

●文 献

- 1) Cramer JA, Rosenheck R : Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 49 : 196-201, 1998
- 2) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al ; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators : Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353 : 1209-1223, 2005
- 3) Lehman AF, Fischer EP, Postrado L : The Schizophrenia Care and Assessment Program Health Questionnaire (SCAP-HQ) ; An instrument to assess outcomes of schizophrenia care. *Schizophr Bull* 29 : 247-256, 2003
- 4) Salkever DS, Slade EP, Karakus M, et al : Estimation of antipsychotic effects on hospitalization risk in a naturalistic study with selection on unobservable. *J Nerv Ment Dis* 192 : 119-128, 2004
- 5) Swanson JW, Swartz MS, Elbogen EB : Effectiveness of atypical antipsychotic medications in reducing violent behavior among persons with schizophrenia in community-based treatment. *Schizophr Bull* 30 : 3-20, 2004
- 6) Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, et al : A comparison of olanzapine and risperidone on the risk of psychiatric hospitalization in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 3 : 11, 2004
[<http://www.annals-general-psychiatry.com/content/3/1/11>]
- 7) Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, et al : Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 5 : 26, 2005
[<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/5/26>]
- 8) Davis JM, Chen N, Glick ID : A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 553-564, 2003
- 9) Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, et al : Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia ; A review and meta analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 158 : 518-526, 2001
- 10) Leucht S, Barnes TR, Kissling W, et al : Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics ; A systematic review and exploratory metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 160 : 1209-1222, 2003
- 11) Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, et al : Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 55 : 886-891, 2004
- 12) Mojtabai R, Lavelle J, Gibson PJ, et al : Atypical antipsychotics in first admission schizophrenia ; Medication continuation and outcomes. *Schizophr Bull* 29 : 519-530, 2003
- 13) Svarstad BL, Shireman TI, Sweeney JK : Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Serv* 52 : 805-811, 2001
- 14) Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, et al : Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk at admission. *Med Care* 40 : 630-639, 2002
- 15) Thieda P, Beard S, Richter A, et al : An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 54 : 508-516, 2003
- 16) Liu-Seifert H, Adams DH, Kinon BJ : Discontinuation from schizophrenia treatment is driven by poor symptom response ; A pooled post-hoc analysis of four atypical antipsychotics. *BMC Med* 3 : 21, 2005
- 17) Dunayevich E, Zhao F, Ascher-Svanum H, et al : Longer time to all-cause antipsychotic discontinuation is associated with better schizophrenia treatment outcomes. *Biol Psychiatry* 57 (Abstr.) : 107S, 2005
- 18) Haro J, Novick D, Belger S, et al : Antipsychotic treatment discontinuation in the outpatients treatment for schizophrenia ; 24-month results from the Pan European SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes) Study. *Schizophr Bull* 31 (Abstr.) : 486, 2005
- 19) Dossenbach M, Erol A, el Mahfoud Kessaci M, et al ; IC-SOHO Study Group : Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia ; Interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 65 : 312-321, 2004
- 20) Dossenbach M, Arango-Davila C, Ibarra HS, et al : Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine or haloperidol ; 12-month follow-up of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry* 66 : 1021-1030, 2005
- 21) Jaffe AB, Levine J : Efficacy and effectiveness of first- and second-generation antipsychotics in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 64 (Suppl. 17) : 3-6, 2003
- 22) Stauffer VL, Beasley C, Liu-Seifert H, et al : Overall treatment effectiveness as measured by time continuing on antipsychotic therapy. *Schizophr Bull* 31 (Abstr.) : 504, 2005
- 23) Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, et al : Effectiveness of antipsychotic treatments in first episode schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 15 (Suppl. 13, Abstr.) : S480, 2005
- 24) Hugenholtz GW, Heerdink ER, Nolen WA, et al : Less medication switching after initial start with atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 14 : 1-5, 2004
- 25) Wahlbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, et al : Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology (Berl)* 155 : 230-233, 2001

睡眠状態の評価法

白 川 修 一 郎*・駒 田 陽 子**
高 原 円***・松 浦 倫 子****

はじめに

睡眠は健康や安全に強く影響を及ぼす基本的な生命現象である。WHOの国際共同研究で、不眠患者の50%が1年以内に睡眠障害以外で医療的治療にかかっていることが判明している¹⁾。睡眠障害や睡眠不足により、免疫機能は減弱し、生体防御や生体維持機能が低下し健康全般に影響がでる。睡眠時呼吸障害は、高血圧症、虚血性心疾患や脳血管性痴呆の重要な要因となり、睡眠障害や睡眠不足は代謝系や食欲にも影響を及ぼす²⁾。睡眠不足は、近年注目されている内臓脂肪症候群（メタボリックシンドローム）を含む肥満の重大な原因の一つとなっている³⁾。睡眠は、心身を効果的に休息させることを目的に進化してきた生命現象であり、睡眠が不足すると脳機能がまず低下する。睡眠障害や睡眠不足は、注意の維持を強く障害し事故のリスクを極端に増大させる。睡眠不足による日中の眠気は脳内の情報処理過程も障害し記憶にも影響する。睡眠不足者や不眠患者で記憶、集中力、課題遂行力や人間関係を楽しむ能力に障害が見られるとの報告は多く、これは前頭葉機能が障害され認知機能が低下したためと考えられている。また、睡眠の分断や不足はREM睡眠を減少させる。REM睡眠は、必要な記憶の整理と固定過程および記憶を引き出すためのインデックスの作成に関与している。すなわち、学習能力が睡眠不足により低下することを示している。さらに、睡眠不足は自己評価や意欲を低下させるとともに感情の自己制御能力や不必要な行動の触発抑制の能力を大幅に低下させる⁴⁾。人間の睡眠は、人間が独自に進化させてきた前頭葉や頭頂葉の機能を維持するために存在しているともいえる。

人間の睡眠は生活習慣によって大きく影響を受ける。

2004年の全国16,383名のインターネットユーザを対象とした筆者らの調査では、16歳以上の全年齢で6時間未満しか睡眠時間を日常的に確保できていない者が半数以上を占め、5時間未満の者も10%を越えていた。また、自分の睡眠に満足していない者も70%を超えていた。健康にリスクを生じない睡眠時間は、国内外の大規模調査で6時間30分～8時間であることが判明している⁵⁾。日本人の睡眠は、都市型で不規則な夜型の生活に急速に移行してきたことで極端に悪化しており、睡眠の改善に対する国民のニーズは極めて高い。

一方で、睡眠は複雑系の生命現象であり、その評価技術も目的により異なってくる。表1に示すように、

表1 睡眠の評価軸

- A. 非医療分野における睡眠の評価
 - 1. 睡眠の定常的状態評価（長期の睡眠状態の評価）
 - 2. 睡眠の変動的状態評価（一晚の睡眠状態の評価）
 - 3. 睡眠の量的評価
 - 4. 生体リズムの評価
 - 5. 睡眠環境の評価
 - 6. 睡眠習慣の評価
- B. 医療分野における睡眠の評価
 - 1. 不眠症状の評価
 - 2. 過眠症状の評価
 - 3. 睡眠異常の評価
 - 4. 覚醒異常の評価
 - 5. 睡眠中の異常生理現象の評価
 - 6. 睡眠中の異常内分泌現象の評価
 - 7. 睡眠異常の遺伝子学的評価
 - 8. 睡眠量不足の評価
 - 9. 生体リズム異常の評価
 - 10. 睡眠環境異常の評価
 - 11. 不適切な睡眠習慣の評価
- C. 睡眠の評価技術
 - 1. 心理的評価（患者の主訴やクライアントの睡眠満足感評価）
 - 2. 生理的評価
 - 3. 内分泌的評価
 - 4. 生体リズム評価
- D. 睡眠の構造面からの評価
 - 1. 入眠評価
 - 2. 睡眠維持・安定性評価
 - 3. 起床評価
 - 4. 睡眠量の評価
 - 5. 睡眠の規則性評価
 - 6. 睡眠効果の覚醒機能からの評価

*Shuichiro Shirakawa：国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健研究室長、

Yoko Komada, *Madoka Takahara, ****Noriko Matsuura：国立精神・神経センター精神保健研究所、〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1, TEL 042 (346) 1987

目的や分野により睡眠の評価方法も異なる。例えば、非医療分野における睡眠の定常的状态の評価についても、目的により次のような様々な方法がある。心理的評価としては、睡眠健康調査票、睡眠日誌やOSA睡眠調査票による睡眠内省の連続測定などが知られている。睡眠の量的変化や規則性を客観的に評価する目的では、アクチグラフが多用される。また、心電図のRR間隔変動周波数での睡眠中の交感神経活動と副交感神経活動による睡眠の質の評価も行われている。さらに、コストを度外視すれば睡眠評価のゴールデンスタンダードであるPSG（ポリソムノグラフィ）の長期連続記録による評価も可能である。

生体リズムの評価でも、クライアントの生体リズム志向の評価には朝型・夜型質問紙（morningness/eveningness questionnaire, MEQ）が用いられ、数カ月にわたる睡眠覚醒リズムの規則性、位相や周期の評価には睡眠日誌（sleep log）が用いられる。睡眠覚醒リズムの客観的な評価には、アクチグラフや深部体温記録が用いられることが多い。また、生体リズムの一つであるサーカディアンリズムの位相評価には、コンスタントルーチン条件（行動や測定環境を極度に統制した条件）での深部体温測定や血中あるいは唾液中のメラトニン分泌濃度の多点測定が用いられる。このように、目的により評価方法は大きく異なるとともに測定条件の統制法も異なる。一般に、睡眠や覚醒の状態を生理的あるいは心理的に評価する場合には、数日から一週間の生活統制を行い、サーカディアンリズムの影響を極力排除して行われる。

構造面からの睡眠評価では、入眠をとっていても様々な要因が影響を及ぼしている。円滑な入眠や入眠感の満足度は、図1に示すように就眠時の精神的・身体的

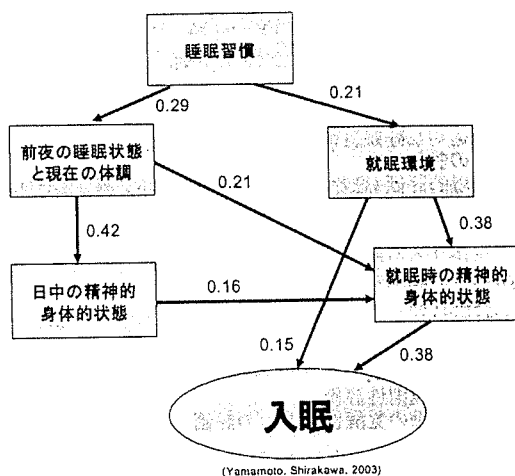


図1 入眠に影響を及ぼす要因とその寄与率

状態により38%が決められ、就眠環境の影響が15%を占めるが、就眠時の精神的・身体的状態や就眠環境も睡眠習慣や前夜の睡眠状況、日中の精神的・身体的状態により左右される⁶⁾。これらの要因を統制した上で心理的・生理的評価を行わなければ、本質的な入眠の評価を行うことは困難である。

上記のように、睡眠状態や先行する睡眠状態により強く影響を受ける眠気を含む覚醒状態およびその基幹をなす生体リズムを評価する方法は一様ではない。しかし、現実的には、クライアントのニーズや満足度を反映しやすい標準化された質問紙による評価法、評価レベルの違いにより用いられる測定法は異なるが客観的な情報が得られやすい生理的評価法が睡眠状態を評価する方法の中心となっている。

2. 睡眠障害症状の全般的評価

睡眠状態の評価法の開発は、主に睡眠の異常、すなわち睡眠障害をスクリーニングし検査する目的で発展してきた経緯をもつ。睡眠障害の状態全般や睡眠の質あるいは健康度を評価する目的で作成され、疫学や睡眠臨床現場で多用されている自記式質問紙として、ピッツバーグ睡眠質問紙（Pittsburg sleep quality index, PSQI）⁷⁾が存在する。PSQIは、1989年にBuysseらにより発表され、その後各国言語に翻訳され、睡眠障害のスクリーニング用として広く世界中で使用されている。日本語版⁸⁾は、土井らにより翻訳され国内での信頼性と妥当性について検証され1998年に報告された。

原本のPSQIは、過去一カ月間の睡眠の状態についての臨床症状に対応した19項目の質問事項で構成されている。過去一カ月の睡眠習慣に関する4項目は、具体的に数値を記入する形式で答えさせる。睡眠における問題について、それぞれの原因について質問し、「なし」、「一週間に1回未満」、「一週間に1～2回」、「一週間に3回以上」という頻度で選ばせる項目と、睡眠の質のように「非常に悪い」から「非常に良い」までの4選択肢のなかから選ばせる形式となっている。得点化に用いられる18項目は、睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、眠剤の使用、日中覚醒困難の7つの臨床症状に応じたカテゴリに分類され、各カテゴリは得点化される。7カテゴリの得点は加算され、その得点がPSQIの総合得点として算出され、この総合得点が主に評価に用いられる。睡眠の質については、睡眠の質の全体評価一項目で、入眠時間については、30分以内に眠ることができなかったかどうか、過去一カ

