

脳の高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11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)

(総括研究報告書)

平成12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一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、脳波コヒーレンス、睡眠構築の分析、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、脳波の伝播、事象関連電位、PET、脳磁図を駆使して脳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（福井医科大学教授）
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（大阪大学大学院・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、睡眠構築、眼球運動、睡眠・覚醒状態、深部体温リズム、メラトニン分泌リズム、脳波の伝播、事象関連電位、磁気共鳴機能画像、PET、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、加齢に伴う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ん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行った。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と睡眠ポリグラフィを用いた睡眠・覚醒リズムの検討から、小島は滑動性追跡眼球運動と衝動性眼球運動の研究から、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 PET 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「目の動き認知」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の白色点減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的に追跡した。3年間を比較して、健康高齢者において、HDS-RとMMSの得点に有意差なく、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) 脳の加齢変化による認知機能の低下にアセチルコリン系の機能変化が関与していることが指摘されているため、正常加齢と抗コリン剤投与による脳機能の変化を検討するため、安静時と光刺激時脳波の半球間コヒーレンスを高年齢群14名、若年齢群15名、スコポラミン投与若年齢群16名で比較した。安静時のコヒーレンス値は δ 、 $\alpha-3$ および $\beta-2$ 帯域で高年齢群が他の2群に比して低値を示した。光刺激中のコヒーレンス値は5Hz刺激に対応する帯域でスコポラミン投与群が他の2群に比して高値を示した。その結果、加齢と急性のコリン性機能障害とでは、異なる脳機能結合の変化をもたらすことが示唆された。3) 脳血管性痴呆患者7名と健常高齢者10名に睡眠ポリグラフを記録し、24時間アクチグラフで活動量を計測した。その

結果、睡眠段階2度や徐波睡眠の減少、睡眠効率の低下、中途覚醒時間の延長などといった睡眠構造の変化と昼間の活動量の高さ、昼夜の活動リズムは密接な関連にあることが明らかとなり、昼間に働きかけを行って覚醒を維持することは高齢者の残存機能を高め、より質の高い生活の維持のために必要なことであると考えられた。4) 健康高齢者30人、若年者19人について、滑動性追跡眼球運動(パシュート)と衝動性眼球運動(サッケード)について検討した。その結果、パシュートとサッケードのこれらのパフォーマンスに関する変数が、脳の老化の指標となる可能性が示唆された。5) 本年度は昨年度に引き続き、睡眠・覚醒状態、深部体温リズム及び血中メラトニン分泌リズムを指標として、概日リズムの加齢変化が老年者での睡眠障害の発現に果たす意義についての前方視的検討を行った。その結果、エントリー時点での血中メラトニン分泌の低下およ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となり得る可能性が強く示唆された。6) 大脳皮質の加齢による影響に領域的な差異があるのか、 α 波の伝播に注目して検討した。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秒間の脳波を19部位から記録した。解析方法としてPotential flow解析と相対パワー寄与率解析を行った。その結果、右半球で加齢変化が著明で、後方連合野で加齢に伴う α 波の伝播の変化が強く見られた。7) 本年度は2年の経過後に視覚刺激による事象関連電位(ERP)および精神測定の前検が可能であった同一健常高齢者を対象に、初回時と2回目の検査結果を比較

するとともに、高齢時の 2 歳の脳の老化がどの検査項目に最も影響をうけ、それが何歳代から明確になるのかを検討した。その結果、P300 潜時の延長率が高齢時の加齢を最も反映していると考えられた。年代別年齢からみた脳の老化の影響は、P300 潜時の延長率では 70 歳代以降、誤反応率では 80 歳代以降に明らかになると考えられた。

8) 運動速度の低下すなわち bradykinesia の影響を受けない認知課題として Mental operations (MO)-verbal 課題と MO-spatial 課題を用い、75 歳以下の健常高齢者とパーキンソン病 (PD) 患者各 17 名で検査を行った。その結果、MO-verbal 課題では呈示頻度の上昇とともに PD 群で有意に正答率の低下を示した。この結果は PD における認知速度の低下を示すものと考えられた。PET を用いた脳賦活試験で、PD 患者に観察された認知速度低下は caudate, anterior putamen 及び Brodmann's area 6 の機能異常を反映したものと考えられた。

9) 顔認知に重要な意味を持つ「目の動き」に対する脳の活動部位とその経時的変化について、脳磁図を用いて検討した。この反応の発生源 (双極子) は中側頭葉の後部に位置推定された。

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。山口らの健康高齢者の 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と知的機能検査は経年的にその結果を 3 年間追跡したが、前者では脳波は 3 年間同じ

