

Mianserin hydrochloride および Sodium valproate の聴覚性誘発電位 (AEP) および脳波への急性効果

友竹 正人, 花野 素典, 松岡 浩司, 木ノ桐三知子, 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 mianserin hydrochloride and sodium valproate on the human AEP (Auditory Evoked Potential) and EEG

Masahito Tomotake, Motonori Hanano, Koji Matsuoka, Michiko Kinogiri and Takumi Ikuta

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

(Director: Prof. Takumi Ikuta)

SUMMARY

The acute effects of mianserin hydrochloride (MSR) and sodium valproate (VPA) were studied by auditory evoked potential (AEP), with 16 healthy male subjects (26~43 y. o.). In the two experimental session on different days, MSR (0.3 mg/kg) or VPA (5 mg/kg) were orally administered for each subjects. EEGs containing AEPs evoked by click stimuli once every 5 sec were derived from the two derivations (3 ch: Cz→A₁₊₂, 6 ch: Cz→T₅) and recorded into magnetic tape. Reproducing the tape, AEPs with 1024 msec of analysis time were obtained by averaging 100 responses, and EEGs were subjected to the frequency analysis. In the experimental session, EEG containing AEPs were recorded before and 60, 120, and 180 min after the administration of MSR, and before and 30, 60, and 90 min after VPA. Consecutive changes of group mean AEP were studied. Individual AEPs were subjected to the component analysis, and to the statistical assessment together with EEG. The following results were obtained.

1. After the administration of MSR, P2 and P3 latencies of the middle latency components and those of long latency components (P6~) of AEP significantly increased. All of significant changes were decrease for the peak-to-peak amplitudes of the AEP components. These inhibitory effects of MSR on AEP were attributed to the antihistaminergic effect of MSR. Moreover, significant positive correlation was found between δ and θ power % of EEG and P2 and P3 latencies, significant negative correlation between $\alpha 2$ and $\beta 2$ power % of EEG and P2 latency, and between $\alpha 2$ power % of EEG and P3 latency. These results indicate that not only P2 but also P3 reflect the activities of the reticular formation and thalamocortical systems.

2. After the administration of VPA, latencies of long latency components (P6~) significantly increased, but those of middle latency components (P1~P3) did not significantly change. These results were attributed to the inhibitory effects of VPA on the cerebral cortex through GABA neuron system.

3. From these results, it was considered that MSR has more inhibitory effect on the reticular formation and thalamocortical systems, and VPA has main inhibitory effect on the cerebral cortex.

(received November 25, 1996)

Key words : auditory evoked potential, EEG, mianserin hydrochloride, sodium valproate, thalamocortical systems

向精神薬の大脳誘発電位への急性効果の報告は多い (Ikuta, 1966; Saletu ら, 1971, 1972; Peter ら, 1988). しかし, 向精神薬の AEP (聴覚性誘発電位) に及ぼす急性効果については, 短潜時の ABR (聴性脳幹反応) に関するものは多い (Loughnan ら, 1987; 永瀬ら, 1990) が, 中~長潜時成分については数件の報告 (Noldy ら, 1990) はあるもののまだ十分に検討されていない. AEP の中~長潜時成分は, 精神的要因に影響されやすく (Picton, Hillyard, 1974), 精神分裂病患者と健常者の間で潜時, 振幅に差異がみられたという報告がある (福居ら, 1982; Schlör ら, 1985; Georg, Wagner, 1993) など神経精神医学領域でより多く期待されている.

本研究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, いずれも気分安定薬 (mood stabilizer) としての効果を有し, 躁うつ病治療に用いられる抗うつ薬 mianserin hydrochloride および抗てんかん薬 sodium valproate の経口投与による AEP 中~長潜時成分と脳波の変化を検討した.

研究対象

AEP における性別 (中山ら, 1996) および精神疾患 (福居ら, 1982; Schlör ら, 1985; Georg, Wagner, 1993) の影響を避けるために, 成人男性健常被験者を対象とした. 被験者にはあらかじめ本研究について十分な説明を行い同意を得た.

被験者は年齢 26~43 歳 (平均 31.7 ± 4.8 歳), 身長 161.0~181.0 cm (平均 170.6 ± 5.6 cm), 体重 48.0~87.0 kg (平均 68.9 ± 12.2 kg) の男子医局員 (医師) 16 名であり, 全員について, mianserin hydrochloride (以下, MSR と略す) および sodium valproate (以下, VPA と略す) の急性効果を調べた. 全員向精神薬の使用者ではなく, 正常脳波で右利きであった.

研究方法

1 向精神薬の投与方法

各被験者について, 各々 MSR (0.3 mg/kg) および VPA (5 mg/kg) による実験は, 数日を隔てて行い, 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 AEP 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 に保たれたシールドルームの中の記録用椅子に約 70° 後傾して仰臥させ, 安静閉眼状態で AEP を含む脳波を記録した. 音刺激には音刺激装置 (SSS-3100; 日本光電, 以下特記なければ同じ) からの 110 dBSL の単発 click 音が, 5 sec 間隔で 1 対のスピーカー (Foster SH10, 8 ohm) を介して 80 cm の距離から両耳に同時に与えられた. 音刺激の 2 sec 後に弱い右正中神経刺激が, その 1 sec 後に弱い閃光刺激が与えられ, 閃光刺激の 2 sec 後に次の click 音刺激が与えられる刺激のサイクルを繰り返して, 被験者の覚醒水準を一定に保たせ, 被験者の意識水準を監視した. 音刺激と同期する trigger pulse は Data Recorder (TEAC, RX-50L) の第 13 channel に録磁された.

記録誘導は, 先に当教室の研究 (絵内・斎藤, 1985) で選ばれた AEP についての優先順位第 1 位の Cz→A₁₊₂ (第 3 記録誘導) および第 2 位の Cz→T_s (第 6 記録誘導) を用いた. 両記録誘導から誘導された AEP を含む脳波は, 前置増幅器 AB-622M を用い, 時定数 0.1 sec, 高域フィルター 100 Hz で, hum 除去機構を動作させずに増幅され, 前記 Data Recorder の第 3 および第 6 channel に録磁された.

