

レム睡眠時脳機能の 近赤外線分光法による計測

Measurement of Brain Activity during REM Sleep by Near-Infrared Spectroscopy

渥美 義賢¹⁾ Yoshikata Atsumi
緒方 茂樹¹⁾ Shigeki Ogata
高橋 和巳²⁾ Kazumi Takahashi
塩塚 慎一³⁾ Shin-ichi Shiotsuka
井川真理子³⁾ Mariko Ikawa
小山 恵子³⁾ Keiko Koyama

平沢 秀人⁴⁾ Hideto Hirasawa
山本 隆正⁵⁾ Ryusei Yamamoto
牧 敦⁶⁾ Atsushi Maki
山下 優一⁶⁾ Yuichi Yamashita
山本 剛⁶⁾ Tsuyoshi Yamamoto
小泉 英明⁶⁾ Hideaki Koizumi

¹⁾ 国立特殊教育総合研究所 ⁴⁾ 平成クリニック
²⁾ 都立松沢病院 ⁵⁾ 山本病院（大分県）
³⁾ 東京都老人医療センター ⁶⁾ 株式会社日立製作所 基礎研究所

レム睡眠は夢を体験している睡眠として知られている。夢の体験と後頭葉・視覚野における血行動態との関係について調べるため、近赤外線分光法を用いてレム睡眠中とその前後の視覚野における血行動態を計測し、覚醒時に視覚刺激を行った際の視覚野の血行動態と比較・検討した。対象は健康成人4例で計5夜の終夜睡眠記録を行い、近赤外線分光法による計測と脳波を中心とする睡眠ポリグラフィーを同時記録した。その結果、5夜の記録中にみられた14レム期のうち8レム期で、酸化ヘモグロビンの量が直前のノンレム睡眠に比べて増加していた。マッピングした画像で見ると、レム睡眠時に酸化ヘモグロビンが増加した部位は、覚醒時に視覚刺激をした場合に増加した部位とほぼ同じであったが、やや範囲が広がっている傾向がみられた。このことから、夢の体験と視覚野における酸化ヘモグロビンの増加が関連していることが示唆された。

REM sleep is known as the sleep stage of dreaming. To investigate the relation of dreaming to the activity of visual cortex, hemodynamic changes in transition from NREM sleep to REM sleep were measured using NIRS (Near-Infrared Spectroscopy) and were compared to those activated by visual stimulation in awake state. The subjects were 4 male volunteers and 5 all-night sleep recordings of NIRS and polysomnography were performed. Of the 14 REM periods found in 5 all-night recordings, the increase of oxy-hemoglobin was found in 8 REM periods compared to preceding NREM sleep. The positions activated areas in REM periods were almost same as those activated by visual stimulation in each subject, though the areas activated in REM sleep were relatively broader than those in visual stimulation. These results suggest that when man dreams the visual cortex is activated represented by the increase of oxy-hemoglobin.

Key Words: 近赤外線分光法、レム睡眠、夢、後頭葉、視覚野

1. はじめに

客観的に脳機能の状態を計測する技術として1929にHans Bergerによって脳波が開発され、1930年代になると脳波の睡眠研究への応用が広がり、それまではほとんどブラックボックスであった睡眠時の脳機能が生理学的に解明されてきた。中でも、1954年にAserinskyとKleitman¹⁾によってレム睡眠が発見されてから睡眠はノンレム睡眠とレム睡眠に分け

られ、この両者が一夜の睡眠中に約90分の周期で交互に出現していることが分かった。さらに、レム睡眠期には視覚的に明瞭な夢の体験をしていることが明らかになった。

このように、脳波の実用化によって睡眠時の脳機能に関する研究は著しい進歩を遂げ、それに基づいて睡眠時無呼吸症やナルコレプシーなど睡眠機構と関連した様々な疾患が発見

され、それらの病態生理や意識障害と睡眠機構との関連²⁾についても明らかにされてきた。しかし、通常の頭皮上脳波記録は、膨大な神経細胞群の発火の集合として頭皮上に表れる周期的な電位変動であるため、空間分解能が悪く、またその所見の意味づけも限界があることが多い。このため、現時点で脳波は睡眠時の脳機能を知る上で最も一般的であり、これまでに蓄積された膨大な知見により、臨床的にも様々な睡眠障害や睡眠関連の疾患の診断や評価に高い有用性を持っているものの、睡眠時の脳機能や睡眠障害における脳の病態生理の解明において、さらに臨床的面で高精度の診断や病態の評価を求める場合、方法として限界に達しつつある。