特徴を示し、後者は有意差はみられなかった。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、日中の対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、対人的な働きかけは睡眠構築を良好なものへ変化させた。すなわち、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。小島らの滑動性追跡眼球運動と衝動性眼球運動の検討では、前者でみられる「regular square wave」は注意機能との関係が深く、老化との関連がある可能性が想定された。後者の眼球運動は認知機能、気分状態に影響を受けることが考えられた。三島らが本年度に行った前方視的検討でも、エントリー時点での血中メラトニン分泌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となり得る可能性が強く示唆された。篠崎らの加齢に伴う脳波 (α 波) の伝播の局在性変化の検討では、右半球で加齢性変化が著明であり、それらの領域は右後方連合野の下方、右前頭葉下部に位置しており、前者は視空間認知、構成能力に、後者は行動と言語の情動的認知と表出に関係している。岩崎らの事象関連電位 (P300) の検討では、P300 潜時の延長率が高齢時の加齢を最も反映していると考えられた。年代別年齢からみた脳の老化の影響は、P300 潜時の延長率では 70 歳代以降、誤反応率では 80 歳代以降に明らかになると考えられた。柴崎らの PET を用いた認知機能の加

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、caudate, anterior putamen 及び Brodmann's area 6 の機能異常を反映したものと考えられた。柿木らの脳磁図と脳波を用いた「目の動き」の研究では、この反応の発生源（双極子）は中側頭葉の後部に位置推定され、運動視中枢（MT/V5 野）の中にも「目の動き」に対して特異的に反応する部位が存在する可能性が示唆された。

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、一昨年度（平成9年度）から着手された。本年度（平成11年度）は、健常高齢者の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ならびに睡眠ポリグラムに及ぼす影響、滑動性追跡眼球運動と衝動性眼球運動の検討、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 P300 の測定、パーキンソン病患者を対象として PET を用いた認知機能の加齢評価、脳磁図を用いた「目の動き」認知に関する脳部位局在の研究など、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。

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

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，桃井文央，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，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，一昨年度，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。

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。他に对照として，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朵連結を行った。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，閉眼状態で各々 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 ～ 10 Hz

α_2 : 10 ～ 13 Hz

β : 13 ～ 20 Hz

知的機能検査として，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⁾を対象全員に行った。

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 ± 1.63

平成 10 年度得点

26~30 : 平均得点 28.5 ± 1.51

平成 11 年度得点

24~30 : 平均得点 28.1 ± 1.64

・ MMS

N : 14

平成 9 年度得点

24~30 : 平均得点 27.3 ± 1.68

平成 10 年度得点

26~30 : 平均得点 28.2 ± 1.42

平成 11 年度得点

25~30 : 平均得点 28.2 ± 1.48

Down 症候群

N : 1

・ HDS-R

平成 9 年度得点 25

平成 10 年度得点 17

平成 11 年度得点 23

・ MMS

平成 9 年度得点 24

平成 10 年度得点 25

平成 11 年度得点 23

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。

平成 11 年度の知的機能検査の得点は、平成 9 年度と平成 10 年度との中間の得点である。以上、3 年間の知的機能検査の得点には加齢による影響は統計的に（分散分析）は有意ではなかった。

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 点満点であった。

図 3 と図 4 は、図 1, 図 2 と同じ被験者の平成 11 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。やや, パワー値が低い, 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, かって α 帯域の波の駆動が安静時と比べて制御されている。

図 7 と図 8 は, 図 5, 図 6 と同じ被験者の平成 11 年度 70 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 年度とほとんど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 歳以上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, 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たものである。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, 一昨年度, 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。また, 健康高齢者全体として, 知的機能検査の得点には, 3 年間の加齢の影響の有意差はみられなかった。

- 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 山口成良：抗てんかん薬の歴史と分類。
村崎光邦，青葉安里（編），精神科薬物療法，臨床精神医学講座（総編集 松下正明），14：339-349，中山書店，東京，1999.
- ② N. Yamaguchi, S. Matsubara, F. Momonoi, K. Morikawa, M. Takeyama, Y. Maeda :
Comparative studies on sleep disturbance in the elderly based on questionnaire assessments in 1983 and 1996.
Psychiatry and Clinical Neurosciences, 53 : 261-262, 1999.
- ③ 山口成良：老年期睡眠障害の分類と診断。
老年精神医学雑誌，10：401-410，1999.
- ④ 山口成良：脳器質論の歴史—脳病説から生物学的精神医学へ。こころの科学，86：46-52，1999.
- ⑤ 山口成良：睡眠のメカニズム—睡眠中からだとこころ（脳）。ターミナルケア，9：330-336，1999.
- ⑥ 山口成良：てんかんの治療史。松下正明，昼田源四郎（編），精神医療の歴史，臨床精神医学講座（総編集 松下正明），S1：411-424，中山書店，東京，1999.

2. 学会発表

- ⑩ 山口成良，松原三郎，桃井文央，森川恵一，今井昌夫，藤木暁：昼間病院に初回入院した精神分裂病患者の転帰に関する研究。第95回日本精神神経学会総会，東京，1999.
- ⑪ 山口成良，河村祥子，前田義樹：中学生の睡眠時間の実態—アンケート調査によ

る検討。日本睡眠学会第24回学術集会，広島，1999.

