
原 著

聴覚性誘発電位 (AEP) および脳波に対する caffeine の効果

山西 一成, 井崎 ゆみ子, 大蔵 雅夫, 生田 琢己, 枝川 浩二

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28日受付)

成人男性健常被験者25名を対象とし, 1日あたりの caffeine 摂取量によって少量摂取群 (L群) と大量摂取群 (H群) とに分け, double-blind cross-over design (caffeine (CAF) 群: placebo (PLA) 群) のもとで, caffeine 投与 (3 mg/kg B.W.) による聴覚性誘発電位 (AEP) と脳波の変化を検討した。単極・双極誘導から AEP と脳波を投与前後にわたって継時的に記録し, 統計的に処理した。caffeine 投与後の AEP の有意な変化は N4, P5 成分を中心に認められ, 潜時短縮後に振幅が減少した。脳波の有意な変化は全て, α 帯域 power % の増加と δ , θ , β 各帯域 power % の減少であった。このことから, caffeine には, 大脳皮質の一次聴覚野から二次聴覚野付近における促進作用とともに, 鎮静作用が同時に存在する可能性が示唆された。さらに CAF(H) 群では, 興奮後の抑制作用の存在と, CAF(L) 群より早く興奮・鎮静の作用が出現したことから, caffeine 中断による感受性の亢進が示唆された。

caffeine はコーヒー・紅茶などの嗜好品に含まれ, アルコール類やタバコと同様, 我々の生活に深く浸透しているばかりでなく, 眠気, 倦怠感や血管拡張性頭痛などに対する薬剤として, 治療にも応用されている^{1,2)}。一方, caffeine の大量摂取によって不安神経症に類似した症状が出現したという Greden の1974年の報告³⁾をはじめとして, 依存も含め中枢神経系の中毒症状についての研究も欧米を中心に報告されている⁴⁾。

caffeine に関する生理学的研究⁵⁾も多数報告されているが, 大脳誘発電位 (cerebral evoked potential; 以下 EP とする) については, アルコール類⁶⁾やタバコに関する研究⁷⁾ほど多くはない。また, 大脳生理学, 特に聴覚性誘発電位 (以下 AEP とする) に対する caffeine の効果は Bruce ら⁸⁾や Wolpaw ら⁹⁾, Tharion ら¹⁰⁾などが報告しているが, P2-N2 (本研究の P5-N5) 振幅が各記録時間で placebo 投与の場合に比べて減少してい

たという Tharion らの報告¹⁰⁾のように, 健常被験者の継時的変化を報告した研究は少なく, またその見解は一致していない。

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, 健常被験者について caffeine の経口投与による AEP と脳波の継時的な変化を検討した。

研究対象

AEP の性別¹¹⁾による影響を避けるために, 成人男性健常被験者25名を対象とした。被験者は年齢24~44歳 (平均31.9 \pm 5.6歳), 身長161.0~181.0cm (平均169.7 \pm 5.0cm), 体重48.0~99.0kg (平均68.9 \pm 14.3kg) の当教室医局員 (医師) 25名であり, 全員, 精神疾患や頭部外傷の既往はなかった。また向精神薬の使用者でなく, 正常脳波であった。被験者にはあらかじめ本研究について十分な説明を行い, 同意を得た。

各被験者の1日あたりの caffeine 摂取量は, Greden³⁾や三野ら¹²⁾などの報告を参考にして算定した。さらに Truitt の報告¹³⁾や, DSM-IV¹⁴⁾の caffeine intoxication の診断基準などを参考にして, 全25名の被験者群 (以下 T 群とする; 平均 caffeine 摂取量251.4 \pm 169.6mg/日) を, 1日あたりの caffeine 摂取量が250mg 以下の少量摂取群 (以下 L 群とする; 11名, 平均 caffeine 摂取量92.7 \pm 71.6mg/日) と, 250mg を超える大量摂取群 (以下 H 群とする; 14名, 平均 caffeine 摂取量376.1 \pm 105.3mg/日) とに分け, caffeine 摂取歴の影響についても検討した。また, 実験を double-blind design で行うため, 全被験者群 (T 群) を caffeine を投与した場合 (以下 CAF(T) 群とする) と, placebo を投与した場合 (以下 PLA(T) 群とする) とに分け, 同様に, 少量摂取群 (L 群) (以下それぞれ CAF(L) 群, PLA(L) 群とする), 大量摂取群 (H 群) (以下それぞれ CAF(H) 群, PLA(H) 群とする) についても検討した。

研究方法

1. 投与方法

各被験者について、実験当日は caffeine を含む食品・医薬品の他、xanthine 製剤も全て禁じ、少なくとも実験開始の5時間前からの飲食や喫煙を控えた。

実験は double-blind design で行い、体重あたり 3 mg/kg の caffeine (アストラジャパン (株))、あるいは placebo として乳糖 (アストラジャパン (株)) をオブラートのカプセルに入れ、外観・味などを統一したうえで被験者に約 200ml の水で経口投与させた。caffeine、placebo 各 1 回ずつ、数日を隔てて行う cross-over design で施行した。

2. AEP と脳波の記録方法

10-20 国際電極法¹⁵⁾に準拠して各被験者の頭皮上に記録電極を装着した後、室温 24~25℃ に保たれた shield room 中の記録用椅子に腰掛け、約 70° 後傾して仰臥させ、安静閉眼状態で AEP を含む脳波を記録した。音刺激には音刺激装置 (SSS-3100; 日本光電、以下特記なければ同じ) からの 110dBSL の単発 click 音を、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た。音刺激の 2 sec 後に弱い右正中神経刺激を、その 1 sec 後に次の弱い閃光刺激を与え、閃光刺激の 2 sec 後に次の click 音刺激を与える刺激のサイクルを繰り返して、被験者の覚醒水準を一定に保たせ、被験者の意識水準を監視した。音刺激と同期する trigger pulse を Data Recorder (TEAC, RX-50L) の第 13channel (以下 ch とする) に録磁した。

AEP の記録誘導は、先に当教室の研究¹⁶⁾で至適誘導として選ばれた Cz→A₁₊₂ (単極誘導) と Cz→T₅ (双極誘導) を用いた。両記録誘導から誘導された AEP を含む脳波を、前置増幅器 AB-622M を用い、時定数 0.1sec、広域フィルター 100Hz で、hum 除去機構を作働させずに増幅し、前記 Data Recorder の第 3、第 6 ch に録磁した。

AEP の記録時間は、caffeine の Tmax (約 30分~1 時間) を参考にして、caffeine または placebo 投与前、投与後 30分、60分、90分の各時点からの約 10 分間とし、AEP を含む脳波を記録した。