一方、近年になって脳機能を計測し画像化する様々な方法が急速に発達してきている。これらの方法としてはPET、SPECT、fMRI、および本報告で用いた近赤外線分光法(Near-Infrared Spectroscopy; NIRS)がある。PETは近年の技術的な進歩によって空間分解能が向上し、また一夜に複数回の撮影が可能になったため、睡眠に応用した研究が増えてきている。しかし、放射性物質を用いるため完全な無侵襲とはいえないことと、一夜に複数回の撮影が可能になったものの一夜に数回の横断面的な脳機能の計測しかできないため、睡眠時のように連続的な変化を示す脳機能の計測には大きな限界がある。SPECTはある時点の横断面的な脳機能の計測をする方法であり、睡眠時の脳機能計測には適していない。fMRIは空間分解能が高く、ある程度連続的な計測が可能であり、睡眠時の脳機能計測への応用可能性は高い。しかし、撮影時に大きな音を発生することや高磁場環境で脳波を安定して記録することが困難なこと、記録中に微細な動きがあっても正確な結果が得られにくいことにより、現在までのところ睡眠の研究に応用した研究はきわめて少なく、明確な結果は報告されていない。

本報告で用いた近赤外線分光法を他の脳機能画像化の方法と比べた場合、fMRIはもちろんPETと比較しても空間分解能が低く、脳の表面の皮質しか計測できないという短所がある。しかし、時間分解能が高く長時間の連続的な計測が可能であり、PETのように放射性物質を使用しないため侵襲性がなく、無音でfMRIのように大きな音を伴わないことは、睡眠時の脳機能計測法として大きな利点である。この近赤外線分光法を用いて、睡眠中の脳機能を局所脳血液量や酸化および還元ヘモグロビン量のそれぞれを計測することにより、従来の睡眠ポリグラフィとは異なった側面から睡眠過程における脳機能を詳細に解明できる可能性がある。

われわれは近赤外線分光法を用いてヒトにおける睡眠時の脳機能計測を試みてきている³⁴⁾。特に光トポグラフィとして活性化部位の画像化が可能となつてからは、睡眠時における最も興味深い現象である「夢」を見ている時、すなわちレム睡眠時の視覚野の活性化について研究を進めてきた⁵⁾。その結果についてここに報告する。

2. 対象と方法

1) 対象

対象は25歳から49歳の健常男子4名で、そのうちの3名については各1夜、1名については2夜の近赤外線分光法と睡眠ポリグラフィの同時記録を行った。

2) 近赤外線分光法の記録

近赤外線分光法による計測には、日立製作所中央研究所で開発した24チャンネルの計測器を用いた⁶⁾。これは、図1に示したように頭皮上の9cm四方の区域に8本の近赤外線を入射する光ファイバーと、脳内を透過・反射してきた近赤外線を受光する8本の光ファイバーを約3cmの間隔で交互に配置し、入射用光ファイバーと8本の受光用光ファイバーの中間の位置24箇所における大脳皮質の局所脳血液量、酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビンの量を計測するものである。

本実験では後頭部に光ファイバーを装着したまま被験者が眠れるように、以下に述べるような光ファイバーの装着・固定方法を用いた。まず約15cm四方の熱可塑性樹脂板を用いて各被験者の後頭部の形状に合わせた補助具を作成し、それに光ファイバーを固定した。そしてこの熱可塑性樹脂板製補助具の四隅をコロジオンで後頭部に固定した。装着位置は、各々の被験者にMRIによる脳の形態画像を撮影し、それと対比させて4名の被験者のうち3名では左側の、1名では右側の視覚野が9cm四方の計測部位のほぼ中央にくるようにした(図2)。さらに光ファイバーが通り抜けられるようにネットを枕を作成し、これによって被験者の頭部を固定した(図3)。

