

Effects of Tricyclic Antidepressants (Clomipramine and Imipramine) on Nocturnal Sleep in Normal Subjects

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/2297/7768

正常人の夜間睡眠に及ぼす三環系抗うつ薬 (クロミプラミンおよびイミプラミン) の影響

金沢大学医学部神経精神医学教室 (主任：山口 成良教授)

古 田 寿 一

(昭和60年1月21日受付)

健康男子6名(18-20才, 平均19.0才)を対象に, クロミプラミン (clomipramine, CMP) 50 mg/day およびイミプラミン (imipramine, IMP) 100 mg/day の7日間経口投与とその離脱による夜間睡眠の変化について, 継時的睡眠ポリグラフィにより比較検討した。また, 各記録終了時の薬物血中濃度を測定し, その推移をみた。両薬物のいずれにおいても, 服薬第1夜より頻繁な運動覚醒による中途覚醒およびstage 1の増加をきたし, REM睡眠を減少させた。また, 非定型的なREM睡眠の出現が認められた。REM睡眠の抑制作用はIMPに比しCMPで有意に強かった。くりかえし投与により, 薬物血中濃度は継時的に上昇したが, 上記の睡眠変化はそれに並行せず, 慣れの現象が認められた。REM潜時の継時変化には薬物間で有意差がみられ, IMPで慣れの現象がより早期に生じていた。離脱期においてはREM睡眠は反跳的增加をきたし, 中途覚醒およびstage 1は服薬前のレベルにもどった。入眠潜時や深睡眠に関しては, 明らかな変化は認められなかった。三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant, TCA) が睡眠に及ぼす影響は, うつ病の治療法としての選択的REM断眠と共通し, これが抗うつ効果に関連すると考えられる。また, TCAによるREM潜時延長度が, 抗うつ効果の予測因子になりうることから, REM潜時が短縮しているうつ病者には, IMPに比べREM潜時延長作用が強く, しかもその作用が持続するCMPの方がより有効と思われる。

Key words tricyclic antidepressant, polysomnography, REM sleep, movement arousal, plasma drug level

睡眠障害は種々の精神疾患にともなって出現し, うつ病においてはその主要症状のひとつとして知られている。大部分のうつ病患者は不眠(睡眠の開始と維持の障害)を訴え¹⁾²⁾, 睡眠ポリグラフィ (polysomnography, PSG) を用いた検査においても, 入眠遅延, 中途覚醒の増加, 早朝覚醒による全睡眠時間の減少に加えて深睡眠 (stage 3およびstage 4) の減少が認められる³⁾⁴⁾。これらの非特異的な所見に対し, うつ病の中核群である原発性うつ病⁵⁾患者ではREM潜時の短縮が特異的に認められ, その精神生理学的指標として注目されている⁶⁾。一方, うつ病の治療に広く用いられている三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant, TCA) はセロトニン (serotonin, 5-HT) やノルエピネフリン (norepinephrine, NE) などのモノアミン

(monoamine, MA) 性神経伝達物質の動態に関与する薬理作用を有するため, うつ病の成因あるいは睡眠の機序に関する神経化学的研究上の一手がかりとして興味をもたれている。

近年, うつ病の下位分類間での生物学的異種性が指摘されており⁷⁾, 治療にあたっては適切な抗うつ薬の選択が必要になってきている。また, 最近になってTCAの血中濃度の測定が可能となり, 治療のための指標としてその有用性が認められつつある⁸⁾⁹⁾。

今回, 正常人を対象に5-HT系TCAであるクロミプラミン (clomipramine, CMP) およびNE系TCAのイミプラミン (imipramine, IMP) の投与と離脱にともなう夜間睡眠の変化ならびに薬物血中濃度の推移について継時的に観察し, 比較検討したので報告する。

Abbreviations: ACh, acetylcholine; APSS, Association for the Psychophysiological Study of Sleep; ASDC, Association of Sleep Disorders Centers; CMP, clomipramine; DIMP, desmethylinipramine; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; IMP, imipramine; MA, monoamine;

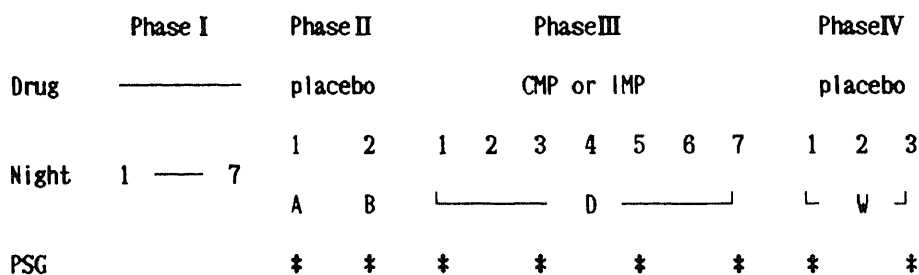


Fig. 1. Schedule of experiment

A, adaptation night; B, baseline night; D, drug nights; W, withdrawal nights.

PSG(‡): polysomnography.

対象および方法

I. 対 象

対象は6名の若年男子(18-20才, 平均19.0才)である。事前に問診, 身体検査, 心理検査および睡眠状態についての質問表などにより, 被験者は心身ともに健康で, 睡眠障害がないことを確認した。また, 被験者に実験の概要を説明し, 同意を得た。

II. 実験方法

1. 実験日程

実験は図1に示したごとく, 19日間の日程(1-4相)で行った。第1相は7日間, 実験のための準備期間とし, 自宅で午前7時30分までに起床し, 昼寝をせず, 午後11時までに就床するように日常生活リズムの調整を行わせた。第2相以下は実験期間である。第2相は2日間の服薬前期間(順応夜と基準夜)とし, 偽薬を投与した。第3相は7日間の服薬期間(服薬夜)であり, 臨床場面での投与様式を想定して, CMP 25 mgを1日2回(午前8時と午後9時30分)内服させた。第4相は3日間の服薬後期間(離脱夜)であり, 再び偽薬の投与を行った。実験期間中は日中の過度な運動を避け, 昼寝を禁じ, アルコールや鎮痛剤, 感冒薬などの薬物の服用を禁じた。

約6カ月の後, 被験者および日程を同一にしてIMP 50 mgの1日2回投与での実験を行った。各薬物の投与量の設定は, それらの常用量の比に従った。

2. PSG記録

各薬物の実験期間において, 順応夜および基準夜, 服薬第1・3・5・7夜, 離脱第1・3夜に, 実験室でPSG記録を行った。午後11時に入眠許可を告げ,

消灯と同時に記録を開始し, 翌朝午前7時30分まで継続した。PSGはRechtschaffen-Kalesの方法¹⁰⁾に準じて, 脳波, 眼球運動, 筋電図, 心電図および呼吸曲線などを連続同時記録し, 20秒ごとに睡眠段階を判定した。判定にあたっては, どの記録夜のものであるかをブラインドにした。睡眠変数はASDC-APSSによる用語の定義¹¹⁾に準じて算出し, 集計した。

3. 薬物血中濃度の測定

各記録夜の記録終了後, 午前8時(朝の服薬前)にヘパリン添加採血し, 高速液体クロマトグラフィー¹²⁾¹³⁾によりCMPおよびIMPの血漿内濃度を測定した。また, IMPについては, その脱メチル化代謝物で抗うつ作用を有し, 製品化されているデシプラミン(desipramine, desmethylinipramine, DIMP)の濃度をも同時に測定した。測定限界はCMPが3.0 ng/mlであり, IMPおよびDIMPは2.0 ng/mlであった。

4. 自覚症状の評価

各記録夜において, 記録開始前に簡単な身体検査を行うとともに, 日中の活動状態, 体調, 気分の変化および予測される副作用についての質問表にその程度を記入させた。また, 記録終了後には, その夜の睡眠状態, 夢体験, めざまめた時の気分などについて記載させた。

III. 統計処理

睡眠変数の経時的変化については, 薬物ごとに各記録夜での6名の平均値を対応のある分散分析(df=6, 30)で全記録夜にわたって検定し, 有意差があった場合には, さらにRyan法による多量比較のt検定で基準夜と各服薬・離脱夜の比較, 服薬期間内の各夜の

MAO, monoamine oxidase; NE, norepinephrine; PCL, plasma CMP level; PGO, pontogeniculo-occipital; PIL, plasma IMP+DIMP level; PSG, polysomnography; REM, rapid eye movement; TCA, tricyclic antidepressant.

