

Effects of Mianserin 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/2297/8138

四環系抗うつ薬ミアンセ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)

前 田 義 樹

(平成1年8月3日受付)

健康青年男子6名(18-22歳, 平均20.5歳)を対象に, 継時的睡眠ポリグラフィ記録を施行し, 四環系抗うつ薬のミアンセリン(mianserin) 20mg/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)に及ぼす影響を調べた. 実験日程は, まず偽薬を2日間経口投与した後(順応期間と基準期間), ミアンセリン10mg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). 陰茎膨張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, 得られた結果を以前に同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. 順応期間の1日前, 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た. ミアンセリン服薬期間中rapid eye movement (REM)睡眠は軽度抑制され, REM睡眠時間は服薬第1・3・7夜において有意に減少したが, 基準夜と比較してそれぞれ85.7%, 74.5%, 80.2%に減少したにとどまった. REM潜時, REM期の出現回数, REM期の平均持続時間に関しては有意な変化を認めなかった. ミアンセリンの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. non-REM (NREM)睡眠についてはミアンセリン服薬第1夜で睡眠段階2の有意な増加を認め, 離脱第3夜で入眠潜時の有意な延長と全睡眠時間の有意な減少を認めた. 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持続の障害をもたらしたのに対し, ミアンセリンはより深い睡眠を増加させる効果(sedative effect)を有することが示唆された. 服薬期間, 離脱期間を通して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もミアンセ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有意に弱かった. 自己評価による性機能評価では, ミアンセリン服薬期間中, 性欲の低下を訴えた者が2名, 勃起障害を訴えた者はおらず, 射精障害を訴えた者が2名で, ミアンセリンの性機能抑制はクロミプラミンより弱かった. ミアンセリンによるREM睡眠およびNPTの抑制はノルエピネフリン代謝回転亢進作用およびシナプス前 α_2 アドレナリン受容体阻害によるノルエピネフリン放出促進作用により引き起こされるものと考えられる. ミアンセ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

Abbreviations: APSS, Association for the Psychophysiological Study of Sleep; ASDC, Association of Sleep Disorders Centers; 5-HT, 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

1957年に, Kuhn¹⁾によって始められたイミプラミン(imipramine)による抗うつ薬療法は, その後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年以後, 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次いで開発されてきた。ミアンセリン(mianserin)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²⁻⁴⁾, アミトリプチリン(amitriptyline)^{5,6)}, クロミプラミン(clomipramine)⁷⁾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。本剤は特異な薬理学的プロフィールを有し, シナプス前 α_2 アドレナリン受容体阻害作用とヒスタミン1受容体阻害作用を作用の主体とし⁸⁾, 従来の抗うつ薬の作用機序と考えられたノルエピネフリン(norepinephrine)あるいはセロトニン(5-hydroxytryptamine, 5-HT)などのモノアミン(monoamine)再取り込み抑制作用を示さず^{9,10)}, 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。中でも, Kupferら¹¹⁾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¹³⁾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 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ミアンセリンが, 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, 正常者を対象にミアンセ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(18-22歳, 平均20.5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, 四環系抗うつ薬ミアンセリン10mgを1日2回経口投与し比較検討した。ミアンセリンの投与量は, 臨床試験の結果に基づいて, クロミプラミンとほぼ等力値になるように決定した²⁴⁾。実験は19日間の日程で行った。第1相は7日間の準備期間とし, 自宅で午前7時30分に起床し, 午後11時までに就床するように, 日常生活の調整を行わせた。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, ミアンセリン10mg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させた。

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¹⁹⁾。睡眠変数は、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 として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。ミアンセ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 Scheffé 法²²⁾によって薬剤間の比較を行った。

成 績

I. ミアンセリン服薬夜および離脱夜における継続的变化

1. 睡眠変数の継続的变化

延べ96夜で総記録時間が816時間の PSG 記録をもとに、以下の睡眠変数を算出し、集計した。なお、順応夜のデータは参考にとどめた。表1に睡眠の持続に関する変数、表2に non-REM (NREM) 睡眠変数、表3には REM 睡眠変数について、各記録夜における6名の平均値とその標準誤差を示した。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) 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 (4.9±1.3分: 平均値±標準誤差を示す。以

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)	4.9±1.3	3.2±1.4	4.5±1.6	9.4±6.3	4.7±1.9	14.9±6.0	39.9±26.7**
Wake time (min)	8.7±2.1	6.7±1.6	13.2±2.4	11.1±1.5	10.5±2.3	17.4±2.8	15.2±4.0
Total sleep time (min)	495.3±2.1	499.5±2.6	491.6±3.5	488.8±6.9	491.6±3.3	475.1±7.9	429.6±33.2**

Mianserin 20mg/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).

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)	56.4±4.3	51.3±5.8	63.8±4.8	58.4±7.4	57.4±5.9	72.4±8.4	60.3±6.1
Stage 2 (min)	306.0±7.3	339.3±9.7*	313.3±9.0	309.9±5.0	318.7±6.9	281.7±12.7	259.0±24.7**
Stage 3+4 (min)	27.4±5.2	20.9±4.8	36.5±7.3	29.6±8.2	33.2±7.4	25.1±7.3	30.1±5.9

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

下同様)と比較すると、服薬期間中は有意な変化を認めず、離脱第3夜(39.9±26.7分)において有意に延長した(p<0.01)。

ii. 中途覚醒時間 (Wake time)

基準夜(8.7±2.1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(495.3±1.8分)と比較すると、離脱第3夜(429.6±33.2分)で有意な全睡眠時間の短縮がみられた(p<0.01)。このことは離脱期における入眠障害および早期覚醒を反映したものと思われる。

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)

