

Quantitative Analysis of EEG in the Waking State and in REM Sleep in Dementia of Alzheimer Type – Comparison with Control Group and Effects of Cholinergic Agents –

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8507

アルツハイマー型痴呆における覚醒期および レム睡眠期脳波の定量分析

—正常対照群との比較およびコリン作動性薬物の効果について—

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

中 川 啓 子

臨床的にアルツハイマー型痴呆 (dementia of Alzheimer type, DAT) と診断された7例 (男性1例, 女性6例; 平均59.0歳, 54-66歳) と年齢を照合させた正常対照群9例 (男性1例, 女性8例; 平均58.9歳, 52-69歳) に対し, ポリスムノグラフィ (polysomnography, PSG) 検査を施行した。覚醒期およびレム (rapid eye movement, REM) 睡眠期の右中心部脳波に対して, 高速フーリエ変換法によりパワースペクトル解析を行い, 定量的に比較・検討を行った。また, DAT群では, 一日投与量としてコリン作動性薬物であるレンチン 10g およびフィゾスチグミン 12mg を平均30.5日間, 併用経口投与して, 脳波および認知機能に及ぼす効果も検討した。覚醒期において, DAT群では正常対照群と比較して, δ 帯域および θ 1 帯域のパワー率の増加ならびに α 1 帯域のパワー率の減少が有意にみられた。REM 睡眠期でも, DAT群では正常対照群と比較して, δ 帯域のパワー率の増加および α 1 帯域のパワー率の減少が有意にみられた。正常対照群では, 覚醒期とREM 睡眠期における脳波パワースペクトルの分布パターンは, 両期間で明らかに異なったが, DAT群では, 両期間の差異は少なかった。また, DAT群の覚醒期の脳波パワースペクトルは正常対照群のREM 睡眠期のパターンに類似していた。DAT群の脳波パワースペクトルと長谷川式簡易知能機能評価スケール, ミニ・メンタルステート・テスト, ウェクスラー記憶力テストの3つの認知機能テストとの相関をみると, 覚醒期において全般的に, δ 帯域のパワー率が認知機能テストの成績と負の相関を示し, α 1 帯域または α 2 帯域のパワー率が正の相関を有意に示した。REM 睡眠期においても, ほぼ同様の相関が認められた。コリン作動性薬物の投与前後の脳波パワースペクトルならびに認知機能に及ぼす効果を比較すると, 覚醒期およびREM 睡眠期で7例中5例にそれぞれ脳波の速波化傾向 (δ 帯域のパワー率の減少および α 1 帯域または α 2 帯域のパワー率の増加) を認め, これらの症例では, 3つの認知機能テストのうち2つ以上のテストの成績改善傾向を認めた。これらの結果から, DAT群では大脳皮質の活動レベルが, 正常対照群に比較して覚醒期およびREM 睡眠期のいずれにおいても有意に低下しており, DAT群の覚醒期の活動レベルが正常対照群のREM 睡眠期とほぼ同程度のレベルであることが明らかになった。また, 覚醒期およびREM 睡眠期において, 徐波帯域 (δ 帯域) のパワー率の増加および速波帯域 (α 1 帯域または α 2 帯域) のパワー率の減少が痴呆の重症度と相関することが明らかになった。コリン作動性薬物の投与により, 覚醒期およびREM 睡眠期で脳波の賦活を認めた症例で認知機能の改善傾向がみられたことから, DATにおけるコリン作動性神経機構の賦活がDATの治療として有用であると考えられた。

Key words dementia of Alzheimer type, REM sleep, quantitative analysis, cholinergic agents, cognitive function

近年, 高齢化社会を迎えて痴呆患者が急速に増加している。アルツハイマー型痴呆 (dementia of Alzheimer type, DAT) に関して多方面からの研究が以前よりなされているが, 覚醒期および睡眠期の脳波についての報告も数多い。DATの覚醒期脳波では, 一般的に, 基礎波である α 波の周波数の減少^{1)~3)}, 徐波 (θ 波や δ 波) の増加^{14)~17)}などが指摘されているが, 疾患に特異的な所見は見いだされていない。またDATの睡眠脳波では, 徐波睡眠の減少^{8)~11)}, レム (rapid eye movement, REM) 睡眠の減少^{8)~11)}, REM潜時の延長¹²⁾などが特徴的であるといわれている。

が, 視察的な脳波判定の報告が多く, 脳波の定量的計測を試みた報告は少ない。

1970年代後半から, DAT患者では脳内のアセチルコリン合成酵素 (choline acetyltransferase, CAT) 活性が低値を呈するという報告^{13)~16)}が相次いでなされた。またDATでは, 後シナプス性ムスカリン受容体の量は健常者と差がなく, 中枢性コリン作動系の障害は前シナプス性受容体にあるといわれるようになり^{14)~17)}, DATにおける主として前脳基底部でのコリン作動系の障害が提唱されるようになってきた。このコリン作動系の障

平成5年11月24日受付, 平成5年12月24日受理

Abbreviations: AChE, acetylcholinesterase; AD, Alzheimer's disease; CAT, choline acetyltransferase; CT, computed tomography; DAT, dementia of Alzheimer type; DSM-III-R, diagnostic and statistical manual of mental disorders (third edition-revised); FAST, functional assessment stages; FFT, fast Fourier transformation; HDS, Hasegawa dementia rating scale; MMSE, mini-mental state examination; MRI,

害によるアセチルコリンの減少を補う試みとして、Thal ら¹⁸⁾はコリン前駆物質であるレシチンおよびアセチルコリン分解酵素(acetylcholinesterase, AChE) 阻害剤であるフィズスチグミンの併用経口投与を行い、DAT 患者の記憶および学習能力が改善したという報告をしている。一方、REM 睡眠の発現には、脳幹部のアセチルコリン系神経機構が中心的役割を果たしているといわれているが¹⁹⁾、前脳基底部も関与しているといわれている^{20,21)}。この前脳基底部のアセチルコリン系神経機構の障害により、REM 睡眠の減少だけでなく、記憶力低下などの認知機能障害が起こることが報告されて、夜間睡眠時の REM 睡眠の出現率と知的機能の障害の程度が相関することが報告されている²²⁾。

本研究では、コリン作動性神経系と関係の深い覚醒期および REM 睡眠期脳波に対し、高速フーリエ変換 (fast Fourier transformation, FFT) 法を用いた脳波パワースペクトル分析により、DAT 群と正常対照群の脳波の比較・検討を行った。また、DAT 群に対しては、コリン作動性薬物であるレシチンおよびフィズスチグミンの併用投与を行い、脳波および認知機能に及ぼす影響も検討した。

対象および方法

1. 対 象

対象者は金沢大学医学部附属病院神経科精神科を受診し、精神障害の診断と統計の手引 (diagnostic and statistical manual of mental disorders (third edition-revised), DSM-III-R)²³⁾ ならびに国立神経・伝達疾患/脳卒中研究所 (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, NINCDS) およびアルツハイマー病関連疾患学会 (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, ADARDA)²⁴⁾における

DAT の診断基準を満たした入院患者 7 例 (男性 1 例、女性 6 例; 平均 59.0 歳, 54-66 歳) である (表 1)。神経心理学的臨床所見、神経学的所見、血液検査、頭部コンピューター断層撮影 (computed tomography, CT)、頭部核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) および脳波検査を行い、脳血管障害やその他の器質的疾患や中毒性疾患などによる症候性痴呆は除外した。

痴呆の重症度評価は、機能評価段階 (functional assessment stages, FAST) 分類²⁵⁾により行った。症例 1-5 は第 5 期 (中等度の DAT) であり、症例 6 および 7 は第 4 期 (軽度の DAT) であった。全例において、睡眠・覚醒リズム障害や夜間異常行動、不眠などの睡眠覚醒障害を認めなかった。正常対照群は年齢および性別を合わせた 9 例 (男性 1 例、女性 8 例; 平均 58.9 歳, 52-69 歳) である。神経心理学的検査および問診では痴呆症状がなく、睡眠障害もない健常者を選んだ。DAT 群、正常対照群の両群とも中枢神経系に影響を与える薬剤は検査の少なくとも 1 か月前から使用していなかった。以下に DAT 患者 7 例について臨床経過および臨床所見を略記する。

症例 1: K. M. 54 歳, 女性

51 歳頃より物忘れが始まり、15 年間続けていた新聞配達先を間違えることが多くなり、家事は一通りしていたものの料理がうまく作れなくなってきた。53 歳より物忘れが目立つようになり電話の取り次ぎがうまくできなかったり、買い物の際に釣り銭を忘れたり、夫に対して「隠し女や隠し子がいる」などというようになった。簡単な料理も作り損なうことが多くなってきたため、当科を受診し、精査目的で入院となった。入院時には、時間・場所の失見当識、記憶・記憶障害、構成失行、嫉妬妄想を認めた。神経学的には、とくに異常所見を認めなかった。

Table 1. Feature of the dementia of Alzheimer type (DAT) patients

Case number	Age ^{a)} (year)	Sex ^{b)}	FAST ^{c)}	Period ^{d)} (year)	Brain CT and MRI ^{e)}
1	54	F	5	3	Mild brain atrophy, Cortical sulcus dilatation (+), Ventricular dilatation (-)
2	57	F	5	4	Mild brain atrophy, Cortical sulcus dilatation (+), Ventricular dilatation (+)
3	58	F	5	5	Mild brain atrophy (frontal dominant), Cortical sulcus dilatation (+), Ventricular dilatation (+)
4	55	F	5	5	Severe brain atrophy, Cortical sulcus dilatation (+), Ventricular dilatation (+)
5	62	F	5	5	Mild brain atrophy, Cortical sulcus dilatation (+), Ventricular dilatation (+)
6	66	F	4	3	Mild brain atrophy (temporal dominant), Cortical sulcus dilatation (+), Ventricular dilatation (+)
7	61	M	4	2	Mild brain atrophy (frontal dominant), Cortical sulcus dilatation (+), Ventricular dilatation (+)

a) Age at admission.

b) F, Female; M, Male.

c) Functional assessment stages.

d) Period from onset to diagnosis of the disease.

e) CT, Computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; -, negative; +, moderate; ++, Severe.

magnetic resonance imaging; NINCDS-ADARDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; PSG, polysomnography; REM, rapid eye movement; SDAT, senile dementia of Alzheimer type; WMS, Wechsler memory scale

症例2: F. H. 57歳, 女性

家族歴では, 父親に老年期痴呆がある。53歳より物忘れが出現し, とくに最近の出来事を忘れたり, 置き忘れなどが多くなってきた。56歳より痴呆が目立つようになり, 食事の支度がうまくできなかつたり, 買い物も一人では支払いに戸惑うようになってきた。その後, 仕事も近所の料事で皿洗いをするという簡単なものに代えたが, 他交性もほとんどなくなりぼんやりしていることが多くなったため当科へ受診となった。入院時には, 時間・場所の失見当識, 記銘・記憶障害, 計算力低下を認めた。神経学的にはとくに異常所見は認めなかった。

症例3: S. S. 58歳, 女性

家族歴では, 母親が脳梗塞で死亡している以外は特記すべきことはない。53歳のとき, 変形性股関節症による股関節の痛みのために歩きにくくなったことに加えて物忘れをするようになり退職した。退職後は自宅の主婦として家事をしていたが, 徐々に物忘れが多くなってきた。56歳で変形性股関節症の手術を受けたが, この頃から急に物忘れが目立つようになってきた。家事も要領が悪くなり火の消し忘れをして鍋をこがしたり, 近所で迷子になったり, 買い物で小銭をうまく使えなかつたりしたため当科へ受診となった。入院時には, 時間の失見当識, 記銘・記憶障害, 視空間失認, 構成失行, 計算力低下を認めた。神経学的にはとくに異常所見は認めなかった。

