

宮 崎 大 学 大 学 院
博 士 学 位 論 文

脳磁図を用いたリアルタイム・ニューロ
フィードバックシステムの解析手法に関
する研究

2024年 3月

宮崎大学農学工学総合研究科
物質・情報工学専攻

八 木 和 広

Abstract

Stroke has a high mortality rate among the elderly. In addition, many of them require nursing care, and a large amount of money is spent on medical care. Stroke is expected to increase further in the future with the aging of society.

In stroke patients, post-onset rehabilitation plays an important role in subsequent functional recovery. It has been shown that rehabilitation after brain injury results in functional and structural reorganization of the brain and recovery of motor function. The usefulness of rehabilitation using Electroencephalography (EEG) feedback has also been reported. Magnetoencephalography (MEG) is a technique with high temporal and spatial resolution to measure brain functions noninvasively and is widely used in clinical applications. However, in the clinical application of MEG to rehabilitation, off-line mapping of sensory and motor. There is a problem that the magnetic brain field activity of patients during rehabilitation cannot be grasped in real time, and no analysis method has been established to evaluate brain function in real time using MEG.

As a study of analysis methods, we compared the speed and accuracy of three analysis methods in detecting event-related desynchronization (ERD) and event-related synchronization (ERS) during finger movement tasks in the normal brain. 10-component Fast ICA, 20-component Fast ICA, and spatial - spectral decomposition (SSD) were considered. The results show that the 10-component Fast ICA is the most suitable for neurofeedback systems due to its accuracy and analysis time.

Keywords: Magnetoencephalography, Continuous wavelet transform, Event-related desynchronization, Event-related synchronization, Independent component analysis, Spatio-spectral decomposition.

あらまし

国が2019年に「健康寿命の延伸を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」を施行した。健康寿命の延伸を図るために、脳卒中对策が重要であることは周知の事実である。脳卒中は、高齢者での死亡率が高い。また、軽快と増悪を繰り返しながら進行するために要介護者が多く、医療費も悪性新生物よりも多く費やされている。脳卒中は、今後超高齢化社会に伴いさらに増加することが推測される。超高齢化社会に向けた医療改革を考えると、脳卒中对策は緊急に取り込まなければならない重要な課題である。

脳卒中の患者では、発症後のリハビリテーションがその後の機能回復に重要な役割を果たしている。脳損傷後のリハビリテーションにより脳の機能的・構造的再構成が起き、運動機能が回復することが明らかになっている。脳波を用いたフィードバックを行うリハビリテーションの有用性も報告されている。MEGのリハビリテーションへの臨床応用においては、オフライン解析で感覚・運動に関するマッピングが主である。リハビリテーション中の患者の脳磁場活動をリアルタイムで把握できないという問題があり、MEGを用いて脳機能をリアルタイムで評価する解析方法は確立されていない。

このような解析法を確立するための予備的作業として、健常脳における指運動課題中の事象関連非同期（ERD）と事象関連同期（ERS）の検出において、3つの解析法の手数と精度を比較した。10コンポーネントのFast ICA、20コンポーネントのFast ICA、そして空間スペクトル分解（SSD）を検討した。その結果、10コンポーネントのFast ICAが精度と解析時間によりニューロフィードバックシステムに最も適していることが分かった。

目次

Abstract.....	i
あらまし.....	ii
目次.....	iii
第1章 はじめに.....	1
1.1 脳卒中について.....	1
1.2 脳卒中の社会的背景.....	1
1.3 脳卒中患者のリハビリテーションについて.....	4
第2章 脳磁図について.....	6
2.1 脳磁図の原理.....	6
2.2 MEG センサ.....	7
2.3 磁気雑音.....	8
2.4 MEGの臨床応用.....	9
2.5 脳磁図の解析法.....	10
2.5.1 信号源推定.....	10
2.5.2 多次元信号の解析手法.....	12
第3章 SSD アルゴリズムの検証研究.....	14
3.1 データの取得.....	14
3.1.1 計測機器.....	14
3.1.2 加速度センサの装着.....	14
3.1.3 被験者.....	15
3.1.4 課題と計測.....	15
3.1.5 倫理的配慮.....	15
3.2 解析手法.....	15
3.2.1 SSD アルゴリズム.....	15
3.2.2 神経振動 (SMR).....	16
3.2.3 SSD解析.....	17
3.3 解析結果.....	18
3.3.1 SSD コンポーネントの2次元トポグラフィー.....	18
3.3.2 SSD コンポーネントの Morlet ウェーブレット解析.....	18
3.3.3 SSD コンポーネントと加速度センサの相関.....	21
3.4 考察.....	21
第4章 Fast ICA, SSD アルゴリズムを用いた ERD と ERS の検証研究.....	23
4.1 データの取得.....	23
4.1.1 計測機器.....	23
4.1.2 加速度センサの装着.....	23

4.1.3	視覚刺激装置	23
4.1.4	被験者	24
4.1.5	課題と計測	24
4.1.6	倫理的配慮	25
4.2	解析手法	25
4.2.1	Fast ICA	25
4.2.2	ICA コンポーネントにおける ERD と ERS の計算	26
4.2.3	SSD	29
4.2.4	SSDコンポーネントにおける ERD と ERS の計算	29
4.2.5	ERD と ERS による分類	31
4.2.6	解析時間の計測	32
4.3	結果	32
4.3.1	CWT の結果	33
4.3.2	ERD と ERS の結果	34
4.3.3	ERD と ERS による分類結果	38
4.3.4	解析時間の結果	38
4.3.5	第二の被験者による検証	39
4.4	トポグラフィによる検討	39
4.5	考察	42
第5章	おわりに	44
5.1	今後の課題	44
	謝辞	45
	参考文献	46

第1章 はじめに

1.1 脳卒中について

脳卒中は正式には脳血管障害といい，脳血管の狭窄・閉塞あるいは破綻を原因として，脳組織が突然傷害されて頭痛，めまい，意識障害，運動感覚傷害，言語障害，視力・視野傷害等の神経症状が急に生じる疾患である．脳血管障害は，血管が閉塞する脳梗塞と，血管が破れて出血する脳出血やくも膜下出血がある．脳卒中の中でも，脳梗塞が6割強を占め，最も多くなっている [1]．

1.2 脳卒中の社会的背景

脳卒中は1970年代までは日本人の死因の第1位であった．厚生労働省の令和3年（2021年）人口動態統計（確定数）の概況で，現在のわが国の死亡原因の第1位は悪性新生物であり，心疾患が第2位，老衰が第3位，脳血管疾患が第4位である．死因別死亡確率をみると，0歳では男女とも悪性新生物が最も高く，次いで，脳卒中を含む循環器病（心疾患，脳血管疾患），肺炎の順になっている．65歳では男女とも0歳に比べ悪性新生物の死亡確率が低く，循環器病（心疾患，脳血管疾患）の死亡確率が高くなっており，75歳及び90歳では更にこの傾向が強くなっている（表1.1） [1]．

脳卒中を含む循環器病に費やされる医療費は全医療費の19.5 [[%]] を占め，悪性新生物と比べると約1.3倍，65歳以上の高齢者に限ると1.5倍に達している（表1.2） [2]．脳卒中・循環器病は，今後超高齢化社会に伴いさらに増加することが推測される．超高齢化社会に向けた医療改革を考えると，脳卒中・循環器病対策は緊急に取り込まなければならない重要な課題である．

このような背景の下に，日本脳卒中学会，日本循環器学会をはじめ21学会は2016年12月に「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画」 [3]，2021年3月に「脳卒中と循環器病克服第二次5ヵ年計画」を発表した [4]．2つの大目標（「脳卒中と循環器病による年齢調整死亡率を5年間で5 [%]，10年間で10 [%] 減少させる」，「計画期間中の5年間で健康寿命を延伸させる」）と，5戦略（「人材育成」，「医療体制の充実」 「登録事業の促進」，「予防・国民への啓発」，「臨床・基礎研究の強化」）を掲げている（図1.1）．

第1章 はじめに

5ヵ年計画と併行するように、国は2018年12月に「健康寿命の延伸を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が交付され、2019年12月に施行された [5]。それに基づき、厚生労働省が法律の具体的な施策として「循環器病対策推進基本計画」を2020年10月に閣議決定した。基本法や基本計画が施行されたことにより、行政や関連学会は脳卒中や循環器疾患に対して積極的な施策を開始している。

表1.1: 性別にみた死因順位(第10位まで)別死亡数・死亡率(人口10万対)・構成割合

死因簡単分類コード	死 因	令和3年 (2021)				令和2年 (2020)				対前年増減	
		死因順位	死亡数 (人)	死亡率	死亡総数に占める割合 (%)	死因順位	死亡数 (人)	死亡率	死亡総数に占める割合 (%)	死亡数 (人)	死亡率
総 数											
	全 死 因		1 439 856	1 172.7	100.0		1 372 755	1 112.5	100.0	67 101	60.2
02100	悪性新生物<腫瘍>患 ¹⁾	(1)	381 505	310.7	26.5	(1)	378 385	306.6	27.6	3 120	4.1
09200	心疾患	(2)	214 710	174.9	14.9	(2)	205 596	166.6	15.0	9 114	8.3
18100	老衰	(3)	152 027	123.8	10.6	(3)	132 440	107.3	9.6	19 587	16.5
09300	脳血管疾患	(4)	104 595	85.2	7.3	(4)	102 978	83.5	7.5	1 617	1.7
10200	肺炎	(5)	73 194	59.6	5.1	(5)	78 450	63.6	5.7	△ 5 256	△ 4.0
10601	誤嚥性肺炎	(6)	49 488	40.3	3.4	(6)	42 746	34.6	3.1	6 742	5.7
20100	不慮の事故	(7)	38 355	31.2	2.7	(7)	38 133	30.9	2.8	222	0.3
14200	腎不全	(8)	28 688	23.4	2.0	(8)	26 948	21.8	2.0	1 740	1.6
06400	アルツハイマー病	(9)	22 960	18.7	1.6	(9)	20 852	16.9	1.5	2 108	1.8
05100	血管性等の認知症 ¹⁾	(10)	22 343	18.2	1.6	(10)	20 815	16.9	1.5	1 528	1.3
男											
	全 死 因		738 141	1 236.7	100.0		706 834	1 178.0	100.0	31 307	58.7
02100	悪性新生物<腫瘍>患 ¹⁾	(1)	222 467	372.7	30.1	(1)	220 989	368.3	31.3	1 478	4.4
09200	心疾患	(2)	103 700	173.7	14.0	(2)	99 304	165.5	14.0	4 396	8.2
09300	脳血管疾患	(3)	51 594	86.4	7.0	(3)	50 390	84.0	7.1	1 204	2.4
10200	肺炎	(4)	42 341	70.9	5.7	(4)	44 902	74.8	6.4	△ 2 561	△ 3.9
18100	老衰	(5)	41 286	69.2	5.6	(5)	35 779	59.6	5.1	5 507	9.6
10601	誤嚥性肺炎	(6)	29 319	49.1	4.0	(6)	25 081	41.8	3.5	4 238	7.3
20100	不慮の事故	(7)	22 026	36.9	3.0	(7)	21 944	36.6	3.1	82	0.3
14200	腎不全	(8)	15 080	25.3	2.0	(8)	13 961	23.3	2.0	1 119	2.0
10400	慢性閉塞性肺疾患(COPD)	(9)	13 670	22.9	1.9	(10)	13 465	22.4	1.9	205	0.5
10602	間質性肺疾患	(10)	13 581	22.8	1.8	(11)	12 464	20.8	1.8	1 117	2.0
女											
	全 死 因		701 715	1 112.2	100.0		665 921	1 050.4	100.0	35 794	61.8
02100	悪性新生物<腫瘍>患 ¹⁾	(1)	159 038	252.1	22.7	(1)	157 396	248.3	23.6	1 642	3.8
09200	心疾患	(2)	111 010	175.9	15.8	(2)	106 292	167.7	16.0	4 718	8.2
18100	老衰	(3)	110 741	175.5	15.8	(3)	96 661	152.5	14.5	14 080	23.0
09300	脳血管疾患	(4)	53 001	84.0	7.6	(4)	52 588	83.0	7.9	413	1.0
10200	肺炎	(5)	30 853	48.9	4.4	(5)	33 548	52.9	5.0	△ 2 695	△ 4.0
10601	誤嚥性肺炎	(6)	20 169	32.0	2.9	(6)	17 665	27.9	2.7	2 504	4.1
20100	不慮の事故	(7)	16 329	25.9	2.3	(7)	16 189	25.5	2.4	140	0.4
06400	アルツハイマー病	(8)	14 973	23.7	2.1	(8)	13 608	21.5	2.0	1 365	2.2
05100	血管性等の認知症 ¹⁾	(9)	14 181	22.5	2.0	(9)	13 169	20.8	2.0	1 012	1.7
14200	腎不全	(10)	13 608	21.6	1.9	(10)	12 987	20.5	2.0	621	1.1

*1) 「心疾患」は「心疾患(高血圧性を除く)」, 「血管性等の認知症」は「血管性及び詳細不明の認知症」である。

(政策統括官付参事官付人口動態・保健社会統計室. “令和3年(2021年)人口動態統計(確定数)の概況”. 厚生労働省. 2022年9月16日. から引用) [1]

第1章 はじめに

表1.2: 年齢階級, 傷病分類別医科診療医療費 (上位5位)

傷病分類 ¹⁾	令和2年度 (2020)			令和元年度 (2019)			対前年度	
	順位 ³⁾	医科診療医療費 (億円)	構成割合 (%)	順位 ³⁾	医科診療医療費 (億円)	構成割合 (%)	増減額 (億円)	増減率 (%)
総 数								
総 数		307 813	100.0		319 583	100.0	△ 11 770	△ 3.7
循環器系の疾患	1	60 021	19.5	1	61 369	19.2	△ 1 348	△ 2.2
新生物<腫瘍>	2	46 880	15.2	2	47 459	14.9	△ 579	△ 1.2
筋骨格系及び結合組織の疾患	3	24 800	8.1	3	25 839	8.1	△ 1 039	△ 4.0
損傷, 中毒及びその他の外因の影響	4	24 274	7.9	4	24 897	7.8	△ 623	△ 2.5
腎尿路生殖器系の疾患	5	22 733	7.4	5	23 043	7.2	△ 310	△ 1.3
その他 ²⁾		129 105	41.9		136 976	42.9	△ 7 871	△ 5.7
65歳未満								
総 数		110 250	100.0		117 189	100.0	△ 6 939	△ 5.9
新生物<腫瘍>	1	15 816	14.3	1	16 099	13.7	△ 283	△ 1.8
循環器系の疾患	2	12 113	11.0	2	12 540	10.7	△ 427	△ 3.4
精神及び行動の障害	3	10 027	9.1	4	10 261	8.8	△ 234	△ 2.3
腎尿路生殖器系の疾患	4	8 017	7.3	5	8 212	7.0	△ 195	△ 2.4
筋骨格系及び結合組織の疾患	5	7 604	6.9	7	7 902	6.7	△ 298	△ 3.8
その他 ²⁾		56 673	51.4		62 175	53.1	△ 5 502	△ 8.8
65歳以上								
総 数		197 563	100.0		202 395	100.0	△ 4 832	△ 2.4
循環器系の疾患	1	47 908	24.2	1	48 828	24.1	△ 920	△ 1.9
新生物<腫瘍>	2	31 064	15.7	2	31 360	15.5	△ 296	△ 0.9
筋骨格系及び結合組織の疾患	3	17 195	8.7	3	17 938	8.9	△ 743	△ 4.1
損傷, 中毒及びその他の外因の影響	4	16 763	8.5	4	16 769	8.3	△ 6	△ 0.0
腎尿路生殖器系の疾患	5	14 716	7.4	5	14 831	7.3	△ 115	△ 0.8
その他 ²⁾		69 917	35.4		72 669	35.9	△ 2 752	△ 3.8

*1) 傷病分類は, ICD-10 (2013年版) に準拠した分類による。

*2) 令和2年度の上位5傷病以外の傷病である。

*3) 「順位」は, 各年度の順位である。

(保険局調査課, “令和2(2020)年度 国民医療費の概況”, 厚生労働省, 2022年11月30日, から引用) [2]

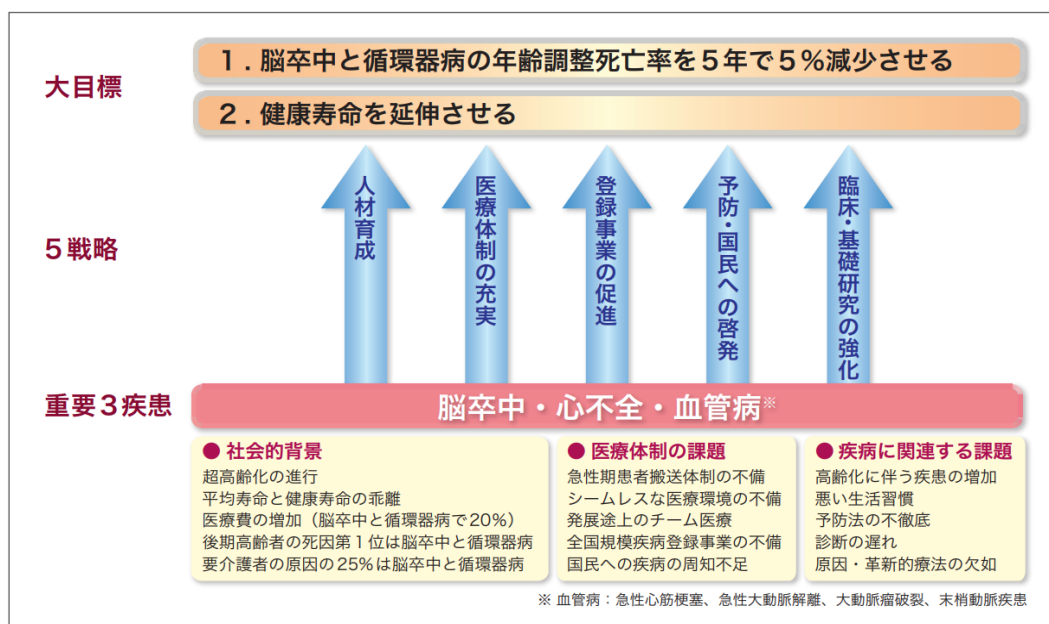


図1.1: ストップCVD (脳心血管病) 健康長寿を達成するために

(日本脳卒中学会・日本循環器学会, “脳卒中と循環器病克服第二次5ヵ年計画ストップCVD (脳心血管病) 健康長寿を達成するために”, 日本循環器学会, 2021年3月, から引用) [4]

