

原 著

Haloperidol および Diazepam の視覚誘発電位 (VEP) および脳波への急性効果

吉 松 誠, 枝 川 浩 二, 木 原 章 一, 三 木 佐 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9年9月26日受付)

健康成人男性16名を対象に, Haloperidol (HLP), Diazepam (DZP) を投与し, 第2誘導 ($O_1 \rightarrow A_{1+2}$) および第5誘導 ($O_1 \rightarrow C_2$) から記録された VEP と脳波に対する急性効果を研究し, 以下の結論を得た。

1. HLP では短～中～長潜時成分の広い範囲にわたって潜時延長し, 脳波は, δ , θ 波が有意に増加, $\alpha 2$ 波が有意に減少した。それゆえ, HLP は DA (ドーパミン) 遮断作用により視覚伝達路の全経路および大脳皮質に抑制作用を呈するものと理解された。また第2誘導での最大頂点間振幅 (P4-N7) が有意に増大したのは, 有意に増加した θ 波が VEP に同期したためと考えられた。

2. DZP では短～中潜時成分が主に潜時延長・振幅減少し, 脳波は, $\beta 1$ 波が有意に増加, $\alpha 2$ 波が有意に減少した。それゆえ, DZP は外側膝状体 (視床) ~ 視放線～後頭葉の視覚野にかけて, BZD (ベンゾジアゼピン) -GABA (γ -アミノ酪酸) 受容体複合を作ることにより抑制作用を呈するものと理解された。また第2誘導の短潜時成分 P2 の潜時短縮, N2-P3 の振幅増大は, 外側膝状体以前での何らかの興奮作用を示唆するものと考えられた。

視覚性誘発電位 (VEP) は中枢神経系の活動の指標として, 神経精神医学領域においてしばしば用いられている。また, いずれも精神疾患の治療薬として haloperidol (以下 HLP) はブチロフェノン系の抗精神病薬の, diazepam (以下 DZP) はベンゾジアゼピン (以下 BZD) 系抗不安薬の代表的な薬物である。しかし, それらの視覚性誘発電位 (VEP) への急性効果については, まだ十分に検討されていない。本研究では, 当教室の組織的な大脳誘発電位研究の一環として, 健康被験者について HLP および DZP を投与し, 長潜時成分を含む VEP および脳波への急性効果について研究した。

研究対象

被験者は, VEP¹⁻³⁾ および脳波⁴⁾ への性差の影響, および精神神経疾患^{5,6)} の影響を避けるために, 健康成人男性 (医局員) 16名を対象とし, 年齢26~43歳 (平均31.7 \pm 4.8歳), 身長161~181cm (平均170.6 \pm 5.6cm), 体重48~87kg (平均68.9 \pm 12.2kg) であり, 全員向精神薬物の使用者ではなく, 正常脳波で右利きであった。被験者はみな本研究について十分に理解した上, 同意した。

研究方法

1 薬物投与の方法

各被験者について, 数週を隔てて HLP (0.02mg/kg) および DZP (0.1mg/kg) による実験を行った。HLP は市販のセレネース注射液を使用し, DZP は市販のセルシン散剤を使用した。実験当日は実験開始5時間前からの飲食, 喫煙を禁じ, HLP は生理食塩水20ml に溶解して, 10分間で静脈注射し, DZP は約200ml の水で服用させた。

2 VEP および脳波の記録方法

各被験者は頭皮上に10-20国際電極法に準拠して記録電極を装着した後, 24~25°C に保たれた shield room 中の記録用椅子に静臥閉眼状態で, VEP を含む脳波を記録された。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, 0.6joule の単発閃光を, 被験者の閉眼した両眼瞼上30cm の距離から照射した。閃光刺激の1 sec 後に弱い click 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 cycle を繰り返して, 被験者の覚醒水準を一定に保つようにし, 脳波で監視した。

VEP の記録誘導は, 当教室で用いられている第2誘導 ($O_1 \rightarrow A_{1+2}$) および第5誘導 ($O_1 \rightarrow C_2$) ⁷⁾ を用いた。

VEPを含む脳波は、前記両記録誘導から誘導され、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除去機構を作動させず増幅され、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、HLPは静注であるので与薬前、与薬後15分、30分、45分から、DZPは経口でTmaxが約1時間であるので、与薬前、与薬後30分、60分、90分からの計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 とを再生しながら、加算平均装置 (ATAC-210, 1024address \times 2²⁰bit) で、解析時間1024msecにて100回加算平均して個々のVEPを記録し、PANAFACOM U-1100によってフロッピーディスクに録磁し、後に電算機でDATA処理した。個々のVEP波形はすべて、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、各記録時間別に、全16被験者の群平均VEP (group mean VEP) を求め、健常成人男性100名の composite 波形¹⁾に準じて各成分を特定し、その継時的変化を検討した。

3・3 各被験者のVEP成分の検討

各誘導別、各記録時間別に、与薬前の群平均VEPに準じて、各被験者の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間の計測値の差を 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

VEPと同じ第2誘導と第5誘導から記録し、磁気テープに録磁された脳波を、再生しながらA/D変換した上で、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おこない、絶

対パワー値を算出した (Dell 333S/L)。周波数帯域は2.0Hzから30.0Hzまでを 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帯域に分割した。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に対する比 (%) の平均を求めた。

3・5 各VEP成分と脳波の各周波数帯域 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VEP

与薬前の群平均VEPは、第2誘導ではN3, P4, P6, N6を、第5誘導ではN3, P4, P5, N5を主要成分とする、いずれも概ね3相性の輪郭を呈し、P1~8, N1~8の成分が特定され、第2誘導ではP4-N7が最大頂点間振幅であったが、第5誘導では単純な波形の連続により近い輪郭を呈し、P5-N5が最大頂点間振幅であった。

HLP与薬後、成分潜時は第2誘導のP4と第5誘導のN5に潜時延長傾向がみられ、第2誘導ではN3, P4が陽性偏位、P6, N6, N7が陰性偏位、第5誘導ではN5が陽性偏位、P6, N6が陰性偏位した。隣接する頂点間振幅は、第2誘導でも第5誘導でも減少傾向がみられたが、第2誘導の最大頂点間振幅P4-N7は増大した (図1)。

DZP与薬後は、成分潜時の明らかな延長傾向は認められず、第2誘導ではP5が陽性偏位、N6が陰性偏位、第5誘導ではN5が陽性偏位、P5, P6が陰性偏位した。隣接する頂点間振幅は、第2誘導では一定の傾向は認められず、最大頂点間振幅P4-N7も明らかな変化はなく、第5誘導では隣接する頂点間振幅は減少傾向を呈した (図2)。

