



Title	外傷性脳損傷後注意障害患者における注意の能動的制御とその神経基盤に関する研究
Author(s)	澤村, 大輔
Citation	北海道大学. 博士(保健科学) 甲第11433号
Issue Date	2014-03-25
DOI	10.14943/doctoral.k11433
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/55561
Type	theses (doctoral)
File Information	Daisuke_Sawamura.pdf



[Instructions for use](#)

学位論文

外傷性脳損傷後注意障害患者における注意の能動的制御と
その神経基盤に関する研究

澤 村 大 輔

北海道大学大学院保健科学院
保健科学専攻 保健科学コース

2013 年度

目次	
要旨	3
第1章 緒言	5
1-1 外傷性脳損傷 (Traumatic brain injury : TBI)	5
1-2 TBI と注意障害	5
1-3 無関連刺激に対する能動的制御の障害	6
1-4 注意の3つの側面と能動的制御の障害	7
1-5 本研究の目的	8
第2章 TBI 後注意障害患者における課題無関連刺激に対する 能動的制御の脳機能画像研究	
2-1 本研究の目的	9
2-2 対象と方法	9
2-2-1 対象	9
2-2-2 Moss Attention Rating Scale	9
2-2-3 課題	10
2-2-4 手続き	10
2-2-5 脳機能画像測定装置 (functional Near Infrared Spectroscopy : fNIRS)	10
2-2-6 統計解析	11
2-2-6-1 行動学的データの解析	11
2-2-6-2 fNIRS データの解析	11
2-3 結果	12
2-3-1 課題成績	12
2-3-2 fNIRS データ	12
第3章 TBI 後注意障害患者における視空間性注意と 能動的制御に関する脳機能画像研究	
3-1 本研究の目的	13
3-2 対象と方法	13
3-2-1 対象	13
3-2-2 課題	13
3-2-3 手続き	14
3-2-4 機能的核磁気共鳴画像 (functional Magnetic Resonance Imaging : fMRI)	14
3-2-5 統計解析	14
3-3 結果	15
3-3-1 課題成績	15
3-3-2 fMRI データ	15

第4章 考察

4-1 TBI 後注意障害患者における課題無関連刺激に対する	
能動的制御の脳機能画像研究	17
4-2 視空間性注意と能動的制御に関する脳機能画像研究	18
4-3 結論	21
謝辞	22
文献	23
図表	30

要旨

注意障害は外傷性脳損傷（以下、TBI）の後遺症として高次脳機能障害の中でも特に出現頻度の高い障害であり、最も日常生活上で問題となる症状の一つである。特に日常生活上の問題として落ち着きなさや注意散漫が TBI 後注意障害患者の臨床において多くみられる。これは特に注意の能動的制御に働くとされている外側前頭前野の損傷が頻発する TBI に特徴的な症状であると考えられる。注意の能動的制御は自発的、意図的な注意のコントロールであり、人が限りある注意資源（認知神経学では注意の容量と表現されている）を効率的に利用し、不要な情報を排除して必要な情報をのみを選択する上で重要な役割を果たしている。

本研究は行動観察評価スケールから落ち着きなさ、注意散漫の症状を呈する TBI 患者を選定し、心理学、認知神経学、注意神経学分野における人の注意に関する基礎研究の知見を基に能動的注意制御を要求する課題（課題無関連聴覚刺激の抑制課題、視空間注意課題）を用いて 2 つの研究を通してその原因と考えられる注意の能動的制御の障害特徴とその神経基盤を明らかにすることを目的とする。

第 2 章では TBI 後注意障害患者における課題無関連刺激に対する能動的制御の脳機能画像研究について報告した。この研究は注意の能動的制御の概念を体系化した注意のフィルターモデルから TBI における能動的制御の障害が低次 (working memory への負荷が小さい) の能動的制御の障害であると仮説を立て、健常群との比較により検討したものである。対象の選定基準には米国で TBI を対象として開発された注意の行動観察評価スケールである Moss Attention Rating Scale の日本語版（以下、MARS）を作成し、これを使用した。行動学的データとしては working memory 課題である Paced Auditory Serial Addition Task（以下、PASAT）と Distracting PASAT（無関連聴覚刺激の抑制課題）を実施し、また課題遂行時の脳活動を機能的近赤外分光装置 (fNIRS) により計測した。健常群では差がなかったが、TBI 群では PASAT と比較し、低干渉であるとされる Distracting PASAT で有意な成績の低下を示した。また脳活動データにおいて健常者では妨害課題遂行時には抑制課題遂行時に働くとされる右外側前頭前野領域が有意な賦活が認められたが、TBI 群では認められなかった。能動的制御の障害を呈する TBI 患者は課題無関連情報の排除に働く低次の能動的制御の機能に支障をきたしていることが行動学的データ、脳活動データのいずれからも裏付けられた。

第 3 章では TBI 後注意障害患者における視空間性注意と能動的制御に関する脳機能画像研究について報告した。TBI 後に注意の能動的障害を呈した患者が、注意のどの側面 (alertness, bottom up 注意, top down 注意) に障害を呈しているのかを確認し、能動的制御との関係、およびその神経基盤について明らかにすることを目的とした研究について述べた。この研究においても第 2 章と同様に対象の選定には MARS を用いた。行動学的データとしては視空間注意の代表的な課題である Posner cuing paradigm を、脳活動データとしては機能的核磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた。行動学的データの結果からは bottom up 注意課題 (No cue 条件) において健常群と差はなかったが、alertness (Neutral 条件), top down 注意の課題 (Valid 条件, Invalid 条件) において有意な成績の低下を認めた。また、脳活動データからは top down 注意の課題において第 2 章で行った無関連聴覚刺激の抑制課題と同様に、右外側前頭前野が TBI 群に比して健常群で有意に賦活し、その背景には Fronto Parietal

Network(FPN)の関与が考えられた。また、top down 注意の課題の中でも Valid 条件, Invalid 条件のそれぞれで右外側前頭前野領域の異なる部位が賦活することが確認された。第 2 章の無関連聴覚刺激の抑制課題において要求される多種の知覚入力から適切な情報を選択する機能と同じ位置づけにあって working memory に対する負荷の小さい Valid 条件では脳活動の群間比較で右下前頭回, 右側頭頭頂結合部に健常群に有意な賦活が認められた。これは低次の top down 注意に働く Ventral Attentional Network (VAN) 領域の賦活であると考えられた。また, working memory に負荷の大きい高次の能動的制御の課題においては TBI 群でその成績の低下は顕著であり, 脳活動の群間比較において健常群で右中前頭回, 右頭頂間溝近傍に有意な賦活が認められた。これらの賦活領域は Dorsal Attentional Network (DAN) 領域に相当すると考えられた。これらの結果より注意の能動的制御の障害を呈する患者は bottom up 注意が比較的保たれており, top down 注意に障害があることが行動学的データ, 脳活動データからも裏付けられた。

4 章では, 総括的考察として, 本研究で用いた課題の妥当性, および研究結果の概略を述べたうえで, 2 章と 3 章の研究を通し, 注意の能動的制御の障害を呈した TBI 患者はその障害は注意のフィルターモデルにおける知覚処理段階 (低次の能動的制御) から障害があり, top down 注意が障害されていること, またその発現機序としては FPN の損傷が考えられ, 特に低次の能動的制御の障害には VAN が関与し, その責任局在は TBI の好発部位である右下前頭回であると考えられた。

1-1 外傷性脳損傷 (Traumatic brain injury : TBI)

外傷性脳損傷 (Traumatic brain injury, 以下, TBI) は, WHO の系統的な調査により TBI の毎年の発生率は恐らく 100,000 人当たり 600 人以上であるとされており, 50 歳以下の年齢層では高次脳機能障害の第一の原因疾患であると報告されている (Varley, 2010; 中島, 2012; 小川, 2010). 特に TBI は外力による衝撃が頭部に加わった瞬間に力学的機序によって生じる一次性脳損傷とその後の生体反応の結果として生じる二次性脳損傷の 2 つに分けられる. 一次性脳損傷は受傷時に生じるもので, 頭皮の断裂や頭蓋骨骨折, 脳実質の損傷 (脳挫傷), 血管や神経の損傷などが挙げられる. 二次性脳損傷は出血による血腫の形成, 脳虚血, 脳浮腫, 脳腫脹等, 受傷後の時間的経過で刻々と変動する病態である.

頭部外傷の分類については日本神経外傷学会と日本外傷学会が合同で作成した頭部外傷分類 (横田, 2009) が存在する. 脳画像所見と意識障害 (Glasgow Coma Scale, 以下, GCS) の程度で重症度を分類したものである. 頭部外傷は頭蓋骨骨折, 局所性脳損傷, びまん性軸索損傷の 3 つに大別されるが, この中で局所性脳損傷, びまん性軸索損傷が TBI に該当する.

頭部外傷分類における軽度 TBI においては発症後 2 年まで 40~80% に何らかの後遺症が残存していると報告されている (Varley, 2010; 中島, 2012). また, たとえ軽度であっても TBI では後遺症として高次脳機能障害を呈し, 長期的なフォローを必要とすることが少なくない (Varley, 2010). 脳の損傷部位としては前頭葉の損傷例が圧倒的に多く, 特に外側前頭前野の損傷が多い (大橋, 2007; 前島ら, 2008). そのため TBI 後の高次脳機能障害の特徴としては注意障害, 遂行機能障害, 記憶障害, 言語流暢性の障害, 社会的行動障害などの前頭葉症状が主となる.

1-2 TBI と注意障害

TBI の後遺症としての注意障害は高次脳機能障害の中でも特に出現頻度の高い障害である (平成 20 年度高次脳機能障害者実態調査報告書, 2008; 脳外傷後遺症実態調査報告, 2004; 蜂須賀ら, 2011). また, 注意障害の持続期間として Bradshaw ら (1999) は受傷後 3~60 ヶ月の中等度~重度 TBI に神経心理学的検査を用いて確認したところ約 50% はカットオフポイントに到達していないことを報告している.

このように TBI 後の注意障害は後遺症として残存することが多いため, 生活場面に大きな影響を及ぼす. 注意を向けて何かしらの活動に従事する際, 周囲のあらゆる刺激にいつも簡単に注意を逸らされ, 遂行に大きな支障をきたしてしまうという症状が数多く報告されている (Cicerone et al., 2002; Marsh et al., 2008; Whyte et al., 2004). このような症状は注意の能動的制御の障害により生じていると考えられ, 特に TBI に特徴的な脳損傷に起因するものである. 前述のとおり, TBI では特に外側前頭前野の損傷例が圧倒的に多い. 外側前頭前野は, 各種抑制課題遂行時において活性化することが報告されており (Aron et al., 2004; Rubia et al., 2003; Minamoto et al., 2010), また working memory との関与が示唆され, 種々の

注意の能動的制御 (active inhibition) に働くとされている (Kevin et al., 2013; Mihara et al., 2012; Holtzer et al., 2011; Stelzel et al., 2009).

1-3 無関連刺激に対する能動的制御の障害

日々の生活上には会話, 空調機のような機械音, 自動車の走行音などの様々な環境音といわれるものが存在する. そのような日常的なレベルの環境音によって我々は課題遂行能力の著しい低下をきたすようなことはないし, たとえ一時的に注意が捕捉されたとしても, 通常, 現在行っている活動に注意を容易に戻すことができる. すなわち, 私たちは何かに従事する際に, 意識的, または意図的に不要な情報を遮断し, 必要な情報に注意を焦点化させる, また注意の割り込み (interrupt) を抑制する. このような注意の制御は能動的制御と呼ばれ, 課題の遂行能力の維持に働いている (Miller and Cohen, 2001; Conway, 2001; Nigg, 2000). しかし, TBI 後注意障害患者は注意を向けて何かしらの活動に従事する際においても無関連な聴覚刺激の制御が困難となるため周囲のあらゆる刺激にいと簡単に注意を逸らされ, 遂行に大きな支障をきたしてしまう (Cicerone et al., 2002; Bate et al., 2001, Robert 2006; Whyte 1998).

応用心理学分野では主にオフィスを中心とする労働環境の改善という観点から聴覚的妨害刺激の効果についての研究がなされている. 多く用いられている課題は数字や単語の系列再生などの認知課題であり, 無関連な聴覚刺激 (irrelevant auditory stimulus) の妨害によりその課題成績が低下したことが報告されている (Zeamer, 2013; Sörqvist, 2010 Rinne 2007). また, 妨害刺激の効果の大きさについては遂行する課題の難易度, 妨害刺激の性質により異なることが報告されている (Sörqvist, 2010; Schneider, 2013). 遂行する課題難易度については難易度の上昇に伴って処理すべき負荷が増加した場合には, 注意資源の利用限界に達して注意のオーバーフロー状態 (kingberg, 2007) が生じ, その結果がミス, 事故や思考の混乱を誘発すると考えられる. 妨害刺激の抑制に関与する資源の欠乏によりその効果は大きくなる. 妨害刺激の性質については有意味か無意味か, 課題と同じモダリティ刺激であるかどうか, 刺激提示間隔や種類が一定であるかどうかなどでその妨害としての効果の大きさが異なる (Oswald, 2000; Zeamer 2013 ; Elliott, 2002 ; Wickens, 2002) .

妨害刺激がもたらす効果やその能動的制御における神経基盤は必ずしも健常者を対象とした研究報告と一致したものではない. 例えば, ADHD を対象とした Söderlund ら (2007) の報告では驚くべきことに妨害刺激を与えた場合のほうが短期記憶課題の成績が向上したことを報告している. このように TBI においても健常者における知見との相違点が存在する可能性も考えられる. これまで TBI を対象とし, 妨害刺激がもたらす効果や能動的制御における神経基盤について脳機能画像を用いて検討した報告はない.

