

原 著

視覚性誘発電位 (VEP) および脳波への insulin 低血糖の影響

河村 一郎, 伊藤 嘉信, 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)

小 insulin 治療で治療中の精神分裂病患者 8 名を対象とし, insulin による低血糖状態が VEP (視覚性誘発電位) と脳波に及ぼす影響について研究した。VEP を含む脳波を経時的に insulin 注射前, 注射 20 分後, 40 分後, 60 分後, 80 分後, 100 分後, 120 分後, glucose 摂取 20 分後に記録し, 結果を統計的に検討した。VEP は insulin 注射 40 分後から長潜時成分で潜時延長, 振幅減少し, 注射 80 分後には短潜時成分でも潜時延長, 振幅減少した。脳波は insulin 注射 80 分後から δ , θ 帯域 power% が有意に増加し, $\alpha 1 \sim \beta 2$ 帯域が有意に減少した。これらの結果より, 軽度の低血糖状態ではまず大脳皮質の電気活動が低下し, 低血糖が低下すると外側膝状体以前の視覚伝達路が抑制されたが, 低血糖による脳幹の機能低下が反映したものと推測された。

低血糖状態では意識水準低下を含めて精神神経症状が出現することはよく知られている¹⁾。昏睡に至るまでの insulin 低血糖時の体性感覚誘発電位 (SEP) の変化は詳細に報告されている²⁾。また, insulin による軽度の低血糖状態において, 図形反転刺激による視覚性誘発電位 (以下 PRVEP とする) で大脳皮質機能を調べた研究^{3,4,5)}はある。しかし, 閃光刺激による視覚性誘発電位 (以下 VEP とする) で視神経から大脳皮質に至るまでの視覚伝達路へ低血糖が及ぼす影響についての研究は探索した限り報告されていない。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, 低血糖状態の中樞神経系への影響を閃光刺激による VEP および脳波を指標として研究した。

研究対象

当科で長年診療を継続し, 診断確定しており, ICD-10 の診断基準⁶⁾ の精神分裂病 (F20.x0) に該当し, 抗精神病薬に反応せず, 幻覚, 妄想および興奮など陽性症状が活発であるため, 傾眠までで中断される「小 insulin

治療 (kleine Insulinbehandlung)⁷⁾ を受ける患者 8 名 (男性 7 名, 女性 1 名) を対象にした。全員, 心肺系, 肝, 腎機能, 各種ホルモン, 空腹時血糖, 75g-OGTT にて異常を認めず, 抗精神病薬による薬物療法中であったが, 小 insulin 治療期間中, 抗精神病薬の変更はしなかった。被験者は年齢 31~47 歳 (平均 37.4 ± 5.1 歳), 身長 161~180cm (平均 167.8 ± 6.6 cm), 体重 60~73Kg (平均 66.8 ± 5.5 Kg) で, プロフィールは表に示した (表 1)。また, 被験者にはあらかじめ小 insulin 治療を施行するにあたり, 治療内容, 効果, 合併症および副作用について説明し, さらに小 insulin 治療中の脳波と VEP の記録に同意を得た。

研究方法

1 小 insulin 治療実施の概要

小 insulin 治療⁷⁾ 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。用量は初日は 4 単位とし, 注射後 1 時間で明らかな傾眠状態に到達するようになるまで毎日漸増し, それを各被験者の insulin の維持量とした。

治療日は起床後より飲食を禁じ与薬せず, AM7:00~7:30 の間に insulin の所定量を皮下注射し, 注射 120 分後に glucose 100g の水溶液を飲ませて, 低血糖状態から回復させた。insulin 注射前, 注射後 20 分ごとと glucose を

表 1 被験者のプロフィール

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

摂取して20分後に血糖値、血圧および脈拍を測定した。血糖値の測定には 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 20mg/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記録した。

2 VEP 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 回大脳誘発電位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、精神状態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。24~25°C に保たれた治療室内で、各被験者は頭皮上に 10-20 国際電極法⁸⁾に準拠して記録電極を装着した後仰臥させ、安静閉眼状態で、VEP を含む脳波を記録した。遮音した Retinograph MSP-2 R (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 click 音刺激が、その 2 sec 後に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、意識状態を脳波で監視した。

VEP を含む脳波は、当教室で用いられている第 2 記録誘導 ($O_1 \rightarrow A_{1+2}$) および第 5 記録誘導 ($O_1 \rightarrow C_z$) から誘導され⁹⁾、前置増幅器 AB-622M (日本光電) 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、閃光刺激と同期する trigger pulse とともに data recorder RX-50L (TEAC) で録磁された。

各一日の記録 session において、VEP を含む脳波の記録は、insulin 皮下注射前、および注射後 20 分、40 分、80 分、100 分、120 分、さらに glucose 水溶液飲用 20 分後からそれぞれ開始され、記録はいずれも各 10 分間にわたって行われた。

3 data 処理方法

3・1 VEP の再生処理

前記 data recorder により録磁された VEP 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、閃光刺激と同期する trigger pulse を用いて加算平均装置 (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、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・2 群平均 VEP 成分の検討

