

# Comparative Study of Tricyclic and Tetracyclic Antidepressants on the Sleep-Wakefulness Cycle after Chronic Administration in Cats and Plasma Concentrations of Antidepressant Drugs

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8482">http://hdl.handle.net/2297/8482</a>

## 抗うつ薬の慢性投与のネコの睡眠・覚醒周期に 与える影響と血中濃度に関する研究

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

久保田 陽 介

抗うつ薬の臨床的抗うつ効果の作用機序の一つとして、睡眠・覚醒リズムの改善に関与するものと考えられる。また、抗うつ薬がその効果を現すには、一般的に投与開始後1週間以上の期間が必要であるといわれている。そこで、それらの機序を明らかにするために、脳内に慢性に電極を植え込んだネコを使用し、3環系・4環系抗うつ薬ならびにスルピリドの睡眠・覚醒周期と逆説睡眠期出現潜時に対する影響を6日間皮下注射後の静脈内投与(慢性投与)について検討した。更にその結果を1回静脈内投与(急性投与)の影響と比較検討した。慢性投与実験では、3環系抗うつ薬のイミプラミンでは逆説睡眠期出現潜時の延長がみられ、デンプラミンでは延長の傾向がみられたが、逆に、アミトリプチリン、クロミプラミンでは、短縮の傾向がみられた。4環系抗うつ薬のマプロチリン、ミアンセリンでは、逆説睡眠期出現潜時は短縮を示した。抗うつ効果を持つ抗精神病薬のスルピリドでは、逆説睡眠期出現潜時に変化はみられなかった。その結果、急性投与では、逆説睡眠期出現潜時抑制の強さの順序が、ミアンセリンとスルピリドを除き、シナプス前部でのセロトニンとノルアドレナリンの再取り込み阻害の強さの比の順に一致したが、慢性投与では、一致しない結果が得られた。そこで、逆説睡眠期出現潜時に特に大きな変動がみられた、イミプラミン、デンプラミン、クロミプラミンでは、血中濃度上著明な蓄積がみられたことから、血中濃度と臨床効果との相関をみたところ、イミプラミン、デンプラミンでは、直線の相関、クロミプラミンでは、曲線の相関に一致する結果が得られた。マプロチリンとミアンセリンでは相関しないという結果が得られた。アミトリプチリンとスルピリドでは、血中濃度に蓄積はみられなかった。アミトリプチリンによる逆説睡眠期の抑制は慢性投与により、慣れが生じると考えられた。いずれにしても、3環系抗うつ薬では、紡錘波・徐波睡眠期の増加による逆説睡眠期の抑制が臨床的には抑制された急速眼球運動睡眠期を発動させようとする力となって、うつ状態の改善をもたらすものと考えられた。4環系抗うつ薬とスルピリドの作用機序については、3環系抗うつ薬と異なり、逆説睡眠期の抑制作用以外の機序を今後検討する必要があると考えられた。

**Key words** tricyclic antidepressant, tetracyclic antidepressant, sulpiride, chronic administration, sleep-wakefulness cycle

感情障害(躁うつ病)では、睡眠障害はその基本症状の一つであり、抗うつ薬の効果の一つとして、睡眠障害の改善があると思われる。

Kupfer ら<sup>1)</sup>は1972年以来、うつ病では入眠後、急速眼球運動(rapid eye movement, REM)睡眠期が早く出現しやすい(REM潜時短縮)ことに注目しており、一方、Vogel ら<sup>2)</sup>はREM期のみの選択的断眠が抗うつ効果を持つことに注目し、うつ病に対するREM断眠療法を創始し、その抗うつ効果はREM睡眠遮断によって生ずるREMプレッシャー(抑制されたREM睡眠を発動させようとする力)によると考え、REMプレッシャーと抑うつ症状改善との間に用量-反応相関(dose-response relationship)があると発表した<sup>3)</sup>。3環系抗うつ薬のイミプラミン、クロミプラミンはREM潜時を延長せしめ、かつREM睡眠時間を短縮せしめる<sup>4)</sup>。抗うつ薬のかかるREM睡眠抑制効果が、臨床的にも抗うつ効果として現れるものと考えられる。ところで、抗うつ薬がその効果を現わすに

は、一般的に投与開始後1週間以上の期間が必要であるといわれている。最近、Katz ら<sup>5)</sup>は、至適量の抗うつ薬が投与された場合、4週間で回復する患者においては1週間以内に薬効があらわれ、症状の好転が認められると報じている。

そこで、3環系・4環系抗うつ薬ならびにスルピリドの6日間皮下注射後の静脈内注射(慢性投与)のネコの睡眠・覚醒周期と逆説睡眠期出現潜時に対する影響を、従来の1回静脈内注射(急性投与)<sup>7)-10)</sup>の結果と比較検討することを企て本研究を行った。また、慢性投与実験前、および終了時の抗うつ薬の血中濃度についても急性投与後24時間の血中濃度代謝曲線との関連において検討した。

### 対象および方法

#### 1. 実験動物

実験には脳波、頸筋の筋電図、眼球運動などを誘導する電極を慢性に植え込んだ雑種の成熟ネコ12匹、体重2.8-3.8kgを

平成5年10月12日受付, 平成5年11月9日受理

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase;  $\gamma$ -GTP,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; R-CL, right nucleus centralis lateralis; REM, rapid eye movement; 生食, 生理食塩水

用いた。動物は温度調節された飼育室で12時間の明暗周期で飼育された。毎朝9時に給餌され水は自由に飲ませた。

## II. 電極の植え込み手術

電極の植え込み手術は Yamaguchi ら<sup>11)</sup>、安藤<sup>12)</sup>、竹島<sup>13)</sup>、武内<sup>14)</sup>に記載された方法で行い、皮膚切開の際には、さらに1%リドカインによる局所麻酔を行った。皮質脳波記録用電極としては直径2mmのステンレス鋼のねじを用い、頭蓋骨を通して硬膜上に接するように植え込んだ。植え込み部位は、両側の運動領 (anterior sigmoid gyrus, ASG) および体性感覚領 (posterior sigmoid gyrus, PSG) とした。不関電極としては前頭洞上壁のほぼ正中に、また接地用電極としては後頭結節の直前ほぼ正中に、それぞれねじ電極を植え込んだ。深部電極には、ステンレス鋼ルンパール針 (直径0.8mm, 内径0.5mm) に直径0.2mmのエナメル線を挿入し、エポキシライト (epoxylite) を焼付けて絶縁処理をした同心型電極を使用した。同心型電極の外針と内針の先端間距離は約1mmで、それぞれの先端より約0.5mmの絶縁塗料を剥離した。これらの深部電極を刺激用あるいは深部脳波記録用電極として用いた。深部電極の植え込み部位は、刺激ならびに導出部位として脳幹網様体に属する左側中脳網様体 (left midbrain reticular formation, L-MRF) と視床非特殊核の右側正中外側核 (right nucleus centralis lateralis, R-CL) に植え込んだ。これらの深部電極の挿入は Jasper ら<sup>15)</sup>、および Snider ら<sup>16)</sup>のアトラスにより計測を行い、東大式脳定位固定装置を用いて行った。挿入部位の正確さを期するために R-CL では電気刺激により皮質に広汎に漸増反応 (recruiting response) が誘発されることを確認した。また右側背側海馬 (right dorsal hippocampus, R-DHIPP) では電極刺入時の損傷発射 (injury discharge) が出現することをそれぞれ指標とした。眼球運動記録用および筋電図記録用電極としては7芯のビニール被覆線の先端を露出し、先端をループ状に形づくった電極を用いて、それぞれ両側外眼角部側皮下および両側後頸部筋肉内に留置した。以上全ての電極をウインチェスター (Winchester) プラグにハンダ付けし、プラグを歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。

## III. ポリグラフ記録

ポリグラフ記録は、電極の植え込み手術後2週間以上経過してから行った。脳波記録には、ウインチェスタープラグに脳波計と連結されているソケットを装着した。心電図記録は、左上肢内側に固定した電極より導出した。呼吸曲線は飽和硫酸亜鉛溶液を満たしたゴム管を腹部に固定したものより導出した。ポリグラム記録には14素子インク書き多用途脳波計 EEG 4142 (日本光電, 東京) を用い、1.5cm/secの紙送り速度で紙記録し、R-CL 刺激によって皮質、皮質下に誘発される漸増反応をブラウン管で観察するとともに、必要に応じて磁気記録装置に記録した。漸増反応観察のための R-CL の刺激にはアイソレーター付き電子管刺激装置 MSE-3 (日本光電) を用い、パルス幅0.5msecの矩形波を10秒間に連続80回与えた。脳波記録は20秒を1エポックとして終始同一人物が視察により判読した。

## IV. 実験室

実験室は、温度調節され、ほぼ遮音されたうえ、照明は暗くされた。内部にシールドルームを設け、さらにその内部に一方方向ガラスを前面に取り付けた観察箱を設置し内部を蛍光灯で照明し動物をいれた。実験中、動物は、ポリグラフ記録および刺激のための一本に束ねられたリード線が頭部に接続されている

が、観察箱内を自由に動き回れる状態におかれた。

## V. 実験スケジュール

実験スケジュールは、対照実験として午前9時頃に動物に給餌し、午前10時頃に電極を装着、午前10時30分頃に入眠するので、最初に出現する紡錘波 (spindle) を基準にして、2時間のポリグラム記録後、午後1時30分頃に生理食塩水 (生食) を NaCl として 1mg/kg 静注し、その後6時間のポリグラム記録を行った。慢性投与実験として6日間午後1時30分頃に、抗うつ薬 1mg/kg 又は、スルピリド 3mg/kg を皮下注射した。投与した全量が完全に吸収されるという点からは、全て静注が望ましいのであるが、血管を傷めるため、途中は全量摂取されたことの確認が難しい経口投与や、初回通過効果 (first-pass effect) の影響を受けやすい、腹腔内投与等と比べて、静注に近い結果が得られる皮下注射とした。7日目に午前10時頃採血した後電極を装着し、午前10時30分頃から2時間のポリグラム記録を行い、午後1時30分頃から抗うつ薬 1mg/kg 又は、スルピリド 3mg/kg を静注し、注射後6時間のポリグラム記録を行った。また、対照実験と同一スケジュールで行った山口ら<sup>17)</sup>の各薬物急性投与実験の結果との比較も行った。慢性投与実験終了後、午後8時30分頃に採血し、採血した試料について抗うつ薬の血中濃度を測定した。さらに、4環系抗うつ薬については実験前後の動物の肝機能も測定した。同一のネコを繰り返し使用する時には、少なくとも1ヶ月以上の間隔を置いた。