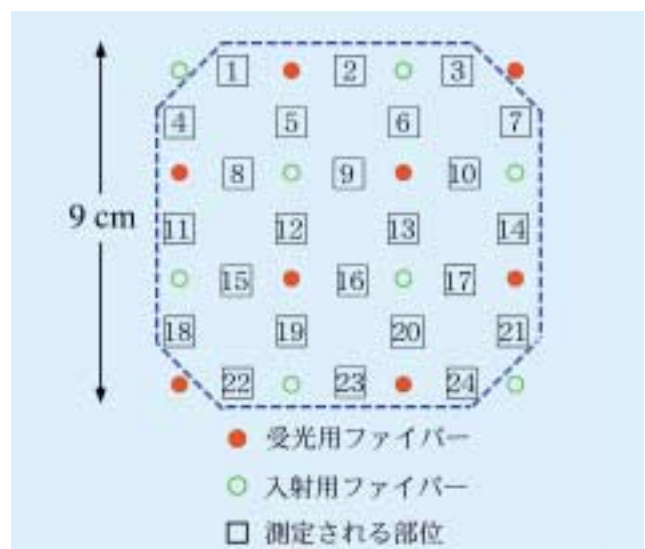


図1：光ファイバーの配置と計測位置

近赤外線の入射用光ファイバー8本(図の赤丸)と受光用光ファイバー8本(図の中抜き緑色の丸)は3cmの間隔で交互に配置してあり、それらの間の24箇所(図ではch番号の入った四角)における酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビンおよび局所脳血液量を計測する。この24チャンネルの計測値から9cm×9cm四方の大脳皮質について血行動態の変化を画像化できる。

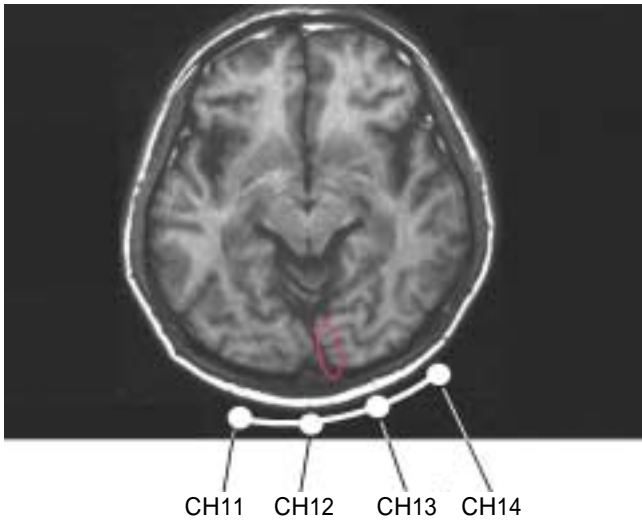


図2：形態MRIの画像と光ファイバーの位置

MRIにより各被験者の脳の形態画像を撮影し、それと対比させて視覚野の計測が可能ないように位置決めをした。この図は、図4および図5で示した被験者における光ファイバーの位置をMRIの形態画像に対比させた例である。



図3：光ファイバーの装着と頭部の固定

上の写真は、熱可塑性樹脂板を用いた補助具を被験者の後頭部の形状に合わせて作成し、それによって光ファイバーを各被験者の優位半球の後頭部にコロジオンで固定した様子を示している。下の写真は、ネット製の枕で頭部を固定したところを示している。

3) 睡眠ポリグラフィーの記録

近赤外線分光法による記録と同時に、終夜睡眠ポリグラフィーを記録してレム睡眠の同定を行った。終夜睡眠ポリグラフィーとしては、C3-A2誘導の脳波、水平および垂直方向の眼球運動、オトガイ筋電図を記録し、RechtschaffenとKalesの国際分類⁷⁾に基づいて視覚的に睡眠段階を判定した。

4) 視覚刺激の記録

レム睡眠時の視覚野における脳機能の変化が、覚醒時の視覚刺激に対する視覚野の反応とどのように対応するのかを調べるため、各被験者に睡眠時の記録とほぼ同じ位置に光ファイバーを装着し、覚醒時に視覚刺激を与えて近赤外線分光法による後頭葉の脳機能の計測を行った。視覚刺激には標準的な同心円型の市松模様を用い、これを1秒間に1.75～15回反転させる刺激を20秒間与えて近赤外線分光法の記録を行った。

3. 結果

1) 酸化ヘモグロビンの一夜における変化

図4に24チャンネルの酸化ヘモグロビンの一夜における変化の例を示した。図の上部に酸化ヘモグロビン量の変化を24本の線グラフで示した。一番上の線グラフが24チャンネルで、一番下の線グラフが1チャンネルである。図の下部には睡眠図を示してあり、レム睡眠期は緑色の帯で示してある。この例では、MRI形態画像から9、13、16チャンネル付近が一次視覚野に相当する部位と想定された。

