

The Effects of Diazepam of Benzodiazepine Derivatives on Memory

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/2297/8116

記憶に対する benzodiazepine 誘導体 diazepam の影響

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

平 松 博

(平成1年3月15日受付)

本研究は、benzodiazepine 誘導体である diazepam の記憶に対する影響を調べるために行われた。実験1では、正常の対象20人を、各群10人ずつの2群に分けた。一方の群の対象に、diazepam 0.2 mg/kg を静脈内に投与し、他方の群の対象には、生理食塩水を投与した。注意や覚度を検査するために、点知覚検査、語音知覚検査、線分知覚検査を行った。他に、図形と無意味語の自由再生と再認の検査、対語の自由再生、手掛かり再生と再認検査を行った。実験2では、正常人16名を対象を、各群8名ずつの2群に分け、一方の群に、diazepam 0.2mg/kg を静脈内に投与し、他方の群に生理食塩水を投与した。図形検査では、3種の検査を行った。第1の検査では、対象に図形を提示し即時に再生を行わせた。第2の検査では、対象に図形を提示し、30秒後に再生を行わせた。第3の検査では、対象に図形を提示し、30秒後より60秒後まで計算を行わせた後、図形を再生させた。単語検査も3種の検査を行った。第1の検査では、対象に単語を聞かせ、即時の再生を行わせた。第2の検査では、対象に単語刺激後、30秒で再生を行わせた。第3の検査では、対象に単語刺激後、30秒から60秒後まで計算を行わせ、その後再生を行わせた。結果は、実験1では、図形の自由再生と再認、対語の自由再生と手掛かり再生で、有意な影響がみられたが、他の検査では、有意な薬物の影響は認めなかった。実験2では、図形検査と単語検査において、diazepam 投与群が有意に成績が悪かった。忘却量では、両群間に有意の差を認めなかった。これらの結果より、diazepam の注意や覚度に対する影響は少ないと考えられる。diazepam は、視覚的記憶と聴覚的記憶の両方に影響を及ぼす。視覚的記憶では、自由再生と再認に影響を及ぼした。対語の再生では、diazepam は、手掛かり再生より、自由再生に強く影響を及ぼした。diazepam は、近時記憶における記憶容量を減少させるが、忘却量に対する diazepam の影響は、少ないと考えられる。

Key words diazepam, visual memory, verbal memory, benzodiazepine derivatives

Benzodiazepine 系の薬剤である diazepam により、認知障害がおけるとされている¹⁾。diazepam の記憶に対する影響は、一般に、記銘過程に強く、短期記憶より長期記憶で、顕著に認められるといわれている²⁾。短期記憶や注意に関する diazepam の影響については、種々の報告があり、意識や注意、記憶に対する影響が、diazepam の投与方法や用量により、違う可能性もある。更に、記憶の機構についても、不明な点が多く、記憶の分類でも、短期記憶、長期記憶、近時記憶、遠隔記憶や作動記憶等と、種々の分類がなされ

ており、統一した見解があるとは言い難い^{3,4)}。記憶検査においても、刺激の数や形式に種々の違いがあり、保持時間の差、再生方法(自由再生、手掛かり再生、再認等)の種類が数多く考えられる。このような記憶検査の種類により、diazepam の影響がどのように異なるかといった問題は、まだ十分に解明されていない。本研究では、diazepam の注意、記憶に対する影響を調べるために、視覚的および聴覚的刺激を用いた。視覚的記憶に関しては、自由再生と再認を検査し、聴覚的記憶では、自由再生、手掛かり再生、再認を検査し

Abbreviations: GABA, gamma-aminobutyric acid

た。また、視覚的および聴覚的記憶において、近時記憶での保持の時間により、どのように diazepam の影響がみられるかを調べるため、刺激後の保持時間と保持条件を変え、再生させる実験を行った。

対象および方法

I. 実験 1

1. 対象

対象は正常の男子学生ボランティア20人で、年齢は、18歳から29歳まで、平均23.4歳である。対象を無作為に、各10人の2群に分けた。

2. 検査方法

一方の10人に対し、diazepam 0.2mg/kg を静脈内投与し、この群をD群とする。他方の群の10人に対し、生理食塩水 2ml を静脈内に投与し、この群をP群とする。実験1では、表1に示す検査を薬物投与後15分から行った。視覚刺激のカードを用いる場合には、被験者との感覚を約 1m とした。被験者には小冊子を与え、各検査の回答を記入させた。

1) 点知覚検査

図1に示したように、縦の中央線で区切られた縦19cm、横27cmの15枚のカードの左右に、直径4mmの点がランダムに数個ある。各カードを3秒間被験者に掲示後、左右の点の異同を判別させた。

2) 語音知覚検査

20個の音からなる、無意味な語音列を、検者が15秒間で、口頭提示した。被験者は各音列の中より、指示

された音を弁別し、その数を記入する検査であり、14回施行した。

3) 線分知覚検査

図2のように、縦14cm、横19cmの6枚のカードの中に、長さ18mmの線分がランダムに各カード中、19本から29本あり、その中の数本が交叉している。各カードを3秒間提示し、直後に、この交叉点の数を被験者に記入させた。

4) 対語記憶検査

主として三宅式記銘力検査⁹⁶⁾の語句を使用し、有関係対語5対、無関係対語5対を別々に、各対語を10秒間隔で、口頭にて提示した。

i) 自由再生課題

有関係及び無関係対語を別々に提示し、それらの語句を自由再生させた。

ii) 手掛かり再生課題

有関係と無関係対語の刺激語を口頭で提示し、被験者に反応語を再生させた。

iii) 再認課題

有関係と無関係対語の反応語10個と、新たに加えた30語、計40個の単語を、ランダムに口頭で提示し、被験者に、反応語かどうかの異同弁別を行わせた。

5) 図形記憶検査

Memory for design test⁹⁾と、ベントン視覚記銘検査⁹⁾の図版を修正した、縦14cm、横19cmの大きさの20枚のカードを使った。

i) 自由再生課題

10枚のカードを用い、各カードを1枚ずつ5秒間提示し、15秒後に被験者に再生させた。

ii) 再認課題

自由再生課題の後に、新しいカード10枚を加えた、計20枚のカードをランダムに提示し、被験者に、記銘した図形かどうかの異同弁別を行わせた。

6) 無意味語記憶検査

i) 自由再生課題

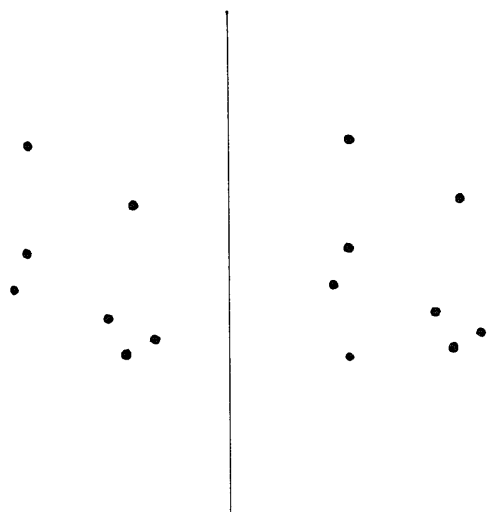


Fig. 1. An example of card for dot-perception test.