症例4: S. H. 55歳, 女性

50歳頃より物忘れがみられるようになり, 次第に同じことを何度説明しても理解できなかつたり, 買い物をしてもらえなかつたり, 孫の子守もうまくできなくなってきた。52歳から家事もほとんどしなくなり, 自室に閉じこもってぼんやりしていることが多くなってきたため, T 病院精神科を受診し, 脳代謝改善剤などの投薬を受けたが約3か月で中断してしまった。その後も買い物ができる, 身の回りのことも十分できず, 物忘れがひどくなってきたということで H 病院受診後, 当科へ紹介受診となった。入院時, 時間・場所・自己の失見当識, 著明な記銘・記憶障害, 視空間失認, 観念運動失行, 構成失行, 計算障害, 書字障害を認めた。神経学的には両上肢 Hoffmann (Hoffman) 反射疑陽性, 両下肢 Chaddock (Chaddock) 反射および Babinski (Babinski) 反射疑陽性であった。

症例5: Y. K. 62歳, 女性

57歳より物忘れがみられるようになり, 普段付き合ひのない近所の家へ行き長時間, 話をしたりつづまの合わない言動もみられるようになってきた。61歳にて近医を受診したところ, 頭部 CT を施行され, 正常圧水頭症と診断されて投薬を受けたが症状の改善はみられなかった。その後も要領を得ない会話が多くなり, 一度外出をすると道に迷って帰宅できなくなることも増えてきた。また息子の名前を忘れたり, ガスレンジや掃除機の使い方を忘れたり, 日常生活にも支障をきたすようになったため N 病院精神科受診後, 当科へ紹介受診となった。入院時には, 時間・場所・自己の失見当識, 著明な記銘・記憶障害, 視空間失認, 観念運動失行, 構成失行, 計算障害を認めた。神経学的にはとくに異常所見は認めなかった。

症例6: S. S. 66歳, 女性

63歳頃から物忘れがみられるようになり, 食べ物の名前が思い出せなかつたり, 言葉の意味がわからなくなることが増えてきた。65歳から物忘れがさらに目立ち, 料理の味付けがうまくできなかつたり, 知人の名前やよく知っている簡単な物品の名

前もわからなくなることがあった。身だしなみにも気を使わなくなり, 次第に近所付き合いも疎遠となり, 抑うつ的になってきたため A 病院精神科受診後, 当科へ紹介受診となった。入院時には, 時間および場所の見当識は良好だが, 地誌的失見当識と記銘力障害が著明に認められた。神経学的には両側膝蓋腱反射の減弱を認めたが病的反射は認めなかった。

症例7: H. O. 61歳, 男性

家族歴では, 母親, 実姉が老年期痴呆である。60歳のとき温泉に出かけたところ自分の部屋がわからず何度も迷ったり, 置き忘れがみられるようになった。次第に, 家人の依頼した仕事を忘れたり, 以前ほど几帳面さがなくなってきた。61歳から日付けがわからなくなることが多くなり仕事にも支障を来すようになり, 上司に勧められて N 病院精神科受診後, 当科へ紹介受診となった。入院時には, 時間の失見当識, 視空間失認, 軽度の記銘・記憶障害を認めた。神経学的には両側膝蓋腱反射, アキレス腱反射の減弱を認めたが病的反射は認めなかった。

II. 方 法

1. 検査および治療スケジュール

正常対照群では, 順応夜および基準夜の2夜のポリソムノグラフィ (polysomnography, PSG) 記録を行い, 検査終了日に知能検査を施行した。DAT 群では, 始めに認知機能テストを行い, 順応夜および基準夜の2夜の PSG 記録を施行した。DAT 患者に対する認知機能テストでは, 長谷川式簡易知能評価スケール (Hasegawa dementia rating scale, HDS)²⁶⁾ とミニ・メンタルステート・テスト (mini-mental state examination, MMSE)²⁷⁾, ウェクスラー 記銘力テスト (Wechsler memory scale, WMS)²⁸⁾ を施行した。PSG 記録の翌日から, レシチン (10g/日) およびフィズスチグミン (2mg/日) の併用経口投与を開始した。フィズスチグミンは副作用に留意しながら 0.5mg/日ずつ 12mg まで漸増して, それ以後は同量を維持した。全例とも消化器症状などの末梢系の副作用は認められなかった。これらのコリン作動性薬物を平均30.5日間投与した後に, 認知機能テストおよび PSG 記録を再施行した。

2. PSG 記録

全例に PSG 検査を施行した。午後9時に入眠許可を告げた後に消灯し, 原則として翌朝午前7時30分まで睡眠を継続させるように指導した。

PSG 検査では, 左右の前頭部, 中心部および後頭部の計6導出部位の脳波, 左右の眼球運動, 筋電図 (左右の前脛骨筋および頰筋), 心電図および呼吸運動 (鼻口の換気曲線, 胸・腹壁の呼吸運動) などを多用途型脳波計 EEG-4418 (日本光電, 東京) で記録し, 紙記録を行うとともに脳波ファイリングシステム EF1000 (NEC 三栄, 東京) によりデータを保存した。睡眠段階の判定は Rechtschaffen ら²⁹⁾ の方法に準じて, 20秒ごとに視察判定した。

3. 解析方法

解析には原則として基準夜の PSG データを用いた。視察判定により覚醒期および REM 睡眠期と認めた時期を脳波ファイリングシステムより再生し, 右中心部脳波および解析用のトリガーをデータレコーダー (アナログテープ) に同時記録した後, シグナルプロセッサ 7T18A (NEC 三栄) を用いて, 5秒間を1エポックとして FFT 法により自動解析を行った。その後, この解析脳波と PSG 施行時に紙記録した脳波を照合し, 視察的に体動, 眼球運動などによるアーチファクトの混入した部位

を注意深く除外した。覚醒期は入眠前の時期から20エポックを採用した。REM 睡眠中の脳波パターンは変動が大きいため、アーチファクトの混入した部位を除く全エポックを解析の対象とした。

周波数帯域は、 δ , 0.6~3.8Hz; $\theta 1$, 4~5.8Hz; $\theta 2$, 6~7.8Hz; $\alpha 1$, 8~9.8Hz; $\alpha 2$, 10~12.8Hz; β , 13~25Hz の6帯域に分けて、各帯域のパワーの相対値(% of total power)を求めた。

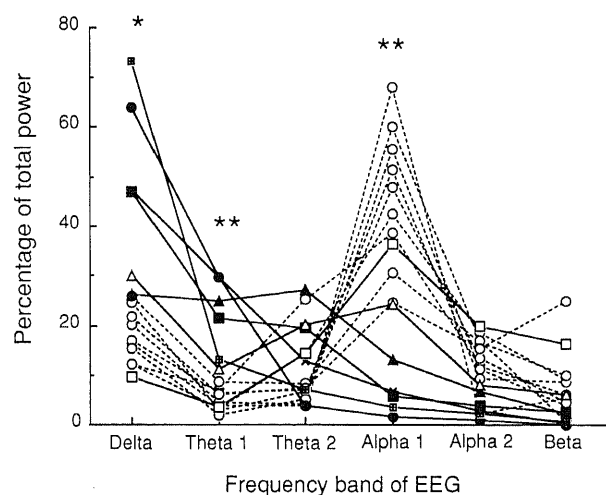


Fig. 1. Electroencephalography (EEG) power spectra of individual data from control subjects and dementia of Alzheimer type (DAT) patients (before treatment) in the waking state. Dotted lines (○), 9 control subjects; thick lines, DAT patients with functional assessment stages (FAST) 4 (△, DAT case 6; □, DAT case 7); DAT patients with FAST 5 (●, DAT case 1; ■, DAT case 2; ▲, DAT case 3; ▤, DAT case 4; ×, DAT case 5). Significance was determined by Mann-Whitney U test. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

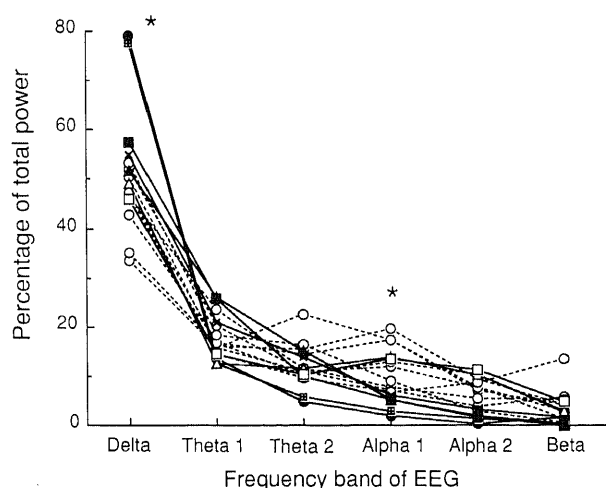


Fig. 2. EEG power spectra of individual data from control subjects and DAT patients (before treatment) in rapid eye movement (REM) sleep. Dotted lines (○), 9 control subjects; thick lines, DAT patients with FAST 4 (△, DAT case 6; □, DAT case 7); DAT patients with FAST 5 (●, DAT case 1; ■, DAT case 2; ▲, DAT case 3; ▤, DAT case 4; ×, DAT case 5). Significance was determined by Mann-Whitney U test. *, $p < 0.05$.

4. 統計学的処理

データは平均±標準誤差 (mean±SEM) により表示した。正常対照群および DAT 群の脳波パワースペクトルの比較には、Mann-Whitney の U 検定を用いた。両群内での覚醒期と REM 睡眠期の脳波の比較ならびに治療前後の脳波および認知機能テストスコアの比較には、Wilcoxon 順位検定 (Wilcoxon signed-ranks test) を用いた。脳波パワースペクトルと認知機能テストのスコアとの相関は Kendall (Kendall rank correlation coefficient) 法を用いて検定した。

成 績

1. DAT 群と正常対照群における脳波パワースペクトルの比較

1. 覚醒期における脳波パワースペクトルの比較

図1に覚醒期における DAT 群と正常対照群の全症例の脳波パワースペクトルを比較した。DAT 群では、正常対照群に比較して δ 帯域 ($p < 0.05$) および $\theta 1$ 帯域 ($p < 0.01$) のパワー率が有意に高く、 $\theta 2$ 帯域を境にして、 $\alpha 1$ 帯域のパワー率は著明に低下し ($p < 0.01$)、 $\alpha 2$ 帯域 ($p = 0.05$) および β 帯域 ($p = 0.07$) のパワー率は低下傾向を示した。

FAST5 の5症例 (症例1~5) で比較すると、 $\alpha 2$ 帯域および β 帯域でも有意差を認めた ($p < 0.01$)。これに対し、FAST4 の2症例 (症例6および7) では正常対照群と比較してパワースペクトルの有意差はみられなかった。

各症例ごとに検討すると症例7 (軽度 DAT) では、正常対照群に比較して $\alpha 1$ 帯域のパワー率の減少を示すものの、優位周波数は $\alpha 1$ 帯域にみられた。症例6 (軽度 DAT) では、 δ 帯域のパワー率の増加を認めるが他の中等度 DAT (症例1~5) に比較して $\alpha 1$ 帯域のパワー率は増加しており症例7に類似した脳波パターンであった。また中等度 DAT のうち認知機能テストでスコアの最も高い症例3では、 $\theta 2$ 帯域のパワー率が優位で軽度 DAT に類似した脳波パターンを示した。他の中等度

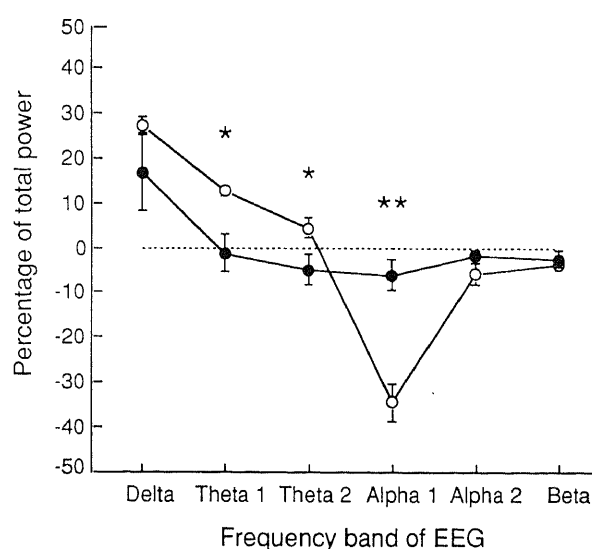


Fig. 3. EEG power spectra difference between waking state and REM sleep. ○, control (n=9); ●, DAT group (before treatment) (n=7); -----, zero. Each patient represent the mean±SEM. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ by Mann-Whitney U test.

