

ADHD と過眠症の新たな指標の解析

—脳波定量解析からみる ADHD と過眠症の関係—

伊東 若子¹⁾、本多 真^{1) 2)}、成澤 元¹⁾

1) 神経研究所附属晴和病院、2) 東京都医学総合研究所

<要旨>

注意欠如多動性障害 (ADHD) は、夜間の睡眠の問題が多く、眠気も強いとされている。さらに ADHD における脳波定量解析では、 θ 波の増加、 β 波の減少、theta/beta 比の増加が報告されている。しかし、この脳波定量解析の所見は、眠気を反映した結果である可能性もあるが、それについて検討した研究は今までにない。そこで今回我々は、眠気を伴う ADHD 群と、発達障害を合併しない過眠症群における夜間の睡眠指標について比較し、さらに、両群における脳波定量解析を行い、ADHD で報告されている脳波定量解析所見が ADHD に特徴的な所見であるかについて検討した。結果、眠気を伴う ADHD 群と発達障害を合併しない過眠症群で、夜間の睡眠指標に違いはみられず、日中の眠気についても客観的、主観的に違いはみられなかった。また、脳波定量解析では、絶対値、相対値の δ 、 θ 、 α 、 β 波成分に有意な差はなく、theta/beta 比についても、両群に有意な差を認めなかった。今回、眠気を伴わない ADHD 群、健常群との比較が実施できていないが、ADHD で報告されている θ 波の増加、 β 波の減少、theta/beta 比の増加については、ADHD にのみ認められる特徴的な所見ではなく、眠気を反映している可能性、もしくは、両者における共通の病態が推測された。今後、眠気を伴わない ADHD 群、健常群との比較を行っていく必要がある。

<キーワード>

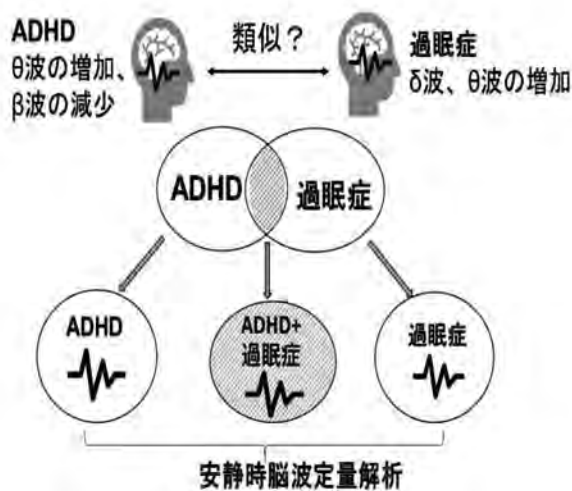
注意欠如多動性障害 (ADHD)、過眠症、脳波定量解析、theta/beta 比

【はじめに】

注意欠如多動性障害 (ADHD) は、多動・衝動性、不注意を特徴とする発達障害であるが、これらの中核症状に加え、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。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¹⁾。一方で、眠気そのものが注意散漫、集中力の低下をもたらし、ADHD 様の症状を呈する場合もある。これは ADHD と過眠症に共通した病態の存在の可能性を示唆している。

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 児は健常児と比較し眠気が強いこと、ADHD における脳波定量解析での θ 波の増加、 β 波の減少が示されている²⁾。米国食品医薬品局 (FDA) は、この θ 波の増加、 β 波の減少所見を ADHD の補助診断として承認しているが、実際には研究により未だ結果が一致していない。一方で、過眠症患者の脳波定量解析を行った研究によると、眠気により重症であるナルコレプシー群において、他の過眠症群より、覚醒時における δ 波、 θ 波成分が多かった³⁾。これは、ナルコレプシーにおける覚

