

博士論文

人の感覚運動統合メカニズムを考慮した  
幻肢痛緩和 VR リハビリシステムの開発

佐野 佑子



# 概要

本研究では、感覚運動のメカニズムが損なわれた病態である幻肢痛に着目する。幻肢痛の前提となる幻肢とは、交通事故等によって四肢または四肢の神経が切断された患者が、末梢神経からの感覚入力がないにもかかわらず四肢が未だ存在すると感じる現象である。幻肢痛とは、幻肢に痛みを感じる現象である。幻肢痛の治療法は未だ確立されておらず、薬理的治療や外科的治療では緩和効果が小さいことが知られている。しかし、Ramachandran et al は、幻肢痛患者が健肢を動かす様子を鏡に映し、この鏡像をあたかも失われた腕が動いているかのように錯覚させることで、幻肢痛を緩和させるという治療法を提案してきた（鏡療法）。鏡療法が幻肢痛緩和に有効である理由として、先行研究では、運動指令が出力されても感覚フィードバックが入力されないという感覚運動ループの異常状態によって幻肢痛が生じ、鏡療法を行うとこの感覚運動ループが正常化されるために幻肢痛が緩和すると考えられてきた（感覚運動ループ理論）。

本研究では、この鏡療法から着想を得て、バーチャルリアリティ（VR）技術を用いて更に効果的に失われた四肢の感覚情報を提示することで、従来の治療法よりも高い幻肢痛緩和効果を実現するリハビリシステムを開発することを目的とする。この目的を達成するため、幻肢痛患者を対象として失われた四肢の感覚入力を与え、その結果を分析することで、人の感覚運動統合の脳メカニズムを解明する。

具体的には、本研究の基本的なシステムとして、VR 技術を用いて幻肢痛患者に幻肢の視覚情報をフィードバックするリハビリシステムを開発し、本システムの幻肢痛緩和に対する有効性を示す。次に、視覚フィードバックだけではなく、触覚フィードバックを追加することで更に幻肢痛緩和効果が高まることを示す。そして、感覚運動ループの時間的要因としては、VR 技術により人工的に運動と視覚フィードバックに時間的乖離を与えることで、運動と感覚情報の同時性が必要であることを示す。また、感覚運動ループの空間的要因としては、幻肢痛緩和において運動や感覚の両側性が重要であることを運動計測や脳計測によって示し、さらに、両側の身体が更に協調して運動することが重要であることを示す。そして、上述の実験結果と従来の脳科学の知見を総合することで、幻肢痛緩和の脳メカニズムのモデルを提案する。最後に、上述の実験結果と提案モデルに基づいて、在宅における長期実験を通して本研究の VR リ

---

ハビリステムの継続的な幻肢痛緩和効果を確立する。

# 目次

第 1 章	序論	1
1.1	研究の目的	1
1.2	研究の着眼点	2
1.3	本論文の構成	3
第 2 章	幻肢痛の従来知見	5
2.1	幻肢痛とは	5
2.1.1	幻肢の性質	5
2.1.2	幻肢痛の性質	6
2.1.3	幻肢痛患者の性質	6
2.2	従来 of 幻肢痛の評価法	6
2.2.1	痛みの強さの評価スケール	7
2.2.2	痛みの性質を考慮した評価スケール	7
2.2.3	痛みの客観的な評価	8
2.3	幻肢痛の発生機序の仮説	8
2.4	従来 of 幻肢痛の治療法	10
2.5	鏡療法	10
2.6	感覚運動ループ理論	15
2.7	四肢切断後の皮質の再構成	17
2.8	鏡療法中の脳活動	19
2.9	義肢・光学機器・VR を用いた幻肢痛の治療法	21
2.9.1	義肢を用いた幻肢痛の治療法	21
2.9.2	光学機器を用いた幻肢痛の治療法	21
2.9.3	VR を用いた幻肢痛の治療法	22
2.10	リハビリ実施時間の比較	24
2.11	幻肢痛治療における 2 つのアプローチ	26

第 3 章	幻肢痛緩和 VR リハビリシステムの開発	29
3.1	VR リハビリシステムの仕様検討	29
3.2	システム構成	31
3.2.1	全体像	31
3.2.2	腕の運動検出	32
3.2.3	視覚フィードバック	33
3.2.4	聴覚フィードバック	33
3.2.5	タスク	33
3.3	幻肢痛緩和効果の評価法	34
3.4	実験場所・時間	34
3.5	幻肢痛緩和効果の検証	35
3.5.1	検証方法	35
3.5.2	検証結果	38
3.5.3	考察	38
3.6	幻肢痛緩和に必要なリハビリ時間の検証	39
3.6.1	検証方法	39
3.6.2	検証結果	39
3.6.3	考察	40
第 4 章	複数感覚フィードバック	43
4.1	複数感覚フィードバックの必要性	43
4.2	触覚刺激装置	44
4.3	触覚フィードバックの有効性検証	44
4.3.1	検証方法	44
4.3.2	検証結果	47
4.3.3	考察	47
4.4	触覚フィードバックを与える身体部位の検討	47
4.4.1	検証方法	49
4.4.2	検証結果	51
4.4.3	考察	51
第 5 章	運動と感覚フィードバックの同時性	55
5.1	運動と感覚の時間的乖離の影響	55
5.1.1	一般的な運動における影響	55
5.1.2	鏡療法における運動と感覚の時間的乖離の影響	56

---

5.2	視覚フィードバック遅延による影響	57
5.2.1	検証方法	57
5.2.2	検証結果	62
5.2.3	考察	68
5.3	触覚 FB と運動主体感	69
5.3.1	検証方法	69
5.3.2	検証結果	69
5.3.3	考察	70
第 6 章	幻肢痛と身体の両側性	73
6.1	鏡療法での脳活動の両側性	73
6.2	運動出力の両側性と幻肢痛との関係	74
6.2.1	検証方法	74
6.2.2	検証結果	75
6.2.3	考察	75
6.3	運動の両側性 (VR リハビリ前後)	77
6.3.1	検証方法	77
6.3.2	検証結果	78
6.3.3	考察	79
6.4	運動の両側性 (VR リハビリ中)	80
6.4.1	検証方法	81
6.4.2	検証結果	83
6.4.3	考察	83
6.5	感覚運動野の活動の両側性	85
6.5.1	検証方法	86
6.5.2	検証結果	89
6.5.3	考察	91
6.6	両側協調性	93
6.6.1	両側協調性と補足運動野	93
6.6.2	両側協調性の導入	95
第 7 章	幻肢痛緩和の脳モデル	99
7.1	本研究の実験で得られた知見のまとめ	99
7.1.1	運動前野・補足運動野・前補足運動野	101
7.1.2	背外側前頭前野	103

---

7.1.3	下前頭回 . . . . .	104
7.1.4	一次体性感覚野 (2 野) . . . . .	105
7.2	脳モデル提案 . . . . .	105
第 8 章	長期実験	115
8.1	在宅向けポータブル機器の開発 . . . . .	115
8.2	長期実験の幻肢痛緩和効果の検証 . . . . .	115
8.2.1	検証方法 . . . . .	115
8.2.2	検証結果 . . . . .	116
8.2.3	考察 . . . . .	117
第 9 章	結論	121
9.1	結論 . . . . .	121
9.2	今後の展望 . . . . .	124
業績リスト		127
謝辞		129
参考文献		143



# 目次

1.1	Thesis construction . . . . .	4
2.1	Mirror therapy . . . . .	12
2.2	Motor control system proposed by Blakemore et al. . . . .	16
2.3	Penfield’s somatotopic representation map in somatosensory cortex . . . . .	18
2.4	Brain activation during mirror therapy measured using fMRI by Diers et al. . . . .	20
3.1	Issues of VR rehabilitation system in this study . . . . .	31
3.2	VR rehabilitation system overview . . . . .	32
3.3	Reaching action during VR rehabilitation . . . . .	34
3.4	Evaluation of pain intensity and sense of reality . . . . .	36
3.5	VR rehabilitation executed by a patient with phantom limb pain . . . . .	37
3.6	Result of evaluating relief effect of phantom limb pain . . . . .	38
3.7	Result of evaluating phantom limb pain every two minutes . . . . .	40
4.1	Tactile stimulation device with vibration motors . . . . .	44
4.2	Tactile stimulation setup on an intact hand. . . . .	45
4.3	Phantom pain reduction of our VR rehabilitation with tactile stimulation . . . . .	48
4.4	Referred sensation . . . . .	49
4.5	Tactile stimulation on a patient’s cheek on the affected side . . . . .	50
4.6	Pain reduction rates under three tactile feedback conditions . . . . .	52
5.1	Attachment of both NIRS and VR rehabilitation system . . . . .	60
5.2	Layout of NIRS channels . . . . .	61
5.3	NIRS channels mapped on a subject’s brain . . . . .	62
5.4	Scores of sense of reality . . . . .	63
5.5	Averaging waveforms in NIRS channels . . . . .	64

---

5.6	Significant difference between task and rest in NIRS channels . . . . .	65
5.7	Evaluation results of sense of reality . . . . .	70
6.1	Bimanual circles-lines coordination task (BCT) . . . . .	76
6.2	Results of BCT . . . . .	77
6.3	Results of BCT before and after VR rehabilitation . . . . .	79
6.4	Phantom limb pain before and after VR rehabilitation . . . . .	80
6.5	Relationship between ovalization indices and phantom limb pain . . . . .	81
6.6	Definition of elbow angle . . . . .	82
6.7	Results of evaluating bimanual elbow angles . . . . .	84
6.8	Experiment system of EEG measurement during VR rehabilitation . . . . .	90
6.9	Average coherence of alpha wave and pain reduction rate . . . . .	91
6.10	EEG coherence map . . . . .	92
6.11	Screen of VR rehabilitation under bimanual coordination condition . . . . .	96
6.12	Pain reduction of VR rehabilitation with bimanual coordination . . . . .	97
7.1	Proposed brain model for a healthy subject's ordinary reaching . . . . .	106
7.2	Proposed brain model for a healthy subject's mirror-reversed reaching . . . . .	107
7.3	Proposed brain model for a PLP patient's mirror-reversed reaching . . . . .	108
8.1	Portable home-use VR system for long-term VR rehabilitation . . . . .	116
8.2	Evolution of phantom limb pain over time . . . . .	118
8.3	Evolution of pain reduction rate over time . . . . .	119

# 第 1 章

## 序論

### 1.1 研究の目的

本研究では、感覚運動のメカニズムが損なわれた病態として幻肢痛に着目する。幻肢とは、交通事故等により四肢または四肢の神経が切断された患者が、末梢神経からの感覚入力はないにもかかわらず四肢が存在すると感じる現象である。幻肢痛は、幻肢に痛みを感じる現象である。幻肢痛の治療法は確立されておらず、薬理的治療や外科的な治療では緩和効果が小さいことが分かっている。そこで、幻肢痛患者が健肢を動かす様子を鏡に映し、この鏡像をあたかも失われた腕が動いているように錯覚させることで、幻肢痛を緩和させるという治療法が提案されてきた（鏡療法）。鏡療法が幻肢痛緩和に有効である根拠として、先行研究では、運動指令が出力されても感覚フィードバックが入力されないという感覚運動ループの異常状態によって幻肢痛が生じ、鏡療法を行うとこの感覚運動ループが正常化されるために幻肢痛が緩和すると考えられてきた（感覚運動ループ理論）。

本研究では、この鏡療法から着想を得て、バーチャルリアリティ（VR）技術を用いて更に効果的に失われた四肢の感覚情報を提示することで、非侵襲的に幻肢痛を緩和させるリハビリシステムを開発し、その有効性を検証することを目的とする。また、そのために、脳計測や運動計測を用いて人の感覚運動統合のメカニズムを解明する。ここで得られた知見を用いることで、より幻肢痛緩和効果の高いリハビリシステムの開発を実現する。

鏡療法には、鏡の特性上、失われた腕の視覚情報しか提示できない点や、その視覚情報も健常な腕と左右対称にしか提示できない点などの制約がある。VR 技術を使えば、この鏡療法の制約を乗り越えて、より効果的に感覚情報を提示できる可能性がある。例えば、視覚・聴覚・触覚情報を同期させて与えることで高い現実感を伴って失われた腕を提示する場合や、健常な腕と失われた腕があたかも協調作業を行っているように提示する場合が想定される。

以上より、本研究の目的は以下の 2 つとする。

1. VR 技術を用いて，従来の治療法よりも高い幻肢痛緩和効果を実現するリハビリシステムを開発する．
2. 上記目的を達成するため，幻肢痛患者を対象として失われた四肢の感覚入力を与え，その結果を分析することで，人の感覚運動統合の脳メカニズムを解明する．

## 1.2 研究の着眼点

幻肢痛の発生メカニズムは仮説段階に留まっており，未だ確立されていない．そのため，幻肢痛を緩和するリハビリシステムを開発する過程では，人の運動感覚統合のメカニズムを解明することが不可欠であると考えている．人の脳のメカニズムを知るためには，従来から 2 つのアプローチが提唱されてきた [1]．

一つ目のアプローチは，脳活動やその表れである行動を観察する解析的アプローチである．このアプローチは，全体を要素に分割して調べ，その調査結果を総合すれば，全体を理解できるという要素還元主義に基づいている．しかし，このアプローチでは，個々の要素は理解できる一方で，全体的に現象を理解するのは難しかった．

一方で，二つ目のアプローチは，人の脳のメカニズムの仮説に基づき個々の要素を組み上げて，その出力が人の振る舞いに合致しているか検証する構成論的アプローチである [2]．このアプローチは，個々の要素は分割できず，個々の要素を統合して全体を観察することで初めて理解できるという全体論の考え方に基づく．個々の要素に分割せずに全体的な振る舞いを観察するという点で，解析的アプローチの課題を解決するが，個々の機能を人工的に組み上げるのは設計の自由度が高く，一意の解を得るのが難しい場合もある．

そこで，本研究では，上記二者と異なる新しいアプローチとして，「補完構成アプローチ」を提唱する．本アプローチでは，何らかの原因で一部の機能が先天的/後天的に失われた人を対象として，工学的な手法でその機能を補う新たな機能を与え，メカニズム全体の出力を観察する．本アプローチのメリットは，全体的な振る舞いを観察することで，解析的アプローチのデメリットを克服できることである．また，他のメリットとして，失われた機能のみに着目すればよいことから，その他の機能はブラックボックス化でき，構成論的アプローチにおけるメカニズム設計の自由度の高さを回避できると考える．

本研究の幻肢痛患者では，本アプローチの失われた機能とは腕や腕神経の切断を原因とする感覚入力と運動出力であり，全体的な振る舞いとは幻肢痛となる．痛みは，特定の病態に起因する警告信号と考えられているため [3]，幻肢痛を観察することで感覚入力や運動出力に関するメカニズム全体が正常であるか否かを評価できると考えられる．本研究では，失われた機能である感覚情報の入力を補うために，VR 技術を用いる．鏡療法と異なり，視覚/聴覚/触覚情報など様々な感覚情報の提示が可能になることが利点である．この利点により，補完構成アプ

ローチの有効性が高まると考えている。

医療分野でもニューロリハビリテーションという分野が注目されている [4, 5]。従来のリハビリテーションとは、整形外科的に末梢の筋骨格を鍛える運動であったが、ニューロリハビリテーションは、失われた脳機能を取り戻すための運動である。本研究が目指しているのも、VR 技術を利用して、脳の感覚運動の正常な状態を回復させるためのリハビリと考えられる。この研究がニューロリハビリテーションの発展に貢献することが期待される。

### 1.3 本論文の構成

本研究では、Fig. 1.1 に示した構成で論を進める。2 章では、幻肢痛の性質、従来の治療法、発生メカニズムの仮説等を説明する。3 章では、本研究の基本的な VR 技術を用いた視覚フィードバックのみのリハビリシステムを開発し、幻肢痛緩和に対する有効性を示す。4 章では、VR リハビリシステムは複数感覚情報が有用であると考えられることから、触覚フィードバックを追加することで幻肢痛緩和効果が高まることを示す。そして、5 章では、感覚運動ループの時間的要因という観点に着目し、VR 技術により人工的に運動と視覚 FB に時間的乖離を与えることで、運動と感覚情報の同時性が必要であることを示す。6 章では、感覚運動ループの空間的要因という観点に着目し、幻肢痛緩和において運動や感覚の両側性が重要であることを運動計測や脳計測によって示す。7 章では、上述の実験結果と従来の脳科学の知見を総合することで幻肢痛緩和の脳メカニズムのモデルを提案する。8 章では、上述の実験結果と提案モデルに基づいて、長期的な在宅使用を通して本研究の VR リハビリシステムの継続的な幻肢痛緩和効果を確認する。9 章では上記の結果をまとめる。

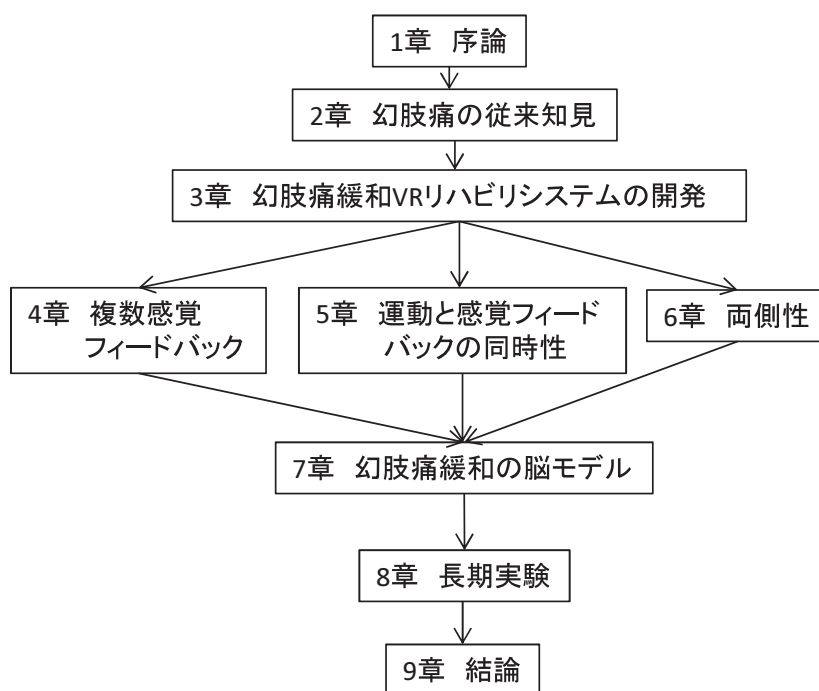


Fig. 1.1: Thesis construction

## 第 2 章

# 幻肢痛の従来知見

交通事故等によって四肢を切断した患者の多くは、失われた四肢が未だ存在して、それが意図せずに動くと感じる [6]。この現象を幻肢という。幻肢痛とは、幻肢に痛みを感じる現象である。

### 2.1 幻肢痛とは

#### 2.1.1 幻肢の性質

幻肢痛の性質を述べる前に、その前提として幻肢の性質を述べる。幻肢は、失われた四肢が未だ存在すると感じる現象であるが、痛みを伴わない点で幻肢痛とは区別される。四肢切断患者では 80～100% が幻肢を感じるが、全員が幻肢痛を感じるわけではない。幻肢は四肢以外の顔・乳房・内蔵などの切断によっても生じることが知られている [7]。

四肢切断患者の約 30% が幻肢にテレスコーピング (telescoping) を経験する [8]。テレスコーピングとは、幻肢が切断されて残った肢 (残肢) の方に退縮して消滅したように感じる現象である。従来は、テレスコーピングは中枢神経系が現実の身体を受け入れて適応するために生じ、テレスコーピングが大きいほど幻肢痛が小さくなる (負の相関) と考えられてきた [9]。しかし、最近の研究では、テレスコーピングが大きいほど幻肢痛も大きくなる (正の相関) ことが示されてきた [10, 11]。

幻肢が心的に身体イメージを生成する能力を低下させることも調べられている [12]。2次元の手を様々な角度で回転させた図を見せて右手か左手かを回答させる課題 (mental hand rotation task) において、幻肢を感じる腕切断患者は、幻肢を感じない腕切断患者や健常者と比べて、回答までに要する時間が長かった。この結果については、腕が切断されただけでは運動イメージは阻害されないが、幻肢が不自然な腕の運動イメージを作り出すために、課題遂行に必要な運動イメージの生成が阻害されると考察されている。

### 2.1.2 幻肢痛の性質

幻肢痛は、通常はなくなった四肢の末端に生じる。四肢切断患者の50～80%が幻肢痛を感じる[13–15]。幻肢痛は、残った四肢の断端の痛みや、幻肢とは明確に区別されている[8]。幻肢痛は、突き刺すような/ずきずきする/焼けつくような/身を切るような/ひりひりする/痙攣するような等、様々な性質を持つ。幻肢痛を感じる場所は様々であり、幻肢痛患者の41%が足や手に幻肢痛を感じ、29%は指やつま先に感じ、12%はかかとや手首に感じたという報告がある[16]。幻肢痛は幻肢の末端になるほど深刻になることが多い[15]。幻肢痛は、外傷や血管の疾患等の切断の原因の違いによらず発生する[15]。

幻肢痛は突然始まることもあるが、四肢を切断して数年経過した後に初めて生じることもある[15]。幻肢痛の有病率は時間の経過とともに減少するが、多くの患者では切断後数年を経ても痛みは継続する[17,18]。具体的には、2000人以上の四肢切断患者（切断後年数：平均26年）を対象とした調査では、幻肢痛を経験した患者のうち、14%が幻肢痛は消失し、42%は徐々に幻肢痛は減少しつつあり、44%は幻肢痛に変化はなかったという報告がある[16]。

幻肢痛の原因としては、幻肢の位置や運動や、天候、ストレスや疲労等の心理的な要因も関連する可能性がある[15,19,20]。四肢の切断前に痛みを知覚していた患者では、幻肢痛が切断前に感じていた痛みの性質に類似していた症例もある[21]。この報告からは、痛みの記憶が幻肢痛の原因の一つであると考えられる。しかし、長い間痛みが続いた後に四肢を切断した患者が主な評価対象であることから、全ての幻肢痛に一般化はできない[15]。

### 2.1.3 幻肢痛患者の性質

幻肢痛は切除する年齢が高くなるに伴って発症率が高くなる。先天的に四肢の一部を持たない人には実質的に幻肢痛は起こらないと考える研究グループもあるが[11,19]、先天的に四肢の一部を持たない人でも稀に幻肢及び幻肢痛が生じるという報告もある[22]。また、女性の方が男性よりも、幻肢痛の発症率の方が高く、また、幻肢痛が強い傾向がある[17,23–25]。

## 2.2 従来 of 幻肢痛の評価法

幻肢痛に限らず、一般的に痛みは定量評価が難しく、患者の主観を数値化する手法が未だ主流である。その中でも以下のように、単純に痛みの強さのみを評価する評価法と、痛みの様々な性質を評価する評価法がある[26]。



### 2.2.1 痛みの強さの評価スケール

痛みの性質には着目せずに、痛みの強さのみを評価する評価スケールを以下に示す。

#### Numerical rating scale (NRS)

0 から 10 までの 11 段階の数字を用いて、患者自身に痛みのレベルを数字で示してもらう方法である [27]。2 通りの方法があり、初診時または治療前の最大の痛みを 10 としたときの現状の痛みを評価する方法と、患者がこれまでに経験した最高の痛みを 10 として現状の痛みを評価する方法がある。0 は痛みなし、1~3 は軽い痛み、4~6 は中等度の痛み、7~10 は強い痛みを表している。本研究では、短時間に幻肢痛の大きさを評価する必要がある場合に NRS を用いた。

#### Visual analogue scale (VAS)

バーを指さす位置で痛みをスコア化する方法である [28]。患者に 100mm の水平な直線を提示し、その直線上の位置で痛みの大きさを数値化する。VAS は簡便な方法であるが、複数回測定した場合に以前より痛みが増強するとスケールアウトする可能性もある。また、VAS は 1 人の患者を経時的に診て比較していく場合は有用であるが、患者間を比較する場合は信頼度が低いと言われている [26]。

#### Verbal Rating Scale (VRS)

痛みなし、少し痛い等、数段階の痛みの強さを表す言葉を直線上に記載し、患者に選択させる方法である [29]。

#### Faces Pain Scale

痛みの大きさを数段階の人間の表情で表す評価法である。痛みを適切な言葉で表現できない小児で頻繁に使われる。6 段階で表した Wong-Baker Face Scale が最もよく使用されている [30]。

#### Support Team Assessment Schedule (STAS-J)

上述の評価法はいずれも患者自身が痛みを評価するが、STAS-J は医療者が代理評価する方法である [31]。本来、STAS は主要項目として「痛みのコントロール」「症状が患者に及ぼす影響」「患者の不安」「家族の不安」「患者の病状認識」「家族の病状認識」「患者と家族のコミュニケーション」「医療専門職種間のコミュニケーション」「患者・家族に対する医療専門職とのコミュニケーション」の 9 項目からなる評価尺度であるが、「痛みのコントロール」の項目が痛みの評価法として有用である。医療者が患者を観察して、0 (なし) ~ 4 (持続的な耐えられない激しい痛み。他のことを考えることができない) の 5 段階で痛みを評価する。

### 2.2.2 痛みの性質を考慮した評価スケール

痛みの強さに加えて、痛みの性質も考慮した評価スケールについて述べる。

### McGill 痛みの質問票 (McGill pain questionnaire: MPQ)

感覚的 (sensory), 感情的 (affective), 評価的 (evaluative) の三領域で患者の主観的な痛みを記述する他, 痛みの強さも評価する方法である [32]. 痛みを表す表現 20 の領域 78 語から適切な単語を選び, 選ばれた表現の数も指標とする. 痛みの強さは 1 (mild) ~ 5 (excruciating) の 5 段階から選ぶ.

### 簡易版 McGill 痛みの質問票 (Short-Form. McGill Pain Questionnaire: SH-MPQ)

SH-MPQ は MPQ の短縮版である [33]. MPQ は評価に長時間要するため, 時間短縮の為 SH-MPQ が提案されている. 「ズキンズキンと脈打つ痛み」(throbbing) や 「ギクッと走るような痛み」(shooting) など痛みを表す 15 項目を 0 (全くない: none) ~ 3 (強くある: severe) の 4 段階で評価する. 本研究における幻肢痛の評価は, 主に SH-MPQ を用いている.

### 簡便痛みの質問表 (Brief Pain Inventory: BPI)

痛みの程度および痛みにより障害される気分や行動について 10 段階で評価する [34]. 本評価スケールは, 本来はがん性疼痛の評価のために作成されたが, 他の疾患に関しても使用されている.

## 2.2.3 痛みの客観的な評価

上述のように, 痛みは主観的に評価されるのが主流であり, 客観性に欠けることが問題視されてきた. この問題を解決するために, 徐々に上昇する電流値から各被験者の電流知覚閾値を把握し, 痛みに対応する電流を測定することで, 痛みの大きさを定量評価する方法が提案されている (Pain Vison, ニプロ社) [35]. しかし, 低侵襲ではあるが患者の身体に電流を流す必要があるため, より非侵襲的に痛みを客観評価できる方法が望まれる.

## 2.3 幻肢痛の発生機序の仮説

一般的な痛みは, 痛覚を司る末梢神経の線維が傷つけられることで生じる. 末梢神経は,  $A\alpha$  繊維,  $A\beta$  繊維,  $A\gamma$  繊維,  $A\delta$  繊維, B 繊維, C 繊維の 6 種類に分類され, 様々な体性感覚を検知している [36]. このうち, 痛覚は,  $A\delta$  繊維と C 繊維によって感じられていることが知られている.  $A\delta$  繊維は, 比較的速い伝導速度 (5 ~ 30m/s) で薄い髄鞘を持った細い繊維であり, 鋭くちくりとした局在的で明瞭な痛みを検出する. C 繊維は, 遅い伝導速度 (0.5 ~ 2m/s) で無髄の細い繊維であり, 鈍くて広範囲にわたる痛みを検出する.

その後, 上述の末梢神経によって検出された痛みは, 脊髄を經由して脳に伝達される. 脊髄内の伝達路としては, 前側索系と後索 内側毛帯系という二つの主要な上行路がある [36]. 前側索系は主に痛覚と温度覚を伝達し, 後索 内側毛帯系は触覚と四肢の固有感覚を伝達する. 前側索系では, 末梢神経で検出された痛覚等の情報は, 脊髄の前側索, 延髄網様体, 橋網様体,

中脳中心灰白質を経て、視床の髄板内核および後外側腹側核に到達し、最後に体性感覚野に伝達される。後索 内側毛帯系では、末梢神経で検出された触覚等の情報は、腰髄・頸髄、延髄の後索核、内側毛帯、視床の後外側腹側核、体性感覚野という順で伝達される。視床は体性感覚野に信号を伝達する最後の中継点であり、その中でも痛覚や触覚の伝達においては視床内の髄板内核及び後外側腹側核が重要な役割を果たしている。

このように、一般的な痛みは、四肢に刺激を受けたときに末梢神経の A $\delta$  繊維または C 繊維で検出され、脊髄を經由して脳に伝えられるが、幻肢痛患者では四肢の神経が存在しないため、上述の経路を取らずに幻肢痛を感じていることになる。そこで、どのような発生機序で幻肢痛が生じているのか、従来から様々な説が提唱されてきた。

#### (1) 中枢神経の要因

##### 中枢性感作 (central sensitization)

中枢性感作とは、侵害性受容器への入力引き金となって、中枢侵害性経路のニューロンを興奮させる現象である [8, 37]。この現象は、長期に及ぶが、回復も起こり得る現象である。中枢性感作によって、痛みへの過敏性、動的・接触性アロディニア、残感覚 (aftersensations) などが引き起こされる。アロディニアとは、通常では痛みが引き起こされない軽い接触や圧迫、適度の温熱や冷却などの非侵害刺激で痛みが生じることであり、痛みの閾値が低下したとみなされる。幻肢痛も中枢性感作の一種であるという考え方がある。

##### ニューロマトリックス説 (neuromatrix theory)

Melzack によって、ニューロマトリックス説が提唱されている [38]。この説では、視床や体性感覚野など複数の脳の領野のニューロンが網状のネットワーク (ニューロマトリックス) を持っていて、このネットワークが人の解剖学的器質を決定していると考えている。ヒトは生来的にニューロマトリックスを持って生まれてくるが、環境により修正されうると考えている。ニューロマトリックスへ体性感覚野などの入力なくなると、ネットワークのバランスが崩れて幻肢痛が生じると考えている。そのため、前述の生まれつき四肢がない子供でも幻肢を感じる症例の説明が可能になる。

#### (2) 末梢神経の要因

四肢を切断されてできる末端部の神経種を刺激されることで、傷つけられた神経の軸索が再生し、異なる場所の体性感覚野が活性化する (異所性放電: ectopic discharge) と考えられている [39]。これにより、本来活性化すべき体性感覚野の部位とは異なる部位が活性化し、その結果、幻肢痛が生じていると考えられている。

#### (3) 心理的な要因

患者の病前の性格に依存して、腕を失った悲しみが心因性の痛みが引き起こすのが幻肢

痛であるという説があったが，通常の性格の患者であっても幻肢痛を感じていることからこの説は否定されている [40]．しかし，既に生じている幻肢痛が心理的な要因によって増大される場合はあると考えられている．実際に，長期間にわたって痛みと日常生活の関連性を評価した研究では，ストレスと幻肢痛の発現や悪化には相関がみられた [41]．

## 2.4 従来の幻肢痛の治療法

幻肢痛には，薬理学的な治療，外科手術，麻酔，心理学的な治療など，様々な治療が試みられてきた [8]．Table 2.1 にこれらの具体的な治療法を示す．しかし，複数の研究で大規模な幻肢痛患者の調査が行われた結果，多くの治療法は効果がなく，幻肢痛の発生機序を考慮した方法でもない指摘されている [42]．局所麻酔，交感神経切除術，脊髄後根進入部破壊術（腕神経の脊髄に入る部分を外科的に破壊），脊髄切断術，神経根切断術，電気刺激，抗けいれん薬などの薬理学的治療など，いくつかの治療法では幻肢痛の緩和効果が認められたが，最大でも約30%の幻肢痛の減少に留まっている．これは，プラシーボ効果と同等の割合であるため，これらの幻肢痛の治療法の有効性は十分でない指摘されている [8]．

低侵襲な治療法としては，Flor et al. は，幻肢痛患者に対して，切断肢の断端での触覚弁別課題を行うことで，縮退していた体性感覚野の上肢の領域が拡大し，幻肢痛が軽減することを示した [43]．この触覚弁別課題では，当てられた電気刺激の周波数や部位を識別する．また，皮膚受容感覚に関する幻肢痛を持つ患者に対して触覚弁別訓練の早期実施を行い，触覚弁別の精度が向上し，かつ，幻肢痛も消失したことを示した [44]．

また，幻肢痛になる前に予防を試みた研究もある [45]．前述のように四肢の切断前が術中の記憶が術後の幻肢痛の原因であると考えて，術前・術中に麻酔を使う（先制攻撃的な鎮痛：pre-emptive analgesia）ことで，術後の幻肢痛を減少させている．しかし，既に四肢を切断した患者や，医療行為に依らず交通事故等によって四肢を切断された患者については，この方法を用いることはできない．

## 2.5 鏡療法

上述のように，薬や外科手術の医療行為では幻肢痛の十分な改善は見られなかったため，Ramachandran は鏡を使った非侵襲な方法で幻肢痛を治療する「鏡療法」（mirror therapy）を提唱した [46–48]．鏡療法では，Fig. 2.1 のように，患者の身体正中矢状断面に鏡を置き，健肢を鏡に映しながら動かす．患者には両腕を左右対称に動かすイメージを想起させ，健肢と失われた肢の鏡像を視覚的に提示されることで，あたかも両腕を左右対称に動かしているかのよう

Table 2.1: Conventional treatment for phantom limb pain (excerpt from [8])

Category	Method
Pharmacological conventional analgesics	Opioids
	-blockers
	Neuroleptics
	Anticonvulsants
	NMDA-receptor antagonists
	Ketamine
	Memantine
	Antidepressants
	Barbiturates
	Muscle relaxants
Surgical stump revision	Neurectomy
	Sympathectomy
	Rhizotomy
	Cordotomy
	Tractotomy
	Dorsal column stimulation
	Deep brain stimulation
Anaesthetic nerve blocks	Epidural blockade
	Sympathetic block
	Local anaesthesia
	Lidocaine
Psychological electromyographic biofeedback management	Temperature biofeedback
	Cognitive-behavioural pain
	Sensory discrimination training
	Hypnosis
Other	Transcutaneous nerve stimulation (TENS)
	Acupuncture
	Physiotherapy
	Ultrasound
	Manipulation
	Prosthesis training

な錯覚を引き起こす。この治療法により、幻肢痛が緩和することが示されている。鏡療法は、腕切断患者の幻肢痛だけでなく、腕神経叢裂離の患者の幻肢痛にも有効であることが示されている [49]。

鏡療法は従来の薬理的や外科的な治療法と比較して効果は高く、幻肢痛の唯一の治療法であった。しかし、痛み減少が不十分であることや、疼痛緩和効果のない患者がいることによ



Fig. 2.1: Mirror therapy [48]

て、より高い鎮痛効果が求められていた。鏡療法は一回の実施のみでも効果があるが、より鎮痛効果を持続するためには、長期的に繰り返すことが望ましい [21,47]。

住谷らは、鏡療法によって改善する幻肢痛の性質を調べている [21,50]。幻肢痛患者を、自己受容感覚（深部感覚）に関連する痛み（押し潰されそうな/重だるい/ねじれるような/こむら返りのような等）を訴える患者と、皮膚表在感覚に関連する痛み（刃物でえぐられるような/チクチクするような/凍てつくような等）を訴える患者に分類し、鏡療法後の痛みの減少の度合いを測定した。その結果、自己受容感覚に関連する痛みは有意に減少したが、皮膚表在感覚については減少しなかった。

なお、鏡療法を腕の切断前に行うことで幻肢痛が防げることを示した研究 [51] もあるが、患者数の少ない症例報告であるため、今後の検証が必要である。また、鏡の代わりに予め他人の腕や足の運動を撮影しておいたビデオを見せることで、鏡療法と同じ効果を狙った研究もある [52]。

鏡療法は、ここ 10 年程度で、ケーススタディを中心とした数多くの研究によりその効果が示されてきた [53]。しかし、より確実な評価を目的として、鏡療法とその他の治療法に患者をランダムに割り付けた無作為化比較試験（randomized controlled trial）では、鏡療法の幻肢痛緩和効果を示した研究（被験者数 18～50 名）が 4 件あった一方で [54–56]、最も多くの被験者を対象とした 1 件の研究（下肢切断患者 80 名）においてコントロール条件と比較して統計

的有意差を示さなかった [57]。このように複数の研究の間で有効性について異なった結果が示されていることから、鏡療法は幻肢痛の治療法として未だ確立されていないとも指摘されている。

先行研究で示された幻肢痛の減少率を Table 2.2 にまとめた。ケーススタディは症例数が少なく、個々の患者のデータの影響が大きいため、幻肢痛減少率の比較には適さないと考えて除外している。被験者数が多い無作為化比較試験では下肢切断患者を対象にした研究が多いが、これは戦時中の負傷によって下肢が失われた患者が多いことが一因と考えられる。本表によると、下肢切断患者のみを対象にした研究では、鏡療法によって幻肢痛は 29.8% ~ 約 80% 減少している [54, 56–58]。上肢切断患者のみを対象にした研究では、鏡療法によって幻肢痛は 38% 減少している [49]。このように、上肢切断患者のみを対象にした研究は少ないが、上肢切断患者と下肢切断患者を含んだ研究であっても幻肢痛減少率は 15.4% [59] と 36.3% [50] であり、38% を上回ることはない。以上より、本研究では、上肢切断患者に対する鏡療法の幻肢痛減少率の最高値である 38% を従来研究における幻肢痛減少率と考える。1 章で述べた本研究の第一の目的は、従来の治療法よりも幻肢痛緩和効果の高い VR リハビリシステムの開発であることから、本研究ではこの値よりも上回る幻肢痛減少率を達成することを目指す。

Table 2.2: Phantom limb pain reduction in previous studies (partially excerpt from Bardin [53]). Tens: transcutaneous electrical nerve stimulation. \* means randomized controlled trial with control condition(s). LLA: lower limb amputees. ULA: upper limb amputees.

Article	Subject	Condition	Duration	PLP reduction ratio (Statistical significance)	Mirror vs other condition(s) (Statistical significance)
Chan et al., 2007 [54] *	N = 18 (LLA)	Mirror / covered mirror / mental visualization	Daily 15min x 4weeks	About 80% of VAS (-) (from about 30 to about 6 (read from their graph))	Yes ( $p < 0.05$ )
Brodie et al., 2007 [57] *	N = 80 (LLA)	Mirror / covered mirror	10movements x 10times	29.8% of VAS (from 57 to 40) 42.2% of NWC of MPQ (from 9.57 to 5.43, $p < 0.05$ )	No (-)
Moseley, 2006 [55] *	N = 50 (LLA)	[Hand laterality recognition imagination / standard medical treatment	Not indicated (6weeks including 2-week mirror	Not indicated (23.4 points decrease of VAS)	Yes ( $p = 0.002 < 0.005$ )
Tilak et al., 2015 [56] *	N = 25 (LLA)	Mirror / Tens	daily 20min x 4days	61.9% of VAS (from 5.46 to 2.08, $p = 0.003 < 0.005$ )	No ( $p = 0.223 > 0.05$ )
Darnall et al., 2012 [59]	N = 31 (ULA/LLA)	Mirror	daily 25min x 1month	15.4% of NRS	-
Seidel et al., 2011 [58]	N = 8 (LLA)	Mirror	12sessions x 2times/day x 3weeks (twice a week)	60.9% (from 4.6 to 1.8))	-
Schmalzl et al., 2013 [60]	N = 6 (ULA)	Mirror with tactile stimulation	1min x 8times	Not indicated (decrease in 3 of 6)	-
Sumitani et al., 2008 [50]	N = 22 (ULA/LLA)	Mirror	10min x 20.4weeks (ave.)	36.3% of NRS (from 6.6 to 4.2)	-
Mercier et al., 2009 [49]	N = 8 (ULA)	Mirror	2times/week x 8weeks	38% of VAS	-



このように、鏡療法は、従来試みられてきた薬理的な治療、外科手術、心理学的な治療と比べれば鎮痛効果を上げてきたが、未だ十分な効果があるとは言えない。次節で述べる感覚運動ループ理論によれば、失われた腕を様々な感覚情報に伴ってよりリアリティを持って感じられることが望ましいが、鏡療法では視覚情報しか提示できず、聴覚や触覚を与えることはできない。そのため、外部環境にある物体などと、あたかも複数感覚を通じてインタラクションしているような感覚を作り出すことはできない。さらに、その視覚情報も左右対称の鏡像に留まっているため、常に両腕が同じ動きしか提示できないという制約がある。そのため、失われた腕を自律的に動かす運動や、また、左右の腕を協調させて動かす運動はできない。また、常に鏡を身体の前に固定する必要があるため、腕を反対側まで動かす運動や、体幹を自由に動かす運動は行えない。このような制約が鏡療法の鎮痛効果が不十分であった一因である可能性がある。

## 2.6 感覚運動ループ理論

鏡療法が幻肢痛緩和に効果的であったことから、幻肢痛の発生機序には感覚運動ループ理論が関連していると考えられている。感覚運動ループ理論は、Harris et al. によって提唱され [61], Frith & Blakemore et al. によって、幻肢を含むいくつかの神経的な異常を説明する理論として支持された [62, 63]。

この理論では、人が四肢の位置を推定する場合、その推定位置は感覚情報のみならず、自ら出力した運動指令が戻ってきた信号（遠心性コピー：efference copy）にも基づいて計算されると考える。具体的には、以下のステップで説明されている（Fig. 2.2 参照）。なお、Fig. 2.2 では、人の意識に上っている運動表象を紫色、無意識の運動表象を黄色で表示されている。

1. 中枢神経系では実際の身体の状態は直接的には検出できないが、推定された実際の状態（estimated actual state）は、運動指令や、運動指令/感覚フィードバックに基づいた予測から推測される。
2. 所望の状態（desired state）は直近の目標を目指す。
3. 次の予測された状態（predicted state）から、予測器（predictors）から導き出された未来の状態を導き出す。
4. 運動指令（motor commands）は制御器（controllers）から導き出され、現在の状況に関する感覚情報（身体的位置に関する視覚情報や握った物体の形状等：Affordances）によって精度よく調整される。
5. 感覚フィードバックは、こうして行われた運動および環境中の出来事の帰結である。

この理論によると、腕の切断後は末梢神経から感覚入力を得られないため、運動指令に基づいて予測された状態のみに基づいて四肢の位置を推定する。幻肢痛患者では、腕切断直後

は幻肢を動かせるが、時間が経過するに伴って幻肢を動かせなくなっていくことが多い [64]。それは、四肢切断から時間が経過するに伴って、感覚情報に基づく腕の状態 (estimated actual state) と運動指令から予測された腕の状態 (predicted state) との乖離が小さくなるためであると考えられる。つまり、幻肢痛患者では、末梢神経から入力がないために感覚情報によって推定される腕の状態は動かなくなり、運動指令もこれと乖離がないように収束することで、最終的には腕を動かす指令が出せなくなると考えられるためである (sensorimotor incongruence theory)。鏡療法は、このように幻肢を動かす能力が徐々に失われることを防ぐために効果的であると考えられている。

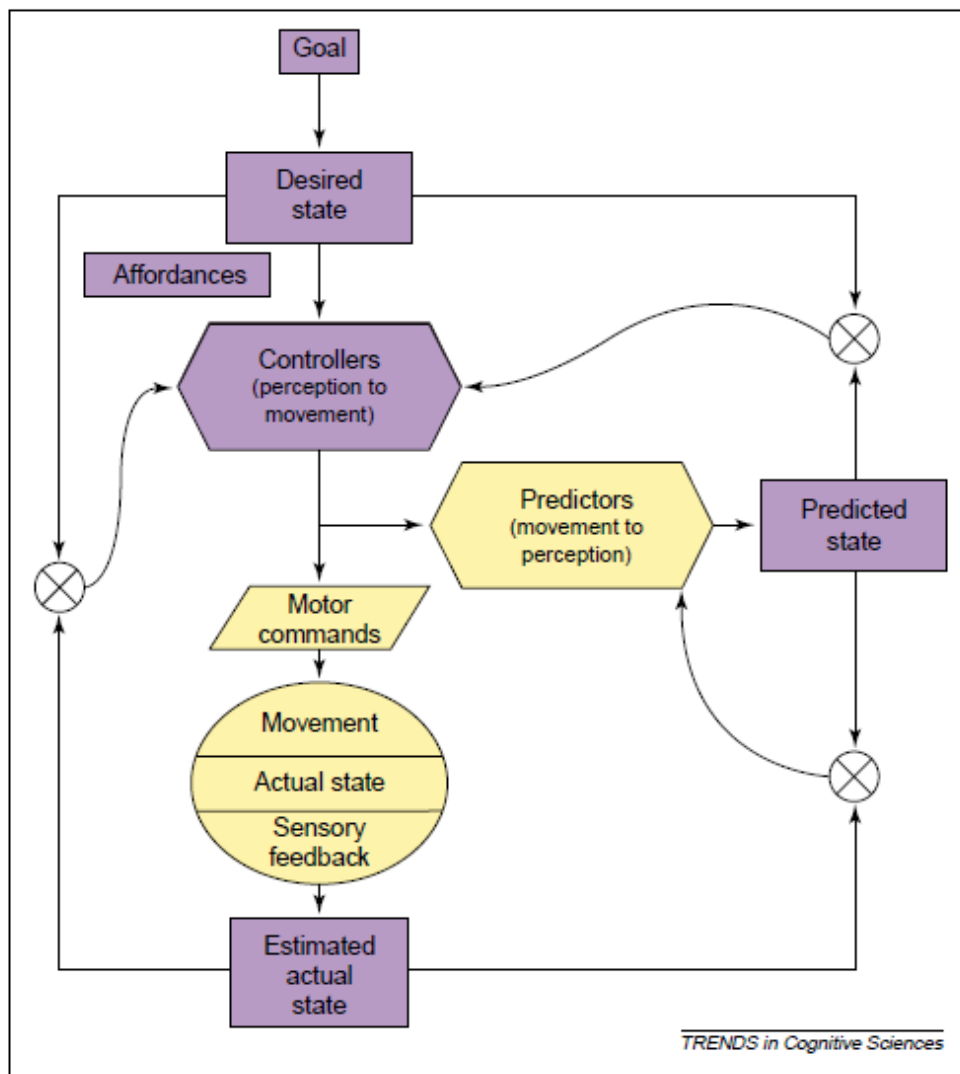


Fig. 2.2: Motor control system proposed by Blakemore et al. [63]

McCabe et al. は、幻肢の説明に留まっていた Blakemore et al. の考えを更に押し進めて、幻肢痛の原因は感覚運動ループの破綻であると考えた [65]。つまり、運動指令と感覚入力の不一致によって、幻肢痛などの病的な痛みが引き起こされると仮説を立てた。痛みは特定の病態から起因する警告信号であると考えられることから [3]、感覚運動ループが正常な状態でないことが痛みという警告信号となって顕在化していると考えている。この仮説では、上述の感覚情報に基づく肢の状態と、遠心性コピーから予測される肢の状態との乖離が大きいほど、幻肢痛も大きくなると考えている。彼らの仮説は、健常者を対象に、鏡療法と同じセットアップを用いて実像と鏡像の左右対称の視覚情報を見ながら実際には左右非対称の動きをさせることで、人工的に視覚情報を攪乱した場合に、痛みや感覚的な違和感を生じたという知見 [66] にも裏付けられている。さらに、Sumitani et al. は、鏡療法は新しく視覚運動イメージを作ることが出来るため、失われた腕が不随意的に運動することで幻肢痛が発生するのを抑制するため、幻肢痛緩和に効果があると考えている [50]。

感覚運動ループ理論によれば、鏡療法では幻肢痛患者に失われた腕の鏡像を見せることで正しい視覚情報を脳に与えるため、視覚情報に基づく腕の状態と遠心性コピーから予測される腕の状態とが一致して幻肢痛が緩和されると説明される。本研究では、この考えを押し進めて、視覚情報だけではなく触覚や聴覚を含めた様々な感覚情報を幻肢痛患者の運動指令と一致させた形で提示することによって、感覚運動ループがより速く正常に回復し、幻肢痛が緩和されると考えている。

なお、感覚運動ループ理論を支持する研究は多数あるが [67–69]、感覚運動ループ理論を否定する考え方も依然として主張されており [70, 71]、本理論の信頼性は確立されていない。本研究では、感覚運動ループ理論の信頼性を高めるという観点から実験データを提示していく。

## 2.7 四肢切断後の皮質の再構成

四肢の切断や神経切断後に皮質の再構成が生じるという知見がある [6, 72, 73]。Pons et al. は、サルを用いた実験で、指を切ると体性感覚野の受容野が変化し、指の領域と隣り合う領域の受容野に対して指の領域が反応することを示した [74]。四肢が切断されると、これまで四肢から入力されていた感覚情報が途絶えてしまうことから、体性感覚野の皮質が再構成され、Penfield が示した体部位再現マップの配置が変化すると考えられている。また、Flor et al. は MRI を用いて、幻肢痛が大きいほど体性感覚野における皮質の再構成も大きいことを示した [75]。

体性感覚野の再構成が実際に表れる現象としては、顔に触れられるとあたかも幻肢に触れたかのように感じる現象 (referred sensation) がある [11]。これは、上肢の神経が切断されてから長時間経過後に、元来切断された手に対応していた領域が隣り合った顔の領域に浸食されたためと考えられる。Referred sensation は、顔以外にも、切断された腕の断端、両側の肩、

顔，背中や首，健側の腕，足に触れられることによっても生じる [11]．このように，referred sensation は体性感覚野で失われた肢と隣り合っていない皮質領域に対応する身体部位でも生じることから，隣接する領域以外の部位も referred sensation の生成に関わっていることが示唆されている [15]．幻肢痛の発症頻度（16名中11名）を対象とした研究では，referred sensation の発症頻度は少ない（16名中6名）が，referred sensation を感じていた患者は全て幻肢痛を感じていたことが分かっている [11]．このことから，referred sensation は，幻肢痛の発生機序を前提として，更に何らかの条件が加わって発生する現象と考えられる．

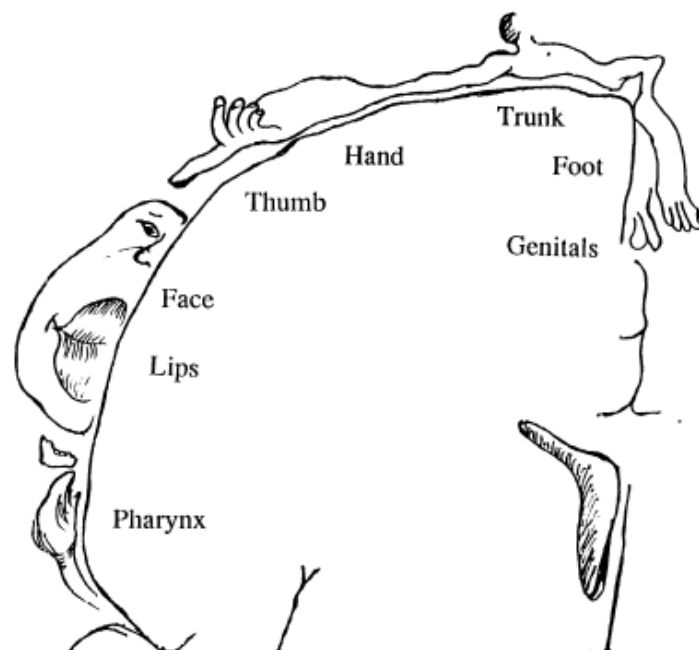


Fig. 2.3: Penfield's somatotopic representation map in somatosensory cortex (excerpt from [6])

