

原著：秋田大学医短紀要 9：103-112, 2001.

ヒトにおける REM 睡眠時に特徴的な大脳皮質活動の先行的な出現

Cortical Activity Characterizing REM Sleep Occurring Earlier than
Other Physiological Phenomena in Man

新山喜嗣* 関根 篤** 伏見雅人**
清水徹男**

Yoshitsugu NIYAMA * Atsushi SEKINE ** Masahito FUSHIMI **
Tetsuo SHIMIZU **

Abstract

The purpose of the present study was to determine when in the transitional period from NREM sleep to REM sleep the cortical activity characterizing REM sleep begins to occur in man, using AEP with long latency as an index. In 10 of 12 subjects examined, the amplitude of N300, a component of the cortical auditory evoked potential, was evidently smaller in REM sleep than in non-REM sleep. The start of the reduction of N300 associated with the onset of REM sleep was estimated in these 10 subjects. In 5 of them, a marked reduction of the N300 amplitude occurred 0.5 to 2.5 minute just preceding the appearance of muscle atonia of REM sleep. In 2 subjects, a similarly marked reduction of the N300 amplitude occurred 0.5 to 1.0 minute just preceding the disappearance of sleep spindles or K-complexes. The present results suggest that the physiological phenomena characterizing REM sleep do not always begin simultaneously, and that in man, the brain electrical activity characterizing REM sleep often occurs a few minutes or less prior to the other two physiological phenomena characterizing REM sleep, muscle atonia and rapid eye movements.

はじめに

現在まで、睡眠時における REM 睡眠 (rapid eye movement sleep) の開始にあたっては、REM

睡眠の生理学的な特徴である大脳皮質の活動の脱同期化、急速眼球運動の出現、骨格筋の筋活動の抑制の3つがほぼ同時に出現するとする前

秋田大学医療技術短期大学部

*作業療法学科

**秋田大学医学部精神医学講座

Key Words : REM sleep

cortical activity

auditory evoked potential

synchronization

提が広く承認されている。また、この前提にもとづいてヒトにおける REM 睡眠の開始時点の同定が、ポリグラフの所見にしたがって行われてきている。しかし、ネコにおける PGO 波 (ponto-geniculo-occipital waves) は、急速眼球運動の出現や骨格筋の筋活動の抑制によって定義される REM 睡眠の開始時点よりも 2～3 分先立って、大脳皮質や外側膝状体より記録される場合があることが従来から報告されてきた^{1,2)}。さらに最近では、REM 睡眠の生理学的特徴を発現させる実行系としての脳幹部の神経細胞群は、REM 中枢よりの指令により一度に活動を開始するのではなく、一定の時間的なずれをもちながら活動を開始することが、これもネコを対象にした成績から確認されている^{3,4)}。これらのことから、ヒトにおいても REM 睡眠に特徴的な生理学的な現象のそれぞれが同時に開始をするのではなく、たとえば、大脳皮質の活動は他の現象に先立って REM 睡眠に特徴的な活動へと変化をしている可能性がある。しかし、ヒトにおける REM 睡眠時の脳波像は、NREM 睡眠 (non-REM sleep) 時の vertex sharp wave の出現していない第 1 段階や sleep spindle と K-complex の出現していない第 2 段階の脳波像ときわめて類似している。したがって、大脳皮質の活動がいずれの時点より NREM 睡眠から REM 睡眠のそれへと変化をしたかについて、脳波所見の上から判断をすることは、saw-tooth waves が出現するような例外的な場合を除いて⁵⁾、実質的に不可能である。また、この問題に関して、前述の PGO 波についてもそれをヒトにおいて記録ができたとする報告はこれまでになく、PGO 波を参考とすることもやはり不可能である。現在の睡眠研究においてもっとも広範に睡眠段階の判定基準として使用されている Rechtschaffen and Kales のガイドライン⁶⁾ 自体の中にも、その基準が暫定的なものにすぎないことが記載されているのも、このような事情をふまえてのことであると思われる。

ところで、ヒトの聴覚誘発電位 (auditory evoked potential: AEP) のうちの短潜時や中潜時の成分は睡眠段階による変化をみせないとされ

ているが^{7,8)}、一方、長潜時の成分の振幅は睡眠段階により大きく変化をされるとされている^{9,10)}。ここに、代表的な被験者における各睡眠段階の AEP を Fig.1 に示す。本図に示したように、各睡眠段階の中にあつて、REM 睡眠時には、きわだつて AEP の長潜時の成分の振幅が低下を示す。ところで、AEP の長潜時成分の中でも N300 は、睡眠段階による振幅の変化が明瞭であり、かつ、いずれの睡眠段階でも認められる成分であるとされている^{9,10)}。また、AEP の N300 以外の長潜時成分が、音刺激によって誘発されて出現した K-complex の影響をうけて本来の成分の正確な評価ができにくくなるのに対して^{11,12)}、N300 はこういった影響を受けにくい安定した成分であるとされている¹¹⁾。