2 各被験者のVEP

各被験者のVEPは、基本的には両記録誘導とも対応

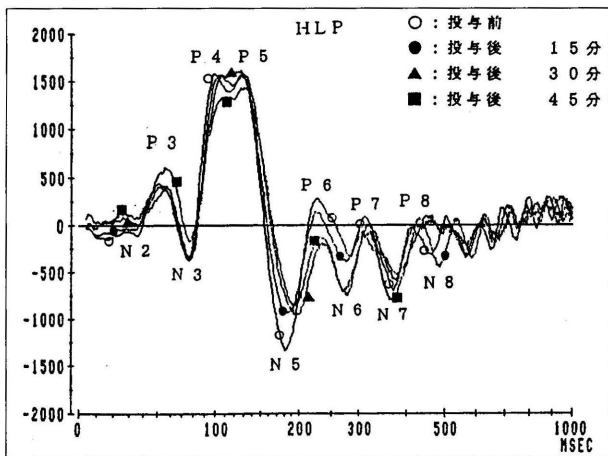
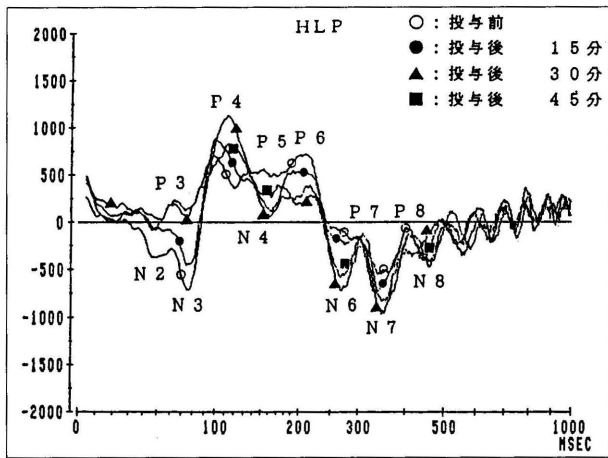


図1 HLP投与前後の各記録時間ごとの全16被験者の群平均 VEP
上段は第2誘導 (O₁→A₁₊₂), 下段は第5誘導 (O₁→Cz)
縦軸は基線からの振幅 (50μV=12800), 横軸 (時間軸) は
対数目盛

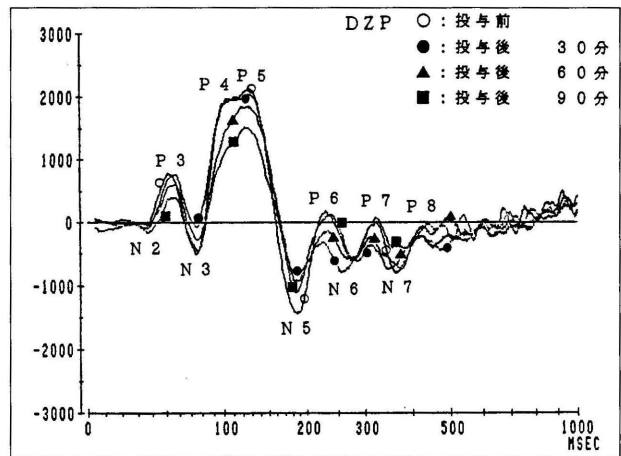
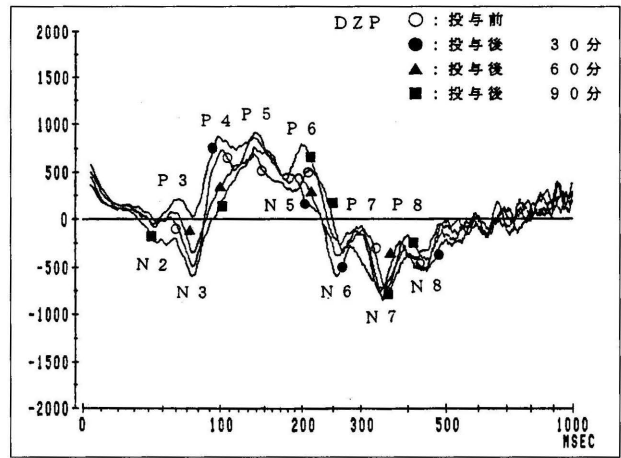


図2 DZP投与前後の各記録時間ごとの全16被験者の群平均 VEP
上段は第2誘導 (O₁→A₁₊₂), 下段は第5誘導 (O₁→Cz)
縦軸は基線からの振幅 (50μV=12800), 横軸 (時間軸) は
対数目盛

する群平均 VEP 波形とはほぼ類似した波形を呈した。

2・1 各被験者の VEP の潜時の変化

HLP 与薬後, VEP16成分潜時中, 第2誘導では, 継続して有意に潜時延長した短潜時成分 P2, P6 を含め N1, P2, P3~P6, 長潜時成分 P7~N8 の13成分潜時が有意に延長したが, N3, P4, P6 は主要成分である。継続して有意に延長した P2 潜時は125%に達した。15分後に P5, 45分後に P1 潜時が短縮傾向を呈したが, その他の全14成分潜時は100%以上で継続して延長傾向を呈した。第5誘導では継続して有意に潜時延長した P4, P8~N8 を含め P3 (短潜時成分), P4~P5, P7~N8 の8成分潜時が有意に延長したが, P4, P5 は主要成分である。P4 の潜時延長は109%に達した。P2 潜時は継続して短縮傾向を呈したが, P3 以後の全12成分潜時は100%以上で継続して延長傾向を呈した。つまり, 両誘導において成分潜時は概ね延長傾向を呈し, 有

意な変化は潜時延長のみであったが, 主要成分の潜時延長が多かったことも含めて, 潜時延長は第2誘導で第5誘導におけるより著明であった (表1)。

DZP 与薬後, VEP16成分潜時中, 第2誘導では, 継続して有意に潜時延長した成分はなかったが, P3, P5, N6~N8 の7成分潜時は継続して延長傾向を呈し, 与薬30分後に P3 (107%), P8, N8 は有意に潜時延長し, P5 は与薬60分後に有意に潜時延長 (108%) した。与薬後, 継続して潜時短縮傾向を呈した成分はなかったが, P2 は与薬60分後に有意に潜時短縮 (80%) した。第5誘導では与薬後継続して有意に潜時延長 (109%) した短潜時成分 P3 を含み, P2~P3, N4~P5, N6~N8 の10成分潜時が継続して延長傾向を呈し, 30分後では中潜時成分 (主要成分) P5 が, 90分後では P5, 長潜時成分 N7, P8 が有意に潜時延長した。P1, P6 の2成分は継続して潜時短縮の傾向を呈した。つまり, 第2誘導で短潜時成分 P2 の有意な潜時短縮, 短潜時成

表1 HLPによるVEP各成分潜時の変化

	第2誘導 (O ₁ →A _{1,2})				第5誘導 (O ₁ →C ₂)			
	与薬前	15分後	30分後	45分後	与薬前	15分後	30分後	45分後
P 1	15.0	107	114	82	14.3	82	111	87
N 1	21.7	108	120*	117	18.3	92	115	96
P 2	30.6	120**	121**	125**	28.2	94	98	96
N 2	47.2	105	104	105	37.0	99	103	101
P 3	61.6	100	106*	109**	55.3	104	106	106*
N 3	78.9	103	106*	107*	76.5	100	101	102
P 4	103.8	103	110**	111*	98.1	104*	109**	108*
N 4	124.8	105	113*	115*	119.5	105**	105	109
P 5	147.9	99	107	108*	137.1	103	102*	104
N 5	172.8	101	109**	110**	189.5	101	104	101
P 6	206.4	105*	109**	108*	233.8	100	103	102
N 6	261.2	104	105	106	278.3	102	100	100
P 7	301.2	101	104*	104	310.7	102*	103	104
N 7	344.6	100	104	105*	363.8	102	105*	104
P 8	396.2	103	105**	106**	418.0	104*	105**	106*
N 8	444.6	101	104	106*	462.8	103**	107**	108**

