

VEP (視覚性誘発電位) および脳波への喫煙の効果

徐 明, 山口 浩資, 石元 康仁, 古田 典子, 生田 琢巳

徳島大学医学部神経精神医学教室 (主任: 生田琢巳 教授)

(平成6年11月28日受付)

The effects of Cigarette Smoking on the human VEP (Visual Evoked Potential) and EEG

Ming Xu, Hiroshi Yamaguchi, Yasuhito Ishimoto, Noriko Furuta and Takumi Ikuta

Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima

(Director : Prof. Takumi Ikuta)

SUMMARY

The effects of cigarette smoking on the human CNS (Central Nervous System) were studied by VEP (Visual Evoked Potential) with 38 healthy male subjects (20~42 y. o., mean: 18.6 cig./day \times 8.5 years). All subjects were deprived of smoking from the last night prior to the experiment. In the experimental session the subjects were asked to smoke two cigarettes (nicotine content 2.7 mg/cig.) in ten minutes after control recording. EEGs containing VEPs evoked by flash stimuli once every 5 second were recorded into the magnetic tape through the two derivations (2CH: O₁→A₁₊₂ and 5CH: O₁→Cz) together with EEGs also through four other derivations, simultaneously. Reproducing the tape, VEPs from the two derivations were recorded, with 1000 msec of analysis time, for each recording session; before, during and 10, 20, 30 min. after cigarette smoking.

The EEGs were subjected to the quantitative frequency analysis. VEPs were converted into a series of numbers and subjected to the computer processing and statistical assessment with special reference to the EEG changes. The subjects were divided into the two groups, heavy smoker group and light smoker group (more than/within 15 cig./day), for further study. The following results were obtained.

1. In the waveforms of group mean VEP recorded from the two derivations, N4 appeared only during cigarette smoking. Latencies of P2~P4 were tended to increase during and after smoking, other latencies tended to decrease during smoking and then increased thereafter. Peak-to-peak amplitudes tended to increase, and then decrease thereafter. In the group mean VEP from 5CH, peak-to-peak amplitudes decreased during and after smoking. Component analysis with individual VEPs verified these changes in the group mean VEP significant. These changes in the VEPs were attributed to the early exciting (arousal) effect due to the nicotine attaining to the brain, followed by the inhibiting (sedative) effect due to the short half-life period and tachyphylaxis of nicotine.

2. The correlation coefficients between the number of cigarette smoked in one day and ratio of change of latencies and peak-to-peak amplitudes indicated that the effects of smoking above mentioned appeared more markedly with heavy smokers than with light

smokers, indicating more increased susceptibility to nicotine due to cigarette abstinence with the former.

3. Quantitative frequency analysis of EEG indicated arousal effect by the decrease of θ and increase of peak α frequency, and sedative effect by the decrease of β_1 , namely desynchronization. These "arousal sedative effect" corresponded with the VEP changes by cigarette smoking in the present study.

(received November 28, 1994)

Key words : VEP, EEG, nicotin, smoking, tobacco

世界的な禁煙の提唱にもかかわらず、喫煙者は必ずしも減少していない。一方、喫煙のパーキンソン病への効果 (Kessler, Diamond, 1974) や抗うつ効果 (Boulton ら, 1988), nicotin のアルツハイマー病への効果 (Newhouse ら, 1989) の報告もある。タバコの主成分である nicotin の薬理学的作用の解明も生理学的見聞もおお不十分である。本研究では、当教室の組織的な EP (大脳誘発電位) 研究の一環として、喫煙の VEP への効果について研究した。

研究対象

被験者は 20~42 歳 (平均 28.4 ± 5.2 歳), 体重 52~80 kg (平均 65.2 kg) の健康男性 38 名 (喫煙年数最大 22 年まで, 平均: 8.5 年. 喫煙本数最大 40 本/日まで, 平均: 18.6 本/日) の喫煙者であり, 全員向精神薬物の使用歴はなく, 正常脳波で右利きであった。

全 38 被験者を喫煙本数が 1 日 15 本以下の喫煙少量群 (14 名, 平均喫煙本数 5.8 ± 5.5 本/日, 平均喫煙年数 3.4 ± 3.3 年) と, 1 日 16 本以上の喫煙多量群 (24 名, 平均喫煙本数 26.0 ± 7.7 本/日, 平均喫煙年数 11.4 ± 4.5 年) に分けて検討した。

研究方法

1 喫煙方法

実験日の朝から禁煙させ, 午前 10 時以降に実験を開始した。市販のタバコ 2 本 (nicotin 含有量 2.7 mg/本) を約 10 分間かけて, 実験者が介助し, 被験者には静臥閉眼状態を維持させながら, VEP を含む脳波を記録した。

2 VEP および脳波の記録方法

各被験者の頭皮上に 10-20 国際電極法に準拠して記録電極を装着したあと, 24~25°C に保たれた shield room 中の記録用椅子に約 70° 後傾して仰臥させ,

VEP を含む脳波を記録した。記録中は被験者の全身の筋肉を弛緩させるようにし, 被験者の意識状態を脳波で監視した。遮音した Retinograph MSP-2R (日本光電, 以下特記なければ同じ) の XENON 管から, 0.6 joule の energy の単発閃光を, 被験者の閉眼した両眼瞼上 30 cm の距離から照射した。閃光刺激の 1 sec 後に音刺激が, さらに 2 sec 後に弱い右正中神経電気刺激が与えられ, さらに 2 sec 後に次の閃光刺激が与えられる刺激のサイクルを繰り返して, 被験者の意識水準を一定に保つようにした。

VEP の記録誘導は, 当教室で用いている第 2 誘導 ($O_1 \rightarrow A_{1+2}$) および第 5 誘導 ($O_1 \rightarrow Cz$) (斎藤・絵内, 1985) を用い, 喫煙前, 喫煙中, および喫煙後 10, 20, 30 分の各時点を中心として前後 10 分間にわたって VEP を含む脳波を記録した。

VEP を含む脳波は, 前記両記録誘導から誘導され, 脳波計 EEG-6518 を用い, 時定数 0.3 sec, 高域 filter 120 Hz で, hum 除去機構を作動させて増幅され, 光刺激と同期する trigger pulse とともに Data Recorder RX-50L (TEAC) で録磁された。

3 DATA 処理方法

VEP を含む脳波を再生して, 各被験者の各記録誘導からの VEP を記録し, その data 処理過程に主観的誤りの混入することのない群平均 VEP を求めて喫煙の効果を検討し, さらに各被験者の VEP についての Component Analysis によって, 群平均 VEP での結果を統計的に検討した。

