

---

**原 著**

---

**体性感覚誘発電位 (SEP), 視覚性誘発電位 (VEP) と脳波に対する 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,  
岡田 健, 岡部 浩通

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10年2月2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 のもとで, caffeine 投与 (3 mg/kg B. W.) 後の右正中神経電気刺激による SEP (体性感覚誘発電位), 閃光刺激による VEP (視覚性誘発電位) とそれぞれの記録誘導の脳波の変化を継時的に同時並行して記録し, 統計的に処理して検討した。caffeine 投与後には SEP, VEP の成分潜時と頂点間振幅の有意な変化はほとんど認められず, 脳波の有意な変化は主として  $\alpha$  帯域 power% の増加と  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\beta$  各帯域 power% の減少であったが, 先の AEP と脳波に関する報告と比べ, いずれも明確ではなかった。以上より, 本研究において投与した caffeine の量では SEP, VEP やそれぞれの記録誘導の脳波に大きな影響を与えなかった。

caffeine には中枢神経刺激作用<sup>1)</sup>の他, 依存や耐性が存在することが知られており, 欧米だけでなくわが国においても, caffeine 摂取による種々の精神症状が報告<sup>2,3)</sup>されている。caffeine に関する生理学的研究<sup>4)</sup>も多数報告されているが, このうち, 聴覚性誘発電位 (以下 AEP とする) に対する caffeine の効果についてはいくつか報告<sup>5,6)</sup>があり, 筆者ら<sup>7)</sup>も caffeine の経口投与による AEP と脳波の継時的な変化を男性健常被験者について報告した。

caffeine 摂取後の急性症状が出現するには250mg 以上を要する<sup>8)</sup>が, この摂取量はコーヒー2, 3杯程度<sup>2)</sup>に相当する。このことから, 普段我々が何気なく摂取する程度の量であっても脳に影響を与える可能性があり, これを大脳誘発電位などの生理学的研究によって解明することは重要である。さらに, 体性感覚誘発電位 (以下 SEP とする) や視覚性誘発電位 (以下 VEP とする) に関連

した caffeine の副作用として, 知覚過敏や閃光視<sup>8)</sup>などがあり, AEP では出現しないような変化が SEP や VEP に出現する可能性も考えられる。しかし, SEP に対する caffeine の効果についての報告は見い出せず, caffeine の属する psychostimulant による早期成分の振幅減少, 後期成分の振幅増大が Shagass<sup>9)</sup>によって報告されているものの, 詳細な研究はまだなされていない。また, VEP に対する caffeine の効果については Connors<sup>10)</sup>や Azucona<sup>11)</sup>が振幅の変化を報告しているが, AEP に関する報告と同様, 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 SEP, VEP と脳波の継時的な変化を, 先に筆者らが報告した AEP と脳波の結果<sup>7)</sup>も参考にして検討し, 考察を加えた。

**研究対象**

本研究の研究対象は, AEP に関する著者らの報告<sup>7)</sup>と同一グループであり, SEP, VEP それぞれの性別<sup>12,13)</sup>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, Greden<sup>2)</sup>や三野ら<sup>14)</sup>などの報告を参考にして算定した。さらに Truitt の報告<sup>15)</sup>や, DSM-IV<sup>16)</sup>の caffeine intoxication の診断基準などを参考にし, AEP に関する著者らの報

告<sup>7)</sup>と同様に、全25名の被験者群（以下 T 群とする；平均 caffeine 摂取量 $251.4 \pm 169.6$ mg/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 $92.7 \pm 71.6$ mg/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 $376.1 \pm 105.3$ mg/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

AEP に関する著者らの報告<sup>7)</sup>と同様に、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させた。

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. SEP, VEP と脳波の記録方法

10-20国際電極法<sup>17)</sup>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 $24 \sim 25^\circ\text{C}$ に保たれた shield room の中の記録用椅子に腰掛け、約 $70^\circ$ 後傾して仰臥させ、安静閉眼状態でそれぞれ SEP, VEP を含む脳波を同時並行して記録した。SEP の刺激には、右手関節部正中神経に対する経皮的な電気刺激を用い、刺激電圧は拇指球筋の収縮をきたす閾値、pulse 幅は $0.1\text{msec}$ <sup>18)</sup>とし、5 sec 間隔で刺激した。なお各群の平均刺激電圧とその範囲は、CAF(T)群：平均 $98.5 \pm 27.9$ V、範囲 $47.3 \sim 165.3$ V、CAF(L)群：平均 $109.0 \pm 32.0$ V、範囲 $59.2 \sim 165.3$ V、CAF(H)群：平均 $90.3 \pm 22.0$ V、範囲 $47.3 \sim 133.5$ V、PLA(T)群：平均 $100.0 \pm 27.9$ V、範囲 $64.2 \sim 161.0$ V、PLA(L)群：平均 $109.6 \pm 33.9$ V、範囲 $64.2 \sim 161.0$ V、PLA(H)群：平均 $92.4 \pm 20.2$ V、範囲

$69.3 \sim 127.0$ V であった。また、各群間の刺激電圧については有意差は認められなかった (T-test:  $p < 0.05$ )。VEP の光刺激には、遮音した光刺激装置 (Retinograph MSP-2 R; 日本光電、以下特記なければ同じ) の xenon 管から $0.6\text{joule}$  の energy の単発閃光を用い、5 sec 間隔で被験者の閉眼した両眼瞼上 $30\text{cm}$  の距離から照射した。正中神経電気刺激の1 sec 後に閃光刺激を、その2 sec 後に click 音刺激を、さらにその2 sec 後に再び正中神経電気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。それぞれ電気刺激、光刺激と同期する trigger pulse を Data Recorder (TEAC, RX-50L) に録磁した。

SEP の記録誘導は、SEP の偏位量による至適電極配置として選ばれた  $C_3' \rightarrow A_{1+2}$  (単極誘導)<sup>19)</sup>と、Shagass の部位<sup>20)</sup>を日本人に合わせて改変した誘導、つまり頭頂より $6.5\text{cm}$ 左側 (刺激対側) に位置する傍矢状線上で、 $2\text{cm}$ 後方の  $C_3'$  と  $5\text{cm}$ 前方の  $F_3'$  を結ぶ  $C_3' \rightarrow F_3'$  (双極誘導)<sup>21)</sup>を用いた。VEP の記録誘導は、先に当教室の研究<sup>22)</sup>で至適誘導として選ばれた  $O_1 \rightarrow A_{1+2}$  (単極誘導) と  $O_1 \rightarrow Cz$  (双極誘導) を用いた。両記録誘導から誘導された VEP, SEP を含むそれぞれの脳波を、前置増幅器 AB-622M を用い、時定数 $0.1\text{sec}$ 、広域フィルター $100\text{Hz}$ で、hum 除去機構を作働させずに増幅し、前記 Data Recorder に録磁した。