第 2 および第 5 記録誘導別、各記録時間別に、全 8 被験者の群平均 VEP (group mean VEP) を求め、健康成人男女各 100 名の group schematic VEP 波形⁸⁾に準じて各成分を同定し、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

CRT 画面上にて、両記録誘導別に、3・2 で成分同定された insulin 皮下注射前の群平均 VEP に準じて、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 VEP の各成分を同定し、潜時および頂点間振幅を求めた。次に両記録誘導別に、insulin 注射前の VEP を基準として CRT 画面上に重ねて表示し、各記録時間の VEP の各成分を同定し、潜時および頂点間振幅を求めた。そして、各記録 session で insulin 注射前に対する各記録時間の各成分潜時、各頂点間振幅の比 (%) を求めた。次に各被験者ごとに insulin 注射前に対する各記録時間の各成分潜時、各頂点間振幅の注射前に対する比 (%) を平均し、さらに全 8 被験者で平均した。経時的な変化について Friedman test によって検定 (危険率 10%) し、有意差が認められた各成分潜時、各頂点間振幅について注射前と注射後各記録時間の比 (%) の平均値の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。

3・4 脳波の data 処理

VEP と同じ第 2 記録誘導および第 5 記録誘導から記録し、磁気テープに録磁された記録開始数分後の安定状態の脳波を 128Hz の sampling rate で A/D 変換した上で、512point で各 4 sec 間の 8 エポック (32sec) について高速フーリエ変換 (FFT) 法により 0.25Hz 刻みに周波数分析を行い、絶対パワー値を算出した (Dell333S/L)。周波数帯域は 2.0Hz から 30.0Hz までを δ (2.0~3.75 Hz), θ (4.0~7.75Hz), $\alpha 1$ (8.0~9.75Hz), $\alpha 2$ (10.0~12.75Hz), $\beta 1$ (13.0~19.75Hz) および $\beta 2$ (20.0~30.0 Hz) の 6 帯域に分割した。被験者ごとに各記録時間の周波数帯域別 power% の平均を求め、注射後の各記録と注射前の計測値の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また、各被験者ごとに注射後 power% の注射前 power% に対する比 (%) の平均を求めた上で、全 8 被験者の注射後 power% の注射前 power% 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、各誘導から記録された脳波の各周波数帯域別 power% 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 各被験者の insulin 維持量と各記録 session における被験者の状態変化

各被験者の insulin 維持量および各記録 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40~60分後にかけては急激に降下し、注射80分後には session 中の最低血糖値を示すことが多かった。20~40分後までは倦怠感や不快感を訴えることが多かったが、60分後以降は傾眠状態が持続した。glucose 摂取後は、意識は清明となった。

2 群平均 VEP

両記録誘導からの insulin 注射前の群平均 VEP は N3, P5, N7 を含む概ね 3 相性の輪郭を呈し、各成分が同定できた。第 2 記録誘導の全 8 被験者 22 回の記録について

表 2 各被験者の各 session における血糖値の変化

		BEFORE	A20	A40	A60	A80	A100	A120	G20
患者1 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 患者各記録時の 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。患者番号の下に注射した insulin の維持量を示した。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) と示した。

て、insulin 注射前、注射40分後、80分後、120分後に記録された群平均 VEP を図 1 に示した。注射前と比較して経過とともに第 2 記録誘導では N2, P3, N3 が陽性偏位、P5 が陰性偏位し、第 5 記録誘導では P5 が陰性偏位、P6 が陽性偏位した。成分潜時は、両記録誘導の P3 以降で延長傾向となった。

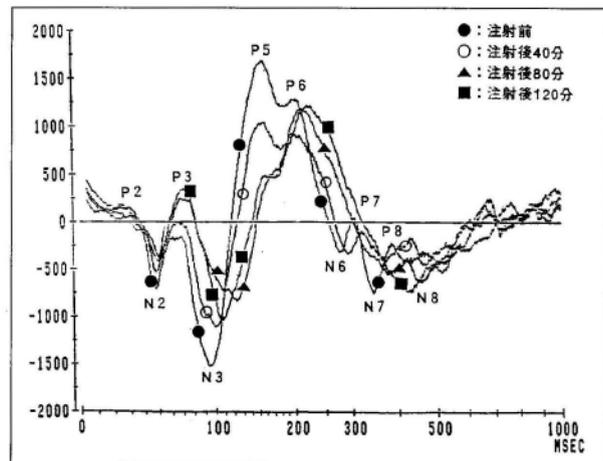
3 各被験者の VEP

注射前の VEP は、基本的には両記録誘導で対応する群平均 VEP 波形とはほぼ類似した波形を示しており、著明な N3, P5, N7 を含む 3 相性の輪郭を呈し、概ね P1~P8 および N1~N8 の各成分が同定された。

