

原 著

体性感覚誘発電位 (SEP) および脳波への diazepam と sodium valproate の急性効果

花野 素典, 松岡 浩司, 友竹 正人, 木原 章一, 生田 琢己

徳島大学医学部神経精神医学教室 (主任: 生田琢己 教授)

(平成8年11月25日受付)

The acute effects of diazepam and sodium valproate on the human SEP (Somatosensory Evoked Potential) and EEG

Motonori Hanano, Koji Matsuoka, Masahito Tomotake, Shoichi Kihara and Takumi Ikuta

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

(Director: Prof. Takumi Ikuta)

SUMMARY

The acute effects of diazepam (DZP) and sodium valproate (VPA) on somatosensory evoked potential (SEP) were studied with 16 healthy male subjects (26~43 y. o.). In the two experimental sessions on different days, DZP (0.1 mg/kg) or VPA (5 mg/kg) was orally administered for each subjects. EEGs containing SEPs evoked by electric stimuli once every 5 sec were derived from the two derivations (monopolar: C3'→A1+2, bipolar: C3'→F3') and recorded into magnetic tape, before and 30, 60, and 90 min after the administration of these drugs. Reproducing the tape, SEPs with 1024 msec of analysis time were obtained by averaging 100 responses, and EEGs were subjected to the frequency analysis. Consecutive changes of group mean SEP were studied. Individual SEPs were subjected to the component analysis, and to the statistical assessment together with EEG. The following results were obtained.

1. After the administration of DZP, amplitudes of middle and long latency component significantly decreased and continued from early stage. The latencies were significantly increased and recovered for the middle latency component (P3~N4), while decreased for those of long latency component (N5~) later. After administration of DZP, in EEG, the power % were significantly increased for not only drug induced β but also δ and θ , and they had significant positive correlation with the latencies of middle latency component. These results suggest that DZP has the transient inhibitory effect to brainstem reticular formation, thalamus and hypothalamus, and continuous inhibitory effect to cerebral gray matter from early stage, and might facilitate transmission in cerebral white matter through GABA neuron system.

2. After the administration of VPA, the latencies did not significantly change for

latencies of middle latency component, but increased for these of long latency component (P6~). Amplitudes of middle and long latency components decreased significantly. In EEG, the power % were significantly increased for $\alpha 1$ and decreased for $\beta 2$. These results suggest that VPA has no or weak effect to brainstem reticular formation, thalamus and hypothalamus, while it has the inhibitory effect to cerebral gray matter through GABA neuron system.

(received November 25, 1996)

Key words : SEP, EEG, diazepam, sodium valproate, GABA

ベンゾジアゼピン系抗不安薬 diazepam (以下 DZP) と抗てんかん薬 sodium valproate (以下 VPA) はいずれもその抗痙攣作用が臨床に応用されている。しかしその体性感覚誘発電位 (SEP) への急性効果については、DZP については詳細な継時的研究はなく、VPA については短潜時成分についての報告のみであり、まだ十分に検討されていない。本研究では、当教室の組織的な大脳誘発電位研究の一環として、健常被験者について DZP および VPA の SEP への急性効果について研究した。

研究対象

SEP における性別 (Ikuta, 1969; Ikuta ら, 1980; Ikuta, Furuta, 1982) およびてんかんを含む精神神経疾患 (金澤ら, 1996) の影響を避けるために、成人男性健常被験者のみを対象とした。被験者は、26~43 歳 (平均 31.7 ± 4.8 歳)、身長 161~181 cm (平均 170.6 ± 5.6 cm)、体重 48~87 kg (平均 68.9 ± 12.2 kg) の医局員 16 名であり、全員向精神薬物の使用者ではなく、正常脳波で右利きであった。被験者にはあらかじめ本研究について十分に説明し、同意を得た。

研究方法

1 薬物投与の方法

各被験者について、各々 DZP (0.1 mg/kg)、および VPA (5 mg/kg) による実験は、数日を隔て行い、当日は実験開始 5 時間前からの飲食、喫煙を禁じ、約 200 ml の水で服薬させた。

2 SEP および脳波の記録方法

各被験者は頭皮上に 10-20 国際電極法に準拠して記録電極を装着した後、24~25°C に保たれた shielded room 中の記録用椅子に腰掛け、約 70° 後傾した静臥閉眼状態で、右手関節部で刺激間隔 5 秒で経皮的に正

中神経を電気刺激して SEP を含む脳波を記録した。電気刺激の強度は拇指球筋の収縮をきたす閾値 (平均 85.2 ± 20.6 V, 範囲 42.3~133.2 V) とし、刺激のパルス幅は 0.1 msec (大蔵・斎藤, 1988 a) とした。電気刺激の 1 秒後に弱い単発閃光刺激、その 2 秒後に弱い単発 click 音刺激を、さらに 2 秒後に次の電気刺激を与えるサイクルを繰り返して、被験者の意識水準を一定に保たせ、脳波で監視した。