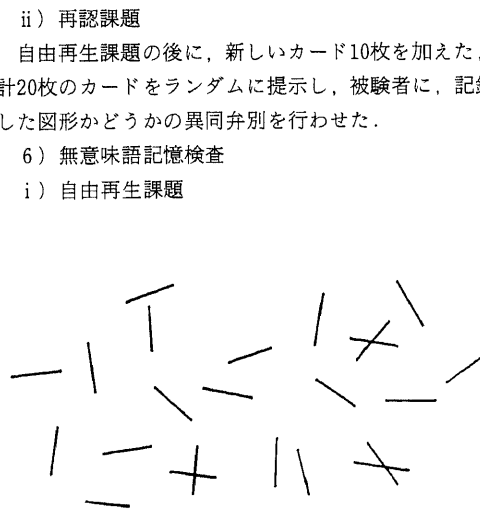


Fig. 2. An example of card for rod-perception test.

の交互作用について検定を行った。さらに、D群とP群の群間と、第1組と第2組の成績差、第2組と第3組の成績差の組間差について、反復実施のある場合の2元配置分散分析法により、群間、組差間、群と組差

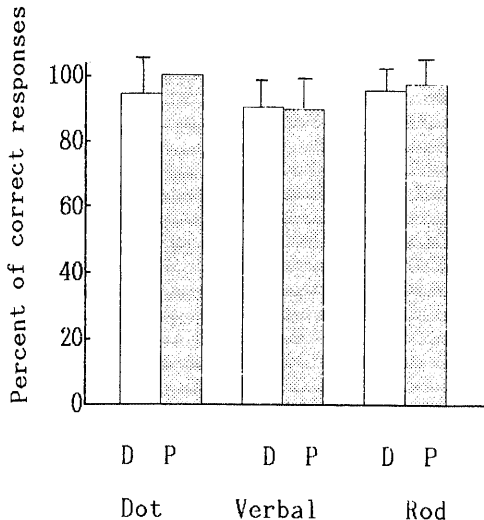


Fig. 4. Percent scores on dot-perception test, verbal-perception test and rod-perception test. D, diazepam group; P, placebo group; Dot, dot-perception test; Verbal, verbal-perception test; Rod, rod-perception test.

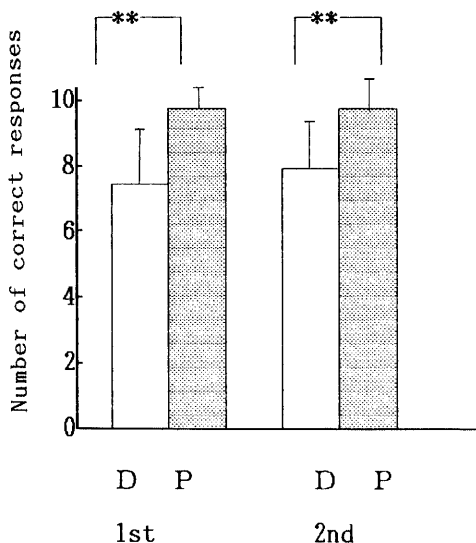


Fig. 5. Free recall scores of associate paired verbal words on paired verbal words test. D, diazepam group; P, placebo group; 1st, the first trial; 2nd, the second trial; **, $p < 0.05$ by t-test.

の交互作用について検定を行った。

成 績

I. 実験 1

1. 点知覚検査

点知覚検査では、図4に示したように、D群(平均±標準偏差、以下同様)(94.0 ± 11.7)とP群(100.0 ± 0)の成績に有意な差は出現せず、本検査におけるdiazepamの影響は認められなかった。

2. 語音知覚検査

語音知覚検査の結果は、図4に示したように、D群(90.0 ± 8.6)とP群(89.3 ± 9.7)の成績は有意差がみられず、diazepamの影響は認めなかった。

3. 線分知覚検査

線分知覚検査においては、図4に示したように、D群(95.0 ± 7.7)とP群(96.7 ± 6.7)の成績には有意差は出現しなかった。このため、本検査におけるdiazepamの影響は少ないと考えられる。

4. 対語記憶検査

1) 自由再生課題

i) 有関係対語

有関係対語の自由再生課題では、図5に示したように、第1回と第2回の検査で、D群の成績(第1回、 7.4 ± 1.69)(第2回、 7.9 ± 1.45)がP群の成績(第1回、 9.7 ± 0.64)(第2回、 9.7 ± 0.9)に比較して、有意

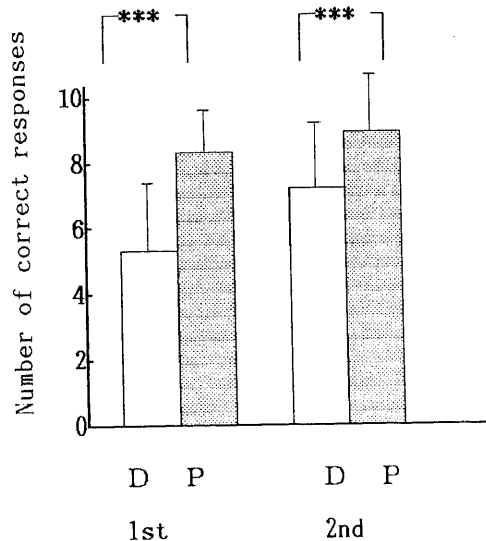


Fig. 6. Free recall scores of non-associate paired words on paired verbal words test. D, diazepam group; P, placebo group; 1st, the first trial; 2nd, the second trial; ***, $p < 0.001$ by t-test.