3. data 処理方法

3・1 AEP の data 処理方法

第 3、第 6 ch に録磁した AEP を含む脳波を再生し、

視察により筋電図などの artifact を除去しながら、第 13 ch に録磁した音刺激の trigger pulse を用い、加算平均装置 (ATAC-210, 1024address×2²⁰bit) 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。PANAFACOM U-1100 によって floppy disk に録磁した個々の AEP 波形は全て、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、後に汎用コンピューターで処理した。

3・1・1 群平均 AEP (Group Mean AEP) の処理
caffeine、placebo の双方について、全 25 被験者の AEP 波形を総加算平均した群平均 AEP を、両記録誘導別・各記録時間ごとに求め、CRT (cathode-ray tube) 画面上で健常成人 100 名の group schematic AEP¹¹⁾ と重ねて表示し、Goldstein, Rodman¹⁷⁾ の命名法を参考にして、陽性成分 P1~P8、陰性成分 N1~N8 を特定し、成分潜時と頂点間 (peak-to-peak) 振幅を求めて、それらの継時的変化について検討した。

3・1・2 各被験者の AEP の処理

群平均 AEP の処理と同様に、caffeine、placebo 双方の両記録誘導別・各記録時間ごとの群平均 AEP を基準として CRT 画面上に重ねて表示し、各被験者の当該記録時間の AEP の各成分を特定して、その成分潜時と頂点間振幅を求めた。さらに、各 25 被験者について、両記録誘導別に各成分潜時、頂点間振幅を計測した。なお、あらかじめ投与順序 (caffeine 投与先行群: placebo 投与先行群) による影響について一元配置分散分析を行った後、caffeine 投与群 (CAF 群) と placebo 投与群 (PLA 群) について投与後各時間の計測値と投与前の計測値の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また、投与後計測値の投与前計測値に対する比 (%) の平均も求めた。いずれの検定についても、危険率 1% または 5% を統計学的有意と判断する指標とした。

3・2 脳波の data 処理方法

脳波解析は両記録誘導から磁気テープに記録された各記録時間ごとの脳波について、視察にて雑音の少ない部分を選択して行った。この脳波を A/D 変換し、FFT (高速フーリエ変換) 法を使って sampling rate 128Hz, 512point で各 4 sec 間の 8 epoch (32sec) について 0.25Hz 刻みに周波数解析を行い、絶対 power 値を算出した (Dell 333s/L)。周波数帯域は 2.0Hz から 30.0 Hz までを分割して δ (2.0~3.75Hz), θ (4.0~7.75Hz), α_1 (8.0~9.75Hz), α_2 (10.0~12.75Hz), β_1 (13.0~

19.75Hz), β_2 (20.0~30.0Hz) の6帯域とし、各帯域別に power % を求めた。そして投与後各記録時間の power % と投与前 power % の差を、Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また、各周波数帯域について各記録時間の power % の投与前に対する比 (%) の平均を求めた。

3・3 AEP と脳波の相関

脳波における各周波数帯域 power % と AEP 各成分の潜時、頂点間振幅との相関係数 (Pearson's product moment correlation coefficient) を求め、検定した。

3・4 副作用の自己評価

caffeine, placebo の投与直後から実験日の翌日まで自覚した副作用の有無と内容について、被験者に症状ごとに分類した副作用の調査票 (アンケート) の記入を依頼し、自己評価させた (複数回答可)。

結 果

1. 副作用の自己評価

caffeine, placebo の投与後の副作用の自己評価を示した (表1)。”副作用あり”とした被験者数と出現した副作用の数は、CAF(T)群 (13名:27)の方がPLA(T)群 (6名:7)よりも多かった。また、母集団数が少ないCAF(L)群 (7名:16)の方がCAF(H)群 (6名:11)より多く、PLA(L)群とPLA(H)とではほとんど差がなかったことから、L群の方がH群より副作用が出現しやすいことが示された。なお、caffeine, placebo の投与によって副作用が出現した各群の被験者の数については、いずれも有意差は認められなかった (χ^2 検定 (自由度1): T群; $\chi^2=3.06$, $p=0.080$, L群; $\chi^2=1.65$, $p=0.199$, H群; $\chi^2=0.66$, $p=0.418$, $p<0.05$)。

2. 群平均 AEP

25名の全被験者について、投与前より継続的に記録した単極誘導の caffeine (CAF(T)群) (図1), placebo (PLA(T)群) (図2) の群平均 AEP を示した。両記録誘導の各記録時間ごとの群平均 AEP の波形は、caffeine, placebo とともに基本的には最大陰性峰 N4, 最大陽性峰 P5 を含む概ね6相性の輪郭を呈しており、各成分を特定することができた。

両記録誘導に共通して出現した AEP の各成分の変化は次の通りであった。caffeine 投与 (CAF(T)群) の場合、N4成分については、わずかずつではあるが成分潜時が投与後30分、60分、90分と時間経過とともに短縮しており、特にCAF(L)群で類似した傾向が認められた。

表1: caffeine, placebo の副作用に対する自己評価

	CAF(L)	CAF(H)	CAF(T)	PLA(L)	PLA(H)	PLA(T)
副作用なし	4	8	12	8	11	19
副作用あり (副作用の数)	7(16)	6(11)	13(27)	3(3)	3(4)	6(7)
心・血管						
頻脈・心悸亢進	1	1	2	0	0	0
顔面紅潮	0	1	1	0	0	0
神経・筋						
頭痛・頭重感	0	1	1	0	1	1
精神						
いらいら感	1	1	2	0	0	0
落ちつき欠如	2	1	3	0	0	0
爽快感・疲労感消失	1	1	2	0	1	1
不眠	2	0	2	0	0	0
消化器						
胃部不快感	2	1	3	0	0	0
食欲不振	1	0	1	0	0	0
嘔気	0	1	1	0	0	0
下痢	0	1	1	0	0	0
泌尿器						
利尿	3	2	5	1	1	2
その他*						
口渇	0	0	0	0	1	1
脱力感	1	0	1	0	0	0
過眠・眠気	1	0	1	2	0	2
耳閉感	1	0	1	0	0	0

*: caffeine の副作用とは異なると考えられるものを一括した。
 χ^2 検定 (自由度1, $p<0.05$): 全被験者群 (T群): $\chi^2=3.06$, $p=0.080$, 少量摂取群 (L群): $\chi^2=1.65$, $p=0.199$, 大量摂取群 (H群): $\chi^2=0.66$, $p=0.418$

CAF(T): caffeine 投与全被験者群, CAF(L): caffeine 投与少量摂取群, CAF(H): caffeine 投与大量摂取群

PLA(T): placebo 投与全被験者群, PLA(L): placebo 投与少量摂取群, PLA(H): placebo 投与大量摂取群

また、投与後90分で陽性方向に偏位していた。P5成分については、投与後60分、90分で陰性方向に偏位しており、特にCAF(H)群で類似した傾向が認められた。placebo 投与(PLA(T)群)の場合、投与後30分、60分、90分でN4成分が陽性方向に偏位し、特にPLA(H)群で類似した傾向が認められた。その他の成分については明らかな変化は認められなかった。

