

Effects of Maprotiline on Nocturnal Sleep and Nocturnal Penile Tumescence 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/2297/8290

四環系抗うつ薬マプロチリンの夜間睡眠 および夜間陰茎勃起に及ぼす影響

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

林 卓 也

(平成3年7月8日受付)

健康青年男子6名(20-21歳, 平均20.7歳)を対象に, 四環系抗うつ薬のマプロチリン(maprotiline) 50mg/day の7日間経口投与と, その離脱による夜間睡眠ならびに夜間陰茎勃起(nocturnal penile tumescence, NPT)に及ぼす影響を, 継時的睡眠ポリグラフィにより調べた. 薬剤の投与方法は, まず偽薬を2日間経口投与した後(順応期間と基準期間), マプロチリン25mgを1日2回7日間投与し(服薬期間), その後3日間再び偽薬を投与した(離脱期間). 陰茎膨脹モニターを含む睡眠ポリグラフィ記録を各々の期間に施行した. 順応夜, 服薬5日目および離脱3日目に, 性欲, マスターベーションの際の勃起と射精に関して, 質問用紙により自己評価させ, 得られた結果を, 以前に同一実験日程で施行した三環系抗うつ薬クロミプラミン(clomipramine) 50mg/day 投与の場合と比較検討した. マプロチリン服薬期間中に急速眼球運動(rapid eye movement, REM)睡眠時間は服薬第1・3夜で有意な減少を認め, REM潜時, REM期の出現回数は服薬第3夜で有意な延長と減少を認めた. マプロチリンのREM睡眠抑制作用は全服薬夜でクロミプラミンに比し有意に弱かった. また, 離脱夜においてもクロミプラミンでみられたようなREM睡眠の反跳増加現象を認めなかった. ノンレム(non-REM, NREM)睡眠についてはマプロチリン服薬期間および離脱期間において継時の変化は認められなかった. クロミプラミンでは中途覚醒と睡眠段階1の増加を認め睡眠の障害をもたらしたのに対し, マプロチリンは睡眠に影響を与えず, クロミプラミンでみられたような非定型的睡眠段階の出現は認められなかった. NPTもマプロチリン服薬により抑制されたが全服薬夜においてクロミプラミンより弱かった. 自己評価による性功能評価では, マプロチリン服薬期間中, 性欲の低下を訴えた者が1名, 軽い勃起障害が1名, および射精障害を訴えた者が2名で, 性功能抑制はクロミプラミンより弱かった. マプロチリンによるREM睡眠およびNPTの抑制は, ノルアドレナリン再吸収抑制作用により引き起こされるものと考えられる. マプロチリンは有効な抗うつ薬であるにもかかわらず, 本研究でREM睡眠抑制作用が弱く, REM睡眠回復現象も示さなかったことより, REM潜時の延長作用と抗うつ効果との相関は一部の抗うつ薬に限られるものと思われる.

Key words tetracyclic antidepressant, polysomnography, REM sleep, nocturnal penile tumescence, sexual function

うつ病に対する薬物療法は, 1957年, Kuhn¹⁾によってイミプラミン(imipramine)が導入されて以来, 目ざましい発展を示し, 種々の三環系抗うつ薬

(tricyclic antidepressant)が開発され広く用いられてきた. さらに, 1970年以來, 従来の三環系抗うつ薬とは構造を異にする, いわゆる第二世代の抗うつ薬が相

Abbreviations: APSS, association for the psychophysiological study of sleep; ASDC, association of sleep disorders centers; 5HT, 5-hydroxytryptamine; NPT, nocturnal penile tumescence; NREM, non-REM; PGO, ponto-geniculo-occipital; PSG, polysomnography; REM, rapid eye movement; ST1-REM, stage 1-REM with tonic EMG

次いで開発されてきた。マプロチリン (maprotiline) は四環構造をもち、第二世代の抗うつ薬に属する薬剤である。本剤の抗うつ効果は多数の二重盲検法比較試験および二重盲検法による臨床薬理学的試験により確認されており、イミプラミン²⁴⁾、アミトリプチリン (amitriptyline)²⁵⁾、クロミプラミン (clomipramine)²⁾ などの従来の三環系抗うつ薬と比較して、臨床効果、有用度に関してほぼ同程度の作用を示すとされている。本剤は、従来の抗うつ薬の作用機序と考えられたノルアドレナリン (noradrenaline) 再取り込み抑制作用を主とし²⁶⁾、セロトニン (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 再取り込み抑制作用をほとんど示さず¹⁰⁾、抗うつ薬の作用機序の研究にあたって興味深い薬剤である。

一方、うつ病の臨床症状のうち睡眠障害は最も重要な症状のひとつであり、生理学的マーカーとして積極的に研究されてきた。その中でも、Kupfer ら¹³⁾がうつ病の rapid eye movement (REM) 潜時の短縮に最初に注目し、しかもうつ病の症状が重いほど REM 潜時が短くなっていることを報告して以来、内因性うつ病患者における REM 潜時の短縮は定説化している¹²⁾。Vogel ら¹⁴⁾は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に注目し、うつ病に対する REM 断眠療法を創始した。彼らはその抗うつ効果を REM 睡眠遮断によって生ずる REM 圧力 (pressure) によると考えている。抗うつ薬は脳内神経伝達物質の代謝を変化させることでヒトの睡眠構造を変化させるが、その中でも三環系抗うつ薬のクロミプラミンは強力な REM 潜時延長作用、REM 睡眠時間短縮作用を有することが知られており、三環系抗うつ薬のもつ REM 睡眠抑制作用と臨床的な抗うつ効果との関連が想定されている¹⁴⁾。

本研究では、従来と異なる抗うつ効果の発現機序をもつマプロチリンが、夜間睡眠に対して三環系抗うつ薬と同じような影響を示すかどうかを比較検討し、さらにヒトの睡眠と覚醒の薬理学的制御についての理解を深める目的で、正常者を対象にマプロチリンの投与と離脱にともなう夜間睡眠の変化について継続的に観察した。REM 睡眠の構成要素として、REM 睡眠に関連した自律神経系現象の一つである夜間陰茎勃起 (nocturnal penile tumescence, NPT) もあわせて測定し考察を加えた。

対象および方法

I. 対 象

対象は6人の青年男子(20-21歳、平均20.7歳)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で、彼らが心身ともに健康で睡眠障害のないことを確認した。また、実験計画の概要を説明し、被験者になることの同意を得た。

II. 実験方法

1. 実験日程

当教室では、すでに6人の被験者(18-20歳、平均19.0歳)を対象として三環系抗うつ薬クロミプラミン25mgを1日2回7日間経口投与し、夜間睡眠ならびにNPTに及ぼす影響を継続的に観察し報告している¹⁴⁾¹⁶⁾。今回クロミプラミンと同じ実験日程で、四環系抗うつ薬マプロチリン25mgを1日2回経口投与し比較検討した。マプロチリンの投与量は、臨床試験の結果に基づいて、クロミプラミンとほぼ等力価になるように決定した²⁴⁾。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

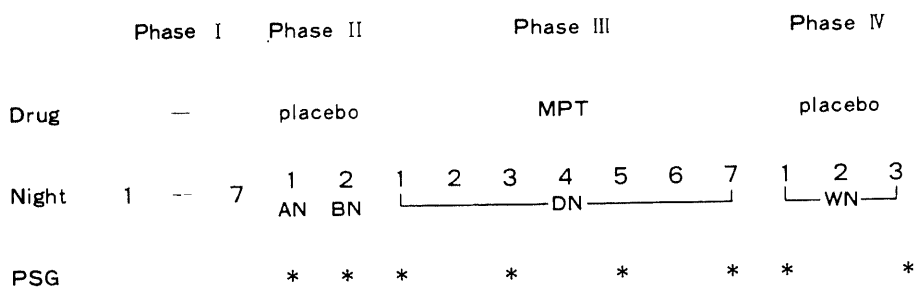


Fig.1. Schedule of experiment. Phase I represents 7 day-preparatory period. Phase II represents adaptation night (AN) and baseline night (BN), with placebo. Phase III represents drug nights (DN), and Maprotiline 25 mg b. i. d. was used during this period. Phase IV represents 3 day-withdrawal nights (WN) with placebo, PSG (*) was obtained at the adaptation night, the baseline night, the drug nights, the drug night (1, 3, 5 and 7) and the withdrawal nights (1 and 3).

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、マプロチリン 25mg を1日2回午前8時と午後9時30分に内服させた。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、風邪薬などの薬剤の服用を控えた。

2. ポリソムノグラフィ記録 (polysomnography, PSG)

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 は脳波、眼球運動、筋電図、心電図、および呼吸運動を連続同時記録し、Rechtschaffen & Kales¹⁷⁾の方法に準じて、20秒ごとに睡眠段階を視察により判定した。判定にあたっては、基準夜、服薬夜、離脱夜のうちのどれかの記録にあたるかを知らされずに行った。次に視察による睡眠段階のデータをパソコンに入力し、睡眠変数を算出した¹⁸⁾。睡眠変数は、睡眠障害センター協会-睡眠精神生理学学会 (Association of Sleep Disorders Centers-Association for the Psychophysiological Study of Sleep, ASDC-APSS) による用語の定義¹⁹⁾²⁰⁾に準じた。

3. NPT 測定とその評価

NPT 測定には、水銀を封入したストレインゲージと増幅器を用い、各夜の陰茎根部の平常時周径および最大勃起時周径を測定した。基準夜での最大勃起時周径の50%以上の周径の増大を示す時期を NPT50 とし、20秒ごとに評価した。ただし二つの NPT50 の間隔が20秒以内の時はそれらを一つのエピソードとみなした。この定義を用いて、NPT50 の各々の合計時間、エピソードの回数、エピソードの平均持続時間、入眠から初めて NPT50 が出現するまでの時間 (NPT50 潜