1.3 脳卒中患者のリハビリテーションについて

脳卒中・循環器病は、軽快と増悪を繰り返しながら進行し、患者本人だけでなく家族および介護者の生活の質（QOL）を著しく低下させる（図1.2） [4]。介護が必要となる主な原因疾病は、認知症が24.3 [%] で最も多く、次いで脳卒中の19.2 [%] となっている。寝たきりに相当する要介護5では、脳卒中は原因疾患の第1位である（表1.3） [5]。次いで多い原因疾患は認知症（17.6 [%]）であるが、65歳以上の認知症患者の約3割は、脳血管性障害を基盤とする血管性認知症が占める [6] ことを考えれば、脳卒中が介護に関わる重要な疾患という事が分かる。重症で呼吸や循環器動態が不安定である場合や、原疾患の病状が進行性、再発性であるために安静臥床を優先せざるを得ない場合を除いて、長期臥床による静脈血栓症、誤嚥性肺炎、運動機能、生活能力を回復させるためには、早期からのリハビリテーションが有効である [7]。また、安静臥床による廃用性筋萎縮を避けるためにも早期からリハビリテーションを開始する必要がある。脳卒中後にみられる回復のプラトー状態（リハビリテーションを行っても症状や機能の改善がほぼみられなくなった状態）は、麻痺の程度で異なるが重症麻痺でも20週と報告されている [8]。しかし、麻痺側上肢の強制使用訓練や反復経頭蓋磁気刺激と集中的機能訓練などがプラトー状態に達した後も脳卒中後麻痺を回復させることが報告されている [9]。また、発症後1年以上が経過した慢性期であっても、リハビリテーションを行うことで歩行機能の改善、身体活動性の増加、転倒リスクの低減が認められたとする報告がある [10]。

脳機能はある程度の局在性を示すことが知られている。古典的には、「ペンフィールドのホムンクルス」がよく知られている [11]。サルを用いた一連の電気生理的な実験で、大脳皮質の体性局在は、身体が置かれる状況に応じて変化しうることが分かってきた [12]。脳損傷後のリハビリテーションにより脳の機能的・構造的再構成（神経可塑性）が起き、運動機能が回復することが明らかになった [13] - [15]。また、神経解剖学的な結合が変化することも示されている [15] [16]。脳波を用いたフィードバックを行う brain machine interface (BMI) を応用した訓練の有用性も報告されている [17] - [20]。上肢の運動イメージを想起する訓練の有効性も報告されている [21] - [25]。BMIを用いた神経可塑性を促進するリハビリテーション（ニューロリハビリテーション）は、脳の機能的回復に効果的である。フィードバックするリハビリテーションが重要であることが示される。脳卒中の患者では、発症後のリハビリテーションがその後の機能回復に重要な役割を果たしており、ニューロ

第1章 はじめに

リハビリテーションの概念に基づくリハビリテーションが重要である。しかし、脳機能自体の評価にはさまざまな手法が存在し確立されていない。

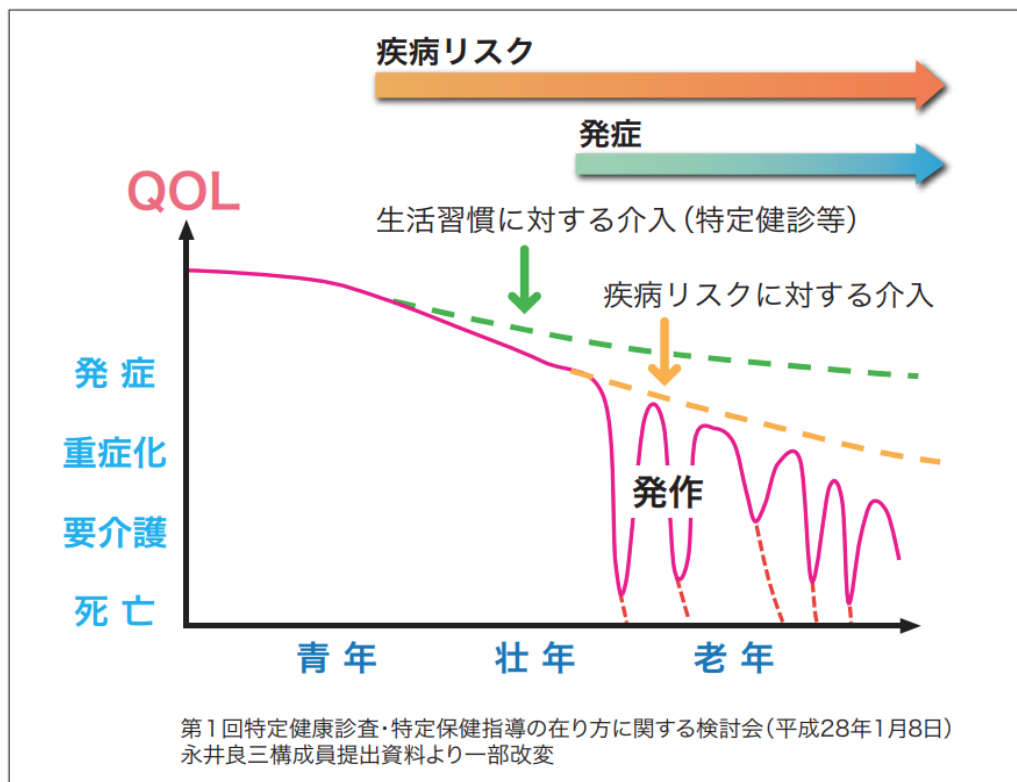


図1.2: 脳卒中の社会的背景

(日本脳卒中学会・日本循環器学会. “脳卒中と循環器病克服第二次5ヵ年計画ストップ CVD(脳心血管病)健康長寿を達成するために”. 日本循環器学会. 2021年3月. から引用) [4]

表1.3: 現在の要介護度別にみた介護が必要となった主な原因 (上位3位)

(単位:%)		2019(令和元)年				
現在の要介護度	第1位		第2位		第3位	
総数	認知症	17.6	脳血管疾患(脳卒中)	16.1	高齢による衰弱	12.8
要支援者	関節疾患	18.9	高齢による衰弱	16.1	骨折・転倒	14.2
要支援1	関節疾患	20.3	高齢による衰弱	17.9	骨折・転倒	13.5
要支援2	関節疾患	17.5	骨折・転倒	14.9	高齢による衰弱	14.4
要介護者	認知症	24.3	脳血管疾患(脳卒中)	19.2	骨折・転倒	12.0
要介護1	認知症	29.8	脳血管疾患(脳卒中)	14.5	高齢による衰弱	13.7
要介護2	認知症	18.7	脳血管疾患(脳卒中)	17.8	骨折・転倒	13.5
要介護3	認知症	27.0	脳血管疾患(脳卒中)	24.1	骨折・転倒	12.1
要介護4	脳血管疾患(脳卒中)	23.6	認知症	20.2	骨折・転倒	15.1
要介護5	脳血管疾患(脳卒中)	24.7	認知症	24.0	高齢による衰弱	8.9

注: 「現在の要介護度」とは、2019(令和元)年6月の要介護度をいう。

(政策統括官付参事官付世帯統計室. “2019年国民生活基礎調査の概況”. 厚生労働省. 2020年7月17日 から引用) [5]

第2章 脳磁図について

2.1 脳磁図の原理

近年，非侵襲的に高次脳機能を計測し脳機能の探索が盛んに行われている．非侵襲的脳機能計測法には頭皮上脳波（Electroencephalography; EEG），脳磁図（Magnetoencephalography; MEG），機能的MRI（Function magnetic resonance imaging; fMRI），SPECT（Single photon emission computed tomography），PET（Positron emission tomography），CT Perfusion，近赤外分光法（Near infra-red spectroscopy; NIRS）などがある．

SPECT, PET, CT Perfusion, fMRI, NIRS などの多くは，脳血管障害の診断や病態把握で確立された検査である．しかし，これらの検査法は脳血管障害の循環状態を間接的に反映しているに過ぎない．一方，神経活動を直接反映する検査として神経細胞から発生する電氣的活動をEEGにより記録する方法と，神経細胞の電氣的活動で発生する磁場を脳磁図 MEG により記録する方法がある．電氣活動と磁場には，右ネジの法則の関係があり，電流が発生すればその周りには磁場が発生する（図2.1）MEG は，脳内の電氣活動に伴って発生する磁場活動を超電導量子干渉素子（Superconducting quantum interference device; SQUID）と呼ばれる超高感度センサにて，数 [fT] 単位の微小磁場を測定する．

MEG は，fMRI などより高い時間分解能と，EEG より高い空間分解能を有する [26] [27]．fMRI や PET は，神経細胞の活動により穏やかに起こる血流の変化や代謝を捉えるが，MEG は神経細胞から発生する電氣的活動を記録するため，EEG と同様に多くの時間軸情報が含まれ高い時間分解能を有する．全頭型の脳磁計は，頭部を覆う様に102ヵ所（MEGIN 社製の場合）に配置されているため，約20箇所程度のルーチン頭皮上脳波検査の電極配置に比べて高い空間分解能を持つ．また，頭皮上から記録する EEGは，電流発生源とセンサの間には導電率が大きく異なる4つの層（脳組織，脳脊髄液，頭蓋骨，頭皮）があり，電氣抵抗が均一でなく，特に頭蓋骨の抵抗が非常に大きく頭蓋骨の厚さも不均一であるために，頭皮上の電位分布に歪みが生じる．EEG はそれらの影響を強く受けるため，電流発生源を推定する精度は低下する．これに対し，MEG はこれら4つの層ではほぼ同じ透磁率を有するため，EEG よりも高い空間分解能で計測することが

第2章 脳磁図について

可能である。信号発生源からの距離に応じて磁場強度は減衰するが、電位分布が歪む原因である頭蓋骨などの解剖学的構造物の影響を受けないため、空間分布に歪みが生じないために高い空間分解能を持って記録することができる。

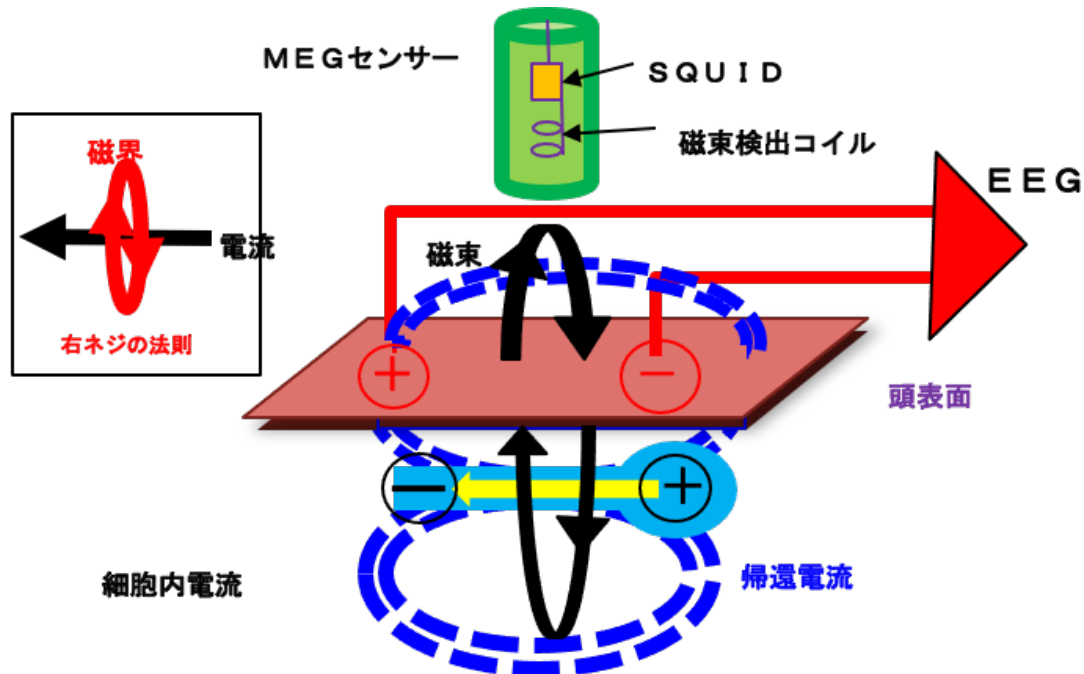


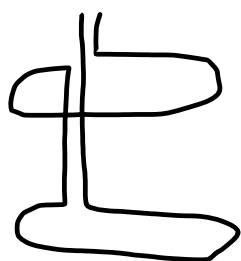
図2.1: MEGセンサーの原理

MEG は、頭皮に水平な電流成分の磁界を、超伝導量子干渉素子（SQUID）により検出。磁界は、右ネジの法則により誘起される。

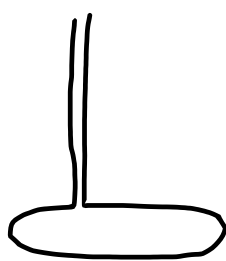
2.2 MEG センサ (SQUID センサ)

検出コイルには、単一方向に巻いたコイルから成るマグネトメータと、それを上下または左右に反対向きに組み合わせたグラジオメータがある（図2.2）。マグネトメータは、近接した信号源だけでなく深部からの磁束をもとらえるのに適しているが、環境磁気ノイズも拾ってしまう欠点がある。一方、グラジオメータには遠くに発生源をもつ地磁気や、エレベータや自動車からの環境磁気雑音を相殺させることで環境磁気雑音を低減できるという特徴がある。また、近接した信号源由来の磁場を選択的にとらえるうえで有利であり、局所的な磁場を鋭敏に捉えられる。マグネトメータでは、コイルの中心が電流双極子の直上にくると出力信号がゼロとなり、少し離れたところで極大・極小となる。一方、平面型グラジオメータでは、交わる点が磁場発生源の直上にくると強度が最大となる。本論文では、一か所に2個配置されている平面型グラジオメータのデータを使用する。

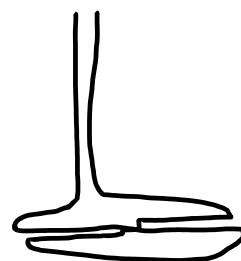
SQUID センサ



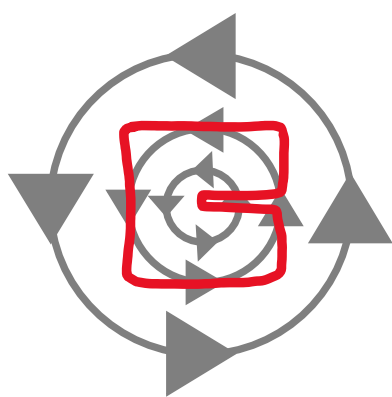
縦型グラジオメータ



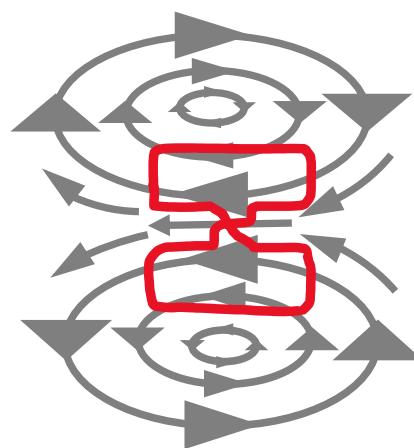
マグネトメータ



横型グラジオメータ



マグネトメータ
縦型グラジオメータ



横型グラジオメータ

図2.2: SQUID センサーの形状と磁場分布

SQUID センサーの形状と、磁場に対する相対的な感度を示している。マグネトメータと縦型グラジオメータはセンサーの端で最も感度が高く、平面型グラジオメータはセンサーの真下で最も感度が高い。

2.3 磁気雑音

車や電車などの都市環境磁気ノイズは計測対象となる脳磁場に比べ6桁程度大きい(図2.3)。脳磁場は、地磁気の10億分の1程度の [fT] と非常に小さい。脳の電気活動に由来する脳磁場は非常に小さく、脳磁場計測には様々な工夫が必要である。環境中には地磁気や電気器具により生じる磁界、磁性体が動くことにより生じるアーチファクトなど

第2章 脳磁図について

様々なノイズが存在する。そのため、MEG 計測は、磁気シールドルーム内で行われる (図2.4)。

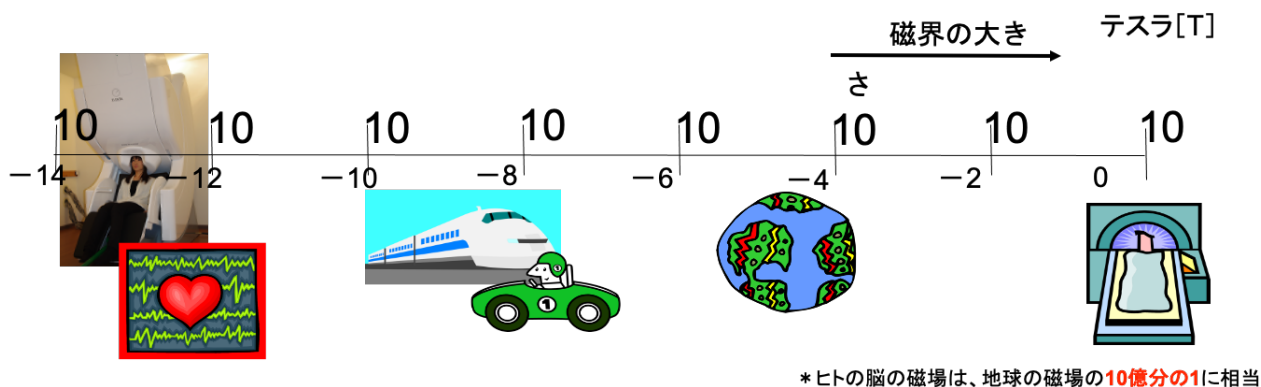


図2.3: 磁場強度の比較

脳磁場の強度を、他の磁気ノイズと比較したものである。人の脳磁場は、地磁気の10億分の1以下である。



図2.4: 脳磁図計測の様子

MEG計測は、磁気シールドルーム内で行われる。

2.4 MEGの臨床応用

一般に、MEG や fMRI の解析は記録終了後に処理 (オフライン解析) を行うことが多い。これに対して、データを収集中、被験者が計測装置にいる段階から解析を開始し、計測終了時に結果を得ることをオンライン解析、リアルタイム解析などと呼ばれ、結果をすぐに還元できる即時性を持つ。

第2章 脳磁図について

MEG は、てんかん焦点の検索 [28]、脳機能マッピング [29]、手術部位の診断や手術方法の選択 [30]、認知症や統合失調症における脳活動変化 [31]、虚血性脳血管障害の評価 [32]、神経リハビリテーション [33] において有用性が認められ臨床応用されている [34]。現在、MEG のリハビリテーションへの臨床応用においては、感覚・運動に関するマッピングや皮質機能の評価をオフライン解析で行っている [35] - [38]。そのため、リハビリテーション中の患者の脳磁場活動をリアルタイムで把握できないという問題がある。この問題を解決するためには、リハビリテーション中のデータをリアルタイムで解析し、結果を即座に患者にフィードバックできるシステム（ニューロフィードバックシステム）の開発が必要である。MEG を用いたニューロフィードバックシステムによって、今までは異なる時間や場所で行っている検査とリハビリテーションを、同じ時間と同じ場所で行えるようになる。運動機能の客観的評価とリハビリ達成度の評価が可能となり、具体的な評価によってモチベーションアップにもつながる。