## VI. ネコの睡眠・覚醒状態の分類

ネコの睡眠・覚醒状態については Yamaguchi ら<sup>11)</sup> や、竹島<sup>12)</sup>、Dement<sup>17)</sup>の詳細な分類を参考としたが、実際には、武内<sup>14)</sup>、Okuma ら<sup>18)</sup>の記載にもとづき、ポリグラムのパターンから、覚醒期 (wakefulness stage)、微睡期 (drowsiness stage)、紡錘波・徐波睡眠期 (spindling and slow-wave sleep stage)、逆説睡眠期 (paradoxical sleep stage、ヒトの REM 睡眠期に相当) の4期に大別した。すなわち、覚醒期では動物は常に開眼しており、行動状態に対応したポリグラム変化が得られる。動物は行動面では安静であるか、落ち着いていないかのどちらかであり、皮質脳波では低振幅速波が出現し、背側海馬脳波では 3Hz 前後の  $\theta$  律動波がほぼ連続して出現する。微睡期では常に落ち着いた状態で閉眼しているが、時には一過性に開眼することもある。皮質脳波上は 5-6Hz の低振幅で不規則な徐波が出現し、軽度の徐波化傾向を認める。海馬脳波では  $\theta$  波の連続性が悪くなり、その振幅の増大が観察されるようになる。紡錘波・徐波睡眠期では、動物はうずくまるか横たわる姿勢をとり閉眼している。この時期の初期には座ったまま閉眼して頭を垂れていることもあるが、その後は必ず横臥し、ぐったりした姿勢を示す。皮質脳波では 13Hz 前後のいわゆる紡錘波群発および高振幅の不規則性徐波がみられる。海馬脳波では不規則な高振幅徐波の出現が顕著である。逆説睡眠期においては動物はぐったりと横臥した状態にあり、必ず頸部を床に落としている。その際の筋電図は平坦になっている。時折認められる筋肉のれん縮 (twitching) と REM が特徴的である。皮質脳波は覚醒期脳波に類似し低振幅速波化する。海馬脳波には 4Hz 前後の律動性  $\theta$  波が連続的に出現するが、吉本<sup>19)</sup>が指摘するように、連続性の良さや周波数が増加する点で覚醒期の海馬律動波とは異なる。また、動物の逆説睡眠周期は約90分とされるヒトの REM 睡眠周期より短く、通常の実験日においては紡錘波が出現し始めてからの2時間中に、覚醒期から逆説睡眠期にまで至

る経過を2-3回繰り返す。

#### Ⅶ. 使用薬物

抗うつ薬は、3環系抗うつ薬であるイミプラミン (imipramine)、デシプラミン (desipramine)、クロミプラミン (clomipramine) は日本チバガイギー (宝塚) より注射薬を購入した。アミトリプチリン (amitriptyline) は、山之内製薬 (東京) より注射薬を購入した。4環系抗うつ薬のマプロチリン (maprotiline) はチバガイギー (バーゼル, スイス) より注射薬の提供を受けた。ミアンセリン (mianserin) については三共製薬 (東京) より原薬の提供をうけ、注射薬を調製した。また抗うつ効果のある抗精神病薬のスルピリド (sulpiride) は藤沢薬品 (大阪) より提供を受けた。対照として生食を大塚製薬 (鳴門) より購入して使用した。他の試薬はすべて特級または、高速液体クロマトグラフィー用を使用した。

投与量は、日常の臨床に使用される量に近い量とし、抗うつ薬では1mg/kg、スルピリドでは、ミリグラム当りの力価が低いので3mg/kgとした。生食は、NaClとして1mg/kgの投与とした。各薬物の例数は、アミトリプチリンでは10例、他はおのおの6例ずつとし、生食は、32例について実験を行った。

#### Ⅷ. 採血実験

雑種成熟ネコ30匹、体重2.5-3.5kgを使用した。ネンブタール35mg/kg腹腔内投与により麻酔し、舌の突出がみられた時点で、注射、採血部位の剃毛を行い、東大式脳定位固定装置に仰臥位に固定した。外頸静脈に沿い、側頸部の皮膚を約5cm切開し、外頸静脈を露出し、血管周囲の結合組織を充分に剝離した。薬物は、抗うつ薬1mg/kg又は、スルピリド3mg/kgを大伏在静脈より1mg/kgを20秒の速度で静注した。注射後2分、3分、5分、7分、15分、30分、1時間、2時間、以後2時間おきに12時間まで、および24時間の採血を外頸静脈より行った。得られた試料は遠心し(3000rpm, 10分)、血清を測定時まで-20℃にて凍結保存した。

#### Ⅸ. 血中濃度測定法

##### 1. 抗うつ薬の測定

抗うつ薬の血中濃度の測定は Preskorn ら<sup>20)</sup>の方法に変更を加えた高速液体クロマトグラフィー法<sup>21)22)</sup>により行った。ネコ血清0.1-1.0mlに1N水酸化ナトリウムを0.5mlおよび内部標準として、アミトリプチリン500ng(アミトリプチリン測定時はトリミプラミン200ng)含有のn-ヘプタン/イソアミルアルコール(99:1)を5.0ml加え、40分間振とう後、冷却遠心(3000rpm, 20分間)を行った。上層の有機層に0.05N塩酸を0.2ml加え、40分間振とうし、冷却遠心(3000rpm, 20分間)後の下層(水層)10-70 $\mu$ lを測定用の試料とした。

高速液体クロマトグラフは送液ユニット6000A型(ウォーターズ, アメリカ)にSIL-6Aシステムコントローラ(島津, 京都)を接続し、カラムはTSK-gel ODS-80TM(東ソー, 東京)を用いた。検出は440型254nm固定波長式紫外線吸収計(ウォーターズ)で行った。

移動相は3環系抗うつ薬ではトリエチルアミン緩衝液(PH 3.0)とアセトニトリルを5:3の比率で混合して用い、4環系抗うつ薬ではトリエチルアミン緩衝液(PH 4.0)とアセトニトリルを2:1の比率で混合して用い、毎分1.0mlの流速にて測定を行った。

##### 2. スルピリドの測定

スルピリドの血中濃度の測定も高速液体クロマトグラフィー

法により行った。ネコ血清1.0mlに1N水酸化ナトリウム0.05mlおよびクロロホルム5.0mlを加え、10分間振とう後、遠心(3000rpm, 5分間)を行った。上層の水層を取りクロロホルム5.0mlを加え、遠心(3000rpm, 5分間)を行った後、上層の水層を吸引除去し、有機層を初めに水層を取った残りの有機層と合わせて、N<sub>2</sub>気流下、40℃にて乾固し、得られた残渣をメタノール0.3mlに溶解し、その30 $\mu$ lを測定用の試料とした。

高速液体クロマトグラフは、送液ユニットL-6000(日立, 東京)にC-R6Aインテグレーター(島津)を接続し、カラムはPartisil-5(4.6mmI.D.×250mmL, 全多孔性破砕粒シリカゲル5 $\mu$ m)(ジーエルサイエンス, 東京)をカラム恒温槽CA-201(ラボコーテック, 東京)にて40℃に保って用いた。検出はS-3120(ソーマ, 東京)を用い、吸収波長を254nmとした。

移動相は、メタノール/蒸留水/アンモニア=980/20/2(V/V)を用い、毎分0.8mlの流速にて測定を行った。

#### X. 肝機能測定

4環系抗うつ薬慢性投与前後の動物の肝機能はアルカリフォスファターゼ(alkaline phosphatase, ALP)については、ヤマトン社(東京)製のキットで、ドイツ臨床化学会(German Society for Clinical Chemistry, GSCC)の改良法<sup>23)</sup>により、 $\gamma$ -グルタミールトランスペプチダーゼ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GTP)については、ベーリンガー・マンハイム東宝社(東京)製のキットで、L- $\gamma$ -グルタミル-3-カルボキシル-4-ニトロアニリド基質法<sup>24)</sup>により、グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(glutamic oxaloacetic transaminase, GOT)とグルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ(glutamic pyruvic transaminase, GPT)については、栄研化学社(東京)製のキットで、スカンジナビア臨床化学会(Scandinavian Society for Clinical Chemistry, SSCC)準拠法<sup>25)</sup>により、いずれも736形日立自動分析装置(日立)を用いて測定を行った。

#### XI. 統計処理

4つの睡眠段階の各出現率(百分率)を角変換した。薬物注射前2時間に対応させ、注射後も2時間ごとに集計した。これらを時間条件として、注射前、注射後2時間、注射後4時間、注射後6時間とした。各薬物別に生食急性投与群、急性薬物投与群、慢性薬物投与群を同時に、注射前後の4つの時間条件別に、2要因分散分析とRyanの法によるt検定<sup>26)</sup>で比較した。また、各薬物注射後、逆説睡眠期が初めて出現するまでの潜時を求め、秒単位の数値を対数変換し各薬物の逆説睡眠期出現潜時を急性投与、慢性投与の2条件で同時比較した。この際、生食は、同一データを急性投与、慢性投与に対照として用いた。

## 成 績

### 1. 睡眠・覚醒周期に対する抗うつ薬慢性投与の影響

以下の図1から図8は、生食急性投与又は、各薬物慢性投与前2時間、および矢印の時点での注射後6時間のポリグラム記録の睡眠・覚醒周期を判読し、その結果を5例からなる群とし、横軸を1時間としてグラフに表示したものである。

#### 1. 生食の影響

図1は生食をNaClとして1mg/kg急性投与時の結果である。注射直後は注射処置の直接の影響と思われる覚醒期が数分続くが、その後は4時間まで、注射前とはっきりした差異はなく、注射後5-6時間に至ってやや覚醒期、微睡眠期の増加と紡錘波・徐波睡眠期の減少の傾向がみられた。

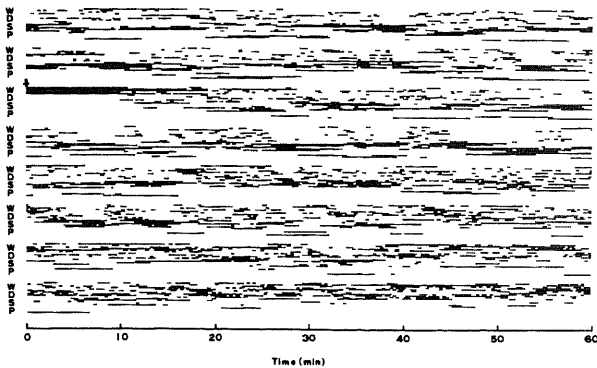


Fig. 1. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 6 hr after the intravenous injection of saline (NaCl 1 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow ( $\downarrow$ ) indicates the injection of drug. Abbreviations for this and following illustrations: W, wakefulness; D, drowsiness; S, spindling and slow-wave sleep; P, paradoxical sleep.

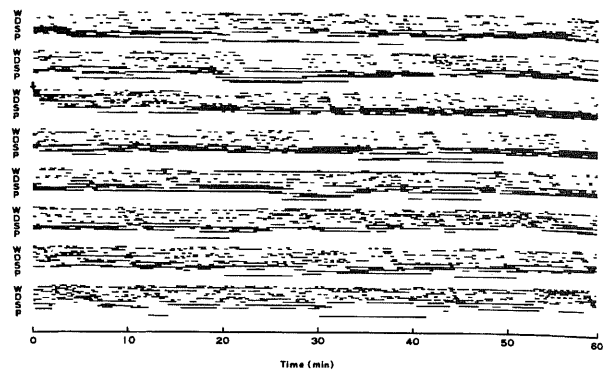


Fig. 4. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 6 hr after the intravenous injection of amitriptyline (1 mg/kg) following 6 times at 24 hr intervals subcutaneous injection of the drug (1 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow ( $\downarrow$ ) indicates the injection of drug.

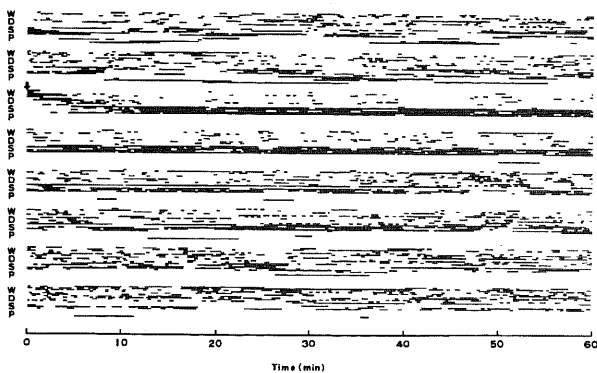


Fig. 2. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 6 hr after the intravenous injection of imipramine (1 mg/kg) following 6 times at 24 hr intervals subcutaneous injection of the drug (1 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow ( $\downarrow$ ) indicates the injection of drug.