時) を各夜について求めた。

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、気分の変化および副作用についての質問表に、その程度を記入させた。記録終了後には、その夜の睡眠状態、夢体験、目覚めた時の気分などについて記載させた。また、順応夜の1日前、服薬5日目、離脱3日目にマスターベーションを施行させ、性欲、勃起、射精の程度を自己評価させた。

5. 統計学的検定

成績は平均±標準誤差 (mean±SEM) により表示した。基準夜と服薬夜および基準夜と離脱夜の平均値の比較には、まずそれぞれの変数について全記録夜にわたっての二元配置分散分析 (two way analysis of variance) を行い、分散分析の結果有意差のみられた場合には、各薬剤ごとに Dunnett の D 検定²¹⁾によって基準夜と服薬・離脱各夜との比較を行った。マプロチリンとクロミプラミンの薬剤間の平均値の比較には、薬剤別に服薬・離脱各夜のそれぞれの変数について基準夜の値に対する百分率を求め、その数値をもとに二元配置分散分析を行い、分散分析の結果有意差のみられた場合には、各記録夜ごとに Scheffe 法²²⁾によって薬剤間の比較を行った。

成 績

I. マプロチリン服薬夜および離脱夜における継時的変化

1. 睡眠変数の継時的変化

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にノンレム (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示した。同時に、基準夜と他の記録夜との比較での Dunnett の D 検定による有意差検定の結果を示した。

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

	BN	DN-1	DN-3	DN-5	DN-7	WN-1	WN-3
Sleep latency (min)	11.7±5.0	7.8±4.2	4.8±1.6	5.2±2.1	5.2±1.9	20.5±8.5	23.2±12.6
Wake time (min)	13.8±2.8	12.1±5.5	12.0±8.4	8.4±2.6	9.8±3.2	14.3±6.2	13.6±5.3
Total sleep time (min)	481.0±6.3	489.4±9.6	491.6±7.0	488.6±6.6	493.0±4.4	473.6±12.0	472.5±12.3

Maprotiline 50mg/day was orally administered to 6 normal male volunteers.

BN, the baseline night; DN-1, the 1st drug night; DN-3, the 3rd drug night; DN-5, the 5th drug night; DN-7, the 7th drug night; WN-1, the 1st withdrawal night; WN-3, the 3rd withdrawal night.

*, p<0.05; **, p<0.01 versus baseline night (Two way ANOVA followed by Dunnett's D test).

1) 睡眠の持続に関する変数について (表 1)

i. 入眠潜時 (Sleep latency)

基準夜 (11.7±5.0分: 平均値±標準誤差を示す。以下同様) と比較すると, 入眠潜時は服薬期間でやや短縮し, 離脱期間で逆にやや延長した。しかし, これらの期間で統計学的に有意な変化を認めなかった。

ii. 中途覚醒時間 (Wake time)

基準夜 (13.8±2.8分) と比較すると, 服薬期間, 離脱期間を通して有意な変化は認めなかった。表には示していないが中途覚醒回数 (Number of awakenings) についても継時的に有意な変化を示さなかった。

iii. 全睡眠時間 (Total sleep time)

基準夜 (481.0±6.3分) と比較すると, 服薬期間, 離脱期間を通して有意な変化は認めなかった。

2) NREM 睡眠変数について (表 2)

i. 睡眠段階 1 (Stage 1)

睡眠段階 1 に有意な継時的変化は認められなかった。

ii. 睡眠段階 2 (Stage 2)

睡眠段階 2 は服薬期間中に若干の増加をみたが, 離脱期間に元の基準夜の水準に戻った。

iii. 深睡眠 (Stage 3 と Stage 4)

服薬期間および離脱期間でかなりの減少をみたが有意ではなかった。

3) REM 睡眠変数について (表 3)

i. REM 睡眠時間 (REM time)

基準夜 (89.5±2.9分) と比較して, 服薬第 1・3 夜 (71.8±6.1分, 62.2±6.8分) において有意に減少した (服薬第 1 では $p < 0.05$, 服薬第 3 夜では $p < 0.01$)。

服薬夜の減少は離脱夜で回復した。

ii. REM 潜時 (REM latency)

基準夜 (93.3±16.1分) と比較して, 服薬第 3 夜 (140.4±23.6分) において有意に延長した ($p < 0.05$)。

iii. REM 期の出現回数 (Number of REM episodes)

基準夜 (4.7±2.3回) と比較すると, 服薬第 3 夜 (3.7±0.5回) において有意に減少した ($p < 0.05$)。

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

基準夜 (20.4±2.3分) と比べて有意な継時的変化を認めなかった。

v. REM 密度 (REM density)

REM 潜時や REM 睡眠時間などの REM 睡眠の持続的現象 (tonic events) の指標に対し, 相動的現象 (phasic events) の指標として REM 密度の継時的変化を調べた。REM 密度は REM 睡眠中の 10 秒を 1 区画として, ポリグラム上の基線からの角度が 60 度以上の急速眼球運動の出現する区画数を全体の区画数で除した比率 (%) で表した。

基準夜と比較して, 有意な継時的変化を認めなかったが, 服薬期間中 REM 密度がやや増加する傾向を認めた。

以上を総括すると, マプロチリンは睡眠に関して一般に促進的な作用傾向を示し, 深睡眠を若干減少させ, REM 睡眠を有意に減少させた。

2. NPT 変数の継時的変化 (表 4)

NPT 測定の際, 計測不可能のためデータを得られなかった被験者があったため, それらを除いた 4 名について統計学的処理を行った。表 4 に NPT 変数につ

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

	BN	DN-1	DN-3	DN-5	DN-7	WN-1	WN-3
Stage 1(min)	82.2±3.8	96.5±3.8	93.8±9.9	80.6±7.5	81.0±5.6	81.8±6.6	72.9±7.2
Stage 2(min)	289.1±8.6	311.7±11.0	319.5±9.5	314.9±8.8	319.3±8.5	287.0±14.4	293.4±7.9
Stage 3+4(min)	29.3±11.2	13.7±7.4	16.1±7.0	11.9±3.7	12.2±4.1	16.0±2.1	14.9±4.1

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

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

	BN	DN-1	DN-3	DN-5	DN-7	WN-1	WN-3
REM time (min)	89.5±2.9	71.8±6.1*	62.2±6.8**	81.2±6.8	80.5±10.6	88.8±8.1	91.2±11.1
REM latency (min)	93.3±16.1	125.0±20.8	140.4±23.6*	71.3±4.1	93.0±12.3	89.0±6.4	105.3±16.4
No. of REM episodes	4.7±2.4	3.8±0.4	3.7±0.5*	4.0±0.2	4.5±0.2	4.0±0.2	4.3±0.4
Duration of REM episode (min)	20.4±2.3	20.0±2.7	18.6±3.0	20.5±1.7	18.3±2.6	22.4±2.0	22.1±3.4
REM density (%)	24.8±3.2	30.1±3.3	30.4±1.8	28.6±3.0	31.8±2.8	32.1±3.0	29.0±2.9

Abbreviations and symbols are the same as those in Table 1. REM, rapid eye movement.

いて各記録夜における4名の平均値とその標準誤差を表示した。同時に基準夜と他の記録夜との比較でのDunnettのD検定による有意差検定の結果を示した。

1) NPT50 時間 (Total NPT50 time)

基準夜 (106.6±14.4分) に比較して、服薬第1・3・5・7夜 (60.9±17.1分, 39.6±17.1分, 52.4±13.1分, 54.2±9.2分) および離脱第3夜 (61.0±8.0分) で有意に減少した (服薬第3・5・7夜は $p < 0.01$, 他の記録は $p < 0.05$)。

2) NPT50 潜時 (NPT50 latency)

基準夜 (93.4±27.0分) に比較して、服薬第3夜 (272.2±79.5分) で有意に延長した ($p < 0.01$)。

3) NPT50 エピソードの回数 (Number of NPT50 episodes)

基準夜 (9.0±1.2回) と比べて有意な変化を認めなかったが、服薬夜で一般に減少した。

4) NPT50 エピソードの平均持続時間 (Duration of NPT episode)

NPT50 エピソードの持続時間は有意な変化ではなかったが、服薬第3, 5, 7夜ならびに離脱第3夜でかなりの減少を示した。

3. REM 睡眠と NPT との関係について

表3および表4でわかるように、マプロチリン服薬期間中のNPT50時間の減少はREM睡眠時間の減少より強度であった。また、NPT50潜時延長作用もREM潜時延長より強度であったため、マプロチリン服薬期間中には、クロミプラミン服薬中にみられたREM睡眠の出現前にNPTが出現するといった、REM睡眠とNPTの解離現象¹⁵⁾は認められなかった。

4. 自覚症状、睡眠内省および性機能の継続的变化

1) 自覚症状

服薬期間中にみられた日中の自覚症状として、眠気 (4名)、倦怠感 (3名)、口渇 (2名)、立ちくらみ (1名) を認めた。便秘、悪心・嘔吐を訴えた者はいなかった。症状は服薬開始日より出現し、服薬期間の前半にピークに達し、以後徐々に軽減もしくは消失した。なお、実験期間を通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

服薬期間中、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。夢体験についても明らかな変化は認められなかった。離脱期間中もとくに訴えは認められなかった。覚醒時の体調および気分の変化は認められなかった。

3) 性機能 (マスターベーションの自己評価による)

順応夜の1日前に行ったマスターベーションでは、全員で勃起ならびに射精に関する障害は認められなかった。服薬5日目の調査では性欲が著しく低下したものが1名、軽度低下したものを3名認めたが、他の2名においては服薬前と変化がなかった。勃起に関して2名が軽い困難を自覚した。射精に関して1名が軽い射精困難、1名が著しい射精困難を自覚した。

II. 三環系抗うつ薬クロミプラミンとの比較

図2～12に基準夜、服薬夜および離脱夜における睡眠変数およびNPT変数の継続的变化を折れ線グラフで示した。横軸は左から、基準夜、服薬第1・3・5・7夜、離脱第1・3夜を示している。縦軸の数値は各被験者において、服薬夜および離脱夜の基準夜に対する百分率を求め、それらの平均値を示している。黒丸実線がマプロチリン、白丸破線がクロミプラミンを示している。同時にScheffe法を用いたマプロチリンとクロミプラミンの間の有意差検定の結果をアスタリスク (*) により示した。

