

原著

時間生物学的にみた抗うつ薬の作用：
健常者における trazodone と imipramine の
脳波を用いた概日リズムにおよぼす影響

中村 秀一^{1, 2} 山寺 博史¹ 鈴木 英朗¹ 遠藤 俊吉¹

¹日本医科大学精神医学教室

²多摩中央病院

Chronobiological Research on Antidepressant Drugs: The Effect of the Antidepressant Drugs,
Trazodone and Imipramine on the Circadian Rhythm Using
Electroencephalography in Healthy Volunteers.

Shuichi Nakamura, Hiroshi Yamadera, Hideaki Suzuki and Shunkichi Endo

¹Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School

²Department of Neuropsychiatry, Tama Chuou Hospital

Abstract

The effects of the antidepressant drugs trazodone and imipramine on the circadian rhythm were studied by means of the sleep propensity test (SPT; sleep latency was examined by 35-minute EEG records at 09: 00, 11: 00, 13: 00, 15: 00, 17: 00). The subjects were 11 healthy male volunteers (mean age, 23.6 years old). The drugs were administered 4 times a day with single blind trials using an inactive placebo as a control. The dosages of the drugs were trazodone 50-100 mg/day and imipramine 20-40 mg/day. We discussed the circadian rhythm referring to previous polysomnography (PSG) studies using the same drugs and dosages with most of the same subjects. As a result, the mean sleep latency of SPT was the shortest at 09: 00 ($p < 0.1$) with a placebo, at 11: 00 ($p < 0.05$) with trazodone and at 13: 00 (not significantly) with imipramine administration. These results suggested that neither drug affected sleepiness. They affected the circadian rhythm during the daytime (= the day rhythm). They delayed the day rhythm. Delay of the day rhythm was due to trazodone and have been caused by not only trazodone administration itself, but also by the increase of slow-wave sleep obtained in the previous night's PSG study. And the day-rhythm delay was due to imipramine and might have been caused by not only imipramine administration itself, but also by the decrease in the percentage of slow-wave sleep and REM sleep, and an increase in REM latency obtained in the previous night's PSG study. Therefore, we concluded that neither drug affected the tendency toward sleepiness, but did affect the day rhythm in healthy subjects.

(J Nippon Med Sch 2002; 69: 262-267)

Key words: trazodone, imipramine, circadian rhythm, sleep latency test, healthy male volunteers

Correspondence to Shuichi Nakamura, Department of Neuropsychiatry, Tama Chuou Hospital, 2-32-1 Renkouji, Tama-shi, Tokyo 206-0021, Japan

E-mail: dada-syuichi@rio.odn.ne.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

緒言

うつ病は抑うつ気分、意欲の低下、不安、早朝覚醒を主とする睡眠障害(まれに過眠)、食欲の低下(まれに過食)を呈し、悪化すると希死念慮や自殺企図を生ずる。精神症状は午前中で悪いという1日のなかでの日内変動が認められることが多い。また、夜間の睡眠障害を呈する患者においては日中の眠気は認められず、過眠患者では日中の過眠症状を呈しながら夜間も過眠状態である。時間生物学の分野からみるとうつ病は早朝覚醒を主とする睡眠障害や過眠や日内変動などから概日リズム障害として捉えることができる。

うつ病の治療は一般的には抗うつ薬を用いる。その際、抗うつ薬による治療で脳波の変化が認められることが知られている¹。抗うつ薬による脳波の影響は薬物が病態に対して作用し、その結果二次的に脳波の変化としてみられる場合と薬物が直接に脳に作用して脳波が変化することとが考えられる。後者の研究には患者を用いずに健常被験者を対象として向精神薬を投与し脳波の変化を研究する方法が適している²。患投与し脳波の変化を研究する方法が適している²。患者および健常人での抗うつ薬の終夜睡眠に対する影響の報告はあるが、うつ病患者および健常人での日中のリズムを含めた24時間の脳波の概日リズムに対する影響の報告はみられない。

我々は以前、trazodone(TRA)と imipramine(IMP)を健常人に投与する方法で夜間の polysomnography (PSG)の研究をおこない以下の結果を得た^{3,4}。

Trazodone⁵は1966年に合成された第二世代の抗うつ薬である。トリアゾロピリジン系化合物であり、三環系抗うつ薬とは全く異なった構造式を持っており、脳内のセロトニン(5HT₂)の再取り込みを選択的に阻害し、5HT_{2A}拮抗薬としても知られており、主にセロトニンに作用し、抗不安や鎮静作用が強い抗うつ薬である。Imipramine⁶は1948年に出現したジベンザゼピン化合物である三環系の分子核を持っており三環系抗うつ薬の名称が使われ、ノルアドレナリンのニューロンへの取り込みを抑制する能力を持っている。imipramineと3級アミ側鎖を持ったその同族体はセロトニンの再取り込みにも作用を示す。抗うつ薬としては第一世代に属し抑うつ気分を改善する作用を有している。

