

図 5

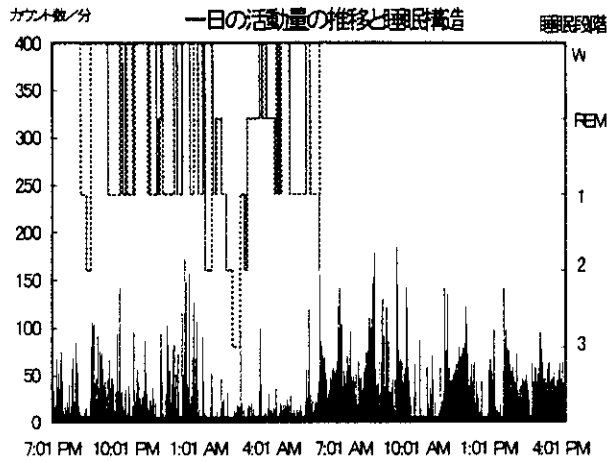
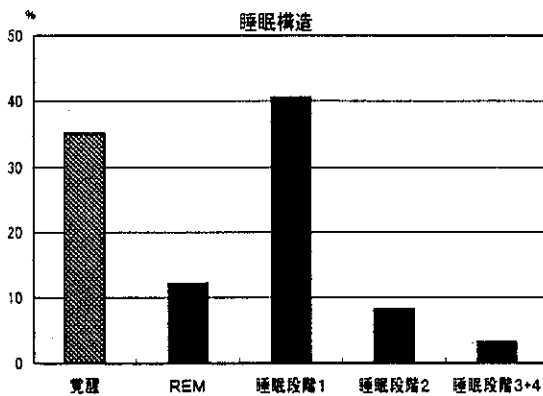


図5には同じ痴呆性疾患の患者の活動量と睡眠構造を示した。

この患者の場合、昼夜を通して活動量は低いですが、夜間の時間帯に比べて、昼間の時間帯は活動量が増加し、昼夜のリズムが認められる。

この患者の睡眠構造のグラフを図6に示した。

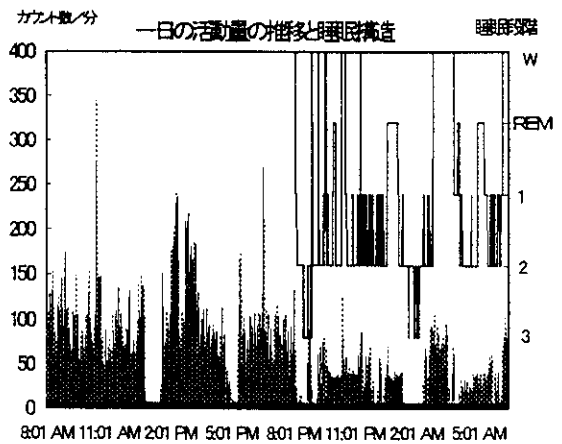
図 6



図に示すようにこの例では、睡眠構造は睡眠段階1が約40%と多く、覚醒も30%以上と多いものの、REMや徐波睡眠も認められる。

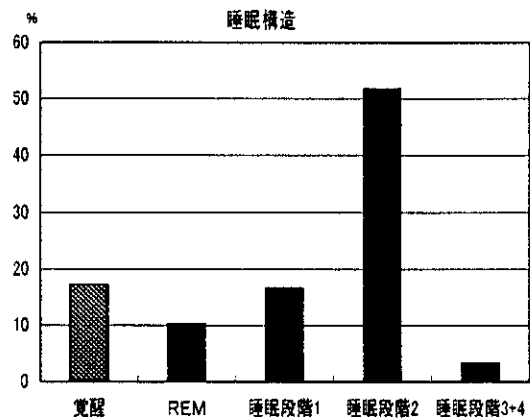
健常高齢者について昼夜の活動量の変動と夜間の睡眠構造について図7に示した。

図 7



昼間の時間帯の活動量は多く、夜間では途中覚醒のところで活動量が多くなっているが昼夜の活動リズムが明確に認められる。午後2時頃に活動量が全く記録されていない部分は入浴のためにアクチグラフの装着をはずしたためである。

図 8

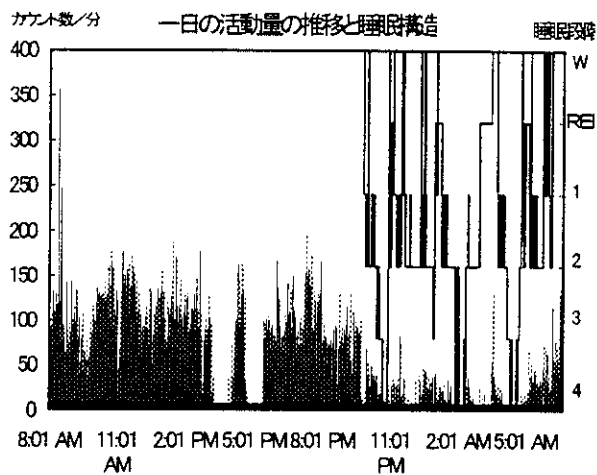


この例の睡眠構造のグラフを図8に示した。

覚醒は20%未満と少なく、睡眠段階2が50%を超え、REMも徐波睡眠も認められ、質の高い睡眠構造になっている。

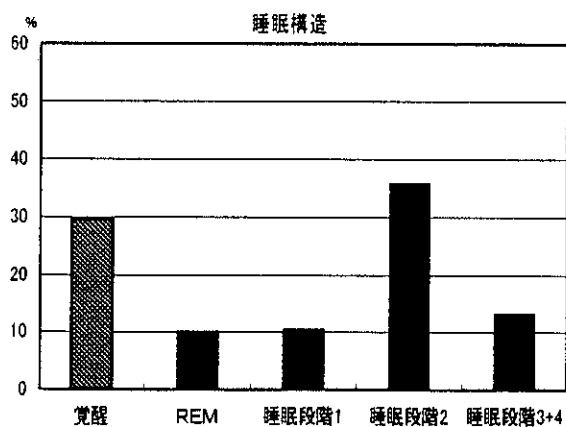
同様に健常高齢者の一例の一日の活動量の変動と睡眠構造を図9に示した。

図 9



この例では午後5時をはさんで2度活動量が記録されていない部分があるが、これはスイミングの時と入浴の時にアクチグラフの装着をはずしたためである。昼間の時間帯の活動は高く、夜間の時間帯では大きく活動は抑えられ明確な活動リズムが認められる。

図 10



この例の睡眠構造のグラフを図10に示した。覚醒が約30%とやや多いが、REM

や徐波睡眠も見られ、特に徐波睡眠は10%以上もあり、成人と同じような睡眠構造を示していた。

図 11

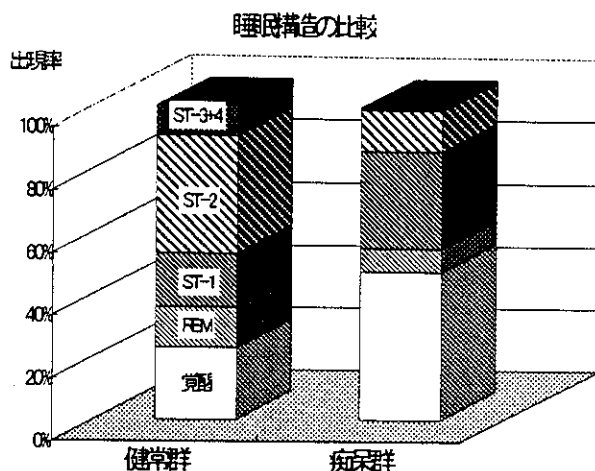


図11には健常高齢者群と痴呆性患者群の睡眠構造を比較し、グラフで示した。

痴呆群では健常高齢者に比べて、覚醒と睡眠段階1の出現率が有意に高く、睡眠段階2と睡眠段階3+4が有意に減少していた。また、REM睡眠は健常群に比べて、痴呆群で少ない傾向にあったが、有意な減少ではなかった。

