

Studies on the Relation between Clomipramine Concentration and 5-Hydroxytryptamine Metabolism

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7899

Clomipramine の脳内・血漿内濃度と 5-Hydroxytryptamine 代謝に関する研究

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任：山口成良教授)

岸 谷 和 之

(昭和61年9月6日受付)

ラットを用いて CMP (clomipramine) を急性または連続 14 日間投与 (以下慢性投与) した場合の、脳内と血漿 (plasma) 内濃度の薬物速度論的变化および CMP による脳内 5HT (5-hydroxytryptamine) 代謝の変化を調べた。その結果をもとに CMP の薬物速度論的考察と躁うつ病のアミン仮説との関連、さらに慢性投与によるレセプターの変化に関する考察を加えた。CMP は薬物速度論的には急性、慢性投与共、他の塩基性薬剤と同様に、3-コンパートメントモデル類似のパターンを示しながら減衰した。前者は 30 分後、後者は 3 日後に脳内-血漿内濃度が平衡に達し、その時脳内-血漿内濃度比 (kp 値) はそれぞれ 15.1 ± 4.7 (平均値 \pm SD, $n=19$), 22.2 を示した。CMP による脳内 5HT 代謝の変化を、5HT, TRP (tryptophan), 5HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid) の 3 種のアミンの脳内濃度およびプロベネシッド法による CMP 脳内濃度と 5HIAA 蓄積濃度の関係から調べた。まずインドールアミン (5HT, TRP, 5HIAA) の脳内濃度では急性、慢性投与共 5HT, TRP 濃度はコントロール群と有意差なく、5HIAA 濃度のみが急性、慢性投与群の両方でコントロール群に比して有意 ($P < 0.01$) に低下していた。慢性投与群では withdrawal による変化は 3 種共なかった。プロベネシッド法による脳内 CMP 濃度と脳内 5HIAA 濃度の関係は、急性投与群では $E = E_{max} \cdot C^S / (C^S + 1/Q)$, $E_{max} = 100$, $S = 1.23 \pm 0.025$, $Q = 0.000183 \pm 0.000011$ 慢性投与群では $E = E_{max1} \cdot C^S / (C^S + 1/Q) + E_{max2}$, $E_{max1} = 100$, $S = 1.29 \pm 0.071$, $Q = 0.000216 \pm 0.00014$, $E_{max2} = -30$ (E は CMP の阻害効果, C は CMP 脳内濃度, S, Q は定数) の関係が成立し、明らかな用量依存性は急性投与群でのみ見られた。本結果から、CMP のインドールアミン代謝に対する影響は、急性投与では用量依存性の代謝抑制、慢性投与については低濃度で促進、高濃度で抑制の 2 相性であることがわかった。特に後者の場合は、何らかのレセプターの関与する可能性が示唆された。

Key words CMP, 5HT, 5HIAA, 躁うつ病, アミン仮説, レセプター

うつ病は精神科日常診療上最も多い疾患の一つであり、遷延性うつ病、軽症うつ病の存在など今日の問題も多く有している。その病因論については、近年性格-状況因を中心とした精神病理学的研究¹⁾とともに、serotonin, noradrenaline 代謝との関連を中心とした、生化学的研究も盛んである。一方、その治療には三環系抗うつ剤 (TCA) および四環系抗うつ剤が主に使用されている。

TCA は 1950 年代末より IMP (imipramine) が用い

られ、以後多数の薬物が使用され、その薬理作用は serotonin や noradrenaline のシナプス前膜への再とり込み阻害と考えられてきたが、近年は慢性投与による β -adrenoceptor, 5HT₂ receptor に対する down-regulation 仮説²⁾が提唱されている。

一方、近年測定技術の進歩に伴い、TDM (therapeutic drug monitoring) も TCA で行なわれるようになったが、抗てんかん薬のような*明瞭な結論は得られていない。 (*明瞭な結論とは有効血中濃度の設定)

Abbreviations: CMP, clomipramine; DMCMP, desmethylclomipramine; DMIMP, desipramine; E, effect; ECT, electric convulsive therapy; ³H, tritium; 5HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; HPLC, high performance liquid chromatography; 5HT, 5-hydroxytryptamine; 5HTOL, 5-hydroxytryptophol; 5HTP, 5-hydroxytryptophan; IC50, 50% inhibi-

そこで著者は、TCAのうち前シナプスへの再とり込み阻害が大きいとされているCMP⁹⁾を用いて、ラットにおいて急性、慢性投与実験を行ない、その5HT代謝への影響とCMP脳内-血漿(plasma)内濃度との関連を検討し、より合理的なCMP療法を検討することを目的として本研究を行なった。

対象および方法

I. 試薬

CMP (clomipramine), DMCMP (desmethyl-clomipramine), IMP (imipramine) は Ciba-Geigy 社より提供をうけた。

5HT (Serotonin creatinine sulphate), 5HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid), は Aldrich 社 (U.S.A.), 5HTOL (5-hydroxytryptophol), probenecid は Sigma 社 (U.S.A.), TRP (L-tryptophan) は半井化学より購入した。他の試薬は市販の特級ないし高速液体クロマトグラフィー用を用いた。

II. 動物実験

すべて Wistar 系雄ラット、体重 160-200 g を用い、午前 8 時半より午後 8 時半点灯の 12 時間の明暗サイクルで飼育した。なお、動物は前日午後 5 時より絶食させ、翌日午前 9 時半~10 時に実験を開始した。

1. CMP の血漿内濃度および脳内濃度の検討

CMP 15 mg/kg を腹腔皮下に投与後、5, 15, 30, 60, 90, 120 分後に断頭、頸部より採血を行ない、血漿内および脳内濃度測定のための試料とした。試料は -80°C で保存し、2 週間以内に測定を行なった。以下の実験でも同様の保存を行なった。

2. CMP と 5HT 代謝

1) 急性投与群

インドール体の脳内濃度の CMP による変化を検討するため、CMP 15 mg/kg を皮下投与 2 時間後に断頭、採血を行ない、全脳はただちに矢状断にて左右均等に 2 分割し、左方はインドール体測定用、右方は CMP, DMCMP 測定用とした。対照群は生食を投与したのち同様の処置を行なった。

次に CMP の 5HT 代謝に及ぼす影響を検討するため、Meek ら⁹⁾のプロベネシッド法を用いた。すなわち CMP 0.2~60 mg/kg までを皮下投与し、15 分後にプロベネシッド 200 mg/kg を腹腔内に投与し、その 2 時

間後に断頭、採血を行ない、前述の測定と同様の処置を行なった。

2) 慢性投与群

CMP 3 mg/kg, 10 mg/kg および生食対照群の 3 群について、一日一回、14 日間連続午前 9~10 時に皮下に注射した後、15 日目に急性投与と同様の処置を行ない検討した。また、CMP 10 mg/kg, 13 日間投与後、2 日間無処置の期間をおいた withdrawal 群を作り、インドール体の脳内レベル、プロベネシッド法による代謝回転の測定および CMP, DMCMP の脳内、血漿内濃度測定を行なった。

III. 測定法

1. CMP, DMCMP の測定

Preskorn ら⁹⁾の方法を若干変更して用いた。脳の 5 倍量のホモジェネート 0.2~1.0 ml に 0.5 N NaOH 0.5~1.0 ml 加え、アルカリ性とした後、内部標準 IMP (血漿 CMP 測定では 50 ng, 脳 CMP 測定では 100 ng) 含有の n-heptane/isoamylalcohol (99:1) を 5.0 ml 加え、1 時間振とう抽出した。遠心後上層の有機層 4.5 ml に 0.05 N HCl 0.1 ml を加えて 30 分間振とう、抽出し、遠心後の下層(水層) 20~40 μl を高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC) の試料とした。

高速液体クロマトグラフは Waters 社製、6000 A 型ポンプ、U6K 型インジェクターに 440 型 254 nm 固定波長式紫外線吸収計を接続し、分離のためには DuPont 社製 ZORPAX ODS カラム (4.6 nm×25 cm) を用いた。移動相は、triethylamine buffer (pH 3.0) と acetonitril を 3:2 の比率で混合し、流速は 1.5 ml/min で行なった。

CMP, DMCMP, IMP の実際の標準流出パターンを図 1 の(1)に示した。IMP, DMCMP, CMP は 6.8, 8.8, 11.6 分に分離し、測定を障害する物質はなかった。CMP, DMCMP とともに 25~400 ng/ml まで IMP に対する peak height ratio は良好な直線性を示し、その測定限界は 5 ng/ml であった。図 1 の(2)は実際の試料からの HPLC 流出パターンを示す。

2. インドール体の測定

Anderson らの方法⁹⁾を若干変更した HPLC 蛍光測定法を用いた。脳を 10 倍量の 0.1 M 過塩素酸でホモジェナイズした後、冷却遠心機にて 40,000×g, 30 分間遠心後の上澄 40~60 μl を測定用の試料とした。

