

睡眠時局所脳血行動態と脳波振幅変動の関係

田中尚樹*

1. はじめに

脳の神経細胞は絶えず活動している。睡眠時であっても脳は自発的に活動している¹⁾。睡眠研究において脳波計測は睡眠ステージを特定するための重要な情報を与える²⁾。一方、睡眠中の脳活動の意義についてはあまりよく分っていない。また脳波の発生メカニズムも完全に明らかになっていない。脳波と大脳皮質活動の関係に限っても十分に理解されているとは言えない。

そこで、本報告では全身循環系の影響を考慮しつつ睡眠時の局所脳血行動態と脳波振幅変動の関係を明らかにすることを目的とした。そのことは脳波の発生メカニズムや睡眠中の脳活動の意義の解明に資するものと期待される。

ここでは、局所脳血行動態と脳波振幅の関係を2段階で調べる。まず、それらの関係を偏相関によって解析し、どのようなステージで偏相関が大きくなるかを検討する。偏相関を用いるのは全身循環系の影響を取り除いた上で検討するためである。次に高相関を示すケースで脳血行動態・脳波振幅・血圧揺らぎ間の情報の流れについて詳細に調べることににより、変数間の関係を明らかにする。具体的にはこれらの変数間で情報がどのように移動しているかを調べる。

覚醒時における局所脳血行動態・心拍数・血圧揺らぎ間の情報の流れについて、先行研究³⁾では心拍数・血圧の揺らぎの寄与は約35%であり、残りの65%の情報は脳内で生成されている可能性があることが示された。脳内の生成源には局所的なエネルギー代謝や脳循環調節が考えられた。今回はエネルギー代謝(神経活動)と関連する因子:脳波振幅を加え、解析を行った。

2. 実験および解析方法

2.1 対象

実験には事前に書面でインフォームドコンセントの得られた健康成人12名(22~43歳)が参加した。

2.2 計測項目および条件

睡眠計測は14:00-16:00の時間帯に実施された。局所脳血行動態は脳ヘモグロビン濃度変化(HbCC)でモニターする。光トポグラフィ(ETG-7000, 日立メディコ社)でHbCCを

全頭88箇所から記録し、脳波を国際10-20法に基づくC3, C4, O1, O2から単極誘導記録した。その他、水平眼球運動、頤筋電図も同時に記録した(EEG-1000, 日本光電社)。平均血圧(MAP)はフォトプレスチモグラフィ(Finometer, Finapres Medical Systems 社)を用いて計測した。データ解析では、脳波にバンドパスフィルタを施して α 波(7.5-11.5Hz), σ 波(12-16Hz)の各成分の振幅変動(EEGF α , EEGF σ)を抽出した上で、3種の信号(HbCC, EEGF, MAP)のエポック毎(120秒/epoch)のデータに対して解析を行った。

解析に先立ち、必要な場合にはサンプリングを行ない、サンプリング周波数が10Hzとなるように調整した。すべてのデータに0.03-0.35Hzのバンドパスフィルタを施し、解析用データとした。

2.3 偏相関解析

3変数X, Y, Z系で、Zの影響を除いたXとYの偏相関は

$$\rho_{XY;Z} = \frac{\rho_{XY} - \rho_{ZX}\rho_{ZY}}{\sqrt{1-\rho_{ZX}^2}\sqrt{1-\rho_{ZY}^2}} \quad (1)$$

で与えられる。ここで、 ρ_{XY} などは通常の相互相関関数値を表す。X=HbCC, Y=EEGF, Z=MAPとして解析を行った。遅延時間を考慮し、各遅延時間の大きさの順序に規則を設けた。原因事象が結果事象に先んじて生じるという条件を課した⁴⁾。

2.4 情報移動解析

3変数X, Y, Z系で、XからYへの情報移動量は移動エントロピーTE⁵⁾:

$$TE(X, Y, \tau) = \left\langle \log_2 \frac{p_{Y|YX}(y(t+\tau) | y(t), x(t))}{p_{Y|Y}(y(t+\tau) | y(t))} \right\rangle_t \quad (2)$$

で与えられる。ここで、 $\langle \cdot \rangle_t$ は時間平均を表す。また変数X, Yが時刻tで $x(t)$, $y(t)$ をとるとき、時刻 $t+\tau$ で変数Yが $y(t+\tau)$ をとる条件付き確率密度を表す。他の確率密度関数も同様である。TEの意味するところは、変数Yの将来の予測をするのにYの過去情報に加えてXの過去情報を使うときの予測の改善度である。