SEP, VEP 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、それぞれ SEP, VEP を含む脳波を記録した。

### 3. data 処理方法

#### 3・1 SEP, VEP の data 処理方法

録磁した SEP 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、録磁した刺激の trigger pulse を用い、加算平均装置 (ATAC-210,  $1024\text{address} \times 2^{20}\text{bit}$ ) によって、解析時間 $1024\text{msec}$ にて100回加算平均して個々の SEP を記録した。PANAFACOM U-1100によって floppy disk に録磁した個々の SEP 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で処理した。VEP についても同様の data 処理を行った。

3・1・1 群平均 SEP, 群平均 VEP (Group Mean SEP and VEP) の処理

caffeine, placebo の双方について, 全25被験者の SEP 波形を総加算平均した群平均 SEP を, 両記録誘導別・各記録時間ごとに求め, CRT (cathode-ray tube) 画面上で健常成人男性100名の group schematic SEP<sup>12)</sup>と重ねて表示し, Saletu らの命名法<sup>23)</sup>も参考にして, 視察により陽性成分 P1~P8, 陰性成分 N1~N8 を特定し, 成分潜時および頂点間 (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。群平均 VEP については group schematic VEP<sup>14)</sup>を参考にして同様の処理を行った。

### 3・1・2 各被験者の SEP, VEP の処理

群平均 SEP 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 SEP 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 SEP 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。なお, あらかじめ投与順序 (caffeine 投与先行群: placebo 投与先行群) 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) の各25被験者について, 両記録誘導別に各成分潜時, 頂点間振幅の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。VEP についても同様の処理を行った。

### 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 0.25 Hz 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 30.0Hz 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),  $\beta_1$  (13.0~19.75 Hz),  $\beta_2$  (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 SEP, VEP と脳波の相関

脳波における各周波数帯域 power% と VEP 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。VEP についても同様に検定した。

### 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 に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)。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

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
落ちつきの欠如	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・脱気	1	0	1	2	0	2
耳閉感	1	0	1	0	0	0

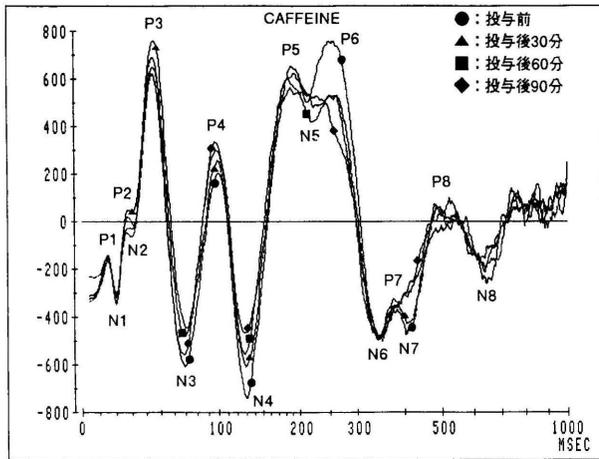
\*: caffeine の副作用とは異なると考えられるものを一括した。  
 $\chi^2$ 検定 (自由度 1,  $p < 0.05$ ): 全被験者群 (T 群):  $\chi^2 = 3.06$ ,  $p = 0.080$ , 少量摂取群 (L 群):  $\chi^2 = 1.65$ ,  $p = 0.199$ , 大量摂取群 (H 群):  $\chi^2 = 0.66$ ,  $p = 0.418$   
 CAF(T): caffeine 投与全被験者群, CAF(L): caffeine 投与少量摂取群, CAF(H): caffeine 投与大量摂取群  
 PLA(T):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

差は認められなかった ( $\chi^2$ 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 SEP, 群平均 VEP

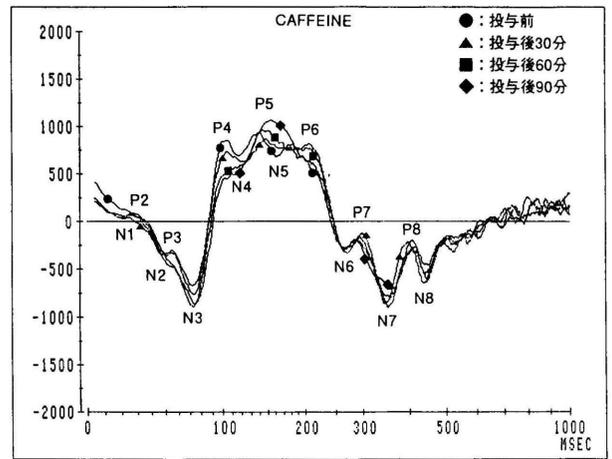
25名の全被験者について, 投与前より継時的に記録した単極誘導の caffeine (CAF(T)群), placebo (PLA(T)群) の群平均 SEP (図 1, 図 2), 群平均 VEP (図 3, 図 4) を示した。両記録誘導の各記録時間ごとの群平均 SEP の波形は, caffeine, placebo ともに基本的には N1, P3~N6 を含む概ね 4 相性の輪郭を呈しており, 各成分を特定することができた。群平均 VEP の波形についても同様に, 基本的には N3, P5, N7 を含む概ね 3

