

精神身体症に対する絶食療法並びに向精神薬 の作用機序に関する脳波的研究

東北大学医学部産科婦人科学教室（主任 九嶋勝司教授）

研究生 安 達 国 雄

概要 精神身体症に対する薬物療法の作用機序に関して幾多の研究があるが未だ不明の点が多い。そこで著者は精神身体症に治療効果を認める方法又は薬剤は脳波に何か特徴を示すのではないかとこの想定の下に家兎を用いて、皮質、大脳辺縁系、視床下部、脳幹網様体から脳波を同時に記録して次の成績を得た。なお家兎の固定には東大脳研式固定装置を用い、クラーレで自動運動を抑制しながら気管カテーテルで酸素吸入を行った。脳内に挿入した電極は銀又は銅線を双極にして使用した。

精神身体症に優れた効果を示す絶食療法と同じ要領で絶食させた家兎の脳波は、皮質と網様体に殆ど変化を認めず、大脳辺縁系の一部を占める海馬と視床下部では抑制効果を認めた。

この絶食家兎の脳波に比較して精神身体症に効果がある chlordiazepoxide を静脈注射した時の脳波は海馬と視床下部が抑制されたが、皮質と網様体は殆ど変化がないか、僅か変化を認めたに過ぎなかつた。

精神身体症の治療に使用されたが効果が少かつた chlorpromazin, reserpin, meprobamate の静脈注射の際の脳波は上記4部位を殆ど全て抑制するパターンを示した。大脳辺縁系に比較的多く含まれている亜鉛と排卵促進物質である銅の少量投与の際の脳波は各部位を無変化か又は一過性に興奮に導き、大量投与の際の脳波は各部位全てを抑制する変化を認めた。

以上の如く精神身体症に対して臨床的に効果がある絶食及び chlordiazepoxide の投与によつて海馬と視床下部は抑制されたが、皮質と網様体は比較的影響されず、臨床的に効果が少ない chlorpromazin, reserpin, meprobamate は前記4部位を全て抑制した。それ故精神身体症の治療には皮質、網様体に影響を与えず、海馬、視床下部を抑制することが一見目と思われる。

I. 緒 言

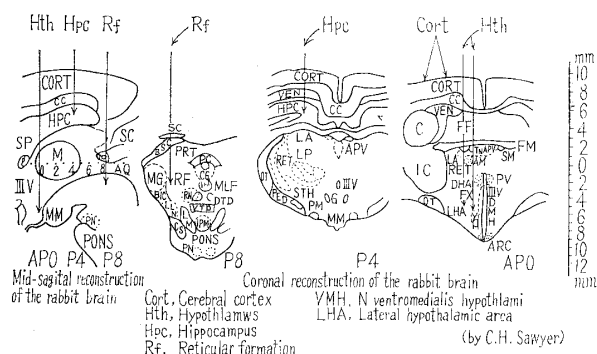
情緒体験に伴う諸種の身体反応は如何なる神経機構を通じて顕現するか？という命題は最近の中樞神経系研究の主流をなしていると言つてよいと思われる。この研究はまた自律神経系と内分泌系に關与して生体の内部環境の維持調整と動的平衡、即ち homeostasis という考えに關連してくる。知覚・感覚の感受による大きな、或いは持続的な情緒・情動の変化が惹き起す精神身体症は身体反応や自律神経症状を呈して来るが、その症状や身体反応から考え、更に発生学的見地や機能的相違から見て中樞神経では次の4部位が本症の発生に關連する最も重要な場であると推測されている。即ち i) 最高位の意識活動の中樞である皮質、ii) 自律神経機能・感情・行動に關連性をもつ辺縁系、iii) 全自律機能を調整し homeostatic action を行う中樞である視床下部、iv) 知覚系との關連により皮質活動を調整しγ系を介して運動系とも關係する網様体がそれである。然るに吾教室で精神身体症の治療に絶食療法¹⁾を行つて好成績を得ており、又最近、各種の向精神薬・感情調整薬が精神身体症・神経症・自律神経症の治療に適用されてこの方面で新しい分野が開

拓されつつあるが、その奏効機序に関しては chlorpromazin・reserpin などは既に多くの報告がなされているが meprobamate や chlordiazepoxide などに関する報告は極めて少い。そこで著者はさきに挙げた4部位の電氣的活動が絶食・各種向精神薬および辺縁系に比較的多い亜鉛や排卵促進物質である銅などの投与で如何なる変化を示すか家兎を用いて実験し、以下の如き興味ある知見を得た。

II. 実験材料並びに実験方法

実験材料としては健康雌性成熟家兎 (2.5~3.5kg) を用い、動物の固定には東大脳研式固定装置を使用し、Sawyer, C.H 他²⁾の stereotaxic map に基いて左側海馬・視床下部・脳幹網様体に電極を挿入した。尚、皮質のみは前頭一頭頂葉より硬膜外誘導を行つた。家兎は Tubocurarine chloride の注射により自動運動を停止させ気管カテーテルに依り酸素吸入を行いながら電極を挿入した。電極はビニール塗料により被覆絶縁したもので、尖端部 0.2mm~0.5mm を露出した直径 0.25mm~0.5mm の銀線又は銅線を双極として使用した。実験後家兎を屠殺して脳を取り出してホルマリン固定を行い、1~2 週後

図 1



に横断して電導子尖端部の在った位置を確認した(図1)。

動物に対する覚醒反応は嗅・光・音・針刺激・手觸み・電気刺激などを一定の強さで一定部位に行った。1群10匹の家兎を用いたが、全て対照脳波描記後に各種向精神薬・感情調整薬・グルコン酸亜鉛・グルコン酸銅を耳静脈より注射し、又絶食家兎及び絶食後復食家兎には豆粕混入の水を胃内にゾンデにて注入しながら各部位同時に脳波を記録した。

III. 実験成績

A) 家兎の自然脳波

覚醒時には皮質脳波は概ね $50\mu V$ 以下で $8\sim 20\text{cps}$ の低振幅速波であり、“まどろみ”状態では高振幅徐波が増加し、 $12\sim 14\text{cps}$ の紡錘波が出現し始め、睡眠に入ると

$50\sim 150\mu V$ で $3\sim 8\text{cps}$ の高振幅徐波が優勢となった。海馬は覚醒時に $3\sim 6\text{cps}$ の同期化した $200\sim 400\mu V$ の高振幅徐波が特徴で、睡眠が深まるにつれて低振幅速波が混入した。