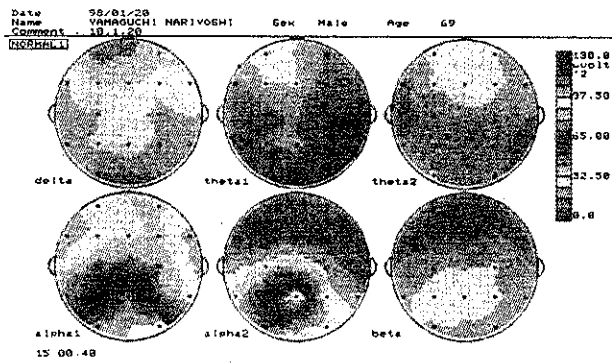
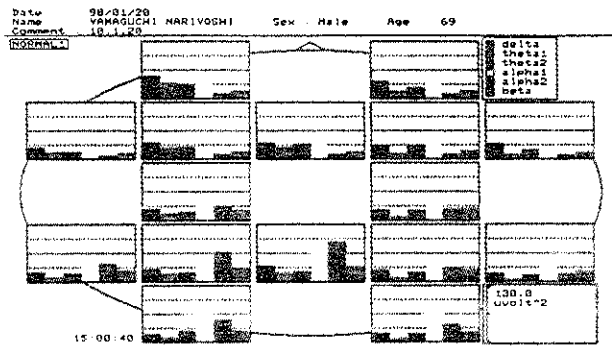


図1 平成9年度69歳男性。
閉眼安静時の Quick
EEGによる周波数解析。
上段は6帯域マッピング
グ
下段は6帯域含有量



後頭部に α_1 帯域の脳波
がやや多い。

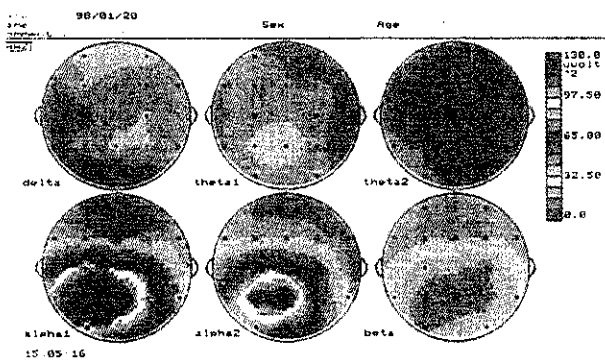
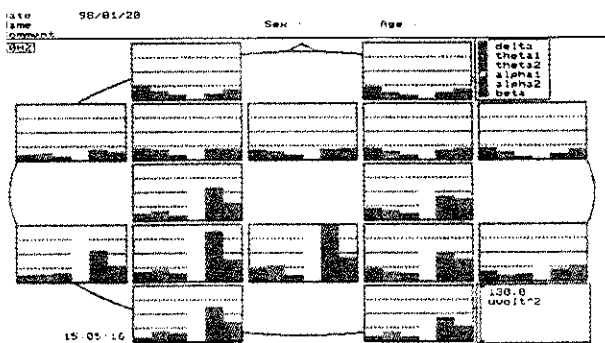


図2 平成9年度図1と同一被
験者。閉眼中、10Hz閃
光刺激時の Quick EEG
による周波数解析。
上段は6帯域マッピング
グ
下段は6帯域含有量

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。



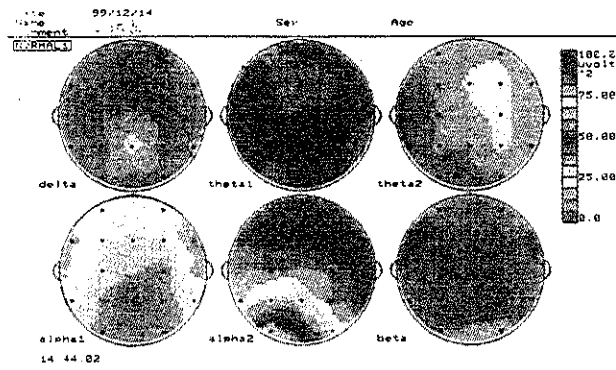
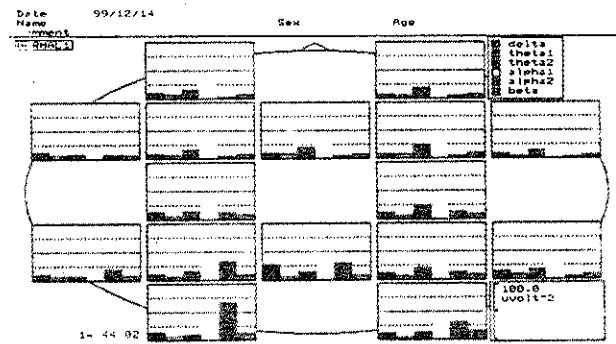


