

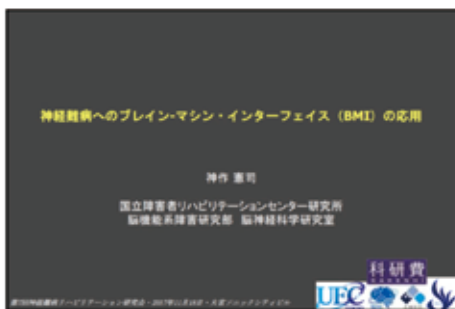
【特別講演】

神経難病へのブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) の応用

神作 憲司 (国立障害者リハビリテーションセンター研究所)

小森：それでは早速ですが特別講演に移りたいと思います。今日は先ほど申したように国立障害者リハビリテーションセンター研究所の神作憲司先生にお願いして「神経難病へのブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) の応用」ということでお話を伺います。

神作先生のことは皆さんもよくご存じだと思いますが、千葉大学をご卒業になって脳外科の先生ですが、現在はこのBMI のことで世界的に有名な先生です。私どもの研究会のメンバーでもあり、ずっといろいろなことでご相談させていただきながら来ていますし、また先進的なこういうことを今後この神経難病のリハビリテーションに取り込んでいくという意味で今日のお話をお願いしました。では神作先生、よろしくお願い申し上げます。



神作：国リハ研究所の神作憲司です。はじめに、このような発表の機会をくださいました小森先生をはじめ、皆さま方にお礼申し上げます。私は7年ほど前にこの研究会の前身のワークショップで一度話させていただいたことがあります。そのときから比べても随分とデータもたまってきており、今日はそちらをお見せしたいと思います。



まず「ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI)」についてですが、だいぶメディアでも取り上げられるようになってきていますので、聞いたことがある方はいらっしゃるのではないかと思います。



BMI とは、脳と機械をつなぎ、脳からの信号を計測して、それを利用して運動の補助およびコミュニケーションの補助を行うものです。



脳と機械をつなぐとはどういうことかといえますと、



まず信号源から信号検出器で信号を取る訳ですが、その取り方がいろいろあります。例えば、unit recording は、実際に針を脳に刺して神経細胞の電位変化を記録するものですが、人間でこれをやろうと思うとなかなか大変です。アメリカのブラウン大学のグループは、かなり注目された研究をしていますが、やはりハードルが高いです。fMRI や MEG などの大型の装置を使って信号を検出して、それを利用することもできます。ただそれは、実際に進行した ALS の患者さんなど、そういった患者さんをお願いするのはハードルが高いです。

実用的な手法としては、脳波を用いたものがあります。脳波は古くから使われてきている手法であり、また脳波計もだいぶ小さく安価になってきたので、患者さんのベッドサイドでの実証評価の試みをしています。信号を検出した後に、その信号を処理して符号化して機械につなぐのが、BMI の流れです。

BMI の研究は、先ほどのブラウン大学や、日本の ATR、大阪大学、慶応義塾大学などで行われています。



私たちが主に注目しているのは、環境制御とコミュニケーションの補助の部分です。こちらは先生方に一番なじみの深い部分ではないかと思います。



こちらは私たちのセンターの病院にある環境制御装置です。

頸髄損傷の方のための吸気呼気を感じ取る 2 チャンネルのスイッチ信号の環境制御装置で、テレビのチャンネルを回したりスイッチを入れたり切ったりができるわけです。これが口の横に置いてあって、それでくわえてスイッチ信号を出して動かします。この機械がない患者さんは、いちいち誰かを呼んでやってもらわなければいけないのですが、これがあると自分でテレビが見られるので、テレビを見る回数もずっと増えて QOL が上がるということがいわれていました。これを筋肉が動かなくなった状態の人が脳波で動かすことができればいいのではないかということから、この研究がスタートしているわけです。



ではどのように使うかということで、まず最初にやったのが P300-BMI というシステムでした。P300 という脳波自体はかなりメジャーな脳波なので聞いたことがある方も多いと思いますが、何か注意しているものが変化をしたときに特徴的な脳波信号が出ます。ポジティブ側で 300 ミリ秒ぐらいのところにピークが来る脳波を出すので P300 という呼ばれ方をされています。アイコンをこのように配置して、それぞれのアイコンが違うタイミングで点滅するようにしておいて、そのタイミングを脳波の変化から割り出して、どこに注目しているのかを判別すれば、ワープロがつかれるのではないか。これは四半世紀ぐらい前にフロリダ大学のドンチン先生が考案したものです。私たちが BMI の研究を本格的に始めたのは大体 10 年ぐらい前で、その当時も、まずはこれを自分たちで試したのですが、どうにもやはり白くピカピカ光るものを見るのは少し不快な感じがするのです。



