

(19)日本国特許庁( J P )

## 公表特許公報( A ) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 521987

(P2003 - 521987A)

(43)公表日 平成15年7月22日(2003.7.22)

(51) Int.Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード <sup>8</sup> (参考)
A 6 1 B 5/0476		A 6 1 B 19/00	501 4 C 0 2 7
5/055		A 6 1 K 31/135	4 C 0 8 4
19/00	501	31/19	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/135		31/4458	4 C 0 9 6
31/19		31/55	4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求(全 86数) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2001 - 557467(P2001 - 557467)
(86)(22)出願日	平成13年2月9日(2001.2.9)
(85)翻訳文提出日	平成14年8月9日(2002.8.9)
(86)国際出願番号	PCT/US01/04148
(87)国際公開番号	W001/058351
(87)国際公開日	平成13年8月16日(2001.8.16)
(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	米国(US)

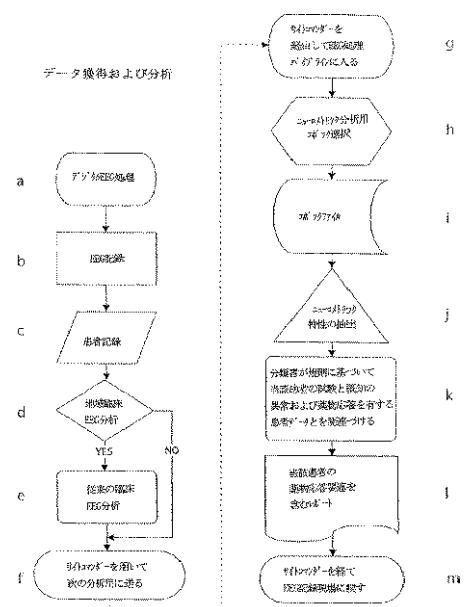
(71)出願人	シーエヌエス レスponsス, インコーポレーテッド アメリカ合衆国 90804 カリフォルニア州 ,ロング ビーチ,イースト アナハイム ストリート 3750
(72)発明者	サッフィン, スティーブン アメリカ合衆国 91401 カリフォルニア州 ,シャーマン オークス,チャンドラー ブ ールヴァード 13151
(74)代理人	弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

## (54)【発明の名称】定量的EEG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)【要約】

定量的脳波検査( QEEG )などの神経生理学的情報が、生理学的な脳の不均衡を分類し、診断し、かつ処置する方法において使用される。神経生理学的情報はまた、精神薬理学薬物の候補物に対する臨床試験におけるサンプル選択を導くためにも使用される。最後に、神経生理学的情報は、生理学的な脳の不均衡を有する患者を遠方で評価し、かつ処置するために使用される。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 行動的に診断された精神医学的状態を有する患者に対して治療を勧告するための方法であって、勧告は、患者の脳の多数の解剖学的領域から記録される多数の単極シグナルまたは双極シグナルを含む患者から得られた脳波検査（EEG）情報に応答するものであり、

単極または双極のEEGシグナルの選択された特徴の、無症状の正常な集団から認められるそのようなEEGシグナルの同じ特徴からの定量化された偏差をそれぞれが表す、EEG情報の多数の一変量を抽出すること；

多変量記述子のプロファイルを形成する1つまたは複数の多変量記述子を、2つ以上の一変量の選択された複数の組合せから得ること；

得られた多変量記述子のプロファイルを症状集団に由来する多変量記述子のプロファイルと比較すること、この場合、症状集団における1人以上の個体が、行動的に診断された精神医学的状態を有し、かつ1つ以上の治療に対して既知の結果を有する；および

患者に由来する多変量記述子のプロファイルに類似した多変量記述子のプロファイルを有する症状集団の1人以上の個体における既知の結果を用いてそのような治療の中から患者に対して1つ以上の治療を勧告することを含む方法。

【請求項2】 一変量によって提示される選択された特徴が、EEGシグナルの絶対的な強さ、相対的な強さ、コヒーレンスまたは非対称性の1つまたは複数を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 患者の脳の選択された複数の解剖学的領域からのEEGシグナルの絶対的な強さ、相対的な強さ、コヒーレンスまたは非対称性の複数の提示を多変量記述子が含むように、一変量の複数の組合せが選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】 多変量記述子が、1つまたは複数の選択された周波数バンドにおけるEEG情報の複数の提示をさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項5】 周波数バンドが、バンド、バンド、バンドまたはバンドの1つまたは複数を含む、請求項4に記載の方法。

【請求項6】 選択された複数の解剖学的領域が、前脳、後脳、左側脳、右側脳、正中部脳または脳全体の1つまたは複数を含む、請求項3に記載の方法。

【請求項7】 多変量記述子の2つのプロファイルが、それらの値の関連が統計学的にロバストである場合には類似している、請求項1に記載の方法。

【請求項8】 選択された治療が、電気痙攣療法、電磁的療法、薬理学的療法、神経調節療法または言語療法の1つまたは複数を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項9】 勧告された治療が、EEG情報を正常化する既知の結果、または症状集団内の1人以上の個体における行動的に診断される精神医学的状態を正常化する既知の結果を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項10】 行動的に診断される精神医学的状態を有する患者に対して治療を勧告する方法であって、

多数の皮質領域から記録される多数の単極シグナルまたは双極シグナルを含む脳波図（EEG）を患者から得ること；

得られたEEGから多数の多変量記述子のプロファイルを決定すること、この場合、多変量記述子は、2つ以上のEEGシグナルの選択された複数の組合せであり、かつ正常な集団において認められる対応する記述子からの偏差として表される；

行動的に診断される精神医学的状態を有する個体から治療前および治療後に得られる多変量記述子のデータベースを得ること；

決定された多変量記述子をデータベース内の治療前の多変量記述子と比較して、決定されたプロファイルに類似したプロファイルを有するデータベース内の治療前の多変量記述子を見出すこと；および

データベースにおいて見出される類似した治療前のプロファイルを有するそのような個体に由来するデータベース内の治療後のプロファイルであって、正常からの偏差がそれらの対応する治療前のプロファイルよりも小さいデータベース内の治療後のプロファイルを有する患者に対してそのような治療を勧告することを含む方法。

【請求項11】 多変量記述子が、1つまたは複数の周波数バンドにおいて

、EEGの絶対的な強さ、相対的な強さ、コヒーレンスまたは非対称性の1つまたは複数を提示するように、EEGシグナルの複数の組合せが選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項12】 多変量記述子が、左側皮質、右側皮質、前部皮質、後部皮質および皮質全体の1つまたは複数を含む、選択された複数の皮質領域におけるEEGを提示するように、EEGシグナルの複数の組合せが選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項13】 生理学的な脳の機能活動を提示する方法であって、脳の多数の解剖学的領域における生理学的な脳の機能活動を反映する選択された生理学的な脳の状態において、定量化された機能情報を個体から得ること；

個体の定量化された情報を、類似する生理学的な脳の状態における個体の基準集団に由来する定量化された機能情報と比較して、基準集団からの個体の情報の定量化された偏差を決定すること；および

多数の多変量記述子を決定された偏差から得ること、この場合、それぞれの多変量記述子は多数の決定された偏差に応答し、そして複数の多変量記述子は一緒になって、個体の生理学的な脳の機能活動を提示するプロフィルを個体に対して形成する；  
を含む方法。

【請求項14】 選択された生理学的な脳の状態が、眼を閉じたバックグラウンド状態である、請求項13に記載の方法。

【請求項15】 個体のプロフィルを、行動的に診断される精神医学的状態を有する症状集団に由来するプロフィルと比較して、個体のプロフィルに類似した症状プロフィルを見出すステップをさらに含む、請求項13に記載の方法。

【請求項16】 比較するステップが、プロフィル類似性の分類を基準に基づいて行うことをさらに含む、請求項15に記載の方法。

【請求項17】 比較するステップが、プロフィル類似性のロバストネスの統計学的評価を行うことをさらに含む、請求項15に記載の方法。

【請求項18】 個体が、行動的に診断される精神医学的状態を有し、下記のステップ：

個体のプロフィルを、行動的に診断される精神医学的状態を1つ以上の治療の前後で得られるプロフィルとともに有する症状集団に由来する治療前のプロフィルと比較して、個体のプロフィルに類似する治療前のプロフィルを見出すステップ、および

類似する治療前のプロフィルを有する症状集団におけるそのような個体に由来する治療後のプロフィルであって、正常からの偏差がそれらの対応する治療前のプロフィルよりも小さい治療後のプロフィルを有する個体に対してそのような治療を勧告するステップ

をさらに含む、請求項13に記載の方法。

【請求項19】 得るステップが、陽電子射出断層撮影法または核磁気共鳴法を行うことをさらに含む、請求項13に記載の方法。

【請求項20】 得るステップが、脳波検査(EEG)を行い、個体の脳の多数の解剖学的領域から記録される多数の単極シグナルまたは双極シグナルを含む定量化されたEEG情報を提供することをさらに含む、請求項13に記載の方法。

【請求項21】 多変量記述子が、1つまたは複数の周波数バンドにおいて、EEG情報の絶対的な強さ、相対的な強さ、コヒーレンス、非対称性またはそれらの比率の1つまたは複数を提示する、請求項20に記載の方法。

【請求項22】 EEGシグナルのフーリエ変換を行うステップをさらに含む、請求項21に記載の方法。

【請求項23】 周波数バンドが、バンド、バンド、バンドまたはバンドの1つまたは複数を含む、請求項21に記載の方法。

【請求項24】 多変量記述子が、左側皮質、右側皮質、前部皮質、後部皮質および皮質全体の1つまたは複数を含む選択された複数の皮質領域におけるEEG情報を提示する、請求項20に記載の方法。

【請求項25】 定量化された偏差が、一様な示差的確率スコアとして表される1つのEEGシグナルのみに応答する、請求項20に記載の方法。

【請求項26】 基準集団は、行動的に診断される精神医学的状態について無症状である個体を含む、請求項13に記載の方法。

【請求項27】 患者の生理学的な脳の機能活動を分析する方法であって、患者に由来する定量化されたEEG情報を、症状患者の基準集団に由来する定量化されたEEG情報と比較して、患者に対する類似性群を作製すること；および

多変量記述子によって類似性を体系化して、患者の脳の機能活動の生理学的状態の類似性プロフィルを提供することを含む方法。

【請求項28】 基準集団内の症状患者は生理学的な脳の不均衡の行動的徴候を示す、請求項27に記載の方法。

【請求項29】 基準集団内の症状患者は生理学的な脳の不均衡の非行動的徴候を示す、請求項27に記載の方法。

【請求項30】 患者の類似性プロフィルを一連の処置様式と相關させて、処置勧告を行うステップをさらに含む、請求項27に記載の方法。

【請求項31】 患者は、診断された脳病理を有する、請求項27に記載の方法。

【請求項32】 行動的に診断される精神医学的状態を有する患者に対して治療を勧告する方法であって、

脳の多数の解剖学的領域における生理学的な脳の機能活動を反映する選択された生理学的な脳の状態において、定量化された機能情報を患者から得ること；

患者の定量化された情報を、類似する生理学的な脳の状態における個体の基準集団に由来する定量化された機能情報と比較して、基準集団に由来する患者の情報の定量化された偏差を決定すること；および

多数の多変量記述子を決定された偏差から得ること、この場合、それぞれの多変量記述子は多数の決定された偏差に応答し、そして複数の多変量記述子は一緒にになって、患者の生理学的な脳の機能活動を提示する患者のプロフィルを形成する；

患者のプロフィルを、行動的に診断される精神医学的状態を1つ以上の治療の前後で得られるプロフィルとともに有する症状集団に由来する治療前のプロフィルと比較して、患者のプロフィルに類似する治療前のプロフィルを見出すこと；

および

類似する治療前のプロフィルを有する症状集団における人々に由来する治療後のプロフィルであって、正常からの偏差がそれらの対応する治療前のプロフィルよりも小さい治療後のプロフィルを有する患者に対してそのような治療を勧告することを含む方法。

【請求項33】 治療が、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、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項32に記載の方法。

【請求項34】 治療が薬物療法であり、薬物が、向精神性薬剤、神経栄養性薬剤、多数の向精神性薬剤または神経栄養性薬剤、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項32に記載の方法。