高速液体クロマトグラフは島津社製 LC-3A 型ポン

tion concentration; IMP, imipramine; M, mole; MAO, monoamine oxidase; NA, noradrenaline; PRO, protriptyline; REM, rapid eye movement; TCA, tricyclic antidepressant; TDM, therapeutic drug monitoring; TRH, thyrotropic releasing hormone; TRP, tryptophan; w.w.g, wet weight gram

ブ、SIL-1A 型インジェクターに RF-510LCA 蛍光分光器を接続し、カラムは ZORPAX-ODS を用いた。励起波長 285 nm (バンド巾 20 nm)、測定波長 345 nm (バンド巾 40 nm) とした。移動相は 0.01 M sodium acetate buffer (pH 3.7) とメタノールを 90:10 の割合で混合し、1.5 ml/min の流速にて測定した。

図 2 に脳内のインドール体の分離状況を示した。5HT, TRP, 5HTOL, 5HIAA の retention time はそれぞれ 5.6, 8.8, 12.8, 14.6 分であり、分離は良好であった。実際の脳試料では、5HTOL はほとんど検出されず、5HT, TRP, 5HIAA の 3 者を測定の対象とした。

成 績

1. CMP, DMCMP の血漿内-脳内濃度について

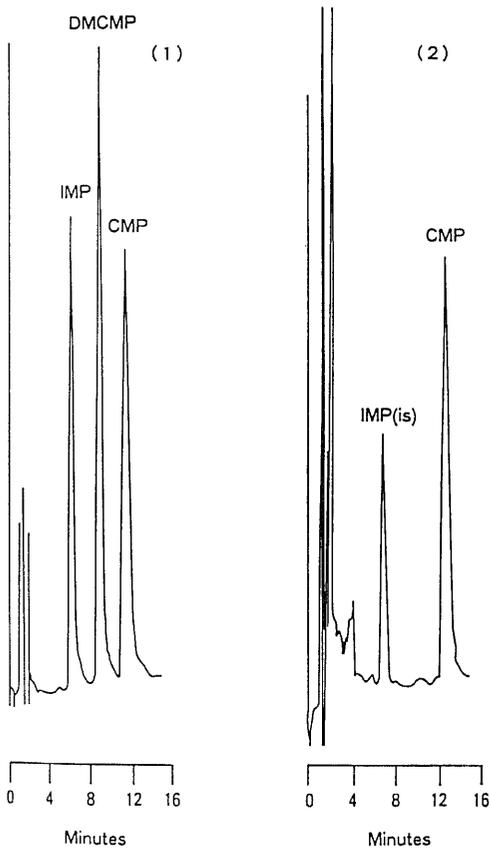


Fig. 1. High performance chromatogram of CMP (clomipramine), DMCMP (desmethylclomipramine). (1) standards: IMP (imipramine) 100 ng, DMCMP 200 ng, CMP 200 ng. (2) Brain extracts. Mobile phase: 1% triethylamine buffer (pH 3.0)/acetonitrile 3/2, flow rate 1.5 ml/min., wave length 254 nm, IMP (is): internal standard.

図 3 に CMP 15 mg/kg 皮下投与後の CMP 血漿内、脳内濃度を測定した結果を示す。血漿内濃度は投与直後より急速に減少し、30 分後より脳内-血漿内濃度比はほぼ一定値となり、その値は 15.1 ± 4.7 ($n=19$) であった。CMP の active metabolite である DMCMP は少量であるため正確な定量は困難であったが、2 時間後では DMCMP の血漿内濃度は $0 \sim 28$ ng/ml であった。

II. CMP と 5HT 代謝

1. 急性投与群

1) インドール体の脳内濃度

図 4 は CMP 急性投与後の各インドール体の脳内濃度を示したものである。5HT, TRP では CMP 群、対照

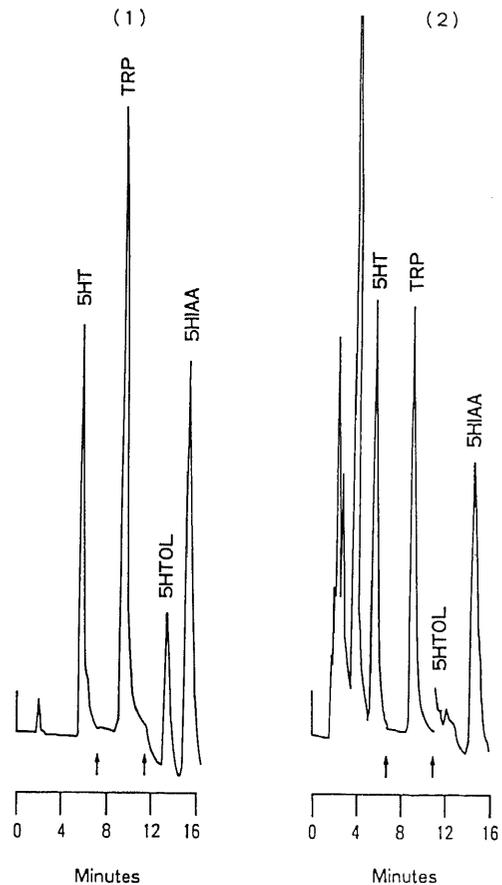


Fig. 2. High performance chromatogram of indoles. (1) standards: 5HT (5-hydroxytryptamine) 3.75 ng, TRP (tryptophan) 25 ng, 5HTOL (5-hydroxytryptophol) 1.2 ng, 5HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid) 3.1 ng. (2) Brain extracts. Mobile phase: 0.01 M sodium acetate buffer (pH 3.7)/methanol 90/10, flow rate 1.5 ml/min., ↑, change of sensitivity.

群の間で有意な差はみられなかったが、5HIAA ではCMP群 (n=10) は対照群 (n=11) に比して有意な低下 ($P < 0.01$) がみられた。なおCMP群におけるCMPの脳内、血漿内濃度は各々 3471 ± 615 ng/wet weight gram (w. w. g), 240 ± 63 ng/ml であった。

2) プロベネシッド法による5HT代謝回転の測定

表1に急性投与後におけるプロベネシッド処置の結果を示した。5HT量は対照群、プロベネシッド処置群およびCMP+プロベネシッド処置群で有意な差はみられなかった。TRPは対照群に比較して、プロベネシッド処置群、CMP+プロベネシッド群で明らかに上昇していた。図5、6は5HT、TRP量がCMP脳内濃度にかかわらず変化がないことを示したものである。図の左側には対照のため、対照群とプロベネシッド処置群が図示してあり、以下も同様である。

次に、5HIAAとCMP脳内濃度の関係を図示したのが図7である。脳内5HIAA量(Y)は脳内CMP量(X)に逆相関して減少し、 $Y = -1171 \log X + 764$ ($r =$

0.84)を示した。血漿内CMP量(X)に対しても同様であり、 $Y = -139 \log X + 683$ ($r = 0.85$)を示し、5HIAA量を低下させるCMPの最低血漿内濃度は10~20 ng/mlであった。

このCMPの5HIAA量減少の関係をより詳細に検討するため、最小二乗法にてHill式への近似を行なった。この場合、対照群の5HIAA量を100%、プロベネシッド処置群の5HIAA量を0%とし、CMPによる5HIAAの低下の百分率を効果(E)とした。その結果を図8に示す。回帰曲線は、 $E = E_{max} \cdot C^S / (C^S + 1/Q)$ 、 $E_{max} = 100$ 、 $S = 1.23 \pm 0.25$ 、 $Q = 0.000183 \pm 0.000011$ (CはCMP脳内濃度、S、Qは定数)と比較的良好なdose-response curveが得られた。

2. 慢性投与群

1) インドール体の脳内濃度

表2に慢性投与群での各インドール体の脳内濃度を示した。急性投与群と同様に、対照群、CMP 3 mg/kg、CMP 10 mg/kg、withdrawal群の4群で5HT、TRP

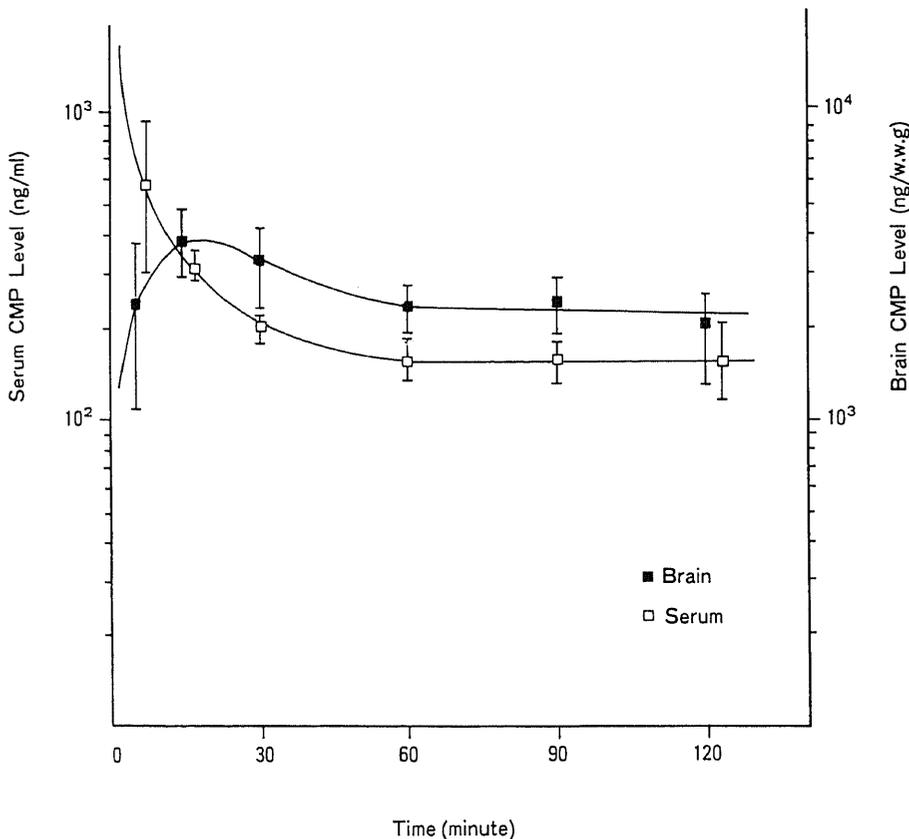


Fig. 3. Time course of plasma and brain CMP concentration. 3, 4, 4, 5, 4 and 6 rats are decaptured at time 5, 15, 30, 60, 90 and 120 min., ■, brain CMP concentration; □, plasma CMP concentration. CMP 15 mg/kg was subcutaneously injected.

