

脳_の老化の症状評価における生理学的 指標の応用に関する研究

(課題番号 H10-長寿-041)

平成10年度厚生科学研究費補助金研究報告書
長寿科学総合研究事業 (研究分野 老年病各論)

平成11年3月

主任研究者 山 口 成 良

(医療法人財団松原愛育会松原病院 院長、金沢大学名誉教授)

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

脳の老化の症状評価における生理学的
指標の応用に関する研究

山口成良（医療法人財団松原愛育会松原病院院長、
金沢大学名誉教授）

研究要旨

脳の生理的老化を、生体の生理学的指標を応用して症状評価しようとする試みは昨年度から着手され、本年度は各分担研究者によって、覚醒時脳波の定量分析、睡眠構築の分析、脳波コヒーレンス、眼球運動の分析、深部体温、メラトニン分泌などの生体リズムの検討、光駆動反応、事象関連電位、磁気共鳴機能画像、脳磁図を駆使しての老化の症状評価の検討が行われた。

〔研究組織〕（○主任研究者）

○山口成良（医療法人財団松原愛育会松原病
院院長、金沢大学名誉教授）

和田有司（金沢大学医学部助教授）

山内俊雄（埼玉医科大学教授）

小島卓也（日本大学医学部教授）

三島和夫（秋田大学医学部講師）

篠崎和弘（大阪大学医学部助教授）

岩崎真三（金沢医科大学講師）

柴崎 浩（京都大学大学院・医学部教授）

柿木隆介（岡崎国立共同研究機構生理学研
究所教授）

A. 研究目的

本研究は、覚醒時脳波、脳波コヒーレンス、睡眠・覚醒リズム、眼球運動、深部体温、メラトニン分泌リズム、光刺激による光駆動反応、誘発電位、事象関連電位、磁気共鳴機能画像、脳磁図など、生体の活動・反応を電気生理学的、神経生理学的指標にて把握し、老年期の脳の老化の症状評価をすることを目的とするものであり、老年期の脳の老化と痴呆疾患との鑑別診断、処遇（治療・介護）に対して適切な指針を与える基礎資料を得ること

を目指している。

B. 研究方法

本年度は、各分担研究者がその専門とする生理学的方法によって脳の老化の症状評価を試行してみた。すなわち、山口は覚醒時脳波のQuick EEGを用いての周波数解析から、和田は脳波コヒーレンスの検討から、山内はアクチグラフを用いた睡眠・覚醒リズムの検討から、小島は眼球運動による遅延反応課題の研究から、三島は活動休止リズム、深部体温リズム、メラトニン分泌リズムの測定から、篠崎は安静時と光刺激時の脳波の伝播の変化から、岩崎は事象関連電位（P300）から、柴崎は磁気共鳴機能画像を用いた認知機能の加齢評価の基礎実験から、柿木は脳磁図と脳波を用いたヒトにおける「顔認知」の研究から、それぞれ脳の生理的老化の症状評価が可能かどうか検討した。

C. 研究結果

1) 60歳以上の健常者14名と成人Down症候群1名について、Quick EEGを用いて、覚醒安静時ならびに3, 6, 10, 15, 20Hzの白色点滅光刺激中の脳波の周波数解析を行った。

周波数帯域を6帯域に分け、6帯域マッピング、各周波数帯域含有量表示などを行った。同時に知的機能検査としてHDS-RとMMSを行い、これらの得点と脳波所見との関連を経年の追跡した。本年度は昨年度と比較して、健常高齢者において、HDS-RとMMSの得点は軽度上昇し、覚醒安静時ならびに光刺激時の脳波の特徴は同じ傾向を示した。2) 健常若年年齢群30名と健常高年齢群25名について、頭皮上の16部位より脳波を導出し、左右の電極間でコヒーレンス値を求めた。安静時脳波では高年齢群の δ 、 θ 、および $\beta-2$ 帯域で中心部間のコヒーレンスが有意に低値を示した。高年齢群内では、 δ および θ 帯域の中心部間のコヒーレンス値と年齢に負の相関関係を認めた。光刺激中脳波では、15Hz光刺激頻度に対応する帯域で、半球間コヒーレンス値が高年齢群において有意に高値を示した。3) 高齢(平均年齢85歳)の痴呆患者12名にアクチグラフを装着し、4日ないし5日間連続で活動量を計測した。3日目の午前中に約2時間くらい対人的な働きかけを行った。3日目午前中の活動量は対人的働きかけ前に比べてやや高く、夜間の活動量は働きかけ前夜に比べて減少した。また、コーレの睡眠・覚醒の判別式で睡眠と判定された睡眠%は働きかけ後の午前に低下し、夜間の睡眠率は約10%くらい増加した。4) 60歳以上の健常者30名(中央値74.5歳)を対象として、眼球運動による遅延反応課題の実験を行った。眼球運動による遅延反応は、75歳以上では75歳未満より有意な低下がみられ、MMSや干渉課題でも同様の結果であった。5) メラトニン分泌リズム振幅、深部体温リズム振幅及び位相前進における危険閾値の妥当性を検証するため、上記指標が老年期での睡眠障害の危険因

子となり得るかを前方視的に検討した。本年度に行った縦断研究からも、血中メラトニン分泌リズム振幅の低下及び深部体温リズム位相の前進が、老年期での睡眠効率低下の危険因子である可能性が支持された。6) 脳の老化の生理学的指標として α 波の伝播に注目して加齢による変化を検討した。対象として健常高齢者50名、健常若年者35名につき、安静時と光刺激時各10秒間を19部位から記録した。高齢群と若年群の比較を安静時で行ったところ70歳代では右半球の後方領域が、80歳代ではさらに右半球の中側頭部で α 波の伝播が変化した。安静時と光刺激時の比較を高齢群で行ったところ60歳代のみが、左中側頭部で α 波の伝播が有意差を示した。7) 健常高齢者28名(平均72.1歳)および老年期痴呆患者6名(平均72.5歳)について、赤と青の4種類のStroop型を含む視覚刺激を用いて、その弁別のさいに出現する事象関連電位(ERP)のP300成分をF_z、C_z、P_zの各部位から導出し測定した。その結果、健常高齢者群は老年期痴呆患者群に比してP300潜時は有意に短く、P300振幅は有意に大きかった。また、誤反応率は健常高齢者群の方が有意に低かった。健常高齢者群では高齢群ほどP300潜時は有意に長かった。また、高齢群ほどP300振幅は小さく、Omission errorが多い傾向にあった。8) 磁気共鳴機能画像を用いた認知機能の加齢評価のための基礎実験として、運動障害を主徴とする高齢者の代表的疾患であるパーキンソン病で、認知速度の低下を評価するための実験を行った。言語機能を用いたMental Operation-verbal課題では、呈示速度の上昇と共にパーキンソン病患者群で有意に正答率が低下した。一方、視空間認知機能を使ったMental Operation-spatial課

題では、呈示速度の効果は両群間で差がなかった。9) 顔認知過程を脳磁図と脳波を用いて詳細に検討した。単純な位相逆転を示す二つの成分(1 Mと2 M)が観察された。全ての条件で1 M成分が(潜時180-170ms)、「顔」及び「目」に対して特異的に2 M成分が認められた(潜時180-220ms)。顔及び目に特異的な成分(2 M)について単一双極子モデル計算できた例では紡錘状回に位置推定された。脳波も同様の傾向を示し、右半球で記録される反応が左半球より高振幅であった。

