

慢性ネコの漸増反応および増強反応に及ぼす向精神薬の影響：視床投射系に対する作用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8788

慢性ネコの漸増反応および増強反応に及ぼす向精神薬の影響-視床投射系に対する作用-

金沢大学医学部神経精神医学教室 (主任：山口成良教授)

福井大学教育学部心理学教室 (主任：藤沢 清教授)

中 村 圭 佐

(昭和54年8月8日受付)

Morison と Dempsey の報告以来、漸増反応 (recruiting response)¹⁾ および増強反応 (augmenting response)²⁾ について多くの研究がなされ、視床-皮質投射系に関する豊富な資料を提供した。すなわちこれらの反応が駆動される視床核の種類、誘発される皮質、皮質下の部位および反応の波形上の特徴などの報告がなされた。これらの研究の初期の大部分はいわゆる急性実験のものであり、麻酔または非動化した動物を固定台に固定した状態においてなされたものであり、慢性に電極を植え込んだ動物を用いて、無麻酔・無拘束の比較的生理的な状態に近い状況についての観察は少ない。

しかし、非特殊系に属する視床核を刺激して誘発される漸増反応については、慢性ネコの無麻酔状態において、覚醒時にも漸増反応が誘発され (Evarts ら³⁾)、またその反応波形は覚醒および自然睡眠中の各状態で異なることが指摘され (大熊ら⁴⁾、Yamaguchi ら^{5), 6)}、Allison⁷⁾)、さらに平均加算した漸増反応の形態と動物の意識状態との相関が詳細に検討され (山口⁸⁾、安藤⁹⁾) またこれらに基づいて、漸増反応に及ぼす向精神薬の影響が検討されている (竹島¹⁰⁾、武内¹¹⁾)。

これに対して視床皮質投射系のもう一つの系、すなわち特殊系に属する視床核を電気刺激し皮質で誘発される増強反応については、現在まで、慢性動物を用いた詳細な検討はなされていない^{12), 13)}。

そこで本報告では、慢性に電極を植え込んだ無麻酔・無拘束状態のネコを用いて、覚醒・睡眠状態における増強反応の形態上の特徴を、平均加算してもとめた波形からまず明らかにし、さらに向精神薬として主

として benzodiazepine 系の穏和精神安定剤 minor tranquilizer (diazepam, clonazepam, estazolam) および 3 環系の抗うつ剤 antidepressant (imipramine, amitriptyline) を投与することによって、漸増反応ならびに増強反応が如何なる変化を受けるかについて明らかにし、これらの薬物の視床-皮質投射系に及ぼす影響について検討する。

実験対象および方法

本実験にはよく馴れた成熟ネコ 22 匹を用いた。

電極植え込み手術および実験手続の要は Yamaguchi ら⁶⁾、安藤⁹⁾、竹島¹⁰⁾、武内¹¹⁾ に記載された方法に従って行なった。電極類植え込み手術は pentobarbital (Nembutal) 麻酔下で行ない、皮膚切開の場合にはさらに Carbocain による局所麻酔を行なった。記録用皮質電極としては直径 2 mm のステンレス鋼のねじを用い、頭蓋骨を通して硬膜上に接するよう植え込んだ。植え込み部位は両側の運動領 (anterior sigmoid gyrus : ASG) および体性感覚領 (posterior sigmoid gyrus : PSG) とした。不関電極としては前頭洞上壁のほぼ正中に、また接地用電極としては後頭部後頭結節の直前に、それぞれねじ電極を植え込んだ。

深部電極には同心針電極を用いたが、ステンレス鋼ルンバール針 (細型) に 34 ゲージのエナメル線を挿入し、Epoxyite により焼き付け絶縁して作製した。同心針電極の内針と外針の先端距離は約 1 mm で、それぞれ先端約 0.5 mm の絶縁塗料を剥離した。これらの深部電極を刺激用あるいは深部脳波記録用電極として用いた。深部電極の植え込み部位は刺激部位として視床非

Influences of Psychotropic Drugs on the Recruiting and the Augmenting Responses in Chronic Cats. - Effects on the Thalamic Projection Systems - **Keisuke Nakamura**, Department of Neuropsychiatry (Director : Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University and Department of Psychology (Director : Prof. K. Fujisawa), Faculty of Education, Fukui University.

特殊核の正中外側核 (Nucleus centralis lateralis, CL と略記) および視床特殊核の第2次求心性中継核に分類される (Ajmone Marsan¹⁴⁾) 視床腹外側核 (Nucleus ventralis lateralis, VL と略記), また深部脳波導出部位として背側海馬および中脳網様体とした。これら深部への電極挿入は, Jasper ら¹⁵⁾ および Snider ら¹⁶⁾ の脳図表に基づき, 東大脳研式脳定位固定装置を用いて行なった。さらに深部電極の正確な定位のために CL では電気刺激により皮質に広汎に漸増反応が誘発されることを, VL では同側皮質に増強反応が誘発されることを, また背側海馬では電極刺入時の損傷発射が出現することをそれぞれ指標とした。

眼球運動記録用の電極として, 7 芯の細いビニール被覆線の先端を露出し, ループ状にまとめた電極を用い, 両側外眼角の側方皮下に留置し, 筋電図記録用には同様の電極を, 両側頸筋に留置した。以上の全ての電極を 7 芯のビニール被覆線によって Winchester プラグにハンダ付けし, プラグを歯科用合成樹脂を用いて頭蓋骨に固定した。このプラグにソケットを装着することにより, 慢性実験の記録・観察が随時可能となる。

無拘束状態での慢性実験は, 手術の影響からの回復期間として, 少なくとも2週間を経過してから行なった。実験は遮音され, 温度調節ができる実験室内で行なわれ, ネコはシールドルーム内の観察箱に入れられた。観察箱の前面は一方ガラスとし, 後壁には鏡を取り付けて, 実験中の動物の行動を十分観察できるようにした。動物は下記の記録・刺激に関する電極類のリード線でつながれるが, 観察箱内を自由に移動でき, 大小便も設置した砂箱内でできるようにした。

記録は上記の皮質および深部脳波, 眼球運動, 筋電図と, 呼吸曲線および心電図を加えたポリグラフィ記録とした。呼吸曲線は硫酸亜鉛溶液を満たしたゴム管を腹部に巻くことによって記録し, 心電図は前肢に固定した皿電極より導出した。以上のポリグラフィは日本光電製の 13 素子インク書き脳波計 (MG - 132) を用いて記録され, さらにその出力から日本光電製磁気記録再生装置 (SDR - 41) またはソニーマグネスケール製データレコーダー (DFR - 3515) に, 刺激駆動パルスとともに磁気記録された。その他実験中のモニターとして, 2 現象ブラウン管オシロスコープ (日本光電製 VC - 6) によって脳波波形を, データ処理用電子計算機 (日本光電製 ATAC - 401) により平均加算反応波形を観察できるようにした。

観察・記録実験は薬物投与前の対照記録 control recording とそれに引き続き行なわれる薬物投

与後の記録から成る。対照記録は観察箱に入れられ, 電極類を装着された動物が落ち着いてから開始され, 脳波上に紡錘波が最初に出現してから少なくとも2時間, 下記の覚醒・睡眠状態の4期を観察し得るまで行なった。

薬物投与後のポリグラフィ記録, 視床核刺激に対する反応の記録および行動観察は, 原則として4時間にわたって行なった。

視床核 (CL と VL) の刺激にはアイソレータ付き電子管刺激装置 (日本光電製 MSE - 3) を用い, パルス幅 0.5 msec の矩形波を連続 80 回与えた。刺激頻度は安藤⁹⁾の報告で至適頻度とされた 8c/sec とした。刺激電圧の決定は実験ごとに記録に先立って行なわれ, 典型的な漸増反応および増強反応を誘発し得る, 最も低い電圧を用いた。刺激は, 薬物投与前の対照記録においては, 4 期に大別した各覚醒・睡眠状態で, 漸増反応および増強反応をそれぞれ少なくとも2回は観察できるよう, くり返し行なった。薬物投与後の刺激は, 投与直後の 10 分間では2分ごとに, 60 分まででは10分ごとに行ない, その後は実験終了まで 10 ~ 20 分ごとに行なったが, 動物の覚醒・睡眠状態の変化によって必要と考えられる場合には適宜追加して行なった。

ネコの覚醒, 睡眠状態については, Dement¹⁷⁾, Yamaguchi ら⁶⁾, 竹島¹⁰⁾らの細かい分類を参考としたが, Okuma ら¹⁸⁾, 武内¹¹⁾の記載に基づき, 動物の行動およびポリグラフィ記録から, 覚醒期 (wakefulness), 微睡期 (drowsiness), 紡錘波・徐波睡眠期 (spindling and slow-wave sleep), 逆説睡眠期 (paradoxical sleep) の4期に大別した。覚醒期では動物は動かか安静にしているが, 常に開眼している。皮質脳波には低振幅速波が出現し, 背側海馬脳波には 4c/sec 前後の θ 波がほぼ連続して出現する。微睡期では動物は坐るか, うずくまる姿勢をとり, 閉眼するが時にはうす目の状態である。皮質脳波には 5 ~ 8c/sec の低振幅, 不規則な徐波が認められ基礎波のわずかな徐波化が見られる。海馬脳波には律動性 θ 波も時に出現するが, その連続性は非常に悪く, さらにやや振幅を増した速波が混入しはじめる。紡錘波・徐波睡眠期では動物はうずくまるか横たわる姿勢となり閉眼している。この時期の初期には坐ったまま閉眼して頭を垂れていることもあり, また後期には横たわってぐったりした姿勢を示す。皮質脳波の特徴は 13c/sec 前後のいわゆる紡錘突発波 (spindle burst) の出現と, 高振幅の不規則性徐波の出現であるが, 初期には紡錘波が, 後期には高振幅徐波が優勢である。海馬脳波には不規則な高振幅徐波の出現が著しい。逆

説睡眠期では動物はぐったりと横たわり、筋電図は平坦となる。しばしば認められる筋肉の攣縮 (twitching) と急速眼球運動 (REM: rapid eye movements) が特徴的である。皮質脳波は覚醒時脳波に類似し、低振幅速波化する。海馬脳波はいわゆる律動性 θ 波が連続的に出現し、覚醒時に比較して連続性が良く、周波数も増加する点で異なる。

漸増反応および増強反応の平均加算反応波形は実験終了後、磁気記録した脳波を再生することによってもとめた。前記のデジタル型データ処理用電子計算機を用いて平均加算し、レクチコーダまたは X-Y レコーダ上に紙記録した。加算回数は 80 回、分析時間は 125msec または 100msec とした。さらに得られた平均加算波形については波形成分の潜時、振幅を計測し、処理を行なったが、具体的方法については結果でその都度述べる。

向精神薬は、穏和精神安定剤として benzodiazepine 系の diazepam, clonazepam, estazolam を、3 環系抗うつ剤として imipramine と amitriptyline を使用し、また対照として生理的食塩水 (saline) を使用した。その他上記の薬物効果の参考に供するために、chlorpromazine, haloperidol の強力精神安定剤 major tranquilizer や methamphetamine (Philopon) および pentobarbital (Nembutal) をも使用した。これらの薬物は大腿部内側の伏在静脈に注射した。なお同じ動物を用いてくりかえし実験する場合に は少なくとも 1 週間の間隔をおいた。

薬物の投与量および投与実験例数は次のごとくであるが薬物投与量は大量投与を避け、日常臨床で用いられている程度の量とした。Diazepam 0.5 mg/kg 8 例、1 mg/kg 8 例、clonazepam 0.1 mg/kg 5 例、0.2 mg/kg 6 例、estazolam 0.1 mg/kg 4 例、0.2 mg/kg 4 例であり穏和精神安定剤についての実験例数は 35 例である。また 3 環系抗うつ剤については、imipramine 1 mg/kg 8 例、2 mg/kg 2 例、amitriptyline 1 mg/kg 3 例、2 mg/kg 4 例の計 17 例である。さらに、chlorpromazine 1 mg/kg 3 例、haloperidol 0.1 mg/kg 2 例、pentobarbital 10 mg/kg 2 例、methamphetamine 0.5 mg/kg 3 例、および saline 4 例の計 14 例を行ない、全実験回数は 66 回であった。

一連の実験終了後、動物を犠牲に供し、深部電極の先端の正確な位置を確かめた。すなわち深部電極に 6V の直流を通じた後、10% ホルマリンにより灌流し、ツェロイジン包埋によって固定し、連続切片に Nissl 染色を行ない、針先の位置を鏡検で確かめた。視床核の名称については、Jasper ら¹⁵⁾の図表に従った。

実験成績

I. 無麻酔・無拘束ネコの覚醒水準の変化と増強反応

1. 視床特殊核 (VL) 刺激により誘発した皮質の平均加算反応波形の特徴と覚醒水準による変化

1). 増強反応の形態の特徴

無麻酔・無拘束ネコの視床非特殊核刺激によって誘発される皮質漸増反応の形態上の特徴およびその覚醒水準による変化については前述したごとく、平均加算波形などを用いて、すでになりに詳細に報告されている。そこで本報告ではまず、慢的に電極を植え込まれたネコを用いて、無麻酔・無拘束状態における視床特殊核の低頻度刺激により、皮質に誘発される反応、すなわち増強反応について、80 個平均加算した波形を用いてその形態上の特徴と、覚醒水準による変化の面から検討した。

図 1 は、実験後の脳標本で刺激電極の先端が視床 VL 核にあることを確かめた動物のものであるが、覚醒・睡眠状態の各期において、左側の視床 VL 核を 10 秒間、低頻度電気刺激し、皮質の両側 ASG および PSG から導出記録された増強反応を、それぞれ 80 個平均加算したものである。本図ならびに以後の図における反応波形の上方のふれは、不関電極に対して陰性になるよう記録されている。図の刺激と同側の L.ASG および L.PSG に見られるように、増強反応は刺激後短潜時で現われる陽-陰 2 相の急峻な反応成分を特徴とする。図の動物の場合にはそれに続いて持続の長い、第 2 陰相波が見られる。急峻な初期陽-陰性成分は紡錘波・徐波睡眠期でやや振幅が小さく、逆説睡眠期では増大している。これに対して第 2 陰相波は紡錘波・徐波睡眠期では頂点潜時および持続が長く、覚醒時および逆説睡眠期のものとは著しく異なる。

漸増反応を記録できる皮質部位は、視床刺激部位と同側だけであり、漸増反応の両側性とは異なる。また ASG と PSG との比較では、反応波形とその成分は同一個体内の同一覚醒水準内では類似しているが、振幅については図に見られるように、一般に PSG から導出される反応の方が ASG のものより大きい。

図 2 は刺激電極の先端が左 VL にあった他のネコの左右 ASG の増強反応である。反応波形を細かく見ると、第 2 陰相波の形態が、とくに微睡眠および紡錘波・徐波睡眠期において前図と異なるが、短潜時の急峻な陽-陰 2 相性成分とそれに続く陰性成分という反応波形の構成は、前図の動物の増強反応とよく類似している。

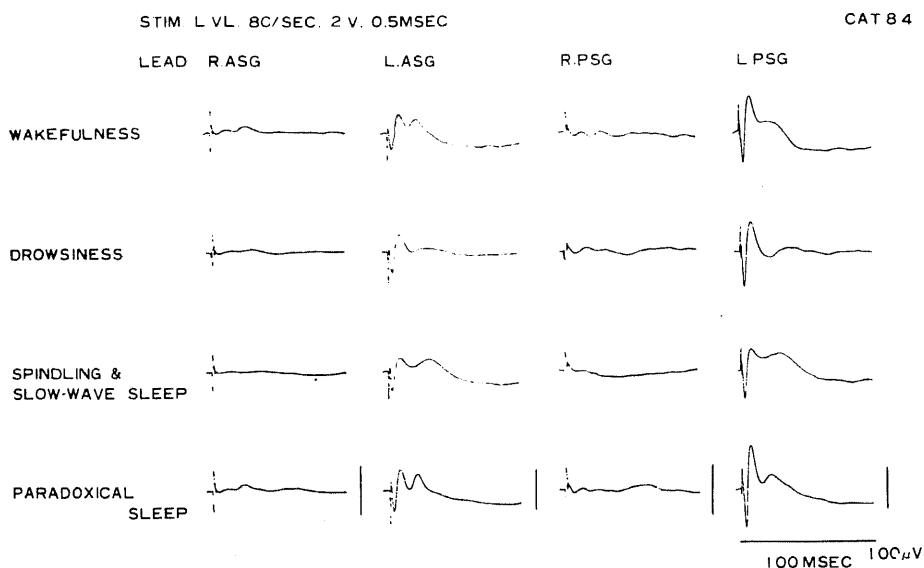


図1 各覚醒・睡眠状態における皮質上の平均加算増強反応

刺激部位: VL = Nucl. ventralis lateralis, 記録部位: ASG = Anterior sigmoid gyrus, PSG = Posterior sigmoid gyrus, R = 右側, L = 左側, 加算回数は80回, 反応の上向きが陰相(以後の図においても同様).