量に有意の差はなかった。CMP 投与両群で 5HT 量が増加する傾向にあったが有意差はなかった。5HIAA では対照群と withdrawal 群では差はなかったが、CMP 3 mg/kg, CMP 10 mg/kg の両群とも対照群に比較して有意 ($P < 0.01$) の低下がみられた。なお CMP の脳内、血漿内濃度は、CMP 3 mg/kg 群では 1357 ± 471 ng/w.w.g, 84.3 ± 36.5 ng/ml, CMP 10 mg/kg 群では 4324 ± 1147 ng/w.w.g, 249 ± 91.6 ng/ml を示し、

DMCMP はほとんど検出されなかった。また withdrawal 群では CMP, DMCMP とも検出できなかった。

2) プロベネシッド法による 5HT 代謝回転

表 3 は急性投与群と同様にプロベネシッド法による 5HT 代謝の成績を示したものである。5HT は対照群, withdrawal 群で有意の差はみられなかったが、CMP 群は対照群およびプロベネシッド処置群に対し有意

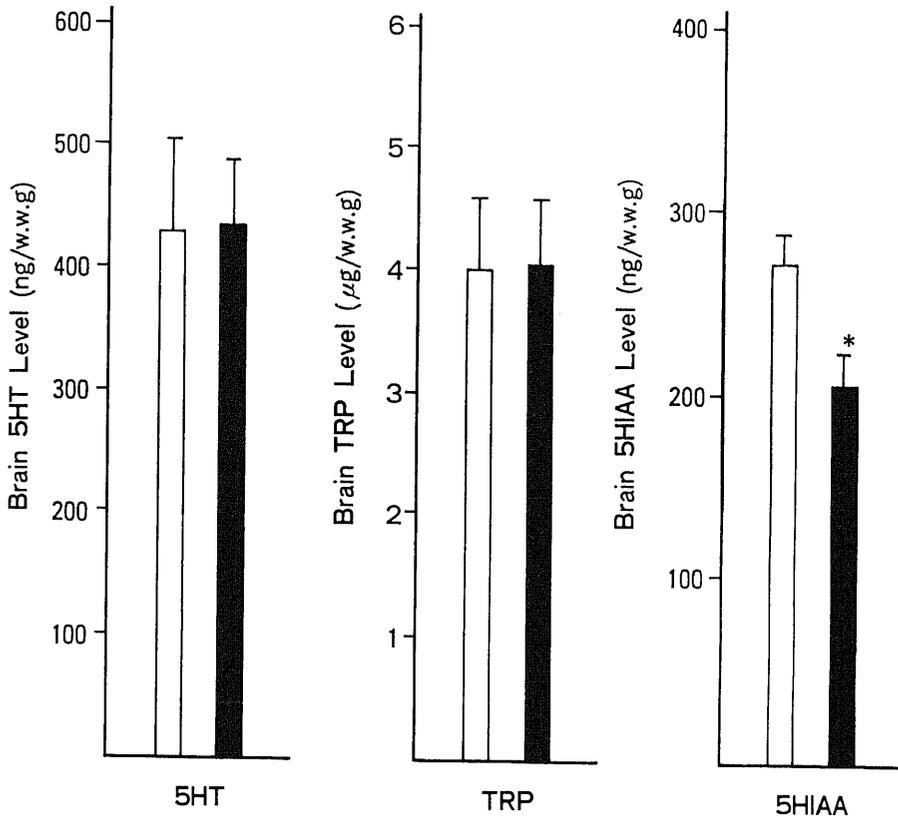


Fig. 4. Concentrations of 5HT, TRP and 5HIAA in the brain after CMP 15 mg/kg acute injection. □, control (n=11); ■, CMP group (n=10). *, $P < 0.01$.

Table 1. Concentrations of 5HT, TRP and 5HIAA in the brain after acute CMP(0.2-60mg/kg) injection with probenecid

		5HT (ng/w.w.g)	TRP (μ g/w.w.g)	5HIAA (ng/w.w.g)
Control	(n=7)	426 ± 53	3.45 ± 0.61	246 ± 12
Probenecid	(n=7)	427 ± 59	5.81 ± 0.94	535 ± 50
CMP+Probenecid	(n=36)	442 ± 48	5.74 ± 1.05

Probenecid 200 mg/kg was intraperitoneally injected.

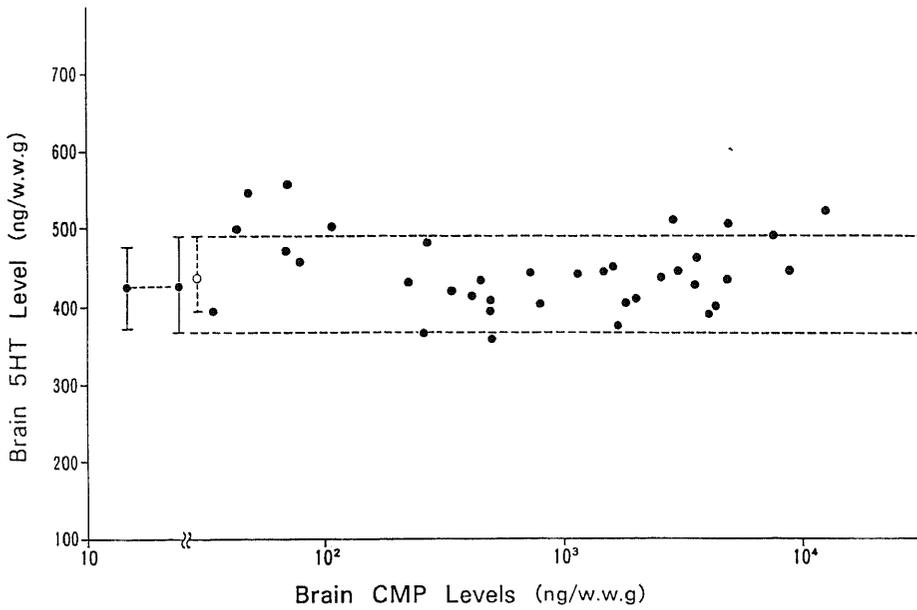


Fig. 5. Relation between 5HT and CMP concentrations in the brain after acute CMP injection with probenecid. ●, control (n=7); ○, probenecid control (n=7); ●, CMP + probenecid (n=36); ---, possible 5HT concentration area. Probenecid 200 mg/kg was intraperitoneally injected.

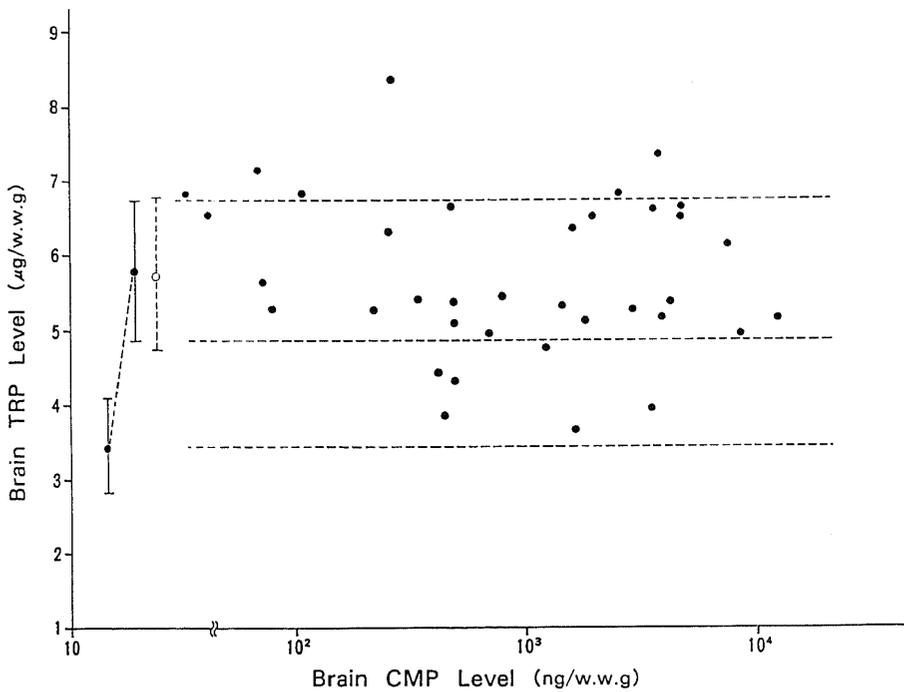


Fig. 6. Relation between TRP and CMP concentrations in the brain after acute CMP injection with probenecid. ●, control (n=7); ○, probenecid control (n=7); ●, CMP + probenecid (n=36); ---, possible TRP concentration area.

