

# Mianserin hydrochloride および sodium valproate の視覚誘発電位 (VEP) および脳波への急性効果

松岡 浩司, 友竹 正人, 花野 素典, 吉松 誠, 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 VEP (Visual Evoked Potential) and EEG*

*Koji Matsuoka, Masahito Tomotake, Motonori Hanano, Makoto Yoshimatsu 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 visual evoked potential (VEP), 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 VEPs evoked by flash stimuli once every 5 sec were derived from the two derivations (2 ch:  $O_1 \rightarrow A_{1+2}$ , 5 ch:  $O_1 \rightarrow Cz$ ) and recorded into magnetic tape. Reproducing the tape, VEPs 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 VEPs 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 change of group mean VEP were studied. Individual VEPs 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, P3 and N3 latencies of the short latency components of VEP significantly increased. And most of those of long latency components (N6 ~) significantly increased. The peak-to-peak amplitude P3-N3 and N3-P4 significantly decreased. In EEG, the power % of  $\delta$ ,  $\theta$  and  $\beta_2$  frequency band increased, and that of  $\alpha_2$  decreased. Significant positive correlation was found between  $\delta$  and  $\theta$  power % of EEG and latencies and amplitudes of VEP, and significant negative correlation was found between  $\alpha_2$  and  $\beta_2$  power % and latencies and amplitudes. These findings indicate the inhibitory effect of MSR mainly on the lateral geniculate body and the optic radiation in the visual system.

2. After the administration of VPA, latencies of the long latency components (P7~) of VEP significantly increased, but those of short latency components did not change significantly. The peak-to-peak amplitudes inconsistently decreased mainly in the short latency components. In EEG, the power % of  $\theta$  frequency band increased and that of  $\beta_2$  decreased. Significant positive correlation was found between  $\delta$  and  $\theta$  power % of EEG and

latencies of VEP mainly in the long latency components (P7~), and significant negative correlation was found between  $\delta$  and  $\theta$  power % of EEG and amplitudes of VEP mainly in the long latency components (P6~). These findings indicate the inhibitory effect of VPA mainly on the cerebral cortex through GABA neuron system.

(received November 25, 1996)

Key words : visual evoked potential, EEG, mianserin hydrochloride, sodium valproate, lateral geniculate body

薬物の脳波 (Shagass ら, 1962; Fink, 1969) や大脳誘発電位 (Ikuta, 1966; Saletu ら, 1972) に対する効果については多数の報告がある。向精神薬の視覚誘発電位 (visual evoked potential, VEP) に対する急性効果については、その早期成分である網膜電位 (ERG) に関する報告 (Pollock, 1976; Adachi-Usami ら, 1990) および短潜時成分に関する報告 (Saletu, 1977; Straumanis ら, 1982) が多い。長潜時成分を含めた VEP に関してはいまだ十分に解明されていないが、抗精神薬物に関しては neuroleptanalgesia (Russ ら, 1982), hyoscine hydrobromide (Bajalan ら, 1986), 抗てんかん薬 (Shearer, Freming, 1976) などを投与または施行した際の VEP の長潜時成分についての記載があり、特に Shearer, Freming の報告はラット VEP の長潜時成分を研究することで、外側膝状体の VEP における機能的役割を明らかにしており、長潜時 VEP の研究は今後も精神神経学的に重要な役割が期待される。

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、いずれも躁うつ病に対し mood stabilizer として用いられている、四環系抗うつ薬 mianserin hydrochloride (MSR) および抗てんかん薬 sodium valproate (VPA) の中枢神経に対する作用を研究するために、両薬剤を健康成人男性に服用させて長潜時成分を含む VEP および脳波の変化を検討した。

## 研究対象

被験者は、VEP (兼田ら, 1997), および脳波 (堀田ら, 1995) についての性差の影響、および精神神経疾患 (Hennerici ら, 1985; Schwarzkopf ら, 1990) の影響を避けるため、健康成人男性のみとした。被験者 16 名 (当教室医局員) は本研究の主旨について検者より十分に説明を受け同意した。全員向精神薬物の使用歴はなく、右利きで、脳波は正常であった。被験者の年

齢は 26~43 歳 (平均  $31.7 \pm 4.8$  歳), 体重は 48.0~87.0 kg (平均  $68.9 \pm 12.2$  kg), 身長は 161.0~181.0 cm (平均  $170.6 \pm 5.6$  cm) であった。

## 研究方法

### 1 向精神薬との薬方法

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、数日を隔てておこない、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 VEP および脳波の記録方法

各被験者の頭皮上に 10-20 国際電極法に準拠して記録電極を装着したあと、24~25°C に保たれたシールドルーム内の記録用椅子に約 70°C 後傾して仰臥させ、静臥閉眼状態で VEP を含む脳波を記録しながら、同時に被験者の意識状態を脳波で監視した。遮音した Retinograph MSP-2R (日本光電、以下特記なければ同じ) の xenon 管から 0.6 joule のエネルギーの単発閃光を、被験者の閉眼した両眼臉上 30 cm の距離から照射した。閃光刺激の 1 sec 後の弱い音刺激が、その 2 sec 後に弱い右正中神経電気刺激が与えられ、さらに 2 sec 後に次の閃光刺激が与えられる刺激のサイクルを繰り返し、被験者の覚醒水準を一定に保たせた。

VEP の記録誘導は、当教室で用いている第 2 誘導 ( $O_1 \rightarrow A_{1+2}$ ) および第 5 誘導 ( $O_1 \rightarrow Cz$ ) (斎藤・絵内, 1985) を用いた。VEP を含む脳波は、前記両記録誘導から誘導され、Preamplifier AB-622 M を用い、時定数 0.1 sec, 高域フィルタ 100 Hz で、hum 除去機構を作動させず増幅させ、光刺激と同期する trigger pulse とともにデータレコーダ RX-50L (TEAC) で録磁された。

VEP を含む脳波の記録開始時間は、 $T_{max}$  が MSR=約 2 時間, VPA=約 1 時間であることから、MSR については与薬前、与薬後 60 分, 120 分および

180分, VPAについては与薬前, 与薬後30分, 60分および90分の計4回とした。記録はいずれも各10分間にわたっておこなわれた。

3 データ処理方法

3.1 VEP の再生処理

前記データレコーダにより録磁された VEP を含む脳波と光刺激の trigger pulse とを, 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, 加算平均装置 (ATAC-210, 1024 address×220 bit) で, 解析時間 1024 msec にて 100 回加算平均して個々の VEP を記録し, ミニコンピュータ (PANAFACOM U-1100) によってフロッピーディスクに録磁し, 後に汎用コンピュータで処理した。個々の VEP 波形はすべて, 記録機器系の状態を含む脳外の諸条件による基線の偏りや傾斜を, 最小二乗法により基線からの各瞬時値の平方和が最小になるように修正された。

