

Comparative Study of Tricyclic and Tetracyclic Antidepressant on the Sleep-Wakefulness Cycle in Cats and the 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	http://hdl.handle.net/2297/8483

抗うつ薬(3環系・4環系・スリピリド)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)

清 田 吉 和

本研究は、抗うつ薬の睡眠・覚醒周期に与える影響と抗うつ効果との関係を明らかにすることを目的とした。脳内に慢性に電極を植え込んだネコに抗うつ薬を静注し、注射前後の覚醒期、微睡期、徐波睡眠期、逆説睡眠期の出現率、注射後の各期の出現潜時を算出し、統計学的検討を加えた。いずれの抗うつ薬でも薬物注射後に逆説睡眠の抑制がみられ、同時に3環系抗うつ薬では徐波睡眠の増加が見られ、4環系抗うつ薬とスリピリドでは、微睡期と覚醒期の増加が相対的に生じていた。各薬物の1mg/kg投与における薬物注射後、最初の逆説睡眠期が出現するまでの逆説睡眠出現潜時は、ミアンセリンとスリピリドを除いて、神経シナプス前部でのセロトニン再取り込み抑制効果と、ノルアドレナリン再取り込み抑制効果との比の大きさの順序に一致した。3環系抗うつ薬クロミプラミン、4環系抗うつ薬、およびスリピリドにおいては、逆説睡眠期の抑制は量依存的傾向が見られた。これらの抗うつ薬による逆説睡眠期の減少が、REMプレッシャーの増大を生じ、臨床的な抗うつ効果をもたらすものと想定された。また、麻酔ネコでの薬物急性投与時における、薬物の血行動態を推定するための基礎実験では、各種の抗うつ薬静注後の薬物の血中濃度の時間的推移は、薬物速度論的に2-コンパートメントモデルもしくは3-コンパートメントモデルに合致し、各薬物ごとの平均逆説睡眠出現潜時における薬物の血中濃度は、クロミプラミンを除いて、測定可能な範囲内であろうと推定された。

Key words 3環系抗うつ薬, 4環系抗うつ薬, スリピリド, 逆説睡眠抑制効果, 睡眠・覚醒周期

躁うつ病において睡眠障害は、その基本症状のひとつであり、抗うつ薬がその効果を表すのは、睡眠障害の改善にあずかるためとも考えられる。抗うつ薬の生理学的メカニズムのひとつとして、逆説睡眠(paradoxical sleep, rapid eye movement sleep, REM睡眠)の抑制、ないし遮断(REM sleep deprivation)¹⁾がいわれており、3環系抗うつ薬のイミプラミン、クロミプラミンは逆説睡眠出現潜時(REM潜時)を延長させ、かつREM睡眠時間を短縮させる²⁾。またKupferら³⁾は1972年以来、うつ病では入眠後REM睡眠が早く出現しやすい(REM潜時短縮)ことに注目している。Vogelら⁴⁾はREM睡眠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断眠療法を行っている。そしてその効果は、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-反応相関があると報告した⁵⁾。近年、4環系抗うつ薬も臨床に使用され、睡眠との関係も報告されている⁷⁾。そこで、従来よりうつ病の治療に対して用いられてきたスリピリドについても、睡眠・覚醒周期に対してどのような効果があるかを、3環系抗うつ薬、4環系抗うつ薬と合わせて比較検討することを目的として本研究を行い、その血中濃度についても検討した。

対象および方法

1. 睡眠実験の動物処理

実験にはよく馴れた成熟ネコ23匹を用いた。電極の植え込み手術、および実験手続きの概要はYamaguchiら⁸⁾、安藤¹⁰⁾、竹島¹¹⁾、武内¹²⁾に記載された方法で行い、皮膚切開の場合には、さらにカルボカインによる局所麻酔を行った。記録用皮質電極としては直径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部の後頭結節の直前にそれぞれねじ電極を植え込んだ。深部電極には、ステンレス鋼ルンバル針(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)を焼き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

平成5年7月19日受付, 平成5年11月15日受理

Abbreviations: ASG, anterior sigmoid gyrus; L. MRF, left midbrain reticular formation; PSG, posterior sigmoid gyrus; R. CL, right nucleus centralis lateralis; R. DHIPP, right dorsal hippocampus; REM, rapid eye movement; REM期, 逆説睡眠期; REM睡眠, 逆説睡眠; REM潜時, 逆説睡眠出現潜時; 生食, 生理食塩水; 徐波睡眠期, 紡錘波・徐波睡眠期; ステージ, 睡眠・覚醒期; 筋注, 筋肉内注射

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。導出のみの部位として、右側背側海馬 (right dorsal hippocampus, R. DHIPP) に植え込んだ。これらの深部電極の挿入には Jasper ら¹³⁾、および Snider ら¹⁴⁾ のアトラスにより計測を行い、東大脳研式脳定位固定装置を用いて行った。その際、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 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細い7芯のビニール被覆線の先端を露出し、そこ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方皮下および両側後頸部筋肉内に留置した。以上全ての電極からの導線をウィンチェスター (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。実験の際にはこのプラグに脳波計と連結されているソケットを装着した。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で誘導した。

2. 脳波記録

無拘束状態での慢性実験は手術の影響などの全身状態を考慮し、術後2週間以上の経過のちに行った。実験は、ほぼ遮音された薄暗い、冷暖房の調節の効く部屋でなされた。動物はシールドルーム内の観察箱内に入れられ、その前面には一方向性のガラスが、実験中の動物の行動を観察するために設置された。実験中の動物は、記録および刺激のための1本に束ねられたリード線が頭部に接続されているが、観察箱内を自由に移動しうる状況におかれた。また同一ネコを繰り返して使用する際には、少なくとも1週間以上の間隔を置くようにした。また動物の睡眠・覚醒サイクル¹⁵⁾を考慮し、常に正午前後に実験を開始するようにして、同時に充分量の食事を摂っていることを確認した。記録は前述したごとく皮質および深部脳波、眼球運動、筋電図、呼吸および心電図のポリグラム記録とした。これらは14素子インク書き脳波計 EEG 4142 (日本光電、東京) を用い、1.5cm/sec の紙送り速度にて記録した。動物が観察箱内に入れられ、まず最初の紡錘波が出現してからの2時間を薬物投与前の観察期間とし、続いて薬物を投与し、その後の4時間もしくは6時間にわたり、行動面の観察なども併行しながら連続ポリグラム記録を遂行した。漸増反応観察のための視床核 (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。

3. ネコの睡眠・覚醒状態と脳波

ネコの睡眠・覚醒状態については Yamaguchi ら⁹⁾ や、竹島¹¹⁾、Dement ら¹⁰⁾ の詳細な分類を参考としたが、かなり煩雑であるために、実際には武内¹²⁾、Okuma ら¹⁷⁾ の記載に基づき、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) 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。動物は行動面上安静であるか、落ち着いていないかのどちらかであり、その皮質脳波では低振幅速波が出現し、背側海馬脳波では4c/s前後の θ 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にて閉眼しているが、時には一過性に開眼することもある。皮質脳波上は5~6c/s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 θ 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 (徐波睡眠期) では、動物はうづ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坐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13c/s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 (REM 期) における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攣縮 (twitching) と急速眼球運動 (rapid eye movement) が特徴的である。皮質脳波は覚醒時脳波に類似し低振幅速波化する。海馬脳波には律動性 θ 波が連続的に出現するが、吉本¹⁸⁾ 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とは異なる。

4. 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)、アミトリプチリン (amitriptyline) といわれる4環系抗うつ薬のマプロチリン (maprotiline)、ミアンセリン (mianserin)、および抗うつ効果のある薬物としてスルピリド (sulpiride) を使用した。また対照として生理食塩水 (生食) を用いた。これらはいずれも大腿部内側の伏在静脈より投与した。薬物の投与量は日常の臨床で使用される量に近いものとし、1 mg/kg を基本とした。しかし薬物の影響を明確に捉えるためにミアンセリンについては0.5mg/kg、マプロチリンについては2mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、クロミプラミンについては0.2mg/kg、0.5mg/kg、の投与量での実験も行った。スルピリドについてはうつ病治療効果のある量を指標とし、3mg/kg の投与量実験も行った。生食は NaCl として1mg/kg の投与とし各薬物の同一投与量での実験例数は5~6例とし、生食のみ10例とした。

5. 採血実験

成熟ネコ11匹を用いて24時間にわたる薬物の血中濃度を測定し、標準代謝曲線を求めた。ペントバルビタール 35~38mg/kg の、腹腔内注射による麻酔下で、薬物注射後2分、3分、5分、7分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間においてヘパリン洗浄注射筒、試験管を用い、各2.5mlの採血を行い、血清を遠心分離後凍結保存し、高速液体クロマトグラフィー法¹⁹⁾により血清内濃度を測定した。測定は各薬物につき、1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg の投与量でそれぞれ4~6例実施し、必要に応じて2mg/kg、4mg/kg での測定も行った。薬物は動物の大腿伏在静脈より20秒間につき1mg/kg の速度で注射し、外頸静脈より採血を行った。またクロミプラミン 0.2mg/kg 投与での睡眠実験に際しては、実験終了後に採血を行い血清内濃度を測定した。

