

バルビタールの体液中濃度と睡眠に関する研究

第 3 編

バルビタール血中濃度と脳波

岡山大学医学部神経精神医学教室 (主任: 奥村二吉教授)

更 井 啓 介

〔昭和 32 年 12 月 2 日受稿〕

I. 緒 論

睡眠は古くより人間の興味的であり、多くの学者の研究課題となつている。しかし未だにその詳細な生理は不明である。又催眠剤についての薬理も Pick¹⁾ 以来甲論乙駁で定説を知らない。わたくしはこれまでバルビタールの血中濃度及び髄液濃度を調べたが、次にそれにより起る睡眠との間の関係について調べようと思う。厳密には睡眠の中薬物によるものは麻酔の範疇に入れらるべきであろうが、ここでは睡眠を広義に解釈してバルビタールにより睡眠に陥ると考える²⁾。次に睡眠深度を客観的に表現する方法であるが、古くは Monninghof³⁾ とか Czerny⁴⁾ 等感覚刺激に対する反射を利用した方法があるが⁵⁾、なお曖昧な点を残している。Berger 等により脳波の研究がさかんになるや睡眠深度をこれによつて表現しようとする試みも数多くなされ⁵⁾⁻¹⁰⁾、ほぼその妥当性が認められるに至つた。睡眠中には一般に δ 波が見られるところから¹¹⁾、わたくしは Hoagland の提唱した δ 指数¹²⁾ を用いて睡眠深度を表現しようとした。ちなみに δ 指数とは 1 m の長さの脳波の基線のずれの全長を mapmeasure で測定し、1 m より幾 cm 長くなるかを求め、その数値で示す。この δ 指数とバルビタール血中濃度の間に如何なる関係があるかを観察しこの薬物の作用機転の一部を究めた。

II. 材料及び方法

被検者としては予め脳波を記録し異常波を

呈するものはこれを除外し、15名の入院患者を用いた。脳波記録装置は三栄測器の 8 誘導ペン書き式を用い、電極としては $\frac{1}{8}$ インチ針を用い、単誘導とした。Calib. は $50 \mu V$ を 7 mm に調整し、1 秒 3 cm の速度で流した。被検者の体位は睡眠に陥るため仰臥位とした。朝食後直ちに脳波を記録し、バルビタール 2 g を与え、以後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間目に脳波を記録しながら採血し、第 1 編同様血中濃度を測定した。

III. 成績及び纏め

第 1 図は脳波の波型の時間的变化を示したものである。これより δ 指数を測定したものが第 1 表である。いたづらな数の羅列は理解を困難にするため頭頂部を選び整理したものが第 2 表である。

睡眠時の脳波は部位により異なり¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾、一括するのは困難であるが大熊等¹⁶⁾によつても大体頭頂部脳波が安定しており、全皮質脳波を代表しうると考えられたため頭頂部を選んだ。第 2 表の数値の中ゴシック体にしたものは各個人の最高値である。

次に脳波 δ 指数と血中バルビタール濃度との関係であるが、1 例を示すと第 2 図のようにまず脳波 δ 指数が上昇し、やや遅れてバルビタール血中濃度が上昇する。最高値はそれぞれ δ 指数は 1 時間、血中濃度は 2 時間である。その後は δ 指数はやや急激に下降するが、血中濃度は徐々に下降する。15 例を平均してもほぼ同様でありそれを第 3 図に示す。