月の眠りにつくまでに要した時間で算出し得点化している。睡眠時間は、睡眠習慣についての項目中の就寝時刻と起床時刻から算出され得点化される。睡眠効率は、睡眠時間の項目の回答を上記の就寝～起床時刻で除したものとなっている。睡眠困難には、9項目の睡眠に問題を引き起こす原因となる項目が用いられている。眠剤の使用は1項目であり、日中覚醒困難も2項目である。19項目目は、同居人がいるか否かの質問で、同居人がいる場合には同居人への質問が5項目続く。同居人への質問は、「いびき」、「呼吸停止」、「足のびくつき」、「ねぼけや混乱」、「その他のじっと眠っていない状態」の頻度についての項目となっているが、得点化には使用されていない。日本語版では、得点化に使用される18項目が翻訳され使用されている。このようにPSQIは、各カテゴリ項目別に用いるには構成項目数が少ないカテゴリも多く、原則的に総合得点で評価すべき尺度である。カテゴリ項目は、症状評価後の補助的情報として使うことが望ましい。PSQIの医学的信頼性は、アメリカの睡眠臨床現場で52例の健常人、睡眠に問題を持つ54例のうつ患者と62例の睡眠障害患者で確認されている。総得点5点以上が睡眠障害ありと判定した場合の診断上の感度 (sensitivity) は89.6%であり、特異性 (specificity) は86.5%と高い診断力を示す。また、ドイツで行われたPSQIの妥当性の検討では、DSM-IVで原発性不眠と診断された患者80名に、PSQIと睡眠日誌および終夜睡眠ポリグラフィを施行し、PSQIの総合得点の再現性が0.87であり、感度は98.7%、特異性は84.4%を示すことが報告されている。PSQIは、英語以外の言語に翻訳しても、不眠を主訴とする睡眠障害、うつ病あるいは抑うつや不安などによる不眠の診断に有効な評価尺度と考えられている。一方で、日中の過度の眠気を主訴とする睡眠障害、睡眠時間帯が不規則な概日リズム睡眠障害、睡眠不足による訴えなどには適当でないとされる。また、むずむず脚症候群などの特異な睡眠障害では、その病態を把握しきれない面を持つ。

PSQIは、不眠の臨床診断に有用な評価尺度であるが、不適切な睡眠習慣による特徴把握や得点化にやや弱点を持つこと、5点以下のいわゆる正常な睡眠状態と考えられる範囲での直線性に難のあることなどから、睡眠障害の予防や改善介入効果などのような軽度の睡眠健康の変動判定などには適していない。

PSQIの応用例として、ホルモン補充療法および睡眠導入剤服用で明瞭な治療効果の認められなかった不眠

愁訴を伴う更年期障害患者の睡眠改善例を示す。補助的な治療として、交感神経活動亢進抑制作用と副交感神経活動賦活作用を有する香り成分であるセドロールを、夜間睡眠中に寝室で揮散させ、睡眠障害症状についてPSQIを用いて長期にわたり評価したものが図2である。この例では、セドロール夜間揮散前のPSQI総合得点は15点であり、睡眠障害症状を明瞭に示していた。セドロール夜間揮散12週後、16週後にはPSQI総合得点は6点に改善したが、その後7点から10点の間を上下し、48週後には正常な睡眠状態とされる5点にまで改善した。このように、PSQIは睡眠臨床において治療効果を判定し最適な治療法を探るうえでも有用な尺度で、症状を長期にわたり評価することが容易であり患者における負担も少ない。睡眠の状態評価を行う尺度の多くは、PSQIのような手続きを経て開発されている。

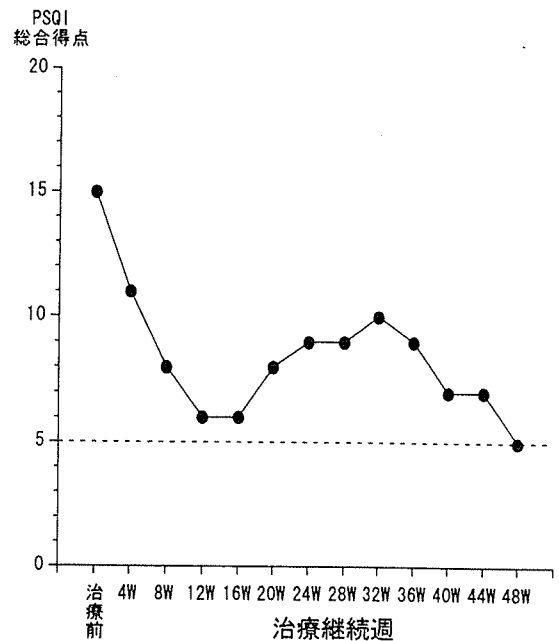


図2 ビッツバーク睡眠質問票 (PSQI) を用いた治療効果の評価

3. 睡眠健康、就眠習慣の全般的評価

高齢者の不眠予防を目的として、睡眠改善介入の効果評価尺度として睡眠健康調査票^{9, 10)}が開発され標準化されている。この尺度は16項目6因子 (睡眠維持の健康度、睡眠の正常性、睡眠位相の健康度、睡眠中の呼吸系の健康度、目覚めの健康度、寝つきの健康度) より構成され得点化されている。高齢者では、睡眠位相の健康度因子は使用されない。高齢者に、認知・行

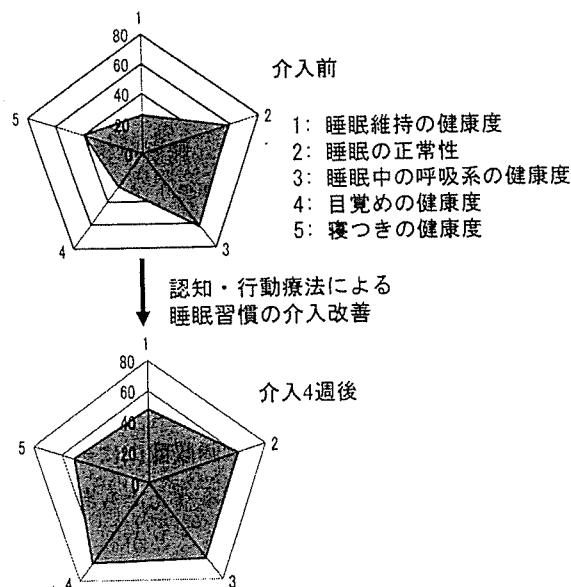


図3 睡眠健康悪化高齢者の睡眠習慣改善介入効果の睡眠健康調査票による評価例

動療法に基づく睡眠習慣改善介入を行った例を図3に示す。この例では、各5因子の睡眠健康度を標準化得点に変換し表示しており、50点をこの年齢群での平均健康度として示しており、介入前は睡眠維持の健康度、目覚めの健康度、寝つきの健康度とも1SD以上悪化しているが、介入4週後の評価では3因子ともほぼ改善しており、認知・行動療法に基づく睡眠習慣改善介入技法がこの例では効果的であることが判定できる。このように、睡眠健康がやや悪化した高齢者の睡眠障害予防や睡眠改善の効果評価に有用な尺度である。

4. 一晩の睡眠状態の心理的評価

PSQIは、過去一カ月の睡眠の状態を内省し記入する自記式質問票であり、短期間の睡眠の状態を評価するには適していない。入院患者を対象として、直前の24時間の睡眠の状態を把握するための尺度としてSt. Mary病院睡眠質問票(SMH)¹¹⁾が開発され、日本語版¹²⁾も作成されている。SMHは、14項目で構成され直前の睡眠における入眠困難や睡眠維持障害、睡眠の質を臨床的に把握するのに適している。また、高い再現性が保証されており、睡眠臨床において使いやすい尺度である。

日々変動する睡眠内省を把握するために本邦で標準化された尺度として、OSA睡眠調査票第2版¹³⁾とMA版¹⁴⁾が開発されている。OSA睡眠調査票第2版は、就床前の調査と起床直後の31項目の睡眠感調査より構成され、眠気、睡眠維持、気がかり、全体的熟眠感、入眠の5因子に分類され得点化されている。選択肢は、

両極6件法で精度は高く、信頼性、整合性、再現性も検証され保証されているが、記入に時間がかかり時間的制約の多い臨床現場ではやや不向きである。また、著作権の関係で、学術研究、医療研究、教育に使用が限定されている。この弱点を解消するために、両極4件法16項目で構成されるOSA睡眠調査票MA版が開発され、中高年・高齢者で標準化手続きがとられている。OSA睡眠調査票MA版は、起床時眠気、入眠と睡眠維持、夢み、疲労回復、睡眠時間の5因子に分類され得点化し使用される。起床直後に記入させ、記入時間は数分程度であり、日々の睡眠内省を評価する目的で使用するのに有用である。

また、入眠困難に焦点をあて入眠感の評価に特化し標準化された入眠感尺度⁶⁾も開発されている。入眠感尺は単極4件法9項目で構成され起床時に記入する。睡眠の質の評価に入眠が大きく影響する場合も多く、香り成分や認知・行動療法による入眠促進効果判定のように、高感度の入眠感尺度を必要とする評価に用いられている。

5. 一晩の睡眠状態の生理的評価

5-1. 測定環境

睡眠と環境は密接に関係しており、種々の要因で睡眠は変化する。検査結果の信頼性を高めるためには、防音設備(検査室内での騒音レベルは30dB以下)、電気的シールド、空調設備、測定室内の被検者と検者の会話のインターホン、および被検者の睡眠中の異常行動を観察するためのビデオカメラ装置とレコーダをそなえることが望ましい。測定室内の温度・湿度は一定に保ち(温度22~24℃、湿度50%程度)、睡眠中に大きな変動がないことが重要である。また、睡眠中の室内の照度は3ルクス以下で、真っ暗よりもわずかな明かりのあった方が被検者は検査による不安を解消しやすい。寝具は、入眠後発汗が多くなるので、吸湿性のよい寝具を使用し、静電気のおきにくい素材のものを使用する。枕の高さは3~5センチ程度、熱放散のよい素材のものを用意する。気道を確保でき、頸椎に負担がかからない程度の高さが理想的である。ベッドはやわらかすぎて腰が沈むものは避ける。また、十分寝返りができる程度のスペースと反発力のある硬さが必要である。測定室の壁には、赤や黄色のような興奮作用のある壁紙はさけ、青系統のパステルカラーが心理的には望ましく、無味乾燥な雰囲気検査室は、心理的不安を与え被検者の入眠を妨害する。同様に、測定室

のスペースも十分に確保し、心理的圧迫感を与えぬような工夫が必要である。第1夜の記録は、検査室環境への順応が不充分のため睡眠にゆがみが生じ(第1夜効果)¹⁵⁾、第2夜にもその影響が残る場合が多い。被検者固有の睡眠、特に睡眠構造や内容の量的な検査を目的とする場合には、第3夜以降の記録を対象とすることが望ましいとされているが、実際には困難な場合も多い。検査当日は、昼寝・激しい運動・飲酒を禁止し、検査前数時間は入浴・カフェイン含有飲料および喫煙も制限する。また、中枢神経作用のある薬物の影響を除外した記録をとるときは、少なくとも2週間の休薬期間が必要となる。さらに睡眠記録をとる時間帯も検査目的によって異なってくる。一般に、就眠許可から起床までの記録時間帯の決定は、検査日直前の1~2週間の睡眠日誌を参考として決めるのが望ましい。日によって変化する睡眠覚醒リズム障害のある場合は、24時間記録が必要となることもあり、ナルコレプシーや睡眠時無呼吸症候群などの過眠性疾患では、昼間の1~2時間の睡眠記録が鑑別診断に役立つ場合もある。

5-2. 睡眠ポリグラフィ (polysomnography, PSG)

脳波的睡眠段階の判定には、ポリグラフ計が最低必要となる。検査の目的によって後述するような種類の生体現象の追加記録が必要となり、ポリグラフ計のチャンネル数は多いものがよい。記録時間は通常8時間以上で、現在では大部分がデジタル記録され、日本睡眠学会の標準データフォーマットやヨーロッパ国際睡眠学会の標準データフォーマットが公開されている。睡眠段階の判定には脳波・眼球運動・筋電図の同時記録が不可欠である。睡眠脳波の記録において睡眠段階の判定が主目的の場合は、Rechtschaffen & Kalesの国際判定基準マニュアル¹⁶⁾に基づき、10/20法によるC3-A2またはC4-A1から記録する。安静覚醒閉眼時に中心部脳波に占める α 波の割合が50%未満である被検者の場合や中途覚醒の多い患者の段階1と覚醒の判別など、後頭部脳波を参考にすることも多い。その場合には、O1-A2またはO2-A1からの記録を同時に行うことが必要となり、チャンネル数に余裕があれば前頭部や頭頂部さらに左右の部位からの導出も追加する。基準電極(A1, A2)は耳朶の背面に装着すると睡眠姿勢の影響を受けにくい。頭皮上電極の装着は、5%コロジオン溶液で直接装着したり、ガーゼに染み込ませて電極上から押さえ装着する。電極の取り外しにはアセトンを用いる。耳朶基準電極、眼球運動記録電極、表面筋電図電極は両面接着テープを用いると簡便に装着できる。