皮質の再構成と感覚運動ループ理論の関係については，体性感覚野の再構成が起こって切断肢の領野が他の身体部位の領野に徐々に置き換わることで，切断肢の領野に運動指令と同期した感覚情報の入力が消滅していくと考えられる．そして，この消滅した感覚情報に基づく腕の状態と遠心性コピーから予測される腕の状態との乖離が小さくなる結果，運動指令もなくなると考えられる．この考えは，上述のように，実際に運動野においても皮質の再構成が起こることが示されていること [76-78] とも矛盾はない．しかし，もし切断肢の領野に運動指令と同期した感覚情報が入力されれば，切断肢の感覚運動ループが正常化し，体性感覚野だけでなく運動野も健常な状態に回復する可能性もある．

## 2.8 鏡療法中の脳活動

鏡療法による脳活動の変化を知るための研究は数多く行われてきた [79]。これらの研究からは以下の 3 点が明らかになっている。

1. 鏡療法は、背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) [80], 後帯状皮質 (posterior cingulate cortex: PCC) [81], 体性感覚野 (primary/secondary somatosensory cortex: S1, S2) [82, 83], 脳回の一つである楔前部 (precuneus) [84] などの注意配分や認知制御に関する領域を活性化させる。
2. 上側頭回 (superior temporal gyrus: STG) [85] や運動前野 (premotor cortex: PMC) [86] 以外に、鏡療法がミラーニューロンシステムを活性化させるというエビデンスはほとんどない。
3. 鏡療法は、運動手の同側の一次運動野 (運動していない手/患肢に投射している) を活性化させる [87–89]。つまり、鏡療法では、片手を動かしても両側の運動野が活性化することになる。

上記の鏡療法中の脳計測に関しては健常者や脳卒中患者を対象とした研究が殆どであったが、Diers et al. は fMRI を用いて幻肢痛患者の鏡療法中の脳活動を調べている [67]。幻肢痛がある腕切断患者 7 名 (PLP 群), 幻肢痛がない腕切断患者 7 名 (non-PLP 群), 健常者 9 名 (HC 群) を対象として、鏡療法による手の運動, 手の運動の想像, 実際の手の運動の 3 種類のタスク中の脳活動を fMRI で計測した。この実験の結果, 実際の運動では, 全ての群で運動手の反対側の感覚運動野が活性化したが, 同側の感覚運動野は non-PLP 群と HC 群のみで活性化した。鏡療法による運動では, non-PLP 群と HC 群では鏡像の手の反対側の感覚運動野が活性化したが, PLP 群では活性化しなかった。運動を想像した場合は, 全群で補足運動野 (supplementary motor area: SMA) が活性化したが, 運動手の反対側の感覚運動野は non-PLP 群と HC 群のみで活性化した。そして, PLP 群と non-PLP 群において, 鏡療法中の両側の感覚運動野の活性度は, 幻肢痛とは負の相関があった。また, 同様に, 実際の運動における運動手の同側の感覚運動野の活性度も, 幻肢痛と負の相関があった。

Diers et al. の研究からは, 幻肢痛を感じていない被験者 (non-PLP 群と HC 群) では, 鏡療法中は両側の感覚運動野が活性化すること, さらに, 非運動手に対応した感覚運動野の活性度が低いほど幻肢痛が生じることが分かる。つまり, 幻肢痛の緩和においては, 両側の感覚運動野の同時活性化が重要であることが分かる。これは, 鏡療法によって両側の感覚運動野が活性化したことで, 患肢の感覚運動ループが正常化し, 幻肢痛が緩和される状態が作り出されたためと考えられる。

なお、この研究は、鏡療法実施前の幻肢痛と非運動手（幻肢）に対応した感覚運動野の活性度との関係性を評価したに過ぎず、鏡療法による幻肢痛緩和効果と感覚運動野の活性度との関係を直接的に評価してはいない。つまり、鏡療法の治療効果の客観的な指標とはなっていない。この点は今後解決すべき課題であると考えられる。

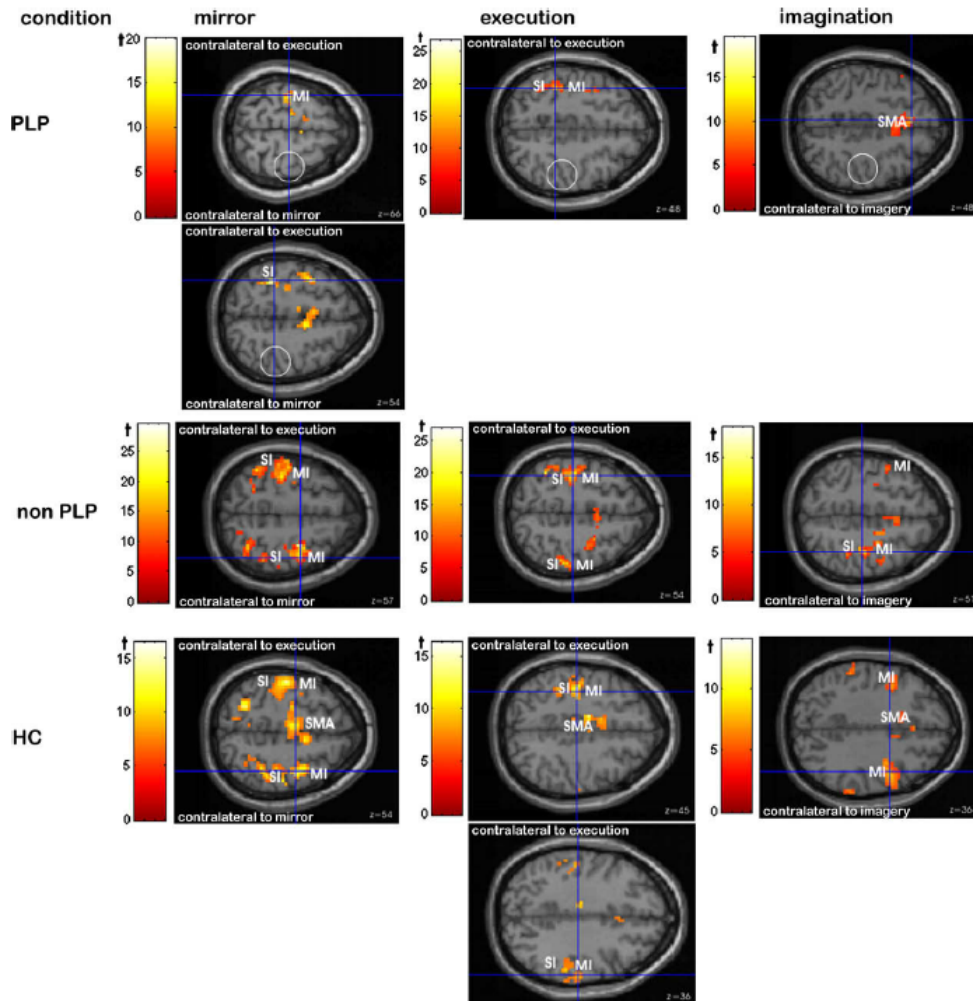


Fig. 2.4: Brain activation measured using fMRI during hand movements in front of the mirror, executed movements and motion imagination for amputees with phantom limb pain (PLP), amputees without phantom limb pain (non-PLP) and controls (HC). (excerpt from [67])

さらに、鏡療法を継続したときの皮質の変化について、Foell et al. は、幻肢痛患者に鏡療法を4週間毎日行わせて、その前後で手および唇の運動中の患側の体性感覚野の脳活動をfMRIで計測した[90]。その結果、幻肢痛緩和効果と皮質の再構成からの回復の度合いが相関してい

た．また，幻肢痛緩和効果と inferior parietal cortex の活動の減少が相関していた．さらに，鏡療法に着想を得て，健常者を対象に VR で非運動手を提示したときの fMRI 計測も行われている [91]．これについては，2.9.3 節で説明する．

## 2.9 義肢・光学機器・VR を用いた幻肢痛の治療法

感覚運動ループ理論の観点から，鏡療法によって幻肢の感覚情報を提示しながら動かすことに幻肢痛緩和効果があると分かった．このことから，義肢，光学機器，バーチャルリアリティ (virtual reality: VR) を用いてより高い現実感を持って，幻肢の感覚情報をフィードバックする試みが行われてきた．

### 2.9.1 義肢を用いた幻肢痛の治療法

Weiss et al. は，動かすことのできない装飾用義手と，患者自らが動かせる能動用義手を比較し，能動的に動かすことのできる義手を用いることで幻肢痛の軽減に効果があることを示した [92]．この結果から，幻肢痛改善のためには，視覚情報の提示だけでは不十分で，運動指令に伴って視覚情報が動くことが必要になると分かる．この知見は感覚運動ループ理論と合致している．なお，義手によって幻肢やテレスコーピングの減少は見られなかった．

Dietrich et al. は，幻肢痛患者に，触覚刺激として断端に電気刺激を与える義手を用いた訓練を行わせ，義手の操作能力の向上に伴って幻肢痛の減少が見られることを示した [93]．この義手は断端の筋電で操作され，義手の親指と人差指で挟まれた圧力センサの出力により電気刺激を断端に与えることで運動に伴う触覚情報をフィードバックし，感覚運動ループを構成している．

このように義肢を用いることで幻肢痛が改善される症例が示されている．しかし，腕神経叢裂離のように腕神経のみ切断されていて腕が存在している患者，断端が全く動かない患者，筋電を取得することが出来ない患者は，義肢を動かすことが出来ないため有効な方法ではない．また，オーダーメイドで製作する必要があり，器具が高価であることから，一般的な普及は容易ではない．

### 2.9.2 光学機器を用いた幻肢痛の治療法

Ramachandran et al. は，縮小レンズ及び拡大レンズを通して鏡療法を行ったところ，縮小レンズを通して鏡療法を行った場合のみ，直後に幻肢痛が大きく緩和することを症例報告で示した [94]．しかし，この研究は幻肢痛患者 1 名における評価であり，一般化するにはより多くの患者を対象とした追試が必要である．感覚運動ループ理論の立場からは，幻肢の視覚情報が患者が感じている幻肢と乖離することになるため，幻肢痛が緩和した理由の説明は難しいと思

われる。しかし、腕の視覚情報を小さくすることで体部位再現上での幻肢の領野が徐々に小さくなり、縮小された幻肢に対応した感覚運動ループが再構成され、幻肢痛改善に繋がった可能性もある。同様に、Moseley et al. は、手に慢性疼痛を有する患者 10 名を対象として、手を大きく見せた場合に痛みと腫れが増加し、小さく見せた場合に痛みと腫れが減少したことを示している [95]。

### 2.9.3 VR を用いた幻肢痛の治療法

VR 技術の進歩に伴い、脳卒中を初めとする運動障害や脳機能障害で VR を用いたリハビリシステムが開発されてきた [96]。幻肢痛においては、以下の 4 つのグループで VR リハビリシステムが開発されてきた。

Sato et al. は、複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome: CRPS) を緩和するための VR リハビリシステムを開発し、5 人中 4 人で痛みが 50% 以上減少したことを示した [97]。複合性局所疼痛症候群とは、交感神経の過剰な活性化に関わっていると考えられる疼痛で、神経因性疼痛の代表的疾患である。幻肢痛とは異なり、腕は切断されておらず、動かすこともできる。このシステムでは、バーチャルの患肢の運動を生成するために、データグローブで検出した健肢の指の運動 (左右反転させる) と、モーショントラッカーで計測された患肢の腕の運動を用いる。CRPS 患者は、このように生成されたバーチャルの患肢を動かして、目標の物体に向かってリーチングし、物体を掴んで移動させた後に置くというタスクを行わせる。フィードバックされるのはディスプレイ上の視覚情報のみであり、他の感覚情報はフィードバックされていない。また、バーチャルの患肢の運動生成には患肢の運動を用いていることから、腕や腕の神経が切断された幻肢痛患者に適用することはできない。

Cole et al. は、腕および足の切断患者の幻肢痛を緩和するために、切断された四肢の断端の動きを計測してバーチャルな患肢として表示する VR リハビリシステムを開発し、患者 14 人中 10 名で幻肢痛が 22-100% 減少したことを示した [98]。彼らは、運動主体感 (a feeling of agency) が痛みの減少に重要であると述べている。この研究も、視覚情報のみの提示にとどまり、聴覚情報や触覚情報は与えていない。また、この研究では、切断された四肢の断端の動きを計測するため、患肢が動くことが前提となることから、適用可能な患者は限定される。つまり、幻肢痛患者には、本研究の次章以降の評価対象のように腕神経が切断されて腕全体が殆ど動かない患者も多く、この場合は Cole et al. のアプローチは適用できない。

Murray et al. は、ヘッドマウントディスプレイを用いて没入感の高い VR リハビリシステムを開発し、痛みを質的に評価することで、5 名の上肢または下肢の切断患者に対して幻肢痛に良い影響を与えたと示した [99-102]。頭部の姿勢を検知できるヘッドマウントディスプレイを用いることで、頭部の動きに追従して仮想環境が変化し、より強い没入感を得ることができる。データグローブと磁気式の位置検出システムを用いて、健肢の手指と腕の位置を検出し、



左右反転して患肢として表示する。

Desmond et al. は、拡張現実 (augmented reality: AR) の技術を用いて、左右非対称に人差し指のタッピング運動や手の握り運動を提示するシステムを開発した [20]。このシステムを 3 名の腕切断患者に適用した結果、3 名中 1 名で幻肢痛が改善され、また、幻肢の随意運動を獲得させることができた。例えば、中指と薬指を独立に動かすことができるなど、鏡療法や単純な運動イメージでは見られない効果も報告している。しかし、この研究は症例報告に留まっており、痛みの定量評価を行っていないことから有効性が十分に示されているとは言えない。

Fukumori et al. は、慢性疼痛患者への将来的な適用を念頭において、在宅で鏡療法を行うための VR システムを構築した [103]。このシステムでは、前腕の位置を磁気センサで取得し、指の動きをデータグローブで検出している。なお、患者の場合は、患肢の手先は痛みを伴うためにデータグローブは健肢に付けるとする一方で、前腕は痛みを伴わないため患肢の運動を検出するとしている。この点で、前腕と手指の運動イメージが異なる腕で生成されることになり、腕全体の運動イメージが適切に得られない恐れもある。この研究では、健常者を対象に、VR リハビリ中の操作性・集中度・一貫性を質問票で評価し、また、VR リハビリ中の物体を掴む運動のパフォーマンスを評価することで、このシステムの妥当性を示している。そして、実際にこのシステムを複合性局所疼痛症候群 (CRPS) の患者と健常者に適用することで、その運動の差異を分析している [104]。

Zweighaft et al. は、運動主体感を持たせることを目的として、切断後に残った肢の運動を磁気センサによるモーショントラッカーで計測して、失われた腕 (患肢) の運動を表示させるシステムを開発した [105]。このシステムでは、握る動作を皮膚表面の筋電から検出する。患肢はディスプレイからテーブルに投影され、2 次元の動きとして提示される。幻肢痛緩和のために開発されたシステムであるが、幻肢痛患者へは未だ適用されておらず、健常者評価に留まっている。

Diers et al. は、fMRI 計測中にも VR を用いたリハビリができるシステムを開発した [91]。fMRI 中でも使用できる非磁性のゴーグルを装着し、ガラスファイバーによって手指の屈曲を検出するデータグローブを使用している。仮想環境では両腕が左右対称に表示される (VR 鏡療法)。実験では、健常者を対象に、右手 (以下では運動手とする) を握る動作と開く動作を 1Hz の頻度で 5 分間行わせ、fMRI の BOLD (blood oxygen level dependent) 法を用いて脳活動が活性化している部位を示した。VR 鏡療法のコントロール条件として、通常の鏡療法でも同様のタスクが行われた。そして、通常の鏡療法と VR 鏡療法に共通して活性化した領域を Conjunction 解析で調べた。その結果、運動手の反対側の一次運動野 (M1) と一次体性感覚野 (S1) が強く活性化し、それと同時に、運動手と同側の M1 と二次体性感覚野 (S2) も活性化していた。つまり、両側の感覚運動野が活性化していたことになる。さらに、運動手と同側の補足運動野 (SMA)、両側の medial temporal gyrus、運動手と反対側の上側頭回 (superior temporal gyrus) および島皮質 (insula) も活性化していた。一方で、通常の鏡療法と VR 鏡

療法の活性化に差異があった領域は、運動手の反対側の一次運動野 (M1) と一次体性感覚野 (S1) で、VR 鏡療法でより強く活性化していた。なお、本システムは、幻肢痛患者へは未だ適用されておらず、健常者評価に留まっている。

この研究で示された、通常の鏡療法と VR 鏡療法ともに両側の感覚運動野が活性化したという結果は、Diers et al. が通常の鏡療法中の脳活動を fMRI で計測した彼らの従来研究 [67] と合致するものである。fMRI は、大脳皮質しか観察できない EEG や NIRS と異なり、脳幹など脳の深部まで観察することが出来るのが大きな利点である。fMRI を用いて VR による仮想環境を提示できるこのシステムは、今後 VR リハビリ中の脳のメカニズムの解明に大きく貢献すると考えられる。しかし、fMRI 内で計測するため、リーチング運動など身体を大きく使う運動には使用が難しく、手や指先の狭い範囲での運動に限定されるという課題もある。

このように、VR によるリハビリシステムは、義肢のような高価な器具が不必要である点や、断端の運動や筋電を取得する必要がない点、鏡療法と異なって麻痺した腕や失われた腕の外観や運動を自由に設計できる点が優れている。また、実際の環境とは異なり、様々なバーチャルの環境や物体を表示することによりリハビリにゲーム性を与えることができ、患者のリハビリに対するモチベーションを向上させる可能性を持っている。

しかし、上述の VR リハビリの研究では原則的には視覚情報のみが使われているため、複数感覚を通して物体とのインタラクションを行う状況は作り出せていない。本研究の 4 章では、聴覚情報や触覚情報も統合し、より高いリアリティを持って物体とのインタラクションを提示し、その幻肢痛緩和効果を検証する。

## 2.10 リハビリ実施時間の比較

前節では、鏡療法や義手・VR を用いたリハビリを紹介してきた。幻肢痛患者の負荷の軽減という観点からは、これらのリハビリの実施時間は短い方が望ましい。Table 2.3 に先行研究のリハビリの実施時間をまとめた。本表は、Bardin et al. が作成した鏡療法の先行研究に関するリハビリ実施時間の表 [53] を引用し、さらに執筆者が義手や VR による鏡療法の先行研究について追記したものである。本表によれば、鏡療法では 10~30 分程度行うことが通常である。一回の鏡療法が 1 分間や 5 分間という研究もあるが、休憩を取りながら複数回繰り返すため、合計すると上述の時間程度は要している。また、2.9.1、2.9.3 節で紹介した義手や VR による鏡療法においても、時間の記載がない研究もあるが、30 分~3.5 時間と非常に長時間を要している。このように、従来研究では、患者が日常的にリハビリを行う必要性を考慮すると、実施時間が非常に長く負荷が高いことが分かる。そのため、より短時間で幻肢痛緩和効果が得られる治療法が求められる。3.6 節では、本研究における実施時間とこれらの先行研究の実施時間とを比較する。

Table 2.3: Duration time of mirror therapy with/without virtual reality/prosthesis (partially excerpt from [53]). PLP: phantom limb pain. CRPS: complex regional pain syndrome. W: week. d: day. min: minute. h: hours NI: not indicated. mvts: movements. X:times)

Category	Article	Disease	Period	Number of sessions	Session duration
Traditional mirror therapy	Chan et al., 2007 [54]	PLP (amputation)	4W	1/d	15 min
	Moseley, 2006 [55]	CRPS (type 1)	6W	NI	NI
	Tilak et al., 2015 [56]	PLP (amputation)	4d	1/d	20 min
	Darnall et al., 2012 [59]	PLP (amputation)	4W	Every day	25 min
	Seidel et al., 2011 [58]	PLP (amputation)	3W	12 sessions (2/d, 2X/W)	25-30 min
	Schmalzi et al., 2013 [60]	PLP (amputation)	8 sessions	NI	1 min
	Sumitani et al., 2008 [50]	PLP (amputation, spinal cord injury, brachial plexus lesion, traumatic peripheral nerve lesions)	20.4W	1/d	10 min
	Mercier et al., 2009 [49]	PLP (amputation, brachial plexus avulsion)			
	Hanling et al., 2010 [51]	PLP (amputation)	2W	1/d, 14 sessions	NI
	Damall et al., 2009 [106]	PLP (amputation)	3M	3X/W	20-30 min
	MacLachlan et al., 2004 [107]	PLP (amputation)	3W	3X/d, 7/7 d	10X10 mvts
	Clerici et al., 2012 [108]	PLP (amputation)	24W	1/d	30 min
	Ramachandran et al., 1996 [47]	PLP (amputation)	NI	NI	NI
	Kim et al., 2012 [109]	PLP (amputation)	3M	4X/W	15 min
	Wilcher et al., 2011 [110]	PLP (amputation)	NI	2X/d	15 min
Ramachandran et al., 2009 [94]	PLP (brachial plexus avulsion)	NI	NI	NI	
Prosthesis	Weiss et al., 1999 [92]	PLP (amputation)	NI	NI	NI
	Dietrich et al., 2012 [93]	PLP (amputation)	10d	Every day	3.5h
VR mirror therapy	Sato et al., 2010 [97]	CRPS	5-8W	1/W	No time limit
	Cole et al., 2009 [98]	PLP (amputation)	-	-	60-90 min
	Murray et al., 2006 [100]	PLP (amputation)	2.5M	7-10X (almost 1/W)	30 min
	Desmond et al., 2006 [20]	PLP (amputation)	-	-	NI

## 2.11 幻肢痛治療における 2 つのアプローチ

感覚運動ループ理論に基づけば、幻肢痛患者においては、失われた四肢に対する運動指令は残っているが、感覚フィードバックが戻ってこないという矛盾の解消が課題であると考えられる。この矛盾の解消のためには以下の二つのアプローチが考えられる。これまで紹介してきた幻肢痛の治療法は、この二つのアプローチのいずれかに基づいている。

1. 四肢が切断される前の身体感覚運動ループを回復させるアプローチ
2. 四肢が切断された後の身体感覚運動ループに適応させるアプローチ

古典的な鏡療法は、健肢の鏡像を見せて、患肢が切断される前の状態を視覚的に作り出していることから、1 のアプローチに該当する。同様に、2.9.1 節で紹介した義肢を用いた幻肢痛治療や、2.9.2 節で紹介した VR を用いた幻肢痛治療も、失われた腕や動かなくなった腕をあたたかも健常時のように回復して動いたように提示することから、1 のアプローチに該当する。脳計測の知見から考えると、2.7 節で述べた幻肢痛が大きいほど体性感覚野における皮質の再構成も大きいという MRI 計測の結果 [75] も、1 のアプローチを支持すると考えられる。この皮質の再構成が大きいほど幻肢痛も大きいというアプローチは、多くの研究で支持されていて [75, 111, 112]、maladaptive plasticity model とも呼ばれている [78]。前述したように、テレスコピング（幻肢が縮退するように感じる現象）が大きいほど幻肢痛も大きくなるという報告 [10, 11] も、1 のアプローチを支持すると考えられる。このアプローチに基づけば、失われた腕の領野が近隣の他の身体部位の領野に侵食された悪い状態から、侵食されていない健常時の状態に戻すことができれば幻肢痛が消失すると考えられる。本研究でも、1 のアプローチに基づいて次章以降の開発を進めている。

一方で、2.9.3 節で紹介した、鏡療法中に縮小レンズによって幻肢（健肢の鏡像）を小さく見せた場合に幻肢痛が減少したという知見 [94] は、実際の身体に感覚運動ループに適応させることで幻肢痛が減少すると考える 2 のアプローチに該当する。また、手に慢性疼痛を有する患者 10 名に、手を小さく見せた場合に痛みと腫れが減少した知見 [95] も、同様に 2 のアプローチに基づくと言える。脳計測の知見から考えると、失われた腕の領野が残存しているほど幻肢痛が大きいと考える persistent representation model というモデルを主張している MRI 計測の研究 [113] があり、このモデルは 2 のアプローチに該当する。また、この研究では、失った腕の領野が他の領野との結合が失われたことで幻肢痛が生じるとも主張している。しかし、これらの知見は、1 のアプローチを支持する知見に比べて被験者数も少なく報告も少ない。そのため、2 のアプローチは確立されているとは言い難い。

このように、1 のアプローチと 2 のアプローチはいずれも確立されたものではないが、感覚と運動の矛盾を解消するためにいずれのアプローチも採用しうるのであれば、幻肢痛患者に

とってどちらが望ましいかという観点で考察することも価値がある。義肢を付けずに四肢を切断された状態のままで日常生活を送る場合は、2 のアプローチが適切であると考えられる。一方で、日常的に義肢を付けて腕の切断前に近い状態で過ごす場合は、1 のアプローチが適切であると考えられる。今後、筋電や BMI による能動的な義肢が一般的に普及すれば 1 のアプローチの重要性がより高まると考えられる。

なお、1 のアプローチと 2 のアプローチは背反するように思えるが、治療期間の長さという観点も含めて説明すれば両立する可能性もある。腕が失われていない健常な身体状態から腕が失われた状態まで脳が皮質を再構成するのに長時間を要すると仮定すると、1 のアプローチは短期的な効果を求めて感覚運動ループを修正する考え方で、2 のアプローチは長期的な効果を求めて感覚運動ループを修正する考え方とも言える。実際に、1 のアプローチに基づく多くの研究は、単発または数週間程度の短期的な評価となっている。2 のアプローチに基づく上述のいくつかの研究も現在は単発の評価ではあるが、今後は長期的な効果に関する実験を検討する価値があると考えられる。



## 第 3 章

# 幻肢痛緩和 VR リハビリシステムの開発

### 3.1 VR リハビリシステムの仕様検討

本章では、バーチャルリアリティ（VR）技術を用いて幻肢痛を緩和するための基本的なシステムを提案する。システムの仕様を検討するにあたって、Fig. 3.1 に示した 7 つの項目を検討する。本章では、(a)(b) は仕様として決定し、(f) の一部（一回の VR リハビリの実施時間）は本章の最後で検証している。(c)(d)(e)(g) と (f) の残り（VR リハビリの実施期間）は、次章以降で実験データに基づき決定する。

#### (a) 運動生成の参照部位

運動生成のリファレンスに用いる身体部位については、健肢または患肢どちらを用いるかという問題がある。本研究では、腕または腕神経を切断（腕神経叢裂離）した患者を対象としているため、患肢は失われているか、または、殆ど意思通りには動かせない。先行研究では、Sato et al. が腕の動きのみ患肢をリファレンス（指の動きは健側をリファレンス）としていたが [97]、このアプローチは患肢の運動が可能である複合性局所疼痛症候群（complex regional pain syndrome: CRPS）を対象とした場合には有効であったが、本研究で扱う腕/腕神経が切断された患者では有効ではない。また、Cole et al. は患肢の断端の動きから失われた肢全体の運動を生成していたが、断端を意のままに動かせる患者のみが対象になるため一般的ではなく、本研究では殆どの患者に適用できない。以上より、本研究では、従来の鏡療法のように、健肢を運動生成のリファレンスに用いることとする。

次に、健肢を用いることを前提にすると、失われた腕のどの部位を用いた運動タスクが適切かが問題となる。例えば、多くの幻肢痛患者が痛みを生じる腕全体を用いたリーチングタスク、手首より先の手全体を用いたタスク、指先を用いた巧緻性を要するタスクなどが考えられ

る。感覚運動ループ理論の立場から考えると、初めは、体幹に近くて少ない関節（自由度）で制御可能な部位（腕）の感覚運動ループを正常化し、その後に、正常化された腕の感覚運動ループを前提に、より体幹に遠くて多数の関節による制御を要する部位（手や指）の感覚運動ループの正常化を行う戦略が適切であると考えられる。そのため、本研究のVRリハビリでは、幻肢痛患者に初めに行わせるタスクとして、腕全体を使った運動を採用することとする。

#### (b) 課題指向性

従来の鏡療法で健肢に行わせていたタスクは、達成すべき目的が設定されていない単純な運動であった。しかし、序論でも述べたように、患肢をより高いリアリティを伴って感じ、感覚運動ループを正常化するためには、物体とのインタラクションが必要である。物体とのインタラクションの機会を出来る限り増やすためには、課題指向性のあるタスクが望ましいと考える。また、身体機能を最大限に活用するという観点からは、単純な運動よりも、リーチングなどの課題指向性のリハビリが有効であることも知られている [114]。本章では、課題指向性のある最もシンプルなタスクとして、物体へのリーチングを採用する。

#### (c) 複数感覚フィードバック

従来の鏡療法では、失われた腕に関してフィードバックされる感覚情報は、鏡像による視覚情報のみであった。しかし、序論でも述べたように、感覚運動ループをより強化するためには、多様な感覚情報を得ることでより高いリアリティを伴って患肢を感じる必要がある。そこで、視覚情報に加えて、聴覚情報・触覚情報も追加することとする。触覚情報の追加については、4章でその有効性を検証し、触覚FBを与える最適な部位を調べる。

#### (d) 感覚・運動の同時性

感覚運動ループ理論の立場からは、患者が出力した運動指令と、その結果、物体とのインタラクションによって生じた複数の感覚情報が時間的乖離がなく与えられる状態が望ましいと推測される。5章ではこの仮説の検証を行い、時間的乖離がないことがもたらす意義を運動主体感という観点から示す。

#### (e) 感覚・運動の両側性・両側協調性

視覚情報について、鏡療法では鏡の性質上、左右対称の健肢（実像）と患肢（鏡像）の両側をセットで提示されていた。しかし、感覚運動ループ理論に基づけば、失われた腕に対してのみ感覚運動ループを生成できればよいと、患肢のみの片側提示で十分であるとも考えられる。この仮説に対して、6章では、運動計測や脳計測によって幻肢痛と両腕運動の性質を探りながら、両側提示の重要性を示していく。さらに、両側提示を前提とした場合に、両側の腕は単純に左右対称に表示されていればよいか、それとも、協調して動くべきか検証する必要がある。

#### (f) 幻肢痛発生の脳メカニズム

7章では、上述の要因を全て考慮して幻肢痛発生の脳メカニズムを検討する。

#### (g) リハビリの実施時間・期間

患者の負担軽減の観点からは、リハビリの実施時間は短いことが望ましい。そのため、十分な



幻肢痛緩和効果を得るための VR リハビリ一回あたりの必要最小限の実施時間を調査する必要がある．これについては本章の末尾で検証する．さらに，持続的な幻肢痛緩和効果を得るために，8章で VR リハビリを行う期間を検証する必要がある．

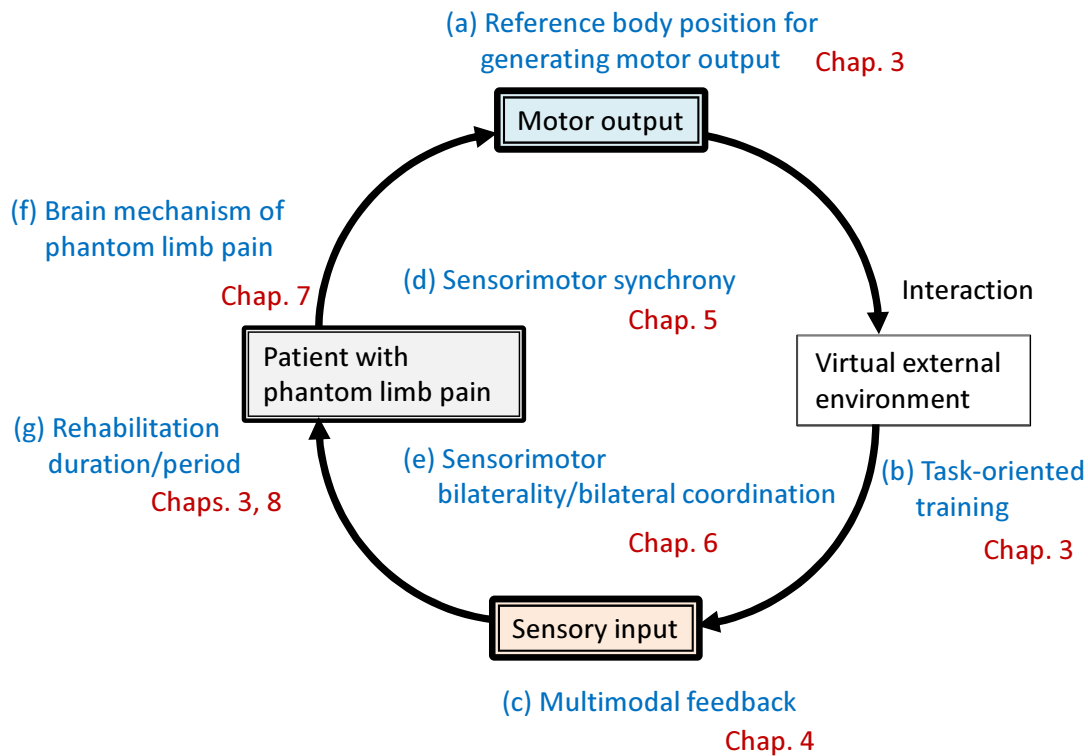


Fig. 3.1: Issues of VR rehabilitation system in this study

## 3.2 システム構成

### 3.2.1 全体像

開発した VR リハビリシステムの全体像を Fig. 3.2 に示す [115]．被験者の腕の運動は Microsoft 社の Kinect で検出される．被験者の健肢の手指の運動は，CyberGlove Systems 社の CyberGloveII で検出される．CyberGloveII とは，手指の曲げ伸ばしを検出可能なデータグローブである．頭の動きは，Oculus VR 社のヘッドマウントディスプレイ Oculus Rift に内蔵された加速度センサで検出される．健肢の腕や手の運動は鏡像のように左右対称に変換され，患肢の運動として用いられる．このようにして得られた患肢は仮想環境に視覚的に提示される．被験者は，患肢およびリーチング動作の目標となる物体を上述のヘッドマウントディスプ

レイ上で見ている．手と物体の衝突判定は，患肢が物体にリーチングしたときの患肢の手のひらと物体との距離が一定値以下になった場合に行われる．衝突したと判定されると，衝突音が生じ，物体が画面から消滅する．

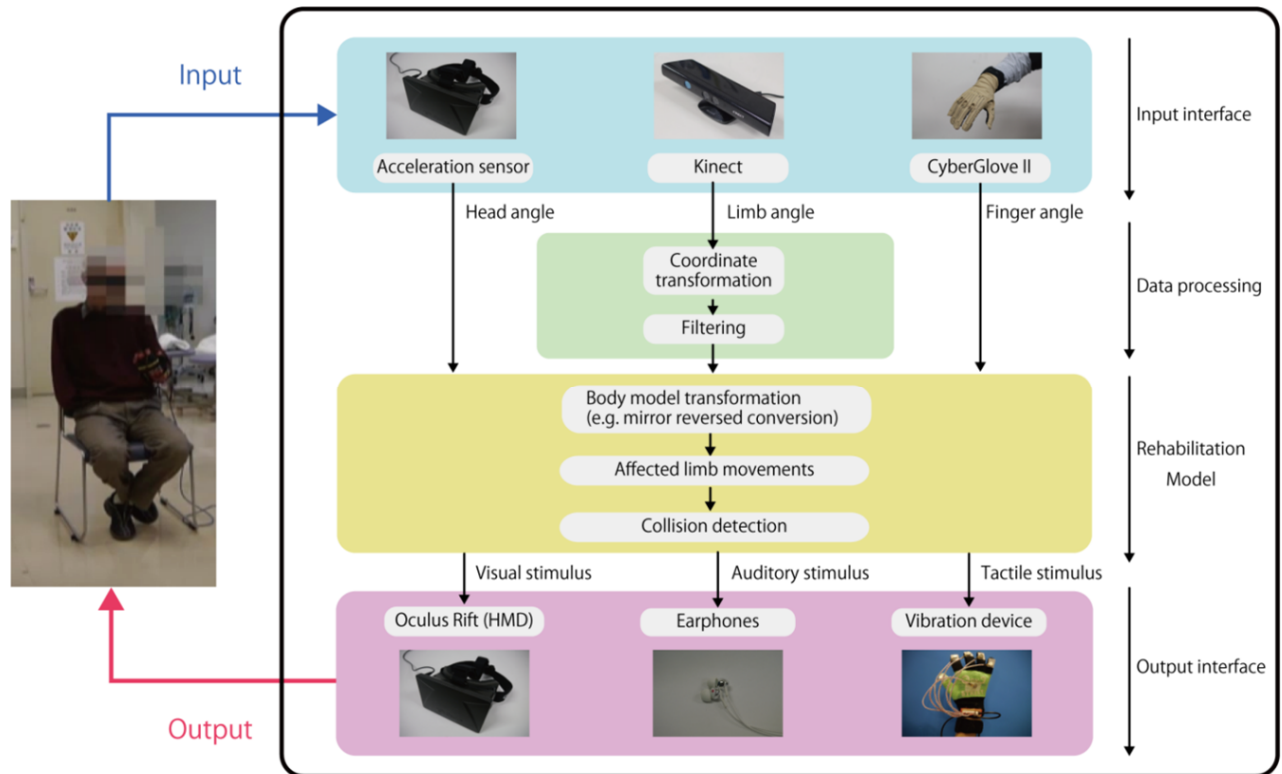


Fig. 3.2: VR rehabilitation system overview [115] ©2015 IEEE

### 3.2.2 腕の運動検出

健肢と患肢の運動は Kinect ver.1 によって検出される．Kinect は，RGB 画像と赤外線センサによる深度画像から，人体の運動を算出している．Kinect はマーカーレスで計測できるので計測時に患者の負担が少ない点で利点がある．肩・肘・手首・手の各関節の位置と姿勢は，クォータニオンとして 30fps (frame per rate) で出力される．クォータニオンの値には，ノイズを除去するために，Kinect for Windows SDK (Microsoft 社) の Adaptive double exponential smoothing filter [116] が適用される．Kinect は指が他の指の陰になると精度よく位置を推定できないため，患肢の指の動きは CyberGloveII で計測している．CyberGloveII は歪みセンサで 18 個の関節の曲げ伸ばしを  $1^\circ$  以下の誤差で検出する．健肢の腕の関節と手指の角度は，リ

アルタイムに身体の矢状面に対して左右対称に変換され、患肢の腕の関節と手指の角度とされる。

### 3.2.3 視覚フィードバック

ヘッドマウントディスプレイに映される患肢と物体のサンプル画像、および、それに対応した実際の健肢を Fig. 3.3 に示す。この画像は統合型のゲーム開発環境 Unity (Unity Technologies 社) で生成され、実際は左右の眼で視差 (デフォルト設定 63.5mm) を持たせた 3 次元画像として被験者に提示される。健肢も左右対称の位置に透明に表示されている。これは、被験者が健肢と患肢が左右対称に動かす運動イメージを持ちやすくするためである。この画像はヘッドマウントディスプレイに内蔵された加速度センサによって検出された頭の動きに追従して変化する。この加速度センサ値はカルマンフィルタ [117] でノイズが除去されている。腕のモデルは三次元のモデル作成に適したゲームエンジン Blender で開発した。リーチングの目標となる物体は患肢が触れて消滅すると、2 秒後に異なるランダムな位置に置き直される。

なお、Kinect で腕の運動を検出してから画面上に表示するまでに計算時間を要する。この遅延時間をビデオ撮影で評価したところ 276msec となった。先行研究では、人が運動の遅延を感じないためには、運動の視覚フィードバックの遅延時間が 300msec 未満となることが必要であると知られている [118]。この知見からは、本研究の VR リハビリシステムは遅延を感じずに運動できる性能を満たすと言える。

### 3.2.4 聴覚フィードバック

本研究では、視覚フィードバックと共に、聴覚フィードバックも予め与えている。患肢と物体が衝突した瞬間に、イヤホンを通じて衝突音が提示される。衝突音の発生場所は、腕を伸ばしてリーチングできる近い範囲であることから、左右の耳の時間差や音量差は無視できる範囲であると考え、左右の音に特段の差異を持たせていない。

### 3.2.5 タスク

被験者は、実際の健肢で操作される画面上のバーチャルの患肢を使って、画面上の物体を触るように指示される。その際に、両腕が左右対称に動くイメージを持って動かすように指示される。患肢で物体に触ると衝突音と共に物体が消え、新たなランダムな位置に物体が表示される。一回のタスクは 5 分間とした。

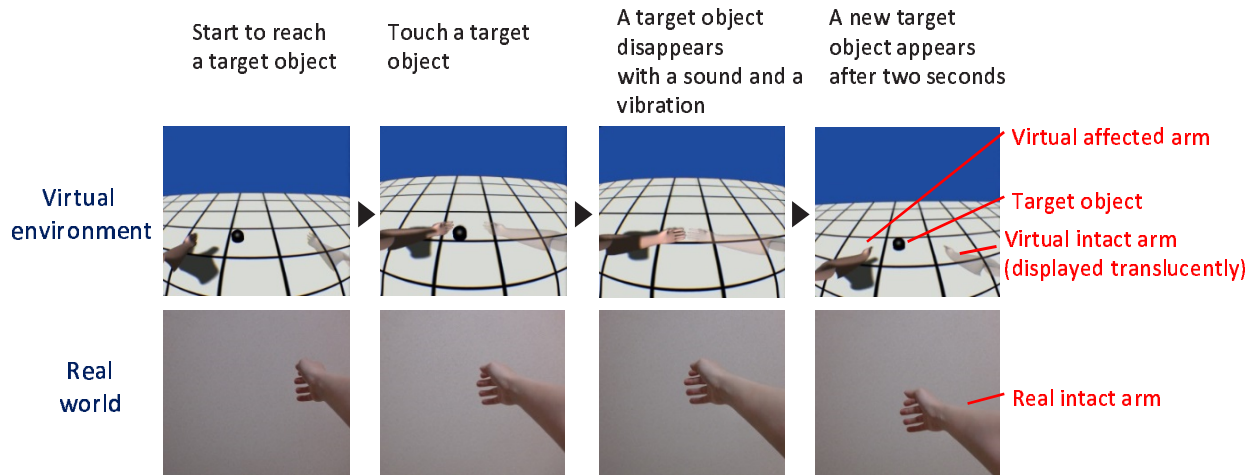


Fig. 3.3: Reaching action during VR rehabilitation

### 3.3 幻肢痛緩和効果の評価法

幻肢痛の評価は、疼痛評価で一般的に用いられる Table 3.1 に示した簡易版 McGill 痛みの質問票 (Short-Form. McGill Pain Questionnaire: SH-MPQ) [33] の日本語版を用いて、VR リハビリの前後で評価した。スコアを記録する際は、VR リハビリで生成した感覚運動ループの効果を損なわないように、口頭で回答を得た。この質問票の 15 項目はそれぞれ、0 (全くない)、1 (いくらかある)、2 (かなりある)、3 (強くある) の 4 段階のスコアで評価される。そして、全項目のスコアの総和を幻肢痛の強さとする [33]。そして、この総和スコアが VR リハビリの前後で減少した率 [27] によって、幻肢痛緩和効果を評価する。本研究において、この減少率は、正の値は幻肢痛が減少し、負の値は幻肢痛が増加したことを表すこととする。今後は特段の断りがない場合は、本節で説明した、SH-MPQ の総和の減少率を「幻肢痛減少率」と呼び、幻肢痛緩和効果の評価指標とする。Fig. 3.4 に本評価を行っている様子を示す。

### 3.4 実験場所・時間

東大附属病院痛みセンターの外来の一室を借用して実験を行った。同外来の幻肢痛患者は腕や腕の神経を切断してから数年以上経過している場合が多く、急性期ではないため、1 ヶ月～数か月に 1 回の受診になっている。そのため、VR リハビリの実験は 1 ヶ月に 1 回の頻度で行ってきた。実験に同意いただいた幻肢痛患者には、痛みセンターの麻酔科医の指定した月 1 回の外来日に受診日を合わせていただき、外来の前後の 30 分～1 時間程度実験にご協力いた

Table 3.1: Short-Form. McGill Pain Questionnaire [33]

No.	Category	Pain nature	Pain nature (Japanese)
1	Sensory	Throbbing	ズキンズキンと脈打つ痛み
2		Shooting	ギクッと走るような痛み
3		Stabbing	突き刺されるような痛み
4		Sharp	鋭い痛み
5		Cramping	締め付けられるような痛み
6		Gnawing	食い込むような痛み
7		Hot-burning	焼けつくような痛み
8		Aching	うずくような痛み
9		Heavy	重苦しい痛み
10		Tender	さわると痛い
11		Splitting	割れるような痛み
12	Affective	Tiring-exhausting	心身ともうんざりするような痛み
13		Sickening	気分が悪くなるような痛み
14		Fearful	恐ろしくなるような痛み
15		Punishing-cruel	耐え難い, 身のおきどころのない痛み

だいた. 一日に計測できる患者数は日によって異なり, 2~7名程度であった. 毎回別の被験者が来るわけではなく, 8~9割程度は以前に来られた被験者に再度協力を得ていた. 実験当日は午前8時頃から実験設備のセットアップを開始し, 午前9時~午後3時頃まで待機して, 患者が来た際に計測を行った.

## 3.5 幻肢痛緩和効果の検証

### 3.5.1 検証方法

本節で評価した幻肢痛患者6名を Table 3.2 に示す. 全ての患者が男性であった. 幻肢痛の原因は, 5名は腕神経叢裂離 (brachial plexus avulsion: BPA) で, 1名は腕切断 (Arm amputation: AA) であった. 腕神経叢裂離とは, 交通事故等で腕の神経が部分的または完全に切断されることである. 腕は残っているが, 触覚や深部感覚を得ることは出来ず, また, 基本的には殆ど動かすこともできない. 患肢は, 5名では右腕で, 1名では左腕であった. 腕切断または腕の神経切断からの年数は, 6~36年で, 全ての患者が慢性期に入っていた. Fig. 3.5 に幻肢痛患者が VR リハビリを行っている様子を示す. なお, 全ての患者は, 東京大学附属病



Fig. 3.4: Evaluation of pain intensity and sense of reality

院の麻酔科の外来患者である。本研究は東京大学医学部の倫理審査委員会で認可されている。研究参加にあたって、研究の目的と内容を説明し、書面にて同意を取得している。以後の実験も同様に、倫理的に配慮して実験を行っている。

各被験者は、4週間以上間隔を空けて2回評価された。各被験者2回分の幻肢痛減少率について平均値を算出し、また、1標本t検定を用いて効果なし（減少率0%）との有意差を検証した。また、1回目と2回目の幻肢痛減少率の間に再現性があることを検証するために、Fisherの級内相関係数（intraclass correlation coefficient: ICC）を算出した。一般的には、ICCは0.7以上で十分な再現性があると言われている。さらに、VRリハビリにdistraction効果があるか検証するために、1回目と2回目の平均値の差分を算出し、1回目と2回目の平均値に差異があるかt検定で検証した。distraction効果とは、本研究のVRリハビリシステムのような目新しいものに注意が向くことによって痛みが減少する現象である。VRリハビリを繰り返すと、目新しさが減少するため幻肢痛減少率への影響が小さくなると考えられる。1回目と2回目の

Table 3.2: Participants. BPA: Brachial plexus avulsion, AA: Arm amputation.

No.	Affected hand	Sex	Age	Duration (years)	Medical details
P1	Left	Male	53	36	BPA
P2	Right	Male	54	20	BPA
P3	Right	Male	47	14	BPA
P4	Right	Male	75	9	AA
P5	Right	Male	46	21	BPA
P6	Right	Male	56	6	BPA



Fig. 3.5: VR rehabilitation executed by a patient with phantom limb pain

幻肢痛減少率の差異が小さければ，distraction 効果の影響は無視できると考えられる．また，本研究の VR リハビリシステムのように新規性のある治療装置は，副作用の有無が問題となる．本システムには侵襲性はないが，VR の使用に伴う体調不調が生じる可能性がある．一般的に VR を長時間使用すると，身体感覚と視覚画面が完全に一致していないことが原因で VR 酔いという不快感が生じる現象が知られている．これについては，リハビリ後のインタビューでリハビリ中に感じたことに対する自由回答を求めることで定性評価を行った．

### 3.5.2 検証結果

Fig. 3.6 に示すように、6名の被験者の2回分の幻肢痛減少率の平均値は50.2%となり、1標本両側t検定では減少率0%との間に有意差があった( $p < 0.001$ ) [119]。また、この平均値は、2章で紹介した上肢を対象とした鏡療法の幻肢痛減少率の38% [49]と比較しても高かった。また、1回目と2回目の幻肢痛減少率は $ICC = 0.737$ となり十分な再現性を示した。distraction効果については、1回目平均が55.9%、2回目平均が44.6%となり、11.3%の差分があったものの、有意差は認められなかった( $p = 0.225 > 0.05$ )。インタビューによる定性評価では、VR酔い等の副作用を訴えた患者はいなかった。

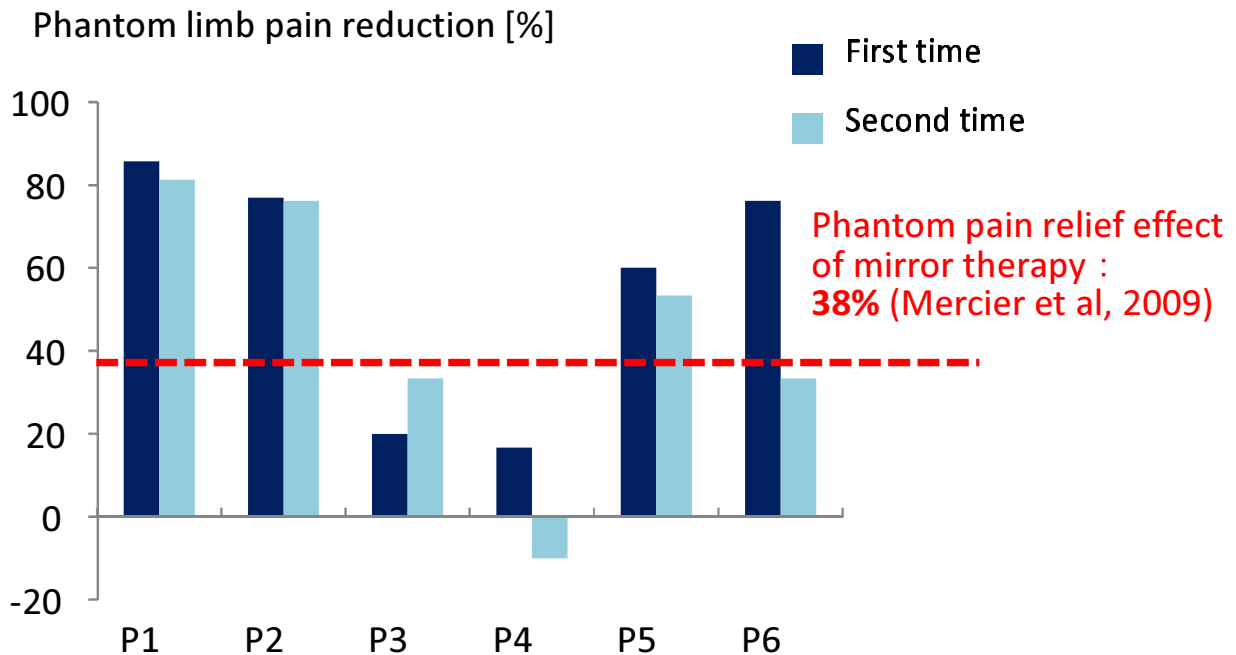


Fig. 3.6: Result of evaluating relief effect of phantom limb pain [119] ©2015 IEEE

### 3.5.3 考察

本結果より、本章のVRリハビリの幻肢痛減少率は平均50.2%となり、幻肢痛緩和効果の有効性があることが示された( $p < 0.001$ )。また、この減少率は、鏡療法の痛み幻肢痛減少率よりも高い効果となった。これは、鏡療法と比較して、課題達成型タスクの有効性が高いためと考えられる。また、2回の幻肢痛減少率が $ICC = 0.737$ と高い再現性が示され、安定して幻肢痛緩和効果が与えられることが分かった。一方で、2回目の幻肢痛減少率(44.6%)は、



1 回目の幻肢痛減少率（平均 55.9%）よりも小さいことから，VR リハビリの新規性に基づく distraction 効果の影響が一定程度あったことが示唆される．しかし，1 回目と 2 回目に有意差はないことから（ $p = 0.225$ ），distraction 効果の影響は限定的で，VR リハビリ自体の有効性は担保されている．

Farrar et al. は，痛みの減少率と Patient Global Impression of Change（PGIC）との関係を調べている [27]．この研究によると，痛みの減少率が 30% を超えると患者の生活の質に大きな変化をもたらす．本実験で得られた 50.2% という幻肢痛減少率は，30% を上回ることから，幻肢痛患者の日常生活の質を改善に大きく貢献すると言える．

### 3.6 幻肢痛緩和に必要なリハビリ時間の検証

前節では，VR リハビリを 5 分間行うことで幻肢痛緩和効果があることを示した．本節では，この 5 分間が必要十分な時間であるか検証する．

#### 3.6.1 検証方法

本節で評価した幻肢痛患者 4 名を Table 3.3 に示す．P3 のみ異なる日に 2 回評価しているため，評価したデータは 5 回分となった．

Table 3.3: Participants. BPA: Brachial plexus avulsion, AA: Arm amputation.