6. 統計処理

ネコの睡眠・覚醒周期を既述のごとく覚醒期、微睡期、徐波睡眠期、REM 期の4期に大別し、薬物注射前2時間に対応させて注射後も2時間ごとに集計し、これらを時間条件として注射前、注射後2時間、4時間、6時間、8時間とした。比較には各時間条件における睡眠・覚醒期 (ステージ) の出現率を角変換し、分散分析と Ryan の法²⁰⁾による t 検定を用いた。また各薬物注射後、各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について比較し検定を行った。

成 績

1. 睡眠・覚醒周期に対する抗うつ薬の影響

抗うつ薬注射前のネコの睡眠・覚醒周期には個体差があり、同一個体においても実験日による差異がみられるが、通常の実験日においては紡錘波が出現しはじめてからの最初の2時間中に、覚醒期からREM期に至る経過を2~4回繰り返すのが通例である。

1. 生食の影響

図1は生食をNaClとして1mg/kg静注前後の睡眠・覚醒周期を、特定個体の結果ではなく5匹からなる群として、注射前2時間および注射後4時間の経過を、横軸を1時間としてグラフに示したものである。その推移を見ると、注射前では特定のステージに集まることはない。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、その後は特定のステージに集まることはない。

2. デンプラミンの影響

図2はデンプラミン1mg/kg静注前後の睡眠・覚醒周期を示したものである。注射後約15分頃から50分頃まで続く徐波睡眠期の出現が目立つと、REM期の減少が認められる。

3. イミプラミンの影響

イミプラミン1mg/kgの静注前後の睡眠・覚醒周期の推移を見ると、注射前では特定のステージに集まることはないが、注射後は5分頃から1時間30分頃まで続く徐波睡眠期が特徴的

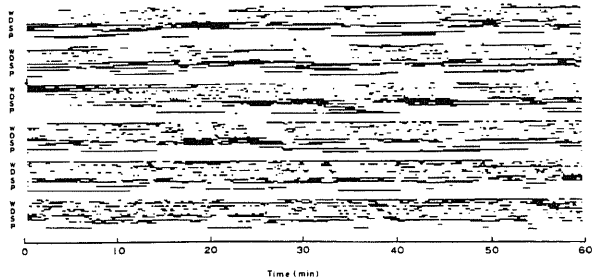


Fig. 1. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 4 hr after the intravenous injection of saline (NaCl 1 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow (↓) indicates the injection of drug. Abbreviations for this and following illustrations: W, wakefulness; D, drowsiness; S, spindling and slow-wave sleep; P, paradoxical sleep.

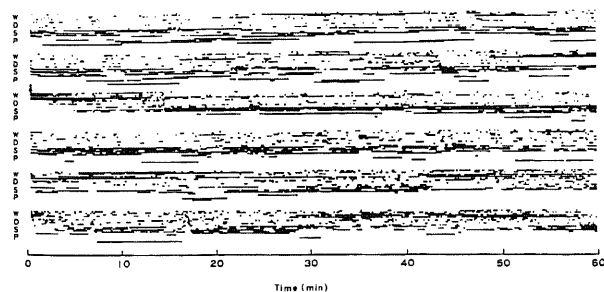


Fig. 2. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 4 hr after the intravenous injection of desipramine (1 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow (↓) indicates the injection of drug.

である。REM期は1個体で約1時間前後に第1回目が出現し、2時間以内に全個体で第1回目が出現した。2時間以後も徐波睡眠期の出現が多いがその他のステージも見られ、群としてはばらつきが認められるようになる。

4. アミトリプチリンの影響

イミプラミンの場合と同様に徐波睡眠期の出現が顕著である。しかしイミプラミンと異なり、注射後3時間、4時間目に至っても徐波睡眠期の出現が多い。第1回目のREM期は1時間以内に1個体で見られ、2時間目に2個体、3時間目に全個体で認められた。

5. クロミプラミンの影響

3環系抗うつ薬のクロミプラミン1mg/kg静注前後の睡眠・覚醒周期をみると、注射後約4時間にわたって著明な徐波睡眠期の持続と増加が認められ、かつREM期の出現は抑制されている。5個体のうち2個体が、5時間50分前後で、第1回目のREM期の出現が見られたが、残りの3個体では、注射後6時間の観察期間中に、REM期の出現は認められなかった。図3は注射量を減らしクロミプラミン0.5mg/kgとした時の、8時間にわたっての睡眠・覚醒周期を示している。1mg/kgの場合と同様に、薬物注射後4時間にわたり、著明な徐波睡眠期の持続と増加が認められ、REM期の出現は注射後4時間の間には見られず、8時間の観察期間中にも5個体中4個体にのみ

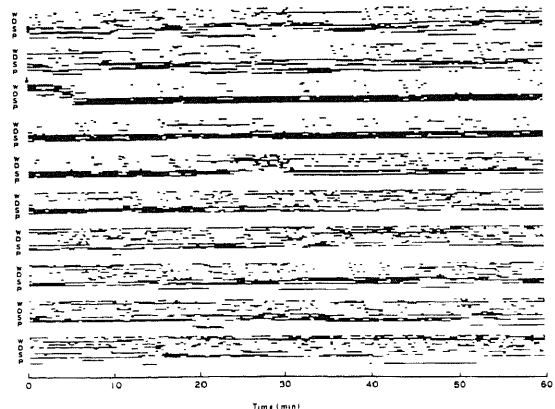


Fig. 3. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 8 hr after the intravenous injection of clomipramine (0.5 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow (↓) indicates the injection of drug.

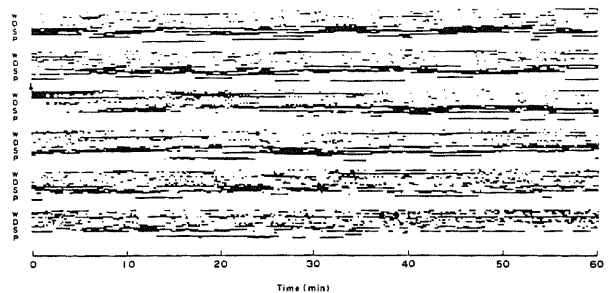


Fig. 4. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 4 hr after the intravenous injection of maprotiline (1 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow (↓) indicates the injection of drug.

見られた。

6. マプロチリンの影響

図4は4環系抗うつ薬のマプロチリン 1mg/kg 静注前後の睡眠・覚醒周期を示したものである。3環系抗うつ薬投与の場合と異なり、注射後に特定のステージに集中することはなく、注射後2時間から4時間にわたって各ステージ間の移行が頻繁に見られる。第1回目のREM期は、5個体ともに注射後1時間以内に出現している。

7. ミアンセリンの影響

図5は同じく4環系抗うつ薬のミアンセリン 1mg/kg 投与の場合であるが、注射前に比し、注射後時間の経過とともに覚醒期に集中してゆく傾向が認められる。

8. スルピリドの影響

図6はスルピリド 3mg/kg 静注前後の睡眠・覚醒周期を示したものである。注射前に比し、注射後は時間の経過とともに覚醒期が持続する傾向が見られる。第1回目のREM期は、5個体全てにおいて注射後1時間以内で出現している。

II. 各ステージの出現率から見た抗うつ薬の影響

各薬物の投与量別の2時間ごとの各ステージの出現率の平均と標準偏差は図7~12に示した。

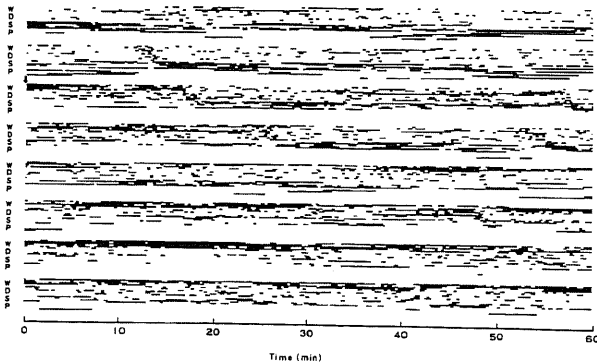


Fig. 5. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 6 hr after the intravenous injection of mianserin (1 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow (\downarrow) indicates the injection of drug.

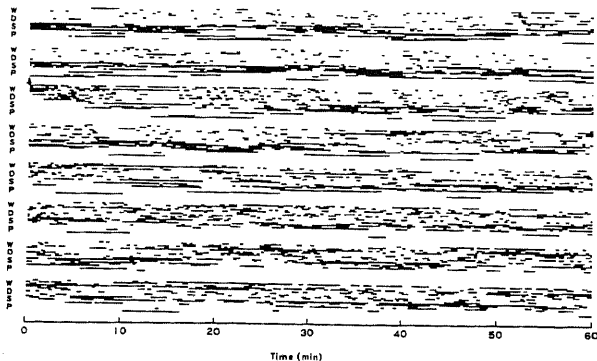


Fig. 6. Plotting of the sleep-wakefulness cycle during 2 hr before and 6 hr after the intravenous injection of sulpiride (3 mg/kg) in cats. The results of 5 experiments are summarized in one diagram. The arrow (\downarrow) indicates the injection of drug.