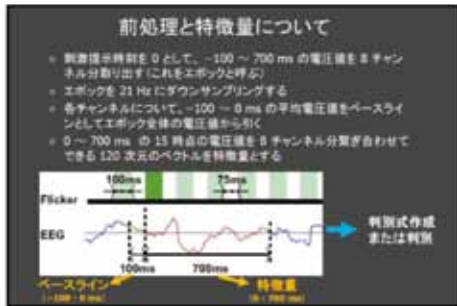
当時ちょうどブレインという雑誌に、光過敏性てんかんの患者さんを集めてきていろいろな色刺激を見せるという論文が出ました。横軸が周波数で縦軸が色の変化ですが、例えば、白くピカピカ点滅するものを 10 ヘルツ、15 ヘルツ、20 ヘルツとして周波数を上げて見ていると、棘波の発生頻度も高くなることが分かります。

特徴なのが青と赤で、15 ヘルツで光を点滅させると、これだけ強烈にてんかん原性がある。以前、テレビの画面で使ってしまった、光過敏性てんかんを引き起こした、という事件もありました。

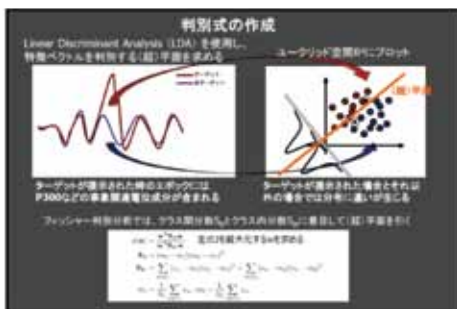
さらに特徴的なのが、この緑と青の交替刺激で、これだけが他と比較して分かると思いますが、周波数が上がれば上がるほどてんかん原性が下がる、という非常に特異的なパターンを示すわけです。理由はよく分かっていないのですが、少なくとも現象としてこういうものがあるのであれば使うに越したことはないだろうということで、この青・緑刺激を取り入れてみました。



この画面で見ても、何となく先ほどのよりは見やすい気はするかもしれませんが、これは青文字が緑に変わるといったもので、これをきちんと実験してみることにしました。



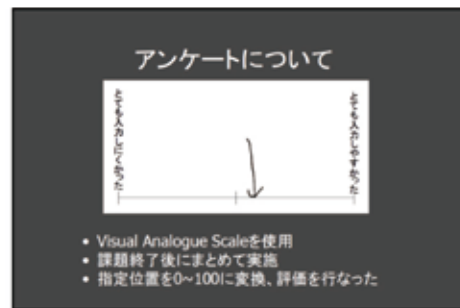
解析はいろいろな方法がありますが、P300 というと、どうしても最初は 300 ミリセカンドぐらいに出てくる波形のピークを狙おうということで入ってくるのですが、そうすると実は判別率はあまり上がらないのです。何をしているのかといいますと、刺激変化から 700 ミリセカンド幅のデータを持ってきて、



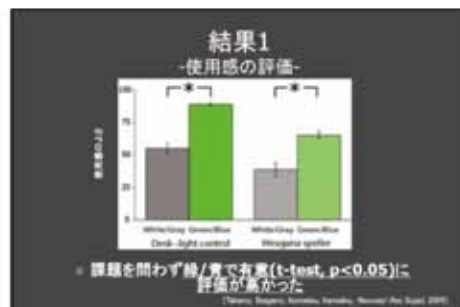
それを判別平面のところにどんどん入れていくのです。最初に 1 回トライアルで

やってもらって、それで判別式というものをつくるわけですが、変わったところの脳波とそうではないところの脳波の間で一番特徴がきれいに分離してデータも 2 つに割れるところを探していく。ですから、700 ミリセカンドの幅のデータの中に差があればいいという解析をしているということです。

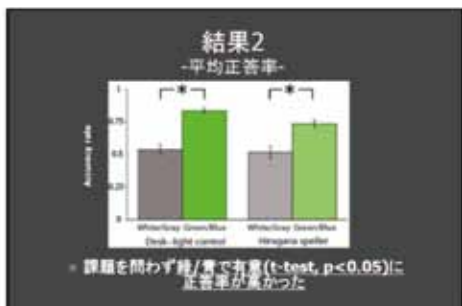
解析には線形判別分析という方法を用いています。サポートベクターマシンなども試してみているのですが、結局、線形判別分析の安定性が高いことが分かってきて、今は大体これを使っています。