3・1 各被験者の VEP の潜時の変化

insulin 注射後、第 2 記録誘導では、注射40分後には P4, P7, P8 成分が有意に潜時延長し、60分後には P4 および P6 以降の各成分が有意に潜時延長した。80分後には N2, N3~N4 および P6 以降の各成分、100分後には N2, N3~N5 および P6 以降の各成分、120分後には P3, P4, N4, P6 および N7~N8 の各成分が潜時延長した (表 3)。第 5 記録誘導では、注射40分後には N4 および P6~P7 の各成分が有意に潜時延長し、60分後には N4, P5, P6 および N6 の各成分が有意に潜時延長した。80分後には N2, P3, P4~P5 および P6 以降の各成分、100分後には P3, N4, P5 および P6 以降の各成分、120分後には P3, P4~P5, P6 および N7~N8 の各成分が有意に潜時延長した (表 4)。glucose 摂取20分後、第 2 記録誘導で N7 成分で潜時減少したことを除くと回復傾向を示した。

図 1 insulin 注射前、注射40分後、注射80分後、注射120分後の全 8 被験者の群平均 VEP



縦軸は基線からの振幅 (50μV=12800)。横軸 (時間軸) は対数目盛。

3・2 各被験者の VEP の頂点間振幅の変化

第2記録誘導では、注射20分後には頂点間振幅 P6-N6 が有意に減少し、40分後には頂点間振幅 P2-N2、N6-P7 および P8-N8、60分後には頂点間振幅 P2-N2 および N6-P7 が有意に減少した。80分後には頂点間振幅 P2-N2 および P5-N5、100分後には頂点間振幅 N4-P5 および P6-N6、120分後には頂点間振幅 P2-N2、P6-N6、N6-P7 および P8-N8 が有意に減少した (表5)。第5記録誘導では、注射60分後には

表3 第2記録誘導の insulin 注射による VEP 各成分潜時の変化

第2誘導 (O1→A1+2)								
	BEFORE	A20/BE	A40/BE	A60/BE	A80/BE	A100/BE	A120/BE	G20/BE
P1	20.8	98	94	107	115	108	120	108
N1	24.4	102	100	104	114	102	101	112
P2	32.4	98	107	101	113	107	109	101
N2	47.0	99	101	103	106**	107**	103	105
P3	59.3	98	103	103	104	104	111**	103
N3	75.5	100	102	107	109*	110*	110	101
P4	86.3	102	104**	111**	113*	112*	111*	104
N4	103.9	98	102	110	112**	110*	110*	103
P5	153.9	97	99	108	108	116*	118	101
N5	181.8	99	104	104	105	114	111	102
P6	203.8	100	105	107**	112**	114**	114*	103
N6	262.4	103	104	109**	113**	114**	111	99
P7	287.8	104*	107*	110*	113**	114**	110	99
N7	339.8	101	104	107*	110*	112**	109**	98*
P8	377.5	102	106*	106*	112**	112**	110**	99
N8	429.1	100	103	106**	110**	109**	108*	96

全8患者の第2記録誘導から記録された VEP 各成分の insulin 注射前の平均潜時 (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<0.02)

表4 第5記録誘導の insulin 注射による VEP 各成分潜時の変化

第5誘導 (O1→Cz)								
	BEFORE	A20/BE	A40/BE	A60/BE	A80/BE	A100/BE	A120/BE	G20/BE
P1	16.3	110	104	103	104	97	99	103
N1	23.0	100	104	108	110	111	114	100
P2	31.0	101	104	102	108	109	116	102
N2	40.9	101	102	102	105*	105	106	99
P3	56.8	102	102	100	106*	108*	108**	104
N3	81.5	102	102	105	105	109	109	102
P4	99.3	101	99	102	106**	107	108*	103
N4	115.8	100	103*	111*	116**	114*	113*	103
P5	148.0	102	101	112*	116**	118*	120**	102
N5	191.0	100	100	103	106	108	108	97
P6	217.2	104	108*	112**	114*	114**	114**	101
N6	261.6	104	107**	113**	116*	119**	112	100
P7	308.9	101	107**	107	111*	116**	109	100
N7	355.5	99	104	109	115**	112**	115**	101
P8	403.5	100	105	106	113*	112**	111**	100
N8	456.6	101	102	107	112**	111**	112**	102

全8患者の第5記録誘導から記録された VEP 各成分の insulin 注射前の平均潜時 (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<0.02)

頂点間振幅 P5-N5 が有意に減少し、80分後には頂点間振幅 P2-N2 および N6-P7、100分後には頂点間振幅 P2-N2、P5-N5 および N6-P7、120分後には頂点間振幅 P2-N2、P5-N5 および P8-N8 が有意に減少した (表6)。glucose 摂取20分後は注射前と比較して有意差を認めなかった。

