

原 著

体性感覚誘発電位 (SEP) および脳波への insulin 低血糖の影響

伊藤 嘉信, 河村 一郎, 大蔵 雅夫, 生田 琢己, 友竹 正人,
 荻舎 健治, 香川 公一, 植村 桂次

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10年2月3日受付)

8名の精神分裂病患者に対し小 insulin 療法を施行すると同時に, somatosensory evoked potential(SEP)および脳波を記録した。その結果, SEPのP2以降の成分潜時は両記録誘導で, 注射60分後までに有意に潜時延長し, 持続したが, P1, N1成分潜時は第1記録誘導で, 100分後, 120分後になって有意に潜時延長した。頂点間振幅の変化については両記録誘導で, N3-P4以降の一部の頂点間振幅に有意な振幅減少がみられた。以上から, SEPのP2以降の成分の起源である大脳皮質の活動は低血糖により抑制されやすく, 逆に短潜時成分P1およびN1の起源である皮質下の活動は低血糖により抑制されにくいものと理解された。これは大脳皮質と皮質下の白質のシナプス密度の差異によるものと考えられた。insulin 注射後早期の脳波 power%は, いずれの周波数帯域でも変化がなかったが, 注射80分後以降の脳波 power%は, δ および θ 帯域が有意に増加し, $\alpha 1$ および $\beta 2$ 帯域が有意に減少した。被験者の意識レベルは, insulin 注射60分後までは変化がみられなかったが, 注射60分後以降は明らかに傾眠状態に陥った。このことから初期の低血糖では覚醒を維持させようとする作用が働くが, 低血糖曝露時間が長時間に及ぶと, 覚醒維持の中樞の作用が抑えられる可能性が考えられた。glucose 摂取20分後のSEPは, 潜時, 振幅ともに一部を除いて回復傾向を示し, 脳波 power%はすべての周波数帯域で回復傾向を示した。実際に被験者の意識レベルは, glucose 摂取後清明となった。これらのことから glucose 摂取後は, 脳全体の機能が回復することが示された。

低血糖に基づく急性の精神神経症状については, 意識水準の低下, 思考力低下, 感情不安定など多くの臨床的観察がなされており¹⁻⁴⁾, また低血糖に伴う, 徐波や突発波出現など脳波変化についての報告も多い⁵⁻⁸⁾。しかし低血糖の体性感覚誘発電位 somatosensory evoked

potential (SEP) に及ぼす影響については, 詳細な継時的研究はない。当教室では薬物抵抗性の精神分裂病患者に「小 insulin 療法 (kleine Insulinbehandlung)」⁹⁾を施行しているが, 同療法では insulin 注射後, 意識水準が次第に低下し, 明らかな傾眠状態に陥る。当教室では脳波と同時に誘発電位を記録できる装置が開発されており, 同療法を施行中の患者を対象被験者として, 低血糖に伴う AEP の中～長潜時成分と脳波の変化を継時的に記録し検討した。

研究対象

ICD-10の診断基準¹⁰⁾に基づいて, 症状が持続した精神分裂病 (F20. x 0) と診断され, 抗精神病薬に反応せず, 幻覚や妄想, 興奮など陽性症状が活発で, 当科入院中に小 insulin 療法を受けた患者8名を対象とした。患者本人と家族には, あらかじめ治療および誘発電位, 脳波の記録について十分な説明を行い同意を得た。各被験者のプロフィールを表に示した (表1)。年齢31~47歳 (平均 37.4 ± 5.1 歳) の男性7名, 女性1名であり, 全員心肺系および肝, 腎機能に異常はなく, 各種ホルモン

表1 被験者プロフィール

患者No	年齢	性別	身長	体重	罹病期間	ICD-10診断
1	42歳	男	165cm	61kg	19年	F20.20
2	33歳	女	162cm	61kg	8年	F20.00
3	38歳	男	180cm	67kg	8年	F20.00
4	31歳	男	171cm	73kg	10年	F20.00
5	37歳	男	164cm	73kg	20年	F20.00
6	36歳	男	165cm	60kg	10年	F20.00
7	47歳	男	161cm	70kg	24年	F20.00
8	35歳	男	174cm	70kg	16年	F20.00
平均	37.4 ± 5.1 歳	/	167.8 ± 6.6 cm	66.8 ± 5.5 kg	14.4 ± 6.2 年	/

値も正常であった。空腹時血糖値は正常範囲内にあり、75g-OGTT (oral glucose tolerance test) においても耐糖能異常は認められなかった。また全員向精神薬を服用していたが、治療期間中の処方変更は控えた。

研究方法

1 小 insulin 療法実施の概要

小 insulin 療法⁹⁾に準じて、速効型中性 insulin 注射液 (商品名: ノボリン R 注40, 山之内製薬) を使用した。作用発現時間は約30分, 最大作用発現時間は1~3時間, 作用持続時間は約8時間である。本治療の初日の用量は4単位とし, 以後1日ごとに4単位ずつ増量した。増量していくにつれて傾眠状態が現れるようになり, さらに増量すると, 注射してから傾眠状態に到達するまでの時間は次第に短縮する。注射後約1時間で明らかな傾眠状態に到達するようになるまで増量し, それを各被験者ごとの insulin の維持量とした。

治療日には起床後より飲食を禁じ, AM 7:00~7:30の間に insulin の所定量を皮下注射し, 以後20分ごとに血糖値, 血圧, 脈拍を測定した。血糖値は MEDISENSE 社製の簡易血糖測定装置, エクザクテック 2 (glucokinase 法との誤差は2%未満で, 血糖値が20mg/dl 未満は測定不能) を使用した。その他自覚症状や他覚的身体所見とともに患者の意識水準も調べた。注射120分後に glucose 100g の水溶液を飲ませて, 低血糖状態から回復させた。