3. 各被験者の AEP の変化

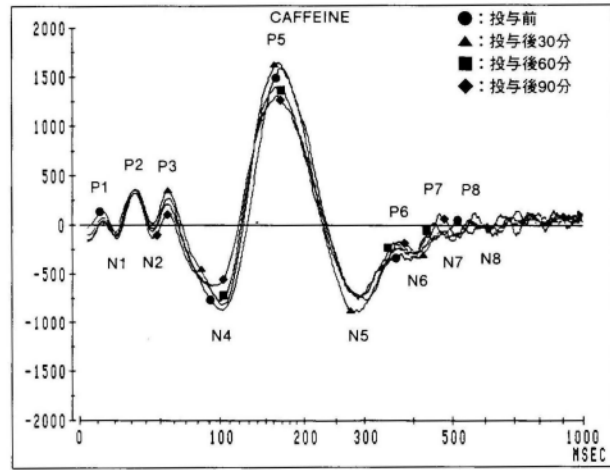
各被験者について、caffeine, placebo の投与前より継続的に記録した両記録誘導の AEP の各成分の平均潜時 (表2), 頂点間平均振幅 (表3) を示した。caffeine, placebo の投与前の各被験者の AEP は、基本的には対応する記録誘導の投与前の群平均 AEP 波形に準じており、各成分を特定することができた。

なお、投与順序 (caffeine 投与先行群: placebo 投与先行群) による影響についての分散分析では、以下のような結果になった。成分潜時については、両記録誘導でP3成分潜時に、単極誘導でP4成分潜時に、双極誘導でN5成分潜時にそれぞれ有意差が認められた。また、頂点間振幅については、両記録誘導でP3-N3, P7-N7, P8-N8, P3-N4各振幅に、単極誘導ではN6-P7振幅に、双極誘導でP1-N1, N5-P6, P6-N6各振幅にそれぞれ有意差が認められた。

3・1 各被験者の AEP の各成分潜時の変化

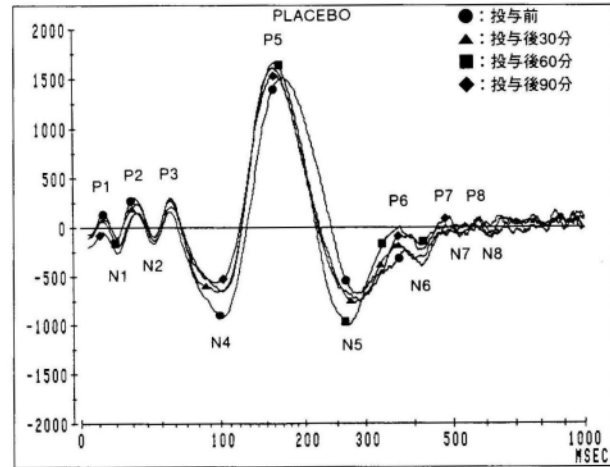
caffeine 投与後、AEP の各成分潜時の有意な変化は全て潜時短縮であった。CAF(T)群では、両記録誘導で

図1：単極誘導 (Cz→A₁₊₂) から記録された全25被験者の群平均 AEP の caffeine による変化



縦軸は基線からの振幅 (50µV=12800), 横軸 (時間軸) は対数日盛

図2：単極誘導 (Cz→A₁₊₂) から記録された全25被験者の群平均 AEP の placebo による変化



縦軸は基線からの振幅 (50µV=12800), 横軸 (時間軸) は対数日盛

N4 成分潜時が投与後60分, 90分に, P5, N5 各成分潜時が投与後30分にそれぞれ有意に短縮していた。また, CAF(L)群では, 両記録誘導で N4 成分潜時が投与後60分, 90分に有意に短縮しており, CAF(T)群の N4 成分潜時の変化と一致していた。一方, CAF(H)群では, 双極誘導で P5 成分潜時が, 両記録誘導で N5 成分潜時が, 投与後30分にそれぞれ有意に短縮しており, CAF(T)群の P5, N5 各成分潜時の変化と概ね一致していた。

placebo 投与後については, AEP の各成分潜時の有意な変化は認められなかった。

3.2 各被験者の AEP の各成分頂点間 (peak-to-peak) 振幅の変化

caffeine 投与後, AEP の各成分頂点間振幅の有意な

表2：caffeine, placebo による AEP の各成分潜時の変化

CAF(T) (25名)	誘導	MEAN	P1	N1	P2	N2	P3	N3	P4	N4	P5	N5	P6	N6	P7	N7	P8	N8
			(Cz→A ₁₊₂)															
CAF(T)	AF30	13.0	20.4	31.6	44.0	56.3	76.2	90.9	110.3	178.5	280.1	328.9	383.2	452.3	503.1	553.2	602.6	
	AF60																	
	AF90																	
CAF(L)	AF30	10.7	20.5	34.2	44.4	56.8	79.3	91.3	110.9	177.1	282.7	339.4	390.0	448.8	490.2	545.6	598.4	
	AF60																	
	AF90																	
CAF(H)	AF30	13.5	21.7	32.6	44.2	55.9	74.8	86.9	112.6	181.9	280.0	335.9	385.8	454.7	509.8	562.5	606.3	
	AF60																	
	AF90																	
PLA(T)	AF30	9.5	20.5	34.5	45.2	57.3	76.9	86.6	112.4	179.0	284.4	352.9	395.8	455.0	503.8	557.2	607.1	
	AF60																	
	AF90																	
PLA(H)	AF30	12.0	19.4	30.8	43.8	56.6	77.4	94.9	108.3	175.9	280.2	324.2	382.0	451.0	498.5	545.8	599.6	
	AF60																	
	AF90																	
CAF(T)	AF30	11.8	20.6	34.0	43.8	56.4	81.2	95.0	109.6	175.6	281.4	329.0	386.0	444.4	479.4	536.6	591.6	
	AF60																	
	AF90																	
PLA(T)	AF30	12.2	21.4	32.8	44.2	59.8	79.8	87.4	111.3	173.1	282.7	348.8	386.5	455.5	507.4	557.9	602.0	
	AF60																	
	AF90																	
PLA(H)	AF30	10.6	20.0	34.0	44.9	57.6	75.9	85.8	106.1	167.7	283.1	334.4	380.6	444.0	477.9	536.4	582.4	
	AF60																	
	AF90																	
CAF(T)	AF30	9.6	20.5	33.8	45.4	59.0	78.2	85.6	109.4	174.4	284.1	343.9	390.3	443.2	478.2	532.3	574.1	
	AF60																	
	AF90																	
PLA(H)	AF30	12.2	20.6	30.9	41.9	56.0	80.1	91.8	106.2	168.7	279.6	342.7	383.4	448.4	495.4	558.4	602.6	
	AF60																	
	AF90																	