3.2 群平均 VEP 成分の検討

第2および第5誘導別に, 全16被験者の VEP 波形

を総加算した群平均 VEP (group mean VEP) を各記録時間ごとに求め, CRT 画面上にて健康成人男性 100 名の composite 波形 (兼田ら, 1997) に重ねて表示し, 各記録時間ごとにそれぞれ P1~8, N1~8 の成分を特定し, その継時変化を検討した。

3.3 各被験者の VEP 成分の検討

CRT 画面上にて, 各誘導別, 各記録特別に与薬前の群平均 VEP を重ねて表示し, 各被験者の当該記録時間の VEP の各成分を特定した。そして, 各16被験者について, 両記録誘導別に, VEP の各成分潜時, 各頂点間振幅の, 与薬前と与薬後各記録時の計測値の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また, 与薬後計測値の与薬前に対する比 (%) の平均を求めた。

3.4 脳波のデータ処理

脳波は VEP を記録した誘導と同じ第2誘導と第5誘導から磁気テープに録磁された。記録開始数分後からの安定した状態の脳波を A/D 変換した上で, FFT

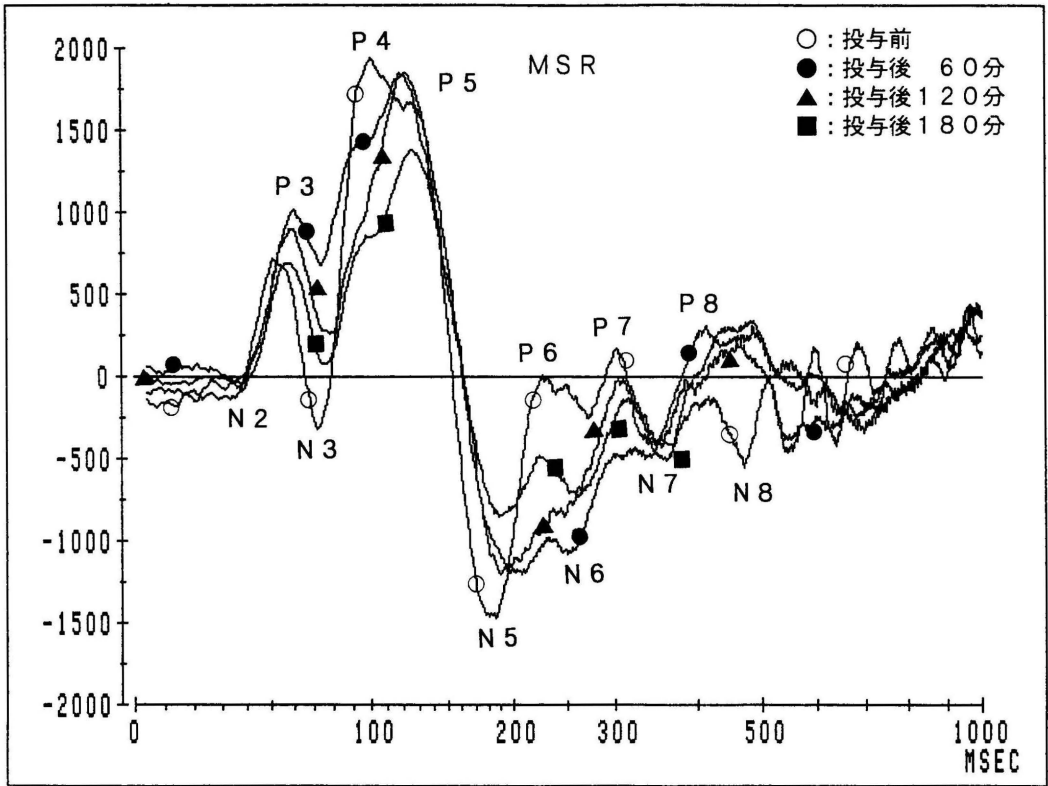


図1 第5誘導 (O<sub>1</sub>→Cz) から記録された全16被験者の群平均 VEP の MSR による変化。縦軸は基線からの振幅 (50 µV=128)。横軸は対数目盛。

(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おこない, 絶対パワー値を算出した (Dell 333 S/L). 周波数帯域は 2.0 Hz から 30.0 Hz までを分割して  $\delta$  (2.0~3.75 Hz),  $\theta$  (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), および  $\beta 2$  (20.0~30.0 Hz) の 6 帯域とした。各記録時間ごとに, 全 16 被験者の周波数帯域別 power % を求め, 与薬前と与薬後の各記録時の計測値の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また, 与薬後計測値の与薬前の対する比 (%) の平均を求めた。

3・5 各 VEP 成分と脳波の各周波数帯 power % の相関

両記録誘導別に, 各 VEP 成分潜時および各頂点間振幅と, 当該誘導から記録された脳波の各周波数帯域別 power % との相関係数 (Pearson's product moment correlation coefficient) を求めて検定した。

研究結果

1 群平均

与薬前の群平均 VEP は, 両誘導において著明な N3, P5, N7 を含む概ね 3 相性の輪郭を呈し, P1~8, N1~8 の成分が特定された。

MSR 与薬後は, N3 の陽性方向への偏位が著しかった。成分潜時は両誘導で P3, N3 が延長傾向であった。頂点間振幅は, 第 2 誘導では P3-N3, N3-P4 の減少が著しく, 第 5 誘導では, P3-N3 以降 P6-N6 までの隣接する頂点間振幅, および P7-N7 が与薬後継続して減少した (図 1)。

VPA 与薬後は, 両誘導で潜時はほとんど変化はなく, 頂点間振幅は概ね減少傾向にあった (図 2)。

2 各被験者の VEP

与薬前の VEP は, 基本的には両記録誘導で対応する群平均 VEP 波形とはほぼ類似した波形を示しており, 著明な N3, P5, N7 を含む概ね 3 相性の輪郭を呈し,

