

## Diazepam の脳波に対する影響：周波数パワースペクトルと体性知覚誘発電位の二次元脳電位マッピングの薬効評価における有効性

鈴木文彦\*<sup>1</sup> 小菅和仁\*<sup>2</sup> 西本雅彦\*<sup>2</sup>  
水野淳宏\*<sup>3</sup> 池田康彦\*<sup>3</sup> 金子榮蔵\*<sup>1</sup>  
大橋京一\*<sup>2</sup>

### 緒 論

benzodiazepine 系の代表的な薬物である diazepam の脳波に対する影響を周波数帯域スペクトル分析と体性知覚誘発電位 (SEP) の二つの手法を用いて検討した。diazepam 投与により脳波の  $\alpha$  波帯域が減弱し徐波と  $\beta$  波帯が増強すると報告されている<sup>1)</sup>。しかしこの変化が、どのような中枢性薬理作用を反映するのか明らかにされていない。diazepam の薬理作用の一つに睡眠導入作用がある。周波数帯域スペクトル分析では diazepam 投与による変化を軽睡眠時の変化と比較し、diazepam による変化が睡眠導入作用で説明可能か検討した。SEP では diazepam による変化を二次元マッピングを用いて検討し、diazepam の作用する大脳皮質領域の推定を試みた。

### 方 法

独自に開発した IBM PC/AT 互換機を中核としたシステムで脳波検査を施行した。脳波計のアナログ出力から A/D 変換ボードを介して脳波を取り込み保存する。保存した生データの観察と選択をする。加算平均をする。周波数スペクトルを算出する。任意のデジタルフィルターをかける。電位

分布マップを表示する等の機能を持つ。開発したプログラムは無償で公開している。

健常男性6名(25-37才)を被験者とした。10-20法に準じた15ヶ所 (FP1, FP2, F3, F4, Fz, F7, F8, P3, P4, T5, T6, O1, O2と2点のShagass点)より脳波を導出。基準電極は両耳連結。電極抵抗は5k $\Omega$ 以下。生データをMOに保存し、後処理はオフラインで施行した。基線より $\pm 50 \mu V$ を超えるか、筋電位が混入した生データは総て除外した。

1. 安静閉眼時脳波の周波数帯域スペクトル分析  
被験者に閉眼し眠らないように指示した。アナログフィルターは0.5-30Hz, サンプリグ周波数は100Hzに設定した。5.12secのデータ長で100エポックデータを取り込んだ。窓関数に方型窓を用い、FFTでスペクトル振幅 ( $\mu V$ ) を計算した。

### 2. SEP

アナログフィルターは0.5-500Hz, サンプリグ周波数は1000Hzに設定した。刺激前100msecと刺激後600msecを取り込んだ。1.3-2.5secの不規則間隔で右正中神経を電気刺激した。刺激強度は母指球筋の運動域値。3種類の課題を与えた。(a) 正中神経刺激は無視、音刺激を数える。(b) 正中神経刺激を数える。(c) 正中神経刺激に対し即座にボタンを押す。刺激回数は(a), (b)では400回、(c)では300回とした。

### 3. 薬物投与スケジュール

diazepam 2mgを午前11時に経口投与し、投与前、

\*1 浜松医科大学第一内科  
〒431-31 浜松市半田町 3600

\*2 同 臨床薬理

\*3 同 薬理

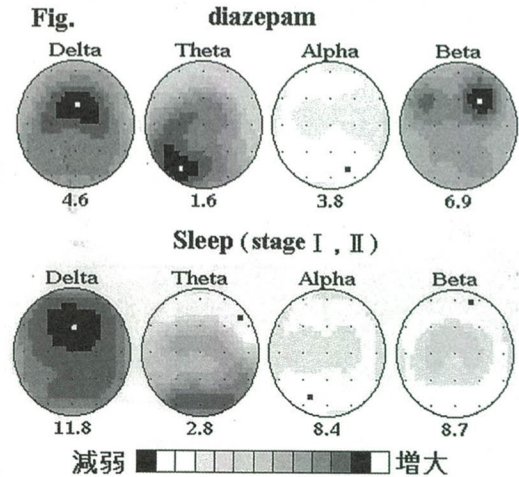
投与2時間後, 4時間後に採血と脳波記録をした。後日同スケジュールで, 非投与時の検査を施行した。睡眠脳波では, 被験者が入眠するまで長時間記録をし, オフラインで生データを観察して連波期と判断できる部分を選択した。明瞭なhumpやvertex sharp waveを認めた部分は除外した。