AEP の記録開始時間は, MSR および VPA の T_{max} (MSR は T_{max} = 約 2 時間, VPA は T_{max} = 約 1 時間) を参考にして, MSR 投与前, 投与後 60 分, 120 分, 180 分の各時点から 10 分間にわたり, VPA 投

与前, 投与後 30 分, 60 分, 90 分の各時間から 10 分間
にわたり, AEP を含む脳波が記録された。

3 data 処理方法

3.1 AEP の data 処理方法

第 3 および 6 channel に録磁された AEP 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 13 channel に録磁されている音刺激の trigger pulse を用い, 加算平均装置 (ATAC-210, 1024 address \times 2²⁰ bit) によって, 解析時間 1024 msec にて 100 回加算平均して個々の AEP を記録した。記録された個々の AEP を PANAFACOM U-1100 によって floppy disk に録磁し, 後で汎用コンピューターで処理した。個々の AEP 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 AEP 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 AEP 波形を総加算平均した群平均 AEP を求め, CRT 上で健常成人 100 名の composite AEP (中山ら, 1996) と重ねて表示し, Goldstein, Rodman (1967) の命名法も参考にして, P1~P8, N1~N8 の成分を特定し, 継時的变化を検討した。

3.1.2 各被験者の AEP の検討

同様に (3.1.1), 両記録誘導別に, 各記録時間の群平均 AEP を基準として CRT 画面上に重ねて表示し, 各被験者の当該記録時間の AEP の各成分を特定して, そのデータ (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, peak-to-peak 振幅の投与後各時間の計測値と投与前の計測値の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また, 投与後計測値の投与前計測値に対する比 (%) の平均を求めた。

3.2 脳波の data 処理方法

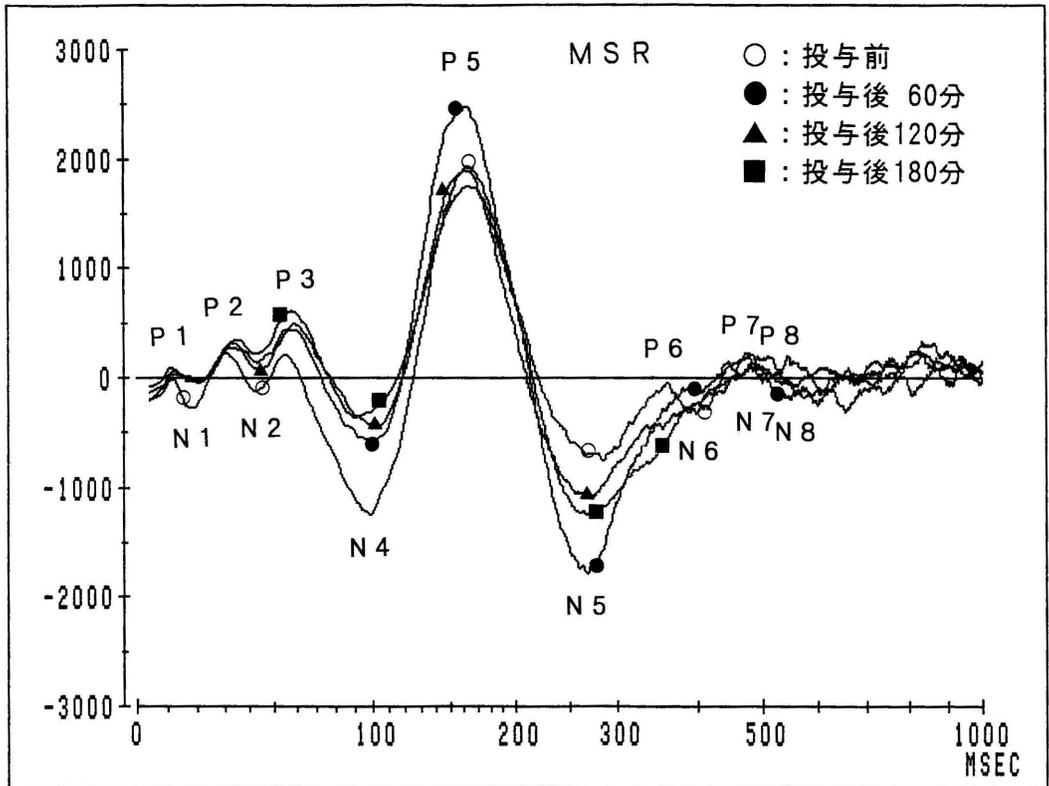


図1 第3誘導 (Cz→A₁₊₂) から記録された全16被験者の群平均 AEP の MSR による変化
縦軸は基線からの振幅 (50 μ V = 128), 横軸 (時間軸) は対数目盛

記録開始数分後からの安定した定常状態の脳波を、A/D 変換し FFT (高速フーリエ変換) 法を用いて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 power 値を算出した (Dell 333 s/L)。次に周波数帯域は 2.0 Hz から 30.0 Hz までを分割して 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 % を求めた。そして、投与後各記録時間の power % と投与前 power % の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また、各周波数帯域の各記録時間の power % の投与前に対する比の平均を求めた。

3.3 各 AEP 成分と脳波の各周波数帯域 power % の相関

各周波数帯域 power % と AEP 各成分の潜時および peak-to-peak 振幅との相関係数 (Pearson's product moment correlation coefficient) を求めて検定した。

研究結果

1 群平均 AEP

全 16 被験者について第 3 記録誘導からそれぞれ MSR (図 1) および VPA (図 2) の投与前、および投与後各時間に記録された群平均 AEP は図示されている。群平均 AEP の波形は最大陰性峰 N4, 最大陽性峰 P5 を含む概ね 6 相性の輪郭を呈しており、P1~P8, N1~N8 の各成分を特定できた。

MSR 投与後、P1 成分潜時に変化は認められなかったが、P2, P3 成分は持続して潜時が延長した。N4, P5 は陽性方向へ偏位し、N5 は陰性方向へ偏位していた。P6 以後の成分については明らかな変化はなかった。