眼球運動は、一側の眼の眼窩外側縁の斜め上約1 cmと、反対側の眼の眼窩外側縁の斜め下約1 cmに電極を装着し、一側の耳朶を基準としたE1-A1とE2-A1の2チャンネルを記録する。レム(REM)睡眠中の眼球運動は、ほとんどが左右同期しているため、大部分の眼球運動は2つのチャンネル上で逆位相の振れとして記録され、発汗や電極、装置に原因のあるアーチファクトによる振れは同位相となり、識別が容易である。また脳波などの重畳を減らすためと緩徐眼球運動の観察を容易にするために、長時定数の単極誘導であることが望ましい。睡眠中の眼球運動は、入眠期の緩徐眼球運動(SEMs)とREM睡眠期の急速眼球運動(REMs)が主なものである。判定基準については測定条件によって異なってくるが、波形の特徴としてはSEMsは断続性の(saccadic)の動きを示さない緩やかなサイン波様の眼球運動であり、REMsは眼球運動が急速でその起始点と終始点では急激に速度が変化する断続性の動きである。

筋電図は、オトガイ筋またはオトガイ下筋からの表面筋電図を双極導出する。この筋電図はREM睡眠の判定に重要であるが、睡眠中の筋電図レベルは低くなるので、なるべく増幅度をあげて記録する。時定数は、短時定数であればあるほど明瞭な筋放電が記録できる。REM睡眠中の最低基準を基にして、ほぼ近い水準の筋放電をREM睡眠段階の必要条件とする。

以上の記録を10秒、20秒あるいは30秒ごとに、国際判定基準に従って判定・分類する。この国際判定基準は、視察判定を前提に作成されたため、いくぶんあいまいな判定基準を含んでおり、判定者によって睡眠段階の判定が異なる場合がある。それらの問題点を改善するための補足定義が日本睡眠学会睡眠段階自動判定小委員会で作成され報告されている¹⁷⁾。各睡眠段階の代表的な記録と、睡眠構造の判定によく用いられる睡眠変数も報告書でまとめられている。

睡眠段階の判定基準の概略を次に示す。覚醒(stage W, SW)：脳波は β 波と α 波を主体とする低振幅のさまざまな波が出現し、大小の急速眼球運動を伴い、比較的高い筋電位レベルを示す。やや意識水準が低下すると、サインカーブ様の緩徐眼球運動(slow eye movements, SEMs)の出現が観察される。ノンレム(NREM)睡眠は、脳波的特徴により段階1から4に分類される。段階1(stage 1, S1)：背景脳波は大部分が低振幅の θ 波となり頭頂部鋭波(vertex sharp wave, hump wave)の出現が認められる。この時期の筋電位はやや低下し、

緩徐眼球運動の出現が顕著である。段階2 (stage 2, S2) : 段階2の判定は脳波上の睡眠紡錘波 (sleep spindle) あるいはK複合 (K-complex) の出現を指標にする。K複合波は紡錘波を伴う場合が多いが、紡錘波を伴わない場合もK複合と判定する。筋電位レベルはさらに低下し、緩徐眼球運動は睡眠が進むにつれて消失する。段階3 (stage 3, S3) と段階4 (stage 4, S4) : 段階3 (S3) と段階4 (S4) は2 Hz以下で75 μ V以上の高振幅 δ 波 (高振幅大徐波) の出現が判定区間に占める時間の割合で判定される。20%以上50%未満を段階3とし、50%以上の高振幅 δ 波の出現が認められた場合を段階4とする。段階3と4をあわせて、徐波睡眠 (SWS) と呼ぶ場合もある。段階3と段階4では筋電位レベルはさらに低下し、眼球もほとんど動かなくなる。紡錘波の出現は認められるが、その出現頻度は大きく低下し、高振幅 δ 波に重畳する場合が多く認定が困難になる。また、この時期には健常成人では体動はほとんど認められない。段階REM (stage REM, SR) : REM睡眠の脳波は、低振幅でさまざまな周波数の波が混在し、段階1と類似している。しかし、頭頂部鋭波の出現はほとんど認められない。被検者によっては、 α 波や β 帯域波の出現が多く認められる場合もある。眼球運動記録には、REM睡眠の語源となっている急速眼球運動 (REMs) の出現が認められ、その出現様式にはburst状のものと単独出現するものがある。眼球運動の方向性は、通常は水平方向のものに少数の垂直方向の運動が混在したものが大部分であるが、純粋な水平方向、上下方向および前後方向への焦点を

合するような動き、一眼のみの独立した動きなども見られる場合がある。筋電位のレベルは一晩のうちで最も低下することが知られている。高い筋電位レベルを示す場合、正常睡眠では段階REMと判定しないが、ナルコレプシー患者に見られる入眠時REM睡眠 (sleep onset REM, SOREM) やアルコール依存症や特殊な薬物を投与した場合など、筋電位レベルが高いままでREMsとREM睡眠特有の脳波パターンが出現し、段階1-REM (stage 1-REM, dissociated REM sleep, stage REM without atonia) と呼ばれる現象が見られる場合もある。REM睡眠時には、そのほか小児の発達段階の指標にもなっている筋のtwitchingや一過性の大きな体動の出現が多く認められる。

睡眠脳波は、年齢や状況、個人差により様々に変化し、睡眠段階の正確な判定には、適切な指導者のもとでの長期間、多数例の判定経験を必要とする。マニュアルや書籍からの知識のみでは正確な判定は困難であり、コンピュータによる自動判定も学術的には信頼性が低く認められていない。入眠過程に限っても判定はかなり難しい。図4に入眠過程の睡眠ポリグラムの変化を示す。上段は、覚醒からNREM睡眠の浅・軽睡眠である段階1、段階2に至る睡眠経過で、下段は入眠過程のそれぞれの状態での脳波等の特徴を示す。入眠過程は、覚醒から睡眠への移行期にあたり、安定した状態変化ではない。明瞭な覚醒時には、大脳皮質の各部位は独自に活動し、一定以上の神経細胞群が同期して発火することはない。脳波は神経細胞の電位変化の集合として現れ、そのため脳波は脱同期した状態、す

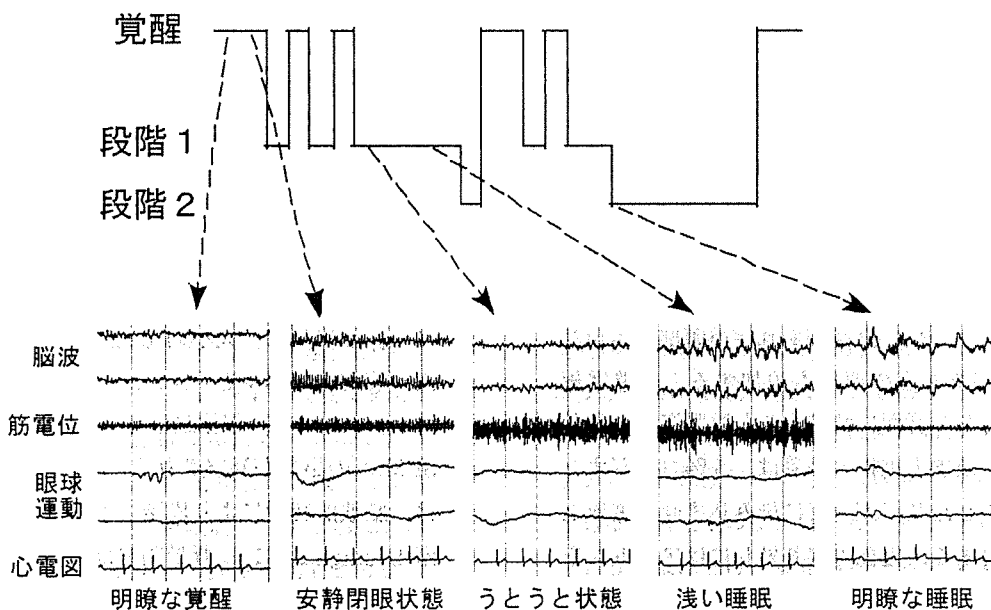


図4 入眠期の睡眠経過と脳波、眼球運動、筋電位の特徴

なわち低振幅で様々な速い周波数成分をもつ波の集合であるβ波が主体となる。目を閉じてあれこれ考えずにボーとした状態（安静閉眼状態）になると、大多数の成人では後頭部優位にα波が出現する。この段階では、まだ覚醒した状態である。睡眠の圧力が優位になり脳機能が低下してくると神経細胞群の発火の同期性が進み脳波は低周波（θ波）化するようになる。うとうとした状態がこの時期に相当する。さらに入眠過程が進行すると、体内外の刺激に対して同期した高振幅の脳波（頭頂部鋭波）が頭頂部を中心に出現するようになる。このような時の脳は心身のコントロールが困難な状態で、大脳皮質からの視床等に存在する感覚系の中継核への抑制も減弱しており、外部から強い刺激が入ると過剰な驚愕反応が出現することがある。完全に入眠したと見なされるのは、視床に起源を持つ睡眠紡錘波が出現する時期である。このように、入眠過程一つをとっても、判定にはかなりの経験が必要である。

5-3. その他の生体現象の記録

睡眠時無呼吸症候群などの睡眠中に呼吸障害を生じる患者が存在することなどにより、睡眠時の呼吸の状態を観察・記録することは重要な事項のひとつである。呼吸の状態を把握するために、左右鼻孔部と口唇部に3つのサーミスタを固定し、呼気と吸気の温度変化によって換気曲線を記録する。これに加えて胸廓、腹壁にそれぞれストレンゲージを装着し呼吸運動を記録することにより、睡眠時無呼吸の有無、タイプが判定できる。閉塞型無呼吸の場合は換気停止中も呼吸運動を伴うが、中枢型無呼吸の際には換気の停止とともに胸廓、腹壁の呼吸運動も停止する。混合型無呼吸の場合は、最初は中枢型で始まるが途中から閉塞型に移行する。その他、マイクログホンなどを用いて「いびき」を記録する。また、パルスオキシメーターは、血液中の酸化・還元ヘモグロビンの吸光度の差を利用して動脈血の酸素飽和度(SaO₂)を経皮的に測定する装置で、これを指尖または耳朶に装着する。この装置により、非観血的かつ無侵襲にSaO₂を測定することができ、呼吸障害に伴う低酸素血症などの連続的モニタが容易に行える。SaO₂は、無呼吸のエピソードの間低下し、無呼吸の終わりに上昇する。しかしパルスオキシメーターによるSaO₂の検出では多少の遅れがでるため、PSG記録上は呼吸とSaO₂のパターンの間に解離が起きる。

睡眠中に下肢の不随意運動が繰り返し起こる周期性四肢運動障害（periodic limb movements, PLMs）や

下肢のむずむずした不快感（異常知覚）や不随意運動のために入眠障害が起こるむずむず脚症候群（restless legs syndrome）などが疑われる場合は、両側下肢前脛骨筋の表面筋電図を記録する。PLMsでは、左右いずれかの下肢、あるいは同期して、持続0.5～5秒の筋放電がおよそ20～40秒の間隔で周期的に繰り返し出現し、覚醒反応を伴う。またむずむず脚症候群では、一側の下肢から他方の下肢へと交代制に変化する持続的な筋放電が出現する。

心電図は、睡眠中におこる狭心症、不整脈などの心疾患が疑われる場合や、睡眠中の自律神経機能の解析を行う場合に記録する。導出法は双極導出で、左上肢あるいは左右の鎖骨上に電極を装着する。得られた記録から、心拍数、RR間隔、RR間隔変動係数、RR間隔変動スペクトル解析¹⁹⁾などをもとめ、自律神経機能を評価する。

6. 日中の過度の眠気の心理尺度による評価

日中の過度の眠気を心理的側面から検査するために幾つかの眠気の主観的評価法が開発されている。スタンフォード眠気尺度（Stanford sleepiness scale, SSS）¹⁹⁾は、病的な日中の眠気を捉えるための尺度で、「まどろんでいる、起きていられない、すぐに寝てしまいそうだ」という状態から「やる気があり、活発で、頭がさえていて、眠くない感じ」まで7段階にわかれており、被検者はそのときの眠気の程度にしたがって選択する。スタンフォード眠気尺度を翻訳し、日本人に合せ標準化した関西学院眠気尺度（Kwanseigakuin sleepiness scale, KSS）²⁰⁾は、22項目からなる多項目方式の眠気尺度であり、微妙な眠気の変化を測定する必要がある場合に有用である。図5に、不眠高齢者を