2 SEP および脳波の記録方法

各被験者について, insulin 維持量で治療されている期間中に, 1日以上隔てて計3回, SEP および脳波を記録した。しかし, 記録中に体動, 振戦が激しくなり記録を中断した1名と, 精神症状が悪化したため治療を中断した1名は, 2回しか記録できなかった。

各回の記録 session においては, 24~25°C に保たれた治療室内で, 被験者の頭皮上に10-20国際電極法¹¹⁾に準拠して記録電極を装着したあと仰臥させ, 安静閉眼状態で, 右手関節部で刺激間隔5 sec 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86.6±17.4 V, 範囲65.0V~122.5V) とし, 刺激のパルス幅は0.1 msec¹²⁾とした。電気刺激の1 sec 後に弱い単発閃光刺激, その2 sec 後に単発 click 音刺激を, さらにその2 sec 後に次の電気刺激を与えるサイクルを繰り返して, auditory evoked potential (AEP) および visual evoked

potential (VEP) が同時並行して記録された。

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 C_{3'}→A₁₊₂ (第1記録誘導)¹³⁾, および Shagass¹⁴⁾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6.5cm 左側 (刺激対側) に位置する傍矢状線上で, 2 cm 後方の C_{3'} と 5 cm 前方の F_{3'} を結ぶ双極誘導 C_{3'}→F_{3'} (第4記録誘導)¹⁵⁾を用いた。両記録誘導から誘導された SEP を含む脳波は, 前置増幅器 AB-622M (日本光電) を用い, 時定数0.1sec, 高域フィルター100Hz で, hum 除去機構を作動させずに増幅され, 電気刺激と同期する trigger pulse とともに data recorder の第1および第4ch に録磁された。

SEP を含む脳波は, 被験者の状態観察時間に一致させて, insulin 注射前, 注射後20分, 40分, 60分, 80分, 100分, 120分および glucose 水溶液飲用後20分の各時点から10分間にわたり記録された。

3 data 処理方法

3・1 SEP の data 処理方法

第1および4 channel に録磁された SEP を含む脳波を筋電図などのアーチファクトを視察により除去して再生しながら, 第12ch に録磁されている trigger pulse を用い, 加算平均装置 (ATAC-210, 1024address×2²⁰ bit) によって, 解析時間1024msec にて100回加算平均して個々の SEP を記録した。個々の SEP 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8被験者の SEP 波形を総加算平均した群平均 SEP を求め, CRT (cathode-ray tube) 画面上で健常成人男性100名および女性100名の composite SEP¹⁶⁾と重ねて表示し, Saletu ら¹⁷⁾による命名法も参考にして, 陽性成分 P1~P8 および陰性成分 N1~N8 を同定し, それらの継時的変化を検討した。

3・1・2 各被験者の SEP の検討

両記録誘導別に, 3・1・1で成分特定された insulin 注射前の群平均 SEP を基準として CRT 画面上に重ねて表示し, 各被験者の各記録 session において (8名中6名はそれぞれ3回ずつ, 2名はそれぞれ2回ずつ), insulin 注射前の SEP の各成分を同定し, 潜時と振幅を計測した。次に両記録誘導別に, insulin 注射前の SEP を基準として CRT 画面上に重ねて表示し, 各記録時間

の SEP の各成分を同定して、潜時と頂点間振幅を計測した。

次いで各被験者ごとに、各記録時間の各成分潜時と各頂点間振幅の平均計測値を求め、次に経時的な変化について Friedman test によって検定 (危険率 5%) し、有意な変化が認められた各成分潜時、各頂点間振幅の注射前の平均計測値と注射後各時間の平均計測値の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また各被験者の各記録 session ごとに、注射後各時間の計測値の注射前計測値に対する比 (%) を求め、その値を用いて、各被験者ごとの比の平均値を求めた。さらにその各被験者ごとの比の平均値を用いて、全 8 被験者の注射後各時間の計測値の注射前計測値に対する比 (%) の平均値を求めた。

3・2 脳波の data 処理方法

記録開始数分後からの安定した定常状態の脳波を 128 Hz の sampling rate で A/D 変換して、512point で各 4 sec 間の 8 epoch (32sec) について、高速フーリエ変換により 0.25Hz 刻みに周波数分析を行い、絶対 power 値を算出した (Dell333s/L)。次に周波数帯域は 2.0Hz から 30.0Hz までを分割して、 δ (2.0~3.75Hz), θ (4.0~7.75Hz), $\alpha 1$ (8.0~9.75Hz), $\alpha 2$ (10.0~12.75Hz), $\beta 1$ (13.0~19.75Hz), $\beta 2$ (20.0~30.0Hz) の 6 帯域とし、各帯域別に power% を求めた。次いで各被験者ごとに、各記録時間の各帯域別 power% の平均値を求め、次に注射後各記録時間の各被験者ごとの power% 平均値と注射前の各被験者ごとの power% 平均値の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また各被験者の各記録 session ごとに、注射後 power% の注射前 power% に対する比 (%) の平均値を求め、その値を用いて、各被験者ごとの比の平均値を求めた。さらにその各被験者ごとの比の平均値を用いて、全 8 被験者の注射後 power% の注射前 power% に対する比 (%) の平均値を求めた。