最初のレム睡眠は記録開始後約60分の時点でみられたが、持続時間は100秒間ときわめて短く、この時にはレム睡眠に入る直前に酸化ヘモグロビンが9チャンネルから20チャンネルにかけての広い範囲で急激な増加を示し、レム睡眠になるとむしろ減少していた。比較的安定した第1レム睡眠期は、記録開始から77分後より出現しているが、この時の酸化ヘモグロビンを見ると、レム睡眠になって約3分後より9チャンネルから20チャンネルにかけて比較的急速に増加し、その後レム睡眠の終わりにかけて徐々に減少していた。第2レム睡眠期は記録開始後138分より出現し、この時の酸化ヘモグロビンの変化は詳細にみると9チャンネルから12チャンネルにかけてレム睡眠開始直後に増加がみられたものの、中途覚醒の時期から減少に転じていた。記録開始後262分より出現した第3レム睡眠期では、9チャンネルから22チャンネルにかけての広い範囲で酸化ヘモグロビンの比較的急速な増加が認められた。

この記録でみると、全てのレム睡眠期で酸化ヘモグロビンの増加がみられた訳ではなく、第1レム睡眠期と第3レム睡眠期で酸化ヘモグロビンの増加がみられたものの、第2レム睡眠期では全体的にみるとやや減少していた。他の被験者における記録においても、一夜の全てのレム睡眠期で酸化ヘモグロビンの増加がみられる訳ではなく、レム睡眠期によっては変化がみられなかったり減少を示すものがあった。

2) レム睡眠時と視覚刺激時の比較

図5には、図4に示した記録の第一レム睡眠期における酸化ヘモグロビンの変化を、覚醒時に行った視覚刺激時のものと対比させて示したものである。左側は酸化ヘモグロビンの変化をマッピングした画像で、視覚刺激時のものは刺激直前の20秒間に対して刺激時の20秒間における増加率を画像化したものである。レム睡眠時の画像は、レム睡眠期直前の40秒間に対してのレム睡眠期における増加率を画像化したものである。赤い部分が増加した部位を、青い部分が減少した部位を示している。右側にはMRIの形態画像との対比から、一次視覚野と推定された部位における酸化ヘモグロビンの時間的变化を示している。

マッピングした画像で視覚刺激時とレム睡眠期における酸化ヘモグロビンの変化を比較すると、視覚刺激によって賦活された部位は一次視覚野付近を中心に比較的限局された範囲であるのに対し、レム睡眠期に酸化ヘモグロビンの増加がみられた範囲はより広範囲にわたっており、最も増加した部位が視覚刺激時より少し下にあった。このような違いはあるものの、両者に共通した所見として一次視覚野付近を中心とした酸化ヘモグロビンの増加がみられた。他の被験者のレム睡眠期においても、酸化ヘモグロビンの増加の明瞭なレム睡眠期については同様の所見がみられ、視覚刺激時と比べレム睡眠期では酸化ヘモグロビンの増加範囲が広い傾向があった。時間的経過についてみると、両者で時間の単位が大きく異なるが、視覚刺激時およびレム睡眠期での酸化ヘモグロビンの増加がみられていた。