能動的制御の背景には 2 つの異なる妨害刺激抑制のメカニズム (working memory に関与するものと order processing に関与するもの) が存在するとされている (Sörqvist, 2010) . working memory に関与するもののメカニズムとしては意味的情報を持つ妨害刺激や注意の捕捉を生じさせる予期しない妨害刺激 (例: “c c c m c c c” の m がそれに相当する) の制

御が考えられている。order processing に関与するもののメカニズムとしては刺激音が毎回変化する妨害刺激（例：“k l m v r q c”）の制御が考えられている。Order process に関与するもののメカニズムは working memory に関与するもののメカニズムと比較し、低干渉刺激の処理であると考えられる。このような妨害刺激の抑制の概念を体系化したモデルとして注意のフィルターモデル（Treisman, 1960; Treisman, 1969）が存在するが、このモデルではその刺激の処理を知覚処理の段階である初期選択段階と知覚処理後の反応の段階である後期選択段階に分類している。初期選択段階での妨害刺激（低次の妨害刺激）の処理は working memory に負荷はかからないが、後期選択の段階での妨害刺激（高次の妨害刺激）の処理 working memory に負荷がかかることが先行研究からも報告されている（Lavie et al., 2004; Sörqvist, 2010）。前述した Order process に関与する無関連情報の排除はこのモデルにおける初期選択段階で行われるものとされており、上述した TBI 患者における能動的制御の問題はこの段階の問題に相当すると考えられる。この低次の妨害刺激に対する能動的制御（低次の能動的制御）とそのメカニズムを明らかにすることは TBI 後注意障害患者のよりよい症状理解につながり、効率的かつ効果的なリハビリテーションに貢献するものと考えられる。

1-4 注意の3つの側面と能動的制御の障害

これまでの応用心理学、認知神経学における研究から注意には少なくとも独立した3つのタイプが存在するとされている。覚醒（alertness）、刺激駆動型（bottom up）注意、コントロールされた（top down）注意である。たとえば、我々が日常生活を営む上では何か物を探し、横断歩道を渡る際に信号を確認するというような能動的な注意が、top-down 注意であり、予期せずに出現した自動車に素早く気づき避けるなどの反射的な注意が、bottom-up 注意である。

これらいずれかの注意が障害されても日常生活に様々な支障をきたす（Xu et al., 2010）。移動中に机や椅子によくぶつかる、目の前にあるものを頻繁に見落とすなどの症状は、視空間性に生じた注意の障害である。また、自動車運転は特にこのような注意の側面を最もよく表している。運転中、危険な場所では top down 注意を用いて安全を確認し、突然の人の飛び出しに対しては bottom up 注意を用いて、素早く対応するなどの熟練した注意の機能や制御が必要となる。TBI 患者においては、たとえ注意障害が軽度であってもその 60~80% で運転が困難になると報告されており（Labb, 2013）、自動車運転のような特に注意の範囲や強度、制御が要求される状況では、障害が顕著化されやすいように思われる。

また、TBI 患者における注意障害の特徴として、何かに従事している最中であっても、雑音などの無関連情報に注意が捕捉されやすいという症状がよく観察される。このような行動は bottom up 注意が障害されておらず、その抑制が障害されていることを意味しているのかもしれない。この場合においても、前述した能動的制御の関与が示唆される。さらに、top down 注意の場合は、効率的な探索のために不要情報を排除したり、不要になった情報から視線等を解放するといった能動的制御とも関係する。注意の能動的制御の障害を呈する TBI 患者は、注意のどの側面（alertness, bottom up 注意, top down 注意）で障害が生じているのかを確認し、能動的制御との関係、およびその神経基盤について明らかにするこ

とは、患者を支援する上で貴重な情報になるものと思われる。

これら3つの注意の側面を測定できる代表的な課題として **Posner cuing paradigm** (Posner, 1980) が挙げられる。 **Posner cuing paradigm** は視空間注意を評価する指標として実験心理学の分野でこれまで多くの研究がなされている。 往来から使用されている標準的な **Posner cuing paradigm** は、黒い背景の中央に提示された十字型の固視点、またその両側には並列に四角い枠が提示されており、枠内に出現した刺激にできる限り早く注意を向けて反応する課題である。 異なった注意機能が要求される複数の条件を設け、刺激が提示されてからその刺激を検出するまでの反応時間の条件間における差を調べることで、注意の働きを測定することができる。 課題の試行条件は手がかりなし (**No cue** 条件)、もしくは中央にターゲットの出現を予期させる手がかりが示される場合 (**Neutral** 条件)、加えて方向の手がかりが示され、手がかり刺激の方向にターゲットが出現する場合 (**Valid** 条件) と手がかりとは逆にターゲットが出現する場合 (**Invalid** 条件) の4つの条件が存在する。 **Valid** 条件は **Neutral** 条件と比較して刺激の検出が早くなることが知られており、これは刺激の利得効果 (**benefit**) と呼ばれている。 逆に **Invalid** 条件では刺激の検出は遅れる。 これは刺激の損失効果 (**cost**) と呼ばれている。 往来から使用されている **Posner cuing paradigm** は **valid** 条件と **Invalid** 条件の出現確率は75~80%に設定されている。 **Fabrizio** ら (2010) は **Valid** 条件と **Invalid** 条件の比率の相違による反応時間変化を検証し、 **Valid** 条件の出現比率を下げる (**Invalid** 条件の比率を上げる) と **Benefit** が減少し、 **Valid** 条件50% (**Invalid** 条件50%) では両者の反応時間はほぼ変わらず **benefit** と **cost** はほぼ0になることを報告している。 すなわち、矢印による空間手がかり刺激の影響は矢印による刺激位置の予測性が高いときのみ生じる。 また、手がかり刺激からターゲット刺激出現までの時間間隔 (**stimulus onset asynchrony**, 以下, **SOA**) によってもこの **Benefit** と **Cost** は影響を受ける。 **SOA** が200ms~400msで **Benefit**, **Cost** が最大となり、それ以上長くなるとむしろ手がかり刺激によって反応時間が遅くなるという現象が生じる。 この現象は **Inhibition of Return (IOR)** (Posner, 1980; 武田ら, 2003) と呼ばれ、注意が惹きつけられた直後に刺激が出現しないためにその場所にはもう注意を払わないように抑制することで、他の位置に対して注意を向けようとする自動的な働きであると考えられている。 この現象が生じる **SOA** は手がかり刺激が中心に出る場合 (矢印など) と周辺に出る場合 (ターゲットが出現するボックスが点滅するなど) とで異なるとされている。

以上のとおり、**Posner cuing paradigm** を用いることによって、注意の3つの側面 (**alertness**, **bottom up** 注意, **top down** 注意) に焦点を当てた測定が可能となり、さらに、**valid** 条件と **Invalid** 条件から、注意の能動的制御の働きを推定することが可能となる。

1-5 本研究の目的

本研究は、周囲の不必要な刺激を過剰処理する傾向や落ち着きのなさ、および無関連情報に対する抑制が困難になるなどの注意障害と関連する行動上の問題が観察された **TBI** 患者における注意の能動的制御の障害特徴とその神経基盤、また注意の3つの側面 (**alertness**, **bottom up** 注意, **top down** 注意) との関係について明らかにすることを目的とする。

第2章 TBI後注意障害患者における課題無関連刺激に対する

2-1 本研究の目的

TBI 後注意障害患者の主症状の一つに日常生活場面で周囲の不必要な刺激に過剰に反応する傾向や落ち着きのなさがある。本研究では、そのような無関連情報に対する能動的制御の特徴とその神経基盤を明らかにすることを目的とする。

2-2 対象と方法

2-2-1 対象

中等度～重度の TBI 患者 10 名（男性 7 名，女性 3 名，平均年齢 34.9 ± 6.9 歳，平均教育年数 14.8 ± 2.4 年，受傷時 GCS 平均 9.9 ± 1.6 ）と TBI 対象者と基本属性を統制した健常者 10 名（男性 7 名，女性 3 名，平均年齢 31.6 ± 3.9 歳，平均教育年数 15.8 ± 2.0 年）を対象とした。被験者は全例右利きであった。

TBI 群は，日常生活場面で周囲の不必要な刺激を過剰処理する傾向や落ち着きのなさ，および無関連情報に対する反応抑制が困難になるなど能動的制御の障害による行動の問題が観察されており，**Moss Attention Rating Scale** 日本語版（澤村ら，2012）の因子項目 **restless/distraction** において失点が認められた者を選定した。それらの者に対し現在まで TBI 以外の認知機能低下を引き起こす既往歴（発達障害，精神障害，その他神経障害）が無い，もしくは聴覚障害が無いことを確認した上で実験に参加してもらった。実験への参加に関して，予め被験者には研究の目的，方法，予想される危険性を書面にて十分に説明した上で参加の同意を得た。

なお，本研究は北海道大学大学院保健科学研究院倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号 12-92）。

2-2-2 Moss Attention Rating Scale

Moss Attention Rating Scale（MARS）は Whyte ら（2008）によって開発された外傷性脳損傷患者に対する行動観察による注意障害の評価法であり，多職種でその信頼性と妥当性が検証されている（Whyte et al., 2003; Hart et al., 2006; Whyte et al., 2008; Hart et al., 2009）。現在は，澤村ら（2012）によって日本語版が作成されている。日本語版では原版のように医師，理学療法士，作業療法士，言語聴覚士，看護師による使用が可能であるが，加えて臨床心理士，介護福祉士での使用を可能にしている。本評価法は 22 項目から成り立ち，各項目に対して「明らかに当てはまらない」= 1，「大部分で当てはまらない」= 2，「時には当てはまるが，時には当てはまらない」= 3，「大部分で当てはまる」= 4，「明らかに当てはまる」= 5 という 5 段階のリッカート尺度により回答する。全項目の総合得点は 22～110 の範囲をとり，得点が高いほど注意機能が良好であることを示す。これらの項目には，落ち着きのなさ/注意散漫（**Restless/Distraction**），開始（**Initiation**），持続性/一貫性（**Sustained/Consistent**）の 3 つの因子が存在する。本研究では 3 因子の一つである落ち着きのなさ/注意散漫（**Restless/Distraction**）を選定基準に用いた。その因子項目としては，1)

何もしていない時には落ち着きがなく、そわそわしている、2) 中止するように言われた後も活動や反応を継続する、3) 現在の課題や会話ではなく、近くの会話に注意が向く、4) 以前の話題や行動を保持する、5) 課題と関係のない近くにある物に触ったり、使い始めたりする、という5項目があることが明らかになっている。

2-2-3 課題

Paced Auditory Serial Addition Test (以下, PASAT) は working memory の代表的な評価指標の一つとして挙げられ、世界的に広く普及し、TBI の重症度判定やリハビリテーション効果指標、または復職の可否判定などに幅広く用いられている (Tom, 2006)。この評価指標を本研究の課題として使用する際、健常者のみならず TBI 患者においても学習効果の高い課題であることが報告されているため (Baird, 2004 ; Cohen et al., 2000)、同一課題の反復では注意処理の要求が減少し、課題を反映する脳活動を正確に測定できないことが懸念される。そのため、本研究では Levin version (Levin, 1983) に倣い、使用した課題の学習効果を最小限に抑えられるよう数字の並びをランダム化して用いた。

本研究では通常の PASAT 課題と妨害刺激を加えた PASAT 課題 (以下, Distracting PASAT) を用いた。PASAT では刺激提示間隔 (Inter Stimulation Interval : ISI) の縮小で生じる input-output 競合 (Tom, 2006) を回避するために刺激提示間隔は 2 秒とし、刺激数 60、計 2 分間の PASAT を用いた。一方、Distracting PASAT は、PASAT の ISI に合わせてその中間 (PASAT 刺激提示 1 秒後) にかな一音節の刺激 (50 音) がランダムに挿入された課題とした (図 1)。

Distracting PASAT は PASAT の 61 刺激とその間の 60 の妨害刺激から構成される。PASAT、Distracting PASAT いずれも施行時間は 1 課題 2 分間であり、成績の行動学的指標としては各課題の正答率を算出した。

2-2-4 手続き

本研究ではブロックデザインを採用した。PASAT と Distracting PASAT は交互に 3 回ずつ、合計 6 回実施され、課題開始前と課題間には 30 秒のベースライン測定時間を設けた (図 2)。ベースライン測定時間中は課題遂行時の認知活動以外の要因 (口唇運動や側頭筋の収縮) による脳活動を排除する目的で一桁の数字を口頭表出してもらった。被験者には実験前に簡易的なデモンストレーションを受けてもらい、その後に被験者が実験プロトコルや課題の実施方法について理解していることを確認した。

本研究は静かな個室で行われ、被験者には頭部の動き、また周囲の不要な視覚刺激や、眼球運動によるノイズを極力抑えるために、椅子に座り PC モニター上の固視点を見るように指示した。聴覚刺激の提示には外部接続スピーカーを使用した。

2-2-5 脳機能画像測定装置

本実験では課題によるヘモグロビンの信号変化を抽出するために機能的近赤外分光装置 (functional Near Infrared Spectroscopy : fNIRS) の LABNIRS (Shimadzu Corp. Kyoto, Japan) を用いた。本機器は 780, 805, 830nm 波長を出力することができ、サンプリングレートは 7.4Hz である。プローブは送光プローブ (T) 17 本と受光プローブ (R) 16 本を 3 × 11 の配列で配置し、関心領域 (Region of Interest : ROI) である外側前頭前野および一次聴覚野を含む前頭葉から頭頂、側頭葉にかけての 52 チャンネル (以下, Ch) で測定した (図 3)。その際全ての被験者の測定位置を同様にするため、国際 10-20 法における Front polar zero (以下, Fpz) 上に受光プローブ R9 が位置するように設定した。

fNIRS データはバーチャルレジストレーション法 (Singh et al., 2005 ; Tsuzuki et al., 2007) を用いてチャンネル位置を推定し、Talairach Daemon の解剖学ラベル (Lancaster et al., 2000) により部位を特定した。前述の方法により脳の測定領域を一次聴覚野皮質 (Primary Auditory Cortex, 以下, PAC) 領域, 前運動皮質領域 (Premotor Cortex, 以下, PMC), 外側前頭皮質領域 (Lateral Prefrontal Cortex, 以下, LPFC), 前頭前皮質前部 (Anterior Prefrontal Cortex, 以下, APFC) 領域の 4 つに分類した。右 PAC 領域は Ch11, 22, 32, 33, 43, 44, 左 PAC 領域は Ch21, 31, 41, 42, 51, 52, 右 PMC 領域は Ch1, 2, 12, 23, 左 PMC 領域は Ch9, 10, 20, 30, 右 LPFC 領域は Ch3, 4, 5, 13, 14, 24, 34, 35, 左 LPFC 領域は Ch6, 7, 8, 18, 19, 29, 39, 40 とした。APFC は右, 左, 中央の 3 つに分類し, 右は Ch15, 25, 36, 45, 46, 中央は Ch16, 26, 27, 37, 47, 48, 左は Ch17, 28, 38, 49, 50 とした (図 3)。

本機器では脳活動のシグナルとして検出される酸素化ヘモグロビン (以下, oxy-Hb), 脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb), 総ヘモグロビン (total-Hb) を測定することができるが, 本研究では脳活動の変化に最も鋭敏であることが報告されている oxy-Hb のみを脳活動の指標に用いた (Hoshi et al., 2001 ; Strangman et al., 2002)。NIRS 経路長の問題を避けるため, 各 Ch の oxy-Hb データはベースライン計測開始後から 6 秒間の oxy-Hb の平均値が 0 となるようにベースライン補正を行った。後述する統計解析に用いるデータはベースライン計測開始後 6 秒間の平均 oxy-Hb 濃度からの oxy-Hb 濃度変化量と定義した。

2-2-6 統計解析

2-2-6-1 行動学的データの解析

健常コントロール群と脳損傷群で PASAT と Distracting PASAT の課題成績を対応のない t 検定によって比較した。また各群における PASAT の課題成績と妨害効果 (課題間の成績低下 : PASAT の成績 - Distracting PASAT の成績) をピアソンの積率相関係数によって検討した。課題の練習効果については反復測定分散分析を使用し, PASAT, Distracting PASAT それぞれの 3 回の遂行における有意な成績向上が認められるかどうかを検討した。

2-2-6-2 fNIRS データの解析

被験者が各課題を遂行中に, LABNIRS を用いて各課題における Oxy-Hb の 1 秒当たりの変化量を ROI ごとに算出し, 対応のない t 検定を用い比較検討した。また郡内においては

ベースライン, PASAT, Distracting PASAT における oxy-Hb の濃度変化を一元配置分散分析により比較した. 多重比較検定としては Bonfferoni テストを使用した. これら全ての解析には SPSS19.0 を用い, 有意水準は 5%未満とした.