今回の研究の目的は、AEP の長潜時成分の振幅の変化を指標にして、ヒトにおいて大脳皮質の活動が REM 睡眠に特徴的な活動にいずれの時点で変化をするのかを明らかにすることにある。その目的のために、NREM 睡眠から REM 睡眠に移行する時期において、AEP の長潜時成分が著明に振幅を低下させる時点がいつであるか同定することを試みた。この際に、AEP の長潜時成分の中でもとくに N300 を、前述の理由により注目することとした。尚、今回のような、誘発反応を指標として睡眠中の大脳皮質の活動が変化をする時点を明らかにしようとした研究は、筆者の知る限りではこれまでに報告されていない。

方 法

1. 対 象

12名の神経学的な異常がない男子大学生 (21～25歳；平均23.5歳) を被験者とした。全員の被験者が、これまでも他の研究にて睡眠ポリグラフ記録を施行された経験をもっていた。

2. 記 録

脳波記録のための電極を国際10-20法による C₃, C₄, C_z に装着し、基準電極は両耳朶結合とした。脳波の増幅器の周波数帯域は0.5-100Hz とした。EOG を記録するための電極は、1個を左眼の外眼角の上縁に、もう1個を左眼

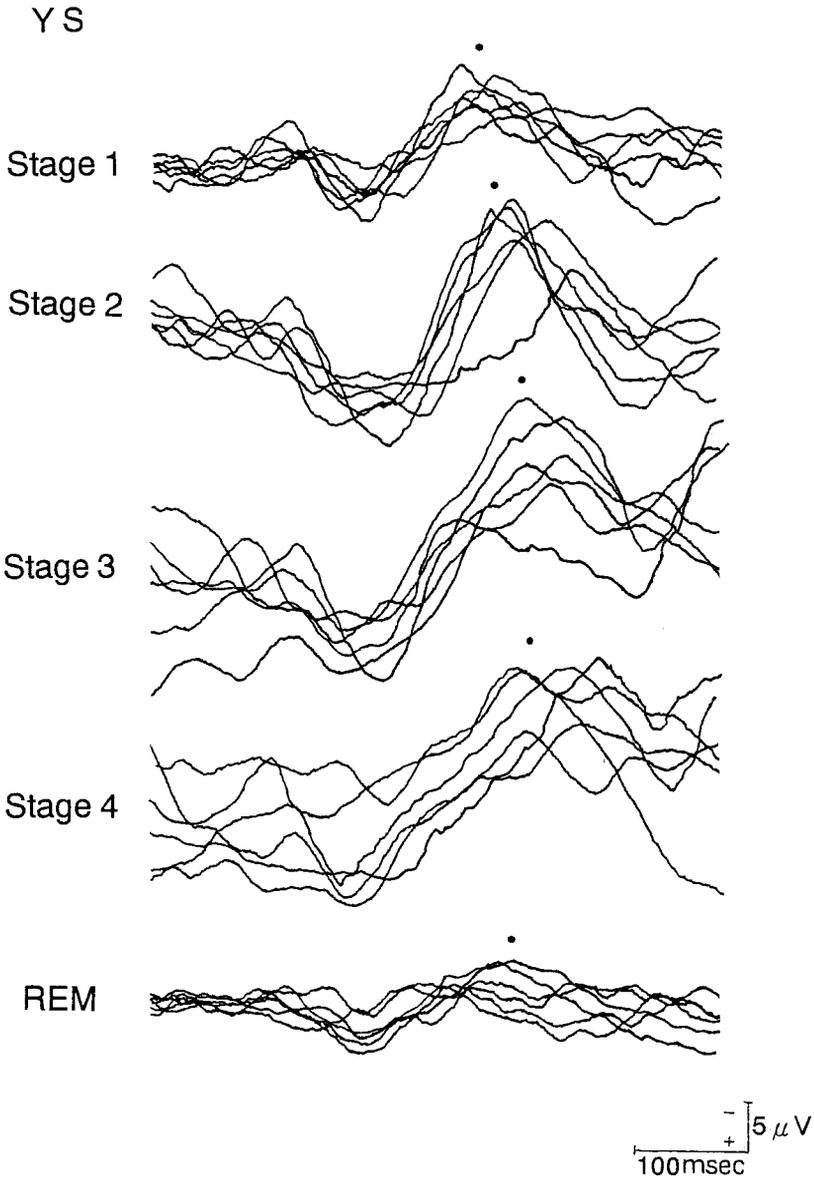


Fig. 1. AEP components with long latency in each sleep stage. The small dot shows N300 component. N300 amplitude is markedly reduced in REM sleep in comparison to that in NREM sleep.