な低下 ($p < 0.05$) を認めた。以上より、この検査に対して、diazepam は影響を与えたと考えられる。

ii) 無関係対語

無関係対語の手掛かり再生では、図6に示したように、第1回と第2回の検査で、D群の成績(第1回、 5.3 ± 2.15) (第2回、 7.2 ± 2.04) は、P群の成績(第1回、 8.3 ± 1.27) (第2回、 8.9 ± 1.76) より有意の低下 ($p < 0.001$) を認めた。このように、本検査においても、diazepam は影響を及ぼすものと考えられる。

2) 手掛かり再生課題

i) 有関係対語

図7は、有関係対語の手掛かり再生における、D群とP群の成績を示したものである。第1回の検査では、D群の成績 (3.7 ± 1.0) がP群の成績 (4.9 ± 0.3) に比較して、有意の低下 ($p < 0.01$) を認めた。第2回の検査では、D群 (4.4 ± 0.8) がP群 (5.0 ± 0) に比較して、低下傾向 ($p < 0.1$) を認めた。以上より、この検査において diazepam は成績を低下させるものと思われる。

ii) 無関係対語

無関係対語の手掛かり再生の結果は、図8に示したように、第1回の検査では、D群の成績 (2.3 ± 1.55) はP群の成績 (4.1 ± 0.83) に比較して、有意の低下 ($p < 0.001$) を認めた。第2回の検査では、D群 (3.8 ± 1.54) とP群 (4.7 ± 0.64) の成績に有意差を認めな

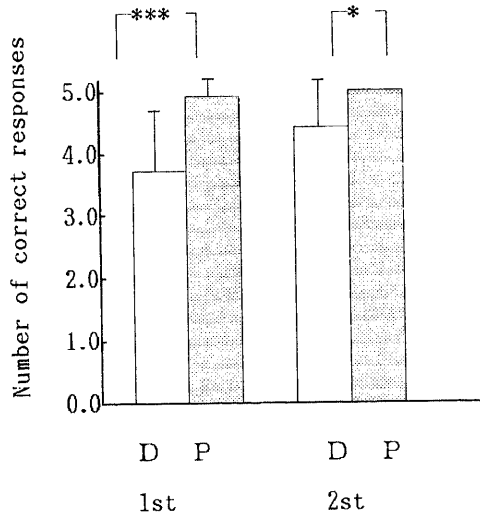


Fig. 7. Cued recall scores of associate paired words on paired verbal words test. D, diazepam group; P, placebo group; 1st, the first trial; 2nd, the second trial; ***, $p < 0.01$; *, $p < 0.1$ by t-test.

かった。以上より、diazepam は、この検査において成績を低下させるが、第2回の再生では、影響が少なくなると考えられる。

3) 再認課題

図9に示したように、有関係および無関係対語の再認では、D群 (8.6 ± 1.4)、P群 (9.4 ± 0.49) と両群間に成績の有意差は認めなかった。このように、対語の再認に対する diazepam の影響は少ないと思われる。

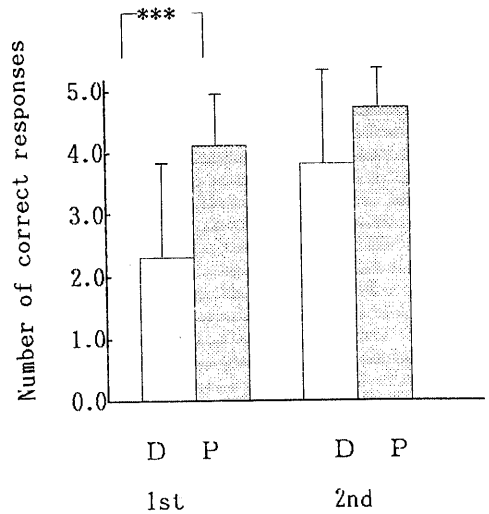


Fig. 8. Cued recall scores of non-associate paired words on paired verbal words test. D, diazepam group; P, placebo group; 1st, the first trial; 2nd, the second trial; ***, $p < 0.001$ by t-test.

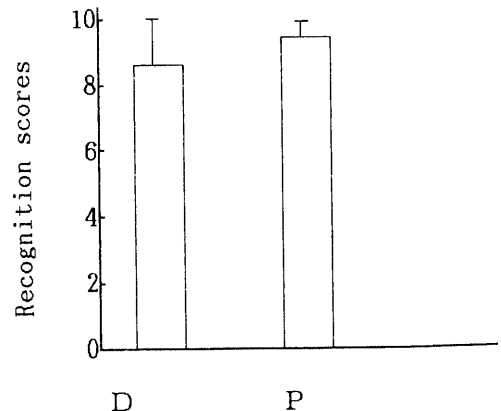


Fig. 9. Recognition scores of associate and non-associate words on paired verbal words test. D, diazepam group; P, placebo group.

5. 図形記憶検査

1) 自由再生課題

図形記憶検査の自由再生では、図10に示したように、第1回の検査で、D群の成績 (9.4 ± 0.49) はP群の成績 (10.0 ± 0) に比較して、有意の低下 ($p < 0.01$) を示した。第2回の検査で、D群 (9.6 ± 0.66) はP群 (9.9 ± 0.3) と両群の成績に有意差は認めなかった。以上より diazepam は、図形の自由再生に影響を及ぼすが、2回の刺激後では、影響は少なくなると思われる。

2) 再認課題

図形記憶検査の再認では、図11に示したように、D群 (8.4 ± 1.4) はP群 (9.6 ± 0.66) に比較して、有意に成績の低下 ($p < 0.05$) を示した。このように、図形の再認でも diazepam は影響を及ぼし、成績を低下させると考えられる。

6. 無意味語記憶検査

1) 自由再生課題

無意味語記憶検査の自由再生では、図12に示したように、第1回の検査で、D群 (3.0 ± 1.3) とP群 (3.8 ± 1.1) の間に、成績の有意差はみられなかった。第2回の検査では、D群の成績 (4.0 ± 1.2) はP群の成績 (4.8 ± 0.6) に比較して、低下傾向 ($p < 0.1$) を認めた。第1回の無意味語の再生検査では、diazepam の影響は明らかではなかったが、2回刺激における再生で、diazepam 投与群の成績に低下傾向を認めた。

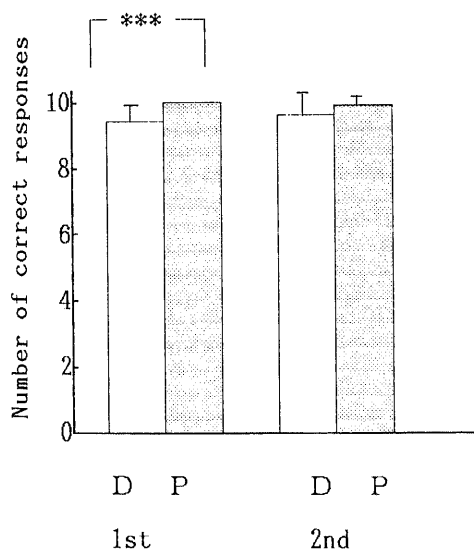


Fig.10. Free recall scores of figures on figure memory test. D, diazepam group; P, placebo group; 1st, the first trial; 2nd, the second trial; ***, $p < 0.01$ by t-test.

