

【公報種別】特許公報の訂正

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】令和1年11月20日(2019.11.20)

【特許番号】特許第5259766号(P5259766)

【登録日】平成25年5月2日(2013.5.2)

【特許公報発行日】平成25年8月7日(2013.8.7)

【年通号数】特許・実用新案公報2013-028

【出願番号】特願2011-78648(P2011-78648)

【訂正要旨】特許権者の住所の誤載により下記のとおり全文を訂正する。

【国際特許分類】

A 6 1 B 5/0476 (2006.01)

A 6 1 B 5/055 (2006.01)

A 6 1 B 10/00 (2006.01)

A 6 1 B 90/00 (2016.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 B 5/04 3 2 2

A 6 1 B 5/05 3 9 0

A 6 1 B 10/00 B

A 6 1 B 19/00 5 0 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/12

A 6 1 P 25/18

【記】別紙のとおり

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5259766号
(P5259766)

(45) 発行日 平成25年8月7日(2013.8.7)

(24) 登録日 平成25年5月2日(2013.5.2)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 B 5/0476 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 2 2
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 3 9 0
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 B
A 6 1 B 19/00 (2006.01)	A 6 1 B 19/00 5 0 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
請求項の数 33 外国語出願 (全 49 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2011-78648 (P2011-78648)
(22) 出願日 平成23年3月31日(2011.3.31)
(62) 分割の表示 特願2001-557467 (P2001-557467)
の分割
原出願日 平成13年2月9日(2001.2.9)
(65) 公開番号 特開2011-172942 (P2011-172942A)
(43) 公開日 平成23年9月8日(2011.9.8)
審査請求日 平成23年4月28日(2011.4.28)
(31) 優先権主張番号 09/501, 149
(32) 優先日 平成12年2月9日(2000.2.9)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73) 特許権者 502290934
シーエヌエス レスポンス, インコーポレ
ーテッド
アメリカ合衆国 9 2 6 5 6 カリフォル
ニア州, アリソ ヴィエホ, スイート
4 1 0, エンタープライズ 8 5
(74) 代理人 100091096
弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人 100118773
弁理士 藤田 節
(74) 代理人 100096183
弁理士 石井 貞次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 定量的 E E G を使用して脳の生理学的不均衡を分類および処置する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

定量化された脳波データを分類する方法であって、

(a) 以下：

(i) 未治療患者の行動指数スコアと関連付けた未治療患者の定量化された脳波データを含む第1データセット、及び

(ii) 複数の無症状個体の行動指数スコアと関連付けた複数の無症状個体の定量化された脳波データを含む第2データセット

を準備するステップ、

(b) 第1データセットと第2データセットとのパターン差異を確立するステップ、

(c) 前記パターン差異に基づいて、薬物応答プロファイルを規定するものとして前記未治療患者の定量化された脳波データを分類するステップ

を含む方法。

【請求項 2】

前記未治療患者の脳波データから少なくとも1つの未治療患者の多変量を抽出するステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

複数の症状個体の定量化された脳波データから複数の症状個体の多変量を抽出するステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記パターン差異が、前記未治療患者の定量化された脳波データと前記無症状個体の定量化された脳波データとを比較する複数のZスコアを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記パターン差異が、前記未治療患者の行動指数スコアと前記無症状個体の行動指数スコアとを比較する複数のZスコアを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記未治療患者の行動指数スコアが、臨床全般改善（CGI）スコア、Beckのうつ病スコア及びHamilton-Dのスコアからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記症状個体の行動指数スコアが、臨床全般改善（CGI）スコア、Beckのうつ病スコア及びHamilton-Dのスコアからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

10

【請求項8】

前記少なくとも1つの未治療患者の多変量が、絶対電力（absolute power）、相対電力（relative power）、周波数、半球内コヒーレンス、半球間コヒーレンス、半球内非対称及び半球間非対称、並びにそれらの比又は組合せからなる群より選択される出力測定値に由来する、請求項2に記載の方法。

【請求項9】

前記複数の症状個体の多変量が、絶対電力、相対電力、周波数、半球内コヒーレンス、半球間コヒーレンス、半球内非対称及び半球間非対称、並びにそれらの比又は組合せからなる群より選択される出力測定値に由来する、請求項3に記載の方法。

20

【請求項10】

前記薬物応答プロフィールが、絶対電力平均、前部正中線整列指数、前部/後部アルファ指数比、及び平均正中線シート/ベータ指数からなる群より選択される、未治療患者の定量化された脳波データパラメーターの変化を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記薬物応答プロフィールが、前頭部単極（monopolar anterior）相対電力、後頭部単極（monopolar posterior）相対電力、前頭部単極周波数、後頭部単極周波数、半球間前頭部（interhemispheric anterior）コヒーレンス、半球間単極非対称、半球間双極非対称、半球内非対称、半球間コヒーレンス、双極相対電力及び半球内コヒーレンスからなる群より選択される、未治療患者の定量化された脳波データパラメーターの変化を含む、請求項1に記載の方法。

30

【請求項12】

前記薬物応答プロフィールが、前頭部単極デルタ相対電力、後頭部単極デルタ相対電力、前頭部単極シート相対電力、後頭部単極シート相対電力、前頭部単極アルファ相対電力、後頭部単極アルファ相対電力、前頭部単極ベータ相対電力及び後頭部単極ベータ相対電力からなる群より選択される、未治療患者の定量化された脳波データパラメーターの変化を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

前記薬物応答プロフィールが、半球間前頭部デルタコヒーレンス、半球間前頭部シートコヒーレンス、半球間後頭部デルタコヒーレンス、半球間後頭部シートコヒーレンス、半球間前頭部アルファコヒーレンス、半球間後頭部アルファコヒーレンス、半球間前頭部ベータコヒーレンス及び半球間後頭部ベータコヒーレンスからなる群より選択される、未治療患者の定量化された脳波データパラメーターの変化を含む、請求項1に記載の方法。

40

【請求項14】

前記薬物応答プロフィールが、半球間単極デルタ非対称、半球間単極シート非対称、半球間単極アルファ非対称及び半球間単極ベータ非対称からなる群より選択される、未治療患者の定量化された脳波データパラメーターの変化を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

前記薬物応答プロフィールが、半球間双極デルタ非対称、半球間双極シート非対称、半球間双極アルファ非対称及び半球間双極ベータ非対称からなる群より選択される、未治療患

50

者の定量化された脳波データパラメーターの変化を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記薬物応答プロフィールが、半球内左側デルタコヒーレンス、半球内右側デルタコヒーレンス、半球内左側シータコヒーレンス、半球内右側シータコヒーレンス、半球内左側アルファコヒーレンス、半球内右側アルファコヒーレンス、半球内左側ベータコヒーレンス及び半球内右側ベータコヒーレンスからなる群より選択される、未治療患者の定量化された脳波データパラメーターの変化を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記薬物応答プロフィールが、前頭部単極デルタ周波数、後頭部単極デルタ周波数、前頭部単極シータ周波数、後頭部単極シータ周波数、前頭部単極アルファ周波数、後頭部単極アルファ周波数、前頭部単極ベータ周波数及び後頭部単極ベータ周波数からなる群より選択される、未治療患者の定量化された脳波データパラメーターの変化を含む、請求項1に記載の方法。

10

【請求項18】

前記薬物応答プロフィールが、半球内左側デルタ非対称、半球内右側デルタ非対称、半球内左側シータ非対称、半球内右側シータ非対称、半球内左側アルファ非対称、半球内右側アルファ非対称、半球内左側ベータ非対称及び半球内右側ベータ非対称からなる群より選択される、未治療患者の定量化された脳波データパラメーターの変化を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記薬物応答プロフィールが、半球間双極デルタコヒーレンス、半球間双極シータコヒーレンス、半球間双極アルファコヒーレンス及び半球間双極ベータコヒーレンスからなる群より選択される、未治療患者の定量化された脳波データパラメーターの変化を含む、請求項1に記載の方法。

20

【請求項20】

前記薬物応答プロフィールが、左側双極デルタ相対電力、右側双極デルタ相対電力、左側双極シータ相対電力、右側双極シータ相対電力、左側双極アルファ相対電力、右側双極アルファ相対電力、左側双極ベータ相対電力及び右側双極ベータ相対電力からなる群より選択される、未治療患者の定量化された脳波データパラメーターの変化を含む、請求項1に記載の方法。

30

【請求項21】

前記未治療患者が、興奮、注意障害、注意欠陥多動性障害、乱用、アルツハイマー病、痴呆、不安、パニック、恐怖障害、双極性障害、境界型人格障害、行動制御問題、身体異形障害、認識問題、うつ病、解離障害、食事障害、食欲障害、体重問題、浮腫、疲労、しゃっくり、インパルス制御問題、過敏、情緒問題、運動問題、強迫性障害、疼痛障害、人格障害、心的外傷後ストレス障害、精神分裂病、精神障害、季節的感情障害、性的障害、睡眠障害、構音障害、物質乱用、チック障害、トゥレット症候群、外傷性脳傷害、抜毛癖、狂暴/自己破壊行動及びこれらの組合せからなる群より選択される、診断された脳不均衡をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項22】

定量化された脳波データを分類する方法であって、

(a) 以下：

(i) 未治療患者の行動指数スコアと関連付けた未治療患者の定量化された脳波データを含む第1データセットと、複数の無症状個体の行動指数スコアと関連付けた複数の無症状個体の定量化された脳波データを含む第2データセットとから得られる差異のパターン、及び

(ii) 複数の症状個体の行動指数スコアと関連付けた複数の症状個体の定量化された脳波データを含む第3データセットであって、該症状個体に少なくとも1つの治療が投与されたものである、第3データセットを準備するステップ、

40

50

(b) 前記差異のパターンと第3データセットとを比較し、複数の応答プロファイルを作成するステップ、

(c) 前記症状個体と関連した行動指数スコアが改善される、前記複数の応答プロファイルの少なくとも1つを特定するステップ、

(d) 前記少なくとも1つの治療に対する前記未治療患者の応答の予測として、前記未治療患者の定量化された脳波データセットを分類するステップを含む方法。

【請求項 2 3】

前記未治療患者の行動指数スコアが、臨床全般改善 (CGI) スコア、Beckのうつ病スコア及びHamilton-Dのスコアからなる群より選択される、請求項22に記載の方法。

10

【請求項 2 4】

前記症状個体の行動指数スコアが、臨床全般改善 (CGI) スコア、Beckのうつ病スコア及びHamilton-Dのスコアからなる群より選択される、請求項22に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記少なくとも1つの治療が薬物を含む、請求項22に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記薬物が、向精神性薬剤、神経栄養性薬剤及びその組合せからなる群より選択される、請求項25に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記薬物が、アルプラゾラム、アマンタジン、アミトリプチリン、アテノロール、ベタネコール、ブプロピオン、ブスピロン、カルバマゼピン、クロルプロマジン、クロルジアゼポキシド、シタロプラム、クロミブラミン、クロニジン、クロナゼパム、クロザピン、シプロヘプタジン、ジバルプロエクス (divalproex)、デプレニル、デシプラミン、デキストロアンフェタミン、ジアゼパム、ジスルフィラム、ドキセピン、エチクロルピノール (ethchlorvynol)、フルオキセチン、フルボキサミン、フェルバマート、フルフェナジン、ガバペンチン、ハロペリドール、イミプラミン、イソカルボキサジド、ラモトリジン、レボチロキシン、リオチロニン、炭酸リチウム、クエン酸リチウム、ロラゼパム、ロキサピン、マプロチリン、メプロバマート、メソリダジン、メタンフェタミン、ミダゾラム、メプロバマート、ミルタゼピン、モリンドン、モクロベミド、ナルトレキソン、フェネルジン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、オランザピン、オキサゼパム、パロキセチン、ペモリン、ペルフェナジン、フェネルジン、ピモジド、ピンドロール、プラゼパム、プロプラノロール、プロトリプチリン、クエチアピン、レボキセチン、リスペリドン、セレジリン、セルトラリン、セルチンドール、トリフルオペラジン、トリミブラミン、テマゼパム、チオリダジン、トピラマート、トラニルシプロピン、トラゾドン、トリアゾラム、トリヘキシフェニジル、トリミブラミン、バルプロン酸、ベンラファキシン、及びその組合せからなる群より選択される、請求項26に記載の方法。

20

30

【請求項 2 8】

定量化された脳波データを分類する方法であって、

(a) 以下：

(i) 未治療患者の行動指数スコアと関連付けた未治療患者の定量化された脳波データを含む第1データセット、及び

40

(ii) 複数の無症状個体の行動指数スコアと関連付けた複数の無症状個体の定量化された脳波データを含む第2データセット

を準備するステップ、

(b) 第1データセットと第2データセットとを比較し、複数の応答プロファイルを作成するステップ、

(c) 症状個体と関連した行動指数スコアが改善される、前記複数の応答プロファイルの少なくとも1つを特定するステップ、

(d) 少なくとも1つの治療に対する前記未治療患者の応答の予測として、前記未治療患者の定量化された脳波データセットを分類するステップ

50

を含む方法。

【請求項 29】

前記未治療患者の行動指数スコアが、臨床全般改善（CGI）スコア、Beckのうつ病スコア及びHamilton-Dのスコアからなる群より選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

前記症状個体の行動指数スコアが、臨床全般改善（CGI）スコア、Beckのうつ病スコア及びHamilton-Dのスコアからなる群より選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項 31】

前記少なくとも1つの治療が薬物を含む、請求項28に記載の方法。

【請求項 32】

前記薬物が、向精神性薬剤、神経栄養性薬剤及びその組合せからなる群より選択される、請求項31に記載の方法。

【請求項 33】

前記薬物が、アルプラゾラム、アマンタジン、アミトリプチリン、アテノロール、ベタネコール、プロピオン、ススピロン、カルバマゼピン、クロルプロマジン、クロルジアゼポキシド、シタロプラム、クロミプラミン、クロニジン、クロナゼパム、クロザピン、シプロヘプタジン、ジバルプロエクス（divalproex）、デプレニル、デシプラミン、デキストロアンフェタミン、ジアゼパム、ジスルフィラム、ドキセピン、エチクロルピノール（ethchlorvynol）、フルオキセチン、フルボキサミン、フェルバマート、フルフェナジン、ガバペンチン、ハロペリドール、イミプラミン、イソカルボキサジド、ラモトリジン、レボチロキシン、リオチロニン、炭酸リチウム、クエン酸リチウム、ロラゼパム、ロキサピン、マプロチリン、メプロバマート、メソリダジン、メタンフェタミン、ミダゾラム、メプロバマート、ミルタゼピン、モリンドン、モクロベミド、ナルトレキソン、フェネルジン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、オランザピン、オキサゼパム、パロキセチン、ペモリン、ペルフェナジン、フェネルジン、ピモジド、ピンドロール、プラゼパム、プロプラノロール、プロトリプチリン、クエチアピン、レボキセチン、リスペリドン、セレジリン、セルトラリン、セルチンドール、トリフルオペラジン、トリミプラミン、テマゼパム、チオリダジン、トピラマート、トラニルシプロピン、トラゾドン、トリアゾラム、トリヘキシフェニジル、トリミプラミン、バルプロン酸、ベンラファキシン、及びその組合せからなる群より選択される、請求項32に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

多くの研究者は、精神医学における治療結果を導くために、脳波検査（EEG）、磁気共鳴画像法（MRI）、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）、陽電子射出断層撮影法（PET）、単光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）およびその他の神経生理学的技術を用いる試みを続けている。例えば、EEGの神経生理学的技術は、頭皮上の標準的な位置に置かれた多数の電極によって時間変化の自発的電位（SP）の関数として脳の電気的活動を測定する。EEG分析によって得られる神経生理学的情報は、電氣的に参照される頭皮電極に対する経時的に参照されるSPの振幅の軌跡群として記録される。この類似的なEEG情報は、その後、シグナル異常について視覚的に分析し、かつ解釈することができる。

【背景技術】

【0002】

1970年代に、EEGシグナルの定量的分析により、シグナル異常の定性的な視覚的検出を越えてEEG法を拡張する様々な測定に対して、迅速で、容易な取扱いをもたらした。定量的EEG（QEEG）の研究では、コンピュータによるだけではないが、コンピュータによることが多い、脳の活動のマルチチャンネル取得、処理および分析が伴う。EEG/QEEG装置の一例がEasy Writer IIシステムであり、これは、Ca

10

20

30

40

50

ldwell Laboratories, Inc. (Kennewick, Washington) から入手することができる。

【0003】

EEG/QEEG記録装置の1つの型では、19個以上の電極が、一般には、国際10/20設置システムを使用して頭皮上の標準的な位置に設置される。その後、覚醒時の目を閉じた、すなわち、「バックグラウンド」状態での脳活動のマルチチャンネル記録が記録され、そして多くの場合には高速フーリエ変換(FFT)によるシグナル処理の使用によって分析される。生のEEGシグナルを処理することにより、脳の電気的活動の多数の特徴を測定し、かつ定量化することが可能になる。この処理において、筋肉または眼の動きあるいは環境的ノイズによる人工的なものが除かれ、さらなる分析に適した有効な情報のみが残される。

10

【0004】

EEG/QEEG抽出の様々な型に対する技術的および方法論的な指針が示されているが、これらの本質的な指針を守らない研究が広く行われている。指針に適合しないことに加えて、精神医学的不均衡の複合性を無視することが普通に行われている。その結果、EEG/QEEGの典型的な知見は必ずしも常に再現することができず、そのため、精神医学的な評価および処置におけるこれらの型のQEEGの使用は最小限である。

【0005】

精神医学的傷害の現在の行動的定義は、医学的処置に対する応答パターンとは十分に相関していない。精神医学的不均衡は行動的に定義されるので、EEG/QEEGまたは他の精神生理学的技術(MRI、fMRI、PET、SPECTまたは他の関連する技術など)から得られるなどの個体の精神生理学的情報との一貫した関係は明らかになっていない。しかし、神経生理学的情報が独立変数として使用され、そして薬物応答が従属変数として分析されるならば、神経生理学と処置の臨床的結果との関係が認められることになるかもしれない。

20

【0006】

神経生理学と処置の結果との関係を明らかにするために、神経生理学的情報を独立変数として使用し、かつ薬物応答を従属変数として使用するための臨床的方法を開発することが求められている。そのような方法が提供された場合には、観測された神経生理学的異常と、神経生理学的介入と、神経生理学的な処置の結果との関係を所与患者において測ることができる。

