

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 宇津見 宏太 |
| 学位 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 新大院博 (医) 第 788 号 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 博士論文名 | Operation of a P300-based brain-computer interface in patients with Duchenne muscular dystrophy (デュシャンヌ型筋ジストロフィー患者による P300 ブレイン-コンピュータ・インターフェイスの使用) |
| 論文審査委員 | 主査 教授 池内 健 副査 教授 五十嵐 博中 副査 教授 小野寺 理 |

博士論文の要旨

【背景・目的】ブレイン-コンピュータ・インターフェイス (Brain-computer interface: BCI) は、脳からの信号を利用し外部機器やコンピュータを操作する技術である。申請者らはこれまでに、障害者の日常生活における活動をサポートするための BCI 機器を開発、筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS) 患者等を対象とし実証評価研究を行ってきた (Takano et al., 2009; Ikegami et al., 2014; Kansaku, 2015)。本研究では、デュシャンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy: DMD) 患者を対象とし実証評価を行った。DMD は、全身の筋萎縮を呈する X 連鎖劣性の先天性疾患である。知能に関しては、発達に軽度の障害は認めるものの病状の進行に伴う認知機能の障害はないとされ (Rae and O'Malley, 2016)、進行期には全身の筋萎縮を呈し、寝たきり・全介助となり、意思疎通が困難な状況に至ることから DMD 患者は BCI の潜在的なユーザーと考えられる。

【方法】被験者は 8 名の DMD 患者と、年齢性別を一致させた健常者 8 名とした。modified Rankin Scale (mRS) は、全 DMD 患者で 5 (寝たきり・全介助)、4 名が気管切開術を受けていた。被験者は課題として、内製の P300 形式の BCI 機器を用い、平仮名入力を行うよう指示された。ディスプレイには、円形領域が配置され、各領域を背景として文字等が提示され、領域は 175ms 毎に 1 つずつランダムな順序で青色から緑色に強調表示された。入力の手順は 2 ステップで構成され、1 ステップ目で入力する文字が含まれている領域を 6 つから選択、2 ステップ目で拡大された 9 つの領域に含まれる目的の平仮名を選択した (Ikegami et al., 2014)。各ステップの入力に際し、各領域は 8 回強調表示された。脳波は、Fz, Cz, Pz, P3, P4, Oz, PO7, PO8 の 8 つのチャンネルから記録した。その後それぞれの刺激の on set から前 100ms 後 700ms を切り出し、前 100ms の平均をベースラインとし、後半の 700ms を判別に用いた。脳波を判別するために、課題実施前にキャリブレーションのための脳波を測定し、そのデータからフィッシャーの線形判別を用いて判別

器を作成、これを用いて被験者が注視していた領域を推定、文字入力を行った。また、標的刺激が提示された際の事象関連電位（Event related potential: ERP）波形を記録し、各群での平均波形を計算した。

【結果】文字入力におけるオンラインの平均精度は、DMD 群 71.61%、対照群 80.56%であり、群間での有意差は認められなかった。1ステップ目の精度は、DMD 群が 87.72%、対照群が 89.24%、2ステップ目の精度は、DMD 群が 80.76%、対照群が 89.24%であった。また文字入力の精度が実用的とされる 70%を超えていたのは、DMD 群は 8 名中 4 名、対照群は 8 名中 6 名であった。オフライン解析では、被験者群（DMD 群 vs 対照群）および刺激回数（1-8）の 2 要因についての分散分析の結果、被験者群および刺激回数で有意な主効果が観察された。ERP の平均波形では、対照群では P300 の初期（150-300ms）および後期（300-600ms）成分に対応する潜時で 2 つの陽性ピークが見られたが、DMD 群では初期成分に対応する明確なピークは見られず、後半の成分に対応する潜時で不明瞭なピークが見られた。

【考察】文字入力について、オンラインでは、DMD 群は対照群と同程度の高い精度を示した。オフライン解析と ERP では、DMD 群と対照群の間いくつかの相違が見られた。オフライン解析における分散分析の結果からは、DMD 群では対照群よりも文字入力がわずかに困難であることが示唆された。先行研究では、DMD 患者は視空間注意喚起タスクにおいて、健常者よりも有意に成績が低く、自発的注意だけでなく自動注意喚起においても問題があることが指摘されている（Piccini, G. et al., 2015）。また、P300 は、初期成分は刺激主導型の前頭部の注意機構に対応し、後期成分は頭頂部の活動に起因することが示唆されている（Polich, J., 2007）。今回観察された被験者群間での ERP 波形の差異、特に、DMD 群での初期成分に対応する明確なピークの欠如は、健常人とは異なった前頭葉機能に関連していた可能性がある。正常な発育過程では、胎生期の脳内ジストロフィンの発現は、シナプスの成熟・安定化に寄与し、海馬・小脳とともに前頭葉で高度に発現することが知られている（Piccini, G. et al., 2015; De Moura, M.C.D.S. et al., 2010）。DMD はジストロフィンの欠損を伴い、妊娠中の胎児脳の前頭葉などの中枢神経発育にも影響を及ぼす。このことから DMD 群での ERP の特徴は、前頭葉の発育不全により初期成分が減弱され、発育上影響の少なかった頭頂葉の機能が保存され後期成分では対照群との差が生じなかったと推測される。このように従来よりも大きな点滅領域を有する 2 ステップ入力システムの使用は、DMD 患者の注意力減弱を補い、実用的な精度の達成に貢献した可能性がある。本研究では、寝たきり・全介助の状態にある進行した DMD 患者で、健常者と同程度の精度で P300 形式の BCI 機器が利用であること、BCI は進行期 DMD 患者におけるコミュニケーション補助の選択肢となり得ることが示された。

申請者は、Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者 8 名を対象に、P-300 ブレイン・コンピュータ・インターフェイス (BCI) を活用したコミュニケーション・ツールの有用性を検討した。

本研究では、ディスプレイ上に表示される情報を 2 段階で感知し、脳波による P300 の事象関連電位を記録することで「ひらがな入力」が可能となる BCI を活用した。文字入力におけるオンラインの平均精度は DMD 群が 72% であり、対照群 (81%) と有意な差を認めなかった (非劣性)。1 段階目の精度は DMD 群 88%、対照群 89%、2 段階目の精度は DMD 群 81%、対照群 89% であった。文字入力の精度が良好 (70% 以上) であったのは、DMD 群は 50%、対照群 75% であった。事象関連電位の波形では、DMD 群は P300 の初期成分に対応する明確なピークを認めず、後期成分に対応する潜時で不明瞭なピークを認めた。

以上の結果から、P-300 スペラーを用いた BCI は、視覚刺激により文字入力可能な有用性の高いツールであることが示唆された。本研究は、P-300 スペラーを用いた BCI が、進行期を含めた DMD 患者のコミュニケーションの補助ツールとして有用であることを示した点に博士論文としての価値を認める。