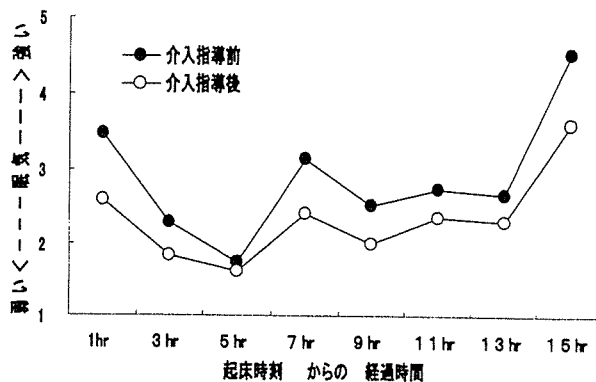


図5 不眠高齢者を対象とした睡眠改善介入の日中の眠気の改善効果のスタンフォード眠気尺度 (SSS) を用いた評価例

対象として睡眠改善介入を行い、SSSを用いて日中の心理的眠気を経時的（起床から1時間ごと）に測定した例を示す。睡眠改善介入後の高齢者の日中の眠気は全般的に低下しておりQOL（quality of life）が改善されていることが判る。

睡眠臨床で多用されているエプワース眠気尺度(Epworth Sleepiness Scale, ESS)²¹⁾は、閉塞型睡眠時無呼吸症候群の日中の眠気をスクリーニングするために開発された尺度である。単極4件法8項目から構成され、日常生活に則した具体的な状況をイメージして回答する形式となっている。各項目はリッカート等間隔尺度で得点化(0～3点)され、8項目の得点を単純累計し総合得点とする。内的整合性と再現性が保証されており、11点以上を過度の眠気ありと評価する場合に、感度と特異性が最も高くなるとされる。一方で、生理的眠気検査のゴールドスタンダードとされるMSLT(Multiple Sleep Latency Test)との妥当性の検討では、かならずしも一致する結果が得られていない。

7. 日中の過度の眠気の生理的評価

7-1. 睡眠潜時反復テスト(multiple sleep latency test, MSLT)²²⁾

MSLTは、過度の日中の眠気を引き起こすような疾患の診断および日中の眠気の評価をするために施行する検査である。日中2時間毎に被検者・患者を入眠させ、その入眠潜時を調べることにより客観的な眠気を評価する。また、ナルコレプシーの場合には入眠時REM(sleep onset REM, SOREM)が出現することも診断の助けとなる。MSLTの実施に際しては、検査1～2週間前からの睡眠状態を睡眠日誌記録により把握し、検査条件を統一するために、検査前夜に被検者の睡眠スケジュールにあわせ睡眠ポリグラフィ(PSG)を施行する。睡眠に影響を与えるような薬物を服用している場合は最低2週間の断薬をし、検査当日は飲酒や喫煙を禁止する。検査は朝起床時より1.5～3時間後に第1回目の検査を行い、2時間の間隔を開けて少なくとも4回の検査を行う。検査室は静かで暗く、室温調節できるものが必要である。PSGの記録は、C3-A2またはC4-A1の脳波、眼球運動、オトガイ筋電図に加えO1-A2またはO2-A1の脳波、心電図の記録を同時に行う。いびきが認められるときには呼吸音と換気曲線、胸郭および腹部の呼吸運動を記録する。入眠潜時は、検査室の消灯時刻から検査終了基準までの時間、すなわち30秒を1区間として連続して3区間出現した睡眠

段階1の最初の区間までの時間とする。日中の眠気を主に判定するとき、すなわち入眠潜時をみるときはこの時点で検査を終了する。入眠潜時が10～20分(MSLTの終了まで睡眠が出現しない場合は、入眠潜時を20分とする)の場合は、正常と判定する。平均5分未満の場合は病的な日中の眠気(重度の眠気)と診断される。5分～10分の場合は、病的な眠気と正常とのボーダーラインの過度の眠気とされるが、10分未満でも病的とする意見もあり、反復性過眠症や特発性過眠症また睡眠時無呼吸症候群などの診断基準では、MSLTで平均入眠潜時10分未満とされている。またREM潜時は上述した睡眠開始点からREM睡眠の出現時点までの時間とされる。ナルコレプシーの検査などで、入眠時REM期が出現するか否かを主にみる場合は、入眠の時点から15分経過するまで検査を続ける。ナルコレプシーにおけるMSLTの特徴としては、入眠潜時が5分未満、入眠時REM期が4回の検査中2回以上出現することなどがあげられる。しかしこれらは必ずしもナルコレプシーに特異的というわけではなく、入眠時REM期は夜間睡眠が分断される睡眠時無呼吸症候群などでも出現する可能性がある。

7-2. α 波減弱テスト(alpha attenuation test, AAT)²³⁾

生理的眠気を測定するために開発されたMSLTは、仰臥位での測定や入眠潜時を判定するために、短時間ではあるが段階1の出現を観察する必要のあること、測定時間も最低20分間を必要とするなど、労働衛生現場実験や睡眠科学研究の場において困難な場合も多い。 α 波減弱テスト(AAT)は、上記の問題を解決するために考案された手法で、自然な座位の状態で、生理的な眠気を測定できる点に特徴がある。AATは、O1-A2あるいはO2-A1から導出される脳波中の α 帯域(8-12Hz)のFFTによる周波数パワ値の閉眼時と開眼時の比を算出する手法である。原法では、閉眼、開眼それぞれ2分間の記録を3回繰り返し(計12分間)、FFTの平均パワ値を算出する。閉眼時と開眼時とのパワ値の比が高い時には、覚醒レベルは高いと判定される。MSLTにより測定された入眠潜時の変動との相関²²⁾や作業能力との相関²⁴⁾、ナルコレプシー患者と健常者との差異も調べられているが、MSLTに比べて精度や再現性が低い。

8. 睡眠覚醒リズムの評価

生体リズム、なかでも約24時間の周期を示すサーブディアンリズム(概日リズム)は、睡眠の基盤とな

ている。交代勤務による睡眠不足や質的低下、サーカディアンリズムの非正常化などの評価では、長期にわたる睡眠の記録が要求される。

8-1. 睡眠日誌 (sleep log, sleep diary)²⁵⁾

数カ月、数年にわたる長期間の睡眠・覚醒スケジュールを的確に把握するための簡便な方法である。被検者自身あるいは家族、看護者により記録する。交代勤務などによる概日リズム睡眠障害や認知症高齢者の睡眠覚醒スケジュール障害の診断及び治療効果の判定には必須である。睡眠は本能的現象であり、日常的現象でもあるので、睡眠日誌により日々の記録をとっていない場合には、しばしば数日前の睡眠現象でも想起できないことがある。概日リズム睡眠障害の診断では、睡眠相後退症候群では2週間以上の、非24時間睡眠覚醒症候群では6週間以上の睡眠日誌による睡眠位相の観察が、診断上最小限必要とされている。不規則型睡眠覚醒パターンの診断では、睡眠エピソードの分断性が重要な診断基準となっており、単なる入眠・起床時刻の記載のみでは、条件を満足せず、睡眠日誌の記載が必要とされる。睡眠日誌の解析には、睡眠エピソードの分断回数、24時間の平均睡眠時間、入眠・起床時刻の平均と変動および位相、カイニ乗ペリオドグラム等による睡眠覚醒スケジュールの周期解析などが用いられる。図6に、初産婦の出産後の睡眠覚醒スケジュール

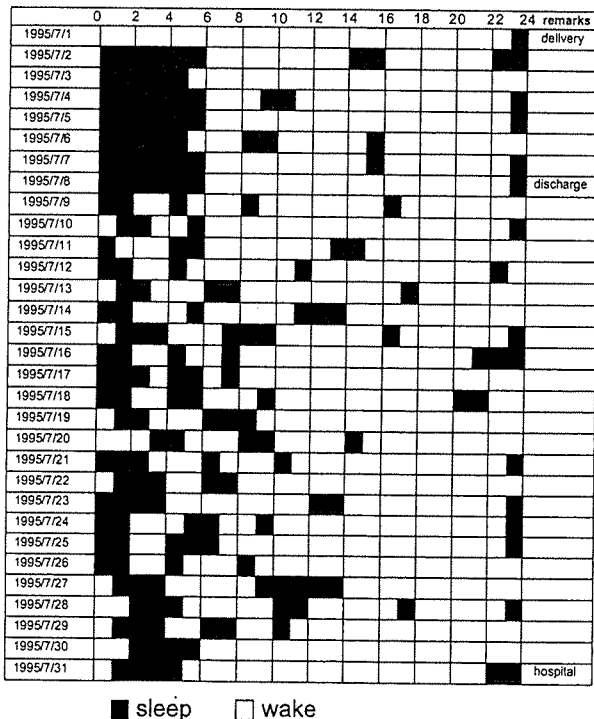


図6 初産婦の出産後の睡眠覚醒スケジュールの睡眠日誌による評価例

ルの睡眠日誌による評価例を、サンプルとして示す。出産し退院した後の自宅での睡眠が新生児の育児のために分断され、極端に睡眠時間が日々不足していることが観察できる。また、検査室でのPSG記録の開始・終了時刻を決定する場合にも、睡眠日誌を使用し、PSGを行う前に1週間程度記録させる。被検者の睡眠覚醒スケジュールにしたがった時間帯に検査を行うことで、被検者の生体リズムの影響を排除した検査を行うことができる。

8-2. 朝型・夜型質問紙

HorneとOstberg²⁶⁾の朝型・夜型質問紙(morningness/eveningness questionnaire, MEQ)をもとに項目の修正と追加を行い、日本人の反応をもとに標準化された生体リズムのタイプを測定する朝型・夜型尺度²⁷⁾が作成されている。朝型・夜型尺度の検査は、生活スタイルのリズム志向を検討するのに有効で、概日リズム睡眠障害の診断に有用な情報を与える。

9. 睡眠の客観的長期評価

睡眠の長期評価が求められる機会が近年増えてきている。そのために開発された測定法にアクチグラフィ(actigraphy)がある。連続活動量の計測による睡眠・覚醒状態の測定と判別は、ここ10年で国際的にほぼ定着した。脳波、眼球運動、筋電位の同時記録による睡眠ポリグラフィが睡眠測定のゴールドスタンダードであることに変動はないが、睡眠ポリグラフ測定にも弱点が数多く存在する。その弱点の一つを解消するための手段として活動量の連続記録による睡眠・覚醒状態の判別(アクチグラフィ: actigraphy, アクチメトリ: actimetry)が用いられている。ヒトを対象とした睡眠ポリグラフィでは、覚醒、NREM睡眠段階1~4、REM睡眠、運動時間(MT)に分類され、睡眠時間や各睡眠段階の出現の量やパターンを詳細に判定することができる。しかし一方で、高齢者や児童における記録で顕著にみられるように、実験室や検査室での記録と自宅での自然睡眠とで差異が認められる場合の多いこと、被検者や記録者への負担、長期にわたる連続記録が困難なことなどの弱点ももつ。睡眠を質的・量的に評価する場合、数夜をみの短期の記録では困難なことも多い。特に、概日リズム睡眠障害における睡眠状態を評価する場合には、短期記録では十分な情報を得ることは難しい。また、覚醒機能が減弱している高齢者の場合には、夜間睡眠だけの記録では睡眠の特徴を把握することはできず、24時間にわたる睡眠の評価が

重要となる。ヒトの睡眠研究で現在用いられている活動量測定用機器には多くの種類が存在し、これらの機器を用いた研究報告も国際誌に限っても数百編にのぼる。文献中での使用の最も多い活動量測定用機器は、A. M. I. のactigraphで、多種類販売されているが、基本的には同一の測定方式である。1978年のKripke, D. F. らの報告以来多くの睡眠研究論文で使用され、多くは細かい作業等によるアーチファクトの混入を避けて非利き手の手首（Wrist Actigram）に装着して用いられている。活動量の連続記録からColeら²⁸⁾の基準やSadehら²⁹⁾の基準を用い、睡眠と覚醒を推定させ入眠時刻や起床時刻を算出し、対象者の長期間にわたる睡

眠スケジュールを客観的に評価することができる。Sonia Ancoli-Israelの総説³⁰⁾では、actigraphとPSGでの睡眠と覚醒の判別の一致率は、健常成人では0.89~0.98、臨床における睡眠障害の患者では0.78~0.88、乳児あるいは小児では0.90~0.95とされている。図7に、筆者らが測定した56歳の健常女性のactigraph記録とPSGによる睡眠段階経過を示す。この例での一致率は、0.94と非常に高く、睡眠区間や中途覚醒を判別するのに十分に信頼できる測定法であることが理解できる。