30

【0007】

定量化された神経生理学的情報を比較し、その結果、個々の患者と基準群とのパターンの差をカタログ化することができ、そしてさらに、分類のために、予期される処置応答および結果による症状患者の神経生理学的情報が測定される方法を開発することもまた求められている。

【0008】

神経生理学的情報を使用して、生理学的な脳の不均衡を処置する方法を開発することがさらに求められている。処置に関連したこれらの要求に加えて、生理学的な脳の不均衡を処置するために、新しい化学的、電気的、磁気的な他の様々な介入に対する臨床試験を導き、かつ既知の介入に対する新しい用途を確認するための方法を開発することが求められている。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

最後に、神経生理学的情報を使用して、生理学的な脳の不均衡を遠方で評価および処置する方法を開発することが求められている。

【課題を解決するための手段】

【0010】

発明の概要

50

脳の生理学的不均衡を分類および治療するための方法に向けられている本発明によって、これらの、および他の必要性は満たされる。この方法は、患者から一連の分析的脳シグナルを得るために、神経生理学的技術を使用することを含む。一連のデジタルパラメータは、これらの一連の分析的脳シグナルにより決定される。本発明で使用される分析的脳シグナルは、神経生理学的機器から集めるが、この神経生理学的機器は、E E G / Q E E Gシグナル、M R Iシグナル、P E Tシグナル、S P E C Tシグナルおよびこれらの組み合わせまたはヴァリエーションなどの神経生理学的データを集め、記憶する。これらの分析的シグナルから得られたデジタルパラメータを定量的に、様々な治療応答プロフィールにマップすることができる。

【 0 0 1 1 】

10

特に、本発明の方法は、脳の生理学的不均衡のための治療勧告を評価、分類、分析および作成するために、神経生理学的情報を用いる。本発明のベースは、神経生理学的情報は、脳の生理学的不均衡を同定するための独立した変数として使用することができるという発見にある。

【 0 0 1 2 】

本発明では、神経生理学的技術を使用して得られる患者の分析的脳シグナルおよび好ましい定量化されたパラメータを比較して、「無症状」および「症状」基準集団に関するデータベースに含まれる神経生理学的情報を集める。比較のこのプロセスを使用して、治療勧告を作成する。精神障害を伴う患者の神経生理学的情報における生理学的偏差のカatalogは、本発明では、個々の患者の神経生理学的情報、好ましくは定量化神経生理学的情報と、症状および無症状個体の基準集団の神経生理学的情報とを比較することにより作成される。偏差規模を測定し、個々の患者と基準群との間の差異パターンを確立するために、一連の多変量神経生理学的結果測定を展開する。次いで、下記で詳細に検討するように、治療応答パターンを本発明により、独立変数としてこの情報と関連させる。この関連により、苦しんでいる患者を臨床的に治療するための、有効な結果につながる強力な関係がもたらされることを発見した。

20

【 0 0 1 3 】

1 態様では、本発明は、無症状個体からなる基準集団に関する神経生理学的情報、好ましくは定量化された神経生理学的情報を使用して、脳の生理学的不均衡を分類およびカatalog化するための方法に向けられている。正常機能からの生理学的偏差または病態生理により、この方法のベースである生体モデルが定義される。この方法では、生理学的偏差は、疾患を治療するための生理学的治療レジメン(regimes)の選択を組織化し、ガイドする独立した変数である。

30

【 0 0 1 4 】

別の態様では、本発明は、E E G / Q E E GまたはS P E C Tなどの定量化された神経生理学的情報を使用して、脳の生理学的不均衡を評価および治療するための方法に向けられている。本発明のこの態様は、治療結果の改善をもたらす治療様式の選択をガイドするために、生理学的基準を使用する。この方法では、正常または無症状集団から定量化された多変量神経生理学的結果測定との比較に基づき、異常と分類された定量化された多変量神経生理学的結果測定を、比較のために結果データベースを使用して、さらに神経生理学的に分析する。この結果データベースは、精神不均衡の臨床的発現を示す症状個体からの神経生理学的情報を含む。個々の患者の定量化された神経生理学的情報を、既知の投薬応答結果を伴う個人群の定量的神経生理学的情報に合わせて、患者の脳機能の生理学的状態のプロフィールを得る。このプロフィール情報を、この群の患者での特異的治療様式の結果と関連させる。これらの関連を利用して、確率的治療勧告を作成する。

40

【 0 0 1 5 】

さらに別の態様では、本発明は、脳の生理学的不均衡を治療するための新規の化合物を臨床薬剤実験するために、個々のヒト参加者を選択するための方法、さらに脳の生理学的不均衡の治療での、公知の化合物の新規使用を推測するための方法に向けられている。

【 0 0 1 6 】

50

別の態様では、本発明は、ヒト参加者の神経生理学的情報に対する薬剤の効果を臨床実験で決定することにより、新規薬剤の中樞神経系（CNS）適用性を決定するための方法に向けられている。好ましくはこの方法は、参加者の神経生理学のプロファイルに対する新規薬剤の効果と、神経生理学のプロファイルに対して効果を有することが知られている薬剤の投与により生じた既知のプロファイル効果のデータベースとを比較することを含む。

【0017】

さらに別の態様では、本発明は、定量化された神経生理学的情報を使用して、脳の生理学的不均衡を遠隔評価および治療するための方法に向けられている。この方法では、医療の行き届いていない地域または「遠隔地(remote location)」と、神経生理学的ノウハウの中心地または「中央処理地(central processing location)」との間に電子リンクを確立する。脳の生理学的不均衡を評価および治療するコンテキストでは、電子リンクは、医師と複数のデジタル神経生理学のケイパビリティおよび定量化神経生理学的情報処理センターとの間で可能である。要するに、遠隔評価および治療方法では、患者の定量化された神経生理学的情報が、解像度を損なうことなく、定量化神経生理学的情報分析センターに電氣的に伝達される。定量化された神経生理学的情報を次いで、データベースの情報と比較して、治療戦略を提示する。

10

【0018】

本発明の好ましい態様では、脳波記録法（EEG）または単光子放射型コンピューター断層撮影法技術（SPECT）を使用して、好ましくは定量的脳波記録法（QEEG）または定量的SPECT技術を使用して、定量化された神経生理学的情報を集め、分析する。

20

【0019】

本発明はさらに、神経生理学的分析、遠隔伝達および前記の治療方法を行うためのソフトウェア技術、コンピューターソフトウェア、コンピュータープログラミング技術およびアルゴリズムに向けられている。

【0020】

本発明では、神経生理学的情報が、定量化された神経生理学的情報であり、脳波記録法、磁気共鳴画像、陽電子射出断層撮影法、単光子放射型コンピューター断層撮影法およびこれらの組み合わせからなる群から選択される神経生理学の技術により得られることが好ましい。さらに本発明では、神経生理学的情報が、定量化された神経生理学的情報であり、脳波記録法の神経生理学の技術により得られることが好ましい。最後に、本発明では、神経生理学的情報が、定量化された神経生理学的情報であり、単光子放射型コンピューター断層撮影法の神経生理学の技術により得られることが好ましい。

30

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】脳の生理学的不均衡を地方および遠隔地臨床評価するための、特に、EEG/QEEGの技術と関連しているアルゴリズムを示している。

【図2】脳の生理学的不均衡を評価し、治療勧告を作成するために、神経生理学的情報、好ましくはEEG/QEEG情報を使用するためのアルゴリズムを示している。

【図3.1】図3.1は、本発明の方法を使用して、単一治療（monotherapy）または単一薬剤治療、勧告を作成するためのアルゴリズムを示している。

40

【図3.2】図3.2は、本発明の方法を使用する、多剤薬剤治療のプロセスを示している。

【図4】本発明の方法を使用して、電気療法群1および2での薬剤に関する多剤治療勧告を作成するためのアルゴリズムを示している。

【図5】本発明の方法を使用して、電気療法群2および3での薬剤に関する多剤治療提案を作成するためのアルゴリズムを示している。

【図6】本発明の方法を使用して、電気療法群1および3での薬剤に関する多剤治療提案を作成するためのアルゴリズムを示している。

【図7】本発明の方法を使用して、電気療法群1、2または3での薬剤に関する多剤治療

50

提案を作成するためのアルゴリズムを示している。

【図 8】脳の生理学的不均衡を治療するための様々な投薬予測経路を示している。

【図 9】複合 Q E E G 抗うつ薬応答スペクトルを示している。

【図 10】複合 Q E E G 興奮薬応答スペクトルを示している。

【図 11】複合 Q E E G 向精神薬リチウム / 応答スペクトルを示している。

【図 12】注意障害の治療を受けている患者の複合 Q E E G スペクトルを示している。

【図 13】情動障害の治療を受けている患者の複合 Q E E G スペクトルを示している。

【図 14】加齢による情動障害の治療を受けている患者の複合 Q E E G スペクトルを示している。

【発明を実施するための形態】

10

【 0 0 2 2 】

詳細な説明

本発明は、これらに限らないが、E E G / Q E E G、M R I、F M R I、P E T、S P E C T、さらに神経生理学的機能を測定するための他の方法に由来する情報を含む神経生理学的情報、より好ましくは定量化された神経生理学的情報を使用して、脳の生理学的不均衡を分類するための方法に関する。好ましくは、この方法は E E G または S P E C T、より好ましくは Q E E G または定量的 S P E C T を使用する。本発明はさらに、定量化された神経生理学的情報を比較して、個々の患者と無症状または症状基準集団との間のパターン差異を確立する方法に関する。加えて本発明は、治療様式の選択をガイドするために神経生理学の結果測定、好ましくは多変量神経生理学の結果測定を使用して、脳の生理学的不均衡を伴う患者を評価および治療するための方法に関する。加えて本発明は、脳の生理学的不均衡を治療するための新規の薬剤に関する臨床実験をガイドするための方法、さらに、公知の薬剤に関する新規の使用を同定するための方法に関する。最後に本発明は、Q E E G または定量的 S P E C T などの神経生理学的技术を使用して、脳の生理学的不均衡を遠隔評価および治療するための方法に関する。

20

【 0 0 2 3 】

定義

本出願で使用される用語は、特に記載のない限り、以下に記載の意味および好ましい実施形態を有する。

【 0 0 2 4 】

30

「神経生理学的情報」とは、E E G / Q E E G、M R I、F M R I、P E T、S P E C T などの技術を使用して、脳機能により起こる電気的または化学的インパルスの測定により得られる情報である。

【 0 0 2 5 】

「定量化された神経生理学的情報」とは、神経生理学的情報を同定する 1 種または複数の数字メモリパラメータを測定するために分析された神経生理学的情報である。例えば定量化脳波記録法 (Q E E G) は、これに限らないが、E E G スペクトルでの発作性および非発作性現象のピーク高さおよび関連の測定を含む、定量的 E E G スペクトルの定量化を含む。Q E E G の実施形態は、「発明の背景」に記載した国際 1 0 / 2 0 配置システムに従い配置された 1 9 個またはそれ以上の電極からのマルチチャンネル記録のデジタル化高速フーリエ変換分析である。

40

【 0 0 2 6 】

「発作性現象」は、往々にして、とはいえず常にはないが、突然の随意または不随意筋肉運動を伴う、短期の棘波 (spikes) および波から往々にしてなる、背景 E E G 内での短時間の突然の外乱である。

【 0 0 2 7 】

「非発作性現象」は、非人為的背景 E E G であり、この際、人為現象とは、発作性現象を示す短期棘波および波である。

【 0 0 2 8 】

「Q E E G」は、「定量化された神経生理学的情報」との用語により、またはデジタル

50

化高速フーリエ変換分析により得られる特異的实施形態により理解される広範囲の「定量的脳波記録法」を意味する。この用語は、本出願では、いずれの意味でも使用され、その選択は、検討の文脈により、または広範囲の用語を示す用語「一般QEEG」の使用により、または特異的实施形態を示す用語「FFT QEEG」により示されている。

【0029】

「神経計測分析」は、定量化神経生理学的情報を使用する、「正常」または無症状の年齢一致対照群を基準とした脳の電気生理学的機能の定量化である。

【0030】

「脳の生理学的不均衡」は、「正常」または無症状個体または群からなる基準集団と比較しての、患者の神経生理学的功能での定量可能な偏差を意味する。「正常」または「無症状」個体または群は、脳の不均衡の行動的または生理学的徴候を示さない個体または群である。

10

【0031】

「多変量結果測定」は、脳の様々な領域で集めた一変量神経生理学的測定の組み合わせから集めた定量的結果測定である。好ましい技術の1つでは、QEEG技術、多変量結果測定を、EEGスペクトルの各周波数バンドのためのQEEG電極の組み合わせから集める。QEEG技術では、本発明の多変量測定は、EEGスペクトルの各バンドでの絶対的な力（絶対電力：absolute power）（ μV^2 ）；EEGスペクトルの各バンドでの相対的な力（相対電力：relative power）（各チャンネルでの力百分率）；EEGスペクトルの各バンドでのコヒーレンス（2つのチャンネルでの活性間の同期の測定）；および対称性（EEGスペクトルの各バンドでの、電極の対称対間の力比）の測定に由来する。

20

【0032】

「行動的診断」は、精神病医および他の健康管理専門家により観察され、かつ現在は第4版となっているDiagnostic Statistical Manual (DSM) (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Imbalances. DSM IV, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association) またはInternational Classification of Diseases (ICD) (<http://cedr.lbl.gov/icd9.html>に掲載、最終閲覧2000年1月26日) またはその他の分類システムにより分類されるような、行動的徴候をベースとした精神病の診断である。

30

【0033】

「行動的に定義される精神病の形態」とは、DSMまたはICDにより定義されるような、行動的病理および異常で現れる精神病の形態である。

【0034】

「脳の生理学的不均衡の行動的徴候」は、DSMまたはICDにより定義されるような、精神または神経疾患の診断的インジケータである。

【0035】

「行動的に診断される脳病理」は、行動的に定義される精神病の形態で現れる脳の生理学的不均衡である。

40

【0036】

「行動的に診断されない脳病理」とは、行動的に定義される精神病の形態では現れないが、思考障害、例えば妄想症を証明する生理学的分析または長期心理療法により観察される脳の生理学的不均衡である。

【0037】

「Zスコア」は、均一な差異確率スコアである。Zスコアは、観察された値と、予測される「正常」値での平均値との間の差を、予測される「正常」値の標準的偏差で割ることにより算出される。

【0038】

50

「応答プロフィール」とは、脳の生理学的不均衡を伴う患者が様々な治療方法に対してどの程度、応答したかに関する治療応答プロフィールである。

【0039】

「治療様式」は、脳の生理学的不均衡を治療するための方法である。

【0040】

「電気治療薬剤群」は、所定の神経生理学的効果に基づく薬剤群である。好ましいQEEG技術では、薬剤を、EEGスペクトルの各領域のためのEEG電極の組み合わせから集められる定量的多変量結果測定に対するその効果に従い、グループ分けする。

【0041】

I. 各患者と基準群との間の差異を確立するための、定量化神経生理学的情報の分類および比較

10

神経生理学的情報、好ましくはEEG情報は、脳についての、かつ精神病または神経疾患の行動的症状または「徴候」で現れる異常または病理学的脳機能に対する、客観的で、正確で、かつ統計学的に使用することができる情報のもととなる。EEG/QEEGにより、個々の患者の定量化された神経生理学的情報と、基準集団からの定量化された神経生理学的情報とを比較することができる。

【0042】

定量化された神経生理学的情報により、脳機能に対する投薬効果を識別することができる。投薬により、精神または神経症候群と定義される脳の生理学的不均衡全体に互い測定可能な定量化神経生理学的情報に様々な変化が生じる。神経生理学的情報に対する投薬効果の観察に基づき、EEG/QEEG情報などの定量神経生理学的情報に基づく精神または神経不均衡を分類する一般的な分類を展開した。「正常」または無症状個体でのEEG/QEEG変化に従い、向精神性または神経親和性投薬を分類する分類方法を展開した。精神医学では、例えば、行動の異常パターンの観察は、脳の分類および疾患に初めに使用される独立した変数である。

20

【0043】

脳機能での生理学的偏差に関する神経生理学的情報を用いずに、精神および神経不均衡を薬剤治療することは困難であることは証明されている。主要な精神病での投薬応答のよく知られている不均一性は、様々な神経生理学が関わっているという仮説を支持するものである。

30

【0044】

これに反して、本発明の分類方法は、個々の患者の神経生理学的情報、好ましくは定量化された神経生理学的情報と、無症状および症状個体からなる基準集団から得られた神経生理学的情報、好ましくは定量化された神経生理学的情報とを比較することを含む。神経生理学的情報、好ましくは定量化神経生理学的情報に基づく多変量測定の使用は、下記のように、治療様式の使用が患者の臨床状態を改善するかどうかを決定するための方法をもたらす。

【0045】

本発明では、方法の分類および比較は、脳不均衡を同定する、臨床に関連する生理学的形態の探求を含む。利用可能なMRI、fMRI、PETおよびSPECTなど、さらに他の定量的神経生理学的技术のうち、EEG/QEEGの神経生理学的方法が、実際の臨床ツールである。それというのも、これは、非観血的で、十分に反復される規範的データベースを含み、幅広い分布に可能性を有し、かつ様々な臨床セッティングに簡単に適合させることができるためである。

40

【0046】

本発明を実施する前に、慣習により、電極設置のための国際10/20システムを使用して、患者の頭皮の上の標準位置に設置された電極からEEG情報を集める。この情報をデジタル化し、ついで高速フーリエ変換(FFT)シグナル処理をして、QEEGスペクトルを得る。各電極でのQEEGスペクトルにわたって平均化された各周波数での力を定量化することに加えて、EEGシグナルそのもののFFTシグナル処理により、脳の電気

50

的活性の他の特性を測定および定量化する。

【0047】

QEEGスペクトルを4つの周波数バンドに分ける：(0.5~3.5 Hz)；(3.5~7.5 Hz)；(7.5~12.5 Hz)；および(12.5~35 Hz)。スペクトルはさらに、各周波数バンドの定量的結果測定として示される各EEG電極からの結果も含む。これらは、各バンドでの絶対的な力(μV^2)；各バンドでの相対的な力(各チャンネルでの力百分率)；コヒーレンス(2つのチャンネルでの活性の間の同期化の測定)；および対称性(各バンドでの、電極の対称対の間のEEGスペクトルの出力比)を含む。