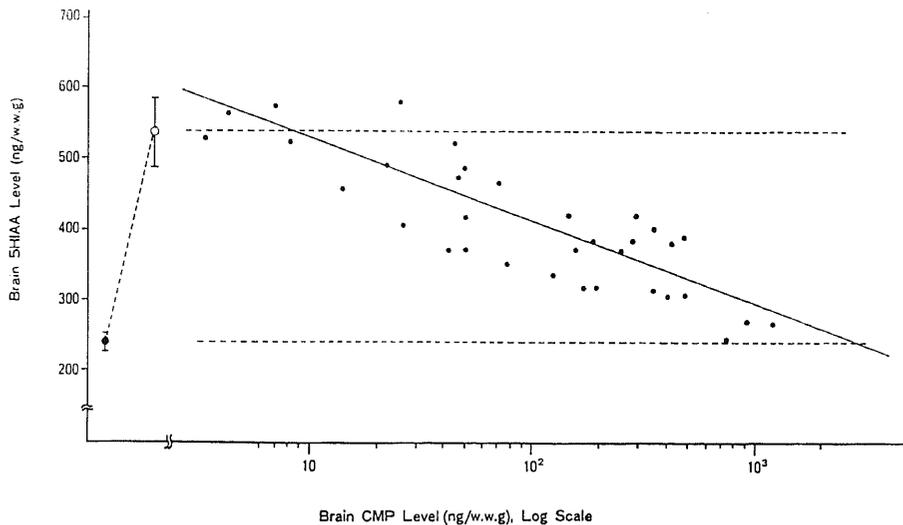


Fig. 7. Relation between 5HIAA and CMP concentrations in the brain after acute CMP injection with probenecid. ●, control (n=7); ○, probenecid control (n=7); ●, CMP+probenecid (n=36). Regressive formula: $Y = -1171 \log X + 764$ ($r = 0.84$)

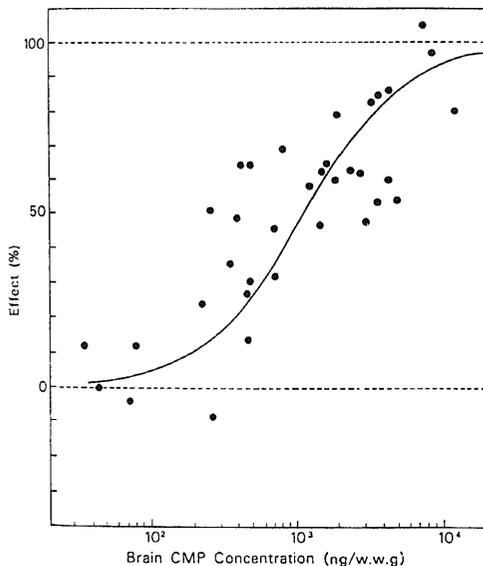


Fig. 8. Dose-response curve after acute CMP injection with probenecid. Horizontal line: brain CMP concentration, vertical line: inhibition effect of CMP where 5HIAA concentration without probenecid is expressed as 0% and 5HIAA concentration with probenecid is as 100%.

($P < 0.01$ および $P < 0.05$) の増加がみられた。TRP は PBC control 以下 3 群では急性群と同様の明らかな差がみられた。5HT, TRP と脳内 CMP 濃度には急性群と同様に有意な関係はなく、ここでは表示しなかった。

5HIAA は、プロベネシッド処置群と withdrawal 群には有意な差はなかった。5HIAA 量 (Y) と脳内および血漿内 CMP 濃度 (X) は、 $Y = -1041 \log X + 814$ ($r = 0.60$) および、 $Y = -1121 \log X + 707$ ($r = 0.58$) の関係を示したが、ばらつきが大きく急性例ほど直線への近似は明瞭ではなかった。図 9 に 5HIAA 量と脳内 CMP 濃度の関係を示した。

次に、この関係を急性投与と同様に Hill 式で近似したが、図 10 に示すように 2 つの Hill 式の合成されたものとして解析された。回帰式は $E = E_{max1} \cdot C^S / (C^S + 1/Q) + E_{max2}$, $E_{max1} = 100$, $S = 1.29 \pm 0.071$, $Q = 0.000216 \pm 0.00014$, $E_{max2} = -30$ であった。この場合 CMP は高濃度では 5HT 代謝回転を抑制し、低濃度では促進する方向に働くと考えられる。

考 察

CMP を皮下に急性投与すると、CMP の血漿内濃度は他の塩基性薬剤と同様に 3-コンパートメント類似のパターンを示しながら急速に減衰し、脳内-血漿内濃度比 (kp 値) は 30 分頃より一定 (15.1) となり、このころより血漿内 CMP 濃度は脳内濃度を反映すると

Table 2. Brain concentrations of three indoles in chronic cases

	n	5HT (ng/w.w.g)	TRP (μ g/w.w.g)	5HIAA (ng/w.w.g)
control	11	445 \pm 31	4.54 \pm 0.78	305 \pm 33
CMP(3mg/kg)	9	509 \pm 79	4.56 \pm 0.66	245 \pm 38 ^a
CMP(10mg/kg)	10	480 \pm 60	4.80 \pm 0.93	234 \pm 27 ^b
withdrawal	10	424 \pm 26	4.18 \pm 0.42	290 \pm 37

a : P<0.01, b : P<0.01 vs. control

CMP 3 mg/kg(n=9) and CMP 10 mg/kg(n=10) were injected for 14 days. Withdrawal group were injected for 13 days and not injected for two days.

Table 3. Brain Concentrations of Three Indoles in Chronic Cases after PBC Injection

	n	5HT (ng/w.w.g)	TRP (μ g/w.w.g)	5HIAA (ng/w.w.g)
control	11	445 \pm 31	4.54 \pm 0.78	305 \pm 33
PBC control	12	464 \pm 30 ^a	6.60 \pm 0.79	601 \pm 75
CMP	28	502 \pm 66 ^b	6.69 \pm 1.19
withdrawal	12	430 \pm 45	6.00 \pm 0.48	631 \pm 44

a : P<0.05 vs. control, b : P<0.01 vs. PBC control

Probenecid 200 mg/kg was intraperitoneally injected.

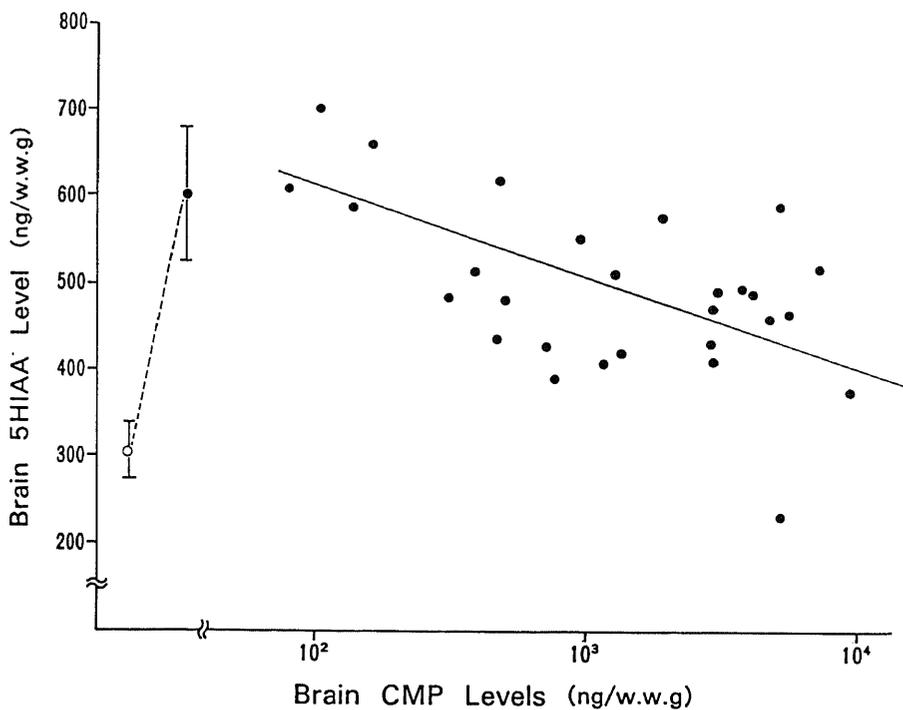


Fig. 9. Relation between 5HIAA and CMP concentrations in the brain after chronic CMP injection with probenecid. Φ , control (n=11); \bullet , probenecid control (n=12); \bullet , CMP with probenecid (n=28). Regressive formula : $Y = -1041 \log X + 814$ ($r = 0.60$).