一方、変数Zの影響を除いたXからYへの固有な情報移動量は内因性移動エントロピーITE³⁾:

$$ITE(X, Y, \tau; Z) = \left\langle \log_2 \frac{p_{Y|YZX}(y(t+\tau) | y(t), z(t), x(t))}{p_{Y|YZ}(y(t+\tau) | y(t), z(t))} \right\rangle_t \quad (3)$$

*東洋大学 生体医工学科

を用いて評価した。(2) 式と異なる点は、左辺の分子分母に現れる確率密度の条件項に $z(t)$ を含む点である。これにより変数 Z の影響を取り除くことができる。評価に必要な確率密度関数はカーネル推定によりデータから求めた。移動時間は 0.5 秒ごとに最大 20 秒まで考慮し、HbCC, EEGF, MAP の 3 変数から作られる 6 通りの組み合わせについて TE, ITE を求めた。異なった移動時間 τ は異なった移動経路に対応すると考えられ、最大の移動情報量を与える経路が最も尤もらしい移動経路であるとした。

得られた情報移動量の有意性は、2 種のサロゲートデータを用いて検討した。ランダムシャッフル (RS) サロゲートデータでは帰無仮説は「得られた情報移動は無相関な確率的过程から生じる」となり、フーリエ変換 (FT) サロゲートデータ⁶⁾では帰無仮説は「得られた情報移動は線形な相関を有する確率的过程から生じる」となる。サロゲートデータは各 25 組生成し、それらにより計算された TE 値 ITE 値は正規分布に従うと仮定した。これらの検討により、情報移動が有意であるかどうかを判定し、有意な場合、その源には線形なプロセスがあるのか、それとも非線形なプロセスがあるのかを推定することが可能になる。

3. 結果および考察

3.1 偏相関解析の結果

酸素化および脱酸素化ヘモグロビン濃度変化 (oxy-, deoxy-HbCC) と脳波振幅変動 EEGF α , EEGF σ が高相関 (大きさが 0.8 以上) を示したエポックの相関符号組合せの出現率を図 1 にまとめた。この結果から局所脳ヘモグロビン濃度変化が脳波特定成分と高い相関を示すことが分かる。即ち、酸素化、脱酸素化ヘモグロビン濃度変化は、 α 波振幅変動と、それ

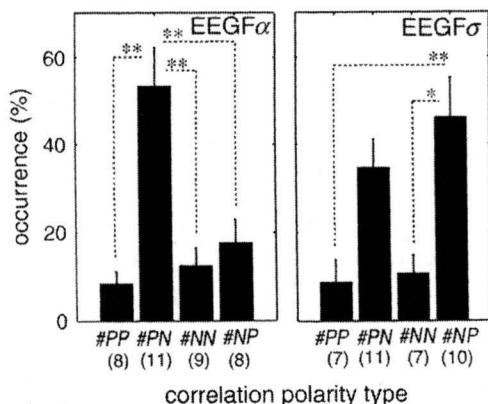


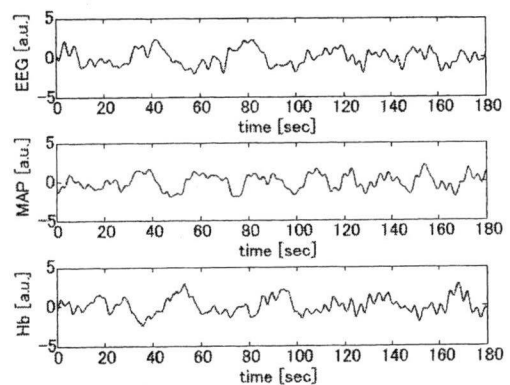
図1. 高相関ケースの相関符号組合せに基づく分類。例えば #PN は脳波振幅が oxy, deoxy-HbCC と高い正負の偏相関を示したケースを表す。括弧内の数字はその相関が見出された被験者数を表す。*, ** は、それぞれ、5%, 1% 有意を表す。