3・1 VEP の DATA 処理方法

前記 Data Recorder で録磁された VEP を含む脳波と光刺激の trigger pulse とを再生しながら, 加算平均装置 (ATAC-210, 1024 address $\times 2^{20}$ bit) で, 解析時間 1000 msec にて 100 回加算平均して個々の VEP を記録し, PANAFACOM U-1100 によって digital

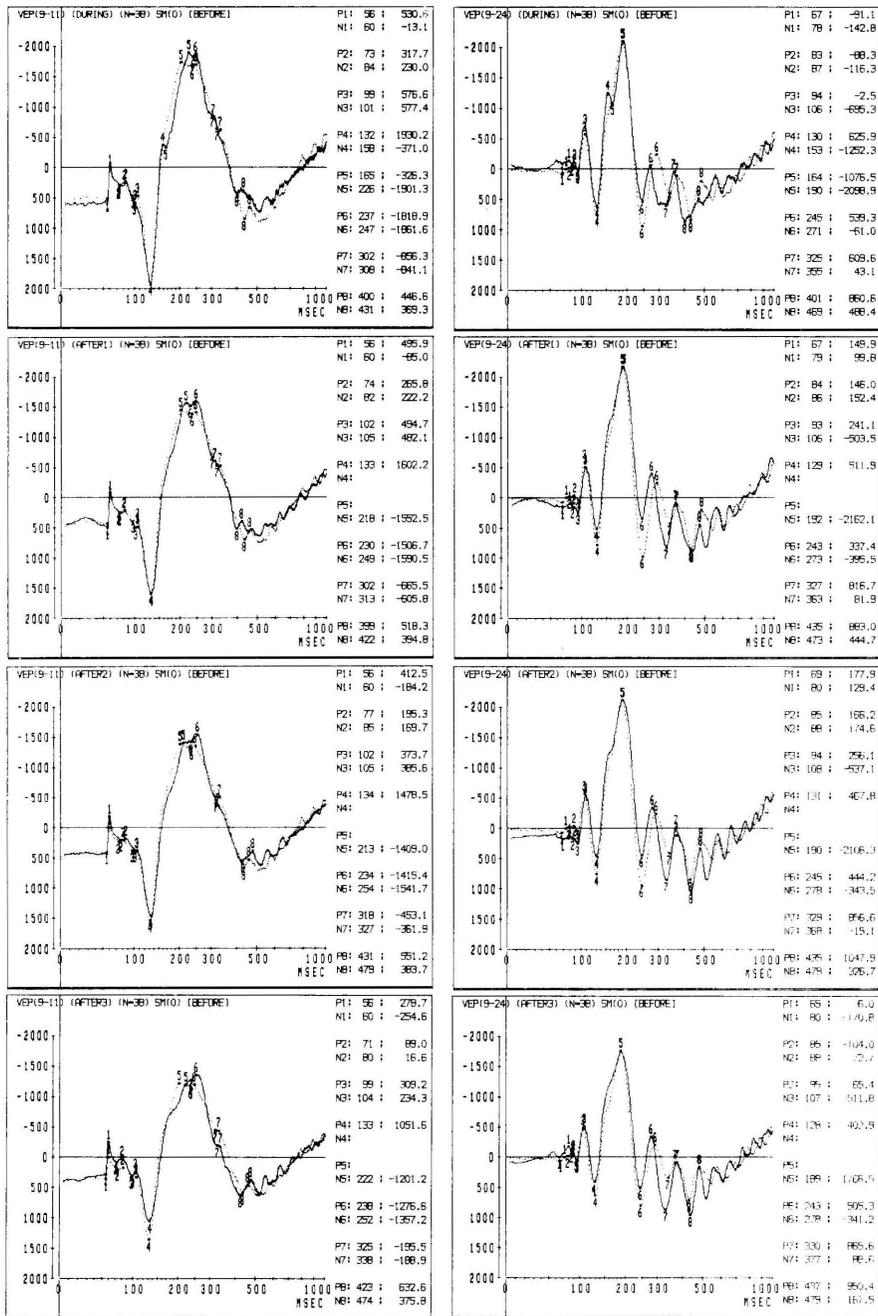


図1 全38被験者の各記録誘導からの各記録時間に記録された群平均 VEP. 破線は喫煙前の同記録誘導からの群平均 VEP. 左 column は第2誘導, 右 column は第5誘導である. 両 column の上から, 喫煙中, および喫煙後10, 20, 30分の記録. 各図の右側数字は各成分の潜時 (msec) と基線からの振幅 (50 μV=128.7). 時間軸は対数目盛り.

data として Floppy Disk に録磁し, 後で汎用 Computer 等で処理した.

個々の VEP 波形はすべて, 記録機器系の状態を含む脳外の諸条件による基線の偏りや傾斜 (trend) を最小二乗法により基線からの各瞬時値の二乗和が最小になるように修正された.

3・1・1 群平均 VEP とその成分の特定

第2および第5誘導別に, 全38被験者について, 喫煙前, 喫煙中, および喫煙後10, 20, 30分の各記録時間ごとの群平均 VEP を求めて検討した.

まず全38被験者の喫煙前の第2誘導の群平均 VEP を Computer の CRT 画面上に表示して, 目視により P1~8, N1~8 の成分を特定し, それらの data (潜時と振幅) を記録し, 第2誘導における群平均 VEP の基準とした. ついで, 求められた第2誘導の喫煙前群平均 VEP を基準として, 第5誘導の喫煙前群平均 VEP を CRT 画面上に重ねて表示し, その各成分を特定し, 第5誘導における群平均 VEP の基準とした. さらに, 同様に, 第2および第5誘導別にそれぞれ喫煙前の群平均 VEP を基準として, 喫煙後の各記録時間での群平均 VEP の各成分を特定し, それらの data

を記録した. そして, それぞれの誘導ごとに, 群平均 VEP の各成分の潜時と振幅について, 喫煙前後の継続的变化を検討した.

3・1・2 各被験者の VEP の成分の特定

第2および第5誘導別に, 各記録時間における全38被験者についての群平均 VEP を基準として, 各被験者の当該記録誘導からの各記録時間における VEP の各成分を特定し, それらの data を記録した. そして, それぞれの誘導ごとに, 各被験者の VEP の各成分の潜時と振幅について, 喫煙前後の継続的变化を統計的に検討した.

