

原 著

聴覚性誘発電位 (AEP) および脳波への insulin 低血糖の影響

伊藤 嘉信, 河村 一郎, 大蔵 雅夫, 生田 琢己, 友竹 正人

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11月27日受付)

8名の精神分裂病患者に対し小 insulin 療法を施行すると同時に, auditory evoked potential (AEP) および脳波を記録した。その結果, AEP の中潜時成分は insulin 注射後早期には有意に潜時短縮, 振幅増大したが, 治療後半では潜時が有意に延長した。長潜時成分は注射後早期から治療終了までの各記録時間を通じて, 有意に潜時延長, 振幅減少した。脳波 power% は, 注射後早期には  $\delta$  帯域が有意に減少したが, 他の周波数帯域は変化がなかった。しかし後半では,  $\delta$  および  $\theta$  帯域が有意に増加し,  $\alpha$  および  $\beta$  帯域が有意に減少した。以上から, 聴覚野を含む広汎な大脳皮質 (長潜時成分の発生源) は, insulin 注射後早期から抑制されると考えられ, 一方, 上行性網様体賦活系 (中潜時成分の発生源) を構成する中枢ノルアドレナリン系の活動は, 低血糖の早期では亢進するが, 後半では次第に低下するものと理解された。

低血糖に基づく急性の精神神経症状については, 意識水準の低下, 思考力低下, 感情不安定など多くの臨床的観察がなされており<sup>1-4)</sup>, また低血糖に伴う, 徐波や突発波出現など脳波変化についての報告も多い<sup>5-8)</sup>。しかし低血糖の聴覚性誘発電位 auditory evoked potential (AEP) に及ぼす影響については, 短潜時の聴性脳幹反応 (ABR) で潜時, 振幅ともに変化を受けにくいという報告はあるが<sup>9-11)</sup>, AEP の中~長潜時成分についてはまだ十分に検討されていない。低血糖では何らかの精神神経症状が必発するので, 精神活動を反映するとされる<sup>12)</sup> AEP の中~長潜時成分を研究する意義は大きい。当教室では薬物抵抗性の精神分裂病患者に「小 insulin 療法 (kleine Insulinbehandlung)」<sup>13)</sup> を施行しているが, 同療法では insulin 注射後, 意識水準が次第に低下し, 明らかな傾眠状態に陥る。当教室では脳波と同時に誘発電位を記録できる装置が開発されており, 同療法を施行中の患者を対象被験者として, 低血糖に伴う AEP の中~長潜時成分と脳波の変化を継時的に記録し検討した。

研究対象

ICD-10の診断基準<sup>14)</sup>に基いて, 症状が持続した精神分裂病 (F20.x0) と診断され, 抗精神病薬に反応せず, 幻覚や妄想, 興奮など陽性症状が活発で, 当科入院中に小 insulin 療法を受けた患者8名を対象とした。患者本人と家族には, あらかじめ治療および誘発電位, 脳波の記録について十分な説明を行い同意を得た。各被験者のプロフィールを表に示した (表1)。年齢31~47歳 (平均37.4 $\pm$ 5.1歳) の男性7名, 女性1名であり, 全員心肺系および肝, 腎機能に異常はなく, 各種ホルモン値も正常であった。空腹時血糖値は正常範囲内にあり, 75g-OGTT (oral glucose tolerance test) においても耐糖能異常は認められなかった。また全員向精神薬を服用していたが, 治療期間中の処方変更は控えた。

研究方法

1 小 insulin 療法実施の概要

小 insulin 療法 (Ruhwinkel, 1994) に準じて, 速効型中性 insulin 注射液 (商品名: ノボリン R 注40, 山之内製薬) を使用した。作用発現時間は約30分, 最大作用発現時間は1~3時間, 作用持続時間は約8時間である。本治療の初日の用量は4単位とし, 以後1日ごとに4単位ずつ増量した。増量していくにつれて傾眠状態が現れるようになり, さらに増量すると, 注射してから傾眠状

表1 被験者プロフィール

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

態に到達するまでの時間は次第に短縮する。注射後約1時間で明らかな傾眠状態に到達するようになるまで増量し、それを各被験者ごとの insulin の維持量とした。

治療日には起床後より飲食を禁じ、AM7:00~7:30の間に insulin の所定量を皮下注射し、以後20分ごとに血糖値、血圧、脈拍を測定した。血糖値は MEDISENSE 社製の簡易血糖測定装置、エクザクテック2 (glucokinase 法との誤差は2%未満で、血糖値が20 mg/dl 未満は測定不能) を使用した。その他自覚症状や他覚的身体所見とともに患者の意識水準も調べた。注射120分後に glucose100g の水溶液を飲ませて、低血糖状態から回復させた。

## 2 AEP および脳波の記録方法

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

各回の記録 session においては、24~25℃に保たれた治療室内で、被験者の頭皮上に10-20国際電極法<sup>15)</sup>に準拠して記録電極を装着したあと仰臥させ、安静閉眼状態で 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電気刺激が、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 somatosensory evoked potential (SEP) および visual evoked potential (VEP) が同時並行して記録された。音刺激と同期する trigger pulse は data recorder (TEAC, RX-50L) の第13ch に録磁された。

記録誘導は、先に当教室の研究<sup>16)</sup>で選ばれた AEP についての優先順位第1位の Cz→A<sub>1+2</sub> (第3記録誘導) および第2位の Cz→T<sub>5</sub> (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 除去機構を作動させず増幅され、光刺激と同期する trigger pulse とともに Data Recorder で録磁した。

AEP を含む脳波は、被験者の状態観察時間に一致させて、insulin 注射前、注射後20分、40分、60分、80分、100

分、120分および glucose 水溶液飲用後20分の各時点から10分間にわたり記録された。

## 3 data 処理方法

### 3・1 AEP の data 処理方法

第3および6ch 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, 1024address×2<sup>20</sup>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。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8被験者の AEP 波形を総加算平均した群平均 AEP を求め、CRT (cathode-ray tube) 画面上で健常成人男性100名および女性100名の composite AEP<sup>17)</sup>と重ねて表示し、Goldstein と Rodman<sup>18)</sup>による命名法も参考にして、陽性成分 P1~P8 および陰性成分 N1~N8 を同定し、それらの継時的変化を検討した。

#### 3・1・2 各被験者の AEP の検討

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

次いで各被験者ごとに、各記録時間の各成分潜時と各頂点間振幅の平均計測値を求め、次に各成分潜時、各頂点間振幅の注射前の平均計測値と注射後各時間の平均計測値の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また各被験者の各記録 session ごとに、注射後各時間の計測値の注射前計測値に対する比(%)の平均値を求め、その値を用いて、各被験者ごとの比の平均値を求めた。さらにその各被験者ごとの比の平均値を用いて、全8被験者の注射後各時間の計測値の注射前計測値に対する比 (%) の平均値を求めた。