4 脳波の定量的周波数分析

第2記録誘導および第5記録誘導において、insulin 注射80分後から120分後まで継続してδおよびθ帯域

表5 第2記録誘導の insulin 注射による VEP 各成分頂点間振幅の変化

第2誘導 (O1→A1+2)								
	BEFORE	A20/BE	A40/BE	A60/BE	A80/BE	A100/BE	A120/BE	G20/BE
P1-N1	178.9	113	121	113	65	99	59	107
N1-P2	224.6	135	113	150	99	114	94	149
P2-N2	989.3	92	69**	74*	74**	94	69**	109
N2-P3	937.8	82	83	110	118	108	127	112
P3-N3	1296.5	143	101	135	137	109	87	114
N3-P4	964.8	110	127	189	131	119	122	132
P4-N4	1361.9	96	106	95	74	114	109	118
N4-P5	3293.6	86	74	70	78	61*	71	94
P5-N5	924.3	111	243	86	74**	109	133	104
N5-P6	676.0	142	163	204	179	134	138	126
P6-N6	2318.4	81**	82	92	74	63*	58*	83
N6-P7	1142.9	121	84*	53**	72	73	60*	90
P7-N7	1479.3	108	95	85	90	103	117	122
N7-P8	1203.8	93	78	101	104	83	91	114
P8-N8	1274.8	99	82*	132	95	87	68*	101

全8患者の第2記録誘導から記録された VEP 各成分の insulin 注射前の平均振幅 (50μV=12800) 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<0.02)

表6 第5記録誘導の insulin 注射による VEP 各成分頂点間振幅の変化

第5誘導 (O1→Cz)								
	BEFORE	A20/BE	A40/BE	A60/BE	A80/BE	A100/BE	A120/BE	G20/BE
P1-N1	159.4	72	164	95	109	168	131	136
N1-P2	287.4	184	82	176	145	102	130	219
P2-N2	449.5	99	98	81	71*	74*	72*	96
N2-P3	857.8	103	121	125	129	103	106	119
P3-N3	1726.2	119	99	85	125	123	126	114
N3-P4	1282.5	119	109	152	190	164	155	111
P4-N4	1340.9	115	113	211	254	199	229	130
N4-P5	2162.1	110	76	70	83	83	95	134
P5-N5	1581.2	92	102	58**	79	67**	57**	106
N5-P6	1061.1	135	109	157	160	122	108	137
P6-N6	1596.0	122	104	125	143	146	145	119
N6-P7	1501.4	88	76	74	57**	56**	80	112
P7-N7	1450.7	104	105	125	95	78	112	125
N7-P8	1395.4	90	78	58	95	88	93	93
P8-N8	1496.2	113	94	81	95	76	66*	121

全8患者の第5記録誘導から記録された VEP 各成分の insulin 注射前の平均振幅 (50μV=12800) 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<0.02)

power%では有意に増加し、 $\alpha 1 \sim \beta 2$ 帯域では有意に減少した。glucose 摂取20分後、有意に θ 帯域が増加、 $\alpha 1$ 帯域が減少したことを除くと回復傾向を示した(表7)。

5 VEP と脳波 power%との相関

5・1 各 VEP 成分潜時と脳波 power%との相関

両記録誘導において、多数の VEP 成分潜時は各周波数 power%と有意な相関がみられた。 δ および θ 帯域 power%は VEP 潜時と正相関であり、 $\alpha 1 \sim \beta 2$ 帯域では VEP 潜時と負相関があった(表8)。

5・2 各 VEP 成分の頂点間振幅と脳波 power%との相関

両記録誘導において、一部の VEP の頂点間振幅は各周波数 power%と有意な相関がみられた。 δ および θ 帯域 power%は VEP の頂点間振幅と概ね負相関であり、 $\alpha 1 \sim \beta 2$ 帯域は VEP の頂点間振幅と概ね正相関であった(表9)。

考 察

insulin は膵臓の β 細胞から分泌され、glucose の利用、蛋白の合成、中性脂肪の形成および貯蔵を促進する作用などがある。中枢神経系に対する insulin の直接作用は解明されていない^{3,11,12)}が、insulin によって生じた低血糖による二次的な影響によるものが大きいものと考えられている。また脳の神経細胞は、血液脳関門があるため、エネルギー源としてほとんどが glucose を利用しており、

表7 insulin 注射による脳波の power%の変化

周波数帯域	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
	(2.0-3.75)	(4.0-7.75)	(8.0-9.75)	(10.0-12.75)	(13.0-19.75)	(20.0-30.0)
第2誘導						
A20/BE	1.10	1.00	1.01	0.94	1.02	1.08
A40/BE	0.93	0.99	1.06	0.95	1.08	1.11
A60/BE	1.18	1.27	0.92	0.85	0.95	0.81*
A80/BE	1.89**	1.48*	0.76	0.66*	0.75*	0.63**
A100/BE	1.91**	1.44*	0.65**	0.61*	0.77*	0.72*
A120/BE	2.27**	1.36*	0.58**	0.59*	0.79*	0.73*
G20/BE	1.03	1.15**	1.13	0.74**	0.97	1.00
第5誘導						
A20/BE	1.01	1.03	0.99	0.90	1.01	1.06
A40/BE	0.80*	1.02	1.02	0.92**	1.03	1.11
A60/BE	1.21*	1.38	0.82	0.78	0.87	0.86
A80/BE	1.83*	1.54**	0.64*	0.70	0.76**	0.64**
A100/BE	1.93**	1.44*	0.61*	0.64*	0.80*	0.70*
A120/BE	2.18*	1.40*	0.55**	0.57*	0.78*	0.70*
G20/BE	1.01	1.22**	1.03	0.74*	0.98	0.95