2-3 結果

2-3-1 課題成績

健常コントロール群の正答率は TBI 群に比して有意に高値であった (表 1). PASAT の平均正答率は健常コントロール群で $69.9 \pm 16.2\%$, TBI 群 $40.3 \pm 14.6\%$ であり, 両群共に先行研究 (Fisk et al., 2001; Wingenfeld et al., 1999; Taylor et al., 1996) の課題成績と類似した結果であった. 一方, Distracting PASAT では健常コントロール群の正答率は $65.0 \pm 19.4\%$ となり, 僅かな正答率低下 (4.9%) に留まったが, TBI 群では $27.6 \pm 17.8\%$ と大幅な正答率低下 (13.7%) を示した. PASAT の課題成績の平均値と Distracting PASAT の成績平均値を比較したところ, 健常コントロール群では有意な差は認められなかった ($p=0.130$) が, TBI 群では Distracting PASAT で正答率が有意に低値であった ($p<0.001$). PASAT の課題成績と妨害効果間の相関については健常コントロール群では有意な相関は認められなかったが (相関係数 $r=-0.155$, $p=0.675$), TBI 群では有意な負の相関が認められた (相関係数 $r=-0.645$, $p=0.032$) (図 4). 練習効果に関して, 反復測定分散分析の結果では両群においていずれの課題においても有意な成績の向上は認められなかった.

2-3-2 fNIRS データ

健常コントロール群では分散分析の結果より全ての ROI において課題間に有意な主効果が認められた. 多重比較検定の結果, PASAT 遂行時はベースラインに比して右 LPFC 以外の領域にて oxy-Hb の有意な増加を示した. Distracting PASAT 遂行時はベースラインに比して両側 PAC, 右 LPFC 領域で有意な oxy-Hb の増加を示した (図 5A). Distracting PASAT と PASAT 間では中央 APFC 領域のみで有意差が認められ, Distracting PASAT 遂行時の oxy-Hb が PASAT 遂行時に比べ減少することが示されたが, その他の両側 PAC 領域, 右 LPFC 領域以外の脳領域においても oxy-Hb は減少する傾向が認められた. 一方, TBI 群では分散分析の結果より左 APFC 領域, 左 LPFC 領域において課題間の主効果が認められた. 多重比較検定の結果, PASAT 遂行時に左前頭, 左 LPFC 領域で oxy-H の有意な増加を示し (図 5B), Distracting PASAT 遂行時では左前頭領域のみで有意な増加を示した. また, PASAT と Distracting PASAT の比較では有意差は認められなかった.

脳領域別における oxy-Hb 変化量の群間比較では PASAT において両側 PAC 領域, 両側 PMC 領域, 右 LPFC 領域で健常コントロール群が有意に増加した. Distracting PASAT において両側 PAC 領域, 右 PMC 領域, 右 LPFC 領域において健常コントロール群の有意な oxy-Hb 増加が認められた. 全領域において PASAT, Distracting PASAT で共通してコントロール群と比較して TBI 群では oxy-Hb 変化が乏しい傾向が確認された.

第 3 章 TBI 後注意障害患者における視空間性注意と

能動的制御に関する脳機能画像研究

3-1 本研究の目的

第2章では、TBI患者における注意の能動的制御の特徴を明らかにした。本研究では、TBI患者の注意障害が、注意のどの側面（alertness, bottom up 注意, top down 注意）で生じているのか、能動的制御との関係とその神経基盤について明らかにすることを目的とする。

3-2 対象と方法

3-2-1 対象

中等度～重度のTBI患者19名（男性14名、女性5名、平均年齢 34.5 ± 7.5 歳、平均教育年数 14.8 ± 5.8 年、受傷時GCS平均 9.1 ± 1.9 、発症後経過日数 1283 ± 1136 日）と、TBI患者と基本属性を統制した健常者19名（男性14名、女性5名、平均年齢 33.6 ± 6.9 歳、平均教育年数 15.2 ± 1.8 年）を対象とした。対象者は全例右利きである者とした。

TBI群は、日常生活場面で周囲の不必要な刺激を過剰処理する傾向や落ち着きのなさ、および無関連情報に対する反応抑制が困難になるなどの行動の問題が観察されており、Moss attention rating scale 日本語版（澤村ら, 2012）の因子項目 restless/distraction において失点が認められた者を選定した。現在までTBI以外の認知機能低下を引き起こす既往歴（発達障害、精神障害、その他神経障害）がない、視覚障害が無い、課題を遂行するうえでの運動障害がないことを確認したうえで実験の対象者とした。

実験への参加に関し、予め被験者には研究の目的、方法、予想される危険性を書面にて十分に説明した上で参加の同意を得た。本研究は北海道大学大学院保健科学研究院倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号13-56）。

3-2-2 課題

黒い背景の中央に提示された白い十字型の固視点の両側にボックスが提示された状態から、左右のどちらかのボックス内にターゲットが出現する課題を用いた（Posner, 1980）。対象者は画面中央に提示された固視点を凝視し、ターゲットの出現後できる限り早く右示指または右中指でボタンを押して反応するよう教示された。この課題には解像度300 dpiで作成した画像ファイルが用いられ、固視点中央から両端までは視角 1° 、ボックスの両端まで視角 4.5° に設定された。課題の試行条件は、手がかりなしで突然にターゲットが出現する No cue 条件、固視点が黄色く変化することでターゲットの出現を予期できる手がかりを与える Neutral 条件、予期する手がかりに追加して矢印での方向手がかりが与えられ、手がかり通りにターゲットが出現する Valid 条件、矢印の方向の手がかりとは反対にターゲットが出現する Invalid 条件の計4種類の条件から構成された（図1）。また本研究では先行研究の結果（Posner, 1980; Posner and Cohen, 1984）を参考としてTBI群でも健常者と同様に復帰抑制（Inhibition of Return, 以下, IOR）（Posner, 1990）が生じるかどうか確認するため、手がかりからターゲット出現までの時間間隔（stimulus-onset asynchrony, 以下, SOA）を

100ms, 700ms の 2 パターンに設定した。各条件は No cue 条件 40, Neutral 条件 80, Valid 条件 96, Invalid 条件 24 の計 240 試行であった。先行研究 (Fabrizio et al., 2010) より Valid 条件と Invalid 条件は方向手がかりの有効性を保証するために試行総数の割合を 8 : 2 に設定した。これらの課題提示には視覚刺激提示ソフト DMDX (Foster et al., 2003) を使用した。DMDX では課題提示時間, および提示した試行の種類, 正答数, 反応時間が算出された。刺激間隔は次の課題開始を予想できないよう 4, 5, 6, 7, 8 s の刺激間隔を同数設定し, ランダムに呈示した。課題成績には反応時間を採用した。反応時間が 2000ms を超えた場合は全て誤答とした。

3-2-3 手続き

本研究では事象関連デザインを採用した。各試行はターゲット出現を予想させないようにランダム化されて提示された。TBI 患者の疲労によるパフォーマンス低下に配慮し, 6 セッションに分けて計 240 試行を実施した。セッションは課題の複雑性に配慮し, 4 条件全てを 1 セッションに含むことを避けた。そのため Bottom・SOA 100ms セッション (Neutral 条件 20・No cue 条件 20), Bottom・SOA 700ms セッション (Neutral 条件 20・No cue 条件 20), Top・SOA 100ms セッション (Neutral 条件 10・Valid 条件 24・Invalid 条件 6), Top・SOA 700ms セッション (Neutral 条件 10・Valid 条件 24・Invalid 条件 6) の 4 種類を作成し, Top・SOA 100ms と Top・SOA 700ms については 2 回ずつ実施した。セッションの施行順序は対象者ごとにランダム化した。1 セッションは全て 40 試行, 6 分間とした。

3-2-4 functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)

脳活動計測には fMRI (1.5T Sigma Lightning, GE Medical Systems, Milwaukee, WI) を使用した。課題は LCD プロジェクター (EPSON, EB-1775W) によりスクリーン上に映し出された。対象者は臥位で MRI 装置内において, 鏡を通してスクリーン上の課題を見た。対象者は各課題に対してボタンを押すことにより反応を求められた。構造画像は T1 強調画像を用いた。T1 のパルスシーケンスの各パラメーターは repetition time (TR) : 500 ms, echo time (TE) : 40 ms, number of excitations : 1, スライス厚: 4mm, field of view (FOV) : 240mm, in-plane resolution = 1.0mm × 1.0mm であった。機能画像は, T2*-weighted echo planar imaging (以下, EPI) 法で撮像した。EPI パルスシーケンスの各パラメーターは TR : 3000ms, TE : 40ms, FOV: 240mm, スライス枚数: 23, スライス厚: 4mm, スライス gap: 0.8mm, matrix: 64:64, the number of BOLD repetitions: 120, acquisition time: 6 分 12 秒であった。機能画像の撮像において, 各撮像の最初の 4 枚 (12 秒分) の機能画像は縦磁化が定常状態ではない可能性があるため, 解析から除外した。1 セッションあたり計 2760 枚の EPI 画像 (120fMRI ボリューム) が得られた。

3-2-5 統計解析

対象者ごとの平均反応時間を算出し, 健常コントロール群および TBI 群における試行条件別の課題成績を群間比較した。群間比較には unpaired-T 検定を用いた。また各群において 2 つの SOA 条件 (100ms vs. 700ms) 別に分け, 試行条件間の比較を行った。試行条件間の比較には一元配置分散分析, 多重比較には Tukey 検定を用いた。各試行における誤答デ

ータは全て解析の対象から除外した。有意水準は5%未満とした。

EPI画像の解析には Matlab7.11.1 (R2011b) (Math Works, Natic, MA, USA) 上の統計処理ソフトウェア SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) を用いた。解析は前処理として実験中の体動や心拍などによる頭部の動きの補正である Realignment, スライス間の撮像時刻のずれを補正する Slice timing correction, Montreal Neurological Institute (MNI) 標準脳(EPI画像)に合致させるための標準化(ボクセルサイズ 3mm×3mm×3mm), 半値幅 (Full Width at Half Maximum : 8mm) の3次元ガウス型フィルタによるノイズの除去, 脳の個人差の緩和を図る Smoothing を実施した。前処理終了後に試行条件ごとに GLM モデルを用いた個人解析を実施した。個人解析の onset にはターゲット出現時の時間データを入力し, 試行条件ごとのコントラストファイルを作成した。その後個人解析のコントラストファイルを基に集団解析を実施した。集団解析には t 検定を使用し, 有意水準は0.1%未満とした。集団解析から得られたコントラストファイルを用いて健常群と TBI 群での群間比較を行った。

3-3 結果

3-3-1 課題成績

fMRI 撮像中に実施された課題の平均反応時間を対象者ごとに算出した。同一試行条件における群間比較では No cue 条件試行以外の全ての施行で健常群の平均反応時間は有意に短かった (SOA 100ms Neutral 条件 : $p=0.032$, SOA 100ms Valid 条件 : $p=0.047$, SOA 100ms Invalid 条件 : $p=0.037$, SOA 700ms Neutral 条件 : $p=0.037$, SOA 700ms Valid 条件 : $p=0.005$, SOA 700ms Invalid 条件 : $p=0.021$) (図 2)。

SOA 条件別での試行条件間の比較においては健常群の SOA 100ms 条件では $F(3, 72) = 3.19$, $p=0.018$ であり, 多重比較検定では Valid 条件が有意に Invalid 条件や No cue 条件よりも平均反応時間が短かった (Valid 条件 vs. Invalid 条件 : $p=0.021$, Valid 条件 vs. No cue 条件 : $p=0.038$) (図 3A)。健常群の SOA 700ms 条件では $F(3, 72) = 3.84$: $P=0.007$ であり, 多重比較検定では Valid 条件と Invalid 条件が No cue 条件よりも有意に平均反応時間が短かった (Valid 条件 vs. No cue 条件 : $p=0.005$, Invalid 条件 vs. No cue 条件 : $p=0.038$) (図 3B)。一方, TBI 群の SOA 100ms 条件では $F(3, 72) = 3.59$, $p=0.010$ であり, 多重比較検定では Valid 条件が Invalid 条件より有意に平均反応時間が短かった (図 3C)。SOA 700ms 条件では $F(3, 72) = 2.89$, $p=0.028$ であり, 多重比較検定では SOA 100ms と同様, Valid 条件が Invalid 条件より有意に平均反応時間が短かった (Valid 条件 vs. Invalid 条件 : $p=0.028$) (図 3D)。

3-3-2 fMRI データ

被験者につき 720 fMRI ボリュームが取得された。試行条件別で被験者ごとに解析を行い, 集団解析した。結果は図 4, 5 に示した。

健常群の集団解析における有意な賦活は Invalid 条件では右優位の広範な領域で認められ, 特に両側中前頭回, 両側上頭頂小葉, 右下前頭回, 右視床, 右側頭頭頂接合部, 左中心前

回, 左前部帯状回, 左前頭極, 左縁上回, 左大脳基底核, 視覚連合野に有意な賦活が認められた (図 4A). **Valid** 条件では右下前頭回, 左前頭極, 左中前頭回, 両側側頭頭頂接合部, 左中心前回, 左上頭頂小葉, 下頭頂小葉, 一次視覚野, 視覚連合野に有意な賦活が認められた (図 4B). **Neutral** 条件では左半球優位な賦活であり, 両側下前頭回, 両側角回, 両側視床, 両側補足運動野, 左中心前回に有意な賦活が認められた (図 4C). **No cue** 条件では比較的大きなボクセルサイズの賦活は認められず, 両側背外側前頭前野, 両側下前頭回, 両側補足運動野, 両側視覚連合野, 左側頭極, 左前頭極, 左側頭頭頂接合部に有意な賦活が認められた (図 4D).