D. 考察

本研究では、生体の種々の生理学的指標を電気生理学的・神経生理学的方法によって導出し、それによって脳の老化の症状評価が可能かどうか試みるものである。山口らのQuick EEGによる覚醒安静時ならびに光刺激時の脳波の周波数解析は、今後経年的にその結果を追跡することによって脳の老化の進行が追えるかどうか興味あるところである。和田らの安静時脳波のみならず、光刺激中脳波コヒーレンスも脳の正常な老化に伴う脳の機能変化を評価するために有用であることが示唆された。山内らの検討で、对人的な働きかけによって夜間の活動量に対する昼間の活動量の比が有意に上昇したことから、对人的な働きかけは睡眠構造を良好なものへ変化させる可能性が示唆された。夜間の活動量に対する昼間の活動量の比は、老化や痴呆に伴う睡眠構造の変化や、睡眠・覚醒リズムを反映する行動生理学的指標になり得る可能性が示唆された。小島らの眼球運動による遅延反応は、75歳以上では75歳未満より有意な低下がみられた。遅延反応課題は、前頭連合野に比較的限局した部位の機能を反映するとされ、脳の

老化を反映する前頭葉の機能低下を示す指標となることが考えられた。三島らが本年度に行った縦断研究からも、血中メラトニン分泌リズム振幅の低下及び深部体温リズム位相の前進が、老年期での睡眠効率低下の危険因子である可能性が支持され、今後、対象者数を増やして、老年期の睡眠障害の発現に関する概日リズム指標からみた危険閾値の設定を試みる必要がある。篠崎らの α 波の伝播の加齢による変化の検討では、右半球が加齢の影響を受けやすいことが、70、80歳代と若年者の安静時 α 波の伝播の比較から示された。光刺激で60歳代で左側頭部で伝播が変化し、早期の加齢の影響を捉える指標となりうることを示された。岩崎らの事象関連電位(P300)の検討では、健常高齢者群においてはP300潜時が加齢の程度をより強く反映しており、事象関連電位からみた脳の老化への影響は60歳代から始まり、70歳代では明らかになると考えられた。柴崎らの磁気共鳴機能画像を用いた認知機能の加齢評価のための基礎実験では、パーキンソン病患者における認知速度を健常群と比較すると、言語機能を用いた課題では、運動緩慢に起因しない、認知速度の選択的低下がみられた。今後の脳機能画像による検討が期待される。柿木らの脳磁図と脳波を用いた顔認知の研究では、左右半球紡錘状回における顔に特異的に反応する部位の存在を明らかにし、また脳波成分の振幅に左右差があることから、顔認知は、右半球優位であることが示唆された。

E. 結論

脳の生理的老化を生体の生理学的指標を応用して、数値化、視覚化して症状評価をしようとする試みが、昨年度から着手された。本年度は、覚醒時脳波の周波数解析、脳波コ

ヒーレンスの検討，日中の対人的な働きかけの睡眠覚醒リズムに及ぼす影響，眼球運動による遅延反応課題の適用，深部体温・メラトニン分泌リズムの検討， α 波の脳内伝播の検討，視覚性事象関連電位 P 300 の測定，磁気共鳴機能画像を用いた認知機能の加齢評価，脳磁図を用いた顔認知の研究など，直接，脳の活動および生体の反応から脳の老化の症状評価を検討することが行われた。これらの種々の生理学的指標を用いた検討が健常高齢者における歴年齢（加齢）に対する脳の老化の程度（脳年齢）を評価する生理学的指標になり得る可能性を示唆した。

覚醒時脳波からみた脳の老化の症状評価

山口成良（医療法人財団松原愛育会松原病院院長）
松原三郎，桃井文夫，武山雅志，野村千代乃（松原病院）

研究要旨

本研究は、覚醒時脳波の周波数解析結果と知的機能検査の得点結果を経年の追跡し、数量的、画像視覚的に脳の老化の症状評価を試みるものである。本年度は健康高齢者14名と成人Down症候群1名に対して、HDS-RとMMSによる知的機能検査と、Quick EEGによる周波数解析（6帯域積分マッピングなど）を行い、昨年度の結果と比較検討した。

キーワード：覚醒時脳波，6周波数帯域積分マッピング，HDS-R，MMS

A. 研究目的

老年期の脳の生理学的老化の症状評価の一環として、覚醒時脳波の周波数解析結果と簡易知能評価スケールの得点結果を経年の追跡し、数量的、画像視覚的に脳の老化の症状評価を試みるものである。

B. 研究方法

対象は平成9年度で60歳以上の健康高齢者14名（60～75歳；平均年齢67.3歳）である。内訳は男性8名（60歳～75歳；平均年齢67.9歳），女性6名（62歳～71歳；平均年齢66.5歳）である。他に対照として、43歳の成人Down症候群の女性1名である。

脳波記録は国際10～20電極法¹⁾で、16部位から導出した。基準電極導出法として両側耳朶連結を行った。光刺激としての閃光刺激には、3，6，10，15，20Hzの白色点滅刺激を用い、閉瞼状態で各々10秒間施行した。安静時ならびに閃光刺激中脳波について10秒間を1エポックとして、Quick EEGを用い、高速フーリエ変換し、各周波数帯域の積分マッピング、各周波数帯域の含有量、スペクトル表示

などを行った。周波数帯域を以下の6帯域に分けた。

δ : 2～4 Hz

θ_1 : 4～6 Hz

θ_2 : 6～8 Hz

α_1 : 8～10Hz

α_2 : 10～13Hz

β : 13～20Hz

簡易知能評価スケールとして、改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）²⁾とFolsteinらのMini-Mental State Examination(MMS)³⁾を用いて、知的機能検査を全員に行った。

C. 研究結果

1. 知的機能検査

知的機能検査の結果は以下のとおりである。
健康高齢者

・HDS-R

N : 14

平成9年度得点

25～30；平均得点 27.8

平成10年度得点

26～30；平均得点 28.5

・MMS

N : 14

平成9年度得点

24～30；平均得点 27.3

平成10年度得点

26～30；平均得点 28.2

Down症候群

N : 1

・HDS-R

平成9年度得点 25

平成10年度得点 17

・MMS

平成9年度得点 24

平成10年度得点 25

平成9年度においては、健康高齢者ならびにDown症候群のいずれにおいても、HDS-R のカットオフポイント20/21，ならびにMMS のカットオフポイント22/23を超えており、痴呆は認められなかった。平成10年度においては、HDS-R ならびにMMS の平均得点は、健康高齢者において僅かな上昇がみられたが、Down症候群の対照被験者においてHDS-R の得点が、平成9年度の25より平成10年度は17と著しく低下していた。

2. 覚醒時脳波の周波数解析

18素子多用途脳波計を使用して、頭皮上16部位から脳波を導出して紙記録し、同時にQuick EEG に接続して、10秒間を1エポックとして、アナログ信号で出力された脳波をA/D 変換ボードを用いてデジタル信号に変換し、6周波数帯域の積分マッピングを行った。また、6周波数帯域の含有量の表示および各周波数帯域のスペクトル表示なども行い、実験終了後、それらの結果をプリントアウトした。

