

睡眠脳波と事象関連電位

榎本みのり^{*,**}・有竹 清夏^{*,**}・松浦 雅人^{*}

Sleep Electroencepharogram and Event-Related Potentials

Minori ENOMOTO^{*,**} Sayaka ARITAKE^{*,**} Masato MATSUURA^{*}

1. はじめに

脳波 (electroencepharogram: EEG) とは、神経細胞の活動によって生じる数十 μV 程度の自発的な電位変動である。脳に外部刺激が入ると一過性の脳波反応が生じ、刺激の物理的特性によって直後に生じる脳波反応を誘発電位 (evoked potential: EP) といい、刺激がもつ情報の脳内処理に伴って生じる脳波反応を事象関連電位 (event-related potential: ERP) という。誘発電位も事象関連電位も、通常は数 μV と小さな電位変動で背景の自発脳波に隠れて見えないため、繰り返し刺激を行って、刺激時点をトリガーに加算平均処理をして観察する。

脳の重要な機能の一つは、外部環境の情報を解析することである。覚醒時には、脳内で視覚刺激を含むさまざまな情報処理を行っているが、睡眠時には聴覚を経由する刺激処理が主体となる。睡眠にはノンレム睡眠とレム睡眠とがあるが、ノンレム睡眠では聴覚刺激に関連した睡眠時に特有な事象関連電位が出現する。一方、覚醒時の事象関連電位はノンレム睡眠期には抑制されるが、レム睡眠期には再び出現するようになる。本稿では、睡眠に関連した脳波と事象関連電位についての最近の知見を紹介する。

なお、ノンレム睡眠の深度は脳波によって区別できるが、レム睡眠の判定には、脳波とともに眼球運動とオトガイ筋筋電図を同時記録する睡眠ポリグラフ (polysomnography: PSG) が必要である [1]。

2. 睡眠脳波の粗大構造 (macrostructure)

夜間の睡眠は、ノンレム睡眠の段階 1 から段階 4 まで順次深い睡眠となり、その後レム睡眠へ移行する。レム睡眠

は約 90 分ごとに出現し、ノンレム睡眠とそれに続くレム睡眠を 1 つの睡眠周期 (sleep cycle) とよぶ。一晩の睡眠ではこの睡眠周期を 4~5 回繰り返す。深いノンレム睡眠は入眠後の約 2~3 時間に集中して出現し、レム睡眠は朝方に向けて増加する。

ノンレム睡眠の段階 1 (入眠期) では、最初に安静覚醒閉眼時に出現していた後頭部優勢の α 波 (周波数 8~13 Hz) が断片化する。一般に α 波の出現率が 50% 以下になった時点を入眠とする (suppression phase, 抑制相, あるいは stage 1-alpha)。ついで、低振幅のさざ波のような不規則な波形の θ 波 (4~7 Hz) が出現する (ripple wave phase, 漣波相, あるいは stage 1-theta)。やがて、背景波から際立って比較的振幅の高い先鋭な波 (頭頂部鋭波 vertex sharp wave, あるいは瘤波 hump) が、両側中心・頭頂部優勢に出現するようになる (hump phase, 瘤波相) (図 1, 2)。

睡眠段階 2 (軽睡眠期) では、周波数が 12~14 Hz, 持続が 0.5~1.5 秒で、紡錘状に漸増漸減する特徴的な波形の睡眠紡錘波 (sleep spindle) が、両側中心・頭頂部優勢に出現する。また、この時期には外部の刺激に誘発されて、あるいは自発的に 100 μV を超すきわめて高振幅の K 複合 (K complex) が、頭皮上の広範性に突発する。K 複合には睡眠紡錘波が伴うこともある (図 1, 2)。

睡眠段階 3 (中等度睡眠期) と睡眠段階 4 (深睡眠期) では、周波数が 2 Hz 以下で振幅の高い δ 波 (睡眠時 δ 波 sleep delta wave, あるいは丘波 hill wave) が出現する。このような δ 波の出現率が 20% 以上 50% 以下であれば中等度睡眠, 50% 以上を占めるようになれば睡眠段階 4 と判定する。また、両者を合わせて徐波睡眠 (slow wave sleep) と呼ぶ。

