

低級脂酸 ( $\gamma$ -hydroxybutyric acid) による睡眠賦活脳波

— 非定型睡眠波の臨床的意義を中心に —

福 島 裕  
FUKUSHIMA-YUTAKA古 市 康 昌  
FURUICHI-YASUMASA山 谷 勇 三  
YAMAYA-YUZO渡 辺 俊 三  
WATANABE-SHUNZO

弘前大学医学部神経精神医学教室 (主任 佐藤時治郎 教授)

高 橋 剛 夫  
TAKAHASHI-TAKEO

東北大学医学部精神医学教室 (主任 和田豊治 教授)

(13. III. 1968. 受付)

## い と ぐ ち

現在臨床脳波に使用されている賦活法としては、過呼吸・閃光刺激・開閉眼・音刺激・睡眠・注射賦活などがあげられる。その中でも、最も賦活効果の高い方法は、注射賦活と睡眠賦活である。これまで、カルジアゾール・メジマイドなどの注射賦活が広く用いられて来たが、それらは健康正常者にも可成り高率に異常波を賦活し得ることが知られている。これに対し、睡眠賦活法は賦活手段が睡眠という生理的現象であり、方法的にはより理想的な賦活法といえる。<sup>12)</sup>ところで、睡眠賦活法としては自然睡眠が最も理想的であるが、限られた記録時間内に自然睡眠を得ることは困難なことが多い。そこで、入眠を促進するため種々の催眠剤が使用される。従来、使用されてきた主な催眠剤にはSeconal, RavonaなどのBarbiture誘導体、および非-Barbiture系のmethyl-2-orthotolyl-3 quina-<sup>8)</sup>zalone-4 (Hyminal), Monosodium trichlorethyl phosphate (Tricloryl),<sup>9)</sup> Ethchlorvynol (Nostel)<sup>13)</sup>がある。しかし、これらは何れも催眠剤であり、生理的に脳内に存在す

る物質ではない。しかも、これらのうちのあ  
るものは非生理的な脳波を生ずることが多  
い。

1960年 Benda & Perlés,<sup>1)</sup> Laborit<sup>2)</sup>らによ  
り、 $\gamma$ -aminobutyric acid の中間代謝産物で  
あり、正常脳内物質である $\gamma$ -hydroxybutyric  
acid (以下 OBA と略称する) に中枢神経抑  
制作用のあることが報告され、更にその後の  
臨床研究<sup>3)~5)</sup>によって麻酔剤—特に静脈麻酔剤と  
しての価値が強調された。

OBA は経口、静脈内投与のいずれにしても容易に血中から脳血液関門<sup>3)</sup>を経て脳内に入  
るといわれ (Blumenfeld ら), 電気生理学  
および薬理学的研究より、その作用部位は脳  
幹部であろうと考えられている (Giarman<sup>4)</sup>  
ら)。

われわれは OBA に麻酔作用があり、しか  
も生理的に脳内に存在する低級脂酸の一種で  
あることから、本剤が睡眠脳波賦活剤に極め  
て適した睡眠導入剤として使用され得るの  
ではないかと考え、この研究を行なった。

## 被検者ならびに投与方法

本研究の被検者は 183 名で、その年齢は 3

第1表 被検者の年齢分布と催眠効果

年 令	例 数	催眠効果(%)
10才以下	32	97
11～15才	31	77
16～20才	28	86
21～30才	20	80
31～40才	38	63
41～50才	18	56
51才以上	16	50
計	183	75

才から72才にわたる。その年齢分布は第1表の如くである。

本研究においては、カプセルあるいはシロップの形で経口的に投与された。その投与量は10才以下では1g、10～15才で2g、15才以上では3gを一応の基準としたが、さらに年齢・一般状態の考慮の下に投与量が決定された。

## 成 績

### 1) 催眠効果

本剤服用後60分以上経過しても睡眠の得られなかったものは無効と判定されたが、全例183例中、無効は45例であり、結局催眠効果は75% (138例) に認められた (第1表参照)。

第2表 薬種・剤形による催眠効果の比較

催 眠 剤	催眠効果
OBA { シロップ カプセル	80 % 52 %
Tricloryl { シロップ 錠	89 % 68 %
Seconal 錠	65 %

剤形による催眠効果の比較、および他の催眠剤の睡眠効果との比較では、本剤シロップ (80%) はカプセル (52%) にくらべ、はるかにその催眠効果の高いことが示された。また自験による Tricloryl, Seconal との比較では、本剤は前者 (シロップ89%, 錠剤68%) には劣るが、後者 (錠剤65%) には優るといふ成績を得た (第2表)。