全16被験者の両記録誘導から記録された与薬前のVEP各成分の平均潜時 (msec) と与薬15分後, 30分後, 45分後の値の与薬前値に対する比 (%) の平均およびその差の Wilcoxon signed-ranks test の結果 (*印は, *p<0.05, **p<0.01)

分P3, 中潜時成分P5の有意な潜時延長が認められたが, 第5誘導ではP3の与薬後継続した有意な潜時延長の他, 成分潜時の有意な潜時延長のみがより著明に認められた(表2)。

2・2 各被験者のVEPの頂点間振幅の変化

HLP与薬後, 第2誘導では, P2-N2のみが継続して減少傾向を呈し, N1-P2, N2-P3, N6-P7, N7-P8, 最大頂点間振幅P4-N7の5頂点間振幅が継続して増大傾向を呈し, 30分後でN5-P6が有意に減少, P4-N7が有意に増大した。45分後では有意な振幅変化はなかった。第5誘導では, N4-P5, N5-P6の2頂点間振幅のみが継続して減少傾向を呈し, P2-N2, N2-P3, P3-N3, 主要頂点間振幅N3-P4, P4-N4, P6-N6, N6-P7, P7-N7, P8-N8の9頂点間振幅が継続して増大傾向を呈し, 15分後で最大頂点間振幅P5-N5が, 30分後でN1-P2が有意に減少した。つまり, 両誘導とも隣接する頂点間振幅の有意な変化は振幅減少のみであったが, 第2誘導では最大頂点間振幅P4-N7は与薬後30分で有意に増大した(表3)。

DZP与薬後, 第2誘導では, P1-N1のみが継続して

表2 DZPによるVEP各成分潜時の変化

	第2誘導 (O ₁ →A _{1,2})				第5誘導 (O ₁ →C ₂)			
	与薬前	30分後	60分後	90分後	与薬前	30分後	60分後	90分後
P 1	19.6	98	95	110	15.3	96	72	69
N 1	25.1	116	91	107	17.9	118	107	82
P 2	35.5	102	80**	87	29.3	105	101	103
N 2	46.7	102	97	103	36.6	106	106	110
P 3	58.7	107**	103	101	51.3	108*	106*	109*
N 3	77.5	102	102	97	74.0	99	99	102
P 4	100.8	99	102	101	97.6	99	102	104
N 4	119.0	101	99	99	112.0	100	101	110
P 5	138.5	104	108**	105	129.7	104*	102	104*
N 5	171.7	105	102	99	184.3	101	103	99
P 6	205.8	102	99	103	232.0	96	99	98
N 6	249.5	104	103	107	273.9	101	101	101
P 7	289.4	103	101	104	309.8	104	103	103
N 7	333.2	104	103	105	356.5	103	102	104**
P 8	382.4	105*	104	103	401.3	103	104	105**
N 8	423.9	105*	104	102	453.4	102	103	102

全16被験者の両記録誘導から記録された与薬前のVEP各成分の平均潜時 (msec) と与薬30分後, 60分後, 90分後の値の与薬前値に対する比 (%) の平均およびその差の Wilcoxon signed-ranks test の結果 (*印は, *p<0.05, **p<0.01)

減少傾向を呈し, P2-N2, N2-P3, P3-N3, N4-P5, 主要頂点間振幅P6-N6, N6-P7, N7-P8, P8-N8, 最大頂点間振幅P4-N7の9頂点間振幅が継続して増大傾向を呈し, 与薬30分後でN2-P3が有意に増大, 60分後でN1-P2, N5-P6が有意に減少, N2-P3が有意に増大した。90分後ではN1-P2が有意に減少, N7-P8が有意に増大した。第5誘導では, P3-N3, 主要頂点間振幅N3-P4, 最大頂点間振幅P5-N5の3頂点間振幅が継続して減少傾向を呈した。N1-P2, P2-N2, N2-P3, P4-N4, P6-N6, N6-P7, N7-P8の7頂点間振幅は継続して増大傾向を呈した。与薬30分後でP5-N5, N5-P6が, 60分後でP3-N3, N3-P4, P5-N5, N5-P6が有意に減少し, 90分後でP3-N3, P5-N5が有意に減少した。つまり, 第2誘導のN2-P3, N7-P8が有意に振幅増大した他は, 両誘導とも有意な振幅変化は振幅減少のみであった(表4)。

3 脳波の定量的周波数分析

脳波の周波数帯域別 power%は, HLP与薬後, 両誘導ともδ-θ~α1帯域では概ね増加傾向を呈し, α2~β

表3 HLP による VEP 各成分頂点間振幅の変化

	第2誘導 (O ₁ →A ₁₊₂)				第5誘導 (O ₁ →C ₂)			
	与薬前	15分後	30分後	45分後	与薬前	15分後	30分後	45分後
P1-N1	230.5	206	70	237	109.4	145	96	83
N1-P2	239.8	277	107	573	209.3	135	69**	128
P2-N2	682.8	80	84	87	131.5	157	192	180
N2-P3	864.1	186	191	177	791.3	108	114	152
P3-N3	1213.6	91	112	90	1260.7	151	112	172
N3-P4	2456.5	86	105	92	2430.3	148	187	147
P4-N4	1637.2	87	141	234	1061.6	161	122	189
N4-P5	1309.0	43	87	104	960.3	81	89	96
P5-N5	1697.4	120	68	104	3391.8	96**	132	109
N5-P6	1643.6	108	62**	89	2178.8	82	77	78
P6-N6	1901.0	103	89	100	1357.2	112	105	115
N6-P7	982.6	111	208	194	1181.5	103	179	220
P7-N7	1365.4	89	93	104	1463.4	143	159	118
N7-P8	1279.8	162	132	212	1336.1	93	122	154
P8-N8	1182.6	90	105	112	1006.3	102	108	120
P4-N7	2305.3	108	369*	279				

全16被験者の両記録誘導から記録された与薬前の VEP 各成分の頂点間平均振幅と与薬15分後、30分後、45分後の値の与薬前値に対する比 (%) 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)

1~β2帯域では概ね減少傾向を呈した。第2誘導ではδ帯域で30分後に有意に増加、θ帯域で30、45分後に有意に増加、α2帯域で30、45分後に有意に減少、β2帯域で30分後に有意に減少した。第5誘導ではθ帯域で与薬後継続して有意に増加し、α2帯域で30、45分後に有意に減少した (表5)。

DZP 与薬後、両誘導ともδ~θ帯域およびβ1~β2帯域では概ね増加傾向を呈したが、中間のα1~α2帯域では概ね減少傾向を呈した。第2誘導ではα2帯域で30、60分後に有意に減少し、β1帯域では与薬後継続して有意に増加した。第5誘導でもα2帯域で30、60分後に有意に減少し、β1帯域で与薬後継続して有意に増加した (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

HLP 与薬後、両誘導とも VEP 各成分の平均潜時は、δ~θ帯域とは正の、α2以上の速波帯域とは概ね負の有意な相関があったが、特に主要成分である P4、N5および P6 と強い相関があった。これらの相関は第2誘導でより著明であり、主要な成分 N3、P4 および N5 を含

