

リチウムの神経生理学的影響に関する研究

川崎医科大学 精神科学教室

(指導: 渡辺昌祐教授)

山 本 博 一

(昭和59年2月16日受付)

A Study of the Neurophysiological Effects of Lithium

Hirokazu Yamamoto

Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School

(Accepted on February 16, 1984)

正常者と躁うつ病患者について、治療濃度域のリチウムによる神経生理学的影響を検討するため VEP, SEP, CNV および MCV を用いて multimodal な研究を行い、以下の結果を得た。

1) 正常者群では、CNV 振幅と SEP・N18 振幅の増大、SEP・P24 潜時の延長並びに VEP 振幅の増大が認められ、CNV と SEP の変化は可逆的であった。

2) 両群の CNV 振幅と患者群の SEP・N18 振幅は、血漿リチウム濃度との相関が認められた。

3) 患者群の CNV 振幅は、服薬中正常者の場合と同程度であり、非服薬患者では、きわめて低振幅であった。

4) MCV は正常範囲内にとどまった。

以上の結果から CNV と SEP の振幅増大がリチウムに特異的な反応であり、これらの所見は、服薬期間中持続するものと考えられた。リチウムの神経系への影響は、末梢よりも中枢に対して優勢であり、皮質のみならず皮質下に対しても広範に作用していることが示唆された。

The following results were obtained from an examination of the VEP, SEP, CNV and MCV of normal subjects and manic-depressive patients in a study of the neurophysiological effects of lithium at therapeutic concentrations. The amplitude of CNV, SEP N18 and VEP increased, and the latency period of SEP P24 was extended in normal subjects. The effects on CNV and SEP were reversible. A relationship was recognized between the plasma lithium concentration and the CNV amplitude in both groups and between the plasma lithium concentration and the SEP N18 amplitude in the patient group. The CNV amplitude in patients under lithium medication was comparable to that in normal subjects administered lithium, but was extremely low in patients not receiving lithium. The MCV remained within normal limits regardless of lithium administration. From these results, it was concluded that the increases in the amplitude of CNV and SEP were specific effects of lithium, and that these effects would last as long as medication was continued. The influence of lithium apparently is greater on

the CNS than on the peripheral nervous system and is widespread, affecting not only the cortex, but also the subcortex.

Key Words ① Lithium ② CNV ③ SEP ④ VEP ⑤ MCV

I. 緒 言

躁うつ病を中心とした感情障害の治療および予防においてリチウム製剤が広く応用され、その有効性が認められている。リチウムの作用機序に関して、細胞膜における電解質代謝・体液分布に対する影響、生体アミン・アミノ酸などの神経伝達物質やレセプターを介する機構、adenylate cyclase 活性化抑制作用などが想定されているが、いずれもリチウムの臨床効果との直接的関係は明らかではない¹⁾。

一方、中枢神経系の機能を直接評価する方法として、神経生理学的な接近が試みられている。脳波研究がその代表であり、特にリチウム中毒における脳波所見について多数の報告^{2), 3)}がある。一般にリチウムによる脳波変化として、徐波化、高振幅化、突発性律動異常などが報告されているが^{4)~8)}、これらの所見は血中リチウム濃度が比較的高い場合における神経毒性効果としての非特異的な変化であることが多い。

それに対して体性感覚誘発電位 (SEP)、視覚誘発電位 (VEP)、聴覚誘発電位 (AEP) などの大脳誘発脳波や付随陰性変動 (CNV) を含めた事象関連電位は、より特異的な中枢神経過程を評価し得るので、リチウムとの関連においてもいくつかの研究がなされている^{9)~16)}。またリチウムの末梢神経に対する影響に関して、運動神経伝導速度 (MCV) の低下を報告したものもある¹⁷⁾。しかし多くの研究では躁うつ病患者を対象としているため、精神症状、反応者・非反応者の問題、併用薬、服薬期間などの複雑な要因が絡み、リチウム単独の影響の評価が容易でない場合が多い。また検査測定値と血中リチウム濃度との相関やリチウム服薬中止後の可逆性に関する報告は少なく、リチウムによる反応の特異性という点で問題が残る。

今回の研究は、リチウムの神経毒性作用では

なく、治療濃度域における神経系に対する影響に重点を置き、精神症状や併用薬などの複雑な要因を排除するように努め、SEP, VEP, CNV および MCV を組み合わせた一連の多角的検査により、作用部位との関連を示唆する鋭敏な検査法を求めることを意図した。またリチウムを服薬した正常者と躁うつ病患者の両者を対象として、疾患や投薬期間の影響を調べるとともに血漿リチウム濃度との関連やリチウム服薬中止後の可逆性の判定などによって反応の特異性を評価することを目的として研究を行い、その神経生理学的影響と意義を明らかにするため検討を加えた。