両記録誘導から記録された AEP の各成分投与前平均潜時 (MEAN) (msec) と, 投与後30分 (AF30), 投与後60分 (AF60), 投与後90分 (AF90) の値の投与前値との差の Wilcoxon signed-ranks test の結果。(↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01, ↑, ↓はそれぞれ延長, 短縮を表す)

*: Wilcoxon signed-ranks test で有意差が出現した成分潜時のうち, 投与順序 (caffeine 投与先行群; placebo 投与先行群) の影響を検討した一元配置分散分析についても有意差が出現したことを表す。

CAF(T); caffeine 投与全被験者群, CAF(L); caffeine 投与少量摂取群, CAF(H); caffeine 投与大量摂取群
PLA(T); placebo 投与全被験者群, PLA(L); placebo 投与少量摂取群, PLA(H); placebo 投与大量摂取群

変化は全て振幅減少であった。CAF(T)群では, 両記録誘導で N4-P5 振幅が, 単極誘導で P3-N4 振幅が, 投与後90分にそれぞれ有意に減少していた。また, CAF(H)群では, 両記録誘導で N4-P5 振幅が投与後60分, 90分に, 単極誘導で P3-N4 振幅が投与後90分後にそれぞれ有意に減少していた。

placebo 投与後の AEP の各成分頂点間振幅の有意な変化も全て振幅減少であった。PLA(T)群では, CAF(T)群と一致した変化に加え, P2-N2 振幅の一定しない減少が認められた。PLA(H)群も CAF(T)群の変化に概ね一致していた。

なお, CAF(L)群, PLA(L)群では, AEP の各成分頂点間振幅の有意な変化はいずれも認められなかった。

4. 各被験者の脳波における各周波数帯域 power % の変化

各被験者について, caffeine, placebo の投与前より継続的に記録した脳波の両記録誘導における各周波数帯

表3 : caffeine, placebo による AEP 各成分の頂点間振幅の変化

Table with columns for AEP components (F1-N1 to F3-N4) and rows for different groups (CAF(T), CAF(L), CAF(H), PLA(T), PLA(L), PLA(H)) and time points (AF30, AF60, AF90).

両記録誘導から記録された AEP 各成分の投与前頂点間平均振幅 (MEAN) (振幅: 50µV=12800) と、投与後30分 (AF30)、投与後60分 (AF60)、投与後90分 (AF90) の値の投与前値との差の Wilcoxon signed-ranks test の結果。

* : Wilcoxon signed-ranks test で有意差が出現した頂点間振幅のうち、投与順序 (caffeine 投与先行群 : placebo 投与先行群) の影響を検討した一元配置分散分析についても有意差が出現したことを表す。

CAF(T) : caffeine 投与全被験者群, CAF(L) : caffeine 投与少量摂取群, CAF(H) : caffeine 投与大量摂取群
PLA(T) : placebo 投与全被験者群, PLA(L) : placebo 投与少量摂取群, PLA(H) : placebo 投与大量摂取群

域 power % の変化を示した (表 4)。

caffeine 投与後、脳波における各周波数帯域 power % の有意な変化は全て、α 帯域 power % の増加と δ, θ, β 各帯域 power % の減少であった。CAF(T) 群では、主に α1 帯域 power % が概ね投与後の各記録時間に有意に増加していた。また、δ, θ, β2 各帯域 power % がそれぞれ投与後30分、90分、投与後30分、投与後の各記録時間に有意に減少していた。CAF(L) 群では、α1 帯域 power % が投与後90分に有意に増加していた。一方、δ, θ, β2 各帯域 power % がそれぞれ投与後30分、90分、投与後30分、投与後60分、90分に有意に減少していた。CAF(H) 群では、投与後30分に有意な変化が集中していた。α1, α2 各帯域 power % が有意に増加し、δ, θ, β2 各帯域 power % がそれぞれ有意に減少していた。なお、CAF(L) 群では有意な変化は認められなかったものの、両記録誘導で α1 帯域 power % が投与後60分に増加しており (単極誘導 : 投与後60分の power % の投与前に対する比の平均 (AF60/BE) = 1.12, 双極誘導 : AF60/BE = 1.30), CAF(T) 群の投与後60分、90分の変化とほぼ一

表 4 : caffeine, placebo による脳波の各周波数帯域 power % の変化

Table with columns for frequency bands (δ, θ, α1, α2, β1, β2) and rows for different groups (CAF(T), CAF(L), CAF(H), PLA(T), PLA(L), PLA(H)) and time points (AF30, AF60, AF90).

両記録誘導における投与後30分 (AF30)、投与後60分 (AF60)、投与後90分 (AF90) の脳波の各周波数帯域 power % と投与前 power % との差の Wilcoxon signed-ranks test の結果。

CAF(T) : caffeine 投与全被験者群, CAF(L) : caffeine 投与少量摂取群, CAF(H) : caffeine 投与大量摂取群
PLA(T) : placebo 投与全被験者群, PLA(L) : placebo 投与少量摂取群, PLA(H) : placebo 投与大量摂取群

致していた。一方、CAF(H) 群の有意な変化は、CAF(T) 群の投与後30分の変化と概ね一致していた。

placebo 投与後については、脳波における各周波数帯域 power % の有意な変化は認められなかった。

5. 各被験者の AEP と脳波における各周波数帯域 power % との相関

各被験者について、投与前より継続的に記録した両記録誘導の AEP の各成分潜時と脳波における各周波数帯域 power % との相関 (表 5), 各成分頂点間振幅と脳波における各周波数帯域 power % との相関 (表 6) を示した。

5・1 各被験者の AEP の各成分潜時と脳波における各周波数帯域 power % との相関

caffeine 投与後の有意な相関は各群ともに全て正の相関であったが、いずれも一定した傾向は認められなかった。また、placebo 投与後の各群における正、負の相関についてはいずれも一定した傾向は認められなかった。

5・2 各被験者の AEP の各成分頂点間 (peak-to-peak) 振幅と脳波における各周波数帯域 power % との相関

caffeine 投与後、placebo 投与後のいずれの群においても、一定した有意な相関は認められなかった。

ては多くの報告がある。Pictonら²⁰⁾のMLR(中潜時反応)の各成分の命名を参考にすると、例えば、Tompsonら^{21,22)}はPa(本研究のP2)の起源に関するネコの動物実験の結果から、頂点潜時15~40msecの波は、側頭葉聴覚領域に限局せず大脳半球の各部において記録され、波形や成分潜時は体性感覚・視覚刺激を問わずほぼ同じであることから、脳幹網様体由来の電位であるとしている。またJacobsonらの一連の研究^{23~25)}では、Na(本研究のN1)が皮質下を起源とするのに対して、Paは皮質下と一次聴覚野を含む両側側頭皮質を起源とするとしている。一方、横山ら²⁶⁾は、Na, Paの異常をきたした症例では、大脳半球の広汎な病変あるいは深部の間脳部病変例に限られており、共通して意識障害が認められたことから、Na, Paは脳幹網様体から大脳半球に至る非特殊経路の活動を反映したものであると報告している。さらに友竹らの研究²⁷⁾によると、P2成分だけでなくP3成分も脳幹網様体から視床皮質路に至る経路の活動を反映したものであることが確認されている。