波刺激直後の急峻な陽-陰2相波とそれに続く持続の長い陰相波により構成される反応波形(タイプA)で, 刺激と同側皮質にのみ誘発される.

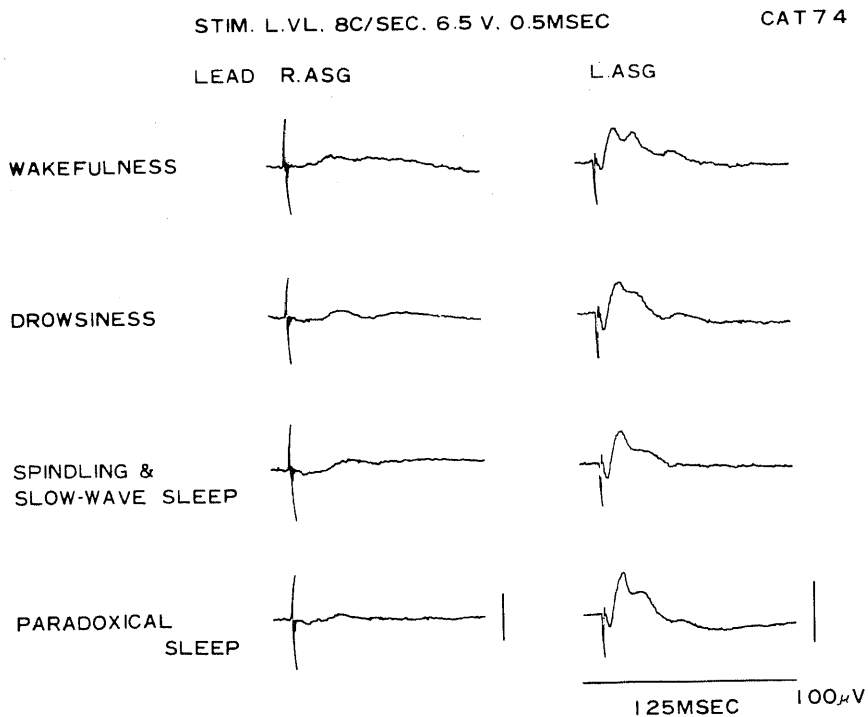


図2 各覚醒・睡眠状態における皮質上の平均加算増強反応

反応波形の構成は図1と同じだが, 覚醒水準による後期陰相波の変化がやや異なる.

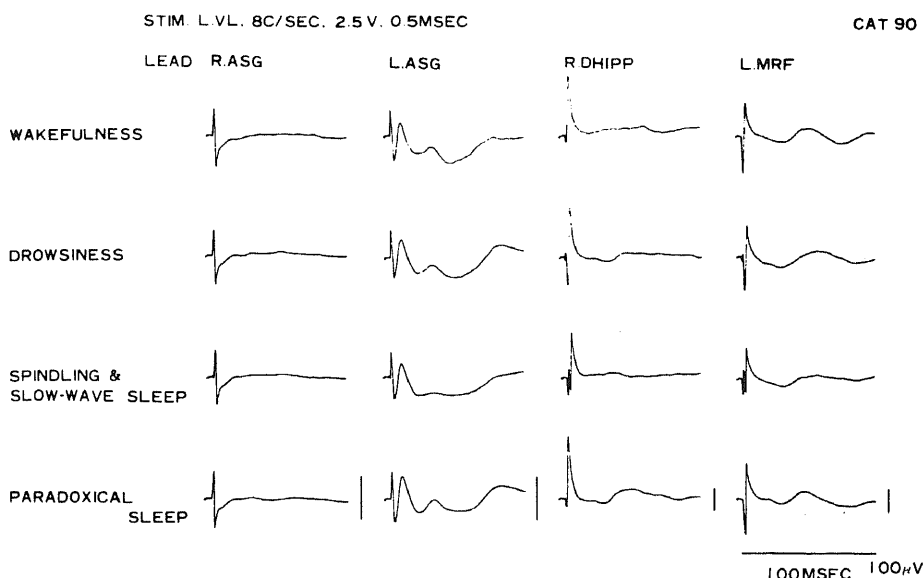


図3 各覚醒・睡眠状態における皮質、皮質下平均加算増強反応

記録部位：DHIPP = Dorsal hippocampus, MRF = Midbrain reticular formation.
刺激直後の陽-陰2相波に続き、第2の陽相波が明瞭で、後期の陽-陰2相波を形成する反応波形（タイプB）。

一方、同じく刺激電極の先端がVLにあることを確認した他の動物において、同一の刺激条件を用いた刺激であるが、異なるタイプの反応波形が誘発された。図3はその1例であるが、皮質の左右ASGの記録とともに、皮質下の背側海馬および中脳網様体の反応波形を参考までに示した。しかし、刺激と同側のL.ASGの反応波形に見られるように、刺激のartifactのためやや不明瞭だが、刺激直後に陽-陰2相性の急峻な反応成分が認められ、後に詳しく示すが図1および2で示した反応波形と比較して頂点潜時は等しく、またその振幅が紡錘波・徐波睡眠期にやや小さく、逆説睡眠期に増加する点も同様であった。図1,2のタイプの反応波形と異なる点は、その後に続く波形成分で見られ、陽相へのふれが大きく、いわば第2の陽相波を形成し、続いて陰相波が出現することである。この陰相波は紡錘波・徐波睡眠期では著しく不明瞭となり、逆説睡眠期では明瞭化する。なおこのタイプの増強反応も視床刺激部位と反対側の皮質ASGおよびPSGでは誘発されないという性質は同様である。

以上のように慢性ネコにおいて、視床VL核の低頻度電気刺激により、同側皮質に誘発される増強反応として、刺激直後の陽-陰2相性成分に続く反応成分のちがいで2つのタイプが観察された。ここではこれ

らをタイプA,Bと呼ぶことにするが、タイプAは刺激直後の陽-陰2相性の急峻な反応成分が顕著に出現し、続いて持続の長い第2陰相成分が見られる反応波形である。これに対してタイプBは初期の陽-陰2相性成分の後、顕著な陽相へのふれが見られ、第2の陽-陰2相性反応波形を示すものである。

2). 刺激強度による後期成分の変化

増強反応の2つのタイプに見られる第2陰相波あるいは第2陽-陰2相波はいずれも覚醒-睡眠状態によって変化することはすでに述べたが、同じ動物で刺激強度のちがいによるものと考えられる後期成分の変化が観察された。図4は同一個体の異なる実験日において観察した増強反応であるが、図の左側は刺激強度が1.5V、右側では1.7Vであった。覚醒期および逆説睡眠期の反応波形では、いずれも第2陽相波が明瞭に認められ、その点からタイプBと考えられる。しかし1.5V刺激ではそれに続く第2陰相成分はほとんど見られず、1.7Vの場合と異なった。さらに1.7V刺激の微睡期および紡錘波・徐波睡眠期の反応波形では、振幅が小さくやや不明瞭であるが、初期の陽-陰2相波に続いて、顕著な陽相波を経ることなく、持続の長い第2陰相波が観察された。

3). 増強反応と漸増反応の比較

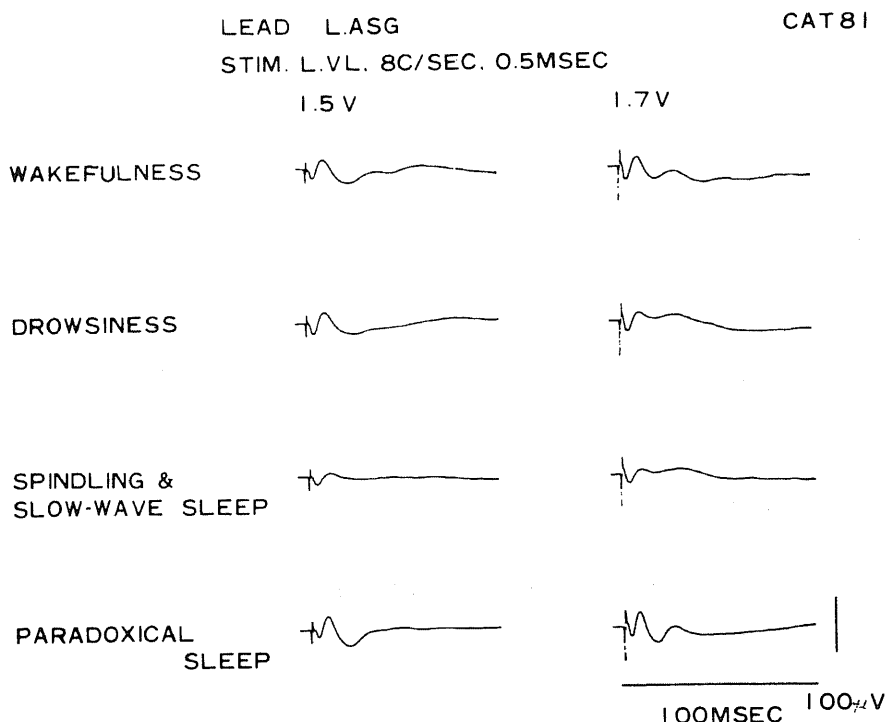


図4 刺激強度による後期反応波形の変化

覚醒期の波形はタイプBに属するが、刺激を強めると後期成分は、微睡期および紡錘波・徐波睡眠期ではタイプAに類似し、逆説睡眠期では再びタイプBの波形を示す。

さて、以上のような形態上の特徴をもつ増強反応を、各覚醒・睡眠状態における漸増反応と比較して示したのが図5である。図には増強反応のタイプにより2個体の両反応を示してある。それぞれ同一実験内、同一導出部位で記録したが、低頻度電気刺激を視床の異なる核（左側VLと右側CL）に与えて誘発したものである。漸増反応は刺激に対して反対側皮質からの記録であるが、いずれの例でもほぼ定型的な反応波形と、覚醒・睡眠状態による変化を示しており、増強反応のタイプによる、明瞭な差異は何等認められない。漸増反応は短潜時で振幅の小さい陰相波が出現するが、潜時約15msec、持続約50msecの陰相の反応波をもってその特徴とする。この長潜時陰相波は紡錘波・徐波睡眠期中にその振幅が最も大きく、また頂点潜時も延長するが、他の時期には振幅を減じ、反応の持続もやや短縮する性質を示す。

4). 増強反応の成分波形の計測結果

無麻酔・無拘束のネコにおける視床VL核の低頻度電気刺激により皮質から誘発される増強反応の形態上の特徴を示したが、平均加算された増強反応の各反応

成分の頂点潜時(peak latency)および振幅を計測した結果は以下のものであった。なおすでに述べたように、反応波形の個体差があり、また同一個体内でも実験間に主として刺激強度によると考えられる違いがあるので、計測したデータの集計に当たっては、1回の実験において4つの覚醒・睡眠状態の全てに計測可能な波形の有るものだけを採用了。さらに4状態ではほぼ均等な数ずつ集計されるよう配慮した。第2陽相波や第2陰相波は計測にあたって波形成分のピークを同定するのに困難な場合が多く、このような場合には集計の対象からはずしてある。計測の対象は刺激と同側のASGから記録した増強反応とした。

i) 頂点潜時

表1は初期の陽(P1)-陰(N1)2相波のそれぞれの頂点潜時の平均と標準偏差を示したもので、P1成分は4状態で計228反応、N1成分は310反応について集計したものである。増強反応のタイプ間に差がなかったので両群をまとめた結果のみを示した。P1成分は4msec前後で、覚醒・睡眠状態間に有意な差は見られない。これに対してN1成分は、そのほとんどが8～

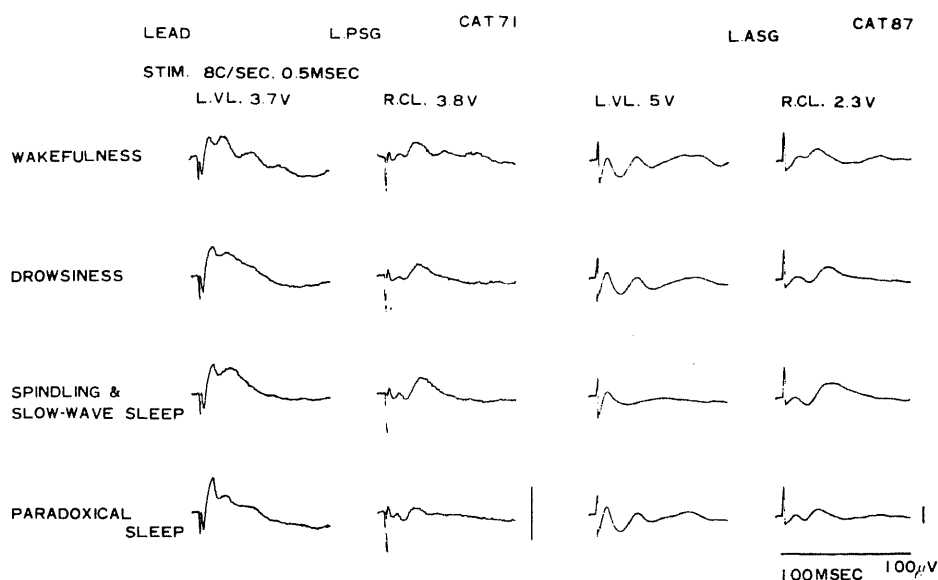


図5 各覚醒・睡眠状態における増強反応と漸増反応の比較

刺激部位: VL, CL = Nucl. centralis lateralis. 増強反応は刺激と同側, 漸増反応は反対側の左側の PSG からの記録.

増強反応のタイプは異なっても, 同じ部位で記録された漸増反応の覚醒水準に伴う変化は類似している.

STAGE	P1 LATENCY (N = 228)	N1 LATENCY (N = 310)
	MEAN $\pm$ SD (MSEC)	MEAN $\pm$ SD (MSEC)
WAKEFULNESS	4.3 $\pm$ 0.7	9.3 $\pm$ 1.4
DROWSINESS	4.4 $\pm$ 0.7	9.4 $\pm$ 1.4
SPINDLING AND SLOW-WAVE SLEEP	4.5 $\pm$ 0.6	9.8 $\pm$ 1.3
PARADOXICAL SLEEP	4.3 $\pm$ 0.7	9.1 $\pm$ 1.4

表1 増強反応の初期陽-陰2相波の頂点潜時

P1 = 初期陽相波と, N1 = 初期陰相波の頂点潜時を平均と標準偏差で比較してある.

いずれも紡錘波・徐波睡眠期で増加, 逆説睡眠期で減少する傾向を示すが, 統計的にはN1の紡錘波・徐波睡眠期と逆説睡眠期との差だけが有意.

STAGE	P2 LATENCY		
	TYPE A (N = 81)	TYPE B (N = 99)	TOTAL (N = 180)
	MEAN $\pm$ SD (MSEC)	MEAN $\pm$ SD (MSEC)	MEAN $\pm$ SD (MSEC)
WAKEFULNESS	17.7 $\pm$ 2.3	18.6 $\pm$ 2.7	18.2 $\pm$ 2.6
DROWSINESS	19.1 $\pm$ 3.0	18.7 $\pm$ 3.0	18.9 $\pm$ 3.0
SPINDLING AND SLOW-WAVE SLEEP	19.0 $\pm$ 3.1	19.0 $\pm$ 3.4	19.0 $\pm$ 3.3
PARADOXICAL SLEEP	17.2 $\pm$ 2.6	18.1 $\pm$ 2.7	17.7 $\pm$ 2.7

表2 増強反応第2陽相波の頂点潜時

各状態ともタイプ間に有意差はない. 全体の平均で紡錘波・徐波睡眠期では増加, 逆説睡眠期では減少する傾向が見られるが, 統計的には有意な差とは言えない.

10msecの範囲に認められた. 覚醒・睡眠状態により異なり, 紡錘波・徐波睡眠期(S)で最も長く, 逆説睡眠期(P)で最も短く, 覚醒期(W)と微睡期(D)がこの中間であった. 統計的にはライアン法¹⁹⁾による多重比較のt検定でSとPの間に1%水準で有意差が認められたが($t = 3.1818$, $df = 308$), 他はいずれの組み合わせでも有意な差とは言えなかった.