同様に睡眠効率と中途覚醒時間について両群で比較した(図12-a、12-b)。

図 12-a

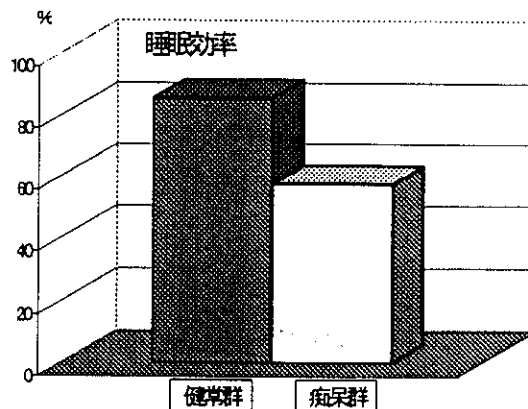


図 12-b

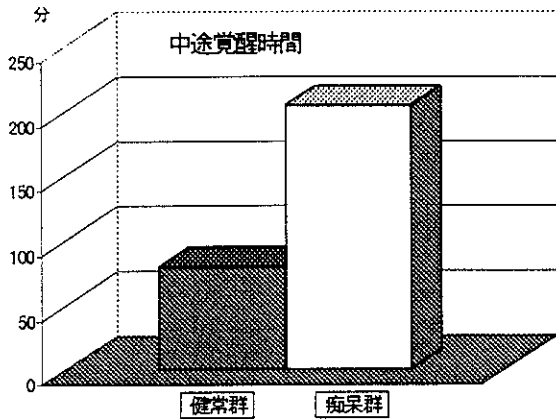
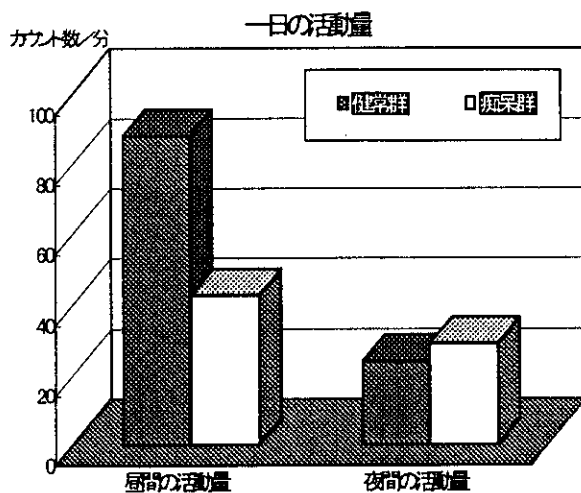


図 12-a に示した睡眠効率については、痴呆群では健常群に比べて有意に低く、平均 57% であった。一方、図 12-b に示した中途覚醒時間については、痴呆群では健常群に比べて有意に延長し平均 190 分であった。

アクチグラフで計測した活動量について、昼間の活動時間帯と睡眠時間帯とで、健常高齢者群と痴呆群を比較した (図 13)

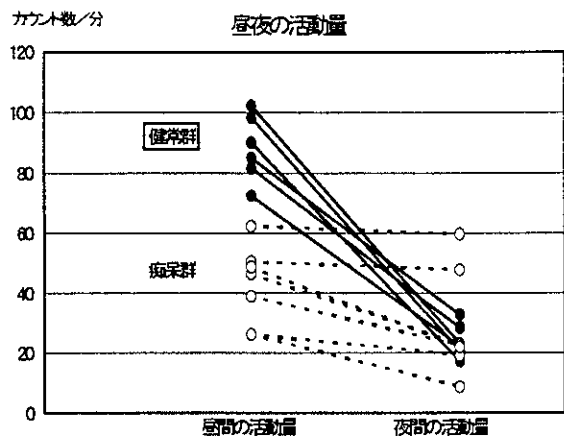
図 13



昼間の活動量は痴呆群では健常群に比べて有意に低下していたが、睡眠時間帯の活動量については両群で有意な差はみとめられなかった。

個人ごとに昼夜の活動量の変動を図 14 に示した。

図 14

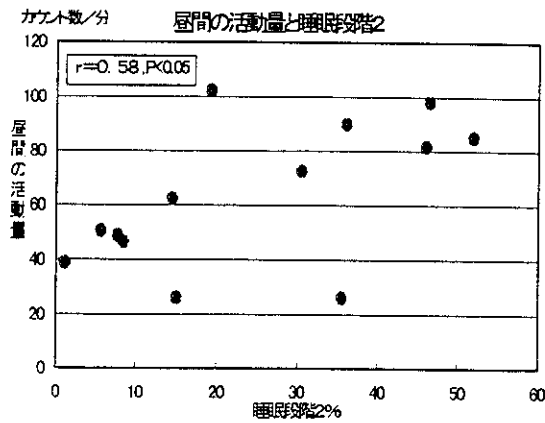


●で示した健常群では昼間の活動量が高く、夜間睡眠時間帯で大きく低下するのに比べて、○で示した痴呆群では、昼間の活動量も低く夜間の睡眠時間帯と大きくは変わらず、昼夜の活動リズムが障害されていることが伺える。

昼間の時間帯の活動量と睡眠構造との関連について検討した。

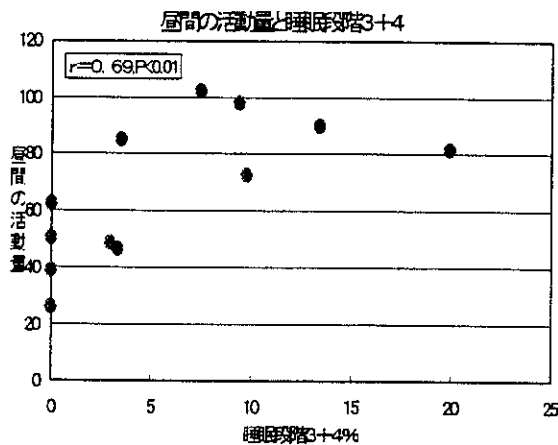
図 15 に昼間の活動量と睡眠段階 2 の出現率との相関散布図を示した。

図 15



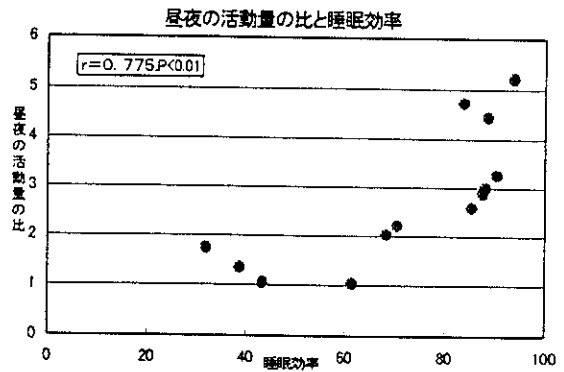
昼間の活動量と睡眠段階2の出現率との間には有意な相関があり、昼間の活動量が多いほど、睡眠段階2の出現率も高くなっていた。

図 16



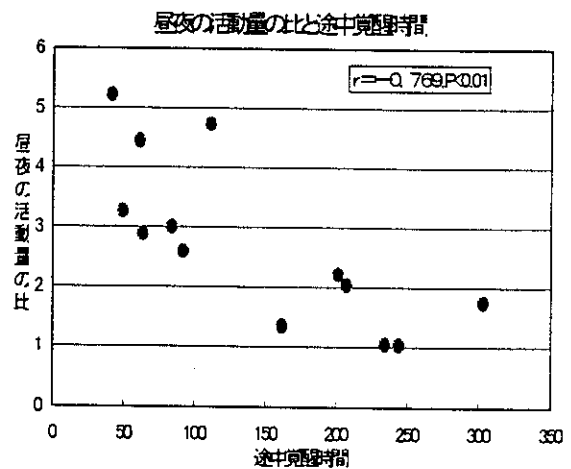
同様に図 16 には昼間の活動量と睡眠段階3+4の出現率との相関を示した。睡眠段階2出現率と同じように、昼間の活動量と睡眠段階3+4との間には有意な相関があり、昼間の活動量が多いほど、睡眠段階3+4も多いと言う結果であった。しかし、昼間の活動量と睡眠段階1及びREM睡眠出現率との間の相関は有意ではなかった。

図 17



昼夜の活動リズムと睡眠構造との関連を見るために、睡眠時間帯の活動量を1とした昼間の活動量の比と睡眠構造との関連を検討した。図 17、図 18 に示すように昼夜の活動量の比と睡眠効率は有意な正の相関を示し、一方中途覚醒時間との間には有意な負の相関が認められた。昼夜の活動量の比が高いほど睡眠効率はよく、一方昼夜の活動量の比が高いほど中途覚醒時間は短いという結果であった。

図 18



結果をまとめると、昼間の活動の高さは睡眠段階2や徐波睡眠と関連し、一方昼夜の活動リズムは睡眠効率や中途覚醒時間と連し、日中の活動量は質の良い睡眠構築や睡眠の維持機能と関連していた。