図3 平成11年度70歳, 図1
と同一被験者。閉眼安
静時のQuick EEGによ
る周波数解析。

上段は6帯域マッピ
ング

下段は6帯域含有量



平成9年度と同じ傾向
の脳波特徴がみられる。

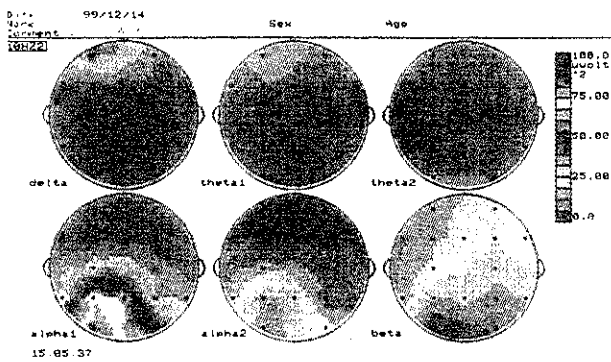
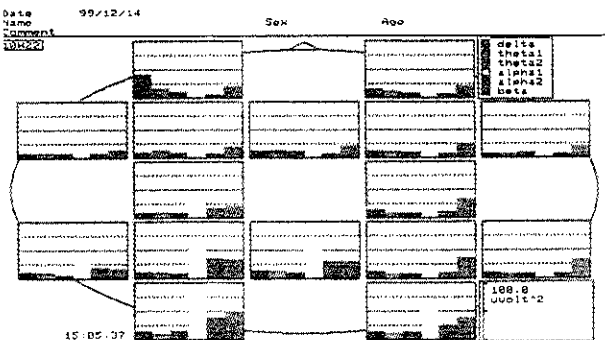


図4 平成11年度70歳, 図2
と同一被験者。閉眼中,
10Hz 閃光刺激時の
Quick EEGによる周波
数解析。

上段は6帯域マッピ
ング

下段は6帯域含有量



平成9年度と閃光刺激
による同じ傾向の脳波
特徴がみられる。

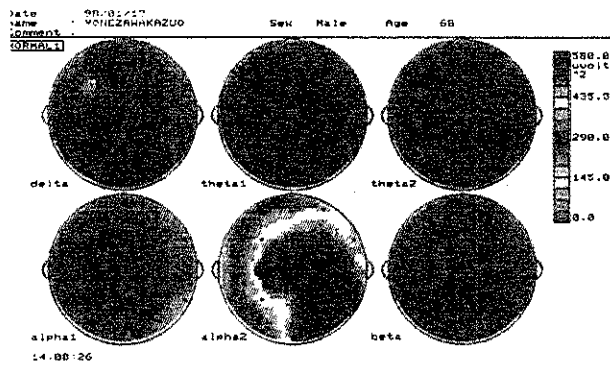
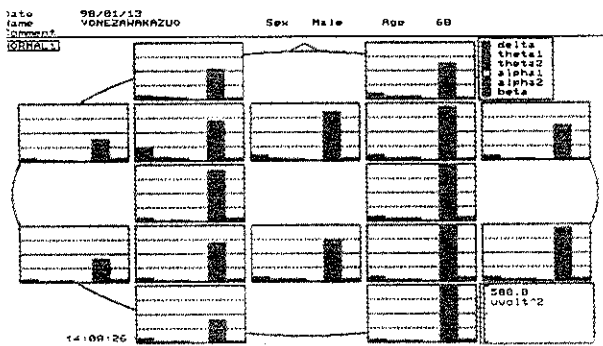


図5 平成9年度68歳男性。
閉眼安静時の Quick
EEGによる周波数解析。
上段は6帯域マッピング
下段は6帯域含有量



α 2帯域の波が広汎に認められる。

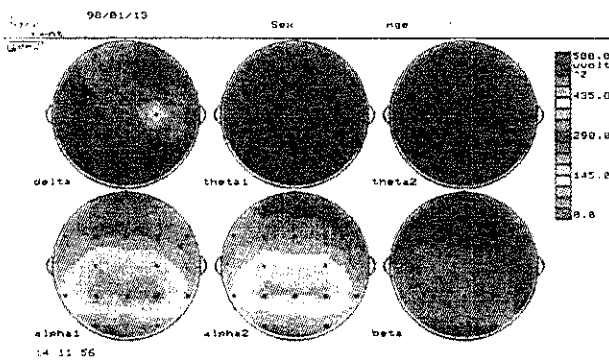
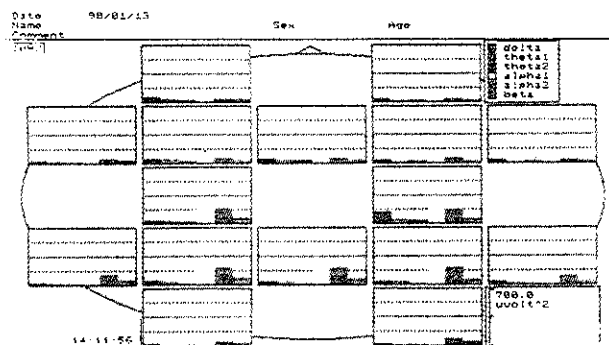