### 2) 脳波賦活効果

催眠効果のあった138例について、その異常波賦活効果について検討すると、そのうち48例 (35%) に賦活効果をみた。賦活効果は安静時記録にみられなかった異常波を賦活したものおよび安静時にみられた異常所見が睡眠によって明らかに増強したものをもちて陽性とした。もちろん異常波賦活効果は、各疾患によって異なるが、その疾患別賦活効果は第3表のごとくで、てんかんの他には脳腫瘍、脳卒中後遺症などの器質性疾患で高率であった。

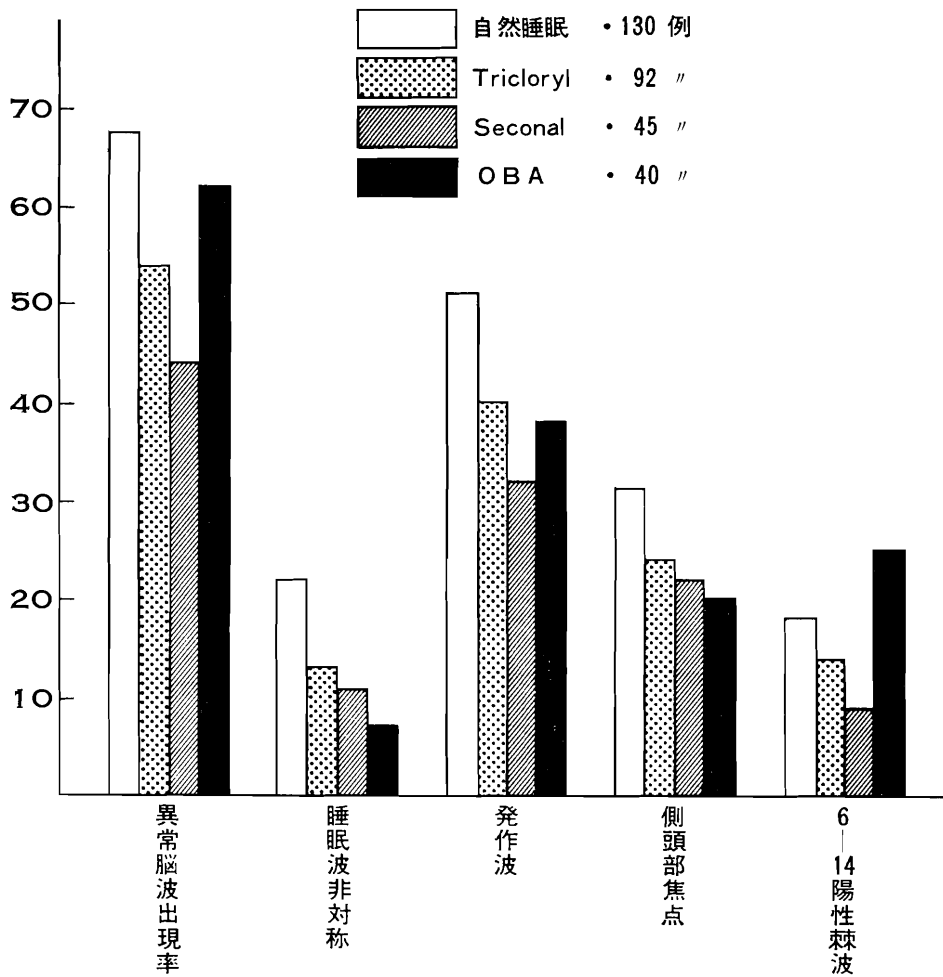
第3表 疾患別例数と賦活効果

所 見	例 数 (%)	賦活効果
てんかん	40 (29)	51 %
頭部外傷後遺症	37 (27)	32 %
神経症	12 (9)	17 %
精神薄弱	9 (7)	22 %
脳腫瘍	5 (4)	80 %
脳動脈硬化症	3	33 %
脳卒中後遺症	3	66 %
躁うつ病	3	0
その他	26 (19)	16 %
計	138 (100)	35 %

ここで、てんかん群について各種睡眠賦活の賦活効果と本剤によるそれとを比較検討してみると (第1図)、自然睡眠では異常脳波出現率が67%と最も高く、OBA は62%でこれにつぎ、Tricloryl, Seconal に優っている。しかし、OBA で異常波賦活率が高率であったのは、6-14c/sec陽性棘波の出現 (25%) が他に比較して高率であったためであり、事実また睡眠波形の非対称性出現や発作波出現では、OBA 誘発睡眠脳波が他のそれに劣るといふ成績であった。なお、本研究においてOBAによって6-14 c/sec 陽性棘波が可成り良く誘発されることが明らかにされたことは見逃し得ない点である。