レム睡眠期の脳波は入眠期に似る。眼球運動を伴わない持続相 (tonic phase) と、活発な眼球運動が出現する相動相 (phasic phase) とがある。持続相では低振幅の θ 波とともに、覚醒時よりも周波数が 1~2 Hz 遅い α 波が出現する [2]。相動相では、三角形の特徴的な波形を示す鋸歯状波 (sawtooth wave) が出現する。

* 東京医科歯科大学大学院生命機能情報解析学分野

Section of Biofunctional Informatics, Graduate School of Allied Health Sciences, Tokyo Medical and Dental University

** 国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部

Department of Psychophysiology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

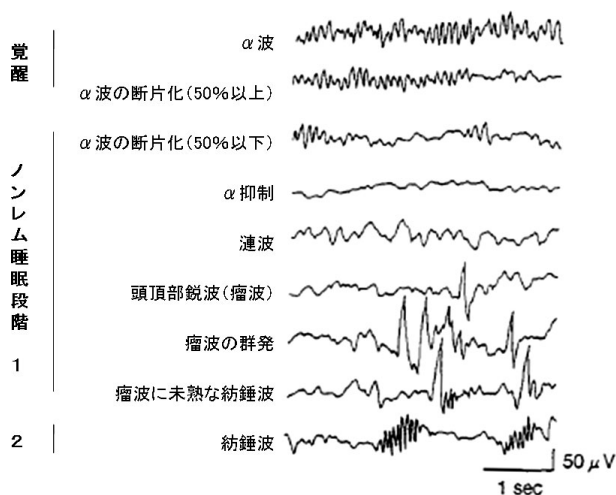


図1 覚醒から軽睡眠への移行期の脳波の模式図

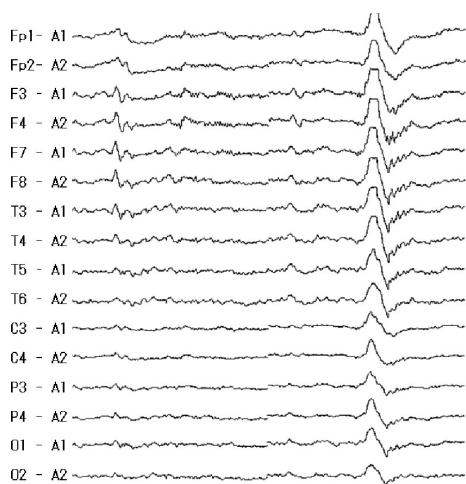


図2 入眠から軽睡眠への移行期の脳波
頭頂部鋭波(瘤波)の出現後(左端), 睡眠紡錘波を伴う
K複合(右端)が突発している。

3. 睡眠脳波の微細構造 (microstructure)

3.1 α - δ 睡眠

ノンレム睡眠が深くなるにつれて、次第に睡眠時 δ 波(丘波)の出現量が増える。睡眠時 δ 波は、前頭部では周波数が1.5~2 Hzで正弦波様の規則的な波形を呈するが、後頭領域では1 Hz以下で不規則な波形となる。睡眠までの覚醒時間が長いほど、その後の睡眠脳波では δ 波の量が増加し、睡眠 δ 波は睡眠負債の指標となる。

α 波についてはレム睡眠の持続相に少量混在するのみで、徐波睡眠時には出現しない。しかし、ある種の精神疾患、慢性疼痛性疾患、睡眠障害などで、睡眠時 δ 波に α 波が重畳して出現することがあり、 α - δ 睡眠と呼ばれる。身体的・生理的原因だけでなく、心理的な原因も含めて日中の過覚醒を原因とする病的な睡眠と考えられ、このような睡眠を長時間とってよりフレッシュされないとの報告がある[3].

3.2 睡眠紡錘波 (sleep spindle)

軽睡眠期に出現する紡錘波については、動物実験などにより視床網様核からの信号が視床皮質回路を周期的に抑制することによって規則的な律動が生じることが知られている[4]. ヒトの睡眠紡錘波には2種類あり、周波数が14~15 Hzと速く、両側頭頂部優勢に出現するものと、周波数が11~13 Hzと遅く、両側前頭部優勢に出現するものである。Schabusら[5]は、脳波と機能的MRIを同時記録して紡錘波が出現しているときの脳内局所血流変化を詳細に検討した。その結果、周波数の遅い紡錘波出現時には視床背内側核やと前頭葉の血流が増加し、周波数の速い紡錘波出現時には視床後腹側核/視床枕と頭頂葉などの血流が増加したと述べ、2つの紡錘波に伴って活性化する神経回路が異なっていることを報告した。睡眠紡錘波が出現している時期には抑制系の視床が活性化し、外部刺激に対する処理機能が低下していると考えられ、紡錘波は睡眠を維持する機能を反映するという従来の仮説を支持する所見である。実際に、軽睡眠期に知覚、視覚、聴覚などの外部刺激を与えると睡眠紡錘波が誘発され、紡錘波の頻度と持続が増すことも報告された[6].