【請求項35】 薬物が、患者のCNS系に対する直接的または間接的な作用を有する、請求項34に記載の方法。

【請求項36】 行動的に診断される精神医学的状態が恐慌性障害を含み、かつ薬物療法が、バルプロ酸、クロナゼパム、カルバマゼピン、メチルフェニデートおよびデキストロアンフェタミンからなる群から選択される薬物を含む、請求項34に記載の方法。

【請求項37】 行動的に診断される精神医学的状態が摂食障害を含み、かつ薬物療法が、メチルフェニデートおよびデキストロアンフェタミンからなる群から選択される薬物を含む、請求項34に記載の方法。

【請求項38】 行動的に診断される精神医学的状態が学習障害を含み、かつ薬物療法が、アマンタジン、バルプロ酸、クロナゼパムおよびカルバマゼピンからなる群から選択される薬物を含む、請求項34に記載の方法。

【請求項39】 下記のステップ：

勧告された治療の1つ以上を患者に施すステップ、および  
多数の追跡調査多变量記述子を、選択された生理学的な脳の状態において処置後の患者から得られる追跡調査の定量化された機能情報の基準集団からの定量化された偏差から得るステップ

をさらに含む、請求項32に記載の方法。

【請求項40】 患者の追跡調査多変量記述子に依存して治療の変化を勧告するステップをさらに含む、請求項39に記載の方法。

【請求項41】 請求項32に記載の方法に従って勧告される処置様式。

【請求項42】 行動的に診断される精神医学的状態を有する患者を処置する方法であって、請求項32に記載の方法に従って勧告される治療を患者に施すことを含む方法。

【請求項43】 処理地点から離れた地点において、行動的に診断される精神医学的状態を有する患者に対して治療を勧告する方法であって、

脳の多数の解剖学的領域における生理学的な脳の機能活動を反映する選択された生理学的な脳の状態において患者から得られる定量化された機能情報を離れた地点から処理地点に送ること；

処理地点において、患者の定量化された情報を、類似する生理学的な脳の状態における個体の基準集団に由来する定量化された機能情報と比較して、基準集団に由来する患者の情報の定量化された偏差を決定すること；および

処理地点において、多数の多変量記述子を決定された偏差から得ること、この場合、それぞれの多変量記述子は多数の決定された偏差に応答し、そして複数の多変量記述子は一緒になって、患者の生理学的な脳の機能活動を提示する患者のプロフィルを形成すること；

処理地点において、患者のプロフィルを、行動的に診断される精神医学的状態を1つ以上の治療の前後で得られるプロフィルとともに有する症状集団に由来する治療前のプロフィルと比較して、患者のプロフィルに類似する治療前のプロフィルを見出すこと；

処理地点において、類似する治療前のプロフィルを有する症状集団における人々に由来する治療後のプロフィルであって、正常からの偏差がそれらの対応する治療前のプロフィルよりも小さい治療後のプロフィルを有する患者に対してそのような治療を勧告すること；および

勧告される治療を含む情報を離れた地点に送ることを含む方法。

【請求項44】 行動的病理を処置するための薬物試験に含まれる参加者を選択する方法であって、

参加候補者が行動的病理を示しているかどうかを決定すること；

参加候補者から得られるEEG情報が多変量記述子の異常なプロファイルを示しているかどうかを決定すること；および

行動的病理および多変量記述子の異常なプロファイルを示すそのような参加候補者から、含まれる参加者を選択することを含む方法。

【請求項45】 薬物が、まだ臨床的に使用されていない化合物である、請求項44に記載の方法。

【請求項46】 薬物が、新しい使用のために試験されている、既に臨床的に使用されている化合物である、請求項44に記載の方法。

【請求項47】 患者の脳に対する化合物の作用を明らかにするために好適な方法であって、

化合物を患者に投与すること、

患者の脳の多数の解剖学的領域における生理学的な脳の機能活動を反映する患者から得られた定量化された機能情報を提示する投与後の多変量記述子を得ること、および

患者の投与後の多変量記述子を分析して、患者の脳に対する薬物の作用を明らかにすること

を含む方法。

【請求項48】 分析するステップが、患者の多変量記述子を、個体の基準集団から得られた多変量記述子と比較して、患者に対する類似性プロファイルを生成することをさらに含む、請求項47に記載の方法。

【請求項49】 類似性プロファイルが、薬物の作用を明らかにするために使用される、請求項48に記載の方法。

【請求項50】 投与前の多変量記述子を患者から得るステップをさらに含む、請求項47に記載の方法。

【請求項51】 投与前の多変量記述子を基準集団に由来する多変量記述子

と比較するステップをさらに含む、請求項50に記載の方法。

【請求項52】 患者に対する化合物の作用が、患者に由来する多変量記述子の投与前および投与後のセットを比較することによって明らかにされる、請求項51に記載の方法。

【請求項53】 行動的に診断される精神医学的状態を有する患者に対する治療を勧告するシステムであって、

(i) 無症状集団に対する脳波検査(EEG)情報ならびに(ii)症状集団に対するEEG情報および治療結果を提示するメモリ保存のデジタルデータ、

患者の脳の多数の解剖学的領域から記録される多数の単極シグナルまたは双極シグナルを含むEEG情報を患者から得るための手段、および

請求項1に記載される方法を実行するための手段であって、実行するための手段はメモリおよび得るための手段に応答し、それにより、1つ以上の治療が患者に勧告される手段

を含むシステム。

【請求項54】 患者のEEG情報を症状集団に対するEEG情報と相関させることによって基準に基づいた分類を行い、その相関に基づいて処置の勧告を決定するための手段をさらに含む、請求項53に記載のシステム。

【請求項55】 実行するための手段が、  
プロセッサ、および  
請求項1に記載される方法をプロセッサに実行させるためのコードされた指示を含む、メモリに保存されるデジタルデータ  
をさらに含む、請求項53に記載のシステム。

【請求項56】 請求項1に記載される方法をコンピュータに実行させるためのコードされた指示を含む、コンピュータ読み取り可能な媒体。

【請求項57】 (i) 無症状集団に対する脳波検査(EEG)情報ならびに(ii)症状集団に対するEEG情報および治療結果を提示するコードされたデータをさらに含む、請求項56に記載の媒体。

## 【発明の詳細な説明】

### 【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）およびその他など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、電気的に参照される頭皮電極に対する経時に参照される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。

### 【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、Caldwell 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。

#### 【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關していない。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。

#### 【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。

#### 【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。

#### 【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。

#### 【0010】

##### 発明の概要

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ーは、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、EEG/QEEGシグナル、MRIシグナル、PETシグナル、SPECT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ーを定量的に、様々な治療応答プロフィルにマップすることができる。

#### 【0011】

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。

#### 【0012】

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ーを比較して、「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タログは、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、一連の多变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相関させる。この相関により、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。

#### 【0013】

1 様様では、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タログ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。

#### 【0014】

別の様様では、本発明は、EEG/QEEGまたはSPECT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。本発明のこの様様は、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变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变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ルを得る。このプロフィル情報を、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。

**【0015】**

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。

**【0016】**

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、新規薬剤の中枢神経系（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的プロフィルに対する新規薬剤の効果と、神経生理学的プロフィ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ィ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的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気的に伝達される。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。

**【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。

### 【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的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的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的技術により得られることが好ましい。

### 【0021】

#### 詳細な説明

本発明は、これらに限らないが、EEG/QEEG、MRI、FMRI、PET、SPECT、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EEGまたはSPECT、より好ましくはQEEGまたは定量的SPECT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的結果測定、好ましくは多変量神経生理学的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、QEEGまたは定量的SPECTなどの神経生理学的技術を使用して、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。

**【0022】****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。

**【0023】**

「神経生理学的情報」とは、EEG/QEEG、MRI、FMRIT、PET、SPECT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。

**【0024】**

「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ー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(QEEG)は、これに限らないが、EEG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EEGスペクトルの定量化を含む。QEEGの実施形態は、「発明の背景」で記載した国際10/20配置システムに従い配置された19個またはそれ以上の電極からのマルチチャネル記録のデジタル化高速フーリエ変換分析である。

**【0025】**

「発作性現象」は、往々にして、とはいえたるにではないが、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EEG内での短時間の突然の外乱である。

**【0026】**

「非発作性現象」は、非人為的背景EEG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。

**【0027】**

「QEEG」は、「定量化された神経生理学的情報」との用語により、またはデジタル化高速フーリエ変換分析により得られる特異的実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、または特異的実施形態を示す用語「FFT QEEG」により示されている。

#### 【0028】

「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。

#### 【0029】

「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機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徵候を示さない個体または群である。

#### 【0030】

「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 ( $\mu V^2$ ) ; EEGスペクトルの各バンドでの相対的な力 (各チャネルでの力百分率) ; 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。

#### 【0031】

「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.lb1.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。

#### 【0032】

「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。

#### 【0033】

「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。

#### 【0034】

「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。

#### 【0035】

「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。

#### 【0036】

「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。

#### 【0037】

「応答プロファイル」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對してどの程度、応答したかに関する治療応答プロファイルである。

#### 【0038】

「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。

#### 【0039】

「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。

### 【0040】

#### 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

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「徵候」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。

### 【0041】

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亘り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。

### 【0042】

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ないで、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。

### 【0043】

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。

#### 【0044】

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術のうち、EEG/QEEGの神経生理学的方法が、実際的な臨床ツールである。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。

#### 【0045】

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、脳の電気的活性の他の特性を測定および定量化する。

#### 【0046】

QEEGスペクトルを4つの周波数バンドに分ける：(0.5~3.5Hz)；(3.5~7.5Hz)；(7.5~12.5Hz)；および(12.5~35Hz)。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( $\mu V^2$ )；各バンドでの相対的な力(各チャネルでの力百分率)；コヒーレンス(2つのチャ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。

#### 【0047】

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、脳の電気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、電気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。

#### 【0048】

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、N x Link ([http://www.biоф.com/nxlink.html](http://www.biوف.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。

#### 【0049】

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N x Link, 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。

### 【0050】

#### I A. 患者の神経生理学的情報のプロフィル

本発明の方法の実行に先だって、患者の一変量のQEEGデータプロフィルを構築する。プロフィ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。本発明のこの方法は、図1に示したステップを含む。図1には、従来の（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。

### 【0051】

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EEG（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。

### 【0052】

前記に示したように、Zスコアは、上記のN×L in 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。

### 【0053】

#### 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。

### 【0054】

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

【0055】

【表2】

チヤート1.2  
多変数の電極組成

多変数	電極							
	Fp1	Fpz	Fp2	F3	Fz	F4	F7	F8
RMA'D	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O1
RMPD	T3	Fpz	Fp2	F3	Fz	F4	F7	Oz
RMAT	Fp1	Fpz	Fp2	T6	P3	Pz	C3	O2
RMPT	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	Cz
RMΛΛ	Fp1	Fpz	Fp2	F3	Fz	F4	F7	C4
RMPA	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O2
RMA'B	Fp1	Fpz	Fp2	F3	Fz	F4	F7	Cz
RMPB	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	F8	C4
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	C3
QMPD	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	Cz
QMAT	Fp1	Fpz	Fp2	F3	Fz	F4	F7	O2
QMPT	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	C4
QMΛΛ	Fp1	Fpz	Fp2	F3	Fz	F4	F7	Cz
QMPA	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O2
QMAB	Fp1	Fpz	Fp2	F3	Fz	F4	F7	C4
QMPB	T3	T4	T5	T6	P3	Pz	P4	O2
AEMD	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6	P3/P4	O1/O2

多変数	電極					
	F3/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6
AEMT	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6
AEMA	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6
AEMB	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4	T3/T4	T5/T6
AADL	FP1/FP2	F3/F4	F7/F8	C3/C4		
AAJR	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	C31C4		
AAZR	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		
RBDL	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			
	C3Cz/C4Cz	T3T5/T4T6	P3O1/P4O2	F7T3/F8T4
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の变量は、4文字の略語により表される。略語の最初の2文字または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」は相対的双極電力である。「C A」は半球内コヒーレンスである。「C E B」は半球間双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。

#### 【0057】

多变量略語の最後の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。

#### 【0058】

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ランスである。「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ランスである。「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。