## 結 果

diazepamの血中濃度は2時間後に $29.7 \pm 5$  ng/ml (Mean  $\pm$  SD)とピークになり, 4時間後には $19.4 \pm 4$  ng/mlと低下した。脳波変化も投与2時間後が最大となった。15チャンネルの周波数スペクトル振幅を加算しglobal amplitudeと定義した。global amplitudeの投与前の値を100%とし, 投与後の値はそれに対する比で表わした。 $\beta$ 波帯域(13-40 Hz)はdiazepam投与2時間後から増強した(111  $\pm$  21%)。  $\beta$ 波帯域は非投与日にも増強した(134  $\pm$  27%)。diazepam投与2時間後の $\beta$ 波帯域上昇率は非投与日の上昇率より有意に低かった( $p < 0.05$ )。  $\alpha$ 波帯域(8-12.9 Hz)は投与2時間後に低下した(89  $\pm$  14%)。  $\theta$ 波帯域(4-7.9 Hz)は不変だった。  $\delta$ 波帯域(1-3.9 Hz)は投与2時間に増強した(115  $\pm$  11.8%,  $p < 0.05$ )。電位分布マップでは, 投与2時間後に前頭部で $\beta$ ,  $\delta$ 波帯域が増強し, 後頭部で $\alpha$ 波帯域が减弱した。軽睡眠の $\delta$ ,  $\alpha$ 波帯域変化はdiazepam投与2時間後の変化と酷似していたが,  $\beta$ 波帯域が减弱している点で異なっていた。Fig. はgrand mean同士を引き算した差分データのマップ。SEPではN20, P25, P45に変化を認めなかった。diazepam投与2時間後にボタン押し課題においてのみ後部頭頂頭皮でP100が僅かに减弱した。非投与日には変化を認めなかった。

## 考 察

diazepam投与2時間後の $\delta$ ,  $\alpha$ 波帯域の変化パターンは連波期の睡眠脳波の変化と酷似していた(Fig.)。ただし睡眠脳波の方が約2倍大きな変化幅を示した。diazepamによる $\delta$ ,  $\alpha$ 波帯域の変化は軽睡眠脳波の混入に起因する可能性を示唆し睡



眠誘導作用を反映するものと考えられた。一方diazepamによる前頭部 $\beta$ 波帯域の昂進は睡眠脳波の影響では説明できず, 睡眠誘導以外の作用を反映するものと考えられた。

$\beta$ 波帯域活動には大きな日内変動が存在した。本実験の結果では, 日内変動の影響を考慮すると $\beta$ 波帯域活動がdiazepam投与によりむしろ抑制される可能性が考えられた。

SEPの一次体性知覚皮質反応であるN20, P25, P45にはdiazepam投与で変化を認めなかった。しかし頭頂葉の連合皮質を含んだ<sup>2)</sup>複数の領域を起源とする複合電位と報告されているP100の振幅が僅かに减弱した。少量のdiazepamは一次体性知覚皮質には影響を与えないが, 頭頂葉内の連合皮質活動を抑制する可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) 木下利彦, 岡島詳泰, 斎藤朱美ほか:  
Propranolol の定量脳波学的検討:  
propranolol, diazepam, placeboの三者間の比較. 神経精神薬理, 10: 443-451 (1988).
- 2) Arezzo, J.C., Vaughan, Jr. H.G., Legatt, A.D.: Topography and intracranial sources of somatosensory evoked potentials in the monkey. II. Cortical components. Electroenceph Clin Neurophysiol 51: 1-18 (1981).