No.	Affected hand	Sex	Age	Medical details
P1	Right	Male	54	BPA
P2	Right	Male	46	BPA
P3	Right	Male	56	BPA
P4	Right	Male	43	BPA

VR リハビリを 10 分間行い，幻肢痛の強さを，開始直前（0 分後）および 2 分毎（2，4，6，8，10 分後）の計 6 回聞いた．痛みの評価方法は NRS（numerical rating scale）で行った．NRS とは，0 から 10 の 11 段階で痛みの強さを回答させる評価方法である [27]．患者がこれまでに経験した最高の痛みを 10 として現状の痛みを回答させた．NRS は簡便に回答できるため，VR リハビリ中の評価に適している．上述の評価を，4 名の被験者に計 5 回行った（P3 のみ 2 回）．

#### 3.6.2 検証結果

幻肢痛を NRS で評価した結果を Fig. 3.7 に示す．VR リハビリ直前の幻肢痛と比較して，2 分毎に有意差の有無を評価した．その結果，2 分後および 4 分後では有意差はなく，6 分後

( $p < 0.05$ )・8分後 ( $p < 0.01$ )・10分後 ( $p < 0.01$ ) で有意差が生じることが分かった。

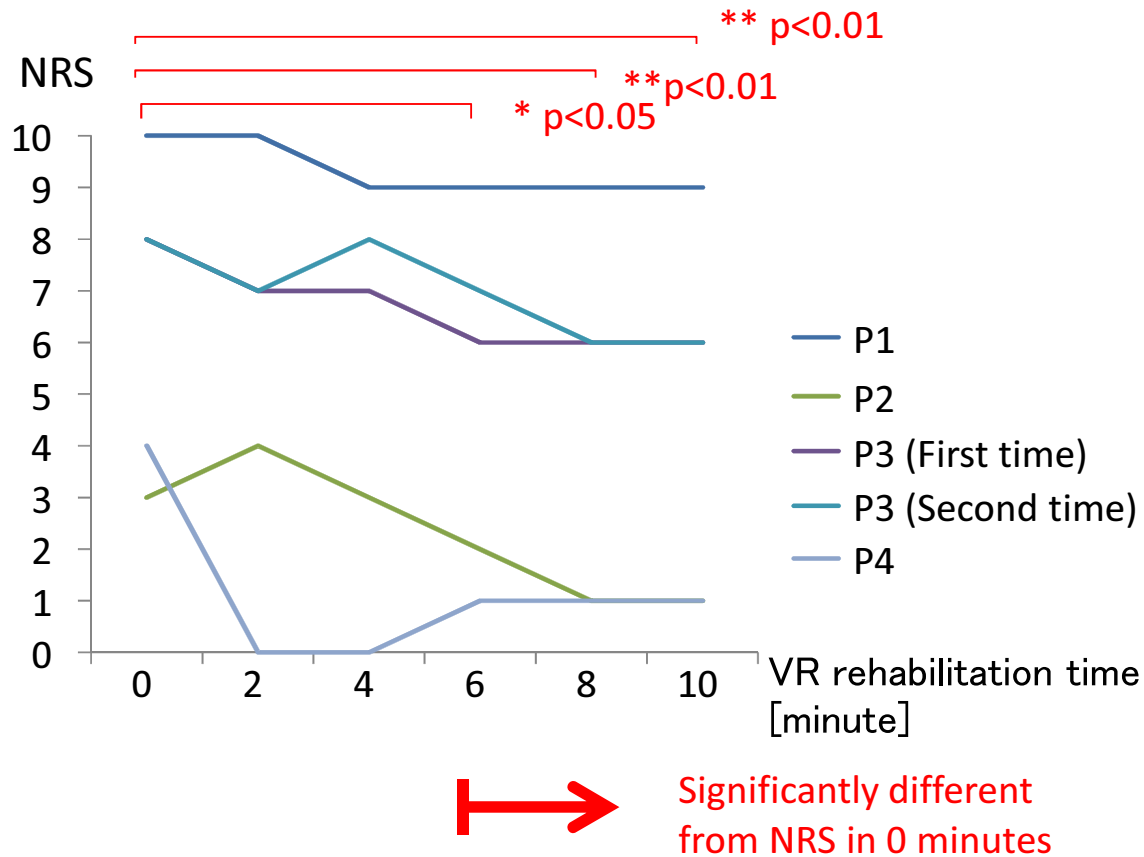


Fig. 3.7: Result of evaluating phantom limb pain every two minutes

### 3.6.3 考察

本節の結果より，VR リハビリは4分以下では幻肢痛緩和効果は十分には生じず，6分以上になると明確に幻肢痛緩和効果が表れることが分かった．前節で示した5分間のVR リハビリで幻肢痛緩和効果が再現性高く示された結果と合わせると，幻肢痛緩和効果が得られる必要十分な時間は5分間であると言える．本節の結果からはリハビリを長い時間行うほど幻肢痛緩和効果が高まる傾向があることが読み取れるが，本研究では，被験者の身体的な負担や日常生活への影響も考慮し，必要十分な5分間と設定する．なお，本節の結果からは，感覚運動ループを正常化するには一定時間を要することが示唆される．

リハビリの実施時間については、2.10 節で先行研究における実施時間をまとめている。この表では、鏡療法では 10～30 分程度行うことが通常であり [53]、また、2.9.3 節で紹介した VR による鏡療法においても 30 分～3.5 時間と非常に長時間となっている。これらの研究と比較すると、本研究の VR リハビリシステムが 5 分間で幻肢痛緩和効果を得られた結果は著しく優位性があると言える。

鏡療法や VR リハビリを行った先行研究と比較して、本研究でリハビリ実施時間を短縮できた理由としては、物体を出来る限り多くタッチするという課題指向性があるタスクであったことが挙げられる。物体とのインタラクションによって、感覚運動ループが強化され、幻肢の視覚 FB がより有効に作用したと考えられる。しかし、同じく課題指向性を持つ VR による鏡療法 [98, 100] においても、従来研究ではリハビリに長時間を要している。これらの従来研究と本研究の差異は明確でないが、本研究ではリハビリ実施中に出来る限り沢山物体を触るように指示したことで、物体とのインタラクションの機会が増大したことが関係している可能性もある。



## 第 4 章

# 複数感覚フィードバック

### 4.1 複数感覚フィードバックの必要性

鏡療法では、鏡の性質上、患肢に関する感覚情報として視覚情報しか提示できなかった。しかし、鏡療法に複数感覚を統合することで、より高い幻肢痛緩和効果が得られる可能性が示されている。視覚情報に追加する感覚情報としては、人の五感である聴覚・触覚（深部感覚）・味覚・嗅覚情報が考えられるが、リーチング動作と関連性が深く、外部刺激で提示可能な感覚としては聴覚と触覚が考えられる。

Wilcher et al. は、上腕切断患者を対象に鏡療法を行わせ、鏡像の患肢の動きに合わせて聴覚刺激を与えると幻肢痛が改善されることを示した [110]。具体的には、患者が鏡療法中に健肢で、ダンベルを持ち上げる動作、こぶしの開閉動作、腕を回内・回外回転させる動作を行わせた。これらの動作は、あたかも両腕で行われているかのように想像させながら行われた。これらの動作中に手を鏡に向かって動かすタイミングで患者の家族に手を叩かせることで、運動に同期した聴覚刺激を与えた。この聴覚刺激を伴う鏡療法を 3 週間継続して行わせた結果、実験前に幻肢痛が VAS (visual analog scale) で 8~10 点 (10 点中) であったのに対して、実験後は 6~8 点に減少した。しかし、この研究は患者 1 名の症例報告であることに加えて、聴覚刺激ありとなしの条件間で幻肢痛緩和効果を比較していない。そのため、聴覚刺激を伴う鏡療法の有効性の示唆に留まっており、今後の検証が必要とされる。

Schmalzl et al. は、通常の鏡療法では幻肢痛が改善しなかった上腕切断患者 6 名に対して、健肢と患肢の同一の場所に触覚刺激を与えながら鏡療法を行わせると幻肢痛が改善されることを示した [60]。この研究では、実験者が 2 本のブラシを用いて、最も強く幻肢に referred sensation を感じる断端の点と、それに対応した健肢の点の 2 箇所を同時に刺激した。上記の実験は 1 回 60 秒で、続けて 8 回繰り返した。その結果、6 名中 5 名において幻肢痛が改善した。

このように、聴覚情報や触覚情報などの他の感覚も統合することで、単一の感覚情報のみを提示するよりも幻肢痛緩和効果が強まる可能性が示唆されてきた。聴覚刺激に関しては、上記

の Wilcher et al. の知見 [110] を参考に、既に前章のシステムには物体と患肢の衝突時に衝突音が鳴るように実装済みである。本章では、触覚刺激の有用性の検証を行い、さらに、触覚刺激を与える適切な身体部位を検討する。触覚刺激は、聴覚刺激と異なり、刺激を与える身体部位を選択可能である。そのため、幻肢の性質である referred sensation との関連性も探索でき、より幻肢痛緩和効果の高い刺激提示方法を得られる可能性がある。

## 4.2 触覚刺激装置

触覚刺激を与える装置としては、携帯電話に内蔵されているタイプの直径 12mm の振動モーター (4F442) を用いた。振動モーターはモータードライバー (TA7291P, TOSHIBA 社) と Arduino Uno (Arduino 社) によって制御される。患肢が目標の物体に触れたとき、振動モーターは 150msec 振動する。この振動時間は、振動触覚の感度 [120] という観点でも適切に設定されている。

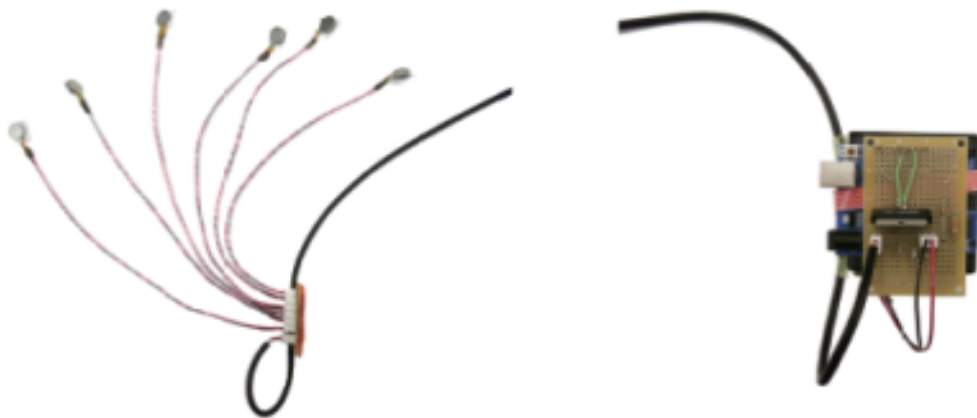


Fig. 4.1: Tactile stimulation device with vibration motors

## 4.3 触覚フィードバックの有効性検証

### 4.3.1 検証方法

Table 4.1 に本実験の評価対象である幻肢痛患者 7 名を示す。幻肢痛の発生原因は、6 名が腕神経叢裂離 (brachial plexus avulsion: BPA), 1 名が腕切断 (arm amputation: AA) である。全

ての患者は急性期ではなく，腕または腕神経の切断から数年以上経過している．切断前の時点では，全ての患者において利き手は右手であった．腕神経が完全に切断されていた4名の腕神経叢裂離患者は，肋骨付近の神経を腕神経に繋いで上腕の運動をある程度回復させるための肋間神経移行術（internal nerve transfer）を受けている．

本節では，健肢に，運動や視覚情報に同期した触覚情報を与える．具体的には，健肢に手袋を着用させた上に，5指の指先に5個の振動モーターをマジックテープで装着している．このように振動を健肢の指先に与えた理由は，以下の通りである．仮想空間上ではバーチャルな患肢が物体とインタラクションしているので，本来であれば患肢の手に触覚を与えるのが望ましい．しかし，幻肢痛患者は腕神経が切断されているため，患肢の感覚は全くまたは殆どなく，患肢に触覚刺激を与えても効果は期待できない．その点，健肢に患肢の referred sensation を感じる場合があると指摘されている [11]．つまり，健肢に触覚刺激を与えると，患肢の対応した部位が触られたかのように感じるという現象である [47, 121]．この現象は特に両腕間の対応した部位に起こることから intermanual referral [6] とも呼ばれている．この現象は，他の referred sensation と異なって，健肢と左右対称にある患肢の同じ場所に触覚を感じることから，患肢で物体を触ったときの手指の接触部位を指定しやすいと考え，健肢の指先に FB を与えることとした．

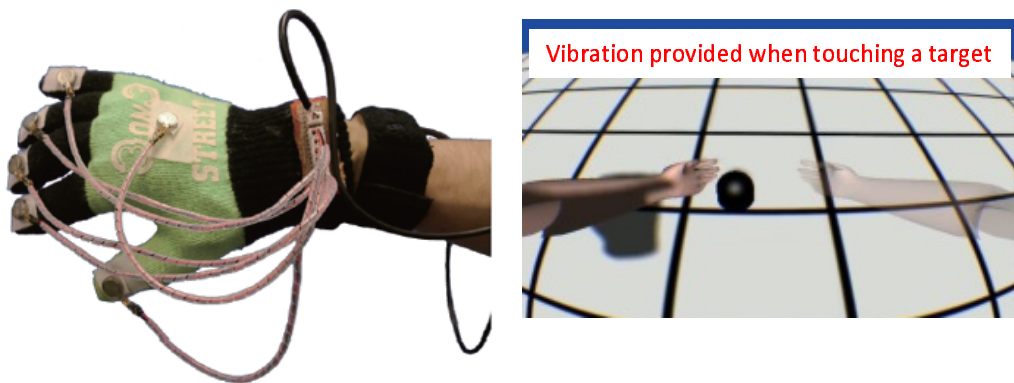


Fig. 4.2: Tactile stimulation setup on an intact hand.

Table 4.1: Participants. Pain qualities indicate the top three items (or two items if several items tied for third place) in a short-form McGill pain questionnaire on the basis of average scores before tests. Non-painful sensations are added in parentheses if the participant reported them. BPA: Brachial plexus avulsion. AA : Arm amputation.

No.	Sex	Age	Time since AA /BPA (years)	Affected hand	Disease	Completeness of BPA /Position of AA	Allodynia	Hypesthesia	Movement disorder	Intercostal nerve transfer	Pain qualities (non-painful sensation)	Number of tests
P1	Male	53	36	Left	BPA	Incomplete (C5,6)	+	+	+	No	Aching,Throbbing,Sharp(Numb) Tactile FB	1 3
P2	Male	49	26	Left	BPA	Complete	+	+	++	Yes	Throbbing,Cramping,Tiring-exhausting	1 2
P3	Male	54	20	Right	BPA	Complete	-	+	++	Yes	Cramping,Gnawing,Tiring-exhausting	2 5
P4	Male	47	14	Right	BPA	Complete	-	+	++	Yes	Cramping,Tiring-exhausting	1 4
P5	Male	75	9	Right	AA	Upper arm	(-)	(-)	(-)	-	Throbbing,Shooting,Cramping	1 3
P6	Male	46	21	Right	BPA	Incomplete (C5,6)	+	+	++	Yes	Hot-burning,Tender,Tiring-exhausting	2 3
P7	Male	56	6	Right	BPA	Complete	-	+	++	No	Throbbing,Aching	1 2



VR リハビリは触覚 FB なし条件と触覚 FB あり条件の 2 種類のタスクで行われた。各被験者において各条件を 1 回以上評価した。同じ条件を複数回評価した場合は、少なくとも 3 週間以上の間隔をおいて別日に行った。異なる条件を同日に評価した場合は、前回の実験の効果が持ち越されることによる影響 (carry-over 効果) や、注意が散漫になることによる影響 (distraction 効果) が条件間で変わらないようにするため、5 分以上のインターバルを設けて行われた。各被験者で評価した回数は Table 4.1 に記載した。幻肢痛緩和効果は、3 章で説明したように、簡易版 McGill 痛みの質問票 (SH-MPQ) の 15 項目の総和の減少率 (幻肢痛減少率) で評価した。幻肢痛減少率は各被験者の各条件について平均値を求めた。触覚 FB あり条件の幻肢痛減少率が触覚 FB なし条件に比べて有意に高いか検証するために、この幻肢痛減少率には両側の Wilcoxon 符号付き検定を適用した。

### 4.3.2 検証結果

触覚 FB なし条件と触覚 FB あり条件の VR リハビリの幻肢痛減少率を Fig.4.3 に示す。全被験者について、触覚 FB あり条件では幻肢痛減少率は 2.2 ~ 67.8% ( $41.8 \pm 19.8\%$ ) となり、触覚 FB なし条件では -20.0 ~ 71.4% ( $28.2 \pm 9.5\%$ ) となり、2 条件の間で有意差が認められた ( $p = 0.047 < 0.05$ ) [122]。全ての患者は、幻肢痛緩和効果は実験終了後に迅速に消失し、数分間しか持続しなかったと述べていた。VR リハビリ中に平均で  $62.4 \pm 22.5$  回リーチング動作が行われていて、リーチング運動は十分な回数行われていた。

### 4.3.3 考察

触覚 FB あり条件では、触覚 FB なし条件と比較して、幻肢痛減少率が有意に高かった。この結果より、触覚 FB は VR リハビリの幻肢痛緩和効果を改善すると言える。感覚運動ループ理論の立場からは、運動指令の遠心性コピーと視覚 FB に同期して触覚 FB が与えられたことで、感覚運動ループが強化されたと考えられる。また、患肢に触覚 FB を与えられないことから、intermanual referral [6] を前提に、触覚 FB を健肢の手に与えた点についても効果があったことが分かる。しかし、触覚 FB を与える身体部位として、健肢が最適であるかは今後の検討が必要である (次節検討)。

## 4.4 触覚フィードバックを与える身体部位の検討

前節では、運動指令や視覚 FB に同期した触覚 FB を健肢の指先に与えることで、VR リハビリの幻肢痛緩和効果を高められることを示した。しかし、触覚 FB を与える最適な身体部位は分かっていない。本節では、より高い幻肢痛緩和効果を得られる身体部位を探索する。

幻肢に関する触覚 FB を与える場所としては、切断肢に最も近い末梢神経がある場所として、

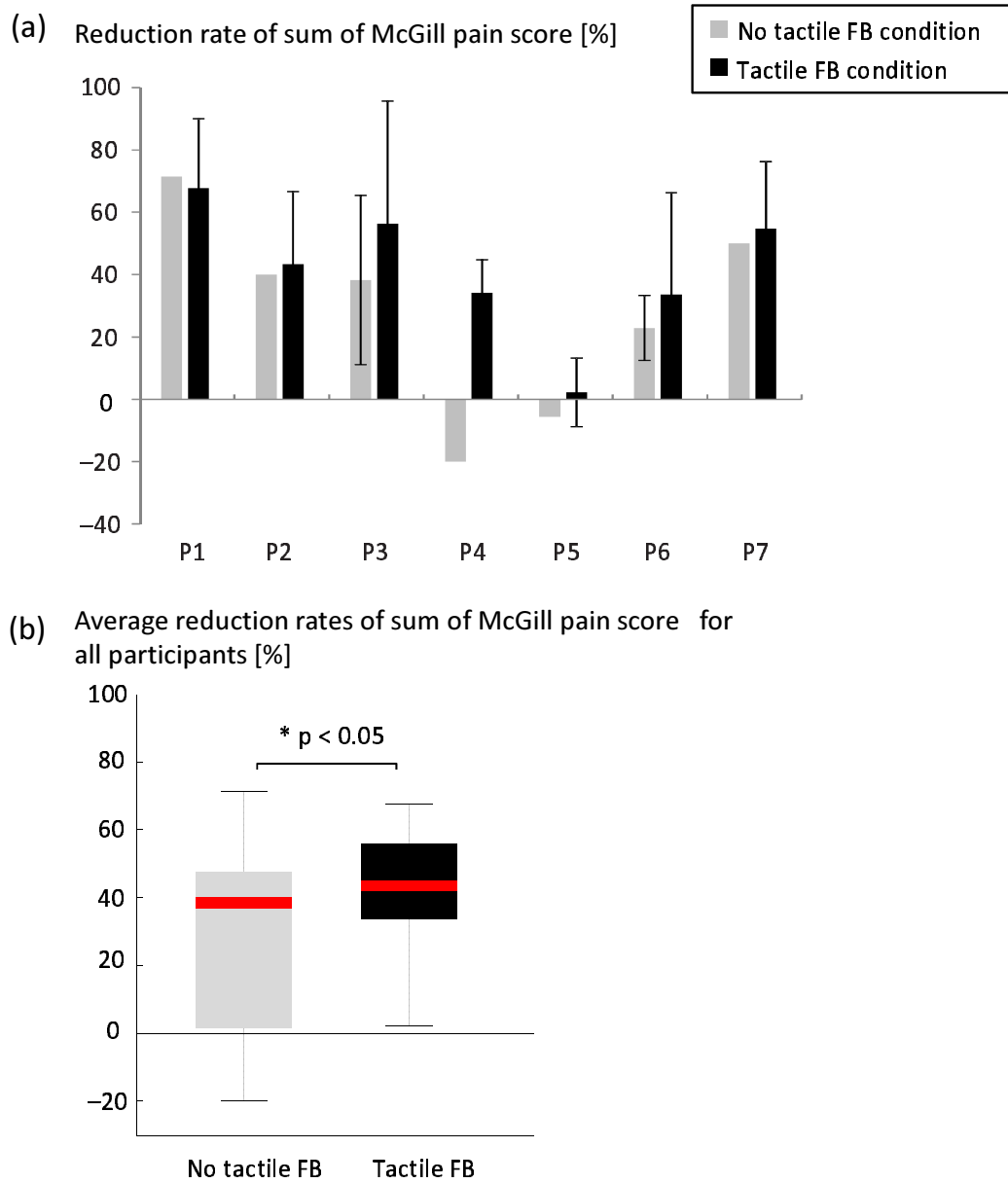


Fig. 4.3: Phantom pain reduction of our VR rehabilitation with tactile stimulation [122]

患肢の断端が候補に挙げられる。また、前節と同様の考えで、切断肢の末梢神経とは近くはないが脳内の体部位再現地図で近い関係にあって、触ると幻肢を感じる部位 (referred sensation) も候補に挙げられる。序論で述べたとおり、referred sensation は、顔、切断された腕の断端、両側の肩、顔、背中や首、健側の腕、足でも感じられる [11]。本研究では、この中で、体部位再現地図で幻肢の領野と近く、また、脳領野でも大きな位置を占めていて触覚刺激の効果が高いという観点で、触覚刺激の場所として顔 (頬) を選んだ。前節で触覚 FB を与えた健肢の手も referred sensation の一つの部位である。

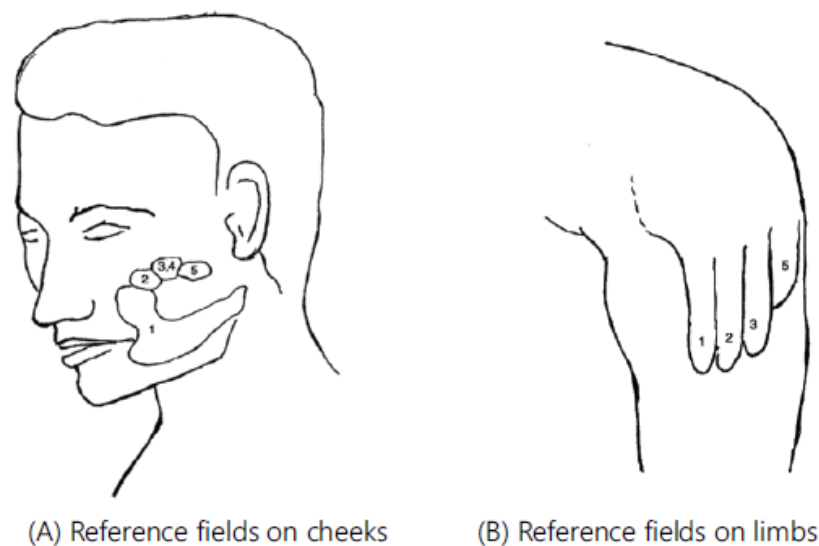


Fig. 4.4: Referred sensation. (A): position of referred sensation. (B): Penfield's somatotopic representation map [6].

#### 4.4.1 検証方法

本節で評価した幻肢痛患者 9 名を Table 4.2 に示す。幻肢痛の原因は、8 名が腕神経叢裂離、1 名が腕切断である。全ての患者において、腕神経または腕の切断から数年以上が経過しており、急性期の患者はいない。

患側の頬に触覚 FB を与える方法を説明する。Fig. 4.5 のように、被験者の患側の頬に、医療用テープを用いて、前述の触覚刺激装置の振動モーターを 2 個固定した。振動モーターを固定する際には、計測者が患側の頬を触りながら referred sensation を感じるか被験者に確認し、referred sensation を感じる場合はその中で最も強く感じる部分に固定し、感じない場合は患側

Table 4.2: Participants. BPA: Brachial plexus avulsion, AA: Arm amputation.

No.	Sex	Age	Disease duration (years)	Affected hand	Disease	Completeness of BPA	Intercostal nerve transfer
P1	Male	53	36	Left	BPA	Incomplete	No
P2	Male	54	20	Right	BPA	Complete	Yes
P3	Male	47	14	Right	BPA	Complete	Yes
P4	Male	75	9	Right	AA	-	-
P5	Male	46	21	Right	BPA	Complete	Yes
P6	Male	56	6	Right	BPA	Complete	No
P7	Male	43	26	Right	BPA	Complete	Yes
P8	Male	64	8	Left	BPA	Complete	Yes
P9	Male	47	13	Right	BPA	Complete	Yes

の頬の中央に固定した。

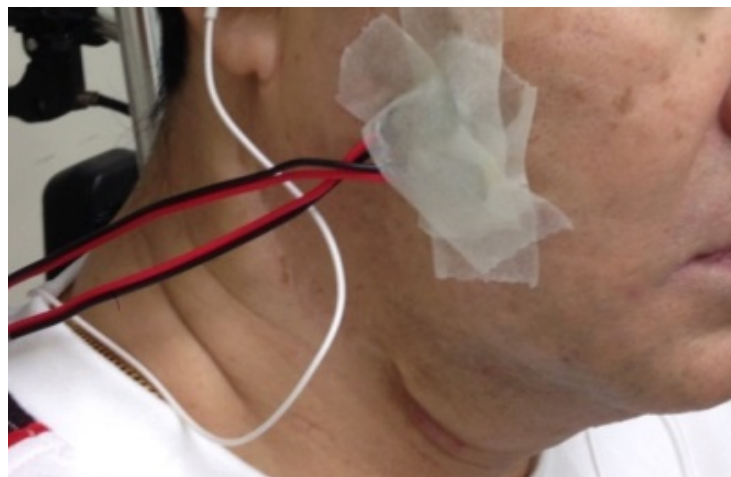


Fig. 4.5: Tactile stimulation on a patient's cheek on the affected side

幻肢痛の強さは numerical rating scale (NRS) で評価し、VR リハビリの前後で NRS の減少率を算出した。そして、(1) 触覚 FB を与えない条件、(2) 健肢に触覚 FB を与える条件、(3) 患側の頬に触覚 FB を与える条件について、幻肢痛緩和効果を比較した。初めの二条件は既に前節で検討したが、同じ被験者群で平等に比較するために、本節でも評価している。幻肢痛減少率は各被験者の各条件について平均値を求めた。

三条件の幻肢痛減少率の間に有意差があるか否かは Friedman 検定によって評価した。そして、その結果、有意差があった場合 ( $p < 0.05$ ) には、Bonferroni 検定で、二条件間に有意差

があるか評価した。また、有意差に対するデータ数の影響を除くため、検定統計量をデータ数の二乗根で除算した効果量 (effect size) も算出した。

#### 4.4.2 検証結果

Fig. 4.6 に 3 条件の幻肢痛緩和効果を比較した結果を示す。幻肢痛減少率は、三条件間で有意差が認められた (Friedman test,  $\chi^2 = 14.8$ ,  $p = 0.0006$ )。 (1) 触覚 FB なし条件では  $13.8 \pm 23.4\%$ , (2) 健肢の触覚 FB 条件では  $21.1 \pm 17.9\%$ , (3) 患側頬の触覚 FB 条件では  $41.2 \pm 21.5\%$  となり、触覚 FB を患側の頬に与えた場合に幻肢痛緩和効果が最大となった。そして、(3) 患側頬 FB 条件は、(1) 触覚 FB なし条件 ( $p = 0.0008$ ) と (2) 健肢 FB 条件 ( $p = 0.011$ ) と比較して有意に高かった。(1) 触覚 FB なし条件と (2) 健肢 FB 条件の間には有意差はなかった ( $p = 1.0$ )。効果量は、(3) 患側頬 FB 条件と (1) 触覚 FB なし条件との間は 0.68, (3) 患側頬 FB 条件と (2) 健肢 FB 条件との間は 0.68, (1) 触覚 FB なし条件と (2) 健肢 FB 条件は 0.26 となった。さらに、(1) 触覚 FB なし条件と (3) 患側頬 FB 条件においては、referred sensation を常に感じている患者は幻肢痛減少率が大きい傾向が見られた (Mann-Whitney U 検定において (3) 患側頬 FB 条件:  $p = 0.064$ , (1) 触覚 FB なし条件:  $p = 0.064$ )。

#### 4.4.3 考察

本結果より、referred sensation を利用した触覚 FB の効果が高いことが示された。従来、幻肢痛の原因として考えられている感覚運動統合の破綻は一次体性感覚野 (S1) での体部位再現の再構成として表れていると考えられてきた。つまり、患肢の切断後、S1 内の患肢に対応する領域は収縮し、その代わりに、顔などの隣接する領域が拡張してきたと考えられる [111]。その結果として、一部の幻肢痛患者では患側の頬や肩を触られると幻肢に触られたかのように感じていたと考えられる [6,46,123]。

本研究の VR リハビリ中では、仮想環境中で患肢が物体に触れたという視覚情報を与えたときに、同時に触覚刺激が与えられた。このように触覚情報と視覚情報を同時に与えたときの効果は、ラバーハンドイリュージョン (rubber hand illusion) として知られている。これは、実際の手は被験者に見えない状態にし、代わりにゴムで出来た手を被験者に見える状態にしたときに、ゴムの手に触覚刺激を与える様子を見せ、それと同時に実際の手にも触覚刺激を与えた場合に、被験者はゴムの手を自分の手と認識するという現象である [124]。

本研究では、S1 内で隣接する領域の頬を触ることで幻肢に触覚刺激を与えたのと同じ効果を与え、さらに物体と衝突したという視覚刺激と同時に与えることでラバーハンドイリュージョンのように、視覚情報と触覚情報が同一の身体 (幻肢) から生じたと認識させることが出来た可能性がある。なお、先行研究では、腕切断患者においては、断端に触れてもラバーハン

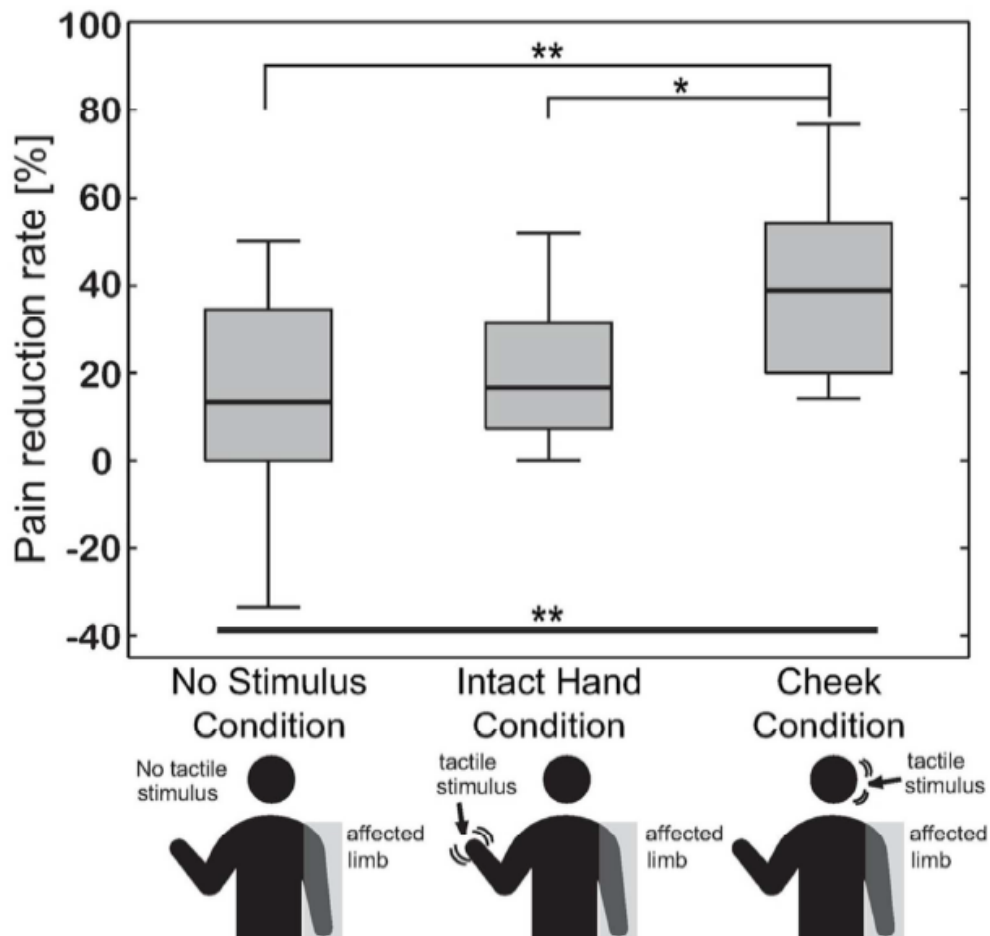


Fig. 4.6: Phantom limb pain reduction rates under three conditions: no tactile feedback condition, intact hand condition, and face condition.

ドイリュージョンと同様の効果があることが示されている [125] .

一方で、本研究では、8名中3名しか患側の頬に referred sensation を感じていなかった。しかし、それにもかかわらず、多くの患者で、患側の頬に触覚刺激を与えることで幻肢痛緩和効果が改善した。この理由を以下で考察する。幻肢痛を感じている患者は、感じていない患者と比較して、S1 の体部位再現の再構成が顕著であるということが知られている [90,111]。また、幻肢痛を強く感じている患者は S1 の顔の領域と上腕の領域が一部重複していることも知られている [6,90,111]。これらの研究は、幻肢痛患者本人が referred sensation を意識的に感じていなくても、皮質の再構成によって、無意識下では幻肢に触覚刺激を与えた効果があった可能性を示唆している。

本研究のように VR リハビリで触覚刺激を頬に与える利点として、腕切断患者、腕神経叢裂

離の患者を問わず，全ての幻肢痛患者に適用可能であることが挙げられる．患肢の断端に触覚刺激を与える先行研究 [60, 125] もあるが，腕神経叢裂離の患者は断端がないため適用できない．





## 第 5 章

# 運動と感覚フィードバックの同時性

前章までの実験では、感覚運動ループ理論に従って、被験者の運動とそれによって引き起こされた感覚フィードバック (FB) は同時に生じるという同時性を前提にしてきた。それでは、幻肢痛を緩和するために運動と感覚 FB の同時性は、なぜ必要なのだろうか。

### 5.1 運動と感覚の時間的乖離の影響

#### 5.1.1 一般的な運動における影響

先行研究では、健常者を対象に、運動と感覚刺激 (視覚/聴覚) との間に時間的乖離があるときの運動主体感への影響が調べられている。例えば、視覚刺激については、Wen et al. が、被験者がボタンを押して画面上に図形が表示されるタスクにおいて、ボタン押しから表示までの時間的乖離を 0msec ~ 1000msec と様々な長さに変化させたときの運動主体感への影響を調べ、時間的乖離が大きいほど運動主体感も低下することを示した [126]。Farrer et al. も同様の結果を示している [127]。聴覚刺激については、Sato et al. が、ボタンを押すと聴覚刺激を与えるタスクにおいて、ボタンを押すタイミングと聴覚刺激のタイミングの遅延時間を攪乱させた実験で、運動と感覚 FB に時間的乖離があると運動主体感 (sense of self-agency) が弱められることを示している [128]。一方で、所有感 (sense of self-ownership) には影響がないと示している。

上述の先行研究は、能動的な運動における感覚 FB の遅延の影響を示したことから、運動主体感の低下の原因が、運動指令と視覚/聴覚の時間的乖離であったのか、運動指令の結果運動が行われて出力された体性感覚 (深部感覚) と視覚/聴覚の時間的乖離であったのか、判別できないという課題がある。そこで、Shimada et al. は、明示的に運動指令と感覚 FB の統合に対して時間的な一致が及ぼす影響を調べている [129]。この研究では、能動的な手の運動 (遠心性コピーあり) と、受動的な手の運動 (遠心性コピーなし) を行う際に、視覚 FB を様々な遅延時

間で提示し、視覚 FB が遅延したか否かを被験者に回答させた。その結果、能動的な運動と受動的な運動では、被験者が検出可能な遅延時間の平均値に差異はなかったが、能動的な運動では検出確率曲線の勾配が有意に大きくなっていた。この結果から、遠心性コピーは感覚運動の同期と非同期のコントラストを明確にし、同期か非同期かを判断を容易にする役割があるのではないかと指摘している。

### 5.1.2 鏡療法における運動と感覚の時間的乖離の影響

前節では、一般的な運動において、運動と感覚の時間的乖離による運動主体感への影響を調べた先行研究を紹介した。本節では、特に鏡療法を対象として、運動と感覚の時間的乖離による運動主体感への影響を調べた研究を紹介する。

Medina et al. は、鏡療法のように健常被験者の身体の前に鏡を置いて、左手の人差し指を鏡に向かってタップすると同時に、右手（被験者には見せない）の人差し指も鏡から離れた位置で、(a) 左手と同期したタップ、(b) 左手と非同期のタップ、(c) 運動なしの 3 種類のタスクを行わせた [130]。このとき、鏡像の右手は、実際の右手の位置と一定距離離れるように意図的に両者を乖離させている。健常被験者には、実際の左手と鏡像の右手は左右対称に動くため、左右の手に関する視覚 FB は常に同期しているが、体性感覚は実際の左手の運動に応じて同期または非同期となる。そして、この 3 種類のタスクの後に、被験者が主観的に認識している実際の右手（被験者には見えていない）の位置を回答させた。また、左手について、身体感覚を構成する要因として、位置（両手の人差し指が当たっていたように感じる）、所有感、運動主体感、乖離感（deafference: 自分の左手の位置が分からない、左手が麻痺したように感じる）、感情（affect: このタスクを面白い・楽しいと感じたか）の大きさについて、VAS（visual analogue scale）を用いて回答させた。その結果、実際の右手の位置と被験者が認識している右手の位置とのずれは、大きい順に、(a) 左手と同期したタップ、(c) 運動なし、(b) 左手と非同期のタップとなった。つまり、運動と視覚 FB の時間的乖離が小さいほど、鏡像の右手と実際の右手が同一視されやすくなり、両者の位置的な乖離を小さく感じるということが分かる。所有感、運動主体感、乖離感も同様に、大きい順に (a)(c)(b) という傾向が見られた。この研究からは、鏡療法において、視覚 FB と運動指令に時間的乖離があると、鏡像の手と実際の手を同一視する効果が薄れ、運動主体感を初めとする様々な身体感覚が低下することが分かる。

Imaizumi et al. は、幻肢痛患者を対象に、手の動きをビデオカメラで撮影して左右反転させ、その動画を遅延して提示することで、鏡療法で視覚 FB が遅延したときの幻肢の運動主体感への影響を調べた [131]。その結果、視覚 FB を遅延させない場合と比べて、遅延させた場合は、幻肢の運動主体感が小さいことが分かった。そして、視覚 FB を遅延させた場合であっても、遅延した動画に合わせて幻肢を動かすイメージを持たせると運動主体感が向上することが分かった。しかし、この研究は、幻肢痛患者 1 名を対象とした症例報告であることから今後の検

証が必要である。また、被験者が実験時に幻肢痛を感じていなかったことから、幻肢痛緩和効果については評価できていないという課題もある。

上記の2つの研究は、本研究のリーチング運動のような物体とのインタラクションがある運動について、運動と感覚FBの時間的乖離の影響を調べてはいない。また、運動と感覚FBの同時性が崩れたときの脳活動を計測することで、どの領域が運動と感覚FBの同期を司っているかは調べられていない。

そこで、本章では、3章で行った物体とのインタラクションがあるVRリハビリについて、VR技術によって人工的に感覚FBを遅延させて、運動主体感への影響を調べる。また、運動主体感が起こるメカニズムを知るために、NIRSを用いてVRリハビリ中の脳活動を計測する。

## 5.2 視覚フィードバック遅延による影響

### 5.2.1 検証方法

#### 計測対象

健常被験者を対象に、NIRSを用いたVRリハビリ中の脳活動計測や、身体感覚に関するアンケートを行った。被験者は、手や腕に怪我や疾患がなく、脳機能障害がない健常者12名(男性9名、女性3名、 $40.1 \pm 10.7$ 歳(27歳~65歳))である。被験者は全員右利きである。実験は東京大学医学部の倫理審査にて承認されており、被験者には対面で実験の趣旨を説明し、書面で研究協力の同意を取得した。

#### タスク

3章で説明したVRリハビリ機器を用いて実験を行った。ただし、CyberGloveによる手指の運動計測は行わず、腕の大きな運動のみに着目することとした。NIRSは手指の運動より、腕も含めた大きな運動を検出しやすい性質があるためである。

Table 5.1 に示したように、左右反転なし/あり×遅延なし/ありの4種類のタスクA~Dを実施した。左右反転なしとは、通常の実環境での運動と同じで、右手を動かして、仮想環境の同じ位置にバーチャルな右手を提示することである。左右反転ありとは、第3章で幻肢痛患者を対象に行ったVRリハビリのように、右手の動きを検出して、被験者の身体の矢状面に対称に左右反転させて、仮想環境内にバーチャルな左手として提示することである。遅延なしとは、右手の運動を時間遅れなしに、仮想環境の腕の運動として提示することである。遅延ありとは、右手の運動を約2秒間(実測値:1965msec)遅延させて提示させることである。人が動作の遅延を感じないために、先行研究では、動作提示の遅延時間は少なくとも300msec未満であることが必要であると言われている[118]ことから、本実験の遅延時間は人が動作遅延を感じるために十分長いと言える。慣れ・疲労・注意散漫等によるタスクの計測順に伴う影響を

相殺するため，4 種類のタスクの順序は各被験者でランダム化している．このように，左右反転あり・なしも評価しているが，本節では，遅延あり/なしの差異に着目しているため，C と D の計測結果のみに着目する．

Table 5.1: Tasks evaluated using NIRS

	No delay	Delay
Not mirror-reversed	A	B
Mirror-reversed	C (task for phantom limb pain relief)	D

### 身体感覚の評価

Gallanger et al. は，自己の身体感覚は所有感 (sense of self-ownership) と運動主体感 (sense of self-agency) からなることを指摘している [132]．仮想環境に提示された腕に対するこれらの身体感覚を評価するために，実際の右手で操作され，仮想環境に反転されて表示された左手について，以下の 4 つの質問を 0~6 の 7 段階で回答を得た．Q1 と Q2 は仮想環境に提示された腕が自己の身体に属している感覚を意味する所有感に関する質問で，Q3 と Q4 は仮想環境に提示された腕を自己の意のままに動かせる感覚を意味する運動主体感に関する質問である．

なお，この質問は，Kalckert et al. の rubber hand illusion の研究で用いられた質問文に基づいて作成した [133]．所有感は Q1 と Q2 の和，運動主体感は Q3 と Q4 の和としてスコアを算出した．所有感，運動主体感のスコア総和は，それぞれ対応のある t 検定を用いて，視覚 FB 遅延なしと遅延ありの間に有意差があるか評価した．

Table 5.2: Questionnaire for sense of reality. Each statement was evaluated on a scale of 0 to 6 (0: none, 6: extremely strong).

Category	No.	Statement
Ownership	Q1	I felt as if the virtual arm was my real affected arm. (バーチャルの腕が自分の腕 (患肢) であるかのように感じた.)
	Q2	I felt as if I was looking at my own arm. (自分の手を見ているように感じた自分の手を見ているように感じた.)
Agency	Q3	I felt as if I could control the movements of the virtual hand. (バーチャルの腕を自分の意思で動かすことができた.)
	Q4	The virtual arm was obeying my will and I could make it move as I wanted to. (映像の中の手は自分の意思に従っていて，自分の動かしたいように動かすことができた.)