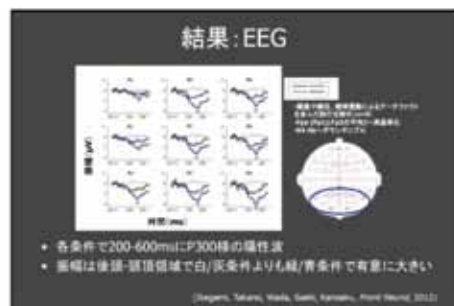
これは心理学の世界でよく使うビジュアルアナログスケールで、どのくらい使いやすいかを聞く評価スケールとして使ってみました。



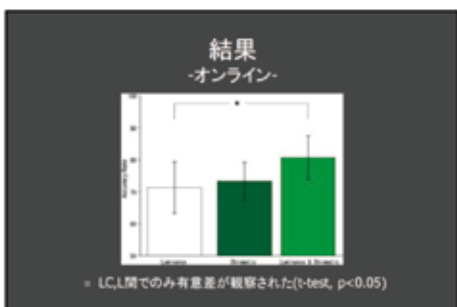
最初にお見せした白くピカピカ光るものと青緑で点滅するものを比較してみて、青緑で点滅するものの方が使用感がよい。これは予想どおりの結果でしたが、



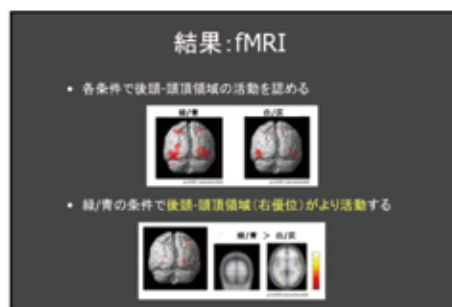
面白いのが、BMI としての操作精度が、これだけ青緑で点滅するものの方が上がってしまった。使い勝手がよくて精度が上がれば、それに越したことはないということで、今これを主に使っています。



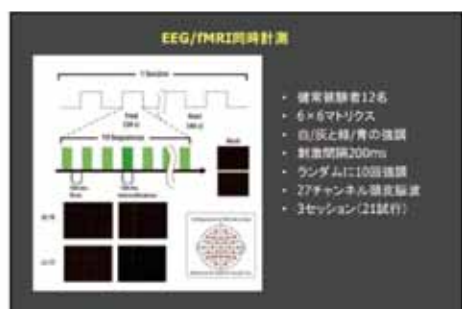
これが脳波の部分ですが、やはり青と緑のほうが、きれいに P300 が出ているのが分かります。P300 をいろいろな条件で取っていくと、見やすい刺激の変化がよりきれいな脳波変化を引き起こすことが知られており、



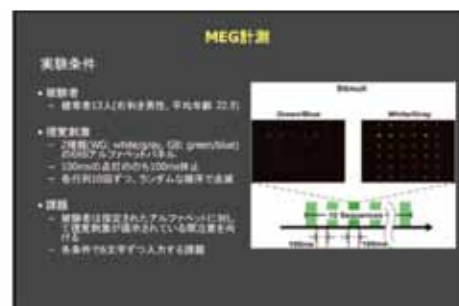
また、輝度変化も色変化に加えて少し入れたほうが BMI の波形としてはきれいになることが分かっています。



これもその一つではないかと思います。fMRI を同時記録すると、頭頂葉の領域、特に右側の領域に、青と緑のときに活動がきれいに出ることが分かりました。



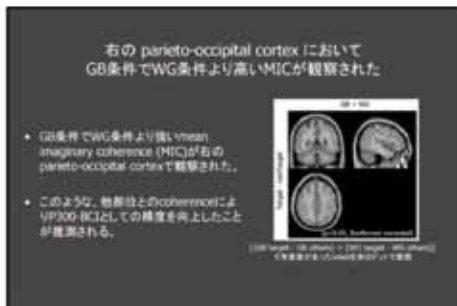
せっかくこういう面白い現象を見つけたので、頭の中で何が起きるかももう少し見てみようということになり、脳波と fMRI を同時に計測してみました。



もう少し詳しく調べようということで、MEG を計測してコヒーレンスを確認してみました。



右の頭頂後頭葉の領域と左の後頭頭頂葉の領域との間で、青緑の変化でよりコヒーレンスが高い、すなわち同期性が高まることが分かりました。



さらに、imaginary coherence analysis という解析を試みました。関原謙介先生にご協力いただいて解析したところ、右の頭頂葉の領域に、緑青のときに高いコヒーレンスが観察されました。つまり、この領域が、緑青のときに他の領域との間で同期性を高めるようなことをしていることが分かってきました。

