

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

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/2297/8781

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

金沢大学医学部神経精神医学教室（主任：山口成良教授）

金沢医科大学神経精神医学教室（主任：鳥居方策教授）

吉 本 博 昭

（昭和54年5月7日受付）

なお、本論文の要旨は第6回日本脳波・筋電図学会学術大会（東京）、第7回日本脳波・筋電図学会学術大会（仙台）において発表した。

動物の海馬は、大脳辺縁系の中で構造が単純かつ相対的に大であることもあって、神経生理学、神経薬理学方面の研究によく対象として用いられてきた。1938年、Jungら¹⁾により家兔に感覚刺激を与えることによりアンモン角に5～6c/secの規則的な律動波の出現を観察した。Greenら²⁾により、この現象は入力刺激がいかなる場合でも大脳新皮質の脳波に脱同期化が存在しておればこれとほぼ一致して発現し、この現象は覚醒と関連した paleocortical arousal reaction として了解しようと結論した。ついで、Jouvetら³⁾により“phase paradoxale”と名づけられた時期、すなわち逆説睡眠期間中に海馬で覚醒期と同様な律動的徐波が観察された。本邦では、ほぼ同時期に Shimazonoら⁴⁾は、イヌで Jouvetらが認めたと同様の律動波を観察し海馬律動波 S と名づけている。その後、動物で覚醒期ならびに逆説睡眠期（REM期）に規則的なθ帯域の律動波を呈するこの現象は、海馬の電気活動発生メカニズムの観点や、注意の集中や学習、記憶などの関連より注目され研究されてきた。

一方、各種の向精神薬が日常临床上頻繁に使用されるようになった。しかし、その作用機序の解明については、神経化学的、神経薬理的、行動薬理的にみても充分とは言えない。一般に神経薬理的に、benzodiazepine系薬物の鎮静作用は、視床下部、大脳辺縁系を抑制することによるものであり、催眠作

用も同一機序によるという考えが強い⁵⁾⁶⁾。しかし、大熊⁷⁾は、同薬物の睡眠・覚醒機構に対する直接的作用の可能性も指摘している。1971年竹島⁸⁾がネコで nitrazepam 投与により海馬律動波の徐波化を発見し、周波数の変化を指標として海馬に対する向精神薬の影響の差異を量的に検討する道をひらいた。さらに、Adey⁹⁾は、注意の集中や学習に際して、海馬機能との関連性を指摘しており、山本¹⁰⁾は、長期増強の発見より記憶における海馬の重要性を指摘している。

本研究では、主に benzodiazepine 系薬物5種の海馬律動波に対する徐波化の影響ならびにその影響の持続時間の検討を主目的とした。方法として、従来は海馬律動波の周波数の肉眼的観察に限られていたので、本研究では帯域スペクトル分析装置を使用して、周波数・振幅の変化も検索の対象とし、さらに、睡眠・覚醒周期の変化も同時に観察し、各薬物の海馬律動波と睡眠・覚醒周期に対するそれぞれの影響の関連性も調べようとして意図した。

実験対象および方法

実験には比較的良好に馴れた体重2.1～5.0kgの成熟ネコ22匹を用いた。ポリグラム用電極植え込み手術に際しては、Yamaguchiら¹¹⁾、竹島⁸⁾、武内¹²⁾の論文などに記載された方法に従った。すなわち、電極植え込み手術は、pentobarbital (Nembutal) 30～

Influences of Psychotropic Drugs (Especially Benzodiazepine Derivatives) on the Hippocampal Rhythmical Slow Activity and the Sleep-Wakefulness Cycle in the Cat. **Hiroaki Yoshimoto**, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), Kanazawa University School of Medicine and Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. H. Torii), Kanazawa Medical University.

35mg/kg 腹腔内注射による麻酔下で行なった。頭蓋頂を露出した後、皮質電極として2mm直径のステンレス鋼のねじを用い、硬膜上に植え込んだ。皮質脳波の誘導は両側の運動領 (anterior sigmoid gyrus)、連合領 (middle suprasylvian gyrus) より行なった。不関電極として正中からわずかに右側の後頭結節の直前に、それぞれ同様のねじを植え込んだ。脳内深部電極には、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、EpoxyLiteにより焼付絶縁した同心針電極を使用した。その際、同心針電極の内針と外針の最先端は0.5mmの範囲のEpoxyLiteを剥離し、内針外針の極間距離を約1mmとした。以上のようにして作製された同心針電極を深部脳波誘導用あるいは刺激用として用いた。

誘導部位は、主として右背側海馬 (right dorsal hippocampus, 以後 R. DHIPP と略す)、左腹側海馬 (left ventral hippocampus, 以後 L. VHIPP と略す) で、その他扁桃核、視床正中外側核、視床腹側外側核、透明中隔などである。必要に応じて視床正中外側核、視床腹側外側核、透明中隔の刺激も行なった。深部電極の挿入には Jasper¹³⁾ および Snider¹⁴⁾ のアトラスにより計測し、脳定位固定には東大脳研式装置を用いた。特に R. DHIPP, L. VHIPP 電極挿入に際しては、刺入時の損傷発射 (injury discharge) または高頻度電気刺激による特異な発作波の出現を部位確認の手段として利用した。

筋電図記録用には両側頸筋に、また眼球運動記録用には両側外眼角の側方皮下に、それぞれ細い、7芯のビニール被覆線の先端を露出し、ループ状にまとめてハンダ付けした電極を植え込んだ。これらすべての電極は、細い7芯ビニール被覆線により Winchester プラグにハンダ付けし、それを歯科用合成樹脂を用いて頭蓋骨に固定した。

慢性実験を行なう際にはこのプラグにソケットをつなぎ、誘導および刺激はすべてこれを介して行なった。また呼吸曲線は、飽和硫酸亜鉛溶液を満したゴム管を胸部に巻き、電気抵抗の変化により描記した。心電図記録用としては皿電極を左前肢上部に固定した。

観察箱は100×65×60cmの木製ベニヤ張りの箱で、前面のみ一方向性のガラスをはめ込み、内部には動物の行動が観察しやすいようにミラーを取付け、天井には20W棒型蛍光灯を2本付け、側面に遮蔽音を兼ねた換気扇を取付け、床には尿尿排泄のための砂場を設置し、動物が居心地よくように務めた。この観察箱は薄暗く、防音、冷暖房装置のある実験室に置かれた。

実験は手術後2週間以上を経て、手術の影響の去っ

たと思われる頃から開始した。また同一ネコを何回も慢性実験に用いる場合は、少なくともその実験間隔を1週間以上おくようにした。

実験は外的刺激の統一をはかる意味¹⁵⁾もあり、毎週月曜日とし、ネコの睡眠脳波サイクル (sleep EEG cycle)¹⁶⁾ を考慮し、午後1時から午後3時までの間に開始するようにした。また絶食などの影響¹⁵⁾を少なくするために観察箱に入れる2~3時間前に充分量の食餌を与えた。ネコが観察箱に入れられても、はじめての体験であったり、発情期などで落ち着かず数時間以上眠らない場合には、そのネコを他のネコと代えるか、またはその日の実験を中止した。しかし普通の場合、しばらく定位探索行動 (orienting exploratory behavior) をとるがそのうち横たわり次第に動きも減り、閉眼し、ついには眠りにおちいる。

記録は、脳波に最初に紡錘波が出てから2時間を薬物投与前の対照観察期間としたが、逆説睡眠期に稀に入らない場合、逆説睡眠期に入り終了するまで時間を延長した。薬物投与後は、薬物の影響を見るために通常は注射後約4時間ポリグラムを記録したが、中には24時間から48時間にわたって追跡観察したものもあった。対照と同様に薬物静注後4時間経過しても逆説睡眠期の出現がない場合にはさらに観察時間を延ばした。48時間追跡の実験では、約24時間経過した時点で、覚醒の時期を見はからって元のケージで1時間の食事時間をはさんだ。その際、記録は中断した。

ポリグラム記録用紙の紙送り速度は主として1.5cm/secで記録したが、脳波の波形の詳細を知りたい場合には3cm/secとした。なお用紙上には、1分ごとにその時刻を記入し、動物の行動に変化を認めた場合にはそれも同時に記載した。

ポリグラム記録には、日本光電製の13素子多用途脳波計 (ME-132) を使用しインク書きすると同時に、逆説睡眠期間中の脳波は、脳波計からの出力をソニー製の礎気記録再生装置 (DFR-3515) で記録した。

一方、R. DHIPP ないし L. VHIPP 脳波のいずれかについて、1~11c/secの帯域の波を1c/secごとに濾波する日本光電製の帯域スペクトル分析装置 (MAF-5型改造) に接続して、各10秒間の周波数分析を行ない、その積分値を連続インク書きした。

投薬方法は、伏在静脈内に薬物、または対照としてその溶媒のみ (sham stimulation) を注入した。なお、稀釈して静注する必要がある場合は、生理的食塩水で溶質濃度の調節を行なった。

薬物投与量、投与例数は以下のごとくであるが、注射量はヒトの臨床の1回の投与量に近い値を体重 kg

あたりに換算して注射するのを原則とした。すなわち、benzodiazepine 系薬物として diazepam は、0.2mg/kg 3例、0.5mg/kg 7例、1mg/kg 11例の計 21例。Nitrazepam は、0.1mg/kg 1例、0.2mg/kg 2例、0.5mg/kg 7例の計 10例。Estazolam は、0.1mg/kg 5例、0.2mg/kg 7例の計 12例。Clonazepam は、0.1mg/kg 5例、0.2mg/kg 8例の計 13例。Flurazepam は、0.2mg/kg 2例、1mg/kg 7例、1.5mg/kg 1例、2mg/kg 2例の計 12例。その他の薬物では、pentobarbital 10mg/kg 3例、imipramine 1mg/kg 10例、chlorpromazine 1mg/kg 3例、haloperidol 0.1mg/kg 2例の計 18例であった。その他に、対照 2時間記録後、注射のまね (sham stimulation) を行なった 24時間自然睡眠実験の 1例があり、全実験回数は 87回であった。

動物は一連の実験終了後、Nembutal 麻酔下で深部電極に 6V の直流を通じた後、生理的食塩水ならびに 10%ホルマリンを頸動脈内に注入灌流してから脳をとり出し、ツェロイジン包埋にて固定した後、連続切片をつくり、ニッスル染色ないしクリューバー・パレラ染色法を行ない、針先の位置を鏡検で確かめた。

実験成績

ヒトの覚醒・睡眠段階については、Rechtschaffen

ら¹⁷⁾の、stage W, stage 1, stage 2, stage 3, stage 4, stage REM, stage NREM (stage 1, 2, 3, 4の合計) の分類があるが、本実験では、ネコの睡眠・覚醒状態をポリグラムパターンならびに動物の行動から、1. 覚醒期 (wakefulness), 2. 微睡期 (drowsiness), 3. 紡錘波・徐波睡眠期 (spindling and slow wave sleep), 4. 逆説睡眠期 (paradoxical sleep) に 4大別した。

図 1 は各期のポリグラムパターンを示したもので、各期の決定の際には、ポリグラム以外に行動面の情報も利用し、判定した。以下各期について簡単に説明する。

1. 覚醒期：この時期は、動物の行動状態に対応したポリグラムの変動が認められる。竹島⁸⁾は詮索状態 (exploratory state), 警戒状態 (alertness state), 安静・くつろぎ状態 (rest, relaxed state) の 3状態に識別しているが、典型的な例ではその区別もできるが不可能な場合も多く、本実験では他の睡眠期との区別に主眼を置き細別しなかった。

この時期の皮質脳波は、行動状態からは動的ないし静止状態のどちらかであるが、それと無関係に脱同期化した低振幅速波を認める。一方、R. DHIPP ないし L. VHIPP では、皮質脳波とは対照的に同期化した 4~5Hz の律動的な徐波に 20~35Hz の小さな振幅の速波が重畳して認められる。海馬律動波 (hippo-

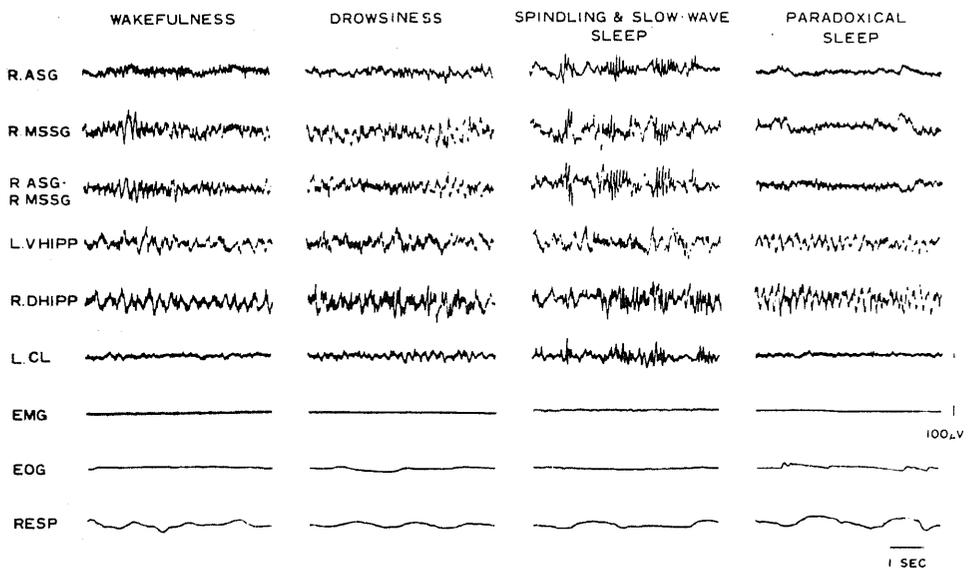


図 1 睡眠・覚醒各段階のポリグラムパターン

R. ASG: 右皮質運動野, R. MSSG: 右皮質連合野, R. ASG-R. MSSG: 右皮質運動野-右皮質連合野, L. VHIPP: 左腹側海馬, R. DHIPP: 右背側海馬, L. CL: 左視床外側中心核, EMG: 頸筋の筋電図, EOG: 水平眼球運動, RESP: 呼吸曲線

campal rhythmical slow activity, 以後 RSA と略す)の連続性や波形は、動物の行動と対応して変化し、例えば体動による artifact が多く混入した場合、後で述べる逆説睡眠期のそれと比較して低周波数、低振幅の傾向を一般的に示した。

2. 微睡期：動物は動きがなくなり、坐るかうづくまるかしており、外的刺激で簡単に覚醒しやすい状態にある。皮質脳波は低振幅速波がさらに振幅を一時的に減じた後、5～8Hzの不規則な低振幅徐波が出現し、基礎波も周波数をやや減ずる傾向を認める。海馬脳波は、R. DHIPP と L. VHIPP とともに、律動的 θ 波の出現性、連続性が次第に悪くなり、それに替って、振幅の高い速波をまじえた徐波の出現が多くなる。この推移は、皮質脳波の場合と同様に徐々に次期睡眠期に移行するものであり、定型的パターンをとらない。

3. 紡錘波・徐波睡眠期：この睡眠期は皮質脳波より紡錘波期 (spindling sleep) と徐波期 (slow wave sleep) に2大別できる。行動上からは、前者の紡錘波期ではほとんどがうづくまるか横たわった睡眠姿勢をとるが、時に坐ったまま頸を垂れた状態を示すこともある。それに対し、後者の徐波期に入ると、うづくまるか横たわるとはかわらないが、前者と比較してぐったりしており、周囲の外的な物音ではほとんど覚醒しない状態となる。皮質脳波には、前者では約1秒間持続する12～14Hzの紡錘突発波 (spindle burst) を認め、徐波はほとんど見受けられない。後者の睡眠期に入ると、紡錘突発波の周波数が減じ、高振幅の不規則な θ 波や δ 波が優勢となる。海馬脳波では、はじめ高振幅徐波ならびに重畳した高振幅の速波ないし鋭波が出現し、後者の睡眠期に入るに従い高振幅徐波の不規則化が増大し振幅も増大する。しかし、皮質脳波のように明瞭に海馬脳波を2大別できる特徴に乏しい。本実験では、ネコの徐波睡眠期はヒトほど発展していない点と、海馬脳波では両者の区別を明確にできないことより、1つの睡眠期として扱った。

4. 逆説睡眠期：この時期も、眼球運動のない時期 (paradoxical sleep with no REM, REM(-) と略す) と速い眼球運動のある時期 (paradoxical sleep with REM, REM(+)) と略す) の2つの時期に区分することができる。動物はいずれの場合もぐったり横たわっており筋電図の振幅は最小となる。REM(+)) の時期には四肢をぴくぴくさせたり、顔面筋を攣縮させるなど、いわゆる筋肉の攣縮 (twitching) を認め、呼吸や脈拍が不整となることが多くなる。また、いったん逆説睡眠期、特に REM(+)) に入ると外的刺激に対

して簡単に覚醒しないのが普通となり、安定した状態が数分、時に数十分続き、その後動物は自然に、または外部からの刺激で、他の睡眠期、一般に覚醒期に移行する。逆説睡眠期の皮質脳波は、脱同期化した低振幅速波パターンの覚醒波型に類似した波型を示す。海馬脳波は、4～6c/secの覚醒時に認められた RSA と比較して、やや振幅が高く、周波数の多い、かつ速波の混入の少ない正弦波様波型を R. DHIPP, L. VHIPP 両域で規則正しく連続して示す。一般に、逆説睡眠期に入りかけは REM(-) の時期で、この時期の RSA は不安定でぐずれやすく、周波数も低い。次第に REM(+)) の時期が多くなると、安定した比較的周波数の高い RSA が出現し、特に速い眼球運動の出現や twitching を筋電図上認める時さらにその周波数の増加を伴う。本実験では整理の便宜上、REM(+)) と REM(-) の2時期をもうけずまとめて逆説睡眠期とした。

以上、図1にあるように睡眠・覚醒段階の分類は4段階、覚醒期、微睡期、紡錘波・徐波睡眠期、逆説睡眠期とした。

1. ネコの海馬脳波に及ぼす向精神薬の影響

1. 海馬律動波に対する影響

ネコの海馬律動波は、覚醒期ならびに逆説睡眠期に規則的な4～6c/secの律動波を呈する。本実験では、覚醒期においては行動面の多様性に伴ない、律動波波形、周波数の変化、artifactの混入が認められる。その為、海馬脳波に対する向精神薬の効果を分析する際に、薬物以外のファクターの影響が覚醒期には逆説睡眠期と比較して多数入る為に、繁雑化を免れない。よって主に逆説睡眠期の海馬律動波に対する影響を検索した。

1) 逆説睡眠期の海馬律動波に対する影響

まず海馬律動波の周波数に着目した。その周波数計測は、逆説睡眠期に入った時点より18秒間隔ごとに2秒間の海馬律動波の周波数を測定した。各ネコでこの時期の平均周波数はやや異なり4.6～5.4c/sec内であった。しかし同一個体であれば、実験日が異なっても、その平均周波数はほぼ同じ値をとった。

i) Benzodiazepine系薬物の影響

Benzodiazepine系薬物5種について、ヒトの臨床使用場面に際しての1回投与量に近い値を体重 kg あたりに換算し、diazepam 1mg/kg, nitrazepam 0.5mg/kg, estazolam 0.2mg/kg, clonazepam 0.2mg/kg, flurazepam 1mg/kg をそれぞれ投与したが、その実験結果について述べる。

Diazepam 1mg/kg 投与では、図2で示したよう

に、注射後 105 分で最初の逆説睡眠期に入った時、RSA の周波数は対照時の 5.2c/sec から 3.6c/sec へと著明な徐波化を呈し、その振幅もやや小さくなっている。さらに海馬律動波の出現時間、つまり逆説睡眠期時間も短縮され、その出現持続も不安定な傾向を示す。加えて、眼球運動、四肢筋の攣縮などの相動的 (phasic) な現象も注射後抑制され、対照時で観察された急速眼球運動の群発状出現と一致した律動波の高周波数への移行現象も抑制され、結果として単調な海馬律動波形を示し、時に覚醒時との判別が困難となることもある。また、R. DHIPP と L. VHIPP を比較すると、律動波の位相のずれを認めるが、周波数の差異を認めなかった。

Nitrazepam 0.5mg/kg 投与前後のポリグラム (図 3) では、この例のように注射後 52 分と早い時期に最初の逆説睡眠期に入る場合もあるが、他の nitrazepam 投与ネコではもう少し遅れて最初の逆説睡眠

期が出現している。海馬律動波は、diazepam 投与とほぼ同様に 5c/sec から 3.6c/sec と徐波化し、その他の現象もポリグラム上からはほぼ同様な傾向を示している。

Estazolam 0.2mg/kg 投与後、127 分時の逆説睡眠期のポリグラム (図 4) では、diazepam, nitrazepam と同様に、海馬律動波周波数は 5.2c/sec から 3.6c/sec と遅くなっている。

Clonazepam 0.2mg/kg 投与後 215 分時のポリグラム (図 5) では、上記 3 薬物と同様な変化が認められ、RSA は 4.7c/sec から 3.5c/sec へと徐波化し、低振幅な波形を示した。

