
原 著

抗うつ薬の聴覚性誘発電位 (AEP) および脳波への急性効果

友竹 正人, 花野 素典, 松岡 浩司, 伊藤 嘉信, 河村 一郎,
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9年1月24日受付)

*The acute effects of antidepressants on the human AEP
(Auditory Evoked Potential) and EEG*

Masahito Tomotake, Motonori Hanano, Koji Matsuoka, Yoshinobu Ito, Ichiro Kawamura and Takumi Ikuta

*Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima
(Director: Prof. Takumi Ikuta)*

SUMMARY

The acute effect of clomipramine hydrochloride (CMI) was studied by auditory evoked potential (AEP) and compared with those of mianserin hydrochloride (MSR), with each 12 and 16 healthy male subjects, respectively. In the two experimental session on different days, CMI(0.5mg/kg) or MSR (0.3mg/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 before and 120 min after the administration of these drugs, with 1024msec of analysis time were obtained by averaging 100 responses, and EEGs were subjected to the frequency analysis. The changes of the waveform of group mean AEP were studied. Individual AEPs were subjected to the component analysis, and to the statistical assessment together with EEG. The following, statistically significant results were obtained.

1. After the administration of CMI, only P 8 and N 8 latencies of long latency components significantly increased ($P < 0.05$), while the peak-to-peak amplitudes of middle latency components significantly increased ($P < 0.01$, $P < 0.05$). In EEG, the $\alpha 1$ power% significantly increased ($P < 0.01$). In conclusion, stimulatory effect of CMI besides inhibitory effect was verified by AEP.

2. After the administration of MSR, P 2 and P 3 latencies of the middle latency components and those of long latency components (P 7~) significantly increased ($P < 0.01$, $P < 0.05$). All of significant changes were decrease for the peak-to-peak amplitudes ($P < 0.01$, $P < 0.05$). In EEG, the power% were significantly increased for δ and θ , but significantly decreased for $\alpha 2$ and $\beta 2$ ($P < 0.01$, $P < 0.05$). In conclusion, sedative effect of MSR was verified by AEP.

(received January 24, 1997)

Key words : auditory evoked potential, EEG, antidepressants,
clomipramine hydrochloride, mianserin hydrochloride

AEP (聴覚性誘発電位) の中～長潜時成分は、精神的要因に影響されやすく (Picton, Hillyard, 1974)、精神障害者と健常者の差異についての研究 (福居ら, 1982; Schlör ら, 1985; Georg, Wagner, 1993) があるなど神経精神医学領域でより多く期待されている。しかし、三環系抗うつ薬の AEP 中～長潜時成分への効果については、数件の報告 (Shagass ら, 1982; Straumanis ら, 1982) があるのみでまだ十分に検討されていない。

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、三環系抗うつ薬 clomipramine hydrochloride の経口投与による AEP 中～長潜時成分と脳波の変化について研究し、先に報告した四環系抗うつ薬 mianserin hydrochloride による結果 (友竹ら, 1997) と比較検討した。

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) の影響を除くために、健常成人男性 (当教室医師) のみを対象とし、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。

clomipramine hydrochloride (以下、CMI と略す) は12名 (年齢: 31.3 ± 5.0 歳, 身長: 171.5 ± 5.8 cm, 体重: 68.3 ± 10.5 kg) を被験者とし、mianserin hydrochloride (以下、MSR と略す) の被験者は16名 (年齢: 31.7 ± 4.8 歳, 身長: 170.6 ± 5.6 cm, 体重: 68.9 ± 12.2 kg) であった。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 抗うつ薬の投与方法

薬物の投与量は通常の臨床使用量 (CMI: $50 \sim 225$ mg/日) を参考にして、CMI 0.5 mg/kg とした。MSR (臨床使用量: $30 \sim 60$ mg/日) については 0.3 mg/kg であった。当日は実験開始5時間前からの飲食・喫煙を禁じた。

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、 $24 \sim 25^\circ\text{C}$ 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。音刺激装置 (SSS-3100; 日本光電, 以下特記なければ同じ) からの110dBSL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80cmの距離から被験者の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、意識水準を脳波で監視した。

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→T₅ (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0.1sec, 高域フィルター100Hzで、hum 除去機構を作働させずに増幅され、Data Recorder に録磁された。

記録開始時間は、両薬物の T_{max} (CMI は T_{max} = 約1.5～4時間, MSR は T_{max} = 約2時間) を参考にして、CMI 投与前、投与後120分の各時点から10分間とした。MSR については、投与前、投与後60分、120分および180分に記録した研究結果から (友竹ら, 1997)、投与前および投与後120分の data を用いた。