DAT 患者では、 $\alpha 1$ 帯域のパワー率の減少が著しく、 δ 帯域のパワー率の増加を認めた。

2. REM 睡眠期における脳波パワースペクトルの比較

図2に REM 睡眠期における DAT 群と正常対照群の全症例の脳波パワースペクトルを比較した。DAT 群では、正常対照群に比較して δ 帯域のパワー率は有意に高く ($p<0.05$)、 $\alpha 1$ 帯域のパワー率が有意に低く ($p<0.05$)、 β 帯域のパワー率が低下傾向 ($p=0.05$) を示した。覚醒期と同じく、FAST5 では正常対照群と比較して、 $\alpha 2$ 帯域および β 帯域でも有意差を認めたが ($p<0.01$)、FAST4 では有意差は認めなかった。

II. 覚醒期と REM 睡眠期における脳波パワースペクトルの差異の比較

図3は覚醒期と REM 睡眠期の脳波パワースペクトルの差を求め図示したものである。プラスは REM 睡眠期でのパワー率の増加を、マイナスはその減少を表している。

正常対照群では、REM 睡眠期において $\alpha 1$ 帯域のパワー率が著明に減少し、 $\theta 2$ 帯域、 $\theta 1$ 帯域および δ 帯域のパワー率の増加を認め、覚醒期と REM 睡眠期では、明らかに異なる脳波パターンを示した。

DAT 群では、REM 睡眠期において正常対照群とは逆に $\theta 2$ 帯域のパワー率が減少し、 $\theta 1$ 帯域では変化がみられなかった。軽度の δ 帯域のパワー率の増加を認めるものの、正常対照群に比べて覚醒期と REM 睡眠期の差異は少なく、 $\alpha 1$ 帯域、 $\theta 2$ 帯域ならびに $\theta 1$ 帯域での変化において正常対照群との有意差を認めた。

図4には DAT 群の覚醒期と正常対照群の REM 睡眠期の脳

波パワースペクトルを対比させた。全ての帯域で有意差は認めず、両者は類似したパターンを示した。

III. DAT 群における脳波パワースペクトルと認知機能テストの相関

覚醒期および REM 睡眠期の脳波パワースペクトルと HDS

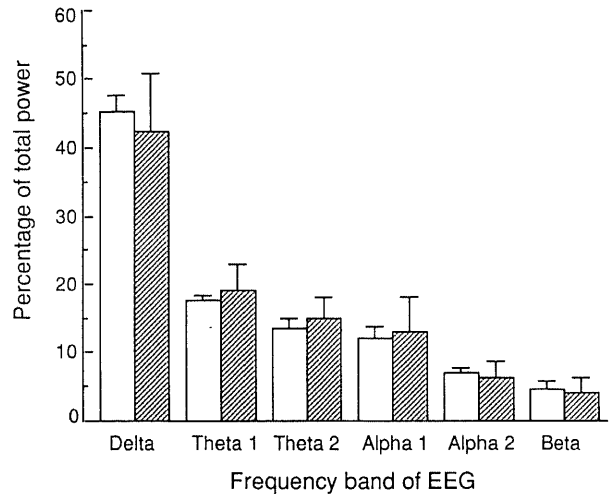


Fig. 4. EEG power spectra of control in REM sleep and DAT (before treatment) in the waking state. Vertical bars represent the mean $\pm$ SEM. $\square$, control ($n=9$); $\blacksquare$, DAT group ($n=7$). Significance was determined by Mann-Whitney U test. The power spectra of two groups were not significant by different in each frequency band.

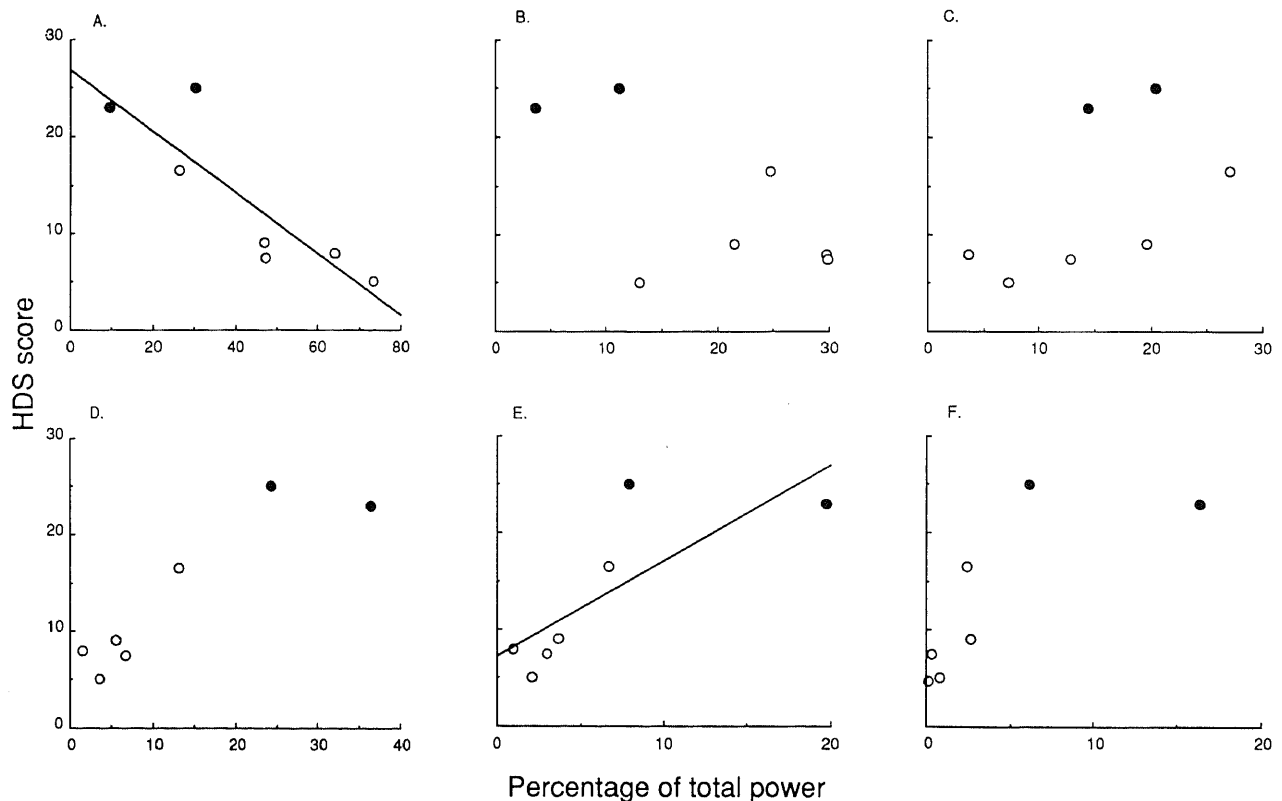


Fig. 5. Relationship between EEG power spectra and Hasegawa dementia rating scale (HDS) scores in the waking state. A, delta ($y=26.861-0.316x$, $r_k=-0.714$); B, theta 1; C, theta 2; D, alpha 1; E, alpha 2 ($y=7.190+0.990x$, $r_k=0.714$); F, beta. $\circ$, DAT patients with FAST 5; $\bullet$, DAT patients with FAST 4.

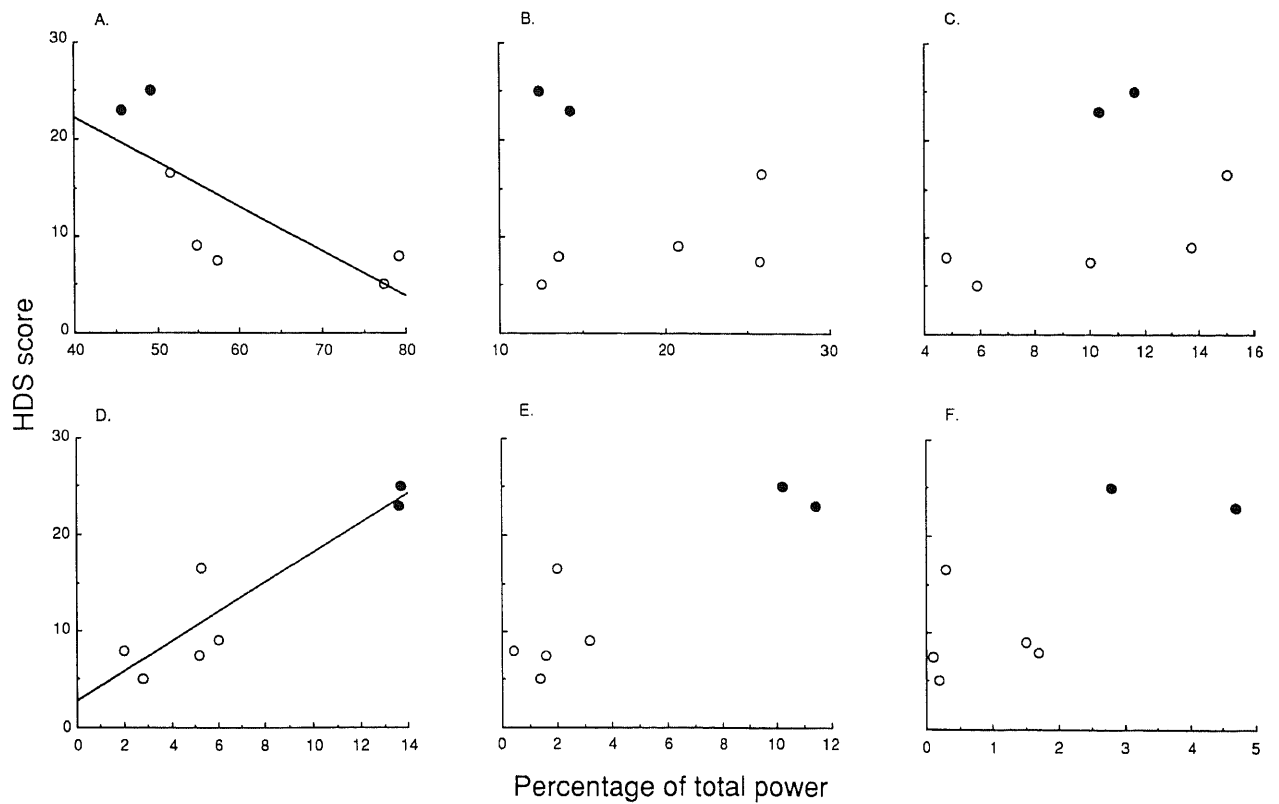


Fig. 6. Relationship between EEG power spectra and HDS scores in REM sleep. A, delta ($y = 40.678 - 0.459x$, $r_k = -0.714$); B, theta 1; C, theta 2; D, alpha 1 ($y = 2.722 + 1.542x$, $r_k = 0.714$); E, alpha 2; F, beta. ○, DAT patients with FAST 5; ●, DAT patients with FAST 4.