3・2 脳波の DATA 処理方法

脳波解析は全6誘導 (1CH: C₃'→F₃', 2CH: O₁→A₁₊₂, 3CH: Cz→A₁₊₂, 4CH: C₃'→A₁₊₂, 5CH: O₁→Cz, 6CH: Cz→T₅) から磁気テープに録磁された各記録時間の脳波について, 外部 DMA 型 A/D コンバータ (エルメック, EC2390A) と Computer PC-9801 FX (日本電気) を使用し, A/D 変換するとともに FFT (高速フーリエ変換) 法を用いて周波数分析を行った. 周波数帯域は θ (4.0~7.4 Hz), $\alpha 1$ (7.5~9.4 Hz), $\alpha 2$ (9.5~11.4 Hz), $\alpha 3$ (11.5~13.4 Hz), $\beta 1$

表1 喫煙前の群平均 VEP 各成分の潜時

	第2誘導 (O ₁ →A ₁₊₂)					第5誘導 (O ₁ →Cz)				
	BEFORE	DU/BE	A10/BE	A20/BE	A30/BE	BEFORE	DU/BE	A10/BE	A20/BE	A30/BE
P1	56.0	100%	100%	100%	101%	68.4	101%	101%	101%	98%
N1	60.3	99%	98%	99%	98%	74.9	102%	102%	105%	105%
P2	73.0	100%	100%	105%	102%	80.4	103%	101%	104%	103%
N2	82.0	101%	101%	105%	101%	86.5	101%	100%	102%	102%
P3	97.0	101%	100%	102%	102%	94.4	100%	100%	101%	101%
N3	105.5	101%	101%	102%	103%	106.4	101%	102%	103%	103%
P4	130.3	100%	101%	103%	103%	129.9	100%	101%	100%	100%
N4	167.6	99%	100%	103%	102%	157.8	98%	100%	101%	103%
P5	190.1	97%	98%	102%	103%	184.2	96%	100%	102%	103%
N5	218.0	101%	102%	104%	105%	205.5	99%	101%	103%	102%
P6	259.1	100%	101%	102%	102%	257.0	98%	99%	100%	100%
N6	292.3	98%	100%	102%	101%	293.7	98%	99%	101%	100%
P7	339.7	99%	100%	101%	101%	331.2	100%	102%	103%	103%
N7	367.3	99%	100%	102%	102%	368.7	100%	103%	104%	105%
P8	411.5	99%	99%	101%	102%	415.1	101%	102%	104%	104%
N8	446.0	100%	99%	101%	102%	456.2	100%	102%	103%	103%

全38被験者について喫煙前に各記録誘導から記録された群平均 VEP の各成分の潜時 (msec), および喫煙中 (DU/BE), 喫煙後10分 (A10/BE), 20分 (A20/BE), 30分 (A30/BE) の各記録時間における潜時の喫煙前の潜時に対する比 (%).

(13.5~17.0 Hz)の5帯域とし、サンプリング時間10 msec, 1,024 point で約10秒間について0.1 Hz 刻みに各周波数帯域別の絶対パワー値を算出して、全38被験者についての喫煙前周波数帯域別絶対パワー値の平均値に対する、各記録時間ごとの絶対パワー値平均の比(%)を算出して検討した。

研究結果

1 全38被験者の群平均 VEP

全38被験者について、それぞれ第2および第5誘導から記録された群平均 VEP は、著明な P4 と N5 とを含む概ね4相性の輪郭を呈し、P1~8, N1~8の各成分を特定できたが、前者よりも後者において各成分の区別がより明瞭であった。

第2誘導および第5誘導からの全38被験者の群平均 VEP では、いずれも喫煙中のみ N4 が出現した(図1)。隣接する成分の頂点間振幅は第2誘導では P4-N4, 第5誘導では N5-P6 が最大であった(表2)。

1・1 全38被験者の群平均 VEP の潜時の変化

全38被験者の第2誘導からの群平均 VEP では、潜時の短い P2 から P4 の潜時は喫煙中より喫煙後にかけて持続して延長傾向を呈し、N4 以後の成分潜時は短縮、後持続して延長する傾向を呈した。第5誘導からの群平均 VEP では、N1~P4, P7~N8 の潜時は持続して延長する傾向を呈した。第2誘導からの群平均 VEP よりも第5誘導からの群平均 VEP の方が喫煙による潜時延長が著明であった(表1)。

1・2 全38被験者の群平均 VEP の振幅の変化

表2 喫煙前の群平均 VEP 各成分の振幅

	第2誘導 (O ₁ →A ₁₊₂)					第5誘導 (O ₁ →Cz)				
	BEFORE	DU/BE	A10/BE	A20/BE	A30/BE	FEFORE	DU/BE	A10/BE	A20/BE	A30/BE
P1-N1	606.2	115%	111%	119%	105%	176.1	155%	108%	101%	239%
N1-P2	446.7	129%	112%	117%	135%	143.8	156%	89%	79%	119%
P2-N2	222.7	169%	101%	85%	150%	153.6	114%	78%	81%	51%
N2-P3	467.3	154%	98%	76%	113%	306.6	102%	91%	65%	97%
P3-N3	385.9	109%	88%	83%	127%	1098.3	95%	90%	96%	90%
N3-P4	1885.1	97%	89%	88%	82%	2205.9	83%	71%	68%	69%
P4-N4	3289.3	108%	83%	78%	72%	3036.9	92%	80%	82%	80%
N4-P5	781.8	145%	93%	89%	121%	1669.0	96%	85%	87%	82%
P5-N5	1521.1	136%	122%	99%	94%	1695.0	117%	109%	88%	66%
N5-P6	1813.2	102%	99%	85%	80%	4229.1	85%	81%	76%	70%
P6-N6	1283.6	96%	91%	86%	77%	2285.5	85%	89%	84%	81%
N6-P7	1995.0	104%	103%	95%	95%	1834.3	107%	123%	121%	128%
P7-N7	1009.7	97%	103%	88%	100%	1674.1	120%	114%	107%	119%
N7-P8	1810.7	96%	88%	80%	83%	2019.8	108%	108%	104%	98%
P8-N8	1116.4	110%	101%	95%	100%	1776.4	98%	100%	97%	107%
N2-P4	1952.3	109%	92%	87%	83%	1438.8	92%	73%	63%	62%
P4-N5	4307.0	106%	97%	86%	76%	3784.4	88%	85%	84%	75%
P4-N6	3811.6	107%	95%	87%	77%	2117.3	85%	89%	87%	81%
P4-N7	2837.2	104%	91%	80%	73%	1820.1	93%	86%	81%	76%
N4-P6	1105.7	117%	100%	83%	112%	3776.0	84%	81%	81%	77%
N4-P7	1831.7	94%	90%	87%	98%	3275.4	95%	96%	98%	100%
N5-P7	2516.6	105%	106%	94%	95%	3736.1	99%	98%	96%	95%

