

慢性ネコにおける上行性網様体賦活系および汎性視床皮質投射系に及ぼす向精神薬の影響

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 伊藤, 達彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7718

慢性ネコにおける上行性網様体賦活系および汎性視床皮質投射系に及ぼす向精神薬の影響

金沢大学医学部神経精神医学教室 (主任: 山口成良教授)

伊 藤 達 彦

(昭和59年2月6日受付)

体重 2.5-4.0 kg の、脳内に慢性に電極を植え込んだ成熟ネコ 12 匹を用い、向精神薬の上行性網様体賦活系 (ascending reticular activating system, ARAS) および汎性視床皮質投射系 (diffuse thalamo-cortical projection system) へ及ぼす影響について検討した。ARAS の機能の指標として、中脳網様体 (midbrain reticular formation, MRF) の高頻度刺激で皮質脳波上に誘発される低電位速波活動、いわゆる脳波覚醒反応 (EEG arousal reaction, EEGAR) を用いた。また、汎性視床皮質投射系については、視床非特殊核の外側中心核 (N. centralis lateralis) の低頻度刺激により皮質に誘発される漸増反応 (recruiting response) を 80 発平均加算して得られる長潜時陰相波の変化を指標とした。さらに、この両系の機能と関連すると考えられる EEGAR 後に紡錘波群発が再出現するまでに要する時間 (reappearance time of spindle-burst after EEGAR) の変化についても検討した。ただし、刺激はその条件を一定にするために紡錘波・徐波睡眠期の特に紡錘波が規則的に出現する時期に行った。そして、各向精神薬および対照としての生理食塩水についての投与前、投与後 0-2 時間と 2-4 時間の 3 群にわけて比較検討を加えた。その結果、イミプラミン (1 mg/kg) は、EEGAR を顕著に抑制し、その後の紡錘波群発再出現に要する時間は投与後 0-2 時間で短縮傾向にあり、逆に、2-4 時間では有意に延長せしめた。クロールプロマジン (1 mg/kg) も、EEGAR を明らかに抑え、皮質脳波に徐波成分を増大せしめたが、一方、ハロペリドール (1 mg/kg) では、EEGAR はむしろ促進される傾向にあり、皮質脳波でも徐波成分が余り目立たないという正反対の結果であった。しかし、EEGAR 後の紡錘波群発再出現に要する時間は、両薬物 (クロールプロマジン、ハロペリドール) の投与により全経過にわたり有意に延長された。その延長効果は、ハロペリドールが最も強力であった。ジアゼパム (0.5 mg/kg) は、EEGAR を抑制する傾向にあり、その後の紡錘波群発再出現に要する時間を投与後 4 時間にわたり短縮する傾向にあった。漸増反応の特に振幅については、ジアゼパムの投与により全経過を通じて有意に減少した。他の薬物では、投与後 0-2 時間は有意に減少したが、2-4 時間では減少傾向を示すのみであった。以上の結果は、意識、睡眠・覚醒、注意、全般の警戒状態などと関連する網様体-視床-皮質系へ及ぼす各向精神薬の影響ならびにそれらの薬物間の差異を示すものと考えられる。

Key words Psychotropics, Ascending reticular activating system, EEG arousal reaction, Diffuse thalamo-cortical projection system, Reappearance time of spindle-burst.

Moruzzi ら¹⁾は、非動化したネコの脳幹網様体を直接電氣的に高頻度で刺激することにより、脳波上睡眠中に出現する高振幅徐波が廃絶されそれに代わって低

振幅速波が出現すること (EEG arousal reaction, 以下 EEGAR と略) を見出し、覚醒状態を維持する上行性網様体賦活系 (ascending reticular activating

The Influence of Psychotropics on the Ascending Reticular Activating System and Diffuse Thalamo-Cortical Projection System in chronic cats. **Tatsuhiko Ito**, Department of Neuropsychiatry (Director. Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920, Japan.

system, 以下 ARAS と略) の存在を示した。一方, Hess²⁾ はネコ視床の中間質 (massa intermedia) の低電圧低頻度刺激にて睡眠状態が惹起されることを既に報告していた。その後, Morison ら³⁾ は, 視床内側部を刺激することにより自発性紡錘波と類似する漸増反応 (recruiting response) が皮質に誘発されることを見出し, その反応が誘発される部位を既知の特殊投射系 (specific projection system) に対し非特殊投射系 (non-specific projection system) と称した。ついで, Hunter ら⁴⁾ が無麻酔ネコの視床の髄板内核と中間質付近の刺激を行い自発活動の停止, 睡眠反応, てんかん様発作などを観察した。そして, それらの部位を含めた汎性視床皮質投射系 (diffuse thalamo-cortical projection system) という概念が想定された⁵⁾。このように, 網様体-視床-皮質系 (reticulo-thalamo-cortical system) は意識, 睡眠・覚醒, 注意, 全般的警戒状態などに重要な役割を果たしていると考えられている⁶⁾。しかし, この ARAS および汎性視床皮質投射系の両系について, 同時に比較的生理的な状況下である無麻酔・無拘束状態で薬物を投与し, 観察した報告は少ない。

そこで本報告では, 無麻酔・無拘束ネコを用いて中脳網様体 (midbrain reticular formation, 以下 MRF と略) および視床非特殊核に属する正中外側核 (N. centralis lateralis, 以下 CL と略) に慢性的に電極を植え込み, MRF を任意の時期に刺激することにより得られる EEGAR, その後に紡錘波群発が再出現するまでに要する時間および CL 刺激による漸増反応について観察し, 現在, 臨床に汎用されている向精神薬の網様体-視床-皮質系に及ぼす影響について検討した。

対象および方法

実験には比較的よく馴れた体重 2.5-4.0 kg の成熟ネコ 12 匹を用いた。ポリグラム用電極植え込み手術および実験手技の概要については, Yamaguchi ら⁷⁾, 竹島⁸⁾, 武内⁹⁾ の論文に記載された方法に従って行った。電極植え込み手術は, ネブタール (Nembutal) 30-35 mg/kg の腹腔内注射による麻酔下で行った。頭蓋冠を露出した後, 記録用皮質電極として 2 mm 径のステンレス鋼のねじを用い, 頭蓋骨を通して直接硬膜上に接するように植え込んだ。植え込み部位は, 両側の運動鎖 (anterior sigmoid gyrus) および体性感覚鎖 (posterior sigmoid gyrus), ついで不関電極としては前頭洞内へ正中線上から, さらに接地用電極としては後頭結節の直前付近に植え込んだ。

脳内の深部電極には, ステンレス鋼ルンパール針 (直径 0.8 mm, 内径 0.5 mm) に直径 0.2 mm のエナメル

線を挿入し, エポキシライト (Epoxy-lite) を焼き付けて絶縁処理をした同心針電極を使用した。その際, その電極の外針および内針の先端間距離は約 1 mm であり, それぞれの先端より約 0.5 mm の絶縁部分の塗料を剥離した。このように作製された同心針電極を深部脳波導出用および刺激用として用いた。深部電極の植え込み部位は, 刺激ならびに導出部位として脳幹網様体に属する左側中脳網様体 (L. MRF) と視床非特殊核の右側正中外側核 (R. CL) に植え込んだ。また, 導出のみの部位として右側背側海馬 (right dorsal hippocampus, 以下 R. DHIPP と略) に植え込んだ。これらの深部電極の挿入には Jasper ら¹⁰⁾ および Snider ら¹¹⁾ のアトラスにより計測を行い, 東大脳研式固定装置を用いて行った。その際, 挿入部位の正確さを期するために, R. CL では電気刺激により皮質に広汎に漸増反応が誘発されることを確認した。また, R. DHIPP では電極刺激時に損傷発射 (injury discharge) が出現することを指標とした。

眼球運動記録用および筋電図記録用電極としては, 7 芯の細いビニール被覆線の先端を露出し, そこをループ状に形づくった電極を用い, それぞれ両側後頭部および両側外眼角部の筋肉内に留置した。

以上の全ての電極を 7 芯のビニール被覆線によりウインチェスター (Winchester) プラグにハンダ付けし, プラグを歯科用セメントで頭蓋に固定した。以後, 実験の際にはこのプラグに脳波計と連結されているソケットを嵌入した。また, 呼吸曲線は飽和硫酸亜鉛溶液をみたしたゴム管を腹部に巻き, その電気抵抗の変化により描記した。なお, 心電図は皿電極を動物の左側前肢上部に固定したものより記録した。

無拘束状態での慢性実験は, 手術の影響などの全身状態を考慮し, 術後 2 週間以上の経過の後に行った。実験は, ほぼ遮音され, 薄暗く, 冷暖房の調節の効く部屋でなされた。また, 動物はシールドルーム内の観察箱内に入れられ, その前面には一方向性のガラスが実験中の動物の行動を観察するために設置された。なお, 実験中動物は記録および刺激のための 1 本にたばねられたリード線が頭部に接続されているが, 観察箱内を自由に移動しうる状況におかれた。また, 同一ネコを繰り返し使用する際には, 少なくとも 1 週間以上の間隔をおくようにした。

実際の開始に際しては, ネコが観察箱内へ入れられるのが初めてなどのため 3-4 時間の観察にても寝つかない場合には, その時点で実験を中止した。また, 動物の睡眠・覚醒サイクル¹²⁾ を考慮し, 常に正午前後に実験を開始するようにし, 同時に充分量の食事を摂っていることを確認した。

記録は、前述したごとく皮質および深部脳波、眼球運動、筋電図、呼吸および心電図のポリグラフ記録とした。これらは、日本光電製14素インク書き脳波計 (EEG 4142) を用い、1.5 cm/sec の紙送り速度にて記録した。動物が観察箱内に入れられまず最初の紡錘波が出現してからの2時間を薬物投与前の観察期間とし、つづいて薬物を投与しその後の4時間にわたり行動面の観察なども併行しながら実験を遂行した。

MRFの刺激に際しては、日本光電製電気刺激装置 (SEN-3201) とアイソレーター (SS-320 J) を用いて200 c/s, 0.5 msec パルス幅, 0.1-0.23 mA の低電流矩形波刺激を3秒間行い、それにより誘発される EEGAR の変化を脳波および行動面から観察した。この刺激の際には、まずその睡眠ステージが紡錘波・徐波睡眠期特に、刺激前の20秒間に4-5群発以上の紡錘波群発が規則的に出現すること、慣れ (habituation) の現象¹³⁾を考慮して少なくとも5分以上の刺激間隔をあげることに、逆説睡眠期直後の紡錘波・徐波睡眠期には刺激を行わないことの以上の諸条件を厳守した。その上で、MRFの刺激がなされ、EEGARが起り、ついで紡錘波群発が再出現するまでに要する時間を測定した。なお、本報告ではその時間はEEGAR後の紡錘波群発再出現時間 (reappearance time of spindle-burst after EEGAR) とした。また、本実験での紡錘波群発は、10-14% の周波数帯域で背景脳波活動から明らかに区別され、かつ、5個以上の律動波が連続するものと規定した。なお、その再出現時間が60秒以上となるものは、便宜上すべて60秒 (EEG arousal) とした。

一方、視床の非特殊投射系すなわち CL の刺激には、日本光電製電気刺激装置 (SS 1101) とアイソレーター (SS-101 J) を用いた。その刺激頻度は安藤¹⁴⁾の報告で至適頻度とされた8% を使用し、0.5 msec パルス幅の矩形波刺激を10秒間行い、その反応はソニー製磁気記録再生装置 (DFR 3515) に記録した。さらに、その反応を日本光電製データ処理用電算機 (ATAC 210) 上に同時に観察した。その際の刺激電圧は、各実験の開始前に典型的な漸増反応を誘発しようところの最も低い電圧を決定して用いた。動物の睡眠・覚醒周期を後述の4期に大別し、薬物の投与前の各々の睡眠・覚醒期に2回以上の刺激を行った。薬物投与後には、1分後、2分後以後10分までは2分毎、60分後までは10分毎、ついで240分後までは20分間隔で刺激することを原則とした。しかし、逆説睡眠期の際には随時刺激を行った。その漸増反応の80発平均加算波形は、実験終了後に磁気記録した脳波を前述の電算機を用いて X-Y レコーダー上に再生した。その分析時間は、125

msec である。

なお、ネコの睡眠・覚醒状態については、Yamaguchi⁷⁾、竹島⁸⁾、Dement¹⁵⁾の詳細な分類を参考としたが、かなり煩雑であるために実際には武内⁹⁾、Okuma¹⁶⁾の記載にもとづき、覚醒期 (wakefulness)、微睡期 (drowsiness)、紡錘波・徐波睡眠期 (spindling and slow-wave sleep)、逆説睡眠期 (paradoxical sleep) の4期に大別した。覚醒期では動物は常に開眼しており、行動面上安静状態にあるか、落ち着いていないかのどちらかであった。その皮質脳波では低振幅速波が出現し、背側海馬脳波では4 c/s 前後の θ 律動波がほぼ連続して出現する。微睡期では常に落ち着いた状態にて閉眼しているが、時には一過性に開眼することもある。皮質脳波上5-6 c/s の低振幅で不規則な徐波が出現し、軽度の徐波化傾向を認める。海馬脳波では θ 波の連続性が悪くなり、その振幅の増大が観察されるようになる。紡錘波・徐波睡眠期には動物はうずくまるか横たわる姿勢をとり閉眼している。なお、この時期の当初は坐ったまま開眼した状態で頸部を垂れていることがあるが、その後は必ず横臥しぐったりした姿勢を示す。この時期の皮質脳波の特徴は13 c/s 前後のいわゆる紡錘波群発および高振幅の不規則性徐波の出現である。ただし、その睡眠深度が進展するにつれ前者よりも後者が優勢となってくる。海馬脳波では不規則な高振幅徐波の出現が顕著である。逆説睡眠期にはぐったりと横臥した状態にあり、その際必ず頸部を床に落としている。その際の筋電図は平坦となっている。時折り認められる筋肉の攣縮 (twitching) と急速眼球運動 (rapid eye movement) が特徴的である。皮質脳波は覚醒時脳波に類似し、低振幅速波化する。海馬脳波は律動性 θ 波が連続的に出現するが、吉本¹⁷⁾も指摘するごとく連続性のよさと周波数が増加する点で覚醒時とは異なる。

向精神薬としては、3環系抗うつ薬であるイミプラミン (imipramine)、抗精神病薬であるフェノチアジン系 (phenothiazine) のクロールプロマジン (chlorpromazine) とブチロフェノン (butyrophenone) 系のハロペリドール (haloperidol)、抗不安薬であるベンゾジアゼピン (benzodiazepine) 系のジアゼパム (diazepam) の4つの代表的な薬物を使用した。また、対照として生理食塩水 (以下生食と略) を用いた。そして、これらはいずれも伏在静脈より投与した。

薬物の投与量および実験例数は以下のごとくであり、日常の臨床で使用される量に近いものとした。また、同一薬物についてその投与量は一定とした。イミプラミン 1 mg/kg 13例、クロールプロマジン 1 mg/kg 12例、ハロペリドール 1 mg/kg 15例、ジアゼパム

0.5 mg/kg 13 例であり、向精神薬投与例数は 53 例である。さらに、対照として生食を 1 mg/kg の割で 5 例に静注した。

一連の実験終了後に、動物はネブタール麻酔下で深部電極に 6 V の直流を通じた後、10%ホルマリンを総頸動脈より注入灌流して犠牲に供し、脳を取り出しセロイジン包埋にて固定した後、連続切片をつくり、Nissl 染色を行い、針先の位置を鏡検して確認した。

成 績

I. 脳波および行動面に及ぼす向精神薬の影響

1. イミプラミン

3 環系抗うつ薬の代表としてこの薬物を 1 mg/kg の割で静注することにより、動物はくつろいだ姿勢をとり投与後数分までには微睡眠期に入り、ついで 9-21 分の間に安定した紡錘波が出現するところの紡錘波・徐波睡眠期に全例が入った。この睡眠ステージの特徴は、高振幅徐波成分が脳波上優勢となることであった。また、薬物投与後 90-120 分の間に最初の逆説睡眠期が出現することが多かった。なお、薬物投与後より動物はうずくまり落ち着いた状態にあるが、暫くの間開眼しており行動面上覚醒していると考えられるにもかかわらず脳波上では、微睡眠期から紡錘波・徐波睡眠期にあり、いわゆる行動と脳波の間の解離現象を観察することが多かった。