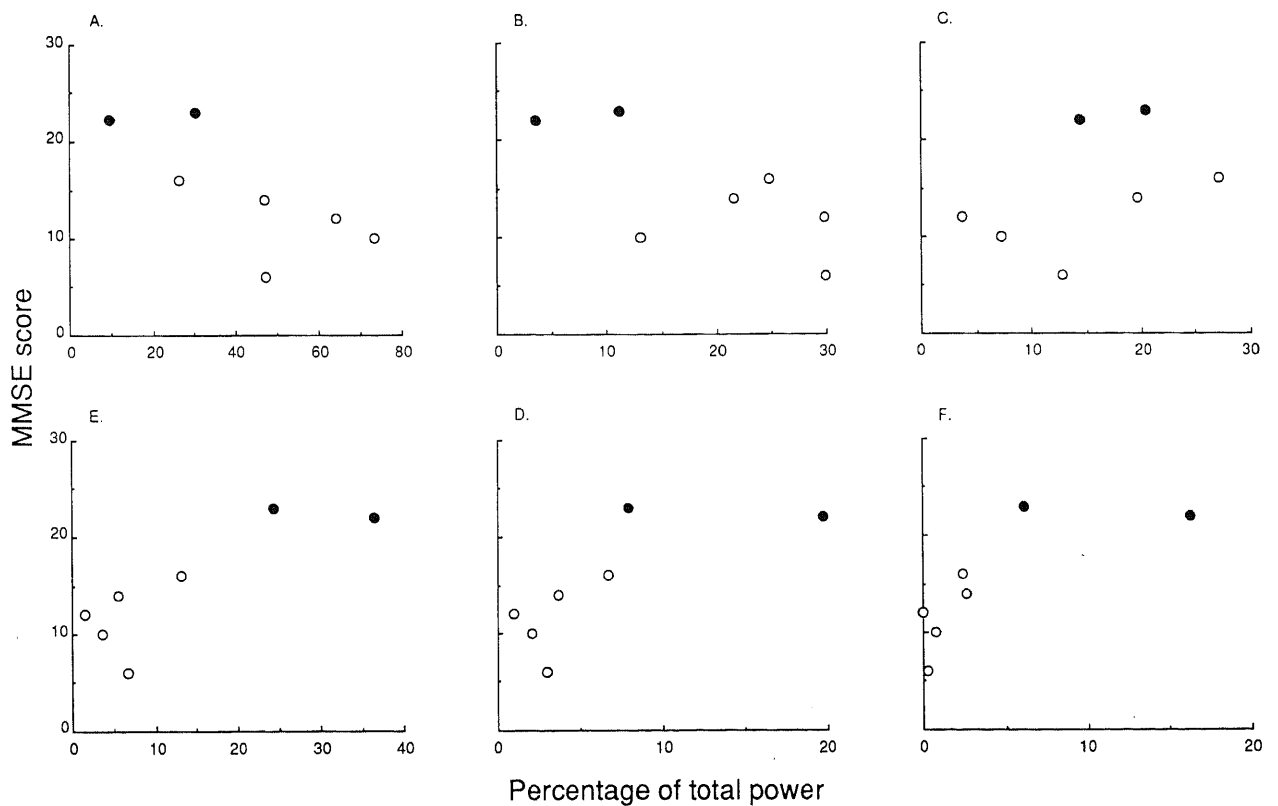


Fig. 7. Relationship between EEG power spectra and mini-mental state examination (MMSE) scores in the waking state. A, delta; B, theta 1; C, theta 2; D, alpha 1; E, alpha 2; F, beta. ○, DAT patients with FAST 5; ●, DAT patients with FAST 4.

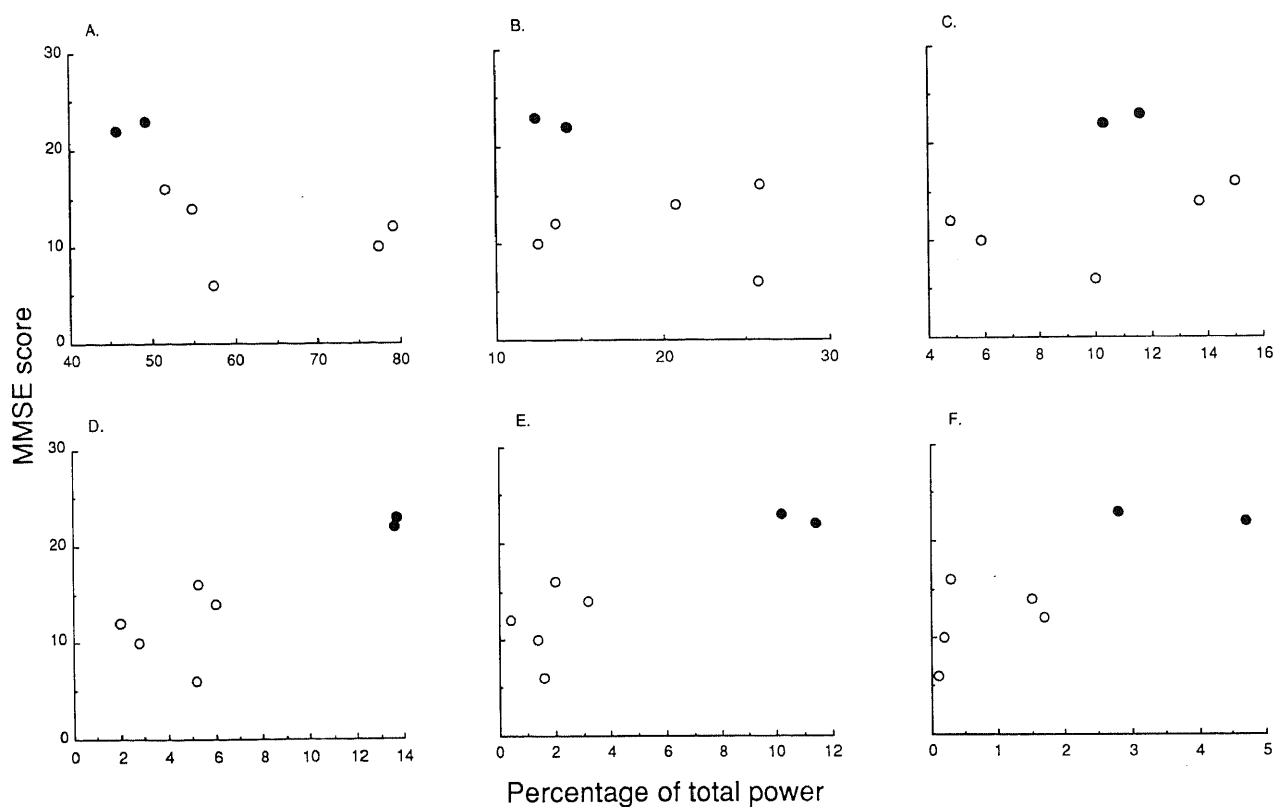


Fig. 8. Relationship between EEG power spectra and MMSE scores in REM sleep. A, delta; B, theta 1; C, theta 2; D, alpha 1; E, alpha 2; F, beta. ○, DAT patients with FAST 5; ●, DAT patients with FAST 4.

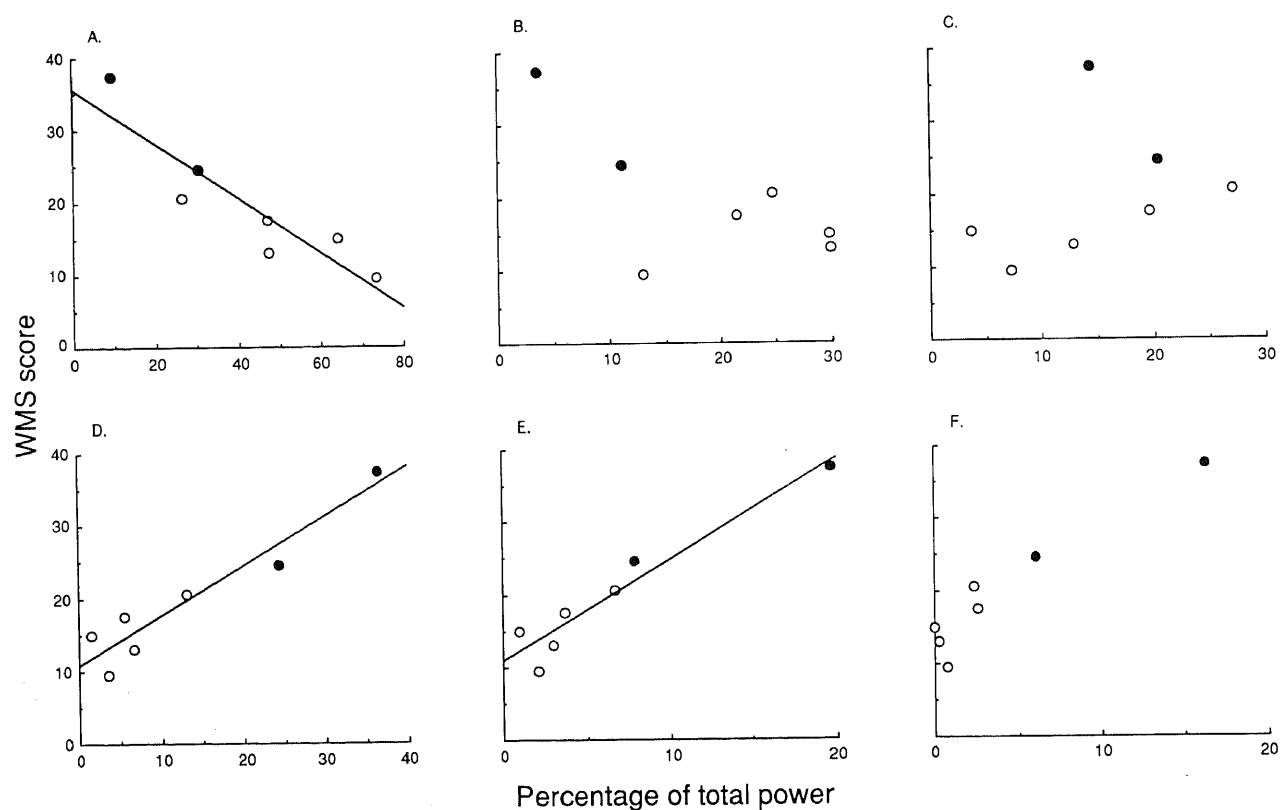


Fig. 9. Relationship between EEG power spectra and Wechsler memory scale (WMS) scores in the waking state. A, delta ($y=35.720-1.378x$, $r_K=-0.81$); B, theta 1; C, theta 2; D, alpha 1 ($y=10.686+0.686x$, $r_K=0.714$); E, alpha 2 ($y=10.870+1.393x$, $r_K=0.81$); F, beta. ○, DAT patients with FAST 5; ●, DAT patients with FAST 4.