#### 【0059】

#### I C . 多变量に関するZ値の計算

前記のとおりに、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变量变量に関して決定される。本発明によれば次に、これらの一变量变量を、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、複合多变量臨床記述子に集合させる。

### 【0060】

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变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。

### 【0061】

#### 【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 <sup>a</sup>	相対電力 単極 前頭部	$12/10 \sum_{10}^1 RMA?1...RMA?n$
RMPX <sup>a</sup>	相対電力 単極 後頭部	$12/11 \sum_{11}^1 RMP?1...RMP?n$
QMAX <sup>a</sup>	周波数 単極 前頭部	$12/10 \sum_{10}^1 QMA?1...QMA?n$
QMPX <sup>a</sup>	周波数 単極 後頭部	$12/11 \sum_{11}^1 QMP?1...QMP?n$
CEAX <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	非対称 半球間 単極	$\sqrt[3,6]{\sum_n^1 AEM?1^3...AEM?n^3}$
AEBX <sup>a</sup>	非対称 半球間 双極子	$\sqrt[3,6]{\sum_n^1 AEB?1^3...AEB?n^3}$
AAYX <sup>a</sup>	非対称 半球内	$\sqrt[3,6]{\sum_n^1 AA??1^3...AA??n^3}$
CEBX <sup>a</sup>	コヒーレンス 半球間	$\sqrt[3,6]{\sum_n^1 CEB?1^3...CEB?n^3}$
RBYX <sup>a</sup>	相対電力 双極子	$\sqrt[3,6]{\sum_n^1 RB??1^3...RB??n^3}$
CAYX <sup>a</sup>	コヒーレンス 半球内	$\sqrt[3,6]{\sum_n^1 CA??1^3...CA??n^3}$

<sup>a</sup> X = D, T, A, B; <sup>a</sup> X = D, T, A, B; Y = L, R

### 【0062】

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CEAD [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。

### 【0063】

#### 【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 <sup>3</sup>	-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 <sup>a</sup>	-1			
CEAD	-8			

<sup>a</sup> 9項の合計が負ならば負

### 【0064】

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<sup>3</sup>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<sup>2</sup> = 4.239 ; -1.876<sup>2</sup> = 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)。

## 【0065】

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。

## 【0066】

## 【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
CEAA	-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

## 【0067】

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。

### 【0068】

#### 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。

### 【0069】

図2のステップcおよびc<sub>1</sub>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f<sub>1</sub>）または多剤療法（ステップf<sub>2</sub>）を含み得る。

### 【0070】

#### 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／トゥーレット症候群、外傷性脳傷害、抜毛癖、または狂暴／自己破壊行動。

#### 【0071】

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。

#### 【0072】

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。

#### 【0073】

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R M A A (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で応答した個体群、またはより具体的には、R M A A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。

#### 【0074】

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效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。

#### 【0075】

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。

#### 【0076】

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スコアプロファイ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EEG/QEEG情報に基づいた応答プロファイ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、シクロヘプタジン、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、エチクロルビノル(ethylchlorvynol)、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、ラミトリジン、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、オラゼパム、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、プロパノロール、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。

### 【0077】

EEG/QEEG情報に基づいた応答プロファイルは、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(Altruline)、アンタブス(antabuse)、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、ブスパル、カタプレス、セレキサ、セントラックス、シバリスース、シプラミル、クロザリル、サイラート、シトメル、デカドロン、デパケン、デパコート、デプラックス、デソキシン、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、マルプラン、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、プラシジル、プリスダル、プロリキシン、プロザック、プシキアル (Psiquial)、ラバトリル、レメロン、レビア、リスペルダール、リタリン、サロテン、サロテックス、セラックス、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、ベロチーナ、ベスター、ビバクチル、ウェルブトリン、キサナックス、ゾーロフトまたはジプレキサ。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。

#### 【0078】

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。

#### 【0079】

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。

【0080】

【表6】

表4.1  
QEEGパラメータおよび指標 1-12

QEEG パラメータおよび指標 1-12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
QEEG パラメータおよび指標 1-12	QEEG 絶対電力平均 =>300 マイクロボルト 2乗化	QEEG 絶対電力平均 =<300 &>50 マイクロボルト 2乗化	QEEG 絶対電力平均 =<50 マイクロボルト 2乗化	前部正中線 後部正中線 後部横線 (アルファバーン ド)=>1 <2.5	前部正中線 後部横線 (アルファバーン ド)=>1 <2.5	後部正中線 後部横線 (アルファバーン ド)=>1 <2.5	後部正中線 後部横線 (アルファバーン ド)=>1 <2.5	前部後部 アルファ 指標の比=>4 =>4	前部後部 アルファ 指標の比=>4 =>4	平均正中線 (Fpz,Fz,Cz) シーダルベータ 比=>2.5 =>2.5	平均正中線 (Fpz,Fz,Cz) シーダルベータ 比=>2.5 &>1.5 =>2.5	平均正中線 (Fpz,Fz,Cz) シーダルベータ 比=<1.5 =<1.5
1.11.2.3 薬剤 (抗うつ薬 アリ ファ2アゴニス ト)に対する応 答予測	SSRI SNRI TCA クロニジン	SSRI SNRI TCA クロニジン	SSRI SNRI TCA (1.11-1.23)	SSRI SNRI TCA; (1.22- 1.31)+ 興奮剤	SSRI SNRI TCA; (1.11-1.31)	SSRI プロブリオ ン, MAOI +/- 興奮剤	SSRI SNRI TCA; (1.11-1.3)	SSRI プロブリオ ン MAOI +/- 興奮剤	SSRI プロブリオ ン MAOI +/- 興奮剤	SNRI TCA; (1.31) MAOI	SNRI TCA; (1.31) プロブリオ ン MAOI	SNRI TCA; (1.31) 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	興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI	興奮剤 MAOI
3.0-3.9 薬剤 チウム抗痉挛 薬/ベンジシア ゼビン/ベータ 遮断薬に対する 応答予測	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR	/バリプロアート Benzodiaz ペータ BLKR

【表7】

表4.2  
QEEG ラメータおよび指標 13-24

	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
QEEG パラメータおよび指標 13-24	MAD =>10 +/- RMPD =>10	MAD =<10 +/- RMPD =<10	MAT->10 +/- - RMPD =>10	MAT =<10 +/- - RMPD =>10	MAA=>10 +/- - RMPA =>10	MAA =<10 +/- - RMPA =<10	MAB=>10+/- RMPB =>10 +/- - RMPA =<10	MAB =<10 +/- - RMPB =<10	EAD=>10+/- RMPD =>10 +/- - RMPA =>10	EAD=<10+/- RMPD =<10 +/- - RMPA =>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	BUPROPRN 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: (眠薬)に対する応答予測	興奮剤: MAOI	興奮剤: MAOI			興奮剤: MAOI			STIMULANT MAOI				
3.0-3.9 薬剤: リチウム/抗精神病薬/ベンゾジアゼピン/ベータ遮断薬*に対する心拍予測			バルブロア - Benzodiaz	CRBMZPN	CRBMZPN			バルブロア - ベータ BLKR	Benzodiaz	バルブロア - Benzodiaz	リチウム CRBMZPN	リチウム CRBMZPN Benzodiaz

【表8】

表4.3  
QEEG ラムータおよび指數 25-36

QEEG ラムータお よび指數 25-36	25 CEAA=>10 +/- CEPA=>10 -<10	26 CLAA=<10 +/- CEPA=>10 -<10	27 CEAB=>10 +/- CEPA=>10 -<10	28 CEAB =<10+/- CEPB=>10 -<10	29 FMAD=>10 +/- FMPD=>10 -<10	30 FMAD =<10+/- FMPD=>10 -<10	31 FMAT=>10 +/- FMPPT=>10 -<10	32 FMAT =>10 +/- FMPA=>10 -<10	33 FMAA=<10 +/- FMPA=>10 -<10	34 FMAB =<10 +/- FMPB=>10 -<10	35 FMAB =<10 +/- FMPB=>10 -<10	36 FMAB =<10 +/- FMPB=>10 -<10
1.1)-2.3 薬剤: (抗うつ薬/ ア ルファ-2-アゴ ニス)に対する 応答予測	SSRI SNRI TCA	SSRI SNRI TCA	SSRI SNRI TCA(1.31)	SSRI SNRI TCA(1.31)	SSRI SNRI TCA(1.31)	SSRI SNRI TCA(1.31)	SSRI TCA: (1.11-1.23) クロニジン	SSRI TCA: (1.11-1.23) クロニジン	SSRI TCA: (1.11-1.23) クロニジン	SSRI MAOI SNRI MAOI	SSRI (1.41- 1.43; 1.51)	SNRI SSRI: (1.41-4.3; 1.51)
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 拳銃(ベンゾ ジアゼビン) / ベータ選択性 *に対する応 答予測	リチウム CRBMZEP N ベータ BLKR	リチウム CRBMZEP N ベータ BLKR	リチウム CRBMZEP N ベータ BLKR	Benzodiaz Benzodiaz BLKR CRBMZEP N リチウム ベータ BLKR								

【表9】

表4.4  
QEEG ナラメータおよび指標 37-48

QEEG パラメータ および指標 37-48	37 AADL=>10, または AADR=>10	38 AADL=<10, または AADR=<10	39 AATI=>10, または AATR=>10	40 AATI=<10, または AATR=<10	41 AAAL=> 10, または AAAR=>10	42 AAAL=< 10, または AAAR=<10	43 AAAL=> 10, または AAAR=>10	44 AAAL=< 10, または AAAR=>10	45 AAAL=> 10, または AAAR=>10	46 AED=>10, および/また AET=>10	47 AED=>10, および/また AET=>10	48 AED=>10, および/また AET=>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	SSRI SNRI TCA:(1.22-1.31)	SSRI SNRI TCA:(1.22-1.31)	SSRI SNRI TCA:(1.22-1.31)	SSRI SNRI TCA:(1.22-1.31)	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	興奮剤 MAOI							
3.0-3.9 薬剤: 1) チオラム/抗痉挛薬 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/ 抗痙攣薬 / Benzo(3-X 薬剤)	リチウム/ 抗痙攣薬 / Benzo(3-X 薬剤)	リチウム/ 抗痙攣薬 / Benzo(3-X 薬剤)

【0084】

【表10】

表 4.5 EEG パラメータおよび指標 49-60

【表11】

表4.6  
QEEG パラメータおよび指標 61-72

QEEG パラメータおよび指標 61-72	61 CRD=>10, OR=<10	62 CEBT=>10, CR=<10	63 CEBA=>10, OR=<10	64 CEBB=>10, OR=<10	65 RBDL=>10, および/また は	66 RBTU=>10, および/また は	67 RBTU=>10, および/また は	68 RBTR=>10, および/また は	69 RBTR=>10, および/また は	70 RBTR=>10, および/また は	71 RBTR=>10, および/また は	72 RBTR=>10, および/また は
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					RBDR=>10	RBDR=>10	RBTR=>10	RBTR=>10	RBTR=>10	RBTR=>10	RBTR=>10	RBTR=>10
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/抗痉挛薬/ベンゾジアゼピン/ベータ遮断薬*に対する応答予測					CRBMZEPN パルブロア ー Benzodiaz	CRBMZEPN パルブロア ー ベータ BLKR						

【0086】

## 【表12】

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
Buproprn	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り込み阻害剤
SNRI	セロトニン ノルエピネフリン再取り込み阻害剤
TCA	三環性抗うつ薬

## 【0087】

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証され、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。

## 【0088】

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。

#### 【0089】

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。

#### 【0090】

EEGレポート使用アルゴリズムと関連フローチャート(図3~7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。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。

#### 【0091】

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変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。

#### 【0092】

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Q EEGが実施される(ステップe)。追跡Q EEG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。

#### 【0093】

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に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/Q EEG関連付けの好適性、薬物用量、投与回数の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。

#### 【0094】

##### I III . EEG / Q EEGを用いた新規および既知薬物の薬理学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ィ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/Q EEG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。

### 【0095】

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。関心が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。

### 【0096】

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標と関連した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。

### 【0097】

#### 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。

#### 【0098】

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的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。

#### 【0099】

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。

#### 【0100】

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1~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。

#### 【0101】

このレポートは、患者個々の神経生理学的プロファイ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。

#### 【0102】

##### 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。

#### 【0103】

##### プロトコル

##### EEG/QEEG情報の収集方法

市販のEEG計器を用いて患者にEEGを投与する。EEG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FET工程に使用するために未加工のEEG情報をデジタル形式で格納した。