そこで本論文では、これらに焦点を当てることにより、脳機能をリアルタイムで評価する解析方法の開発を目的とする。

2.5 脳磁図の解析法

MEGで記録されるデータの解析は、高い空間分解能を有するため脳内の信号源を高い精度で推定できる。また、高い時間分解能を有し空間分布に歪みが生じないため、信号の強度や周波数をダイナミクスに捉えることができる。解析は、通常、記録終了後にオフラインで行われる。

2.5.1 信号源推定

記録した脳磁場をもとに信号源を推定する。信号が小さいときは、加算平均法を用いて信号源を推定する。MEG の信号源を推定するには、記録された磁場分布から逆問題を解く必要がある。脳磁場信号源推定法としては、等価電流双極子法、空間フィルタ法、最小ノルム法、最小分散法などがある。

2.5.1.1 加算平均法

感覚刺激や運動に伴って発生する磁場活動（誘発応答）は小さいため、刺激が呈示された時刻や被験者の刺激に対する反応時刻を基準（トリガー）として、多数回の

第2章 脳磁図について

データを加算平均する。加算平均法では、誘発応答はトリガーに対してほぼ一定時刻に発生するため、減衰しない。一方、自発活動やノイズはトリガーとは無関係であるため加算平均による加算回数が増えるに従い減衰する。

2.5.1.2 等価電流双極子法

等価電流双極子法 (Equivalent current dipole method; ECD法) は、記録された信号源の数が1～数個と仮定して求める解析方法である。実際の信号源は、多数の錐体細胞からの総和であり、空間的に広がりを持つ。この空間的に広がりを持つ信号を一つの等価電流双極子と仮定して求める ECD 法がある。求める信号源が ECD で近似可能であると仮定して、てんかん棘波の解析や多くの誘発磁界反応の信号源を求める方法として一般的に広く用いられている [39] [40]。

2.5.1.3 空間フィルタ法

空間フィルタ法は、脳を格子状 (voxel) に分け、それぞれに信号源があると仮定 (つまり、脳内に多数の信号源があると仮定する) し、記録された磁場分布から各 voxel の信号源の位置と向き、強度を推定する解析方法である [41]。空間フィルタ法を大きく2つに分類すると最小ノルム法 (minimum-norm estimation; MNE) と最小分散 (Adaptive beamformer) 法に分けられる。

2.5.1.4 最小ノルム法

最小ノルム法は、脳磁図データを記録された磁場のパターンとしてモデル化し、そのモデルと実測値との誤差を最小化するように脳活動源を推定する方法である [41]。つまり、空間的にパワーを最小化する方法であり、空間分解能は悪いが、時間的相関の高い信号が複数あっても分離できる。

2.5.1.5 最小分散法

最小分散法は、一つの格子点におけるある時間幅の電流の総和が最小であると仮定して、共分散行列を用いて求めたベクトルにより脳活動源を推定する方法である [42] [43]。時間的変化の情報を取り入れる Adaptive beamformer に代表される。つまり、時間的に分散を最小化する方法であり、空間分解能は良いが、時間的相関の高い信号が複数あると分離が困難である。

2.5.2 多次元信号の解析手法

2.5.2.1 時間周波数解析

時間-周波数解析は、脳内の活動が時間と周波数の両方でどのように変化するかを解析する手法である。脳の自発リズムは、覚醒時に α 波（8-13 [Hz]）や β 波（13 - 30 [Hz]）が主体であるが、眠気とともに θ 波（4-8 [Hz]）がみられ、深睡眠時には δ 波（1-4 [Hz]）がみられる。 α 波は、安静閉眼時に後頭部で優位にみられる。この α 波は、大脳皮質の活動が高まると逆に振幅が小さくなる α 減衰が知られており、大脳神経活動の一つの指標とされている。このような自発リズムの周波数成分が時間と共にどのように変化していくかを捉えるため、高速フーリエ変換 (Fast fourier transform; FFT) やウェーブレット解析による時間-周波数解析 (Time frequency analysis) が行われる。

2.5.2.2 高速フーリエ変換 (FFT)

FFT は、切り出した時間領域の信号の周波数特性を求める解析手法である。切り出す領域によって解析される周波数特性が変わるため、切り出す領域が重要である。切り出し領域を狭くするほど周波数の正確性が失われ、反対に広くするほど時間的変化が不明になる。また、FFT は信号全体が切り出したデータの繰り返しである前提で周波数特性を求めているため、信号全体が切り出したデータの繰り返しになっている場合のみ正しい周波数特性が得られる。

2.5.2.3 ウェーブレット解析

フーリエ変換の問題点は、時間情報が得られず信号全体が切り出したデータの繰り返しであるという仮定のもとで解析を行っている点があげられる。脳波や脳磁場活動は、時々刻々と変化する不規則で非定常な信号であるため、より厳密な解析を行う必要がある。ウェーブレット変換は、時間と周波数を同時に解析する手法であり、時間毎の周波数変動を捉えることができる [44] [45]。一つのマザーウェーブレット関数（代表的な Morlet など）を用いて、似た成分がどれくらい含まれているのかを平行移動させながら解析していく。そのため、低い周波数では周波数分解能は高くなるが、高い周波数では周波数分解能は低くなり周波数によって分解能が異なる。

2.5.2.4 主成分分析 (Principal Component Analysis; PCA)

脳磁場信号は、数-数十 [fT] 単位の極めて微弱な信号であり、記録された信号には様々なノイズが混入する。例えば、電源ノイズ、筋電図、心電図、眼球運動、顎運動などのノイズ等がある。電源ノイズのように周波数が分かればフィルタでノイズを除去しやすいが、筋電図や眼球運動のような周波数が分からないものでは困難である。そこで、記録された信号を目的とする信号（脳磁図信号）とノイズに分離するために、主成分分析 (Principal component analysis; PCA) や独立成分分析 (Independent component analysis; ICA) という方法がある。PCA では複数の信号成分が混入した中から、分散の大きなものから順に成分を取り出し、ノイズ成分を同定して分離することができる。主成分は、元の変数に対して相互に直交する性質を持ち、最初の主成分は最大の分散を持つ。特徴抽出やノイズの除去などに使用される。

2.5.2.5 独立成分分析 (Independent Component Analysis; ICA)

PCA がその強さに基づいて信号を幾つかの成分に分解するのに対して、独立成分分析 (ICA) は、複数の信号から独立した信号源を抽出するための手法である。ICA では、信号が独立な信号源の線形結合で表されると仮定される。この仮定に基づいて、ICA は逆問題を解いて、独立成分を推定する。ICA は、混合された信号から個々の信号源を復元するために使用される。例えば、複数の音源が混合された音声信号から、それぞれの音源を個別に抽出することができる。ICA は信号の時間的な相関に基づき独立性により分離するもので、音声信号処理や画像処理などのノイズ成分の分離に用いられるばかりでなく、脳波や脳磁場信号に含まれる様々な信号源を分離することも可能になる [46] - [50]。

第3章 SSD アルゴリズムの検証研究

本章では、「脳活動パターン抽出方法を用いたオンライン脳磁図解析のための研究」の最適な特徴抽出アルゴリズムとして SSD (Spatio-spectral decomposition) アルゴリズムの検討を行った。SSD の計算速度は独立成分分析 (Independent component analysis; ICA) よりも速く、予備実験では SSD 解析の方が約270倍速かった。処理速度はニューロフィードバック・システムにとって非常に重要であるため、脳磁図解析において SSD 解析の評価を述べる。

3.1 データの取得

3.1.1 計測機器

磁場活動の測定は全頭型 306 チャンネル脳磁計 (TRIUX, MEGIN 社製, Finland) を用いた。サンプリング周波数は 1 [kHz], 計測中は安静が取れるように被験者をシートに深く座らせ実施した。姿勢はテーブルの上に腕を置き、肘を軽く屈曲させ掌側を上にした。脳磁計は磁場シールドルーム内 (1 [kHz] 遮蔽率55.2 [dB]) で測定した [34]。

3.1.2 加速度センサの装着

左手第3指の指節間関節と中手指節関節の間に加速度センサを装着し、加速度センサは、3軸 [X, Y, Z] の静電容量型加速度センサ (KXM52-1050, Kionix, Ithaca, NY, USA) を使用した (図3.1)。

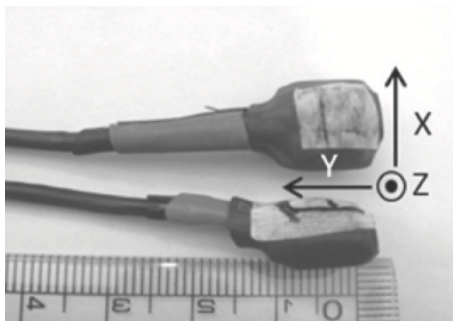


図3.1: 加速度センサ

3.1.3 被験者

被験者は、身体に障害のない健常者で行った。

3.1.4 課題と計測

左手指の屈曲・伸展動作を自発的に行った (図3.2)。120秒間の屈曲・伸展動作中の脳磁図と加速度センサの信号を同時記録した [34]。

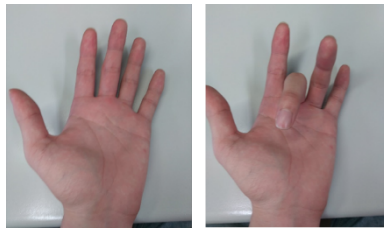


図3.2: 指の伸展 (左画像) と屈曲 (右画像)

3.1.5 倫理的配慮

潤和会記念病院の倫理委員会の承認 (protocol code 220629-1, on 29 June 2022) を得て実施し、被験者から文書による同意を得て行った。

3.2 解析手法

MEG全306チャンネルからのデータを収集した後、解析処理を短くするために右の感覚運動皮質 (Sensorimotor cortex; SMC) に対応する26個のグラジオメーターを選択した。26個のグラジオメーターチャンネルは、感覚運動リズム (Sensory motor rhythm; SMR) [51] [52] の周波数帯域である8-30 [Hz] の成分を同定したものである。続いて、自発的な運動 MEG データのパターン抽出のために、SSD アルゴリズム解析を行った。

3.2.1 SSD (spatio-spectral decomposition) アルゴリズム

自発的な運動の脳磁場活動は、数 - 数十 [fT] 単位の極めて微弱な信号である。自発的な運動中に記録される MEG データには、電源ノイズ、筋電図、心電図、眼球運動、顎運動、などの様々なノイズが混入する。特に、自発運動に伴う筋電図の混入は、脳磁場活動よりも大きく、自発的な運動の脳磁場活動の解析において大きな影響がある。そこで、神経振動の信頼の高い高速抽出法である SSD を用いる [45]。SSD は、特定の神経振動の

周波数帯域のパワーを増幅し、それに隣接する周波数帯域パワーを減少させることで神経振動の信号対雑音比 (Signal noise ratio; SNR) を最適化するものである (図3.3) [45].

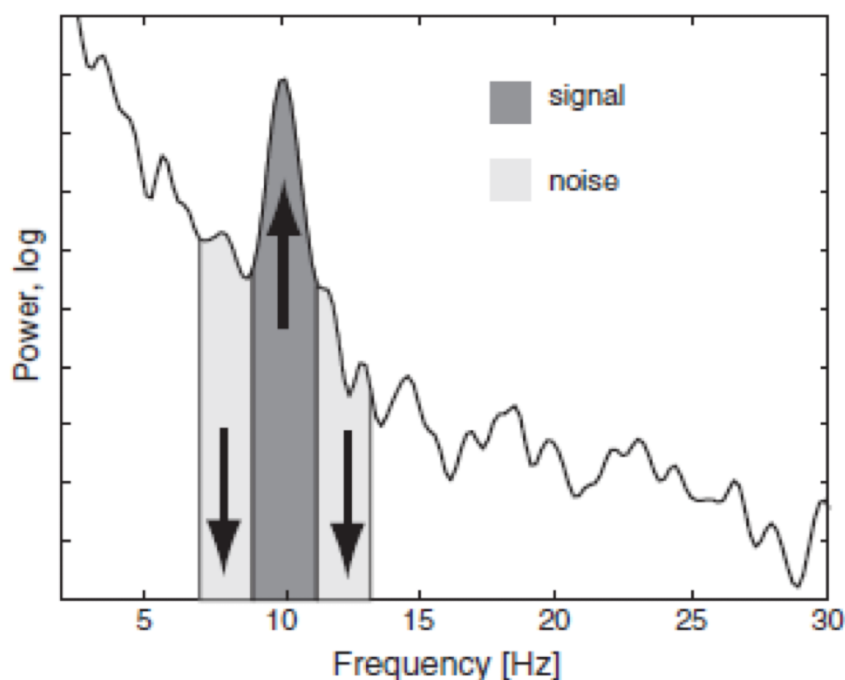


図3.3: SSDのアルゴリズム (Nikulin VV らによる) [45]

3.2.2 神経振動 (Sensorimotor rhythms; SMR)

感覚運動皮質で発生する8-30 [Hz] 帯域の神経振動 (Sensorimotor rhythms; SMR) [51] [52] のパターンである事象関連非同期 (Event related desynchronization; ERD) と事象関連同期 (Event-related synchronization; ERS) を使用した. ERD と ERS は、運動イメージでも実際の運動と同様に発生する [53]. ERD は、運動もしくは運動イメージ中に同じ周波数のベースラインパワーに比べて、スペクトルパワーが減少する現象である. 一方、ERS は ERD の直後にベースラインパワーに比べて、スペクトルパワーが増加する現象である. ERD も ERS も SMR 帯の全域で観察されるが、ERD は α 帯域(8-13 [Hz]) で、ERS は β 帯域 (13-30 [Hz]) でよく観察される[54]. これらのパターンはニューロフィードバックシステムで用いる特徴抽出研究の主要なターゲットとなる. ERD と ERS は実際の運動と運動イメージの両方で発生するため、ERD と ERS を中心としたニューロフィードバックシステムを構築することは、麻痺患者にとっても有効である [55] [56].

3.2.3 SSD解析

SSD 解析は Matlab を使って、実行した。SSD解析は、自発運動が確認された40秒から100秒間で行った。SMR に基づいて、SSD で8-30 [Hz] の周波数を抽出した。次に、時間経過に伴う周波数パワーを調べるために、そのコンポーネントに対して Morlet ウェーブレット変換を行った。40秒から50秒の間に高振幅のアーチファクトが確認された(図3.4)。大きなアーチファクトの影響がない神経活動中の SSD パフォーマンスを分離し、予備的分析を単純化するため、データ分析を50秒から70秒までの20秒間に限定した。この時間帯に不規則な間隔で10回の運動タスクが完了した。

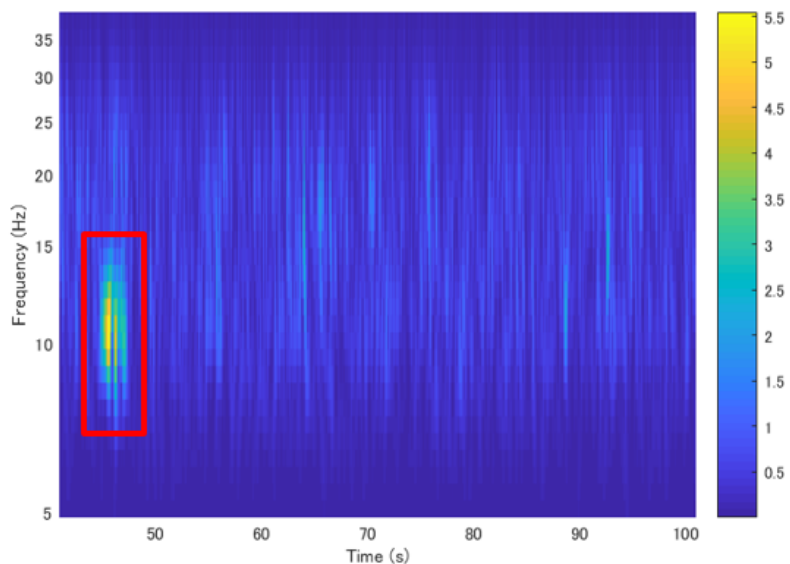


図3.4: 40秒から100秒までの SSD 第1コンポーネントの Morlet ウェーブレット変換 (5-40 [Hz])

3.3 解析結果

3.3.1 SSD コンポーネントの2次元トポグラフィー

2次元トポグラフィーの結果を示す（図3.5）. 固有値の大きいものから，1番目，2番目，3番目…10番目の SSD コンポーネントを調査した.

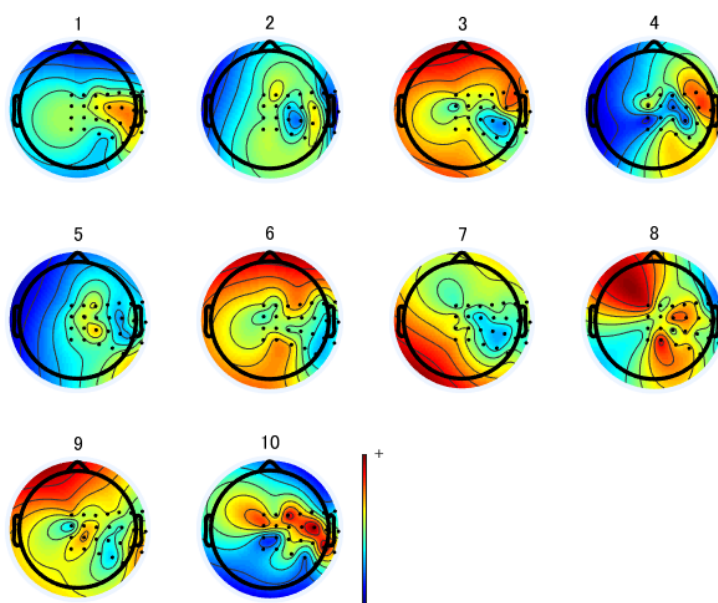


図3.5: SSD コンポーネント1~10の2次元トポグラフィー

3.3.2 SSD コンポーネントの Morlet ウェーブレット解析

タスクを平均化させた第3, 第4の SSD コンポーネントは, タスク直前の SMR 帯域のパワーが高かった. タスクロックで平均されたコンポーネントについて, 屈曲運動開始前の1秒間と屈曲後0.3秒間の Morlet ウェーブレット解析を行った (図3.6) - (図3.9) . 図中の赤の縦線が屈曲開始点である. 3番目コンポーネント (図3.8) と10番目コンポーネント (図3.9) は, それぞれタスク実行直後 (黒枠) に 10 - 25 [Hz] 付近のパワーが減少し, その後に10 - 15 [Hz] 付近のパワーが増加した (赤枠) .