表4 DZP による VEP 各成分頂点間振幅の変化

	第2誘導 (O ₁ →A ₁₊₂)				第5誘導 (O ₁ →C ₂)			
	与薬前	30分後	60分後	90分後	与薬前	30分後	60分後	90分後
P1-N1	274.4	78	87	69	120.8	128	159	52
N1-P2	274.5	111	81*	69*	213.6	238	122	156
P2-N2	516.6	112	146	160	180.4	144	136	149
N2-P3	641.0	169*	204*	116	910.7	412	255	214
P3-N3	1153.6	126	121	100	1771.1	81	90*	85*
N3-P4	2067.8	85	101	99	2915.8	84	82*	91
P4-N4	1317.8	358	74	72	657.2	187	106	230
N4-P5	757.3	113	127	382	1070.6	809	64	167
P5-N5	1276.1	99	124	94	4211.0	81*	78*	74**
N5-P6	1329.8	96	75*	114	2398.9	71*	78*	112
P6-N6	1595.1	129	119	139	1532.3	302	185	192
N6-P7	1090.3	116	103	101	1551.0	138	106	175
P7-N7	1397.3	95	105	126	1760.5	97	102	130
N7-P8	897.2	165	308	406*	1457.7	110	137	129
P8-N8	900.9	160	153	245	1167.8	114	94	110
P4-N7	2198.3	122	111	118				

全16被験者の両記録誘導から記録された与薬前の VEP 各成分の頂点間平均振幅と与薬30分後、60分後、90分後の値の与薬前値に対する比 (%) 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)

む N1~P8 の広い範囲にわたる成分潜時との間で、δ~θ帯域とは有意な正の、α2以上の速波帯域では有意な負の相関があった。第5誘導では、主要成分 P5~N7 までの狭い範囲の成分潜時とδ~θ帯域との間では有意な正の、α2帯域では P4~N8 の範囲の成分潜時とは有意な負の、α2帯域でも P2 潜時と、およびβ1帯域では P6 潜時と有意な正の相関があった (表7)。

DZP 与薬後、第2誘導では有意な相関はなかった。第5誘導では、δ帯域とは N2 潜時と、θ帯域とは P3 潜時と正の有意な相関があり、δ帯域でも N6 潜時と、α2帯域では P3 潜時と負の有意な相関のみが認められたのみであった (表8)。

4・2 各 VEP 成分の頂点間平均振幅と脳波 power%との相関

HLP 与薬後、両誘導について概ね各 VEP 成分の隣接する頂点間平均振幅は、δ~θ帯域とは負の、α2帯域とは概ね正の有意な相関があった。第2誘導では主要な成分 N3、P6 を含む頂点間平均振幅とδ~θ~α1帯域とは負の、α2帯域とは概ね正の有意な相関があった。特に最大頂点間振幅 P4-N7 はθ帯域とは正の、α2帯域

表5 HLP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)	(10-12, 75)	(13-19, 75)	(20-30, 3)
第2誘導						
A15/BE	1.42	1.43	1.17	0.94	0.97	1.00
A30/BE	2.25*	2.25**	1.10	0.63**	0.99	0.90*
A45/BE	2.02	1.91*	1.16	0.63**	1.04	2.15
第5誘導						
A15/BE	1.20	1.73*	1.17	0.86	0.92	1.12
A30/BE	2.85	2.27**	1.06	0.59**	1.01	0.98
A45/BE	2.54	2.08**	1.14	0.64**	1.12	1.00

両記録誘導における各周波数帯域の与薬後15分(A15), 30分(A30), 45分(A45)のpower%の与薬前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*は, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

表6 DZP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)	(10-12, 75)	(13-19, 75)	(20-30, 3)
第2誘導						
A30/BE	1.38	1.16	0.86	0.79*	1.28*	1.21
A60/BE	1.28	1.27	0.89	0.79*	1.31*	1.12
A90/BE	1.08	1.08	0.95	0.94	1.20*	1.13
第5誘導						
A30/BE	1.58	1.20	0.94	0.72**	1.34**	1.11
A60/BE	1.40	1.34	0.90	0.78*	1.30*	1.03
A90/BE	1.03	1.11	1.03	0.95	1.20*	0.97

両記録誘導における各周波数帯域の与薬後30分(A30), 60分(A60), 90分(A90)のpower%の与薬前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*は, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

とは負の強い有意な相関があった。第5誘導では, 最大頂点間振幅P5-N5, およびN5-P6と θ 帯域とは負の, P6-N6と $\alpha 1$ 帯域とは有意な正の相関があったが, 第2誘導におけるよりも有意な相関を呈した頂点間振幅は少なかった(表9)。

DZP与薬後, 両誘導とも $\delta \sim \theta$ 帯域では負の, $\alpha 1 \sim \beta 2$ 帯域では正の有意な相関があった。第2誘導では主要な成分N3, P6を含む頂点間振幅P3-N3, P6-N6, およびP8-N8は $\delta \sim \theta$ 帯域と有意な負の, P2-N2, N5-P6, P7-N7は $\alpha 2$ 帯域と有意な正の, P1-N1と $\beta 2$ 帯域とは有意な正の相関があった。第5誘導では

表7 HLP与薬後のVEP各成分の平均潜時と脳波との相関

	第2誘導 ($O_1 \rightarrow A_{1..2}$)						第5誘導 ($O_1 \rightarrow C_2$)					
	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
~												
N1	↑											
P2		↑		↓							↑	
~												
P3	↑	↑		↓								
N3		↑		↓								
P4		↑		↓↓								↓
~												
P5								↑				↓
N5		↑↑		↓↓								
P6							↑↑				↓	↑
N6												
~												
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)

表8 DZP与薬後のVEP各成分の平均潜時と脳波との相関

	第2誘導 ($O_1 \rightarrow A_{1..2}$)						第5誘導 ($O_1 \rightarrow C_2$)					
	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
~												
N2								↑				
P3									↑↑			↓
~												
N6								↓				

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)

N2-P3, N4-P5, N5-P6は $\delta \sim \theta$ 帯域とは負の, P3-N3, 最大頂点間振幅P5-N5, N5-P6は $\alpha 1 \sim \alpha 2$ 帯域とは正の有意な相関があった(表10)。

考 察

網膜神経節細胞から視覚中枢に至るまでの視覚刺激の伝達経路は, 膝状体系, 非膝状体系の2種類に分類される。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 β 細胞→視神経→視索→外側膝状体→視放線(ま

表9 HLP 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 ₁ →A _{1,2})						第5誘導 (O ₁ →C ₂)					
	δ	θ	α1	α2	β1	β2	δ	θ	α1	α2	β1	β2
~												
P2-N2		↓			↑↑							
N2-P3						↓						
P3-N3	↓				↑							
N3-P4												
~												
P4-N4				↓								
~												
P5-N5										↓		
N5-P6	↓				↑					↓		
P6-N6										↑		
~												
P4-N7		↑↑			↓↓							

両記録誘導から記録された VEP 各成分の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)

たは外側膝状体鳥距溝路)→第1次視覚野 (Brodman17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α細胞→視神経→視索→上丘→視床枕→視覚連合野 (Brodman18, 19野) および頭頂葉連合野 (Brodman 5, 7野)の大脳皮質へ, いずれも約70msec以内に到達するとされている^{8,9)}。筒井⁸⁾は, 約70msecまでのVEPを短潜時VEPとしている。Ciganek¹⁰⁾は, VEPの潜時90msec以内を, 特殊感覚路を上行し第1次視覚野に特異的に惹起された第1次反応とし, 潜時90msec以降240msec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240msec以降はいわゆるafter dischargeであるとしている。photoc after dischargeは一般に光刺激により誘発された電位が回復していく過程とされており, 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るといわれ, VEP上では短潜時成分P3, N3 (本研究のP3, N3と一致)がafter dischargeのprecursorであるといわれている¹¹⁾。