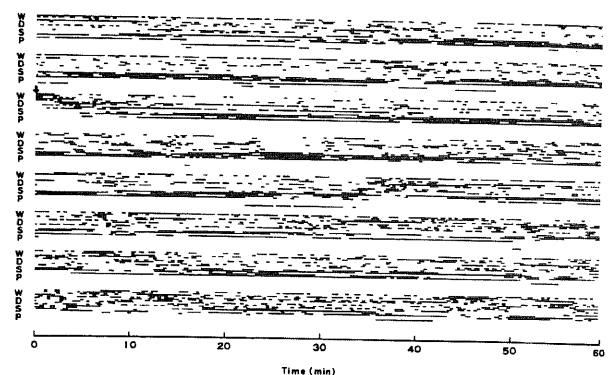


Fig. 5. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 6 hr after the intravenous injection of clomipramine (1 mg/kg) following 6 times at 24 hr intervals subcutaneous injection of the drug (1 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow ( $\downarrow$ ) indicates the injection of drug.

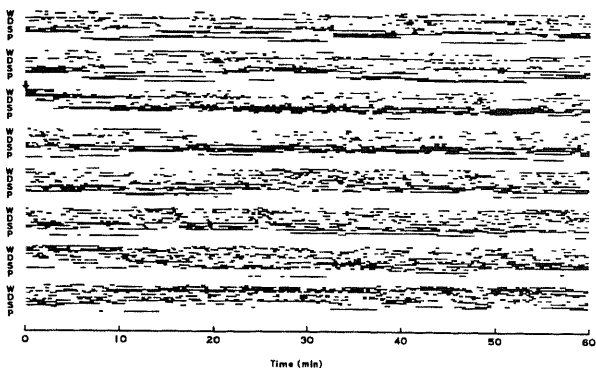


Fig. 3. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 6 hr after the intravenous injection of desipramine (1 mg/kg) following 6 times at 24 hr intervals subcutaneous injection of the drug (1 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow ( $\downarrow$ ) indicates the injection of drug.

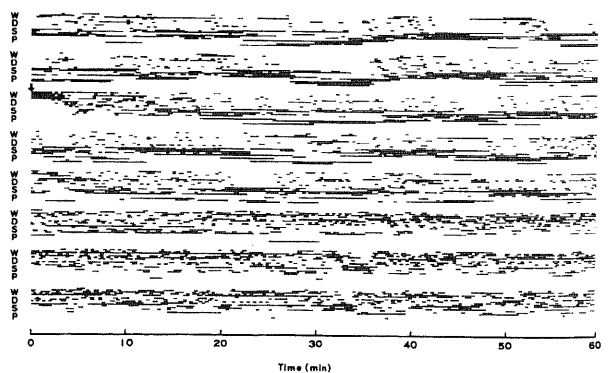


Fig. 6. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 6 hr after the intravenous injection of maprotiline (1 mg/kg) following 6 times at 24 hr intervals subcutaneous injection of the drug (1 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow ( $\downarrow$ ) indicates the injection of drug.

2. イミプラミンの影響

図2はイミプラミン 1mg/kg 慢性投与時の結果である。注射後2-3時間にわたって生食急性投与群に比し著明な紡錘波・徐波睡眠期の持続がみられた。

3. デンπραミンの影響

図3はデンπραミン 1mg/kg 慢性投与時の結果である。注射後、生食急性投与群に比し経時的に覚醒期が増加する傾向がみられた。

4. アミトリプチリンの影響

図4はアミトリプチリン 1mg/kg 慢性投与時の結果である。生食急性投与群に比し、注射後6時間にわたり、紡錘波・徐波睡眠期の増加の傾向がみられた。

5. クロミプラミンの影響

図5は同様にクロミプラミン 1mg/kg 慢性投与時の結果である。生食急性投与群に比し注射後2時間においては、比較的紡錘波・徐波睡眠期の持続がみられるが、その後は覚醒期が増加しており、逆説睡眠期は注射後6時間にわたりあまり出現がみられなかった。

6. マプロチリンの影響

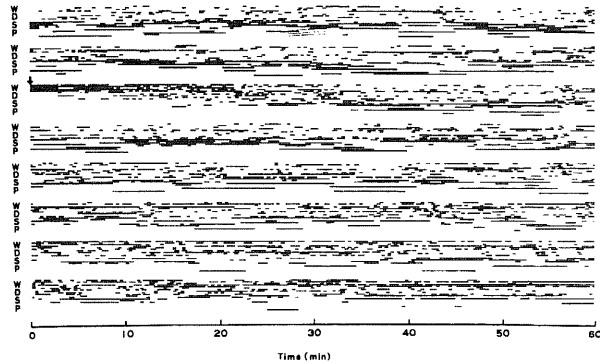


Fig. 7. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 6 hr after the intravenous injection of mianserin (1 mg/kg) following 6 times at 24 hr intervals subcutaneous injection of the drug (1 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow ( $\downarrow$ ) indicates the injection of drug.

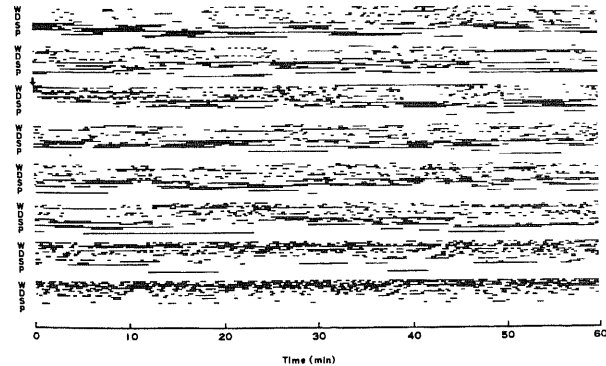


Fig. 8. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 6 hr after the intravenous injection of sulpiride (3 mg/kg) following 6 times at 24 hr intervals subcutaneous injection of the drug (3 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow ( $\downarrow$ ) indicates the injection of drug.

図6は同様にマプロチリン 1mg/kg 慢性投与時の結果である。注射後、特定の睡眠段階に集まることはないが、生食急性投与群に比し覚醒期がやや多くなっている傾向がみられた。

7. ミアンセリンの影響

図7は同様にミアンセリン 1mg/kg 慢性投与時の結果である。生食急性投与群に比し注射後5時間目、6時間目で、覚醒期、微睡眠期が増加し、それに伴い紡錘波・徐波睡眠期、逆説睡眠期の減少がみられた。

8. スルピリドの影響

図8は同様にスルピリド 3mg/kg 慢性投与時の結果である。生食急性投与群に比し明らかな変化はみられなかった。

II. 各睡眠・覚醒段階の出現率、出現潜時からみた抗うつ薬の影響

1. 生食急性投与群と各薬物慢性投与群との各睡眠・覚醒段階の出現率の比較

生食急性投与群 (図9) では注射前で覚醒期が  $15.9 \pm 6.8\%$ 、微睡眠期が  $10.0 \pm 5.6\%$ 、紡錘波・徐波睡眠期が  $51.7 \pm 8.9\%$ 、逆説睡眠期が  $22.5 \pm 6.6\%$  (平均値土標準偏差,  $n=32$ ) の値を示し、注射後も4時間まではこれと差はなく、注射後6時間では覚醒期、微睡眠期が増加し、紡錘波・徐波睡眠期、逆説睡眠期が減少した。

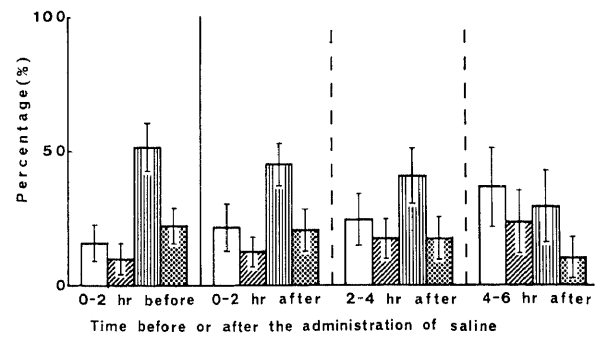


Fig. 9. Analysis of sleep-wakefulness cycle in acute administration of saline (NaCl 1 mg/kg). Saline was injected intravenously. Symbols for this and following illustrations:  $\square$ , wakefulness;  $\text{diagonal lines}$ , drowsiness;  $\text{vertical lines}$ , spindling and slow-wave sleep;  $\text{cross-hatched}$ , paradoxical sleep. Vertical bars indicate mean  $\pm$  S.D. ( $n=32$ ).

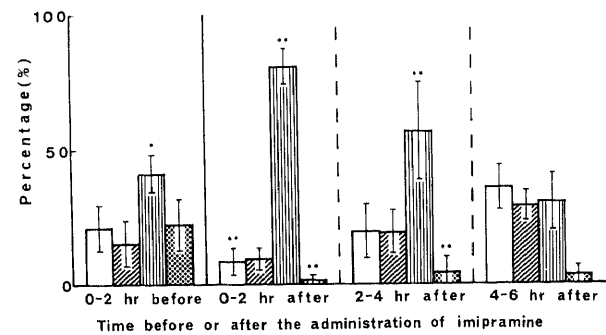


Fig. 10. Analysis of sleep-wakefulness cycle in chronic administration of imipramine (1 mg/kg). Imipramine was injected subcutaneously 6 times at 24 hr intervals and then intravenously one time 24 hr after the last subcutaneous injection ( $n=6$ ). Vertical bars indicate mean  $\pm$  S.D.. \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$  vs. every 2 hr before and after the intravenous injection of saline (NaCl 1 mg/kg) respectively.

## 1) イミプラミン

図10はイミプラミン 1mg/kg 慢性投与群の結果で、生食急性投与群に比し、注射前で紡錘波・徐波睡眠期が減少しており、注射後4時間にわたり紡錘波・徐波睡眠期の増加と逆説睡眠期の減少および注射後2時間で覚醒期の減少がみられた。

## 2) デンプラミン

図11はデンプラミン 1mg/kg 慢性投与群の結果で、生食急性投与群に比し、注射前で紡錘波・徐波睡眠期が減少しており、注射後は2時間にわたり紡錘波・徐波睡眠期が増加し、4時間にわたり逆説睡眠期の減少がみられた。

## 3) アミトリプチリン

図12はアミトリプチリン 1mg/kg 慢性投与群の結果で、生食急性投与群に比し、注射前で有意差なく、注射後は2時間にわたり覚醒期の減少と、4時間にわたり紡錘波・徐波睡眠期の増加と逆説睡眠期の減少がみられた。

## 4) クロミプラミン

図13はクロミプラミン 1mg/kg 慢性投与群の結果で、生食急性投与群に比し、注射前で覚醒期、微睡眠期が増加し、逆説睡眠期の減少がみられた。注射後は、2-4時間で覚醒期が増加、2時間にわたり微睡眠期の増加、6時間にわたり逆説睡眠期の減

少がみられた。

## 5) マプロチリン

図14はマプロチリン 1mg/kg 慢性投与群の結果で、生食急性投与群との比較では有意な差はみられなかった。

## 6) ミアンセリン

図15はミアンセリン 1mg/kg 慢性投与群の結果で、生食急性投与群に比し、注射前で有意差なく、注射後2時間にわたり微睡眠期の増加と逆説睡眠期の減少、注射後4-6時間で覚醒期の増加と紡錘波・徐波睡眠期、逆説睡眠期の減少がみられた。

## 7) スルピリド

図16はスルピリド 3mg/kg 慢性投与群の結果で、生食急性投与群との比較では有意な差はみられなかった。

## 2. 逆説睡眠期出現潜時の比較

図17に示すごとく、生食急性投与群と各薬物慢性投与群との比較では、生食急性投与群に比し、イミプラミン、デンプラミン、クロミプラミン、アミトリプチリン、ミアンセリン慢性投与群で逆説睡眠期出現潜時の延長がみられた。

## Ⅲ. 各薬物の慢性投与時の血中濃度

1. 慢性投与実験前(6日間皮下注射後の静注前)の血中濃度  
慢性投与実験前の採血標本からは3環系抗うつ薬のイミプラミンでは、イミプラミンが  $30.7 \pm 35.3 \text{ ng/ml}$ 、活性代謝産物と

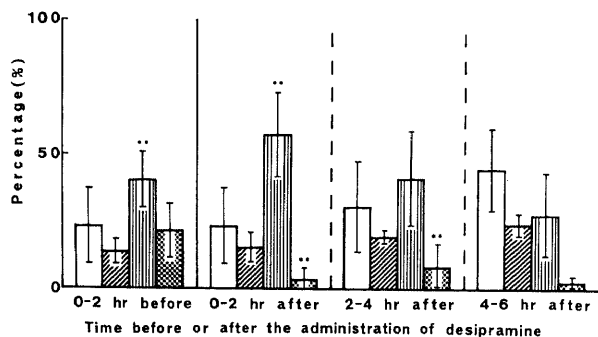


Fig.11. Analysis of sleep-wakefulness cycle in chronic administration of desipramine (1 mg/kg). Desipramine was injected subcutaneously 6 times at 24 hr intervals and then intravenously one time 24 hr after the last subcutaneous injection (n=6). Vertical bars indicate mean  $\pm$  S.D. \*\*,  $p < 0.01$  vs. every 2 hr before and after the intravenous injection of saline (NaCl 1 mg/kg) respectively.