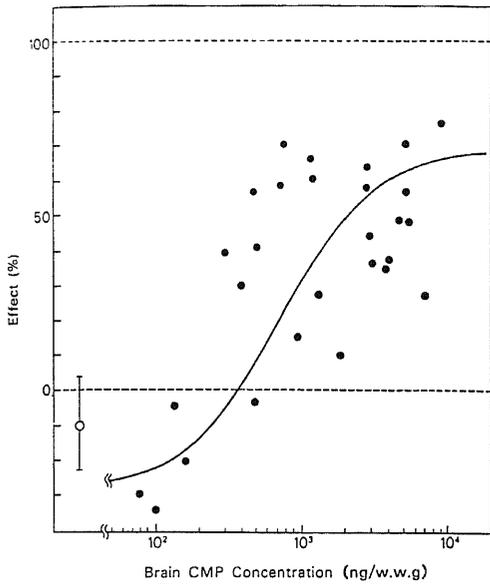


Fig. 10. Dose-response curve after chronic CMP injection with probenecid. Horizontal line: brain CMP concentration, vertical line: inhibition effect of CMP where 5HIAA concentration without probenecid is expressed as 0% and 5HIAA concentration with probenecid is as 100%.

考えられた。その比については Korf⁹⁾や Nagy⁸⁾が 5~20 という値を、Preskorn⁴⁾は amitriptyline で 12.1 と報告している。これらのことから TCA の kp 値は 15 前後であろうと考えられる。DMCMP については殆んど検出されなかったが、同様な報告が多い⁹⁾¹⁰⁾。従って、本実験でみられた 5HT 代謝の変化は CMP のみによると思われた。

CMP をはじめとする TCA の kp 値が 15 と極めて高いことは、本剤の脂溶性と組織内への取り込みが極めて大であることを反映している。この点、脳の kp 値が 1.0 前後である phenitoin, valproate, phenobarbital などの酸性薬剤と極めて対照をなしている¹¹⁾。これは TCA と phenobarbital が半減期も類似しており同一投与量でありながら血中濃度が 100 倍程度も相違することに対応している。

また、CMP で投与後、薬物速度論的には血漿内濃度が脳内濃度を反映することから、患者において TCA 血漿内濃度を測定することにより、作用器官である中枢神経系における濃度を予測しうる。しかし TCA は脳内に均一に分布することはなくこの点に留意する必要がある。これについては別稿で論ずる予定である。

次に、TCA 作用機序研究における薬物速度論的観点について述べる。Baumann¹²⁾も指摘しているように、従来の TCA の in vivo の研究においては、TCA 血漿内濃度、脳内濃度のデータすら示されておらず、まして薬物速度論的観点は考察されていない¹³⁾。この点に留意して筆者は実験を行なった。図 2 に示したように、CMP 投与 15 分頃より 120 分まで脳内濃度は一

Blood

Brain

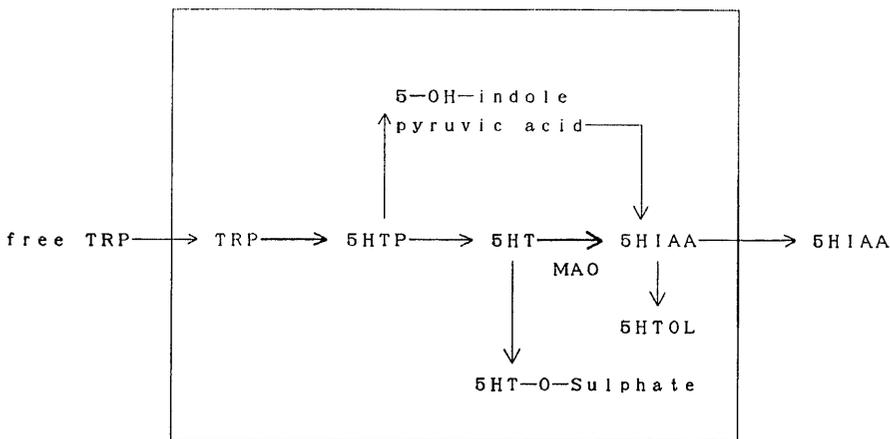


Fig. 11. Metabolism of indoles in brain. →, main passage; →, regular passage; —, blocked by probenecid.

定となるので、この時点で5HT代謝回転の検討を行なった。

脳内の主たる5HT代謝経路は図11のようであるが、5-OH-indole pyruvic acid, 5HT-O-sulphate, 5HTOLは極めて微量であり、5HTPも微量であるため、TRP→5HT→5HIAAの3つのコンパートメントの動きとして簡略化することができる。従って、CMPのインドールアミン代謝の影響を検討するにはこの3者の動態を検討するのが合理的である。以下、CMPと5HT代謝について述べる。

CMP 15 mg/kg 急性投与群および CMP 3 mg/kg 14日間慢性投与群とも、対照群に比較して5HIAA量は有意 ($P < 0.01$) に低下を示した。この急性投与TCAによる5HIAA量の低下は、Alpersら¹⁴⁾、Friedmanら¹⁵⁾、Diggoryら¹⁶⁾、Meekら⁴⁾の報告しているように一般的であるが van Wijkら¹⁷⁾のようにCMP, IMP, DMIMP (desipramine), PRO (protriptyline) では5HIAAは変化しないという報告もある。一方、慢性のTCA投与では、5HIAA量は低下するという報告やIMP, DMIMPでは変化しないが、CMP, PROではむしろ増加、DMIMP, mianserin, maprotiline, CMPでは変化せずOrg.6582では低下する¹⁸⁾など一定していない。

次に、5HT量との関係を見ると、急性投与では変化しないのが一般的であるが、慢性投与では不変ないし薬物により増減するとも言われており一定していない¹⁷⁾。筆者の結果では5HT量は薬物投与により有意差はないが微増しており、次に述べるCMP慢性投与後プロベネシッド投与を行なった場合、有意 ($P < 0.01$) に増加しており、慢性CMP投与により5HT量は増加するというSugrue¹⁸⁾の報告に一致していた。これは、後述するように、CMP長期投与により5HT代謝に急性投与と質的な変化をきたすことと対応しているのであろう。

TRP量はCMP急性、慢性投与により全く変化はみられず、他の報告¹⁹⁾と同様であったが、慢性IMP, PRO投与によりTRP量が増加し、慢性投与でこのアミノ酸が弱い抗うつ作用をもつという報告もある²⁰⁾。これら種々の報告の相違する原因としては、投与量や最終投与から測定までの時間がまちまちであり、全例腹腔内投与であるため、TCAの90%以上というfirst-pass effectの存在など、薬物速度論的な考察がなされていないことが原因と考えられる。上記の報告では、一切TCA脳内、血漿内濃度は提示されておらず、わずかにvan Wijkら¹⁷⁾ではIMP, DMIMPの濃度は示されているがCMPは測定できなかったとしている。

従って、本研究のように脳内、血漿内濃度を測定し

て薬物速度論的な考察とインドール代謝へのTCAの影響を検討することは充分意義があると考えられる。CMP脳内、血漿内濃度が各々3,000~5,000 ng/w.w.g, 150~300 ng/mlにおいて、各々インドール代謝産物である、5HT, TRP, 5HIAAの脳内濃度をみると、急性投与では5HT, TRPは不変、5HIAA減少、慢性投与では5HT増加, TRP不変, 5HIAA減少という結果が妥当と考えられる。

なお、5HT代謝については飢餓により血漿内遊離型TRPの増加²¹⁾、脳内5HIAA量増加、TRP, 5HT, 5HIAAのサーカディアンリズムによる変動¹⁹⁾などが知られているため、実験時常に対照群を用い、絶食、実験開始時間、12時間の明暗サイクル等、実験条件をできるだけ一定に保つように努めた。

前項で述べたように、CMP投与により5HT代謝が変化することが認められ、この用量-作用関係を代謝回転の面から検討することが必要である。5HT代謝回転を測定する方法としては、TRPや5HTのradioisotopeを用いる方法と、酵素阻害剤を用いるnon-isotopicな方法が考えられる²²⁾。各々一長一短があるが、著者は後者のうちMeekら⁴⁾の提唱したプロベネシッド法を用いた。これは²³⁾プロベネシッドが脳内よりの5HIAAのacid transportを抑制し、脳内5HIAAが直線的に増加する現象を利用するものであり、また、van Praag²⁴⁾により人間にも利用され、我々のラットの結果と対比できる利点がある。