1. 睡眠の持続に関する変数およびNREM睡眠変数について

中途覚醒時間は、全服薬夜および離脱第3夜において薬剤間に有意差が認められ、クロミプラミンで著しい増加がみられた (服薬第1夜では $p < 0.05$, 服薬第3・5・7夜、離脱第3夜では $p < 0.01$) (図2)。全睡眠時間は服薬第1・3・5・7夜において薬剤間に有意差が認められクロミプラミンで短縮した (いずれも $p < 0.01$)。離脱第1夜でもクロミプラミンの方が短縮した ($p < 0.01$) (図3)。睡眠段階1も、全服薬夜および離脱第3夜でクロミプラミンの方が有意に増加した (全服薬夜では $p < 0.01$, 離脱第3夜では $p < 0.05$) (図

Table 4. Changes in NPT parameters (mean±SEM)

	BN	DN-1	DN-3	DN-5	DN-7	WN-1	WN-3
NPT50 time (min)	106.6±14.4	60.9±17.1*	39.6±17.1**	52.4±13.4**	54.2±9.2**	74.0±21.7	61.0±8.0*
NPT latency (min)	93.4±27.0	104.3±5.1	272.2±79.5**	87.3±28.6	72.3±17.0	113.3±14.7	117.4±19.2
No. of NPT50 episode	9.0±1.2	6.0±0.6	5.5±1.3	7.5±1.1	7.8±1.3	7.5±0.8	10.3±1.2
Duration of NPT50 episode (min)	13.3±3.0	11.4±3.8	5.9±1.6	6.9±1.4	7.3±1.1	11.0±4.0	6.3±1.0

Abbreviations and symbols are the same as those in Table 1. NPT, nocturnal penile tumescence.

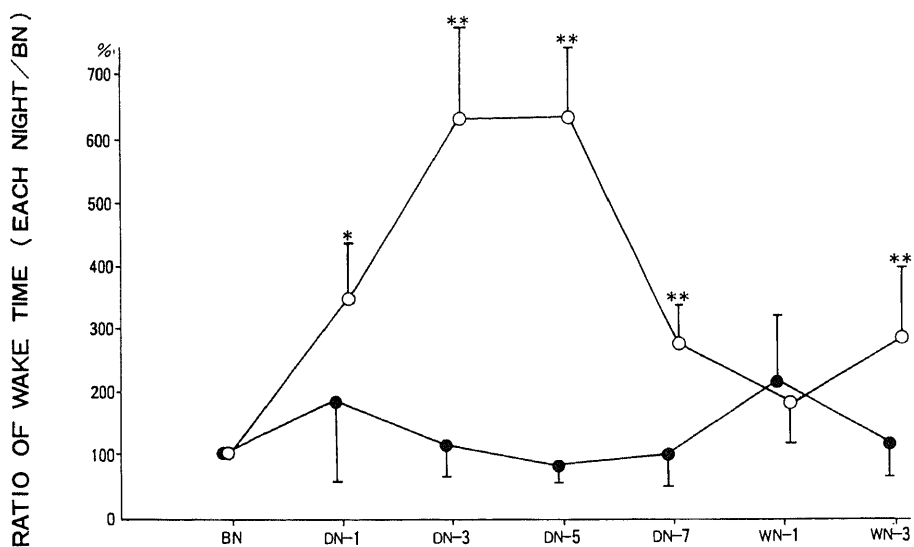


Fig. 2. Effects of maprotiline and clomipramine on wake time. Maprotiline 50 mg/day or clomipramine 50 mg/day was orally administered to 6 normal male volunteers. Each dot represents the mean value of 6 subjects and the vertical lines indicate the standard error in Fig. 2 to Fig. 8. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ by between-drugs comparison in each night (Two way ANOVA followed by Scheffe's method). BN, the baseline night; DN-1, the 1st drug night; DN-3, the 3rd drug night; DN-5, the 5th drug night; DN-7, the 7th drug night; WN-1, the 1st withdrawal night; WN-3, the 3rd withdrawal night. ●—●, maprotiline; ○—○, clomipramine.

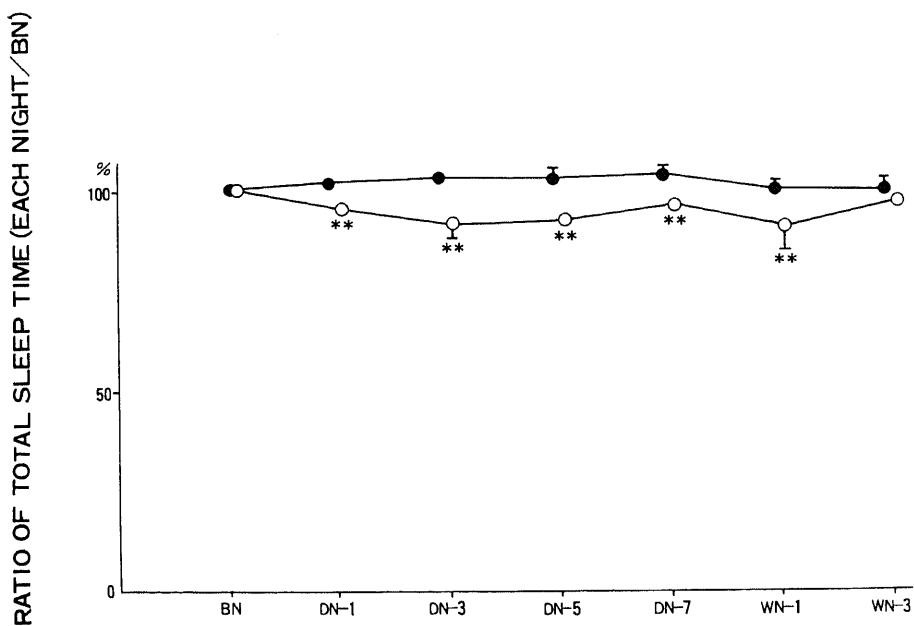


Fig. 3. Effects of maprotiline and clomipramine on total sleep time. Abbreviations and symbols are the same as those in Fig. 2.

4). 睡眠段階2は、全服薬夜および全離脱夜においてマプロチリンの方がクロミプラミンより有意に高値を示した(服薬第3・5・7夜、離脱第3夜では $p < 0.01$, 服薬第1夜、離脱第1では $p < 0.05$)(図5).

2. REM 睡眠変数について

REM 睡眠時間の短縮は全服薬夜および離脱第1夜

でクロミプラミンで極めて顕著であったが、マプロチリンでは一般に軽度であった(全服薬夜では $p < 0.01$, 離脱第1夜では $p < 0.05$). 逆に離脱第3夜でクロミプラミンは反跳増加のためマプロチリンより有意に増加した($p < 0.01$)(図6). REM 潜時は全服薬夜および離脱第1夜においてクロミプラミンで著しく延長した

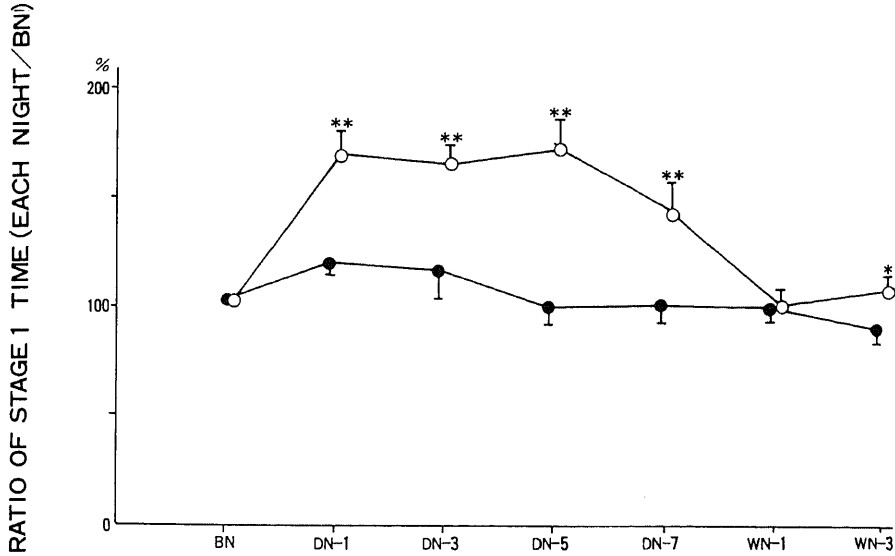


Fig. 4. Effects of maprotiline and clomipramine on stage 1 sleep. Abbreviations and symbols are the same as those in Fig. 2.

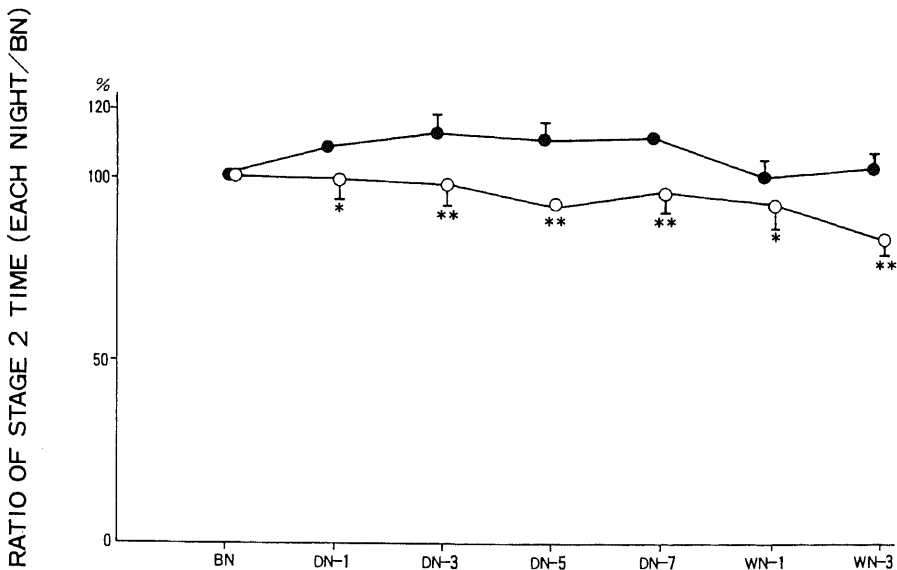


Fig. 5. Effects of maprotiline and clomipramine on stage 2 sleep. Abbreviations and symbols are the same as those in Fig. 2.

