



自家さい帯血投与による自閉症スペクトラム障害症状の改善判定方法としての脳波測定の有効性確認

昨年、Duke大学Dr. Kurtzbergらにより自閉症スペクトラム障害 (ASD) に対する自家さい帯血を用いた臨床試験の結果が公表されました (さい帯血情報Vol.84参照)。今回は、その臨床試験において未発表であった脳波検査の結果が公表されましたのでご紹介いたします。(Stem Cell Translational Medicine. 2018 Aug 1. doi; 10.1002/sctm.18-0090)

研究の背景

自閉症スペクトラム障害(ASD)症状を診断するにあたり、問題となっているのが客観的バイオマーカーがないことです。近年、脳波に着目したASDの研究が多くなされ、ASD患者に特異的な脳波パターンや、特定の訓練に対する定型の反応があること等の報告がされてきました。

脳波を客観的なバイオマーカーとして用いたASDの診断方法の確立に期待が寄せられています。また、さい帯血投与前に効果を予測できる判定法は現在はなく、その開発が期待されています。

研究の目的

1. 脳波(θ, α, β)測定が、さい帯血投与による自閉症スペクトラム障害の症状診断の客観的バイオマーカーとして使えるか、検討する。
2. 治療前の基礎脳波パターンから自閉症スペクトラム障害治療による予後の判定予測ができるか、すなわち、さい帯血の投与が効果的な患者とそうでない患者を投与前に判定することができるかを調べる。

方法

・主要評価項目は投与後0, 6, 12ヵ月後のバイナランド適応行動スケール標準スコア(VABS-II)による社会性コミュニケーション能力の評価です。これに加え、ピーボディー絵画語彙テスト(EOWPVT)、臨床総合印象尺度(CGI)の評価も行いました。

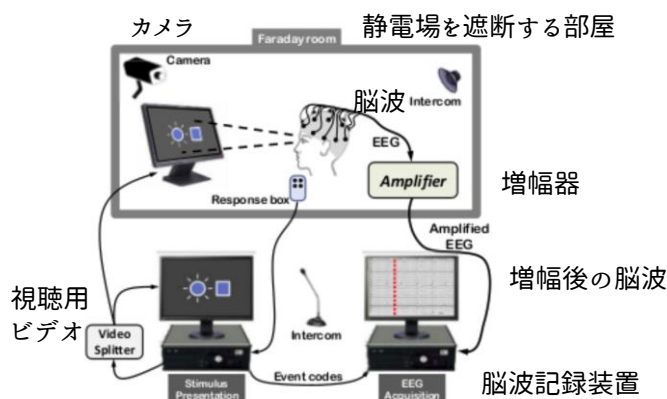
・脳波検査は投与後0, 6, 12ヵ月後 安静にした状態で3種類のビデオ視聴条件のもと、実施されました。

1. 童謡が流れるビデオ(1つ)
2. 明色のおもちゃが映るビデオ(2つ)
3. 泡が映るビデオ(3つ)

本臨床試験における脳波計周波数の定義

帯域	周波数
θ 波	5-7Hz
α 波	8-10Hz
β_1 波	11-20Hz
β_2 波	21-30Hz

脳波の検査システム



<http://learn.neurotecneu.com/eegexperimentalprotocol/>

結果.1: 投与群において脳波測定を0, 6, 12ヵ月後検査にて行い比較したところ、特徴的な脳波(θ, α, β)のパターンが確認できました。 α 波帯域および β 波帯域については12ヵ月後までに増加し、 θ 波帯域については減少しました。

絶対値

頭部位置	波形	ビデオ	変動	平均値	p値	経過月
後部	θ 波	泡	↓	4.81	0.04	12
前部	α 波	童謡	↑	4.13	0.05	6
前部	α 波	泡	↑	4.41	0.04	6

相対値

頭部位置	波形	ビデオ	変動	平均値	p値	経過月
後部	θ 波	童謡	↓	4.98	0.03	12
前部	α 波	おもちゃ	↑	5.2	0.029	12
中央部	α 波	おもちゃ	↑	3.94	0.055	12
後部	β_1 波	泡	↑	4.19	0.048	12
後部	β_1 波	おもちゃ	↑	3.63	0.065	12
後部	β_1 波	童謡	↑	3.88	0.057	12

2017年ASD論文結果より 引用：Stem Cells Transl Med. 2017 May; 6(5): 1332-1339.