図1：単極誘導 (C<sub>3</sub>'→A<sub>1+2</sub>) から記録された全25被験者の群平均 SEP の caffeine による変化



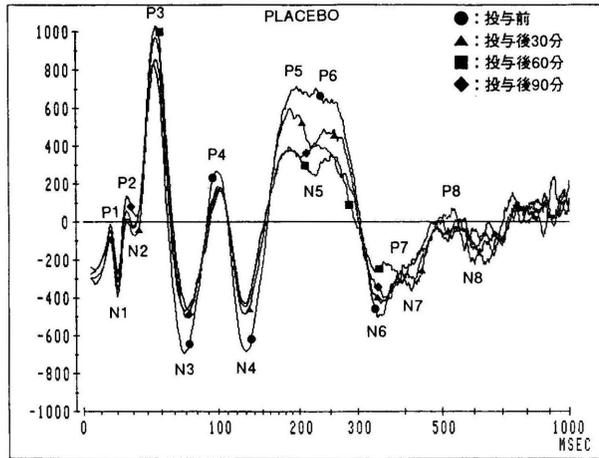
縦軸は基線からの振幅 (50µV=12800), 横軸 (時間軸) は対数目盛

図3：単極誘導 (O<sub>1</sub>→A<sub>1+2</sub>) から記録された全25被験者の群平均 VEP の caffeine による変化



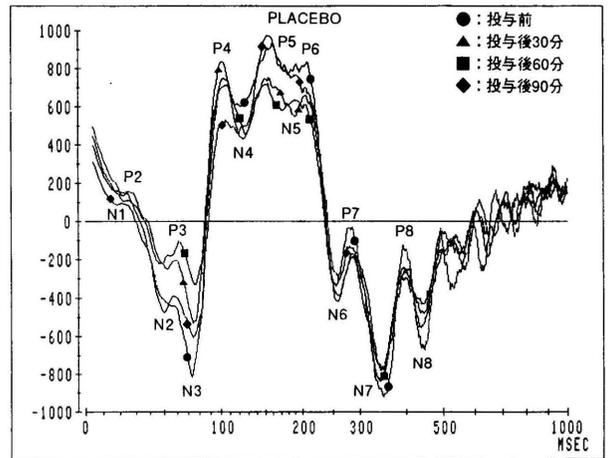
縦軸は基線からの振幅 (50µV=12800), 横軸 (時間軸) は対数目盛

図2：単極誘導 (C<sub>3</sub>'→A<sub>1+2</sub>) から記録された全25被験者の群平均 SEP の placebo による変化



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

図4：単極誘導 (O<sub>1</sub>→A<sub>1+2</sub>) から記録された全25被験者の群平均 VEP の placebo による変化



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

相性の輪郭を呈し、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 SEP 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、投与後 P 4 成分が陽性方向に偏位し、CAF(L)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 P 4 成分が陰性方向に偏位し、PLA(L)群で類似した傾向が認められた。なお、単極誘導では、caffeine 投与後 P 4 成分潜時が軽度の短縮傾向を示し、CAF(L)群に類似した傾向が認められた他、placebo 投与後 N 3 ~ N 6 成分付近の頂点間振幅が減少傾向を示し、PLA(L)群、PLA(H)群の双方に類似した傾向が認められた。

両記録誘導に共通して出現した VEP 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、投与後 P 4, N 4 各成分が陰性方向に偏位し、CAF(L)群、CAF(H)群の双方に類似した傾向が認められた。placebo 投与 (PLA(T)群) の場合、投与後 N 3, N 4 各成分がそれぞれ陽性方向、陰性方向に偏位し、PLA(L)群、PLA(H)群の双方に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 SEP, VEP の変化

まず最初に、投与順序 (caffeine 投与先行群：placebo 投与先行群) についての一元配置分散分析 (表 2) について示した。SEP では、成分潜時については単極誘導で N 1, N 3 ~ N 4, P 6, N 7 各成分潜時に、双極誘導で N 2 ~ N 3, N 4, N 8 各成分潜時で有意差が認めら

表2 : SEP, VEP における caffeine, placebo の投与順序についての分散分析

成分潜時	SEP						VEP					
	単極誘導 (C3→A1+2)			双極誘導 (C3→F3)			単極誘導 (O1→A1+2)			双極誘導 (O1→Ct)		
	F値	p値	有意差	F値	p値	有意差	F値	p値	有意差	F値	p値	有意差
P1	0.042	0.8382		0.068	0.7941		0.072	0.7897		0.230	0.6326	
N1	4.437	0.0365	*	1.818	0.1791		0.038	0.8457		3.505	0.0652	
P2	3.657	0.0580		3.456	0.0649		0.349	0.5555		6.089	0.0152	*
N2	0.573	0.4504		10.297	0.0017	*	1.232	0.2686		16.576	<0.0001	*
P3	1.512	0.2203		20.353	<0.0001	*	1.042	0.3089		12.099	0.0006	*
N3	5.395	0.0212	*	66.790	<0.0001	*	0.021	0.8843		0.317	0.5743	
P4	5.354	0.0218	*	0.101	0.7508		5.296	0.0226	*	1.631	0.2033	
N4	13.959	0.0002	*	4.032	0.0463	*	0.683	0.4098		1.420	0.2353	
P5	0.863	0.3543		2.089	0.1501		2.758	0.0986		10.894	0.0012	*
N5	2.075	0.1517		0.147	0.7020		0.944	0.3697		0.465	0.4961	
P6	5.292	0.0226	*	2.467	0.1179		0.899	0.3449		8.236	0.0046	*
N6	0.035	0.8520		0.728	0.3945		0.037	0.8487		8.871	0.0033	*
P7	0.565	0.4533		0.574	0.3255		5.027	0.0262	*	12.515	0.0005	*
N7	7.394	0.0072	*	0.001	0.9783		0.407	0.5241		11.839	0.0007	*
P8	0.415	0.5202		1.446	0.2306		0.139	0.2180		7.020	0.0087	*
N8	0.776	0.3793		5.954	0.0156	*	2.401	0.7096		2.418	0.1216	
頂点間振幅												
P1-N1	7.901	0.0055	*	0.429	0.5138		1.400	0.2404		0.412	0.5242	
N1-P2	29.707	<0.0001	*	28.477	<0.0001	*	0.137	0.7119		0.260	0.6122	
P2-N2	0.486	0.4868		13.441	0.0003	*	0.000	0.9886		0.843	0.3606	
N2-P3	1.075	0.3017		6.748	0.0104	*	0.141	0.7080		7.235	0.0079	*
P3-N3	13.506	0.0003	*	30.964	<0.0001	*	2.681	0.1035		1.173	0.2842	
N3-P4	2.472	0.1176		72.681	<0.0001	*	6.042	0.0151	*	0.266	0.6070	
P4-N4	1.736	0.1893		18.788	<0.0001	*	0.137	0.7113		0.331	0.5659	
N4-P5	4.991	0.0268	*	5.565	0.0196	*	0.088	0.7673		0.300	0.5848	
P5-N5	0.119	0.7310		1.292	0.2573		3.403	0.0670		1.958	0.1636	
N5-P6	1.760	0.1865		7.493	0.0068	*	0.430	0.5130		0.034	0.8543	
P6-N6	4.731	0.0310	*	3.935	0.0487	*	1.016	0.3150		0.242	0.6235	
N6-P7	9.381	0.0026	*	0.307	0.5802		2.133	0.1459		0.259	0.6112	
P7-N7	3.461	0.0646		10.251	0.0016	*	5.844	0.0166	*	0.039	0.8435	
N7-P8	4.183	0.0424	*	0.972	0.3254		7.925	0.0054	*	2.440	0.1199	
P8-N8	0.289	0.5913		0.326	0.5685		1.810	0.1801		0.000	0.9957	