Flurazepam 1mg/kg 投与実験では、前 4 者と異なったポリグラムを示した。この逆説睡眠期のポリグラム (図 6) は、投与後より時間経過は 160 分と短かく、RSA は 4.9c/sec から 4.2c/sec へと周波数の軽度の減少を示しており、わずかに前記 4 薬物のポリグ

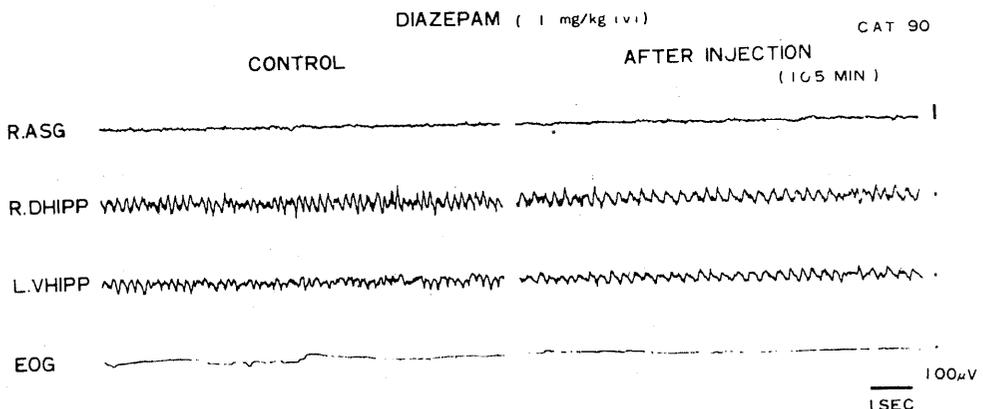


図 2 対照時 (図の左) と Diazepam 1mg/kg 静注後 (図の右) の逆説睡眠期のポリグラム

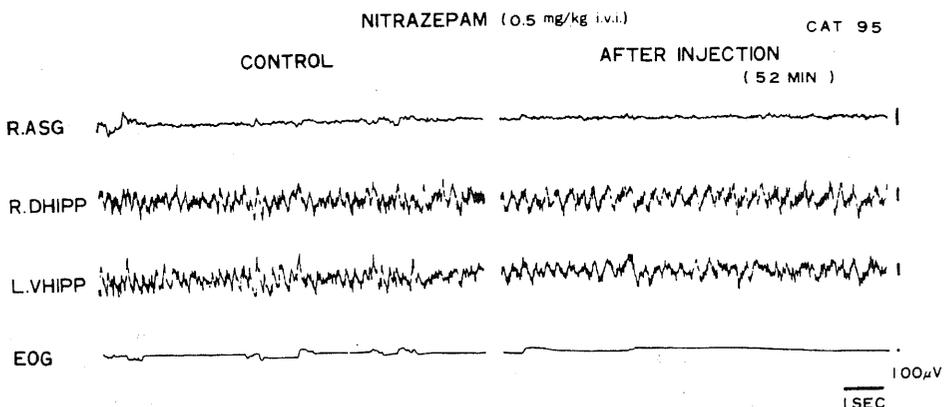


図 3 対照時 (図の左) と Nitrazepam 0.5mg/kg 静注後 (図の右) の逆説睡眠期のポリグラム

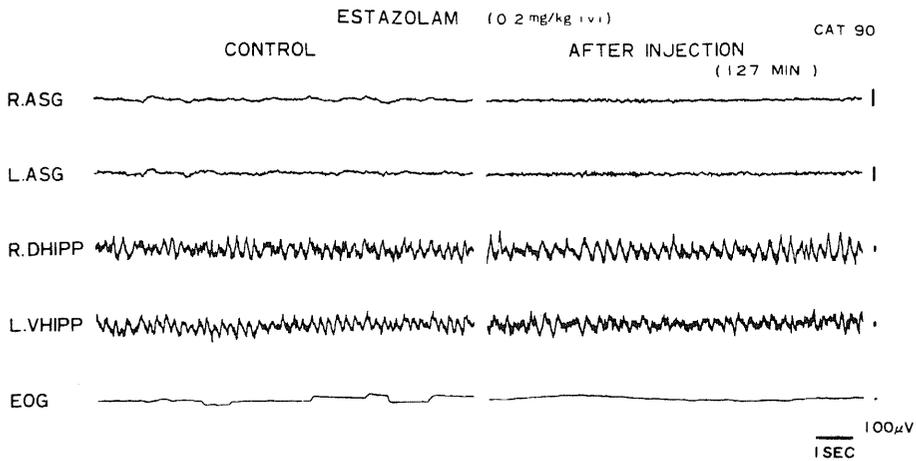


図4 対照時 (図の左) と Estazolam 0.2mg/kg 静注後 (図の右) の逆説睡眠期のポリグラム

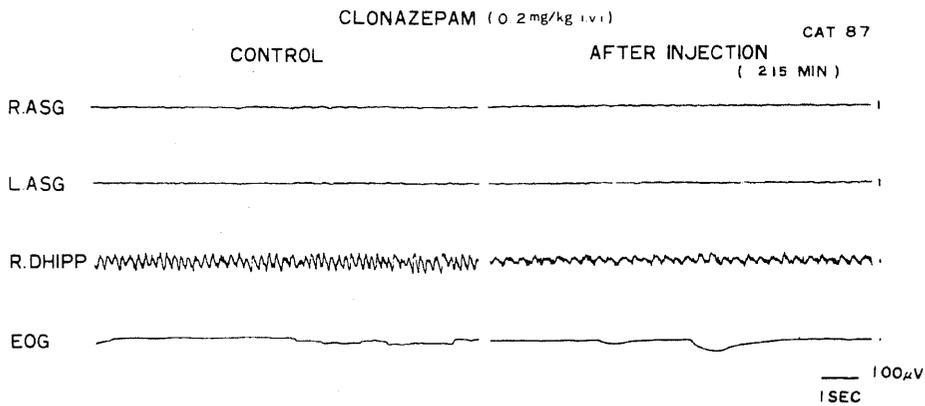


図5 対照時 (図の左) と Clonazepam 0.2mg/kg 静注後 (図の右) の逆説睡眠期のポリグラム

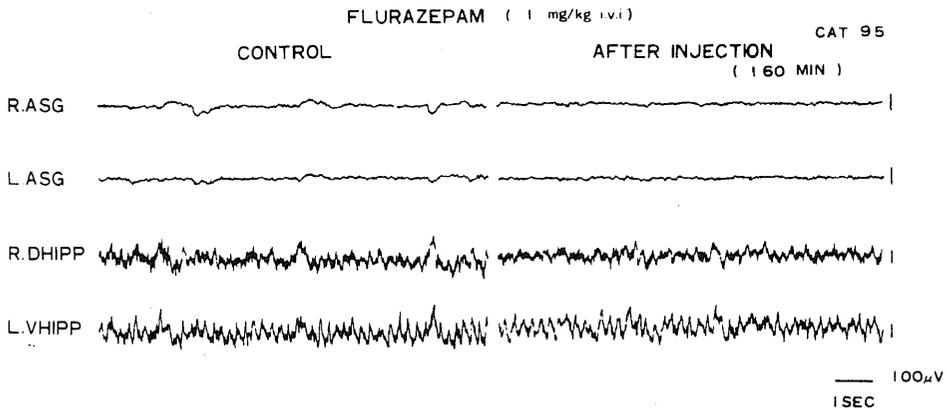


図6 対照時 (図の左) と Flurazepam 1mg/kg 静注後 (図の右) の逆説睡眠期のポリグラム

ラムに及ぼす影響と同様な傾向を垣間見るにすぎなかった。

以上、人間の常用量に換算した benzodiazepine 系薬物の海馬脳波、特に RSA に及ぼす影響は、ポリグラム上からは flurazepam のみが影響が少なく、他の 4 種ではほぼ同傾向と考えられた。

さらに上記結果をふまえ、各薬物ごとの海馬律動波の徐波化の程度の量的比較検討、各薬物間のその差異ならびに RSA の時間的推移に関して詳しく検討した。

a. 各薬物の海馬律動波周波数の減少に及ぼす影響について

RSA 周波数を指標にして、常用量での benzodiazepine 系薬物 5 種の影響の差異を検討したものが表 1 である。注射後、逆説睡眠期の出現が抑制されるため、0～2 時間では逆説睡眠期が認められない場合もあり、比較的恒常的に出現しやすくなる 2～4 時間の RSA の平均周波数と対照時のそれと比較した。各値は 5 匹のネコの注射前後の RSA 平均周波数とその標準偏差値を示す。Estazolam, clonazepam がもっとも徐波化が著明であり、nitrazepam, diazepam が次のグループとして RSA に影響を与えており、flurazepam がその影響がもっとも小である。Flurazepam が他の薬物と比較して薬物投与量が多いにもかかわらずその徐波化が少ないことより、RSA に対する徐波化効果の薬物力価の低いことを示す。以上について、統計学的処理を行なうと、各薬物の注射前後の周波数の t-test 検定の結果は、flurazepam では 5% 水準で有意差を認め、他の 4 薬物は 1% 水準で有意差を示した。次に Ryan 法によって 5 種の薬物間の注射後の周波数の有意差検定を行なうと、flurazepam は他の 4 薬物との間で 1% 水準で有意差を示した。Nitrazepam, diazepam 間では統計学的に差は認められず、estazolam, clonazepam と nitrazepam 間でも同様に有意差がなかった。以上の検定結果をふまえて模式的に海馬律動波に対する徐波

化効果を示すと、estazolam = clonazepam ≧ nitrazepam = diazepam > flurazepam となる。

b. 各薬物の海馬律動波平均周波数に及ぼす影響の経時的变化について

Benzodiazepine 系の各薬物によって、逆説睡眠期の RSA の徐波化の量的差異が明らかとなった。そのような徐波化した律動波が、どのような経時的推移をたどり、もとの周波数に復帰するかは、薬物の臨床効果の持続時間と関連して興味ある問題である。ここでは、静注後 24 時間ないし 48 時間の経過の検討を試みた。

図 7 は、2 時間の対照と注射のまね (sham injection) の後、24 時間中に出現した逆説睡眠期のすべてについて、その時点の RSA 平均周波数を計測したもので、●印は平均周波数を、縦棒はその標準偏差値を示している。図でも明らかのように、注射のまねの後 30 分以内に逆説睡眠期を認め、特に RSA の周波数に対する注射のまねの影響は、その後の 24 時間にわたる観察経過にみられるように、若干の周波数の変動は存

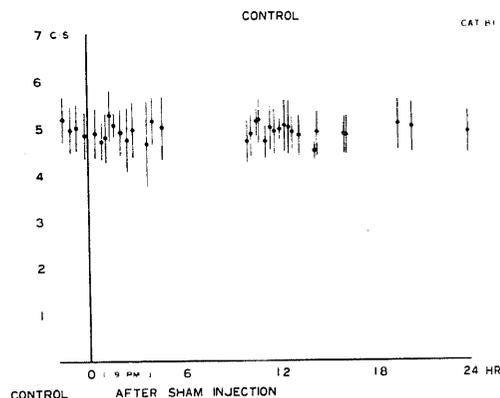


図 7 注射のまね (sham injection) をした前後の逆説睡眠期の海馬律動波の周波数をプロットしたもの。●印はその時点での海馬律動波の平均値、縦棒はその標準偏差を示す。

表 1 各薬物による対照時と注射後の海馬律動波周波数とその標準偏差値 (5 例について)

		対照時の 周波数と標準偏差値	注射後の 周波数と標準偏差値
Diazepam	1.0 mg/kg	5.08 ± 0.23	3.84 ± 0.32
Nitrazepam	0.5 mg/kg	5.18 ± 0.17	3.9 ± 0.28
Estazolam	0.2 mg/kg	5.08 ± 0.41	3.68 ± 0.31
Clonazepam	0.2 mg/kg	5.06 ± 0.22	3.68 ± 0.19
Flurazepam	1.0 mg/kg	5.16 ± 0.25	4.62 ± 0.37

在するが、ほとんど対照との周波数の間に差異を認めない。

それに反し、図8の diazepam 1mg/kg 静注後の変化は、静注後約2時間半して最初の逆説睡眠期が出現しているが、その時点のRSAの周波数は注射前の対照時の平均5.2c/secに比較して、3.5c/secと徐波化している。途中で深夜から早期にかけてネコは覚醒期ないし微睡眠期が多くなり、約6時間逆説睡眠期に入っておらず図上にプロットの中断がみられる。注射後13時間半して再び逆説睡眠期が出現し、その周波数は3.6c/secとわずかに増大しているだけで、RSA周波数についての回復曲線を想定すればその勾配は低い。その後、注射20時間前後より回復の割合は大となるが、24時間経過した時点でも4.8c/secと対照時の5.2c/secには復帰していない。

Nitrazepam 0.5mg/kg (図9)投与例では、対照の5.0c/secに対して、注射後約2時間で最初の逆説睡眠

期を認めその周波数は3.7c/secと徐波化し、回復は遅延する傾向を認める。その後10時間前後より徐々に回復を示すが、23時間経過した時点でも4.6c/secともとの値に復帰しておらず、前述の diazepam と比較するとほぼ同様な回復速度を示しているが、それよりもやや遅い傾向を示す。

Clonazepam 0.2mg/kg (図10)では、対照の5.0c/secと比較して、注射後約2時間で3.3c/secと前二者と比較してやや遅く、23時間30分の時点でも4.3c/secと周波数はかなり低値を示している。

Flurazepam 1mg/kg (図11)では、前二者と比較してRSAに対する徐波化の程度は軽度で、5.0c/secの対照周波数に対し、注射後1時間40分で4.3c/secである。その後の回復速度は徐波化が軽度であったにもかかわらず遅く、23時間経過した時点でも4.7c/secと21時間以上の時間的隔りがあるが0.4c/secとわずかに周波数の増大を認めたとすぎない。なおか

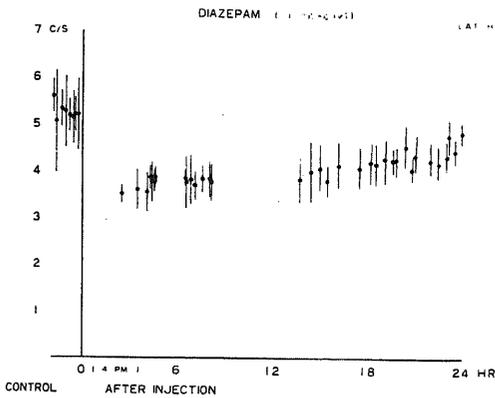


図8 Diazepam 1mg/kg 静注前後の逆説睡眠期の海馬律動波周波数の変動

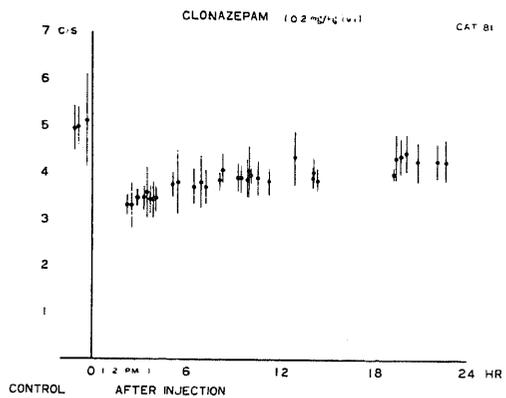


図10 Clonazepam 0.2mg/kg 静注前後の逆説睡眠期の海馬律動波の周波数の変動

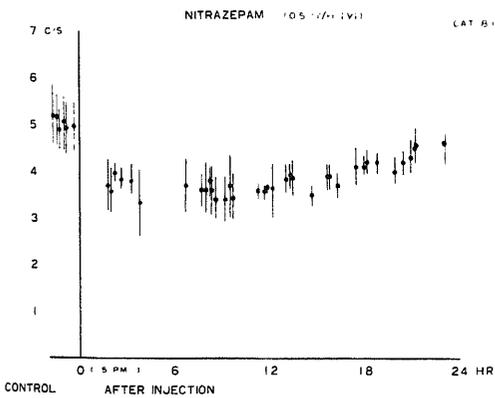


図9 Nitrazepam 0.5mg/kg 静注前後の逆説睡眠期の海馬律動波の周波数の変動

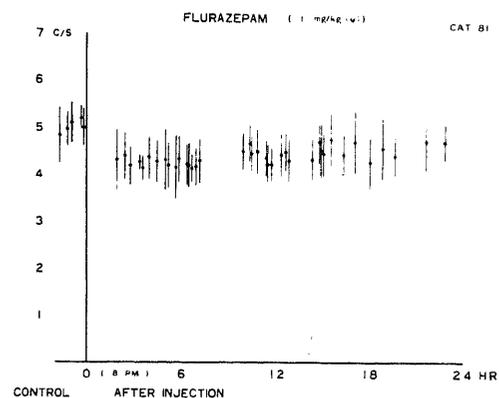


図11 Flurazepam 1mg/kg 静注前後の逆説睡眠期の海馬律動波の周波数の変動

つ、24時間を経過しても完全にはもとの周波数に復帰しておらず、他の4種の薬物と同様に回復には長時間を要すると考えられる。

Estazolam 0.2mg/kg は、表2に示されるように、5種のbenzodiazepine系薬物の中でclonazepamと同様にRSAの周波数をもっとも遅くし、また24時間の経過でも回復がゆっくりしていることより、24時間観察例以外にさらに図12で示されるように、注射後48時間の観察を行なった。その結果、対照時の4.9c/secに対して、注射後約3時間で最初の逆説睡眠期が出現し、その際のRSAの周波数は3.2c/secと徐波化の程度が大である。その後は緩やかではあるがほぼ直線的な周波数の回復過程が約32時間前後まで続き、さらに回復は緩徐となるが、約42時間前後でもとの周波数に復帰している。

以上より、benzodiazepine系5種についてはば常用量の静脈内投与では、RSAに対して各薬物の影響は24時間以上にわたる。しかし徐波化の程度が大きいestazolamについての観察結果より、48時間以内にもとのRSAの周波数に復帰することが認められ、他の4種の薬物に関しても同様な傾向が存在することが推定される。なお、薬物による徐波化の程度と、復帰時間との間には、徐波化が少なければ復帰に短時間ですむというような2つのパラメーターの間の相関関係は我々の実験からは断定することはできなかった。

c. 各薬物投与後の海馬律動波帯域分析の経時的変化について

逆説睡眠期のRSAの平均周波数の経時的変化に関してはb.で検討を行なった。しかし、実際のRSAはある帯域幅を持った波の集合体であることより、どの帯域成分の変化がbenzodiazepine系薬物に対して鋭

敏な変化を示すか、又その経時的変化はいかなるものであるかという点が不明確である。そのため、1から11c/secの波を1c/secごとの帯域に分析できる帯域スペクトル分析装置を使用して周波数分析を行なった。その際、R. DHIPPについて分析し、b.で検討した同一ネコの同一現象を、すなわち、全例CAT 81のネコについての注射前の対照2時間と、薬物投与後24時間ないし48時間中に出現した逆説睡眠期間中の海馬脳波すべてについて検討を試みた。

図13は、対照実験の成績である。対照2時間後に、注射のまねのしぐさだけで実際には薬物投与が行なわれなかった場合で、RSAの3, 4, 5c/sec帯域を分析した値の対照2時間と注射後24時間の推移を示す。●印は1回の逆説睡眠期中のRSAの周波数帯域の積分値の高さを平均した値で、縦棒はその標準偏差を示

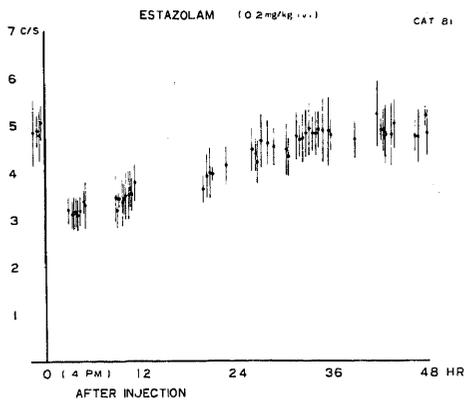


図12 Estazolam 0.2mg/kg 静注前後の逆説睡眠期の海馬律動派の周波数の変動

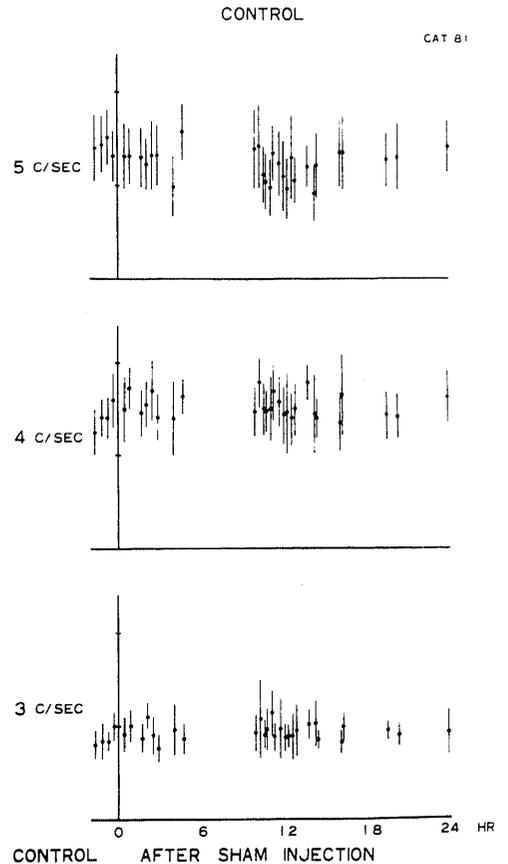


図13 注射のまね (sham injection) をした前後の逆説睡眠期の海馬律動を帯域スペクトル分析装置にて3, 4, 5 c/secの帯域の周波数を分析し、時間的変動を比較したもの。●印は1回の逆説睡眠期中のその周波数帯域の積分値の高さを平均した値で、縦棒はその標準偏差を示す。