Table 1. Changes in sleep continuity measurements (mean±SEM)

	Sleep latency(min)		Wake time(min)		Total sleep time(min)		No. of movement arousals/hr	
	CMP	IMP	CMP	IMP	CMP	IMP	CMP	IMP
B	3.6±0.6	3.4±0.7	7.6±2.4	2.9±0.8	496.2±4.4	503.1±1.8	6.5±0.9	7.0±0.5
D1	9.5±2.0	2.3±0.8	23.8±6.0	7.8±2.1	472.8±8.7	503.0±3.3	10.8±1.0***	10.3±0.8***
D3	7.8±1.8	7.6±3.5	42.1±8.8**	40.9±16.3**	450.9±14.9	463.1±18.0**	9.6±0.7**	9.6±0.9**
D5	3.1±1.0	10.7±3.9	46.3±11.1***	14.2±2.7	458.1±11.8	485.1±6.2	8.9±1.4*	10.0±0.5**
D7	7.4±2.8	6.0±1.6	26.6±10.3	9.4±2.2	473.4±11.9	496.2±2.6	8.3±0.9	8.6±0.4
W1	39.4±25.2	9.9±4.5	14.2±6.5	32.7±12.4*	445.6±26.0	456.0±16.4**	7.9±0.4	9.4±1.1*
W3	12.2±3.4	12.7±8.3	18.8±7.1	12.4±3.9	470.9±8.3	485.6±9.2	7.2±0.7	8.0±0.8
Night	ns	ns	p<0.05	p<0.05	ns	p<0.01	p<0.05	p<0.01
Drug	ns		ns		CMP<IMP(p<0.05)		ns	
Interaction (drug-night)	ns		ns		ns		ns	

B, Baseline night; D1-7, drug night 1st-7th; W1-3, withdrawal night 1st-3rd.
 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs baseline night (Ryan's t-test).
 Night, Drug and Interaction (drug-night) indicate the results of analyses of variance.
 NS denotes to be nonsignificant.

相互比較を行った。次に、薬物間の差 (df=1, 70) および薬物と記録夜の交互作用間の差 (df=6, 70) についても分散分析により検定した¹⁴⁾。

成 績

I. 睡眠変数の経時的変化

延べ96夜で総記録時間が816時間のPSG記録をもとに、以下の睡眠変数を算出し、集計した。なお、順応夜のデータは参考にとどめた。表1に睡眠の持続に関する変数、表2にnon-REM (NREM) 睡眠変数、表3にはREM睡眠変数について、各記録夜における6名の平均値とその標準誤差を表示した。同時に、薬物ごとの全記録夜での分散分析 (night) および基準夜と他の記録夜との比較での有意差検定の結果、ならびに分散分析による薬物間の差 (drug) および薬物と記録夜の交互作用間の差 (interaction) についての検定結果を示した。すべての睡眠変数について基準夜での薬物間の有意差は認められなかった。

1. 睡眠の持続に関する変数について (表1)

1) 入眠潜時 (Sleep latency)

両薬物の場合ともに入眠潜時は経時的に有意な変化を示さなかった。しかし、基準夜 (CMP, 3.6分; IMP, 3.4分; いずれも平均値を示す。以下同様) と比較すると、服薬夜ならびに離脱夜においてやや延長する傾向 (CMP, 3.1-39.4分; IMP, 2.3-12.7分) がみられた。薬物間および薬物と記録夜の交互作用間にも有意差は認められなかった。

2) 中途覚醒時間 (Wake time)

CMPでは基準夜 (7.6分) と比較すると、中途覚醒

時間は服薬により増加し、服薬第3夜 (42.1分) および第5夜 (46.3分) で有意差がみられた。しかし、第5夜をピークにしてその後は回復を示し、離脱夜では基準夜との有意差は認められなかった。IMPでも同様に服薬による増加をきたしたが、そのピークは服薬第3夜 (40.9分) にあった。また、IMPでは離脱第1夜でも有意な増加 (32.7分) がみられたが、薬物と記録夜の交互作用間に有意差はなかった。

3) 全睡眠時間 (Total sleep time)

基準夜 (CMP, 496.2分; IMP, 503.1分) と比較すると、服薬夜および離脱夜では主として中途覚醒時間の増加による全睡眠時間の短縮 (CMP, 445.6-473.4分; IMP, 456.0-503.0分) が認められた。薬物間の比較では、IMPに比べCMPで有意に短縮していた。

4) 運動覚醒数 (Number of movement arousals/hr)

両薬物ともに服薬により運動覚醒 (体動または持続的筋緊張増大にともなう覚醒あるいはstage 1への他の睡眠段階からの変化) を増加させ、それぞれの基準夜 (CMP, 6.5; IMP, 7.0) と比較すると、服薬第1夜 (10.8; 10.3)、第3夜 (9.6; 9.6) および第5夜 (8.3; 10.0) で有意差が認められた。しかし、服薬第7夜 (8.3; 8.6) では基準夜と有意差はなく、回復現象がみられた。離脱夜ではIMPの第1夜で一過性の増加 (9.4) がみられたが、ほぼ基準夜レベルにもどっていた。前述の中途覚醒時間および後述するstage 1の増加はこの運動覚醒数の増加に由来するものであり、その時間的分布は一夜の睡眠の前半での増加が目立っていた。

2. NREM睡眠変数について (表2)

Table 2. Changes in time spent af each sleep stage (mean±SEM)

	Stage 1 (min)		Stage 2 (min)		Stage 3 (min)		stage 4 (min)	
	CMP	IMP	CMP	IMP	CMP	IMP	CMP	IMP
B	84.1±4.7	85.9±5.3	270.6±11.5	242.7±11.6	43.0±9.3	45.6±4.6	11.4±4.0	31.4±12.6
D1	146.5±16.5***	115.3±7.9*	268.1±23.3	288.4±15.0*	33.8±4.3	43.7±6.7	7.8±5.1	24.9±9.7
D3	141.4±11.8***	134.1±15.2***	262.8±25.6	251.8±23.8	30.2±8.8	33.8±5.4	6.7±4.1	16.1±6.1
D5	143.1±14.1***	134.9±6.2***	246.3±12.3	260.7±16.7	45.4±4.0	36.6±5.7	11.2±3.8	13.7±9.1
D7	121.2±10.9**	118.5±7.9**	258.6±23.0	280.4±13.9*	48.6±12.5	34.7±6.2	13.0±7.0	19.1±9.6
W1	85.1±8.2	97.6±7.5	249.6±15.2	229.7±10.5	36.9±8.1	32.8±6.3	7.6±2.6	16.5±7.7
W3	89.5±6.6	96.9±8.9	218.7±10.1	212.9±14.0	38.0±6.8	39.0±4.9	8.3±4.4	26.6±11.5
Night	p<0.01	p<0.01	ns	p<0.01	ns	ns	ns	ns
Drug	ns		ns		ns		CMP<IMP(p<0.05)	
Interaction ^(drug-night)	ns		ns		ns		ns	

Abbreviations and symbols are the same as those of Table 1.

Table 3. Changes in REM sleep parameters (mean±SEM)

	REM latency(min)		REM time(min)		No. of REM episodes		Duration of REM episode(min)	
	CMP	IMP	CMP	IMP	CMP	IMP	CMP	IMP
B	100.1±15.9	101.4±13.5	87.2±9.3	97.5±4.0	5.2±0.2	5.0±0.4	17.4±1.5	20.3±2.8
D1	367.1±34.7***	300.3±32.5***	16.7±5.6***	30.6±6.0***	1.3±0.5***	2.5±0.4***	9.1±3.2*	12.9±2.2*
D3	366.7±34.2***	235.2±25.6***	9.8±3.0***	27.4±6.2***	1.5±0.3***	2.5±0.3***	5.2±1.4**	10.2±2.0**
D5	360.9±31.7***	215.5±26.0***	12.1±4.5***	39.3±7.1***	1.3±0.4***	3.2±0.3***	7.5±2.8*	12.7±2.4*
D7	293.3±26.5***	192.3±13.9***	32.1±3.9***	43.5±5.6***	2.7±0.4***	3.5±0.3**	13.0±1.5	13.1±1.8*
W1	152.3±13.9	128.3±14.5	72.0±7.9*	79.4±10.2*	3.7±0.6*	4.2±0.3	25.1±4.7*	20.6±4.1
W3	73.1±2.8	74.2±18.3	116.4±8.3**	110.2±7.5	4.7±0.3	5.2±0.3	25.7±2.5*	21.3±0.9
Night	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01
Drug	CMP>IMP(p<0.01)		CMP<IMP(p<0.01)		CMP<IMP(p<0.01)		ns	
Interaction ^(drug-night)	p<0.05		ns		ns		ns	

A, B : significantly different from each other. a, b : significantly different from each other. Other abbreviations and symbols are the same as those of Table 1.