上記の初期陽-陰2相波に続いて見られる第2の陽相成分(P2)の頂点潜時については, 不明瞭で計測に

適さないと考えられるものが少なくなく, 4状態で計180反応波形について集計した. また前述のように増強反応のタイプにより異なることが予想されたので, 表2にはタイプ別の平均, 標準偏差と全体のものを示した. 表に見られるように覚醒期と逆説睡眠期でタイプBの頂点潜時がやや長い傾向が見られたが統計的には有意差は認められず(W: $t = 1.1634$, $df = 42$, P: $t = 1.1334$, $df = 40$)微睡期, 紡錘波・徐波睡眠期ではほぼ等しい. そこで全体の平均と標準偏

差を求めたところ、紡錘波・徐波睡眠期でやや長く、逆説睡眠期で短い傾向が見られたが、統計的には有意な差とは言えなかった（差が最大であるSとPについてのライアン法によるt検定で、 $t = 2.0337$, $df = 176$ ）。

表3には第2陰相波(N2)の頂点潜時の平均と標準偏差を増強反応のタイプ別に示した。4つの覚醒・睡眠期のいずれにおいても、タイプBはタイプAに対し有意に長い(表の右側はそれぞれのt検定の結果で、いずれも1%水準で有意)。しかし覚醒・睡眠状態によるN2成分の頂点潜時の変化は、両タイプとも同様な傾向を示し、微睡期、紡錘波・徐波睡眠期で長く、覚醒期はこれより短かく、逆説睡眠期では最も短かった。ただし統計的には両タイプとも覚醒・睡眠状態間で差があるとは言えなかった(ライアン法による多重比較のt検定でそれぞれのタイプの差が最大であるSとPの比較、タイプA： $t = 2.6049$, $df = 62$ 、タイプB： $t = 2.2745$, $df = 96$)。

ii). 振幅

振幅については、各反応成分の頂点から頂点までの

STAGE	N2 LATENCY		
	TYPE A (N = 66) MEAN ± SD (MSEC)	TYPE B (N = 100) MEAN ± SD (MSEC)	
WAKEFULNESS	23.9 ± 2.4	28.2 ± 4.0	$t = 3.5102$ $df = 35$
DROWSINESS	25.8 ± 3.0	29.2 ± 5.4	$t = 3.2652$ $df = 41$
SPINDLING AND SLOW-WAVE SLEEP	25.8 ± 3.7	30.3 ± 4.2	$t = 3.5627$ $df = 42$
PARADOXICAL SLEEP	23.1 ± 2.5	27.8 ± 4.2	$t = 3.9757$ $df = 40$

表3 増強反応第2陰相波の頂点潜時

各状態ともタイプBの方が有意に遅い。両タイプとも紡錘波・徐波睡眠期では増加、逆説睡眠期では減少傾向を示すが、統計的には有意とは言えない。

STAGE	P1-N1 AMPLITUDE (N = 204) MEAN ± SD (%)	N1-P2 AMPLITUDE (N = 162) MEAN ± SD (%)
WAKEFULNESS	(100)	(100)
DROWSINESS	107.4 ± 19.2	95.0 ± 30.2
SPINDLING AND SLOW-WAVE SLEEP	96.6 ± 25.0	77.4 ± 58.2
PARADOXICAL SLEEP	116.7 ± 19.4	134.1 ± 49.8

表4 増強反応の睡眠状態による振幅変化

初期陽-陰2相波(P1-N1)とそれに続く第2陽相波(N1-P2)の頂点間振幅について、覚醒期の振幅を基準にして百分率をもとめた。

いずれも紡錘波・徐波睡眠期では減少、逆説睡眠期では増加を示し、統計的にも状態間の差は有意。

いわゆる“peak to peak amplitude”を計測した。計測の対象は初期の陽-陰2相波(P1-N1)と、それに続く第2陽相波までの振幅(N1-P2)とした。なお、N1-P2の振幅には第1陰相波(N1)とともに、第2陰相波の変化による影響が大であることはすでに述べた反応波形の形態から明らかであり、間接的に第2陰相波の消長の程度を示すものと考えられる。

振幅は同一動物でも刺激強度により異なるので直接的に集計するのには問題があるが、各覚醒・睡眠状態での平均と標準偏差を示すと以下のようであった。なおP1-N1は計286反応、N1-P2は計212反応を用いて集計したものである。P1-N1振幅は、覚醒期： $57 \pm 28\mu V$ 、微睡期： $64 \pm 31\mu V$ 、紡錘波・徐波睡眠期： $60 \pm 35\mu V$ 、逆説睡眠期： $67 \pm 33\mu V$ であり、N1-P2振幅は、覚醒期： $45 \pm 41\mu V$ 、微睡期： $48 \pm 47\mu V$ 、紡錘波・徐波睡眠期： $34 \pm 33\mu V$ 、逆説睡眠期： $59 \pm 50\mu V$ であった。とくにN1-P2成分についてはばらつきが大きく、先に述べた集計の問題点が反映されていると考えられるが、2つの振幅の覚醒・睡眠状態による変化の傾向、とくに逆説睡眠期における両振幅の著しい増大は注目される。

そこで、実験ごとに覚醒時の振幅を基準とし、それに対する各反応波形の振幅の割合をもとめることにより覚醒水準による変化率を比較した。表4はその平均と標準偏差を示したものである。用いた反応波形数はP1-N1については各68、計204、N1-P2については各54、計162である。P1-N1成分の振幅は覚醒時に対して紡錘波・徐波睡眠期で減少、逆説睡眠期で増加し、微睡期は約107%でこの中間であった。統計的にも3状態間に有意差が見られ(ライアン法による多重比較で $df = 201$ 、PとS： $t = 5.4430$ 、DとS： $t = 2.9251$ 、PとD： $t = 2.5188$)、初期陽-陰2相波の振幅が覚醒・睡眠状態によって異なることが統計的に確認された。

N1-P2の振幅は、覚醒時に対して紡錘波・徐波睡眠期で著しく減少し、逆説睡眠期では逆に著しい増加を示した。微睡期はこの中間ではあるが、95%と覚醒時に対して減少する傾向を示した。3状態間の差は統計的にも有意であり($df = 159$ 、PとS： $t = 9.2662$ 、PとD： $t = 6.3899$ 、DとS： $t = 2.8763$)、N1-P2振幅も、覚醒・睡眠状態により明らかに異なることが示された。なお、N1-P2振幅の増減と、その後について出現するN2成分の消長との関係は、N1-P2振幅の増加はN2成分の抑制を、逆にN1-P2振幅の減少はN2成分の増大を主たる変動要因とすることはすでにのべた。

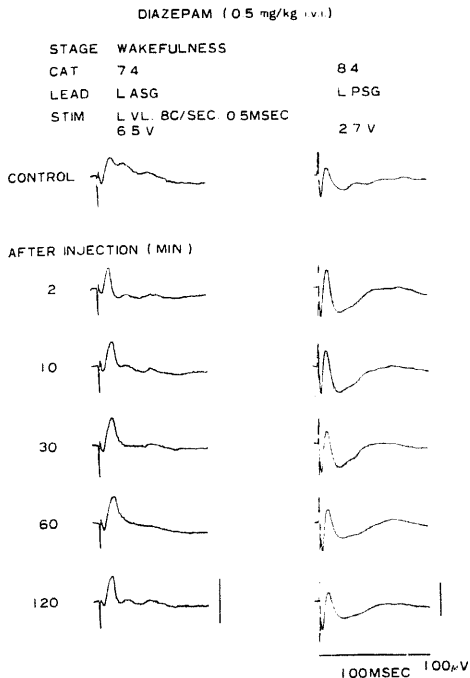


図6 Diazepam (0.5 mg/kg) 静注後の増強反応の変化

記録状態は覚醒期。左側のタイプ A の増強反応では第 2 陰相波の著しい抑制ないし消失が、右側のタイプ B では第 2 陽相波の明瞭化と第 2 陰相波の抑制が特徴的である。初期陽-陰 2 相波はいずれも注射後に増加を示す。

II. 向精神薬投与による漸増反応と増強反応の変化

1. Benzodiazepine 系薬物投与

Benzodiazepine 系薬物としては diazepam (0.5 mg/kg, 1 mg/kg), clonazepam (0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg), estazolam (0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg) を用いたが、ここでは主として diazepam 0.5 mg/kg 静注による漸増反応および増強反応に及ぼす影響について述べ、各薬物間の比較は反応成分の計測結果に基づいて II-3 で明らかにする。

1). 反応波形の形態上の変化

ネコに diazepam を 0.5 あるいは 1 mg/kg 静注すると、注射後 30 分ないし 1 時間にわたり覚醒状態を続ける場合が多く、この間に行動上興奮状態を示すものも少なくない。図 6 は注射後 2 時間における覚醒期の増強反応の変化を注射前のものと比較して示したもので、図の左側はタイプ A、右側はタイプ B の増強反応である。いずれのタイプにおいても、注射後直ちに、短潜時の陽-陰 2 相波の著しい振幅増加が認められる。右側の例では注射前のものに比較しておよそ 1.6 倍にも

達している。振幅増加は時間経過とともに小さくなる傾向を示すが、2 時間後の記録でもなお注射前より大であった。

Diazepam 投与による増強反応の変化として、さらに初期陽-陰 2 相波に続くタイプ A における陰相波、タイプ B における陽相波とそれに続く陰相波の顕著な変化が特徴であった。すなわち、図の左側タイプ A の注射前の反応波形に認められる陰相波は、注射後著しく抑制され、消失するかごくわずかに認められるのみである。これに対してタイプ B では、遅い陽相波の増強として見られ、またその後の陰相成分も抑制された。これらの影響は初期陽-陰 2 相波の場合と同様、時間とともに弱まる傾向にあるが、注射後 2 時間では注射前の状態には回復しない。

図 7 は同じ導出部位 (L ASG) から記録した増強反応 (図の左) と漸増反応 (図の右) を比較して示したものであるが、いずれも覚醒期に観察されたものである。増強反応はタイプ B に属し、すでに述べた遅い陽相成分の変化が特徴的に見られる。これに対して図の右側の漸増反応では、diazepam 投与による影響は長

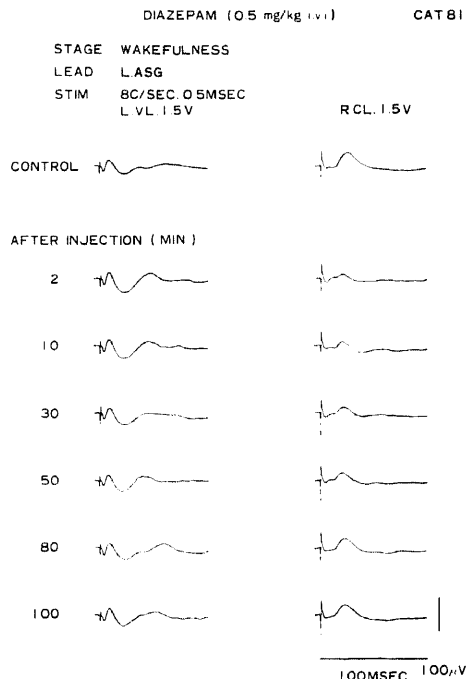


図7 Diazepam (0.5 mg/kg) 静注後の増強反応および漸増反応の変化

図の左側の増強反応は図6と同様な変化を示し、右側の漸増反応では長潜時陰相波が注射後、振幅の抑制、持続の短縮を示す。

潜時陰相波について明瞭に認められ、振幅の著しい抑制、持続の短縮、さらに頂点潜時の短縮が見られる。

2). 反応成分の頂点潜時および振幅の変化

増強反応および漸増反応の波形成分の頂点潜時や振幅は種々の要因によって変化することはすでにIで述べた。すなわち個体差、実験ごとに閾値を調べて決定される刺激強度などの違い、さらに覚醒・睡眠状態による変化などが主要な要因としてあげられる。そこでこれらの要因をできるだけ除外し、薬物の両反応に及ぼす影響を全体的にとらえるために、ここでは反応成分の頂点潜時および振幅の変化を、基準に対する相対値として算出した。すなわち、各実験の注射前に記録された反応波形について、実験ごとに4つの覚醒・睡眠状態のそれぞれにおける平均頂点潜時および平均振幅を求め、これを基準として用いた。注射後の各反応成分は、同じ覚醒・睡眠状態の基準に対して、頂点潜時についてはその差を、また振幅については比率（パーセント）をそれぞれ算出し、これらを変化に関する相対値として検討の対象とした。

i). 漸増反応の変化

漸増反応については、その特徴である長潜時陰相波

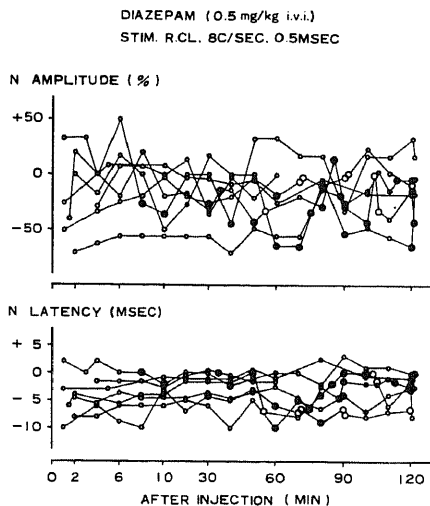


図8 Diazepam (0.5 mg/kg) 静注による漸増反応長潜時陰相波の振幅および頂点潜時の変化
図の小さい白丸は覚醒期、小さい黒丸は微睡期、大きい黒丸は紡錘波・徐波睡眠期、大きい白丸は逆説睡眠期のものを示す。注射前の各状態における反応を基準に、振幅(上図)は百分率を、頂点潜時(下図)は差をもとめた。縦軸は基準を0とした増減で示し、横軸は注射後の時間経過である。Diazepam 投与により漸増反応の長潜時陰相波は頂点潜時の短縮ならびに振幅の減少を示す。

の頂点潜時および振幅を検討した。図8は diazepam 0.5 mg/kg 静注後2時間までの頂点潜時と振幅の変化を個体ごとに示し、重ね書きしたものである。図の下に示した、頂点潜時の基準に対する差は、注射後明らかに短縮される。個体差が大きく、また個体によっては変動も大きい。およそ6ないし8msecまでの範囲の短縮を示した。記録された覚醒・睡眠状態はそれぞれ印を分けてプロットしてあるが、覚醒水準による一義的な差異は認められなかった。

図の上は振幅について基準(図では便宜的に0とした)に対する増減をパーセントで示してあるが、diazepam 投与後には明らかな振幅の抑制が認められた。覚醒水準による違いは明瞭ではないが、紡錘波・徐波睡眠期より強い振幅抑制を示すのに対して、逆説睡眠期では注射前の基準に近いものが多い傾向が認められる。

ii). 増強反応の変化

増強反応についてはまず刺激直後の陽-陰2相波の振幅(P1-N1 amplitude)と陰相波の頂点潜時(N1 latency)を検討対象とし、さらにIの結果に基づき、

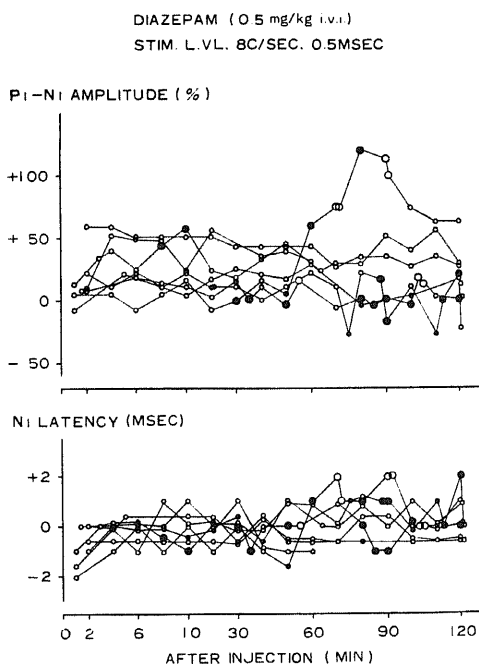


図9 Diazepam (0.5 mg/kg) 静注による増強反応初期陽-陰2相波の振幅および頂点潜時の変化
上図の振幅は注射後増加するが、後半に出現する紡錘波・徐波睡眠期では注射前の水準に近いものが多い。頂点潜時は注射後60分間までは短縮傾向を示す。

初期陰相波からそれに続く陽相波までの振幅(N1-P2 amplitude)について検討した。図9はdiazepam 0.5 mg/kg静注後における初期陽-陰2相波についての結果である。図の下の方の頂点潜時では、注射後8分までに、注射前に比較して等しいかあるいは短縮する傾向が見られるが、以後は基準値を中心にばらつき、一定の増減傾向は認められなかった。

図の上の振幅に関する結果で明らかなように、diazepam投与によって、増強反応の初期陽-陰2相波の振幅は、著しく増大した。個体内および個体間のばらつきは大きい、20%程度の増加を示すものが多く、また注射後60分以後に例外的変化を示した1例は除くとしても、50ないし60%に達する増加も観察された。なお覚醒水準に関して、紡錘波・徐波睡眠期では、注射前の基準振幅と大差のないことが注目された。

さて、初期陰相成分(N1)と、それに続く陽相成分(P2)までの振幅は、これらの成分の消長を直接的に示すことは言うまでもないが、さらに、その後続く遅い陰相波の消長を反映するものであることはすでに述べたとおりである。図10にdiazepam 0.5 mg/kg注射後のこれらN1-P2振幅の変化を示した。個体によ