### 3・2 脳波の data 処理方法

記録開始数分後からの安定した定常状態の脳波を128

表2 各被験者の各記録 session における血糖値の変化

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

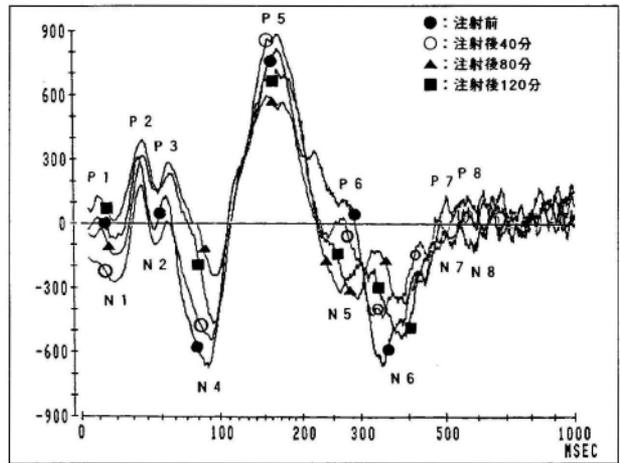
全8被験者の各記録時の insulin 注射前 (BE) の血糖値(mg/dl) および注射20分後 (A20), 40分後 (A40), 60分後 (A60), 80分後 (A80), 100分後 (A100), 120分後 (A120), glucose100g 摂取20分後 (G20) の血糖値。なお使用した簡易血糖測定装置は血糖値20mg/dl 未満は測定不能であるため、その箇所は (<20) と示す。

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

### 3.3 各 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頂

図1 第6記録誘導 (Cz→T<sub>5</sub>) から記録された全8被験者の群平均 AEP の insulin 低血糖による変化



縦軸は基線からの振幅 (50µV=12870), 横軸 (時間軸) は対数目盛

点間振幅との相関について、Pearson の相関係数を求めて検定した。

## 研究結果

### 1 各記録 session における被験者の状態変化

各被験者の各記録 session における血糖値の変化を示した (表2)。血糖値は、insulin 維持量の注射20分後には軽度下降し、40分後から60分後にかけては急激に下降したが、それ以降は多少の上下変動があった。被験者の状態変化については、20分後および40分後は倦怠感や不快感を訴えることが多く、不機嫌になることも多かったが、60分後以降は傾眠状態が持続した。glucose 摂取後は、意識はほぼ清明となった。

### 2 群平均 AEP の変化

全8被験者22回分の記録について、第6記録誘導から insulin の注射前、および注射40分後、80分後、120分後に記録された群平均 AEP を示した (図1)。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相性の輪郭をしており、P1~P8 および N1~N8 の各成分を同定できた。

insulin 注射後、P1 成分は120分後に、P2、N2、P3 および P6、N6 成分は80分後、120分後に潜時が延長した。N4 成分は持続して潜時延長した。頂点間振幅については、N4-P5 および P6-N6 振幅が持続して減少した。

表3 第3記録誘導のinsulin注射によるAEP各成分潜時の変化

|    | 第3誘導 (Cz → A1+z) |        |        |        |        |         |         |        |
|----|------------------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|--------|
|    | BEFORE           | A20/BE | A40/BE | A60/BE | A80/BE | A100/BE | A120/BE | G20/BE |
| P1 | 13.8             | 90     | 90     | 104    | 107*   | 112*    | 120*    | 92     |
| N1 | 21.9             | 96     | 96     | 102    | 104    | 109*    | 111*    | 99     |
| P2 | 33.5             | 99     | 99     | 100    | 105*   | 107*    | 111**   | 99     |
| N2 | 43.6             | 100    | 102    | 100    | 104    | 104*    | 107*    | 103*   |
| P3 | 53.0             | 101    | 103    | 102    | 106    | 109*    | 109*    | 106*   |
| N3 | 66.2             | 100    | 97     | 102    | 104    | 107     | 109     | 107    |
| P4 | 77.4             | 100    | 99     | 105    | 104    | 106     | 104     | 107    |
| N4 | 92.8             | 100    | 102    | 108**  | 108*   | 108*    | 110**   | 98     |
| P5 | 167.9            | 105*   | 103**  | 110**  | 111**  | 109**   | 111**   | 102    |
| N5 | 238.5            | 104*   | 106**  | 109*   | 110*   | 110**   | 110**   | 105    |
| P6 | 299.3            | 102    | 105*   | 109**  | 114**  | 110**   | 112**   | 107    |
| N6 | 362.0            | 102*   | 104**  | 107**  | 111**  | 108**   | 109**   | 103    |
| P7 | 470.4            | 103*   | 106**  | 109**  | 109**  | 112**   | 109*    | 102    |
| N7 | 515.3            | 104*   | 106**  | 108**  | 108**  | 109**   | 109**   | 101    |
| P8 | 561.9            | 103*   | 103**  | 110**  | 110**  | 113**   | 109**   | 103    |
| N8 | 610.6            | 103*   | 107**  | 110**  | 103**  | 112**   | 108**   | 102    |

全8被験者の第3記録誘導から記録されたAEP各成分のinsulin注射前平均潜時(msec)と、注射20分後(A20)、40分後(A40)、60分後(A60)、80分後(A80)、100分後(A100)、120分後(A120)、glucose摂取20分後(G20)の値の注射前値(BE)に対する比(%)の平均。およびその差のWilcoxon signed-ranks testの結果(右添えの\*印は、\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)。