図1は平成9年度の69歳男性のQuick EEG を用いて、安静閉眼時10秒間の脳波の周波数解析を行ったものである。図1の上段は、 δ 、 θ_1 、 θ_2 、 α_1 、 α_2 、 β の6つの周波数帯域の積分マッピングを示し、下段は16導出部位における6周波数帯域の含有量を示している。後頭部に α_1 帯域の脳波がやや多いことがわかる。

図2は、同じ被験者の平成9年度の10Hzの閃光刺激10秒間の脳波の周波数解析を示したもので、 α_1 、 α_2 帯域の波が後頭部、頭頂部で駆動されているのがわかる。やや、左側の方がパワー値が高いように思われる。ちなみに、同被験者のHDS-R、MMSの得点は、いずれも30満点であった。

図3と図4は、図1、図2と同じ被験者の平成10年度の70歳時の、安静閉眼時10秒間と10Hzの閃光刺激10秒間の脳波の、Quick EEG による周波数解析を示したものである。平成9年度と同じ傾向が認められる。

図5は平成9年度68歳男性のQuick EEG を用いて、安静閉眼時10秒間の脳波の周波数解析を行ったものである。 α_2 帯域の波が広汎に認められる。

図6は図5と同じ被験者の10Hz閃光刺激10秒間の脳波の周波数解析を行ったもので、かえって α 帯域の波の駆動が安静時と比べて抑制されている。

図7と図8は、図5、図6と同じ被験者の平成10年度69歳時の、安静閉眼時10秒間と10Hz閃光刺激10秒間の脳波の、Quick EEG による周波数解析を示したものである。平成9年度と同じ傾向が認められる。

D. 考察

Obrist⁴⁾は、高齢者の覚醒時脳波は、若年成人、中年成人の覚醒脳波とよく似ているが、

ただ、 α リズムの周波数は加齢とともに減少する傾向があると述べている。また、Hubbardら⁵⁾は、健康な100歳の人の脳波の背景リズムの平均周波数は、なお8Hz以上であると報告している。

しかし、健康高齢者の同一被験者について、加齢とともに脳波がどう変化するかを定量的周波数解析方法でもって、経年的に追跡している研究は少ないと思われる。さらに、知的機能検査の成績もあわせて検討している研究は更に少ないと思われるので、今後の本研究の結果は、老年期の脳の生理的老化の症状評価の一環として役立つものと期待される。

E. 結論

本研究は老年期の脳の生理的老化の症状評価の一環として、覚醒時脳波の周波数解析結果と知的機能検査の得点結果を経年的に追跡し、数量的、画像視覚的に脳の老化の症状評価を試みるものである。本年度は健康高齢者14名と成人Down症候群1名に対して、知的機能検査としてHDS-RとMMSとを行い、あわせて覚醒時脳波のQuick EEGによる周波数解析を行い、昨年度の結果と比較検討し、同一被験者においては、同じ脳波特徴を認めた。以後、更に経年的に両検査を行い、両者の関係を検討する。

F. 引用文献

- 1) H. H. Jasper : The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 10 : 371-375, 1958.
 - 2) 加藤伸司ら : 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. *老年精神医学雑誌*, 2 : 1339-1347, 1991.
 - 3) M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh : "Mini-Mental State" : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. psychiat. Res.*, 12 : 189-198, 1975.
 - 4) W. D. Obrist : The electroencephalogram of normal aged adults. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 6 : 235-244, 1954.
 - 5) O. Hubbard, D. Sunde, E. S. Goldensohn : The EEG in centenarians. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 40 : 407-417, 1976.
- #### G. 研究発表
1. 論文発表
 - ① 秋元波留夫, 山口成良 (編) : 神経精神医学. 第2版, 創造出版, 東京, 1998.
 - ② 山口成良 : 分裂病の発症から受診までの期間と早期治療の必要性. *精神科治療学*, 13 : 447 - 454 , 1998.
 - ③ N. Yamaguchi, S. Matsubara, F. Momonoi, K. Morikawa, M. Takeyama, Y. Maeda : An attempt of radar chart expression of a self-rating scale for sleep disturbance. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 52 : 165-167, 1998.
 - ④ 西園昌久, 山口成良, 岩崎徹也, 三好功峰 (編) : 専門医のための精神医学, 第1版, 医学書院, 東京, 1998.
 - ⑤ 山口成良, 武山雅志, 松原三郎, 小林絢子 : 転換性障害の外来でのA-T スプリットの試み. *心療内科*, 2 : 416 - 420 , 1998.
 - ⑥ 山口成良 : 偽発作. 鈴木二郎, 山内俊雄 (編), てんかん, 臨床精神医学講座

(総編集松下正明), 9 : 72-81, 中山書店, 東京, 1998.

- ⑦ 山口成良 : 睡眠中のからだと脳. 大熊輝雄, 宮本忠雄 (編), 睡眠の正常と異常 : 29-42, 日本評論社, 東京, 1998.
- ⑧ 山口成良 : 熟眠障害. 今月の治療, 6 : 1317-1319, 1998.
- ⑨ 山口成良 : 日本精神神経学会-歴史と最近の動向-. 最新精神医学, 3 : 601 - 610, 1998.

2. 学会発表

- ⑩ 山口成良 : 精神分裂病の再発予防のために, 早期診断, 早期治療の提言. 第94回日本精神神経学会総会, 沖縄県宜野湾, 1998.
- ⑪ 山口成良, 松原三郎, 桃井文夫, 森川恵一, 武山雅志, 前田義樹 : 高齢者の睡眠障害について-1983年と1996年のアンケート調査の比較-. 日本睡眠学会第23回学術集会, 秋田, 1998.
- ⑫ 山口成良, 松原三郎, 桃井文夫, 森川恵一, 武山雅志, 前田義樹 : 老年期の睡眠障害に対するレーダーチャート式睡眠状態自己評価表現による治療経過観察. 第13回日本老年精神医学会, 松江, 1998.

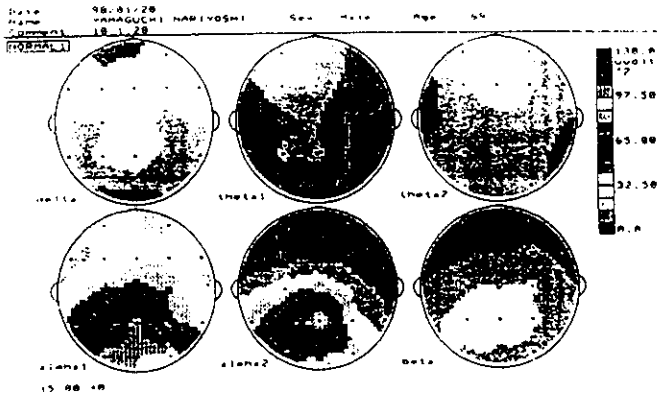
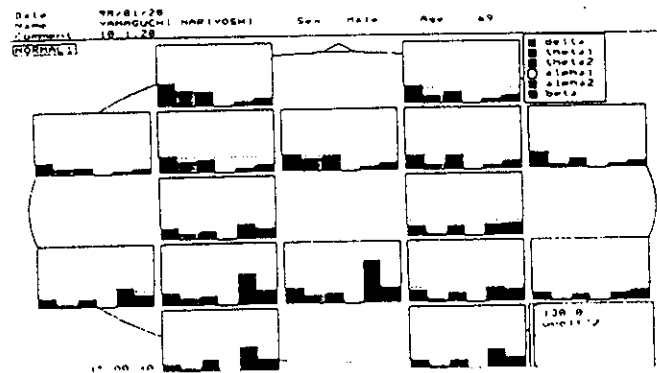