【0048】

本発明の限定を目的とはしていないが、これらの一変量測定と脳活性との関連は、次のように考えられる。絶対的な力は、各電極からの非人為的EEG情報の各周波数バンドおよび全周波数スペクトルでの、力の平均量であり、脳の電氣的活性の強度の測定量であると考えられる。相対的な力は、各電極および各周波数バンドに与えられた力全体の百分率であり、脳活性がどのように分布しているかの測定量であると考えられる。対称性は、各周波数バンドで、2つの脳半球の対応する領域間で測定された活性レベルの比であり、観察された脳活性の平衡の測定量であると考えられる。コヒーレンスは、2つの半球の所定の領域での、電氣的現象の同期程度であり、観察された脳活性の協調の計測量であると考えられる。本発明では、EEG情報のこれら4つの一変量測定量を使用して、様々な行動病理で現れる脳の生理学的不均衡を同定することができると考えている。

【0049】

これらの一変量測定量を使用して、一変量Zスコアまたは均一な差異確率スコアを算出する。観察された値と予測「正常」値の平均との差を、予測「正常」値の標準偏差で割ることにより、各電極での各定量的結果測定の一変量Zスコアを算出する。「正常」値は、NxLink(<http://www.biof.com/nxlink.html>、最終閲覧2000年1月25日)などの市販のデータベースにより得られる。Z変換プロセスを、全ての関連情報を確率ユニット(または確率に比例するユニット)に当てると、フィーチャ間の関係の比較および評価をさらに簡単にしうる全ディメンション的な均一なスケールが得られる。

【0050】

Caldwell Laboratories, Inc. (Kennewick, WA)が製造するスペクトル32などのEEG/QEEGは、これらの一変量神経計測Z変換を簡単に実行しうる。この機器は、正常な集団での年齢機能としてのフィーチャの分布を定義する年齢回帰式のデータベースに、年齢規定規格を含む。この機器は、データベースから、患者と同年齢の「正常な」被験者の群の各フィーチャで予測される平均値および標準偏差を抽出する。自動的に、患者で観察された各フィーチャの値と、データベース年齢回帰式により予測される年齢適正值との間の差を判定する。次いでこの機器は、「正常」群での値の分布を考慮して、患者で観察された値が「正常」群に属する確立を判定する。別のデジタルEEG装置およびNxLink, Inc.から入手可能なような市販の神経測定ソフトウェアの群を使用して、完全に類似のプロセスを行うことができる。

【0051】

IA. 患者の神経生理学的情報のプロフィール

本発明の方法の実行に先だって、患者の一変量のQEEGデータプロフィールを構築する。プロフィール化ステップの目的は、一変量Zスコアを捕集することである。本発明の方法は、図1に示したステップを含む。図1には、従来(または現場の)並びに遠隔(または現場外)治療プラン双方のための獲得および分析過程を要約している。後節で述べるように、遠隔治療は、「遠隔」臨床設定から専門技術センターへのデジタル化EEG情報の送信を含んでいる。

【0052】

本発明の方法に対する予備的ステップとして、通常のEEGは、患者のデジタル化EE

10

20

30

40

50

G (ステップ a ~ b) を獲得し記録することにより得られる。一変量の神経生理学的特徴が、デジタル化 EEG から抽出される (ステップ h ~ j)。これら一変量の神経生理学的特徴は、絶対的な力、相対的な力、コヒーレンスを含み、患者の頭皮に置かれる国際 10 / 20 システムの各々の電極に対する対称性が誘導される。これら一変量の神経生理学的特徴を、生理学的な脳の不均衡に関して臨床的に無症状と評価される各個体から集めた QEEG 情報と比較される。

【 0 0 5 3 】

前記に示したように、Zスコアは、上記の N x L i n k データベースなどの商品として入手できるニューロメトリックデータベースの複合正常 QEEG 情報からの偏差を表す一定の微分確率スコアである。ニューロメトリックデータベースは、6才から92才の個体の QEEG から構築され、電極配置に関して国際 10 / 20 システム協定により用いられる各電極からの情報を組込んでいる。このデータベースは、1000以上の定量的一変量 EEG 量を含んでいる。個々の患者の QEEG 情報と参照の無症状集団に関する情報とを比較することにより得られる Zスコアは、参照無症状データベースからの患者の統計的偏差を表す。すなわち、ある具体量に関して患者の Zスコアが、参照無症状集団から統計的に逸脱していない場合、この患者は、その量に関して「無症状」であると決定されるであろう。しかし、患者の Zスコアが、ある具体的量に関して参照集団から統計的に逸脱していることが判れば、その患者はその量に関して症状があると決定されるであろう。

【 0 0 5 4 】

IB . QEEG 多変量の展開

本発明の予備的ステップは、患者の QEEG からの一変量の抽出と、それに続く無症状参照集団 (図 1 のステップ j を参照) からの複合情報との比較を含む (図 1 のステップ j を参照)。しかし、本発明によれば、一変量測定値に基づいた多変量が作製される。この終りに、図 1 のステップ j は、さらに患者の EEG / QEEG からの多変量の抽出を含む。チャート 1 . 1 に記載の多変量は、治療勧告を評価し作製するための本発明の方法に従って組立てられる。チャート 1 . 1 に要約された多変量特性の設定は、一変量の情報内容を歪曲することなく、上記の一変量データを首尾良く圧縮する神経生理学的記述子を用いて構築された。本発明を限定する意図はないが、シグナルの統計的正常設定からの多変量偏差を解析することにより、一変量シグナル解析からは認識されない多数の生理学的脳不均衡認識のための正確なシステムが提供されると考えられる。チャート 1、2 は、各々の多変量記述子数の大きさが決定される EEG 電極または電極対を掲げている。これらの電極または電極対は、国際 10 / 20 電極設置システム下での名称に従って確認される。

10

20

30

【表 1】

チャート 1.1
多変量 QEEG 記述子

名称	説明	名称	説明
RMAD	相対電力単極前頭部 δ 波	CABL	β 波-左
RMPD	後頭部 δ 波	CABR	β 波-右
RMAT	前頭部 θ 波	QMAD	周波数 単極 前頭部 δ 波
RMPT	後頭部 θ 波	QMPD	後頭部 δ 波
RMAA	前頭部 α 波	QMAT	前頭部 θ 波
RMPA	後頭部 α 波	QMPT	後頭部 θ 波
RMAB	前頭部 β 波	QMAA	前頭部 α 波
RMPB	後頭部 β 波	QMPA	後頭部 α 波
CEAD	コヒーレンス 半球間前頭部 δ 波	QMAB	前頭部 β 波
CEPD	後頭部 δ 波	QMPB	後頭部 β 波
CEAT	前頭部 θ 波	AADL	非対称 コヒーレンス半球形 δ 波-左
CEPT	後頭部 θ 波	AADR	δ 波-右
CEAA	前頭部 α 波	AATL	θ 波-左
CEPA	後頭部 α 波	AATR	θ 波-右
CEAB	前頭部 β 波	AAAL	α 波-左
CEPB	後頭部 β 波	AAAR	α 波-右
AEMD	非対称半球間単極 δ 波	AABL	β 波-左
AEMT	θ 波	AABR	β 波-右
AEMA	α 波	CEBD	コヒーレンス 半球間双極 δ 波
AEMB	β 波	CEBT	θ 波
AEBD	非対称 半球間 双極 δ 波	CEBA	α 波
AEBT	θ 波	CEBB	β 波
AEBA	α 波	RBDL	相対電力 双極 δ 波左
AEBB	β 波	RBDR	δ 波-右
CADL	コヒーレンス 半球内 δ 波-左	RBTL	θ 波-左
CADR	δ 波-右	RBTR	θ 波-右
CATL	θ 波-左	RBAL	α 波-左
CATR	θ 波-右	RBAR	α 波-右
CAAL	α 波-左	RBBL	β 波-左
CAAR	α 波-右	RBBR	β 波-右

10

20

30

40

【表 2】

チャート 1.2
多変数の電極組成

多変数	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
RMAD	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
RMPD	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
RMAT	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
RMPT	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
RMAA	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
RMPA	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
RMAB	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
RMPB	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
CEAD	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4							
CEPD	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2							
CEAT	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4							
CEPT	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2							
CEAA	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4							
CEPA	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2							
CEAB	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4							
CEPB	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2							
QMAD	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
QMPD	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
QMAT	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
QMPT	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
QMAA	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
QMPA	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
QMAB	Fp1	Fpz	Fp2	F3	FZ	F4	F7	F8	C3	Cz	C4
QMPB	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1	Oz	O2	
AEMD	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2			

10

20

30

40

電極										
多変数	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2		
AEMT	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2		
AEMA	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2		
AEMB	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2		
AADL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
AADR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
AATL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
AATR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
AAAL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
AAAR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
AABL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
AABR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
CADL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
CADR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
CATL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
CATR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
CAAL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
CAAR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
CABL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
CABR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
RBDL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
RBDR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
RBTL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
RBTR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
RBAL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
RBAR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
RBBL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4						
RBBR	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2						
AEBD	C3Cz/C4Cz	T3T5/T4T6	P3O1/P4O2	F7T3/F8T4						

多変数		電極									
AEBT	C3Cz/C4Cz	T3T5/T4T6	P3O1/P4O2	F7T3/F8T4							
AEBA	C3Cz/C4Cz	T3T5/T4T6	P3O1/P4O2	F7T3/F8T4							
AEBB	C3Cz/C4Cz	T3T5/T4T6	P3O1/P4O2	F7T3/F8T4							
CEBD	C3Cz/C4Cz	T3T5/T4T6	P3O1/P4O2	F7T3/F8T4							
CEBT	C3Cz/C4Cz	T3T5/T4T6	P3O1/P4O2	F7T3/F8T4							
CEBA	C3Cz/C4Cz	T3T5/T4T6	P3O1/P4O2	F7T3/F8T4							
CEBB	C3Cz/C4Cz	T3T5/T4T6	P3O1/P4O2	F7T3/F8T4							

チャート 1 . 1 の変量は、4 文字の略語により表される。略語の最初の 2 文字また 3 文字は、主要指名子である。主要指名子の R B、R M、C A、C E、Q M、A A および A E は、如何なる種類の Q E E G 量を参照しているかを示す。例えば、主要指名子「R M」は相対的単極電力である。「R B」は相対的雙極電力である。「C A」は半球内コヒーレンスである。「C E B」は半球間雙極コヒーレンスである。「Q M」は単極周波数である。「A A」は半球内非対称である。「A E」は、半球間非対称である。

【 0 0 5 8 】

多変量略語の最後の 1 文字または 2 文字は、副指名子である。副指名子は、測定が引出される電極群および周波数バンドを示す。測定値は、頭皮の前頭部領域または（「A」）、後頭部（「P」）領域、頭皮の左側（「L」）または右側（「R」）にある電極から引出される。測定値は、デルタ（「D」）、シータ（「T」）、アルファ（「A」）、またはベータ（「B」）周波数バンドにおいて得られる。

10

【 0 0 5 9 】

チャート 1 . 1 に従って、「R M A D」（相対的な力の単極前頭部デルタ）は、頭皮の前半分に設置された電極にて測定されたデルタ周波数における相対的単極電力である。同様に「R B D L」は、デルタ周波数バンドに関して頭皮の左半分で電極にて測定された相対的単極電力である。「C A B L」は、ベータ周波数バンドにおいて頭皮の左領域の電極にて測定された半球内コヒーレンスである。「C A D R」は、デルタ周波数バンドに関して頭皮の右領域における電極にて測定された半球内コヒーレンスである。「A E D」は、デルタ周波数バンドにおいて半球間で測定された単極非対称である。

20

【 0 0 6 0 】

I C . 多変量に関する Z 値の計算

前記のとおり、本発明の方法に先立って、Z 値は、S p e c t r u m 3 2 または N x L i n k のソフトウェアの何れかにより設定されたニューロメトリック情報における各々の一変量変量に関して決定される。本発明によれば次に、これらの一変量変量を、興味のある電極に対する特定の重み関数を用いてチャート 1 . 1 に供された記述に従って、複合多変量臨床記述子に集合させる。

【 0 0 6 1 】

重み関数は、患者データから経験的に導かれる数学的変換体である。重み関数を用いると、成分と呼ばれる異なる数の電極または電極対による測定から導かれる多変量の計測を可能にする。表 1 には、本発明の数学的重み関数を要約している。

30

【表 3】

表 1
多変数重み関数と変換

名称	説明	変換および重み関数
RMAX ^a	相対電力 単極 前頭部	$12/10 \sum_{10}^1 RMA?1...RMA?n$
RMPX ^a	相対電力 単極 後頭部	$12/11 \sum_{11}^1 RMP?1...RMP?n$
QMAX ^a	周波数 単極 前頭部	$12/10 \sum_{10}^1 QMA?1...QMA?n$
QMPX ^a	周波数 単極 後頭部	$12/11 \sum_{11}^1 QMP?1...QMP?n$
CEAX ^a	コヒーレンス 半球間 前頭部	$\sqrt[3.6]{\sum_n^1 CEA?1^3...CEA?n^3}$
AEMX ^a	非対称 半球間 単極	$\sqrt[3.6]{\sum_n^1 AEM?1^3...AEM?n^3}$
AEBX ^a	非対称 半球間 双極子	$\sqrt[3.6]{\sum_n^1 AEB?1^3...AEB?n^3}$
AAZX ^a	非対称 半球内	$\sqrt[3.6]{\sum_n^1 AA??1^3...AA??n^3}$
CEBX ^a	コヒーレンス 半球間	$\sqrt[3.6]{\sum_n^1 CEB?1^3...CEB?n^3}$
RBYX ^a	相対電力 双極子	$\sqrt[3.6]{\sum_n^1 RB??1^3...RB??n^3}$
CAYX ^a	コヒーレンス 半球内	$\sqrt[3.6]{\sum_n^1 CA??1^3...CA??n^3}$

^aX = D, T, A, B; ^aX = D, T, A, B; Y = L, R

10

20

30

【 0 0 6 2 】

表 1 に要約された重み関数を用いて、患者の特定の神経生理学的データが得られる。以下の実施形態は、患者個々の特定多変数の大きさを決定する過程を示す。患者の多変量 C E A D [コヒーレンス半球間の前頭部デルタ] の値は、表 2 のアルゴリズム形で得られる。

【表 4】

表 2
臨床多変量 CEAD 測定値のサンプル計算

	成分 1	成分 2	成分 3	成分
電極対	Fp1/Fp2	F3/F4	F7/F8	C3/
単変量 Z スコア	-0.982	-1.036	-1.230	-0.2
重み関数、 C^3	-0.947	-1.112	-1.861	-0.0
捕集項				
Fp1/Fp2+F3/F4		-2.059		
F7/F8+C3/C4				-1.8
捕集項の 2 乗		4.239		3.52
2 乗数の合計	7.76			
符号の補正 ^a	-1			
CEAD	-8			

^a 9 項の合計が負ならば負

【 0 0 6 3 】

表 2 は、CEAD 多変量が国際 10 / 20 システム下でのそれらの名称により指定された 4 電極対にて捕集された示数から計算されることを示す。この電極対は、成分 1 ~ 4 と称される。Z スコアは、表 1 に示される重み関数 C^3 を用いて標準化する。標準化処理は、Z スコアを数学的に組合せることを可能にする。CEAD 各成分総計の二乗を計算する。次に、値を -40 から +40 の範囲の間隔で「臨床決定」へとマップ化する。このマップ化により、各多変量記述子に関する均一変化の整数スケールが作製される。このように、同一脳半球内の電極対で計算された重み付け Z スコアを総計し ($Fp1 / Fp2 + F3 / F4 = -2.059$; $F7 / F8 + C3 / C4 = -1.876$)、二乗し、($-2.059^2 = 4.239$; $-1.876^2 = 3.520$)、そして一緒に加えられた ($4.239 + 3.520 = 7.760$)。最終的に得られたものの符号を修正して、最も近い数字全体を四捨五入した (-7.760 - 8)。

【 0 0 6 4 】

上記の例の増加様式で多変量分類化処理を一般化することにより、個々の患者用に同様に導かれた測定量の表を作成する。個々の患者用の脳機能不全の薬物応答特異的な特性化を表 3 の各多変量に従って要約する。

10

20

30

【表 5】

表 3.1
個々の患者の多変数

多変数	値	多変数	値
RMAD	-35	CABL	5
RMPD	-23	CABR	10
RMAT	-40	FMAD	-34
RMPT	-33	FMPD	-30
RMAA	40	FMAT	3
RMPA	27	FMPT	5
RMAB	-30	FMAA	33
RMPB	-21	FMPA	15
CEAD	4	FMAB	-4
CEPD	0	FMPB	10
CEAT	5	AADL	0
CEPT	5	AADR	1
CFAA	-1	AATL	3
CEPA	40	AATR	3
CEAB	10	AAAL	3
CEPB	20	AAAR	3
AEMD	-6	AABL	0
AEMT	-6	AABR	0
AEMA	9	CEBD	2
AEMB	-9	CEBT	2
AEBD	-1	CEBA	26
AEBT	-1	CEBB	3
AEBA	-5	RBDL	-13
AEBB	-1	RBDR	-10
CADL	2	RBTL	-18
CADR	1	RBTR	-21
CATL	1	RBAL	21
CATR	1	RBAR	22
CAAL	18	RBBL	-12
CAAR	11	RBBR	-11

10

20

30

【0065】

表 3 に要約された例において、この患者は 40 の RMAA 値を有する。この値は、正常な集団では 100、000 回の観察で 3 回のみ生じると予想されるであろう。この RMAA 値を有する患者は、RMAA タイプの生理学的脳不均衡を有するものとして判定され、それにしたがって分類されるであろう。表 1 ~ 3 に要約された情報および関連するチャートと図面は、EEG QEEG により検出され臨床上無症状であると決定された各個人から集められたデータベース情報と比較されたとおり患者個人の生理学的な脳不均衡を特徴づけている。

40

【0066】

II. ニューロメトリック情報による生理学的脳不均衡の特性化と治療

他の態様において、本発明の EEG/QEEG 解析は、EEG/QEEG により検出された生理学的な脳不均衡の「異常な」または症状状態から「正常な」または「無症状」状態まで、変化または「矯正」のための療法レジメを確認するために設計される。これらの治療様式は、限定しないが、薬物療法、電気痙攣療法、電磁的療法、神経調節療法、言語療法、および既知のまたは現在当業界で開発中の他の療法形態を含む。このように本発明はまた、図 1 および 2 に示した EEG/QEEG などの神経生理学的情報を用いて生理学的な脳不均衡の治療に対し勧告を行う方法に向けられる。