1) Stage 1

両薬物の場合とも stage 1 に有意な継続的変化が認められ、基準夜 (CMP, 84.1 分; IMP, 85.9 分) と比較すると、服薬第 1 夜 (146.5 分; 115.3 分)、第 3 夜 (141.4 分; 134.1 分)、第 5 夜 (143.1 分; 134.9 分)、第 7 夜 (121.2 分; 118.5 分) のように、すべての服薬夜で著しく増加していた。しかし、服薬第 7 夜にはやや回復傾向がみられ、離脱夜では基準夜レベルにもどった。

2) Stage 2

Stage 2 は IMP で有意な変化があり、基準夜 (242.7 分) と比較すると、服薬第 1 夜 (288.4 分) および第 7 夜 (280.4 分) で増加していた。また、両薬物の場合とも離脱第 3 夜で減少傾向 (CMP, 218.7 分; IMP, 212.4 分) にあった。

3) 深睡眠 (stage 3 と stage 4)

両薬物の場合ともに深睡眠は有意な継続的変化を示さなかったが、stage 4 が CMP で全体的に IMP より少なかった。

3. REM 睡眠変数について (表 3)

両薬物の場合とも表 3 に示したすべての変数の継続的変化に有意差が認められた。

1) REM 潜時 (REM latency)

基準夜 (CMP, 100.1 分; IMP, 101.4 分) と比較すると、REM 潜時は服薬夜のすべてで有意に延長していた。しかし、服薬夜間の比較を行うと、CMP で第 5 夜まで同レベルで延長 (第 1 夜, 367.1 分; 第 3 夜, 366.7 分; 第 5 夜, 360.9 分) し、第 7 夜で有意な回復現象 (293.3 分) を示した。それに対して、IMP では第 1 夜で CMP と同レベルの延長 (300.3 分) を示したが、第 3 夜 (235.2 分) で有意に回復しはじめた。このため薬物・記録夜の交互作用間に有意差が認められた。

離脱夜において REM 潜時は第 1 夜で基準夜レベルに近くなり (CMP, 152.3 分; IMP, 128.3 分), 第 3 夜では短縮する傾向 (73.1 分; 74.1 分) がみられた。

2) REM 睡眠時間 (REM time)

REM 睡眠時間は基準夜 (CMP, 87.2 分; IMP, 97.5 分) と比較して, 両薬物の場合ともに服薬全夜で有意に減少した。CMP では服薬第 3 夜で最少値 (9.8 分) を示すが, 第 1 夜 (16.7 分), 第 3 夜, 第 5 夜 (12.1 分) 間に有意差はなく, 第 7 夜 (32.1 分) において有意な回復を示した。IMP では全般的に REM 睡眠時間の抑制の程度は CMP に比べ有意に小さく, 服薬第 1 夜で 30.6 分, 第 3 夜で 27.7 分, 第 5 夜で 39.3 分というように回復現象も服薬第 5 夜より出現する傾向にあり, 第 7 夜 (43.5 分) では第 3 夜に比し有意に増加していた。離脱夜では, 第 1 夜で持ち越し効果のため基準夜に比べて有意な減少 (CMP, 72.0 分; IMP, 79.4 分) が続いているが, 服薬夜に比べれば著しく増加しており, 第 3 夜では基準夜を上回る反跳増加 (116.4 分; 110.2 分) がみられた。

3) REM 期の出現回数 (Number of REM episodes)

REM 期の出現回数も基準夜 (CMP, 5.0; IMP, 5.2) と比較すると, 両薬物のすべての服薬夜で有意に減少した。しかし, CMP では REM 潜時や REM 睡眠時間と同様に, 服薬第 1 夜 (1.3), 第 3 夜 (1.5), 第 5 夜 (1.3) で同レベルであり, 服薬第 7 夜で有意な回復 (2.7) を示した。IMP ではやはり CMP に比べて

REM 期の出現回数に対してもその抑制作用は有意に弱く, また, 服薬夜間で有意な変化はないものの第 5 夜より増加する傾向 (第 1 夜, 2.5; 第 3 夜, 2.5; 第 5 夜, 3.2; 第 7 夜, 3.5) がみられた。離脱夜での反跳増加は観察されなかった。

4) REM 期の平均持続時間 (Duration of REM episode)

REM 期の平均持続時間も基準夜 (CMP, 17.4 分; IMP, 20.3 分) と比較すると, CMP の服薬第 1 夜 (9.1 分), 第 3 夜 (5.2 分) および第 5 夜 (7.5 分), そして IMP の服薬全夜 (第 1 夜, 12.9 分; 第 3 夜, 10.2 分; 第 5 夜, 12.7 分; 第 7 夜, 13.1 分) で有意に減少していた。CMP では服薬第 7 夜 (13.0 分) で第 3 夜に比べ有意な増加が認められ, IMP では服薬夜間の変化に乏しいものの, やはり第 5 夜より回復がみられた。

II. 非定型的睡眠段階の出現 (睡眠の変容)

両薬物のいずれにおいても, 服薬夜の主として一夜の後半の記録において, 低振幅でさまざまな周波数の脳波と急速眼球運動 (REMs) の出現という REM 睡眠の特徴を有しているが, 同時に比較的高振幅で持続性の筋放電をとまなう非定型的睡眠段階 (atypical sleep stage, 図 2) が若干部分認められた。しかし, その持続は短く, また, この時の眼球運動は定型的 REM 期の REMs に比べるとより低振幅で頻度も低く, 散発的で不活発なものが多かったため, 集計上は stage 1 に含めた。

このような非定型的睡眠段階の出現機序に関連し

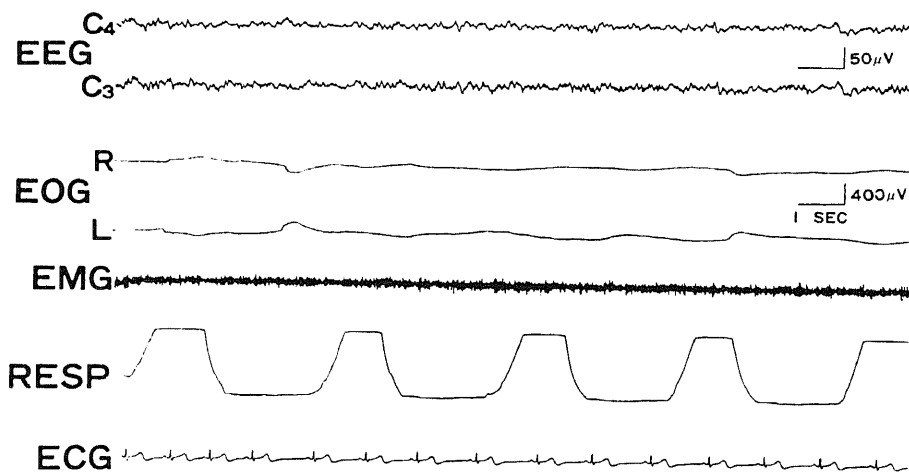


Fig. 2. Polysomnogram of atypical sleep stage

There are low-voltage, irregular EEG pattern and presence of spontaneous rapid eye movements indicating REM sleep, whereas resting muscle activity is not suppressed. EEG, electroencephalogram; EOG, electro-oculogram; EMG, electromyogram (submental muscle); RESP, respiratory excursions; ECG, electrocardiogram.