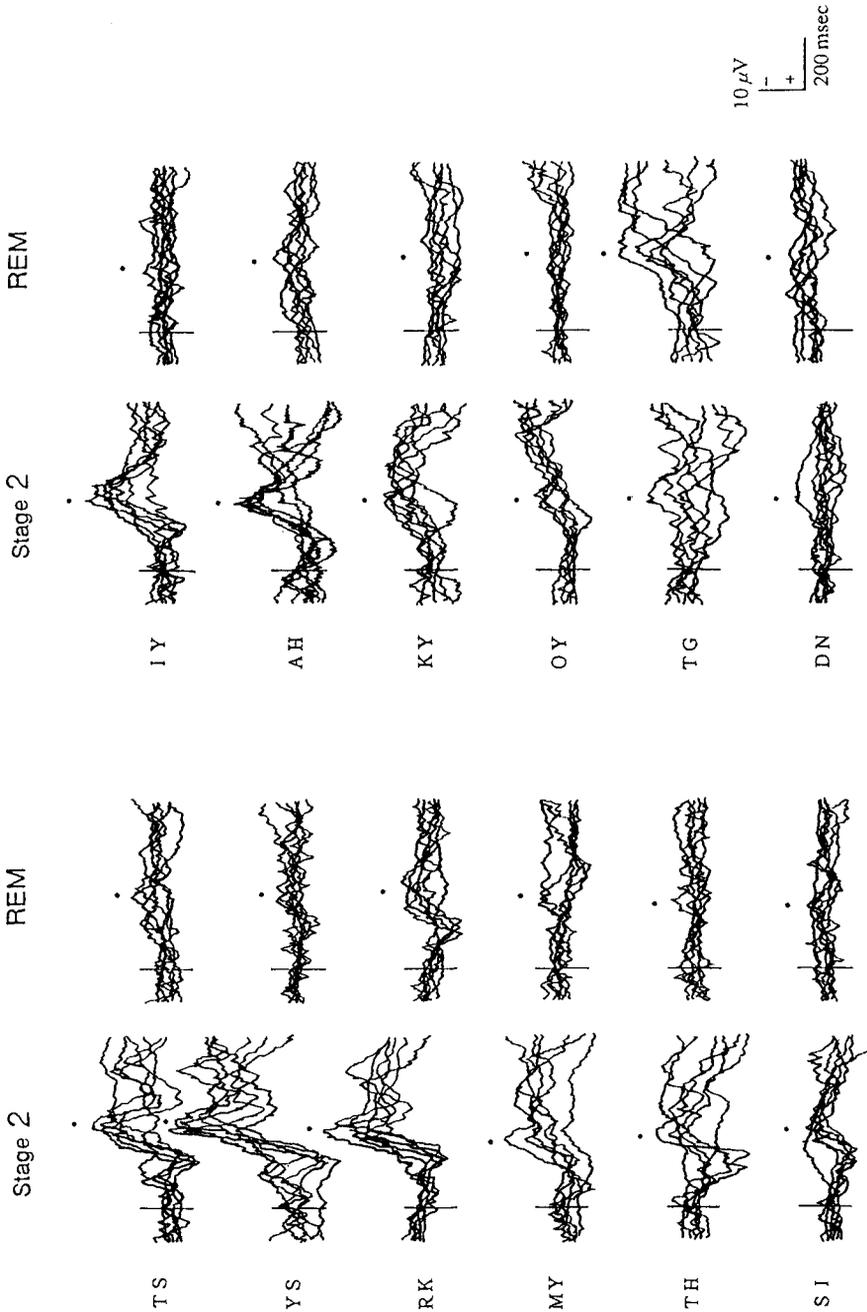


Fig. 2. AEPs obtained from 12 subjects during stable periods of stage 2 of NREM sleep and REM sleep (6 records for each subject are superimposed). In both sleep stages, the cortical EEG for each 6 min period before and after the time point of the stage shift was excluded from averaging. The thin vertical lines show the onset of stimulus. The small dot shows the N300 component. In 10 subjects (excluding T.G. and D.N.), N300 amplitude was markedly reduced in REM sleep in comparison to that in stage 2 of NREM sleep. In the remaining 2 subjects (T.G. and D.N.), a difference in N300 amplitude was not clear between stage 2 of NREM and REM sleep.