醒度の低さ、眠気を反映していると考えられる。つまり、ADHD 患者は眠気が強いとすると、ADHD における θ 波成分の増加は、眠気や覚醒度を反映している可能性がある。しかし、過去の ADHD の脳波定量解析研究は眠気の有無を区別しておらず、実際には眠気の問題のない ADHD 患者もいるため、脳波定量解析で一致した結果が得られない要因の一つとなっている可能性が考えられる。そこで、本研究では、過眠症合併 ADHD、過眠症合併のない ADHD、過眠症群、健常コントロール群を比較し、眠気の有無により ADHD に特徴的とされている θ 波の増加、 β 波の減少など脳波定量解析結果に違いがみられるかを明らかにすることを目的とする。また、ADHD では入眠困難や中途覚醒などの夜間睡眠の問題が多いとも言われており、日中の眠気は、夜間睡眠の問題から説明されることが多い。そこで、終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) における睡眠指標を比較し、眠気を有する ADHD 群と発達障害を合併しない過眠症群で違いがみられるのかについてもあわせて検討する。

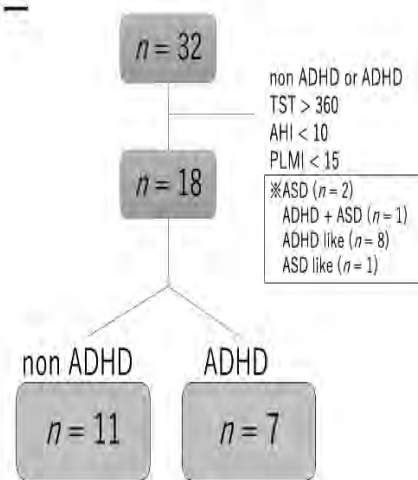


【方法】

対象者：日中の過剰な眠気のために晴和病院睡眠障害外来を受診、または、日中の眠気の問題のある ADHD 患者（発達障害専門医が、DSM-5 に準拠し

診断）で、睡眠障害外来を受診し、過眠症の鑑別診断のため睡眠ポリグラフ検査 (PSG) と反復睡眠潜時検査 (MSLT) を実施する 18 歳以上の患者を対象とした。眠気を訴え睡眠障害外来を受診した患者については、発達歴の問診とコナーズ日本語版 (CAARS)、自閉症スペクトラム指数日本語版 (AQ-J) への記入も依頼し、全員に発達障害合併の有無をスクリーニングした。ASD、ASD と ADHD の合併例については今回の対象から除外した。診断閾値下ではあるが、発達障害傾向のある者 (ADHD、ASD) についても今回の解析対象から除外し、ADHD として確定診断がつくものだけを ADHD 群とし、ADHD 群に該当しない過眠を有する群を過眠症群とした。

選定フロー



検査方法：PSG を含む脳波測定機器は、Somnostar (フクダ電子) を用いた。PSG 検査では、脳波・眼球運動・頤筋電図、鼻口の気流・呼吸運動・動脈血酸素飽和度・いびき・全脛骨筋筋電図・心電図を測定し、睡眠を客観的に評価した。22 時消灯、7 時点灯で PSG 検査を実施した。睡眠判定は、

睡眠検査スケジュール



American Academy of Sleep Medicine (AASM) に基づき、睡眠判定に熟練している検査技師が行った。PSG 検査にて、夜間の睡眠の問題があるものは除外し [無呼吸低呼吸指数 (AHI) >10、周期性四肢運動障害指数 (PLMI) >15]、PSG 検査にて total sleep time 360 分未満は除外した。MSLT 検査は、客観的に '眠りやすさ' を評価する検査法で、9 時から 2 時間おきに入眠するまでの時間 (入眠潜時) を 4~5 回測定する検査であるが、PSG 検査の翌日に引き続き行い、1 泊 2 日で睡眠検査を実施した。MSLT 検査の合間の 10 時半頃に、日中安静覚醒時 (開眼、座位) における脳波を 5 分間測定し、その際の脳波定量解析を行った。脳波は、左右の前頭部 (F3-M2, F4-M1)、中心 (C3-M2, C4-M1)、Cz-M2、後頭部 (O1-M2, O2-M1) に装着した。