す。図で示されるように、その変動はRSA平均周波数の図7と比較してかなり大きな標準偏差値を示すが、注射のしぐさの前後を比較すると、その差異は3帯域ともに認めがたく、時間軸に対してほぼ水平的な推移を示す。又、4, 5c/secの積分値の高さが3c/secのそれと比較して高いことより、この帯域での波形成分が豊富である事がわかる。

Diazepam 1mg/kg 投与による帯域別のRSAスペクトル分析結果(図14)は、対照の2時間中に認められた各積分値の高さと比較して、静注後は3帯域にわたって著明な変化を認める。3c/sec帯域では、注射後その帯域成分の上昇が目立つが、そのピーク時は約6時間と遅延し、18時間前後まで緩やかに平坦な回復曲線を示し、その後、急速に回復するが24時間前後でも対照時の高さに復帰していない。4c/sec帯域は、注射後その帯域成分が減少するが、時間の推移に従いほぼ直線的な回復曲線を示し、20時間前後で対照時の

高さに戻る。5c/sec帯域については、注射後3c/sec帯域成分とは対称的にその成分は低く、かつ標準偏差値は小さくなり、18時間前後までその回復は認めがたく24時間前後でも対照時の高さと比較しての差異が大きい。要約すると、diazepamによって、3c/sec帯域成分が増加し、4, 5c/sec帯域成分は減少するが、その回復過程は3者で異なり、4c/sec帯域成分の回復がもっとも速やかで、時間のパラメーターに対しても相関関係がもっとも大である。

Nitrazepam 0.5mg/kg 投与による変化(図15)は、3c/sec帯域ではdiazepamと比較して、ピーク時の遅延が目立ち、12時間前後を中心とした山形回復曲線を示す。4c/sec帯域も同様に、15時間前後までゆるやかな復帰であり、その後比較的急速な回復を示し、20時間以後はかえって対照群と比べて積分値が大となる。5c/sec帯域も同様に15時間前後まで注射後ひとたび低くなった値は変化を示さないが、その後

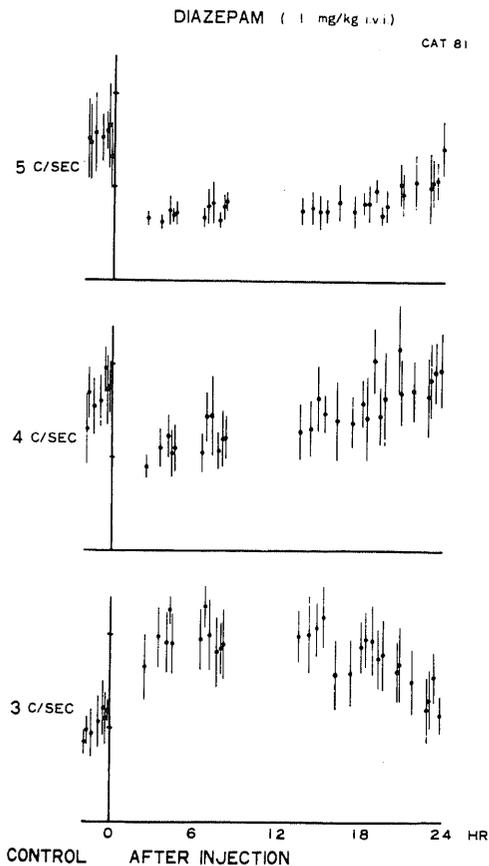


図14 Diazepam 1mg/kg 静注前後における3, 4, 5 c/sec 帯域分析による逆説睡眠期の海馬脳波の時間的変動

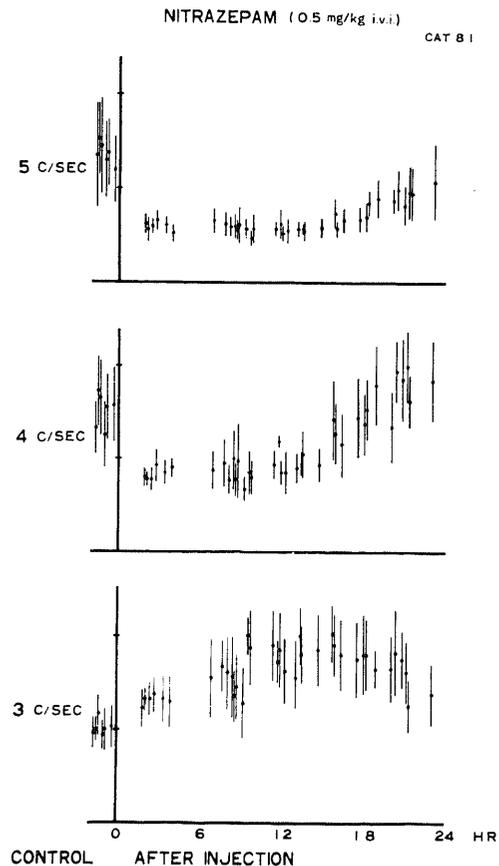


図15 Nitrazepam 0.5mg/kg 静注前後における3, 4, 5 c/sec 帯域分析による逆説睡眠期の海馬脳波の時間的変動

緩徐な復帰を認めるものの diazepam と同様に完全な回復は認められない。

Clonazepam 0.2mg/kg 投与(図16)では、3c/sec 帯域は、6時間前後に回復曲線の頂点を示すが、その後は diazepam のような速やかな復帰を認めず、ほぼ平坦なパターンを示す。4c/sec 帯域では、diazepam と同様な比較的直線的な回復を示すがその勾配の角度は小さい。5c/sec 帯域は、いったん低くなった値をそのまま持続し、平坦な水平パターンを示す。

Flurazepam 1mg/kg 投与(図17)では、3c/sec 帯域では、その積分値の高さの上昇は対照時と比べてわずかに認められるが、他の4種の薬物で観察されたような頂点は不明瞭で、18時間前後まではほぼ積分値はかわらず、その後やや回復を認めるが極くわずかである。4c/sec 帯域でも3c/sec 帯域と同様にわずかな低下を示し、その後緩徐な回復を示し元に戻るがその標準偏差値は大である。5c/sec 帯域では、clonazepam と同様な回復パターンで、ほぼ平坦で、時間の推移による変動は少ない。

Estazolam 0.2mg/kg 投与(図18A, B)では、他の4種と比較してRSAに対する徐波化作用は表2や図13で明らかのように、clonazepam と同様に著明でその影響が長時間続くと考えられ、48時間にわたり観察を試みた。その結果、1c/sec 帯域は薬物の影響が認められない。2c/sec 帯域は薬物による影響があり、積分値の高さは注射後約6時間をピークとした増大を示し、注射後30時間ではほぼ対照時の高さに復帰している。3c/sec 帯域は、注射後もまない3~5時間中は nitrazepam で認められたと同様に対照時よりわずかに高いにすぎないが、その後この帯域成分は増加し、20時間では対照時の2倍の高さに達する頂点を認め、45~46時間で元の高さに復帰している。4c/sec 帯域の変動は、30時間前後を頂点とする

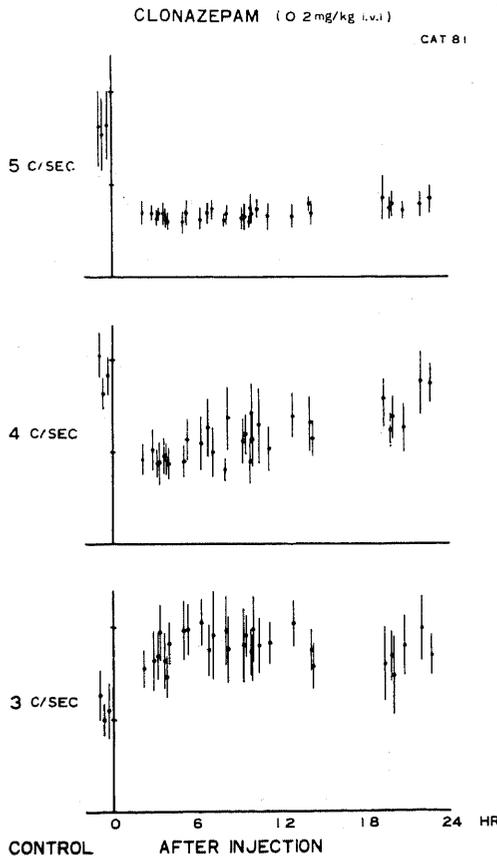


図16 Clonazepam 0.2mg/kg 静注前後における3帯域分析による逆説睡眠期の海馬脳波の時間的変動

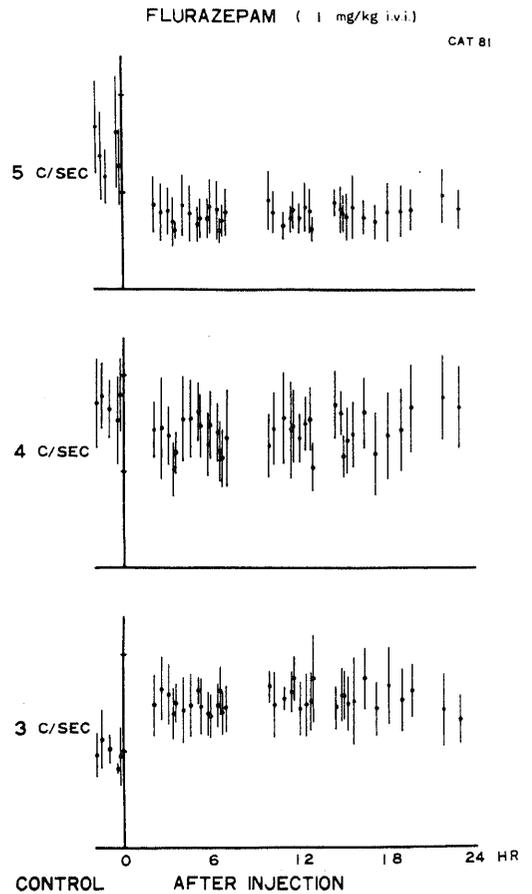


図17 Flurazepam 1mg/kg 静注前後における3帯域分析による逆説睡眠期の海馬脳波の時間的変動

山形回復曲線を示すが, そのピーク時の高さは対照時の積分値の高さを越えており, その後徐々に下降し, 42時間前後で元のレベルに復帰する. 5c/sec帯域は, 24時間前後では clonazepam で認められると同様にほとんど回復過程を示さないが, その後徐々に復帰し, 約44時間でもとのレベルに達している. このことより, 1~5c/sec帯域すべての回復が認められる時間は, 約45時間前後で, 図12でも示されるように, 海馬律動波平均周波数の復帰時間と比較してやや遅延はしているがほぼ一致すると考えた.

以上の結果より, RSA に対する benzodiazepine 系薬物の徐波化効果についてその回復過程を帯域成分の値の変動してみると, 図14から図18までに示されるように, 3, 4, 5c/sec帯域スペクトル分析では単なる平均周波数の回復パターンと比較して, 5種の薬物のパターンの差異ないし類似点が明らかとなった. すなわち, nitrazepam・diazepam群, estazolam・clonazepam群, flurazepam群に分けることが可能である. 平均周波数回復過程と帯域成分分析による復帰過程より, 5種の薬物のRSAに対する影響は24時間以上であることが明らかであり, 又, estazolam 48時間回復曲線から考えて, ほぼ48時間以内で影響が消失することが想定できる.

d. 海馬脳波に対する各薬物同量投与の影響の比較
すでにa.で臨床常用投与量による各薬物のRSA徐

波化作用の差異について述べたが, ここでは同一用量, つまり0.2mg/kg投与による各薬物間の徐波化効果の相違を調べた. 表2は同じネコ2匹を用いて, 注射前2時間中の逆説睡眠すべてのRSA平均周波数を対照として, 注射後各薬物について恒常的に逆説睡眠期が認めやすくなる2~4時間中のRSA平均周波数を

表2 各薬物の同量投与(0.2mg/kg)による注射前後の海馬律動波平均周波数(2例について)

	対象時の平均周波数	注射後の平均周波数
Diazepam	5.1	4.6
Nitrazepam	5.1	4.2
Estazolam	5.3	3.7
Clonazepam	5.2	3.6
Flurazepam	5.1	5.2

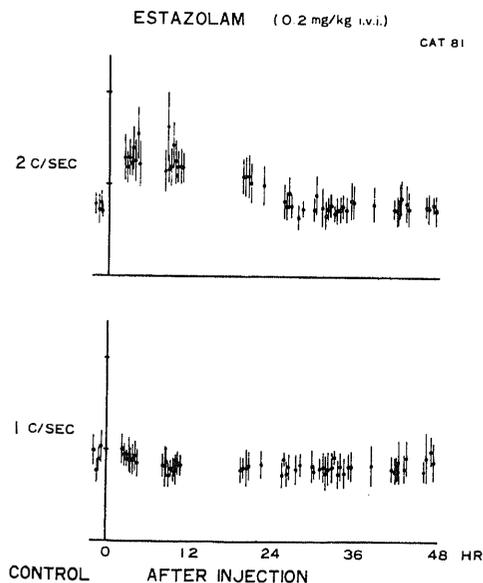


図18A Estazolam 0.2mg/kg 静注後48時間における帯域分析による逆説睡眠期の海馬脳波の時間的変動

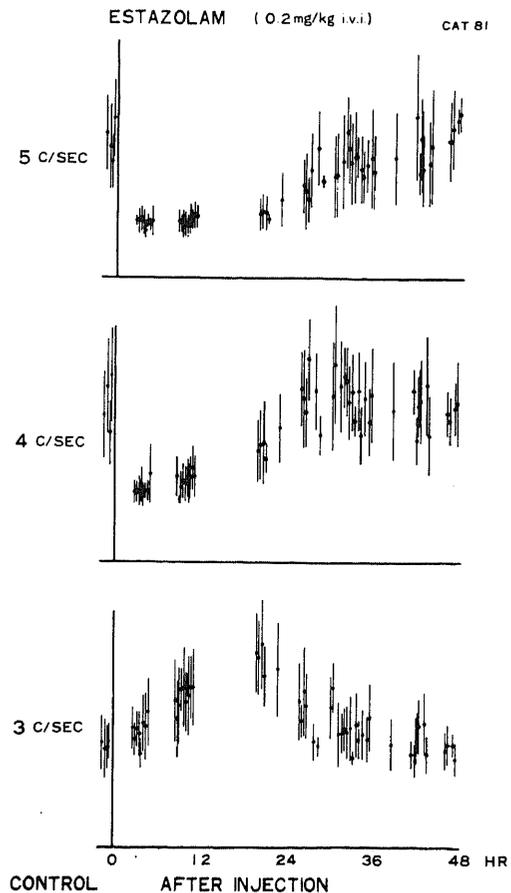


図18B

示したものである。統計処理はなされていないが、表 2 から明らかなように、estazolam, clonazepam による徐波化効果が著しく、次に nitrazepam, diazepam の順となる。この結果は、表 1 の常用量投与で観察された結果より推測できるものであった。しかし、flurazepam では、この量ではかえって対照時よりも周波数が増加している結果を得た。

ii) その他の向精神薬 (主に imipramine) の影響

3 環系抗うつ剤を代表する imipramine (1mg/kg), phenothiazine 系の chlorpromazine (1mg/kg), butyrophenone 系の haloperidol (0.1mg/kg) を同一ネコを使用してそれぞれ臨床常用量に近い値を投与した。図 19 は、注射前後の逆説睡眠期間中の皮質運動領脳波と R. DHIPP 脳波である。R. DHIPP 脳波の注射前後の RSA を比較すると、ポリグラム上その周波数に有意の変化を認めない。そこで imipramine について RSA 平均周波数を対照時間中と投与後 4 時間を比較すると、 $4.86 \pm 0.5c/sec$ と $4.94 \pm 0.46c/sec$ となる。その結果、投与後 RSA 平均周波数は若干増大するが、有意差は認めない。さらに帯域スペクトル分析装置を利用し、 $1 \sim 11c/sec$ の各周波数について R. DHIPP 脳波を分析し、その積分値の高さを棒グラフに示すと図 20 となる。これまでの imipramine 投与によってポリグラムや RSA 平均周波数がほぼ等しい結果より、注射前後で棒グラフが同様な高さになる

ことが期待されたが、3, 4, 5c/sec 帯域で imipramine 投与によってその積分値の高さが予想に反して減衰している。このことはポリグラム上気付かれなかったが、ごくわずかであるが海馬脳波に影響を与えている可能性を示唆するものと考えられる。

2) 覚醒期の海馬律動波に対する影響

覚醒期の RSA は、逆説睡眠期のそれと比較して多様である。そこでこの時期の観察では行動内容自体は無視し、動物に何らかの動きのある行動が認められる時期について、diazepam (1mg/kg) 投与前後の RSA 平均周波数をプロットしたものが図 21 である。●印は覚醒期を、○印は逆説睡眠期の RSA 平均周波数を示す。

覚醒期の各プロットの●印は、逆説睡眠期の○印と比較してばらつきが多いのが特徴である。対照時では逆説睡眠期と比べてその周波数は $4.2 \sim 4.8c/sec$ と低いが、diazepam 1mg/kg 注射後まもない時点では、逆説睡眠期と同様に $3c/sec$ 程度まで徐波化する。その後はばらつきは多いが徐々に回復を示す。一般に、注射後覚醒時の平均周波数のばらつきは、対照時の結果と同様に多く、覚醒時の RSA の平均周波数は逆説睡眠期の平均周波数よりも低い傾向を示す。以上より、diazepam による影響は覚醒時の RSA についても徐波化を示し、その後は時間の推移による回復傾向を認める。しかしそのばらつきは大きく、逆説睡眠期よりも低い周波数傾向を示すことが多かった。

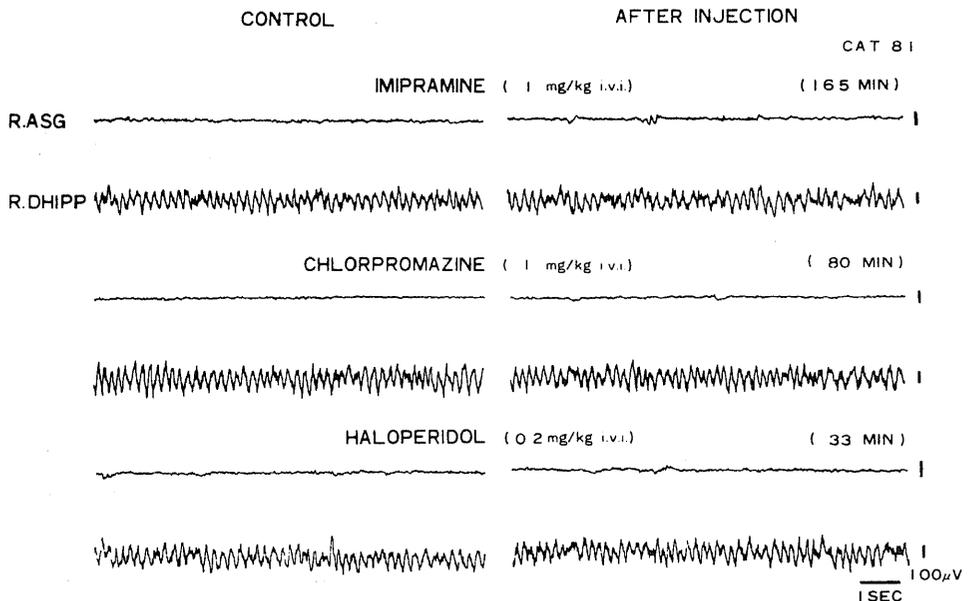


図19 対照時 (図の左) と Imipramine 1mg/kg, Chlorpromazine 1mg/kg, Haloperidol 0.2mg/kg 静注後 (図の右) の逆説睡眠期のポリグラム