一方 TBI 群の集団解析の結果では **Invalid** 条件では, 右中前頭回, 右前頭極, 両側上頭頂小葉, 右下頭頂小葉, 両側視覚連合野, 左中心前回, 左感覚連合野に有意な賦活が認められた (図 5A). **Valid** 条件では両側上頭頂小葉, 両側視覚連合野, 右大脳基底核, 左中心前回, 右下前頭回に有意な賦活が認められた (図 5B). **Neutral** 条件では両側背外側前頭前野, 両側前部帯状回, 両側補足運動野, 両側一次視覚野, 両側視覚連合野, 左中心前回に有意な賦活が認められた (図 5C). **No cue** 条件では比較的大きなボクセルサイズの賦活は認められず, 左上頭頂小葉, 左中心後回, 左中心前回, 左中前頭回に有意な賦活が認められた (図 5D).

群間比較の結果では健常群において **Invalid** 条件で右中前頭回, 右下後頭回, 島, 尾状核, 左縁上回に有意な賦活が認められた (図 6A).

Valid 条件では, 右下前頭回, 左中前頭回, 内側前頭回, 右側頭頭頂接合部に有意な賦活が認められた (図 6B).

第4章 考察

4-1 TBI 後注意障害患者における課題無関連刺激に対する能動的制御の脳機能画像研究

課題成績の比較では健常コントロール群の成績と比較し、TBI 群は PASAT スコアが有意に低値であり、平均正答率は $40.3 \pm 14.6\%$ であった。一方、健常コントロール群の平均正答率は $69.9 \pm 16.2\%$ であった。この結果は過去の重度 TBI 患者、また健常コントロール群の PASAT スコアの報告とほぼ一致する結果である (Fisk et al., 2001; Wingenfeld et al., 1999; Taylor et al., 1996)。先行研究 (Baird, 2004; Cohen et al., 2000) より PASAT は学習効果の高い課題であるとされているが、本研究では両群において 3 回連続施行時における有意な学習効果は認められなかった。一方、本研究で用いた Distracting PASAT の成績は健常コントロールにおいては若干の成績低下に留まったが、TBI 群では有意な成績低下を示した。この結果は TBI 群においては妨害刺激が強い負荷となり、課題遂行の妨害となったことを示唆するものである。このことより TBI 群は課題無関連情報の排除に働く低次の能動的制御に大きく支障をきたしていることが確認された。

本研究では working memory を要求する PASAT を使用し、妨害課題として Distracting PASAT を用いた。PASAT を用いた理由としては課題遂行に伴い、working memory に負荷がかかると課題に無関係な情報を取り込みやすくなり、そうした無関係な情報に注意が捕捉されやすくなることが報告されている (Ophir et al., 2009) ことから、その妨害効果が得られやすく、障害の抽出が比較的容易であると考えたためである。本研究で用いた Distracting PASAT はオリジナルの課題であり、その妨害特性の妥当性の検証が必要であった。Distracting PASAT は order process に関与する妨害課題として作成され、そのような妨害刺激は本来、低次の能動的制御である知覚処理段階で、ある程度排除できる刺激である (Sörqvist, 2010)。order process に関与する妨害刺激と定義されている刺激を用いた研究ではその妨害効果と working memory との間に有意な相関は認められず、その値はゼロに近いものであったことが報告されている (Neath et al., 2003; Ellermeier et al., 1997)。我々の研究においても健常群では同様の結果が得られた (相関係数 $r = -.155$, $p = .675$) ことから Distracting PASAT は order process に関与する妨害課題として妥当であると考えられた。

TBI 群における Distracting PASAT で有意な成績低下が認められた背景として知覚処理段階 (初期選択段階) での効率的な無関係情報の排除が行えず、注意のフィルターモデル (Treisman, 1960; Treisman, 1969; Duncan, 1980) における後期選択段階まで不要情報が入り込んでしまった可能性が示唆された。ゆえに、妨害刺激と課題の認知的負荷に向ける注意資源との競合が生じ、排除すべき刺激による妨害効果の解消に必要な注意資源が枯渇してしまったのではないかと考えられた。最近の研究では能動的制御の背景には注意資源の容量制約があることが明らかになっている (Simons et al., 2005; Lyyra et al., 2010)。また TBI 群では負の相関 (相関係数 $r = -.645$, $p = .032$) が認められた。この結果は上述の通り比較的早期の段階での無関連情報の処理が不十分であり、working memory に強い負荷がかかったことを裏付ける結果であったと考えられる。前述の通り、working memory に負荷がかかった状況下では無関係な情報を取り込みやすく、不要な情報に注意が捕捉されやすくなる (Ophir et al., 2009) こととも一致する。

以上の行動学的データから、TBI患者は課題無関連情報の排除に働く低次の能動的制御の機能に支障をきたしていることが示唆され、そしてそれは *working memory* への強い負荷になって課題のパフォーマンス低下をもたらしたのではないかと考えられた。先行研究において PASAT 遂行時には左上側頭回、前部帯状回、両側前頭～頭頂皮質の比較的広範囲の脳領域の活性化がみられたとする報告がある (Lockwood et al., 2004)。本研究においても健常コントロール群においては右背外側領域を除く全ての ROI で有意な賦活が確認された。一方、TBI 群では賦活する脳領域の範囲は限局的であり、左 APFC 領域、左 LPFC 領域のみで有意な賦活が認められた。

健常コントロール群において、Distracting PASAT 遂行時では PASAT 遂行時と比べ賦活パターンが大きく異なり、両側 PAC と右 LPFC のみに有意な賦活が認められた。先行研究では右外側前頭前野、特に右下前頭回は各種抑制課題遂行時において賦活することが確認されている (Aron et al., 2004; Rubia et al., 2003)。また、Dolcos ら (2007) は右下前頭回で妨害刺激の負荷に応じた活動の上昇が認められたことを報告している。これらのことより、我々の研究においても右 LPFC は課題無関連情報の排除に大きく貢献していたと考えられた。その他の脳領域は PASAT 施行時と比較し、全体的に脳活動が低下する傾向が認められた。特に APFC 中央領域では有意な減少を示したが、これについても先行研究 (Pyka et al., 2009) と同様の結果を示した。一方、TBI 群では Distracting PASAT 遂行時には有意な賦活部位は認められず、PASAT 施行時と比較し、全体的な脳活動の低下が認められた。このような全般的な脳活動の低下は、課題難易度の上昇に伴って処理すべき負荷が増加した場合に生じる注意資源の利用限界 (例えば、オーバーフロー状態) を呈した場合に生じるとされる (Gilbert et al., 2012)。PASAT 遂行時には TBI 群と比較し、健常コントロール群では両側 PAC、両側 PMC、右 LPFC の各領域で有意な賦活が認められ、Distracting PASAT 遂行時では両側 PAC、右 PMC、右 LPFC の賦活が認められた。いずれも課題特異的に賦活する部位であると考えられた。TBI 群においては PASAT 遂行に要求される *working memory*、また妨害刺激に対する能動的制御が明らかに破綻していることが脳活動計測の結果からも裏付けられたと考える。本研究では低次の能動的制御に焦点を当て、その障害特徴と神経基盤を明らかにしたが、同時に高次の能動的制御への影響を示唆する結果も得られた。この点については fNIRS の空間分解能の限界もあり、今回の結果を裏付けするような脳活動データを示すことができなかった。

本研究の限界として、前述のとおり、脳活動計測に使用した fNIRS は脳皮質の神経活動を抽出するものであり、皮質下の活動は抽出できていない、また、Ch 加算による比較的大きな脳領域ごとの計測データを利用しており、細かな賦活部位の特定ができないという課題を残した。

4-2 TBI 後注意障害患者における視空間性注意と能動的制御に関する脳機能画像研究 同一試行条件における群間比較では No cue 条件以外の全ての施行で SOA の違いによらず

健常群の平均反応時間は有意に短かった。特に Invalid 条件においてその傾向は顕著に認められた。この結果から TBI 群はコントロールされた (top down) 注意 , および覚醒 (alertness) が障害されているが, 刺激駆動型 (bottom up) 注意は比較的保たれていることが示唆された。これは TBI を対象にした Rodríguez-Bailón ら (2012) の報告とは異なる結果であり, 第 2 章において fNIRS により明らかにした知見, すなわち TBI 患者では健常群ではみられなかった低干渉とされる刺激も working memory への干渉となりえるという研究結果を裏付けるものであった。本研究で実施した Posner cuing paradigm では No cue 条件以外は注意のコントロールを必要とする課題であった。特に Invalid 条件 は Neutral 条件や Valid 条件と比較し, executive control を必要とする課題であり, 特に SOA が短い場合には注意の捕捉からの復帰として working memory の働きは大きくなることが報告されている (Matsumoto et al., 2004; Thompson et al., 2001)。周囲からの刺激を抽出することはできるが, 効率的に注意をコントロールすることができないという結果は第 2 章の fNIRS による研究結果と共通していると考えられる。

SOA 条件別での試行条件間の比較においては健常群の SOA 100ms 条件では Valid 条件が有意に Invalid 条件や No cue 条件よりも平均反応時間が短かったのに対し, 健常群の SOA 700ms 条件では Valid 条件と Invalid 条件が No cue 条件よりも有意に平均反応時間が短かった。この際に Valid 条件の平均時間は SOA 条件により大きく変わらないが, Invalid 条件では SOA 100ms と比較して SOA 700ms で有意に平均反応時間が短縮した。これは周辺手がかりを使用したパラダイムで生じる Valid 条件, Invalid 条件が交差する IOR とは異なるが, Invalid 条件の反応時間が短縮する現象は中心手がかりを使用したパラダイム特有に認められる現象であると考えられる。一方, TBI 群の SOA 100ms 条件では Valid 条件が Invalid 条件よりも有意に平均反応時間が短く, SOA 700ms 条件でも同様の結果が得られた。2つの SOA 条件による試行条件の平均反応時間に大きな変化は認められていない。この結果から少なくとも SOA 700ms までは TBI 群では IOR は生じない, またその傾向も顕著には認められないことが示唆された。

本実験において, fMRI 撮像中に実施された各試行条件はそれぞれ異なる注意の側面を評価するために用いられている。Neutral 条件は予期的刺激に対する警戒状態を整える, または保つための機能である alertness の評価であり, Valid 条件は多種の知覚入力から適切な情報を選択する機能であり, 注意の方向付けの評価である。一方, Invalid 条件は複雑な決定に関与し, エラーを監視する役割を担う executive (conflict) control を評価するものと位置付けられている (Posner et al., 2007; Raz et al., 2006)。ただし, これらの 3つの条件は相互に補完しながら機能を果たしており, それぞれの機能局在 (脳領域) はオーバーラップしているとされている (Fan et al., 2005)。

また, 健常群における Invalid 条件では右優位の広範な領域で賦活が認められ, 特に両側外側前頭前野 (中前頭回, 下前頭回), 両側側頭頭頂接合部, 両側前部帯状回, 左前頭極, 両側角回, 両側大脳基底核, 視覚連合野に有意な賦活が認められた。この賦活の背景には空間的トップダウン注意の脳内基盤である Fronto Parietal Network (FPN) (Corbetta et al.,

2002; Corbetta et al., 2008) の働きが考えられる。FPN には 2 つのネットワークが存在するとされている。一つは背外側注意ネットワーク (Dorsal Attentional Network: DAN) であり、前頭眼野を中心とした前頭前野と後頭頭頂葉が基本的な構成要素であるとされ、もう一つは腹側注意ネットワーク (Ventral Attentional Network : VAN) である。下部前頭前野や下部頭頂葉を基本的な構成要素としている DAN, VAN はいずれも top down 注意に働くものであり、相互に補完しながらオーバーラップして機能するとされている。DAN は主として working memory を要求する比較的高次の top down 注意に関与するとされ、VAN は主として working memory を要求しない低次の top down 注意に関与するとされている (Corbetta et al., 2002; Corbetta et al., 2008)。本研究で認められた Invalid 条件での賦活領域は概ね FPN の領域に同定される。一方で、その他の部位である大脳基底核や前部帯状回、前頭極の賦活の背景としては、FPN とは異なるネットワークで脳内側にある大脳基底核と前部前頭前野や前部帯状皮質とを結ぶネットワークである帯状-弁蓋ネットワーク (Cingulo-Opercular Network : CON) (Dosenbach et al., 2008) の働きが考えられる。このネットワークでは注意の構えや予期など、課題を効率的に達成するための比較的長期的な注意機能を担っているとされている。この二つのネットワークは明確に違う働きであるとされ、FPN は与えられた刺激に対して即座に作用を及ぼそうとする働きであるが、CON はその前提となる主体の意図や目的を表象・維持して行動を円滑にする働きを担うものであるとされている (Sakai, 2008)。

また、Invalid 条件において認められた上頭頂小葉、頭頂間溝近傍の賦活は、視覚的 working memory や top down 注意を反映したものであると考えられる (Ristic, 2006; Corbetta et al., 2008)。一方、Valid 条件では Invalid 条件と異なり左半球優位の賦活が認められ、右半球では下前頭回や上頭頂小葉を中心とした賦活が認められた。先行研究において Valid 条件では上頭頂小葉が深く関与していることが示唆されており (Corbetta et al., 2000; Posner et al., 1990)、本研究で認められた Valid 条件における上頭頂小葉の賦活は先行研究を支持するものであった。また Valid 条件は Invalid 条件と比較し、working memory を要求しない、より低次の注意コントロールであると考えられている。これらの賦活領域は VAN 領域と一致しており、Valid 条件では VAN が活性化する可能性が示唆された。Neutral 条件では Valid 条件同様、左半球優位の賦活が認められた。特に視床、角回は alertness に重要な役割を果たしているとされており、先行研究と一致した見解である (Corbetta et al., 2000; Posner et al., 1990)。No cue 条件では比較的大きなボクセルサイズの賦活は認められず、両側背外側前頭前野、両側下前頭回、両側補足運動野、両側視覚連合野、左側頭極、左前頭極、左側頭頭頂結合部にそれぞれ有意な賦活が認められた。側頭頭頂接合部は bottom up 注意に関与することが報告されているが (Todd et al., 2005)、本研究ではこうした報告を支持するような結果は得られなかった。