統計解析: delta (0.5Hz- 3Hz)、theta (4Hz- 7Hz)、alpha (8Hz- 12Hz)、beta (13Hz- 21Hz) に分け、各部位を平均化し、FFT 周波数解析プログラムを使用し (FFT Analysis Tool, NoruPro Light Systems, Inc.) FFT 解析を行い、絶対値 (uV2)、相対値 (%)、Cz における theta/beta 比について、眠気を伴う ADHD 群、発達障害を合併しない過眠症群を t 検定で比較した。なお、比較対象とする

過眠症合併のない ADHD 患者、健常コントロール群については、現在、実験途中であり、十分な被験者数の実験が終了していない為、現段階では、眠気を伴う ADHD 群と発達障害合併のない過眠症群との比較結果のみを提示する。

本研究は、神経研究所倫理審査委員会の承認を得て行われた。

【結果】

発達障害合併のない過眠症 11 名 (年齢 28.45 ± 7.83 歳)、眠気を併う ADHD 7 名 (年齢 24.86 歳 ± 4.56 歳)、が上記基準を満たした。自覚的な眠気スコア (JESS) は、過眠症群 16.82 ± 4.19 点、ADHD 群 15.00 ± 4.36 点、客観的な眠気 (MSLT の平均入眠潜時) は過眠症群 5.78 ± 5.77 min、ADHD 群 7.54 ± 6.13 min で、両群に違いを認めなかった。他の夜間の睡眠指標 (PSG における各睡眠指標) についても両群に有意な差は認めなかった (Table 1)。F, C, O の各部位における delta、theta、alpha、beta の絶対値、相対値に差は認めなかった。Cz における theta/beta 比は、過眠症群で 2.22 ± 1.37、ADHD 群で 3.00 ± 1.89 で、有意な差を認めなかった (Table 2, 3)。

Table 1
Comparison of nocturnal PSG variables between the two groups

	non ADHD		ADHD		<i>F</i>	<i>P</i>
	(n = 11, male:female = 7:4)		(n = 7, male:female = 3:4)			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
Age (year)	28.45	7.83	24.86	4.56	1.20	0.29
BMI (kg/m ²)	22.23	4.96	24.21	4.29	0.75	0.40
JESS	16.82	4.19	15.00	4.36	0.78	0.39
MSLT mean sleep latency (min)	5.78	5.77	7.54	6.13	0.38	0.55
Total sleep time (min)	511.95	34.31	495.50	68.68	0.46	0.51
Sleep efficiency (%)	93.07	4.27	87.87	9.90	2.40	0.14
Sleep latency (min)	12.27	21.91	27.00	32.44	1.34	0.27
REM latency (min)	69.68	30.07	71.14	55.19	0.01	0.94
N1/TST (%)	9.97	6.84	12.33	13.88	0.23	0.64
N2/TST (%)	54.82	8.43	50.30	13.07	0.81	0.38
N3/TST (%)	10.96	7.01	11.74	5.42	0.06	0.81
R/TST (%)	24.25	7.23	25.63	8.80	0.13	0.72
AHI (events/hour)	2.60	2.46	2.19	2.61	0.12	0.74
PLMI (events/hour)	0.91	1.56	0.20	0.36	1.37	0.26

TST: Total Sleep Time, N1: Stage 1, N2: Stage 2, N3: Stage 3, R: Stage REM, AHI: Apnea-hypopnea Index, PLMI: Periodic Leg Movement Index