AEPの長潜時成分(50msec以降)は、知覚や注意、意識状態などの精神生理学的要因による影響を受けやすく²⁸⁾、大脳皮質の広汎な領域から発生しているものと考えられている²⁹⁾。AEPの長潜時成分の発生起源については種々の説がある。Elberlingら³⁰⁾はN100成分(本研究のN4)の起源をHeschl回、つまり一次聴覚野の電気活動のために生じたものとし、Kooiら³¹⁾はN100の25~30msec後に起こる側頭葉内の付加的な活動は、二次聴覚野が発生源であるとしている。このようなことから、友竹ら²⁷⁾は、本研究のN4以後の成分については一次・二次聴覚野を含めた、より広汎な大脳皮質領域の誘発反応を反映していると述べている。

本研究では、caffeine投与後、AEPの各成分潜時の有意な変化は全て潜時短縮であり、しかもN4, P5成分といった特定の長潜時成分に認められた。これらの成分潜時は、Davis²⁹⁾、Elberlingら³⁰⁾、Kooiら³¹⁾、友竹ら²⁷⁾の報告にもあるように、一次聴覚野から二次聴覚野に至る経路を中心とする大脳皮質領域の誘発反応を反映している。このことは、本研究における被験者へのcaffeineの投与量(144mg~297mg)が通常臨床で使用する1回の投与量(100mg~300mg)²⁾の範囲内という、少量摂取にほぼ相当する量であることから、延髄よりも主に大脳皮質全般に促進的に作用することと矛盾しない結果となっている。また、有意な変化はCAF(L)群では概ね投与後60分、90分に、CAF(H)群では投与後30分に出現

し、それぞれCAF(T)群の投与後60分、90分の変化、投与後30分の変化と概ね一致していた。すなわち、CAF(L)群では、Tmaxにほぼ相当する時間より一次聴覚野を中心とする大脳皮質領域に促進的に作用し、その作用が持続するのに対し、CAF(H)群ではCAF(L)群より速やかに一次聴覚野から二次聴覚野に至る経路を中心とする大脳皮質領域に促進的に作用した後、急速にその作用が消失することを示し、さらにCAF(T)群の変化は両群の変化の総和として出現していることを示している。従来の報告では、caffeine投与によるAEPの変化については対象となった被験者や投与量などの諸条件が異なっており、一定の結論は得られていない。本研究のように、対象を男性に限定し性別の要因を除外した正常被験者をcaffeine少量摂取群とcaffeine大量摂取群とに分け、caffeineの少量投与によるAEPの継時的変化を報告したものは見い出せず、大脳におけるcaffeineの作用部位を、AEPによって各群ごとに初めて特定することができた。

一方、caffeine投与後、AEPの各成分頂点間振幅の有意な変化は全て振幅減少であった。CAF(T)群ではN4-P5振幅が投与後90分に減少し、CAF(H)群ではN4-P5振幅が投与後60分、90分に減少していた。これらの各成分頂点間振幅の減少は、群平均AEPのN4成分の投与後90分の陽性方向への偏位と、P5成分の投与後60分、90分の陰性方向への偏位と関連があると考えられた。また、この変化は、placebo投与後の変化とも類似していたが、CAF(L)群においては、AEPの各成分頂点間振幅の有意な変化は認められなかった。なお、placebo投与の場合において群平均AEPのN1-P2(本研究のN4-P5)振幅の減少が認められ、この変化を慣れ(habituation)や疲労(fatigue)によるものとしている報告^{9,32)}がある。さらに、Walpawらの研究⁹⁾では、placebo投与の場合にみられたこの頂点間振幅の減少がcaffeine投与の場合には認められなかったことについて、caffeineの強力な刺激の効果が、慣れや疲労を相殺していると報告している。このことと前述の成分潜時の変化とを総合して考えると、各群の投与後90分における振幅の減少は長時間にわたる実験の結果生じた慣れや疲労によるものと考えられた。

しかし、caffeine投与群のうち、CAF(H)群では両記録誘導でN4-P5振幅が投与後60分に既に減少していた。宮里³³⁾はcaffeine摂取に基づく興奮の後に中枢神経抑制症状が発現することがあると述べているが、この変

化は、成分潜時では検出できなかった caffeine の一次聴覚野から二次聴覚野に至る経路を中心とする大脳皮質領域に対する抑制が、頂点間振幅において出現した可能性があることを示している。このことから、CAF(H)群で認められた有意な変化は興奮後に引き続いて出現した抑制作用と、前述の慣れや疲労の影響によるものと考えられた。一方、CAF(L)群では、慣れや疲労の影響が caffeine の中枢神経興奮作用によって相殺された状態になっていると考えられた。このことより CAF(T)群の有意な変化は両群の作用が混合したものと考えられた。

Herrmann^{34,35)}は薬物の中枢神経系に対する作用を脳波のパターンによって分類しているが、この中で caffeine の属する amphetamine 型の psychostimulant では、徐波の減少、 α 波の増加、遅い β 波は不変または増加、速い β 波は不変または減少として報告している。一方、Itil³⁶⁾は、caffeine の属する psychostimulant 型では、徐波と α 波の減少、 β 波の増加が認められると報告している。caffeine 投与による脳波の変化については、AEP と同様、対象となった被験者や投与量などの諸条件が異なっており、一定の結論は得られていない。例えば、Hasenfratz ら³⁷⁾は40人の女性について、 α 、 β 波の周波数と δ power が増加し、 β power が減少すると報告し、その後の同様の研究³⁸⁾の中で、caffeine の投与量が増加するのに伴い α 、 β 波の周波数が増加すると報告している。

本研究では、caffeine 投与後の脳波における各周波数帯域 power %の有意な変化は全て、 α 帯域の power %の増加と δ 、 θ 、 β 各帯域の power %の減少であった。この変化は Herrmann の報告^{34,35)}と類似した変化である。また、 β 波の増加が必ずしも覚醒水準の上昇を意味しない³⁹⁾ことから、この変化は β_2 帯域 power %の減少を伴ってはいるものの、覚醒水準を上昇させる作用と考えられ、caffeine の臨床的な効果を支持した結果であった。さらに少量の caffeine 摂取による β 帯域 power %の増加を伴わない α 帯域 power %の増加は、安静状態を促進させた結果ではないかと考えられた。

