

ネコの睡眠・覚醒周期に及ぼす抗うつ薬の影響

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山口, 成良, 中村, 圭佐, 平口, 真理, 吉本, 博昭 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9002

ネコの睡眠・覚醒周期に及ぼす抗うつ薬の影響

金沢大学医学部神経精神医学教室（主任：山口成良教授）

山 口 成 良

福井大学教育学部心理学教室（主任：藤沢 清教授）

中 村 圭 佐

金沢医科大学神経精神医学教室（主任：鳥居方策教授）

平 口 真 理

富山市民病院神経精神科（科長：草野 亮博士）

吉 本 博 昭

(昭和57年8月31日受付)

睡眠・覚醒機構に対する抗うつ薬の影響をみるために、脳内に慢性に電極を植え込んだネコ8匹が用いられた。各種抗うつ薬（それぞれ1mg/kg）およびmethamphetamine (0.5mg/kg) の睡眠・覚醒周期に及ぼす影響を、静脈内注射前2時間、注射後4時間にわたりポリグラフにて検索した。睡眠・覚醒周期を覚醒期、微睡期、徐波睡眠期、逆説睡眠期の4期に分類し、薬物注射前後のこれら各期の出現率、出現回数、平均持続時間、注射後の出現潜時などを算出し、推計学的検討を加えた。その結果、imipramineは徐波睡眠期の出現率の増大を来たし、覚醒期を減少させ、逆説睡眠期に対してはその出現を抑制する傾向を示した。これらの効果は注射後2時間経ると弱まり、注射前の状態に戻る傾向を示した。Amitriptylineは同じく徐波睡眠期を増加させるが、その効果の持続性が強く、また逆説睡眠期を注射後2時間では抑制し、2-4時間では増加させる点でimipramineの場合と異なった。Trimipramineは注射後30分間に徐波睡眠期を増加させたが、それ以後には明瞭な効果を示さなかった。Nialamideは覚醒期の出現回数を増加させ、不安定な睡眠・覚醒周期となる傾向を示したが、trimipramineとともにどの測度にも推計学的に意味のある変化は認められなかった。Methamphetamineの影響は、覚醒期の顕著な増加で特徴づけられた。このように、抗うつ薬の少量静注という今回の実験手続きは、睡眠・覚醒周期に及ぼす影響の薬物相互間の差異を明らかにするのに有効な方法であり、かつ睡眠・覚醒周期の変化をみるには、各期（stage）の出現率が最も弁別力が強い測度であることを立証した。

Key words Antidepressants, Sleep-wakefulness cycle, Polysomnography, Inhibition of paradoxical sleep, Cat

種々の精神疾患において見られる重要な症状の一つとして睡眠障害があげられる。躁うつ病（感情病）においても睡眠障害は注目され、他のさまざまな精神症状の経過にともなって、睡眠障害が軽減あるいは悪化することはよく知られている事実である。Snyder¹⁾も終

夜睡眠脳波記録法を用いて、躁うつ病、精神分裂病の臨床経過と睡眠障害の変化との相関を明らかにしている。

われわれも、睡眠障害が躁うつ病の症状形成に重要な役割を演ずるものと考え、治療に際して抗うつ薬が

Effects of Antidepressants on the Sleep-Wakefulness Cycle in Cats. Nariyoshi Yamaguchi, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University; Keisuke Nakamura, Department of Psychology (Director: Prof. K. Fujisawa), Faculty of Education, Fukui University; Mari Hiraguchi, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. H. Torii), Kanazawa Medical University & Hiroaki Yoshimoto, Department of Neuropsychiatry (Director: Dr. R. Kusano), Toyama Municipal Hospital.

効果をもたらすのも、その睡眠障害の改善によるところが大きいのであろうと考え、睡眠・覚醒機構に対する抗うつ薬の影響について、これまで動物実験で種々の側面から検討してきた^{2,3)}。

本論文では、各種抗うつ薬の睡眠・覚醒機構に対する作用機序の解明にあたり、その基礎的資料を成すものとして、抗うつ薬が睡眠・覚醒周期に対していかなる影響をもたらすかについて検討した。すなわち、慢性に脳内に電極を植え込んだネコを用い、ポリグラフィ的に睡眠・覚醒周期の変動を記録・観察し、これに対する抗うつ薬投与の影響を検討した。この種の従来の研究ではヒトの臨床的な投与量とはかなりへだたりのある大量投与によるものが多い点が指摘されるべき問題点である。本実験では大量投与を避け、ヒトの臨床の1回の投与量に近い量を用い、さらに静注する方法を用いてこの点の改善を計った。また、睡眠・覚醒周期の変動を適確にとらえるために、数種の測度に関して計測し、推計学的に検討した。これらによって、各種抗うつ薬の作用の特徴を明らかにしうるものと考えた。

対象および方法

脳波、頸筋の筋電図、眼球運動記録用の電極を慢性に植え込んだ成熟ネコ8匹を用いた。電極植え込み方法の大要是 Yamaguchi ら⁴⁾の論文に記載された方法に従った。皮質電極は、直径2 mmのステンレス鋼のネジを用い、両側の運動領 (anterior sigmoid gyrus)、体性感覺領 (posterior sigmoid gyrus)、連合領 (middle suprasylvian gyrus) または視覚領 (posterior lateral gyrus) に、頭蓋骨を通して硬膜上に植え込んだ。不関電極はほぼ正中の前頭洞上壁に、また接地用電極は後頭部にそれぞれステンレス鋼のネジを植え込んだ。

深部電極には細型ルンバール針にエナメル線を挿入し、エポキシライトを焼き付けて絶縁した同心針電極を用い、背側海馬、中脳網様体、視床の外側中心核 (Nucl. centralis lateralis, CLと略す) および外腹側核 (Nucl. ventralis lateralis, VLと略す) に植え込んだ。深部電極の挿入は Jasper & Ajmone-Marsan⁵⁾と Snider & Niemer⁶⁾の脳図表にもとづき、東大脳研式脳定位固定装置を用いて行った。

筋電図記録用には細い7芯のビニール被覆線の先端をループ状にした電極を用い、両側頸筋に植え込み、また眼球運動記録用として同様の電極を両側外眞の外方皮下に植え込んだ。これらの電極からの導出線はすべてプラグにハンダ付けし、それを歯科用合成樹脂により頭蓋骨に固定した。

慢性実験は、電極植え込み手術後2週間以上の期間をおいてから始めた。一方ガラスを前面にとりつけた観察箱の中に動物を入れ、上記のプラグにソケットを接続し、さらに心電図および呼吸曲線記録用電極を装着して行った。動物は実験中、箱内を自由に運動しうる状態にあった。

脳波、心電図 (EKG)、筋電図 (EMG)、眼球運動 (EOG)、呼吸運動などのポリグラム記録には、13素子のインク書き多用途脳波計を用いて紙記録し、同時にプラウン管で観察するとともに、必要に応じて磁気記録装置に記録した。

抗うつ薬としては imipramine, amitriptyline, trimipramine, nialamide および中枢刺激薬として methamphetamine を使用し、注射量はヒトの臨床の1回の投与量に近い値とし、methamphetamine を0.5 mg/kgとした以外は、いずれも1 mg/kgの割合で伏在静脈内に注射した。