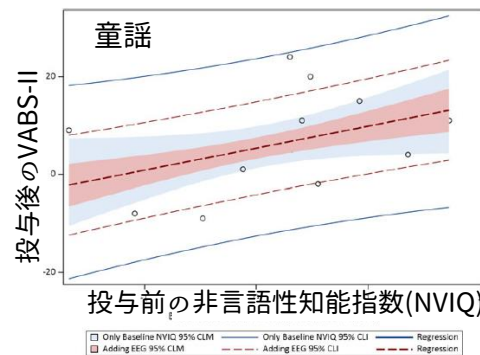
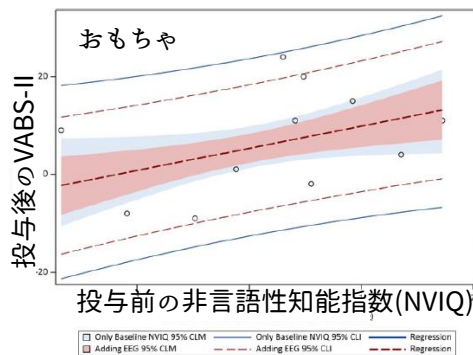
行動評価スコア表	評価患者数	ベースラインから6ヶ月後		6ヶ月後から12ヶ月後	
		変化スコア 中央値 (Range)	p値	変化スコア 中央値 (Range)	p値
VABS 社会性評価	24	2 (-8, 30)	.016	0 (-19, 9)	.602
VABS コミュニケーション	24	4.5 (-8, 20)	.002	0 (-13, 13)	.459
VABS 順応的行動	24	3 (-3, 24)	.007	0 (-12, 8)	.687
VABS 運動機能	24	0 (-10, 7)	.788	0 (-14, 16)	.991
VABS 日常生活の行動	24	1 (-9, 34)	.457	0 (-16, 16)	.999
一語絵表現 語彙テスト; EOWPVT	22	4 (-1, 24)	.001	5.5 (-12, 16)	.001
広汎性発達障害 応答性評価; PDDBI	25	7.52 (-12.38, -2.67)	.004	0.72 (-1.14, 2.57)	.430

結果.2: 後部の脳領域における投与前の強いβ波(絶対値)は、投与後の社会性コミュニケーション能力(バイランド適応行動スケール標準スコア(VABS-II)で評価)の向上とリンクすることが分かりました。一方、ピーボディー絵画語彙テスト(EOWPVT)、臨床総合印象尺度(CGI)はβ波との相関が示されませんでした。

投与後VABSとβ2波の絶対値には相関が見られた

脳領域	刺激条件	調整前p値
前部	泡	N.S.
	おもちゃ	N.S.
	童謡	N.S.
中央部	泡	0.42 [†]
	おもちゃ	N.S.
	童謡	N.S.
後部	泡	0.41 [†]
	おもちゃ	0.77 ^{***}
	童謡	0.56 [*]

[†]p < .10, *p < .05, **p < .01, ***p < .001.
N.S.; nonsignificant (有意差なし)



結果.3; 投与前の非言語性知能指数(NVIQ)だけを単独で用いた場合(青)に比べ、投与前のβ2波の強度を変数として併せて用いた重回帰分析では、投与後12ヶ月検診での社会性コミュニケーション能力の向上をより高い信頼性(赤)で予測することができました。

今回の研究のまとめ

1. 脳波検査が自閉症スペクトラム障害に対するさい帯血投与後の症状診断の客観的バイオマーカーとして使えるか調べたところ、α波、β波の増加とθ波の減少といった特定のパターン変化が見出されました。また、投与前の後頭領域でのβ2波の強さと、投与後の社会性コミュニケーション能力の改善が相関する事を確認できました。
2. 投与前のβ2脳波強度を考慮に入れることで、さい帯血の投与が効果的な患者とそうでない患者の判定確度を高める事ができる可能性が示されました。

以上のことから、脳波検査は小児ASDに対するさい帯血を用いた臨床試験の有用なバイオマーカーとなり得る可能性が示唆されました。今後の研究の進展が期待されます。