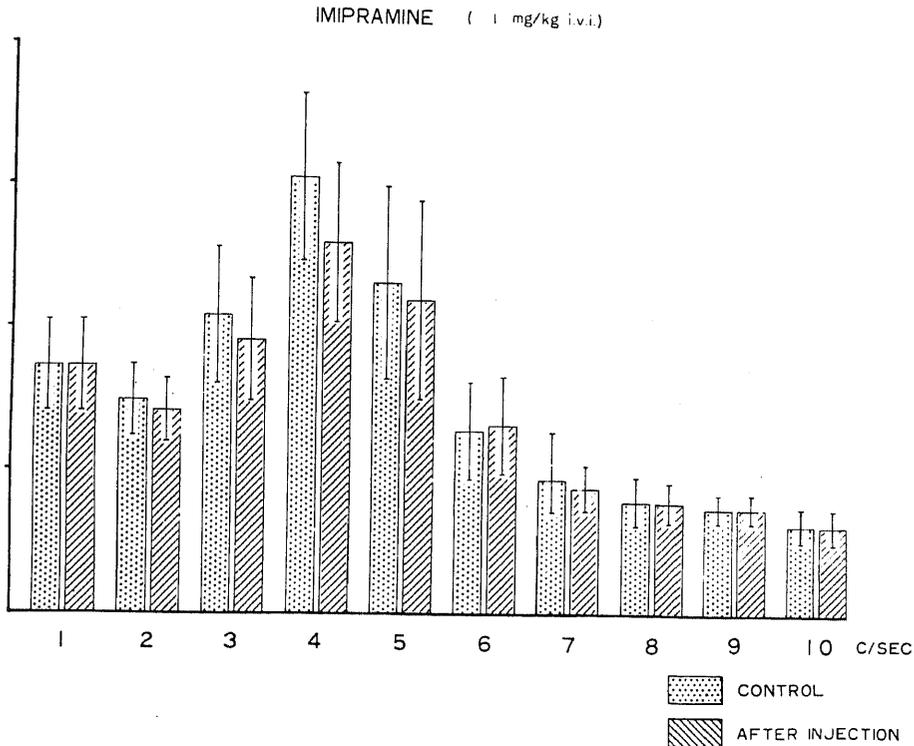


図20 Imipramine 1mg/kg 静注前後の逆説睡眠期の背側海馬脳波を帯域スペクトル分析装置にて周波数分析し, 各帯域の積分値の高さを棒グラフで示したもの

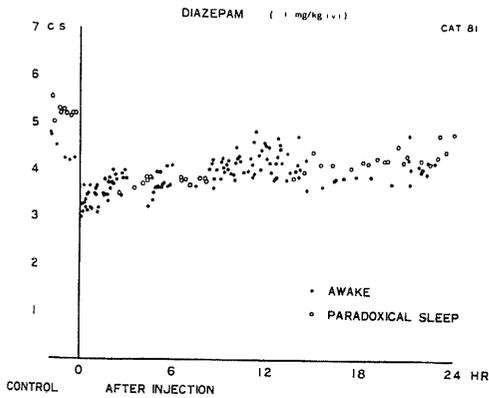


図21 Diazepam 1mg/kg 静注前後における, 覚醒期ならびに逆説睡眠期の海馬律動波平均周波数の時間的変動。●印は覚醒期を, ○印は逆説睡眠期の海馬律動波平均周波数を示す。

2. 紡錘波・徐波睡眠期の海馬脳波に対する影響

1) Benzodiazepine 系薬物の影響

Diazepam 1mg/kg 静注後の紡錘波・徐波睡眠期のポリグラフを対照時と比較すると, 海馬脳波では,

この時期に認められる高振幅徐波ならびに重畳する速波ないし鋭波の振幅がやや減衰する。この現象は他の benzodiazepine 系薬物でも同傾向である。

注射後ポリグラム上, 海馬脳波の振幅減衰現象に関して, diazepam 1mg/kg 注射例で, その静注前後各 2 時間中に認められたすべての紡錘波・徐波睡眠期について, 海馬脳波を帯域スペクトル分析装置で分析した。各帯域の積分値の高さを注射前後で比べてみると, 図 22 で示すように, 1 ~ 10Hz 帯域全般で diazepam 注射による帯域成分の減少を認め, ポリグラム上の振幅減衰と一致した結果であった。

2) その他の向精神薬の影響

Imipramine 1mg/kg 投与により, 逆説睡眠期では海馬脳波で帯域分析によってのみ若干差異を認める程度でほとんど変化を認めたいが, 紡錘波・徐波睡眠期ではポリグラム上海馬脳波の振幅の増大ならびに軽度の徐波化を認める。このポリグラム上の現象について, diazepam と同様に帯域スペクトル分析装置で対照時, 注射前後各 2 時間の紡錘波・徐波睡眠期中の海馬脳波を分析すると, 図 23 で示すように 1, 2, 3c/sec 帯域の増大が著明である。この 1, 2,

DIAZEPAM (1 mg/kg i.v.i.)

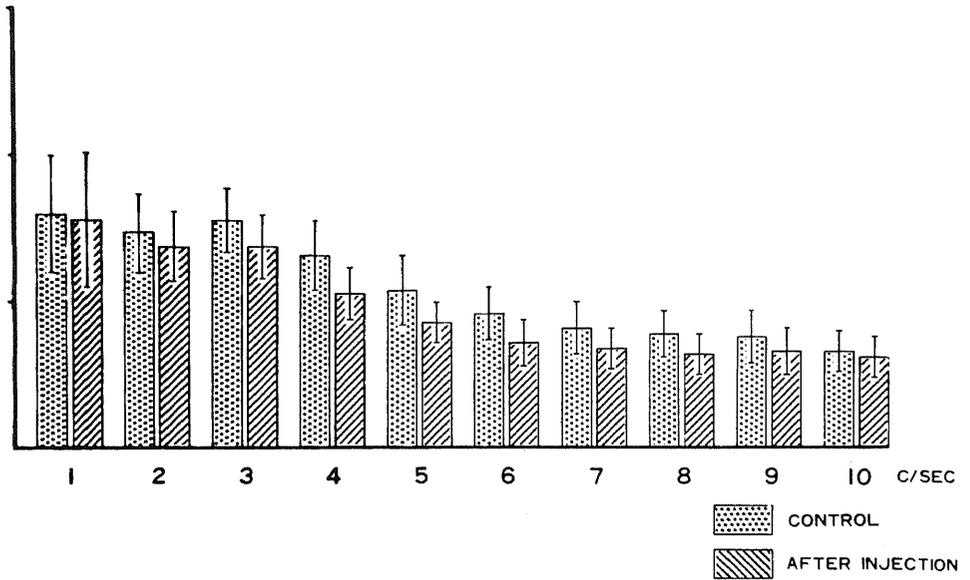


図22 Diazepam 1mg/kg 静注前後の紡錘波・徐波睡眠期の海馬脳波の 1~10c/sec 帯域スペクトル分析値

IMIPRAMINE (1 mg/kg i.v.i.)

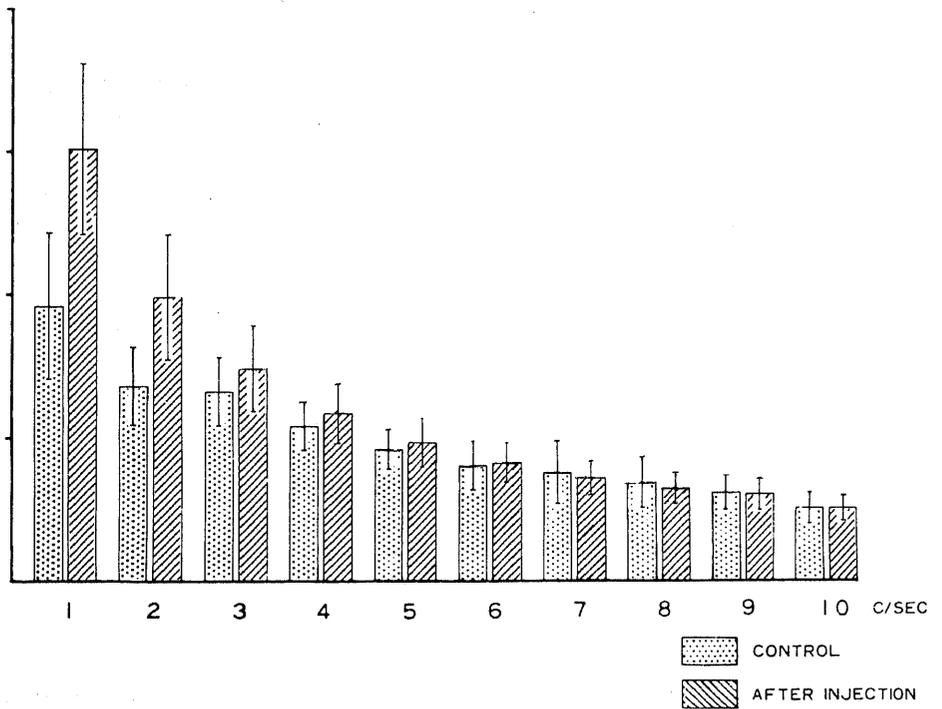


図23 Imipramine 1mg/kg 静注前後の紡錘波・徐波睡眠期中における海馬脳波の 1~10 c/sec 帯域スペクトル分析値

3c/sec 帯域成分の増加が, ポリグラム上認められた振幅の増大ないし徐波化に一致する所見と考えられる。

II. ネコの睡眠・覚醒周期に及ぼす向精神薬の影響

RSA に対する薬物の影響の検討と同時に, 睡眠・覚醒サイクルに対する影響を検討した。現在, 精神疾患に多数の向精神薬が投与されており, その際その疾患の主要な臨床症状の一つである睡眠障害の改善の一つの治療の指標と考え, 投薬がなされることが多い。また実際に, それが精神障害の改善と相関関係を持つ場合も多く, 各種の向精神薬の, 治療効果をもたらす一つの要因として睡眠障害の改善を考える立場がある。この実験でもこの立場に立脚し, 最近とみに臨床的使用が多くなった benzodiazepine 系薬物 5 種と抗うつ剤の一つである imipramine について, 睡眠・覚醒サイクルに関する個別の特徴の検討をめざした。

ネコの睡眠・覚醒段階は図 1 に示したように 4 段階

を区別した。実際のネコでの睡眠・覚醒段階の区別は, 薬物が投与されていない場合は比較的容易であるが, 一度薬物が投与されると判定が難しくなった。図 24, 25, 26 は, 2 時間の対照と, 注射の真似(図 24)ないし実際に注射(図 25 は nitrazepam, 図 26 は imipramine)を行なった後の 4 時間を各行それぞれ 1 時間として, 睡眠・覚醒サイクルの全経過を图示したものである。これによると, 同一ネコでも実験日によって多少の睡眠・覚醒サイクルの変動はあるが, 逆説睡眠期は対照の 2 時間中に 2~4 回繰返し発現するパターンを呈することが多い。一般に, 薬物の投薬がなされない場合, 図 24 のように注射の真似を行なった後, しばらく覚醒ないし微睡眠期の状態であるがまもなく深い睡眠段階へと移行する。この例では 20 分前後で逆説睡眠期に入り, その後 4 時間中に 12 回の逆説睡眠期を認め, また対照の 2 時間中の睡眠・覚醒周期と著

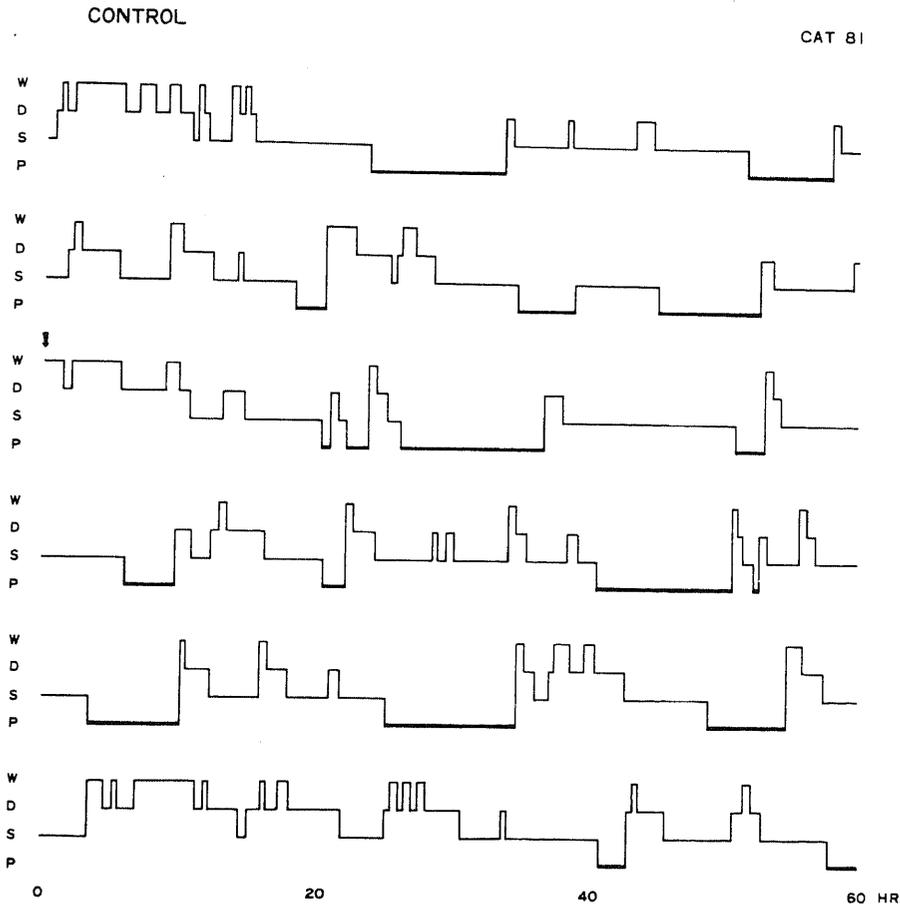


図24 注射のまね (sham injection) をした前後の睡眠・覚醒周期。矢印で注射のまねが行なわれており, 各行はそれぞれ 1 時間の経過を示し, たがいに継続している。W: 覚醒期, D: 微睡眠期, S: 紡錘波・徐波睡眠期, P: 逆説睡眠期

しい相違をみせないのが通常である。

1. Benzodiazepine 系薬物の影響

1) 行動に及ぼす影響

Benzodiazepine 系薬物 5 種について、ヒトの臨床の 1 回の投与量に近い量を体重 kg あたりに換算した量を注射すると、投与後の行動変化は個体や薬物の違いによって若干異なるとはいえ、ほぼ同傾向の行動パターンを示した。すなわち注射後数分で主に後肢に筋弛緩を伴った運動失調(よろめき歩行)を示し、うずくまっていることが多くなる。その際体をなめまわしたりするいわゆる grooming を間歇的に投与後 30 ~ 60 分間行なう場合が多く、その行為の中途ないし終了した後より横たわるなどした場合に紡錘波・徐波睡眠期を呈するがその持続は短時間である。その後 benzodiazepine 系特有と考えられる急によるめきながら床や壁をひっかいたり飛びあがるなど運動興奮・暴発状態を経過した後、静かになりくつろいだ姿勢をとり睡眠におちいる。全経過中、estazolam, clonazepam, nitrazepam の薬物では運動失調が強く、flurazepam では弱く、diazepam が中程度の強

さを示した。

2) 睡眠・覚醒周期に及ぼす影響

Nitrazepam 注射後を代表としてその経過を示すと、投与後まもなくポリグラム上で皮質脳波と海馬脳波の解離が認められる。この解離現象が生じた場合、海馬脳波の時期が皮質脳波のそれよりも睡眠深度が常時浅くなり、反対の現象は認められない。この解離現象は薬物の影響が薄れるにつれてその発現が減少する。薬物投与後 grooming がほぼ終了し、紡錘波・徐波睡眠期もやや安定して認められる 1 時間前後を経過すると、行動面上筋緊張が低下しぐったりと横たわり閉眼した状態で覚醒期とは考えにくい状態を示す。その際、皮質脳波は微睡眠ないし覚醒期を、海馬脳波は徐波化した RSA を認め、この状態が時に数 10 分にわたり数回認め、逆説睡眠期との判別が困難である。また、このような状態が出現する時には、逆説睡眠期の発現は認められない。この奇妙な時期が benzodiazepine 系薬物で主に発現するが、逆説睡眠期と比較して phasic な現象はまったく認められず、皮質脳波に 5 ~ 8c/sec θ 波の出現が多いなど細かい点で異なる

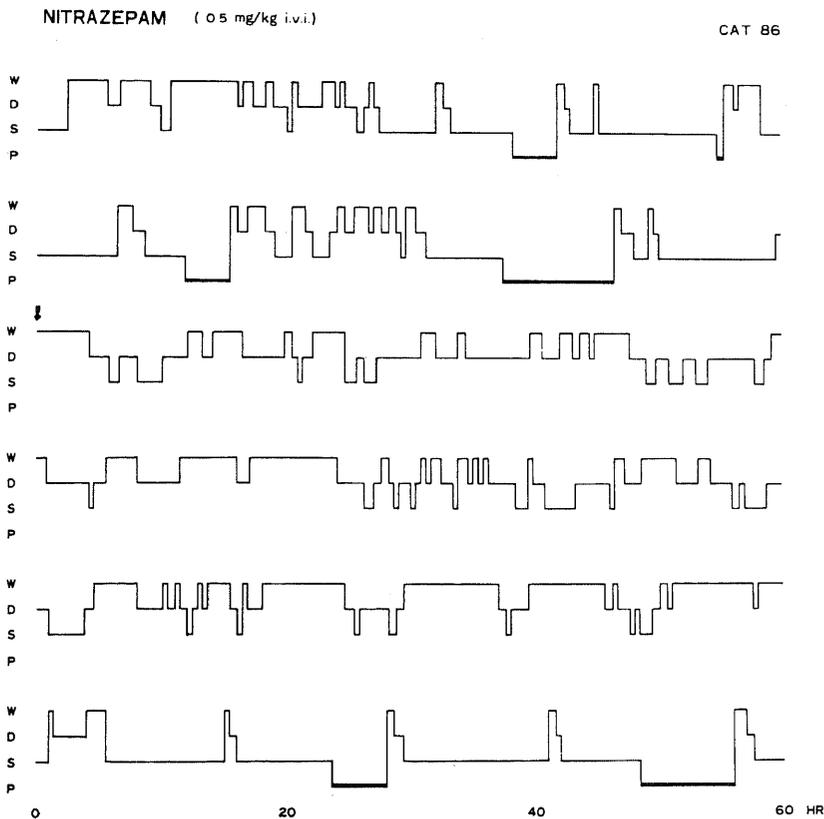


図25 Nitrazepam 0.5mg/kg 静注前後の睡眠・覚醒周期

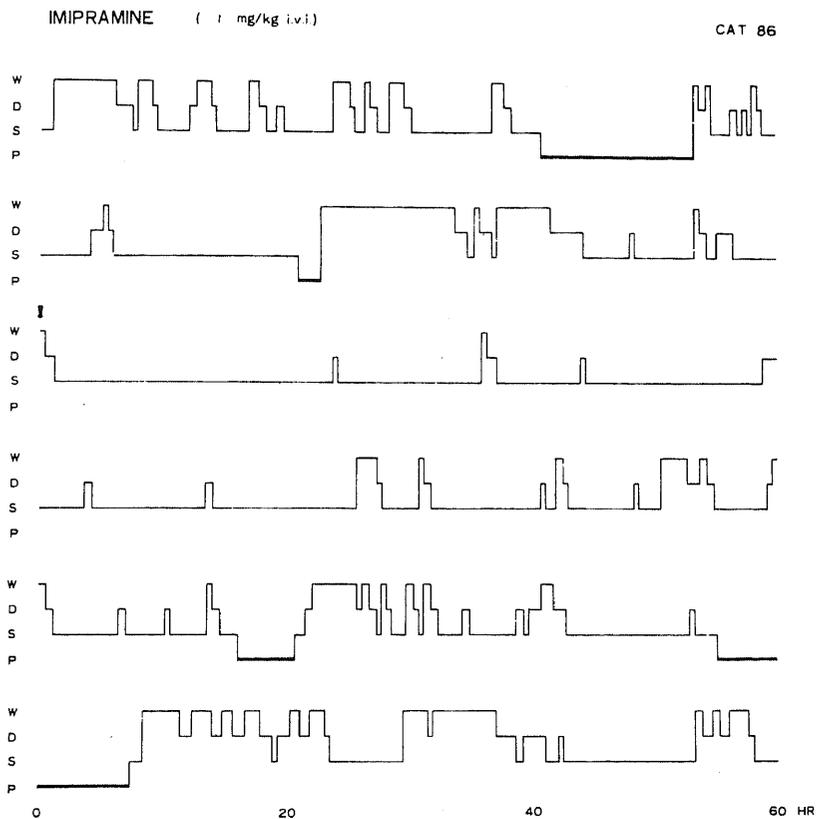


図26 Imipramine 1mg/kg 静注前後の睡眠・覚醒周期

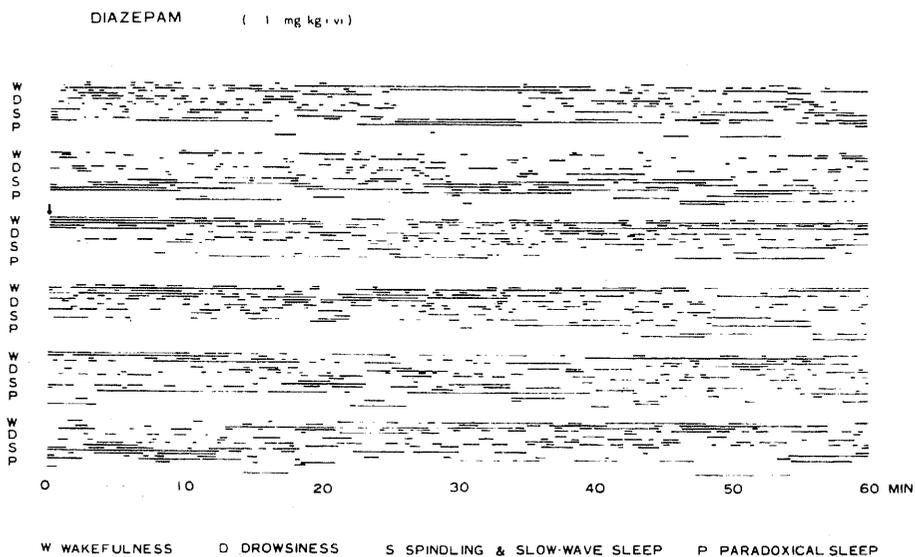


図27 Diazepam 1mg/kg 静注前後の睡眠・覚醒周期 (5例まとめたもの)