\* : 成分潜時, 頂点間振幅のそれぞれについて, 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おいて有意差が出現したことを表す (p<0.05)。

表3 : caffeine, placebo による SEP 各成分の潜時の変化

CAF(T)	CAF(L)	CAF(H)	PLA(T)	PLA(L)	PLA(H)
単極誘導 (C3→A1+2)	単極誘導 (C3→A1+2)	単極誘導 (C3→F3)	単極誘導 (C3→A1+2)	単極誘導 (C3→A1+2)	単極誘導 (C3→A1+2)
MEAN	MEAN	MEAN	MEAN	MEAN	MEAN
14.2	13.8	12.5	15.0	15.0	14.9
20.0	18.9	20.4	20.5	20.0	20.9
26.6	24.9	31.6	27.0	26.1	27.6
32.0	30.7	37.1	33.0	32.0	33.6
44.5	43.5	47.7	45.0	44.7	45.1
72.4	70.3	77.1	71.8	73.5	75.2
103.0	103.0	109.9	113.0	113.0	113.4
134.1	132.8	144.1	137.5	132.6	133.4
182.5	185.3	182.6	187.5	183.0	190.8
230.0	227.9	224.8	228.8	228.2	227.1
268.7	272.0	274.4	273.4	278.2	270.0
335.5	341.3	339.1	338.8	351.7	327.9
385.9	386.8	440.0	392.3	404.8	382.7
434.6	435.1	494.4	435.6	442.7	430.5
508.6	507.0	549.6	507.0	499.9	512.6
564.5	573.0		564.6	575.0	566.4
AF30	AF30	AF30	AF30	AF30	AF30
AF60	AF60	AF60	AF60	AF60	AF60
AF90	AF90	AF90	AF90	AF90	AF90
AF30	AF30	AF30	AF30	AF30	AF30
AF60	AF60	AF60	AF60	AF60	AF60
AF90	AF90	AF90	AF90	AF90	AF90

被験者の両記録誘導から記録された SEP 各成分の投与前平均潜時 (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) における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

表4 : caffeine, placebo による VEP 各成分の潜時の変化

CAF(T)	CAF(L)	CAF(H)	PLA(T)	PLA(L)	PLA(H)
単極誘導 (O1→A1+2)	単極誘導 (O1→A1+2)	単極誘導 (O1→Ct)	単極誘導 (O1→A1+2)	単極誘導 (O1→A1+2)	単極誘導 (O1→A1+2)
MEAN	MEAN	MEAN	MEAN	MEAN	MEAN
16.2	16.7	12.3	17.1	17.8	16.3
24.0	26.3	22.7	22.5	22.8	22.3
30.4	34.8	28.3	30.5	30.3	30.8
44.8	46.0	43.8	46.0	44.8	47.2
55.8	54.9	56.5	57.0	54.1	59.3
74.7	71.4	77.5	74.2	72.3	76.0
104.1	100.5	107.3	102.1	96.5	108.8
123.2	116.9	128.5	123.5	124.5	122.5
150.8	145.2	155.6	148.7	147.5	149.6
183.1	176.7	188.1	175.1	177.0	174.1
208.5	206.8	209.7	205.4	205.8	205.1
262.9	269.5	294.2	262.4	264.8	260.7
295.0	308.1	344.1	298.0	305.9	292.4
344.4	352.5	390.9	345.8	344.8	346.6
389.5	396.3	431.8	396.4	394.2	398.1
434.1	440.6		439.8	436.3	442.6
AF30	AF30	AF30	AF30	AF30	AF30
AF60	AF60	AF60	AF60	AF60	AF60
AF90	AF90	AF90	AF90	AF90	AF90

被験者の両記録誘導から記録された VEP 各成分の投与前平均潜時 (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) における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

れた。頂点間振幅については単極誘導で P1-N1, N1-P2, P3-N3, N4-P5, P6-N6, N6-P7, N7-P8 各振幅に, 双極誘導で N1-P2~N4-P5, N5-P6, P6-N6, P7-N7 各振幅で有意差が認められた。また, VEP では, 成分潜時については単極誘導で P4, P7 各成分潜時に, 双極誘導で P2~P3, P5, P6~P8 各成分潜時に有意差が認められた。頂点間振幅については単極誘導で N3-P4, P7-N7, N7-P8 各振幅に, 双極誘導で N2-P3 振幅で有意差が認められた。

次に, 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 SEP, VEP それぞれの各成分の平均潜時 (表3, 表4), 頂点間平均振幅 (表5, 表6) を示した。caffeine, placebo の投与前の各被験者の SEP, VEP は, 基本的にはそれぞれ対応する記録誘導の投与前の群平均 SEP 波形, 群平均 VEP 波形に準じており, 各成分を特定することができた。

3・1 各被験者の SEP, VEP の各成分潜時の変化 caffeine 投与後, SEP の各成分潜時の有意な変化は全

表5 : caffeine, placeboによるSEP各成分の頂点間振幅の変化

Table with columns for group (CAF(T), CAF(L), CAF(H), PLA(T), PLA(L), PLA(H)), component (P1-N1 to P8-N8), and values for MEAN, AF30, AF60, AF90. Includes significance markers like \* and †.