### NIRS による脳活動評価

VR リハビリ中の脳活動を観察するために近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) を用いた．特に，脳計測で用いる NIRS は近赤外光脳機能イメージング (functional near-infrared spectroscopy: fNIRS) と呼ばれる．本実験では，島津製作所製の近赤外光脳機

能イメージング装置 LABNIRS を用いて、VR リハビリ中の脳活動を計測した。VR リハビリシステムと NIRS を同時に装着した様子を Fig. 5.1 に示す。

NIRS は時間分解能や空間分解能が低い、近赤外光はヘッドマウントディスプレイの電気的な干渉を受けないことが利点である。また、NIRS 装着中も頭部をある程度動かせることから、VR リハビリ装置を使った運動中の脳活動の調査という目的を達成するには最適な装置である。なお、脳波計 (electroencephalograph: EEG) は、計測時のジェルの頭部付着が被験者に負担になり、また、電気的な干渉を少なくする工夫を要するものの、頭部を動かせるため上述の課題をクリアしており、また、時間分解能も高いことから、6章の実験で採用している。他の脳計測装置については、fMRI (functional magnetic resonance imaging) は磁性体が含まれたものは計測できないため、通常の VR のヘッドマウントディスプレイを装着しながらの計測は困難である。CT (computed tomography) は形態画像しか得られないため、本研究の脳活動は観察できない。PET (positron emission tomography) は放射性の薬剤を注射する必要があり、健常者に適用するには負荷が大きく、また運動中の脳活動を計測するのは困難である。

NIRS (fNIRS) とは、近赤外光 (700~900nm) を脳表面に当ててその反射光を見ることで、脳表面の酸素状態をリアルタイムに観察する装置である [134]。血液成分のヘモグロビンは近赤外光を吸収するが、血液に含まれる酸素濃度によって吸収率が変化する。この性質を利用して、酸素化ヘモグロビン (oxyHb) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxyHb) の変化量を測定する。OxyHb とは酸素と結合したヘモグロビンで、動脈では殆どのヘモグロビンが oxyHb である。一方で、deoxyHb は酸素と結合していないヘモグロビンであり、静脈に多く含まれる。本実験では、タスク時に活発に活動している領域、つまり、酸素を多く消費している領域を観察したいため、oxyHb に着目する。

NIRS 計測は、何も行わないレスト時の脳血流と評価対象のタスク実施時の脳血流との差分を評価することで、脳の領域の活性化している部位やその程度を調べる。一般的には、レストとタスクを一定時間交互に繰り返して計測する。本研究では、VR リハビリ装置のヘッドマウントディスプレイやイヤホン装着した後、脳血流を安定させるため 40 秒安静を保ち、その後 NIRS の計測を開始して、レスト 20 秒 - タスク 30 秒 - レスト 20 秒のセットを 4 回繰り返した。つまり、1 回の計測を行うと 320 秒かかることになる。タスクの開始時と終了時は、それぞれ計測者が口頭で指示した。

本実験で用いた NIRS のチャンネル数は 20 個で、Fig. 5.2 のように配置した。赤が送光プローブ、青は受光プローブを表している。白は、送光プローブと受光プローブの中間にあり、計測可能なチャンネルを表している。主に感覚運動野、高次運動野、前頭葉など頭部前方をカバーする配置にした。Fig. 5.3 に、NIRS-SPM を用いて、脳表面に各チャンネルをマッピングした一例を示す (脳画像は標準脳)。各チャンネルが対応する領域の詳細は後述する。

次に、NIRS 測定データの解析方法を述べる。上述のように各タスクで 4 試行行ったが、被験者が頭を大きく動かした等の要因でノイズが含まれる試行もある。このようなノイズを除く



Fig. 5.1: Attachment of both NIRS and VR rehabilitation system

ために、目視で全ての波形を確認し、大きなノイズが含まれる試行は解析に含めないこととした。さらにその後に、小さなノイズを除くため、0.2Hzのローパスフィルタをかけた上で、全試行（ノイズにより除かれていなければ4試行）を加算平均して70秒の波形を算出した。そして、タスク開始時のoxyHbが0に合うようにオフセットを調整した（ベースライン補正）。これらの前処理は全て、LABNIRSの付属解析ソフトウェア Rev.1.2.001Aを用いて行った。

このようにして得られた各チャンネルの加算平均波形に対して、MATLAB R2014aを用いて、一回目のレスト（前レスト）の開始後0~10秒、及び、タスク開始後の10~20秒の波形を抽出し、各10秒間のoxyHbの平均値を算出した。これら一連の解析を4種類のタスク×被験者12名分行った。そして、各チャンネルのレストとタスクの有意差を対応のある両側t検定

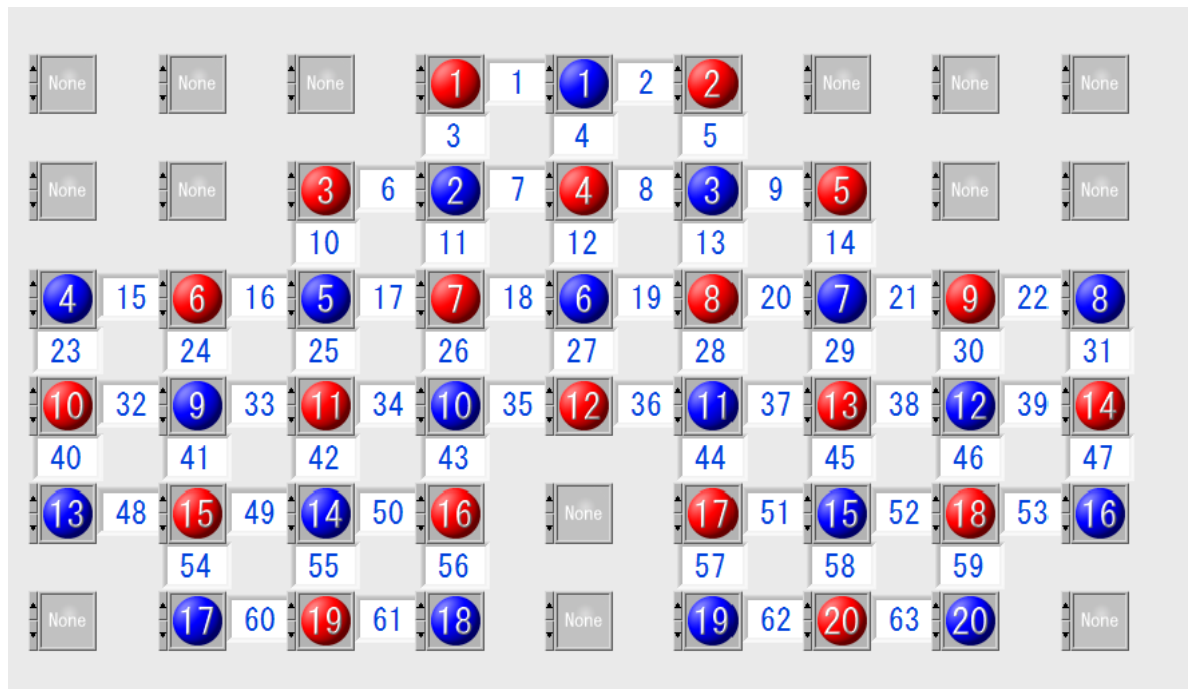


Fig. 5.2: Layout of NIRS channels

(paired two-sided t-test) で評価した。

各チャンネルが対応する領域を推定するために、4種類全てのVRリハビリが終わった後に、3次元モーショントラッカー FASTRAK (POLHEMUS社製) を用いて、被験者頭部の基準位置に対する各チャンネルの位置を計測した。そして、NIRS-SPM (Ver.4.r1) を用いて、各チャンネルが対応するブロードマン領域の確率を算出した。NIRS-SPMとは、韓国のKAISTのBio Imaging Signal Processing lab. で開発されたNIRS用解析ソフトウェアである [135]。MATLAB環境とSPM5ソフトウェア [136] が必要となる。

各被験者で各チャンネルに対応するブロードマン領域の確率が算出した後に、各チャンネルで最も確率が高かったブロードマン領域を選び、さらに全被験者の中で最も多く選ばれたブロードマン領域を代表してそのチャンネルが表す領域とした。

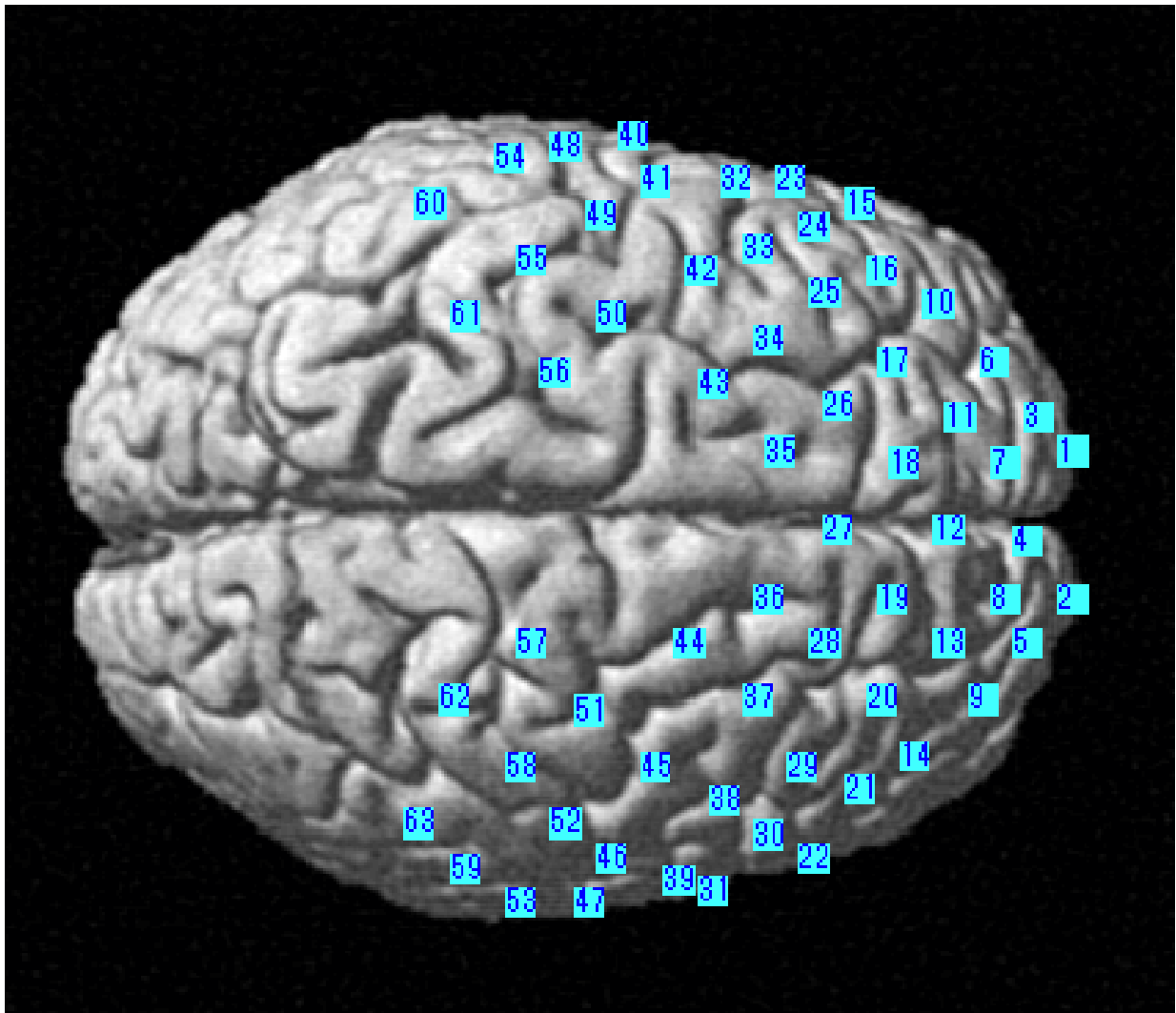


Fig. 5.3: NIRS channels mapped on a subject's brain in this study (brain image is depicted using standard brain)

## 5.2.2 検証結果

### 身体感覚のアンケート結果

VR リハビリ中の身体感覚に関するアンケート結果を Fig. 5.4 に示す。所有感の2つの質問のスコア総和は、視覚FB遅延なし条件では  $5.33 \pm 2.56$ 、視覚FB遅延あり条件では  $4.33 \pm 2.17$  となり、遅延なし条件が有意に高かった ( $p = 0.007 < 0.01$ )。運動主体感の2つの質問のスコア



ア総和は，視覚 FB 遅延なし条件では  $7.58 \pm 2.01$ ，視覚 FB 遅延あり条件では  $5.00 \pm 2.16$  となり，遅延なし条件が有意に高かった ( $p = 0.009 < 0.01$ )。

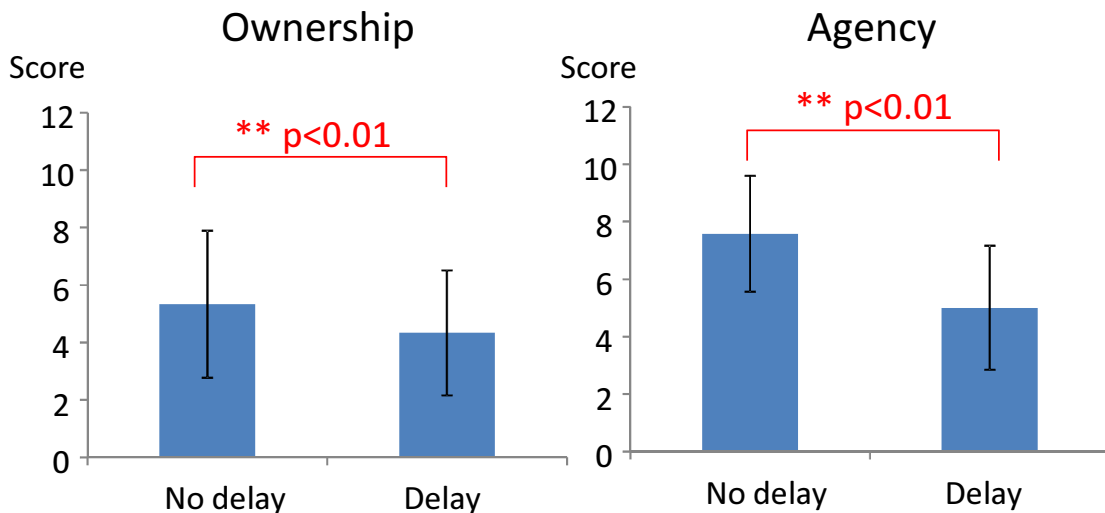


Fig. 5.4: Scores of sense of reality

なお，所有感に関する 2 つの質問のスコアの相関係数  $r=0.69$  ( $p < 0.05$ ) で，運動主体感の 2 つの質問のスコアの相関係数は  $r=0.77$  ( $p < 0.005$ ) であった．両者とも 2 つの質問の間に中程度以上の相関があったことから，同一の内容を持つ 2 つの質問の間でスコアに再現性があり，各質問のスコアの信頼性も高いと言える．

#### NIRS 計測結果

Fig. 5.5 に，NIRS 計測によって得られた波形を加算平均した波形を示す．初めの 20 秒間と終わりの 20 秒間がレストで，その間の 30 秒間がタスクである．Fig. 5.6 に，このような波形に基づいて算出した，全被験者の NIRS データにおいてレストとタスクの有意差があったチャンネルを示す． $p < 0.05$  で有意差があったチャンネルは赤色に着色している． $p = 0.0$  に近づき有意差が大きくなるほど濃い赤色で示している．灰色は  $p > 0.05$  で有意差がなかったチャンネルを示している． $p = 1.0$  に近づくほど濃い灰色で示している．

各条件でレストとタスクに有意差があったチャンネルを以下に示す．

タスク A： ch40

タスク B： ch15, 22, 30, 31, 32, 40, 48

タスク C： ch3, 5, 15, 22, 30, 43

タスク D： ch15, 22, 23, 24, 30, 31, 32, 39, 40, 48, 53

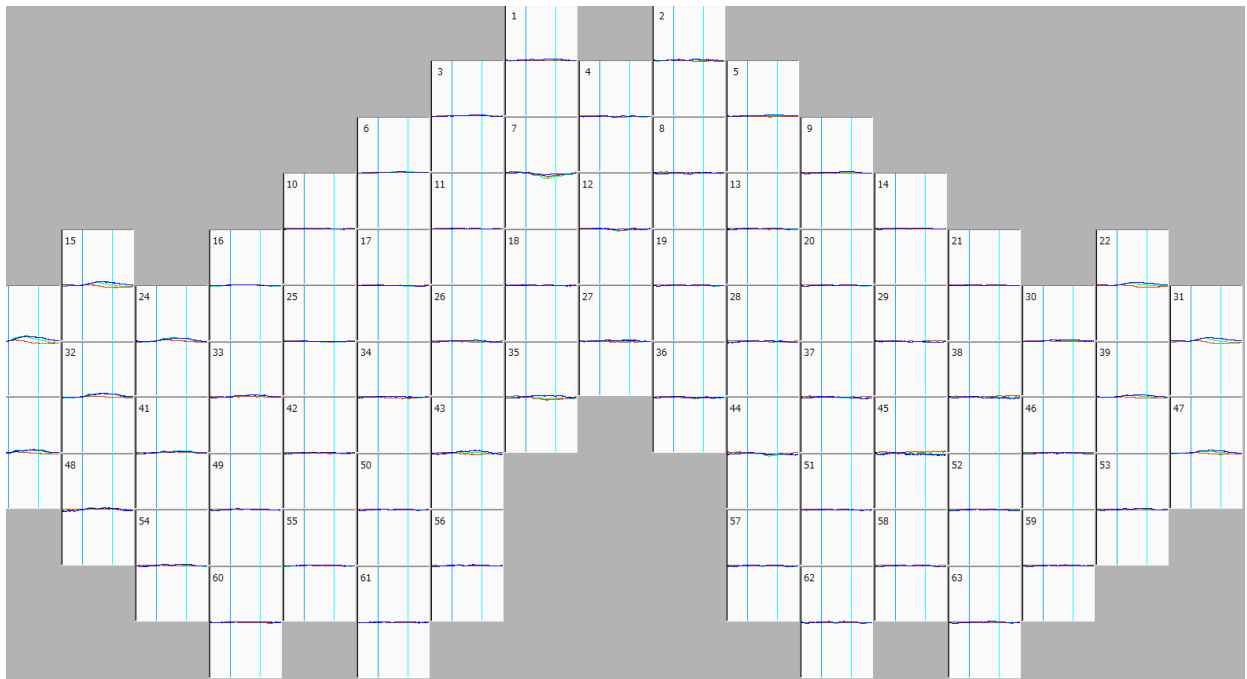


Fig. 5.5: Averaging waveforms in NIRS channels

NIRS-SPM で算出した上記の各チャンネルのブロードマン領野を Table 5.3 に示す．各被験者で各チャンネルに対応するブロードマン領野の確率が算出される．各チャンネルで最も確率が高かったブロードマン領野を選び，さらに全被験者の中で最も多く選ばれたブロードマン領野をそのチャンネルが表す領野としている．

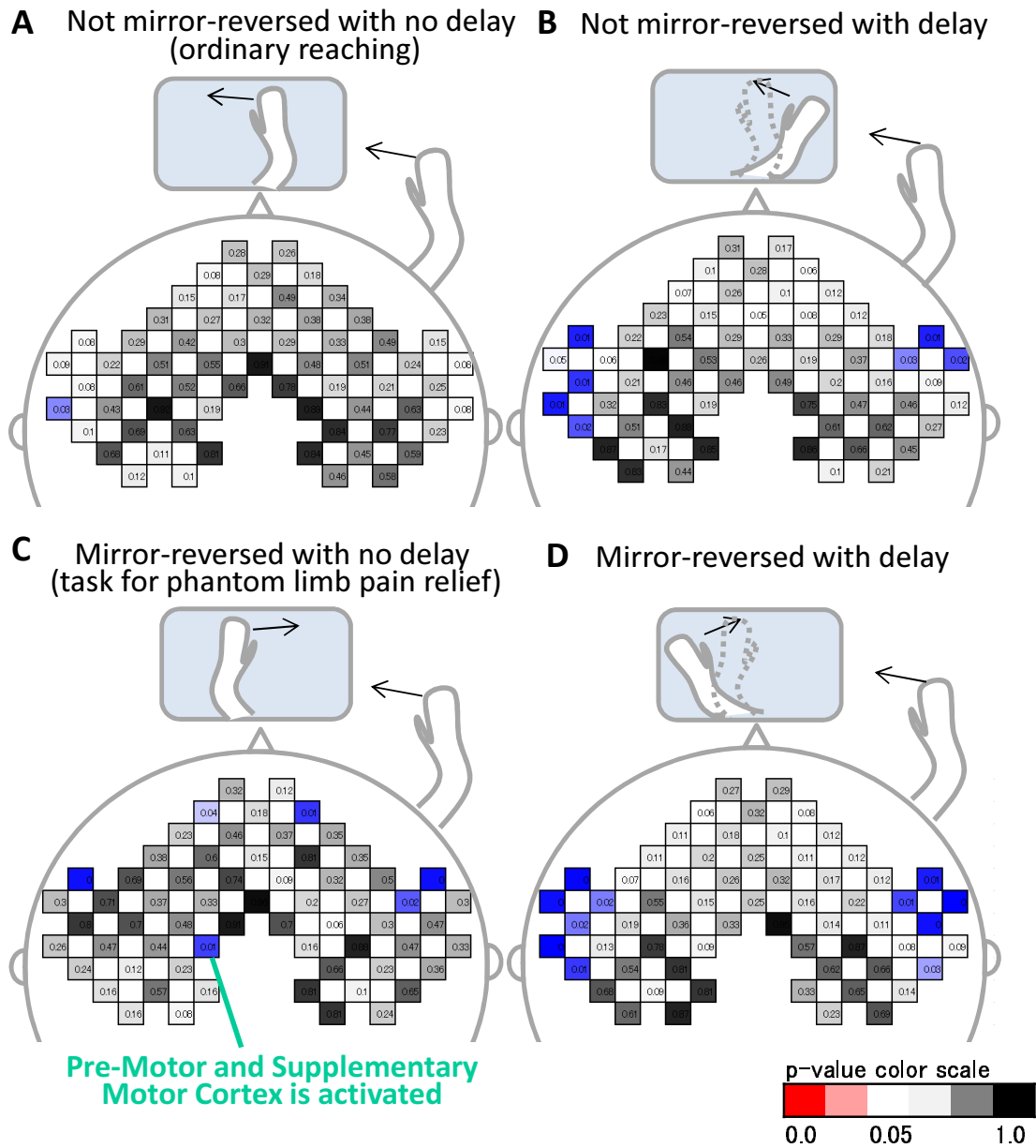


Fig. 5.6: Significant difference between task and rest in NIRS channels

Table 5.3: Brodmann areas corresponding NIRS channels in this study

Task	NIRS channel	Brodmann area	The most frequent	Number	Probability	The second frequent	Number	Probability	The third frequent	Number	Probability
Task A	40	Subcentral area		9	0.62	Superior temporal gyrus	2	0.41	Primary somatosensory cortex (area2)	1	0.56
Task B	15	pars triangularis Broca's area		11	0.82	pars opercularis, part of Broca's area	1	0.52			
	22	pars triangularis Broca's area		11	0.78	pars opercularis, part of Broca's area	1	0.50			
	30	pars opercularis, part of Broca's area		9	0.69	Pre-motor and supplementary motor cortex	3	0.58			
	31	Pre-motor and supplementary motor cortex		11	0.60	pars triangularis Broca's area	1	0.68			
	32	Pre-motor and supplementary motor cortex		8	0.57	Subcentral area	4	0.59			
	40	Subcentral area		9	0.62	Superior temporal gyrus	2	0.41	Primary somatosensory cortex (area2)	1	0.64
	48	Primary somatosensory cortex (area2)		11	0.53	Supramarginal gyrus part of Wernicke's area	1	0.87			
	5	Frontopolar area		6.5	0.56	Dorsolateral prefrontal cortex	5.5	0.54			
Task C	5	Frontopolar area		6.5	0.52	Dorsolateral prefrontal cortex	5.5	0.51			
	15	pars triangularis Broca's area		11	0.82	pars opercularis, part of Broca's area	1	0.52			
	22	pars triangularis Broca's area		11	0.78	pars opercularis, part of Broca's area	1	0.50			
	30	pars opercularis, part of Broca's area		9	0.69	Pre-motor and supplementary motor cortex	3	0.58			
	43	Pre-motor and supplementary motor cortex		12	0.99						
	15	pars triangularis Broca's area		11	0.82	pars opercularis, part of Broca's area	1	0.52			
	22	pars triangularis Broca's area		11	0.78	pars opercularis, part of Broca's area	1	0.50			
	23	Pre-motor and supplementary motor cortex		6	0.58	pars opercularis, part of Broca's area	4	0.51	pars triangularis Broca's area	1	0.51
Task D	24	pars opercularis, part of Broca's area		11	0.76	Pre-motor and supplementary motor cortex	3	0.67			
	30	pars opercularis, part of Broca's area		9	0.69	Pre-motor and supplementary motor cortex	3	0.58			
	31	Pre-motor and supplementary motor cortex		11	0.60	pars triangularis Broca's area	1	0.68			
	32	Pre-motor and supplementary motor cortex		8	0.57	Subcentral area	4	0.59			
	39	Pre-motor and supplementary motor cortex		7	0.51	Subcentral area	4	0.62	pars opercularis, part of Broca's area	1	0.54
	40	Subcentral area		9	0.62	Superior temporal gyrus	2	0.41	Primary somatosensory cortex (area2)	1	0.64
	48	Primary somatosensory cortex (area2)		11	0.53	Supramarginal gyrus part of Wernicke's area	1	0.87			
	53	Primary somatosensory cortex (area2)		8	0.51	Supramarginal gyrus part of Wernicke's area	2	0.45	Primary somatosensory cortex (area1)	2	0.37

Fig. 5.6 と Table 5.3 より，タスク A では，運動手の反対側の subcentral area の他に，上側頭回 (superior temporal gyrus) や，一次体性感覚野 (S1) 2 野が活性化している可能性があることが分かる．タスク B では，運動手の反対側の S1 の 2 野 (ch48) に加えて，両側の下頭前回に含まれる三角部 (pars triangularis . プローカ野の一部 . ch15,22) , 両側の運動前野・補足運動野 (ch31,32) が活性化している．ただし，ch31,32 は側頭部に配置されていることから，頭頂付近にある補足運動野 (前補足運動野) ではなく，運動前野と考えるのが妥当である．タスク C では，遅延ありのタスク D と異なって，運動手の反対側の運動前野・補足運動野 (ch43) , 下頭前回の三角部 (ch15,22) や弁蓋部 (pars opercularis . プローカ野の一部 . ch30) が活性化していることが分かる．ch43 については，タスク B や口述するタスク D とは異なり，頭頂付近に位置していることから，運動前野ではなく，補足運動野または前補足運動野であると考えするのが妥当である．もし運動前野であれば，タスク B やタスク D のように ch23,31,32,39 のように側頭付近が活性化すると考えられるからである．ch3,5 については，背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) と前頭極 (frontopolar area) の確率が拮抗しており，どちらか一方が活性化していると考えられる．前頭極は，機能的な解明があまり進んでいないが，未来の計画 [137] や意思決定の評価 [138] などの運動とは直接関係のない高次機能に関わると考えられているため，本実験で活性化したとは考えにくい．そのため，背外側前頭前野が活性化していたと考えるのが妥当である．一方で，タスク D では，両側の S1 の 2 野 (ch48,53) に加えて，両側の下頭前回に含まれる三角部 (ch15,22) や弁蓋部 (ch24,30) , 両側の運動前野・補足運動野 (ch23,31,32,39) が活性化している．ただし，タスク B と同じく，ch23,31,32,39 は側頭部に配置されていることから，頭頂付近にある補足運動野 (前補足運動野) ではなく，運動前野と考えるのが妥当である．尚，複数のタスクで subcentral area が活性化しているが，これは一次味覚野とも呼ばれる領野で，本実験では直接的に関係しないため，近隣の領野の活性化を検出したものと考えられる．

高次運動野 (Broadmann6 野: 運動前野・補足運動野・前補足運動野) および背外側前頭前野は，他の 3 つのタスクでは活性化しておらず，幻肢痛治療で用いてきた左右反転ありのタスク C のみで活性化した領野である．同じく，タスク C で活性化した下頭前回は，視覚 FB 遅延ありのタスク B およびタスク D でも活性化している．

なお，本実験では，一次体性感覚野や一次運動野の活性化が殆ど見られなかった．従来の知見からは，腕の運動によって一次運動野や一次体性感覚野も当然活性化していたと考えられるため，本実験では運動強度の不足によって有意差が出ていなかったと推測される．なお，NIRS 計測により活動の強度は捉えられなかったが，6 章で示す脳波計測で両側の感覚運動野が同期していたことから，活動は微弱ながらも互いに時系列的に類似した活動をしていたことが分かる．

### 5.2.3 考察

身体感覚のアンケート結果より、視覚 FB を遅延させると、実際の右腕によって操られるバーチャルの左腕は、所有感と運動主体感がともに低下することが分かった。幻肢痛の左右反転タスクにおいては、運動と感覚 FB の同時性が必須であり、所有感と運動主体感に影響が生じることが分かる。

所有感と運動主体感は類似した概念ではあるが、司る脳の領域が異なることが示されてきた。そして、両者を認識する脳のメカニズムについては、付加的なモデル (additive model) と独立モデル (independence model) のどちらが正しいか議論されてきた。Tsakiris et al. は、fMRI を用いて所有感および運動主体感を感じる時に活性化する部位が完全に独立していた結果を示し、独立モデルが適切であると示した [139]。さらに、運動主体感を司るのは補足運動野の一部である前補足運動野 (pre-SMA) で、所有感を司るのが右側の superior medial gyrus などであることも示した。Moore et al. によっても、前補足運動野が運動主体感を司っていることが示されている [140]。なお、Tsakiris et al. は、運動主体感を司る可能性のある他の領域として、右側の superior parietal cortex、両側の dorsal premotor cortex も挙げている。

NIRS 計測の結果より、視覚 FB を遅延しない VR リハビリでは、遅延させた VR リハビリと比較して、高次運動野、下頭前回、背外側前頭前野が活性化していた。これらの領域の中で、Tsakiris et al. の研究で運動主体感や所有感に関連すると指摘された領域は、高次運動野に含まれる前補足運動野のみである。これらの事実から、運動と感覚 FB の同時性によって、前補足運動野が活性化し、運動主体感が向上したと推察される。

次に、運動主体感と幻肢痛の関係について考察する。Cole et al. によって幻肢痛と VR リハビリ中の運動主体感に関するデータが示されている [98]。この研究の Table I に記載された 7 名の幻肢痛患者のデータを用いて、運動主体感の有無による幻肢痛減少率の差異を執筆者が独自に算出したところ、運動主体感を感じた患者 5 名の幻肢痛減少率 (VAS で評価) は、感じない患者 2 名の減少率よりも有意に大きかった (対応のない両側 t 検定で  $p < 0.01$ )。感覚運動ループ理論に基づけば、このことから、運動主体感が向上することで、感覚運動ループが強化され、幻肢痛がより緩和されたと考えられる。

以上より、本章では、運動と感覚 FB の同時性が幻肢痛緩和に及ぼす影響について、以下のプロセスを提唱する。

運動と感覚 FB の同時性    前補足運動野が活動    運動主体感向上    感覚運動ループ強化  
幻肢痛緩和

このように運動主体感を高めることが幻肢痛緩和に繋がる可能性を述べたが、運動主体感を

より強く感じさせる方法については、Wen et al. の研究 [141] が参考になる。この研究では、キーボードを押すことで画面上の点を動かして四角いゴールに入れるタスクにおいて、被験者の操作通りに点が動く条件（アシストなし）と、被験者の操作を一部無視しても効率よくゴールに向かって点を動かしてくれる条件（アシストあり）を設定している。そして、2 条件下での被験者の感じている運動主体感（物体を操作できている感覚）を調べている。その結果、アシストなし条件よりも、アシストあり条件の方が、運動主体感を強く感じていた。この結果が示唆することは、課題指向性タスクにおいては、被験者の高次の意図に沿った感覚 FB を与えた方が、実際に出力された操作ミスの多い運動指令に沿った感覚 FB を与えるよりも、運動主体感が高まるということである。本研究の VR リハビリでも、健肢の動きをそのまま左右反転して患肢の動きにするのではなく、物体にリーチングするという意図をくみ取って、VR 上で幻肢が物体にリーチングするように運動を提示すると、より早く運動主体感を獲得するのに有効である可能性もある。VR リハビリで実験を始めたばかりの被験者は、健肢を動かして反対側の幻肢が動くという状況に慣れるのに多少の時間が必要なが多いことから、このような運動主体感を早く獲得する工夫が必要であるかもしれない。

## 5.3 触覚 FB と運動主体感

前節の補足として、本研究でも、運動主体感と幻肢痛緩和効果の関係を調査した。

### 5.3.1 検証方法

4 章の 6.4.1 節で述べた触覚 FB の有効性検証の実験において、触覚 FB の有無による所有感と運動主体感への影響を評価した。これらの評価は、5.2 節と同様にアンケートで行った。幻肢痛減少率と同様に、各被験者について触覚 FB あり/なし条件の複数回のタスクでの平均値を算出し、両条件間の有意差を両側の Wilcoxon 符号付き検定で評価した。

### 5.3.2 検証結果

Fig. 5.7 に、触覚 FB の有無による VR リハビリ中の運動主体感の差異を示した。触覚 FB あり条件での所有感のスコアは  $4.0 \pm 3.0$  点となり、触覚 FB なし条件での所有感のスコアは  $4.9 \pm 3.3$  点よりも低い傾向にあった（有意差なし。  $p = 0.13$ ）。一方で、触覚 FB あり条件での運動主体感のスコアは  $6.2 \pm 3.0$  点で、触覚 FB なし条件での運動主体感のスコアは  $5.2 \pm 3.6$  点よりも高い傾向にあった（有意差なし。  $p = 0.69$ ）。所有感と幻肢痛減少率との相関は  $r = -0.26$  ( $p = 0.61$ ) で、運動主体感と幻肢痛減少率との相関は  $r = 0.22$  ( $p = 0.67$ ) であった。

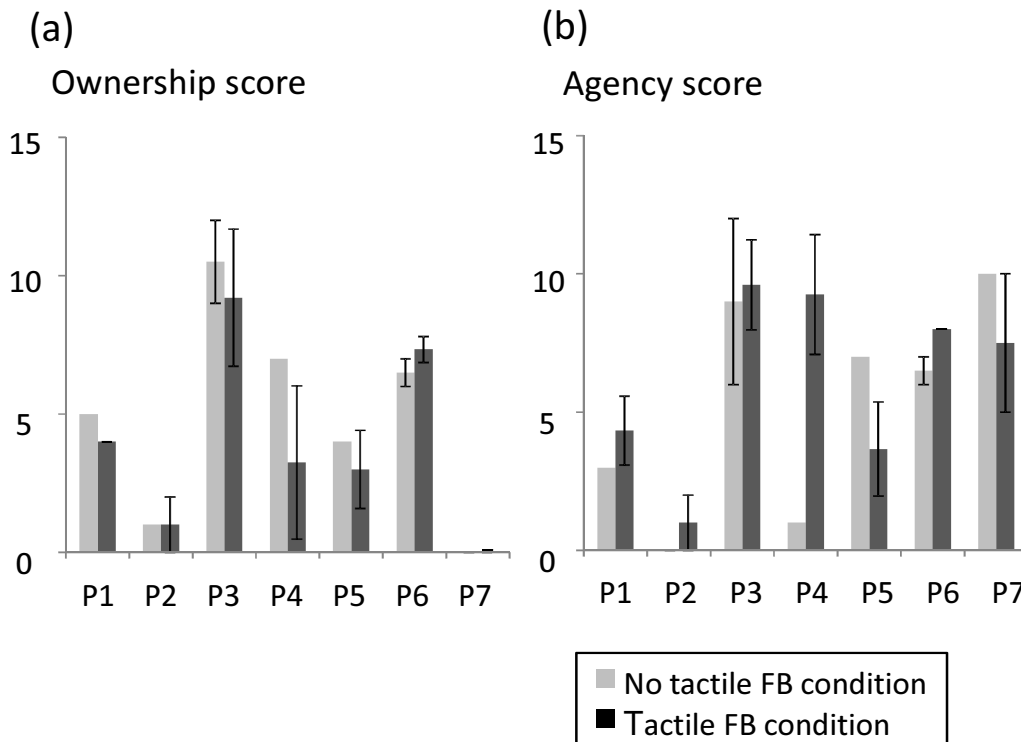


Fig. 5.7: Scores of sense of reality. (a) Ownership score. (b) Agency score.

### 5.3.3 考察

VR リハビリ中の運動主体感は、本実験では有意ではなかったものの、触覚 FB によって上昇する傾向が示唆された。一方で、所有感は、触覚 FB によって低下する傾向が示唆された。本実験で所有感が低下したのは、健肢の手への触覚 FB は、intermanual referral によって患肢への触覚 FB の効果があったとしても、バーチャルな患肢の視覚 FB と矛盾したことが原因の一つと考えられる。

一方で、運動主体感が向上したことに関連して、Sumitani et al. は幻肢の随意的な運動が幻肢痛緩和と関連するとした仮説を提唱している [50]。この仮説は、幻肢痛は感覚入力を伴わない運動イメージのみでは緩和せず、視覚 FB が必須であることを示した研究とも一致する [54]。その一方で、6 週間集中してメンタルイメージを行うだけで幻肢痛が緩和することを示した研究もある [112]。Sumitani et al. の仮説は前節で紹介した Cole et al. のデータからも裏付けられる。本実験の触覚 FB を与えた VR リハビリによる運動主体感の向上傾向（有意差なし）が



あったのは、これらの知見と矛盾しない。今後はより大規模な実験によって統計的有意差を示す必要がある。

なお、本章では運動と感覚 FB の同時性について検証したが、複数の感覚 FB 同士の同時性が運動主体感に影響を及ぼす可能性もある。この点については、今後の検証が必要である。



## 第 6 章

# 幻肢痛と身体の両側性

古典的な鏡療法では、鏡の性質上、バーチャルな患肢を提示するためには、健肢の実像と鏡像の両方を被験者に提示する他に選択肢はなかった。しかし、感覚運動ループ理論に基づけば、健肢の視覚 FB は不要であり、失われた腕について視覚 FB を与えれば十分であるようにも思える。VR リハビリでは、上記の鏡の制約を克服して、仮想環境内において自由に被験者の身体を設計できる利点を活用して、両腕表示と片腕表示を比較することで上記の課題を検証する。

### 6.1 鏡療法での脳活動の両側性

2.8 節で紹介したように、Diers et al. の研究によると、幻肢痛を感じていない被験者 (non-PLP 群と HC 群) では、鏡療法中は両側の感覚運動野 (S1, M1) が活性化し、また、非運動手に対応した感覚運動野の活性度が低いほど幻肢痛が生じていた [67]。つまり、幻肢痛の緩和においては、両側の感覚運動野の同時活性化が重要であることが示唆されていた。

本章では、Diers et al. の感覚運動野の両側活性化という知見に着目して、以下の 2 つが幻肢痛治療効果の評価指標になる可能性を検証する。

- 運動出力の両側性
- 両側の感覚運動野の活性度

前者については、6.2 節および 6.3 節で、VR リハビリ前後の運動計測を行い、6.4 節において、VR リハビリ中の運動計測を行う。後者については、6.5 節にて VR リハビリ中の EEG 計測を行う。

## 6.2 運動出力の両側性と幻肢痛との関係

本節では、運動出力の両側性が幻肢痛緩和の評価指標となる可能性を検証する [142]。健常者が左手と右手が異なる運動を同時に行おうとしても、左手と右手で似通った運動に陥る現象が知られている。これは *bimanual coupling effect* と呼ばれる。具体的には、一方の手で円を描きながらもう一方の手で垂直線を描くタスクを行わせると、被験者の意図と反して、円は直線に近づいて楕円形に歪み、垂直線は円に近付いて楕円形に歪む [143]。このタスクを *bimanual circles-lines coordination task (BCT)* と呼ぶ。このタスクにおいて直線が楕円形に歪む割合 (*ovalization index*) は、両側協調の度合を表す指標になると考えられている。この指標を使って、脳機能障害による両側協調運動の破綻が評価されている。実際に、幻視痛や、脳梗塞による片麻痺などの疾患を持つ患者では、垂直線が楕円形に歪みにくいことが知られている [144–146]。

この両腕の協調について、多くの従来研究で運動計測や脳計測が実施され、脳のモデルが提案されてきた [147]。Generalized motor program (GMP) モデルでは、両手に共通の運動プログラム (GMP) があり、それに基づいて、右手と左手のそれぞれの運動を生成していると考えられる [148]。両手の協調運動を司る脳の領域としては、GMP モデルでは、高次運動野の一つである補足運動野や帯状皮質が候補として挙げられている。なお、*intermanual crosstalk model* というモデルも提案されていて、右手と左手の運動プログラムは個別に生成されているが、お互いに影響し合うことで、似通った運動になると考えられている。*Intermanual crosstalk model* では、脳梁を介して左右の運動野同士でクロストークが入力されていると考えられる。

上述の BCT においては、健常者では両手に共通の運動プログラム、または、両腕間にクロストークがあるのに対して、脳機能障害を有する患者ではこれらが正しく形成されていないことから、片手が描く垂直線は、もう一方の手の描く円運動の影響を受けず、楕円に歪まないためと考えられている。

### 6.2.1 検証方法

前節で紹介したように、BCT における楕円率は、両腕協調の度合いを評価する指標として一定の評価を得ている。本節では、この指標を使って、両腕の共通運動プログラムと幻肢痛の関係を調べる。

Table 6.1 に示す幻肢痛患者 9 名を対象に、numerical rating scale (NRS) [27] を使って幻肢痛を評価した。そして、その直後に、BCT を行わせて楕円率を計算した。楕円率は以下の式で算出される。

楕円率 = 長軸方向の全データの標準偏差 / 短軸方向の全データの標準偏差

幻肢痛患者に BCT を行わせる場合は、幻肢で円を描く運動イメージを持たせながら、健肢で垂直線を描かせる (Bimanual 条件)。健肢の描く垂直線は、机上のタッチパネル式のノート PC の画面上に人差し指を滑らせることで記録した。そして、MATLAB を用いて指の位置を検出して記録した。なお、BCT の楕円率の個人差を排除するために、幻肢での運動イメージは想起せずに単純に健肢のみで垂直線を描かせるタスクも行った (Unimanual 条件)。そして、Bimanual 条件の楕円率から Unimanual 条件の楕円率を差し引いた値を、補正楕円率とした。

NRS と補正楕円率の相関は、スピアマンの順位相関係数によって評価した。計算は SPSS version 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) によって行った。有意水準は  $p < 0.05$  とした。なお、Bimanual 条件で利き手/非利き手が結果に影響しないことを確かめるために、Mann-Whitney の U 検定を用いて、健肢が利き手の群と非利き手の群の間で BCT の補正楕円率に有意差があるか評価した。

Table 6.1: Participants of BCT measurement.

Subject	Sex	Age	Affected	Handedness	Disease duration (year)	Type of BPI	Intercostal nerve transfer	Part of PLP
P1	Male	53	Left	Right	36	incomplete	-	Hand
P2	Male	54	Right	Right	20	complete	+	Hand
P3	Male	46	Right	Right	21	complete	+	Hand
P4	Male	56	Right	Right	6	complete	-	Arm
P5	Male	47	Right	Right	14	complete	+	Hand
P6	Female	64	Left	Right	8	complete	+	Arm, hand
P7	Male	51	Right	Right	13	complete	+	Shoulder, arm, hand
P8	Male	49	Left	Right	26	complete	+	Hand
P9	Male	42	Left	Right	8	incomplete	+	Forearm, hand

### 6.2.2 検証結果

BCT の楕円率は、Unimanual 条件では  $6.01 \pm 1.92$ 、Bimanual 条件では  $8.05 \pm 1.85$  となり、Bimanual 条件の方が有意に補正楕円率が高かった ( $p < 0.01$ )。さらに、BCT の補正楕円率 (Bimanual 条件 - Unimanual 条件) と幻肢痛の関係を Fig. 6.2 に示す。また、補正楕円率と幻肢痛を表す NRS との相関係数は  $r = -0.66$  ( $p < 0.05$ ) となり、中程度の相関がみられた。

なお、Bimanual 条件で、健肢が利き手の群と非利き手の群の間で、BCT の補正楕円率に有意差があるか評価した結果、利き手群は  $2.23 \pm 1.41$  で、非利き手群は  $1.89 \pm 1.88$  となり、両者に有意差は見られなかった。

### 6.2.3 考察

本実験では、補正楕円率を計算する前提として、Bimanual 条件の楕円率は Unimanual 条件の楕円率より大きいという結果が得られた。この結果からは、本研究の幻肢痛患者は腕/腕の

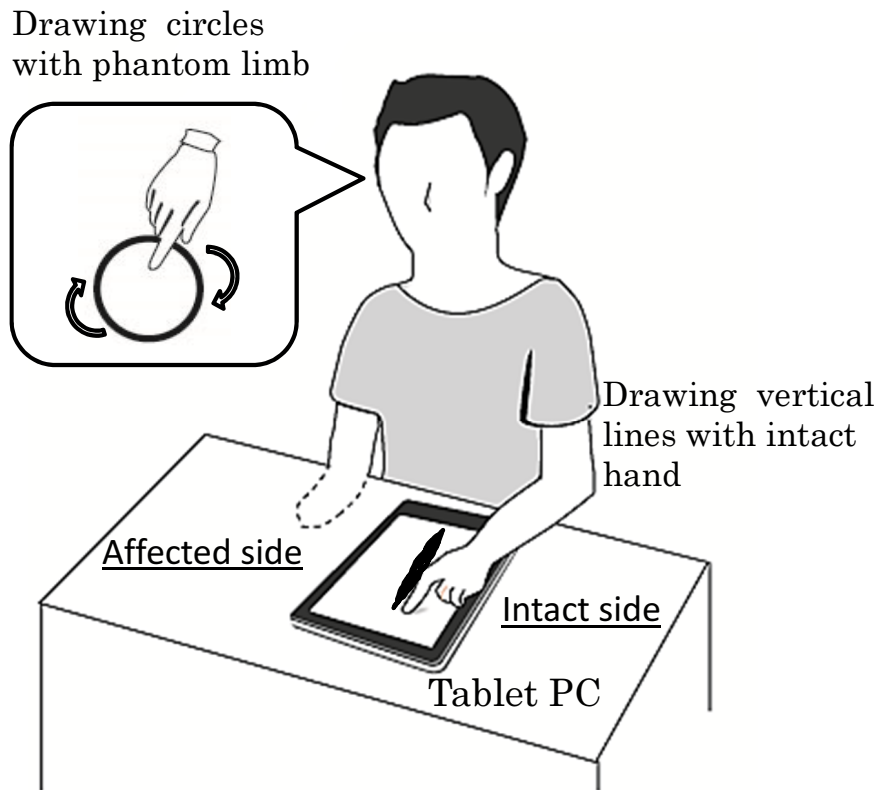


Fig. 6.1: Bimanual circles-lines coordination task (BCT)

神経を切断して感覚や運動が失われて数年以上経過しているにも関わらず，患肢の運動プログラムはある程度維持され，さらに，それが両腕の共通運動プログラムに影響を与えていることが分かる．さらに，補正楕円率（Bimanual 条件 - Unimanual 条件）が幻肢痛と中等度の相関があったという結果からは，Bimanual coupling effect が高いほど幻肢痛が弱まるということが分かる．BCT の補正楕円率によって，これまで主観的な評価方法しかなかった幻肢痛評価に，一定の客観性を導入できる可能性がある．つまり，被験者の主観判断を排除した幻肢痛の定量評価が可能になる可能性がある．

なお，これらの結果は，第5章で述べた運動主体感を感じた患者が感じない患者よりも幻肢痛が弱かった（ $p < 0.01$ ．Cole et al. の研究 [98] より執筆者が独自に算出）ことと関連する．幻肢の運動イメージを維持できている幻肢痛患者ほど，感覚運動ループの整合性が保たれ，幻肢痛という警告が起こりにくいと考えられる．

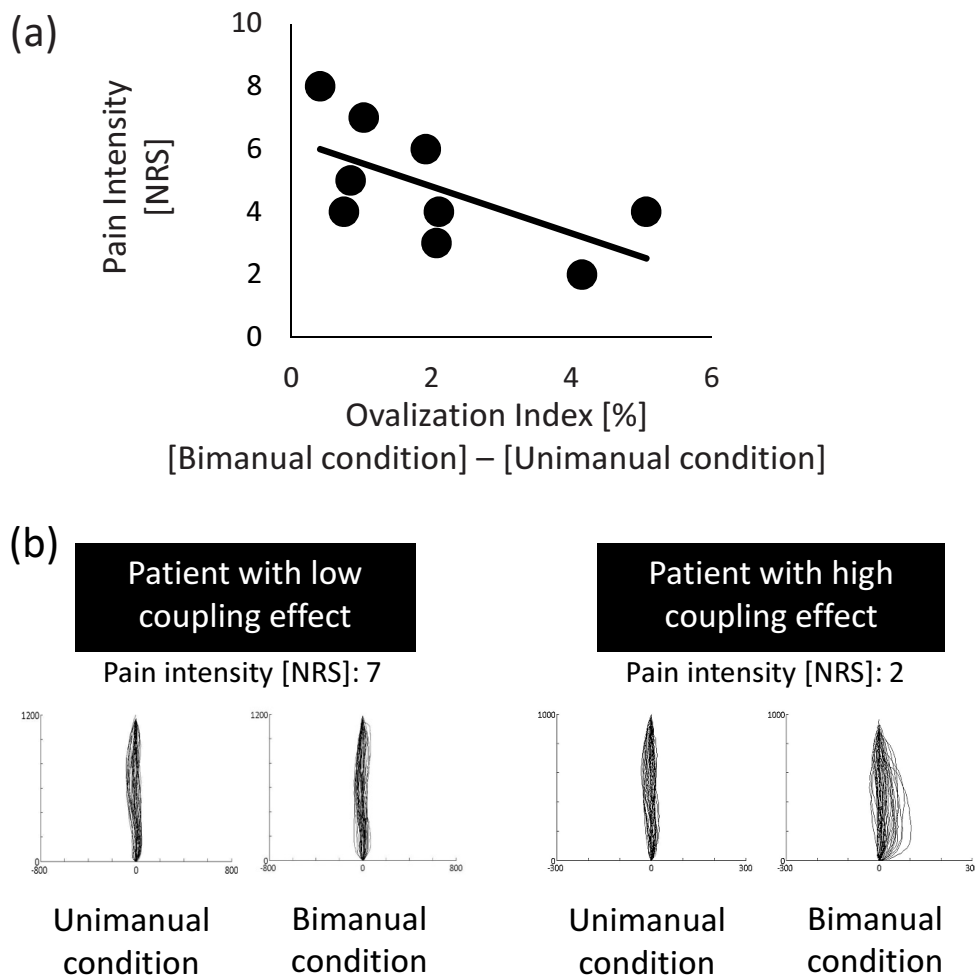


Fig. 6.2: Results of bimanual circles-lines coordination task. (a) Relationship between phantom limb pain and ovalization index in BCT. (b) Typical waveform of vertical lines in BCT

## 6.3 運動の両側性 (VR リハビリ前後)

本節では、前節の結果より、BCTの補正楕円率が幻肢痛の評価に一定の客観性を導入できることを示した。本節では、この指標を用いて、VRリハビリの幻肢痛緩和効果を示す [149]。

### 6.3.1 検証方法

VRリハビリの前後でBCTを計測し、VRリハビリ前後での補正楕円率の差分を求めた。BCTは前節と同じセットアップで計測した。VRリハビリには、4章で説明した装置を用い

た．触覚 FB なしの VR リハビリを行った幻肢痛患者と，触覚 FB を患側の頬や肩に与えて VR リハビリを行った幻肢痛患者の両方が含まれている．評価対象の幻肢痛患者を Table 6.2 に示す．幻肢痛の主観的な評価も，VR リハビリの前後で，痛みの強度のみを評価する numerical rating scale (NRS) [27]，および，痛みの性質を詳細に評価する簡易版 McGill 痛みの質問票 (Short-Form. McGill Pain Questionnaire: SH-MPQ) [32] のスコアの総和を用いて実施した．VR リハビリ前後で，SH-MPQ および NRS に有意差があるか検証するために，Wilcoxon の符号順位検定を適用した．また，サンプルサイズに依存せずに VR 前後で差異があることを確認するために，Cohen の基準によって効果量  $r$  (effect size) を算出した [150, 151]．一般に効果量は  $r > 0.5$  で大きいとされる．また，補正楕円率が幻肢痛の評価指標になるか検証するために，補正楕円率と SH-MPQ との相関，および，補正楕円率と NRS との相関を Spearman の順位相関係数で評価した．

Table 6.2: Participants of BCT measurement before/after VR rehabilitation.

Subject	Sex	Age	Affected	Disease duration (year)	Type of BPI	Intercostal nerve transfer	Part of PLP	Referred sensation
P1	Male	54	Right	20	Complete	+	Hand	-
P2	Male	56	Right	6	Complete	-	Arm	-
P3	Male	46	Right	21	Complete	+	Hand	+(Cheek)
P4	Female	64	Left	8	Complete	+	Arm, hand	+(Shoulder)
P5	Male	54	Right	30	Complete	+	Arm, hand	-
P6	Male	43	Right	26	Complete	+	Hand	-
P7	Male	47	Right	14	Complete	+	Hand	-
P8	Male	53	Left	36	Incomplete	-	Hand	+(Cheek)

### 6.3.2 検証結果

SH-MPQ スコア総和で評価した幻肢痛は，VR リハビリ前では  $8.3 \pm 7.6$ ，VR リハビリ後では  $2.5 \pm 3.2$  (幻肢痛減少率  $61.5 \pm 48.5\%$ ) で，両者には有意差があった ( $p = 0.015 < 0.05$ )．NRS で評価した幻肢痛は，VR リハビリ前では  $5.2 \pm 2.4$ ，VR リハビリ後では  $3.0 \pm 2.1$  (幻肢痛減少率  $39.1 \pm 28.4\%$ ) で，両者には有意差があった ( $p = 0.015 < 0.05$ )．VR リハビリ前後の SH-MPQ スコア総和の効果量 (effect size) は 0.84 で，VR リハビリ前後の NRS の効果量は 0.85 と大きかった ( $> 0.5$ )．

また，補正楕円率は，VR リハビリ前では  $1.7 \pm 1.1$ ，VR リハビリ後では  $4.1 \pm 2.2$  となり，VR リハビリ後が有意に大きかった ( $p = 0.023 < 0.05$ )．VR リハビリ前後での補正楕円率の効果量は 0.79 と大きかった ( $> 0.5$ )．

Fig. 6.3 に，ある患者の VR リハビリ前後の BCT における垂直線の描画結果を示す．本図より目視でも，VR リハビリ前よりも VR リハビリ後では楕円に歪む程度が大きいことが確認できる．Fig. 6.5 に，SH-MPQ スコア総和との補正楕円率との関係，および，NRS との補正楕円率との関係を示す．SH-MPQ スコア総和で評価した幻肢痛と補正楕円率との相関係数



は  $r = -0.67$  ( $p = 0.002 < 0.01$ ) で、NRS で評価した幻肢痛と補正楕円率との相関係数は  $r = -0.48$  ( $p = 0.03 < 0.05$ ) となった。さらに、SH-MPQ スコア総和の VR リハビリ前後での差分と補正楕円率との相関係数は  $r = -0.65$  ( $p = 0.03 < 0.05$ ) で、NRS の VR リハビリ前後での差分と補正楕円率との相関係数は  $r = -0.43$  ( $p = 0.13$ ) であった。

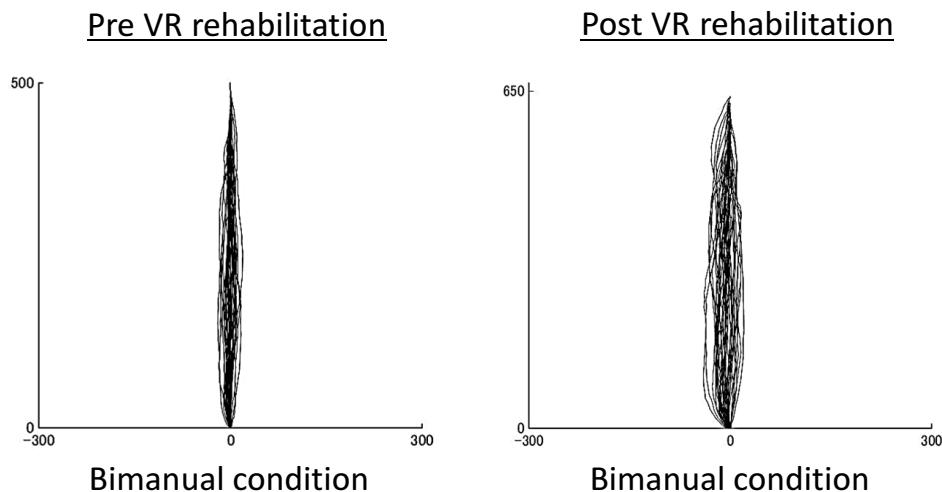


Fig. 6.3: Results of bimanual circles-lines coordination task before and after VR rehabilitation

### 6.3.3 考察

VR リハビリを実施することで幻肢痛 (SH-MPQ/NRS) が有意に低下した結果からは、VR リハビリの幻肢痛緩和効果が再確認できた。また、同時に、VR リハビリを実施することで補正楕円率も有意に増大した結果からは、VR リハビリによって健常者が持つ bimanual coupling effect が回復されたことが分かる。さらに、VR リハビリ前後を通して、幻肢痛 (SH-MPQ/NRS) と補正楕円率が中程度に相関 (それぞれ  $r = -0.67$ ,  $r = -0.48$ ) していた結果からは、両腕共通の運動プログラムを回復することで、患肢に対する運動主体感が大きくなり、幻肢痛が緩和されたと考えられる。これらの結果からは、補正楕円率によって、VR リハビリのような幻肢痛治療法の評価に一定の客観性を導入できる可能性がある。つまり、被験者の主観判断を排除した幻肢痛緩和効果の定量評価が可能になる可能性がある。

なお、先行研究では、BCT 実行中の脳計測により、前運動野や前補足運動野が活性化していることが分かっている [152, 153]。節で述べたように、運動主体感を司るのは前補足運動野で

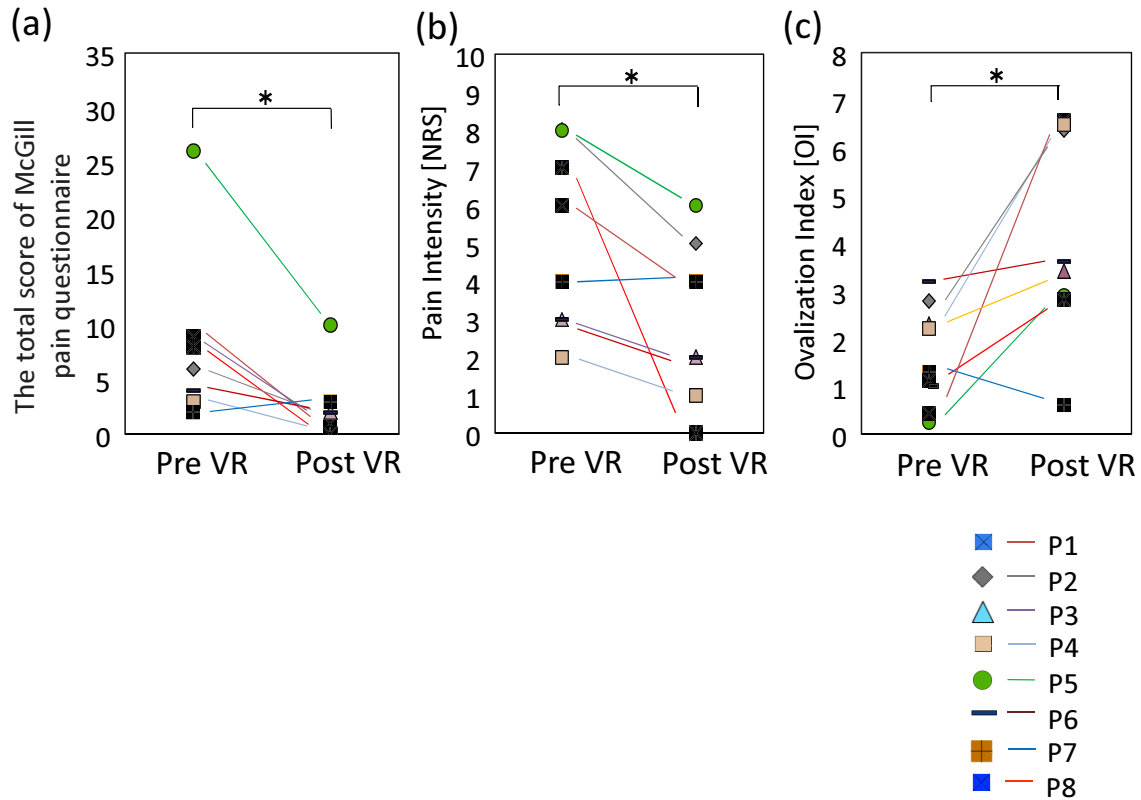


Fig. 6.4: Phantom limb pain before and after VR rehabilitation

あり [139,140], 本研究の NIRS 計測結果でも前補足運動野を含むチャンネルが活性化していた。これらの知見を合わせると, VR リハビリは前補足運動野を活性化させて幻肢の運動主体感を回復させ, その結果, BCT でも同領域の活性化により幻肢が運動主体感を得たため, 両腕協調が生じたと考えられる。

## 6.4 運動の両側性 (VR リハビリ中)

腕神経が切断された患者は, 基本的には患肢の運動指令や感覚入力伝達されないため, 日常生活では患肢を動かすことは殆どできない。しかし, 驚くべきことに, 患者によっては, 本研究の VR リハビリ中は健肢と同期して動く様子が観察された。これは, VR リハビリによって前節の共通運動プログラムが活性化したためと考えられる。本節では, この VR リハビリ中の両腕の運動の同期を評価した。

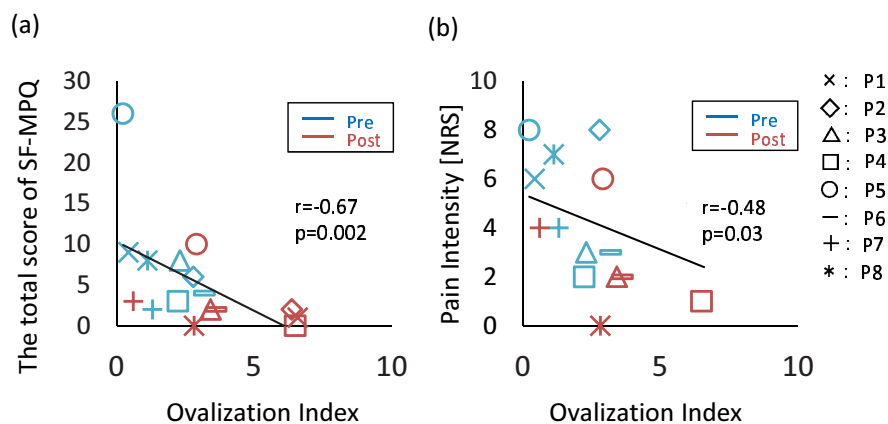


Fig. 6.5: Relationship between ovalization indices and phantom limb pain evaluated by (a) SF-MPQ and (b) NRS.