2. クロールプロマジン

フェノチアジン系の代表としてこの薬物を 1 mg/kg の割で静注した。武内⁹⁾の報告にあるごとく、この薬物の投与後まもなく動物は観察箱をかじったり、扉を前肢にてこじあげようとしたり、リード線にからみついたりするなどの一種の興奮状態が 12 例中 4 例に観察された。このような興奮は、その後の経過中にも時折り観察された。また、奇妙な姿勢つまり起立時および臥位時にも四肢のいずれかを伸展したままの寡動状態を呈するカタレプシー現象を認めた。なお、この際の脳波パターンはいずれも微睡眠期のそれに一致していた。薬物の脳波面に及ぼす影響としては、投与後数分頃には微睡眠期が出現したが、安定した紡錘波群発が出現するまでには 7-90 分を要し、かなりのばらつきを認めた。この紡錘波・徐波睡眠期には、イミプラミンほどではないがやはり徐波成分の優勢さが目立った。逆説睡眠期の最初の出現は投与後 55-160 分の間にあり、おおむね 100 分前後に出現する例が大半であった。

3. ハロペリドール

ブチロフェノン系の代表的薬物としてハロペリドールを 1 mg/kg の割で投与した。投与後暫くの間は grooming を観察したが、全例とも 10 分以内にうずく

まる姿勢をとり始め脳波上で微睡眠期を示した。時折りクロールプロマジンと同じくカタレプシー現象を示す例もみられた。また、若干例で一過性の興奮状態を呈したが、その程度はジアゼパム、クロールプロマジンに比し弱いものであった。この微睡眠期の際には、僅かな外的刺激により開眼、頭部挙上などの一過性の覚醒反応を示すことが多かった。しかしながら、一般的には周囲の事象に対し不関状態であった。安定した紡錘波・徐波睡眠期は、10 分前後から 2 時間前後と各々の例の間にかかなりの出現のばらつきを認めた。また、この時期にはイミプラミン、クロールプロマジン投与のような徐波成分の増加は観察しなかった。なお、薬物投与後最初に出現する逆説睡眠期については、15 例中 4 例で観察期間中には出現せず、また、観察しえた例でも 60-230 分前後とばらつきが顕著であった。

4. ジアゼパム

ベンゾジアゼピン系薬物の代表としてジアゼパムの 0.5 mg/kg を静注し、その影響を観察した。行動面への影響の特徴としては、注射直後より吉本¹⁷⁾も指摘しているごとく、特に後肢の筋弛緩を伴った運動失調性のよろめき歩行を呈してうずくまり grooming を示すことが多かった。また、突如として観察箱内の箱にかみついたり、床、壁をひっかいたりするような興奮状態を示すことが多く、この影響のためか注射後 30-60 分頃までは覚醒状態にあるのが常であった。なお、このような行動が一時的に中断され臥床することによりベンゾジアゼピン系薬物に特徴的な速波成分を含んだ微睡眠期もしくはより明瞭な紡錘波群発を示す時期を観察することがあった。しかし、この時期は短時間にて中断される傾向にあった。また、安定した紡錘波群発が出現するまでには 30-120 分前後の時間を要し、かなりのばらつきを認めた。が、半数以上の例では 60 分前後の経過で出現した。なお、逆説睡眠期については 90-180 分前後の間に出現したがその持続はいずれも 5 分前後と短かった。

II. 中脳網様体刺激による EEGAR と EEGAR 後の紡錘波群発再出現時間に及ぼす向精神薬の影響

1. EEGAR への影響

MRF 刺激による EEGAR の各薬物注射後の変化について典型例を以下 1 例づつ例示する。

図 1 はイミプラミンを 1 mg/kg の割で投与し、その投与前後に先述の条件にもとづく MRF の高頻度刺激により得られた EEGAR をみたものであるが、投与前(上段)に比し、投与後(下段)は EEGAR の持続が顕著に短縮しているのが認められる。

図 2 はクロールプロマジン 1 mg/kg 投与前後のポ

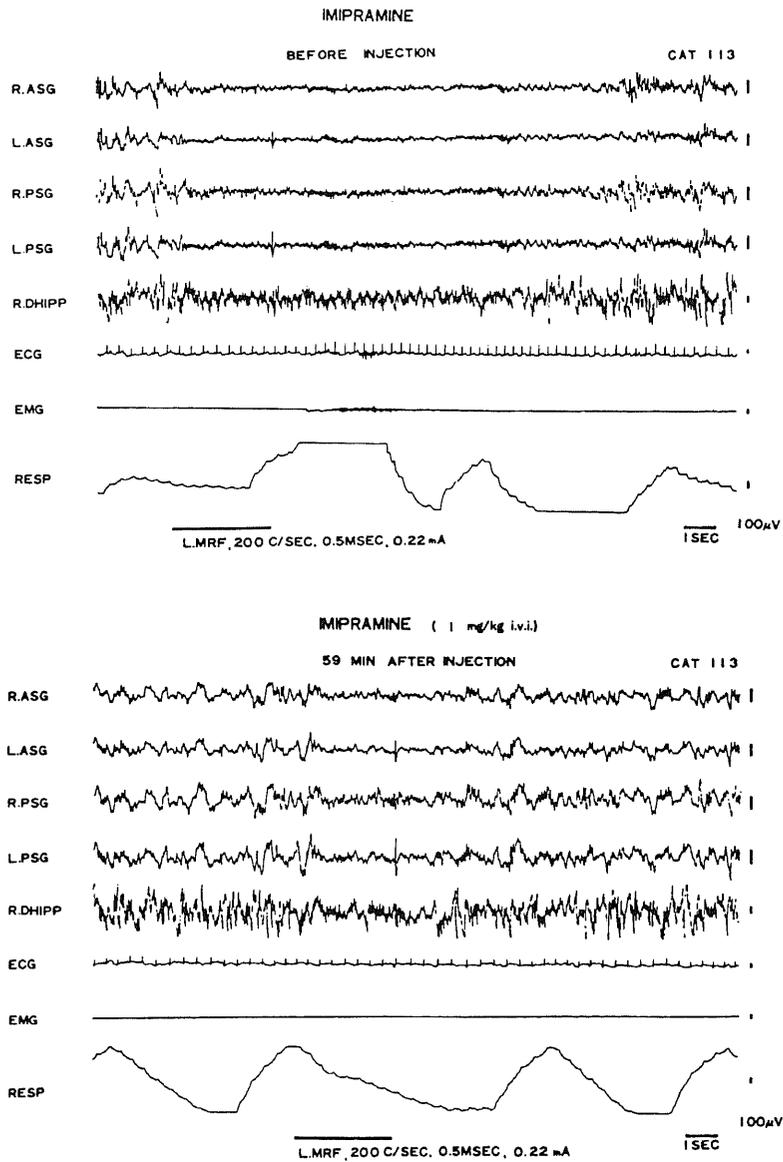


Fig. 1. Comparison of the EEG arousal reaction (EEGAR) evoked by the stimulation of the left midbrain reticular formation (L. MRF) before and after injection of imipramine (1 mg/kg) in the spindling and slow-wave sleep stage.

The period of stimulation is marked by a heavy line. Calibration and time are at the right and bottom of each polygram respectively. The following abbreviations are used from Fig. 1 to 4: R, right; L, left; ASG, anterior sigmoid gyrus; PSG, posterior sigmoid gyrus; DHIPP, dorsal hippocampus; ECG, electrocardiogram; EMG, electromyogram; RESP, respiration curve.

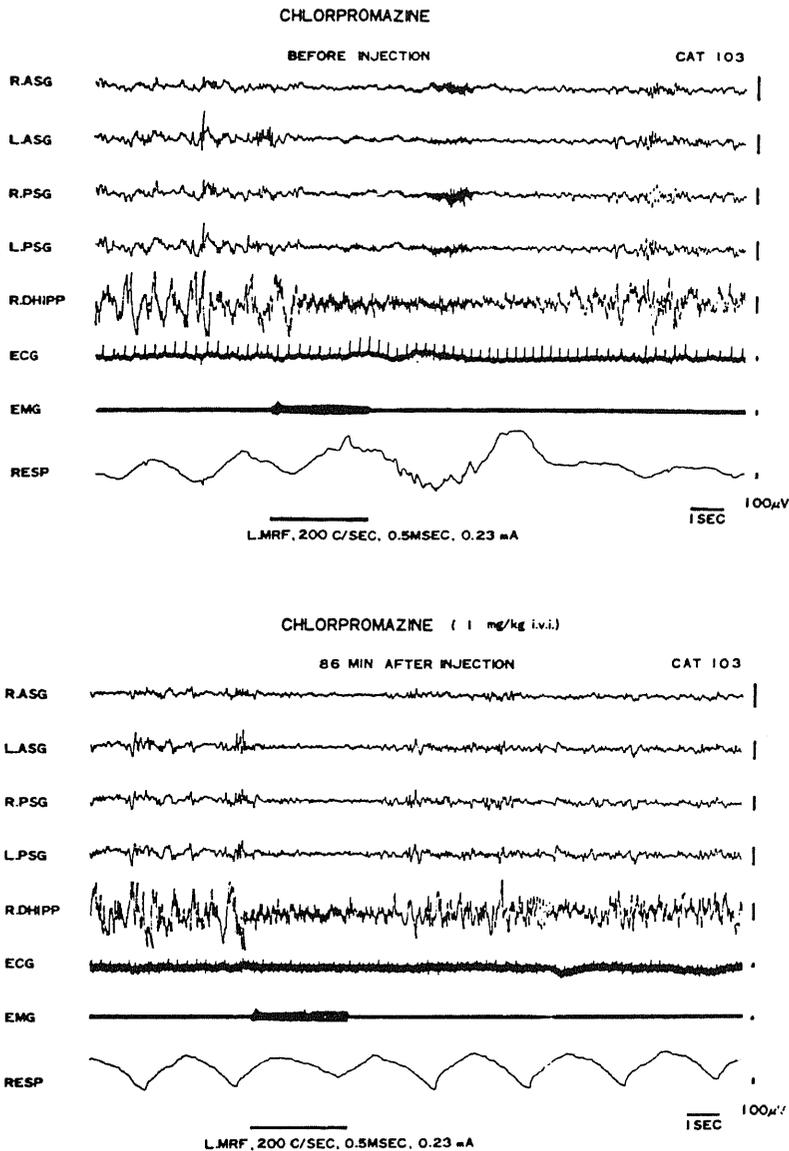


Fig. 2. Comparison of the EEGAR before and after injection of chlorpromazine (1 mg/kg) in the spindling and slow-wave sleep stage.

リグラムであり、投与後（下段）に EEGAR の持続の短縮がみられる。

図 3 はハロペリドールを 1 mg/kg の割で静注し、その前後での EEGAR を比較したものであるが、投与後（下段）、EEGAR の持続が投与前（上段）に比し明らかに延長しているのが認められる。

図 4 はジアゼパムを 0.5 mg/kg の割で投与し、その前後での EEGAR の対比であるが、投与後（下段）の

それが短縮傾向にあるのが認められる。

以上の結果より、イミプラミン、クロールプロマジンおよびジアゼパムは EEGAR の持続を短縮し、逆に、ハロペリドールはその持続を延長する作用があるといえる。なお、MRF 刺激の行動面の影響は、本実験で用いた各向精神薬の投与前後において各薬物間での差異はなく、刺激時にいずれも一過性の開眼、頭部挙上ならびに前肢などの筋肉の彎縮が観察される程度で

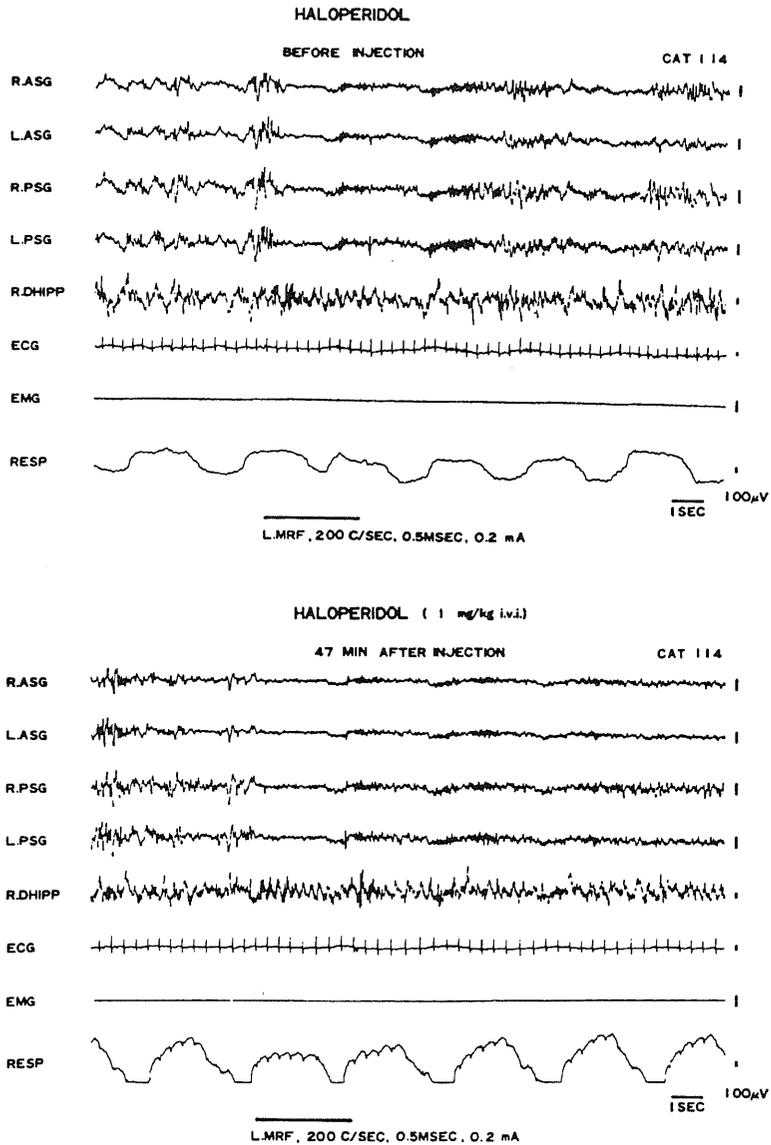


Fig. 3. Comparison of the EEGAR before and after injection of haloperidol (1 mg/kg) in the spindling and slow-wave sleep stage.