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、* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)

その減少は昏睡を経て最終的には細胞死を引き起こす¹³⁾。本研究では、軽度に意識水準の低下した低血糖状態までの経時変化について電気生理学的に VEP および脳波を用いて検討した。

視覚刺激の伝達路は、光刺激が網膜の杆状体、錐状体を興奮させ、双極細胞を経て網膜神経節細胞に伝達される。以降、膝状体系と非膝状体系の2種に分類されるが、前者が大半を占めている。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(または外側膝状体烏距溝路)→一次視覚野→視覚連合野(Brodman18, 19野)の経路を通

表8 insulin 注射後の VEP 各成分潜時と脳波の各周波数帯域 power%との相関

	第2誘導 (O1-A1+2)						第5誘導 (O1-Cz)					
	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
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 VEP 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 VEP 各成分の頂点間振幅と脳波の各周波数帯域 power%との相関

	第2誘導 (O1-A1+2)						第5誘導 (O1-Cz)					
	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
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 VEP 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)

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→(以下網状に連絡し)視床枕→視覚連合野および頭頂葉連合野(Brodmann 5, 7野)の各部位を通り大脳皮質に到達する他に、眼球運動や方向に関与する副視索系や視蓋前域への投射線維も存在する^{14,15)}。

このような情報の伝達については、ニューロンで脱分極が起こることによって活動電位が発生し、それが神経繊維を伝播し、シナプス前膜で脱分極を発生させ、神経伝達物質を放出する。次のニューロンのシナプス後膜受容体と神経伝達物質が結合してシナプス後膜を脱分極させ、活動電位が発生し伝播していく¹⁶⁾。このような情報の伝達を含めたニューロンの活動を維持するためのエネルギーはほとんどが glucose の酸化代謝に依存しているものと考えられている。その伝達でエネルギーを最も消費する過程は、シナプス前、後膜での脱分極後の再分極に必要な Na^+ ポンプと Na^+-K^+ 連関ポンプによる Na^+ と K^+ の能動輸送と考えられている¹⁷⁾。

VEP 波形の各成分の潜時と発生部位に関して多数の報告^{15,18~23)}があるが一致した見解は得られていない。しかし、これらの報告から30~50msecまでは視神経、視索、外側膝状体などの皮質下が起源であり、50~100msec付近が一次視覚野、それ以降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ると考えられている。筒井は約70msecまでを短潜時 VEP (SVEP) とした。潜時240msec以降はいわゆる photic after discharge であるとされ¹⁸⁾、一般に光刺激により中断された脳波の α 波が再生される現象であると考えられている²⁴⁾。

本研究において、各被験者の血糖値は、insulin 注射40~60分後にかけては急激に降下し、注射80分後に最低血糖値を示すことが多く、それ以降はわずかに変動したが低血糖で安定していた。20~40分後までは倦怠感や不快感を訴えることが多かったが、60分後以降は傾眠状態が持続した。glucose 摂取後は、意識は清明となった。

低血糖状態の進行過程で各成分潜時は、注射40分後には長潜時成分が延長し、時間の経過とともに延長する VEP 成分は短潜時方向に拡がり、80分後に N2 にまで及んだ。glucose 摂取20分後には insulin 注射前の VEP とほぼ有意差がなく低血糖からの回復を示した。各頂点間振幅は、第2記録誘導では、注射40分後から120分後まで長潜時成分の頂点間振幅とともに短潜時成分の頂点間振幅 P2-N2 が有意に減少し、第5記録誘導では注射60分後に長潜時成分の頂点間振幅が減少し、80分後か

ら120分後に長潜時成分の頂点間振幅とともに短潜時成分の頂点間振幅 P2-N2 が有意に減少した。しかし、glucose 摂取20分後には両記録誘導とも insulin 注射前の値まで回復していた。すなわち、長潜時の VEP 成分が、軽度の低血糖状態から潜時が延長、振幅減少、つまり抑制され、注射80分後には短潜時である30~50msec の VEP 成分が抑制された。

長潜時成分について、本研究では有意な潜時延長、振幅減少がみられ、PRVEP を用いた研究^{3,4,5)}から潜時の延長と頂点間振幅が減少するという報告と一致した。長潜時成分は、一次視覚野からその周辺の大脳皮質へ伝達される過程であり、その間の伝達は多数のシナプスを介して行われるため、多量の glucose が必要とされる。長潜時の VEP 成分が軽度の低血糖状態から抑制されたのは、大脳皮質が glucose を十分に供給されないため、刺激を伝達する電気的活動の低下をきたしたものと理解できた。