II. 対象と方法

被験者は正常者群と患者群の二群からなる。正常者群はボランティアとして募集し、常用薬、身体疾患、精神疾患の既往歴・家族歴を有しない健康正常人12名(男6名・女6名、平均年齢 24.8 ± 8.5 歳)であった。患者群は国際疾病分類第9版 (ICD-9) により躁うつ病と診断され、リチウムのみを長期服薬 (平均約

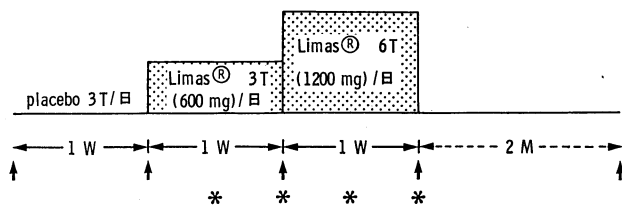


Fig. 1. Lithium administration and examination schedule for normal subjects.

600 mg/日、約2年間)し、検査前1ヵ月以上精神症状を認めず、寛解安定状態にあると判定した患者13名(男5名・女8名、平均年齢 36.9 ± 15.7 歳)であり、亜型分類では、循環型7名、躁病型5名、抑うつ型1名であった。研究導入に際して各被験者に研究の趣旨を説明し、参加の同意を得た。

正常者群には一定のスケジュール (Fig. 1)

に基づいて, blind で炭酸リチウム錠 (リーマス®) および同形同大の placebo を服薬させ, 服薬開始日から1週毎に計4回の記録セッションを行い, うち8名では, さらに服薬終了後2ヵ月間の期間を置いてSEPとCNVを反復施行した.

患者群はすでにリチウムを長期間服薬しており, その検査反応は長期投与効果を, 正常者群では短期投与効果を表すものとして, 両者を比較することとした.

血漿リチウム濃度測定のため, 正常者群では Fig. 1 に示した日(*), 患者群では検査当日の朝服薬前に採血し, 原子吸光分光光度計を用いて測定した.

記録セッションは, 開眼坐位にて flash VEP と CNV, 閉眼仰臥位にて SEP と MCV をこの順で連続的に施行した. 検査は原則として午前中に行い, 同一被験者は毎回同じ時刻に検査した.

VEP は, flash xenon 光で眼前 50 cm より 0.5 および 1.0 joule の強度, 1 Hz の間隔で両眼開眼刺激を加えた. SEP は, 手関節部正中神経に円板型表面電極を通じて, 持続時間 0.2 msec, 刺激強度は筋収縮閾値電圧 (MT), および $MT \pm 10V$ で, 0.5~2.25 秒の不規則な間隔にて両側平等な刺激を加え, VEP, SEP とともに 50 回平均加算し, X-Y レコーダで 2~3 回ずつ記録描記して再現性を確認した. 測定は国際 10-20 法による Oz の VEP 成分のうち, 頂点潜時 75 msec 前後の N_1 と 100 msec 前後の P_1 の潜時および頂点間振幅, 並びに Cz より側方 7 cm の点から 2 cm 後方の, いわゆる somatosensory hand area の SEP 成分のうち, 早期成分である N_{18} , P_{24} と後期成分である N_{60} , P_{90} の 4 点の潜時および三沢らの方法に従って測定した振幅を指標とし, SEP は左右差のないことを確認して平均した.

CNV paradigm は, 単発 click 音刺激 (S_1) に続き 1.4 秒後 flash 刺激 (S_2) を与え, S_2 点

灯後できるだけ早くボタン押し反応 (R) を行うよう命じた. 被験者には前下方の目標固視, 瞬目制限を要求し, 4~10 秒の不規則な間隔の 50~70 回施行のデータを一旦 7 channel FM data recorder に収録し, 背景脳波に artifact のない 10 施行, 2 組につき, 時定数 3 秒にて加算描記した. 測定は Cz の脳波を用い, 基線を S_1 提示前 1 秒間の脳波の平均電位とし, S_2 提示前 700 msec の区間の基線からの平均陰性振幅 MNA を求め, さらに S_1 から S_2 の 1 秒後までを Fig. 2 の如く 14 の区間に細分し, 各時点を中心とした平均陰性振幅から模式図を作成した.