の内眼角の下縁に装着して双極導出をした。EMG を記録するための電極は、4 cm を離れたペア電極の 2 組をオトガイ部と前頸部に装着した。尚、これらの部位より記録する EOG と EMG は、それぞれ REM 睡眠時の急速眼球運動と NREM 睡眠時ならびに REM 睡眠時の骨格筋活動の状態を観察することを目的としたものである。脳波、EOG、EMG の 3 者について、off-line 解析のための同時記録をデータ・レコーダに行った。

3. 実験手順

刺激音として、周波数が 1000Hz で音圧が 60 dBnHL (normal hearing level) の純音を、イヤ・ホーンを介して被験者の左耳に呈示した。刺激音の持続時間は 100msec とし、また、刺激間隔は 1000msec とした。被験者には薄暗いシールド・ルーム内に刺激音を呈示しながらベッド上に横臥させて、被験者の通常の入就時刻から翌朝の自然覚醒にいたるまでの間の終夜ポリグラフ記録を行った。

4. 解 析

睡眠中における AEP を、 C_2 より記録した脳波について 30 回の平均加算をしてもとめた。AEP の分析区間は、刺激開始前の 128msec と刺激開始後の 672msec を合わせた計 800msec の区間とした。AEP 上における N300 の同定にあたっては、刺激開始後の 280msec より 330msec までの間に頂点潜時をもつ陰性成分のうちの最大の振幅をもつ陰性成分を N300 とした。尚、平均加算の対象となる脳波の睡眠段階の判定は、以下のような手続きにて行った。最初に、Rechtschaffen and Kales のガイドラインに従って REM 睡眠の開始時点を選定した。次に、その REM 睡眠の開始時点に先立つ 6 分間とそれに引き続く 6 分間の脳波について、REM 睡眠の開始時点を選定して 0.5 分間ごとに区分した。こうして得た REM 睡眠の前後の 24 の区間の脳波を対象として、これも Rechtschaffen and Kales のガイドラインに従ってそれぞれの区分の睡眠段階の判定を行った。その次に、これらの区間ごとの AEP をもとめて、そこで観察された N300 の頂点振幅を計測した。振幅計測のた

めのベース・ラインは、刺激開始前の 128msec の区間における脳波の平均電位とした。

準備的な検討として、12 名の全被験者について NREM 睡眠の第 2 段階の安定した時期の AEP と REM 睡眠の安定した時期の AEP を個人内で比較したが、その成績を Fig. 2 に示す。本図に示したように、12 名のうちの 10 名の被験者では、REM 睡眠の時期には NREM 睡眠の第 2 段階に比較して N300 は著明な振幅の低下を示した。しかし、残りの 2 名の被験者では、REM 睡眠の時期と NREM 睡眠の第 2 段階の間で N300 の振幅に明瞭な差異は認められなかった。したがって、N300 の振幅を指標として、ある時期の大脳皮質の活動が REM 睡眠と NREM 睡眠のうちの何れの特徴をもつものであるかを判断する今回の研究のためには、この 2 名の被験者は適当ではないと考えられた。よって、この 2 名を除いた 10 名を対象にして、前述の区間の AEP をもとめてその N300 の振幅の経時的な変化を検討した。

結 果

検討の対象とした 10 名の被験者では、NREM 睡眠から REM 睡眠に移行する時期のポリグラフの所見は、その特徴から 2 つのタイプに分けられた。第 1 のタイプは、sleep spindle もしくは K-complex の消失後も 0.5 分間から 2.5 分間にわたって EMG 上で観察される骨格筋活動の抑制が出現しないというポリグラフ上の特徴を示した。第 2 のタイプは残りの 5 名にて認められたが、このタイプでは sleep spindle もしくは K-complex の消失後の 10 秒以内に骨格筋活動の抑制が出現した。第 1 のタイプを示した 5 名の被験者における、NREM 睡眠から REM 睡眠に移行する時期の経時的な N300 振幅の変化を Fig. 3 に示した。これらの被験者では、sleep spindle もしくは K-complex が出現している時期には N300 は高振幅を示したが、それらが出現を中止し、かつ、骨格筋活動の抑制がいまだ出現しない(したがって、Rechtschaffen and Kales の基準では REM 睡眠とは判定されない) 時期の 0.5 ~ 2.5 分間にわたる時期において、N300 は著明