3.3 Cyclic Alternating Pattern (CAP)

CAPとは、ノンレム睡眠の脳波に高振幅徐波の出現する時期(同期相)と、低振幅不規則速波が出現する時期(脱同期相)とが周期的に交代する脳波パターンである(図3)。K複合と睡眠時 δ 波を主とする高振幅徐波が出現する同期相は、心拍が増加し、呼吸が変化し、筋緊張が増し、体動を伴うこともあり、行動上の覚醒を伴わない微小覚醒の特徴を示す。1944年に昏睡例で最初に報告され、予後の良い兆候とされたが、その後さまざまな神経疾患や睡眠障害で出現し、健常人にも出現することが確認され、睡眠の不安定性の指標と考えられている[7]. 健常成人では、CAPの1サイクルは20~40秒程度で、これを5~6回繰り返すCAPシーケンスが、一晩に平均44回出現する。1分以上にわたってCAPが出現しない時期は、非CAPシーケンスと判断される。断眠後の睡眠では朝方にCAPの頻度が増加する[8].

3.4 鋸歯状波 (sawtooth wave)

鋸歯状波とは、レム睡眠期の前頭・頭頂部に数秒間(ときには数十秒間)出現し、周波数が1.5~5 Hzで三角形の特徴的な波形を示す(図4)。レム睡眠の持続相ではみられず、相動相で出現する。通常、夜間睡眠中の最初のレム睡眠は、ノンレム睡眠中に体動が生じ、筋電図が消失し、ついで鋸歯状波が出現し、その直後に眼球運動が群発するパターンで始まる。睡眠周期を繰り返し、朝方に向けてレム睡眠の持続が長くなるにつれて、鋸歯状波の出現頻度も増える。

Wehrleら[9]は、脳波と機能的MRIの同時記録によってレム睡眠の相動相と持続相で聴覚刺激を加え、それぞれの

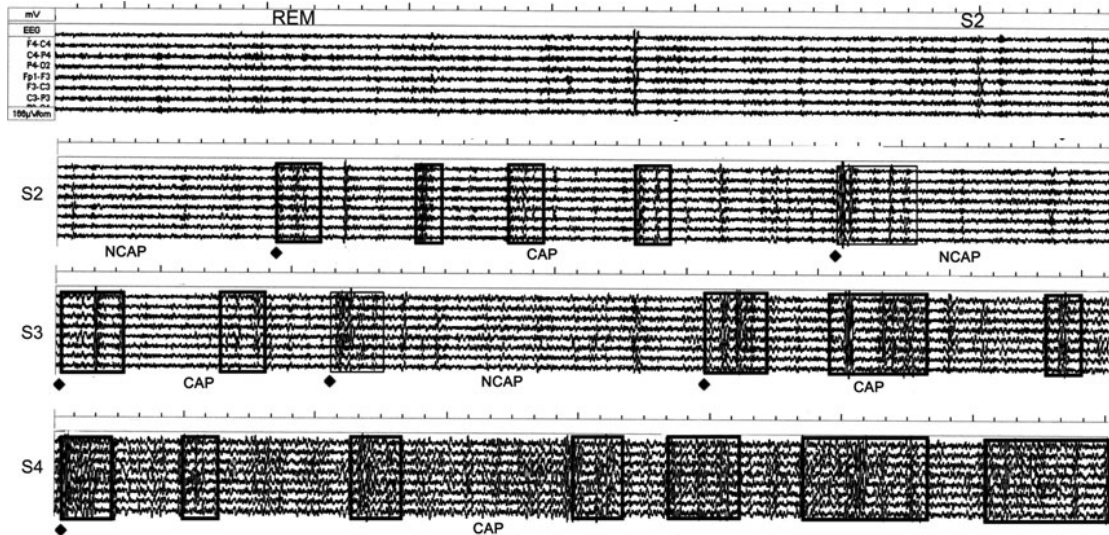


図3 Cyclic Alternating Pattern (CAP) [8]
レム睡眠期 (REM) には CAP はみられず、ノンレム睡眠の段階 2(S2)、段階 3(S3) 段階 4(S4) で CAP が出現する。四角で囲んだ部分が CAP サイクルで、菱形印の個所から CAP シークエンスが始まる。