MCV は, 右肘および手関節部正中神経に

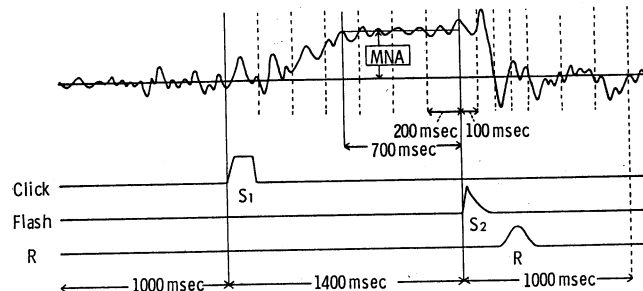


Fig. 2. CNV paradigm and measurement index.
MNA: Mean negative amplitude.

円板型表面電極を通じて 0.2 msec の supra-maximal の電気刺激を加え, 拇球筋から誘発筋電図を導出して求めた. 検査室の室温は 25~27°C に維持し, 皮膚温の低下を防いだ.

各検査施行中は relaxation が得られるよう配慮した上で EEG, EOG をモニターし, 覚醒度, 基線の安定状態, 筋電図並びに眼球運動のチェックを行った.

測定は全て用手的に行い, 統計的有意差検定には, 対応の有無による t 検定, Wilcoxon U 検定, さらに血漿リチウム濃度との相関を調べ, 一部は Spearman の順位相関係数を適用した.

III. 結 果

1) 血漿リチウム濃度 (Fig. 3)

平均血漿リチウム濃度は, 正常者群では1週

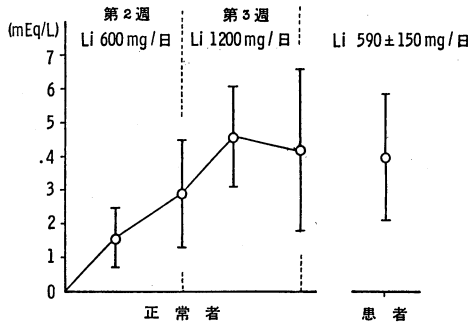


Fig. 3. Plasma lithium concentration. (Mean ± S. D.)

間リチウム600mg/日服薬時 0.29 ± 0.16 mEq/l, さらに1週間1200mg/日服薬時 0.42 ± 0.24 mEq/l, 患者群では 0.40 ± 0.19 mEq/lであった。服薬終了時点の正常者群と患者群の血漿濃度には有意差はみられなかった。

2) VEP

正常者群ではリチウム服薬に伴い, 1200 mg/日服薬時, 0.5 j の刺激にて N_1 - P_1 振幅の有意な増大が認められた (Fig. 4) が, 潜時は無変化であり, 血漿リチウム濃度との関連も認められなかった。正常者群に比して患者群の N_1 , P_1 潜時は短縮傾向にあり, N_1 潜時では一部有意差を認めた ($p < 0.05$)。一般に弱刺激では潜時は延長傾向, 振幅は減少傾向にあったが, 患者群の振幅は1.0 j : 0.5 j の dB 表示において -0.58 ± 1.15 とむしろ弱刺激にて高振幅の傾

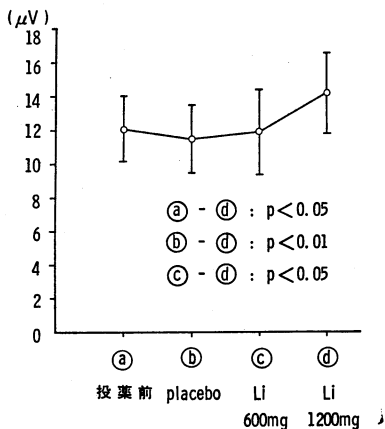


Fig. 4. Amplitude of VEP- N_1 - P_1 in normal subjects. (Mean ± S. E.)

向がみられ, 正常者群との差は有意であった ($p < 0.05$).

3) SEP

正常者群ではリチウム服薬に伴い, 弱刺激にて P24 潜時の延長, 強刺激にて N18 振幅の増大を認め, 服薬中止後はいずれも服薬前レベルに復した (Fig. 5). 患者群では, 正常者群に

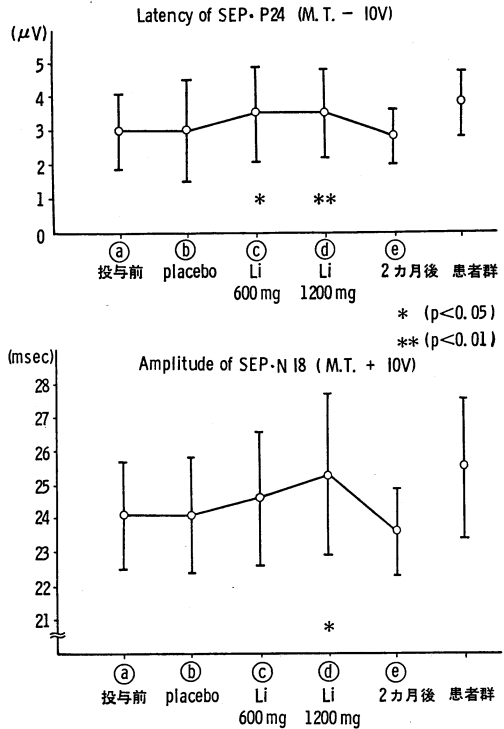


Fig. 5. Latency and amplitude of SEP. (Mean ± S. D.)