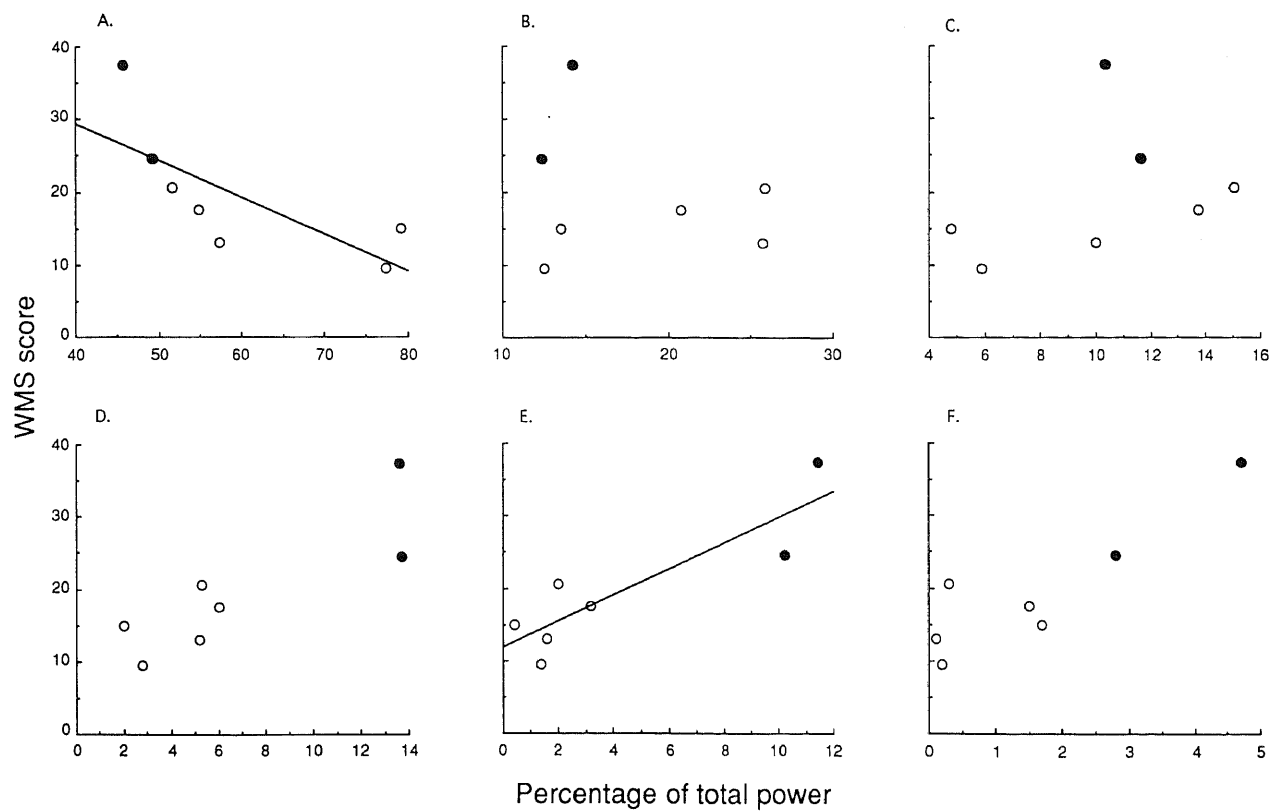


Fig. 10. Relationship between EEG power spectra and WMS scores in REM sleep. A, delta ($y=49.696-0.507x$, $r_K=-0.81$); B, theta 1; C, theta 2; D, alpha 1; E, alpha 2 ($y=11.858+1.805x$, $r_K=0.714$); F, beta. ○, DAT patients with FAST 5; ●, DAT patients with FAST 4.

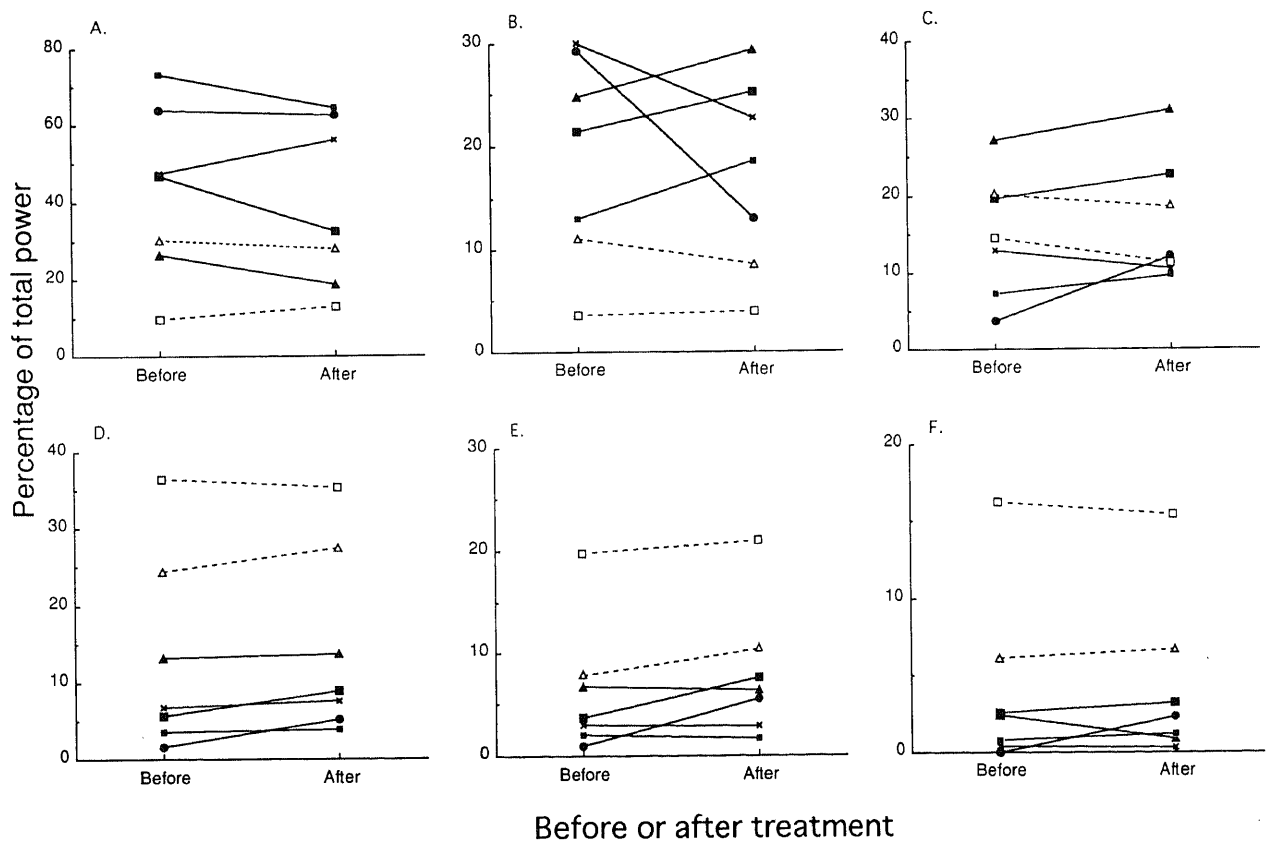


Fig. 11. The change of EEG power spectra (before and after treatment) in individual DAT patients in the waking state. A, delta; B, theta 1; C, theta 2; D, alpha 1; E, alpha 2; F, beta. Dotted lines, DAT patients with FAST 4 (△, DAT case 6; □, DAT case 7); thick lines, DAT patients with FAST 5 (●, DAT case 1; ■, DAT case 2; ▲, DAT case 3; ⊕, DAT case 4; ×, DAT case 5).

スコアの相関を図5および図6に, MMSE スコアの相関を図7および図8に, WMS スコアとの相関を図9および図10に示した。

1. 覚醒期の脳波パワースペクトルとの相関

覚醒期における脳波パワースペクトルと HDS スコアとの関係を見ると, δ 帯域で負の相関 ($r_k = -0.714$, $p < 0.05$) を, $\alpha 2$ 帯域で正の相関 ($r_k = 0.714$, $p < 0.05$) を認め, $\alpha 1$ 帯域でも正の相関傾向 ($r_k = 0.619$, $p = 0.0509$) を認めた (図5)。同様に, MMSE スコアについては δ 帯域で負の相関傾向 ($r_k = -0.619$, $p = 0.0509$) を, $\alpha 2$ 帯域 ($r_k = 0.619$, $p = 0.0509$) および β 帯域 ($r_k = 0.619$, $p = 0.0509$) で正の相関傾向を認めた (図7)。WMS スコアについては δ 帯域で負の相関 ($r_k = -0.81$, $p < 0.05$) を, $\alpha 1$ 帯域 ($r_k = 0.714$, $p < 0.05$) および $\alpha 2$ 帯域 ($r_k = 0.81$, $p < 0.05$) で正の相関を認め, β 帯域で正の相関傾向 ($r_k = 0.619$, $p = 0.0509$) を認めた (図9)。

2. REM 睡眠期の脳波パワースペクトルとの相関

REM 睡眠期における脳波パワースペクトルと HDS スコアとの関係を見ると, δ 帯域で負の相関 ($r_k = -0.714$, $p < 0.05$) を, $\alpha 1$ 帯域で正の相関 ($r_k = 0.714$, $p < 0.05$) を認め, $\alpha 2$ 帯域のパワー率が正の相関傾向 ($r_k = 0.619$, $p = 0.0509$) を認めた (図6)。同様に, MMSE スコアについては δ 帯域で負の相関傾向 ($r_k = -0.619$, $p = 0.0509$) を, $\alpha 1$ 帯域 ($r_k = 0.619$, $p = 0.0509$) および β 帯域 ($r_k = 0.619$, $p = 0.0509$) で正の相関傾向を認めた (図8)。WMS スコアについては δ 帯域で負の相関 ($r_k = -0.81$, $p < 0.05$) を, $\alpha 2$ 帯域で正の相関 ($r_k = 0.714$,

$p < 0.05$) を認め, $\alpha 1$ 帯域 ($r_k = 0.619$, $p = 0.0509$) および β 帯域 ($r_k = 0.619$, $p = 0.0509$) で正の相関傾向を認めた (図10)。

IV. DAT 群におけるコリン作動性薬物投与前後での脳波パワースペクトルおよび認知機能テストの比較

1. 覚醒期での比較

覚醒期では薬物投与後, 全般的に速波化傾向が認められた。図11に示すように正常対照群と有意差のあった δ 帯域において7例中5例 (症例1, 2, 3, 4, 6), $\theta 1$ 帯域で3例 (症例1, 5, 6) にパワー率の減少が認められた。逆に DAT 群で低下していた帯域でパワー率の増加がみられ, $\alpha 1$ 帯域で6例 (症例1, 2, 3, 4, 5, 6), $\alpha 2$ 帯域で4例 (症例1, 2, 6, 7), β 帯域で5例 (症例1, 2, 4, 5, 6) にパワー率の増加が認められた。

2. REM 睡眠期での比較

図12に示すように REM 睡眠期でも薬物投与後, 速波化傾向が認められた。正常対照群と有意差のあった δ 帯域において7例中5例 (症例1, 2, 3, 4, 6) にパワー率の減少が認められた。逆にパワー率の増加は $\alpha 1$ 帯域で3例 (症例1, 2, 5), $\alpha 2$ 帯域で6例 (症例1, 2, 3, 4, 5, 6), β 帯域で6例 (症例2, 3, 4, 5, 6, 7) に認められた。

3. 認知機能テスト成績の比較

各症例ごとのコリン作動性薬物投与前後の認知機能テストの成績の比較を表2に示した。スコアの平均値を比較すると, HDS では13.4から15.3 ($p = 0.0625$) に, MMSE では14.7から17.3 ($p < 0.05$) に, WMS では19.6から24.3 ($p = 0.1159$) にそれ