表4 第6記録誘導のinsulin注射によるAEP各成分潜時の変化

|    | 第6誘導 (Cz → T5) |        |        |        |        |         |         |        |
|----|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|--------|
|    | BEFORE         | A20/BE | A40/BE | A60/BE | A80/BE | A100/BE | A120/BE | G20/BE |
| P1 | 11.2           | 74*    | 81*    | 110    | 117*   | 113*    | 136*    | 90*    |
| N1 | 20.5           | 89*    | 94     | 94     | 101    | 105*    | 102     | 96     |
| P2 | 34.0           | 98     | 99     | 100    | 108*   | 107*    | 107*    | 97     |
| N2 | 44.4           | 98     | 101    | 102    | 104**  | 106**   | 103**   | 101    |
| P3 | 53.0           | 103    | 103    | 100    | 110**  | 109**   | 112**   | 107*   |
| N3 | 66.5           | 104    | 100    | 103    | 104    | 109     | 106     | 107*   |
| P4 | 79.3           | 99     | 102    | 105*   | 108    | 105     | 107     | 105*   |
| N4 | 94.5           | 100    | 103*   | 103*   | 115**  | 106*    | 104     | 99     |
| P5 | 169.1          | 105*   | 107*   | 109*   | 111**  | 110**   | 111*    | 103    |
| N5 | 234.5          | 104*   | 110**  | 113**  | 116**  | 114**   | 116**   | 108    |
| P6 | 301.9          | 100    | 105**  | 111**  | 113**  | 111**   | 112**   | 106    |
| N6 | 357.5          | 103*   | 105**  | 108**  | 110**  | 109**   | 111**   | 107*   |
| P7 | 463.3          | 103*   | 105*   | 110*   | 110*   | 111*    | 111*    | 104    |
| N7 | 506.8          | 103*   | 104*   | 108*   | 108*   | 110*    | 110*    | 104    |
| P8 | 553.8          | 104*   | 105**  | 109**  | 110**  | 110**   | 111**   | 104*   |
| N8 | 611.4          | 102    | 106*   | 107*   | 109**  | 108*    | 108**   | 102    |

全8被験者の第6記録誘導から記録されたAEP各成分のinsulin注射前平均潜時(msec)と、注射20分後(A20)、40分後(A40)、60分後(A60)、80分後(A80)、100分後(A100)、120分後(A120)、glucose摂取20分後(G20)の値の注射前値(BE)に対する比(%)の平均。およびその差のWilcoxon signed-ranks testの結果(右添えの\*印は、\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)。

3 各被験者のAEPの変化

3・1 各被験者のAEPの潜時の変化

第3記録誘導では、insulin注射20分後には既に、P5以降の成分で有意に潜時延長し、60分後にはP4以降の成分で有意に潜時延長した。80分後から120分後にかけては、P4以降の成分に加えて、P1~P3成分で概ね有意に潜時延長した(表3)。

第6記録誘導でも第3記録誘導とはほぼ同様の変化がみられたが、P1成分は20分後および40分後に、N1成分

表5 第3記録誘導のinsulin注射によるAEP各成分の頂点間振幅の変化

|       | 第3誘導 (Cz → A1+z) |        |        |        |        |         |         |        |
|-------|------------------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|--------|
|       | BEFORE           | A20/BE | A40/BE | A60/BE | A80/BE | A100/BE | A120/BE | G20/BE |
| P1-N1 | 271.5            | 115    | 127    | 93     | 105    | 117     | 102     | 160    |
| N1-P2 | 564.4            | 151*   | 123*   | 140*   | 164**  | 117     | 110     | 121    |
| P2-N2 | 454.6            | 102    | 111    | 100    | 97     | 71      | 104     | 131    |
| N2-P3 | 414.8            | 112    | 124    | 112    | 136    | 107     | 98      | 107    |
| P3-N3 | 700.0            | 82     | 85     | 141    | 110    | 95      | 92      | 102    |
| N3-P4 | 649.0            | 81     | 110    | 162    | 100    | 108     | 149     | 116    |
| P4-N4 | 706.8            | 96     | 88     | 85     | 78     | 94      | 99      | 86     |
| N4-P5 | 1666.0           | 84**   | 95     | 73**   | 73**   | 68*     | 89*     | 77     |
| P5-N5 | 1879.6           | 93     | 103    | 110    | 102    | 94      | 106     | 97     |
| N5-P6 | 1030.5           | 75*    | 84*    | 114    | 101    | 80*     | 89      | 110    |
| P6-N6 | 1205.7           | 76*    | 74*    | 85     | 72*    | 62*     | 61**    | 80*    |
| N6-P7 | 1136.9           | 87**   | 82*    | 84     | 77**   | 78*     | 79*     | 80*    |
| P7-N7 | 643.1            | 84     | 97     | 100    | 82*    | 95      | 87*     | 111    |
| N7-P8 | 834.2            | 81     | 79*    | 126    | 86*    | 88*     | 72**    | 112    |
| P8-N8 | 690.3            | 73**   | 70**   | 91     | 62**   | 67**    | 69*     | 113    |

全8被験者の第3記録誘導から記録されたAEP各成分のinsulin注射前平均振幅(50μV=12870)と、注射20分後(A20)、40分後(A40)、60分後(A60)、80分後(A80)、100分後(A100)、120分後(A120)、glucose摂取20分後(G20)の値の注射前値(BE)に対する比(%)の平均。およびその差のWilcoxon signed-ranks testの結果(右添えの\*印は、\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)。

表6 第6記録誘導のinsulin注射によるAEP各成分頂点間振幅の変化

|       | 第6誘導 (Cz → T5) |        |        |        |        |         |         |        |
|-------|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|--------|
|       | BEFORE         | A20/BE | A40/BE | A60/BE | A80/BE | A100/BE | A120/BE | G20/BE |
| P1-N1 | 188.9          | 137*   | 161*   | 91     | 98     | 113     | 75      | 168    |
| N1-P2 | 501.9          | 147    | 133    | 129    | 138    | 103     | 101     | 98     |
| P2-N2 | 421.8          | 108    | 101    | 101    | 78     | 87      | 110     | 102    |
| N2-P3 | 327.2          | 137    | 127    | 111    | 129    | 86      | 101     | 155    |
| P3-N3 | 523.1          | 113    | 99     | 107    | 89     | 113     | 85      | 113    |
| N3-P4 | 478.9          | 84     | 102    | 150    | 87     | 139     | 134     | 110    |
| P4-N4 | 629.4          | 129    | 113    | 152    | 149    | 171     | 145     | 102    |
| N4-P5 | 1714.6         | 84*    | 98     | 83*    | 62**   | 70**    | 74**    | 76*    |
| P5-N5 | 1810.0         | 91     | 111    | 113    | 107    | 95      | 102     | 96     |
| N5-P6 | 818.7          | 66**   | 73*    | 96     | 99     | 65*     | 73      | 88     |
| P6-N6 | 939.3          | 76**   | 67**   | 73**   | 68**   | 63*     | 52**    | 73     |
| N6-P7 | 1149.9         | 81     | 76*    | 89     | 72*    | 72*     | 64*     | 75     |
| P7-N7 | 695.4          | 109    | 89     | 120    | 84*    | 90      | 76*     | 109    |
| N7-P8 | 553.9          | 81*    | 82*    | 81     | 74*    | 74      | 74*     | 95     |
| P8-N8 | 522.3          | 72*    | 75**   | 67*    | 65**   | 62**    | 62**    | 92     |