松岡ら¹²⁾ (1997)はsodium valproate与薬時にVEPの長潜時成分のみ抑制されることから同薬剤が急性投与では大脳皮質に主に作用することを述べているように, 長潜時成分を含むVEPの研究は神経精神医学領域において重要であると思われる。

本研究では, HLP与薬後, 短潜時から中, 長潜時成

表10 DZP 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 ₁ →A _{1,2})						第5誘導 (O ₁ →C ₂)					
	δ	θ	α1	α2	β1	β2	δ	θ	α1	α2	β1	β2
P1-N1												↑
~												
P2-N2										↑↑		
N2-P3											↓	
P3-N3	↓										↑	
N3-P4												
~												
N4-P5										↓		
P5-N5												↑
N5-P6										↑		
P6-N6	↓									↓	↓	↑↑
~												
P7-N7											↑	
~												
P8-N8										↓		
P4-N7												

両記録誘導から記録された VEP 各成分の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)

分の広い範囲にわたって潜時延長し, 第2誘導ではVEP 16成分中13成分潜時が有意に延長した。なかでも第2誘導ではP2, 主要成分P6, 第5誘導では主要成分P4およびP8, N8成分潜時が与薬後継続して有意に潜時延長した。第2誘導では, 最大頂点間振幅を構成するP4, N7潜時も継続して潜時延長の傾向を呈し, 有意に潜時延長した。隣接する15頂点間振幅については, 第2誘導では与薬後4頂点間振幅が継続して増大傾向を呈し, 1頂点間振幅が継続して減少傾向を呈したが, 有意な変化は与薬後30分でのN5-P6の振幅減少(62%)のみであったが, 最大頂点間振幅P4-N7は与薬後継続して増大傾向を呈し, 与薬後30分では有意に増大した(369%)。第5誘導での隣接する15頂点間振幅では, 与薬後, 主要頂点間振幅N3-P4を含む9頂点間振幅が継続して増大傾向を呈し, 2頂点間振幅が継続して減少傾向を呈したが, 有意な変化は最大頂点間振幅P5-N5の与薬後15分(96%)での, N1-P2の与薬後30分(69%)での振幅減少のみであった。

ネズミに対するHLP与薬時のVEPの変化については, 著明な潜時の延長, 網膜電図のb波の振幅減少¹³⁾, 振幅の減少より潜時の延長の作用の方が強い¹⁴⁾という報告が

ある。

健常者に対する HLP 与薬時の VEP の変化については、早期成分（潜時100msec 以前）の潜時延長・振幅減少¹⁵⁾、早期成分の潜時延長¹⁶⁾、140msec 以内の成分潜時が延長し、刺激が強い方がより延長する¹⁷⁾、P200を除いて、すべての成分で、振幅が減少した¹⁸⁾などの報告があり、必ずしも一致したものではない。同じくドーパミン（以下 DA）遮断薬であるクロルプロマジンにおいても潜時延長・振幅減少¹⁵⁾の報告がある。しかし、長潜時成分まで含めた報告は我々が検索した限りなされていない。

本研究における HLP の VEP への急性効果は、Saletu¹⁵⁾による早期成分（潜時100msec 以前）の潜時延長・振幅減少、および Bartel¹⁶⁾による早期成分の潜時延長という報告と一致する。このように従来は HLP の効果としてはもっぱら短～中潜時成分への潜時および振幅への抑制のみが報告されている。本研究ではさらに100msec 以降の後期成分も有意に潜時延長すること、および第2誘導（単極誘導）では、最大頂点間振幅 P4-N7 は与薬後継続して増大傾向を呈し、与薬後30分で有意に増大した。

VEP に関して潜時の変化は大脳白質、振幅の変化は大脳灰白質の機能を反映するという報告¹⁹⁾から、HLP は、有意に潜時が延長していることより、大脳白質に抑制作用を示し、有意に振幅が減少していることより、大脳灰白質にも抑制作用を示していると考えられる。しかし、第2誘導の最大頂点間振幅 P4-N7 の増大は抑制作用では説明できない。

本研究では、HLP 与薬後、脳波 power% は、第2誘導では δ , θ 帯域で、第5誘導では θ 帯域で有意に増加し、第2誘導では $\alpha 2$, $\beta 2$ 帯域で有意に減少し、第5誘導では $\alpha 2$ 帯域で有意に減少した。つまり両誘導とも $\delta \sim \theta \sim \alpha 1$ 帯域では概ね増加し、 $\alpha 2 \sim \beta 1 \sim \beta 2$ 帯域では概ね減少し、全体的には徐波化したものとみなされる。この結果は、Herrmann²⁰⁾の分類で神経遮断薬型の δ , θ 波の増加、 α 波の増加～減少、 β 波の減少と一致していた。Fink²¹⁾の向精神薬による脳波変化の型の分類で HLP の Ia (δ , θ 波は増加、 α 波は減少～増加、 β 波は減少)に一致し、その他の従来の報告の結果にも一致する。Himwich (1967)²²⁾はイヌに HLP を投与した実験で、脳波がまず低振幅速波化し、これに徐波成分が重なり、漸次、高振幅徐波成分が優勢となってきて、これらは尾状核内の DA レベルの低下と相関していると報告している。また脳波のリズム形成は視床皮質路で行われ、視床皮質路の活動が抑制されると脳波の徐波化が引き起こされ

る²⁵⁾。それゆえ本研究における脳波の power% の変化にみられた脳波の徐波化は、HLP が外側膝状体（視床）から視放線に至る部位を含む視床皮質路を抑制するためと考えられる。

HLP 与薬後、短～中～長潜時成分の広い範囲にわたって、 $\delta \sim \theta$ 帯域 power% と VEP 各成分の平均潜時とは正の、各隣接する頂点間平均振幅とは負の相関があった。また前述のように脳波では、 δ , θ 波が有意に増大した。これらのことから、HLP による VEP の抑制と脳波の徐波化は関連していると考えられた。

Basar ら²⁴⁾は自発性脳波は、ただ単なる雑音ではなく、その同期化や増強が EP の重要な成分であるとの見解を示し、欠如刺激課題で、視覚刺激による N140-P200複合が通常の VEP に比し増高すると報告している。そして振幅周波数特性の分析により、これらの増高は、主に θ 波の選択的な増強によると報告している。本研究の第2誘導の N3-P4-N7 は幅、約250msec の波形で約4 Hz の θ 波に相当するとみることができる。本研究の脳波の周波数分析で、 θ 波が2倍近く有意に増加していることや、第2誘導の最大頂点間振幅 P4-N7 と θ 帯域と強い正の相関があることから、第2誘導の最大頂点間振幅 P4-N7 が増大したことは、HLP 与薬により、増加した θ 波が光刺激に同期して VEP の最大頂点間振幅を増大させたものであり、HLP の興奮作用によるものではないと考えられる。隣接する VEP 成分の頂点間振幅が HLP 与薬後、増大傾向を呈したものは、HLP に VEP 各成分を同期させる作用があるのかもしれない。