#### D 考察

脳の老化や痴呆に伴う脳機能の低下は、日中の活動性の低下、昼夜の活動リズムの障害や睡眠構造に大きな影響を与える要因である。昨年度の結果から、昼間の時間帯に対人的な働きかけを行って昼間の覚醒を維持すると、少なくとも夜間睡眠は改善した。しかし、具体的な睡眠構造の変化までは明らかにすることはできなかった。しかし、今回の検討で明らかになったように昼間の活動量が睡眠段階2や徐波睡眠と関連していること及び、昼夜の活動量の比が睡眠効率や中途覚醒時間と関連していることから、昨年報告した昼間の働きかけによる夜間睡眠の改善は睡眠段階2や徐波睡眠の増加、睡眠効率の増加や中途覚醒時間の短縮などを反映している可能性がある。従って、昼間の時間帯に対人的な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、より質の高い夜間睡眠の維持には必要なことであると考えられる。

日中の活動量の低下や昼夜の活動リズムが睡眠維持機能の低下や睡眠構造の変化をもたらすのか、睡眠障害が逆に活動量の変化や昼夜の活動リズムの障害をもたらすのかについては明らかにすることはできないが、昼間の覚醒を維持することで夜間睡眠が改善することから、昼間の時間帯の覚醒が睡眠構造を修飾している可能性がある。

痴呆性患者でみられる睡眠段階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といった睡眠構造の変化と昼間の活動量の減少、昼夜の活動リズムの障害は相互に密接に関連し、これらは加齢や

痴呆化に伴う病的老化を反映する生理学的な指標の一つとなることが示唆された。

#### E 参考文献

- 1) 福田紀子、香坂雅子、山内俊雄ら：加齢に伴う睡眠脳波の変化、臨床脳波、E37、3、149-154、1995
- 2) 平沢秀人、渥美義賢、小島卓也：老年者の睡眠ポリグラフィー研究、臨床脳波、30、641-645、1988
- 3) 古田寿一、森川恵一、山口成良：痴呆老人の睡眠・覚醒障害、老年精神医学、5、9、1050-1057、1994
- 4) Donald, I., Bliwise, D.L: Sleep in normal aging and dementia, Sleep, 16, 55-58, 1993
- 5) 長谷川恒夫、：老年期痴呆と睡眠障害、Clinical Neuroscience, 9、10、1110-1113、1991
- 6) 平沢秀人、渥美義賢、小島卓也：アルツハイマー病の睡眠特徴—同年代の健常老年者との比較—、Therapeutic Research, 13、6、2252-2255、1992
- 7) 坂本秀美、井上健、篠崎和宏：老年期痴呆における脳波と重症度との関連について、Therapeutic Research, 13、6、2242-2245、1992
- 8) 古田寿一、森川恵一、山口成良：老年期痴呆における睡眠障害の基礎と臨床、Dementia, 4、311-317、1990
- 9) 福田紀子、香坂雅子、山内俊雄ら：携帯型長時間脳波記録装置（北大方式）

について、臨床検査、31、331-334、1987

## F 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 山内俊雄、飯田英晴、福田紀子ら：睡眠構造から見た痴呆の類型化、病期分類に関する研究、厚生省長寿科学総合研究研究発表抄録集、5、498-801、1995
- 2) 山内俊雄、飯田英晴：睡眠構造から見た痴呆の類型化、病期分類に関する研究、厚生省長寿科学総合研究研究発表報告、5、447-453、1996
- 3) 飯田英晴、杉下真理子、山内俊雄：睡眠異常：高齢者の問題行動とその対

策、老年医学、35、12、1633-1638、1997

### 2. 学会発表

- 1) 飯田英晴、鄭輯英、佐藤康行、山内俊雄：痴呆の重症度と睡眠構造との関連性について、第26回日本脳波・筋電図学会学術大会、新潟市、1996年
- 2) 飯田英晴、鄭輯英、佐藤康行、山内俊雄：痴呆の重症度と睡眠構造との関連性について、第12回不眠研究会、東京都、1996年
- 3) 飯田英晴、鄭輯英、松岡孝裕、山内俊雄：高度痴呆患者の睡眠構造の変化、第12回日本老年医学会、札幌、1997

## 健康高齢者の眼球運動

小島卓也<sup>1)</sup>, 大久保起延<sup>1)</sup>, 松浦雅人<sup>1)</sup>, 松田哲也<sup>1),2)</sup>, 大久保博美<sup>1)</sup>,  
山田信行<sup>3)</sup>, 野田雄二<sup>3)</sup>

- 1) 日本大学医学部精神神経科学教室, 2) 玉川大学工学研究科  
3) 玉川学園体育・スポーツ科学センター

高齢者 28 名と成人若年者 18 名を対象に smooth pursuit (SPEM) の波形の型と saccade (SC), antisaccade (AS) の精度を 2 群間で比較し, 高齢者の年齢, 気分, 認知機能, ADL との関連を調べた. SPEM では高齢者は滑動波形 (I 型) 3 名, 階段波形 (II 型) 3 名, 矩形波形 (III 型) 22 名に分類され, 視標点滅とその回数のカウントにより I 型 12 名, II 型 15 名, III 型 1 名に再分類され, 視標非点滅時の若年者の I 型 8 名, II 型 9 名, III 型 1 名との分布に近似した. SC と AS では高齢者は若年者より精度が低く, 高齢者の SC と AS の精度はウィスコンシンカード選択テスト (WCST) の成績と相関した. 解析結果から脳の老化の症状評価と眼球運動との関連を検討した.

キーワード: 老化, smooth pursuit, saccade, antisaccade, 神経心理検査

### A. 研究目的

視察判定された smooth pursuit (SPEM) の波形の型と saccade (SC), antisaccade (AS) の精度の指標を健康な高齢者群と成人若年者群との間で比較し, 高齢者の年齢, 気分, 認知機能, ADL との関連を調べることで, これらの眼球運動による脳の老化の症状評価における可能性について検討することを目的とした.

### B. 実験方法

対象は自立した日常生活を営む地域在住の高齢者 28 (女 28) 名, 年齢 (平均 ± 標準偏差) は 69.9 ± 7.6 歳 (範囲 60-86 歳) と対照としての若年者 19 (女 7) 名, 年齢

29.2 ± 7.1 歳 (21-46 歳) で, 精神神経疾患の既往は有しない. 被験者はノート型パソコン Inspiron 7000 (Dell) から生成される水平方向に左右それぞれ 10 度に単振動する光点視標を, 装着した眼鏡型ディスプレイの PLM-S 700 Glasstron (Sony) に呈示され眼球運動を遂行する. 平皿電極を左右外眼角側方, 右眼の眉上縁, 眼窩下縁下方に装着し水平, 垂直方向の EOG をポータブル脳波計 Synafit 2200 (NEC) で記録した. 脳波計は感度 40 ( $\mu$ V/mm), 時定数 3.0 (sec), 高速遮断フィルターを 60 (Hz), 水平方向の眼球運動の記録には時定数 0.03 (sec) の同時設定を行った.

SPEMは周期0.5 Hzの正弦波、三角波、鋸歯状波を用い、高齢者には別に視標を偽無作為に点滅しその回数をカウントさせる同時課題を施行した。SC課題では、視標呈示は偽無作為(周波数2/3-2, 平均1 Hz)とした。波形解析は視察判定し SPEM課題の波形パターンを正常な滑動波形(I型), 階段波形(II型), 矩形波形(III型)の3型に分類した。SC課題とAS課題では initial saccade, multi-step saccades, 求心性 saccade (視標より早期の中心部方向への saccade), 求心性 drift をエラーと判定した。高齢者には眼球運動に加えて老年期うつ病スケール(GDS)<sup>2)</sup>, mini-mental state examination (MMS), 老研式活動能力指標(IGIC)<sup>3)</sup>, パソコン版ウィスコンシンカード選択テスト(長崎大学 中根教授供与)48 試行を施行した。

## C. 研究結果

### 1. 気分, 認知, ADL 機能評価

高齢者の各質問紙, WCST の平均±標準偏差(範囲)は以下のとおりであった。GDS 得点  $1.9 \pm 1.7$  (0-6), IGIC 得点  $12.3 \pm 1.3$  (8-13), MMS 得点  $27.3 \pm 2.5$  (22-30)。WCST の成績は正解数  $30.0 \pm 8.7$  (10-42), エラー総数  $18.0 \pm 8.7$  (6-38), 非保続性エラー数  $12.9 \pm 4.4$  (6-25), 保続性エラー数  $5.1 \pm 5.4$  (1-20), カテゴリー達成数  $4.0 \pm 1.9$  (1-7)。

### 2. Smooth pursuit (SPEM) 課題

高齢者の多くは視標波形から大きく特徴的に変位する矩形波(III型)の波形を示し, この波形は視標の点滅とその回数をカウントする条件で著明に改善された。図1は同一の被験者で, 視標点滅なしでIII型, 点滅, カウントありでI型に判定