### 3) 非定型睡眠波の出現

睡眠の際には、睡眠の経過に伴って脳波パターンの上にも段階的变化をみることが知られている。すなわち、第4表に示されるごと



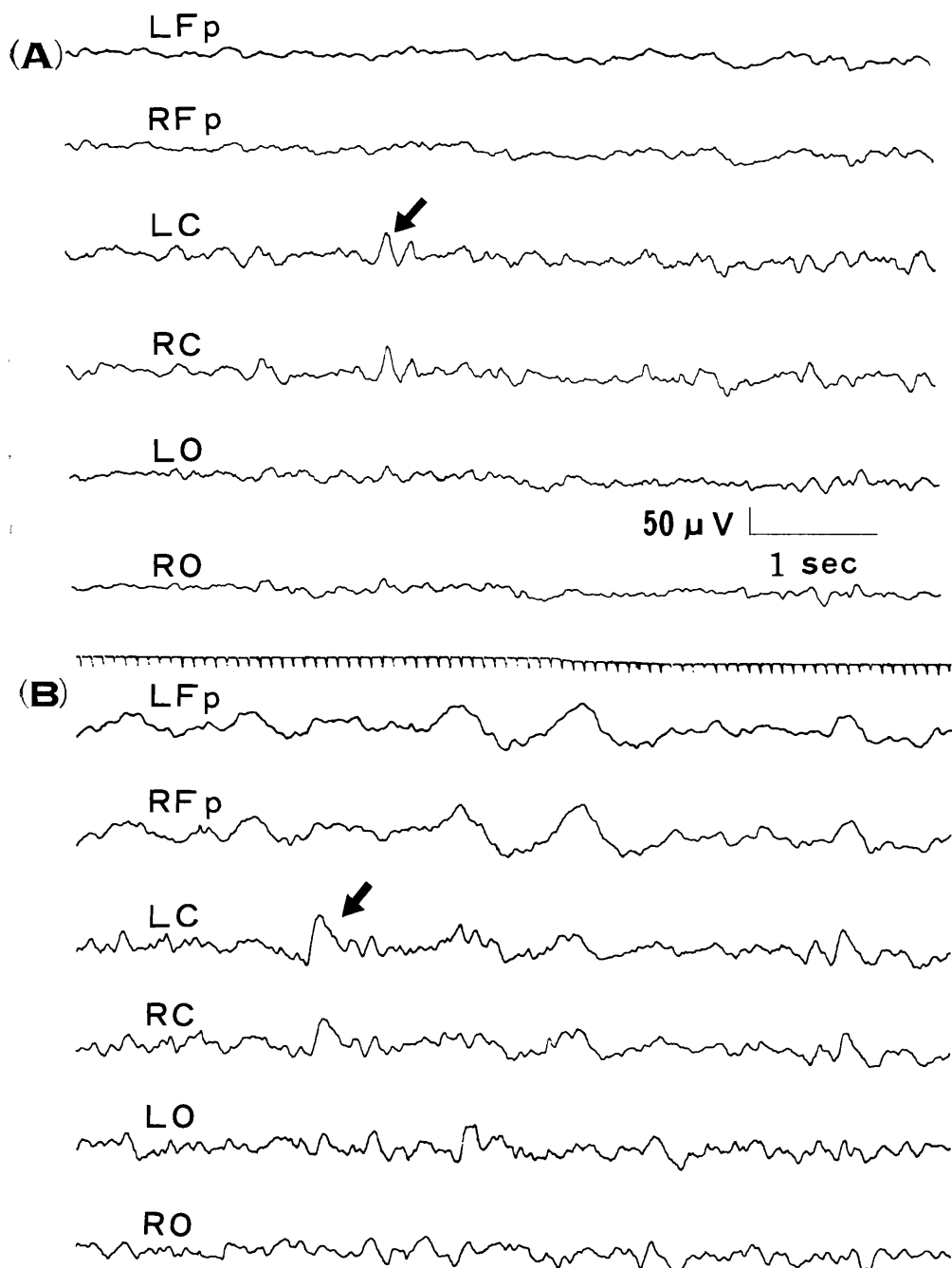
第1図 各種睡眠賦活の賦活効果の比較 (てんかん群)

第4表 自然睡眠における睡眠深度(和田<sup>7)</sup>)と脳波像の相関

睡眠深度	脳波像の特徴
傾眠期	$\alpha$ 波の連続度減少 (抑制期) $\alpha$ 波の消失
軽睡眠初期	5~6c/sec・50 $\mu$ V程度の $\theta$ 波 (連波期) 頭頂・中心回部に瘤波 (瘤波期) (hump)の出現
軽睡眠期	紡錘状波 (Spindle) 群 (紡錘波期) 出現
深睡眠期	1~3 c/sec・100~500 $\mu$ Vの大徐波 (丘波期)