基準夜(306.0±7.3分)と比較すると、服薬第1夜(339.3±9.7分)で有意に増加し(p<0.05)、離脱第3夜(259.0±24.7分)で有意に減少した(p<0.01)。離脱第3夜での減少は覚醒時間の増加によるものと思われる。

iii. 深睡眠 (Stage 3 と Stage 4)

深睡眠に有意な継時的変化は認められなかった。

3) REM 睡眠変数について(表3)

i. REM 睡眠時間 (REM time)

基準夜(105.5±6.5分)と比較して、服薬第1・3・7夜(87.9±4.7分, 77.9±6.1分, 82.3±4.5分)および離脱第3夜(80.1±6.2分)において有意に減少した(服薬第1夜のみ p<0.05, 他の記録夜は p<0.01)。このうち離脱第3夜での減少は離脱夜での入眠潜時の延長ならびに中途覚醒時間の増加を反映したものと思われる。

ii. REM 潜時 (REM latency)

基準夜(93.9±14.5分)と比較すると、服薬期間中にREM 潜時が軽度延長し、離脱夜に基準夜のレベルに戻る傾向を示したが、統計学的有意差は認められなかった。

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

基準夜(4.7±0.3回)と比べて有意な継時的変化を認めなかった。

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

基準夜(23.2±2.1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

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)	105.5±6.5	87.9±4.7*	77.9±6.1**	90.9±4.1	82.3±4.5**	95.8±6.6	80.1±6.2**
REM latency (min)	93.9±14.5	119.0±7.7	127.5±16.4	106.9±7.9	126.2±17.5	74.4±5.0	76.4±9.7
No. of REM episodes	4.7±0.3	3.8±0.3	4.2±0.2	3.8±0.2	3.8±0.3	4.5±0.3	4.3±0.5
Duration of REM episode (min)	23.2±2.1	23.2±0.8	18.9±1.8	24.0±1.6	22.0±1.6	21.8±2.0	19.0±1.2
REM density (%)	20.0±3.0	24.7±3.6	27.9±3.3	26.6±3.0	26.8±2.6	24.4±3.0	21.9±3.6

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

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

	BN	DN-1	DN-3	DN-5	DN-7	WN-1	WN-3
NPT50 time (min)	103.8±8.6	66.8±9.8	58.3±15.6*	84.2±15.6	81.6±5.3	116.5±23.5	97.8±21.2
NPT50 latency (min)	82.7±9.8	163.2±29.9*	154.6±34.3	116.5±13.0	111.6±7.0	84.7±12.7	141.9±35.6
No. of NPT50 episodes	11.3±2.5	7.0±1.1*	7.0±1.8*	8.3±1.4	8.3±2.3	10.0±2.2	10.0±3.2
Duration of NPT50 episode (min)	12.4±3.6	11.0±2.5	9.9±2.5	11.2±2.1	13.3±3.3	11.6±1.3	10.9±1.4

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

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。

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 (103.8±8.6分) に比較して、服薬第 3 夜 (58.3±15.6分) で有意に減少した ($p<0.05$)。

2) NPT50 潜時 (NPT50 latency)

基準夜 (82.7±9.8分) に比較して、服薬第 1 夜 (163.2±29.9分) で有意に延長した ($p<0.05$)。

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

基準夜 (11.3±2.5回) に比較して、服薬第 1・3 夜 (7.0±1.1回, 7.0±1.8回) で有意に減少した (ともに $p<0.05$)。

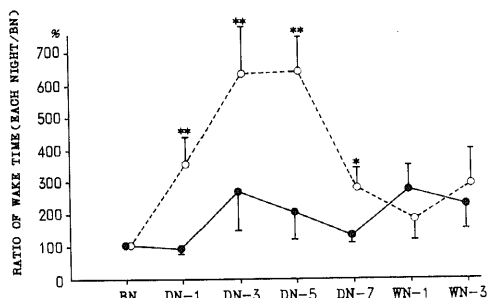


Fig. 1. Effects of mianserin and clomipramine on wake time. Mianserin 20mg/day or clomipramine 50mg/day was orally administered to 6 normal male volunteers. Each dot represents the mean value of 6 subjects and the vertical lines indicate the standard error in Fig. 1 to 7. *, $p<0.05$; **, $p<0.01$ by between-drugs comparison in each night (Two way ANOVA followed by Scheffé'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. ●—●, mianserin; ○—○, clomipramine.

4) NPT50 エピソードの平均持続時間 (Duration of NPT 50 episode)

NPT50 エピソードの持続時間は有意な継時的変化を示さなかった。

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、ミアンセリン投与実験において、NPT50 時間は服薬第 1・3・5・7 夜でそれぞれ基準夜の 65.9%, 55.4%, 82.1%, 79.5% に減少し、REM 睡眠時間はそれぞれ 85.7%, 74.5%, 87.5%, 80.2% に減少した。ミアンセリン服薬期間中の 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、ミアンセ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¹⁹⁾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時的変化

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、倦怠感 (5名)、眠気 (4名)、口渇 (2名)、食欲不振 (1名)、排尿困難 (1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、以後徐々に軽くなった。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、不眠の訴えを 4 名に認め、1 名で夢体験の増加を認めた。覚醒時の体調および気分の変化は認められなかった。

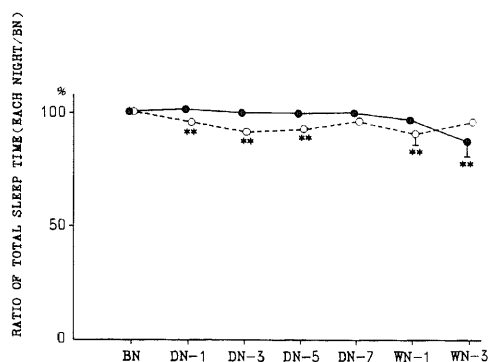


Fig. 2. Effects of mianserin and clomipramine on total sleep time. Abbreviations and symbols are the same as those of Fig. 1.