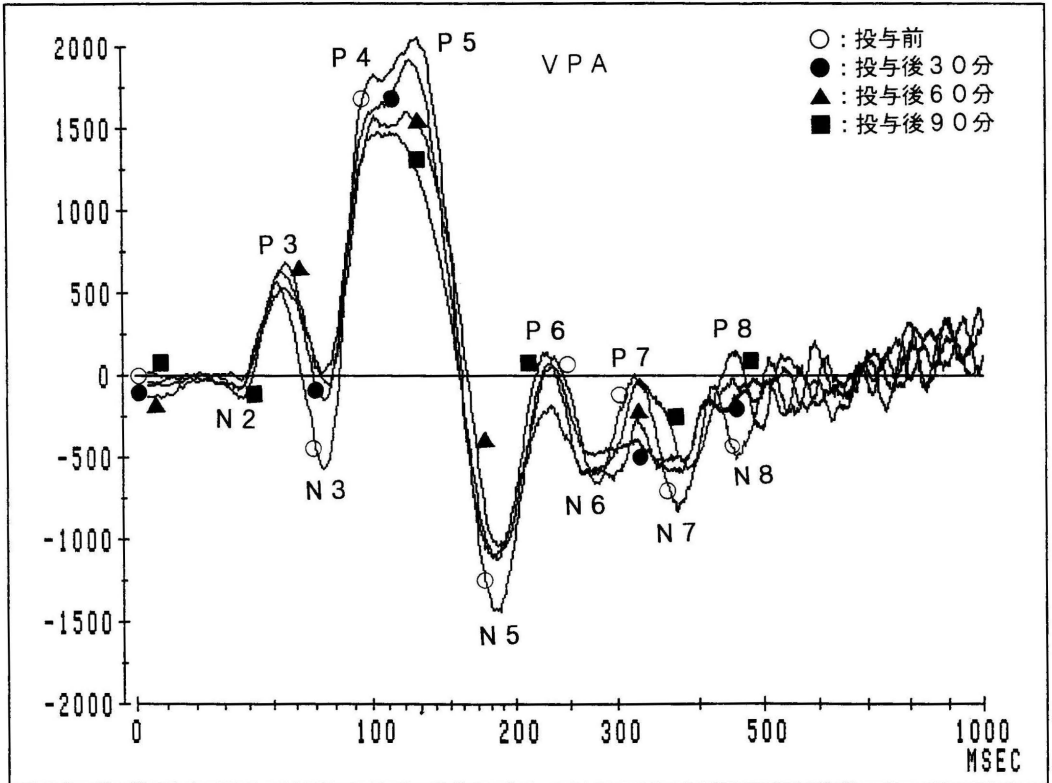


図 2 第 5 誘導 (O<sub>1</sub>→Cz) から記録された全 16 被験者の群平均 VEP の VPA による変化。縦軸は基線からの振幅 (50 μV=128)。横軸は対数目盛。

表1 MSR による VEP 各成分の平均潜時の変化

	第2誘導 ( $O_1 \rightarrow A_{1+2}$ )				第5誘導 ( $O_1 \rightarrow Cz$ )			
	BEFORE	AF60/BE	AF120/BE	AF180/BE	BEFORE	AF60/BE	AF120/BE	AF180/BE
P1	17.1	107	85	114	16.0	95	115	104
N1	23.1	108	98	108	21.4	95	98	95
P2	30.2	119**	107**	122**	28.1	98	102	102
N2	44.1	107*	113**	107	34.8	105	107	111*
P3	56.0	115**	112**	116**	51.9	115*	116**	115**
N3	73.5	102	111	110**	71.8	104	107*	107**
P4	99.4	104*	105	103	94.8	98	105	106
N4	119.9	101	109	109	112.5	98	98	103
P5	135.9	103	115**	108	129.1	101	102	109**
N5	167.9	104	108	106*	185.1	102	102	102
P6	201.9	101	105*	107	231.1	100	99	98
N6	253.1	103	103	106**	275.7	97	97	98
P7	289.9	106	106*	111**	310.2	101	103	103
N7	334.1	103	107	109**	346.8	105	105**	104
P8	379.1	106*	107*	111**	399.8	103	104	105*
N8	419.3	106*	106*	111**	449.3	101	103	106

全16被験者の各記録誘導から記録された VEP 各成分の与薬前 (BEFORE) 平均潜時 (msec) と、与薬60分 (AF60), 120分 (AF120), 180分後 (AF180) の値の与薬前値 (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 VEP 各成分の平均潜時の変化

	第2誘導 ( $O_1 \rightarrow A_{1+2}$ )				第5誘導 ( $O_1 \rightarrow Cz$ )			
	BEFORE	AF30/BE	AF60/BE	AF90/BE	BEFORE	AF30/BE	AF60/BE	AF90/BE
P1	19.9	103	96	120	17.6	98	105	118
N1	25.5	107	109	131	23.6	113	116	114
P2	32.1	108	106	110	30.0	100	111	110
N2	47.3	96	104	104	38.4	105	107	107
P3	58.4	103	103	103	55.6	101	102	102
N3	75.9	103	103	104	75.1	101	100	103
P4	100.3	102	104	105	100.4	99	100	102
N4	122.5	106	101	96	112.1	98	102	106
P5	143.5	104	104	103	131.1	99	102	104
N5	176.5	98	101	101	185.6	98	103	101
P6	205.1	100	100	101	234.2	99	99	101
N6	255.3	100	100	101	282.5	101	100	101
P7	293.0	100	101	102	311.0	103	104*	104*
N7	339.7	102	102	102	359.8	100	102	103
P8	381.4	102	102	101	403.8	104	103	104*
N8	425.0	102	102	101	442.9	105	103	104**

全16被験者の各記録誘導から記録された VEP 各成分の与薬前 (BEFORE) 平均潜時 (msec) と、与薬30分 (AF30), 60分 (AF60), 90分後 (AF90) の値の与薬前値 (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, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ).

概ね P1-N8 の成分が特定された。

### 2・1 各初験者の VEP の潜時の変化

MSR 与薬後, 第 2 誘導では短潜時成分 P2, P3 が与薬後継続して有意に延長した。N2 は 120 分後, N3 は 180 分後にそれぞれ有意に延長した。長潜時成分 P8, N8 が与薬後継続して有意に延長し, P5~N7 が 120 分~180 分後においてそれぞれ有意に延長した。第 5 誘導では, 短潜時成分 P3 が与薬後継続して有意に延長した。N2 は 180 分後, N3 は 120 分, 180 分後にそれぞれ有意に延長した。長潜時成分 N7 が 120 分後, P8 が 180 分後にそれぞれ有意に延長した。つまり, 両誘導において潜時は概ね延長傾向であった (表 1)。

VPA 与薬後, 第 2 誘導ではすべての成分潜時で有意な変化はなかった。第 5 誘導では, 長潜時成分 P7 が 60 分後および 90 分後, P8, N8 が 90 分後に意に延長した (表 2)。

### 2・2 各被験者の VEP の頂点間振幅の変化

MSR 薬後, 第 2 誘導では, 短潜時成分で与薬後継続して頂点間振幅 P3-N3 が有意に減少した。P2-N2, N3

-P4 は 60 分後および 180 分後において有意に減少した。P4-P5, P4-N6 は 60 分後に増大し, その後も回復傾向はあったが有意ではなかった。長潜時成分の振幅は増大傾向であったが有意ではなかった。第 5 誘導では, 与薬後継続して P3-N3, N3-P5 が有意に減少した。P5-N5, N5-P6, P4-N5 は 180 分後のみ有意に減少した。長潜時成分では P8-N8 のみ 60 分後に有意に減少した。つまり, 両誘導において主に短潜時成分で有意な振幅減少が認められた (表 3)。