比して各成分の潜時は延長傾向, 振幅は増大傾向であったが, いずれも有意差はなかった。しかし患者群の N18 振幅は血漿リチウム濃度との間に軽度の相関が認められた ($r_s = 0.58$, $p < 0.05$)。刺激強度に伴う振幅の増大抑制効果は, リチウムや疾患との関連において認められなかった。

4) CNV

CNV 波形は患者群の 14 施行中 1 例, 正常者群の 56 施行中 11 例において非定型な像が優勢であったが, 施行回数の補充や検査順序の変更により全例から結果を得た。

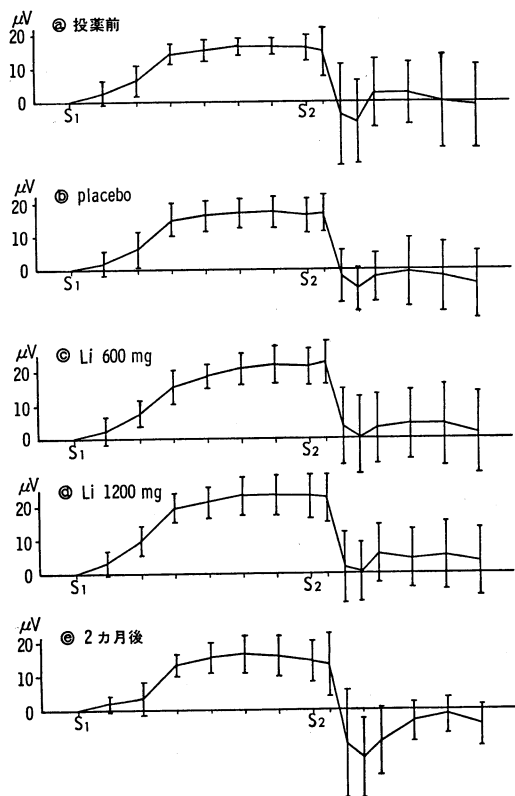


Fig. 6. Change in CNV of normal subjects. (Mean \pm S. D.)

正常者群では服薬に伴い、陰性振幅の著明な増大 ($p < 0.005$) と命令刺激後の陰性方向への偏位が認められ、2ヵ月後には服薬前レベルに復した (Fig. 6). 患者群の陰性振幅は服薬中

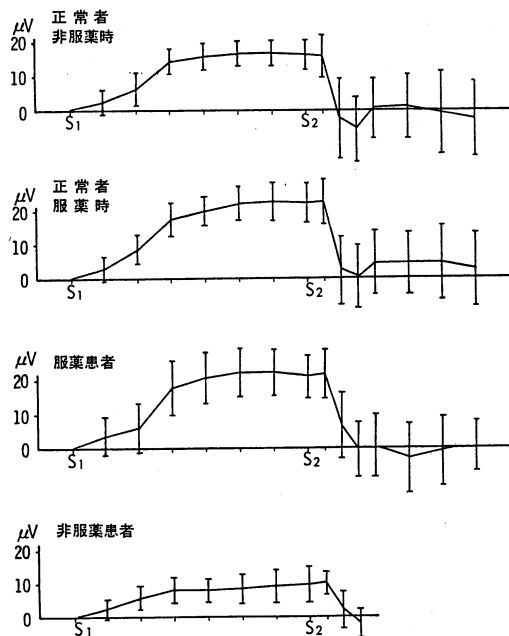


Fig. 7. Change in CNV due to lithium administration. (Mean \pm S. D.)