ポリグラム記録時間は、電極類を装着した動物を観察箱に入れて十分に慣らした後、記録を開始し、最初に出現する紡錘波を基準にして注射前2時間、注射後4時間とした。実験は各薬物について5匹、計25回行ったが、対照実験として、抗うつ薬を含まない溶媒のみを注射して記録観察する実験もあわせて行い、また同一ネコについて実験を行う場合には、各薬物の注射に少なくとも1週間の期間をおいた。

結果の整理方法はネコの睡眠・覚醒周期をポリグラムパターンから、覚醒期 (wakefulness stage)、微睡期 (drowsiness stage)、紡錘波・徐波睡眠期 (以下徐波睡眠期 slow-wave sleep stageと略す)、逆説睡眠期 (paradoxical sleep stage) の4つに大別した (山口ら)⁷⁾。各期 (stage) のポリグラムは図1に示したとおりである。各期のポリグラムの特徴は、覚醒期では皮質の低電位速波と背側海馬における4 Hz前後の律動的θ波の連続的出現であり、微睡期では皮質に5-7 Hzのθ波の群波が見られ、海馬θ波の律動性が失なわれ、3 Hz前後の高振幅徐波に速波が混在するパターンが見られる。徐波睡眠期では皮質に12-13 Hzの紡錘波の出現が特徴的であり、皮質・皮質下に不規則徐波が出現し、海馬にも1-2 Hzの高振幅徐波とそれに重畠する速波が見られる。逆説睡眠期では皮質脳波の低電位速波化と、海馬の5 Hz前後の律動的なθ波の連続した出現が特徴であり、さらに頸筋筋電図の消失、急速眼球運動の出現などの諸特徴が認められる。

ポリグラムパターンを分類した後、各期の出現率、出現回数、平均持続時間および注射後の各期の出現潜時を算出し、推計学的に検討した。

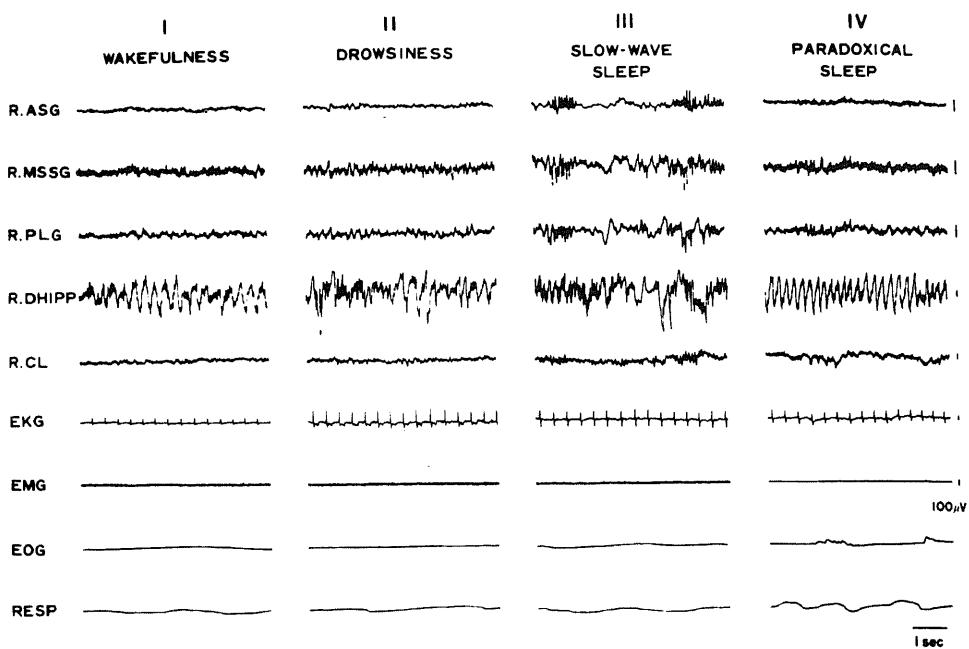


Fig. 1. Polysomnograms of each stage of sleep - wakefulness cycle of cat. Abbreviations: R, right; L, left; ASG, anterior sigmoid gyrus; MSSG, middle suprasylvian gyrus; PLG, posterior lateral gyrus; DHIPP, dorsal hippocampus; CL, Nucl. centralis lateralis; EOG, electroocculogram; RESP, respiration curve.

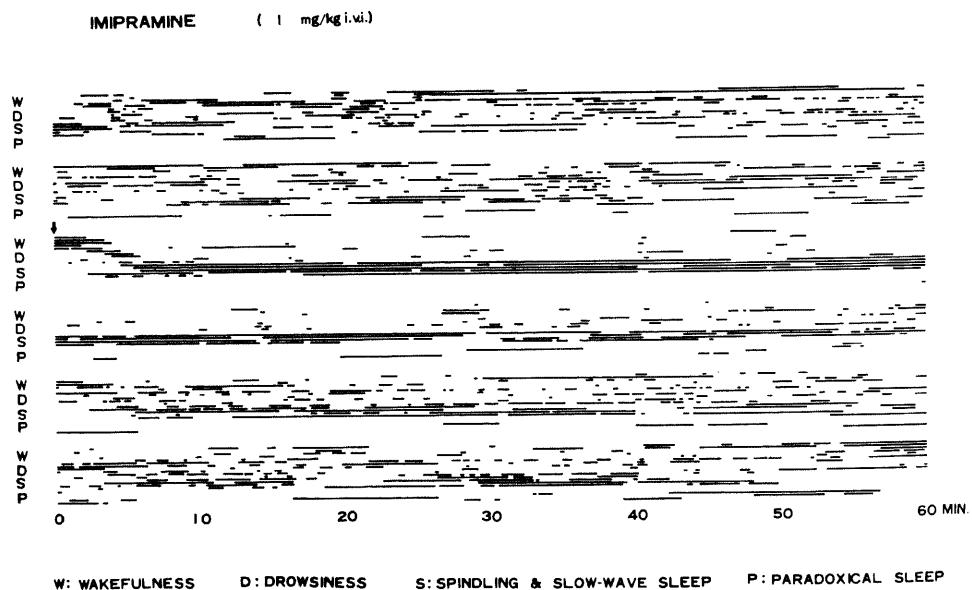


Fig. 2. Plotting of the sleep - wakefulness cycle during two hours before and four hours after the intravenous injection of imipramine (1 mg/kg). The results of five experiments are summarized in one diagram. The arrow indicates the injection of drug. The following abbreviations are used from Figures 2 to 6: W, wakefulness stage; D, drowsiness stage; S, spindling & slow - wave sleep stage (slow - wave sleep stage); P, paradoxical sleep stage.