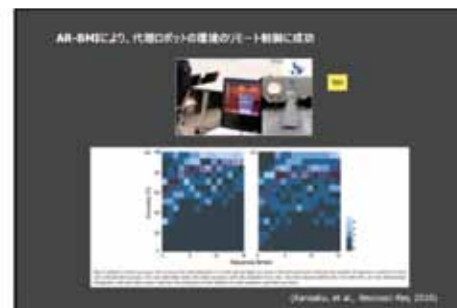
こうした神経生理学的な知識は、電極の数を減らすということにつながっていきます。右の頭頂葉のところに1個で、コヒーレンスが最も高い相手側の領域にもう1個の最低2個の電極で大丈夫というところまで減らせる方も出てきています。大体、信号を検出するための電極を8つ置いてやっているの、2つまで減らせるのは相当効率的な話ではあります。



BMI と拡張現実 (augmented reality) という技術を組み合わせるといったこともしています。



例えば、代理ロボットにアイカメラをつけて、そのアイカメラが AR タグを捉えると、BMI のアイコンが出てくる。これにより、そのロボットを動くリモコンとして使うことが出来ます。

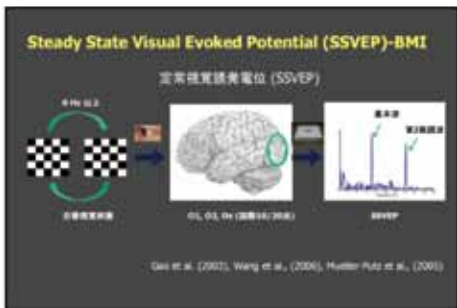


被験者さんは自分の体をどこも動かさずに、ロボットを自分の代理として動かして別の部屋の電気をつけるといったことができます。



BMI の方式としてはこれらだけではなく、感覚運動リズムといわれているものもあります。手を動かそうとイメージすると α 帯と β 帯を中心としてパワーが減少するということが起きます。しかしこの方式は、きれいな脳波を出すのが難しいわけです。

うちのチームは、最初はこの方式を使ってしばらくやっていたのですが、どうにもなかなかうまく使えないということもあり、これを重症になった難病の方にやっていただくのは厳しいだろうということで、この方式はスキップしました。



BMI の別の方式で、定常視覚誘発電位 (steady state visual evoked potential) というものがあります。例えば、6 ヘルツの点滅刺激が目前にあると、基本波、これが6ヘルツに対応しているもので、第2高調波、これは12ヘルツの部分があるのですが、これだけきれいにピークが出ます。最初はP300を使っていたわけですが、私たちも途中で

ら軸足をこのSSVEPのほうに移してきました。非常に使いやすいです。



これは Pastor さんという方が調べたSSVEPがどの周波数で最も出やすいかのグラフですが、やはり10ヘルツを少し過ぎたぐらいが最もきれいな脳波を出すということが分かっていました。しかし実際にやってみると、まぶしい感じがするのです。

もう少し工夫が必要だということで基礎的な研究にまた入って行って、先ほどから使っている青と緑の交替刺激を使って輝度差を加えてみて実際にどうなるか。輝度差がどのぐらいの差が必要か、周波数を上げていくとどうかをやってみました。



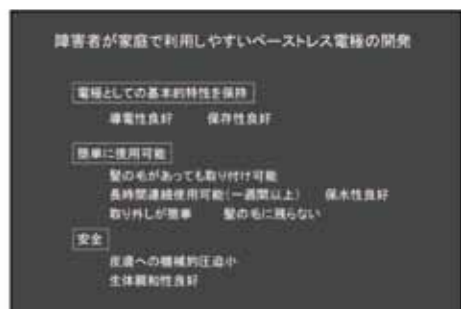
そうすると青緑の交替刺激が割とよくて、これは非常に高い60ヘルツや65ヘルツでも実験室ではきちんと脳波が出ることが確認できました。患者さんのお宅でやろうと思うと、さすがにこれはなかなか条件が整わなくて難しく、でも患者

さんのお宅でも 30 から 40 ヘルツぐら
いでも十分脳波が出ることが分かってき
ました。

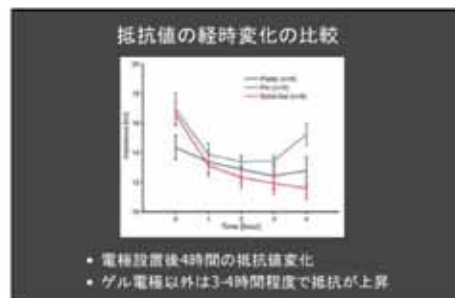
60 ヘルツや 65 ヘルツまでいけば点
滅を感じないレベルになります。ですの
で、横にライトがついていても気になら
ないレベルまでいきます。30 ヘルツ、40
ヘルツだと、若干チカチカしますが、10
ヘルツ前後の光り方に比べたら随分マイ
ルドになることが分かってきています。