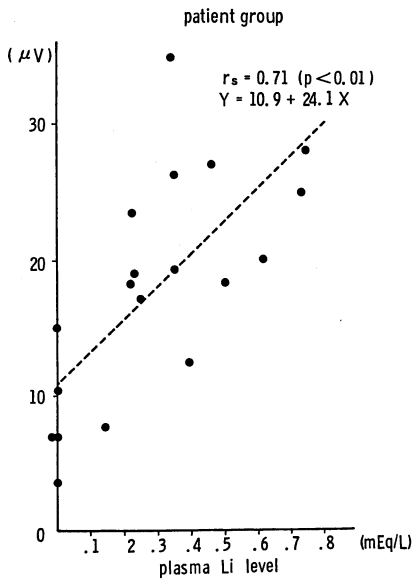
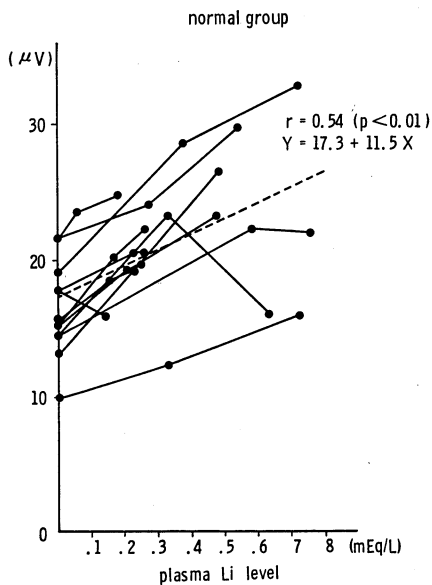


Fig. 8. Relationship between CNV (MNA) and plasma lithium level.

の正常者と同程度であった。また患者群のうち、リチウム開始前にも CNV が施行された3名を含み、年齢、病型、病像がほぼ同等であるリチウム非服薬躁うつ患者5名の CNV 振幅は、服薬患者や正常者群非服薬時に比較して有意に低値であった ($p < 0.01$, Fig. 7)。

CNV 振幅は、正常者群 ($r = 0.54$, $p < 0.01$)、患者群 ($r_s = 0.71$, $p < 0.01$) とともに血漿リチウム濃度との相関を認めた (Fig. 8) が、服薬期間とは関連しなかった。

5) MCV

正常者群では、血漿リチウム濃度が 0.2 mEq/l 以上において血漿濃度と MCV との間に軽度の負の相関 ($r = -0.57$, $p < 0.05$) が認められたが、測定値は正常者群、患者群のいずれも正常範囲内であり、リチウムの影響とは断定できなかった。

以上の各検査結果と性、年齢、患者群における病型との関連は認められなかった。研究期間中、正常者群のうち2名が悪心、嘔吐、下痢、めまい等を訴えたが、検査値とは関連せず、また血液生化学的に異常を認めた被験者はなかった。

IV. 考 按

リチウムの神経生理学的研究としては、従来よりリチウム中毒を中心に多くの脳波研究がある。リチウムによる脳波変化として、低周波数 α 波の増加・多律動性・ α 波帯域拡大などの基礎律動の徐波化^{4)~6)}、高振幅化^{5)~7)}、および不規則性 θ 波群発・鋭波・棘波・棘徐波結合・過呼吸賦活に対する過敏性の増大などの突発波・突発性律動異常^{4)~8)} が知られている。しかし、これらの所見は比較的非特異的な神経毒性効果の可能性があり、かつ中枢機能の総和を表すものである。したがって今回は、薬剤および中枢神経過程に対してより特異的な反応を同定することを目的として、臨床使用量、比較的低濃度のリチウムによる影響を調べるため、multimodal な神経生理学的検査法 (VEP, SEP, CNV, MCV) を用いて、躁うつ病患者と正常者について病態生理学的研究を行った。

被験者の選択に際して、患者群では ICD-9 によって躁うつ病と診断され、寛解安定期にあり併用薬のない者を選び、正常者群に対しては同一条件の服薬・検査スケジュールを適用して被験者の個体要因の均一化をはかった。

リチウムによる誘発脳波の研究では、SEP の早期成分、特に早期陽性成分の増大^{9)~12)} が認められており、Heninger⁹⁾ は早期陽性成分の50%以上の増大を報告し、一次性感覚皮質の positivity の変化を反映しているとした。また後期成分の振幅も有意に増大したと記載している。Straumanis¹³⁾ は、全ての陽性成分が増強し、陰性成分は減弱すると報告し、振幅の増大は血漿および赤血球内リチウム濃度と相関したと記載している。他の向精神薬 (フェノチアジン系化合物、抗うつ薬、抗不安薬、バルビツール酸他) によっては SEP 振幅の増大は認められておらず^{11), 14), 15)}、リチウムの SEP に及ぼす影響は特異的と報告されている⁹⁾。今回の結果では N18 振幅の増大が認められた。これは早期陰性成分であり、Heninger, Straumanis らの報告とは異なっている。振幅測定法として、従来の報告では頂点-基線間振幅または頂点間振幅が採用されているが、今回はより変動が少なく安定とされている三沢らの方法¹⁸⁾ に従って、脳波で用いられる振幅測定法を採用した。一部はこの測定法の相違によるものかもしれない。SEP の潜時については、後期成分の潜時延長⁹⁾ とするものもあるが、不変とする報告が多い¹³⁾。