10. 睡眠評価の実験計画

睡眠の評価を行うにあたり、一晩で済むものは極めて少ない。睡眠は日々変動し日中の状態や前夜の睡眠、睡眠をとりまく環境などにより大きな影響を受ける生命現象である。睡眠の評価を行うにあたっては、長期間にわたる実験計画を企画する必要がある場合が多い。一方で、対象が女性の場合は、月経周期や妊娠、閉経などにより生物学的な影響を強く受ける。さらに、温度や日長・日照時間などによる影響で季節性的変動も示す。

図8に光による起床感の改善策の評価実験の一例を示す。図に示した実験計画は、睡眠への初期および短期的な効果を評価することを目的として企画されたものであり、目覚まし条件はクロスオーバー・カウンターバランスとし、順序効果を排除している。また、測定目的が異なる心理尺度と生理指標を多数測定している。睡眠は複雑系の生命現象であり、一つの現象が改善し

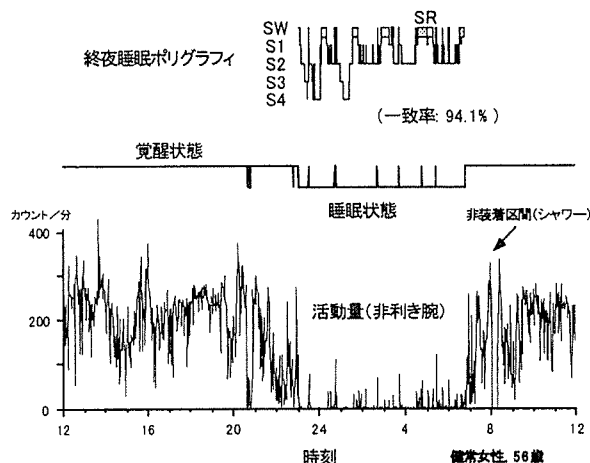


図7 アクチグラフで測定した連続活動量からの睡眠・覚醒の判別結果と終夜睡眠ポリグラフィとの比較例（睡眠と覚醒はColeらの報告に準じて推定）

光目覚まし（生理指標）実験スケジュールサンプル

被検者名：XXX

就床時刻： 24:00 （24時までには床につくよう心がけて下さい）
起床時刻： 07:00 （目覚ましは7時にセットして下さい）

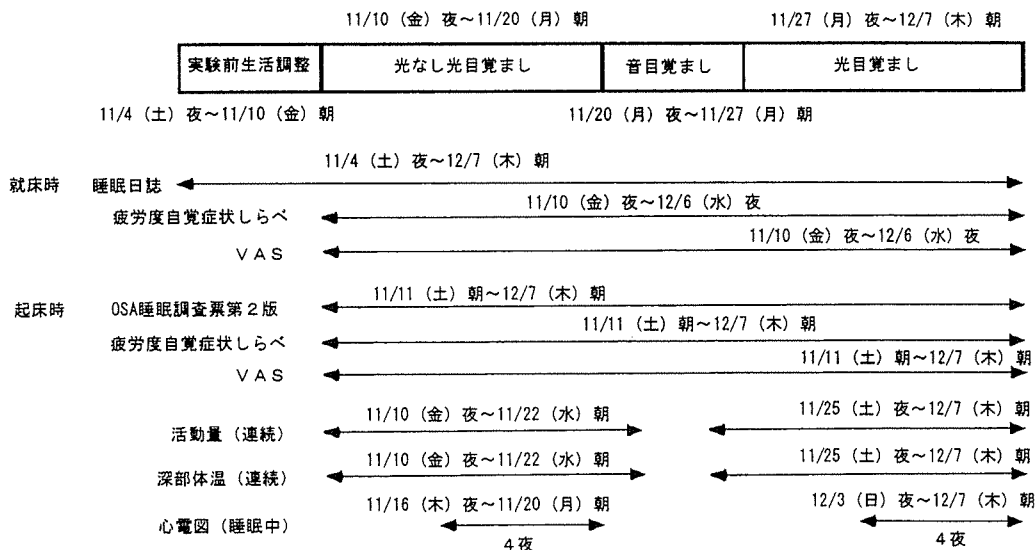


図8 睡眠評価実験の一例

ても他方が悪化する場合も多く、多面的な計測評価が必要となる。睡眠に関する論文は、Medlineに限っても年間に5,000編ちかくが報告されている。睡眠の評価を行うにあたっては、様々な評価方法が科学的に確立されているが、睡眠科学の十分な知識に基づいて、目的に応じた最適な実験計画を策定し、適切な評価法を選定し、睡眠全般を見据える視点と緻密な観点をもって研究を遂行することが最も重要である。

参考文献

- 1) Üstün T, Sartorius N. *Mental Illness in General Health Care: an international study*. John Wiley & Sons, London, 1995.
- 2) Kiley JP, Edelman N, Derderian S, et al: *Cardiopulmonary disorders of sleep*. In: *Wake Up America: A National Sleep Alert*. Vol. 2 (Report of the National Commission on Sleep Disorders Research, Dement WC, Chairman). U. S. Department Health and Human service, 10-75, 1994.
- 3) Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB: *Inadequate Sleep as a Risk Factor for Obesity: Analyses of the NHANES*. *SLEEP* 28: 1289-1296, 2005.
- 4) 白川修一郎, 田中秀樹, 水野康, 駒田陽子, 渡辺正孝: アルツハイマー病の予防に係わる睡眠の役割と改善技術. *Cognition and Dementia*, 2 (2): 116-122, 2003.
- 5) Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR: *Mortality associated with sleep duration and insomnia*. *Arch Gen Psychiatry* 59: 131-136, 2002.
- 6) 山本由華吏, 田中秀樹, 山崎勝男, 白川修一郎: 入眠感調査票の開発と入眠影響要因の解析. *心理学研究* 74 (2): 140-147, 2003.
- 7) Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: *The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research*. *Psychiatry Research* 28: 193-213, 1989.
- 8) 土井由利子, 箕輪眞澄, 内山真, 大川匡子: ピッツバーグ睡眠質問票日本語版の作成. *精神科治療学* 13: 755-763, 1998.
- 9) 白川修一郎, 鍛冶恵, 高瀬美紀: 中年期の生活・睡眠習慣と睡眠健康. 平成7年度~平成9年度文部省科学研究費補助金(基盤研究(A))「睡眠習慣の実態調査と睡眠問題の発達の検討(主任研究者 堀忠雄)」研究報告書, 58-68, 1998.
- 10) Tanaka H, Shirakawa S: *Sleep health, lifestyle and mental health in the Japanese elderly ensuring sleep to promote a healthy brain and mind*. *J Psychosomatic Research* 56: 465-477, 2004.
- 11) Ellis BW, Johns MW, Lancaster R, et al: *The St. Mary's Hospital sleep questionnaire: a study of reliability*. *Sleep* 4: 93-97, 1981.
- 12) 内山 真, 太田克也, 大川匡子: 睡眠および睡眠障害の評価尺度. 臨床精神医学講座13睡眠障害(太田龍朗, 大川匡子責任編集), 中山書店, 東京, 489-498, 1999.
- 13) 小栗貢, 白川修一郎, 阿住一雄: OSA睡眠調査票の開発-睡眠感評定のための統計的尺度構成と標準化. *精神医学* 27: 791-799, 1985.
- 14) 山本由華吏, 田中秀樹, 高瀬美紀, 山崎勝男, 阿住一雄, 白川修一郎: 中高年・高齢者を対象としたOSA睡眠感調査票(MA版)の開発と標準化. *脳と精神の医学* 10: 401-409, 1999.
- 15) Agnew H, Webb W, Williams R: *The first night effect: An EEG study*. *Psychophysiology* 2: 263-266, 1966.
- 16) Rechtschaffen A, Kales A: *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington DC: US Government Printing Office, 1968.
- 17) Hori T, Sugita Y, Koga E, Shirakawa S, Inoue K, Uchida S, Kuwahara H, Kousaka M, Kobayashi T, Tsuji Y, Terashima M, Fukuda K, Fukuda N: *Proposed supplements and amendments to "A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects"*, the Rechtschaffen and Kales (1968) standard. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 55: 305-310, 2001.
- 18) 早野順一郎: 心電図R-R間隔変動のスペクトル解析. 日本自律神経学会編: 自律神経機能検査第2版, 57-64, 文光堂, 東京, 1995.
- 19) Hoddes E, Zarcone V, Smyth H, et al: *Quantification of sleepiness: A new approach*. *Psychophysiology* 10: 431-436, 1973.
- 20) 石原金由, 斎藤敬, 宮田洋: 眠けの尺度とその実験的検討. *心理学研究* 52: 362-365, 1982.
- 21) Johns MW: *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale*. *Sleep* 14: 540-545, 1991.
- 22) American Sleep Disorders Association: *Clinical use of the multiple sleep latency test*. *Sleep* 15: 268-276, 1992.
- 23) Stampi C, Stone P, Michimori A: *A new quantitative method for assessing sleepiness: the alpha attenuation test*. *Work & Stress* 9: 368-376, 1995.
- 24) 荻原啓, 荒木和典, 道盛章弘ら: 覚醒度の定量的評価方法とその応用に関する研究. *精神誌* 99: 23-34, 1997.
- 25) 宮下彰夫: 睡眠日誌. 日本睡眠学会編: 睡眠学ハンドブック, 朝倉書店, 東京, 542-545, 1994.
- 26) Horne JA, Ostberg O: *A Self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms*. *Int J Chronobiol* 4: 97-110, 1976.
- 27) 石原金由, 宮下彰夫, 犬神牧ほか: 日本語版朝型-夜型(Morningness-Eveningness)質問紙による調査結果. *心理学研究* 57: 87-91, 1986.
- 28) Cole R J, Kripke D F, Gruen W, Mullany D J, Gillin J C: *Automatic sleep/wake identification from wrist activity*. *Sleep* 15: 461-469, 1992.
- 29) Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, et al: *The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders*. *Sleep* 1995; 18: 288-302.
- 30) Sonia Ancoli-Israel: *Actigraphy*. In: *Principles and practice of sleep medicine*. fourth edition. (Kryger MH, Roth T, Dement WC eds.). Elsevier Saunders, Philadelphia, 1459-1467, 2005.

REWARD EXPECTANCY-RELATED PREFRONTAL NEURONAL ACTIVITIES:
ARE THEY NEURAL SUBSTRATES OF “AFFECTIVE” WORKING MEMORY?

Masataka Watanabe¹, Kazuo Hikosaka¹, Masamichi Sakagami^{1,2} and Shu-ichiro Shirakawa^{1,3}

¹Department of Psychology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Tokyo, Japan;
²Brain Science Research Center, Tamagawa University Research Institute, Tokyo, Japan; ³Division of Geriatric
Mental-Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan)

ABSTRACT

Primate prefrontal delay neurons are involved in retaining task-relevant cognitive information in working memory (WM). Recent studies have also revealed primate prefrontal delay neurons that are related to reward/omission-of-reward expectancy. Such reward-related delay activities might constitute “affective WM” (Davidson, 2002). “Affective” and “cognitive” WM are both concerned with representing not what is currently being presented, but rather what was presented previously or might be presented in the future. However, according to the original and widely accepted definition, WM is the “temporary storage and manipulation of information for complex cognitive tasks”. Reward/omission-of-reward expectancy-related neuronal activity is neither prerequisite nor essential for accurate task performance; thus, such activity is not considered to comprise the neural substrates of WM. Also, “affective WM” might not be an appropriate usage of the term “WM”. We propose that WM- and reward/omission-of-reward expectancy-related neuronal activity are concerned with representing which response should be performed in order to attain a goal (reward) and the goal of the response, respectively. We further suggest that the prefrontal cortex (PFC) plays a crucial role in the integration of cognitive (for example, WM-related) and motivational (for example, reward expectancy-related) operations for goal-directed behaviour. The PFC could then send this integrated information to other brain areas to control the behaviour.