被験者の両記録誘導から記録されたSEP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。(†:p<0.05, ††:p<0.01, †, ‡はそれぞれ増大, 減少を表す。)

\*: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)における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

て潜時短縮であり、単極誘導のみに変化が認められた。CAF(T)群では、P4成分潜時が投与後60分に有意に短縮していた。また、CAF(L)群では、P4成分潜時が投与後60分、90分に、CAF(H)群では、N4成分潜時が投与後30分にそれぞれ有意に短縮していた。placebo投与後の各群については、SEPの各成分潜時の有意な変化はいずれも認められなかった。

VEPの各成分潜時の有意な変化もSEPと同様、全て潜時短縮であり、CAF(L)群でP4成分潜時が投与後60分、90分に有意に短縮していたが、その他の各群については有意な変化はいずれも認められなかった。

3・2 各被験者のSEP, VEPの各成分頂点間(peak-to-peak)振幅の変化

caffeine投与後、SEP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、単極誘導を中心にP1-N1, N1-P2, P3-N3, N4-P5, P6-N6各振幅が主に投与後60分以降有意に減少していた。また、CAF(L)群では、単極誘導でP3-N3振幅が投与後60分、90分に、CAF(H)群では、単極誘導でP1-N1,

表6 : caffeine, placeboによるVEP各成分の頂点間振幅の変化

Table with columns for group (CAF(T), CAF(L), CAF(H), PLA(T), PLA(L), PLA(H)), component (P1-N1 to P8-N8), and values for MEAN, AF30, AF60, AF90. Includes significance markers like \* and †.

被験者の両記録誘導から記録されたVEP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。(†:p<0.05, ††:p<0.01, †, ‡はそれぞれ増大, 減少を表す。)

\*: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)における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

P4-N4, N4-P5各振幅が主に投与後30分以降、それぞれ有意に減少していた。

placebo投与後のSEPの有意な変化も主に振幅減少であった。PLA(T)群では、CAF(T)群と概ね一致した変化が投与後30分を中心に認められたことに加え、N3-P4振幅、P4-N4振幅などの有意な減少や、PLA(L)群と同様、N2-P3振幅の一定しない増大などが認められた。PLA(L)群、PLA(H)群では、それぞれCAF(L)群、CAF(H)群と比較して多くの部位で有意に頂点間振幅が減少していた。

caffeine投与後、VEPの各成分頂点間振幅の有意な変化は全て振幅減少であり、N3-P4振幅を中心に双極誘導のみに変化が認められた。N3-P4振幅は、CAF(T)群では投与後の各記録時間に、CAF(L)群では投与後30分に、CAF(H)群では投与後60分、90分にそれぞれ有意に減少していた。

placebo投与後のVEPの有意な変化も主に振幅減少であり、双極誘導のみに変化が認められた。PLA(T)群では、CAF(T)群と概ね一致した変化に加え、N4-P5

振幅の一定しない増大が認められた。PLA(L)群も CAF(L)群の変化に概ね一致していた。なお、PLA(H)群では有意な変化は認められなかった。

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域 power% の変化をそれぞれ SEP (表 7), VEP (表 8) について示した。

SEP の記録誘導における脳波の各周波数帯域 power% の有意な変化は以下のような結果になった。caffeine 投与後, placebo 投与後の双方とも脳波の有意な変化は全て,  $\alpha_1$  帯域 power% の増加と  $\beta_2$  帯域 power% の減少であった。CAF(T)群, CAF(H)群では, 投与後30分に  $\alpha_1$  帯域 power% が有意に増加していた。また, CAF(T)群では概ね投与後の各記録時間に, CAF(L)群では概ね投与後60分, 90分に, CAF(H)群では概ね投与後30分に,  $\beta_2$  帯域 power% がそれぞれ有意に減少し, PLA(T)群では概ね投与後の各記録時間に, PLA(L)群, PLA(H)群では主に  $\alpha_1$  帯域 power% が有意に増加していた。さらに, PLA(T)群, PLA(H)群では, 一定しない  $\beta_2$  帯域 power% の有意な減少が認められた。

表 7 : caffeine, placebo による SEP の記録誘導における脳波の各周波数帯域 power% の変化

誘導	周波数帯域 (Hz)	誘導					
		$\delta$ (2.0~3.75)	$\theta$ (4.0~7.75)	$\alpha_1$ (8.0~9.75)	$\alpha_2$ (10.0~12.75)	$\beta_1$ (13.0~19.75)	$\beta_2$ (20.0~30.0)
CAF(T) (25名)	単極誘導 (C3→A1+2)	AF30					
		AF60					
		AF90					
	双極誘導 (C3→F3)	AF30			↑		
		AF60					
		AF90					↓
CAF(L) (11名)	単極誘導 (C3→A1+2)	AF30					
		AF60					
		AF90					↓
	双極誘導 (C3→F3)	AF30					
		AF60					
		AF90					↓
CAF(H) (14名)	単極誘導 (C3→A1+2)	AF30					↓
		AF60					↓
		AF90					
	双極誘導 (C3→F3)	AF30			↑↑		
		AF60					
		AF90					↓
PLA(T) (25名)	単極誘導 (C3→A1+2)	AF30			↑		
		AF60					↓
		AF90					
	双極誘導 (C3→F3)	AF30			↑↑		
		AF60			↑↑		
		AF90			↑↑		
PLA(L) (11名)	単極誘導 (C3→A1+2)	AF30					
		AF60					
		AF90			↑		
	双極誘導 (C3→F3)	AF30					
		AF60					
		AF90			↑		
PLA(H) (14名)	単極誘導 (C3→A1+2)	AF30					
		AF60					↓
		AF90					↓
	双極誘導 (C3→F3)	AF30			↑↑		
		AF60			↑		
		AF90			↑		

被験者の両記録誘導における各周波数帯域の投与後30分 (AF30), 投与後60分 (AF60), 投与後90分 (AF90) の power% と投与前 power% との差の Wilcoxon signed-ranks test の結果。(↑: p < 0.05, ↑↑: p < 0.01, ↑, ↓ はそれぞれ増加, 減少を表す。) 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

VEP の記録誘導における脳波の各周波数帯域 power% の有意な変化は以下のような結果になった。caffeine 投与後の有意な変化は全て,  $\alpha_1$  帯域 power% の増加と  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\beta_2$  各帯域 power% の減少であった。CAF(L)群では,  $\alpha_1$  帯域 power% が概ね投与後60分, 投与後90分に有意に増加していた。一方,  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\beta_2$  各帯域 power% が概ね投与後30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。 $\alpha_1$  帯域 power% が有意に増加し,  $\theta$ ,  $\beta_2$  各帯域 power% がそれぞれ有意に減少していた。一方, placebo 投与後の有意な変化は, 主に  $\alpha_1$  帯域 power% の増加と  $\alpha_2$  帯域 power% の減少であった。PLA(T)群では,  $\alpha_1$  帯域 power% が投与後30分に,  $\alpha_2$  帯域 power% が投与後60分, 90分にそれぞれ有意に増加, 減少しており, この有意な変化は PLA(H)群の変化と概ね一致していた。

