4

意識障害慢性期の無反応覚醒症候群
患者に向けた BMI 応用Brain-machine Interface for Patients with Unresponsive
Wakefulness Syndrome岡原陽二^{*1,2} 高野弘二^{*2} 小瀧 勝^{*3} 神作憲司^{*2,4,5}
Yoji Okahara Kouji Takano Masaru Odaki Kenji KansakuKey words : ブレインマシン・インターフェイス／ブレインコンピュータ・インターフェイス／遷延性意識障害／
無反応覚醒症候群／定常状態視覚誘発電位

要旨

遷延性植物状態と呼ばれていた最重症度の遷延性意識障害は、現在では無反応覚醒症候群 (unresponsive wakefulness syndrome : UWS) と呼ばれる。その定義は、覚醒しているが自己、外界に順応した反応が欠如し、持続的な意思疎通徴候が認められない状態を指す。しかし、UWS 患者は運動、言語反応の外部出力が障害されているため、外部刺激に対して本当に内的に無反応なのかということに関する明確な答えを得ることは難しい。ブレインマシン・インターフェイス (BMI) は、筋出力に頼らず、脳波などの脳からの信号を検出することによって、環境制御や文字入力などを可能にする技術である。本稿では、定常状態視覚誘発電位を利用した BMI による、UWS 患者を対象とした意識状態評価研究から得られた知見に関して述べる。

はじめに

交通外傷に伴う重度頭部外傷患者は、慢性期に遷延性意識障害となり、最小意識状態 (minimally conscious state : MCS)¹⁾ や無反応覚醒症候群 (unresponsive wakefulness syndrome : UWS)²⁾ と診断されることが珍しくない。MCS は、外部刺激に

対する非反射性の運動反応がときおり観察されるが、一貫性がない状態を指し、彼らは自己または環境に対してある程度の認知能力があると考えられている¹⁾。UWS は、従来は遷延性植物状態 (persistent vegetative state : PVS) として知られていた病態を指し、睡眠覚醒のサイクルが維持されているものの、聴覚、視覚、触覚などあらゆる外部刺激に対する有意な運動反応が確認されていない状態がその定義となる^{2,3)}。実臨床における、これらの遷延性意識障害患者の意識状態評価は、JFK Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)⁴⁾ などの行動評価指標に基づいて行われる。これらの行動評価指標は、目にみえる運動反応によってのみ評価されるため、言語出力を含む筋肉を使った運動反応をすることのできない UWS 患者においては意識内容の検出が過小評価されている可能性がある

*1 千葉県循環器病センター脳神経外科
*2 国立障害者リハビリテーションセンター研究所
脳機能系障害研究部脳神経科学研究室
*3 千葉療護センター
*4 獨協医科大学医学部生理学 (生体情報) 講座
*5 電気通信大学脳・医工学研究センター
【連絡先】〒290-0512 千葉県市原市鶴舞 575 千葉
県循環器病センター脳神経外科 岡原陽二
E-mail : you2xxx@gmail.com
DOI : 10.2490/jjrmc.57.23

り、実際に UWS と MCS 患者の意識状態評価においては低く見積もる傾向にあるといった研究報告もなされている⁵⁾。UWS 患者や MCS 患者といった重症意識障害患者の意識状態を適切に評価することは、患者に合ったリハビリテーション治療を提供することにつながり、患者と家族の生活の質を向上させることに資すると考えられ、目下の重要な課題といえる。

近年、この課題の解決に向けて神経画像技術を用いた研究が大きな進歩をもたらしている。特に、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) を用いた研究からは重要な成果がもたらされ、Owen ら⁶⁾は、1 人の UWS 患者が研究者の口頭指示に応じて脳の特定部位を賦活させることが可能であったと報告し、Coleman ら^{7,8)}は、fMRI によって、2 人の UWS 患者が音声理解に関する脳部位を賦活させたことを示した。これらを含む一連の fMRI 研究により、UWS と診断された一部の患者は、従来考えられていた状態とは違い、ある程度の意識内容を保持していることが明らかになってきている⁹⁻¹²⁾。

ブレインマシン・インターフェイス

脳からの信号を計測し、それを利用して機器操作を行い、コミュニケーションの補助、生活環境の制御、運動の補助などを行おうとする、「ブレインマシン・インターフェイス (Brain-machine interface : BMI)」もしくは「ブレインコンピュータ・インターフェイス (Brain-computer interface : BCI)」と呼ばれるヒューマンインターフェイス技術は、いかなる筋出力にも頼ることなく機器を制御できるという特徴をもったシステムである。