VPA 与薬後, 2 誘導では, 短潜時成分の N2-P3 が 30 分後および 90 分後に有意に増大した。N3-P6 は 90 分後のみ有意に増大した。P5-N5 は 30 分後に有意に減少した。第 5 誘導では, 潜時成分は与薬後継続して P3-N3, N3-P4 が有意に減少した。P5-N5, N3-P5 は 60 分以降で有意に減少した。つまり, 両誘導間, 各成分間で一貫した傾向はなかった (表 4)。

### 3 脳波の定量的周波数分析

MSR 与薬後, 両誘導において, 与薬後継続して  $\delta$ ,  $\theta$  帯域 power % での有意な増加,  $\alpha 2$ ,  $\beta 2$  帯域での有

図 3 MSR による VEP 成分の各頂点間平均振幅の変化

	第 2 誘導 (O <sub>1</sub> →A <sub>1+2</sub> )				第 5 誘導 (O <sub>1</sub> →Cz)			
	BEFORE	AF60/BE	AF120/BE	AF180/BE	BEFORE	AF60/BE	AF120/BE	AF180/BE
P1-N1	143.0	124	151	169	145.1	63	87	62
N1-P2	195.8	147	248	181	176.5	71	156	161
P2-N2	555.4	66*	80	65*	157.0	249	262	263
N2-P3	666.3	283	145	181	1175.0	152	130	91
P3-N3	1442.5	58**	67**	62*	1411.0	62*	90	89
N3-P4	2246.7	36**	67	53**	2774.7	56*	58*	63**
P4-N4	1538.9	815	479	221	1091.7	349	248	112
N4-P5	1015.3	376	382	229	1045.4	141	286	103
P5-N5	1388.2	177	79	75	3998.1	106	104	63**
N5-P6	1390.0	145	210	195	2503.4	110	117	108*
P6-N6	1488.8	222	235	294	1766.8	77	79	110
N6-P7	1077.0	122	185	172	1539.6	192	137	150
P7-N7	1635.9	83	133	118	1523.1	88	103	95
N7-P8	1018.3	172	150	135	1322.4	99	129	131
P8-N8	808.5	161	89	107	1251.3	72*	123	83
N3-P5	2338.5	116	78	58	2883.9	78*	79*	74**
P4-N5	1657.1	425*	172	275	4524.2	88	83	60*
P4-N6	1795.1	254*	227	200	3666.7	98	77	80
N3-P6	2254.0	148	79	73	1404.9	94	99	100

全 16 被験者の両記録誘導から記録された VEP 各成分の, 与薬前 (BEFORE) の頂点間平均振幅 (50  $\mu$ V=128) と, 与薬 60 分 (AF60), 120 分 (AF120), 180 分後 (AF180) の値の与薬前値 (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 VEP 成分の各頂点間平均振幅の変化

	第2誘導 ( $O_1 \rightarrow A_{1+2}$ )				第5誘導 ( $O_1 \rightarrow Cz$ )			
	BEFORE	AF30/BE	AF60/BE	AF90/BE	BEFORE	AF30/BE	AF60/BE	AF90/BE
P1-N1	190.9	196	87	91	159.5	79	108	149
N1-P2	127.9	502	432	281	109.9	130	226	106
P2-N2	586.1	86	170	105	247.2	568	488	598
N2-P3	422.7	235**	168	232*	925.1	126	114	140
P3-N3	1297.3	132	110	106	1509.8	108	96	86
N3-P4	2198.5	108	121	109	2953.3	89*	87*	77**
P4-N4	1323.9	163	142	103	679.7	278	189	201
N4-P5	1307.3	244	97	243	1063.4	194	201	76
P5-N5	1382.8	73*	74	104	4211.0	86	76**	73**
N5-P6	833.9	191	144	195	2536.4	119	91	113
P6-N6	1745.7	103	123	130	2148.5	118	158	164
N6-P7	1264.0	102	106	104	1809.0	122	143	168
P7-N7	1826.1	112	101	98	1592.1	105	87	96
N7-P8	1469.0	91	117	89	1420.3	121	124	125
P8-N8	1288.5	94	120	122	1221.2	103	93	114
N3-P5	2502.4	133	97	108	3248.7	95	81**	66**
P4-N5	1407.6	212	237	245	3929.4	92	98	88*
P4-N6	1880.4	246	170	106	3724.8	96	104	91
N3-P6	2173.1	90	99	123*	1648.2	445	201	457

全16被験者の両記録誘導から記録された VEP 各成分の、与薬前 (BEFORE) の頂点間平均振幅 ( $50 \mu V = 128$ ) と、与薬30分 (AF30)、60分 (AF60)、90分後 (AF90) の値の与薬前値 (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)	$\delta$ (2.0-3.75)	$\theta$ (4.0-7.75)	$\alpha 1$ (8.0-9.75)	$\alpha 2$ (10.00-12.75)	$\beta 1$ (13.0-19.75)	$\beta 2$ (20.0-30.0)
第2誘導						
A60/BE	2.55**	1.97**	0.94	0.77*	0.96	1.10**
A120/BE	3.13**	2.17**	1.18	0.57**	1.03	0.88*
A180/BE	2.59**	2.05**	1.27	0.54**	0.88	1.01**
第5誘導						
A60/BE	2.88**	2.06**	0.86*	0.51**	1.11	0.77**
A120/BE	3.22**	2.28**	1.02	0.54**	1.07	0.76**
A180/BE	2.56**	2.02**	1.18	0.57**	1.05	0.72**

両記録誘導における各周波数帯域の与薬後60分 (A60/BE)、120分 (A120/BE)、180分 (A180/BE) の power % 平均の与薬前 power % 平均に対する比 (%) の平均、およびその差の Wilcoxon signed-ranks test の結果 (右添えの\*印は、\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ )。

意な減少が認められた(表5).

VPA 与薬後, 第2誘導では, 与薬後継続して $\theta$ 帯域で有意に増加した.  $\beta 2$ 帯域では60分後に有意に減少した. 第5誘導では, 各記録時を通じて $\beta 2$ 帯域で有意に減少したが, 第2誘導でみられたような $\theta$ 帯域で

の有意な増加はなかった(表6).