全38被験者について喫煙前に各記録誘導から記録された群平均 VEP 成分の各 peak-to-peak 振幅 (50 μ V=128.7), および喫煙中 (DU/BE), 喫煙後10分 (A10/BE), 20分 (A20/BE), 30分 (A30/BE) の各記録時間における peak-to-peak 振幅の喫煙前の peak-to-peak 振幅に対する比(%)。

全38被験者の第2および第5誘導からの群平均 VEP の頂点間振幅は、喫煙中増大、後減少したが、第5誘導からの群平均 VEP では喫煙中より振幅減少を持續する成分も多かった(表2)。

2 各被験者の VEP

各被験者の第2誘導および第5誘導から、喫煙前に記録された VEP はいずれも基本的にはそれぞれの記録誘導から喫煙前に記録された群平均 VEP に類似した波形を呈しており、P1~8, N1~8の成分を特定できたが、かなり大きな個人差も認められた。

第2誘導の P1 と第5誘導の P3 潜時の変動係数はそれぞれの誘導の中で最小であった(表3)。隣接する各成分の頂点間振幅では全38被験者の群平均 VEP と一致して第2誘導では P4-N4, 第5誘導では N5-P6 が最大であった(表4)。

2.1 各被験者の VEP の潜時の変化

全38被験者についての喫煙前に第2および第5誘導から記録された VEP の各成分の平均潜時、標準偏

差および変動係数は表示されている(表3)。

各 VEP 成分の平均潜時の各記録時間ごとの変化を一元配置分散分析(ANOVA)で検定すると、それぞれ両誘導で有意差がみられた(表5)。

各 VEP 成分潜時の、喫煙中及び喫煙後各3回の計測値平均の喫煙前の平均潜時に対する比(%)を求め、またその差について t-test で検定すると、両誘導において N4 以後の成分の潜時では有意な変化はなかったが、第2誘導では N1 潜時は喫煙後、持続的に有意に短縮し、N2, P4 潜時は喫煙後、有意に延長した。第5誘導では、P1 潜時は喫煙後、有意に短縮し、N1, P2, N2, N3 潜時は喫煙中、喫煙後または持続して延長した。いずれの誘導でも P4 潜時は延長傾向のみ呈した

表4 喫煙前の VEP 成分の各 peak-to-peak の平均振幅

	第2誘導 (O ₁ →A ₁₊₂)		第5誘導 (O ₁ →Cz)	
	MEAN	S. D.	MEAN	S. D.
P1-N1	606.2	335.7	176.1	130.5
N1-P2	446.7	339.7	143.8	116.9
P2-N2	222.7	169.3	153.6	123.8
N2-P3	467.3	338.8	306.6	240.0
P3-N3	385.9	279.6	1098.3	589.2
N3-P4	1885.1	1023.6	2205.9	1228.2
P4-N4	3289.3	1710.4	3036.9	1717.5
N4-P5	781.8	633.7	1669.1	1457.9
P5-N5	1521.1	845.5	1695.0	1173.8
N5-P6	1813.2	1175.6	4229.1	2209.3
P6-N6	1283.6	773.7	2285.5	1413.8
N6-P7	1995.0	1241.3	1838.3	1838.7
P7-N7	1009.7	1130.2	1674.1	1652.8
N7-P8	1810.7	1199.0	2019.8	1664.4
P8-N8	1116.4	1057.9	1776.4	1653.6
N2-P4	1952.3	1029.4	1438.8	1142.6
P4-N5	430.7	1786.4	3784.4	2404.7
P4-N6	3811.6	1158.3	2117.3	1734.6
P4-N7	2837.2	1374.6	1820.1	1497.8
N4-P6	1105.7	973.9	3776.0	1395.7
N4-P7	1831.7	1382.9	3275.4	2101.8
N5-P7	2516.6	1429.7	3736.1	2251.1

全38被験者について喫煙前にそれぞれ両記録誘導から記録された VEP の各成分振幅の平均と標準偏差、(50 μ V/128.7, S. D.= standard deviation)

表3 喫煙前の各 VEP 成分の平均潜時

	第2誘導 (O ₁ →A ₁₊₂)			第5誘導 (O ₁ →Cz)		
	MEAN	S. D.	C. V.	MEAN	S. D.	C. V.
P1	56.0	0.5	0.9	68.4	3.3	4.8
N1	60.3	2.3	3.8	74.9	3.7	4.9
P2	73.0	5.6	7.6	80.4	4.1	5.1
N2	82.0	5.9	7.2	86.5	4.2	4.8
P3	97.0	6.1	6.3	94.4	2.3	2.5
N3	105.5	7.1	6.7	106.4	5.5	5.2
P4	130.3	6.6	5.0	129.9	8.2	6.3
N4	167.6	17.4	10.4	157.8	17.8	11.3
P5	190.1	24.3	12.8	184.2	37.0	20.1
N5	218.0	24.7	11.3	205.5	36.3	17.6
P6	259.1	33.7	13.0	257.0	30.3	11.8
N6	292.3	34.2	11.7	293.7	32.9	11.2
P7	339.7	46.6	13.7	331.2	36.5	11.0
N7	367.3	47.9	13.0	368.7	36.8	10.0
P8	411.5	45.0	10.9	415.1	41.6	10.0
N8	446.0	50.1	11.2	456.2	46.5	10.2

全38被験者について喫煙前にそれぞれ両記録誘導から記録された各 VEP の各成分潜時の平均 (msec)、標準偏差および変動係数 (S. D.=standard deviation, C. V.=coefficient of variation)

が、N4 潜時は短縮後延長の傾向を呈した。第2誘導より第5誘導においてより多くの成分潜時が有意に変化し、また延長した成分が多かった (表5)。

2・2 各被験者の VEP の振幅の変化

全38被験者についての喫煙前に第2および第5誘導から記録された VEP の隣接する各頂点間振幅、および P4 または N4 他の主要な成分との間の頂点間振幅の平均振幅と標準偏差は表示されている (表4)。

VEP 成分の各頂点間平均振幅の記録時間ごとの変化を一元配置分散分析 (ANOVA) で検定すると、第2誘導では N4、第5誘導では N5 以前の隣接する頂点間振幅が有意に変化した。第2誘導の方が第5誘導におけるよりも、有意に変化した振幅が多かった (表6)。

VEP 成分の、喫煙中及び喫煙後各3回の各頂点間振幅の計測値平均の喫煙前の各頂点間平均振幅に対する比 (%) を求め、またその差について t-test で検定すると、第2誘導では喫煙中、有意な振幅増大、喫煙後、有意な振幅減少がみられた。第5誘導では、P2 以前の

頂点間では喫煙中の有意な振幅増大もあったが、P2 以後の頂点間では喫煙後有意に振幅減小した。第2誘導より第5誘導においてより多くの頂点間振幅が有意に変化し、喫煙により持続して減少する振幅が多かった (表6)。