BMI は、脳からの信号を測定する電極などを留置するために外科的手術を必要とする「侵襲型」と、手術を必要としない「非侵襲型」に分類される。

手術を必要とする侵襲的な手法としては、脳に電極を刺して神経細胞活動を利用するものや、脳表に電極を留置して皮質脳波を利用するものが挙げられる。外科的手術を必要としない非侵襲的な手法としては、脳波 (electroencephalogram : EEG)、近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy : NIRS) を用いた BMI が報告されており、特に脳波に関しては、P300 脳波、感覚運動リズム (somatosensory motor rhythm : SMR) 脳波、定常状態視覚誘発電位 (steady-state visual evoked potentials : SSVEP) など、さまざまな種類の脳波を用いた BMI システムが報告されている。意識障害患者に対する BMI 応用に関する研究はこれまでにいくつか報告されており¹³⁻¹⁷⁾、聴覚刺激に伴う誘発電位を利用した BMI を適用した研究¹⁴⁾や、P300 脳波と SSVEP によって作動する BMI を組み合わせることでその有効性を述べた研究¹⁵⁾などがある。ただし、意識障害患者の中でも UWS に関しては、患者に対する BMI の有効性はいまだ明らかになっていないのが現状である。

筆者が所属する研究グループは、これまでに脊髄小脳変性症¹⁸⁾や脊髄損傷¹⁹⁾、デュシャンヌ型筋ジストロフィー²⁰⁾といった身体に重度障害を負った患者を対象とした BMI 研究を報告し、BMI 技術が神経難病をはじめとした重度障害患者の QOL 向上に寄与できることを示してきた。近年の筋萎縮性側索硬化症患者における研究では、すべての筋出力ができなくなる完全閉じ込め状態に陥った患者に独自に開発した SSVEP-BMI システム²¹⁾を適用し、27 カ月間の長期にわたって信頼できる精度で SSVEP-BMI を制御できたことを報告した²²⁾。筆者らは、UWS 患者を対象とした新しい意識状態評価手法の開発を目的として、上記 SSVEP-BMI を交通外傷に伴う重症頭部外傷後、UWS を呈した患者群に適用する研究を行った。以下では、その手法と得られた知見について述べ

ていく。

SSVEP-BMI の原理

筆者らの研究グループが開発した SSVEP-BMI システムは、緑から青に明滅する 4×4 cm の発光ダイオード (LED) を、後頭葉皮質から SSVEP を引き出すための視覚刺激として使用する。SSVEP は、特定の周波数に対応する自然な視覚反応で、3.5~75 Hz の視覚刺激によって網膜が興奮するときに、視覚刺激と同等の周波数の脳波が主に後頭葉皮質に出現する現象である。SSVEP は、視覚刺激への注意に伴ってそのパワーが増幅することが知られており²³⁾、本 BMI システムは、周辺視野に存在する LED への注意に応じた脳波の増幅作用を利用して作動する仕組みとなっている (図 1-a²⁴⁾)。使用する頭皮電極は、基準電極、接地電極、Oz 電極の 3 つであり、それらの電極は専用の帽子によって頭皮へ固定する。Oz 電極から得られた脳波信号は、1 秒ごとにオンラインで周波数ごとのパワースペクトラム密度 (power spectral density: PSD) が計算され、ターゲット周波数 (LED 光源の周波数) 帯域で PSD が閾値を超えているか否かが判定される。

SSVEP-BMI セッティング

被験者は UWS 患者であるため、仰臥位のまま行う。電氣的ノイズとなるような医療機器などの電源はなるべく off とする。視覚刺激は LED 1 個を用いて、被験者の顔から 60 cm 離して設置する。本 BMI システムは、周辺視野への注意を引き出す必要があるため、LED 設置の角度は正中から 45° 外側にずらしておく。LED 周波数は 30~40 Hz の帯域を使用した。