HLP は、1958年 Divry ら²⁵⁾が幻覚、妄想、精神運動興奮などの症状軽減に有用であることを明らかにしてから、広く世界中で用いられるようになってきた。その作用機序は中枢神経系の中脳皮質系、中脳辺縁系の DA ニューロンに作用し、DA 受容体遮断作用を示すことによる²⁶⁾。

DA 作動性ニューロンの脳内分布には、黒質一線条体路²⁷⁾、中脳一辺縁路、中脳一皮質路、隆起一漏斗路、不確帯一視床下部路、網膜の6個の経路があり²⁸⁾、HLP は中脳皮質路、中脳辺縁路の DA ニューロンに作用し、DA レセプター遮断作用を示す。現在、DA レセプターは D1～D5 の5種類に分類され、その中心は D1 と D2 である。HLP は主に D2 レセプターを遮断する。D2 レセプターは主として線条体、辺縁系、黒質、腹側被蓋野、下垂体に分布している。中脳辺縁路は腹側被蓋野 (A10) より発し、側坐核、分界条床核、嗅結節に至る²⁹⁾。中脳皮質路は主として A10 より発し、前頭葉皮質、前部

帯状回, その他大脳辺縁系に至る³⁰⁾。このように DA システムは網膜に始まる視覚刺激の伝達路の全体にわたってかなり広い範囲に分布している。それゆえ本研究で HLP により VEP の短～中～長潜時の VEP 成分のすべてにわたって延長し, 振幅抑制されたのは, HLP が網膜に始まる視覚神経伝達路の全体にわたって抑制作用をおよぼしたものと説明できる。

視覚路における DA 神経系の解剖学的経路は未だ不明である。網膜・外側膝状体・線条体路を経由する VEP に DA が重要な役割を果たしていることは, パーキンソン病で VEP の潜時が延長すること^{31,32)}, DA 前駆体であるレボドーパが VEP の潜時を短縮すること^{19,33)}, 抗 DA 剤の単回投与または慢性投与で VEP の潜時が延長したこと³¹⁾などから, DA の VEP に対する促進作用が証明されつつある。本研究の結果, 網膜・外側膝状体・線条体路のみでなく, 大脳皮質連合野に至る視覚刺激の伝達路全体に, DA が促進作用を呈することが示された。すなわち, HLP が視覚伝達路全体に存在する DA レセプターを遮断することによって VEP の短～中潜時成分に抑制作用を示したと考えられる。

筒井⁹⁾によれば, 300msec から600msec にかけて出現する陽性電位 P300の電源が大脳深部正中構造物であろうと推測し, 辺縁系, 海馬などの関与が考えられるとしている。本研究の結果から, HLP の DA 遮断作用により VEP 全体が抑制されたことから, 逆に, VEP の発生メカニズムに中脳皮質系, 中脳辺縁系の DA ニューロンが関与していることが実証されたとも考えられる。

DZP は, 情動と関係する大脳辺縁系に作用し, 抗不安, 鎮静睡眠作用を有するとともに脊髄反射抑制に基づく筋弛緩作用や抗けいれん作用を有する³⁴⁾。

BZD 系薬物で, VEP の振幅が減少した³⁵⁻³⁷⁾, VEP の早期成分の潜時は延長を示すが, 後期成分の潜時は一定の傾向を示さない³⁸⁾という報告や, DZP では, VEP の潜時にも振幅にも何ら有意な効果を及ぼさない³⁹⁾, DZP 4 mg で振幅の増大を見たが, 2 mg, 8 mg で減少した⁴⁰⁾など, 様々な報告があり, まだ一定の見解は得られていない。

本研究では, DZP 与薬後, VEP16成分潜時中, 第2誘導では7成分潜時が継続して延長傾向を呈したが, 継続して潜時短縮傾向を呈した成分はなかった。短潜時成分 P2 は有意に潜時短縮した。中潜時成分 P3, P5, 長潜時成分 P8, N8 が有意に潜時延長したが, DZP 与薬後, 継続して有意に潜時延長した成分はなかった。第5誘導

では10成分潜時が継続して延長傾向を呈し, 主要成分 P5 および長潜時成分 N7, P8 は有意に潜時延長した。短潜時成分 P3 のみは与薬後継続して有意に潜時延長した。隣接する15頂点間振幅については, 第2誘導では最大頂点間振幅 P4-N7 を含み, 8頂点間振幅が継続して増大傾向を呈し, 1頂点間振幅が継続して減少傾向を呈したが, 有意な変化は短潜時成分の N1-P2 の振幅減少, N2-P3 の振幅増大, 中潜時成分の N5-P6 の振幅減少, 長潜時成分の N7-P8 の振幅増大であった。HLP でみられた最大頂点間振幅 P4-N7 の有意な増大はみられなかった。第5誘導では7頂点間振幅が継続して増大傾向を呈し, 3頂点間振幅が継続して減少傾向を呈したが, 有意な変化は, 短潜時成分の P3-N3, 主要頂点間振幅 N3-P4, 中潜時成分の N5-P6 の振幅減少で, さらに最大頂点間振幅 P5-N5 は与薬後継続して有意に振幅減少した。つまり短潜時成分の後半部分～中潜時成分にかけて, 潜時延長, 振幅減少の抑制効果が認められた。P3, N3 は, 外側膝状体電位を反映しているものと考えられている¹¹⁾。本研究では, VEP の P3, N3 以降の中潜時成分が抑制されているので, DZP は外側膝状体～視放線～後頭葉の視覚野にかけて主に皮質下で抑制作用を呈するものと考えられる。DZP による VEP 長潜時成分の抑制や脳波の徐波化が HLP に比べて軽度であったことから, DZP は HLP に比べて大脳皮質への抑制作用が弱いものと考えられる。

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⁴¹⁾, BZD 受容体は中枢で GABA 受容体と複合体を作り, DZP の BZD 受容体結合により, GABA の GABA 受容体に対する親和性が高まり, GABA の結合量が増加し, Cl イオンチャンネルの開口を促進し, 興奮性シナプス伝導を抑制することが知られている⁴²⁾。GABA 受容体には GABA_A 受容体, GABA_B 受容体と GABA_C 受容体の3種類があり, このうち, GABA_A 受容体が BZD 受容体と複合体を作っている。GABA_A 受容体の分布は小脳皮質に最も多く, ついで海馬, 大脳皮質に多い。それゆえ DZP は海馬を含む辺縁系において GABA_A を介して VEP に抑制作用を呈したものと考えられる。

文献的には, DZP の VEP への興奮作用は検索した限りにおいては見られなかった。しかし, 第2誘導での短潜時成分 P2 潜時の60分後での有意な短縮, 頂点間振幅 N2-P3 の30分後, 60分後での有意な増大は, DZP の抑制作用としては説明できず, DZP によって, 外側膝状