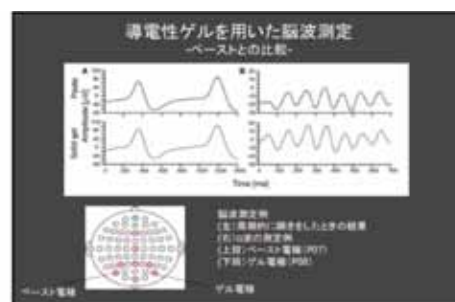
そうした基礎研究を通じて、機器開発の
研究、機器の実証評価研究を行ってきて
います。



そうしたなかで、BMI に即したい電極
がなかなかありませんでしたので、電極
の開発も行いました。これはよく使われ
るペースト電極ですが、これはあまり長
い時間使うと、だんだんとドライになっ
たり、剥がした後に洗わなければいけな
かったりします。こうした点をクリアす
る電極を、隣の研究室の工学の先生と開
発していきました。



これが長時間計測の結果ですが、赤い線
が開発したゲル電極なのですが、
使えば使うほど抵抗値が下がってくるの
です。他の電極は、例えばこのペースト
電極ですが、一応 3~4 時間まではそれ
なりに勝負できるのですが、ここから急
激にインピーダンスが上がります。あと、
頭皮に対する接触圧がある程度抵抗値を
下げるためには必要で、やはり大体 3~4
時間ぐらいが限界です。ゲル電極は他の
電極がギブアップした後もずっと使い続
けられて、10 時間ぐらいまでますます抵
抗値が下がるという性質があって、



脳波の波形もきれいにとれるということ
です。



私たちのシステムとして何が必要かと考えたときに、脳波を使うのが最終手段だとしたら、それまでの間、筋電やピエゾといった別の入力信号も受け付けて、時々脳波の練習をしてもらうという環境が整えられたらいいのではないかということで、そういった試みもしています。

こちらが最新型のものですが、これは全部一体型になって、このディスプレイと同じ大きさの PC がこの中に入っていますので、他に何もいらずに、この単体で安定して動くところまでいきました。

次にこれを使った実証評価研究についてお話しさせていただきます。頸髄損傷者の方でまずデータを取りました。その後、公立八鹿病院、そして箱根病院と都立神経病院の先生方にいろいろご協力いただきまして、ALS の患者さんでの研究を進めさせていただいて、さらに神経難病の他の方はどうなのかという話になり、脊髄小脳変性症と筋ジストロフィーの患者さんで箱根病院、都立神経病院の先生方にお世話になってデータを取らせていただきました。そのデータを少しお見せします。

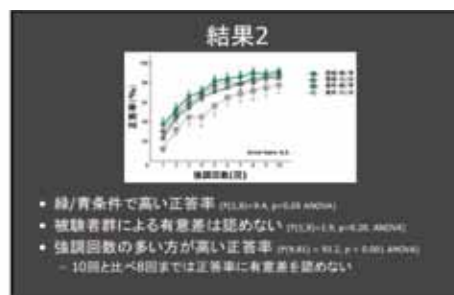
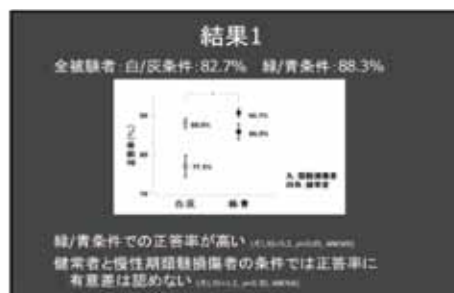
P300 BMI

対象

- 慢性頸髄損傷者 10名 (26-53歳, 男性)
- 健康対照被験者 10名 (27-52歳, 男性; age sex match)

Age	Sex	Level of SCI	Time since SCI	ASIA impairment scale	Spinal level	Spinal cord	Spinal level	Spinal level
27	M	C2-C3	18.2	Complete	ASIA A	C2	C3	C4
48	M	C2-C3	11.1	Incomplete	ASIA B	C2	C3	C4
42	M	C2-C3	19.8	Incomplete	ASIA B	C2	C3	C4
48	M	C2-C3	19.8	Incomplete	ASIA B	C2	C3	C4
42	M	C2-C3	18.8	Incomplete	ASIA B	C2	C3	C4
37	M	C2-C3	26.5	Incomplete	ASIA B	C2	C3	C4
46	M	C2-C3	21.1	Incomplete	ASIA B	C2	C3	C4
46	M	C2-C3	21.8	Incomplete	ASIA B	C2	C3	C4
41	M	C2-C3	14.1	Incomplete	ASIA B	C2	C3	C4
41	M	C2-C3	16.1	Incomplete	ASIA B	C2	C3	C4
41	M	C2-C3	16.1	Incomplete	ASIA B	C2	C3	C4