1. 生食の場合

図7は生食をNaClとして1mg/kg投与した10例についての投与前後の各ステージの出現率を示したものである。各ステージの出現率を時間条件ごとに比較を行ったが、生食の投与前後で各ステージの出現率に有意な変化は見られなかった。

2. デシプラミンの場合

図8はデシプラミン 1mg/kg 投与の場合の各ステージの出現率を示したものである。時間条件によって各ステージの出現率に差異が認められる。もっとも明確な変化はREM期の減少であり、注射後2時間および4時間において注射前と比較して1%水準で有意に減少している。

3. イミプラミンの場合

各ステージの出現率を平均し、時間条件について比較を行う

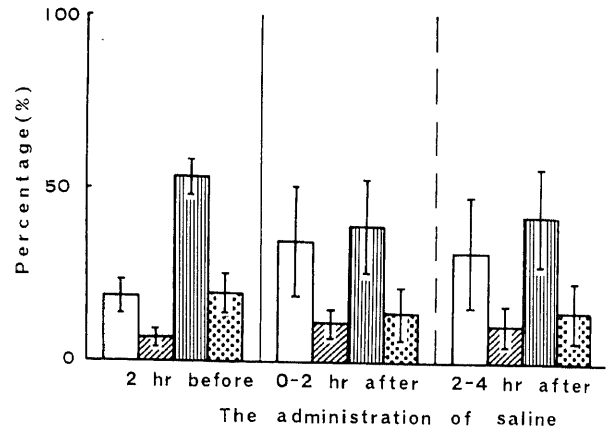


Fig. 7. Graphic representation of the mean of percentage of wakefulness, drowsiness, spindling and slow-wave sleep, and paradoxical sleep stages during 2 hr before (control) and 4 hr after the application of saline (NaCl 1 mg/kg) in 10 experiments. Symbols for this and following illustrations: □, wakefulness; ▨, drowsiness; ▩, spindling and slow-wave sleep; ▤, paradoxical sleep. Vertical bars (1) indicate mean \pm S.E.M.

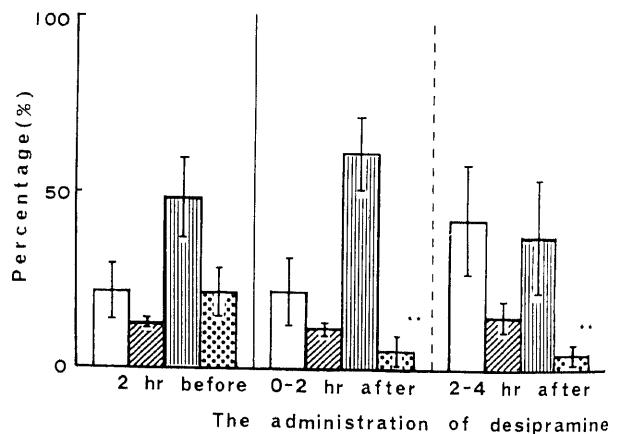


Fig. 8. Graphic representation of the mean of percentage of wakefulness, drowsiness, spindling and slow-wave sleep, and paradoxical sleep stages during 2 hr before (control) and 4 hr after the application of desipramine (1 mg/kg) in 6 experiments. Vertical bars (1) indicate mean \pm S.E.M. * p < 0.05; ** p < 0.01 vs. 2 hr before the applications of drugs.

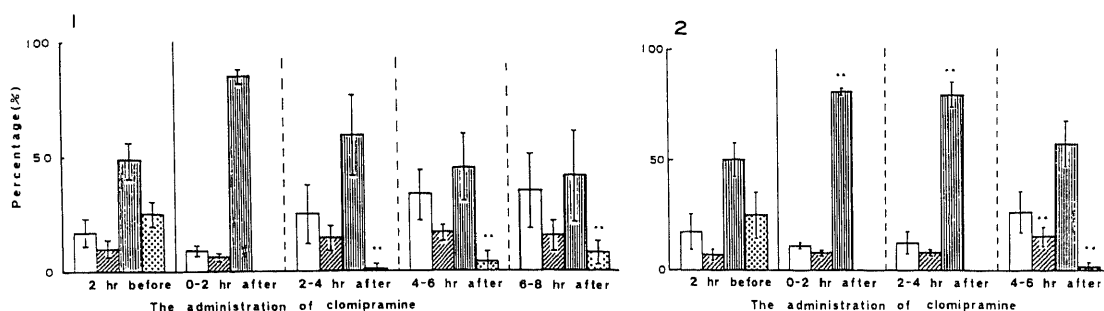


Fig. 9. Graphic representation of the mean of percentage of wakefulness, drowsiness, spindling and slow-wave sleep, and paradoxical sleep stages during 2 hr before (control) and 8 or 6 hr after the application of 0.5 mg/kg (1) or 1 mg/kg (2) clomipramine in respective 6 experiments. Vertical bars (I) indicate mean \pm S.E.M. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ vs. 2 hr before the applications of drugs.

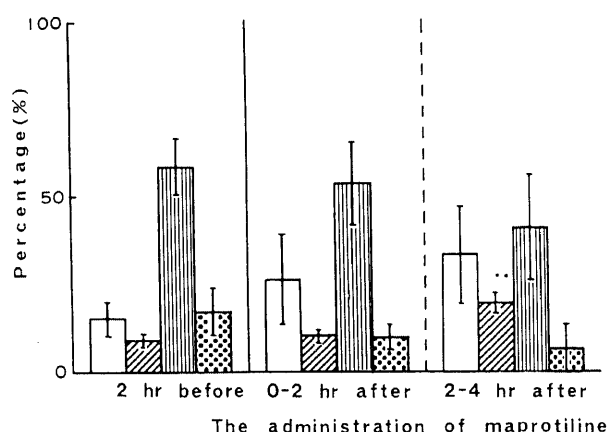


Fig. 10. Graphic representation of the mean percentage of wakefulness, drowsiness, spindling and slow-wave sleep, and paradoxical sleep stages during 2 hr before (control) and 4 hr after the application of maprotiline (1 mg/kg) in 6 experiments. Vertical bars (I) indicate mean \pm S.E.M. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ vs. 2 hr before the applications of drugs.

と、時間条件によって各ステージの出現率に明確な差異が認められる。最も顕著な変化は、注射後2時間での徐波睡眠期の増加であり、注射前および注射後4時間と比較して、1%水準で有意に出現率が高い。しかし注射後4時間では減少し、注射前と有意差のない出現率となっている。REM期は注射後2時間で減少し、4時間以後回復した。覚醒期は注射後6時間で有意に増加している。

4. アミトリプチリンの場合

各ステージの出現率を時間条件ごとに比較した。注射後の著しい変化は徐波睡眠期の有意な増加であり、注射後4時間においても、注射前より出現率が高く、イミプラミンに比し徐波睡眠期の増加効果の持続が長い。REM期は注射後約2時間で減少、4時間では注射前に比して増加を示した。これらはそれぞれ1%水準および5%水準で有意差が認められた。

5. クロミプラミンの場合

図9はクロミプラミン1mg/kgと0.5mg/kg投与前後の各ステージの出現率を示したものである。1mg/kgの投与では、徐波睡眠期は注射後4時間まで約80%と有意な増加を示し、この間、REM期の出現は見られない。注射後4時間から6時間にかけては、徐波睡眠期の出現率は注射前に比しやや多い傾向に

とどまるが、REM期の出現は有意に抑制されている(1%水準)。また微睡眠も増加を示す。クロミプラミンについては、全例にREM期の出現を見るまで薬物投与量を減じ、0.5mg/kg、0.2mg/kg投与量での実験も行った。0.5mg/kgでは徐波睡眠期の増加は注射後2時間でみられ(5%水準で有意)、REM期は注射後8時間の経過にわたり減少している(1%水準で有意)。0.2mg/kgの投与においても、注射後に徐波睡眠期の増加、REM期の減少の傾向は同様にみられ、注射後2時間では徐波睡眠期が有意に増加し(1%水準)、REM期は注射後4時間まで有意に減少している(1%水準)。

6. マプロチリンの場合

マプロチリン1mg/kg静注前後の各ステージの出現率を比較してみると、図10に示したごとく、徐波睡眠期とREM期が注射後に減少傾向を示し、覚醒期は増加傾向を示すが、統計学的には有意な変化とは言えず、注射後2~4時間での微睡眠の増加にのみ有意差(1%水準)を認めた。マプロチリン2mg/kg投与ではREM期が注射前に比し注射後2時間では1%水準で、注射後4時間では5%水準で有意に減少している。3mg/kgの投与では注射前後の各ステージの出現率の差は著明ではなく、注射後2時間でREM期が5%水準で減少しているにすぎなかった。マプロチリンの投与量をさらに増量した5mg/kgの投与では、1mg/kg投与での傾向が著明になり、覚醒期は注射後4時間、6時間で増加し、徐波睡眠期は注射後6時間で減少し、REM期は注射後2時間、4時間、6時間で減少しそれぞれ1%水準で有意であった。また微睡眠は注射後2時間および注射後4時間で1%水準で有意に増加していた。