表1, 3に示すようにプロベネシッド処理によりTRPは明らかに対照群より上昇している。これについてはKorfら⁷⁾が報告しており、プロベネシッド投与により血清TRPは減少し脳内TRPは上昇するが、5HT代謝回転は全く変化しないとしている。一般的に脳内の5HT代謝回転は、脳内TRP量により調節されると考えられるが、Heryら²⁵⁾もTRPの日内変動と5HT代謝回転を調べ、両者は平行しないとしており、筆者の結果でも図6に示したようにCMPにより5HT代謝回転は変化するが、TRPは全くCMP濃度とは関連しなかった。

次に、CMP濃度とプロベネシッド法による5HT代謝回転について検討する。急性投与ではCMP量と5HIAA量の対数には明瞭な負の相関があった。一方、慢性投与では急性ほど明瞭ではないがほぼ同様の関係を示した、しかし、そのCMP脳内、血漿内濃度の幅は急性、慢性とも $1 \times 10^2 \sim 2 \times 10^4$ ng/w.w.g, $6 \sim 2 \times 10^2$ ng/mlと100倍の範囲にもわたるものであった。

抗うつ剤とモノアミン代謝(5HT, NA)の代謝回転についてはいくつかの総論²⁶⁾に詳しく述べられているが、それらをまとめると以下のようである。TCAはモ

ノメチル体である DMIMP, nortriptyline, PRO およびジメチル体である IMP, amitriptyline, trimipramine, CMP に分類され、前者は NA、後者は 5HT 再とり込み阻害が強いとされている。また、抗うつ剤の代謝回転の変化は、前シナプス膜への NA、5HT の再とり込み阻害により受容体に働くモノアミンが増加し、その negative feedback の結果と考えられる。DMIMP, nortriptyline, PRO など secondary TCA は急性投与により NA reuptake 阻害の能力に応じて NA 代謝回転を阻害し、慢性投与ではそれらは一定せず、IMP は増加、その他は不変となっている。一方、CMP, amitriptyline は NA に急性、慢性投与では影響を与えない。その他、mianserin, ECT は NA turnover を増加させ、MAO は当初 NA level を上昇させるが、慢性投与では変化は消失するとされている。

一方、5HT 代謝との関連でみると、急性投与では DMIMP, nortriptyline, mianserin などは 5HT 代謝回転を弱く阻害するといわれているが、一般にはほとんど影響せず、CMP, IMP, amitriptyline および zimelidine ともその 5HT reuptake 阻害に比例して、5HT 代謝回転阻害作用をもっている。一方、慢性投与では結果は一定していない。急性投与では 5HT 代謝回転阻害作用を有する CMP, IMP, amitriptyline を慢性投与すると、その代謝回転は急性投与と同様遅くなるという報告もあるが、多くは元に回復している。また ECT では 1 回では 5HT 代謝回転は増加するが慢性では増加、減少の報告があり一定していない。Sarkar ら²⁷⁾はラットで慢性の ECT により脳、心、腎の 5HT が増加し、この変化は organ specific であるという説を出している。従って、TCA の急性と慢性投与において、代謝回転に質的な変化が存在するかどうかはまだ不明である。

本研究では CMP は 5HT 代謝回転を急性、慢性投与とも抑制した。従って、従来の研究の中で、急性、慢性とも差はないという報告に合致している。しかも、その抑制率は CMP 濃度の対数に依存する結果であった。今まで研究の結果が一定しないのは^{14)~18)}、TCA 腹腔内投与では first-pass effect の存在もあり、慢性投与では薬物速度論的な個体差を生じやすいためと考えられる。TCA の薬理学的研究にはその血漿内、脳内濃度を測定することが必須であると考えられる¹⁰⁾。

この CMP の 5HT 代謝回転抑制について、dose-correlation の面からより詳細に考察する。一般に薬理効果発現の部位（作用部位）における薬物濃度が比例関係にあり、薬理効果の強さが直接血漿内濃度に関連づけられる場合、その効果 (E) は $E = E_{max} \cdot C^S / (C^S + 1/Q)$ (S, Q は定数) の Hill 式で表わされる²⁸⁾。CMP

の 5HT 代謝阻害効果は急性の場合、図 8 に示すように Hill 式で近似できた。この場合、 IC_{50} は 3.1×10^{-9} mole/w.w.g および E_{max} の 90% に達する CMP 濃度は 19.0×10^{-9} mole/w.w.g であった。従って、急性投与時は一つのなんらかの受容体に関連すると考えられた。また急性投与時の作用最低血漿内濃度は 10~20 ng/ml であった。

CMP 慢性投与では、その CMP 脳内濃度に対する dose-correlation は明瞭なものではなく、代謝回転の阻害のみでは説明することはできず、低濃度では促進、高濃度では抑制という 2 相性の作用をもつことがわかって、 IC_{50} は 5.7×10^{-9} mole/w.w.g, E_{max} の 90% は 15.8×10^{-9} mole/w.w.g であった。Hill 式の解析を行なうと図 10 に示したが、2 つの Hill 式の合成されたものと考えられた。従って、急性の場合のように効果と濃度が直接関連せず、異なる複数の種類の作用部位が種々のコンパートメントに属すると考えられる。同様の 2 相性の解析についてはクロニジンにおける解析が知られている²⁹⁾。塩酸クロニジンは血圧降下薬であるが、投与量によっては急速静脈注射後初期において血圧が上昇する。この場合、その血圧上昇とそれに続く血圧低下をクロニジンの血漿内濃度と関連づけるため、その効果が 2 種類の異なる受容体により生じたものであるとされている。すなわち、クロニジン投与後の血圧 (E3) が 2 つの相反する効果である血圧上昇効果 (E1) と血圧下降効果 (E2) の和であるとすれば、 $E_3 = E_1 + E_2$ として表わされる。E1, E2, E3, は Hill 式と同じ表現である。このクロニジンの場合、血漿内濃度が 0.5~1.0 ng/ml の範囲においては E1 の効果のみが出現し、血漿内濃度が上昇するに従って血圧降下効果 E2 がはじまり、約 10 ng/ml の時、 $E_1 + E_2 = 0$ となり効果はみかけ上出現しなくなる。

従って、図 10 も上記のクロニジンの場合と同様に考えられ、CMP の急性投与では一つの受容体の効果のみであるが、慢性では更に反対の効果（促進）を示す受容体の効果が加わるものと思われる。このようにセロトニン受容体に 5HT₁, 5HT₂ の存在が知られており、また生理的にも 5HT₁ は抑制的に、5HT₂ は興奮的に働くと考えられており、CMP は慢性投与により両者の受容体に何らかの作用をするのかもしれない。その場合、みかけ上 CMP 脳内濃度 3.5×10^2 ng/w.w.g 以下では 5HT 代謝は促進、それ以上では抑制となる。この現象の臨床的なあらわれとしては CMP の慢性投与後の REM の rebound 現象が知られている。古田²⁹⁾は CMP 1 日 50 mg を正常人に服用させ、終夜睡眠脳波を検討し、REM 時間が服用 7 日まで減少し、7 日間投与して中止 3 日後では REM が基準夜に比して増加す

ることを指摘している。これはCMPが高濃度ではREM抑制、中止3日頃のごく低濃度ではREM促進と2相性の効果が出現したと理解される。筆者のラットの成績では表3に示すように有意差はなかったが、withdrawal群ではプロベネシッド対照群に比較して、5HT代謝はやや亢進の傾向にあった。この一因として、ラットでは人間に比較すると著しくCMP半減期が短く、中止1日で検討すれば明瞭な成績が得られたかも知れない。

このようなdose-correlationの面から検討すると、慢性、急性投与では質的な変化があると思われ、次に近年のdown regulation仮説との関連で考察する。

本研究の目的の一つは抗うつ剤のTDMについての実験的裏づけを行なうことにあった。モノアミン代謝回転阻害は必ずしも抗うつ剤の薬理を直接反映するものではないが、代謝阻害を一つの指標として薬力学的検討を行なうことは可能であろう。

抗うつ剤の有効濃度の研究はきわめて多く、それら全てを検討することはできないが、渡辺³⁰⁾の詳細な総説によれば、TCAにおいて有効濃度の存在については、賛否相半ばしており一定していない。そのうち、本論で検討したCMPについても同様であり、有効濃度を報告したものでは250~700 ng/mlとなっている。

その原因としては、対象の不均一性および濃度の偏り、評価の問題、active metaboliteの存在、遊離型濃度の変動などがあげられる。

5HT代謝回転阻害の結果からその効果の及ぶ濃度幅は100倍にも及び、急性、慢性では効果発現最低濃度は10~20 ng/ml、IC50は70~120 ng/mlおよび最大効果の90%発現濃度は300~400 ng/mlを示した。従って、単純に比較はできないが、人間の有効濃度で示される値と近似していたが、その濃度幅は大きく、明確なtherapeutic levelの存在は否定的であった。