が、RSAのみで区別することは困難である。注射後3,4時間頃より、覚醒期、微睡期の占める割合が徐々に減少し、それに代って紡錘波・徐波睡眠期の割合が多くなる。また、注射前の対照時と比べて最初に到来する逆説睡眠期の出現のはなはだしい遅延が観察される。

以下に、睡眠・覚醒周期の変化に関して5種のbenzodiazepine系薬物の特徴を検索するために、各薬物ごとにランダムに5匹のネコを選びそれについて検討した結果を述べる。ところでヒトでの薬物治験の睡眠期の判定に際しては、深部脳波の測定がなされていない。本実験では睡眠に対する薬物効果をヒトの場合と同一に論ずる為に、皮質脳波と深部脳波との解離現象があった場合は、深部脳波の睡眠期よりも皮質脳波と行動面からの睡眠期を判別上重視した。以下それに従って睡眠・覚醒周期に対する薬物の影響を検討した。図27～図33では、各ネコごとに6時間の睡眠・覚醒周期の4段階の変化を継続的に表わしたダイアグラムを一つのグラフにまとめたものである。

各グラフの対照2時間中の各睡眠期の出現はほぼ均等なばらつきを持って出現しているが、前半の1時間は覚醒期や微睡期がやや多く後半の1時間に逆説睡眠期の出現が目立つ傾向を示している。

Diazepam 1mg/kg (図27)では、注射後10分前後まで覚醒期をほとんどのネコが示すが、その後1時間半頃まで逆説睡眠期を除いた各睡眠期の発現を認め、覚醒期ならびに微睡期の占める割合が多い。それに反

し、逆説睡眠期の発現は遅延し、1時間30分で最初の1例で出現しており、その後次第に出現が各ネコで認められ、出現頻度も増加する。同時に1時間半頃より紡錘波・徐波睡眠期の出現が多くなり、特に3時間から3時間20分前後にかけてその時期の全体に占める割合が多くなる経過をたどっている。

Nitrazepam 0.5mg/kg (図28)は、diazepamの経過と比較した場合、2～3時間に比較的覚醒期の出現が多いのが特徴である。逆説睡眠期は1例のみ57分に発現を認めているが、その他のネコでは2時間前後より出現しており、diazepamと同様に出現の抑制を認める。

Estazolam 0.2mg/kg (図29)は、diazepamと比較して覚醒期の出現率は20分前後まで優位であるが、その後同傾向は失なわれ、1時間から2時間30分に紡錘波・徐波睡眠期の占める割合が比較的大となるのが特徴である。逆説睡眠期は1時間10分前後で最初の1例で出現しその他のネコでも同様に抑制されている。

Clonazepam 0.2mg/kg (図30)は、特定の睡眠期が長時間各個体で同時に認められる傾向は少なく、各睡眠期が散在しているのが特徴である。他の4種のbenzodiazepine系薬物で恒常的に認められた注射直後の覚醒期の出現率が大きくなる傾向はこの薬物で最も少なかった。逆説睡眠期は1時間後に出現し、出現の遅延を認めている。

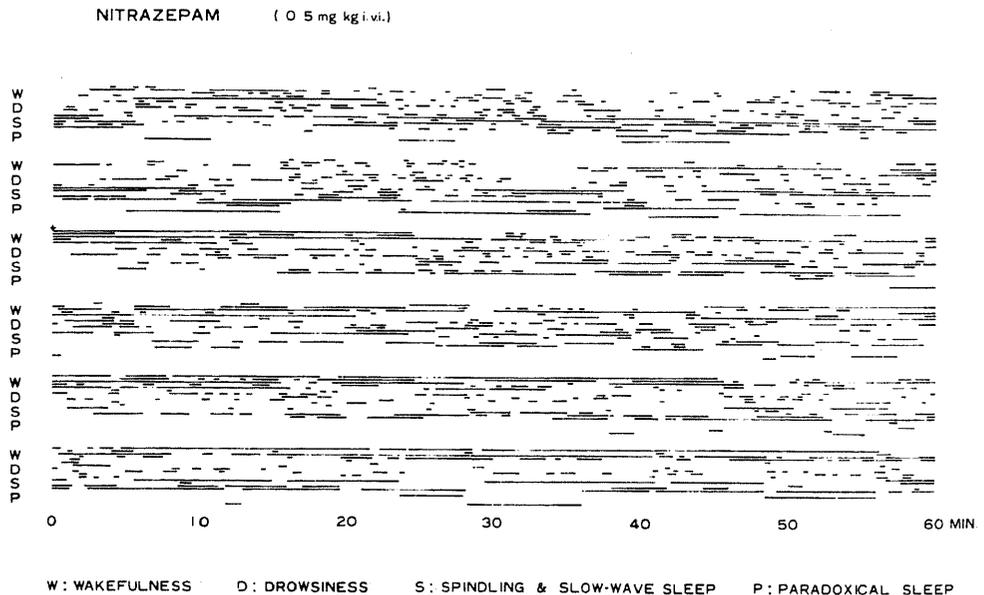


図28 Nitrazepam 0.5mg/kg 静注前後の睡眠・覚醒周期 (5例まとめたもの)

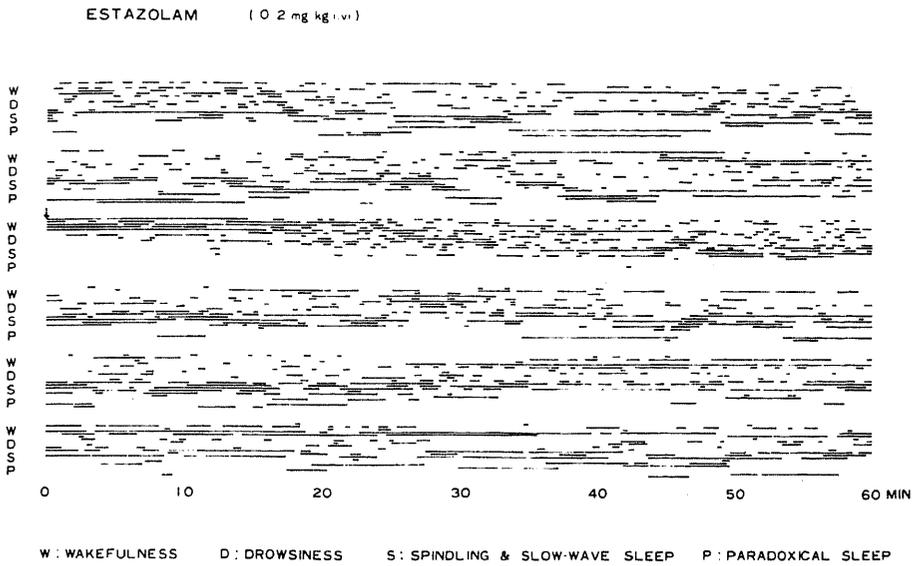


図29 Estazolam 0.2mg/kg 静注前後の睡眠・覚醒周期 (5例まとめたもの)

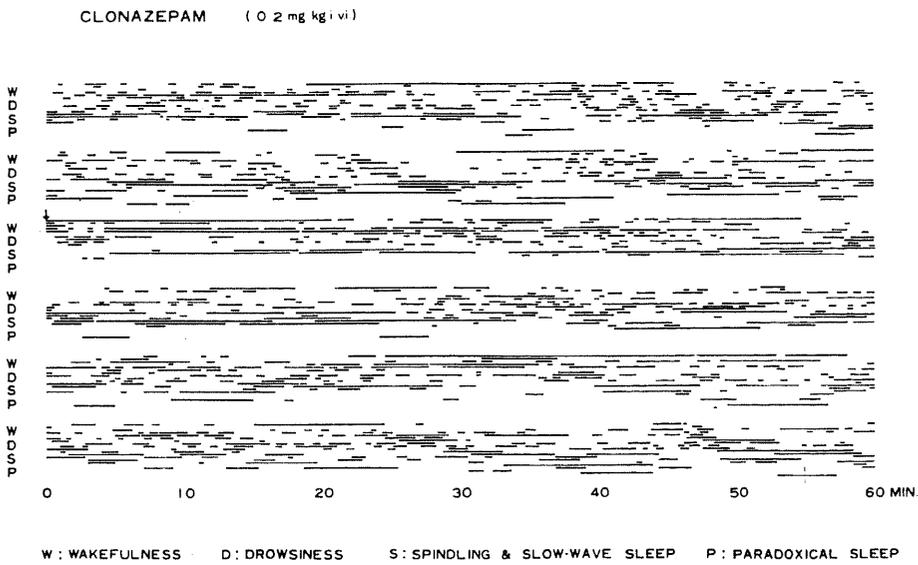


図30 Clonazepam 0.2mg/kg 静注前後の睡眠・覚醒周期 (5例まとめたもの)

Flurazepam 1mg/kg (図31) は, diazepam と比較して覚醒期と微睡期の全体に占める割合が大となりその傾向が2時間10分前後と長時間続くのが特徴である. 逆説睡眠期は1例で57分で認めるが, その他の個体では1時間50分前後より出現し同様にその発現の抑制が観察できた.

以上の各薬物について, 注射前後おのおの2時間中に占める各期の割合について, 図27から図33を棒グ

ラフで示したものが図32である. 縦線は標準偏差値を示す. 更にそれを数値で表わしたものが表3である. ここで対照時の各期の割合を平均すると, 覚醒期25.5%, 微睡期16.9%, 紡錘波・徐波睡眠期41.1%, 逆説睡眠期16.6%である.

Diazepamの注射前は覚醒期24.6%, 微睡期18.5%, 紡錘波・徐波睡眠期42.2%, 逆説睡眠期14.7%を示す. 注射後0~2時間中は, 覚醒期52%, 微睡期

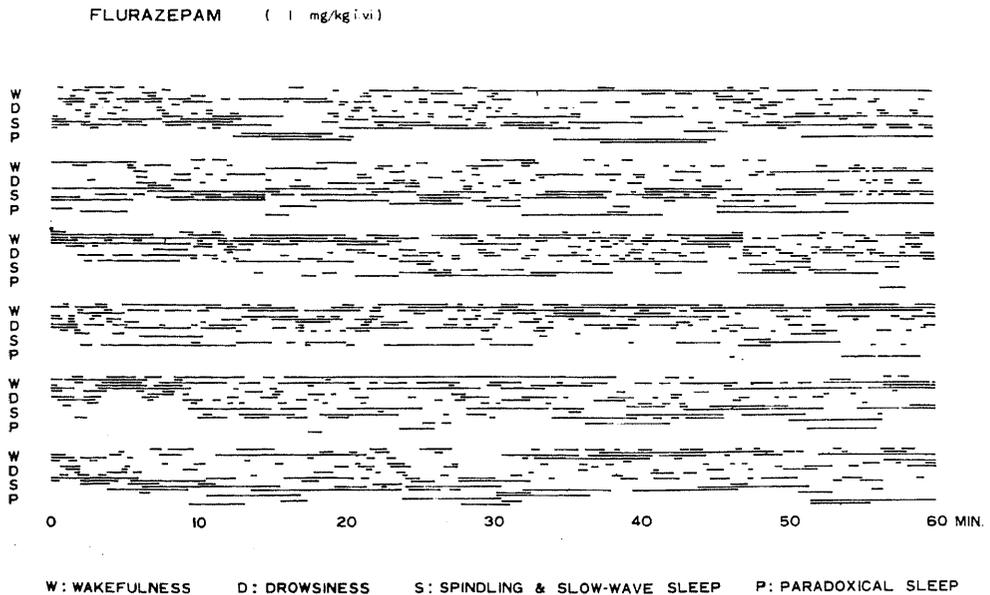


図31 Flurazepam 1mg/kg 静注前後の睡眠・覚醒周期 (5例まとめたもの)

26.9%, 紡錘波・徐波睡眠期 18.3%, 逆説睡眠期 2.8%と、覚醒期と微睡眠期が多くなり、徐波睡眠期および逆説睡眠期が甚しくその比率を低下させていることがわかる。注射後2~4時間は、覚醒期 40.3%, 微睡眠期 23.2%, 徐波睡眠期 29.4%, 逆説睡眠期 7.1%と、棒グラフのパターンからは、対照時のパターンよりも注射後0~2時間のパターンに近似しており、覚醒期の全体に占める割合が減少し、徐波睡眠期ならびに逆説睡眠期が増大している。

Nitrazepamの注射後0~2時間のパターンは、diazepamのそれと似ている。つまり覚醒期 42.8%とdiazepamの変化と比較してやや少なく、対称的に徐波睡眠期 29.3%と大きくなっている。注射後2~4時間では、他のbenzodiazepine系薬物で認められなかった覚醒期 49.6%と増大を示し、微睡眠期が甚しく減少している。徐波睡眠期と逆説睡眠期を合計すると2~4時間中の方が0~2時間の方よりそのしめる割合が増大する。

Estazolam, clonazepamは、他の三つのbenzodiazepine系薬物と異なり、注射後の棒グラフパターンが対照時とよく似ている点が特徴的である。2~4時間で、estazolamでは徐波期 41.3%とclonazepam 29.5%と比較して増大を示す点では二つの薬物の差異を認める。

Flurazepamは、diazepamとそのパターンは同様である。注射後2~4時間でflurazepamの徐波睡眠

期 33.9%, 逆説睡眠期 12.2%と、diazepamのそれと比べてその割合が大きい点がやや異なる。

以上より、睡眠・覚醒サイクルについて各期の割合を示す棒グラフパターンより、特に0~2時間について比べるとdiazepam・flurazepam群, estazolam・clonazepam群の二つに分類でき、nitrazepamは両群の中間群として分類することが可能である。

上記結果(図32)に基づき、次の項目に関して統計学的検討を行なった。

- i) 各薬物投与前後の睡眠・覚醒期の差異について
その結果F検定にてdiazepam, flurazepamは5%水準で有意差が認められたがestazolam, clonazepamは棒グラフパターンでも想像できるように統計学的有意差が得られず、nitrazepamも統計学的有意差を示さなかった。
- ii) 投薬前後の各睡眠期の占める割合の差異について

F検定で有意差が認められなかった3薬物はここでは検定していない。その結果、t検定によって有意差を認めたものについて以下に述べると、diazepamは覚醒期5%水準、紡錘波・徐波睡眠期1%水準、逆説睡眠期5%水準で有意差を認めた。Flurazepamは、覚醒期5%水準、紡錘波・徐波睡眠期5%水準、逆説睡眠期1%水準で統計学的有意差が存在した。

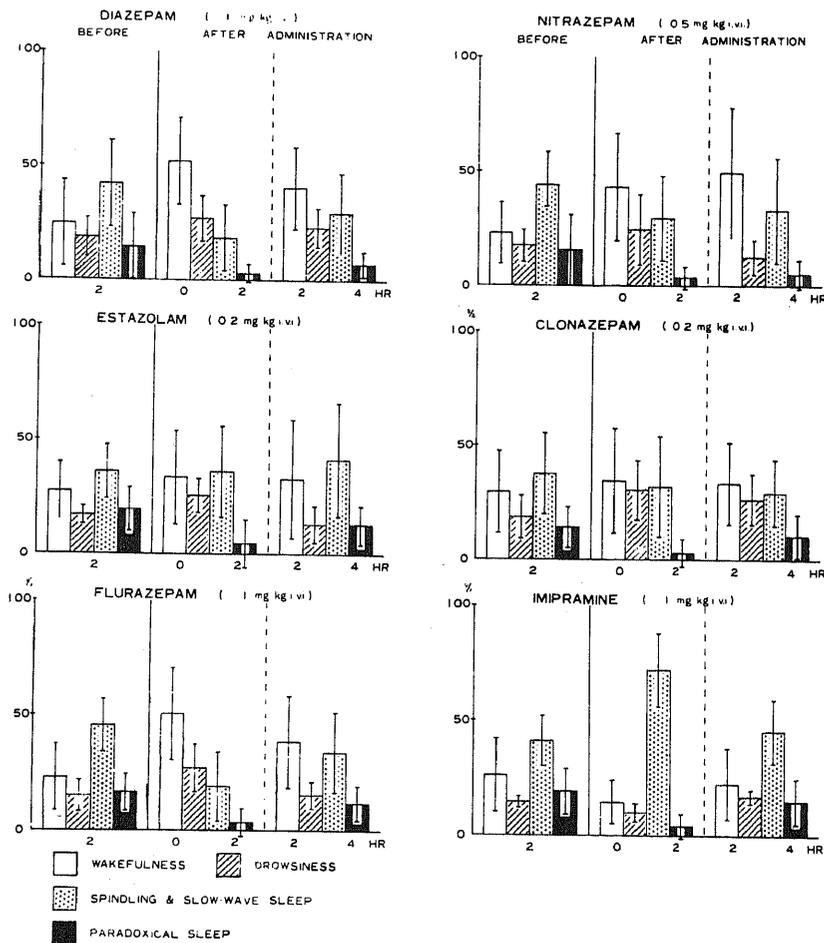


図32 6薬物注射前2時間, 注射後前半2時間, 後半2時間毎に区切って, その間の睡眠・覚醒各期の割合を棒グラフで示したもの. 縦棒は各5例での標準偏差値.

2. その他の向精神薬 (主として imipramine) の影響

1) 行動に及ぼす影響

Benzodiazepine系薬物と比較して, imipramine 1mg/kg 投与後の行動変化は個体間の差異が少なく, 注射後 grooming を認めるが, 5~10分前後より横たわり睡眠期に入る. 行動上開眼していても脳波には紡錘波が認められたりするが, 覚醒して歩きまわることが少なく, 特に注射後1~3時間の間には横たわり眠りについており, benzodiazepine系薬物で良く認める運動興奮, 暴発状態は認められずに経過する.

2) 睡眠・覚醒周期に及ぼす影響

Imipramine 1mg/kg 投与後の経過は図26で示してある. 投与直後 grooming をするなど覚醒期を示すが, 短時間でまどろみ, 皮質脳波, 海馬脳波とも数分

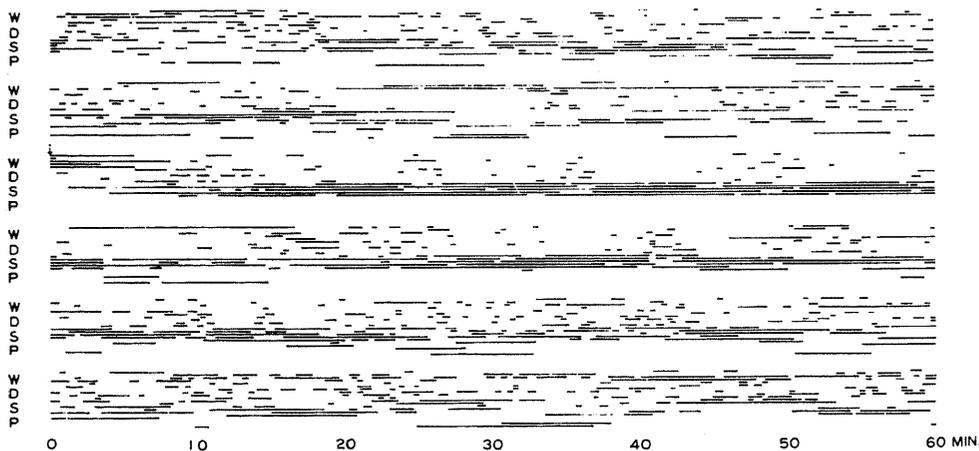
内に紡錘波・徐波睡眠期が出現しかつ安定して長時間持続し, 途中で微睡眠ないし覚醒期に移行しても長く続かず再び紡錘波・徐波睡眠期に戻るなどの傾向が2時間以上続く. 対照2時間中に2回繰り返して出現した逆説睡眠期は著明にその発現が抑制されており, 注射後2時間16分で最初の短い逆説睡眠期を認める. この際, benzodiazepine系の場合と異なり phasic な現象は対照時とほとんどかわらずに出現し, その時期の判定が困難になることはない. この逆説睡眠期の出現後より次第に紡錘波・徐波睡眠期以外の各期の出現が多くなり, 対照時の睡眠・覚醒リズムに近づくという推移を示す.