が、マプロチリンでは軽度増加にとどまった(全服薬夜では $p < 0.01$, 離脱第1夜では $p < 0.05$) (図7). このように, REM 睡眠の抑制作用はマプロチリンの方がクロミプラミンよりはるかに軽度であった.

REM 密度に関しては薬剤間に有意差を認めなかつ

たが, クロミプラミンの場合, 服薬第5夜までは減少する傾向を示したが, 服薬第7夜で基準夜のレベルを上回り, 離脱夜においても高値を保った(図8).

3. 非定型的睡眠段階の出現(睡眠の変容)

クロミプラミン投与により, REM 睡眠の特徴を示

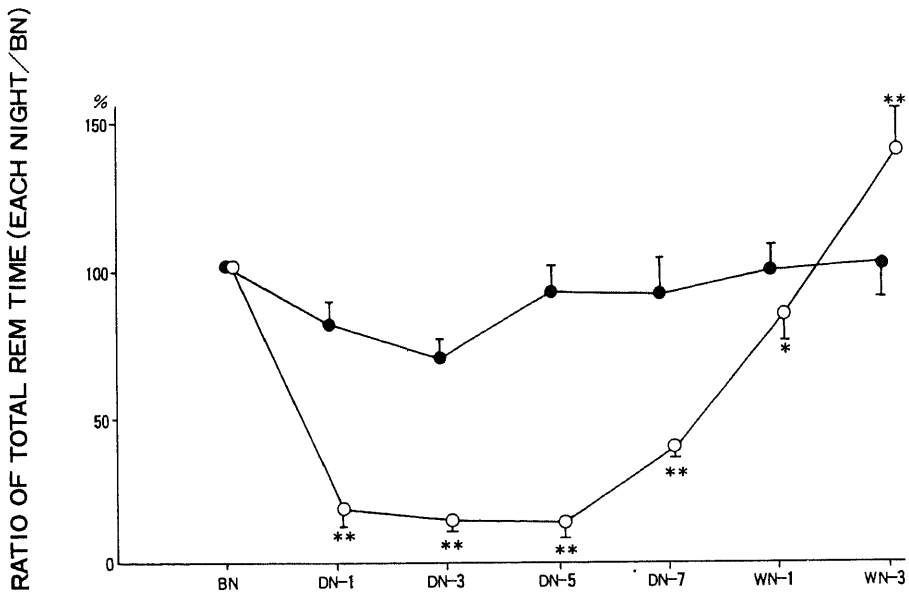


Fig. 6. Effects of maprotiline and clomipramine on total REM sleep. Abbreviations and symbols are the same as those in Fig. 2.

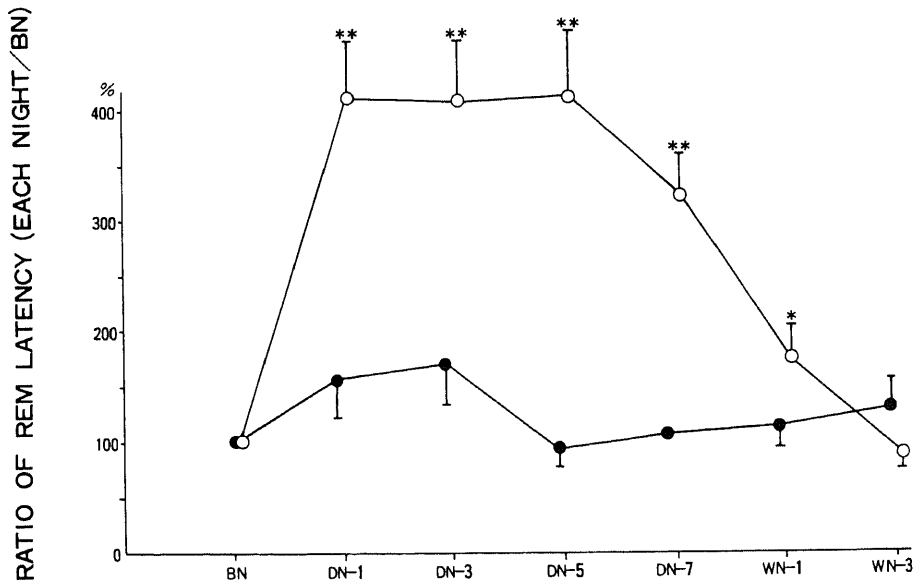


Fig. 7. Effects of maprotiline and clomipramine on REM latency. Abbreviations and symbols are the same as those in Fig. 2.

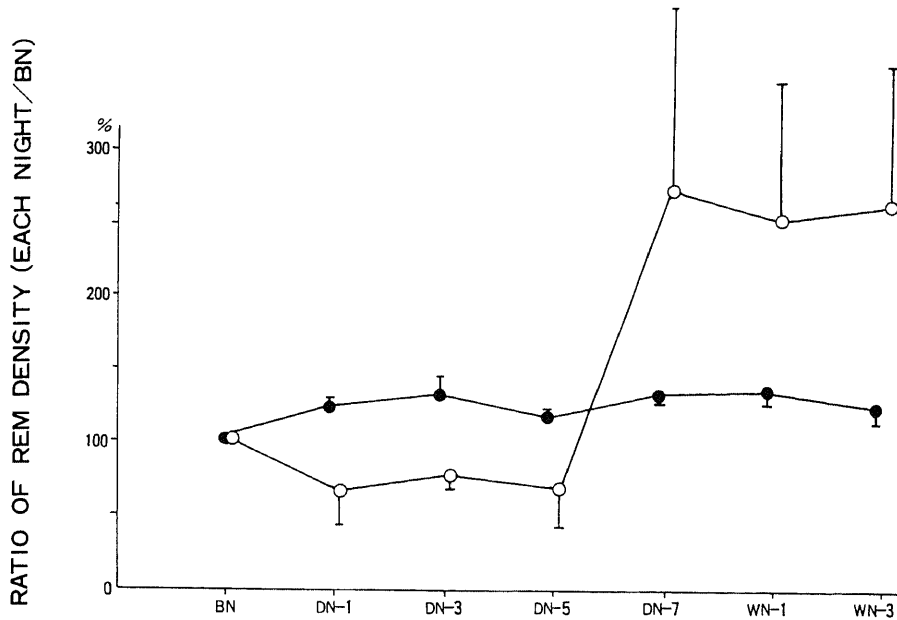


Fig. 8. Effects of maprotiline and clomipramine on REM density. Abbreviations and symbols are the same as those in Fig. 2.

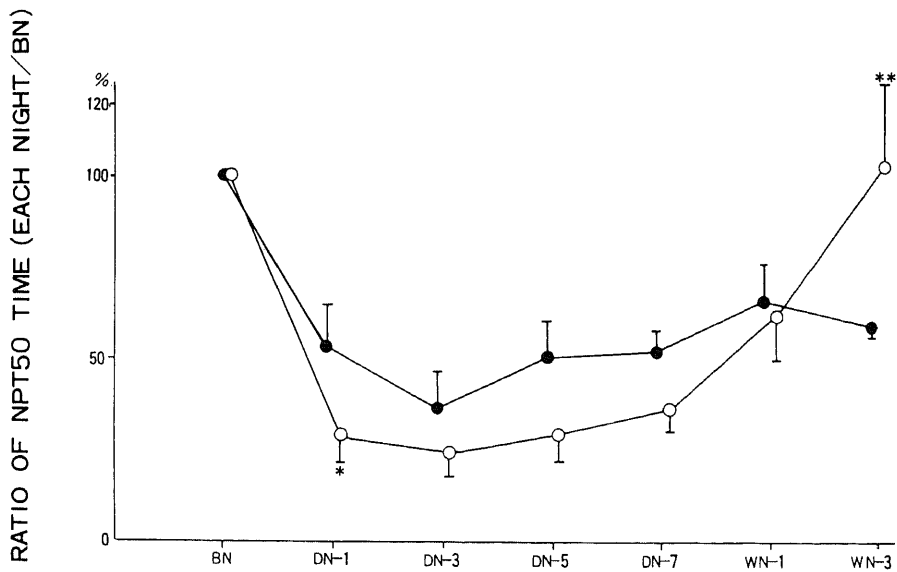


Fig. 9. Effects of maprotiline and clomipramine on total NPT50 time. NPT50 is nocturnal penile tumescence the circumference of which is more than 50% of that of penile base at maximal erection on the baseline night. Each dot represents the mean value of 4 subjects and the vertical lines indicate the standard error in Fig. 9-12. Abbreviations and symbols are the same as those in Fig. 2.