3 被験者の平均喫煙本数/日の影響

3・1 潜時変化率と平均喫煙本数/日の相関

1日の平均喫煙本数と、各記録誘導からのすべての成分の喫煙前潜時に対する喫煙中および喫煙後の潜時変化率との相関係数 (Pearson's product moment correlation coefficient) は、第2誘導におけるよりも第5誘導においてより多くの有意な相関がみられ、第2誘導では各成分と記録時間との間で不規則に正負の有意な相関がみられたが、第5誘導では N1 以前の成分では負の、P3 以後の成分では正の有意な相関がみられた (表7)。

3・2 振幅変化率と平均喫煙本数/日の相関

1日の平均喫煙本数と、各記録誘導からの喫煙前の頂点間振幅に対する振幅変化率との相関係数は、第2

表5 全38名被験者の各 VEP の平均潜時の喫煙による変化

	第2誘導 (O ₁ →A ₁₊₂)					第5誘導 (O ₁ →C ₂)				
	ANOVA	DU	AF10	AF20	AF30	ANOVA	DU	AF10	AF20	AF30
P1	NS	100	100	100	100	p<0.05	101	100	101	98*
N1	p<0.01	99	98**	98*	98**	p<0.01	102	102	105**	105**
P2	p<0.05	100	100	105	102	p<0.05	103*	101	104**	103*
N2	p<0.05	101	101	105**	101	NS	101	100	102**	101
P3	NS	101	100	102	102	NS	100	100	101	101
N3	p<0.05	101	101	102	103	p<0.05	101	102*	103*	103**
P4	NS	100	101	103*	102	NS	100	101	100	100
N4	NS	98	100	103	102	NS	98	100	101	103
P5	NS	97	98	102	103	NS	96	99	102	103
N5	NS	101	102	104	105	NS	99	101	103	102
P6	NS	100	101	102	102	NS	98	98	100	100
N6	NS	98	100	102	101	NS	98	99	100	100
P7	NS	99	100	101	101	NS	100	102	103	103
N7	NS	99	100	102	102	NS	100	103	104	105
P8	NS	99	99	101	101	NS	101	102	104	104
N8	NS	100	99	101	102	NS	100	102	103	103

全38被験者の各記録誘導から記録された各 VEP 成分の平均潜時 (msec) の喫煙による変化。喫煙中および喫煙後3回の計測値の喫煙前の平均潜時に対する比 (%), およびその差の t-test 結果 (上添えの * 印, * : p<0.05, ** : p<0.01) と一元配置分散分析 (ANOVA: analysis of variance, NS: no significant) の結果。DU: 喫煙中, AF10, AF20, AF30: それぞれ喫煙後10分, 20分, 30分

誘導において, 第5誘導におけるよりもはるかに多くの有意な相関がみられ, 第2誘導では P3 以前の隣接する頂点間振幅は正の, P3 以後の隣接する頂点間振幅は負の有意な相関がみられた. 第5誘導ではわずかに負の有意な相関のみがみられた(表8).

4 喫煙少量群と喫煙多量群の比較

4・1 喫煙少量群と喫煙多量群での潜時の比較

各 VEP 成分の平均潜時の各記録時間ごとの変化を ANOVA で検定すると, 第2誘導では喫煙少量群で N1, 多量群で N3 で有意差 ($p < 0.05$) がみられた. 第5誘導では喫煙少量群で P1, 多量群では N1, P2, N3 で有意差 ($p < 0.05 \sim 0.01$) がみられた. とくに多量群の第5誘導で有意に潜時変化した成分が多かった.

喫煙中および喫煙後3回の潜時値平均の喫煙前の平均潜時に対する比(%)は, 第2誘導では両群において, 喫煙中には潜時延長も短縮もみられたが, 短縮後延長した成分が多かった. 喫煙前潜時との差の t-test では, 喫煙少量群では有意に潜時短縮した成分も潜時延長した成分もみられたが, 多量群ではほとんどの成分が潜時延長した. つまり喫煙少量群より多量群の方が喫煙による潜時延長がより著明にみられた. 第5誘導では, 両群において, 喫煙中には潜時延長も短縮もみられたが, 短縮後延長した成分が多かった. 喫煙前潜時との差の t-test では, 喫煙少量群では有意に潜時延長した成分がわずかにみられたが, 多量群では有意に潜時短縮した成分もあったが, 有意に潜時延長し

表6 全38被験者の平均振幅の喫煙による変化

	第2誘導 ($O_1 \rightarrow A_{1+2}$)					第5誘導 ($O_1 \rightarrow Cz$)				
	ANOVA	DU	AF10	AF20	AF30	ANOVA	DU	AF10	AF20	AF30
P1-N1	NS	115	111	119	105	NS	155*	108	101	239
N1-P2	NS	129	112	117	135	$p < 0.01$	156*	89	79	119
P2-N2	NS	169*	101	85	150	$p < 0.05$	114	78	81	51**
N2-P3	$p < 0.01$	154**	98	76	113	NS	102	91	65*	97
P3-N3	NS	109	88	83	127	NS	95	90	96	90
N3-P4	NS	97	89	88	82	$p < 0.05$	83	71*	68**	69**
P4-N4	$p < 0.01$	108	83	78*	72*	NS	92	80	82	80
N4-P5	NS	144	93	88	121	NS	96	85	87	82
P5-N5	NS	136*	122	99	94	$p < 0.05$	117	109	88	66*
N5-P6	NS	102	99	85	80	NS	85	81	76	70*
P6-N6	NS	96	91	86	77	NS	85	89	83	81
N6-P7	NS	104	103	95	95	NS	107	123	121	128
P7-N7	NS	97	103	87	100	NS	120	114	107	128
N7-P8	NS	96	88	80	83	NS	108	108	104	98
P8-N8	NS	109	101	95	100	NS	98	100	97	107
N2-P4	NS	109	92	87	82	NS	92	73	63*	62*
P4-N5	$p < 0.01$	106	97	86	76*	NS	88	85	84	75
P4-N6	$p < 0.01$	107	95	87	76**	NS	85	89	87	81
P4-N7	$p < 0.05$	104	91	80	73*	NS	93	86	81	76
N4-P6	NS	117	100	83	112	NS	84	81	81	77*
N4-P7	NS	94	90	87	98	NS	95	96	98	100
N5-P7	NS	105	106	94	95	NS	99	98	96	95

全38被験者の各記録誘導から記録された各 VEP 成分の peak-to peak 平均振幅の喫煙による変化. 喫煙中および喫煙後3回の計測値の喫煙前の平均振幅に対する比(%), およびその差の t-test の結果 (上添えの * 印, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$) と一元配置分散分析 (ANOVA : analysis of variance, NS : no significant) の結果. DU : 喫煙中, AF10, AF20, AF30 : それぞれ喫煙後10分, 20分, 30分.