この睡眠・覚醒周期の変化を5例についてグラフにまとめてみると, 図33のようになり, 図26で認められた傾向がより明瞭となる. 投与後数分間は覚醒期に

表3 各薬物投与前後の各2時間の睡眠、覚醒各期の占める割合(%)とその標準偏差
(各5例の平均)

		覚 醒 期	微 睡 期	紡 錘 波 徐波睡眠期	逆説睡眠期
Diazepam 1.0mg/kg	注射前	24.6±19.2	18.5± 8.7	42.2±19.0	14.7±14.6
	注射後(0~2)	52.0±19.6	26.9±10.4	18.3±14.8	2.8± 4.0
	注射後(2~4)	40.3±18.4	23.2± 8.8	29.4±17.4	7.1± 5.7
Nitrazepam 0.5mg/kg	注射前	23.0±13.7	17.5± 7.1	44.0±14.7	15.5±16.2
	注射後(0~2)	42.8±23.5	24.3±15.6	29.3±19.0	3.6± 5.0
	注射後(2~4)	49.6±29.2	12.6± 7.8	33.1±24.3	4.8± 6.8
Estazolam 0.2mg/kg	注射前	27.3±12.7	17.1± 3.8	36.0±12.1	19.6± 9.8
	注射後(0~2)	33.7±20.6	25.7± 7.4	36.2±20.4	4.4±10.8
	注射後(2~4)	32.8±26.8	12.8± 8.1	41.3±25.6	13.1± 8.4
Clonazepam 0.2mg/kg	注射前	29.6±18.4	18.7± 9.5	37.7±17.9	14.1± 8.9
	注射後(0~2)	34.5±23.3	30.4±13.3	32.1±22.1	3.0± 6.0
	注射後(2~4)	33.6±18.3	26.3±11.3	29.5±14.8	10.6± 9.6
Flurazepam 1.0mg/kg	注射前	22.8±14.7	15.1± 7.0	45.7±11.5	16.4± 8.2
	注射後(0~2)	50.3±20.0	26.8±10.4	19.3±15.3	3.6± 6.7
	注射後(2~4)	38.4±20.0	15.5± 5.8	33.9±17.5	12.2± 7.6
Imipramine 1.0mg/kg	注射前	25.8±16.0	14.3± 2.5	40.9±11.0	19.0±10.1
	注射後(0~2)	14.5± 9.5	9.9± 4.1	71.9±16.3	3.7± 5.8
	注射後(2~4)	22.6±15.3	17.2± 2.9	45.3±14.1	14.9±10.2

IMIPRAMINE (1 mg/kg i.v.)



W: WAKEFULNESS D: DROWSINESS S: SPINDLING & SLOW-WAVE SLEEP P: PARADOXICAL SLEEP

図33 Imipramine 1mg/kg 静注前後の睡眠・覚醒周期(5例まとめたもの)

線が集中するが、その後まもなく紡錘波・徐波睡眠期に各線が集中し2時間20分前後までこの傾向が顕著で、個体差が少ない。その後は各期がランダムに出現する傾向を示す。逆説睡眠期は、1時間後に1例で認めるが、注射後0~3時間内での線の集まりが少なく、benzodiazepine系と同様にその発現は抑制されている。この結果に統計学的検討を行なうと、微睡眠5%水準、紡錘波・徐波睡眠期1%水準、逆説睡眠期1%水準と、注射前後で各期の占める割合に関する有意差が認められる。このことより、imipramineにより紡錘波・徐波睡眠期が増加し、微睡眠ならびに逆説睡眠期の減少がおこり、特に逆説睡眠期はその発現が抑制されていることがわかる。

考 察

1. 海馬律動波に対する向精神薬の影響

本研究では、RSAに対する薬物の影響の検討に際し、逆説睡眠期の変化に主眼を置き、また、臨床での向精神薬使用における薬効比較も考慮して、臨床常用量による影響を検討したので、以下その結果について考察する。

1) Benzodiazepine系薬物の影響

1957年chlordiazepoxideが合成されて以来、benzodiazepine系薬物は、その鎮静、催眠、筋弛緩、抗けいれん作用によって临床上頻繁に使用されている。それと前後してこの薬物の持つ作用メカニズムについての検討が行なわれてきた。1963年中川¹⁰⁾はネコの覚醒時にchlordiazepoxideによってRSAの周波数が0.5c/sec減ずることに気づいており、1971年竹島⁹⁾はネコの逆説睡眠期にnitrazepam, diazepam, pentobarbitalによるRSAの徐波化を報告している。その後RSAと記憶、行動などの研究が多いが、薬物によるRSA変化に着目しているものは少ない。Iwaharaら^{19,20)}は学習実験での薬物の影響の検討の際、RSAの変化に注目しており、増田²¹⁾は薬物のPGO-activityに与える影響観察中にRSAの観察を行なっている。しかし、薬物の種類による違いや、その影響の時間的推移などについて、いろいろの系統の向精神薬、特にbenzodiazepine系薬物の系統的観察はない。

我々の観察結果より、benzodiazepine系薬物5種(estazolam, clonazepam, nitrazepam, diazepam, flurazepam)と他の向精神薬imipramine, chlorpromazine, haloperidol群とで、RSAに対する効果を比較した場合、二つのグループ間で著明な差異を認めた。つまり、benzodiazepine系薬物はRSAに対

する強い徐波化傾向を示し、その他の薬物は著明な影響を及ぼさなかった。この事実は、1971年竹島⁹⁾、1973年武内¹²⁾の観察結果と一致する。

次に、RSAに対する徐波化作用がbenzodiazepine系薬物にとって比較的特徴的だとすると、そのRSA徐波化程度とその持続時間の程度が同薬物間でのどのような差異を示すかが興味のもたれる点である。もし差異があるとすれば、実際に使用されている薬物の力価と、用途別による違いなどとの相関関係も検討点となる。観察結果より、5種の薬物間でRSAに対する周波数減少は、flurazepamのみがわずかな減少を示し、他の4種の薬物では対照時の5c/sec前後から3.5c/sec前後と著明な減少を呈した。有意差検定にてflurazepamは5%水準、他の4種は1%水準でその徐波化の有意差が検定された。5種の薬物間の徐波化についての検定では、1%水準でflurazepamが他の4種に対して有意差を認めたが、その他の薬物間では認めなかった。しかし数値より模式的にRSAの徐波化に対する力価を推定すると、estazolam = clonazepam \geq nitrazepam = diazepam > flurazepamと考えられ、奇しくも臨床場面での1回投与量が少量のものからの順に配列している。また、flurazepam, diazepam, nitrazepamの各量を0.2mg/kgと一定にすると、減量に相関したRSA周波数の減少を示した。よって同量で5種の薬物のRSAに対する効果を本実験で比較すると上記の傾向がさらに明瞭となる。この点から、RSAに対して徐波化の程度が強いもの程臨床上的力価が高いと言えるわけであり、benzodiazepine系薬物の催眠、鎮静、抗けいれん作用の強度とRSAの徐波化程度との相関関係が存在するといえる。さらに、estazolamは催眠剤、clonazepamは抗けいれん剤、nitrazepamは催眠・抗けいれん剤、diazepamは抗不安剤、flurazepamは催眠剤として主に使用されており、RSAの徐波化効果の著しいestazolamと最小のflurazepamの両薬物ともに催眠剤として使用されている点から考えても、RSA徐波化とbenzodiazepine系薬物のいくつかの作用のうちの特定なものと結びつけることは困難である。

次に、5種の薬物のRSAの徐波化作用について24~48時間の変動をポリグラム上で周波数を検討すると、注射後12時間まではほとんどの薬物で、その回復はごくわずかにすぎない。同様の徐波化回復現象を3, 4, 5c/sec帯域成分で検討すると、4, 5c/secでは平均周波数の時間的推移より予想しえる変化とほぼ一致した。しかし、3c/secは注射直後に薬物の影響が

最大で積分値が最大を示すと考えたが、予想に反して6~15時間前後でその積分値のピークを認めた。そこで3c/sec以下の帯域成分が注射後まもない時期で優位を占める結果ではないかと考え、estazolamを代表として1, 2c/secの推移を調べた。その結果、1c/secはその影響はないが、2c/secでは時間経過に従ってその成分の増大を示すが、3c/secの初期の減少が2c/sec帯域成分の増大によるという結果は得られなかった。この点について考察を加えてみると、周波数分析値は周波数と振幅の二つの要素より成立している。まず第1に平均周波数は注射後12時間内ではわずかな増大を示すかないし変化が認められない点、第2にそれにもかかわらず初期の周波数分析値の変動を認めることである。つまり、2, 3c/sec帯域の特有な変化は周波数のファクターというより振幅の変化をより強く反映した結果だろうと推論できる。実際にポリグラム上からも、図2~図5のようにbenzodiazepine投与によってRSAの振幅が対照時と比較して小さくなっている。岩原ら¹⁹⁾は、それに反し、ラットの逆説睡眠中、 θ リズムがchlodiazepoxide投与後徐波化すると同時に振幅も増大すると報告している。この点、本実験でも逆説睡眠中のある時期では岩原らの指摘と同様な振幅の増大を認める場合があり、時間的経過によって異なる。しかも、振幅は迅速に回復しても、周波数の増大は12時間前後より生ずると思われ、振幅の回復に比較してその遅延を認める。

このような結果は、薬物の作用起点を考える上で興味ある所見である。杉²²⁾はRSA発生に関して、家兔の実験でstratum radiatumのみで位相の逆転を示すことと、上錐体細胞層に電極を刺入した際の損傷発射に伴ってRSAの振幅が増大することより、dendriteを含む上部錐体細胞がRSA発生に関係することを指摘している。Fujitaら²³⁾は、錐体細胞の微小電極の観察で、RSAは細胞内の θ リズムとそれに重畳したspike potentialによって誘導された細胞外field currentによって形成されていることを指摘している。また、Petschら²⁴⁾は、透明中隔の内側部にRSAのあるphase期間中と一致した特徴的な発射パターンを認めており、RSAが消失している時にはその部位での発射波も不規則となることより、RSAのリズムに関係するインパルスが透明中隔を経由して海馬に送られていると述べている。Greenらも1954年に透明中隔の障害によってRSAが妨げられることに気づいていた。すなわち、少なくとも海馬単独でRSAのリズムをつかさどっているわけではないといえる。Azzaroniら²⁵⁾は、RSAの出現には中脳網様体か

ら視床下部内側をへて透明中隔、海馬に到達することが第1で、その後の安定したリズムの持続にはPapez circuit²⁶⁾がそのリズム調節のfeed back loopとして調節しているという仮説を支持するデータが得られたと主張している。以上のRSA発生機構に関する諸論文から、RSAの振幅そのものは第一義的に海馬それ自体の影響が大きいのではないと思われる。この点については、Nagyら²⁷⁾は、ネコで視床下部に対する直接の化学物質の刺激による反応を指標として、diazepamを扁桃核、視床下部、海馬へ直接注入したが、海馬注入によってどのような抑制効果も認めなかったと報告している。Morilloら²⁸⁾²⁹⁾は、ネコの誘発電位実験で、扁桃核を電気刺激し、記録電極を腹側海馬に置いてその誘発電位を観察している。Chlordiazepoxide (2~10mg/kg i.v.i.)によりその反応は著しく抑制されている。しかし、diazepam, nitrazepam 2mg/kg i.v.i.により反対側の扁桃核を刺激しても同現象は認めるが、反対側の海馬刺激により認められる海馬誘発電位は、変化しないか、わずかな増大を示したにすぎない。この点より、著者らはこれらの薬物は扁桃核を抑制すると同時に海馬を活性化すると考えている。

しかし、海馬に対して直接か間接か、抑制か促進かの問題を考察することも重要であるが、以下の事実を大事にしたい。それはひとつには本実験でも認めたbenzodiazepine系薬物投与によりRSAが著明に徐波化する事実である。さらに、Schallekら³⁰⁾(1962年)が、ネコと家兔での両方で、benzodiazepine系薬物の投与により、皮質脳波に変化を与えない量で扁桃核や海馬での脳波に変化を認めた点や、chlordiazepoxide 1mg/kg i.p.i.で、脳内変化は海馬と扁桃核のみに限定された事実である。

海馬脳波の構成成分として、RSA以外に速波が問題にされることが多い³¹⁾。Torii³²⁾は、海馬脳波の徐波成分と速波成分は脳内の別々のシステムの活動を反映しており、自律神経の交感神経と副交感神経の活動を示唆している可能性が強いと述べているが、本実験では速波成分の分析は行なわなかった。

RSAの周波数の回復に関しては、5種とも24時間では完全な回復は認めず、徐波化の程度が著明なestazolam(図12)の48時間観察では約42時間でもとに復帰しており、長時間のRSAに対する薬物効果を認める。この点は、第1に薬物の代謝の問題と関連してくる。文献的には、Arthurら³³⁾によればヒトでnitrazepamが血中からの消失が完全におこなわれるのに14日間以上かかったことを報告してお

り、Rieder³⁴⁾によれば、ヒトの nitrazepam 投与で、12時間後に最高血中濃度に近い値を示したと述べている。関³⁵⁾の6例の被検者を使用しての estazolam の経口投与の場合の代謝結果では、最高血中濃度に要した時間は平均4.9時間で、半減期は24時間という。動物実験データでは、¹⁴Cでラベルされた estazolam の半減期は、ラット60分、イヌ140分とヒトと比較して短い。中村ら³⁶⁾によれば benzodiazepine 系薬物の代謝はヒトとイヌは同様で、ラットとは異なるという。つまり種によって代謝速度に差異があるわけで、ネコの benzodiazepine 系の代謝はどの種に近いのか不明である。しかし、RSA の回復が30時間前後を要する点から考えてヒトに似たような代謝速度の遅さが考えられる。この点で、臨床効果持続との関連性があるわけであり、例えば Lanoir ら³⁷⁾はネコで diazepam と nitrazepam (0.25~2mg/kg) を筋注して24時間の睡眠覚醒リズムを観察し、24時間を経ても正常な睡眠覚醒サイクルに復帰しておらず、鳥居ら³⁸⁾はネコで flurazepam (0.1~0.5mg/kg) の経口投与でその催眠効果を投与後18時間まで認め、24時間でほとんど消失したと報告している。反対に誘発電位実験では、Morillo ら²⁸⁾によって扁桃核を刺激して海馬にて得られる誘発電位の振幅が chlordiazepoxide (10mg/kg) 静注投与後8~9時間の早い時期に元の値に復帰したという報告もある。このように薬物の代謝速度の違いというような単一な要素だけでなく、作用部位による差も考えておく必要がある。

さて、5種の薬物間で、どの薬物が長時間作用しているかは本実験結果よりは結論できない。一方、小鳥居³⁹⁾は27時間の光眼筋反射に及ぼす緩和と精神安定剤の影響を検討している。光眼筋反射曲線上回復が遅れているものほど催眠効果が強い薬物となっており、軽いものから chlordiazepoxide, diazepam, nitrazepam, estazolam の順である。ところでこの強さの順位は本実験で認めた RSA に対する徐化化効果のそれと同一である。よって、RSA に及ぼす影響が強い薬物ほど催眠効果が強い可能性を示唆するものである。

さて、本実験では、逆説睡眠期以外に覚醒期での RSA に対する benzodiazepine 系薬物の影響を観察した。その結果は、逆説睡眠期と同様に周波数の減少を認めた。しかも、その周波数は、ほぼ同じ時間帯の逆説睡眠期の周波数と比較しても低い。この傾向は、注射前の対照時点でも同様に認めた。しかし、逆説睡眠期と覚醒期の RSA の周波数の異同については、報告者により異なる。近沢⁴⁰⁾はイヌでは、何かに注意を向

け始めた時に認められる RSA の方が逆説睡眠期の RSA の周波数より高く、松田⁴¹⁾も、覚醒期の方が周波数が高いがただ急速眼球運動が認められた逆説睡眠期の周波数はほぼ覚醒期と同様だという。それに反し、Brown⁴²⁾は逆説睡眠期中が周波数、振幅とも最大で、大熊ら⁴³⁾も周波数がこの時期増大するという。以上の報告者による違いは、逆説睡眠期と覚醒期の内容について吟味統一されていない点より生ずると思われる。それは、逆説睡眠期の REM(+)とREM(-)では RSA 周波数は異なる点と、Vanderwolf⁴⁴⁾がラットで指摘したような、覚醒期の中でも動いていない間には4~7c/secのRSAが認められ、体動ないし自発的運動が認められる時には7~12c/secのRSAを呈するなど2種のタイプがあるからである。本実験では、動物に何らかの動きのある行動が認められた時期に限定して測定はしているが、行動の内容については吟味しなかった。

次に、逆説睡眠期と覚醒期の RSA に対して薬物は同様な作用を示すのか問題となる。Vanderwolf⁴⁵⁾は、覚醒時の体動中に観察された RSA と逆説睡眠期のそれとは同一なものだと考えている。それに対し Usui ら⁴⁶⁾は、同一説に対して実験結果から異議を唱えている。ところで我々の実験は単純に覚醒期と逆説睡眠期の RSA を比較したものであり、そのメカニズムについて論議はできないが、ただ両時期の RSA 周波数を減少させ、時間の経過に従って回復を示す事実のみを指摘できる。この点は、増田²¹⁾によっても、他の睡眠期とは無関係に静脈カテーテルを通じて逆説睡眠期に diazepam を投与し、RSA の周波数の減少とその睡眠期中断を示し、その後覚醒期に移行した時、RSA がやはり周波数を減じている結果が報告されている。覚醒期と逆説睡眠期両時期の RSA 発生基本メカニズムに相違があったとしても、両者の共通メカニズムに薬物が作用しているものと思われる。

ここで RSA に対する benzodiazepine 系薬物の作用と、臨床面との関連を考察する。RSA 周波数減少の意味を考える前に、RSA 周波数増大現象の持つ意味を考えてみると、この現象は、逆説睡眠期の REM(-)と比べて REM(+)に一致して認められることはよく知られている事実であり、大熊ら⁴³⁾は、この増大は海馬の活動水準の上昇を示すと考えている。また、何ものに注目した時にも増大を認める。前述したように Vanderwolf⁴⁴⁾は覚醒 RSA を二つのタイプに分類し、早い周波数タイプの行動は、遅い周波数タイプと比較して、同じ覚醒でも体動や自発運動を認める時であり、意識水準レベルがより上昇している可能性が高い

と考えることができると述べている。Adey⁹¹は、注意の集中や記憶、学習の際には海馬θ波の周波数の増大や規則性が必須であると述べている。以上の点より、RSA周波数の増大が、辺縁系の機能の賦活とみなすこともできる。この仮定に立つと、RSA周波数の減少は、辺縁系の機能の抑制を示すと考えられ、benzodiazepine系薬物の作用の一つとして辺縁系の活動水準の低下をもたらすものと思われる。岩原ら⁹¹は、ラットによる白黒弁別学習の際、chlordiazepoxide投与によるRSA周波数減少と同時に弁別学習、とくにその報酬学習の抑制を認めており、Iwaharaら²⁰は、同様の学習実験で、chlordiazepoxideにより著明なdisruptiveな影響の及んだことを報告している。この点は、Kimble⁴⁷が海馬損傷により消去および報酬学習を遅らせるという事実を認めていることより、chlordiazepoxideは海馬切除と同じ影響を与えているものと考察している。

上記の諸論文より臨床面に及ぼすbenzodiazepine系薬物の影響を考えると、一般に海馬の機能と考えられている記憶、情動に対して抑制的な影響を及ぼしていると思われる。しかし、海馬と記憶という問題をとりあげても、Penfield⁴⁸は、記憶の座を脳幹に求め、海馬はその入・出力経路で記憶の内容を解読したり記憶の座に対して暗号を組んだりしていると考えている。一方、山本¹⁰は、長期増強long-term potentiationの発見より、海馬に記憶の座の可能性を示唆するものと考えている。臨床面では、1957年Scovilleら⁴⁹、1958年Penfieldら⁵⁰は、両側海馬障害により、recent memoryの障害を認めている。以上より、benzodiazepine系薬物投与により臨床的に記憶の障害が予想される。Clarkら⁵¹は、口腔外科や歯科治療に際してdiazepam静注に引き続き健忘が観察されることより次の実験を行なっている。12人の被験者を利用して生食投与を対照として0.24mg/kgのdiazepamを静注し、複雑な心理検査を2時間にわたって施行し、薬物による記憶障害を調べた。その結果、約10分間の前向健忘と、30分間の記憶障害を認めたが、その障害は意識レベルの低下に由来するとは考えられず、記憶過程での障害、特に記憶ないし保持過程の障害が、再生過程に比較して強いものと考察している。同様の臨床観察を松井ら⁵²も耳鼻咽喉科内視鏡検査にdiazepam 10mgを19例に使用し、そのうち5例に健忘作用を認めている。以上より臨床で、海馬に対して24～48時間内の抑制作用を有するという本実験の結果や、学習実験、臨床的観察報告から考えて、今後benzodiazepine系薬物の長期投与ないし大量投与