短潜時成分では注射80分後から N2 潜時が延長し、頂点間振幅は、第2記録誘導では P2-N2 が40分後から120分後まで低下し、第5記録誘導では P2-N2 が注射80分後から120分後に減少した。P2, N2 成分潜時は概ね30~50msec であり、その間の VEP 成分は抑制されていた。VEP の30~50msec は外側膝状体以前が起源と考えられ、これらが抑制されることが示唆された。

脳波は大脳皮質の比較的浅いところの電気活動の総合であり、視床と大脳皮質は視床皮質回路を作成し、脳波の速波化、徐波化に影響を与えているものと考えられている。さらに、脳幹網様体は視床皮質回路を刺激し、大脳皮質に興奮性の入力を与え、脳波の速波化、徐波化に関与している²⁵⁾。

低血糖による脳波の徐波化については従来より報告されており^{5,26~29)}、Pramming ら²⁹⁾は血糖値が36mg/dl まで低下すると大脳皮質の活動が低下し、さらに血糖値が下がると脳の深部に影響が及ぶと考察している。本研究で脳波は insulin 注射60分後から徐波化が始まり、insulin 注射80分後から120分後まで有意な δ および θ 帯域の増加、 $\alpha 1-\beta 2$ 帯域の減少が認められ、低血糖状態により大脳皮質の活動低下とともに、視床、脳幹網様体といった脳深部の活動が低下したためと考えられた。また、注射60分後から120分後まで被験者の意識水準は傾眠状態であり、脳波は被験者の意識水準の変化(低下)を反映していた。glucose 摂取20分後には、 θ および $\alpha 2$ 帯域を除いて回復傾向を示した。

glucose 摂取20分後には、VEP は潜時の一部を除いて回復を示し、脳波 power% も θ および $\alpha 2$ 帯域を除いて回復傾向を示した。これらより脳全体の機能が回復したことが電気生理学的に示され、意識が清明になった被験者の意識状態とも一致した。

VEP と脳波の相関については、VEP の成分潜時と脳波は、N2 成分以降と δ および θ 帯域 power% は正相関を示し、 $\alpha 1 \sim \beta 2$ 帯域とは負相関を示した。VEP の頂点間振幅と脳波の相関については、N2-P3 ~ P4-N4 を除き、 δ および θ 帯域と負相関、 $\alpha 1 \sim \beta 2$ 帯域と正相関を示した。これらより VEP の抑制と脳波の徐波化は相関が認められた。

ラットの脳 glucose 代謝率を autoradiography で測定した研究では、血糖値約 40mg/dl で大脳皮質とともに視床は腹内側核で、脳幹では広範囲に glucose 代謝率が有意に低下した^{30,31} という。また、脳幹聴覚誘発電位 (以下 BAEP) を用いた研究では、正常被験者の平均血糖値が約 54mg/dl まで低下すると BAEP に変化を認めたことから、軽度の低血糖状態は高次中枢のみでなく脳幹にも作用し³²、ラットの脳幹 (下丘) から誘導された聴覚性誘発電位を用いた研究でも同程度の低血糖状態で脳幹に障害が起こることが報告されている³³。これらより本研究の insulin 低血糖状態で大脳皮質とともに脳幹が活動低下すると考えられた。また、上記のように低血糖ラットの視床腹内側核で glucose 代謝率が低下した報告から、本研究の低血糖状態で視床腹内側核の活動も低下した可能性があるものと考えられた。

外側膝状体内での抑制機序には、視神経終末から直接興奮性入力を受け外側膝状体中継細胞に feedforward 型抑制をかけるものと、膝状体周囲網様核ニューロンが外側膝状体中継細胞の軸索側枝から興奮性入力を受け、それらに feedback 型抑制をかけるものがあり、これらの抑制は GABA (γ アミノ酪酸) が関与している³⁴。上記のように低血糖状態では視床腹内側核の活動低下も考えられ、視床核と視床網様核との間にはある程度まで相互的な連絡が成立している³⁵ ことから、視床腹内側核から視床網様核を介して外側膝状体を抑制した可能性も考えられた。また、外側膝状体は脳幹網様体の賦活状態に強く影響されるといわれ³⁶、外側膝状体中継細胞の視交叉電気刺激や光刺激に対する反応性は徐波睡眠期に著明に減弱し³⁷、この反応性の低下は上述の feedforward 型および feedback 型抑制過程が働くことと推測されている³⁶。さらに、外側膝状体には、青斑核からノルアドレナリン

性の上行繊維が、中脳の楔状核からアセチルコリン性繊維、縫線核からはセロトニン作働性繊維の投射が証明され、このような脳幹からの投射繊維が抑制性繊維を介さずに直接に外側膝状体中継細胞の興奮性を調整している可能性が考えられている³³。これらのことから、外側膝状体は低血糖状態における脳幹の活動低下の影響を大きく受け、VEP の短潜時成分が抑制されたものと推測された。