あった。この点については、生食投与時でも全く同様であった。

2. EEGAR 後の紡錘波群発再出現時間に及ぼす向精神薬の影響

MRF 刺激にて EEGAR が起こり、その後、微睡期ついで紡錘波・徐波睡眠期へと睡眠深度が進展してゆくのであるが、ヒトの脳波で Davis ら¹⁸⁾が最初に紡錘波を入眠開始の指標としたことにならって、本実験で

は EEGAR 後の紡錘波群発再出現時間を測定した。以下、向精神薬および対照としての生食投与時の EEGAR 後の紡錘波群発再出現時間への影響ならびに各薬物間における差異について検討した結果を述べる。ただし、EEGAR 後の紡錘波群発再出現時間を計測し比較するに際し、そこには個体差、刺激強度の違い、紡錘波・徐波睡眠期の多様性などのその値を変化させる種々の要因がある。これらの要因をできる限り除

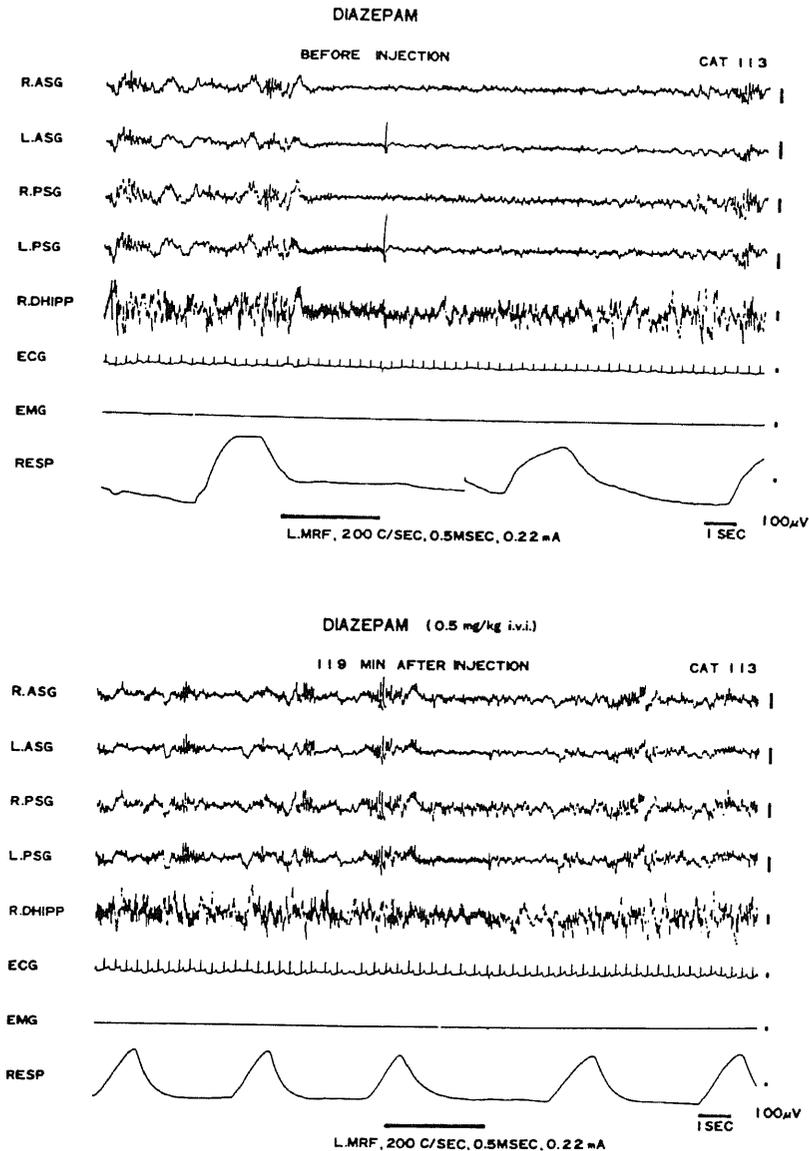


Fig. 4. Comparison of the EEGAR before and after injection of diazepam (0.5 mg/kg) in the spindling and slow-wave sleep stage.

くために、本報告では投与前の EEGAR 後の紡錘波群発再出現時間の平均を各実験毎にもとめ、それを基準として、薬物投与後のその時間の変化を基準に対する比率 (%) で算出し、これらを変化に関する相対値として検討した。

1) 各向精神薬の影響について

i) イミプラミン

図 5 は、13 例の動物を用いイミプラミン投与後に計

241 回にわたり MRF 刺激を行い、EEGAR 後の紡錘波群発再出現時間についてその経時的变化を前述のごとく基準に対する比率としてもとめ 4 時間にわたり観察したものである。薬物投与後数分後には刺激が可能となり 2 時間前後までその値が $\pm 100\%$ の間に集中する傾向にあるが、それ以後は、刺激回数も減りかつその値が上昇傾向にあるのが示される。

ここで、EEGAR 後の紡錘波群発再出現時間につい

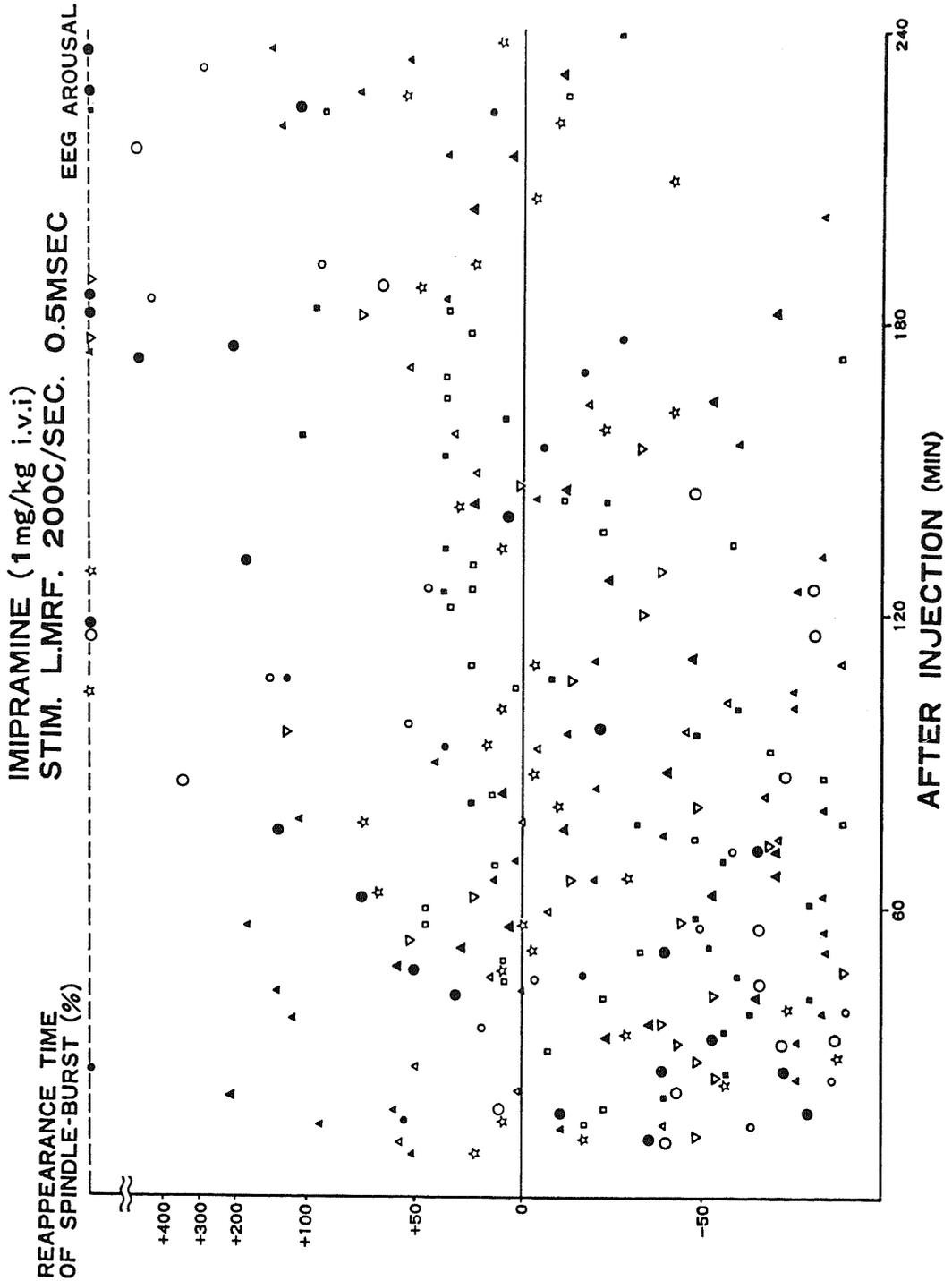


Fig. 5. Reappearance time after administration of imipramine. The values are shown by the ratio to the mean reappearance time of the pre-administration. The broken line at the top represents EEG AROUSAL indicating the reappearance time of spindle-burst being 60 seconds or more. The solid line (0%) in this graph represents the mean reappearance time of spindle-burst before administration. The various shaped marks on the graph represents each experiment and its change of value. The same plotting is used for 5 through 9.

て推計学的検討を加えるために13例全例について、薬物投与前、投与後0-2時間および2-4時間の3群において比較した。ただし、その再出現時間の値(以下Xと略)はばらつきが多いため $\log(X+1)$ に変換し分散分析にて検討した。以下、それらの値を全て平均±標準偏差で示した。この3群間(2-4: $1.216 \pm 0.238 >$ 投与前: $1.015 \pm 0.118 >$ 0-2: 0.942 ± 0.212)には1%水準で有意差が認められた(df=2, F=10.85)。そこで、チューキー法の多重比較t検定¹⁹⁾を行った(以下全てdf=36)。投与後2-4時間に対し投与前および投与後0-2時間では、それぞれ5%および1%水準で有意差を認めた。しかし、投与前と投与後0-2時間には有意差を認めなかった。つまり、イミプラミンの投与前に比較し投与後0-2時間は推計学的に有意ではないが、その紡錘波群発再出現時間を短縮せしめる傾向がある。しかしながら、投与後2-4時間では逆に、その時間を有意に延長せしめた。

ii) クロールプロマジン

図6は、12例の動物でクロールプロマジン投与後に計243回にわたりMRFを刺激しEEGARをおこし、その後の紡錘波群発再出現時間の変化を投与前の平均を基準としその比率で求め、投与後4時間にわたり観察したものである。破線で示されたEEG arousalの線上にあるものが27回と全刺激回数の約11%を占めており、また、それらの値がほとんどの例で基準より上に位置している。このことより、クロールプロマジンの投与によりEEGAR後の紡錘波群発再出現時間は延長する傾向があるといえる。この点について、推計学的な検討を行うため11例を用いてイミプラミンの際と同じく3群にわけ、さらに $\log(X+1)$ 変換を行った。すなわち、2-4: $1.260 \pm 0.185 >$ 0-2: $1.244 \pm 0.135 >$ 投与前: 1.032 ± 0.123 である。これを、分散分析にて検討したところ1%水準で有意差を認めた(df=2, F=14.78)。このため、さらにチューキー法による多重比較t検定を行ったところ(以下全てdf=33)、投与前に比し投与後0-2時間ならびに2-4時間はいずれも1%水準で有意に延長していた。なお、投与後0-2時間と2-4時間の間には有意差は認めなかった。

iii) ハロペリドール

図7は、15例のネコを用いて総計204回にわたりMRFを刺激し、その後の紡錘波群発再出現時間の推移に及ぼすハロペリドールの影響をみたものである。安定した紡錘波が出現する時間は、薬物投与後約1時間であった。ハロペリドール投与後に、破線で示されるEEG arousalの線上にあるものが67回と全刺激回数の約33%を占めており、かつ、ほとんどの例で基準より上に位置している。以上のことより、ハロペリドール

はEEGAR後の紡錘波群発再出現時間を顕著に延長せしめる傾向があることがうかがわれる。

これをイミプラミンの際と同様に3群にわけ分散分析にて11例について推計学的に検討したところ、1%水準で有意差を認めた(df=2, F=30.78)。ついで、その3群についてチューキー法の多重比較t検定にて比較検討した。すなわち、0-2: $1.520 \pm 0.232 >$ 2-4: $1.495 \pm 0.288 >$ 投与前: 1.028 ± 0.072 である。その結果、投与前に比し、投与後0-2時間ならびに2-4時間は1%水準で有意に延長していた(以下全てdf=30)。ただし、投与後、0-2時間と2-4時間の間には有意差は認められなかった。

iv) ジアゼパム

図8は、ジアゼパムを計13例に投与し、安定した紡錘波が出現する時期にMRFを計146回にわたり刺激し、EEGAR後の紡錘波群発再出現時間の経時的変化について投与後4時間にわたり観察したものである。図からも明らかのごとく薬物投与後1時間前後で漸く刺激可能となっている。その値については、基準よりも下に位置しているものが多く、ジアゼパムは全般的にEEGAR後の紡錘波群発再出現時間を短縮する傾向にある。

ここで、10例についてイミプラミンの場合と同様に処理し3群にわけた。すなわち、投与前: $0.962 \pm 0.123 >$ 0-2: $0.871 \pm 0.226 >$ 2-4: 0.835 ± 0.145 である。さらに、これらを分散分析にて検討したところ有意差は認められなかった(df=2, F=1.64)。

v) 生理食塩水

図9は、対照として生食の投与がなされた5例の動物で計85回にわたりMRF刺激を行い、EEGAR後の紡錘波群発再出現時間の変化について観察したものである。この場合には、その再出現時間について特別な傾向は認められなかった。さらに、このことを推計学的に確認するために他剤と同じく3群にわけ先述の方法で処理し(2-4: $0.905 \pm 0.085 >$ 注射前: $0.886 \pm 0.113 >$ 0-2: 0.865 ± 0.138)、分散分析にて検討したところ、それらの間には有意差は認められなかった(df=2, F=0.47)。

2) 各向精神薬間における差異

ここでは、MRF刺激によるEEGAR後の紡錘波群発再出現時間に及ぼす影響について、生食を含めた各薬物間の差異について検討する。

まず、対照としての生食(以下S群と略)、イミプラミン(以下I群と略)、クロールプロマジン(以下C群と略)、ハロペリドール(以下H群と略)およびジアゼパム(以下D群と略)について、投与前の値(X)を $\log(X+1)$ に変換し分散分析にて検討した。その結果、

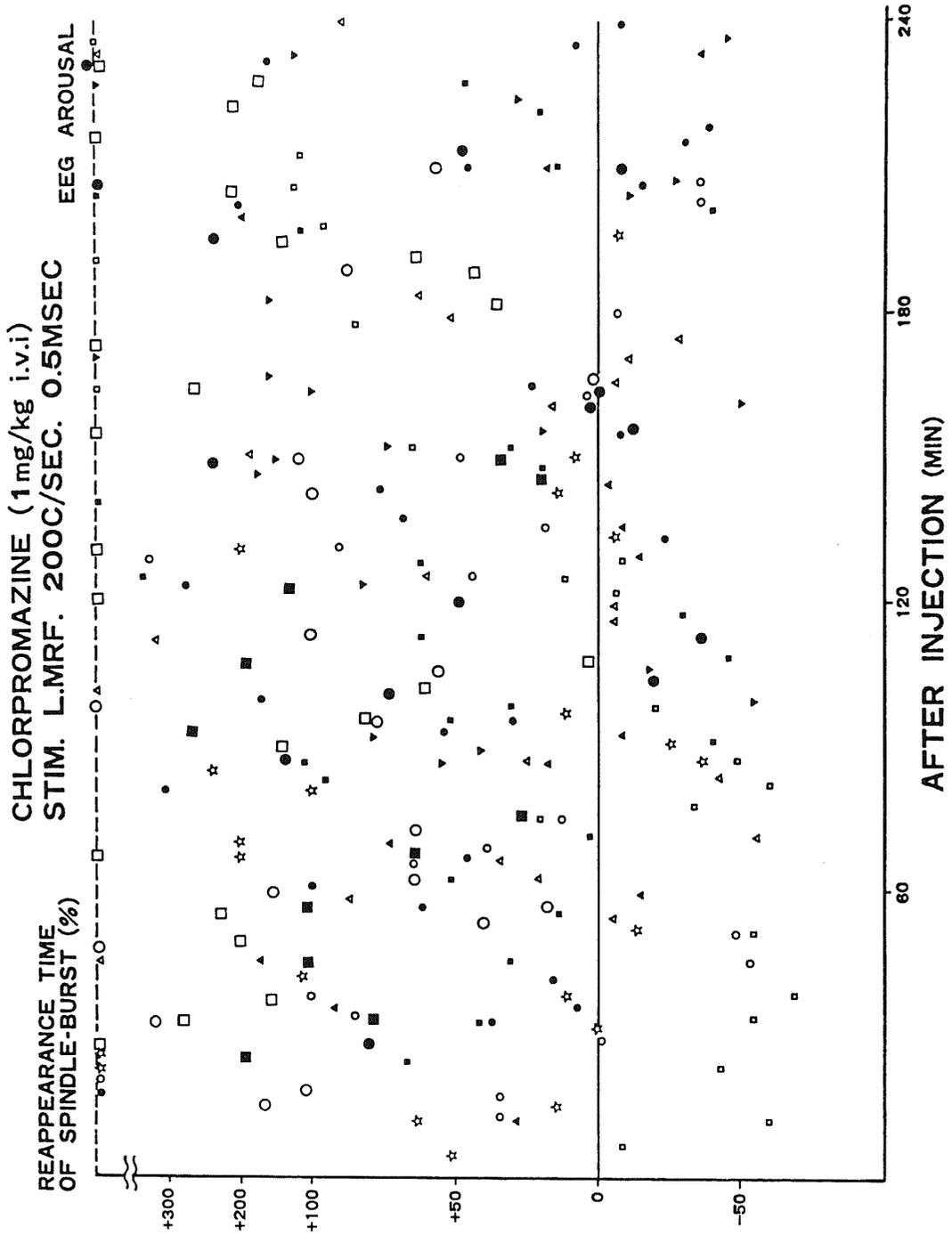


Fig. 6. Reappearance time after administration of chlorpromazine.