き推移である。このような脳波パターンの変

化は薬剤による誘発睡眠の際にもみられるのが普通である。これに対し、OBA誘発睡眠の脳波では、一般に徐波成分の混入が多い傾向がみられた(第2図)。しかも、なかには明らかに自然睡眠時の脳波像と異なった波形を示す場合が少なくないことが明らかにされた。すなわち、入眠初期より前頭部優位の間歇性律動性高振幅徐波の出現をみることもあり、時にはこのような高振幅徐波が入眠以前に出現することもある(第3図参照)。このような脳波パターンは、正常睡眠の経過においてはみられることのないものであり、本稿ではこれを仮りに非定型睡眠波として述べる



第2図 37才男子，高血圧症，軽睡眠初期の脳波．単極導出．(A) 自然睡眠時の脳波で，矢印は瘤波．(B) 同一記録中で，OBAを投与し，入眠させた際の脳波で，(A) とほぼ同じ睡眠深度の記録である．瘤波（矢印）がやや遅いばかりでなく，全般に徐波の混入が多くみられる．

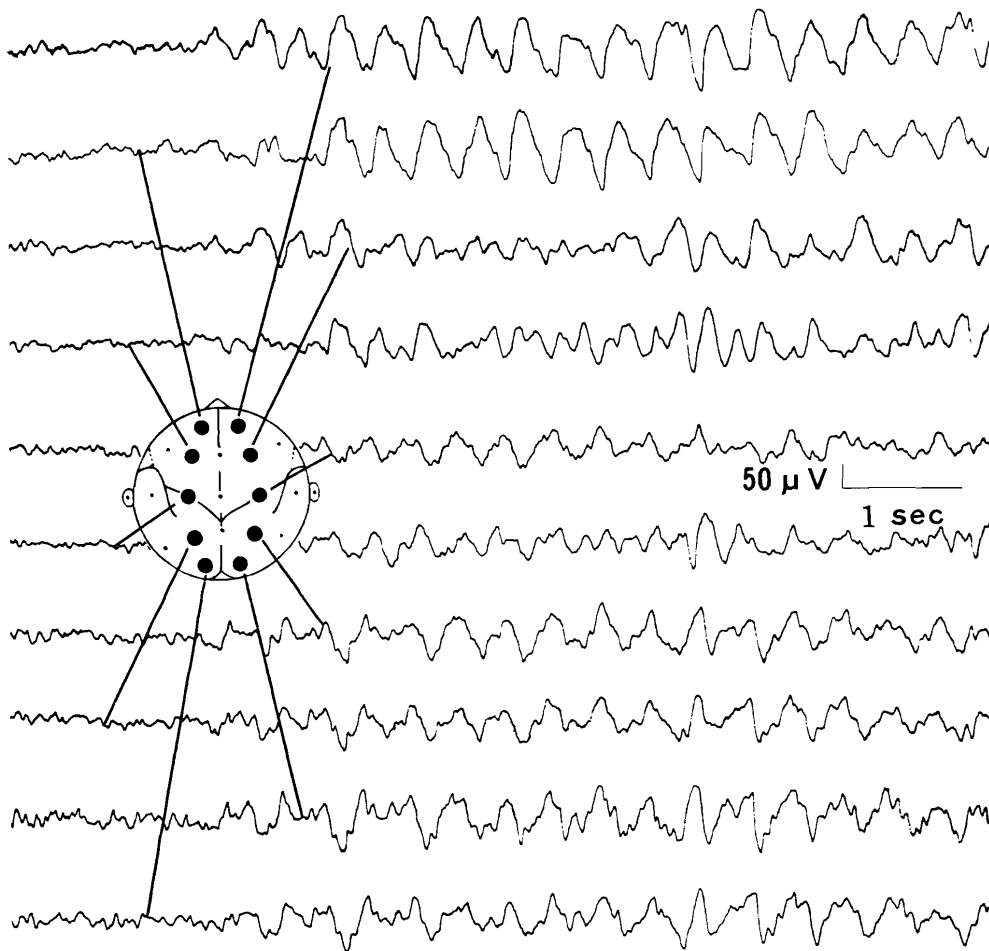
L：左側．R：右側．Fp：前頭極，C：中心固部，O：後頭部．

ことにする．

この非定型睡眠波は，睡眠効果のみられた

被検者中26例（19％）にみとめられたが，こ

の波形の出現は明らかに睡眠深度とは無関係

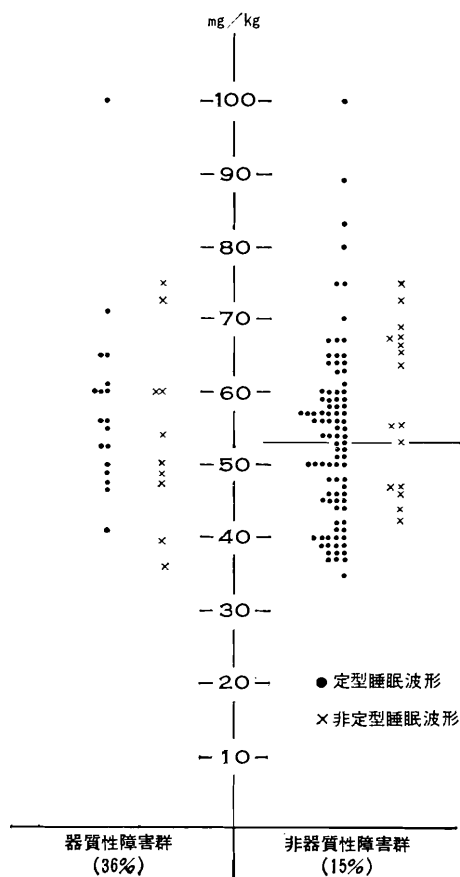


第3図 28才，男子，神経症，OBA投与により出現した両側性の約 3 c/sec 律動性高振巾徐波（非定型睡眠波）の例。