結 論

小 insulin 治療により治療中の精神分裂病患者 8 名 (男性 7 名, 女性 1 名) を対象とし、VEP および脳波への insulin 低血糖状態の影響について研究した。頭皮上の第 2 記録誘導 ($O_1 \rightarrow A_{1+2}$) および第 5 記録誘導 ($O_1 \rightarrow C_2$) から VEP と脳波を記録した。insulin 皮下注射前, insulin 注射 20 分後, 40 分後, 60 分後, 80 分後, 100 分後, 120 分後および glucose 摂取 20 分後に記録し、その結果を検討して以下の結論を得た。

1. insulin 注射 40 分後から VEP の長潜時成分潜時が有意に延長し、頂点間振幅が有意に減少し、抑制された。このことから軽度の低血糖状態で大脳皮質の神経活動が低下したものと理解された。

2. 低血糖の進行に伴い VEP 短潜時成分まで抑制され、注射 80 分後には両記録誘導で N2 の潜時が有意に延長し、頂点間振幅 P2-N2 が有意に減少した。脳波は insulin 注射 80 分後から δ および θ 帯域 power% が有意に増加し、 $\alpha 1 \sim \beta 2$ 帯域が有意に減少した。VEP 短潜時成分の抑制から、低血糖の進行とともに、外側膝状体以前の視覚伝達路も抑制されたものと理解できた。外側膝状体は脳幹の影響を大きく受けるといわれており、低血糖による外側膝状体以前の視覚伝達路の抑制は主に脳幹の活動低下を反映したものと推測された。

謝 辞

本研究について古田典子助手のデータ処理への寄与に深謝します。

本論文の要旨は、第 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. Himwich, H.E.: Brain metabolism and cerebral disorders, Williams & Williams, 1951
2. Ikuta, T.: Changes of human somatosensory evoked

- response in the course of insulin hypoglycemic coma. *Folia Psychiat. et Neurol. Jpn.* 23 : 121-134, 1969
3. Kern, W., Schlosser, C., Kerner, W., Pietrowsky, R., et al. : Evidence for effects of insulin on sensory processing in humans. *Diabetes*, 43 : 351-356, 1994
 4. Tamburrano, G., Lala, A., Locuratolo, N., Leonetti, F., et al. : Electroencephalography and visually evoked potentials during moderate hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 66 : 1301-1306, 1988
 5. Harrad, R.A., Cockram, C.S., Plumb, A.P., Stone, S., et al. : The effect of hypoglycaemia on visual function : a clinical and electrophysiological study. *Clin. Sci.*, 69 : 673-679, 1985
 6. 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
 7. Ruhwinkel, B. and Tölle, R. : Die "kleine" Insulinbehandlung bei therapieresistenten schizophrenen Störungen. *Nervenarzt*, 65 : 769-773, 1994
 8. Jasper, H. : Ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 10 : 371-375, 1958
 9. 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
 10. Kaneda, Y., Nakayama, H., Kagawa, K., Furuta, N., et al. : Sex differences in visual evoked potential and electroencephalogram of healthy adults. *Tokushima J. Exp. Med.*, 43 : 143-157, 1996
 11. Sloviter, H. and Yamada, H. : Absence of direct action of insulin on metabolism of the isolated perfused rat brain. *J. Neurochem.* 18 : 1269-1274, 1971
 12. Daniel, P.M., Love, E.M. and Pratt, O.E. : The influence of insulin upon the metabolism of glucose by the brain. *Proc. R. Soc. Lond. B.*, 196 : 85-104, 1977
 13. Auer, R.N., Olsson, Y. and Siesjö, B.K. : Hypoglycemic brain injury in the rat. Correlation of density of brain damage with the EEG isoelectric time : A quantitative study. *Diabetes*, 33 : 1090-1098, 1984
 14. Nieuwenhyus, R., Voogt, 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
 15. 筒井 純 : 視覚誘発電位のトポグラフィ. *臨床脳波*, 29 : 445-449, 1987
 16. Schmidt, R. : Fundamentals of Neurophysiology. 3rd ed., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, New York, 1985 ; 内菌耕二, 佐藤昭夫, 金彪 (訳) ; 神経生理学, 2版, 金芳堂, 東京, 1988, pp. 19-97
 17. Mata, M., Fink, D.J., Gainer, H., Smith, C.B., et al. : Activity-dependent energy metabolism in rat posterior pituitary primarily reflects sodium pump activity. *J. Neurochem.*, 34 : 213-215, 1980
 18. Cigánek L. : The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 13 : 165-172, 1961
 19. Cracco, R.Q. and Cracco, J.B. : Visual evoked potentials in man : early oscillatory potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 45 : 731-739, 1978
 20. Ducati, A., Fava, E. and Motti, E.D.F. : Neuronal generators of the visual evoked potentials : intracerebral recording in awake humans. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 71 : 89-99, 1988
 21. Givre, S.J., Schroeder, C.E. and Arezzo, J.C. : Contribution of extrastriate area V4 to the surface-recorded flash VEP in the awake macaque. *Vision Res.*, 34 : 415-428, 1994
 22. Kraut, M.A., Arezzo, J.C. and Vaughan, Jr., H.G. : Intracortical generators of the flash VEP in monkeys. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 62 : 300-312, 1985
 23. Pratt, H., Bleich, N. and Berliner, E. : Short latency visual evoked potentials in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 54 : 55-62, 1982
 24. Peacock Jr., S.M. : Averaged "after-activity" and the alpha regeneration cycle. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 28 : 287-295, 1970
 25. 仙波純一, 融道男 : 睡眠の神経機構. *神経精神薬*