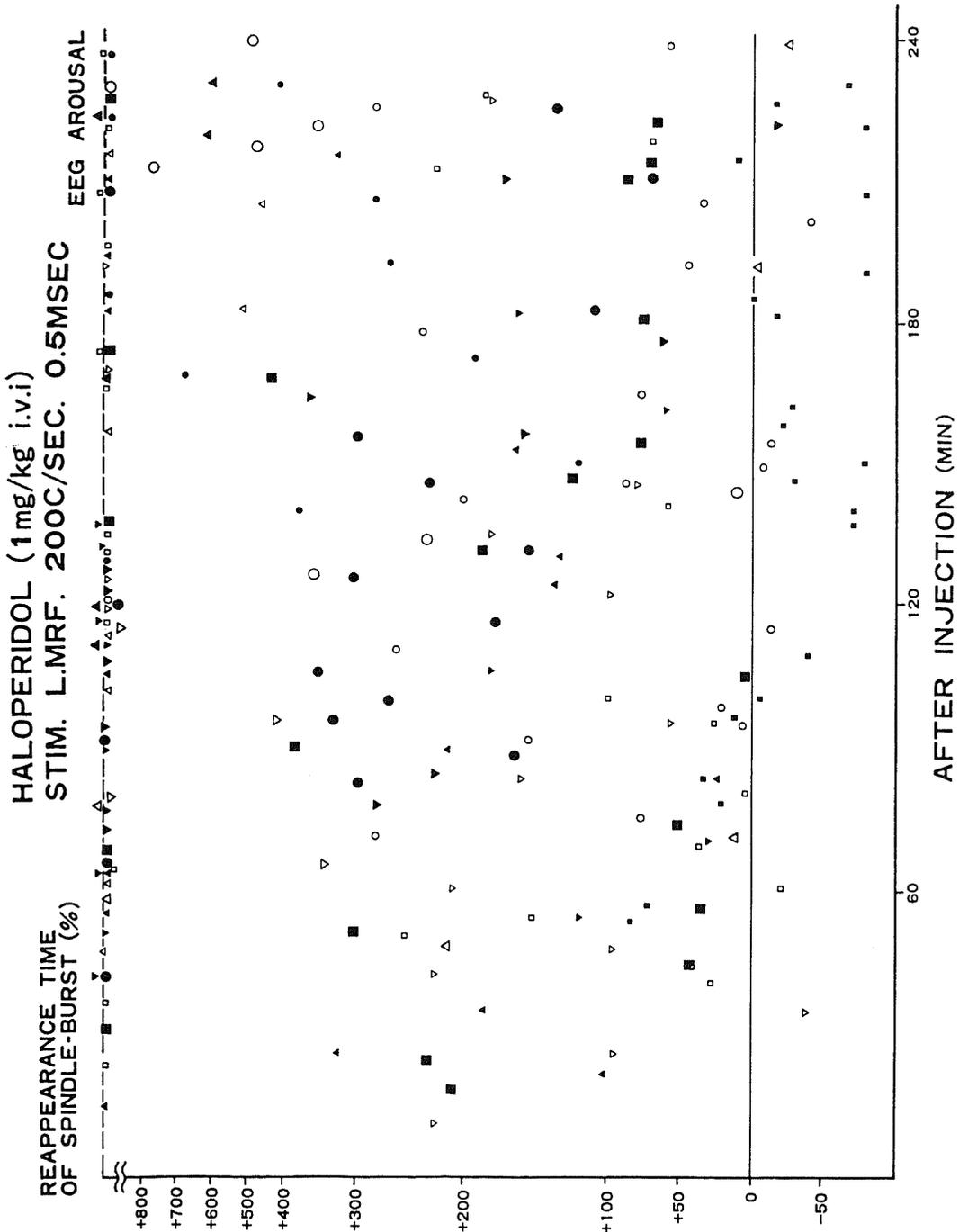


Fig. 7. Reappearance time after administration of haloperidol.

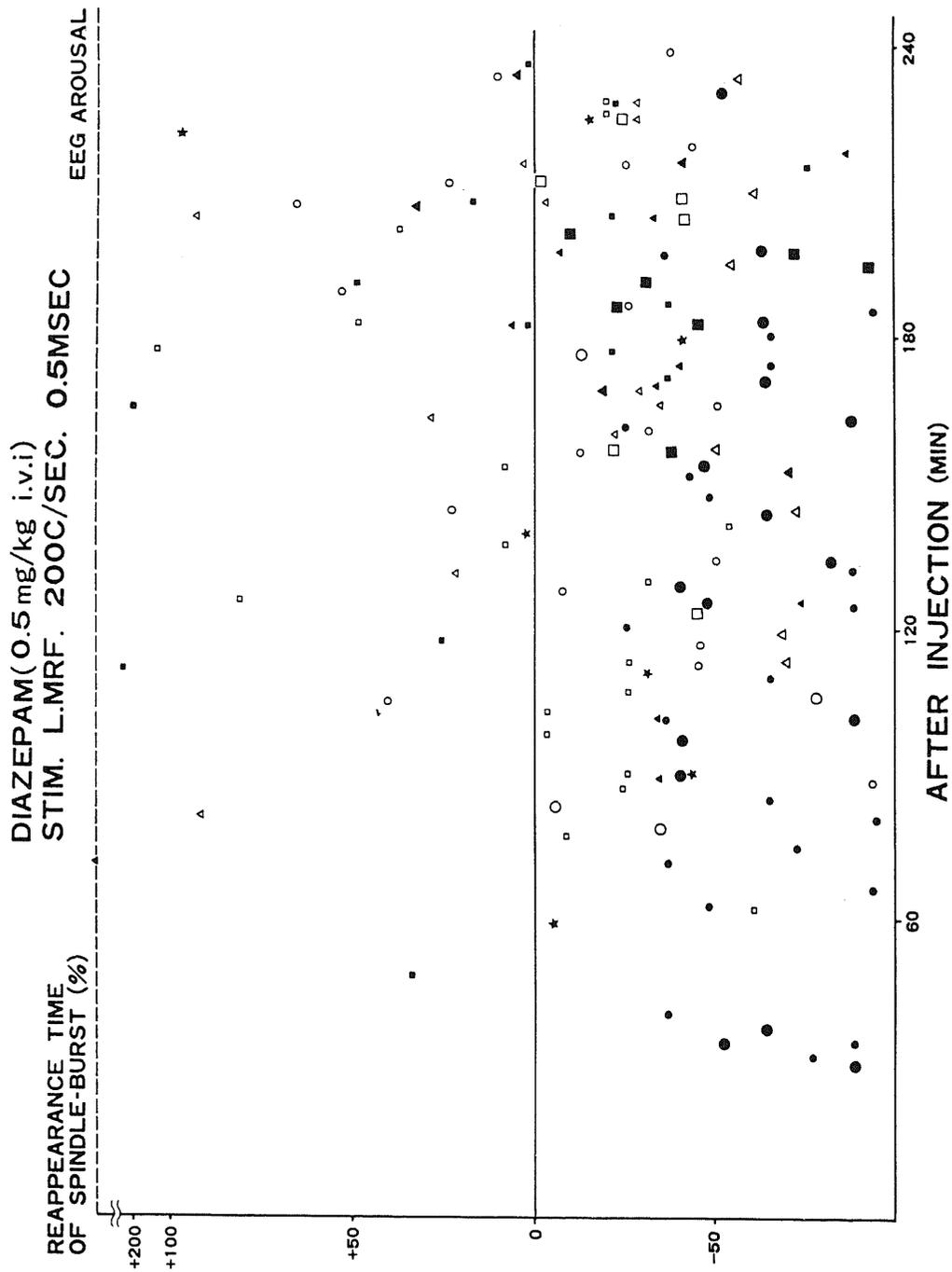


Fig. 8. Reappearance time after administration of diazepam.

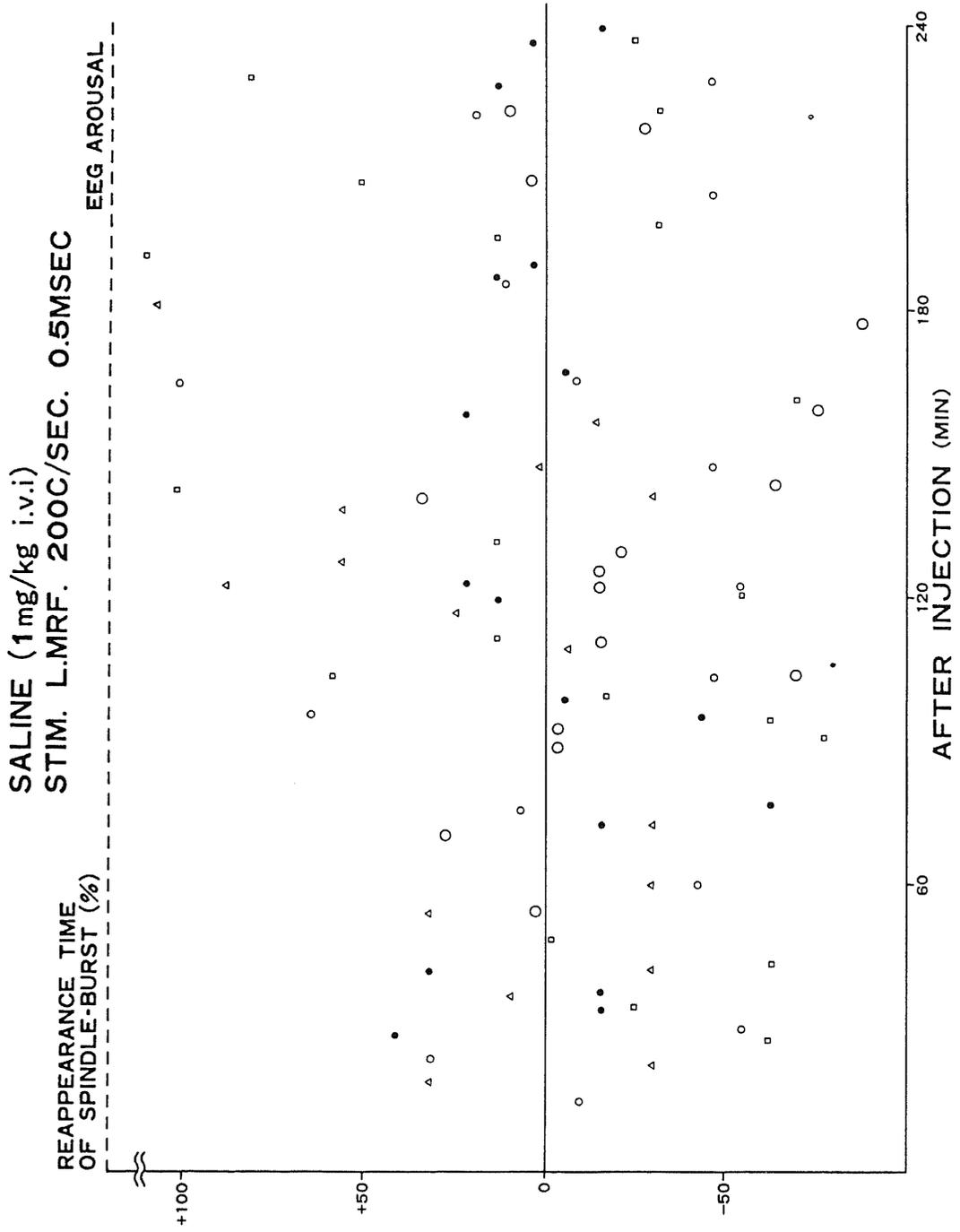


Fig. 9. Reappearance time after administration of saline.

この5群間には有意差を認めなかった ($df=4$, $F=2.01$).

ついで、同様に処理した投与後0-2時間と2-4時間のそれぞれについて分散分析にて検討したところ、共に1%水準で有意差が認められた (0-2: $df=4$, $F=22.25$, 2-4: $df=4$, $F=18.69$). そこで、この5群間の差異をさらに詳細に検討するためにチューキー法による多重比較t検定を行った。投与後0-2時間の値 ($\log(X+1)$)の平均については、H群>C群>I群>D群>S群であった。この5群それぞれ組み合わせて比較検討すると(以下全て $df=48$), H群は他の4群に比べ1%水準で有意にその値が大であった。また、C群は、D群およびI群に比し1%水準で有意に大であり、C群とS群には5%水準で有意差を認めた。一方、I群とS群間には有意差は認められなかった。

投与後2-4時間の平均については、H群>C群>I群>S群>D群となり投与後0-2時間のものとはS群とD群が入れ替わったのみである。この5群をそれぞれ組み合わせて比較検討したところ(以下全て $df=53$), H群はI群に比し(1%水準で有意に大であった。さらに、H群はC群に比し5%水準で有意に大であった。C群とI群には有意差はなく、C群およびI群はS群に比し共に5%水準で有意に大であった。なお、S群とD群の間には有意差はなかった。

以上の結果についてまとめると、投与後0-2時間ではH群>>C群>I群=D群=S群となり、投与後2-4時間ではH群>C群=I群>D群=S群であった。なお、ここで用いた>>は1%水準、>は5%水準で有意差があること、=は有意差がないことを便宜的に示したものである。

III. 各向精神薬の漸増反応に及ぼす影響

無麻酔・無拘束状態の慢性ネコの視床非特殊核刺激により誘発される皮質漸増反応の形態上の特徴については、平均加算した波型などを用いてこれまでに詳細に報告されている¹⁴⁾²⁰⁾²¹⁾。本実験では、ARASに対する各向精神薬の影響を紡錘波・徐波睡眠期という一定の時期に検討しており、これに対応させるために視床非特殊核のCLをその時期に刺激し、その際に得られた漸増反応について検討を加えた。また、その経時的变化を観察するためやはり投与前、投与後0-2および2-4時間の3群にわけた。一般的に言えば、薬物投与前に刺激部位と同側で得られた漸増反応の80発平均加算後の長潜時陰相波の特徴は、その潜時が約15-20 msecでその持続が40-60 msec前後であり、この陰相成分は紡錘波・徐波睡眠期にその振幅が最大となる性質を示すことであった。本実験では、平均加算した漸増反応の頂点潜時 (peak latency) および振幅を計測

し、その変化により各向精神薬の影響を検討したが、これらは主に個体差、刺激強度および刺激時期などによりかなり影響されることは明らかである。これらの要因をできる限り除外するために、各実験の薬物投与前の紡錘波・徐波睡眠期に得られた漸増反応についての平均頂点潜時および平均振幅を求め、この値を基準として頂点潜時についてはその差、振幅については比率(%)を算出することにより各薬物の影響について検討した。さらに、対照として生食1mg/kgを4例の動物に投与し、各薬物との比較に際し用いた。生食投与時の平均振幅および平均頂点潜時は、投与前($n=12$): $63.0 \pm 12.8 \mu V$, $28.5 \pm 1.9 \text{ msec}$, 投与後0-2時間($n=16$): $63.7 \pm 12.8 \mu V$, $28.2 \pm 3.3 \text{ msec}$, 投与後2-4時間($n=8$): $64.1 \pm 6.7 \mu V$, $27.0 \pm 3.0 \text{ msec}$ であった (n はそれぞれの紡錘波・徐波睡眠期における総刺激回数)。各薬物投与前後のそれらの値は、全て平均±標準偏差で示した。生食投与時の結果を上述のごとく処理し、それを基準として各向精神薬の影響を推計学的にt検定にて比較検討した。以下、各薬物ごとに記載する。

1. イミプラミン

計12匹のネコを用い、反応波型は投与前が計38反応、投与後0-2時間が計77反応、投与後2-4時間が計28反応であった。それらの平均振幅および平均頂点潜時は、投与前: $82.7 \pm 35.1 \mu V$, $27.2 \pm 3.3 \text{ msec}$, 投与後0-2時間: $75.5 \pm 36.4 \mu V$, $27.7 \pm 3.3 \text{ msec}$, 投与後2-4時間: $69.5 \pm 27.8 \mu V$, $27.6 \pm 2.4 \text{ msec}$ であった。以上のように、その平均振幅については特にばらつきが大であるため、前述したごとく投与前の平均値を基準としその比率を求めた。さらに、頂点潜時についても投与前の平均値を基準としてその差を求めた。図10は、それらの値を示したものである。この図の上段に示したごとく、薬物投与後の振幅については全経過4時間にわたり減少傾向にある。頂点潜時については、この図の下段に示したように投与後0-2時間では投与前の基準とほとんど差を認めないが、投与後2-4時間ではやや延長する傾向が認められる。図11は、このうちの1例で80発平均加算された漸増反応を示したものであるが、その振幅が全経過にわたり減少しているのが観察される。しかしながら、その頂点潜時には一定の傾向を認めない。

ここで、生食投与時の結果とイミプラミン投与後の結果について時間を対応させ推計学的に比較検討した。長潜時陰相波の振幅については、まず投与後0-2時間のものでは、生食に比しイミプラミンでその減少が有意であった ($t=3.424$, $df=91$, $p<0.001$)。投与後2-4時間では、両群間に有意差は認めなかった。 ($t=$

1.843, $df=34$, $p>0.05$). その頂点潜時については、投与後0-2時間では両群に有意差はなく ($t=0.119$, $df=91$, $p>0.9$), 投与後2-4時間では生食よりもイミプラミン投与時にそれが有意に延長した ($t=2.679$, $df=34$, $p<0.02$).