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を1名、軽度低下したものを1名認めたが、他の4名においては服薬前と変化がなかった。勃起に関して困難を自覚したものはいなかった。射精に関して2名が軽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1~11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変数の継時的変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。黒丸実線がミアンセリン、白丸破線がクロミプラミンを示している。同時に Scheffé 法を用いたミアンセ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・3・5夜では $p < 0.01$, 服薬第7夜では $p < 0.05$) (図1)。全睡眠時間は服薬第1・3・5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が ($p < 0.01$)、離脱第3夜になるとミアンセリンの方が有意に短縮した ($p < 0.01$) (図2)。睡眠段階1も、全服薬夜でクロミプラミンの方が有意に増加し ($p < 0.01$)、逆に離脱第1夜ではミアンセリンの方が有意に増加した ($p < 0.01$) (図3)。睡眠段階2は、服薬第1・5・7夜においてミアンセ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1・5夜では $p < 0.01$, 服薬第7夜では $p < 0.05$) (図4)。

2. REM 睡眠変数について

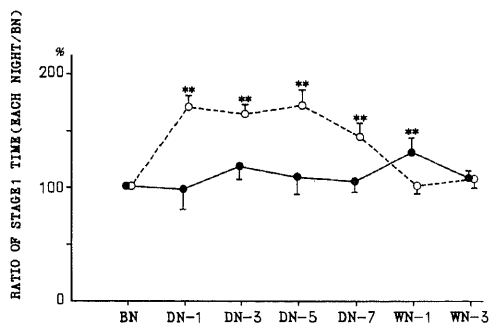


Fig. 3. Effects of mianserin and clomipramine on stage 1 time. Abbreviations and symbols are the same as those of Fig. 1.

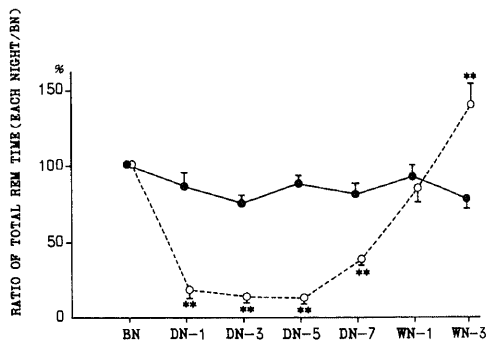


Fig. 5. Effects of mianserin and clomipramine on total REM time. Abbreviations and symbols are the same as those of Fig. 1.

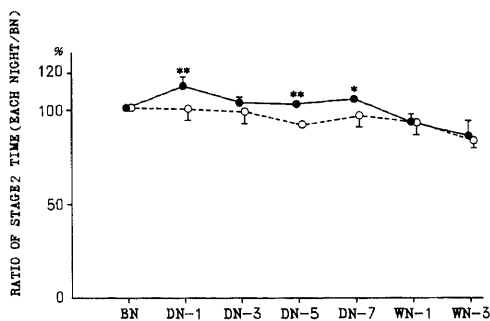


Fig. 4. Effects of mianserin and clomipramine on stage 2 time. Abbreviations and symbols are the same as those of Fig. 1.

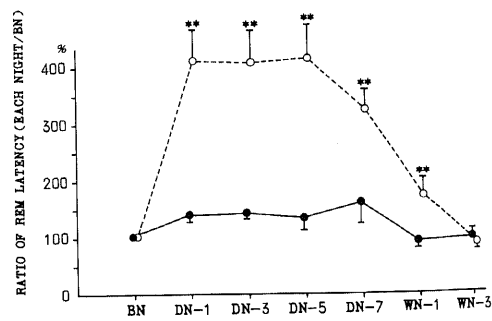


Fig. 6. Effects of mianserin and clomipramine on REM latency. Abbreviations and symbols are the same as those of Fig. 1.

REM 睡眠時間の短縮は全服薬夜でミアンセリンの方が有意に弱かったが ($p < 0.01$), 逆に離脱第 3 夜でクロミプラミンは反跳増加のためミアンセリンより有意に増加した ($p < 0.01$) (図 5). REM 潜時の延長は全服薬夜および離脱第 1 夜においてミアンセリンの方が有意に弱かった ($p < 0.01$) (図 6). このように, REM 睡眠の抑制作用はミアンセ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ったが, 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 7).

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, 服薬夜の主として一夜の後半の記録において REM 睡眠の特徴を示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 “Stage 1-REM with tonic EMG (ST1-REM)”²²⁾ と考えられた. ミアンセ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.

4. NPT 変数について

NPT50 時間の短縮は全服薬夜および離脱第 1 夜においてミアンセリンの方が有意に弱かった (図 8). NPT50 潜時の延長は全服薬夜においてミアンセリンの方が有意に弱く, 離脱第 3 夜では逆にミアンセリンの方が有意に延長した (図 9). このように NPT 抑制作用もミアンセ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

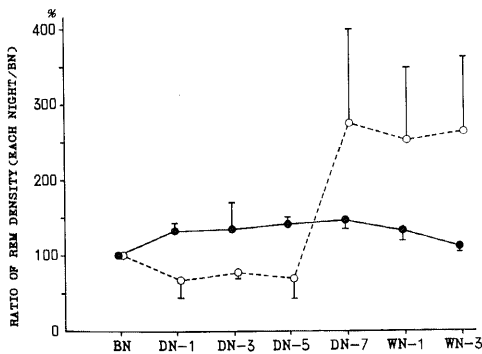


Fig. 7. Effects of mianserin and clomipramine on REM density. Abbreviations and symbols are the same as those of Fig. 1.