であり，特定の症例において入眠前或いは入眠初期から出現し，しかもこのような症例では瘤波・紡錘波など正常自然睡眠において出現する波形が一般に不明瞭であるという傾向がみられた．このような結果から，非定型睡眠波形が何らかの臨床的意義を有する可能性が推定されたので，この波形と臨床所見との相関を検討した．その結果，臨床診断・年齢・OBA服用量（体重  $kg$  あたりの量）などの因子と本波形出現との間には何らの相関関係を認めることは出来なかったが，精神神経学的所見の有無によって中枢神経系の器質性

障害群と非器質性障害群の両群に分類し，これらを比較すると，この波形出現率について前者では36%，後者では15%と両者の間に有意の差 ( $P<0.05$ ) を認めた（第4図参照）．つまり，本波形は体重  $kg$  あたりの投与量とは関係なく，大脳に器質性障害を有する疾患群でより多く出現するという成績であった．

ところで，この非定型睡眠波は一般に左右対称性に出現するが，稀には非対称性の出現をみることもある．このような非対称性非定型睡眠波は本被検例中2例（1.4%）にみられたが，何れも既に安静時記録において脳波



第4図 定型・非定型睡眠波形とOBA服用量 (mg/kg)

波形の非対称性出現がみられた症例である。このことから本波形の非対称性出現は脳の患側診断に役立つ所見である瘤波・紡錘波の非対称性出現と類似の臨床脳波学的意義を有するものと考えられる (第5・6図参照)。

### 考 按

睡眠賦活法は1946年 Gibbs夫妻により提唱されて以来、臨床脳波には欠くことのできない賦活法となっている。睡眠賦活法としては、自然睡眠が最も理想的であるが、成人でも限られた記録時間に自然睡眠を得ることは困難なことが少なくない。まして小児や緊張状態にある被検者では脳波記録それ自体が困難である。そこで、このような場合、催眠剤