VEP については、無変化とするものも多く⁹⁾ 見解は不定であるが、Small らは、リチウムに反応して気分の変化を伴った躁うつ病患者で振幅は低下し、潜時は延長したと記述し¹⁶⁾、正常人の服薬にては振幅は不変、潜時は短縮したと報告している⁶⁾。Buchsbaum ら^{12), 19)} は刺激強度の増大に伴う振幅の低下ないし augmentation の程度の減弱を報告し、この傾向は ICD-9 の分類で躁病型または抑うつ型に相当する単極性患者よりも循環型に相当する双極性患者にて顕著であり、リチウムの反応性と関連づけている。今回の被験者においても刺激強度に

伴う増大効果は、正常者では服薬中も抑制されなかったが、患者群では有意な抑制 ($p < 0.05$) が観察された。双極性患者と単極性患者に差は認められなかったが、患者群は全てリチウム反応者であった。今回のような flash VEP での振幅増大の報告は見あたらないが、pattern reversal VEP においては、Fenwick ら²⁰⁾ は気分との関連を伴わないで N65—P 95 および P 95—N125 の振幅増大を認め、また Straumanis ら¹³⁾ は P 200 および P 300 の振幅増大を報告し、リチウムは全ての感覚様式における誘発電位の早期および後期成分に変化を惹起せしめ、広範な作用を生起すると記述し、この変化はリチウムの治療効果ではなく、組織中のリチウムレベルに関係していると報告した。また Shagass¹⁰⁾ は、リチウムが感覚刺激に対する皮質の反応性の動的範囲の拡大・正常化に貢献しているとし、刺激増強に伴う回復機能低下については、抑制系活動の動員と説明している。

CNV に関しては、うつ病でその振幅減少が報告されている²¹⁾ 他、Small ら¹⁶⁾ は、躁うつ病患者では躁・うつ両病相期とも低振幅であるとし、リチウム治療によって陰性度の増強と命令刺激後陰性変動の持続延長が認められ、CNV 振幅の増大はリチウムに対する反応や臨床状態の変化に関わらず出現したと記載しているが、一方、正常者においては、リチウム服薬中には CNV は陰性の方向性を示したが、投薬前に陽性変動が見られ、非定型な反応を呈したと報告した⁶⁾。患者群と正常者群の反応の差異を彼らは、両群被験者のリチウムに対する態度や期待の差違によって説明している。つまり躁うつ病患者は、治療的期待により積極的に服薬するが、正常志願者は報酬を目的とし、リチウムを危険な毒性物質と受けとめた結果、不安感が増強していたためと考えた。今回の研究では、CNV のリチウムによる振幅増大は、正常者と躁うつ病患者の両者において認められた。研究の導入に際して、被験者に対し、リチウムは血中濃度測定により安全に使用できる旨を説明した結果、被験者の服薬に伴う不安は少なかったと思われる。また被験者には各検査に関する予

備知識を与えず、検査上の心理的 contamination は最小限と考えられ、得られた反応は信憑性のあるものといえる。CNV と SEP の振幅は、placebo では無変化、リチウム服薬により増大し、服薬を中止して2カ月後には服薬前のレベルに減少、回復した。リチウムによる脳波変化の所見は、リチウム中断後、血清リチウム濃度の低下とともに比較的速やかに消失するといわれ^{11), 22)}、リチウム中毒の場合でも数日から30日ないし45日と報告されており^{2), 3), 23)}、2カ月という期間は脳波の回復には十分と考えられる。

CNV に与える薬物の影響について、Small ら¹⁶⁾ は、フェノチアジン系化合物や三環抗うつ薬によっては無変化であったと記載した。Ashton ら²⁴⁾ は、網様賦活系・辺縁系を抑制するニトラゼパムによって CNV 振幅は減少し、皮質を刺激するカフェインでは増大するとし、さらに中脳網様体・視床・辺縁系に対し、刺激・抑制の両作用を有するニコチンでは、緩徐吸入によって振幅増大、急速大量吸入では振幅減少が認められたと報告し、皮質および皮質下に対する刺激・抑制が、それぞれ CNV 振幅の増大・減少と関連することを示唆している。一方、CNV が皮質の抑制過程を反映しているとする報告^{25), 26)} も多く、中村ら^{26), 27)} は、知覚と運動の抑制機能の増強とともに CNV は、逆U字型相関を示すと記載している。上述のように SEP と同様 CNV も他の向精神薬による増大効果は認められておらず、服薬中止後の可逆性、血漿リチウム濃度との相関とも併せ、リチウムによるこれらの反応は特異的であるといえよう。また CNV 振幅は、寛解安定状態にある患者群の中で服薬期間との関連は認められず、短期間服薬した正常者群と長期間服薬中の患者群には有意な差が認められなかったことから、リチウムによる CNV 振幅増大は、服薬期間の長短に関わらず、服薬期間中同程度で持続するものと考えられた。

