

Effects of Tricyclic Antidepressants on Nocturnal Penile Tumescence and REM sleep

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/2297/7819

三環系抗うつ薬の夜間陰茎勃起と REM 睡眠に及ぼす影響

金沢大学医学部神経精神医学教室 (主任: 山口成良教授)

金 英 道

(昭和60年8月5日受付)

三環系抗うつ薬のイミプラミンとクロミプラミンの夜間陰茎勃起 (nocturnal penile tumescence, NPT) ならびに REM 睡眠に及ぼす影響を調べるために本研究を行なった。被験者は 18 才から 20 才の 6 人の健康青年男子である。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)、クロミプラミン 25 mg を 1 日 2 回 7 日間投与 (服薬期間)、その後 3 日間再び偽薬を投与した (離脱期間)、イミプラミン 50 mg 1 日 2 回投与の影響も同一被験者を対象に、同様の投与日程で観察した。陰茎膨張モニターを含むポリソムノグラフィ記録を各々の期間に施行した。順応期間の 1 日前、服薬期間の 5 日目および離脱期間の 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。基準期間において NPT 潜時は REM 潜時とほぼ等しく、その後の出現もよく一致していた。両薬物服薬期間中、NPT 時間は REM 睡眠時間に比較的好く相関して減少したが、NPT 潜時は REM 潜時ほどには延長しなかった。このため両薬物服薬期間中、睡眠前半において REM 睡眠の出現していない時に NPT が出現するという解離現象がしばしば観察された。NPT 時間の減少と解離現象はイミプラミン服薬期間中よりもクロミプラミン服薬期間中であり強く起こった。両薬物離脱期間の 3 日目に、NPT と REM 睡眠が反跳的增加を示した。自己評価による性機能調査では、クロミプラミン服薬期間中、性欲の低下を訴えた者が 2 人、勃起障害を訴えた者が 1 人、射精障害を訴えた者が 5 人いた。これに対し、イミプラミン服薬中、性欲の低下を訴えた者が 3 人、勃起障害を訴えた者はおらず、射精障害を訴えた者が 2 人であった。NPT、REM 睡眠の減少および覚醒時の性機能の障害は両抗うつ薬のもつ抗コリン作用、セロトニン賦活作用により引き起こされたと考えられる。さらにこれらの作用の REM 睡眠の構成要素と NPT に対する抑制効果の程度が異なることにより、REM 睡眠と NPT の解離現象が生じたと思われる。

Key words nocturnal penile tumescence (NPT), REM sleep, tricyclic antidepressants, dissociative phenomenon; sexual function.

夜間陰茎勃起 (nocturnal penile tumescence, NPT) は睡眠中に起こる自律神経現象の一つとして知られている。成人でのこの現象は Ohlmeyer ら¹⁾によって初めて報告された。Halverson²⁾は、別に、3 週から 20 週の幼児の睡眠中に陰茎の勃起が起きることを報告している。REM 睡眠を初めて発見した Aserinsky ら³⁾はその報告のなかで、Ohlmeyer らによって記載された勃起の時間の長さや周期性が REM 睡眠のそれらに類似していると述べている。Oswald⁴⁾は勃起をモニターす

る装置を用いて、初めて、NPT と REM 睡眠が関連していることを直接的に示した。Fisher ら⁵⁾と Karacan ら⁶⁾は別々に、20 代から 30 代の男性において REM 睡眠の 80% から 95% に NPT を伴うことを報告した。この NPT という現象は人間において 3 才から 79 才の男性で観察されている⁸⁾⁹⁾。さらにこの現象は人間に特異的なものではなく、動物では猿においても観察されている¹⁰⁾。

臨床面においては、Karacan¹¹⁾は心因性インポテン

Abbreviations: APSS, Association for the Psychophysiological Study of Sleep; ASDC, Association of Sleep Disorders Centers; BN, the baseline night; CMP, clomipramine; DN-1, the 1st drug night; DN-3, the 3rd drug night; DN-5, the 5th drug night; DN-7, the 7th drug night; IMP, imipramine; NL, NPT50 latency; NPT, nocturnal penile tumescence; NREM,

スと器質性インポテンスの鑑別にこの現象を利用した。彼によれば、心理的要因は睡眠中の勃起に影響を及ぼさないのたいして、器質性要因は睡眠中の勃起を障害するとしている¹²⁾⁻¹⁶⁾。これらの報告をもとにして、泌尿器科学的にも NPT がインポテンスの鑑別に広く利用されている。しかしながら、Jovanović¹⁷⁾は実験第一夜目の不慣れな環境における不安(心理的要因)が睡眠中の勃起に陰性効果を与えると報告しており、Karacan¹⁸⁾も夢内容の不安度が高い場合には、陰茎勃起が不完全になったり欠如することを記載している。これらの報告は NPT が心理的要因にも影響されることを意味する。一方、NPT の生理に関してはほとんど知られておらず、MacLean¹⁹⁾が猿の脳を電気刺激し勃起中枢の研究をしているのみで、NPT 自体の中枢に関する報告はあまりなされていない。本論文では NPT が REM 睡眠中に高頻度に起きることに注目し、REM 睡眠を著しく抑制することが知られている二種類の三環系抗うつ薬¹⁹⁾⁻²¹⁾を正常青年に投与し、それらの薬剤が REM 睡眠と NPT に及ぼす影響を比較し、両者の関係について検討した。

対象および方法

I. 対 象

対象は 6 人の若年青年男子 (18-20 才: 平均 19.0 才) である。事前に問診、身体検査、心理検査および睡眠状態についての質問表で、彼らが心身ともに健康で睡眠障害が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

実験は 19 日間の日程で行なった。第 1 相は 7 日間で準備期間とし、自宅で午前 7 時 30 分までに起床し、昼寝をせず午後 11 時までには就床するように、日常生活の調整を行なわせた。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、クロミプラミン (clomipramine) 25 mg 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なった。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、風邪薬などの薬物の服用を控えた。

クロミプラミンの実験期間から 6 カ月過ぎた時期

に、同じ被験者を対象としてイミプラミン (imipramine) 50 mg の 1 日 2 回投与の影響を、同様の実験方法で調べた。

2. ポリソムノグラフィ記録 (polysomnography, PSG)

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 記録を行なった。午後 11 時に消灯を告げ、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、および呼吸曲線を連続同時記録し、Rechtschaffen & Kales の方法²²⁾に準じて、20 秒ごとに睡眠段階を判定し、集計した。順応夜のデータは参考にとどめた。

3. NPT 測定とその評価

1) NPT 測定

NPT 測定には、ジョンソン社製(米国)の水銀を封入したストレインゲージと増幅器を用いた。NPT 測定の方法は、まず被験者の平常時の陰茎の根部と亀頭溝(先端部)の周径を測定し、次にその測定値より 1~5 mm 小さい周径のストレインゲージを被験者の陰茎の根部と先端部に装着した。ストレインゲージは陰茎の勃起による伸展で抵抗が増大し、抵抗の変化は増幅器で増幅され脳波計に直流で入力されている。これにより勃起時の両部位の周径の増加はストレインゲージを介して PSG 記録上にペンの上方への偏位となり同時記録される。

2) NPT 評価

まず PSG 記録前後にストレインゲージの周径を 5 mm ごとに増加させ、PSG 記録用紙に較正を記録した。ストレインゲージの周径を横軸に、記録用紙に記録されたペンの上方への偏位の長さを縦軸にとり、5 mm ごとの周径の変化に伴う偏位の長さを方眼紙上にプロットした。こうすることにより、PSG 記録上のペンの偏位から陰茎の根部と先端部の周径を求めることができる。この方法で各夜の陰茎両部位の平常時周径および最大勃起時周径を測定した。

次に基準夜の最大勃起時周径の 50% 以上の周径の増大を示す時期を NPT 50 とし、80% 以上を示す時期を NPT 80 として 20 秒ごとに評価した。ただし二つの NPT 50 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。NPT 80 のエピソードも同じ基準に従った。この定義を用いて、NPT 50、NPT 80 の各々の合計時間、エピソードの回数、エピソードの

non-REM; PSG, polysomnography; REM, rapid eye movement; RL, REM latency; TNT, total NPT50 time; TRT, total REM time; WN-1, the 1st withdrawal night; WN-3, the 3rd withdrawal night.

平均持続時間, 入眠から, 始めて NPT が出現するまでの時間 (NPT 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なうとともに, 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, 平常時と勃起時の陰茎の根部と先端部の周径を測定させるとともに性欲, 勃起, 射精の程度を自己評価させた。

5. 統計処理

延べ 96 夜で総記録時間 816 時間の PSG 記録をもとに, クロミプラミン投与実験ならびにイミプラミン投与実験の各記録夜における REM 睡眠変数および NPT 変数について, 6 人の平均値とその標準誤差を算出した。統計学的検定はそれぞれの変数について全

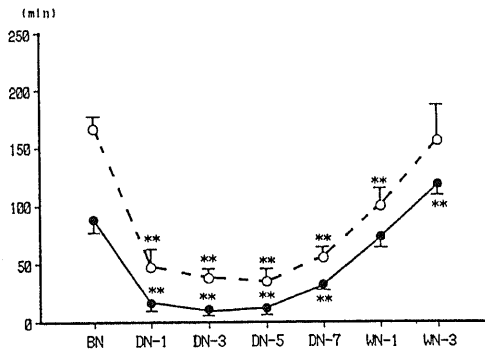


Fig. 1-a. Effects of clomipramine (CMP) on total REM time and total NPT50 time.