体以前の視覚路に何らかの興奮作用を及ぼしたものと理解される。

本研究では、脳波は、両誘導とも $\alpha 2$ 帯域が有意に減少、 $\beta 1$ 帯域が有意に増加した。この結果は、Herrmann²²⁾の分類で抗不安薬型の遅い β 波(13~20Hz)の増加、 α 波の減少、 δ 、 θ 、速い β 波(20Hz~)は不変から増加という報告と一致していた。Fink²³⁾の向精神薬による脳波変化の分類でBZDのIIa(δ 、 α 波は変化なし、 θ 、 β 波は増加、振幅増大)とは、 α 波の減少を除いてはほぼ一致していた。本研究におけると同様なDZP服用後の速波の増加が、斎藤ら⁴³⁾によっても報告されている。BZD系薬物によって増加する速波⁴⁴⁾は必ずしも覚醒水準の上昇を意味せず、発生機序は生理的 β 波とは異なると考えられる⁴⁵⁾。本研究では有意ではないが、 δ 、 θ 波は増加し、 α 波は有意に減少しているため、脳波は全体として徐波化傾向を呈したものとみなされる。脳波の抑制は、脳波のリズム形成が視床皮質路であり、視床皮質路の活動が抑制されると脳波の徐波化が惹き起こされる²⁴⁾。本研究では、VEPの短~中潜時の頂点間振幅が、 δ 、 θ 帯域power%と負の相関関係があり、 α 帯域power%と正の相関関係があったこと、および脳波の徐波化傾向から、DZPが外側膝状体(視床)から視放線に至る興奮伝達を抑制し、大脳皮質への抑制作用は弱いものと考えられる。

VEP長潜時成分を含む本研究の結果から、HLPはDA遮断作用によって大脳皮質および皮質下に抑制作用を呈し、DZPはBZD受容体とGABA受容体と複合体を作ることにより、主に外側膝状体(視床)~視放線~後頭葉の視覚野にかけての視覚路の皮質下に抑制作用を呈したものと考えられる。

結 語

健常成人男性16名を対象として、HLP(0.02mg/kg)を静注で、DZP(0.1mg/kg)を経口で投与し、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($O_1 \rightarrow C_2$)から薬物投与前後にわたって長潜時成分を含むVEPおよび脳波を継時的に記録した。その結果を統計的に検討して以下の結論を得た。

1. HLP投与では短潜時成分P2、中潜時成分P4、P6、長潜時成分P8成分を中心として全般的に潜時延長し、脳波power%は、 δ 、 θ 帯域で有意な増加、 $\alpha 2$ 帯域で有意な減少が認められた。脳波power%とVEP成分潜時

との間では、脳波 δ 、 θ 帯域との間では概ね正の相関、 $\alpha 2$ 帯域との間では概ね負の相関があった。また単極誘導である第2誘導では、最大頂点間振幅P4-N7が有意に増大していた。それゆえ、HLPはDA遮断作用により視覚伝達路の全経路にわたっておよび大脳皮質に抑制作用を呈するが、有意に増加した θ 波がVEPに同期して、VEPの最大頂点間振幅P4-N7を有意に増大させたものと考えられた。

2. DZP投与では短潜時成分P3、N3、中潜時成分P5、N5が主に潜時延長・振幅減少し、脳波power%は、 $\beta 1$ 帯域で有意な増加、 $\alpha 2$ 帯域で有意な減少が認められた。脳波power%とVEP頂点間平均振幅との間では、脳波 δ 、 θ 帯域との間では概ね負の、 $\alpha 2$ 帯域との間では概ね正の相関があった。それゆえ、DZPは、BZD受容体とGABA受容体と複合体を作ることにより、外側膝状体(視床)~視放線~後頭葉の視覚野にかけて抑制作用を呈するものとして理解された。また第2誘導のP2の潜時短縮、N2-P3の振幅増大は、外側膝状体以前での何らかの興奮作用を示すものとして理解された。

謝 辞

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、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。

文 献

- 1) Allison, T., Wood, C.C. and Goff, W.R. : Brain stem auditory, pattern-reversal visual, and short latency somatosensory evoked potentials latencies in relation to age, sex, and brain and body size. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 55 : 619-636, 1983
- 2) Celesia, G.G., Kaufmann, D. and Cone, S. : Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 68 : 161-171, 1987
- 3) Kaneda, Y., Nakayama, H., Kagawa, K., Ikuta, T., et al. : Sex difference in visual evoked potential and electroencephalogram of healthy adults. *Tokushima J. Exp. Med.*, 43 : 143-157, 1997
- 4) 堀田真由美, 滝沢裕子, 和田有司, 二俣秀夫 他 : 健常成人における脳波基礎活動の性差. *臨床病理*, 43 : 177-180, 1995
- 5) Hennerici, M., Homberg, V. and Lange, H.W. : Evoked

- Potentials in patients with Huntington's disease and their offspring. II. Visual evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 62 : 167-176, 1985
- 6) Schwarzkopf, S.B., Lamberti, J.S., Jiminez, M., Kane, C. F., et al. : Visual evoked potential correlates of positive/negative symptoms in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.*, 27 : 400-410, 1990
- 7) 斎藤孝一, 絵内利啓 : 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, 1985
- 8) 筒井純 : 視覚誘発電位のトポグラフィー. *臨床脳波*, 29 : 445-449, 1987
- 9) Nieuwenhyus, R., Voogd, J. and van Huijzen, Chr. : The human central nervous system - A synopsis and atlas. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988 ; 水野昇, 岩堀修明, 中村泰尚 (訳) : 図説中枢神経系. 医学書院, 東京, 1991, pp. 171-175
- 10) Ciganek, L. : The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 13 : 165, 1961
- 11) Shearer, D.E. and Freming, D.E. : The photically evoked after discharge : A model for the study of drugs useful in the treatment of petit mal epilepsy. *Epilepsia*, 17 : 429-435, 1976
- 12) 松岡浩司, 友竹正人, 吉松誠, 生田琢己 他 : 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. *四国医誌*, 53 : 13-26, 1997
- 13) Adachi-Usami, E., Ikeda, H. and Satoh, H. : Haloperidol delays visually evoked cortical potentials but not electroretinograms in mice. *J. Ocul. Pharmacol.*, 6 : 203-210, 1990
- 14) Onofrj, M. and Bodis-Wollner, I. : Dopaminergic deficiency causes delayed visual evoked potentials in rats. *Ann. Neurol.*, 11 : 484-490, 1982
- 15) Saletu, B. : Classification of psychotropic drugs based on human evoked potentials. *In* : Modern Problems of Pharmacology vol.8. Psychotropic drugs and the Human EEG (ed. by Itil, T.M.), Karger, Basel, 1974, pp. 258-285
- 16) Bartel, P., Blom, M., Robinson, E., van der Meyden, C., et al. : The effects of levodopa and haloperidol on flash and pattern ERGs and VEPs in normal humans. *Doc. Ophthalmol.*, 76 (1) : 55-64, 1990
- 17) Onofrj, M., Ghilardi, M.F., Basciani, M. and Gambi, D. : Visual evoked potentials in Parkinsonism and dopamine blockade reveal a stimulus-dependent dopamine function in humans. *J. Neurolo. Neuroserg. Psychiatry.*, 49 : 1150-1159, 1986
- 18) Alix, C., Rey, M.D. : Apomorphine, Haloperidol and the average evoked potentials in normal human volunteers. *Communications in Psychopharmacology.*, 4 : 327-334, 1980
- 19) Brown, J.J., Shfit, R.L. and Sollinger, H.W. : Visual evoked potential changes following renal transplantation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 66 : 101-107, 1987
- 20) Herrmann, W.M. : Development and critical evaluation of an objective procedure for the Electroencephalography. *In* : Drug Research (ed. by Herrmann, W.M.), Gustav Fisher, Stuttgart, 1982, pp. 249-353
- 21) Fink, M. : EEG classification of psychoactive compounds in man : A review and theory of behavioral associations. *In* : Psychopharmacology-A review of Progress (ed. by Efron, D.H., Cole, J.O., Levine, J. and Wittenborn, J.R.), US Governm Print Office, Washington, 1968, pp. 497-507
- 22) Himwich, W.A., Glisson, S.N. : Effect of haloperidol on caudate nucleus. *Int. J. Neuropharmacol.*, 6 : 329-332, 1967
- 23) 仙波純一, 融道男 : 睡眠の神経機構. *神経精神薬理*, 18 : 5-17, 1966
- 24) Basar, E., Basar-Eroglu, C., Parnefjord, R., et al. : Evoked potentials : ensembles of brain induced rhythmicities in the alpha, theta and gamma ranges. *In* : Induced Rhythms in the Brain (ed. by Basar, E., Bullock, T.H.), Birkhauser, Boston, 1992, pp. 155
- 25) Divry, P. : *Acta. Neur. Psychiat. Belg.*, 58 : 878, 1958
- 26) Carlsson, A. : *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 20 : 140, 1963
- 27) Anden, N.E., Carlsson, A., Dahlstrom, A., Fuxe, K., et al. : *Life Sci.*, 3 : 523, 1964
- 28) 融 : 精神分裂病とドーパミン. *蛋白質核酸酵素*, 23 : 303, 1978
- 29) Ungerstedt, U. : Is interruption of the nigro-striatal dopamine system producing the "lateral hypothalamus syn-