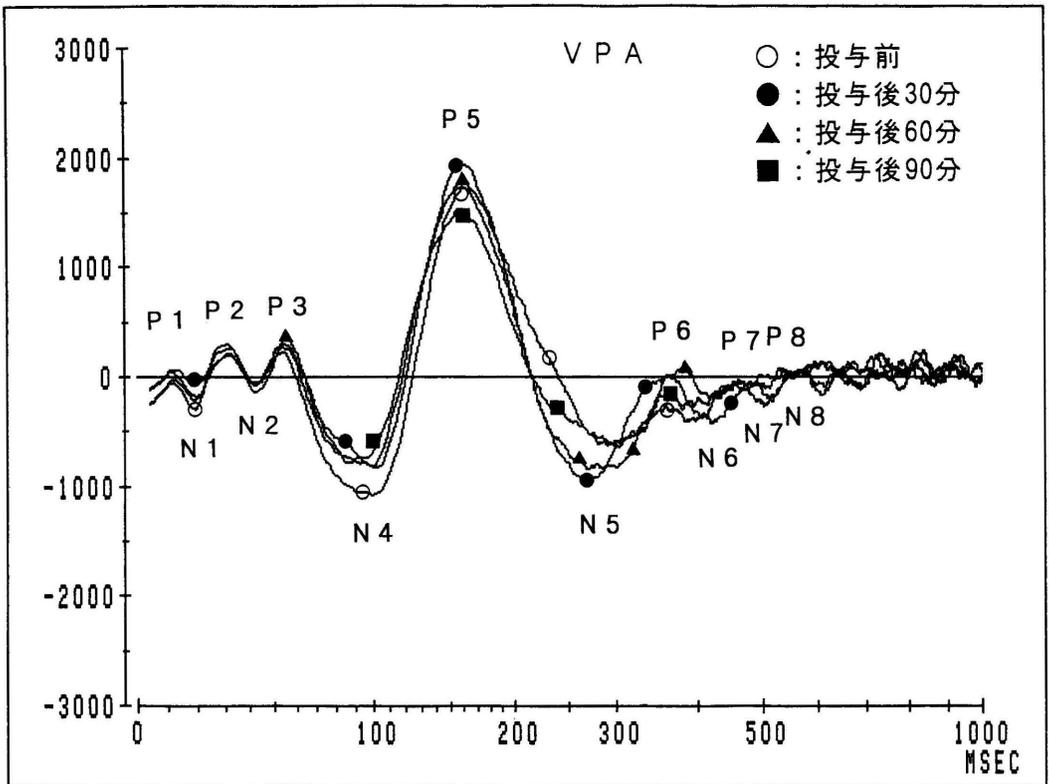


図2 第3誘導 (Cz→A₁₊₂) から記録された全16被験者の群平均 AEP の VPA による変化
縦軸は基線からの振幅 (50 μ V=128), 横軸 (時間軸) は対数目盛

VPA 投与後, P2, P3 成分潜時にも明らかな延長は認められず, 振幅でも明らかな変化は少なかった。

2 各被験者の AEP

2.1 各被験者の AEP の潜時の変化

MSR 投与後, 潜時は概ね延長していた。両記録誘導で投与後の各記録時間で, P2, P3 成分潜時が有意に延長していた。また, 第3記録誘導では投与180分後の記録で N1 成分の有意な延長が認められた。各記録時間を通じて第3記録誘導では概ね P7 以後の成分で有意な潜時延長が認められ, 第6記録誘導では P6 以後の成分で有意な潜時延長が認められた(表1)。

VPA 投与後, 第3記録誘導では概ね N6 以後の成分で有意な潜時延長が認められた。第6記録誘導では概ね P6 以後の成分で有意な潜時延長が認められた。しかし, MSR 投与後のような P2, P3 成分潜時の有意な延長は認められなかった(表2)。

2.2 各被験者の AEP の peak-to-peak 振幅の変化

MSR 投与後, 両記録誘導で peak-to-peak 振幅の減少も増大も認められたが有意な変化はすべて振幅減少

であった。第3記録誘導では N2 以前の成分について有意な減少が多かった(表3)。

VPA 投与後, 両記録誘導で有意な変化は概ね減少であったが, MSR と比べて有意な変化は少なかった。第3記録誘導の N1-P2 は60分後, 90分後に有意に減少した。N5-P6 だけは投与後概ね増大し, 60分後には有意に増大した(表4)。

3 脳波の周波数帯域 power % の変化

MSR 投与後は, 両記録誘導とも各記録時間を通じて δ および θ 帯域 power % が有意に増加し, $\alpha 2$ および $\beta 2$ 帯域が有意に減少した(表5)。

VPA 投与後は, 第3記録誘導では投与後各記録時間で $\alpha 2$ 帯域 power % が有意に減少した。第6記録誘導では60分後に $\alpha 2$ および $\beta 2$ 帯域が有意に減少した。しかし MSR 投与後のような δ 帯域の有意な増加はなく, θ 帯域の有意な増加も少なかった(表6)。

4 AEP と脳波の各周波数帯域 power % との相関

4.1 AEP 各成分潜時と脳波の各周波数帯域 power % との相関

表1 MSR による AEP 各成分潜時の変化

	第3誘導 (Cz→A ₁₊₂)				第6誘導 (Cz→T _s)			
	BEFORE	A60/BE	A120/BE	A180/BE	BEFORE	A60/BE	A120/BE	A180/BE
P1	11.4	111	107	104	11.1	110	113	104
N1	18.5	109	114	115*	18.6	114	103	115
P2	30.8	110*	110*	111**	32.7	113**	109*	111**
N2	42.1	103	102	102	44.1	105	102	104
P3	54.7	107*	111**	107**	57.0	106*	106**	110**
N3	73.5	107	103	107	76.5	104	110	104
P4	82.2	109	103	103	83.5	106	108	106
N4	110.3	104	102	99	102.9	103	99	98
P5	162.9	100	101	100	159.9	103	101	100
N5	268.0	101	99	103	271.2	101	100	101
P6	349.6	103	98	105	347.4	105*	99	108*
N6	402.7	100	97	99	391.7	103*	103	104
P7	468.3	102	107**	106**	465.8	105**	106**	108**
N7	501.1	105*	112**	109**	497.7	106**	112**	110**
P8	545.0	104*	112**	112**	549.1	104*	111**	108**
N8	592.1	102	109**	110**	595.0	104*	109**	106**

全16被験者の両記録誘導から記録された AEP 各成分の投与前平均潜時 (msec) と, 投与60分後 (A60), 120分後 (A120), 180分後 (A180) の値の投与前値 (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2 VPA による AEP 各成分潜時の変化