成 績

I 睡眠・覚醒周期に対する抗うつ薬の影響

抗うつ薬注射前の睡眠・覚醒周期には個体差があり、また同一個体でも実験日による差異が見られるが、通常の実験日においては紡錘波が出現し始めてから約2時間中に、覚醒期から逆説睡眠期にまで至る経過を2-4回繰り返すのが通例である。このことは溶媒のみを注射した対照実験でもほぼ同様な結果として認められた。

図2はimipramine静注前後の睡眠・覚醒周期を、特定個体の結果ではなく、5匹からなる群としてグラフに示したものである。その推移に注目すると、注射前では特定stageに集まることはないが、注射後は5分頃から1時間30分頃まで続く徐波睡眠期の出現が特徴的である。なお図2から図5にかけてあてはまることがあるが、注射直後は注射処置の直接の影響と思われる覚醒期が数分間続く。逆説睡眠期は1個体で約1時間後に第1回目が出現し、2時間内に全個体で第1回目

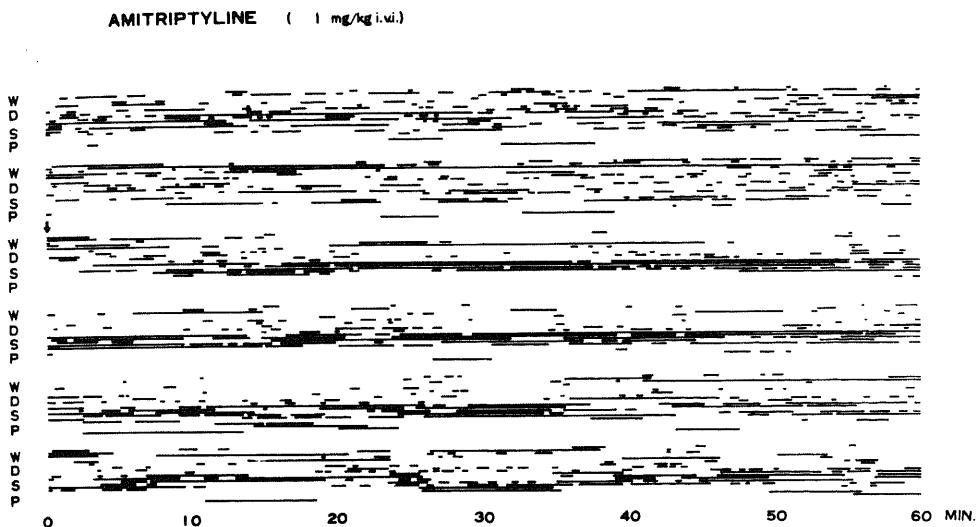


Fig. 3. Plotting of the sleep - wakefulness cycle before and after the application of amitriptyline (1 mg/kg) in five cats.

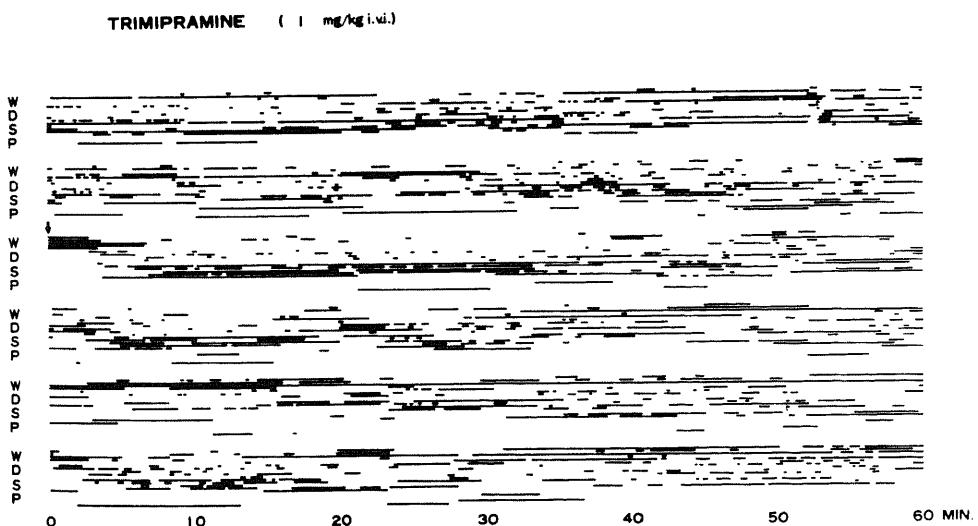


Fig. 4. Plotting of the sleep - wakefulness cycle before and after the application of trimipramine (1 mg/kg) in five cats.

が出現した。2時間以後も徐波睡眠期の出現が多いが、その他のstageも見られ、群としてはばらつきが認められるようになる。

図3はamitriptylineの場合であるが、前述のimipramineの場合と同様に徐波睡眠期の出現が顕著である。しかし注射後3時間、4時間目に至ってもなお徐波睡眠期の出現が多い傾向は、imipramineと異なる。

第1回目の逆説睡眠期は1時間以内に1個体で見られ、2時間目に2個体、3時間目に全個体で認められ

た。

図4はtrimipramineの場合の睡眠・覚醒周期であるが、注射後5分頃から35分頃までは、徐波睡眠期に集中したが、以後は注射前と著明な差異は認められない。逆説睡眠期は最短で約21分後に認められたのをはじめ、1時間内に3個体、2時間内には全個体に出現した。

図5はnialamideの場合であるが、前にも述べたごとく、注射処置によって惹起された数分間続く覚醒期を除いては、注射前後で著明な変化は認められない。

図6に示したmethamphetamine注射では、注射後

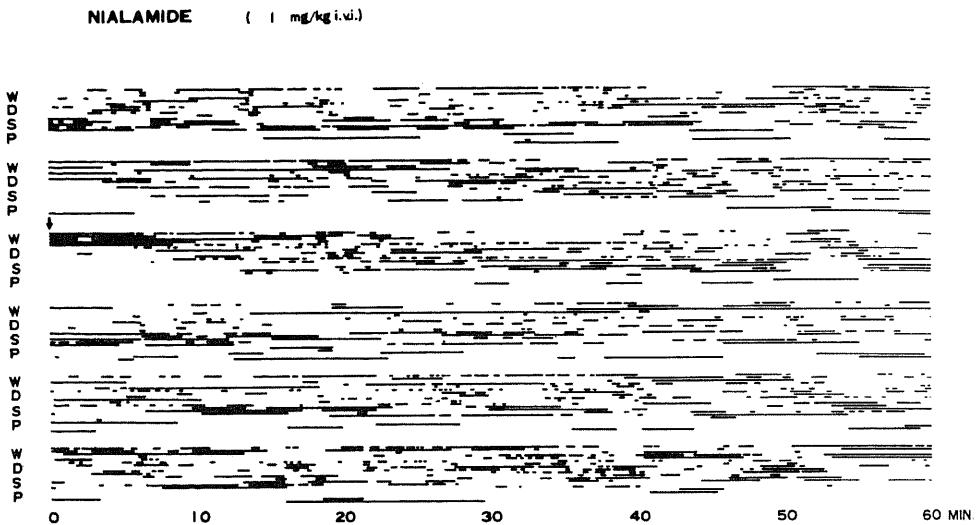


Fig. 5. Plotting of the sleep - wakefulness cycle before and after the application of nialamide (1 mg/kg) in five cats.

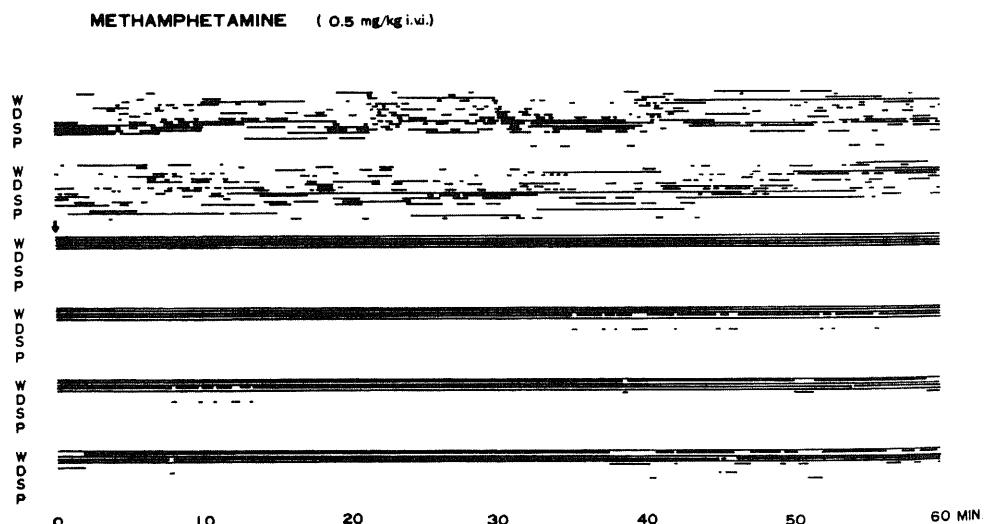


Fig. 6. Plotting of the sleep - wakefulness cycle before and after the application of methamphetamine (0.5 mg/kg) in five cats.