図6 平成9年度図5と同一被
験者。閉眼中、10Hz閃
光刺激時の Quick EEG
による周波数解析。
上段は6帯域マッピング
下段は6帯域含有量



α 帯域の波の駆動が図5
と比べて抑制されている。

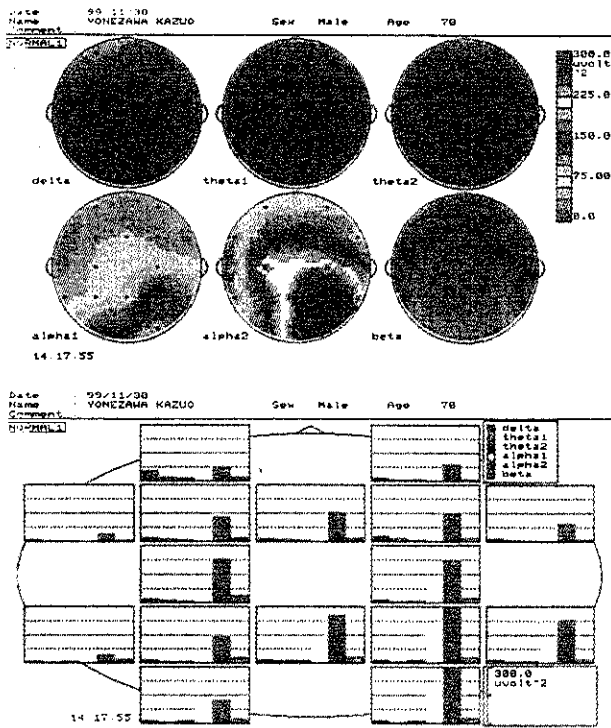


図7 平成11年度70歳, 図5
と同一被験者。閉眼安
静時の Quick EEG による周波数解析。

上段は6帯域マッピング

下段は6帯域含有量

平成9年度と同じ傾向
の脳波特徴がみられる。

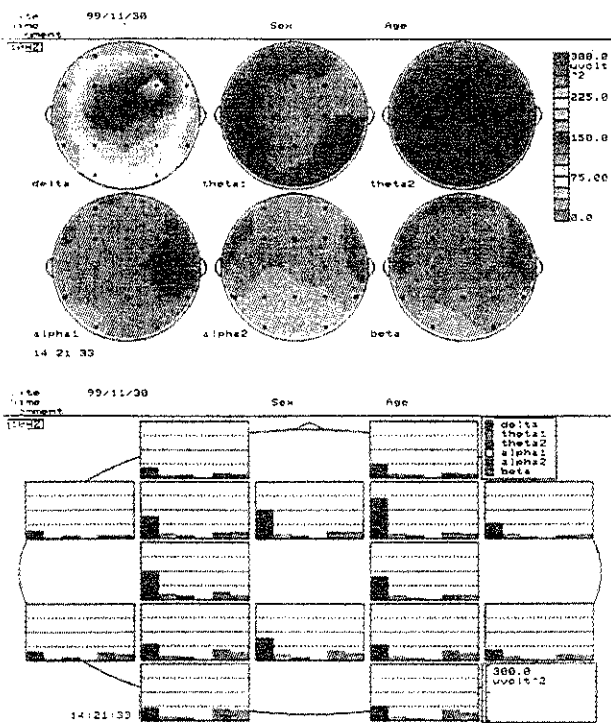


図8 平成11年度70歳, 69
歳時の閉眼中, 10Hz 閃
光刺激時の Quick EEG
による周波数解析。

上段は6帯域マッピング

下段は6帯域含有量

平成9年度と閃光刺激
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 —加齢変化と抗コリン剤投与時の変化の比較—

和田有司¹⁾、菊知 充^{2,3)}、武田 務²⁾、橋 博之²⁾

1) 福井医科大学精神医学教室・教授

2) 金沢大学医学部神経精神医学教室

3) 小松市民病院精神科

健常若年齢者、高年齢者そしてスコポラミン投与後の若年者を対象に、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) を分析した。安静時脳波では、高年齢者は若年齢者に比して δ 、 α -3 および β -2 帯域で COH 値が低値を示し、加齢に伴い半球間の機能結合が低下することが示唆された。しかし、スコポラミン投与群と非投与若年齢群との間に有意差はなかった。一方、光刺激中脳波の COH 分析では、5Hz 刺激時でスコポラミン投与群が他の 2 群に比して高値を示し 15Hz 刺激時ではスコポラミン投与群が若年齢群に比して高値を示した。したがって、急性のコリン性機能障害に基づく半球間機能結合の異常が、正常加齢による機能変化と必ずしも同一でない可能性が示唆された。

キーワード ; aging, coherence, scopolamine, EEG, photic stimulation

A. 研究目的

脳の加齢に伴う機能変化については、高齢者や痴呆疾患を対象として多くの神経生理学的研究がされ、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。前回我々は、正常健常者を対象に安静時および光刺激中脳波の半球間コヒーレンス (coherence, 以下 COH) を分析し、加齢との関連性を検討し、COH 解析が、脳機能変化を同定するための鋭敏な指標となることを示唆した。

これまでに脳の加齢による認知機能の低下にアセチルコリン系の機能

障害が関与していることが指摘されているが、中枢性の抗コリン剤であるスコポラミン投与による脳波 COH の変化についての研究は少なく、特に光刺激中脳波を対象とした報告はない。今回は、スコポラミン投与による脳機能の変化について、安静時および光刺激中脳波の半球間 COH から検討し、正常加齢変化と比較した。

B. 研究対象

若年齢群、高年齢群、およびスコポラミンを投与した若年齢群 (以下、スコポラミン投与群) の 3 群を対象と

した。若年齢群は健常男性 15 名 (平均年齢±標準偏差: 22±2.6 歳)、高年齢群は健常男性 14 名 (56.5±4.9 歳)、スコポラミン投与群は健常男性 16 名 (27±2.3 歳) である。全例とも右利きで、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。研究の内容と意義を説明し、同意を得た後に薬物投与と脳波検査を施行した。