すと同時に比較的高振幅で持続性の筋放電をともなう非定型的睡眠段階 (atypical sleep stage) が、主として一夜の後半の記録で若干部分認められた。これは筋活動の抑制を伴わない REM 睡眠、いわゆる持続的筋活

動を伴う REM 睡眠 ("stage 1-REM with tonic EMG, ST1-REM")²⁰⁾と考えられた。マプロチリンではこうした非定型的睡眠段階の出現は服薬夜、離脱夜を通じて認められなかった。

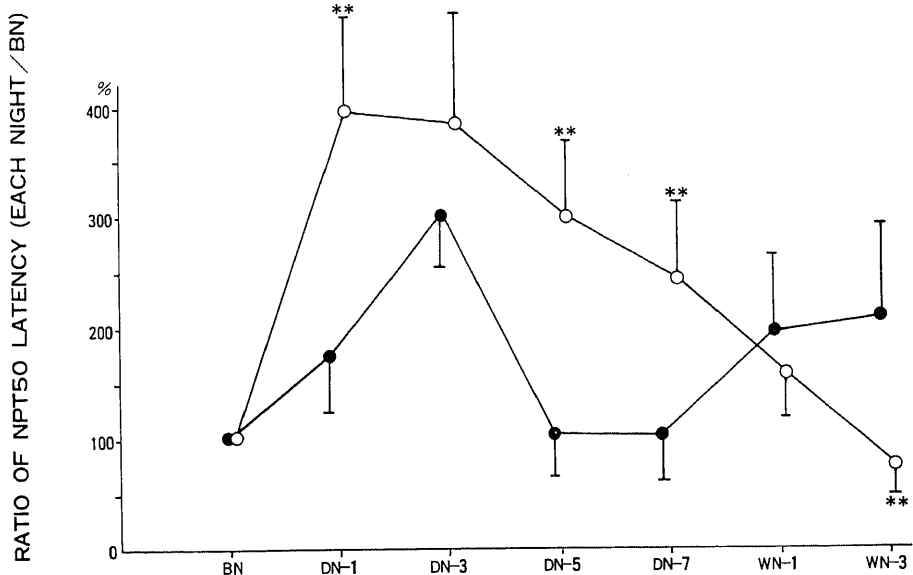


Fig.10. Effects of maprotiline and clomipramine on NPT50 latency. NPT50 latency is the time measured from the onset of sleep to the first appearance of NPT50. Abbreviations and symbols are the same as those in Fig. 2.

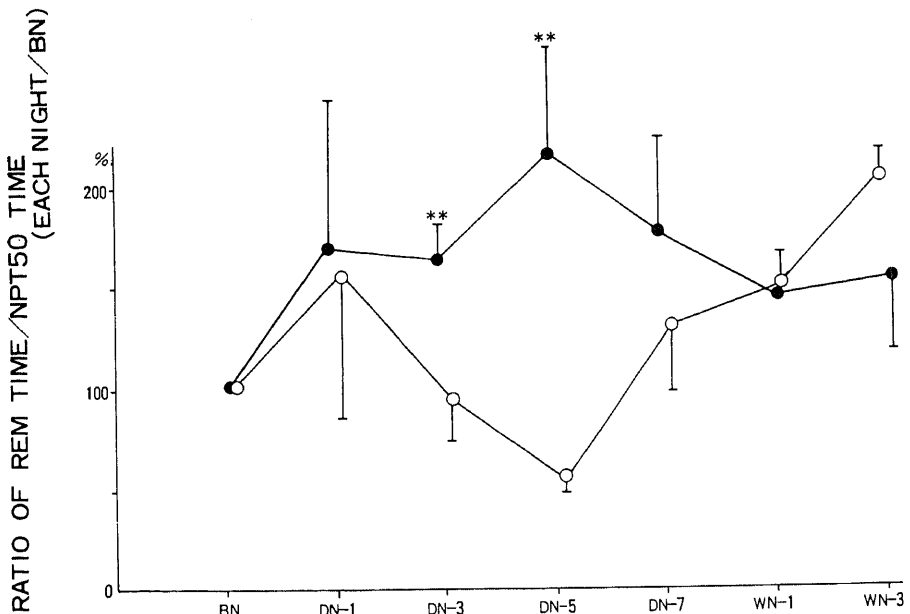


Fig.11. Effects of maprotiline and clomipramine on REM time/NPT50 time ratio. Abbreviations and symbols are the same as those in Fig. 2.

以上より、マプロチリンは睡眠に対して軽度の促進的作用を示すのに対して、クロミプラミンは抑制的作用を示し、なかでも REM 睡眠の抑制は著しく、離脱期に反跳増加が認められた。

4. NPT 変数について

NPT50 時間は服薬第 1 夜でクロミプラミンの方が有意に短縮したが ($p < 0.05$)、逆に離脱第 3 夜で反跳増加のためマプロチリンより有意に増加した ($p < 0.01$) (図 9)。NPT50 潜時についても服薬第 1・5・7 夜においての方が有意により延長し ($p < 0.01$)、離脱第 3 夜ではこの関係が逆転した ($p < 0.01$) (図 10)。このように NPT 抑制作用もマプロチリンの方がクロミプラミンより弱かった。

5. REM 睡眠と NPT との関係について

図 11 は NPT 測定が可能であった 4 名の被験者について REM 睡眠時間の NPT50 時間に対する比を算出し、服薬夜および離脱夜の基準夜に対する百分率を求め、各記録夜毎の平均値を示したものである。マプロチリンでは REM 睡眠時間の抑制より、NPT50 時間の抑制の方が強かったのに対し、クロミプラミンでは服薬第 1 日では NPT50 時間の方がより強く抑制されたが、服薬第 3、5 夜では、REM 睡眠時間の方がより強く抑制された。服薬第 7 夜になると REM 睡眠時間の回復の方が NPT 時間の回復より強いため、REM

睡眠時間/NPT50 時間比は基準夜のレベルを上回り、離脱夜では REM 睡眠の反跳増加のためさらに増加した。図 12 には REM 潜時の NPT50 潜時に対する比を示してある。マプロチリンでは服薬第 3・5 夜で REM 潜時より NPT 潜時が長く、離脱夜では基準夜のレベルにもどったのに対し、クロミプラミン服薬中は REM 潜時の方が NPT50 潜時より長いため、REM 睡眠の出現以前に NPT が出現し、REM 睡眠と NPT の解離現象¹⁵⁾がみられた。

6. 自覚症状、睡眠内省および性機能について

クロミプラミン投与により、日中の自覚症状として眠気 (6 名)、倦怠感 (4 名)、食欲不振 (4 名)、便秘 (2 名)、悪心・嘔吐 (2 名)、口渇 (2 名)、立ちくらみ (1 名)、排尿障害 (1 名) を認めた。睡眠の内省に関して中途覚醒および熟眠感についてはマプロチリンの時と同様に明らかな変化はなかったが、夢体験については服薬期間中は軽度減少し、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。以上を要約すると、マプロチリンによる眠気、倦怠感の副作用はクロミプラミンより弱く、食欲不振、悪心・嘔吐、便秘および夢体験の変化は認められなかった。

性機能に関しては、クロミプラミン服薬期間中性欲

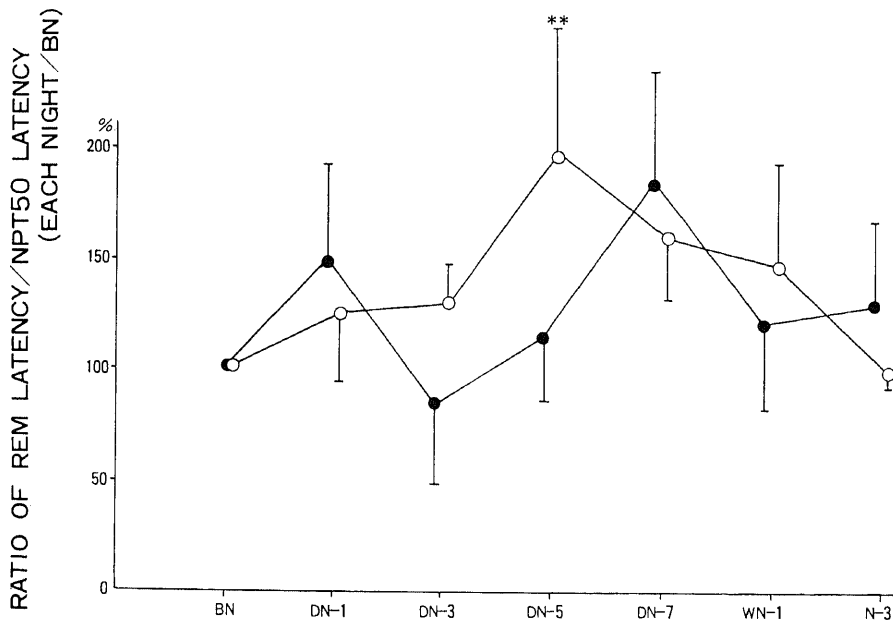


Fig. 12. Effects of maprotiline and clomipramine on REM latency/NPT50 latency ratio. Abbreviations and symbols are the same as those in Fig. 2.

が著しく低下した者1名、全くなくなった者1名を認めた。勃起については1名が軽い困難を覚えた。射精については全員が何らかの困難を自覚し、1名は軽い射精困難、1名は著しい困難、残りの4名は全く射精不能であった。このように性欲、勃起、射精の自覚的評価についてもマプロチリンの方がクロミプラミンより障害が弱かった。

考 察

I. REM 睡眠に関して

REM 睡眠は、マプロチリン服薬期間中 (50mg/day の7日間投与) に以下の変化を認めた。REM 潜時、REM 期の出現回数は服薬第3夜で有意な延長と減少を認め、REM 睡眠時間については服薬第1・3夜に有意な減少を認めた。しかし、クロミプラミンに比較して本薬剤のREM 睡眠抑制作用は有意に弱く、またクロミプラミン服薬中にみられたREM 睡眠の回復現象、離脱夜における反跳増加現象を認めなかった。

山口ら²⁹は脳内に慢性に電極を植え込んだ成熟ネコにマプロチリン1mg/kgを静注し、PSG記録を行っている。その結果、REM睡眠は減少傾向を、覚醒期は増加傾向を示したが、推計学的にはいずれも有意な変化とは言えなかった。そのことからマプロチリンのREM睡眠抑制作用はクロミプラミンに比べて軽度であったと報告している。Jovanovićら³⁰は健康成年男子にマプロチリンおよび三環系抗うつ薬をそれぞれ150mg/day 5日間投与し、イミプラミンはREM潜時を延長させ総REM時間は有意に短縮したが、マプロチリンではとくにREM睡眠に有意な変化を認めず、離脱夜においてもイミプラミンにみられたREM睡眠の反跳増加現象もマプロチリンではごくわずかの現象しか見られなかったと報告している。このように、マプロチリンはREM睡眠抑制作用を有するが、その作用は三環系抗うつ薬より弱いということが動物実験でもヒトでも認められており、今回の実験もこれらと一致した結果であった。