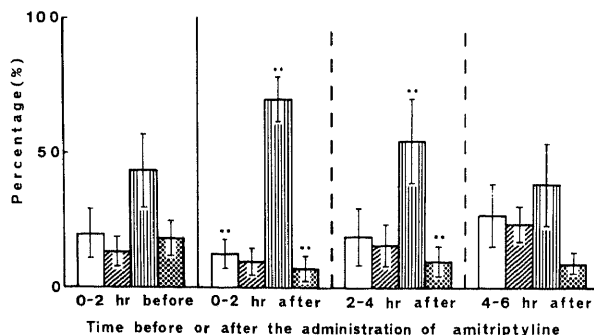


Fig.12. Analysis of sleep-wakefulness cycle in chronic administration of amitriptyline (1 mg/kg). Amitriptyline was injected subcutaneously 6 times at 24 hr intervals and then intravenously one time 24 hr after the last subcutaneous injection (n=10). Vertical bars indicate mean  $\pm$  S.D. \*\*,  $p < 0.01$  vs. every 2 hr before and after the intravenous injection of saline (NaCl 1 mg/kg) respectively.

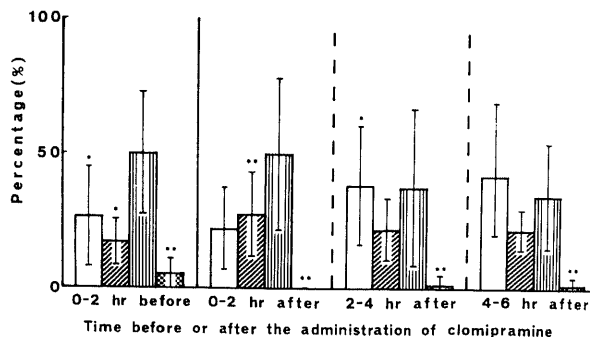


Fig.13. Analysis of sleep-wakefulness cycle in chronic administration of clomipramine (1 mg/kg). Clomipramine was injected subcutaneously 6 times at 24 hr intervals and then intravenously one time 24 hr after the last subcutaneous injection (n=6). Vertical bars indicate mean  $\pm$  S.D. \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$  vs. every 2 hr before and after the intravenous injection of saline (NaCl 1 mg/kg) respectively.

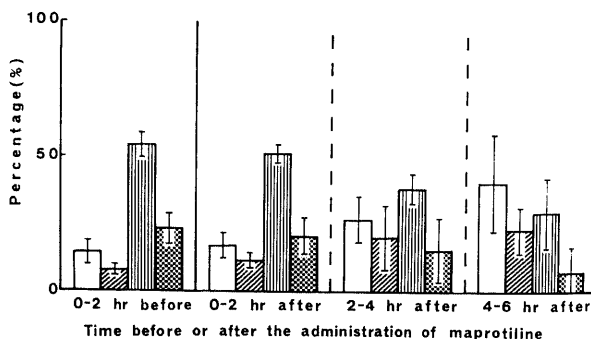


Fig.14. Analysis of sleep-wakefulness cycle in chronic administration of maprotiline (1 mg/kg). Maprotiline was injected subcutaneously 6 times at 24 hr intervals and then intravenously one time 24 hr after the last subcutaneous injection (n=6). Vertical bars indicate mean  $\pm$  S.D.

してデシプラミンが  $22.5 \pm 29.2 \text{ ng/ml}$ 、デシプラミンでは、デシプラミンが  $10.9 \pm 4.2 \text{ ng/ml}$ 、クロミプラミンでは、クロミプラミンが  $359 \pm 314 \text{ ng/ml}$ 、活性代謝産物としてデスメチルクロミプラミンが  $250 \pm 148 \text{ ng/ml}$  検出された。4環系抗うつ薬のマプロチリンでは、マプロチリンが  $26.1 \pm 4.7 \text{ ng/ml}$ 、活性代謝産物としてデスメチルマプロチリンが  $17.8 \pm 2.0 \text{ ng/ml}$ 、ミアンセリンでは、ミアンセリンが  $33.4 \pm 7.4 \text{ ng/ml}$  検出された。また、スルピリドでは、実験前の標本ではスルピリドの血中濃度は測定感度 ( $100 \text{ ng/ml}$ ) 以下であった。

2. 慢性投与実験後の血中濃度

慢性投与実験後の採血標本からは、3環系抗うつ薬のイミプラミンでは、イミプラミンが  $163 \pm 70.6 \text{ ng/ml}$ 、活性代謝産物としてデシプラミンが  $46.0 \pm 28.6 \text{ ng/ml}$ 、デシプラミンでは、デシプラミンが  $189 \pm 88.2 \text{ ng/ml}$ 、アミトリプチリンでは、アミトリプチリンが  $17.1 \pm 10.4 \text{ ng/ml}$ 、活性代謝産物としてノルトリプチリンが  $10.5 \pm 8.6 \text{ ng/ml}$ 、クロミプラミンでは、クロミプラミンが  $615 \pm 374 \text{ ng/ml}$ 、活性代謝産物としてデスメチルクロミプラミンが  $289 \pm 134 \text{ ng/ml}$  検出された。4環系抗うつ薬のマプロチリンでは、マプロチリンが  $74.9 \pm 9.5 \text{ ng/ml}$ 、活性代謝産物としてデスメチルマプロチリンが  $20.4 \pm 2.9 \text{ ng/ml}$ 、ミアンセリンでは、ミアンセリンが  $85.3 \pm 7.0 \text{ ng/ml}$  検出された。また、スルピリドでは、スルピリドが  $212 \pm 124 \text{ ng/ml}$  検出され

た。これらの実測値を各薬物急性投与後の代謝曲線上に表示したのが図18-24である。アミトリプチリンとスルピリド以外の薬物では慢性実験後の実測値は急性投与後の代謝曲線より高値を示した。アミトリプチリンとスルピリドでは実測値はほぼ急性投与後の代謝曲線上にあった。図25はイミプラミンで急性投与後24時間の代謝曲線から残存値を考慮して7日間連続静注時の代謝曲線を予測しそこに実験前後の血中濃度の実測値を表示したものである。実測値は予測された代謝曲線よりもさらに高値を示した。

3. 4環系抗うつ薬の慢性投与実験前後の肝機能

4環系抗うつ薬のマプロチリンとミアンセリンの計9例について測定した薬物投与開始前のALP,  $\gamma$ -GTP, GOT, GPT値はそれぞれ  $36.3 \pm 18.6 \text{ IU/l}$ ,  $0.1 \pm 0.3 \text{ IU/l}$ ,  $15.6 \pm 3.9 \text{ IU/l}$ ,  $2.5 \pm 1.2 \text{ IU/l}$ 、実験終了時の値はそれぞれ  $33.6 \pm 13.3 \text{ IU/l}$ ,  $0 \pm 0 \text{ IU/l}$ ,  $19.8 \pm 5.9 \text{ IU/l}$ ,  $1.5 \pm 1.3 \text{ IU/l}$  で実験による肝機能への影響は認められなかった。

考 察

McCarley<sup>27)</sup>はうつ病患者においてはREM潜時が短縮し、REM密度が高まっており、これはアミン性のREM抑制作用が弱まったためと想定している。このアミン性のREM抑制作用を強化し、またコリン性のREM増進作用を抑制すれば、うつ病が改善されるものと思われる。この観点から、REM睡眠(動物の逆説睡眠)を抑制する薬物が抗うつ効果をもつものと類推される。

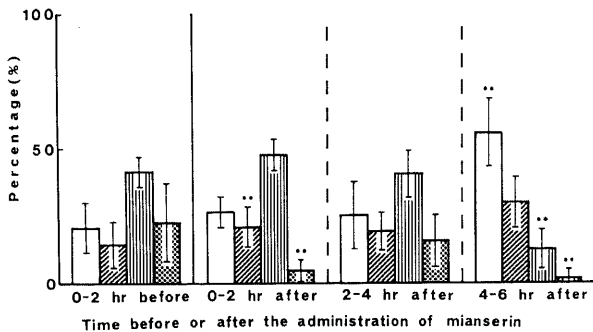


Fig. 15. Analysis of sleep-wakefulness cycle in chronic administration of mianserin (1 mg/kg). Mianserin was injected subcutaneously 6 times at 24 hr intervals and then intravenously one time 24 hr after the last subcutaneous injection (n=6). Vertical bars indicate mean  $\pm$  S.D. \*\*, p < 0.01 vs. every 2 hr before and after the intravenous injection of saline (NaCl 1 mg/kg) respectively.

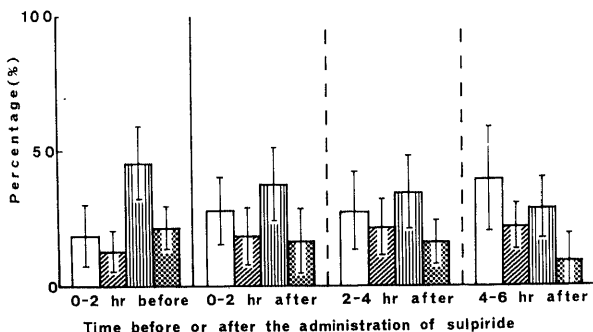


Fig. 16. Analysis of sleep-wakefulness cycle in chronic administration of sulpiride (3 mg/kg). Sulpiride was injected subcutaneously 6 times at 24 hr intervals and then intravenously one time 24 hr after the last subcutaneous injection (n=6). Vertical bars indicate mean  $\pm$  S.D.

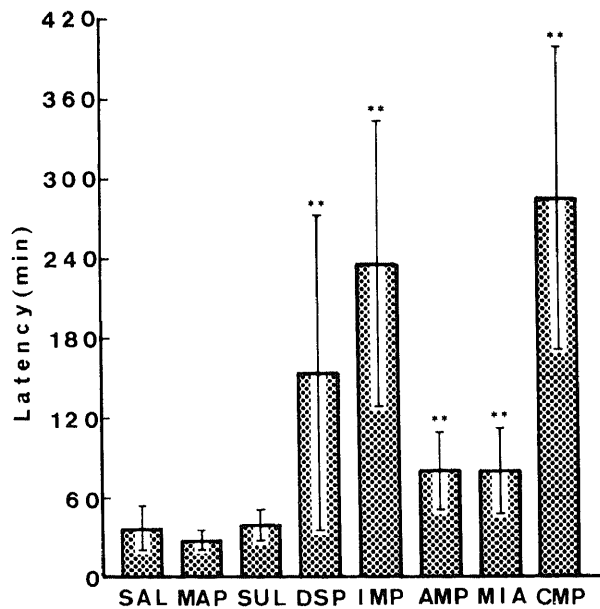


Fig. 17. Comparison of mean latency (min) of appearance of paradoxical sleep after the intravenous injection of 1 mg/kg of imipramine (IMP), desipramine (DSP), amitriptyline (AMP), clomipramine (CMP), maprotiline (MPT), mianserin (MIA) and 3 mg/kg of sulpiride (SUL) (n=6 for IMP, DSP, CMP, MPT, MIA and SUL; n=10 for AMP). Antidepressants and sulpiride were injected intravenously 24 hr after the 6 times subcutaneous injections at 24 hr intervals. Vertical bars indicate mean  $\pm$  S.D. \*\*, P < 0.01 vs. that of acute (one shot) intravenous injection of saline (NaCl 1 mg/kg) in 32 experiments.