4時間にわたって覚醒期が続き、この間、微睡期を示したもの2例、徐波睡眠期を示したもの1例であり、注射後4時間内では逆説睡眠期はいずれの個体にも認められなかった。

II 出現率、出現回数、平均持続時間、出現潜時から見た抗うつ薬の影響

睡眠・覚醒周期に対する各種抗うつ薬の影響についてその概略を述べたが、これらに関する以下の4つの測度をもとめ、推計学的に検討した。なお methamphetamine については前述のように明瞭な覚醒効果が認められたので以後の処理は行っていない。

1. 出現率

各睡眠・覚醒期について、記録時間に対する出現率を求めたが、注射前2時間に対応させて、注射後も2時間ごとに集計し、これらを時間条件として注射前、注射後2時間、注射後4時間と呼ぶことにする。比較は各薬物ごとに3つの時間条件について行い、有意差検定には百分率を角変換して、分散分析と Ryan の法⁸⁾による t 検定を用いた。

なお5種の薬物の注射前、4つの stage の出現率についての分散分析の結果、交互作用は $F=0.77$, $df=12$ と 80 であり、注射前の統制(control)条件における各 stage の出現の割合は5群間で有意な差はないといえる。

図7-a は imipramine の場合の各 stage の出現率を時間条件ごとに平均と標準偏差で示したものであるが、時間条件によって各 stage の出現率に明確な差異が認められる(時間条件と stage の交互作用、 $F=17.59$,

$df=6$ と 48)。最も顕著な変化は注射後2時間での徐波睡眠期の増加であり、注射前および注射後4時間と比較して1%水準で有意に出現率が高い。しかし注射後4時間では減少し、注射前と有意差のない出現率となつた。覚醒期と微睡期は徐波睡眠期と増減を逆にした形であり、注射後2時間では5%水準で有意に出現率が低い。逆説睡眠期は注射後2時間で減少、4時間で増加する傾向を示したが、時間条件間に有意差は見られなかった ($F=2.66$, $df=2$ と 24)。

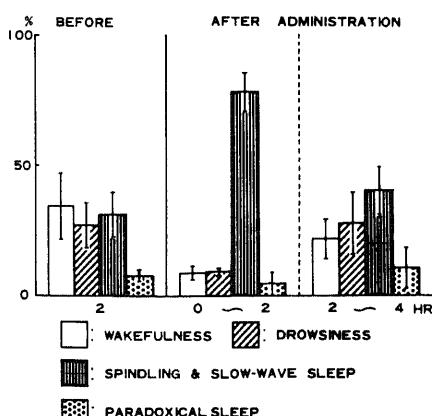
図7-b は amitriptyline の場合であるが、注射前と注射後の各 stage の出現は著しく異なり、分散分析における交互作用に1%水準で有意差が認められた ($F=8.68$, $df=6$ と 48)。

注射後の著しい変化は徐波睡眠期の有意な増加であり、注射後4時間においても、注射前より出現率が高く、徐波睡眠期の増大効果の持続が長い。他の特徴は逆説睡眠期の変化に見られ、注射後2時間で減少、4時間では注射前に対して増加を示し、これらはそれぞれ1%水準および5%水準で有意差が認められた。なお覚醒期と微睡期は imipramine の場合と同様に、徐波睡眠期の出現率の増減に逆転した形で変化を示した。

図8-a は trimipramine 注射前後の各 stage の出現率を示したものであるが、注射後2時間での徐波睡眠期、4時間での覚醒期の増加傾向が見られ、また注射後に逆説睡眠期の減少傾向が見られるが、いずれも有意な差とはいえない。

図8-b は nialamide 注射前後の各 stage の出現率

a IMIPRAMINE (1 mg/kg i.v.)



b AMITRIPTYLINE (1 mg/kg i.v.)

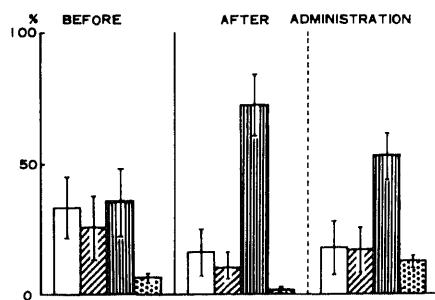


Fig. 7. Graphic representation of percentage of wakefulness (□), drowsiness (▨), slow-wave sleep (▨▨) and paradoxical sleep (▨▨▨) stages during two hours before (control) and four hours after a single administration of imipramine (a) or amitriptyline (b) in five cats. I lines indicate standard deviations.

を示したものであるが、いずれも有意な差とはいえない。

2. 出現回数

時間条件ごとに、各 stage の出現回数を検討した。各時間条件ごとに 4 つの stage の出現回数を加えると、その時間内の stage 変化回数にはほぼ相当することになる。

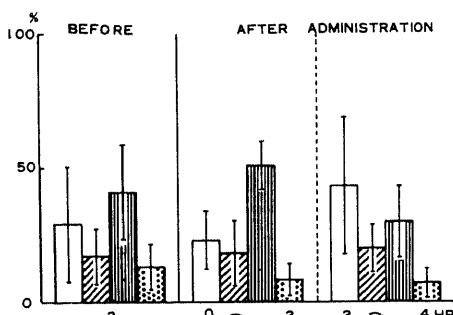
図 9-a は imipramine の場合である。注射後 2 時間で出現回数の総和に 1% 水準で有意な減少が見られるが、注射後 4 時間では注射前の水準に回復し、差は認められない。時間条件と stage の交互作用には有意差はない ($F=1.86$, $df=6$ と 48), 時間条件にともなう各 stage の出現回数の増減の仕方は異なることが示された。

図 9-b は amitriptyline の場合であるが、時間条件間の出現回数には 1% 水準で有意な差が見られた ($F=5.56$, $df=6$ と 48)。Imipramine の場合にくらべると顕著ではないが、注射後 2 時間での総出現回数の減少が見られ、さらに注射後約 4 時間でもそれが持続した。

徐波睡眠期の変化が小さいのに対して、覚醒期、微睡期の出現回数には減少傾向が認められるが、交互作用には有意差は認められなかった ($F=1.28$, $df=6$ と 48)。

図 10-a の trimipramine では注射後 2 時間での覚醒期、微睡期の出現回数の減少傾向、図 10-b の nialamide では注射後 4 時間で各 stage の出現回数の増加

a TRIMIPRAMINE (1 mg/kg i.v.)



b NIALAMIDE (1 mg/kg i.v.)