5. 各被験者の SEP, VEP 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 SEP, VEP の各成分潜時, 各頂点間振幅と脳波における各周波数帯域 power% との有意な相関については, caffeine 投与後, placebo 投与後のいずれの群

表 8 : caffeine, placebo による VEP の記録誘導における脳波の各周波数帯域 power% の変化

誘導	周波数帯域 (Hz)	誘導					
		$\delta$ (2.0~3.75)	$\theta$ (4.0~7.75)	$\alpha_1$ (8.0~9.75)	$\alpha_2$ (10.0~12.75)	$\beta_1$ (13.0~19.75)	$\beta_2$ (20.0~30.0)
CAF(T) (25名)	単極誘導 (O1→A1+2)	AF30			↑↑		
		AF60					↓
		AF90					↓
	双極誘導 (O1→Cz)	AF30	↓	↓	↑↑		↓
		AF60					
		AF90			↑↑		↓
CAF(L) (11名)	単極誘導 (O1→A1+2)	AF30		↓			
		AF60					
		AF90					↓
	双極誘導 (O1→Cz)	AF30		↓			
		AF60			↑		
		AF90			↑		↓
CAF(H) (14名)	単極誘導 (O1→A1+2)	AF30			↑		
		AF60					↓
		AF90					
	双極誘導 (O1→Cz)	AF30					↓
		AF60					
		AF90					↓
PLA(T) (25名)	単極誘導 (O1→A1+2)	AF30	↑↑		↑↑		
		AF60		↑		↓	
		AF90				↓	
	双極誘導 (O1→Cz)	AF30			↑↑		
		AF60			↑↑		
		AF90				↓	
PLA(L) (11名)	単極誘導 (O1→A1+2)	AF30					
		AF60					
		AF90					↓
	双極誘導 (O1→Cz)	AF30					
		AF60					
		AF90					
PLA(H) (14名)	単極誘導 (O1→A1+2)	AF30			↑		
		AF60					↓
		AF90					↓
	双極誘導 (O1→Cz)	AF30			↑↑		
		AF60			↑↑		
		AF90					

被験者の両記録誘導における各周波数帯域の投与後30分 (AF30), 投与後60分 (AF60), 投与後90分 (AF90) の power% と投与前 power% との差の Wilcoxon signed-ranks test の結果。(↑: p < 0.05, ↑↑: p < 0.01, ↑, ↓ はそれぞれ増加, 減少を表す。) 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

においても、一定した傾向は認められなかった。

#### 6. caffeine 少量摂取群と caffeine 大量摂取群との比較

T-test において、年齢・身長・体重・caffeine 投与量についてはL群とH群との間に有意差は認められなかったが、caffeine 摂取量については有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。

各被験者の VEP の脳波における各周波数帯域 power % については、有意な変化が CAF(L) 群では概ね投与後60分、90分に、CAF(H) 群では投与後30分にそれぞれ出現していた。また、両群の有意な変化は、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。これに対し、各被験者の SEP の全ての parameter と、VEP の各成分潜時、各成分頂点間振幅については、上記のような一致が認められると解釈するのは困難であった。

#### 考 察

本研究では、投与順序 (caffeine 投与先行群: placebo 投与先行群) についての一元配置分散分析の結果、前述の各成分潜時、各頂点間振幅でそれぞれ有意差が認められた。これらの有意差が生じた原因として、1回目と2回目との投与間隔を特に限定せず、caffeine 摂取も実験当日以外は制限しなかったためであると考えられた。一方、caffeine は他の薬剤と異なり多くの食品や医薬品などに含まれていることから日常的に摂取できる薬剤であり、また、各被験者が毎日一定量の caffeine を摂取しているのではないので、これらをコントロールすることは困難であった。以上を考慮し、AEP の場合と同様、投与順序の影響により出現した有意差については、検討の対象から除外した。

SEP の起源については、約18msec までの短潜時成分は皮質下を起源<sup>24)</sup>とし、覚醒水準、睡眠<sup>25)</sup>、麻酔剤<sup>26)</sup>などの影響を受けにくいとされている。加藤<sup>27)</sup>によると、約18msec から100msec までの中潜時成分は、早期に出現する成分ほど刺激対側の脳皮質感覚野の上肢支配領域直上の頭皮付近に限局するが、約100msec 以降の長潜時成分については、頭皮上分布は vertex で最高電位を示し、左右対称性に広範囲となり、音や光刺激による反応との共通性をもってくと報告している。そしてこのような生理学的特徴から、SEP の中～長潜時成分のうち早期に出現するものほど脳皮質一次感覚野と密接な関係をもって発生し、反対に頂点潜時が長くなるにつれて皮質連合野やその他の皮質領域など、体性感覚系と

は非特異的な系から生じるものと考えられている。これらの報告と group schematic SEP<sup>12)</sup>、Goff らの報告<sup>28)</sup>を参考にすると、本研究における短潜時成分は P1 成分、中潜時成分は N1 ~ N3 成分、長潜時成分は P4 以降となり、P1 ~ N2 成分は特殊視床皮質投射系を表し、P3 成分は皮質連合野の反応、N3 以後の成分は体性感覚系以外の経路を起源とすることになる。

網膜から始まる視覚刺激の伝達経路には、いずれも潜時約70msec 以内に記録される膝状体系、非膝状体系の2つの経路が存在し、前者が大半を占める。通常の視覚に關与しているといわれている膝状体系は、網膜神経節  $\beta$  細胞 → 視神経 → 外側膝状体 → 視放線 (または膝状体鳥距溝路) → 第一次視覚野 (Brodmann 17野) の経路を通る。また、視覚性定位や注意のメカニズムに關与しているといわれている非膝状体系は、網膜神経節  $\alpha$  細胞 → 視神経 → 視索 → 上丘 → (以下網状に連絡) → 視床枕 → 視覚連合野 (Brodmann 18, 19野)、頭頂葉連合野 (Brodmann 5, 7野) の各部位を通り、大脳皮質に到達するといわれている<sup>29,30)</sup>。