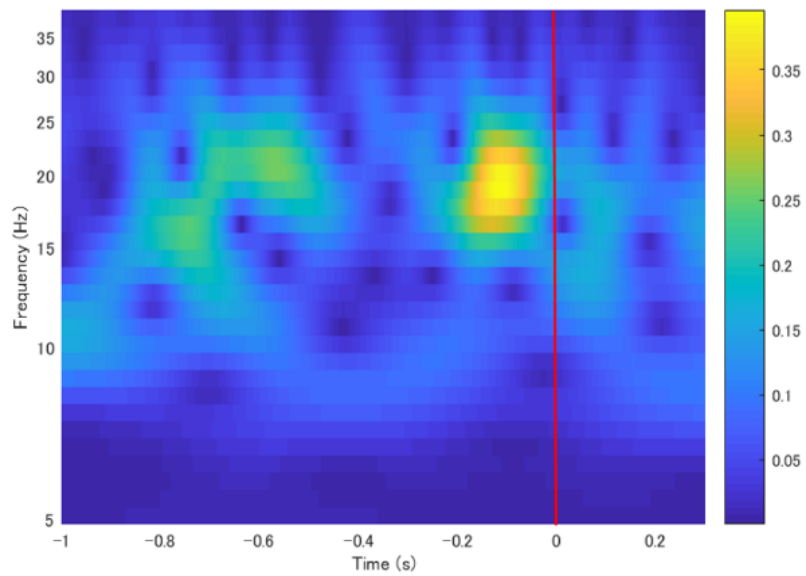


図3.6: タスク平均された 1st SSD コンポーネントの Morlet ウェーブレット変換 (5 - 40 [Hz])

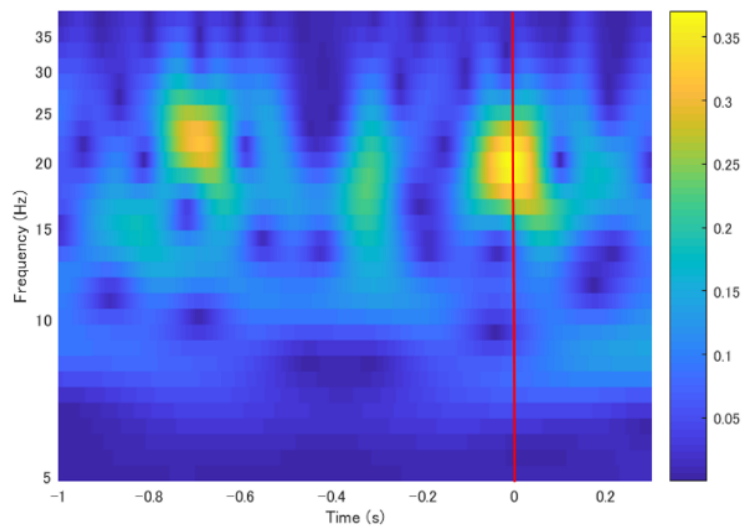


図3.7: タスク平均された 2nd SSD コンポーネントの Morlet ウェーブレット変換 (5 - 40 [Hz])

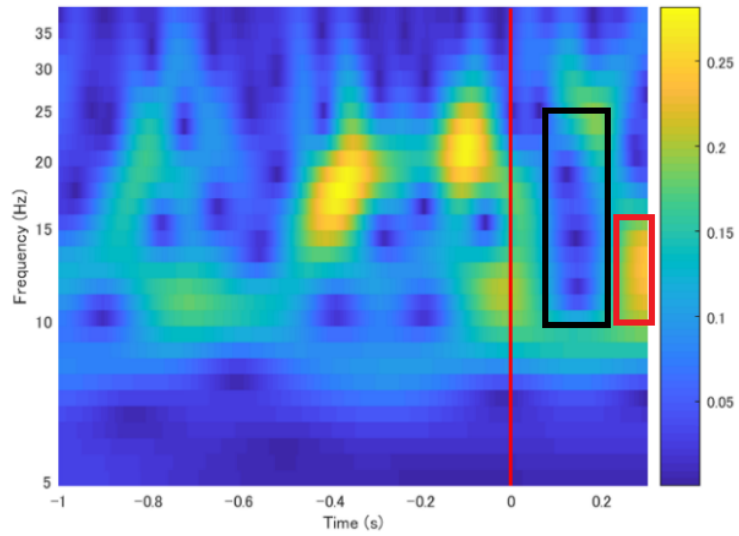


図3.8: タスク平均された 3rd SSD コンポーネントの Morlet ウェーブレット変換 (5 - 40 [Hz])

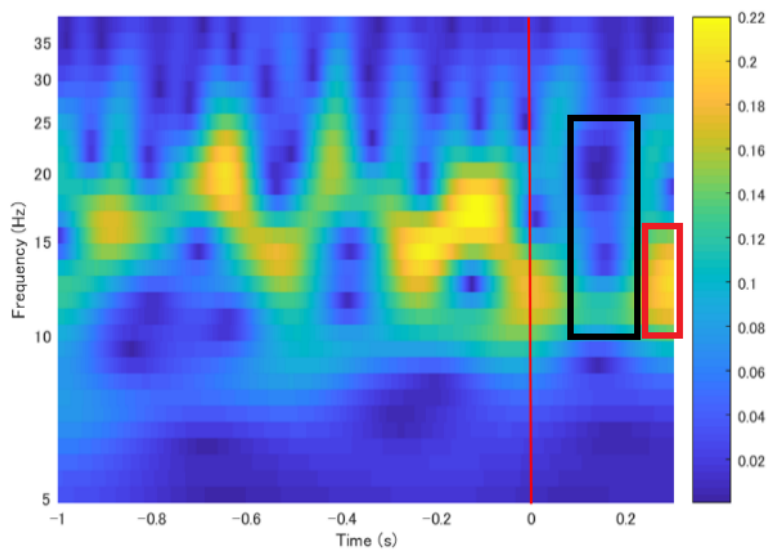


図3.9: タスク平均された 10番目の SSD コンポーネントの Morlet ウェーブレット変換 (5 - 40 [Hz])

3.3.3 SSD コンポーネントと加速度センサの相関

加速度センサーのデータと SSD の固有値の大きい5つのコンポーネントとの相関を検討した。(表3.1) に示すように、3番目のコンポーネントが加速度計のデータと最も相関が高かった。

表3.1: 加速度センサーのデータと SSD の SD の固有値の大きい5つのコンポーネントとの相関

1 st SSD	-0.037
2 nd SSD	-0.28
3 rd SSD	0.35
4 th SSD	-0.24
5 th SSD	-0.13

3.4 考察

本章では、オンライン・リアルタイムの MEG を用いたニューロフィードバックシステムにおける SSD の利用を検討するため、左手中指の自発的屈曲・伸展時のMEGデータ解析をオフラインで行った。同時に収集した MEG と加速度計のデータを用いて自発的な指の運動前と運動中に、脳活動から運動に関連する特徴を分離する能力について、SSD アルゴリズムを使って検討した。感覚運動皮質上の選択されたMEGセンサーの SMR に基づく周波数に限定し、2次元トポグラフ、Morlet ウェーブレット解析を用いて SSD コンポーネントを比較した。強い固有値または大きな SNR を持つ SSD コンポーネントとして、固有値の大きい5つを選択して検討した。特徴抽出の自動化に関して、いくつかの重要な問題が分かった。(表3.1) に示すように、3番目の SSD コンポーネントは、SSD の固有値の大きい5つのコンポーネントのうち、加速度データと最も高い相関を持っていたが、この相関はまだ0.5以下であった。Morlet ウェーブレット解析の結果、SSD の第3コンポーネント (図3.8) と第10コンポーネント (図3.9) の両方で事象関連非同期 (ERD) と事象関連同期 (ERS) がみられた。したがって、単純に最初の SSD コンポーネントや最初の数個の SSD コンポーネントを選択して課題との対応を想定することはできず、行動データとの高い閾値相関に基づいて関連するコンポーネントを

第3章 SSD アルゴリズムの検証研究

選択することもできない。また、SMR パワーが最も高いコンポーネントを選択しても、筋電図アーチファクトの影響があり使用できない。

ERD と ERS の特性を利用した特徴抽出が、理想的なニューロフィードバックシステムに有効であることが分かった。すなわち、ERD と ERS の特性を利用した特徴抽出が、リハビリテーション中の脳活動の柔軟性と変化（可塑性）を最大限に利用できるシステムの基礎となるべきであるという結論に達した。

第4章 Fast ICA, SSD アルゴリズムを用いた ERD と ERS の検証研究

本章では、「脳活動パターン抽出方法を用いたオンライン脳磁図解析のための研究」の解析手法として Fast ICA, SSD検討を行った. 10コンポーネントによる Fast ICAと, 20コンポーネントによる Fast independent component decomposition (Fast ICA) および, Spatio spectral decomposition (SSD) を用いて, 動作中に発生する感覚運動リズム (Sensory motor rhythm; SMR) のパターンである事象関連非同期 (Event related desynchronization; ERD) と事象関連同期 (Event related synchronization; ERS) を抽出することを検討した.

4.1 データの取得

4.1.1 計測機器

磁場活動の測定は全頭型 306 チャンネル脳磁計 (TRIUX, MEGIN社製, Finland) を用いた. サンプル周波数は 1 [kHz], 計測中は安静が取れるように被験者をシートに深く座らせ実施した. 姿勢はテーブルの上に腕を置き, 肘を軽く屈曲させ掌側を上にした. 脳磁計は磁場シールドルーム内 (1 [kHz] 遮蔽率55.2 [dB]) で測定した.

4.1.2 加速度センサの装着

右手第3指の指節間関節と中手指節関節の間に加速度センサを装着し, 加速度センサは, 3軸 [X, Y, Z] の静電容量型加速度センサ (KXM52-1050, Kionix, Ithaca, NY, USA) を使用した. 速度センサは正しいタイミングでタスクが行われたか, 確認するために装着した.

4.1.3 視覚刺激装置

視覚刺激は, シールドルーム外にある視覚刺激呈示用プロジェクター (TAXAN 社製 KG-PL05H) から, シールドルーム内にある視覚刺激投影用スクリーン (MEGIN 社製) に

投射して呈示した。視覚刺激制御は, Presentation ソフトウェア (株式会社フィジオテック) を用いた。

4.1.4 被験者

被験者は, 身体に障害のない健常者で行った。

4.1.5 課題と計測

計測前に, シールドルーム外で課題の十分な説明と練習を行った。

課題は, 眼前のスクリーンに映し出される合図にしたがって, 右中指の屈曲進展運動 (タスク) を行った。準備 - タスク - 休憩 の流れを1トライアルとして, 全部で60トライアル行った。はじめに, Preparation という準備の文字がスクリーンに呈示され, タスクを行う準備をする。次に, Preparation の2秒後にGoという文字がスクリーンに呈示され, タスクを開始する。3秒間, 連続で指の屈曲進展運動を行う。Goの合図の3秒後に Rest の文字がスクリーンに呈示され, タスクを止め休憩となる。その5秒後に, Preparation の文字がスクリーンに再度呈示される。Preparation から Preparation までを1つトライアルとした (図4.1)。被験者は, Preparation (準備時間中) もRest (休憩時間中) も動かないように指示した。60トライアル中の脳磁図と加速度センサの信号を同時記録した。

トライアル中の加速度センサの波形である (図4.2) 縦軸は加速度, 横軸は時間 [s] である。図のように, Go から Rest の合図までの時間 (2-5 秒間) に加速度の値が変化している場合, 正しくタスクが実行されていることになる。合図から500 [ms] 遅れてタスクが実行されているのは, 被験者の反応の遅れのためである。

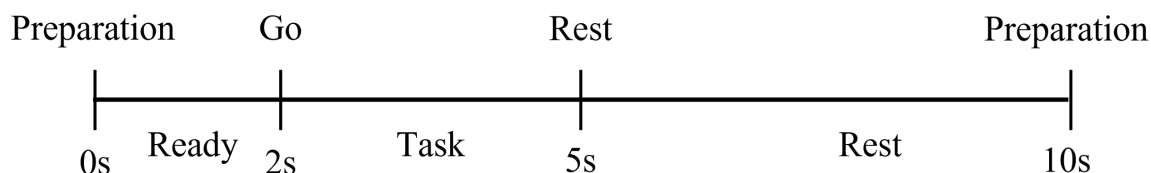


図4.1: 1つのトライアルの流れ
トライアルは全部で60回。

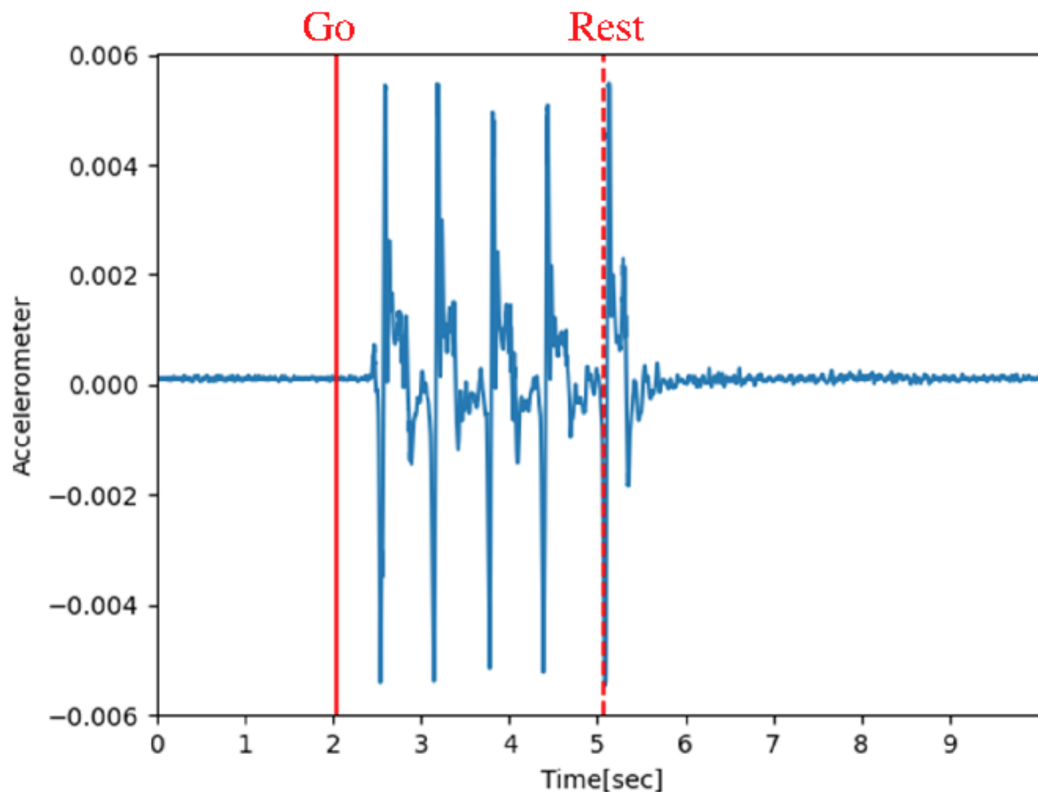


図4.2: トライアル中の加速度センサ波形

4.1.6 倫理的配慮

潤和会記念病院の倫理委員会の承認 (protocol code 220629-1, on 29 June 2022) を得て実施し, 被験者から文書による同意を得て行った.

4.2 解析手法

4.2.1 Fast ICA

主成分分析 (Principal Component Analysis; PCA) がその強さに基づいて信号を幾つかの成分に分解するのに対して, 独立成分分析 (Independent component analysis; ICA) は, 複数の信号から独立した信号源を抽出するための手法である.

Fast ICA は ICA の一般的な形式であり, 非ガウス性 (非正規分布性) を利用することによって信号の独立成分を見つけ出し, 信号を独立な成分に分解する. 特にFast ICA の場合は, 非線形な変換関数を使用して非ガウス性を最大化するため, 線形モデルに比べてより柔軟な成分分解が可能である. また, Fast ICA は ICA アルゴリズムのしばしば長くなる分析時間を短縮することを目的としているため, 計算効率が高い. Fast ICA

は、大きなデータセットにも適用することができる [47]. そのため、ICA のアルゴリズムは Fast ICA を採用した. Fast ICAは、MNE - Python を用いて行った. MNE - Python は、MEG および EEG データ解析のための完全なパイプラインを提供し、共同開発努力をサポートするオープンソースライブラリである [57] - [60].

4.2.2 ICA コンポーネントにおける ERD と ERS の計算

Fast ICA から ERD と ERS の算出までの流れを (図4.3) に示す. Fast ICA を適用するために 全てのグラジオメーター (204ch) に対して、SMR に基づく8-30 [Hz] のバンドパスフィルタを適用した. また、コンポーネント数を10と20に設定した Fast ICA を行った.

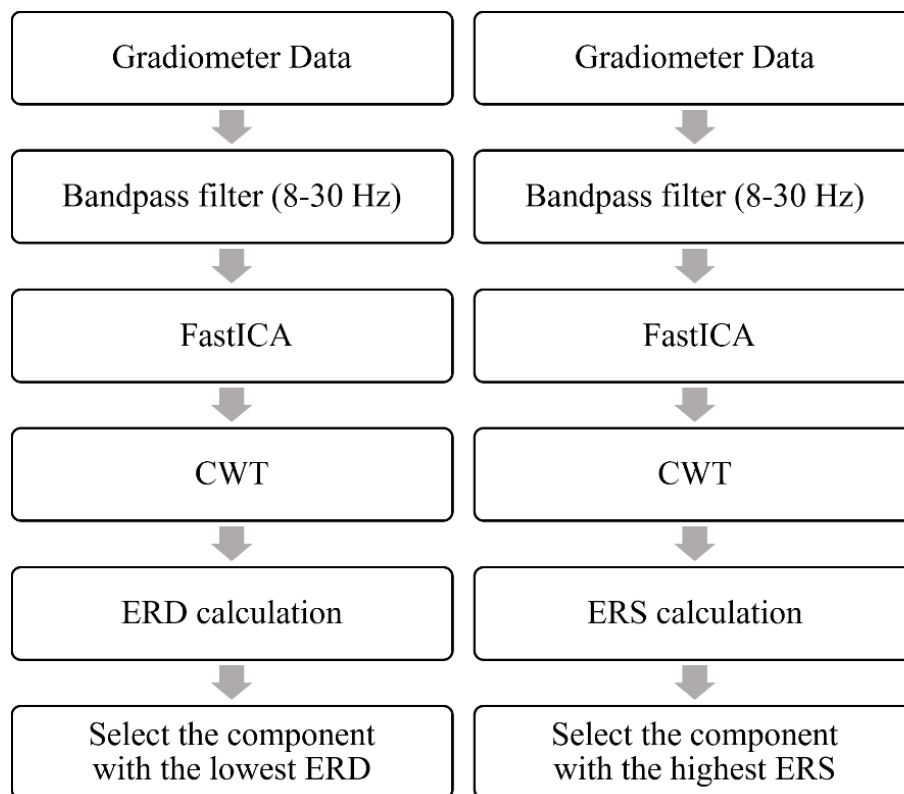


図4.3: Fast ICA から ERD と ERS の算出までの流れ

$$ROC = \frac{Data_{freq} - Reference_{freq}}{Reference_{freq}} \times 100 \quad \text{----- (1)}$$