3 data 処理方法

3・1 AEP の data 処理方法

Data Recorder 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、音刺激の trigger pulse を用い、加算平均装置 (ATAC-210, 1024 address × 2²⁰ bit) によって、解析時間1024msec 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

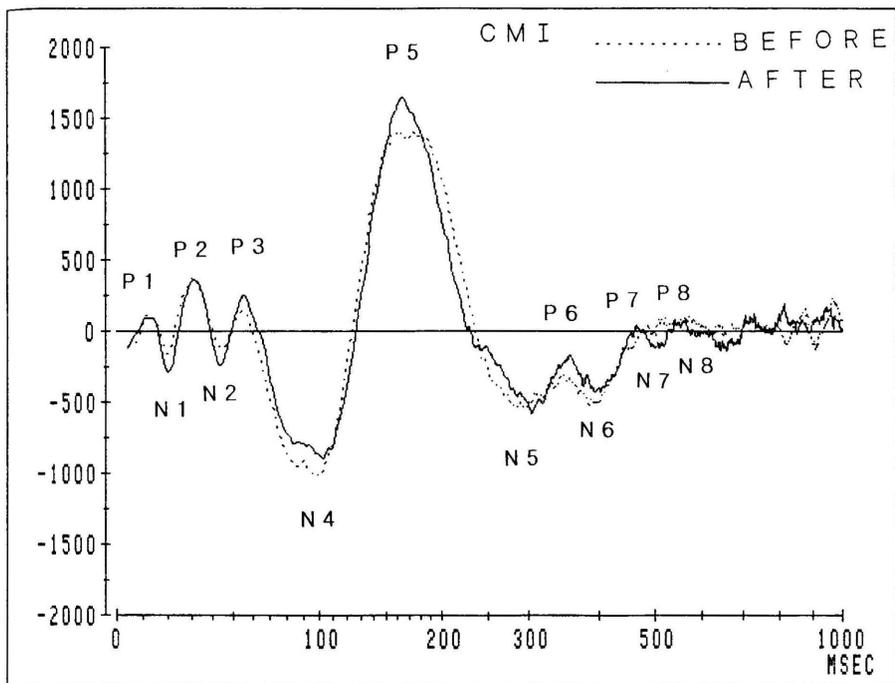


図1 第3誘導 ($Cz \rightarrow A_{1+2}$) から記録された群平均 AEP の CMI による変化 縦軸は基線からの振幅 ($50 \mu V = 128, 100$ 回加算値), 横軸は対数目盛

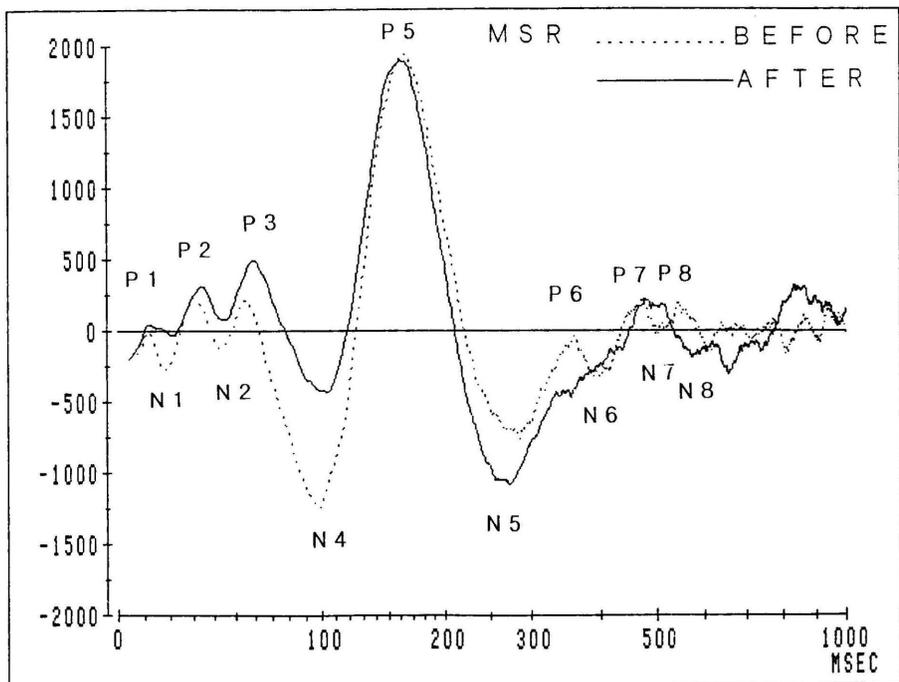


図2 第3誘導 ($Cz \rightarrow A_{1+2}$) から記録された群平均 AEP の MSR による変化 縦軸は基線からの振幅 ($50 \mu V = 128, 100$ 回加算値), 横軸は対数目盛

