

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本薬物脳波学会雑誌 (2002.07) 4巻1号:27～29.

ビペリデンによって誘発されるラットの行動変化 ポリグラムを用いた検討

田村義之, 田端一基, 石丸雄二, 石本隆広, 尾森伸行, 遠藤拓郎, 千葉茂, 本間研一

# ビペリデンによって誘発されるラットの行動変化 —ポリグラムを用いた検討—

旭川医科大学医学部精神医学講座<sup>1)</sup>  
北海道大学大学院・医学研究科・統合生理学講座<sup>2)</sup>

田村義之<sup>1)</sup>、田端一基<sup>1)</sup>、石丸雄二<sup>1)</sup>、石本隆広<sup>1)</sup>、尾森伸行<sup>1)</sup>、  
遠藤拓郎<sup>2)</sup>、千葉 茂<sup>1)</sup>、本間研一<sup>2)</sup>

## Polygraphic study of the effects of Biperiden administration on behavioral changes in rats

Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College<sup>1)</sup>  
Department of Physiology, Division of Physiological Science, Hokkaido University Graduate  
School of Medicine<sup>2)</sup>

Yoshiyuki Tamura<sup>1)</sup>, Kazuki Tabata<sup>1)</sup>, Yuji Ishimaru<sup>1)</sup>,  
Takahiro Ishimoto<sup>1)</sup>, Nobuyuki Omori<sup>1)</sup>, Takuro Endo<sup>2)</sup>,  
Shigeru Chiba<sup>1)</sup>, Ken-ichi Honma<sup>2)</sup>

### はじめに

せん妄の有病率は一般入院患者の10~20%、術後せん妄については20~30%、また老人病院や救急病院では約40%に増えるといわれており、とくに老年期の精神疾患のなかでは、もっとも頻度の高い病態として、その治療および予防は大きな課題である。その病因は多因性であり、一瀨ら<sup>1)</sup>は直接原因、誘発因子、および準備因子に分類しているが、薬物によるせん妄は直接因子に含まれ、なかでも抗コリン薬がせん妄を誘発しやすいことはよく知られている。アセチルコリン系の機能障害がせん妄の有力な原因の一つであることは、せん妄が高齢者に多く、加齢によってアセチルコリン放出能が低下すること、抗コリン薬以外の病因で起きたせん妄に対してもアセチルコリン神経伝達を増強するコリンエステラーゼ阻害薬が有効であることなどの報告によっても示唆されている。しかし、その発現機序は十分に解明されてはおらず、今回我々はせん妄の神経生理学的機序を明らかにする目的で、予備的研究として中枢性抗コリン薬の一つであるビペリデンの投与によって誘発されるラットの行動変化をポリグラムを用いて検討した。

### 対象と方法

実験には Wistar 系雄性ラット7匹を使用した。電極の装着は、ペントバルビタール麻酔下

で脳定位固定装置を用いて行い、右側大脳皮質運動野と小脳皮質に相当する頭蓋骨にネジ電極を装着し、後者を基準電極とした。また、眼球電位図(EOG)記録のために、銀線電極を左側眼球の外眼窩および内眼窩に、筋電図(EMG)記録のために後頸筋に装着した。薬物は、投与時刻を18時から20時の間に設定し、ラット5匹に対して乳酸ビペリデン40mg/kgを、対照群としてラット2匹に対して Saline 2ml を腹腔内投与した。記録はデジタル多用途脳波計を用い、薬物投与前30分、投与後120分について、行動を観察しながらVTRと同時にポリグラムを記録した。ラットに行動変化の認められた脳波部位について、キッセイコムテック社製 ATALAS を用い、単位時間5.12秒を1エポックとして、各行動変化に対して、それぞれアーチファクトの混入していない10エポックを視察的に抽出した。 $\delta$  (0.5-4.0Hz)、 $\theta 1$  (4.0-6.0Hz)、 $\theta 2$  (6.0-8.0Hz)、 $\alpha 1$  (8.0-10.0Hz)、 $\alpha 2$  (10.0-13.0Hz)、 $\beta$  (13.0-30.0Hz)の6周波数帯域ごとに、高速フーリエ変換によるパワースペクトラム解析を行い、相対パワー値の平均値を算出した。

### 結果

1. ビペリデンの投与によって誘発される行動変化  
ビペリデン投与により、以下の2つの状態が交互に繰り返して出現することが認められた。①

Hyperactive state といえる易刺激的な状態で、ピペリデン投与数分後から出現した。落ち着きなく、かつ、素早い動作で移動したり (rapid walking)、やや低い姿勢で床や箱の隅をかき回る行動 (excessive random sniffing/searching)、あるいは後ろ向きに歩く (retropulsion) などが観察された。②Hypoactive state といえる状態で、突然一点を凝視したまま静止したり (motor arrest)、半閉眼でほとんど眠っているようにみえる状態 (drowsiness) が観察された。持続時間は投与直後には Hyperactive state が数十秒と長く続き、数秒程度の Hypoactive state (motor arrest) が散発的に出現していた。時間経過とともに徐々に Hypoactive state の持続時間が数十秒と延長する傾向が認められ、投与後 90 分以降になると drowsiness が観察された。

## 2. 各行動変化のポリグラム所見

Biperiden あるいは Saline 投与前の覚醒時では、7~8 Hz で比較的低振幅の脳波が連続的に出現しており、速い眼球運動と高振幅の筋電図が認められた。

Hyperactive state では、脳波は wakefulness に比較して、やや振幅が大きくなっており、約 8 Hz の脳波に、約 4 Hz の  $\delta$  帯域の徐波が散発的に混入していた。しかし、速い眼球運動は増加しており、筋電図の振幅も増加していた。