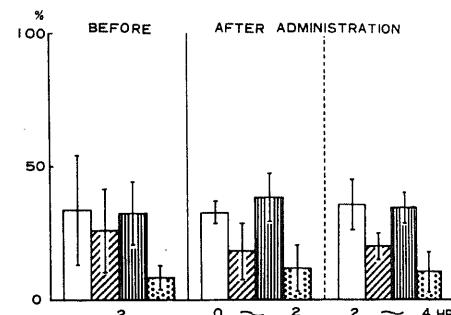
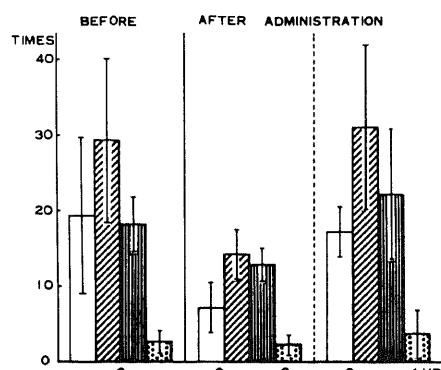


Fig. 8. Graphic representation of percentage of wakefulness, drowsiness, slow-wave sleep and paradoxical sleep stages before and after a single administration of trimipramine (a) or nialamide (b) in five cats.

a IMIPRAMINE (1 mg/kg i.v.)



b AMITRIPTYLINE (1 mg/kg i.v.)

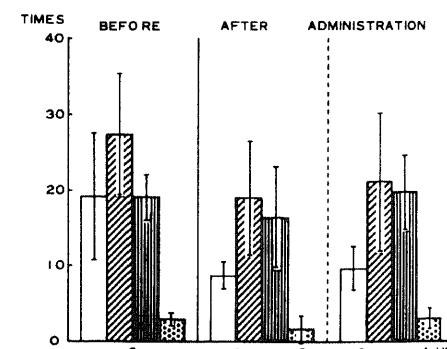


Fig. 9. Graphic representation of number of the appearance of wakefulness, drowsiness, slow-wave sleep and paradoxical sleep stages before and after a single administration of imipramine (a) or amitriptyline (b) in five cats.

傾向が見られるが、個体差も大きく、両薬物とも時間条件、交互作用のいずれにおいても、有意差は認められなかった。

なお、methamphetamine 群を加え、5群の注射前の統制条件における出現回数について比較したが、総出現回数の平均に有意な群間差はなく ($F=1.80$, $df=4$ と 80), また交互作用にも有意差はなかった ($F=0.32$, $df=8$ と 80)。

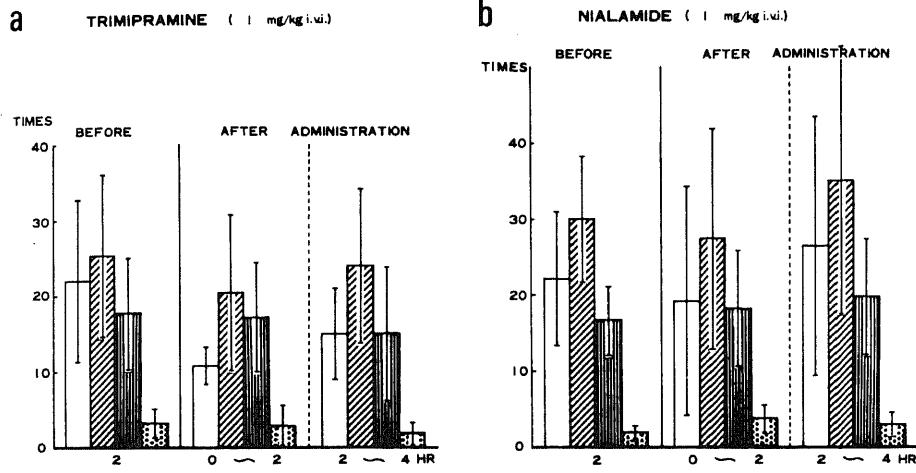


Fig. 10. Graphic representation of number of the appearance of wakefulness, drowsiness, slow-wave sleep and paradoxical sleep stages before and after a single administration of trimipramine (a) or nialamide (b) in five cats.

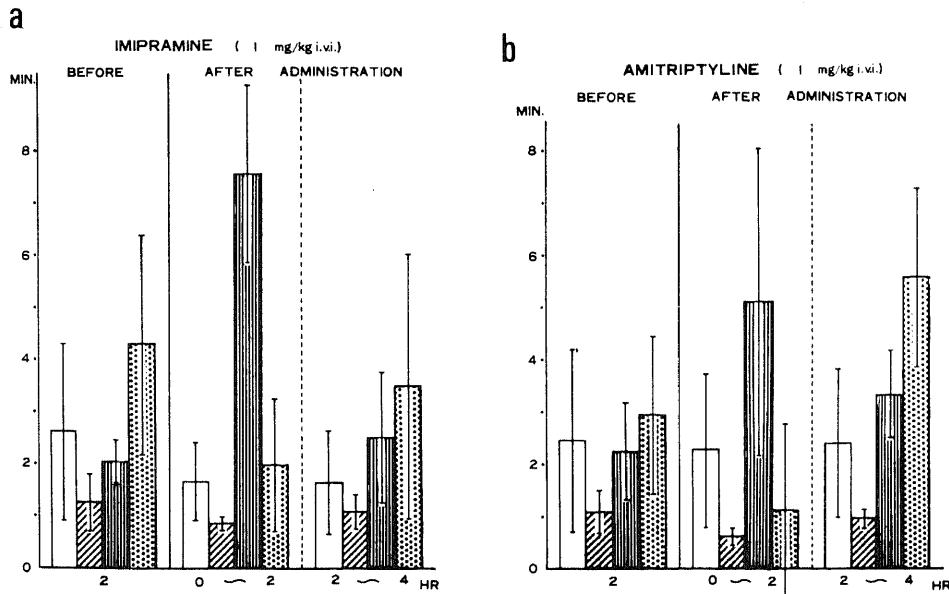


Fig. 11. Graphic representation of average length of wakefulness, drowsiness, slow-wave sleep and paradoxical sleep stages before and after a single administration of imipramine (a) or amitriptyline (b) in five cats.

3. 平均持続時間

平均持続時間は各 stage ごとに、出現時間を出現回数で割ることにより算出されるが、この測度は今までもなく出現量と回数に依存し、また個体内、個体間の変動が大きいなど、問題点が少なくないが、便宜的に対数変換を行い統計検定を行った。

図11-a は imipramine 投与の場合の平均持続時間と示したものである。明瞭な変化としては注射後 2 時

間における徐波睡眠期の持続の増大が認められ、注射前の約2分に対し、6—9分の平均持続時間を示した。逆説睡眠期は注射後2時間で約1/2に減少するが、標準偏差値が大きく、有意な差は認められなかった。

図11-bはamitriptylineの場合であり、推計学的には時間条件間は5%水準($F=4.26$, $df=2$ と48), また時間条件とstageの交互作用は1%水準($F=5.77$, $df=6$ と48)で有意差が見られた。各stageの時間条件による変化を見ると、覚醒期には変化がなく、微睡期は注射後2時間で減少傾向を示すにとどまる。これに

対し徐波睡眠期は注射後2時間に著しく持続時間の延長を示し、また逆説睡眠期は注射後2時間で減少、4時間では注射前より増大した。

Trimipramine(図12-a)およびnialamide(図12-b)投与の場合の平均持続時間についても検討したが、いずれも推計学的に有意な変化は認められなかった。なお、methamphetamineを加えた5群の注射前の統制条件中の平均持続時間の検討では交互作用に有意差は見られなかった($F=1.12$, $df=12$ と80)。