#### 【0104】

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EEG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EEG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。

#### 【0105】

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。CBC、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。

#### 【0106】

次に、患者から収集したEEG情報をデジタル化し、FET処理を行って分析する。分析の第1段階には、FET処理しデジタル化したEEG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、 $\mu$ ボルトの二乗 ( $\mu V^2$ ) 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EEG周波数帯は、(0.5~3.5Hz)、(3.5~7.5Hz)、(7.5~12.5Hz)および(12.5~35Hz)である。したがって、EEGのすべてのスペクトルは0.5~35Hz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。

#### 【0107】

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。

#### 【0108】

##### 実施例1

###### 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。

#### 【0109】

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。

#### 【0110】

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。

#### 【0111】

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、- H C G (女性) および E K G 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 H a m i l t o n - D のうつ病症状評価尺度 ( H A M - D ) および B e c k のうつ病評価尺度を得た。

#### 【0112】

これらの評価後、患者の治療に参加したことなく、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 E E G / Q E E G 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。

#### 【0113】

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。

#### 【0114】

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（E E G 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。

#### 【0115】

##### 患者集団

D S M 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 D S M + E E G 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。

#### 【0116】

## 【表13】

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	

## 【0117】

## 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。

## 【0118】

EEG/QEEG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EEGを受けた。国際10-20法に従って21本の電極を適用した。次に、10~20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 30 (Cardwell Laboratories, Kennewick, WA) で記録した。

## 【0119】

従来のEEG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EEG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32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EEG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EEGを選択している間、アーチファクトを含む記録の部分があれば、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<sub>2</sub>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、EEG記録は定量分析にはアприオリに不適切だと見なされた。このような患者には前処置の予測を行わなかった。

## 【0120】

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(0.5~3.5Hz)、 周波数活動(3.5~7.5Hz)、 周波数活動(7.5~12.5Hz) および 周波数活動(12.5~35Hz)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0.5~70Hz(3dBロールオフ/オクターブ)であった。この収集プロセス中、60Hzのノッチフィルタを用いた。

## 【0121】

### 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關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。

#### 【0122】

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posteriorior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。

#### 【0123】

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。

### 【0124】

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 平均ユニット）であることを示した。

### 【0125】

#### 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機関は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。

### 【0126】

#### 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<sup>2</sup>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。

### 【0127】

残りの11例は客観的スペクトル特性に基づき EEG / Q EEG セットに分類した。 EEG / Q EEG 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。

#### 【0128】

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 ~ - 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。

#### 【0129】

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。

#### 【0130】

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。

### 【0131】

#### 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、カルバマゼピンおよびリチウム治療域で続けたことを示している。

### 【0132】

#### 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  $\chi^2$  (N = 13 ; df = 3)  $p < 0.009$ ）。

### 【0133】

#### 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）。

### 【0134】

#### 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。

### 【0135】

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。DSM+EEG指示群は、EEG/QEEG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EEG/QEEG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EEG/QEEG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Youden指数(Youden WJ. 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。

### 【0136】

#### 考察

DSM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、HAM-D、BECKおよびCGI評価による行動の改善が認められた。比較すると、DSM+EEG指示群の7例中6例は薬物治療の反応がみられ、HAM-D、BECKおよびCGI評価は有意に改善した。さらに、DSM+EEG指示群の7例中4例で徴候の寛快またはCGI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

DSM+EEG指示群の薬物選択は、抗痙攣薬/anticonvulsive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。抗痙攣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MD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EEG/QEEG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(Sharan SP, Saxena S. Treatment-resistant depression: clinical significance, concept and management. Natl.

Med J India 1998 Mar-Apr, 11(2):69-79; Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. J Clin Psychiatry 1997, 58 Suppl 13:23-9; Nelson JC. 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 RC. Treatment options for refractory depression. J Clin Psychiatry 1999, 60 Suppl 4:57-61; discussion 62-3; Thase ME, Howland RH, Friedman ES. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. J Clin Psychiatry 1998, 59 Suppl 5:5-12; Heit S, Nemeroff CB. Lithium augmentation of antidepressants in treatment-refractory depression. J Clin Psychiatry 1998, 59 Suppl 28-33; Nierenberg AA, Dougherty D, Rosenbaum JF. Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. J Clin Psychiatry 1998, 59 Suppl 5:60-3; Dougherty D, Rosenbaum JF, Joffe RT. Refractory depression: treatment strategies, with particular reference to the thyroid axis. J Psychiatry Neurosci 1997 Nov 22(5):327-3

1)。

#### 【0137】

DSM指示群の患者を治療しあ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。

#### 【0138】

EEG/QEEG情報からの結果予測は、症候性の行動評価（CGI評価、HAM-DおよびBECKのスコア）などに関連した。特定の薬物療法に対する無反応および反応両方のアブリオリナ識別は、薬剤選択とMDDにおける生理的反応の分布とを関連させることによってEEG/QEEG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。

#### 【0139】

本試験は治療抵抗性のMDD患者の薬剤反応はEEG/QEEG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EEG/QEEG情報の予測能力は、これまでに報告されているEEG/QEEG測定および精神医学に用いる薬物反応との遡及的関係と一致している。また臨床では、実験室試験のような投薬の相関があるEEG/QEEG情報を組み込む精神科医の能力が明らかとなった。DSM+EEG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。

#### 【0140】

##### 実施例2

##### EEG/QEEG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

DSM-III-Rの診断が296.××、311.00および314.××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。

#### 【0141】

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.××または311.00）および注意不均衡と診断された患者（314.××）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。

#### 【0142】

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。

#### 【0143】

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。

#### 【0144】

##### 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ニタージュ分

析が可能となった。

#### 【0145】

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(1.5~3.5Hz)、(3.5~7.5Hz)、(7.5~12.5Hz)および(12.5~35Hz)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0.5~70Hz(3dBポイント)、ノッチフィルタは60Hzであった。

#### 【0146】

##### 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Conner尺度は考慮しなかった。

#### 【0147】

##### 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)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。

#### 【0148】

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、酢薬を用いた治療トライアルを患者のレジメンに加えた。

#### 【0149】

##### 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。

#### 【0150】

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 の相対的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、 p o s t e r i o r 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 2 5 %では、主として前頭部で大脳半球の過剰コヒーレンスがみられた。

#### 【0151】

図 1 3 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、 p o s t e r i o r 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パワー停滞を示した。感情障害がある成人の 3 6 %および成人群の 5 7 %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。

#### 【0152】

図 1 4 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 1 4 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。

#### 【0153】

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 D S M - I I I - 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 ( $\chi^2 df = 2, p < 0.01$ )。DSM-III-R の両診断に関し群の最大の割合が神経生理学的 周波数プロファイルを共有していることが注目される。

#### 【0154】

#### 【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 $\alpha$ 波過剰	その他	前頭部 $\theta$ 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%]

#### 【0155】

#### 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 $\alpha$ 波過剰	前頭部 $\theta$ 波過剰
反応あり	30 [86%]	2 [29%]
反応なし	5 [14%]	5 [71%]

#### 【0156】

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 ( $\chi^2 df = 1, p < 0.001$ ) 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 ( $\chi^2 df = 2, p = < 0.26$ ) の 29% に反応があり、有意な差はなかった。

#### 【0157】

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 ( $\chi^2 df = 1, p < 0.003$ ) 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 ( $\chi^2 df = 1, p = 0.1$ ) 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C G Iが2(26例-43%)または3(36例-58%)の患者から構成された。

### 【0158】

#### 【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 $\alpha$ 波過剰	前頭部 $\theta$ 波過剰
反応あり	20 [80%]	10 [71%]
反応なし	5 [20%]	4 [29%]

### 【0159】

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。

### 【0160】

#### 【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 $\alpha$ 波過剰	刺激薬に反応する前頭部 $\theta$ 波過剰
感情障害	9/10 [90%]	0 [0%]
注意障害	13/15 [87%]	7/7 [100%]

### 【0161】

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。

### 【0162】

#### 【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 $\alpha$ 波過剰	抗痙攣薬に反応する前頭部 $\theta$ 波過剰
感情障害	17/20 [85%]	2/2 [100%]
注意障害	5/5 [100%]	2/3 [67%]

### 【0163】

#### 考察

結果が示すように、試験した各DSM-III-R診断カテゴリの患者標本は、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に存在した。さらに、DSM-III-R診断カテゴリ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。

### 【0164】

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、カテゴリが抗痙攣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 (Saleteu B, Grunberger J. Classification and Determination of Cerebral Bioavailability of Fluoxetine: Pharmaco-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 Pharmaco-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。

#### 【0165】

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。

#### 【0166】

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

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。

#### 【0167】

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診断カテゴリー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。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【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、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】