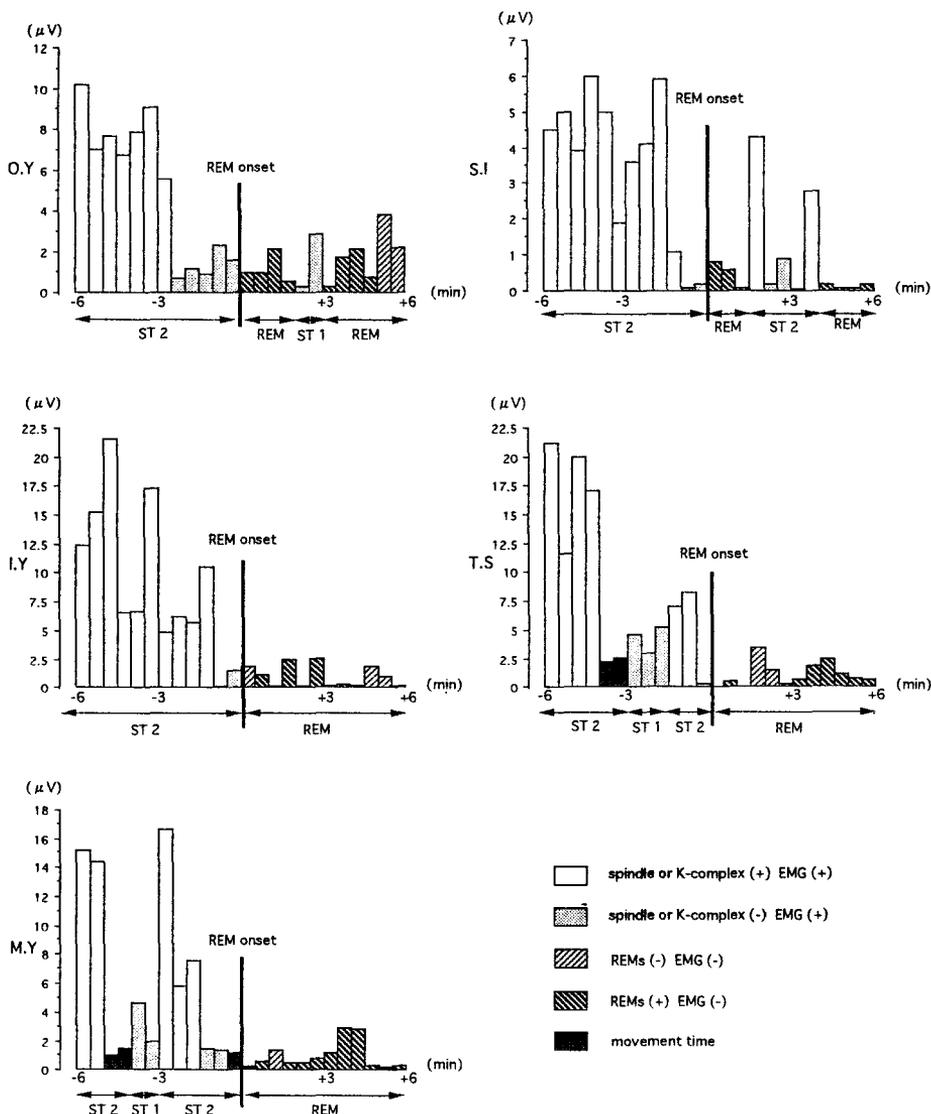


Fig. 3. The change in N300 amplitudes in 5 subjects in whom muscle atonia did not occur in a brief period following the last appearance of a sleep spindle or K-complex (type 1 process). The time between the last appearance of a sleep spindle or K-complex and the occurrence of muscle atonia was 2.5 min for the longest case (O.Y.) and 0.5 min for the shortest case (T.S.). Sleep stage was scored with use of the guideline by Rechtschaffen and Kales. The movement time was included in the immediately preceding stage. An epoch in which one or more rapid eye movements (REMs) appeared was regarded as a REMs(+) epoch. These ways of sleep stage classification were also used in the study shown in Fig. 4. The amplitude of N300 remained high in these subjects while sleep spindles or K-complexes were appearing. However, in 1 - 5 epochs immediately preceding the definite onset of REM sleep, when both sleep spindle and K-complex were absent and muscle atonia was not yet apparent, the amplitude of N300 was already markedly reduced as in REM sleep.