図10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. ミアンセリンでは 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

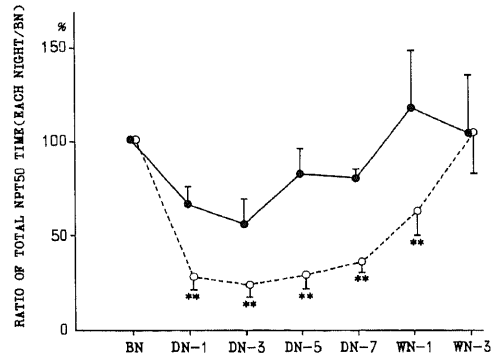


Fig. 8. Effects of mianserin and clomipramine on total NPT50 time. NPT50 is nocturnal penile tumescence the circumference of which is more than 50% of that of penile base at maximal erection on the baseline night. Each dot represents the mean value of 4 subjects and the vertical lines indicate the standard error in Fig. 8 to 11. Abbreviations and symbols are the same as those of Fig. 1.

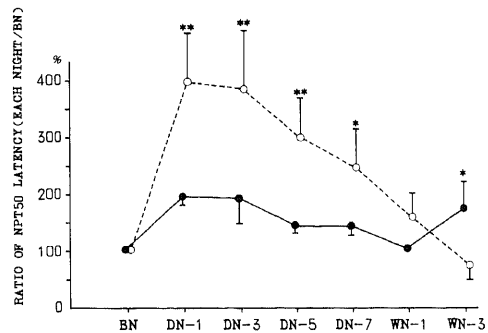


Fig. 9. Effects of mianserin and clomipramine on NPT50 latency. NPT50 latency is the time measured from the onset of sleep to the first appearance of NPT50. Abbreviations and symbols are the same as those of Fig. 1.

増加した。図11にはREM潜時のNPT50潜時に対する比を示してある。ミアンセリンでは服薬夜、離脱夜を通じてREM潜時の方がNPT50潜時より長いに対し、クロミプラミン服薬中はREM潜時の方がNPT50潜時より長い。そのため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ミアンセリンの時と

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、ミアンセリンは倦怠感の副作用はクロミプラミンより高頻度にみられたものの、眠気、食欲不振、悪心・嘔吐、便秘および夢体験の変化はクロミプラミンより弱かった。

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等かの困難を自覚し、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、射精の自覚的評価もミアンセ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

ミアンセリン服薬期間中(20mg/dayの7日間投与)、REM睡眠は以下の変化を認めた。すなわち、REM潜時、REM期の出現回数、REM期の平均持続時間、REM密度には有意な変化を認めず、REM睡眠時間については服薬1・3・7夜で有意な減少を認めたもののそれぞれ基準夜の85.7%、74.5%、80.2%に減少したにとどまった。クロミプラミンに比較して本剤の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(抑制作用への慣れ)も認められなかった。離脱夜においてもクロミプラミン投与時にみられたようなREM睡眠の反跳増加現象を認めなかった。

酒井と松井²³⁾はマウスの脳波の長期間記録における覚醒・睡眠相の観察で、REM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。同時にイミプラミンについても実験を行っているが、イミプラミンの場合15mg/kgの投与でREM睡眠相が全く消失したのに対し、ミアンセリンでは100mg/kgの投与を要している。山口ら²⁴⁾は脳内に慢性に電極を植え込んだネコにミアンセリンを静注し、PSG記録を行っている。その結果、覚醒期が増加しREM睡眠が相対的に減少したことから、ミアンセリンの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。ヒトの睡眠に及ぼす影響を調べたものとしてTormeyら²⁵⁾、およびKowalskiら²⁶⁾の報告がある。Tormeyらは健康成年

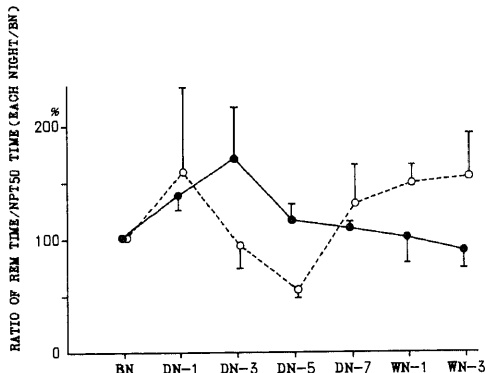


Fig.10. Effects of mianserin and clomipramine on REM time/NPT50 time ratio. Abbreviations and symbols are the same as those of Fig. 1.

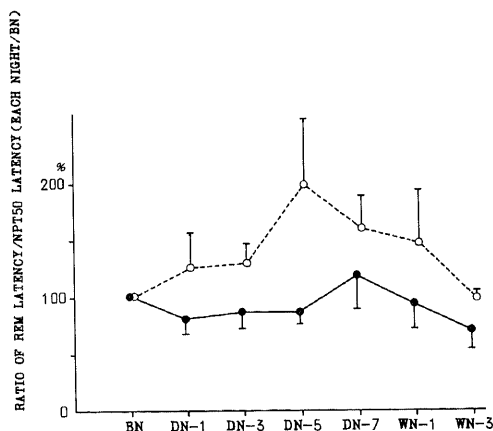


Fig.11. Effects of mianserin and clomipramine on REM latency/NPT50 latency ratio. Abbreviations and symbols are the same as those of Fig. 1.