記録誘導は、SEP の偏位量による至適電極配置としての総合優先順位 1 位の単極誘導 (C3'→A1+2) (大蔵・斎藤, 1988 b)、および Shagass (1964) の部位を日本人に合わせて改変した誘導、つまり頭頂より 6.5 cm 左側 (刺激対側) に位置する傍矢状線上で、2 cm 後方の C3' と 5 cm 前方の F3' を結ぶ双極誘導 (C3'→F3') (Ikuta ら, 1980) を用いた。

SEP の記録開始時間は、DZP および VPA の Tmax (各々約 60 分) を参考にして、薬物服用前、服用後 30, 60, 90 分の各時点から約 10 分間にわたって計 4 回 SEP を含む脳波を前記両記録誘導から導出し、記録した。Preamplifier AB-662M を用い、時定数 0.1 sec, 高域 filter 100 Hz で、hum 除去機構を作動させずに増幅させ、電気刺激と同期する trigger pulse とともに Data Recorder RX-50L (TEAC) で録磁した。

3 Data 処理方法

3.1 SEP の data 処理

前記 Data Recorder の第 1 および第 4 channel に録磁されている SEP を含む脳波を、眼球運動、筋電図などのアーチファクトを視察により除去しながら再生し、第 12 channel に録磁されている trigger pulse を用いて、加算平均装置 (ATAC-210, 1024 address × 2²⁰ bit, 日本光電) によって、解析時間 104 msec にて 100 回加算平均して個々の SEP を記録した。PANAFACOM U-1100 によって floppy disk に録磁さ

れた個々の SEP 波形を、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基線を修正した後、汎用コンピューターで処理した。

3.1.1 群平均 SEP の検討

両記録誘導別に、各記録時間について、全 16 被験者の SEP 波形を総加算平均した群平均 SEP (Group Mean SEP) (Ikuta ら, 1980) を求め、CRT (cathode-ray-tube) 上で、健常成人男性 100 名の compsite SEP (香川ら, 準備中) と重ねて表示し、Saletu ら (1972) の命名法も参考にして、P1~P8, N1~N8 の成分を特定し、その継時的変化を検討した。

3.1.2 各被験者の SEP の検討

3.1.1 に記述したのと同様に、両記録誘導別に、対応する記録時間の群平均 SEP を基準として、CRT 上に重ねて表示し、各被験者の当該記録時間の SEP の各成分を特定し、その data (潜時と振幅) を記録した。そして、各 16 被験者について、両記録誘導別に、各成分潜時、頂点間振幅の服用後各時間の計測値と服用前との差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また、服用後計測値の服用前に対する比 (%) の平均を求めた。

3.2 脳波の data 処理方法

脳波解析は録磁された各記録時間の SEP を含む脳

表 1 DZP および VPA による SEP 各成分潜時の変化

	DZP								VPA							
	単極誘導 (C3'→A1+2)				双極誘導 (C3'→F3')				単極誘導 (C3'→A1+2)				双極誘導 (C3'→F3')			
	MEAN	AF30	AF60	AF90	MEAN	AF30	AF60	AF90	MEAN	AF30	AF60	AF90	MEAN	AF30	AF60	AF90
P1	15.7				15.4				14.1				15.4			
N1	20.3				20.4		↑	↑	19.1				20.4			
P2	27.8				29.9				26.2				29.7			
N2	33.0				35.2				30.6				35.2			
P3	44.1	↑	↑↑	↑↑	47.8	↑			42.8				48.9			
N3	70.9	↑↑	↑		77.8	↑	↑↑		70.4				80.8			
P4	102.1	↑	↑		96.0	↑	↑↑		100.1				98.2			
N4	126.1	↑↑	↑		118.0	↑↑	↑↑		127.9				128.0			
P5	178.3				174.0				181.0				174.9			
N5	220.3			↓	222.5			↓	215.8				216.3			
P6	265.7			↓	280.0			↓↓	260.3	↑↑	↑↑	↑↑	265.0	↑↑	↑↑	
N6	335.0			↓	337.4		↓↓	↓↓	325.4			↑↑	325.5			
P7	372.7				384.5				368.3			↑↑	382.1			
N7	416.7				419.6				413.4			↑↑	421.4			
P8	466.3				457.6				493.1				470.3			
N8	493.3				485.8				528.2				506.9			

全 16 被験者の両記録誘導から記録された SEP 各成分の服用前平均潜時 (msec) と、服用後 30 分 (AF30), 60 分 (AF60), 90 分 (AF90) の値の服用前値との差の Wilcoxon signed-ranks test の結果 (↑: $p < 0.05$, ↑↑: $p < 0.01$, ↑, ↓, は各々延長, 短縮を表わす)。