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された。

3・1・1 群平均 AEP の検討

両記録誘導別に、薬物投与前後の全被験者の 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、これらの変化を検討した。

3・1・2 各被験者の AEP の検討

両記録誘導別に、薬物投与前後の群平均 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、潜時と振幅を記録した。そして、各被験者について、両記録誘導別に、各成分潜時、peak-to-peak 振幅の投与後計測値と投与前計測値の差を 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

記録開始数分経過後の安定した脳波を、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128Hz, 512point で各4sec 間の8エポック(32sec) について0.25Hz 刻みに周波数分析を行い、絶対 power 値を算出した (Dell 333s/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。そして、投与後 power % と投与前 power % の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また、各周波数帯域の投与後 power % の投与前 power % に対する比 (%) の平均を求めた。

研究結果

1 群平均 AEP

全被験者について第3記録誘導からそれぞれ CMI および MSR 投与前、および投与後120分に記録された群平均 AEP は図示されている (図1, 図2)。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。

CMI 投与120分後、成分潜時および peak-to-peak 振幅ともに明らかな変化は少なかった。

MSR 投与120分後、P2, P3 成分潜時が延長した。

N4 は陽性方向へ N5 は陰性方向へ偏位し、N4-P5 および P5-N5 peak-to-peak 振幅は増大した。P6 以後の成分については明らかな変化は認められなかった。

2 各被験者の AEP

2・1 各被験者の AEP の潜時の変化 (表1)

CMI 投与120分後、概ね潜時の変化は少なく、第6記録誘導の P8 および N8 のみ有意に潜時が延長した ($P < 0.05$)。

MSR 投与120分後、潜時は概ね延長した。両記録誘導で投与後 P2, P3 および P7 以後の成分潜時が有意に延長した ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

2・2 各被験者の AEP の peak-to-peak 振幅の変化 (表2)

CMI 投与120分後、概ね peak-to-peak 振幅は増大傾向であった。第3記録誘導で P1-N1 および N2-P3 は有意に増大した ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

MSR 投与120分後、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 P1-N1, N1-P2 および P2-N2 peak-to-peak 振幅が有意に減少した ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

3 脳波の周波数帯域 power % の変化 (表3)

CMI 投与120分後、両記録誘導で $\alpha 1$ 帯域 power % が有意に増加した ($P < 0.01$)。

MSR 投与120分後、両記録誘導で δ 帯域および θ 帯域 power % が有意に増加し、 $\alpha 2$ 帯域および $\beta 2$ 帯域 power % が有意に減少した ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

考 察

精神的要因に影響されやすい (Picton, Hillyard, 1974) とされる AEP の中~長潜時成分は、健常者と精神障害者との差異についての研究が報告されるなど (福居ら, 1982; Schlör ら, 1985; Georg, Wagner, 1993)、臨床応用において、神経精神医学領域でより多く期待されており、多くの向精神薬による AEP への効果が報告されているが、抗うつ薬の AEP への効果についての研究は少ない (Shagass ら, 1982; Straumanis ら, 1982)。

三環系抗うつ薬については amitriptyline および protriptyline 投与後、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、CMI の急性効果についてはまだ報告されていない。

CMI の主な薬理作用としては、カテコールアミ

表1 CMI および MSR による AEP 各成分潜時の変化

	CMI				MSR			
	第3誘導		第6誘導		第3誘導		第6誘導	
	BE	AF/BE	BE	AF/BE	BE	AF/BE	BE	AF/BE
P 1	12.5	99	11.1	103	11.4	107	11.1	113
N 1	20.0	103	20.1	99	18.5	114	18.6	103
P 2	30.7	102	33.3	99	30.8	110*	32.7	109*
N 2	43.7	100	45.6	95	42.1	102	44.1	102
P 3	56.9	98	56.9	100	54.7	111*	57.0	106**
N 3	76.7	101	76.6	100	73.5	103	76.5	110
P 4	88.8	102	85.5	102	82.2	103	83.5	108
N 4	100.8	103	97.5	108	100.3	102	102.9	99
P 5	177.9	96	169.1	98	162.9	101	159.9	101
N 5	272.3	99	268.8	99	268.0	99	271.2	100
P 6	335.8	104	336.7	101	349.6	98	347.4	99
N 6	384.8	103	381.3	101	402.7	97	391.7	103
P 7	451.4	102	455.5	102	468.3	107**	465.8	106**
N 7	490.8	102	493.2	104	501.1	112**	497.7	112**
P 8	543.3	100	535.5	105*	545.0	112**	549.1	111**
N 8	586.7	99	570.8	105*	592.1	109**	595.0	109**