男子にミアンセリン 30mg を就寝前に投与し、REM 潜時の有意な延長および REM 期の出現回数、% stage REM の有意な減少を認めている。Kowalski らは健康成年男子にミアンセリン (最初の 3 日間 30mg/day, 以後 11 日間 60mg/day) および三環系抗うつ薬 Amitriptyline (最初の 3 日間 75mg/day, 以後 11 日間 150mg/day) を 2 週間投与し、PSG 記録を行っている。その結果、REM 潜時に関しては両薬剤により有意に延長したがその程度は Amitriptyline の方が有意に強く、総 REM 時間については Amitriptyline のみ有意な短縮を示し、ミアンセリンでは有意な変化を認めなかった。このように、ミアンセリンは 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。

上記の変化について、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¹⁹⁾。ひとつは持続的現象 (tonic event) であり、脳波の脱同期化や骨格筋の持続的緊張低下などがあげられる。他方は相動的現象 (phasic event) であり、これは急速眼球運動 (REMs) の出現や骨格筋の twitching などを意味している。また、動物の場合には、REMs に関係する 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²⁰⁾ および前田²¹⁾ 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、セロトニンやノルエピネフ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。

ミアンセリンの中樞薬理作用として、①極めて弱いモノアミン再取り込み抑制作用²²⁾、②ノルエピネフリン代謝回転亢進作用²³⁾、③シナプス前 α_2 アドレナリン受容体阻害によるノルエピネフリン放出促進作用²⁴⁾、④セロトニン (5-HT₂) 受容体阻害作用²⁵⁾、⑤ヒスタミン 1 受容体阻害作用、⑥極めて弱い抗コリン作用²⁶⁾ 等があげられている。これらは従来の三環系抗うつ薬とは異なった薬理学的特徴である²⁷⁾。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モノアミン再取り込み抑制作用や抗コリン作

用はほとんどなく、②のノルエピネフリン代謝回転亢進作用および③のシナプス前 α_2 アドレナリン受容体阻害作用のみが REM 睡眠に抑制的に働いている。金²⁸⁾ 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エピネフリン再取り込み抑制作用の強いイミプラミンの REM 抑制作用を比較した結果、クロミプラミンの方が 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エピネフリン系に比べてセロトニン系の方が REM 抑制作用が強いと考えられる。ミアンセリンの場合、セロトニン賦活作用をもたず、ノルエピネフリン代謝回転亢進作用およびシナプス前 α_2 アドレナリン受容体阻害作用が 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。また 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この相動波実行系を強く抑制していると考えられている²⁹⁾。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 密度はミアンセリン服薬期間中増加する傾向を示した。この現象はミアンセリンがセロトニン賦活作用をもたないために相動的現象 (REMs) の抑制よりも持続的現象 (REM 睡眠時間) の抑制の方が相対的に強かった結果と考えられる。

一方クロミプラミンでは③、④、⑤の作用はミアンセリンに比べると非常に弱い、逆に強いモノアミ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³⁰⁾。そしてこの二種類の薬理作用 (モノアミン賦活作用、抗コリン作用) は上述した 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 夜までは強く抑制した。古田ら³¹⁾ は三環系抗うつ薬のうちでも、ノルエピネフ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 密度の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支持する所見である。

クロミプラミン投与中には ST1-REM が出現した。抗コリン剤 biperiden の急性中毒時にも ST1-REM が出現する³²⁾ 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。ミアンセリンでは抗コリン作用が極めて弱いためこうした非

定型的な睡眠段階の出現を認めなかったものと考えられる。ナルコレプシー患者では、REM 期の持続的現象（筋緊張低下）が覚醒中の強い情動体験を契機に生じ、情動脱力発作として現われる⁴²⁾。市川⁴³⁾はナルコレプシー患者にミアンセリンを投与した結果、sleep-onset REM は消失し、これに関連した現象である入眠時幻覚や睡眠麻痺は強力に抑制されたが情動脱力発作には無効であったこと、ならびにこの患者にムスカリン性抗コリン剤を追加投与することによって情動脱力発作が初めて抑制されたことを報告している。すなわち臨床的にも、ミアンセリンの REM 睡眠抑制作用のうちでも持続的現象（筋緊張低下）の抑制がより軽度であることおよびこれが抗コリン作用をほとんど有さないためであることが確認されるわけである。

II. NREM 睡眠に関して

NREM 睡眠変数に関して、ミアンセリン服薬第 1 夜で睡眠段階 2 の有意な増加を認め、離脱第 3 夜で入眠潜時の有意な延長および全睡眠時間の有意な短縮を認めた。Fell ら³⁴⁾は健康成年男女 4 名にミアンセリン 5 mg を就寝 1 時間前に投与し、PSG 記録をしているが、NREM 睡眠に有意な変化は認めていない。Tormey ら³⁵⁾は健康成年男子 11 名（平均 21 歳）にミアンセリン 30 mg を眼前に投与した結果、睡眠段階 3、4 の深睡眠の有意な増加および入眠潜時と中途覚醒時間の減少傾向を認めている。また、Nicholson ら³⁶⁾は健康男子（平均 22.2 歳）6 名にミアンセリン 20 mg から 40 mg を投与し、中途覚醒回数、睡眠段階 1 の有意な減少および睡眠段階 2 の増加を認め投与量が多い場合睡眠段階変化数が少ないことを報告している。このようにミアンセ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、より深い睡眠を増加させる作用 (sedative effect) を有するものと思われる。ところが、山口ら²⁴⁾のネコにおける実験ではヒトの場合とは逆に、ミアンセリン投与により覚醒期の有意な増加および徐波睡眠期の減少傾向を認めている。この結果と抗セロトニン作用を有するミアンセリンがヒトの睡眠に対して sedative effect を示すことを考えあわせると、ヒトでは抗セロトニン作用が中途覚醒時間を減少させる方向に作用する可能性を示唆することになり、ヒトの睡眠活動におけるセロトニンの作用は動物実験の結果とは異なる可能性がでてくる。また、ミアンセリンの sedative effect には本薬剤のもつ抗ヒスタミン作用が影響した可能性も考えられるが、Nicholson らの実験³⁶⁾によると抗ヒスタミン作用 (H1) は日中の眠気や作業能力には影響を及ぼすものの夜間睡眠中の覚醒についてはほとんど影響

しないとされている。ミアンセリン離脱による覚醒時間の増加については臨床的にも重要な現象であるが、このことに触れている報告はこれまでなされておらず、今後の検討が必要であると思われる。

