

学 位 論 文 の 要 旨

学 位 の 種 類	博 士	氏 名	田 村 義 之
学 位 論 文 題 目			
Biperiden-induced delirium model in rats: A behavioral and electroencephalographic study			
(ビペリデンによって誘発されるラットせん妄モデルー行動および脳波学的研究)			
共 著 者 名			
Shigeru Chiba			
Hideki Takasaki			
Kazuki Tabata			
Yuji Ishimaru			
Takahiro Ishimoto			
Brain Research 1115:194-199, 2006			
研 究 目 的			
<p>せん妄は臨床的によくみられる精神症状のひとつである。その発症率は、総合病院に入院した患者の10～20%、老人病院や救急病院では約40%に及ぶと報告されている。せん妄の発症は患者のQOLを悪化させ、また、身体疾患を有する場合には死亡率を増大させるため、その治療および予防は重要な課題である。</p>			
<p>せん妄は様々な病因によって出現する多因性の病態である。その発現機序は十分に解明されていないが、アセチルコリン系神経伝達の障害がせん妄の重要な要因の1つであることは、せん妄が高齢者や認知症患者に多くみられること、せん妄に対して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な場合があること、および、三環系抗うつ薬や抗パーキンソン病薬などの中枢性抗コリン作用のある薬物がせん妄を誘発しやすいことによって示唆されている。しかし、せん妄の病態生理・発現機序を解明するための動物モデルは極めて少ない¹⁾。</p>			
<p>本研究では、アセチルコリン系神経伝達障害によるせん妄の神経生理学的機序を明らかにすることを目的として、中枢性抗コリン薬の1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、および、脳波・眼球運動・筋電図を含むポリグラム所見について検討した。</p>			
材 料 ・ 方 法			
<p>Wistar系雄性ラット20匹(9～26週齢、195～300 g)を使用した。ペントバルビタール麻酔下に脳定位固定装置を用いて、脳波記録のために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た。小脳皮質電極は基準電極として使用した。眼球運動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、また、筋電図記録のために銀線電極を後頸筋に装着した。</p>			

20匹のラットを無作為に実験群 (n=10) と対照群 (n=10) に分け、実験群にはビペリデン (40 mg/kg)、対照群には生理食塩水を腹腔内に投与した。

脳波記録はデジタル多用途脳波計を用い、無拘束下でビペリデンまたは生理食塩水投与後60分間記録した。ラットに後述する行動変化 (hyperactive state、hypoactive state、およびactive wakefulness) が認められた脳波記録箇所 (10.24秒) を視察的に抽出し、6つの周波数帯域 (δ band: 0.5-4.0 Hz, $\theta 1$ band: 4.0-6.0 Hz, $\theta 2$ band: 6.0-8.0 Hz, $\alpha 1$ band: 8.0-10.0 Hz, $\alpha 2$ band: 10.0-13.0 Hz, β band: 13.0-30.0 Hz) ごとに高速フーリエ変換法 (FFT) によるパワースペクトラムを求め、絶対パワー値を算出した。また、ビペリデンまたは生理食塩水投与後に出現した各行動変化について、30秒あたりの急速眼球運動数を算出した。各行動変化における脳波の絶対パワー値および急速眼球運動数は、Mann-Whitney U-testを用いて統計学的に検討した。

成 績

1) ビペリデンおよび生理食塩水の投与によって誘発される行動変化

実験群では、hyperactive stateとhypoactive stateの2つの状態が交互に出現した。hyperactive stateでは、落ち着きがなく、すばやく移動したり、低い姿勢で周囲をかき回る行動が観察された。一方、hypoactive stateでは、突然の静止や半閉眼で眠っているようにみえる状態が観察された。対照群では、明らかな行動変化は認められず、active wakefulnessが観察された。

2) 脳波パワースペクトル解析

対照群のactive wakefulnessでは、 $\theta 2$ 帯域パワーが優位に認められた。実験群のhyperactive stateでは、active wakefulnessと比較して、脳波の徐波化 (δ 帯域と $\theta 1$ 帯域パワーの増加) と速波化 ($\alpha 1$ 帯域、 $\alpha 2$ 帯域、および β 帯域パワーの増加) が有意に認められた。実験群のhypoactive stateでは、active wakefulnessと比較して、脳波の徐波化 (δ 帯域と $\theta 1$ 帯域パワーの増加、 $\theta 2$ 帯域パワーの減少) が有意に認められた。

3) 各行動変化に伴うその他のポリグラム所見

実験群のhyperactive stateでは、対照群のactive wakefulnessと比較して、急速眼球運動の有意な増加と筋活動の著しい上昇が認められた。実験群のhypoactive stateでは、active wakefulnessと比較して、急速眼球運動の有意な減少と筋活動の著しい低下が認められた。