両記録誘導から記録された AEP 各成分の投与前 (BE) 平均潜時 (msec) と、投与120分後 (AF) 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 CMI および MSR による AEP 各成分 peak-to-peak 振幅の変化

	CMI				MSR			
	第3誘導		第6誘導		第3誘導		第6誘導	
	BE	AF/BE	BE	AF/BE	BE	AF/BE	BE	AF/BE
P 1 - N 1	345.6	702**	233.1	2620	412.3	50**	234.7	81*
N 1 - P 2	622.8	157	312.9	227	706.3	66**	402.0	219
P 2 - N 2	591.5	185	425.9	141	587.2	63*	389.1	108
N 2 - P 3	463.2	207*	421.9	245	519.8	235	544.0	98
P 3 - N 3	1186.5	116	905.9	141	945.9	332	726.5	110
N 3 - P 4	412.9	136	228.5	106	246.2	245	179.5	85
P 4 - N 4	356.3	169	363.5	159	950.4	111	823.9	196
N 4 - P 5	3034.3	95	2515.5	98	3605.9	83*	2909.8	96
P 5 - N 5	2927.1	101	2650.0	100	3331.2	139	2720.0	128
N 5 - P 6	1035.0	175	870.3	151	1437.1	192	1050.3	178
P 6 - N 6	778.1	160	519.5	169	830.1	208	746.5	122
N 6 - P 7	907.1	259	873.6	129	1010.2	147	982.6	116
P 7 - N 7	480.1	141	541.3	123	624.1	227	615.2	147
N 7 - P 8	749.3	97	667.7	144	576.9	120	680.4	67**
P 8 - N 8	630.0	140	581.9	155	668.1	97	631.0	64**

両記録誘導から記録された投与前 (BE) の AEP 各成分の隣接する peak-to-peak 平均振幅 (50 $\mu V = 128$) と、投与120分後 (AF) 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3 CMI および MSR 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)
CMI						
第3誘導 (AF/BE)	95	91	153**	107	101	104
第6誘導 (AF/BE)	90	109	165**	99	92	98
MSR						
第3誘導 (AF/BE)	249*	217**	120	51**	102	83*
第6誘導 (AF/BE)	267**	199**	105	54**	104	84**

両記録誘導における各周波数帯域の投与120分後 (AF) 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、* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$).

ン増強作用、セロトニン再取り込み阻害作用の他に弱いヒスタミンH1受容体遮断作用がある。一般に抗うつ薬の鎮静、催眠作用はヒスタミンH1受容体遮断作用によると考えられており (神庭・伊藤, 1984; Schwartz, 1977), この効果は薬物投与数時間後の急性期作用として発現する (Baldessarini, 1985). 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り、動物実験から広く脳幹部にも投射していることが知られており (Watanabe ら, 1983, 1984), 脳幹網様体と相互に関係して覚醒機構に関わっていることが知られている (神庭・伊藤, 1984).

本研究では CMI 投与後、第6記録誘導で AEP 長潜時成分 P8 および N8 に有意な潜時延長が認められたが、中潜時成分 (P1~P3) を含めた他の成分潜時には有意な変化が認められなかった。peak-to-peak 振幅については第3記録誘導で P1-N1, N2-P3 で有意な増大が認められた。また、脳波では両記録誘導で $\alpha 1$ 帯域 power% の有意な増加が認められたが、 δ 帯域および θ 帯域 power% の有意な変化はなかった。

AEP 中潜時成分については、主に reticular formation や視床皮質路などの皮質下の活動を反映していると考えられている (友竹ら, 1997). また、長潜時成分については、Elberling ら (1982) は N100 成分 (本研究の N4) の起源を Heschl 回 (1 聴覚野) と考えた。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 CMI によって、AEP 中潜時成分に抑制的变化が認められず、長潜時成分においても概ね抑制的变化がみられなかったことは CMI のヒスタミンH1受容体遮断作用が弱いことと矛盾しない。また、振幅については、Straumanis ら (1982) の他の三環系抗うつ薬の報告と違い、中潜時成分において有意な増大が認められた。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が、本研究結果は CMI の急性投与においても reticular formation など皮質下において何らかの興奮作用 (賦活的作用) が発現されることを示している。

一方、四環系抗うつ薬 MSR の薬理作用は、シナプス前の α_2 -アドレナリン受容体遮断による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その他に、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).