全8被験者の第6記録誘導から記録されたAEP各成分のinsulin注射前平均振幅(50μV=12870)と、注射20分後(A20)、40分後(A40)、60分後(A60)、80分後(A80)、100分後(A100)、120分後(A120)、glucose摂取20分後(G20)の値の注射前値(BE)に対する比(%)の平均。およびその差のWilcoxon signed-ranks testの結果(右添えの\*印は、\*: p<0.05, \*\*: p<0.01)。

は20分後に有意に潜時短縮した(表4)。

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

3・2 各被験者のAEPの頂点間振幅の変化

第3記録誘導では、insulin注射20分後から120分後までの各記録時間を通じて、N4-P5以降の頂点間振幅にみられた有意な変化はすべて振幅減少であった。逆にN1-P2は20分後から80分後にかけて有意に振幅増大し

表7 insulin 注射による脳波の power% の変化

| 周波数帯域<br>(Hz) | $\delta$   | $\theta$   | $\alpha 1$ | $\alpha 2$   | $\beta 1$    | $\beta 2$   |
|---------------|------------|------------|------------|--------------|--------------|-------------|
|               | (2.0~3.75) | (4.0~7.75) | (8.0~9.75) | (10.0~12.75) | (13.0~19.75) | (20.0~30.0) |
| <b>第3誘導</b>   |            |            |            |              |              |             |
| A20/BE        | 0.88       | 1.00       | 1.01       | 1.02         | 1.04         | 1.07        |
| A40/BE        | 0.78*      | 0.99       | 0.95       | 1.01         | 1.09         | 1.11        |
| A60/BE        | 1.06       | 1.25       | 0.84       | 0.90         | 0.94         | 0.84        |
| A80/BE        | 1.62**     | 1.40**     | 0.69**     | 0.83**       | 0.82*        | 0.65**      |
| A100/BE       | 1.93*      | 1.25**     | 0.67**     | 0.82*        | 0.88         | 0.75*       |
| A120/BE       | 2.12**     | 1.19*      | 0.59**     | 0.74**       | 0.86         | 0.75*       |
| G20/BE        | 0.91       | 1.12*      | 0.95       | 0.82**       | 1.05         | 0.97        |
| <b>第6誘導</b>   |            |            |            |              |              |             |
| A20/BE        | 0.83**     | 1.04       | 1.00       | 0.96         | 1.04         | 1.04        |
| A40/BE        | 0.76**     | 1.01       | 0.97       | 1.01         | 1.06         | 1.12        |
| A60/BE        | 1.09       | 1.34       | 0.82       | 0.85         | 0.92         | 0.85        |
| A80/BE        | 1.62**     | 1.50**     | 0.69*      | 0.77*        | 0.80*        | 0.64**      |
| A100/BE       | 1.89*      | 1.34*      | 0.67*      | 0.74*        | 0.86         | 0.70*       |
| A120/BE       | 1.96*      | 1.32*      | 0.58*      | 0.69*        | 0.84*        | 0.71*       |
| G20/BE        | 0.91       | 1.19*      | 0.99       | 0.79*        | 1.04         | 0.92        |

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

た (表5)。

第6記録誘導でも第3記録誘導と同様の変化がみられ, 各記録時間を通じて, N4-P5以降の頂点間振幅にみられた有意な変化はすべて振幅減少であった。逆にP1-N1は20分後に有意に振幅増大した (表6)。

glucose 摂取後の頂点間振幅は, 第3記録誘導ではP6-N6およびN6-P7が, 第6記録誘導ではN4-P5が有意に減少したままであったが, それ以外は回復傾向を示した。

#### 4 脳波の周波数帯域 power% の変化

インシュリン注射後,  $\delta$  帯域 power% は, 第3記録誘導では40分後に有意に減少し, 第6記録誘導では20分後, 40分後ともに有意に減少した。しかし80分後から120分後にかけては両記録誘導で有意に増加した。 $\theta$  帯域は両記録誘導で, 20分後から60分後にかけては有意な変化はなかったが, 80分後から120分後にかけては有意に増加した。 $\alpha 1$  および  $\alpha 2$  帯域は両記録誘導で, 20分後から60分後にかけては有意な変化はなかったが, 80分後から120分後にかけては有意に減少した。 $\beta 1$  帯域は両記録誘導で, 20分後から60分後にかけては有意な変化はなかったが, 第3記録誘導では80分後に, 第6記録誘導では80分後および120分後に有意に減少した。 $\beta 2$  帯域は両記録誘導で, 20分後から60分後にかけては有意な変化はなかったが, 80分後から120分後にかけて有意に減少した。glucose 摂取後は両記録誘導で,  $\theta$  帯域が有意に増加したままであり, また  $\alpha 2$  帯域が有意に減少したま

表8 insulin 注射後の 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 → A1+2) |          |            |            |           |           | 第6誘導 (Cz → T5) |          |            |            |           |           |
|----|------------------|----------|------------|------------|-----------|-----------|----------------|----------|------------|------------|-----------|-----------|
|    | $\delta$         | $\theta$ | $\alpha 1$ | $\alpha 2$ | $\beta 1$ | $\beta 2$ | $\delta$       | $\theta$ | $\alpha 1$ | $\alpha 2$ | $\beta 1$ | $\beta 2$ |
| P1 | ↑↑↑↑             | ↓↓       | ↓↓         | ↓↓         | ↓↓        | ↓↓        | ↑↑↑↑           | ↓        | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |
| N1 | ↑↑↑↑             | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓↓        | ↓↓        | ↑↑↑↑           | ↓        | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |
| P2 | ↑↑↑↑             | ↑        | ↓↓         | ↓          | ↓         | ↓         | ↑↑↑↑           | ↓        | ↓↓         | ↓↓         | ↓↓        |           |
| N2 | ↑↑               | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓         | ↓         | ↑↑↑↑           | ↓        | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |
| P3 | ↑↑               | ↓↓       | ↓          | ↓          | ↓         | ↓         | ↑↑↑↑           | ↓        | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |
| N3 |                  | ↓↓       | ↓↓         | ↓↓         |           |           |                | ↓        |            |            | ↓         |           |
| P4 |                  | ↓↓       | ↓↓         | ↓↓         |           |           | ↑              | ↑        | ↓↓         | ↓↓         |           |           |
| N4 |                  | ↓        | ↓↓         | ↓↓         |           |           | ↑↑             | ↓        | ↓↓         |            | ↓         |           |
| P5 | ↑                | ↓↓       | ↓↓         | ↓↓         |           |           | ↑↑↑↑           | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |
| N5 | ↑↑               | ↓↓       | ↓↓         | ↓↓         | ↓         | ↓         | ↑↑↑↑           | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |
| P6 | ↑↑↑↑             | ↓↓       | ↓↓         | ↓↓         | ↓         | ↓         | ↑↑↑↑           | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |
| N6 | ↑↑↑↑             | ↓↓       | ↓↓         | ↓↓         | ↓         | ↓         | ↑↑↑↑           | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |
| P7 | ↑                | ↓        | ↓↓         | ↓          | ↓         | ↓         | ↑↑↑↑           | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |
| N7 | ↑                | ↓        | ↓↓         |            |           |           | ↑↑↑↑           | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |
| P8 | ↑↑↑↑             | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓         | ↓         | ↑↑↑↑           | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |
| N8 | ↑↑↑↑             | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓         | ↓         | ↑↑↑↑           | ↓↓       | ↓↓         | ↓          | ↓↓        |           |