3・3 各 SEP 成分と脳波の各周波数帯域 power% の相関

各周波数帯域 power% と SEP 各成分の潜時および頂点間振幅との相関について、Pearson の相関係数を求めて検定した。

研究結果

1 各記録 session における被験者の状態変化

各被験者の各記録 session における血糖値の変化を示した (表 2)。

表 2 各被験者の各記録 session における血糖値の変化

		BEFORE	A20	A40	A60	A80	A100	A120	G20
患者1 (40単位)	1回目	66	58	54	35	23	41	29	84
	2回目	99	60	61	33	<20	34	31	86
	3回目	72	65	57	31	26	35	35	88
患者2 (48単位)	1回目	91	79	51	32	28	26	22	65
	2回目	80	76	72	36	23	24	23	105
	3回目	93	93	56	21	<20	22	<20	135
患者3 (100単位)	1回目	86	60	32	25	29	20	21	71
	2回目	80	74	39	<20	<20	20	28	72
	3回目	82	76	38	<20	<20	22	25	72
患者4 (120単位)	1回目	99	92	80	47	36	45	38	71
	2回目	93	99	61	40	35	29	40	60
	3回目	途中で施行中止							
患者5 (96単位)	1回目	96	68	27	29	42	35	38	128
	2回目	94	89	35	37	33	34	30	106
	3回目	98	98	65	43	25	31	30	90
患者6 (80単位)	1回目	85	93	68	35	29	34	46	65
	2回目	78	94	57	27	27	30	33	62
	3回目	80	69	46	34	28	26	33	107
患者7 (96単位)	1回目	95	81	53	40	40	42	42	113
	2回目	79	68	64	52	37	40	33	120
	3回目	79	84	69	50	47	37	39	95
患者8 (80単位)	1回目	86	74	48	32	43	45	41	105
	2回目	85	78	68	47	41	40	49	83
	3回目	途中でせず							

全 8 被験者の各記録時の insulin 注射前 (BE) の血糖値 (mg/dl) および注射 20 分後 (A20), 40 分後 (A40), 60 分後 (A60), 80 分後 (A80), 100 分後 (A100), 120 分後 (A120), glucose 100g 摂取 20 分後 (G20) の血糖値。なお使用した簡易血糖測定装置は血糖値 20mg/dl 未満は測定不能であるため、その箇所は (<20) と示す。

血糖値は、insulin 維持量の注射 20 分後には軽度下降し、40 分後から 60 分後にかけては急激に下降したが、それ以降は多少の上下変動があった。被験者の状態変化については、20 分後および 40 分後は倦怠感や不快感を訴えることが多く、不機嫌になることも多かったが、60 分後以降は傾眠状態が持続した。glucose 摂取後は、意識はほぼ清明となった。

2 群平均 SEP の変化

全 8 被験者 22 回分の記録について、第 4 記録誘導から insulin の注射前、および注射 40 分後、80 分後、120 分後に記録された群平均 SEP を示した (図 1)。群平均 SEP の波形は最大陽性峰 P3, 最大陰性峰 N3 を含む概ね 4 相性の輪郭をしており、P1~P8 および N1~N8 の各成分を同定できた。

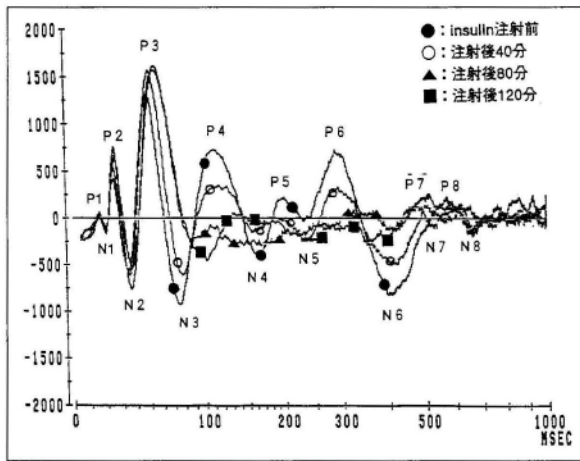


図1 第1記録誘導 (C_{3'}→A₁₊₂) から記録された全8被験者の群平均SEPのinsulin低血糖による変化
縦軸は基線からの振幅 (50µV=12870), 横軸 (時間軸) は対数目盛

insulin注射後, P3, N3およびP4成分潜時は延長傾向を示した。頂点間振幅については, N3-P4以降のほとんどの頂点間振幅が減少傾向を示した。

3 各被験者のSEPの変化

3.1 各被験者のSEPの潜時の変化

第1記録誘導では, P2以降の成分は注射60分後までに有意な潜時延長がみられたが, P1成分は100分後に, N1成分は120分後になって有意に潜時延長した (表3)。

第6記録誘導では, P2以降の成分は注射60分後まで

表3 第1記録誘導のinsulin注射によるSEP各成分潜時の変化

	第1誘導 (C _{3'} →A ₁₊₂)							
	BEFORE	A20/BE	A40/BE	A60/BE	A80/BE	A100/BE	A120/BE	G20/BE
P 1	11.1	99	106	104	105	115**	111*	104
N 1	20.6	101	101	101	102	102	105**	102
P 2	27.9	103*	102	107*	104*	105*	107**	104*
N 2	36.0	103*	104*	103	110**	110**	107*	106*
P 3	50.2	103*	106	108	116*	118*	120**	105
N 3	79.1	103	104	108*	117**	124**	121**	105*
P 4	123.3	100	107**	111**	115**	117**	122**	104
N 4	169.9	100	105	110*	112**	116**	119**	105
P 5	197.3	103	108	110*	116*	120*	121*	107*
N 5	237.9	102	104	110**	115**	116**	115**	102
P 6	302.2	101	105*	110**	112**	116**	114**	102
N 6	364.9	102*	106**	108**	109**	115**	111*	103
P 7	414.4	104*	106**	110**	111**	114**	113**	103
N 7	453.4	104*	107**	110**	111**	113**	111**	101
P 8	513.1	103**	105**	108**	109**	109**	110**	100
N 8	560.7	103**	104*	109**	108**	109**	109**	101