	第3誘導 (Cz→A ₁₊₂)				第6誘導 (Cz→T ₅)			
	BEFORE	A30/BE	A60/BE	A90/BE	BEFORE	A30/BE	A60/BE	A90/BE
P1	11.1	115	108	95	11.3	102	109	100
N1	18.8	104	100	100	17.8	117	108	113
P2	30.8	104	101	104	33.4	104	106	102
N2	42.7	99	97	101	43.5	104	104	104
P3	53.8	105	103	102	54.9	103	105	104
N3	77.5	94	103	96	76.1	102	100	98
P4	82.9	101	104	97	80.6	104	101	103
N4	98.9	102	100	95	99.9	101	100	97
P5	167.9	98	97	97	160.7	99	98	99
N5	286.8	95	96	98	277.7	98	99	102
P6	361.6	101	105	99	341.4	105*	106*	104*
N6	396.7	105**	102	97	385.9	105*	108**	101
P7	455.3	104*	102	101	429.5	109**	112**	103
N7	488.3	104*	105**	101	456.5	111**	112**	105*
P8	539.8	106**	109**	101	510.9	111**	112**	105**
N8	569.4	107**	110**	105**	558.3	110**	113**	104**

全16被験者の両記録誘導から記録された AEP 各成分の投与前平均潜時 (msec) と、投与30分後 (A30), 60分後 (A60), 90分後 (A90) の値の投与前 (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3 MSR による AEP 各成分 peak-to-peak 振幅の変化

	第3誘導 (Cz→A ₁₊₂)				第6誘導 (Cz→T ₅)			
	BEFORE	A60/BE	A120/BE	A180/BE	BEFORE	A60/BE	A120/BE	A180/BE
P1-N1	412.3	97	50**	77*	234.7	84	81*	122
N1-P2	706.3	75**	66**	83*	402.0	338	219	305
P2-N2	587.2	64**	63*	53**	389.1	72*	108	90
N2-P3	519.8	187	235	173	544.0	72**	98	93
P3-N3	945.9	388	332	107	726.5	166	110	61
N3-P4	246.2	205	245	50**	179.5	90	85	74
P4-N4	950.4	187	111	214	823.9	497	196	292
N4-P5	3605.9	100	83*	76**	2909.8	124	96	87*
P5-N5	3331.2	169	139	138	2720.0	165	128	123
N5-P6	1437.1	268	192	163	1050.3	256	178	147
P6-N6	830.1	173	208	78*	746.5	114	122	66**
N6-P7	1010.2	98	147	111	982.6	92	116	120
P7-N7	624.1	231	227	187	615.2	142	147	164
N7-P8	576.9	127	120	113	680.4	108	67**	86*
P8-N8	668.1	120	97	76*	631.0	132	64**	92

全16被験者の両記録誘導から記録された投与前の AEP 各成分の隣接する peak-to-peak 平均振幅 (50 μ V=128) と、投与60分後 (A60), 120分後 (A120), 180分後 (A180) の値の投与前値 (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 VPA による AEP 各成分 peak-to-peak 振幅の変化

	第3誘導 (Cz→A ₁₊₂)				第6誘導 (Cz→T ₅)			
	BEFORE	A30/BE	A60/BE	A90/BE	BEFORE	A30/BE	A60/BE	A90/BE
P1-N1	416.9	106	111	113	193.3	240	207	271
N1-P2	812.1	97	78*	81**	519.1	159	185	92
P2-N2	591.6	114	85	103	352.1	110	110	148
N2-P3	547.4	128	180	125	436.2	121	130	117
P3-N3	1314.6	78	102	82	843.0	178	154	100
N3-P4	206.8	258	306	107	150.9	217	66*	103
P4-N4	600.1	275	132	117	911.2	105	84	73*
N4-P5	3407.4	100	93	83**	2961.7	102	95	78**
P5-N5	3052.0	135	119	102	2655.2	119	108	93
N5-P6	1000.6	206	247*	141	933.7	174	167	135
P6-N6	596.9	158	122	94	580.9	237	159	158
N6-P7	799.7	113	125	89	716.2	184	208	160
P7-N7	498.0	134	150	123	507.9	131	153	133
N7-P8	658.6	247	249	179	759.0	112	116	89
P8-N8	529.4	149	153	160	701.9	99	101	91

全16被験者の両記録誘導から記録された投与前の AEP 各成分の隣接する peak-to-peak 平均振幅 (50 μ V=128) と、投与30分後 (A30), 60分後 (A60), 90分後 (A90) の値の投与前値 (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5 MSR による脳波の power % の変化

周波数帯域 (Hz)	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
	(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3誘導						
A60/BE	2.82**	1.94**	0.97	0.52**	1.09	0.87*
A120/BE	2.49*	2.17**	1.20	0.51**	1.02	0.83*
A180/BE	2.91**	1.98**	1.20	0.53**	1.11	0.79**
第6誘導						
A60/BE	2.73**	1.79**	0.92	0.50**	1.14	0.86**
A120/BE	2.67**	1.99**	1.05	0.54**	1.04	0.84**
A180/BE	2.49**	1.87**	1.18	0.54**	1.04	0.82*

両記録誘導における各周波数帯域の投与60分後 (A60), 120分後 (A120), 180分後 (A180) の power % の投与前 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)。

MSR については, 両記録誘導で P2 および P3 潜時は δ および θ 帯域 power % と有意な正相関があった。また, P2 は $\alpha 2$ および $\beta 2$ 帯域と有意な負相関, P3 は $\alpha 2$ 帯域と有意な負相関があった。第 3 記録誘導

で N1 潜時は δ 帯域と有意な正相関, $\alpha 1$ および $\alpha 2$ 帯域とは有意な負相関があった (表 7)。

VPA は MSR と比較して, AEP 各成分潜時と脳波の各周波数帯域 power % との有意な相関は少な

表 6 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)
第 3 誘導						
A30/BE	1.55	1.58	1.16	0.78*	1.13	1.21
A60/BE	1.74	1.62**	1.21	0.73**	1.09	0.95
A90/BE	1.70	1.50	1.25	0.80*	1.13	1.16
第 6 誘導						
A30/BE	1.37	5.79	1.14	0.86	1.04	1.12
A60/BE	1.80	3.34	1.23	0.77*	1.02	0.89*
A90/BE	1.58	3.74	1.40	0.85	1.08	1.10

両記録誘導における各周波数帯域の投与30分後 (A30), 60分後 (A60), 90分後 (A90) の power % の投与前 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, * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$)。

表 7 MSR 投与後の AEP 各成分潜時と脳波の各周波数帯域 power % との相関

	第 3 誘導 (Cz→A ₁₊₂)						第 6 誘導 (Cz→T ₅)					
	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							↓					
∫												
P5								↑				↓↓
N5					↑							
∫												
P7				↓				↑		↓		
N7				↓↓						↓		
P8		↑		↓				↑↑		↓		
N8				↓				↑		↓		

両記録誘導から記録された AEP 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)。

った(表8).