7. ミアンセリンの場合

図11はミアンセリン0.5mg/kgと1mg/kg静注前後の各ステージの出現率を示したものであるが、注射後は経時的に覚醒期が増加し、徐波睡眠期が減少し、REM期も減少している。1mg/kg投与では0.5mg/kg投与での効果が強められ、覚醒期が注射前に比し、注射後2時間、4時間、6時間と経過するに従い、5%または1%水準の有意差をもって次第に増加を示している。これに対し、徐波睡眠期は減少傾向を示し、注射後4時間、6時間では1%水準での有意な減少を示している。REM期は注射前2時間に比し、注射後2時間、4時間、6時間ともに1%水準で有意に減少している。

8. スルピリドの場合

図12はスルピリド1mg/kgと3mg/kg静注前後の各ステージの出現率を示したものである。スルピリド1mg/kgの投与で

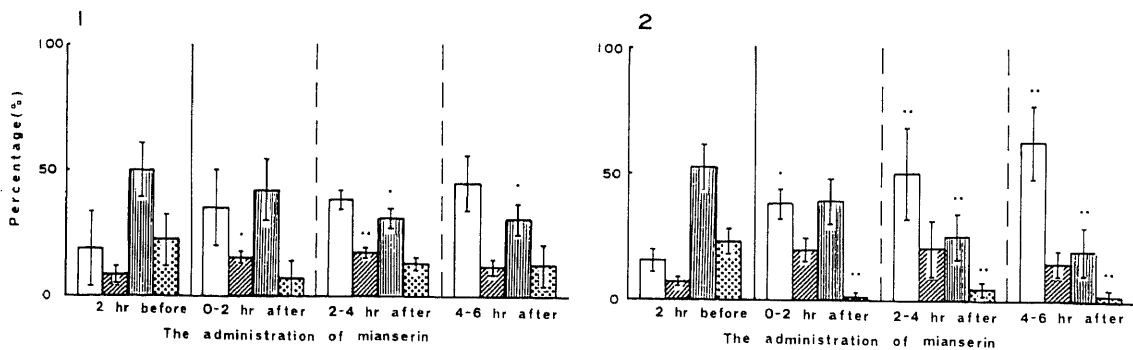


Fig. 11. Graphic representation of the mean percentage of wakefulness, drowsiness, spindling and slow-wave sleep, and paradoxical sleep stages during 2 hr before (control) and 6 hr after the application of 0.5 mg/kg (1) or 1 mg/kg (2) of mianserin in respective 6 experiments. Vertical bars (I) indicate mean \pm S.E.M. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ vs 2 hr before the applications of drugs.

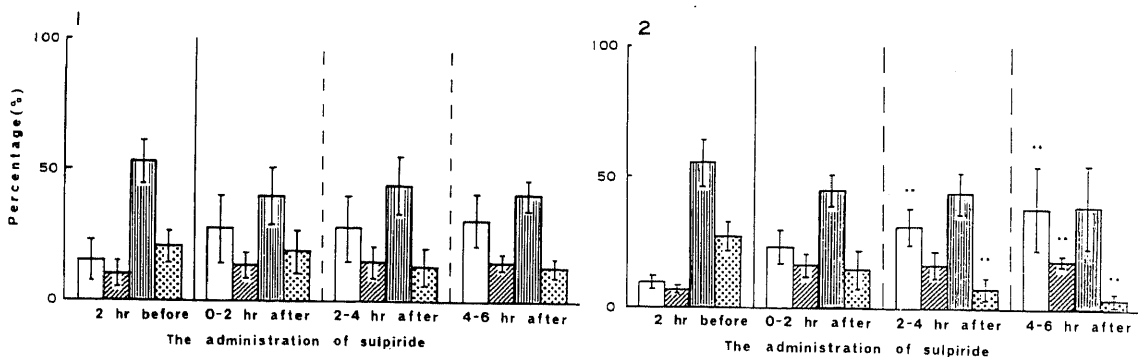


Fig. 12. Graphic representation of the mean percentage of wakefulness, drowsiness, spindling and slow-wave sleep, and paradoxical sleep stages during 2 hr before (control) and 6 hr after the application of 1 mg/kg (1) or 3 mg/kg (2) of sulpiride in respective 6 experiments. Vertical bars (I) indicate mean \pm S.E.M. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ vs. 2 hr before the applications of drugs.

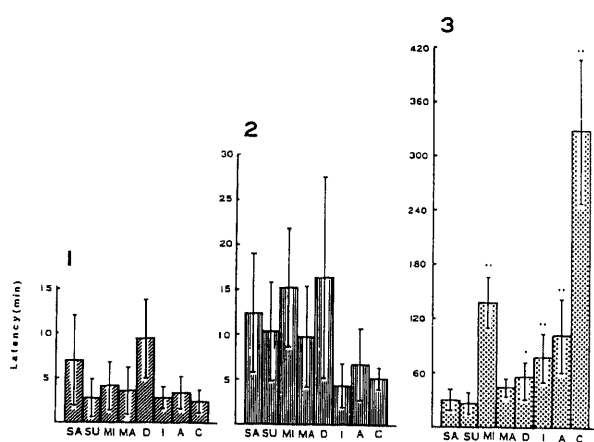


Fig. 13. Graphic representation of mean latency of appearance of each stage of drowsiness (1), spindling and slow-wave sleep (2), and paradoxical sleep (3) following a single administration of 1 mg/kg of saline (SA), mianserin (MI), maprotiline (MA), desipramine (D), imipramine (I), amitriptyline (A) and of 0.5 mg/kg of clomipramine (C) and of 3mg/kg of sulpiride (SU) in respective 6 experiments. Vertical bars (I) indicate mean \pm S.E.M. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ vs. 2 hr before the applications of each drugs.

は、注射前後で各ステージの出現率に差はないが、3mg/kg の投与では経時的に覚醒期が増加し REM 期が減少を示し、注射後 4 時間、6 時間では 1% 水準で有意である。また注射後 6 時間では微睡期も有意に増加している。

Ⅲ. 各ステージの出現潜時からみた抗うつ薬の影響

図 13 は各薬物注射後、各睡眠期がはじめて出現するまでの出現潜時を示したものである。スルピリドは 3mg/kg、クロミプラミンは 0.5mg/kg、他の薬物は 1mg/kg を静注したものである。微睡期、徐波睡眠期においては各薬物間に出現潜時の差はみられなかった。REM 潜時の平均値と標準偏差は、生食が 29.5 ± 12.7 分、抗うつ薬のなかではスルピリドがもっとも短くて 26.0 ± 12.5 分、次いでマプロチリンが 44.7 ± 10.6 分、次いでデンプラミン 56.8 ± 25.5 分、イミプラミン 79.4 ± 25.6 分、アミトリプチリン 102.8 ± 28.5 分、ミアンセリン 138.6 ± 27.9 分、クロミプラミン 328.7 ± 79.1 分の順であり、生食に比しスルピリド、マプロチリンでは差はなかったが、デンプラミンで 5%、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 1% 水準で有意差が認められた。特にクロミプラミンの 5 時間以上という数値はきわだった値であり、他の薬物との間にも 1% 水準で有意差を認めた。

Ⅳ. 各薬物の 1 回投与時の血中濃度

抗うつ薬を 1mg/kg ~ 6mg/kg を静注したあとの血中濃度

の時間的経過を24時間にわたり追ってみた。図14は3環系抗うつ薬のイミプラミン、図15はデンプラミン、図16はアミトリプチリンの血中濃度を示してある。図17は4環系抗うつ薬のマプロチリンを、図18には同じく4環系抗うつ薬のミアンセリンを、図19はスルピリドのものである。残余法²¹⁾²²⁾による薬物動態学的パラメーターは、表1および表2に表示した。その結果それぞれの薬物の血中濃度は、

$$C_p(t) = A \cdot \exp^{-(\alpha \cdot t)} + B \cdot \exp^{-(\beta \cdot t)} + C \cdot \exp^{-(\gamma \cdot t)}$$

$$C_p(t) = A \cdot \exp^{-(\alpha \cdot t)} + B \cdot \exp^{-(\beta \cdot t)}$$

の式に従って減少し、イミプラミン、クロミプラミン、ミアンセリン、スルピリドは3-コンパートメントモデル²¹⁾ (A, B, C,

α, β, γ はハイブリッドコンスタントと呼ばれ、A はセントラルコンパートメント、例えば血中。B は対組織中分布の速やかな成分、例えば筋肉。C は対組織中分布の緩慢な成分、例えば脂肪。 α, β, γ は A, B, C の傾き。)を示し、デンプラミン、アミトリプチリン、マプロチリンは2-コンパートメントモデル (A はセントラルコンパートメント、B は緩慢な成分。)に適合した。クロミプラミン 0.2mg/kg 投与6例で行った6~7時間後の血中濃度は、いずれも1~3 ng/mlであり、存在は確かめられたが測定感度以下であった。各薬物の1mg/kg投与での、平均REM潜時における各薬物の血中濃度はイミプラミンで約150ng/ml、デンプラミンで約190ng/ml、アミトリプチリンで約70ng/ml、クロミプラミンで約50ng/ml以下、マプロチリンで約110ng/ml、ミアンセリンで約90ng/ml、スルピリドで約500ng/mlと推定された。

