

## 特集 2 ニューロモデュレーションの最前線

## 3. 精神疾患領域におけるニューロフィードバックの医療応用に向けた取り組み

千葉 俊周<sup>1, 2)</sup>

**抄録:** 近年の脳画像解析技術の進歩は、症状や精神状態に関連する脳活動の同定など、精神疾患の病態理解に貢献してきた。一方で、同定した関連性について因果関係を明らかにするためには、脳活動への介入が不可欠である。ニューロフィードバックは、脳波計やMRIで測った脳活動をリアルタイムで解析し、その結果を被験者にフィードバックすることで、脳活動の自己調整を促す。これにより、因果関係の議論に貢献し、さらには治療応用につながると期待されている。特定脳領域の活動量など一次元の情報をフィードバックする従来のニューロフィードバックと異なり、デコーディッドニューロフィードバックでは、脳活動パターンをフィードバックする。これにより、さまざまな心的状態に対応する脳活動パターンを操作でき、自由度が圧倒的に高くなる。本稿では、心的外傷後ストレス障害の治療法としてデコーディッドニューロフィードバック開発をめざす筆者らの取り組みを例に、本手法の医療応用の可能性を論じる。

日本生物学的精神医学会誌 35 (4) : 184-187, 2024

**Key words :** neuro modulation, neurofeedback, mental disorder, post-traumatic stress disorder

近年の脳画像解析手法の発展は、精神疾患の病態理解に寄与し、特に機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) を用いた、症状誘発や心理機能課題時に活動する脳領域が次々と明らかにされてきた。また、安静時の脳活動に着目して領域間の同期レベルとして定量化した機能的結合は、患者と健常者の判別にも役立つ。一方で、このように同定した課題や疾患などの脳活動の相関について、因果関係を明らかにするためには、脳活動への介入による検証が不可欠である。近年、脳活動に低侵襲で介入できる手法としてニューロフィードバックが注目されている。ニューロフィードバックでは、①脳活動を fMRI 撮影下でリアルタイムに解析し、②解析結果を被験者へフィードバックし、③被験者はフィードバックに基づく自助努力により自身の脳活動を操作する。これにより、特定の脳活動への介入が行動に与える影響を評価することで、因果関係を議論できる。また、特定の脳活動への誘

導は長期的な脳の可塑性をもたらすことも示されており、治療への応用可能性が期待されている。因果推論と治療応用可能性の幅を広げる技術として特に、ニューロフィードバックにデコーディングの技術を組み込んだ、デコーディッドニューロフィードバックが挙げられる<sup>5, 6)</sup>。デコーディングは脳活動パターンから心的状態や提示された刺激を、機械学習によって推定する技術である。従来の脳活動解析では、刺激提示時に特定の脳領域の活動が亢進するか低下するかという1次元で結果が表現される。これに対し、デコーディングでは亢進や低下の組み合わせパターンという多次元で結果が表現されるのが特徴である<sup>3)</sup>。そのため、デコーディッドニューロフィードバックでは、特定の心的状態や提示刺激と関係する特定の脳活動パターンの誘導が可能となる。本稿ではまず、ニューロフィードバックによる因果推論や医療応用への試みを概説する。特に、デコーディッドニューロフィードバックについて広

## Medical applications of neurofeedback in psychiatric disorders

1) 国際電気通信基礎技術研究所 脳情報研究所 行動変容研究室 (〒619-0288 京都府相楽郡精華町光台2-2-2) Toshinori Chiba : The Department of Decoded Neurofeedback, Computational Neuroscience Laboratories, Advanced Telecommunications Research Institute International. 2-2-2 Hikaridai, Seika-cho, Sorakugun, Kyoto 619-0288, Japan

2) 自衛隊阪神病院・精神科 (〒666-0024 兵庫県川西市久代4-1-50) Toshinori Chiba : The Department of Psychiatry, Self-Defense Forces Hanshin Hospital. 4-1-50 Kushiro, Kawanishi-shi, Hyogo 666-0024, Japan

【千葉 俊周 E-mail : t.chiba0906@gmail.com】

く概説するとともに、筆者らが進めている心的外傷後ストレス障害 (post-traumatic stress disorder : PTSD) への医療応用の試みを例に各論についても言及する。

