

平成 30 年 7 月 2 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09860

研究課題名(和文) 注意欠如・多動症の脳磁図研究 病態解明から臨床検査へ

研究課題名(英文) EEG and MEG studies of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

研究代表者

北村 秀明 (Kitamura, Hideaki)

新潟大学・医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：00361923

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：臨床で行われる通常の手順(安静閉眼状態、開閉眼賦活、光刺激賦活、過呼吸賦活、安静閉眼状態)でEEG測定を行い、CD法による時間周波数解析を行う過程を経て抽出された安静時 θ パワー値は、既報と類似の頭皮上正中の中心部または前頭部電極において、ASD患者群および正常対照群と比較してADHD群で有意な増大を認めた。このような症例では電場に直接対応する磁場(MEG)でも認められることが多かったが、その反対の関係(電場で認めないが磁場で認めること)もあり、どちらが高感度とも言い難かった。所見が2つのモダリティで同定されたことは、ある種の信頼性を意味するものであった。

研究成果の概要(英文)：This study explored the possible increased theta wave activity in the individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), as compared with those with autism spectrum disorder (ASD) and typically developing people, through electroencephalographic (EEG) and magnetoencephalographic (MEG) approaches, and complex demodulation method. Consequently, similarly to the previous studies, theta activity in the individuals with ADHD appeared to be relatively increased at Cz, but the results were influenced by slightly fluctuating awareness level of the subjects at the EEG/EMG measurements. Theta/beta power ratio seems to be commercially available to help physician's diagnosis for ADHD, however, further studies were still needed.

研究分野：精神医学

キーワード：注意欠如・多動性障害 脳波 脳磁図

1. 研究開始当初の背景

米国の食品医薬品局(FDA)は2013年に、Neuropsychiatric EEG-Based Assessment Aid (NEBA)を認可した。ADHDの診断を補助する初めての医療機器である。ADHD患者の脳波(EEG)の徐波化は、時に臨床上也見出すことができる所見であるが、最近のDSM-5(APA、2013年)においても診断を支持する関連特徴として記述されている。これを簡単に述べれば、頭皮上の正中頭頂の電極 Cz におけるベータ波()に対するシータ波()の振幅の二乗比(/ パワー値)を解析する。開発者はNEBAを「あくまで臨床家がADHDを診断する際の補助検査」としているが、会社はこの計測・解析機器をレンタルして、医療ビジネスを展開させている。ADHDの診断機会の増大と、軽症例や成人例に対して臨床家が抱くADHD診断の困難性を反映でもあるが、客観的な診断バイオマーカーが存在しないため、旧来の行動指標に基づく臨床診断を続けなければならない臨床家の需要に応えるものともいえる。

しかしこのNEBAにしても、ADHDの臨床診断の正確性を本当に高めるのか、出力された結果を臨床家は正しく解釈できるのか、正常な変異と眠気の影響で偽陽性となる確率はどのくらいか、ADHDと併存することがある限局性学習症や自閉スペクトラム症(ASD)、二次的に発展するかもしれない反抗挑発症、素行症、重篤気分調節症、不安症群、抑うつ障害群の影響、下位分類である不注意優勢型、多動・衝動優勢型による違い、およびADHDの重症度による違いについては未解決であり、徐波化の病態生理も解明されていない。

安静時EEGの有用性については、同じ神経発達障害のASDにおいて見直されつつある。てんかん発作の有無に関わらず、てんかん性のEEG異常が検出される率はASD全体の30~75%、てんかん発作が認められないASD患者に限定しても6.7~60%と高率である。これがニューロンの磁場活動を測定する脳磁図(magnetoencephalography: MEG)を用いた場合は82~86%となるので、電場を測定するEEGよりもMEGの方が感度の点で勝る。

最近ではADHDの背景磁場活動についての報告も増えていて、sample entropyを用いて患者群と正常群を82%の正確度で判別できた(Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2011)、resting state MEGを用いてdefault-mode network(DMN)を評価し、精神刺激薬による前頭皮質活動の増加と結合の低下を認めた(Human Brain Mapping 2013)など、診断や治療反応性への応用が期待される。

2. 研究の目的

本研究は上述したEEGの臨床的有用性を日本人サンプルで再確認するために、ニュー

ロンの電気的一次信号を高感度で計測する脳磁図magnetoencephalography(MEG)による電場・磁場測定を並行して行うことで、ADHDの補助診断法の開発や薬物反応性の予測、ADHD下位分類の再構築や脳病態解明への糸口を見出そうとするものであった。

3. 研究の方法

1) 対象・設定

ADHD患者40名とASD患者(病的対照群)40名を、専門外来、関連医療・教育機関からリクルートし、正常対照群40名を大学コミュニティで募集した。EEGは一般医療機器として主任研究者が勤務する病院に設置されているものを利用した。MEGは近隣の専門病院に設置してあるものを借用した。