以上の変化について、まず、REM睡眠におこる現象の実行系の神経機構と抗うつ薬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³¹。ひとつは持続的現象 (tonic event) であり、これには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 event) であり、これは急速眼球運動 (REMs) の出現や骨格筋の攣縮 (twitching) などを意味してい

る。また、動物の場合には、REMsに関する橋-外側膝状態-後頭部活動 (ponto-geniculo-occipital activity, PGO波) も相動的現象のひとつになっている。REM睡眠の現象の実行系に関して、酒井²⁹および前田³⁰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) とともにその実行系はアセチルコリン (acetylcholine) 作働性である可能性が高いとされている。これに対して、セロトニンやノルアドレナリンといったモノアミン作働性ニューロンはREM睡眠に対して持続的な抑制をかけ、覚醒中活動し、徐波睡眠中に低下し、REM睡眠で完全に活動を停止するニューロンである。

マプロチリンの中枢薬理作用として、ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用があげられる。従来の三環系抗うつ薬とは異なった薬理学的特徴はセロトニン再取り込み抑制作用がなく^{10,27,28}、中枢性抗コリン作用が極めて弱いという点である。すなわち先に述べたREM睡眠の現象の実行系の機序に抑制的に働く作用のうち、抗コリン作用がほとんどなく、ノルアドレナリン再取り込み抑制作用のみがREM睡眠に抑制的に働いている。金³¹はセロトニン再取り込み抑制作用の強いクロミプラミンと、ノルアドレナリン再取り込み抑制作用の強いイミプラミンのREM睡眠抑制作用を比較した結果、クロミプラミンの方でREM睡眠抑制作用が強かったことを報告している。すなわち、モノアミンニューロンのなかでも、ノルアドレナリン系に比べてセロトニン系の方がREM睡眠抑制作用が強いと考えられる。マプロチリンの場合、セロトニン再取り込み抑制作用をもたず、ノルアドレナリン再取り込み抑制作用がREM睡眠抑制作用の機序として考えられるため、三環系抗うつ薬よりREM睡眠抑制作用が軽度であったものと思われる。

REM睡眠の持続的現象と相動的現象を比べた場合、アミンニューロンの中でも、とくにセロトニンニューロンはPGO波のごとき相動波実行系を強く抑制していると考えられている³⁰。本実験ではREM睡眠の相動的現象の指標としてREM密度を測定しているが、REM密度はマプロチリン服薬期間中増加する傾向を示した。このことはマプロチリンがセロトニン賦活作用をもたないために持続的現象 (REM睡眠時間) の抑制に比べて相動的現象の抑制が弱かったものと考えられる。

一方、クロミプラミンは強いセロトニン再取り込み抑制作用とムスカリン性抗コリン作用があるとされている³¹。この二種類の薬理作用 (セロトニン賦活作用、

抗コリン作用)は上記した REM 睡眠の現象の実行系に対していずれも抑制的であることから、クロミプラミンが強力な REM 睡眠抑制作用を示したものと思われる。また、REM 睡眠の現象のうち相動的現象である REM 密度に関しても、クロミプラミンでは服薬第 5 夜まで強く抑制された。古田ら¹⁰⁾は三環系抗うつ薬のうちでも、ノルアドレナリン再取り込み抑制作用の強いイミプラミンよりも、セロトニン再取り込み抑制作用の強いクロミプラミンの方でより強く REM 密度が抑制される傾向を認めている。この結果もセロトニンニューロンが強く相動的現象を抑制していることを示唆する所見である。

クロミプラミン投与中に急速眼球運動 (REMs) が出現し、脳波も REM 睡眠の特徴を示しながら筋電図が持続性に出現する特殊な睡眠段階 ST1-REM が出現した。抗コリン剤ピペリデンの急性中毒時にも ST1-REM が出現する³⁰⁾ことから、この現象にはクロミプラミンのもつ抗コリン作用が関与していると推測される。マプロチリン投与でこうした非定型的な睡眠段階の出現を認めなかったことは、マプロチリンが抗コリン作用をほとんど有さないためであると考えられる。

II. NREM 睡眠に関して

NREM 睡眠変数に関して、マプロチリン 50mg/day 投与では多少促進的に作用していたものの有意な変化は認められなかった。健康人にマプロチリンを投与し、PSG 記録を施行した報告は少ないが、Jovanović ら²⁰⁾は健康成年男女 10 名にマプロチリン 50mg を 1 日 3 回投与し、PSG 記録を施行している。結果は覚醒時間を減少し、睡眠段階 1 を増加させ、睡眠段階 3 + 4 には影響が認められなかったと報告している。このことはマプロチリンは投与量が多くなるとヒトの NREM 睡眠に対して、中途覚醒時間を減少させ、より安定した睡眠をもたらすと考えられる。山口ら²⁰⁾のネコにおける実験で微睡期の軽度の減少以外に著変は認めていない。これらのことからマプロチリンはノルアドレナリン再取り込み抑制作用を有しているが、この作用の NREM 睡眠に与える影響は極めて軽微であると思われる。

一方、クロミプラミン服薬夜においてはマプロチリン服薬夜とは逆に、頻繁な運動覚醒にともなって睡眠段階 1 の増加が認められた。中枢性抗コリン作用を有するスコパミンを正常人に投与すると夜間睡眠中の体動が増加すること³⁰⁾と、アセチルコリン作動性のアレコリンでは逆に筋活動レベルの低下を認めること³⁰⁾より、この現象はクロミプラミンのもつ抗コリン作用が関与する筋活動の増大にともなって、運動覚醒が増

加した結果と考察される¹¹⁾。さらに選択的セロトニン再取り込み抑制剤である zimeldien, indalpin がヒトの中途覚醒を増加させることより³⁰⁾³⁰⁾、クロミプラミンのもつセロトニン再取り込み抑制作用 (セロトニン賦活作用) は覚醒期の増加に促進的に作用したものと考えられる。

III. NPT に関して

マプロチリン服薬期間中、NPT 変数である NPT50 時間は全服薬夜および離脱第 3 夜で有意に減少し、NPT 潜時は服薬第 3 夜で有意に延長した。マプロチリンの NPT 抑制作用はクロミプラミンより有意に弱かったが、REM 睡眠抑制作用に比べて強力であった。NPT は心拍数の増加並びに呼吸の増加とともに、REM 睡眠に関連して起こる自律神経現象の一つとして観察される。Karacan ら³⁰⁾は実験第 1 夜では第 1 夜効果³⁰⁾のため REM 期が抑制される場合にも、NPT にはその抑制効果が現われなかったとしている。また NPT が本来最初の REM 期が出現すると思われる時期の NREM 睡眠中に起こったり、睡眠後半の REM 期から覚醒した後の再眠後の睡眠段階 2 や睡眠段階 3 で起こることが報告されている³⁰⁾。さらに、REM 期での夢体験の不安度の高い時に NPT を伴わないことも示された。これらのことより彼らは REM 睡眠と NPT が相互の関連はあるものの別個の神経機構によって起こっており、REM 睡眠と NPT がいろいろの生理学的、心理学的影響に対し異なった反応を示すと推測している。陰莖勃起の神経機構は主として副交感神経により中継されている⁴⁰⁾が、中枢の神経伝達物質も関与しており、ドーパミンは勃起に促進的に、セロトニンは抑制的に作用していると考えられている⁴¹⁾。マプロチリンが REM 睡眠より NPT をより強く抑制した機序として、ノルアドレナリン再取り込み抑制作用による交感神経経路の血管収縮ならびに末梢性の抗コリン作用が、副交感神経により中継される陰莖勃起に必要な血管反応を抑制するためにおこったと考えられる。一方クロミプラミンの NPT 抑制の機序として、セロトニン再取り込み抑制作用による中枢のセロトニンレベルの増加が性機能の抑制に働くこと⁴²⁾、および、末梢性のコリン作用が考えられる。クロミプラミンはこの両方の作用 (セロトニン賦活作用および抗コリン作用) が強力であるため、マプロチリンより強力な NPT 抑制作用を示したものと考えられる。

自覚的射精障害の面では、マプロチリン投与により 2 名が軽度および著しい射精困難を自覚したのみであったのに対し、クロミプラミン投与時には全員が射

精困難を自覚し、4名が全く射精不能であった。三環系抗うつ薬の投与による射精障害は勃起障害以上によく見られる現象である⁴³⁾⁴⁴⁾。陰茎勃起はおもに副交感神経により中継されているのに対し、射精はおもに交感神経により中継されている⁴⁵⁾。また、射精は勃起に比べ、中枢神経系の支配が強く、木村⁴⁶⁾の実験においては、脳内のセロトニン系が射精に対して抑制的に働くという結果が得られている。この実験結果はクロミプラミンでみられた強い射精障害には、クロミプラミンのもつ中枢性のセロトニン賦活作用が関与していることを間接的に支持する所見と思われる。マプロチリンは中枢性セロトニン賦活作用も交感神経の抑制作用も有さないため、射精障害が少なかったものと思われる。

IV. 臨床との関連について

うつ病の症状で睡眠障害は最も重要な症状の一つである。多くのうつ病患者に入眠潜時の延長、中途覚醒の増加、早朝覚醒による全睡眠時間の短縮、および深睡眠の減少が認められ¹⁹⁾⁴⁰⁾。Jovanović ら²⁴⁾はうつ病患者20名にマプロチリンとイミプラミンを同量投与し、PSG 記録を施行した。マプロチリンはREM 期の正常化、中途覚醒の減少、入眠時間の短縮を認め、イミプラミンより優れていると報告している。本研究においても類似の所見が認められた。近年抗うつ薬の就寝前1回投与が推奨されている⁴⁷⁾⁴⁸⁾が、マプロチリンはうつ病に投与した際に、抗うつ薬としての作用だけでなく、睡眠障害の改善にもすぐれた効果を示すものと思われる。