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 5K 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。スコポラミン投与群では、以前我々が報告した¹⁾ウェクスラー記銘力検査の得点を有意に低下させる用量である 0.25mg を筋注し、60 分後に脳波を記録した。

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 イカルシステムズ 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。AD 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、今回 0.5Hz の帯域幅で 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、3 群間の半球間 COH 値全体の差を検定するために、各周波数帯域ごとに分類群と導出間を 2 要因として反復測定一分散分析 (ANOVA) を行った。ANOVA で有意差が認められた場合、2 要因間に有意な交互作用がないときは Fisher's Protected Least Significant Difference

(Fisher's PLSD) により多重比較を行い、2 要因間に有意な交互作用を認めるときは t 検定 (unpaired) により各部位別に 3 群を比較した。いずれも危険率 5% 未満で有意差とした。

D. 結果

1. 安静時脳波 COH (図 1)

安静時脳波では、 δ 、 α -3 の 2 帯域において ANOVA で 3 群間に有意差がみられた。有意な交互作用については β -2 帯域においてのみ認めた。この 3 帯域について、Z 変換後の COH の平均値 (\pm 標準誤差) を図 1 に示す。次いで行った多重比較では、 δ および α -3 帯域で高齢年齢群が他の 2 群に比して有意に低値を示した (図 1A、B)。Beta-2 帯域では 2 要因間に有意な交互作用を認め、各導出間ごとに t 検定を行った結果、C3/C4 および O1/O2 において高齢年齢群が他の 2 群に比して有意に低値で、T5/T6 においてはスコポラミン投与群が他の 2 群に比して有意に高値であった (図 1C)。

2. 光刺激中脳波 COH (図 2)

光刺激中の脳波における Z 変換後の COH の平均値 (\pm 標準誤差) を図 2 に示す。各帯域別の ANOVA による検討では、5Hz および 15Hz 光刺激頻度に対応する帯域で 3 群間に有意差がみられた。次いで行った多重比較の結果、スコポラミン投与群が 5 Hz 刺激に対応する帯域では他の 2 群に比して有意に高値であり (図 2A)。15Hz 刺激に対応する帯域では若年齢群が他の 2 群

に比して有意に低値であった (図 2B)。

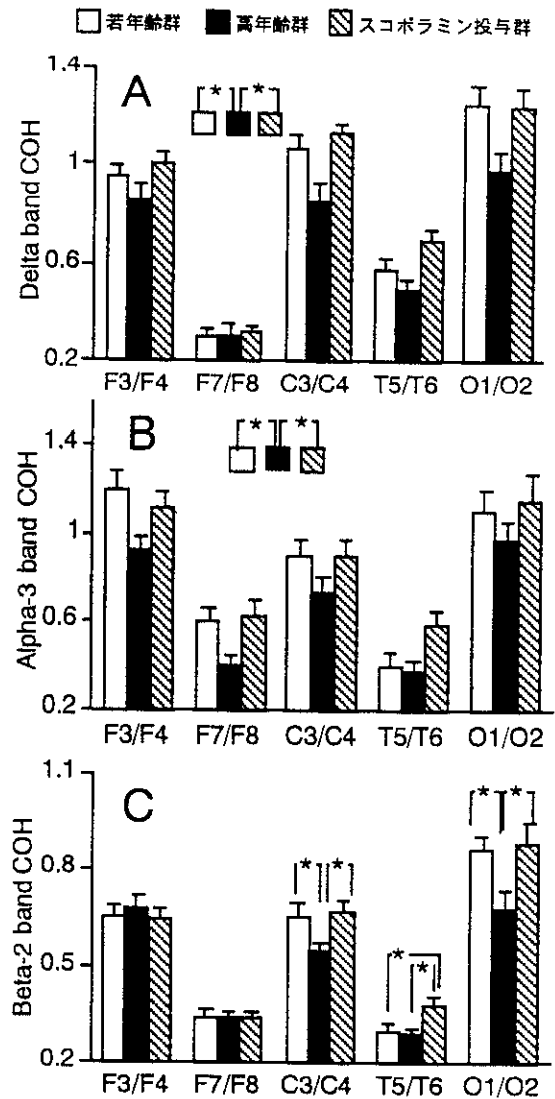


Fig.1 Interhemispheric EEG coherence in the resting condition. A, delta band coherence (2.0-3.5 Hz); B, alpha-3 band coherence (11.0-12.5 Hz); C, beta-2 band coherence (20.0-28.0 Hz). Values are mean \pm S.E. of coherence values transformed to Fisher's Z scores. * $p < 0.05$