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. CMP, 50 mg/day, was administered to 6 normal male volunteers. Data are expressed as mean \pm SEM of 6 subjects in each night.

Total REM time and NPT50 time markedly decreased during the drug nights of CMP and recovered during the withdrawal nights.

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.

●—●, total REM time; ○—○, total NPT50 time.

*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ versus baseline night (One way ANOVA followed by Ryan's method). These signs are same in Fig. 1 to 4.

記録夜にわたっての一元分散分析 (analysis of variance, ANOVA 法) を行なった。分散分析の結果, その変化に有意差がみられた場合には, Ryan 法による多重比較の t 検定によって記録夜間の比較をおこなった。また, 両薬剤の各記録夜における REM 睡眠変数と NPT 変数の比較は対応のある t 検定で検定した。なお, 睡眠変数の定義は, APSS と ASDC による用語²³⁾に準じた。

成 績

I. クロミプラミンおよびイミプラミン投与の REM 睡眠変数に及ぼす影響について

クロミプラミン投与実験における各記録夜の REM 睡眠変数すなわち REM 睡眠時間 (total REM time, TRT), REM 潜時 (REM latency, RL), REM 期の回数 (number of REM periods) および REM 期の平均持続時間 (duration of REM periods) の 6 人の平均と標準誤差を図 1-a, 2-a, 3-a, 4-a に実線・黒丸で示した。同じくイミプラミン投与実験における各記録夜の REM 睡眠変数を図 1-b, 2-b, 3-b, 4-b に実線・黒丸で示した。

1. クロミプラミン投与の影響 (基準夜との比較)

クロミプラミン投与ではすべての REM 睡眠変数で

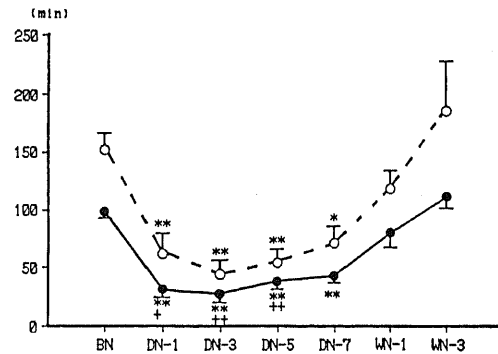


Fig. 1-b. Effects of imipramine (IMP) on total REM time and total NPT50 time.

IMP, 100 mg/day, was orally administered to 6 normal male volunteers.

Total REM time and NPT50 time decreased during the drug nights of IMP and recovered during withdrawal nights. Note that the decrease of total REM time during the drug nights of IMP was significantly less than that of CMP in each night.

●—●, total REM time; ○—○, total NPT50 time.

+, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ versus each night of CMP series (paired t-test).

有意差が認められた (ANOVA 法, $p < 0.01$). REM 睡眠時間は基準夜 (87.2 ± 9.3 分) に比べ全服薬夜 (16.7 ± 5.6 分, 9.8 ± 3.0 分, 12.1 ± 4.5 分, 32.1 ± 3.9 分, 順に服薬第 1, 3, 5, 7 夜を示す. 以下同様.) および離脱第 1 夜 (72.0 ± 7.9 分) で有意に減少しており, 離脱第 3 夜 (116.4 ± 8.3 分) で有意に増加していた (図 1-a). 服薬第 1 夜の二人, 服薬第 3 夜の一人, 服薬第 5 夜の一人でまったく REM 睡眠が出現しなかった. REM 潜時は基準夜 (100.1 ± 15.9 分) と比較すると全服薬夜 (367.1 ± 34.7 分, 366.7 ± 34.2 分,

360.9 ± 31.7 分, 293.3 ± 26.5 分) で有意に延長していたが, 離脱第 1・3 夜では有意な変化は認められなかった (図 2-a). REM 期の回数は基準夜 (5.0 ± 0.2 回) に対し, 全服薬夜において 1.3 ± 0.5 回, 1.5 ± 0.3 回, 1.3 ± 0.4 回, 2.7 ± 0.6 回と有意な減少がみられ, 離脱第 1 夜 (3.7 ± 0.6 回) でも同様に有意な減少を示したが, 離脱第 3 夜 (4.7 ± 0.3 回) では有意な変化はみられなかった (図 3-a). REM 期の平均持続時間は基準夜 (17.4 ± 1.5 分) に比べ, 服薬第 1・3・5 夜 ($9.1 \pm$

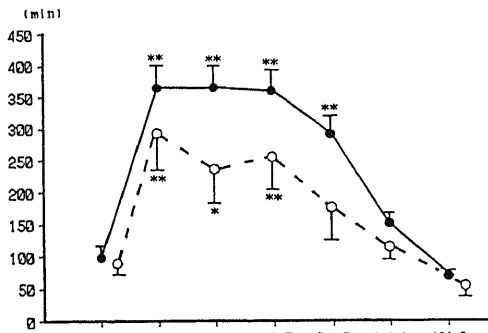


Fig. 2-a. Effects of CMP on REM latency and NPT50 latency. NPT50 latency is the time measured from the onset of sleep to the first appearance of NPT50. REM latency and NPT50 latency were prolonged during the drug nights of CMP and recovered during the withdrawal nights. ●—●, REM latency; ○-----○, NPT50 latency.

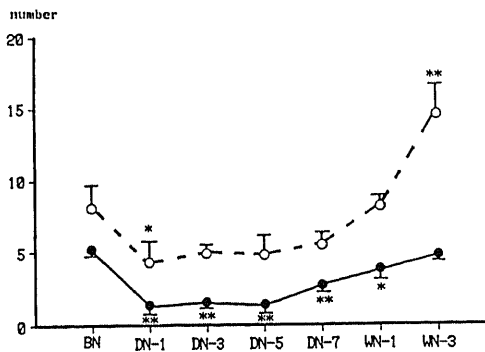


Fig. 3-a. Effects of CMP on number of REM periods and number of NPT50 episodes. Number of REM periods and number of NPT50 episodes decreased during the drug nights of CMP and recovered during the withdrawal nights. ●—●, number of REM periods; ○-----○, number of NPT50 episodes.

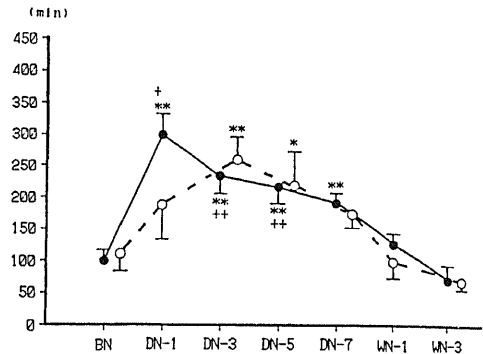


Fig. 2-b. Effects of IMP on REM latency and NPT50 latency.

REM latency and NPT50 latency were prolonged during the drug nights of IMP and recovered during the withdrawal nights. Note that the pattern of suppression of REM latency during the drug nights of IMP was different from that of CMP.

●—●, REM latency; ○-----○, NPT50 latency.

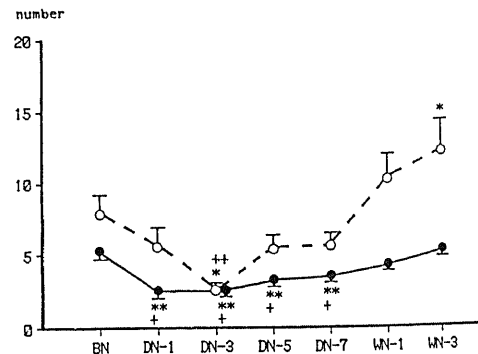


Fig. 3-b. Effects of IMP on number of REM periods and number of NPT50 episodes. Number of REM periods and number of NPT50 episodes decreased during the drug nights of IMP and recovered during the withdrawal nights. ●—●, number of REM periods; ○-----○, number of NPT50 episodes.

3.2分, 5.2±1.4分, 7.5±2.8分) で有意に短縮しており, 離脱第1・3夜 (25.1±4.7分, 25.7±2.5分) では有意な反跳増加が認められた (図4-a).

2. イミプラミン投与の影響 (基準夜との比較)

イミプラミン実験におけるREM睡眠変数は図1-b, 2-b, 3-b, 4-bにクロミプラミン実験と同様の方法で示した. イミプラミン投与においてもすべてのREM睡眠変数で有意差がみられた (REM睡眠時間, REM潜時, REM期の回数; $p < 0.01$: REM期の平均持続時間; $p < 0.05$). REM睡眠時間は基準夜 (97.5±4.0分) と比較すると全服薬夜 (30.6±6.0分, 27.4±6.2分, 39.3±7.1分, 43.5±5.6分) で有意に減少したが, 離脱夜 (79.4±10.2分, 110.2±7.5分) では有意な変化を認めなかった (図1-b). REM睡眠はすべての記録夜で出現した. REM潜時は基準夜 (101.4±13.5分) に比べ全服薬剤 (300.3±32.5分, 235.2±25.6分, 215.5±26.0分, 192.3±13.9分) で有意に延長していたが, 離脱夜の有意な変化はみられなかった (図2-b). REM期の回数は基準夜 (5.2±0.4回) に対し, 全服薬夜 (2.5±0.4回, 2.5±0.3回, 3.2±0.3回, 3.5±0.3回) で有意に減少しており, 離脱夜では有意な変化はみられなかった (図3-b). REM期の平均持続時間は基準夜 (20.3±2.8分) に対し, 服薬第3夜 (10.2±2.0分) においてのみ有意に減少していた (図4-b).