4. 出現潜時

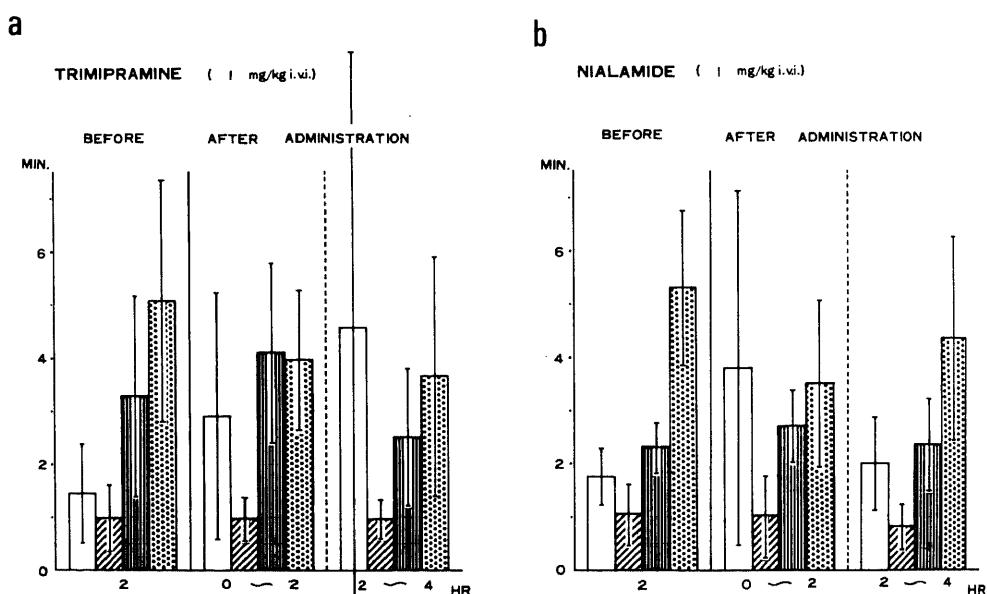


Fig. 12. Graphic representation of average length of wakefulness, drowsiness, slow-wave sleep and paradoxical sleep stages before and after a single administration of trimipramine (a) or nialamide (b) in five cats.

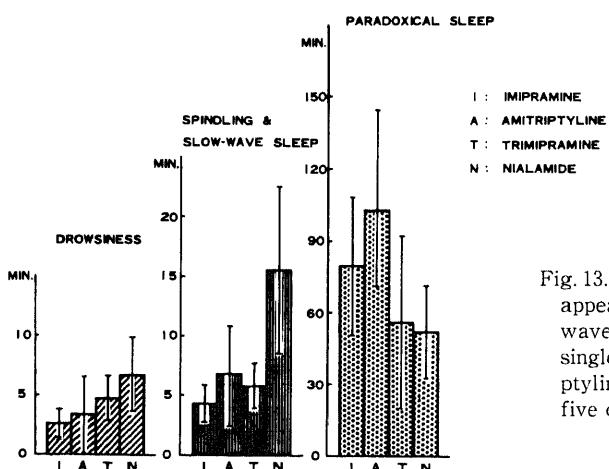


Fig. 13. Graphic representation of latency (min) of appearance of each stage of drowsiness, slow-wave sleep and paradoxical sleep following a single administration of imipramine (I), amitriptyline (A), trimipramine (T) or nialamide (N) in five cats.

各薬物注射後、各睡眠期がはじめて出現するまでの潜時をもとめ、4つの薬物について比較した。図13の縦軸は単位を分で示したが、検定には秒単位の数値を対数変換して用いた。それによれば、薬物と睡眠期との交互作用に1%水準で有意な差が認められ($F=3.65$, $df=6$ と48), 薬物によって各睡眠期の潜時に相違のあることが示された。そこで各睡眠期ごとに見ると、微睡期と逆説睡眠期における潜時については有意な差があるとはいはず、徐波睡眠期の潜時についてのみ1%水準で有意差が認められた($F=7.64$, $df=3$ と12)。

III 覚醒・睡眠各期に対する抗うつ薬の影響

すでに述べたように、以上の結果は5種の薬物注射前の統制条件中における出現率、出現回数および平均持続時間について推計学的に有意な差が見られないことを確かめ、各薬物について注射前と注射後2時間および4時間の変化を示したものである。したがって、それぞれの覚醒・睡眠各期(stage)の時間条件に伴なう変化が、投与した薬物によって異なるか否かの問題に直接的には言及していない。そこで、睡眠に関する各測度について、各stage別に、methamphetamine を除く4種の薬物と、注射後の2つの時間条件を主効果とする統計検定を行ってみた。

徐波睡眠期の出現率では薬物間に1%水準で有意差が見られ($F=13.5$, $df=3$ と32), amitriptyline と imipramine は、trimipramine と nialamide に比して有意に出現率が高いといえる。時間条件については注射直後の2時間での出現率が注射後2—4時間のそれよりも有意に高く($F=33.7$, $df=1$ と32), またこれらの交互作用(薬物と時間条件の)にも5%水準での有意差が見られた($F=3.7$, $df=3$ と32)。平均持続時間では薬物間($F=4.2$, $df=3$ と32)と時間条件間($F=21.1$, $df=1$ と32)に有意差を認め、出現率の場合と同様な結果を示したが、交互作用は有意でなく、また出現回数についてはいずれの要因にも有意差は見られなかった。

覚醒期の出現率では薬物間($F=6.4$, $df=3$ と32)および時間条件間($F=6.1$, $df=1$ と32)に有意差を認め、上記徐波睡眠期の出現率の高低とは逆転した形で対応した。なお交互作用には有意な差はなかった。徐波睡眠期の場合とは異なり、平均持続時間ではどの要因にも有意差が見られないのに対して、出現回数では薬物間に1%水準の有意差を認め($F=4.7$, $df=3$ と32), amitriptyline が最も少なく、imipramine と trimipramine がこれに続き、nialamide の出現回数は有意に多いといい得る。時間条件間では注射後2時間での出現回数が2—4時間に比し有意に少ない($F=4.2$, $df=1$ と32)。

微睡期については出現率と出現回数の時間条件間にのみ有意差を認めたが、それぞれ覚醒期の場合と同様な結果である。

逆説睡眠期については、どの測度でも薬物間、時間条件間に有意な差は見られなかったが、出現率と平均持続時間に関する交互作用には5%水準の有意差を認め($F=3.0$ と $F=3.3$, $df=3$ と32), 徐波睡眠期および覚醒期とは異なる結果を示した。

考 察

本実験においてわれわれは静注法を採用し、また従来の研究で行われてきた大量投与をさけて、日常臨床に使用する量に合わせるために少量注射することによって、各種抗うつ薬の睡眠・覚醒周期におよぼす影響の差異を明らかにすることことができた。

各種抗うつ薬の特徴として、まず imipramine 1 mg/kg 投与では、徐波睡眠期の増加が著しく、出現率、平均持続時間の結果から、安定した徐波睡眠期が持続して出現する特徴があげられる。この間、覚醒期は有意に減少したが、逆説睡眠期は抑制傾向を示すとどまつた。しかしこれらの効果の持続は比較的短時間であり、注射後2—4時間ではほぼ注射前の状態に回復した。

