

令和 5 年 7 月 31 日現在

機関番号：82644

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15504

研究課題名（和文）過眠症との関連から迫るADHD病態メカニズムの解明

研究課題名（英文）Pathophysiological Mechanisms of ADHD through its Association with Hypersomnia

研究代表者

伊東 若子（Ito, Wakako）

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：10775828

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ADHDとナルコレプシー（NA）は合併が多く、また、臨床上也類似していることがある。脳波上もADHDでは、 θ 波波分、 θ/α 比の増大が報告されているが、NAにおいても類似した所見の報告がある。そこで、健常発達成人22人、過眠症40人、ADHD合併のある過眠症15人の脳波定量解析を行ったが、ADHDに特徴的な脳波所見は見出せなかった。次に、過眠症45人（NA19人、特発性過眠症36人）と健常コントロール22人と比較した結果、NA群では、遅い帯域の成分が増加していた。これは、NAにおける眠気や覚醒度の低下を示唆しており、ADHDとナルコレプシーを区別し得る脳波上の指標になるかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ADHDと睡眠障害は、両者が合併しやすいだけでなく、睡眠障害がADHD様の症状を引き起こすことや、ADHD症状が睡眠障害の症状を引き起こすことがあり、両者を区別することが難しいことは多い。特に過眠症（ナルコレプシー）との合併が多く、両者の合併であるのか、もしくは類似した症状を呈しているのかを見極めることは非常に困難である。今回、ナルコレプシーとADHDの脳波の定量解析を行い、ナルコレプシーではcentralにおける遅い帯域の成分が増加しており、両者を区別しうる一つの指標となり得ることが示された。両者を見極めながら診療していく場面においては、非常に意義のある結果となった。

研究成果の概要（英文）：ADHD and Narcolepsy (NA) often co-occur, and they may exhibit clinical similarities. In terms of brainwave patterns, ADHD has been associated with an increase in theta wave activity and theta/beta ratios, and similar findings have been reported in NA as well. Therefore, a quantitative analysis of brainwaves was conducted in 22 healthy adults, 40 individuals with hypersomnia, and 15 individuals with both ADHD and hypersomnia. However, specific brainwave patterns exclusively characteristic of ADHD were not found. Next, a comparison was made between 45 individuals with hypersomnia (19 with NA and 36 with idiopathic hypersomnia) and 22 healthy controls. The NA group showed a significant increase in slow alpha band components, indicating a decrease in wakefulness and an elevation in sleepiness, which suggested NA-related symptoms. Slow alpha may serve as a brainwave indicator that can distinguish between ADHD and Narcolepsy.

研究分野：過眠症

キーワード：ADHD ナルコレプシー 脳波定量解析 slow

1. 研究開始当初の背景

ADHD 患者における眠気の研究は少ないが、主観的にも客観的にも眠気が強いことが報告されている。夜間の睡眠障害によって、ADHD は眠気が強いとする研究も多いが、我々が行った横断研究では、夜間の睡眠障害の要因を調整後も、ADHD 症状を有する者は、有さない者と比較し、1.91 倍眠気を持つリスクが高いことを明らかにした (Sleep Med, 2017)。実際に、客観的眠気を評価する睡眠潜時反復検査 (MSLT) を用いた研究によると、ADHD 児は健常児と比較し、睡眠潜時が短く眠気が強いことが示されている (Prihodova et al. *Sleep Med.* 2010)。

ADHD の病態仮説の 1 つとして古くから覚醒調節不全が言われているが、それを支持する所見として、ADHD における脳波定量解析での、 α 波の増加、 β 波の減少が言われている。米国食品医薬品局 (FDA) は、これらの脳波検査所見を ADHD の補助診断として承認している。しかし、実際のところ一致した見解は得られていない。過眠症患者の脳波定量解析を行った研究によると、眠気がより重症であるナルコレプシー群において、ナルコレプシー以外の過眠症群より、覚醒時における α 波、 β 波成分が多かった (Sasai et al. *Sleep Med.* 2015)。これは、覚醒度の低さ、眠気を反映しているものと考えられる。つまり、脳波所見として ADHD と過眠症は非常に似通った結果を示しているが、過眠症と ADHD を同時に比較している研究はない。