4 VEP と脳波 power %との相関

4.1 各 VEP 成分潜時と脳波 power %との相関

MSR 与薬後, 第2誘導では,  $\delta$ ,  $\theta$ 帯域 power %は P3, P6, N6, P8 潜時と正の相関があった.  $\alpha 2$ ,  $\beta 2$

表6 VPA による脳波の power %の変化

周波数帯域 (Hz)	$\delta$ (2.0-3.75)	$\theta$ (4.0-7.75)	$\alpha 1$ (8.0-9.75)	$\alpha 2$ (10.00-12.75)	$\beta 1$ (13.0-19.75)	$\beta 2$ (20.0-30.0)
第2誘導						
A30/BE	1.36	1.49*	1.15	0.88	1.00	0.97
A60/BE	1.47	1.52*	1.16	0.83	1.03	0.86*
A90/BE	1.32	1.40*	1.33	0.89	0.95	0.97
第5誘導						
A30/BE	1.36	1.27	1.20	0.95	0.98	0.92*
A60/BE	1.48	1.33	1.21	0.91	0.97	0.82**
A90/BE	1.39	1.26	1.45	0.93	1.03	0.90*

両記録誘導における各周波数帯域の与薬後30分(A30/BE), 60分(A60/BE), 90分(A90/BE)の power %平均の与薬前 power %平均に対する比(%)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 与薬後の VEP 各成分の平均潜時と脳波との相関

	第2誘導 ( $O_1 \rightarrow A_{1+z}$ )						第5誘導 ( $O_1 \rightarrow Cz$ )					
	$\delta$	$\theta$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\delta$	$\theta$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
N1												
N2												
P3	↑↑	↑		↓↓		↓↓	↑↑		↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
N3										↓		↓
P4												↓
P5												↓
P6	↑	↑↑		↓↓					↓			
N6	↑↑	↑↑		↓		↓↓						
P7		↑		↓↓		↓↓						
N7												↓
P8	↑	↑				↓				↓		↓
N8		↑		↓		↓						

両記録誘導から記録された VEP 各成分の平均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(↑:  $P < 0.05$ , ↑↑:  $P < 0.01$ , ↑, ↓はそれぞれ正, 負の相関を表す).



帯域は P3, N6, P7, N8 と負の相関があった。第5誘導では、 $\delta$ 帯域が P3 と正の相関、 $\alpha 1 \sim \beta 2$  帯域とは負の相関があった。第5誘導では、 $\delta$ 帯域が P3 と正の相関、 $\alpha 1 \sim \beta 2$  帯域とは負の相関があった。その他、 $\alpha 2$  帯域は N3, P6 と、 $\beta 1$  帯域は P8 と、 $\beta 2$  帯域は N3, P4, P5, N7, P8 とそれぞれ負の相関があった。つまり、両誘導とも VEP 潜時は概ね  $\delta$ ,  $\theta$  帯域とは正、 $\alpha$ ,  $\beta$  帯域とは負の相関があった (表7)。

VPA 与薬後、第2誘導では、 $\delta$ 帯域と P7, および  $\theta$  帯域と P4 が正の相関、 $\alpha 1$  帯域と P7,  $\alpha 2$  帯域と N1, P4 が負の相関があった。第5誘導では  $\theta$  帯域と P8, および  $\alpha 1$  帯域と N7 が正の相関、 $\beta 2$  と N7 が負の相関があった。つまり、VPA は VEP 成分潜時と脳波 power %との相関は少なかった (表8)。  
4.2 各 VEP 成分の頂点間振幅と脳波 power %との相関

表8 VPA 与薬後の VEP 各成分の平均潜時と脳波との相関

	第2誘導 (O <sub>1</sub> →A <sub>1+2</sub> )						第5誘導 (O <sub>1</sub> →Cz)					
	$\delta$	$\theta$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\delta$	$\theta$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
{ N1												
{ P4		↑		↓								
{ P7	↑			↓								
N7									↑			↓ ↓
P8								↑				
{												

両記録誘導から記録された VEP 各成分の平均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, ↑, ↓はそれぞれ正, 負の相関を表す)。

表9 MSR 与薬後の VEP 各成分の頂点間平均振幅と脳波との相関

	第2誘導 (O <sub>1</sub> →A <sub>1+2</sub> )						第5誘導 (O <sub>1</sub> →Cz)					
	$\delta$	$\theta$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\delta$	$\theta$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
{ N2-P3	↑											
P3-N3	↓	↓ ↓		↑ ↑		↑ ↑	↓ ↓	↓		↑		
N3-P4				↑				↓				↑
{ N5-P6							↓	↓		↑ ↑		↓
{ P7-N7	↓	↓	↑	↑								
{ N3-P5							↓	↓				
P4-N5	↑						↓ ↓	↓ ↓		↑ ↑		↑ ↑
P4-N6											↓	

両記録誘導から記録された VEP 各成分の各頂点間平均振幅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, ↑, ↓はそれぞれ正, 負の相関を表す)。

表 10 VPA 与薬後の VEP 各成分の頂点間平均振幅と脳波との相関

	第2誘導 (O <sub>1</sub> →A <sub>1+2</sub> )						第5誘導 (O <sub>1</sub> →Cz)					
	$\delta$	$\theta$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\delta$	$\theta$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
P2-N2	↓											
N2-P3		↑↑		↓								
P6-N6		↑		↓↓	↑							
P7-N7						↑						
N7-P8												↑
P8-N8	↓	↓↓		↑						↑		↑
P4-N5								↓				
P4-N6					↑↑							

両記録誘導から記録された VEP 各成分の各頂点間平均振幅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, ↑, ↓ はそれぞれ正, 負の相関を表す)。

MSR 与薬後, 第2誘導では,  $\delta$  および  $\theta$  帯域 power %は頂点間振幅 P3-N3, P7-N7 と,  $\alpha 1$  および  $\alpha 2$  帯域は P7-N7 とそれぞれ負の相関があった。N3-P3 はまた  $\alpha 2$  および  $\beta 2$  帯域とも負の相関があった。第5誘導では,  $\delta$  および  $\theta$  帯域は P3-N3, N5-P6, N3-P5, P4-N5 と,  $\alpha 2$  および  $\beta 2$  帯域は N5-P6, P4-N5 とそれぞれ正の相関があった。つまり, 両誘導とも VEP 頂点間振幅はおおむね  $\delta$ ,  $\theta$  帯域とは正,  $\alpha$ ,  $\beta$  帯域とは負の相関があった (表 9)。

VPA 与薬後, 第2誘導では,  $\theta$  帯域は頂点間振幅 N2-P3, P6-N6 と正の相関があったが, P8-N8 とは負の相関があった。 $\alpha 2$  帯域では逆に N2-P3, P6-N6 と負の相関があったが, P8-N8 とは正の相関があった。第5誘導では,  $\alpha 1$  帯域が P4-N5 と負の相関があり,  $\beta 1$  帯域が P8-N8 と,  $\beta 2$  帯域が N7-P8, P8-N8 とそれぞれ正の相関があった。つまり, VPA は VEP 頂点間振幅と脳波 power %との相関は少なかった (表 10)。