て、定型的 REM 期での内容の変化を検討するため、本研究の 1 例について継続的に REM 密度⁴⁾を算出した。その結果、CMP では基準夜 0.127, 服薬第 1 夜 0.095, 第 3 夜 0.162, 第 5 夜 0.065, 第 7 夜 0.121, 離脱第 1 夜 0.079, 第 3 夜 0.166 であり、IMP の場合では、基準夜 0.117, 服薬第 1 夜 0.144, 第 3 夜 0.175, 第 5 夜 0.118, 第 7 夜 0.248, 離脱第 1 夜 0.222, 第 3 夜 0.191 であった。CMP では記録夜間の REM 密度の変動が大きく、一定の傾向はみられないが、IMP の場合は基準夜に比べ、服薬夜で増加していることが多かった。

III. 睡眠変数と薬物血中濃度の相関

睡眠変数と薬物血中濃度との相関については、薬物ごとに服薬第 1 夜から離脱第 1 夜までの各夜で、それぞれの睡眠変数の基準夜に対する変化率と薬物血中濃度 (IMP では IMP と DIMP の和) との相関係数を 6

名での Spearman の順位相関により求めた。離脱第 3 夜では薬物血中濃度は測定限界以下の場合が多いため除外した。その結果、REM 睡眠時間と IMP の血中濃度 (IMP と DIMP の和) との間で高い負の相関が得られた。その相関係数は服薬第 1 夜で -0.94 ($p < 0.05$ で有意), 第 3 夜および第 5 夜で -0.77 , 第 7 夜で -0.60 , 離脱第 1 夜では -0.48 であった。CMP では相関係数の値は小さかったが, 服薬第 1 夜で -0.39 , 第 3 夜で -0.47 , 第 5 夜で -0.39 , 第 7 夜で 0.04 , そして離脱第 1 夜で -0.50 とほぼ一貫して負の相関が認められた。

次に、REM 睡眠時間 (REM time) と薬物血中濃度の継続的關係をそれぞれの薬物について調べた (図 3-a, b)。図 3-a は横軸に CMP の血漿内濃度 (plasma CMP level, PCL) をとり、縦軸に REM 睡

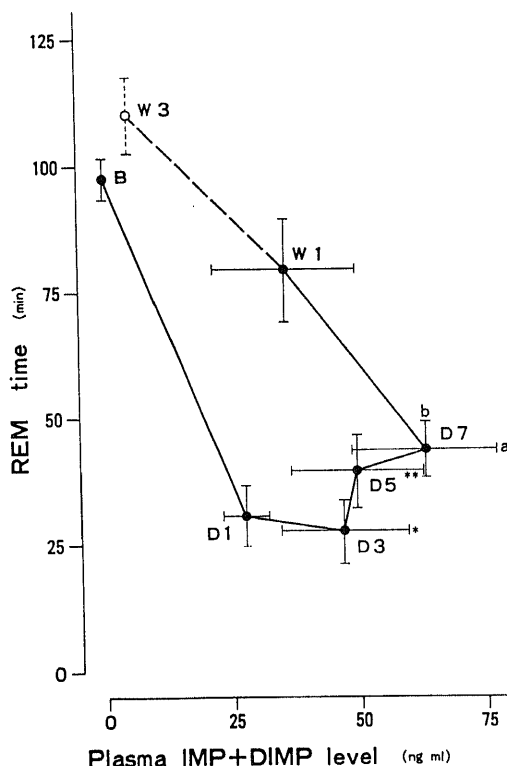
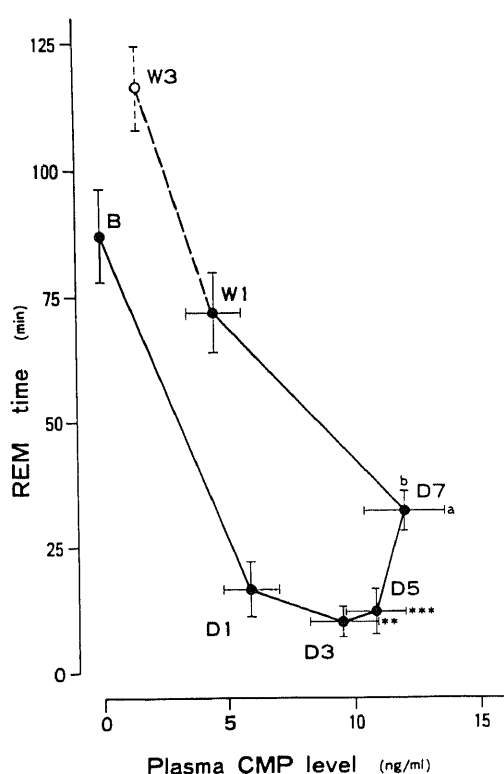


Fig. 3-a. Correlation between longitudinal changes in REM time and plasma CMP level
B, Baseline night; D1-7, drug night 1st-7th; W1-3, withdrawal night 1st-3rd.

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs D1 (plasma CMP level). a: $p < 0.001$ vs D1, $p < 0.05$ vs D3 (plasma CMP level). b: $p < 0.05$ vs D1, $p < 0.01$ vs D3, $p < 0.05$ vs D5 (REM time).

Fig. 3-b. Correlation between longitudinal changes in REM time and plasma IMP+DIMP level

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs D1 (plasma IMP+DIMP level). a: $p < 0.01$ vs D1, $p < 0.05$ vs D3 (plasma IMP+DIMP level). b: $p < 0.05$ vs D3 (REM time). Abbreviations are the same as those of Fig. 3-a.

眠時間をとって、各記録夜における6名の平均値とその標準誤差を示したものである。図3・bでは、横軸にIMPとDIMPの血漿内濃度の和(plasma IMP+DIMP level, PIL)をとった。薬物血中濃度の経時的变化については、薬物ごとに服薬第1夜から離脱第1夜にわたって、各夜の平均値を対応のある分散分析(df=4,20)と多量比較により検定した。その結果、両薬物の場合とも、くりかえし投与により薬物血中濃度は上昇していき、投与中止により低下する。服薬第1夜の薬物血中濃度は極めて低い(PCL=5.9 ng/ml; PIL=27.5 ng/ml)にもかかわらず、薬物投与によるREM睡眠時間の急激な減少をきたした。服薬第3・5夜では、両薬物のいずれにおいても第1夜と比べ薬物血中濃度の有意な上昇(第3夜, PCL=9.5 ng/ml, PIL=47.0 ng/ml; 第5夜, PCL=10.8 ng/ml, PIL=49.7 ng/ml)がみられるが、REM睡眠時間は第1夜に対して、第3夜で有意な変化を示さず、第5夜ではCMPの場合やや回復するきざしがみられ、IMPの場合にはより明らかな回復傾向が認められた。また、服薬第7夜においては薬物血中濃度はさらに上昇する(PCL=12.0 ng/ml, PIL=62.9 ng/ml)が、REM睡眠時間は前述のようにさらに基準夜に近づき、CMPでそれ以前の服薬夜との間に有意差を生じ、IMPでは最小値を示す服薬第3夜と有意差が認められた。薬物投与中止により、薬物血中濃度は離脱第1夜においてCMPで服薬第1夜レベル(PCL=4.5 ng/ml)に、IMPでは服薬第1夜と第3夜の中間レベル(PIL=35.6 ng/ml)までの低下を示したが、REM睡眠時間は急速に基準夜レベルにもどりつづつあった。

IV. 自覚症状および睡眠内省の経時的变化

1. 自覚症状

日中の自覚症状として、ねむけ(CMPで6名、IMPで5名)、倦怠感(同様に4名、2名)、食欲不振(4名、3名)が認められた。症状は服薬開始日より出現し、その程度は服薬期間の前半にピークとなり、以後徐々に軽くなった。いずれの症状もIMPよりCMPでその程度が強かった。これらの症状のために日中の体調不良の訴えがみられたが、実験期間をとおして気分の変化を認めたものはいなかった。

2. 睡眠の内省

中途覚醒および熟眠感について明らかな変化は認められなかった。夢体験は、CMPで服薬期間中に軽度減少し、内容についても想起できないことが多かった。しかし、離脱期の夢体験は反跳的に増加し、内容も豊富で、めざめてからも明確に記憶されていることが多かった。これに対し、IMPでは服薬期間中の変化に乏しかったが、離脱第1夜で夢の増加がみられた。覚醒

時の体調および気分の変化は認められなかった。

考 察

TCAが正常人の夜間睡眠に及ぼす影響についての報告は数多く、CMPやIMPがREM睡眠を著しく抑制することに関して一致した結果が得られている。しかしながら、被験者を同一にして同一のスケジュールのもとに二種類の薬物の効果を比較研究した報告は行われていない。今回の研究では通常の使用量の比をもとに、CMP 50 mg/day, IMP 100 mg/dayに投与量を設定し、夜間睡眠に対する経時的影響を比較するとともに、薬物血中濃度との関連についても検討した。