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。

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QEEG抗うつ薬応答スペクトルを示している。

【図10】

複合QEEG興奮薬応答スペクトルを示している。

【図11】

複合QEEG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QEEGスペクトルを示している。

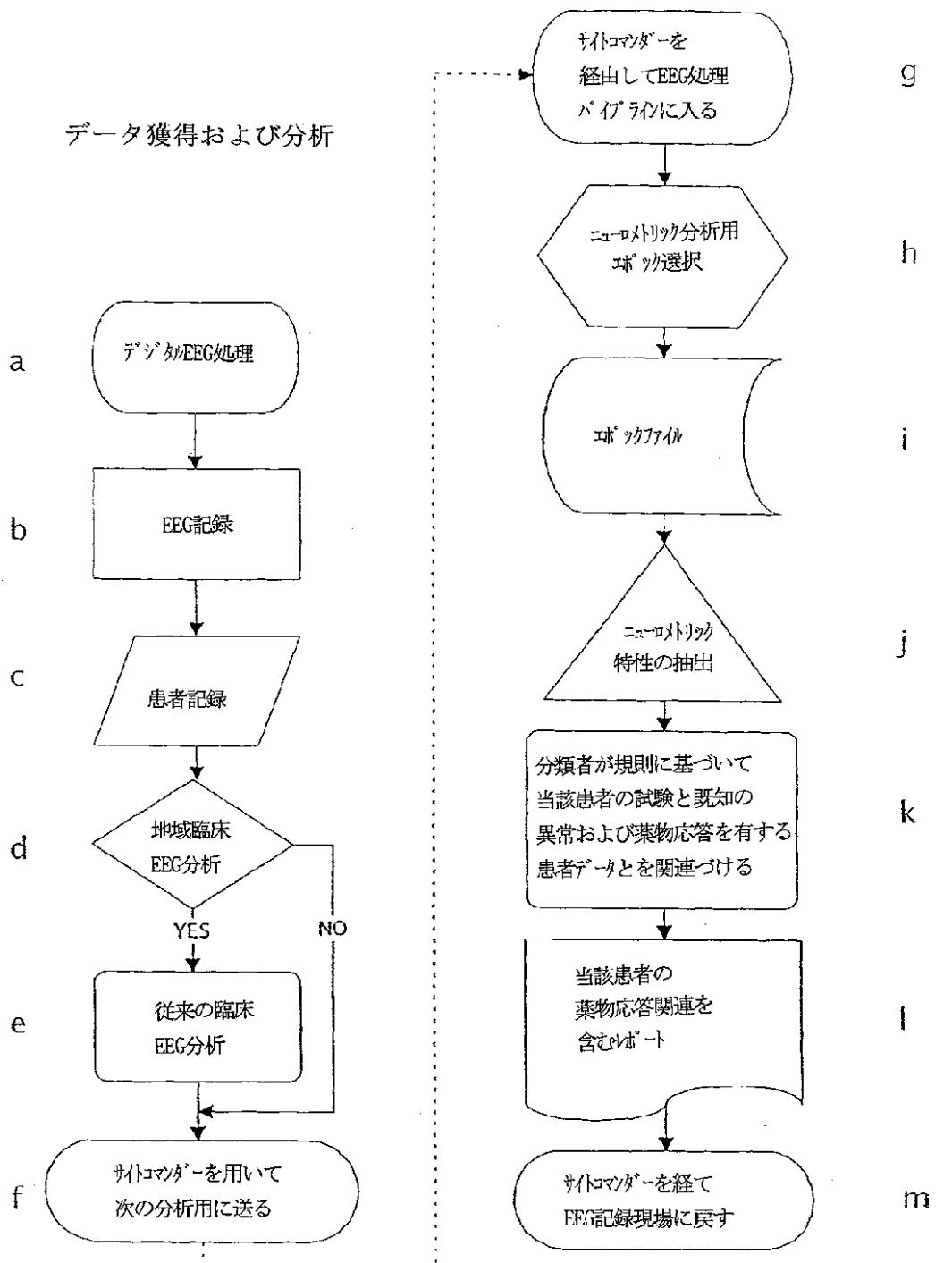
【図13】

情動障害の治療を受けている患者の複合QEEGスペクトルを示している。

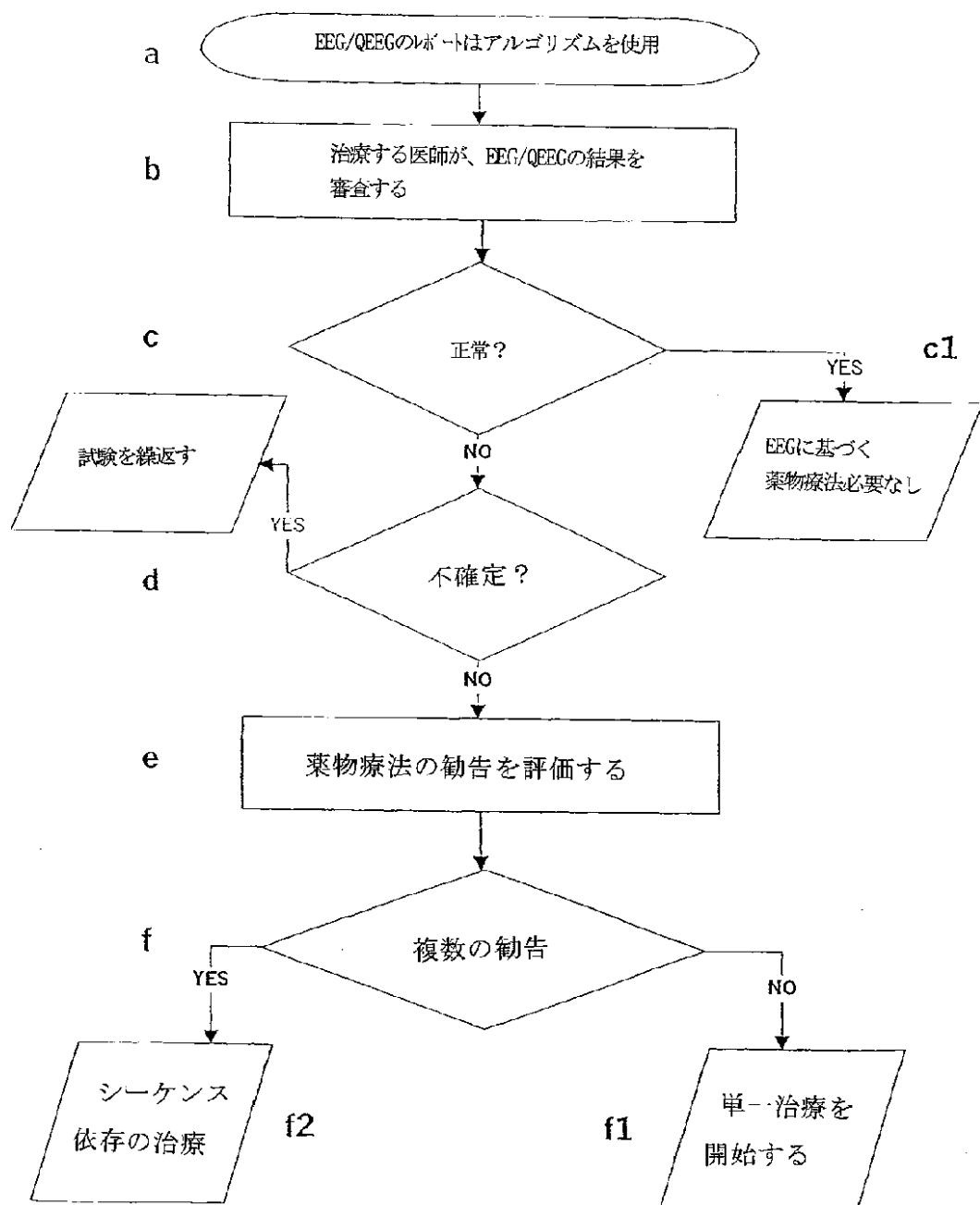
【図14】

加齢による情動障害の治療を受けている患者の複合QEEGスペクトルを示している。

【図1】

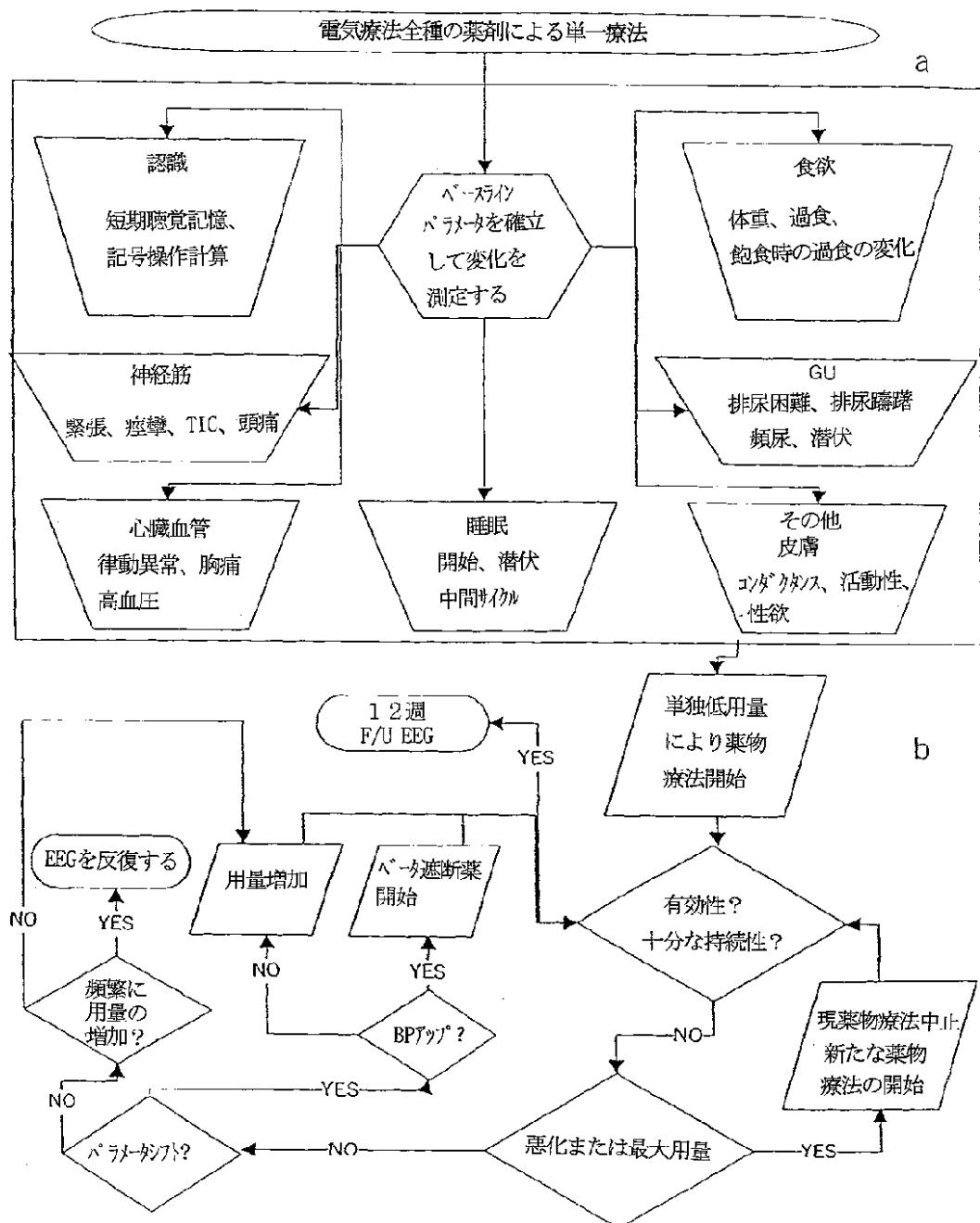


【図2】



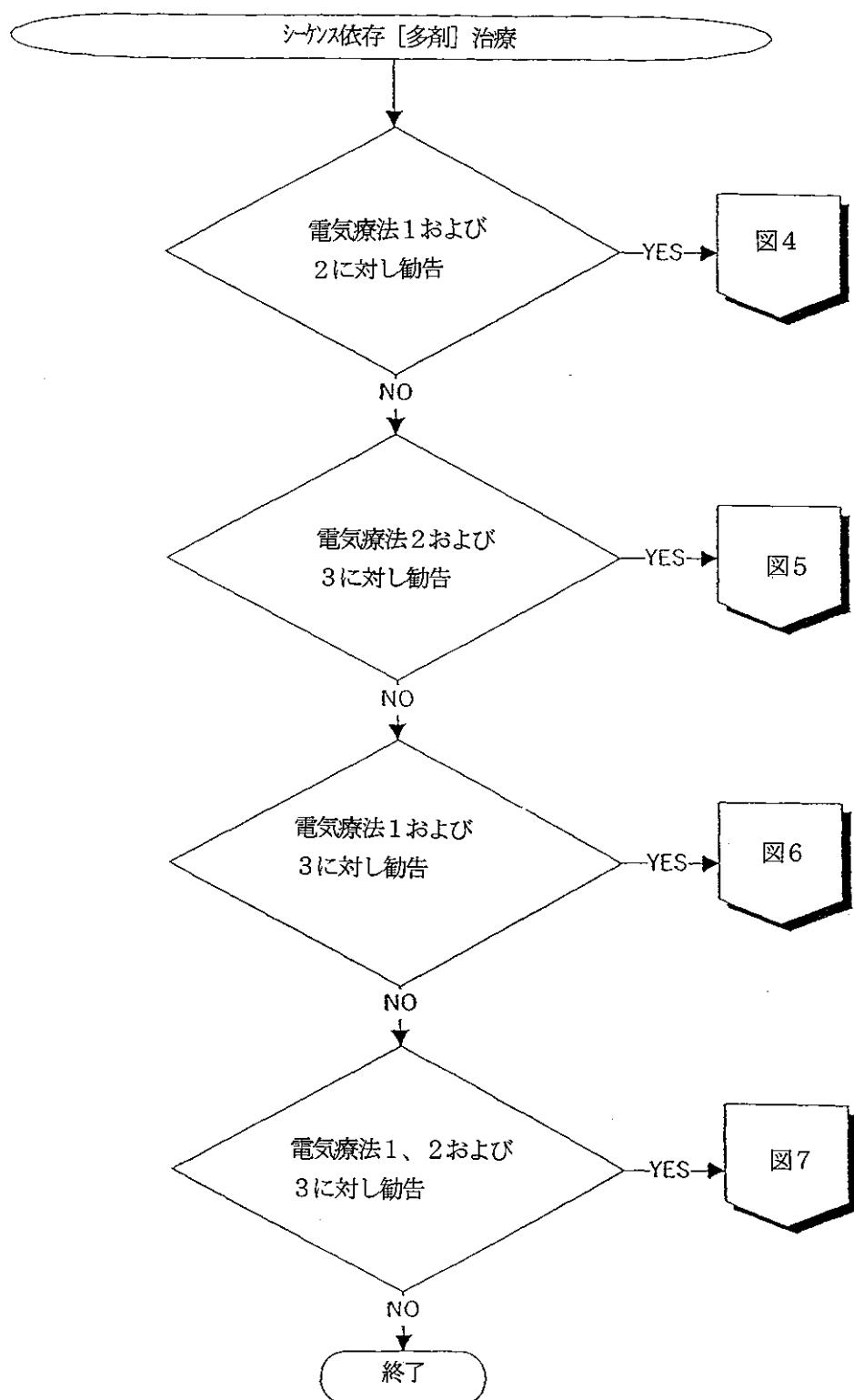
【図3.1】

3.1

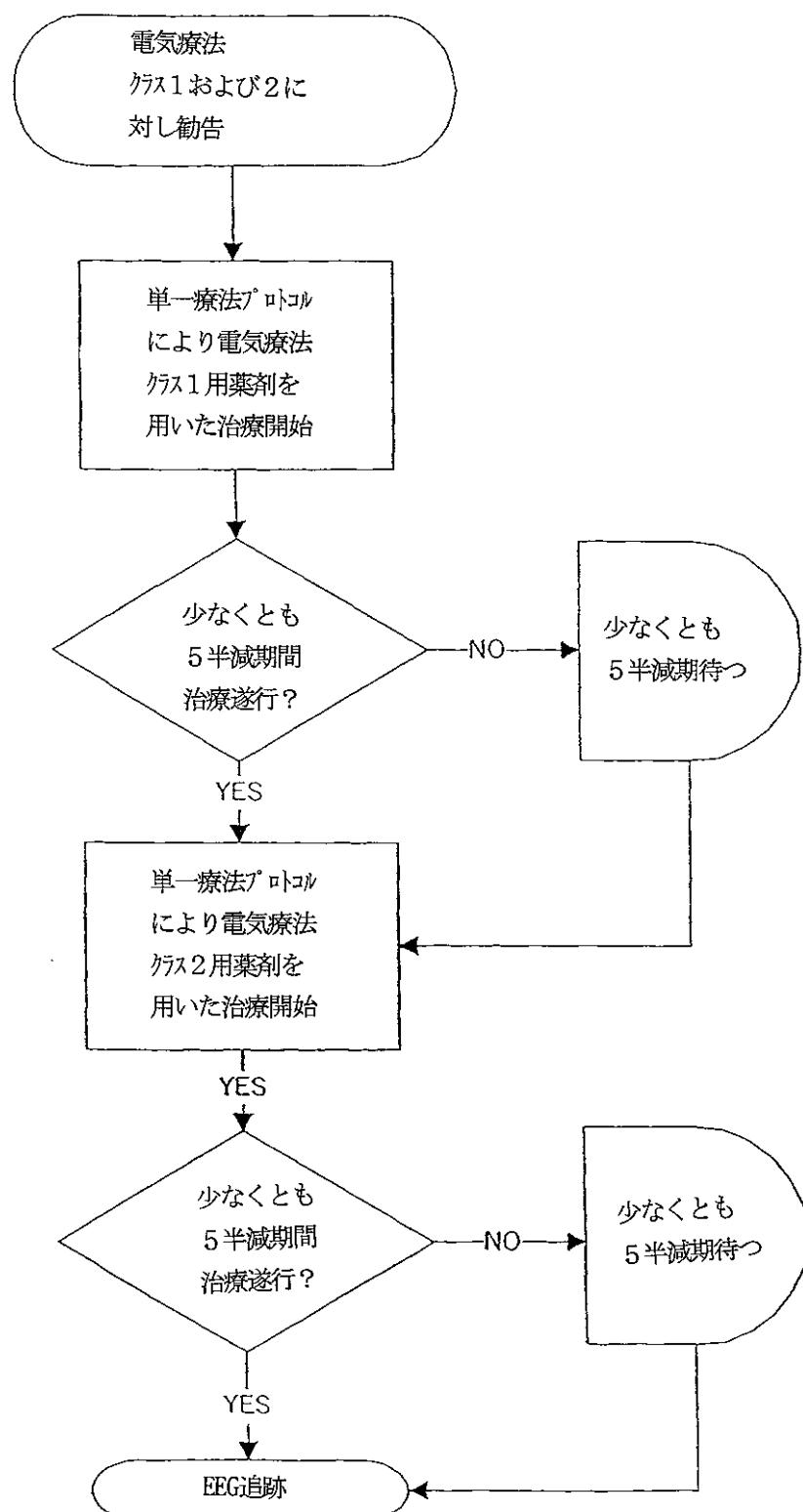


【図3.2】

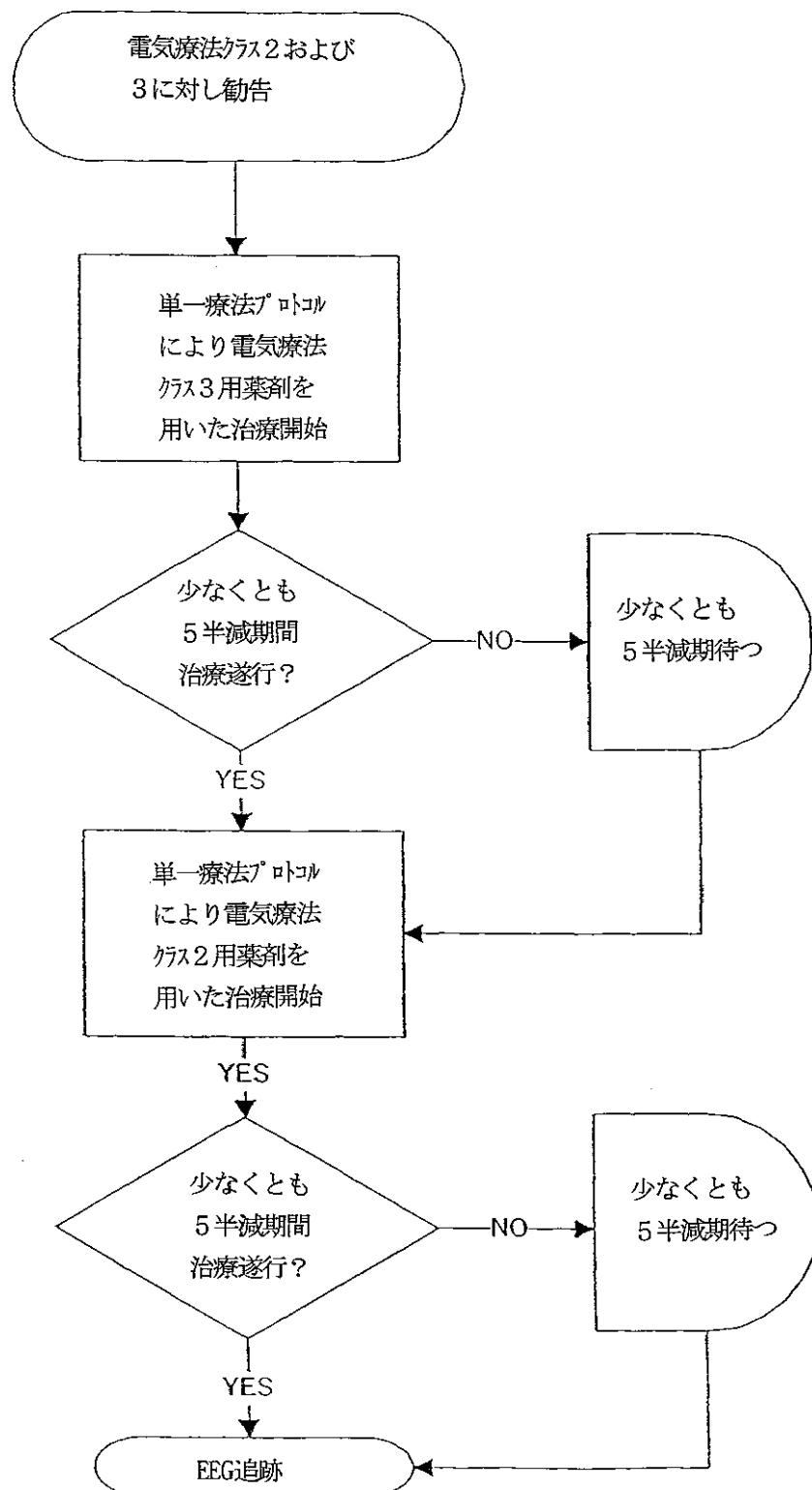
## 3.2



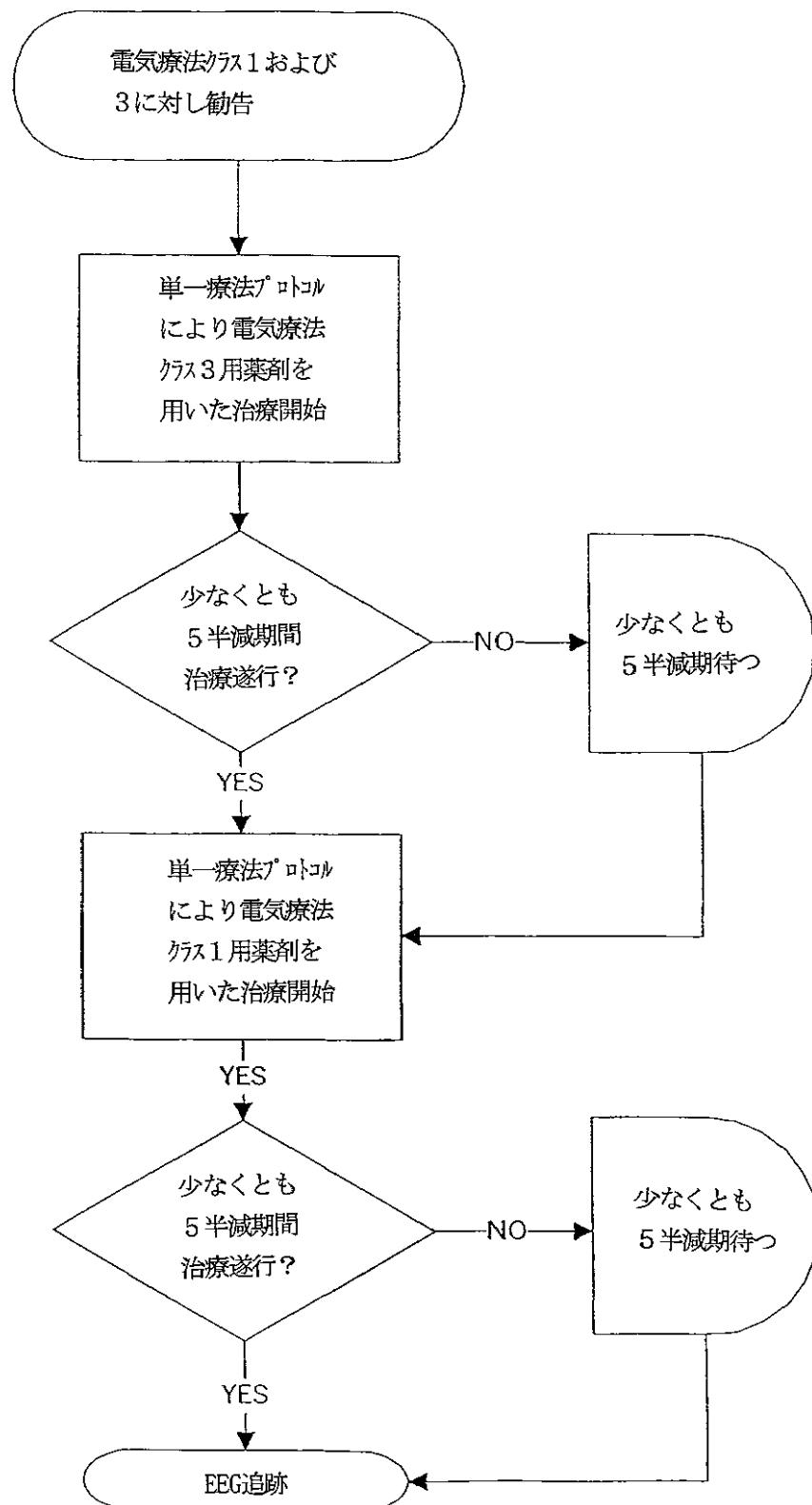
【図4】



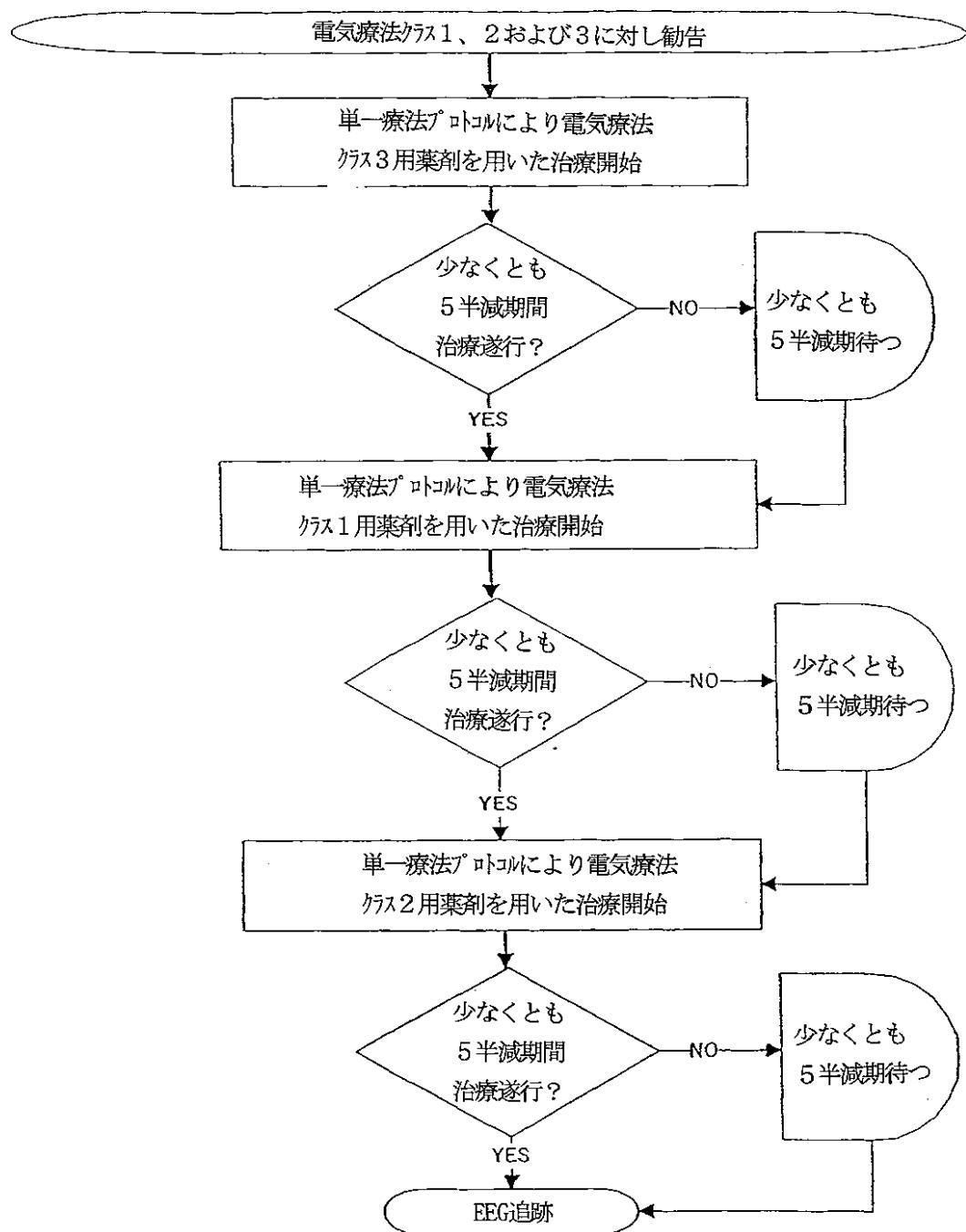
【図5】



【図6】

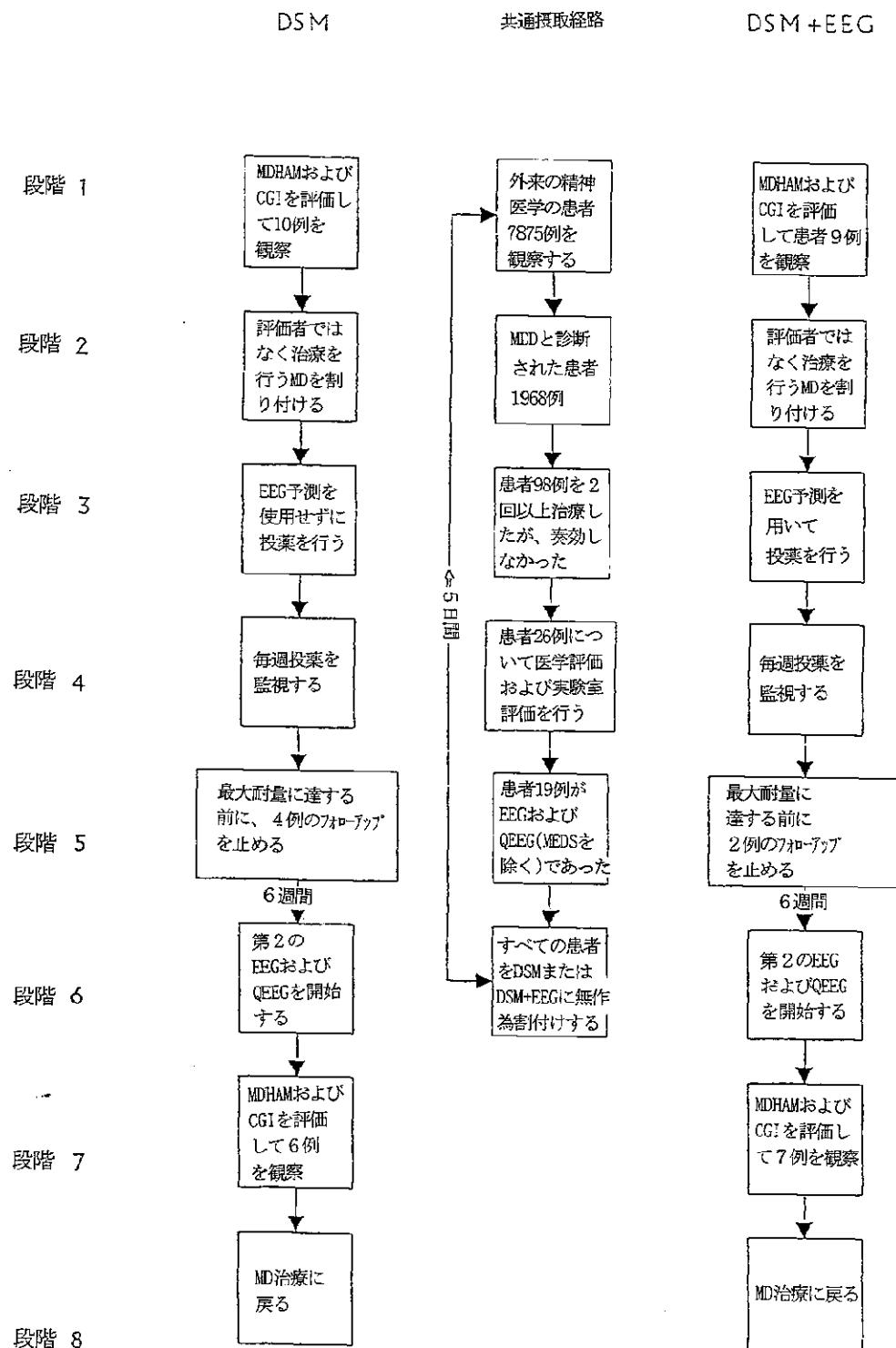


【図7】



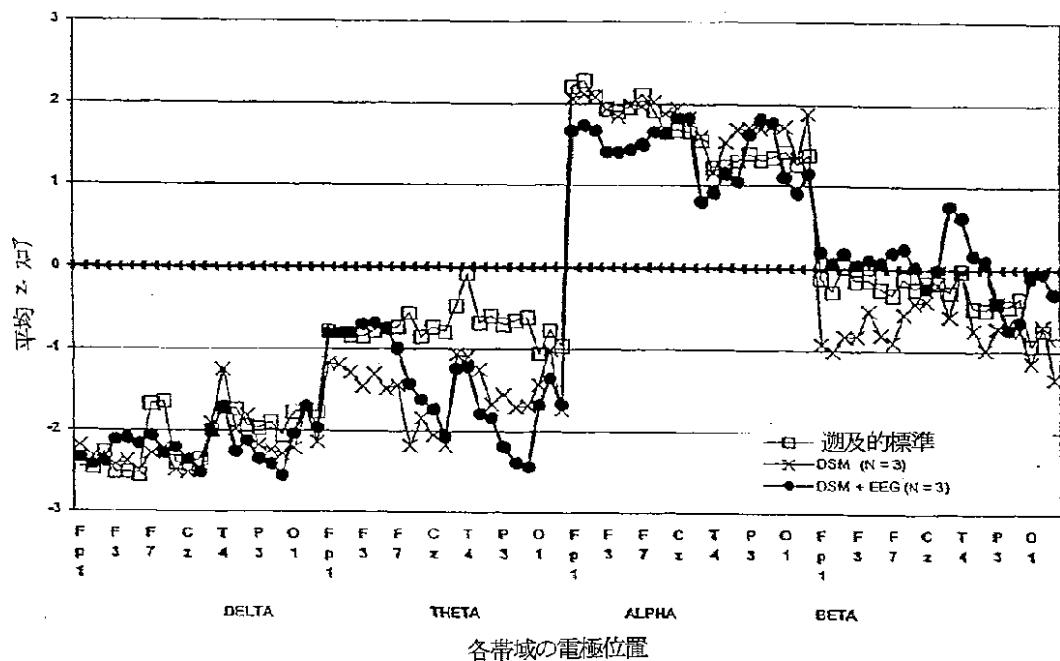
【図8】

## EEG投薬予測経路



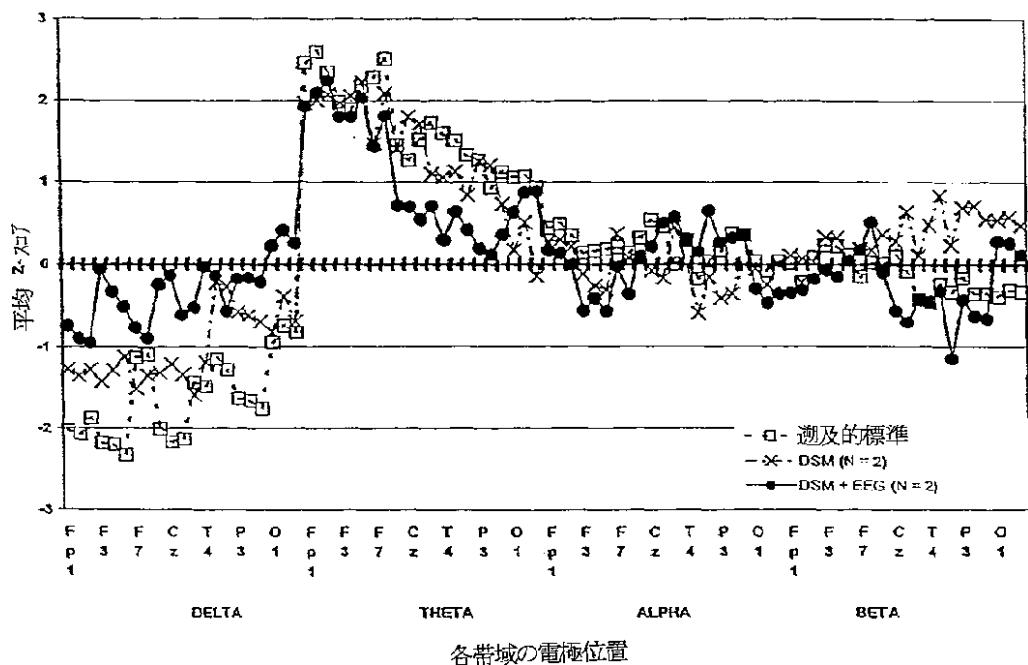
【図9】

## 抗鬱薬反応スコア



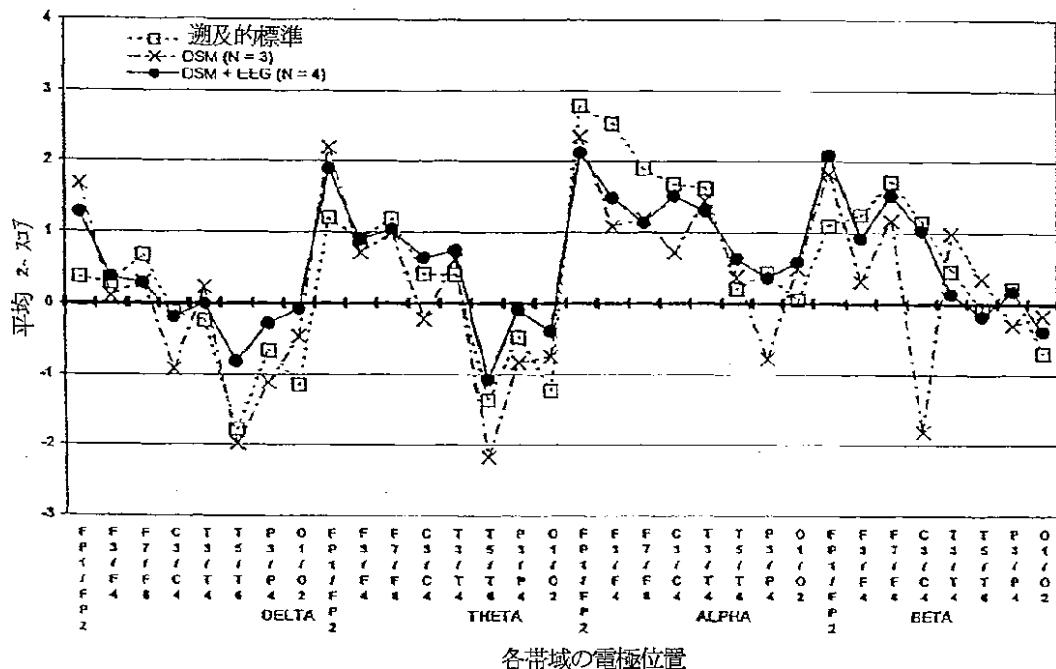
【図10】

## 刺激薬反応スコア



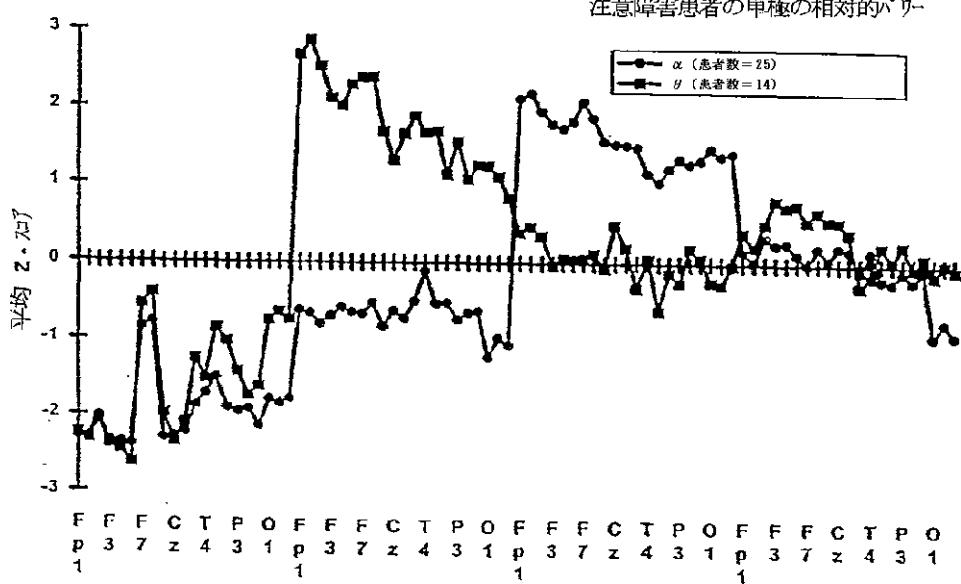
【図11】

## 抗痙攣薬/リカム反応スペクトル

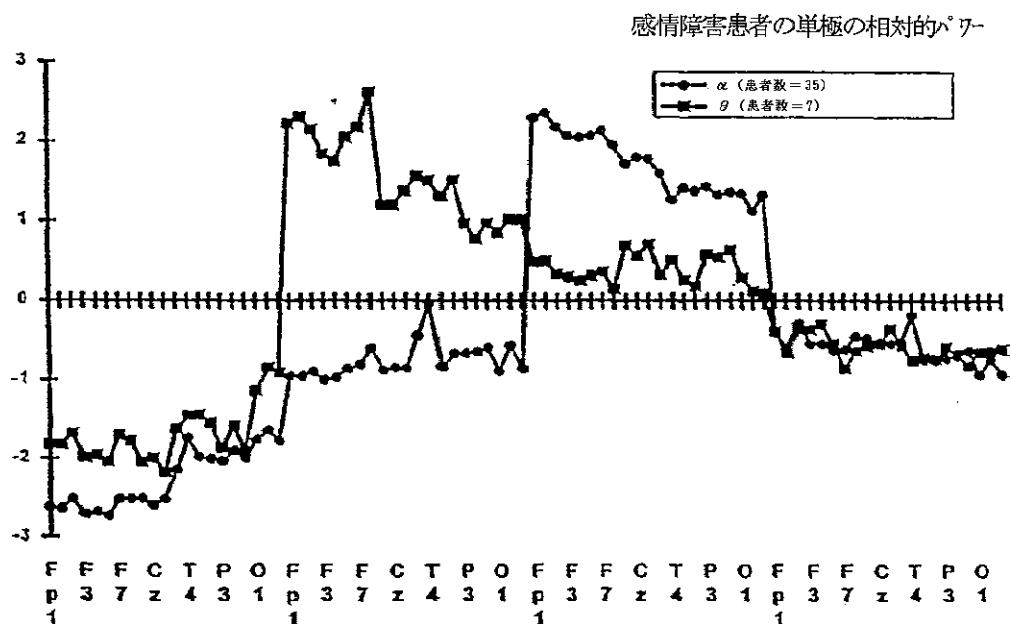


【図12】

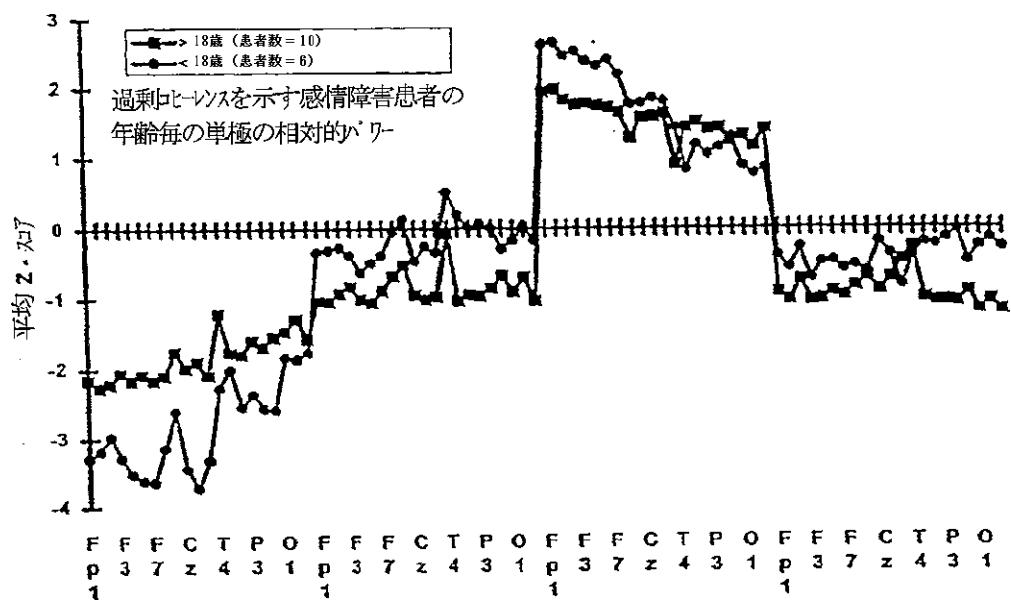
## 注意障害患者の単極の相対的パワー



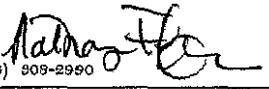
【図13】