3. クロミプラミン投与とイミプラミン投与の比較 (各記録夜での比較)

クロミプラミン実験各夜とイミプラミン実験各夜に

ついて, 対応のあるt検定による比較で有意差があった場合を図1-b, 2-b, 3-b, 4-bに+印で記した. REM睡眠時間は服薬第1・3・5夜において, イミプラミン投与に比べクロミプラミン投与で有意に, より減少していた (図1-b). REM潜時は服薬第5・7夜でクロミプラミン投与のほうが有意に, より延長していた (図2-b). REM期の回数は服薬全夜においてクロミプラミン投与のほうが有意に, より減少していた (図3-b). REM期の平均持続時間は服薬第3・5夜においてクロミプラミン投与のほうが有意に, より短かった (図4-b).

II. クロミプラミンおよびイミプラミン投与のNPT変数に及ぼす影響について

NPTは陰茎の先端部と根部で記録したが, 先端部の記録は参考にしたのみで, 以下NPTに関する記述は根部の記録を指す. クロミプラミン投与実験における各記録夜のNPT 50時間 (total NPT 50 time, TNT), NPT 50潜時 (NPT 50 latency, NL), NPT 50エピソードの回数 (number of NPT 50 episodes), およびNPT 50エピソードの平均持続時間 (duration of NPT 50 episodes) を図1-a, 2-a, 3-a, 4-aに破線白丸で示した. 同じくイミプラミン投与実験における各記録夜のNPT 50変数を図1-b, 2-b, 3-b, 4-bに破線白丸で示した. また各記録夜の陰茎根部の平常時の周径, 最大勃起時周径, NPT 80時間, NPT 80潜時, NPT 80エピソードの回数, NPT 80エピソードの平均持続時間を表1に示した.

1. クロミプラミン投与の影響 (基準夜との比較)

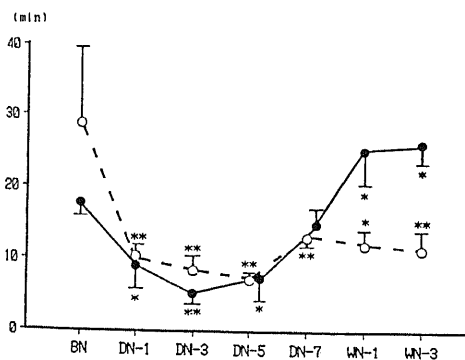


Fig. 4-a. Effects of CMP on duration of REM periods and duration of NPT50 episodes. Mean durations of REM periods and NPT50 episodes decreased during the drug nights of CMP and recovered during the withdrawal nights. ●—●, duration of REM periods; ○-----○, duration of NPT50 episodes.

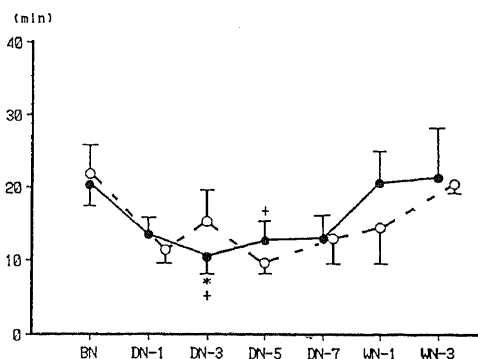


Fig. 4-b. Effects of IMP on duration of REM periods and duration of NPT50 episodes. Mean durations of REM periods and NPT50 episodes decreased during the drug nights of IMP and recovered during the withdrawal nights. ●—●, duration of REM periods; ○-----○, duration of NPT50 episodes.

クロミプラミン投与において NPT 50 に関するすべての変数で有意差がみられた (NPT 50 時間, NPT 50 潜時, NPT 50 エピソードの回数; $p < 0.01$: NPT 50 エピソードの持続時間; $p < 0.05$). NPT 50 時間は基準夜 (167.9 \pm 8.8 分) に比べ, 全服薬夜 (47.3 \pm 15.3 分, 39.1 \pm 6.8 分, 35.1 \pm 11.0 分, 56.2 \pm 8.1 分) および離脱第 1 夜 (99.9 \pm 14.2 分) で有意に減少していた (図 1-a). 服薬第 1 夜の一人のみ, NPT 50 がまったくみられなかった. NPT 50 潜時は基準夜 (86.0 \pm 13.0 分) に比べ, 服薬第 1・3・5 夜 (290.3 \pm 54.5 分, 235.2 \pm 51.2 分, 253.7 \pm 48.2 分) で有意に延長しており, 離脱第 3 夜 (52.7 \pm 14.0 分) で反跳的短縮の傾向を示した (図 2-a). NPT 50 エピソードの回数は基準夜 (8.2 \pm 1.5 回) に比べ, 服薬第 1 夜 (4.5 \pm 1.3 回) のみ有意に減少しており, 離脱第 3 夜 (14.6 \pm 1.9 回) で有意な増加を示した (図 3-a). NPT 50 エピソードの持続時間は基準夜 (29.5 \pm 10.5 分) に比べ, 服薬全夜 (10.2 \pm 1.9 分, 8.6 \pm 1.8 分, 7.0 \pm 1.0 分, 10.8 \pm 1.6 分), 離脱第 1・3 夜 (12.3 \pm 1.7 分, 11.4 \pm 2.4 分) で有意に減少していた (図 4-a). 基準夜の陰茎根部の平常時の周径は 78 mm~87 mm で平均 84.6 mm であった. 基準夜の最大勃起時周径は 108 mm~124 mm で, 平均 114.7 mm であった. 平常時周径および最大勃起時周径の平均は服薬夜, 離脱夜を通してほとんど変化なく同じであった (表 1). NPT 80 に関する変数は NPT 50 の変数と似た動きを示した. NPT 80 時間, NPT 80 潜時, NPT 80 エピソードの回数に各夜で有意差がみられたが, NPT 80 エピソードの平均持続時間には有意差はみられなかった (表 1). NPT 80 時間は基準夜に比べ, 服薬第 1・3・5 夜で有意に減少しており, 離脱第 3 夜で反跳増加の傾向を示した. NPT 80 潜時は基準夜に比べ, NPT 80 時間と同様に服薬第 1・3・5 夜で有意に延長しており, 離脱第 3

夜で反跳短縮の傾向を示した. NPT 80 エピソードの回数は基準夜に比べ, 服薬全夜で有意に減少していた. NPT 80 エピソードの平均持続時間には有意な差はないが, 服薬全夜および離脱第 1 夜で減少傾向を示した.

2. イミプラミン投与の影響 (基準夜との比較)

イミプラミン投与において NPT 50 時間, NPT 50 潜時, NPT 50 エピソードの回数は各夜で有意な変化 ($p < 0.01$) がみられたが, NPT 50 エピソードの持続時間には有意な変化はみられなかった. NPT 50 時間は基準夜に比べ, 服薬全夜で有意に減少しており, 離脱第 3 夜で反跳増加の傾向を示した (図 1-b), NPT 50 は全記録夜で出現した. NPT 50 潜時は基準夜に比べ, 服薬第 3・5 夜で有意に延長しており離脱第 1・3 夜で反跳短縮の傾向を示した (図 2-b). NPT 50 エピソードの回数は基準夜に比べ, 服薬夜で減少傾向を示し服薬第 3 夜で有意に減少しており, 離脱第 3 夜で有意な反跳増加を示した (図 3-b). NPT 50 エピソードの持続時間は有意差はなかったが, 服薬夜で減少しており, 離脱夜では明らかな反跳増加は示さなかった (図 4-b). 基準夜の陰茎根部の平常時の周径は 77 mm~88 mm で, 平均 84.0 mm であった. 基準夜の最大勃起時周径は 109 mm~124 mm で, クロミプラミンの場合と同じく平均 114.7 mm であった. 平常時周径および最大勃起時周径の平均は服薬夜, 離脱夜を通してほとんど変化なく同じであった (表 1). イミプラミン投与においても, NPT 80 に関する変数は NPT 50 の変数と似た影響を受けた. NPT 80 時間, NPT 80 エピソードの回数に各夜で有意差がみられたが, NPT 80 潜時, NPT 80 エピソードの平均持続時間には有意差はみられなかった (表 1). NPT 80 時間は基準夜に比べ, 服薬第 1・3・5 夜で有意に減少し, 離脱第 3 夜で反跳増加の傾向を示した. NPT 80 潜時は基準夜に比べ, 全服薬夜において延長傾向を示し離脱夜にお