一方、TBI 群では Invalid 条件において健常群のような顕著な背外側前頭前野の賦活が認められず、Valid 条件においては左優位であることは健常群と同様であるが、背外側前頭前野、下前頭回における賦活は異なっていた。Neutral 条件では左角回、視床の賦活は認められなかった。No cue 条件においては大きなボクセルサイズの賦活は認められず、賦活領

域は健常群とほぼ同様の領域であったが、更に小さな領域で点在している傾向があった。

また群間比較では健常群において **Invalid** 条件で右背外側前頭前野、上頭頂小葉、前頭極中央、左縁上回に有意な賦活が認められた。本研究で健常者と比較して最も成績低下が顕著であったのは **Invalid** 条件であり、これらの領域は課題遂行において重要かつ複雑な決定に関与し、エラーを監視する役割を担う **executive (conflict) control** の役割の機能低下を反映するものであると考えられた。特に右背外側前頭前野は **working memory** の局在であるとされ (Hao, 2012)、複雑な注意の能動的制御を担っていることが示唆された。落ち着きのなさが観察され、注意散漫である **TBI** 患者においては、この機能の障害が顕著となることが考えられる。一方 **Valid** 条件では健常群において右下前頭回、左前頭極に有意な賦活が認められた。右下前頭回は各種抑制課題に対して賦活する部位であり (Aron et al., 2004; Rubia et al., 2003)、また注意の方向付けにおいても重要な役割を担っている (Posner et al., 2007; Raz et al., 2006)。TBI 患者では不要情報の排除 (抑制) と情報の効率的な利用 (注意の方向付け) に働く低次の能動的制御も明らかに障害されていたと考えられる。今回行った課題において **Invalid**, **Valid** いずれの条件においても健常群で有意な賦活が認められた領域は課題特異的に賦活する部位であると考えられた。一方、TBI 群においては **Posner cuing paradigm** における **top down** 注意が明らかに障害されていることが今回の脳活動計測による結果からも裏付けられた。

本研究の限界としては中等度～重度 **TBI** を対象としており、軽度 **TBI** の患者には言及できないこと、また、特定の行動上の問題 (落ち着きのなさ、注意散漫) から対象者を抽出しているため、**TBI** 後注意障害患者全てに言及することはできないことが挙げられる。今後は軽度 **TBI**、または異なった行動上の問題を持つ注意障害患者を対象とし、注意の能動的制御の特徴とその神経基盤を明らかにしていきたい。また、時間分解能に優れている脳機能画像を利用して注意の能動的制御の背景にある **FPN** の活動 (**DAN** と **VAN** の独立性と関連性) についても明らかにしたいと考える。

4-3 結論

本研究は **TBI** 後注意障害患者の臨床において多くみられる行動上の問題の一側面に焦点を当て、その原因と考えられる注意の能動的制御の障害特徴とその神経基盤を明らかにすることを目的として実施した。本研究は低次の能動的制御を確認するための研究である「第2章 **TBI** 後注意障害患者における課題無関連刺激に対する能動的制御の脳機能画像研究」と注意の側面を分離して評価することで第2章の研究結果を再検証するための「第3章 **TBI** 後注意障害患者における視空間性注意と能動的制御に関する脳機能画像研究」から構成されている。

2つの研究の共通の見解として注意の能動的制御においても、**top down** 注意においても右 **LPFC** が重要な役割を果たしていることが示唆され、**TBI** 後注意障害患者においてはこの右 **LPFC** が十分に機能せず、注意の能動的制御に障害をきたしていることが明らかになった。右 **LPFC** に関与する注意のネットワークとしては **DAN**, **VAN** が挙げられるが、知覚

処理段階で排除できるとされる低干渉刺激と Valid 条件はいずれも working memory を要求しないとする点で共通しており、ゆえに、working memory に関与する DAN ではなく、VAN の働きを要求する課題であると解釈できる。このことより、TBI 後注意障害患者はこの低次の top down 注意に関与する VAN の機能低下により課題の成績が健常群と比較して有意に低下した可能性が示唆された。特にその責任局在は Valid における fMRI データの群間比較から右下前頭回である可能性が示唆された。一方、TBI 患者において bottom up 注意は比較的保たれている可能性が示唆された。

謝辞

本論文の作成にあたり、終始丁寧に指導して下さった主任指導教員で北海道大学大学院保健科学研究院生活機能学分野の境信哉准教授、同じく機能回復学分野の山中正紀教授に感謝の意を表します。

また、研究にご協力いただきました北海道大学リハビリテーション科、およびリハビリテーション部のみなさま、同大学大学院神経心理学ゼミの皆様には感謝の念にたえません。大変にありがとうございました。また本研究に被験者としてご協力いただきました皆様に深謝申し上げます。

文献

第 1 章

- Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 2004 ; 8 : 170–177.
- Baddeley A, Della SS. Working memory and executive control. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 1996 ; 351 : 1397-1404.
- Bradshaw M, Stallings G, Newbill W, DaSilva N, & Levin H. Use of three tasks to classify working memory performance in patients with a history of severe traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1999 ; 6 : 186–187.
- Cicerone KD, Azulay J. Diagnostic utility of attention measures in postconcussion syndrome. *The clinical neuropsychologist* 2002 ; 16 : 280-289.
- Conway AR, Cowan N, Bunting MF. The cocktail party phenomenon revisited: the importance of working memory capacity. *Psychonomic Bulletin & Review* 2001 ; 8 : 331–335.
- Dolcos F, Miller B, Kragel P, Jha A, McCarthy G. Regional brain differences in the effect of distraction during the delay interval of a working memory task. *Brain research* 2007 ; 1152 : 171–181.
- Elliott EM. The irrelevant-speech effect and children: Theoretical implications of developmental change. *Memory Cognition*. 2002 ; 30 : 478–487.
- Fabrizio D, Enrica M, Massimo S, Emiliano M. Neural Correlates of the Spatial and Expectancy Components of Endogenous and Stimulus-Driven Orienting of Attention in the Posner Task. *Cerebral Cortex* 2010 ; 20 : 1574-1585.
- 蜂須賀研二, 加藤徳明, 岩永勝, 岡崎哲也. 日本の高次脳機能障害者の発症数. *高次脳機能研究* 2011 ; 31 : 143–150.
- Holtzer R, Mahoney JR, Izzetoglu M, Izzetoglu K, Onaral B, Verghese J. fNIRS Study of Walking and Walking While Talking in Young and Old Individuals. *Journal of Gerontology. Series A biological sciences and medical sciences* 2011 ; 66 : 879-887.
- Hooft IV, Andersson K, Bergman B, Sejersen T, Von WL, Bartfai A. Beneficial effect from a cognitive training programme on children with acquired brain injuries demonstrated in a controlled study. *Brain Injury* 2005 ; 19 : 511-518.
- Kevin M, Gerard D, Gerard D, Denis C, Jean PM, Stephane P. Prefrontal cortex activity during motor tasks with additional mental load requiring attentional demand: A near-infrared spectroscopy study. *Neuroscience Research* 2013 ; 76 : 156–162.
- Klingberg T. *The overflowing brain: information overload and the limits of working memory*, Oxford University Press, New York, 2009.
- Labbe DR, Vance DE, Wadley V, Novack TA. Predictors of Driving Avoidance and Exposure Following Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2013 ; 7 : [Epub ahead of print].
- Lavie N. Distracted and confused?: selective attention under load. *Trends in Cognitive Sciences*

- 2005 ; 9 : 75-82.
- 前島伸一郎, 大沢愛子. 神経疾患と高次脳機能障害. 神経内科 2008 ; 68 : 147-154.
- Marsh JE, Vachon F, Jones DM. When does between-sequence phonological similarity promote irrelevant sound disruption? *Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory, and Cognition* 2008 ; 34 : 243-248.
- Mihara M, Miyai I, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Okibayashi M, Danjo N, Ishikawa A, Inoue Y, Kubota K. Neurofeedback Using Real-Time Near-Infrared Spectroscopy Enhances Motor Imagery Related Cortical Activation. *PLoS One* 2012 ; 7 : e32234.
- Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience* 2001 ; 24 : 167-202.
- Minamoto T, Osaka M, Osaka N. Individual differences in working memory capacity and distractor processing : possible contribution of top-down inhibitory control. *Brain Research* 2010 ; 4 : 63-73.
- 中島八十一. オーバービュー. *Clinical Rehabilitation* 2012 ; 21 : 1036-1045.
- 小川武希. 脳外傷の現状- 頭部外傷データバンクを中心に. *Brain and Nerve* 2010 ; 62 : 13-24.
- Nigg JT. On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology : views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin* 2000 ; 126 : 220-246.
- 大橋正洋. 脳外傷などによる高次脳機能障害. *総合リハビリテーション* 2007 ; 35 : 1039-1045.
- Oswald CJ, Tremblay S, Jones DM. Disruption of comprehension by the meaning of irrelevant sound, *Memory* 2000 ; 8 : 345-350.
- Posner MI. Orienting of attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1980 ; 32 : 3-25.
- Rinne T, Stecker GC, Kang X, Yund EW, Herron TJ, Woods DL. Attention modulates sound processing in human auditory cortex but not the inferior colliculus. *Neuroreport* 2007 ; 18 : 1311-1314.
- Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E. Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage* 2003 ; 20 : 351-358.
- 澤村大輔, 生駒一憲, 小川圭太, 戸島雅彦, 境信哉, 他. Moss Attention Rating Scale 日本語版の信頼性と妥当性の検討. *高次脳機能研究* 2012 ; 32 : 533-542.
- Schneider D, Wascher E. Mechanisms of target localization in visual change detection : An interplay of gating and filtering. *Behavioural Brain Research* 2013 ; 31 : 311-319.
- Söderlund G, Sikström S, Smart A. Listen to the noise: Noise is beneficial for cognitive performance in ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2007 ; 48 : 840-847.
- Sörqvist P. The role of working memory capacity in auditory distraction : A review. *Noise Health* 2010 ; 12 : 217-224.
- Stelzel C, Basten U, Montag C, Reuter M, Fiebach CJ. Effects of dopamine-related gene-gene interactions on working memory component processes. *The European journal of neurosciences*

- 2009 ; 29 : 1056-1063.
- 武田裕司, 小川洋和. 視覚探索における復帰の抑制. 心理学評論 2003 ; 46 : 444-461.
- Thompson JB, Kerns KA. Cognitive rehabilitation of the child with mild traumatic injury. In : Neuropsychological management of mild traumatic brain injury. (eds Raskin S & Mateer CA). Oxford University Press, New York, 2000, pp. 233-253.
- 東京医科歯科大学難治疾患研究所被害行動学研究部門 : 脳外傷後遺症実態調査報告書, 2004.
- 東京都高次脳機能障害者実態調査検討委員会 : 平成 20 年度高次脳機能障害者実態調査報告書. 東京都保健福祉局障害者施策推進部精神保健・医療課.
- Treisman AM. Contextual cues in selective listening. The Quarterly journal of experimental psychology 1960 ; 12 : 242-248.
- Treisman AM. Strategies and models of selective attention. Psychological Review 1969 ; 76 : 282-299.
- Valery LF, Suzanne BC, Rita K, Alice T, Nicola S. Epidemiology of ischemic stroke and traumatic brain injury. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2010 ; 24 : 485-494.
- Whyte J, Hart T, Laborde A. Rosenthal M. Rehabilitation issues in traumatic brain injury. In : DeLisa JA, Gans BM, Bockenek WL, editors. Rehabilitation medicine : principles and practice. third ed. Philadelphia : Lippincott Inc ; 2004. pp 1677-1713.
- Wickens CD, Helleberg J, Xu X. Pilot maneuver choice and workload in free flight. Hum Factors 2002 ; 44 : 171-188.
- Xu GQ, Lan Y, Huang DF, Rao DZ, Pei Z, Chen L, Zeng JS. Visuospatial attention deficit in patients with local brain lesions. Brain Research 2010 ; 1322 : 153-159.
- 横田裕行, 中村紀夫, 荒木尚, 片山容一, 河合信行, 他. 外傷医と脳神経外科医による頭部外傷分類. 神経外傷 2009 ; 32 : 18-24.
- Zeamer C, Fox Tree JE. The process of auditory distraction : disrupted attention and impaired recall in a simulated lecture environment. Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory, and Cognition

第 2 章

- Baird BJ. The effects of traumatic brain injury (TBI). age and practice on speed of information processing using two newly developed computerized tests. Unpublished Ph. D. dissertation. Carleton University of Ottawa at Ontario 2004.
- Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush DH, Jak AJ, Kniker JE, Mertz LA, Skaramagas TT, Cutter GR. Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measures. Neurology 2000 ; 54 : 802-806.
- Ellermeier W, Zimmer K. Individual differences in susceptibility to the “irrelevant speech effect”. The Journal of the Acoustical Society of America 1997 ; 102 : 2191-2199.
- Fisk JD, Archibald CJ. Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. Journal of the International Neuropsychological Society 2001 ; 7 : 363-372.