まず頸髄損傷者の方ですが、頸髄損傷者 10人と対照健康者 10名で、その機械がその患者群に対してどのような効果を持つのかを調べる研究を行いました。



面白いことに、頸髄損傷者の方々のほうが、むしろ健康者よりも平均値としては正答率が高く、よく使えることが分かりました。

P300-BMI: 改定視覚刺激を利用

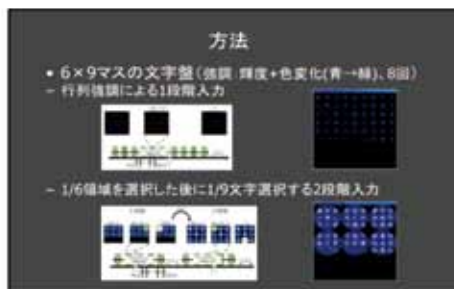
対象

ALS患者7名+年齢性別を合わせた対象健康者

年齢	性別	年齢性別	年齢性別	年齢性別	年齢性別	年齢性別	年齢性別
41	男	27	男	42	男	48	男
42	男	37	男	46	男	48	男
42	男	41	男	41	男	41	男
46	男	41	男	41	男	41	男
46	男	41	男	41	男	41	男
46	男	41	男	41	男	41	男
46	男	41	男	41	男	41	男
46	男	41	男	41	男	41	男
46	男	41	男	41	男	41	男
46	男	41	男	41	男	41	男

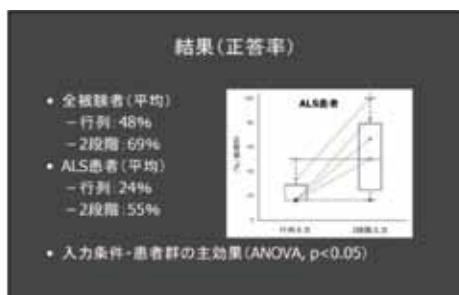
ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis
公立八鹿病院もしくは在宅環境にて実施

では次に ALS の方をお願いしようとなりました。頸髄損傷者の方でそれだけうまくいったので期待して始めたのですが、これが元気な ALS の方であれば、もちろんうまく使えるのですが、重症度が上がるに従って、やはり少し難しくなる方が出てきました。



ここは公立八鹿病院でのデータが中心ですが、どうもP300-BMIにてアテンション、注意を細かいところに向けるのが少し苦手そう。それではと、最初に6つのチャンクで平仮名を9つずつ入れて、そのうちの1つをまず選んでもらって、次にそれを拡大提示して9つから1つの平仮名を選んでもらうようにしました。

工学的なデバイスとしては全く同じものを使うわけですが、少しだけ視覚刺激を変える。



こうした単純な工夫をすることによって、これだけ劇的に同じALSの患者さんでも操作精度が上がることを発見しました。ある程度、重症な人にP300を使ってもらうには視覚刺激をより見やすい状況を用意することが大事そうだと分かりました。

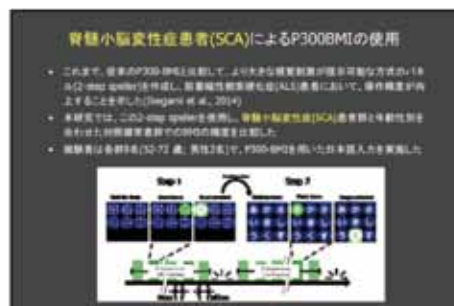
ALS患者のBMI正答率

スプレー正答率、訓練効果

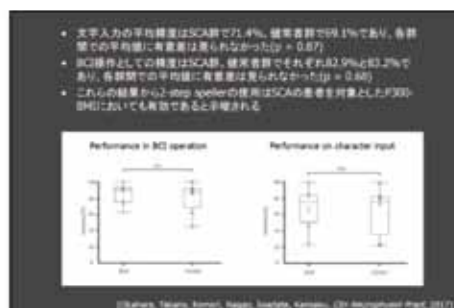
被験者	年齢 (平均)	身長 (平均)	体重 (平均)	BMI (平均)	性別	平均正答率 (%)	published in
H	66.67	1.67	72.73	26.1	男性	66	Wagenaar et al. (2014)
F	66.67	1.67	72.73	26.1	女性	66	Wagenaar et al. (2014)
C	66.67	1.67	72.73	26.1	両性	66	Present study