従来の三環系抗うつ薬の治療の欠点の一つに、患者が不愉快な副作用を訴えることがあげられる。Forrest⁴⁹⁾はマプロチリン1日1回投与の副作用発現率を調べ、マプロチリンはクロミプラミンなどの三環系抗うつ薬より口渇、振戦、倦怠感、眠気など極めて少なかったと報告している。本研究でも同様の傾向がみられ、抗コリン作働性の副作用および夢体験の変化がクロミプラミンより軽度であった。また、性欲減退はうつ病に必発の症状である²⁰⁾。三環系抗うつ薬は勃起障害、射精障害⁴³⁾⁴⁴⁾の原因になることがすでに知られており、患者の苦痛を助長することになる。本研究で示されたようにマプロチリンは勃起障害、射精障害の比較的少ない抗うつ薬であり、この点においてうつ病者の治療に好都合である。三環系抗うつ薬の投与中や離脱時にせん妄状態を引き起こすこともあるが、マプロチリン投与中ST1-REM の出現を認めなかったことは、薬剤性のせん妄が生じにくいことを意味し、とくに夜間せん妄をきたしやすい高齢者のうつ病に有効と

思われる。

うつ病の成因に関して、当初、脳内、とくに感情中枢におけるノルアドレナリンあるいはセロトニンの機能的欠乏によると考えるいわゆるモノアミン仮説⁵¹⁾⁵²⁾が提唱された。抗うつ薬の作用機序についてもこれら脳内モノアミンとの関連で研究が行われ、当初は抗うつ薬の急性薬理効果であるモノアミン再取り込み抑制作用や monoamine oxidase (MAO) 阻害作用などの前シナプス機構への影響が注目されていた。しかし、マプロチリンなど従来の三環系抗うつ薬とは構造を異にするいわゆる“非定型抗うつ薬 (atypical antidepressant)”はノルアドレナリン再取り込み抑制作用のみ示すにもかかわらず臨床的に有効であることや、三環系抗うつ薬によるモノアミン再取り込み抑制作用は数分から数時間以内に生ずる変化であるにもかかわらず、臨床的抗うつ効果の発現には1-2週間を要する。また、三環系抗うつ薬が効果がないうつ病患者がかなりいることなどからモノアミン仮説に対して疑問がもたれ、抗うつ薬の作用機序に関する研究の動向は、抗うつ薬の長期投与により引き起こされるシナプス後膜のモノアミン受容体レベルの機能変化へと変化してきている⁵³⁾。また、生理学的マーカーとして原発性うつ病患者でREM 潜時の短縮が高頻度に観察されることが注目されており¹⁹⁾⁴⁰⁾、抗うつ薬のREM 睡眠抑制作用と抗うつ効果との関連が想定されている。しかしながら、本研究で示されたように、三環系抗うつ薬によるREM 睡眠抑制作用は服薬1日目より認められ、臨床的な抗うつ効果の発現時期と一致しない。そこでKupfer ら¹¹⁾ならびに古田ら¹⁶⁾は、抗うつ薬連続投与によるモノアミン受容体の変化に着目し、三環系抗うつ薬服用中のREM 睡眠抑制作用に対する慣れの機序が抗うつ効果に関連していると推測している。しかし本研究の結果、マプロチリンはREM 睡眠抑制作用をほとんど示さず、しかも慣れの現象も認められなかった。すなわちマプロチリンにおいては、三環系抗うつ薬で示唆された、REM 睡眠抑制作用と抗うつ効果との関連が認められなかったわけである。したがって、REM 睡眠抑制作用と抗うつ効果との相関は一部の抗うつ薬に限られるものと思われる。

結 論

健康青年男子6名を対象に、マプロチリン 50mg/day の7日間経口投与と、その離脱による夜間睡眠ならびにNPT の変化について継時的に観察し、クロミプラミン投与の場合と比較検討した。

1. REM 睡眠については、マプロチリン服薬期間

中 REM 潜時, REM 期の出現回数は服薬第3夜で有意な延長と減少を認め, REM 睡眠時間については服薬第1・3夜に有意な減少を認めた. REM 睡眠抑制作用はクロミプラミンに比し有意に弱く, クロミプラミンで認めた REM 睡眠抑制作用への慣れの現象も認めなかった. また, 離脱夜においてもクロミプラミンでみられたような REM 睡眠の反跳増加現象を認めなかった. REM 密度はマプロチリン服薬期間中増加する傾向を示した.

2. NREM 睡眠についてはマプロチリン服薬期間および離脱期間中, 各夜睡眠変数に有意な変化を認めなかった.

3. マプロチリン服薬中にはクロミプラミン投与時に出現した非定型的な REM 睡眠の出現は認めず, 臨床的にも薬剤性のせん妄が生じにくいものと思われた.

4. NPT はマプロチリン服薬により抑制され, その程度は REM 睡眠抑制作用より強力であったが, それでもクロミプラミン投与の場合より弱かった. クロミプラミンでみられたような REM 睡眠の出現以前に NPT が出現する解離現象はみられなかった.

5. 自己評価による性機能評価に関して, 勃起障害, 射精障害はクロミプラミンより弱かった. 副作用としてマプロチリンで倦怠感や眠気や抗コリン性の副作用および夢体験の変化はクロミプラミンに比し軽度であった.

6. マプロチリンによる REM 睡眠および NPT の抑制の機序は, ノルアドレナリン再取り込み抑制作用により引き起こされると考えられる. クロミプラミンに比して有意に REM 睡眠抑制作用が弱かったことは, マプロチリンが抗コリン作用の弱いことを反映したものである.

7. 抗うつ効果との関連について, クロミプラミンの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, これが抗うつ効果と関連していると考えられたが, マプロチリンは有効な抗うつ薬であるにもかかわらず, REM 睡眠抑制作用が弱く, REM 睡眠回復現象も示さなかったことより, REM 潜時の延長作用と抗うつ効果との相関は一部の抗うつ薬に限られるものと思われる.

謝 辞

稿を終えるに臨み, 懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師山口成良教授に謹んで感謝の意を表します. 睡眠研究での御指導をいただきました佐野 讓博士(国立金沢病院神経科)に深く感謝いたします. また, 終始直接の御指導と御鞭撻を

いただきました古田寿一博士に心から御礼申し上げます. データの解析に際し, 御懇切な御協力をいただきました金英道博士(富山医科薬科大学医学部精神神経医学教室)に感謝いたします. さらに終始御協力と御助言をいただきました共同研究者の浜原昭仁博士をはじめ, 森川恵一博士, 前田義樹博士, 石黒信治博士に心より感謝いたします. 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.

本稿の要旨は昭和62年5月の第12回日本睡眠学会(徳島)で発表した.

文 献

- 1) Kuhn, R.: The treatment of depressive states with an iminodibenzyl derivatives. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 87, 1138-1140 (1957).
- 2) Angest, J., Frei, M., Lehmann, M., Padrutt, A. & Vetter, P.: A double-blind comparative study on the effectiveness of maprotiline (Ludiomil) and imipramine (Tofranil) in endogenous depression. *In* P. Kielholz (ed.), *Depressive Zustände*, 1st ed., p245-252, Verlag Hans Huber, Bern, 1972.
- 3) Middleton, R. S. W.: A comparison between maprotilin (Ludiomil) and imipramine in the treatment of depressive illness. *J. Int. Med. Res.*, 3 (suppl.2), 79 (1975).
- 4) Levine, S.: A controlled comparison of Maprotiline (Ludiomil) with Imipramine avoiding observer bias. *J. Int. Med. Res.*, 3 (suppl.2), 75 (1975).
- 5) Trick, K. L. K.: Double-blind comparison of maprotiline (Ludiomil) with amitriptyline in the treatment of depressive illness. *J. Int. Med. Res.*, 3 (suppl.2), 67 (1975).
- 6) Weissman, M. M., Lieb, J., Prusoff, B. & Bothwell, S.: A double-blind trial of maprotiline (LUDIOMIL) and amitriptyline in depressed out-patients. *Acta Psychiat. Scand.*, 52, 225 (1975).
- 7) 小林亮三, 鈴木 隆, 平林良登, 伊藤耕三, 山下格, 伊藤公一, 小林義康, 村田忠良, 小野寺勇夫, 岡嶋喜代子, 富樫弥志満, 富樫 芳, 高橋三郎, 山鼻康弘, 吉村洋吉, 遠藤雅之, 宮岸 勉, 池田明穂, 能代 永, 佐藤 豊, 菅野圭樹, 鈴木進介, 小泉準三, 佐藤杏三, 青木 至, 柳橋雅彦, 塩崎正勝, 大熊文男, 岡田導夫, 野口拓郎, 長谷川和夫, 天本 宏, 本間 昭, 藤谷 豊, 水島節雄, 永田俊彦, 神保真也, 新福尚武, 井川玄朗, 那須敏雄, 森 温理, 大原健士郎, 山口成良, 越野好文, 加藤伸勝, 宮本宣博, 川北幸男, 鈴木尊志, 大沢修司, 工藤義雄, 田中清一, 井