4.2 AEP 各成分 peak-to-peak 振幅と脳波の各周波数帯域 power %との相関

MSR については, 第3記録誘導では peak-to-peak 振幅 P2-N2 は δ 帯域 power % と有意な負相関, $\alpha 2$ および $\beta 2$ 帯域とは有意な正相関があった. 第6記録誘導では N2-P3 および P3-N3 は δ および θ 帯域と有意な負相関, $\alpha 2$ 帯域とは有意な正相関があった(表

9).

VPA については, 両記録誘導で P5-N5 は δ および θ 帯域 power % と有意な正相関, $\alpha 1$ および $\alpha 2$ 帯域とは有意な負相関があった. N5-P6 は第3記録誘導では δ および θ 帯域と有意な正相関, $\alpha 2$ 帯域とは有意な負相関があり, 第6記録誘導では δ 帯域と有意な正相関, $\alpha 1$ および $\alpha 2$ 帯域とは有意な負相関があった(表10).

表8 VPA 投与後の AEP 各成分潜時と脳波の各周波数帯域 power %との相関

	第3誘導 (Cz→A ₁₊₂)						第6誘導 (Cz→T ₅)					
	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
P1												
N1				↓							↑	
P2			↑									
∫												
N4											↑	
P5											↑	
∫												
N8												

両記録誘導から記録された AEP 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 MSR 投与後の AEP 各成分 peak-to-peak 振幅と脳波の各周波数帯域 power %との相関

	第3誘導 (Cz→A ₁₊₂)						第6誘導 (Cz→T ₅)					
	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
P1-N1												
N1-P2				↑↑								
P2-N2	↓↓			↑		↑	↓					
N2-P3							↓↓	↓↓			↑	
P3-N3		↓					↓	↓			↑	
∫												
P5-N5	↑	↑	↓			↓	↑↑	↑	↓↓			
N5-P6						↓						↓
P6-N6						↑						
∫												
P8-N8				↑								

両記録誘導から記録された AEP 各成分の peak-to-peak 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).

表10 VPA 投与後の AEP 各成分 peak-to-peak 振幅と脳波の各周波数帯域 power %との相関

	第3誘導 (Cz→A ₁₊₂)						第6誘導 (Cz→T ₅)					
	δ	θ	α_1	α_2	β_1	β_2	δ	θ	α_1	α_2	β_1	β_2
P1-N1												
N1-P2		↓		↑								
P2-N2	↓											
N2-P3											↑	
}												
N4-P5			↓↓					↑	↓↓			
P5-N5	↑	↑↑	↓	↓↓			↑↑	↑↑	↓↓	↓		
N5-P6	↑	↑↑		↓↓			↑		↓	↓		
}												
P8-N8												

両記録誘導から記録された AEP 各成分の peak-to-peak 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)。

考 察

AEP は, 精神分裂病患者では健常者に比べてより大きな Na-Pa (本研究の N1-P2) peak-to-peak 振幅を示したという報告 (福居ら, 1982), N1 (本研究の N4) 潜時が短縮していたという報告 (Schlörら, 1985), あるいは N1 (本研究の N3) 潜時が延長し, P2 (本研究の P5) 潜時が短縮していたという報告 (Georg, Wagner, 1993) などがある。このように精神的要因に影響されやすい (Picton, Hillyard, 1974) と言われる AEP の中~長潜時成分は, 神経精神医学領域でより多く期待されている。本研究はいずれも気分安定薬 (mood stabilizer) としての効果を有し, 躁うつ病治療に用いられる抗うつ薬 MSR および抗てんかん薬 VPA を用い, AEP の変化を比較検討し, さらに中~長潜時の各成分の反映する脳機能をも特定することを企図して行われた。

Itilら (1972) は, 定量的薬物脳波学的に当初抗ヒスタミン薬として開発された MSR による脳波変化が従来の三環系抗うつ薬によるものと類似していることから, 抗うつ薬としての有用性を予測した。三環系抗うつ薬 (amitriptyline, protriptyline) については AEP 長潜時成分の振幅が増大したという報告 (Straumanis ら, 1982) があるが, 四環系抗うつ薬 MSR による AEP の変化については, まだ報告されていない。

MSR の作用機序は, シナプス前の α_2 -アドレナリン受容体遮断によりシナプス間隙へのノルアドレナリン遊離を促進し, 脳内ノルアドレナリンの代謝回転を亢進させることにより中枢ノルアドレナリン作動性神経の活動を亢進させることによる。その他, 抗うつ薬の中でも特に強いヒスタミン H1 受容体遮断作用を有することが知られている (神庭・伊藤, 1984)。

青斑核を起始核とする中枢ノルアドレナリン作動性神経系は, 注意, 覚醒機構と密接な関連を持ち, 脳内情報処理に影響を与える (山本, 1994) ことが知られており, とくに, 上行性網様体賦活系の中心的な役割をしていると考えられている (香山・小山, 1993; 小山・香山, 1995)。Shinbaら (1992) は, ラットの AEP を記録し, シナプス前 α_2 -アドレナリン受容体のアンタゴニストである yohimbine を投与することによるノルアドレナリン作動性神経系の活動亢進が AEP の潜時短縮を引き起こすことを報告している。さらに, Berridge, Foote (1991) はハロセン麻酔を施したラットの青斑核ニューロンを興奮させると脳波上で覚醒波がみられ, 逆に青斑核ニューロンの活動を抑制すると脳波は徐波化することを示した。また, 脳波は皮質の比較的浅い部位の電気活動の総和と考えられているが, 脳波の速波化や徐波化を生じるのは視床の非特殊核群とされている。視床は皮質と視床皮質路を形成し, 相互のニューロンの規則的な発火を引き起こしており (Steriadeら, 1993), この経路は, 脳幹網様体からの