ここまでいって、さらに重症な方でどうなるかということ、実はこれでも大変だと分かってきて、またその解決策は後ほど

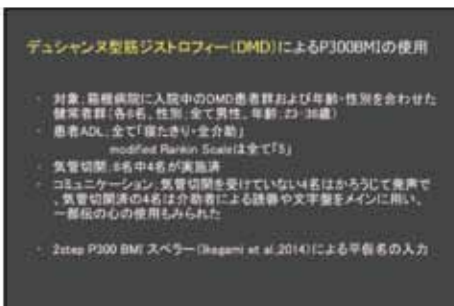
お見せします。



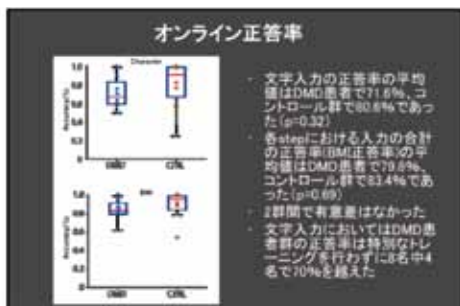
他の難病の方についてですが、脊髄小脳変性症患者さんにもBMIを行ってもらいました。



このような感じできれいに脳波が出ます。BMIをお使いいただくことが出来ました。



その他、デュシャンヌ型の筋ジストロフィーの患者さんにもBMIを行ってもらいました。こちらはまだ今、論文を投稿中なのですが、こちらはかなり安定して使えることが分かりました。



操作精度としては、脊髄小脳変性症にしても筋ジストロフィーにしても健常者より少し下がる傾向はどうしてもありましたが、有意差は無いことが分かってきました。

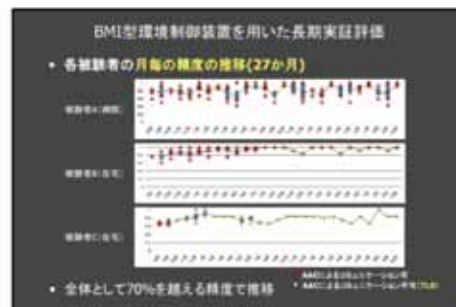
また先ほどの ALS のお話に戻ります。では、もっと重症の ALS の患者さんではどうなのかという話になります。2 ステップの改変視覚刺激による P300 を使ったわけですが、これが完全閉じ込め状態の直前ぐらいの段階になってしまうと、それでもやはり難しいことが分かってきました。

そこで登場してきたのが SSVEP というシステムです。どこか 1 カ所の筋肉が動かせるぐらいの患者さんであれば、LED を 2~3 個用いてスイッチ信号として利用することはかなり安定して出来ることが分かってきています。ただ、さらに重症になってくると、LED 1 個を確実に動かすことが重要となります。

ここは今論文投稿中ですが、1 個の LED に対して注意を向けてください、無視してくださいという課題をやってみました。

数年前から公立八鹿病院と都立神経病院にご協力いただき、入院中 1 名、在宅 2 名で長期実証評価を行ってみました。こちらがその結果です。全体で 27 カ月、

2 年以上にわたってデータを取り、ずっと安定して使えることが分かりました。



こちらの A、B は比較的元気な方で、こちらの方々が LED を 2 つ使ったり 3 つ使ったりという条件でやっていますが、この C の方が最重症の方で、この方は最初から 1 つの LED を使い続けることをしました。完全閉じ込め状態に移行しても、きちんと信号が取れることが分かりました。この経時的な変化をとらえたのは世界初の症例になります。最近 2 例目の症例が八鹿病院の在宅の患者さんで出たところです。



あとは、これを使って音楽を聞いてもらうなどしてみました。さらに完全閉じ込め状態の患者さんでは、お母さまから父の日のプレゼントを選んでみてくださいとリクエストをされたわけです。

少し質問を工夫して「はい」だったら注意を向けてください、「はい」だったら次を無視してくださいというような、似たような質問をつないで行いました。そ

れに成功して一つのプレゼントがきちんと選べた。完全閉じ込め状態の方がプレゼントを他の人のために選ぶということは普通の状況ではあり得ないと思うわけですが、そのようなことまで成功しています。