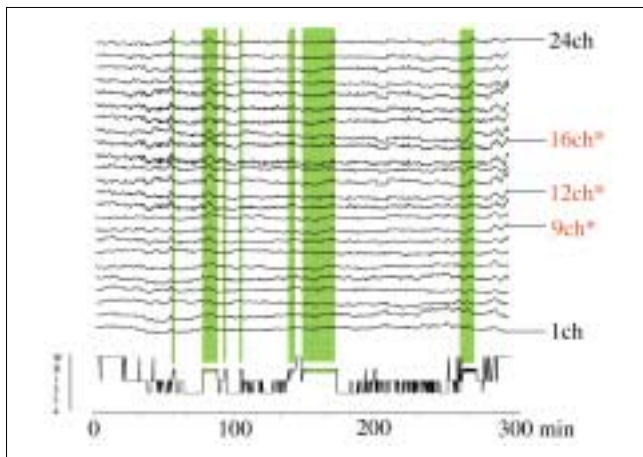


図4：酸化ヘモグロビンの一夜における変化

近赤外線分光法で計測した24チャンネルの酸化ヘモグロビン量の一夜を通した変化の実例を示した。図の上部に示した24本の線グラフが酸化ヘモグロビン量の変化である。一番下が1チャンネルで、順に一番上の24チャンネルまで示してある。図の下部には終夜睡眠ポリグラフィから作成した睡眠図を示してある。緑色の帯の部分レム睡眠期である。視覚刺激時の反応とMRI形態画像から、9、13、16チャンネル付近が一次視覚野に相当する部位と想定され、赤色の文字で示した。ネットで頭部を固定するなどの記録条件のためもあり、睡眠は不安定で睡眠段階3および4の深睡眠はみられなかった。記録開始後77分から出現した第一レム睡眠期と記録開始後262分より出現した第3レム睡眠期において、9チャンネルから20チャンネルにかけての広い範囲で酸化ヘモグロビンの増加がみられた。

3) レム睡眠期における酸化ヘモグロビンの増加の有無

図4および図5に示したような酸化ヘモグロビンの増加は全てのレム睡眠でみられた訳ではなく、酸化ヘモグロビンの変化が明確でないものや、むしろ減少していたレム睡眠期もあった。そこで今回の睡眠記録中にみられた持続時間が2分以上のレム睡眠期における酸化ヘモグロビンの変化について表1にまとめた。表中の○は酸化ヘモグロビンの増加がみられたことを表し、×は増加がみられなかったか減少したものを表している。その下には各レム睡眠期の直前の睡眠段階とレム睡眠期の持続時間を示した。

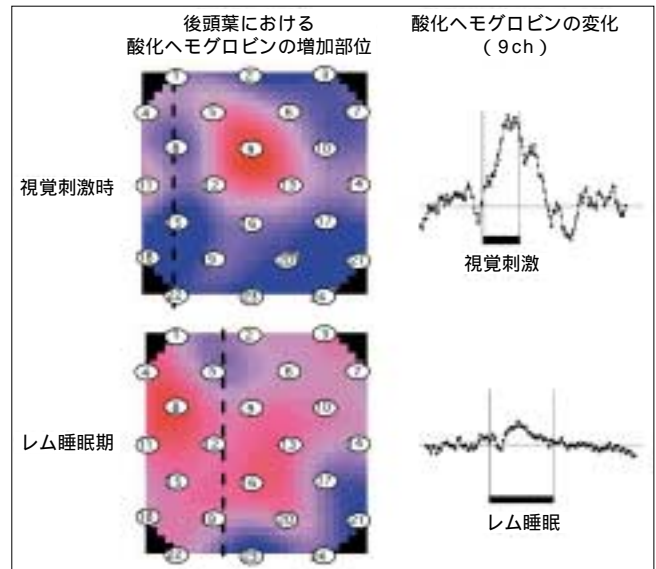


図5：レム睡眠期と視覚刺激時における酸化ヘモグロビンの変化の比較

図4に示した記録の第1レム睡眠期における酸化ヘモグロビンの変化を、同一被験者の視覚刺激時における変化と対比させて示した。図の左側は酸化ヘモグロビンの変化をマッピングした画像で、右側は時間的变化を線グラフで示したものである。レム睡眠期において酸化ヘモグロビンが増加した部位は視覚刺激時にみられる部位と概ね一致していたが、より広範囲にわたる傾向がみられた。

表1：レム睡眠期における酸化ヘモグロビンの増加の有無

		REM-1	REM-2	REM-3
Case 1	視覚野 9ch W/St1->REM(4min)	×	×	
Case 2	視覚野 9ch St1->REM(10min)	○	×	○ W/St1->REM(10min)
Case 3	視覚野 12ch W->REM(2min)	×	×	○ W/St1->REM(24min)
Case 4a	視覚野 19ch St2->REM(10min)	○	○ St2->REM(30min)	○ St2->REM(17min)
Case 4b	視覚野 19ch St2->REM(40min)	○	○ St2->REM(18min)	×

酸化ヘモグロビンの上昇がみられるレム睡眠期
×酸化ヘモグロビンの上昇がみられないレム睡眠期

全てのレム睡眠期で酸化ヘモグロビンの増加が認められた訳ではなかったため、今回の実験でみられた計14のレム睡眠期における酸化ヘモグロビンの増加の有無をまとめたものがこの表である。酸化ヘモグロビンの増加が認められたレム睡眠期は○で、認められなかったレム睡眠期は×で示し、その下に各レム睡眠期の直前の睡眠段階と持続時間を示した。