## 1. ニューロフィードバックとは

精神疾患は脳のなんらかの問題に端を発するというのが、近代の精神医学の共通認識である。薬物療法や認知・精神療法のように間接的に脳を「正常化」する代わりに、脳活動を直に変容させ治療を試みるのが、精神医学における「ニューロモデレーション」である。そのうち、ニューロフィードバックでは、患者の自助努力により内発的に脳の活動を変容させることにより正常化をめざす。

ニューロフィードバックは、脳波 (electroencephalogram : EEG) を指標とする EEG ニューロフィードバックと、脳血流を指標とする fMRI ニューロフィードバックが一般的である。fMRI ニューロフィードバックは、扁桃体の活動レベルを下げるためなどに用いられる。そのなかで、①扁桃体の活動レベルをリアルタイムに解析し、②扁桃体の活動レベルをモニターに表示した円盤の大きさとして患者にフィードバックする、③患者は円盤のサイズを見ながら、円盤が大きくなるように試行錯誤する。試行錯誤において患者は、たとえば足し算をしたり、絵を思い浮かべたりとさまざまな方法を試す。試行錯誤のなかでたまたまみつけた円盤を大きくする方法を繰り返すことで、適切な脳活動——この例では扁桃体活動レベルの低下——を実現する。これにより扁桃体の活動は抑制され、過活動によって生じる症状の改善が期待できる<sup>2)</sup>。

ニューロフィードバックの臨床応用は大きく2つのアプローチに大別できる。1つ目は、「異常」な脳活動の正常化である。患者と健常者と異なる脳活動を調べ、その脳活動が疾患や症状の原因であると仮説を立て、脳活動の正常化に伴う治療効果を評価する。よって、このアプローチは、治療法の開発であるとともに、仮説検証の過程ともなりうる。精神疾患領域では扁桃体の活動異常が疾患横断的に多く報告されており、ニューロフィードバックにおいても扁桃体の活動レベルを正常化する試みが多くみられる<sup>2)</sup>。2つ目のアプローチは、治療効果のある脳活動の誘導である。既知の病態から、治療効果が期待される脳活動について仮説を立て誘導するこのアプローチもまた、治療法の開発であると同時に仮説検証の過程とみなせる。治療効果のある脳活動とは

たとえば、認知行動療法など有効な治療下での脳活動が挙げられる。従来型の、「扁桃体の活動の大小」のような特定脳領域の活動レベルを指標とするニューロフィードバックではこのような繊細な状態の再現は困難であった。このような心的体験に対応する脳活動パターンの操作を可能とするのがデコーディッドニューロフィードバックである。

## 2. デコーディッドニューロフィードバックの実際

デコーディッドニューロフィードバックは、2011年に Shibata らによって開発された<sup>6)</sup>。Shibata らは、ニューロフィードバックにより特定の知覚刺激に対応する脳活動を誘導し、対応した知覚刺激特異的な判別成績の向上を示した。この手法の臨床応用を見据えた、恐怖条件付けされた記憶を消去する基礎実験が Koizumi らによって行われている<sup>4)</sup>。恐怖条件付けでは、通常は恐怖と関連しない中性刺激と嫌悪刺激 (痛みなど) をペアにして繰り返し提示することで、中性刺激の単独提示のみで恐怖反応 (発汗、心拍上昇など) が引き起こされるようになる学習効果である。恐怖条件付けは、PTSD の中心的なメカニズムとして理解されている。一方、恐怖条件付けの消去学習では、恐怖条件付けされた中性刺激を、嫌悪刺激なしで単独で提示する。これを繰り返すことで、中性刺激が必ずしも痛み刺激を伴わないことを学習し、単独刺激では恐怖反応を示さなくなる。これは、PTSD の治療に有効な、曝露療法の根幹をなすメカニズムである。曝露療法では、その名の通りトラウマ関連の刺激に繰り返し曝露させ、トラウマ関連刺激 (記憶) に対する消去学習を引き起こす。曝露療法は非常に有効な反面、患者の苦痛も高く、治療アドヒアランスは決して良くない。曝露療法の代わりに、曝露療法実施時の脳活動を再現・誘導することができれば、苦痛のない治療法となりうる。Koizumi らは、健常者において、恐怖条件付けされた中性刺激に対応する脳活動を、デコーディッドニューロフィードバックを用いて被験者の脳内で再現・誘導した。これにより、中性刺激に対する恐怖反応が軽減することが示されている。これに続く Taschereau-Dumouchel らの研究では、より実臨床に近い対象として、動物への被験者の恐怖を扱った。被験者の恐怖対象の動物 (蛇など) に対応する脳活動が再現・誘導されている<sup>7)</sup>。同研究では、複数の動物に恐怖を抱く被験者が選ばれ、二重盲検法により1つの動物に対応する脳活動のみが介入の対象