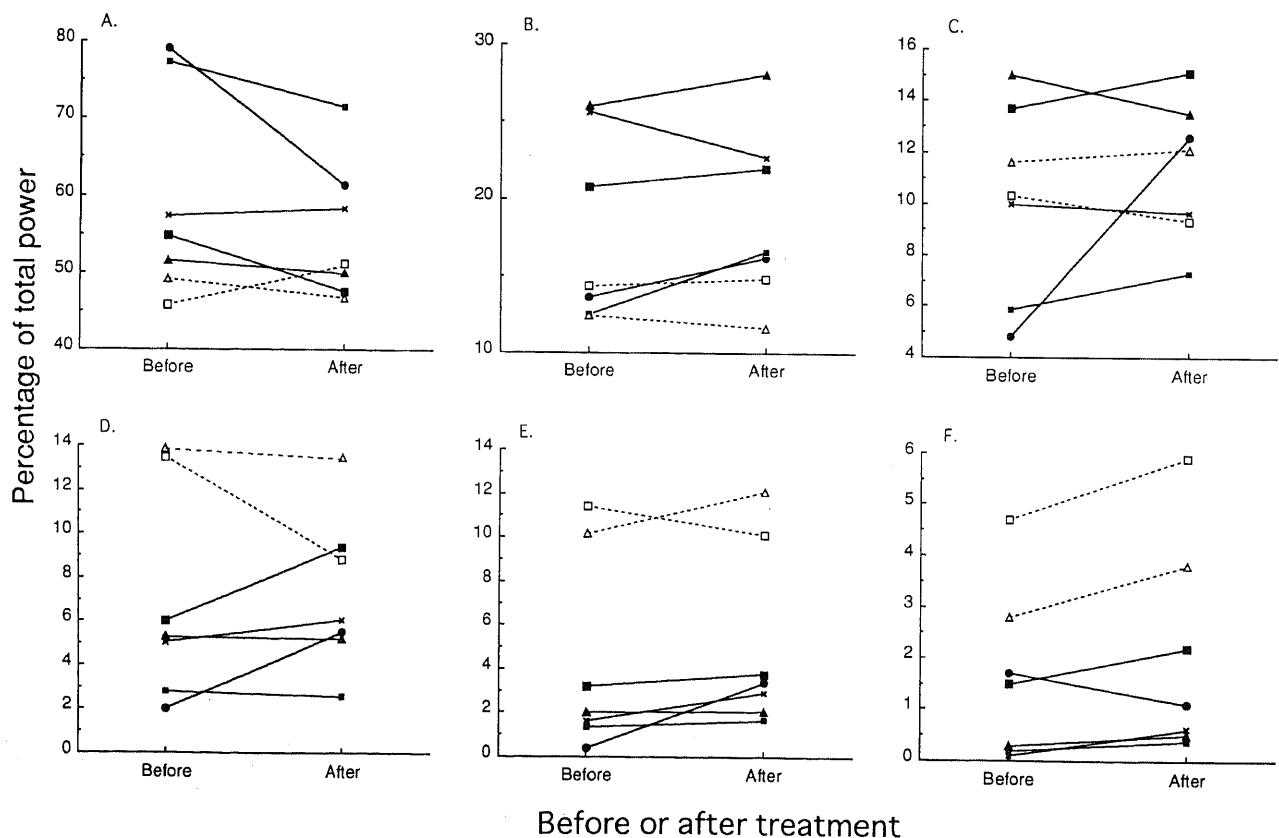


Fig. 12. The change of EEG power spectra (before and after treatment) in individual DAT patients in REM sleep. A, delta; B, theta 1; C, theta 2; D, alpha 1; E, alpha 2; F, beta. Dotted lines, DAT patients with FAST 4 (△, DAT case 6; □, DAT case 7); thick lines, DAT patients with FAST 5 (●, DAT case 1; ■, DAT case 2; ▲, DAT case 3; ×, DAT case 4; □, DAT case 5).

ぞれ増加し、MMSE では有意な改善がみられ、他の2つのテストでも認知機能の改善傾向が認められた。

以上の結果をまとめると、表3のように2つ以上の認知機能テストでスコアの増加を認めた場合を改善と判定すると、7例中6例(症例1, 2, 3, 4, 6, 7)に改善が認められた。一方、薬物投与後の覚醒期およびREM睡眠期の脳波パワースペクトル解析では7例中5例(症例1, 2, 3, 4, 6)に速波化傾向(δ 帯域のパワー率の減少かつ $\alpha 1$ 帯域または $\alpha 2$ 帯域のパワー率の増加)を認め、これらの症例は同時に認知機能テストでも改善傾向を示していた。

考 察

脳波は、個人差はあるものの加齢により生理的に変化することが知られている。正常老年者の覚醒時の脳波パターンは非特異的ではあるが、基礎波である α 波の周波数の減少(α 波の徐波化)²⁾³⁰⁾³¹⁾、 α 波の出現量の減少^{30)~32)}、全般的に θ 波などの徐波の増加²⁾³²⁾などがみられている。脳波を定量的に解析した場合、正常老年者では正常若年成人に比較して α 波の出現量の減少お

よび優位周波数が徐波化している³³⁾³⁴⁾といわれている。一方、老年期(65歳以後)発症のアルツハイマー型老年痴呆(senile dementia of Alzheimer type, SDAT)の脳波パターンも非特異的ではあるが、 α 波リズムの徐波化¹⁾²⁾⁶⁾³⁵⁾、徐波(θ 波または δ 波)の増加¹⁾⁶⁾³⁵⁾³⁶⁾、速波(β 波)の減少²⁾⁶⁾⁷⁾³⁵⁾³⁶⁾などの脳波異常を示し、正常老年者にみられる老化所見が強調されたものと考えられている。これに対して、初老期(65歳以前)発症のアルツハイマー病(Alzheimer's disease, AD)では、一般的に α 波の徐波化³⁾³⁷⁾、非律動性徐波(θ 波あるいは δ 波)の増加^{3)~5)7)37)~40)}、基礎波である α 波の後頭優位性の消失⁴⁵⁾⁴¹⁾などを認めるが、その脳波変化はSDATに比較しより重度で⁴¹⁾、病初期の段階からみられるといわれている³⁾⁴²⁾。

本研究の覚醒期脳波のパワースペクトル解析では、DAT群では、正常対照群と比較して、 δ 帯域および $\theta 1$ 帯域のパワー率が有意に増加し、 $\alpha 1$ 帯域のパワー率が有意に減少しており、両群において脳波パワースペクトルは明らかに差異を認めた。またDATでは、罹病期間と脳波変化との間に明らかな相関性がないことが多く⁴³⁾、脳波変化は臨床的な痴呆の進行度と関連

Table 2. Scores in cognitive function test of each DAT patient before and after administration of lecithin and physostigmine

Case number	Scores ^{a)} in					
	HDS		MMSE		WMS	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	8	10.5	12	15	15	9
2	9	12.5	14	19	17.5	26
3	16.5	15.5	16	17	20.5	29
4	5	7	10	12	9.5	12
5	7.5	6.5	6	6	13	13
6	25	28	23	26	24.5	27.5
7	23	27	22	26	37.5	54
Mean	13.4	15.3	14.7	17.3*	19.6	24.3

a) HDS, Hasegawa dementia rating scale (full scores, 32.5); MMSE, mini-mental state examination (full scores, 30); WMS, Wechsler memory scale (full scores) 93); before, before administration of lecithin and physostigmine; after, after administration of lecithin and physostigmine;

*, $p < 0.05$ by Wilcoxon signed-ranks test.

Table 3. The changes of Electroencephalography (EEG) power spectra and cognitive function tests before and after administration of lecithin and physostigmine

Case number	Changes ^{a)} in				
	EEG power spectra		Cognitive function test		
	WAKE	REMS	HDS	MMSE	WMS
1	+	+	+	+	—
2	+	+	+	+	+
3	+	+	—	+	+
4	+	+	+	+	+
5	—	—	—	—	—
6	+	+	+	+	+
7	—	—	+	+	+

a) WAKE, Waking state; REM, rapid eye movement sleep; HDS, Hasegawa dementia rating scale; MMSE, mini-mental state examination; WMS, Wechsler memory scale; +, improvement in EEG power spectra or cognitive function tests after the treatment; —, no improvement in EEG power spectra or cognitive function tests after the treatment.

性があり、痴呆の重症度に相関して、 δ 帯域あるいは θ 帯域のパワー率の増加と α 帯域あるいは β 帯域のパワー率の減少がみられるといわれている^{(17)(36)(37)(40)(43)~(47)}。本研究では、正常対照群に比較して δ 帯域および $\theta 1$ 帯域のパワー率が増加し、 $\alpha 1$ 帯域のパワー率の減少が有意に認められたのは、中等度 DAT が多かったためと考えられる。軽度 DAT では正常対照群と比較して、脳波パターンに明らかな差異を認めなかった。また症例ごとに検討すると、痴呆が比較的軽度な場合は、 $\alpha 1$ 帯域のパワー率が減少傾向を呈しているものの、優位周波数のピークは $\alpha 1$ 帯域に存在し、その後痴呆が進行するにつれそのピークは θ 帯域へ、さらに δ 帯域へと移行していくことが示された。痴呆の重症度と脳波変化の相関をさらに詳しく調べるために脳波パワースペクトルと HDS, MMSE および WMS の 3 つの認知機能テストスコアとの相関を検討したところ、全般的に δ 帯域のパワー率が負の相関を、 $\alpha 1$ 帯域または $\alpha 2$ 帯域のパワー率が正の相関を有意に示した。

正常老年者の睡眠脳波は一般に、入眠潜時の延長、総睡眠時間の減少、中途覚醒回数の増加、覚醒持続時間の増加、睡眠段階 1 の浅睡眠の増加、睡眠段階 3 および 4 の徐波睡眠の減少、REM 睡眠の減少などを示すといわれている⁽⁴⁸⁾。一方、DAT は正常老年者と比較して、より顕著な中途覚醒回数の増加⁽⁹⁾⁽¹¹⁾⁽²²⁾⁽⁴⁹⁾、覚醒持続時間の増加⁽⁹⁾⁽¹¹⁾⁽²²⁾⁽⁴⁹⁾、徐波睡眠の減少^{(9)(9)~(11)(22)(49)}、REM 睡眠の減少^{(9)~(11)(49)(50)}などを呈し、正常老年者の加齢性変化を増幅させた所見を呈するといわれている⁽⁹⁾。また DAT では、REM 潜時の延長も認められる⁽¹⁰⁾。さらに REM 睡眠の持続時間は DAT の病的過程の進行したものほど減少する傾向を示すともいわれている⁽¹¹⁾⁽⁵⁰⁾。このように DAT における REM 睡眠の視覚的な評価は以前より報告されているが、DAT の REM 睡眠期脳波を定量的に検討した報告はない。本研究では、REM 睡眠期脳波において正常対照群と比較して、軽度 DAT を除く中等度 DAT では、 δ 帯域のパワー率の増加、 $\alpha 1$ 帯域、 $\alpha 2$ 帯域および β 帯域のパワー率の減少が有意に認められた。これらの結果から、DAT 群では、覚醒期のみならず REM 睡眠期においても正常対照群と比較して徐波化が強いことが示された。しかしながら、軽度の DAT 群では覚醒期と同様に正常対照群との差異は少なかった。また REM 睡眠期の脳波パワースペクトルと認知機能テストとの相関をみると、覚醒期と同様に δ 帯域のパワー率が負の相関を、 $\alpha 1$ 帯域または $\alpha 2$ 帯域のパワー率が正の相関を認めた。これらの結果より、REM 睡眠期においても、覚醒期と同様に徐波帯域のパワー率の増加および速波帯域のパワー率の減少は痴呆の重症度を反映するものと考えられる。

DAT 患者の覚醒期と正常対照群の REM 睡眠期の脳波パワースペクトルを比較すると、どの周波数帯域でも有意差はみられなかった。すなわち、DAT 患者の覚醒期の脳活動レベルは、正常対照群の REM 睡眠期とほぼ同じレベルにまで低下していると考えられる。大熊⁽⁵¹⁾は、健康者の REM 睡眠期では、脳波は浅い睡眠期(睡眠段階 1)に相当する波型を示し、覚醒期に比較して大脳皮質の活動水準は若干低下し、整然とした論理的思考を行うことは困難であるとしている。DAT 患者では、覚醒期においても大脳皮質の活動水準がこのようなレベルまで低下した状態を呈していることが示唆される。

覚醒と睡眠の発現機序は共通しており、発現部位は橋および延髄にあり、さらに前脳とくに視床下部の関与が明らかとなっている⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽⁵²⁾。覚醒期および REM 睡眠期の脳波に関しては上行