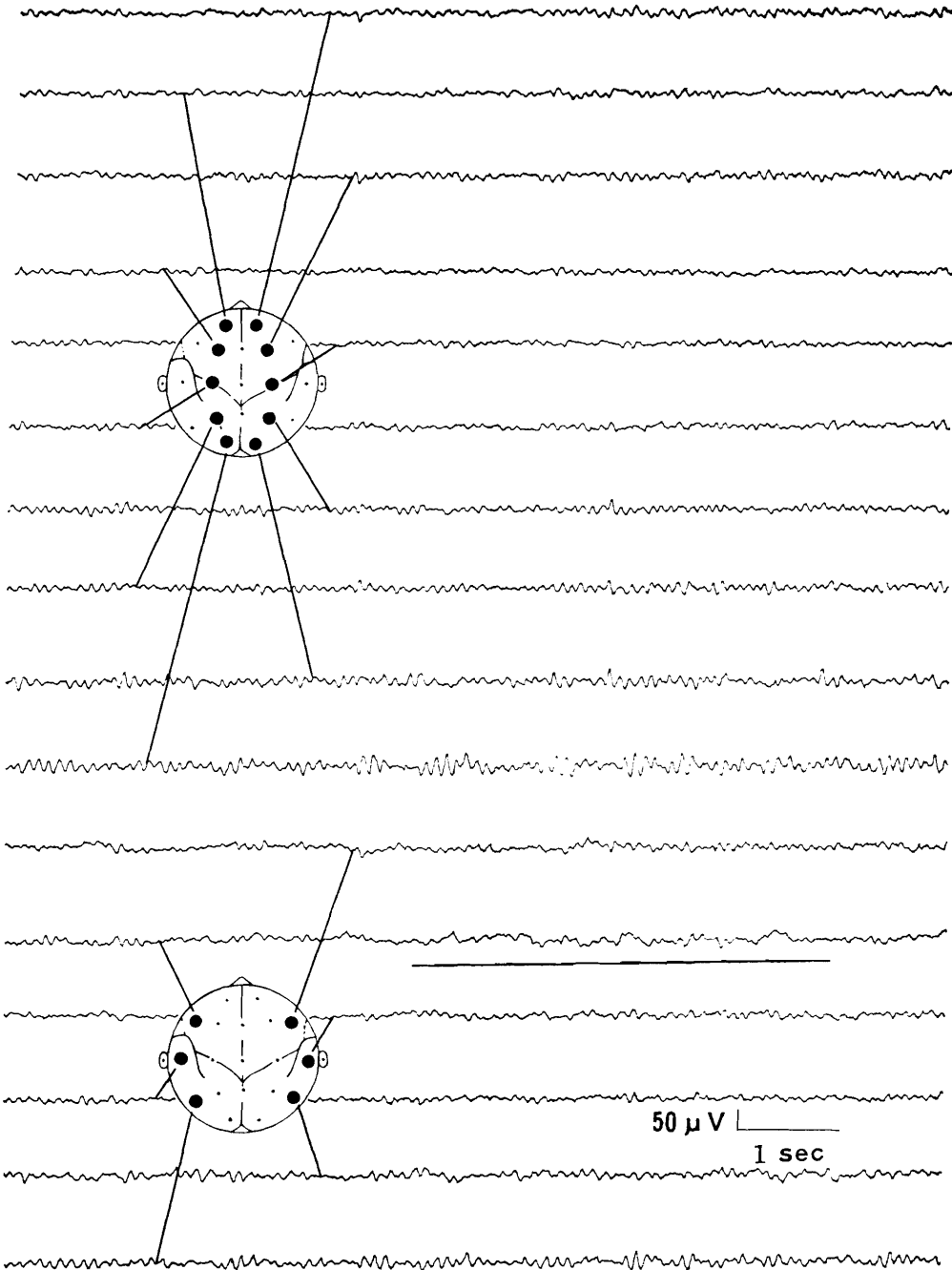
による睡眠への導入が必要となる。

睡眠賦活剤として使用される催眠剤は一定時間内に行なわれる脳波検査のために入眠させる目的で使用されるので、催眠効果が高く、しかも即効性で、副作用や毒性が少ないということが必要である。しかし一方、脳波判読の上からはその誘発睡眠脳波パターンが自然睡眠のそれに近いことが望ましい。

従来一般に使用されてきた睡眠賦活剤には主として Barbiture 酸系の催眠剤 (Seconal, Ravona) があるが、これらは脳波上に特有な速波の出現ないしは増強を示し、しばしば脳波の判読をさまたげるという点で問題があった。

本剤の睡眠脳波賦活剤としての効果を、それら従来の催眠剤のそれと比較すると、催眠効果の点では、本剤シロップは80%有効という成績で、Tricloryl シロップの89%にはやや劣るが、Seconal錠の65%より可成り優る有効率であるといえる。一方、てんかん患者群についてみた異常波賦活効果では、発作波賦活・非対称性睡眠波出現などの点で、自然睡眠・Tricloryl 誘発睡眠のそれにやや劣るものの、6-14 c/sec 陽性棘波賦活の点では本剤誘発睡眠は自然睡眠を含む他の睡眠に優るという成績を得た。本剤が6-14 c/sec 陽性棘波を良く誘発するという点については既に田中<sup>10)</sup>も報告している。6-14 c/sec 陽性棘波出現率の比較にあたっては、被検対象群の年齢分布、その他の因子の考慮・分析がなされる必要があるので、本剤が特徴的に高率に本異常波を誘発すると即断することは許されないであろうが、少なくとも本剤が良く6-14 c/sec 陽性棘波を誘発するとは結論出来よう。