視床下部は覚醒と睡眠に著差を認め難く、通常 $10\sim 20\text{cps}$ と $4\sim 13\text{cps}$ を示す箇所で大別され、共に $10\sim 40\mu V$ 程度であった。脳幹、網様体の覚醒時脳波は $10\sim 30\mu V$ で $8\sim 20\text{cps}$ であり、睡眠時は $10\sim 40\mu V$ で $8\sim 15\text{cps}$ の波であった。

B) 絶食及び後食時の脳波

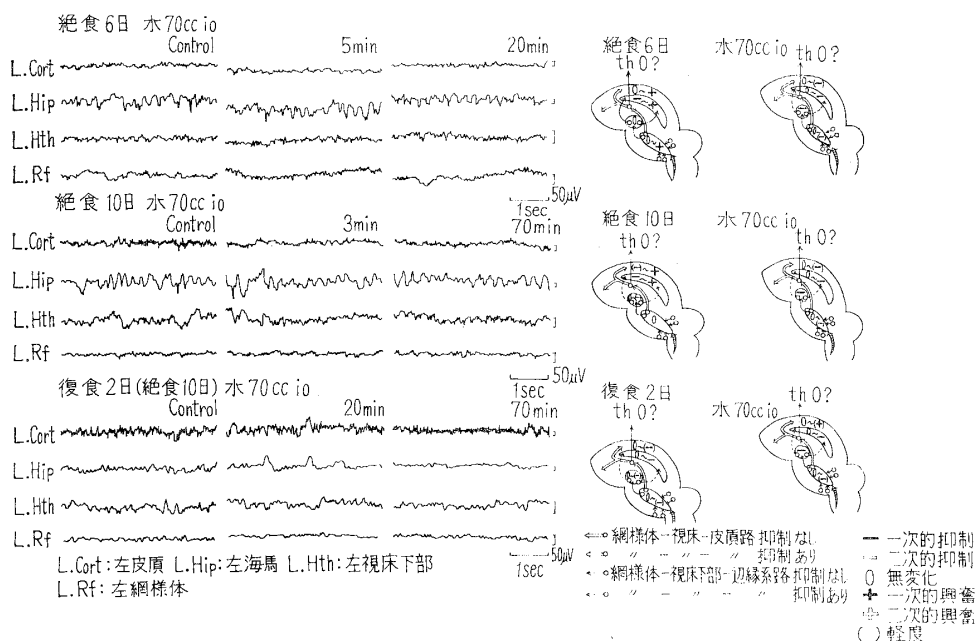
1) 絶食6日家兎脳波

皮質は覚醒波が主流をなし、振幅 $40\mu V$ で周波数は 20cps 位であった。海馬覚醒波は平均周波数 4cps 平均振幅 $150\mu V$ で、常食対照群の平均数 4.5cps $280\mu V$ より減少していた。視床下部の平均振幅は $13\mu V$ で、常食対照群では $17\mu V$ であった。周波数は殆ど差がなかったが絶食群は稍々徐波化していた。脳幹網様体では絶食・常食ともに周波数平均 14cps で、振幅も $12\mu V$ で常食群の $15\mu V$ と有意の差はなかった。家兎の体重は平均 700g 減少したが覚醒状態が続き、人間の存在になほ恐怖を示した。但し自動運動は減退し反射機能も僅に低下する傾向を認めた(図2参照)。

2) 絶食10日家兎脳波

皮質脳波は絶食6日と差はなく、周波数は $15\sim 30\text{cps}$ の間で動揺が多かった。海馬覚醒波は平均周波数 4cps

図 2



平均振幅 $60\mu\text{V}$ と低下した.

視床下部・脳幹網様体ともに絶食 6 日の家兎群と有意の差は認められなかった。家兎体重は平均 850 g 減少し、覚醒状態であつたが人間の存在に左程反応を示さなかった。自動運動は減退し、反射機能も低下した。この際 20%ブドウ糖 30cc 静注を行つても各部位の脳波に著変はなかった(図 2 参照)。

3) 豆粕混入水 50~100cc 胃内注入家兔脑波

皮質では覚醒波が多く、海馬では振幅減少の傾向にあり、周波数も少々減少した。視床下部では波が規則的となり徐波化し、振幅も少々高めとなつて安定化した。又時に紡錘波を認めた。脳幹網様体は覚醒波が主流をなした。家兎は自動運動が減少した状態であつたが覚醒しており、反射も保たれていた。人間の存在に余り恐怖を示さなかつた(図2参照)。

4) 絶食10日・復食2日目の家兎脳波

皮質は覚醒波が主流であるが紡錘波の混在は絶食家兎より多かつた。海馬に覚醒波が認められる時に皮質では“まどろみ”パターンのことがあり、又この逆の場合も存在し、所謂皮質と海馬の脳波上の不对応を示した。海馬の振幅は低下傾向にあり、視床下部は著変がなかつたが豆粕混入水を胃内に注入すると少々徐波化した。脳幹網様体では絶食のものと著変はなかつた(図2参照)。

C) 薬物投与時の家兎脳波

1) chlordiazepoxide (5 mg/kg及 ϕ 5 mg/kg追加) 投与時脳波

皮質は60分迄は15~20cps で20~40 μ V の波に紡錘波が混在し、時に4~7 cps の睡眠波が現れた。海馬では規則的な高振幅徐波に不規則波が混在し振幅は低下し始

め $100\mu\text{V}$ 程度となつた。薬剤を追加して長時間かけると平坦化し、且つこの時皮質は速波を呈するという奇妙な現象を呈した。この際家兎は覚醒状態にあり、刺激に対して反応し反射も起つた。視床下部は特異な変化を示した。即ち1分頃から $15\sim 20\mu\text{V}$ の規則的な波が群発し始め、時に棘波の出現さえ認められた。振幅は稍々増大の傾向を示し、又平均化が著明であつた。100分を越える頃から振幅は著明に増大し $25\sim 35\mu\text{V}$ に及んだ。

薬剤を追加すると紡錘波様の波が群発し鋭波の存在さえ認められることがあつた。脳幹網様体は一般的傾向として周波数が減少し、振幅は増大した後に長時間後では減少するのが観察されたが、皮質の振幅と周波数の動向とは略々平行関係にあつた(図3参照)。