図1 69歳男性。閉眼安静時のQuick EEGによる周波数解析。

上段は6帯域マッピング

下段は6帯域含有量



後頭部に α_1 帯域の脳波がやや多い。

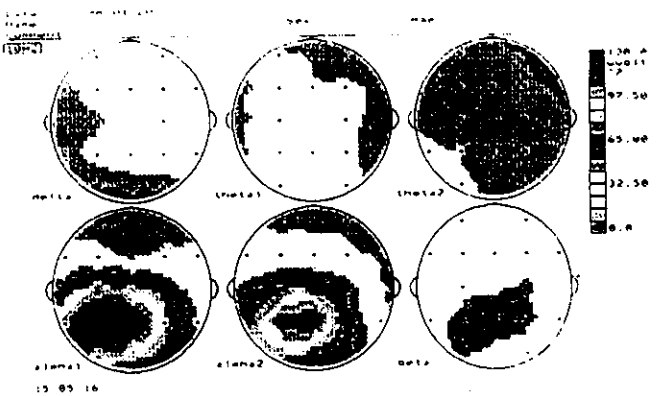


図2 図1と同一被験者。閉眼中、10Hz閃光刺激時のQuick EEGによる周波数解析

上段は6帯域マッピング

下段は6帯域含有量



α_1 、 α_2 帯域の波が後頭部、頭頂部で駆動されている。左側のほうがややパワー値が高い。

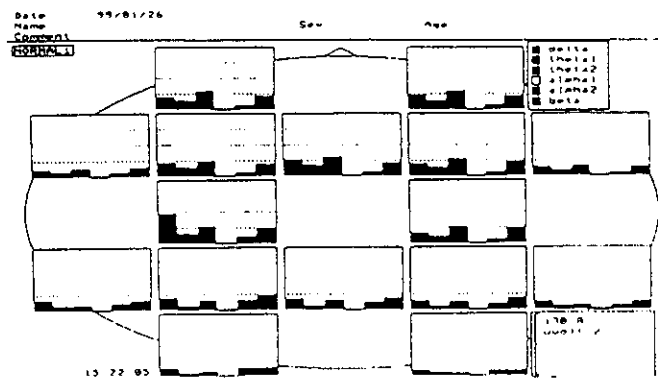
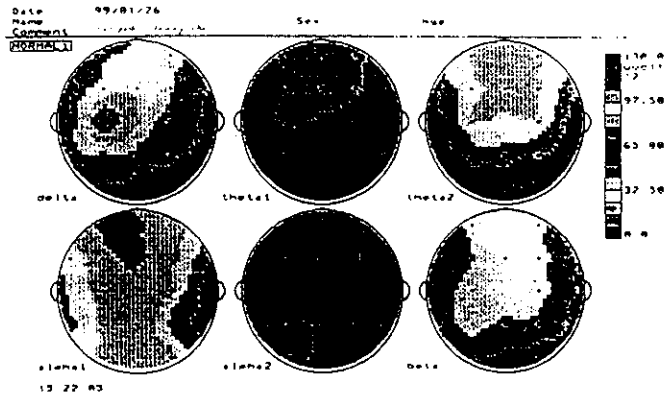


図3 図1と同一被験者。70歳時の閉眼安静時のQuick EEGによる周波数解析。

上段は6帯域マッピング
 下段は6帯域含有量

69歳時と同じ傾向の脳波特徴がみられる。

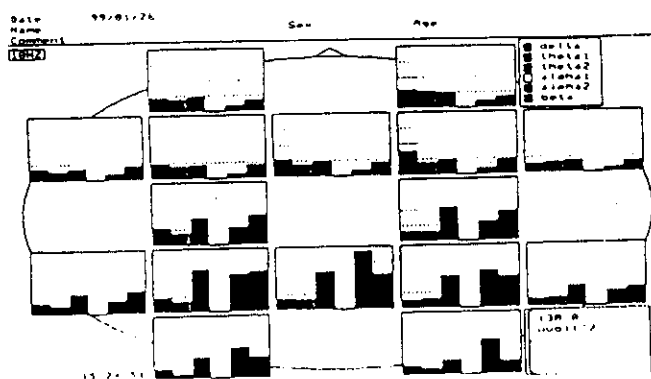
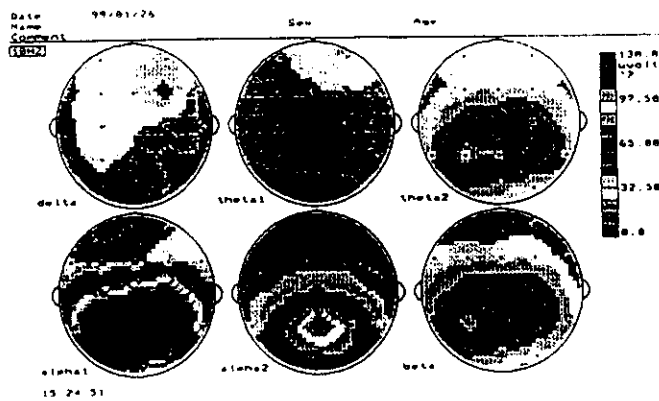