表2 DZP および VPA による SEP 各成分平均頂点間振幅の変化

	DZP								VPA							
	単極誘導 (C3'→A1+2)				双極誘導 (C3'→F3')				単極誘導 (C3'→A1+2)				双極誘導 (C3'→F3')			
	MEAN	AF30	AF60	AF90	MEAN	AF30	AF60	AF90	MEAN	AF30	AF60	AF90	MEAN	AF30	AF60	AF90
P1-N1	340.9				361.3				368.3			↓	320.0			
N1-P2	728.6			↓	1050.8				668.6	↓↓	↓		1184.5			
P2-N2	370.8				387.8				339.5			↑	507.7			
N2-P3	1034.2		↑	↑	663.9				954.4				817.8			
P3-N3	1647.8				1358.6			↓	1707.4				1632.0			
N3-P4	1116.2				471.1				1349.8				660.4			
P4-N4	1145.5	↓↓	↓		550.8		↓		1208.6				690.5			
N4-P5	1836.6	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	702.7				1724.2	↓	↓↓↓	↓↓↓	732.1			
P5-N5	843.6				729.9	↓		↓	802.2				652.2	↓		
N5-P6	1087.0	↓	↓		634.2			↓	1000.6				640.0			
P6-N6	1858.8	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	819.5	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	1899.3	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	949.6	↓↓↓	↓	↓↓↓
N6-P7	693.5			↓	536.5			↓	695.7				686.6	↓		
P7-N7	823.1			↓	335.1				658.8			↓	381.7			
N7-P8	900.1		↓↓	↓	386.4	↓			1004.6			↓↓	448.6			
P8-N8	413.3				290.2				581.0				371.4			
P1-N4	778.7	↓			336.1				650.4			↓	367.2			
P1-N6	726.1			↓	409.2				764.1				565.4	↓		↓↓↓
N1-P4	822.4				704.1				1004.0				817.0			
N1-P5	1429.1	↓	↓	↓	893.1	↓↓			1482.4		↓↓		782.8			
N1-P6	1710.0	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	798.0				1654.7	↓	↓↓↓	↓↓↓	770.6			
N3-P5	1807.6	↓↓↓	↓	↓↓↓	994.6	↓↓↓	↓	↓	1865.4	↓	↓↓↓	↓↓↓	936.1		↓	
N3-P6	2065.2	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	774.4				2037.7	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	892.8			
N4-P6	2031.8	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	830.4	↓↓↓	↓↓↓	↓	1896.5	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	845.9	↓↓↓		↓
P6-N7	2138.4	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	653.3		↓	↓	1862.4	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	646.3		↓	↓↓↓
P3-N6	1615.3				1448.9			↓	1592.0				1717.2	↓↓↓	↓	↓

全16被検者の両記録誘導から記録された SEP 各成分の頂点間平均振幅 (MEAN) (振幅は50 μ V=128) と、服用後30分 (AF30), 60分 (AF60), 90分 (AF90) の値の服用前値との差の Wilcoxon signed-ranks test の結果. (↑: $p < 0.05$, ↑↑: $p < 0.01$, ↑, ↓は各々増大, 減少を表わす.)

波を A/D 変換し、FFT (高速フーリエ変換) 法を用いて周波数分析を行った。サンプリングレート 128 Hz, 512 point で各 4 sec 間の 8 エポック (32 sec) について 0.25 Hz 刻みに周波数分析を行い、絶対パワーを算出した (Dell 333 s/L)。周波数帯域区分は δ (2.0~3.75 Hz), θ (4.0~7.75 Hz), $\alpha 1$ (8.0~9.75 Hz), $\alpha 2$ (10.0~12.75 Hz), $\beta 1$ (13.0~19.75 Hz), $\beta 2$ (20.0~30.0 Hz) の 6 帯域とし、各帯域別に power % を求めて、服用後各時間の power % と服用前との差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また、服用後 3 回の power % の、服用前に対する比 (%) の平均を求めた。

3.3 SEP 各成分と脳波 power % の相関の検討

各 SEP の各成分の潜時、頂点間振幅と各周波数帯域別 power % との相関係数 (Pearson's product moment correlation coefficient) を求めて検討した。

研究結果

1 群平均 SEP

両記録誘導からの DZP, VPA 服用前の群平均 SEP は、基本的にはいずれも著明な N1, P3, N3, P5, N5, P6, N7 を含む概ね 4 相性の輪郭を呈し、P1~P8, N1~N8 成分が特定された。

DZP 服用後、潜時は P3~N4 の中潜時成分が延長し、P5 以降の長潜時成分が短縮する傾向を示した。また振幅は、N4, P6, N7 が服用後早期から著明に減少し、N2 は増大 (陰性偏位) した。その他の振幅は全般的に減少する傾向がうかがわれた。

VPA 服用後、潜時は P5 以降の長潜時成分が延長する傾向が見られた。また振幅は、N4, P6, N7 が服用後早期から著明に減少し、N2 は増大 (陰性偏位) した。その他の振幅は全般的に減少する傾向がうかがわれた (図 1)。

2 各被験者の SEP

服用前の各被験者の SEP は基本的には対応する記録誘導の服用前群平均 SEP 波形に準じており、概ね P1~P8 および N1~N8 の成分を特定することができた。

各 16 被験者について、両記録誘導から服用前に記録された SEP の各成分の平均潜時 (表 1) および各頂点間平均振幅 (表 2) は表示されている。

2.1 各被験者の SEP の潜時の変化

DZP 服用後、単極誘導では、P3~N4 の中潜時成分潜時が服用後 30 分から 60 分で有意に延長し (105~114%), 90 分後では概ね回復した。P5 以降の