VEP の成分潜時の発生源については AEP と同様、多くの報告<sup>29,31)</sup>がある。例えば、Cigánek<sup>31)</sup>は、VEP の潜時90msec 以内の第一次反応は、特殊感覚路を上行し第一次視覚野に特異的に惹起された反応であるといわれている。一方、筒井<sup>29)</sup>は、約70msec までの短潜時 VEP はこれらの視路を経て視中枢に至るまでの電気反応であり、それ以降の成分は広範囲の皮質視中枢による反応に由来するとしている。また、短潜時 VEP は約40msec までに網膜律動様小波群、40~70msec に視路脳幹電位群、70msec 前後に後頭葉電位群を含むとしている。VEP の長潜時成分については、Cigánek<sup>31)</sup>は、潜時90msec 以降250msec までの第二次反応は、興奮が後頭葉から頭頂葉に向かい伝達していく過程であり、潜時250msec 以降は一般に光刺激により中断された脳波の  $\alpha$  波が再生される現象である<sup>32)</sup> photic after discharge であるとしている。これらを含めた多くの報告から、枝川ら<sup>33)</sup>は、30~40msec の波は視神経、視索、外側膝状体などの皮質下が起源であり、40~100msec 付近が一次視覚野、それ以降は視覚連合野由来と総括している。

本研究では、性別の要因<sup>12,13)</sup>を除外するため対象を男性に限定し、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 SEP, VEP とそれぞれの記録誘導の脳波の継時的変化を検討した初めての報告である。しかし、本研究にお

ける成分潜時の有意な変化は, SEP, VEP とともに caffeine 投与, placebo 投与の如何に関わらずほとんど認められなかった。頂点間振幅においても, SEP, VEP とともに有意な変化は caffeine 投与, placebo 投与の如何に関わらず散発的であり, 一定の傾向は認められなかった。これに対し, caffeine 投与後の VEP の記録誘導における脳波の有意な変化は, 主として  $\alpha$  帯域 power% の増加と  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\beta$  各帯域 power% の減少であり, Herrmann の報告<sup>34,35</sup>) と類似していたが, placebo 投与の場合にもやや類似した変化が認められた他,  $\alpha_2$  帯域 power% の有意な減少なども認められた。また, caffeine 投与後の SEP の記録誘導における脳波の有意な変化は, 主に  $\alpha_1$  帯域 power% の増加と  $\beta_2$  帯域 power% の減少であるばかりでなく, caffeine 投与群よりも placebo 投与群において  $\alpha$  帯域 power% が有意に増加していた。caffeine は中枢神経刺激剤であり<sup>1)</sup>, 本研究で投与されたような少量では大脳皮質を興奮させる作用がある<sup>36)</sup>。しかし, 本研究では, 大脳皮質由来の SEP の P3 成分以降や VEP の N3 成分以降の成分において, 先に報告した AEP に対する caffeine の効果<sup>7)</sup> と比較して有意な変化があまり明確には認められず, また SEP と VEP の間や, これらの記録誘導による脳波の間でも異なった変化が出現していた。以上より, 先の AEP と脳波に関する報告<sup>7)</sup> とは異なり, caffeine は SEP, VEP やそれぞれの記録誘導の脳波には大きな影響を与えなかった。

これらの原因として, caffeine の投与量に関係があると考えられた。つまり, 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)<sup>37)</sup> の範囲内という, 少量摂取に概ね相当する量であったため, caffeine の効果が発現しにくかったのではないかと考えられた。caffeine 投与によって出現する副作用には, 本研究で認められたように, 落ちつきの欠如や胃部不快感, 利尿などがあるが, 本研究ではこれらの出現頻度が placebo 投与の場合と比較して有意に多くはなかったことから示唆された。

なお, caffeine が中枢神経系に直接作用するだけでなく, caffeine の末梢に対する効果も間接的に中枢神経系に影響を与えている可能性があることも推測された。例えば, caffeine には脳血管抵抗を増加させ, 脳血流量を減少させる作用がある<sup>36,38)</sup>。また, これに関連した報告として, Cameron ら<sup>39)</sup> は本研究の投与量とほぼ同量の caffeine (平均250mg) を静脈注射または経口によって

投与し, PET (positron emission tomography) により脳血流量の変化を検討した結果, 脳全体の血流量が投与後15分, 45分に約30%減少したと報告している。これらを総合すると, caffeine が末梢から脳に何らかの影響を与えている可能性は否定できないと考えられた。なお, Cameron ら<sup>39)</sup> は, 同じ報告の中で, 脳の左右の違いなどによる脳血流量の局所的な差は認められなかったとしている。このことから, 大脳皮質の体性感覚野, 視覚野における caffeine の効果に違いがあったという可能性については, 脳血流量の点からはむしろ否定的であると考えられた。

## 結 論

成人男性健常被験者25名 (T 群) を対象とし, caffeine の経口投与後の右正中神経電気刺激による SEP (体性感覚誘発電位), 閃光刺激による VEP (視覚性誘発電位) とそれぞれの記録誘導の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  $C_3' \rightarrow A_{1+2}$  (単極誘導) と  $C_3' \rightarrow F_3'$  (双極誘導) から SEP とその記録誘導の脳波を, 頭皮上の  $O_1 \rightarrow A_{1+2}$  (単極誘導) と  $O_1 \rightarrow Cz$  (双極誘導) から VEP とその記録誘導の脳波を, 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 投与後の成分潜時については SEP, VEP とともに有意差はほとんど認められなかった。また, 頂点間振幅においても有意な変化は SEP, VEP のいずれも散発的であり, 一定の傾向は認められなかった。
2. 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, 基本的には  $\alpha$  帯域 power% の増加と  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\beta$  各帯域 power% の減少であったが, 先の AEP と脳波に関する報告と比べ, SEP, VEP のいずれも明確ではなかった。
3. 以上より, 本研究において投与した caffeine の量では SEP, VEP やそれぞれの記録誘導の脳波に大きな影響を与えなかった。