図4 図2と同一被験者。70歳時の閉眼中、10Hz閃光刺激時のQuick EEGによる周波数解析

上段は6帯域マッピング
 下段は6帯域含有量

69歳時と閃光刺激による同じ傾向の脳波特徴がみられる。

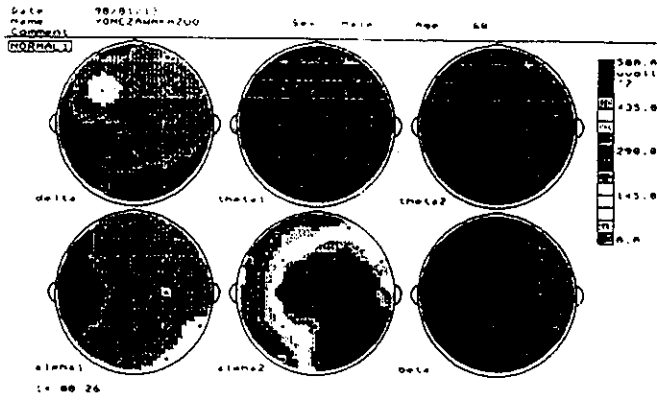


図5 68歳男性。閉眼安静時のQuick EEGによる周波数解析。

上段は6帯域マッピング

下段は6帯域含有量

α_2 帯域の波が広汎に認められる。

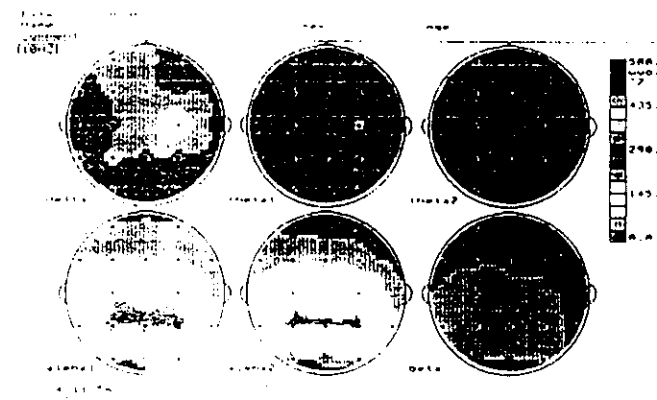
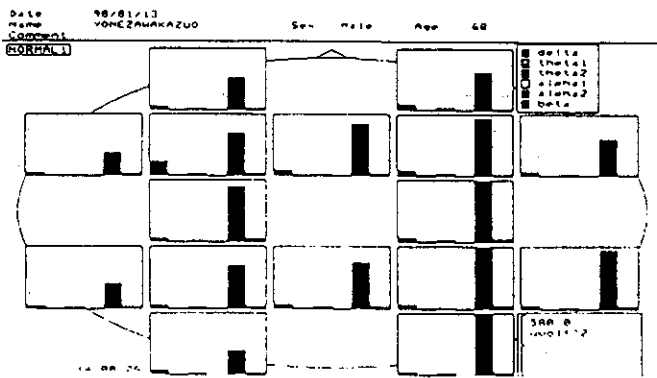
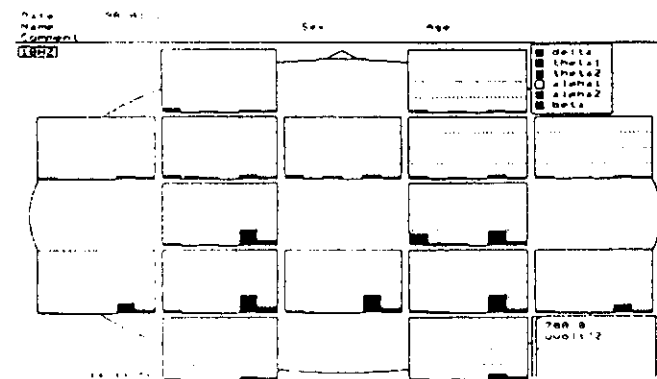


図6 図5と同一被験者。閉眼中、10Hz閃光刺激時のQuick EEGによる周波数解析。

上段は6帯域マッピング

下段は6帯域含有量

α 帯域の波の駆動が図5と比べて抑制されている。



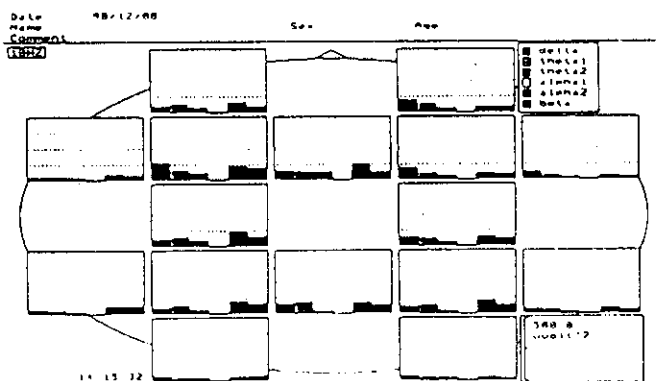
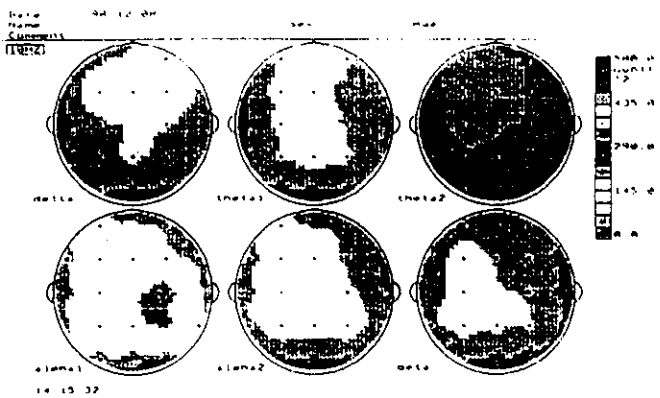
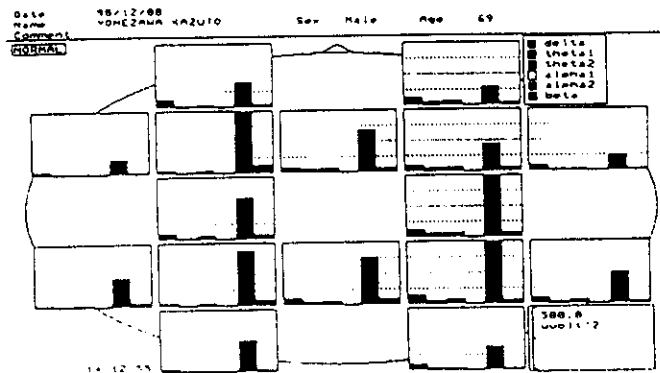
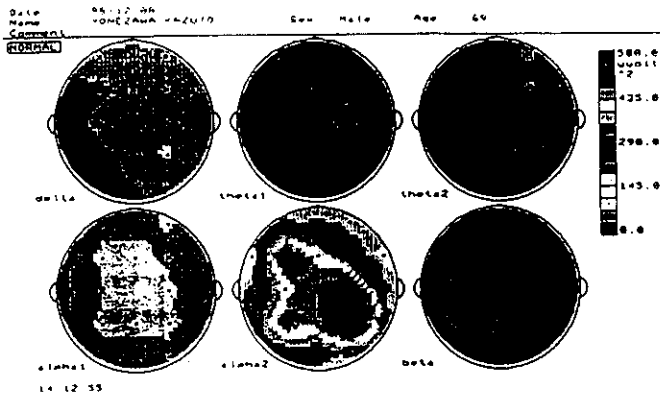


図7 図5と同一被験者。69歳時の閉眼安静時のQuick EEGによる周波数解析。

上段は6帯域マッピング

下段は6帯域含有量

68歳時と同じ傾向の脳波特徴がみられる。

図8 図6と同一被験者。69歳時の閉眼中、10Hz閃光刺激時のQuick EEGによる周波数解析。

上段は6帯域マッピング

下段は6帯域含有量

68歳時と閃光刺激による同じ傾向の脳波特徴がみられる。

脳波コヒーレンスからみた脳の老化の評価に関する研究

和田有司 (金沢大学医学部神経精神医学教室・助教授)

菊知充、武田務、橘博之 (金沢大学医学部神経精神医学教室)

健常高齢者を対象に安静覚醒閉眼時および光刺激中脳波の半球間コヒーレンス (COH) を分析し、健常若年齢者と比較した。安静時脳波では、 δ および θ 帯域において C3/C4 で高齢群が有意に低い COH 値を示した。同様に α -3 帯域では F3/F4 において、 β -2 帯域では F3/F4 および C3/C4 において高齢群が有意に低い COH 値を示した。さらに光刺激中脳波では、15Hz 光刺激頻度に対応する帯域で高齢群が有意に高い COH 値を示した。今回の研究から、安静時のみならず、光刺激中脳波コヒーレンスも脳の正常な老化に伴う機能変化を評価するために有用であることが示唆された。

キーワード ; Aging, EEG, Coherence, Photic stimulation,
Visual system

A. 研究目的

正常加齢に伴う脳波学的研究としては、従来の視察法に加えて、安静時脳波の定量分析、誘発電位、事象関連電位などの精神生理学的方法が導入され、より軽微な機能変化をとらえることが可能となっている。

