

2019年2月8日

株式会社日立製作所

学校法人自治医科大学

学校法人国際医療福祉大学

学校法人中央大学

服薬時の脳反応から神経発達症の早期診断を支援する基礎技術を開発

光トポグラフィーを用い、患者負担の少ない注意欠如・多動症(ADHD)の治療をめざす

株式会社日立製作所(執行役社長兼 CEO:東原 敏昭/以下、日立)、学校法人自治医科大学(学長:永井 良三/以下、自治医科大学)、学校法人国際医療福祉大学(学長:大友 邦/以下、国際医療福祉大学)、学校法人中央大学(学長:福原 紀彦/以下、中央大学)は、神経発達症である注意欠如・多動症(ADHD^{*1})患者が自閉スペクトラム症(ASD^{*2})を併発しているかどうかの早期診断を支援するための基礎技術を開発しました。本技術は、ADHD 患者が初めて治療薬を服薬した時の脳反応を光トポグラフィー^{*3}で計測して ASD 併発の有無を自動解析するもので、約 82%の正確度で予測できることを確認しました。従来、診断には数ヶ月にわたる経過観察が必要でしたが、本技術を活用することで、2 時間程度で ASD 併発を診断できる可能性が示されました。今後、日立、自治医科大学、国際医療福祉大学、中央大学は、臨床研究を通じて本技術の開発を進め、神経発達症患者に対し健やかな発達を支援できる社会の実現をめざします。

ADHD や ASD は、長期間続くと不登校やひきこもりのほか、うつ病などにつながることもあるとされています。近年、ADHD と ASD の両方の特徴を持つ患者が少なくないことが報告され^{*4}、両症状の併発の有無に合わせて診断することが必要になっています。しかし、併発有無を見極めるには数ヶ月にわたる経過観察が必要なため、治療法や療育法の決定に時間がかかり、患者やご家族の負担になっていました。この課題解決に向けて、2018年3月に、自治医科大学を中心とした研究により、服薬経験がない ADHD 患者の治療薬服用前後の脳活動パターンを用いて、ASD 併発の有無による病態の違いを可視化できることが明らかになりました^{*5}。今回、この知見をもとに、ADHD 患者が ASD を併発しているかを自動的に解析するアルゴリズムを開発しました。技術の開発プロセスと特長は以下となります。

Step 1. 服薬後の脳反応計測

治療薬の服薬経験のない ADHD 患者 32 名(同意いただいた ASD 併発患者 11 名、非併発患者 21 名)に対して、塩酸メチルフェニデート徐放剤^{*6}服用 1.5 時間後に簡単な課題(特定の絵が出た時だけボタンを押す)を実施し、脳反応の光トポグラフィー信号を 10 分程度計測しました。

Step 2. 最適な脳活動部位の決定

Step 1 で計測した信号と数カ月後の診断結果を機械学習した結果、脳の注意関連領域(中前頭回-角回)^{*7}と運動関連領域(中心前回)^{*8}の活動量を用いることが ASD 併発の有無を見分けるため

に、最適であることがわかりました。上記 2 種類の関連領域の活動量を 2 次的にプロットし、それぞれ ROC 曲線 *9)によって決められた適切な閾値を設けることで、最も正確に分類できることがわかりました。