全8被験者の第1記録誘導から記録されたSEP各成分のinsulin注射前平均潜時(msec)と, 注射20分後(A20), 40分後(A40), 60分後(A60), 80分後(A80), 100分後(A100), 120分後(A120), glucose摂取20分後(G20)の値の注射前値(BE)に対する比(%)の平均。およびその差のWilcoxon signed-ranks testの結果(右添えの*印は, *: p<0.05, **: p<0.01)。

表4 第4記録誘導のinsulin注射によるSEP各成分潜時の変化

	第4誘導 (C _{3'} →A ₁₊₂)							
	BEFORE	A20/BE	A40/BE	A60/BE	A80/BE	A100/BE	A120/BE	G20/BE
P 1	15.2	98	101	100	102	102	100	102
N 1	19.5	101	104	102	101	102	105	103
P 2	24.9	102	101	103*	103*	103*	105*	103
N 2	33.8	101	102	105*	105	107	109*	105
P 3	48.3	103	105*	110*	117**	117**	117**	108*
N 3	72.9	102	104	110**	119*	122**	126**	107*
P 4	110.6	101	108*	111	114*	117*	121**	107*
N 4	151.2	99	105*	123*	110*	118**	115*	105
P 5	193.8	102	104	116**	114*	115*	115**	105
N 5	232.2	101	106**	112*	117**	115**	115**	105*
P 6	288.7	103*	106*	110**	115**	113**	114**	106**
N 6	389.6	103*	104*	105**	108**	106*	109*	102
P 7	447.2	107*	108*	108*	111*	112*	107*	105*
N 7	483.4	107*	107*	110*	111*	111*	109*	106*
P 8	551.1	102*	103**	106**	107**	107**	108**	103
N 8	608.0	102	104**	105**	107**	107**	107**	103

全8被験者の第4記録誘導から記録されたSEP各成分のinsulin注射前平均潜時(msec)と, 注射20分後(A20), 40分後(A40), 60分後(A60), 80分後(A80), 100分後(A100), 120分後(A120), glucose摂取20分後(G20)の値の注射前値(BE)に対する比(%)の平均。およびその差のWilcoxon signed-ranks testの結果(右添えの*印は, *: p<0.05, **: p<0.01)。

に有意な潜時延長がみられたが, P1およびN1成分は変化がみられなかった (表4)。

glucose摂取後の成分潜時は, 両記録誘導ともに, 一部は有意に延長したままであったが, 多くの成分は回復傾向を示した。

3.2 各被験者のSEPの頂点間振幅の変化

第1記録誘導では, N3-P4以降の一部の頂点間振幅に有意な変化がみられたが, すべて振幅減少であった (表5)。

第4記録誘導でも第3記録誘導と同様の変化がみられ, N3-P4以降の頂点間振幅にみられた有意な変化はすべて振幅減少であった (表6)。

glucose摂取後の頂点間振幅は, 両記録誘導で概ね回復傾向を示した。

4 脳波の周波数帯域power%の変化

インシュリン注射後, δ帯域power%は, 第1記録誘導では80分後と120分後に有意に増加し, 第4記録誘導では100分後に有意に増加した。θ帯域は第1記録誘導では, 60分後から120分後にかけて有意に増加し, 第4記録誘導では80分後と100分後に有意に増加した。α1帯域は第4記録誘導で, 80分後から120分後にかけて有意に減少した。α2およびβ1帯域は両記録誘導で有意な変化はなかった。β2帯域は第1記録誘導では, 80分後から120分後にかけて有意に減少し, 第4記録誘導で

表5 第1記録誘導の insulin 注射による SEP 各成分の頂点間振幅の変化

	第1誘導 (C _{3'} →A ₁₊₂)							
	BEFORE	A20/BE	A40/BE	A60/BE	A80/BE	A100/BE	A120/BE	G20/BE
P1-N1	388.4	119	102	137	106	112	110	108
N1-P2	1009.3	117	112	123	125	111	116	111
P2-N2	748.2	122	103	133	137	120	111	118
N2-P3	1335.4	102	90	86	109	101	106	100
P3-N3	2009.2	86	92	86	91	90	90	96
N3-P4	1668.2	79*	80	85	69**	57**	68	88
P4-N4	1376.2	83	79*	75	66*	47*	65	70**
N4-P5	687.2	99	93	118	99	87	62	74
P5-N5	728.4	96	81	114	87	70	66	94
N5-P6	735.8	73	64	79	81	80	84	78
P6-N6	709.1	81*	71*	69*	58*	63**	65*	82*
N6-P7	521.3	92	83*	93	90	59**	82	79
P7-N7	368.7	117	95	116	112	93	98	108
N7-P8	525.2	88	81	72*	59**	71*	67*	99
P8-N8	387.3	110	107	110	116	75	85	132

全8被験者の第1記録誘導から記録された SEP 各成分の insulin 注射前平均振幅 (50μV=12870) と、注射20分後 (A20), 40分後 (A40), 60分後 (A60), 80分後 (A80), 100分後 (A100), 120分後 (A120), glucose 摂取20分後 (G20) の値の注射前値 (BE) に対する比 (%) の平均。およびその差の Wilcoxon signed-ranks test の結果 (右添えの*印は, * : p<0.05, ** : p<0.01)。