ナルコレプシー (眠気) と ADHD (特に不注意症状) との関連は、近年注目されており、ナルコレプシー患者群では、健常群と比較し、ADHD 傾向が高いことが報告されている (Lecendreux et al. *Sleep.* 2015)。臨床上では、両者が合併しやすいのみならず、睡眠障害が ADHD 様の症状を引き起こすことや、ADHD 症状が睡眠障害の症状を引き起こすことがあり、両者を区別することが難しいことは多い。そのため、それぞれに特徴的な客観的な指標を見つけることは、臨床場面においても急務であると言える。

2. 研究の目的

ADHD は、中核症状に加え、睡眠障害の合併が多く、主観的にも客観的にも眠気が強いことが報告されているが、報告者は、注意欠陥多動性障害 (ADHD) 患者が眠気症状を持つ場合、従来の過眠症の診断基準を満たさないことを予備的研究より明らかにしている。そこで、過眠症と ADHD 合併の過眠症の睡眠指標の違い、脳波定量解析から、その特徴を検討し、両者を区別する特異的な指標を見出すことを目的とする。具体的な評価項目は、従来の過眠症診断に用いられる睡眠変数に加えて、睡眠潜時反復検査における睡眠潜時、脳波定量解析である。

3. 研究の方法

日中の眠気を訴え神経研究所附属晴和病院を受診し、睡眠障害専門医による診察の結果、過眠症が疑われ、睡眠検査 (終夜睡眠ポリグラフ検査、睡眠潜時反復検査) を行い、過眠症と確定診断を受けた ADHD 合併のない成人過眠症 40 人、ADHD 合併のある成人過眠症 15 人を研究対象とした。睡眠障害のない健常発達成人 22 人も同様に睡眠検査を行った。自己記入式 ADHD 症状評価尺度である CAARS、自覚的な日中の眠気評価として日本語版エプワース眠気尺度を実施した。過眠症診断のために実施する終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG)、睡眠潜時反復検査 (MSLT) におけるそれぞれの睡眠指標も解析対象とした。MSLT 検査の 1 回目と 2 回目の nap 間に、5 分間、椅子に座り、安静開眼を指示し、脳波データを取得した。脳波は左右の frontal (F)、central (C)、occipital (O) に電極を装着した。日中覚醒時の脳波定量解析については、筋電図や眼球運動など

のアーチファクトの混入部分を除去し、残りのデータを使用した。delta (0.5-3 Hz), theta (4-7Hz), alpha (8-13Hz), beta (14-20 Hz) 帯域に分け、FFT解析を用い解析した。過眠症合併ADHD、過眠症(非ADHD)、健常発達群で比較し、次に、過眠症をナルコレプシーと特発性過眠症に分類し、過眠症の診断別に比較した。

4. 研究成果

健常発達群、ADHD 合併のない過眠症、ADHD 合併のある過眠症群では、年齢、BMI に有意差を認めなかった。既存の報告と同様に、ADHD 合併のない過眠症においても、CAARS による評価では ADHD 症状が健常発達群より高い結果となった (table1)。

table1

| | Healthy Control (HC) (n = 22) | | ADHD (-) (n = 40) | | ADHD (+) (n = 15) | | F | P | Bonferroni |
|--------------------------|----------------------------------|------|----------------------|-------|----------------------|-------|----------|--------|-------------------|
| | M | SD | M | SD | M | SD | | | |
| age (year) | 26.95 | 6.46 | 27.70 | 6.85 | 28.93 | 8.99 | 0.34 | 0.72 | - |
| BMI (kg/m ²) | 21.21 | 3.12 | 22.31 | 3.62 | 22.14 | 2.51 | 0.82 | 0.44 | - |
| ESS | 5.36 | 2.46 | 16.97 | 4.42 | 16.47 | 5.17 | 60.73 ** | <0.001 | HC<ADHD, HC<ADHD+ |
| CAARS | 43.09 | 7.51 | 58.40 | 11.97 | 76.23 (n=13) | 11.00 | 40.03 ** | <0.001 | HC<ADHD<ADHD+ |