Key words: affective working memory, cognitive working memory, monkey, neuronal activity, reward expectancy

INTRODUCTION

The lateral prefrontal cortex (LPFC; Figure 1) plays an important role in working memory (WM) task performance. Patients with damage to the LPFC, but not the orbitofrontal cortex (OFC; Figure 1), show deficits in the performance of WM

tasks, such as the delayed matching/nonmatching-to-sample (Bechara et al., 1998) and self-ordered pointing (Petrides and Milner, 1982) tasks. Human imaging studies indicate that the LPFC, but not the OFC, is activated in relation to WM task performance (D’Esposito et al., 1998; Owen et al., 1998). Monkeys with LPFC ablation show severe

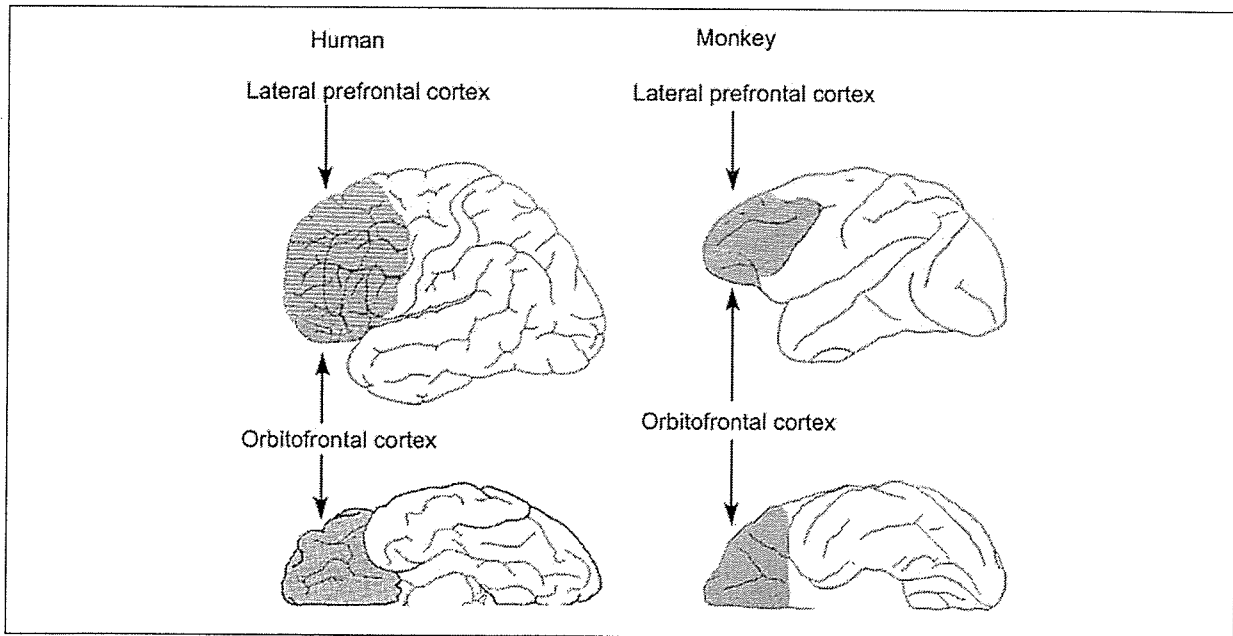


Fig. 1 – Lateral and orbital frontal cortices in the human and monkey.

impairments in the learning and performance of WM tasks, such as the delayed-response (Jacobsen, 1935; Gross and Weiskrantz, 1962), delayed-alternation (Mishkin, 1957; Goldman et al., 1971) and delayed matching-to-sample (Passingham, 1975) tasks. During the delay period of a WM task, primate LPFC neurons show sustained activity (Kubota and Niki, 1971; Fuster, 1973; Niki, 1974; Kojima and Goldman-Rakic, 1982; Quintana et al., 1988). A direct relationship has been reported between the level of delay activation and the task performance of animals (Fuster, 1973). Many primate LPFC neurons show differential delay activities depending on differences in the spatial or object cues in the WM task (Niki, 1974; Quintana et al., 1988; Funahashi et al., 1989). Such differential delay activities are thought to represent the neural substrates of WM, as they are concerned with the retention of task-relevant cognitive information (Goldman-Rakic, 1996). Thus, LPFC delay neurons are thought to be crucial in guiding monkeys towards accurate WM task performance.

Recently, two novel types of delay neuron have been found in the primate LPFC: "reward expectancy-related neurons" (Watanabe, 1996; Leon and Shadlen, 1999; Roesch and Olson, 2003; Wallis and Miller, 2003) and "omission-of-reward expectancy-related neurons" (that is, the anticipation of no-reward as the trial outcome) (Kobayashi et al., 2002; Watanabe et al., 2002). These LPFC neurons show differential delay activities between reward and no-reward trials, and/or between trials in which different types of reward might or might not be expected, during both WM (Watanabe, 1996; Leon and Shadlen, 1999; Kobayashi et al., 2002; Roesch and Olson, 2003; Wallis and Miller, 2003) and non-WM (Watanabe et al., 2002) tasks. Reward- and omission-of-reward expectancy-related neuronal activities are also observed in the primate OFC during both WM (Tremblay and Schultz, 1999, 2000; Wallis and Miller, 2003) and non-WM (Hikosaka and Watanabe, 2000, 2004) tasks.

We were interested in understanding the functional significance of delay neurons with reward/omission-of-reward expectancy-related activities during WM task performance. More specifically, we were concerned with whether reward/omission-of-reward expectancy-related neuronal activity also constituted the neural substrates of WM. In the current article, we first describe the reward expectancy-related neuronal activity observed in the LPFC during a WM (spatial delayed-response) task, as well as the reward/omission-of-reward expectancy-related LPFC neuronal activity during a non-WM (delayed reaction task with reward and no-reward) task. We also describe the reward/omission-of-reward expectancy-related neuronal activities in the OFC. We then discuss human imaging studies that show LPFC and OFC activity in relation to reward

expectancy. Thereafter, we discuss the proposal by Goldman-Rakic (1996) that the prefrontal cortex (PFC) is predominantly involved in WM. This theory suggests that WM represents the on-line processing of information serving a variety of cognitive functions. We then introduce the ideas of "cognitive" and "affective" WM as proposed by Davidson and Irwin (1999), and describe a human imaging study of "affective" WM. We discuss whether reward/omission-of-reward expectancy-related neuronal activities constitute the neural substrates of WM, and the functional significance of reward/omission-of-reward expectancy-related neuronal activities for WM task performance. We also introduce the concept that there are "cognitive" and "affective" goals, which are the targets of the behaviour of the animal. Finally, we discuss the functional relationships in the PFC between the representations of cognitive and affective goals, and the representation of the way in which the goal could be obtained (that is, information retained in WM).

DISCUSSION

Reward Expectancy-Related LPFC Neuronal Activity during a WM Task

We examined delay-related neuronal activity in the primate LPFC during a WM task (spatial delayed-response task) (Watanabe, 1996). In this task, the monkey sat facing a panel with right and left rectangular windows, right and left circular keys, and a holding lever below them (Figure 2A). The monkey initially depressed the lever for several seconds (*Pre-Inst*). Then, an instructional red light was presented on the right or left key for 1 sec (*Inst*). After a delay of 5 sec (*Delay*), this was followed by a "go" signal (*Go Signal*) consisting of white lights on both keys, and the monkey was required to respond (*Resp*) to the cued side. Correct responses were rewarded with food, which was prepared behind the opaque window (*Reward*). Pieces (approximately .5 g) of raisin, sweet potato, cabbage or apple were used as food rewards. The same reward was used for a block of about 50 trials, so the monkey would know the current reward after one or two trials. Each monkey's preference for the different types of reward was examined separately in free-choice tests by simultaneously presenting several items to the animal. All of the monkeys consistently preferred cabbage and apple over potato, and potato over raisins (> 95 % on free choice tests). The reaction times of the monkeys were significantly shorter on preferred than on non-preferred reward trials (Watanabe et al., 2001). Figure 2B shows an example of an LPFC neuron with differential delay activity depending on the reward used in each block of trials; the highest firing rate was detected for cabbage (the most preferred reward) and the lowest

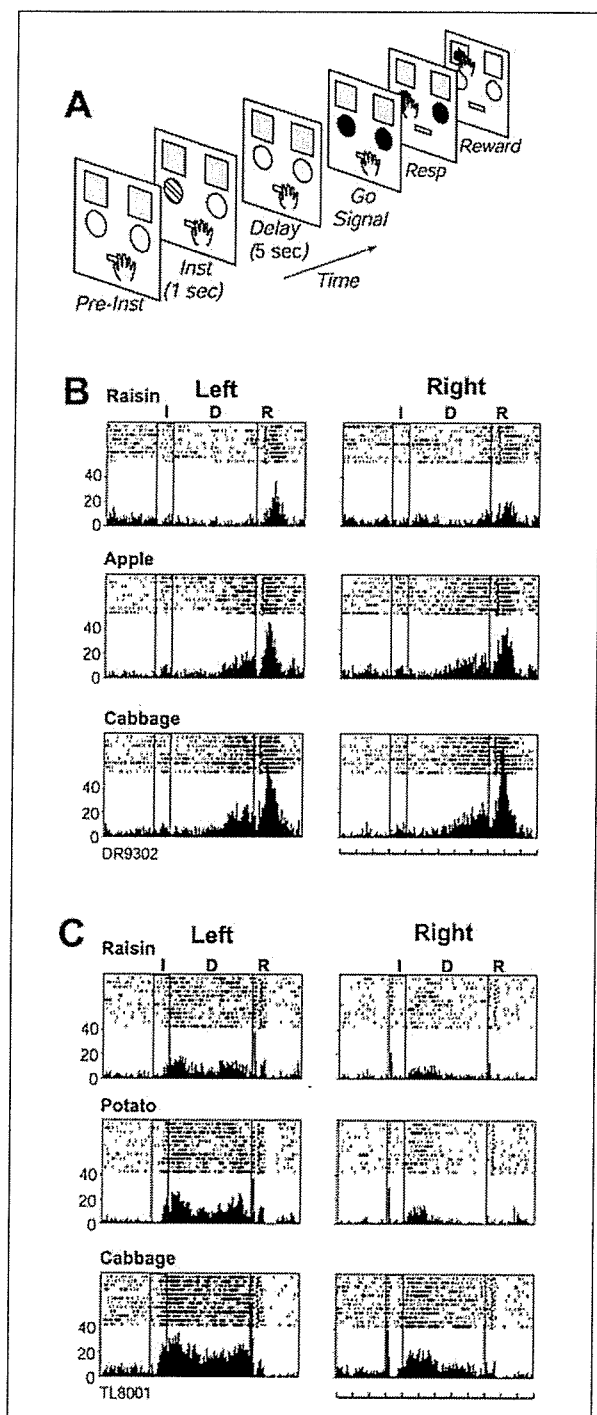


Fig. 2 – Sequence of events in the spatial delayed-response task (A) and examples of lateral prefrontal cortex (LPFC) delay neurons observed during this task (B and C). (B) An example of a reward expectancy-related LPFC neuron (without WM-related activity). (C) An example of a reward expectancy-related LPFC neuron with WM-related activity. For both B and C, neuronal activity is shown separately for each reward block in raster and histogram displays, with left-sided displays for the left trials and right-sided displays for the right trials. For each display, the first two vertical lines from the left indicate the instruction onset and offset, and the third line indicates the end of the delay period. Each row indicates one trial. The reward used is indicated. The leftmost scale indicates impulses/sec and the time scale at the bottom represents 1 sec. Only data from correct trials are shown. Neuron numbers are indicated at the bottom left. Abbreviations: (A) Inst: instruction; Pre-Inst: pre-instruction; Resp: response; (B) D: delay; I: instruction; R: response (From Watanabe, 1996, with kind permission from Macmillan Publishers Ltd).

firing rate was detected with raisins (the least preferred reward). As there was no external signal representing the reward information during the delay period, the differential delay activity in this neuron appeared to be related to the expectancy of different types of reward.

In the spatial delayed-response task, many LPFC neurons showed WM-related (spatially differential delay) activity. The majority of these showed modulation of WM-related activity depending on the different rewards. A representative example is shown in Figure 2C. This WM-related LPFC neuron showed a higher firing rate during left, compared to right, trials and also showed increased firing for trials with more preferred, compared to less preferred, rewards.

Reward/Omission-of-Reward Expectancy-Related LPFC Neuronal Activity during a Non-WM Task

We also examined the delay-related neuronal activity in the primate LPFC during a non-WM task (delayed reaction task with reward and no-reward) (Watanabe et al., 2002). The monkey faced a panel on which a rectangular window, a circular key and a holding lever were arranged vertically (Figure 3A). The monkey initially depressed the lever for several seconds (*Pre-Inst*). Then, a 1-sec colour instruction (*Inst*) on the key indicated whether a reward would be delivered (red predicted a reward while green predicted no-reward). After a delay of 5 sec (*Delay*), a white light appeared on the key as a go signal (*Go Signal*). When the monkey pressed the key (*Resp*) after the go signal, the opaque window opened and the animal either collected the food reward (reward trials) or went unrewarded (no-reward trials), depending on the trial type. The same food rewards were used as during the delayed-response task. Drops (approximately .3 ml) of water, sweet isotonic beverage, orange juice or grape juice were also used as liquid rewards, which were delivered through a tube close to the mouth of the monkey (Figure 3B). Reward and no-reward trials were alternated pseudo-randomly. The monkey was required to press the key even in no-reward trials in order to advance to the next trial. The same reward was used for a block of about 50 trials. The monkey was not required to perform any differential operant action related to the differences between rewards, and this was not a WM task.