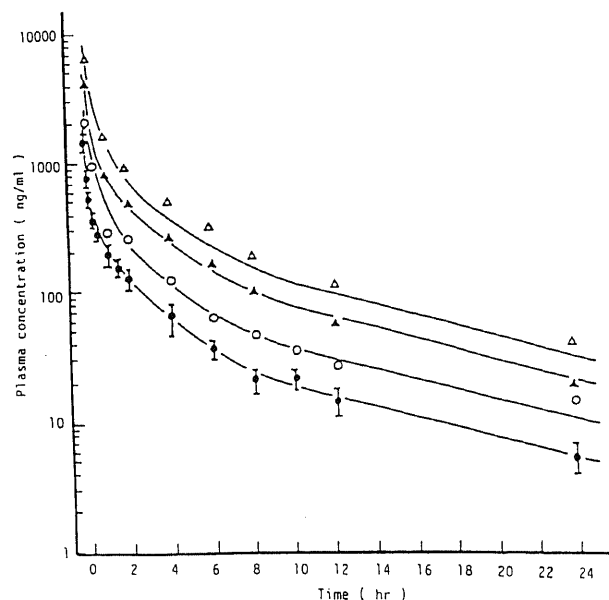


Fig. 14. Plasma concentration-time courses of imipramine in cats following an intravenous injection. Concentrations of imipramine injected: ●, 1 mg/kg (mean ± S.E.M., n=5); ○, 2 mg/kg; ▲, 4 mg/kg; △, 6 mg/kg (mean, n=3).

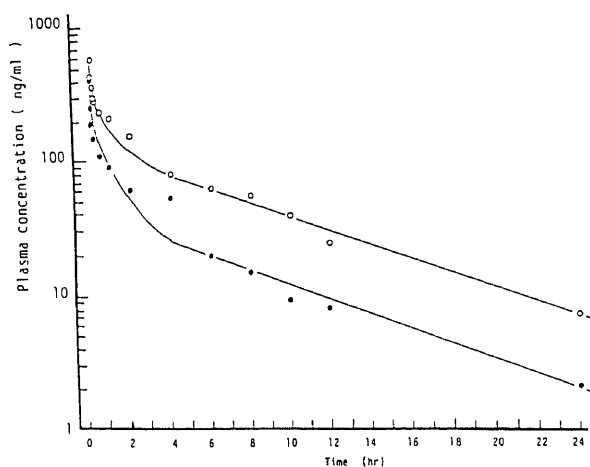


Fig. 16. Mean plasma concentration-time courses of amitriptyline in cats following an intravenous injection. Concentrations of amitriptyline injected: ●, 1 mg/kg; ○, 3 mg/kg (mean, n=3).

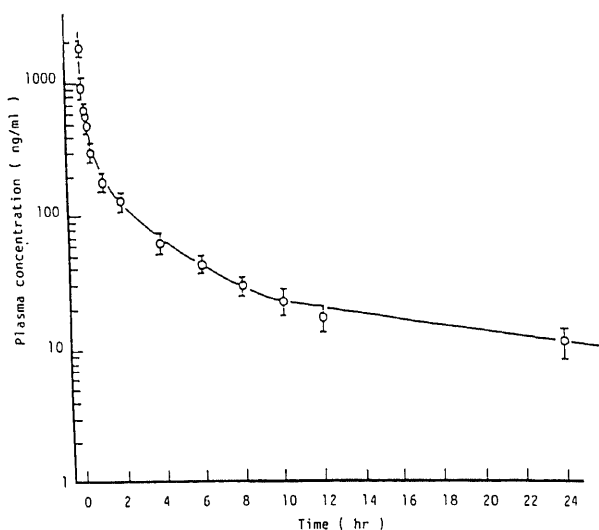


Fig. 15. Plasma concentration-time course of desipramine in cats following a 1 mg/kg intravenous injection. Vertical bars indicate mean ± S.E.M. (n=5).

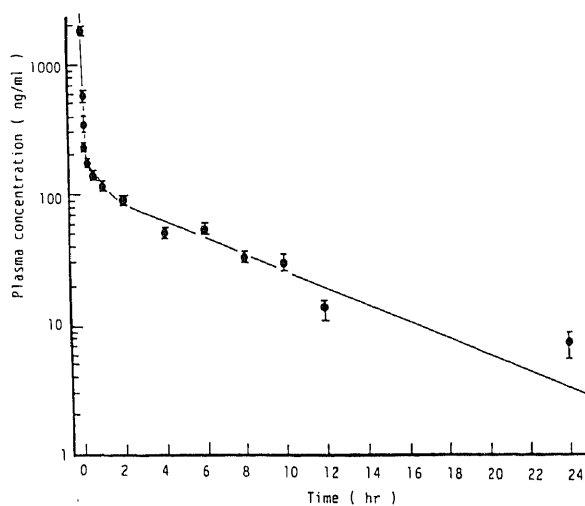


Fig. 17. Plasma concentration-time course of maprotiline in cats following a 1 mg/kg intravenous injection. Vertical bars indicate mean ± S.E.M. (n=5).

考 察

抗うつ薬の睡眠・覚醒周期におよぼす影響については多数の報告があるが、動物に関するものは大量腹腔内投与での報告が多い。Wallach ら²³⁾はネコについて10~15mg/kg という大量の抗うつ薬を用い、24時間にわたる脳波記録を行って睡眠・覚醒周期に及ぼす影響を検討したが、いずれの抗うつ薬でもREM期の抑制が顕著であり、薬物相互間の差異を明らかにしていない。Scherschlicht ら²⁴⁾は臨床使用量に近い量での腹腔内投与をネコに行い、3環系、4環系抗うつ薬での用量依存的なREM睡眠の抑制を観察しているが、睡眠・覚醒周期の判定は1分ごとであり、最少3例での注射後6時間全体での平均値を用いているためか、REM睡眠以外の睡眠期には無関係としている。一連の今回の研究においては静注法を採用し、かつ日常の臨床使用量に相当する少量投与を行うことによって、各

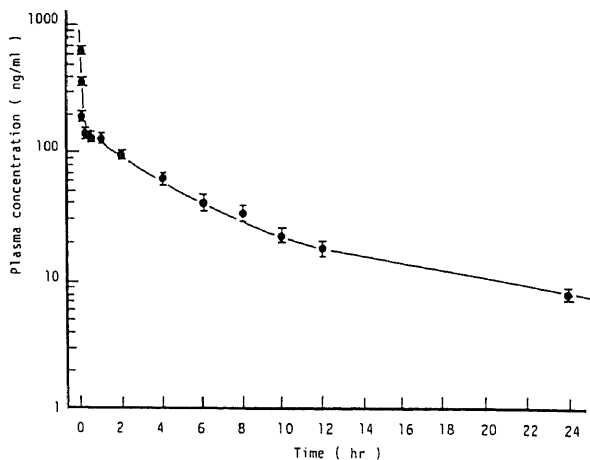


Fig. 18. Plasma concentration-time course of mianserin in cats following a 1 mg/kg intravenous injection. Vertical bars indicate mean \pm S.E.M. (n=5).

種の抗うつ薬の睡眠・覚醒周期に及ぼす影響を明らかにすることができたと思われる。すなわち、REM期の抑制はいずれの抗うつ薬においてもみられたが、3環系抗うつ薬においては、薬物投与後のREM潜時の延長とREM期の出現率の減少がみられ、徐波睡眠期の出現率の増加が特徴的であった。しかもこれらの薬物の効果の強度には差異がみられ、デンプラミンで弱く、クロミプラミンで最も強かった。スルピリドおよび4環系抗うつ薬は、いずれも薬物投与後のREM期の出現を多少なりとも減少させたが、REM潜時の延長を示したのはミアンセリンのみであり、薬物投与後の経時的な覚醒期の増加が特徴的であった。

ヒトの終夜睡眠脳波に対する3環系抗うつ薬の影響については、正常人でDunleavy ら²⁵⁾はイミプラミンの75mg投与が、Hartmann ら²⁶⁾はアミトリプチリンの50mg投与が、REM睡眠

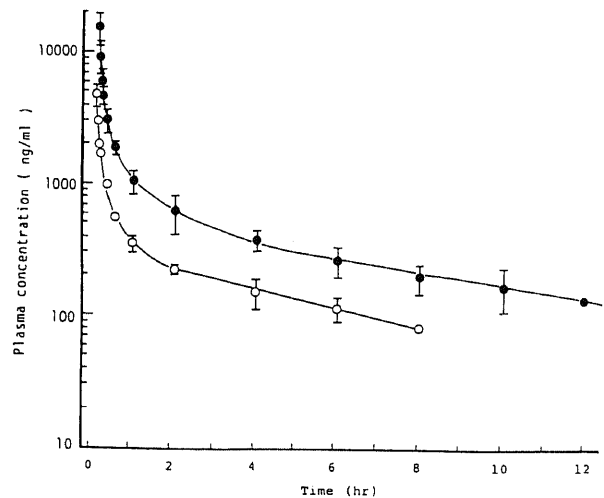


Fig. 19. Plasma concentration-time course of sulpiride in cats following intravenous injection. Vertical bars indicate mean \pm S.E.M. (n=5). Concentrations of sulpiride injected: \circ , 1 mg/kg; \bullet , 3 mg/kg.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of three-compartment models after intravenous administration of imipramine (1mg/kg), desipramine (1mg/kg), mianserine (1mg/kg) or sulpiride (3mg/kg) to cats