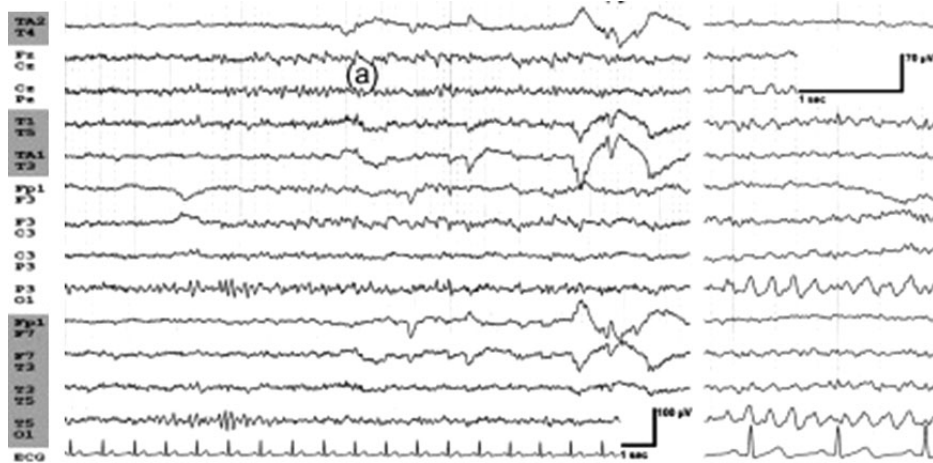


図4 レム睡眠時の鋸歯状波[2]
レム睡眠中の持続相では後頭領域に周波数の遅いα波がみられるが、鋸歯状波 (a) が出現して相動相になるとα波が消失し、眼球運動の群発によるアーチファクトが混入する。右は鋸歯状波の拡大図。

脳内局所血流変化を検討した。その結果、持続相では刺激によってわずかに聴覚野の血流が増加するが、相動相ではこのような変化はみられず、相動相では視床や辺縁系を含む広範な皮質下領域の血流が増加していた。すなわち、レム睡眠期の相動相では抑制性の視床皮質回路が活性化し、外部刺激から遮断される。このことは持続相では容易に覚醒させることができるが、相動相では覚醒閾値が高いことを説明する。また、辺縁系が活性化していることから、相動相では情動を伴った活発な夢見が出現すると考えられる。

4. 睡眠時に特有な事象関連電位

4・1 N350 あるいは頭頂部鋭波 (瘤波)

ノンレム睡眠では睡眠深度と平行して脳全体の血流が低

下するが、入眠初期 (stage 1-alpha) には聴覚野の血流は保たれ、この時期に聴覚刺激を与えると行動上の覚醒が生じる。しかし、入眠後期 (stage 1-theta) には外部刺激に反応できなくなり、聴覚刺激を与えても覚醒せずに脳波に N350 (あるいは sleep N2) が現れ、誘発された頭頂部鋭波 (瘤波) と考えられる。軽睡眠期になると、N350 は次に述べる K 複合 (N550) の一成分となり、さらに睡眠が深くなると生じなくなる。しかし、レム睡眠では再び聴覚刺激に伴って N350 が誘発されるようになる。N350 は N550 と同様に、断眠後には振幅が増大することから、外部刺激があっても不必要な覚醒を生じないようにさせる睡眠維持機能を反映する事象関連電位と考えられる [10]。

4・2 N550 あるいは K 複合 (K-complex)

軽睡眠期に聴覚刺激を与えると N550 が生じ、誘発された K 複合の主要成分である。意味のない聴覚刺激や他人の名前を呼ぶ刺激よりも、自分の名前を呼ばれる刺激によって K 複合が多く誘発される。誘発性 K 複合の波形は、直前に N350 成分が前駆し、後ろに再分極成分である陽性波 (P900) を伴い、N350-P450-N550-P900 といった複雑な形を示す。自発性 K 複合も基本的には同一の波形を示す。レム睡眠に移行する前の軽睡眠期に比べて、徐波睡眠に移行する前の軽睡眠期には誘発性 K 複合の頻度が増えるため、睡眠時 δ 波と類似の性質をもつと考えられる [11]。