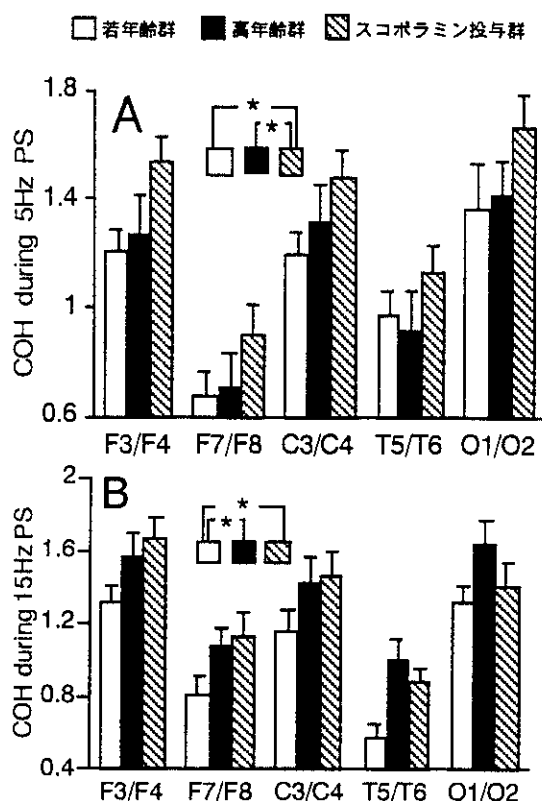


Fig.2 Interhemispheric EEG coherence during photic stimulation (PS). A: theta band coherence corresponding to 5 Hz PS. B: beta band coherence corresponding to 15 Hz PS. Values are mean \pm S.E. of coherence values transformed to Fisher's Z scores. * $p < 0.05$

E. 考察

本研究では若年齢者、高年齢者そしてスコポラミン投与後の若年者を対象に、まず安静時脳波の半球間COHを分析した。その結果、高年齢者は若年齢者に比して δ 、 α -3および β -2帯域でCOH値が低値を示し、加齢に伴い半球間の機能結合が低下することが示唆された。しかしながら、今回の3群間の安静時脳波比較では、スコポ

ラミン投与群と非投与若年齢群との間に有意差はなかった。脳の加齢に伴う生化学的変化として、脳内コリン作動系の機能低下が指摘されている。さらに、抗コリン剤が健常人の脳波に及ぼす影響として、安静時脳波の半球間COHが低下するとの報告もあり、今後異なる投与量での検討が必要と考えられた。

一方、今回の光刺激中脳波のCOH分析では、安静時の所見とは異なり、5Hz刺激時でスコポラミン投与群が他の2群に比して高値を示し15Hz刺激時ではスコポラミン投与群が若年齢群に比して高値を示した。最近の研究^{2,3)}では、アルツハイマー病では光刺激中脳波の半球間COH値が低下することが報告されている。したがって、急性のコリン性機能障害に基づく半球間機能結合の異常が、正常加齢やアルツハイマー病とは必ずしも同一でない可能性が示唆されるが、この点については、痴呆疾患を含めた比較検討などのさらに多くの症例を対象とした検討が必要と思われる。

F. 参考文献および業績発表

- 1) Kikuchi M, Wada Y, Nanbu Y, Akiko Nakajima, Hiroyuki Tachibana, Tsutomu Takeda, Takuma Hashimoto: EEG changes following scopolamine administration in healthy subjects. Quantitative analysis during rest and photic stimulation. *Neuropsychobiology* 39: 219-226, 1999.

- 2) 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.
- 3) 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.

昼夜の活動量と睡眠との関連—健常老人と痴呆性老人との比較

山内俊雄、飯田英晴

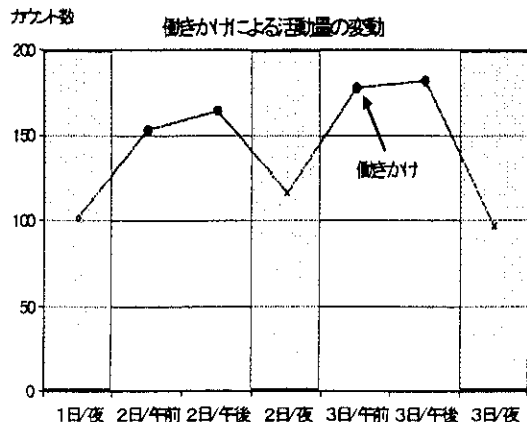
埼玉医科大学精神医学教室

健常高齢者に24時間アクチグラフを装着し昼夜の活動量を計測し、さらに夜間には睡眠ポリグラフを記録し、寝たきりの痴呆性患者と活動量、睡眠構造について比較した。痴呆性患者では日中の活動量は健常高齢者に比べ有意に減少し、昼夜の活動リズムが明瞭ではなかった。また、睡眠構造も睡眠段階1が有意に増加し、睡眠段階2および徐波睡眠が有意に減少していた。さらに睡眠効率も有意に低下し、中途覚醒時間も延長していた。日中の活動量は睡眠段階2及び徐波睡眠と有意な相関があり、昼夜の活動量の比は睡眠効率、中途覚醒時間と有意な相関が認められた。睡眠段階2や徐波睡眠の減少、睡眠効率の低下、中途覚醒時間の延長などといった睡眠構造の変化と昼間の活動量の高さ、昼夜の活動リズムは密接に関連している可能性が示唆された。昼間に対人的な働きかけを行って昼間の覚醒を維持すると夜間睡眠が改善したとする昨年度の報告は、睡眠段階2や徐波睡眠の増加のような質の良い睡眠構造への変化を示唆し、昼間の働きかけで覚醒を維持することは高齢者の残存機能を高めるためには有効なことであると考えられた。