Table 1. NPT variables

		BN	DN-1	DN-3	DN-5	DN-7	WN-1	WN-3	ANOVA
Flaccid circumference of penis at base (mm)	(CMP)	84.6 \pm 1.4	83.8 \pm 1.2	83.7 \pm 1.4	84.7 \pm 1.1	84.8 \pm 1.2	85.5 \pm 0.5	84.8 \pm 1.9	ns
	(IMP)	84.0 \pm 1.5	82.5 \pm 2.0	82.2 \pm 1.9	83.0 \pm 2.1	82.2 \pm 2.0	83.3 \pm 2.0	82.2 \pm 1.6	ns
Maximum circumference of penis at base (mm)	(CMP)	114.7 \pm 2.6	109.3 \pm 5.6	114.8 \pm 2.5	114.0 \pm 1.7	114.1 \pm 2.0	114.7 \pm 2.1	114.4 \pm 2.8	ns
	(IMP)	114.7 \pm 2.5	114.7 \pm 2.6	112.3 \pm 2.5	114.2 \pm 2.5	114.2 \pm 2.5	114.4 \pm 2.6	116.4 \pm 2.0	ns
Total NPT80 time (min)	(CMP)	75.9 \pm 14.8	20.5 \pm 9.8**	24.6 \pm 8.8*	23.1 \pm 8.1**	40.7 \pm 7.7	47.4 \pm 18.4	83.5 \pm 24.0	$p < 0.01$
	(IMP)	95.4 \pm 10.1	31.1 \pm 5.2	27.2 \pm 6.7	30.3 \pm 4.3	43.0 \pm 10.4	78.7 \pm 15.9	131.6 \pm 40.9	$p < 0.01$
NPT80 latency (min)	(CMP)	101.3 \pm 48.7	309.5 \pm 59.3*	344.0 \pm 63.7**	254.3 \pm 48.2*	174.0 \pm 47.7	184.8 \pm 40.4	76.9 \pm 4.7	$p < 0.01$
	(IMP)	149.5 \pm 49.1	230.0 \pm 49.0	258.3 \pm 31.1	233.5 \pm 55.2	232.8 \pm 62.3	101.4 \pm 25.3	92.8 \pm 29.1	ns
No. of NPT80 episodes	(CMP)	11.3 \pm 1.3	4.2 \pm 1.5**	3.5 \pm 1.0**	4.5 \pm 1.2**	6.3 \pm 0.5*	9.4 \pm 2.0	12.8 \pm 2.6	$p < 0.01$
	(IMP)	9.2 \pm 1.4	3.3 \pm 0.7**	3.0 \pm 0.7**	5.7 \pm 1.0	5.2 \pm 1.6	8.5 \pm 1.3	11.0 \pm 2.1	$p < 0.01$
NPT80 duration (min)	(CMP)	6.8 \pm 1.4	4.5 \pm 1.5	6.1 \pm 1.6*	5.0 \pm 1.1	6.6 \pm 1.5	4.4 \pm 1.1	7.0 \pm 2.3	ns
	(IMP)	12.5 \pm 2.7	10.1 \pm 1.3	9.4 \pm 1.8	5.9 \pm 0.9	11.1 \pm 3.8	10.5 \pm 2.1	12.9 \pm 5.2	ns

Each value represents mean \pm SEM of six subjects. NPT80 is nocturnal penile tumescence the circumference of which is more than 80% of that of penile base at maximal erection on the baseline night.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ versus baseline night (One way ANOVA followed by Ryan's method).

+ , $p < 0.05$; + , $p < 0.01$ versus each night of CMP series (paired t-test). These signs are same in Table 2.

いて短縮傾向を示した。NPT 80 エピソードの回数は基準夜に比べ、服薬第1・3夜で有意に減少しており離脱第3夜で反跳増加の傾向を示した。NPT 80 エピソードの平均持続時間は基準夜に比べ、服薬夜で減少傾向を示し、離脱第3夜で反跳増加の傾向を示した。

3. クロミプラミン投与とイミプラミン投与の比較 (各記録夜での比較)

平常時周径、最大勃起時周径、NPT 50 時間、NPT 50 潜時および NPT 50 エピソードの持続時間に関して、各記録夜で両薬剤間に有意差はみられなかった。NPT 50 エピソードの回数だけが服薬第3夜においてのみクロミプラミン投与でイミプラミン投与より有意に減少していた。NPT 80 に関する変数では、NPT 80 エピソードの持続時間のみ服薬第1・3夜でイミプラミン投与に比べ、クロミプラミン投与で有意に減少していた。

III. REM 睡眠と NPT との関係について

被験者の一人のイミプラミン投与実験における基準夜、服薬第1夜、離脱第1夜のヒプノグラムと NPT 経過図を図5、図6、図7に示した。基準夜において、REM 睡眠の周期的出現に伴い、NPT 50 もほぼ同時に周期的に出現していた(図5)。服薬第1夜において、REM 睡眠は入眠後 431.7 分で初めて出現するのに対し、NPT 50 は 96.7 分で出現し、その後 REM 睡眠が出現しない時にも持続は短いが周期的に出現していた(図6)。図8左は図6で示した、睡眠前半での定型的な REM 期と判定されない時期に陰茎勃起が起きている時のポリソムノグラムである。脳波は比較的低振幅

で、急速眼球運動が出現しているにもかかわらず筋電図の活動が消失しない。いわゆる Stage 1-REM with tonic EMG を示し、同時に陰茎が勃起しているのがわかる。これに対して、図8右は同記録夜の睡眠後半で出現した定型的な REM 期のポリソムノグラムを示す。図7に離脱第1夜目のヒプノグラムと NPT 経過図を示した。REM 睡眠は入眠後 75 分と、基準夜よりかなり早く出現した。これに対し NPT 50 は基準夜では最初の REM 睡眠より 14 分遅れて出現していたものが、逆に離脱第1夜では 15 分先行して出現し、REM 潜時の短縮よりも、NPT 50 潜時はより一層反跳的に短縮していた。

次に被験者6人の各夜における REM 潜時と NPT 50 潜時の差の平均 (REM latency-NPT 50 latency)、REM 睡眠時間の NPT 50 時間に対する比 (Total REM time/Total NPT 50 time) の平均を表2に示した。

クロミプラミン投与実験において基準夜では NPT 50 が REM 睡眠に 14.1 分先行して出現するのに対し、服薬第1夜では NPT 50 が REM 潜時 367.1 分よりも 76.8 分先行し、この傾向は服薬第7夜まで続いた。離脱夜では両者の差は基準夜の値に近づいた。イミプラミン投与実験においては、基準夜で NPT 50 が REM 睡眠に 6.4 分遅れて出現するのに対し、服薬第1夜で NPT 50 が REM 睡眠より 114.8 分先行して出現した。しかし服薬第3・5・7夜、離脱第1・3夜では NPT 50 は REM 睡眠とほぼ同じ時期に出現した。

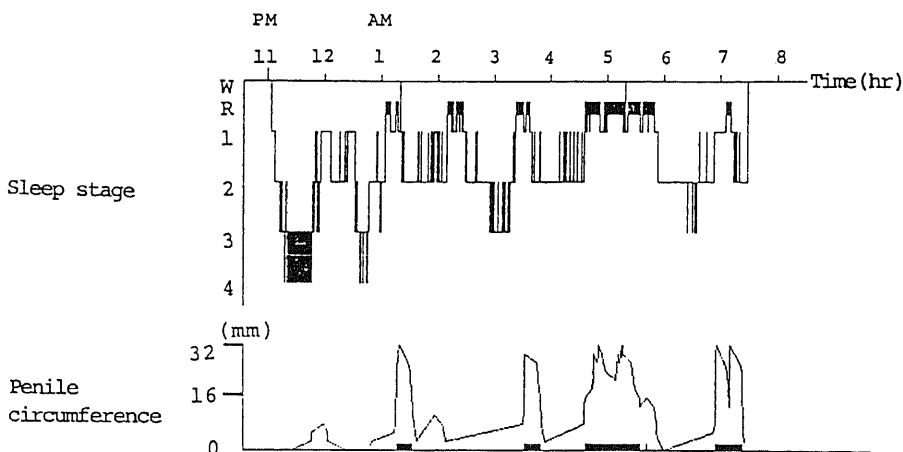


Fig. 5. Hypnogram and NPT diagram of the baseline night of IMP series in one subject. Penile circumference indicates the change in circumference of penile base. The black bars show the parts of NPT50. NPT coincided periodically with REM sleep. W, Awakening; R, Stage REM; 1, Stage 1; 2, Stage 2; 3, Stage 3; 4, Stage 4.

次にREM睡眠時間/NPT 50時間の平均をみる。クロミプラミン投与実験では基準夜の比率に比べ、服薬第3・5夜で比率が低く、REM睡眠時間の減少がNPT 50時間の減少より大きいものに対し、服薬第1・7夜、離脱第1・3夜では比率が高く、NPT 50時間の減少がREM睡眠時間の減少より大きい傾向を示した。イミプラミン投与実験では、基準夜に比べ、服薬第1夜を除いたすべての記録夜において、比率が高く、NPT 50時間の減少の方がREM睡眠時間の減少より大きい傾向を示した。各記録夜で両薬物投与の影響を

比較すると、服薬第5夜のREM睡眠時間/NPT 50時間はイミプラミン投与のほうがクロミプラミン投与より有意に高かった。

IV. 性機能に及ぼす影響について (マスターベーションの自己評価による)

両薬剤実験の順応夜の1日前に行な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みられなかった。クロミプラミン服薬5日目とイミプラミン服薬5日目に行なったマスターベーションの自己評価の各個人の結果とREM睡眠時間 (TRT),

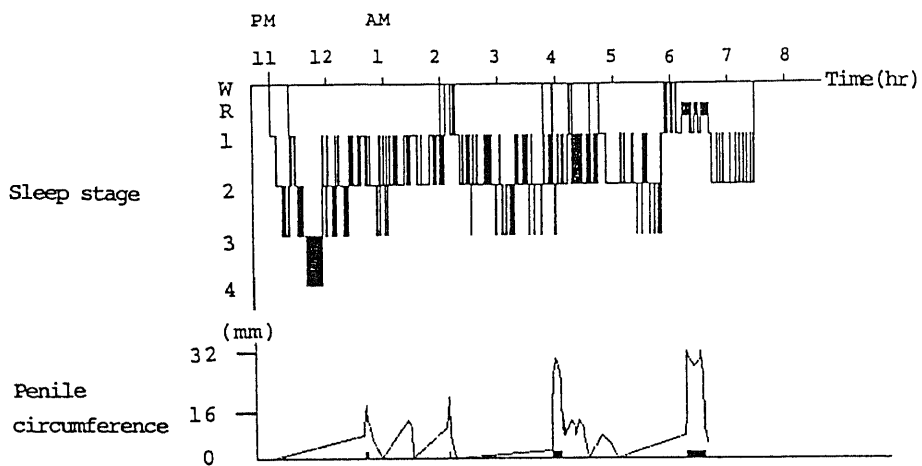


Fig. 6. Hypnogram and NPT diagram of the same subject as in Fig. 5 on the 1st drug night of IMP series.