2. クロールプロマジン

計10匹の動物を使用し80発平均加算した漸増反応が、投与前に計28匹反応、投与後0-2時間に計40反応、投与後2-4時間に計21反応が誘発され、それらについて検討した。この平均振幅ならびに平均頂点潜時は、投与前: $73.3 \pm 43.8 \mu V$, 28.2 ± 3.8 msec, 投与後0-2時間: $62.3 \pm 36.2 \mu V$, 27.9 ± 3.4 msec, 投与後2-4時間: $54.8 \pm 30.3 \mu V$, 28.2 ± 3.4 msecであった。この平均振幅は経時的に減少傾向にあるが、平均振幅については特に一定の傾向は認められない。図12は、

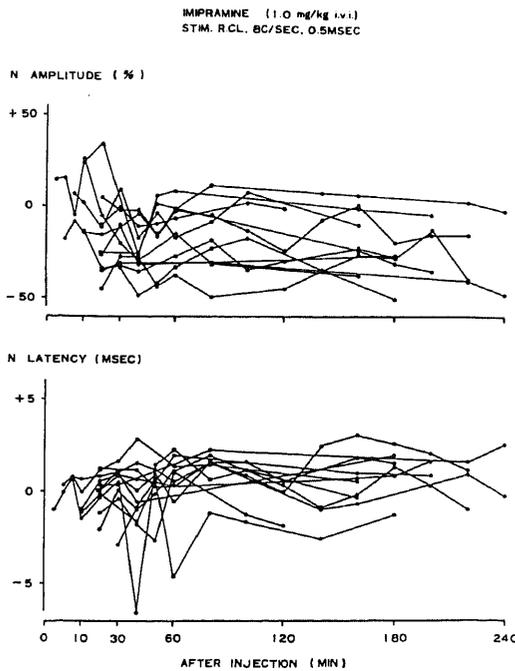


Fig. 10. Changes in the amplitude and peak latency of the average cortical recruiting responses following the injection of imipramine during the spindling and slow-wave sleep stage. N AMPLITUDE (%) in the upper graph represents the ratio of the amplitude after injection of imipramine to the mean amplitude before injection. N LATENCY (msec) in the lower graph shows the change of peak latency after injection of imipramine to the mean peak latency before injection. Both abscissas indicate the time course (min) after injection. The same plotting is used for Figures 10, 12, 14 and 16.

薬物投与後4時間にわたり投与前の基準と比較し、振幅はその比率を、頂点潜時はその差を求めて、その値をプロットしたものである。振幅の変化については、投与後0-2時間では明らかに減少している。また、投与後2-4時間でも減少傾向を認めるが、徐々に投与前の基準に復する傾向が観察された。一方、頂点潜時についてはややばらつきはあるものの、全経過を通じほぼ基準レベルにあり特別な傾向はなかった。図13は、この薬物の投与前後の80発平均加算された漸増反応の1例を示したものである。この例では、薬物投与後は投与前に比し全経過4時間にわたりその振幅が減少しているのが認められる。しかし、頂点潜時には一定の傾向は認められない。

次に、生食投与時ともとの時間を対応させ推計学的に比較検討を行った。振幅について投与後0-2時

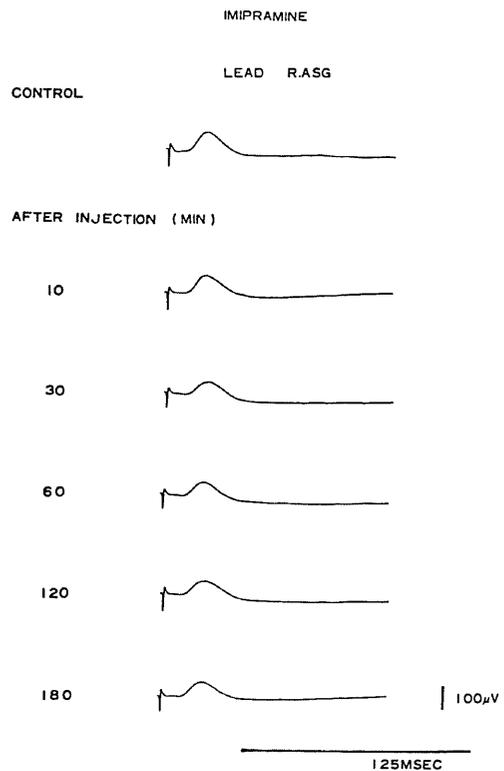


Fig. 11. Comparison of the effect on the average cortical recruiting responses with long-latency, negative-phase component before and after injection of imipramine during the spindling and slow-wave sleep stage. Pickup is from R. ASG (right anterior sigmoid gyrus). Calibration and analysis time are indicated by a heavy line at the right and bottom respectively. The same graphic representation is used for Fig. 11, 13, 15 and 17.

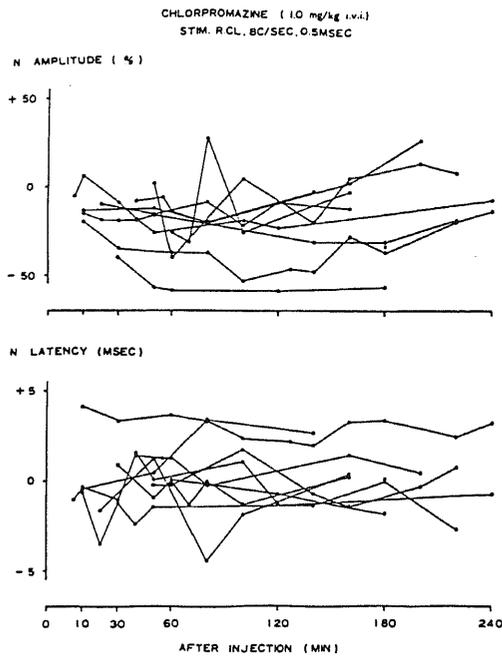


Fig. 12. Changes in the amplitude and peak latency of the average cortical recruiting responses after injection of chlorpromazine during the spindling and slow-wave sleep stage.

間は生食投与時に比べ、クロールプロマジン投与にて有意に減少していたが ($t=4.644, df=54, p<0.001$), 投与後 2-4 時間では両者間に有意差はなかった ($t=0.965, df=27, p>0.3$). なお、頂点潜時については、投与後の全経過を通じ生食およびクロールプロマジンの間に有意差はなかった (0-2: $t=0.073, df=54, p>0.9$, 2-4: $t=1.882, df=27, p>0.05$).

3. ハロペリドール

総数で 12 匹の動物を用いて投与前が計 34 反応、投与後 0-2 時間が計 28 反応、投与後 2-4 時間では計 29 反応が得られた。これらの平均振幅ならびに平均頂点潜時は、投与前: $67.0 \pm 13.5 \mu V, 28.7 \pm 4.4 \text{ msec}$, 投与後 0-2 時間: $60.8 \pm 16.4 \mu V, 29.3 \pm 5.0 \text{ msec}$, 投与後 2-4 時間: $55.2 \pm 15.2 \mu V, 28.0 \pm 3.7 \text{ msec}$ であった。これからは、平均振幅が減少傾向にあることがわかる。なお、平均頂点潜時には一定の傾向はない。図 14 はハロペリドール投与後の振幅および頂点潜時の経時的变化を投与前のそれぞれの平均値を基準として比率ならびに差を求めたものである。この図からは、振幅が投与後 4 時間にわたり減少しているのがわかる。一方、頂点潜時についてはかなりのばらつきがあり、一定の傾向は見出せない。図 15 は、この薬物投与

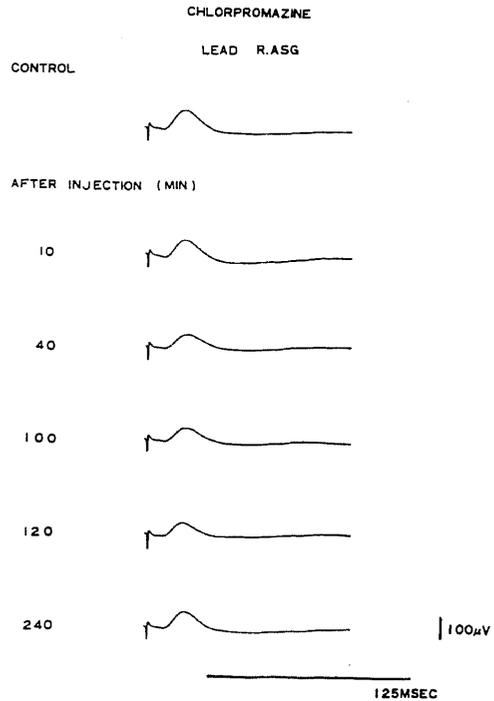


Fig. 13. Comparison of the effect on the average cortical recruiting responses with long-latency, negative-phase component before and after injection of chlorpromazine.

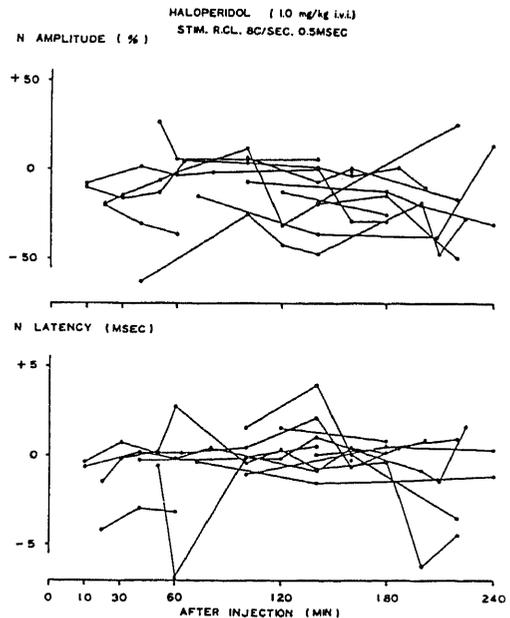


Fig. 14. Changes in the amplitude and peak latency of the average cortical recruiting responses after injection of haloperidol during the spindling and slow-wave sleep stage.

前後の漸増反応の80発平均加算反応波型の1例を示したものである。ここでは、その振幅が投与前に比し投与後に減少しているのが認められる。一方、頂点潜時については、ほとんど変化を認めない。

次に、生食投与時のものとの比較を行った。振幅の変化については、ハロペリドール投与群の方が生食投与群に比し投与後0-2時間では有意に減少していた($t=2.529$, $df=42$, $p<0.02$)。しかし、投与後2-4時間では両者間に有意差はなかった($t=1.093$, $df=35$, $p>0.2$)。さらに、頂点潜時についても投与後0-2時間ならびに2-4時間では、両薬物間に有意差は認められなかった(0-2: $t=1.00$, $df=42$, $p>0.3$, 2-4: $t=0.479$, $df=35$, $p>0.6$)。

4. ジアゼパム

計11匹の動物を用いた。その反応波数は、投与前が計32反応、投与後0-2時間が計15反応、投与後2-4時間が計27反応であった。それぞれの平均振幅および平均頂点潜時は、投与前: $69.8\pm 23.6\ \mu\text{V}$, $27.8\pm 2.2\ \text{msec}$, 投与後0-2時間: $41.2\pm 12.2\ \mu\text{V}$, $24.6\pm 2.3\ \text{msec}$, 投与後2-4時間: $43.6\pm 16.4\ \mu\text{V}$, 27.0 ± 2.9

msecであった。これより、平均振幅が明らかに減少しているのが認められる。また、平均頂点潜時も若干短縮傾向にある。図16は、ジアゼパム投与後の振幅および頂点潜時の変化を薬物投与前の平均値を基準とし、それとの比率ならびに差について全経過4時間にわたりプロットしたものである。その振幅の経時的変化については、投与後0-2時間の反応数は少ないものの全経過にわたり明らかに減少している。なお、頂点潜時については、その値のばらつきが大であり、この図からは一定の傾向は認められない。図17にジアゼパム投与前後の1例を示してあるが、ここでは振幅の明らかな減少のみを認める。

次に生食投与時のものと推計学的に比較検討した。振幅については、投与後0-2時間ならびに2-4時間も生食に比し有意に減少していた(0-2: $t=8.585$, $df=29$, $p<0.001$, 2-4: $t=4.892$, $df=33$, $p<0.001$)。なお、頂点潜時については投与後4時間にわたり両者間に有意差は認められなかった(0-2: $t=1.898$, $df=29$, $p>0.05$, 2-4: $t=0.608$, $df=33$, $p>0.5$)。

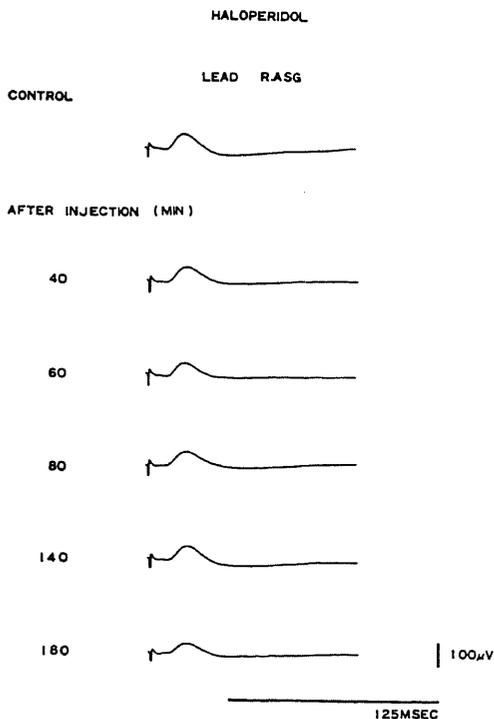


Fig. 15. Comparison of the effect on the average cortical recruiting responses with long-latency, negative-phase component before and after injection of haloperidol.