【0067】

50

図2のステップcおよびc₁に従って、EEGに基づく治療勧告は、「正常な」EEG/QEEGを有する患者には提案されない。「不確定」と認められた患者のEEG/QEEG所見については、後で(例えば、ステップd)再度述べる。治療勧告は、「異常な」EEG/QEEGの患者に対して成される(例えば、ステップe~f)。治療勧告は、「単一療法」または単剤療法(ステップf₁)または多剤療法(ステップf₂)を含み得る。

【0068】

IIA. 生理学的な脳不均衡の治療

本発明の方法の特性化ステップおよび治療ステップは、「結果データベース」を用いて、生理学的な脳不均衡を有する各個人の評価と同時に治療選択および実施を指導する。1つの態様において、「精神医学的」結果データベースは、不均衡の範囲として行動診断され、行動病理に関する薬物療法を受けているか、または受けたことがある個人からのEEG/QEEG情報を用いて構築される(例えば、図1、ステップk)。このデータベースに含まれる障害は、限定しないが、以下のものが挙げられる：興奮、注意欠陥多動性障害、乱用、アルツハイマー病/痴呆、不安、パニックおよび恐怖障害、双極性障害、境界型人格障害、行動制御問題、身体異形障害、認識問題、うつ病、解離障害、食事、食欲および体重問題、浮腫、疲労、しゃっくり、インパルス制御問題、過敏、情緒問題、運動問題、強迫性障害、疼痛、人格障害、心的外傷後ストレス障害、精神分裂病および他の精神障害、季節的感情障害、性的障害、睡眠障害、構音障害、物質乱用、チック障害/トゥレット症候群、外傷性脳傷害、抜毛癖、または狂暴/自己破壊行動。

【0069】

本発明のこの態様において、EEG/QEEG法は、上に掲げた精神医学的障害を、限定しないが、薬物療法、電気痙攣療法、電磁的療法、神経調節療法、言語療法、および精神医学界および神経学界により記載される他の療法形態を含む種々の治療レジメで治療するための選択を指導するのに使用できる。

【0070】

これらの生理学的特徴により導かれる薬物療法は、臨床医の現在の実践をごく僅か変更することにより可能である。本発明の1態様において、患者の多変量Zスコアが、「症状」データベースに含まれる情報と直接比較される。しかしながら、2ステップで治療を実施することが好ましい。すなわち、患者の治療前多変量EEG/QEEG情報を得てから、先ず第一に「無症状」データベースに含まれるEEG/QEEG情報と、第二に「症状」データベースに含まれる情報と比較する。「症状」データベースは、既知の薬物応答プロフィールを有する患者の情報を含む(例えば、図1、ステップk)。次に、当該患者のEEG/QEEG情報と以前に治療された個人のデータベースとの統計的関連のロバストが決定される。統計的ロバストの程度により、薬物療法選択の生理学的基礎が提供される。

【0071】

本発明の薬物療法態様において、生理学的な脳不均衡を有する患者からのEEG/QEEG情報が、結果データベース内の多変量の結果量と比較される。患者のEEG/QEEG情報を、結果データベースのEEG/QEEG多変量測定値と比較することにより、EEG/QEEG異常を矯正するのに適当な薬物治療を確認することが可能である。例えば、40のRMAA(表3を参照)を有する情報を以前に提示した患者は、薬物の抗うつ剤クラスと陽性に応答した個体群、またはより具体的には、RMAAを正常化する薬剤群に属する。臨床医は、この量を使用して治療選択を指導できる。

【0072】

本発明の方法に従って少なくとも2種類の分析、すなわちタイプ1解析とタイプ2解析が可能である。タイプ1解析では患者は、薬物および薬物療法を受けていないものとする。タイプ2解析での患者は、薬物療法を除く意志がない、またはできないものとする。薬物療法の状態は、好ましくは対照集団の薬物療法の状態と同一であり、また、ベースライン測定の定義(残余薬物療法の1%未満)を満たす必要がある。患者は、以前の薬物とその代謝物の少なくとも7半減期の間、薬物療法を受けていないことが好ましい。次に1型

患者のベースライン E E G / Q E E G を結果データベースにおける同様の E E G / Q E E G およびそれらに関連した薬物療法の結果とつき合わせる。示されたように、結果データベースは、精神医学的および/または神経学的不均衡を有する患者の多変数 Z スコアおよびこれら患者の異常多変数 Z スコアを正常に変換する治療様式を含む「症状」データベースである。次に、神経活性薬物療法の候補を、脳機能に及ぼすその生理学的効果にしたがって結果データベース中で確認する。各々の薬物療法を、E E G / Q E E G 情報に及ぼすその影響によって分類する。この方法により、種々の症状行動的表現を超えて薬物と脳機能に及ぼすそれらの効果との間の生理学的関連が医師に提供される。

【 0 0 7 3 】

次に、薬理学的薬物の種々のタイプに対する患者応答の可能性が決定される。これらの薬理学的薬剤、薬剤のクラス、または薬剤または薬剤クラスの組合せは、抗うつ剤、抗不安剤、副作用抑制剤、アルコール乱用の治療、情緒安定剤、抗 A D D 剤、抗精神病薬および催眠薬を含む。

【 0 0 7 4 】

応答可能性の決定法により、未治療患者は D S M 不均衡内、およびそれを超えて生じる薬物応答プロフィルの種々の副次タイプの 1 つに分類される。この方法により患者の Z スコアプロフィルが上記の結果データベースと比較される。本法の結果データベースは、例えば以下のような一般名によって知られている多くの薬物に関する E E G / Q E E G 情報に基づいた応答プロフィルを追跡するために設計される：アルプラゾラム、アマンタジン、アミトリプチリン、アテノロール、ベタネコール、ブプロピオン、ブスピロン、カルバマゼピン、クロルプロマジン、クロルジアゼポキシド、シタロプラム、クロミプラミン、クロニジン、クロナゼパム、クロザピン、シプロヘプタジン、ジバルプロエクス (d i v a l p r o e x)、デプレニル、デシプラミン、デキストロアンフェタミン、ジアゼパム、ジスルフィラム、ドキセピン、エチクロルピノール (e t h c h l o r v y n o l)、フルオキセチン、フルボキサミン、フェルバマート、フルフェナジン、ガバペンチン、ハロペリドール、イミプラミン、イソカルボキサジド、ラモトリジン、レボチロキシン、リオチロニン、炭酸リチウム、クエン酸リチウム、ロラゼパム、ロキサピン、マプロチリン、メプロバマート、メソリダジン、メタンフェタミン、ミダゾラム、メプロバマート、ミルタゼピン、モリンドン、モクロベミド、ナルトレキソン、フェネルジン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、オランザピン、オキサゼパム、パロキセチン、ペモリン、ペルフェナジン、フェネルジン、ピモジド、ピンドロール、プラゼパム、プロプラノロール、プロトリプチリン、クエチアピン、レボキセチン、リスペリドン、セレジリン、セルトラリン、セルチンドール、トリフルオペラジン、トリミプラミン、テマゼパム、チオリダジン、トピラマート、トラニルシプロピン、トラゾドン、トリアゾラム、トリヘキシフェニジル、トリミプラミン、バルプロン酸またはベンラファキシン。

【 0 0 7 5 】

E E G / Q E E G 情報に基づいた応答プロフィルは、例えば以下の商標を有する薬剤に関して可能である：アダピン、アルトルリン (A l t r u l i n e)、アンタブス (A n t a b u s e)、アナフラニル、アロパックス、アロキサット、アルタン、アチバン、オーロリックス、アベンチル、ブスバル、カタプレス、セレキサ、セントラックス、シバリス、シブラミル、クロザリル、サイラート、シトメル、デカドロン、デパケン、デバコート、デブラックス、デソキシシン、デシレル、デキセドリン、デキストロアンフェタミン、ドブパール、ドルミカム、デュトニン、エドロナックス、エラビル、エフェキソール、エスカリス、オイフォル、フェバリン、フェルバトール、ハルドール、ヘリックス、インデラル、クロノピン、ラミクタール、リブリウム、リソナート、リソタブス、ロキシタン、ルジオミル、ルストラール、ルボックス、マネレックス、マルブラン、ミルタウン、モバン、ナロレックス、ナルジル、ネファダール、ノイロンチン、ノルプラミン、ノルトリレン、オーラップ、パメロール、パルナート、パキシル、ペリアクチン、ブラシジル、プリスダル、プロリキシシン、プロザック、プシキアル (P s i q u i a l)、ラバトリル、レメロン、レビア、リスベルダール、リタリン、サロテン、サロテックス、セラックス

10

20

30

40

50

、セルセリン、セルレクト、セロクエル、セロプラム、セロキサット、セルゾン、シメトレル、ステラジン、サーモンチル、シンスロイド、テグレトール、テノーミン、トラジン、トフラニール、トルレスト、トパマックス、トランキセン、トリラホン、チプタノール、トリプチゾール、ウレコリン、バリウム、ペロチーナ、ベスタール、ピバクチル、ウェルプトリン、キサナックス、ゾーロフトまたはジブレキサ。これらの商標薬剤の一般的説明とそれらの製造元は、Physicians Desk Reference (ニューヨーク: Medical Economics社、2000年)から入手でき、その記載はここに参照のため組込まれている。

【0076】

本発明のEEG/QEEG情報は、薬物療法と脳機能に及ぼすそれらの効果とを関連させるため、薬剤をその電気療法プロフィールにより確認する新たな薬剤命名法が適切である。表4には、72の識別特性によって電気療法上分類された本発明のデータベースにおいて選ばれた薬剤が含まれている。

10

【0077】

表4.1により、観察されたEEG/QEEGパラメータの大きさに基づいて薬物応答予測を行うことができる。例えば、300マイクロボルトの2乗よりも大きな絶対的な力平均(例えば、QEEGパラメータ1)では、抗うつ剤のクラスまたはアルファ-2アゴニストクラスの薬物、または本発明の命名法における電気療法クラス1.11~1.23の薬物への応答が予測される。表4.1が示唆するように、特定のQEEGパラメータ表示が単剤クラスまたは多剤クラスへの応答を予測し得る。最後に前頭部アルファ指数対後頭部アルファ指数比が4未満(例えば、QEEGパラメータ1)では、複数の電気療法薬物クラスへの応答が予測される。同様の結果が表4.2~4.6に反映されている。表4.7は表4.1~4.6に表された薬物または薬物クラスの名称をアルファベット順に挙げている。

20

【0078】

【表 6】

表 4.1
QEEG パラメータおよび指数 1-12

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
QEEG パラメータおよび 指数 1-12	QEEG 絶対電力平均 =>300 マイクログボルト 2乗化	QEEG 絶対電力平均 =<300 &>50 マイクログボルト 2乗化	QEEG 絶対電力平均 =<50 マイクログボルト 2乗化	前部正中線 数の指数 (アルファバン ト) =>2.5	前部正中線 数の指数 (アルファバン ト) =<2.5	後部正中線 数の指数 (アルファバン ト) =>1	後部正中線 数の指数 (アルファバン ト) =<1	前部後部 アルファ 指数の比 =>4	前部後部 アルファ 指数の比 =<4	平均正中線 (Fpz, Fz, Cz) シールド/ベータ 比 =>2.5	平均正中線 (Fpz, Fz, Cz) シールド/ベータ 比 <2.5 &>1.5	平均正中線 (Fpz, Fz, Cz) シールド/ベータ 比 =<1.5
1.11-2.3 薬剤 (抗うつ薬/アル ファ-2 アゴニス ト) に対する応 答予測	SSRI/SNRI TCA クロロニン	SSRI/SNRI TCA BUPROPION MAOI クロロニン	プロプロリオン MAOI	SSRI SNRI TCA: (1.11-1.23)	SSRI SNRI TCA: (1.22- 1.31) + 興奮剤	SSRI SNRI/TCA: (1.11-1.31)	プロプロリオ ン, MAOI +/- 興奮剤	SSRI SNRI TCA: (1.11-1.3)	SNRI プロプロリオン MAOI	SNRI TCA: (1.31) プロプロリオン MAOI	SNRI/SNRI TCA: (1.31) プロプロリオン クロロニン	SSRI TCA: (1.11- 1.23) クロロニン
2.4-2.8 薬剤 (興奮剤) に対す る応答予測		興奮剤	興奮剤 MAOI				興奮剤 +/- プロプロリオン MAOI		興奮剤	興奮剤 MAOI		
3.0-3.9 薬剤リ チウム拮抗薬 薬/ベンゾジア ゼピン/ベータ 遮断薬) に対す る応答予測			プロプロリオン Benzodiaz ベータ BLKR				プロプロリオン Benzodiaz ベータ BLKR		プロプロリオン Benzodiaz ベータ BLKR	プロプロリオン Benzodiaz ベータ BLKR	CREMAZPN	

【表 7】

表 4.2
QEEG パラメータおよび指数 13-24

	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
QEEG パラメータおよび指数 13-24	MAD =>10 +/- RMPD =>10	MAD =<10 +/- RMPD =<10	MAT->10 +/- - RMPT =>10	MAT =<10 +/- RMPT =<10	MAA =>10 +/- RMPA =>10	MAA =<10 +/ RMPA =<10	MAB->10+/ RMPB =>10	MAB =<10 +/- RMPB =<10	EAD->10+/ CEPD =>10	EAD=<10 +/ CEPD =<10	EAT->10 +/ - CEPT ->10	EAT=<10 +/ CEPT=<10
1.1-2.3 薬剤: (抗うつ薬/ア ルファ-2 アゴ ニスト) に対 する応答予測		SSRI SNRI TCA (1.22- 1.31) クロニジン	BUPROPION MAOI	SSRI SNRI TCA クロニジン	SSRI SNRI TCA: (1.22- 1.31) クロニ ジン	MAOI	SSRI SNRI TCA: (1.11- 1.21)					
2.4-2.8 薬剤: (興奮剤) に対 する応答予測	興奮剤 MAOI		興奮剤 MAOI			興奮剤 MAOI		STIMULAN T MAOI				
3.0-3.9 薬剤: リチウム/抗過 激薬 /ベンゾ ジアゼピン / ベータ遮断薬* に対する応答 予測			バルプロア ート Benzodiaz	CRBMAZPN	CRBMZEPN		バルプロア ート ベータ BLKR	Benzodiaz	バルプロア ート Benzodiaz	リチウム CRBMZEPN	バルプロア ート Benzodiaz	リチウム CRBMZEPN

【 0 0 8 0 】

10

20

30

40

【 表 8 】

表 4.3 QEEG パラメータおよび指数 25-36

	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
QEEG パラメータおよび 指数 25-36	CEAA=>10 +/- CEPA=>10	CUAA=<10 +/- CEPA=<10	CEAB=>10 +/- CEPB=>10	CEAB =<10+/- CEPB <10	FMAD=>10 +/- FMPD=>10	FMAD- <10+/- FMPD=<10	FMAT=>10 +/- FMPPT= >10	FMAT=<10 +/- FMPPT= <10	FMAA=>10 +/- FMPA= >10	FMAA=<10 +/- FMPA=<10	FMAB=>10 +/- FMPB =>10	FMAB=<10 +/- FMPB =<10
1.1-2.3 薬剤: (抗うつ薬/ア ゴニスト) に対 する応答予測	SSRI/SNRI TCA		SSRI/SNRI TCA		SSRI/SNRI TCA(1.31)	SSRI/SNRI TCA: (1.11-1.23)	BUPRPRN SNRI/TCA: (1.31) クロニジン	SSRI/TCA: (1.11-1.23) クロニジン	SSRI/TCA: (1.1-1.23) クロニジン	BUPRPRN SNRI/MAOI	SSRI: (1.41- 1.43; 1.51)	SNRI/SSRI: (1.41-1.43; 1.51)
2.4-2.8 薬剤: (興奮剤) に対 する応答予測					興奮剤 MAOI		興奮剤 MAOI			興奮剤 MAOI		興奮剤 MAOI
3.0-3.9 薬剤: リチウム/抗風 湿薬 /ベンゾ ジアゼピン/ ベータ遮断薬 *に対する応 答予測	リチウム CRBMZEP N ベータ BLKR		リチウム バルプロア ート CRBMZEPN ベータ BLKR		Benzodiaz		Benzodiaz		ベータ BLKR CRBMZEPN リチウム	Benzodiaz バルプロア ート	ベータ BLKR CRBMZEPN リチウム	Benzodiaz バルプロア ート

10

20

30

40

【 0 0 8 1 】

【 表 9 】

表 4.4 QEEG パラメータおよび指数 37-48

	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
QEEG パラメータお よび指数 37-48	AAADL=>10, または AADR=>10	AAADL=<10, または AADR=<10	AAATL=>10, または AAATR=>10	AAATL=<10, または AAATR=<10	AAAL=>10, または AAAR=>10	AAAL=<10, または AAAR=<10	AABL=>10, または AABR=>10	AABL=<10, または AABR=<10	AED=>10, または AET=>10	AET=<10, または AET=<10	AEA=>10, または AEA=<10	AEB=>10, または AEB=<10
1.11-2.3 薬剤: (抗うつ薬/ア ルファアダゴ ニスト) に対 する応答予測		SSRI SNRI TCA:(1.22- 1.31)		SSRI SNRI TCA (1.22- 1.31)	SSRI SNRI TCA:(1.22- 1.31)		SSRI SNRI TCA:(1.11- 1.21)					
2.4-2.8 薬剤: (興奮剤) に対 する応答予測	興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI			興奮剤 MAOI						
3.0-3.9 薬剤: リチウム/抗 鬱薬 /ベンゾ ジアゼピン / ベータ遮断薬 *に対する応 答予測									リチウム/ 抗鬱薬 / Benzo (3.X 薬剤)	リチウム/ 抗鬱薬 / Benzo (3.X 薬剤)	リチウム/ 抗鬱薬 / Benzo (3.X 薬剤)	リチウム/ 抗鬱薬 / Benzo (3.X 薬剤)