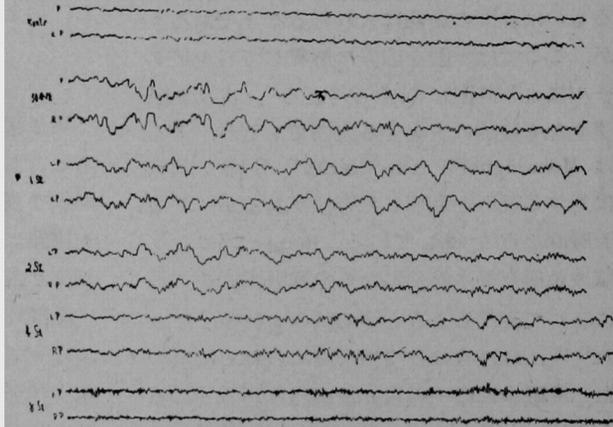
第 1 表 パルピタール服用時

No.	氏 名	年令	性	病 名	時間 部位	0				0.5			
						F	T	P	O	F	T	P	O
1	笠 〇	32	♀	病的 反 応		1.0	0.2	0.4	0.6	11.8	7.2	16.2	8.8
2	田 〇	37	♂	精 神 分 裂 病		3.9	3.8	5.3	4.7	15.8	14.3	25.0	39.8
3	小 〇	43	♂	筋 萎 縮 性 側 索 硬 化 症		2.2	1.8	2.7	1.3	4.0	5.3	6.8	2.8
4	高 〇	64	♀	う つ 病		8.7	3.0	5.2	4.2	10.0	4.8	8.6	5.4
5	片 〇	23	♀	神 經 症		5.4	1.2	2.4	3.0	8.1	4.9	12.9	13.1
6	松 〇	23	♂	神 經 質		2.5	1.8	2.1	1.2	19.7	8.0	14.6	10.9
7	橋 〇	25	♂	神 經 症		3.4	1.9	1.5	4.3	9.6	6.2	10.4	6.8
8	堀 〇	22	♂	〃		4.7	2.0	4.8	10.2	12.0	7.8	9.9	11.6
9	渋 〇	36	♀	〃		2.8	3.2	3.0	4.8	6.1	8.6	7.8	21.2
10	今 〇	17	♀	精 神 分 裂 病		8.6	2.1	4.8	6.9	23.2	16.4	26.9	21.8
11	松 〇	23	♀	反 応 性 う つ 病		3.8	1.8	1.4	1.7	2.1	1.5	6.7	4.2
12	西 〇	17	♀	神 經 症		4.8	1.9	2.0	4.5	4.1	1.8	5.0	4.3
13	西 〇	17	♂	〃		0.7	0.8	1.8	3.7	15.0	5.9	13.5	20.3
14	吉 〇	43	♀	精 神 分 裂 病 症		4.5	0.2	2.0	3.0	7.1	5.7	12.2	18.1
15	池 〇	15	♂	神 經 症		7.2	4.3	6.4	6.5	16.3	12.8	33.0	26.1
	平 均	29				4.3	2.0	2.8	4.0	11.7	7.4	14.0	14.4

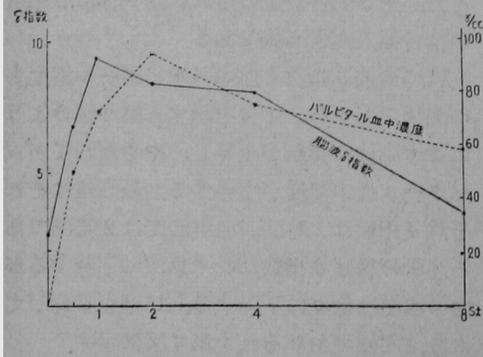
註. F 前頭部, T: 側頭部, P: 頭頂部, O: 後頭部

これによると脳は最初バルピタール濃度の急な上昇に鋭敏に反応し、40 r/cc くらいで睡眠現象を呈し始め、脳波δ指数もこれと平行して上昇している。ところが1時間を過ぎ始めると血中濃度は上昇しているにもかかわらずδ指数はやや下降の傾向をおびる。この頃は臨床的にも採血時の疼痛に対し殆んど反応しない程度の熟睡であり、δ指数が睡眠深度をよく表現していると思われる。2時間過ぎると

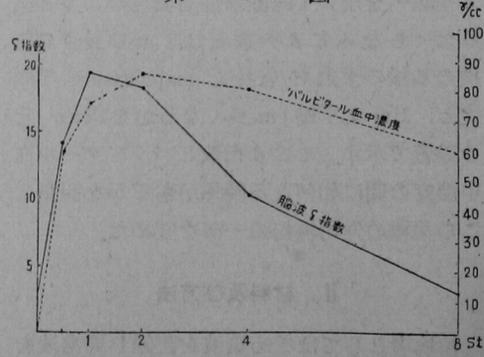
第 1 図 パルピタール服用時の脳波の時間的变化 (部位は左右頭頂部)