他方、クロミプラミン服薬夜においてはミアンセリン服薬夜とは逆に、頻繁な運動覚醒にもなって睡眠段階 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ポラ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³⁷⁾と、アセチルコリン作働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³⁸⁾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もなって運動覚醒が増加した結果と考察される¹⁴⁾。さらに選択的セロトニン再取り込み抑制剤である zimeldine, indalpin がヒトの中途覚醒を増加させることより^{39,40)}、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) も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

NPT 変数に関しては、ミアンセリン服薬期間中、服薬第 1 夜では NPT50 潜時、NPT50 エピソードの回数が有意に減少し、服薬第 3 夜では NPT50 時間、NPT50 エピソードの回数が有意に減少した。ミアンセリンの NPT 抑制作用はクロミプラミンより有意に弱かったが、REM 睡眠抑制作用よりは強力であった。Kowalski³⁹⁾は健康成年男子にアミトリプチリン (75 から 150 mg) およびミアンセリン (30 から 60 mg) を投与し PSG 記録と NPT 測定を行っている。その結果、REM 睡眠抑制作用はアミトリプチリンの方が強かったのに対し、NPT 抑制作用に関しては最大陰差勃起、総勃起時間は同程度に抑制され、NPT 潜時はミアンセリン投与時のみ有意に延長したことを報告している。彼らの実験結果もミアンセリンの NPT 抑制作用は REM 睡眠抑制作用より強力であることを示しており、本研究の結果と一致するものであった。

NPT は心拍数の増加ならびに呼吸数の増加とともに、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^{44,45)}。Karacan ら⁴⁶⁾は first night effect⁴⁷⁾のため REM 期がはっきり抑制される場合にも、NPT にはその抑制効果が現われなとし、NPT が睡眠の最初の 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 で起こることがわかった⁴⁸⁾。これらのことより彼らは NPT は REM 睡眠とは独立した別々の神経機構によって起こっており、REM 睡眠と NPT がいる

いるの生理学的、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。陰茎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⁴⁹⁾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⁵⁰⁾。上記の神経機構を考慮すると、ミアンセリンがNPTを抑制した機序として、シナプス前 α_2 アドレナリン受容体阻害作用によるノルエピネフリン放出促進による交感神経経路の血管収縮がおこったためと考えられる。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⁵¹⁾、および、末梢性の抗コリン作用が、副交感神経系により中継される陰茎勃起の血管反応を抑制する⁴⁹⁾ことの2点があげられる。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、ミアンセリンより強力なNPT抑制作用を示したものと考えられる。

自覚的評価による射精障害の面では、ミアンセリン投与時には2名が軽度の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^{52,53)}。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⁴⁹⁾。また、射精は勃起に比べ、中枢神経系の支配が強く、木村⁵⁴⁾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。ミアンセ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

次に、うつ病との関連で臨床的な面での考察を加える。睡眠障害はうつ病の最も重要な症状の一つであり、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る^{19,55)}。うつ病患者にミアンセリンを投与し、PSG記録を施行した報告はまだなされていないが、ミアンセリンのうつ病患者の睡眠障害に対する効果を自覚的評価法を用いて検討した報告はいくつかなされている。Montgomery⁵⁶⁾はミアンセリン1日60mgを夜間1回投与した場合と1日3回分割投与し

た場合、うつ病に対する効果の面では両投与方法とも程度に有効であったが、睡眠の改善には夜1回投与の場合がはるかにすぐれていたことを報告している。Smith⁵⁷⁾はうつ病患者にミアンセリン(1日30mg)を投与したところ、服薬1日目から看護婦の観察による他覚的睡眠評価および自覚的睡眠評価の両者が改善し、その効果が調査期間中(2週間)持続したことを報告している。ミアンセリンはうつ病患者に投与した際に、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ようである。

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。De Buck⁵⁸⁾はクロミプラミン(75から100mg)とミアンセリン(30から60mg)との二重盲検テストを原発性うつ病患者に対して行った結果、振戦、低血圧、口渴の副作用がミアンセリン投与群で有意に少なかったことを報告している。本研究でも同様の傾向が認められ、ミアンセリンでは眠気や抗コリン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。しかし、倦怠感の副作用に関してはミアンセリンの方で強く認められ、これが本薬剤の特徴であった。この倦怠感にはミアンセリンのもつ抗ヒスタミン作用(H1)と関係しているものと思われる³⁶⁾。また、性欲減退はうつ病に必発の症状であり⁵⁹⁾、三環系抗うつ薬投与時にみられる勃起障害、射精障害^{52,53)}が患者の苦痛を助長することになるが、本研究で示されたようにミアンセリンは勃起障害、射精障害の少ない抗うつ薬でありうつ病患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、ミアンセリン投与中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、特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、脳中、とくに感情中枢におけるノルエピネフ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^{59,60)}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monoamineoxidase(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、ミアンセ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)”はモノアミン再取り込み抑制作用を示さない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⁶¹⁾。また、生理学的マーカーとして原発性うつ病者で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⁾⁶⁵⁾、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。そこで古田¹⁴⁾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、ミアンセリンは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。すなわちミアンセリンにおいては、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、ミアンセリン20mg/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の変化について継続的に観察し、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、ミアンセリン服薬期間中REM睡眠時間は服薬第1・3・7夜において基準夜と比較して有意に減少したが、REM潜時、REM期の出現回数、REM期の平均持続時間に関しては有意な変化は認めなかった。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密度はミアンセリン服薬期間中増加する傾向を示した。

2. NREM睡眠についてはミアンセリン服薬第1夜で睡眠段階2の有意な増加を認め、離脱第3夜で入眠潜時の有意な延長と全睡眠時間の有意な減少を認めた。他の変数には有意な変化を認めなかった。離脱期間中入眠潜時の延長および中途覚醒の増加を認め全睡

眠時間が短縮した。クロミプラミンでは中途覚醒と睡眠段階1の増加を認めたが、ミアンセリンは逆により深い睡眠を増加させる効果(sedativ effect)を有することが示唆され、臨床的にもうつ病の睡眠障害の改善に有効であると推測された。