性網様体賦活系により大脳皮質が賦活され、脳波の脱同期化が生じると考えられている。この上行性の賦活系には、視床を介する経路以外に脳幹網様体よりマイネルト基底核などの前脳基底部を通して皮質へ投射する経路があるといわれ⁽¹⁰⁾、この実行系にもアセチルコリン系の神経機構が関与しているといわれている^{(19)(52)~(54)}。一方、DAT では大脳皮質、海馬、前脳基底部を含む広範囲の脳領域で、コリン作動系の障害を呈しているといわれ、これらの部位は記憶・学習との関連が深く、コリン作動系の障害と認知機能の関連性も報告されている⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾。これらのことから中枢におけるコリン作動性機構の障害が、DAT における覚醒や睡眠の障害および認知機能低下にも関連があることが推察される。本研究では、DAT 群では正常対照群に比較して、覚醒期で徐波帯域のパワー率の増加ならびに速波帯域のパワー率の減少がみられ、REM 睡眠期でも同様の所見を示した。このことは覚醒および REM 睡眠の脳波の脱同期化が脳幹網様体賦活系により調節されていることから、アセチルコリン系の障害のある DAT では、大脳皮質の神経細胞の脱落とともに前述したような前脳基底部を介する上行性網様体賦活系の障害によって、大脳の活動レベルが低下している可能性が示唆される。これらより、アセチルコリン神経系の障害された DAT 患者に対してアセチルコリン前駆物質のレシチンや AChE 阻害剤のフィゾスチグミンの投与を行い、コリン作動性神経組織や神経伝達系を賦活することが DAT 患者の治療に有効な手段となり得ることが示唆される。DAT に対するコリン作動性薬物の投与による検討では、フィゾスチグミンの皮下注射により、構成失行と記憶が改善したこと⁽⁵⁷⁾、レシチンの経口投与とフィゾスチグミン静注の併用投与により短期記憶の保持能が改善したこと⁽⁵⁸⁾などが報告されている。これらコリン作動性薬物の覚醒期脳波に及ぼす影響として、ウサギによる動物実験では、フィゾスチグミンを静注すると上行性脳幹網様体賦活系が刺激され、皮質および皮質下の誘導で低電位で速波化した一定の脳波が注射後、約 30~50 分間持続してみられること⁽⁵⁹⁾や、またコリン作動性薬物の睡眠に対する影響として、フィゾスチグミンの静注により REM 睡眠が誘発され、コリン作動性機構が REM 睡眠の誘発と大脳皮質の覚醒機構を修飾することが報告されている⁽⁶⁰⁾。Gustafson ら⁽⁶¹⁾の定量的検討では、初期の DAT 患者にフィゾスチグミンを静注し、相対的に δ 帯域(0.5~4Hz)のパワー率の減少がみられたことを報告している。本研究では、両薬物の併用投与が DAT 患者の治療に対してより効果的と考え、レシチンおよびフィゾスチグミンの平均 30.5 日間の併用経口投与を行った。各症例ごとに投与前後の脳波パワースペクトルの比較を行ったところ、覚醒期および REM 睡眠期ともに 7 例中 5 例で投与後に脳波の賦活(δ 帯域のパワー率の減少および $\alpha 1$ 帯域または $\alpha 2$ 帯域のパワー率の増加)がみられた。これらの症例では、3 つの認知機能テストのうち少なくとも 2 つ以上で改善傾向を認めた。これらのことは、覚醒期および REM 睡眠期のいずれにおいても、コリン作動性薬物により脳内アセチルコリンが増加し、上行性網様体賦活系の活性化により大脳皮質での覚醒度(vigilance)が上昇した結果と考えられる。一方、コリン作動性薬物が臨床的に無効であった中等度 DAT の症例 5 では、脳波上の改善も認めなかった。この症例ではコリン作動性神経系の賦活を行っても、主として大脳皮質の神経細胞脱落や変性が強いいため、アセチルコリン受容体の反応性が低下していたという可能性も考えられる。また最近

では、DAT はコリン系の障害だけではなく、ノルアドレナリン系^(62/63)、セロトニン系^(62/64/65)、ドーパミン系^(66/67)などの障害も報告されており、このような症例ではアセチルコリン系以外の神経伝達物質の障害の関与も考えられる。軽度 DAT の症例 7 では、薬物投与後に脳波の改善は認めなかったが、認知機能テストでは改善を認めた。これについては、この症例では薬物投与前からはほぼ正常者の脳波活動レベルと同様であったため薬物投与後に大きな変化がみられなかったことが考えられる。しかしながら、 α 帯域および θ 帯域など解析の周波数帯域をさらに詳細に分けて検討を加えた場合には、何らかの速波化の所見が得られる可能性も考えられ、今後の検討が必要と思われる。

本研究では、中心部の脳波を測定したが、今後は、他の脳波導出部位の検討とともに症例の縦断的検討を含めた重症度による比較も必要と思われる。さらに、コリン作動性薬物による治療の長期的な効果についての検討も必要と考えられる。

結 論

臨床的に DAT と診断された 7 例と正常対照群 9 例に PSG を施行し、覚醒期および REM 睡眠期の右中心部導出脳波を用いて、FFT 法によるパワースペクトル解析により、比較・検討を行った。また、DAT 患者 7 例にコリン作動性薬物であるレシチンおよびフィソスチグミンを平均 30.5 日間、併用投与し、脳波および認知機能に及ぼす効果についても検討した。

1. 覚醒期において、DAT 群では正常対照群と比較して、 δ 帯域および θ 1 帯域のパワー率の有意な増加と α 1 帯域のパワー率の有意な減少を認めた。
2. REM 睡眠期でも、DAT 群では正常対照群と比較して、 δ 帯域のパワー率の有意な増加および α 1 帯域のパワー率の有意な減少を認め、REM 睡眠期でも徐波の増加が認められた。
3. 正常対照群では、脳波パワースペクトルは覚醒期と REM 睡眠期では、明らかに異なったパターンを示したが、DAT 群では両期間の差異は少なかった。DAT 群の覚醒期の脳波パワースペクトルは、正常対照群の REM 睡眠期のパターンに類似していた。DAT 群では正常対照群と比較して、大脳の活動レベルが、覚醒期および REM 睡眠期のいずれにおいても有意に低下しており、DAT 群の覚醒期の活動レベルが正常対照群の REM 睡眠期とほぼ同程度であることが示された。
4. DAT 群の覚醒期において、HDS、MMSE ならびに WMS の認知機能テストスコアに対して、 δ 帯域のパワー率が負の相関を、速波帯域 (α 1 帯域あるいは α 2 帯域) のパワー率が正の相関を示した。DAT 群の REM 睡眠期でも、同様の相関が認められた。このように徐波の増加および速波の減少は痴呆の重症度と相関することが示された。
5. DAT 群に対するコリン作動性薬物の投与前後の比較では、覚醒期および REM 睡眠期で 7 例中 5 例に脳波の速波化傾向を認め、これらの症例においては HDS、MMSE ならびに WMS の認知機能テストのうち 2 つ以上で若干の改善を認めた。コリン作動性薬物は、覚醒期および REM 睡眠期の脳波を賦活し、認知機能を改善する可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御意な研究の御指導と御校閲を賜りました恩師山口成良教授に心からの感謝の意を表します。睡眠研究での御指導と御助言をいただきました佐野謙博士 (国立金沢病院神経科) に深く感

謝いたします。終始直接の御指導と御鞭撻をいただきました古田寿一講師に深く感謝いたします。また本研究に御協力をいただいた共同研究者の前田義樹博士 (岡部病院)、石黒信治博士 (城南病院)、上野勝彦博士 (石川県立高松病院)、山森正二医学士、荒井秀樹医学士、小坂一登医学士に心からお礼申し上げます。さらに臨床心理検査の施行にあたりご協力をいただいた木場清子助手ならびに村上雅子技能補佐員を始めとする教室員の皆様に心からお礼申し上げます。

なお本論文の一部は第 119 回 (金沢, 1991) および第 123 回 (福井, 1992) 北陸精神神経学会、第 4 回日本老年精神医学会 (鳥取, 1991)、第 21 回日本脳波・筋電図学会 (松本, 1991)、XIII International Congress of EEG and Clinical Neurophysiology (Vancouver, 1993) において発表した。

なお本研究は金沢大学医学部第 2 回老人医療基金ならびに厚生省長寿科学総合研究費の援助を受けたもので、付記して謝意を表する。

文 献

- 1) Soininen, H., Partanen, V. J., Helkala, E. L. & Riekkinen, P. J.: EEG findings in senile dementia and normal aging. *Acta Neurol. Scand.*, 65, 59-70 (1982).
- 2) 大友英一: 老化と痴呆-脳波, SEP etc の面からみて一. *Geriatr. Med.*, 22, 1135-1141 (1984).
- 3) 小阪憲司, 笠原 嘉, 武内義哲: 老年精神医学 (Ⅲ). 老化性脳器質性精神障害について (その 2) 脳萎縮性精神障害. *臨床脳波*, 16, 744-757 (1974).
- 4) Liddell, D. W.: Investigations of E.E.G. findings in presenile dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 21, 173-176 (1958).
- 5) Swain, J. M.: Electroencephalographic abnormalities in presenile atrophy. *Neurology*, 9, 722-727 (1959).
- 6) Coben, L. A., Danziger, W. L. & Berg, L.: Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 55, 372-380 (1983).
- 7) Duffy, F. H., Albert, M. S. & McNulty, G.: Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Ann. Neurol.*, 16, 439-448 (1984).
- 8) Lowenstein, R. J., Weingartner, H., Gillin, J. C., Kaye, W., Ebert, M. & Mendelson, W. B.: Disturbances of sleep and cognitive functioning in patients with dementia. *Neurobiol. Aging*, 3, 371-377 (1982).
- 9) 古田寿一, 森川恵一, 山森正二, 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).
- 10) 佐野 謙, 炭谷信行, 古田寿一, 金 英道, 山口成良, 数川 悟: 変性疾患と徐波睡眠. *臨床精神医学*, 13, 141-151 (1984).
- 11) 森川恵一: 在宅健康老人とアルツハイマー型老年痴呆のポリソムノグラフィーによる比較研究-特に睡眠時無呼吸と知的機能について-. *十全医会誌*, 98, 237-256 (1989).
- 12) Bliwise, D. L., Tinklenberg, J., Yesavage, J. A., Davies, H., Pursley, A. M., Petta, D. E., Widrow, L., Guilleminault, C., Zarcone, V. P. & Dement, W. C.: REM latency in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry*, 25, 320-328 (1989).
- 13) Bowen, D. M., Smith, C. B., White, P. & Davison, A. N.: Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain*, 99,

459-496 (1976).