## 考 察

MSR は 1960 年代後半に開発された四環系抗うつ薬である。三環系抗うつ薬の薬理作用が神経終末におけるモノアミン再取込み抑制であるのに対し, MSR

は脳内におけるノルアドレナリンのターンオーバーを促進し, シナプス前  $\alpha 2$ -アドレノレセプターを阻害することにより, 神経シナプス間隙へのノルアドレナリン放出を促進する作用があるといわれている。

VPA は 1960 年代前半に抗てんかん薬として開発され, 全般性てんかん, 小発作など各種のてんかんに薬効が認められている。作用機序としては海馬および扁桃核を中心とする皮質下に作用し, 脳内の  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 濃度, ドパミン濃度の上昇とともに, セロトニン代謝の促進が認められているが, とくに GABA 濃度上昇による脳内抑制系の賦活作用が主であると推定されている。近年では mood stabilizer として躁うつ病にも用いられている。

VEP の潜時 90 msec 以内の第1次反応は, 特殊感覚路を上行し第1次視覚野 (有線野, Brodman 17 野) に物異的に惹起された反応 (Cigánek, 1961) とされる。網膜に始まる視覚刺激の伝達路は, 膝状体系, 非膝状体系の2種に分類され, 前者が大半を占める。通常の視覚に関与するといわれる膝状体系は網膜神経節  $\beta$  細胞→視神経→視索→外側膝状体→視放線 (または外側膝状体鳥距溝路)→第1次視覚野の経路を通り, 視覚性定位および注意のメカニズムに関与するといわれている。非膝状体系は網膜神経節  $\alpha$  細胞→視神経→視索→上

丘→(以下網状に連絡し)視床枕→視覚連合野 (Brodmann 18, 19 野) および頭頂葉連合野 (Brodmann 5, 7 野) の各部位を通り大脳皮質に到達するとされている (筒井, 1987; Nieuwenhyus ら, 1988). VEP の長潜時成分については, 潜時 90 msec 以降 250 msec までの第 2 次反応は, 興奮が後頭葉から頭頂葉に向かい伝達していく過程であり, 潜時 250 msec 以降はいわゆる photic after discharge であるとされている (Cigánek, 1961). photic after discharge は一般に光刺激により中断された脳波の  $\alpha$  波が再生される現象であるとされ (Peacock, 1970). その発生機序は外側膝状体の興奮サイクルの周期的抑制であり VEP 上では短潜時成分 P3, N3 が photic after discharge の precursor であるといわれている (Shearer, Freming, 1976). すなわち, VEP の P3, N3 は外側膝状体電位を反映しているものと考えられる.

本研究では, 四環系抗うつ薬 MSR で, VEP N3 (与薬前潜時  $71.8 \pm 5.5$  msec) を中心として, 陽性方向への偏位, 潜時延長・振幅減少, つまり抑制が認められた. 短潜時成分では P2, P3 成分潜時が与薬後継続して有意に延長した. 長潜時成分では概ね延長傾向であり, N6 以降に有意に延長している成分が多かった. 頂点間振幅では, N3 の陽性方向への偏位に伴って, P3-N3, N3-P4 が著しく減少し, 脳波 power % では  $\delta$ ,  $\theta$  帯域での有意な増加と,  $\alpha 2$  帯域での有意な減少, および第 2 誘導における  $\beta 2$  帯域での有意な増加が認められた.

MSR 与薬時の VEP の変化については, 私達の知る限りこれまで報告例がない. 三環系抗うつ薬については, imipramin および amitriptyline についての VEP における早期成分の潜時短縮・振幅増大, 後期成分の潜時延長・振幅減少 (Saletu, 1974), 脳波における  $\alpha$  波の減少, 徐波および速波成分の増加という (Fink, 1969) 報告をはじめとして, 多数の電気生理学的所見 (斉藤正己, 1981) が得られている. 本研究において, MSR は, 脳波所見は三環系抗うつ薬とはほぼ同じ傾向を認めたが, VEP では長潜時成分だけでなく, 短潜時成分においても潜時延長・振幅減少という抑制所見を示した点で三環系抗うつ薬と異なっている. MSR 与薬時の脳波の変化については, 本薬剤の臨床効果をその脳波の変化 (徐波成分の増加, 速波成分の減少) から予測した Itil ら (1972) の報告をはじめ,  $\delta$ ,  $\alpha$  波の減少,  $\beta$  波の増加 (thymoleptic type) (Fink, Irwin, 1982; 山本ら, 1989) という報告があるが, 抗うつ薬による  $\beta$  波の増加の機序はまだ明らかにされていない.

本研究ではほぼこれらの報告に一致した脳波所見を得ている.

本研究では短潜時 VEP の N3 で最も抑制所見が著しく, また, 脳波 power % で  $\delta$ ,  $\theta$  帯域での有意な増加と  $\alpha 2$  帯域での有意な減少という抑制所見が認められ, 短潜時 VEP の P3 成分潜時と  $\delta$ ,  $\theta$  帯域には正の相関があり,  $\alpha 2, \beta 2$  帯域と負の相関があった. このことは, MSR は, 外側膝状体 (視床) から視放線に至る興奮伝達を抑制しているものと考えれば理解でき, 脳波のリズム形成が視床皮質路である (仙波・融, 1996) こと, および前述の報告 (Shearer, Freming, 1976) からも支持される. 一般に抗うつ薬はその臨床作用の発現には 1~2 週を要するといわれているが, 本研究のような急性投与では鎮静作用が主に現れるものと考えられた. また, 本研究で MSR 投与後 3 回の記録ではほぼ共通した変化が認められたが, 本薬剤の代謝動態 ( $T_{max}$  = 約 2 時間,  $T_{1/2}$  = 約 3.6~4.4 時間) とは矛盾しないものと考えられた.

次に, 作用機序について考察する. 前述のように, MSR はノルアドレナリンターオーバーを促進する作用があるが, ノルアドレナリン作動性神経の興奮はむしろ誘発電位の潜時を短縮させ (Shinba, 1992), 脳波を覚醒化させる (Berrige, Foote, 1991) 作用があることから, 本研究における VEP の潜時延長・振幅減少や  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\beta 2$  帯域脳波 power % の有意な増加,  $\alpha 2$  帯域の有意な減少は, ノルアドレナリン系神経の興奮作用としては説明し難い. なお, 網膜および外側膝状体における神経伝達物質は, 視覚路の興奮系が主にグルタミン酸とアスパラギン酸 (そのほか脳幹・中脳から入ってくる線維についてはノルアドレナリン, アセチルコリン, セロトニン系など) である (水野, 1990) とされていることから, MSR には外側膝状体におけるグルタミン酸またはアスパラギン酸の遮断作用を有していることも考えられた. しかしながら, これらの物質は中枢神経系の多数のニューロンで興奮性伝達物質として作用している (Fagg, Foster, 1983; Fonnum, 1984) にもかかわらず生化学的な受容体結合作用と電気生理学的所見は必ずしも一致しないという報告が多く (米田ら, 1988 a, 1988 b), 現段階では, これらのアミノ酸の作用としての本研究の結果は説明し難く, 他の何らかの機序が関与しているものと考えられた.