10

20

30

40

【 0 0 8 2 】

【表 10】

表 4.5
QEEG パラメータおよび指数 49-60

	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
QEEG パラメータおよび指数 49-60	AE3D=>10 および/または AE3D=<10	AEBT=>10 および/または AEBT=<10	AEBA=>10 および/または AEBA=<10	AEBB=>10 および/または AEBB=<10	CADL=> 10,OR=<10	CADR=> 10,OR=<10	CAIL=>10, OR=<10	CATR=> 10,OR=<10	CAAL=>10, OR=<10	CAAR=>10, OR=<10	CABL=>10, OR=<10	CABR=>10, OR=<10
1.11-2.3 薬剤: (抗うつ薬/ア ルファ2アゴ ニスト) に対 する応答予測												
2.4.2.8 薬剤: (興奮剤) に対 する応答予測												
3.0-3.9 薬剤: リチウム/抗 躁薬 /ベンゾ ジアゼピン / ベータ遮断薬 *に對する応 答予測	リチウム/ 抗躁薬 /Benzo (3.X 薬剤)	リチウム/抗 躁薬 /Benzo (3.X 薬剤)	リチウム/抗 躁薬 /Benzo (3.X 薬剤)	リチウム/抗 躁薬 /Benzo (3.X 薬剤)	バルプロア ート Benzodiaz	バルプロア ート Benzodiaz	バルプロア ート Benzodiaz	バルプロア ート Benzodiaz	CRBMZEPN ベータ BLKR	CRBMZEPN ベータ BLKR	バルプロア ート ベータ BLKR	バルプロア ート ベータ BLKER

10

20

30

40

【 0 0 8 3 】

【表 1 1】

表 4.6
QEEG パラメータおよび指数 61-72

	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
QEEG パラメータおよび指数 61-72	CEBD=>10, OR=<10	CEBT=>10, OR=<10	CEBA=>10, OR=<10	CEBR=>10, OR=<10	RBDL=>10, およびまた は RBDR ->10	RBDL=<10, およびまた は RBDR=<10	RBTL=>10, およびまた は RBTR=>10	RBTL=<10, およびまた は RBTR=<10	RBAL=>10, およびまた は RBAR=>10	RBAL=<10, およびまた は RBAR=<10	RBBL=>10, およびまた は RBBR=>10	RBBL=<10, およびまた は RBBR=<10
1.11-2.3 薬剤: (抗うつ薬/アゴ ルファ-2 アゴ ニスト) に対 する応答予測					SSRI SNRI TCA:(1.22- 1.31) クロニジン	SSRI SNRI TCA:(1.11- 1.31) クロニジン	SSRI SNRI TCA:(1.11- 1.31) クロニジン	SSRI SNRI TCA:(1.22- 1.31) クロニジン	SSRI SNRI TCA:(1.11- 1.24) クロニジン			
2.4-2.8 薬剤: (興奮剤) に対 する応答予測					興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI	BPROPRN 興奮剤 MAOI			興奮剤 MAOI		
3.0-3.9 薬剤: リチウム/抗壁 戦薬 /ベンゾ ジアゼピン/ ベータ遮断薬 *に対する応 答予測	バルプロア ート Benzodiaz	バルプロア ート Benzodiaz	CRBMZEPN ベータ BLKR	CRBMZEPN バルプロア ート ベータ BLKR							リチウム	

10

20

30

40

【表 1 2】

表 4.7
表 4.1～4.6 の略語の内容

略語	名称
Benzo	ベンゾジアゼピン
Benzodiaz	ベンゾジアゼピン
ベータ Blkr	ベータ遮断薬
Bupropn	ブプロプリオン
CRBMAZPN	カルバマゼピン
MAOI	モノアミンオキシダーゼ阻害剤
SSRI	選択的セロトニン再取込み阻害剤
SNRI	セロトニン ノルエピネフリン再取込み阻害剤
TCA	三環性抗うつ薬

10

【 0 0 8 5 】

タイプ 1 解析により試験できない個体は、タイプ 2 解析法に従って実施中の薬物療法が許容される条件下で試験できる。タイプ 2 解析により薬物療法の EEG / QEEG 情報に及ぼす影響が報告される。追跡 EEG 記録は、薬物投与により生じた変化を追跡するために用いられる。タイプ 2 解析の前にタイプ 1 解析を実施している場合は、薬物療法に帰せられる絶対変化を観察し、施された薬物療法または薬物療法の組合せの EEG / QEEG に及ぼす作用のスペクトルを評価することが可能である。これらの効果は、最初に比較できる個体セットおよび同一薬物療法または複数の同一薬物療法に対するそれらの応答と比較することができる。現行の患者に関する情報と結果データベース内の参照群の情報とが実質的に同様である場合、この比較によりさらに薬物療法の特性が確認され、薬物療法の電気療法クラスの特定化が促される。このような確認を行わなければ、患者の情報を結果データベース内に入れることは許されない。これにより、定量的品質保証基準が供され、さらなる試験を要するこれらの個体が分離される。

20

30

【 0 0 8 6 】

タイプ 1 解析を先に行わずにタイプ 2 解析によって分析された患者に対しては、タイプ 1 解析から得られたように情報処理し、電気療法薬剤の勧告と現行の薬物療法情報の双方を用いて薬物療法の調整をすることから療法指導が得られる。新たな薬物療法に関して安定状態に達した後、追跡のタイプ 2 解析は、最初にタイプ 1 解析を受けた患者と同様の方法で処理することができる。何人も最初にタイプ 1 解析を受けずに結果データベースに加わることはできない。

【 0 0 8 7 】

追跡試験では、患者は治療医師により検討され、臨床全般改善 (CGI) スコアを得る。CGI スコアは患者の障害の改善または矯正に関して与えられた療法の行動的成果を測定するために用いられる。一般的には観察された行動指数に基づいて、治療医師は患者に - 1 から 3 までの CGI スコアを割り当てる。薬物療法の実施形態の場合、負の CGI スコア (- 1) は有害な薬物療法効果を示す。ゼロの CGI スコア (0) は改善が無いことを示す。1 の CGI スコア (1) は極小または軽度の改善を示す。2 の CGI スコアは中等度の改善を示す。最後に 3 の CGI スコア (3) は完全な無症状を含む顕著な改善を示す。

40

【 0 0 8 8 】

EEG レポート使用アルゴリズムと関連フローチャート (図 3 . 1 ~ 7 を参照) は、本発明の処理法によって発展した臨床手順の幾つかの実施形態または実施例を要約している

50

。これらの例は、生理学的な脳不均衡を有する個々の患者に対する治療法の最適化に有用である。新たな薬剤やさらなる情報がデータベースに加わると改訂されるが、これらのアルゴリズムは難治性患者の結果の治療改善の指針を提供する。

【0089】

最後に図3.1は、本発明の好ましいEEG/QEEG法に基づいた単剤療法過程の典型的な実施形態を要約している。療法過程の挙げられた実施例の第1ステップ(ステップa)で、臨床医は種々の生理学的および行動的变化を測定するためにベースラインパラメータを設定する。ステップbでは、選択された薬物療法が単剤低用量で患者に投与される。用量は必要に応じて増量され、反復QEEG分析とCGIスコアにより指示される。

【0090】

図3.2は、本発明の好ましいEEG/QEEG法に基づいた多剤療法過程の典型的な実施形態を要約している。治療勧告は、以前に述べた薬物電気療法のクラスに従って準備される。電気療法クラス1または2における薬剤を含む治療勧告の典型的な実施形態はさらに図5に要約されている。図5、ステップbに従い、クラス1の電気療法薬剤を用いて単一療法(図3.1を参照)によって療法を開始する。クラス1の薬剤を用いた治療の少なくとも5半減期後に、クラス2の薬剤を用いた治療を開始する(ステップd)。クラス2の薬剤を用いた治療の少なくとも5半減期後に追跡QEEGが実施される(ステップe)。追跡QEEGの結果およびCGIスコアに基づいて、治療は変更または中止される。図5~7は同様のアルゴリズムを繰返している。

【0091】

本発明の方法は、臨床歴、精神医学的評価、医学的検査および必要な臨床検査を得るための代替となるものではない。それは、確立した診断法や治療法の代わりとなるものではなく、増加させるものである。本発明の薬物療法結果データベースと薬物療法との関連付けは臨床管理に対する有用な追加となる。EEG/QEEG関連付けの好適性、薬物用量、投与回数決定および症状や行動率による臨床結果の記録の責任は治療医師にある。

【0092】

III. EEG/QEEGを用いた新規および既知薬物の薬理的薬物試験におけるサンプル参加者選択に関する臨床試験プロトコル

本発明はまた、新規化合物または新たな使用が提案される既知化合物の臨床薬物試験におけるヒト参加者個々を選択するための方法に向けられる。薬物試験においては、被験者の適切な選択によって、その試験の所見が対象集団に関する薬物応答プロファイルを正確に表すことが保証される。一般的に新規薬剤の薬効試験を望む臨床試験の責任医師は、被験集団を規定する選択基準と除外基準の作成から開始する。選択基準によって、可能な被験者の許容し得る対象群の主要な特性を規定する。精神医学においては、選択特性規定に伝統的に寄与してきた臨床特性は、前記のDSM、ICDまたは当業界に知られた同様の分類体系によって示される行動診断に基づいていた。本発明の方法では、EEG/QEEG情報が行動診断と組合せて選択基準として用いられ、サンプル選択に導く。

【0093】

第1段階では、行動診断を用いて可能なサンプル被験者を選択することである。関心もたれる行動診断病理学を受けない個体は試験に選択されないと考えられる。第2段階は、生理学的脳不均衡の治療法におけるように、EEG/QEEG異常パターンと行動診断の関連付けに基づいた試験参加者の望ましいプロフィールを選択することである。第3段階は、治療方式において前記のような同一のEEG/QEEG異常パターンと行動関連付けを有する可能な試験参加者を探索することである。第4段階は、個々の参加者をEEG/QEEGの陽性結果に基づいて募集することである。

【0094】

本法の目標は、新たな使用法が、試験参加者の「豊富化」セットを用いて示された新規薬物または既知薬物の臨床試験を組立てることである。精神病理学の行動規定指数と関連したEEG/QEEG異常を有する試験参加者の薬物療法応答性プロフィールは、臨床試験期間を通じ、EEG/QEEGを用いて正確に測定することができる。次にQEEG多変

10

20

30

40

50

数出力測定値の変化を、CGIスコアと関連付けて薬物の薬効が求められる。

【0095】

IV. EEG/QEEGを用いた遠隔診断法および治療法

本発明はまた、定量化神経生理学情報、好ましくはEEG/QEEGを用いた遠隔診断法および治療法に関する。該方法において、一般的に患者の秘密を保証し電子工学的医療記録の一部保持に役立つように設計された特殊な通信ソフトウェアを用いて、医療サービスの遅れた地域と神経生理学の専門技術、好ましくはEEG/QEEGの専門技術センターとの間に電子工学的連携が確立される。生理学的脳不均衡の診断および治療の場合、この電子工学的連携は、医師とデジタル神経生理学収集能力または神経生理学記録施設および神経生理学情報分析センターとの間に存在する。手短に言えば、遠隔診断法および治療法において、患者の神経生理学情報は、図1、ステップd~g、ステップmで示されたように、神経生理学データ獲得および分析という標題のダイアグラムで前述したように、分解能が低下することなく、電子工学的に神経生理学情報分析センターへ転送される。次に、神経生理学情報は下記のとおり評価されて、診断法と治療法が案出される。

10

【0096】

図1に従って、この過程の第1ステップは前記のとおり、生理学的脳不均衡の評価と治療に関するものであり、患者からのまた神経生理学記録施設で生じた神経生理学情報の収集を伴う。ステップfでは、デジタル化した神経生理学情報が追加の患者同定情報と共に特定の通信ソフトウェアを用いてパッケージ化される。パッケージ化とは、神経生理学情報のコンピュータファイルが圧縮され、暗号化されて正式に許可されていない者が開いたり調べたりすることができないようにすることを意味する。この情報は、神経生理学分析センターにのみ知られたキーによって記録施設で暗号化される。該情報は患者記録の秘密を守るために厳重に保証される。患者確認情報は患者名、出生日、照会医師、利き手、身長、体重、試験日、患者の社会保険番号を含み得る。この患者確認情報は、暗号化過程の一部として、アルゴリズムに変形される。次に、圧縮化された情報パッケージは、追加のパスワードによって保護される。

20

【0097】

ステップfでは、圧縮された情報ファイルが保証された分析場所へ電子工学的に送られる。患者情報の通信は通常、インターネットを介して標準ファイル転写プロトコル(FTP)を用いて早朝時間に計画される。しかし、「高優越性」ファイルは、現場コマンダーソフトウェアによる優越処理のために即座に分析センターに転写することができる。通信された神経生理学情報ファイルは送信されると、記録され、処理されて返却される。全ての日付と時間記録の記入はY2K処理され、グリニッジ平均時(GMT)に補正される。第4ステップで送信された神経生理学情報ファイルは神経生理学情報センターで脱圧縮され、脱暗号化される。次にこの情報を前記の方法により解析する。

30

【0098】

神経生理学的解析が完了したら、照会医師のために、所見の正式なレポートを作成する(ステップl~m)。このレポートは、Adobe社のまたはそれと等価の市販のソフトウェアを用いて携帯用記録フォーマット(PDF)において神経生理学情報転写場所へ返却される。PDFファイルは、Adobe Acrobat Reader(商標)ソフトウェアまたはそれと等価物へのインターフェースを用いて開かれ表示される。レポートは、任意の操作システム互変性のあるプリンターを用いてプリントできるが、パスワードは神経生理学情報センターを出たら変更できないように保護されている。

40

【0099】

このレポートは、患者個々の神経生理学的プロフィールの専門家による医学的解釈；定量的神経生理学解析により抽出され選ばれた特性の表示；「無症状」および「症状」データベースからの偏差の提示；および同様のQEEG/EEG特性を有する患者の結果ベースとの比較に基づいた有利な薬物治療結果の可能性の提示などの情報要素の範囲を包含する。この正式レポートは治療法を指導するために設計されている。しかし、薬物療法の選択、用量滴定および副作用のモニタリングに関しては治療医師が最終的に責任を負う。

50

【 0 1 0 0 】

実施例

本発明は以下の実施例により詳しく記載するが、例示のためのものにすぎない。当業者には多数の変形および修正が可能であることは明らかであろう。

【 0 1 0 1 】

プロトコルE E G / Q E E G 情報の収集方法

市販の E E G 計器を用いて患者に E E G を投与する。E E G 計器の現在の供給業者には、Cardwell、Laboratories、Bio-Logic Systems、Inc.、Nicolet Biomedical および Oxford Instruments がある。電極の適切な位置を決定するための the International 10/20 system convention を用いて、電極を患者の頭皮に設置する。続いて、次の F E T 工程に使用するために未加工の E E G 情報をデジタル形式で格納した。

10

【 0 1 0 2 】

以下の患者がタイプ 1 分析には有効である。患者の年齢は 6 ~ 90 歳とすること。また、タイプ 1 分析のために患者は薬物療法を受けていないものとする。これはすべての医薬品が E E G 情報に影響を及ぼして、「誤った」結果を生じる恐れがあるためである。「医薬品」には処方薬、店頭で購入できる睡眠剤、鎮痛剤、栄養補助食品およびメガビタミンを含む。患者が薬物療法を受けている場合、この治療を中断するか、または E E G 試験に先立ち 7 半減期の間避ける必要がある。しかし、インシュリン、甲状腺、プロゲステロン、およびエストロゲンのほか他のホルモンの欠乏症の場合には、患者はホルモン補充療法を受けてよい。

20

【 0 1 0 3 】

タイプ 1 分析に適さない患者もいる。このような患者には、過去 12 ヶ月以内に筋内デポ - 神経遮断療法を受けた者が含まれる。金属製プロテーゼを用いてまたは用いずに開頭術を受けた者、または発作疾患、痴呆および精神薄弱で現在不安定である者もタイプ 1 分析の候補者とはならない。マリファナ、コカイン、幻覚剤または他の違法な向精神薬を現在使用している者もタイプ 1 分析の候補者とはならない。C B C、化学障害または甲状腺障害などの著しい代謝異常のある者は、これらの全身性プロセスが正常化するまでタイプ 1 分析の候補者とはならない。

30

【 0 1 0 4 】

次に、患者から収集した E E G 情報をデジタル化し、F E T 処理を行って分析する。分析の第 1 段階には、F E T 処理しデジタル化した E E G 情報から定量的単変量の測定値の標準的なセットを抽出する。これらの定量的測定値にはパワーおよび関連するパワーを含む。パワーは信号の振幅を二乗したものであり、 μ ボルトの二乗 (μV^2) 単位で測定される。相対的パワーは電極で検出された全帯域電力に対する、所与の電極で検出された所与の周波数の電力の比である。上記のように、対象となる 4 つの E E G 周波数帯は、(0.5 ~ 3.5 H)、(3.5 ~ 7.5 H)、(7.5 ~ 12.5 H) および (12.5 ~ 35 H) である。したがって、E E G のすべてのスペクトルは 0.5 ~ 35 H である。本発明の方法はこれらの周波数帯に限定されるものではなく、任意の周波数帯に適用できる。

40

【 0 1 0 5 】

分析の第 1 段階から引き出されるもう 1 つの標準測定値はコヒーレンスである。コヒーレンスとは定義された各周波数帯についての、すべての大脳半球内の 2 つの頭皮電極および大脳半球間の電極対の活動の類似性である。また、ピーク周波数の測定値も各周波数帯で算出する。最後に、定義された頭皮電極のセットについてパワーとコヒーレンスの組み合わせの測定値を算出する。

【 0 1 0 6 】

実施例 1

50

EEG/QEEGを用いた躁鬱病不均衡患者の薬物治療のガイド

SepulvedaのVeterans Administration Medical Centerでの外来患者の継続的評価から、2人の上級学部メンバーによって決定された、適切な投与量および期間の投薬レジメンに対して少なくとも過去2週間反応がなかった慢性大鬱病不均衡(MDD)患者を本試験に受け入れた。彼等が以前の反復臨床に反応しなかったことは、EEG/QEEG情報による治療有効性の増大を記録するための明らかな基準線となった。プロトコルの承認がHuman Subjects Committeeから得られた(図8を参照)。試験参加者のすべてからインフォームドコンセントを得た。

【0107】

引き続き患者を対象群と実験群に割り付けた。試験基準を満たす他のすべての患者は、治療を行う精神科レジデントおよび監督する学部の精神薬理学者の共同決定に基づいてのみ治療した。このような選択の共同報告書は本試験のスタッフには提供されず、本試験のスタッフもこれら患者の薬剤選択には参加しなかった。この群をDSM指示群と呼んだ。