- 14) Davis, P. & Maloney, A. J. F.: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 2, 1403 (1976).
- 15) Perry, E. K., Perry, R. H., Blessed, G. & Tomlinson, B. E.: Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet*, 1, 189 (1977).
- 16) White, P., Hiley, C. R., Goodhardt, M. J., Carrasco, L. H., Keet, J. P., Williams, I. E. I. & Bowen, D. M.: Neocortical cholinergic neurons in elderly people. *Lancet*, 1, 668-670 (1977).
- 17) Bowen, D. M., White, P., Spillane, J. A., Goodhardt, M. J., Curzon, G., Iwangoff, P., Meier-Ruge, W. & Davison, A. N.: Accelerated ageing or selective neuronal loss as an important cause of dementia? *Lancet*, 1, 11-14 (1979).
- 18) Thal, L. J., Fuld, P. A., Masur, D. M. & Sharpless, N. S.: Oral physostigmine and lecithin improve memory in Alzheimer disease. *Ann. Neurol.*, 13, 491-496 (1983).
- 19) 香山雪彦: 上行性網様体賦活系の再検討—ノルアドレナリン系とアセチルコリン系の働き—. *神経進歩*, 30, 314-327 (1986).
- 20) Hernandez-Peon, R. & Chavez Ibarra, G.: Sleep induced by electrical or chemical of the forebrain. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 24 (Suppl.), 188-198 (1963).
- 21) Siegel, J. M.: Mechanisms of sleep control. *J. Clin. Neurophysiol.*, 7, 49-65 (1990).
- 22) Prinz, P. N., Vitaliano, P. P., Vitiello, M. V., Bokan, J., Raskind, M., Peskind, E. & Gerber, C.: Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol. Aging*, 3, 361-370 (1982).
- 23) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed. revised (DSM-III-R), p119-121, American Psychiatric Association, Washington, D. C., 1987.
- 24) McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. & Standlan, E. M.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease.: A report of NINCDS-ADRDA work group under auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34, 939-944 (1984).
- 25) Reisberg, B., Ferris, S. H. & Franssen, E.: An original functional assessment tool for Alzheimer's-type dementia. *Hosp. Community Psychiatry*, 36, 593-595 (1985).
- 26) 長谷川和夫, 井上勝也, 守山国光: 老人の痴呆診査スケールの一検討. *精神医学*, 16, 965-969 (1974).
- 27) Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R.: Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat. Res.*, 12, 189-198 (1975).
- 28) Wechsler, D.: A standerized memory scale for clinical use. *J. Psychol.*, 19, 87-95 (1945).
- 29) Rechtschaffen, A. & Kales, A. (eds.): A Manual of Standardized Terminology, Techiques and Scoring System

for Sleep Stages of Human Subjects. Public Health Service. U.S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1968. 清野茂博 (訳): 睡眠脳波アトラス—標準用語・手技・判定法, 第1版, 1-55 頁, 医歯薬出版, 東京, 1971.

- 30) Obrist, W. D.: The electroencephalogram of normal aged adults. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 6, 235-244 (1954).
- 31) Mundy-Castle, A. C., Hurst, L. A., Beerstecher, D. M. & Prinsloo, T.: The electroencephalogram in the senile psychoses. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 6, 245-252 (1954).
- 32) Mankovsky, N. B. & Belonog, R. P.: Aging of the human nervous system in the electroencephalographic aspect. *Geriatrics*, 26, 100-116 (1971).
- 33) 中野隆史, 宮坂松衛, 山本紘世, 島園安雄, 福沢 等: コンピューター解析からみた老人脳波の特徴—一般成人群との比較において—. *脳波と筋電図*, 7, 267-275 (1979).
- 34) Duffy, F. H., Albert, M. S., McAnulty, G. & Garvey, A. J.: Age-related differences in brain electrical activity of healthy subjects. *Ann. Neurol.*, 16, 430-438 (1984).
- 35) Coben, L. A., Chi, D., Snyder, A. Z. & Storandt, M.: Replication of a study of frequency analysis of the resting awake EEG in mild probable Alzheimer's disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 75, 148-154 (1990).
- 36) Coben, L. A., Danziger, W. & Storandt, M.: A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 61, 101-112 (1985).
- 37) Brenner, R. P., Ulrich, R. F., Spiker, D. G., Sciabassi, R. J., Reynolds, C. F. III, Marin, R. S. & Bollner, F.: Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 64, 483-492 (1986).
- 38) Gordon, E. B. & Sim, M.: The E. E. G. in presenile dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 30, 285-291 (1967).
- 39) Dascalov, D.: EEG findings in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 27, 447 (1969).
- 40) Penttilä, M., Partanen, J. V., Soininen, H. & Riekkinen, P. J.: Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 60, 1-6 (1985).
- 41) Horie, T., Koshino, Y., Murata, T., Omori, M. & Isaki, K.: EEG analysis in patients with senile dementia and Alzheimer's disease. *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*, 44, 91-98 (1990).
- 42) 梶原 晃: 初老期および老年期における脳器質性疾患の臨床脳波学的検討. *精神神経誌*, 70, 277-301 (1968).
- 43) Visser, S. L., Van Tilburg, W., Hooijer, C., Jonker, C. & De Rijke, W.: Visual evoked potentials (VEPs) in senile dementia (Alzheimer type) and in non-organic behavioural disorders in the elderly: comparison with EEG parameters. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 60, 115-121 (1985).

- 44) Soininen, H., Partanen, J., Laulumaa, V., Paakkonen, A., Helkala, E. L. & Riekkinen, P. J.: Serial EEG in Alzheimer's disease: 3 year follow-up and clinical outcome. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **79**, 342-348 (1991).
- 45) Hughes, J. R., Shanmugham, S., Wetzel, L. C., Bellur, S. & Hughes, C. A.: The relationship between EEG changes and cognitive functions in dementia: a study in a VA population. *Clin. Electroencephalogr.*, **20**, 77-85 (1989).
- 46) Sloan, E. P. & Fenton, G. W.: EEG power spectra and cognitive change in geriatric psychiatry: a longitudinal study. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **86**, 361-367 (1993).
- 47) 東谷慶昭, 篠原正夫, 川勝 忍, 十束支朗: アルツハイマー型老年痴呆患者の脳波定量分析. *臨床脳波*, **6**, 362-367 (1990).
- 48) 林 泰: 正常老年者の睡眠. *老年精神医学*, **2**, 861-869 (1985).
- 49) Vitiello, M. V. & Prinz, P. N.: Alzheimer's disease: sleep and sleep/wake patterns. *Clinics Geriatr. Medicine*, **5**, 289-299 (1989).
- 50) 鈴木良雄: 初老期, 老年期精神障害の睡眠脳波. *精神雑誌*, **68**, 512-525 (1966).
- 51) 大熊輝雄: 夢の生理学. *脳神経*, **29**, 13-25 (1977).
- 52) 前田敏博: 逆説睡眠の発現機序. *神経進歩*, **30**, 1003-1009 (1986).
- 53) Hobson, J. A., McCarley, R. W. & Wyzinski, P. W.: Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, **189**, 55-58 (1975).
- 54) 前田敏博: 逆説睡眠の解剖学. *神経進歩*, **25**, 1066-1081 (1981).
- 55) Whitehouse, P. J., Price, D. L., Struble, R. G., Clark, A. W., Coyle, J. T. & Delong, M. R.: Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, **215**, 1237-1239 (1982).
- 56) Perry, E. K., Tomlinson, B. E., Blessed, G., Bergmann, K., Gibson, P. H. & Perry, R. H.: Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br. Med. J.*, **2**, 1457-1459 (1978).
- 57) Muramoto, O., Sugishita, M., Sugita, H. & Toyokura, Y.: Effect of physostigmine on constructional and memory tasks in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, **36**, 501-503 (1979).
- 58) Peters, B. H. & Levin, H. S.: Effect of physostigmine and lecithin on memory in Alzheimer disease. *Ann. Neurol.*, **6**, 219-221 (1979).
- 59) 徳吉公司: Physostigmine の中枢神経系に及ぼす影響, とくに各種中枢作用薬との併用効果. *米子医誌*, **35**, 472-486 (1984).
- 60) Sitaram, N., Wyatt, R. J., Dawson, S. & Gillin, J. C.: REM Sleep induction by physostigmine infusion during sleep. *Science*, **191**, 1281-1283 (1976).
- 61) Gustafson, L., Edvinsson, L., Dahlgren, N., Hagberg, B., Risberg, J., Rosén, I. & Fernö, H.: Intravenous physostigmine treatment of Alzheimer's disease evaluated by psychometric testing, regional cerebral blood flow (rCBF) measurement, and EEG. *Psychopharmacology*, **93**, 31-35 (1987).
- 62) Arai, H., Kosaka, K. & Iizuka, R.: Changes of biogenic amines and their metabolites in postmortem brains from patients with Alzheimer-type dementia. *J. Neurochem.*, **43**, 388-393 (1984).
- 63) Mann, D. M., Yates, P. O. & Hawkes, J.: The noradrenergic system in Alzheimer and multi-infarct dementias. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **45**, 113-119 (1982).
- 64) Cross, A. J., Crow, T. J., Johnson, J. A., Perry, E. K., Perry, R. H., Blessed, G. & Tomlinson, B. E.: Studies on neurotransmitter receptor systems in neocortex and hippocampus in senile dementia of the Alzheimer-type. *J. Neurol. Sci.*, **64**, 109-117 (1984).
- 65) Crow, T. J., Cross, A. J., Cooper, S. J., Deakin, J. F. W., Ferrier, I. N., Johnson, J. A., Joseph, M. H., Owen, F., Poulter, M., Lofthouse, R., Corsellis, J. A. N., Chambers, D. R., Blessed, G., Perry, E. K., Perry R. H. & Tomlinson, B. E.: Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in the brains of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides. *Neuropharmacology*, **23**, 1561-1569 (1984).
- 66) Reisine, T. D., Yamamura, H. I., Bird, E. D., Spokes, E. & Enna, S. J.: Pre- and postsynaptic neurochemical alterations in Alzheimer's disease. *Brain Res.*, **159**, 477-481 (1978).
- 67) Cross, A. J., Crow, T. J., Ferrier, I. N., Johnson, J. A. & Markakis, D.: Striatal dopamine receptors in Alzheimer-type dementia. *Neurosci. Lett.*, **52**, 1-6 (1984).

**Quantitative Analysis of EEG in the Waking State and in REM Sleep in Dementia of Alzheimer Type
— Comparison with Control Group and Effects of Cholinergic Agents —** Keiko Nakagawa, Department of
Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., **103**, 2—16 (1994)

Key words dementia of Alzheimer type, REM sleep, quantitative analysis, cholinergic agents, cognitive function

Abstract

We performed polysomnography (PSG) in seven patients (male 1, female 6; mean age, 59.0; 54-66 years) with clinically diagnosed dementia of Alzheimer type (DAT), and 9 age-matched controls (male 1, female 8; mean age, 58.9; 52-69 years). Electroencephalography (EEG) power spectra on the right central lead were analyzed quantitatively by fast Fourier transformation (FFT) methods both in the waking state and rapid eye movement (REM) sleep. After the oral administration of both 10g/day of lecithin and 12 mg/day of physostigmine for an average of 30.5 days in the DAT group, the effects on EEG and cognitive function were studied. In the waking state, the power of the delta band and theta 1 band was significantly increased and the power of the alpha 1 band was significantly decreased in the DAT group compared with the control group. In REM sleep, the power of the delta band was significantly increased and the power of the alpha 1 band was significantly decreased in the DAT group. In the control group, EEG power spectra in the waking state were clearly different from those in REM sleep, although these differences were less in the DAT group. The EEG power spectra of waking state in the DAT group were similar to those of REM sleep in the control group. In the correlation between EEG power spectra and the scores of cognitive function tests (Hasegawa dementia rating scale (HDS), Wechsler memory scale (WMS), and mini-mental state examination (MMSE)) in DAT, the power of the delta band showed a negative correlation and the power of alpha 1 or alpha 2 bands showed significant positive correlations with these tests scores in the waking state. In REM sleep, the power spectra also correlated with the cognitive functions in the same manner as in the waking state. When comparing the EEG changes before and after administration of cholinergic agents, EEG power tended to become faster (the power of the delta band decreased and the power of the alpha 1 band or alpha 2 band increased) in five of seven patients, in whom improvement on two or more of the three cognitive function tests was observed. These results indicate that in the DAT patients, compared to the controls, the activity level of the cerebral cortex significantly decreased both in the waking state and REM sleep, and the activity level of the waking state in the DAT patients is almost equal to that of REM sleep in the controls. In addition, the increase of power of the slow wave band (delta band) and the decrease of power of the fast wave band (alpha 1 band or alpha 2 band) both in the waking state and REM sleep correlated with the severity of dementia. After the administration of the cholinergic agents, the EEG was activated both in the waking state and REM sleep and cognitive function was improved in some patients, suggesting that activation of the cholinergic neural system is effective as a treatment for DAT.