2) chlordiazepoxide (10mg/kg及 $\bar{b}$ 10mg/kg追加) 投与時脳波

皮質及び脳幹網様体の脳波は少量投与時と殆ど差はなかつた。海馬は30分頃振幅が殆ど平坦になり、この際皮質には睡眠波が現われ、時に覚醒波が現われた。視床下部では5 mg/kg投与より規則的な波の群発が多かつた。振幅の増大は60分頃から著明となつた。家兎は約20分位睡眠状態となつたが、以後“まどろみ”乃至は覚醒状態であつた。刺激に対する反応はそれほど抑制されなかつたが自動運動は余り観察されなかつた。筋肉は弛緩状態を示したが高度ではなかつた。また人間の存在に恐怖を示さなかつた(図4参照)。

3) chlorpromazin (3 ~ 7 mg/kg) 投与時家兎脳波

皮質は静注後60秒以内に紡錘波と2～5 cpsの高振幅徐波が出現して睡眠パターンをとつた。

約60分以内は高振幅と低振幅の7~10cpsの波が睡眠

☒ 3

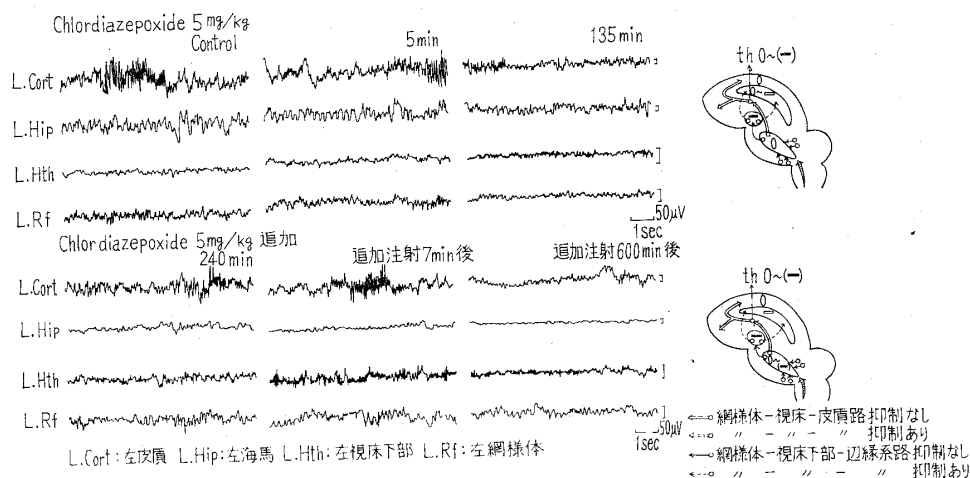


図 4

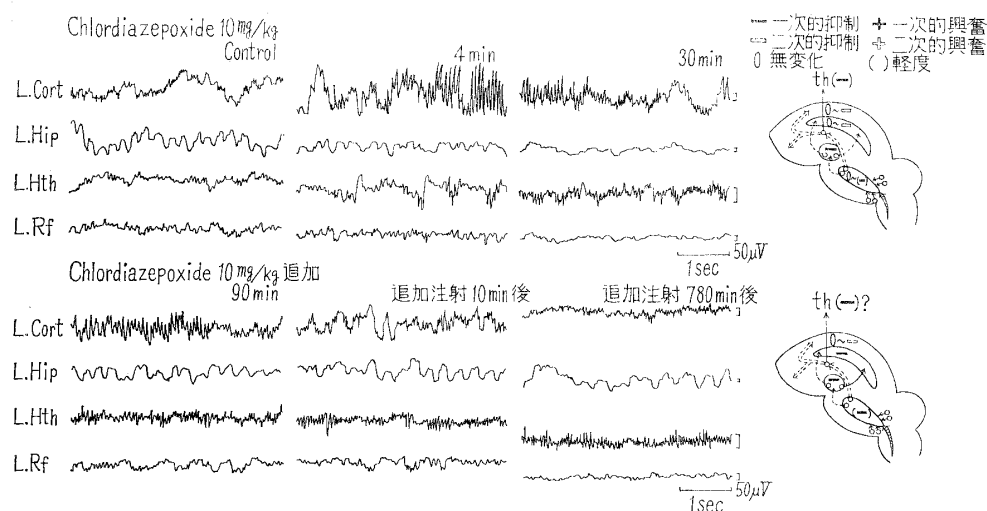
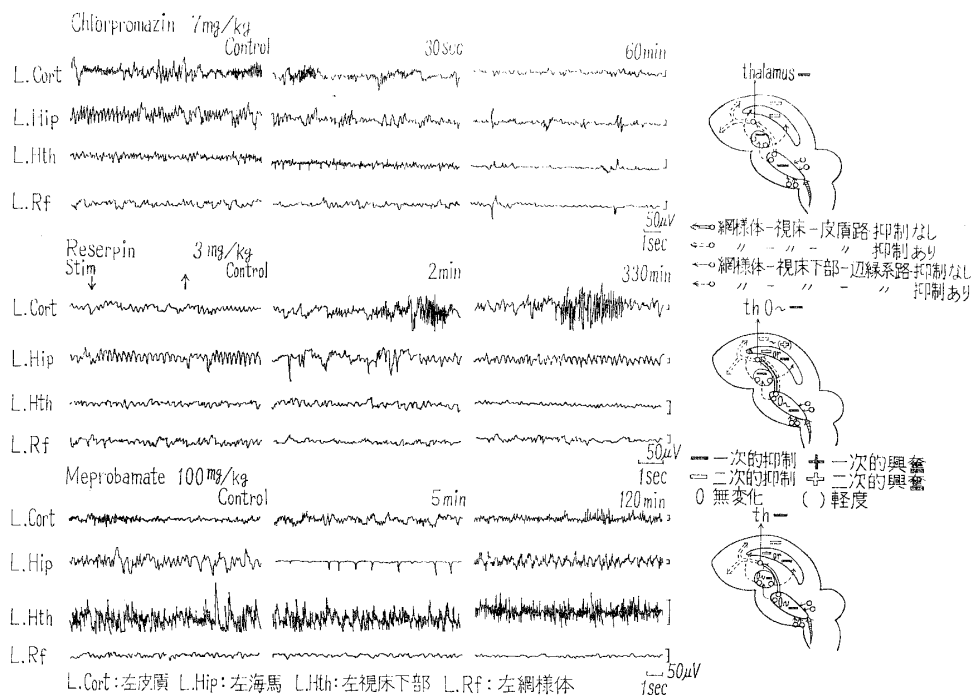