表6 第4記録誘導の insulin 注射による SEP 各成分頂点間振幅の変化

	第4誘導 (C _{3'} →F _{3'})							
	BEFORE	A20/BE	A40/BE	A60/BE	A80/BE	A100/BE	A120/BE	G20/BE
P1-N1	345.8	115	125	98	90	86	90	89
N1-P2	781.3	107	111	120	132	123	112	110
P2-N2	1203.2	114	114	130	142	139	122	134
N2-P3	2099.1	116	111	117	136	134	140	130
P3-N3	2672.0	90	96	98	105	100	111	106
N3-P4	2320.2	71**	70	80	46*	37*	47**	77
P4-N4	1735.8	81	86	103	58*	42	62	73
N4-P5	1266.6	90	73*	72	93	58*	58*	79*
P5-N5	1026.1	93	86	83	93	73	79	104
N5-P6	1173.8	76	74	72	62	73	71	77
P6-N6	1778.3	73**	63**	57**	39**	38*	32**	64**
N6-P7	929.6	113	131	122	71*	159	84	131
P7-N7	637.9	94	85	89	94	81	88	101
N7-P8	1040.4	82*	65*	51*	73	53*	53*	71
P8-N8	730.4	94	77	71**	67**	76	61**	88

全8被験者の第4記録誘導から記録された SEP 各成分の insulin 注射前平均振幅 (50μV=12870) と、注射20分後 (A20), 40分後 (A40), 60分後 (A60), 80分後 (A80), 100分後 (A100), 120分後 (A120), glucose 摂取20分後 (G20) の値の注射前値 (BE) に対する比 (%) の平均。およびその差の Wilcoxon signed-ranks test の結果 (右添えの*印は, * : p<0.05, ** : p<0.01)。

は80分後と100分後に有意に減少した。glucose 摂取後は両記録誘導で、すべて回復傾向を示した (表7)。

表7 insulin 注射による脳波の power% の変化

周波数帯域 (Hz)	δ	θ	α1	α2	β1	β2
	(2.0-3.75)	(4.0-7.75)	(8.0-9.75)	(10.0-12.75)	(13.0-19.75)	(20.0-30.0)
第1誘導						
A20/BE	1.07	1.05	1.03	1.02	1.00	0.96
A40/BE	0.93	1.00	1.05	0.96	1.03	1.05
A60/BE	1.28	1.30**	1.08	1.17	0.93	0.75
A80/BE	1.92*	1.71**	0.90	0.91	0.84	0.60**
A100/BE	1.92	1.59**	0.92	0.85	0.88	0.63*
A120/BE	2.60*	1.49*	0.81	0.77	0.83	0.65*
G20/BE	1.08	1.19	1.09	0.93	1.02	0.93
第4誘導						
A20/BE	0.98	0.96	1.06	1.04	1.02	1.08
A40/BE	0.84	0.96	0.99	1.01	1.09	1.07
A60/BE	1.19	1.23	0.87	1.02	0.89	0.80*
A80/BE	1.78	1.40**	0.71**	0.80	0.80	0.63**
A100/BE	2.03*	1.26*	0.68**	0.75	0.87	0.71
A120/BE	2.17	1.21	0.65**	0.73	0.84	0.75
G20/BE	1.01	1.12	1.03	0.86	0.97	1.00

両記録誘導における各周波数帯域の insulin 注射20分後 (A20), 40分後 (A40), 60分後 (A60), 80分後 (A80), 100分後 (A100), 120分後 (A120), glucose 摂取20分後 (G20) の power% の注射前 power% (BE) に対する比の平均。およびその差の Wilcoxon signed-ranks test の結果 (右添えの*印は, * : p<0.05, ** : p<0.01)。

5 SEP と脳波の各周波数帯域 power% との相関

5・1 SEP 各成分潜時と脳波の各周波数帯域 power% との相関

両記録誘導で、各周波数帯域 power% は多くの成分潜時と有意な相関がみられた。δ および θ 帯域と SEP 潜時との有意な相関はすべて正相関であり、α および β

表8 insulin 注射後の SEP 各成分潜時と脳波の各周波数帯域 power% との相関

	第1誘導 (C _{3'} →A ₁₊₂)						第4誘導 (C _{3'} →F _{3'})					
	δ	θ	α1	α2	β1	β2	δ	θ	α1	α2	β1	β2
P1					↓	↓					↓	
N1					↓	↓						↓
P2						↓						
N2	↑	↑	↑		↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓	↓
P3	↑	↑	↑		↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓	↓
N3	↑	↑	↑		↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓	↓
P4	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓	↓
N4	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓	↓
P5	↑	↑	↑		↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓	↓
N5	↑	↑	↑		↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓	↓
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 power% との相関係数の検定結果 (↑ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01, ↓, ↓↓ はそれぞれ正, 負の相関を表す)。

表9 insulin 注射後の SEP 各成分頂点間振幅と脳波の各周波数帯域 power%との相関

	第1誘導 (C ₃ '→A ₁₊₂)						第4誘導 (C ₃ '→F ₃ ')					
	δ	θ	α1	α2	β1	β2	δ	θ	α1	α2	β1	β2
P1-N1							↓	↓	↓	↓	↑	↑
N1-P2	↓	↓			↑	↑	↓	↓	↑	↑	↑	↑
P2-N2	↓	↓			↑	↑	↓	↓	↑	↑	↑	↑
N2-P3		↓		↑					↑	↑		↑
P3-N3	↓	↓				↑						
N3-P4	↓	↓				↑	↓	↓	↑	↑		↑
P4-N4	↓	↓							↑	↑		
N4-P5			↑	↑								
P5-N5		↓				↑						
N5-P6							↓	↓	↑	↑		↑
P6-N6							↓	↓	↑	↑		↑
N6-P7			↑									
P7-N7												
N7-P8					↑	↑		↓	↑	↑		
P8-N8								↓				↑

両記録誘導から記録された SEP 各成分の頂点間振幅と脳波の各周波数帯域 power%との相関係数の検定結果 (↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01, ↑, ↓はそれぞれ正, 負の相関を表す)。