Note that NPT preceded REM sleep and then, periodically appeared in spite of marked suppression of REM sleep.

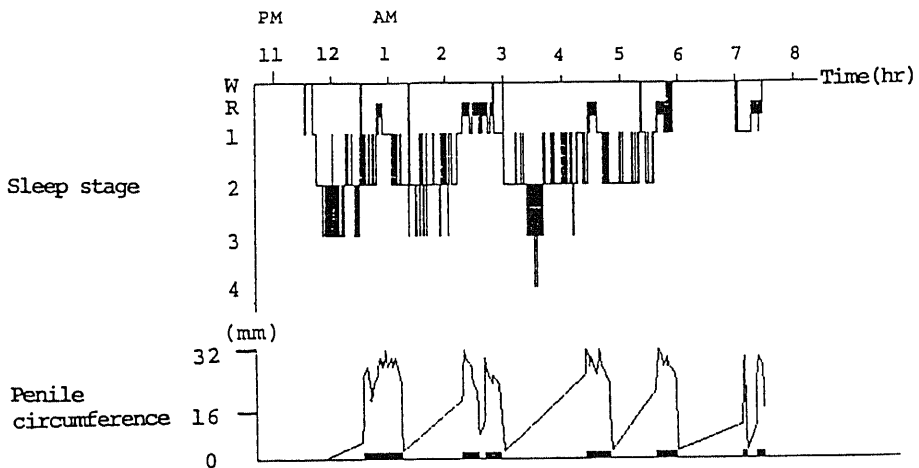


Fig. 7. Hypnogram and NPT diagram of the same subject as in Fig. 5 on the 1st withdrawal night of IMP series.

Note that NPT coincided with REM sleep again as on the baseline night.

REM 潜時 (RL), NPT 50 時間 (TNT), NPT 50 潜時 (NL) を表 3 に示す。クロミプラミン投与において、性欲が著しく低下 (-2) した者が 1 人、まったくなくなった (-3) 者が 1 人いた。勃起に関して 1 人が軽い困難 (-1) を覚えた。射精に関して全員なんらかの困難は自覚した。1 人は軽い射精困難 (-1), 1 人は著しい困難 (-2), 残りの 4 人は全く射精不能 (-3) であった。イミプラミン投与において、性欲が軽く低下 (-1) した者が 2 人、著しく低下 (-2) した者が 1 人いた。勃起に関して、全員が服薬前と変わらず勃起した。射精に関して、1 人が服薬前よりすこし早く射精 (+1) し、1 人は軽い射精困難 (-1), 1 人は著しい射精困難 (-2) を覚え、残りの 3 人は

変わりなく射精 (0) した。離脱 3 日目のマスターベーションでは全員に服薬前とほぼ変わりなく性欲、勃起、射精がみられた。また、服薬 5 日目、離脱 3 日目の陰茎の平常時周径および勃起時周径は順応夜の 1 日前のそれらとほとんど変わりなく、夜間記録時のそれらともほぼ同じであった。

考 察

本研究により、正常青年において、イミプラミン 100 mg/day およびクロミプラミン 50 mg/day の 1 週間の経口投与により、REM 睡眠ならびに NPT が著しく抑制され、服薬中止により反跳増加し、さらに NPT は REM 睡眠ほど抑制を受けないことが明らかになっ

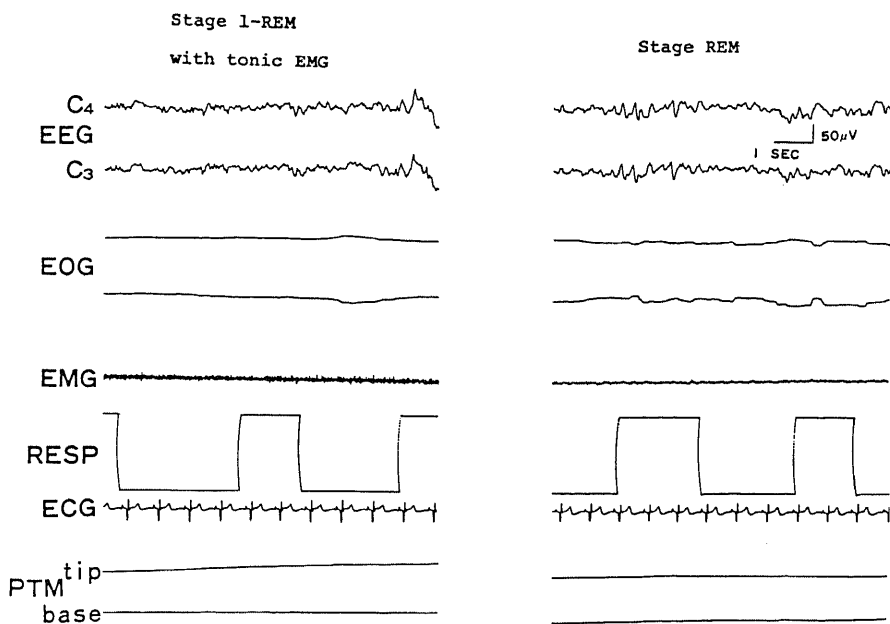


Fig. 8. Polysomnograms of "stage 1-REM with tonic EMG" and stage REM. The left figure shows so-called "stage 1-REM with tonic EMG" and the right figure shows typical stage REM. The elevation of the line of penile tumescence monitor means penile erection. Penile erection occurred in stage 1-REM with tonic EMG as well as in stage REM. EEG, electroencephalogram; EOG, electrooculogram; EMG, electromyogram (submental muscle); RESP, respiratory excursions; ECG, electrocardiogram; PTM, penile tumescence monitor.

Table 2. Relationship between REM sleep and NPT.

		BN	DN-1	DN-3	DN-5	DN-7	WN-1	WN-3	ANOVA
REM latency —	(CMP)	14.1±19.0	76.8±53.3	108.6±77.6	149.7±33.6	119.6±63.2	31.7±16.4	17.7±12.3	ns
NPT50 latency (min)	(IMP)	-6.4±22.8	114.8±78.6	-22.5±22.9	-2.3±61.2	21.6±19.9	31.6±16.6	8.5±12.8	ns
Total REM time /	(CMP)	0.52±0.05	0.64±0.32	0.30±0.11	0.25±0.07	0.64±0.12	0.81±0.06	0.93±0.20	p < 0.01
Total NPT50 time	(IMP)	0.67±0.08	0.58±0.15	0.71±0.19	0.80±0.18*	0.71±0.15	0.70±0.07	0.72±0.12	ns

Refer to table 1.

た。これらの薬物のREM睡眠とNPTへの抑制機序について考察する。

I. REM睡眠への影響について

REM睡眠の抑制の機序を考える場合にはREM睡眠を構成する要素について検討する必要がある。REM睡眠を特徴づける三要素として脳波の脱同期化、骨格筋活動の抑制および急速眼球運動(REMs)の出現があげられる²³⁾。このうち前二者はREM期の持続的現象とされ、REMsについては、それに関連した、動物でのPGO波(ponto-geniculo-occipital activity)とともに相動的現象として区別されている。これら三要素の一つでも欠如した場合は定型的なREM睡眠とみなされず、一つの要素が強く抑制された場合、一種の解離状態を呈する。猫の脳の様々な部位を破壊した生理学的実験において、REM睡眠の解離状態が報告されている。たとえば橋蓋背側部に位置する青斑核と上・下橋網様核とのあいだに存在する網様体の領域(peric-LC α)を破壊すると、PGO波は残存するが、後頸筋や四肢筋の緊張消失が起こらなくなる^{24)~27)}。外側結合腕旁核およびその周辺の網様体破壊によりREMsだけが選択的に消失したREM期が観察される²⁸⁾。このように、生理学的にREM睡眠を構成する脳波の脱同期化、骨格筋活動の抑制およびREMsの出現といった現象は、互いに密接に関連しているが、それ

ぞれ別の実行ニューロンを介して起こっていることが推定される。

さらにこれらのニューロンにそれぞれ異なった神経伝達物質が関与していることが考えられる。神経伝達物質に影響を与えるいろいろな薬物の投与により、REM睡眠の構成要素が異なった影響を受けることもこの考えを可能ならしめる。人間において、モノアミンを枯渇させるレセルピン(reserpine)の投与はREM睡眠を確実に増加させる^{29)~31)}。また選択的セロトニン(serotonin)再取り込み抑制剤であるジメリゲン(zimelidine)がREM睡眠を抑制する³²⁾³³⁾。これらのことからセロトニンがREM睡眠の要素、とくにREMsやPGO波といった相動的現象に抑制的に働くと思われる。アセチルコリン(acetylcholine)もまたREM睡眠に影響を与える。アセチルコリン作動性薬物であるアレコリン(arecholine)やフィズチグミン(physostigmine)によりREM睡眠が軽度促進され^{34)~36)}、中枢性抗アセチルコリン剤のアトロピン(atropine)、スコポラミン(scopolamine)の投与によりREM睡眠が抑制されると報告されている³⁷⁾³⁸⁾。REM睡眠の構成要素についていえば、渥美³⁹⁾は中枢性抗アセチルコリン剤であるビペリデン(biperiden)を健康青年男子に投与した際に、入眠直後に脳波が比較的低振幅で様々な周波数からなり、同時にREMsが

Table 3. Self-evaluation of sexual functions, REM sleep variables and NPT variables of each subject on the 5th drug night of both series.