Gillin ら<sup>28)</sup>はうつ病患者にアミトリプチン療法を行い、その終夜睡眠脳波研究で、アミトリプチンが REM 期を抑制し(基準夜の REM 期の平均30%の減少)、アミトリプチン中止後、REM 期の反跳増加(REM rebound)が見られたものうつ病が改善されたが、REM 期の反跳増加の見られないものはう

つ状態の改善が見られなかったと報告している。また古田ら<sup>4)</sup>は健常男子6名を対象に、クロミプラミン 50mg/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検討し、基準夜と比較すると、REM 潜時は服薬夜のすべてで有意に延長し、REM 期の回数もすべて服薬夜において有意に減少がみら

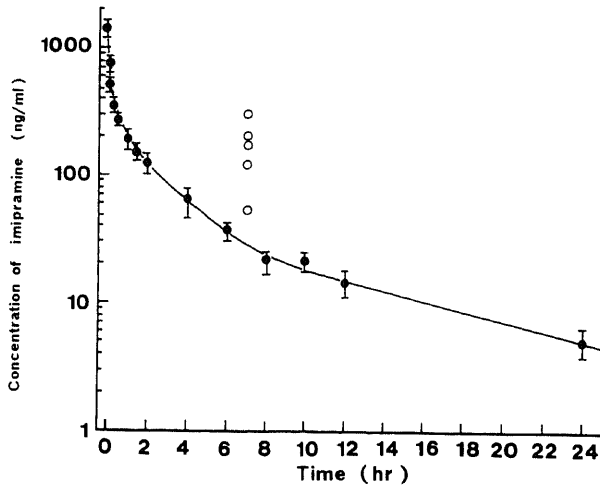


Fig. 18. Comparison of plasma concentration measured after acute administration of imipramine (1 mg/kg) and values measured 7 hr after chronic administration (6 times subcutaneous injections at 24 hr intervals and one time intravenous injection 24 hr after the last subcutaneous injection) of imipramine (1 mg/kg). ●, plasma concentration measured 2, 3, 5, 7, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hr after acute administration of imipramine (n=5); ○, values measured 7 hr after chronic administration of imipramine (n=5). Vertical bars indicate mean±S.D..

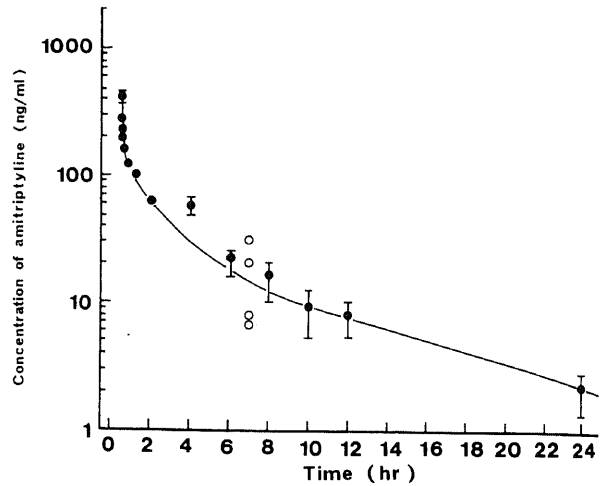


Fig. 20. Comparison of plasma concentration measured after acute administration of amitriptyline (1 mg/kg) and values measured 7 hr after chronic administration (6 times subcutaneous injections at 24 hr intervals and one time intravenous injection 24 hr after the last subcutaneous injection) of amitriptyline (1 mg/kg). ●, plasma concentration measured 2, 3, 5, 7, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hr after acute administration of amitriptyline (n=4); ○, values measured 7 hr after chronic administration of amitriptyline (n=4). Vertical bars indicate mean±S.D..

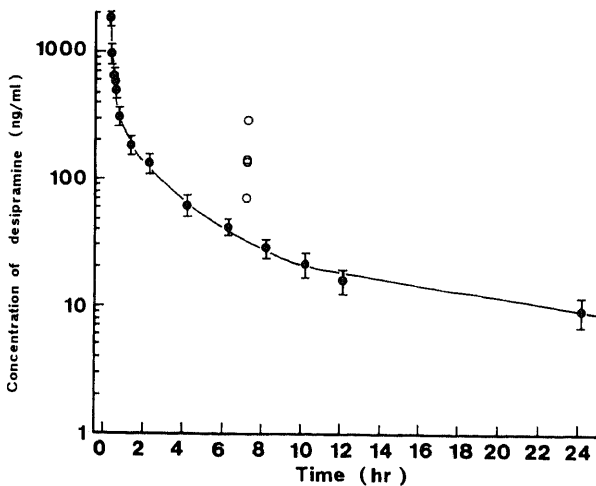


Fig. 19. Comparison of plasma concentration measured after acute administration of desipramine (1 mg/kg) and values measured 7 hr after chronic administration (6 times subcutaneous injections at 24 hr intervals and one time intravenous injection 24 hr after the last subcutaneous injection) of desipramine (1 mg/kg). ●, plasma concentration measured 2, 3, 5, 7, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hr after acute administration of desipramine (n=4); ○, values measured 7 hr after chronic administration of desipramine (n=4). Vertical bars indicate mean±S.D..

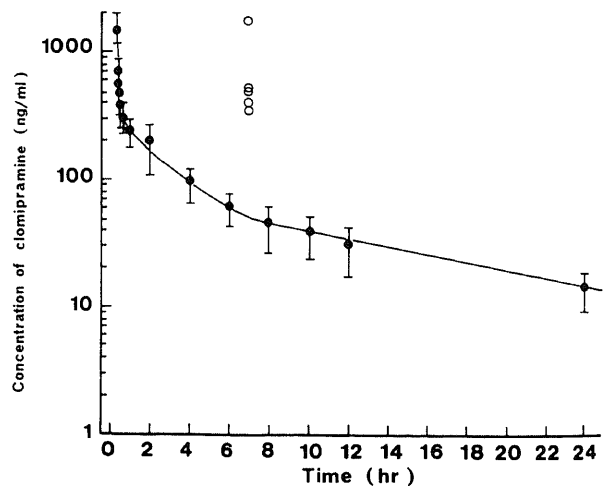


Fig. 21. Comparison of plasma concentration measured after acute administration of clomipramine (1 mg/kg) and values measured 7 hr after chronic administration (6 times subcutaneous injections at 24 hr intervals and one time intravenous injection 24 hr after the last subcutaneous injection) of clomipramine (1 mg/kg). ●, plasma concentration measured 2, 3, 5, 7, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hr after acute administration of clomipramine (n=5); ○, values measured 7 hr after chronic administration of clomipramine (n=5). Vertical bars indicate mean±S.D..

れ、REM 睡眠時間は離脱第3夜で有意に反跳増加していたと報告している。

3環系抗うつ薬がなぜ逆説睡眠期を抑制するかについての機序は、現在のところ明瞭ではない。しかし、山口ら<sup>29)</sup>は、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン投与により脳波の基礎律動の徐波化、紡錘波・徐波睡眠期の出現の増加などの結

果、相対的に逆説睡眠期が減少するものと考察している。一方、Hill ら<sup>30)</sup>は、イミプラミンが REM 期を抑制する機序として、イミプラミンの抗コリン作用が影響するものと考え、コリンエステラーゼ阻害剤であるフィズスチグミンをイミプラミンと併用した実験をラットについて試みている。すなわち、食塩水だけの腹腔内投与では REM 潜時が156.4分あったものが、

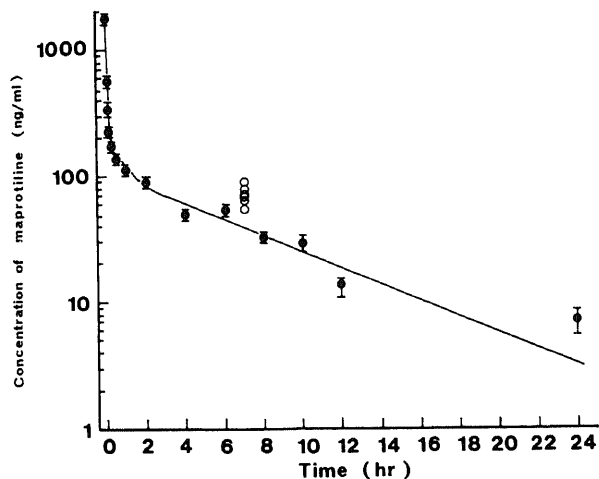


Fig. 22. Comparison of plasma concentration measured after acute administration of maprotiline (1 mg/kg) and values measured 7 hr after chronic administration (6 times subcutaneous injections at 24 hr intervals and one time intravenous injection 24 hr after the last subcutaneous injection) of maprotiline (1 mg/kg). ●, plasma concentration measured 2, 3, 5, 7, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hr after acute administration of maprotiline (n=5); ○, values measured 7 hr after chronic administration of maprotiline (n=6). Vertical bars indicate mean ± S.D..

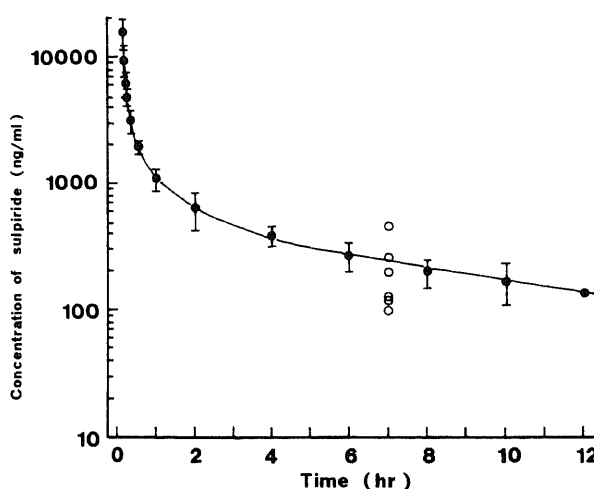


Fig. 24. Comparison of plasma concentration measured after acute administration of sulphiride (3 mg/kg) and values measured 7 hr after chronic administration (6 times subcutaneous injections at 24 hr intervals and one time intravenous injection 24 hr after the last subcutaneous injection) of sulphiride (3 mg/kg). ●, plasma concentration measured 2, 3, 5, 7, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10 and 12 hr after acute administration of sulphiride (n=4); ○, values measured 7 hr after chronic administration of sulphiride (n=6). Vertical bars indicate mean ± S.D..