図 5



パターンに混在した。唾液分泌・呼吸数増加又は深呼吸をし、反射機能は低下した。

覚醒しても人間存在に無関心であつた。100分頃から紡錘波と高振幅徐波は劣勢となり、10～20cpsの低振幅速波が優勢となつて反射機能は回復してくるが自動運動は殆どなし得なかつた。海馬は4～7cpsの覚醒時規則波の中に低振幅速波が混在し、刺激により誘発された規則波の振幅は少々低下し3秒程度しか続かなかつた。その他突発性棘波が現れた。60分を越す頃3～5cpsの規

則波が出現するが振幅は低めか殆ど平坦化し、時に突発性棘波が出現した。視床下部の特徴は少々徐波化し、棘波又は鋭波が混在し、60分頃から振幅の平坦化が始まるか又は各々の波の振幅が平均化するのが認められた。脳幹網様体は振幅の乱れがあり徐波化するが、60分頃から振幅は低下し周波数は元に戻つた(図5参照)。

2) reserpin (1～4 mg/kg) 投与時家兎脳波

皮質では reserpin は chlorpromazin と略々同じパターンを示すが相違点としては60秒以内に低振幅速波が

現れ、次第に高振幅徐波に優位を譲るが、60分以上になると10~20cpsの低振幅速波が再び優勢となった。海馬の覚醒反応時に皮質では睡眠パターンを示すという不対応が認められた。之と逆に海馬では睡眠波の時に皮質で覚醒反応を示すこともあった。視床下部では徐波化がみられ、振幅も低下又は平坦化を示すことがあり、脳幹網様体は60分以内で徐波化と波の振幅の平均化、60分を過ぎると振幅の低下が認められた。20分~30分以内迄は反射機能は低下しているが60分頃は殆ど完全に回復した。又著しく排尿・排便をするものがあつた。30分以内は刺激に対する反応は認められなかったが、30分頃以後になると脳波上に覚醒反応が出現した。その際人間の存在を余り恐れないようであつた(図5参照)。

3) meprobamate (60~120mg/kg) 投与時家兎脳波
皮質は chlorpromazin・reserpin と60分以内では殆ど変りがなかったが高振幅徐波に混在する10~20cpsの速波の振幅は50~100 μ Vで少々高めてあつた。海馬は覚醒波が2~4cpsと緩徐化し、振幅の低下時に陽性棘波の群発が60分以内に観察された。以後振幅に著明な増減があり、又皮質が覚醒波のときに海馬では平坦になるという新・古両皮質の脳波の不対応が認められた。

視床下部では60分以後が問題で徐波化や紡錘波様のパターンの発現と波の振幅の規則化が起つた。脳幹網様体では殆ど変化なく100分頃に周波数の減少と振幅の規則化が観られた。

家兎は睡眠状態を呈して自動運動なく、反射は低下し刺激に対して覚醒し難かつた。呼吸は浅く数も少かつた。覚醒後も人間の存在に殆ど無関心であつた(図5参

照)。

D) Zn-gluconate 及び Cu-gluconate 投与時脳波

1) Zn-gluconate 10~20mg/kg (small dosis) 投与時脳波

皮質は静注後 30~50 μ V 10~25 cps の速波が 1~1.5 分間続き、次いで一過性に紡錘波混入の“まどろみ”パターンが約 1.5~10分間あり、再び速波が優勢となった。海馬の一過性の低振幅の際にも皮質は低振幅速波を示した。海馬は 1.5~10分間の一過性の“まどろみ”パターンを除いて殆ど 5 cps の覚醒波であり、10分以後振幅が大幅に増加したり又逆に一過性に低下するのが認められた。視床下部は時に皮質・海馬と共に徐波化し、又皮質が速波になり海馬が高振幅徐波になると周波数も少々増加した。この時脳幹網様体では振幅の低下が認められた。この間家兎は一過性の“まどろみ”状態を経て正常状態となり、又時に興奮状態も観察された。反射は殆ど正常であり、刺激に対する反応も変化がないか或いは反応時間の僅かな延長が認められた(図6参照)。

2) Zn-gluconate 30~70mg/kg (large dosis) 投与時脳波

皮質は small dosis より“まどろみ”状態が強く且つ長かつた。海馬の“まどろみ”パターンは60分以内では皮質のそれに先行するのが認められ、120分以上になると振幅は低下又は平坦化した。

覚醒波でも周波数は減少し 2.5~3 cps となつたが稀に周波数も振幅も増加した。視床下部では安定した12~14cpsの脳波がみられ、又逆に周波数も振幅も減少したりしたがそれは疲労困憊のものに強かつた。脳幹網様体