された例である。視標の非点滅では高齢者28名のうちI型3名(10.7%), II型3名(10.7%), III型22名(78.6%), 若年者18名のうちI型8名(44.4%), II型9名(50.0%), III型1名(5.6%)と判定された。視標の非点滅でIII型に分類された22名は点滅, カウントで9名がI型, 12名がII型に再分類された。すなわち高齢者28名の点滅, カウントの条件での内訳はI型12名(42.9%), II型15名(53.6%), III型1名(3.6%)であり, その割合は若年者の(非点滅時の)波形の型の割合に近似するものになった(図2)。

高齢者において点滅, カウント条件でI型(12名)を示した群とII型(15名)を示した群の比較では, 年齢はI型  $66.9 \pm 5.8$  歳, II型  $72.9 \pm 8.3$  歳でII型に分類された群はI型に分類された群より有意に高齢であった( $p < 0.05$ ) (図3)。この2群間でGDS, MMS, IGIC, WCST の得点には有意差はなかった。

### 3. Saccade (SC) 課題, antisaccade (AS) 課題

SC課題のエラー数は高齢者  $5.6 \pm 2.4$  個, 若年者  $3.3 \pm 2.3$  個で, 高齢者のエラー数は有意に高値であった(図4)。AS課題のエラー数は高齢者  $8.1 \pm 1.8$  個, 若年者  $5.7 \pm 3.9$  個で, 高齢者のエラー数は有意に高値であった(図4)。高齢者におけるSCのエラー数との相関係数は年齢  $0.41$  ( $p < 0.05$ ), GDS 得点  $0.23$ , IGIC 得点  $-0.24$ , MMS 得点  $-0.42$ , WCST のエラー総数  $0.44$  ( $p < 0.05$ ), 非保続性エラー  $-0.19$ , 保続性エラー  $-0.52$  ( $p < 0.01$ ), カテゴリー達成数  $-0.44$  ( $p < 0.05$ ) であり, 年齢, MMS 得点, WCST のエラー総数, 保続性エラー, カテ



ゴリー達成数と有意な相関がみられた。高齢者におけるASのエラー数との相関係数は年齢0.19, GDS得点0.51 ( $p < 0.05$ ), IGIC得点-0.36, MMS得点-0.19, WCSTのエラー総数0.56 ( $p < 0.01$ ), 非保続性エラー-0.61 ( $p < 0.01$ ), 保続性エラー-0.37, カテゴリー達成数-0.62 ( $p < 0.01$ )であり, GD得点, WCSTのエラー総数, 非保続性エラー, カテゴリー達成数と有意な相関を示した。

#### D. 考察

本研究では高齢者と成人若年者に SPEM 課題, SC 課題, AS 課題を施行し視察判定により SPEM の波形を分類するとともに SC, AS の精度を評価し, 高齢者と若年者との差異および高齢者の年齢, 気分, 認知, ADL 機能との関連を調べた。SPEM における矩形波形(Ⅲ型)は高齢者の8割に優勢に観察されるものの, SPEM 遂行中視標を点滅させその回数をカウントさせることで大部分の対象高齢者で消失した。一方, Ⅱ型の波形は若年者, 視標点滅カウント条件下の高齢者ともに半数にみられる。このようにⅡ型とⅢ型の差異は顕著であり, SPEM の異常に異種性が存在すると考えられる。Shagassら<sup>5)</sup>は視標に記された数字の読み取りにより regular square wave (今回の分類のⅢ型に相当)が正弦波に改善し, saw tooth wave (同じくⅡ型に相当)は変化しないことを報告しており, われわれの結果はこれに符合する。Ⅲ型の波形は注意機能との関連が示唆されるが, 本研究では大部分の高齢者が視標非点滅時はⅢ型に分類されたことから, この眼球運動の型は老化に特異性が高いと想定される。Ⅱ型の波形は SPEM に際し

て生じる saccade の制御が不十分であり個体の生物学的素因によるものと推測可能である。しかしながら, われわれの点滅カウント時における高齢者の比較では, Ⅱ型群はⅠ型群より有意に高齢であり老化の影響があると考えられる。現在, SPEM の波形の型に関する成因は明らかではない。加齢により gain(視標に対する眼球の速度, 位置の比)が低下することはよく知られているが<sup>1), 4), 6), 9)</sup>, 今回の SPEM 異常における異種性の問題と老化との関わりについては, 高齢者の SPEM における異なる種類の saccades (補償性, 侵入性)に注目して, gain, 視標からのずれを表す root mean square error (RMSE)など SPEM の定量的指標を総合的に検討することが有用と考えられる。

今回, SC 課題, AS 課題とともに initial saccade, multi-step saccades, 求心性 saccade と求心性 drift からみたエラー数の比較では高齢者は若年者より有意に高値であった。高齢者では一般に saccade の速度が減少するものの精度は保持されるとされる<sup>7)</sup>。しかし, 正常な高齢者の一部にパーキンソン病, 進行性核上麻痺, オリーブ核橋小脳変性症に典型的にみられる SC 課題における multi-step saccade の増加が認めるとの報告もある<sup>8)</sup>。われわれは SC, AS の精度に関していくつもの要因から検討することは脳の生理的老化の評価に意味があると考え, 通常指標として initial saccade 以外に上記の指標をエラーに含めた。高齢者の SC と AS のエラー数はともに WCST のエラー総数との相関が認められた。一方, WCST の下位項目では両者の傾向に差異がみられる。また,

SCは年齢, MMSと相関し, ASはGDSと相関する結果であった。しかし, このSCとASの異同は例数が少ないことと対象高齢者のほとんどが気分, 認知, ADLの機能に問題がないということから考えて予備的所見である。本研究の結果の解釈にはこのような限界があると考えられるが, SC, ASと質問紙法や神経心理検査の成績との関係を明らかにし, 実際の高齢者にそれら組合せて用いることで脳の老化の症状評価に役立つものと期待される。

#### E. 結論

本研究は脳の生理的老化の症状評価における眼球運動の有用性を検討するものである。SPEMでは高齢者に特徴的な矩形波形を観察し, それが視標点滅回数をカウントするという同時課題で著明に改善することを認めた。SCとASでは, 精度に関する判定の基準を増やし, 高齢者と若年者の差異を見出し, SCとASの精度と神経心理検査WCSTの成績との相関を認めた。

#### F. 引用文献

- 1) Kanayama R, Nakamura T, Sano R, et al: Effect of aging on smooth pursuit eye movement. *Acta Otolaryngol Suppl* 511:131-134, 1994
- 2) 笠原洋勇, 加田博秀, 柳川祐紀子: うつ状態を評価するための測度(1). *老年精神医学雑誌* 6: 757-766, 1995
- 3) 古谷野亘, 柴田博, 中里克治ら: 地域老人における活動能力の測定—老研式活動能力指標の開発—. *日本公衛誌* 34: 109-114, 1987
- 4) Larsby B, Thell J, Moller C, Odqvist: The effect of stimulus

predictability and age on human tracking eye movements. *Acta Otolaryngol Suppl* 105: 21-30, 1988

- 5) Shagass C, Amadeo M, Overton DA: Eye-tracking performance in psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 9:245-260, 1974
- 6) Sharpe AJ, Sylvester OT: Effect of aging on horizontal smooth pursuit. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 17: 465-468, 1978
- 7) Spooner WJ, Sakala MS, Baloh WR: Effect of aging on eye tracking. *Arch Neurol* 37: 575-576, 1980
- 8) Warabi T, Kase M, Kato T: Effect of aging on the accuracy of visually guided saccadic eye movement. *Ann Neurol* 16: 449-454, 1984
- 9) Zackon HD, Sharpe AJ: Smooth pursuit in senescence—effect of target acceleration and velocity. *Acta Otolaryngol* 104: 290-297, 1987

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 高橋 栄, 小島卓也: VI. 生理学的検査 C. 眼球運動「精神医学的診断法と検査法」臨床精神医学講座 16 pp252-261, 中山書店 東京, 1999
- 2) 譚 新, 小島卓也: 精神障害および内科的疾患に伴う睡眠障害 A. 精神分裂病、非定型精神病 臨床精神医学講座 13 pp343-355, 中山書店 東京, 1999
- 3) Kojima T, Matsushima E: Eyes and mind - psychophysiological approach to psychiatric disorders through

visual and ocular functions. Japan Scientific Societies Press and Karger, Tokyo 2000