### 6.4.1 検証方法

本節の実験は、節で述べた実験の枠組みで行われた。本実験の幻肢痛患者は、患肢は残ってはいないものの（1名は腕切断）、腕の神経が部分的/完全に切断されているため、日常生活では患肢に感覚入力を得ることや運動を行うことは殆どできない。患者によっては、神経が切断された後に、肋骨付近の神経を腕に繋ぐ肋間神経移行術（intercostal nerve transfer）を行うことで上腕を少し動かせるようになった患者もいるが、患者へのインタビューによれば可動範囲は狭いとのことであった。このように、患肢は原則的には動かさないため、VR リハビリ中は、健肢にリーチング運動を行わせて、画面上に左右反転したバーチャルな幻肢を表示していた。そして、両腕を左右対称に動かす運動イメージを持つように指示していた。

ところが、患者によっては、日常生活では殆ど動かさないはずの患肢がVR リハビリ中に動くことが観察された。前節までに述べたように、VR リハビリによって両腕の共通の運動プログラムが生じていれば、両腕の運動は同期することとなる。

我々は、両腕の運動の同期を調べるために、VR リハビリ中の健肢および患肢の運動をKinectによって検出した。VR リハビリ装置では健肢の運動として、肩関節/肘関節/手首関節/手の位置を検出していた。それに加えて、本実験では、患肢でも上記の位置を取得した。

両腕の運動の同期を調査する指標としては、肘関節の角度を用いた。本実験のリーチング運動では、手元の物体に触るために肘を大きく曲げて手元に引き付ける状態や、遠方の物体に触るために肘を殆ど曲げずに腕を伸ばす状態など、肘関節の角度がダイナミックに変わる。リー

チング運動は肩関節や手首関節の屈曲も含まれるが、上述の理由から、肘関節の角度に着目すれば両腕のリーチング運動を概ね記述できると考えた。

肘関節の角度  $\theta_{ea}$  [°] は、Fig. 6.6 に示すように、肘関節と手首関節のベクトル  $V_{es}$  と、肘関節と肩節のベクトル  $V_{ew}$  とがなす角度として算出される。具体的には、下式のように、2ベクトルの内積  $V_{es} \cdot V_{ew}$  と、各ベクトルのノルム  $|V_{es}|$  および  $|V_{ew}|$  を用いて計算される。

$$\theta_{ea} = \frac{360}{2\pi} \arccos\left(\frac{V_{es} \cdot V_{ew}}{|V_{es}| |V_{ew}|}\right)$$

$\theta_{ea}$  にはノイズ除去のため 1Hz のローパスフィルタを適用した。そして、健肢と患肢の各々の  $\theta_{ea}$  の時系列データの相互相関関数を計算し、タイムラグが 0 のときの相互相関関数の係数の絶対値を両腕同期度と定義した。絶対値をとったのは、両腕に正負どちらの相関があったとしても両腕が何等かの要因で同期しているということを示すと考えられるからである。このような両腕同期度を、6.4.1 節で述べた触覚 FB あり条件となし条件で算出し、相関なし (0) との間の有意差の有無を Wilcoxon の符号順位検定で検定した。また、上記 2 条件間での有意差の有無も同検定で検定した。幻肢痛減少率と両腕同期度の相関は Pearson の相関係数で評価した。なお、腕が切断された患者 1 名は、肘関節を計測出来ないため除外した。

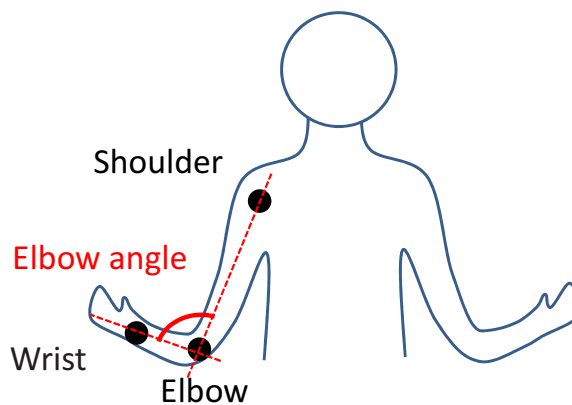


Fig. 6.6: Elbow angle of participant. The elbow angle of a participant was defined as the angle between an elbow-shoulder vector and an elbow-wrist vector. Correlation between elbow angles of real intact and affected arms was calculated.

### 6.4.2 検証結果

Fig. 6.7 (a) に肘関節の角度の典型的な波形を示す。健肢が大きく動き始めた時点で、患肢も同様の動きが行われた様子が観察された。このような両腕の肘関節の角度の時系列データに対して両腕同期度を算出し、相関なし(0)との有意差を評価した結果、2条件とも有意差があった(両条件とも  $p = 0.03 < 0.05$ )。また、2条件間の有意差の有無を比較した結果、触覚FBあり条件では  $0.18 \pm 0.08$  で、触覚FBなし条件では両腕同期度は  $0.09 \pm 0.05$  となった[122]。このように、触覚FBの有無に関わらず一定の相関がみられた。なお、触覚FBあり条件の方が大きい傾向があったが、Wilcoxonの符号順位検定では  $p = 0.09 > 0.05$  となり統計的に有意ではなかった。幻肢痛患者6人中5人において、両腕同期度は触覚FBあり条件の方が触覚FBなし条件より大きかった。

また、触覚FBあり条件・なし条件を含めて、幻肢痛減少率と両腕同期度との相関係数を算出すると、 $r = 0.30$  ( $p = 0.57$ ) となり、高い相関は得られなかった。しかし、触覚FBあり条件のみに着目すると  $r = 0.55$  ( $p = 0.25$ ) と中程度の相関が得られた。この相関は、触覚FBなし条件のみに着目したときの  $r = -0.086$  ( $p = 0.87$ ) と比べて高い値となった。

### 6.4.3 考察

VRリハビリ中の両腕同期度は、触覚FBの有無に関わらず、相関なし(0)と有意差があった。本研究の幻肢痛患者6人中5名では、腕神経を部分的に切断していたか、もしくは、肋間神経移行術を行っていた。この残っていた腕神経を通して運動指令が出力されたと考えられる。この結果からは、VRリハビリの実施中に、両腕共通の運動プログラムを回復することで、患肢に対する運動主体感が大きくなり、その結果として幻肢痛が緩和されたと考えられる。この結果からは、BCTタスクの補正楕円率と同様に、VRリハビリ中の両腕同期度によって、VRリハビリの有効性評価に一定の客観性を導入できる可能性がある。つまり、被験者の主観判断を排除した幻肢痛緩和効果の定量評価が可能になる可能性がある。

また、触覚FBあり条件の両腕同期度は、触覚FBなし条件の両腕同期度より、高い傾向があった( $p = 0.09$ . 統計的有意差なし)。この結果と、6.4.1節で示した触覚FBによる幻肢痛減少率の増大の結果を合わせて考えると、VRリハビリ中の両腕の同期の度合いが、幻肢痛減少率と関係している可能性がある。実際に、触覚FBあり条件に限れば、幻肢痛減少率と両腕同期度との相関係数が  $r = 0.55$  ( $p = 0.25$ ) となり中程度の相関があったことから、触覚FBを与えたときの幻肢痛緩和効果の個人差は、両腕運動の同期の程度(両腕共通の運動プログラムの獲得の程度)の個人差で説明できる可能性が示唆される。

両腕運動の同期に関連した概念として、Sumitani et al. は「両腕共通の感覚表象」という概

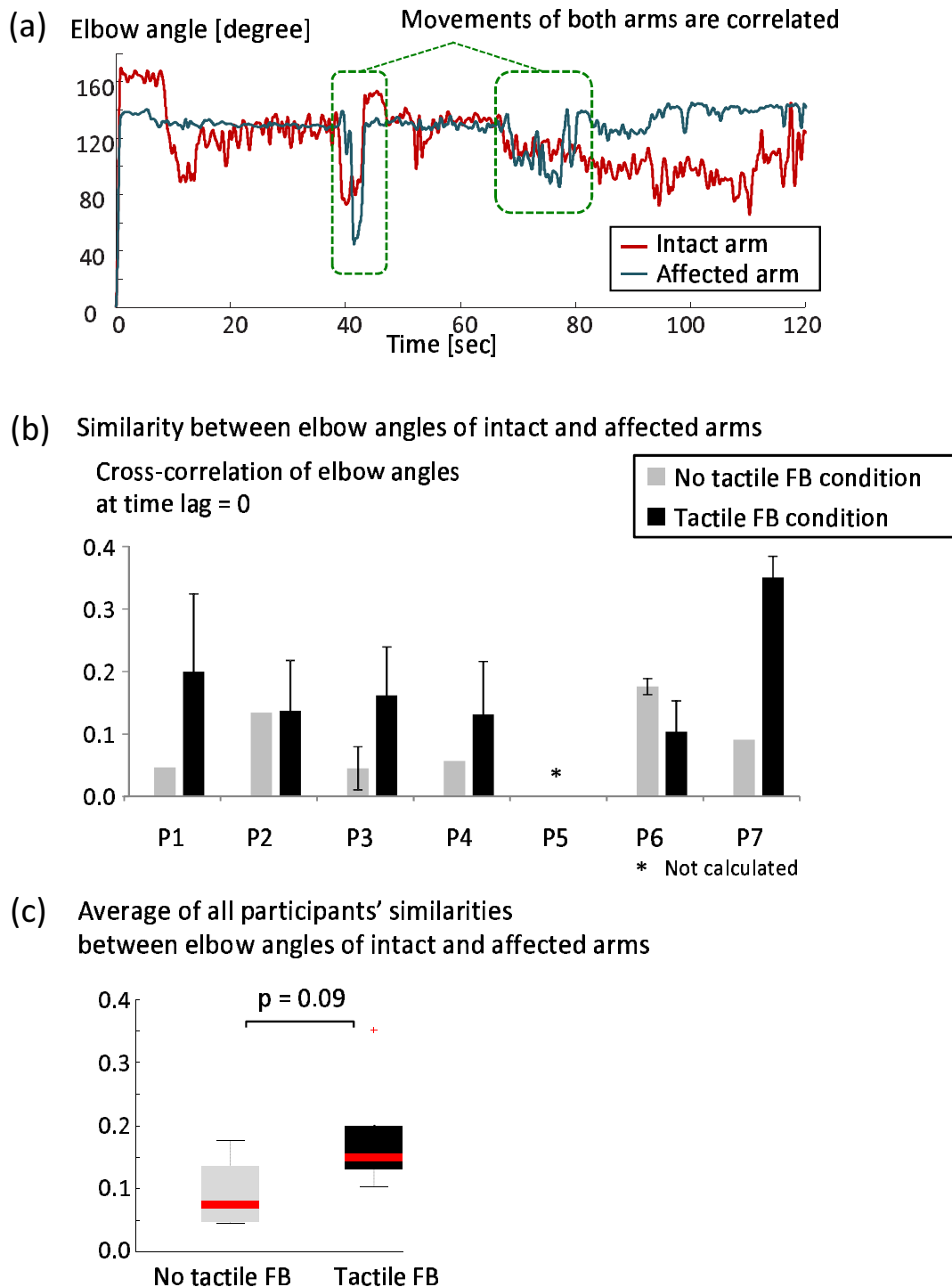


Fig. 6.7: Elbow angle [122]. a: Waveforms of elbow angles of intact and affected arms. b: Similarity between elbow angles of intact and affected arms. c: Average of all participants' similarities between elbow angles of intact and affected arms.

念を提唱している [154]。この概念では、両腕から入力された体性感覚情報は高次の体性感覚の処理過程で一つの感覚表象として収束すると考える。本研究では、この概念を感覚情報から運動出力まで拡張することを提案する。すなわち、本研究の両腕間の同期は「両腕共通の運動表象」の表れであると考えている。ここで、両腕共通の運動表象を司る可能性がある脳の領野の一つとしては、両側協調を司ることが知られている補足運動野が挙げられる [155]。

本実験では、両腕を左右対象に動かす運動イメージを持つように患者に指示していた。両腕運動の同期度が高い患者は、健肢を動かすことが両腕共通の運動表象を引き起こし、その結果、幻肢に対する運動イメージを明確に作れたと考えられる。この考察は、5.3 節で示した VR リハビリ中の幻肢の運動主体感が比較的高かった結果（12 点満点中、触覚 FB あり条件では  $6.2 \pm 3.0$  点、触覚 FB なし条件では  $5.2 \pm 3.6$  点）からも支持される。そして、運動イメージ上での両腕の同期に留まらず、残っていた腕神経を通じて、実際に両腕を同期させて動かせたと推察される。画面上にバーチャルの幻肢だけではなく、健肢も左右対称に薄く表示していたことも、両腕共通の運動表象を生成するのに寄与した可能性がある。

両腕共通の運動表象によって幻肢に対する運動イメージを生成できたことは、Sumitani et al. が提唱する幻肢の随意運動を獲得することで幻肢痛が緩和されるという仮説 [50] につながる可能性がある。この仮説は、感覚入力を伴わない運動イメージでは幻肢痛は緩和されないという知見 [54] からも支持される。その一方で、幻肢を動かすメンタルイメージを 6 週間継続するだけでも幻肢痛が緩和したという知見 [112] もあり、未だ議論の余地がある。

## 6.5 感覚運動野の活動の両側性

本節冒頭で述べた Diers et al. の研究では、幻肢痛を感じていない被験者では、鏡療法中は両側の感覚運動野が活性化すること、および、非運動手に対応した感覚運動野の活性度が低いほど幻肢痛が生じていたことが示されていた [67]。しかし、この研究では、個々の患者の幻肢痛の大きさを予め評価した上で、鏡療法中の非運動手の感覚運動野の活性度が幻肢痛の大きさと比例すると示したに留まっている。つまり、鏡療法の治療効果によって幻肢痛が緩和し、その幻肢痛緩和効果が非運動手の感覚運動野の活性度と比例したとまでは示せていない。そこで、本実験では、Diers et al. の研究にさらに一步踏み込んで、非運動手の感覚運動野の活性度が幻肢痛治療効果を客観的に評価するバイオマーカーとして有効である可能性を探る。

VR リハビリでは鏡療法と異なって、4 章や 5 章で示したように、提示する感覚 FB の種類（視覚/聴覚/触覚）や両側提示など条件を指定することができる。そのため、VR リハビリの幻肢痛緩和効果を最大にする最適条件を調べる必要がある。個々の患者は病態に差異があることから、この最適条件には個人差がある可能性もある。

この VR リハビリの最適条件を調べるための評価法として、前章までは幻肢痛の主観的な評価を用いてきたが、主観的評価では、前回と今回のどちらが痛いかな等を比較しながら回答する

ため、痛みの記憶に頼らざるを得ず、評価結果の信頼性や一貫性を担保しにくかった。また、6.3節では、BCTの楕円率が幻肢痛緩和効果と相関することを示したが、随意運動であるため患者の疲労や注意散漫によって影響を受ける可能性もあった。

そこで、本節では、脳波計測 (electroencephalography: EEG) によって、触覚FBを様々身体部位に与えたときのVRリハビリの幻肢痛治療効果と、非運動手の感覚運動野の活性度との関連性を調べる。もし関連性が認められれば、非運動手の感覚運動野の活性度は、VRリハビリの最適条件の探索に有用である可能性がある。なお、4.4節では、触覚FBを与える最適な部位の探索を主観的な痛みの評価によって行った。しかし、一人の患者につき複数回実験を行って、主観評価のばらつきを平滑化する必要があり、最適条件が求まるまでの計測の負荷が大きかった。本実験では、脳計測による客観評価によって、より少ない計測で最適部位を求められる可能性を探る。

なお、脳計測は、患者が恣意的にコントロールできない点で、痛みの主観評価や随意運動による幻肢痛評価よりも優れている。特に、EEGは、fMRI等の仰臥位で計測する方法と異なり、VRリハビリの運動中も同時計測できる点が利点である。また、EEGは時間分解能が高いため、両側の感覚運動野の同時活性化に留まらず、機能的な結合を示唆する両側の感覚運動野の同期まで評価できる点も優位性がある。

しかし、EEGは、電極の装着に時間がかかる点や、頭皮に付けた伝導性のジェルを計測後に清拭するのに時間を要する点で、痛みを持つ幻肢痛患者にとっては負荷の高い計測である。そのため、本節の研究は、同意を得ることができた幻肢痛患者2名のみを対象とした症例報告となっている。

### 6.5.1 検証方法

#### 評価対象

計測対象の幻肢痛患者をTable 6.3に示す。幻肢痛の原因は、両名とも腕神経叢裂離 (brachial plexus avulsion: BPA) である。触診とインタビューを通じて、両名とも頬を触ると幻肢を触られたように感じる referred sensation [11, 123] (2.7節参照) を持たないことを確認している。



Table 6.3: Participants of EEG measurement during VR rehabilitation. Pain qualities indicate the top three items in a short-form McGill pain questionnaire on the basis of scores before tests. Non-painful sensations are added in parentheses if the participant reported. BPA: brachial plexus avulsion.

No.	Sex	Age	Disease duration (years)	Disease	Affected	Completeness of BPA	Intercostal nerve transfer	Referred sensation	Allodynia	Hypesthesia	Movement disorder	Pain qualities
P1	Male	54	20	BPA	Right	Complete	Yes	No	-	+	++	Cramping Gnawing Aching
P2	Male	42	8	BPA	Left	Incomplete	Yes	No	-	+	++	Cramping Gnawing Tiring-exhausting

## VR リハビリ

Fig. 6.8 に EEG と VR リハビリの装置を同時に装着した様子を示す。VR リハビリ装置やそれに伴う触覚刺激装置は、4 章で示した装置と同様である。VR リハビリ装置のヘッドマウントディスプレイと脳波計は、通常では物理的に干渉するという問題がある。本実験では、この問題を解決するために、ヘッドマウントディスプレイの頭頂部を通るバンドを細い紐に置き換える等の工夫を重ね、両者を同時に使用する環境を整えた。また、触覚刺激装置が電氣的に干渉しないようにケーブルをシールドする等の対策も行った。

患者には、両腕を左右対称に動かす運動イメージを持ちながら、リーチング運動を行うように指示した。これまでと同様に、リーチング運動を健肢で行わせて、仮想環境ではそれを左右反転したバーチャルな患肢でリーチングする。仮想環境には、患肢と左右対称に健肢も半透明に表示されている。VR リハビリの計測時間は 5 分である。幻肢痛緩和効果の持ち越し効果 (carry-over effect) を失くすために、実験開始 5 分前には何も実験を行わないようにした。

本実験では、VR リハビリにおいて触覚 FB を与える部位の最適条件を探るために、以下の 3 条件で実験を行った。

1. 健肢の手に触覚 FB を与える条件
2. 患側の肩に触覚 FB を与える条件
3. 患側の頬に触覚 FB を与える条件

条件 (1) では、健肢の手の各指先に 5 個の振動モーターを付けた。条件 (2) では、患側の肩を触って触覚 FB を感じる範囲の中で最も患肢に近い部位を探し、その部位に 5 個の振動モーターを直線状に付けた。条件 (3) では、患側の頬の referred sensation の有無を確認し (2 名ともなし)、患側の頬の中央に 2 個の振動モーターを付けた。3 条件の順番はランダム化し、P1 では (2)-(1)-(3)、P2 では (1)-(3)-(2) となった。幻肢痛の主観的な評価は、3.3 節と同様に、VR リハビリの前後で、簡易版 McGill 痛みの質問票 (Short-Form. McGill Pain Questionnaire: SH-MPQ) [32] のスコアの総和の減少率を用いて行った。

## 脳波計測・解析

国際 10 - 20 法に準拠した 32 チャンネルの脳波記録システム (ActiveTwo, BioSemi B.V.) を用いて、EEG 計測を行った。サンプリング周波数は 256 Hz である。VR リハビリを始める前に安静状態で 1 分間保った状態の脳波を記録し、続けて、5 分間 VR リハビリを行った。この EEG 計測を各条件で行った。

電極は Common Mode Sense (CMS) アクティブ電極を参照電極として使用し、Driven Right Leg (DRL) をパッシブ電極として使用した。CMS 電極は、左半球の CP1 と FC1 の間に配置し、DRL 電極は右半球の CP2 と FC2 の間に配置した。眼球運動や瞬き等のアーチファクト

は、解析ソフト EMSE Suite 5.4 (Source Signal Imaging, Inc 社) に実装された空間フィルタによって除去された。また、計測終了後に 0.1-70 Hz のバンドパスフィルタを適用した。

EMSE を用いて、振幅二乗コヒーレンス (magnitude-squared coherence [156]、以降、コヒーレンス) を EEG データの 2 チャンネル間の時系列データの相関を算出した。コヒーレンスを算出するためには、EEG の 2 チャンネルから得られた時系列データ  $X$  と  $Y$  を、重複がないように 1 秒単位のセグメントに分ける。各セグメントに対して、1Hz 毎のステップで Hanning 窓を用いて離散フーリエ変換 (Fast Fourier Transform) を適用する。コヒーレンス  $C_{XY}(f)$  は、下式のように、クロススペクトル密度  $P_{XY}(f)$  をパワースペクトル密度  $P_{XX}(f)$  と  $P_{YY}(f)$  で割った値として算出される。これらはフーリエ変換の係数の絶対値の二乗として求められる。

$$C_{XY}(f) = \frac{|P_{XY}(f)|^2}{P_{XX}(f)P_{YY}(f)}$$

得られたコヒーレンスは、2 チャンネル間の位相の一致度を高い精度で検出できる [157,158]。ある周波数  $f$  において、コヒーレンスが 1 である場合は、各セグメントにおいて 2 チャンネル間が同じ位相差を保っていることを意味している。反対に、コヒーレンスが 0 の場合は位相差がランダムであることを意味する。

本研究では、様々な周波数を含む脳波の中で、身体運動に影響を受けると知られている波に着目する。波の周波数範囲である 8-13Hz において、各周波数におけるコヒーレンスの平均を取る。コヒーレンスは、ある一つの電極を基準として、その他の全ての電極との組み合わせに対して計算する。本研究では、健肢に対応する感覚運動野を基準とした他の領野の同期を評価するため、健肢が左腕である P1 では右半球の感覚運動野 C4 を基準とし、健肢が右腕である P2 では左半球の感覚運動野 C3 を基準とした。特に、C3/C4 とその他の電極とのコヒーレンスを算出するが、特に、左右の感覚運動野 (C3・C4 チャンネル間) でのコヒーレンスに着目する。

このようにして得られた EEG の波の 2 チャンネル間のコヒーレンスの平均値が 0 でないことを検証するために、片側 1 標本  $t$  検定を全ての条件のコヒーレンス平均に適用した。さらに、幻肢痛減少率とコヒーレンスの相関を調べるために、両者の相関係数を算出した。

## 6.5.2 検証結果

Fig. 6.9 に、C3 と C4 の間の波のコヒーレンス平均を示す。これらの C3・C4 間のコヒーレンスは、同期なしを意味する 0 よりも有意に大きかった ( $p < 0.01$ )。条件別では、条件 (3) 患側頬に触覚 FB を与えた条件でコヒーレンスが最も大きく (P1: 0.386, P2: 0.379)、条件 (2) 患側肩に触覚 FB を与えた条件ではその次に大きく (P1: 0.343, P2: 0.344)、条件 (1) 健側の手

Fig. 6.8: Experiment system of EEG measurement during VR rehabilitation. Movement of participants' head, arms and hand was detected by an acceleration sensor attached to a head mounted display, a human motion detection system (not displayed in this picture), and a data glove, respectively. The head mounted display was attached to participants head over an EEG cap. EEG electrodes were not interfered with a body or band of the head mounted display.

に触覚 FB を与えた条件では最も小さかった (P1: 0.128, P2: 0.096)。このように、各条件のコヒーレンスの大きさの順序は患者 2 名の間で共通だった。

Fig. 6.10 に EEG のコヒーレンスのマップを示す。P1 では C4 を基準とし、P2 では C3 を基準としているため、基準となる電極では自己とのコヒーレンスを計算していることとなるため、コヒーレンスは 1 となる。それ以外の電極でコヒーレンスが高い部位は、本図でコヒーレンスを示した反対側の感覚運動野 (C3/C4) であることが分かる。

Fig. 6.9 に各条件の幻肢痛減少率を示す。幻肢痛減少率は、条件 (3) 患側頬では最も大きく (P1: 22.2%, P2: 42.9%), 条件 (2) 患側肩では次に大きく (P1: 5.6%, P2: 42.9%), 条件 (1) 健側の手では最も小さかった (P1: 0%, P2: 0%)。ただし、P2 の条件 (3) と条件 (2) の幻肢痛減少率は等しくなっている。幻肢痛減少率と C3・C4 間のコヒーレンスとの相関係数は  $r = 0.735$  ( $p = 0.095 > 0.05$ 、有意差なし) となった。

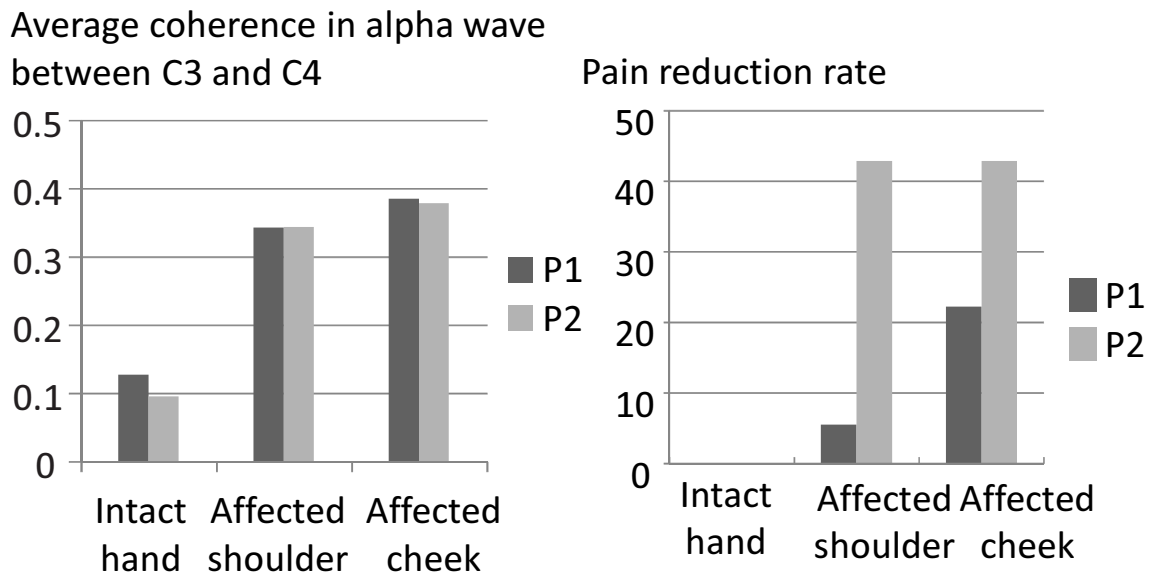


Fig. 6.9: Average coherence of alpha wave and pain reduction rate. (a) Average EEG coherences in alpha wave between C3 and C4. (b) Pain reduction rates.

### 6.5.3 考察

#### VR リハビリによる両側の感覚運動野の同期

C3 と C4 は一次運動野(M1)と一次体性感覚野(S1)に挟まれた中心溝の上に位置する [159] ことから, C3 と C4 のコヒーレンスは M1 と S1 のどちらか, もしくは, 両方の間の機能的な結合が示唆される. 先行研究では, 健常者が鏡療法や運動イメージを行った際に, 動かしていない手に投射する M1 や S1 が活性化することを示した [67, 160, 161]. これらの研究によれば, 本研究の C3・C4 間のコヒーレンスは, M1 と S1 の両領域における両側の活性化の表れであると考えられる.

この観点では, 本研究の複数感覚の VR リハビリは両側の感覚運動野の同期を促進したと考えられる. Diers et al. による鏡療法中の幻肢痛患者の両側の感覚運動野の活性化を示した fMRI の研究 [67] と比較すると, 本研究は, fMRI で示される全計測時間の平均的な活性度だけでなく, EEG の高い時間分解能を活かして時間的な同期性を示し, 両領域の機能的結合を示した点でリードしている. また, Diers et al. の研究では, 現在の幻肢痛の大きさと非運動手の感覚運動野の活性度との比較に留まっているが, 本研究では, 幻肢痛治療中 (VR リハビリ) の非運動手の感覚運動野の活性度とその治療による幻肢痛減少率との関係性を示した. 幻肢

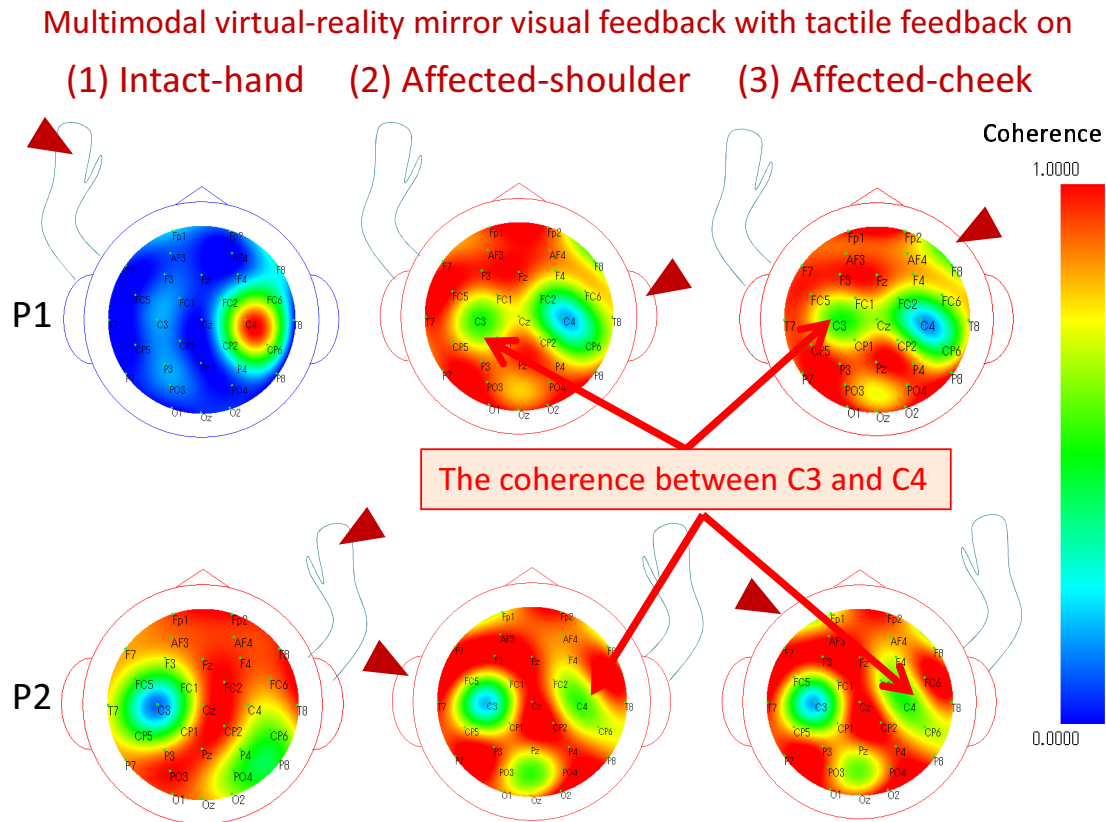


Fig. 6.10: EEG coherence map. Average coherence in 8 - 13 Hz between a base channel and each of all the rest channels was calculated. P1's base channel was set on C4, and P2's base channel was set on C3.

痛治療法と両側の感覚運動野の活性化の関係を調べたのは、本研究が初めてである。これによって、幻肢痛治療法の効果を表すバイオマーカーとしての有効性が示唆された。

なお、両側の感覚運動野が同期するとは言っても、両側の S1 同士、M1 同士が直接接続しているという解剖学的知見はみられない。そのため、両側の感覚運動情報が収束する高次の領域を介することで、間接的に結合していると考えられる。この点については、第7章で詳細に考察する。

この両側の感覚運動野の同期は、Sumitani et al. が提唱した両腕共通の感覚表象という概念 [154]、および、6.4.3 節で提唱した両腕共通の運動表象という概念から説明できる。

### 幻肢痛緩和効果と両側の感覚運動野の同期

両側の感覚運動野のコヒーレンスと幻肢痛減少率が相関する傾向があった結果 ( $r = 0.735$ , 統計的有意性なし ( $p = 0.095 > 0.05$ )) より, 両側の感覚運動野の同期が幻肢痛減少率の一つの客観的指標になる可能性が示唆される。しかし, 本症例報告では統計的有意性を示せていないことから, 今後被験者数を増やした調査が必要である。

両側の感覚運動野のコヒーレンスおよび幻肢痛減少率は, 大きい順に, 条件 (3) 患側頬に触覚 FB, 条件 (2) 患側肩に触覚 FB, 条件 (1) 健側の手に触覚 FB となった (例外として P2 では条件 (3)=条件 (2))。4.4 節の実験でも, 患側頬に触覚 FB, 健側手に触覚 FB, 触覚 FB なしの 3 条件の幻肢痛減少率は, 患側頬 > 健側手 > FB なしという結果 (統計的有意差あり) が得られていて, 本実験の結果と一致している。

本研究で, 幻肢痛減少率が (3) 患側頬 > (2) 患側肩 > (1) 健側手となった理由としては, 感覚運動野の体部位再現マップにおいて失われた腕 (幻肢) が占めていた部位への近さが影響していると考えられる。3 条件の部位はいずれも referred sensation が報告されている部位であるが, その幻肢の感覚運動野への影響には違いがあり, 両側の運動野のコヒーレンスとして表れたと考えられる。

なお, P2 で, 条件 (3) と (2) のコヒーレンスに違いがあったにもかかわらず, 条件 (3) と (2) における幻肢痛減少率が同一値になった結果の原因として, 痛みの主観評価の再現性や分解能が低いことが原因となった可能性が考えられる。本症例報告では, 患者の負担を考慮して各条件 1 回の計測としたが, 主観評価の妥当性を担保するためには, 4.4 節の実験のように, 同一被験者で痛みの主観評価を繰り返し評価して平均を取る等の工夫が必要と考えられる。

## 6.6 両側協調性

### 6.6.1 両側協調性と補足運動野

2.8 節で示した Diers et al. の研究では, 幻肢痛患者や健常者が鏡療法を行ったときの fMRI 計測で, 一次運動野や一次体性感覚野に加えて, 補足運動野 (supplementary motor area: SMA) も活性化することを示している。

また, 本研究でも, 5.2 節で示したように, 幻肢痛治療タスク (左右反転あり・遅延なしのタスク C) のみで, 高次運動野 (Brodmann6 野: 運動前野・補足運動野・前補足運動野) に対応するチャンネルが活性化していたことから, Diers et al. の研究を支持する結果となっている。この NIRS の実験からは, タスク C のみで活性化していた補足運動野をより強く活性化させることがより強い幻肢痛緩和効果につながることを示唆される。

以下では, タスク C で補足運動野が活性化した原因について, 補足運動野が司る役割をレ

ビューしながら考える。先行研究より、補足運動野は以下のように様々な機能を司ることが分かっている。

#### 随意運動の開始と抑制

従来より、補足運動野は、感覚入力がない状態で自発的に運動を始めるときに活性化することが知られている [162]。実際に、サルの前補足運動野を切除すると、感覚入力をきっかけとした運動には影響がなかったが、感覚入力がない状態で自発的に始める運動は出来なくなる [163]。また、補足運動野が損傷すると、本人の意思に反して周囲の物や人を掴み、離すことができなくなる症状が起こる。これは、自らの手があたかも他人の手になったかのように制御できなくなることから、他人の手症候群 (alien limb syndrome) と呼ばれる [164]。さらに、補足運動野を損傷すると、本人の意思に反して、使う必要もないのに周囲の道具を掴んで、その道具の用途にあった行動を実行する症状も起きうる。例えば、既にメガネをかけているのに、机の上にあるメガネをさらにかかけようとする行動である。これは、利用行動 (utilization behavior) と呼ばれる [165]。これらの症状は、健常者であれば、感覚入力 (物や道具の視覚情報) が得られたとしても状況や必要性に応じて行動を制御できるが、補足運動野が損傷された場合はこの制御能力が失われることを示している。

#### 順序動作の制御

親指と他の指を指定された順序で対向させる課題において、一次運動野に加えて補足運動野の脳血流も増加する。この結果より、補足運動野は時系列的な随意運動のプログラムを生成する機能を司っていると考えられる [166]。また、肘の伸展運動と手指の握り運動について、個別に各運動を行う場合よりも、両者を同時に行う場合や続けて行う場合に、運動準備電位が高くなることも示されている [167]。このような知見から、補足運動野は順序動作の制御を司ると考えられている。

#### 両側の協調運動

補足運動野を切除された3名の患者を観察することで、補足運動野が両側協調を司ることが知られている [155]。また、補足運動野の上で反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) を行うと両手の協調運動が乱れることも、この知見を支持している [168]。なお、サルの補足運動野を切除すると、両手協調を要する課題 (貫通した穴の途中にレーズンを置いた状態で、片方から片手の指を入れて押し出してもう一方の手で受け取る) が出来なくなる [169]。片側の補足運動野を切除しただけでも両手ともに協調課題が出来なくなったことから、片側の補足運動野が両側の運動野に接続していると考えられている。

6.2 節～6.5 節では、幻肢痛減少率と運動出力の両側性 (BCT) は相関があることを示し、運



動の両側性が幻肢痛緩和において重要であることを示してきた。上記の補足運動野の3つの機能の中でこの知見に合致するのは、両側の協調運動と考えられる。6.2節～6.5節で着目した運動の両側性とは、左右で同じ運動を行うこと（VRリハビリ中の左右反転タスク）や左右が同じ運動に収束すること（BCT）であったが、補足運動野の担う両側協調とは、さらに両腕が一つの目的を達成するために協調して動くことを意味すると考えられる。

### 6.6.2 両側協調性の導入

上述の考察より、本研究のVRリハビリにも両側協調性を取り入れて、その有効性を検証する。なお、本実験は、8章で述べる長期実験においてどちらの条件がより有効であるか選別するための予備実験という位置づけで行った。

#### 検証方法

前章までは、健肢と患肢を画面上下の中心線に左右対称に表示していた（左右対称条件）。本節では、Fig. 6.11に示すように、バーチャルの健肢は実際の健肢と同じ位置に半透明に表示されるが（前章までと変更なし）、バーチャルの患肢は健肢と協調して物体に近づくように表示方法を変更する（両側協調条件）。つまり、バーチャルの健肢が物体に向かって近づくとき、同時にバーチャルの患肢は物体の反対側から近づき、被験者にはあたかも両手で同時に物体を掴んでいるような視覚情報が提示される。具体的な計算方法は以下の通りである。

バーチャルの患肢の手先  $P_{VA}$  は、以下の計算式で設定している。

$$P_{VA} = P_O - \frac{|V_T - V_I|}{|V_T - V_{I0}|} (V_T - V_{A0})$$

ここで、 $P_O$  はリーチングする対象物体の位置、 $|V_T - V_I|$  は健肢の現在位置  $V_T$  と物体の位置  $V_I$  の絶対距離、 $|V_T - V_{I0}|$  は健肢の初期位置  $V_{I0}$  と物体の位置  $V_T$  の絶対距離、 $V_T - V_{A0}$  は患肢の初期位置  $V_{A0}$  から物体の位置  $V_T$  へ向かうベクトルである。実際には経験則に基づき  $|V_T - V_I|$  に定数（一定値）を加算している。患肢の初期高さが健肢の初期高さとは乖離していた場合に不自然な動きをするのを回避するために、高さ方向と奥行き方向は健肢と同じ座標とした。

上記のように設定したバーチャルの患肢の手先に対して、逆運動学により腕の各関節を計算している。なお、腕の関節が複数あり肘関節の位置が一意に決まらないため、肘の目標高さ（一定値）を別途設定している。

Table 6.4に示した3名の幻肢痛患者を対象に、前章までの左右対称条件と上述の両側協調条件の間で幻肢痛減少率を比較する予備実験を行った。実験は1日1回とし、一方の条件を続けて4日間ずつ実験し、その後他方の条件で続けて4日間実験した（計8日間）。2つの

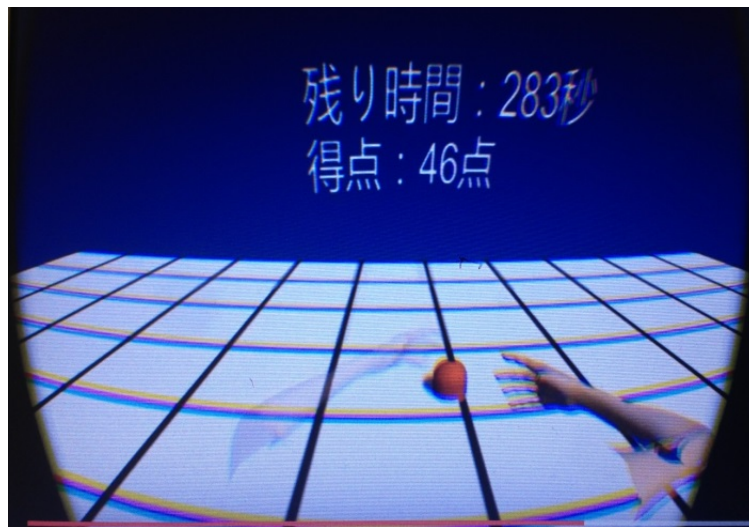


Fig. 6.11: Screen of VR rehabilitation under bimanual coordination condition

条件の順序は被験者によって異なり，ランダムとした．VR リハビリの前後で簡易版 McGill 痛みの質問票（Short-Form. McGill Pain Questionnaire; SH-MPQ）[33] によって幻肢痛を評価し，幻肢痛減少率を算出した．この各条件 4 回分の幻肢痛減少率について，Mann-Whitney の U 検定によって 2 条件間に有意差があるか評価した．

Table 6.4: Participants. BPA: Brachial plexus avulsion.