3. ミアンセ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もミアンセ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の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では、勃起障害、射精障害がクロミプラミンより弱かった。副作用としてミアンセリンで倦怠感を訴えた者が多かったが、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. ミアンセリンによるREM睡眠およびNPTの抑制の機序はノルエピネフリン代謝回転亢進作用およびシナプス前 α_2 アドレナリン受容体阻害によるノルエピネフリン放出促進作用により引き起こされたと考えられる。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ミアンセリンがモノアミン再取り込み抑制作用を示さないことや、抗コリン作用の弱いことを反映したものと思われた。

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、ミアンセ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。統計学的処理について御助言をいただきました金沢大学医学部衛生学教室の橋本和夫教授に厚く御礼申し上げます。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神経精神医学教室)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林 卓也医学士はじめ浜原昭仁博士、森川恵一博士、石

黒信治医学士, 上野勝彦医学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63年5月の第13回日本睡眠学会(名古屋)において発表した。

山口成良教授の選啓を祝してこの論文を捧げます。

文 献

- 1) **Kuhn, R.:** The treatment of depressive states with an iminodibenzyl derivatives. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, **87**, 1138-1140 (1957).
- 2) **Pichot, P., Dreyfus, J. F. & Pull, C.:** A double-blind controlled multicentre trial comparing mianserin with imipramine. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 87S-90S (1978).
- 3) **Pull, C. B., Pichot, C., Pull, M. C. & Dreyfus, J. F.:** A double-blind controlled multicentre study comparing mianserin and imipramine. *Curr. Med. Res. Opin.*, **6** (Suppl. 7), 81-87 (1980).
- 4) 中野哲男, 岡本健一郎, 稲永和豊, 洲脇 寛, 佐々木健, 大月三郎, 横山茂生, 久山千衣, 渡辺昌祐, 林 泰明, 品川昌二, 黒田邦彦, 平田潤一郎, 修多羅正道, 枝松一安, 岸本 朗, 市川雅巳, 挟間秀文, 福田武雄, 井上 寛, 角南 譲, 柏木 徹, 石津宏, 井出下久登, 更井啓介, 引地明義, 森田博方, 石橋 明, 中村政雄, 小川暢也: 二重盲検法による Mianserin と Imipramine の抗うつ作用の比較. *精神医学*, **22**, 309-323 (1980).
- 5) **Coppen, A., Gupta, R., Montgomery, S., Ghose, K., Bailey, J., Burns, B. & De Ridder, J. J.:** Mianserin hydrochloride: A novel antidepressant. *Br. J. Psychiatry*, **129**, 342-345 (1976).
- 6) **Vogel, H. P., Bente, D., Feder, J., Helmchen, H., Müller-Oerlinghausen, B., Boháček, N., Mihovlovič, M., Brändli, A., Fleischhauer, J. & Walcher, W.:** Mianserin versus amitriptyline; A double-blind trial evaluated by the AMP system. *Int. Pharmacopsychiatry*, **11**, 25-31 (1976).
- 7) **De Buck, R.:** A comparison of the efficacy and side-effects of mianserin and clomipramine in primary depression: A double-blind randomized trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, **6** (Suppl. 7), 88-98 (1980).
- 8) 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).
- 9) **Van Riezen, H.:** Different central effects of the 5-HT antagonists mianserin and cyproheptadine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **198**, 256-269 (1972).
- 10) **Leonard, B. E.:** Some effects of mianserin and (ORG GB94) on amine metabolism in the rat brain. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.*, **10**, 92-95 (1977).
- 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) 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).
- 24) 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).
- 25) Tormey, W. P., Buckley, M. P., O'Kelly, D. A., Conboy, J., Pinder, R. M. & Darragh, A.: Sleep-endocrine profile of the antidepressant mianserin. *Curr. Med. Res. Opin.*, 6, 456-460 (1980).
- 26) Kowalski, A., Stanley, R. O., Dennerstein, L., Burrows, G. & Maguire, K. P.: The sexual side-effects of antidepressant medication: A double-blind comparison of two antidepressants in a non-psychiatric population. *Br. J. Psychiatry*, 147, 413-418 (1985).
- 27) 酒井一弥: 逆説睡眠の生理学. 神経進歩, 25, 1050-1065 (1981).
- 28) 前田敏博: 逆説睡眠の解剖学. 神経進歩, 25, 1066-1081 (1981).
- 29) Kafoe, W. F., De Ridder, J. J. & Leonard, B. E.: The effect of a tetracyclic antidepressant compound, Org. GB94, on the turnover of biogenic amines in the rat brain. *Biochem. Pharmacol.* 25, 2455-2460 (1976).
- 30) Fludder, J. M. & Leonard, B. E.: Chronic effects of mianserin on noradrenaline metabolism in the rat brain: Evidence for a pre-synaptic α -adrenolytic action in vivo. *Psychopharmacology*, 64, 329-332 (1979).
- 31) Maj, J., Sowińska, H., Baran, L., Gancarczyk, L. & Rowlów, A.: The central antiserotonergic action of mianserin. *Psychopharmacology*, 59, 79-84 (1978).
- 32) 前田敏博: 逆説睡眠の発現機序. 神経進歩, 30, 1003-1009 (1986).
- 33) Van Praag, H. M.: *Psychotropic Drugs*, Van Gorcum, Assen, 1978. 加藤 信 (訳): プラーク向精神薬, 第 1 版, 228-306 頁, 星和書店, 東京, 1983.
- 34) Fell, P. J., Quantock, D. C. & van der Burg, W. J.: The human pharmacology of GB94: A new psychotropic agent. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 5, 166-173 (1973).
- 35) Nicholson, A. N., Pascoe, P. A. & Stone, B. M.: Modulation of catecholamine transmission and sleep in man. *Neuropharmacology*, 25, 271-274 (1986).
- 36) Nicholson, A. N., Pascoe, P. A. & Stone, B. M.: Histaminergic systems and sleep: Studies in man with H1 and H2 antagonists. *Neuropharmacology*, 24, 245-250 (1985).
- 37) Sagalés, T., Erill, S. & Domino, E. F.: Effects of repeated doses of scopolamine on the electroencephalographic stages of sleep in normal volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18, 727-732 (1975).
- 38) 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).
- 39) Nicholson, A. N. & Pascoe, P. A.: 5-Hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibition: Studies on sleep in man. *Neuropharmacology*, 25, 1079-1083 (1986).
- 40) 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).
- 41) 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).
- 42) 飯島壽佐美: ナルコレプシー. 精神科 MOOK 21 (菱川泰夫編), 220-232 頁, 金原出版, 東京, 1988.
- 43) 市川淳二: ナルコレプシーのミアンセリンによる治療と神経内分泌学的研究; 脳内モノアミン系との関連について. 精神医学, 27, 1029-1035 (1985).
- 44) Aserinsky, E. & Kleitman, N.: Two types of ocular motility occurring in sleep. *J. Appl. Physiol.*, 8, 1-10 (1955).
- 45) Snyder, F., Hobson, J. A., Morrison, D. F. & Goldfrank, F.: Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *J. Appl. Physiol.*, 19, 417-422 (1964).
- 46) 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).
- 47) Agnew, H. W., Webb, W. B. & Williams, R. L.: The first night effect: An EEG study of sleep. *Psychophysiology*, **2**, 263-266 (1966).
- 48) 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).
- 49) Petrie, W. M.: Sexual effects of antidepressants and psychomotor stimulant drugs. *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry*, **15**, 77-90 (1980).
- 50) 白井將文: ヒト陰茎の勃起のメカニズム. *臨泌*, **35**, 7-16 (1981).
- 51) Mitchell, J. E. & Popkin, M. K.: Antidepressant drug therapy and sexual dysfunction in men: A review. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **3**, 76-79 (1983).
- 52) Simpson, G. M., Blair, J. H. & Amuso, D.: Effects of antidepressants on genito-urinary function. *Dis. Nerv. Syst.*, **26**, 787-789 (1965).
- 53) Clarke, F. C.: The treatment of depression in general practice. *S. Afr. Med. J.*, **43**, 724-725 (1969).
- 54) 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).
- 55) 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.
- 56) Montgomery, S.: The effect of mianserin on sleep and cardiac function. *Curr. Med. Res. Opin.*, **6**, 23-28 (1980).
- 57) Smith, A. H. W., Naylor, G. S. & Moody, J. P.: Placebo-controlled double-blind trial of mianserin hydrochloride. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 67S-70S (1978).
- 58) 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.
- 59) Coppen, A.: The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatry*, **113**, 1237-1264 (1967).
- 60) Schildkraut, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*, **122**, 509-522 (1965).
- 61) 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 Mianserin on Nocturnal Sleep and Nocturnal Penile Tumescence in Normal Subjects Yoshiki Maeda, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., 98, 863—878 (1989)