【図14】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/04148
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) A61B 5/04 US CL 600/544 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 600/544-546		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched <b>NONE</b>		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <b>NONE</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,447,166 A (GEVINS) 05 September 1995, see entire document.	1-57
A	US 5,445,162 A (IVES) 29 August 1995, see entire document.	1-57
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "C" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <b>26 MARCH 2001</b>		Date of mailing of the international search report <b>08 JUN 2001</b>
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 505-2280		Authorized officer <b>RYAN CARTER</b> Telephone No. (703) 505-2950 

## フロントページの続き

(51)Int.CI. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコ-ド <sup>8</sup> (参考)
A 6 1 K	31/4458	A 6 1 K	31/5513
	31/55		45/00
	31/5513	A 6 1 P	25/00
	45/00		25/18
A 6 1 P	25/00		25/28
	25/18	A 6 1 B	5/04 3 2 2
	25/28		5/05 3 9 0
(81)指定国	E P (A T , B E , C H , C Y , D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M C , N L , P T , S E , T R ) , O A (B F , B J , C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W , M L , M R , N E , S N , T D , T G ) , A P (G H , G M , K E , L S , M W , M Z , S D , S L , S Z , T Z , U G , Z W ) , E A (A M , A Z , B Y , K G , K Z , M D , R U , T J , T M ) , A E , A G , A L , A M , A T , A U , A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , B Z , C A , C H , C N , C R , C U , C Z , D E , D K , D M , D Z , E E , E S , F I , G B , G D , G E , G H , G M , H R , H U , I D , I L , I N , I S , J P , K E , K G , K P , K R , K Z , L C , L K , L R , L S , L T , L U , L V , M A , M D , M G , M K , M N , M W , M X , M Z , N O , N Z , P L , P T , R O , R U , S D , S E , S G , S I , S K , S L , T J , T M , T R , T T , T Z , U A , U G , U Z , V N , Y U , Z A , Z W		
F タ-ム(参考)	4C027 AA03 BB05 CC00 FF01 GG00 GG01 GG03 GG11 GG16 KK00 4C084 AA16 ZA02 ZA15 ZA18 4C086 AA01 AA02 BC21 BC32 BC56 NA14 NA20 ZA02 ZA15 ZA18 4C096 AA18 AA20 AB50 AC01 AD03 AD14 AD25 DA17 DC11 DC25 DC28 DC40 4C206 AA01 AA02 DA02 FA09 NA14 NA20 ZA02 ZA15 ZA18		

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	<a href="#">JP2003521987A</a>	公开(公告)日	2003-07-22
申请号	JP2001557467	申请日	2001-02-09
[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		
[标]发明人	サッフィンスティーブン		