- Gilbert SJ, Bird G, Frith CD, Burgess PW. Does "task difficulty" explain "task-induced deactivation?" *Frontiers in Psychology* 2012 ; 3 : 1-12.
- Hart T, Whyte J, Ellis C. Construct Validity of an Attention Rating Scale for Traumatic Brain Injury. *Neuropsychology* 2009 ; 23 : 729-35.
- Hart T, Whyte J, Millis S et al. Dimensions of disordered attention in traumatic brain injury : Further validation of the Moss Attention Rating Scale. *Arch Phys Med Rehabil* 2006 ; 87 : 647-55.
- Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M. Interpretation of nearinfrared spectroscopy signal : a study with a newly developed perfused rat brain model. *Journal of Applied Physiology* 2001 ; 90 : 1657-1662.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human brain mapping* 2000 ; 10 : 120-131.
- Levin HS, The Paced Auditory Serial Addition Test-Revised. Unpublished manuscript. University of Texas at Galveston, Galveston, TX 1983.
- Lockwood AH, Linn RT, Szymanski H, Coad ML, Wack DS. Mapping the neural systems that mediate the Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT). *Journal of the International Neuropsychological Society* 2004 ; 10 : 26-34.
- Lyyra P, Wikgren J, Astikainen P. Event-related potentials reveal rapid registration of features of infrequent changes during change blindness. *Behavioral and Brain Functions* 2010 ; 6 : 1-12.
- Neath I, Farley LA, Surprenant AM. Directly assessing the relationship between irrelevant speech and articulatory suppression. *The Quarterly journal of experimental psychology* 2003 ; 56 : 1269-1278.
- Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E. Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage* 2003 ; 20 : 351-358.
- 澤村大輔, 生駒一憲, 小川圭太, 戸島雅彦, 境信哉, 他. Moss Attention Rating Scale 日本語版の信頼性と妥当性の検討. *高次脳機能研究* 2012 ; 32 : 533-542.
- Singh AK, Okamoto M, Dan H, Jurcak V, Dan I. Spatial registration of multichannel multi-subject fNIRS data to MNI space without MRI. *Neuroimage* 2005 ; 27 : 842-851.
- Strangman G, Culver J, Thompson J, Boas D. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage* 2002 ; 17 : 719-731.
- Taylor AE, Cox CA, Mailis A. Persistent neuropsychological deficits following whiplash : Evidence for chronic mild traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1996 ; 77 : 529-535.
- Tom N. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of Clinical Neuropsychology* 2006 ; 21 : 53-76.
- Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, Okamoto M, Watanabe E, Dan I. Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage* 2007 ; 34 : 1506-1518.
- Whyte J, Hart T, Bode R, Malec JF. The Moss attention rating scale (MARS) for traumatic brain

- injury : Initial psychometric assessment. *Arch Phys Med Rehabil* 2003 ; 84 : 268-276.
- Whyte J, Hart T, Ellis C, Chervoneva I. The Moss Attention Rating Scale for traumatic brain injury : Further explorations of reliability and sensitivity to change. *Arch Phys Med Rehabil* 2008 ; 89 : 966-973.
- Wingenfeld SA, Holdwick DJ, Davis JL, Hunter BB. Normative data on Computerized Paced Auditory Serial Addition Task performance. *The Clinical Neuropsychologist* 1999 ; 13 : 268-273.

第 3 章

- Fabrizio D, Enrica M, Massimo S, Emiliano M. Neural Correlates of the Spatial and Expectancy Components of Endogenous and Stimulus-Driven Orienting of Attention in the Posner Task. *Cerebral Cortex* 2010 ; 20 : 1574-1585.
- Foster KI, Foster JC. DMDX: a windows display program with millisecond accuracy. *Behav Res Meth Instrum Comput* 2003 ; 35 : 116-124.
- Posner MI. Orienting of attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1980 ; 32 : 3-25.
- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 1990 ; 13 : 25-42.
- Posner MI, Rothbart MK. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annual Review of Psychology* 2007 ; 58 : 1-23.
- 澤村大輔, 生駒一憲, 小川圭太, 戸島雅彦, 境信哉, 他. Moss Attention Rating Scale 日本語版の信頼性と妥当性の検討. *高次脳機能研究* 2012 ; 32 : 533-542.

第 4 章

- Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 2004 ; 8 : 170-177.
- Baird BJ. The effects of traumatic brain injury (TBI). age and practice on speed of information processing using two newly developed computerized tests. Unpublished Ph. D. dissertation. Carleton University of Ottawa at Ontario. 2004.
- Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL. Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*. 2000 ; 3 : 292-297.
- Corbetta M, Kincade JM, Shulman GL. Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2002 ; 14 : 508-523.
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 2008 ; 58 : 306-24.
- Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush DH, Jak AJ, Kniker JE, Mertz LA, Skaramagas TT, Cutter GR. Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measures. *Neurology* 2000 ; 54 : 802-806.
- Dolcos F, Miller B, Kragel P, Jha A, McCarthy G. Regional brain differences in the effect of

- distraction during the delay interval of a working memory task. *Brain research* 2007 ; 1152 : 171-181.
- Dosenbach NU, Fair DA, Cohen AL, Schlaggar BL, Petersen SE. A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cognitive Science* 2008 ; 12 : 99-105.
- Duncan J. Locus of interference in the perception of simultaneous stimuli. *Psychological Review* 1980 ; 87 : 272-300.
- Ellermeier W, Zimmer K. Individual differences in susceptibility to the "irrelevant speech effect". *The Journal of the Acoustical Society of America* 1997 ; 102 : 2191-2199.
- Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum J, Posner MI. The activation of attentional networks. *Neuroimage* 2005 ; 26 : 471-479.
- Fisk JD, Archibald CJ. Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2001 ; 7 : 363-372.
- Gilbert SJ, Bird G, Frith CD, Burgess PW. Does "task difficulty" explain "task-induced deactivation?" . *Frontiers in Psychology* 2012 ; 3 : 1-12.
- Lyyra P, Wikgren J, Astikainen P. Event-related potentials reveal rapid registration of features of infrequent changes during change blindness. *Behavioral and Brain Functions* 2010 ; 6 : 1-12.
- Matsumoto K, Tanaka K. Conflict and cognitive control. *Science* 2004 ; 303 : 969-970.
- Neath I, Farley LA, Surprenant AM. Directly assessing the relationship between irrelevant speech and articulatory suppression. *The Quarterly journal of experimental psychology* 2003 ; 56 : 1269-1278.
- Ophir E, Nass C, Wagner AD. Cognitive control in media multitaskers. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009 ; 106 : 15583-15587.
- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 1990 ; 13 : 25-42.
- Posner MI, Rothbart MK. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annual Review of Psychology* 2007 ; 58 : 1-23.
- Pyka M, Beckmann CF, Schöning S, Hauke S, Heider D, Kugel H, Arolt V, Konrad C. Impact of working memory load on fMRI resting state pattern in subsequent resting phases. *PLoS One* 2009 ; 4 : e7198.
- Raz A, Buhle J. Typologies of attentional networks. *Nature Reviews. Neuroscience* 2006 ; 7 : 367-379.
- Ristic J, Kingstone A. Attention to arrows : pointing to a new direction. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 2006 ; 59 : 1921-1930.
- Rodríguez-Bailón M, Triviño M, Lupiáñez J. Executive attention and personality variables in patients with frontal lobe damage. *The Spanish Journal of Psychology* 2012 ; 15 : 967-977.
- Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E. Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage* 2003 ; 20 : 351-358.
- Sakai K. Task set and prefrontal cortex. *Annual Review Neuroscience*. 2008 ; 31 : 219-45.

- Simons DJ, Rensink RA. Change blindness : past. present. and future. *Trends in Cognitive Sciences* 2005 ; 9 : 16-20.
- Sörqvist P, The role of working memory capacity in auditory distraction : A review. *Noise Health* 2010 ; 12 : 217-224.
- Taylor AE, Cox CA, Mailis A. Persistent neuropsychological deficits following whiplash : Evidence for chronic mild traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1996 ; 77 : 529-535.
- Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, van Erp, T., Poutanen VP, Huttunen M, Lönqvist J, Standertskjöld-Nordenstam CG, Kaprio J, Khaledy M, Dail R, Zoumalan CI, Toga AW. Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience* 2001 ; 4 : 1253-1258.
- Todd JJ, Fougny D, Marois R. Visual short-term memory load suppresses temporo-parietal junction activity and induces inattentive blindness. *Psychological Science* 2005 ; 16 : 965-72.
- Treisman AM. Contextual cues in selective listening. *The Quarterly journal of experimental psychology* 1960 ; 12 : 242-248.
- Treisman AM. Strategies and models of selective attention. *Psychological Review* 1969 ; 76 : 282-299.
- Vivienne L, Stephen H, Rosemary T, Graham D, Kevin D, Ken W. ADHD Outside the Laboratory: Boys' Executive Function Performance on Tasks in Videogame Play and on a Visit to the Zoo. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2002 ; 30 : 447-462.
- Wingenfeld SA, Holdwick DJ, Davis JL, Hunter BB. Normative data on Computerized Paced Auditory Serial Addition Task performance. *The Clinical Neuropsychologist* 1999 ; 13 : 268-273.

第 2 章 図

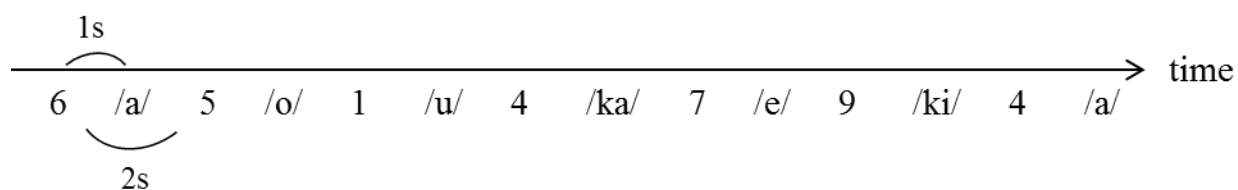


図 1 Distracting PASAT の例示

PASAT の数字刺激の間（数字刺激の 1s 後）に等間隔でかな一文字の音声刺激（五十音）がランダムな順序で挿入されている。

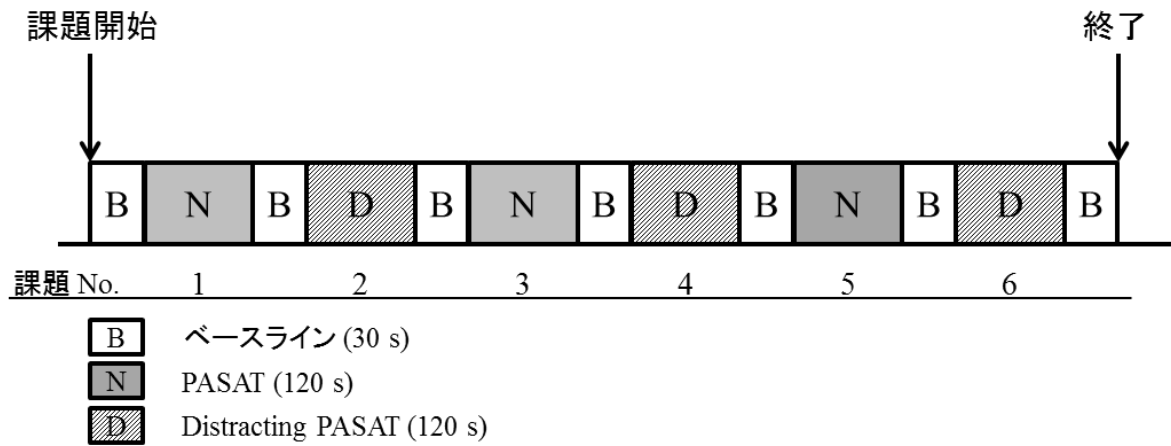


図2 実験プロトコルのタイムスケジュール

本研究ではブロックデザインを用いた。対象者は上記タイムスケジュールのとおり PASAT, Distracting PASAT を交互に3回ずつ経験した。

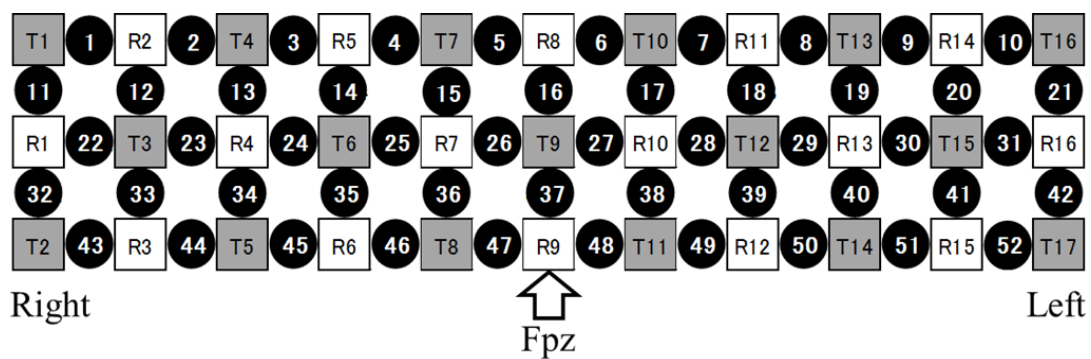


図3 国際10-20に基づいたプローブの配置図 (3×11)

送光プローブ17本, 受光プローブ16本の合計52チャンネルを用いた.

■は送光プローブ, □は受光プローブ, ●はチャンネル(数字はチャンネルNo.)を表す. Fpz上に受光プローブR9が位置するように設定した.

Fpz: Front polar zero (前頭極正中部)

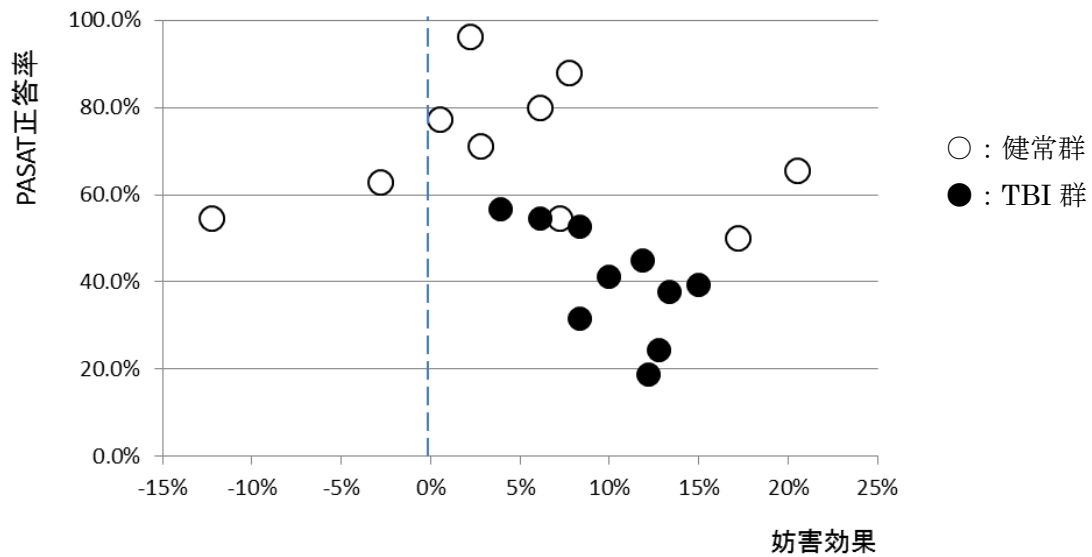


図4 PASATの課題成績と妨害効果間の相関

妨害効果(%)は(PASAT正答数-Distracting PASAT正答数)/60で算出している。

表 1. PASAT と Distracting PASAT の課題成績（正答率）の群間比較

課題 No.	健常群	TBI群	<i>P</i>
1 PASAT(%)	66.0±16.4	36.4±12.9	<0.001
2 Distracting PASAT(%)	58.2±23.1	23.9±19.3	<0.001
3 PASAT(%)	71.5±13.7	43.2±15.0	<0.001
4 Distracting PASAT(%)	65.5±16.0	27.9±17.3	<0.001
5 PASAT(%)	72.3±18.4	41.4±16.0	<0.001
6 Distracting PASAT(%)	71.3±19.1	30.9±16.9	<0.001
PASAT(1.3.5)	69.9±16.2	40.3±14.6	<0.001
Distracting PASAT(2.4.6)	65.0±19.4	27.6±17.8	<0.001