脳波コヒーレンス (coherence, 以下 COH) とは脳波相関性を周波数の関数として定量的に表し、電極下の 2 つの脳部位間の機能的関連性を客観的に示す指標と考えられている。加齢に伴う安静時脳波 COH の変化に関する報告はされているが、光刺激中脳波での報告はない。そこで今回は、正常健常者を対象に光刺激中脳波の COH を分析し、併せて安静覚醒閉眼時脳波 (安静時脳波) の COH 分析も行い、

加齢との関連性を検討した。

B. 研究対象

対象は右利きの健常若年齢群 30 名 (平均 22.1 ± 2.2 歳、男 15 名、女 15 名) および健常高齢群 25 名 (平均 56.8 ± 4.9 歳、男 14 名、女 11 名) である。いずれも精神疾患や脳波に影響を与えるような身体疾患の既往のない有職者を対象とした。

C. 方法

1. 脳波記録と光刺激

記録電極は国際電極配置法 (10-20 法) に従い装着し、両側耳朶の電極を連結して基準電極とし、16 部位より導出した。記録条件は、時定数 0.1 秒、ハイカットフィルターは 60Hz に固定

し、電極の接地抵抗は5 Kオーム以下になるようにした。まず10~15分間の安静時脳波を記録し、次いで眼前25cmに設置したストロボスコープにより閉眼時に光刺激を施行した。光刺激には5、10および15 Hzの白色点滅刺激を用い、各々30秒間施行した。安静時および光刺激中の脳波は、光磁気ディスクに記録した。検査は暗くしたシールドルーム内で行った。

2. データ解析

光磁気ディスクに記録した脳波を再生し、Signal Processor 7T18A (NEC デバイシステムズ社製)を用いて解析処理を行った。眼球運動も記録し、アーチファクトや眠気のある部分は視察的に解析より除外した。光刺激の開始2秒間の脳波もアーチファクトが混入しやすいため解析から除外した。2秒間を1エポックとして、安静時には25エポック、光刺激時には10~25エポックを解析した。A/D変換後に高速フーリエ変換を行い、0.5HzごとにCOH値を算出した。今回は大脳半球間COHを検討し、F3/F4, F7/F8, C3/C4, T5/T6 およびO1/O2の5組の電極間でCOH値を求めた。

次いで、安静時脳波については、各周波数ごとにえられたCOH値を、 δ (2.0-3.5 Hz), θ (4.0-7.5 Hz), α -1 (8.0-9.0 Hz), α -2 (9.5-10.5 Hz), α -3 (11.0-12.5 Hz), β -1 (13.0-19.5 Hz) および β -2 (20.0-28.0 Hz)の7帯域に区分した。

光刺激中脳波のCOHについては、

5、10、15Hzの各刺激頻度に対応する帯域のCOH値を検討した。

3. 統計解析

各COH値をFisherのZ変換により正規分布化した。次いで各周波数帯域ごとの導出全体で反復測定一分散分析法(ANOVA)で解析し、危険率5%未満で有意差とした。ANOVAで有意差があればt検定(unpaired)により各部位別に両群を比較し、有意水準は危険率0.1%未満とした。

D. 結果

1. 安静時脳波COH (図1)

安静時脳波において、ANOVAで両群間に有意差がみられたのは δ , θ , α -3, β -1 および β -2の5帯域であった。次いで部位別に行ったt検定による検討では、 δ および θ 帯域においてC3/C4で高齢年齢群が有意に低いCOH値を示した(図1A、B)。同様に α -3帯域ではF3/F4において(図1C)、 β -2帯域ではF3/F4およびC3/C4において(図1D)高齢年齢群が有意に低いCOH値を示した。

2. 光刺激中脳波COH (図2)

光刺激中脳波では、15Hzの光刺激頻度に対応する帯域で、両群間に有意差が認められた。次いで部位別に行ったt検定による検討では、T5/T6で高齢年齢群が有意に高いCOH値を示した。

E. 考察

本研究では若年齢者と高齢者を対象に、まず安静時脳波の半球間COHを分析した。その結果、高齢

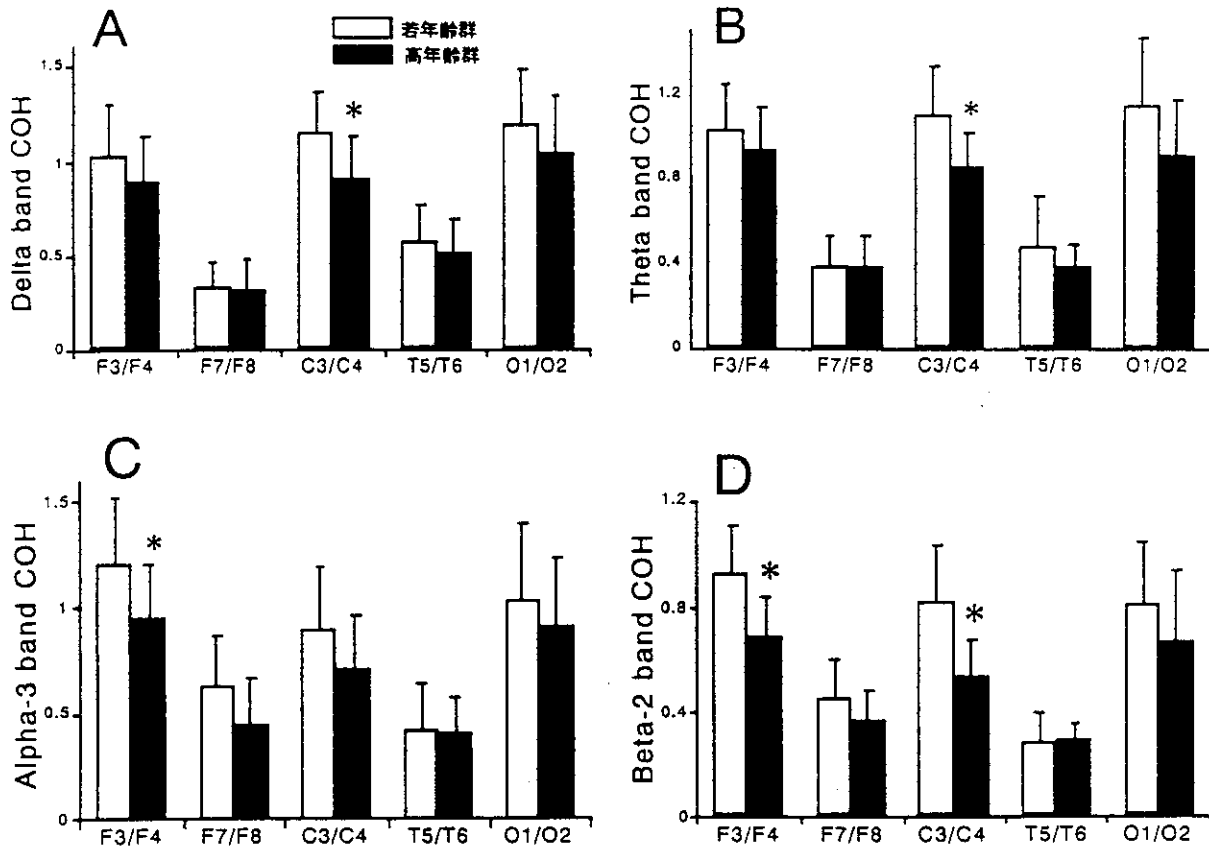


Fig. 1 Interhemispheric EEG coherence in the resting condition. A, delta band coherence (2.0-3.5 Hz); B, theta band coherence (4.0-7.5 Hz); C, alpha-3 band coherence (11.0-12.5 Hz); D, beta-2 band coherence (20.0-28.0 Hz). Values are mean \pm S.D. of coherence values transformed to Fisher's Z scores. * $p < 0.001$ compared with young control subjects.