MCV に関して、Girke ら¹⁷⁾ は、リチウム治療中の躁うつ病患者とリチウムを服薬させた正常者について実験し、両者とも MCV の低下を

認めたと、患者群については精神症状、併用薬、その他の影響を除外できなかった。しかし、リチウム治療中に見られる疲労感、筋力低下が一部はリチウムによる末梢神経・筋肉機能の変化に基づくという可能性を示唆している。

今回の成績では、SEP・VEPの両誘発反応の変化は有意ではあったが程度は小さく、MCVは正常範囲内であった。今回の被験者の血漿リチウム濃度が平均約0.4 mEq/lと比較的低く、その影響があるものと思われる。

このような低濃度治療量のリチウムによる反応の変化の程度は、CNV>SEP>VEP>MCVの順であったことから、リチウムの神経系への影響は、末梢神経より中枢への作用が主体と考えられた。

CNVは間脳や上行性網様賦活系などの皮質下領域において、より早期に形成され、皮質活動に関与していると言われている^{28),29)}。したがって低濃度のリチウムは、皮質のみならず皮質下構造に対しても広範に作用し、覚醒度や興奮系・抑制系のバランス調整に影響を与えていると考えられる。

脳波変化発現時の血清リチウム濃度は0.15から0.92と報告者によりばらつきがあり³⁰⁾、その説明として、リチウムに対する耐容性の個

人差、基礎疾患の相違の他、血清リチウム濃度が必ずしも組織内濃度あるいは脳内濃度を反映しないという可能性が示唆されている^{30),31)}。これに対して赤血球内リチウム濃度は脳内濃度を反映すると言われており³¹⁾、それを指標としてCNVやSEPとの相関を検討することによって、さらにリチウムによる反応の特異性が明らかになると考えられる。またCNVおよびSEPの振幅の服薬初期における増大程度や服薬中止後の回復速度には個人差が大であったが、これらの変化の程度、特に回復速度と脳内濃度に関連があるか否かに興味を持たれる。CNVやSEPの回復速度が赤血球内リチウム濃度に関連するとすれば、これらはリチウムに対する耐容性や臨床反応の個人差を評価する手段となる可能性があり、臨床的にもCNVやSEPの意義は高まるものと考えられる。

本論文の要旨は昭和58年10月、第31回中国四国精神神経学会において発表した。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を頂いた川崎医科大学精神科渡辺昌祐教授、並びに貴重な御助言、御指導を頂いた川崎医科大学眼科筒井純教授、川崎医科大学内科寺尾章教授に謝意を表すとともに、川崎医科大学生理機能センターの方々の多大な御協力に感謝します。

文 献

- 1) 渡辺昌祐：リチウム基礎と臨床。東京、医歯薬出版。1983, pp. 31—61
- 2) 高橋三郎, 諸治隆嗣, 伊藤耕三, 諏訪 望：躁うつ病に対する炭酸リチウムの使用経験(第2報) 中毒について。精神医学 13: 611—617, 1971
- 3) 渡辺昌祐, 横山茂生, 大月三郎, 枝松一安, 中屋歌爾, 帆秋孝幸：リチウム中毒の3例。臨床精神医学 2: 871—879, 1973
- 4) 江原 嵩, 渡辺昌祐, 中屋歌爾, 田口冠蔵, 中島良彦, 大月三郎：炭酸リチウム投与の臨床脳波に及ぼす影響。臨床脳波 15: 163—173, 1973
- 5) Mayfield, D. and Brown, R. G.: The clinical laboratory and electroencephalographic effects of lithium. J. Psychiatr. Res. 4: 207—219, 1966
- 6) Small, J. G., Milstein, V., Perez, H. C., Small, I. F. and Moore, D. F.: EEG and neurophysiological studies of lithium in normal volunteers. Biol. Psychiatry 5: 65—77, 1972
- 7) 大熊輝雄, 竹下久由, 中尾武久, 内田又功, 岸本 朗, 譜久原朝和, 松島喜彦, 小林 清, 福間悦夫, 小椋力, 福田武雄, 角南 譲：炭酸リチウムの躁うつ病者脳波に及ぼす影響。精神医学 16: 397—408, 1974
- 8) Platman, S. R. and Fieve, R. R.: The effect of lithium carbonate on the electroencephalogram of patients with affective disorders. Br. J. Psychiatry 115: 1185—1188, 1969