I. 睡眠の持続および睡眠構築の変化

1. REM睡眠の抑制および運動覚醒の増加について

CMPおよびIMPに共通して、服薬開始直後よりREM睡眠の抑制すなわちREM潜時の延長、REM期の出現回数の減少、REM期の平均持続時間の短縮などによるREM睡眠時間の減少が認められ、それに代わって頻繁な運動覚醒によるごく短時間の中途覚醒およびstage 1(arousal)の増加がみられた。正常人を対象にした研究で、Passouantら¹⁵⁾はCMP 25-175 mg/dayについて、Toyoda¹⁶⁾はIMP 50 mg/dayについて同様の現象を報告している。またDunleavyら¹⁷⁾はCMPおよびIMPのおおの75 mg/dayをそれぞれ別個の少数の被験者に4週間投与し、CMPでREM睡眠抑制作用がより顕著で、両薬物の場合ともに継続投与のうちに、REM睡眠が徐々に回復し、離脱により反跳増加することを報告している。しかし、同時に生じたarousalについては、服薬期間中に経時的な変化がなく、離脱による反跳現象もみられなかったと述べている。今回の研究でも彼らと同様に、IMPに比べCMPにおいてより強力なREM睡眠抑制作用が認められ、1週間の服薬期間内でREM睡眠の回復現象が生じていた。さらに、この回復現象はREM潜時の経時的变化で明らかであったように、IMPでより早期に認められた。離脱期では第3夜で基準夜を上回るREM睡眠時間の反跳増加をきたしたが、これはREM期の平均持続時間の延長によるものであった。また、arousalは服薬第7夜で基準夜の値に近づく傾向がみられ、REM睡眠ほど明らかなではないが、回復傾向があるものと考えられた。ただし、離脱期のarousalは基準夜レベルにもどるのみであった。

以上の変化について、REM睡眠の発現と維持に関する神経機構とTCAの作用機序との関連から考察を加える。ヒトのPSGにおいて、REM睡眠の指標には二種類の現象が含まれている⁹⁾。ひとつは持続的現象

(tonic events)であり、脳波の脱同期化や骨格筋の持続的緊張低下などがあげられる。他方は相動的現象 (phasic events)であり、これは急速眼球運動(REMs)の出現や骨格筋の twitchingなどを意味している。また、動物の場合には、REMsに関係するPGO波 (ponto-geniculo-occipital activity)も相動的現象のひとつになっている。酒井¹⁸⁾および前田¹⁹⁾による動物の生理学的、解剖学的研究の結果では、持続的現象(筋緊張低下)および相動的現象(PGO波)ともにその実行系はアセチルコリン (acetylcholine, ACh) 作働性である可能性が高く、MA作働性ニューロンは相動的現象に対して持続的な抑制をかけているとされている。さらに、REM睡眠の発現指令系もACh作働性であり、McCarley²⁰⁾によると、MA含有ニューロンはその停止指令系あるいは覚醒指令系として働くと考えられている。TCAの薬理作用としては神経細胞のシナプス前部へのMAの再吸収を抑制することにより後部受容体に働くMAを増加させてMA賦活作用を示すとともに、共通してアトロピン様の抗ACh作用を有することが知られている²¹⁾。このようなTCAの二種類の薬理作用(MA賦活作用、抗ACh作用)は上述したREM睡眠の発現・維持機構に対していずれも抑制的であり、しかもそれらは投与直後からみられる作用であることから、両者とも今回観察されたREM睡眠減少に関与していると考えられる。IMPに比べCMPでREM睡眠がより強く抑制されることについては、両薬物の抗ACh作用がほぼ同等である²²⁾ことから、MAに対する賦活作用の相対的差異があげられる。すなわち、CMPは主として5-HT系に働き、IMPは体内でその多くが急速にDIMPになるため、NE系に対する作用が強い²³⁾²⁴⁾。このことから、MAのなかでもNEに比べ5-HTの方がREM睡眠に対してより抑制的であることが推測される。このことは、選択的5-HT再吸収抑制作用をもつ二環系抗うつ薬のzimelidineが抗ACh作用が弱いにもかかわらずREM睡眠を減少させ²⁵⁾²⁶⁾、同様に抗ACh作用が弱く、反対に選択的なNE再吸収抑制作用を有する四環系抗うつ薬のマプロチリンではREM睡眠抑制が非常に弱いという報告²⁷⁾²⁸⁾からも支持される。

TCAの示す一次的なMA賦活作用からの negative feedbackにより生体が二次的な代償性変化(down regulation)をきたし、脳内シナプス前部でのMA代謝回転(turnover)の遅延およびシナプス後部MA受容体数の減少による感受性の低下を呈することが知られている^{29)~33)}。これらの変化はいずれもMAによるREM睡眠抑制を減衰させる方向に働くことから、服薬期間中に観察されたREM睡眠の回復現象(抑

制作用への慣れ)はこの機序によるものと考えられる。さらに、5-HT受容体に比べNE受容体は変化(感受性の低下)をきたしやすいとされており^{33)~35)}、そのためNE系賦活によるREM睡眠抑制作用は5-HTに比して慣れを生じやすいことが予測され、このことがIMPでのより早期の慣れの現象に関連しているものと思われる。また、離脱期において認められたREM睡眠の反跳増加については、これらMA受容体の感受性低下を基盤にした上でのTCA中断によるMAのREM睡眠抑制機序からの一種の解放現象とも考えられる。

運動覚醒の増加はREM睡眠の出現が抑制されている一夜の睡眠の前半に頻繁に認められた。Sagalésら³⁶⁾は中枢性抗ACh作用をもつスコポラミンを正常人に投与し、夜間睡眠中に体動が増加することを報告している。Sitaramら³⁷⁾は逆に、ACh作働性のアレコリンで筋活動レベルの低下を認めている。これらのことから、本研究でみられた運動覚醒の増加はTCAのもつ抗ACh作用が関与する筋活動の増大に由来するものと考えられる。

2. TCAのNREM睡眠に及ぼす影響

上述のごとく、頻繁な運動覚醒にともなうstage 1の増加が認められた。Stage 2については、IMPの服薬第1・7夜で基準夜に対して有意な増加がみられたが、CMPでは継時的に有意な変化はなかった。Stage 3およびstage 4といった深睡眠には、両薬物のいずれにおいても継時的変化は認められなかった。正常人の場合、Dunleavyら¹⁷⁾はCMP、IMPのいずれもREM睡眠の減少に代わってstage 2を増加させ、stage 3・4に一定の傾向はなかったと報告している。他の研究結果¹⁵⁾¹⁶⁾³⁸⁾³⁹⁾でもstage 2の増加は両薬物ともに共通して認められている。

山口ら²⁷⁾⁴⁰⁾はCMPおよびIMPをネコに投与した結果、逆説睡眠期(REM期)の減少と相対的に、徐波睡眠期(ヒトのstage 2・3・4に相当する)の増大をきたしたと述べている。しかし、今回のヒトでの結果では、頻繁な運動覚醒による短時間の覚醒あるいは浅睡眠(stage 1)の増加を認めた、動物種間でTCAの作用に差異があるのかも知れない。今後の検討を要する。

II. 睡眠の変容

脳器質性疾患^{41)~44)}あるいはアルコールや薬物の中毒・離脱時^{45)~47)}などのPSGには、通常の睡眠段階の判定基準では判別困難な時期が出現することが知られており、PSG上の構成要素からなる睡眠の内容が質的変化をきたしたのとして、変容性睡眠と呼ばれている⁴⁾。今回のTCA服用時のPSGにおいても、主として一夜の記録後半部に、脳波所見とREMsの出現という点ではREM睡眠の特徴を有しながら、通常のREM

睡眠ではみられない持続性の筋活動を伴う非定型的睡眠段階の出現が認められた。このような REM 睡眠の持続的現象（骨格筋の緊張低下）と相動的現象（REMs の出現）の解離は、CMP に関しては Passouant ら⁴⁸⁾や Lacey ら⁴⁹⁾が正常人で報告しており、IMP については高橋ら⁵⁰⁾がナルコレプシー患者の昼寝の記録で同様の現象を観察している。