A はじめに

昨年度は、日常生活能力が低下している痴呆性老人(N=12平均年齢85歳)を対象に、連続3日間活動量を計測するアクチグラフを用い、日中の対人的な働きかけが夜間睡眠に及ぼす効果について検討した。図1に3日間の活動量の変化を示した。

図 1



3日目の午前中に行った対人的な働きかけで3日目の午前、午後ともに働きかけをしていない2日目の午前、午後と比べて日中の活動量が増加している。

図 2

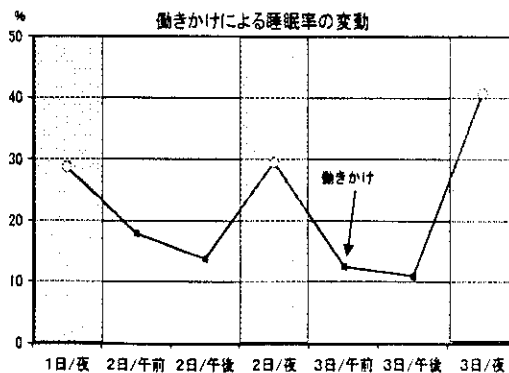


図2にはアクチグラフから得られた活動量に基づいて、睡眠と覚醒を判別するコーレラの式から睡眠と判別された率の変動

を示した。対人的な働きかけをした後の3日目では夜間の睡眠率（夜間の睡眠率は○で示した）が増加していた。このような昼間の時間帯の対人的な働きかけは夜間睡眠を良好にできる簡便な方法ではあるが、睡眠構造が具体的にどのように変化したかについては明らかにはなっていない。

そこで、今年度はこの点を明らかにすることを目的とて、昼間の活動量と夜間睡眠との関連を検討した。

B 対象と方法

痴呆性患者7名はすべて脳血管性痴呆で、日常生活能力は大きくて低下し、ほぼ全面的な介助が必要である。痴呆の評価と日常生活能力の評価にはCDRを用い評価した。CDRの社会的適応と介護状況の項目は全員が最重度の評価で、記憶・見当識・判断力の項目は軽度から中等度で、意志疎通が不可能な患者は含まれていない。男女比は5:2、平均年齢は79±11.3歳であった。一方、健常群10名は、日常生活に支障のある身体的障害はなく、知的にも全く痴呆は認めらず、日常生活は完全に自立している。男女比は5:5で、平均年齢は72.1±8.0歳で、現役で仕事をしている者をいる。

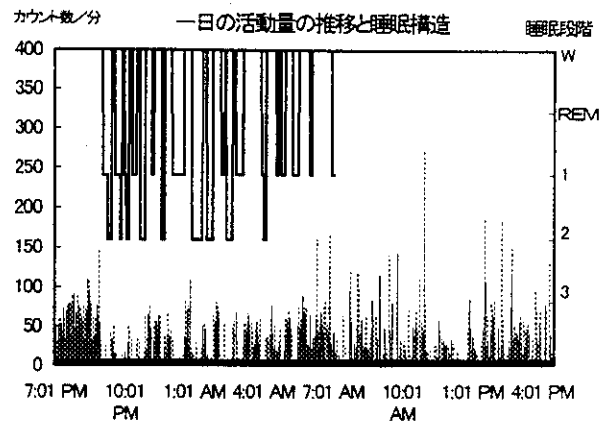
睡眠ポリグラフには北大式携帯脳波記録装置を改良したものをを用いた。脳波2チャンネル、水平・垂直眼球運動、筋電図、心電図をモニターし、夕方7時頃から、翌朝7時頃までのポリグラフを記録した。睡眠深度の判定は20秒1区画を視覚的に判読し1分ごとの睡眠深度を決定した。また、日中と夜間の活動量を計測するためにアクチグラフを用い、連続24時間モニターした。計測された1分ごとの活動量と睡

眠ポリグラフから得た1分ごとの睡眠深度との対応関係を検討した。

C 結果

図3に痴呆性患者の24時間の活動量の変動と夜間時間帯の睡眠構造を示した。左の軸は1分間の活動量を表し、右側の軸は睡眠段階を表している。

図3



夕方7時頃から睡眠ポリグラフの記録を開始し、活動量は約24時間記録している。この例では、24時間通して活動量は低く、ほとんど昼夜のリズムが見られない。

図4

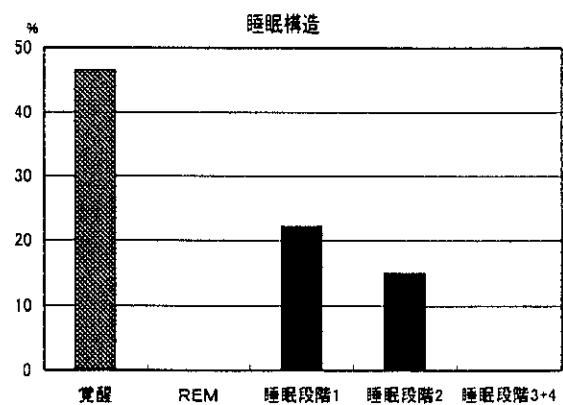


図4にこの患者の睡眠構造をグラフで示した。REMや徐波睡眠は無く、約50%が覚醒で、睡眠段階1と2が僅かに見られるだけで、著しく睡眠の質が低下している。