図 6

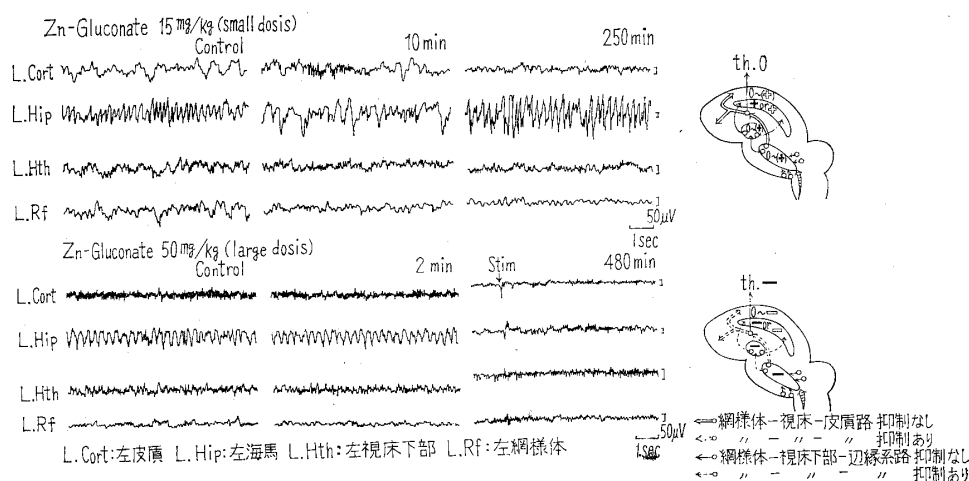


図 7

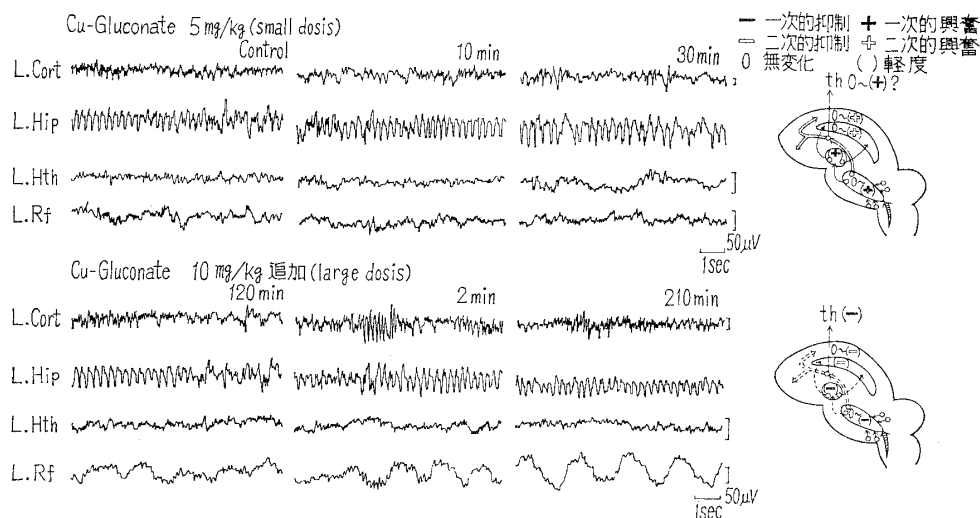


表 1 Effect pattern

	Hunger				Tranquilizer					Zn-Cu	
	Hunger	Recovery	after 10 days		Chd	Chp	R	M		Small	large
	6~10 days	water 70cc i.o.	2 days	water 70cc i.o.	5mg/kg	3mg/kg	1-4mg/kg	6-20mg/kg		dosis	dosis
Cort.	0~↑	0~↓	0~↓	0~↑	0~↓	↓	↑~↓	↓~↓	0~↑	↓~↓	↓~↓
Hip.	↓~↓	↓	0~↓	0~↓	↓	↓	↓	↓	0~↑	↓~↓	↓~↓
Hth.	0~↓	↓	0~↓	↓	↓	↓	↓	0~↓	0~↑	↓~↓	↓~↓
Rf.	0	0~↓	0~↓	0~↓	0~↓	↓	0~↓	↓	0~↑	↓~↓	↓~↓
Reflex.	±~+	±~+	±~+	±~+	±~+	±~±	±~±	±~±	+	±	±
Behaviour.	normal	normal	(drows.)	(drows.)	(drows.)	drows.	drows.	drows.	normal	(drows.)	(drows.)
() light grad.		drows.	normal	normal	normal	sleep	sleep	sleep	excit		
		normal	drows.	drows.	drows.	drows.	drows.	drows.	normal		

Chd:Chlordiazepoxide Chp:Chlorpromazin R: Reserpin M:Meprobamate. drows.:drowsiness

の周波数は減少傾向を示し、振幅も高振幅と低振幅と不定であつた。家兎は“まどろみ”状態を示し、時に睡眠状態を呈した。反射は消失しないが衰えた。自動運動は残っており、人間の存在で少々興奮することがあつた(図6参照)。

3) Cu-gluconate 4~7 mg/kg (small dosis) 投与時脳波

皮質は主として低振幅速波であつた。海馬は殆ど規則的な高振幅徐波だが振幅や周波数の変動が多く、長時間では低振幅化した。視床下部は少々速波傾向を示した。脳幹網様体では60分以内で著変はなかつたが120分頃から徐波化し、時に棘波又は鋭波の混在を認めた。

家兎は一般に正常状態を示し反射もあり自動運動も活発であつた(図7参照)。

4) Cu-gluconate 10mg/kg追加 (large dosis) 投与時

脳波

皮質に高振幅徐波が比較的多くなり、時に網様体の発作性高振幅徐波と同時に皮質も高振幅徐波が現れた。海馬は振幅の低下乃至平坦化が著明で、而も他の部分の波より異常が早期に発現した。視床下部では徐波傾向となり、脳幹網様体でも平坦化した。又時に棘波の混在も認められた。家兎は一般に正常状態で、反射も保たれ人間の存在に恐怖を示した(図7参照)。

実験成績に見る如き皮質・海馬・視床下部・脳幹網様体の脳波に対する絶食及び向精神薬・亜鉛・銅の効果パターンをまとめて表1に示した。

IV. 総括並びに考按

絶食家兎の皮質脳波は予想に反して覚醒状態が主体をなしている。実験成績に観る如く皮質・視床下部・脳幹網様体の脳波は周波数・振幅ともに変化がないか僅かに低下減少するだけで常食の家兎との著差は認め難い。但し海馬のみは周波数減少と振幅の著明な低下を示している。諸種薬物適用の際に海馬は最も敏感に然も明確に反応する場所である。

Magoun³⁾の予想と提案、更に時実⁴⁾⁵⁾⁶⁾の裏付けに見る如く網様体一新皮質系の低振幅速波は注意集中を行う知覚や連合の働きに関係し、他方辺縁系の高振幅徐波が感動的色彩・情動発現に関係ありとするならば、臨床的に吾教室で行つて好成绩を得ている絶食療法は視床下部一辺縁系(殊に海馬)を機能低下に導いて患者の過度な情動発現を抑制低下させ、而も視床下部の自律機能を調節し、又ホルモン分泌に関連して生体に新たな動的平

衡状態を作り出すものであろう⁷⁾⁸⁾。この際新皮質への視床下部からの賦活作用が網様体—新皮質という経路の賦活作用より弱いので新皮質と脳幹網様体の脳波には変化が現れ難いか僅かな変化に止まるのであろう。