者は若年齢者に比して δ 、 θ および β -2帯域でC3/C4を中心に低いCOH値を示した。今回の結果は、加齢により後頭部領域を除いた広範な半球間COHの低下を認めたDuffyら¹⁾の所見と矛盾しない。

脳に加齢変化の一つとして、脳内コリン作動系の変化があるが、Sloanら²⁾は健常成人に抗コリン薬を投与することで半球間COHの低下が生じることを報告していることから、本研究の安静時脳波の結果は加齢による脳内コリン作動系の機能低下を反映している可能性もある。またMRIでの脳

室周囲の高信号域の程度がCOH低下と関連することが指摘³⁾されており、脳の器質的要因の関与も推測される。

一方、今回の光刺激中脳波のCOH分析では、15Hz光刺激頻度に対応する帯域で、高年齢群が有意に高値を示し、安静時とは異なる結果がえられた。我々の研究で、抗コリン剤投与により光刺激中脳波の半球間COHについては上昇することが示されており、脳内コリン系の関与が推定されるが、その神経機序については今後の検討が必要である。

光刺激は日常の脳波検査でルーチ

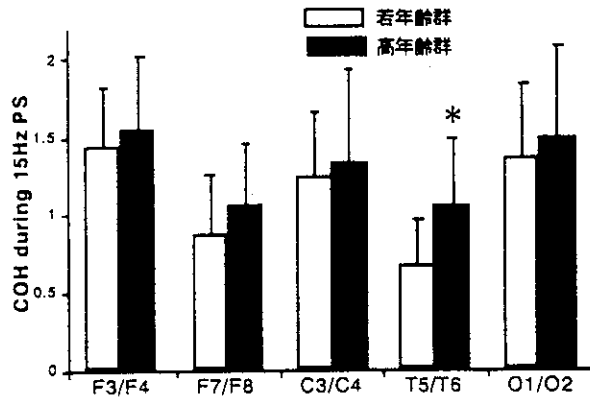


Fig. 2 Interhemispheric EEG coherence during photic stimulation (PS) in the beta band corresponding to 15Hz PS. Values are mean \pm S.D. of coherence values transformed to Fisher's Z scores. * $p < 0.001$ compared with young control subjects.

ン化された賦活法であるが、光刺激中脳波のCOH解析はほとんどされていない。今回の研究から、安静時脳波のみならず、光刺激中脳波コヒーレンスも脳の正常な老化に伴う機能変化を評価するために有用であることが示唆された。COH変化と知的機能との関連、正常な老化と痴呆疾患とのCOH所見の相違などは、さらに多くの症例を対象として検討すべき重要な課題と思われる。

F. 参考文献

- 1) Duffy FH, Mcanulty GB, Albert MS: Effects of age upon interhemispheric EEG coherence in normal adults. *Neurobiol Aging*, 17: 587-599, 1996.
- 2) Sloan EP, Fenton GW, Standage KP: Anticholinergic drug effects on quantitative electroencephalogram, visual evoked potential, and verbal memory.

Biol Psychiatry, 31: 600-606, 1992.

- 3) Leuchter AF, Dunkin JJ, Lufkin RB, Anzai Y, Cook IA, Newton TF: Effect of white matter disease on functional connections in the aging brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 1347-1354, 1994.

G. 業績発表

- ① Wada Y, Nanbu Y, Kikuchi M, Koshino Y, Hashimoto T, Yamaguchi N: Abnormal functional connectivity in Alzheimer's disease: intrahemispheric EEG coherence during rest and photic stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 248: 203-208, 1998.
- ② Wada Y, Nanbu Y, Jiang ZY, Koshino Y, Hashimoto T: Interhemispheric EEG coherence in never-medicated patients with paranoid schizophrenia: analysis at rest and during photic stimulation. *Clin Electroencephalogr*, 29: 170-176, 1998.
- ③ Wada Y, Nanbu Y, Koshino Y, Yamaguchi N, Hashimoto T: Reduced interhemispheric EEG coherence in Alzheimer disease: analysis during rest and photic stimulation. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 12: 175-181, 1998.
- ④ Wada Y, Nanbu Y, Kikuchi M, Koshino Y, Hashimoto T: Aberrant functional organization in schizophrenia: analysis of EEG coherence during rest and photic stimulation in drug-naive patients. *Neuropsychobiology*, 38: 63-69, 1998.

睡眠構築からみた脳の老化の症状評価—一日中の対人的な働きかけが睡眠覚醒リズムに及ぼす影響—

埼玉医科大学精神医学教室

山内俊雄、飯田英晴

日中の対人的な働きかけが夜間の睡眠構造に与える影響を明らかにするために、高齢痴呆患者を対象に、アクチグラフを用いて昼/夜の活動量の比と日中の働きかけとの関係を検討した。日中の対人的な働きかけで夜間の活動量は減少し昼/夜の活動量の比も有意に増大した。対人的な働きかけは夜間の睡眠率が不良で、睡眠・覚醒リズムが障害されている例で特に有効で、昼/夜の活動量の比は老化や痴呆化に伴う睡眠構造の変化や睡眠・覚醒リズムを反映する生理学的指標である可能性が示唆された。

A はじめに

高齢痴呆患者では様々な身体的障害や、痴呆の進行に伴って日常生活能力が障害され、生活の質QOLの低下が見られる。中でも睡眠に関しては、加齢に伴う睡眠構造の変化のみならず、日常生活能力の減退や身体的障害などにより睡眠構造は変化する。すなわち、徐波睡眠は殆ど見られなくなり、典型的な瘤波や紡錘波も見られず睡眠段階Ⅱ度も大きく減少し、睡眠段階Ⅰ度と覚醒が繰り返される睡眠構造へと変化するを明らかにしてきた。

また、睡眠構造の変化に加えて睡眠・覚醒リズムが崩れることを明らかにしてきた。

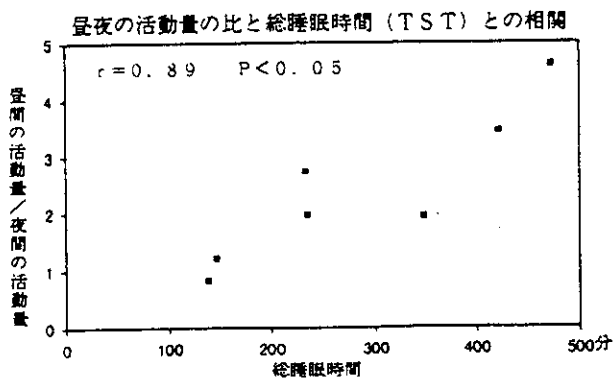
高齢痴呆患者のポリソムノグラフ（PSG）を記録することにはかなり困難な

点がある。痴呆の程度が比較的軽度であっても、了解が不十分で夜間に電極をはずしてしまうことや、重度の寝たきりの状態では終夜脳波を記録しても、睡眠記録が殆ど見られないことや、視察的判読では睡眠段階が決定できない区間が多く、正しく睡眠構造を決めることが困難なことなどがある。