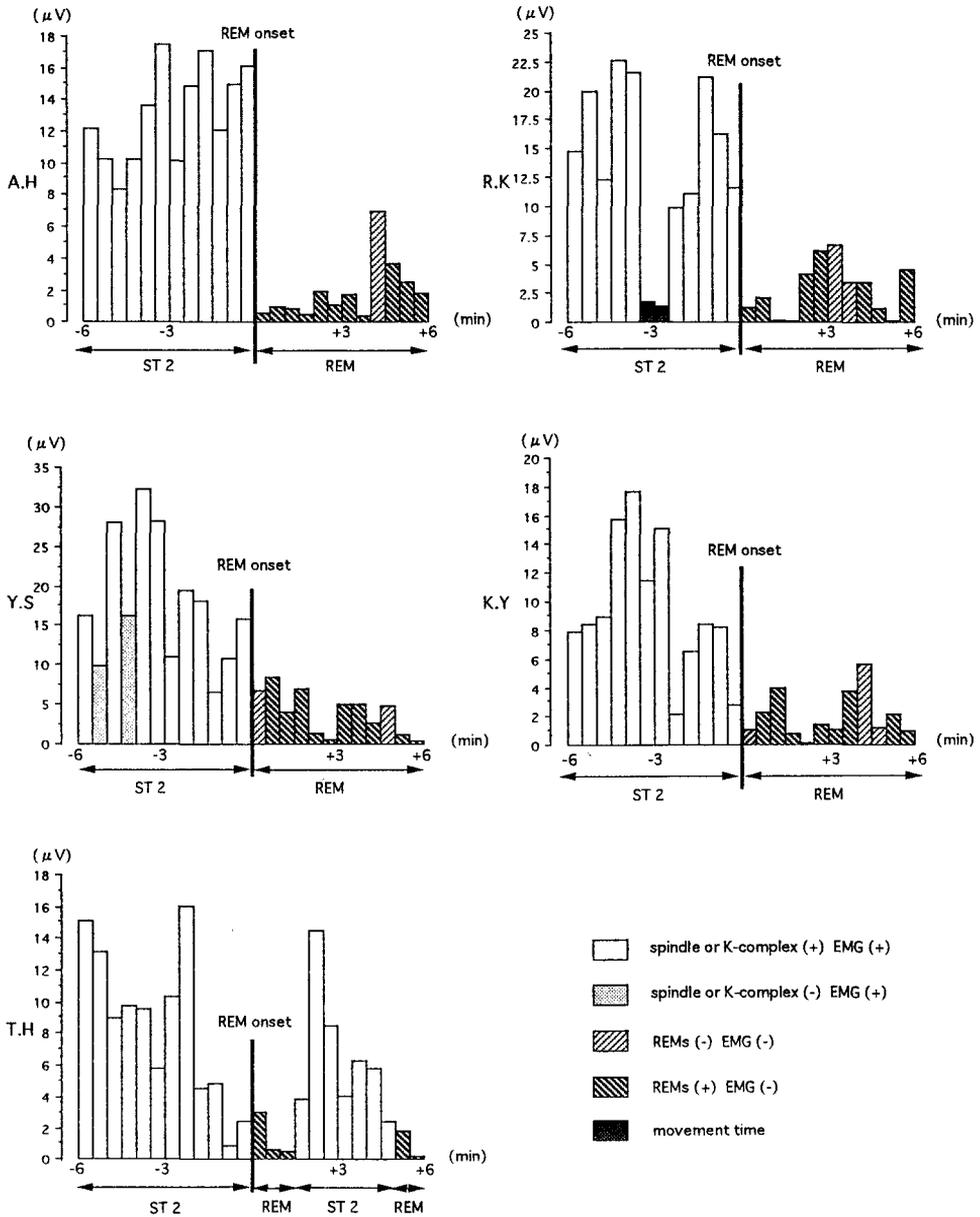


Fig. 4. The change in N300 amplitudes in 5 subjects in whom muscle atonia occurred with a latency of less than 10 sec from the last appearance of a sleep spindle or K-complex (type 2 process). In 3 of these 5 subjects (A.H., R.K. and Y.S.), the amplitude of N300 was high while sleep spindles or K-complexes were appearing, and marked reduction of the N300 amplitude occurred in the epoch just following the last appearance of sleep spindle or K-complex. However, in the remaining 2 subjects (T.H. and K.Y.), the reduction of the N300 amplitude occurred in 1 - 2 epochs just before the last appearance of a sleep spindle or K-complex.