PSG 検査、MSLT 検査においては、ADHD 合併のない過眠症と ADHD 合併のある過眠症において、睡眠指標に有意差はみられなかった (table2)。脳波定量解析においても、frontal、central、occipital のどの帯域においても有意差を認めなかった (table3)。

table2

| | Healthy Control (HC) (n = 22) | | ADHD (-) (n = 40) | | ADHD (+) (n = 15) | | F | P | Bonferroni |
|------------------------|----------------------------------|-------|----------------------|-------|----------------------|-------|----------|--------|--------------------|
| | M | SD | M | SD | M | SD | | | |
| PSG variables | | | | | | | | | |
| Total sleep time (min) | 463.00 | 50.91 | 505.19 | 30.89 | 509.17 | 50.77 | 7.62 ** | 0.001 | HC<ADHD-, HC<ADHD+ |
| Sleep efficiency (%) | 87.01 | 9.51 | 93.15 | 4.03 | 91.45 | 7.86 | 5.41 ** | 0.007 | HC<ADHD- |
| Sleep latency (min) | 16.92 | 25.00 | 5.99 | 5.17 | 5.87 | 4.12 | 4.79 * | 0.011 | HC>ADHD- |
| REM latency (min) | 140 | 50.99 | 76.825 | 45.99 | 75.47 | 41.50 | 12.72 ** | <0.001 | ADHD<HC, ADHD+<HC |
| N1/TST (%) | 10.77 | 4.40 | 9.65 | 5.80 | 11.26 | 10.30 | 0.39 | 0.84 | - |
| N2/TST (%) | 55.76 | 6.01 | 54.49 | 7.62 | 55.16 | 10.15 | 0.17 | 0.84 | - |
| N3/TST (%) | 12.69 | 5.97 | 12.61 | 6.73 | 9.28 | 5.15 | 1.71 | 0.19 | - |
| R/TST (%) | 20.81 | 4.46 | 23.25 | 6.04 | 24.29 | 5.27 | 1.83 | 0.17 | - |
| arousal index | 11.43 | 4.19 | 10.48 | 4.45 | 11.04 | 7.11 | 0.24 | 0.79 | - |
| MSLT variables | | | | | | | | | |
| nSL (min) | 8.13 | 4.31 | 3.52 | 1.97 | 3.99 | 2.23 | 17.93 ** | <0.001 | ADHD<HC, ADHD+<HC |
| #SOREMPs | 0.17 | 0.51 | 1.20 | 1.57 | 0.80 | 1.01 | 4.05 * | 0.02 | HC<ADHD- |

Table
Comparison of each absolute power between healthy control and hypersomniac groups divided by ADHD presence

| | Healthy Control (HC) (n = 22) | | ADHD (-) (n = 40) | | ADHD (+) (n = 15) | | F | P | Bonferroni |
|----------------|----------------------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|------|------|------------|
| | M | SD | M | SD | M | SD | | | |
| Power analysis | | | | | | | | | |
| F delta | 86.10 | 46.47 | 99.14 | 55.89 | 90.84 | 38.24 | 0.51 | 0.60 | - |
| F theta | 42.14 | 34.65 | 45.24 | 36.56 | 45.34 | 30.99 | 0.06 | 0.94 | - |
| F alpha | 69.12 | 67.59 | 62.65 | 51.01 | 95.34 | 109.77 | 1.19 | 0.31 | - |
| F beta | 42.84 | 28.13 | 56.75 | 37.44 | 56.75 | 37.44 | 1.02 | 0.37 | - |
| F theta/beta | 1.15 | 0.88 | 1.05 | 0.85 | 1.18 | 0.79 | 0.16 | 0.85 | - |
| C delta | 69.94 | 20.37 | 78.40 | 56.99 | 82.7 | 50.48 | 0.36 | 0.70 | - |
| C theta | 42.48 | 32.59 | 43.05 | 35.80 | 44.12 | 29.78 | 0.01 | 0.99 | - |
| C alpha | 75.71 | 69.25 | 69.04 | 56.56 | 90.38 | 90.73 | 0.54 | 0.59 | - |
| C alpha1 | 51.18 | 56.42 | 47.28 | 46.32 | 68.15 | 85.16 | 0.71 | 0.50 | - |
| C alpha2 | 20.24 | 16.49 | 17.99 | 12.90 | 18.30 | 9.67 | 0.20 | 0.82 | - |
| C beta | 30.38 | 18.12 | 35.58 | 24.78 | 40.19 | 30.93 | 0.74 | 0.48 | - |
| C theta/beta | 1.46 | 0.74 | 1.42 | 0.92 | 1.43 | 0.91 | 0.02 | 0.99 | - |
| O delta | 69.58 | 26.40 | 83.36 | 61.81 | 68.63 | 38.26 | 0.78 | 0.47 | - |
| O theta | 33.23 | 23.88 | 40.72 | 40.21 | 34.00 | 27.13 | 0.43 | 0.65 | - |
| O alpha | 138.77 | 154.20 | 143.21 | 166.00 | 106.13 | 144.54 | 0.31 | 0.74 | - |
| O beta | 27.67 | 19.74 | 33.38 | 21.61 | 32.95 | 20.70 | 0.56 | 0.57 | - |