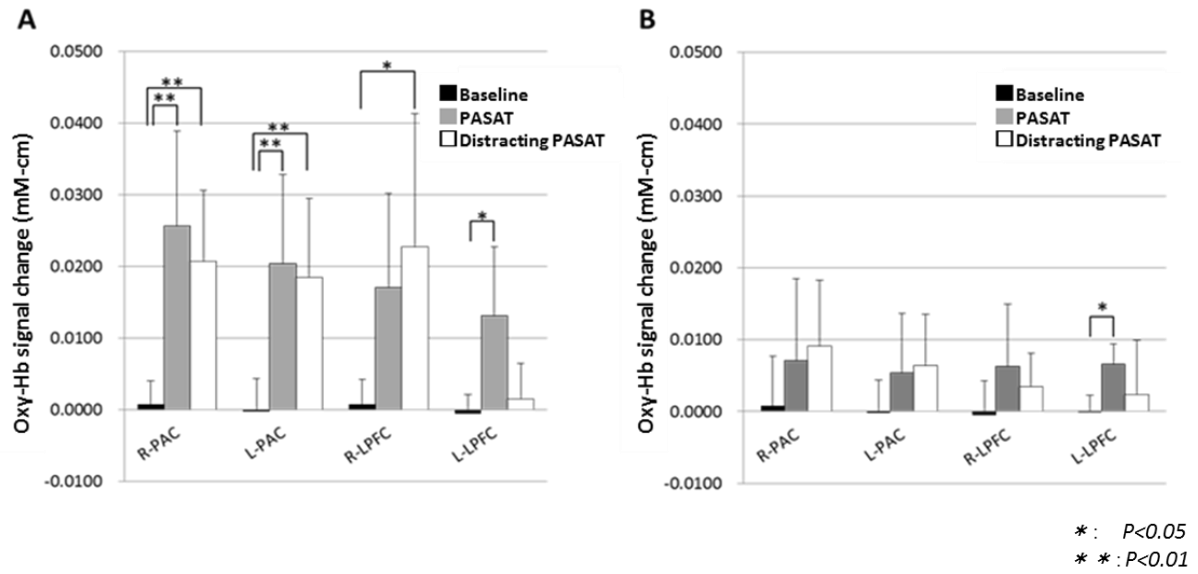


図 5 関心領域 (region of interest: ROI) における PASAT, Distracting PASAT 施行時の oxy-Hb 濃度変化

A は健常群の oxy-Hb 濃度変化, B は TBI 群の oxy-Hb 濃度変化を表す.

R-PAC : Right primary auditory cortex (右一次聴覚皮質領域)

L-PAC : Left primary auditory cortex (左一次聴覚皮質領域)

R-LPFC : Right lateral prefrontal cortex (右外側皮質領域)

L-LPFC : lateral prefrontal cortex (左外側皮質領域)

第3章 図

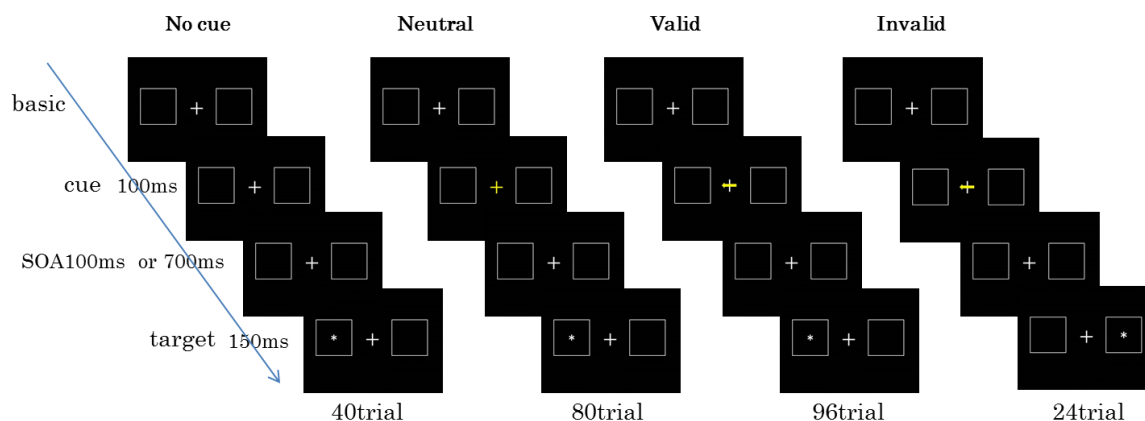


図1 課題を構成する4つの試行条件

課題として4つの条件(No cue 条件, Neutral 条件, Valid 条件, Invalid 条件)を用いた. いずれの課題もまず4~8秒のbasicが提示され, その後No cue 条件以外では100msのcueが出現する. cueの後には100ms, もしくは700msの手がかりからターゲット出現までの時間間隔(stimulus-onset asynchrony; SOA)があり, その後にターゲットが出現する. 条件のtrial数はそれぞれ異なる.

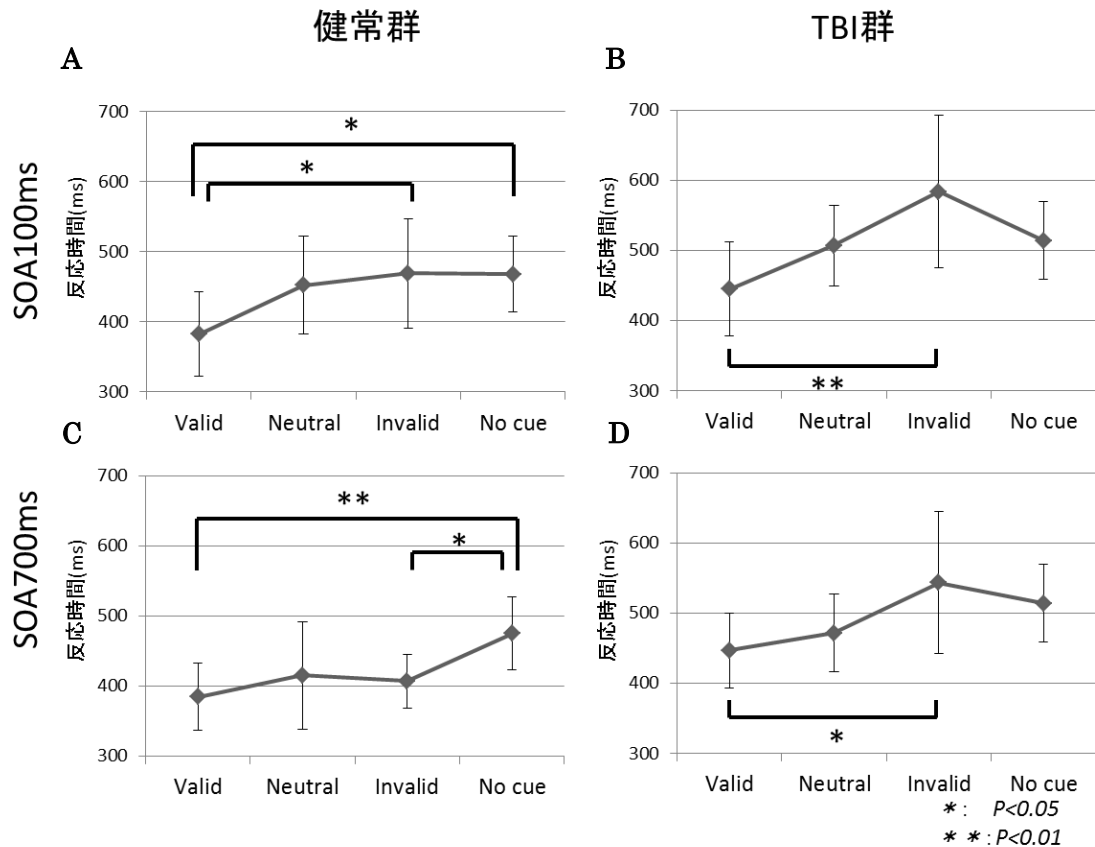


図2 各群における試行条件別反応時間の比較

群, SOA 条件別に 4 つの条件 (No cue 条件, Neutral 条件, Valid 条件, Invalid 条件) における平均反応時間が比較された. No cue 条件については, 手がかりからターゲット出現までの時間間隔 (stimulus-onset asynchrony; SOA) が一定であるため, SOA100ms と 700ms では同じ値が使用された.

A : 健常群 SOA100ms 条件における各条件の平均反応時間

B : TBI 群 SOA100ms 条件における各条件の平均反応時間

C : 健常群 SOA700ms 条件における各条件の平均反応時間

D : TBI 群 SOA700ms 条件における各条件の平均反応時間

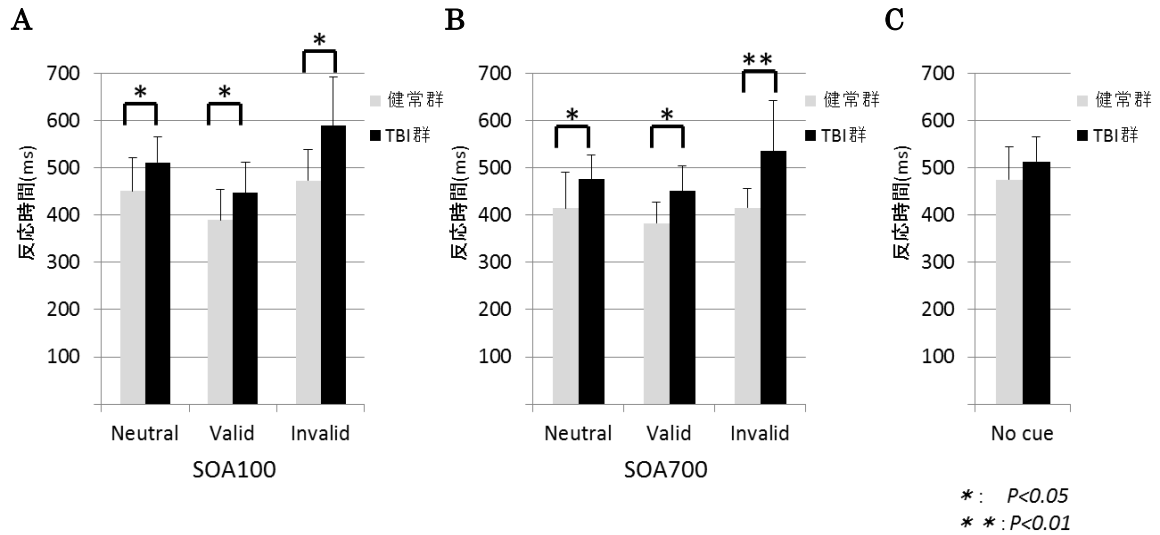


図3 各 SOA 条件別における同一試行条件の群間比較

SOA 条件別に 4 つの条件 (No cue 条件, Neutral 条件, Valid 条件, Invalid 条件) それぞれが群間比較された. No cue 条件は SOA が一定のため, 別表示とした.

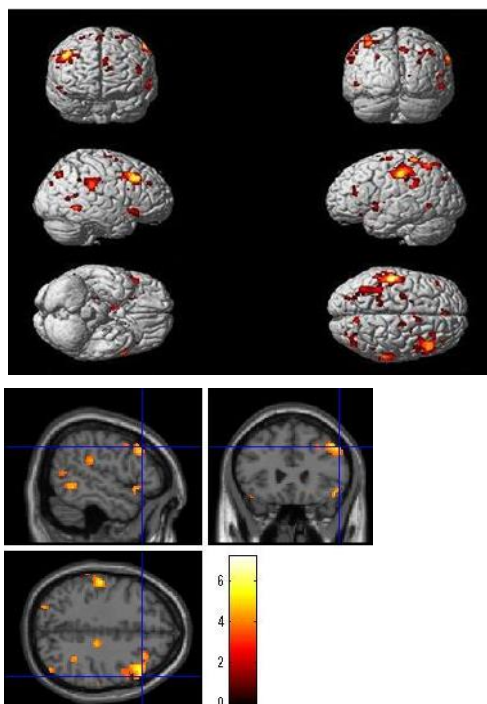
A : SOA100 における同一試行条件の群間比較

B : SOA700 における同一試行条件の群間比較

C : No cue 条件の群間比較

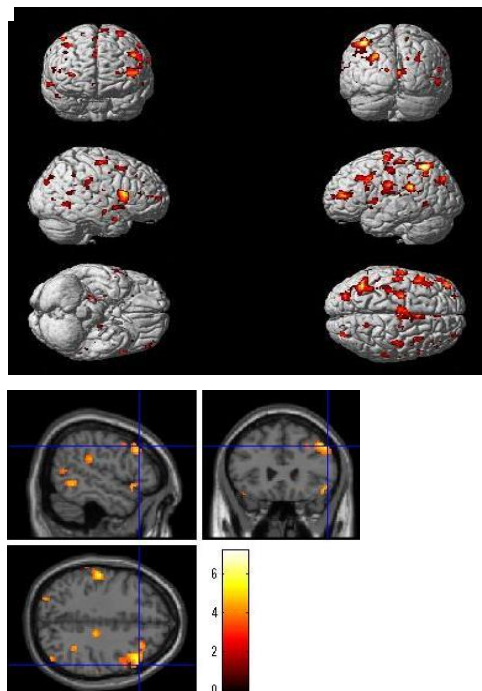
SOA (stimulus-onset asynchrony) : 手がかりからターゲット出現までの時間間隔

A



		kE	X	Y	Z
側頭頭頂結合部	左	389	-52	-40	26
上頭頂小葉	右	67	8	-70	48
中前頭回	右	661	44	22	42
中前頭回	右		52	24	38
中前頭回	右		30	30	40
側頭頭頂結合部	右	263	60	-32	28
側頭頭頂結合部	右		55	-40	34
視床	右	108	14	0	2
視床	右		5	-8	4
左中心前回	左	328	-38	-40	66
上頭頂小葉	左		-38	-50	54
			-20	-38	55
前部帯状回	左	137	-10	46	18
前部帯状回	左		-4	44	28
外側前頭眼野	右				
右下前頭回	右	76	34	-50	36