豆粕混入水を絶食家兎の胃内にゾンデで注入したときの摂食中枢である視床下部外側核の脳波は周波数が減少して振幅は高めとなり規則的となる。古くから摂食・飽食中枢に関する報告があるが、最近ではAnandとBroback (1951)⁹⁾の視床下部外側核破壊鼠が摂食しなくなる実験や、DelgadoとAnand (1953)¹⁰⁾、Larson (1954)¹¹⁾の視床下部外側核刺激による過食になる実験と照し合えると興味深い。著者の実験では絶食家兎の胃内に水を注入して膀胱させることにより視床下部外側核 (feeding center) の脳波は安定もしくは抑制の成績であつた。この際皮質と海馬は覚醒波が主流をなしているが、海馬では特有の高振幅徐波の周波数が少々減少し、且つ振幅も低下するという結果を得たのは絶食及び摂食に関しての視床下部—辺縁系の連関を想定せしめるものである。10日間絶食後復食2日の視床下部脳波は絶食家兎の胃内に豆粕混入水を注入した状態と少々似ている。但し皮質と海馬とで脳波上不对応、即ち海馬が“まどろみ”パターンでありながら皮質は覚醒波を示すことがあつた。之は網様体—新皮質系と視床下部—辺縁系の興奮の差と賦活系が別個であること、更に海馬自身の代謝の衰退が未だに回復し難くてそうした状態を呈するのか不明であるが、この脳波所見の如く網様体—新皮質系の機能の亢進又は保存と視床下部—辺縁系の機能の低下は、九嶋・長谷川が述べている様に精神身体症患者は絶食後半期から復食期にかけて心理的に爽快な気分になり、且つ自律神経症状が消失することと考え合えると興味あることである。

chlordiazepoxideの基礎的実験は殆ど発表されていない。chlordiazepoxideは臨床的には精神身体症の2～3の症状を消失せしめることがあるが¹²⁾¹³⁾、中川¹⁴⁾はchlordiazepoxideの注射で皮質脳波は網様体や視床下部に比べて視床下部後部刺激による覚醒反応が弱められ、又海馬・扁桃核の刺激による発作発射の閾値が上つていと報告した。

その他亀田¹⁵⁾・渡辺¹⁶⁾等は臨床的に皮質波が速波化・同期の規則化・棘波の出現という結果を得ている。亀田¹⁷⁾は臨床的に約20 cpsの速波が前頭及び中心領野に著明に認められるとし、barbiturateやmeprobamateの場合との類似を指摘している。著者の実験に依ると比較

的短時間網様体の抑制に伴う皮質の抑制があり、視床下部では早期に発現する振幅の規則化に続いて紡錘波が出現するという抑制反応を認めた。

之に対して絶食によつては皮質・視床下部脳波は強い影響をうけなかつたが、豆粕混入水の胃内注入で視床下部外側核が抑制された。海馬は皮質と明らかに不对応を示し、皮質が低振幅速波のときに視床下部の抑制に従つて急激に平坦化した。この海馬の抑制反応は絶食の抑制反応と類似していた。それ故著者はchlordiazepoxideは網様体・視床下部を一次的に安定化するか若しくは抑制し、二次的に皮質を極く軽度抑制し、海馬を高度に抑制するものでその際の網様体の抑制は僅少であると考え。臨床的に自律神経作用がないのは少量投与であり、中枢において交感・副交感神経の不均衡を取り除いて安定化する程度に止まるためか、又交感・副交感いずれか優位の方に対して選択的に抗ノルエピネフリン作用・抗セロトン作用を緩徐に招来し、ひいては辺縁系に於ける強度の緊張を解放するためかもしれない。因みに海馬では視床下部に規則的な抑制波・紡錘波が現れている時に海馬に特有な覚醒時高振幅徐波は振幅が小となっている。臨床的には少量投与のため皮質は殆ど抑制されず、視床下部—辺縁系が主として抑制されるので皮質は覚醒状態を示し意識活動に支障を来たさないのであるまいか。表1に見る如くchlordiazepoxideの効果パターンは絶食の効果パターンと類似しているが、絶食の方はchlordiazepoxideより作用が緩徐であり然も網様体—新皮質系への作用が軽度であるので臨床的にもよりよい効果を得ているものと思われる。

chlorpromazinの中枢作用機序は脳幹網様体賦活系抑制の説明が多い¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾。皮質波に対するchlorpromazinの作用についてDas等²⁶⁾はサルで3 mg/kg静注で δ 波と睡眠紡錘波が交代すると述べ、Kopeloff等²⁷⁾もサルで2～5/secの高振幅徐波と棘波・鋭波の出現を認めている。猿橋²⁸⁾及びGangloffとMonnier²⁹⁾は家兎で、熊谷等³⁰⁾・大町³¹⁾はクラーレ猫、横田³²⁾は猫で之を認めている。間脳・視床下部に対する作用はDasgupta et al²⁵⁾の実験結果の如く急性に除皮質した猫の仮性怒りは250 mg/kgのchlorpromazinで消失し、間脳猫では更に感受性が増す。無傷動物で同効果を得るに3～5 mg/kg必要で之は視床下部に対するchlorpromazinの抑制作用を示している。小沢³³⁾・小林²²⁾も視床下部に対してchlorpromazinが脳波上抑制すると述べている。辺縁系についてKillam and Killam³⁴⁾はchlorpromazin

が電気刺激による規則的高振幅徐波を低振幅徐波に変え覚醒反応を著明に抑制すると述べている。萩生³⁵⁾は脳弓電気刺激により海馬に現れる発作放電はchlorpromazinで抑制されると報告している。又時実³⁶⁾は chlorpromazin が視床下部前部—旧皮質系と視床下部後部—古皮質系の賦活閾値を高めて旧・古皮質系の機能を低下させると述べている。著者の実験からも chlorpromazin が一次的に網様体及び視床下部を抑制し、二次的に網様体—新皮質と視床下部—海馬の機能を抑制するという成績が得られた。精神身体症に好成績を得ている絶食では網様体—新皮質系は殆ど無変化で視床下部—辺縁系のみが抑制されるのに対し、精神身体症に効果がなかった chlorpromazin では前記4部位全てが一次的及び二次的に抑制されたことは精神身体症の薬物治療に一指針を与えるものである。

reserpin 適用時の脳波について Rinaldi と Himwich³⁷⁾ は家兎の1 mg/kg 静注で脳幹網様体を刺激して覚醒パターンが持続するが行動では鎮静作用を示し、之はアトロピンによる脳波と行動の分離とは逆の分離であると述べている。Wiklar²⁴⁾ は reserpin が静穏・鎮静と共に自律性および体温調節機能に変化を及ぼすことと、末梢性に抗アドレナリン作働性と抗コリン作働性を増強しないことから交感神経に対する中枢抑制作用をもつと述べている。又 Plummer 等³⁸⁾ も家兎やサル・犬の行動・自律性反応に及ぼすreserpinの抑制作用は視床下部に対する抑制であるとしている。著者の脳波実験結果は諸家の成績と^{29) 30) 31) 39) 40) 41) 42)} 殆ど同じであつたが、熊谷等³⁰⁾ が示したように皮質と海馬の脳波の不对応が認められた。脳幹網様体は脳波の振幅が平均して下降し、且つ少々徐波化していた。辺縁系について Mac Lean 等⁴³⁾ は猫で1 mg/kg 静注により海馬に2.5～3.5 cpsの波が持続したと述べている。高木⁴⁴⁾ は reserpin が扁桃核—海馬間の求心路を抑制する結果を得た。著者の実験成績から reserpin 静注当初視床下部を抑制し、次いで海馬をも抑制した。又一方上行賦活系に連なる視床及び汎性視床投射系を少量で賦活し大量で抑制するという結果が得られた。