正常人の REM 睡眠は一夜の後半に出現しやすい生理的特性があり⁵¹⁾、また TCA の脳内濃度も睡眠後半では低下してくる⁵²⁾ため、服薬夜では前半に抑制されていた REM 睡眠は後半になってはじめて出現してくる。この時に持続的現象と相動的現象の移行系間で TCA の抑制作用からの回復程度に差があるため、相動的現象の表出が先行する時期があり、これが非定型的睡眠段階となって現われたと考えられる。本研究の 1 例について REM 密度を継時的に算出した結果からも、持続的現象（REM 睡眠時間）に対して、相動的現象（REMs）は薬物による抑制の程度が軽く、両者の解離が示唆される。しかし、この非定型的睡眠段階における眼球運動は定型的 REM 期や CMP 長期服用患者にみられた解離性睡眠段階⁵³⁾に比べると、振幅および頻度の両面で不活発であり、またその持続も極めて短時間であった。

III. 薬物血中濃度と睡眠変数の関係

各記録夜の基準夜をもとにした睡眠変数の変化率と薬物血中濃度との間に高い相関性を示したのは、IMP による REM 睡眠時間の変化であった。このことは、IMP が睡眠に及ぼす影響のうち REM 睡眠の減少が薬物の作用をもっとも直接的に表わしている一次的变化であり、その他の睡眠変化は二次的なものであることを示していると考えられる。CMP の場合は服薬第 7 夜を除いて、血中濃度と REM 睡眠時間の変化率との間に負の相関が認められたが、相関係数は低かった。この理由には、CMP の投与量が少量であるためその血中濃度が全被験者で極めて低く、被験者間での差異が小さかったことがあげられる。

IMP の場合で薬物血中濃度と REM 睡眠時間の変化率との相関係数の継時変化をみてみると、一貫して負の相関があるものの時間の経過とともにその相関性が低くなっていった。これは、くりかえし投与下では、薬物の一次作用以外に二次的な生体の代償反応（シナプス前部での MA 代謝回転の低下およびシナプス後部受容体の感受性低下）という要因が睡眠変化に加わってくるためと考えられる。このことは、薬物血中濃度と REM 睡眠時間の継時的関係からも明らかである。服薬第 3 夜では第 1 夜に比べ、薬物血中濃度は有意に上昇しているにもかかわらず、REM 睡眠時間

は両夜で有意差はなく同レベルにとどまっている。服薬第 5 夜以降も薬物血中濃度は上昇を続けるが、REM 睡眠時間は逆に基準夜レベルへもどり始め、代償反応による慣れの現象を生じていた。CMP の場合は IMP に比べこの慣れの現象が始まるのは遅く、服薬第 7 夜から明瞭となった。

IV. 自覚症状と睡眠内省の変化について

服薬期間中にみられた日中の自覚症状（副作用）の推移は夜間睡眠の変化と平行していた。これは両者ともにその発現および慣れの機序が共通しているためと思われる。服薬夜の PSG では中途覚醒時間と浅睡眠の増加があったが、睡眠の内省では中途覚醒や熟眠感欠如の訴えはみられなかった。これは、服薬後も PSG 上の中等～深睡眠には大きな変化がみられなかったことと、増加した中途覚醒や浅睡眠の大部分は運動覚醒に付随するものの総和であり、個々の持続は極めて短時間であるため、覚醒としては記憶に残らなかったためであろう。むしろ、Stepanski ら⁵⁴⁾の研究に示されるように、この運動覚醒による頻繁な睡眠中断は、日中の訴えとしてみられたねむけや倦怠感の原因になっている可能性がある。夢体験は REM 睡眠抑制作用の強弱にしたがい、IMP に比べ CMP の服薬期間中により減少し、離脱期間で反跳増加した。

V. TCA とうつ病の臨床との関連

1. TCA のうつ病の睡眠障害への効果について

多くのうつ病者に入眠潜時の延長、中途覚醒の増加および早期覚醒による全睡眠時間の減少に加えて深睡眠の減少が認められる³⁴⁾。双極性のうつ病の一部では過眠を呈することがあるが、この場合も深睡眠は減少しているという⁴⁾。正常人を対象にした今回の研究で CMP、IMP はともに入眠潜時と深睡眠に対してほとんど影響を及ぼさなかったが、頻繁な運動覚醒により中途覚醒を増加させた。この結果は少なくとも不眠を示すうつ病の治療としては不都合なことと思われる。しかしながら、うつ病者の障害された睡眠に対する薬物の効果は正常者の場合と異なっている可能性がある。現在までのところ、IMP に関するうつ病者を対象にしたの体系的な睡眠研究はみられないが、CMP については Klein ら⁵⁵⁾が 10 名の患者での 21 日間の継時的な睡眠変化を報告している。その結果では、正常者と同様に CMP により投与初期から著明な REM 潜時の延長と REM 睡眠の減少がみられたが、入眠潜時、中途覚醒、深睡眠、睡眠効率（就床時間中の睡眠時間の割合）などに関して全期間にわたって有意な変化はみられなかったと述べている。しかし、服薬初期にかぎっては、中途覚醒と運動時間（movement time）が増加する傾向にあることが示されている。彼らが対象とした患者

間では、基準夜の睡眠変数にかなりのばらつきがあり、その睡眠障害の程度は一樣ではないと思われる。このことが、REM 睡眠変数以外の変数で有意な変化をきたさなかったことに関係しているのかも知れない。うつ病者の睡眠障害に対する CMP あるいは IMP の効果については、今後さらに検討を要すると思われる。

2. TCA の抗うつ作用について

本研究でも認められたように、TCA が強力な REM 睡眠抑制作用を有することから、うつ病と REM 睡眠との関係について多くの研究がなされている。Gillin ら⁶⁾は正常者、原発性不眠症者および原発性うつ病者を PSG により比較検討し、REM 潜時の短縮がうつ病群にのみ特異的に認められたと述べている。現在では、この REM 潜時の短縮はうつ病の中核群である原発性うつ病の生物学的指標として注目されている³⁾⁴⁾。また、Coulter ら⁵⁰⁾は臨床的に抑うつ症状を惹起するレセルピンを正常人に投与した結果、REM 睡眠が誘発され、REM 潜時の短縮と REM 期の出現回数増加がみられたことを報告している。これらのことから、ある種のうつ病では REM 睡眠が出現しやすくなっており、TCA はこれを是正するように働くとも考えられる。Vogel ら⁵⁷⁾はこの点に着目し、睡眠中の強制覚醒により REM 睡眠の出現を選択的に遮断することで抑うつ症状の改善がみられることを報告している。今回の研究で TCA は頻繁な運動覚醒を増加させることで REM 睡眠の出現を抑制していた。このことは、物理的な強制覚醒に代わって薬物による選択的 REM 断眠が行われたと考えることもできる。抗うつ薬のひとつである MAO 阻害薬にも REM 睡眠抑制作用があり⁵⁸⁾、また、うつ病の治療として行われる電撃療法後の夜間睡眠では REM 睡眠が減少しているとの報告⁵⁹⁾もみられる。これらのことから、その手段のちがいはあるものの、REM 睡眠を抑制することが抑うつ症状の改善にむすびつくという考え方も可能である。

しかしながら、Kupfer ら³⁾が、続発性うつ病に分類される患者群では原発性うつ病と異なり正常者にちかい REM 潜時を有すると報告しているように、うつ病は生物学的観点からも同質の一単位ではなく、異種性の下位グループより成り立っていることが明らかになりつつある⁷⁾。さらに、TCA の臨床的抗うつ効果発現までには、そのくりかえし投与を必要とし、一般的には少なくとも 1-2 週間を要することから、うつ病の治療にあたっては治療開始時での適切な使用薬物の選択が必要とされる。Gillin ら⁶⁰⁾や Kupfer ら⁶¹⁾は TCA の Amitriptyline を原発性うつ病者に投与した場合、投与直後の REM 潜時の延長度が大きい者では治療効果も高かったと述べている。他方、本研究で認められ

るように、CMP と IMP はともに REM 睡眠抑制作用を有するが、その程度と持続には差異がみられ、特に REM 潜時に対する延長効果において明らかであった。これらのことから、治療前の PSG で REM 潜時の短縮が認められるうつ病者には、IMP に比べ REM 潜時延長作用が強く、しかもその作用が持続する CMP の方がより有効と推測される。