2) 再認課題

無意味語記憶検査の再認においては、図13に示したように、D群 (4.2 ± 0.6)、P群 (4.8 ± 0.4) と両群間の成績に有意差は出現しなかった。このように、無意味語の再認において、diazepam の影響は認めなかった。

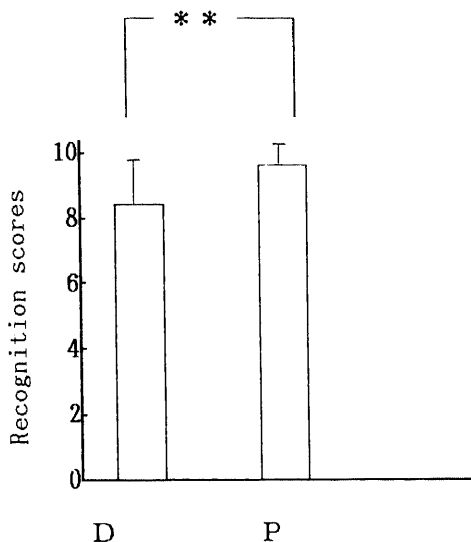


Fig.11. Recognition scores on figure memory test. D, diazepam group; P, placebo group; **, $p < 0.05$ by t-test.

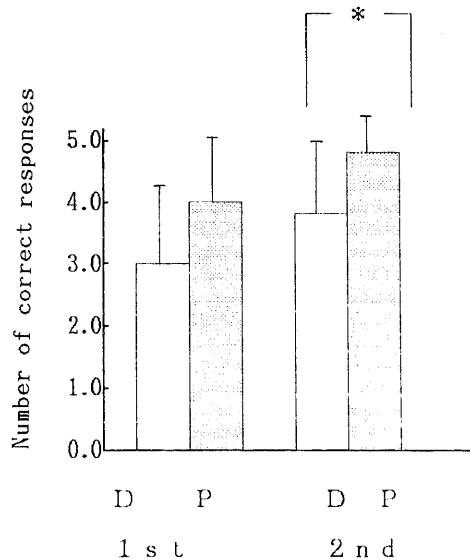


Fig.12. Free recall scores of words on non-meaning words memory test. D, diazepam group; P, placebo group; 1st, the first trial; 2nd, the second trial; *, $p < 0.1$ by t-test.

II. 実験 2

1. 図形検査

表2は、実験2の図形検査の、D群とP群の成績を示したものである。両群間の成績は、 $[F(1, 42) = 13.41, p < 0.01]$ と有意差が出現し、D群はP群に比較し、成績が低かった。組間の成績は、 $[F(2, 42) = 3.75, p < 0.05]$ により、組間に有意差が出現した。群と組の交互作用は認められなかった。以上より、diazepamは図形検査の再生を低下させ、両群とも組により、再生に差がみられるが、この傾向の群による違いは少ないと考えられる。

表3は、図形検査におけるD群とP群の成績で、第1組と第2組の差、第2組と第3組の差を示したものであり、これらは各組間の成績差、すなわち忘却量を示すと考えられる。両群間では、有意差はみられず、組差間では、 $[F(1, 28) = 10.13, p < 0.01]$ と有意差が出現した。群と組差の交互作用では、 $[F(1, 28) = 12.13, p < 0.01]$ と有意差がみとめられた。これらの所見により、全体的な忘却量ではdiazepamの影響はみられず、保持時間を考慮した忘却量の違いでは、diazepam投与群と対象群に差を認めた。すなわち、

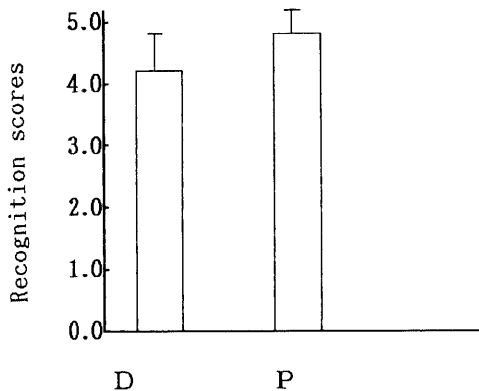


Fig. 13. Recognition scores on non-meaning word memory test. D, diazepam group; P, placebo group.

diazepam投与群は30秒まではやや忘却量が多いが、30秒から60秒では、対照群の忘却量がやや多い傾向を示した。

2. 単語検査

表4は、実験2の単語検査における、D群とP群の成績を示したものである。両群間の検定では、 $[F(1, 42) = 25.56, p < 0.01]$ と有意差が出現し、D群の成績がP群の成績に比較して、有意の低下を示した。組間では有意差は出現せず、群と組の交互作用も認めなかった。以上より、diazepamは単語の自由再生での成績を低下させるが、両群とも保持時間による忘却量は少なく両群に差がないと考えられる。

表5は、単語検査における、D群とP群の成績で、第1組と第2組の差、第2組と第3組の差を示したものである。群間と組差間では、有意差が認められなかったが、群と組差の交互作用では $[F(1, 28) = 20.25, p < 0.01]$ と交互作用が認められた。すなわち、忘却量に対して、diazepamは影響がみられず、本検査は0秒から30秒までと、30秒から60秒までの保持で、はっきりした忘却の差がみられない検査であることがわかる。しかしながら、群と組差の交互作用を認めたことから、忘却量と時間の関係をさらに詳しく検討すると、diazepam投与群と対照群の間には、違いがみられる可能性があると考えられる。

考 察

実験1の、点知覚検査、語音知覚検査、線分知覚検査は、要素的な点や線分、および語音を検知する検査であり、視力または聴力と視覚的および聴覚的刺激に対する、覚度や注意に関係した検査であると考えられる。これらの検査では、いずれもD群とP群の成績に有意差を認めなかった。したがって、上記の結果より、覚度や注意に対して、diazepamの影響は少ないと考えられる。

これまででは、diazepamが覚度や注意に対して影響を与えるとした報告が多いが、影響を示さないという報告もあり、一致した結論は得られていない。

Table 2. Free recall scores on figure test.

group	0 sec		30 sec		60 sec	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD
diazepam	2.63	1.41	2.75	0.83	2.38	0.86
placebo	4.00	1.00	4.25	0.92	2.75	0.97

0 sec, immediate recall; 30 sec, recall at 30 seconds after stimulation; 60 sec, recall at 60 seconds after stimulation.