Czisch ら [12] は、脳波と機能的 MRI の同時記録により、聴覚刺激を与えて K 複合を誘発しても聴覚野の賦活がみられず、むしろ広範な脳領域の血流が低下することを報告した。すなわち、K 複合は聴覚刺激によって誘発された覚醒反応を表す波形ではなく、積極的に聴覚皮質を低下させ睡眠を維持しようとする機能を反映する事象関連電位と考えられることができる。

5. 覚醒時にみられる事象関連電位の睡眠時の変化

5・1 ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity: MMN)

MMN は同じ刺激が繰り返される中で、まれに異なった刺激が混在すると、偏倚刺激後 100~200 ms に前頭・中心部優位に出現する陰性電位である。標準的な刺激からの偏倚が大きいかほど振幅が増大し、潜時と持続時間が短縮する。注意を向けていなくとも外部環境からの刺激が変化したときに反応する自動的な脳機能を示し、短期の知覚記憶を反映すると考えられている。MMN は入眠期に振幅が低下し、軽睡眠期以降には出現しなくなるが、レム睡眠期には再び小さな MMS が出現するようになる (図 5) [13]。知覚記憶は、覚醒時には 2~10 秒間保たれるが、入眠期には 0.5~1 秒程度に減弱し、レム睡眠では両者の中間の値となるという行動指標と一致する所見である。

5・2 後期陽性成分 (P300)

P300 は同じ刺激が繰り返される中で、まれに混在する異なった刺激に注意を向けたときに、偏倚刺激後 300 ミリ秒前後に頭頂部で最も明瞭に出現する陽性電位である。MMN が注意と関連しない電位であるのに対し、意識的に外部環境の刺激変化に注意を向けたときに生じる。P300 は入眠初期 (stage 1-alpha) には覚醒時と同様にみられるが、入眠後期 (stage 1-theta) になると振幅が低下し、潜時が延長する。また、入眠期の P300 は頭頂部でなく前頭部で振幅が大きく、眠気が前頭葉の抑制と関連することを示唆している。さらにノンレム睡眠が深くなり、軽睡眠以降になると出現しなくなる。しかし、レム睡眠の特に持続相では、低振幅で潜時の長い P300 が再び出現するよう

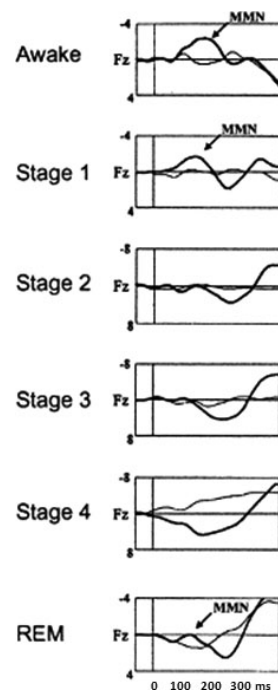


図 5 睡眠段階とミスマッチ陰性電位 (MMN) [13] 標準刺激 (細線) では出現しないが、偏奇刺激 (太線) では覚醒時と入眠期、およびレム睡眠期に MMN がみられる。

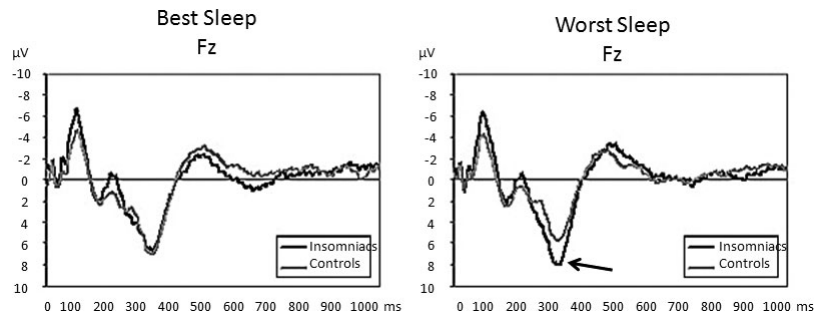


図 6 不眠症例の睡眠の質による P300 振幅の変化 [14] 不眠症例 (太線) では、よく眠れた日の翌日 (左図) には健常人 (細線) と差がないが、眠れなかった翌日 (右図) には前頭部の P300 (矢印) が大きくなっている。