Table 2
Comparison of EEG power analysis absolute value between the two groups

	non ADHD		ADHD		<i>F</i>	<i>P</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
Frontal (F3-F4 average)						
delta (μV^2)	66.06	33.63	70.73	28.34	0.09	0.77
theta (μV^2)	32.66	32.20	34.09	16.39	0.01	0.92
alpha (μV^2)	57.84	67.56	52.81	72.56	0.02	0.88
beta (μV^2)	23.16	12.61	28.69	15.73	0.68	0.42
Central (C3-C4 average)						
delta (μV^2)	58.74	29.67	60.34	15.65	0.02	0.90
theta (μV^2)	30.62	26.48	33.76	13.78	0.08	0.78
alpha (μV^2)	54.12	56.80	56.62	74.60	0.01	0.94
beta (μV^2)	18.18	10.68	24.91	17.14	1.07	0.32
Occipital (O1-O2 average)						
delta (μV^2)	60.71	34.67	71.19	23.28	0.49	0.49
theta (μV^2)	25.40	18.40	26.22	9.60	0.01	0.92
alpha (μV^2)	109.29	150.54	36.49	17.36	1.59	0.23
beta (μV^2)	19.22	13.27	17.66	5.06	0.09	0.77
Cz						
delta (μV^2)	69.75	32.84	77.25	17.75	0.30	0.59
theta (μV^2)	38.16	30.48	42.72	20.21	0.12	0.73
alpha (μV^2)	71.38	85.16	64.12	99.06	0.03	0.87
beta (μV^2)	19.52	12.35	16.53	6.93	0.34	0.57
theta beta ratio	2.22	1.37	3.00	1.89	1.04	0.32
Epoch count for FFT analysis	57.00	41.12	50.71	36.34	0.11	0.75

BMI: Body Mass Index, JESS: Japanese version of Epworth Sleepiness Scale, MSLT: Multiple Sleep Latency Test, FFT: Fast Fourier Transform

Table 3
Comparison of EEG power analysis relative value between the two groups

	non ADHD		ADHD		F	P
	(n = 11, male:female = 7:4)		(n = 7, male:female = 3:4)			
	M	SD	M	SD		
Frontal (F3-F4 average)						
delta (%)	32.66	9.57	30.80	9.94	0.09	0.70
theta (%)	13.88	5.74	14.41	5.50	0.04	0.85
alpha (%)	20.56	16.16	18.61	17.76	0.06	0.81
beta (%)	11.39	4.22	12.12	4.66	0.12	0.74
Central (C3-C4 average)						
delta (%)	33.66	9.95	32.11	10.00	0.10	0.75
theta (%)	15.78	6.66	16.72	5.14	0.10	0.76
alpha (%)	22.26	15.16	21.87	16.17	0.00	0.96
beta (%)	9.61	2.58	11.23	4.35	0.99	0.33
Occipital (O1-O2 average)						
delta (%)	33.27	13.15	38.66	9.96	0.86	0.37
theta (%)	12.74	5.35	14.33	4.53	0.42	0.53
alpha (%)	30.99	19.63	20.74	10.63	1.59	0.23
beta (%)	9.46	3.44	9.74	2.89	0.03	0.86
Epoch count for FFT anal	57.00	41.12	50.71	36.34	0.11	0.75

【考察】

本研究では、眠気を伴う ADHD 群と、発達障害を合併しない過眠症群における夜間の睡眠指標について比較し、ADHD における夜間の睡眠について検討した。また、ADHD に特徴的とされている θ 波の増加、 β 波の減少、theta/beta 比などの脳波定量解析結果が眠気を伴う ADHD 群、発達障害合併のない過眠症群で違いがみられるか検討した。

ADHD 児の 25-50%がなんらかの睡眠の問題を抱えていると言われているが⁴⁾、ADHD 児はコントロール児と比較し、入床への抵抗、入眠困難、中途覚醒など、睡眠の問題が多く、客観的に睡眠を評

価する終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) やアクチグラフでも、睡眠効率の低下、睡眠段階シフトの増加、睡眠時間の短縮が明らかとなっている⁵⁾。そのため、ADHD の眠気については、夜間の睡眠の問題から説明されることも多いが、今回我々の研究では、眠気を伴う ADHD 群と発達障害合併のない過眠症群の間において、入眠潜時、睡眠効率などの睡眠指標に違いを認めなかった。つまり、ADHD の眠気は、夜間の睡眠の問題にはよらないことが示された。