Clarke ら¹³は, diazepam を0.24mg/kg 静脈内投与後に, 数字を検出させる覚度検査を行い, 覚度に対する diazepam の影響は少ないと報告している. 一方, Dixon ら¹²は, 覚度検査において, diazepam を0.1から0.3mg/kg 静脈内投与した群と対照群との成績に, 有意差がみられたとしている. Haffner ら¹³は, diazepam を経口で, 20mg と 10mg 投与した群に, 文字消去検査とフリッカー融合頻度検査を行った. 文字消去検査では, 20mg 投与群は対照群との成績の比較にて, 有意に悪かったが, 10mg 投与群と対照群との間には, 有意差がみられず, フリッカー融合頻度検査は, diazepam 投与の両群で, 影響が認められたと報告している. また, Göttestam ら¹⁴は, diazepam を経口より 5mg 投与した後に, ランプ信号によりボタンを押す検査を行い, diazepam 投与群と対照群との反応時間の比較で, 有意の延長がみられたと報告している. Jäätelä ら¹⁵は, Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)¹⁶の符号問題で, diazepam 10mg 経口投与群は, 対照群より, 投与後1時間では, 有意な成績の低下を示したが, 2時間後では, 影響がみられなかったと報告している. Jansen ら¹⁷によれば, 10mg の diazepam を経口投与した群は, 符号問題において, 投与後60分と120分で, 対照群と有意の差を認め

たとしている. さらに, フリッカー融合頻度検査では, 有意な差はみられなかったが, 信号検出検査において, diazepam 投与群と対照群との間に有意差がみられ, diazepam は, 刺激弁別の感度を低下させると述べている. 以上のように, 覚度や注意に関する検査では, 検査法や投与量および投与方法により, diazepam の影響の有無が決まるものと思われる. 本研究の注意に対する検査の刺激は, 点や線分, 語音のような要素的なものであり, 提示の条件も, 後に行った記憶検査とほぼ同程度で, 覚度の検査としては, 比較的長時間にわたり刺激を提示している. このことは, 後の記憶検査での刺激が, 十分に知覚されていることを, 推察するためにも有用であると思われる. 本実験のような条件下においては, diazepam の覚度に対する影響は少ないと考えられる. diazepam は, 静脈内投与後15分で, 血中濃度が最大となり, その後は減少していくと報告されており¹⁸, 本研究では, 投与後15分から検査を開始しているが, さらに早期より検査を始めるか, より精度の高い検査を行った場合には, diazepam の影響のみられる可能性があると思われる. 今後の検討として, 注意の精密で定量的な検査と, diazepam の血中濃度との相関や, 注意と記憶に対する影響との比較などが必要になるものと思われる.

Table 3. Differences of scores between the first and the second task, and the second and the third task on figure test.

group	(1)-(2)		(2)-(3)	
	mean	SD	mean	SD
diazepam	-0.13	0.93	0.38	0.99
placebo	-0.25	0.66	1.50	1.32

(1)-(2), the score of the first task minus the score of the second task; (2)-(3), the score of the second task minus the score of the third task.

Table 5. Differences of scores between the first and the second task, and the second and the third task on word test.

group	(1)-(2)		(2)-(3)	
	mean	SD	mean	SD
diazepam	0.38	2.34	0.88	2.15
placebo	0.25	1.20	0.75	1.20

(1)-(2), the score of the first task minus the score of the second task; (2)-(3), the score of the second task minus the score of the third task.

Table 4. Free recall scores on word test.

group	0 sec		30 sec		60 sec	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD
diazepam	6.00	1.66	5.63	1.73	4.75	1.30
placebo	8.00	0.87	7.75	1.20	7.00	1.23

0 sec, immediate recall; 30 sec, recall at 30 seconds after stimulation; 60 sec, recall at 60 seconds after stimulation.

記憶過程は種々の分類がなされており、意見の一致をみていないが、従来から、記銘、保持、再生の各過程が考えられてきた。また、記憶の多重貯蔵仮説も提唱されており、保持の時間により、感覚記憶、短期記憶、長期記憶等に区分される。感覚記憶は、1秒以内の短い時間の処理過程と考えられ、短期記憶は、20秒から30秒程度まで保持され、それ以後は長期記憶と区分される³⁾。また臨床的な記憶の分類として、即時記憶、近時記憶、遠隔記憶と分類されることがある¹⁹⁾²⁰⁾。即時記憶は、数唱検査等で測定される時間、すなわち、短期記憶とほぼ同様の、30秒程度で、それ以後、数分から数時間までを近時記憶、それ以後を遠隔記憶と区別される¹⁹⁾²⁰⁾。このように、記憶過程を保持の時間により分類する場合に、種々の方法が考えられているが、本研究では、主として近時記憶を検討することとする。

実験1の図形記憶検査の自由再生と再認課題、実験2の図形検査において、D群とP群の成績に、有意差が認められた。これらの結果より、diazepamは、視覚的な近時記憶を障害し、自由再生と再認の両方に、影響を与えようと考えられる。

水口ら²¹⁾は、安静時と、diazepam 0.2mg/kg 静注時で、ペントン視覚記銘検査⁹⁾の即時再生を行い、diazepam 投与時は安静時に比較して、正確数、誤謬数ともに有意の差を認めたとしている。一方 Angus ら²²⁾は、diazepam を5~30mg/日の経口投与を、少なくとも5日間連続して行い、投与前後で、Wechsler Memory Scale²³⁾の visual memory に、有意な差はみられなかったと報告している。視覚刺激の再認検査としては、Brown ら²⁴⁾が、diazepam 7.5mg 静脈投与群と対照群との間に、有意差が認められたと報告している。一方 Ghoneim ら²⁵⁾は、diazepam 0.3mg/kg 筋肉内投与群と対照群の間で、視覚的再認に差はなかったと報告している。Mckay ら²⁶⁾は、物品のカードを記銘させる検査の自由再生と再認の両方で、diazepam を10mg と20mg 経口投与した群の成績が対照群に比較し有意に悪く、再認は自由再生に比較して影響が少なかったと報告している。また、diazepam 5mg 経口投与群には、記憶に対する影響は認められなかったと報告している。

このように、視覚的な近時記憶に対する diazepam の影響は、投与方法や投与量、記銘再生の方法等により左右されるが、本実験でのように、0.2mg/kg 以上の静脈内投与では、自由再生、再認共に影響が現われる可能性が高いものと考えられる。

本研究の実験2の図形検査では、diazepam は、図

形の再生を低下させるが、忘却量にはほとんど影響を与えていない。すなわち、即時再生時より、diazepam 投与群と対照群に差があり、この差は、保持時間や計算によっても変化しないことより、diazepam は、近時記憶の容量を減少させるが、近時記憶での保持時間や計算による再生量の減少には、あまり影響がみられないと考えられる。