Step 3. 自動解析アルゴリズムへの実装

今回開発した最適な脳活動部位の信号を用いたアルゴリズムと既発表のノイズ除去アルゴリズム *10)を統合し、自動解析アルゴリズムへの実装を実現しました。

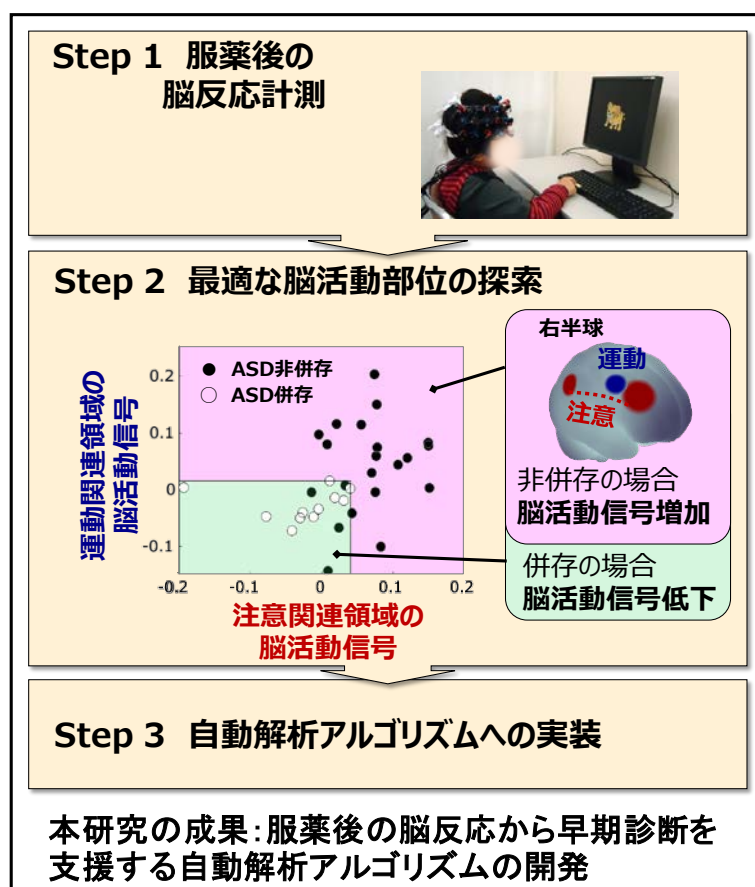


図 1 自動解析アルゴリズムの開発プロセス

本技術の効果を確認するために、クロスバリデーション *11)の手法を用いて、数カ月後の診断結果に対する予測正確度を検証したところ約 82%となり、診断支援技術として実用できる可能性が示されました。これまで、ご家族などへの問診から医師が数ヶ月かけていた診断が、客観的な指標を診断に加えることで、早期に治療・療育方針を決定し、ご家族の患者に対する接し方にもアドバイスできることが期待されます。



図 2 将来の適用イメージ

今後、日立、自治医科大学、国際医療福祉大学、中央大学は、臨床研究を通じて本技術の開発を進め、神経発達症患者に対して健やかな発達を支援できる社会の実現をめざします。

なお、本成果の一部は、2019年2月8日発刊の *Frontier in Human Neuroscience*^{*12} に掲載いたします。

白百合女子大学 教授、日本小児精神神経学会 理事長 宮本 信也氏のコメント

最近、ADHD と ASD の両方の特徴を持っている子どもが少なくないことが分かってきました。つまり、ADHD と ASD の区別だけでなく、その両方があるのかどうかの判断も求められるようになったのです。この判断は、神経発達症診療の経験が豊富な医師でないと難しいものでした。今回開発された技術は、この難しい判断の参考となるデータを客観的に示すことができる点で、診断の大きな助けとなるとともに、患者さんが適切な治療を受けることにも貢献できる画期的なものと思われます。医師の経験に頼るところが多かった神経発達症の診断に役立つ技術の開発の意義は大きく、また、薬に対する脳の反応の違いを検討するという本技術の基となっている発想は独創的であり、今後、他の精神疾患への応用も期待されると考えます。研究が更に進展し、臨床現場で使えるようになることを期待します。

広島大学 脳・こころ・感性科学研究センター 特任教授、国際神経精神薬理学会 元理事長 山脇 成人氏のコメント

光トポグラフィーの複雑な信号を解析するには専門的知識と経験が必要なため、臨床応用には一般の医師を支援する自動解析技術が重要です。薬に対する脳の反応を診断支援に用いるという技術は、他の疾患や向精神薬への展開も期待できます。研究が進展すれば、個々の