結 論

健康男子 6 名を対象に、CMP 50 mg/day および IMP 100 mg/day の 7 日間経口投与とその離脱による夜間睡眠の変化ならびに薬物血中濃度の推移について継続的に観察し、比較検討した。

1. 両薬物とも、服薬第 1 夜より頻繁な運動覚醒による中途覚醒および stage 1 の増加をきたし、REM 睡眠を減少させた。REM 睡眠の抑制は IMP に比し CMP でより強かった。入眠潜時や深睡眠の変化は認められなかった。

2. くりかえし投与により薬物血中濃度は継続的に上昇したが、上記の睡眠変化はそれに並行せず、慣れの現象が認められた。REM 潜時については、IMP で慣れの現象がより早期に生じていた。

3. 離脱期において REM 睡眠は反跳増加を示し、中途覚醒および stage 1 は服薬前のレベルにもどった。

4. TCA が睡眠に及ぼす影響はうつ病の治療法としての選択的 REM 断眠と共通し、これが抗うつ効果に関連すると考えられる。TCA による REM 潜時延長度が抗うつ効果の予測因子になりうるという報告をも考慮すれば、うつ病者のうち REM 潜時が短縮している者には IMP に比べ REM 潜時延長作用が強く、しかもその作用が持続する CMP の方がより有効と考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、懇篤な御指導と御校閲を賜りました山口成良教授に深く感謝いたします。終始直接の御指導と御鞭撻をいただきました佐野譲博士に心から御礼申し上げます。また、CMP 血中濃度を測定していただきました東京都精神医学総合研究所諸治隆嗣博士に厚く御礼申し上げます。睡眠研究での御指導をいただきました数川 悟博士、炭谷信行先生、御協力をいただきました協同研究者の金 英道先生はじめ浜原昭仁先生、林 卓也先生、森川恵一先生に心より感謝いたします。また、IMP の血中濃度測定にあたって御指導をいただきました倉田孝一博士、統計処理に関して御助言をいただきました福井大学教育学部中村圭佐教授に深謝いたします。PSG 記録については山本硯俊氏の御援助をいただきましたことを記し、厚く御礼申し上げます。最後に、被験者になっていただきました金沢大学医学部学生諸君に心より感謝いたします。

なお、本研究の一部は日本睡眠学会第8回定期学術集会(久留米, 1983)および第13回日本脳波筋電図学会学術大会(奈良, 1983)において発表した。

文 献

- 1) 山口成良・佐野 譲: 睡眠障害—その診断と治療, 第1版, 新興医学出版社, 東京, 1979.
- 2) 大熊輝雄: 睡眠の臨床, 第1版, 216-223頁, 医学書院, 東京, 1977.
- 3) Kupfer, D. J. & Foster, F. G.: EEG sleep and depression, p.163-204. In R. L. Williams & I. Karacan (ed.), Sleep disorders-Diagnosis and treatment, John Wiley & Sons Inc., New York, 1978.
- 4) Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic classification of sleep and arousal disorders, first edition, prepared by the Sleep Disorders Classification Committee, H. P. Roffwarg, Chairman. Sleep, 2, 1-137 (1979).
- 5) Spitzer, R. L., Endicott, J. & Robins, E.: Clinical criteria for psychiatric diagnosis and DSM-III. Am. J. Psychiatry, 132, 1187-1192 (1975).
- 6) Gillin, J. C., Duncan, W., Pettigrew, K. D., Frankel, B. L. & Snyder, F.: Successful separation of depressed, normal, and insomniac subjects by EEG sleep data. Arch. Gen. Psychiatry, 36, 85-90 (1979).
- 7) 高橋 良: うつ病研究の新しい発展. 神経精神薬理, 4, 149-167 (1982).
- 8) Amsterdam, J., Brunswick, D. & Mendels, J.: The clinical application of tricyclic antidepressant pharmacokinetics and plasma levels. Am. J. Psychiatry, 137, 653-662 (1980).
- 9) 吉本静志: 抗うつ薬の血中濃度と臨床効果. 神経精神薬理, 4, 233-243 (1982).
- 10) Rechtschaffen, A. & Kales, A. (ed.): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects, Public Health Service, U. S. Government Printing Office, Washington. D. C., 1968. 清野茂博 (訳), 睡眠脳波アトラス—標準用語・手技・判定法, 第1版, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1971.
- 11) Nomenclature Committee Members (C. A. Czeisler, Chairman): Glossary of standardized terminology for sleep-biological rhythm research. Sleep, 2, 287-288 (1980).
- 12) 古田寿一・金 英道・佐野 譲・炭谷信行・浜原昭仁・山口成良・諸治隆嗣: 正常人の夜間睡眠に及ぼす clomipramine の影響について. 神経精神薬理, 6, 781-789 (1984).
- 13) 古田寿一・倉田孝一・木戸日出喜・倉知正佳・山口成良: 高速液体クロマトグラフィーによる抗うつ剤の血中濃度測定 (第1報), 精神神経誌, 85, 242 (1983).
- 14) 岩原信九郎: 教育と心理のための推計学. 第26版, 233-287頁, 日本文化科学社, 東京, 1982.
- 15) Passouant, P., Cadhilac, J. & Billiard, M.: Withdrawal of the paradoxical sleep by the clomipramine, electrophysiological, histochemical and biochemical study. Int. J. Neurol., 10, 186-197 (1975).
- 16) Toyoda, J.: The effects of chlorpromazine and imipramine on the human nocturnal sleep electroencephalogram. Folia Psychiatr. Neurol. Jpn., 18, 198-221 (1964).
- 17) Dunleavy, D. L. F., Brezinova, V., Oswald, I. & Maclean, A. W.: Changes during weeks in effects of tricyclic drugs on the human sleeping brain. Br. J. Psychiatry, 120, 663-672 (1972).
- 18) 酒井一弥: 逆説睡眠の生理学. 神経進歩, 25, 1050-1065 (1981).
- 19) 前田敏博: 逆説睡眠の解剖学. 神経進歩, 25, 1066-1081 (1981).
- 20) McCarley, R. W.: REM sleep and depression: Common neurobiological control mechanisms. Am. J. Psychiatry, 139, 565-570 (1982).
- 21) Van Praag, H. M.: Psychotropic drugs, Van Gorcum, Assen, 1978. 加藤 信 (訳), ブラック向精神薬, 228-306頁, 星和書店, 東京, 1983.
- 22) 山口 勇・平林征和・吉光秀之・勝川浩三・人見正博・熊田重敦: Imipramine 誘導体の中枢抑制作用と抗 acetylcholine 作用. Clinical report, 4, 1393-1397 (1970).
- 23) Waldmeier, P. C., Baumann, P., Greengrass, P. M. & Maître, L.: Effects of clomipramine and other tricyclic antidepressants on biogenic amine uptake and turnover. Postgrad. Med. J., 52 (Suppl. 3), 33-39 (1976).
- 24) Goodwin, F. K., Cowdry, R. W. & Webster, M. H.: Predictors of drug response in the affective disorders: Toward an integrated approach, p.1277-1288. In M. A. Lipton, A. DiMascio & K. F. Killam (ed.), Psychopharmacology: A generation of progress, Raven Press, New York, 1978.
- 25) 小山善子・古田寿一・金 英道・小林克治・河地直人・奥田 宏・三辺義雄・炭谷信行・佐野 譲・山