帯域と SEP 潜時との有意な相関はすべて負相関であった (表8)。

5・2 SEP 各成分頂点間振幅と脳波の各周波数帯域 power%との相関

両記録誘導で, 各周波数帯域 power%は一部の SEP の頂点間振幅と有意な相関がみられた。δおよびθ帯域と SEP の振幅との有意な相関はすべて正相関であり, αおよびβ帯域と SEP の振幅との有意な相関はすべて負相関であった (表9)。

考 察

SEP 成分潜時と脳波の各周波数帯域 power%との相関において, 中～長潜時成分にわたって, δおよびθ帯域 power%は多くの成分潜時と正の相関があり, αおよびβ帯域 power%は多くの成分潜時と負の相関があったが, これは中枢神経活動に及ぼす insulin 低血糖の抑制的影響を表わしているものと考えられた。

脳では組織内の glycogen 含量が少なく, そのエネルギー源は常時, 血中の glucose に依存している¹⁸⁾。脳エネルギー代謝の *in vitro* での研究として, Okada ら¹⁹⁾は, 環流液に十分な酸素を与え, かつ glucose を除去して, 代わりにピルビン酸, 乳酸などの糖中間代謝物質や, fructose, galactose などの glucose 以外の糖を加えた場合の, モルモット海馬錐体細胞のシナプス後電位と ATP などの高エネルギーリン酸濃度の変化を調べ, ATP 濃度は減少しなかったが, シナプス後電位は消失したこと

を報告した。このことから彼らはシナプス伝達を含めたニューロン活動の維持は, エネルギー基質としての ATP のレベルだけでは説明できないとし, glucose が何らかの直接的作用を有するとしている。その他, non-glucose ではなく, glucose 濃度を低下させてシナプス後電位の変化を観察したところ, 電位が減少したという報告もある^{20,21)}。これらの報告では, glucose 濃度の低下でシナプス後膜静止電位の過分極が起り, 興奮が伝わりにくくなる可能性や, シナプス前終末からの神経伝達物質放出が抑制される可能性が示唆されており, シナプス伝達には glucose が不可欠であるとしている。以上から, 本研究の insulin 低血糖でみられた SEP の各成分の潜時延長, 振幅減少は, シナプス伝達が機能的に抑制されたことによるニューロン活動の低下に起因すると考えられる。

SEP の起源については, 約20msec までの短潜時成分 (本研究の P1 および N1 成分に相当) は皮質下起源の電位であり²²⁾, 覚醒水準, 麻酔剤の影響を受けにくい^{23,24)}。それ以降は, 早期に出現する成分ほど刺激対側の大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100msec 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共通性をもって来る。これらの特徴より加藤は便宜的に潜時100msec を境界とし, 中潜時成分と長潜時成分とに分けた²⁵⁾。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大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, 高次脳機能に関しているものと考えられている²⁶⁾。

本研究では, P2 以降の成分潜時は両記録誘導で, 注射60分後までに有意な潜時延長がみられたが, P1, N1 成分潜時は第1記録誘導で, 100分後, 120分後になって有意に潜時延長した。頂点間振幅の変化については両記録誘導で, N3-P4 以降の一部の頂点間振幅に有意な振幅減少がみられた。以上から P2 以降の成分は insulin 低血糖による抑制効果を受けやすいが, 短潜時成分 P1, N1 は容易に抑制されにくいことが示唆された。すなわち P2 以降の成分の起源である大脳皮質の活動は低血糖により抑制されやすく, 逆に P1 および N1 成分の起源である皮質下の活動は低血糖により抑制されにくいものと理解された。

脳の局所の絶対的な glucose 代謝率 (μmol/100g/min) の *in vivo* での測定が可能な¹⁴C-Deoxyglucose 法に

よる autoradiography では、ラットにおいて、灰白質の glucose 代謝率平均値は白質の約 3 倍となっており^{27,28)}、サルや健常成人においても、灰白質の glucose 代謝率は白質の 2 倍以上となっている²⁹⁻³¹⁾。ニューロン活動においてエネルギーを最も消費する過程は、シナプス前および後膜の脱分極後に起こる再分極過程での陽イオンポンプであると考えられており、実際にシナプス部 (大脳皮質の第 IV 層など) の glucose 代謝率は高値を示す。したがって各脳部位の glucose 代謝率の高低は、シナプス密度の差異に密接に関連していると考えられている³¹⁾。このことから、大脳皮質の活動が低血糖で抑制されやすいのは、シナプス密度が高く、多量の glucose を必要とするからであり、皮質下の白質の活動が低血糖で抑制されにくいのは、シナプス密度が低く、多量の glucose を必要としないからであると考えられる。

以上のように、SEP の潜時および頂点間振幅の継時的変化から、大脳皮質は insulin 注射 60 分後までに抑制されたことが分かったが、被験者の意識レベルは注射 60 分後までは変化がなく、脳波 power% はいずれの周波数帯域でも注射 60 分後までは概ね変化がなかった。逆に注射 60 分後以降では、被験者は明らかに傾眠状態に陥っており、また脳波 power% でも δ および θ 帯域で有意な増加、 $\alpha 1$ および $\beta 2$ 帯域で有意な減少を示した。これらのことから、初期の低血糖では覚醒を維持させようとする作用が働くが、低血糖曝露時間が長時間に及ぶと、低血糖の抑制効果が脳表層の大脳皮質から次第に脳の深部に及び、覚醒維持の中枢の作用が抑えられるものと考えられる。覚醒維持の中枢としては上行性網様体賦活系が現在有力視されており、特にノルアドレナリン (NA) 作動性ニューロンが上行性網様体賦活系の中心的役割を果たしているということが、動物実験で電気生理学的に証明されている^{32,33)}。中枢 NA 濃度と低血糖との関係について、Lachuer ら³⁴⁾ は、短時間の低血糖に曝したラットで、青斑核ニューロンを含めた中枢 NA 系細胞内の dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC; NA の中間代謝産物) の濃度が上昇したと報告しており、逆に Losy ら³⁵⁾ は、ラットを長時間低血糖に曝し、痙攣や昏睡にまで到達させると、脳幹や大脳皮質内の NA 濃度が減少したと報告し、これは痙攣や昏睡に至るまでに中枢 NA が過剰に放出された結果であるとしている。SEP の成分と網様体との関連については不明ではあるが、本研究における insulin 注射後早期の低血糖で、被験者の意識レベルに変化がなく、脳波 power% でいずれの周波数帯