患者に最適な治療薬や行動療法を選定する手段となる可能性もあります。超少子高齢化の時代にあって、発達障がいからうつ病・認知症まで、脳・こころの疾患が極めて大きな社会課題となっています。このような技術は患者への負担も小さいため、大規模な研究を進めて社会実装が加速されることが望まれます。

日立はこれまで開発を行ってきた脳反応を診断支援に用いる自動化技術を通じて、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST) 社会技術研究開発センター(RISTEX)の進める「機能的近赤外分光分析診断法による注意欠如・多動症児支援システムの実装」プログラムへ協力しています。

- *1 ADHD: 注意・欠如多動症。集中力がない、じっとしていられない、衝動的に行動してしまうなどの特徴がみられる発達障がいのひとつ。不登校やひきこもりの他、うつ病などの二次障がいにつながることもあるとされています。
- *2 ASD: 自閉症スペクトラム症。人との相互的な意思疎通や状況に応じた適切な行動がとりにくい、特定の物事へのこだわりが強く柔軟な対応ができない、といった自閉症の特性を示す発達障がいの総称。
- *3 光トポグラフィー: 身体に無害な近赤外線を用いて脳の活動状況を調べる医療用及び研究用機器で、脳表面にある大脳皮質の血流の変化パターンを計測・画像化する装置。この光トポグラフィーを用いた検査は、脳神経外科領域のほか、抑うつ症状の鑑別診断補助として精神科領域でも保険適用されている。
- *4 ADHD と ASD の併発を公表: ADHD と ASD の併発は 2013 年米国精神医学会が作成した診断・統計マニュアル第 5 版(DSM-5)に追記。
- *5 <https://www.jichi.ac.jp/news/research/2017/20180327.html>
- *6 塩酸メチルフェニデート徐放製剤: 薬物を徐々に放出するように工夫された注意欠如多動症の治療に用いられる薬剤。
- *7 脳の注意関連領域(中前頭回-角回): 人の注意機能にかかわる大脳皮質上の部位。
- *8 運動関連領域(中心前回): 人の運動機能にかかわる大脳皮質上の部位。
- *9 ROC 曲線: Receiver Operating Characteristic(受信者動作特性)。判定基準(本研究では閾値)を変えて、縦軸に陽性率(ある疾患がその疾患として判定される割合)、横軸に偽陽性率(その疾患ではないのにその疾患として判定される割合)をプロットする曲線。判別基準の最適値を求めるために一般的に用いられる。
- *10 S. Sutoko et al., Adaptive algorithm utilizing acceptance rate for eliminating noisy epochs in block-design functional near-infrared spectroscopy data: application to study in attention deficit/hyperactivity disorder children, Neurophotonics, 5(4), 045001 (2018).
- *11 クロスバリデーション: 存在するデータのうち、一定数を訓練データ、残りをテストデータにして、解析技術の正確度を検証する方法。
- *12 Frontier in Human Neuroscience: <https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience#>
(Article DOI: 10.3389/fnhum.2019.00007)

■照会先

株式会社日立製作所 研究開発グループ

問い合わせフォーム: <https://www8.hitachi.co.jp/inquiry/hqrd/news/jp/form.jsp>

■報道機関お問い合わせ先

<研究に関すること>

株式会社日立製作所 ブランド・コミュニケーション本部 広報・IR部 [担当:丸谷]

〒100-8280 東京都千代田区丸の内一丁目 6 番 6 号

電話:03-5208-9324 (直通)

<医学的内容に関すること>

学校法人自治医科大学 大学事務部研究支援課

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

電話 : 0285-58-7550 FAX85-40-8303

E-mail:shien@jichi.ac.jp

学校法人国際医療福祉大学 国際医療福祉大学病院 総務課

〒329-2763 栃木県那須塩原市井口 537-3

電話:0287-39-3060

<神経科学的な内容に関すること>

学校法人中央大学 広報室広報課

〒192-0393 東京都八王子市東中野 742-1

TEL:042-674-2050

Email:kk@tamajs.chuo-u.ac.jp

以上