両記録誘導から記録された 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 insulin 注射後の AEP 各成分頂点間振幅と脳波の各周波数帯域 power% との相関

|       | 第3誘導 (Cz → A1+2) |          |            |            |           |           | 第6誘導 (Cz → T5) |          |            |            |           |           |
|-------|------------------|----------|------------|------------|-----------|-----------|----------------|----------|------------|------------|-----------|-----------|
|       | $\delta$         | $\theta$ | $\alpha 1$ | $\alpha 2$ | $\beta 1$ | $\beta 2$ | $\delta$       | $\theta$ | $\alpha 1$ | $\alpha 2$ | $\beta 1$ | $\beta 2$ |
| P1-N1 |                  |          | ↑          |            |           |           | ↓              |          |            |            |           |           |
| N1-P2 |                  |          |            |            |           |           |                |          |            |            |           |           |
| P2-N2 | ↓↓               | ↓        | ↑↑         | ↑          | ↑↑        |           | ↓              |          |            | ↑          |           |           |
| N2-P3 |                  |          |            |            |           |           | ↓↓             |          | ↑↑         |            |           |           |
| P3-N3 |                  |          | ↓          | ↑          |           | ↑         |                |          |            |            |           |           |
| N3-P4 |                  |          |            |            |           | ↑         |                |          |            |            |           |           |
| P4-N4 |                  |          | ↑↑         | ↑↑         |           |           |                |          |            |            |           |           |
| N4-P5 |                  | ↓        | ↑          | ↑          |           |           | ↓↓             | ↓↓       |            | ↑↑         | ↑↑        | ↑         |
| P5-N5 |                  |          |            |            |           |           |                |          |            |            |           |           |
| N5-P6 |                  |          |            |            |           |           |                |          |            |            |           |           |
| P6-N6 | ↓↓               |          | ↑↑         |            |           |           | ↓              |          | ↑↑         | ↑↑         |           |           |
| N6-P7 | ↓↓               |          | ↑↑         |            |           |           | ↓              |          | ↑          | ↑          |           |           |
| P7-N7 |                  |          |            |            |           |           | ↓              |          | ↑          |            |           |           |
| N7-P8 |                  |          |            |            |           |           |                |          |            |            |           |           |
| P8-N8 |                  |          | ↑          |            |           |           | ↓              |          | ↑          |            |           |           |

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

まであったが, それ以外は回復傾向を示した (表7)。

#### 5 AEP と脳波の各周波数帯域 power% との相関

##### 5・1 AEP 各成分潜時と脳波の各周波数帯域 power% との相関

両記録誘導で, 各周波数帯域 power% は多くの成分潜時と有意な相関がみられた。 $\delta$  および  $\theta$  帯域と AEP 潜時との有意な相関はすべて正相関であり,  $\alpha$  および  $\beta$  帯域と AEP 潜時との有意な相関はすべて負相関であった (表8)。

##### 5・2 AEP 各成分頂点間振幅と脳波の各周波数帯域 power% との相関

両記録誘導で, 各周波数帯域 power% は一部の AEP

の頂点間振幅と有意な相関がみられた。 $\delta$ および $\theta$ 帯域とAEPの振幅との有意な相関はすべて負相関であり、 $\alpha$ および $\beta$ 帯域とAEPの振幅との有意な相関はすべて正相関であった(表9)。

## 考 察

低血糖が脳に及ぼす影響については様々な方面から研究がなされている。しかし精神活動をよく反映するとされている<sup>12)</sup>AEPの中～長期成分に対する低血糖の影響についてはまだ充分検討されていない。本研究ではinsulin低血糖による傾眠に至るまでの軽い意識水準の低下で、AEPの中～長潜時成分にどのような変化が現れるかについて検討した。

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

脳では組織内のglycogen含量が少なく、そのエネルギー源は常時、血中のglucoseに依存している<sup>19)</sup>。脳エネルギー代謝の*in vitro*での研究として、Okadaら<sup>20)</sup>は、環流液に十分な酸素を与え、かつglucoseを除去して、代わりにピルビン酸、乳酸などの糖中間代謝物質や、fructose, galactoseなどのglucose以外の糖を加えた場合の、モルモット海馬錐体細胞のシナプス後電位とATPなどの高エネルギーリン酸濃度の変化を調べ、ATP濃度は減少しなかったが、シナプス後電位は消失したことを報告した。このことから彼らはシナプス伝達を含めたニューロン活動の維持は、エネルギー基質としてのATPのレベルだけでは説明できないとし、glucoseが何らかの直接的作用を有するとしている。その他、non-glucoseではなく、glucose濃度を低下させてシナプス後電位の変化を観察したところ、電位が減少したという報告もある<sup>21,22)</sup>。これらの報告では、glucose濃度の低下でシナプス後膜静止電位の過分極が起こり、興奮が伝わりにくくなる可能性や、シナプス前終末からの神経伝達物質放出が抑制される可能性が示唆されており、シナプス伝達にはglucoseが不可欠であるとしている。以上から、本研究のinsulin低血糖でみられたAEPの各成分の潜時延長、振幅減少は、シナプス伝達が機能的に抑制されたことによるニューロン活動の低下に起因すると考えられる。

本研究では、N4, P5以降の長潜時成分潜時は両記録誘導で、注射後早期の20分後、40分後から既に有意に延長し、以降120分後まで潜時延長が持続した。一方、中潜時成分P1およびN1潜時は、第6記録誘導で20分後あるいは40分後に有意に短縮したが、insulin注射80分、100分、120分後には両記録誘導で概ね潜時が有意に延長した。また頂点間振幅は両記録誘導で、注射20分後から120分後までの各記録時間を通じて、長潜時成分N4-P5以降の有意な変化はすべて減少であったが、逆に中潜時成分P1-N1は第6記録誘導で20分後に有意に増大し、N1-P2は第3記録誘導で20分後から80分後にかけて有意な増大を示した。以上より、N4以降の長潜時成分は注射後早期から抑制所見を示し、これが最後まで持続したが、中潜時成分P1, N1およびP2成分は、各記録sessionの前半では潜時、振幅ともに興奮所見を示し、後半では潜時において抑制所見を示した。このことから、発生源の異なるAEPの各成分によって低血糖に対する反応に違いがあることが示された。