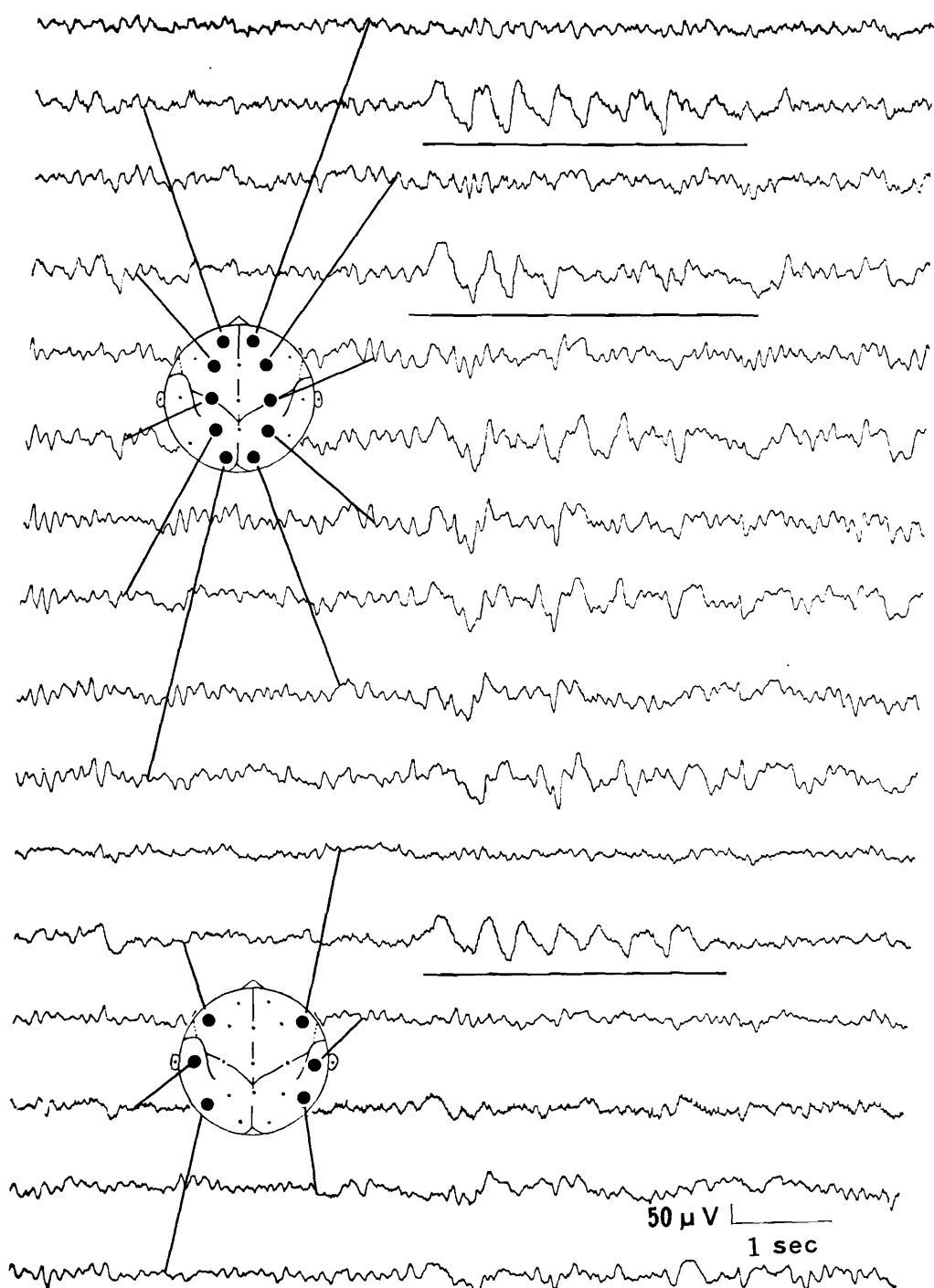
ところで、本剤が睡眠賦活剤として特に問題となる点は、いわゆる非定型睡眠波出現であろう。著者らが本稿で非定型睡眠波とした脳波像については、既に山田<sup>11)</sup>らおよび田中<sup>10)</sup>らが記載しており、山田らはこれが明らかに自然睡眠波形と異なる脳波像であると述べている。我々の症例では、この波形の出現率は



第5図 37才男子，脳血管障害．安静覚醒時記録，左前側頭部に限局性に不規則な徐波の出現をみる．

19%であった．この脳波パターンは，その出現様式・波形より，もしこれが自然睡眠脳波において出現したならば，それは発作波と見

做され得るであろう．ただ，これが本剤による睡眠賦活において特徴的に多く出現したという成績より考え，本波形の出現が OBA の



第6図 第5図と同一症例の同一記録におけるOBA投与後の脳波。左側前部に2—3 c. secの律動性高振幅徐波の出現をみる。

中枢神経系に対する薬理作用によるものであろうと推定される。OBAによって賦活され



たこの非定型睡眠波が、それ自体、異常波であるか否かの結論は一義的には困難であり、未だ保留されなければならないと考えるが、著者らの研究において本波形が全例の19%にのみ認められ、しかもそれが器質性障害群で高率 ( $P < 0.05$ ) に出現し、また、安静覚醒時の非対称性異常所見と一致する非対称性の出現をみた症例があったという結果から、少なくとも本波形についての臨床脳波的意義が十分評価されてよいものとする。生理的に脳内に存在する物質によって、このような自然睡眠には認められない非定型睡眠波が生じたことは興味のあることであり、さらに本剤の神経生理学的追究が望まれるところである。

## 結 語

われわれは  $\gamma$ -hydroxybutyric acid (OBA) を各種精神神経疾患患者 183 例に対して脳波睡眠賦活剤として使用し、本剤の睡眠賦活剤としての価値を検討した。