【0108】

精神科レジデントおよびそれを管理する学部の精神薬理学者はEEG/QEEGの相関に基づく薬剤の推奨に合意し、DSM指示群に割り付けられなかった患者を治療した。この群をDSM+EEG指示群と呼んだ。

【0109】

本試験に受け入れる前に、患者を評価して、現在併発している疾患を除外した。これにはヘモグラム、chemistry panel、甲状腺刺激ホルモン、尿の薬物スクリーニング検査、-HCG(女性)およびEKGから構成された実験室での試験と共に身体検査を含んだ。次に、治療を行う医師が患者に問診を行った。問診中Hamilton-Dのうつ病症状評価尺度(HAM-D)およびBeckのうつ病評価尺度を得た。

【0110】

これらの評価後、患者の治療に参加したことがなく、かつ参加する予定のない経験を積んだ医師が患者を評価した。この最初のプロセスによって、医師による治療反応のこれからの評価の基礎が得られた。この評価を行う医師は薬剤選択には加わらず、治療結果を評価するまでは患者と接触せず、どちらの実験群に患者が属しているかという知識もEEG/QEEG所見に関する情報も持たなかった。すべての臨床評点はこの臨床医の評点である。

【0111】

対象群はこれらの基準を用いて選択されたため、抗高血圧薬またはホルモン交換剤以外の薬剤を節酒している患者は不適格者とした。現在または過去に、原発性精神疾患と診断された者、筋内神経遮断薬療法歴のある者、意識喪失を伴う閉鎖性頭部損傷が記録された者、開頭術を受けた者、脳血管損傷歴のある者、発作性不均衡が現在ある者、現在痴呆の者、精神薄弱のある者、または劇薬を乱用している者は除外した。

【0112】

すべての患者は薬剤を使用していないこと(最長の効果が持続する薬剤の少なくとも7半減期)および違法薬物を使用していないこと(EEGを行う当日に薬物の使用がないか尿のスクリーニング検査で確認する)が要求された。

【0113】

患者集団

DSM指示群(N=6)の性別および年齢の構成は、男性4例、女性2例、平均年齢45歳とした。これは男性5例、女性2例、平均年齢41歳のDSM+EEG指示群(N=7)と類似するものであった。表5は本試験の患者集団をまとめたものである。

10

20

30

40

【表 1 3】

表 5
患者数および結果

DSM 指示	患者数	平均値/24 時間 (mg)
クロナゼパム	1	1
リチウム	2	1200
フルオキセチン	2	40
ネファゾドン	1	300
カルバマゼピン	1	400
バスプロローネ	1	30
薬剤/患者の平均	1.33	

DSM + EEG 指示	患者数	平均値/24 時間 (mg)
バルプロ酸	3	500
リチウム	2	600
パロキセチン	1	30
フルオキセチン	3	30
メチルフェニデート	2	27.5
カルバマゼピン	2	850
セルトラリン	1	100
薬剤/患者の平均	2	

【 0 1 1 4 】

精神療法

本試験に先立ち、すべての患者を同様のタイプに分類し精神療法の頻度も同様にし、試験期間中これを維持した。

【 0 1 1 5 】

E E G / Q E E G 情報の取得および分析手順

各患者は上記のプロトコルに準じて従来のデジタル E E G を受けた。国際 1 0 - 2 0 法に従って 2 1 本の電極を適用した。次に、1 0 ~ 2 0 分間目を閉じさせ、目を開けさせ、安静にした状態で接続されている耳を参考にして、S p e c t r u m 3 0 (C a r d w e l l L a b o a r t o r i e s 、 K e n n e w i c k 、 W A) で記録した。

【 0 1 1 6 】

従来の E E G を検証して発作事象、スパイク、鋭い波、焦点障害および目視により明白な他の異常を除外した。専門化によって選択された従来の E E G のアーチファクトがないエポックは、2 . 5 秒のうち少なくとも 3 2 エポックが得られるまでにアーチファクトがないすべての部分は同じサンプル内で除外すべきであるという規則に基づくものであった。これらの手順は患者がどの治療群に割り付けられたか知らない状態で実行した。統計的手法を用いて E E G 記録からアーチファクトを取り除こうとしなかった。定量分析のために専門家が E E G を選択している間、アーチファクトを含む記録の部分ががあれば、その間隔は定量化すると考えられたサンプルから除外した。本発明の方法に従って定量分析に供したすべての間隔は、分析に先だって脳波検査官 / 医師が検証した。平均的な前頭部パワーが $9 \mu V_2$ 未満の場合、望ましくない信号対雑音比 [3 : 1 以下] が存在するために、E E G 記録は定量分析にはアプリアリに不適切だと見なされた。このような患者には前

10

20

30

40

50

処置の予測を行わなかった。

【0117】

定量分析を行うために、デジタル化した波形のサンプルは 周波数活動 (0.5 ~ 3.5 H)、 周波数活動 (3.5 ~ 7.5 H)、 周波数活動 (7.5 ~ 12.5 H) および 周波数活動 (12.5 ~ 35 H) の標準的な EEG 周波数帯に高速フーリエ変換した。それぞれ電極部位 (単極誘導) についてまたは電極対 (両極性) にわたって得られた信号特性には、絶対的パワー、相対的パワー、コヒーレンス、周波数および対称を含んだ。EEG 情報は対数変換して年齢が平均化されかつ本発明の多変量 Zスコアプロファイリング法に従って変換されたガウス曲線を得た。これにより年齢 6 ~ 90 歳までの無症候性患者から収集した年齢がマッチした参照 EEG のデータベースから各試験の患者の EEG 偏差の測定値が得られた。眼球運動を検出するために異なる眼の経路を用いた。すべての電極のインピーダンス 5,000 オーム未満であった。EEG 増幅器の通過帯域は 0.5 ~ 70 H (3 dB ロールオフ / オクターブ) であった。この収集プロセス中、60 H のノッチフィルタを用いた。

10

【0118】

EEG / QEEG の投薬反応を分類する方法

EEG / QEEG 所見を含む薬物を使用していない患者および過去 8 年間われわれの実験室でまとめた次の投薬の結果のデータベースを用いて、投薬反応の予測を引き出した。上記のような現在の患者の神経生理学的情報の特徴を用いたルールに基づく分類器および本発明者の患者集団からのデータベースを用いて、各試験の患者からパラメータ EEG / QEEG 情報を検証した。抗鬱薬、抗痙攣薬および刺激薬分類の相関する投薬反応を含む EEG / QEEG の特定の薬剤の結果予測は患者を管理する担当者に報告した。上記のように、この情報は個々の DSM + EEG 指示患者の治療を行う医師だけに知らせた。他のすべての患者の投薬結果予測は本試験が終了するまで封印した。

20

【0119】

前回の試験で確認した抗鬱薬反応スペクトルは、本試験のすべての患者の抗鬱薬反応を予測するために用いる規則に基づいた分類基準に組み入れた。図 9 は抗鬱薬に反応した感情注意障害患者 60 例の平均的な相対的パワースペクトルを示している。このスペクトルは後頭部に伸びる -2.5 ~ -1.8 平均ユニットの広い 周波数の欠損、側頭部を締める -0.8 ~ -1.0 の拡散 周波数欠損の傾き、前頭極では +2.3 平均ユニットの 周波数最大値、および posterior 前頭部では +2.1 平均ユニットの第 2 の 周波数最大値を示している。これらの最大値は、側頭領域および持続性後部アルファ過剰における 1.2 平均ユニットの相対的アルファ最小値を伴っている。

30

【0120】

前回の試験で確認した刺激薬反応スペクトルは、本試験のすべての患者の刺激薬反応を予測するために用いる規則に基づいた分類基準に組み入れた。図 10 は刺激に反応した感情注意障害患者 21 例の平均的な相対的パワースペクトルを示している。このスペクトルは前頭極では -2.0 ~ -2.3 平均ユニットの前頭極 周波数欠損を示した。周波数帯では +2.6 および +2.5 平均ユニットも 2 つの前頭極最大値が存在した。側頭部では 周波数は +1.7 平均ユニットの過剰を示し、後頭部では +0.9 平均ユニットに向かって徐々に減少した。このスペクトルの および 周波数帯はゼロの平均起点周囲に分布していた。

40

【0121】

前回の試験で確認した抗痙攣薬 / リチウム反応スペクトルは、本試験のすべての患者の抗痙攣薬 / リチウム反応を予測するために用いる規則に基づいた分類基準に組み入れた。図 11 は抗痙攣薬および / またはリチウムに反応を示した感情注意障害患者 21 例の平均的大脳半球間のコヒーレンススペクトルを示している。このスペクトルは後頭部では 周波数の過剰コヒーレンス (最大 -1.7 平均ユニット)、後頭部では 周波数の過剰コヒーレンス (最大 -1.4 平均ユニット)、前頭部では 周波数の過剰コヒーレンス (最大 +2.9 平均ユニット)、および前頭部では 周波数の過剰コヒーレンス (最大 +1.7

50

平均ユニット)であることを示した。

【0122】

臨床モニタリング

治療を行う医師および両実験群の学部監督者は、1週間毎のフォローアップ間隔で治療を監視した。試験群の平均フォローアップ間隔は25週とした。最大耐量で投薬を開始して6週間後、患者の状態(DSM指示またはDSM+EEG指示)および投薬レジメンを知らされず、治療に先だって患者を評価した独立して評価を行う医師が治療有効性を評価した。この医師には患者の知識が予めあったので、Clinical Global Improvement (CGI)の使用が可能であった。CGIスコアが0の場合は改善しなかったことを、スコア1は軽度に、スコア2は中等度に、スコア3は著しく改善した、すなわち残存症状がないことを示した。レベル2以上のCGI評価は改善したとみなす必要がある。

10

【0123】

結果

神経計量学的スペクトル特性

それぞれDSM指示およびDSM+EEG指示群の患者2例では、 $9 \mu V^2$ 未満の平均的前頭部パワーを示すEEG記録であった。これらの患者にはWWG/QEEGの投薬予測を行わなかった。

【0124】

残りの11例は客観的スペクトル特性に基づきEEG/QEEGセットに分類した。EEG/QEEGセットは、相対的周波数過剰(上記の年齢がマッチした基準患者から予測した周波数帯を超える周波数帯が寄与する全パワーの割合)、相対的周波数過剰(予測した周波数帯を超える周波数帯が寄与する全パワーの割合)、ならびに大脳半球間の過剰コヒーレンスおよび過剰コヒーレンス(各周波数帯および全スペクトル個別の、同族の脳の電気的活動の同期化)を含む。

20

【0125】

DSM指示(N=4)およびDSM+EEG指示(N=3)の両群において抗鬱薬に反応した患者の平均的な相対的パワースペクトルを比較した。このスペクトルは後頭部に伸びる $-2.2 / -2.4$ 平均ユニット $\sim -2.1 / -2.0$ 平均ユニットの広い周波数の欠損を示した。側頭部回避を伴う $-2.1 / -1.6$ 平均ユニットの前頭部-中央部周波数欠損および持続性後部 $-1.7 / -2.4$ 平均ユニットまでの周波数欠損がみられた。帯ではこれらのスペクトルは $+2.1 / +1.7$ 平均ユニットの前頭極の最大値を示した。

30

【0126】

DSM指示(N=2)およびDSM+EEG指示(N=2)の両群において刺激薬に反応した患者の平均的な相対的パワースペクトルを比較した。これらのスペクトルには最大 $-1.4 / 0.9$ 平均ユニットの不規則な前頭部周波数欠損を含む。前頭部の周波数の過剰は $+2.2 / +2.2$ 平均ユニットであった。周波数は後頭部では減少した。および周波数の相対的パワーはゼロの平均スコア周囲に分布する。

40

【0127】

DSM指示(N=3)およびDSM+EEG指示(N=4)の両群においてリチウムに反応した患者の平均的コヒーレンススペクトルを比較した。このスペクトルは $+1.7 / +1.3$ 平均ユニットの前頭部周波数過剰コヒーレンス、 $-2.0 / -0.8$ 平均ユニットの後頭部周波数過剰コヒーレンス、 $+2.2 / +1.9$ 平均ユニットの前頭部周波数過剰コヒーレンス、 $+2.3 / +2.1$ 平均ユニットの前頭部周波数過剰コヒーレンス、 $+1.8 / +2.1$ 平均ユニットの前頭部周波数過剰コヒーレンスを示した。

【0128】

主要な結果の測定値

薬剤レジメン

表5は推奨投与量を処方し、血漿中の薬剤濃度の監視を行い、バルプロ酸、カルバマゼ

50

ピンおよびリチウム治療域で続けたことを示している。

【0129】

H A M - D および B E C K 行動結果のセット

D S M 指示群の H A M - D は、平均的処置スコア 18 に比して平均的前処置スコア 24 を示した。B e c k のうつ病評価尺度は、平均的処置スコア 20 に比して平均的前処置スコア 22 を示した。D S M + E E G 指示群の H A M - D は、平均的処置スコア 9 に比して平均的前処置スコア 23 を示した。B e c k のうつ病評価尺度は、平均的処置スコア 13 に比して平均的前処置スコア 26 を示した。両治療群間のテストスコアのこれらの変化は非常に有意なものである (フリードマン分散分析 $2 (N = 13 ; d f = 3) p < 0.009$)。

10

【0130】

臨床的に広範囲の改善評価

D S M + E E G 指示群では、7 例中 6 例が 2 以上の C G I 変動がみられ、さらに 7 例中 4 例は C G I 3 に達して疾患の証拠を示さなかった。D S M 指示群では、6 例中 1 例が 2 以上の C G I 変動がみられ、6 例中 5 例は C G I 変動が 0 で、改善がみられなかった ($p = 0.02$; フィッシャーの直説法)。

【0131】

E E G 結果のセット

D S M 指示群では 1 例 (低パワー) を除くすべてで、前処置 E E G / Q E E G 情報から予測した薬剤の結果がみられたが、この情報は治療を行った医師には報告しなかった。試験が終了し時点で、患者の臨床反応に関して予測を検証した。

20

【0132】

D S M 指示群のすべての患者は、医師の薬剤選択には反応がないその E E G / Q E E G 試験から予測を行ったところ、医師の薬剤選択には反応がみられなかった。D S M + E E G 指示群は、E E G / Q E E G 情報によって予測した薬剤を用いて治療を行ったところ好ましい臨床結果が得られた。このグループの 7 例中 6 例は E E G / Q E E G 情報から予測したような反応がみられた。この群の 7 例中 6 例が E E G / Q E E G 情報によって予め予測したような反応を示した。陽性および陰性の試験前の予測を組み合わせた場合、11 の予測のうち 10 の予測が正しかった ($p = 0.015$; フィッシャーの直説法)。これらの情報は各予測および 0.8 の Youdin 指数 (Youden W J . Index for rating diagnostic test . Cancer 誌 1950 年 ; 3 : 32 ~ 35 頁) の可能性 86% の陽性患者の転帰と関連している。

30

【0133】

考察

D S M 支持群で治療した患者は薬物治療に対して反応が悪かった。6 例中 1 例だけが、H A M - D、B E C K および C G I 評価による行動の改善が認められた。比較すると、D S M + E E G 指示群の 7 例中 6 例は薬物治療の反応がみられ、H A M - D、B E C K および C G I 評価は有意に改善した。さらに、D S M + E E G 指示群の 7 例中 4 例で徴候の寛快または C G I 評価 3 が達成された。この選択した患者群では、このような治療的改善は不均衡の予期せぬ慢性および治療抵抗性が生じた。

40

【0134】

D S M + E E G 指示群の薬物選択は、抗痙攣薬 / a n t i c y c l i c 薬および刺激薬を用いた最初の組み合わせの薬物治療を実証することによって、対照群とは実質的な差があった。抗鬱薬クラスの薬剤の失敗によって患者に治療抵抗性があると判断された場合に限り、行動に基づいた治療アルゴリズムを用いてこれらの薬剤クラスが M D D の薬物治療に推奨された。初期治療で 2 群が使用する薬剤のタイプおよび薬剤の数の選択には著しい差がある。客観的な E E G / Q E E G 情報がない場合に単剤療法を選択することは、臨床医には明らかなバイアスがあることが明白になる。現在ある多数の報告によって連続した戦略が支持され、かつ推奨された (S h a r a n S P、S a x e n a S . T r e a t m e n t - r e s i s t a n t d e p r e s s i o n : c l i n i c a l s i g n i

50

ficance, concept and management. Natl. Med J India 1998 Mar - Apr, 11 (2) : 69 - 79 ; Thase M E, Rush A J. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. J Clin Psychiatry 1997, 58 Suppl 13 : 23 - 9 ; Nelson J C. Treatment of antidepressant nonresponders: augmentation or switch? J Clin Psychiatry 1998, 59 Suppl 15 : 35 - 41 を参照)。増強的戦略も報告されているが、二次的アプローチとしてのみである (Shelton R C, Treatment options for refractory depression. J Clin Psychiatry 1999, 60 Suppl 4 : 57 - 61 ; discussion 62 - 3 ; Thase M E, Howland R H, Friedman E S. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. J Clin Psychiatry 1998, 59 Suppl 5 : 5 - 12 ; Heit S, Nemeroff C B. Lithium augmentation of antidepressants in treatment-refractory depression. J Clin Psychiatry 1998, 59 Suppl 28 - 33 ; Nierenberg A A, Dougherty D, Rosenbaum J F. Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. J Clin Psychiatry 1998, 59 Suppl 5 : 60 - 3 ; Dougherty D, Rosenbaum J F, Joffe R T. Refractory depression: treatment strategies, with particular reference to the thyroid axis. J Psychiatry Neurosci 1997 Nov 22 (5) : 327 - 31)。

【0135】

D S M 指示群の患者を治療しかつ電気生理学的情報が不足していた医師の診断は、現在推奨されている治療方法と一致するものであった。

【0136】

E E G / Q E E G 情報からの結果予測は、症候性の行動評価 (C G I 評価、 H A M - D および B E C K のスコア) など相関した。特定の薬物療法に対する無反応および反応両方のアプリアリな識別は、薬剤選択と M D D における生理学的反応の分布とを相関させることによって E E G / Q E E G 情報は医原性の罹患率を低減することができることを示唆している。このように理解することによって、「治療に反応しない」および「治療に抵抗性がある」という定義、すなわち薬剤と特定の病態生理とが上手く適合しないということが明白になる。