た成分が多かった。つまり喫煙少量群より多量群の方が喫煙により有意に潜時延長した成分が多かった。

4・2 喫煙少量群と喫煙多量群での振幅の比較

各 VEP 成分の頂点間振幅の各記録時間ごとの変化を ANOVA で検定すると、第 2 誘導では喫煙少量群には有意差はみられず、多量群で P2-N2, N2-P3, N3-P4, P4-N5, P4-N6, P4-N7 で有意差 ($p <$

0.05~0.01) がみられた。第 5 誘導では喫煙少量群の P2-N2, 多量群の N1-P2 で有意差 ($p < 0.05$) がみられた。

喫煙中および喫煙後 3 回の頂点間振幅値平均の喫煙前の平均振幅に対する比 (%) は、第 2 誘導では、両群とも喫煙中増大した成分が減少した成分よりも多く、増大後減少した成分が多かった。喫煙前振幅との差の

表 7 VEP 成分の各潜時の比と平均喫煙本数/日の相関

	第 2 誘導 ($O_1 \rightarrow A_{1+2}$)				第 5 誘導 ($O_1 \rightarrow Cz$)			
	DU/BE	A10/BE	A20/BE	A30/BE	DU/BE	A10/BE	A20/BE	A30/BE
P1				-0.498**	-0.351*		-0.465**	
N1					-0.473**		-0.365*	
P3							+0.423***	
N3			+0.372**	+0.360**				
P5		-0.407**			+0.439**	+0.458**	+0.505**	
N5								+0.309*
P6								+0.322*
N7		-0.300*						
N8	+0.287*							

各記録誘導から記録された各 VEP 成分の喫煙前潜時 (msec) に対する喫煙中および喫煙後各時間での潜時の変化率と各被験者の平均喫煙数/日の間で有意に相関する成分 (上添えの * 印, * $p < 0.10$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$). +, - はそれぞれ正, 負の相関を表す)

表 8 VEP 成分の各振幅の比と平均喫煙本数/日の相関

	第 2 誘導 ($O_1 \rightarrow A_{1+2}$)				第 5 誘導 ($O_1 \rightarrow Cz$)			
	DU/BE	A10/BE	A20/BE	A30/BE	DU/BE	A10/BE	A20/BE	A30/BE
P1-N1	+0.397*			+0.389*				
N1-P2				+0.280*				
N2-P3	+0.385**		+0.337**	+0.284*				
P3-N3	-0.310*							
N3-P4	-0.370**	-0.350**	-0.514***	-0.375**				
N6-P7		-0.344**	-0.344**	-0.328*				
P7-N7		-0.298*		-0.303*				
N2-P4			-0.364**	-0.388**				
P4-N5				-0.292*				
P4-N6			-0.551***	-0.438***				
N4-P6			-0.453**					-0.430**

各記録誘導から記録された各 VEP 成分の喫煙前 peak-to-peak 振幅に対する喫煙中および喫煙後各時間での peak-to-peak 振幅の変化率と各被験者の平均喫煙数/日の間で有意に相関する成分 (上添えの * 印, * $p < 0.10$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, +, - はそれぞれ正, 負の相関を表す)

表9 脳波の定量的周波数分析の結果

周波数帯域 (Hz)	θ 4.0~7.4	$\alpha 1$ 7.5~9.4	$\alpha 2$ 9.5~11.4	$\alpha 3$ 11.5~13.4	$\beta 1$ 13.5~
DURING/BEFORE	***75%	**69%	**86%	**83%	***67%
AFTER10/BEFORE	***75%	**86%	101%	103%	*85%
AFTER20/BEFORE	***74%	**83%	108%	108%	**90%
AFTER30/BEFORE	*95%	100%	105%	100%	94%

全6誘導における各周波数帯域の喫煙中および喫煙後絶対パワー値平均の喫煙前絶対パワー値平均に対する比率(%). 左添えの星印は, 各周波数帯域における喫煙前絶対パワー値と喫煙中および喫煙後の絶対パワー値の Mann-Whitney の U-検定による検定結果. (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$)

t-test では, 喫煙少量群では有意に変化した成分はなかったが, 多量群では喫煙中に有意に振幅増大した成分, 喫煙後有意に振幅減小した成分が多かった. つまり喫煙多量群においてのみ, 喫煙中振幅増大, 喫煙後振幅減小する有意な振幅変化がみられた. 第5誘導では, 両群とも喫煙中から喫煙後にかけて振幅増大する成分も減小する成分もみられた. 喫煙前振幅との差の t-test では, 喫煙少量群では有意に変化した成分は少なく, 喫煙中有意に振幅増大, 喫煙後有意に振幅減小する成分がみられ, 多量群でも喫煙中有意な振幅増大もみられたが, 喫煙後有意に振幅減小した成分が多くみられた. つまり, 喫煙少量群より多量群の方が有意に喫煙中振幅増大, 喫煙後減小した成分が多かった.

5 周波数分析による脳波の変化

各記録時間ごとに, 各周波数帯域の全6記録誘導絶対パワー値平均について検討した. θ 波帯域絶対パワー値平均は喫煙中には喫煙前の75%に減少($p < 0.01$)して喫煙後20分でも74%($p < 0.01$)であったが, 喫煙後30分には95%($p < 0.05$)まで回復した. $\alpha 1$ 波帯域絶対パワー値平均も, θ 波帯域と同様に, 喫煙中より69%まで減少($p < 0.01$)して喫煙後20分でも減少(83%: $p < 0.01$)したが, 喫煙後30分には100%に回復した. $\alpha 2$ 波帯域絶対パワー値平均は喫煙中には86%に減少($p < 0.01$)したが, 喫煙後10分には101%, 喫煙後20分には108%, 喫煙後30分には115%となりむしろ喫煙後に増加傾向が認められた. $\alpha 3$ 帯域絶対パワー値平均も喫煙中には83%に減少($p < 0.01$)したが, $\alpha 2$ 波帯域と同様に, 喫煙後10分には103%, 喫煙後20分には108%と増加傾向を示した後, 喫煙後30分には100%に回復した. $\beta 1$ 波帯域

絶対パワー値平均は喫煙中には喫煙前の67%に減少($p < 0.01$)したが時間の経過と共に回復傾向を示し, 喫煙後30分には94%まで回復した(表9).

以上より, 喫煙中より喫煙後20分にかけて $\alpha 2$ 波, $\alpha 3$ 波絶対パワーの相対的増加と θ 波および $\beta 1$ 波絶対パワー値の減少が認められた.