1) 催眠効果はシロップで80%、カプセルでは52%に認められた。

2) てんかん群についての異常波賦活効果は62%にみられたが、特に 6-14 c/sec 陽性棘波の賦活効果 (25%) が高かった。

3) 本剤誘発睡眠波形は生理的自然睡眠のそれとは異なり、徐波化の傾向が大きく、特に19%においては前頭部に優位な間歇性律動性高振幅徐波 (非定型睡眠波) が入眠前ないしは入眠初期から認められた。

4) この非定型睡眠波は大脳器質性障害群において高率 (36%) に認められた。

稿を終えるにあたり、御指導を賜わった和田豊治前教授と御校閲いただいた佐藤時治郎現教授に

深謝いたします。

薬剤の試供を受けた小野薬品・科研化学両社に謝意を表します。

## 文 献

- 1) BENDA, P. et PERLES, R.: Etude experimentale de l'abaissement de la vigilance par la  $\gamma$ -butyrolactone. Comt. Rend., 1960, **251**, 1312-1313.
- 2) LABORIT, H., JOUANY, J. M., GERAUD, J. et FABIANI, F.: Sur un substrat metabolique action centrale inhibitrice le 4-Hydroxybutyrate de Na. Press. méd., 1960, **50**, 1867-1869.
- 3) BLUMENFELD, M., SUNTAY, R. G. and MARMEI, M. H.: Sodium gamma-hydroxybutyric acid. A new anesthetic adjuvant. Curr. Res. Anesth., 1962, **41**, 721-726.
- 4) GIARMAN, N. J. and SCHMIDT, K. F.: Some neurochemical aspects of the depressant action of  $\gamma$ -Butyrolactone on the central nervous system. Brit. J. Pharmacol., 1963, **20**, 563-568.
- 5) BESSMAN, S. P. and SKOLNICK, S. J.: Gamma-Hydroxybutyrate and Gamma-Butyrolactone: Concentration in rat tissues during anesthesia. Science, 1964, **143**, 1045-1047.
- 6) GIBBS, E. L. and GIBBS, F. A.: Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. Proc. Ass. Res. Nerv. & Ment. Dis., 1946, **26**, 366.
- 7) 和田豊治: 臨床脳波, 1957, 金原出版, 東京.
- 8) 清水隆麿: 新催眠剤 methyl-2-orthotolyl-3 quinazolone-4 による臨床脳波賦活法. 精神医学, 1962, **4**, 483.
- 9) 佐藤正敏, 他: 新催眠薬 Tricloral による臨床脳波賦活法. 脳と神経, 1965, **17**, 729-733.
- 10) 田中善立, 他: Gamma-hydroxybutyrate による臨床脳波賦活法に関する研究. 脳と神経, 1966, **18**, 655-662.
- 11) 山田悦秀, 他: 低級脂肪酸 ( $\gamma$ -Butyrolactone,  $\gamma$ -Hydroxybutyrate) の催眠作用に関する脳波学的検討. 条件反射, 1965, **61**, 80-84.
- 12) 福島 裕: 異常脳波賦活法—賦活法の選択と実施の基礎理論—. 臨床脳波, 1966, **8**, 41-46.
- 13) 福島 裕, 他: AB-1404 (Placidyl) による脳波睡眠賦活. 精神医学, 1967, **9**, 53-57.

**SLEEP EEG INDUCED BY GAMMA-HYDROXYBUTYRIC ACID**

*—with special reference to the clinical significance of the  
so-called “atypical sleep pattern”—*

By

**YUTAKA FUKUSHIMA\***, **YASUMASA FURUICHI**, **YUZO YAMAYA**,  
**SHUNZO WATANABE** and **TAKEO TAKAHASHI\*\***

*\* Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University  
School of Medicine, Hirosaki (Director : Prof. T. SATO)*

*\*\* Department of Psychiatry, Tohoku University  
School of Medicine, Sendai (Director : Prof. T. WADA)*

The authors applied gamma-hydroxybutyric acid to sleep activation in EEG examination and estimated its value in clinical EEG. The drug was given orally to 183 neuropsychiatric patients.

Results :

- 1) In 75% of the subjects, sleep record was obtained in 60 minutes after the drug administration.
- 2) While sleeping, 6-14 *c/sec* positive spikes were not infrequently observed and the pattern in 25% of epileptics.
- 3) The drug was prone to produce unusual increase in slow waves even in the light sleep stage and paroxysmal bursts of high voltage slow waves, the authors' so-called “atypical sleep pattern”.
- 4) The “atypical sleep pattern” seemed obviously to be induced by the drug ; however, it was seen with significantly higher incidence in patients with organic brain syndromes than in those with non-organic.

(Autoabstract)