ERD と ERS を計算するために、連続ウェーブレット変換 (Continuous wavelet transform; CWT) を用いて、Fast ICA データの各周波数のパワースペクトルを求めた。CWT のマザーウェーブレットは " Morlet " を使用した (図4.4 (a))。CWT 後、準備期間中のデータを平均した周波数の基準値 (Reference freq) を求めた。次に、1 トライアル中の全データについて Reference freq に対する特定の周波数 (Data freq) の変化率 (Rate of change; ROC) を算出した (図4.4 (b), (1))。ERD は、タスクを実行している課題合図開始後 500 [ms] から休息合図開始後500 [ms] まで (図4.2: 2.5 - 5.5 [s]) の 8 - 13 [Hz] 帯域の ROC データの平均値である。全てのトライアルで計算された ERD の中で最小の ERD をそのトライアルの ERD の結果とした (図4.4 (c))。同様の手順で ERS を算出した。ERS の周期は休息開始合図後 500 [ms] から1500 [ms] (図4.2: 5.5-6.5 [s]) で、ERSの周波数帯域は13 - 30 [Hz] であった。ただし、ERS 値は全時間・全周波数範囲にわたって平均されたわけではない。最大変化率を計算し、最大点を中心に ± 1 [Hz] と ± 100 [ms] とし、13 - 30 [Hz] の範囲外のデータは含まなかった。全てのトライアルで計算された ERS の中で最大の ERS をそのトライアルの ERS の結果とした (図4.4 (d))。

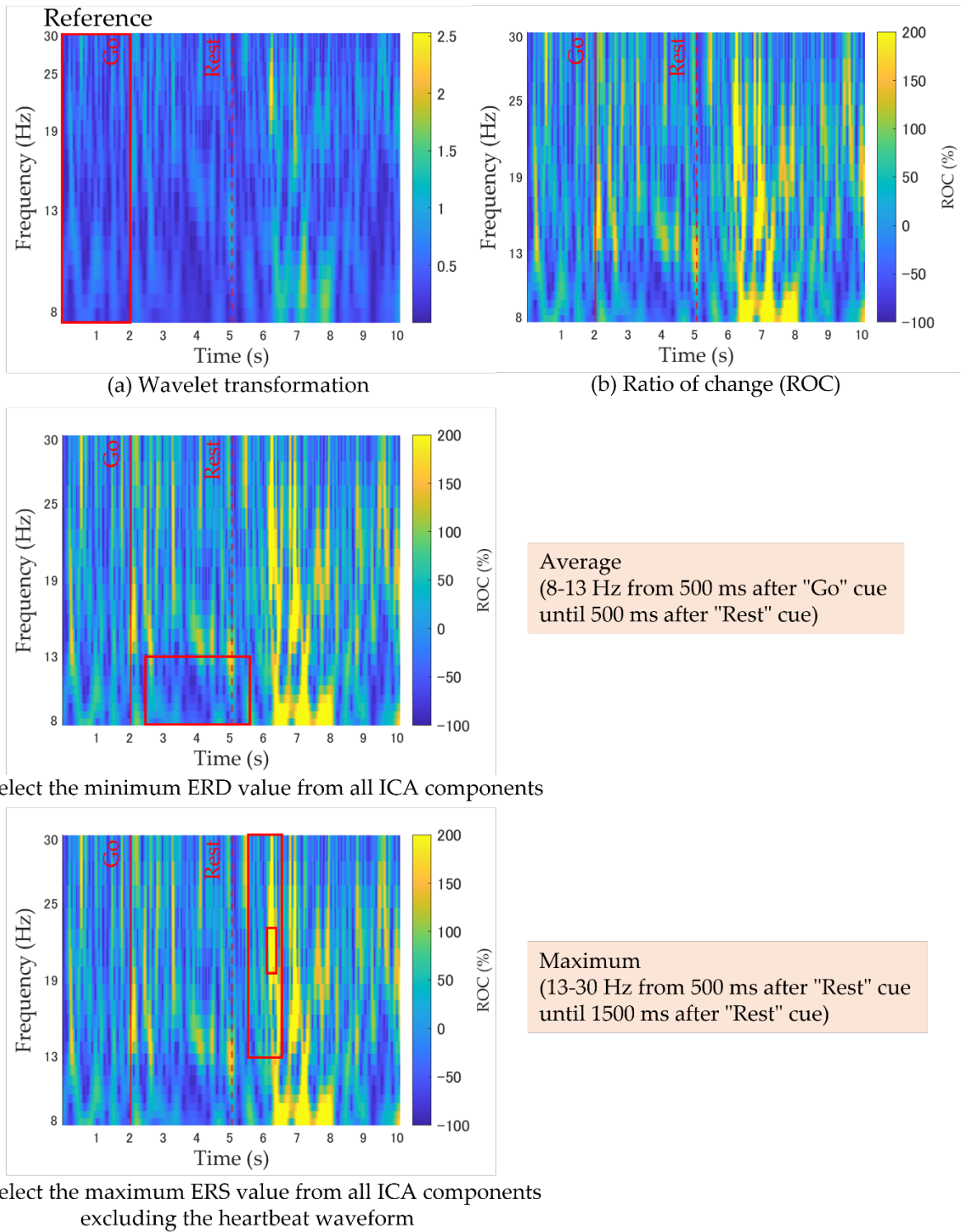


図4.4: ICA コンポーネントにおける ERD と ERS の計算

4.2.3 SSD

SSD は、EEG と MEG データ内の神経振動を高い S/N 比で抽出する、SMR の高速抽出のための新しい手法である [45].

4.2.4 SSDコンポーネントにおける ERD と ERS の計算

SSD から ERD と ERS の算出までの流れを (図4.4) に示す. ERD と ERS の計算には, 先行研究とデータから得られた周波数範囲を使用した [55][56]. 全てのグラジオメーターデータ (204ch) に適用された ERD の範囲は 8 - 13 [Hz] (図4.5 (a)), ERS の範囲は 13 - 19 [Hz] である (図4.6(a)). Morlet ウェーブレット変換後, ERD と ERS の結果は, ICA の ERD と ERS の計算と同じ方法で計算された. SSD の結果として, 信号対雑音比 (Signal noise ratio; SNR) の上位10個のコンポーネントを使用した.

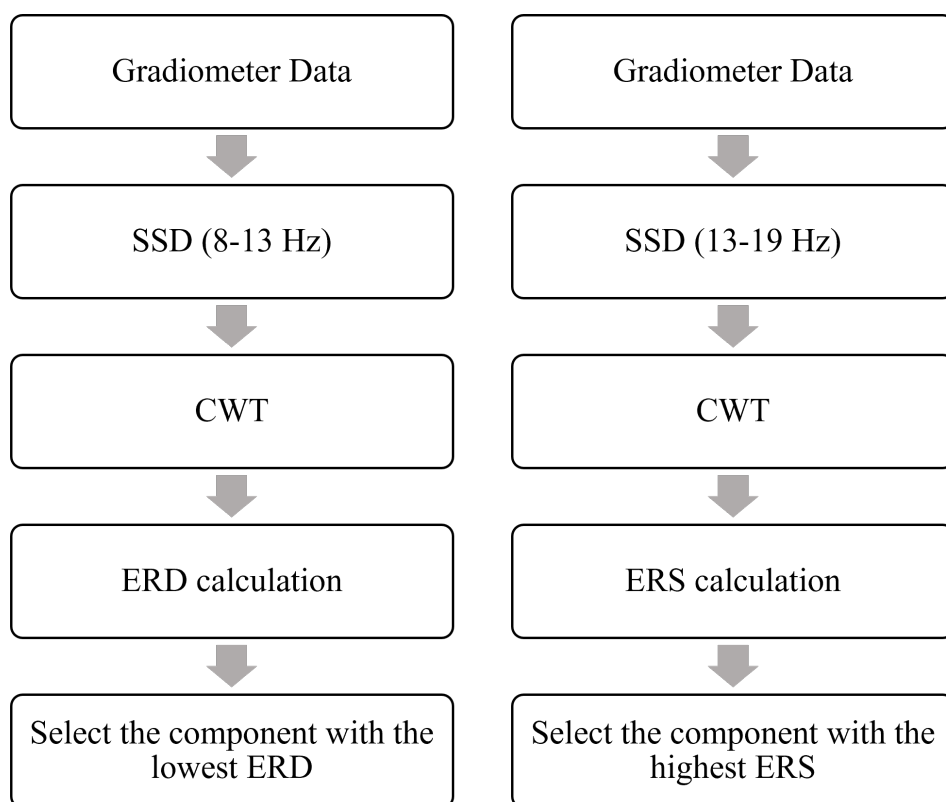
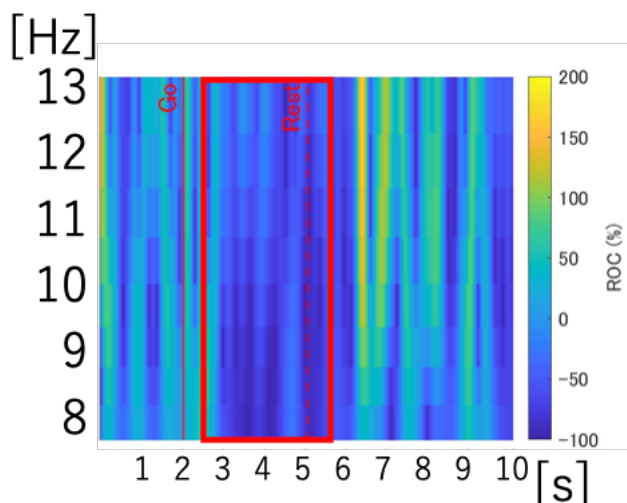
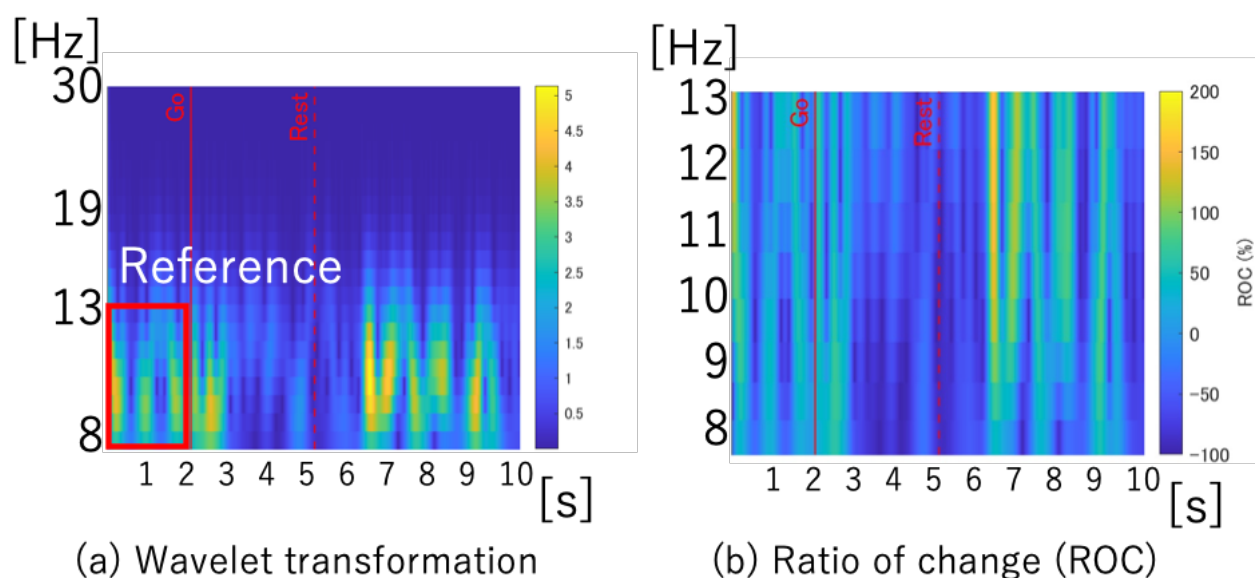


図4.4: SSD から ERD と ERS の算出までの流れ

CWT を用いて, Fast ICA データの各周波数のパワースペクトルを求めた (図4.5 (a)). CWT 後, 準備期間中のデータから Reference freq を求め, 1トライアル中の全データについて Reference freq に対する Data freq の ROC を算出した (図4.5 (b)). ERD は, タスクを実行している 2.5 - 5.5 [s] までの 8 -13 [Hz] 帯域の ROC データの平均値である. 全てのトライアルで計算された ERD の中で最小の ERD をそのトライアルの ERD の結果とした (図4.5 (c)).



(c) Select the minimum ERD value from all SSD components

図4.5: SSD コンポーネントにおける ERD の計算

同様の手順で ERS を算出した。ERS の周期は5.5 - 6.5 [s] で、ERS の周波数帯域は13 - 19 [Hz] であった (図4.6 (a)). CWT 後、準備期間中のデータから Reference freq を求め、1トライアル中の全データについて Reference freq に対する Data freq の ROC を算出した (図4.6 (b)). ただし、ERS 値は最大変化率を計算し、最大点を中心に±1 [Hz] と±100 ms とし、13 - 19 [Hz] の範囲外のデータは含めなかった。全てのトライアルで計算された ERS の中で最大の ERS をそのトライアルの ERS の結果とした (図4.6 (c)).

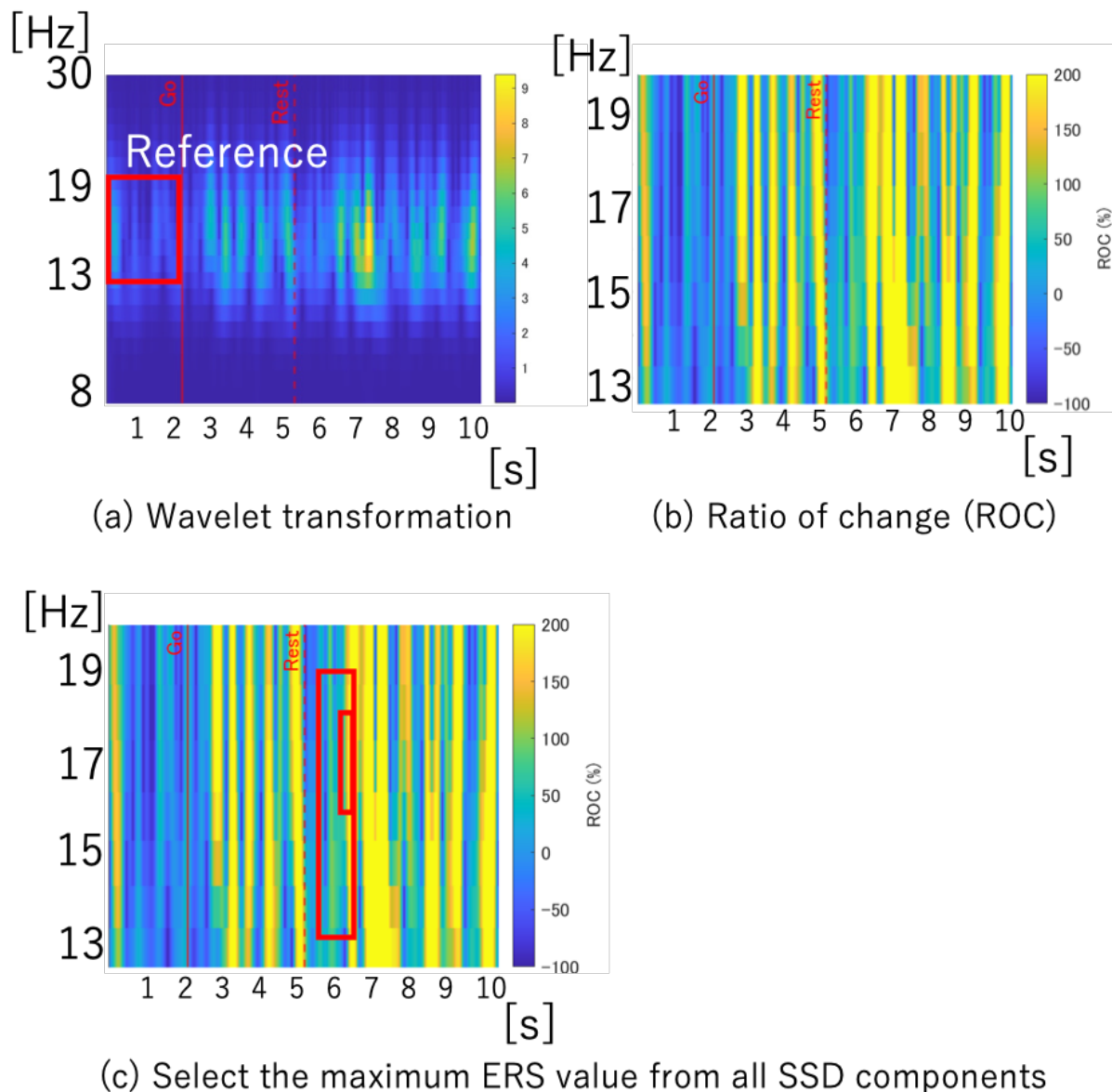


図4.6: SSD コンポーネントにおける ERS の計算

4.2.5 ERD と ERS による分類

ERD と ERS に2つの基準を設定した。1つ目の基準として、ERD の変化が -10.0 [%] 未満で、かつベースラインからの ERS の変化が150.0 [%] より大きい、2つ目の基準としてベースラインからの ERD の変化がブランクテスト（すなわち、動きのなかったトライアル31）より小さく、かつベースラインからの ERS の変化が同じブランクテストより大きい。1つ目の基準のカットオフはデータから導き出された。2つ目の基準は、被験者のエラーによって Go の合図後に課題が実行されなかったトライアル 31を ERD と ERS を基準とした。トライアル31では、運動活性が欠如していたため、ERD や ERS のパターンは、あったとしてもそれほど多く含まれなかったと仮定した。

4.2.6 解析時間の計測

本論文は、脳機能をリアルタイムで評価するために解析にかかる時間を考慮する必要がある。Fast ICA の場合、1トライアルの全グラジオメーターから Fast ICA を行い、CWT 後に ERD と ERS の数値を算出するまでの時間を 60トライアル全て計測し、1トライアルあたりの平均時間を算出した。同様に SSD の場合も 1トライアルの全グラジオメーターから SSD を行い、 α 帯と β 帯を抽出した2つの SSD のデータを CWT 後に ERD と ERS の数値を算出するまでの時間を 60トライアル全て計測し、1トライアルあたりの平均時間を算出した。実行環境を（表4.1）に示す。

表4.1: 実行環境

	Fast ICA	SSD
CPU	Core i7-7700k 4.2GHz	
RAM	16 GB	
OS	Windows 10 Pro	
Software	Python3.8	Matlab2021b

4.3 結果

これ以降、分析の結果には、分析に使用された成分の数が表示される。すなわち、コンポーネント数が10の分析は“ICA_n10”と表示され、コンポーネント数が20の分析は“ICA_n20”と表示される。SSD 分析の結果は、“SSD”と表示される。

4.3.1 CWT の結果

ICA と SSD コンポーネントの Morlet ウェーブレット変換例を示す (図4.7). 各分析とも, ERD と ERS の両方が1つの単コンポーネントまたは1つずつのコンポーネントで示された. しかし, ERD と ERS のパターンは全てのトライアルで捉えられなかった.