ADHD の脳波所見として、 θ 波の増加、 β 波の減少、theta/beta 比の増加は、いくつもの研究で報

告されている。FDA は、これらの所見を ADHD の補助診断として承認しているものの、実際には研究により結果が一致していない。その理由の一つとして、ADHD が眠気の問題を合併する割合が高いことが考えられる。ナルコレプシーと特発性過眠症の覚醒時の脳波定量解析を比較した研究によると³⁾、ナルコレプシー群で δ 波、 θ 波成分が多いことが報告されている。つまり、過眠症の中でも客観的な眠気が強いほど、徐波成分が多いことが示されており、覚醒度の低さ、眠気を反映していると考えられる。今回我々の研究では、眠気を伴う ADHD と発達障害合併のない過眠症群で δ 波、 θ 波成分の違いを認めず、かつ ADHD に特徴的といわれている Cz における theta/beta 比の違いも認めなかった。つまり、これらの所見は、ADHD のみに特徴的な所見ではなく、眠気を反映している可能性が考えられた。

過眠症もしくは ADHD の治療薬として、メチルフェニデートがある。メチルフェニデートは、ドパミンとノルアドレナリンの再取り込み阻害と分泌促進作用を持ち、覚醒作用を発揮するため、眠気に対して使用される。また、ADHD の病態として、モノアミン、特にドパミン作動性神経の機能不全があると考えられており⁶⁾⁷⁾、メチルフェニデートがドパミン神経伝達を強化することで、ADHD 症状を改善すると考えられており、同じ治療薬が両疾患に効果をもたらす。さらに、ナルコレプシーと ADHD は、画像研究によっても前頭前野の形態的異常が報告されており⁸⁾⁹⁾、ADHD と過眠症は、神経学的、形態学的にも共通する問題があり、今回の ADHD と過眠症における脳波定量解析の結果は、両者の密接な関係性を示唆しているかもしれない。

しかし、今回、眠気を合併していない ADHD、睡

眠の問題を有していない健常群との比較ができていないため、今後、これらの群との比較をし、 θ 波の増加、 β 波の減少、theta/beta 比の増加所見が、眠気を反映した結果であるのかについて比較し、両者の関係について検討していく必要がある。

【引用文献】

- 1) Ito W, Komada Y, Okajima I, Inoue Y. Excessive daytime sleepiness in adults with possible attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A web-based cross-sectional study. *Sleep Med.* Apr;32:4-9, 2017.
- 2) Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol.* Oct;23(5):440-55, 2006.
- 3) Sasai-Sakuma T, Inoue Y. Differences in electroencephalographic findings among categories of narcolepsy-spectrum disorders. *Sleep Med.* Aug;16(8):999-1005, 2015.
- 4) P. CORKUM, R. TANNOCK, and H. MOLDOFSKY, "Sleep Disturbances in Children With Attention - Deficit/Hyperactivity Disorder," *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, vol. 37, no. 6, pp. 637-646, Jun. 1998.
- 5) S. Cortese, S. V. Faraone, E. Konofal, and M. Lecendreux, "Sleep in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Subjective

and Objective Studies,” *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, vol. 48, no. 9, pp. 894-908, Sep. 2009.

- 6) Forssberg, H., Fernell, E., Waters, S. et al.: Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav. Brain Funct.*, 2; 40, 2006.
- 7) Volkow, N.D., Wang, G.J., Newcorn, J. et al.: Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64; 932-940, 2007.
- 8) M. Desseilles, T. Dang-Vu, M. Schabus, V. Sterpenich, P. Maquet, and S. Schwartz, “Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders.,” *Sleep*, vol. 31, no. 6, pp. 777-94, Jun. 2008.
- 9) N. Makris, J. Biederman, M. C. Monuteaux, and L. J. Seidman, “Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder.,” *Dev. Neurosci.*, vol. 31, no. 1-2, pp. 36-49, Apr. 2009.