次に、過眠症 45 人を睡眠検査の結果より、ナルコレプシー 19 人、特発性過眠症 36 人に分け、健常コントロール 22 人と比較した。JESS、CAARS いずれにおいても、ナルコレプシーと特発性過眠症において有意差は認めなかった (table4)。

Table 4
Comparison of demographic data between the three groups

| | Healthy Control (HC) (n = 22) | | Narcolepsy (NA) (n = 19) | | Idiopathic Hypersomnia (IHS) (n = 36) | | F | P | Bonferroni |
|--------------------------|----------------------------------|------|-----------------------------|-------|---|-------|---------|-------|---------------|
| | M | SD | M | SD | M | SD | | | |
| age (year) | 26.95 | 6.46 | 29.26 | 7.12 | 27.39 | 7.59 | 0.60 | 0.55 | |
| BMI (kg/m ²) | 21.21 | 3.12 | 22.45 | 3.59 | 22.17 | 3.24 | 0.86 | 0.43 | |
| JESS | 5.36 | 2.46 | 18.16 | 4.49 | 16.14 | 4.55 | 64.59** | <.001 | HC>NA, HC<IHS |
| CAARS A | 43.09 | 7.51 | 63.37 | 15.18 | 62.44 | 13.48 | 17.69** | <.001 | HC>NA, HC<IHS |

脳波定量解析を行った結果、ナルコレプシーでは central における 波成分、特に遅い 帯域の成分が増加していた (table5)。そのため、central における 波成分に与える要因を調べる為に、強制投入法による重回帰分析を行った。結果、ADHD の有無は central の 波成分に影響を与えていなかったが、ナルコレプシーの有無が影響を与えていた (table6)。

table 5
Comparison of each absolute power between healthy control and hypersomniac groups divided by ADHD presence

| | Healthy Control (HC) (n = 22) | | NA (n = 19) | | IHS (n = 36) | | F | P | Bonferroni |
|----------------|----------------------------------|--------|----------------|--------|-----------------|--------|--------|------|------------|
| | M | SD | M | SD | M | SD | | | |
| Power analysis | | | | | | | | | |
| F delta | 86.10 | 46.47 | 106.05 | 40.45 | 92.04 | 56.35 | 0.85 | 0.43 | - |
| F theta | 42.14 | 34.65 | 52.98 | 31.10 | 41.97 | 36.43 | 0.78 | 0.46 | - |
| F alpha | 69.12 | 67.59 | 101.97 | 98.49 | 55.53 | 47.93 | 2.84 | 0.07 | - |
| F beta | 42.84 | 28.13 | 54.85 | 37.13 | 58.96 | 42.09 | 1.03 | 0.36 | - |
| F theta/beta | 1.15 | 0.88 | 1.18 | 0.68 | 1.04 | 0.90 | 0.20 | 0.82 | - |
| C delta | 69.94 | 20.37 | 80.58 | 25.02 | 79.04 | 65.74 | 0.32 | 0.73 | - |
| C theta | 42.48 | 32.59 | 50.06 | 25.43 | 39.8 | 37.59 | 0.59 | 0.56 | - |
| C alpha | 75.71 | 69.25 | 109.36 | 86.65 | 56.66 | 46.38 | 4.11 * | 0.02 | NA>IHS |
| C alpha1 | 51.18 | 56.42 | 82.03 | 79.17 | 37.64 | 38.78 | 3.91 * | 0.02 | NA>IHS |
| C alpha2 | 20.24 | 16.49 | 21.66 | 13.32 | 16.19 | 11.00 | 1.26 | 0.29 | - |
| C beta | 30.38 | 18.12 | 39.08 | 18.82 | 35.66 | 29.79 | 0.67 | 0.52 | - |
| C theta/beta | 1.46 | 0.74 | 1.51 | 0.89 | 1.38 | 0.93 | 0.17 | 0.85 | - |
| O delta | 69.58 | 26.40 | 84.45 | 42.76 | 76.65 | 62.84 | 0.45 | 0.64 | - |
| O theta | 33.23 | 23.88 | 45.08 | 26.09 | 35.61 | 41.57 | 0.71 | 0.50 | - |
| O alpha | 138.77 | 154.20 | 191.78 | 205.49 | 102.12 | 122.14 | 2.09 | 0.13 | - |
| O beta | 27.67 | 19.74 | 36.60 | 22.65 | 31.51 | 20.47 | 0.94 | 0.40 | - |