- 上 修, 乾 正, 市丸精一, 大野恒之, 谷口和寛, 上枝一成, 北嶋省吾, 田伏 薫, 黒丸正四郎, 山口直彦, 渡辺昌祐, 末丸紘三, 日笠尚知, 田口冠蔵, 更井啓介, 石津 宏, 瀬川芳久, 西園昌久, 奥村幸夫, 牛島定信, 村田豊久, 稲永和豊, 中川征男: 多施設二十盲検法による maprotiline と clomipramine のうつ病に対する薬効比較. 診療と新薬, 17, 1533 (1980).
- 8) 植木昭和, 藤井道広, 井上和秀, 片岡泰文, 伊比井信広, 和田幸雄: 新しい抗うつ薬 maprotiline の行動薬理学的研究. 日薬理誌, 71, 789 (1975).
- 9) Richelson, E. & Pfenning, M.: Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes; most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *Eur. J. Pharmacol.*, 104, 277-286 (1984).
- 10) Ogren, S. O., Fuxe, K., Agnati, L. F. & Celani, M. F.: Effects of antidepressant drugs on cerebral serotonin receptor mechanisms. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 56 (suppl.1), 105-127 (1985).
- 11) 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).
- 12) Jones, D., Gershon, S., Sitaram, N. & Keshavan, M.: Sleep and depression. *Psychopathology*, 20, 20S-31S (1987).
- 13) 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).
- 14) 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).
- 15) 金 英道: 三環系抗うつ薬の夜間陰莖勃起とREM睡眠に及ぼす影響. 十全医会誌, 94, 813-828 (1985).
- 16) 古田寿一, 金 英道, 佐野 譲, 炭谷信行, 浜原昭仁, 森川恵一, 山口成良, 林 卓也, 諸治隆嗣: 睡眠ポリグラフィに及ぼす三環系抗うつ薬の影響. 精神経誌, 87, 922-929 (1985).
- 17) Rechtschaffen, A. & Kales, A. (eds.): 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, 1-55頁, 医歯薬出版, 東京, 1971.
- 18) 金 英道, 山口成良: パソコンによる睡眠データの整理について. 精神経誌, 87, 850 (1985).
- 19) Sleep Disorders Classification Committee Members (H. P. Roffwarg, Chairman): Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. *Sleep*, 2, 1-137 (1979).
- 20) Nomenclature Committee Members (C. A. Czeisler, Chairman): Glossary of standardized terminology for sleep-biological rhythm research. *Sleep*, 2, 287-288 (1980).
- 21) 佐久間昭: 医学統計 Q & A. 第1版, 38-54頁, 金原出版, 東京, 1987.
- 22) 立花光雄, 田中克住, 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).
- 23) 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, 窪田三喜男: 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).
- 24) Jovanović, U. J., Brocker, E., Durrigl Vera, Hajnšek, F., Kirst, D., Rogina, V., Rouik, J., Stojanović, V. & Tan-Eli, B.: Vigilanz und Schlaf bei Gesunden und Depressiven unter Wirkung von Maprotilin (Ludiomil). In P. Kielholz (ed.), *Depressive Zustände*, 1st ed., p180-194, Verlag Hans Huber, Bern, 1972.
- 25) 酒井一弥: 逆説睡眠の生理学. 神経進歩, 25, 1050-1065 (1981).
- 26) 前田敏博: 逆説睡眠の解剖学. 神経進歩, 25, 1066-1081 (1981).
- 27) Maitre, L., Waldmeier, P. C., Buamann, P. A. & Staehelin, M.: Effect of maprotiline, a new antidepressant drug, on serotonin uptake. *Adv. Biochem. Pharmacol.*, 10, 297-304 (1976).
- 28) Greengrass, P. M., Waldmeier, P. C., Imhof, P. R. & Maitre, L.: Comparison of the effects of maprotiline (Ludiomil) and clomipramine (Anafranil) on serotonin uptake and tryptophan-binding in plasma. *Biol. Psychiatry*, 11, 91-100 (1976).
- 29) 渋谷 健, 林 正朗, 浮田恒夫, 富士田豊, 大柴吉文, 松田宏三, 遠藤任彦: Maprotiline に関する薬理学的検索. 特に抗 choline 作用について. 応用薬理, 14, 669-678 (1977).
- 30) 前田敏博: 逆説睡眠の発現機序. 神経進歩, 30,

- 1003-1009 (1986).
- 31) **Van Praag, H. M.**: Psychotropic Drugs, Van Gorcum, Assen, 1978. 加藤 信 (訳): ブラック向精神訳, 第1版, 228-306頁, 星和書店, 東京, 1983.
- 32) 菱川泰夫, 清水徹男, 稲見康司, 飯島壽佐美: 異常逆説睡眠: REM睡眠に伴う異常現象. 神経進歩, 30, 1023-1034 (1986).
- 33) **Sagales, 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).
- 34) **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).
- 35) **Nicholson, A. N. & Pascoe, P. A.**: 5-Hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibition: Studies on sleep in man. Neuropharmacology, 25, 1079-1083 (1986).
- 36) 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 Zimeldine 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).
- 37) **Karacan, I., Hirsch, C. J., Williams, R. L. & Thornby, J. I.**: Some characteristics of nocturnal penile tumescence in young adults. Arch. Gen. Psychiatry, 26, 351-356 (1972).
- 38) **Agnew, H. W., Webb, W. B. & Williams, R. L.**: The first night effect: An EEG study of sleep. Psychophysiology, 2, 263-266 (1966).
- 39) **Karacan, I., Goodenough, D. R., Shapiro, A. & Starker, S.**: Erection cycle during sleep in relation to dream anxiety. Arch. Gen. Psychiatry, 15, 183-189 (1966).
- 40) **Petrie, W. M.**: Sexual effects of antidepressants and psychomotor stimulant drugs. Mod. Probl. Pharmacopsychiatry, 15, 77-90 (1980).
- 41) 白井将文: ヒト陰茎の勃起のメカニズム. 臨泌, 35, 7-16 (1981).
- 42) **Mitchell, J. E. & Popkin, M. K.**: Antidepressant drug therapy and sexual dysfunction in men: A review. J. Clin. Psychopharmacol., 3, 76-79 (1983).
- 43) **Simpson, G. M., Blair, J. H. & Amuso, D.**: Effects of antidepressants on genito-urinary function. Dis. Nerv. Syst., 26, 787-789 (1965).
- 44) **Clarke, F. C.**: The treatment of depression in general practice. S. Afr. Med. J., 43, 724-725 (1969).
- 45) 木村行雄: 射精の研究 第8報 射精と脳内モノアミン. 日泌尿会誌, 67, 274-285 (1976).
- 46) **Kupfer, D. J. & Foster, F. G.**: EEG sleep and depression, In R. L. Williams & I. Karacan (eds.), Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment, 1st ed. p163-204, John Wiley & Sons Inc., New York, 1978.
- 47) **Ayd, F. J.**: Once-a-day dosage tricyclic antidepressant drug therapy. Dis. Nerv. Syst., 35, 475 (1974).
- 48) **Waxman, D.**: The treatment of depression comparing divided and single dosis of maprotiline (Ludomil). J. Int. Med. Res., 5 (suppl, 4), 11 (1977).
- 49) **Forrest, W. A.**: A comparison between daily and nightly dose regimens of amitriptyline and maprotiline (Ludomil) in the treatment of reactive depression in general practice. J. Int. Med. Res., 3 (suppl, 2), 120, 1975.
- 50) 山口成良: 躁うつ病および非定型精神病. 神経精神医学 (秋元波留夫, 山口成良編), 第1版, 283-306頁, 創造出版, 東京, 1987.
- 51) **Coppen, A.**: The biochemistry of affective disorders. Br. J. Psychiatry, 113, 1237-1264 (1967).
- 52) **Schildkraut, J. J.**: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. Am. J. Psychiatry, 122, 509-522 (1965).
- 53) **Charney, D. S., Menkes, D. B. & Heninger, G. R.**: Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Arch. Gen. Psychiatry, 38, 1160-1180 (1981).

Effects of Maprotiline on Nocturnal Sleep and Nocturnal Penile Tumescence in Normal Subjects, Takuya Hayashi, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **100**, 711—728 (1991)

Key words tetracyclic antidepressant, polysomnography, REM sleep, nocturnal penile tumescence, sexual function

Abstract

The longitudinal effects of a 7 day-oral administration of maprotiline (50 mg/day), a tetracyclic antidepressant, and its withdrawal on nocturnal sleep and nocturnal penile tumescence (NPT) were investigated polysomnographically in 6 healthy males aged from 20 to 21 (mean, 20.7). After an adaptation period a baseline was produced following the oral administration of a placebo for two days, then 25 mg of maprotiline was administered twice a day for 7 days in succession (drug period), followed by a 3 day-placebo re-administration (withdrawal period). Polysomnography, including the monitoring of penile tumescence, was recorded in each period. Erection and ejaculation and libido in masturbation were self-evaluated by the subjects given questionnaires on the adaptation night, on the 5th day of the drug period, and on the 3rd day of the withdrawal period, and the results were assessed in comparison with the data on clomipramine (50 mg/day), a tricyclic antidepressant, investigated by the same procedure. Through out the maprotiline administration, the total REM sleep time was significantly reduced during the 1st and 3rd drug nights and REM latency and number of REM episodes were significantly prolonged and reduced. The suppressant effect of maprotiline on REM sleep was significantly weaker than that of clomipramine throughout all the drug nights. Therefore, a rebound increase in REM sleep was observed on the withdrawal night. Concerning NREM sleep variables, no time-course was observed in either drug period or withdrawal period; maprotiline neither had any influence on the sleep nor caused any appearance of atypical sleep patterns as observed with clomipramine, whereas clomipramine increased intermittent awakenings time spent in stage 1 sleep, leading to sleep disturbance. The suppressant effect of maprotiline on NPT was weaker than that of clomipramine throughout all the drug nights. With the self-rating evaluation of sexual function, during the drug period 1, 1 and 2 subjects complained of decreased libido, slight erectile dysfunction and inability to ejaculate, respectively, and the depression of sexual function was weaker for maprotiline than for clomipramine. The suppression of REM sleep and NPT by maprotiline is assumed to be ascribable to the depressive effect on noradrenaline resorption. Although maprotiline is an effective antidepressant as well as clomipramine, its effect on REM sleep was weak for the drug nights in succession in the present study. It is presumed, therefore, that a proportional interrelationship between the REM latency prolonging effect and the clinical antidepressant effect is limited to some antidepressants.