り増加の程度は著しく異なるが、注射直後に顕著な増大を示した。この振幅増大は注射後30分までにその程度を徐々に減じ、以後は注射前の1.5倍増の範囲内の

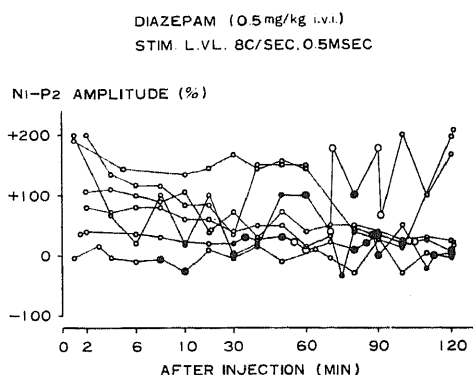


図10 Diazepam (0.5 mg/kg) 静注による増強反応後期成分の振幅の変化
第1陰相波と第2陽相波の頂点間振幅を計測し、前図と同様に処理した。
個体差が大きい、注射後著しく増加し、注射後60分までに増加の程度は漸次小さくなる。

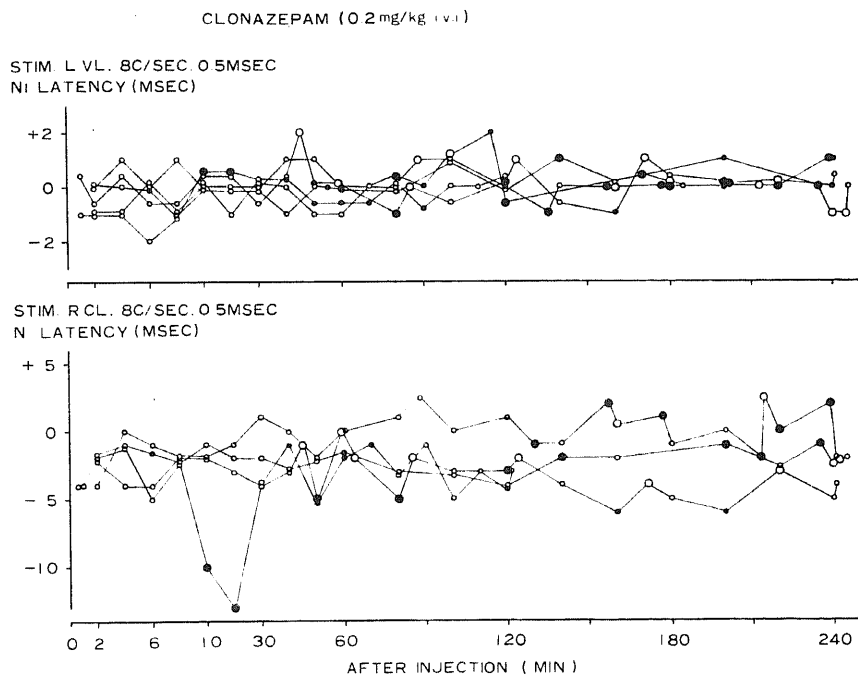


図11 Clonazepam (0.2 mg/kg) 静注による漸増反応長潜時陰相波ならびに増強反応初期陰相波の頂点潜時の変化
漸増反応(下図)では頂点潜時の短縮傾向が見られるが、増強反応(上図)では注射前の水準を中心にばらつく。

変動を示した。覚醒水準との関係については、著しい振幅増大を示した注射後30分までのものは、その大部分が覚醒時に観察されたものであり、紡錘波・徐波睡眠期や、逆説睡眠期はそれ以後の、いわば安定した時期に観察されるが、この時期においては、いずれの覚醒水準においても同程度の振幅増加が認められた。

3). 他の薬物による増強反応と漸増反応の変化

以上、diazepam 0.5 mg/kg 静注による漸増反応および増強反応における変化について述べたが、他の薬物の影響は以下のものであった。Clonazepam は薬量としては 0.1 mg/kg と 0.2 mg/kg を用いたが、いずれの場合にも、両反応に対して、上記の diazepam の場合と同様な効果を示した。しかしその効果の程度は、いずれの測定についても diazepam より小さかった。すなわち、漸増反応に対しては長潜時陰相波の振幅を抑制し、その頂点潜時を短縮させた(図11の下)が、いずれも diazepam 程には顕著ではない。一方増強反応に対しては、初期陰相波の頂点潜時は(図11の上)、注射後8分までに短縮傾向を示すものが多かったが、以後注射前の基準を中心に分散し、一定の傾向は認められなかった。増強反応の初期陽-陰2相波の振幅、およびその後の N1-P2 振幅はいずれも注射後に増大した。ただしその程度は両成分で異なり、P1-N1 振幅の増加は diazepam の顕著な増大効果に比して小さく、一方、N1-P2 振幅は diazepam と同程度の増大傾向を示した。

Estazolam (0.1 および 0.2 mg/kg) 投与では、とくに漸増反応に対する影響が前述した2つの薬物の場合とは異なる点が注目された。すなわち、漸増反応の長潜時陰相波の振幅抑制作用はほとんど認められず、また 0.2 mg/kg 投与において、その頂点潜時をむしろ延長させる傾向が認められた。一方増強反応に対しては、初期陽-陰2相波の P1-N1 振幅と、それに続く N1-P2 振幅においてやや増加する傾向が認められたが、diazepam 投与の場合に比較して顕著ではなく、個体間、個体内変動が大きかった。

なお強力精神安定剤の chlorpromazine 1 mg/kg や haloperidol 0.1 mg/kg、さらに pentobarbital 10 mg/kg 静注の影響を、上記のような両反応の各反応波の頂点潜時および振幅の変化の点から検討したが、それぞれ少数例でかつ個体差が大きく、一定の傾向は見い出せなかった。

2. 3環系抗うつ剤投与

3環系抗うつ剤としては imipramine (1 mg/kg, 2 mg/kg) と amitriptyline (1 mg/kg, 2 mg/kg)

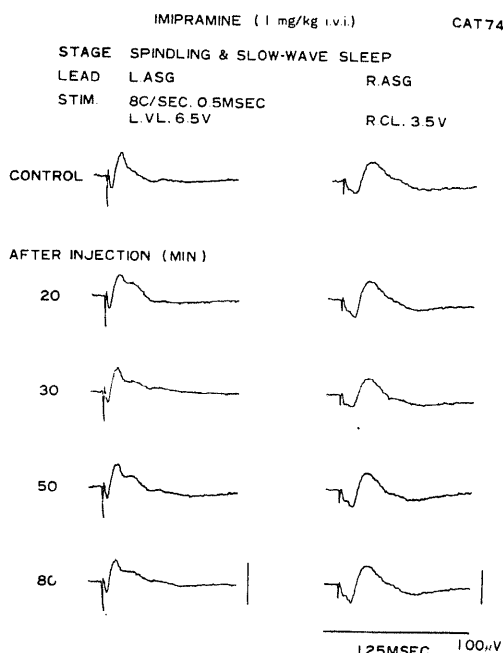


図12 Imipramine (1 mg/kg) 静注後の増強反応および漸増反応の変化
紡錘波・徐波睡眠期において、両反応とも刺激と同側皮質で記録したもの。
増強反応(左側)では注射後第2陰相波の増大が見られるが、漸増反応(右側)では著変なく、やや振幅の低下が見られる程度の変化を示す。

を用い、増強反応および漸増反応に対する影響を検討した。

1). 反応波形の形態上的変化

Imipramine あるいは amitriptyline の少量を静注すると、ネコは注射後数分以内、長くても10分以内に微睡眠を示し、紡錘波・徐波睡眠状態を示し、注射後120分間の後半には逆説睡眠期に入ることもある。Imipramine 1 mg/kg 静注後に、最も安定して出現する紡錘波・徐波睡眠期における増強反応と漸増反応の加算平均した波形を図12に示した。図の左側に示した増強反応においては、初期の陽-陰2相波に続く、第2陰相波の変化が注目される。この例では、注射前には不明瞭であるが、注射後明瞭な反応波形を示し、持続の長い第2陰相波を形成した。これに対して漸増反応においては、図の右側に見られるように注射後ほとんど変化の認められないものから、図13の紡錘波・徐波睡眠期および逆説睡眠期における漸増反応のように長潜時陰相波の振幅がやや抑制される傾向が認められ、増強反応の第2陰相波の振幅増加傾向とは異なる

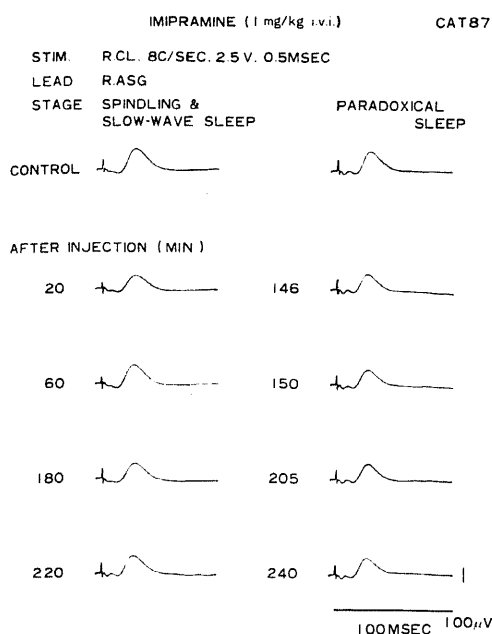


図13 Imipramine (1 mg / kg) 静注後の漸増反応の変化

紡錘波・徐波睡眠期（左側）と同様、逆説睡眠期（右側）においても長潜時陰相波の振幅抑制傾向が見られるが、その程度は軽い。

変化を示した。

一方, amitriptyline の両反応、とくに増強反応の後期陰相波および漸増反応の長潜時陰相波に対する影響は, imipramine の場合と異なり、いずれの振幅とも増加させる傾向を示した。図14はその1例であるが、図の左側、増強反応の第2陰相波の振幅増大は明瞭であり、また右側の漸増反応においても長潜時陰相波の振幅増加がかなり明瞭に認められる。

2). 反応成分の頂点潜時および振幅の変化

Benzodiazepine 系薬物の場合と同様な方法を用いて、漸増反応および増強反応の反応成分の頂点潜時と振幅についての注射後の変化を検討した。

i) 漸増反応の変化

漸増反応における長潜時陰相波の頂点潜時と振幅の注射後の変化を検討したが、図15は imipramine 1 mg / kg 静注の場合の結果である。図の下は頂点潜時の変化であるが、注射後10分までは覚醒期から微睡眠の状態が多く、この間の頂点潜時は個体によりばらつき、一定の傾向は認められない。しかし注射後20分以後、紡錘波・徐波睡眠期が安定して出現する状態では頂点潜時はやや短縮する傾向を示し、時間経過につれ基準のレベルに回復する傾向が認められた。逆説睡眠期の

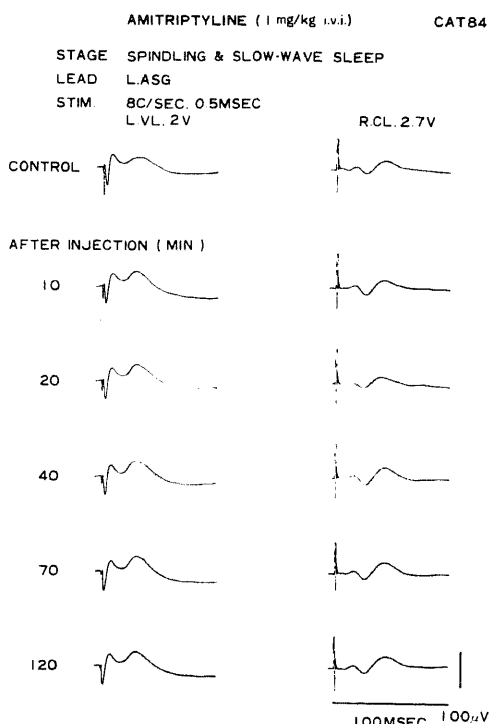


図14 Amitriptyline (1 mg / kg) 静注後の増強反応および漸増反応の変化

紡錘波・徐波睡眠期における記録であるが、増強反応（左側）の第2陰相波の増大が顕著であり、また漸増反応の長潜時陰相波も振幅増加傾向を示す。

漸増反応はその後に観察されたが、頂点潜時の変化に一定の傾向は認められない。このような imipramine 静注後の時間経過に伴う変化は振幅の減少傾向にこそ認められる（図の上）。

Amitriptyline の漸増反応に対する影響は、1 mg / kg および 2 mg / kg のいずれの薬量においても、個体間および個体内の変動が大きかったが、長潜時陰相波の振幅増大効果として認められ、前述した imipramine のこの成分に対する振幅抑制傾向とは異なる点が注目された。なお頂点潜時には一定の変化は認められなかった。

ii) 増強反応の変化

図16は増強反応の初期陽-陰2相波の頂点潜時（図の下）と振幅（図の上）の imipramine 1 mg / kg 静注後の変化を示している。図に見られるように、いずれの測定においても、基準に対して一方向的な変化は認められないが、頂点潜時については延長傾向を、振幅については増加傾向を示す反応が多く観察された。

これに対して初期陰相波と、それに続く陽相波との

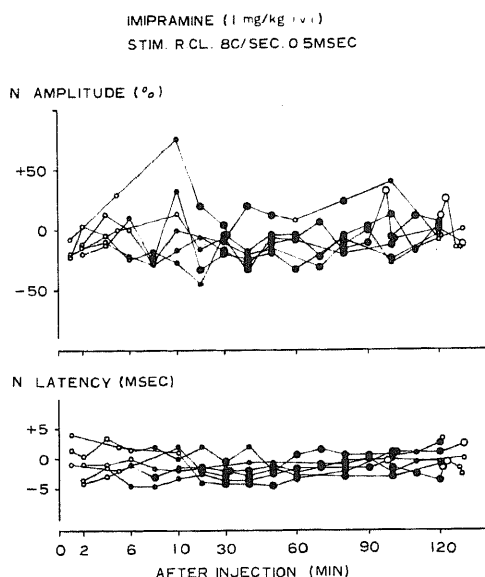


図 15 Imipramine (1 mg/kg) 静注による漸増反応
長潜時陰相波の振幅および頂点潜時の変化
相対値の算出方法、表示方法は図 8 と同じ。
Imipramine 投与によって漸増反応の長潜時陰相
波は振幅の抑制、頂点潜時の短縮する傾向を示す。

間の振幅 (N1 - P2 振幅) は、図 17 に示したよう
に、imipramine 投与により明らかに減少した。この
ことは、初期陽-陰 2 相波の振幅では増加を示す反応が
多いことを考慮すれば、すでに波形上の変化として示
したように、遅い陰相波の振幅増加を反映したものと
考えられる。このことは amitriptyline (1 mg/kg およ
び 2 mg/kg) 投与においても同様に認められ、N1 -
P2 振幅の減少は imipramine 投与の場合に比較して
さらに顕著であった。なお、amitriptyline 投与によ
る、初期陽-陰 2 相波の振幅および陰相波の頂点潜時
の時間経過に伴う変化には一定の傾向は認められな
かった。

iii) Methamphetamine の影響

精神興奮剤 (psychostimulants) である metham-
phetamine (Philopon) を 0.5 mg/kg 静注した場合の
漸増反応および増強反応の変化を検討したが、その 1
例で、増強反応の初期陽-陰 2 相波に関して示唆に富む
結果が得られたので図 18 に示した。図は漸増反応の長
潜時陰相波 (白丸) および、増強反応の初期陽-陰 2
相波 (黒丸) の振幅変化を示したものである。注射後 3
時間の範囲における、いずれも覚醒状態で観察された
反応波形であるが、視床 CL 核刺激による反応ではほ
とんど変化は見られず、これに対して、視床 VL 核刺激

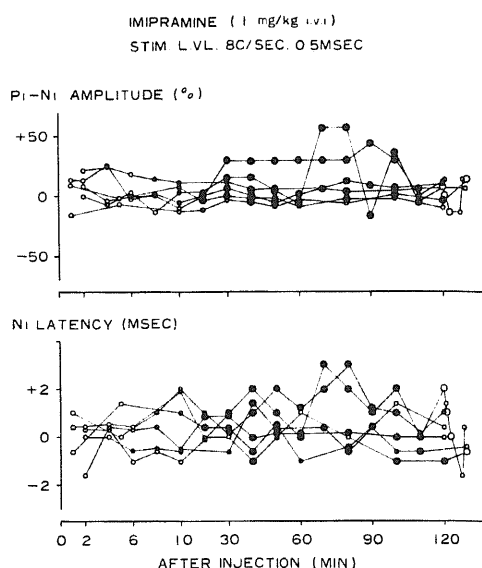


図 16 Imipramine (1 mg/kg) 静注による増強反応
初期陽-陰 2 相波の振幅および頂点潜時の変化
いずれも注射前の水準を中心にはらつき、imi-
pramine 投与による明瞭な変化は認められない。

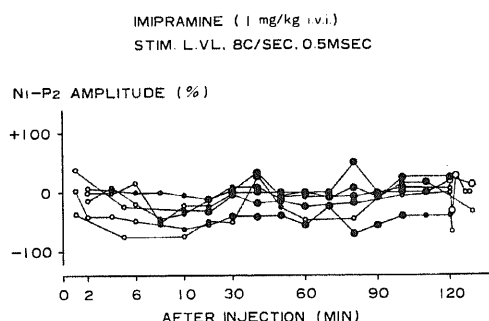


図 17 Imipramine (1 mg/kg) 静注による増強反応
後期成分の振幅の変化
第 1 陰相波と第 2 陽相波との頂点間振幅は imi-
pramine 投与により減少する。

