

ADHDのバイオマーカー探索： 脳磁図によるエントロピー解析

One of potent biomarker of ADHD; MEG and Entropy

柳生一自⁽¹⁾, 竹内文也⁽²⁾, 岡田亜也⁽¹⁾
富岡麻子⁽¹⁾, 白石秀明⁽³⁾, 齊藤卓弥⁽¹⁾

(1) 北海道大学大学院医学研究科児童思春期精神医学講座
(2) 旭川医科大学教育研究推進センター (3) 北海道大学病院小児科
Kazuyori Yagyū (1), Fumiya Takeuchi (2), Aya Okada (1)
Asako Tomioka (1), Hideaki Shiraishi (3), and Takuya Saitoh (1)

(1) Department of child and adolescent psychiatry, Graduate School of Medicine, Hokkaido University
(2) Center for Advanced Research and Education, Asahikawa Medical University
(3) Department of Pediatrics, Hokkaido University Hospital

Abstract There was no established neurophysiological diagnostic tool for ADHD in Japan. We applied Fuzzy-Entropy analyses to magnetoencephalography (MEG) data acquired from children with and without ADHD. The analyzed data were collected from resting state of ADHD (n=4) and non-ADHD (n=6). Our results demonstrated reduced Fuzzy-Entropy in frontal area in ADHD group and ratio of frontal/the other area were significantly decreased in ADHD group. Those results corresponded the fact that cortical maturation was delayed in frontal lobe in children with ADHD. MEG and Fuzzy-Entropy analyses are one of potent diagnostic tool for ADHD.

しかし一方で、脳波を用いた θ/β 比の診断補助は、かつては90%近い正診率を報告されていたものの^{[2][3]}、近年の報告では30-50%程度の正診率とも報告されており、批判的な意見も増えてきた^[4]。脳磁図は脳の微細な電気活動によって生じる磁場を捕らえ、脳波に比べて高い空間分解能をもち歪みのない波形を補足できる。またリファレンス電極が不要なことにより、センサーそのもののデータを活用できるのもメリットである。これまで脳磁図を用いた ADHD 評価方法の報告は少なかった。近年 Gomez らが脳磁図および Fuzzy Entropy (FE)解析を用いて ADHD 児童の評価を行い、有用

1. 背景・目的

現在、本邦において注意欠如多動症 (ADHD) は臨床情報からの診断が主体であり、診断を目的とした生理検査は確立されていない。

これまで ADHD 診断のバイオマーカーとして注目されてきた指標の一つとして脳波での θ/β 比が患者群での上昇が挙げられる。すなわち ADHD 群では θ の上昇、 β の低下が見られるとされるとされる。2011年米国FDAがADHD診断補助で脳波上 θ/β 比の増加を指標とした脳波計測システム Neuropsychiatric EEG-Based Assessment Aid (NEBA) System を承認した^[1]。

表1. 対象

	age	sex	complication	medication
ADHD	8	M	epilepsy, dyslexia	VPA, CBZ, CLB
	9	M	dyslexia	ATX
	9	M	epilepsy	CBZ
non-ADHD	14	M	epilepsy, dyslexia	ATX, CBZ
	10	M	epilepsy, low grade glioma	CBZ
	10	F	dysgraphia	-
	12	M	epilepsy	VPA, LTG, GBP, ZNS
	12	M	dyslexia	-
	13	F	orthostatic dysregulation	-
	13	M	epilepsy	CBZ, VPA

VPA: sodium valproate, CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, ATX: atomoxetine, LTG: lamotrigine, GBP: gabapentine, ZNS: zonisamide

性を報告した^[5]。本研究で、より簡易な脳磁図プロトコルを用いてFE解析をADHD児に行い有用性を検討した。

2. 対象・方法

DSM-IV-TRにて診断されたADHD症例4例(平均10.0才)、非ADHD症例6例(同11.7才)(表1)の脳磁図データを後方視的に検討した。計測時Sampling rateは600Hzあるいは1000Hzであり、それぞれ200Hzにダウンサンプリングを行った。安静覚醒時、後頭部に脳波上 α 帯域の活動が見られ、かつ脳波、脳磁図にノイズのない5秒間を計5箇所、視察的に選択した。これらのデータについてそれぞれFEを算出し平均化、全204チャンネルのセンサーを5部位(前方、後方、左