## 2. 学会発表

- 1) 松田哲也, 大久保起延, 大久保博美ら: 眼球運動と fMRI を用いた精神分裂病の脆弱性素因に関する研究—(1) サッケード課題, アンチサッケード課題遂行時の fMRI. 厚生省精神・疾患研究 11 公 - 3 「精神疾患の生理学的・画像解析学的研究」研究報告会, 東京 1999
- 2) 大久保起延, 大久保博美, 高橋 栄ら: 眼球運動による遅延反応課題における加齢の影響. 第 22 回日本生物学的精神医学会, 東京 2000

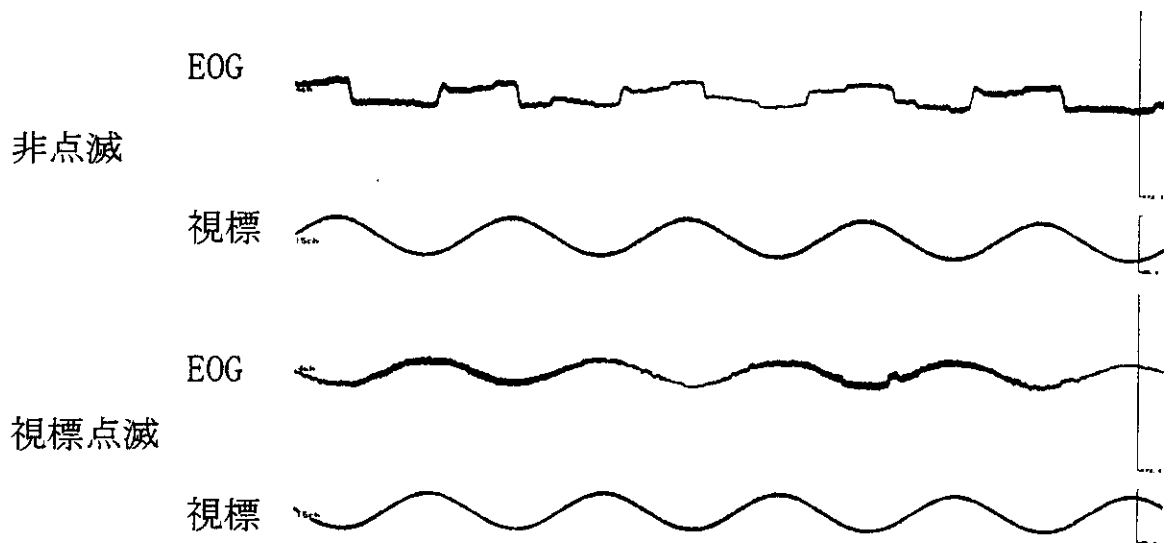


図1. 同一高齢者における視標非点滅時(Ⅲ型)と点滅時(I型)の眼球運動波形

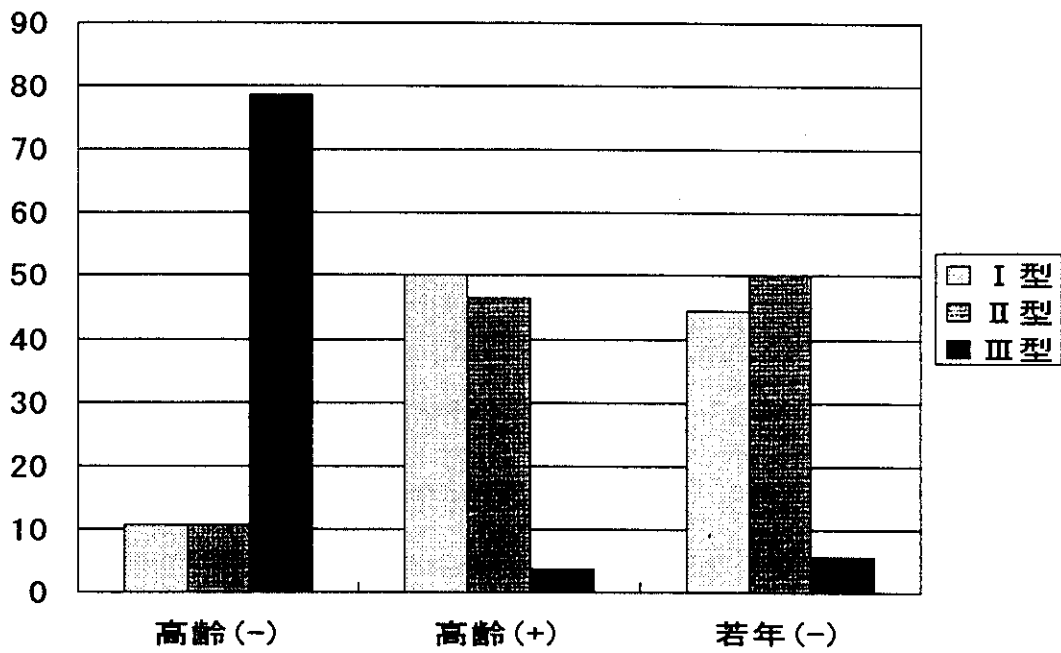


図2. 高齢者の視標非点滅時(高齢(-)), 点滅時(高齢(+)), および非点滅時若年者(若年(-))との度数分布(%)の比較

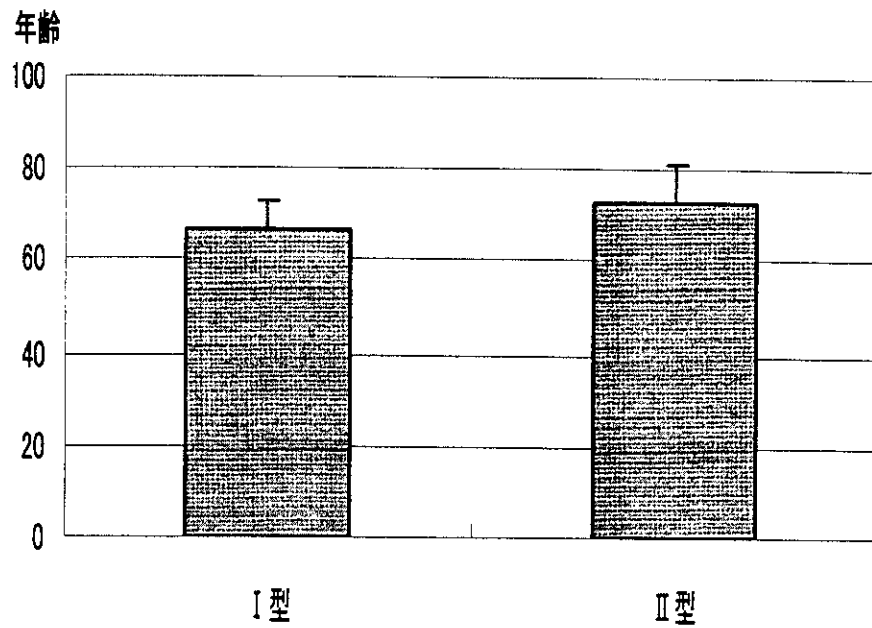


図3. 高齢者におけるI型とII型の年齢比較

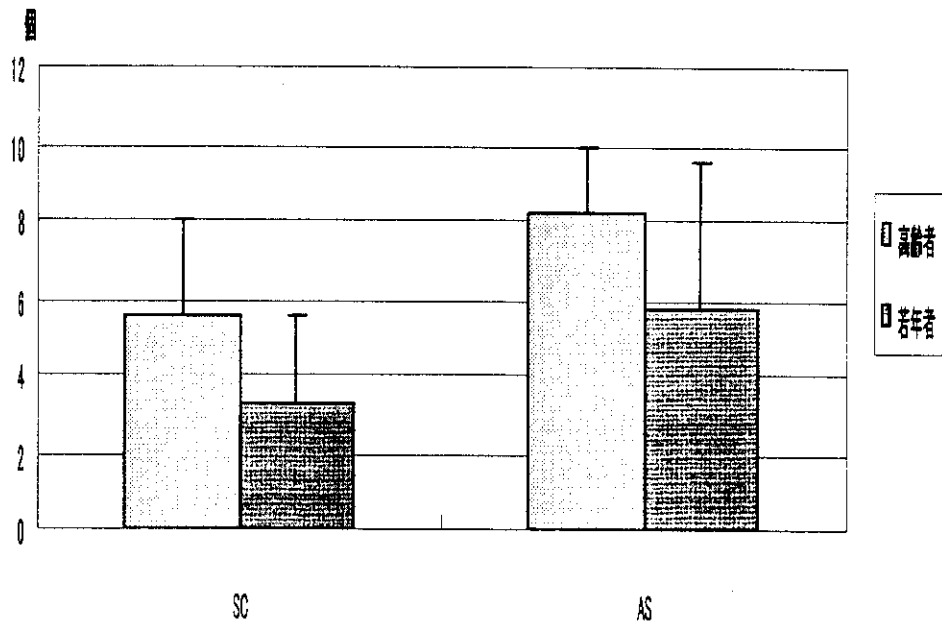


図4. Saccade (SC)とantisaccade (AS)のエラー数の高齢者と若年者での比較

# 概日リズム制御機能の加齢変化からみた脳の老化の症状評価 — 老年期での睡眠・覚醒障害発現の危険閾値の設定 —

三島和夫 (秋田大学医学部精神科学講座・講師)