これに対して amitriptyline 1 mg/kg 投与では、徐波睡眠期の増加効果は imipramine より長く、また逆説睡眠期についても注射後2時間で抑制、2—4時間では注射前より増加(いわゆる rebound 現象)を示し、いずれも推計学的に有意な変化であった。

Trimipramine, nialamide(各 1 mg/kg) 投与による睡眠・覚醒周期に及ぼす影響は、前者が注射約30分間に徐波睡眠期を増加させ、後者はとくに覚醒期の出現回数をむしろ増加させる傾向を示したが、いずれも推計学的には意味ある変化は見られず、上述の imipramine, amitriptyline との結果の差異は明瞭であり、このことは日常臨床経験における抗うつ効果とも対応しているように思われる。

Hishikawa ら⁹はネコで、imipramine の 2—4 mg/kg 筋注法により逆説睡眠期の抑制を見、4 mg/kg の方がよりこの効果が大きいと報告している。Okuma ら¹⁰もネコを使って、imipramine の 7 mg/kg/day の筋肉内投与で、また Wallach ら¹¹も imipramine の 10—15 mg/kg, amitriptyline の 5—15 mg/kg 腹腔内投与で逆説睡眠期の抑制をみている。さらに武内¹²はネコで 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg 投与を比較し、薬量の増加に伴って徐波睡眠期の増加と、逆説睡眠期の抑制が強く現われたと報告している。

ヒトの終夜睡眠脳波に対する抗うつ薬の影響につい

ては、正常成人で、Dunleavy ら¹³⁾は imipramine の 75 mg 投与が、Hartmann ら¹⁴⁾は amitriptyline の 50mg 投与が、REM 睡眠を減少させることを観察しており、更に Gillin ら¹⁵⁾は、うつ病患者に amitriptyline 療法を行ひ、その終夜睡眠脳波研究で、amitriptyline が REM 期を抑制し(baseline の REM 期の平均約 30% の減少)、amitriptyline 中止後、REM 期の増加(REM rebound) が見られたものは、うつ病が改善されたが、REM rebound の見られないものは、うつ状態の改善が見られなかったと報告している。Kupfer ら¹⁶⁾も、うつ病患者に対する amitriptyline 投与による終夜睡眠脳波の変化を検討しているが、amitriptyline の 50mg 投与では REM sleep percent は 44% 減少し、100mg 投与では 55% 減少するが、しかし 200mg を投与したところ、2 週目からは REM sleep percent の減少率が 50% 以下になつたということを観察し、amitriptyline の REM 睡眠抑制効果は長期投与の場合、その初期に強いと結論している。なお、Passouant ら¹⁷⁾は本実験では使用しなかつた 3 環系抗うつ薬の clomipramine を 20—25 歳の 7 人の学生に 1 日 25—175mg 投与して、REM 期の完全な消失から 12% の出現という、著明な REM 抑制効果を見ている。

Imipramine, amitriptyline がなぜ逆説睡眠期を抑制するかについての機序は、現在のことろ明瞭ではない。しかし、われわれは⁸⁾、以前にも述べたように、imipramine, amitriptyline 投与により脳波の基礎律動の徐波化、徐波睡眠期の出現の増大などの結果、相対的に逆説睡眠期が減少するものと考えている。Hill ら¹⁸⁾は、imipramine が REM 期を抑制する作用機序として、imipramine の抗コリン作用が影響するものと考え、cholinesterase inhibitor である physostigmine を、imipramine と併用した実験をラットについて試みている。すなわち、食塩水だけの腹腔内投与では REM 潜時が 156.4 分であったものが、imipramine 5 mg/kg の投与で 229.7 分と延長し、physostigmine 1 mg/kg を imipramine 5 mg/kg とともに投与すると REM 潜時が 174.5 分と短縮したと報告している。しかし、physostigmine は可逆性の cholinesterase inhibitor であり、かつ、その作用時間の短かい点など問題であり、imipramine の REM 期抑制作用が、真に抗コリン作用によるものかどうか、今後更に検討を要すると思われる。

抗うつ薬がうつ状態の改善をもたらす作用機序に関して、Schildkraut¹⁹⁾は imipramine が脳内ノルエピネフリンの生理学的作用を強化するためと考え、Vogel ら²⁰⁾は抗うつ薬の逆説睡眠期の抑制が、脳内カテコールアミンの作用を強化するためと述べている。Hippius²¹⁾は、抑うつ症群においては中枢ノルアドレナリン作

用性シナプスおよび、あるいはセロトニン作用性シナプスのシナプス後部受容体にアミン欠乏が存在し、3 環系抗うつ薬はシナプス間隙(synaptic cleft) からシナプス前部構造へのノルアドレナリンおよび、あるいはセロトニンの再取り込みを抑制することによってこのアミン欠乏を是正すると述べている。そして、3 環系抗うつ薬の monomethyl 化合物(例えば desipramine, nortriptyline) と dimethyl 化合物(例えば imipramine と amitriptyline) とを観察すると、dimethyl 化合物はセロトニン再取り込みに対してより強力な抑制作用を示すが、これに反して monomethyl 化合物はノルアドレナリン再取り込みに対して一層顕著な影響を及ぼすと詳説している。これらの考え方は興味深いが、先にも述べたように、3 環系抗うつ薬による脳波の徐波化あるいは徐波睡眠期の出現の増加およびその持続的延長などの鎮静・催眠効果の要素も考慮する必要があると思われる。

上述の実験結果から、本実験に用いた少量薬物を静注する方法は、各種抗うつ薬の特徴を知るのに有効な方法であるということが出来、さらに睡眠・覚醒周期の観察・記録時間に関する実験手続きの上でも利点を有すると思われる。なんとなれば、前述したごとく、Wallach ら¹¹⁾はネコについて 10—15 mg/kg という大量の抗うつ薬を用い、24 時間にわたる脳波記録を行って睡眠・覚醒周期に及ぼす影響を検討したが、逆説睡眠期の抑制がいずれの抗うつ薬でも顕著であり、薬物間の差異を明示し得ていないからである。

ところで一般的にいえることであるが、観察・記録時間との関係で、統制記録(control recording)に関する手続きの設定には問題が多い。本報告では注射前統制条件として記録開始後紡錘波が出現した時点から 2 時間の資料を用い、各種抗うつ薬注射後の変化を見る方法をとった。24 時間記録法、placebo 注射法などそれぞれ手続き上および資料比較上に長所、短所があり、上記の統制資料についての問題は残されている。

なお、睡眠・覚醒周期に関する測度としては、一般によく用いられる覚醒・睡眠各期(stage)の出現率が、本実験結果でも各薬物の特徴をよく弁別し、とくに徐波睡眠期と逆説睡眠期の出現率の変化が重要な指標と考えられる。出現回数では覚醒期について以外には意味ある結果とは言い難く、したがって平均持続時間はすでに述べた測度としての問題を持つばかりではなく、結果的には出現率に依存し、かつ薬物相互間の差異の弁別力が悪い測度であると考えられる。

結論

慢性に脳内に電極を植え込んだネコ 8 匹を用い、各

種抗うつ薬の睡眠・覚醒周期に及ぼす影響をポリグラフにて検索した。睡眠・覚醒周期を覚醒期、微睡期、徐波睡眠期(紡錘波・徐波睡眠期)、逆説睡眠期の4期に分類し、これら各期の出現率、出現回数、平均持続時間、注射後の出現潜時などを算出し、推計学的検討を加え、次の結論を得た。