に際しては、注意の集中や学習、記憶などの機能に障害を及ぼす可能性が考えられ、十分な注意を払う必要があろう。

2) その他の薬物の影響

常用量では、chlorpromazine, haloperidol, imipramineのいずれの場合も、ポリグラム上の逆説睡眠期RSAは対照時と比較して差異を認めない。ただ図20のようなimipramine 1mg/kg静注後の逆説睡眠期RSAについて、帯域スペクトル分析装置で周波数分析を行なってみると、4c/sec帯域を中心とした値が対照時と比較して若干小さくなる。この事実は、3薬物の常用量では辺縁系に対して、特にimipramineについては、影響がないとは言えないが、benzodiazepine系薬物と比較してその作用はごく軽度のものと思われる。

ChlorpromazineのRSAに対する作用について諸家の報告をながめてみると、武内¹²は、chlorpromazine 1mg/kgと5mg/kg投与の際のネコでの皮質・皮質下脳波に対する影響を記載し、1mg/kgでは覚醒期に皮質・皮質下脳波に13c/sec前後の速波の混入、紡錘波・徐波睡眠期では徐波成分の増大を認め、5mg/kgでは紡錘波・徐波睡眠期の徐波成分が著明に減少するなどの変化を認めるが、逆説睡眠期では対照時の脳波との間に差違を示さず、RSA周波数、眼球運動、四肢筋の攣縮現象でも同様に対照時との間に差がないと述べている。増田²¹は、chlorpromazine (2mg/kg)、levomepromazine (2mg/kg)、haloperidol (1mg/kg)ではRSA周波数は不変であるが、perphenazine (0.4mg/kg)で周波数減少を認めている。Okumaら⁵³は、ネコで14日間に及ぶ7mg/kg/dayを連日筋注したところ7日目より扁桃核に続いて海馬に棘波の出現を観察している。Preston⁵⁴は、chlorpromazineの量を徐々に増大していくと、20mg/kgより海馬、扁桃核に発作脳波を認め、40mg/kgでは皮質脳波に棘波成分を認めるという。Brükeら⁵⁵は、家兎で網様体刺激による海馬と新皮質に認められる覚醒反応に対するchlorpromazineの抑制作用を比較している。その結果、新皮質に対する抑制作用の方が海馬に対するそれよりも強い。その際、海馬覚醒反応のRSA周波数は0.5mg/kgより2.5mg/kgの場合の方が減じているなどと報告している。このように投与量により海馬脳波に対する差異はあるが、常用量では変化が極小と考えてもよさそうである。しかしながら、臨床場面で向精神薬の長期投与、特にhaloperidol, chlorpromazineの場合、皮質脳波に異常波出現が時々観察され

る。Preston⁵⁴⁾のデータに従えば、大脳辺縁系に相当な影響があると考えられるが、急性実験データで簡単におしはかることはできない。一部、Okumaら⁵³⁾による試みはあるが、薬物の慢性持続投与による影響は今後の新しい問題といえよう。

Haloperidolについては、chlorpromazineと多くの共通点が存在しており、武内¹²⁾は、逆説睡眠期のRSAに対して何んらの変化も示さないと、本実験と同様な報告をしている。

Imipramineについては、本実験でも認めたように、紡錘波・徐波睡眠期における変化が著明で、皮質・皮質下脳波の高振幅化ならびに徐波化が特徴である。図23のようにこの時期の海馬脳波を帯域スペクトル分析装置で分析してみると、1, 2c/sec帯域の著明な積分値の増大を認め、脳波上の所見を支持する。逆説睡眠期を同様に分析すると、脳波上対照時と比較してRSA周波数の減少を示さなかったが、3, 4, 5c/sec帯域で積分値の減少を認め、ごくわずかであるが、imipramineの海馬に対する抑制作用の存在を示唆する。現在までの諸家の報告による大脳辺縁系に対する3環系抗うつ剤の効果に関して一定した結論は得られていない。Mercierら⁵⁶⁾はimipramineとamitriptylineによって扁桃核の後発射を短縮すると述べているが、Schallekら⁵⁷⁾は上記の報告と一致しない結果を得ている。Schmitt⁵⁸⁾は、慢性に電極を植え込んだ家兎について扁桃核の後発射に対する3環系抗うつ剤の影響を調べ、少量投与では後発射の持続の延長ならびに振幅の増大を、大量投与ではその反対の効果を確認、量に依存した扁桃核に対する2面効果を報告している。一方、山口ら⁵⁹⁾は、imipramine (1mg/kg)、amitriptyline (1mg/kg)静注後、逆説睡眠期のRSAに全く影響がみられないことより、抗うつ剤は海馬を含む大脳辺縁系に対してあまり影響を及ぼさないものと考察している。Rinaldi⁶⁰⁾は、3環系抗うつ剤の大量投与に及んだ際には、中枢神経刺激徴候を認め、嗅脳に第一に発作波を生ずると述べている。金子ら⁶¹⁾は、ネコに8~25mg/kg i.p.投与した際、全誘導に徐波を認め、この徐波にやや遅延して主に扁桃核、海馬に高振幅の棘波放電を認めるといふ。以上、常用量という前提を置いた場合、imipramineを含めた3環系抗うつ剤は山口ら⁵⁹⁾の指摘したように大脳辺縁系に対する影響はあまりないと思われるが、本実験でのRSA周波数分析結果から考えて、わずかに海馬に抑制作用を呈するものと思われる。

2. 睡眠・覚醒周期に対する向精神薬の影響

本実験では、各薬物投与前後の睡眠・覚醒各期の変

化に主眼をおいた。一般に対照時には、行動と脳波、皮質脳波と海馬脳波間では各睡眠期に対応したそれぞれの変化を示し、解離現象を認めないのが普通である。しかし、いったん薬物が投与されると、時に解離現象が出現し、特にbenzodiazepine系薬物で著明となる。この現象の出現により、実際に睡眠・覚醒期の判定が困難となる。Lainorら³⁷⁾は、nitrazepamやdiazepamの投与量が多くなると覚醒と徐波睡眠の中間のXというどちらとも判定しがたい時期を設定せざるをえないとしている。しかし、我々はこのような時期を設けると本実験の目的のひとつである薬物投与前後の睡眠・覚醒周期の変化の検討に際し、パラメーターが多くなりかえって各薬物の作用を理解し難くなると考えた。本実験では睡眠段階についてまず対照時の各時期の百分率を、5例の平均値で示すと、覚醒期25.5%、微睡期16.9%、紡錘波・徐波睡眠期41.1%、逆説睡眠期16.6%となるが、5例の各時期のばらつきは少ない。この値はSternmanら¹⁹⁾の24時間中の覚醒期28%、微睡期14%、紡錘波・徐波睡眠期42.2%、逆説睡眠期15.5%とほぼ近い。各期の睡眠期の内でも特に逆説睡眠期については、Delormeら⁶²⁾は16%、Wallachら⁶³⁾、竹島⁸⁾、鳥居ら³⁸⁾はそれぞれ12.5%、10.9%、9.6%と本実験の結果よりやや低い値を報告している。本実験では、各薬物の検討に際してのネコはなるべく同一ネコを使用するようにした。その結果は、各個体間では各睡眠期のばらつきを示すが、同一個体では実験日が異なっても比較的安定した値をとる傾向があった。Ruckebuschら¹⁵⁾は、実験室の状況、特に採光(明・暗)の日内での変化、外界の刺激の減少や絶食などによって睡眠パターンは敏感に変化すると述べており、このような影響にもより報告の各時期の値の差異があるものと思われる。

次にbenzodiazepine系薬物ならびにimipramine投与後の4時間を前半と後半に分け、対照時の各期の百分率を比較した場合、図32で明らかなように、逆説睡眠段階の減少が、もっとも特徴的で共通現象であった。この点は、図27から図33でわかるように注射後最初に発現する逆説睡眠期もbenzodiazepine系薬物とimipramineでは同様に遅延している。各薬物ごとに5匹のREM潜時(分)を表4で示すと、flurazepam, diazepam, nitrazepam, estazolamではほぼ110分前後であり、imipramineは96分とやや短かく、clonazepamは132分とやや長い結果であった。他の睡眠段階を含めた注射前後の変化は、flurazepam, diazepamでは、前半で覚醒期、微睡期の増大と、紡錘波・徐波睡眠期、逆説睡眠期の減少

表4 各薬物投与後、最初の逆説睡眠期発現に要した時間 (各5例の平均)

Diazepam 1.0mg/kg	110 (分)
Nitrazepam 0.5mg/kg	116 (分)
Estazolam 0.2mg/kg	118 (分)
Clonazepam 0.2mg/kg	132 (分)
Flurazepam 1.0mg/kg	107 (分)
Imipramine 1.0mg/kg	96 (分)

を呈し、図32のような覚醒期を頂点とした段階パターンを示し、後半では diazepam がやや覚醒の割合の増大を示した。それに対し、estazolam, clonazepam は、前半では diazepam, flurazepam グループと異なり覚醒期、微睡眠期の増大はわずかで、紡錘波・徐波睡眠期の減少もめだたず、逆説睡眠段階のみが著明に減少したパターンを呈した。後半では、estazolam と clonazepam でそのパターンはやや異なっていた。Nitrazepam は、diazepam, flurazepam グループと estazolam, clonazepam グループの中間パターンであった。Imipramine は benzodiazepine 系薬物とは逆説睡眠期の減少という点では共通である。しかし、imipramine は、紡錘波・徐波睡眠期が著明な増大を示す点で、反対に紡錘波・徐波睡眠期を減少させる傾向のある benzodiazepine 系薬物と異なり特異なパターンを呈した。後半では対照時のパターンに近似していた。さらに統計学的には、投与前後の睡眠・覚醒周期の差異については、diazepam と flurazepam のみが5%水準で有意差を認めた。さらに、両薬物の覚醒期、逆説睡眠期、紡錘波・徐波睡眠期でそれぞれ有意差が検定されている。紡錘波・徐波睡眠期の全体にしめる割合によって imipramine と benzodiazepine 系薬物は大きく分類され、benzodiazepine 系薬物の中でも、逆説睡眠期を除いた他の睡眠期で三つのグループに区別できることにもなる。この結果は、各薬物の睡眠・覚醒周期に対する量的検討がなされていない点はあるが、臨床常用量でもある程度個別的特徴をみだせたとと言える。さらに、この benzodiazepine 系5種の三つのグループ分類と RSA に対する抑制効果の差異による三つのグループとの間には、似たような関係をみだせる。つまり RSA に対する抑制効果ももっとも強い estazolam と clona-

zepam は、睡眠・覚醒周期に対するグループ別でも両薬物が同じグループに属しており、RSA に対する抑制効果ももっとも弱かった flurazepam は睡眠・覚醒周期に対しても diazepam とともに別のグループとして分類されることである。このことは、RSA に対する効果と睡眠・覚醒リズムに対する効果は benzodiazepine 系薬物が同一の部位に作用するため、パラレルな関係を生じたと考えられる実験結果であった。

睡眠・覚醒周期に及ぼす向精神薬の影響については、本実験をまつまでもなく、数多くの報告がある。特に benzodiazepine 系薬物は睡眠薬として日常臨床面に繁用されている点からも、ヒトでの睡眠・覚醒周期に対する効果^{64)~67)}についての観察が多い。一般人では入眠潜時短縮と睡眠率の上昇、睡眠第2段階の増加と第3, 4段階ならびに REM 段階の減少があげられている⁷⁾。しかし、REM 段階への影響については、報告者により、また薬物の種類や量により、一定した結果が得られておらず、わずかであるが REM 段階増大の報告もある。Tissot⁶⁸⁾ は、ヒトで diazepam (10~30mg) の投与で REM 期出現率の増大を、遠藤⁶⁹⁾ は、nitrazepam 使用により逆説睡眠は不変か、やや増加の傾向を認めたと報告している。後で述べるネコについても鳥居³⁸⁾ は、flurazepam 0.1~0.25mg/kg で REM 睡眠の増加を認めたという。一方、3環系抗うつ剤は、脳内アミン動態とうつ病、睡眠などとの関連等の報告が多い⁶⁶⁾⁷⁰⁾。一般にヒトでは睡眠時間、睡眠潜時を変えないかあるいは軽度増加させ、NREM 睡眠に対して軽度の促進作用を示し、REM 段階を顕著に減少させ、服薬中止後には REM 段階の反跳的増加がおこる⁷⁾とされている。

さて、本実験の対象はネコであり、睡眠・覚醒リズムに対する薬物の作用についてヒトと同様に扱ってよいかどうか問題となる。一般に動物間でその薬物の中枢神経系に対する作用態度が異なるという考えが多い。山本ら⁷¹⁾ は、nitrazepam を投与した際、種の特異性を認め、サルではヒトに近い自然催眠作用を、ネコでは興奮的に、イヌでは両者の中間型の反応を示したという。特に、ネコでは benzodiazepine 系薬物投与により興奮多動の報告が Lanior³⁷⁾、竹島⁶⁾、山本ら⁷¹⁾ にある。その理由として、ネコでの benzodiazepine 系薬物の作用は筋弛緩作用が特徴的である点や元来ネコが神経質であることなどにその由来を求める考え方や、脳波の解離現象などから脳内における薬物不均衡に原因するなどの見方がある。しかし、これらの考えでは、benzodiazepine 系薬物の少量投与で筋弛緩や解離現象が少ないにもかかわらず興奮が認められる現

象やこの興奮が注射後 30 ~ 60 分後に認められる場合が多い点について説明が困難である。ヒトでは、ある種の患者で diazepam や chlordiazepoxide で興奮作用を認める場合があり、この現象は薬物の直接的な興奮作用ではなく不安・緊張の減少の結果生ずるものと説明されていることが多い。このヒトで時にみられる興奮現象とネコで殆んど例外なく認められるものと同様の作用機序によるものかは不明である。どちらにしても、本実験のようなネコでの睡眠・覚醒周期の結果についてヒトにあてはめる場合には慎重であらねばならない。

さて、ネコでの benzodiazepine 系薬物による睡眠に対する影響については、必ずしも一定の結論は得られていない。Lanior ら³⁷⁾は、diazepam と nitrazepam (0.25 ~ 2mg/kg i.m.i.) により NREM 睡眠と REM 睡眠の減少を認め、REM 睡眠の減少が著明だったという。山口ら⁷²⁾は、nitrazepam, diazepam (1mg/kg i.v.i.) 投与で微睡期の増大と、逆説睡眠期の減少を報告している。増田²¹⁾は、ネコの逆説睡眠中に静脈カテーテルを通じて diazepam (0.4mg/kg), nitrazepam (0.2mg/kg) を静注し、逆説睡眠期の短縮を観察している。Okuma ら⁵³⁾は、chlordiazepoxide (3mg/kg/day i.m.i.) では NREM 睡眠が多少増加する程度で REM 睡眠には変化がなかったと述べ、鳥居ら³⁸⁾は、2 匹のネコで flurazepam を経口投与した場合、0.1mg/kg と 0.25mg/kg では全睡眠時間ならびに逆説睡眠期の増大を、0.5mg/kg では反対に全睡眠時間と逆説睡眠期の減少を認めたと報告している。このようにネコでもヒトと同様に薬物の種類、投与量などによってその影響は多少の差違がみられる。我々の観察した 5 種の薬物に関しても逆説睡眠期の抑制では一致したが、他の睡眠期は各薬物による個別的特徴を示した。このような差異は benzodiazepine の睡眠機序に対する作用が imipramine やバルピツール酸系誘導体とは異なるためと思われる。Imipramine に代表される 3 環系抗うつ剤の睡眠・覚醒周期に対する影響は、Hishikawa ら⁷³⁾が、ネコで imipramine, desmethyylimipramine (2 ~ 4mg/kg) 投与により、REM 期に対する抑制 (REM 潜時, REM 期の回数, REM 期のパーセンテージ) と、徐波睡眠期の増大ならびに imipramine 2mg/kg と 4mg/kg と desmethyylimipramine 4mg/kg での覚醒回数の減少を報告している。Wallach ら⁶³⁾は、amitriptyline, imipramine, desmethyylimipramine (5 ~ 15mg/kg) の投与で逆説睡眠期の抑制を、Okuma ら⁵³⁾も、imipramine (7mg/kg) の約 14 日間にわた

る連続投与によって、徐波睡眠期の増大と逆説睡眠期の減少を認めている。山口ら⁵⁹⁾も同様に imipramine, amitriptyline, trimipramine (1mg/kg i.v.i.) の投与により、徐波睡眠期の増加と逆説睡眠期の減少を報告し、その逆説睡眠期に対する抑制作用は imipramine, amitriptyline, trimipramine の順序であると述べており、3 環系抗うつ剤の睡眠リズムに及ぼす影響については本実験結果を含めて一定した結果が得られている。

Benzodiazepine 系薬物は力価によって覚醒期ならびに紡錘波・徐波睡眠期に対する効果が異なるが、逆説睡眠期に対する抑制ならびに微睡期の割合の増大は力価に関係なく共通の結果を示した。この点、benzodiazepine 系薬物 5 種の睡眠・覚醒周期に対する影響は、逆説睡眠期に対する抑制作用と微睡期の増大である。この結果は、従来、山口ら⁷²⁾が、nitrazepam と diazepam (1mg/kg i.v.i.) 投与の際に認めた結果や、Lanoir ら³⁷⁾などの報告と一致する。では、Okuma ら⁵³⁾や鳥居ら³⁸⁾の chlordiazepoxide (3mg/kg) や flurazepam (0.1mg ~ 0.25mg/kg) 投与の際、何故逆説睡眠期の減少を認めなかったのが疑問として残る。鳥居ら³⁸⁾は同じ実験で、投与量が 0.5mg/kg になると睡眠時間は減少し REM 期も抑制され覚醒時間が多くなると報告しており、我々の flurazepam 1mg/kg の場合と同様の結果である。また、0.1mg/kg から 0.25mg/kg ではその反対の減少を認めており、特に逆説睡眠期の増大は flurazepam による一次的な結果ではなく、覚醒期が減少し全睡眠時間が増大し、その結果二次的に増大した可能性が考えられると述べている。このように同じ薬物でも投与量により睡眠・覚醒周期の差異を認める。このことは、竹島⁸⁾が指摘するように、投与量を増大すれば催眠作用が増大するとは考えられず、臨床上、適量というものを考えざるをえないであろう。

以上、睡眠・覚醒周期に対する benzodiazepine 系の影響については種の特異性や薬物の種類や投与量によってその影響が一定しない点があり、benzodiazepine 系薬物の睡眠作用の機序を考えるさい問題となる。それに対し、RSA に対する作用は benzodiazepine 系薬物の種類が異なっても同質であり、量に比例した変動を認めており、RSA 駆動機構に対して直接的作用が考えられる。Benzodiazepine 系薬物の催眠作用については、Schallek ら⁵⁾は、バルピツール酸系とは異なり、nitrazepam の睡眠導入メカニズムは、情動に関係の深い大脳辺縁系と視床下部に抑制的に作用するためであると考えている。Randoll ら⁶⁾

は、覚醒システムに対して作用するのではなく、大脳辺縁系や視床下部に入る余剰刺激を遮断することによって情動興奮を抑制して睡眠に導くものと仮定している。以上の考え方に対して、大熊⁷⁾は、benzodiazepine系薬物が逆説睡眠に対してかなり顕著な抑制作用を示す点より、この薬物のREM段階発現機序に直接作用している可能性も考慮しなければならないと述べている。我々の実験からは、RSAに対する顕著な抑制ならびに逆説睡眠期への抑制が観察されたが、ただ、逆説睡眠発現機序に対する抑制がこの薬物特有なものかどうかは問題である。

Imipramineを代表とした3環系抗うつ剤による睡眠・覚醒周期に対する影響では、ヒトと動物では一致した結果である。それは徐波睡眠期の増加と、逆説睡眠期の発現が著しく抑制される点で、本実験の結果と一致する。山口ら⁵⁹⁾は、逆説睡眠期の抑制について、徐波睡眠期が賦活されることにより、相対的に逆説睡眠期が減少すると述べている。3環系抗うつ剤は、RSAに対しての影響がほとんど認められない点がbenzodiazepine系薬物とは異なり、同じ逆説睡眠抑制現象にしてもそのメカニズムに差異が考えられ、benzodiazepine系薬物よりも睡眠機構により直接作用を及ぼしている可能性が考えられる。

最後に、睡眠・覚醒機構特にアミン仮説と薬物の関連に触れてみる。Jouvet⁷⁴⁾は、睡眠のアミン仮説を考え、縫線核(Nucleus raphe)のserotonin含有ニューロンによりNREM睡眠が発現、維持され、nor-adrenaline含有細胞からなる青斑核(Nucleus locus caeruleus)によりREM睡眠が誘発されると考えている。しかし、モノアミン仮説のみで睡眠・覚醒周期を説明するのは困難であり、Jouvet⁷⁵⁾は後に、中・後部縫線核からのserotonin線維が青斑核中・後部に入る前にcholine作動線維によって中継されると考えている。これによってatropineなどの抗コリン薬によってREM睡眠が抑制され、eserine, physostigmineなどのコリン作動性薬物がREM睡眠を軽度促進する事実が説明される訳である。Imipramineは副作用から考えても一般に抗コリン作用を持つと考えられており、この作用により逆説睡眠期が抑制されると説明されている⁵³⁾。しかし、benzodiazepine系薬物による逆説睡眠抑制をアミン仮説で説明できる新事実はない。すでにmonoamineとbenzodiazepine系薬物の相関関係が検討されているが、その関連性について否定的であり⁷⁶⁾、この方面での今後の研究にまたざるをえない。さらに、睡眠・覚醒周期の発現には、上記の作動系以外に、gamma-hydroxy-butyric

acidなどの低級脂肪酸や、睡眠物質との関連性が考えられているアミノ酸などが関与する可能性も考えられており、そのメカニズムは複雑であり、今後、多方面からの追求が必要となるであろう。このような神経化学的な方面からの睡眠の神経機序の解明が、RSAに対する薬物の作用機序を解く上にも参考になるものと思われる。

