

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16643

研究課題名（和文）日中の眠気の新規客観的評価・鑑別法の確立 脳波の聴覚情報処理反応の応用

研究課題名（英文）Establishment of a Novel Objective Evaluation and Differentiation Method for Daytime Sleepiness - Application of Auditory Information Processing Response of EEG

研究代表者

高木 俊輔（Takagi, Shunsuke）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：80806381

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）：聴覚定常反応（ASSR）の音刺激自体をスピーカーから出力し、それをPhilips社製ポリソムノグラフィ装置にマイクを通してアナログ信号として入力する系を確立した。小石川東京病院と共同研究の形式として東京医科歯科大学病院との両病院にて症例を蓄積し、解析を行った。解析手法はPythonベースのMNEというモジュールで行った。解析では、眠気の強い状態でASSRの反応が異なる可能性が示唆されたが、症例数が少なく明確な結果につながっていない状況である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

眠気は本人の不快感や社会的評価の低下につながるのみでなく、事故やエラーにつながって社会的な損失に至ることもあるため正確な評価が望まれている。現在は眠気の検査は反復睡眠潜時検査という実際に対象者に寝てもらった検査が使用されているが、これには非常に時間がかかるとともに、不正確であることが知られている。そのため今回の研究では聴覚刺激を用いた脳波反応で眠気を客観的・他覚的に評価する手法の探索を行なった。

研究成果の概要（英文）：A system was established in which the auditory steady-state response (ASSR) sound stimulus itself was output from a speaker and input as an analog signal through a microphone to a Philips polysomnography device. Cases were accumulated and analyzed at Koishikawa Tokyo Hospital and Tokyo Medical and Dental University Hospital as a form of collaborative research. The analysis method was a Python-based module called MNE. The analysis suggested the possibility that the response of the ASSR may differ in a sleepy state, but the number of cases was small and did not lead to clear results.

研究分野：睡眠 てんかん

キーワード：睡眠 眠気 聴覚刺激 脳波

### 1. 研究開始当初の背景

日中の過度の眠気は、学業での低成績や就労上での低評価、ひいては学校中退や失業、さらには運転中の事故の原因となりうる。米国での眠気による経済的損失は年間 160 億ドル、全世界では 800 億ドル以上と見積もられている。日中の眠気をきたす疾患には、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー、睡眠不足などがあり、過度の眠気はそれぞれの疾患の診断基準にもその存在が必要とされている。しかし、現在、眠気そのものを客観的に評価する検査法は存在しない。過眠性疾患の診断基準には、反復睡眠潜時検査 (MSLT) が採用されている。MSLT は日中 2 時間ごとに刺激のない暗室で入眠できるかを評価する検査であるが、煩雑である上に感度/特異度が不十分と指摘されている。さらに、MSLT は「どれだけ簡単に寝られるか」を反映しており、過度の眠気で捉えるべき本質、すなわち「覚醒維持がどれだけ困難か」を評価していない可能性がある。日中の眠気を直接問う自記式評価尺度にエプワース眠気尺度 (ESS) がある。しかし、これも主観的な尺度で、実際の眠気による障害の程度と相関が弱いことが示されている。

過度な眠気の治療には神経刺激薬が用いられる。しかし、神経刺激薬は依存性や乱用の問題があり、社会問題ともなった (厚生労働省資料)。その安易な処方戒められるべきであるが、現状では客観的な眠気の評価方法がない中で、診断し処方せざるを得ない。結果、相当数の患者が過剰診断により処方を受けている可能性が指摘されている。こうした背景から、客観的かつ科学的に妥当な眠気の程度の評価法の開発が望まれている。

### 2. 研究の目的

連続 Click 音による聴覚刺激を用いた脳波の定常反応 (聴覚定常反応) を援用し、眠気の客観的評価法の可能性を探る。聴覚定常反応は、客観的で非侵襲的な指標であり、高い再現性が確立されている。聴覚定常反応は、聴覚刺激時に起こる脳波反応を利用しており、耳道の機能に加え、脳皮質の聴覚情報処理機構の機能をも反映している。この音刺激提示に同期した脳波反応は、入眠時には振幅が低下する。したがって、この刺激反応性低下を直接眠気の判定に応用できる可能性がある。また、聴覚定常反応で得られる情報はこれだけではない。過度な眠気は、注意に関連した皮質の機能低下を来す。注意を司っている脳波活動は 帯域 (30-100Hz) にあり、聴覚定常反応は、まさにこの帯域の皮質脳波活動を観察可能である。

### 3. 研究の方法

研究対象者は聴覚の異常や過眠性疾患以外の精神神経疾患のないものとし、本研究の目的、方法、危険性等について説明文書をもとに説明し文書による同意を得る。聴覚定常反応試験の装置はすでに九州大学精神科で系が確立されており、装置の購入から東京医科歯科大学精神科病棟の脳波計への組み込みまでその指導のもと行う。聴覚定常反応を用いて 帯域活動を調査した先行研究から対象者数は下記に設定した。刺激は最も手法が確立された 40Hz を中心とした 20, 40, 60, 80Hz の頻度で行う。聴覚定常反応前には毎回安静時脳波を測定する。

#### (1) 健常対照例のデータ収集

健常対照例は 20 歳代の 15 名のボランティアを募る。年齢・性別は (2) のナルコレプシ

一患者にマッチさせる。日中覚醒度が高い状態で聴覚定常反応を測定する。また、その日の午前2時に覚醒させ眠気の強い状態を作り出し、翌朝に再度聴覚定常反応を測定する。それぞれの測定時の眠気を従来の方法である安静時脳波の徐波量、visual analog scale (VAS)、ESS、入眠潜時により、評価する。

#### (2) ナルコレプシー患者のデータ収集

ナルコレプシー患者は東京医科歯科大学快眠外来初診患者からリクルートし、15名を予定する。MSLTを施行する際の各入眠潜時測定の前直前に聴覚定常反応を測定する。また、健常例と同様にVAS、ESSも行い、MSLTによる入眠潜時の結果とともに眠気の評価とする。さらに、神経刺激薬による治療後に再度聴覚定常反応と眠気の評価を行う。

MNE/Python (<https://mne.tools/stable/index.html>) を用いて上記で得られた脳波データを解析する。聴覚定常反応の刺激周波数の power 値 (単純な音刺激への脳皮質の反応を反映)、帯域の induced power、evoked power (抑制性/興奮性ニューロンのバランスを反映) を算出する (図2)。power 値の低下と、眠気の指標である、安静時脳波の時間周波数解析により得られる徐波量、VAS、ESS や入眠潜時との関連を調査し、眠気の程度が推定できるか多面的に検討する。また、健常者/睡眠剥奪した健常者および治療前後のナルコレプシー患者において眠気の質の指標も探索する。具体的には 帯域の induced power と evoked power 低下の比を取ることで一次性/二次性の眠気で異なるパターンとなっている抑制性/興奮性ニューロンのバランス異常を検出できる可能性を探る。ナルコレプシー症例では、生活障害や発症年齢などの臨床情報との関連も検討する。

#### 4. 研究成果

聴覚定常反応 (ASSR) の音刺激自体をスピーカーから出力し、それを Philips 社製ポリソムノグラフィー装置にマイクを通してアナログ信号として入力する系を確立した。小石川東京病院と共同研究の形式として東京医科歯科大学病院との両病院にて症例を蓄積し、解析を行った。解析手法は Python ベースの MNE というモジュールで行った。解析では、眠気の強い状態で ASSR の反応が異なる可能性が示唆されたが、症例数が少なく明確な結果につながっていない状況である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------