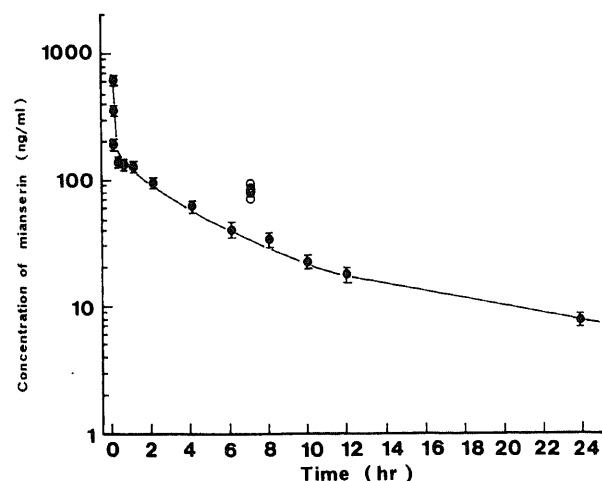


Fig. 23. Comparison of plasma concentration measured after acute administration of mianserin (1 mg/kg) and values measured 7 hr after chronic administration (6 times subcutaneous injections at 24 hr intervals and one time intravenous injection 24 hr after the last subcutaneous injection) of mianserin (1 mg/kg). ●, plasma concentration measured 2, 3, 5, 7, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hr after acute administration of mianserin (n=3); ○, values measured 7 hr after chronic administration of mianserin (n=6). Vertical bars indicate mean ± S.D..

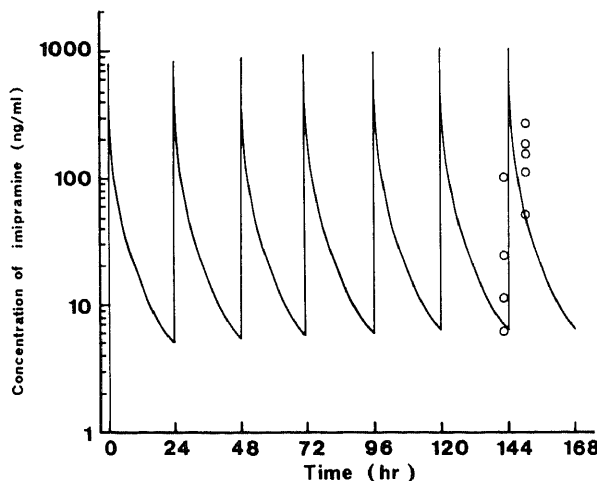


Fig. 25. Comparison of plasma concentration-time course of imipramine at chronic (7 times at 24 hr intervals) intravenous injections of imipramine (1 mg/kg) simulated from acute (one shot) intravenous injection of imipramine (1 mg/kg) and values measured 2 hr before and 7 hr after the chronic administration (6 times subcutaneous injections 24 hr intervals and one time intravenous injection 24 hr after the last subcutaneous injection) of imipramine (1 mg/kg). ○, values measured 2 hr before (n=4) and 7 hr after (n=5) the chronic administration of imipramine.

イミプラミン 5mg/kg の投与で229.7分と延長し、フィズチグミン 1mg/kg をイミプラミン 5mg/kg と共に投与すると逆説睡眠潜時が174.5分と短縮したと報告している。しかし、今回の実験でえられた、逆説睡眠期の出現を抑制する効果の強弱の薬物の順序は、必ずしも抗コリン作用の強弱の程度とは一致しないので、抗コリン作用のみで逆説睡眠期の抑制を説明できない。

Waldmeier ら<sup>30)</sup>は、ラット脳のシナプス前部でのセロトニン (5-hydroxytryptamine, 5-HT) とノルアドレナリンの再取り込み抑制の比をみているが、5-HT 再取り込み抑制の最も強いものはクロミプラミンで、次いでアミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミン、デンプラミン、マプロチリンの順で、マプロチリンは、5-HT 再取り込み抑制作用はほとんどなく、もっぱらノルアドレナリン再取り込み抑制作用のみを示すと述べている。この 5-HT 再取り込み抑制作用の薬物の順序は、われわれのネコの実験における抗うつ薬の急性静脈内投与による逆説睡眠期の出現抑制作用の強弱の順序と一致するものであり、逆説睡眠期の抑制は 5-HT の再取り込み抑制作用の強いものほど強いということがいえる。

ところで抗うつ薬には急性投与時と慢性投与時の薬理作用があり<sup>29)</sup>、そのうち慢性投与時の作用が、約 2 週間という臨床的な抗うつ効果発現の時期とはほぼ一致して起こることからより本質的な作用ではないかと考えられる。抗うつ薬の慢性投与時の薬理作用としては、アドレナリン  $\beta$  受容体数の減少、 $\beta$  受容体に共役するノルアドレナリン感受性アデニルシクラーゼの低下、5-HT<sub>2</sub> 受容体数の低下等が研究者の間で一致をみており、抗うつ薬の作用機序として有力視されている。ここでは山口ら<sup>79-80)</sup>の急性投与実験結果と慢性投与実験の結果を比較することで抗うつ薬の作用機序の解明を試みた。

対照実験は、急性投与実験の場合、生食急性投与後 4 時間の経過をみていたのに対し、慢性投与実験では、生食急性投与後 6 時間までの経過をみた。また、例数も 32 例と大幅に増やした。その結果、急性投与実験では、生食投与前後の各睡眠・覚醒段階の出現率に差がなかったのに対し、慢性投与実験では、図 9 にみられる様に生食投与前 2 時間と投与後 4-6 時間の間に差があることがわかった。そのため、急性投与実験では、生食急性投与前の 2 時間の結果を、各薬物急性投与後の 0-2 時間、2-4 時間、4-6 時間と比較していたが、慢性実験では、生食急性投与前後の各 2 時間を各薬物慢性投与前後の対応する各 2 時間とそれぞれ比較した。あわせて、生食急性投与実験と各薬物急性投与実験の比較、各薬物急性投与実験と慢性投与実験の比較も同様の方法で行っているのでその結果をここに記載する。生食急性投与群に比し、各薬物急性投与群では、イミプラミンで、注射後 2 時間で覚醒期、微睡眠期が減少し、紡錘波・徐波睡眠期が増加、注射後 4 時間にわたり逆説睡眠期の減少がみられた。デンプラミンでは、注射後 2 時間で紡錘波・徐波睡眠期が増加し、注射後 4 時間にわたり逆説睡眠期が減少し、注射後 2-4 時間では覚醒期の増加がみられた。アミトリプチリンでは、注射後 4 時間にわたり紡錘波・徐波睡眠期の増加と注射後 2 時間で逆説睡眠期の減少がみられた。クロミプラミンでは、注射後 6 時間にわたり紡錘波・徐波睡眠期が増加し、逆説睡眠期が減少、注射後 2-4 時間では覚醒期と微睡眠期の減少がみられた。マプロチリンでは、注射後 4 時間にわたり逆説睡眠期の減少がみられた。ミアンセリンでは、注射後 6 時

間にわたり覚醒期が増加、逆説睡眠期が減少、注射後 2 時間で微睡眠期が増加、注射後 2-4 時間で紡錘波・徐波睡眠期の減少がみられた。スルピリドでは、生食急性投与群に比し、急性投与群では注射後 2-4 時間で逆説睡眠期の減少がみられた。各薬物急性投与群に比し、慢性投与群では、イミプラミン、デンプラミンで有意差なく、アミトリプチリンでは、注射後 2 時間で逆説睡眠期の増加がみられた。クロミプラミンでは、注射後 2-4 時間で覚醒期が増加、注射後 4 時間にわたり微睡眠期が増加、6 時間にわたり紡錘波・徐波睡眠期の減少がみられた。マプロチリンでは、注射後 2 時間で逆説睡眠期の増加がみられた。ミアンセリンでは、注射後 4 時間にわたり覚醒期の減少と、注射後 2-4 時間で紡錘波・徐波睡眠期と逆説睡眠期の増加がみられた。スルピリドでは、注射後 2-4 時間で逆説睡眠期の増加がみられた。

また、逆説睡眠期出現潜時については、生食急性投与群と各薬物急性投与群とを比較すると、デンプラミン、イミプラミン、アミトリプチリン、ミアンセリン、クロミプラミンで逆説睡眠期出現潜時の延長がみられた。各薬物急性投与群と慢性投与群との比較では、イミプラミンで逆説睡眠期出現潜時の延長、マプロチリンとミアンセリンで逆説睡眠期出現潜時の短縮がみられた。これらの結果も踏まえた上で考察を進める。

慢性投与の実験では、イミプラミン、デンプラミンにおいては、山口ら<sup>79)</sup>の急性静脈内投与時における実験結果、すなわち徐波睡眠期が増加して、逆説睡眠期が抑制されるという結果が強調されるという傾向を示した。一方、クロミプラミンでは逆説睡眠期の抑制は急性静脈内投与の場合と同様であるが、紡錘波・徐波睡眠期の増加がそれに伴っていないという所見が得られた。この結果を逆説睡眠の抑制の強さの順序でみれば、クロミプラミン、イミプラミン、デンプラミン、アミトリプチリン、マプロチリンの順になっており、前述の Waldmeier ら<sup>30)</sup>の比の順序とは一致しなかった。そこで抗うつ薬が強い親和性を示すとされる他の受容体、さらに最近の研究で知られるようになった受容体のサブタイプ、すなわちアドレナリン  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\mu$  スカリン性アセチルコリン、5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, ドーパミン、ヒスタミン H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> 等の各種受容体<sup>31)</sup> (5-HT<sub>1</sub> 受容体のさらに下位の分類については報告がなかった) に対する抗うつ薬の阻害作用を単独で、あるいは 2 つの組合せにおいて (比をとって) 順序をみてみたが慢性投与実験の結果とは一致しないことがわかった。そのため、次に、慢性投与で逆説睡眠の抑制の強さに特に変動のみられたクロミプラミン、イミプラミン、デンプラミンにおいて実験後の血中濃度に著明な蓄積がみられたことより血中濃度の面からも考察を加えた。その際、まず、実験で得られた血中濃度が脳内作用部位での濃度を正確に反映しているかどうか問題となるが、この点については一致した見解はない、ここでは倉田ら<sup>21)</sup>、岸谷<sup>30)</sup>の報告において皮下注射で薬物投与後の血清中濃度と脳内濃度を同時に測定し、注射後 30 分以降は脳内-血清中濃度比は一定であるとしている結論に従って考察を進める。

抗うつ薬の血中濃度と臨床効果の相関については、各報告により異なっており一致した見解は得られていない状況であるが、個々の薬物については、イミプラミンでは、Glassman ら<sup>32)</sup> は内因性うつ病患者 60 名にイミプラミン 3.5mg/kg/day を投与しイミプラミン+デンプラミン血中濃度と治療反応は相関し、有効の下限濃度は 180ng/ml であったと報告している。多

くの報告<sup>39)~39)</sup>を総合するとイミプラミン+デシプラミン血中濃度が一定値(200ng/ml程度)以上となることで治療効果を得るために必要であり、血中濃度と臨床効果は直線的に相関する。デシプラミンでは、Silverman ら<sup>39)</sup>は内因性のうつ病患者34名をデシプラミンで治療し、デシプラミンの血中濃度 40-160 ng/ml を至適濃度としているが、血中濃度と臨床効果の相関性は確立されていない。アミトリプチリンではアミトリプチリンまたは、アミトリプチリン+ノルトリプチリンの血中濃度と治療効果の間には Braithwaite ら<sup>40)</sup>の直線的相関、Volmat ら<sup>41)</sup>の曲線的相関、すなわち、逆U字型の相関、あるいは有効治療の窓(therapeutic window)が存在するとする報告、さらには、Coppen ら<sup>42)</sup>の相関がないとする報告に分かれている。クロミプラミンでは、Broadhurst ら<sup>43)</sup>は治療効果とデスメチルクロミプラミン血中濃度の間に曲線的相関を推定し、Jones ら<sup>44)</sup>は血中クロミプラミンまたはクロミプラミン+デスメチルクロミプラミン濃度は治療効果と相関しないと報告している。4環系抗うつ薬のマプロチリンについては渡辺<sup>45)</sup>はマプロチリン、およびマプロチリン+デスメチルマプロチリン濃度とハミルトン評価点の改善率の間に直線的相関を報告している。ミアンセリンについてはCoppen ら<sup>46)</sup>はミアンセリン血中濃度と治療効果の間に有意な相関は認められなかったと報告している。これに対し、Montgomery ら<sup>47)</sup>は血中濃度と臨床効果は逆相関を示したが低濃度と高濃度の患者の治療反応が悪いとして曲線的相関を推定している。向精神薬であるスルピリドについては血中濃度と臨床効果の相関をみた報告は今のところない。