域でも変化がなかったのは、Lachuer らが報告したように軽度の低血糖で中枢 NA 濃度が上昇したためである可能性が考えられる。また本研究において、insulin 注射 60 分後以降に被験者が傾眠状態に陥り、脳波 power% でも δ および θ 帯域が有意な増加、 $\alpha 1$ および $\beta 2$ 帯域が有意な減少を示したのは、Losy らが報告したように長時間の低血糖で中枢 NA 濃度が減少したためである可能性が考えられる。

glucose 摂取 20 分後の SEP は、潜時、振幅ともに一部を除いて回復傾向を示し、脳波 power% はすべての周波数帯域で回復傾向を示した。この結果は、glucose 摂取により比較的短時間で、脳の機能が回復することを示しているものと考えられ、これは glucose 摂取後、意識が清明となったこととも一致する。

結 論

精神分裂病患者 8 名を対象として小 insulin 療法を施行し、SEP と脳波に及ぼす insulin 低血糖の影響について研究した。頭皮上の第 1 記録誘導 ($C_3' \rightarrow A_{1+2}$) および第 4 記録誘導 ($C_3' \rightarrow F_3'$) から SEP と脳波を記録した。insulin 注射前に 1 回、注射 20 分後から 120 分後まで 20 分間隔で 6 回、glucose 摂取 20 分後に 1 回、計 8 回継時的に記録し、その結果を検討して以下の結果を得た。

1. SEP の P 2 以降の成分潜時は両記録誘導で、注射 60 分後までに有意な潜時延長がみられたが、P 1, N 1 成分潜時は第 1 記録誘導で、100 分後、120 分後になって有意に潜時延長した。頂点間振幅の変化については両記録誘導で、N 3 - P 4 以降の一部の頂点間振幅に有意な振幅減少がみられた。

2. insulin 注射後早期の脳波 power% は、いずれの周波数帯域でも変化がなかったが、注射 80 分後以降の脳波 power% は、 δ および θ 帯域が有意に増加し、 $\alpha 1$ および $\beta 2$ 帯域が有意に減少した。

3. glucose 摂取 20 分後の SEP は、潜時、振幅ともに一部を除いて回復傾向を示し、脳波 power% はすべての周波数帯域で回復傾向を示した。

4. 被験者の意識レベルは、insulin 注射 60 分後までは変化がみられなかったが、注射 60 分後以降は明らかに傾眠状態に陥った。glucose 摂取 20 分後には意識は清明となった。

以上から、SEP の P 2 以降の成分の起源である大脳皮質の活動は低血糖により抑制されやすく、逆に短潜時成分 P 1 および N 1 の起源である皮質下の活動は低血糖に

より抑制されにくいものと理解された。大脳皮質はシナプス密度が高く、多量の glucose を必要とするため低血糖で抑制されやすく、皮質下の白質はシナプス密度が低く、多量の glucose を必要としないため低血糖で抑制されにくいものと考えられた。脳波 power% と被験者の意識レベルの変化から、初期の低血糖では覚醒を維持させようとする作用が働くが、低血糖曝露時間が長時間に及ぶと、覚醒維持の中樞の作用が抑えられる可能性が考えられた。また glucose 摂取後は、脳全体の機能が回復することが示された。