ぞれ、正、負の高い相関を示す傾向があり。一方、 σ 波振幅変動は局所脳酸素化、脱酸素化ヘモグロビン濃度変化と、それぞれ、負、正の高い相関を示す傾向があることが分かった。また、睡眠ステージとの関係を調べると前者の相関はステージ 2 から 1 への移行期に、後者の相関はステージ 1 から 2 への移行期に出現しやすい傾向が認められた。

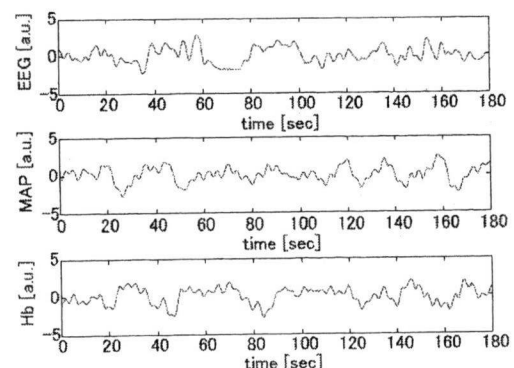
3.2 情報移動解析の結果

情報移動解析は 3 分以上連続して脳波振幅変動 (EEGF α , EEGF σ) と局所ヘモグロビン濃度変化 (HbCC) が同じタイプ (#PN, #NP) の高い相関を示した各 1 組のデータに対して行った。まず図 2 に解析対象データの一例: α 波振幅、平均血圧、酸素化ヘモグロビン濃度変化と対応する FT サロゲートデータを示した。

図 3 に情報移動解析の結果を示す。移動情報量は移動先の変数が有する情報量で規格化した。要点をまとめると次のようになる。



(a)



(b)

図2. 解析対象のデータ例。(a) α 波振幅、平均血圧、酸素化ヘモグロビン濃度変化 (b) 対応する 25 組の FT サロゲートデータのうちの 1 組。いずれのデータも正規化済みである。

3. 2. 1 α 波振幅・平均血圧・酸素化ヘモグロビン系

各変数の組で支配的な移動方向が存在する。それは α 波振幅 \rightarrow 平均血圧、平均血圧 \rightarrow 酸素化ヘモグロビン、 α 波振幅 \rightarrow 酸素化ヘモグロビンという方向である。このことからこれらの3変数間では α 波振幅が情報湧き出し、酸素化ヘモグロビンが情報吸い込み、平均血圧が情報通過点の役割を担う。FT サロゲートデータ⁶⁾を使った検討で、5%有意の最大情報移動量を示す移動時間では、 α 波振幅・平均血圧・酸素化ヘモグロビン系について図3 (a) に示す関係があることが分かった。有意性が認められるということは関係性になんらかの非線形性を含むことを示唆するが、実際にはそれは僅かで概ね線形的である。なお RS サロゲートデータに対しても同様の結果を得た。心拍数について覚醒時の結果⁴⁾を仮定すると、酸素化ヘモグロビン濃度は平均血圧、心拍数から合わせて44%、 α 波振幅から23%、その他から33%の情報を受け取っていることになる。式で表すと

$$\begin{aligned} \text{oxy-Hb} = & 0.23 * \text{EEG}(\alpha) + 0.17 * \text{MAP} + 0.17 * \text{HR} \\ & + 0.10 * \text{MAP:HR} + 0.33 * \text{others} \end{aligned}$$

となる。ここで MAP:HR は血圧と心拍数からの共通情報を表し、「その他」の候補としては他の脳波成分（神経活動）或いは脳循環調節が考えられる。

3. 2. 2 σ 波振幅・平均血圧・酸素化ヘモグロビン系

σ 波の場合は、平均血圧 \rightarrow σ 波振幅を除いて各変数の組で支配的な流れが存在しなかった。それこのことはこれらの3変数間では情報湧き出し、情報吸い込み、情報通過点の役割が固定化されていないことを示す。FT サロゲートデータを使った検討で、5%有意の最大情報移動量を示す移動時間では、 σ 波振幅・平均血圧・酸素化ヘモグロビン系について図3 (b) に示す関係があることが分かった。有意性が認められるが、実際にはそれは僅かで概ね線形的であること、また RS サロゲートデータに対しても同様の結果を得たことは、 α 波の場合と同様である。ここでも心拍数について覚醒時の結果⁴⁾を仮定すると、酸素化ヘモグロビン濃度は平均血圧、心拍数から合わせて39%、 σ 波振幅から14%、その他から47%の情報を受け取っていることになる。式で表すと

$$\begin{aligned} \text{oxy-Hb} = & 0.14 * \text{EEG}(\sigma) + 0.12 * \text{MAP} + 0.17 * \text{HR} \\ & + 0.10 * \text{MAP:HR} + 0.47 * \text{others} \end{aligned}$$