なお、山口⁷⁾は、喫煙が脳波に与える効果は、喫煙者の環境条件や精神状態により異なるものの、覚醒作用と鎮静作用が同時に存在することによる効果であると考えた。さらに喫煙、つまり caffeine と同じ嗜好品である nicotine が脳波に与える効果について、山口⁷⁾は喫煙中の脳波の β_1 帯域の絶対 power 値平均の減少は、雑音に誘発された脳波の脱同期化の減少であるとし、鎮静作用

として理解している。同じ嗜好品である caffeine については専ら興奮作用のみが取り上げられているが、興奮作用以外に鎮静作用も存在するという報告もある。例えば Borbély ら⁴⁰⁾は、ラットにおいて、少量の caffeine 投与では刺激効果以外に鎮静効果が存在する可能性を示唆し、Czok⁴¹⁾はコーヒーが鎮静効果を持ち、入眠をむしろ促進するのに役立つ場合があるとしている。また、Drabczynska ら⁴²⁾は caffeine などの methylxanthine 類が弱い鎮静効果を示したと報告している。これらの報告から、本研究の β_2 帯域 power %の減少は、前述の中枢神経興奮作用後の抑制作用とは別に、caffeine の鎮静作用とも考えられ、喫煙の場合と同様、caffeine にも興奮・鎮静の作用が同時に存在する可能性が示唆された。

AEP や脳波にこれらの変化が出現する原因について、caffeine 中断の結果出現した感受性の変化も考慮に入れなければならない。caffeine 連用者にみられる caffeine 中断後の離脱症状として、最終摂取の約18時間後に頭痛が出現する⁴³⁾ことはよく知られていることである。また、Goldstein らの報告⁴⁴⁾によると、placebo を投与された caffeine 連用者は、最終 caffeine 摂取後約12~16時間から覚醒度の低下や眠気、焦燥感などの離脱症状が出現したとしている。さらに、Reeves ら⁴⁵⁾は caffeine 連用者の caffeine 中断後の脳波の変化として、 θ 、 α 各帯域の絶対 power 値が有意に増加し、caffeine 摂取を再開すると中断前の脳波に戻ったと報告している。これに対し、本研究の被験者の caffeine 中断の期間はほとんどが約12~24時間以上であったが、特に症状を訴える者はなく、また、本研究で得られた脳波の変化は Reeve らの報告⁴⁵⁾とは異なっていた。

しかし、AEP の成分潜時と脳波において、CAF(L)群では、有意な変化が Tmax に相当する時間に出現し、よりその作用が持続していたのに対し、CAF(H)群では有意な変化が CAF(L)群の場合より早く出現した後急速に消失した。この両群の有意な変化の時間的なずれの原因として、caffeine 中断後の両群の感受性に差があった可能性はやはり否定できない。すなわち、CAF(H)群は、臨床症状や脳波の有意な変化では確認できないレベルで、caffeine 中断後 caffeine に対する感受性が亢進していたのではないかと推測された。このことから、AEP の成分潜時と脳波の変化について、CAF(L)群に認められた有意な変化が caffeine そのものの効果と考えられたのに対し、CAF(H)群に認められた有意な変化は、caffeine 中断による caffeine に対する感受性の亢進の影

響が caffeine そのものの効果を修飾したものとも考えられた。また、前述の CAF(H) 群の各成分の頂点間振幅についても、同様の影響が付加されていることが考えられた。caffeine を投与した場合の離脱症状に関する報告⁴³⁻⁴⁵⁾の数は多いが、今回の研究の CAF(H) 群においては、離脱症状としては出現しにくい状態であっても、潜在的に感受性が亢進していた可能性が示唆された。また、普段摂取しないような薬剤について研究を行う場合は別として、caffeine などの嗜好品のように、常時我々の体内に入る薬剤については短期間の中断であっても、その薬剤を中断することによって感受性が亢進する可能性があることを念頭に置く必要があると考えられた。

caffeine の作用機序については、norepinehrine⁴⁶⁾, dopamine⁴⁷⁾, serotonin⁴⁸⁾, GABA⁴⁹⁾, adenosine⁵⁰⁾などの neurotransmitter との関係についての報告があるが、一定の見解は得られていない。一方、以前は caffeine などの methylxanthine 誘導体が、phosphodiesterase を阻害することによって cyclic AMP などの環状 nucleotide を増加させると考えられていた¹⁹⁾が、中枢神経系の神経伝達において adenosine を中心とする nucleoside, nucleotide が強い抑制性を示すことが明らかになった⁵⁰⁾ため、最近では methylxanthine 誘導体は adenosine 受容体を直接遮断する作用のほうが強いといわれている⁵¹⁾。この結果、adenosine 受容体競合的拮抗薬としての caffeine の作用^{49, 52)}が注目されるようになった。adenosine 受容体は、現在では A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃に分類され、そのうち A₃受容体を除く3つの受容体の作用が caffeine などの methylxanthine 誘導体で拮抗されることが判明している⁵²⁾。

本研究の AEP と脳波では、caffeine の一般的な薬理作用である興奮作用の他に鎮静作用が同時に存在する可能性が、また、CAF(H) 群については、興奮後の抑制作用と caffeine 中断によって出現した感受性の亢進の影響が存在する可能性がそれぞれ確認された。また、これらの変化は caffeine の投与量が前述のように少量であったため、大脳皮質に局限して確認できたものであった。一方、大脳皮質に高密度に存在する adenosine 受容体は A₁受容体である⁵²⁾ことから、これらの変化には A₁受容体が関係していることが示唆された。しかし、adenosine が A₁受容体を介して他の neurotransmitter の放出の調節にも深く関わっている⁵²⁾ことなどを考えると、A₁受容体や adenosine の関係だけではこれらの変化を説明するのは困難である。caffeine は我々の生活に身近な薬物

ではあるが、その作用機序は複雑であり、今後もお検討を要すると思われる。

結 論

成人男性健常被験者25名 (T 群) を対象とし、caffeine の経口投与による聴覚性誘発電位 (AEP) と脳波の変化を検討した。T 群を1日あたりの caffeine 摂取量によって少量摂取群と大量摂取群 (L 群:H 群) とに分け、また、double-blind cross-over design のもとで caffeine 投与群と placebo 投与群 (CAF(T) 群:PLA(T) 群) とに分けた。同様に、L 群 (CAF(L) 群:PLA(L) 群), H 群 (CAF(H) 群:PLA(H) 群) についても検討した。頭皮上の (Cz→A₁₊₂) 単極誘導, (Cz→T₅) 双極誘導から AEP と脳波を、投与前、投与後30分、60分、90分について継時的に記録し、結果を統計的に処理した。