睡眠障害のない非痴呆健常老年者を対象として、概日リズム機能の加齢変化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。その結果、エントリー時点での血中メラトニン分泌リズム振幅及び夜間メラトニン総分泌量の低下、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。一方、深部体温リズム振幅の低下およびコサイナー曲線適合度の低下は、老年期での睡眠効率低下の予測因子とはならなかった。これら危険因子を正常化することで、老年期の睡眠障害の効果的な予防や治療が可能であるか検討することが今後の課題である。

## A. 研究目的

加齢に伴い睡眠障害の罹患率が増加することはよく知られている。高齢者において睡眠障害が増加する原因には、睡眠時呼吸障害や四肢運動異常、睡眠障害を引き起こすさまざまな精神身体疾患の増加、独居・死別などの心理社会的ストレスの増加、日中の精神・身体運動の低下などの睡眠衛生上の問題などが挙げられる。しかしながら、これらの明らかな内在因、外在因もしくは内科/精神科的原因が認められない、いわゆる原発性不眠症

(DSM-IV) もしくは精神性理性不眠症 (睡眠障害国際分類: ICSD) に罹患する高齢者が数多くみられる。

ヒトのほぼ全ての生理機能には自律的な概日変動が存在し、その制御機能に特徴的な加齢変化が生じることが明らかになっている。睡眠・覚醒リズムはその代表的な生体现象の一つである。原発性不眠症の一部もしくは精神生理性不眠症の発症の背景には、これら概日リズム制御機能の老化過程、すなわち、睡眠・覚醒リズムの低振幅化や位相前進が関与しているものと推測されてきた。しかしながら、これまでの概日リズムの加齢変化と睡眠

障害との因果関係に関する研究では、睡眠障害発生時での横断研究がほとんどである。本研究の目的は、1) 概日リズム制御機能の加齢変化の特徴を詳細解析し、2) その重症度評価を行うための客観的な指標 (危険閾値) を設定し、3) これらの指標が老年期での睡眠・覚醒障害の発症など、生理機能の長期予後に如何に反映されるかを検討することにある。本年度は昨年度に引き続き、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。

## B. 研究方法

本研究は、本研究は1989年から当施設において継続的に進められている加齢にともなう概日リズム障害及びその治療に関する縦断研究の一環として行われた。協力の得られた秋田県内の秋田県内の病医院及び高齢者施設に3ヶ月以上にわたり入院、入所、通院中で、研究の主旨をよく説明し同意の得られた、精神疾患の既往及び痴呆がなく (Mini Mental State Examination score: MMSE > 24)、かつDSM-IV

基準を満たす睡眠障害を有しない60歳以上の健常老年者がエントリーされている。経過観察中に、DSM-IV基準に合致した原発性不眠症を発症するか（不眠高齢者群）、エントリー時点から36ヶ月以上にわたり睡眠障害を発症せずに経過し、かつエントリー時及び終了時ともにリズム測定が可能であった非痴呆高齢者群を解析対象とした。本年度は、上記条件を満たし観察期間を終了した健常高齢者群42名（M/F=14/28、平均年齢=68.6歳、平均観察期間=34.4ヶ月）を解析対象とした。エントリー前後もしくは研究終了前6ヶ月以内に、睡眠障害の原因となる精神身体疾患に3ヶ月以上にわたり罹患した者、もしくは $\beta$ -blocker、鎮痛解熱剤などの睡眠障害促進、メラトニン分泌抑制、概日リズムのマスクングをもたらす可能性が高い薬物を3ヶ月以上服用する必要が生じた者は対象から除外した。

エントリー時および研究終了時に、深部体温リズム、活動・休止リズム、および血中メラトニン分泌リズムを測定した。生体リズムの測定および解析方法は以下の通りである。

1) 活動・休止リズムの測定には、非利き腕に取り付けた米国AMI社製時計型ミニモーシオン・ロガー（アクチグラフ）を用い、腕の全方向への0.01G以上の重力加速頻度数を1分間隔で連続3～5日間にわたって記録した。1日の総活動量（Total Activity; TA）、消灯就床時間にあたる2100～0600時の夜間活動量

（Nighttime Activity; NA）、0600～2100時の日中活動量（Daytime Activity; DA）、およびTAに対するNAの割合（夜間活動量比率：%Nighttime Activity; %NA）を算出し、R-Aの概日リズム障害の指標とした。また、Coleらのアルゴリズムにより睡眠特性の解析を行い、総睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数を算出した。

2) 深部体温リズムの測定には、グラム社製携帯用体温記録計を用い、直腸温を5分間隔で連続3～5日間にわたり活動・休止リズムと同時測定した。深部体温リズムの解析にあつ

ては24時間に同調させた最適コサインカーブよりリズム適合平均（mesor）、リズム振幅（amplitude）、リズム位相（acrophase）、および最適コサインカーブへの適合度（reliability）を算出した。

3) 血中メラトニン分泌リズムの測定は、活動・休止および深部体温測定終了翌日の16時から2時間おきに24時間にわたり、持続留置カテーテルを用いた無痛採血を行い、血清中メラトニン濃度をradio-immuno assay法にて定量した。

解析は回帰分析、Kruskal-Wallis testの後に適宜Mann-Whitney U testもしくはWilcoxon testを施行した。有意水準は危険率5%未満とした。

### C. 研究結果と考察

1) エントリー時でのリズム振幅に関連した指標（メラトニン分泌ピーク値、夜間メラトニン総分泌量、及び深部体温リズム振幅）とその後の睡眠効率の低下の相関を図1に示した。横軸がそれぞれエントリー時点でのメラトニン分泌ピーク値、夜間メラトニン総分泌量、及び深部体温リズム振幅を指し、縦軸がエントリー時から観察終了時に至るまでの睡眠効率の低下幅で、下方に行くほど睡眠効率が低下したことを示している。回帰分析の結果、エントリー時点でのメラトニン分泌ピーク値（ $r = 0.44$ 、 $p < 0.01$ ）、夜間メラトニン総分泌量（ $r = 0.42$ 、 $p < 0.01$ ）とその後の観察終了時に至るまでの睡眠効率の低下幅との間には、有意な負の相関関係が存在した。これは、高齢者での血中メラトニン分泌リズム振幅の低下（分泌障害）が睡眠効率の低下の危険因子であることを示唆している。一方、エントリー時点での深部体温リズム振幅とその後の観察終了時に至るまでの睡眠効率の低下との間には有意な相関関係は認められなかった。