NAME	TRT (min)	RL (min)	TNT (min)	NL (min)	Libido	Erection	Ejaculation
I. K. (CMP) (IMP)	30.0	303.3	75.3	78.0	0	0	- 2
	62.3	110.7	41.3	112.3	0	0	+ 1
K. T.	0.0	510.7	5.0	387.7	- 3	- 1	- 3
	24.0	301.7	25.3	305.7	- 1	0	- 1
T. T.	20.7	310.7	49.7	271.0	0	0	- 1
	63.0	245.3	91.3	355.3	0	0	0
N. H.	2.0	378.0	14.7	367.7	0	0	- 3
	38.7	207.3	60.7	165.7	- 1	0	0
N. J.	4.3	277.7	18.0	166.7	0	0	- 3
	19.7	264.0	85.0	14.0	0	0	0
M. K.	15.7	385.0	47.7	251.0	- 2	0	- 3
	28.3	164.0	27.2	353.7	- 2	0	- 2

Libido: 0, no change comparing with that before drug administration; -1, moderately decreased; -2, severely decreased; -3, completely lost.

Erection: 0, no change comparing with that before drug administration; -1, moderately difficult to erect.

Ejaculation: +1, easy to ejaculate comparing with that before drug administration; -1, moderately difficult to ejaculate; -2, extremely difficult to ejaculate; -3, unable to ejaculate.

TRT, total REM time; RL, REM latency; TNT, total NPT50 time; NL, NPT50 latency.

群発状に出現するが、筋電図は消失していない、いわゆる“Stage 1-REM with tonic EMG”が出現することを報告している。このStageの脳波とREMsを自動解析した結果、このStageはREM期よりも覚醒時にピペリデンを静注して生じたdelirious state(せん妄状態)に近いものであるとしている。菱川ら⁴⁰⁾は入眠直後のStage 1に急速な眼球運動が出現している現象を、入眠時のREMsの出現を抑制しているアセチルコリンニューロンの抑制により起こったと推測している。すなわち、通常抗アセチルコリン作用によりREM期の骨格筋活動やPGO波の発射が抑制されるが、眼球運動に関してはREM期には抑制的に働き、他方、入眠期にはその抑制作用が抑制を受けるものと考えられる。

これらの薬理的観点から、本研究に用いたクロミプラミン、イミプラミンのREM睡眠抑制の機序について考えてみたい。クロミプラミンやイミプラミンのような三環系抗うつ薬はREM睡眠を抑制することが知られている。Toyoda¹⁹⁾はイミプラミン50mgを就寝前に正常被験者およびうつ病患者に経口投与し、REM睡眠が著しく減少し、そのかわりに不安定なStage 2が増加し、Stage 4が減少したことを報告している。Ritvoら²⁰⁾は夜尿症患者7人にイミプラミン25-50mgを就寝前に投与し、REM睡眠時間の減少、REM潜時の延長を報告している。クロミプラミンはセロトニンのシナプス前部での再取り込みを選択的に抑制(セロトニン賦活作用)するとともに⁴¹⁾、アトロピン様の抗アセチルコリン作用を有することが知られている⁴²⁾。イミプラミンはクロミプラミンと同様にセロトニンの再取り込み抑制作用、抗アセチルコリン作用とともにノルアドレナリン(noradrenaline)の再取り込み抑制作用(ノルアドレナリン賦活作用)も有する⁴³⁾。したがって、われわれの実験におけるクロミプラミンおよびイミプラミンの服薬期のREM睡眠の抑制と離脱期のREM睡眠の反跳的増加という現象を考える場合、両薬物のもつ以上の3つの作用の影響を考慮しなければならない。

REM睡眠の抑制については、抗アセチルコリン作用およびセロトニン賦活作用が骨格筋活動の抑制を阻害し、かつ眼球運動を抑制したために生じたと考えられる。Dunleavyら²¹⁾はクロミプラミン75mg/day投与第1夜に、急速眼球運動を伴い低振幅でspindleもない脳波パターンでありながら、オトガイ下筋の筋電図レベルが異常に高い睡眠パターンを観察している。これはクロミプラミン投与でオトガイ下筋の抑制がより選択的に阻害されている現象と思われる。Akindeleら⁴⁴⁾はMAO阻害剤の一つであるフェネルジン

(phenelzine)投与により同様の現象を観察している。高橋ら⁴⁵⁾もナルコレプシーの患者にイミプラミンやクロミプラミンを投与し同様の所見を報告し、本研究においても正常青年で同様の現象が観察された。

離脱期のREM睡眠の反跳的増加に関して、Hartmannら³¹⁾は健康男子にアミトリプチリン50mg/dayの4週間投与を含む60日間の睡眠記録を行ない、投与期間中にREM睡眠の持続時間および出現時間の著明な減少とREM潜時の延長がみられ、投薬中止後少なくとも6日間のREM睡眠の反跳現象が認められたが、第2週目には正常に復したと報告している。本研究は離脱期を3日間しか設定しなかったため、REM睡眠の持続時間が離脱第3夜で有意に反跳増加したのに対して、REM睡眠時間とREM潜時には有意な反跳現象が認められなかった。離脱現象の機序としては、服薬期間中において、セロトニン受容体の感受性に慣れの現象が生じ、セロトニン受容体の感受性低下が関係していると思われる。すなわち、反跳現象はセロトニンのもつREM睡眠抑制作用からのセロトニン受容体の開放現象によって生じると考えられる⁴⁶⁾。

次に本研究でみられたクロミプラミン50mg/day投与の方がイミプラミン100mg/dayより強くREM睡眠を抑制するという現象について考察する。さきほどのDunleavyの実験において、クロミプラミン75mg/dayの投与初期に、REM睡眠の完全消失がみられ、同量のイミプラミンよりREM睡眠の抑制効果が強いことを報告している。本研究においても、クロミプラミンの1日投与量(50mg/day)がイミプラミンの投与量(100mg/day)より少ないにもかかわらず、クロミプラミン投与によってイミプラミン投与時にはみられなかった完全なREM睡眠抑制がみられた。このクロミプラミンのREM睡眠に対する強い抑制はクロミプラミンがより強力な抗アセチルコリン作用をもち、かつ選択的にセロトニン賦活作用を有することに由来するものであろう⁴⁷⁾。一方、イミプラミンはクロミプラミンにはほとんどみられないノルアドレナリン賦活作用を有しているが、この作用はREM睡眠にはほとんど影響を及ぼさないと思われる⁴⁸⁾。

II. NPTへの影響について

NPTは心拍数の増加ならびに呼吸数の増加とともに⁴⁹⁾⁵⁰⁾、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。NPTの生理学的機序についてはほとんど報告されていない。MacLeanら¹⁰⁾は猿の脳の勃起中枢を電気刺激により調べたところ、辺縁系、間脳の諸核の刺激で強い勃起が起きたと報告している。このことより大熊⁵¹⁾はREM段階における辺縁系の機能水準が高いことや大脳新皮質からの抑制低下が

NPTの発現に関係していると推測している。Karacanら⁵²⁾は20-26才の青年を対象とした実験で、NPTとREM睡眠の時間的關係について、ほとんどのNPTエピソードは少なくともその一部分がREM期に関係しており、この際NPTを完全勃起と不完全勃起に分けたところ、完全勃起はREM期に多く、不完全勃起はNREM期に多いとしている。また、first night effect⁵³⁾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いとしている。Karacanらの別の実験⁷⁾においても、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Stage 2やStage 3で起こることがわかった。さらに、REM期での夢体験の不安度が高い時に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。最近、うつ病の患者で重篤なうつ病相の時にNPTが欠如し、病気の回復とともにNPTが出現して来たという報告もあり、NPTの変化とうつ病との関係が指摘されている⁵⁴⁾。

薬物の影響に関して、Fisherら⁵⁵⁾はREM期に有痛性の勃起が起こる46才の患者にMAO阻害剤の一つであるフェネルジンを投与し、REM期がほとんど見られないにもかかわらず、回数は減少しているが、NPTが起こったとしている。Snyderら⁵⁶⁾はドパミンβ水酸化酵素を阻害するチスルフィラム(disulfiram)と偽薬を入院中の30人の慢性アルコール症患者に無作為に投与したところ、両群でNPT時間に差はないが、REM睡眠時間および最大勃起時の80%以上の勃起の時間と回数がチスルフィラム投与群で有意に減少していた。このことよりチスルフィラムによる脳内のノルエピネフリンの減少が勃起の減少と関係していると推測している。このように、通常は一致して出現するNPTとREM睡眠もなんらかの条件下では必ずしも一致しないことがわかる。