長潜時成分では、服用後 30 分, 60 分では有意な変化はなく, 90 分では N5~N6 が有意に短縮した (92~96%)。双極誘導も同様の結果であった。

VPA 服用後、中潜時成分の潜時に有意な変化は認められなかったが、長潜時成分 P6 が服用後 30 分から有意に延長し、単極誘導では 90 分まで (106~109%)、双極誘導では 60 分まで (105~107%) 持続した。単極誘導では 90 分から N6, P7, N7 潜時も有意に延長した (101~102%) (表 1)。

2.2 各被験者の SEP の振幅の変化

DZP 服用後、単極誘導では、中~長潜時成分の概ね殆どの頂点間振幅が有意に減少したが、N2-P3 では 60 分から有意に増大した (240%)。つまり、中~長潜時成分にわたって振幅が減少したが、特に N4, P6, N7 振幅は早期から著明に減少した。N2 は増大 (陰性偏位) した。双極誘導でも同様の結果であった。

VPA 服用後、単極誘導では、中潜時成分、長潜時成分の概ね殆どの頂点間振幅が有意に減少したが、P2-N2 が 90 分後に有意に増大した (366%)。つまり、中~長潜時成分にわたって振幅が減少したが、特に N4, P6, N7 振幅は早期から著明に減少した。N2 は増大 (陰性偏位) した。双極誘導でも同様の結果であった (表 2)。

3 脳波の周波数帯域 power % の変化

DZP 服用後、有意な変化としては、単極誘導では δ 波帯域 power % は、30 分で増加し (214%)、その後回復したが、 θ 帯域では 60 分で増加し (162%)、その後回復した。双極誘導では δ , θ 帯域とも有意な変化はなかった。両誘導で、 $\alpha 1$ 帯域では有意な変化は認められなかった。 $\alpha 2$ 帯域では 30 分から 60 分で減少し (69~80%)、その後回復した。 $\beta 1$ 帯域では 30 分から 90 分で増加した (120~137%)。双極誘導で $\beta 2$ 帯域では 30 分から 60 分で増加し (117~122%)、その後回復した。単極誘導では有意な変化はなかった。

VPA 服用後、有意な変化としては、両誘導で $\alpha 1$ 波帯域 power % は 90 分で増加した (144~145%)。 $\alpha 2$ 帯域は双極誘導で 30 分で減少した (88%)。 $\beta 2$ 帯域は単極誘導では 60 分から 90 分で、双極誘導では 60 分後に減少した (85~92%)。 δ , θ , $\beta 1$ 帯域には有意な変化は認められなかった (表 3)。

4 SEP 各成分と脳波 power % の相関

4.1 SEP 各成分潜時と脳波 power % の相関

DZP では概ね両誘導とも P3~P4 の中潜時成分と α 帯域は有意な負の相関を示し、 δ , θ , 及び $\beta 1$ 帯域とは有意な正の相関を示した。

VPA では一定した有意な相関はなかった (表4).

かった (表5).

4.2 SEP 各成分の頂点間振幅と脳波 power %の相関

考 察

DZP では単極誘導で N1-P5, N1-P6, P6-N7, N7-P8 等と概ね α 帯域が有意な正の相関を示し, δ , θ , 及び β 帯域とは逆に概ね有意な負の相関を示した.

SEP の起源については約 20 msec までの短潜時成分は皮質下起源の電位であり (柿木, 1991), 覚醒水準, 睡眠 (Goff ら, 1966), 麻酔剤 (Abrahamian ら, 1963) などの影響を受けにくい. それ以後は, 早期に出