Hypoactive state、特に motor arrest のポリグラムでは脳波は  $\delta$  帯域の high voltage slow wave が優位に出現しており、筋電図の振幅低下が認められた。しかし、速い眼球運動はピペリデン投与前の覚醒時や Hyperactive state に比べると少ないものの、かなりの頻度で認められた。また、約 90 分以降になると、脳波はさらに徐波化と振幅の増大がみられ、一部に spindle の混入も認められた。その際には速い眼球運動はほとんど認められなかった。

## 3. 脳波パワースペクトル解析

薬物投与前および Saline 投与後の覚醒状態にはほとんど変化がなく、 $\theta 2$  帯域 (6.0-8.0Hz) のパワーが優位に認められた。Hyperactive state では  $\delta$  帯域 (0.5-4.0Hz) のパワーが優位になっており、また、 $\theta 2$  帯域のパワー減少、 $\alpha 1$  帯域 (8.0-10.0Hz) のパワー増加の傾向が認められた。 $\beta$  帯域 (13.0-30.0Hz) のパワーについては明らかな変化は認められなかった。Hypoactive State では、さらに  $\delta$  帯域パワーの優位が顕著になり、 $\theta 2$  帯域および  $\alpha 1$  帯域パワーは減少した。

## 考察

ラット腹腔内へのピペリデン投与により Hyperactive state と Hypoactive state を交互に繰り返す異常行動が出現した。こうした行動変化は、ヒトのせん妄において不穏や興奮がみられる Hyperactive Delirium、不活発で傾眠傾向を示す Hypoactive Delirium、それらの臨床像が移行を示す Mixed type に類似していた。ポリグラム所見および脳波パワースペクトル解析の結果からは、Hyperactive state では活発な行動がみられるにもかかわらず、覚醒水準の低下を示唆する  $\delta$  帯域の増加がみられ、その一方で中枢神経系の興奮を示唆する基礎律動の速波化 ( $\alpha 1$  帯域の増加) や速い眼球運動の増加、持続的な筋放電が認められた。Hypoactive State のポリグラム所見では、脳波は Hyperactive state よりもさらに  $\delta$  帯域が優位であり、NREM 睡眠の Stage 1 あるいは Stage 2 に類似していたにもかかわらず、急速眼球運動が認められた。渥美<sup>2)</sup>、小島ら<sup>3)</sup>は、健康人に Biperiden を投与した際、delirious state と呼ばれる夢様の体験を伴う意識変容状態がみられ、この時、 $\alpha$  波が減少して  $\theta$  波や  $\beta$  波が出現する低振幅で不規則な脳波パターンに、持続的な筋活動と大きく速い眼球運動が出現すること、delirious state が回復したあとも NREM 睡眠時に早い眼球運動が出現すること (dissociated stage 1 with REM) を報告している。また、Tachibana ら<sup>4)</sup>は振戦せん妄出現時に、筋放電の抑制を伴わない REM 睡眠 (stage 1-REM with tonic EMG) が出現することを報告している。今回の結果は、これらヒトのせん妄時に認められるポリグラム所見と極めて類似していると考えられた。また、ヒトのせん妄、とくに Hyperactive Delirium の発現には覚醒水準が比較的高い状態において速い眼球運動が駆動されることが重要であると指摘されており<sup>3,5)</sup>、本研究で認められた Hyperactive state および Hypoactive state の発現様式には覚醒水準の変化が関与している可能性がある。

## まとめ

ピペリデン投与によって誘発されるラットの行動変化とポリグラム所見は、ヒトのせん妄に類似することが示唆された。

文献

- 1) 一瀬邦弘、田中邦明、長田憲一ほか：高齢者せん妄治療の実際・薬物療法を中心に。老年精神医学雑誌, 3 : 1201-1210 (1992)
- 2) 渥美義賢：中枢性抗コリン剤による意識変容状態の臨床生理学的研究；覚醒時（昼間）および睡眠時（夜間）の両面からの検討。御茶ノ水医学雑誌, 30 : 155-167 (1982)
- 3) 小島卓也, 渥美義賢ほか：覚醒と睡眠からみた意識変容状態；中枢性抗コリン剤のbiperiden投与について。精神医学, 25:197-206 (1983)
- 4) Tachibana M, Tanaka K, et al.: A sleep study of acute psychotic states due to alcohol and meprobamate addiction. In *Advances in sleep research*, Vol. 2, ed. by Weitzman ED, 177-205, Spectrum Pub., Jamaica, New York (1975)
- 5) 千葉 茂：せん妄の神経生理学的側面。老年精神医学雑誌, 9(11) : 1294-1303 (1998)

Abstract

In order to elucidate the neurological mechanisms of delirium, we administered the anticholinergic drug biperiden (40 mg/kg i.p.) to 5 adult male rats and examined the resulting polygraphic recordings (EEG, EMG, and EOG) for 2 h following injection. Treated rats alternately demonstrated two types of behavioral change; hyperactive and hypoactive states. In the hyperactive state, rapid walking, excessive random searching, rearing at walls, and retropulsion were observed, with marked rapid eye movements, and increased  $\delta$  and  $\alpha$ -1 band EEG activity. In the hypoactive state, motor arrest and drowsiness were observed, with mild rapid eye movements, increased  $\delta$ -band and decreased  $\alpha$ -1 and  $\theta$ -2 band EEG activity, and mild EMG activity. Two rats receiving saline (i.p.) did not demonstrate any behavioral or polygraphic changes. These results suggest that the behavioral and polygraphic changes induced by biperiden administration in rats are similar to those of delirium in humans.