本研究におけるNPTとREM睡眠の不一致は睡眠前半に多くみられた。その時期の睡眠段階を検討すると、大部分はStage 1とStage 2を頻回にくり返す不安定なNREM睡眠期であったが、一部に非定型的REM睡眠も観察された。この現象はクロミプラミン、イミプラミンのもつ抗アセチルコリン作用、セロトニン賦活作用がREM睡眠の構成要素である骨格筋活動(持続的現象)の抑制を強く抑制するのに対し、REMsやNPT(相動的現象)に対しては持続的現象の抑制ほど強く抑制しないため起こったと考えられる。この

NPTとREM睡眠の構成要素との間の解離現象はイミプラミンに比べ、クロミプラミンでより顕著であった。これは、クロミプラミンのもっているより選択的なセロトニン賦活作用がREM睡眠の構成要素の一部に対して抑制的に働くが、NPTに対してはさほど抑制的に働かないために、その解離現象がクロミプラミンでより著明になったと思われる。

III. 性機能に及ぼす影響について

イミプラミンおよびクロミプラミンが勃起障害の原因になることが知られており、いくつかの報告がある⁵⁷⁾⁻⁶¹⁾。イミプラミンおよびクロミプラミンのもつ末梢性の抗コリン作用が節後性の自律神経の活動を抑制し、陰茎の動脈の拡張を妨げるためと考えられている⁶²⁾。またこれらの薬物の中枢神経系に及ぼす鎮静作用が性欲の低下とともに勃起の開始に障害を与えていることも考えられる。

イミプラミンおよびクロミプラミンのような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⁵⁹⁾⁶⁰⁾。射精には2段階の脊髄反射が働いている。精液の尿道への射出と尿道から外部への射精である。射精反射の求心路は陰茎亀頭の感覚器から陰部神経を経由して脊髄に入り、脊髄の上部腰部にある中枢からの交感神経の興奮によって精管膨大部が収縮し、ついで精囊が収縮し、精液が尿道に射出される。他方、陰部神経を介して坐骨海綿体筋、球海綿体筋などの収縮もたらされ、精液が外尿道口から射出される⁶³⁾。そしてこの反射弓に対して更に中枢神経系が影響を及ぼす。イミプラミンおよびクロミプラミンによる射精障害の原因として、末梢性の抗コリン作用により海綿体筋の収縮が障害されていることが挙げられる。犬にセロトニンを投与し射精への影響を調べた木村⁶⁴⁾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。本研究においてREM睡眠が強く抑制された者に射精障害が強く起こっていたことは、抗うつ薬による射精障害が抗コリン作用のみならず、セロトニン賦活作用にも起因しているという考えを間接的に支持している。

結 論

NPTとREM睡眠との関係を明らかにするため、REM睡眠を強く抑制することが知られているクロミプラミンとイミプラミンの二種類の三環系抗うつ薬を正常青年男子に投与し、NPTとREM睡眠に及ぼす影響を検討した結果以下のような結論を得た。

1. クロミプラミンおよびイミプラミンの投与により、REM睡眠は合計時間が著しく減少するとともに

潜時も著しく延長した。REM睡眠の抑制はクロミプラミン 50 mg/day 投与の方がイミプラミン 100 mg/day 投与より強かった。

2. NPT 時間は両薬物の投与により REM 睡眠時間に比較的相関して減少したのに対し、NPT 潜時は REM 潜時ほどに延長しなかった。NPT の抑制に関しては両薬物間であまり差がなかった。また両薬物離脱期間において、NPT は REM 睡眠とともに反跳現象を示した。

3. NPT および REM 睡眠の抑制に差があり、睡眠前半の NPT の大部分は Stage 1 と Stage 2 を頻回にくり返す不安定な NREM 睡眠期に出現した。他の一部の NPT は非定型的 REM 睡眠期 (Stage 1-REM with tonic EMG) に出現した。この現象はイミプラミン 100 mg/day よりクロミプラミン 50 mg/day の方でより多く観察された。

4. REM 睡眠の抑制が強い被験者で、マスターベーションの際の射精障害が強く現われた。

これらのことより、三環系抗うつ薬に対して、REM 睡眠の構成要素(脳波の脱同期化、骨格筋活動の抑制、急速眼球運動の出現)に比べ、NPT はより抑制されにくい現象であると結論される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただいた山口成良教授に謹んで感謝の意を表します。また、終始直接の御指導をいただいた佐野 譲博士(国立金沢病院精神科)に深く感謝いたします。

また実験に協力いただいた炭谷信行医学士、古田寿一博士、浜原昭仁医学士に感謝いたします。

また実験手技に御協力をいただいた山本隼俊技師および被験者になっていただいた金沢大学医学部ラグビー部の部員に、厚く御礼申し上げます。

本稿の要旨は昭和 59 年 5 月の第 9 回日本睡眠学会(金沢)および同年 5 月の第 3 回太平洋精神医学会議(Seoul)で発表した。

文 献

- 1) Ohlmeyer, P., Brilmayer, H. & Hullstrung, H.: Periodische Vorgänge im Schlaf. Pflügers Arch., 248, 559-560 (1944).
- 2) Ohlmeyer, P. & Brilmayer, H.: Periodische Vorgänge im Schlaf. II. Mitteilung. Pflügers Arch., 249, 50-55 (1947).
- 3) Halverson, H. M.: Genital and sphincter behavior of the male infant. J. Genet. Psychol., 56, 95-136 (1940).
- 4) Aserinsky, E. & Kleitman, N.: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. Science, 118, 273-274 (1953).
- 5) Oswald, I.: Sleep and Waking. Physiology and Psychology. p142, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1962.
- 6) Fisher, C., Gross, J. & Zuch, J.: Cycle of penile erection synchronous with dreaming (REM) sleep. Arch. Gen. Psychiatry, 12, 29-45 (1965).
- 7) 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).
- 8) Karacan, I., Williams, R. L., Thornby, J. I. & Salis, P. J.: Sleep related tumescence as a function of age. Am. J. Psychiatry, 132, 932-937 (1975).
- 9) Karacan, I., Salis, P. J., Thornby, J. I. & Williams, R. L.: The ontogeny of nocturnal penile tumescence. Waking and Sleeping, 1, 27-44 (1976).
- 10) Gross, J., Weitzman, E., Fisher, C. & Byrne, J.: Penile erection in the monkey during REM sleep periods. Paper presented at the Sixth Annual Meeting of the Association for the Psychophysiological Study of Sleep, Gainesville, Fla, 1966.
- 11) Karacan, I.: Clinical value of nocturnal erection in the prognosis and diagnosis of impotence. Med. Asp. Human Sex., 4, 27-34 (1970).
- 12) Fisher, C., Schiavi, R., Edwards, A., Davis, D., Reitman, M. & Fine, J.: Quantitative differences in nocturnal penile tumescence (NPT) between impotence of psychogenic and organic origin. Sleep Res., 6, 49 (1977).
- 13) Karacan, I., Salis, P. J., Ware, J. C., Dervent, B., Williams, R. L., Scott, F. B., Attia, S. L. & Beutler, L. E.: Nocturnal penile tumescence and diagnosis in diabetic impotence. Am. J. Psychiatry, 135, 191-197 (1978).
- 14) Fisher, C., Schiavi, R. C., Edwards, A., Davis, D., Reitman, M. & Fine, J.: Evaluation of nocturnal penile tumescence in the differential diagnosis of sexual impotence. Arch. Gen. Psychiatry, 36, 431-437 (1979).
- 15) Wasserman, M. D., Pollak, C. P., Spielman, A. J. & Weitzman, E. D.: The differential diagnosis of impotence. JAMA, 243, 2038-2042 (1980).
- 16) Wasserman, M. D., Pollak, C. P., Spielman, A. J. & Weitzman, E. D.: Impaired nocturnal erections and impotence following transurethral