による反応波形には、著しい振幅の増大が認められ
た。Methamphetamine の両反応に対するこのような
異なる効果は、頂点潜時についても認められ、漸増反
応の長潜時陰相波の頂点潜時は注射後も、ほぼ注射前
の範囲にあったのに対し、増強反応の初期陰相波の頂
点潜時では延長傾向が認められた。

3. 漸増反応および増強反応に及ぼす影響から見た 薬物間の比較

Benzodiazepine 系薬物ならびに 3 環系抗うつ剤投
与による漸増反応および増強反応の変化について、そ
れぞれ述べて来たが、ここでは両反応の反応成分の頂

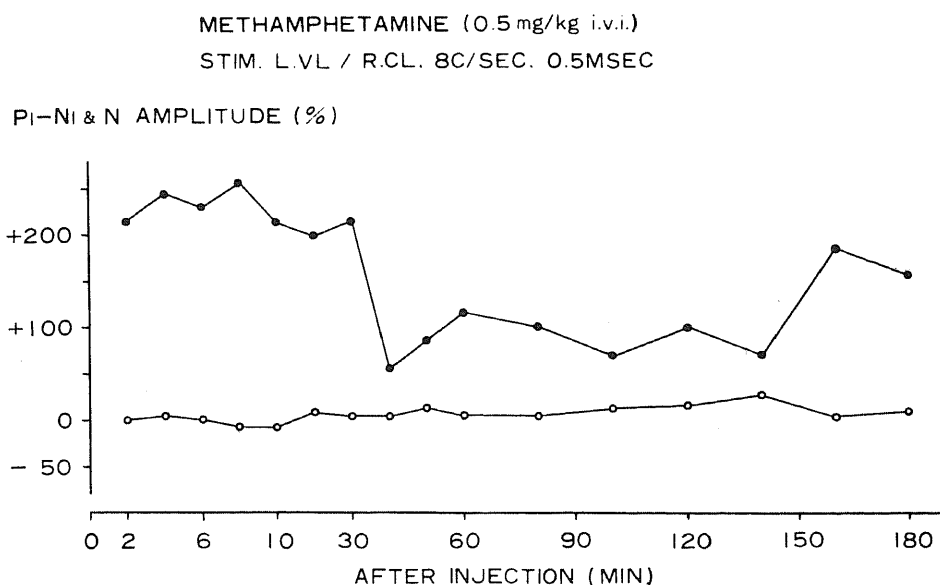


図18 Methamphetamine (0.5 mg/kg) 静注による増強反応初期陽一陰2相波および漸増反応長潜時陰相波の振幅の変化

相対値の算出方法は前図までと同様であるが、黒丸は増強反応、白丸は漸増反応を示すことが前図までと異なる。いずれも覚醒期の記録である。

漸増反応は注射後著変ないが、増強反応の初期成分の振幅は著しい増大を示す。

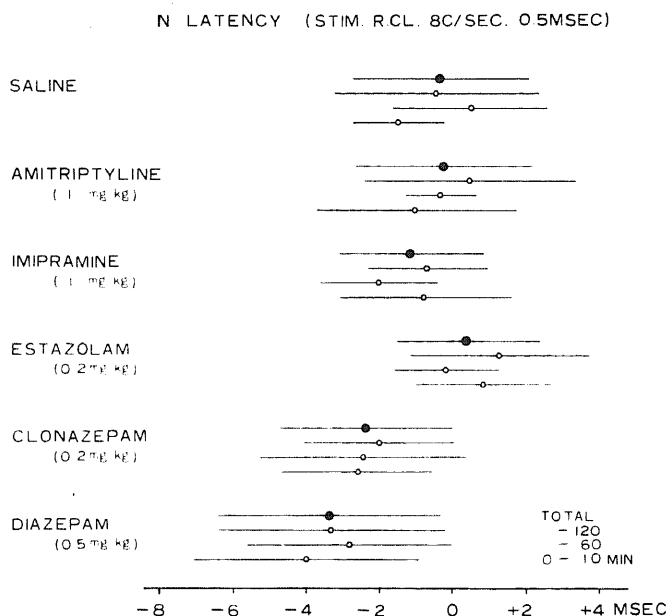


図19 漸増反応長潜時陰相波の頂点潜時の変化による薬物間の比較

用いた値は図8に示した方法で算出し、注射後120分までの全体の平均(黒丸)と標準偏差ならびに、注射後10分まで、以後60分まで、120分までの各時期のもの(白丸)を、基準(0)に対する差として示してある。

Diazepam, clonazepam による頂点潜時の短縮は顕著であり、薬物間に有意差が認められた。

点潜時および振幅に関する計測値に基づいて、薬物間の差異について比較検討する。比較の対象とした薬物ならびにその薬量は、diazepam 0.5 mg/kg, clonazepam 0.2 mg/kg, estazolam 0.2 mg/kg, imipramine 1 mg/kg, および amitriptyline 1 mg/kg であり、これに对照として生理的食塩水 (saline) 投与を加えた計 6 群である。

1) 漸増反応による比較

漸増反応については、長潜時陰相波の頂点潜時および振幅の、注射前を基準とした差および割合を用いて比較した (算出方法は II-1-2)。この比較に用いられた漸増反応は注射後 120 分までに観察されたものであり、その数は各薬物によって異なるが、総計 406 の反応波形である。

図 19 は頂点潜時の変化を各薬物ごとに平均と標準偏差で示したものである。大きい黒丸で示したものが、注射後 120 分間の全体の平均であるが、各薬物の 3 つの白丸は、注射後の時間経過を便宜的に 0~10 分、~60 分、~120 分の 3 つに分け、それぞれの平均を下から順に示したものである。横軸は、基準を 0 とし、これに対する増加 (正)、減少 (負) として示してある。

いずれの薬物においても、標準偏差は大きく、個体差を含めて、反応波形によるばらつきが大きいことが

示唆される。120 分間全体の平均で見ると、diazepam (以下 D) と clonazepam (以下 C) は頂点潜時を短縮し、estazolam (以下 E), amitriptyline (以下 A) および生理的食塩水 (以下 S) は基準のレベルにあり、imipramine (以下 I) はこの中間に位置した。120 分間全体の平均についての分散分析の結果、1% 水準で有意差が認められた ($F = 24.2581$, $df = 5/400$)。そこでライアン法による多重比較の t 検定を行なったところ、まず benzodiazepine 系薬物については、clonazepam は saline に比し有意に小さく ($t = 4.2881$, $df = 110$)、さらに diazepam は clonazepam より有意に小さい ($t = 2.4660$, $df = 176$)。Estazolam の平均値における増加は生理的食塩水に比し有意な変化とはいえない ($t = 1.3804$, $df = 90$)。以上をまとめると $E \approx S > C > D$ となる。

一方 3 環系抗うつ剤については、生理的食塩水を含めた 3 者間に有意な差はなく、 $A \approx S \approx I$ の結果であった (A と I の比較, $t = 2.0096$, $df = 134$)。なお平均値で頂点潜時の短縮傾向を示した imipramine は、より以上の短縮を示した C, D, および逆に延長傾向を示した E と比較すると、それぞれ有意に異なることが知られた。

図 20 は漸増反応の長潜時陰相波の振幅についての

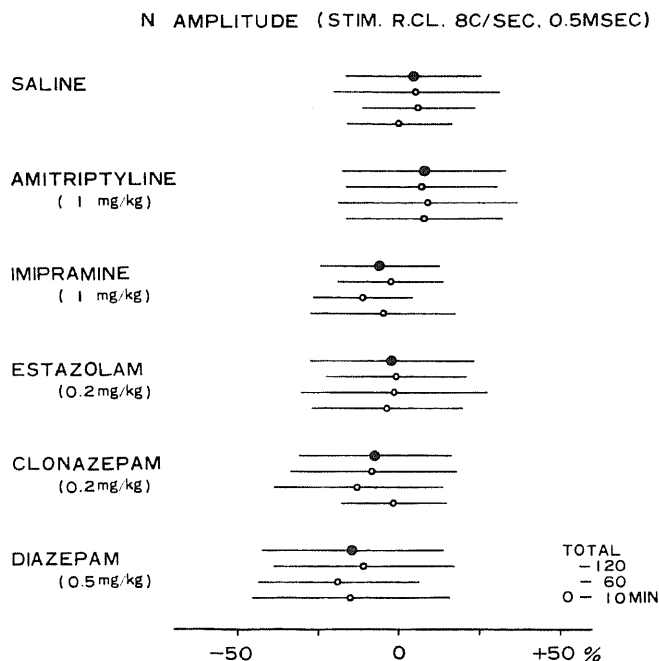


図 20 漸増反応長潜時陰相波の振幅変化による薬物間の比較

Diazepam, clonazepam では生理的食塩水に比較して有意な減少を示し、減少傾向の imipramine と増加傾向の amitriptyline との間にも有意な差が認められた。

変化を、注射前の基準に対するパーセントとしてもとめ、各薬物の平均と標準偏差を示したものである。図に見られるように、diazepam で最も振幅の抑制が大きく、逆に amitriptyline は振幅増加傾向を示し、他の薬物は平均値としては負の符号をもってこの中間にあった。生理的食塩水を含めて、120 分間全体の平均についての分散分析の結果、1%水準で有意差が認められ ($F = 7.9526$, $df = 5/400$)、薬物投与による漸増反応の長潜時陰相波の振幅変化には、薬物によって差のあることが示された。個々の薬物間の比較では、diazepam と clonazepam との間には統計的に有意差はないが、両薬物の振幅抑制は生理的食塩水に比較して有意に異なった (D と S : $t = 4.6450$, $df = 164$, C と S : $t = 2.6110$, $df = 110$)。これに対して estazolam は生理的食塩水との間に統計的に差があるとは言えず、また clonazepam との間にも差があるとは言えなかったが、diazepam との比較では振幅抑制効果に有意差が認められた ($t = 2.8249$, $df = 156$)。

一方3環系抗うつ剤では、imipramine は振幅抑制傾向を示し、amitriptyline は逆に増加傾向を示し、統計的にも両者間の差は有意であった ($t = 3.1502$, $df = 134$)。しかし生理的食塩水との比較では、両薬物

による振幅の変化はそれぞれ差があるとは言えなかった。

2) 増強反応による比較

増強反応については、初期陽-陰2相波に関してその振幅変化と陰相波の頂点潜時の変化、および初期陰相波からそれに続く第2陽相波までの振幅変化について薬物間の比較を行なった。用いられた反応波形は漸増反応の増強と同様、注射後120分までに観察された総計406波形であるが、第2陽相波に関する振幅では不明瞭なため計測し得なかった9反応を除き、計397反応を対象とした。なお計測および注射前の基準に対する相対値の算出方法は漸増反応の場合と同様である。

図21は初期陰相波の頂点潜時の変化を、各薬物ごとに平均と標準偏差で示したものである。この測度については imipramine 投与により頂点潜時の延長傾向が見られた以外、他の薬物では注射前の基準に対し明瞭な変化は見られなかった。120分間全体の平均に関する分散分析で統計的に有意差が認められた ($F = 3.8125$, $df = 5/400$)。多重比較の t 検定によれば imipramine と生理的食塩水ならびに benzodiazepine 系の3薬物との間の差は有意であるが (I と D : $t = 3.3628$, $df = 201$)、他の薬物間については頂

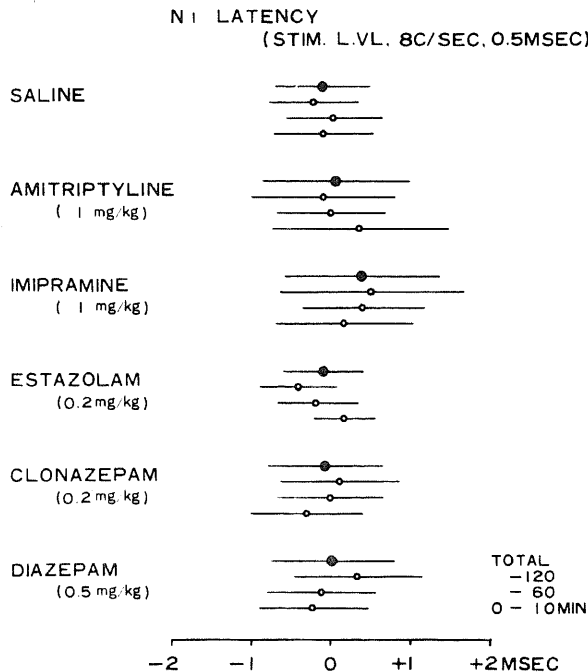


図21 増強反応初期陰相波の頂点潜時の変化による薬物間の比較

Imipramine 投与により頂点潜時の有意な延長が見られるが、他の薬物では有意な変化はない。

点潜時の変化に差があるとは言えなかった (I と A : $t = 2.2161$, $df = 132$).

図 22 は増強反応の初期陽-陰 2 相波の振幅変化に関する結果である. Diazepam 投与後の振幅増加は平均で約 25 % と顕著であった. 他の薬物では, いずれも増加傾向を示したが, 5 ないし 7 % の範囲にとどまった. 120 分全体の平均に関する分散分析の結果, 薬物間に 1 % 水準で有意な差が認められた ($F = 15.4605$, $df = 5/400$). 多重比較の t 検定による各平均対間の比較では, diazepam のみが生理的食塩水および他の薬物に対し, 有意な振幅抑制を示し (D と S : $t = 6.9611$, $df = 147$, D と C : $t = 5.5459$, $df = 192$). 他の薬物間ならびに生理的食塩水との間に有意な差は認められなかった (C と S : $t = 2.7040$, $df = 109$).

図 23 は増強反応の初期陰相波とそれに続く第 2 陽相波の振幅変化について各薬物の平均と標準偏差を示したものである. Diazepam および clonazepam の標準偏差が他の薬物にくらべてやや大きい, 平均では, 生理的食塩水を中心に, benzodiazepine 系薬物では振幅の増加傾向が, 3 環系抗うつ剤では振幅の減少傾向が見られ, 対称的な効果を示す点が注目された. Benzodiazepine 系薬物投与による振幅増加率

は, estazolam で平均約 25 % 増, diazepam では平均値で約 60 % 増に達した. 最も振幅減少率が高かったのは amitriptyline であり平均値は約 25 % 減であった. この振幅値にはすでに述べたように, 第 2 陰相波の消長が反映されていると考えられ, したがって第 2 陰相波は, benzodiazepine 系薬物では抑制され, 3 環系抗うつ剤では増強されることが示唆される.

注射後 120 分間全体の平均について, 分散分析の結果, 1 % 水準で薬物間に有意差が認められた ($F = 49.3777$, $df = 5/391$). さらに多重比較による t 検定によれば, benzodiazepine 系薬物はいずれも, 3 環系抗うつ剤の 2 つの薬物に対して有意に異なった (増減が最少の E と I で, $t = 4.5036$, $df = 100$). Benzodiazepine 系薬物相互の比較では, diazepam と clonazepam との間には差があるとは言えないが ($t = 1.9506$, $df = 193$), これらは estazolam, したがって生理的食塩水に対して有意に異なった (C と E : $t = 2.4620$, $df = 108$, C と S : $t = 5.2550$, $df = 109$). Estazolam と生理的食塩水の間には, 5 % の有意水準を設定すれば差があるとは言えない ($t = 2.3124$, $df = 63$). 以上の検定結果をまとめると, benzodiazepine 系薬物は増強反応の N1-P2 振幅を増加させ

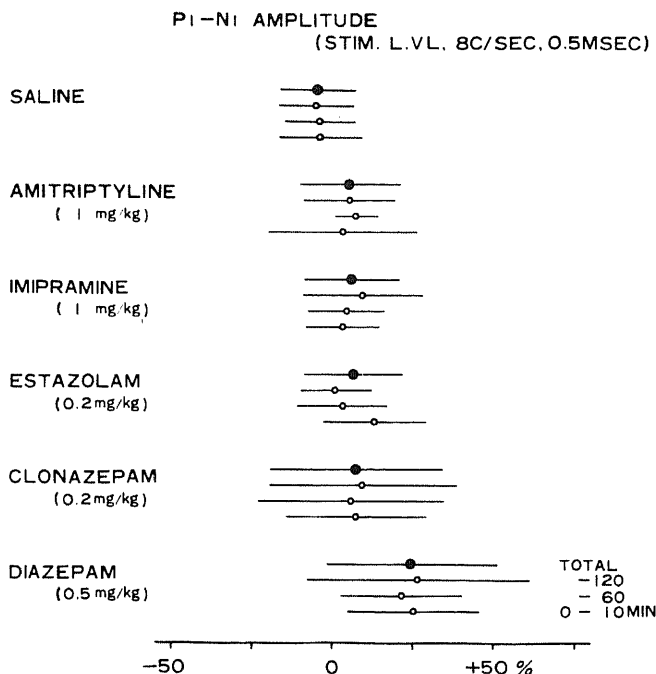


図 22 増強反応初期陽-陰 2 相波の振幅変化による薬物間の比較

全ての薬物で振幅増加傾向が見られるが, diazepam 投与による増加のみ生理的食塩水に対して有意.