【0137】

本試験は治療抵抗性の M D D 患者の薬剤反応は E E G / Q E E G 情報によって予測することができることを示している。本試験の患者集団薬物両方の結果に関する前処置 E E G / Q E E G 情報の予測能力は、これまでに報告されている E E G / Q E E G 測定および精神医学に用いる薬物反応との遡及的關係と一致している。また臨床では、実験室試験のような投薬の相関がある E E G / Q E E G 情報を組み込む精神科医の能力が明らかとなった。D S M + E E G パラダイムにより医師が患者の転帰の改善に関与した薬剤を選択することができる。

【0138】

実施例 2

E E G / Q E E G を用いて脳の生理学的不均衡を評価し、薬物反応を予測する方法

10

20

30

40

50

DSM - III - Rの診断が296 . xx、311 . 00および314 . xxの患者は、大部分 (> 90%) が白色人種で郊外に住み、サービスに費用を払う治療を求める患者の連続的評価から前向きに試験に登録された。患者を以下のように評価し、現行の治療法に準じて治療した。薬物療法の失敗および奏効の結果に関連する神経生理学的特徴を明らかにするために、臨床反応と神経生理学的特徴との関係に関し遡及的分析を行った。

【0139】

薬物を使用していない(最も長い半減期の7半減期の間投薬されていない)2例。すなわち、感情不均衡と診断された患者(296 . xxまたは311 . 00)および注意不均衡と診断された患者(314 . xx)は病歴検査および臨床検査によって確認した。次に、第2の経験豊富な臨床医が再検討してこれらの診断結果を確認した。試験手順に適すると考えられた患者から、引き続き試験に参加する103例の患者をこの試験に入れた。神経計量学的試験に続いて、実験結果(Chem . 24、CBC、TSH、UDSおよびHCG)が利用できない場合または薬物治療開始後に少なくとも6ヶ月間フォローアップがなかった場合、患者は試験から除外した。これらの分類は注意不均衡患者2例および感情不均衡患者1例を削除した。

【0140】

注意障害のサンプルは男性34例および女性12例、平均年齢12 . 4歳から成る患者46例で構成された。感情障害のサンプルは、男性20例および女性34例、青年患者の平均年齢は13 . 5歳、成人患者の平均年齢は40 . 4歳から成る患者54例で構成された。

【0141】

注意障害患者の50%は慢性的愁訴および長年にわたる行動異常がみられたにもかかわらず、これまで注意障害とは診断されず治療を受けてこなかった。残る50%は指示を出した医師によって、予め治療抵抗性があると診断かつ分類した。感情障害患者では、DSM - III - R分類を用いたところ単極性の患者は4倍を超えた。両極性不均衡であると診断を受けたのは成人1例のみであった。

【0142】

EEG情報の取得および分析

電極取付けの国際10 - 20法(International 10/20システム)を用いて、ペーストを塗った21本の電極を頭皮に取り付けた。目を閉じて安静にした状態で、Cardwell Spectrum 32にEEGを記録し、接続されている耳を参考にして、すべての情報の遡及的モンタージュ分析が可能となった。

【0143】

EEGの記録を検証後、最小32 . 5秒のエポックのアーチファクトがないEEGを選択し、絶対的パワー、相対的パワー、パワー対称、平均周波数および(1 . 5 ~ 3 . 5 H)、(3 . 5 ~ 7 . 5 H)、(7 . 5 ~ 12 . 5 H)および(12 . 5 ~ 35 H)の周波数帯のコヒーレンスを含む本発明の方法に従って定量分析に供した。これらの測定値を対数に変換して、年齢が平均化されかつ患者標準に対して変換されたガウス曲線を得た。眼球運動を検出するために異なる眼の経路を用いた。すべての電極のインピーダンス5,000オーム未満であった。EEG増幅器の通過帯域は0 . 5 ~ 70 H(3 dBポイント)、ノッチフィルタは60 Hであった。

【0144】

臨床的モニタリング

治療はClinical Global Improvement (CGI) 評価を用いて、週毎、2ヶ月毎または毎月のフォローアップ間隔で監視した。患者のベースラインプレゼンテーションから取ったCGIは、親および教師であるConner尺度、患者および親の問診、教師とのやり取り、および治療を行う医師の注意障害患者の評価から集めた情報を用いて生成した。CGIは0 = 改善なし、1 = ごく僅かの改善、2 = 中等度に改善、および3 = 著しい改善または疾患の証拠なしから成る4ポイントの尺度で評価した。感情障害患者にも同様の方法を用いて評価を行ったが、CGI評価を導く際にConn

10

20

30

40

50

er 尺度は考慮しなかった。

【0145】

治療法の選択

プロトコルは次の通りである。注意障害患者には最初に刺激薬を用いて治療を行い、主に塩酸メチルフェニデートを使用し1.0mg/kg体重/日を超えないものとした。投薬1ヶ月後、患者のClinical Global Improvementスコアが2(中等度の大きな改善)または3(著しい大きな改善)に達しなかった場合、刺激薬を中断し抗鬱薬を用いた第2の治療を開始した。投薬6週間後、患者のClinical Global Improvementスコアが2または3に達しなかった場合、抗鬱薬に加えて抗痙攣薬(カルバマゼピン、バルプロ酸)または刺激薬からなる第3の治療法を併用した。

10

【0146】

躁病歴のない感情障害患者には、最初に芳香族の抗鬱薬(最大3.0/mg/kg/日)またはセロトニン摂取抑制抗鬱薬を用いて治療した。治療後6週間までに患者がClinical Global Improvementスコアが2または3に達しなかった場合、患者は抗痙攣薬(カルバマゼピン、バルプロ酸)またはリチウムを用いた第2の治療を受けた。3週間後、治療的血漿濃度に達しなかったため第3の治療を開始し、最も高頻度で刺激薬に塩酸メチルフェニデートを併用した治療を試みた。この治療により刺激薬に反応がみられた場合、酢劇薬を用いた治療トライアルを患者のレジメンに加えた。

【0147】

20

試験結果

神経計量学的スペクトル特性

客観的なスペクトル特性に基づき、発見的に患者を4群に割り付けた。これらの群には、相対的周波数の過剰、相対的周波数の過剰、大脳半球間の過剰コヒーレンスをそれぞれ示した患者、または生理学的スペクトルが上記の特徴のうちの1つを示さなかった患者を含んだ。図12および13から分かるように、神経計量学的特徴は注意障害患者および感情障害患者の両方で確認することができ、この図では各々診断カテゴリを有する過剰および過剰群を容易に区別できた。また、図14に示した18歳未満および18歳以上の感情障害患者群に著しい電気生理学的類似性があることは、こうした知見が年令を越えて通用することを示した。これらすべての群が周波数の相対的パワー欠損の特徴を共有していることも留意された。

30

【0148】

図12では、注意障害患者の周波数過剰サブグループは広い周波数が欠損したスペクトル、前頭極では最大値が+2.7平均ユニット、posterior前頭部では小さいが著明な+2.3平均ユニットの周波数過剰を示したことが分かる。これらの最大値と同時に、中央領域では相対的な最小値、後頭部では相対的なパワーの減少がみられた。これとは対照的に、注意障害患者の過剰サブグループは広い周波数が欠損したスペクトル、前頭極では最大値が+2.1平均ユニット、posterior前頭部では第2の最大値が+2.0平均ユニットを示した。また、これらの最大値と同時に、速頭部では相対的な最小値、後頭部では相対的なパワーの減少がみられた。注意障害患者の25%では、主として前頭部で大脳半球間の過剰コヒーレンスがみられた。

40

【0149】

図13は、感情障害患者の周波数過剰サブグループは広い周波数が欠損したスペクトル、前頭極では最大値が+2.2平均ユニット、posterior前頭部では+2.4平均ユニットの第2の最大値、後頭部では相対的なシータパワーの減少があったことを示している。感情障害患者の周波数過剰サブグループは広い周波数が欠損したスペクトル、前頭極では最大値が+2.2平均ユニット、+2.0平均ユニットの広い前頭部の周波数の停滞、および+1.0平均ユニットの2番目に小さい周波数の後頭部の相対的なパワー停滞を示した。感情障害がある成人の36%および成人群の57%には、主に前頭部の間に大脳半球間の過剰コヒーレンスがみられた。

50

【0150】

図14は2つの年齢群間で周波数パワーの欠損がみられたのと同様に、大脳半球間の過剰コヒーレンスも示した感情障害患者の年齢の関数として相対的パワーのスペクトルを示している。18歳未満の欠損は成人患者より大きく、最小は1ユニットであった。図14の周波数領域では、18歳未満の群は前頭極で最大の相対的パワーを示し、平均2.6平均ユニットに達したことが分かる。この最大値に続き、前頭部の残りの部分では約+2.2平均ユニットの周波数プラトーであった。成人の感情障害患者のスペクトルは質的に同様の分布を示し、前頭部では+1.8平均ユニットの周波数プラトーであった。

【0151】

表6から分かるように、これら電気生理学的サブグループの各々の相対的周波数はDSM-III-Rの診断カテゴリにおいて年齢による差がある。これらのニューロメトリックサブグループの周波数分布は、感情障害患者の両不均衡群および両年齢群に関し統計学的に有意である(χ^2 df = 2, $p < 0.01$)。DSM-III-Rの両診断に関し群の最大の割合が神経生理学的周波数プロフィールを共有していることが注目される。

【表14】

表6
注意感情障害患者の精神測定基準(ニューロメトリック)サブグループ

DSM-III-R 診断分類	前頭部 α 波過剰	その他	前頭部 θ 波過剰
注意障害	25 [54%]	7 [15%]	14 [31%]
18歳未満の感情障害	18 [72%]	4 [16%]	3 [12%]
18歳以上の感情障害	17 [58%]	8 [29%]	4 [13%]

【0152】

結果セット

治療開始6ヶ月後、前頭部周波数および周波数過剰グループのCGI評価を表7および表8に示す用に治療反応群および治療抵抗性群に分けた

【表15】

表7
精神測定基準サブグループによるDSM-III-R感情障害患者の臨床反応

	前頭部 α 波過剰	前頭部 θ 波過剰
反応あり	30 [86%]	2 [29%]
反応なし	5 [14%]	5 [71%]

【0153】

表7前頭部周波数が過剰な感情障害患者は、時間対治療パラダイム(χ^2 df = 1, $p < 0.001$)の86%に反応がみられたが、前頭部過剰の感情障害患者は、時間(χ^2 df = 2, $p = < 0.26$)の29%に反応があり、有意な差はなかった。

【0154】

同じく、表8の前頭部周波数が過剰な注意障害患者は、時間対治療パラダイム(χ^2 df = 1, $p < 0.003$)の80%に反応がみられたが、前頭部周波数過剰の注意障害患者は、時間(χ^2 df = 1, $p = 0.1$)の71%に反応があり、有意な差はなかった。また、反応がなかったカテゴリには薬物治療に愁訴を訴えなかった感情障害患者3例および注意障害患者2例が含まれた。治療に反応があったカテゴリはCGIが2(26例 - 43%)または3(36例 - 58%)の患者から構成された。

【表 16】

表 8
精神測定基準サブグループによる DSM-III-R 注意障害患者の臨床反応

	前頭部 α 波過剰	前頭部 θ 波過剰
反応あり	20 [80%]	10 [71%]
反応なし	5 [20%]	4 [29%]

【0155】

表 9 に示すように、正常コヒーレント群については神経生理学的所見および薬効のある薬剤のクラスの関数として分析した。前頭部 周波数過剰 / 正常コヒーレントのサブグループは、注意障害または感情障害の徴候のある患者の臨床的所見とは関係なく 87% 以上が抗鬱薬に反応を示した。前頭部 周波数過剰 / 正常コヒーレントのサブグループは注意障害のある臨床的患者のみに出現した。この患者では 100% が刺激薬に反応した。

【表 17】

表 9
正常な干渉臨床母集団の薬理的反応

	抗鬱薬に反応する前頭部 α 波過剰	刺激薬に反応する前頭部 θ 波過剰
感情障害	9/10 [90%]	0 [0%]
注意障害	13/15 [87%]	7/7 [100%]

【0156】

表 10 に示すように、過剰コヒーレント群については神経生理学的所見および薬効のある薬剤のクラスの関数として臨床反応を分析した。この表では前頭部 周波数過剰 / 過剰コヒーレントのサブグループは、注意障害または感情障害の徴候のある患者の臨床的所見とは関係なく 85% 以上が抗痙攣薬 / リチウムに反応を示した。前頭部 周波数過剰 / 過剰コヒーレントのサブグループは、わずか計 5 例のうち 4 例 (80%) が抗痙攣薬に反応したことを示した。

【表 18】

表 10
異常な干渉臨床母集団の薬理的反応

	抗痙攣薬 / リチウムに反応する前頭部 α 波過剰	抗痙攣薬に反応する前頭部 θ 波過剰
感情障害	17/20 [85%]	2/2 [100%]
注意障害	5/5 [100%]	2/3 [67%]

【0157】

考察

結果が示すように、試験した各 DSM-III-R 診断カテゴリーの患者標本は、神経計量学的には同種ではなかった。神経計量学的には、区別可能なサブグループが各カテゴリーに存在した。さらに、DSM-III-R 診断カテゴリーにわたりこの神経計量学的サブグループは定量的に同様であった。このサブグループの相対的周波数は、試験したサブグループ間のほか感情障害患者の年齢群間でも差がみられた。感情障害患者の神経計量学的サブグループは、定量的に同様に患者年齢とは無関係であり、子供の不均衡と成人の不均衡と間で電気生理学的類似性が存在することを示していることに注目することが重要である。

【0158】

神経計量学的サブグループの関数としての臨床結果の遡及的分析は、選択された薬剤の

クラスの反応に差があったことを示している。これらの異なるDSM-III-Rカテゴリに対する臨床的治療パラダイムの設計は、カテゴリーが抗鬱薬に対する反応が高い感情障害患者および刺激薬に対する反応が高い周波数の注意障害患者のグループを生むため、この所見に偏見を持たせる可能性がある。しかし、この結果は生理学的特性が類似するサブグループは臨床的治療パラダイムの衝撃および患者が呈する問題のDSM-III-Rの分類にもかかわらず、同じクラスの精神薬理剤に反応したことを示している。すなわち、過剰な前頭部 周波数の神経計量学的パターンを呈したことは、DSM-III-Rの行動特性を有する患者または注意不均衡と一致するDSM-III-Rの行動特性を有する患者のいずれかに現れる抗鬱薬クラスの薬物療法と関係がある。他の定量的電気生理学的試験からは、セロトニン再摂取抑制剤は 周波数の過剰を低減することが明らかとなっている (Saletu B、Grunberger J. Classification and Determination of Cerebral Bioavailability of Fluoxetine: Pharmacology-EEG, and Psychometric Analyses. Clinical Psychiatry 1985; 46: 45-52; Itil T、Itil K、Mukherjee S、Daycan G、Shaw G. A Dose-Finding Study with Sertraline, a New 5-HT Reuptake Blocking Antidepressant Using Quantitative Pharmacology-EEG and Dynamic Brain Mapping. Journal of Integrative Psychiatry 1989; 7: 29-39)。この所見は過剰な前頭部 / 正常コヒーレンスの患者は、抗鬱薬クラスの薬剤に高い反応を示したという我々の所見と一致している。

10

20

【0159】

この試験では、過剰コヒーレンスの神経計量学的パターンの患者は、DSM-III-R診断に関係なく抗痙攣薬/リチウムクラスの薬剤に反応したことも明らかとなった。このような所見は、周波数および定量的脳波記録ではあまり理解されなかった異常を定義する能力を有するQEEGの神経計量学的方法の臨床的有用性を示すものである。

【0160】

われわれの情報は抗痙攣薬またはリチウムを加えることによって、この患者集団は反応がみられたことを示唆している。薬物治療の増強の必要性を明確にしているように思われる、治療抵抗性のある分裂病患者、感情障害および注意障害患者のこのサブグループに共通する生理学的と口調の認識は、疾病率の低減に臨床的な影響を及ぼす。この技術は治療開始時に薬物療法の組み合わせを示唆することによって、薬物療法の組み合わせを正当化するための一連の薬剤トライアルを行う必要がなくなる。

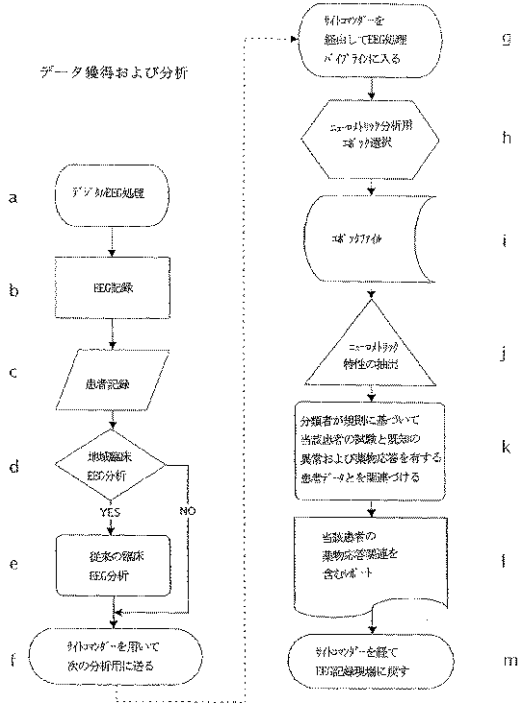
30

【0161】

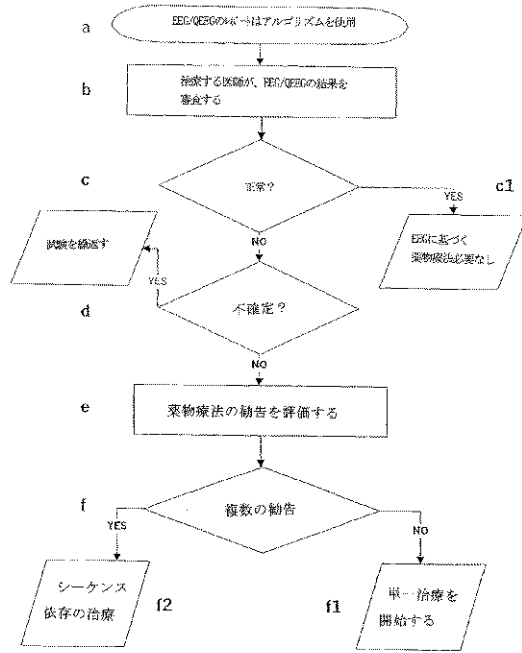
周波数過剰な患者集団は前頭部 周波数過剰グループと広い 周波数過剰グループの2つのサブタイプに分けることができる。前頭部 周波数過剰グループは刺激薬に反応した。広い 周波数過剰グループは抗痙攣薬に反応した。この所見はDSM-III-R診断カテゴリの薬剤クラスに対して異質な反応があるという共通する臨床経験と一致している。