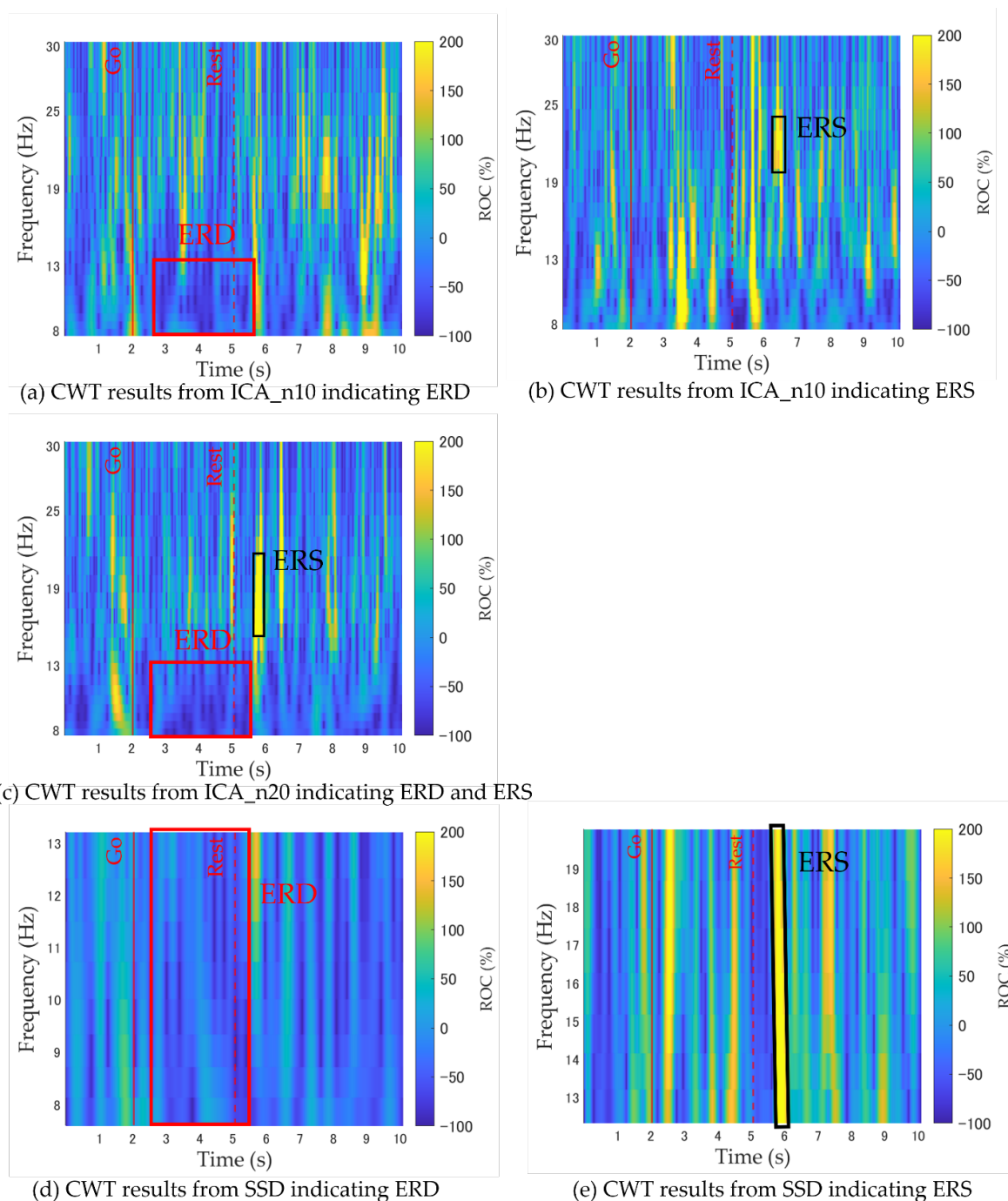


図4.7: ERD と ERS を示す CWT の結果

4.3.2 ERD と ERS の結果

(図4.8) - (図4.10) は、各 ICA_n10, ICA_n20, SSD の ERD (x軸) と ERS (y軸) のベースラインからのパワー変化率の散布図である。各ドットは個々のトライアルで、各図では60トライアル全てを表している。三角形は31回目のトライアルで、Go キュー後に参加者のエラーにより動作が実行されなかった。ERD と ERS の相関関係はみられなかった。ERD と ERS の分類は、トライアル31の ERD と ERS を基準とする場合は、破線で区切られた左上部分の点数である。また、 $ERD < -10$ [%], $ERS > 150$ [%] を基準とする場合は、実線で区切られた左上部分の点数である。(表4.2)(表4.3) は、各 ICA_n10, ICA_n20, SSD で行った全トライアルの ERD と ERS の結果である。

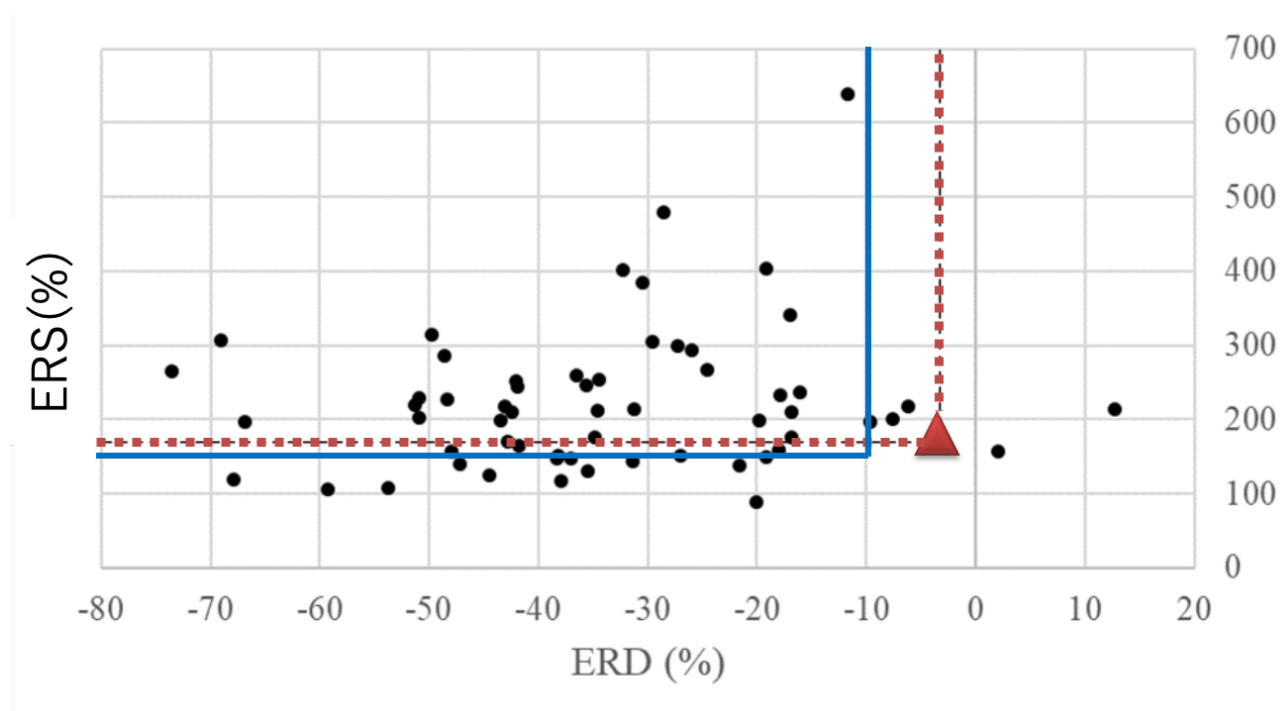


図4.8: ICA_n10 から得られた ERD 変化率 (x軸) とERS変化率 (y軸) のプロット
破線はトライアル31で設定された ERD と ERS の基準を示す (三角形) .
実線は $ERD < -10$ [%], $ERS > 150$ [%]の基準を示す. これらの基準を満たす数は、それぞれの線で区切られた左上部分の点数である.

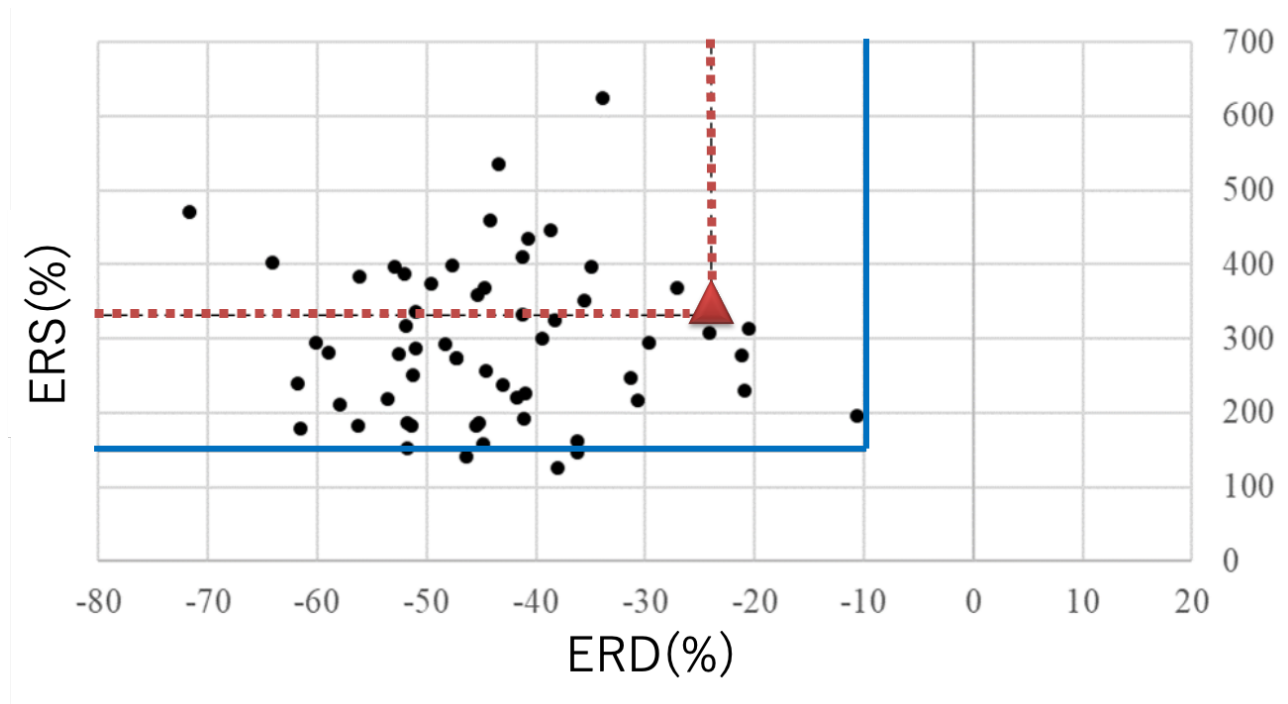


図4.9: ICA_n20 から得られた ERD 変化率 (x軸) と ERS 変化率 (y軸) のプロット
 破線はトライアル31で設定された ERD と ERS の基準を示す (三角形).
 実線は $ERD < -10$ [%], $ERS > 150$ [%] の基準を示す. これらの基準を満たす数は,
 それぞれの線で区切られた左上部分の点数である.

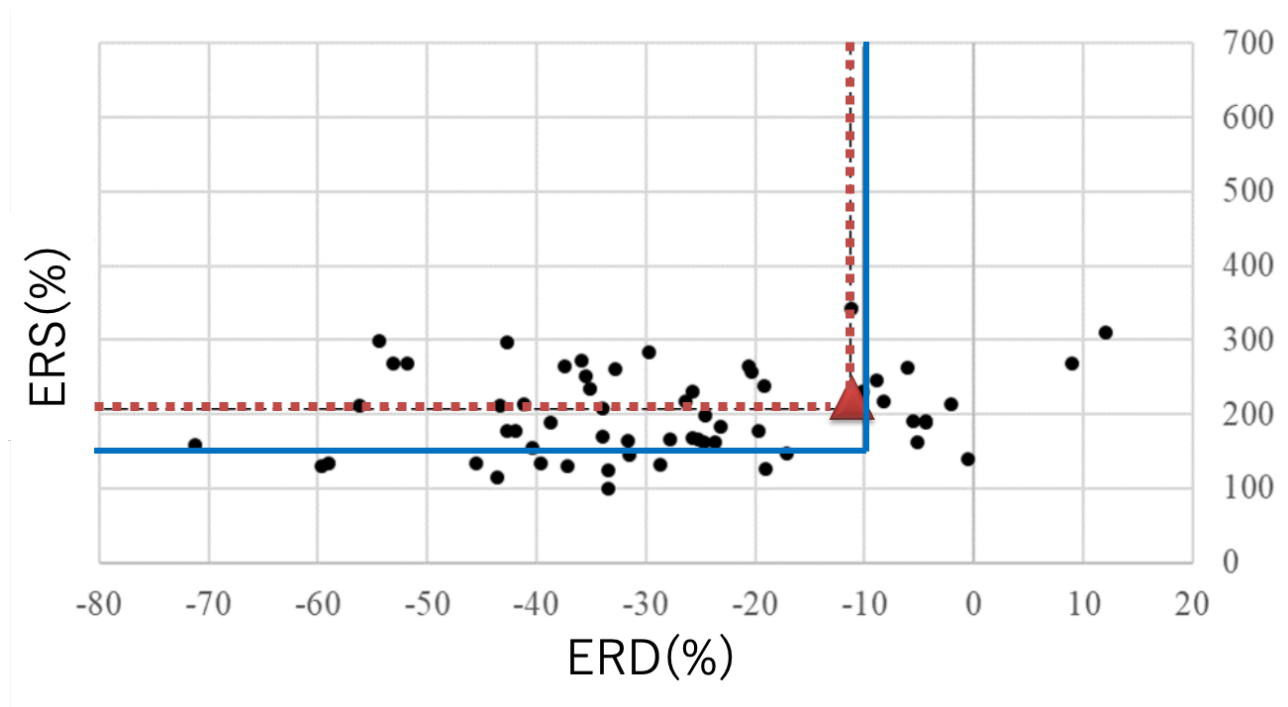


図4.10: SSD から得られた ERD 変化率 (x軸) と ERS 変化率 (y軸) のプロット
 破線はトライアル31で設定された ERD と ERS の基準を示す (三角形).
 実線は $ERD < -10$ [%], $ERS > 150$ [%] の基準を示す. これらの基準を満たす数は,
 それぞれの線で区切られた左上部分の点数である.

表4.2: 全トライアルの ERD パターンの結果

	ICA_n10[%]	ICA_n20[%]	SSD[%]		ICA_n10[%]	ICA_n20[%]	SSD[%]
session1	-53.76	-44.80	-19.71	session31	-2.99	-23.92	-11.28
session2	-16.90	-43.08	-23.66	session32	-7.64	-44.21	-25.74
session3	-20.11	-38.03	-43.58	session33	-42.41	-44.64	-32.84
session4	-41.90	-50.99	-35.52	session34	-9.62	-24.10	-4.43
session5	-17.83	-20.50	-10.21	session35	-11.75	-38.61	12.09
session6	-38.33	-41.06	-42.65	session36	-35.45	-36.26	-31.67
session7	-66.86	-61.74	-31.51	session37	-67.84	-61.54	-58.97
session8	-24.60	-44.58	-53.09	session38	-21.59	-39.45	-25.20
session9	-16.81	-31.29	-2.02	session39	-49.76	-56.11	-43.32
session10	-47.13	-46.32	-42.73	session40	-50.86	-51.30	-37.44
session11	-35.61	-48.27	-33.93	session41	-48.55	-52.07	-40.38
session12	-19.22	-20.91	-8.96	session42	-51.31	-58.97	-59.64
session13	-6.13	-10.59	-5.51	session43	-69.01	-71.75	-71.25
session14	-19.82	-41.03	-41.98	session44	-16.01	-38.25	-35.95
session15	2.04	-34.90	-4.34	session45	-36.53	-41.17	-5.11
session16	-37.07	-45.21	-33.50	session46	-34.44	-51.94	-37.18
session17	-26.96	-41.70	-29.78	session47	-38.16	-51.78	-17.10
session18	-59.25	-53.63	-33.46	session48	-29.54	-41.21	-24.64
session19	-30.43	-29.65	-6.10	session49	-32.27	-47.68	-0.54
session20	-17.98	-36.25	-27.82	session50	-41.79	-56.27	-39.65
session21	-50.86	-52.92	-19.04	session51	-34.80	-30.65	-35.10
session22	-42.82	-47.34	-23.12	session52	-73.52	-64.15	-54.37
session23	-37.93	-52.49	-45.54	session53	-25.93	-35.57	-19.22
session24	-43.44	-57.97	-37.74	session54	-28.49	-33.93	-11.19
session25	-34.59	-40.71	-25.75	session55	-31.33	-51.80	-41.15
session26	-43.11	-51.02	-56.22	session56	-17.01	-27.06	-26.37
session27	-27.22	-49.56	-20.65	session57	12.71	-21.17	8.99
session28	-48.36	-60.13	-51.89	session58	-31.20	-47.28	-24.72
session29	-47.95	-51.37	-33.94	session59	-42.09	-45.37	-8.28
session30	-19.11	-43.45	-20.33	session60	-44.46	-45.57	-28.72

第4章 Fast ICA, SSD アルゴリズムを用いた ERD と ERS の検証研究

表4.3: 全トライアルの ERS パターンの結果

	ICA_n10[%]	ICA_n20[%]	SSD[%]		ICA_n10[%]	ICA_n20[%]	SSD[%]
session1	107.2	157.8	177.2	session31	168.7	330.9	207.8
session2	210.9	237.1	161.7	session32	201.5	459.1	167.4
session3	89.0	126.4	115.1	session33	211.1	369.2	261.9
session4	243.6	287.6	251.8	session34	197.4	306.9	188.4
session5	233.6	314.0	230.6	session35	638.2	445.3	310
session6	148.0	191.6	178.1	session36	131.4	161.7	164.0
session7	197.4	239.5	144.7	session37	119.0	179.0	134.3
session8	266.9	257.6	269.1	session38	138.7	301.1	166.3
session9	176.7	246.9	214.5	session39	314.0	384.4	212.6
session10	140.8	140.2	297.7	session40	229.6	251.8	264.8
session11	246.5	293.0	170.9	session41	286.7	387.9	155.0
session12	150.2	230.9	245.0	session42	220.2	280.4	130.6
session13	218.3	196.8	191.1	session43	306.6	471.1	159.1
session14	199.7	226.8	177.1	session44	237.6	324.5	272.1
session15	156.3	396.9	190.4	session45	260.1	332.6	161.5
session16	147.2	187.2	99.2	session46	253.8	317.8	129.5
session17	151.9	219.9	284.5	session47	152.1	185.8	148.0
session18	106.4	219.6	125.4	session48	305.1	409.6	198.2
session19	383.7	293.9	262.3	session49	400.8	399.6	140.1
session20	158.1	147.0	166.1	session50	163.9	183.2	134.1
session21	201.8	396.3	126.5	session51	176.4	217.1	234.6
session22	170.3	273.2	184.2	session52	266.0	402.8	299.0
session23	117.9	279.3	133.1	session53	293.8	351.4	237.9
session24	199.8	212.0	188.3	session54	479.2	624.7	342.5
session25	212.5	435.5	231.0	session55	143.6	151.5	214.2
session26	218.5	336.8	210.9	session56	341.8	367.8	217.2
session27	299.6	374.3	264.1	session57	214.5	276.6	267.7
session28	228.0	294.8	267.7	session58	213.3	274.5	163.3
session29	156.2	181.9	207.4	session59	252.4	359.2	217.3
session30	404.3	534.5	256.6	session60	124.1	183.6	132.7

4.3.3 ERD と ERS による分類結果

(表4.4) は, ICA_n10, ICA_n20 と SSD の2つの基準のそれぞれを満たす分析法別のトライアル数をまとめたものである. 1つ目のデータから導き出された基準 (すなわち, $ERD < (-10.0 \text{ [\%]})$ かつ $ERS > 150.0 \text{ [\%]}$) では, ICA_n20 法が ERD および ERS パターンを示すトライアルを最も多く分類した (60トライアル中57トライアル, 95.0 [%]). 2つ目のトライアル31の ERD と ERS を基準とした場合, ICA_n10法が最も多くのトライアルを分類した (60トライアル中39トライアル, 65.0%). SSD はどちらの基準でも基準を満たす数が一番少なかった.