に選ばれた。デコーディッドニューロフィードバックは介入された動物特異的に恐怖反応を軽減しており、介入の効果であることを強く裏付ける結果であった。

筆者らは、これらの成果を踏まえ臨床研究を開始している。具体的には、曝露療法をデコーディッドニューロフィードバックで苦痛なく再現することを目的とし、男性の怒り表情がトラウマ刺激である PTSD 患者を対象として、怒り顔に対応する脳活動を誘導している。サンプルサイズの小さな予備データながら PTSD 症状を緩和するという結果を得ており、現在、二重盲検法でのランダムイズドコントロールトリアルを計画中である<sup>1)</sup>。コントロール群では、非トラウマ関連刺激である女性の笑顔に対応する脳活動を誘導する。どちらの脳活動パターンが誘導対象であるかは参加者に伝えずに実施できるため、二重盲検法での効果検証が可能となる。

本稿では PTSD を例に挙げデコーディッドニューロフィードバックの治療可能性について言及したが、本手法の利点はその自由度の高さにある。脳活動パターンが推定できるものであれば、どのような心的状態であれ技術的には誘導が可能となる。統合失調症の妄想・幻覚、うつ病のうつ気分、パニック障害のパニックなど、さまざまな応用可能性が広がる。また、自助努力による治療法でありながら、動物恐怖や PTSD の例に挙げたように、二重盲検法効果を検証できるため、真に効果のある治療法開発に繋げやすいことも利点であろう。

本論文では、自助努力によるニューロモデュレーションとしてのニューロフィードバックの概要を紹介した。さらなる研究の進展により、より有効なニューロフィードバックの開発と臨床応用が待たれる。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

## 文 献

- 1) Chiba T, Kanazawa T, Koizumi A, et al (2019) Current status of neurofeedback for post-traumatic stress disorder : a systematic review and the possibility of decoded neurofeedback. *Front Hum Neurosci*, 13 : 233.
- 2) Goldway N, Jalon I, Keynan JN, et al (2022) Feasibility and utility of amygdala neurofeedback. *Neurosci Biobehav Rev*, 138 : 104694.
- 3) Kamitani Y and Tong F (2005) Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci*, 8 (5) : 679-685.
- 4) Koizumi A, Amano K, Cortese A, et al (2016) Fear reduction without fear through reinforcement of neural activity that bypasses conscious exposure. *Nat Hum Behav*, 1 : 0006.
- 5) Shibata K, Lisi G, Cortese A, et al (2019) Toward a comprehensive understanding of the neural mechanisms of decoded neurofeedback. *Neuroimage*, 188 : 539-556.
- 6) Shibata K, Watanabe T, Sasaki Y, et al (2011) Perceptual learning incepted by decoded fMRI neurofeedback without stimulus presentation. *Science*, 334 (6061) : 1413-1415.
- 7) Taschereau-Dumouchel V, Cortese A, Chiba T, et al (2018) Towards an unconscious neural reinforcement intervention for common fears. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115 (13) : 3470-3475.

**■ ABSTRACT**

---

**Medical applications of neurofeedback in psychiatric disorders**

Toshinori Chiba

- 1) *The Department of Decoded Neurofeedback, Computational Neuroscience Laboratories, Advanced Telecommunications Research Institute International*
- 2) *The Department of Psychiatry, Self-Defense Forces Hanshin Hospital*

Recent advances in neuroimaging techniques have contributed to the understanding of psychiatric disorders by identifying brain activity related to symptoms and mental states. However, to elucidate causality in identified associations, intervention in brain activity is essential. Neurofeedback analyzes brain activity measured by EEG or MRI in real-time and provides feedback to participants, promoting self-regulation of brain activity. This not only contributes to inferring the causality but also holds promise for therapeutic applications. Unlike conventional neurofeedback, which provides one-dimensional feedback such as the activity level of specific brain regions, decoded neurofeedback provides feedback on brain activity patterns. This allows manipulation of brain activity patterns corresponding to various mental states, greatly increasing flexibility. In this paper, we discuss the potential medical applications of this technique, using our efforts to develop decoded neurofeedback for the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) as an example.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (4) : 184-187, 2024)

---