る傾向を示し、薬物間の比較では $D \approx C > E \approx S$ となる。

一方、3 環系抗うつ剤においては、amitriptyline の振幅減少効果は生理的食塩水に対し統計的に有意であるが ($t = 2.5157$, $df = 78$), imipramine との比較では有意な差とは言えず ($t = 1.2122$, $df = 135$), また imipramine と生理的食塩水との差は統計的には有意とは言えず ($t = 1.7365$, $df = 135$), 振幅増加傾向を示唆するにとどまった。

考 察

1. 慢性動物における漸増反応の意義

視床を低頻度でくりかえし電気刺激することによって、皮質に誘発される反応 - Spencer ら²⁰⁾によれば、frequency-sensitive phenomenon - が Morrison および Dempsey の一連の報告^{1), 2), 21)-23)}に記載されて以来、これらは視床の電気生理学的研究、したがって意識ならびに睡眠・覚醒機構に関する神経生理学的研究の分野において、多くの画期的な知見をもたらした。とくに、視床の低頻度刺激によって広汎な皮質および皮質下領域に誘発され、その振幅の漸増・漸減現象を特徴とする漸増反応 recruiting response

については注目が集まった。この漸増反応を誘発する視床核（非特殊核）は、従来から知られていた視床の中継核（特殊核）とは異なることが見い出され、その皮質との結合を非特殊投射系 (nonspecific projection system) と呼び、従来の視床中継核（特殊核）と皮質との結合である特殊投射系 (specific projection system) と対比せしめた。

漸増反応の初期の研究では、動物を麻酔するか、あるいは無動化するか、いずれにせよ急性実験条件下で行なわれ、誘発し得る視床核の種類、皮質部位あるいは、至適刺激条件などの検討がなされた (Jasper²⁴⁾, Starzl ら²⁵⁾, 根岸²⁶⁾, Ajmone Marsan¹⁴⁾)。一方、慢性ネコの無麻酔状態で視床核を刺激することにより睡眠反応等の行動観察がなされ (Hunter ら²⁷⁾)、この系は汎性視床皮質投射系 (diffuse thalamocortical projection system) として、注意や意識等に関連するさらに高次の統合系に含まれると想定されるに至った (Jasper²⁴⁾, Jasper ら²⁸⁾)。

その後、山口²⁹⁾および Akimoto ら³⁰⁾は、イヌの視床髄板内核および正中中心核に慢性的に電極を植え込み、視床刺激中の行動観察とともに脳波記録を同時に行なうことにより、その低頻度刺激では行動的には睡

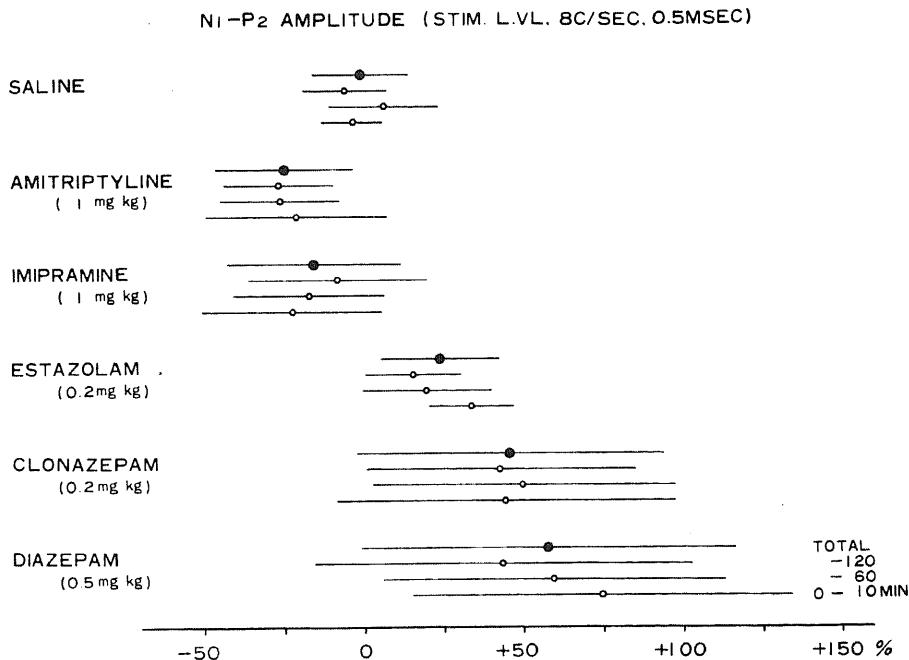


図 23 増強反応後期成分の振幅変化による薬物間の比較

初期陰相波と第 2 陽相波との間の頂点間振幅について比較した。

Diazepam, clonazepam における標準偏差が大きい、benzodiazepine 系薬物ではいずれも増加、3 環系抗うつ剤では逆に減少を示した点特徴的である。

眠を誘発し、脳波的には紡錘波と高振幅徐波が出現することを観察し、また同じ視床部位の高頻度刺激では、覚醒への移行と低振幅速波を観察した。以後、視床非特殊核の低頻度電気刺激による研究は、すでに緒言で述べたように、ようやく、慢性動物の無麻酔・無拘束状態における漸増反応波形の検討がなされるようになり³¹⁻⁷⁾、とくに山口らの一連の研究⁸⁾⁻¹¹⁾によって、平均加算された漸増反応波形の詳細な分析がなされ、覚醒水準との相関、薬物投与による変化についての結果と考察がなされている。

本研究はこれら一連の研究の一環をなすものであり、従来の急性実験の結果と、本実験を含めてわれわれの慢性実験の結果を比較すると、漸増反応の特徴である長潜時の陰相波の形態は、実験条件を考慮すればほぼ等しいと言うことができ、覚醒水準の変化によってその陰相波の振幅、潜時および持続に増減が見られるという結果は前述の目的から注目されるべき点と思われる。

2. 慢性ネコの無麻酔・無拘束状態における増強反応の特徴と、覚醒・睡眠状態による変化

1). 慢性ネコの視床特殊核(VL)低頻度電気刺激による皮質誘発反応の特徴

視床の低頻度電気刺激により皮質に誘発される他の frequency-sensitive phenomenon は視床特殊核刺激による増強反応であるが、上記の漸増反応の場合とは対照的に、Dempsey ら²⁾の報告以来、急性実験時の増強反応についてのいくつかの報告がなされたにとどまる。

さて、急性実験における増強反応について Brookhart ら³¹⁾は、視床特殊核の VPL, VPM あるいは VL を 7 ~ 10c/sec で電気刺激した結果を要約して、まず無動化してはいるが、無麻酔の皮質から誘発される増強反応は、麻酔下でのものと極めて類似していたとし、(1)反復刺激によって最初の陽相成分の振幅と頂点尖時(time-to-peak)が増大し、(2)続いて陰相波が出現し、(3)その後第2の陽相波が発展する、と述べている。また Spencer ら²⁰⁾は視床 VL 核の 8c/sec、くりかえし刺激の第1刺激では、頂点潜時がそれぞれ 4.8msec の陽-陰2相波とそれに続く第3の陰相成分を認めた。2発目以降の刺激パルスでは、初期の陽-陰2相波の振幅は同じかあるいは減少する傾向にあるが、その後続く遅い陽-陰2相成分(彼らの成分4と5)の著しい増強が認められたと報告している。さらにまた Bishop ら³²⁾は、くりかえし刺激により増大する大きな陰相波の頂点潜時は、初期の陰相波の頂点から 5 ~ 15msec 遅れるが、この間によく、小さな陽相

のふれが認められ、増強反応の潜時を決めるのを困難にしていると記述している。

本実験において、慢性に視床 VL 核に電極を植え込み、その無麻酔・無拘束状態での低頻度電気刺激により皮質に誘発され、平均加算された反応波形は、上記の急性実験のものとは異なる形態を示したと言わざるを得ない。すなわち、本実験では、刺激に続いて短潜時の急峻な陽-陰2相波が顕著に認められ、その頂点潜時はそれぞれ 4msec 前後ならびに 8 ~ 10msec であった。その後続く遅い成分については2つのタイプの反応波形を認め、1つは初期の2相波に続き持続の長い第2陰相波を示すものであり、他は、明瞭な第2の陽相波が出現した後に第2陰相波を伴う反応波形であった。

このように増強反応の波形における急性実験と慢性実験の差異は、すでに Dempsey ら²⁾が、反応波の種々の成分は実験条件によって異なって反応すると当初に述べたように、感覚路の中継核刺激による誘発電位は、急性実験における麻酔とか、無動化、実験台への固定とかの影響を強く受け、単純化されるものと考えられる。

また本報告で示した反応波形は、80個の刺激パルスをも10秒間にわたり連続して与えて誘発したものであり、これら一連の反応の全体的特徴を平均加算した反応波形で示したのに対して、前述の急性実験における増強反応の記載は、4ないし5回までの刺激パルス呈示による、最も顕著な遅い成分の増強する性質を強調して示しており、この点も考慮されなければならない。

なお本実験で得られた増強反応の性質に関して、刺激と同側皮質にのみ誘発されること、および運動領(ASG)よりも感覚領(PSG)においてこの振幅が大きい傾向にあったことは従来の急性実験の結果と一致する。

2). 増強反応の覚醒・睡眠状態による変化

慢性ネコにおいて観察された増強反応は、覚醒・睡眠状態によって、その構成する反応成分について、明瞭な変化を示すという結果が得られた。ここでは初期の急峻な陽-陰2相波と、その後の陰相波あるいは陽-陰2相波のそれぞれにおける変化について考察を加える。

まず刺激直後に現われる急峻な陽-陰2相波の覚醒水準の変化に伴う変化としては、2つの頂点潜時が紡錘波・徐波睡眠期に延長、逆説睡眠期に短縮する傾向が見られ(表1)、また頂点間の振幅(peak to peak amplitude)は紡錘波・徐波睡眠期で減少し、逆説睡眠期では著しい増加を示した(表4)。とくに覚醒水準に伴う振幅の変化は顕著で、統計的にも有意であった。

この初期の陽-陰2相波が、特殊感覚系におけるいわゆる一次反応^{33), 34)}のものであるかどうかについては議論の余地があるが、少なくとも、特殊系の誘発電位における早期成分を反映するものであることは疑いの余地はない。大熊ら^{41), 35)}はネコの視束単一刺激による視覚領皮質誘発反応の睡眠各段階における変動を示し、10msecまでの各成分ともS₁, S₂期(本報告での紡錘波・徐波睡眠期に相当する)では振幅の減少を、S_A期(同じく逆説睡眠期に相当)では覚醒時よりも振幅が増大したと報告している。内側毛帯(medial lemniscus)を中脳のレベルで刺激し皮質の誘発反応を記録したAllison⁷⁾の研究においても、その初期成分の振幅は、覚醒期に比較して、徐波睡眠期に減少、逆説睡眠期に増加したとの結果が報告されており、いずれも本報告の結果と対応する。

ただし、感覚性誘発電位の研究はその後、平均加算する方法が比較的容易になったこともあって、非常に多くの研究報告がなされるようになり、刺激の方法や部位、記録部位、用いる動物の種やその状態などに関する種々の要因によって、多様に変化することが知られるようになって来た。Koella³⁶⁾のまとめた各研究者による誘発電位の結果に見られるように、ヒトの場合にはむしろ覚醒期や逆説睡眠期よりも徐波睡眠期に振幅が増加を示すが、動物では林³⁷⁾が視神経刺激で見たように一般に、感覚性誘発電位の振幅は覚醒期と、逆説睡眠期に増大する傾向を示すことは確かなようである。

このような、本実験における増強反応の初期陽-陰2相波の振幅が紡錘波・徐波睡眠期に減少し、とくに逆説睡眠期で増大する結果を、皮質ニューロンの活動水準に関する結果から説明することは、現在のところ困難である。Evarts³⁸⁾は視覚野のニューロン発射頻度を無麻酔・無拘束のネコで見、低電位速波の脳波の出現する睡眠期(本報告の逆説睡眠期)では徐波睡眠期より発射頻度が大きく、さらに眼球運動の出現する時に最大の頻度を示すことを認めた。しかし、その後、無麻酔・無拘束のサルを中心前回錐体細胞の発射について、覚醒期で頻度が最大かつ、規則的であり、徐波睡眠期では発射頻度が減少し不規則となるが、逆説睡眠期の発射頻度は徐波睡眠期のそれに等しく、ただ発射のパターンにおいて著しく異なると報告している³⁹⁾。さらにその後Evarts⁴⁰⁾はサルの中心前回で、Hobsonら⁴¹⁾はネコの視覚野で、覚醒・睡眠状態とニューロン発射との関係を検討し、発射様式が異なり、それが形態学的な大小関係と対応すると推論される2群のニューロンのあることを示している。すなわ

ち、神経細胞の種類によって、覚醒・睡眠状態における活動様式が異なるとの結果であって、睡眠に関与するニューロンの機能的分化を示唆するものと考えられ、皮質の活動水準を一義的に説明することはできない。このことはまた、皮質下のニューロン活動についても最近報告されているところである⁴²⁾。

ところで、岩間⁴³⁾は外側膝状体(LGB)における集合電位反応(誘発電位)から睡眠・覚醒の状態とシナプス前抑制の現象とを関連づけ、上記の結果の意味に、極めて示唆に富む報告をしている。すなわち、LGBのシナプス前抑制の緊張的成分は徐波睡眠期、覚醒期、逆説睡眠期の順に増加し、またシナプス後促進も同じ順序で増加する。したがって、逆説睡眠期におけるLGBのシナプス伝達は、シナプス前抑制が最も強く働く、同時にシナプタ後促進が最も強く働く、極めて特異な状態にあるという。この状態ではLGB以後の神経系は、受容器からのインパルスの流入から保護されているが、排除をまぬがれたインパルスは、強い賦活作用が支配する神経系に入ることになり、とくに重大な影響を及ぼすことになるだろうと述べている。

一方、慢性動物における増強反応の遅い反応成分については2つのタイプを認めたが、覚醒水準に伴う変化としては、紡錘波・徐波睡眠期では陽相成分の不明瞭化と第2陰相波の特続の延長を、逆説睡眠期では陽相成分の明瞭化と第2陰相波の頂点潜時が短縮する傾向を認めた。このような変化は、視床非特殊核刺激による漸増反応の長潜時陰相波の変化と類似し、あるいは、漸増反応と同様な機構から影響を受けているとの仮定が必要であるとも考えられる。本実験結果においても同一個体で刺激強度を増した場合に、第2陰相波が顕著に認められるようになり、漸増反応の陰相波と同様な変化を示した。また、Bishopら³²⁾はネコの視覚領で両反応を観察し、皮質の深さに関して、同様な興奮性および分布を得たことから、増強反応は単に、視床特殊核を刺激することによって、一次反応を伴うことにおいてのみ異なると述べている。

しかしながらSpencerら²⁰⁾はネコの後S状回で増強反応と漸増反応を記録し、とくに、皮質の深さに関して詳細な分析を行なった結果、一次反応と増強反応は同じ群に属する視床一皮質線維におけるインパルスによるものであるが、たとえば皮質の深い層における徐波成分の位相の変化が明らかに異なることなどから、漸増反応は全く異なる機構によって引き起こされるものであると述べている。

本実験における薬物投与の両反応に及ぼす影響の違

いからは、後者の考え方、すなわち増強反応の第2陰相波又は陽-陰2相波は、漸増反応の陰相波とは異なった機構から発現すると考えるのが妥当ではないかと思われる。たとえば diazepam 投与では漸増反応は平均で約15%の振幅抑制であるのに対し、増強反応の第2陰相波はほとんど消失するものが多く、著しい抑制を受けること、また imipramine では漸増反応はやや抑制傾向を示すのに対して、増強反応では逆に振幅の増加傾向を示したことなどの結果である。

3. 漸増反応および増強反応に対する向精神薬の影響

1). Benzodiazepine 系薬物について

Benzodiazepine 系薬物の漸増反応に対する効果をごく簡単にまとめるならば、長潜時陰相波の振幅を減少させ、その頂点潜時を短縮させるということができる。ただし今回用いた薬物では diazepam で最も効果が強く、clonazepam がこれにつぎ、estazolam では対照（生理的食塩水）との間に有意な差は見られなかった。かつて竹島¹⁰⁾は、nitrazepam の大量投与では顕著な抑制を認め、少量投与ではやや抑制する程度の効果と記載し、Sherwin⁴⁴⁾は、diazepam の投与量と刺激強度との相互関係から、かなり弱い抑制効果であると記載し、また、Requin⁴⁵⁾、Arrigo⁴⁶⁾も同様な報告をしているが、本実験結果も、これらと軌を一にするものと思われる。