となる。ここで「その他」の候補は α 波の場合と同様である。

3. 3 考察

偏相関による検討⁴⁾を考慮すると、ケース3.2.1は睡眠ステージ2から1への移行期に対応している可能性が高く、

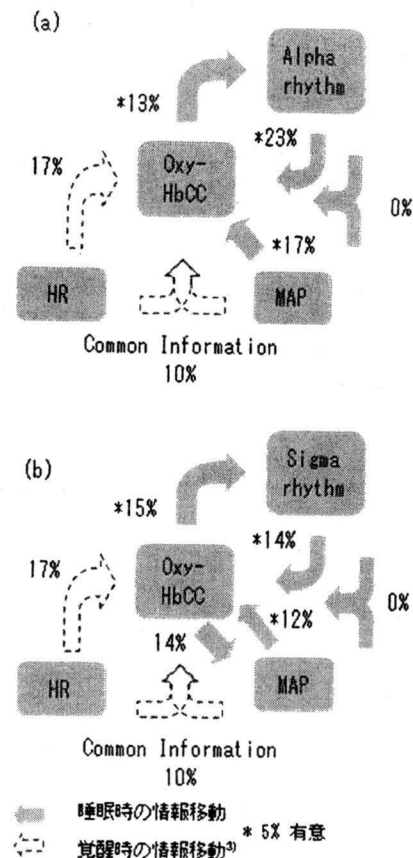


図3. α 波振幅・平均血圧・酸素化ヘモグロビン系 (a) と σ 波振幅・平均血圧・酸素化ヘモグロビン系 (b) における情報移動。

本ケース3.2.2は睡眠ステージ2から1への移行期に対応している可能性が高い。この2つのケースで酸素化ヘモグロビン濃度変化が有する情報の成り立ちが異なったことは興味深い。特にケース3.2.1は情報移動が単方向であったのに対して、ケース3.2.2は双方向的であった。入眠期において安静状態ネットワーク (resting network) が壊れ、そのことが意識の消失と関連するのではないかという仮説⁷⁾が出されている。上記の差異は皮質下、皮質レベルでダイナミックな変化がおきている可能性も示唆している。

4. まとめ

本報告では睡眠時の局所的な脳血行動態、脳波振幅と血圧変動の関係を偏相関と情報移動という面から検討し、 α 波、 σ 波と高い相関を示すケースでは、これらの関係が異なる性質をもつことを示した、このことは睡眠に伴う意識の消失の原因とも関連する可能性が示唆された。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、ご協力いただいた東京女子大：仙石淳子、内藤正美、CREST：内田真理子、日立製作所基礎研究所：桂卓成、佐藤大樹、牧敦の各氏に感謝いたします。

参考文献

- 1) M. Murphy, B.A. Riedner, R. Huber, M. Massimini, F. Ferrarelli, G. Tononi, Source modeling sleep slow waves, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, 106 1608-1613.
- 2) 堀忠雄 編著, 睡眠心理学, 3章, 北大路書房, 京都, 2008年2月.
- 3) T. Katura, N. Tanaka, A. Obata, H. Sato, A. Maki, Quantitative evaluation of interrelations between spontaneous low-frequency oscillations in cerebral hemodynamics and systemic cardiovascular dynamics, *Neuroimage*, 2006, 31, 1592-1600.
- 4) M. Uchida-Ota, N. Tanaka, H. Sato, A. Maki, Intrinsic correlations of electroencephalography rhythms with cerebral hemodynamics during sleep transitions, *Neuroimage*, 2008, 42, 357-368.
- 5) T. Schreiber, Measuring information transfer, *Phys. Rev. Lett.*, 2000, 85, 461-464.
- 6) D. Prichard, J. Theiler, Generating surrogate data for time series with several simultaneously measured variables, *Phys. Rev. Lett.*, 1994, 73, 951-954.
- 7) M. Massimini, F. Ferrarelli, R. Huber, S.K. Esser, H. Singh, G. Tononi, Breakdown of cortical effective connectivity during sleep, *Science*, 2005, 309, 2228-2232.