考 察

第2誘導および第5誘導からの全38被験者の群平均 VEPでは, いずれも喫煙中のみ N4 が出現し, 喫煙後10分には消失した. とくに P2~P4 の潜時は, 喫煙中より持続して延長傾向を呈したが, その他の成分潜時は短縮, 後延長の傾向を呈した. 頂点間振幅は喫煙中増大, 後減小する傾向を呈したが, 第5誘導からの群平均 VEP では, 喫煙中より持続して振幅減小する成分も多かった. 各被験者の VEP についての Component Analysis により, 全38被験者の群平均 VEP での潜時および振幅の変化が, 統計的に有意な変化であることが証明された.

喫煙の作用の大部分は nicotin に由来しており, 喫煙後約19秒で nicotin が脳に到達し, 脳内半減期は約10分と非常に短いことから, 本研究での喫煙中に記録された VEP の速やかな変化, 喫煙10分後, またはそれ以後の VEP の変化も説明できる. nicotin では tachyphylaxis と呼ばれる一過性の耐性が生じるが, これは翌日には消失するため, 喫煙者はその日の最初の1服で最も強く効果を自覚する(安東, 1991). それゆえ, 当日朝から禁煙させ, 当日初回の喫煙時の VEP の変化を研究した本研究での実験手続きは, 妥当なものであった.

喫煙の効果には興奮と抑制(鎮静)の二相性効果があるとされている(McKinnell, 1970)。従来、AEPについては抑制効果の報告(Friedman, Meares, 1979)もあるが、VEPについては喫煙の興奮効果(Hallら, 1973; Friedman, Meares, 1979; Woodsonら, 1982; Knott, Venables, 1977)しか報告されていない。本研究と関連して行われた当教室の石元ら(1993)の研究では、喫煙によるSEPの早期成分の有意な潜時延長と振幅増大傾向、および後期成分の持続的で有意な潜時短縮と振幅減小をみとめ、喫煙による一過性の興奮作用とそれに続くより持続的な抑制作用があるとした。本研究では、VEP成分に喫煙後、早期に起こる有意な振幅増大、後減小、および早期に起こる潜時短縮傾向、後、有意な延長を認めた。従ってVEPに、喫煙で速やかに起こる一過性の興奮効果の他、持続的な抑制(鎮静)効果が認められた。ラットの側座核と尾状核-被殻でnicotinの急性投与によりdopamineの放出が一過性に刺激されることが認められている(Brazell, 1990)。

本研究結果では、P1, P2など潜時70 msec以内の成分は、喫煙によりそれ以後の成分とは異なった動態を示した。このことは、約70 msecまでの短潜時VEPは網膜神経節細胞から視路(膝状体系と非膝状体系)を経て視中枢に至るまでの電気反応であり、それ以後の成分は広範囲の皮質視中枢における反応に由来するという(筒井, 1987)ことから理解できる。しかし本研究では、N4~N6などの後期成分について喫煙中の速やかな潜時短縮、後延長がみられたことから、喫煙による興奮と抑制を、VEPの早期成分と後期成分とへの異なった効果としては説明できない。それよりもnicotinの脳内到達の早さ、半減期の短さ、およびtachyphylaxisの発生から、喫煙では早期に一過性の興奮の後、抑制が持続するものと考えらるべきであろう。

従来、誘発電位に対する喫煙の影響については、体性感覚誘発電位(SEP)の喫煙による振幅増大の報告(Knott, 1990)があり、一方、聴覚性誘発電位(AEP)で、喫煙での長潜時成分の振幅減小から聴覚刺激に対する感受性の低下が推定されている(Friedman, Meares, 1979)。視覚性誘発電位(VEP)で、振幅の禁煙による減小、喫煙による増大の報告(Hallら, 1973; Friedman, Meares, 1979)や、nicotin静脈注射による振幅増大の報告(Woodsonら, 1982)に対して、喫煙による変化は認められないとする報告(Golding, 1988)もある。また、禁煙時に弱い刺激に対して潜時短縮と振幅増大がみられたことから、禁煙により

中枢神経系の感受性が高まると結論した報告もみられる(Knott, Venables, 1977)。

同じ視覚系に対する光刺激と喫煙の影響についてFlickerでの研究結果も喫煙の視覚系に対する興奮作用を示している(Leigh, 1982; Sherwoodら, 1992)。

1日の平均喫煙本数と、VEP成分の喫煙前潜時に対する喫煙による潜時変化率との相関係数は、第5誘導ではN1以前の成分では負、P3以後の成分では正の有意な相関がみられ(表7)。多量喫煙者ほど第5誘導では喫煙によるN1以前の成分の潜時短縮が著しく、P3以後の成分の潜時延長が著しいことが示された。つまり喫煙の効果は、多量喫煙者で、しかも第5誘導でより著明であることを示している。1日の平均喫煙本数と、VEP成分間の喫煙前の頂点間振幅に対する振幅変化率との相関係数は、第2誘導ではP3以前の隣接する成分間での振幅は正の、P3以後の隣接する成分間では負の有意な相関がみられたが、第5誘導ではわずかに負の有意な相関がみられた。このことは、多量喫煙者ほど、第2誘導ではP3以前の成分の振幅増大、P3以後の成分の振幅減小が著明であり、第5誘導では振幅減小が著明であったことを示している。つまり喫煙の効果は、多量喫煙者ほど著明であった。このことから、多量喫煙者ほど禁煙効果としてnicotinへの感受性が高まっていることが示唆される。

従来、nicotinの精神依存性に関する動物実験では、中脳辺縁系ドーパミン作動性神経、中でも側座核がnicotinの強化効果発現に関わり、また側座核は弁別効果発現の作用点の一つとも推測されている(安東, 1991)。

脳波では、喫煙中より喫煙後20分にかけて、 $\alpha 2$ 波、 $\alpha 3$ 波絶対パワー値の相対的増加と θ 波および $\beta 1$ 波絶対パワー値の減少が認められた。

脳波への喫煙の効果については、禁煙ではピーク α 波周波数減少と徐波成分の増加、つまり脳皮質覚醒度の低下が、喫煙では α 波周波数増加と振幅減小が認められ、つまり脳皮質覚醒度の上昇がおこる(Knott, Venables, 1977)。ラットでnicotinの退薬症候として、 β 波出現率が減少する(柳田, 1990)。脳波の検討から感覚刺激遮断状態では喫煙で興奮作用、雑音での緊張状態では鎮静作用が得られる(Golding, 1982)。雑音での脳波の脱同期化が喫煙で減少し鎮静がおこる(Hasenfratz, 1989)などの報告がある。つまり、脳波所見からは喫煙により中枢神経系の覚醒度が高まるとされている。本研究で認められた θ 波減少、ピーク α 周波数の増加は覚醒作用として、 $\beta 1$ 波(13.5~17.0