本研究について、古田典子助手の data 処理への寄与に深謝します。

文 献

- Himwich, H. E.: Brain metabolism and cerebral disorders, Williams & Wilkins, 1951
- 原田憲一：症状精神病の症候学への寄与、「軽い意識混濁」について。精神誌, 69: 309-322, 1967
- 石井裕正, 高橋日和, 永田茂之：インスリノーマー過去6年間における257例に関する臨床的検討。日本臨床, 41: 898-904, 1983
- 児玉孝也, 藤本吉秀：インスリノーマ診断上の問題点。臨床精神医学, 19: 361-365, 1990
- 田中恒孝, 松沢富男, 湯沢千尋, 小倉正己：低血糖昏睡時のポリグラム -特に脳波変化について-。臨床神経, 12: 439-444, 1969
- Bahamon, J. E., Celesia, G. G. and Grigg, M. M.: Prognostic significance of EEG triphasic waves in patients with altered state of consciousness. J. Clin. Neurophysiol., 6: 313-319, 1989
- Bryan, R. M., Eichler, M. Y., Johnson, T. D., Woodward, W. T., et al.: Cerebral blood flow, plasma catecholamines, and electroencephalogram during hypoglycemia and recovery after glucose infusion. J. Neurosurg. Anesthesiol., 6: 24-34, 1994
- Tribl, G., Howorka, K., Heger, G., Anderer, P., et al.: EEG topography during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Eur. Neurol., 36: 303-309, 1996
- Ruhwinkel, B. and Tölle, R.: Die "kleine" Insulinbehandlung bei therapieresistenten schizophrenen Störungen. Nervenarzt., 65: 769-773, 1994
- World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines, 1992; 融道男, 中根允文, 小宮山実 (訳); ICD-10精神および行動の障害: 臨床記述と診断ガイドライン, 医学書院, 東京, 1993, pp. 95-105
- Jaspar, H.: Ten-twenty electrode system of the international federation. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 10: 371-375, 1958
- 大蔵雅夫, 斎藤和博: 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, 1988
- 大蔵雅夫, 斎藤和博: 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, 1988
- Shagass, C. and Schwartz, M.: Evoked potential studies in psychiatric patient. Ann. N. Y. Acad. Sci. 112: 526-542, 1964
- Ikuta, T., Furuta, N., Kondo, K. and Ohe, S.: The waveform of normal human subjects. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 49: 250-256, 1980
- 香川公一, 中山浩, 兼田康宏, 古田典子 他: 健康成人の体性感覚誘発電位 (SEP) と脳波の性差。四国医誌, 54, 1998 (印刷中)
- Saletu, B., Saletu, M. and Itil, T. M.: Effect of minor and major tranquilizers on somatosensory evoked potentials. Psychopharmacologia, 24: 347-358, 1972
- Siesjö, B. K.: Brain Energy Metabolism, John Wiley & Sons, Chichester, 1978, pp. 29-130
- 岡田安弘: 神経機能に及ぼす無酸素と無グルコースの効果。小児科臨床, 38: 7-15, 1985
- Fan, P., Regan, P. A. and Szerb, J. C.: Effect of glucose concentration on synaptic transmission in the rat hippocampal slice. Brain Res. Bull., 21: 741-747, 1988
- Shoji, S.: Glucose regulation of synaptic transmission in the dorsolateral septal nucleus of the rat. Synapse, 12: 322-332, 1992
- 柿木隆介: 正中神経刺激による体性感覚誘発電位 (SEP) の発生起源 1. 短潜時成分。臨床脳波, 33: 816-822, 1991
- Goff, W. R., Alison, T., Shapiro, A. and Rosner, B. S.:

- Cerebral somatosensory responses evoked during sleep in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 21 : 1-9, 1966
24. Abrahamian, H. A., Alison, T., Goff, W. R. and Rosner, B. S.: Effect of thiopental on human cerebral evoked response. *Anesthesiology*, 24 : 650-657, 1963
 25. 加藤元博: 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, 1987
 26. Desmedt, J. E., Huy, N. T. and Bourguet, M.: 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, 1983
 27. Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., et al.: The [¹⁴C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetic albino rat. *J. Neurochem.*, 28 : 897-916, 1977
 28. Gooch, C., Rasband, W. and Sokoloff, L.: Computerized densitometry and color coding of [¹⁴C] deoxyglucose autoradiographs. *Ann. Neurol.*, 7 : 359-370, 1980
 29. Huang, S. C., Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Sideris, K., et al.: Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am. J. Physiol.*, 238 : E69-82, 1980
 30. Phelps, M. E., Huang, S. C., Hoffman, E. J., Selin, C., et al.: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in human with (F-18) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Ann. Neurol.*, 6 : 371-388, 1979
 31. Kato, M., Malamut, B. L., Caveness, W. F., Hosokawa, S., et al.: Local cerebral glucose utilization in newborn and pubescent monkeys during focal motor seizures. *Ann. Neurol.*, 7 : 204-212, 1980
 32. Florio, V., Bianchi, L. and Longo, V. G.: A study of the central effects of sympathomimetic drugs: EEG and behavioral investigation on clonidine and naphazoline. *Neuropharmacol.*, 14 : 707-714, 1975
 33. Koella, W. P.: A modern neurobiological concept of vigilance. *Experientia*, 38 : 1426-1437, 1982
 34. Lachuer, J., Gaillet, S., Barbagli, B., Buda, M., et al.: Differential early time course activation of the brainstem catecholaminergic groups in response to stresses. *Neuroendocrinology*, 53 : 89-596, 1991
 35. Losy, J. and Bernat, R.: Catecholamines in the rat brain during hypoglycemic convulsions and coma. *Acta Physiol. Pol.*, 40 : 479-485, 1989

The effects of insulin-induced hypoglycemia on the human SEP (Somatosensory Evoked Potential) and EEG

Yoshinobu Ito, Ichiro Kawamura, Masao Okura, Takumi Ikuta, Masahito Tomotake, Kenji Karisha, Kouichi Kagawa and Keuji Uemura

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

(Director: Prof. Takumi Ikuta)

SUMMARY

The effects of insulin-induced hypoglycemia on the central nervous system were studied by somatosensory evoked potential (SEP), with 8 schizophrenic patients (31~47 y. o.), during the 'kleine Insulinbehandlung'. In each of three experimental session on different days, human regular insulin was injected subcutaneously to the patients, whose consciousness level was lowered to the stage of somnolence, and recovered by intake of a glucose solution (100 g). EEG containing SEPs evoked by electric stimuli was derived from the two derivations (1 st ch: $C_3' \rightarrow A_{1+2}$, 4 th ch: $C_3' \rightarrow F_3'$). In the experimental session, EEG containing SEPs was recorded before and 20, 40, 60, 80, 100 and 120 min after the injection of insulin, and 20 min after intake of glucose. Consecutive changes of group mean SEP were studied. Individual SEPs were subjected to the component analysis, and to the statistical assessment together with EEG power %.

As a result, the middle and long latency components of SEP significantly prolonged in latency and significantly decreased in amplitude 60 min after the injection of insulin. On the other hand, the short latency components of SEP significantly prolonged in latency 100~120 min after the injection of insulin. These results suggested that the activity of cerebral cortex was inhibited, but subcortex was not affected to hypoglycemia in the early stage. In the results of the present study with SEP, the noradrenergic activities in the early stage of hypoglycemia, observed with AEP previously reported, were not confirmed.

Key words: somatosensory evoked potential, EEG, hypoglycemia, insulin