No.	Affected hand	Sex	Age	Medical details	Duration (years)	Complete /incomplete	Referred sensation
Subject A	Right	Male	38	BPA	20	Complete	No
Subject B	Left	Male	43	BPA	18	Complete	Yes (cheek)
Subject C	Left	Male	4	BPA	4	Incomplete (C7, C8)	No

#### 検証結果

Fig. 6.12 に，左右対称条件と両側協調条件の幻肢痛減少率を比較した結果を示す．Subject A では左右対称条件は  $10.0 \pm 21.4\%$ ，両側協調条件は  $7.9 \pm 12.5\%$  ( $p = 0.84 > 0.05$ )，Subject B では左右対称条件は  $3.6 \pm 11.8\%$ ，両側協調条件は  $-0.4 \pm 9.5\%$  ( $p = 0.57 > 0.05$ )，Subject C では左右対称条件は  $12.8 \pm 53.0\%$ ，両側協調条件は  $37.5 \pm 7.2\%$  ( $p = 0.89 > 0.05$ ) となった．いずれも二条件間に有意差は見られなかった．

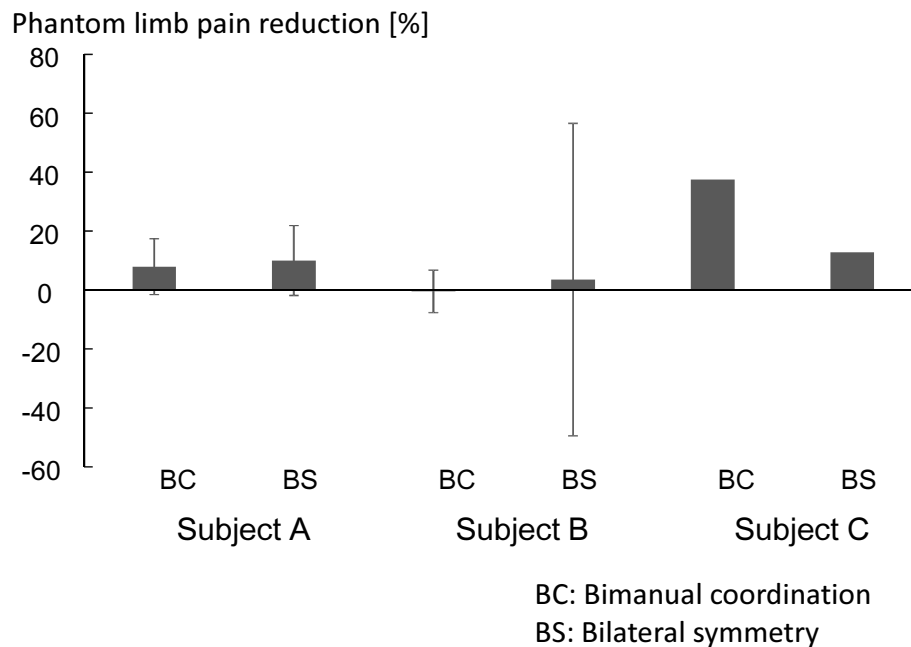


Fig. 6.12: Pain reduction of VR rehabilitation with bimanual coordination

### 考察

本実験では左右対称条件と両側協調条件の幻肢痛減少率に有意差が見られなかったが、被験者によっては一方の条件でより幻肢痛減少率が大きい傾向がみられた。本実験は、8章で述べる長期実験における条件を選別するための予備実験という位置づけで行った。そのため、本実験で幻肢痛減少率がより大きい傾向がみられた条件を選別して、8章で長期実験を行う条件とする。つまり、Subject A では左右対称条件、Subject B では左右対称条件、Subject C では両側協調条件を採用することとした。

このように3名の患者で選別された条件が異なった理由としては、患者によって幻肢の随意運動獲得のフェーズが異なっていたのではないかと推察される。前章までは、幻肢の運動イメージを生成するために、健肢の左右対称な運動を提示してきた。しかし、これは、最終的に健肢から独立して幻肢の運動イメージを生成するための一段階に過ぎない可能性がある。つまり、幻肢の運動イメージを生成しにくい初期段階では、健肢と左右対称な運動を補助的に提示し、その後、健肢と協調した運動、最終的には健肢と独立した運動と段階的に移行していくと考える。本実験で両側協調条件が選ばれた患者は、左右対称条件が選ばれた患者よりも、幻肢の運動イメージ獲得において一段階進んだ状態にある可能性がある。



## 第7章

# 幻肢痛緩和の脳モデル

前章までは、VR リハビリによる幻肢痛治療タスクが幻肢痛緩和効果をもたらすことを示してきた。5章では、幻肢痛緩和には運動主体感が重要であることを述べ、先行研究と本研究のNIRS 実験より、幻肢痛緩和タスクにおいて運動主体感を担う領域は前補足運動野の可能性が高いことを示した。また、6.2 節～6.5 節では、幻肢痛と BCT の楕円率との間に相関があったことや、EEG 計測で両側の感覚運動野の同期を示したことより、幻肢痛緩和には運動の両側性が必要であることを示した。そして、Diers et al. の fMRI 計測 [67] や、6.6 節の両側協調性を伴った VR リハビリの予備実験より、運動の両側性は補足運動野が担っている可能性を示した。このように、前章までは運動主体感や感覚運動の両側性など個々の機能に着目してきたが、本章ではこれらの NIRS 計測・EEG 計測の全ての結果を総合し(7.1 節)、それに従来脳科学で明らかにされてきた知見を加えることで、幻肢痛が緩和される脳モデルを提案する(7.2 節)。

### 7.1 本研究の実験で得られた知見のまとめ

本節では、5.2.2 節で示した4つのタスク(左右反転あり/なし×視覚FB 遅延あり/なし)中の脳血流をNIRS で計測した結果から、領域毎に4タスクの活性化の有無をまとめる。そして、この結果からVR リハビリにおいて各領域が司る機能を検討する。

Table 7.1～7.4 は、各領域が4つのタスクで活性化したか否かを示している。各テーブルは、順に、前運動野(premotor cortex: Brodmann6 野)・補足運動野(supplementary motor area: Brodmann6 野)、背外側前頭前野(dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC): Brodmann9 野)、下前頭回(inferior frontal gyrus: Brodmann45 野)、1次体性感覚野2野(primary sensory cortex (area 2): Brodmann2 野)に対応している。各テーブルでは、運動した手の反対側/同側に分けて活性化した領域を示した。NIRS 計測のタスクとレストで有意差( $p < 0.05$ )があったチャンネルのみ記載している。

Table 7.1: (a) Pre-motor and supplementary motor cortex (Brodmann area 6)

	No delay	Delay
Not mirror-reversed	<b>A (ordinary reaching)</b> Contralateral: – Ipsilateral: –	<b>B</b> Contralateral: – Ipsilateral: –
Mirror-reversed	<b>C (phantom limb pain treatment)</b> Contralateral: $p < 0.05$ (ch43) Ipsilateral: –	<b>D</b> Contralateral: – Ipsilateral: –

Table 7.2: (b) Dorsolateral prefrontal cortex (Brodmann area 9)

	No delay	Delay
Not mirror-reversed	<b>A (ordinary reaching)</b> Contralateral: – Ipsilateral: –	<b>B</b> Contralateral: – Ipsilateral: –
Mirror-reversed	<b>C (phantom limb pain treatment)</b> Contralateral: $p < 0.05$ (ch3) Ipsilateral: $p < 0.05$ (ch5)	<b>D</b> Contralateral: – Ipsilateral: –

Table 7.3: (c) Inferior frontal gyrus (Brodmann area 44, 45)

	No delay	Delay
Not mirror-reversed	<b>A (ordinary reaching)</b> Contralateral: – Ipsilateral: –	<b>B</b> Contralateral: $p < 0.01$ (ch15) Ipsilateral: $p < 0.01$ (ch22)
Mirror-reversed	<b>C (phantom limb pain treatment)</b> Contralateral: $p < 0.005$ (ch15) Ipsilateral: $p < 0.005$ (ch22)	<b>D</b> Contralateral: $p < 0.001$ (ch15) Ipsilateral: $p < 0.01$ (ch22)

Table 7.4: (d) Primary somatosensory cortex area 2 (Brodmann area 2)

	No delay	Delay
Not mirror-reversed	<b>A (ordinary reaching)</b> Contralateral: $p < 0.05$ (ch40) Ipsilateral: –	<b>B</b> Contralateral: $p < 0.01$ (ch40), $p < 0.05$ (ch48) Ipsilateral: –
Mirror-reversed	<b>C (phantom limb pain treatment)</b> Contralateral: – Ipsilateral: –	<b>D</b> Contralateral: $p < 0.001$ (ch40), $p < 0.05$ (ch48) Ipsilateral: $p < 0.05$ (ch53)

### 7.1.1 運動前野・補足運動野・前補足運動野

本研究の NIRS 計測では ch43(運動手の反対側)および ch44(運動手の同側)が Brodmann6 野に該当する。Brodmann6 野には、運動前野や補足運動野や前補足運動野が含まれる [170]。本研究の計測結果では、タスク C (幻肢痛治療タスク)においてのみ、運動手の反対側の前運動野・補足運動野 (ch43) が活性化している。このことから、左右反転があり、かつ、視覚 FB 遅延なしの条件でのみ前運動野・補足運動野が活性化することが分かる。この結果は幻肢痛が緩和するために運動前野・補足運動野 (SMA proper と前補足運動野を含む) の活性化が必要であることを示唆している。以下では、従来研究で示されてきたこれらの領野が司る機能を述べる。

#### 運動前野 (premotor cortex)

##### 視覚情報の統合

透明な板の裏側に餌をつけてサルに取らせるタスクにおいて、健常時のサルはこのタスクを実行可能であるのに対して、運動前野を切除したサルでは透明な板に妨げられて餌を取ることが出来なかった [171]。この実験から、運動前野は視覚情報を統合した運動を司ると指摘されている。

##### 模倣運動 (ミラーニューロン)

運動前野には、サルが人の運動を見た場合や、さらに、実際に模倣をした場合に発火するミラーニューロンがあることも知られている [172]。

#### 補足運動野 (supplementary motor area: SMA proper)

6.6 節で述べたように、補足運動野は、随意運動の開始と抑制、順序動作の制御、両側の協調運動という複数の役割を司ることが知られている。

#### 前補足運動野 (pre-supplementary motor area: pre-SMA)

前補足運動野は、以前は SMA proper と区別されていなかったが、補足運動野 (SMA proper) の体部位再現地図とは別に独自に体部位再現地図を持つことから、別の領野として定義されるようになった。前補足運動野は以下の様々な機能を司ることが知られている。

##### 運動主体感

6.3.3 節で述べたように、Tsakiris et al. [139] や Moore et al. [140] によって、前補足運動野 (pre-SMA) が運動主体感を司ることが示されている。

#### 順序立った運動の学習

被験者が画面に現れた図形に基づいて決まった順序でボタンを押す順序立てられたタスクにおいて、前補足運動野は学習過程で活動していた一方で、補足運動野 (SMA proper) は学習過程では活動せず、実行時のみ活動していたことから、前補足運動野は順序立てられた運動の学習を司っていることが示されている [173] .

#### 習慣化した行動の切り替え

操作棒を押す/引く/回すの3つの運動を時系列的に組み合わせた行動パターンを4通り用意し、サルがこれらの行動パターンを切り替えたときの一次運動野 (primary motor cortex: M1)・補足運動野・前補足運動野の神経活動を電気生理学的な手法で記録したところ、行動パターン切り替え時に前補足運動野のみが活動していた [174] .

#### 運動開始時間の制御

キーを押し始めてから一定時間 (2,4,8 秒) 過ぎてからキーをリリースするとサルに報酬を与える実験で、前補足運動野が運動を開始する時間を制御する機能を司ることが示されている [175] .

以上のように、運動前野・補足運動野・前補足運動野が司る機能は複数考えられる。以下では、この中で、本研究の計測結果でタスク C (幻肢痛治療タスク) のみで運動手の反対側の ch43 が活性化していた結果と矛盾しない機能を検討する。運動前野の司る視覚情報統合だと仮定すると、全タスク A~D で活性化するはずであるので、タスク C のみで活性化した結果と矛盾する。また、運動前野の司る模倣運動については、本研究の実験では被験者の運動に先立って行われる他者の運動がないので該当しない。

運動の随意運動の開始・抑制は、本研究の VR リハビリは健肢の随意運動であるため該当するとも考えられるが、そうであれば全タスク A~D で活性化するはずであるので、タスク C のみで活性化した結果と矛盾する。また、運動の順序動作の制御については、本研究は順序立った運動を指示していないので該当しない。運動の両側の協調運動については、6.3 節の BCT の運動の両側性を示した結果や、6.5 の EEG の感覚運動野の両側の同期を示した結果を鑑みると、VR リハビリにおいては両側の協調運動の機能を担っていることが示唆される。

前補足運動野の運動主体感については、5.2 節で示したように、運動主体感と運動の同時性には密接な関係があることから、VR リハビリでは重要な要因であると言える。前補足運動野の順序立った運動の学習については、補足運動野と同じく、本研究では順序立てて行う運動を指示していないので該当しない。前補足運動野の習慣化した行動の切り替えについても、本研究の VR リハビリは同一のリーチング運動を繰り返させたため該当しない。前補足運動野の運動開始時間の制御についても、画面上に物体が現れた際に運動を抑制させることなくリーチング運動を開始させていたので該当しない。

以上の考察より、NIRS 計測にてタスク C (幻肢痛治療タスク) のみで Brodmann6 野が活



性化していたのは、従来脳科学で明らかにされている範囲では、前補足運動野が司る運動主体感および補足運動野が司る両側協調性の2つの機能が活性化しているためであると考えられる。

### 7.1.2 背外側前頭前野

本研究のNIRS計測ではch3(運動手の反対側)およびch5(運動手の同側)がBroadmann9野に該当する。Broadmann9野は、背外側前頭前野(dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)に該当する。本研究の計測結果では、タスクC(幻肢痛治療タスク)においてのみ、運動手の両側の背外側前頭前野(ch3, 5)が活性化している。このことから、左右反転があり、かつ、視覚FB遅延なしの条件でのみ背外側前頭前野が活性化することが分かる。この結果は幻肢痛が緩和するために背外側前頭前野の活性化が必要であることを示している。

背外側前頭前野は、意思決定[176, 177]、ワーキングメモリー[178, 179]、認識の柔軟性、プランニング[180]などの認知処理を管理する実行機能(executive function)を司ると言われている[181]。また、あるルールから別のルールに切り替わった時の判断の柔軟性を測るWisconsinカード分類課題(前頭葉の実行機能の検査)でも背外側前頭前野が活性化する[182]。文字の意味と文字の色が異なる場合に文字の色を回答させるstroop課題でも背外側前頭前野が活性化することから[183]、背外側前頭前野は背反する2つの視覚情報から必要な情報のみを抽出する機能を司ると考えられる。その他にも、背外側前頭前野は、脅威への不安感による行動の内向性(behavioral inhibition)[184]や、うつ病[185]、統合失調症[186]とも関係していると言われている。また、反復経頭蓋磁気刺激法(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)で背外側前頭前野の働きを抑制すると手続き的な学習ができなくなる実験から、背外側前頭前野は一連の運動の学習を司ることを示した[187]。このように先行研究で背外側前頭前野の機能が明らかにされてきたが、本研究のVRリハビリは単純なリーチング運動の繰り返しであって高次の意思決定・プランニング・手続き的な運動学習は必要とされないことから、これらの背外側前頭前野の司る実行機能とは関連しないと考えられる。

一方で、健常者の皮膚にカプサイシンを付着させることで人工的に痛みを感じさせたときの脳活動をPETで計測した結果から、背外側前頭前野の活動は痛みの大きさと負の相関を持つことを示されている。この結果から、背外側前頭前野は痛みの調節を司っていると考えられている[188]

以上のように、背外側前頭前野は様々な高次の機能を持つが、この中で本研究のVRリハビリに関係する機能は、痛みの調節であると考えられる。本研究の計測結果では、タスクC(幻肢痛治療タスク)においてのみ、運動手の両側の背外側前頭前野が活性化していたことから、背外側前頭前野の活性化によって幻肢痛が緩和することが推察される。なお、本研究のNIRS実験は健常者を対象としていることから、背外側前頭前野の活動と幻肢痛との相関を示すこと

まではできていない。

### 7.1.3 下前頭回

下前頭回 (inferior frontal gyrus: IFG) は Brodmann45,46 野に該当し、弁蓋部 (pars opercularis)、三角部 (pars triangularis)、眼窩部 (orbital part) の3つの領野から成り立つ。弁蓋部と三角部は合わせてブローカ野と呼ばれ、運動性言語中枢として知られている。本研究のNIRS計測では、タスクB・C・Dにおいて、弁蓋部と三角部にかかる複数のチャンネルが活性化していたことから、この2つの領野について従来知見を示す。

弁蓋部には、ミラーニューロンがあると指摘されている [189]。また、自閉症児と健常児に感情表現を観察させた場合と模倣させた場合のfMRI計測では、自閉症児では弁蓋部のミラーニューロンの活動が減る [190] ことから、この領野のミラーニューロンシステムは自閉症に関連があると考えられている。

また、下前頭回は反応抑制を司ることも知られている [191]。具体的には、Go/No-Go課題やStop signal課題で下前頭回が運動の抑制に関わる [192]。なお、この研究では、下前頭回に含まれる3領野の中の特定の領野を示してはいない。三角部は、単語の意味の理解や、文章の意味の判断など、言語理解に関する機能を司っている。

以上のように、下前頭回は複数の機能を持つ。本研究の計測結果では、タスクC (幻肢痛治療タスク) の他、視覚FBを遅延させたタスクB・Dでも、運動手の両側の下前頭回が活性化していた。つまり、単純なリーチングであるタスクA以外のタスク、つまり、自己の身体への運動指令と合致した自然な視覚FBを人工的に変化させたタスクB・C・Dにおいて活性化したことが分かる。

このことから、下前頭回が活性化した原因として、以下の2つの可能性が考えられる。一つ目は、下前頭回の弁蓋部のミラーニューロンシステムが活性化し、タスクA以外では画面上のバーチャルの腕は自己の身体への運動指令と時間的/空間的に合致しないため、他者の腕と認識していた可能性がある。通常の模倣は、他者の運動という視覚情報が提示された後で、自己の身体で運動を開始する。その点では、本研究のVRリハビリの視覚FB遅延条件は、自己の運動から遅延した他者の運動 (バーチャルの腕) が生成されるため、模倣とは順序が反対であるが、本研究のリーチングのように繰り返し行われる運動においては、画面上の他者の運動の後に自己の運動を生成したと認識されていた可能性もある。

二つ目は、下前頭回の弁蓋部が司る反応抑制である。タスクA (通常のリーチング) 以外では、画面上のバーチャルの腕は運動指令と一致しない状態が継続する。本来であれば、健常者は視覚FBに合わせるように運動指令を調整することで (例えば、視覚FB遅延条件では腕の動きを遅くする。左右反転条件では、非運動手を動かす)、感覚運動ループを一致させることが出来る。しかし、実際は、時間的・空間的に不一致の状態でもリーチングを続けなければなら

ない．このことから，運動抑制の機能が働いていたと推測できる．

#### 7.1.4 一次体性感覚野（2野）

一次体性感覚野（primary sensory cortex: S1）は，3a野，3b野，1野，2野から成っている [193]．3a野は深部受容器から入力を受け，3b野は皮膚受容器から入力を受ける．3野には重複のない体部位再現地図が存在するが，1野や2野（Brodmann2野）では体部位再現はあるものの，複数の指に対応したニューロン，手全体に対応したニューロン，深部感覚と皮膚感覚が混在したニューロンが存在する．そのため，1野と2野は異なる受容器からの情報が統合されていると考えられている．

本研究の計測結果では，タスク C（幻肢痛治療タスク）以外のタスク A・B・D において，運動手の反対側の S1 の 2野（タスク D のみ同側も）が活性化していた．全てのタスクにおいて，被験者の運動手はリーチングし（上腕・下腕の深部感覚），物体を掴むようにタッチさせていたため（手指の皮膚感覚），S1 の 2野が活性化したのは妥当な結果であると言える．タスク C のみで S1 の 2野が活性化しなかった理由は現時点では明確ではない．今後，被験者数を増やした追試が必要である．

尚，全てのタスクで，運動手の反対側の一次運動野に観察されるはずのタスク・レスト間の有意差は見られなかった．これは NIRS 計測においては，リーチングタスクの継続時間・頻度・強度が不十分だったためと考えられる．尚，幻肢痛患者を対象とした EEG 計測では感覚運動野の同期が見られたことも，この考察が正しいことを示唆している．

## 7.2 脳モデル提案

本節では，前節のまとめと，従来の脳科学の知見とを総合して，Fig. 7.1，7.2，7.3 に示す幻肢痛緩和の脳モデルを提案する．Table 7.5 にモデルの中の領野間の結合を示した従来知見をまとめる．

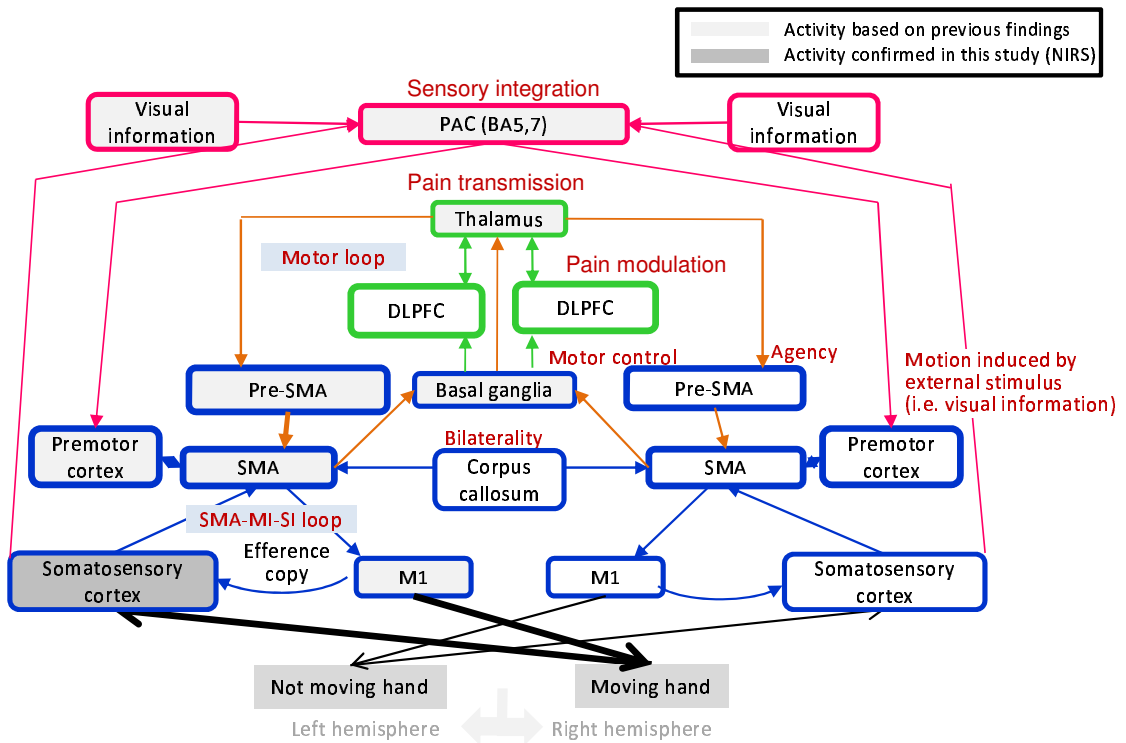


Fig. 7.1: Healthy subject's ordinary reaching

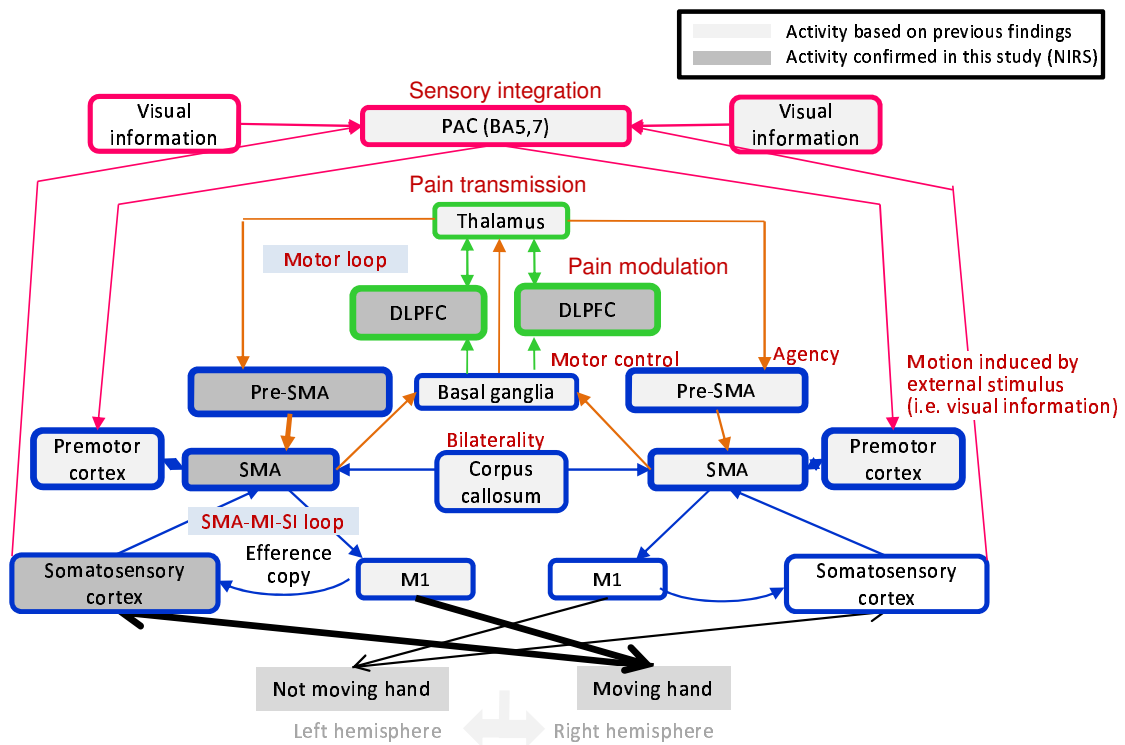


Fig. 7.2: Healthy subject's mirror-reversed reaching

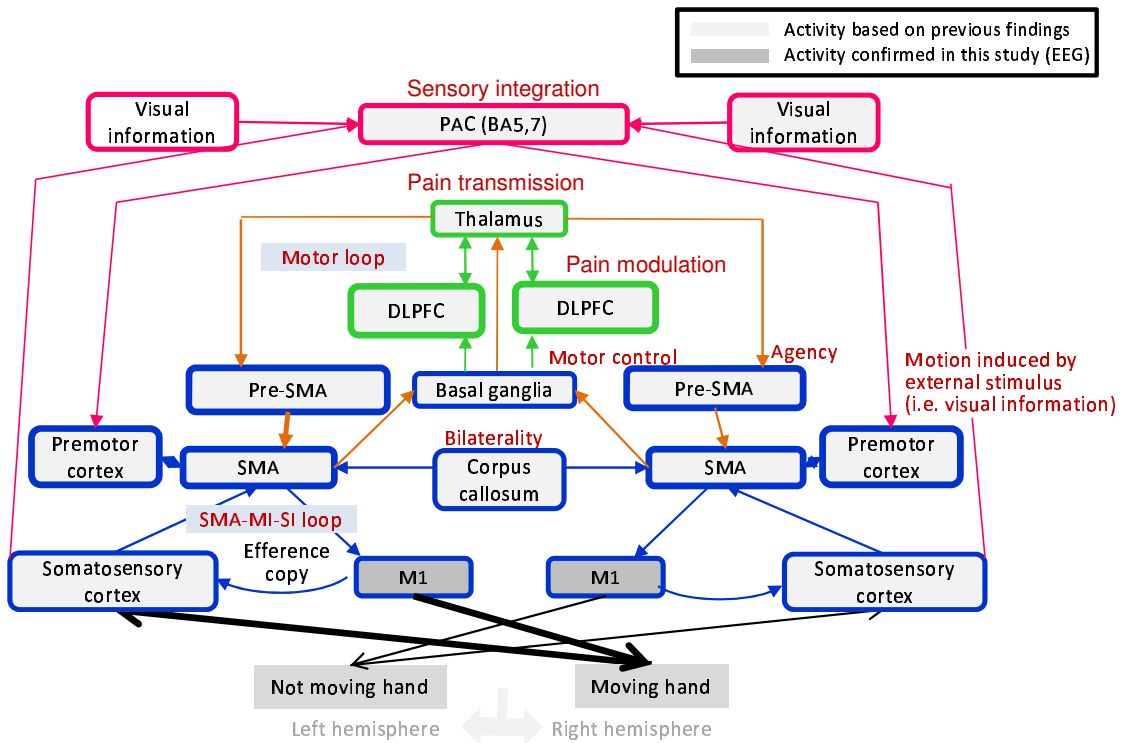


Fig. 7.3: Mirror-reversed reaching of patient with phantom limb pain

Table 7.5: Connectivity between areas in the proposed brain model

No.	Area	Projection direction	Area	Previous finding
(A)	Visual cortex	→	Parietal association area (PAC)	Lewis et al., 2000. [194]
(B)	Parietal association area (PAC)	→	Pre-motor cortex	Wise et al., 1997. [195]
(C)	Pre-motor cortex	↔	Supplementary motor area (SMA)	Luppino et al., 1993. [170, 196, 197]
(D)	Pre-supplementary motor area (pre-SMA)	→	Supplementary motor area (SMA)	松波ら, 1986. [170]
(E)	Supplementary motor area (SMA)	→	Basal ganglia	Alexander & Crutcher, 1990. [198]
(F)	Basal ganglia	→	Thalamus	Alexander & Crutcher [198]
(G)	Thalamus	→	Supplementary motor area (SMA)	Alexander & Crutcher, 1990. [198]
(H)	Basal ganglia	→	Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)	Middleton et al., 2002. [199]
(I)	Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)	↔	Thalamus	Le et al., 2015. [200]
(J)	Left supplementary motor area (SMA)	↔	Right supplementary motor area (SMA)	Brinkman et al., 1984. [169]
(K)	Supplementary motor area (SMA)	→	Primary motor cortex	松波ら, 1986. [170]
(L)	Primary motor cortex	→	Primary somatosensory cortex	(Effence copy) [201]
(M)	Primary somatosensory cortex	→	Supplementary motor area (SMA)	Macpherson et al., 1982. [170, 202]

このモデルでは、仮想環境上のバーチャルな腕や物体の視覚情報は、一次視覚野に入力され、二次視覚野以降の高次の視覚野で処理された後に、頭頂連合野（Brodmann 5,7 野）に入力される。頭頂連合野は、視覚の他に体性感覚も入力されていて、複数感覚の統合を司る領野として知られている [203]。なお、視覚情報が入力された視野とは反対側の視覚野が活性化する。図中では、各々の視覚野は省略して、単純に視覚情報と記載している。

上述の頭頂連合野は、高次運動野の一部である運動前野に対して投射している [195]。運動前野は視覚情報などの外的刺激に誘発される運動を司ることが知られている [204]。運動野には、身体に直接運動指令を送る一次運動野の他に、より高次の運動指令を生成する運動前野、補足運動野、前補足運動野が含まれる。上述の運動前野は、補足運動野と相互の連絡がある [170]。また、補足運動野は、前補足運動野からより抽象的な運動指令を受ける [170, 197]。補足運動野は、外的刺激の誘発運動を司る運動前野とは対照的に、自発性の運動を司ることが知られている [170]。そして、前補足運動野は前述の通り、運動主体感を司る場所として知られ、本研究の NIRS 計測でもタスク C（幻肢痛治療タスク）で活性化が見られた部位である。本モデルでは、前補足運動野で、高度に処理された視覚情報と運動指令とが一致しているか否かが判断され、一致していた場合は運動主体感が高くなり、不一致の場合は運動主体感が低くなると考えている。

前補足運動野で感覚運動一致情報を付加された運動指令は、補足運動野に送られる。両側の補足運動野は脳梁（corpus callosum）で結合されている。この結合を通じて、片方の補足運動野の運動指令は、反対側の補足運動野にも送られて共有される。このように、運動指令が両側間で共有されることで、6.3 節で示した両側性の運動や、6.5 節の EEG 計測で示した両側の感覚運動野の同期が生じると考えられる。ただし、両腕の運動指令が正常に生成される健常者においては、脳梁を介して運動指令が共有された側の補足運動野にそれと同側の前補足運動野から別の運動指令が入力される場合は、共有された運動指令は抑制されて用いられないと考えられる。なお、NIRS 計測では、一次体性感覚野および一次運動野にタスクとレスト間で有意な活動が見られなかったが、EEG 計測では両側の感覚運動野の間にコヒーレンスが観察された。これは、VR リハビリにおける腕の運動強度が高くなかったが、両側の感覚運動野の同期は生じていたと考えられる。

上述の運動野に含まれる複数の領野は、運動の調節を司る大脳基底核（basal ganglia） [170] と視床（thalamus）を經由して再度運動野に戻ってくる運動系ループ（motor loop）を形成している [198]。特に、大脳基底核の中では、淡蒼球・黒質（網様部/緻密部）・線条体が重要な経路であると指摘されている [205]。本モデルでは、前補足運動野が運動主体感を司っている点に関しては、運動前野から入力された視覚情報と体性感覚情報が運動系ループを介して前補足運動野に入力されることで、運動指令との一致を判断可能になると考えている。

一次運動野から出力された運動指令は遠心性コピーとなり一次体性感覚野に返される [206]。また、一次体性感覚野では、運動によって引き起こされた深部感覚情報や皮膚感覚情報が入力



される．一次体性感覚野から補足運動野へもこれらの感覚情報が入力される [170, 202]．本研究では，被験者に左右対称に動かす運動イメージを持ちながら VR リハビリを行うように指示していた．この指示によって，補足運動野で両側の運動イメージを持たせる効果があったと考えられる．このトップダウン的な両側の運動指令と，上述のボトムアップ的な運動の両側性の相乗効果によって，運動の両側性が高められていたと考えられる．

視床は，複数の感覚情報や運動情報が統合されることで知られるが [170]，痛みの伝達経路としても重要な役割を果たしている．本モデルでは，VR リハビリによる幻肢痛緩和効果を説明するには，運動情報統合と痛み伝達の両方の情報が出会う領野が必要であると考えている．この領野の候補には，以下で説明する視床内の核が該当すると考えている．2章でも説明した通り，視床の後外側腹側核（ventral posterior lateral nucleus: VPL 核）および髄板内核が体性感覚野に痛みを伝達する重要な役割を果たしている [36]．この二つのうち，後外側腹側核は，視床腹側核群に属する核であり，痛覚や体性感覚の情報伝達を担っているが，運動に関連する知見は報告されていない．一方で，髄板内核では，その中に含まれる外側中心核や正中中心核の二つの核が運動と関連する可能性がある．一つ目の外側中心核は，運動を制御する大脳基底核の一部である黒質（中脳の一部とも言われる）や小脳核からの投射を受けることが知られている [170]．また，二つ目の正中中心核については，痛みの重要な伝導路である脊髄視床路のニューロンのうち，三分の一が後外側腹側核で終わり，その他は正中中心核で終わることが報告されている [207]．そして，正中中心核は，運動を制御する大脳基底核の一部である淡蒼球から投射を受けていることが，サルの脳で示されている [170]．なお，これらの大脳基底核の淡蒼球内節や黒質緻密部から視床への投射は運動系ループの一部と考えられ，抑制性の投射であることが知られている [205]．この抑制性の投射によって，感覚運動ループの正常化に伴って痛みを抑制する効果が生まれるのではないかと推察される．

これらの知見より，髄板内核の中の外側中心核や正中中心核では，痛みの情報伝達を担う一方で，運動系ループの大脳基底核から入力を受けることで，感覚運動ループの正常化による痛みの調節が行われている可能性がある．実際に，パーキンソン病では大脳基底核の一部である黒質のドーパミン細胞現象によって運動障害が起きるが，10～29% の患者は運動障害とは関係のない痛みを訴えるという [36]．この知見は，大脳基底核を含む感覚運動ループが正常でない場合に痛みが生じることを示唆している．大脳基底核には直接的に痛覚を伝達する経路はないので，本モデルにおいて視床を介して大脳基底核に痛みの情報が影響していると考えらることで，この現象が説明できる．

背外側前頭前野は，前述の通り，痛みの調節を司ることが指摘されている [188]．本モデルでは，視覚情報や体性感覚情報を取り入れた運動系ループ（感覚運動ループ）が正常に動いている場合に，背外側前頭前野が痛みを抑制する役割を果たすと考えている．ここで，感覚運動ループの正常化の度合いとしては，5章で述べたように，視覚情報に何等かの痛みの強度に関する情報（運動との一致度）が付加されていて，この情報が背外側前頭前野にも伝達されてい

る可能性がある。これによって、背外側前頭前野から視床に対して痛みを抑制する効果が生じると考える。なお、視床は脳の深部にあるため、本研究で計測を行った NIRS や EEG では活動を捉えられていない。

本モデルでは、痛みの伝達を司る領野として視床に着目した。しかし、他にも痛み刺激によって活性化する大脳皮質がある。例えば、脊髄視床路の終端である一次体性感覚野 (primary sensory cortex: S1) や二次体性感覚野 (secondary sensory cortex: S2) の他にも、前帯状皮質 (anterior cingulate cortex: ACC) [208]、島皮質 (insula) [209]、前頭前野 [209]、補足運動野 [210] が知られている [36]。前帯状皮質では、行動選択 [211] や社会的認知 [212] に関わるが、急性/慢性の痛みを感じたときにも活動することが知られている [213]。人は痛みを感じるときに恐怖感を感じるが、前帯状皮質はこの恐怖感に関与していると言われる。島皮質も、前帯状皮質と同様に、痛みや不快感、恐怖などの基礎的な情動 [214] や、食べ物や薬物などに対する衝動 (中毒) [215] を引き起こすのに重要な役割を果たす。

さらに、大脳皮質だけでなく、痛みの伝導路にも痛みの調節を司る部位が含まれる。脳幹の中脳中心灰白質 (midbrain periaqueductal gray: PAG) では、不安感・性行動・心血管系の調整の他に、痛みの促進や抑制も司っていることが知られている [36, 216]。中脳中心灰白質は、2章で説明したように、痛覚の伝達路である前側索系において視床に投射する領野であり、視床に痛み情報を入力する前に何らかの調節を行っている可能性がある。また、中脳中心灰白質は、直接的に大脳皮質から下行性の投射を受け、さらに延髄や脊髄まで投射される痛みの抑制経路を持ち [217]、中脳中心灰白質を刺激すると脊髄視床路の細胞が抑制される。なお、この抑制経路は、同じく脳幹にある青斑核も通っていて、ここでも痛みの調節がされている [36]。また、脳幹にある延髄・橋・中脳にわたって分布する網様体でも痛みを修飾していると言われる [36]。

しかし、痛覚に関連する上述の領野は、視床と異なって運動系ループの経路には直接的に含まれてはいないため、感覚運動ループの正常化に関わっているとは考えにくい。しかし、前帯状皮質から運動野への投射があり運動制御に関係するというサルを用いた研究 [218] や、また、島皮質も運動制御に関与していると指摘する研究 [219] があることから、これらの領野で痛みの情報と運動ループの情報が統合されて感覚運動ループの正常化による痛みの調節が行われる可能性もある。また、上述のように補足運動野が痛み刺激によって活性化する知見もあるが、補足運動野に痛みの情報が直接入力される知見は得られていないことから、本モデルで考えるように、例えば、視床で運動情報と痛み情報が統合されることで、痛み情報に修飾された運動情報が、運動系ループを介して補足運動野に到達している可能性もある。

上述のように、提案したモデルの領野間の各結合は従来研究により明らかにされている。これらの知見と合わせて、NIRS 計測、EEG 計測、運動計測の結果を総合して本モデルを提案している。以下では、健常者および幻肢痛患者について、本モデルによって生じる現象を説明する。

### 健常者における通常リーチング

Fig. 7.1 を参照しながら、健常者が通常リーチングを行った場合の本モデルの挙動を説明する。健常者が通常のリーチングを行う場合（NIRS 実験のタスク A）は、動かす手（運動手と呼ぶ。図中では右手）の反対側の視覚野に運動手の視覚情報が入力される。本研究では、被験者の頭部は正面を向いているため、仮想環境の画面（頭部の姿勢に追従）の中の右手の視覚情報は主に視野の右側に、左手の視覚情報は主に視野の左側に提示されていた。この前提条件から、運動手の視覚情報は反対側の視覚野に提示されるとした。この視覚情報は、反対側（左半球）の頭頂連合野・運動前野を經由し、補足運動野や前補足運動野・大脳基底核・視床が含まれる運動系ループに入る。このことで、前補足運動野（反対側）にて、視覚情報と運動指令が比較され、両者に同時性があれば運動主体感があると判定される。この運動主体感を含んだ運動指令は、運動系ループによって補足運動野（反対側）まで到達する。この運動手と反対側の補足運動野の運動指令は、脳梁を介して同側（右半球）の補足運動野にも送られるが、同側（右半球）の視覚野に視覚情報が与えられていないこと、および、同側の体性感覚野に左手が運動せずに止まっているという深部感覚が入力されていることから、前補足運動野で感覚情報と運動指令が不一致となり運動主体感も生じない。

### 健常者における左右反転リーチング（幻肢痛治療タスク）

Fig. 7.2 を参照しながら、健常者が幻肢痛治療タスクである左右反転リーチングを行った場合の本モデルの挙動を説明する。健常者が左右反転リーチングを行う場合は、通常リーチングを行う場合と比べると、視覚情報が運動手の同側の視覚野に入力される点で異なる。運動手と同側（右半球）の視覚野に入力されたバーチャルの腕の視覚情報は、頭頂連合野・運動前野を経て、運動系ループに入力される。しかし、実際の運動指令は運動手の反対側（左半球）の運動野にて生成される。この情報は反対側の補足運動野から脳梁を介して同側の補足運動野に送られる。健常者の場合は運動していない手（非運動手と呼ぶ。図中では左手）には運動を抑制する指令が生じているため、実際に両側性の運動が生じることはないが、脳梁を介して同側の補足運動野に入力された運動指令が運動系ループによって同側の前補足運動野に入力されると、運動指令と視覚情報との一致が判定されて運動主体感を感じる。これは、5.2.2 節で示した VR リハビリ中に運動主体感を得られた結果と合致する。なお、通常リーチングを行う場合と同じく、同側の体性感覚野に左手が運動せずに止まっているという視覚情報とは矛盾した深部感覚が入力されているため、これが運動指令と視覚情報の一致判定を阻害し、運動主体感を低下させている可能性も考えられる。また、左手を止めているという矛盾した運動指令があることで、運動指令と視覚情報の一致判定を阻害している可能性もある。

### 幻肢痛患者における左右反転リーチング（幻肢痛治療タスク）

Fig. 7.3 を参照しながら，幻肢痛患者が幻肢痛治療タスクである左右反転リーチングを行った場合の本モデルの挙動を説明する．感覚運動ループ理論によれば，幻肢痛患者は，幻肢で随意運動が行えないために感覚情報と運動指令が一致せずに幻肢痛が生じると説明される．実際に，本研究の対象患者も日常生活では患肢を殆ど動かさず，通常のリーチングは困難であった．一方で，幻肢痛患者が左右反転リーチングを行う場合は，健常者と同じく，運動手（健肢）の反対側の運動野で生成された運動指令が，脳梁を介して同側の補足運動野に送られ，さらに同側の前補足運動野に送られる．ここで，運動指令と視覚情報との一致が判断され，運動主体感を感じる．

健常者と異なる点は，非運動手（患肢）から感覚入力および運動出力がない点である．そのため，反対側の補足運動野から同側の補足運動野に運動指令が送られたときに矛盾した運動指令がなく，そのまま同側の一次運動野に運動指令が送られたために，6.4 節に示したように，普段は動かない患肢が健肢と同様の動きをする傾向が見られたと考えられる．また，同側の体性感覚野からの矛盾した深部感覚も入力されないため，これが運動指令と視覚情報の一致判定を阻害することもないと考えられる．

4 章で示したように触覚フィードバックが有用であった結果については，非運動手の同側の一次体性感覚野（患肢に対応）に皮膚感覚が入力されることで，前補足運動野で判定される運動と感覚の一致判定が強化されたと考えられる．視覚情報と運動指令に合わせて，触覚情報も同時に起こることでより運動主体感が強められ，その結果として幻肢痛が緩和したと考えられる．

## 第 8 章

# 長期実験

前章までは、本研究の VR リハビリシステムを外来に通院している幻肢痛患者に適用し、単発の実験によって幻肢痛緩和効果が得られることを示してきた。しかし、その効果は実験直後数分間しか表れず、即時的な効果に留まっていた。そのため、長期的な鎮痛効果を得るためには、在宅で日常的に継続して使用できるシステムの構築が必要であると考え、従来の鏡療法でも、幻肢の随意運動を獲得して長期的な効果を得るには最短で 2~3 週間、最長で 9 ヶ月必要であったと示されている [21]。

### 8.1 在宅向けポータブル機器の開発

Fig. 8.1 に、在宅で継続して使用するための VR リハビリシステムを示す。このシステムは 4 章で示した触覚刺激装置をヘッドマウントディスプレイの正面上部に装着しており、4.4 節で最も幻肢痛緩和効果が高かった頬に触覚フィードバックを与える条件を簡単に実現することができる。患者はこの触覚刺激装置付きのヘッドマウントディスプレイを被るだけで、VR リハビリを簡単に実施することが出来る。VR リハビリ専用のアプリケーションがインストールされたノート PC とセットで患者の自宅に設置することで、患者が毎日 VR リハビリを行う環境を整えた。

### 8.2 長期実験の幻肢痛緩和効果の検証

#### 8.2.1 検証方法

本実験に参加した幻肢痛患者は 6.6 節で示した患者と同じである。患者は、基本的に毎日 1~2 回、本システムを使って 10 分間 VR リハビリを行った。3.6 節では必要十分なりハビリ時間が 5 分間であることを示したが、本実験では確実な持続効果を得るためにそれより長い時間に設定した。



Fig. 8.1: Portable home-use VR system for long-term VR rehabilitation

VR リハビリの条件は、物体が表示される度に毎回物体にリーチングさせる前章までの課題と、一定の頻度でリーチングをしないように抑制させる回を混ぜた課題（Go/No-Go 課題）の両方が含まれている。本実験では、VR リハビリを長期間続けた場合の幻肢痛や幻肢痛減少率のトレンドを観察することが目的であるため、二条件の区別はしないで取り扱っている。

VR リハビリを続けている期間中、日常生活で感じている幻肢痛を numerical rating scale (NRS) [27] の 11 段階で評価し、Ortiz-Catalan et al. の研究 [220] を参考にして、1 週間の全時間の中で各段階の痛みが生じている時間が占める割合を算出した。また、VR リハビリの前後で簡易版 McGill 痛みの質問票（Short-Form. McGill Pain Questionnaire: SH-MPQ）[33] によって幻肢痛を評価し、幻肢痛減少率を算出した。VR リハビリの幻肢痛減少率に経時的な変化があるか評価するため、全実験期間の前半と後半の幻肢痛減少率に非等分散の二標本  $t$  検定を適用した。

## 8.2.2 検証結果

Fig. 8.2 に、全時間の中で NRS の各段階の痛みが生じている時間が占める割合を示した。この割合は 1 週間毎に示しているため、長期の経時変化の傾向が読み取れる。この結果からは、Subject A と Subject B では、NRS が 9~10 の強い痛みを感じる時間が減少していることが分

かる。また、痛みの大きさと時間のパーセンテージを掛け合わせて算出した痛みの平均値も、Subject A では実験前の 5.9 から 4 週間目の 4.1 に減少し、Subject B では 8.4 から 7.9 に減少している。Subject C については、本グラフでは幻肢痛は緩和されていないが、インタビューによれば VR リハビリを始めて 2 週間目に痛みが緩和してきた為、鎮痛薬（リリカ 25mg 朝夕 1 錠ずつ、ロキソプロフェン 60mg 朝夕各 1 錠ずつ）を中止していることに留意する必要がある。その後、鎮痛剤は処方されてはいるが、殆ど使用していない状態となっているため、実験を通じて同じ条件ではない。また、Subject C では 4~5 週目は幻肢痛について適切な回答を得られなかったためデータは使っていない。

Fig. 8.3 に、毎日の VR リハビリにおける幻肢痛減少率を示した。Subject C では、VR リハビリ実施前の幻肢痛がなかった場合（0）があり、この場合は減少率を算出できないため除外した。患者 3 名とも実験期間の前半と後半で幻肢痛減少率に有意差が見られなかったが（ $p > 0.05$ ）、全ての患者において前半の平均値より後半の平均値が小さくなる傾向にあった（Subject A：20.8%（前半） 12.2%（後半）、Subject B：-0.4% -4.1%、Subject C：16.0% 5.8%）。

なお、本実験では、物体が表示される度に毎回物体にリーチングさせる課題と、一定の頻度でリーチングをしないように抑制させる回を混ぜた課題（Go/No-Go 課題）の二条件が含まれていたが、二条件の幻肢痛減少率に有意差は見られなかった（ $p > 0.05$ ）。このことから、両条件を区別せずに長期実験を評価したことに問題はないと考えられる。

### 8.2.3 考察

Fig. 8.2 の結果より、2 名の患者で経時的に幻肢痛が減少している様子が示された。また、1 名の患者では、鎮痛薬の中止という効果が得られた。これらの結果から、VR リハビリを継続して実施することで日常的に感じている幻肢痛が緩和される傾向があることが分かった。前章までは、VR リハビリを 1 回行うことで即時的な幻肢痛緩和効果があることを示してきたが、この効果を積み重ねることで幻肢痛が持続的に改善されることが示された意義は大きいと考えられる。患者の日常生活の質の向上に寄与できたと言える。今後は、より長期間の実験を続けて、この持続効果が統計的に有意であることを示していく必要がある。

一方で、Fig. 8.3 の VR リハビリの幻肢痛減少率の経時変化で統計的有意差は見られなかったことから、VR リハビリを継続的に行ってもその効果は変化しないことが分かる。しかし、全ての患者において、前半の幻肢痛減少率の平均値よりも、後半の幻肢痛減少率の平均値の方が小さくなる傾向にあった。これは、実験を重ねるにつれて、VR リハビリの新規性によって注意散漫になって痛みが緩和される現象（distraction 効果）が少なくなり、純粋な VR リハビリ幻肢痛減少率が評価されたためと推察される。また、Fig. 8.2 で示したように、痛みのベースラインが下がったために、減少率としては小さな値になる傾向があったとも解釈できる。

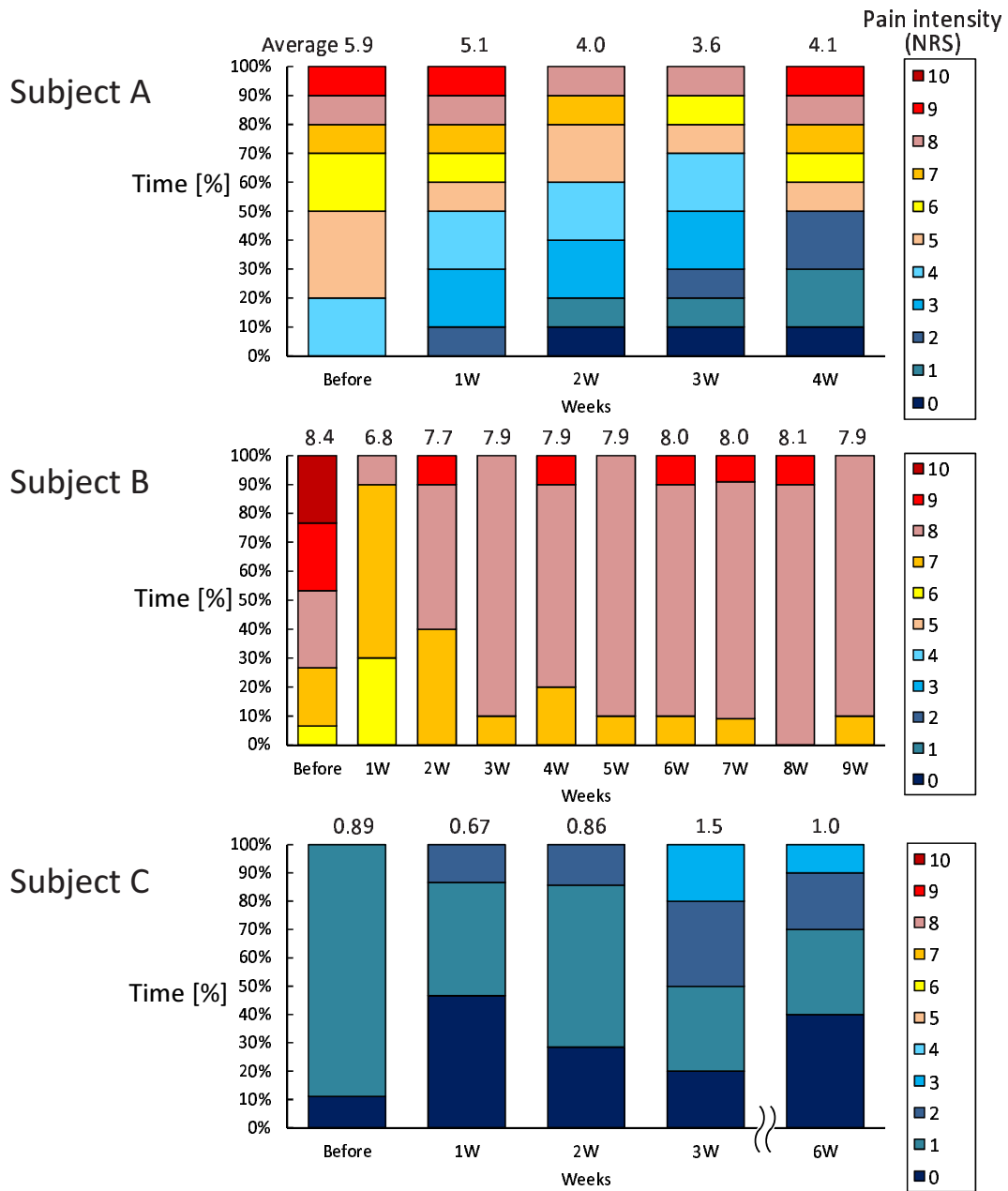


Fig. 8.2: Evolution of phantom limb pain over time during use of portable VR rehabilitation system



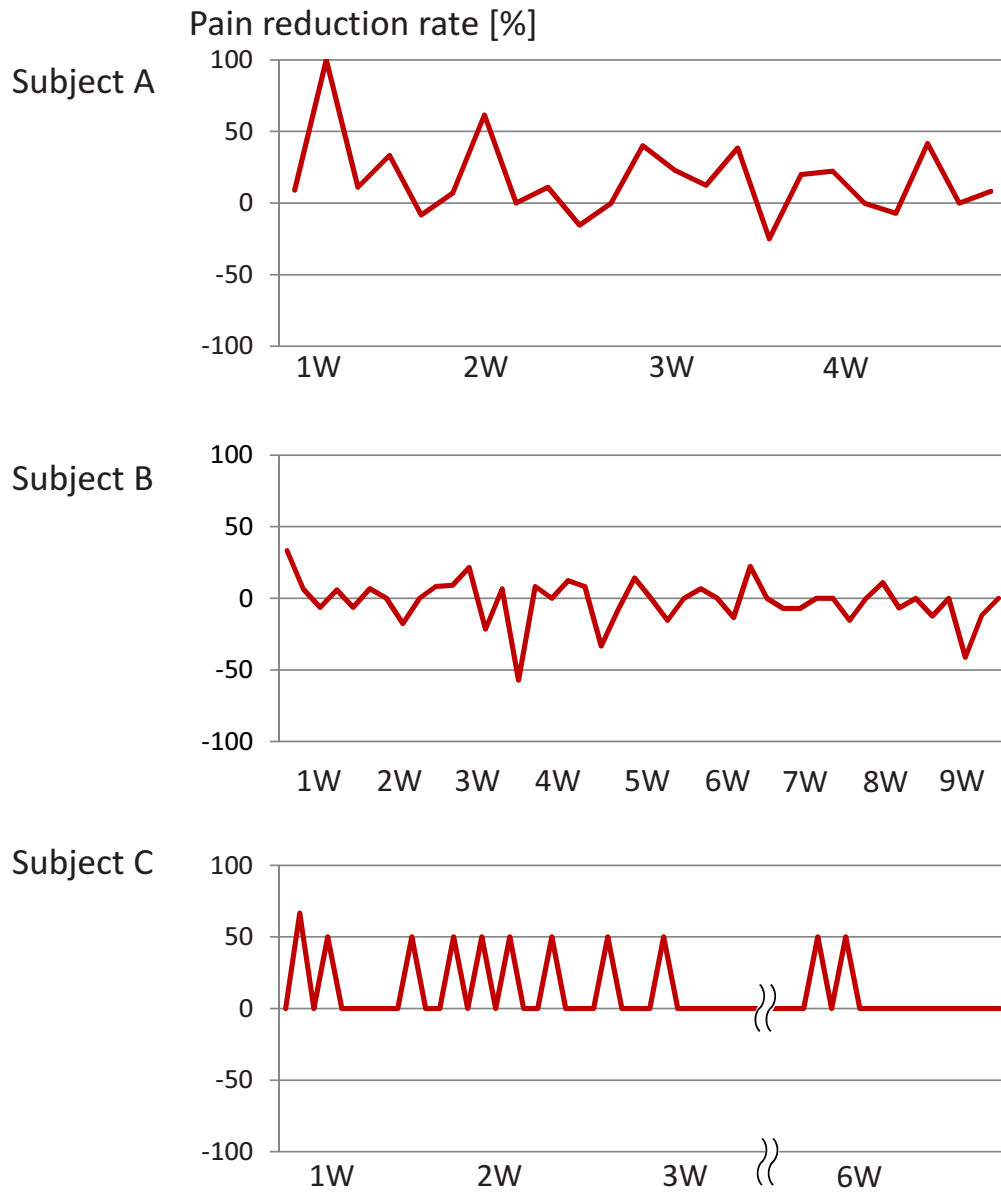


Fig. 8.3: Evolution of pain reduction rate over time during use of portable VR rehabilitation system