表4.4: 各条件を満たしたトライアル数 (全60回中)

	ERD < (-10 [%]) and ERS > 150 [%]	ERD and ERS both > Trial 31
SSD	37 (61.7 [%])	18 (30.0 [%])
ICA_n10	42 (70.0 [%])	39 (65.0 [%])
ICA_n20	57 (95.0 [%])	20 (33.3 [%])

4.3.4 解析時間の結果

ICA または SSD から ERD および ERS 計算までの1トライアルあたりの平均解析時間±標準偏差を求めた. ICA_n10の解析時間は 1.78 ± 0.68 [s], ICA_n20は 4.74 ± 0.89 [s], SSDは 1.97 ± 0.11 [s] であった.

4.3.5 第二の被験者による検証

今までの解析結果を確認するため、2人目の成人の健常者を使って実験を繰り返し、同じ分析を行った。結果を（表4.5）に示す。20コンポーネントの Fast ICA は、ERD および ERS パターンの検出において最も高い精度（98.3 [%]）を示した。解析時間は10コンポーネントの Fast ICA が最も短かった（0.80 - 1.68 [s]）。

表4.5: 第二の被験者による方法の検証

	ERD < (-10 [%]) and ERS > 150 [%]	Processing Time (s)
SSD	39/60 (65.0 [%])	1.95 ± 0.15
ICA_n10	40/60 (66.7 [%])	1.24 ± 0.44
ICA_n20	59/60 (98.3 [%])	3.52 ± 1.58

4.4 トポグラフィによる検討

ICA_n10の ERD と ERS が運動に対する脳活動の反応であることを調べるためにトポグラフィを用いた。脳のトポグラフィとは、脳の各部位や領域の配置や空間的な特性を表現したものである。トポグラフィは、脳の特定の機能領域や特性を地図のように示すことで、脳の構造と機能を理解することができる。例えば、感覚や運動を制御する領域、言語処理を担当する領域、視覚処理を行う領域などがある。脳地図の古典的なものには、「ペンフィールドのホムンクルス」がよく知られている [11]。Penfield らの研究で、最も有名なのは中心後回と中心前回での感覚と運動の身体部位局在である（図4.11）。これが一次体性感覚野と一次運動野となる。EEG や MEG は脳の電気的な活動を反映し、特定のタスクや課題において特定の脳領域でどのような活動が起こっているかを示すトポグラフィを得ることができる。脳の対側支配と大脳皮質機能局在から、今回用いたタスク（右中指の屈曲伸展運動）の脳の関心領域は左頭頂部となる。

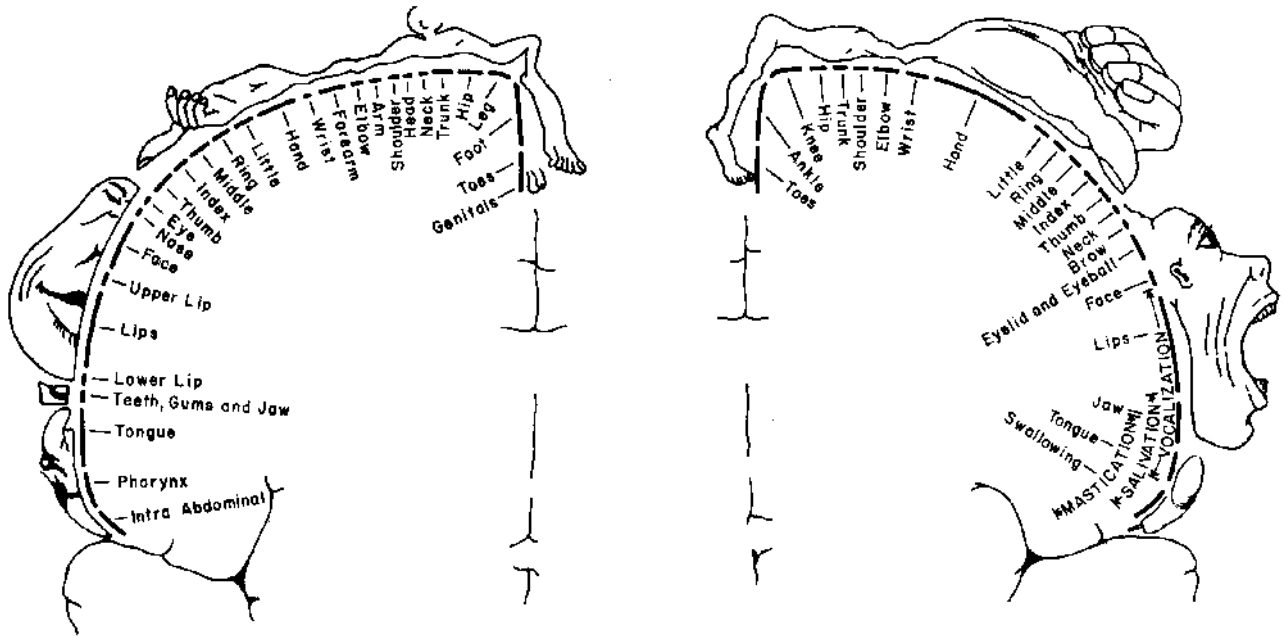


図4.11: 知覚と運動の脳皮質機能局在をあらわす小人図 (Penfield & Rasmussen から引用) [11]

左に中心後回に対応する知覚機能の小人を, 右に中心前回に対応する運動機能の小人をそれぞれ描いてある.

(図4.12) は, トライアル4 のコンポーネント数が10の Fast ICA のトポグラフィである. ICA 002 がERD の結果 (赤枠) で, ICA 007 が ERS の結果 (青枠) である. 図のように ERD と ERS どちらも左頭頂部を信号源とするトポグラフィの結果であった. しかし, (図4.13) のように ERD (赤枠), ERS (青枠) とともに左頭頂部周辺外を信号源とするコンポーネントも存在した. ERD と ERS のコンポーネントが左頭頂部にあることを確認するために, トポグラフィを目視で確認し, 60トライアル中の ICA_n10 と ICA_n20 で ERD と ERS の信号源が左頭頂部であるトライアルをカウントし比較した (表4.6). ICA_n10 の ERD は 38トライアル (63.3 [%]) が, ERS は47トライアル (78.3 [%]) が左頭頂部を信号源としていた. この結果は ERD と ERS とともに ICA_n20 よりも優れていたが, 左頭頂部を信号源としていないトライアルもあり, 一次感覚運動野の活動ではなく, 運動制御系ネットワークによる高次運動機能の可能性もあるが, 被験者がタスクとは関係のない動きや考えを行っていて, それを誤って計算している可能性もある. 今後は, 関心領域を信号源としているコンポーネントから ERD と ERS を算出するプログラムを作成することが必要になる.

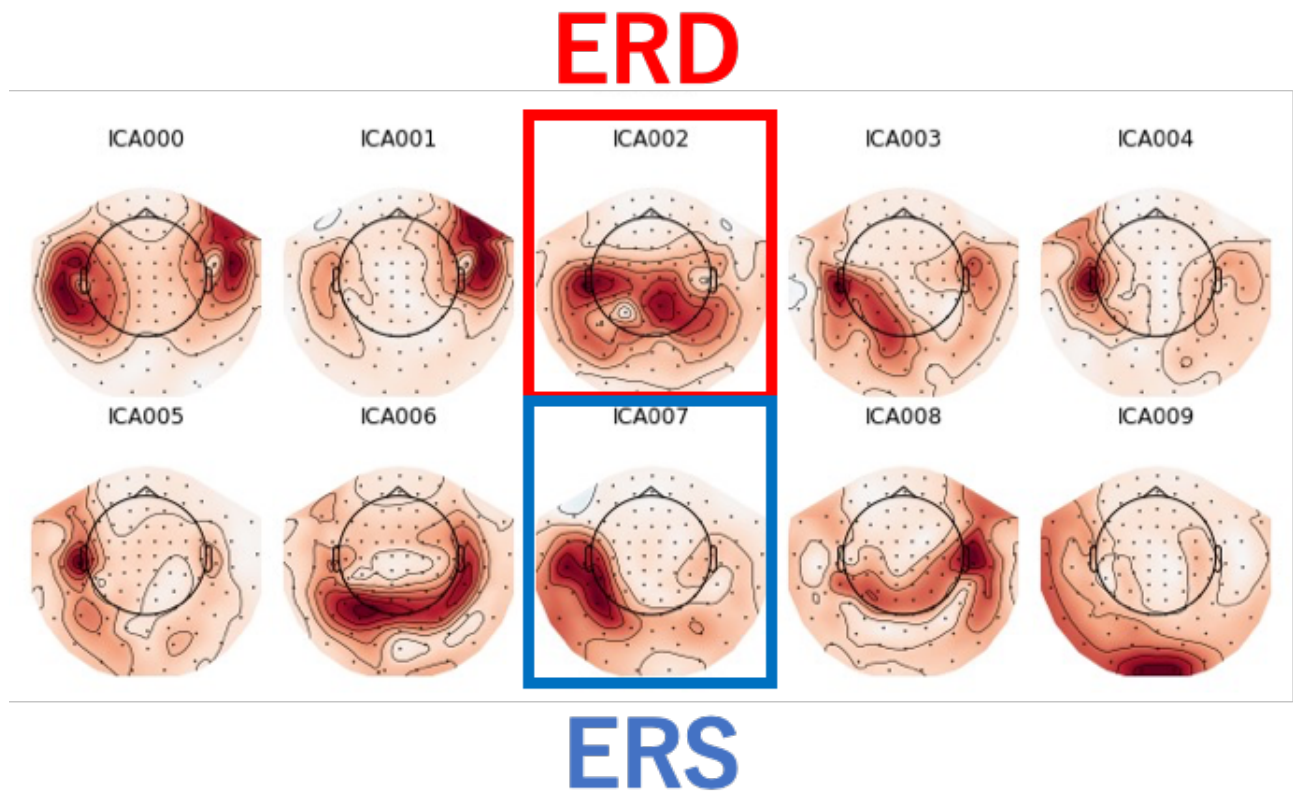


図4.12: ICA_n10 (トライアル4) のトポグラフィ

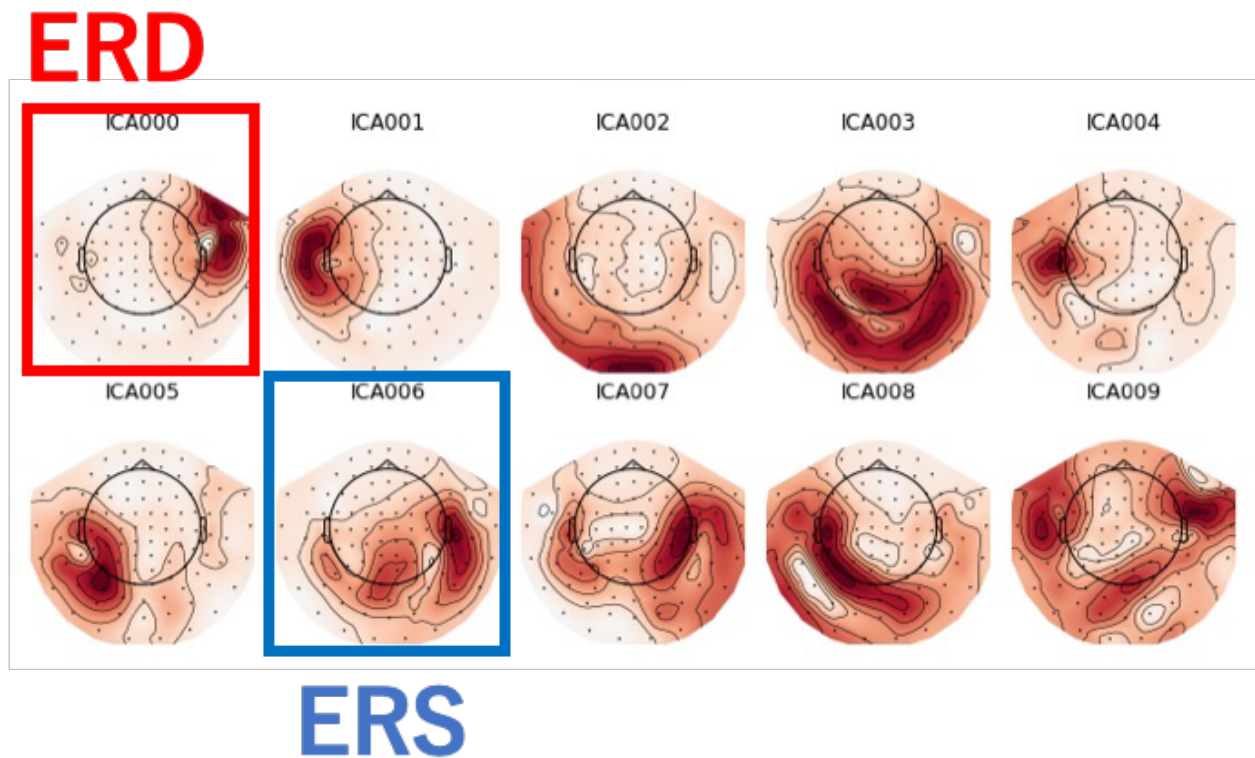


図4.13: ICA_n10 (トライアル52) のトポグラフィ

表4.6: 左頭頂部で対応したコンポーネント数

	ERD	ERS
ICA_n10	38 (63.3 [%])	47 (78.3 [%])
ICA_n20	36 (60.0 [%])	44 (73.3 [%])

4.5 考察

本論文の目的は、非侵襲的な脳磁図 (MEG) を用いて、より効果的なリハビリテーションを可能にするリアルタイムニューロフィードバックシステムの解析法を開発することである。Spatio spectral decomposition (SSD) を独立成分分析 (Independent component Analysis; ICA) , 特に Fast ICA と比較し、10コンポーネントと20コンポーネントの両方で実行した。検討方法は、解析時間と 事象関連非同期 (Event - related desynchronization; ERD) および 事象関連同期 (Event - related synchronization; ERS) パターンの検出能力で比較した。SSDは、指定された周波数帯域のパワーを増幅する一方、隣接する周波数帯域のパワーを減少させることによって、神経振動の信号対雑音比 (signal noise ratio; SNR) を最適化するものである [45]。MEG データからの運動イメージ特徴抽出に優れた手法であるとのこと [56] から、本論文に選択された。

(図4.7) に示すように、ERD および ERS として以前から報告されている感覚運動リズム (Sensory Motor Rhythm; SMR) 周波数パワーの増減が確認された。解析した3つの分析手法全てにおいて、2人の健常被験者の指運動課題に関連する ERD と ERS を検出することができた。しかし、これらの方法では全てのトライアルで ERD や ERS パターンを検出することはできなかった。(図4.8) - (図4.10) は、被験者1から収集した全トライアルの ERD と ERS の結果をまとめたものである。これらにおいて、三角形は被験者のエラーによりタスクが実行されなかったトライアル31を示している。しかし、トライアル31で検出された ERD と ERS は、ICA_n20 と SSD によって他のトライアルで検出された ERD と ERS の範囲から全く外れていないことは興味深い。これは、トライアル31付近の ERD と ERS のパターンは、実際には運動と関連していないことを示しているのかもしれない。あるいは、被験者は ERD と ERS を持っていたが、運動課題は実行されなかった。運動イメージを持っていた可能性もある。これらの可能性を区別

するためには、運動イメージの有無にかかわらず、より多くの非運動データを収集し、分析する必要がある。検証に使用した2人目の被験者には、比較対象となる同様の失敗課題トライアルがなかった。

データから導き出された基準（すなわち、 $ERD < (-10.0 [\%])$ かつ $ERS > 150.0 [\%]$ ）を用いた1つ目の分類では、ICA_n20 が最も多くのトライアルを ERD および ERS パターンに分類した（被験者1では60トライアル中57トライアル、95.0 [%]、被験者2では60トライアル中59トライアル、98.3 [%]）。しかし、ICA_n20 の分析時間は約3 - 5秒と最も長く、ニューロフィードバックシステムとしては理想的とはいえない。本論文の最終的な用途は MEG を用いたニューロフィードバックシステムの臨床応用であるため、フィードバックに必要な処理時間が重要である。運動や運動イメージ終了から被験者へのフィードバックの提示までの処理時間を3秒以下にすることを目指している。同じ分類基準を用いて、ICA_n10 は被験者1の ERD および ERS パターンを示すトライアルとして全60トライアル中42トライアル（70.0 [%]）を、被験者2の ERD および ERS パターンを示すトライアルとして全60トライアル中40トライアル（66.7 [%]）を同定した。分類精度の低下は、Fast ICA の収束する時間がデータによって異なるためであると考えられる。ICA_n10 の解析時間は約2秒以下であり、ニューロフィードバックシステムとしては妥当である。SSD も解析時間は2秒以下と早かったが、分類精度は被験者1で60トライアル中37トライアル（61.7 [%]）、被験者2で60トライアル中39トライアル（65.0 [%]）と最も低かった。動作が実行されなかったトライアル31から得られた基準を用いた2つ目の分類では、ICA_n10 が最も多くのトライアルを ERD および ERS パターンに分類した（60トライアル中39トライアル、65.0 [%]）。ICA_n10 は、最初の分類を用いた ICA_n20 よりも精度で劣っていたが、決定的に速い分析時間を誇っている。したがって、10コンポーネントの Fast ICA がニューロフィードバックシステムに最も適していると結論づけられる。

Fast ICA, SSD を用いて、動作中に発生する SMR のパターンである ERD と ERS を抽出することを検討した。その結果、10コンポーネントによる Fast ICA がニューロフィードバックシステムに最も適していることが分かった。また、解析時間は2秒以下であることを確認した。