VPA では両誘導について一定した有意な相関はな

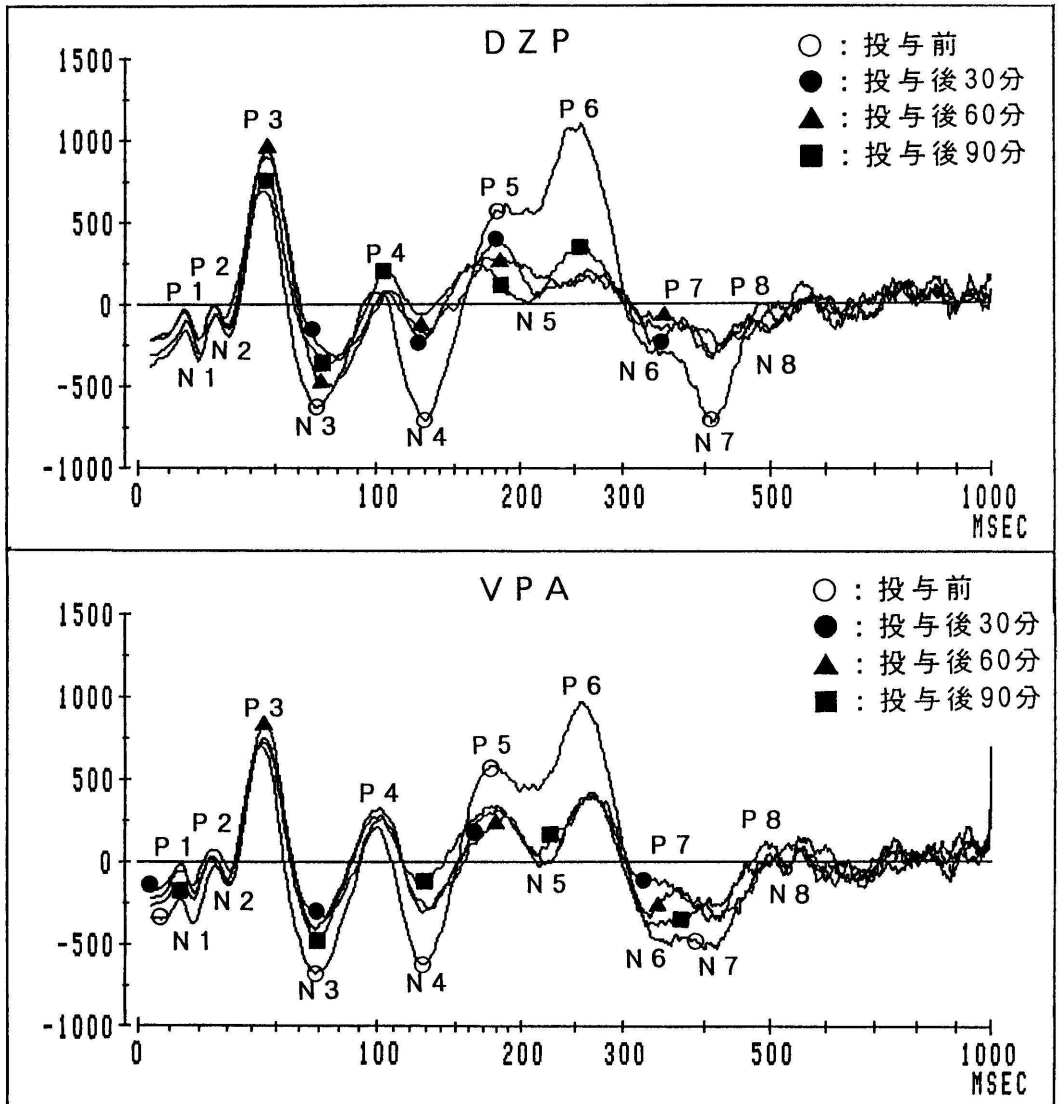


図1 DZP, VPA 服薬前後の各記録時間ごとの全16被検者の単極誘導群平均 SEP. 薬物は上段は DZP, 下段は VPA. 縦軸は基線からの振幅 (50 μ V=128). 横軸 (時間軸) は対数目盛.

表3 DZP および VPA による脳波の power % の変化

		周波数帯域 (Hz)	δ (2.0-3.75)	θ (4.0-7.75)	$\alpha 1$ (8.0-9.75)	$\alpha 2$ (10.0-12.75)	$\beta 1$ (13.0-19.75)	$\beta 2$ (20.0-30.0)
DZP	単極誘導 (C3'→A1+2)	AF30	↑			↓	↑↑	
		AF60		↑↑		↓↓	↑	
		AF90					↑	
	双極誘導 (C3'→F3')	AF30				↓↓	↑↑	↑
		AF60				↓↓	↑↑	↑
		AF90					↑↑	
VPA	単極誘導 (C3'→A1+2)	AF30						
		AF60						↓↓
		AF90			↑			↓
	双極誘導 (C3'→F3')	AF30				↓		
		AF60						↓
		AF90			↑↑			

両記録誘導における各周波数帯域の服用後30分 (AF30), 60分 (AF60), 90分 (AF90) の power % と服用前値との差の Wilcoxon signed-ranks test の結果 (↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01, ↑, ↓は各々増加, 減少を表わす)。

表4 DZP および VPA 服用後の SEP 各成分潜時と脳波の各周波数帯域の power % との相関

	DZP												VPA												
	単極誘導 (C3'→A1+2)						双極誘導 (C3'→F3')						単極誘導 (C3'→A1+2)						双極誘導 (C3'→F3')						
	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	
P1					↓	↑↑																			
N1		↑			↑	↑↑	↑											↑	↑	↑	↑				
P2	↑↑					↑							↓						↑↑				↑		
N2											↑		↓									↑			
P3				↓↓							↑↑				↑										
N3	↑	↑		↓↓	↑						↑↑													↑	
P4		↑		↓↓	↑↑				↓	↓	↑↑														
}																									
P6											↓				↑										
N6			↑												↑										
P7																									
N7													↓								↑				
P8									↑																
N8																					↑			↓	

両記録誘導から記録された SEP 各成分の潜時と脳波の各周波数帯域別 power % との相関係数の検定結果 (↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01, ↑, ↓は各々正, 負の相関を表わす)。