本研究の実験1の対語記憶検査、無意味語記憶検査、実験2の単語検査は聴覚的な近時記憶の検査と考えられる。実験1の対語記憶検査の、第1回と第2回自由再生課題、および実験2の単語検査で、diazepam の影響が認められ、実験1の無意味語記憶検査の第2回自由再生課題においても、diazepam が影響を与えている傾向が認められた。これまでの報告にも、diazepam の影響があるとした報告¹¹⁾¹²⁾²⁷⁾²⁸⁾が多く、diazepam は聴覚的な近時記憶検査の自由再生に対し、影響を与えようと考えられる。

実験2の単語検査において、再生の成績では、diazepam の影響が認められたが、忘却量に対する diazepam の影響は明らかではなかった。以上より、聴覚的な近時記憶に対する diazepam の影響として、近時記憶の保持には影響が少なく、記憶の容量を減少させたと考えられる。また、実験1の無意味語記憶検査の自由再生課題で、diazepam の影響が明確にはみられなかったのは、この検査は、刺激の個数を5個としたため、容量の低下の影響が少なかったためと考えられる。

このように、diazepam により、近時記憶の容量が、初期より低下していることが示唆されたために、即時記憶における diazepam の影響を考える必要があらうと思われる。聴覚的な即時記憶検査に、数唱検査がある¹⁹⁾²⁰⁾。この検査については、diazepam の影響がなかったとする報告²¹⁾²²⁾²⁴⁾²⁵⁾があり、Lister²⁸⁾は、benzodiazepine 系の薬剤は、短期記憶を障害しないと述べている。しかし、Ghoneim ら³⁰⁾は、15個の数字の列の学習で、diazepam を経口で0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg 投与した群は、対照群に比べて、有意差がみられたと報告しており、同様に、Jones ら³¹⁾も、diazepam 5mg の経口投与で、数唱に低下傾向を認め、diazepam は、短期記憶を障害すると述べている。このように、diazepam の聴覚的な即時記憶に対する影響については、意見の一致をみていないと考えられ、今後、より明細な研究が必要と思われる。

Petersen ら³²⁾は、diazepam 0.3mg/kg 経口投与群と対照群に、自由再生と手掛かり再生の検査を行い、diazepam 投与群は、自由再生と手掛かり再生の両方

で、成績が有意に低かったと述べている。同様に、Angus ら²⁸も、diazepam の 5~30mg/日の経口投与を少なくとも 5 日間行い、投与前後を比較して、Wechsler Memory Scale²⁹の対語の手掛かり再生で、有意差がみられたと報告している。本研究の実験 1 の有関係および無関係対語検査において、第 1 回の手掛かり再生で、diazepam の影響が認められ、第 2 回の手掛かり再生では、有関係対語で、diazepam の影響の可能性が示唆された。以上より、聴覚的手掛かり再生について、diazepam は影響を与えるものと考えられる。しかし、第 2 回の成績に有意差がみられていないことより、自由再生と比較して、手掛かり再生の方は、diazepam の影響が少ないと考えられる。

聴覚的記憶の再認については、本研究の実験 1 の対語記憶検査、無意味語記憶検査で行い、いずれも diazepam の影響は明らかではなかった。これらの結果より、diazepam の聴覚的近時記憶の再認に対する影響は、少ないものと思われる。

一般の再生は、望む情報に定位するための探索部分と、それが正答かどうかを確かめる再認部分の、2つの過程より構成されているといわれている^{10,30}。この説と、自由再生や手掛かり再生において、diazepam 投与により、成績の低下がみられるが、再認では、影響がみられない点を考慮すると、diazepam の聴覚的近時記憶の再生に及ぼす影響は、再生過程の探索部分に、より強くみられると考えられる。

Brown ら²⁴は、diazepam 0.75mg の静脈内投与群と対照群を比較し、聴覚的な刺激の再認検査で、有意差を認めたと報告している。また、自由再生と再認の比較では、lorazepam 投与において、自由再生より再認の方が、より影響が強くみられたが、diazepam 投与では、この傾向は明らかではないと述べている。このように、聴覚的近時記憶における再認に対して、diazepam の影響が認められたという報告もあり、再認に対する影響は、今後さらに検討を要するものと思われる。

Diazepam をはじめとする benzodiazepine は、脳では、benzodiazepine 受容体に結合すると考えられている^{34,35}。Benzodiazepine 受容体は、抑制性伝達物質である gamma-aminobutyric acid (GABA) 受容体と機能的に、一つの単位として作動していると考えられる^{34,35}。Benzodiazepine の作用は、シナプス後膜において、GABA 受容体における GABA の結合を増加させるものといわれている³⁴。

Benzodiazepine 受容体は、大脳辺縁系や大脳皮質に高濃度に存在する^{37,38}。大脳辺縁系は、従来より記憶

と深い関係がある部位とされており、その機能低下が、記憶障害と関係している可能性は、充分あると思われる。しかし、多田ら²⁵は、benzodiazepine 系の薬剤は、学習させた後に投与しても再生に影響しないが、GABA の刺激薬である muscimol は、再生前に投与しても再生を障害するとして、benzodiazepine 系薬剤の健忘作用を、GABA 作動性ニューロンの促進という面からだけでは説明できないとしている。また、Ghoneim ら²⁶は、diazepam と、抗コリン剤である scopolamin の、記憶に対する影響を調べ、diazepam が、コリンの拮抗薬として作用するという、Consolo ら³⁹の説を引用して、diazepam と scopolamin は、記憶に対する影響に関係があるとのべている。Wolkowitz ら⁴⁰は、diazepam による健忘作用は、episodic memory の障害とされるが、knowledge memory が残されるため、コルサコフ病や脳炎後の健忘のような、器質性健忘症のモデルとなると述べている。これに対して、Clark ら⁴¹は、diazepam 投与によって起こされる記憶の障害は、海馬の GABA ニューロンと関係していると述べている。また、Yamaguchi⁴²は、diazepam をはじめとする benzodiazepine 系薬剤を猫に投与し、海馬において、脳波の周波数の減少を報告し、臨床の薬理効果との関連を述べている。

このように、diazepam の、記憶に対する影響発現の背景には、主として、間脳や海馬をはじめとする、辺縁系の障害が推定されているが、その詳しい部位については意見の一致をみていない。しかしながら、diazepam 投与により、作話を伴った典型的なコルサコフ症候群が出現したという報告はみられていない。また本実験では、自由再生より手掛かり再生で、より障害が少なかったが、Cermak ら⁴³は、コルサコフ症候群では、手掛かり再生が、自由再生より成績が低下し、刺激語により、記憶が改善することは無いと報告している。これらより、少なくとも diazepam 投与により、典型的なコルサコフ症候群は生じないと考えられる。海馬の障害による健忘症の病態では、作話はみられず、近時記憶の障害が主体¹⁰といわれ、本研究の記憶障害により近いと思われる。しかしながら、先にも述べたように、benzodiazepine 受容体は、大脳皮質にも高濃度にみられる³⁸ため、必ずしも、間脳や辺縁系のみ障害とは考えにくい。臨床では、benzodiazepine 系薬剤である triazolam や flunitrazepam で一過性全健忘に似た記憶障害を起こしたという報告^{44,45}もあり、benzodiazepine の使用に関しては、記憶障害にも注意を払う必要がある²。このため、diazepam を