本研究のN1およびP2は、Pictonら<sup>18)</sup>のMLR(中潜時反応)のそれぞれNa, Paに相当する。中潜時成分の発生源について、Thompsonら<sup>23)</sup>は、ネコを用いた動物実験結果から、頂点潜時15~40msecの波は、側頭葉聴覚野に限局せず大脳半球の各部で記録され、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、感覚刺激による大脳の1次感覚野に至る特殊感覚経路の電位を反映したのではなく、脳幹網様体由来の電位であるとしている。また横山ら<sup>24)</sup>は、Na, Paの異常を来した症例は、大脳半球の広範な病変あるいは深部の間脳病変例に限られており、しかも共通して意識障害がみられたことから、Na, Paは、網様体から大脳半球に至る非特殊感覚経路(上行性網様体賦活系)の活動を反映したものであるとしている。なお本研究のP1成分潜時は、N1成分潜時とほぼ同じ継時的変化を示したことから、P1成分も上行性網様体賦活系の活動を反映したものであると考えられる。長潜時成分の発生源について、Elberlingら<sup>25)</sup>は、N100成分(本研究のN4に相当)の起源をHeschl回、つまり1次聴覚野としており、Schergら<sup>26)</sup>は、N100からP180(本研究のP5に相当)までの成分は1次聴覚野および2次聴覚野に由来するとしている。また友竹ら<sup>27)</sup>は、N4以降の成分については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であるとしている。これらのことと本研究のAEPの各成分の潜時、振幅の変

化とを考え合わせると, insulin 低血糖により, 大脳皮質の活動は早期から既に抑制され, 一方, 上行性網様体賦活系の活動は早期に一時, 活発化したが, 低血糖が長時間に及ぶにつれて次第に抑制されたことがうかがわれる。すなわち, 大脳皮質の活動は軽度の低血糖でも容易に抑制されるが, 上行性網様体賦活系の活動は, 血糖低下が長時間に及んで著明な低血糖にならない限り, 抑制されないことを示している。

脳の局所の絶対的な glucose 代謝率 ( $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$ ) の *in vivo* での測定が可能<sup>14</sup>C-Deoxyglucose 法による autoradiography では, ラットにおいて, 灰白質の glucose 代謝率平均値は白質の約3倍となっており, 特に大脳皮質の代謝率は高く, 同じ灰白質構造の視床や橋の神経核の消費量と比較しても, 大脳皮質の方が約1.5~2倍高くなっている<sup>28,29</sup>。サルや健常成人においても, 灰白質の glucose 代謝率は白質の2倍以上あり, また灰白質でも各脳部位ごとに差異があつて, 大脳皮質は高値, 辺縁系皮質や視床諸核は中間値, 黒質網様部や橋核は低値を示している<sup>30-32</sup>。ニューロン活動においてエネルギーを最も消費する過程は, シナプス前および後膜の脱分極後に起こる再分極過程での陽イオンポンプであると考えられている。実際にシナプス部 (大脳皮質の第IV層など) の glucose 代謝率は高値を示している。したがって各脳部位の glucose 代謝率の高低は, シナプス密度の差異に密接に関連しているとされている<sup>32</sup>。このことから, 大脳皮質の活動が軽度の低血糖でも抑制されやすいのは, シナプス密度が高く, 多量の glucose を必要とするからであり, 上行性網様体賦活系の経路となる部位 (橋, 中脳, 視床, 皮質下の白質) の活動が, 血糖低下が長時間に及んで著明な低血糖にならない限り抑制されないのは, シナプス密度が低く, 多量の glucose を必要としないからであると考えられる。

大脳皮質の活動を賦活しているのは上行性網様体賦活系であり, 脳幹網様体は視床の非特殊核群を介して大脳皮質に興奮性の入力を与えている<sup>33</sup>。現在では, 脳幹に起始核を持ち, 上行性網様体賦活系を構成するニューロン群は同定されており, 1) 青斑核を起始核とするノルアドレナリン系, 2) 縫線核群を起始核とするセロトニン系, 3) 外背側被蓋核および上小脳脚周囲網様核を起始核とするアセチルコリン系, 4) 黒質あるいは腹側被蓋野を起始核とするドーパミン系, 5) 厳密には脳幹ではないが, 視床下部後部の結節乳頭核の周囲から投射するヒスタミン系, の5つが知られている<sup>34-36</sup>。これらは

相互に作用し合っていると考えられているが, それらすべてが賦活, 覚醒に直接関わっているのではなく, セロトニン系, ドーパミン系は賦活系の正体とは考えにくいとされている<sup>35-37</sup>。アセチルコリン系は覚醒の維持ではなく, 新奇な刺激が加わった時に, 一時的に脳の興奮レベルを上げる役割を果たすとされている<sup>35,36</sup>。ヒスタミン系は覚醒の維持に関連していると考えられているが, 研究数が少なく現在でも不明な点が多い<sup>35</sup>。橋の青斑核のノルアドレナリン (NA) 作動性ニューロンが覚醒維持の実行系であるという説は多くの研究者に支持されており<sup>35,36</sup>, 実際, NA 系の活動を抑制する clonidine を青斑核に微量注入すると, 脳波は徐波化し動物は drowsy になるという報告<sup>38</sup>や, pentobarbital 麻酔下の動物の青斑核を電気刺激すると脳波の脱同期化が起こり, さらに続けると行動上も覚醒したという報告<sup>39</sup>があり, 脳波および行動面の両方で中枢 NA 系の活動が覚醒に重要な役割を果たしていることが確認されている。また Shinba ら<sup>40</sup>は, ラットの AEP を記録し, シナプス前  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体の antagonist である yohimbine を投与することによる NA 作動性ニューロンの活動亢進が AEP の潜時短縮を引き起こすことを報告している。

低血糖と中枢 NA 濃度との関係について, Lachuer ら<sup>41</sup>は, 短時間の低血糖に曝したラットで, 青斑核ニューロンを含めた中枢 NA 系細胞内の dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC; NA の中間代謝産物) の濃度が上昇したと報告しており, 逆に Losy ら<sup>42</sup>は, ラットを長時間低血糖に曝し, 痙攣や昏睡にまで到達させると, 脳幹や大脳皮質内の NA 濃度が減少したと報告し, これは痙攣や昏睡に至るまでに中枢 NA が過剰に放出された結果であるとしている。