現する成分ほど刺激対側の脳皮質感覚野の上肢支配領域直上の頭皮付近に限局するが、潜時 100 msec 以降の頭皮上分布は vertex で最高電位を示し、左右対称性に広範囲となり、音や光刺激による反応との共通性をもってくる。これらの特徴より加藤 (1987) は、便宜的に潜時 100 msec を境界とし、中潜時成分と長潜時成分とに分けた。そしてこのような生理学的特徴から、SEP の中～長潜時成分のうち早期に出現するものほど脳皮質一次感覚野と密接な関係をもって発生し、反対に潜時が長くなるにつれて皮質連合野やその他の皮質領域など、体性感覚系とは別な非特異的な経路から生じ、認識、記憶、驚愕等の高次脳機能に関するものと考えられている (Desmedt ら, 1983)。また、岡田 (1992) は脳腫瘍患者の検討から N130, P180 成分 (本研究の N4, P5 に相当する中潜時成分) は単なる volume conduction ではなく、脳梁、視床皮質路が発生源であると推測しており、中潜時成分は覚醒レベルに影響されやすく (Fruhstorfer, 1971; Velasco ら, 1980)、覚醒時と睡眠時の SEP の比較から本研究の P4, P5 は脳幹部網様体自体、ならびに脳幹部網様体からの入力によって刺激を受ける視床、視床下部の影響を受けるといわれている (Goff ら, 1966; Velasco ら, 1980)。

本研究結果では、DZP 服用後、まず潜時については、30分から60分では P3～N4 の中潜時成分で有意に延長し、90分では回復したが、N5～N6 の長潜時成分で有意に短縮した。DZP 服用後の SEP 成分潜時の中潜時での延長、長潜時での短縮の報告は、Saletu ら (1972) の服用前および服用後 2 時間の SEP の比較の報告はあるが、本研究ではさらに経時的変化をも捉えることができた。長潜時成分での潜時短縮については Saletu ら (1972) は、DZP 服用によって増加する β 波と関連があると報告しているが、本研究では脳波の β 波帯域 power % と SEP 長潜時成分に有意な相関は殆どなく、中潜時成分と有意な正の相関があった。

振幅については、中潜時、長潜時成分とも有意に減少した。これも Saletu ら (1972) の報告と一致する。特に N4, P6, N7 は服用後 30 分の早期からの記録で著明に減少した。P5 以降の長潜時成分では、振幅は、早期から有意に減少し、90 分後に潜時は有意に短縮した。意識状態や注意など精神的要因でも変化しやすい中～長潜時大脳誘発電位の生理学的機序は複雑であるが、潜時の変化は大脳白質、振幅の変化は大脳灰白質の機能を反映するという報告 (Brown ら, 1987; 江川ら, 1995)、および、DZP は大脳皮質の表層程多く存

在している GABA ニューロン系 (久保田, 1990) の作用を増強するという報告、を考えあわせると、DZP によって、早期からの中～長潜時成分の振幅減少が持続し、中潜時成分潜時が延長後回復し、次いで長潜時成分潜時が短縮するという結果は、まず大脳灰白質での GABA 抑制系が増強され、脳幹部網様体、視床、視床下部が一過性に抑制された後に、大脳白質で何らかの神経伝達が促進されたものと考えられた。

VPA 服用後、まず潜時については、中潜時成分に有意な変化は認められなかったが、30分から90分では P6～N7 の長潜時成分のみ有意に延長していた。このことから VPA が DZP と異なり、脳幹部網様体、視床、視床下部への作用がないか、あっても弱いものであると考えられた。なお、VPA が SEP に及ぼす影響については、抗てんかん薬長期服用患者での短潜時成分の振幅が減少し、潜時に変化はないという報告、または SEP に影響はないという報告のみであり (金澤, 1996; Mervaala ら, 1987)、中～長潜時成分については本報告が最初であり、他に比較できるものはなかった。

振幅については、中～長潜時成分で早期から有意に減少し持続した。これは、振幅の変化は大脳灰白質の機能を反映するという報告 (Brown ら, 1987; 江川ら, 1995)、VPA の抗てんかん作用が主として脳内 GABA 濃度を増加させる機構によること (McClean, Macdonald, 1986)、および、GABA ニューロンは大脳皮質の表層程多く存在していること (久保田, 1990)、を考えあわせても大脳灰白質への抑制効果として理解される。

脳波については、DZP 服用後の速波の増加が斎藤ら (1976) によって報告されているが、本研究では徐波も有意に増加しており、同じく徐波の増加を認めた木下ら (1988) の報告にあるように、静穏作用 (tranquility) の他に、鎮静作用 (sedation) の存在も推測された。VPA 服用後、本研究では有意に $\beta 2$ 波帯域 power % の減少と $\alpha 1$ 帯域の増加をきたした。これまでは VPA 服用による脳波への影響については一定の結論は得られておらず、有意な変化はないとの報告があるが (Herkes ら, 1993; Sannita ら, 1989)、これは被験者が少数のてんかん患者であるためかもしれない。脳波の周波数について仙波, 融 (1996) は視床皮質路の活動が促進されると脳波が速波化し、抑制されると徐波化が引き起こされると報告している。本研究では DZP で、脳波が有意に徐波化しただけでなく、SEP の中潜時成分潜時が有意に延長し、徐波 δ , θ 帯域と中