レセルピンや α メチルドーパは神経終末における5HT、NAを放出させ減少させる働きがあり、これはうつ病惹起作用があることは周知のことである。一方MAO阻害剤はアミンの分解を抑制してシナプス間隙のアミン量を増加させ、三環系抗うつ剤はアミンの再取り込みを抑制して、抗うつ効果を発揮する。従って、うつ病はアミンの欠乏に由来すると考えられてきた。本研究で問題になっているCMPの5HT及びNA再取り込み阻害ではcerebral cortexのsliceではIC50は、 $2.5 \times 10^{-6}M$ 、 $5.5 \times 10^{-7}M$ (4.5:1)であり、DMCMPは $6.5 \times 10^{-7}M$ 、 $7 \times 10^{-7}M$ を示し、シナプトソームではCMPの5HT及びNA reuptake阻害、IC50は、 $5.0 \times 10^{-9}M$ 、 $6.8 \times 10^{-7}M$ 、DMCMPでは $3.4 \times 10^{-8}M$ 、 $2.5 \times 10^{-7}M$ となっている³¹⁾。後者のデー

タはシナプトソームの希釈の割合が明確でないので比較できないが前者のデータではIC50は、 $3.1 \sim 5.7 \times 10^{-6}M$ という5HT代謝阻害と良く似た値を示している³²⁾。

しかし、抗うつ剤の再とり込み阻害はin vitroでは直ちに発現するのに、臨床的に抗うつ剤の臨床効果発現には数日~2週間以上要するという事実や、5HT、NAの再とり込み阻害を示さない抗うつ剤の出現によりうつ病のアミン欠乏仮説、抗うつ剤の再取り込み阻害が主たる薬理作用であるという説に再検討がなされるようになってきた³³⁾。

躁うつ病のアミン仮説はSchildkraut³⁴⁾の論文が出てから20年たった現在まで膨大な量の研究がなされ、仮説に一致するものと一致しないものにわかれている。

さらに最近では、三環系のみならず第2世代の抗うつ剤、maplotiline, mianserin, zimelidineなどの新しい薬物を使った研究も進んでおり、とくにreceptor活性を考慮に入れたものがLangerら³⁵⁾を中心に進められている。抗うつ剤の長期投与により β -adrenoreceptor, 5HT2 receptorが減少することが発見され、前者については治療効果の原因になっているのかどうか、またシナプス間隙のneurotransmitter濃度の変化と関連した付帯現象であるのかどうかは明らかではないし、後者についてはむしろ、モノアミン受容体の過感受性説がとえられている。セロトニンレセプターに限っていうと、5HT1は不変、5HT2は減少すると言われている³⁶⁾³⁷⁾。しかし、抗うつ剤のうち選択的で強力なセロトニンレセプター阻害剤citalopram³⁸⁾が5HT2の減少をきたさないなど全く抗うつ剤の作用機序については不明点が多い。さらに³H-imipramine binding siteの発見やTRH, substance Pといったco-modulatorの作用なども加わって一層複雑にしている。Langerら³⁵⁾の論文には、急性と慢性投与におけるreceptor活性の区別、さらには³H-imipramine binding siteについてのschemaが画かれている。後者については、presynapticにあってautoreceptorのように作用しているものらしい。ただこのautoreceptorはtransmitterそのものによって作動するため、セロトニンの取り込みに関しては、セロトニンそのもの以外に何かこのreceptorに作用するco-transmitterあるいは新しい内因性の物質が考えられている。これが先程述べたsubstance PやTRHのようなペプチドであるかもしれないことはFuxeら³⁹⁾もco-modulatorとしてこれらの物質を考えている。

Willner⁴⁰⁾はその総説の中で、うつ病の病因については、古典的なindole amine欠乏説を支持している。セロトニンの取り込みがラットの視床下部や上視交叉核

で日内変動があり、ピークは暗くなりかけたところで、最低が明るくなりかけたところという実験⁴⁾は、これらの核におけるセロトニンの uptake がサーカディアンリズムと関係があり、この部位での transmitter や comodulator の何らかの異常が depression を生じさせるということを考えると興味深い。

本研究では抗うつ剤の作用機序について云々することはできないが、抗うつ剤の薬力学的研究から、急性、慢性でそれほどの質的差はみられないが、慢性では急性にもう一つの要因（おそらくは何らかのレセプター変化による）が加わると言えるであろう。これが抗うつ作用とどのように関連するかは不明である。

結 論

三環系抗うつ剤 CMP の薬力学的研究をラットを用いて行なった。実験としては CMP 15 mg/kg を皮下に投与後、2 時間にわたり CMP, DMCP の血漿内、脳内濃度を測定し、両者の関係をもとめた。その後、CMP 15 mg/kg の急性投与と 3 mg/kg, 10 mg/kg の 2 週間連続投与を行ない、その間の 5HT 代謝と CMP 脳内、血漿内濃度との関連を検討した。得られた結果は以下の如くである。

1. CMP 投与後、CMP 血漿内濃度は 3-コンパートメント型に急速に減少し、30 分後より脳内-血漿内濃度比は 15.1 ± 4.7 ($n=19$) と 2 時間後まで一定値を示した。DMCP は極微量であった。

2. CMP により変化したインドールアミンの脳内濃度を検討したところ、急性、慢性投与とも対照群に比して、5HIAA 量は有意 ($P < 0.01$) に低値であった。5HT, TRP には差はなかった。

3. プロベネシッド投与により 5HT 代謝回転を検討したところ、CMP 投与により急性、慢性とも 5HIAA の蓄積率は対照群に比して低下した。急性では 5HIAA 量 (Y) と脳内、血漿内 CMP 量 (X) との関係は $Y = -117 \log X + 764$ ($r = 0.84$)、 $Y = -139 \log X + 683$ ($r = 0.85$) であり、慢性では $Y = -104 \log X + 814$ ($r = 0.60$)、 $Y = -112 \log X + 707$ ($r = 0.58$) を示し、CMP 脳内、血漿内濃度の対数に負の相関を示した。この関係を Hill 式で検討すると、急性では $E = E_{\max} \cdot C^S / (C^S + 1/Q)$ 、 $E_{\max} = 100$ 、 $S = 1.23 \pm 0.25$ 、 $Q = 0.000183 \pm 0.000011$ と明瞭な用量-作用曲線が得られたが、慢性では、 $E = E_{\max 1} \cdot C^S / (C^S + 1/Q) + E_{\max 2}$ 、 $E_{\max 1} = 100$ 、 $S = 1.29 \pm 0.071$ 、 $Q = 0.000216 \pm 0.00014$ 、 $E_{\max 2} = -30$ と関係は不明瞭で、2 つの用量-作用曲線の和として示された。

以上の結果をふまえて、TCA の臨床有効濃度および精神薬理との関連について考察した。

謝 辞

稿を終るにあたり御懇篤な御指導、御校閲を賜った金沢大学医学部神経精神医学教室、山口成良教授に謹んで感謝の意を表します。また、直接御指導をいただいた富山医科薬科大学神経精神医学教室、倉田孝一講師、御協力、御教示を頂いた同教室の倉知正佳教授、さらに当教室の木戸日出喜助手、金沢大学医学部付属病院薬剤部、市村藤雄教授、横川弘一先生、clomipramine, desmethylclomipramine の提供を受けた Ciba-Geigy 社に厚く御礼申し上げます。なお、本論文の一部は、第 6 回日本生物学的精神医学会 (1984, 東京)、4th World Congress of Biological Psychiatry (1985, Philadelphia) にて発表した。

文 献

- 1) 笠原 嘉・木村 敏: うつ状態の臨床的分類に関する研究。精神誌, 77, 715-735 (1975)。
- 2) Charney, D. S., Menkes, D. S. & Heninger, G. R.: Receptor sensitivity and mechanism of action of antidepressant treatment. Arch. Gen. Psychiatry, 38, 1160-1180 (1981)。
- 3) Randrup, A. & Braestrup, C.: Uptake inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: Relevance to the dopamine hypothesis of depression. Psychopharmacology, 53, 309-314 (1977)。
- 4) Meek, J. & Werdinius, B.: Hydroxytryptamine turnover decreased by the antidepressant drug chlorimipramine. J. Pharm. Pharmacol., 22, 141-143 (1970)。
- 5) Preskorn, S. H. & Glotzbach, P. K.: A liquid chromatographic method for quantitating amitriptyline in brain tissue. Psychopharmacology, 78, 23-24 (1982)。
- 6) Anderson, G. M. & Purdy, W. C.: Liquid chromatographic fluorometric system for the determination of indoles in physiological samples. Anal. Chem. 51, 283-286 (1979)。
- 7) Korf, J., van Praag, H. M. & Sebens, J. B.: Serum tryptophan decreased, brain tryptophan increased and brain serotonin synthesis unchanged after probenecid loading. Brain Res., 42, 239-242 (1972)。
- 8) Nagy, A.: Blood and brain concentrations of imipramine and clomipramine and their monomethylated metabolites after oral and intramuscular administration in rats. J. Pharmacol., 29, 104-107 (1977)。
- 9) Jori, A., Bernardi, D., Muscettola, G. & Garattini, S.: Brain levels of imipramine and