本研究で, 上行性網様体賦活系の活動を反映している AEP の中潜時成分 P1, N1 および P2 成分が, insulin 注射後早期の20分後, 40分後に興奮所見を示したのは, Lachuer らが報告したように, 短時間の低血糖で中枢 NA 系の活動が亢進したためであると考えられ, これは早期に活動が低下した大脳皮質を賦活させるため, 中枢 NA 系の活動を亢進させる何らかの機構が働いた可能性が考えられる。このことは, 脳波 power% で, insulin 注射後早期の20分後, 40分後には  $\delta$  および  $\theta$  帯域が増加せず, むしろ  $\delta$  帯域が有意に減少して覚醒度が保たれたことや, 被験者の状態像で insulin 注射後早期には意識水準に変化がなかったことから支持される。逆に, insulin 注射80分後以降に P1, N1 および P2 成分が抑

制所見を示したのは、前述のように著しい血糖低下でシナプス伝達が機能的に抑制され、ニューロン活動が低下したのみならず、Losy らが報告したように、insulin 注射後早期に中枢 NA が過剰に放出され、長時間経過してその放出が減少したものと考えられる。これは脳波 power% で、insulin 注射80分後以降に、 $\delta$  および  $\theta$  帯域が有意に増加し、 $\alpha$  および  $\beta$  帯域が有意に減少して覚醒度が低下したことや、各記録 session の後半に意識水準が低下し、傾眠状態が現われたことから支持される。

glucose 摂取20分後の AEP は、潜時、振幅ともに一部を除いて回復傾向を示し、脳波 power% も  $\theta$  および  $\alpha$  2 帯域を除いて回復傾向を示した。この結果は、glucose 摂取により比較的短時間で、脳の機能が回復することを示しているものと考えられ、これは glucose 摂取後、意識がほぼ清明となったこととも一致する。

以上のように、本研究の低血糖時および glucose 摂取後の AEP 成分と脳波 power% は、被験者の状態像の継時的変化と矛盾しない変化を示したが、これは、低血糖が長時間に及ぶにつれて脳の表層から深層に向かって次第に侵され、それに応じた状態変化が継時的にみられると報告した Himwich の分類<sup>1)</sup>の妥当性を電気生理学的に証明したものと考えられる。

## 結 論

精神分裂病患者 8 名を対象として小 insulin 療法を施行し、AEP と脳波に及ぼす insulin 低血糖の影響について研究した。頭皮上の第 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。insulin 注射前に 1 回、注射20分後から120分後まで20分間隔で 6 回、glucose 摂取20分後に 1 回、計 8 回継時的に記録し、その結果を検討して以下の結果を得た。

1. insulin 注射後早期から、AEP の N4 以降の長潜時成分潜時は有意に延長し、N4 - P5 以降の頂点間振幅は有意に減少し、いずれも持続した。一方、中潜時成分 P1、N1 および P2 成分については、insulin 注射後早期には、P1 および N1 成分潜時が有意に短縮し、P1 - N1 および N1 - P2 振幅が有意に増大したが、注射80分後以降は P1、N1 成分ともに延長した。
2. insulin 注射後早期の脳波 power% は、 $\delta$  帯域が有意に減少したが、他の周波数帯域は変化しなかった。注射80分後以降の脳波 power% は、 $\delta$  および  $\theta$  帯域が有意に増加し、 $\alpha$  および  $\beta$  帯域が有意に

減少した。

3. glucose 摂取20分後の AEP は、潜時、振幅ともに一部を除いて回復傾向を示し、脳波 power% も  $\theta$  および  $\alpha$  2 帯域を除いて回復傾向を示した。

以上から、insulin 注射後の低血糖の早期では、聴覚野を含む広汎な大脳皮質が抑制され、それに反応して上行性網様体賦活系を構成する中枢 NA 系の活動が亢進するが、さらに低血糖が長時間に及ぶと中枢 NA 系の活動が低下するものとして理解された。glucose 摂取後は、脳全体の機能が回復することが示された。これらの変化は被験者の低血糖時および glucose 摂取後の状態像とも一致していた。

本研究について、古田典子助手の data 処理への寄与に深謝します。

本論文の要旨は、第40回中四国精神神経学会（1997年11月、徳島）において発表した。

## 文 献

1. Himwich, H.E.: Brain metabolism and cerebral disorders. Williams & Wilkins, 1951
2. 原田憲一：症状精神病の症候学への寄与、「軽い意識混濁」について。精神経誌, 69 : 309-322, 1967
3. 石井裕正, 高橋日和, 永田茂之：インスリノーマ過去 6 年間における 257 例に関する臨床的検討。日本臨床, 41 : 898-904, 1983
4. 児玉孝也, 藤本吉秀：インスリノーマ診断上の問題点。臨床精神医学, 19 : 361-365, 1990
5. 田中恒孝, 松沢富男, 湯沢千尋, 小倉正己：低血糖昏睡時のポリグラム—特に脳波変化について。臨床神経, 12 : 439-444, 1969
6. Bahamon, J.E., Celesia, G.G. and Grigg, M.M.: Prognostic significance of EEG triphasic waves in patients with altered state of consciousness. J. Clin. Neurophysiol., 6 : 313-319, 1989
7. Bryan, R.M., Eichler, M.Y., Johnson, T.D., Woodward, W.T., et al.: Cerebral blood flow, plasma catecholamines, and electroencephalogram during hypoglycemia and recovery after glucose infusion. J. Neurosurg. Anesthesiol., 6 : 24-34, 1994
8. Tribl, G., Howorka, K., Heger, G., Anderer, P., et al.: EEG topography during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes

- mellitus. *Eur. Neurol.*, 36 : 303-309, 1996
9. Deutsch, E., Sohmer, H., Weidenfeld, J. and Zerig, S., et al.: Auditory nerve-brain stem evoked potentials and EEG during severe hypoglycemia. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 55 : 714-716, 1983
  10. Deutsch, E., Freeman, S., Sohmer, H. and Gafni, M. : The persistence of somatosensory and auditory pathway evoked potentials in severe hypoglycemia in the cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 61 : 61-164, 1985
  11. Sohmer, H., Gafni, M. and Chisin, R. : Auditory nerve brain stem evoked potentials in man and cat under hypoxic and hypercapnic condition. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 53 : 506-512, 1982
  12. Picton, T.W., Hillyard, S.A., Krausz, H.I. and Galambos, R.: Human auditory evoked potentials: evaluation of components. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 36 : 179-190, 1974
  13. Ruhwinkel, B. and Tölle, R.: Die "kleine" Insulinbehandlung bei therapieresistenten schizophrenen Störungen. *Nervenarzt.*, 65 : 769-773, 1994
  14. World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. 1992; 融道男, 中根允文, 小宮山実(訳); ICD-10精神および行動の障害: 臨床記述と診断ガイドライン, 医学書院, 東京, 1993, pp. 95-105
  15. Jasper, H.: Ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 10 : 371-375, 1958
  16. 絵内利啓, 斎藤孝一: 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, 1985
  17. 中山 浩, 兼田康宏, 香川公一, 永峰 勲 他: 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, 1996
  18. Goldstein, R. and Rodman, L.B.: Early components of averaged evoked responses to rapidly repeated auditory stimuli. *J. Speech Hear. Res.*, 10 : 697-705, 1967
  19. Siesjö, B.K.: *Brain Energy Metabolism*. John Wiley & Sons, Chichester, 1978, pp. 29-130
  20. 岡田安弘: 神経機能に及ぼす無酸素と無グルコースの効果. *小児科臨床*, 38 : 7-15, 1985
  21. Fan, P., Regan, P.A. and Szerb, J.C.: Effect of glucose concentration on synaptic transmission in the rat hippocampal slice. *Brain Res. Bull.*, 21 : 741-747, 1988
  22. Shoji, S.: Glucose regulation of synaptic transmission in the dorsolateral septal nucleus of the rat. *Synapse*, 12 : 322-332, 1992
  23. Thompson, R.F., Johnson, R.H. and Hoopes, J. J.: Organization of auditory, somatic sensory, and visual projection to association fields of cerebral cortex in the cat. *J. Neurophysiol.*, 26 : 343-364, 1963
  24. 横山徹夫, 龍 浩志, 植村研一, 宮本恒彦 他: 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, 1986
  25. Elberling, C., Bak, C., Kofoed, B., Lebech, J., et al. : Auditory magnetic fields from the human cerebral cortex: location and strength of an equivalent current dipole. *Acta Neural. Scand.*, 65 : 553-569, 1982
  26. Scherg, M. and von Cramon, D.: Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 62 : 32-44, 1985
  27. 友竹正人, 花野素典, 松岡浩司, 木ノ桐三知子 他: 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, 1997
  28. Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., et al. : The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetic albino rat. *J. Neurochem.*, 28 : 897-916, 1977
  29. Goochee, C., Rasband, W. and Sokoloff, L. : Computerized densitometry and color coding of [14C] deoxyglucose autoradiographs. *Ann. Neurol.*, 7 : 359-370, 1980
  30. Huang, S.C., Phelps, M.E., Hoffman, E.J., Sideris, K., et

- al.: Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am. J. Physiol.*, 238 : E69-82, 1980
31. Phelps, M.E., Huang, S.C., Hoffman, E.J., Selin, C., et al.: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in human with (F-18) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Ann. Neurol.*, 6 : 371-388, 1979
32. Kato, M., Malamut, B.L., Caveness, W.F., Hosokawa, S., et al.: Local cerebral glucose utilization in newborn and pubescent monkeys during focal motor seizures. *Ann. Neurol.*, 7 : 204-212, 1980
33. Moruzzi, G. and Magoun, H.W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1 : 155-173, 1949
34. 仙波純一, 融道男: 睡眠の神経機構. *神経精神薬理*, 18 : 5-17, 1996
35. 香山雪彦, 小山純正: 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, 1993
36. 小山純正, 香山雪彦: 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, 1995
37. Steinfelds, G.F., Heym, J., Strecker, R.E. and Jacobs, B. L.: Behavioral correlates of dopaminergic units activity in freely moving cats. *Brain Res.*, 258 : 217-228, 1983
38. Florio, V., Bianchi, L. and Longo, V.G.: A study of the central effects of sympathomimetic drugs: EEG and behavioral investigation on clonidine and naphazoline. *Neuropharmacol.*, 14 : 707-714, 1975
39. Koella, W.P.: A modern neurobiological concept of vigilance. *Experientia*, 38 : 1426-1437, 1982
40. Shinba, T., Ando, Y., Ozawa, N. and Yamamoto, K.: Auditory-evoked response of the cortex after yohimbine administration: phase advance effect of central noradrenergic activation. *Brain Res. Bull.*, 28 : 463-471, 1992
41. Lachuer, J., Gaillet, S., Barbagli, B., Buda, M., et al.: Differential early time course activation of the brainstem catecholaminergic groups in response to stresses. *Neuroendocrinology*, 53 : 89-596, 1991
42. Losy, J. and Bernat, R.: Catecholamines in the rat brain during hypoglycemic convulsions and coma. *Acta Physiol. Pol.*, 40 : 479-485, 1989

## *The effects of insulin-induced hypoglycemia on the human AEP (Auditory Evoked Potential) and EEG*

*Yoshinobu Ito, Ichiro Kawamura, Masao Okura, Takumi Ikuta and Masahito Tomotake*

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

*(Director : Prof. Takumi Ikuta)*

### SUMMARY

The effects of insulin-induced hypoglycemia on the central nervous system were studied by auditory evoked potential (AEP), with 8 schizophrenic patients (31~47 y.o.), during the 'kleine Insulinbehandlung'. In the three experimental session on different days, human regular insulin was injected subcutaneously to each patient, whose consciousness level was lowered to the stage of somnolence and recovered by intake of a glucose solution (100 g). EEG containig AEPs evoked by click simuli was derived from the two derivations (3rd ch : Cz→A<sub>1+2</sub>, 6 th ch : Cz→T<sub>5</sub>). In the experimental session, EEG containing AEPs was recorded before and 20, 40, 60, 80, 100 and 120 min after the injection of insulin, and 20 min after intake of glucose. Consecutive changes of group mean AEP were studied. Individual AEPs were subjected to the component analysis, and to the statistical assessment together with EEG power %.

As a result, the middle latency components of AEP significantly reduced in latency and significantly increased in amplitude in the early stage after the injection of insulin, but significantly prolonged in latency in the latter stage. On the other hand, the long latency components of AEP significantly prolonged in latency and significantly decreased in amplitude throughout hypoglycemia. EEG power % significantly decreased in  $\delta$  power % in the early stage, but significantly increased in  $\delta$  and  $\theta$  power % and significantly decreased in  $\alpha$  and  $\beta$  power % in the latter stage.

These results were attributed to the inhibitory effects of insulin-induced hypoglycemia on the cerebral cortex, and to the activation of the noradrenergic neurons responding to the hypoglycemia in the early stage. The results also indicate that the activated noradrenergic neurons are gradually declined during prolonged hypoglycemia.

Key words : auditory evoked potentials, EEG, hypoglycemia, insulin, noradrenaline