* p < .05, ** p < .01

Table 6 Effect of each factors on sleep EEG bandwidth power by Multiregression analysis

| | F theta/beta | C theta/beta | C alpha | C alpha1 | C alpha2 |
|-----------------------|--------------|--------------|---------|----------|----------|
| | B | B | B | B | B |
| Independent Variables | | | | | |
| gender | 0.14 | -0.11 | 22.74 | 13.47 | 5.86 |
| age | 0.01 | -0.01 | -0.88 | -0.61 | -0.19 |
| BMI | 0.03 | -0.04 | -0.28 | -1.62 | 0.47 |
| ADHD | 0.12 | 0.04 | 26.47 | 25.37 | 0.80 |
| Narcolepsy | 0.14 | 0.16 | 58.80 * | 49.52 * | 6.08 |
| R ² | 0.04 | 0.03 | 0.22 * | 0.20 * | 0.19 |

これらの結果より、以前より ADHD に特徴的と言われている 波成分の増大、 / 比の増加を ADHD 群で認めなかったが、ナルコレプシーでは central の 、特に遅い成分が増加しており、これは覚醒度の低下を反映していると考えられた。また、ナルコレプシーの有無が central に影響を与えていたが、ADHD の有無は central に影響は与えていなかった。ADHD とナルコレプシーは合併しやすく、また、お互いに類似し臨床上区別が付きにくいこともあるが、central における徐波成分の増加が両者を区別する一つの指標となるかもしれない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|-----------------------------|
| 1. 発表者名 伊東 若子 |
| 2. 発表標題 成人期発達障害の睡眠に関する問題 |
| 3. 学会等名 第46回日本睡眠学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 伊東 若子 |
| 2. 発表標題 成人期神経発達症の睡眠に関する問題 |
| 3. 学会等名 第118回日本精神神経学会学術総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 伊東若子 |
| 2. 発表標題 脳波定量解析を用いたADHDと過眠の検討 |
| 3. 学会等名 第47回定期学術集会日本睡眠学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 伊東若子 |
| 2. 発表標題 成人期神経発達症の睡眠に関する問題 |
| 3. 学会等名 第118回日本精神神経学会学術総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 伊東 若子 |
| 2. 発表標題 脳波定量解析を用いたADHDと過眠の検討 |
| 3. 学会等名 日本睡眠学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 伊東 若子 |
| 2. 発表標題 MSLTにおける入眠時レム睡眠期について |
| 3. 学会等名 日本睡眠学会第44回定期学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Wakako Ito |
| 2. 発表標題 Quantitative electroencephalography in hypersomnia patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and narcolepsy patients without ADHD |
| 3. 学会等名 7th World Congress on ADHD (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 伊東 若子、本多 真 |
| 2. 発表標題 ADHDは眠いのか？過眠症は不注意か？ |
| 3. 学会等名 第43回日本睡眠学会定期学術集会、 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|