- 9) Heninger, G. R.: Lithium carbonate and brain function. I. Cerebral-evoked potentials, EEG, and symptom changes during lithium carbonate treatment. *Arch. gen. Psychiatry* 35: 228—233, 1978
- 10) Shagass, C.: Effects of pharmacologic agents, Lithium. *In* Evoked brain potential in psychiatry. New York, Plenum Press. 1972, pp. 233—235
- 11) Heninger, G. R., McDonald, R. K. and Goff, W. R.: Diurnal variations in the cerebral evoked response and EEG. *Arch. Neurol.* 21: 330—337, 1969
- 12) Buchsbaum, M., Goodwin, F. and Murphy, D.: AER in affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 128: 19—25, 1971
- 13) Straumanis, J. J., Shagass, C., Roemer, R. A., Mendels, J. and Ramsey, T. A.: Cerebral evoked potential changes produced by treatment with lithium carbonate. *Biol. Psychiatry* 16: 113—129, 1981
- 14) Shagass, C.: Effects of psychotropic drugs on human evoked potentials. *In* Psychotropic drugs and the human EEG, ed. by Itil, T.M. New York, S. Karger. 1974, pp. 238—257
- 15) Saletu, B.: Classification of psychotropic drugs based on human evoked potentials. *In* Psychotropic drugs and the human EEG, ed. by Itil, T.M. New York, S. Karger. 1974, pp. 258—285
- 16) Small, J.G., Small, I.F. and Perez, H.C.: EEG, evoked potential, and contingent negative variations with lithium in manic depressive disease. *Biol. Psychiatry* 3: 47—58, 1971
- 17) Girke, W., Krebs, F. A. and Müller-Oerling-Hausen, B.: Effects of lithium on electromyographic recordings in man. *Studies in manic-depressive patients and normal volunteers. Int. Pharmacopsychiatry* 10: 24—36, 1975
- 18) 三沢恵一, 坂井 昇, 名和 正, 坂田一記: 臨床診断法としての大脳誘発電位における振幅測定法と刺激法について. *臨床神経* 13: 95—101, 1973
- 19) Baron, M., Gershon, E. S., Rudy, V., Jonas, W. Z. and Buchsbaum, M.: Lithium carbonate response in depression. *Arch. gen. Psychiatry* 32: 1107—1111, 1975
- 20) Fenwick, P. B. C. and Robertson, R.: Changes in the visual evoked potential to pattern reversal with lithium medication. *Electroencephalogr. clin. Neurophysiol.* 55: 538—545, 1983
- 21) Timsit-Berthier, M., Delaunoy, J., Koninckx, N. and Rousseau, J. C.: Slow Potential changes in psychiatry. I. Contingent negative variation. *Electroencephalogr. clin. Neurophysiol.* 35: 355—361, 1973
- 22) Shopsin, B., Johnson, G. and Gershon, S.: Neurotoxicity with lithium. Differential drug responsiveness. *Int. Pharmacopsychiatry* 5: 170—182, 1970
- 23) Vacaflor, L., Lehman, H. E. and Ban, T. A.: Side effects and teratogenicity of lithium carbonate treatment. *J. clin. Pharmacol.* 10: 387—389, 1970
- 24) Ashton, H., Millman, J. E., Telford, R. and Thompson, J. W.: The effect of caffeine, nitrazepam and cigarette smoking on the contingent negative variation in man. *Electroencephalogr. clin. Neurophysiol.* 37: 59—71, 1974
- 25) Roitbak, A. I.: Slow surface negative potential of the cortex and cortical inhibition. *In* Progress in brain research, Vol. 22, Brain reflexes, ed. by Asratyan, A. Amsterdam, Elsevier. 1968, pp. 123—137
- 26) 中村道彦, 飯田英晴, 福居義久, 高橋三郎: Melancholia (内因性うつ病) と無反応条件後の CNV 回復試験. *臨床脳波* 24: 821—828, 1982
- 27) Nakamura, M., Iida, H., Takahashi, S. and Fukui, Y.: Recovery of CNV after nonresponse condition: inverted-U relation with arousal. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* 35: 159—165, 1981

- 28) Rebert, C. S.: Elements of general cerebral system related to CNV genesis. *Electroencephalogr. clin. Neurophysiol.* 33 suppl.: 63—67, 1973
- 29) 片山容一, 坪川孝志, 森安信雄: CNV に伴うヒト脳深部緩電位変動. *臨床脳波* 21: 384—392, 1979
- 30) 渡辺昌祐: リチウム基礎と臨床. 東京, 医歯薬出版. 1983, pp. 301—304
- 31) Frazer, A., Mendels, J., Secunda, S.K., Cochrane, C. M. and Bianchi, C. P.: The prediction of brain lithium concentrations from plasma or erythrocytes measures. *J. psychiatr. Res.* 10: 1—7, 1973