Drug	Parameter ^{a)} calculated					
	A (ng/ml)	B (ng/ml)	C (ng/ml)	α (min ⁻¹)	β (min ⁻¹)	γ (min ⁻¹)
Imipramine	3400 \pm 1315	334.1 \pm 26.1	49.0 \pm 8.15	0.617 \pm 0.139	0.0106 \pm 0.0013	0.0016 \pm 0.0002
Desipramine	2541 \pm 998	327.4 \pm 43.6	32.6 \pm 9.2	0.412 \pm 0.118	0.00902 \pm 0.0015	0.00075 \pm 0.00027
Mianserine	1123 \pm 226	133 \pm 9.3	25 \pm 10.5	0.491 \pm 0.07	0.0047 \pm 0.0008	0.000832 \pm 0.0002
Sulpiride	37740 \pm 11110	4660 \pm 500	600 \pm 47	0.658 \pm 0.124	0.0386 \pm 0.00413	0.00219 \pm 0.00015

^{a)} Hybrid constants (A, B, C, α , β , γ) calculated by MULTI²²⁾ program.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of two-compartment models after intravenous administration of amitriptyline (1mg/kg) or maprotiline (1mg/kg) to cats

Drug	Parameter ^{a)} calculated			
	A (ng/ml)	B (ng/ml)	α (min ⁻¹)	β (min ⁻¹)
Amitriptyline	176.2 \pm 30.8	38.6 \pm 8.9	0.0155 \pm 0.005	0.00208 \pm 0.0002
Maprotiline	2762 \pm 2123	124.5 \pm 19.4	0.509 \pm 0.192	0.00265 \pm 0.0003

^{a)} Hybrid constants (A, B, α , β) calculated by MULTI²²⁾ program.

を減少させることを観察している。Kupferら²⁷⁾も、うつ病患者に対するアミトリプチリン投与による終夜睡眠脳波の変化を観察しているが、アミトリプチリンの50mg投与ではREM睡眠%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%の減少率が50%以下になつたことを観察し、アミトリプチリンのREM睡眠抑制効果は、長期投与の場合その初期に強いと結論している。Passouantら²⁸⁾はクロミプラミンを20~25歳の7人の学生に25~175mg/day投与して、REM期の完全な消失から12%の出現という著明なREM睡眠抑制効果を見ている。また古田²⁹⁾は健康男子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とその変化について検討し、基準夜と比較するとREM潜時は服薬夜の全てで延長し、REM睡眠時間およびREM期の回数も全ての服薬夜において減少がみられ、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REM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^{28)~31)}が述べているように、デンプラミン、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、徐波睡眠期の出現の増加などの結果、相対的にREM期が減少するものと考えられる。一方、Hillら³²⁾は、イミプラミンがREM期を抑制する作用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抑制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で試みている。その結果、食塩水だけの腹腔内投与ではREM潜時が156.4分であったものが、イミプラミン5mg/kgの投与で229.7分と延長し、フィズスチグミン1mg/kgをイミプラミン5mg/kgとともに投与するとREM潜時が174.5分と短縮したと報告している。またJustafreら³³⁾はラットについてデンプラミンでカテコールアミン合成阻害剤を併用し、REM潜時の延長がデンプラミンの投与量と用量依存性をしめすが、カテコールアミンとの関係は明瞭ではなく、コリン作動性の側副路が関係すると結論づけている。だが今回の実験におけるREM期の出現を抑制する程度は、必ずしも抗コリン作用の強弱の程度とは一致せず、抗コリン作用のみでREM期の抑制を説明できない。

Hippius³⁴⁾は、抗うつ症状群においては中枢ノルアドレナリン作用性シナプスおよび、あるいはセロトニン作用性シナプスのシナプス後部受容体にアミン欠乏が存在し、3環系抗うつ薬はシナプス間隙からシナプス前部構造へのノルアドレナリンおよび、あるいはセロトニン再取り込みを抑制することによってこのアミン欠乏を是正すると述べている。そして3環系抗うつ薬のモノメチル化合物とジメチル化合物との比較では、ジメチル化合物はセロトニン再取り込みに対してより強力な抑制効果を示すが、他方モノメチル化合物はノルアドレナリン再取り込みに対して、一層顕著な影響を及ぼすと述べている。

Waldmeierら³⁵⁾は抗うつ薬に関して、ラット脳の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抑制の比を報告し、セロトニン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あり、マプロチリンはセロトニン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いう。3環系抗うつ薬に関しての今回の実験の結果でのREM期の出現

抑制の強弱の順序は、この報告におけるセロトニンとノルアドレナリンの再取り込み抑制の比の順序に一致する。したがってREM期の抑制には、セロトニン再取り込み抑制作用とノルアドレナリン再取り込み抑制作用との比が関係するものと思われる。

4環系抗うつ薬の脳波と睡眠に対する影響については、Chen³⁶⁾はREM期がマプロチリンによって抑制されたと述べ、Sedgwickら³⁷⁾は、マプロチリンは通常ヒトの脳波に何らの影響も及ぼさないが、1症例のみにおいて多棘・徐波複合の突発発射を認めたと報じている。今回の実験においてはマプロチリン1mg/kgの投与では無変化であったが、2mg/kg、3mg/kgでREM期の出現率がやや抑制され、5mg/kgの投与では、はっきりREM期の出現率が抑制され、覚醒期の出現率が増加していた。またSedgwickら³⁸⁾はミアンセリンについてヒトの脳波で β 活動の増加することを認め、酒井ら³⁹⁾はウサギでフィズスチグミン静注による海馬脳波の覚醒反応がミアンセリンによって持続延長し、かつREM期が減少することを観察した。ミアンセリンの薬理学的作用として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、抗コリン作用も弱く、作用の主体はシナプス前 α_2 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³⁶⁾。マプロチリン、ミアンセリンにおいては、覚醒期の増加が相対的なREM期の減少をもたらしたと思われるが、ミアンセリンにおけるREM潜時の延長は、 α_2 アドレナリン受容体を介してのセロトニン系の関与も影響している³⁹⁾⁴⁰⁾と思われる。

スルピリドは、生体アミンの神経終末への再取り込み抑制作用を示さないが、Valzelliら⁴¹⁾によればラットでの噛み殺し反応(muricide reaction、同一ケージ内に入れたマウスを噛み殺す行動)抑制作用を示すなど、3環系抗うつ薬と類似した作用を示すという。またBorensteinら⁴²⁾の報告では、他の抗うつ薬と異なりスルピリドは睡眠・覚醒周期に影響を及ぼさないというが、今回の実験においてはスルピリド3mg/kg投与により覚醒期が増加しREM期が減少している。スルピリドはヒトにおいて大量では中枢神経系のドーパミン作動性神経を遮断するが、抗うつ効果を有する量ではシナプス前部のドーパミン神経に選択的に作用し、ドーパミン伝達を機能的に増加する⁴³⁾。ドーパミン受容体のアゴニストであるアポモルフィンに睡眠に対して2相性の効果を有し⁴⁴⁾、少量では全睡眠時間を増加し覚醒を減少させ、大量では覚醒期を増加する。ドーパミン系の活性化は覚醒の方向に働く⁴⁵⁾が、それによるREM睡眠遮断にはその後の反跳増加を伴う⁴⁶⁾という。

抗うつ薬が臨床的に抗うつ効果を現わす機序は現在のところ明確にはされていない。しかし睡眠に関する研究にはREM期とうつ病の関係を示すものが多くみられ、特に断眠に関するものは臨床的な抗うつ効果という面から注目される。Wuら⁴⁷⁾が紹介しているように、抑うつ患者では眠れない夜の後に自覚的な気分の上昇がみられることから、Pflugら⁴⁸⁾がうつ病患者に対する断眠療法を開始し、抑うつ気分の改善を認めているが、その覚醒は一過性であったという。またうつ病患者のうち、気分の日内変動を伴うものが断眠による改善が得られやすく⁴⁹⁾、Wehrら⁵⁰⁾は双極感情障害の患者では睡眠の減少が躁状態への転換の引き金となると報告している。Wiegandら⁵¹⁾は断眠に反応した12名の患者のうち6名が仮眠の後に気分の悪化を示し、うち5名にはREM睡眠を伴い、1名は徐波睡眠期のみであ