- desipramine after combined treatment with these drugs in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **15**, 85-90 (1971).
- 10) **Maj, J., Stala, L., Gorka, Z. & Adamus, A.**: Comparison of the pharmacological actions of desmethylclomipramine and clomipramine. *Psychopharmacology*, **78**, 165-169 (1982).
- 11) **Paulson, O. B., Gyory, A. B. & Herte, M. M.**: Blood brain barrier transfer and cerebral uptake of antiepileptic drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**, 466-477(1982).
- 12) **Baumann, P., Gaillard, J. M., Jonzier-Perey, M., Gerbert, C. & Bouras, C.**: Evaluation of the levels of free and total amitriptyline and metabolites in the plasma and brain of the rat after long-term administration of doses used in receptor studies. *Psychopharmacology*, **84**, 489-495 (1984).
- 13) **Friedman, E. & Cooper, T. B.**: Pharmacokinetics of chlorimipramine and its desmethylated metabolite in bloods and brain regions of rats treated acutely and chronically with chlorimipramine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **225**, 387-390 (1983).
- 14) **Alpers, H. S. & Hinawich, H. E.**: The effects of chronic imipramine administration on rat brain levels of serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, norepinephrine and dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **180**, 531-537 (1972).
- 15) **Friedman, E., Shopsis, B., Goldstein, M. & Gerchon, S.**: Interactions of imipramine and synthesis inhibitors on biogenic amines. *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 995-996 (1974).
- 16) **Diggory, G. L., Dickison, S. E., Wood, M. D. & Myllie, M. G.**: Change in central 5-hydroxytryptamine turnover induced by acute and chronic inhibition of the reuptake process. Pycock, C. J. & Taberner, P. V. (eds.), *Central neurotransmitter turnover*, p149-154, University Park Press, Baltimore, 1981.
- 17) **van Wijk, M., Meisch, J. J. & Korf, J.**: Metabolism of 5-hydroxytryptamine and levels of tricyclic antidepressant drug in rat brain after acute and chronic treatment. *Psychopharmacology*, **55**, 217-223 (1977).
- 18) **Sugrue, M. F.**: Changes in rat brain monoamine turnover following chronic antidepressant administration. *Life Sci.*, **26**, 423-429 (1980).
- 19) **Tagliamonte, A., Tagliamonte, P., Perez-Cruet, J. & Gessa, G. L.**: Effect of psychotropic drugs on tryptophan concentration in the rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **177**, 475-480 (1971).
- 20) **Coppen, A., Shaw, D. M., Herzberg, B. & Maggs, R.**: Tryptophan in the treatment of depression. *Lancet*, **2**, 1178-1180 (1967).
- 21) **Knott, P. J. & Curzon, G.**: Free tryptophan in plasma and brain tryptophan metabolism. *Nature*, **239**, 452-453 (1972).
- 22) **Curzon, G.**: The turnover of 5-hydroxytryptamine. Pycock, C. J. & Taberner, P. V. (eds.), *Central neurotransmitter turnover*, p59-80, University Park Press, Baltimore, 1981.
- 23) **Neff, N. H., Tozer, T. N. & Brodie, B. B.**: Application of steady-state kinetics to studies of the transfer of 5-hydroxyindoleacetic acid from brain to plasma. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **158**, 214-218 (1967).
- 24) **van Praag, H. M.**: Psychotropic drugs, Original English edition published, p186-206, van Gorcum, Assen, The Netherlands, 1978. 加藤 信訳: プラーク向精神薬, 186-206 頁, 星和書店, 東京, 1979.
- 25) **Hery, F., Chouvet, G., Kan, J. P., Pujol, J. F. & Glowinski, J.**: Daily variations of various parameters of serotonin metabolism in the rat brain. 2. Circadian variations in serum and cerebral tryptophan levels: Lack of correlation with 5HT turnover. *Brain Res.*, **123**, 137-145 (1977).
- 26) 飯屋哲彦, 堀 彰: 抗うつ剤の脳内セロトニン代謝と行動に及ぼす影響. *神経精神薬理*, **3**, 119-127 (1981).
- 27) **Sarkar, F. H., Singh, R. H. & Udupa, K. N.**: Effect of electric shock on serotonin (5HT) content in different organs of rat. *Specialia*, **15**, 417-418 (1977).
- 28) **Paalozow, L. K. & Edlund, P. O.**: Multiple receptor responses: A new concept to describe the relationship between pharmacological effects and pharmacokinetics of a drug: studies on clonidine in the rat and cat. *J. Pharmacokinetics Biopharm.*, **7**, 495-516 (1979).
- 29) 古田寿一: 正常人の夜間睡眠に及ぼす三環系抗うつ薬(クロミプラミン及びイミプラミン)の影響について. *十全医会誌*, **94**, 81-94 (1985).
- 30) 渡辺冒祐: 精神神経科領域における薬剤の血中濃度と臨床. 大日本製薬株式会社, 大阪, 1985.
- 31) **Benfield, D. P., Luscombe, D. K. & Harries, C. M.**: Some pharmacological aspects of des-

- methylclomipramine. *Postgrad. Med. J.*, **56** (Suppl. 1), 13-18 (1980).
- 32) **Thomas, P. C. & Jones, R. B.**: The effects of clomipramine and desmethylclomipramine on the in vitro uptake of radiolabeled 5HT and noradrenaline into rat brain cortical slice. *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 562-563 (1977).
- 33) **高橋 良**: そううつ病のアミン仮説の変遷—薬物療法との関連—*精神誌*, **86**, 286-294 (1984).
- 34) **Schildkraut, J. J.**: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*, **122**, 509-522 (1965).
- 35) **Langer, S. Z. & Raisman, R.**: Binding of ^3H -imipramine and ^3H -desipramine as biochemical tools for studies in depression. *Neuropharmacology*, **22**, 407-413 (1983).
- 36) **Petroutko, S. J. & Snyder, S. H.**: Regulation of serotonin 2 (5HT₂) receptors labeled with ^3H -spiroperidol by chronic treatment with the antidepressant amitriptyline. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **215**, 582-587 (1980).
- 37) **Petroutko, S. J., Lebovitz, R. M. & Snyder, S. H.**: Two distinct central serotonin receptors with different physiological function. *Science*, **212**, 827-829 (1981).
- 38) **Hytell, J., Overo, K. F. & Arnt, J.**: Biochemical effects and drug levels in rats after long-term treatment with the specific 5HT uptake inhibitor citalopram. *Psychopharmacology*, **83**, 20-27 (1984).
- 39) **Fuxe, K., Ogren, S. O., Agnati, L. F., Benfenati, F., Fredholm, B., Anderson, K., Zini, I. & Eneroth, P.**: Chronic antidepressant treatment and central 5HT synapses. *Neuropharmacology*, **22**, 389-400 (1983).
- 40) **Willner, P.**: Antidepressants and serotonergic neurotransmission: An integrative review. *Psychopharmacology*, **85**, 387-404 (1985).
- 41) **Meyer, D. C. & Quay, W. B.**: Hypothalamic and suprachiasmatic uptake of serotonin in vitro: Twenty-four hour changes in male and proestrous female rats. *Endocrinology*, **98**, 1160-1165 (1976).

Studies on the Relation between Clomipramine Concentration and 5-Hydroxytryptamine Metabolism. Kazuyuki Kishitani, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — *J. J. Med. Soc.*, **95**, 797—812 (1986)

Key words: clomipramine, 5HT, 5HIAA, affective disorder, amine hypothesis, receptor

Abstract

The pharmacokinetics of CMP (clomipramine) concentration in the rat brain and plasma, and the relation between 5HT (5-hydroxytryptamine) metabolism and CMP concentration in the brain were studied in both acute and chronic CMP treatment. The CMP pharmacokinetics and its relation to the amine hypothesis of affective disorder and the change of receptor sensitivity are also discussed. The plasma level of CMP, as well as other alkaline drugs, decreased pharmacokinetically in accordance with a 3-compartment model in both the acute and chronic groups. And the concentration ratio of brain to plasma levels showed a steady value of 15.1 ± 4.7 after 30 minutes of CMP administration in the acute group, and 22.2 ± 3 days after the last CMP administration in the chronic group. Concentrations of 5HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid) in the brain were significantly reduced in the two groups as compared with those in the controls ($P < 0.01$). CMP administration did not, however, change 5HT and TRP (tryptophan) concentrations. The three indoleamine contents did not change in the chronic group after withdrawal. The reduction by CMP of cerebral 5HIAA was further investigated by a probenecid technique. Probenecid (200 mg/kg) potentiated the reduction of 5HIAA contents by CMP and the following relations between

5HIAA and CMP concentrations in the brain were observed : in the acute group, $E = E_{max} \cdot C^s / (C^s + 1/Q)$, $E_{max} = 100$, $S = 1.23 \pm 0.025$, $Q = 0.000183 \pm 0.000011$; and in the chronic group, $E = E_{max1} \cdot C^s / (C^s + 1/Q) + E_{max2}$, $E_{max1} = 100$, $S = 1.29 \pm 0.071$, $Q = 0.000216 \pm 0.00014$, $E_{max2} = -30$ (where E is inhibition Effect, C is brain CMP concentration, S and Q is constant of Hill's equation). A clear dose-response curve was found only in the acute group. The two phases were, however, observed in the chronic group. The 5HIAA content was rather increased by lower levels of cerebral CMP and decreased by higher CMP, suggesting some changes in monoamine receptors in the chronic group.