- prostatectomy. *Urology*, **15**, 552-555 (1980).
- 17) **Jovanović, U. J.**: Der Effekt der ersten Untersuchungsnacht auf die Erectionen im Schlaf. *Psychother. Psychosom.*, **17**, 295-271 (1978).
- 18) **MacLean, P. D. & Ploog, D. W.**: Cerebral representation of penile erection. *J. Neurophysiol.*, **25**, 29-55 (1962).
- 19) **Toyoda, J.**: The effects of chlorpromazine and imipramine on the human nocturnal sleep electroencephalogram. *Folia Psychiatr. Neurol. Jap.*, **18**, 275-289 (1964).
- 20) **Ritvo, E., Ornitz, E., Franchi, S. & Walter, R.**: Effects of imipramine on the sleep-dream cycle: An EEG study in sleep. *Electroencephlogr. Clin. Neurophysiol.*, **22**, 465-468 (1967).
- 21) **Dunleavy, D. L. F., Brezinova, V., Oswald, I., Maclean, A. W. & Tinker, M.**: Changes during weeks in effects of tricyclic drugs on the human sleeping brain. *Brit. J. Psychiat.*, **120**, 663-672 (1972).
- 22) **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, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1971.
- 23) **Association of Sleep Disorders Centers**: Glossary of terms used in the sleep disorders classification. *Sleep*, **2**, 123-129 (1979).
- 24) **Jouvet, M. & Delorme, F.**: Locus ceruleus et sommeil paradoxal. *C. R. Soc. Biol.*, **159**, 895-899 (1965).
- 25) **Henley, K. & Morrison, A. R.**: A re-evaluation of the effects of lesion of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in the cat. *Acta Neurobiol. Exp.*, **34**, 215-232 (1974).
- 26) **Sastre, J. P. & Jouvet, M.**: Le comportement onirique du chat. *Physiol. Behav.*, **22**, 979-989 (1979).
- 27) **Sakai, K.**: Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. p427-447. *In* J. A. Hobson & M. A. B. Brasier (ed.), *The Reticular Formation Revisited*. Raven Press, New York, 1980.
- 28) **Hobson, J. A.**: The effect of chronic brain stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **19**, 41-62 (1965).
- 29) **Hartmann, E.**: Pharmacological studies of sleep and dreaming: chemical and clinical relationships. *Biol. Psychiatry*, **3**, 243-258 (1970).
- 30) **Coulter, J. D., Lester, B. K. & Williams, H. L.**: Reserpine and sleep. *Psychopharmacologia*, **19**, 134-147 (1971).
- 31) **Hartmann, E. & Cravens, J.**: The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep: III. The effects of amitriptyrine. *Psychopharmacologia*, **33**, 185-202 (1973).
- 32) **Reyes, R. B., Hill, S. Y. & Kupfer, D. J.**: Effect of acute doses of zimelidine on REM sleep in rats. *Psychopharmacology*, **80**, 214-216 (1983).
- 33) 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・佐野謙・山口成良: 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 Zimelidine の臨床評価と夜間睡眠に及ぼす影響. 薬理と治療, **11**, 2543-2562 (1983).
- 34) **Sitaram, N., Wyatt, R. J., Dawaon, S. & Gillin, J. C.**: REM sleep induction by physostigmine infusion during sleep. *Science*, **191**, 1281-1283 (1976).
- 35) **Sitaram, N., Moore, A. M. & Gillin, J. C.**: Induction and resting of REM sleep rhythm in normal man by arecholine: Blockade by scopolamine. *Sleep*, **1**, 83-90 (1978).
- 36) **Gillin, J. C., Sitaram, N., Mendeson, W. & Wyatt, R. J.**: Physostigmine alters onset but not duration of REM sleep in man. *Psychopharmacology*, **58**, 111-114 (1978).
- 37) **Jouvet, M.**: The role of monoamines and acetylcholin-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Rev. Physiol.*, **64**, 166-307 (1972).
- 38) **Sagalés, T., Erill, S. & Domino, E. F.**: Effect of repeated doses of scopolamine on the electroencephalographic stages of sleep in normal volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **18**, 727-732 (1975).
- 39) 渥美義賢: 中枢性コリン剤による意識変容状態の臨床生理学的研究. お茶の水医学会誌, **30**, 155-167 (1983).
- 40) 菱川泰夫・杉田義郎・飯島壽佐美・手島愛雄・清水徹男: 異常な睡眠状態 "Stage 1-REM" とそれに類

- 似した REM 睡眠の解離現象の病態生理。神経進歩, 25, 1129-1147 (1981).
- 41) **Maitre, L., Moser, P., Baumann, P. A. & Waldmeier, P. C.**: Amine uptake inhibitors: Criteria of selectivity. *Acta Psychiatr. Scand.*, **61**, (Suppl.), 97-110 (1980).
- 42) **Wong, D. T., Bymaster, F. P., Reid, L. R. & Threlkeld, P. G.**: Fluoxetine and two other serotonin uptake inhibitors without affinity for neuronal receptors. *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 1287-1293 (1983).
- 43) **Schildkraut, J. J., Winokur, A. & Applegate, C. W.**: Norepinephrine turnover and metabolism in rat brain after long-term administration of imipramine. *Science*, **168**, 867-869 (1970).
- 44) **Akindele, M. O., Evans, J. I. & Oswald, I.**: Mono-amine oxidase inhibitors, sleep and mood. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **29**, 47-56 (1970).
- 45) 高橋康郎・高橋清久: 抗うつ剤の睡眠, 特に REM 睡眠に及ぼす効果. *臨床精神医学*, **4**, 921-936 (1975).
- 46) 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).
- 47) **Waldmeier, P. C., Baumann, P., Greengrass, P. M. & Maitre, L.**: Effect of clomipramine and other tricyclic antidepressants on biogenic amine uptake and turnover. *Postgrad. Med. J.*, **52**(Suppl. 3), 33-39 (1976).
- 48) 山口成良・伊藤達彦・清田吉和・窪田三樹男・沢田滋樹・中村圭佐・吉本博昭: 3 環系ならびに 4 環系抗うつ薬の睡眠覚醒周期に対する影響. *脳波と筋電図*, **12**, 53 (1984).
- 49) **Aserinsky, E. & Kleitman, N.**: Two types of ocular motility occurring in sleep. *J. Appl. Physiol.*, **8**, 1-10 (1955).
- 50) **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).
- 51) 大熊輝雄: 睡眠と臨床, 51-54 頁, 医学書院, 東京, 1977.
- 52) **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).
- 53) **Agnew, H. W., Webb W. B. & Williams R. L.**: The first night effect: An EEG study of sleep. *Psychophysiology*, **2**, 263-266 (1966).
- 54) **Roose, S. P., Glassman, A. H., Walsh, B. T. & Cullen K.**: Reversible loss of nocturnal penile tumescence during depression. *Neuropsychobiology*, **8**, 284-288 (1982).
- 55) **Fisher, C., Kahn, E., Edwards, A. & David, D.**: Total suppression of REM sleep with the MAO inhibitor Nardil in a subject with painful nocturnal REM erection. *Sleep Study Abstracts*, **9**, 91 (1972).
- 56) **Snyder, S., Karacan, I. & Salis, P. J.**: Disulfiram and nocturnal penile tumescence in the chronic alcoholic. *Biol. Psychiatry*, **16**, 399-406 (1981).
- 57) **Greenberg H. R.**: Erectile impotence during the course of Tofranil therapy. *Am. J. Psychiatry*, **121**, 1021 (1965).
- 58) **Couper-Smartt J. & Rodham R.**: A technique for surveying side effects of tricyclic drugs with reference to reported sexual effects. *J. Int. Med. Res.*, **1**, 473-476 (1973).
- 59) **Simpson, G. M., Blair J. H. & Amuso D.**: Effects of antidepressants on genito-urinary function. *Dis. Nerv. Syst.*, **26**, 787-789 (1965).
- 60) **Clarke F. C.**: The treatment of depression in general practice. *S. Afr. Med. J.*, **43**, 724-725 (1969).
- 61) **Benkert, O.**: Pharmacotherapy of sexual impotence in the male. *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry*, **15**, 158-173 (1980).
- 62) **Munro, D., Horne H. W. & Paull, C. D. P.**: The effect of injury to the spinal cord and cauda equina on the sexual potency of men. *New Eng. J. Med.*, **239**, 903-911 (1948).
- 63) **Hotchkiss, R. S. & Fernandez-Leal, J.**: The nervous system as related to fertility and sterility. *J. Urol.*, **78**, 173-178 (1957).
- 64) 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).

Effects of Tricyclic Antidepressants on Nocturnal Penile Tumescence and REM sleep

Young-do Kim, Department of Neuropsychiatry, School of medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. J. J. Med. Soc., 94, 813–828 (1985)

Key words: nocturnal penile tumescence (NPT), REM sleep, tricyclic antidepressants, dissociative phenomenon, sexual function

Abstract

The present study was made to investigate the effects of imipramine (IMP) and clomipramine (CMP) on nocturnal penile tumescence (NPT) and rapid eye movement (REM) sleep. Subjects were six normal male volunteers, aged 18-20 years. The experimental schedule was designed as the following: 2 placebo days for an adaptation and a baseline period, 7 CMP (50mg/day) days for a drug period and 3 placebo days for a withdrawal period. The effects of IMP (100mg/day) were also studied by the same procedure and on the same subjects. Polysomnographies including penile tumescence monitor (PTM) were recorded in each period. 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.

During the drug periods of IMP and CMP, total NPT time decreased in relation to the reduction of total REM time, while NPT latency was not significantly prolonged in comparison with REM latency. Dissociative phenomenon that NPT occurred periodically in the absence of REM sleep was frequently observed during the drug period. The decrease of total NPT time and this dissociative phenomenon occurred more intensively in the CMP period than in the IMP period. Total NPT time as well as total REM time exhibited a rebound at the 3rd recovery night. In self-rating evaluation of masturbation, 5 subjects in the CMP period and one subject in the IMP period complained of the inability of ejaculation. There was only one who complained of erectile dysfunction in the CMP period, and none in the IMP period.

The disturbances of sexual function and the suppression of NPT and REM sleep by both IMP and CMP are assumed to be due to their anticholinergic and the serotonergic action. The difference among the effects of these actions on the suppression of the REM sleep components (the appearance of rapid eye movement, the desynchronization of EEG and the inhibition of EMG activity) and NPT may be responsible for the dissociation between REM sleep and NPT.