MSR 投与120分後、P2, P3 成分潜時は有意に延長した。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。このような中潜時成分の抑制的な変

化は、脳波における δ 帯域および θ 帯域 power% の有意な増加と $\alpha 2$ 帯域および $\beta 2$ 帯域の有意な減少とあいまって、MSR の強いヒスタミン H1 受容体遮断作用により reticular formation あるいは視床皮質路のような皮質下成分が抑制されたものと理解される。また、MSR 投与120分後の長潜時成分の変化については、両記録誘導で P7 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、振幅についても有意な変化はすべて減少であった。これらの結果は、MSR のヒスタミン H1 受容体遮断作用により広汎な領域の皮質活動も抑制されたものと考えられた。

以上のように、本研究では CMI の急性投与で抑制的作用以外に賦活的作用が認められ、MSR の急性投与では抑制的作用のみが認められた。このことから、臨床的にうつ病の急性期治療において、CMI は抑うつ気分の強い型のうつ病に有効であり、MSR は不安・焦燥の強い型のうつ病に有効であるとされていることが、本研究で AEP によって実証されたと言える。

結 論

健康成人男性を対象として、AEP と脳波に対する三環系抗うつ薬 CMI および四環系抗うつ薬 MSR の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、それぞれ CMI および MSR の投与前と投与後120分の AEP と脳波をを統計的に検討して以下の結論を得た。

1. CMI 投与120分後、AEP 成分潜時では P8 および N8 が有意に延長した ($P < 0.05$)。また、中潜時成分の peak-to-peak 振幅に有意な増大が認められた ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。脳波では $\alpha 1$ 帯域 power% が有意に増加した ($P < 0.01$)。このことから、CMI の急性投与における抑制的作用以外の reticular formation のような皮質下での何らかの賦活的作用が AEP で実証された。

2. MSR 投与120分後、AEP の中潜時成分 P2, P3 潜時が有意に延長した ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。長潜時成分では P7 以後の成分で有意な潜時延長がみられた ($P < 0.01$)。peak-to-peak 振幅については有意な変化はすべて減少であった ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。脳波では δ 帯域および θ 帯域 power% が有意に増加し、 $\alpha 2$ および $\beta 2$ 帯域 power% が有意に減少した ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。このことから、MSR の急性投与では CMI のような賦活的作用は認められず、鎮静作用を呈することが AEP で実証された。

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。

文 献

- Baldessarini, R. J. (1985) : Antidepressant agents. *Chemotherapy in psychiatry principles and practice*. Harvard Univ. Press, Cambridge, 130-234 (cited by Kanba, S., 1996)
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 神庭重信 (1996) : 抗うつ薬と抗躁薬. 星和書店, 東京, 81-144
- 中山 浩・兼田康宏・香川公一・永峰 勲・苅舎健治・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
- Picton, T. W. and Hillyard, S. A. (1974) : Human auditory evoked potentials. II : effects of attention. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 36, 191-199
- 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
- 12 Schlör, K. H., Moises, H. W., Haas, S. and Rieger, H. (1985) : Schizophrenia, psychoticism, neuroleptics, and auditory evoked potentials. *Pharmacopsychiat.*, 18, 293-296
 - 13 Schwartz, J. C. (1977) : Histaminergic mechanisms in brain. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17, 325-339
 - 14 Shagass, C., Straumanis, J. J. and Roemer, R. A. (1982) : Psychotropic drugs and evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, 36, 538-548
 - 15 Straumanis, J. J., Shagass, C. and Poemer, R. A. (1982) : Influence of antipsychotic and antidepressant drugs on evoked potential correlates of psychosis. *Biological Psychiatry*, 17, 1101-1122
 - 16 友竹正人・花野素典・松岡浩司・木ノ桐三知子・生田琢己 (1997) : 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. *四国医誌*, 53, 27-41
 - 17 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
 - 18 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 neurons system of rats ; fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res.*, 295, 13-25