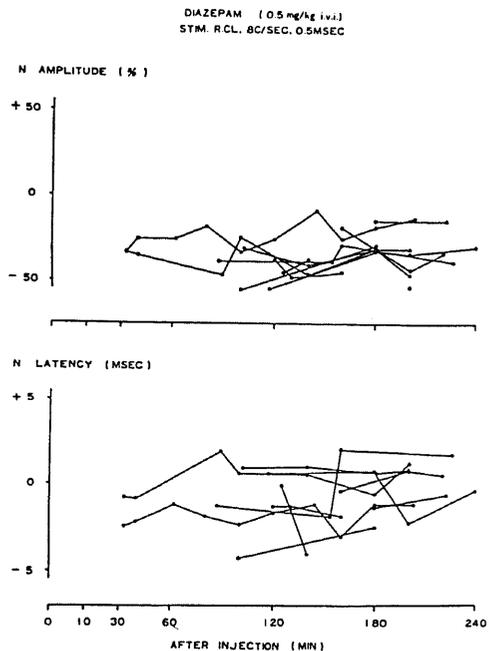


Fig. 16. Changes in the amplitude and peak latency of the average cortical recruiting responses after injection of diazepam during the spindling and slow-wave sleep stage.

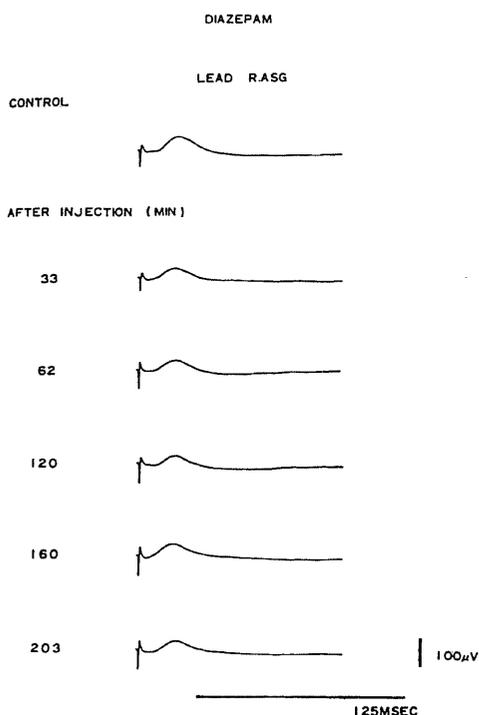


Fig. 17. Comparison of the effect on the average cortical recruiting responses with long-latency, negative-phase component before and after injection of diazepam.

考 察

1. EEGAR に及ぼす向精神薬の影響

脳幹網様体を高頻度電気刺激することにより誘発される EEGAR は、皮質におこる低電位速波活動を示す現象であるため、ここでは同時に向精神薬の皮質脳波の背景活動への影響についても各薬物ごとに検討を加える。

1. イミプラミン

この薬物については、現在までに臨床および実験上多数の報告がなされている。

本報告では、動物にイミプラミン 1 mg/kg の静注後全例とも 10 分以内に微睡眠期に入り、20 分前後には安定した紡錘波・徐波睡眠期に移行した。なお、この時期における皮質脳波上の特徴は、高振幅徐波成分が優勢であることであった。また、薬物投与後最初の逆説睡眠期は、多数例で注射後 90-120 分の間に出現していた。この結果は、Okuma ら²²⁾のネコを用いた実験で、新皮質に 10-14 c/s の紡錘波の出現する S-1 期、紡錘波と 1-5 c/s の徐波の出現する S-2 期、覚醒期(A 期)と賦活睡眠期(S-A 期)の 4 期を区別することに

より、イミプラミンの 5 mg/kg 筋注にて S-2 期が顕著に増大しかつ S-A 期が抑制されたという報告、さらには、Hishikawa ら²³⁾および武内⁹⁾の、前者は 2-4 mg/kg の筋注を、後者は 0.5-5 mg/kg の静注を行い共に徐波睡眠の増加と投与量に比例して逆説睡眠の発現が抑制されるという報告と一致するものである。

以上のような皮質脳波の徐波化というイミプラミンの影響のもとで、MRF 刺激による EEGAR は顕著に抑えられた。これは、Monnier ら²⁴⁾および金子ら²⁵⁾の結果と一致し、イミプラミンは MRF 刺激による覚醒反応の閾値上昇および脱同期化の時間を短縮し、脳幹網様体の興奮性を抑制する作用があると考えられる。

3 環系抗うつ薬であるイミプラミンの神経薬理学的な研究において、Carlsson ら²⁶⁾は、この薬物がセロトニン(5 HT)ニューロンのシナプスにおける 5 HT の再とり込みを強く阻止し、一方、その薬物の脱メチル化された 2 級アミンであるデシプラミン(desipramine)はノルエピネフリン(NE)ニューロンへの NE の再とり込みを強く阻止することを報告している。イミプラミン自身にも NE の再とり込み阻止作用があるが、5 HT に対する再とり込み阻止作用がより強力であることが指摘されている²⁷⁾。このことより、徐波睡眠のコントロールに関連すると示唆される脳幹の縫線核の 5 HT ニューロン²⁸⁾⁻³⁰⁾へイミプラミンがより強く作用することにより徐波成分が増大したと理解される。しかしながら、この薬物の脱メチル化されたデシプラミンは NE の再とり込み阻止作用のみを示すとされており²⁷⁾、このことより NE ニューロンの関与も想定される。

2. クロールプロマジン

フェノチアジン系の代表的薬物としてクロールプロマジンは現在も臨床的に汎用されており、その中枢神経系への影響について多数の報告がなされている。

この薬物の脳波に及ぼす影響については、Longo ら³¹⁾がその同期性効果(synchronizing effect)を観察し、それを網様体賦活系への抑制と見做した。ついで、Bradley ら³²⁾は、慢性無拘束ネコを用い 3-4 mg/kg の割でその薬物の静注を行い、皮質脳波上 5-8 c/s の不規則性徐波が優勢となり、行動面上で失調と無関心を示すことを報告した。また、同時に行った急性実験では、下位離断脳(encéphale isolé)で紡錘波および徐波成分の増大を、上位離断脳(cerveau isolé)では影響を認めなかったことより、この薬物が脳幹網様体に対し抑制作用を示すと考えた。さらに、Bradley ら³³⁾は、クロールプロマジンが外的刺激に対しては完璧に阻止作用を示し、網様体の直接刺激では僅かに抑えられ

るのみという差異について強調し、彼らは、この薬物は特殊感覚路の側枝と網様体間のシナプスを阻止することにより作用すると考えた。また、Killamら³⁴⁾は、クロールプロマジンが感覚入力網様体性抑制 (reticular inhibition) を増強することを示し、この抑制効果は同剤により網様体への感覚流入 (sensory inflow) の濾過機構 (filtering mechanism) が増強されるためであると、その作用機序を説明している。以上のように、クロールプロマジンは脳幹網様体への分枝の遮断によると一般に考えられている。

本実験では、クロールプロマジン 1 mg/kg という少量投与により全例とも投与後数分で微睡眠期に入り、10-90 分前後までには安定した紡錘波・徐波睡眠期に入った。この時期の特徴は、イミプラミン投与時ほどではないが徐波成分の増加であった。また、この時期の EEGAR については、先に述べたようなこの薬物の作用機序からも明らかなようにその持続が抑えられていた。なお、投与後最初に出現する逆説睡眠期は、ほぼ全例において 100 分前後に出現した。これらの結果は、武内⁹⁾のネコに 0.25-5 mg/kg のクロールプロマジンを投与し、紡錘波・徐波睡眠期の増加と逆説睡眠期が抑制される傾向にあったという報告と一致するものである。さらには、Okumaら²²⁾のクロールプロマジン 4 および 7 mg/kg を 1 日 2 回にわけネコに慢性的に筋注しその影響を観察した報告でも、4 mg/kg という比較的少量投与のもので S-2 期の有意な増加があったことを述べており、本結果と対応するものである。

神経薬理学的に、クロールプロマジンは後シナプスレベルでのドーパミン (DA) およびノルエピネフリン (NE) の両神経系伝達物質に対する遮断効果を有するとされている³⁵⁾。この薬物投与による徐波成分の増加は、後述のハロペリドール投与時の皮質脳波への影響を考慮すると NE ニューロンの遮断の影響が大であると推測される。

3. ハロペリドール

ブチロフェノン系の代表的薬物であるハロペリドールは、現在臨床的にも汎用されている薬物であるが、これに対する生理学的な検討は余りなされていない。しかしながら、脳波に対する影響については、フェノチアジン系と共通点を有することが示されている。

Scarlatoら³⁶⁾は、家兎を用いた急性実験で 0.5-3 mg/kg のハロペリドールを投与し、脳波の同期化ならびに網様体刺激による覚醒反応の閾値が増大することを報告している。しかし、Montiら³⁷⁾は、ネコ科の動物での同剤投与では脳波の同期化が余りはっきりしないことを指摘している。さらに、武内⁹⁾もネコを用いて

ハロペリドールの少量投与にてその睡眠・覚醒周期に与える影響を検討し、この薬物には、微睡眠期の増大、紡錘波・徐波睡眠期の平均持続時間の短縮化作用があり、さらには、投与量に比例して逆説睡眠期を抑える作用があることを述べている。本報告でも、ネコを用い、ハロペリドールを 1 mg/kg の割合で静注し観察したが、やはり、微睡眠期が多くなることと紡錘波・徐波睡眠期が少ない点が目立った。これは、ハロペリドールの同期化作用の乏しさに由来するものと考えられる。また、逆説睡眠期の発現についても、観察期間内に出現しない例もあり、この薬物は抑制的に働くものと推測される。

MRF 刺激による EEGAR に対するハロペリドールの影響についての本実験では、EEGAR 持続の延長つまり網様体刺激によるその効果を助長せしめるという結果であった。このことは、この薬物の同期化作用の乏しさと密接に関連するものかも知れない。しかしながら、Stilleら³⁸⁾は家兎を用いてその EEGAR を検討し、ハロペリドールの投与ではほとんど影響を受けないと報告している。この差異については、前述²⁶⁾³⁷⁾のことから、特にその種差に由来するものと思われる。

神経薬理学的にハロペリドールは、Carlssonら³⁹⁾の報告以来強力な DA ニューロン遮断作用を有することが知られている。Lindvallら⁴⁰⁾は、中脳被蓋腹側部から大脳皮質へ直接到る DA ニューロンの存在を報告した。このことより、ハロペリドールの EEGAR への促進作用はその薬物自身の直接的な作用と考えられる。しかしながら、DA ニューロン系については、黒質・線状体系などの経路が知られており、それらの系を介して脳幹網様体が抑制されるという可能性もある。つまり、ハロペリドールがその脳幹網様体に対する抑制系を抑制し、その結果として上述の促進作用を示すのであろうと推測も可能である。これらの点については、今後の検討が必要であろう。

4. ジアゼパム

クロールジアゼポキシド (chlordiazepoxide) が 1957 年に合成されて以来、ベンゾジアゼピン系薬物はその抗不安、催眠、筋弛緩、抗痙攣作用などにより臨床に幅広く使用されている。

本実験で用いたベンゾジアゼピン系の代表的薬物であるジアゼパムの脳波に対する影響について、Randallら⁴¹⁾は、ネコの脳波で徐波化作用をもたないこと、Lanoirら⁴²⁾は、0.5-2 mg/kg の割合で動物に筋注を行ない、前頭部と海馬領域の脳波に中等振幅の速波活動が出現し、同時に筋トーンの減少と運動失調が観察されたことを報告している。さらに、Schallek

ら⁴³⁾も慢性実験にて5 mg/kgの投与を行い同様な観察をしている。なお、Kluppら⁴⁴⁾は、家兎を用いてその皮質脳波における spindling の増大を指摘し、Joyら⁴⁵⁾もジアゼパムの急性投与により macaques で紡錘波活動の増大を報告している。

以上の報告は、今回の実験での0.5 mg/kgの静注により皮質脳波に中等振幅の速波活動の増大ならびにより明瞭な紡錘波活動の出現という結果と一致するものである。また、多数例において安定した睡眠ステージが得られるまでには30-120分とかなりの時間を必要とするが、これはジアゼパム投与直後より出現する筋トーマス減少と運動失調に起因すると思われる興奮状態の関与が強いと考えられる。また、逆説睡眠期については、その出現が投与後90-180分頃に多く、吉本¹⁷⁾、Lanoirら⁴²⁾の述べるように一般に抑制されると考えられる。

MRF刺激によるEEGARについては、本実験ではジアゼパムがそれを抑制する傾向にあり、Randallら⁴⁶⁾の家兎を用いての報告と一致する。このことより、ジアゼパムはARASに対し抑制作用を有するものと推察される。しかしながら、この薬物は、情動との関連が深いとされている大脳辺縁系、視床および視床下部に対しその興奮を弱めるとともに覚醒調節系に入る余剰刺激を遮断すること⁴⁷⁾も一般にいわれているので、ジアゼパムのARASの抑制作用が、かかる間接的遮断作用を介して惹起されたものか、それともより直接的な抑制作用によるものかについては、今後更に検討する必要がある。

II. EEGAR後の紡錘波群発再出現時間と漸増反応に及ぼす向精神薬の影響

1. イミプラミン

本実験では、イミプラミンの投与によりEEGAR後の紡錘波群発再出現時間が投与前に比し、投与後0-2時間のそれが短縮される傾向にあった。一方、投与後、2-4時間のその再出現時間については、投与前ならびに生食投与後2-4時間のものに比し推計学的に有意に延長することが示された。この延長効果は、一種の反跳現象(rebound phenomenon)と考えられる。山口ら⁴⁸⁾は、本報告と同量のイミプラミンの投与を行い、その結果として徐波睡眠の出現率の増大をきたし、覚醒期を減少させ、逆説睡眠期に対しその出現を抑える傾向があることを示した。これらの傾向は注射後2時間を超えると弱まり、徐波睡眠期の出現は投与前より多いがほぼ注射前の状態に戻ると述べている。彼らの報告および本実験結果を考慮すると、イミプラミンの少量投与による皮質脳波への影響は、比較的短時間性的のものと推察される。

今回の実験成績からも明らかのごとく、イミプラミンにはEEGARを抑える作用つまり脳幹網様体への抑制作用があり、このことにより脳波の徐波化および催眠作用を示すと考えられる。このことに加えて、EEGAR後の紡錘波群発再出現時間を薬物投与後0-2時間にわたり短縮させることから、この薬物には紡錘波発現機構に対する軽度でかつ比較的持続の短かい促進作用があるものと推測される。臨床的にも、正常人に対しこの薬物を就寝前に25 mg投与しその睡眠ステージへの影響を検討し、紡錘波が優勢であるステージ2が軽度-中等度の増加、徐波成分の優勢であるステージ3+4はごく軽度の増加を示す程度であるとの報告⁴⁹⁾があり、上述の推論を支持するものとする。しかしながら、推定されるイミプラミンの紡錘波発現機構への促進作用は、その投与量が増すにつれ、従来より指摘されているこの薬物の徐波化作用が強調されるために紡錘波の出現が相対的に減少すると考えられる。とすれば、その促進作用はイミプラミンの少量投与時に特徴的な作用特性と考えられる。

漸増反応のイミプラミンの影響について本報告では、その長潜時陰相波の振幅を4時間にわたる観察期間を通じて減少させる傾向を示し、特に、投与後0-2時間では生食に比しても推計学的に有意な結果であった。なお、頂点潜時への影響について投与後2-4時間は、生食に比し有意に延長するという結果を得たが、この点については、前述したごとくイミプラミンの効果が比較的短時間であることを考慮すると、薬物自身の直接効果とは考えにくいものである。従来イミプラミンの漸増反応に及ぼす影響についての諸家の報告では、Monnierら²⁴⁾はイミプラミンが家兎のN. anteromedialisを刺激して誘発された漸増反応の閾値の軽度低下、つまり、振幅の増大をきたすことを観察している。さらに、笠井⁵⁰⁾は、7例の家兎にイミプラミン8 mg/kgを投与し、N. centrum mediatum(CM)の刺激では閾値の軽度低下、N. ventralis anterior(VA)刺激では著明な閾値の低下をきたすことを報告している。一方、中村²¹⁾は、8例のネコを用いてイミプラミン1 mg/kgの投与後にCL刺激を行い、その漸増反応が抑制傾向にあるのを認めている。また、武内⁹⁾もこの薬物の1 mg/kg投与にて同様な報告をしており、これらは、本成績と一致する。以上のようなイミプラミン投与による漸増反応の、特に振幅についての結果の違いは、恐らく薬物の投与量、種差、刺激部位および反応の評価方法などの違いが関与しているものと推察される。