本研究では当初は山口ら<sup>48)49)</sup>の急性投与時の血中濃度代謝曲線と慢性実験前後の血中濃度の実測値から慢性静脈内投与時の代謝曲線を外挿法によって求め急性投与、慢性投与で逆説睡眠の出現する時間と血中濃度の相関を調べようとしたが、実際には図25のように急性投与時の血中濃度代謝曲線より外挿法により得られた曲線に実験前後の実測値は乗っておらず、慢性投与では何等かの理由で急性投与時より代謝が遅延すると考えられた。その原因として、まず、肝機能障害の起こっている可能性を考え、4環系抗うつ薬においては薬物投与前と実験終了後の肝機能を測定したが、肝機能障害の証拠は得られなかった。次の可能性としては、皮下注射と静脈内注射という投与方法の違いによる初回通過効果の違い、急性投与後24時間ではまだ代謝が偽定常状態に達しておらず、さらに長時間の経過をみる必要があること等が考えられた。

ここでは、急性投与実験、慢性投与実験終了時の血中濃度と逆説睡眠の抑制の強さの相関について検討した。イミプラミンでは代謝曲線から推定される急性投与実験終了時のイミプラミン血中濃度は約 26ng/ml でデシプラミンは測定感度以下であった。慢性投与実験終了時の血中濃度の実測値はイミプラミン、イミプラミン+デシプラミンがそれぞれ約 185, 285ng/ml であり、逆説睡眠の出現潜時は急性投与に比し有意に延長していた。これは血中濃度との直線的相関に矛盾しない。デシプラミンでは、急性実験後の推定値は約 36ng/ml、慢性実験後の実測値は約 163ng/ml であり、逆説睡眠の出現潜時は延長の傾向を示し、血中濃度との直線的相関に矛盾しない結果と思われた。アミトリプチリンでは、急性実験後の推定値はアミトリプチリン、アミトリプチリン+ノルトリプチリンがそれぞれ約 18, 25ng/ml、慢性実験後の実測値はそれぞれ約 17, 30ng/ml と血中濃度上蓄積がみられず、逆説睡眠の出現潜時は短縮を示し

た。これは Kupfer ら<sup>50)</sup>がうつ病患者に対してアミトリプチリン投与による終夜睡眠脳波を観察して、アミトリプチリン 50mg 投与では REM 睡眠百分率は44%減少し、100mg 投与では55%減少するが、200mg を投与したところ、2週目からは REM 睡眠百分率の減少率が50%以下になったのを観察し、アミトリプチリンによる REM 睡眠抑制効果は、長期投与の場合その初期に強いと報告しているのと一致する結果と思われる。クロミプラミンでは、急性実験後の推定値はクロミプラミン、クロミプラミン+デスメチルクロミプラミンがそれぞれ約 66, 74ng/ml、慢性投与後の実測値はそれぞれ約 615, 904ng/ml と血中濃度上著明な蓄積が認められたが、逆説睡眠出現潜時はかえって短縮を示した。これは血中濃度と臨床効果に曲線的相関を推定した Broadhurst ら<sup>40)</sup>の結果と一致する結果と思われた。いずれにしても、3環系抗うつ薬では逆説睡眠期の抑制が臨床的には REM プレッシャー<sup>3)</sup>となって、うつ状態の改善をもたらすものと推測された。

ところで、4環系抗うつ薬の一つであるミアンセリンはモノアミンのシナプス前部への再取り込み抑制作用をもたず、薬理学的性質においても抗レセルピン、抗コリン作用をもたず、作用の主体はシナプス前 $\alpha$ アドレナリン受容体阻害作用と抗ヒスタミン作用とされている<sup>51)</sup>。酒井ら<sup>52)</sup>はラットの慢性自発性脳波の長時間記録における覚醒・睡眠相の観察で、逆説睡眠時間はミアンセリンの 30mg/kg 以上で用量依存的に減少したと報告している。今回の実験では、ミアンセリンによる逆説睡眠期の減少は覚醒期の増加によって相対的にもたらされたものであるとも、一部は考えられる。血中濃度との関係においては、急性実験後の推定値は約 38ng/ml、慢性実験後の実測値は約 85ng/ml と慢性投与により蓄積が認められたが、逆説睡眠出現潜時は短縮を示した。これは血中濃度と相関しない結果と思われた。

4環系抗うつ薬のもう一つであるマプロチリンについては、Chen<sup>53)</sup>が REM 睡眠がマプロチリンによって抑制されたと報じている。

山口ら<sup>70)</sup>の以前の報告でも、マプロチリン 1mg/kg の急性投与では注射後4時間での微睡眠期の増加に1%水準で有意差を認め、2mg/kg 投与では逆説睡眠期が注射後2時間では1%水準で、注射後4時間においては5%水準で有意に減少しているが、3mg/kg 投与では逆説睡眠期が注射後2時間で5%水準で有意に減少しているにすぎず、必ずしも用量依存的に逆説睡眠期が抑制されているともいえない。この慢性実験では血中濃度の面からは、急性実験後の推定値はマプロチリン、マプロチリン+デスメチルマプロチリンがそれぞれ約 43, 52ng/ml、慢性実験後の実測値はそれぞれ約 75, 95ng/ml と血中濃度上は蓄積を示したが、逆説睡眠出現潜時は短縮を示し、血中濃度とは相関しない結果と思われた。

このように4環系抗うつ薬については、血中濃度の面からも3環系抗うつ薬とは異なる効果発現の作用機序を考える必要があると思われる。

抗精神病薬のスルピリドは、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体に選択的に阻害作用を示し、少量投与で抗うつ作用を示すとされているが、急性実験後の推定値は約 235ng/ml、慢性投与後の実測値は約 212ng/ml と蓄積を認めず、REM 睡眠出現潜時も変化を認めなかった。

以上のように、慢性投与では、急性投与時におけるようにシ

ナブス前部における 5-HT とノルアドレナリンの再取り込み抑制の比の順序と逆説睡眠抑制の強さの順序が一致するといった単純な関係は成立せず。さらに、血中濃度との相関をも考慮する必要があると思われ、3環系抗うつ薬では血中濃度測定に臨床的意義があると認められた。

## 結 論

抗うつ薬がその効果を現すには、一つには睡眠・覚醒リズムの改善に関与するものと考えられ、また、その効果を現すには、一般的に投与開始後1週間以上の期間が必要であるといわれているので、それらの機序を明らかにするために、脳内に慢性に電極を植え込んだネコについて、3環系・4環系抗うつ薬ならびにスルピリドの慢性投与の睡眠・覚醒周期に対する影響を検討し、以下の結果を得た。

1. 抗うつ薬の慢性投与では、急性投与に比し、イミプラミンで逆説睡眠期出現潜時の延長、デンプラミンで延長の傾向がみられた。クロミプラミンでは、逆説睡眠期出現潜時は短縮の傾向を示した。アミトリプチリンでは、逆説睡眠期出現潜時に変化はみられなかった。ミアンセリン、マプロチリンでは、逆説睡眠期出現潜時は短縮した。スルピリドでは、逆説睡眠期出現潜時に変化はみられなかった。

2. 急性投与では、逆説睡眠期出現潜時延長効果はミアンセリンとスルピリドを除き、シナプス前部での 5-HT とノルアドレナリンの再取り込み抑制効果の比の大きさの順序に一致したが、慢性投与では、一致しなかった。

3. 慢性投与後の血中濃度はイミプラミン、デンプラミン、クロミプラミンでは、著明な蓄積が認められ、ミアンセリン、マプロチリンでも、蓄積が認められた。しかし、アミトリプチリン、スルピリドでは、蓄積は認めなかった。

以上の結果は、イミプラミン、デンプラミンでは実験の血中濃度範囲内では、血中濃度と逆説睡眠期出現抑制との間に直線的相関、クロミプラミンでは、曲線的相関を示唆する結果であった。アミトリプチリンでは、血中濃度上蓄積は認められず、その逆説睡眠抑制は、長期投与によって慣れが生じるといふ報告に一致する結果と考えられた。ミアンセリン、マプロチリンについては、血中濃度と相関しない結果が得られ、スルピリドについては、血中濃度、逆説睡眠期出現潜時ともに変化がみられなかったことより、4環系抗うつ薬ならびにスルピリドの抗うつ効果の作用機序については逆説睡眠期の抑制作用以外の機序を今後検討すべきであると考えられた。

## 謝 辞

稿を終るにあたり、終始、御指導、御校閲を賜りました恩師山口成良教授に深く感謝の意を表します。更に統計処理について御助力を頂きました中村圭佐教授(福井大学教育学部心理学教室)、吉本博昭博士(富山市民病院精神科)、研究に対しての直接の御指導、御協力を頂きました伊藤達彦博士(福井県立精神科)、窪田三樹男医学士(厚生連高岡病院精神科)、清田吉和医学士(石川県立高松病院)ら共同研究者の方々に感謝いたします。また血中濃度の測定について御指導、御協力頂きました木戸日出喜博士、坂本宏医学士らの当教室生化学グループの諸兄、血中濃度の解析と注射薬の調製にご指導、ご協力頂いた横川弘一博士、市村藤雄教授(金沢大学医学部附属病院薬剤部)、ならびにネコの肝機能測定にご協力頂きました橋本琢磨教授(金沢大学医学部臨床検査医学)に感謝いたします。併せてスルピリド入手に協力と、三菱油化ビニールにて、その血中濃度を測定して頂いた藤沢薬品、薬物の提供に協力を頂いた、チバガイギー、三共製薬に謝意を表します。

なお、本研究の要旨は、1987年第17回日本脳波・筋電図学会学術大会

(京都)、1988年第18回日本脳波・筋電図学会学術大会(青森)、1989年第19回日本脳波・筋電図学会学術大会(岡山)、1990年第20回日本脳波・筋電図学会学術大会(東京)において報告した。

本研究の一部は、財団法人精神神経系薬物治療研究基金の研究助成金の交付を得て行われた。

## 文 献

- 1) Kupfer, D. J. & Foster, F. G.: Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression. *Lancet*, 2, 684-686 (1972).
- 2) Vogel, G. W., Traub, A. C., Ben-Horin, P. & Meyers, G. M.: REM deprivation. II. The effects on depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 18, 301-311 (1968).
- 3) Vogel, G. W., McAbee, R., Barker, K. & Thurmond, A.: Endogenous depression improvement and REM pressure. *Arch. Gen. Psychiatry*, 34, 96-97 (1977).
- 4) 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. *精神薬理*, 6, 781-789 (1984).
- 5) 古田寿一: 正常人の夜間睡眠に及ぼす三環系抗うつ薬(クロミプラミンおよびイミプラミン)の影響. *十全医会誌*, 94, 81-94 (1985).
- 6) Katz, M. M., Koslow, S. H., Maas, J. W., Frazer, A., Bowden, C. L., Casper, R., Croughan, J., Kocsis, J. & Redmond, E. Jr.: The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. *Psychol. Med.*, 17, 297-309 (1987).
- 7) 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 (1984).
- 8) 山口成良, 伊藤達彦, 清田吉和, 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についての比較研究. *精神薬療基金研究年報*, 16, 121-128 (1985).
- 9) 山口成良, 伊藤達彦, 清田吉和, 吉本博昭, 中村圭佐, 窪田三樹男: 4環系抗うつ薬のネコの睡眠・覚醒周期に及ぼす影響について. *精神薬療基金研究年報*, 17, 68-76 (1986).
- 10) 山口成良, 清田吉和, 久保田陽介, 木戸日出喜, 伊藤達彦, 吉本博昭, 中村圭佐, 窪田三樹男: ネコの睡眠・覚醒周期に対する抗うつ薬(3環系・4環系・スルピリド)の影響. *精神薬療基金研究年報*, 18, 248-256 (1987).
- 11) Yamaguchi, N., Ling, G. M. & Marczyński, T. J.: Recruiting responses observed during wakefulness and sleep in unanesthetized chronic cats. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 17, 246-254 (1964).
- 12) 安藤次郎: ネコの覚醒水準の変動と漸加反応(recruiting response)の関係について—主として電子計算機による解析—. *精神誌*, 70, 393-418 (1968).
- 13) 竹島俊雄: ネコの睡眠・覚醒機構に対する催眠薬(主に Nitrazepam および  $\gamma$ -Hydroxybutyric Acid)の影響について. *精神誌*, 73, 495-532 (1971).
- 14) 武内 徹: ネコの睡眠・覚醒機構に対する向精神薬の影響について. *精神誌*, 75, 424-459 (1973).