第 2 図 小○43才♂



第 3 図



の脳波 δ 指数の時間変化

1.0				2.0				4.0				8.0			
F	T	P	O	F	T	P	O	F	T	P	O	F	T	P	O
19.2	7.9	16.4	9.6	21.2	10.1	19.8	2.0	9.1	6.0	9.6	4.0	3.7	2.6	3.8	3.2
15.4	8.3	23.2	30.6	12.9	4.4	11.6	5.0	4.6	2.8	9.0	4.8	7.8	1.7	2.1	1.5
4.9	5.3	9.4	8.7	4.4	7.9	8.6	3.2	8.2	3.4	8.0	4.2	2.4	0.4	3.4	4.2
13.1	5.7	13.5	9.5	20.2	9.1	14.3	13.3	24.4	20.3	22.2	21.2	12.4	11.2	13.2	14.3
16.6	6.9	18.2	13.3	38.2	18.7	37.0	34.1	41.4	8.0	33.4	13.2	3.8	1.8	3.2	2.2
17.6	7.5	13.8	10.1	12.1	6.8	9.5	9.6	6.7	4.8	5.4	8.1	1.2	0.7	1.7	1.0
22.2	16.3	20.8	23.4	11.2	6.2	8.4	8.1	3.6	0.7	2.4	2.4	0.2	0.2	0.3	0.4
15.8	9.8	11.6	13.8	23.1	10.2	16.5	19.2	21.5	8.1	12.9	16.7	10.3	3.8	6.0	10.1
16.4	9.5	9.2	21.4	11.6	8.6	8.4	16.3	5.2	2.2	5.0	16.1	4.6	2.1	4.7	5.6
43.0	23.0	35.3	34.3	18.2	11.5	18.8	16.2	16.3	7.0	12.8	16.0	0.4	0.2	0.2	0.6
11.0	11.8	27.1	28.2	6.0	3.2	9.8	6.9	3.2	2.9	6.1	5.4	0.3	0.2	0.3	0.5
5.0	5.2	13.1	13.8	3.2	1.7	4.2	9.3	2.4	1.9	2.2	4.2	0.6	0.3	0.5	0.6
18.3	15.3	14.2	24.5	20.2	19.5	16.2	28.6	8.4	2.4	7.9	5.7	0.3	0.6	1.2	3.5
16.3	9.4	15.4	22.6	14.5	11.2	20.3	19.5	8.0	5.8	8.6	15.3	3.0	0.3	1.2	2.4
27.5	21.0	48.9	29.2	12.1	10.6	40.2	29.8	3.6	0.9	4.6	1.0	0.4	0.2	0.9	0.3
17.5	10.9	19.3	19.5	15.3	9.3	18.2	14.7	11.1	5.3	10.3	9.2	3.4	1.8	3.0	2.7

第2表 バルビタール服用時の脳波 δ 指数 (頭頂部)

No.	氏名	0	0.5	1	2	4	8時間
1	笠 ○	0.4	16.2	16.4	19.8	9.6	3.8
2	田 ○	5.3	25.0	23.2	11.6	9.0	2.1
3	小 ○	2.7	6.8	9.4	8.6	8.0	3.4
4	高 ○	5.2	8.6	13.5	14.3	22.2	13.2
5	片 ○	2.4	12.9	18.2	27.0	33.4	3.2
6	松 ○	2.1	14.6	13.8	9.5	5.4	1.7
7	橋 ○	1.5	10.4	20.8	8.4	2.4	0.3
8	堀 ○	4.8	9.9	11.6	16.5	12.9	6.0
9	渡 ○	3.0	7.8	9.2	8.4	5.0	4.7
10	今 ○	4.8	26.9	35.3	18.8	12.8	0.2
11	松 ○	1.4	6.7	27.1	9.8	6.1	0.3
12	西 ○	2.0	5.0	13.1	4.2	2.2	0.5
13	西 ○	1.8	13.5	14.2	16.2	7.9	1.2
14	吉 ○	2.0	12.2	15.4	20.3	8.6	1.2
15	池 ○	6.4	33.0	48.9	40.2	4.6	0.9
	平均	2.8	14.0	19.3	18.2	10.3	3.0