第5章 おわりに

本論文の目的は、脳磁図（MEG）を用いて、より効果的なリハビリテーションを可能にするリアルタイムニューロフィードバックシステムの解析法を開発することであった。本論文では、リアルタイムニューロフィードバックシステムの解析手法を開発するために、ERD と ERS という運動または運動イメージに伴う脳活動の特徴的なパターンを抽出することで脳活動を評価できる解析手法を提案した。提案した手法では、10コンポーネントの Fast ICA を用いた解析を行うことで、2秒以内に脳磁場活動を評価できる可能性がある。2.5章で示した従来の手法では、リアルタイムニューロフィードバックシステムには適用できないが本推定法では実現の可能性を示すことができた。

5.1 今後の課題

今後の課題としては、新たな被験者によるオフライン分析の追加、Morlet ウェーブレットと高速フーリエ変換（fast Fourier transform; FFT）[61] [62] との比較、successive decomposition index; SDI）[63]と我々の確立した手法との比較、ニューロフィードバックシステムでの提案手法の稼働実験などがある。特に、実際の患者による稼働実験により実用性が確認できることが期待される。

脳卒中患者のリハビリテーションを支援するためのMEGを用いたニューロフィードバックシステムの臨床応用設計案では、分類を必要とせず、むしろ、患者の脳活動の経時的変化に伴う ERD と ERS の共同活動の定量的指標を必要とし、これは、本論文で観察された ERD と ERS の活動の絶対値を合計することによって導き出せると考えている。私たちは、この定量的指標をカスタム適応学習アルゴリズムに使用し、患者のパフォーマンスの継続的改善を促す予定である。健常者と麻痺患者の運動に伴う脳活動は異なるため、麻痺患者に対して本手法が活用できるかどうかは今後の検証で明らかになるが、麻痺患者のリハビリテーションシステムの開発につながると期待している。

現在、様々な MEG 解析手法があるが、リアルタイムで解析・評価する手法はまだ確立されていない。ニューロフィードバック・システムやリハビリ用ブレイン・マシン・インターフェースの可能性を拡大するために、臨床実験を含む追加研究が必要である [64] - [69]。

謝辞

本論文の作成にあたり，田村宏樹 教授、穂高一条 教授、淡野公一 教授、多炭雅博 教授に感謝申し上げます。特に、田村 教授には休学期間も含めて長きにわたりご助言とご指導いただきました。心よりお礼申し上げます。研究に関する助言等において大変お世話になった Lindsey R Tate 氏と櫻井啓子 氏をはじめとする研究員に深く感謝するとともに厚く御礼申し上げます。また，同研究について多くの助言，協力をしてくださった柴原優太 氏，笠井謙蔵 氏をはじめとする研究室の学生の皆様には深く感謝するとともに厚く御礼申し上げます。

本論文作成のための研究は，潤和会記念病院倫理委員会の承認（protocol code 220629-1, on 29 June 2022）を得て行った。

参考文献

- [1]. 政策統括官付参事官付人口動態・保健社会統計室. “令和3年(2021年)人口動態統計(確定数)の概況”. 厚生労働省. 2022年9月16日. (https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/dl/15_all.pdf) (参照 2023/01/31)
- [2]. 保険局調査課. “令和2(2020)年度 国民医療費の概況”. 厚生労働省. 2022年11月30日. (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/20/dl/data.pdf>) (参照 2023/01/31)
- [3]. 日本脳卒中学会・日本循環器学会. “脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画ストップCVD(脳心血管病)健康長寿を達成するために”. 日本循環器学会. 2016年12月. (https://www.j-circ.or.jp/five_year/files/five_year_plan.pdf) (参照 2023/01/31)
- [4]. 日本脳卒中学会・日本循環器学会. “脳卒中と循環器病克服第二次5ヵ年計画ストップCVD(脳心血管病)健康長寿を達成するために”. 日本循環器学会. 2021年3月. (https://www.j-circ.or.jp/five_year/files/JCS_five_year_plan_2nd.pdf) (参照 2023/01/31)
- [5]. 政策統括官付参事官付世帯統計室. “2019年国民生活基礎調査の概況”. 厚生労働省. 2020年7月17日. (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/dl/14.pdf>) (参照 2023/01/31)
- [6]. 厚生労働省老健局高齢者支援課. “認知症・虐待防止対策推進室: 認知症施策の現状”. 厚生労働省. 2014年12月19日. (<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11901000-Koyoukintoujidoukateikyoku-Soumuka/0000069443.pdf>) (参照 2023/01/31)
- [7]. AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9988): pp.46-55. ([https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60690-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60690-0))

参考文献

- [8]. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Støier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995; 76(5): pp.406-412. ([https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(95\)80568-0](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(95)80568-0))
- [9]. Abo M, Kakuda W, Momosaki R, Harashima H, Kojima M, Watanabe S, Sato T, Yokoi A, Umemori T, Sasanuma J. Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in poststroke patients with upper limb hemiparesis: the NEURO-VERIFY Study. *Int J Stroke.* 2014; 9(5): pp.607-612. (<https://doi.org/10.1111/ijvs.12100>)
- [10]. Rodriquez AA, Black PO, Kile KA, Sherman J, Stellberg B, McCormick J, Roszkowski J, Swiggum E. Gait training efficacy using a home-based practice model in chronic hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996; 77(8): pp.801-805. ([https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(96\)90260-9](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(96)90260-9))
- [11]. Penfield W, Rasmussen T. The cerebral cortex of man : a clinical study of localization of function. The Macmillan New York. 1950. 248p.
- [12]. Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience.* 1983; 8(1): pp.33-55. (<https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-02-00785.1996>)
- [13]. Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci.* 1996; 16(2): pp.785-807. (<https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-02-00785.1996>)
- [14]. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science.* 1996; 272(5269): pp.1791-1794. (<https://doi.org/10.1126/science.272.5269.1791>)

参考文献

- [15]. Dancause N, Nudo RJ. Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Prog Brain Res.* 2011; 192: pp.273-295. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21763529/>)
- [16]. Nudo RJ. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. *Stroke.* 2007; 38: pp.840-845. (<https://doi.org/10.1161/01.str.0000247943.12887.d2>)
- [17]. Monge-Pereira E, Ibañez-Pereda J, Alguacil-Diego IM, Serrano JI, Spottorno - Rubio MP, Molina-Rueda F. Use of Electroencephalography Brain - Computer Interface Systems as a Rehabilitative Approach for Upper Limb Function After a Stroke: A Systematic Review. *PM R.* 2017; 9(9): pp.918-932. (<https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.04.016>)
- [18]. Cervera MA, Soekadar SR, Ushiba J, Millán JDR, Liu M, Birbaumer N, Garipelli G. Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: a meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018; 5(5): pp.651-663. (<https://doi.org/10.1002/acn3.544>)
- [19]. Carvalho R, Dias N, Cerqueira JJ. Brain-machine interface of upper limb recovery in stroke patients rehabilitation: A systematic review. *Physiother Res Int.* 2019; 24(2). 12p. (<https://doi.org/10.1002/pri.1764>)
- [20]. Bai Z, Fong KNK, Zhang JJ, Chan J, Ting KH. Immediate and long - term effects of BCI-based rehabilitation of the upper extremity after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil.* 2020; 17(1): 20p. (<https://doi.org/10.1186/s12984-020-00686-2>)
- [21]. Guerra ZF, Lucchetti ALG, Lucchetti G. Motor Imagery Training After Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Neurol Phys Ther.* 2017; 41(4): pp.205-214. (<https://doi.org/10.1097/npt.000000000000200>)
- [22]. López ND, Monge Pereira E, Centeno EJ, Miangolarra Page JC. Motor imagery as a complementary technique for functional recovery after stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil.* 2019; 26(8): pp.576-587. (<https://doi.org/10.1080/10749357.2019.1640000>)

参考文献

- [23]. Machado TC, Carregosa AA, Santos MS, Ribeiro NMDS, Melo A. Efficacy of motor imagery additional to motor-based therapy in the recovery of motor function of the upper limb in post-stroke individuals: a systematic review. *Top Stroke Rehabil.* 2019; 26(7): pp.548-553. (<https://doi.org/10.1080/10749357.2019.1627716>)
- [24]. Song K, Wang L, Wu W. Mental practice for upper limb motor restoration after stroke: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Top Stroke Rehabil.* 2019; 26(2): pp.87-93. (<https://doi.org/10.1080/10749357.2018.1550613>)
- [25]. Cohen D. Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science.* 1972; 175(4022): pp.664-6. (<https://doi.org/10.1126/science.175.4022.664>)
- [26]. 柴崎浩：非侵襲的脳機能計測法の現状と将来. *臨床神経生理学.* 2008; 36: pp.114-121.
- [27]. 平田 雅之, 亀山 茂樹, 後藤 哲ら：脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第1報)：てんかん. *臨床神経生理学.* 2012; 40: pp.140-146. (<https://doi.org/10.11422/jscn.40.140>)
- [28]. 中里信和：「脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために」脳磁図による脳機能診断. *臨床神経生理学.* 2010; 38: pp.83-88.
- [29]. 鎌田 恭輔, 露口 尚弘, 中里 信和ら：脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第5報)：脳腫瘍. *臨床神経生理学.* 2013; 41: pp.46-53. (<https://doi.org/10.11422/jscn.41.46>)
- [30]. 石井 良平, 渡辺 裕貴, 青木 保典ら：脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第4報)：精神科疾患・認知症. *臨床神経生理学.* 2013; 41: pp.29-45. (<https://doi.org/10.11422/jscn.41.29>)
- [31]. 露口 尚弘, 鎌田 恭輔, 中里 信和ら：脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第2報)：虚血性脳血管障害. *臨床神経生理学.* 2012; 40: pp.195-202. (<https://doi.org/10.11422/jscn.40.195>)

参考文献

- [32]. 尾崎 勇, 井口 義信, 白石 秀明ら: 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー (第6報): 神経変性・脱髄疾患と神経リハビリテーション. 臨床神経生理学. 2013; 41: pp.57-70. (<https://doi.org/10.11422/jscn.41.57>)
- [33]. 日本臨床神経生理学会 脳磁図ガイドライン作成委員会: 臨床脳磁図検査解析指針. 臨床神経生理学. 2005; 33: pp.69-86. (<https://square.umin.ac.jp/JSCN/info/file/rinshonoujizusisin.pdf>)
- [34]. 八木和広, 野地七恵, 鶴田和仁ら: 加速度センサを用いた運動関連脳磁場測定 - Cross-correlogram による検討-. 臨床生理学. 2014; 42: pp.44-54. (<https://doi.org/10.11422/jscn.42.44>)
- [35]. Tecchio F, Zappasodi F, Tombini M, Oliviero A, Pasqualetti P, Vernieri F, Ercolani M, Pizzella V, Rossini PM. Brain plasticity in recovery from stroke: an MEG assessment. Neuroimage. 2006; 32(3): pp.1326-1334. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.004>)
- [36]. Foldes ST, Weber DJ, Collinger JL. MEG-based neurofeedback for hand rehabilitation. J Neuroeng Rehabil. 2015; 12: 9p. (<https://doi.org/10.1186/s12984-015-0076-7>)
- [37]. Paggiaro A, Birbaumer N, Cavinato M, Turco C, Formaggio E, Del Felice A, Masiero S, Piccione F. Magnetoencephalography in Stroke Recovery and Rehabilitation. Front Neurol. 2016; 7: 10p. (<https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00035>)
- [38]. Williamson S, Kaufman L. Biomagnetism. J Mag Magnetic Mater. 1981; 22: pp.129-210. ([https://doi.org/10.1016/0304-8853\(81\)90078-0](https://doi.org/10.1016/0304-8853(81)90078-0))
- [39]. Romani GL, Williamson SJ, Kaufman L. Biomagnetic instrumentation. Rev Sci Instrum. 1982; 53(12): pp.1815-45. (<https://doi.org/10.1063/1.1136907>)
- [40]. K. Sekihara and S. S. Nagarajan. Adaptive Spatial Filters for Electromagnetic Brain Imaging. Springer. 2008. 245p. (<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-79370-0>)

参考文献

- [41]. Sekihara K, Sahani M, Nagarajan SS. Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction. *Neuroimage*. 2005; 25(4): pp.1056-1067. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.051>)
- [42]. 関原謙介: Adaptive beamformerを用いた信号源の再構成 -前提条件と問題点について. *臨床脳波*. 2004; 46(2): pp.79-84.
- [43]. 章 忠, 中堀 智之, 川畑 洋昭: 高速ウェーブレット変換およびその脳波解析への応用. *日本機械学会論文集*. 1999; 65(633): pp.1915-1921. (<https://doi.org/10.1299/kikaic.65.1915>)
- [44]. 榊原進: ウェーブレット・ビギナーズガイド. 東京電機大学出版. 1995. 225p.
- [45]. Nikulin VV, Nolte G, Curio G. A novel method for reliable and fast extraction of neuronal EEG/MEG oscillations on the basis of spatio-spectral decomposition. *Neuroimage*. 2011; 55(4): pp.1528-1535. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.057>)
- [46]. Vigário R, Särelä J, Jousmäki V, Hämäläinen M, Oja E. Independent component approach to the analysis of EEG and MEG recordings. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2000; 47(5): pp.589-593. (<https://doi.org/10.1109/10.841330>)
- [47]. Nugent AC, Robinson SE, Coppola R, Furey ML, Zarate CA Jr. Group differences in MEG - ICA derived resting state networks: Application to major depressive disorder. *Neuroimage*. 2015; 118: pp.1-12. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.051>)
- [48]. Moran JE, Drake CL, Tepley N. ICA methods for MEG imaging. *Neurol Clin Neurophysiol*. 2004; 30: 2p. (<https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=b0913a98110d3ab5b8fa71fa53ef714f2441784b>)

参考文献

- [49]. Treacher AH, Garg P, Davenport E, Godwin R, Proskovec A, Bezerra LG, Murugesan G, Wagner B, Whitlow CT, Stitzel JD, Maldjian JA, Montillo AA. MEGnet: Automatic ICA-based artifact removal for MEG using spatiotemporal convolutional neural networks. *Neuroimage*. 2021; 241: 19p. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118402>)
- [50]. Zhu Y, Parviainen T, Heinilä E, Parkkonen L, Hyvärinen A. Unsupervised representation learning of spontaneous MEG data with nonlinear ICA. *Neuroimage*. 2023; 274: 13p. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120142>)
- [51]. Blankertz B, Sannelli C, Halder S, Hammer EM, Kübler A, Müller KR, Curio G, Dickhaus T. Neurophysiological predictor of SMR-based BCI performance. *Neuroimage*. 2010; 51(4): pp.1303–1309. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.022>)
- [52]. Halme HL, Parkkonen L. Comparing Features for Classification of MEG Responses to Motor Imagery. *PLoS One*. 2016; 11(12): 21p. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168766>)
- [53]. Salmelin R, Hari R. Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience*. 1994; 60(2): pp.537–550. ([https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90263-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90263-1))
- [54]. McFarland DJ, Miner LA, Vaughan TM, Wolpaw JR. Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements. *Brain Topogr*. 2000; 12(3): pp.177–186. (<https://doi.org/10.1023/a:1023437823106>)
- [55]. Miller KJ, Schalk G, Fetz EE, den Nijs M, Ojemann JG, Rao RP. Cortical activity during motor execution, motor imagery, and imagery-based online feedback. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(9): pp.4430–4435. (<https://doi.org/10.1073/pnas.0913697107>)

参考文献

- [56]. Nikulin VV, Nolte G, Curio G. A novel method for reliable and fast extraction of neuronal EEG/MEG oscillations on the basis of spatio-spectral decomposition. *Neuroimage*. 2011; 55(4): pp.1528–1535. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.057>)
- [57]. Denis A Engemann. “Compute Spectro-Spatial Decomposition (SSD) spatial filters” . MNE. (https://mne.tools/stable/auto_examples/decoding/ssd_spatial_filters.html)
- [58]. Gramfort A, Luessi M, Larson E, Engemann DA, Strohmeier D, Brodbeck C, Goj R, Jas M, Brooks T, Parkkonen L, Hämäläinen M. MEG and EEG data analysis with MNE-Python. *Front Neurosci*. 2013; 7: 13p. (<https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00267>)
- [59]. Gramfort A, Luessi M, Larson E, Engemann DA, Strohmeier D, Brodbeck C, Parkkonen L, Hämäläinen MS. MNE software for processing MEG and EEG data. *Neuroimage*. 2014; 86: pp.446–460. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.027>)
- [60]. Halme HL, Parkkonen L. Across-subject offline decoding of motor imagery from MEG and EEG. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 12p. (<https://doi.org/10.1038/s41598-018-28295-z>)
- [61]. J. Katona, T. Ujbanyi, G. Sziladi and A. Kovari. Examine the effect of different web-based media on human brain waves. 2017 8th IEEE International Conference on Cognitive Infocommunications (CogInfoCom). 2017; pp.407–412. (<https://doi.org/10.1109/CogInfoCom.2017.8268280>)
- [62]. J. Katona. Examination and comparison of the EEG based attention test with CPT and T.O.V.A. 2014 IEEE 15th International Symposium on Computational Intelligence and Informatics (CINTI). 2014; pp.117–120. (<https://doi.org/10.1109/CINTI.2014.7028659>)
- [63]. Sadiq MT, Yu X, Yuan Z, Aziz MZ. Identification of Motor and Mental Imagery EEG in Two and Multiclass Subject-Dependent Tasks Using Successive Decomposition Index. *Sensors (Basel)*. 2020; 20(18): 25p. (<https://doi.org/10.3390/s20185283>)

参考文献

- [64]. Soekadar SR, Witkowski M, Mellinger J, Ramos A, Birbaumer N, Cohen LG. ERD-based online brain-machine interfaces (BMI) in the context of neurorehabilitation: optimizing BMI learning and performance. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2011; 19(5): pp.542-549. (<https://doi.org/10.1109/tnsre.2011.2166809>)
- [65]. Wang W, Collinger JL, Perez MA, Tyler-Kabara EC, Cohen LG, Birbaumer N, Brose SW, Schwartz AB, Boninger ML, Weber DJ. Neural interface technology for rehabilitation: exploiting and promoting neuroplasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2010; 21(1): pp.157-178. (<https://doi.org/10.1016/j.pmr.2009.07.003>)
- [66]. Grosse-Wentrup M, Mattia D, Oweiss K. Using brain-computer interfaces to induce neural plasticity and restore function. *J Neural Eng.* 2011; 8(2): 7p. (<https://doi.org/10.1088%2F1741-2560%2F8%2F2%2F025004>)
- [67]. Birbaumer N, Cohen LG. Brain-computer interfaces: communication and restoration of movement in paralysis. *J Physiol.* 2007; 579(Pt 3): pp.621-636. (<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.125633>)
- [68]. Ang KK, Guan C, Chua KS, Ang BT, Kuah C, Wang C, Phua KS, Chin ZY, Zhang H. Clinical study of neurorehabilitation in stroke using EEG-based motor imagery brain-computer interface with robotic feedback. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010; pp.5549-5552. (<https://doi.org/10.1109/iembs.2010.5626782>)
- [69]. Pichiorri F, Mattia D. Brain-computer interfaces in neurologic rehabilitation practice. *Handb Clin Neurol.* 2020; 168: pp.101-116. (<https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63934-9.00009-3>)