Reward and omission-of-reward expectancy-related neurons not only showed differential delay activity between the reward and no-reward trials, but also showed differential delay activity depending on the different reward blocks. Figure 3C shows an example of a reward expectancy-related neuron. This neuron showed a significantly higher firing rate during the delay period for reward compared to no-reward trials for any type of reward block. On reward trials, this neuron showed

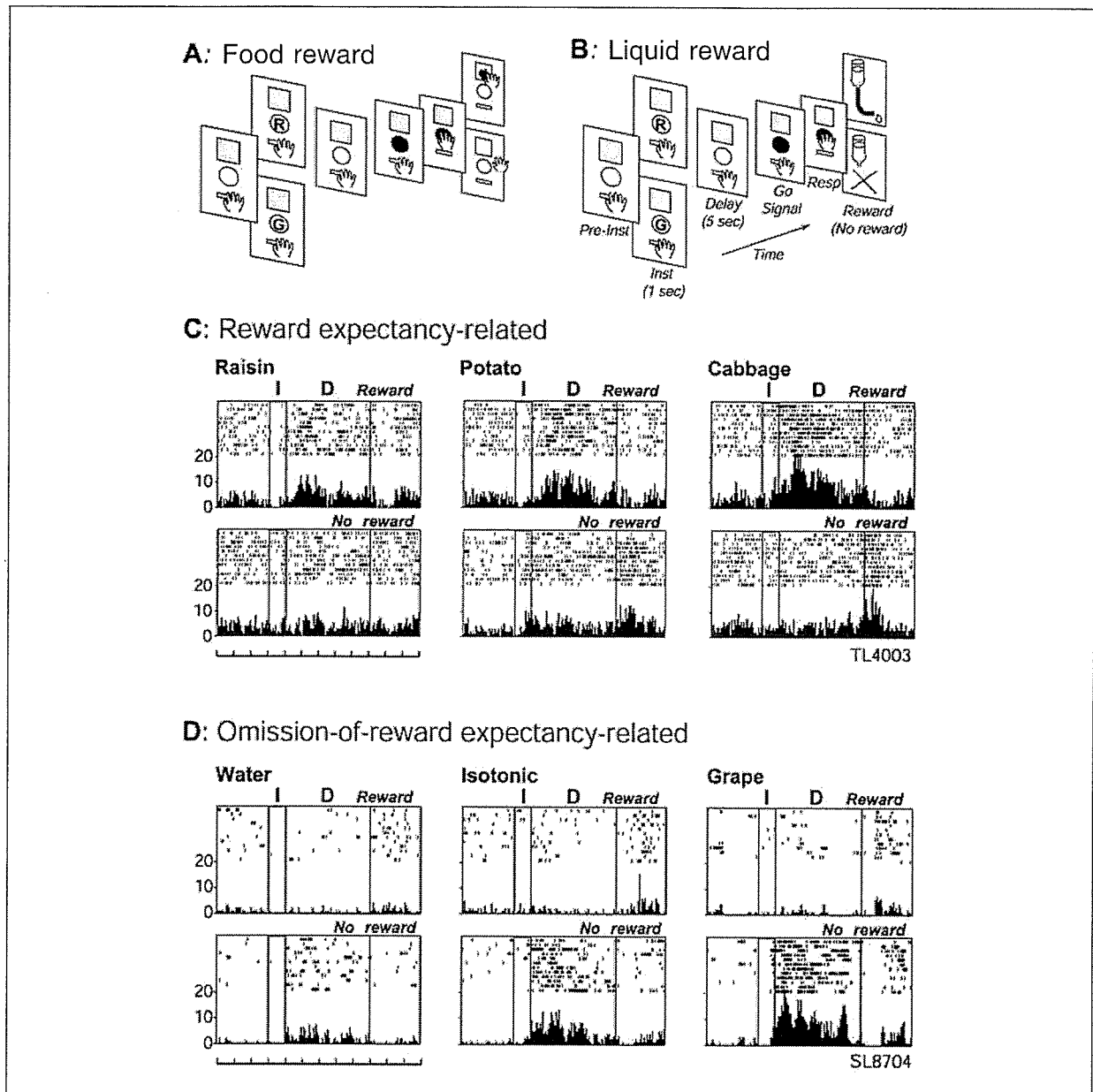


Fig. 3 – Sequence of events in the delayed reaction task with reward and no-reward (A: food reward; B: liquid reward), and examples of reward (C) and omission-of-reward (D) expectancy-related lateral prefrontal cortex (LPPFC) delay neurons that showed differential activity not only between reward and no-reward trials but also between different reward blocks. In A and B, the upper panel indicates the reward trials while the lower panel indicates the no-reward trials. Abbreviations: (A and B) G: green light cue; R: red light cue; (C and D) No reward: no-reward trials; Reward: reward trials. Neuron numbers are indicated at the bottom right. Other conventions are the same as in Figure 2 (From Watanabe et al., 2002, with kind permission from the Journal of Neuroscience).

significantly different activity changes depending on the reward block, with increased firing rates when the more preferred reward was used.

Figure 3D shows an example of an omission-of-reward expectancy-related LPPFC neuron. This was active only during the delay period for no-reward trials. In this type of trial, despite the fact that the outcome of the response by the monkey was the same (no reward), the LPPFC neuron showed an increased firing rate when a more preferred reward was used; the highest firing rate occurred when the monkey anticipated the absence of grape juice (most preferred), and the lowest firing rate was

seen when the monkey anticipated the absence of water (least preferred).

Reward/Omission-of-Reward Expectancy-Related OFC Neuronal Activity

We also examined OFC neurons during a non-WM task in relation to reward/omission-of-reward expectancy (Hikosaka and Watanabe, 2000, 2004). We trained monkeys using the apparatus described above, but with a different type of delayed reaction task (Figure 4A). After the inter-trial interval (*Pre-Inst*), either a red or green colour cue (indicated as

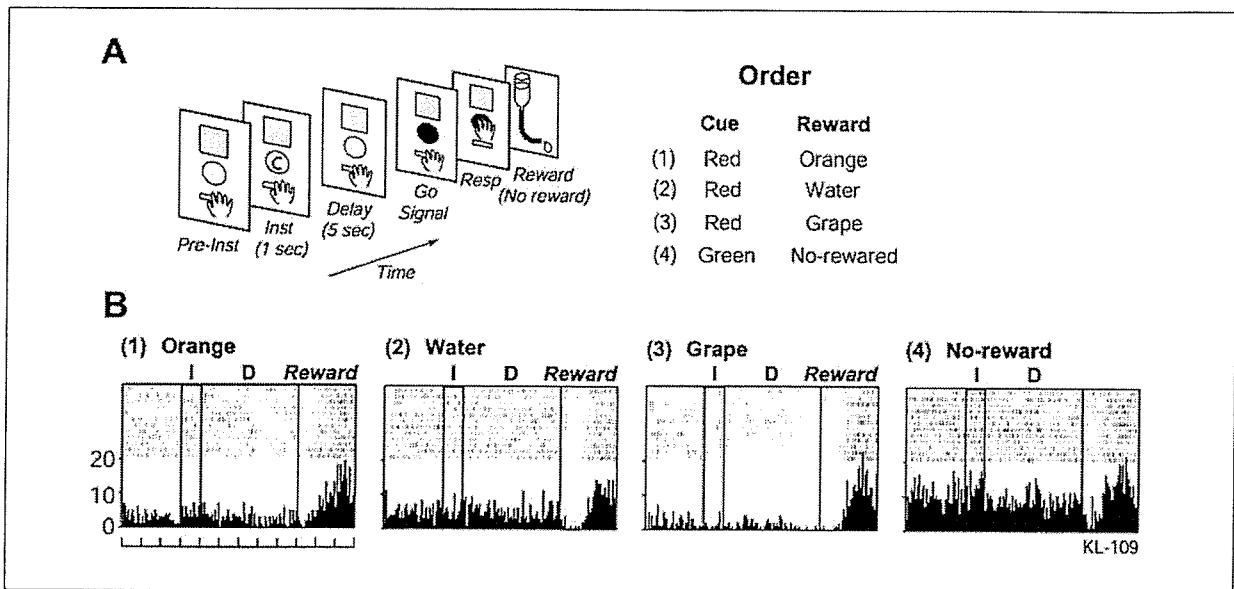


Fig. 4 – (A) Sequence of events in the delayed reaction task (left) and the order of delivery of the different liquid rewards (right). “C” indicates the colour (red or green) of the cue. (B) An example of an orbitofrontal cortex (OFC) neuron that showed reward and omission-of-reward expectancy-related activity during both the delay and pre-instruction periods, with more activity changes when the less preferred outcome was expected. Other conventions are the same as in Figure 3 (From Hikosaka and Watanabe, 2004, with kind permission from Blackwell Publishing).

‘C’ in the figure) was presented for 1 sec, followed by a delay period of 5 sec. After the presentation of the go signal, the monkey was required to press the key. In this experiment, each set of four consecutive trials was considered to be a single block, and the colour cues were presented in the following order: red – red – red – green. Red cues indicated that a reward would be given, whereas green cues indicated no-reward trials. For each response, different types of reward were delivered in the following fixed order: orange juice, water, grape juice and no-reward. In order to advance to the next trial, the monkey had to press the key even during the no-reward trials.

The monkey had been fully trained before the neuronal recording. Therefore, on the task where every four trials comprised one block within which the different rewards/no-reward were delivered in a fixed order, the monkey could anticipate during the delay period (and possibly before the instruction was presented) which reward would be delivered in the current trial. Such knowledge was reflected in the reaction times of the monkey, which were shorter when the more preferred reward was expected. Many OFC neurons showed differential delay activity depending on the expected reward in each trial, with some also showing different pre-instruction activity changes. Figure 4B shows an example of OFC neuron with both reward and omission-of-reward expectancy-related activities. This neuron showed the highest rate of firing on no-reward (least preferred) trials and the lowest firing rates on grape juice-reward (most preferred) trials, with intermediate firing rates on intermediately preferred reward trials, during both

the pre-instruction and delay periods. Thus, the delay-related (and pre-instruction) activity of this neuron reflected the expectation of the different outcomes, with increased firing when the least preferred outcome was expected.

Reward expectancy-related activity in the OFC was also observed during WM tasks (Tremblay and Schultz, 2000; Wallis and Miller, 2003).

Reward Expectancy-Related Activation in the Human PFC

In primate studies, OFC and LPFC neurons show reward expectancy-related neuronal activity; human imaging studies also indicate that the OFC and LPFC are active in relation to reward expectancy. For example, O’Doherty et al. (2002) showed that the expectation of a pleasant taste produced activation in the OFC (as well as in other dopamine-rich brain areas). Thut et al. (1997) reported activation in relation to the expectation of a monetary reward in both the OFC and LPFC. In their study, subjects performed a delayed go/no-go task under two different reinforcement conditions: correct responses were rewarded either with money or with a simple “ok” as reinforcement. A direct comparison between the two conditions, in which the subject did or did not expect a monetary reward, revealed reward expectancy-related activation in the dorsolateral and orbital frontal cortices.

On-Line Processing of Information in the PFC

According to Goldman-Rakic (1987, 1996), during a task including a delay the animals must

base their response on an internalised representation of the stimulus that was presented seconds before. The on-line processing of this information during the delay period is thought to bridge the temporal gap between the cue and response. This enables the animal to select and execute the correct response, while at the same time suppressing inappropriate responses to irrelevant or distracting external stimuli.

The finding that PFC neurons exhibit sustained activity that is triggered by a brief presentation of a stimulus has been well documented (Kubota and Niki, 1971; Fuster, 1973; Niki, 1974; Kojima and Goldman-Rakic, 1982; Quintana et al., 1988). Goldman-Rakic considered such sustained activity to represent the neural substrates of WM. The sustained activity observed in many PFC neurons is "content specific", with individual neurons coded to particular items of information, such as the location of an object in space ('where') and the identity of an object, such as a face or fruit ('what') (Goldman-Rakic, 1999). She further proposed that different areas of the PFC participate in processing different domains of information in WM; for example, the dorsolateral PFC is more concerned with spatial WM, while the ventrolateral PFC is involved in object WM (Wilson et al., 1993; Goldman-Rakic, 1996). According to this theory, the principal function of the PFC is the on-line processing of information to serve a wide range of cognitive functions, and different areas of the PFC participate in the processing of different types of information.