り、仮眠による悪化を示さなかった6名のうち3名は、わずかに1-2分のREM睡眠を伴ったのみであったという。Vogel⁵²は慢性的なREM睡眠の選択的断眠は、徐々にではあるが確実な気分の改善を示すという。うつ病の発症には種々の脳内神経化学伝達物質が関与するといわれている⁵³が、McCarley⁵⁴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。Gillin⁵⁵はうつ病患者にアミトリプチリン療法を行い、その終夜睡眠脳波研究でアミトリプチリンがREM期を抑制し、アミトリプチリン中止後REM期の反跳増加(REM rebound)が見られたものは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得られなかったと報告している。また先に述べたように古田³は、イミプラミン、クロミプラミンでのREM期の減少とその反跳増加を観察し、薬物による選択的REM断眠の可能性を示唆しており、Dunleavy⁵⁶は、デンプラミンでもREM期の減少と反跳増加を認めている。Vogel⁵⁷はREM期の抑制が臨床的にREMプレッシャーとなり、うつ状態の改善をもたらすと報告している。これらの観点からREM期を抑制する薬物が抗うつ効果を持つものと類推される。

ネコについての抗うつ薬の血中濃度と睡眠の関係についての報告は、著者の調べたかぎりでは見当たらなかった。抗うつ薬血中濃度の測定は、動物に関しては腹腔内投与での結果が多く、試料の採取間隔も長く、血行動態を詳細に反映していないように思われる。3環系抗うつ薬全般に関しては、倉田¹⁹が皮下投与で、Nagy⁵⁸が経口投与と筋肉内注射(筋注)をラットを用いて行っている。また、Sufin⁵⁹がヒトの筋注でのイミプラミン血中濃度を、Baumann⁶⁰はラットでの腹腔内投与によるアミトリプチリンの血中濃度を、クロミプラミンについてはFaigle⁶¹は静脈内、岸谷⁶²は皮下投与をラットで行い、その血中濃度を脳内濃度とあわせて測定している。マプロチリンについてはRiess⁶³が、ヒトで静脈内および経口で50mg投与における血中濃度を測定し、Hirdina⁶⁴は、ミアンセリンの、西原⁶⁵はスルピリドの血中濃度を測定している。

これらの報告のうち倉田¹⁹、岸谷⁶²の報告は、皮下投与方法を用い、薬物投与後の試料採取時刻も薬物注射後5分からと比較的頻回に行っており、薬物の血清内濃度の時間的経過は我々の結果とよく一致する。彼らは同時に薬物の脳内濃度を測定し、注射後30分以後はその比は一定であり、20-40の脳内-血漿内濃度比を示すと結論づけている。抗うつ薬の血中濃度と睡眠の関係についての古田³の報告では、REM睡眠とイミプラミン、クロミプラミンの血中濃度との間に負の相関を認めている。

うつ病に対しての抗うつ薬の有効血中濃度については血中濃度と治療効果が無関係との報告も多く見られるが、関係あるとの報告では、Montgomery⁶⁶がアミトリプチンで77-197ng/mlで、Yokoyama⁶⁷が20-130ng/ml、Glassman⁶⁸がイミプラミンで180ng/ml以上、竹村⁶⁹はクロミプラミンの静脈内投与で36-172ng/mlの有効血中濃度を報告している。これらの数値は、今回の研究におけるREM潜時延長作用をもつ薬物の平均REM潜時での、各薬物の推定血中濃度に近似しており、REMプレッシャーと抗うつ効果の観点から興味を持たれる結果である。近年、各種の抗うつ薬の脳内神経伝達物質

受容体との関係の研究も多く見られ、それらとREM睡眠との関係からもうつ病に対する抗うつ薬の治療効果の本質が将来解明されるものと期待される。

結 論

1. 抗うつ薬の静注は、ネコの睡眠・覚醒周期に対してREM期の減少を生じ、3環系抗うつ薬では相対的に徐波睡眠期の増加が見られ、4環系抗うつ薬およびスルピリドでは微睡眠期と覚醒期の増加が見られた。クロミプラミン、4環系抗うつ薬、スルピリドではREM期の抑制は用量依存的であった。

2. REM潜時延長効果は、ミアンセリンとスルピリドを除けば、神経シナプス前部でのセロトニン再取り込み抑制効果と、ノルアドレナリン再取り込み抑制効果との比の大きさの順序に一致した。

3. 抗うつ薬によるREM期の減少が、REMプレッシャーの増大を生じ、臨床的な抗うつ効果をもたらすと推定された。

4. 麻酔ネコでの、薬物急性投与時における、薬物の血中濃度の測定値は、デンプラミン、アミトリプチリン、マプロチリンで2-コンパートメントモデルに、イミプラミン、クロミプラミン、ミアンセリン、スルピリドでは3-コンパートメントモデルに合致し、平均REM潜時における薬物の血中濃度が推定できた。

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)、研究に際して直接の御指導、御協力を頂きました伊藤達彦博士(福井県立精神病院)、窪田三樹男医学士(厚生連高岡病院精神科)、久保田陽介医学士(金沢大学医学部附属病院神経科精神科)、澤田滋樹医学士(羽咋東部クリニック)ら共同研究者の方々に感謝致します。また血中濃度の測定、解析について御指導、御協力を頂きました倉田孝一博士(石川県立高松病院)、木戸日出喜博士(木戸クリニック)、坂本宏医学士(金沢大学医学部附属病院神経科精神科)らの生化学グループの皆様、横川弘一博士(金沢大学医学部附属病院薬剤部)に深謝いたします。併せてスルピリドの測定と入手に協力を頂いた藤沢薬品、薬物の提供に協力を頂いたチバ・ガイギー、三共製薬、金沢大学医学部附属病院薬剤部の皆様に謝意を表します。

文 献

- 1) Vogel, G. W.: A review of REM sleep deprivation. Arch. Gen. Psychiatry, 32, 749-761 (1975).
- 2) 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).
- 3) 古田寿一: 正常人の夜間睡眠に及ぼす3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).
- 4) 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).
- 5) 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).
- 6) Vogel, G. W., McAbee, R., Barker, K. & Thurmond, A.: Endogenous depression improvement and REM pressure. Arch. Gen. Psychiatry, 34, 96-97 (1977).

- 7) Chen, C. N.: The effect of maprotiline on rapid-eye movement (REM) sleep. *Br. J. Clin. Pract., Suppl.* 7, 75-77 (1980).
- 8) 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).
- 9) 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).
- 10) 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—主として電子計算器による解析—. *精神誌*, 70, 393-418 (1968).
- 11) 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 γ -Hydroxybutyric Acid) の影響について. *精神誌*, 73, 495-532 (1971).
- 12) 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).
- 13) Jasper, H. H. & Ajmone-Marsan, C.: A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat, 1st ed., p1-70, The National Research Council of Canada, Ottawa, 1954.
- 14) Snider, R. S. & Niemer, W. T.: A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain, 1st ed., p1-129, The University of Chicago Press, Chicago, 1961.
- 15) Ruckebusch, Y. & Gaujoux, M.: Sleep patterns of the laboratory cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 41, 483-490 (1976).
- 16) Dement, W.: The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 10, 291-296 (1958).
- 17) 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).
- 18) 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).
- 19) 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法による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).
- 20) 岩原信九郎: 教育と心理のための推計学, 第14版, 226-228頁, 日本文化科学社, 東京, 1971.
- 21) 渡辺 淳: ファーマコキネティックスの基礎理論. 医薬品開発のためのファーマコキネティックス実験法 (花野 学, 梅村甲子郎, 伊賀立二編), 第1版, 15-36頁, ソフトサイエンス社, 東京, 1985.
- 22) 森下亘通, 長谷川二郎, 朝野芳郎, 石崎高志: 臨床第1相試験におけるファーマコキネティックス実験法. 医薬品開発のためのファーマコキネティックス実験法 (花野 学, 梅村甲子郎, 伊賀立二編), 第1版, 515-541頁, ソフトサイエンス社, 東京, 1985.
- 23) Wallach, M. B., Winters, W. D., Mandell, A. J. & Spooner, C. E.: Effects of antidepressant drugs on wakefulness and sleep in the cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 27, 574-580 (1969).
- 24) Scherschlicht, R., Polc, P., Schneeberger, J. & Steiner, M.: Selective suppression of rapid eye movement sleep (REMS) in cats by atypical antidepressants. *In* E. Costa & G. Racagni (eds.), Typical and Atypical Antidepressants: Molecular Mechanisms, Advances in Biochemical Psychopharmacology 31, 1st ed., p359-364, Raven Press, New York, 1982.
- 25) Dunleavy, D. L. F., Brezinova, V., Oswald, L., Maclean, A. W. & Tinker, M.: Changes during weeks in effects of tricyclic drugs on the human sleeping brain. *Br. J. Psychiatry*, 120, 663-672 (1972).
- 26) Hartman, E. & Cravens, J.: The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep: III. The effects of amitriptyline. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 33, 185-202 (1973).
- 27) 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).
- 28) Passouant, P., Cadhilac, J. & Billiard, M.: Withdrawal of the paradoxical sleep by the clomipramine, electrophysiological, histochemical and biochemical study. *Intern. Neurol.*, 10, 186-197 (1975).
- 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) 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).
- 31) 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).
- 32) Hill, S. Y., Reyes, R. B. & Kupfer, D. J.: Imipramine and REM sleep: Cholinergic mediation in animals. *Psychopharmacology*, 69, 5-9 (1980).
- 33) Justafre, J. C. & Gaillard, J. M.: Diminution du sommeil paradoxal chez le rat sous antidepressif tricyclique: role de l'inhibition collaterale. *Rev. E. E. G. Neurophysiol. Clin.*, 11, 228-235 (1981).
- 34) Hippus, H.: Development and importance of the pharmacotherapy of the psychoses. *Triangle*, 16, 177-188 (1977).
- 35) Waldmeier, P. C., Baumann, P., Greengrass, P. M. & Maitre, L.: Effects of clomipramine and other tricyclic antidepressants on biogenic amine uptake and turnover. *Postgrad. Med. J.*, 52, (Suppl. 3), 33-39 (1976).
- 36) Sedgwick, E. M. & Edwards, J. G.: Mianserin, maprotiline and the electroencephalogram. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 15, 255s-259s (1983).
- 37) 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, 497-493 (1980).