meprobamate に関するこの方面の研究は reserpin や chlorpromazin に比して少い。Hendley 等⁴⁵⁾ や大町³¹⁾ は meprobamate 40mg/kg 静注で皮質と視床の振幅の増大と周波数の減少、80～120mg/kg 静注で高振幅徐波と著しい筋弛緩を認めている。Hendley 等⁴⁵⁾ はまた120 mg/kg 静注で皮質・視床・尾状核・視床下部に緩徐化し

た紡錘波が現れ、特に視床に於て著しいと述べている。佐々木⁴⁶⁾ は meprobamate 静注により脳波で紡錘波・高振幅徐波・音刺激に対する覚醒反応抑制があり、一般状態は Behavioural rest 状態 だつたが自動運動や体位整復は可能とし、脳波や行動からも視床・視床下部等の情動機構に関係をもつとしている。情動機構に関連して辺縁系に対しては熊谷等³⁰⁾ が示した様に、クラーレ猫に meprobamate を適用して網様体・視床下部に電氣的刺激を与え、扁桃核・海馬に誘発される反応閾値を検すると軽度の上昇が認められる。又海馬自身の変化は1～1.5 g/kg 腹腔内投与で海馬覚醒波は崩れて速波が重畳し、60分頃再び徐波が現れるとしている。前述の如く meprobamate は視床に対する抑制効果著しく、網様体に対しては少量で効果なく、多量では特殊系・非特殊系を含めて抑制効果があり、視床下部の周波数は減少し且つ紡錘状の波が現れたのは抑制反応であり、皮質・海馬には強い抑制効果が現れた。

reserpin・meprobamate はともに chlorpromazin 程ではないにしても網様体—新皮質系と視床下部—辺縁系の両方を抑制してしまうが chlordiazepoxide は網様体—新皮質系を安定化もしくは軽度抑制するが、視床下部—辺縁系に対しては強く抑制した。

然も臨床報告も chlordiazepoxide が前3者に比して精神身体症に効果があり、実験成績でも chlordiazepoxide は絶食及び復食時家兎脳波所見と類似の結果を得ている。

Zn-gluconate 投与による各臓器の摂取量については諸家^{47) 48) 49) 50)} の報告があり、脳では脳下垂体が最も摂取率が高く他は低値を示している。又九嶋・中山⁵¹⁾ の発表では海馬の ⁶⁵Zn 含有量の変化は chlordiazepoxide で有意増加、絶食及び絶食後復食で増加傾向を示している。脳波実験では少量投与では約1～10分に皮質と海馬に睡眠波・“まどろみ”波が現れ、やがて皮質は覚醒パターンを示し海馬は振幅が約2倍に増大し刺激状態と観られる波が現れたり、逆に振幅が低下したりした。海馬の高振幅覚醒波を与える Zn-gluconate の量は概ね50mg/kgが限度であつたが確定的とはいえない。視床下部脳波も1～10分間は少々徐波化するが、やがて再び速波化すると皮質及び海馬に覚醒反応が現れてきた。これは Zn 少量投与により視床下部が海馬に対して賦活作用をもつことを予想させる。網様体は皮質と共に主に覚醒波を示すところから殆ど影響されないか、僅かに興奮を示すかであろう。大量投与によつて視床下部は抑制される。

この際刺激による覚醒反応を行つても海馬が殆ど振幅の低下が平坦を示しているのは、海馬自体の機能低下のみならず視床下部の機能低下にもよるものであると考えられる。

Cu-gluconate 静注による脳波実験は文献に見出されない。Cu 負荷による白岩⁵²⁾鈴木⁵³⁾の排卵実験が示す如く Cu は間脳一下垂体系を賦活するといわれる。著者の実験では視床下部の脳波は少量投与で稍々速波傾向を示し、大量投与では徐波化した。海馬は視床下部の脳波パターンの動向にほぼ平行していた。脳幹網様体は少量投与で棘波や速波の出現があり、大量投与では徐波化した。皮質は脳幹網様体に平行し、少量投与で覚醒波、大量投与で稍々“まどろみ”パターンを示した。Cu 及び Zn は少量投与では刺激的であるか作用欠如し、大量投与乃至は長期間投与では抑制的であるが、之は量の問題だけではなく、血液・脳関門により摂取制限をうけることや、大量や長時間の投与ではこの関門を障害するためと考えねばならない。然し血液・脳関門のない脳下垂体や視床下部の一部の脳波変化が他の部分より著明でないことから脳各部の感受性の点も考慮せねばなるまい。

V. 結 論

著者は精神身体症に対する絶食療法並びに向精神薬・感情調整薬の作用機序を検する目的で、家兎を用いてその絶食時脳波と絶食後復食時の脳波と行動及び向精神薬・感情調整薬・Zn-gluconate・Cu-gluconate を静脈注射した際に於ける脳波と行動の変化を観察し次の如き結果を得た。

1) 絶食6～10日の家兎の脳波は覚醒状態のパターンが主流をなしていた。但し海馬のみは周波数の減少と著明な振幅の低下をみた。即ち視床下部一辺縁系が主として機能の低下を起した。絶食家兎の胃内に水を注入した際の視床下部外側核(摂食中枢)の脳波は安定化するか又は抑制のパターンとなった。復食家兎の脳波は皮質・深部脳波とも絶食10日の家兎脳波に類似していた。

2) chlordiazepoxide は視床下部一辺縁系を抑制するが、脳幹網様体一皮質系は少量投与では作用せず大量投与で抑制した。

3) chlorpromazin 3～7 mg/kg 静注により脳幹網様体一皮質系と視床下部一辺縁系の2大系統が抑制されるので皮質脳波と深部脳波はすべて抑制された。reserpin 1～4 mg/kg 静注は視床下部を抑制し次いで海馬をも抑制した。又上行賦活系に連なる視床及び汎性視床投射系を少量で賦活し大量で抑制した。meprobamate は視床