It should be noted that some neuropsychological (Petrides, 1996) and neurophysiological (Rao et al., 1997) studies do not support the idea of domain-specific differentiation of WM in the monkey LPFC. Furthermore, many human neuroimaging studies show differentiation of the human LPFC not in relation to the WM domain (space vs. object), but rather in relation to the level of processing (maintenance vs. monitoring) that is required (D'Esposito et al., 1998; Owen et al., 1998).

"Cognitive" and "Affective" WM

The terms "cognitive" and "affective" WM were first proposed by Davidson and Irwin (1999). According to these authors, emotion guides action and organizes behaviour towards salient goals. To accomplish this, the organism requires a means of representing affect in the absence of immediate elicitors. They further consider the ventromedial sector of the PFC (mainly the OFC) to be most directly involved in the representation of elementary positive and negative states in the absence of immediate incentives, while the dorsolateral PFC is concerned with the representation of the goal states towards which these more elementary positive and negative states

are directed. Thus, damage to the ventromedial PFC impairs the ability of an individual to sustain emotion and to use it to guide behaviour in an adaptive fashion (Davidson and Irwin, 1999).

"Affective" and "cognitive" WM are both concerned with representing what is not currently being presented, but rather what was presented previously or might be presented in the future. Davidson (2002) considers the spatially differential activity and reward expectancy-related activity in the PFC, which is observed during the delay period of the delayed-response task, to be the neural substrates of "cognitive" and "affective" WM, respectively.

A recent functional magnetic-resonance imaging (fMRI) study by Mikels et al. (2004) appears to support the proposal by Davidson and Irwin (1999) that the LPFC is concerned with cognitive WM while the OFC is concerned with affective WM. They compared the neuronal correlates of two analogous delayed-response tasks: one requiring the maintenance of an emotional state and the other requiring the maintenance of brightness information. On each trial, a picture stimulus appeared, followed by a retention interval and then a second picture stimulus. In the emotional WM task, the participants judged which of the two pictures was more emotionally intense. In the brightness WM task, the subjects judged which picture was brighter. The results revealed activation of the OFC in relation to affective WM and activation of the ventrolateral PFC in relation to cognitive WM. Thus, the OFC was implicated in "affective" WM – the maintenance of an emotional representation in the absence of its elicitor.

Is There Affective WM?

As Davidson and Irwin (1999) proposed, it seems essential for the organism to have a means of representing affect in the absence of immediate elicitors. However, it is not certain whether representing affect in the mind constitutes WM. According to the originally proposed, and generally accepted, definition, WM is the "temporary storage and manipulation of information for complex cognitive tasks" (Baddeley, 1986). In our daily lives, it is rare that affective information must be retained for "complex cognitive tasks", whereas it is common that we retain cognitive information for such tasks. We might retain affective information (such as anger, jealousy or love) intentionally or, more often, unintentionally. However, this information is not intended for a specific purpose, even though the retention of affective information might guide our behaviour. Furthermore, affective or motivational information is usually kept for a relatively long time and is not updated frequently, while cognitive WM-related information is updated from moment to moment. Thus, we consider that "affective WM" is not an appropriate use of the

term “WM”, and that the inclusion of “affective WM” in the category of WM makes the concept of WM ambiguous.

Davidson (2002) argued that reward expectancy-related PFC neuronal activity represents the neural substrates of affective WM. However, accurate task performance by monkeys was not reliant on the retention of reward information during both the WM and non-WM tasks (Watanabe, 1996; Watanabe et al., 2002). Reward and omission-of-reward expectancy-related neuronal activity is neither prerequisite nor essential for accurate task performance, although the animal performs the task to obtain the reward and its behaviour is modulated by the reward. Thus, reward- and omission-of-reward expectancy-related neuronal activities are not considered to constitute the neural substrates of WM. We propose that reward and omission-of-reward expectancy-related neuronal activity is concerned with representing the goal of the behaviour (for example, the presence or absence of a specific type of reward), while WM-related neuronal activity is concerned with representing the way in which the goal could be attained (for example, a response to the right or left side).

Functional Significance of Reward/Omission-of-Reward Expectancy-Related Neuronal Activity for WM Task Performance

We argue that reward/omission-of-reward expectancy-related neuronal activities do not constitute the neural substrates of WM. However, reward/omission-of-reward expectancy-related neurons are observed as frequently as spatially differential delay (cognitive WM-related) neurons during the spatial delay-response task (Kobayashi et al., 2002). So, what is the functional significance of reward/omission-of-reward expectancy-related neuronal activities for the WM task if the activity is not directly concerned with accurate task performance?

Studies of animal learning have shown that the learning and performance of a conditional discrimination task can be altered by using different outcomes for different instrumental actions, where a certain conditional stimulus indicates not only the required behavioural response but also the outcome that would follow the correct response. Learning proceeds faster and performance is enhanced if animals are allowed to work for two different outcomes (‘differential outcomes effect’; Trapold, 1970). According to Trapold (1970), different learned expectancies develop with differential outcomes, so that when either set of stimuli is presented, a specific outcome expectancy is evoked. Differential outcome expectancies thereby facilitate discriminative performance by providing the subject with an additional source of information.

The facilitation of WM task performance by employing a more preferred reward, as indicated by an increased level of accuracy and faster reaction times (Watanabe et al., 2001; Kobayashi et al., 2002), might be caused by the expectation of a more preferred outcome, which is represented in the reward expectancy-related LPFC neuronal activities.

On “dry-run” trials, when the bait is omitted from the cue presentation during the spatial delayed-response task, the monkeys are reluctant to respond and, when they do, the reaction times are much longer. On such trials, sustained activity disappeared in many of the LPFC delay neurons (Fuster, 1973). The disappearance of sustained activity might reflect the absence of a reward representation. Non-WM-related sustained delay activity was enhanced when a more preferred reward was used during the WM task (Figure 2B). Thus, many non-WM-related delay neurons observed during the WM task might participate in reward expectancy and might facilitate WM task performance. We also observed an enhancement in delay-related activity in WM-related (spatially differential delay) neurons by employing a more preferred reward (Figure 2C). Reward expectancy-related neuronal activities might therefore facilitate WM task performance by raising arousal levels and controlling attention, especially internal (perseveration) and/or external (distracting stimulus) interference.

Functional Interactions between WM-Related and Reward/Omission-of-Reward Expectancy-Related PFC Neuronal Activities

In the LPFC, the expectation of a more preferable outcome often induces an enhancement of WM-related neuronal activity (Figure 2C; Kobayashi et al., 2002; Roesch and Olson, 2003), whereas the expectation of the omission-of-reward often induces the suppression of WM-related neuronal activity (Kobayashi et al., 2002). Thus, we hypothesized that there are some functional interactions between WM-related and reward/omission-of-reward expectancy-related activities. More specifically, we proposed that the contribution to WM-related neuronal activity might differ between reward- and omission-of-reward expectancy-related neurons. To investigate this functional interaction, we examined individual LPFC neurons during both WM (spatial delayed-response) and non-WM (delayed reaction task with reward and no-reward) tasks (Watanabe et al., 2005). The reward expectancy-related neurons found during the delayed reaction task with reward and no-reward, always showed delay-related activity during the spatial delayed-response task. The majority (76%) of these neurons showed WM-related differential delay activity (Figure 5A). However, about one-third of the omission-of-

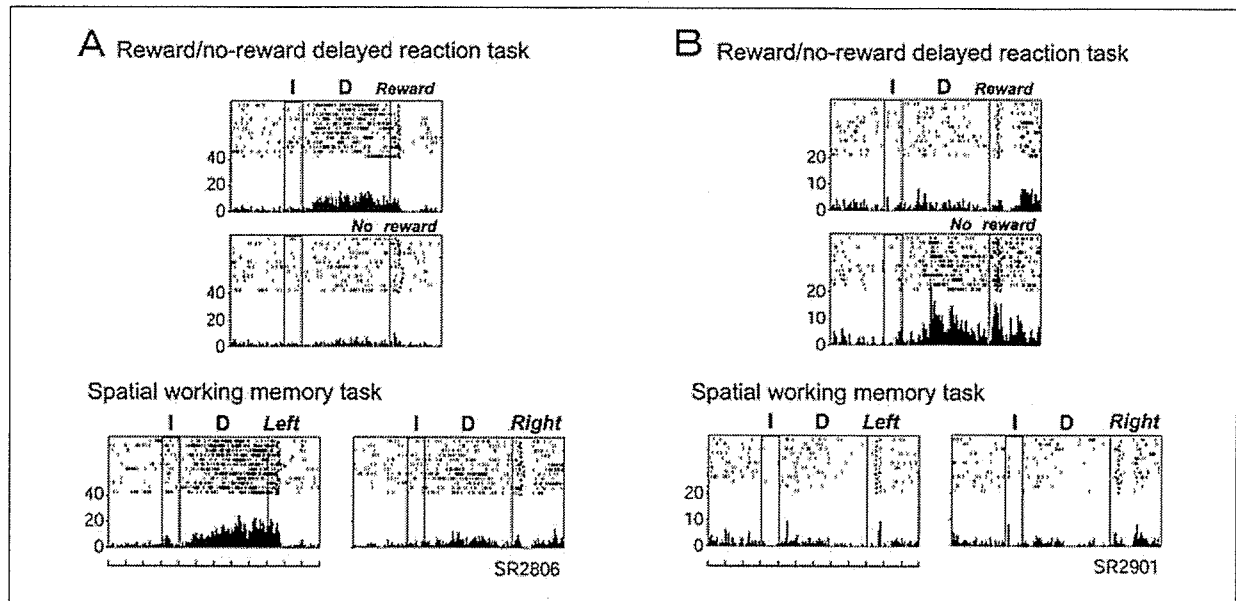


Fig. 5 – Activities of a reward expectancy-related neuron (A) and an omission-of-reward expectancy-related neuron (B) during working memory (WM) and non-WM tasks. For both A and B, neuronal activity is shown separately for the delayed reaction task with reward and no-reward (indicated as Reward/no-reward delayed reaction task; upper part) and for the spatial delayed-response task (indicated as Spatial WM task; lower part) in raster and histogram displays. For the reward/no-reward delayed reaction task, the upper and lower panels show neuronal activity for reward and no-reward trials, respectively. For the spatial WM task, the left and right displays show neuronal activity for the left and right trials, respectively. The neuron in A that was recorded during the cabbage reward showed higher activity on reward than on no-reward trials during the reward/no-reward delayed reaction task, and showed higher delay-related firing rates on left trials than on right trials during the spatial WM task. The neuron in B that was recorded during the raisin reward showed higher delay-related firing rates on no-reward than on reward trials during the reward/no-reward delayed reaction task, but did not show any noticeable activity change during the delay period of the spatial WM task. Other conventions are the same as in Figure 3 (From Figure 2a and Figure 4a which appeared in Watanabe et al., 2005, with kind permission from the Springer Science and Business Media).

reward expectancy-related neurons did not show any delay-related activity (Figure 5B), and only a further one-third showed WM-related activity in the spatial delayed-response task.

Considering that a more preferred reward induces better performance – that is, shorter reaction times and a higher rate of accuracy in monkeys (Watanabe et al., 2001; Kobayashi et al., 2002) – during the WM task, and reward-expectancy rather than omission-of-reward expectancy-related neurons were more concerned with WM processes, the LPFC might play a crucial role in the integration of the cognitive and motivational operations that allow the monkey to obtain the reward more efficiently.

Interestingly, human neuroimaging studies also indicate that the LPFC is important in the integration of cognitive and emotional/motivational information. For example, Pochon et al. (2002) conducted an fMRI study while subjects performed a WM task that was associated with the presence or absence of a monetary reward. They found that a reward induced increased activity in the areas (dorsolateral PFC and lateral frontopolar areas) that were already activated by WM processing. In addition, Gray et al. (2002) showed that emotional states could selectively influence cognitive-related neural activity in the LPFC. In the fMRI experiment, the subjects initially watched short videos that induced emotional states (pleasant,

unpleasant or neutral). After each video, the subjects were scanned while performing a WM task. The authors found that both task performance and brain activity in the LPFC were modulated by the emotional induction, and that emotion and cognition conjointly and equally contributed to the control of behaviour.

Reward-Driven Modulation of Direction-Selective Neuronal Activity in the Parietal Cortex and Caudate Nucleus

Recently, the effects of reward on brain activity have been examined in several areas outside of the LPFC. Platt and Glimcher (1999) showed that the reward a monkey expects during an oculomotor task modulates the direction-selective activity of neurons in the lateral intraparietal (LIP) area. Similarly, Sugrue et al. (2004) reported that eye-movement-related neurons in the monkey LIP area represent the relative reward value of competing actions. Delay activities of monkey caudate neurons were also modulated by the presence or absence of rewards during an oculomotor delayed response task (Kawagoe et al., 1998). So far, no reward/omission-of-reward expectancy-related neurons have been reported in the LIP; this area and the caudate nucleus are not viewed as sites in which cognitive information initially meets reward information. However, these areas are thought to