な振幅の低下を示した。第2のタイプを示した残りの5名の被験者における、NREM 睡眠から REM 睡眠に移行する時期の経時的な N300 振幅の変化を Fig.4 に示した。これら5名のうちの3名の被験者では、sleep spindle もしくは K-complex の消失と同時に N300 は振幅の低下を示した。しかし、5名のうちの2名の被験者では、sleep spindle もしくは K-complex の消失に先立つ（したがって、Rechtschaffen and Kales の基準では REM 睡眠とは判定されない）時期の0.5～1.0分間にわたる時期において、N300 振幅は低下の傾向を示した。尚、10名の全被験者において、N300 振幅の低下に先だって急速眼球運動や骨格筋活動の低下が出現することはなかった。

考 察

今回の成績は、REM 睡眠に特徴的な生理学的現象は必ずしも同時に出現し始めるのではなく、とくにヒトでは、REM 睡眠に特徴的な脳波活動が他の2つの現象（急速眼球運動の出現と骨格筋活動の抑制）に先立って出現する場合があることを示唆するものである。さらに、ここで指標とした AEP の N300 の振幅の特徴が、REM 睡眠時の大脳皮質の活動の特徴を直接に反映すると仮定すれば、REM 睡眠の開始時には、大脳皮質の活動が他の生理学的な機能の変化に先だって変化を始める場合があることを示唆するものである。

ところで、REM 睡眠時における N300 の振幅の著明な低下に関する神経学的な機序については、必ずしも一致した見解が得られていない。当初、REM 睡眠時での N300 を含めた AEP の長潜時成分群の振幅の低下は、中枢神経系の何れかの部位において感覚刺激の伝達が抑制を受けることに起因するのではないかと推測された^{13,14)}。しかし、次に述べる理由により、睡眠時における N300 振幅の低下の原因を、求心性入力の変位抑制にもとめることはできないと考えられる。すなわち、聴性脳幹反応 (auditory brain-stem response: ABR)^{15,16)} ならびに AEP の長潜時成分の N100-P200 complex^{17,18)} は、音刺激

の音圧の低下にともなって鋭敏に振幅を低下させる性質をもつ。しかし、それにもかかわらず、音刺激の音圧を一定にしている限りこれら ABR と N100-P200 complex は、NREM 睡眠と REM 睡眠の間で振幅の差異を示さないことが報告されている^{8,10)}。ABR と N100-P200 complex は、それぞれ発生源を脳幹と大脳皮質の聴覚野にもつことから^{19,20)}、このような報告は、外来性の感覚刺激は REM 睡眠時であってもほとんど抑制を受けることなく大脳皮質にまで達していることを示唆するものである。ところで、AEP の長潜時成分の振幅は、脳波の背景活動の同期化の程度と相関を示し、同期化が亢進するほど振幅は増大するとの報告がある^{21,22)}。とくに、Kenvanishvili ら²³⁾ は REM 睡眠時における脳波の周波数解析の成績と N300 振幅の関係を詳細に検討し、脳波の tonic な現象としての背景活動に関して、その同期化の程度が高まると N300 は高振幅化し、一方、脱同期化の程度が高まると N300 は低振幅化するとしている。さらに、この N300 は脳波の phasic な同期化の一つである K-complex を構成する成分であるとする意見もある^{24,25)}。これらのことから、平均加算を経ていない脳波上の所見である背景活動や K-complex と、平均加算を経た脳波上の所見である N300 は、いずれもが大脳皮質の同一の同期化機構によって発生しており、REM 睡眠時における N300 の著明な振幅低下は、大脳皮質の同期化機構の活動がこの時期に抑制を受けることに起因しているものと思われる。

覚醒時における N300 は、REM 睡眠時のそれよりも一層に振幅を低下させ、しばしば本成分を同定することが困難なことがある。覚醒時には大脳皮質の活動が亢進をして脳波は REM 睡眠時と同様に脱同期化のパターンを示すが、この大脳皮質の活動の亢進が N300 の発現を抑制している可能性が大きい。換言すれば、N300 の振幅低下はその時期における大脳皮質の活動の亢進を意味している可能性がある。したがって、今回の成績から、REM 睡眠が開始する付近では、夢体験を発現させる基礎となる REM 睡眠に特有な大脳皮質の活動の亢進が、Recht-

schaffen and Kales の基準で定義される REM 睡眠の開始時点で先立ってすでに出現している場合があると考えられることもできる。

おわりに

今回の研究では、ヒトにおける REM 睡眠の開始にあたって、常に REM 睡眠を特徴づける生理学的な現象が同時に開始するとは限らないことのサンプルを提供することができたと考えられる。これら生理学的な現象の中でもとりわけ脳波活動の変化が、もっとも先んじて出現する場が圧倒的に多いことが示唆されるが、今後は被験者の数をより増やして今回の成績を定量的に裏づけることを試みたい。