今回の4例5夜の睡眠記録中に14のレム睡眠期があったが、酸化ヘモグロビンの増加がみられたレム睡眠期は、8レム睡眠期であった。酸化ヘモグロビンの増加がみられたレム睡眠期の特徴を検討したところ、全て持続時間が10分以上の比較的安定したレム睡眠期であった。これに対し、酸化ヘモグロビンの増加がみられなかった6レム睡眠期についてみると、そのうちの4レム睡眠期は持続時間が5分以下であった。また、持続時間が長い2レム睡眠期の直前の睡眠は、睡眠段階1のものと同様に覚醒と睡眠段階2が頻りに交代する浅くて不安定な睡眠の状態であった。

4. 考察

レム睡眠は1953年にAserinskyとKleitmanによって発見され、夢の体験と密接に関連した睡眠段階であることが明らかにされた。それ以来、現在に至るまでレム睡眠期における夢体験と関連する生理学的な所見を見いだす試みが行われてきている。しかし、動物においてはレム睡眠期に一致してPGO波が後頭葉に出現することが明らかにされたが、ヒトにおける明確な生理学的所見は得られていない。近年発展の著しい脳機能画像学的な手法を用いたヒトの睡眠に関する研究がなされ、本研究と同様に近赤外線分光法を用いた報告⁹⁾やPETを用いた報告¹⁰⁾¹¹⁾がなされているが、レム睡眠期におけるヒトの視覚野の活動については十分に明らかにされていない。そこでわれわれは、睡眠の記録に利点の多い近赤外線分光法を用い、ヒトの視覚野のレム睡眠期における脳機能を明らかにする試みを行った。

今回行った4例5夜の睡眠記録中に出現した14レム睡眠期のうち、過半にあたる8レム睡眠期で脳機能が賦活された状態を反映するとされる酸化ヘモグロビン量の増加がみとめられた。これらのレム睡眠期で酸化ヘモグロビン量の増加のみられた部位は、覚醒時に視覚刺激を行った際に増加のみられた部位と概ね一致していた。ただし、レム睡眠期において酸化ヘモグロビンの増加がみられる部位は、視覚刺激時の部位より広範囲にわたる傾向が認められた。この所見はレム睡眠期における夢の体験に視覚野が関与していることを示唆している。

一方、今回の睡眠記録中6レム睡眠期では酸化ヘモグロビンの増加がみられなかった。しかし、これらの酸化ヘモグロビンの増加がみとめられなかった6レム睡眠期には、持続時間が短い、直前の睡眠状態が不安定であるという特徴があり、一定以上の持続時間を持ち安定した中等度以上の深い睡眠から移行したレム睡眠期では酸化ヘモグロビンの増加がみられた。すなわち、安定した睡眠の中で出現するレム睡眠期では、酸化ヘモグロビンの増加は普遍性を持った所見である可能性が高いと思われ、今後例数を追加しより詳細な検討を加えていく必要がある。

参考文献

- 1) Aserinsky E., et al : Regularly occurring period of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 118: 273-274, 1953
- 2) 渥美義賢 : 抗コリン薬 biperiden 投与によるせん妄の発現機序、*精神医学レビュー*、26, 96-101, 1998
- 3) 渥美義賢、ほか : 近赤外線分光法による睡眠時の脳内血行動態の計測、*臨床脳波*、40 (7), 440-446, 1998
- 4) Atsumi Y., et al : Hemodynamic changes in human cerebral cortex during sleep measured by near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 5, 108, 1997
- 5) 渥美義賢、ほか : 近赤外線分光法を用いた睡眠研究、*臨床脳波*、42 (2), 74-79, 2000
- 6) Yamashita Y., et al : Measurement system for noninvasive dynamic topography. *J Biomedical Optics* 4: 414-417, 1999
- 7) Rechtschaffen A., et al (eds) : A manual of standard terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, Government Printing Office, Washington DC, 1968
- 8) Onoe H., et al : REM sleep-associated hemoglobin oxygenation in the monkey forebrain studied using near-infrared spectrophotometry. *Neurosci. Lett.* 129: 209-213, 1991
- 9) Hoshi Y., et al : Dynamic features of hemodynamic and metabolic changes in the human brain during all-night sleep as revealed by near-infrared spectroscopy. *Brain Research* 652: 257-262, 1994
- 10) Braun AR., et al : Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An $H_2^{15}O$ PET study. *Brain* 120: 1173-1197, 1997
- 11) Nofzinger EA., et al : Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain Res.* 770: 192-201, 1997