- 15) Jasper, H. H. & Ajmone-Marsan, C.: A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat, 1st ed., pl-70, The National Research Council of Canada, Ottawa, 1954.
- 16) Snider, R. S. & Niemer, W. T.: A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain, 1st ed., pl-130, The University of Chicago Press, Chicago, 1961.
- 17) Dement, W.: The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 10, 291-296 (1958).
- 18) Okuma, T., Fujimori, M. & Hayashi, A.: An electrographic study on the modification of the sleep cycle pattern by repeated arousal stimulation in both man and cats (The study on sleep, III). *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, 18, 63-77 (1964).
- 19) 吉本博昭: ネコの海馬律動波ならびに睡眠・覚醒周期に対する向精神薬 (主に Benzodiazepine 系薬物) の影響について. *十全医会誌*, 88, 452-487 (1979).
- 20) Preskorn, S. H. & Glotzbach, R. K.: A liquid chromatographic method for quantitating amitriptyline in brain tissue. *Psychopharmacology*, 78, 23-24 (1982).
- 21) 倉田孝一, 古田寿一, 木戸日出喜, 岸谷和之, 山口成良: 高速液体クロマトグラフィーによる3環系抗うつ薬脳内・血清内濃度の検討. *十全医会誌*, 95, 664-669 (1986).
- 22) Kurata, K., Kido, H., Hasegawa, M., Inoue, M. & Yamaguchi, N.: Serum levels of maprotiline and its adverse effects on depressed patients. *Jpn. J. Psychiatr. Neurol.*, 41, 247-254 (1987).
- 23) Bergmeyer, H. U., Kreutz, F. H., Pilz, W., Schmidt, F. W., Büttner, H., Lang, H., Rick, W., Stamm, D., Hillmann, G., Laue, D., Schmidt, E. & Szasz, G.: Recommendations of the German Society for Clinical Chemistry. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.*, 10, 281-291 (1972).
- 24) 堺 隆弘:  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP). *日本臨床*, 43 (秋期臨時増刊号), 167-170, (1985).
- 25) Keiding, R., Hörder, M., Gerhardt, W., Pitkänen, E., Tenhunen, R., Strömme, J. H., Theodorsen, L., Waldenström, J., Tryding, N. & Westlund, L.: Recommended Methods for the Determination of Four Enzymes in Blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 33, 291-306 (1974).
- 26) 岩原信九郎: 教育と心理のための推計学, 第14版, 241-243 頁, 日本文化科学社, 東京, 1971.
- 27) McCarley, R. W.: REM sleep and depression: common neurobiological control mechanisms. *Am. J. Psychiatry*, 139, 565-570 (1982).
- 28) 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).
- 29) 山口成良, 近沢茂夫, 安藤次郎, 竹島俊雄, 武内 徹: 睡眠・覚醒周期に対する抗うつ剤の影響. *精神薬療基金研究年報*, 2, 173-178 (1971).
- 30) Hill, S. Y., Reyes, R. B. & Kupfer, D. J.: Imipramine and REM sleep: cholinergic mediation in animals. *Psychopharmacology*, 69, 5-9 (1980).
- 31) 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).
- 32) Baldessarini, R. J.: Current status of antidepressants: clinical pharmacology and therapy. *J. Clin. Psychiatry*, 50, 117-126 (1989).
- 33) 融 道男, 清水浩光, 畑 典男: 抗うつ薬と脳内モノアミン. *臨精医*, 15, 1475-1486 (1986).
- 34) 岸谷和之: Clomipramine の脳内・血漿内濃度と 5-Hydroxytryptamine 代謝に関する研究. *十全医会誌*, 95, 797-812 (1986).
- 35) Glassman, A. H., Perel, J. M., Shostak, M., Kantor, S. J. & Fleiss, J. L.: Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch. Gen. Psychiatry*, 34, 197-204 (1977).
- 36) Walter, C. J. S.: Drug plasma levels and clinical effect. *Proc. R. Soc. Med.*, 64, 282-285 (1971).
- 37) Olivier-Martin, R., Marzin, D., Buschsenschutz, E., Pichot, P. & Boissier, J.: Concentrations plasmatiques de l'imipramine et de la desmethylimipramine et effet antidepressif au cours d'un traitement contrôlé. *Psychopharmacologia*, 41, 187-195 (1975).
- 38) Gram, L. F., Reisby, N., Ibsen, I., Nagy, A., Dencker, S. J., Bech, P., Petersen, G. O. & Christiansen, J.: Plasma levels and antidepressive effect of imipramine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 19, 318-324 (1976).
- 39) Silverman, J. J., Brennan, P. & Friedel, R. O.: Clinical significance of tricyclic antidepressant plasma levels. *Psychosomatics*, 20, 736-746 (1979).
- 40) Braithwaite, R. A., Goulding, R., Theano, G., Bailey, J. & Coppen, A.: Plasma concentration of amitriptyline and clinical response. *Lancet*, 1, 1297-1300 (1972).
- 41) Volmat, R., Bechtel, P., Allers, G., Vandel, B. & Vandel, S.: Mesure de la concentration plasmatique et effet antidépresseur de l'amitriptyline. *Thérapie*, 32, 309-319 (1977).
- 42) Coppen, A., Ghose, K., Montgomery, S., Rama Rao, V. A., Bailey, J., Christiansen, J., Mikkleson, P. L., Praag, H. M. van, Poel, F. van de, Minsker, E. J., Kozulja, V. G., Matussek, N., Kungkunz, G. & Jørgensen, A.: Amitriptyline plasma-concentration and clinical effect: a world health organisation collaborative study. *Lancet*, 1, 63-66 (1978).
- 43) Broadhurst, A. D., James, H. D., Della Corte, L. & Heeley, A. F.: Clomipramine plasma level and clinical response. *Postgrad. Med. J.*, 53 (Suppl. 4), 139-145 (1977).
- 44) Jones, R. B. & Luscombe, D. K.: Plasma concentrations of clomipramine and its N-desmethyl metabolite in depressive patients following treatment with various dosage regimes of clomipramine. *Postgrad. Med. J.*, 53 (Suppl. 4), 63-76 (1977).

- 45) 渡辺昌祐: 精神神経科領域における薬剤の血中濃度と臨床, 第1版, 162-176頁, 大日本製薬株式会社, 大阪, 1985.
- 46) Coppen, A., Gupta, R., Montgomery, S., Ghose, K., Bailey, J., Burns, B. & Ridder, J. J. de: Mianserin hydrochloride: a novel antidepressant. *Br. J. Psychiatry*, 129, 342-345 (1976).
- 47) Montgomery, S., McAuley, R. & Montgomery, D. B.: Relationship between mianserin plasma levels and antidepressant effect in a double-blind trial comparing a single night-time and divided daily dose regimens. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 5 (Suppl. 1), 71-76 (1978).
- 48) 山口成良, 清田吉和, 久保田陽介, 木戸日出喜, 伊藤達彦, 吉本博昭, 中村圭佐, 窪田三樹男: ネコの睡眠・覚醒周期に対する3環系抗うつ薬の慢性投与の影響. *精神薬療基金研究年報*, 19, 99-107 (1988).
- 49) 山口成良, 清田吉和, 久保田陽介, 木戸日出喜, 伊藤達彦, 吉本博昭, 中村圭佐, 窪田三樹男: ネコの睡眠・覚醒周期に対する4環系抗うつ薬の慢性投与の影響. *精神薬療基金研究年報*, 20, 141-149 (1989).
- 50) Kupfer, D. J., Spiker, D. G., Coble, P. & McPartland, R. J.: Amitriptyline and EEG sleep in depressed patients: I. Drug effect. *Sleep*, 1, 149-159 (1978).
- 51) 上岡利春, 酒井 豊: 新抗うつ薬 Mianserin の行動薬理学的研究. *日薬理誌*, 76, 533-547 (1980).
- 52) 酒井 豊, 松井嘉樹: Mianserin の中枢作用に関する神経化学的ならびに脳波学的研究. *日薬理誌*, 76, 479-493 (1980).
- 53) Chen, C. N.: The effect of maprotiline on rapid-eye movement (REM) sleep. *Br. J. Clin. Pract.*, Suppl. 7, 75-77 (1980).

**Comparative Study of Tricyclic and Tetracyclic Antidepressants on the Sleep-Wakefulness Cycle after Chronic Administration in Cats and Plasma Concentrations of Antidepressant Drugs** Yousuke Kubota, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, 102, 749—762 (1993)

**Key words** tricyclic antidepressant, tetracyclic antidepressant, sulphiride, chronic administration, sleep-wakefulness cycle

**Abstract**

Improvement of the disturbed sleep-wakefulness cycle is thought to be one of the mechanisms of the antidepressive effects of antidepressants. And it is widely accepted that it takes more than a week for the antidepressive effects of the antidepressants to be expressed. In order to make a neurophysiological interpretation of the clinical effects of antidepressants, the influences of tricyclic, tetracyclic antidepressants and sulphiride on the sleep-wakefulness cycle and rapid eye movement (REM) sleep latency after chronic administration (6 times subcutaneous injection at 24 hr intervals and one time intravenous injection 24 hr after the last subcutaneous injection) were studied by using cats with chronically implanted electrodes in the brain. The results of chronic administrations were compared with those of acute (one shot) intravenous administrations. In chronic administrations, REM sleep latency was prolonged by imipramine and tendency to prolongation was seen in desipramine. On the contrary, latency of REM sleep was reduced in maprotiline and mianserin, and tendency to reduction was seen in amitriptyline and clomipramine. In the acute administrations, the magnitude of the antidepressants REM sleep suppressing effect agreed with the relative degrees of serotonin and noradrenaline uptake in presynaptic cell membrane, with the exception of mianserin and sulphiride. But this relationship did not exist in chronic administrations. In imipramine, desipramine and clomipramine there were greater changes in REM sleep latency and a marked accumulation of plasma levels at the same time. So, investigations of the relationship between plasma levels and therapeutic effects were carried out. The result of imipramine and desipramine accorded with positive correlation, that of clomipramine accorded with curvilinear (inverted U) relationship. But there seemed to be no relationship in maprotiline and mianserin. There was no accumulation of plasma concentration in amitriptyline and sulphiride. The REM sleep suppressing effect of amitriptyline seemed to develop habituation after chronic administrations. Anyhow, it seemed that, in tricyclic antidepressants, suppression of REM sleep by the increase of spindling and slow-wave sleep gave rise to REM pressure and led to clinical improvement in the depressive state. Besides REM sleep suppressing effects, another mechanism must be considered regarding to the antidepressive effect of tetracyclic antidepressants and sulphiride.