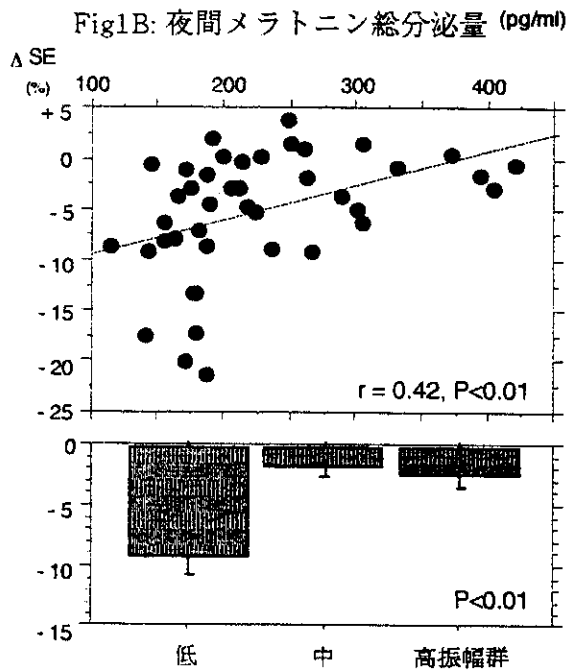
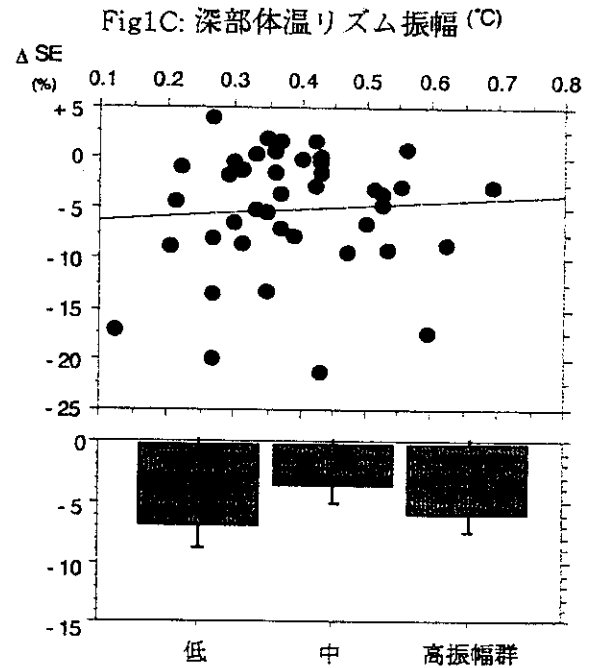
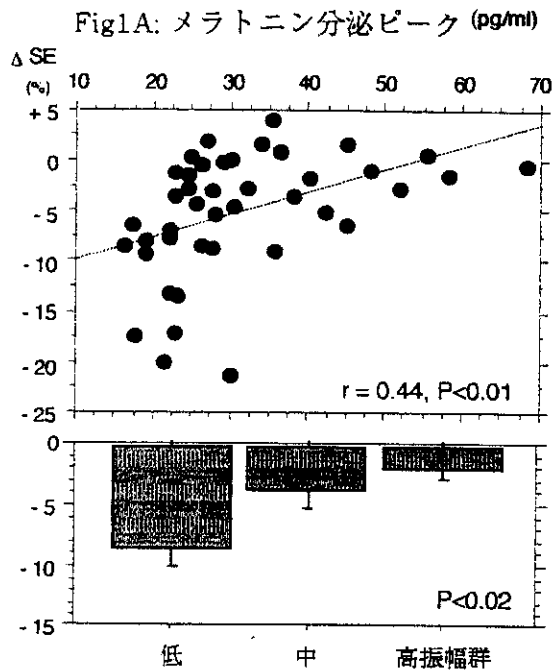


図1A: エントリー時でのメラトニン分泌ピーク値とその後の睡眠効率の低下の相関

図1B: エントリー時での夜間メラトニン総分泌量とその後の睡眠効率の低下の相関

図2C: エントリー時での深部体温リズム振幅とその後の睡眠効率の低下の相関

2) エントリー時での深部体温リズム位相とその後の睡眠効率の低下の相関を図2Aに示した。横軸がエントリー時点での深部体温リズム位相、縦軸がエントリー時から観察終了時に至るまでの睡眠効率の低下幅で、下方に行くほど睡眠効率が低下したことを示している。回帰分析の結果、エントリー時点での深部体温

リズム位相 (の前進) と、その後の観察終了時に至るまでの睡眠効率の低下幅との間には、有意な正の相関関係が存在した ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.01$ )。これは、高齢者での深部体温リズム位相の前進が睡眠効率の低下の危険因子であることを示唆している。一方、概日リズムの正規性の指標であるエントリー時点での深部体温リズムの最適コサインカーブへの適合度とその後の観察終了時に至るまでの睡眠効率の低下幅との間には有意な相関関係は認められなかった (図2B)。

#### D. まとめ

1) 協力の得られた秋田県内の秋田県内の病院及び高齢者施設に3ヶ月以上にわたり入院、入所、通院中の睡眠障害のない非痴呆健常老



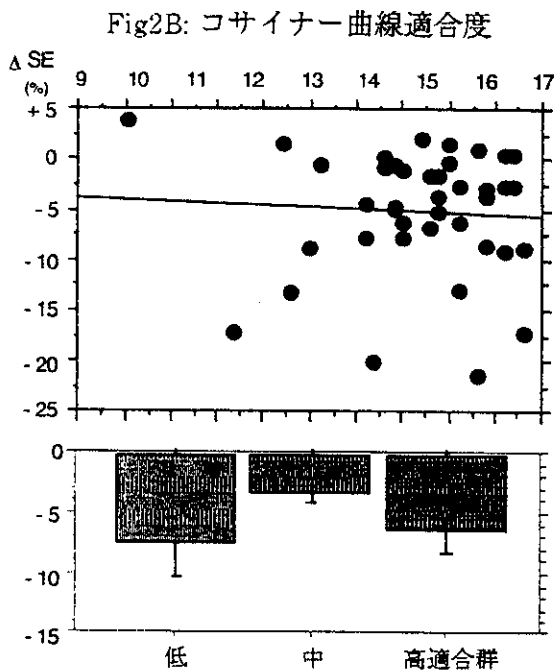
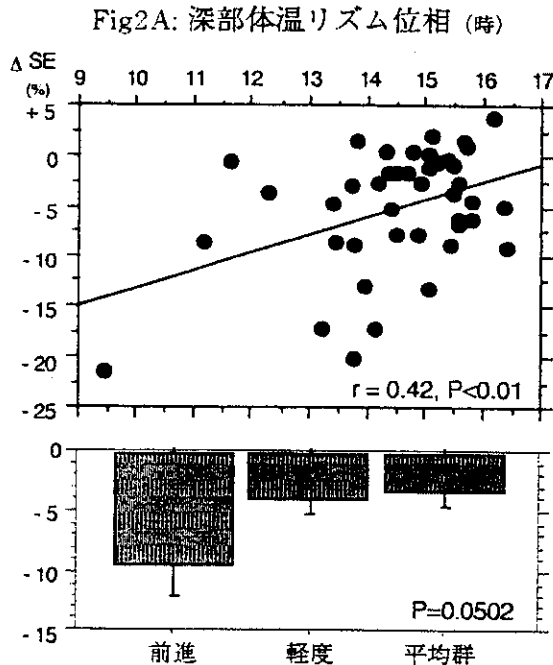


図1A: エントリー時での深部体温リズム位相とその後の睡眠効率の低下の相関

図1B: エントリー時での深部体温リズムの最適コサインカーブへの適合度とその後の睡眠効率の低下の相関

年者42名を対象として、概日リズム機能の加齢変化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。

2) 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。

一方、深部体温リズム振幅の低下およびコサイナー曲線適合度の低下は、老年期での睡眠効率低下の予測因子とはならなかった。

3) これら危険因子を正常化することで、老年期の睡眠障害の効果的な予防や治療が可能であるか検討することが今後の課題である。

### E. 研究発表

- 1) Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishikawa Y. Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity, and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons. *Chronobiol Int* 2000;17: in press.
- 2) Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 417-421.
- 3) Mishima K, Hishikawa Y, Okawa M. Randomized, dim-light controlled, cross-over test of morning bright-light therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Chronobiol Int* 1998;15:647-654.
- 4) Tozawa T, Mishima K, Satoh K, et al. Melatonin replacement therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type. *Neurobiol Aging* 1998;19(4S):S182.
- 5) Mishima K, Okawa M, Satoh K, Shimizu T, Hozumi S, Hishikawa Y. Different Manifestations of Daily Rest-Activity and Body Temperature Rhythms in Patients with Senile Dementia of Alzheimer's Type and Multi-Infarct Dementia. *Neurobiol. Aging* 1997;18(1):105-109.

その他 邦文著書・論文・総説

## 加齢による脳の領域選択的変化の生理学的研究

篠崎和弘、石井良平、鶴飼聡、西川隆、陳宇峰、土山雅人、吉田功、井上健、武田雅俊  
大阪大学医学部精神医学教室

加齢による脳の領域選択的変化を脳波の  $\alpha$  波について動画像解析と相対パワー寄与率分析で検討した。動画像解析では右半球、相対パワー寄与率分析では左半球の後方連合野で加齢性変化が見られた。加齢が領域選択的に影響し、前頭連合野ではなく後方連合野に早期に始まることが確かめられた。認知機能の選択的変化が領域選択的変化に対応している可能性が示唆された。またアルツハイマー病の発病初期の画像検査、神経心理学的検査の結果とも類似しており、加齢に伴う脳機能変化の研究がアルツハイマー病の早期診断などに大きな役割を果たすと考えられる。

キーワード: 加齢、認知、脳波、後方連合野、 $\alpha$  波

### 目的

加齢に伴い全般性に認知機能の低下が起こるが、なかでも視空間課題が言語課題に比べて加齢による影響が強いことが知られている。たとえば WAIS-R では視空間課題の得点が 70 歳以上で著しく低下する(1)。これは右半球の後方連合野の老化が他の領域に比較して早期に進行することを示唆しているが(2)、現在のところ認知機能の選択的加齢性変化に対応した大脳皮質の領域選択的変化は確認されていない。そのため後方連合野ではなく前頭葉の実行機能の低下が原因であるとする説も有力である(3)。そこで正常加齢に伴う大脳皮質の領域選択的変化について脳波を生理学的指標として検討した。脳波の  $\alpha$  波の伝播について、動画像解析と時系列解析を行った。