抗てんかん薬 VPA は, VEP 短潜時成分で潜時に有意な変化はなかった. 長潜時成分では第 5 誘導にて, P7, P8, N8 が有意に延長した. 頂点間振幅は, N3-P4 など有意な減少もあったが, 両誘導間, 各成分間で一

貫した結果は見出せなかった。外側膝状体における視覚伝達路の抑制性神経伝達物質は GABA であり (水野, 1990), VPA の作用機序は GABA 系ニューロンの賦活あるにもかかわらず, 本研究では, MSR のような短潜時成分での抑制効果は認められなかった。VPA 与薬時の VEP の変化についての報告例は, これまで主にてんかん患者に本剤を治療的に与薬した研究が多く, 治療前の潜時短縮・振幅増大が VPA 与薬により回復した (Lee ら, 1980; 宮尾ら, 198; Yüksel ら, 1995) 数例がある。しかしながら, 正常被験者に関しての報告は, 500 mg から 1000 mg の VPA 24 日間にわたり与薬した結果, pattern-reversal VEP の P100 潜時および振幅には効果を及ぼさない (Harding ら, 1985) との報告しかない。また, これらの報告は, いずれも VEP 潜時約 100 msec までの成分の変化を検討したものであり, ヒトの VEP 長潜時成分についての検討は私達の検索した限りでは本研究以外には見出せない。また, 本研究では VPA 投与後 60 分の記録で初めて有意な変化が認められたが, 本薬剤の代謝動態 ( $T_{max}$  = 約 1 時間,  $T_{1/2}$  = 約 6 ~ 15 時間) とは矛盾しないものと考えられた。

VPA では, 脳波 power % で,  $\theta$  帯域での有意な増加と  $\beta 2$  帯域での有意な減少が認められた。VPA 与薬時の脳波の変化に関しては, 急性与薬で EEG の絶対パワーを減弱させる (Sannita ら, 1989), EEG 上催眠効果があり, phenobarbital との併用で増強する (Boxer ら, 1976) など, 抑制作用の報告が数件あるが, 機序は明らかにされていない。本研究ではこれらの報告に矛盾しない結果を得ている。脳波 power % と VEP 成分との相関は, VEP 短潜時成分では一定せず, 長潜時成分 (N7 ~) で脳波  $\delta$ ,  $\theta$  帯域とは正,  $\alpha 1$  帯域とは負の相関があった。

VPA 与薬で, VEP への抑制効果 (潜時延長) は, 短潜時成分では出現しておらず, 興奮が大脳皮質連合野に到達して以後の長潜時成分 (潜時約 300 msec 以降), すなわち photic after discharge の部分で初めて認められた。また, 脳波 power % では速波減少・徐波増加が認められたが, VEP 成分との相関は, 短潜時成分では少なく, 長潜時成分でより多く認められた。GABA レセプターは小脳皮質, 海馬に次いで大脳皮質にも多く存在し, 抑制系として機能している (澤, 1996) ことから, VPA は視覚系の視床から大脳皮質に至る経路への抑制作用よりも, 大脳皮質への GABA を介する抑制作用を強く呈すると考えれば理解できる。この VPA についての結果は VEP 短潜時成分の考察

のみでは見出し得なかった結果であり, 長潜時成分を含む VEP の研究が精神神経学的に有用であると考えられた。

## 結 論

健康人男性 16 名を被験者として, 抗うつ薬 mianserin hydrochloride (MSR), および抗てんかん薬 sodium valproate (VPA) について, 視覚誘発電位 (VEP) と脳波に対する急性効果を研究した。頭皮上の第 2 誘導 ( $O_1 \rightarrow A_{1+2}$ ) および第 5 誘導 ( $O_1 \rightarrow Cz$ ) から, 薬物服用前後にわたって長潜時成分を含む VEP および脳波を継続的に記録した。結果を統計的に検討して以下の結果を得た。

1 MSR では VEP は N3 成分を中心として全般的に潜時延長・振幅減少し, 脳波 power % は,  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\beta 2$  帯域での有意な増加,  $\alpha 2$  帯域での有意な減少が認められた。脳波 power % と VEP 成分潜時と間では, 脳波  $\delta$ ,  $\theta$  帯域との間では, 概ね正の相関,  $\alpha$ ,  $\beta$  帯域との間では概ね負の相関があった。なお, 脳波所見はこれまでの報告とはほぼ一致しているが,  $\beta$  帯域の増加の機序はただ明らかにされていない。これらのことから, MSR は視覚系の外側膝状体~視放線, すなわち視床から大脳皮質に至る経路に抑制作用を呈するものとして理解された。また, MSR は急性投与においては鎮静作用を主に呈するものと考えられた。

2 VPA では VEP の潜時は短潜時成分では変化がなく, 長潜時成分において有意に延長した。脳波 power % は  $\theta$  帯域での増加が認められた, 脳波 power % と VEP 成分潜時との間では, 主に長潜時成分 (P7 ~) において, 脳波  $\delta$ ,  $\theta$  帯域との間では正,  $\alpha$ ,  $\beta$  帯域との間では負の相関があった。このことから, VPA は視覚系の視床から大脳皮質に至る経路への抑制作用よりも, 大脳皮質への GABA を介する抑制作用を強く呈するものとして理解された。

本研究について, 徳島大学神経精神医学教室の教職員各位の協力と支援, ならびに古田典子助手のデータ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 22 日, 宮崎市) において発表した。

## 文 献

- 1 Adachi-Usami, E., Ikeda, H. and Satoh, H. (1990): Haloperidol delays visually evoked