SSVEP-BMI を用いた課題

Attention/Ignorance task (注意・無視課題) と、

Yes/No task (はい・いいえ課題) の 2 種類の課題を行い、UWS 患者の意識状態評価を行った。両課題とも、被験者ごとに 1~5 回のセッションを行い、各セッションは 10 回の課題試行とした。各セッションの前にターゲット周波数と閾値を設定する必要があるため、プレテストを行った。プレテストでは、口頭指示によって被験者に、LED に注意を向ける、LED を無視する、それぞれの課題を 3 回ずつ行い、最もターゲット周波数における注意・無視の差が出やすい周波数をターゲット周波数とした。プレテストによってターゲット周波数と閾値が決定された後、セッションを開始した。

注意・無視課題では、① 30 秒間 LED に注意を向ける (注意課題)、② 30 秒間 LED を無視する (無視課題)、ように口頭で指示を出した。①においては、ターゲット周波数の PSD が閾値を 4 秒間継続して超えた場合、その応答は正解として扱い、②では、ターゲット周波数の PSD が 4 秒間以上閾値を超えずに 30 秒間が経過した場合、その応答が正答であると判断した (図 1-b²⁴⁾)。10 課題施行中に①と②が行われる回数は 5 回ずつで、不規則な順序で提示した。

はい・いいえ課題では、注意・無視課題と同じメカニズムを用いて、性別、自分の名前など、被験者にとって非常に簡単で確実に「はい」・「いいえ」で答えられる質問を口頭で提示し、それに対して、「はい (Yes)」ならば LED に注意を向ける、「いいえ (No)」なら LED を無視する、という設定で、質問に対する回答を求めた。偽陽性反応を回避するために、各項目での答えが「はい」/「いいえ」で均等に割り当てられるように設定した (例: 女性の被験者の性別に関して、「あなたの性別は女性ですか?」→正答は「はい」となる、「あなたの性別は女性ではないですか?」→正答は「いいえ」となる)。

毎課題後に、被験者には応答が正答だったか誤答だったかを口頭でフィードバックし、課題の精度

a : SSVEP-BMI 課題 環境設定

点滅する LED

Oz 電極からの
脳波信号

周波数解析
フーリエ変換

信号処理
(増幅・フィルタリング)

反応判別
正答率処理

b : SSVEP-BMI による注意・無視課題

口頭指示

“LED に注意を向けてください”

Green/blue flickering LED (30~40 Hz)

口頭指示

“LED を無視してください”

■ SSVEP が閾値を超えた区間

□ SSVEP が閾値を超えなかった区間

図1 SSVEP-BMI 研究手法 (文献 24 より)

としてそのオンライン正答率を記録した。

UWS 患者における SSVEP-BMI 課題の精度

研究によって得られた結果からは、5 名の UWS

患者被験者 (男性 1 名、平均年齢 48 歳、平均罹病期間 36 カ月、平均 CRS-R 6 点) を紹介したい。被験者らは、いずれも交通外傷に伴う重症頭部外傷後、慢性期に遷延性意識障害をきたした症例であり、専門医 2 人によって UWS と診断されている。

図2 SSVEP-BMI 課題の結果 (文献 24 より)

SSVEP-BMI 課題から得られた正答率が、試行回数に応じた 95% 信頼区間の上限 (upper confidence limit of chance results)²⁵⁾を超えたかどうかによって、得られた結果が意味のある結果かどうかを判別することとした。注意・無視課題、はい・いいえ課題、両方において 95% 信頼区間の上限を超えた正答率を記録した被験者が 1 名のみ観察された (図 2²⁴⁾)。本課題終了後に、いずれの被験者にも再度 CRS-R に基づく意識状態評価を行ったが、課題試行前と変わらず UWS と診断された。本研究では、SSVEP-BMI によって通常の神経診察方法ではみつけないことができない、UWS 患者からの内的応答の抽出に成功したと考えられる。今後、症例数や試行回数を積み重ねていく必要はあるが、UWS とされた患者群の一部に意思表出機能が保持されている可能性をあらためて示唆する結果であるといえる。

文献

- Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, Zasler ND : The minimally conscious state : Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002 ; **58** : 349-353
- Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijssen J, León-Carrión J, Sannita WG, Szabon L, Schmutzhard E, von Wild KR, Zeman A, Dolce G : European Task Force on Disorders of Consciousness : Unresponsive wakefulness syndrome : a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010 ; **8** : 68
- Plum F, Posner JB : The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser* 1972 ; **10** : 1-286
- Giacino JT, Kalmar K, Whyte J : The JFK coma recovery scale-revised : Measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004 ; **85** : 2020-2029
- Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, Moonen G, Laureys S : Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state : clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009 ; **9** : 35
- Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD : Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006 ; **313** : 1402
- Coleman MR, Davis MH, Rodd JM, Robson T, Ali A, Owen AM, Pickard JD : Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain* 2009 ; **132** (Pt 9) : 2541-2552
- Coleman MR, Rodd JM, Davis MH, Johnsrude IS, Menon DK, Pickard JD, Owen AM : Do vegetative patients retain aspects of language comprehension?