はじめとする benzodiazepine の記憶に対する影響は、今後更に検討が必要であると考えられる。

結 論

Benzodiazepine が記憶障害を呈することが報告されており、近時記憶に対する diazepam の影響をしらべるため実験を行った。実験1では、対象は正常男子20名であり、10名に、diazepam 0.2mg/kg を静脈内投与し、他の10名に、生理食塩水 2ml を静脈内に投与した。15分後より、点知覚検査、語音知覚検査、線分知覚検査、対語記憶における自由再生、手掛かり再生と再認検査、図形記憶における自由再生と再認検査、無意味語記憶での自由再生と再認検査を行った。

実験2では、対象は正常男子16名であり、8名に、diazepam 0.2mg/kg を静脈内投与し、他の8名に、生理食塩水 2ml を静脈内に投与した。20分後より、図形検査と単語検査を行った。図形検査では、図形の5枚提示後の、即時再生と30秒後の再生、30秒から60秒後に計算を行わせた後の再生の、3種の検査を行った。単語検査では、単語10個を口頭提示し、即時再生と30秒後の再生、30秒後から60秒後に計算を行わせた後の再生の、3種の検査を行った。

以上の実験を行い、次の結論を得た。点知覚検査、語音知覚検査、線分知覚検査において、diazepam の影響は明らかではなく、覚度や注意に対する diazepam の影響は少ないと考えられた。Diazepam は、視覚のおよび聴覚的な近時記憶に対して、影響を示した。視覚的な近時記憶では、自由再生と再認に影響を及ぼし、diazepam は、視覚記憶における記憶容量を減少させるが、近時記憶での、保持時間や計算による記憶の減退には、あまり影響がないと考えられた。聴覚的な近時記憶において、対語の自由再生、手掛かり再生には、diazepam の影響が認められ、自由再生がより影響を受けやすいと考えられる。聴覚的な再認検査では、diazepam の明らかな影響は認められなかった。聴覚的な近時記憶においても、diazepam は、近時記憶の保持には影響が少なく、近時記憶の容量を低下させると考えられた。Diazepam による健忘症は、海馬の障害により出現する可能性も考えられるが、さらに詳しい検討が将来必要とおもわれる。

謝 辞

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜りました山口成良教授に深甚の謝意を表します。また、御指導いただきました小山善子講師に感謝申し上げます。

なお、本論文の要旨は、昭和61年第27回日本神経学会総会および、昭和61年第104回北陸精神神経学会で発表した。

文 献

- 1) Kleinknecht, R. A. & Donaldson, D.: A review of the effects of diazepam on cognitive and psychomotor performance. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **161**, 399-411 (1975).
- 2) 多田幸司, 諸治隆嗣: Benzodiazepine 系薬剤と記憶障害. *神経精神薬理*, **10**, 89-93 (1988).
- 3) 梅本 夫: 記憶の分類とその再検討. *失語症研究*, **4**, 1-6 (1984).
- 4) 濱中淑彦: 記憶の神経心理学. *脳神経*, **37**, 727-752 (1985).
- 5) 三宅鉦一, 内田勇三郎: 記憶に関する臨床的実験成績(上). *神経学雑誌*, **23**, 458-488 (1923).
- 6) 三宅鉦一, 内田勇三郎: 記憶に関する臨床的実験成績(中). *神経学雑誌*, **23**, 523-565 (1924).
- 7) 三宅鉦一, 内田勇三郎: 記憶に関する臨床的実験成績(下). *神経学雑誌*, **24**, 12-45 (1924).
- 8) Graham, F. K. & Kendall B. S.: Memory for design test: Revised general manual. *Percept. Mot. Skills*, **11**, 147-188 (1960).
- 9) 高橋剛夫訳: ベントン視覚記名検査 (Benton, A. L.: Benton Visual Retention Test) 三京房, 京都, 1966.
- 10) 大村彰道訳: 人間の記録 (Loftus, G. R. & Loftus, E.: *Human Memory*. Lawrence Erlbaum Associates, 1976) 第1版, 124-153 頁, 東京大学出版会, 東京, 1980.
- 11) Clarke, P. R. F., Eccersley, P. S., Frisby, J. P. & Thornton, J. A.: The amnesic effect of diazepam (valium). *Br. J. Anaesth.*, **42**, 690-697 (1970).
- 12) Dixon, R. A. & Hatt, S. D.: Controlled clinical trial of intravenous diazepam and local analgesic alone in conservative dentistry and oral surgery. *J. Dent. Res.*, **50**, 1200 (1971).
- 13) Haffner J. F. W., Mørlund, J., Setekleiv, J., Strømsæther, C. E., Danielsen, A., Frivik, P. T. & Dybing, F.: Mental and psychomotor effects of diazepam and ethanol. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **32**, 161-178 (1973).
- 14) Götestam, K. G. & Andersson, B. E.: Subjective effects and vigilance after diazepam and oxazepam in normal subjects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, **274**, 117-121 (1978).
- 15) Jäättelä, A., Männistö, P., Paatero, H. &