## 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。

## 文 献

1. Roll, T. W.: The xanthines. *In*: The pharmacological basis of thrapeutics (Goodman, L. S. and Gilman, A., eds.), 6 th edition, Macmillan Publishing Co. Inc., New York, 1980, pp. 592-607
2. Greden, J. F.: Anxiety or caffeinism: A diagnostic dilemma. *Am. J. Psychiat.*, **131**: 1089-1092, 1974
3. 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
4. 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
5. Wolpaw, J. R. and Penry, J. K.: Effects of ethanol, caffeine, and placebo on the auditory evoked response. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **44**: 568-574, 1978
6. 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
7. 山西一成, 井崎ゆみ子, 大蔵雅夫, 生田琢己 他: 聴覚性誘発電位 (AEP) および脳波に対する caffeine の効果. 四国医誌, **54**: 26-38, 1998
8. 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
9. Shagass, C.: Evoked potentials in adult psychiatry. *In*: EEG and Evoked Potentials in Psychiatry and Behavioral Neurology (Hughes, J. R. and Wilson, W. P., eds.), Butterworths, Boston, 1983, pp. 169-210
10. Conners, C. K.: The acute effects of caffeine on evoked response, vigilance, and activity level in hyperkinetic children. *Journal of abnormal child psychology*, **7**: 145-151, 1979
11. Azucona, O., Barbanoj, M. J., Torrent, J. and Jané, F.: Evaluation of the central effects alcohol and caffeine interaction. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **40**: 393-400, 1995
12. 香川公一, 中山浩, 兼田康宏, 生田琢己 他: 健常成人の体性感覚誘発電位 (SEP) と脳波の性差. 四国医誌, **54**: 39-49, 1998
13. Kaneda, Y., Nakayama, H., Kagawa, K., Ikuta T., et al.: Sex difference in visual evoked potential and electroencephalogram of healthy adults. *Tokushima J. Exp. Med.*, **43**: 143-157, 1997
14. 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
15. 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
16. 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
17. Jaspas, H.: Ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **10**: 371-175, 1958
18. 大蔵雅夫, 斎藤和博: 体知覚性誘発電位 (SEP) 記録のための至適刺激パルス幅. 四国医誌, **44**: 50-58, 1988
19. 大蔵雅夫, 斎藤和博: 体知覚性誘発電位 (SEP) 記録のための至適電極配置. 四国医誌, **44**: 59-77, 1988
20. Shagass, C. and Schwartz, M.: Evoked potential studies in psychiatric patient. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **112**: 526-542, 1964
21. Ikuta, T., Furuta, N., Kondo, K. and Ohe, S.: The waveform of the group mean SEP of normal human subjects. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **49**: 250-256, 1980
22. 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
23. Saletu, B., Saletu, M. and Itil, T. M.: Effect of minor and major tranquilizers on somatosensory evoked postentials. *Psychopharmacologia*, **24**: 347-358, 1972
24. 柿木隆介: 正中神経刺激による体性感覚誘発電位 (SEP) の発生起源 1. 短潜時成分. 臨床脳

- 波, 33 : 816-822, 1991
25. Goff, W. R., Allison, T., Shapiro, A. and Rosner, B. S. : Cerebral somatosensory responses evoked during sleep in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 21 : 1-9, 1966
  26. Abrahamian, H. A., Allison, T., Goff, W. R. and Rosner, B. S. : Effects of thiopental on human cerebral evoked response. *Anesthesiology.*, 24 : 650-657, 1963
  27. 加藤元博 : 中・長潜時体性感覚誘発電位. 脳脊髄誘発電位 (中西孝雄 編), 朝倉書店, 東京, 1996, pp. 26-36
  28. Goff, W. R., Rosner, B. S. and Allison, T. : Distribution of cerebral somatosensory evoked responses in normal man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 14 : 697-713, 1962
  29. 筒井純 : 視覚誘発電位のトポグラフィ. 臨床脳波, 29 : 445-449, 1987
  30. Nieuwenhyus, R., Voogd, J. and van Huijzen, Chr. : The human central nervous system-A synopsis and atlas, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988 ; 水野昇, 岩堀修明, 中村泰尚 (訳) : 図説中枢神経系, 医学書院, 東京, 1991, pp. 171-175
  31. Cigánek, L. : The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 13 : 165, 1961
  32. Peacock Jr., S. M. : Averaged "after-activity" and the alpha regeneration cycle. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 28 : 287-295, 1970
  33. 枝川浩二, 植村桂次, 吉松誠, 大蔵雅夫 他 : 健常成人の対側, 同側および両側眼への閃光刺激による視覚性誘発電位 (VEP) の差異. 四国医誌, 53 : 258-268, 1997
  34. Herrmann, W.M. : Entwicklung und kritische Bewertung eines objektiven Verfahrens zur elektroenzephalographischen klassifizierung von Psychopharmaka. Universitätsklinikum Charlottenbrugg 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. 植木昭和 : 中枢興奮薬. 現代の薬理学 (田中潔 編), 改訂15版, 金原出版, 東京, 1988, pp. 152-158
  37. 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
  38. 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
  39. Cameron, O.G., Modell, J. G. and Hariharan, M. : Caffeine and human cerebral flow : a positron emission tomography study. *Life Sciences*, 47 : 1141-1146, 1990

## *The effects of caffeine on the human Somatosensory evoked potential (SEP), visual evoked potential (VEP) and EEG*

*Kazunari Yamanishi, Yumiko Izaki, Masao Okura, Takumi Ikuta, Koji Edagawa, Ken Okada and Hiromichi Okabe*

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

*(Director : Prof. Takumi Ikuta)*

### SUMMARY

The effects of caffeine on central nervous system were investigated with SEP and VEP (EPs). The subjects were 25 healthy male volunteers aged 24-44 with a mean caffeine consumption of 251.4 mg/day, and were divided into the light and heavy consumer groups according to DSM-IV criteria for caffeine intoxication. They were given 3 mg/kg of body weight of caffeine or placebo in a double-blind cross-over design. EEGs containing SEPs evoked by electric stimuli to the right median nerve and VEPs by flash stimuli were recorded before, 30, 60, 90 minutes after dosing. The consecutive changes in EPs and EEG power% were studied and the following results were obtained.

1. Overall subjects had few components with significant changes in latencies and amplitudes of SEP and VEP after administration of caffeine.
2. EEGs recorded together with EPs showed a significant increase in  $\alpha_1$  power% and a significant decrease in  $\delta$ ,  $\theta$  and  $\beta_2$  power%.
3. There were also no significant differences in EPs measures and EEGs between the light and heavy consumer groups, except for EEG power% of VEP with the heavy costumer group showing an earlier appearance of changes.

In conclusion, 3 mg/kg of body weight of caffeine administered in the present study did not effect on SEP and VEP as well as EEGs.

Key words : somatosensory evoked potential, visual evoked potential, EEG, double-blind cross-over design