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

Abstract

The longitudinal effects of mianserin 20mg/day on nocturnal sleep and nocturnal penile tumescence were investigated polysomnographically in 6 healthy males aged from 18 to 22 (mean, 20.5). After adaptation and baseline periods produced by a placebo administration, 10mg of mianserin was administered twice a day successively for 7 days. Then, a 3-day withdrawal period was subsequently set up by placebo administration. Polysomnographies, including the monitoring of penile tumescence, were recorded throughout this experimental schedule, and the results were assessed in comparison with the data of clomipramine 50mg/day investigated by the same procedure. Erection, ejaculation and libido in masturbation were evaluated by questionnaire given to the subjects, prior to the adaptation period, at the 5th day of the drug period, and at the 3rd day of the withdrawal period. Through the mianserin administration, REM sleep was suppressed slightly, and during the 1st, 3rd and 7th drug nights, the total REM time was significantly reduced to the level of 85.7%, 74.5% and 80.2%, respectively, compared to that of the baseline night. But REM latency, number of REM episodes and duration of REM episode were not significantly altered. The suppressing effect of mianserin on REM sleep was significantly weaker than that of clomipramine throughout all the drug nights. Therefore, a rebound increase of REM sleep was not observed in the withdrawal period of mianserin. Concerning NREM sleep variables, mianserin significantly increased stage 2 time in the 1st drug night, and significantly increased sleep latency and significantly decreased total sleep time in the 3rd withdrawal night. It is suggested that mianserin has a sedative effect which reduces wakefulness during sleep whereas clomipramine increase intermittent awakenings and stage 1 time. Throughout all the recording nights of mianserin, the appearance of the atypical sleep stage was not observed. The suppressing effect of mianserin on NPT was also significantly weaker than that of clomipramine throughout all the drug nights. In self-rating evaluation regarding the sexual function, 2 subjects complained of decreased libido, none complained of inability of ejaculation and 2 subjects complained of erectile dysfunction. The disturbances of sexual function with mianserin were weaker than those with clomipramine. The suppression of REM sleep and NPT by mianserin is assumed to be due to its increasing action of norepinephrine turnover and increase in norepinephrine release as a consequence of the inhibition of pre-synaptic α_2 -adrenoreceptors. Although mianserin is an effective antidepressant, its suppressing effect of REM sleep was weak and tolerance to REM sleep suppression was not seen. It is presumed, therefore, that a proportional interrelationship between the REM latency prolonging effect and the clinical antidepressant effect is limited to some antidepressants.