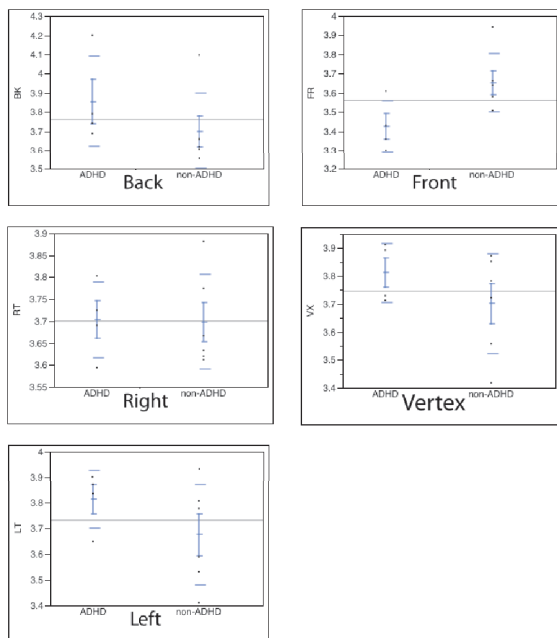


図1. 部位別のFE値

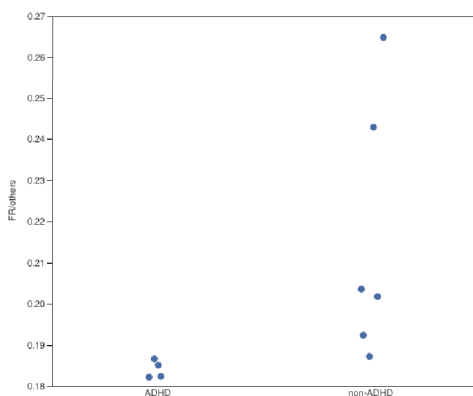


図2. FE値の比(前頭部/他部位)

側方, 右側方, 頭頂)に分けて平均値を比較した。

3. 結果

ADHD、非ADHD群で各部位のFEを比較した。FE値は前頭部のみに強くADHD群<非ADHD群であり(図1)、さらに前頭部と他部位との比をとることで有意差($p=0.014$, Mann-Whitney U test)をもってADHD群<非ADHD群となった(図2)。

本研究では平面型Gradiometerを用いており、サンプルも自発脳磁図を用い脳波上後頭部に α 帯域が見いだされる箇所を選択したが、Magnetometerを用いた先行研究同様の結果が得られ、簡易な計測を行っても2群間に差異が見られた。

4. 考察

前頭部はADHDのMRI研究でもmaturationが最も遅れると報告^[6]されており、それに合致する結果であった。

本研究の限界は・少数例である点・後方視的な研究のためStateを十分に統制できていない点である。Stateを統制した前向き研究における脳磁図、エントロピーを用いたADHD診断補助の検討が望まれる。

さらに同時測定した脳波計測から θ/β 比、その他の指標と共に検討することで、より診断に有用な指標を探索することが可能である。

参考文献

- [1] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm360811.htm>
- [2] Monastra VJ, 2001. The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: reliability and validity studies. *Neuropsychology*. 15:136-44.
- [3] Snyder SM, 2008. Blinded, multi-center validation of EEG and rating scales in identifying ADHD within a clinical sample. *Psychiatry Res*. 159:346-58
- [4] Lenartowicz A, 2014. Use of EEG to diagnose ADHD. *Curr Psychiatry Rep*. 16:498
- [5] Gomez C, 2013. Entropy analysis of MEG background activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013:5057-60
- [6] Shaw P, 2007. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104:19649-54