### 方法

#### 被験者

高齢者 50 名 (50 歳代が 13 名、60 歳代が 21 名、70 歳代が 17 名、80 歳代が 9 名) と 20 歳代の健常若年者 35 名を対象とした。高齢者は神経学的

に健常で痴呆のないことを Mini-Mental State Examination Scores (24 点以上) で確認した。安静覚醒閉眼時と光駆動反応の脳波を国際 10-20 法で 19 チャンネルから記録した。光刺激は各被験者の  $\alpha$  波の周波数でおこなった。 $\alpha$  波と光駆動反応をパワースペクトルで確認し、ピークの確認できなかった被験者は除外し上記の被験者に含めていない。サンプリング周波数は 200 Hz、解析区間は 11 秒間とした。

#### 解析

伝播を動画像解析 (4, 5, 6, 7) と相対パワー寄与率分析 (8) の二つの方法で検討した。前者は  $\alpha$  波の連続した電位分布図を動画像とみなして電位の移動をベクトル場として推定する方法である。一般にはオプティカル・フロー解析と呼ばれる方法であるが脳波に応用するにあたって神経細胞の光計測との混乱を避けるためポテンシャル・フロー法と呼ぶことにする。後者は多次元自己回帰モデルを推定し時系列間のインパルス応答を求め領域間関連をパワー寄与率として捉える方法である。

ポテンシャル・フロー法では帯域通過デジタル・フィルタ(7Hzから13Hz、48dB/octave遮断)で $\alpha$ 波を取り出した10秒間のデータを解析した。サンプリング・ポイント毎に等電位分布図をつくり、勾配法アルゴリズムを用い、拘束条件として解析区間10秒間の電位の移動は定常であるとおいて、伝播の速度と方向をベクトル場として求め各年代ごとに平均した。有意差分布図を作るために20歳代をコントロールにして Hotteling  $T^2$  検定を行った。これは  $t$  検定の多次元への拡張で速度と方向を同時に検定する。

相対パワー寄与率分析では前方領域の中から前側頭部 F7,F8、中心部 C3,C4を、後方領域のから後側頭部 T5,T6、後頭部 O1,O2を選び、これらの8部位の脳波に8次元自己回帰モデルを当てはめた。前年度までのポテンシャル・フロー法による解析では右の後側頭部と右の前側頭部付近に伝播の加齢性変化が推測されていたので、上記の領域を選択した。この解析では各領域の脳波について自分自身の領域に由来する脳波成分と他の7領域に由来する成分とに周波数ごとに分ける。寄与の割合の指標としてエントロピーを利用した。すなわちエントロピー値が最小となるのは、他の領域からの寄与が全くない状態で、最大となるのは各領域からほぼ等分に寄与がある状態である。

## 結果

ポテンシャル・フロー解析では伝播は前方から後方にむかっており、視察では年代差は認めなかった。高齢群と若年群で比較し有意差分布図を作ると70歳代では右半球の後方領域が、80歳代ではこの領域が大きくなり、さらに右前頭葉下部と左後頭

部でも伝播が変化した(図1)。光刺激時も安静時と同様に前頭葉から後頭葉に向かって波が伝播しており、高齢群と若年群を比較すると50歳代で左後頭部に、60、70、80歳代で右半球の側頭部後部に有意差が見られた。

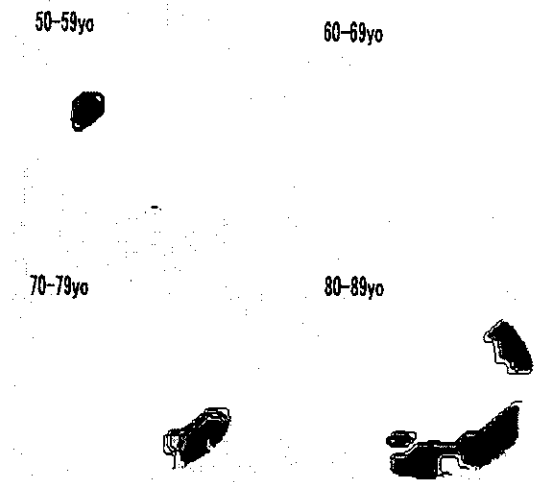


図1。安静時の $\alpha$ 波の伝播の有意差分布図。20歳代群に対して伝播のベクトルが有意差をもつ領域を示した。70歳代になると右半球の後方連合野で $\alpha$ 波の伝播が変化し80歳になるとその領域が左後頭部、右前側頭部に拡大した。各年代の $\alpha$ 波の伝播の20歳代に対して有意な変化を Hotteling  $T^2$  テストで求めた。灰色: $p<0.05$ ,黒: $p<0.001$ 。

相対パワー寄与率解析では20歳代に対して左後側頭部で50,70歳代が有意な加齢性変化を示した( $p<0.05$ )。右前側頭部では70歳代が有意差を示しエントロピー値が有意に低下した(図2)。これは他の領域からの伝播の減少と、自分自身の領域からの寄与の増大を意味する。

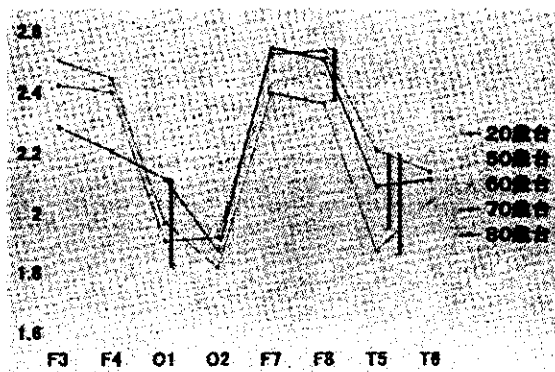


図2. 相対パワー寄与率分析による各領域のエントロピー値の年代別変化。20歳代に対する優位差があったのは2領域で、右前側頭部 F8、左後側頭部 T5 ( $p < 0.05$ )。横軸が領域、縦軸がエントロピー値、年齢群毎に線で結んだ。

### 考察

ポテンシャル・フロー解析の結果は右半球に加齢の影響が強く現れることを示している。電極位置から対応する大脳皮質を推定すると、側頭葉の後方領域、頭頂葉の下部領域、後頭様の前方など、右半球の後方連合野の下部に相当した(9)。そのほかの領域でも伝播が変化したが右後方領域の変化は安定した結果であった。

一方、相対パワー寄与率分析では加齢で左の後側頭部で 50,70 歳代でエントロピーの有意な低下、すなわち他の領域からの寄与の低下、表現を変えると他の領域との関連が低下し各領域が独自に活動するようになった。

これらの結果は加齢変化が大脳皮質に一樣ではなく、領域選択性を持って、すなわち前頭連合野ではなく後方連合野に現れることを意味する。とりわけポテンシャル・フロー解析が明らかにした右後方連合野の変化は、この領域が担うとされる視空間認知、

構成などの機能が加齢性変化の影響を受けやすいこと勘案すると、認知機能と大脳皮質のそれぞれの選択的加齢性変化が対応することを示している。

大脳皮質の領域選択的な加齢性変化に関して、形態画像、機能画像、神経病理学、認知心理学的研究があるが一致した結論に達していない。MRI の大規模研究では頭頂・側頭・後頭部境界領域(後方連合野)の萎縮が、前頭葉およびシルビウス列周囲の萎縮、側脳室と第三脳室の拡大などと共に指摘されている(10)。SPECT では皮質血流の領域選択的低下を見出せなかったが、加齢に伴う男女差が側頭部下、頭頂部下で指摘されている(11)。神経病理学的研究では加齢性変化が前頭前野に強く現れ頭頂葉、後頭葉に少ないとされている(12)。認知心理学的研究では半側視野刺激(13)、dichotic listening に聴覚刺激(14)で右半球に提示した刺激の認知が遅れるとするものが多い。このような先行研究のなかでこの結果は機能選択性と領域選択性の一致を示した数少ない神経生理学的研究である。

臨床脳波学的には加齢性の脳波変化としては Temporal minor slow activity and sharp activity が良く知られている。50歳以上の健康な高齢者の30-40%に出現し覚醒レベルの低下で賦活される。左側頭部に好発する(75-90%)がその理由は明らかでない(15)。今回の解析では覚醒時脳波を解析したのでこれに対応する変化を捉えなかったのであろう。

$\alpha$ 波の加齢性変化として周波数の低下(0.08Hz/1年、60歳以降)、分布の全般化、振幅の増大、持続の