- Tuomisto, J. :** The effects of diazepam or diphenhydramine on healthy human subjects. *Psychopharmacologia*, **21**, 202-211 (1971).
- 16) **Wechsler, D. :** The Measurement and Appraisal of Adult Intelligence. 1st ed. p81-82, The Williams & Wilkins Comp., Baltimore, 1958.
- 17) **Jansen, A. A. I. , de Gier, J. J. & Slangen, J. L. :** Diazepam-induced changes in signal detection performance. A comparison with the effects on the critical flicker-fusion frequency and the digit symbol substitution test. *Neuropsychobiology*, **16**, 193-197 (1986).
- 18) **Hillestad, L., Hansen, T., Melsom, H. & Drivenes, A. :** Diazepam metabolism in normal man I. Serum concentrations and clinical effects after intravenous, intramuscular, and oral administration. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **16**, 479-484 (1974).
- 19) 山鳥 重 : 神経心理学入門. 第1版, 262-285頁, 医学書院, 東京, 1985.
- 20) 濱中淑彦 : 臨床神経精神医学. 意識・知能・記憶の病理, 第1版, 332-365頁, 医学書院, 東京, 1986.
- 21) 水口公信, 蝶間林一美, 中里克治 : NLA およびその変法の記憶実験. 麻酔, **17**, 592-599 (1978).
- 22) **Angus, W. R. & Romney, D. M. :** The effect of diazepam on patients' memory. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **4**, 203-206 (1984).
- 23) **Wechsler, D. :** A standardized memory scale for clinical use. *J. Psychol.*, **19**, 87-95 (1945).
- 24) **Brown, J., Lewis, V., Brown, M. & Horn, G. :** A comparison between transient amnesias induced by two drugs (diazepam or lorazepam) and amnesia of organic origin. *Neuropsychologia*, **20**, 55-70 (1982).
- 25) **Ghoneim, M. M. & Mewaldt, S. P. :** Effects of diazepam and scopolamine on storage, retrieval and organizational processes in memory. *Psychopharmacologia*, **44**, 257-262 (1975).
- 26) **Mckay, A. C. & Dundee, J. W. :** Effect of oral benzodiazepines on memory. *Br. J. Anaesth.*, **52**, 1247-1257 (1980).
- 27) **Romney, D. M. & Angus, W. R. :** A brief review of the effects of diazepam on memory. *Psychopharmacol. Bull.*, **20**, 313-316 (1984).
- 28) **Lister, R. G. :** The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **9**, 87-94 (1985).
- 29) **Curran, H. V. :** Tranquilising memories : A review of the effects of benzodiazepines on human memory. *Biol. Psychol.*, **23**, 179-213 (1986).
- 30) **Ghoneim, M. M., Hinrichs, J. V. & Mewaldt, S. P. :** Dose-response analysis of the behavioral effects of diazepam : I. Learning and memory. *Psychopharmacology*, **82**, 291-295 (1984).
- 31) **Jones, D. M., Lewis, M. J. & Spriggs, T. L. B. :** The effects of low doses of diazepam on human performance in group administered tasks. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **6**, 333-337 (1978).
- 32) **Petersen, R. C. & Ghoneim, M. M. :** Diazepam and human memory : Influence on acquisition, retrieval, and state-dependent learning. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **4**, 81-89 (1980).
- 33) **Anderson, J. R. & Bower, G. H. :** Recognition and retrieval processes in free-recall. *Psychol. Rev.*, **79**, 97-123 (1972).
- 34) 大島英治, 新宮 興, 玉井 直, 上田 裕, 森健次郎 : Benzodiazepine receptor. 麻酔と蘇生, **16**, 61-67 (1980).
- 35) **Costa, E. & Guidotti, A. :** Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **19**, 531-545 (1979).
- 36) **Haefely, W. :** Benzodiazepine interactions with GABA receptors. *Neurosci. Lett.*, **47**, 201-206 (1984).
- 37) **Zezula, J., Cortes, R., Probst, A. & Palacios, J. M. :** Benzodiazepine receptor sites in the human brain : Autoradiographic mapping. *Neuroscience*, **25**, 771-795 (1988).
- 38) **Braestrup, C., Albrechtsen, R. & Squires, R. F. :** High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. *Nature*, **269**, 702-704 (1977).
- 39) **Consolo, S., Ladinsky, H., Peri, G. & Garattini, S. :** Effect of diazepam on mouse whole brain and brain area acetylcholine and choline levels. *Eur. J. Pharmacol.*, **27**, 266-268 (1974).
- 40) **Wolkowitz, O. M., Weingartner, H., Thompson, K., Prickar, D., Paul, S. M. & Hommer, D. W. :** Diazepam-induced amnesia : A neuropharmacological model of an "organic amnesic syndrome". *Am. J. Psychiatry*, **144**, 25-29 (1987).

- 41) Clark, E. O., Glanzer, M. & Turndorf, H.: The pattern of memory loss resulting from intravenously administered diazepam. Arch. Neurol., **36**, 296-300 (1979).
- 42) Yamaguchi, N.: Psychotropic drugs and the animal EEG. In Yamaguchi, N. & Fujisawa, K. (eds.), Recent Advances in EEG and EMG Data Processing, 1st ed. p237-246, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam. New York. Oxford, 1981.
- 43) Cermak, L. S. & Butters, N.: The role of interference and encoding in the short-term memory deficits of korsakoff patients. Neuropsychologia, **10**, 89-95 (1972).
- 44) 挟間秀文, 川原隆造: 新 benzodiazepine 製剤 (triazolam) による短期記憶の障害. 精神医学, **23**, 361-365 (1981).
- 45) 多田幸司, 渡辺治直, 石綿元他: 睡眠導入剤 flunitrazepam により健忘を来した 1 症例. 精神医学, **28**, 553-558 (1986).

The Effects of Diazepam of Benzodiazepine Derivatives on Memory Hiroshi Hiramatsu, Department of Neuropsychiatry School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med. Soc., 98, 524—537 (1989)

Key words diazepam, visual memory, verbal memory, benzodiazepine derivatives

Abstract

This study was performed to examine the effects of diazepam on memory. In the first experiment, twenty normal subjects were separated into two groups of ten. Each subject of one group was injected with diazepam at a dose of 0.2mg/kg intravenously, and the other subjects were injected with saline intravenously. Dot-perception test, verbal-perception test and rod-perception test were performed in order to assess attention and vigilance. Free recall and recognition of figures and meaningless verbal words; free recall, cued recall and recognition of paired verbal words were also performed. In the second experiment, sixteen normal subjects were divided into two groups of eight; one group was injected with diazepam at a dose of 0.2 mg/kg intravenously, the other group received saline. The figure test consists of three tasks. In the first task, figures were showed to the subjects and they were asked to recall immediately. In the second task, subjects were asked to recall the figures at thirty seconds after the stimulation. In the third task, subjects were asked to calculate from thirty seconds to sixty seconds after the figure presentation, and then asked to recall the figures. The word test consists of three tasks. In the first task, subjects were given words verbally and asked to recall them immediately. In the second task, subjects were asked to recall the words at thirty seconds after the stimulation. And in the third task, subjects were asked to calculate from thirty seconds to sixty seconds after the words stimulation and then asked to recall the words. In the first experiment, there were significant drug effects in the free recall and the recognition of the figure test, and in the free recall and the cued recall task of the paired word test, but there was no significant drug effect in the other tests. In the second experiment, the diazepam group significantly showed reduced performance on the figure test and the word test. In the measures of forgetting, there was no significant differences between the two groups. The above-mentioned results suggested that diazepam has little effect on attention and vigilance. Diazepam effects both on visual memory and on verbal memory. In the visual memory, diazepam impaired free recall and recognition. In the paired words recall test, diazepam impaired the free recall more than the cued recall. Diazepam reduced the capacity of recent memory, but had little effect on the forgetting.