## 第9章

# 結論

### 9.1 結論

本研究では、幻肢痛の従来の治療法である鏡療法から着想を得て、バーチャルリアリティ（VR）技術を用いてより効果的に失われた感覚情報を提示することで、幻肢痛を緩和させるリハビリシステムを開発した。基本システムの開発から始めて、段階的にフィードバックの種類や条件を付加した実験を行い、脳計測や運動計測を行うことで、幻肢痛とその緩和の基盤となる感覚運動統合のメカニズムを解明しつつ、これに基づき幻肢痛緩和効果を向上させた。以下、各章の内容を具体的に説明する。

1章では、本研究の対象疾患である幻肢痛を紹介し、従来の治療法よりも幻肢痛緩和効果の高いリハビリシステムの開発を本研究の第一の目的とし、その実現のために、人の感覚運動統合メカニズムの解明を第二の目的とすることを述べた。そして、第二の目的を達成するために、従来から提唱されてきた解析的アプローチや構成論的アプローチとは異なる第三のアプローチとして、「補完構成アプローチ」を提唱した。

2章では、幻肢痛に関する従来知見を紹介した。具体的には、幻肢および幻肢痛の性質、幻肢痛の評価法、従来薬物や外科手術などの治療法では有効性が乏しいことを示した。その一方で、一定の幻肢痛緩和効果が示されてきた治療法として、鏡療法を紹介し、鏡療法の幻肢痛緩和効果を説明する幻肢痛発生メカニズムの仮説として、感覚運動ループ理論を紹介した。さらに、鏡療法を参考にして開発されたVR技術による幻肢痛リハビリシステムの先行研究を紹介した。

3章では、本研究の基本的なVRリハビリシステムを開発し、幻肢痛緩和に対する有効性を示した。具体的には、幻肢痛患者の健肢の運動を計測し、この健肢を左右反転させたバーチャルの患肢を仮想環境中に視覚的に提示することで、幻肢痛患者に患肢を自らの意思で動かしているかのように錯覚させる。このとき、幻肢痛患者には健肢と患肢を左右対称に同時に動かすようにイメージさせている。そして、このバーチャルの患肢によって、仮想環境中の物

体にリーチングするタスクを5分間行わせた。その結果、本リハビリの前後で幻肢痛は平均50.2%減少した。また、4週間のインターバルにおいて2回実験を行ったときの幻肢痛減少率の再現性を評価した結果、級内相関係数が0.737と高い再現性が認められた。

4章では、3章のVRリハビリシステムに触覚フィードバック(FB)を追加することで幻肢痛緩和効果が高まることを示した。触覚FBを健肢の手の指先に与えた条件と与えない条件とで幻肢痛緩和効果を比較したところ、触覚FBを与えた条件で有意に幻肢痛減少率が高いことが分かった( $p < 0.05$ )。さらに、触覚FBを与える最適な身体部位を調べるため、触覚FBを与えない条件、健肢の手に与える条件、患側の頬に与える条件を比較したところ、患側の頬に与えた条件の幻肢痛減少率が最も高かった。この理由としては、脳の体性感覚野の体部位再現において幻肢と近い身体部位(患側の頬)に触覚FBを与えると、幻肢に触覚FBを感じる現象(referred sensation)が影響していると考えられる。

5章では、VR技術により人工的に運動と視覚FBに時間的乖離を与えることで、運動と感覚情報の同時性が必要であることを示した。健常者を対象として、3章と同じように、右腕の運動を左右反転して、仮想環境中でバーチャルの左腕でリーチングを行わせ、運動主体感や所有感に関するアンケート評価、および、NIRSによる脳計測を行った。アンケート評価では、視覚FBを遅延させると、バーチャルの左腕に対する所有感と運動主体感はともに低下することが分かった。NIRS計測からは、視覚FBを遅延しないVRリハビリでは、遅延させたVRリハビリと比較して、運動主体感を司る前補足運動野が含まれるチャンネルが活性化していたことが分かった。これらの結果から、運動と感覚FBの同時性によって、前補足運動野(pre-SMA)が活性化し、運動主体感が向上したと推察される。

6章では、幻肢痛緩和において感覚運動の両側性が重要であることを運動計測や脳波計測によって示した。具体的には、幻肢痛患者に、幻肢で円を描く運動イメージを持ちながら健肢で垂直線を描くタスク(bimanual circles-lines coordination task)を行わせた。このタスクで健肢の垂直線が楕円に歪む度合い(補正楕円率)は、両腕共通の運動表象の大きさ(bimanual coupling effect)と考えられる。本実験の結果、幻肢痛と補正楕円率は中程度の相関があった(相関係数 $r = -0.66$ ,  $p < 0.05$ )。さらに、VRリハビリの前後でBCTタスクの補正楕円率と幻肢痛を評価した結果、VRリハビリによって、幻肢痛が減少し( $p < 0.05$ )、それと共に両腕共通の運動表象が増大することが分かった( $p < 0.05$ )。これより、BCTタスクの補正楕円率はVRリハビリの客観的な評価を導入しうることを示唆された。

また、6章では、VRリハビリ中の運動出力の両側性も示した。幻肢痛患者は、患肢の腕神経が切断されているため、日常生活では患肢を殆ど動かすことができない。しかし、本研究のVRリハビリ中には、健肢と共に患肢が動く場合が観察された。そこで、VRリハビリ中の両腕の運動をKinectで計測し、両腕の肘角度の時系列データの相互相関関数(タイムラグ=0)を算出した。その結果、3章で示した視覚FBを与えたVRリハビリでは相互相関関数が $0.09 \pm 0.05$ となり、両腕の肘角度の動きに一定の相関があることが分かった。さらに、4章で

示した触覚 FB を追加した VR リハビリでは相互相関関数が  $0.18 \pm 0.08$  となり，触覚 FB なし条件よりも相関が大きい傾向が見られた ( $p = 0.09$ ，有意差なし)。

また，6 章では，VR リハビリ中の両側の感覚運動野の活性化も示した．VR リハビリ中に脳波を同時計測し，両側の感覚運動野の  $\beta$  波のコヒーレンスを算出した．VR リハビリは，触覚 FB を健肢の手に与える条件，患側の肩に与える条件，患側の頬に与える条件の三条件で実施した．その結果，両側の感覚運動野のコヒーレンスは，同期なしを意味する 0 よりも有意に大きかった ( $p < 0.01$ )．また，触覚 FB を与えた部位別では，コヒーレンスは，患側頬に触覚 FB を与えた条件で最も大きく，患側肩に与えた条件が 2 番目に大きく，健肢の手に与えた条件が最も小さくなった．さらに，幻肢痛減少率とコヒーレンスとは相関がある傾向が見られた (相関係数  $r = 0.735$ ， $p = 0.095 > 0.05$ )．以上の一連の結果から，6 章では，幻肢痛緩和には両腕共通の運動表象が重要であることが示唆された．

さらに，6 章では，両側の身体がさらに協調して運動することが重要であることを示した．幻肢痛患者の鏡療法中の脳活動を fMRI で計測した先行研究によれば，一次運動野や一次体性感覚野に加えて，補足運動野が活動していることが示されている．補足運動野は，両側の協調運動を司ることが知られている．そこで，本章では，6 章の両側性に加えて，さらに両腕が協調して運動することで初めて遂行できるタスクを行わせることで，補足運動野の活動が強化される可能性を検討した．具体的には，8 章の長期実験の予備実験という位置づけで，前章までの左右対称条件と両側協調条件とを比較し，より幻肢痛緩和効果が高い条件を選んだ．その結果，選ばれた条件は各被験者で異なり，8 章の長期実験では各被験者で選ばれた条件で継続的に VR リハビリを行うこととした．

7 章では，上述の実験結果と従来の脳科学の知見を総合することで幻肢痛緩和の脳メカニズムのモデルを提案した．具体的には，NIRS 計測によって活動が示された前補足運動野 (運動主体感)，補足運動野 (両側性・両側協調性)，背外側前頭前野 (痛みの調節)，および，脳波計測によって活動が示された両側の感覚運動野を含めて，幻肢痛発生の脳メカニズムを提案した．

8 章では，上述の実験結果と提案モデルに基づいて，在宅での継続使用を通して本研究の VR リハビリシステムの継続的な幻肢痛緩和効果を評価した．具体的には，3 名の被験者に 4 ~ 9 週間 VR リハビリを毎日実施させて，VR リハビリによる幻肢痛減少率，および，日常生活における幻肢痛の大きさを評価した．その結果，日常生活における幻肢痛の大きさは VR リハビリを継続するに従って減少する傾向にあることが分かった．また，VR リハビリの幻肢痛減少率は，実施期間の前半と後半で有意差がなかったことから，継続しても幻肢痛緩和効果は維持されていることが分かった．

このように，本研究の第一の目的である，従来よりも高い幻肢痛緩和効果を有するリハビリシステムの開発については，上肢を対象とした鏡療法の幻肢痛減少率 (従来研究における幻肢痛減少率 38% [49] よりも高い幻肢痛緩和効果が得られ ( $\sim 50.2\%$ ))，また，在宅用のポータブル機器の開発により治療効果を持続可能となったことにより達成できた．そして，本研究の第

二の目的である，人の感覚運動統合の脳メカニズムの解明については，感覚運動ループの破綻の表れである幻肢痛は，複数感覚統合（4章），感覚と運動の同時性（5章），両側性や両側協調性（6章）の要因を備えたVRリハビリによって改善されることを示し，これらの結果と総合して人の感覚運動統合の脳メカニズムのモデルを提案した（7章）ことにより達成できた．上述の要因は，健常者では生得的に備わっていると考えられるため必要性が顕在化しないが，本研究で幻肢痛患者を対象としたことで感覚運動統合メカニズムの正常化において不可欠であることが示されたと考える．

このように，本研究では，従来の鏡療法における，失われた腕の視覚情報しか提示できず，その視覚情報も健常な腕と左右対称にしか提示できないという制約を，VR技術を用いることで乗り越えてきた．つまり，仮想環境における物体とのインタラクションで得られる視覚・聴覚・触覚情報を同期させて与えることで，失われた腕を高い現実感を伴って提示した．また，健肢と患肢（失われた腕）があたかも協調作業を行うように提示することができた．また，感覚情報と運動指令に人工的に時間的乖離を設けることで，感覚と運動の同時性の必要性を示すこともできた．

また，本研究では，序論で述べた「補完構成アプローチ」を幻肢痛に適用することで，人の感覚運動統合メカニズムの解明という科学的な価値を提供した上で，未だ治療方法が確立されていない幻肢痛の緩和という医工学的な価値を生み出すことができたと考えられる．また，ニューロリハビリテーションの分野に対しては，VR技術を利用して，脳の感覚運動の正常な状態を回復させる新たなリハビリを提案できたと考えられる．

## 9.2 今後の展望

今後の展望としては，より長期的なリハビリによる幻肢痛完治の検証（1年～）を行い，本研究のVRリハビリシステムによる継続的な治療の臨床的有効性を確立していく必要がある．また，本研究では，複数感覚フィードバックが重要であると示したが，視覚・聴覚・触覚など単一感覚のみでVRリハビリを行った時の幻肢痛緩和効果は示していない．感覚運動ループ正常化における各感覚の重要性を調べることも必要である．

そして，より高い幻肢痛緩和効果を得るタスクとして，手指を用いた巧緻性の高い運動や，左右の手が独立した運動なども検討する必要性が考えられる．手指運動が必要である理由は，体幹に近い部位（本研究で対象とした腕）から遠い部位（手指）まで順々に感覚運動ループを取得していくことで，腕全体の運動イメージを自由自在に生成できるようになり，手指を含めた腕全体の幻肢痛緩和に繋がるためと考えている．また，左右の手が独立した運動が必要な理由は，最終的には幻肢単独で運動イメージを生成する必要があるためと考えている．本研究では，患肢の運動イメージを生成するために，健肢の左右対称な運動や健肢と協調した運動を視覚的に提示してきた．このような健肢の補助を必要とする段階を経て，最終的には，健肢とは

異なった運動であっても幻肢単独で運動イメージを生成できる状態が望ましいと考えている。

また、VR 技術を利用することで、より効果的な VR リハビリを行うことも考えられる。例えば、2.11 節では、幻肢痛緩和においては 2 つのアプローチがあると述べたが、本研究で採用しなかったアプローチ（四肢が切断された後の身体の感覚運動ループに適応させるアプローチ）の有効性の有無を検証するために、幻肢痛患者に幻肢を徐々に縮退させながら VR リハビリを行わせる方法も考えられる。

さらに、本研究の VR リハビリシステムは、幻肢痛の他にも、感覚運動統合メカニズムを正常に回復する必要がある疾患に適用できる可能性がある。例えば、脳卒中の麻痺によって感覚入力が得られない患者にも適用できる可能性がある。上述の課題を解決していくことで、より適用範囲が広く、高い有効性を持つ VR リハビリシステムが実現できると考えている。





# 業績リスト

## 査読付き論文（主著）

- Sano, Yuko, et al. Tactile feedback for relief of deafferentation pain using virtual reality system: a pilot study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 13.1 (2016): 61.

## 査読付き論文（共著）

- Osumi, Michihiro, et al. Structured movement representations of a phantom limb associated with phantom limb pain. *Neuroscience letters* 605 (2015): 7-11.
- Osumi, M., et al. Restoring movement representation and alleviating phantom limb pain through short term neurorehabilitation with a virtual reality system. *European Journal of Pain* (2016).

## 査読付き国際会議（主著）

- Sano, Yuko, et al. Reliability of phantom pain relief in neurorehabilitation using a multimodal virtual reality system. 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, 2015.

## 査読付き国際会議（共著）

- Wake, Naoki, et al. Multimodal virtual reality platform for the rehabilitation of phantom limb pain. 2015 7th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER). IEEE, 2015.

## 国内会議（共著）

- 和家尚希ら． A1-4 幻肢痛治療のための多感覚統合型バーチャルリアリティシステムの開発とその臨床応用に関する基礎的検討 (A1 学生, 一般講演). バイオメディカル・ファジィ・システム学会大会講演論文集: BMFSA 27 (2014): 9-10.
- 一ノ瀬晶路ら． 高い治療効果を有する利便性の高い幻肢痛 VR リハビリシステムの開発． ロボティクス・メカトロニクス講演会 (2015) .

# 謝辞

本研究は、東京大学大学院情報理工学系研究科知能機械情報学専攻の國吉康夫教授のご指導の下で行われました。5年間の研究のご指導有難うございました。また、同大学医学部附属病院緩和ケア診療部の住谷昌彦准教授、同大学大学院情報理工学系研究科知能機械情報学専攻の中村仁彦教授、廣瀬通孝教授、神崎亮平教授に本論文の審査をして頂きました。工学や医学の様々な観点からのご指摘を頂いたことで本論文をブラッシュアップすることが出来ました。有難うございました。

執筆者は、2005年度～2007年度に修士課程で國吉教授のご指導を受け、卒業後に日立製作所に入社しました。その後、入社5年目の2012年に社会人博士として再入学し、仕事を続けながら博士課程の研究を5年間（産休・育休の半年を含む）行ってきました。

國吉教授の研究室に配属された修士課程のときから、執筆者は脳科学と工学の学際領域に興味を持っていました。その後、日立製作所における医工学に関する研究業務を通して、直接的に人の役に立つ研究の価値も感じていました。これらの経験から、博士課程では、医療への貢献、工学的な機器の開発、脳科学への貢献などを全て含めた形で研究を進めたいと考えていました。結果として、幻肢痛の緩和、VRリハビリ装置の開発、幻肢痛の脳メカニズムの提案等、上記の研究要素を全て含めて博士論文を執筆することが出来たと考えています。このような機会を与えていただいた國吉教授には感謝いたします。

このように学際的なテーマで研究を遂行や課題をまとめることは難しかったのですが、國吉教授には大局的で本質的な物事の見方を持って研究を進めることを教わりました。また、研究を論理的に構成する考え方についてもご指導いただきました。学んだことは今後の研究人生においても活かしていきたいと思えます。

また、博士課程の研究と日立製作所での仕事の両立は苦勞が多く、また、博士課程3年目で子供が生まれたため、研究と仕事と育児の三つを同時に進めることとなりました。このような困難を乗り越えて博士論文を執筆できたのは、國吉教授の多大なご配慮によるものと考えております。

また、本研究は、共同研究者の皆様のご協力がなければ行うことが出来ませんでした。住谷昌彦准教授には、研究計画のご相談、倫理審査申請、幻肢痛の患者様への同意取得、データ解

析，論文執筆にわたって多大なご支援・ご指導を頂きました。深く御礼申し上げます。

畿央大学ニューロリハビリセンターの理学療法士の大住倫弘助教，同大学医学部附属病院緩和ケア診療部の技術員の相宅玲志さん（所属は当時），國吉研究室の後輩である知能機械情報学専攻の和家尚希君，一ノ瀬晶路君とは，共同で麻酔科外来での実験を行いました。また，同大学医学部附属病院リハビリテーション科の医師の四津有人特任助教とは，NIRS を使った実験を共同で行いました。実験室での装置セットアップ，患者様や被験者様の計測，データ解析，論文のチェックなど，様々なことを一緒に取り組ませていただく中で，皆様の研究能力の高さや温かい人柄に触れることが出来ました。研究を続けることが出来たのは皆様のおかげであると思います。

特に，研究立ち上げ時には，当時学部4年生だった和家君の活躍により，装置開発や実験プロトコルなどが決まり，大きく研究が進んだと思います。その後は，一ノ瀬君が装置の改良を引き継ぎ，学部4年から修士課程の3年間従事してくれたことで，興味深い結果を多数出すことが出来ました。優秀な後輩に恵まれて研究が出来たことは大変幸運でした。

また，麻酔科外来の患者様や健常被験者の皆様には，ご多忙のところ実験にご協力いただき，大変感謝しております。皆様の痛みが小さくなったというフィードバックを励みにして実験を続けることが出来ました。また，装置に対して様々なアドバイスも頂けたことも有難く思っております。

研究室の皆様にも様々なご支援を頂きました。大村吉幸特任研究員や金沢星慶学振特別研究員には研究に対する貴重なアドバイスを頂きました。また，秘書の都丸美緒子さんには手続き上の支援をして頂きました。また，学生の皆様にも育休中の研究会への子供同伴にご理解をいただく等，温かく接して頂きました。有難うございました。

なお，博士課程に入学するにあたっては，日立製作所から博士取得支援制度による支援を受けました。日立製作所の職場の上長・同僚の皆様にも，東京大学での研究活動をご理解いただいたことを感謝しております。御礼申し上げます。

最後に，本研究と仕事と育児を両立するために多大な協力をしてくれた家族と，笑顔で元気をくれた息子に感謝します。

## 痛みに関するアンケート

患者No.	条件	日時
	<input type="checkbox"/> 実験前 <input type="checkbox"/> タスク1後 <input type="checkbox"/> タスク2後 <input type="checkbox"/> タスク3後 <input type="checkbox"/> 時間経過後 <input type="checkbox"/> その他(     )	
備考		

(全項目に必ず1つチェックしてください)

	全くない	いくらかある	かなりある	強くある
ズキンズキンと脈打つ痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
ギクッと走るような痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
突き刺されるような痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
鋭い痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
締め付けられるような痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
食い込むような痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
焼けつくような痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
うずくような痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
重苦しい痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
さわると痛い	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
割れるような痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
心身ともうんざりするような痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
気分が悪くなるような痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
恐ろしくなるような痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
耐え難い、身のおきどころのない痛み	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
その他(上で表すことのできない痛みなどがあればここに記述してください)				

現在の痛みを0～10の11段階で表してください  
(0:痛みが全くない 10:これ以上ない痛み)

現在の痛みを0～10の11段階で表してください (0:痛みが全くない 10:これ以上ない痛み)	
--	--



様式第 1 - 1 号

## 研究倫理審査申請書

平成 年 月 日

東京大学医学系研究科長・医学部長 殿

申請者(研究責任者) 氏名 住谷 昌彦 印  
 所属・職名 緩和ケア診療部・准教授  
 電話 内線30765 E-mail SUMITANIM-ANE@h.u-tokyo.ac.jp

下記の研究について、倫理審査を申請いたします。

## 記

研究課題	バーチャルリアリティ（仮想現実）を用いた神経リハビリ治療と運動機能の包括的研究																																
キーワード（5つ程度）	バーチャルリアリティ、筋骨格系疼痛、臨床研究、運動機能、介入研究、侵襲性無し																																
研究従事者の 氏名・所属・職名等	<table border="1"> <thead> <tr> <th>（氏名）</th> <th>（所属）</th> <th>（職名）</th> <th>（研究倫理セミナー受講 No 及び年月日）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>住谷 昌彦</td> <td>緩和ケア診療部</td> <td>准教授</td> <td></td> </tr> <tr> <td>穂積 淳</td> <td>麻酔科・痛みセンター</td> <td>大学院生</td> <td></td> </tr> <tr> <td>阿部 博昭</td> <td>麻酔科・痛みセンター</td> <td>助教</td> <td></td> </tr> <tr> <td>篠川 美希</td> <td>麻酔科・痛みセンター</td> <td>助教</td> <td></td> </tr> <tr> <td>井上 玲央</td> <td>麻酔科・痛みセンター</td> <td>大学院生</td> <td></td> </tr> <tr> <td>大竹 祐子</td> <td>緩和ケア診療部</td> <td>病院診療員</td> <td></td> </tr> <tr> <td>四津 有人</td> <td>リハビリテーション科</td> <td>特任助教</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	（氏名）	（所属）	（職名）	（研究倫理セミナー受講 No 及び年月日）	住谷 昌彦	緩和ケア診療部	准教授		穂積 淳	麻酔科・痛みセンター	大学院生		阿部 博昭	麻酔科・痛みセンター	助教		篠川 美希	麻酔科・痛みセンター	助教		井上 玲央	麻酔科・痛みセンター	大学院生		大竹 祐子	緩和ケア診療部	病院診療員		四津 有人	リハビリテーション科	特任助教	
（氏名）	（所属）	（職名）	（研究倫理セミナー受講 No 及び年月日）																														
住谷 昌彦	緩和ケア診療部	准教授																															
穂積 淳	麻酔科・痛みセンター	大学院生																															
阿部 博昭	麻酔科・痛みセンター	助教																															
篠川 美希	麻酔科・痛みセンター	助教																															
井上 玲央	麻酔科・痛みセンター	大学院生																															
大竹 祐子	緩和ケア診療部	病院診療員																															
四津 有人	リハビリテーション科	特任助教																															
連絡担当者	氏名：住谷 昌彦（すみに まさひこ／Sumitani, Masahiko） 所属・職名：緩和ケア診療部・准教授 電話：30765 E-mail：SUMITANIM-ANE@h.u-tokyo.ac.jp																																
添付書類一覧	参考資料 1：研究計画概要図、参考資料 2：Microsoft 社 Kinect 資料、参考資料 3：PainDETECT 日本語版、参考資料 4：ロコモ 25、参考資料 5：Mini Mental State Examination (MMSE)日本語版、参考資料 6：Medoc 社 Pathway 資料、参考資料 7：ボランティア募集文書、参考資料 8：説明文書、参考資料 9：同意書・同意撤回書（文例 A-2）、参考資料 10：倫理審査 10263 申請書、参考資料 11：倫理審査 3678 申請書、別紙 1：研究倫理審査申請書チェックリスト（様式第 1 - 1 C L） 付録 1：論文 1、付録 2：論文 2																																

## 研究計画書

<p>1. 研究課題</p> <p>バーチャルリアリティ（仮想現実）を用いた神経リハビリ治療と運動機能の包括的研究</p>
<p>2. 研究の概要</p> <p>2・1 背景及び目的</p> <p>本研究申請は、医学部倫理委員会で既承認の「バーチャルリアリティ（仮想現実）を用いた神経リハビリ治療と体性感覚の錯覚における包括的研究【10263】（参考資料10）のバーチャルリアリティの提示方法の変更ならびに対象疾患の拡大を申請するものである。</p> <p>筋骨格系の疼痛は薬物療法や手術療法でも寛解しないことがあり、また、高齢者の増加により手術療法の適応とならない患者も多い。これまで我々は鏡などの視覚入力を用いて患肢の運動イメージ学習による神経リハビリテーション疼痛治療を行い、その有用性を報告してきた（Sumitani M, Neurology 2007; Rheumatology 2008 ; 付録1,2）。これらの治療を通じて慢性疼痛疾患の発症メカニズムとして、体性感覚情報と四肢運動情報がループ状の情報交換（感覚-運動ループ）を繰り返している状態を正常とするならば、神経障害によって感覚-運動ループが破綻した際に痛みという“警告信号”が生じるという学説が考えられている。本研究では、バーチャルリアリティ（仮想現実）を用いてより強力に視覚入力と体性感覚を脳にフィードバックすることにより全身の運動イメージの学習を強化する治療装置を開発し、その臨床的有用性を筋骨格系疼痛疾患患者を対象に検証するとともに、本治療装置が体性感覚認知と運動機能に与える影響について安全性を含めて包括的に調査する（参考資料1）。体性感覚評価は温冷痛覚閾値計測や深部感覚計測を行い、これら検査は一般診療で行われる検査であり医学部倫理委員会でその評価方法について承認されている（「慢性疼痛診療の患者評価、診断および治療法の研究：包括的後ろ向き研究」【3678】）。</p> <p>Sumitani M, et al. Prism adaptation to optical deviation alleviates pathological pain. Neurology 2007; 68: 128-33（付録1）</p> <p>Sumitani M, et al. Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report. Rheumatology 2008; 47: 1038-43（付録2）</p>
<p>2・2 方法</p> <p>概略：</p> <p>健常者および腰痛や上肢痛、膝痛などの筋骨格系疼痛を主訴に麻酔科・痛みセンター外来通院中の患者を対象とする。</p> <p>バーチャルリアリティ[virtual reality(VR): 仮想現実]を用いた治療装置はビデオモニターと赤外線深度センサー付きカメラ Microsoft 社 Kinect®（患者の姿勢を検出する機能：参考資料2）によって構成され、被験者はビデオモニターに提示される仮想現実の自己身体についての運動学習を、ビデオモニターに提示されるデモ運動によって行う（参考資料1：以降、VR治療器とする）。VR治療器を構成する機器のいずれも医療機器承認を受けていないが、これら構成機器は家庭用ゲーム機器として市販されており、侵襲性は無く安全性は担保されていると考えられる。</p> <p>患者を対象とした訓練では、VR治療器を用いた訓練を取り入れ、それぞれ定期的（ベースライン、2週間後、4週間後、8週間後、12週間後、24週間後）に評価を行うことで疼痛改善効果を検証する。</p> <p>VR治療器の1回あたりの使用時間は、患者/被験者の希望に応じて15-20分程度を目安とし、VR治療器を用いて行う運動イメージの学習内容は、仮想現実空間での膝屈伸運動や上体の伸張運動などである。VR治療器を用いて行う運動は、通常の日常生活動作の運動を行うだけであるため、運動負荷によって生じる身体的な恒常性の変化（呼吸や心拍数の増加、発汗など）が適切な休息や補水等により短時間で寛解すると考えられるため、侵襲を伴わないと判断して良いとされている（厚労省統合倫理指針 p.8）。</p> <p>VR治療器を用いた治療継続期間は患者/被験者の希望に応じる。痛みの評価は0-10段階整数で痛みの強さを表す numerical rating scale (NRS)と PainDETECT 日本語版（参考資料3）、ロコモ25（参考資料4）、Mini-mental state examination 日本語版（参考資料5）を用いる。運動機能の評価として4m歩行時間を用いる。体性感覚認知の評価として、温冷刺激装置 Medoc 社 Pathway®（参考資料6）を用いた温冷痛覚閾値（ピンでつくく、20mA前後の電気刺激、44℃前後の熱刺激、10℃前後の冷刺激）、受動運動による深部感覚（関節角度）閾値、簡易脳機能画像を計測する。これらの体性感覚評価は、一般診療で行われる検査であり医学部倫理委員会でその評価については承認されている（「慢性疼痛診療の患者評価、診断および治療法の研究：包括的後ろ向き研究」【3678】参考資料11）。アンケートの記録はタブレットPCを用いて行う。VR治療器を用いた訓練で疼痛スコアが低下するかを検討し、VR治療器を神経リハビリテーションに取り入れることの有用性を検証する。</p> <p>VR治療器使用中は必ず研究従事者が随伴し、痛みの増悪を主とした不快感の発生や患者/被験者にとって不利益となる事象の発生、患者の転倒の可能性が無いかを観察し、本治療器の安全性も同時に検証する。患者の費用負担について訓練自体は日常診療に組み込まれるが、VR治療器を訓練に取り入れることによる新たな費用負担は生じない。痛みと体性感覚評価は日常診療で一般的に評価する項目であり、被験者に費用負担は生じない。</p> <p>健常者は麻酔科外来にボランティア募集案内（参考資料7）を掲示してリクルートし、健常者にも患者群と同様のアンケート調査、4m歩行時間、温冷痛覚閾値、深部覚の評価を行う。健常被験者に費用負担は生じない。</p> <p>解析方法：健常群との比較により、温冷痛覚閾値や深部感覚閾値の変化を解析する。VR治療器の使用前後の患者内比較だけでなく、VR治療器待機患者を対象群とした群間比較も行う。</p> <p>臨床情報の収集：研究の対象となった患者に関する臨床情報は、本研究の同意を得られた時点から収集する。主にカルテ情報から症例の年齢・性別・身長・体重・診断名・CT所見・MRI所見・主な合併症・ADL・喫煙歴・飲酒歴・食事内容・既往歴・NRSの情報を記録する。その際は病院名と研究用IDのみで連結可能匿名化する。研究用IDで識別され個人情報を含まない臨床情報は東京大学医学部附属病院が所有する。東大病院から他院に転院している場合および東大病院での診療が終了している</p>



<p>3. 研究を実施する施設とその役割</p> <p>1) 該当する本学および学外施設名とその役割</p> <p>①インフォームド・コンセントを受ける施設：東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター外来診療 291 室</p> <p>②個人情報及び資料等を収集又は所有する施設：東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部部長室</p> <p>③資料等を匿名化する施設：東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部部長室</p> <p>④資料等を解析する施設：東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部部長室</p> <p>⑤資料等を保存する施設：東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部部長室</p> <p>2) 学外施設での対応とその状況</p> <p>該当なし</p>
<p>4. 研究における倫理的配慮</p> <p>4・1 インフォームド・コンセント</p> <p>1) 実施方法</p> <p>○研究参加者に対し説明を行う方法 患者本人に対して、東大病院緩和ケア診療部/麻酔科・痛みセンター担当医師が文書（参考資料8）を用いて説明する。</p> <p>○研究参加者から同意を受ける方法あるいは「研究への不参加」の意思を明らかにする方法 患者本人に対し東大病院緩和ケア診療部/麻酔科・痛みセンター担当医師が文書（参考資料8）を用いて同意を得る。</p> <p>2) 特に倫理的な配慮を必要とする研究参加者への配慮の有無と対応策 → <input type="checkbox"/>あり（内容を記入） <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>3) ありの場合は、該当項目の番号を○で囲み、対処する方法を記入すること。</p> <p>1. 未成年者 2. 成人で十分な判断能力のない場合 3. 成人で意識のない場合 4. その他 例えば病名に対する配慮が必要な場合 上記の1,2,3に該当する患者は研究対象としない</p>
<p>4・2 個人情報保護</p> <p>1) 本学における個人情報の有無とその種類 → <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし 氏名、患者 ID、生年月</p> <p>2) 個人情報保護の方法</p> <p>連結可能匿名化：研究資料には研究用 ID が割り振られ、東大病院の診療 ID と対応付けることで連結可能匿名化する。オリジナルデータ及び対応表は研究責任者である住谷昌彦が東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部部長室内の鍵のかかるロッカーに保管し、外部へは持ち出さない。このことにより個人情報が東大病院外に出ることはない。匿名化された ID と個人情報を含まない臨床情報はパスワードロックがかけられたエクセルファイルで管理される。</p> <p>3) 研究期間終了後：個人情報の保存/廃棄方法 研究代表者である住谷昌彦が東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部部長室内の鍵のかかるロッカーに5年間保管した後、シュレッダーにて廃棄する。また研究終了後5年以上保存する場合は延長申請を行う。</p>
<p>4・3 個人情報を含まない資料等の取扱</p> <p>全ての資料は、研究責任者 住谷昌彦の責任の下、緩和ケア診療部部長室にある LAN に接続されていないスタンドアロンの PC に保管し、研究期間終了5年後に廃棄する。研究終了後5年以上保存する場合は延長申請を行う。</p>
<p>5. 安全の確保</p> <p>1) 研究によって研究参加者に生じうる危険や不快感</p> <p>○痛みの増悪や不快な体性感覚の発症、気分不良などの不快感が生じる可能性がある。</p> <p>○臨床情報を長期間(1年間)にわたって研究に使用されることへの不快感</p> <p>○個人情報の秘匿に留意しているが、不測の事態によって個人情報および臨床情報が第三者に知られる可能性がある</p> <p>2) 危険や不快感への対応策</p> <p>VR 治療器の使用に直接的に関連する有害事象（痛みの増悪、不快な体性感覚の発症、気分不良などの不快感、転倒の危険性）が生じた場合には VR 治療器の使用中止を患者が任意に決定することが出来る。これらの有害事象が生じた場合は通常の保険診療にて対応し、痛みの増悪に対しては薬物治療や神経ブロックなどを行い、疼痛増悪の遷延化を予防する。</p> <p>データを連結可能匿名化することで、個人情報に関連した不快が生じないよう配慮する。臨床情報の長期記録に関しては本人から辞退の申し出があった段階で中止する。</p> <p>3) 研究参加者に対する研究結果の開示</p> <p>研究参加者への結果の開示は行わない。結果についての個人的な問い合わせに対しては、現段階で VR 治療器の臨床的な意義や重要性が確定していないため開示を行わない旨を説明する。個人情報が保護された状態で、本研究の結果は学会発表や論文投稿によって公開される。</p>

<p>3. 研究を実施する施設とその役割</p> <p>1) 該当する本学および学外施設名とその役割</p> <p>①インフォームド・コンセントを受ける施設：東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター外来診療 291 室</p> <p>②個人情報及び資料等を収集又は所有する施設：東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部部長室</p> <p>③資料等を匿名化する施設：東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部部長室</p> <p>④資料等を解析する施設：東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部部長室</p> <p>⑤資料等を保存する施設：東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部部長室</p> <p>2) 学外施設での対応とその状況</p> <p>該当なし</p>
<p>4. 研究における倫理的配慮</p> <p>4・1 インフォームド・コンセント</p> <p>1) 実施方法</p> <p>○研究参加者に対し説明を行う方法 患者本人に対して、東大病院緩和ケア診療部/麻酔科・痛みセンター担当医師が文書（参考資料8）を用いて説明する。</p> <p>○研究参加者から同意を受ける方法あるいは「研究への不参加」の意思を明らかにする方法 患者本人に対し東大病院緩和ケア診療部/麻酔科・痛みセンター担当医師が文書（参考資料8）を用いて同意を得る。</p> <p>2) 特に倫理的な配慮を必要とする研究参加者への配慮の有無と対応策 → <input type="checkbox"/>あり（内容を記入） <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>3) ありの場合は、該当項目の番号を○で囲み、対処する方法を記入すること。</p> <p>1. 未成年者 2. 成人で十分な判断能力のない場合 3. 成人で意識のない場合 4. その他 例えば病名に対する配慮が必要な場合 上記の1,2,3に該当する患者は研究対象としない</p>
<p>4・2 個人情報保護</p> <p>1) 本学における個人情報の有無とその種類 → <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし 氏名、患者 ID、生年月</p> <p>2) 個人情報保護の方法</p> <p>連結可能匿名化：研究資料には研究用 ID が割り振られ、東大病院の診療 ID と対応付けることで連結可能匿名化する。オリジナルデータ及び対応表は研究責任者である住谷昌彦が東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部部長室内の鍵のかかるロッカーに保管し、外部へは持ち出さない。このことにより個人情報が東大病院外に出ることはない。匿名化された ID と個人情報を含まない臨床情報はパスワードロックがかけられたエクセルファイルで管理される。</p> <p>3) 研究期間終了後：個人情報の保存/廃棄方法 研究代表者である住谷昌彦が東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部部長室内の鍵のかかるロッカーに5年間保管した後、シュレッダーにて廃棄する。また研究終了後5年以上保存する場合は延長申請を行う。</p>
<p>4・3 個人情報を含まない資料等の取扱</p> <p>全ての資料は、研究責任者 住谷昌彦の責任の下、緩和ケア診療部部長室にある LAN に接続されていないスタンドアロンの PC に保管し、研究期間終了5年後に廃棄する。研究終了後5年以上保存する場合は延長申請を行う。</p>
<p>5. 安全の確保</p> <p>1) 研究によって研究参加者に生じうる危険や不快感</p> <p>○痛みの増悪や不快な体性感覚の発症、気分不良などの不快感が生じる可能性がある。</p> <p>○臨床情報を長期間(1年間)にわたって研究に使用されることへの不快感</p> <p>○個人情報の秘匿に留意しているが、不測の事態によって個人情報および臨床情報が第三者に知られる可能性がある</p> <p>2) 危険や不快感への対応策</p> <p>VR 治療器の使用に直接的に関連する有害事象（痛みの増悪、不快な体性感覚の発症、気分不良などの不快感、転倒の危険性）が生じた場合には VR 治療器の使用中止を患者が任意に決定することが出来る。これらの有害事象が生じた場合は通常の保険診療にて対応し、痛みの増悪に対しては薬物治療や神経ブロックなどを行い、疼痛増悪の遷延化を予防する。</p> <p>データを連結可能匿名化することで、個人情報に関連した不快が生じないよう配慮する。臨床情報の長期記録に関しては本人から辞退の申し出があった段階で中止する。</p> <p>3) 研究参加者に対する研究結果の開示</p> <p>研究参加者への結果の開示は行わない。結果についての個人的な問い合わせに対しては、現段階で VR 治療器の臨床的な意義や重要性が確定していないため開示を行わない旨を説明する。個人情報が保護された状態で、本研究の結果は学会発表や論文投稿によって公開される。</p>

## 6. 備考

研究経費の出所：厚生労働省科学研究補助費長寿科学総合研究事業「高齢者の筋骨格系変性を改善・予防する在宅ロボットリハビリシステム開発とその実証実験」（研究代表者：住谷昌彦）

企業等からの資金・装置等供与は無い。企業等との契約はない。健常ボランティアに対しても謝金はない。

診療科長または教室責任者 氏名

(自署に限る。捺印省略可)

病院長 氏名  
(附属病院でおこなわれる研究の場合)

印

様式第1-1号

## 研究倫理審査申請書

平成 年 月 日

東京大学大学院情報理工学系研究科長 殿

**申請者(研究責任者)** 氏名 國吉 康夫  
 所属・職名 知能機械情報学専攻・教授  
 電話 26276 E-mail kuniyosh@isi.imi.i.u-tokyo.ac.jp

\*研究責任者又は教室等責任者 (自署)

氏名  
 所属・職名

※申請者と異なる場合にのみ記入すること。

下記の研究について、倫理審査を申請いたします。

記

研究課題(40字以内)	バーチャルリアリティーを用いた神経リハビリ介入と運動機能の包括的研究
キーワード(5つ程度)	バーチャルリアリティー、リハビリテーション、神経障害性疼痛、介入研究、学内共同研究
研究従事者の氏名・所属・職名等	○國吉 康夫 情報理工学系研究科知能機械情報学専攻 教授 佐野 佑子 情報理工学系研究科知能機械情報学専攻 國吉・新山研究室 博士課程3年 一ノ瀬 晶路 情報理工学系研究科知能機械情報学専攻 國吉・新山研究室 修士課程2年 住谷 昌彦 医学部附属病院緩和ケア診療部 准教授
主たる研究従事者(連絡担当者)	氏名：國吉 康夫 (くによし やすお/KUNIYOSHI Yasuo) 所属・職名：知能機械情報学専攻・教授 電話：26276・E-mail：kuniyosh@isi.imi.i.u-tokyo.ac.jp
添付書類一覧	別紙1：説明文書、別紙2：同意書、別紙3：同意撤回書、 別紙4：McGill Short Form Questionnaire 質問票、別紙5：PainDETECT 日本語版、 別紙6：ロコモ25、別紙7：研究参加者募集案内、 別紙8：医学部倫理審査申請書【10263】(既承認)、別紙9：医学部倫理審査承認状【10263】(既承認)、別紙10：論文(VRリハビリによる疼痛緩和効果)、別紙11：装置の写真・説明チェックリスト

\*教授、准教授又はそれに相当する教員が自署すること。

## 研究計画書

1. 研究課題 バーチャルリアリティーを用いた神経リハビリ介入と運動機能の包括的研究			
2. 研究の概要			
2・1 目的			
<p>神経障害性疼痛の治療法として、従来は鏡療法という視覚入力を用いた運動イメージ学習によるリハビリの有用性が報告されてきたが、疼痛緩和効果が限定的であった。そのため、我々は、バーチャルリアリティー技術を用いて鏡療法よりも強力に視覚入力と体性感覚を脳にフィードバックして運動イメージ学習を強化するリハビリ装置を開発し、その疼痛緩和効果を検証してきた。しかし、単発の使用では疼痛緩和効果は短時間しか続かず、疼痛緩和効果の強度や持続時間の改善が求められていた。</p> <p>そこで、本研究では、神経障害性疼痛患者が継続して上記装置を使用することで、より強く、かつ、継続的に疼痛緩和効果が生じることを検証することを目的とする。アンケートによる疼痛緩和効果の評価のほか、疼痛緩和効果の間接的な評価として、運動計測（モーションキャプチャ装置）、体性感覚評価（温冷刺激装置）、脳計測（脳波計・NIRS）も行う。本研究で継続的な疼痛緩和効果が示されれば、将来的には上記リハビリ装置が神経障害性疼痛の治療法として確立されると期待される。</p> <p>※なお、本申請は、医学部倫理委員会にて既承認の「バーチャルリアリティー（仮想現実）を用いた神経リハビリ治療と体性感覚の錯覚における包括的研究」【10263】の使用装置・装置使用期間・研究実施場所・研究期間の拡大申請である。</p>			
2・2 方法			
<p>《実験装置》 バーチャルリアリティーを用いたリハビリ装置は、ディスプレイ、イヤホン、赤外線深度センサー付きカメラ、指運動検出グローブ、触覚刺激装置によって構成され、研究参加者の身体運動に合わせて適切に視覚・聴覚・触覚刺激を提示することができる。研究参加者はディスプレイに提示される仮想現実の自己身体を見ながら運動学習を行う（以下、VR リハビリ装置とする）。ディスプレイはヘッドマウント型も含む。VR リハビリ装置に含まれる市販機器のいずれも医療機器承認を受けていないが、家庭用ゲーム機器や一般的な研究用機器として市販されており、侵襲性は無く安全性は担保されていると考えられる。また、触覚刺激装置は、携帯電話に使用されるタイプの小型のバイブレーターを用いており、安全性に問題はないと考えられる。これらを組み合わせたVR リハビリ装置は、患者が在宅でも使用できるように、持ち運びができ、簡便に使用できる仕様に設計されている（別紙11参照）。</p> <p>上記のVR リハビリ装置は、学内において研究担当者が操作して使用するほか、患者の自宅にも貸出して患者本人や家族が操作して使用する。研究参加者の自宅でもVR リハビリ装置を使用する場合は、國吉・新山研究室の研究担当者が、研究参加者の自宅に伺って機器を設置する。VR リハビリ装置の1回あたりの使用時間は、研究参加者の希望に応じて5-20分程度を目安とする。なお、上記のVR リハビリ装置を用いた即時的な疼痛緩和効果は既に検証されている（Sano et al. "Tactile feedback for relief of deafferentation pain using virtual reality system: a pilot study." JNER 13.1 (2016): 1. (別紙10)）。</p> <p>《実験準備》 研究参加者の自宅でもVR リハビリ装置を使用する準備として、國吉・新山研究室の研究担当者が、研究参加者の自宅に伺って機器を設置する。機器の不具合や使用方法の不明点が生じた場合も、國吉・新山研究室の研究担当者が連絡を受け、機器の修理や使用法の説明などを行う。機器の設置や修理を行うために、研究参加者の同意を受けて、研究参加者の自宅の住所や連絡先などの個人情報を研究担当者にご提供いただく。</p> <p>《評価方法》 VR リハビリ装置の評価として、McGill Short Form Questionnaire 日本語版（別紙4）などによる痛みの評価、温冷刺激装置 Medoc 社 Pathway®を用いた温冷痛覚閾値による体性感覚の評価（ピンでつつく、20mA 前後の電気刺激、44℃前後の熱刺激、10℃前後の冷刺激）、マウスやタブレット PC などを用いた運動計測、脳波計や NIRS による VR リハビリ装置の使用前または使用前後の脳計測を行う（別紙11参照）。この中で温冷痛覚閾値と脳計測は、研究参加者の自宅では行わず学内のみで行い、機器の操作は國吉・新山研究室の研究担当者が行う。温冷痛覚閾値の評価は軽度の痛みを伴うが、一般診療で行われる検査であり、過去の医学部倫理委員会承認されている（「慢性疼痛診療の患者評価、診断および治療法の研究：包括的後ろ向き研究」【3678】）。</p> <p>《解析方法》 疼痛緩和効果、体性感覚評価、運動機能評価、脳計測データについて、健常群と患者間で比較する。また、在宅での継続使用の場合は、同一研究参加者における運動機能評価や疼痛緩和効果の経時的な変化を評価する。</p> <p>《効果》 上記のように、慢性疼痛を有する患者を対象として VR リハビリ装置を用いた訓練を行い、継続的に評価を行うことで長期的な疼痛改善効果を期待する。</p> <p>《研究チームの役割》 本研究は、國吉・新山研究室が主体となって行い、麻酔科・痛みセンターは研究遂行を支援する。具体的には、國吉・新山研究室は、前述のVR リハビリシステムを開発する。そして、工学部建屋および研究参加者の自宅において、その機器の疼痛緩和効果や運動機能改善効果を評価する。麻酔科・痛みセンターは、國吉・新山研究室に対して、本研究に参加を希望する患者を紹介する。医学部附属病院緩和ケア診療部の住谷昌彦は医工学に精通しているだけでなく、麻酔科・痛みセンター外来で麻酔科医として難治性疼痛の診療に従事している。そのため、万が一研究実施中に患者に体調の変化が起こった場合は、患者は麻酔科・痛みセンターに連絡して支援を受けることができる。</p>			
実施・収集期間	部局長承認後5年間	研究期間	部局長承認後5年間

## 2・3 対象及び資料等

### 1) 対象

- 患者群：20歳以上85歳以下までの神経障害性疼痛を有する患者を1年間に約10名、合計約50名。
- 健常群：20歳以上85歳以下までの運動麻痺や筋骨格系の痛みを自覚しない者を1年間に約20名、合計約100名。

《除外基準》 痛みについて回答できないほどに認知機能が低下している研究参加者は除外する。未成年や高齢者など特に倫理的な配慮を必要とする研究参加者については、未成年は対象とせず、認知機能が低下していなければ高齢者（85歳以下まで）の研究参加に特別な配慮は必要としない。また、在宅でVRリハビリ装置を操作することが必要となるため、患者本人または家族に基本的なPC操作スキルがない者は除外する。在宅にVRリハビリ装置を設置することに同意が得られない者も除外する。

《研究参加者の募集法》 麻酔科・痛みセンターは、外来に通院している患者に本研究の内容を伝え、研究参加の希望があった場合のみ、國吉・新山研究室に患者を紹介する。また、健常者については、國吉・新山研究室において、掲示または配布された研究参加者募集案内（別紙7）を見て、研究参加の同意を得られた者を対象とする。

### 2) 資料等

研究参加者 ID、性別、年齢、既往歴、病名、罹病期間、生活習慣、身長、体重、認知機能テスト結果、運動計測データ、体性感覚評価データ、脳計測データ、McGill Short Form Questionnaire 結果、PainDETECT 結果、ロコモ 25 結果。

## 2・4 研究参加者の実体験

- (1) 研究者から研究参加に関する説明を受け（別紙1）、同意書（別紙2）に署名する。
- (2) 運動機能計測を行う。
- (3) 痛みに関するアンケート調査を受ける（別紙4、5、6）。
- (4) 体性感覚評価を受ける。この際、温冷痛覚閾値の計測のため、軽度の痛みを感じる。
- (5) 脳波計やNIRSを用いて脳計測を行う。（VRリハビリ装置使用中も計測する場合はそのまま装着しておく）
- (6) VRリハビリ装置の使用法の説明を受ける。
- (7) VRリハビリ装置で約5-20分間の運動イメージ学習を行う。
- (8) VRリハビリ装置を外した状態で、(2)と同様の評価、および、運動のリアリティに関するアンケート調査を受ける。
- (9) VRリハビリ装置を外した状態で、(3)と同様の評価を受ける。
- (10) VRリハビリ装置を外した状態で、(4)と同様の評価を受ける。
- (11) VRリハビリ装置を外した状態で、(5)と同様の評価を受ける。
- (12) 謝金を受け取る。

学内で実験を行う場合は、全コースで約60分必要である。健常者は痛みを伴わないため(3)(9)は行わない。また、在宅での継続実験では、(4)(5)(10)(11)は行わない。また、(1)(6)は在宅計測の初回のみ行い、(12)は最終回のみ行うため、2回目以降は(2)(3)(7)(8)(9)のみ実施することから、所要時間は10-30分程度となる。継続実験の場合、実験の頻度は、患者の希望に応じて1日1回以上とする。患者の都合や体調によっては、計測を行わない日もあることとする。継続期間は、基本は3ヶ月とするが、患者の希望に応じて短縮または延長を行う。実験の中止基準は、研究参加者が拒否した場合および体調の変化により計測が困難な場合とする。

なお、学内での実験と継続実験は、研究参加者は同一群とする。ただし、個々の研究参加者の都合や体調に配慮して、片方の実験のみの参加になる場合もある。研究期間中に研究参加者1名について行う実験の期間については、学内実験の場合は最大で20回とする。在宅での継続実験では、原則的には最大で1年(1日1回だと365回以下)とし、もし研究参加者が介入効果を感じる等の理由で延長を希望した場合は、体調を考慮した上で延長を検討する。

## 3. 研究を実施する施設とその役割

### 1) 該当する本学施設名とその役割

- ① インフォームド・コンセントを受ける施設：工学部2号館8階82B1号室（國吉・新山研究室の実験室）、82B2号室（同左）、工学部2号館1階・サイバービヘイピアスタジオ（同左）
- ② 個人情報を保存する施設：工学部2号館8階82B1号室、82B2号室
- ③ 資料等を収集する施設：工学部2号館1階・サイバービヘイピアスタジオ、麻酔科・痛みセンターの外来・管理研究棟
- ④ 資料等を匿名化する施設：工学部2号館8階82B1号室、82B2号室
- ⑤ 資料等を解析する施設：工学部2号館8階82B1号室、82B2号室
- ⑥ 資料等を保存する施設：工学部2号館8階82B1号室、82B2号室、82D3号室（國吉教授室）