潜時成分 N3, P4 潜時と有意な正の相関があったことから、脳幹網様体、視床、視床下部を含む視床皮質路の活動が抑制されたものと考えられる。しかし速波 $\beta 1$ 帯域と中潜時成分 N3, P4 潜時にも有意な正の相関があり、また振幅についても速波 $\beta 1$ 帯域と徐波 δ , θ のいずれもが長潜時成分 P5, P6, N7 幅と有意な負の相関があった。これは前記の仙波、融 (1996) の視床皮質路の活動の促進としては説明できない。速波化については、ベンゾジアゼピン系の薬物などによって増加する速波 (諏訪ら, 1964) は、必ずしも覚醒水準の上昇を意味せず (斎藤, 1981)、静穏作用 (tranquility)、あるいは抗不安作用を反映することから (木下ら, 1988)、発生機序が生理的 β 波とは異なるためであると考えられた。VPA では、潜時、振幅ともに power % との相関について一定の傾向はなかった。

情動中枢は視床下部にあり、その調整機構として中隔、海馬系と扁桃体という辺縁系があり、青斑核細胞の興奮性の低下で不安が抑制されるといわれている (Redmond, 1979)。そしてその青斑核ノルアドレナリン作動性投射系は上行性網様体賦活系の本体、ないしはその重要な要素の一つと言われている (香山, 1994)。DZP の抗不安効果についてはセロトニン、ドーパミン系の関与も指摘されており (田中正敏, 1990)、VPA も感情障害などにも有効とされているが、DZP も VPA もその主な薬理作用は GABA を介するといわれている。

本研究の結果を DZP および VPA の薬理作用、臨床効果、副作用と照らし合わせて考えると、DZP は視床下部、扁桃体、青斑核などを抑制することにより、抗不安作用、鎮静作用をもたらし、また、心臓血管系や呼吸器系の調節に重要な役割を果たしている網様体腹外側浅在野、橋被蓋外側部を介して (Dean, Coote, 1986; Saper, Loewy, 1980)、心臓、呼吸、胃腸系を抑制するという副作用を呈するものと考えられるが、VPA はその作用も、副作用も殆ど認められないと考えることができる。

結 論

健康成人男子 16 名を対象とし、DZP (0.1 mg/kg)、VPA (5 mg/kg) を服用させ、単極 (C3'→A1+2) および双極誘導 (C3'→F3') からの SEP を含む脳波を継時的に、服用前、服用後 30, 60, 90 分から記録し、SEP の潜時、振幅、および脳波について統計的に検討して以下の有意な変化を認めた。

1. DZP 服用後、SEP では、早期からの中～長潜

時成分の振幅の減少が持続し、P3～N4 の中潜時成分の潜時は延長後回復、N5 以降の長潜時成分の潜時は 90 分後から短縮した。脳波では、 β 波帯域 power % の増加とともに δ , θ 帯域の増加も認められ、各々 SEP の中潜時成分潜時と正の相関を示した。以上のことは DZP 服用による GABA を介する脳幹網様体、視床、視床下部への一過性の抑制作用と、持続的な大脳灰白質への抑制作用として理解した。次いで認められる長潜時成分の潜時短縮は大脳灰白質における何らかの神経伝達の促進によるものと考えられた。

2. VPA 服用後、SEP では、早期から中～長潜時成分の振幅減少は持続した。中潜時成分の潜時には変化はなく、服用後早期から P6 以降の長潜時成分潜時のみ延長した。脳波では $\alpha 1$ 波帯域 power % の増加と $\beta 2$ 帯域の減少が認められ、VPA には明らかな鎮静作用は認められなかった。それゆえ VPA は脳幹網様体、視床、視床下部への作用がないか、あっても弱く、服用後早期からの GABA を介する大脳灰白質への抑制効果を示すものとして理解した。

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、古田典子助手の data 処理への寄与に深謝します。

本論文の要旨は、第 12 回西日本精神神経学会 (1996 年, 11 月, 宮崎) において発表した。

文 献

- 1 Abrahamian, H. A., Allison, T., Goff, W. R. and Rosner, B. S. (1963): Effects of thiopental on human cerebral evoked response. *Anesthesiology*, 24, 650-657
- 2 Brown, J. J., Shftit, R. L. and Sollinger, H. W. (1987): Visual evoked potential changes following renal transplantation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 66, 101-107
- 3 Dean, C. and Coote, J. H. (1986): A ventromedullary relay involved in the hypothalamic and chemoreceptor activation of sympathetic postganglionic neurones to skeletal muscle, kidney and splanchnic area. *Brain Research*, 377, 279-285
- 4 Desmedt, J. E., Huy, N. T. and Bourguet, M. (1983): The cognitive P40, N60 and P100 components of somatosensory evoked potentials and the earliest electrical signs