- 口成良・：選択的セロトニン再取り込み阻害剤 Zimelidine の臨床評価と夜間睡眠に及ぼす影響。薬理と治療, 11, 2543-2562 (1983).
- 26) Reyes, R. B., Hill, S. Y. & Kupfer, D. J.: Effects of acute doses of zimelidine on REM sleep in rats. *Psychopharmacology*, 80, 214-216 (1983).
- 27) 山口成良・伊藤達彦・清田吉和・窪田三樹男・沢田滋樹・吉本博昭・中村圭佐：ネコの睡眠・覚醒周期に及ぼす3環系および4環系抗うつ薬の影響。精神薬療基金研究年報, 15, 45-52 (1983).
- 28) Jovanović, U. J.: Studies with maprotiline (Ludiomil) on waking states and on sleep patterns in healthy subjects and in depressed patients, p.85-101. In A. Jukes (ed.), *Depression—the biochemical and physiological role of Ludiomil*, CIBA Laboratories, Horsham, 1977.
- 29) 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).
- 30) 板谷幸一：アドレナリンレセプター。神経精神薬理, 5, 907-914 (1983).
- 31) 瀬川富朗：セロトニンレセプター。神経精神薬理, 5, 915-920 (1983).
- 32) Maggi, A., U'prichard, D. C. & Enna, S. J.: Differential effects of antidepressant treatment on brain monoaminergic receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 61, 91-98 (1980).
- 33) Bürki, H. R., Rüdeberg, C. & Taimisto, E. L.: Receptor dynamics: effect of repeated administration of desmethylimipramine on the noradrenergic systems in rat brain. *Postgrad. Med. J.*, 57 (Suppl. 1), 71-76 (1981).
- 34) Wirz-Justice, A., Krauchi, K., Lichtsteiner, M. & Feer, H.: Is it possible to modify serotonin receptor sensitivity? *Life Sci.*, 23, 1249-1254 (1978).
- 35) Bergstrom, D. A. & Kellar, K. J.: Adrenergic and serotonergic receptor binding in rat brain after chronic desmethylimipramine treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 209, 256-261 (1979).
- 36) Sagalés, T., Erill, S. & Domino, E. F.: Effects of repeated doses of scopolamine on the electroencephalographic stages of sleep in normal volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18, 727-732 (1975).
- 37) Sitaram, N., Moore, A. M. & Gillin, J. C.: Induction and resetting of REM sleep rhythm in normal man by arecholine: Blockade by scopolamine. *Sleep*, 1, 83-90 (1978).
- 38) 佐々木邦幸・豊田純三：イミプラミンおよびアトロピン投与時のヒトの睡眠ポリグラフ。医学のあゆみ, 57, 88-92 (1966).
- 39) 藤井省三：ヒトの夜間睡眠にたいする各種向精神薬および睡眠薬の影響。精神誌, 75, 545-573 (1973).
- 40) 山口成良・中村圭佐・平口真理・吉本博昭：ネコの睡眠・覚醒周期に及ぼす抗うつ薬の影響。十全医会誌, 91, 642-654 (1982).
- 41) 佐野 譲・松原六郎・山口成良・松原四郎・木村明：“locked-in” syndrome の脳波変化。精神誌, 85, 379-392 (1983).
- 42) 数川 悟：脊髄小脳変性症における終夜睡眠のポリグラフ的研究—Marie 失調症と OPCA の比較—。精神誌, 84, 135-161 (1982).
- 43) 炭谷信行・佐野 譲・数川 悟・竹内正士・山口成良：Creutzfeldt-Jakob 病の経時的終夜脳波の検討。臨床脳波, 23, 123-128 (1981).
- 44) 古田寿一・佐野 譲・炭谷信行・金 英道・山口成良：睡眠紡錘波の異常出現を呈した髄膜脳炎の1例。神経内科, 21, 397-399 (1984).
- 45) 立花光雄・田中克往・菱川泰夫：急性および慢性アルコール中毒の睡眠脳波。臨床脳波, 15, 287-296 (1973).
- 46) 杉田義郎・田中克往・手島愛雄・立花光雄・菱川泰夫：慢性薬物中毒者の禁断時に出現するせん妄状態の発現機序。臨床脳波, 20, 606-614 (1978).
- 47) 小島卓也・渥美義賢・一瀬邦弘・内山 真・島蘭安雄：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).
- 48) Passouant, P., Cadilhac, J. et Ribstein, M.: Les privations de sommeil avec mouvements oculaires par les anti-dépresseurs. *Rev. Neurol. (Paris)*, 127, 173-192 (1972).
- 49) Lacey, J. H., Crisp, A. H., Crutchfield, M., Hawkins, C. & Hartmann, M.: Clomipramine and sleep: a preliminary communication. *Postgrad. Med. J.*, 53, (Suppl. 4), 35-40 (1977).
- 50) 高橋康郎・高橋清久：抗うつ剤の睡眠, 特にREM睡眠に及ぼす効果。臨床精神医学, 4, 921-936 (1975).
- 51) 遠藤四郎・福田秀樹：生体リズムとしてみたヒトの睡眠。精神医学, 22, 466-476 (1980).
- 52) Nagy, A.: Blood and brain concentrations of imipramine, clomipramine and their mono-

methyated metabolites after oral and intramuscular administration in rats. *J. Pharm. Pharmac.*, **29**, 104-107 (1977).

53) Furuta, H., Sano, J., Sumiya, N., Yamaguchi, N. & Kazukawa, S.: On the appearance of the stage "REM with EMG" in sleep of the patients taking clomipramine. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, **37**, 159 (1983).

54) Stepanski, E., Lamphere, J., Badia, P., Zorick, F. & Roth, T.: Sleep fragmentation and daytime sleepiness. *Sleep*, **7**, 18-26 (1984).

55) Klein, E., Hefez, A. & Lavie, P.: Effects of clomipramine infusion on sleep in depressed patients. *Neuropsychobiology*, **11**, 85-88 (1984).

56) Coulter, J. D., Lester, B. K. & Williams, H. L.: Reserpine and sleep. *Psychopharmacologia (Berl.)*, **19**, 134-147 (1971).

57) Vogel, G. W., Thurmond, A., Gibbons, P., Sloan, K., Boyd, M. & Walker, M.: REM sleep

reduction effects on depression syndromes. *Arch. Gen. Psychiatry*, **32**, 765-777 (1975).

58) Wyatt, R. J., Kupfer, D. J., Scott, J., Robinson, D. S. & Snyder, F.: Longitudinal studies of the effect of monoamine oxidase inhibitors on sleep in man. *Psychopharmacologia (Berl.)*, **15**, 236-244 (1969).

59) Zarcone, V., Gulevich, G. & Dement, W.: Sleep and electroconvulsive therapy. *Arch. Gen. Psychiatry*, **16**, 567-573 (1967).

60) Gillin, J. C., Wyatt, R. J., Fram, D. & Snyder, F.: The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitriptyline. *Psychopharmacology*, **59**, 267-272 (1978).

61) Kupfer, D. J., Spiker, D. G., Coble, P. A., Neil, J. F., Ulrich, R. & Shaw, D. H.: Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am. J. Psychiatry*, **138**, 429-434 (1981).

Effects of Tricyclic Antidepressants (Clomipramine and Imipramine) on Nocturnal Sleep in Normal Subjects Hisakazu Furuta, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — *J. Jusen Med. Soc.*, **94**, 81-94 (1985)

Key words: tricyclic antidepressant, polysomnography, REM sleep, movement arousal, plasma drug level

Abstract

The longitudinal effects of clomipramine (CMP) 50mg/day and imipramine (IMP) 100mg/day on nocturnal sleep were studied polysomnographically in 6 normal male volunteers ranging in age from 18 to 20 (mean, 19.0) through 7 days of drug administration and 3 days after withdrawal. Changes in the plasma drug level were also monitored throughout the experimental schedule. Immediately after the administration of each drug, significant changes in sleep occurred with suppressed REM sleep and recurrent arousals, accompanied by increased tonic EMG activity as well as body movements. In addition, the appearance of so-called "REM variant" sleep was observed. The suppressing effect of CMP on REM sleep was significantly stronger than that of IMP. Although plasma drug levels were gradually elevated with repeated administration, tolerance to the drug effects developed in these sleep alterations. Moreover, there was a significant difference in longitudinal change of REM latency between two drugs. Tolerance to the REM latency prolonging effect occurred earlier with IMP than with CMP. In the nights when both drugs were withdrawn from the subjects, REM sleep showed a rebound increase above the baseline, whereas movement arousals returned to the baseline levels. Other sleep parameters, such as sleep onset latency and the amount of stage 3/4, were not obviously affected throughout all the recording nights. These sleep changes caused by tricyclic antidepressants (TCA) are similar to those caused by the REM sleep deprivation therapy for depression. It is presumed,

therefore, that the clinical antidepressant effect of TCA is related to the sleep alterations observed in the present study. Considering some reports that the greater prolongation of REM latency with an initial administration of TCA predicts a better clinical response, it can be proposed that CMP is preferable to IMP for the treatment of depressed patients who have the shortened REM latency, because CMP prolonged REM latency more effectively than IMP did.