入力によって刺激される。一方、視床網様核は、脳幹・前脳基底部・視床皮質路からの入力を受けて、視床皮質路の活動を抑制的に調節している。すなわち、この視床皮質路の活動の程度によって脳波の速波化、徐波化が引き起こされると考えられている（仙波・融, 1996）。

MSR 投与後、P2, P3 成分潜時は持続して有意に延長した。しかし、N3 以後の成分では、延長傾向は認められたが、各記録時間について特定の成分に一定した有意な変化は少なかった。peak-to-peak 振幅については、とくに第3記録誘導からの記録で P1-N1, N1-P2, P2-N2 などの中潜時成分の peak-to-peak 振幅に有意な減少が認められた。また、脳波 power % では各記録時間を通じて δ 帯域、 θ 帯域の有意な増加と $\alpha 2$ 帯域、 $\beta 2$ 帯域の有意な減少がみられた。

本研究で MSR 投与後、脳波が徐波化したことや AEP の潜時が延長したことは、ノルアドレナリン作動性神経系の活動亢進では説明できず、本研究の結果は MSR のもう一つの主な薬理作用である抗ヒスタミン作用による脳内神経活動の変化を主に反映しているものと理解される。後部視床下部の乳頭体周囲から出ているヒスタミン作動性神経は脳内の汎性投射系の一つであるが、ノルアドレナリン作動性神経系、セロトニン作動性神経系、アセチルコリン作動性神経系などの汎性投射系と違い脳幹からの投射ではない（Pollard, Schwartz, 1987）。この系は上行性網様体賦活系そのものではないが、動物実験から広く脳幹にも投射していることが知られており（Watanabe ら, 1983, 1984）、Pollard ら（1978）は中脳網様体内にも histamine 合成反応に関与する histidine decarboxylase (HDC) 含有細胞が存在すると報告している。つまり、この系は脳幹網様体と相互に関係しており、覚醒機構に関わっていることが指摘されている（神庭・伊藤, 1984）。Lin ら（1988）はヒスタミン H1 受容体アンタゴニストである mepyramine をネコの両側後部視床下部へ注入すると覚醒時間が減少し、徐波睡眠が増加し、逆に histamine を同部位に注入すると覚醒時間が増加し、徐波睡眠が減少することを確認し、ヒスタミン作動性神経が覚醒や睡眠の抑制と関係していると報告している。

本研究の P2 は、Picton ら（1974）の MLR（中潜時反応）の Pa に相当する。MLR に関する研究はこれまでも多く報告されている（Özdamar, Kraus, 1983; 門林ら, 1986; 松角ら, 1986; 横山ら, 1986, 1987）が、Kraus ら（1982）は、2例の側頭葉病変の

患者において Na（本研究の N1）、Pa の消失が認められたと報告し、Pa の起源として側頭葉の聴覚領野を推測しているが、Na, Pa の消失を来した症例は、24例の側頭葉病変例のうち2例のみであることから、Na, Pa を側頭葉由来とするのは無理があると考えられている（横山ら, 1986）。一方、Thompson ら（1960, 1963）はネコの動物実験の結果から、頂点潜時 15~40 msec の波は、側頭葉聴覚領野に局限せず大脳半球の各部において記録され、波形および潜時は体性感覚刺激、視覚刺激を問わずほぼ同じであることから、脳幹網様体由来の電位であるとしている。横山ら（1986）は Na, Pa の異常を来した症例の特徴として、大脳半球の広範な病変あるいは深部の間脳部病変例に限られており、それらの症例では意識障害が共通してみられたことから、Na, Pa は、網様体から大脳半球に至る非特殊経路の活動を反映したものであるとしている。

本研究において P2 成分潜時と δ および θ 帯域 power % とは有意な正相関があり、 $\alpha 2$ および $\alpha 2$ 帯域 power % と有意な負相関があった。この結果は前述の P2 成分の発生源についての Thompson ら（1960, 1963）、横山ら（1986）の説を支持するものである。さらに、本研究結果では、P3 成分潜時も δ および θ 帯域 power % とは有意な正相関があり、 $\alpha 2$ 帯域 power % と有意な負相関があった。このことから、P2 成分だけでなく P3 成分も網様体から視床皮質路に至る経路の活動を反映したものであることが確認された。

一方、AEP の長潜時成分の発生源については諸説があるが、Elberling ら（1982）は N100 成分（本研究の N4）の起源を Heschl 回、つまり1次聴覚野の電気活動のため生じたものと考えた。Kooi ら（1971）は N100 の 25~30 msec 後に起こる側頭葉内の付加的な活動は2次聴覚野が発生源であるとしている。また、Scherg, Cramon（1985）は両側側頭葉内に1次および2次聴覚野に相当する vertical と horizontal の2つの dipole を想定し、N100 から P180（本研究の P5）までの成分の出現を説明している。つまり、本研究の N4 以後の成分については1次聴覚野および2次聴覚野を含めた、より広汎な領域の大脳皮質の誘発反応を反映しているものと考えられる。

本研究において、MSR 投与後の長潜時成分の変化については、第3記録誘導では概ね P7 以後の各成分において、また第6記録誘導では概ね P6 以後の各成分において有意な潜時延長が認められた。また、振幅についての有意な変化はすべて減少であった。これら

の結果は前述した MSR の抗ヒスタミン作用により、広汎な領域の皮質活動が抑制されたものとして理解された。

抗うつ作用の発想は、脳内の責任部位に対する賦活的な作用によるものと考えられるが、本研究では MSR の急性投与により AEP への抑制的な作用のみが認められた。しかし、一般に、抗うつ薬が臨床的に十分な効果を発現するまでに 2~4 週の継続投与が必要であることから、MSR の急性投与は主に鎮静作用を呈するものと考えられた。また本研究で、MSR 投与 180 分後の記録まで AEP および脳波の power % について概ね一定した抑制的变化がみられたことは、本薬剤の代謝動態 (T_{max} =約 2 時間, $T_{1/2}$ =約 4 時間) と矛盾しない。