以上のような benzodiazepine 系薬物の漸増反応の振幅抑制効果はこれらの薬物が皮質の介在ニューロンの抑制⁴⁴⁾を含む、汎性視床皮質投射系の漸増現象（recruiting phenomenon）発現機構に対して抑制的に働くためと考えられる。さらに、漸増反応に顕著な抑制効果を示さない程度の少量投与では benzodiazepine 系薬物は徐波睡眠期を含み、逆説睡眠期も出現する生理的な自然睡眠に近い催眠効果を示す¹⁰⁾のに対して、投与量を増加すると、興奮多動を示し^{10), 47)~49)}、紡錘波・徐波睡眠期の減少と微睡期の増加および逆説睡眠期の減少を示し^{10), 49)~51)}、皮質脳波への速波の混入の増大ならびに漸増反応の抑制を示す^{10), 50)}ことから、benzodiazepine 系薬物による全体的な賦活化あるいは速波化機構が、汎性視床皮質投射系の同期化機構に拮抗することによって、漸増反応が抑制されるものと推測される。

また、Moruzzi⁵²⁾や Evarts³⁾によって、中脳網様体の高頻度電気刺激が、漸増反応の著明な抑制を生ずると報告されて以来、覚醒水準の変化に伴う漸増反応の変化に関して、中脳網様体賦活系の機能的な役割はとくに重要とされているが⁸⁾、diazepam 投与時

の中脳網様体賦活系の役割に関する Sherwin⁴⁴⁾の推論は興味深い。彼は、diazepam は漸増反応によって観察されるよりも、実際にはより強い抑制作用を非特殊投射系に及ぼしているのではないかと推測している。それは diazepam が中脳網様体に抑制的に作用するとの報告⁵³⁾があり、その結果、中脳網様体の非特殊投射系に対する作用として仮定される持続的な抑制作用が抑制されることになり、結局、diazepam による漸増反応への影響は、弱い抑制効果にとどまるのではないかという推論によっている。このことに関連して、中脳網様体に benzodiazepine 系薬物を直接投与し、覚醒・睡眠状態における複合単位活動（multiple unit activity）の変化を観察した、最近の Tsuchiya⁵⁴⁾の研究は重要と思われる。それによれば、徐波睡眠期および逆説睡眠期のいずれにおいても、睡眠状態では単位活動は投与前に比較して有意に抑制されるが、覚醒状態（興奮時、安静時）では有意な抑制は見られなかったという。また、逆説睡眠の出現量には変化がなかったが、覚醒状態の増加と徐波睡眠期の減少を認め、結論として彼らは、benzodiazepine 系薬物は中脳網様体に対して、抑制と促進の混合した効果を示すと述べている。以上のような考え方に基づくならば、本実験の estazolam のように催眠効果の強い薬物⁵⁵⁾の場合や、覚醒・睡眠周期にほとんど影響を及ぼさない程度の少量投与の場合には、漸増反応の抑制効果はより不明瞭になるとの推論が可能であると思われる。

なお逆説睡眠期における海馬律動性 θ 波に対する benzodiazepine 系薬物の効果を比較して吉本⁵⁶⁾は、いずれも周波数を明瞭に減少させることから、大脳辺縁系の機能の抑制が考えられるが、その程度は薬物で異なり本実験で用いた薬物に関しては estazolam が最も効果が強く、clonazepam、diazepam の順であったと報告している。したがって、大脳辺縁系における機能の変化の汎性視床皮質投射系への影響が考えられ、より複雑な、機構間の相互関係のあることが推測される。

一方、視床特殊核刺激による皮質の増強反応に対する benzodiazepine 系薬物の影響を簡単にまとめれば、初期の陽-陰2相波の振幅を増加するとともに、第2陽相波を明瞭化し、さらに第2陰相波に対しては著しい抑制効果を示すということができる。今回用いた3つの薬物では程度の差はあるが、いずれも同様な効果が認められた。

ところで、特殊視床皮質投射系に関する増強反応は短潜時の初期成分と、遅い成分からなり、いずれも同様な求心性線維によって視床から皮質に伝えられるだ

ろうということはすでに述べたが、その時間特性や振幅が異なる別々の反応成分を形成するのは、初期成分は求心性線維の直接的な賦活によって伝えられ、後期成分は視床の介在ニューロン、皮質と視床間のフィードバック²、さらには皮質における介在ニューロン⁴⁴が関与し、より間接的な賦活の結果であると説明される²⁰。

Benzodiazepine 系薬物の遅い成分、とくに第2陰相波に対する抑制効果は Sherwin⁴⁴の報告と一致するが、この成分の発現機構が上記のようであるとするならば、これらの介在ニューロンの抑制によるものと考えられる。さらに、反対側の結合腕刺激により観察した視床 VL 核の興奮性の周期 (excitability cycle) に対し、diazepam は何ら変化をもたらさないと結果から⁴⁴、おそらく、皮質介在ニューロンの抑制によるものと推論される。このことは、benzodiazepine 系薬物の誘発反応の遅い成分に対する抑制あるいは、運動刺激による錐体路反応 (PT response) における遅い I wave の抑制などの結果^{44, 53, 57, 58}も上記の推論を支持するものと考えられる。

一方、増強反応における初期の急峻な陽-陰2相波の振幅が、benzodiazepine 系薬物により増大した結果の解釈は現在のところ困難と言わざるを得ない。Ebe⁵⁸はヒトの視覚および体性感覚誘発反応に対する diazepam の効果として、すでに述べた遅い成分の著明な抑制とともに、速い成分も抑制されたと報告しているが、Killam⁵⁷はヒヒ (papio papio) で、Sherwin⁴⁴はネコで変化はなかったと報告している。とくに後者では、0.5 mg/kg から 5 mg/kg までの投与量の比較をし、投与量の増加に伴ない遅い成分の抑制の程度は強くなるのに対して、速い成分ではいずれの薬量でもほとんど変化はなかったとの結果を示しているが、いずれにしても本実験における増大効果とは異なる。あるいは benzodiazepine 系薬物が汎性視床皮質投射系の同期化機構に抑制的に働くことの、間接的な影響とも考えられるが、今後の課題と思われる。

2). 3 環系抗うつ剤について

本実験で用いた imipramine および amitriptyline 1 mg/kg 静注は、視床非特殊核刺激による漸増反応についてはその効果を異にし、視床特殊核刺激による増強反応についてはほぼ等しい結果が得られた。すなわち、漸増反応の長潜時陰相波の振幅について、imipramine はやや減少傾向を、amitriptyline は増強傾向を示した。いずれも分散が大きいため、対照 (生理的食塩水) との間には有意差はないが、両薬物間の差は有意であった。一方、増強反応については、いずれの薬物も初期の陽-陰2相波の振幅をやや増加させた

が、とくに、第2陰相波の振幅を増加させる点が特徴的であった。

漸増反応に及ぼす imipramine の効果について、笠井⁵⁹は家兎に 8 mg/kg を静注し、視床 CM 刺激では振幅の軽度の増加傾向を、視床 VA 刺激では顕著な振幅の増大効果があったと報告し、金子ら⁶⁰も 15 mg/kg の投与量で同様な結果を示しており、本実験の imipramine の結果とは異なり、amitriptyline の結果と対応することになる。しかし山口ら⁶¹の漸増反応に対する各種抗うつ剤の影響を比較した実験では、imipramine、trimipramine および nialamide 各 1 mg/kg 静注で、長潜時陰相波の抑制傾向を認め、amitriptyline 1 mg/kg 静注では投与後約 1 時間における振幅の増大を認めたと報告している。また武内¹¹も imipramine 1 mg/kg で振幅の抑制傾向を認め、本報告と一致する。

Imipramine 投与に関する結果の違いを何にもとめて説明するかはむずかしい問題であるが、手続上の違いとしては、投与量の差と、漸増反応の観察および評価方法の差とが考えられる。投与量については、本実験を含めた、われわれの一連の実験では、臨床に使用する量に合わせなるべく少量投与としている点に特徴を有する。投与量の違いは、たとえば覚醒・睡眠周期という基本的問題にも顕著な差異をもたらすものであり、武内¹¹は imipramine 1 mg/kg 静注では注射後 2 時間は安定した紡錘波・徐波睡眠期が出現し、その後比較的是やく対照時の値にもどり、それに伴って逆説睡眠期が出現するようになるが、2 mg/kg 静注では、注射後約 3 時間にわたり安定した紡錘波・徐波睡眠期が出現し、逆説睡眠期は注射後 4 時間の範囲ではごくまれにしか認められなかったと報告している。10 ~ 15 mg/kg 腹腔内投与では注射後 24 時間にわたり逆説睡眠期を全く抑制したとの報告⁶²もある。

手続上の違いとしてあげた第2の点については、従来の研究では漸増反応を脳波記録上、またはオシログラフ上に描記した一連の反応波形を視覚的に観察し、その増減を評価しているのに対して、本実験では平均加算法によって、80 個全ての反応を含めた形で観察し、計測して増減を比較している点が異なっており、これが結果のくいちがいに関与している可能性は否定できない。

一方、本実験における imipramine と amitriptyline の漸増反応に及ぼす効果には明らかに差が認められる。両薬物の作用の違いをまず本実験結果で見ると、視床特殊核刺激による増強反応の初期陽-陰2相波の振幅はいずれも増加傾向を示して差はないが、第2陰相波に対する増大効果は amitriptyline の方が強

い。しかしこれは増加という方向性は同じであって、いわば程度の差として考えなければならない。一般に、3環系抗うつ剤は脳波を徐波化させるとともに、うつ状態の改善に密接な関係を持つと考えられる^{11), 63)}覚醒・睡眠周期に対しては、すでに述べたように、覚醒期を減少、紡錘波・徐波睡眠期を増加および逆説睡眠期を減少させることが、動物およびヒト、あるいは急性投与と慢性投与のいずれにおいても認められることであるが^{11), 59)~62), 64)~68)}、山口ら⁶¹⁾は、amitriptylineの方がimipramineより徐波睡眠期の出現率を長時間にわたり増加させたと、これも程度の差に関する結果であるが、報告している。

Frommら⁶⁹⁾は上顎神経刺激による脊髄三叉神経核での反応に対する、皮質遠心性の抑制効果を指標として、各種3環系抗うつ剤の作用特性を比較している。それによれば、imipramineは脊髄三叉神経核に対する皮質遠心性の抑制を抑制する効果をもつものに対して、amitriptylineはほとんどかあるいは全く抑制効果をもたないとし、これはimipramineのもつ抗コリン作動性、アドレナリン作動性およびセロトニン作動性という特性に比較して、amitriptylineはより強い抗コリン作動性の作用を有しているためと述べている。このことは、両薬物の作用特性の違いとして興味深い結果であるが、覚醒・睡眠機構における抗コリン作用の役割は、むしろ3環系抗うつ剤の逆説睡眠期抑制作用との関連で述べられるものであり^{70), 71)}、このことによって漸増反応あるいはまた増強反応に及ぼす両薬物の効果の差を説明することは、直接的にはむずかしい。

さて、3環系抗うつ剤の徐波化、催眠作用については、中脳網様体の機能を抑制することによって生ずる結果であるとの報告がある^{60), 72), 73)}が、さらにWallachら⁷⁴⁾の報告は、imipramineとamitriptylineの差異を示すものとして注目される。彼らは、慢性ネコに種々の抗うつ剤を投与し、脳波、中脳網様体の複合単位活動(midbrain reticular formation multiple unit activity: RUA)および粗大な行動を観察することによって注射後に3つの段階(phase)のあることを明らかにした。段階1は、筋活動(EMG)の増加、脱同期脳波(desynchronized EEG)およびRUAの増加を特徴とする注射後の短期間に見られる段階であり、段階2はRUAの減少、脳波の徐波化が見られ、行動的にも静かであるが、眼をあけていたり、頭をあげたままなど睡眠時の状態とは異なる状態で段階1に続き、長時間、持続的に認められる段階である。段階3は、脳波および行動的には対照時の各覚醒・睡眠状態と異な

らないが、RUAレベルは各状態で顕著に上昇する段階であるという。さらに抗うつ剤の種類によって、どの段階にまで達するのかが異なり、methamphetamineは段階1まで、amitriptylineは段階2までにとどまり、imipramineのみが段階3に達したと報告している。

以上のようにimipramineとamitriptylineの中脳網様体に対する作用が異なるとすれば、すでに述べた上行性網様体賦活系のもつ、上位の同期化機構に対する作用が異なることになり、本実験における漸増反応の長潜時陰相波あるいはまた増強反応の遅い陰相波に及ぼす両薬物の影響ならびにその差異を説明することが一応可能であると思われる。

以上、本報告の結果および考察で述べて来たように、薬物の種類によって漸増反応ならびに増強反応に対する影響の仕方が異なることは、薬物の作用機序を考察する上に、有力な手がかりを与えるものと考えられる。とくに慢性動物における視床特殊核に関する増強反応については、従来、報告がほとんどなく、非特殊系に関する漸増反応についての報告が多いことと著しく対照的であって、現在の段階ではその意味づけに困難な点が少ないが、覚醒・睡眠状態に伴う変化、薬物投与による変化および薬物間での差異が、かなり明瞭な形で得られたことは特筆すべきことであると思われる。くりかえし述べたように、われわれは薬物の作用特性を検討する場合には、臨床に用いられる程度の少量投与によることが重要と考えており、このような実験手続で、漸増反応ならびに増強反応を観察し、動物の状態との相関を見ようとする実験方法は、視床投射系の機能状態に関する重要な情報を与えるものと考えられる。

結 論

慢性に電極を植え込んだ成熟ネコ22匹を用いて、視床非特殊核(CL)ならびに特殊核(VL)を低頻度(8c/sec)連続電気刺激することによって、皮質に誘発される漸増反応(recruiting response)および増強反応(augmenting response)を観察した。本論文では特に無麻酔・無拘束動物における増強反応の形態的特徴およびその覚醒・睡眠状態による変化を検討し、さらに両反応に対するbenzodiazepine系薬物(diazepam, clonazepam, estazolam)ならびに3環系抗うつ剤(imipramine, amitriptyline)の影響を検討した。反応波形の形態的特徴の評価ならびに反応成分の頂点潜時および振幅の計測は、すべて平均加算された反応波形について行なった。結果は以下のとおりで

あった。

1. 漸増反応については潜時約 15msec の持続の長い陰相波をもって特徴づけられ、紡錘波・徐波睡眠期でその振幅が最も大きく、覚醒期および逆説睡眠期では振幅が減少し、持続が短縮することを確認した。

2. 無麻酔・無拘束動物における増強反応は、刺激直後の急峻な陽-陰 2 相波と、その後に続く遅い成分とから構成され、初期の成分の頂点潜時はそれぞれ 4msec 前後および 8 ~ 10msec であった。遅い成分は動物によって異なり、初期の 2 相波に続いて持続の長い第 2 陰相波が出現する波形と、明瞭な第 2 陽相波が出現した後に、第 2 陰相波を伴う波形の 2 つのタイプが認められた。

3. 増強反応は覚醒・睡眠状態によって変化した。初期の陽-陰 2 相波の頂点間の振幅は覚醒期に比較して、紡錘波・徐波睡眠期では減少し、逆説睡眠期では顕著に増加した。その後の遅い成分については、前記のタイプにより、陰相波を主とする波形では、その持続の延長と振幅の増加傾向が紡錘波・徐波睡眠期で見られ、逆説睡眠期では陽相波がやや明瞭となり、陰相波の持続は短縮した。明瞭な第 2 陽相波が出現し、その後に第 2 陰相波を伴うタイプの波形では、紡錘波・徐波睡眠期で不明瞭であった第 2 陽相波が、逆説睡眠期では顕著になり、第 2 陰相波の持続も短縮する傾向が認められた。なお、各反応波の頂点潜時は、覚醒期に比較して、紡錘波・徐波睡眠期で延長し、逆説睡眠期で短縮する傾向が見られたが、いずれも統計的には有意な差とは言えなかった。

4. Benzodiazepine 系薬物の diazepam と clonazepam は漸増反応の長潜時陰相波の頂点潜時を短縮し、とくにその振幅を減少させたが、いずれも diazepam の方が効果が強かった。Estazolam では対照（生理的食塩水）との間に有意な差はなく、漸増反応に対する影響は前 2 者とやや異なった。これに対して増強反応への影響は 3 つの薬物で類似し、初期陽-陰 2 相波の振幅の増加傾向と、第 2 陽相波の明瞭化、さらに第 2 陰相波の著しい抑制効果が認められた。その程度はいずれも diazepam, clonazepam, estazolam の順であった。

5. 3 環系抗うつ剤の imipramine と amitriptyline の漸増反応に対する影響は異なり、長潜時陰相波の振幅に関し、前者は抑制傾向を、後者は増加傾向を示し、薬物間の差は有意であった。増強反応に関しては、とくに第 2 陰相波の振幅増加を両薬物で認め、benzodiazepine 系薬物の抑制効果と著しく異なった。増加の程度は amitriptyline の方がより強い傾

向を示した。なお初期の陽-陰 2 相波の振幅の増加傾向も見られたが、いずれの薬物とも、対照との間に有意差は認められなかった。

6. 今回用いた 5 種類の薬物の範囲では、漸増反応の長潜時陰相波ならびに増強反応の第 2 陰相波あるいは陽-陰 2 相波の消長が、薬物間の差異を比較する場合の最も敏感な指標であった。