B



		kE	X	Y	Z
内側後頭側頭回	右	285	8	-74	6
内側後頭側頭回	右		18	-72	2
下前頭回	右	264	52	14	12
島	右		40	4	2
上頭頂小葉	左	387	-42	-58	54
上頭頂小葉	左		-40	-60	40
角回	左		-48	-58	42
海馬傍回	左	175	22	-30	-20
側頭頭頂結合部	左	213	-52	-40	22
側頭頭頂結合部	左		-44	-32	22
中前頭回	左	206	-42	48	12
下前頭回	左		-50	42	12
下前頭回	左		-52	35	18
中前頭回	左	246	-50	14	34
下前頭回	左		-56	15	26

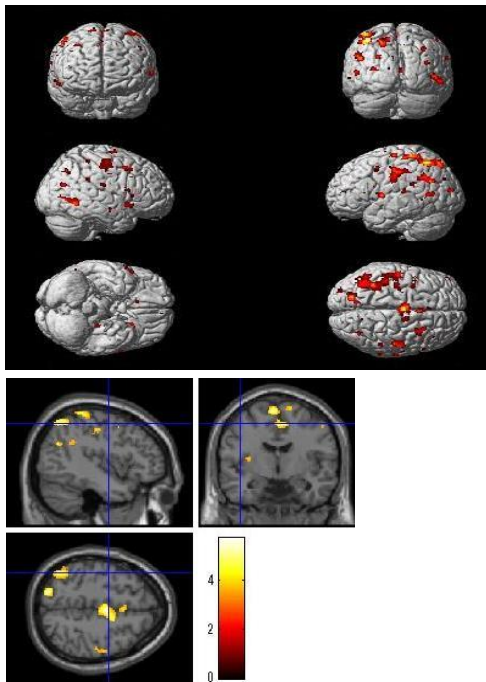
図4 健常群における試行条件別の脳賦活領域

集団解析より有意に賦活した領域をカラーコントラストで示した。

A : Invalid 条件

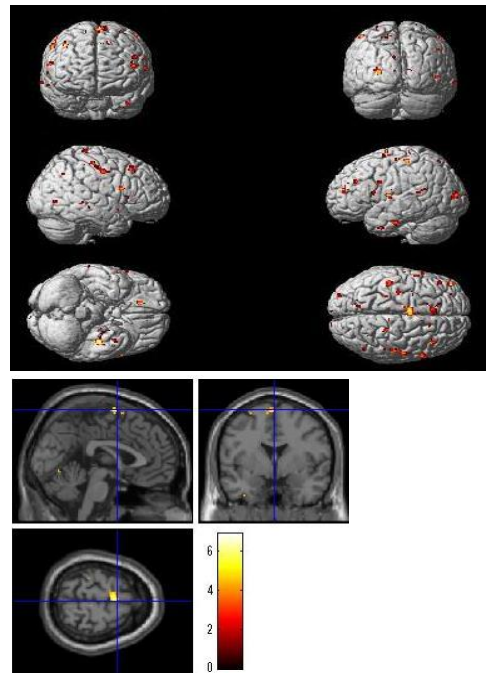
B : Valid 条件

C



		kE	X	Y	Z
上頭頂小葉	左	147	-18	-76	52
上頭頂小葉	左		-10	-68	56
上頭頂小葉	左	436	-42	-60	54
上頭頂小葉	左		-42	-34	64
島	左		-36	-46	52
中心前回	左	100	-34	-10	8
			-35	5	8
内側後頭側頭回	右	276	-6	-78	8
内側後頭側頭回	右		8	-74	12
角回	右	344	-32	-60	26
角回	右		-48	-55	28
	右		-48	-56	34
中心後回	右	292	-52	-20	36
中心後回	右		-42	-20	46
中心後回	右		-46	-28	38
中前回	右		30	30	40

D



		kE	X	Y	Z
中前回	左	74	-42	-14	-26
中前回	左		-35	-14	-32
尾状核	左		-12	-10	54
中心前回	左	4	-10	4	6
中心前回	右	35	-54	-5	10
中心後回	右	63	56	-12	44
中心前回	右		52	-24	55
中前回	右	24	60	12	20
中前回	右	34	42	24	50
下前回	左		38	30	45
中心前回	左	34	-46	-30	60
中心前回	左	25	-44	46	16
視床	右	18	6	-8	16
左上頭頂	左	9	-14	-68	60

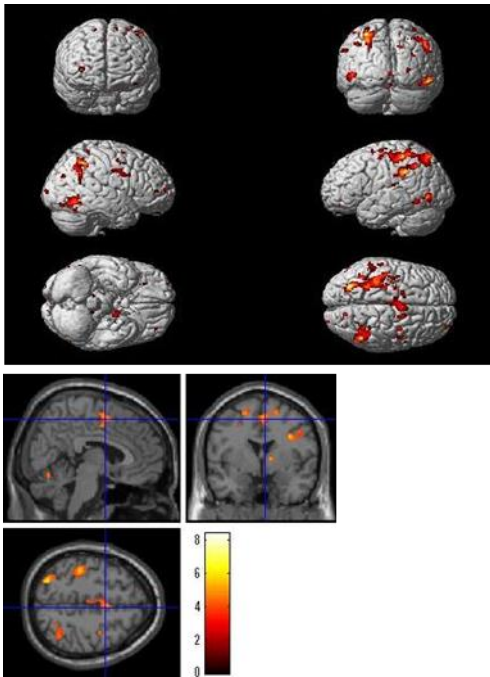
図4 (つづき) 健常群における試行条件別の脳賦活領域

集団解析より有意に賦活した領域をカラーコントラストで示した。

C : Neutral 条件

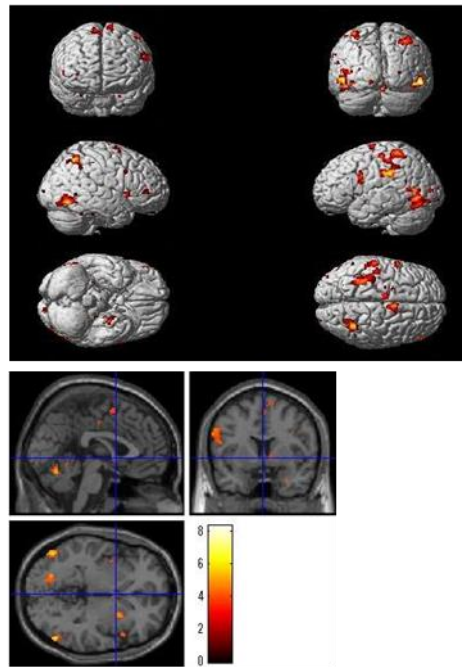
D : No cue 条件

A



		kE	X	Y	Z
上頭頂小葉	左	1459	-38	-38	56
上頭頂小葉	左		-38	-52	40
上頭頂小葉	左		-26	-68	50
中心前回	右	209	36	2	30
中心前回	右		42	8	30
中心前回	右		48	-6	36
下後頭回	左	104	-48	-72	0
角回	右	403	44	-48	46
角回	右		52	-58	40
中側頭回	右		50	-54	32
小脳	右	140	34	-60	-24
小脳	右		24	-58	-22
下側頭回	右	251	50	-70	-14
中側頭回	右		54	-64	-10
小脳	右	129	10	-68	-14
小脳	左		-2 E1	-66	-22

B



		kE	X	Y	Z
小脳	右	189	24	-58	-24
小脳	右		2	-58	-18
一次視覚野	左	398	-50	-72	-4
中側頭回	左		-46	-68	5
中側頭回	左		-55	-64	-5
中側頭回	右	273	56	-72	-4
中側頭回	右		56	-64	-10
外側後頭側頭回	右		46	-76	-14
中心前回	左	438	-48	-34	50
中心前回	左		-32	-45	64
中心前回	左		-35	-28	50
上頭頂小葉	右	251	36	-54	52
上頭頂小葉	右		28	-64	50
角回	右		38	-50	42
下前頭回	右	101	50	16	2

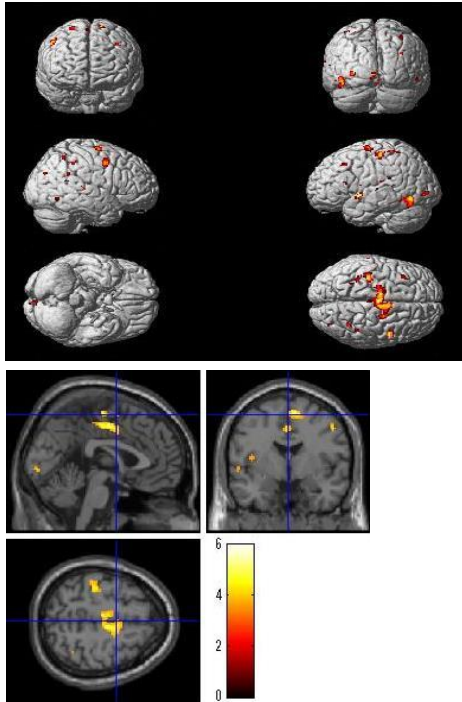
図5 TBI群における試行条件別の脳賦活領域

集団解析より有意に賦活した領域をカラーコントラストで示した。

A : Invalid 条件

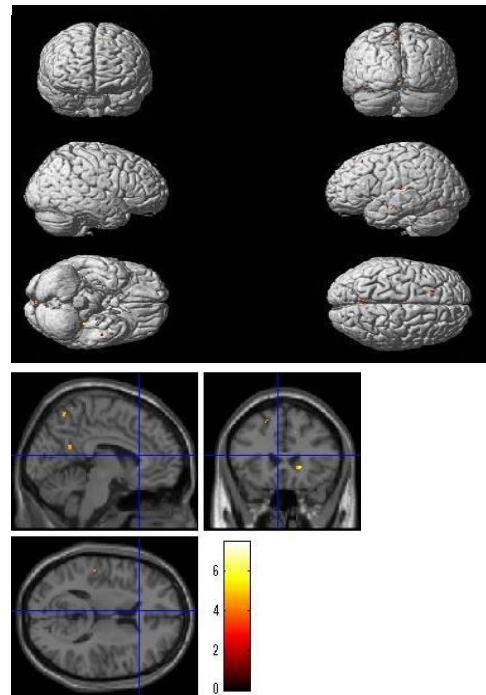
B : Valid 条件

C



		kE	X	Y	Z
外側後頭側頭回	左	185	-44	-64	-8
外側後頭側頭回	左		-44	-55	-18
中心前回	右	73	50	0	46
内側後頭側頭回	右	266	10	-64	-8
小脳	右		10	-48	-22
小脳	右		16	-42	-26
前部帯状回	左	689	-2	-8	46
前部帯状回	右		8	-5	60
前部帯状回	右		6	-14	60
上頭頂小葉	右	35	22	-6	66
小脳	左	76	-14	-50	-22
上頭頂小葉	左	71	-46	4	-6
上頭頂小葉	右	17	42	-38	44

D



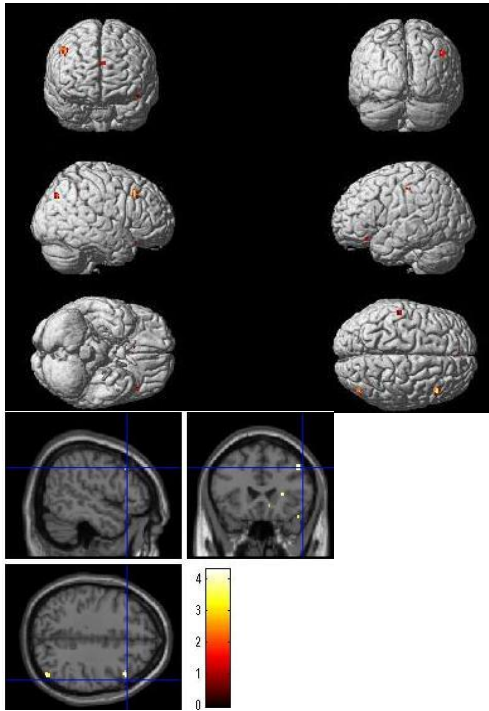
		kE	X	Y	Z
上頭頂小葉	左	32	-48	-28	8
小脳	右		-42	-24	4
尾状核	右	18	14	-36	-6
前部帯状回	左	9	14	10	22
上頭頂小葉	左	20	-30	-32	-18
左中心前回		4	0	-92	-4
上頭頂小葉	左	10	-2	0	42

図 5 (つづき) TBI 群における試行条件別の脳賦活領域
 集団解析より有意に賦活した領域をカラーコントラストで示した。

C : Neutral 条件

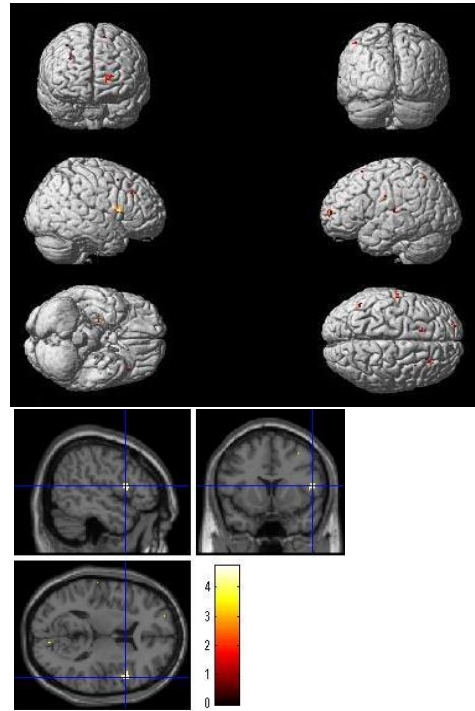
D : No cue 条件

A



		kE	X	Y	Z
中前頭回	右	65	46	22	44
	右	18	36	14	32
右下後頭回	右	22	46	-74	40
島	右	10	-36	-14	6
尾状核	右	8	10	22	-6

B



		kE	X	Y	Z
下前頭回	右	56	52	14	12
中前頭回	左	24	-18	60	6
内側前頭回	右	13	30	32	32
	右	17	4	30	30

図6 群間比較（健常群>TBI群）における有意な賦活領域

健常群がTBI群と比較して有意に賦活した領域をカラーコントラストで示した。

A : Invalid 条件

B : Valid 条件