2) 課題と測定

被験者募集の利便性から、任意の被験者について最初にEEGの安静時測定を、その後MEGの安静時、そして課題時測定の順となった。使用されたMEG装置は全頭型306チャンネル脳磁場計測装置VectorView(Elekta-Neuromag, Finland)で、3次元位置センサーで頭部上のポイントを登録し、MRIとともに解剖学的registrationを行った。実際の測定にあたっては、臨床脳磁図検査解析指針(臨床神経生理学, 33: 69-86, 2005)を参照した。課題時MEG計測については神経認知課題と社会認知課題の2種類を設定したが、結論としてはいずれの課題実行中も、ADHDおよびASD患者群における頭部動揺が正常対照群に比べて非常に大きく、ノイズ成分が非常に大きく解析不能例が続出してしまった。

4. 研究成果

今回、EEGの安静時測定の解析は、基礎医学研究用途の脳波CDM解析(EEG CDM Analysis)プログラム(NoruPro Light Systems)を用いて行った。これはPSGフォーマットで収録保存された脳波装置からのデータを読み出して、オフラインでComplex Demodulation Method(CD法)で周波数解析を行い、帯域トレンドを短時間分解能で表示するプログラムである。DSA(Density-modulated Spectral Array)オプションとMAP(パワー値の頭皮上へのマッピング)オプションを追加して、臨床で行われる通常の手順(安静閉眼状態 開閉眼賦活 光刺激賦活 過呼吸賦活 安静閉眼状態)でEEG測定を行い、CD法による時間周波数解析(time frequency analysis)を最初に行った。そもそも代表値として / パワー値を算出する場合に重要なのは、「被験者の覚醒状態を一定に保持したまま測定された被験者データの中のどの範囲を適切に選択するか」に依存すると思われる。したがって、上記のイベントと時間周波数解析出力を個別に検討して、安静閉眼状態 開閉眼賦活(覚醒度についての適格性判断) 光刺激賦

活（この時点での覚醒度について適格症例のみ1項分の平均 / パワー値を抽出）
過呼吸（てんかん性を含む潜在的な中枢神経病理の可能性診断）とした。

結果、上記の過程を経て抽出された安静時 / パワー値は、既報と類似の頭皮上正中の中心部または前頭部電極において、ASD 患者群および正常対照群と比較して ADHD 群で有意な増大を認めた。このような症例では電場に直接対応する磁場（MEG）でも認められることが多かったが、その反対の関係（電場で認めないが磁場で認めること）もあり、どちらが高感度とも言い難かった。所見が2つのモダリティで同定されたことは、ある種の信頼性を意味するものであったが、群間で検討した場合の感度および特異度は決して高くはないのが問題であった。神経認知と社会認知の、磁場・電場測定装置外での課題成績は、特に ASD 群で成績不良の傾向があったが、測定装置中の記録は十分な成功測定を得ることができなかった。

まとめると、特に覚醒度の微妙な変動に注意して、各被験者の全記録において平均 / パワー値を抽出する適切なデータ区分を選択することが最も重要であり、その点で Complex Demoduration (CD) 法の DSA トレンドは非常に簡単で処理速度が速かった。CD 法は時間領域解析 (time domain 法) の1手法であり、従来のスペクトル法では未知の周波数成分の周波数と振幅を分析するものであったが、CD 法では時系列データに対して既知の周波数成分の振幅を分析する。CD 法の原理は無線の復調 (demodulation) に似ている。復調では、搬送波に含まれた音声成分を取り出すために中間周波数に落とした後で、中間周波数に含まれる目的波形を複素周波数変換という方法で取り出す。同じことをデジタル方式で行うが、加える中間周波数を目的の中心周波数に置き換えて複素周波数変換を行い、ハイカットフィルターで帯域外の高周波成分を取り除くことで目的の帯域の振幅を取り出すことができる。その特徴として、従来の FFT 法や自己回帰モデル (Auto-Regressive model) による AR 法などスペクトル法的前提であるデータの定常性を要求しない。そのためデータの定常性が保証されないような長時間の時系列データでも分析が可能になる。また、1 帯域に対して簡単な1回の処理でデータを連続処理することができ、時間分解能も元データのサンプリング周波数と同じ細かい変化を捉えられる。逆に、従来法ではできない1秒以下の変化を捉えることもできる。このことにより、ある刺激（環境変化）に対して生じる速い変化を捉えることができるようになる。ただし、CD 法の欠点もあり目的とする帯域のみに注目しているため、従来のスペクトル法が提示するようなスペクトル分布を出力することはできない。そのため予め分かっている帯域に注目して解析する研究に有用であるが、目的

とする帯域から外れる成分が多い信号ではうまく結果がでない可能性がある。今回の研究では、波と波という既存の帯域の振幅を算出するわけであり、CD 法に適合している。なお、CD 法は本来はスペクトラム分布を出すことができない手法であるが、周波数帯域を細かく区切って、各々の帯域で CD 法による計算を行い、瞬時振幅を出すことで、スペクトラム分布を表示し、時間周波数解析が可能である。

上記の CD 法による時間周波数解析が、 / パワー値算出区間の適切な選択に利便性を与えたことが、既存の所見の再現に貢献したと考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Kitamura H, Saito M, Someya T.
Two cases of musical hallucination successfully treated with quetiapine.
Psychiatry Clin Neurosci 2017; 71: 789.

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 秀明 (KITAMURA, Hideaki)
新潟大学・医歯学総合研究科・非常勤講師
研究者番号：00361923

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()