結 論

Benzodiazepine系薬物5種(estazolam, clonazepam, nitrazepam, diazepam, flurazepam)とimipramine, chlorpromazine, haloperidolの海馬律動波におよぼす影響を、成熟ネコ22匹に慢性電極を植えこんで、ポリグラフィの連続記録ならびに帯域スペクトル分析装置で海馬脳波の周波数分析を4ないし48時間にわたり行ない検索した。同時にポリグラムならびに行動観察より睡眠・覚醒周期におよぼす薬物の影響も検討した。その結果を要約すると次のごとくである。

1. 逆説睡眠期の海馬律動波は、benzodiazepine系薬物によってその周波数の徐波化(5c/secから3c/secに移行)を認めるが、その他の薬物では有意な変化を示さなかった。また、背側海馬脳波と腹側海馬脳波の間では律動波の位相のずれを認めるが、周波数の有意差を示さなかった。

2. Benzodiazepine系薬物臨床常用量投与¹⁾により、海馬律動波周波数(逆説睡眠期)の減少の程度は、estazolam (0.2mg/kg) = clonazepam (0.2mg/kg) \geq nitrazepam (0.5mg/kg) = diazepam (1mg/kg) > flurazepam (1mg/kg)となる。統計学的には、5種の薬物のすべては対照時の周波数との間に有意差を認めたが、それぞれの薬物間ではflurazepamのみが1%水準で有意差の検定がなされた。

3. Benzodiazepine系薬物静注後24ないし48時間にわたり海馬律動波平均周波数(逆説睡眠期)の推移を観察すると、いったん徐波化した海馬律動波は時間の経過とともに元の周波数に復帰する。しかし、全薬物で24時間の経過後でも周波数の復帰は認められず、estazolamの例ではその復帰に約40時間を要した。

同時に帯域スペクトル分析装置で検索した海馬律動波の推移は、一般に静注後3c/secの帯域成分が増大し、4c/sec, 5c/secの帯域成分の減少を示し、その後時間の経過に従い海馬律動波平均周波数の回復時間とほぼ同時期に各帯域成分は元に復した。その際、3c/sec帯域成

分値は、注射直後は必ずしも大きくなく、6～18時間と遅延してそのピークを示し、その後、元の値にもどった。3, 4, 5c/sec 帯域成分が示す回復曲線パターンより、nitrazepam・diazepam 群、estazolam・clonazepam 群、flurazepam 群の3グループに分類できた。

4. 覚醒期と逆説睡眠期の海馬律動波の周波数を比較すると、薬物投与前、投与後ともに逆説睡眠期の周波数が覚醒期よりも高い傾向を示した。Benzodiazepine 系薬物投与後、覚醒期、逆説睡眠期とも海馬律動波の徐波化を示し、時間の経過に従い両者はほぼ平行な回復過程が認められた。

5. Imipramine 投与後の海馬脳波を帯域スペクトル分析装置で検討した。逆説睡眠期では3, 4, 5c/sec 帯域成分のわずかな減少を示し、紡錘波・徐波睡眠期ではポリグラム上で認めた徐波成分の増大ならびに高振幅に一致した1～3c/sec 帯域成分の増大を認めた。

6. Benzodiazepine 系薬物と imipramine の睡眠・覚醒周期に及ぼす影響について、対照2時間と注射後半2時間、後半2時間を比較検討した。逆説睡眠期の抑制は全薬物で認められ、微睡期の増大については benzodiazepine 系薬物のみでみられた。紡錘波・徐波睡眠期の薬物による変化は、imipramine では顕著な増大を、benzodiazepine 系薬物で減少傾向を示した。Benzodiazepine 系薬物間では、flurazepam・diazepam 群で覚醒期の増大が著明で、estazolam・clonazepam 群で増大はほとんどみられず、nitrazepam で上記2群の中間の増大を認めた。ただ、統計学的には、flurazepam, diazepam, imipramine のみが、投与前後の変化について5%水準で有意差の検定がなされた。

以上の実験結果より benzodiazepine 系薬物が海馬を含む辺縁系ならびに睡眠・覚醒機構に影響することが明らかであり、このことは注意の集中や記憶、学習、逆説睡眠の維持などの辺縁系の機能にも影響を及ぼす可能性のあることを示唆するものと思われる。

稿を終るにあたり、御懇切な御指導と御校閲をいただいた山田成良教授に心からの謝意を表します。そして協同研究者の金沢大学医学部神経精神医学教室の牧原衛学士、窪田三樹男学士、伊藤達彦学士ならびに統計学的処理についても御協力いただいた福井大学教育学部中村圭佐助教授に厚く御礼申し上げます。なお研究の機会と御協力をいただいた金沢医科大学神経精神医学教室鳥居方策教授、平川真理助手ならびに教室員一同に感謝致します。

文 献

1) Jung, R. & Kornmüller, A. E. : Eine Methodik

der Ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcorticalen Hirngebieten. Arch. Psychiatr. Nervenkr., 109, 1-30 (1938).

2) Green, J. D. & Arduini, A. : Hippocampal electrical activity in arousal. J. Neurophysiol., 17, 533-557 (1954).

3) Jouvet, M., Michel, F. & Courjon, J. : Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. C. R. Soc. Biol., 153, 1024-1028 (1959).

4) Shimazono, Y., Horie, T., Yanagisawa, Y., Hori, N., Chikazawa, S. & Shozuka, K. : The correlation of the rhythmic waves of the hippocampus with the behaviors of dogs. Neurol. med. chirur. (Tokyo), 2, 82-88 (1960).

5) Schallek, W., Thomas, J. & Zabransky, F. : Effects of mogadon on responses to stimulation of sciatic nerve, amygdala and hypothalamus of cat. Int. J. Neuropharmacol., 4, 317-326 (1965).

6) Randall, L. O., Schallek, W., Scheckel, C., Bogdon, R. & Rieder, J. : Zur Pharmakologie von Mogadon, einem Schlafmittel mit neuartigen Wirkungsmechanismus. Schweiz. Med. Wschr., 95, 334-337 (1965).

7) 大熊輝雄：睡眠の臨床。146-175頁。東京、医学書院。1977。

8) 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。精神経誌, 73, 495-532 (1971)。

9) Adey, W. R. : Role of hippocampus in attention and learning, p228-245. In W. R. Adey & T. Tokizane (eds.), Structure and function of the limbic system, Progress in Brain Research, 27, Elsevier, Amsterdam, 1967.

10) 山本長三郎：海馬皮質における可塑性。神経進歩, 22, 984-991 (1978)。

11) Yamaguchi, N., Ling, G. M. & Marczynski, T. J. : Recruiting responses observed during wakefulness and sleep in unanesthetized chronic cats. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 17, 246-254 (1964).

12) 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。精神経誌, 75, 424-459 (1973)。

13) Jasper, H. H. & Ajmone-Marsan, C. : A

- stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. Nat. Res. Coun. of Canada, Ottawa, 1954.
- 14) **Snider, R. S. & Niemer, W. T.** : A stereotaxic atlas of the cat brain. The University of Chicago Press, Chicago, 1961.
- 15) **Ruckebusch, Y. & Gaujoux, M.** : Sleep patterns of the laboratory cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **41**, 483-490 (1976).
- 16) **Sterman, M. B., Knauss, T., Lehmann, D. & Clemente, C. D.** : Circadian sleep and waking patterns in the laboratory cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **19**, 509-517 (1965).
- 17) **Rechtschaffen, A. & Kales, A. (eds.)** : A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1968.
- 18) 中川園子 : 猫の脳波よりみた Chlordiazepoxide の中枢作用. *精神誌*, **65**, 963 - 973 (1963).
- 19) 岩原信九郎・杉村 健 : ラッテの白黒弁別学習とその逆転学習に及ぼす chlordiazepoxide の効果. *Jap. J. Psychol.*, **41**, 142 - 150 (1970).
- 20) **Iwahara, S., Oishi, H., Yamazaki, S. & Sakai, K.** : Effects of chlordiazepoxide upon spontaneous alternation and the hippocampal electrical activity in white rats. *Psychopharmacologia (Berl)*, **24**, 496-507 (1972).
- 21) 増田邦夫 : 各種向精神薬の逆説睡眠, とくに PGO-activity に及ぼす影響について. *精神誌*, **76**, 321 - 346 (1974).
- 22) 杉 俊二 : 家兔の海馬の電気活動. *J. Physiol. Soc. Japan*, **22**, 625 - 643 (1960).
- 23) **Fujita, Y. & Sato, T.** : Intracellular records from hippocampal pyramidal cells in rabbit during theta rhythm activity. *J. Neurophysiol.*, **27**, 1011-1025 (1964).
- 24) **Petsche, H., Stumpf, Ch., & Gogolak, G.** : The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **14**, 202 - 211 (1962).
- 25) **Azzaroni, A. & Parmeggiani, P. L.** : Feedback regulation of the hippocampal θ -rhythm. *Helv. Physiol. Acta.*, **25**, 309-321 (1967).
- 26) **Papez, J. W.** : A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **38**, 725-743 (1937).
- 27) **Nagy, J. & Decsi, L.** : Location of the site of the tranquillizing action of diazepam by intralimbic application. *Neuropharmac.*, **12**, 757-768 (1973).
- 28) **Morillo, A., Revzin, A. M. & Knauss, T.** : Physiological mechanisms of action of chlordiazepoxide in cats. *Psychopharmacologia*, **3**, 386-394 (1962).
- 29) **Morillo, A.** : Effects of benzodiazepines upon amygdala and hippocampus of cat. *Intern. J. Neuropharmacol.*, **1**, 353-359 (1962).
- 30) **Schallek, W., Kuehn, A. & Jew, N.** : Effects of chlordiazepoxide (Librium) and other psychotropic agents on the limbic system of the brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **96**, 303-314 (1962).
- 31) **Stumpf, Ch.** : Drug action on the electrical activity of the hippocampus. *Inter. Rev. Neurobiol.*, **8**, 77-138 (1965).
- 32) **Torii, S.** : Two types of pattern of hippocampal electrical activity induced by stimulation of hypothalamus and surrounding parts of rabbit's brain. *Jap. J. Physiol.*, **11**, 147-157 (1961).
- 33) **Arthur, J., de Silva F., Koechlin, B. A. & Bader, G.** : Blood level distribution patterns of diazepam and its major metabolite in man. *J. Pharm. Sci.*, **55**, 692-702 (1966).
- 34) **Rieder, J.** : Methoden zur Bestimmung von 1. 3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1, 4-benzodiazepin-2-on und seinen Hauptmetaboliten in biologischen Proben und Ergebnisse von Versuchen über die Pharmakokinetik und den Metabolismus dieser Substanz bei Mensch und Ratte. *Arzneim. Forsch.*, **15**, 1134-1147 (1965).
- 35) 関 隆 : D-40TA の臨床薬理学的研究. *臨床薬理*, **4**, 76 - 86 (1973).
- 36) 中村圭二・G. ツビンデン・L. O. ランドール : Benzodiazepine 系薬物の薬理, 向精神薬の薬理, 115 - 198 頁, 東京, 朝倉書店, 1971.
- 37) **Lanoir J. & Killam E. K.** : Alteration in the sleep-wakefulness patterns by benzodiazepines

- in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **25**, 530-542 (1968).
- 38) 鳥居鎮夫・小泉隆彦・犬伏式生 : Flurazepam のネコの睡眠覚醒サイクルにおよぼす効果について. *応用薬理*, **6**, 129-135 (1972).
- 39) 小鳥居衷 : 緩和剤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).
- 40) 近沢茂夫 : 海馬律動波の発現条件に関する研究-イヌの慢性および急性実験における観察-. *精神経誌*, **64**, 1035-1063 (1962).
- 41) 松田健身 : 海馬律動波 (ことに θ 成分) と急速眼球運動の関連性について. *精神経誌*, **76**, 493-507 (1974).
- 42) **Brown, B. B.** : Frequency and phase of hippocampal theta activity in the spontaneously behaving cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **24**, 53-62 (1968).
- 43) 大熊輝雄・関口昌久 : 睡眠の神経生理. *精神医学*, **4**, 807-818 (1962).
- 44) **Vanderwolf, C. H.** : Neocortical and hippocampal activation in relation to behavior : Effects of atropine, eserine, phenothiazines, and amphetamine. *J. comp. physiol. Psychol.*, **88**, 300-323 (1975).
- 45) **Vanderwolf, C. H.** : Limbic-diencephalic mechanisms of voluntary movement. *Psychological Review*, **78**, 83-113 (1971).
- 46) **Usui, S. & Iwahara, S.** : Effects of atropine upon the hippocampal electrical activity in rats with special reference to paradoxical sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **42**, 510-517 (1977).
- 47) **Kimble, D. P.** : Hippocampus and internal inhibition. *Psychol. Bull.*, **70**, 285-295 (1968).
- 48) **Penfield, W.** : Memory. Autopsy findings and comments on the role of hippocampus in experiential recall. *Arch. Neurol.*, **31**, 145-154 (1974).
- 49) **Scoville, W. B. & Milner, B.** : Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **20**, 11-21 (1957).
- 50) **Penfield, W. & Milner, B.** : Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *A. M. A. Arch. Neurol. & Psychiat.*, **79**, 475-497 (1958).
- 51) **Clarke, P. R. F., Eccersley, P. S., Frisby, J. P. & Thornton, J. A.** : The amnesic effect of Diazepam (Valium). *Brit. J. Anaesth.*, **42**, 690-697 (1970).
- 52) 松井隆史・竹之内智・佐藤文彦 : 耳鼻咽喉科内視鏡検査における diazepam 注射液の臨床経験. *耳鼻臨床*, **64**, 59-62 (1971).
- 53) **Okuma, T., Fujimori, M., Hayashi, A. & 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).
- 54) **Preston, J. B.** : Effects of chlorpromazine on the central nervous system of the cat : A possible neural basis for action. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **118**, 100-115 (1956).
- 55) **Brücke, F., Sailer, S. & Stumpf, C.** : Pharmakologische Beeinflussung der Frequenz der Hippocampustätigkeit während retikulärer Reizung. *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, **231**, 267-278 (1957).
- 56) **Mercier, J., Etzensperger, P. & Dessaigne, S.** : Essai de localisation et d'interprétation de l'action de l'amitriptyline au niveau du système nerveux. *J. Physiol. (Paris)*, **55**, 581-609 (1963).
- 57) **Schallek, W. & Kuehn, A.** : Effects of psychotropic drugs on limbic system of cat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, **105**, 115-117 (1960).
- 58) **Schmitt, A.** : Selective action of antidepressant drugs on some rhinencephalic and related structures, p104-115. *In* S. Garattini & M. N. G. Dukes (eds.), *Antidepressant drugs*. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967.
- 59) 山口成良・近沢茂夫・安藤次郎・竹島俊雄・武内 徹 : 睡眠・覚醒周期に対する抗うつ剤の影響. *精神薬療基金研究年報*, 第2集, 173-178 (1970).
- 60) **Rinaldi, F.** : Effects of antidepressant drugs, on the electrical activity of the brain, p99-103. *In* S. Garattini & M. N. G. Dukes (eds.), *Antidepressant drugs*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967.
- 61) 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. *脳神経*, **12**, 698-705 (1960).
- 62) **Delorme, F., Vimont, P. & Jouvet, D.** : Étude statistique due cycle veille-sommeil chez le

- chat. C. R. Soc. Biol., 158, 2128 - 2130 (1964).
- 63) Wallach, M. B., Winters, W. D., Mandell, A. J. & Spooner, C. E. : Effects of antidepressant drugs on wakefulness and sleep in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 27, 574 - 580 (1969).
- 64) Kales, A., Kales, J. D., Scharf, M. B. & Tan, T. L. : Hypnotics and altered sleep-dream patterns II. All-night EEG studies of chloralhydrate, flurazepam, and methaqualone. *Arch. Gen. Psychiat.*, 23, 219 - 225 (1970).
- 65) Kales J., Kales A., Bixler E. D., & Slye E. S. : Effects of placebo and flurazepam on sleep patterns in insomniac subjects. *Clin. Pharmacological & Therapeutics*, 12, 691 - 697 (1971).
- 66) 藤井省三 : ヒトの夜間睡眠にたいする各種向精神薬および睡眠薬の影響. *精神誌*, 75, 545 - 573 (1973).
- 67) 上田 肇・藤井省三・幡 碩之・譜久原朝和・馬嶋一暎 : D-40TA (新しい benzodiazepine 系薬物) が正常被験者の睡眠に与える影響について. *ユーロジン文献集 (臨床編)*, 25 - 34 (1975).
- 68) Tissot, R. : The effects of certain drugs on the sleep cycle in man. *In* K. Akert, C. Bally, & J. P. Schade(eds.), *Sleep mechanisms, Progress in Brain Research*, 18, 175 - 177, Elsevier, Amsterdam, 1965.
- 69) 遠藤四郎 : 正常人の睡眠に対する Nitrazepam (ネルボン)の影響について. *Nelbon 文献集第1集*, 24 - 27 (1968).
- 70) Toyoda, I. : The effects of chlorpromazine and imipramine on the human nocturnal sleep electroencephalogram. *Folia psychiat. neurol. jap.*, 18, 198 - 221 (1964).
- 71) 山本研一・沢田 亨・内藤行雄・城戸良之助 : Nitrazepam の中枢作用に関する神経薬理学的研究. *脳神経*, 21, 488 - 504 (1969).
- 72) 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).
- 73) Hishikawa, Y., Ida, H., Nakai, K. & Kaneko, Z. : The effect of imipramine, desmethylimipramine and chlorpromazine on the sleep-wakefulness cycle of the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 19, 518 - 521 (1965).
- 74) Jouvet, M. : Biogenic amines and the states of sleep. *Science*, 163, 32 - 41 (1969).
- 75) Jouvet, M. : The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie*, 64, 166 - 308 (1972).
- 76) 山本研一 : 睡眠の神経薬理. *最新医学*, 26, 16 - 34 (1971).

Influences of psychotropic drugs (especially benzodiazepine derivatives) on the hippocampal rhythmical slow activity and the sleep-wakefulness cycle in the cat Hiroaki Yoshimoto, Department of Neuropsychiatry, Kanazawa University School of Medicine and Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University. Kanazawa, 920, Japan. J. Juzen Med. Soc., 88, 452-487 (1979).

Abstract The effects of psychotropic drugs (mainly benzodiazepine derivatives) on the hippocampal rhythmical slow activity (RSA) during wakefulness and paradoxical sleep and sleep cycle pattern were investigated in unanesthetized unrestrained cats.

Electroencephalographic recording and automatic frequency analysis of the hippocampal RSA were carried out continuously for 24 hours or 48 hours following the intravenous injection of the benzodiazepine derivatives (diazepam, nitrazepam, clonazepam, estazolam, flurazepam).

The frequency of hippocampal RSA diminished from 5 c/sec to 3 c/sec after the application of the benzodiazepine derivatives and returned gradually to the original frequency while 48 hours elapsed. Among the benzodiazepine derivatives, flurazepam produced only minimal changes in the frequency of hippocampal RSA, while estazolam and clonazepam caused the frequency of hippocampal RSA to decrease remarkably. Especially, the effect of estazolam continued so long that the frequency of hippocampal RSA was restored to the original frequency in 42 hours. The grades of the slowing of the hippocampal RSA during wakefulness and paradoxical sleep elapsed almost parallel to each other. On the other hand, there were no changes as to the frequency of hippocampal RSA and such phasic phenomena as eye movements and muscle twitchings of the face and limbs in the paradoxical sleep stage after the application of imipramine, chlorpromazine and haloperidol, but only when using automatic frequency analysis, imipramine exhibited a little inhibitory effect upon the hippocampal RSA during the paradoxical sleep stage.

Wakefulness-sleep cycles were determined for 6 hours (control: 2 hours, after injection: 4 hours). Imipramine suppressed the occurrence of the paradoxical sleep stage and increased the amount of spindle and slow wave stage. The benzodiazepine derivatives had the same tendency to suppress the paradoxical sleep, but on the spindle and slow wave had an inhibitory effect. Among the benzodiazepine derivatives, flurazepam and diazepam increased the amount of wakefulness stage, but in contrast with these there were a little changes on the amount of the wakefulness stage after the application of estazolam and clonazepam.

And so we think that the effect of benzodiazepine derivatives on the slowing of the hippocampal RSA is in proper proportion to the clinical effect of benzodiazepine derivatives as hypnotics. The stronger the frequency-slowing effect of benzodiazepine derivatives on the hippocampal RSA, the longer and deeper the clinical hypnotic effect of the same stuffs used as hypnotics.