考 案

実験群で観察された行動変化は、hyperactive stateとhypoactive stateの2つの状態が急速に交代しながら出現する点において、ヒトのせん妄の臨床像に類似していた²⁾。hyperactive stateでは、脳波の徐波化と速波化、急速眼球運動の有意な増加、および筋活動の著しい上昇が認められた。また、hypoactive stateでは、脳波の徐波化、急速眼球運動の有意な減少、および筋活動の著しい低下が認められた。実験群で認められたこれらのポリグラム所見は、ヒトのせん妄時に認められるポリグラム所見に一致していた。

実験群で認められたhyperactive state、hypoactive stateのいずれにおいても、脳波の徐波化が認められた。このことから、せん妄の発現には覚醒にかかわる神経機構の機能低下が存在すると考えられた。すなわち、ビペリデンの投与によって、橋背外側被蓋核・中脳脚橋被蓋核から視床に投射するアセチルコリン系神経伝達が障害され、覚醒レベルが低下すると考えられた。

実験群のhyperactive stateでは、脳波の徐波化のみならず、速波化も認められた。ヒトの活動過剰型せん妄では不安や恐怖などの情動障害を伴うことが多く、hyperactive stateで認められた脳波の速波化は、情動を司る大脳辺縁系の過剰興奮を介した覚醒レベルの上昇を反映すると考えられた。また、hyperactive stateでは急速眼球運動が高頻度に出現し、ヒトの活動過剰型せん妄で認められる特異なポリグラム所見である「stage 1-REM」³⁾に類似する所見が認められた。したがって、REM睡眠における急速眼球運動を駆動する脳内神経機構の興奮がせん妄の発現においても重要な役割を担うことが示唆された。

結 論

本研究において、ラットへのビペリデン投与によって、ヒトのせん妄に類似した行動変化とポリグラム所見が認められることが確認された。したがって、ラットにおけるビペリデン投与モデルは優れたせん妄モデルであること、および、アセチルコリン系神経伝達の障害はせん妄の発現において重要な役割を担うことが示唆される。

引 用 文 献

1. Trzepacz, P.T., Leavitt, M., Ciongoli, K., 1992. An animal model for delirium. *Psychosomatics* 33, 404-415.
2. Liptzin, B., Levkoff, S.E., 1992. An empirical study of delirium subtypes. *Br. J. Psychiatry* 161, 843-845.
3. Hishikawa, Y., 1991. Disturbance of neural systems in delirium. *Int. Psychogeriatr.* 3, 409-414.

参 考 論 文

1. 田村義之, 千葉 茂: 睡眠障害の臨床におけるアクティグラフの有用性. *Modern Physician*, 25; 23-28, 2005.
2. 千葉 茂, 田村義之: せん妄をめぐって. *精神誌*, 107; 383-388, 2005.
3. 田村義之, 千葉 茂: せん妄とサーカディアンリズム睡眠障害. 千葉 茂, 本間研一編著: *サーカディアンリズム睡眠障害の臨床*. 新興医学出版社, 東京, p. 75-80, 2003.
4. 田村義之, 千葉 茂, 石丸雄二, 武藤福保, 鎌田隼輔, 澤谷令児: 血液透析患者における定量脳波. *臨床脳波*, 43; 369-373, 2001.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	田村義之
<u>審査委員長</u> 岩崎寛 ㊦			
<u>審査委員</u> 田中達也 ㊦			
<u>審査委員</u> 千葉茂 ㊦			
学位論文題目 Biperiden-induced delirium model in rats: A behavioral and electroencephalographic study (ヒペリデンによって誘発されるラットせん妄モデル—行動および脳波学的研究)			
共著者名 Shigeru Chiba Hideki Takasaki Kazuki Tabata Yuji Ishimaru Takahiro Ishimoto			
学位論文の審査結果の要旨			
<p>せん妄は様々な病因によって出現する多因性の病態であり、その発現機序は十分に解明されていない。本論文は、アセチルコリン系神経伝達の障害によるせん妄の神経生理学的機序を明らかにすることを目的として、中枢性抗コリン薬ヒペリデンの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を検討した研究である。</p> <p>得られた結果は、以下の通りである。</p>			

1. ビペリデン投与ラットでは、hyperactive state と hypoactive state の2つの状態が急速に交代しながら出現した。
2. hyperactive state では、脳波の徐波化と速波化、急速眼球運動の有意な増加、筋活動の著しい上昇が認められた。
3. hypoactive state では、脳波の徐波化、急速眼球運動の有意な減少、筋活動の著しい低下が認められた。

以上の結果から、ビペリデン投与ラットはヒトのせん妄に類似した行動変化とポリグラム所見が認められることが確認された。また、アセチルコリン系神経伝達の障害はせん妄の発現に重要な役割を果たし、覚醒に関わる神経機構の機能低下と REM 睡眠における急速眼球運動を駆動する神経機構の興奮が関与することが示唆された。

本研究は、せん妄の発現機序の解明に大きく貢献するとともに、今後、せん妄の動物モデルとして治療法の開発にも寄与することが期待できる価値ある研究と考えられる。

なお、各審査委員は論文提出者に試問を行い、本論文の内容および関連領域に関して十分な知識を有していると判断した。以上より、本審査委員会は本論文が博士（医学）の学位に値するものと判定した。