1. Imipramine(1 mg/kg)は徐波睡眠期の出現率の増大を来たし、覚醒期を減少させたが、逆説睡眠期に対してはその出現を抑制する傾向を示すにとどまつた。これらの効果は注射後2時間経ると弱まり、注射前の状態に戻る傾向を示した。

2. Amitriptyline(1 mg/kg)は同じく徐波睡眠期を増加させるが、その効果の持続性が強く、また逆説睡眠期を注射後2時間では抑制し、2-4時間では増加させる点で imipramine の場合と異なった。

3. Trimipramine(1 mg/kg)は注射後30分間に徐波睡眠期を増大させたが、それ以後には明瞭な効果を示さなかった。Nialamide(1 mg/kg)は各期、とくに覚醒期の出現回数を増加させ、不安定な睡眠・覚醒周期となる傾向を示したが、trimipramineとともにどの測度にも推計学的に意味ある変化は認められなかつた。

4. Mathamphetamine(0.5mg/kg)の影響は、覚醒期の顕著な増加で特徴づけられた。

5. 抗うつ薬を少量静注により投与する手続きは、睡眠・覚醒周期に及ぼす影響の薬物相互間の差異を明らかにするに有効な方法であり、睡眠・覚醒周期に関する測度としては、出現率が最も弁別力が強かつた。

本論文の要旨は、第4回日本脳波・筋電図学会学術大会(1974、大阪)において発表した。

文 献

- 1) Snyder, F.: Dynamic aspects of sleep disturbance in relation to mental illness. *Biol. Psychiat.*, 1, 119-130 (1969).
- 2) 山口成良、近沢茂夫、安藤次郎、竹島俊雄、武内徹、荻野彰久: 睡眠・覚醒機構に対する向精神薬の影響。精神薬療基金研究年報, 1, 32-36 (1969).
- 3) 山口成良、近沢茂夫、安藤次郎、竹島俊雄、武内徹: 睡眠・覚醒周期に対する抗うつ剤の影響。精神薬療基金研究年報, 2, 173-178 (1970).
- 4) Yamaguchi, N., Ling, G. M. & Marcynski, T. J.: Recruiting responses observed during wakefulness and sleep in unanesthetized chronic cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 17, 246-254 (1964).
- 5) Jasper, H. H. & Ajmone-Marsan, C.: A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. *Nat. Res. Coun. of Canada*, Ottawa, 1954.
- 6) Snider, R. S. & Niemer, W. T.: A stereotaxic atlas of the cat brain. *The University of Chicago Press*, Chicago, 1961.
- 7) 山口成良、近沢茂夫、安藤次郎、竹島俊雄、武内徹: 睡眠と覚醒水準に対する向精神薬の影響。神経進歩, 14, 677-685 (1971).
- 8) 岩原信九郎: 教育と心理のための推計学, 第14版。日本文化学社、東京, 1971.
- 9) Hishikawa, Y., Nakai, K., Ida, H. & Kaneko, Z.: The effect of imipramine, desmethylimipramine and chlorpromazine on the sleep - wakefulness cycle of the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 19, 518-521 (1965).
- 10) Okuma, T., Fujimori, M., Hayashi, A. & Nakamura, K.: The effect of some psychotropic drugs on the electric activity of the brain and sleep cycle pattern of the cat. *Folia Psychiat. Neurol. Jpn.*, 21, 1-17 (1967).
- 11) Wallach, M. B., Winters, W. D., Mandell, A. J. & Spooner, C. E.: Effects of antidepressant drugs on wakefulness and sleep in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 27, 574-580 (1969).
- 12) 武内徹: ネコの睡眠・覚醒機構に対する向精神薬の影響について。精神経誌, 75, 424-459 (1973).
- 13) 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. *Br. J. Psychiat.*, 120, 663-672 (1972).
- 14) Hartmann, E. & Cravens, J.: The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep: III. The effects of amitriptyline. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 33, 185-202 (1973).
- 15) Gillin, J. C., Wyatt, R. J., Fram, D. & Snyder, F.: The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitriptyline. *Psycho-pharmacology*, 59, 267-272 (1978).
- 16) Kupfer, D. J., Spiker, D. G., Coble, P. & McPartland, R. J.: Amitriptyline and EEG sleep in depressed patients: I. Drug effect. *Sleep*, 1, 149-159 (1978).
- 17) Passouant, P., Cadhilac, J. & Billiard, M.: Withdrawal of the paradoxical sleep by the clomipramine, electrophysiological, histochemical

- supporting evidence. Amer. J. Psychiat., 122, 509 - 522 (1965).
- 20) Vogel, G. W., Traub, A. C., Ben-Horin, P. & Meyers, G. M.: REM deprivation: II. The effects on depressed patients. Arch. Gen. Psychiat., 18, 301 - 311 (1968).
- 21) Hippius, H.: Development and importance of the pharmacotherapy of the psychoses. Triangle, 16, 177 - 188 (1977).

Effects of Antidepressants on the Sleep-Wakefulness Cycle in Cats Nariyoshi Yamaguchi, Department of neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University; Keisuke Nakamura, Department of Psychology (Director: Prof. K. Fujisawa), Faculty of Education, Fukui University; Mari Hiraguchi, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. H. Torii), Kanazawa Medical University & Hiroaki Yoshimoto, Department of Neuropsychiatry (Director: Dr. R. Kusano), Toyama Municipal Hospital, Kanazawa, 920-J. Juzen Med. Soc., 91, 642 - 654 (1982)

Key Words: Antidepressants, Sleep-wakefulness cycle, Polysomnography, Inhibition of paradoxical sleep, Cat.

Abstract

The influence of antidepressants on the sleep-wakefulness mechanism was studied by using eight cats. Continuous polygraphic recordings with chronically implanted electrodes in the brain were carried out during the period for two hours before and four hours after the intravenous injection of various antidepressants (1 mg/kg, respectively) and methamphetamine (0.5 mg/kg). The sleep-wakefulness cycle was divided into four stages of wakefulness, drowsiness, slow-wave sleep and paradoxical sleep. The percentage, the number of the appearances, the average length and the latency of the appearance of each stage were examined statistically before and after the administration of drugs. Administration of imipramine increased the percentage of the slow-wave sleep stage, decreased the wakefulness stage and inhibited the appearance of the paradoxical sleep stage. These effects disappeared in two hours after the injection, returning to the normal pattern of the sleep-wakefulness cycle. Administration of amitriptyline increased the percentage of the slow-wave sleep stage with a prolonged effect. This inhibited the paradoxical sleep stage for two hours, but with facilitating action for the following two hours. Administration of trimipramine increased the slow-wave sleep for 30 minutes, but it showed thereafter no definite effect on the sleep-wakefulness cycle. Administration of nialamide increased the number of the appearances of the wakefulness stage tending to the unstable sleep-wakefulness cycle, but it produced no statistically significant changes of parameters of the sleep-wakefulness cycle. The effect of methamphetamine was characterized by a marked increase of the wakefulness stage. The results show that the intravenous administration of a small dose (1 mg/kg) of antidepressants is a beneficial method for discrimination of the effect of antidepressant on the sleep-wakefulness cycle and that the percentage of each sleep-wakefulness stage is the most discriminating parameter for the measurement of the change of the sleep-wakefulness cycle.