血中濃度は相当高濃度を維持するにかかわらず δ 指数は漸次下降の度を加え、8時間後には内服前の状態に復し臨床的にも覚醒状態となる。これより見ればバルビタールにも慣れの現象があり、比較的短時間で脳は抵抗性を

獲得するに思われる。バルビタールの慢性投与が習慣性を獲得する事は衆知の事実であるが、その最初の機序を裏付けるような成績が出た事は興味深い。

IV. 結 語

第1編でバルビタール血中濃度と睡眠の関係を漠然と知つたわたくしは更にこの両者の関係を深く究めようと思ひ、睡眠深度を数的に表現するために脳波 δ 指数を用い、これと血中濃度の間に平行関係が成立するか否かを調べた。すると内服1~2時間後までは両者は平行するが、それ以後は δ 指数は血中濃度に余り関係なく低下した。この結果よりみると脳はバルビタールに関し“慣れの現象”を有し、慢性投与によりおこる習慣性の端緒がここに見出されるに思われる。

(以上は昭和30年第9回中・四国精神神経学会及び昭和31年第53回日本精神神経学会総会に於て報告した) 稿を終るに際し、種々御指導御教示を賜つた故藤原高司教授並びに御校閲を賜つた奥村二吉教授に対し、深く感謝の意を捧げます。

文 献

- 1) Pick : Wien. Klin. Wschr. 40, 634 (1927)
- 2) 田中 . 脳と神経, 3, 251 (1951)
- 3) Monninghof & Piesbergen : Ztschr. Biol. 19, 114 (1883)
- 4) Czerny . Jahrb. f. Kinderheilkunde, 35, 1 (1891)
- 5) Michelson : Psychologische Arbeiten (Kraepelin) Bd. 2, 84 (1899)
- 6) Blake & Gerard : Amer. J. Physiol. 119, 692 (1937)
- 7) Courtin. Bickford & Faulconer : Proc. Staff. Meet. Mayoclin. 25, 197 (1950)
- 8) Bickford : E. E. G Clin. Neurophysiol. 3, 1, 83 (1951)
- 9) Faulconer : Anaesthesiol. 13, 4, 361 (1952)
- 10) 糸川, 清水, 大野, 氏家 : 東大生産技術研究所報告, 2, 8, 249 (1952)
- 11) Loomis, Harvey & Hobert : Science, 81, 597 (1935)
- 12) Hoagland, Cameron & Rubin : Amer. J. Psychiat. 94, 183 (1937)
- 13) Derbyshire, Rempel, Forbes & Lambert : ibid. 116, 577 (1936)
- 14) Clark & Ward : J. Neurophysiol. 8, 99 (1945)
- 15) Brazier & Finesinger : Arch. Neur. & Psychiat. 53, 51 (1945)
- 16) 大熊等 間脳の機能と臨床, P. 48, 医学書院 (1954)

Studies on the Barbital Concentration in Body and Sleep

Part 3.

The Concentration of Barbital in Blood and the Electroencephalography (E. E. G.)

By

Keisuke Sarai

Department of Neuro-Psychiatry Okayama University Medical School
(Director: Prof. Nikichi Okumura)

As described in report 1, I obtained a vague idea about the relationship between the barbital concentration in blood and sleep in my previous experiments. In order to clarify this relationship still further, I used the δ -index of E. E. G. for the numerical representation of depth of sleep, and examined the possibility of a parallel relationship between this index and the barbital concentration in blood.

The results revealed that the two fluctuate in parallel up to one to two hours after oral administration of barbital but beyond two hours the δ -index decreased rather independently of the barbital concentration in blood. From this result, the brain seems to possess a resistant (a familiarized phenomenon) at this stage to barbital, and therefore, the beginning of a habitual tendency had apparently been created in the brain.