- 理, 18 : 5 -17, 1996
26. Tallroth, G., Lindgren, M., Stenberg, G., Rosen, I., et al. : Neurophysiological changes during insulin-induced hypoglycemia and in the recovery period following glucose infusion in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus and in normal man. *Diabetologia*, 33 : 319-323, 1990
 27. 田中恒孝, 松沢富夫, 湯沢千尋, 小倉正己 : 低血糖性昏睡時のポリグラム—特に脳波の変化について. *臨床脳波*, 11 : 439-444, 1969
 28. Lewis, L.D., Ljunggren, B., Ratcheson, R.A., and Siesjö, B.K. : Cerebral energy state in insulin-induced hypoglycemia, related to blood glucose and EEG. *J. Neurochem.*, 23 : 673-679, 1974
 29. Pramming, S., Thorsteinsson, B., Stigsby, B., and Binder, C. : Glycaemic threshold for changes in electroencephalograms during hypoglycaemia in patients with insulin dependent diabetes. *B. M. J.*, 296 : 665-667, 1988
 30. Suda, S., Shinohara, M., Miyamoto, M. and Lucignani, G. : The lumped constant of the deoxyglucose method in hypoglycemia : Effects of moderate hypoglycemia on local cerebral glucose utilization in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 10 : 499-509, 1990
 31. Bryan, R.M., Keefer, K.A. and Macneill, C. : Regional cerebral glucose utilization during insulin-induced hypoglycemia in unanesthetized rats. *J. Neurochem.*, 46 : 1904-1911, 1986
 32. Jones, T.W., MacCarthy, G., Tamborlane, W.V., Caprio, S., et al. : Mild hypoglycemia and impairment of brain stem and cortical evoked potentials in healthy subjects. *Diabetes*, 39 : 1550-1555, 1990
 33. Jacob, R.J., Weber, A.B., Dziura, J., Morgen, J., et al. : Brainstem dysfunction is provoked by a less pronounced hypoglycemic stimulus in diabetic BB rat. *Diabetes*, 44 : 900-905, 1995
 34. 水野有武 : 視覚路における神経伝達物質. *神経眼科*, 7 : 161-169, 1990
 35. 化学大事典編集委員会編 : 化学大事典7, 共立出版, 東京, 1996, pp. 97
 36. 福田淳, 澤井元 : 外側膝状体の機能と可塑性. *神経眼科*, 1 : 377-385, 1984
 37. Livingstone, M.S. and Hubel, D.H. : Effects of sleep and arousal on the processing of visual information in cat. *Nature*, 291 : 554-561, 1981

The effects of insulin-induced hypoglycemia on the human VEP (Visual Evoked Potential) and EEG

Ichiro Kawamura, Yoshinobu Ito, Masao Okura, Takumi Ikuta and Koji Edagawa

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

(Director : Prof. Takumi Ikuta)

SUMMARY

The effects of insulin-induced hypoglycemia on central nervous system were studied by visual flash evoked potential (VEP), with 8 schizophrenic patients (31~47 y.o.), during the 'Kleine Insulinbehandlung'. In the three experimental sessions on different days, human regular insulin were injected subcutaneously to each patient, whose consciousness level were lowered to the stage of somnolence and recovered after intake of a solution of glucose (100 g). EEG containing VEPs evoked by flash stimuli once every 5 seconds were derived from the two derivations (2 nd ch : $O_1 \rightarrow A_{1+2}$, 5 th ch : $O_1 \rightarrow C_z$). In the experimental session, EEG containing VEPs were 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 VEP were studied. Individual VEPs were subjected to the component analysis, and to the statistical assessment together with EEG power %. The following results were obtained.

1. The long latency components of VEP significantly increased in latency and significantly decreased in peak-to-peak amplitude in the early stage after the injection of insulin. These findings indicate the inhibitory effects of insulin-induced hypoglycemia on the cerebral cortex in the early stage.

2. The short latency components of VEP significantly increased in the latency of N2 and significantly decreased in the peak-to-peak amplitude of P2-N2 in the latter stage. In EEG, the power % of δ and θ frequency bands significantly increased and that of $\alpha 1 \sim \beta 2$ significantly decreased in the latter stage. These findings indicate the inhibitory effects on the lateral geniculate body due to the decline of the brainstem activity, in the latter stage of insulin-induced hypoglycemia.

Key words : visual evoked potential, EEG, insulin-induced hypoglycemia, lateral geniculate body, brainstem