发明人	サッフィン,スティーブン		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/04 A61B5/0476 A61B5/048 A61B5/0484 A61B5/055 A61B5/11 A61B19/00 A61K31/135 A61K31/19 A61K31/4458 A61K31/55 A61K31/5513 A61K45/00 A61P25/00 A61P25/18 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	A61B19/00.501 A61K31/135 A61K31/19 A61K31/4458 A61K31/55 A61K31/5513 A61K45/00 A61P25/00 A61P25/18 A61P25/28 A61B5/04.322 A61B5/05.390		
F-TERM分类号	4C027/AA03 4C027/BB05 4C027/CC00 4C027/FF01 4C027/GG00 4C027/GG01 4C027/GG03 4C027/GG11 4C027/GG16 4C027/KK00 4C084/AA16 4C084/ZA02 4C084/ZA15 4C084/ZA18 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC21 4C086/BC32 4C086/BC56 4C086/NA14 4C086/NA20 4C086/ZA02 4C086/ZA15 4C086/ZA18 4C096/AA18 4C096/AA20 4C096/AB50 4C096/AC01 4C096/AD03 4C096/AD14 4C096/AD25 4C096/DA17 4C096/DC11 4C096/DC25 4C096/DC28 4C096/DC40 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/DA02 4C206/FA09 4C206/NA14 4C206/NA20 4C206/ZA02 4C206/ZA15 4C206/ZA18		
优先权	09/501149 2000-02-09 US		
其他公开文献	<a href="#">JP2003521987A5</a> <a href="#">JP5068409B6</a> <a href="#">JP5068409B2</a>		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

## 摘要(译)

神经生理学信息，例如定量脑电图 ( QEEG )，用于分类，诊断和治疗生理性脑不平衡的方法。神经生理学信息也可用于指导临床试验中心理药物治疗候选人的样本选择。最后，神经生理学信息用于远程评估和治疗患有生理性脑不平衡的患者。