- 38) 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).
- 39) Ellison, D. W. & Campbell, I. C.: Studies on the role of α_2 -adrenoceptors in the control of synaptosomal [3 H] 5-hydroxytryptamine release: effects of antidepressant drugs. *J. Neurochem.*, 46, 218-223 (1986).
- 40) Heal, D. J., Hurst, E. M., Prow, M. R. & Buckett, W. R.: An investigation of the role of 5-hydroxytryptamine in the attenuation of presynaptic α_2 -adrenoceptor-mediated responses by antidepressant treatments. *Psychopharmacology*, 101, 100-106 (1990).
- 41) Valzelli, L. & Bernasconi, S.: Effects of N-(ethyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl-benzamide (sulpirid) on the central nervous system in rats and mice. *Psychopharmacologia (Berl)*, 26, 255-261 (1972).
- 42) Borenstein, P., Gekiere, F., Allegre, G. & Brindeau, F.: Action sur le cycle veille-sommeil de deux dérivés des o-anisamides substituées: le sulpiride et le sultopride. *Sem. Hôp. Paris*, 56, 967-971 (1980).
- 43) Elliott, P. N. C., Jenner, P., Huizing, G., Marsden, C. D. & Miller, R.: Substituted benzamides as cerebral dopamine antagonists in rodents. *Neuropharmacology*, 16, 333-342 (1977).
- 44) Monti, J. M.: Catecholamines and the sleep-wake cycle. I. EEG and behavioural arousal. *Life Sci.*, 30, 1145-1157 (1982).
- 45) Wauquier, A., Clincke, G. H. C., Van den Broeck, W. A. E. & De Prins, E.: Active and permissive roles of dopamine in sleep-wakefulness regulation. In A. Wauquier, J.-M. Gaillard, J.-M. Monti & M. Radulovacki (eds.), *Sleep, Neurotransmitters and Neuromodulators*, 1st ed., p107-120, Raven Press, New York, 1985.
- 46) Wojcik, W. J. & Radulovacki, M.: Selective increase in brain dopamine metabolism during REM sleep rebound in the rats. *Physiol. Behav.*, 27, 305-312 (1981).
- 47) Wu, J. C. & Bunney, W. B.: The Biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am. J. Psychiatry*, 147, 14-21 (1990).
- 48) Pflug, B. & Tolle, R.: Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *Int. Pharmacopsychiatry*, 6, 187-196 (1971).
- 49) Rudolf, G. A. E. & Tolle, R.: The course of the night with total sleep deprivation as antidepressant therapy. *Waking Sleeping*, 2, 83-91 (1978).
- 50) Wehr, T. A., Sack, D. A. & Rosenthal, N. E.: Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am. J. Psychiatry*, 144, 201-204 (1987).
- 51) Wiegand, M., Lauer, C., Berger, M. Von Zersen, D. & Zulley, J.: The influence of daytime naps on the therapeutic effect of sleep deprivation. *Biol. Psychiatry*, 22, 386-389 (1987).
- 52) Vogel, G. W., Vogel, F., McAbee, R. S. & Thurmond, A. J.: Improvement of depression by REM sleep deprivation. *Arch. Gen. Psychiatry*, 37, 247-253 (1980).
- 53) Fritze, J., Deckert, J., Lanczik, M., Strik, W., Struck, M. & Wodarz, N.: Zum Stand der Aminhypothese depressiver Erkrankungen. *Nervenarzt*, 63, 3-13 (1992).
- 54) McCarley, R. W.: REM sleep and depression: common neurobiological control mechanisms. *Am. J. Psychiatry*, 139, 565-570 (1982).
- 55) 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).
- 56) Nagy, A.: Blood and brain concentrations of imipramine, clomipramine and their monomethylated metabolites after oral and intramuscular administrations in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 104-107 (1977).
- 57) Sutfin, T. A., DeVane, C. L. & Jusko, W. J.: The analysis and disposition of imipramine and its active metabolites in man. *Psychopharmacology*, 82, 310-317 (1984).
- 58) Bauman, P., Gaillard, J. -M., Jonzier-Perey, M., Gerber, C. & Bourans, C.: Evaluations 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).
- 59) Faigle, J. W. & Dieterle, W.: The metabolism and pharmacokinetics of clomipramine (Anafranil). *J. Int. Med. Res.*, 1, 281-195 (1973).
- 60) 岸谷和之: Clomipramine の脳内・血漿内濃度の 5-Hydroxytryptamine 代謝に関する研究. 十全医会誌, 95, 797-812 (1986).
- 61) Riess, W., Dubey, L., Fünfgeld, E. W., Imhof, P., Hürzeler, H., Matussek, N., Rajagoplan, T. G., Raschdorf, F. & Schmid, K.: The pharmacokinetic properties of maprotiline (Ludiomil) in man. *J. Int. Med. Res.*, 3 (Suppl. 2), 16-41 (1975).
- 62) Hirdina, P. D., Lapierre, Y. D., Oyewumi, L. K. & McIntosh, B.: Pharmacokinetics, clinical effects and plasma levels of mianserin in depressed in-patients. In G. D. Burrows, T. R. Norman & K. P. Maguire (eds.), *Biological Psychiatry Recent studies*, 1st ed., p138-145, John Libby, London, 1984.
- 63) 西原カズヨ: 高速液体クロマトグラフィーによるスルピリド, スルトプリドの血中濃度測定法. 向精神薬の血中濃度測定法 (神経精神薬理編集委員会編), 第1版, 51-55 頁, 星和書店, 東京, 1985.
- 64) Montgomery, S. A., McAuley, R., Rani, S. J., Montgomery, D. B., Braithwaite, R. A. & Dawling, S.: Amitriptyline plasma concentration and clinical response. *Br. Med. J.*, 1, 230-231 (1979).
- 65) Yokoyama, T., Kuroda, K., Uemoto, M., Masui, M., Ide, H. & Mita, T.: Mianserin plasma levels and clinical response in primary depression. *Kobe J. Med. Sci.*, 32, 171-177 (1986).
- 66) 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).

67) 竹村道夫, 服部峰子, 風祭 元: Clomipramine の血中濃度一点滴と内服の比較. *精神薬療基金研究年報*, 11, 200-205 (1979).

Comparative Study of Tricyclic and Tetracyclic Antidepressant on the Sleep-Wakefulness Cycle in Cats and the Plasma Concentrations of Antidepressant Drugs Yoshikazu Kiyota, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *J. J. Med. Soc.*, 102, 763—775 (1993)

Key words tricyclic antidepressant, tetracyclic antidepressant, sulpiride, REM-suppressing effect, sleep-wakefulness cycle

Abstract

To make a neurophysiological interpretation of the clinical effects of antidepressants, the influence of tricyclic and tetracyclic antidepressants on the sleep-wakefulness cycle was studied by using cats with chronically implanted electrodes in the brain. Continuous polygraphic recordings were carried out during the period for two hours before and four, six and eight hours after the intravenous injection of various antidepressants. The sleep-wakefulness cycle was divided into four stages of wakefulness, drowsiness, slow-wave sleep and paradoxical sleep. The percentage and the appearance of each stage were examined statistically before and after the administration of drugs. Administration of all kinds of drugs used inhibited the appearance of the paradoxical sleep stage. Administration of the tricyclic antidepressants increased the appearance of the slow-wave sleep stage while administration of the tetracyclic antidepressants and sulpiride increased the appearance of the wakefulness stage and drowsiness stage. It is presumed that the stronger the inhibiting effect of serotonin reuptake of antidepressants, the stronger the REM-suppressing effect with the exception of mianserin and sulpiride. Therefore, the author thinks that the REM-suppressing effect of antidepressants causes REM-pressure and results in clinical improvement of depressive patients. The pharmacokinetics of antidepressant concentrations in cat plasma were studied in acute intravenous injection with anesthetized cats. The plasma concentration of antidepressants as measured in the twenty-four hours after administration of each drug. The plasma level of the antidepressants decreased pharmacokinetically in accordance with a two-compartment model (amitriptyline and maprotiline) or a three-compartment model (imipramine, desipramine, clomipramine, mianserin and sulpiride) in cats.