- drome"? *Acta Physiol. Sci.*, 367(Suppl.) : 1, 1970
- 30) Lindvall, O., Bjorklund, A., Moore, R.Y., Stenev, U. : Mesencephalic dopamine neurons projecting to neocortex. *Brain Res.*, 81 : 325, 1974
- 31) Bodis-Wollner, I., Yahr, M.D., Mylin, L. and Thornton, J. : Dopaminergic deficiency and delayed visual evoked potentials in humans. *Ann. Neurol.*, 11 : 478-483, 1982
- 32) Liebermann, A., Levidow, L. and Korein, J. : The EEG, the visually evoked responses, and the reaction time in Parkinson's disease during treatment with levodopa. *Neurology*, 22 : 452, 1972
- 33) Bhaskar, P.A., Vanckilingam, S., Bhaskar, A.E., Devaprabhu, A., et al. : Effect of L-dopa on visual evoked potentials in patients with Parkinson's disease. *Neurology*, 36 : 1119-1121, 1986
- 34) Randall, L.O., Heise, G.A., Schallek, W., Bagdon, R.E., et al. : Pharmacological and clinical studies on Valium. A new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. *Curr. Therap. Res.*, 3 : 405, 1961
- 35) Broughton, R., Meier-Ewert, K. and Ebe, M. : Visual and somatosensory evoked potentials of photo-sensitive epileptic subjects during wakefulness, sleep and following i.v. diazepam (Valium). *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 21 : 622, 1966
- 36) Dolce, G. and Kaemmerer, E. : Effect of the benzodiazepine adumbran on the resting and sleep EEG, and on the visual evoked potential in adult man. *Med. Welt. Berl.*, 67 : 510-514, 1967
- 37) Saletu, B., Saletu, M. and Itil, T. : Effect of minor and major tranquilizers on somatosensory evoked potentials. *Psychopharmacologia.*, 24 : 347-358, 1972
- 38) Ebe, M., Meier-Ewert, K.H. and Broughton, R. : Effects of intravenous diazepam (Valium) upon evoked potentials of photosensitive epileptic and normal subjects. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 27 : 429-443, 1969
- 39) Peter, B., Marie, B., Cornelis, van der Meyden, de Klerk Sommers : Effects of single doses of diazepam, chlorpromazine, imipramine and trihexyphenidyl on visual evoked potentials. *Pharmacoelectroencephalography.*, 20 : 212-217, 1988
- 40) Boker, T. and Heinze, H-J. : Influence of diazepam on visual pattern-evoked potentials with due regard to nonstationary effects. *Neuropsychobiology.* 11 : 207-212, 1984
- 41) 水野有武 : 視覚路における神経伝達物質. *神経眼科*, 7 : 161-159, 1990
- 42) Polc, P., Bonetti, E.P., Schaffner, R. : A three-state model of the benzodiazepine receptor explains the interactions between the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788, benzodiazepine tranquilizers, β -carbolines and phenobarbitone. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 321 : 260-264, 1982
- 43) 斎藤正己, 南克昌, 喜多成介, 津田次臣 : 臨床脳波の定量的解析—その方法と試用—. *脳波と筋電図*, 4 : 27-40, 1976
- 44) 諏訪望, 森田昭之助, 三浦敬一郎, 駒井澄也 他 : Chlordiazepoxide の静注による病像の変化. *精神医学*, 6 : 205-211, 1964
- 45) 斎藤正己 : 向精神薬と脳波. *神経精神薬理*, 3 : 323-348, 1981

The acute effects of haloperidol and diazepam on the human VEP (Visual Evoked Potential) and EEG

Makoto Yoshimatsu, Koji Edagawa, Shoichi Kihara, Sachiko Miki and Takumi Ikuta

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

(Director : Prof. Takumi Ikuta)

SUMMARY

The acute effects of haloperidol (HLP) and diazepam (DZP) on the Visual Evoked Potential (VEP) and EEG were studied with 16 healthy male subjects (26~43 y.o.). In the two experimental session for each subject, HLP (0.02 mg/kg) were intra-venously and DZP (0.1 mg/kg) were per-orally administered. EEGs and VEPs were recorded through the two derivations (2 ch : O₁→A₁₊₂, 5 ch : O₁→Cz), with 1024 msec of analysis time, averaging 100 responses. In the experimental session, EEGs and VEPs were recorded before and 15, 30, and 45 min after administration of HLP, before and 30, 60, and 90 min after DZP. 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 HLP, the latencies of short, middle and long latency component significantly increased, and the peak-to-peak amplitude N 1-P 2, P 5-N 5 and N 5-P 6 significantly decreased. The largest peak-to-peak amplitude P 4-N 7 significantly increased. In EEG, δ and θ -power% increased, and α 2-power% decreased significantly. Significant positive correlation was found between δ , θ -power% of EEG and VEP latencies, and significant negative correlations was found between α 2-power% and VEP latencies. These findings indicate the inhibitory effect of HLP all over the visual system through dopaminergic neuron system. The largest peak-to-peak amplitude (P 4-N 7) increased significantly synchronizing with increased θ waves.

2. After the administration of DZP, the latencies of short and middle latency component, P 3 and P 5, increased, P 2 latency decreased significantly. The peak-to-peak amplitude P 3-N 3, N 3-P 4, P 5-N 5, and N 5-P 6 decreased, N 2-P 3 amplitude increased significantly. In EEG, β 1-power% increased, and α 2-power% decreased significantly. Significant negative correlation was found between δ , θ -power% of EEG and VEP amplitudes, and positive correlations between α 2-power% and VEP amplitudes. These findings indicate the inhibitory effect of DZP mainly on lateral geniculate body, optic radiation, and up to the visual cortex making BZD-receptor and GABA-receptor complex. Some exciting effect of DZP before the lateral geniculate body was suggested.

Key words : visual evoked potential, EEG, haloperidol, diazepam