- cortical potentials but not electroretinograms in mice. *J. Ocul. Pharmacol.*, 6, 203-210
- 2 Bajalan, A. A. A., Wright, C. E. and van der Vliet, V. J. (1986): Changes in the human visual evoked potential caused by the anticholinergic agent hyoscine hydrobromide: comparison with results in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 49, 175-182
  - 3 Berrige, C. W. and Foote, S. L. (1991): Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *J. Neurosci.*, 11, 3135-3145
  - 4 Boxer, C. M., Herzog, J. L. and Scott, D. F. (1976): Has sodium valproate hypnotic effects? *Epilepsia*, 17, 367-370
  - 5 Cigánek, L. (1961): The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 13, 165
  - 6 Fagg, G. E. and Foster, A. C. (1983): Amino acid neurotransmitters and their pathways in the mammalian central nervous system. *Neuroscience*. 9., 701-719
  - 7 Fink, M. (1969): EEG and human psychopharmacology. *A. Rev. Pharmacol.*, 9, 241-258
  - 8 Fink, M. and Irwin, P. (1982): Pharmacology-EEG study of 6-azamianserin (ORG 3770): dissociation of EEG and pharmacologic predictors of antidepressant activity. *Psychopharmacol. Berl.*, 78, 44-48
  - 9 Fonnum, F. (1984): Glutamate: A neurotransmitter in mammalian brain. *J. Neurochem.*, 42, 1-11
  - 10 Harding, G. F. A., Alford, G. A. and Powell, G. E. (1985): The effect of sodium valproate on sleep, reaction times, and visual evoked potential in normal subjects. *Epilepsia*, 26, 597-601
  - 11 Hennerici, M., Hömberg, V. and Lange, H. W. (1985): Evoked potentials in patients with Huntington's disease and their offspring. II. Visual evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 62, 167-176
  - 12 堀田真由美・滝沢裕子・和田有司・二俣秀夫・橋本琢磨 (1995): 健常成人における脳波基礎活動の性差. *臨床病理*, 43, 177-180
  - 13 Ikuta, T. (1966): Effects of thiopental on the human somatosensory evoked response. *Folia. Psychiatr. Neurol. Jap.*, 20, 19-31
  - 14 Itil, T. M., Polvan, N. and Hsw, W. (1972): Clinical and EEG effects of GB-94, a tetracyclic antidepressant: EEG model in the discovery of a new psychotropic drug. *Curr. Ther. Res.*, 14, 395-413
  - 15 Kaneda, Y., Nakayama, H., Kagawa, K., Furuta, N. and Ikuta, T. (1997): Sex differences in visual evoked potential and electroencephalogram of healthy adults. *Tokushima J. Exp. Med.*, 43, 143-157
  - 16 Lee, S. I., Messenheimer, J. A., Willkinson, E. C., Brickley, J. J. and Johnson, R. N. (1980): Visual evoked potentials to stimulus trains: normative data and application to photosensitive seizures. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 48, 387-394
  - 17 宮尾益知・沢立子・下泉秀夫・嶋下重彦 (1986): 光過敏性てんかんの視覚誘発電位 パルプロ酸投与による影響. *脳と発達*, 18, 238-239
  - 18 水野有武 (1990): 視覚路における神経伝達物質. *神経眼科*, 7, 161-159
  - 19 Nieuwenhyus, R., Voogd. J. and van Huijzen, Chr. (1988): The human central nervous system-A synopsis and atlas. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York; 水野昇・岩堀修明・中村泰尚 (訳) (1991): 図説中枢神経系. 医学書院, 東京, 171-175
  - 20 Peacock Jr., S. M. (1970): Averaged "after-activity" and the alpha regeneration cycle. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 28, 287-295
  - 21 Pollock, B., Bock, P. R., Fuchs, R. M. and Lohaus, R. (1976): Visually evoked potentials in cortical implanted electrodes. Standardized normal values and the influence of some psychopharmacological agents to them. *Arzneimittelforschung.*, 26, 327-334
  - 22 Russ, W., Luven, V. and Hempelmann, G. (1982): Der Einfluss der Neuroleptanal-

- gesie das visuelle evozierte Potential (VEP) des Menschen. *Anaesthesist*, 31, 575-578
- 23 齊藤孝一・絵内利啓 (1985): VEP (視覚誘発電位) 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, 263-277
- 24 齊藤正己 (1981): 向精神薬と脳波. *神経精神薬理*, 3, 323-348
- 25 Saletu, B. (1974): Classification of psychotropic drugs based on human evoked potentials. *Psychotropic drugs and the Human EEG. Modern Problems of Pharmacology* (Itil, T. M., Editor), vol. 8., Karger, Basel. 258-285
- 26 Saletu, B. (1977): The evoked potential in pharmacopsychiatry. *Neuropsychobiology*, 3, 75-104
- 27 Saletu, B., Saletu, M. and Itil, T. (1972): Effect of minor and major tranquilizers on somatosensory evoked potentials. *Psychopharmacologia*, 24, 347-358
- 28 Sannita, W. G., Gervasio, L. and Zagnoni, P. (1989): Quantitative EEG effects and plasma concentration of sodium valproate: acute and long-term administration to epileptic patients. *Neuropsychobiology*, 22, 231-235
- 29 澤 温 (1996): 抗不安薬. *精神治療薬大系第1巻 向精神薬の歴史・基礎・臨床* (上島国利, 村崎光邦, 八木剛平編), 星和書店, 東京, 145-167
- 30 Schwarzkopf, S. B., Lamberti, J. S., Jiminez, M., Kane, C. F., Henricks, M. and Nasrallah, H. A. (1990): Visual evoked potential correlates of positive/negative symptoms in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 27, 400-410
- 31 仙波純一・融 道男 (1996): 睡眠の神経機構. *神経精神薬理*, 18, 5-17
- 32 Shagass, C. (1974): Effects of psychotropic drugs on human evoked potentials. In: *Psychotropic drugs and the human EEG.* (Itil, T., Editor), Karger, Basel, 238-257
- 33 Shagass, C., Schwartz, M. and Amadeo, M. (1962): Some drug effects on evoked cerebral potentials in man. *J. Neuropsychiat.*, 3, S49-S58
- 34 Shearer, D. E. and Freming, D. E. (1976): The photically evoked afterdischarge: A model for the study of drugs useful in the treatment of petit mal epilepsy. *Epilepsia*, 17, 429-435
- 35 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.*, 28, 463-471
- 36 Straumanis, J. J., Shagass, C. and Roemer, R. A. (1982): Influence of antipsychotic and antidepressant drugs on evoked potential correlates of psychosis. *Biol. Psychiatry*, 17, 1101-1122
- 37 筒井 純 (1987): 視覚誘発電位のトポグラフィ. *臨床脳波*, 29, 445-449
- 38 山本幸良・磯谷俊明・岡島詳泰・齊藤朱美・本田義治・南 良武・福井安治・齊藤正己 (1988): Mianserinの抗精神作用に関する定量脳波学的研究. *精神医学*, 30, 345-353
- 39 米田幸雄・荻田喜代一 (1988 a): アミノ酸性神経伝達物質研究の最近の動向-Glutamate. *神経精神薬理*, 10, 139-157
- 40 米田幸雄・荻田喜代一・大垣孝雄 (1988 b): 脳のグルタメイトレセプター. *神経精神薬理*, 10, 211-219
- 41 Yüksel, A., Sarıslan, O., Devranoglu, K., Dirican, A., Hattat, N., Cenani, A. and Yalçın, E. (1995): Effect of valproate and carbamazepine on visual evoked potentials in epileptic children. *Acta. Pediatr. Jpn.*, 37, 358-361