40

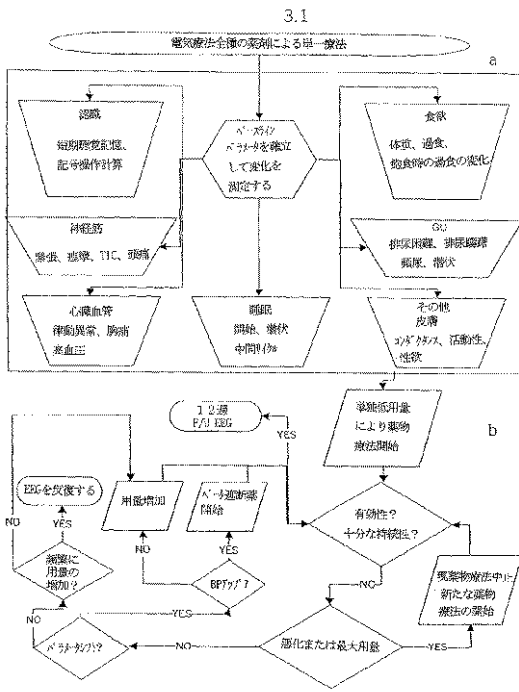
【図1】



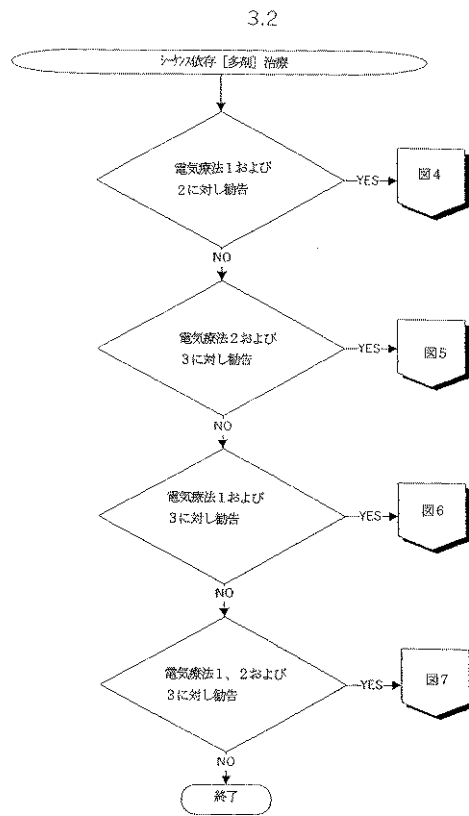
【図2】



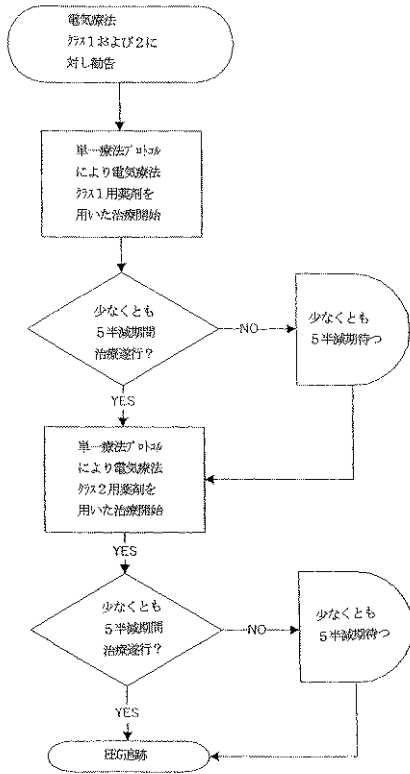
【図3.1】



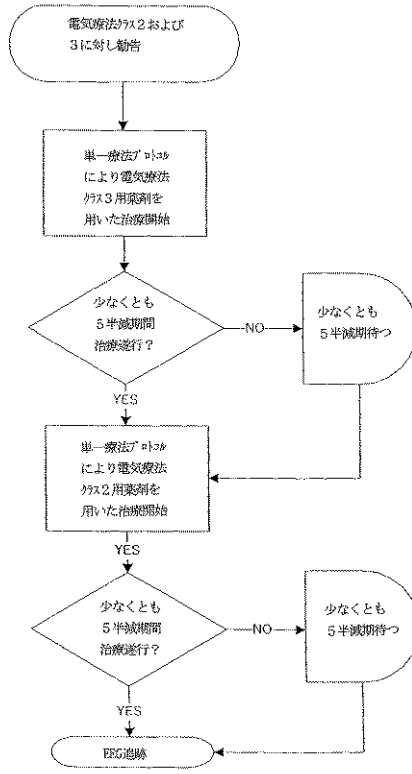
【図3.2】



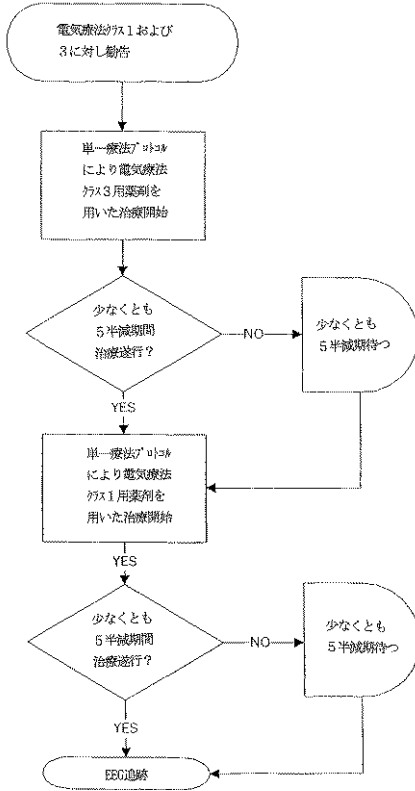
【図4】



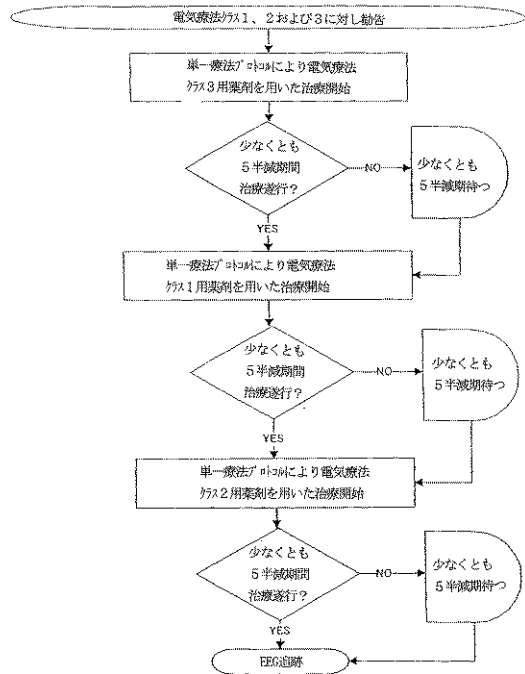
【図5】



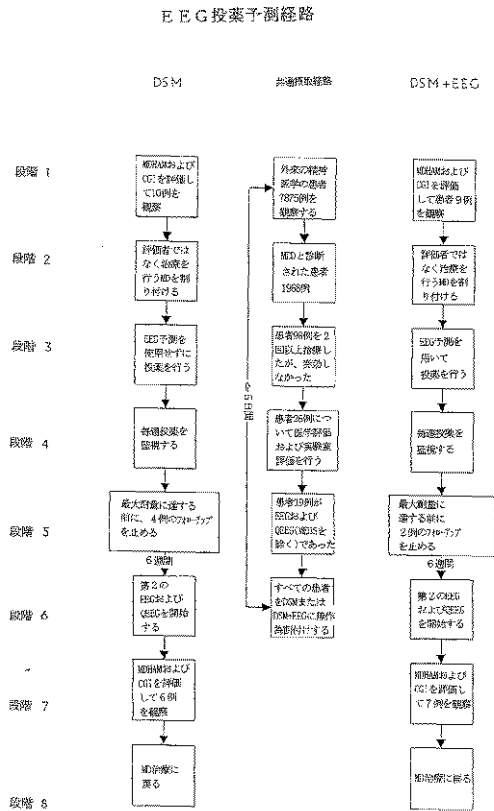
【図6】



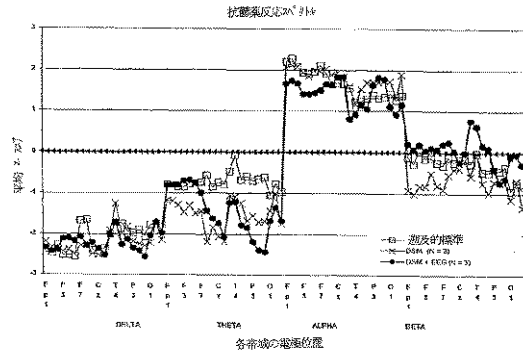
【図7】



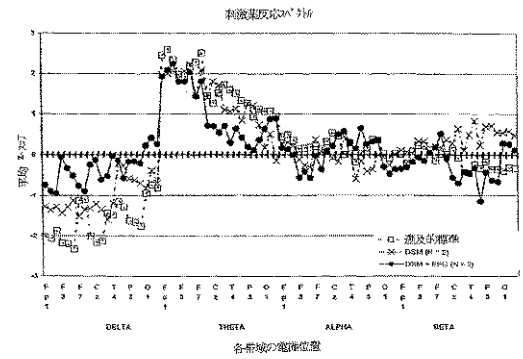
【図8】



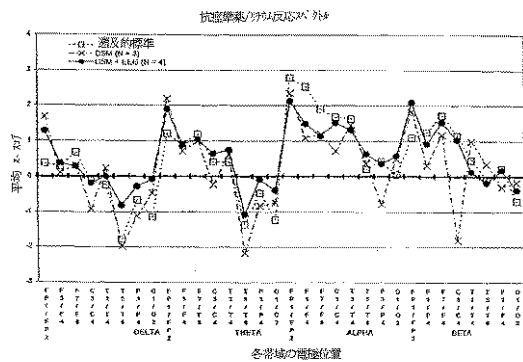
【図9】



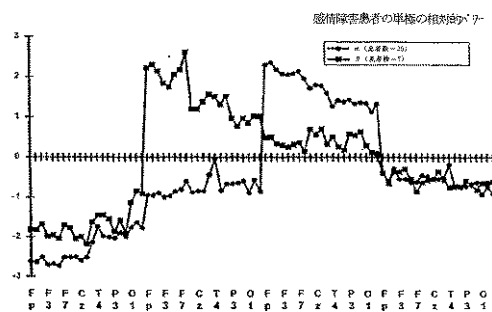
【図10】



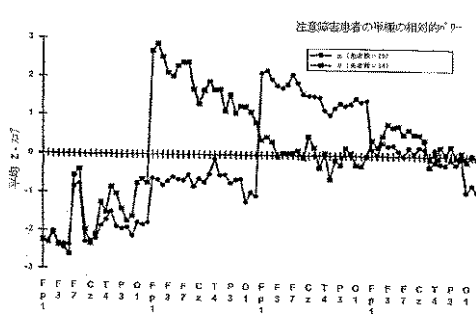
【図11】



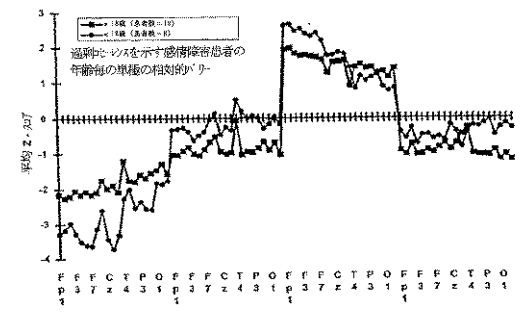
【図13】



【図12】



【図14】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/12	(2006.01)	A 6 1 P 25/12
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18

(72)発明者 サッフイン, スティーブン
 アメリカ合衆国 9 1 4 0 1 カリフォルニア州, シャーマン オークス, チャンドラー ブール
 ヴァード 1 3 1 5 1

審査官 遠藤 孝徳

(56)参考文献 米国特許第5 4 4 5 1 6 2 (U S , A)
 米国特許第5 4 3 5 3 2 4 (U S , A)
 米国特許第5 4 4 7 1 6 6 (U S , A)
 米国特許第6 0 1 6 4 4 4 (U S , A)
 特表平1 0 - 5 0 8 1 3 1 (J P , A)
 特公平6 - 2 6 5 4 1 (J P , B 2)
 特開昭6 3 - 1 5 3 0 4 5 (J P , A)
 特公平7 - 9 0 0 1 9 (J P , B 2)
 国際公開第9 8 / 4 8 7 8 5 (W O , A 2)
 国際公開第9 9 / 1 0 8 1 6 (W O , A 1)
 国際公開第9 7 / 2 9 4 4 7 (W O , A 2)
 Marc Nuwer , "Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: Report of the American Academy, Neurology, 米国, The American Academy of Neurology, 1 9 9 7年 7月, 第4 9巻、第1号, p . 2 7 7 - 2 9 2
 E. Roy John, "Principles of Neurometrics", American Journal of EEG Technology, 米国, American Society of Electroneurodiagnostic Technol, 1 9 9 0年1 2月, 第3 0巻、第4号, p . 2 5 1 - 2 6 6
 Stephen C. Suffin and W. Hamlin Emory, "Neurometric Subgroups in Attentional and Affective Disorders and Their Association with Pharmacothel, CLINICAL ELECTROENCEPHALOGRAPHY, 1 9 9 5年 4月, 第2 6巻、第2号, p . 7 6 - 8 3

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A 6 1 B	5 / 0 4	-	5 / 0 4 9 6
A 6 1 B	5 / 0 5 5		
A 6 1 B	1 0 / 0 0	-	1 0 / 0 6
A 6 1 B	1 9 / 0 0	-	1 9 / 1 2
A 6 1 K	4 5 / 0 0	-	4 5 / 0 8
A 6 1 P	2 5 / 0 0	-	2 5 / 3 6

专利名称(译)	用定量脑电图分类和治疗大脑生理失衡的方法		
公开(公告)号	JP5259766B2	公开(公告)日	2013-08-07
申请号	JP2011078648	申请日	2011-03-31
[标]申请(专利权)人(译)	Shienuesu响应公司		
申请(专利权)人(译)	Shienuesu响应公司		
当前申请(专利权)人(译)	Shienuesu响应公司		
[标]发明人	サッフイン, スティーブン		
发明人	サッフイン, スティーブン		
IPC分类号	A61B5/0476 A61B5/055 A61B10/00 A61B19/00 A61K45/00 A61P25/00 A61P25/12 A61P25/18 A61B5/00 A61B5/04 A61B5/048 A61B5/0484 A61B5/11 A61K31/135 A61K31/19 A61K31/4458 A61K31/55 A61K31/5513 A61P25/28 G06F19/00		
CPC分类号	A61B5/0006 A61B5/0476 A61B5/048 A61B5/0484 A61B5/1104 A61B5/16 A61B5/165 A61B5/4833 A61B5/7257 A61B5/7264 A61B5/7275 A61P25/00 A61P25/12 A61P25/18 A61P25/28 G06F19/3456 G06F19/3481 G16H10/60 G16H15/00		
FI分类号	A61B5/04.322 A61B5/05.390 A61B10/00.B A61B19/00.501 A61K45/00 A61P25/00 A61P25/12 A61P25/18 A61B5/055.390 A61B90/00		
F-TERM分类号	4C027/AA03 4C027/BB05 4C027/GG01 4C027/GG03 4C027/GG11 4C027/GG13 4C027/GG15 4C027/KK03 4C084/AA17 4C084/NA05 4C084/NA20 4C084/ZA012 4C084/ZA122 4C084/ZA182 4C096/AA17 4C096/AB50 4C096/AD15 4C096/DD18 4C127/AA03 4C127/BB05 4C127/GG01 4C127/GG03 4C127/GG11 4C127/GG13 4C127/GG15 4C127/KK03		
优先权	09/501149 2000-02-09 US		
其他公开文献	JP5259766B6 JP2011172942A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

定量脑电图 (QEEG) 等神经生理学信息可用于分类, 诊断和治疗生理性脑不平衡的方法, 神经生理学信息还可用于指导心理药物候选药物的临床测试样本选择, 最后, 神经生理学信息可用于远程评估和治疗具有生理性脑不平衡的患者。

(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 特許公報 (B2)	(11) 特許番号 特許第5259766号 (P5259766)
(45) 発行日 平成25年8月7日 (2013. 8. 7)		(24) 登録日 平成25年5月2日 (2013. 5. 2)
(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 B 5/0476 (2006. 01)	A 6 1 B 5/04 3 2 2	
A 6 1 B 5/055 (2006. 01)	A 6 1 B 5/05 3 9 0	
A 6 1 B 10/00 (2006. 01)	A 6 1 B 10/00 B	
A 6 1 B 19/00 (2006. 01)	A 6 1 B 19/00 5 0 1	
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	
	請求項の数 33 外国語出願 (全 49 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号 特願2011-78648 (P2011-78648)	(73) 特許権者 502290934	
(22) 出願日 平成23年3月31日 (2011. 3. 31)	シーエヌエス レスポンス、インコーポレ	
(62) 分割の表示 特願2001-557467 (P2001-557467)	ーテッド	
原出願日 平成13年2月9日 (2001. 2. 9)	アメリカ合衆国 9 2 6 5 6 カリフォル	
(65) 公開番号 特願2011-172942 (P2011-172942A)	ニア州、アリゾ ヴィエホ、 スイート	
(43) 公開日 平成23年9月8日 (2011. 9. 8)	4 1 0、 エンタープライズ 8 5	
審査請求日 平成23年4月28日 (2011. 4. 28)	(74) 代理人 100091096	
(31) 優先権主張番号 09/501, 149	弁理士 平木 祐輔	
(32) 優先日 平成12年2月9日 (2000. 2. 9)	(74) 代理人 100118773	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	弁理士 藤田 節	
	(74) 代理人 100086183	
	弁理士 石井 貢次	
	最終頁に続く	
(54) 【発明の名称】 定量的 E E G を使用して脳の生理学的不均衡を分類および処置する方法		