- of sensory processing in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 56, 272-282
- 5 江川晶子・永峰 勲・小川祐路・古田典子・生田琢己 (1995): 透析患者の体性感覚誘発電位 (SEP) と脳波. *四国医誌*, 51, 126-142
 - 6 Fruhstorfer, H. (1971): Habituation and dishabituation of the human vertex response. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 30, 306-312
 - 7 Goff, W. R., Allison, T., Shapiro, A. and Rosner, B. S. (1966): Cerebral somatosensory responses evoked during sleep in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 21, 1-9
 - 8 Herkes, G. K., Lagerlund, T. D., Sharbrough, F. W. and Eadie, M. J. (1993): Effects of antiepileptic drug treatment of the background frequency of EEGs in epileptic patients. *J. Clin. Neurophysiol.*, 10, 210-216
 - 9 Ikuta, T. (1969): Sexual differences in human somatosensory evoked responses. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, 23, 209-216
 - 10 Ikuta, T., Furuta, N., Kondo, K. and Ohe, S. (1980): The waveform of the group mean SEP of normal human subjects. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 49, 250-256
 - 11 Ikuta, T. and Furuta, N. (1982): Sexual differences in human group mean SEP. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 54, 449-457
 - 12 香川公一・中山 浩・兼田康宏・古田典子・生田琢己 (準備中): 健常成人の体性感覚誘発電位 (SEP) と脳波の性差
 - 13 柿木隆介 (1991): 正中神経刺激による体性感覚誘発電位 (SEP) の発生源 1. 短潜時成分. *臨床脳波*, 33, 816-822
 - 14 金澤 治・長藤 洋・村上登喜子 (1996): 未治療時の高振幅 SEP, VEP がバルプロ酸治療後に正常化した若年性ミオクローテんかんの 1 例. *臨床脳波*, 38, 141-146
 - 15 加藤元博 (1987): 中・長潜時体性感覚誘発電位. *脳脊髄誘発電位* (中西孝雄編), 朝倉書店, 東京, 26-36
 - 16 香山雪彦 (1994): 睡眠・覚醒と中枢アドレナリン作動性投射系. *神経精神薬理*, 16, 489-498
 - 17 木下利彦・岡島詳泰・斎藤朱実・斎藤直己・延原健二・柳生隆視・斎藤正己 (1988): Propranolol の定量脳波学的検討—propranolol, diazepam, placebo の三者間の比較—. *神経精神薬理*, 10, 443-450
 - 18 久保田競 (1990): 前頭野の機能. *ブレインサイエンスIII* (佐藤昌康編), 朝倉書店, 東京, 157-169
 - 19 Mclean, M. J. and Macdonald, R. L. (1986): Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 237, 1001-1011
 - 20 Mervaala, E., Keränen, T., Tiihonen, P. and Riekkinen, P. (1987): The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEPs and BAEPs. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 68, 475-478
 - 21 岡田 順 (1992): 片側正中神経刺激によるヒト体性感覚誘発電位の長潜時両側成分の検討—その起源, および背景脳波との関連—. *四国医誌*, 48, 12-31
 - 22 大蔵雅夫・斎藤和博 (1988 a): 体知覚性誘発電位 (SEP) 記録のための至適刺激パルス幅. *四国医誌*, 44, 50-58
 - 23 大蔵雅夫・斎藤和博 (1988 b): 体知覚性誘発電位 (SEP) 記録のための至適電極配置. *四国医誌*, 44, 59-77
 - 24 Redmond, D. E. Jr. (1979): New and old evidence for the involvement of a brain norepinephrine system in anxiety (Fann, W. E., Editor), *Spectrum*, N. Y., 153-203, (田代信維, 1990 から引用)
 - 25 斎藤正己・南 克昌・喜多成价・津田次臣 (1976): 臨床脳波の定量的解析—その方法と試用—. *脳波と筋電図*, 4, 27-40
 - 26 斎藤正己 (1981): 向精神薬と脳波. *神経精神薬理*, 3, 323-348
 - 27 Saletu, B., Saletu, M. and Itil, T. M. (1972): Effect of minor and major tranquilizers on somatosensory evoked potentials. *Psychopharmacologia*, 24, 347-358
 - 28 Sannita, W. G., Gervasio, L., Zagoni, P. (1989):

- Quantitative EEG effects and plasma concentration of sodium valproate: acute and long-term administration to epileptic patients. *Neuropsychobiology*, 22, 231-235
- 29 Saper, C. B., Loewy, A. D. (1980): Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Research*, 197, 291-317
- 30 仙波純一・融 道男 (1996): 睡眠の神経機構, 神経精神薬理, 18, 5-17
- 31 Shagass, C. and Schwartz, M. (1964): Evoked potential studies in psychiatric patient. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 112, 526-542
- 32 諏訪 望・森田昭之助・三浦敬一郎・駒井澄也・鈴木 隆・黒田知篤 (1964): Chlordiazepoxide の静注による病像の変化, 精神医学, 6, 205-211
- 33 田中正敏 (1990): ストレスの神経精神薬理, 神経精神薬理, 13, 179-182
- 34 田代信維 (1990): Panic disorder の概念, 薬物治療. 神経精神薬理, 13, 157-164
- 35 Velasco, F., Velasco, M., Cepeda, C. and Munoz, H. (1980): Wakefulness-sleep modulation of cortical and subcortical somatic evoked potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 48, 64-72