### 2) (該当する場合) 学外施設での対応とその状況（別途添付可）

- ① 資料等を収集する施設：研究参加者の自宅  
※実験データは、ネットワークを通じて、自動的に國吉・新山研究室の実験室のPCに収集される。

<p>4. 研究における倫理的配慮</p> <p>4・1 インフォームド・コンセント</p> <p>1) 実施方法</p> <p>実験前に説明書(別紙1)と同意書(別紙2)を配布し、各自意思に基づく文書を通じた同意を受ける。外部発表での映像・画像の使用許諾についても同時に同意を受ける。</p> <p>実験開始前に「実験参加に関する同意撤回書」ならびに「外部発表での映像・画像の使用許諾に関する同意撤回書」(別紙3)を配布するので、同意を撤回したい場合は、研究参加者が署名の上、研究担当者まで郵送もしくは直接提出する。同意の撤回は、研究参加者が同文書を郵送もしくは直接提出した時点とし、同文書を受領した研究担当者は、受領を研究参加者に対し文書で通知するとともに、研究責任者と即座に連絡調整をし、当該研究参加者の個人情報および全てのデータの消去に着手する。電子ファイルの場合は、すべての保存場所から削除する。記録媒体化したものは媒体ごと廃棄処分する。ただし、研究が終了しなおかつ当該学術データを外部発表する段階においては、個人を特定できる情報以外のデータは廃棄できない。</p> <p>2) 特に倫理的な配慮を必要とする研究参加者への配慮の有無と対応策 → <input type="checkbox"/>あり(内容を記入) <input checked="" type="checkbox"/>なし</p>									
<p>4・2 個人情報保護</p> <p>1) 本学における個人情報の有無とその種類 → <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>同意書(氏名、住所、電話番号)、身体の画像や動画データ(モザイク未加工)、研究参加者の自宅に機器を設置するための連絡先控え(住所、電話番号、メールアドレスなど)。</p> <p>2) 本学における個人情報保護の方法</p> <p>本研究では、研究実施期間中は同一研究参加者を継続的に計測するため、研究参加者本人と研究参加者IDの対応付けが必要となることから、研究参加者IDと個人情報は連結可能匿名化とする。具体的には、すべての資料は個人を識別する情報を取り除き、新たに研究参加者IDを付して匿名化し、個人情報と研究参加者IDとの対応表を作成する。対応表は紙で作成し、同意書とともに、国吉・新山研究室内の金庫に施錠して保管する。</p> <p>在宅で研究参加者が計測を行う際はネットワークを通じて計測データを収集するが、この際も計測データは上記の研究参加者IDによって管理される。つまり、計測データには研究参加者IDのみが含まれ、個人を特定する情報は含まない形で転送する。また、データ転送の際は共通鍵暗号(AES)でファイルを暗号化した上で転送するので、セキュリティ上の安全性も確保される。</p> <p>対応表の情報は、研究参加者一人ずつ独立に破棄できるよう、研究参加者1名につき1枚の紙に氏名と符号を記載し作成する。この紙は当該研究参加者のデータ消去の際にも使用する。当該研究参加者のデータ消去が完了した後、対応表の当該研究参加者分も破棄する。実験中の静止画像および動画を学会や論文などの外部発表で用いる際は、顔情報はモザイクなどで消去して加工する。この加工したデータを保存し、元データを消去する。</p> <p>3) 研究終了後の個人情報の取扱</p> <p>研究期間終了後は、対応表や同意書など紙で記録された情報は、シュレッダー処理を施し、判読不可能な形にして廃棄する。デジタルデータは記憶媒体から完全に消去する。ただし、研究参加者から同意が得られた場合は、研究終了後の照会の可能性、発展研究への利用可能性のため、研究責任者による記憶媒体の一元管理を継続する。研究参加者には、説明書を通じてこのことについても通知する。</p>									
<p>4・3 資料等の取扱</p> <p>研究参加者IDと個人情報との対応表は、紙で作成し、同意書とともに、国吉・新山研究室内の金庫に施錠して保管する。その他のデジタルデータはハードディスクにて保存する。研究期間終了後は、同意書など紙で記録された情報は、シュレッダー処理を施し、判読不可能な形にして廃棄する。デジタルデータは記憶媒体から完全に消去する。ただし、研究参加者から同意が得られた場合は、研究終了後の照会の可能性、発展研究への利用可能性のため、研究責任者による記憶媒体の一元管理を継続する。研究参加者には、説明書を通じてこのことについても通知する。</p>									
<p>5. 安全の確保</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>研究参加者が被るおそれのある危険や不快等</th> <th>→ 対策等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヘッドマウントディスプレイを長時間使用する際は、VR酔いという不快感が生じる場合がある。</td> <td>万が一研究参加者がVR酔いによる体調不良を感じた場合は直ちに計測を中止する。</td> </tr> <tr> <td>患者の場合は、実験中に痛みや不快感を感じる可能性がある。</td> <td>少なくとも1回は、研究担当者の立会いの下でVRリハビリ装置を使用し、体調不良が起これないことを確認する。在宅使用時に万が一体調不良が起こった場合は、医学部附属病院緩和ケア診療部の住谷昌彦が対応し、通常の保険診療で対応する。</td> </tr> <tr> <td>温冷痛覚閾値の評価で軽度の痛みを伴う場合がある。</td> <td>研究参加者が中断を希望した場合は即座に実験を中止する。</td> </tr> </tbody> </table>		研究参加者が被るおそれのある危険や不快等	→ 対策等	ヘッドマウントディスプレイを長時間使用する際は、VR酔いという不快感が生じる場合がある。	万が一研究参加者がVR酔いによる体調不良を感じた場合は直ちに計測を中止する。	患者の場合は、実験中に痛みや不快感を感じる可能性がある。	少なくとも1回は、研究担当者の立会いの下でVRリハビリ装置を使用し、体調不良が起これないことを確認する。在宅使用時に万が一体調不良が起こった場合は、医学部附属病院緩和ケア診療部の住谷昌彦が対応し、通常の保険診療で対応する。	温冷痛覚閾値の評価で軽度の痛みを伴う場合がある。	研究参加者が中断を希望した場合は即座に実験を中止する。
研究参加者が被るおそれのある危険や不快等	→ 対策等								
ヘッドマウントディスプレイを長時間使用する際は、VR酔いという不快感が生じる場合がある。	万が一研究参加者がVR酔いによる体調不良を感じた場合は直ちに計測を中止する。								
患者の場合は、実験中に痛みや不快感を感じる可能性がある。	少なくとも1回は、研究担当者の立会いの下でVRリハビリ装置を使用し、体調不良が起これないことを確認する。在宅使用時に万が一体調不良が起こった場合は、医学部附属病院緩和ケア診療部の住谷昌彦が対応し、通常の保険診療で対応する。								
温冷痛覚閾値の評価で軽度の痛みを伴う場合がある。	研究参加者が中断を希望した場合は即座に実験を中止する。								
<p>6. 備考</p> <p>研究参加者への謝礼の有無：<input type="checkbox"/>なし <input checked="" type="checkbox"/>あり</p> <p>学内における単発の実験：3000円(交通費含む)</p> <p>研究経費の内訳：運営費、科研費</p> <p>企業等からの資金・装置等の供与の有無：<input checked="" type="checkbox"/>なし <input type="checkbox"/>あり</p>									





## 参考文献

- [1] 高草木薫 and 浅間一. 移動知: 行動からの知能理解-構成論的観点と生物学的観点から (特集移動知: 能動的な移動機能がもたらす創発的知能). 計測と制御, 44(9):580-589, 2005.
- [2] 國吉康夫, 寒川新司, 塚原祐樹, 鈴木真介, and 森裕紀. 人間的身体性に基づく知能の発生原理解明への構成論的アプローチ. 日本ロボット学会誌, 28(4):415-434, 2010.
- [3] Philip J Siddall and Michael J Cousins. Persistent pain as a disease entity: implications for clinical management. *Anesthesia & Analgesia*, 99(2):510-520, 2004.
- [4] 牛場潤一 里宇明元. 神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動. 医歯薬出版株式会社, 2015.
- [5] 道免和久. ニューロリハビリテーション. 医学書院, 2015.
- [6] Vilayanur S Ramachandran and William Hirstein. The perception of phantom limbs. the do hebb lecture. *Brain*, 121(9):1603-1630, 1998.
- [7] LAMA Chahine, GHASSAN Kanazi, et al. Phantom limb syndrome-a review. *Middle East Journal of Anesthesiology*, 19(2):345, 2007.
- [8] Herta Flor. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *The Lancet Neurology*, 1(3):182-189, 2002.
- [9] Joel Katz. Psychophysiological contributions to phantom limbs. 1992.
- [10] Pedro Montoya, Wolfgang Larbig, Norbert Grulke, Herta Flor, Edward Taub, and Niels Birbaumer. The relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees. *Pain*, 72(1):87-93, 1997.
- [11] SM Grüsser, C Winter, W Mühlnickel, C Denke, A Karl, K Villringer, and H Flor. The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees. *Neuroscience*, 102(2):263-272, 2001.
- [12] Yuanyuan Lyu, Xiaoli Guo, Robin Bekrater-Bodmann, Herta Flor, and Shanbao Tong. Phantom limb perception interferes with motor imagery after unilateral upper-limb amputation. *Scientific reports*, 6, 2016.

- [13] AD Houghton, G Nicholls, AL Houghton, E Saadah, and Lord McColl. Phantom pain: natural history and association with rehabilitation. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 76(1):22, 1994.
- [14] Patti L Ephraim, Stephen T Wegener, Ellen J MacKenzie, Timothy R Dillingham, and Liliana E Pezzin. Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: results of a national survey. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(10):1910–1919, 2005.
- [15] Herta Flor, Lone Nikolajsen, and Troels Staehelin Jensen. Phantom limb pain: a case of maladaptive cns plasticity? *Nature Reviews Neuroscience*, 7(11):873–881, 2006.
- [16] Richard A Sherman, Crystal J Sherman, and Laura Parker. Chronic phantom and stump pain among american veterans: results of a survey. *Pain*, 18(1):83–95, 1984.
- [17] Judith H Davidson, Kok E Khor, and Lorraine E Jones. A cross-sectional study of post-amputation pain in upper and lower limb amputees, experience of a tertiary referral amputee clinic. *Disability and Rehabilitation*, 32(22):1855–1862, 2010.
- [18] Azuma Hirayama, Youichi Saitoh, Haruhiko Kishima, Toshio Shimokawa, Satoru Oshino, Masayuki Hirata, Amami Kato, and Toshiki Yoshimine. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain*, 122(1):22–27, 2006.
- [19] Krista L Wilkins, Patrick J McGrath, G Allen Finley, and Joel Katz. Prospective diary study of nonpainful and painful phantom sensations in a preselected sample of child and adolescent amputees reporting phantom limbs. *The Clinical journal of pain*, 20(5):293–301, 2004.
- [20] Deirdre M Desmond, Kieran O' Neill, Annraoi De Paor, Gary McDarby, and Malcolm MacLachlan. Augmenting the reality of phantom limbs: three case studies using an augmented mirror box procedure. *JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics*, 18(3):74–79, 2006.
- [21] 住谷昌彦, 宮内哲, and 山田芳嗣. 幻肢と幻肢痛とは? 幻肢の随意運動の獲得と幻肢痛の寛解. *日本臨床麻酔学会誌*, 28(7):917–924, 2008.
- [22] Krista L Wilkins, Patrick J McGrath, G Allen Finley, and Joel Katz. Phantom limb sensations and phantom limb pain in child and adolescent amputees. *Pain*, 78(1):7–12, 1998.
- [23] Bishnu Subedi and George T Grossberg. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain research and treatment*, 2011, 2011.
- [24] Adam T Hirsh, Tiara M Dillworth, Dawn M Ehde, and Mark P Jensen. Sex differences in pain and psychological functioning in persons with limb loss. *The Journal of Pain*, 11(1):79–86, 2010.

- [25] Joline C Bosmans, Jan HB Geertzen, Wendy J Post, Cees P van der Schans, and Pieter U Dijkstra. Factors associated with phantom limb pain: a 31/2-year prospective study. *Clinical rehabilitation*, 24(5):444–453, 2010.
- [26] 平川奈緒美. 痛みの評価スケール. *Anesthesia*, 21:4–10, 2011.
- [27] John T Farrar, James P Young, Linda LaMoreaux, John L Werth, and R Michael Poole. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, 94(2):149–158, 2001.
- [28] EC Huskisson. Measurement of pain. *The lancet*, 304(7889):1127–1131, 1974.
- [29] Edgar E Ohnhaus and Rolf Adler. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain*, 1(4):379–384, 1975.
- [30] Donna Lee Wong and Connie Morain Baker. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs*, 14(1):9–17, 1988.
- [31] MITSUNORI MIYASHITA, Kazuko Matoba, TOMOYO SASAHARA, YOSHIYUKI KIZAWA, Misae Maruguchi, Mayumi Abe, MASAKO KAWA, and Yasuo Shima. Reliability and validity of the japanese version of the support team assessment schedule (stas-j). *Palliative & supportive care*, 2(04):379–385, 2004.
- [32] Ronald Melzack. The mcgill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1(3):277–299, 1975.
- [33] Ronald Melzack. The short-form mcgill pain questionnaire. *Pain*, 30(2):191–197, 1987.
- [34] C Bann, Sheri L Dodd, Jeff Schein, Tito R Mendoza, and Charles S Cleeland. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *The Clinical journal of pain*, 20(5):309–318, 2004.
- [35] Shigeo Ikeno and Mikito Kawamata. [painvision]. *Masui. The Japanese journal of anesthesiology*, 58(11):1367–1372, 2009.
- [36] Anthony Wright G. David Baxter Jenny Strong, Anita M. Unruh, editor. ペイン:臨床痛み学テキスト.
- [37] Clifford J Woolf. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3):S2–S15, 2011.
- [38] Ronald Melzack. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends in neurosciences*, 13(3):88–92, 1990.
- [39] Patrick D Wall and Michael Gutnick. Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Experimental neurology*, 43(3):580–593, 1974.
- [40] Richard A Sherman, Crystal J Sherman, and Glenda M Bruno. Psychological factors in-

- fluencing chronic phantom limb pain: an analysis of the literature. *Pain*, 28(3):285–295, 1987.
- [41] John G Arena, Richard A Sherman, Glenda M Bruno, and James D Smith. The relationship between situational stress and phantom limb pain: cross-lagged correlational data from six month pain logs. *Journal of psychosomatic research*, 34(1):71–77, 1990.
- [42] Richard A Sherman, Crystal J Sherman, and Norman G Gall. A survey of current phantom limb pain treatment in the united states. *Pain*, 8(1):85–99, 1980.
- [43] Herta Flor, Claudia Denke, Michael Schaefer, and Sabine Grüsser. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *The Lancet*, 357(9270):1763–1764, 2001.
- [44] 大住倫弘, 草場正彦, 植田耕造, 中野英樹, and 森岡周. 皮膚受容感覚に関連する幻肢痛に対しての触圧覚識別課題による早期介入. *理学療法科学*, 27(5):599–602, 2012.
- [45] Joel Katz and Ronald Melzack. Pain ‘ memories ’ in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain*, 43(3):319–336, 1990.
- [46] Vilayanur S Ramachandran, Diane Rogers-Ramachandran, and Steve Cobb. Touching the phantom limb. *Nature*, 377(6549):489–490, 1995.
- [47] Vilayanur S Ramachandran and Diane Rogers-Ramachandran. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 263(1369):377–386, 1996.
- [48] Vilayanur S Ramachandran and Eric L Altschuler. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*, page awp135, 2009.
- [49] Catherine Mercier and Angela Sirigu. Training with virtual visual feedback to alleviate phantom limb pain. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(6):587–594, 2009.
- [50] M Sumitani, S Miyauchi, CS McCabe, M Shibata, L Maeda, Y Saitoh, T Tashiro, and T Mashimo. Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report. *Rheumatology*, 47(7):1038–1043, 2008.
- [51] Steven R Hanling, Scott C Wallace, Kerry J Hollenbeck, Brian D Belnap, and Matthew R Tulis. Preamputation mirror therapy may prevent development of phantom limb pain: a case series. *Anesthesia & Analgesia*, 110(2):611–614, 2010.
- [52] David H Peterzell and John F Kennedy. Psychophysical investigations into ramachandran ’s mirror visual feedback for phantom limb pain: video-based variants for unilateral and bilateral amputees, and temporal dynamics of paresthesias. *Electronic Imaging*, 2016(16):1–10, 2016.
- [53] J Barbin, V Seetha, JM Casillas, J Paysant, and D Pérennou. The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: A systematic review. *Annals of*

- physical and rehabilitation medicine*, 2016.
- [54] Brenda L Chan, Richard Witt, Alexandra P Charrow, Amanda Magee, Robin Howard, Paul F Pasquina, Kenneth M Heilman, and Jack W Tsao. Mirror therapy for phantom limb pain. *New England Journal of Medicine*, 357(21):2206–2207, 2007.
- [55] G Lorimer Moseley. Graded motor imagery for pathologic pain a randomized controlled trial. *Neurology*, 67(12):2129–2134, 2006.
- [56] Merlyn Tilak, Serin Anna Isaac, Jebaraj Fletcher, Lenny Thinakaran Vasanthan, Rajalakshmi Sankaran Subbaiah, Andrew Babu, Rohit Bhide, and George Tharion. Mirror therapy and transcutaneous electrical nerve stimulation for management of phantom limb pain in amputees? a single blinded randomized controlled trial. *Physiotherapy Research International*, 2015.
- [57] Eric E Brodie, Anne Whyte, and Catherine A Niven. Analgesia through the looking-glass? a randomized controlled trial investigating the effect of viewing a ‘ virtual ’ limb upon phantom limb pain, sensation and movement. *European Journal of Pain*, 11(4):428–436, 2007.
- [58] S Seidel, G Kasprian, J Furtner, V Schöpf, M Essmeister, T Sycha, E Auff, and D Prayer. Mirror therapy in lower limb amputees—a look beyond primary motor cortex reorganization. In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, volume 183, pages 1051–1057. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York, 2011.
- [59] Beth D Darnall and Hong Li. Home-based self-delivered mirror therapy for phantom pain: a pilot study. *Journal of rehabilitation medicine*, 44(3):254–260, 2012.
- [60] Laura Schmalzl, Christina Ragnö, and H Henrik Ehrsson. An alternative to traditional mirror therapy: illusory touch can reduce phantom pain when illusory movement does not. *The Clinical journal of pain*, 29(10):e10–e18, 2013.
- [61] A John Harris. Cortical origin of pathological pain. *The Lancet*, 354(9188):1464–1466, 1999.
- [62] Christopher D Frith, Daniel M Wolpert, et al. Abnormalities in the awareness and control of action. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 355(1404):1771–1788, 2000.
- [63] Sarah-Jayne Blakemore, Daniel M Wolpert, and Christopher D Frith. Abnormalities in the awareness of action. *Trends in cognitive sciences*, 6(6):237–242, 2002.
- [64] V.S. Ramachandran. Behavioural and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90:10413–10420, 1993.
- [65] Candida S McCabe and David R Blake. Evidence for a mismatch between the brain ’

- s movement control system and sensory system as an explanation for some pain-related disorders. *Current pain and headache reports*, 11(2):104–108, 2007.
- [66] CS McCabe, RC Haigh, PW Halligan, and DR Blake. Simulating sensory–motor incongruence in healthy volunteers: implications for a cortical model of pain. *Rheumatology*, 44(4):509–516, 2005.
- [67] Martin Diers, Christoph Christmann, Caroline Koeppel, Matthias Ruf, and Herta Flor. Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain. *PAIN®*, 149(2):296–304, 2010.
- [68] CS McCabe, H Cohen, and DR Blake. Somaesthetic disturbances in fibromyalgia are exaggerated by sensory–motor conflict: implications for chronicity of the disease? *Rheumatology*, 46(10):1587–1592, 2007.
- [69] Liesbeth Daenen, Jo Nijs, Nathalie Roussel, Kristien Wouters, Michel Van Loo, and Patrick Cras. Sensorimotor incongruence exacerbates symptoms in patients with chronic whiplash associated disorders: an experimental study. *Rheumatology*, 51(8):1492–1499, 2012.
- [70] BM Wand, L Szpak, PJ George, MK Bulsara, NE O'Connell, Maurice Ptito, et al. Moving in an environment of induced sensorimotor incongruence does not. 2014.
- [71] G Lorimer Moseley, K McCormick, M Hudson, and N Zalucki. Disrupted cortical proprioceptive representation evokes symptoms of peculiarity, foreignness and swelling, but not pain. *Rheumatology*, 45(2):196–200, 2006.
- [72] Thomas Elbert, Herta Flor, Niels Birbaumer, Stefan Knecht, Scott Hampson, Wolfgang Larbig, and Edward Taub. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport*, 5(18):2593–2597, 1994.
- [73] Herta Flor. The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 27(3):215–227, 2002.
- [74] Tim P Pons, Preston E Garraghty, Alexander K Ommaya, Jon H Kaas, Edward Taub, and Mortimer Mishkin. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 252(5014):1857–1860, 1991.
- [75] Herta Flor, Thomas Elbert, Stefan Knecht, Christian Wienbruch, Christo Pantev, Niels Birbaumer, Wolfgang Larbig, and Edward Taub. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375(6531):482–484, 1995.
- [76] Elington L Simões, Ivanei Bramati, Erika Rodrigues, Ana Franzoi, Jorge Moll, Roberto Lent, and Fernanda Tovar-Moll. Functional expansion of sensorimotor representation and structural reorganization of callosal connections in lower limb amputees. *The Journal of Neuroscience*, 32(9):3211–3220, 2012.
- [77] Anke Karl, Niels Birbaumer, Werner Lutzenberger, Leonardo G Cohen, and Herta raf-

- fin2012disentanglingFlor. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *The Journal of Neuroscience*, 21(10):3609–3618, 2001.
- [78] Estelle Raffin, Nathalie Richard, Pascal Giraux, and Karen T Reilly. Primary motor cortex changes after amputation correlate with phantom limb pain and the ability to move the phantom limb. *NeuroImage*, 130:134–144, 2016.
- [79] Frederik JA Deconinck, Ana RP Smorenburg, Alex Benham, Annick Ledebt, Max G Feltham, and Geert JP Savelsbergh. Reflections on mirror therapy a systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabilitation and neural repair*, page 1545968314546134, 2014.
- [80] Gereon R Fink, John C Marshall, Peter W Halligan, Chris D Frith, Jon Driver, Richard SJ Frackowiak, and Raymond J Dolan. The neural consequences of conflict between intention and the senses. *Brain*, 122(3):497–512, 1999.
- [81] Marian E Michielsen, Marion Smits, Gerard M Ribbers, Henk J Stam, Jos N Van Der Geest, Johannes BJ Bussmann, and Ruud W Selles. The neuronal correlates of mirror therapy: an fmri study on mirror induced visual illusions in patients with stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, pages jnnp–2009, 2010.
- [82] Toshiaki Wasaka and Ryusuke Kakigi. The effect of unpredicted visual feedback on activation in the secondary somatosensory cortex during movement execution. *BMC neuroscience*, 13(1):1, 2012.
- [83] Toshiaki Wasaka and Ryusuke Kakigi. Conflict caused by visual feedback modulates activation in somatosensory areas during movement execution. *Neuroimage*, 59(2):1501–1507, 2012.
- [84] Jan Mehnert, Maddalena Brunetti, Jens Steinbrink, Michael Niedeggen, and Christian Dohle. Effect of a mirror-like illusion on activation in the precuneus assessed with functional near-infrared spectroscopy. *Journal of biomedical optics*, 18(6):066001–066001, 2013.
- [85] Koen Matthys, Marion Smits, Jos N Van der Geest, Aad Van der Lugt, Ruth Seurinck, Henk J Stam, and Ruud W Selles. Mirror-induced visual illusion of hand movements: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 90(4):675–681, 2009.
- [86] Farsin Hamzei, Claus Henning Lappchen, Volkmar Glauche, Irina Mader, Michel Rijntjes, and Cornelius Weiller. Functional plasticity induced by mirror training the mirror as the element connecting both hands to one hemisphere. *Neurorehabilitation and neural repair*, 26(5):484–496, 2012.

- [87] Nobusada Shinoura, Yuichi Suzuki, Yasuko Watanabe, Ryozi Yamada, Yusuke Tabei, Kuniaki Saito, and Kazuo Yagi. Mirror therapy activates outside of cerebellum and ipsilateral m1. *NeuroRehabilitation*, 23(3):245–252, 2008.
- [88] MI Garry, A Loftus, and JJ Summers. Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral m1 excitability. *Experimental Brain Research*, 163(1):118–122, 2005.
- [89] Youn Joo Kang, Jeonghun Ku, Hyun Jung Kim, and Hae Kyung Park. Facilitation of corticospinal excitability according to motor imagery and mirror therapy in healthy subjects and stroke patients. *Annals of rehabilitation medicine*, 35(6):747–758, 2011.
- [90] J Foell, R Bekrater-Bodmann, M Diers, and H Flor. Mirror therapy for phantom limb pain: brain changes and the role of body representation. *European Journal of Pain*, 18(5):729–739, 2014.
- [91] Martin Diers, Sandra Kamping, Pinar Kirsch, Mariela Rance, Robin Bekrater-Bodmann, Jens Foell, Joerg Trojan, Xaver Fuchs, Felix Bach, Heiko Maaß, et al. Illusion-related brain activations: A new virtual reality mirror box system for use during functional magnetic resonance imaging. *Brain research*, 1594:173–182, 2015.
- [92] Thomas Weiss, Wolfgang HR Miltner, Torsten Adler, Lutz Brückner, and Edward Taub. Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neuroscience letters*, 272(2):131–134, 1999.
- [93] Caroline Dietrich, Katrin Walter-Walsh, Sandra Preißler, Gunther O Hofmann, Otto W Witte, Wolfgang HR Miltner, and Thomas Weiss. Sensory feedback prosthesis reduces phantom limb pain: proof of a principle. *Neuroscience letters*, 507(2):97–100, 2012.
- [94] VS Ramachandran, David Brang, and Paul D McGeoch. Size reduction using mirror visual feedback (mvf) reduces phantom pain. *Neurocase*, 15(5):357–360, 2009.
- [95] G Lorimer Moseley, Timothy J Parsons, and Charles Spence. Visual distortion of a limb modulates the pain and swelling evoked by movement. *Current Biology*, 18(22):R1047–R1048, 2008.
- [96] Amy Henderson, Nicol Korner-Bitensky, and Mindy Levin. Virtual reality in stroke rehabilitation: a systematic review of its effectiveness for upper limb motor recovery. *Topics in stroke rehabilitation*, 14(2):52–61, 2007.
- [97] Kenji Sato, Satoshi Fukumori, Takashi Matsusaki, Tomoko Maruo, Shinichi Ishikawa, Hiroyuki Nishie, Ken Takata, Hiroaki Mizuhara, Satoshi Mizobuchi, Hideki Nakatsuka, et al. Nonimmersive virtual reality mirror visual feedback therapy and its application for the treatment of complex regional pain syndrome: An open-label pilot study. *Pain Medicine*, 11(4):622–629, 2010.



- 
- [98] Jonathan Cole, Simon Crowle, Greg Austwick, and David Henderson Slater. Exploratory findings with virtual reality for phantom limb pain; from stump motion to agency and analgesia. *Disability & Rehabilitation*, 31(10):846–854, 2009.
- [99] Craig D Murray, Stephen Pettifer, Toby Howard, Emma L Patchick, Fabrice Caillette, Jai Kulkarni, and Candy Bamford. The treatment of phantom limb pain using immersive virtual reality: three case studies. *Disability & Rehabilitation*, 29(18):1465–1469, 2007.
- [100] Craig D Murray, Emma Patchick, Stephen Pettifer, Toby Howard, Fabrice Caillette, Jai Kulkarni, and Candy Bamford. Investigating the efficacy of a virtual mirror box in treating phantom limb pain in a sample of chronic sufferers. *International Journal on Disability and Human Development*, 5(3):227–234, 2006.
- [101] Craig D Murray, Emma Patchick, Stephen Pettifer, Fabrice Caillette, and Toby Howard. Immersive virtual reality as a rehabilitative technology for phantom limb experience: a protocol. *CyberPsychology & Behavior*, 9(2):167–170, 2006.
- [102] Craig D Murray, Stephen Pettifer, Toby Howard, Emma Patchick, Fabrice Caillette, and Joanne Murray. Virtual solutions to phantom problems: Using immersive virtual reality to treat phantom limb pain. In *Amputation, Prosthesis Use, and Phantom Limb Pain*, pages 175–196. Springer, 2010.
- [103] Satoshi Fukumori, Akio Gofuku, Kenji Isatake, and Kenji Sato. Mirror therapy system based virtual reality for chronic pain in home use. In *IECON 2014-40th Annual Conference of the IEEE Industrial Electronics Society*, pages 4034–4039. IEEE, 2014.
- [104] Satoshi Fukumori, Kantaro Miyake, Akio Gofuku, and Kenji Sato. Assessment of motor function in complex regional pain syndrome with virtual reality-based mirror visual feedback: A pilot case study. *Neuroscience and Biomedical Engineering*, 4(1):43–49, 2016.
- [105] Andrea R Zweighaft, Greta L Slotness, Alisha L Henderson, Leland B Osborne, Sarah M Lightbody, Lauren M Perhala, Paris O Brown, Nathaniel H Haynes, Steven M Kern, Pooja N Usgaonkar, et al. A physical workstation, body tracking interface, and immersive virtual environment for rehabilitating phantom limb pain. In *Systems and Information Design Symposium (SIEDS), 2012 IEEE*, pages 184–189. IEEE, 2012.
- [106] Beth D Darnall. Self-delivered home-based mirror therapy for lower limb phantom pain. *American journal of physical medicine & rehabilitation/Association of Academic Physiatrists*, 88(1):78, 2009.
- [107] Malcolm MacLachlan, Dympna McDonald, and Justine Waloch. Mirror treatment of lower limb phantom pain: a case study. *Disability and rehabilitation*, 26(14-15):901–904, 2004.
- [108] Carlo Alfredo Clerici, Filippo Spreafico, Gaia Cavallotti, Annalisa Consoli, Laura Veneroni, Alessio Sala, and Maura Massimino. Mirror therapy for phantom limb pain in an

- adolescent cancer survivor. *Tumori*, 98(1):e27–30, 2012.
- [109] Sae Young Kim and Yun Young Kim. Mirror therapy for phantom limb pain. *The Korean journal of pain*, 25(4):272–274, 2012.
- [110] Delia G Wilcher, Ivan Chernev, and Kun Yan. Combined mirror visual and auditory feedback therapy for upper limb phantom pain: a case report. *Journal of medical case reports*, 5(1):41, 2011.
- [111] Martin Lotze, Herta Flor, Wolfgang Grodd, Wolfgang Larbig, and Niels Birbaumer. Phantom movements and pain an fmri study in upper limb amputees. *Brain*, 124(11):2268–2277, 2001.
- [112] K MacIver, DM Lloyd, S Kelly, N Roberts, and T Nurmikko. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain*, 131(8):2181–2191, 2008.
- [113] Tamar R Makin, Jan Scholz, Nicola Filippini, David Henderson Slater, Irene Tracey, and Heidi Johansen-Berg. Phantom pain is associated with preserved structure and function in the former hand area. *Nature communications*, 4:1570, 2013.
- [114] Marijke Rensink, Marieke Schuurmans, Eline Lindeman, and Thora Hafsteinsdottir. Task-oriented training in rehabilitation after stroke: systematic review. *Journal of advanced nursing*, 65(4):737–754, 2009.
- [115] Naoki Wake, Yuko Sano, Reishi Oya, Masahiko Sumitani, Shin-ichiro Kumagaya, and Yasuo Kuniyoshi. Multimodal virtual reality platform for the rehabilitation of phantom limb pain. In *Neural Engineering (NER), 2015 7th International IEEE/EMBS Conference on*, pages 787–790. IEEE, 2015.
- [116] Adaptive Double Exponential Smoothing Filter (Skeletal Joint Smoothing White Paper). <http://msdn.microsoft.com/ja-jp/library/jj131429.aspx#ID4EQMAE>.
- [117] Greg Welch and Gary Bishop. An introduction to the kalman filter, 1995.
- [118] Richard Held and Nathaniel Durlach. Telepresence, time delay and adaptation. *Pictorial communication in virtual and real environments*, pages 232–246, 1991.
- [119] Yuko Sano, Akimichi Ichinose, Naoki Wake, Michihiro Osumi, Masahiko Sumitani, Shin-ichiro Kumagaya, and Yasuo Kuniyoshi. Reliability of phantom pain relief in neurorehabilitation using a multimodal virtual reality system. In *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pages 2482–2485. IEEE, 2015.
- [120] Topi Kaaresoja and Jukka Linjama. Perception of short tactile pulses generated by a vibration motor in a mobile phone. In *Eurohaptics Conference, 2005 and Symposium on Haptic Interfaces for Virtual Environment and Teleoperator Systems, 2005. World Haptics 2005*.

- 
- First Joint*, pages 471–472. IEEE, 2005.
- [121] K Sathian. Intermanual referral of sensation to anesthetic hands. *Neurology*, 54(9):1866–1868, 2000.
- [122] Yuko Sano, Naoki Wake, Akimichi Ichinose, Michihiro Osumi, Reishi Oya, Masahiko Sumitani, Shin-ichiro Kumagaya, and Yasuo Kuniyoshi. Tactile feedback for relief of deaf-ferentation pain using virtual reality system: a pilot study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 13(1):61, 2016.
- [123] Salima D Pourrier, Wilbert Nieuwstraten, Ben Van Cranenburgh, Ton AR Schreuders, Henk J Stam, and Ruud W Selles. Three cases of referred sensation in traumatic nerve injury of the hand: implications for understanding central nervous system reorganization. *Journal of rehabilitation medicine*, 42(4):357–361, 2010.
- [124] Matthew Botvinick, Jonathan Cohen, et al. Rubber hands’ feel’touch that eyes see. *Nature*, 391(6669):756–756, 1998.
- [125] H Henrik Ehrsson, Birgitta Rosén, Anita Stocksélius, Christina Ragnö, Peter Köhler, and Göran Lundborg. Upper limb amputees can be induced to experience a rubber hand as their own. *Brain*, 131(12):3443–3452, 2008.
- [126] Wen Wen, Atsushi Yamashita, and Hajime Asama. The influence of action-outcome delay and arousal on sense of agency and the intentional binding effect. *Consciousness and cognition*, 36:87–95, 2015.
- [127] Chlöé Farrer, G Valentin, and JM Hupé. The time windows of the sense of agency. *Consciousness and cognition*, 22(4):1431–1441, 2013.
- [128] Atsushi Sato and Asako Yasuda. Illusion of sense of self-agency: discrepancy between the predicted and actual sensory consequences of actions modulates the sense of self-agency, but not the sense of self-ownership. *Cognition*, 94(3):241–255, 2005.
- [129] Sotaro Shimada, Yuan Qi, and Kazuo Hiraki. Detection of visual feedback delay in active and passive self-body movements. *Experimental brain research*, 201(2):359–364, 2010.
- [130] Jared Medina, Priya Khurana, and H Branch Coslett. The influence of embodiment on multisensory integration using the mirror box illusion. *Consciousness and cognition*, 37:71–82, 2015.
- [131] Shu Imaizumi, Tomohisa Asai, Noriaki Kanayama, Mitsuru Kawamura, and Shinichi Koyama. Agency over a phantom limb and electromyographic activity on the stump depend on visuomotor synchrony: a case study. *Sense of Agency: Examining Awareness of the Acting Self*, 2015.
- [132] Shaun Gallagher. Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends in cognitive sciences*, 4(1):14–21, 2000.

- [133] Andreas Kalckert and H Henrik Ehrsson. The moving rubber hand illusion revisited: Comparing movements and visuotactile stimulation to induce illusory ownership. *Consciousness and cognition*, 26:117–132, 2014.
- [134] 近赤外光イメージング装置について. [http://www.med.shimadzu.co.jp/products/om/qa\\_index.html](http://www.med.shimadzu.co.jp/products/om/qa_index.html).
- [135] NIRS-SPM. <http://bispl.weebly.com/nirs-spm.html#/>.
- [136] SPM5. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>.
- [137] Jiro Okuda, Toshikatsu Fujii, Hiroya Ohtake, Takashi Tsukiura, Kazuyo Tanji, Kyoko Suzuki, Ryuta Kawashima, Hiroshi Fukuda, Masatoshi Itoh, and Atsushi Yamadori. Thinking of the future and past: The roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. *Neuroimage*, 19(4):1369–1380, 2003.
- [138] Satoshi Tsujimoto, Aldo Genovesio, and Steven P Wise. Evaluating self-generated decisions in frontal pole cortex of monkeys. *Nature neuroscience*, 13(1):120–126, 2010.
- [139] Manos Tsakiris, Matthew R Longo, and Patrick Haggard. Having a body versus moving your body: neural signatures of agency and body-ownership. *Neuropsychologia*, 48(9):2740–2749, 2010.
- [140] James W Moore, Diane Ruge, Dorit Wenke, John Rothwell, and Patrick Haggard. Disrupting the experience of control in the human brain: pre-supplementary motor area contributes to the sense of agency. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, page rspb20100404, 2010.
- [141] Wen Wen, Atsushi Yamashita, and Hajime Asama. The sense of agency during continuous action: performance is more important than action-feedback association. *PloS one*, 10(4):e0125226, 2015.
- [142] Michihiro Osumi, Masahiko Sumitani, Naoki Wake, Yuko Sano, Akimichi Ichinose, Shin-ichiro Kumagaya, Yasuo Kuniyoshi, and Shu Morioka. Structured movement representations of a phantom limb associated with phantom limb pain. *Neuroscience letters*, 605:7–11, 2015.
- [143] Elizabeth A Franz, Howard N Zelaznik, and George McCabe. Spatial topological constraints in a bimanual task. *Acta psychologica*, 77(2):137–151, 1991.
- [144] Francesca Garbarini, Marco Rabuffetti, Alessandro Piedimonte, Lorenzo Pia, Maurizio Ferrarin, Francesca Frassinetti, Patrizia Gindri, Anna Cantagallo, Jon Driver, and Anna Berti. ‘moving’ a paralysed hand: bimanual coupling effect in patients with anosognosia for hemiplegia. *Brain*, 135(5):1486–1497, 2012.
- [145] Elizabeth A Franz and VS Ramachandran. Bimanual coupling in amputees with phantom limbs. *Nature neuroscience*, 1(6):443–444, 1998.

- 
- [146] Francesca Garbarini, Lorenzo Pia, Alessandro Piedimonte, Marco Rabuffetti, Patrizia Gin-dri, and Anna Berti. Embodiment of an alien hand interferes with intact-hand movements. *Current Biology*, 23(2):R57–R58, 2013.
- [147] Simone Cardoso de Oliveira. The neuronal basis of bimanual coordination: recent neuro-physiological evidence and functional models. *Acta psychologica*, 110(2):139–159, 2002.
- [148] Herbert Heuer, Richard A Schmidt, and Dina Ghodsian. Generalized motor programs for rapid bimanual tasks: A two-level multiplicative-rate model. *Biological Cybernetics*, 73(4):343–356, 1995.
- [149] M Osumi, A Ichinose, M Sumitani, N Wake, Y Sano, A Yozu, S Kumagaya, Y Kuniyoshi, and S Morioka. Restoring movement representation and alleviating phantom limb pain through short-term neurorehabilitation with a virtual reality system. *European Journal of Pain*, 2016.
- [150] Jacob Cohen. A power primer. *Psychological bulletin*, 112(1):155, 1992.
- [151] 竹内理 水本篤. 研究論文における効果量の報告のために 基本的概念と注意点 . 2008.
- [152] Francesca Garbarini, Federico D’Agata, Alessandro Piedimonte, Katuscia Sacco, Marco Rabuffetti, Fred Tam, Franco Cauda, Lorenzo Pia, Giuliano Geminiani, Sergio Duca, et al. Drawing lines while imagining circles: neural basis of the bimanual coupling effect during motor execution and motor imagery. *Neuroimage*, 88:100–112, 2014.
- [153] Nicole Wenderoth, Filiep Debaere, Stefan Sunaert, Paul Van Hecke, and Stephan P Swin-nen. Parieto-premotor areas mediate directional interference during bimanual movements. *Cerebral cortex*, 14(10):1153–1163, 2004.
- [154] Masahiko Sumitani, Arito Yozu, Toshiya Tomioka, Yoshitsugu Yamada, and Satoru Miyauchi. Using the intact hand for objective assessment of phantom hand-perception. *European Journal of Pain*, 14(3):261–265, 2010.
- [155] D Laplane, J Talairach, V Meininger, J Bancaud, and JM Orgogozo. Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *Journal of the neurolog-ical sciences*, 34(3):301–314, 1977.
- [156] Signal Processing Course. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/~wpenny/course/course.html>.
- [157] 萩原綱一 and 飛松省三. 脳のゆらぎ・同期・オシレーション. *Clinical Neuroscience*, 32:780–782, 2014.
- [158] Jordan Stoyanov, JS Bendat, and AG Piersol. Random data: Analysis and measurement procedures, 2001.
- [159] George H Klem, Hans Otto Lüders, HH Jasper, C Elger, et al. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 52(3), 1999.

- [160] Martin Lotze, Pedro Montoya, Michael Erb, Ernst Hülsmann, Herta Flor, Uwe Klose, Niels Birbaumer, and Wolfgang Grodd. Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fmri study. *Journal of cognitive neuroscience*, 11(5):491–501, 1999.
- [161] Franck-Emmanuel Roux, Danielle Ibarrola, Yves Lazorthes, and Isabelle Berry. Virtual movements activate primary sensorimotor areas in amputees: report of three cases. *Neurosurgery*, 49(3):736–742, 2001.
- [162] Petroc Sumner and Masud Husain. At the edge of consciousness: automatic motor activation and voluntary control. *The Neuroscientist*, 2008.
- [163] D Thaler, Y-C Chen, PD Nixon, CE Stern, and RE Passingham. The functions of the medial premotor cortex. *Experimental Brain Research*, 102(3):445–460, 1995.
- [164] I Biran and A Chatterjee. Alien hand syndrome. *Archives of Neurology*, 61(2):292–294, 2004.
- [165] Edoardo Boccardi, Sergio Della Sala, Cristina Motto, and Hans Spinnler. Utilisation behaviour consequent to bilateral sma softening. *Cortex*, 38(3):289–308, 2002.
- [166] Per E Roland, Bo Larsen, NA Lassen, and Eric Skinhoj. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of neurophysiology*, 43(1):118–136, 1980.
- [167] R Benecke, JPR Dick, JC Rothwell, BL Day, and CD Marsden. Increase of the Bereitschaftspotential in simultaneous and sequential movements. *Neuroscience letters*, 62(3):347–352, 1985.
- [168] Deborah J Serrien, Lucy HA Strens, Antonio Oliviero, and Peter Brown. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area (sma) degrades bimanual movement control in humans. *Neuroscience letters*, 328(2):89–92, 2002.
- [169] COBIE Brinkman. Supplementary motor area of the monkey’s cerebral cortex: short-and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *The Journal of neuroscience*, 4(4):918–929, 1984.
- [170] 松波謙一 and 内藤栄一. 運動と脳. 体を動かす脳のメカニズム, pp158, 168, 1986.
- [171] L Moll and HG Kuypers. Premotor cortical ablations in monkeys: contralateral changes in visually guided reaching behavior. *Science*, 198(4314):317–319, 1977.
- [172] Vittorio Gallese, Luciano Fadiga, Leonardo Fogassi, and Giacomo Rizzolatti. Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119(2):593–609, 1996.
- [173] O Hikosaka, K Sakai, S Miyauchi, R Takino, Y Sasaki, and B Putz. Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: a functional mri study. *Journal of neurophysiology*, 76(1):617–621, 1996.

- 
- [174] Keisetsu Shima, Hajime Mushiake, Naohiro Saito, and Jun Tanji. Role for cells in the pre-supplementary motor area in updating motor plans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(16):8694–8698, 1996.
- [175] Akihisa Mita, Hajime Mushiake, Keisetsu Shima, Yoshiya Matsuzaka, and Jun Tanji. Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. *Nature neuroscience*, 12(4):502–507, 2009.
- [176] Alan G Sanfey, James K Rilling, Jessica A Aronson, Leigh E Nystrom, and Jonathan D Cohen. The neural basis of economic decision-making in the ultimatum game. *Science*, 300(5626):1755–1758, 2003.
- [177] Mascha van't Wout, René S Kahn, Alan G Sanfey, and Andre Aleman. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex affects strategic decision-making. *Neuroreport*, 16(16):1849–1852, 2005.
- [178] Richard Levy and Patricia S Goldman-Rakic. Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. In *Executive control and the frontal lobe: Current issues*, pages 23–32. Springer, 2000.
- [179] Michael Petrides, Bessie Alivisatos, Alan C Evans, and Ernst Meyer. Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proceedings of the National Academy of sciences*, 90(3):873–877, 1993.
- [180] Eiji Hoshi and Jun Tanji. Area-selective neuronal activity in the dorsolateral prefrontal cortex for information retrieval and action planning. *Journal of neurophysiology*, 91(6):2707–2722, 2004.
- [181] Michela Balconi. Dorsolateral prefrontal cortex, working memory and episodic memory processes: insight through transcranial magnetic stimulation techniques. *Neuroscience bulletin*, 29(3):381–389, 2013.
- [182] Karen Faith Berman, Jill L Ostrem, Christopher Randolph, James Gold, Terry E Goldberg, Richard Coppola, Richard E Carson, Peter Herscovitch, and Daniel R Weinberger. Physiological activation of a cortical network during performance of the wisconsin card sorting test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia*, 33(8):1027–1046, 1995.
- [183] Farshad A Mansouri, Keiji Tanaka, and Mark J Buckley. Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(2):141–152, 2009.
- [184] Alexander J Shackman, Brenton W McMenamin, Jeffrey S Maxwell, Lawrence L Greischar, and Richard J Davidson. Right dorsolateral prefrontal cortical activity and behavioral inhibition. *Psychological Science*, 20(12):1500–1506, 2009.
- [185] Alen Johannes Salerian and Charles Anthony Altar. The prefrontal cortex influence over

- subcortical and limbic regions governs antidepressant response by  $n = h/(m+r)$ . *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 204(1):1–12, 2012.
- [186] Shinsuke Kito, Jiuk Jung, Tetsuo Kobayashi, and Yoshihiko Koga. Fiber tracking of white matter integrity connecting the mediodorsal nucleus of the thalamus and the prefrontal cortex in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *European Psychiatry*, 24(5):269–274, 2009.
- [187] Alvaro Pascual-Leone, Eric M Wassermann, Jordan Grafman, and Mark Hallett. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Experimental Brain Research*, 107(3):479–485, 1996.
- [188] J Lorenz, S Minoshima, and KL Casey. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(5):1079–1091, 2003.
- [189] James M Kilner, Alice Neal, Nikolaus Weiskopf, Karl J Friston, and Chris D Frith. Evidence of mirror neurons in human inferior frontal gyrus. *The Journal of Neuroscience*, 29(32):10153–10159, 2009.
- [190] Mirella Dapretto, Mari S Davies, Jennifer H Pfeifer, Ashley A Scott, Marian Sigman, Susan Y Bookheimer, and Marco Iacoboni. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*, 9(1):28–30, 2006.
- [191] Frederick Verbruggen and Gordon D Logan. Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in cognitive sciences*, 12(11):418–424, 2008.
- [192] Jeng-Ren Duann, Jaime S Ide, Xi Luo, and Chiang-shan Ray Li. Functional connectivity delineates distinct roles of the inferior frontal cortex and presupplementary motor area in stop signal inhibition. *The Journal of Neuroscience*, 29(32):10171–10179, 2009.
- [193] 岩村吉晃. 3章 触覚と体性感覚. 電子情報学会知識ベース, 2010.
- [194] James W Lewis and David C Van Essen. Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 428(1):112–137, 2000.
- [195] Steven P Wise, Driss Boussaoud, Paul B Johnson, and Roberto Caminiti. Premotor and parietal cortex: Corticocortical connectivity and combinatorial computations 1. *Annual review of neuroscience*, 20(1):25–42, 1997.
- [196] Giuseppe Luppino, Massimo Matelli, Rosolino Camarda, and Giacomo Rizzolatti. Corticocortical connections of area f3 (sma-proper) and area f6 (pre-sma) in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 338(1):114–140, 1993.
- [197] Nathalie Picard and Peter L Strick. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cerebral cortex*, 6(3):342–353, 1996.



- 
- [198] Garrett E Alexander and Michael D Crutcher. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences*, 13(7):266–271, 1990.
- [199] Frank A Middleton and Peter L Strick. Basal-ganglia ‘ projections ’ to the prefrontal cortex of the primate. *Cerebral Cortex*, 12(9):926–935, 2002.
- [200] Pierre-Jean Le Reste, C Haegelen, B Gibaud, T Moreau, and X Morandi. Connections of the dorsolateral prefrontal cortex with the thalamus: a probabilistic tractography study. *Surgical and Radiologic Anatomy*, pages 1–6, 2015.
- [201] Trinity B Crapse and Marc A Sommer. Corollary discharge circuits in the primate brain. *Current opinion in neurobiology*, 18(6):552–557, 2008.
- [202] J Macpherson, M Wiesendanger, C Marangoz, and TS Miles. Corticospinal neurones of the supplementary motor area of monkeys. *Experimental brain research*, 48(1):81–88, 1982.
- [203] Ryuta Kawashima, Jobu Watanabe, Takashi Kato, Akinori Nakamura, Kentaro Hatano, Torsten Schormann, Kazunori Sato, Hiroshi Fukuda, Kengo Ito, and Karl Zilles. Direction of cross-modal information transfer affects human brain activation: a pet study. *European journal of neuroscience*, 16(1):137–144, 2002.
- [204] D Boussaoud and SP Wise. Primate frontal cortex: effects of stimulus and movement. *Experimental Brain Research*, 95(1):28–40, 1993.
- [205] Atsushi Nambu, Hironobu Tokuno, and Masahiko Takada. Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal ‘ hyperdirect ’ pathway. *Neuroscience research*, 43(2):111–117, 2002.
- [206] 樋口貴広 and 森岡周. 身体運動学. 三輪書店, 2008.
- [207] 卜部美代志, Miyoshi URABE, 坪川孝志, Takashi TSUBOKAWA, 渡辺洋宇, You WATANABE, 角家暁, and Satoru KADOYA. 視床正中中心核の noxious stimuli の受容機構. *Brain and Nerve 脳と神経*, 18(1):25–37, 1966.
- [208] Jeanne D Talbot, Sean Marrett, Alan C Evans, Ernst Meyer, M Catherine Bushnell, and Gary H Duncan. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 251(4999):1355–1358, 1991.
- [209] Rolf-Detlef Treede, Daniel R Kenshalo, Richard H Gracely, and Anthony KP Jones. The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2):105–111, 1999.
- [210] Robert C Coghill, Jeanne D Talbot, Alan C Evans, Ernst Meyer, Albert Gjedde, M Catherine Bushnell, and Gary H Duncan. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *The Journal of neuroscience*, 14(7):4095–4108, 1994.
- [211] Matthew Botvinick, Leigh E Nystrom, Kate Fissell, Cameron S Carter, and Jonathan D Cohen. Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*,

- 402(6758):179–181, 1999.
- [212] David M Amodio and Chris D Frith. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(4):268–277, 2006.
- [213] Tim VP Bliss, Graham L Collingridge, Bong-Kiun Kaang, and Min Zhuo. Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2016.
- [214] Tania Singer, Hugo D Critchley, and Kerstin Preuschoff. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends in cognitive sciences*, 13(8):334–340, 2009.
- [215] George F Koob and Nora D Volkow. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1):217–238, 2010.
- [216] Michael M Behbehani. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Progress in neurobiology*, 46(6):575–605, 1995.
- [217] Allan I Basbaum and Howard L Fields. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual review of neuroscience*, 7(1):309–338, 1984.
- [218] Tomas Paus et al. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(6):417–424, 2001.
- [219] Vinod Menon and Lucina Q Uddin. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6):655–667, 2010.
- [220] Max Ortiz-Catalan, Nicholas Sander, Morten B Kristoffersen, Bo Håkansson, and Rickard Brånemark. Treatment of phantom limb pain (plp) based on augmented reality and gaming controlled by myoelectric pattern recognition: a case study of a chronic plp patient. 2014.



以上

1 p ~ 162 p 完

博士論文

2016 年 12 月 9 日提出

佐野 佑子