- Evidence from fMRI. *Brain* 2007 ; **130** (Pt 10) : 2494-2507
- 9) Cruse D, Chennu S, Chatelle C, Bekinschtein TA, Fernández-Espejo D, Pickard JD, Laureys S, Owen AM : Bedside detection of awareness in the vegetative state : a cohort study. *Lancet* 2011 ; **378** : 2088-2094
- 10) Laureys S, Schiff ND : Coma and consciousness : paradigms (re) framed by neuroimaging. *Neuroimage* 2012 ; **61** : 478-491
- 11) Monti MM, Coleman MR, Owen AM : Executive functions in the absence of behavior : functional imaging of the minimally conscious state. *Prog Brain Res* 2009 ; **177** : 249-260
- 12) Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, Owen AM, Laureys S : Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010 ; **362** : 579-589
- 13) Coyle D, Stow J, McCreddie K, McElligott J, Carroll Á : Sensorimotor modulation assessment and brain-computer interface training in disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 2015 ; **96** : S62-S70
- 14) Lulé D, Noirhomme Q, Kleih SC, Chatelle C, Halder S, Demertzi A, Bruno MA, Gosseries O, Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Thonnard M, Soddu A, Kübler A, Laureys S : Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain computer interface. *Clin Neurophysiol* 2013 ; **124** : 101-106
- 15) Pan J, Xie Q, He Y, Wang F, Di H, Laureys S, Yu R, Li Y : Detecting awareness in patients with disorders of consciousness using a hybrid brain-computer interface. *J Neural Eng* 2014 ; **11** : 056007
- 16) Wang F, He Y, Pan J, Xie Q, Yu R, Zhang R, Li Y : A Novel Audiovisual Brain-Computer Interface and Its Application in Awareness Detection. *Sci Rep* 2015 ; **5** : 9962
- 17) Xiao J, Xie Q, He Y, Yu T, Lu S, Huang N, Yu R, Li Y : An Auditory BCI System for Assisting CRS-R Behavioral Assessment in Patients with Disorders of Consciousness. *Sci Rep* 2016 ; **6** : 32917
- 18) Okahara Y, Takano K, Komori T, Nagao M, Iwadata Y, Kansaku K : Operation of a P300-based brain-computer interface by patients with spinocerebellar ataxia. *Clin Neurophysiol Pract* 2017 ; **2** : 147-153
- 19) Ikegami S, Takano K, Kondo K, Saeki N, Kansaku K : A region-based two-step P300-based brain-computer interface for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2014 ; **125** : 2305-2312
- 20) Utsumi K, Takano K, Okahara Y, Komori T, Onodera O, Kansaku K : Operation of a P300-based brain-computer interface in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep* 2018 ; **8** : 1753
- 21) Sakurada T, Kawase T, Komatsu T, Kansaku K : Use of high-frequency visual stimuli above the critical flicker frequency in a SSVEP-based BMI. *Clin Neurophysiol* 2015 ; **126** : 1972-1978
- 22) Okahara Y, Takano K, Nagao M, Kondo K, Iwadata Y, Birbaumer N, Kansaku K : Long-term use of a neural prosthesis in progressive paralysis. *Sci Rep* 2018 ; **8** : 16787
- 23) Kim YJ, Grabowecy M, Paller KA, Muthu K, Suzuki S : Attention induces synchronization-based response gain in steady-state visual evoked potentials. *Nat Neurosci* 2007 ; **10** : 117-125
- 24) Okahara Y, Takano K, Odaki M, Kansaku K : Awareness detection in patients with unresponsive wakefulness syndrome. Program No 65903 2019 Abstract Viewer/Itinerary Planner Chicago : Society for Neuroscience. 2019
- 25) Müller-Putz G, Scherer R, Brunner C, Leeb R, Pfurtscheller G : Better than random : a closer look on BCI results. *Int J Bioelectromagn* 2008 ; **10** : 52-55