次に、VPA の薬理作用は、脳内の GABA (γ -アミノ酪酸) 濃度、ドーパミン濃度の上昇と共に、セロトニン代謝が促進されることが認められている。この中で、GABA は抑制性の神経伝達物質であることが知られている (岡田, 1978; 岡田ら, 1986)。

VPA の AEP 中~長潜時成分に対する急性効果については、まだ報告されていないが、未治療のてんかん患者の ABR で V 波のみがわずかに延長したという報告がある (Mervaala ら, 1987)。事象関連電位 (ERP) については、N100, P200, N200, P300 潜時に変化はなく、振幅についても概ね影響を与えないという報告がある (Urasaki ら, 1994)。

本研究では VPA 投与後、第 3 記録誘導では N6 成分以後で、第 6 記録誘導では P6 成分以後で有意な潜時延長がみられた。振幅については、第 3 記録誘導で N1-P2 の有意な減少が認められたが、N5 成分以後の隣接する peak-to-peak 振幅には増大傾向がみられた。脳波は、第 3 記録誘導で 60 分後に θ 帯域が有意に増加し、全体的に $\alpha 2$ 帯域が減少する傾向があった。本研究で、VPA 投与 90 分後の記録まで AEP および脳波の power % に変化がみられたことは本薬剤の代謝動態 (T_{max} =約 1 時間, $T_{1/2}$ =6~15 時間) と矛盾しない。

本研究では VPA 投与により、AEP の中潜時成分に有意な変化がなく、長潜時成分に有意な潜時延長が認められた。これは GABA 作動性神経系を介する抑制作用として理解する他はない。GABA を大脳皮質に適用すると抗けいれん作用を示すことが知られており (松田, 1988)、本薬剤の抗けいれん作用も主として大脳皮質に対する抑制作用によるものと考えられる。また、本研究では中潜時成分の P2, P3 潜時の有意な延

長は認められなかったことから本薬剤は MSR のように網様体から視床皮質路に至る経路に対する抑制作用は弱いものと考えられる。また、本研究では長潜時成分の振幅の増大傾向も認められた。AEP 長潜時成分への VPA の効果を報告したものはなく、比較検討はできないが、この結果は従来の抑制作用=AEP 潜時延長・振幅減少という考え方では説明できず、GABA 以外のドーパミンあるいはセロトニンの作用と関連しているのかもしれない。

結 論

健常成人男性 16 名を対象として、いずれも躁うつ病治療に用いられる抗うつ薬 MSR と抗てんかん薬 VPA について、AEP と脳波に対する急性効果を研究した。頭皮上の第 3 記録誘導 ($Cz \rightarrow A_{1+2}$) および第 6 記録誘導 ($Cz \rightarrow T_5$) から AEP と脳波を記録した。MSR については投与 180 分後まで、VPA については投与 90 分後まで継続的に記録し、その結果を検討して以下の結論を得た。

1. MSR 投与により両記録誘導について持続して AEP の中潜時成分 P2, P3 潜時が有意に延長した。長潜時成分では主に P6 以後の成分で有意な潜時延長がみられた。振幅については有意な変化はすべて減少であった。これは MSR の抗ヒスタミン作用を反映しているものとして理解された。さらに、P2 および P3 成分潜時は脳波の δ および θ 帯域 power % と有意な正相関、また P2 成分潜時は $\alpha 2$ および $\beta 2$ 帯域 power % と有意な負相関、P3 成分潜時は $\alpha 2$ 帯域 power % と有意な負相関があった。それゆえ、P2 成分だけでなく P3 成分もまた網様体から視床皮質路に至る経路の活動を反映しているものと認められた。

2. VPA 投与により概ね P6 以後の長潜時成分に有意な潜時延長が認められたが、P3 以前の成分潜時には有意な変化は認められなかった。これは VPA の GABA を介する大脳皮質への抑制作用によるものとして理解された。

3. AEP への作用は、MSR は網様体から視床皮質路に至る経路に対する抑制作用がより強く、VPA は大脳皮質に対する抑制作用がより強いことが実証された。

本研究について、徳島大学医学部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 Berridge, C. W. and Foote, S. L. (1991): Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *J. Neurosci.*, 11, 3135-3145
- 2 Elberling, C., Bak, C., Kofoed, B., Lebech, J. and Saermark, K. (1982): Auditory magnetic fields from the human cerebral cortex: location and strength of an equivalent current dipole. *Acta Neurol. Scand.*, 65, 553-569
- 3 絵内利啓・斎藤孝一(1985): AEP(聴覚性誘発電位)の選択的記録のための10-20電極法による電極配置. *四国医誌*, 41, 215-227
- 4 福居義久・中村道彦・飯田英晴(1982): 慢性分裂病患者における聴性中間潜時反応. *臨床脳波*, 24, 480-485
- 5 Georg, A. and Wagner, F. G. (1993): Auditory evoked potentials in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 242, 357-361
- 6 Goldstein, R. and Rodman, L. B. (1967): Early components of averaged evoked responses to rapidly repeated auditory stimuli. *J. Speech Hear. Res.*, 10, 697-705
- 7 Ikuta, T. (1966): Effects of thiopental on the human somatosensory evoked response. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, 20, 19-31
- 8 Itil, T. M., Polvan, N. and Hsu, W. (1972): Clinical and EEG effects of GB-94, a "tetracyclic" antidepressant. *Curr. Therap. Res.*, 14, 395-413
- 9 門林岩雄・吉良保彦・平野哲雄・豊島明照(1986): 種々の条件下の聴覚中潜時電位. *臨床脳波*, 28, 317-321
- 10 神庭重信・伊藤 斉(1984): 脳内ヒスタミン受容体と向精神薬. *精神医学*, 26, 346-355
- 11 香山雪彦・小山純正(1993): 睡眠・覚醒にかかわる脳幹部の神経機構. *日本生理誌*, 55, 1-14
- 12 Kooi, K. A., Tipton, A. C. and Marshall, R. E. (1971): Polarities and field configurations of the vertex components of the human auditory evoked response: a reinterpretation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 31, 166-169
- 13 小山純正・香山雪彦(1995): 睡眠・覚醒の調節にかかわるニューロンの特性. *神経研究の進歩*, 39, 16-28
- 14 Kraus, N., Özdamar, Ö., Hier, D. and Stein, L. (1982): Auditory middle latency responses (MLRs) in patients with cortical lesions. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 54, 275-287
- 15 Lin, J. S., Sakai, K. and Jouvet, M. (1988): Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. *Neuropharmacology*, 27, 111-122
- 16 Loughnan, B. L., Sebel, P. S., Thomas, D., Ruthferfoord, C. F. and Rogers, H. (1987): Evoked potentials following diazepam or fentanyl. *Anaesthesia*, 42, 195-198
- 17 松田 誠(1988): GABAの脳内代謝. *神経精神薬理*, 10, 201-210
- 18 松角康彦・永廣信治・和田伸一(1986): 頭部外基準電極による聴覚中潜時および脳幹反応の同時記録. *臨床脳波*, 28, 305-310
- 19 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.
- 20 永瀬茂代・伊藤真郎・新井雅之・飯塚尚久・斉藤啓光・船坂宗太郎(1990): ABRに対する各種麻酔剤の影響. *臨床耳科*, 17, 112-118
- 21 中山 浩・兼田康宏・香川公一・永峰 勲・刈舎健治・古田典子・生田琢己(1996): 健康成人の聴覚性誘発電位(AEP)と脳波の性差. *四国医誌*, 52, 1-13
- 22 Noldy, N. E., Neiman, J., El-Nesr, B. and Carlen, P. L. (1990): Late auditory evoked potentials: a method for monitoring drug effects on the central nervous system. *Neuropsychobiology*, 23, 48-52
- 23 岡田安弘(1978): 生体におけるGABAの分布と機能. *代謝*, 15, 39-52
- 24 岡田安弘・花田 進・米田一志(1986): GABA受