に対する抑制効果があり、網様体に対しては大量で特殊系・非特殊系を含めて抑制効果を示し、皮質と海馬を二次的に抑制した。

4) Zn-gluconate 及び Cu-gluconate は各々少量で皮質脳波・深部脳波を無変化又は興奮に導き、大量では全てを抑制した。

5) 臨床的に精神身体症に対して効果がある絶食及び chlordiazepoxide の投与によつて海馬と視床下部は抑制されたが皮質と網様体は比較的影響されず、臨床的に効果が少ない chlorpromazin reserpin meprobamate は前記4部位を殆ど抑制した。

以上の結果から家兎脳波に与える薬物の影響を調べることは、精神身体症の治療に用いられる向精神薬・感情調整薬のスクリーニングテストになし得るのではないかと考えられる。

文 献

- 1) 長谷川直義：産婦の実際，10：995，1961。— 2) Sawyer, C.H., Everett, J.W. and Green, J.D.: J. Com. Neurol, 101：801, 1954。— 3) Magoun, H.W.: The Waking Brain. 109, Charles C. Thomas. Publisher springfield. Illinois, U.S.A. Copyright 1958。— 4) 時実利彦：最新医学，13：27, 1958。— 5) 時実利彦：医学の歩み，31：259, 1959。— 6) 時実利彦：日本生理学会雑誌，23：449, 1961。— 7) 九嶋勝司：日本内分泌学会東部部会誌，1：62, 1957。— 8) 小川正典：産婦の世界，10：271, 1958。— 9) Anand, B.K. and Brobeck, J.R.: J. Neurophysiol. 15:421, 1953。— 10) Delgado, J. M.R. and Anand, B.K.: Amer. J. Physiol. 172：162, 1953。— 11) Larson, S.: Acta Physiol. scand 32 Suppl. 115, 1, 1954. Ibid. 40：367, 1957。— 12) 九嶋勝司 長谷川直義・大友泰郎：産と婦，29：178, 1961。— 13) 九嶋勝司・長谷川直義・中山千冬：産婦の実際，10：833, 1961。— 14) 中川園子：精神神経学雑誌，64：452, 1962。— 15) 亀田英明：臨床脳波，3：172, 1961。— 16) 渡辺位：臨床内科小児科，17：499, 1962。— 17) 亀田英明：Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica. 16：15, 1962。— 18) Terzian, H.: Rass. neurol. veg. No. 4—5, 211, 1952。— 19) Basmajian, J.V. and Szatmari, A.: Arch. Neurol. psychiat. chicago. 73：224, 1955。— 20) Turner, M., Berard, E., Turner, N. and Franco, N.: Electroenceph. clin. Neurophysiol. 8：25, 1956。— 21) Bradley, P.B. and Hance, A.J.: J. Physiol. 129：50, 1955。— 22) 小林竜男：日本医学会15回総会学術集会記録，2：334, 1959。— 23) Hiebel, G., Bonvallet, M. and Dell, P.: Sem. Hôp. Paris. 30：2346, 1954。— 24) Wiklar, M.D.: The relation of Psychiatry

to Pharmacology. 206, The Williams and Wilkins Company, Baltimore 2, Md., U.S.A. copyright, 1957. — 25) *Dasgupta, S.R. and Werner, G.*: Arch. int. Pharmacodyn. 97 : 149, 1954. — 26) *Das, N.N., Dasgupta, S.R. and Werner, G.*: Bull. Calcutta Sch. trop. Med, 1 : 5, 1954. — 27) *Kopeloff, L.M., Chusid, J.G. and Kopeloff, N.*: Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 90 : 282, 1955. — 28) 猿橋敏雄：京都府立医誌, 67 : 1, 1960. — 29) *Gangloff, H. and Monnier, M.*: Helv. physiol. acta. 15 : 83, 1957. — 30) 熊谷洋・福原武彦・大塚恭男・田村正昭：日本薬理学会雑誌, 54:13, 1958. — 31) 大町彰二郎：福岡医誌, 50 : 1489, 1959. — 32) 横田俊二：日本薬理学会雑誌, 55 : 966, 1959. — 33) 小沢俊次：総合研究報告集録医学及薬学編, 237, 1956. — 34) *Killam, E.K. and Killam, K.F.*: J. Pharmacol. 116 : 35, 1956. — 35) 萩生規矩夫：総合研究報告集録医学及薬学編, 94, 1959. — 36) 時実利彦：日本生理学会雑誌, 21 : 903, 1959. — 37) *Rinaldi, F. and Himwich, H.E.*: Ann. N.Y. Acad. Sci. 61 : 27, 1955. — 38) *Plummer, A.J., Earl, A., Schneider, J.A., Trapold, J. and*

Barrett, W.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 59 : 8, 1954. — 39) *Monroe, R.R., Heath, R.G., Mickle, W.A. and Miller, W.*: Ann. N.Y. Acad. Sci. 61 : 56, 1955. — 40) *Chusid, J.G., Kopeloff, L.M. and Kopeloff, N.*: Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 88 : 276, 1955. — 41) 堀 信行：精神神経学雑誌, 62 : 191, 1960. — 42) 田沢和内：日本薬理学会雑誌, 53 : 759, 1957. — 43) *Mac Lean, P.D., Flanigan, S., Flynn, J.P., Kim, C. and Stevens, J.R.*: Yale J. Biol. Med. 28 : 380, 1955. — 44) 高木博司：日本薬理学会雑誌, 55 : 134, 1959. — 45) *Hendley, C.D., Lynes, T.E. and Berger, F.M.*: Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 87 : 608, 1954. — 46) 佐々木司郎：日本薬理学会雑誌, 55 : 556, 1959. — 47) 松本善也：東京女子医大誌, 29 : 777, 1959. — 48) 白木嗣彦：大阪市立医大誌, 8 : 1415, 1959. — 49) 三輪卓爾：東京医学雑誌, 67 : 654, 1959. — 50) 大塚長康：解剖学雑誌, 34 : 408, 1959. — 51) 九嶋勝司・中山干冬：第4回精神身体医学会発表, 未掲載. — 52) 白岩志郎：日産婦誌, 12 : 1449, 1960. — 53) 鈴木雅洲：日産婦誌, 13 : 461, 1961.

(No. 1793 昭39・10・27受付)