1. caffeine 投与後の AEP の各成分潜時の有意な変化は全て潜時短縮であった。CAF(L) 群では、一次聴覚野を中心とする大脳皮質領域に促進的に作用し、その作用が持続すると考えられた。一方、CAF(H) 群では、caffeine 投与後 CAF(L) 群より速やかに一次聴覚野から二次聴覚野に至る経路を中心とする大脳皮質領域に促進的に作用した後、急速にその作用が消失すると考えられた。

2. AEP の各成分頂点間振幅の有意な変化は全て振幅減少であった。各群の投与後90分における振幅減少は、長時間にわたる実験の結果生じた慣れや疲労が原因であると考えられた。また、CAF(H) 群で認められた有意な変化は、興奮後に引き続いて出現した抑制作用と、慣れや疲労の影響によるものと考えられた。一方、CAF(L) 群では、慣れや疲労の影響が caffeine の中枢神経興奮作用によって相殺された状態になっていると考えられた。

3. 脳波における各周波数帯域 power % の有意な変化は全て、 α 帯域の power % の増加と δ , θ , β 各帯域の power % の減少であった。caffeine 投与後のこれらの有意な変化は、覚醒度を上昇させ、安静状態を促進させた結果と考えられ、caffeine には興奮作用と鎮静作用とが同時に存在する可能性があることが示唆された。

4. CAF(H) 群において、AEP の成分潜時と脳波の有意な変化が CAF(L) 群の場合より早く出現した後急速に消失した原因として、caffeine 中断による caffeine に対する感受性の亢進の影響が caffeine そのものの効果を修飾したためであると推測された。また、前述の CAF(H) 群の各成分の頂点間振幅についても、同様の影響が付加されていることが考えられた。

5. 本研究のこれらの変化には, caffeine に adenosine 受容体競合的拮抗薬としての作用があることから, 大脳皮質に高密度に存在する adenosine A_1 受容体が関与していることが示唆されたが, 今後検討を要すると考えられた。

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医局員各位の協力と支援, 古田典子助手の data 処理への寄与に深謝致します。

本論文の要旨は, 第40回中国・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. 三野善央, 大原啓志: カフェイン依存の一例. アルコールと薬物依存, 22: 128-135, 1987
2. 菊池方利, 北原光男, 関顕, 松枝啓: 強心薬 キサンチン系薬剤. 治療薬マニュアル1997 (菊池方利, 北原光男, 関顕, 松枝啓 編), 1997年版, 医学書院, 東京, 1997, pp. 261-265
3. Greden, J.F.: Anxiety or caffeinism: A diagnostic dilemma. *Am. J. Psychiat.*, 131: 1089-1092, 1974
4. Reimann, II. A.: Caffeinism, a cause of long-continued, low grade fever. *JAMA*, 202: 131-132, 1967
5. Lorist, M.M., Snel, J., Mulder, G. and Kok, A.: Aging, caffeine, and information processing: an event-related potential analysis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 96: 453-467, 1995
6. Lewis, E.G., Dustmann, E.R. and Beck, E.C.: The effects of alcohol on visual and somato-sensory evoked responses. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 28: 202-205, 1970
7. 山口浩資, 石元康仁, 徐明, 古田典子 他: AEP (聴覚性誘発電位) および脳波への喫煙の効果. *四国医誌*, 49: 36-51, 1993
8. Bruce, M., Scott, N., Shine, P. and Lader, M.: Anxiogenic effects of caffeine in patients with anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*, 49: 867-869, 1992
9. Wolpaw, J.R. and Penry, J.K.: Effects of ethanol, caffeine, and placebo on the auditory evoked response. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.*, 44: 568-574, 1978
10. Tharion, W. J., Kobrick, J.L., Lieberman, H.R. and Fine, B. J.: Effects of caffeine and diphenhydramine on auditory evoked cortical potentials. *Perceptual and Motor Skills*, 76: 707-715, 1993
11. 中山浩, 兼田康宏, 香川公一, 永峰勲 他: 健常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
12. 三野善央, 米倉富郎, 坂口信貴: 精神分裂病の治療経過に及ぼすカフェインおよびカフェイン飲料の影響. *臨床精神医学*, 13: 1595-1604, 1984
13. Truitt, E.B.: The xanthines. *In: Drill's Pharmacology in Medicine* (Dipalma, J.R., ed.), 4 th ed., McGraw Hill Book Co., New York, 1971, pp. 533-556
14. American Psychiatric Association: Quick Reference to the Diagnostic Criteria from DSM-IV, Washington D.C., 1994; 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸 (訳): DSM-IV 精神疾患の分類と診断の手引, 医学書院, 東京, 1995, pp. 99-100
15. Jaspas, H.: Ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 10: 371-175, 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. 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
18. Roll, T.W.: The xanthines. *In: The pharmacological basis of therapeutics* (Goodman, L.S. and Gilman, A., eds.), 6 th edition, Macmillan Publishing Co. Inc., New York, 1980, pp. 592-607
19. 渋谷健, 原一恵: カフェインの薬理作用. *医薬ジャーナル*, 21: 1705-1709, 1985
20. Picton, T.W., Hillyard, S.A., Krausz, H.I. and Galambos, R.: Human auditory evoked potentials. I: evaluation of components. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 36: 179-190, 1974
21. Thompson, R.F. and Sindberg, R.M.: Auditory responses fields in association and motor cortex of cat. *J. Neurophysiol.*, 23: 87-105, 1960
22. 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
23. Jacobson, G.P. and Grayson, A.S.: The normal scalp topography of the middle latency auditory evoked potential Pa component following monaural click stimulation. *Brain-Topogr.*, 1 : 29-36, 1988
 24. Jacobson, G.P. and Newman, C.W.: The decomposition of the middle latency auditory evoked potential (MLAEP) Pa component into superficial and deep source contribution. *Brain-Topogr.*, 2 : 229-236, 1990
 25. Jacobson, G.P., Newman, C.W., Privitera, M. and Grayson, A.S.: Differences in superficial and deep source contributions to middle latency auditory evoked potential Pa component in normal subjects and patients with neurologic disease. *J. Am. Acad. Audiol.*, 2 : 7-17, 1991
 26. 横山徹夫, 瀧浩志, 植村研一, 宮本恒彦 他: 脳神経外科患者46例の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
 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. Picton, T.W. and Hillyard, S.A.: Human auditory evoked potentials. II : effects of attention. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 36 : 191-199, 1974
 29. Davis, H.: Principles of electric response audiometry. *Annal. Otol. Rhinol. Laryng.*, 85 (Suppl. 28) : 5-96, 1976
 30. 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 Neurol. Scand.*, 65 : 553-569, 1982
 31. Kooi, K.A., Tipton, A.C. and Marshall, R.E.: Polarities and field configurations of the vertex components of the human auditory evoked response: a reinterpretation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 31 : 166-169, 1971
 32. Ritter, W., Vaughan, H.G., Jr. and Costa, L.D.: Orienting and habituation to auditory stimuli: a study of short term changes in average evoked responses. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 25 : 550-556, 1968
 33. 宮里勝政: 嗜好品依存の精神薬理学. *臨床精神医学*, 18 : 337-346, 1989
 34. Herrmann, W.M.: Entwicklung und kritische Bewertung eines objektiven Verfahrens zur elektroenzephalographischen Klassifizierung von Psychopharmaka. Universitätsklinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin, 1980
 35. Herrmann, W.M.: Development and critical evaluation of an objective procedure for the electroencephalographic classification of psychotropic drugs. In: *Electroencephalography in Drug Research* (Herrmann, W.M. ed.), Gustav Fischer, Stuttgart, 1982, pp. 249-353
 36. Itil, T.M.: Quantitative pharmacoelectroencephalography. (Use of computerized cerebral biopotentials in psychotropic drug research). In: *Psychotropic Drugs and the Human EEG* (Itil, T.M., ed.), Mod. Prob. Pharmacopsychiat., Karger, Basel, 1974, pp. 43-75
 37. Hasenfratz, M. and Bättig, K.: No psychophysiological interactions between caffeine and stress? *Psychopharmacology*, 109 : 283-290, 1992
 38. Hasenfratz, M. and Bättig, K.: Acute dose-effect relationships of caffeine and mental performance, EEG, cardiovascular and subjective parameters. *Psychopharmacology*, 114 : 281-287, 1994
 39. 斎藤正己: 向精神薬と脳波. *神経精神薬理*, 3 : 323-348, 1981
 40. Borbély, A.A., Jost, M., Huston, J.P. and Waser, P.G.: Caffeine and chlordiazepoxide: effects on motor activity in the chronic thalamic rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 290 : 285-296, 1975
 41. Czok, G.: Kaffee und Gesundheit. *Z. Ernährungswiss.*, 16 : 248-255, 1977
 42. Drabczynska, A., Pawlowski, M., Gorczyca, M., Malec, D., et al.: Synthesis and preliminary pharmacological screening of some 8-substituted methylxanthines. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 41 : 385-394, 1989
 43. Greden, J.F., Victor, B., Fontaine, P. and Lubetsky, M.:

Caffeine-withdrawal headache : a clinical profile.
Psychosomatics, 21 : 411-418, 1980

44. Goldstein, A., Kaizer, S. and Whitby, O. : Psychotropic effects of caffeine in man IV. Quantitative and qualitative differences associated with habituation to coffee. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10 : 489-497, 1969
45. Reeves, R.R., Struve, F.A., Patric, G. and Bullen, J.A. : Topographic quantitative EEG measures of alpha and theta power changes during caffeine withdrawal : preliminary findings from normal subjects. *Clin. Electroencephalogr.*, 26 : 154-162, 1995
46. Berkowitz, B.A., Tarver, J.H. and Spector, S. : Release of norepinephrine in the central nervous system by theophylline and caffeine. *Eur. J. Pharmacol.*, 16 : 315-321, 1971
47. 小山田孝裕, 林輝男, 加賀谷有行, 横田則夫 他 : Dantrolene の中枢神経作用に関する研究 - ラット線条体 dopamine 放出に及ぼす caffeine, dantrolene の影響 - . 麻酔と蘇生, 32 (別冊通巻34冊) 悪性高熱研究の進歩 X IX : 39-43, 1996
48. Yokogoshi, H. and Kato, Y. : Dose-dependent changes in brain 5-hydroxyindoles caused by caffeine in rats. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 56 : 2083-2084, 1992
49. 稲野秀 : Caffeine によるマウスの痙攣に対する, ベンゾジアゼピン, GABA および NMDA 受容体作動薬と拮抗薬の影響. 薬物・精神・行動 (*Jpn. J. Psychopharmacol.*), 12 : 199-205, 1992
50. Phillis, J.W. and Kostopoulos, G.K. : Adenosine as a putative transmitter in the cerebral cortex. Studies with potentiators and antagonists. *Life Science.*, 17 : 1085-1094, 1975
51. Daly, J.W., Bruns, R.F. and Snyder, S.H. : Adenosine receptors in the central nervous system : relationship to the central actions of methylxanthines. *Life Science*, 28 : 2083-2097, 1981
52. 岡田安弘 : 中枢神経系におけるアデノシンの神経伝達抑制, 促通作用. ニューロトランスミッター・トゥデイ (「神経精神薬理」誌編集委員会 編), 星和書店, 東京, 1997, pp. 265-272

The effects of caffeine on the human Auditory Evoked Potential (AEP) and EEG

Kazunari Yamanishi, Yumiko Izaki, Masao Okura, Takumi Ikuta, and Koji Edagawa

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

(Director : Prof. Takumi Ikuta)

SUMMARY

We studied the effects of caffeine on the central nervous system by auditory evoked potentials (AEP) with 25 healthy male subjects (T-group : 24-44 y.o., mean caffeine consumption : 251.4 mg/day). According to the DSM-IV criteria for caffeine intoxication, T-group were divided into the light (L-group : 11 subjects, ≤ 250 mg/day) and heavy consumer group (H-group : 14 subjects, > 250 mg/day), and into caffeine (CAF-group) and placebo administration group (PLA-group) according to a double-blind cross-over design. EEG containing AEP was recorded through the two derivations (monopolar : Cz \rightarrow A₁₊₂, bipolar : Cz \rightarrow T₃) ; before and 30, 60 and 90 min after the oral administration of caffeine or placebo (3 mg/kg of B.W.). Consecutive changes of the latencies and amplitudes in group mean AEP were studied. Those of individual AEP were subjected to the component analysis, and to the statistical assessment with reference to the EEG power % changes.

1. After the administration of caffeine, CAF-group had a significant decrease in N 4 (= N 1, latency : 95-125 msec) and P 5 (= P 2, latency : 160-200 msec) latencies of long latency components, followed by a decrease in N 4-P 5 amplitudes of AEP, which indicated that there was a post-exciting inhibitory effect in CAF(H)-group. In EEG, α power % significantly increased, whereas δ , θ and β power % significantly decreased. These findings indicated that caffeine might have a sedative effect as well as the exciting effects on the primary and secondary auditory cortex.

2. CAF(H)-group had significant changes in latencies of AEP and EEG only 30 min after the administration of caffeine, whereas CAF(L)-group had these changes over 60 min after that, suggesting the hypersensitivity to caffeine by the interruption of caffeine consumption.

3. These changes seemed to be associated with the effects of caffeine as an adenosine A₁ receptor antagonist in the cerebral cortex, although further investigation on the neurotransmitters related to caffeine should be expected.

Key words : auditory evoked potential, EEG, caffeine, auditory cortex, hypersensitivity