- 容体の生理・生化・薬理学. 神経研究の進歩, 30, 606-619
- 25 Özdamar, Ö. and Kraus, N. (1983): Auditory middle-latency responses in humans. *Audiology*, 22, 34-49
- 26 Peter, B., Marie, B., Cornelis, van der M. and de Klerk, S. (1988): Effects of single doses of diazepam, chlorpromazine, imipramine and trihekyphenidyl on visual-evoked potentials. *Neuropsychobiology*, 20, 212-217
- 27 Picton, T. W., Hillyard, S. A., Krausz, H. I. and Galambos, R. (1974): Human auditory evoked potentials. I: evaluation of components. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 36, 179-190
- 28 Picton, T. W. and Hillyard, S. A. (1974): Human auditory evoked potentials. II: effects of attention. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 36, 191-199
- 29 Pollard, H., Llorens-Cortes, C., Barbin, G., Garbarg, M. and Schwartz, J. C. (1978): Histamine and histidine decarboxylase in brain stem nuclei: distribution and decrease after lesions. *Brain Res.*, 157, 178-181
- 30 Pollard, H. and Schwartz, J. C. (1987): Histamine neuronal pathways and their function. *Trends Neurosci.*, 10, 86-89
- 31 Saletu, B., Saletu, M., Itil, T. and Marasa, J. (1971): Somatosensory-evoked potential changes during haloperidol treatment of chronic schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 3, 299-307
- 32 Saletu, B., Saletu, M. and Itil, T. (1972): Effect of minor and major tranquilizers on somatosensory evoked potentials. *Psychopharmacologia*, 24, 347-358
- 33 Scherg, M. and von Cramon, D. (1985): Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 62, 32-44
- 34 Schlör, K. H., Moises, H. W., Haas, S. and Rieger, H. (1985): Schizophrenia, psychoticism, neuroleptics, and auditory evoked potentials. *Pharmacopsychiat.*, 18, 293-296
- 35 仙波純一・融 道男 (1966): 睡眠の神経機構. *神経精神薬理*, 18, 5-17
- 36 Shinba, T., Ando, Y., Ozawa, N. and Yamamoto, K. (1992): Auditory-evoked response of the cortex after yohimbine administration: phase advance effect of central noradrenergic activation. *Brain Res. Bull.*, 28, 463-471
- 37 Steriade, M., McCormick, D. A. and Sejnowski, T. J. (1993): Thalamocortical oscillations in the sleeping and arousal brain. *Science*, 262, 679-685
- 38 Straumanis, J. J., Shagass, C. and Roemer, R. A. (1982): Influence of antipsychotic and antidepressant drugs on evoked potential correlates of psychosis. *Biological Psychiatry*, 17, 1101-1122
- 39 Thompson, R. F. and Sindberg, R. M. (1960): Auditory responses fields in association and motor cortex of cat. *J. Neurophysiol.*, 23, 87-105
- 40 Thompson, R. F., Johnson, R. H. and Hoopes, J. J. (1963): Organization of auditory, somatic sensory, and visual projection to association fields of cerebral cortex in the cat. *J. Neurophysiol.*, 26, 343-364
- 41 Urasaki, M., Ogura, C., Hirano, K. and Tomori, K. (1994): Effects of the GABA mimetic drug, sodium valproate, on event-related potentials and its relation to the law of initial value. *Jpn. J. Psychiatry Neurol.*, 48, 111-121
- 42 Watanabe, T., Taguchi Y., Hayashi, H., Tanaka, J., Shiosaka, S., Tohyama, M., Kubota, H., Terano, Y. and Wada, H. (1983): Evidence for the presence of a histaminergic neuron system in the rat brain: an immunohistochemical analysis. *Neurosci. Lett.*, 39, 249-254
- 43 Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., Kubota, H., Terano, Y., Tohyama, M. and Wada, H. (1984): Distribution of the histaminergic neuron system in the

- central nervous system of rats; a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a maker. Brain Res., 295, 13-25
- 44 山本健一 (1994): 中枢ノルアドレナリン系と精神症状—青斑核症候群・試論—. 神経精神薬理, 16, 429-451
- 45 横山徹夫・龍 浩志・植村研一・宮本恒彦・今村陽子 (1986): 脳神経外科患者 46 例における中潜時聴覚誘発電位の臨床的意義について. 脳波と筋電図, 14, 157-165
- 46 横山徹夫・植村研一・龍 浩志・宮本恒彦 (1986): 中潜時聴覚誘発電位の正常波形について. 臨床脳波, 28, 311-316
- 47 横山徹夫・植村研一・龍 浩志・宮本恒彦・杉山憲嗣 (1987): 中潜時聴覚誘発電位の臨床的検討. 臨床脳波, 29, 376-381