Moruzziら¹¹⁾は、脳幹網様体を高頻度刺激することにより漸増反応が顕著に抑えられることを報告してい

る。そして、Magoun⁹⁾は脳波の同期性活動で示されるところのパロプロフの内抑制 (internal inhibition) は非特殊視床皮質投射系 (non-specific thalamo-cortical projection system) にあり、この系の作用結果は、内興奮 (internal excitation) という ARAS の作用に相反するものであると述べている。このように、ARAS と汎性視床皮質投射系が拮抗関係にあるとすれば、本結果でのイミプラミンの MRF 抑制および漸増反応の振幅抑制という作用が共存することの解釈はかなり難しいものである。しかしながら、ARAS の大脳皮質への投射路について、解剖学的⁵¹⁾および生理学的⁵²⁾⁵³⁾に2つの径路のあることが示されている。その一つは、subthalamus から視床を通らず内包を通り直接皮質に達する視床外径路であり、残りのものは、視床の前腹側部を経て視床の頭部から出て内包に入り皮質へ到達するというものである。イミプラミンの少量投与により皮質脳波における徐波化ならびに紡錘波発現機構に対する軽度の促進作用があることを考慮すると、先述した2つの径路のうち前者により強く働いているものと推測される。

2. クロールプロマジンとハロペリドール

抗精神薬であるフェノチアジン系薬物のクロールプロマジンおよびブチロフェノン系薬物のハロペリドールを各 1 mg/kg 投与時の EEGAR 後の紡錘波群発再出現時間は、両薬物共に投与前に比し全経過 4 時間を通じ有意に延長していた。また、生食投与時との比較でもそれらの再出現時間の延長は有意なものであった。このことより、この2つの薬物は何らかの形で紡錘波発現機構に対し抑制的に作用しているものと推察される。

漸増反応については、笠井⁵⁰⁾が家兎を用いて 8 mg/kg のクロールプロマジンを投与し、CM および VA の刺激を行いその反応を観察して閾値の変化には明らかな傾向がないとしている。しかし、武内⁹⁾はクロールプロマジンおよびハロペリドールの少量投与にて、明瞭ではないが長潜時陰相波の振幅の軽度減少を報告している。また、本実験でも生食投与時のものとの比較では、両薬物投与後その長潜時陰相波の振幅が投与後 0-2 時間では有意な減少、2-4 時間でも有意ではないが減少傾向にあった。このことから、この両薬物には同じように視床非特殊系に対する抑制作用があると考えられる。しかし、山口²⁰⁾が述べているように長潜時陰相波の振幅は覚醒水準とともに変化し・徐波睡眠期に最大となるのであるならば、クロールプロマジンには ARAS の抑制に起因するところの徐波化作用があり、本来なら漸増反応は増強されるはずである。ところが、実際には抑えられており同時に、紡錘波発現機構に対

してもこの薬物は抑制的に作用していると考えられることより、見せかけ以上に視床非特殊系への抑制があるものと想定される。一方、ハロペリドール投与では先に述べたごとく皮質脳波上徐波成分が目立たず、また、MRF 刺激による EEGAR の持続が延長するという結果であった。このことより、同剤の視床非特殊系への抑制作用は、脳幹網様体への促進作用による二次的な影響である可能性が示唆される。

さて、この両薬物の EEGAR 後の紡錘波群発再出現時間に及ぼす影響については、その延長作用がクロールプロマジンよりもハロペリドールにおいて顕著なものであった。Keane ら⁵⁴⁾は、カテコールアミン (catecholamin, 以下 CA と略) 合成に関与するチロジン水酸化酵素およびドーパミン-β-水酸化酵素に対する阻害剤と CA を枯渇させるレセルピン (reserpine) をそれぞれ組み合わせて下位離断脳ネコに投与し、その後 L-ドーパ (L-dopa) の投与を行い CA の皮質電気活動に及ぼす影響について検討した。その結果、彼らは NE が低電位活動つまり覚醒維持に関与し、DA は紡錘波の発生に関与することを示唆した。この推論のごとく、DA が紡錘波発生に促進作用を有すると考えれば、強力な DA ニューロン遮断作用があるとされるハロペリドールがクロールプロマジンよりも紡錘波群発の再出現を強く抑制したという本成績を説明し得る。しかしながら、本実験では両薬物とも 1 mg/kg と同量投与がなされており、上述の差異は単に力価の相違に求められるべきかもしれない。いずれにしても、これらの薬物は紡錘波の発生に対し抑制的であると考えられるが、臨床的に藤井⁴⁹⁾は正常人にクロールプロマジン 25 mg を投与しその睡眠ステージの変化を調べ、ステージ 2 の軽度減少、ステージ 3 + 4 が不変であることを報告している。一方、藤谷ら⁵⁵⁾は、不眠症者にこの薬物を 50 mg 投与しステージ 2、ステージ 3 + 4 の増加したことを述べている。このように対象者および投与量の違いはあるものの、臨床面でのクロールプロマジン投与による睡眠に対する検討では、必ずしもこの薬物は紡錘波出現に対し抑制的であるとは断言できないようである。なお、ハロペリドールの睡眠に与える影響に関する臨床的研究については、現在のところはほとんどなく今後検討が必要と考えられる。

3. ジアゼパム

最後に、ベンゾジアゼピン系薬物であるジアゼパム 0.5 mg/kg の投与では、その投与前の EEGAR 後の紡錘波群発再出現時間に比し、投与後 0-2 時間および 2-4 時間の両者とも推計学的に有意ではないものの短縮傾向があることが認められた。このことより、ジアゼパムには紡錘波発現機構に対し促進作用のあること

が推測される。なお、その作用の持続時間より先述のイミプラミンの紡錘波発現促進作用に比しジアゼパムのその作用がより強力であると考えられる。このようなジアゼパムの作用は、前述の動物を用いた報告⁴⁴⁾⁴⁵⁾によっても支持される。また、臨床的にも Gaillard ら⁵⁶⁾は3種類のベンゾジアゼピン系薬物を正常人に投与しその睡眠を検討し、睡眠紡錘波の出現が増大することを報告している。さらに、Azumi ら⁵⁷⁾も各種の代表的睡眠薬8種の紡錘波出現率について検討し、メタカロン(methaqualone)とベンゾジアゼピン系薬物が著明にその出現率を増加させることを明らかにしており、本成績と軌を一にするものである。

紡錘波発現の機序について、バルビタール麻酔によりネコの脳波に紡錘波が出現することを対象として、そのリズム発生に視床の役割を強調する報告がなされている^{58)~60)}。Andersen ら⁶¹⁾は紡錘波の発生源を視床内にあると考え、視床の特殊投射核と内側核、さらに視床連合核を含めて、視床の3つの核群が紡錘波発生のためのペースメーカーと考えた。そして、そのリズム発生に際しての視床ニューロンでの抑制性シナプス後電位(inhibitory postsynaptic potential, 以下 IPSP と略)の役割を強調している。一方、ベンゾジアゼピン系薬物については、すでに中枢神経系の主要な抑制性伝達物質であることが認められているところのγ-アミノ酪酸(γ-aminobutyric acid, 以下 GABA と略)

の作用を増強することが知られている⁶²⁾。以上のことより、阿住ら⁶³⁾の指摘のごとく、ベンゾジアゼピン系薬物であるジアゼパムは脳内における GABA などの抑制性伝達物質の作用により視床ニューロンにおける IPSP が増大し、結果として紡錘波の出現が増加するものと推測される。しかしながら、紡錘波の発現に際しては、先に述べたように DA ニューロンが関与するとの報告⁶⁴⁾もあり、この2つの神経伝達物質の相互関係については、今後の詳細な検討が必要と考えられる。

漸増反応へのジアゼパムの影響については、中村²¹⁾が本報告と同量の 0.5 mg/kg をネコに投与し、CL 刺激による反応の振幅の減少を報告し、Sherwin⁶⁴⁾も閾値刺激での漸増反応の量依存的な振幅減少があることを述べている。さらに、竹島⁶⁵⁾も同じベンゾジアゼピン系のニトラゼパム(nitrazepam)を用い大量投与ではその振幅の顕著な抑制、少量投与ではやや抑制されることを報告している。本成績でもジアゼパム 0.5 mg/kg 投与後の長潜時陰相波の振幅は、生食投与時のものとの比較において有意な減少を示した。これは、上述の報告と一致するものである。

以上のようなジアゼパムを代表とするベンゾジアゼピン系薬物の漸増反応の振幅を減少させる作用は、汎性視床皮質投射系に対してこの薬物が抑制的に働くためと考えられる。この抑制作用は、中村²¹⁾も指摘するようにベンゾジアゼピン系薬物には皮質脳波への速波化

Table 1. A schematic representation of the influence of psychotropics upon EEG arousal reaction (EEGAR), reappearance time of spindle-burst after EEGAR and amplitude of recruiting response. In the EEGAR, there was an inhibiting effect for imipramine, chlorpromazine and diazepam, but a facilitating effect for haloperidol. In the reappearance time of spindle-burst, chlorpromazine and haloperidol had a statistically significant lengthening effect, while diazepam had an opposite effect, though not significant. Imipramine had a tendency toward a shortening effect during 0-2 hours, but there was a statistically significant lengthening during 2-4 hours. In the recruiting response, all drugs except for diazepam had a statistically significant decreasing effect during 0-2 hours and a tendency toward decreasing during 2-4 hours. Diazepam had a statistically significant decreasing effect in the whole experimental procedure.

	EEG arousal reaction (EEGAR)	Reappearance time of spindle-burst after EEGAR	Recruiting response (Amplitude)
Imipramine (1 mg/kg i.v.i)	↓	↓~↑	↓~↓
Chlorpromazine (1 mg/kg i.v.i.)	↓	↑	↓~↓
Haloperidol (1 mg/kg i.v.i.)	↑	↑	↓~↓
Diazepam (0.5 mg/kg i.v.i.)	↓	↓	↓

作用があり、これが汎性視床皮質投射系の同期化作用と拮抗し、そのために出現するものと考えられる。一方、本実験ではジアゼパムの投与により EEGAR の持続が抑制されることが示され、このことは、同じくネコを用いての Hernández-Péon⁶⁾の報告にあるごとく、この薬物の MRF 抑制作用を示唆するものである。とすれば、Sherwin⁶⁾の指摘するように MRF の視床非特殊核系への作用として考えられる抑制作用が抑制され、結果としてジアゼパムの漸増反応の抑制効果が比較的に弱いものとなっていると思われる。

以上、汎性視床皮質投射系および ARAS に及ぼす各向精神薬の影響について考察してきた。特に、本実験では無麻酔・無拘束状態の慢性動物を用いて、漸増反応および EEGAR への影響に加え、紡錘波の発現がその両系と関連性があると考えられることより EEGAR 後におこってくる紡錘波群発の再出現時間に及ぼす影響について検討した。これらの3つの指標に及ぼす各向精神薬の影響の結果を表1に示した。本報告では、各向精神薬の作用特性を明らかにするのに有用と考えられるところの臨床上用いられる程度の比較少量投与を行った。このような実験手続きにもとづき上述の3つの指標に対する向精神薬の影響を検討することは、それらの薬物の作用機序を考察するうえで、も有力な手掛かりを与えてくれるものと考えられる。

結 論

慢性に脳内に電極を植え込んだ成熟ネコ12匹を用いて、中脳網様体(MRF)を高頻度刺激することで皮質上に得られる低電位速波活動つまり脳波覚醒反応(EEGAR)とその後に紡錘波群発が再出現するまでに要する時間(EEGAR後の紡錘波群発再出現時間)、視床非特殊核(CL)の低頻度刺激により誘発される皮質漸増反応を80発平均加算して得られる長潜時陰相波の振幅および頂点潜時などに及ぼす影響について検討した。本報告では、動物の睡眠・覚醒周期を覚醒期、微睡期、紡錘波・徐波睡眠期、逆説睡眠期の4期にわけたが、中脳網様体および視床非特殊核の刺激は条件を一定にするために紡錘波・徐波睡眠期に限って行った。特に、MRF刺激に際しては、紡錘波が規則的かつ連続的に出現するなどという任意の条件を設定し、それにもとづき行った。このような条件のもとの刺激により得られた反応に及ぼす向精神薬の影響を、投与前、投与後0-2時間および2-4時間の3群にわけて検討した。さらに、対照として生理食塩水を用い、それにより得られる反応との比較検討も行った。なお、同時に各向精神薬の皮質脳波への影響も観察した。得られた結果を要約すると以下のごとくである。

1. 3環系抗うつ薬であるイミプラミン(1 mg/kg)は、皮質脳波の顕著な徐波化作用を示し、EEGARを抑制した。EEGAR後の紡錘波群発再出現時間については、投与前に比し投与後0-2時間は短縮傾向にあった。しかし、投与後2-4時間ではそれが有意に延長された。漸増反応の長潜時陰相波の振幅は、対照に比し投与後0-2時間は有意に減少、投与後2-4時間は減少傾向を示した。また、その頂点潜時については、薬物投与後0-2時間では有意な変化は認められなかったが、投与後2-4時間では対照に比し有意に延長した。

2. フェノチアジン系薬物のクロールプロマジン(1 mg/kg)は、皮質脳波の明らかな徐波化作用を示した。EEGARは抑制され、その後の紡錘波群発再出現時間については、全経過にわたり有意に延長した。漸増反応の長潜時陰相波の振幅は対照に比し、投与後0-2時間は有意に減少したが、投与後2-4時間では有意な変化はなかった。また、その頂点潜時については、投与後4時間にわたり対照との間に有意差は認められなかった。

3. ブチロフェノン系薬物のハロペリドール(1 mg/kg)には皮質脳波への徐波化作用は認められなかった。EEGARについては、促進される傾向にあり、その後の紡錘波群発再出現時間も薬物投与後4時間にわたり明らかに延長しており、これは推計学的にも有意な変化であった。なお、漸増反応の長潜時陰相波の振幅ならびに頂点潜時については、クロールプロマジン投与時の結果と一致していた。

4. ベンゾジアゼピン系薬物のジアゼパム(0.5 mg/kg)は、皮質脳波に対し速波化作用および紡錘波増大作用を示した。EEGARは抑制される傾向にあり、その後の紡錘波群発再出現時間については推計学的に有意ではないが、全経過にわたり短縮される傾向にあった。漸増反応の長潜時陰相波の振幅は対照に比し、全経過を通じ有意に減少したが、その頂点潜時は有意な変化は認められなかった。

5. 今回用いた4種類の向精神薬の間で、EEGAR後の紡錘波群発再出現時間に対する影響の差異について検討した。その結果、投与後0-2時間ではハロペリドール>クロールプロマジン>イミプラミン<ジアゼパム<生理食塩水、投与後2-4時間ではハロペリドール>クロールプロマジン<イミプラミン>ジアゼパム<生理食塩水であった。このことより、ハロペリドールにはEEGAR後の紡錘波群発再出現に対する顕著な抑制作用があることが示された。