あと、関連研究として一つだけニューロフィードバックの研究も今取り組んでいて、それをご紹介したいと思います。



BMI とニューロフィードバックは、実は技術的にはほぼオーバーラップしていて、同じ開発チームで両方ができます。

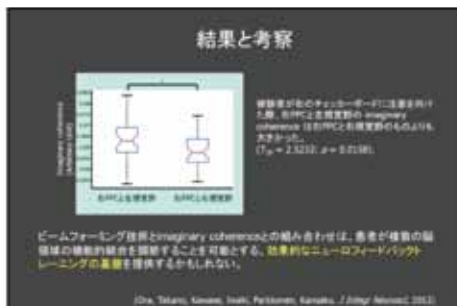


脳磁図を使ってリアルタイムで信号を解析し、それをういてフィードバックをかける研究です。脳磁図の信号をビームフ

ォーマーに落とし込んで、脳の中に信号源を分布させるような解析をしてみて、それでニューロフィードバックをかけてみたらどうなるかという基礎的な研究をしています。



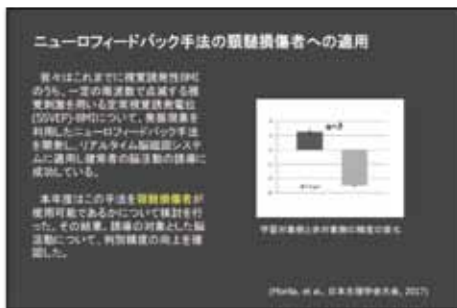
また、SSVEP のシステムは大体練習しなくても多くの方が使えるというシステムではありますが、さらにそこから追い込んで、練習したらもっと多くの方が使えるようにならないかというモチベーションの研究も少ししています。



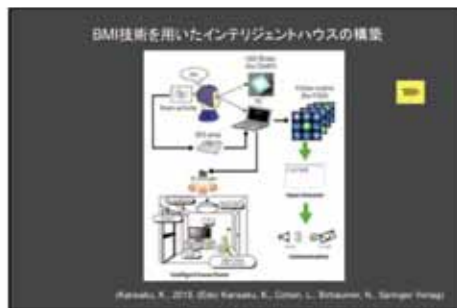
これがコヒーレンス解析をまずしてします。右の頭頂葉と左の視覚野との間のコヒーレンス解析をしてみて、その値を大きくするというのを被験者にやらせよう。そのコヒーレンス値が大きいほど視覚刺激の輪が大きくなるような課題をしていて、一生懸命大きくしてください、とやると確かに大きくできることが分かってきました。



それをさらにもう少し先までいって、デコーディッドニューロフィードバックというものにも挑戦しています。



このような形で、頸髄損傷の方々に来てもらってやってみても、きれいに脳波を出せるようになることが確認できています。



一つの夢物語としては、BMI 技術を用いたインテリジェントハウスというのができますね。これは実際の脳波で動かしているおうちですが、少し見ていただきます。カーテンのアイコンがここにありません。カーテンを赤外線リモコンで動くものを買ってきて、それを閉じることができています。赤外線リモコンで動くもの

であればうちのシステムで動かすことができるので、こういったこともできます。

私は、先端科学や技術の知見を実用化に結びつけることができないかということを考えて研究してきています。

こちらがお世話になった方々です。こういった先生方とも一緒に研究をさせていただいて本日お見せしているようなデータが取れてきているところです。

以上です。ご清聴ありがとうございます。

小森: 先生、ありがとうございました。3分ほど時間を残していただいたので、何かフロアのほうからご質問があればと思いますが。

先生、TLS、totally locked in の患者さんのデータを3例、長いものをお見せいただいて、一番下のほうにあった、先生がデータは取れるとおっしゃったケースがあったと思いますが、あれは何か判別することは難しいけれども、その人の脳波はきれいにとれるという意味でよかったですか。

神作: 判別もできています。脳波がどのくらい判別できるかという統計的な話しかできないわけですが、イエス、ノーのクエスチョンを複数つなげて全部正解することは、確率的にそうは起きないのに、それができたと。毎日同じ課題をすると、患者さんも退屈なのか、少し統計的な有意差を上回るぐらいの成績しか取れないこともあるのですが、患者さんのモチベーションが高まるような課題は正答率も高く

なるといった傾向もあるようです。

あと、うまくいかない日もどうしてもあります。今日はお見せしませんでした。脳波信号を解析して、その人の眠気の状態を測ろうというプロジェクトもやっています。今の時間帯は、BMI は眠そうをやめておいたほうがいいなといったことも分かるようにはしようとしています。

小森:ありがとうございました。すごく夢のある話で、特に意思を出せない人たちからも意思がきちんと取れる。先ほど父の日のプレゼントの話もありましたが、ああいうことは本当に技術の進歩、先生のご研究のたまものかと思って拝聴したところですが、よろしいでしょうか。それでは先生、本当にありがとうございました。また研究のご発展をお願いして、また時期を経て、ここでもお話をお願いできればと思います。ありがとうございました。