昨年、終夜睡眠記録とアクチグラフを用いて昼/夜の活動量を同時記録し、夜間の時間帯に比べて昼間の時間帯の活動量がどの程度高いのかを示す昼/夜の活動量の比が、夜間の睡眠構造を比較的よく反映することを報告した。

昼間と夜間の活動量の比と夜間の総睡眠時間との相関を図1に示した。昼間と夜間の活動量の比が高い被験者ほど総睡眠時間が長い結果であった。

図 1



同様に昼間と夜間の活動量の比は、睡眠効率、睡眠段階Ⅱ度とも有意に高い相関を示し、この比が高いほど睡眠効率も良く、睡眠段階Ⅱ度も多いと言う結果を得た。

この様に昼間と夜間の活動量の比は夜間睡眠の良し悪しを反映している可能性がある。

本年度は、日中の対人的な働きかけが夜間の睡眠構造に及ぼす影響についてアクチグラフを用いて検討し、この昼/夜の活動量の比が老化や痴呆化の行動生理学的な指標になる可能性について検討した。

B 対象と方法

対象患者は痴呆性疾患の専門病院に入院している患者で年齢は76歳から93歳、平均年齢85歳であった。1名を除いて全員が脳血管性痴呆の患者であった。CDRで評価した痴呆の程度は、記憶、見当識、判断力の項目では軽度から中等度痴呆で、社会適応や介護状況の項目では中等度から重度で、総合的には中等度の痴呆であった。

介助なしに自力歩行が可能な患者はなく、排泄、起立、入浴、着衣、身の衛生には全て介助が必要な患者群である。

うち2名はある程度の介助で自力で食事が可能であった。重度の失語を持つ患者はいないが、自ら会話をするのは少なく、受動的に僅かな会話をするのみで、言語的な了解も十分なものではなかった。

上記の患者15名に対して非利き手にアクチグラフを装着し4日ないしは5日間連続で活動量を計測した。アクチグラフを夕方18時から装着した。21時の消灯時間から翌朝6時までを睡眠時間帯、朝6時から昼12時までを午前中の時間帯、昼12時から消灯の21時までを午後の時間帯とした。3日目の午前中の時間帯に約2時間くらい対人的な働きかけをおこなった。具体的には、移動が不可能な患者が多いため、ベッドを陽の当たるデイルームに移動し、ベッドを上げて担当の看護者や介助者と会話をしたりテレビを観たりして覚醒を維持するようにした。うち3名は計測途中でアクチグラフをはずしてしまい分析の対象から除外した。

従って男性6名、女性6名のアクチグラフのデータを解析した。アクチグラフの設定は通常用いているモードで、微細な運動や緩徐な運動成分をカットする様に設定した。1分間毎にカウント数を取り込み、パソコン上で扱えるデータに変換しマイクロソフト上でその後の処理を行った。1分ごとのアクチグラフの数値データに、コーレラの睡眠・覚醒判別式を適応し、睡眠か覚醒かの判別を行った。夜間睡眠時間帯、午前の時間帯、午後の時間帯の3つについて、睡眠・覚醒の判別を行い睡眠率を集計した。対人的な働きかけを行った前後で、夜間睡眠時間帯

の活動量の変化と判別された睡眠率を比較した。また、昨年と同様に昼間の活動量と夜間の活動量の比を求め、対人的な働きかけの前後で比較した。

C 結果

3日間の活動量の変動を各個人毎に図2に示した。対人的な働きかけを行った時間帯を ■ で示した。縦軸はそれぞれの時間帯での1時間あたりの平均活動量を示している。全体では当然、夜間の時間帯の活動量は1夜、2夜、3夜ともに午前、午後の時間帯の活動量に比べて低くなっているが、中には夜間の時間帯でも活動量が高く、低下せず活動量が維持された例も見られ、この様な例は昼夜のリズムが障害されている可能性が考えられる。

図2

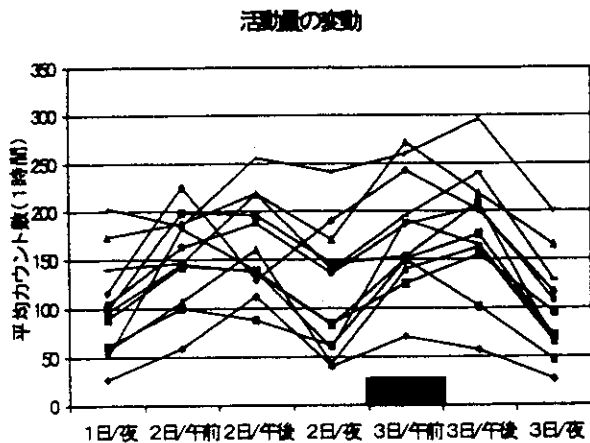
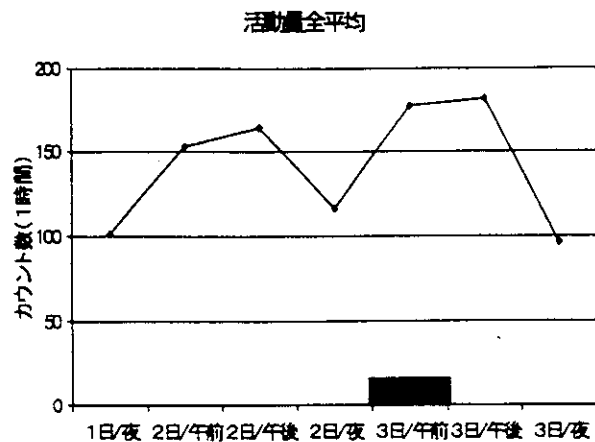


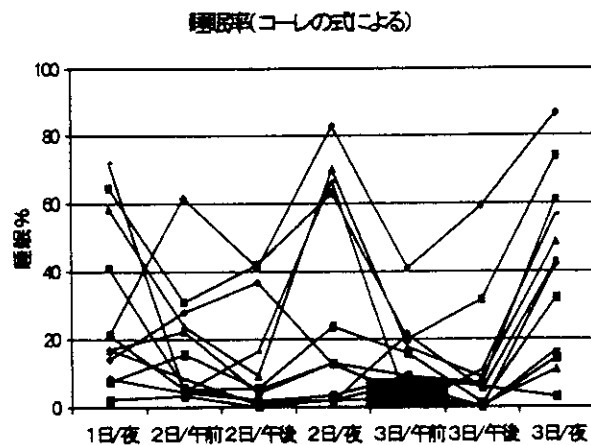
図3に12名全員の平均活動量の変動を示した。3日目の午前中に対人的な働きかけを行っているため、3日目の午前中の活動量は2日目の午前、午後と比べてやや高くなっていた。また、働きかけ後の3日目の夜間時間帯の活動量は1夜、2夜に比べてやや減少していた。

図3



コーレらの睡眠・覚醒判別式を用いて睡眠と判定された睡眠率について各個人毎にその変動を図4に示した。夜間の時間帯の睡眠率より、午前の時間帯の睡眠率の方が増加している例や、夜間の時間帯の睡眠率が極めて低い例もあった。全体としてはばらつきが大きく、午前や午後の時間帯に比べて夜間の時間帯の睡眠率が増加する傾向が見られた。

図4



12名全員の平均睡眠率の変動を図5に示した。対人的な働きかけを行った3日目の午前の睡眠率は低く、1夜、2夜に比べて3日目では、睡眠率は約10%くらい増加していた。