文 献

1. Brooks D.C. and Bizzi E. (1963) Brainstem electrical activity during deep sleep. Arch. Ital. Biol., 101: 648-666
2. Morrison A.R. and Pompeiano O. (1966) Vestibular influence during sleep. IV. Functional relations between vestibular nuclei and lateral geniculate nucleus during desynchronized sleep. Arch. Ital. Biol., 104: 425-458
3. Sakai K. (1985) Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. In: McGinty D.J., Drucker-Colin R., Morrison A.R. et al. eds. Brain Mechanisms of Sleep, Raven Press, New York, pp. 111-138
4. Striade M. and McCarley R.W. (1990) Changing concepts of mechanisms of waking and sleep states. In: Striade M. and McCarley R.W. eds. Brain stem control of Wakefulness and Sleep, Plenum Press, New York, pp. 1-23
5. Schwartz B.A. and Fischgold H. (1960) Introduction l' tude polygraphique du sommeil de nuit (mouvements oculaires et cycles de sommeil). Vie m d., 41: 39-46
6. Rechtschaffen A. and Kales A. (1968) A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stage of Human Subjects. US Govt print Office, Washington DC
7. Amadeo M. and Shagass C. (1973) Brief latency click-evoked potentials during waking and sleep in man. Psychophysiology, 10: 244-250
8. Mendel M.I. (1974) Influence of stimulus level and sleep stage on the early components of the averaged electroencephalic response to clicks during all-night sleep. J. Speech Hear. Res., 17: 5-17
9. Kogure T., Hayakawa T., Nishio M. et al. (1992) Mechanism of attention in sleep - the change of wave forms of event-related potentials in sleep. Psychiat. Neuro. Jap., 94: 533-557
10. Niiyama Y., Fujiwara R., Satoh, N. et al. (1944) Endogenous components of event-related potential appearing during NREM stage 1 and REM sleep in man. Int. J. Psychophysiol., 17: 165- 174
11. Bastain C. and Campbell K. (1992) The evoked K-complex: All-or-none phenomenon? Sleep, 15: 236-245
12. Ujszászi J. and Halász P. (1988) Long latency evoked potential components in human slow wave sleep. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 69: 516-522
13. Williams H.L., Tepas D.I. and Morlock

(112) 新山喜嗣／ヒトにおける REM 睡眠時に特徴的な大脳皮質活動の先行的な出現

- H.C. (1962) Evoked responses to clicks and electroencephalic stages of sleep in man. *Science*, 162: 685-686
14. Weitzman E.D., and Kremen H. (1965) Auditory evoked responses during different stages of sleep in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 18: 65-70
15. Jewett D.L. and Williston J.S. (1971) Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain*, 94: 681-696
16. Picton T.W., Hillyard S.A., Krausz H.I. et al. (1974) Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 36: 179-190
17. Picton T.W., Goodman W.S. and Bryce D.P. (1970) Amplitude of evoked responses to tones of high intensity. *Acta Otolaryngol.*, 70: 77-82
18. Roth W.T., Dorato K.H. and Kopell B.S. (1984) Intensity and task effects on evoked physiological responses to noise bursts. *Psychophysiology*, 21: 466-481
19. Celesia G.G. (1976) Organization of auditory cortical areas in man. *Brain*, 99: 403-414
20. Hari A., Aittoniemi K., Jarvinen M.L. et al. (1980) Auditory evoked transient and sustained magnetic fields of the human brain. Localization of neural generators. *Exp. Brain Res.*, 40: 237-240
21. Ciganek L. (1967) The effects of attention and distraction on the visual evoked potential in man: a preliminary report. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, Suppl 26: 70-73
22. Sato K, Kitajima H, Mimura K et al. (1971) Cerebral visual evoked potentials in relation to EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 30: 123-138
23. Kevanishvili, Z.S. and Specht, V. (1979) Human slow auditory evoked potentials during natural sleep and drug induced sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 47: 280-288
24. De Lugt D.R., Loewy D.H. and Campbell K.B. (1996) The effect of sleep onset on event related potentials with rapid rates of stimulus presentation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 98: 484-492
25. Sekine A., Niyama Y., Fujiwara R. et al. (1997) A negative component superimposing the event related potential (ERP) recorded in the micro-drowsy state. *Clin. Electroenceph.*, 39: 36-42