Hz) 減少は脱同期化の減少であり鎮静作用として理解される。

このように VEP では、潜時短縮・振幅増大=興奮；潜時延長・振幅減少=抑制とみなされてきた nicotin の効果が、脳波では覚醒、鎮静とみなされているところから、本研究では興奮（覚醒）、抑制（鎮静）として認識したい。

結 論

健康成人男子 38 名（平均喫煙年数：8.5 年，平均喫煙本数：18.6 本/日）を対象とし，市販のタバコ 2 本（nicotin 含有量 2.7 mg/本）を約 10 分間かけて喫煙させ，頭皮上の第 2 誘導（ $O_1 \rightarrow A_{1+2}$ ）および第 5 誘導（ $O_1 \rightarrow Cz$ ）からの VEP を含む脳波，およびその他 4 誘導からの脳波を，喫煙前，喫煙中，喫煙後 10，20，30 分に同時平行して記録し，継時的に統計的に検討して以下の結果を得た。

- 1 第 2 誘導および第 5 誘導から記録された全 38 被験者の群平均 VEP では，いずれも喫煙中のみ N4 が出現し，喫煙 10 分後には消失した。とくに P2~P4 の成分潜時は，喫煙中より持続して延長傾向を呈したが，その他の成分潜時は喫煙中から短縮，後延長の傾向を呈した。頂点間振幅は喫煙中増大，後持続して減少する傾向を呈したが，第 5 誘導からの群平均 VEP では，喫煙中より持続して振幅減少する成分も多かった。各被験者の VEP についての Component Analysis により，全 38 被験者の群平均 VEP での潜時および振幅の変化が，統計的に有意な変化であることが証明された。これらの変化は，nicotin による初期興奮（覚醒）効果と，短い nicotin の半減期，tachyphylaxis の発現による抑制（鎮静）効果を表しているものと考えられた。
- 2 各被験者の，1 日の平均喫煙本数と，VEP 成分の潜時および振幅の変化率と相関係数から，喫煙の効果は，多量喫煙者ほど著明であることが分かった。このことは，多量喫煙者ほど禁煙による nicotin への感受性が高まっていることを示すものと考えられた。
- 3 脳波の周波数分析からは，喫煙後， θ 波減少およびピーク α 周波数増大から覚醒作用が， $\beta 1$ 減少，つまり脱同期化の減少から鎮静作用が示され，喫煙による“覚醒した鎮静状態”がもたらされたと考えられるが，これは上記 VEP の変化と一致するものと考えられた。

本研究について，徳島大学神経精神医学教室の教室員各位の協力と支援に深謝します。

本論文の要旨は，第 22 回日本脳波筋電図学会

(1992, 10 月, 東京) および第 11 回西日本精神神経学会 (1993, 11 月, 松山) において発表した。

文 献

- 1 安東 潔(1991)：ニコチン依存の行動薬理学の研究。臨床精神医学，20，17-721
- 2 Boulton, A. A., Yu, P. H. and Tipton, K. F. (1988)：Biogenic amine adducts, monoamine oxidase inhibitors, and smoking. *Lancet*, 1, 114-115
- 3 Brazell, M. P., Mitchell, S. N., Joseph, M. H. and Gray, J. A. (1990)：Acute administration of nicotine increases the in vivo extracellular level of dopamine. *Neuropharmacology*, 29, 1177-85
- 4 Friedman, J. and Meares, R. (1979)：Tobacco smoking and cortical evoked potentials: an opposite effect on auditory and visual systems. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 7, 609-615
- 5 Golding, J. F. and Mngan, G. (1982)：Arousing and dearousing effects of cigarette smoking under conditions of stress and mild sensory isolation. *Psychophysiology*, 19, 449-456
- 6 Golding, J. F. (1988)：Effects of cigarette smoking on resting EEG, visual evoked potentials and photic driving. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 29, 23-32
- 7 Hall, R., Rappaport, M., Hopkins, H. K. and Griffin, R. (1973)：Tobacco and evoked potential. *Science*, 180, 212-214
- 8 Hasenfratz, M., Michel, C. and Nil, R. (1989)：Can smoking increase attention in rapid information processing during noise? Electrocutical, physiological and behavioral effects. *Psychopharmacology*, 98, 75-80 (Houezec ら, 1991 から引用)
- 9 石元康仁・徐 明・山口浩資・古田典子・生田琢巳(1993)：SEP (体性感覚誘発電位) および脳波への喫煙の効果。四国医誌，49, 52-70
- 10 Kessler, I. I. and Didmond, E. L. (1974)：Epidemiological studies of Parkinson's disease I. Smoking and Parkinson's disease: a case survey and explanatory Hypotheses. *Am. J. Epidemiol.*, 94, 150-156

- 11 Knott, V. J. and Venables, P. H. (1977): EEG alpha correlates of non-smokers, smokers, smoking, and smoking deprivation. *Psychopharmacology*, 14, 150-156
- 12 Knott, V. J. (1990): Effects of cigarette smoking on subjective and brain evoked responses to electrical pain stimulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 35, 341-346
- 13 Leigh, G. (1982): The combined effects of alcohol consumption and cigarette smoking on critical flicker frequency. *Addict-Behav.*, 7, 251-259
- 14 McKenell, A. C. (1970): Smoking motivation factors. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.*, 9, 8-22
- 15 Newhouse, P. A., Fertig, J. and Penetar, D. (1989): The cognitive and behavioral effects of nicotine. Abstract of American College of Neuropsychopharmacology, 28th Annual Meeting 38 (安東 潔, 1990 から引用)
- 16 斎藤孝一・絵内利啓(1985): VEP (視覚誘発電位)の選択的記録のため10-20電極法による電極配置. *四国医誌*, 41, 263-277
- 17 Sherwood, N., Kerr, J. S. and Hindmarch, I. (1992): Psychomotor performance in smokers following single and repeated doses of nicotine gum. *Psychopharmacology-Berl.*, 108, 432-436
- 18 筒井 純(1987): 視覚誘発電位のトポグラフィー. *臨床脳波*, 29, 445-449
- 19 Woodson, P. P., Baetting, K., Etkin, M. W., Kallman, W. M., Harry, G. J., Kallman, M. J. and Rosecrans, A. (1982): Effects of nicotine on the visual evoked response. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 17, 915-920
- 20 柳田知司(1990): ニコチン退薬症候の新しい研究法. *Clinical Neuroscience*, 8, 110