以上の結果にもとづき、各向精神薬の汎性視床皮質投射系および上行性網様体賦活系に及ぼす影響、さらにはその両系が関与している紡錘波発現機構に対する

影響についても考察を加えた。

謝 辞

稿を終るにあたり、本研究に直接の御指導と御校閲をいただいた山口成良教授に心より御礼申し上げます。そして、協同研究者の吉本博昭博士、窪田三樹男先生、沢田滋樹先生、清田吉和先生ならびに推計学的処理についても御協力をいただいた福井大学教育学部の中村圭佐教授に厚く御礼申し上げます。また、顕微鏡標本作成にあつての池田輝男文部技官の御助力にも心より感謝致します。なお、本論文の要旨は昭和56年12月3日第11回日本脳波・筋電図学会学術大会（東京）において発表した。

文 献

- 1) Moruzzi, G. & Magoun, H. W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **1**, 455-473 (1949).
- 2) Hess, W. R.: Hirnreizversuche über den Mechanismus des Schlafes. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, **86**, 287-292 (1929).
- 3) Morison, R. S. & Dempsey, E. W.: A study of thalamo-cortical relations. *Am. J. Physiol.*, **135**, 281-292 (1942).
- 4) Hunter, J. & Jasper, H. H.: Effects of thalamic stimulation in unanesthetized animals. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **1**, 305-324 (1949).
- 5) Jasper, H. H.: Diffuse projection systems: the integrative action of the thalamic reticular system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **1**, 405-420 (1949).
- 6) Magoun, H. W.: *The Waking brain*, 1st ed., pp.1-174, Charles, C. Thomas Pub. Co., Springfield, Illinois, 1963.
- 7) Yamaguchi, N., Ling, G. M. & Marczyński, T. J.: Recruiting responses observed during wakefulness and sleep in unanesthetized chronic cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **17**, 246-254 (1964).
- 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 -Hydrobutyric Acid)の影響について. *精神経誌*, **73**, 495-532 (1971).
- 9) 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).
- 10) Jasper, H. H. & Ajmone Marsan, C.: A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. *Nat. Res. Coun. of Canada, Ottawa*, 1954.
- 11) Snider, R. S. & Niemer, W. T.: A stereotaxic atlas of the cat brain. The Univ. of Chicago press, Chicago, 1961.
- 12) Ruckebusch, Y. & Gaujoux, M.: Sleep patterns of the laboratory cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **41**, 483-490 (1976).
- 13) Sharpless, S. & Jasper, H. H.: Habituation of the arousal reaction. *Brain*, **79**, 655-680 (1956).
- 14) 安藤次郎: ネコの覚醒水準の変動と漸加反応 (recruiting response) の関係について—主として電子計算機による解析. *精神経誌*, **70**, 393-418 (1968).
- 15) Dement, W.: The occurrence of low voltage, fast, EEG patterns during behavioral sleep in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **10**, 291-296 (1958).
- 16) Okuma, T., Fujimori, M. & Hayashi, A.: An electrographic study on the modification of the sleep cycle pattern by repeated arousal stimulation in both man and cats (the study on sleep, III). *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, **18**, 63-77 (1964).
- 17) 吉本博昭: ネコの海馬律動波ならびに睡眠・覚醒周期に対する向精神薬(主に Benzodiazepine 系薬物)の影響について. *十全医会誌*, **88**, 452-487 (1979).
- 18) Davis, H., Davis, P., Loomis, A. L., Harvey, E. N. & Hobert, G.: Human brain potentials during the onset of sleep. *J. Neurophysiol.*, **1**, 24-38 (1938).
- 19) 岩原信九郎: 教育と心理のための推計学, 第10版, 243-244頁, 日本文化科学社, 東京, 1967.
- 20) 山口成良: 無麻酔・無拘束ネコの漸加反応. *脳と神経*, **18**, 141-148 (1966).
- 21) 中村圭佐: 慢性ネコの漸増反応および増強反応に及ぼす向精神薬の影響—視床投射系に対する作用. *十全医会誌*, **88**, 563-591 (1979).
- 22) Okuma, T., Fujimori, M., Hayashi, A. & Nakamura, K.: The effect of some psychotropic drugs on the brain and sleep cycle pattern of the cat. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, **21**, 1-17 (1967).
- 23) Hishikawa, Y., Nakai, K., Ida, H. & Kaneko, Z.: The effect of imipramine, desmethyl-imipramine and chlorpromazine on the sleep-wakefulness cycle of the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **19**, 518-521 (1965).
- 24) Monnier, M. & Krupp, P.: Elektrophysiologische Analyse der Wirkungen verschiedener Neuroleptica (Chlorpromazin, Reserpin, Tofranil, Meprobamat). *Schweiz. Med. Wschr.*, **89**, 430-433 (1959).

- 25) 金子仁郎・菱川泰夫・志水 彰・福井昭平・日高靖彦: Imipramine の動物脳波に及ぼす影響. 脳と神経, 12, 698-705 (1960).
- 26) Carlsson, A., Corrodi, H., Fuxe, K. & Hökfelt, T.: Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-alpha-ethyl meta-tyramine. *Eur. J. Pharmacol.*, 5, 357-366 (1969).
- 27) Goodwin, F. K., Cowdry, R. W. & Webster, M. H.: Predictors of drug response in the affective disorders: Toward an integrated approach. p1277-1288. In M. A. Lipton, A. Dimascio. & K. F. Killam (ed.), *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, Raven Press, New York, 1978.
- 28) Jouvet, M.: Biogenic amines and the states of sleep. *Science*, 163, 32-41 (1969).
- 29) Koella, W. P. & Czieman, J.: Mechanism of the EEG-synchronizing action of serotonin. *Am. J. Physiol.*, 211, 926-934 (1966).
- 30) Koella, W. P., Feldstein, A. & Czieman, J.: The effect of para-chlorophenylalanine on the sleep of cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 25, 481-490 (1968).
- 31) Longo, V. G., Von Berger, G. P. & Bovet, D.: Action of nicotine and of the "ganglioplegiques centraux" on the electrical activity of the brain. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 111, 349-359 (1954).
- 32) Bradley, P. B. & Hance, A. J.: The effect of chlorpromazine and methopromazine on the electrical activity of the brain in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 9, 191-215 (1957).
- 33) Bradley, P. B. & Key, B. J.: The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 10, 97-110 (1958).
- 34) Killam, K. F. & Killam, E. K.: Drug action on pathways involving the reticular formation. p111-122. In H. H. Jasper, L. D. Proctor, R. S. Knighton, W. C. Noshay. & R. T. Costello (ed.), *Reticular formation of the brain*. Little, Brown & Co., Boston, 1958.
- 35) Andén, N.-E., Butcher, S. G., Corrodi, H., Fuxe, K. & Ungerstedt, U.: Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. *Eur. J. Pharmacol.*, 11, 303-314 (1970).
- 36) Scarlato, G. et Rovetta, P.: Observations préliminaire sur l'effet thérapeutique du R 1625 (halopéridol) et sur ses effets électroencéphalographiques chez le lapin. *Acta Neurol. Belg.*, 60, 117-122 (1960).
- 37) Monti, J. M., Hance, A. J. & Killam, K. F.: CNS effects of haloperidol. *Fed. Proc.*, 25, 229 (1966).
- 38) Stille, G., Ackermann, H., Eichenberger, E. & Lauener, H.: The pharmacological properties of a potent neurotropic compound from the dibenzothiazepine group. *Int. J. Neuropharmacol.*, 4, 375-391 (1965).
- 39) Carlsson, A. & Lindqvist, M.: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 20, 140-144 (1963).
- 40) Lindvall, O., Björklund, A., Moore, R. Y. & Stenevi, U.: Mesencephalic dopamine neurons projecting to neocortex. *Brain Res.*, 81, 325-331 (1974).
- 41) Randall, L. O., Heise, G. A., Schallek, W., Bagdon, R. E., Banziger, R., Boris, A., Moe, R. A. & Abrams, W. B.: Pharmacological and clinical studies on valium, a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. *Curr. Ther. Res.*, 3, 405-425 (1961).
- 42) Lanoir, J. & Killam, E. K.: Alteration in the sleep-wakefulness patterns by benzodiazepines in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 25, 530-542 (1968).
- 43) Schallek, W. & Kuehn, A.: Effect of benzodiazepines on spontaneous EEG and arousal responses of cats. In K. Akert, C. Bally. & J. P. Shadé (ed.), p231-238, *Sleep mechanisms*. Progr. Brain Res., 18, Elsevier, Amsterdam, 1965.
- 44) Klupp, H. & Kähling, J.: Pharmakologische Wirkungen von 7-chlor-1, 3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1, 4-benzodiazepin-2-on. *Arzneimittel Forsch.*, 15, 359-365 (1965).
- 45) Joy, R. M., Hance, A. J. & Killam, K. F. Jr.: A quantitative electroencephalographic comparison of some benzodiazepines in the primate. *Neuropharmacology*, 10, 483-497 (1971).
- 46) Randall, L. O. & Schallek, W.: Pharmacological activity of certain benzodiazepines. p153-184, In D. H. Efron (ed.), *Psychopharmacology*, A

- review of progress. U. S. Government Printing Office, Washington, D. C., 1968. (Florio, V., Longo, V. G. & Verdeaux, G.: EEG effects of antipsychotics, tranquilizers and antidepressants. p40-53, In V. G. Longo (ed.), Handbook of Electroencephalography and clinical Neurophysiology, Vol. 7C, Effects of drugs on the EEG, Elsevier, Amsterdam, 1977.より引用).
- 47) **Randall, L. O., Schallek, W., Scheckel, C., Bagdon, R. E. & Rieder, J.:** Zur Pharmakologie von Mogadon, einem Schlafmittel mit neuartigem Wirkungsmechanismus. Schweiz. Med. Wschr., **95**, 334-337 (1965).
- 48) 山口成良・中村圭佐・平口真理・吉本博昭: ネコの睡眠・覚醒周期に及ぼす抗うつ薬の影響. 十全医学会誌, **91**, 642-654 (1982).
- 49) 藤井省三: ヒトの夜間睡眠に対する各種向精神薬および睡眠薬の影響. 精神経誌, **75**, 545-573 (1973).
- 50) 笠井 勉: Imipramine の家兎脳電気活動におよぼす効果. 精神経誌, **71**, 856-872 (1969).
- 51) **Nauta, W. J. H. & Kuypers, H. G. J. M.:** Some ascending pathways in the brain stem reticular formation. p3-30. In H. H. Jasper., L. D. Proctor., R. S. Knighton., W. C. Noshay. & R. T. Costello (ed.), Reticular formation of the brain. Little, Brown & Co., Boston, 1958.
- 52) **Starzl, T. E. & Magoun, H. W.:** Organization of the diffuse thalamic projection system. J. Neurophysiol., **14**, 133-146 (1951).
- 53) **Hanbery, A., Ajmone Marsan, C. & Dilworth, M.:** Pathways of non-specific thalamo-cortical projection system. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., **6**, 103-118 (1954).
- 54) **Keane, P. E., Candy, J. M. & Bradley, P. B.:** The role of endogenous catecholamines in the regulation of electrocortical activity in the encephale isolé cat. Electroenceph. clin. Neurophysiol., **41**, 561-570 (1976).
- 55) 藤谷 豊・豊田純三・佐々木邦幸・成田四郎: 不眠症の睡眠ポリグラフーとくにハロペリドールとアモバルビタールの影響について. 精神経誌, **65**, 292-306 (1963).
- 56) **Gaillard, J. M., Schulz, P. & Tissot, R.:** Effects of three benzodiazepines (nitrazepam, flunitrazepam and bromazepam) on sleep of normal subjects, studied with an automatic sleep scoring system. Pharmakopsychiatrie, **6**, 207-217 (1973).
- 57) **Azumi, K., Shirakawa, S. & Oguri, M.:** Hypnotic drugs and spindle analysis. p139-153. In I. Karacan (ed.), Psychophysiological aspects of sleep. Noyes Medical Pub. Co., New Jersey, 1981.
- 58) **Andersen, P. & Sears, T. A.:** The role of inhibition in the phasing of spontaneous thalamo-cortical discharge., J. Physiol., **173**, 459-480 (1964).
- 59) **Andersen, P., Andersson, S. A. & Lømo, T.:** Some factors involved in the thalamic control of spontaneous barbiturate spindles. J. Physiol., **192**, 257-281 (1967).
- 60) **Andersen, P., Andersson, S. A. & Lømo, T.:** Nature of thalamo-cortical relations during spontaneous barbiturate spindle activity. J. Physiol., **192**, 283-307 (1969).
- 61) **Andersen, P. & Andersson, S. A.:** Thalamic origin of cortical rhythmic activity. p90-118. In O. Creutzfeldt (ed.), Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 2C, The neuronal generation of the EEG, Elsevier, Amsterdam, 1974.
- 62) **Costa, E. & Guidotti, A.:** Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., **19**, 531-545 (1979).
- 63) 阿住一雄・白川修一郎: Spindle enhancing drugs と睡眠紡錘波活動. 臨床脳波, **24**, 116-123 (1982).
- 64) **Sherwin, I.:** Differential action of diazepam on evoked cerebral responses. Electroenceph. clin. Neurophysiol., **30**, 445-452 (1971).
- 65) **Hernández-Péon, R., Rojas-Ramirez, J. A., O'Flaherty, J. J. & Mazzuchelli-O'Flaherty, A. L.:** An experimental study of the anticonvulsive and relaxant action of valium. Int. J. Neuropharmacol., **3**, 405-412 (1964).

The Influence of Psychotropics on the Ascending Reticular Activating System and Diffuse Thalamo-cortical System in Chronic Cats Tatsuhiko Ito, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., **93**, 247–274 (1984)

Key words: Psychotropics, Ascending reticular activating system, EEG arousal reaction, Diffuse thalamo-cortical projection system, Reappearance time of spindle-burst

Abstract

The influence of psychotropics (imipramine, chlorpromazine, haloperidol and diazepam) on the ascending reticular activating system (ARAS) and the diffuse thalamo-cortical projection system was studied, using 12 adult cats weighing 2.5-4.0 kg with chronically implanted electrodes in their brains. The function of the ARAS was estimated by low voltage fast activity, known as EEG arousal reaction (EEGAR). The EEGAR was evoked by using high frequency stimulation of the midbrain reticular formation. The function of the diffuse thalamo-cortical projection system was estimated by long-latency, negative-phase component obtained by averaging eighty recruiting responses. These responses were evoked by low frequency stimulation of the central lateral nucleus belonging to the non-specific nuclei of the thalamus. Effects of the psychotropics on reappearance time of spindle-burst following the EEGAR were also studied. The spindle producing mechanism is associated with both the ARAS and the diffuse thalamo-cortical projection system. Stimulation was performed when the appearance of spindling became regular in the spindling and slow-wave sleep stage in order to standardize the experimental conditions. In analyzing the data, they were categorized into three groups, pre-administration, 0-2 and 2-4 hours after administration of the psychotropics and saline. After administration of imipramine (1 mg/kg), the EEGAR was markedly suppressed and the reappearance time of spindle-burst became shortened during 0-2 hours, but significantly lengthened after 2-4 hours compared with that of pre-administration. Chlorpromazine (1 mg/kg) also suppressed the EEGAR and increased the slow waves on electrocorticogram. Haloperidol (1 mg/kg), however, tended to facilitate the EEGAR. The slow waves on electrocorticogram of haloperidol were fewer than that of chlorpromazine. But the reappearance time of spindle-burst after the EEGAR was markedly lengthened in the whole experimental procedure after administration of chlorpromazine and haloperidol. Regarding the lengthening effect, haloperidol was the strongest of all drugs used in this study. Diazepam (0.5 mg/kg) had a tendency to suppress the EEGAR, though not significantly. Diazepam shortened the reappearance time of spindle-burst during 4 hours after administration. Concerning the effect on the recruiting response, especially its amplitude, diazepam had a significantly decreasing effect. By the administration of imipramine, chlorpromazine and haloperidol, the amplitudes were significantly decreased during 0-2 hours and tended to decrease, though not significantly, during 2-4 hours. The results obtained from the change of the EEGAR, reappearance time of spindle-burst after the EEGAR and recruiting response disclosed the influences and differences of each psychotropic drug upon the reticulo-thalamo-cortical system which correlated consciousness, sleep, awakening, attention and general alertness.