になる。

事象関連電位の中でも、P300はこれまで最も多く研究されてきた現象であるが、睡眠障害への応用は少なかった。Devoteら[14]は、不眠症患者と健常被験者のP300の振幅を比較し、不眠症例では睡眠効率が悪かった翌日に、前頭部のP300振幅が増大することを報告した(図6)。従来の事象関連電位研究で日中の過覚醒を指摘した報告はあるが、不眠症例の前頭葉機能の抑制を示唆する所見として注目される。

6. おわりに

脳波は時間分解能が高いため、時々刻々と変化する睡眠状態を詳細に解析するのに有効な手段である。一方、睡眠中の脳内血流変化については、これまでPETやSPECTを用いて検討されてきたが、いずれも時間分解能や空間分解能が低いためおおまかなことしかわからなかった。近年、空間分解能が高く、時間分解能も比較的高い機能的MRIを用いて、神経活動に伴う局所脳血流変化がさかんに検討されている。とくに脳波と機能的MRIを同時記録する技術が確立され、本文に一部紹介したように睡眠時に一過性に出現する脳波波形に伴う局所血流変化が明らかになってきた[15]。最近是个々の事象関連電位に伴う脳内血流変化が検討されるようになり、睡眠研究においても脳波と機能画像との同時記録技術が新たな知見を提供することになると思われる。

文 献

1. 松浦雅人編: 臨床神経生理検査の実際. 新興医学出版社, 東京, 2007.
2. Gelisse P, Crespel A: Slow alpha variant during REM sleep. *Neurophysiol Clin.* **38**: 3-8, 2008.
3. Sloan EP, Maunder RG, Hunter JJ *et al*: Insecure attachment is associated with the alpha-EEG anomaly during sleep. *Biopsychosoc Med.* **20**: 1-6, 2007.
4. Llinás RR, Steriade M: Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol.* **95**: 3297-3308, 2006.

5. Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G *et al*: Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *PNAS* **104**: 13164-13169, 2007.
6. Sato Y, Fukuoka Y, Minamitani H *et al*: Sensory stimulation triggers spindles during sleep atgae 2. *Sleep.* **30**: 511-518, 2007.
7. Kassab MY, Farooq MU, Diaz-Arrastia R *et al*: The clinical significance of EEG cyclic alternating pattern during coma. *J Clin Neurophysiol.* **24**: 425-428, 2007.
8. Smerieri A, Parrino L, Agosti M *et al*: Cyclic alternating pattern sequences and non-cyclic alternating pattern periods in human sleep. *Clin Neurophysiol.* **118**: 2305 - 2313, 2007.
9. Wehrle R, Kaufmann C, Wetter TC *et al*: Functional microstate within human REM sleep: first evidence from fMRI of a thalamocortical network specific for phasic REM periods. *Eur J Neurosci.* **25**: 863-871, 2007.
10. Colrain IM, Campbell KB: The use of evoked potentials in sleep research. *Sleep Med Rev.* **11**: 277-293, 2007.
11. Rodenbeck A, Binder R, Geisler P *et al*: A review of sleep EEG patterns. Task Force 'Scoring of Polysomnographic Recordings' of the German Sleep Society. *Somnologie.* **10**: 159-175, 2006.
12. Czisch M, Wehrle R, Kaufmann C *et al*: Functional MRI during sleep. *Eur J Neurosci.* **20**: 566-574, 2004.
13. Nashida T, Yabe H, Sato Y *et al*: Automatic auditory information processing in sleep. *Sleep.* **23**: 1-8, 2000.
14. Devote A, Manganelli S, Lucidi F *et al*: Quality of sleep and 300 amplitude in primary insomnia: a preliminary study. *Sleep.* **28**: 859-863, 2005.
15. 松浦雅人: 臨床脳波と脳機能画像研究. 日本薬物脳波学会誌. **10**: 2008(印刷中).

榎本 みのり (エノモト ミノリ)

平成10年東京医科歯科大学医学部保健衛生学検査技術学専攻卒業。

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科博士課程在学中。

日本睡眠学会, 日本臨床神経生理学会, 日本時間生物学会の会員。