7. 以上の結果に基づき、各薬物の視床投射系に対する作用、さらに上行性網様体賦活系など視床投射系に影響を及ぼす系に対する作用について若干の考察を加えた。

稿を終るにあたり直接の御指導と御校閲をいただいた山口成良教授に心より御礼申し上げます。共同研究者の安藤次郎博士、竹島俊雄博士、武内徹博士、吉本博昭医学士、牧原衛医学士、窪田三樹男医学士、伊藤達彦医学士の御協力に対し、また福井大学教育学部山崎正教授、藤沢清教授の御鞭撻に対し心より感謝致します。最後に本研究の開始にあたり、その機会を与えて下さいました故大塚良作教授に感謝し、御冥福をお祈り申し上げます。

なお、本研究の要旨は、第 4 回精神科学懇話会（箕面市、1979 年）において発表した。

文 献

- 1) Morison, R.S. and Dempsey, E.W. : A study of thalamocortical relations. *Amer. J. Physiol.*, **135**, 281-292 (1942).
- 2) Dempsey, E.W. and Morison, R.S. : The electrical activity of a thalamocortical relay system. *Amer. J. Physiol.*, **138**, 283-296 (1943).
- 3) Evarts, E.V. and Magoun, H.W. : Some characteristics of cortical recruiting responses in unanesthetized cats. *Science*, **125**, 1147-1148 (1957).
- 4) 大熊輝雄・関口昌久 : 睡眠の神経生理, 精神医学, **4**, 807-818 (1962).
- 5) Yamaguchi, N., Ling, G.M. and Marczyński, T.J. : Differences between cortical recruiting responses observed during wakefulness and natural sleep. *Nature(Lond.)*, **199**, 186-187 (1963).
- 6) Yamaguchi, N., Ling, G.M. and Marczyński, T.J. : Recruiting responses observed during wakefulness and sleep in unanesthetized chronic cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol*, **17**, 246-254 (1964).
- 7) Allison, T. : Cortical and subcortical evoked responses to central stimuli during wakefu-

- liness and sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **18**, 131-139 (1965).
- 8) 山口成良：無麻酔・無拘束ネコの漸加反応。脳と神経, **18**, 141-148 (1966).
- 9) 安藤次郎：ネコの覚醒水準の変動と漸加反応 (recruiting response) の関係について-主として電子計算機による解析。精神神経誌, **70**, 393-418 (1968).
- 10) 竹島俊雄：ネコの睡眠・覚醒機構に対する催眠薬 (主に Nitrazepam および γ -Hydroxybutyric Acid) の影響について。精神神経誌, **73**, 495-532 (1971).
- 11) 武内徹：ネコの睡眠・覚醒機構に対する向精神薬の影響について。精神神経誌, **75**, 424-459 (1973).
- 12) Yamaguchi, N. : Recruiting and augmenting responses observed during wakefulness and sleep in unanesthetized, unrestrained cats. p237-244. In T.N. Oniani(ed.), *The brain mechanisms*, Metsniereba, Tbilisi, 1975.
- 13) 山口成良・安藤次郎・竹島俊雄・武内徹・中村圭佐：漸増反応ならびに増強反応に対する向精神薬の影響。精神薬療基金研究年報, **5**, 90-94 (1973).
- 14) Ajmone Marsan, C. : Recruiting response in cortical and subcortical structures. *Arch. ital. Biol.*, **96**, 1-16 (1958).
- 15) Jasper, H.H. and Ajmone Marsan, C. : A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. *Nat. Res. Coun. of Canada*, Ottawa, 1954.
- 16) Snider, R. S. and Niemer, W.T. : A stereotaxic atlas of the cat brain. *The Univ. of Chicago Press*, Chicago, 1961.
- 17) Dement, W.C. : The occurrence of low voltage, fast, EEG patterns during behavioral sleep in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **10**, 291-296 (1958).
- 18) Okuma, T., Fujimori, M. and Hayashi, A. : An electrographic study on the modification of the sleep cycle pattern by repeated arousal stimulation in both man and cats (The study on sleep, III). *Folia psychiat. neurol. jap.*, **18**, 63-77 (1964).
- 19) 岩原信九郎：教育と心理のための推計学, 第8版 (新訂版), 240-243頁, 日本文化科学社, 東京, 1965.
- 20) Spencer, W.A. and Brookhart, J.M. : Electrical patterns of augmenting and recruiting waves in depths of sensorimotor cortex of cat. *J. Neurophysiol.*, **24**, 26-49 (1961).
- 21) Dempsey, E. W. and Morison, R.S. : The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Amer. J. Physiol.*, **135**, 293-300 (1942).
- 22) Dempsey, E.W. and Morison, R.S. : The interaction of certain spontaneous and induced cortical potentials. *Amer. J. Physiol.*, **135**, 301-308 (1942).
- 23) Dempsey, E.W. and Morison, R.S. : Activity of a thalamocortical relay system. *Amer. J. Physiol.*, **138**, 283-296 (1943).
- 24) Jasper, H.H. : Diffuse projection systems : the integrative action of the thalamic reticular system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **1**, 405-419 (1949).
- 25) Starzl, T.E. and Magoun, H.W. : Organization of the diffuse thalamic projection system. *J. Neurophysiol.*, **14**, 133-146 (1951).
- 26) 根岸晃六：皮質および皮質下増強反応 (Recruiting Response) の研究。精神神経誌, **58**, 10-37 (1956).
- 27) Hunter, J. and Jasper, H.H. : Effects of thalamic stimulation in unanesthetized animals. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **1**, 305-324 (1949).
- 28) Jasper, H.H. and Ajmone Marsan, C. : Thalamo-cortical integrating mechanisms. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, **30**, 493-512 (1952).
- 29) 山口成良：無麻酔犬視床の電気刺激症状について。精神神経誌, **58**, 38-56 (1956).
- 30) Akimoto, H., Yamaguchi, N., Okabe, K., Nakagawa, I., Abe, K., Torii, H. and Masahashi, K. : On the sleep induced through electrical stimulation on dog thalamus. *Folia psychiat. neurol. jap.*, **10**, 117-146 (1956).
- 31) Brookhart, J.M. and Zanchetti, A. : The relation between electro-cortical waves and responsiveness of the cortico-spinal system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **8**, 427-447 (1956).
- 32) Bishop, G.H., Clare, M.H. and Landau, W.M. : The equivalence of recruiting and augmenting

phenomena in the visual cortex of the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **13**, 34 - 42 (1961).

33) **Adrian, E.D.** : Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs. *J. Physiol.*, **100**, 159 - 191 (1941).

34) **Landau, W. M. and Clare, M.H.** : A note on the characteristic response pattern in primary sensory projection cortex of the cat following a synchronous afferent volley. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **8**, 457 - 464 (1956).

35) **Okuma, T. and Fujimori, M.** : Electrographic and evoked potential studies during sleep in the cat. *Folia psychiat. neurol. jap.*, **17**, 25 - 50 (1963).

36) **Koella, W.P.** : Sleep. Its nature and physiological organization, 1st ed., p43 - 65, C.C. Thomas, Springfield, 1967.

37) 林 実 : イヌの睡眠および覚醒時における誘発電位の変動. *精神経誌*, **67**, 309 - 328 (1965).

38) **Evarts, E.V.** : Activity of neurons in visual cortex of the cat during sleep with low voltage fast EEG activity. *J. Neurophysiol.*, **25**, 812 - 816 (1962).

39) **Evarts, E. V.** : Temporal patterns of discharge of pyramidal tract neuron during sleep and waking in the monkey. *J. Neurophysiol.*, **27**, 152 - 171 (1964).

40) **Evarts, E.V.** : Relation of cell size to effects of sleep in pyramidal tract neurons, p81 - 91. In K. Akert, C. Bally and J. P. Schadé (ed.), *Sleep mechanisms*, Progr. Brain Res. Vol. **18**, Elsevier, Amsterdam, 1965.

41) **Hobson, J.A. and McCarley, R.W.** : Cortical unit activity in sleep and waking. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **30**, 97 - 112 (1971).

42) **Parmeggiani, P.L. and Franzini, C.** : On the functional significance of subcortical single unit activity during sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **34**, 495 - 508 (1973).

43) 岩間吉也 : 睡眠とシナプス前抑制-外側膝状体についての観察-. *医学のあゆみ*, **59**, 886 - 890 (1966).

44) **Sherwin, I.** : Differential action of diazepam on evoked cerebral responses. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **30**, 445 - 452 (1971).

45) **Requin, S., Lanior, J., Plas, R. et Naquet, R.** : Etude comparative des effets neurophysiologiques du Librium et du Valium. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, **157**, 2015 - 2019 (1963).

46) **Arrigo, A., Jann, G. and Tonali, P.** : Some aspects of the action of Valium and of Librium on the electrical activity of the rabbit brain. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **154**, 364 - 373 (1965).

47) 三宅等 : Chlordiazepoxide の中枢神経系における作用点ならびに作用機序-電気生理学的研究, *精神経誌*, **62**, 992 - 1004 (1960).

48) **Schallek, W. and Kuhen, A.** : Effects of benzodiazepines on spontaneous EEG and arousal responses of cats, p231 - 238. In K. Akert, C. Bally and J.P. Schadé (ed.), *Sleep mechanisms*, Progr. Brain Res. Vol. **18**, Elsevier, Amsterdam, 1965.

49) **Lanoir, J. and Killam, E.K.** : Alteration in the sleep-wakefulness patterns by benzodiazepines in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **25**, 530 - 542 (1968).

50) 山口成良・近沢茂夫・安藤次郎・竹島俊雄・武内徹 : 睡眠と覚醒水準に対する向精神薬の影響. *神経進歩*, **14**, 677 - 685 (1971).

51) **Schallek, W., Kuhen, A. and Kovacs, J.** : Effects of chlordiazepoxide hydrochloride on discrimination responses and sleep cycles in cats. *Neuropharmacol.*, **11**, 69 - 79 (1972).

52) **Moruzzi, G. and Magoun, H.W.** : Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **1**, 455 - 473 (1949).

53) **Hernández-Peón, R., Rojas-Ramírez, J.A., O'Flaherty, J.J. and Mazzuchelli-O'Flaherty, A.L.** : An experimental study of the anticonvulsive and relaxant actions of Valium. *Int. J. Neuropharmacol.*, **3**, 405 - 412 (1964).

54) **Tsuchiya, T. and Fukushima, H.** : Effects of benzodiazepines on PGO firings and multiple unit activity in the midbrain reticular formation in cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **43**, 700 - 706 (1977).

55) 小鳥居衷 : 緩和と精神安定剤の光眼輪筋反射に及ぼす影響. *精神経誌*, **73**, 704 - 716 (1971).

56) 吉本博昭 : ネコの海馬律動波ならびに睡眠・覚醒周期に対する向精神薬 (主に Benzodiazepine 系

- 薬物)の影響について, 十全医会誌, 88, 452-487 (1979).
- 57) Killam, K. F., Killam, E.K. and Naquet, R. : An animal model of light sensitive epilepsy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 22, 497 - 513 (1967).
- 58) Ebe, M., Meier-Ewert, K. and Broughton, R. : Effects of intravenous diazepam (Valium) upon evoked potentials of photosensitive epileptic and normal subjects. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 27, 429-435 (1969).
- 59) 笠井勉 : Imipramine の家兎脳電気活動におよぼす効果. 精神経誌, 71, 856 - 872 (1969).
- 60) 金子仁郎・菱川泰夫・志水彰・福井昭平・日高靖彦 : Imipramine の動物脳波に及ぼす影響. 脳と神経, 12, 698 - 705 (1960).
- 61) 山口成良・安藤次郎・竹島俊雄・武内徹・中村圭佐 : ネコの睡眠・覚醒機構に対する抗うつ剤の影響. 精神薬療基金研究年報, 3, 62 - 69 (1971).
- 62) Wallach, M. B., Winters, W.D., Mandell, A. J. and Spooner, C. E. : Effects of antidepressant drugs on wakefulness and sleep in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 27, 574 - 580 (1969).
- 63) Buddeberg, C. und Dittrich, A. : Psychologische Aspekte des Schlafenzugs. Eine kontrollierte Studie an Depressiven und Gesunden. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 225, 249 - 261 (1978).
- 64) 島藺安雄・山口成良・猪原駿一・小野啓安・鳴河弘旨 : Iminodibenzyl 誘導体 (Tofranil) による抑うつ状態の治療経験ならびに正常人脳波におよぼす影響について. 精神医学, 2, 465 - 471 (1960).
- 65) Toyoda, J. : The effects of chlorpromazine and imipramine on the human nocturnal sleep electroencephalogram. *Folia psychiat. neurol. jap.*, 18, 198-221 (1964).
- 66) Hishikawa, Y., Nakai, K., Ida, H. and Kaneko, Z. : The effect of imipramine, desmethy-limipramine and chlorpromazine on the sleep-wakefulness cycle of the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 19, 518-521 (1965).
- 67) 佐々木邦幸 : 向精神薬と睡眠. 医学のあゆみ, 59, 937 - 942 (1966).
- 68) Okuma, T., Fujimori, M., Hayashi, A. and Nakamura, K. : The effect of some psychotropic drugs on the electric activity of the brain and sleep cycle pattern of the cat. *Folia psychiat. neurol. jap.*, 21, 1-17 (1967).
- 69) Fromm, G. H. and Glass, J. D. : The effect of tricyclic antidepressants on corticofugal inhibition of the spinal trigeminal nucleus. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 43, 637 - 645 (1977).
- 70) Jouvet, M. : Biogenic amines and the states of sleep. *Science*, 163, 32-41 (1969).
- 71) 融道男・島藺安雄 : 睡眠と脳代謝-とくに生体内モノアミンの関与について-. 中外医薬, 23, 432 - 442 (1970).
- 72) Monnier, M. und Krupp, P. : Elektrophysiologische Analyse der Wirkungen verschiedener Neuroleptica (Chlorpromazine, Reserpin, Tofranil, Meprobamat). *Schweiz. med. Wsch.*, 89, 430-433 (1959).
- 73) Van Meter, W.G., Owens, H. F. and Himwich, H. E. : Effects of tofranil, an antidepressive drug, on electrical potentials of rabbit brain. *Canad. psychiat. Ass. J.*, 4, s133 - 119 (1959).
- 74) Wallach, M. B., Winters, W.D., Mandell, A. J. and Spooner, C. E. : A correlation of EEG, reticular multiple unit activity and gross behavior following various antidepressant agents in the cat. IV. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 27, 563-573 (1969).

Influences of Psychotropic Drugs on the Recruiting and the Augmenting Responses in Chronic Cats—Effects on the Thalamic Projection Systems—Keisuke Nakamura, Department of Neuropsychiatry (Director : Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University. Kanazawa 920, Japan. *J. Jusen Med. Soc.*, **88**, 563—591(1979).

Abstract The cortical recruiting and the augmenting responses evoked by electrical stimulation of CL and VL in the thalamus were observed during various stages of wakefulness and sleep in 22 unanesthetized, unrestrained cats with electrodes chronically implanted in their brains. The relationship between average recruiting responses and augmenting ones and various levels of awareness was investigated, and the influences of benzodiazepines (diazepam, clonazepam and estazolam), tricyclic antidepressants (imipramine and amitriptyline) and other psychotropic drugs on these two responses were examined in the total of 66 experiments.

The following results were obtained.

- 1) It was confirmed that the average recruiting responses with long-latency, negative-phase components could be evoked consistently during the periods from wakefulness to paradoxical sleep, and the latency, duration and amplitude of these negative-phase responses were largest respectively during spindling and slow-wave sleep.
- 2) The average augmenting responses were composed of the diphasic positive-negative components with short latencies, and the monophasic negative or the diphasic positive-negative components with long latencies which were followed by the short-latency ones. Then, the average augmenting responses could be classified into two types as regards the wave form of the long-latency components.
- 3) The short-latency components of average augmenting responses increased significantly in amplitude during paradoxical sleep. The long-latency, negative-phase waves decreased in amplitude, and the diphasic positive-negative waves with long latencies showed the enhancement of the positive deflections during the periods of wakefulness and paradoxical sleep.
- 4) After intravenous injection of diazepam and clonazepam, the long-latency, negative-phase components of average recruiting responses decreased significantly in amplitude, but estazolam had no significant effects on recruiting responses as compared with the injection of saline. On the other hand, the long-latency, negative-phase components of average augmenting responses decreased markedly in amplitude, and sometimes disappeared after an administration of benzodiazepines.
- 5) Amitriptyline resulted an enhancement in amplitude of the long-latency, negative-phase components of average recruiting responses, whereas imipramine showed a suppression in those components. The differences among the effects of these two tricyclic antidepressants on the recruiting responses were statistically significant. Both amitriptyline and imipramine, on the other hand, resulted enhancements in amplitudes of the long-latency, negative-phase components of average augmenting responses.
- 6) The long-latency, negative-phase components of average recruiting responses, and the monophasic negative or the diphasic positive-negative components with long latencies of average augmenting responses reflected the most sensitive character for evaluating the effects of several psychotropic drugs tested in this experiment.