我々の結果では、睡眠潜時は偽薬投薬時に比してTRA、IMP投薬時で有意な差は認められず、段階1睡眠と段階2睡眠の合計(浅睡眠)は偽薬投薬時に比して

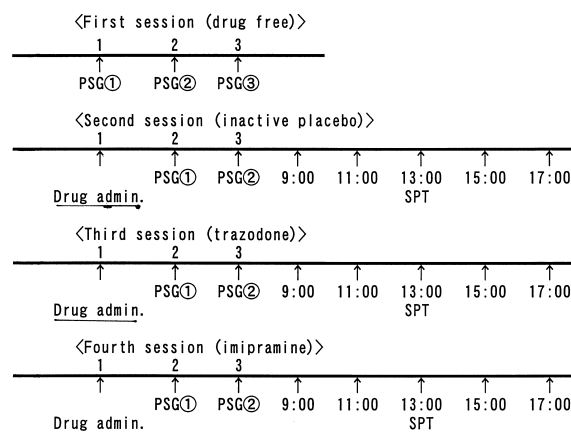


Fig. 1 Study schedule

Sleep latency was examined by 35 minutes EEG records at 9:00, 11:00, 13:00, 15:00 and 17:00 after the second PSG. First session was adaptation trial. Inactive placebo was administered in the 2nd session. Trazodone was done in the 3rd, imipramine was in the 4th session.

TRA投薬時で有意に減少、IMP投薬時で有意に増加し、徐波睡眠は偽薬投薬時に比してTRA投薬時で有意に増加、IMP投薬時で有意に減少した。また、レム潜時は偽薬投薬時に比してTRA投薬時では有意な変化は認められず、IMP投薬時で有意に延長し、レム出現率は偽薬投薬時に比してTRA投薬時では有意な変化は認められず、IMP投薬時で有意に減少した。

そして、これらの結果は従来TRA^{7,14}とIMP^{15,17}に関して報告されている結果とほぼ一致し、両薬は生理学的にも異なった薬理作用を有することを示唆していると考えた。

そこで今回我々は健常人を用いて、これらの薬物の日中の眠気におよぼす影響を調べ、以前の我々のPSGの結果をふまえて一日全体のリズムすなわち、概日リズムへの影響を検討した。

方法

1) 被験者

被験者は11名(平均年齢23.6歳)であり、日中のsleep propensity test(SPT)を行った。被験者からは全員ヘルシンキ宣言(香港修正, 1989)にもとづき文書にて同意を得た。なお、被験者には相応の報酬を支払った。

Table 1 Sleep latency(mean \pm SD) n = 11, statistics; one factor ANOVA

	9 : 00	11 : 00	13 : 00	15 : 00	17 : 00	
Placebo(min)	14.9 \pm 11.0	20.0 \pm 11.8	15.1 \pm 8.7	22.5 \pm 10.2	26.3 \pm 11.1	P < 0.1
Trazodone(min)	16.6 \pm 10.9	16.0 \pm 11.1	19.4 \pm 11.6	23.8 \pm 13.0	30.5 \pm 9.7	P < 0.05
Imipramine(min)	13.2 \pm 11.2	21.0 \pm 12.8	12.3 \pm 9.8	15.8 \pm 10.7	23.6 \pm 13.6	N.S.
	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

2) 投薬方法 (Fig. 1)

投薬は、不活性偽薬(PLA), TRA, IMP の順で1週間以上の間隔を置いて単純盲検法にて行った。被験者が眠気を感じない限界量として、1例では TRA 50 mg そのほか10例では TRA 100 mg, 2例では IMP 20 mg, その他9例は IMP 40 mg を 8:00, 12:00, 18:00, 20:00 と一日4回の分割投与とした。各薬物セッションとも第1回目の投与は、第1回目の PSG 前日の 20:00 として、第2回目の PSG 終了後の 0:00 までの連続3日間(計11回)投与し、血中濃度が一定となるようにした³。

3) 測定項目

SPTは第2回目の PSG 終了後に 9:00, 11:00, 13:00, 15:00, 17:00 に施行した(図1)。SPTとは、multiple sleep latency test (MSLT)⁸を改良し、入眠の有無に関わらず35分間の脳波記録を行い、睡眠潜時を評価する方法である。電極の装着部位は、国際標準電極配置法(10-20法)に従い、同側耳朶基準電極を用い頭皮上は両側前頭、中心、頭頂、後頭の8箇所とし、頤からの筋電図、両側外眼角部からの水平眼球運動と左眼球上下部からの垂直眼球運動を用いて記録した。脳波導出法は基準電極導出法とした。なお、睡眠段階の判定は Rechtschaffen A, Kales A 判定基準⁹に従った。段階1睡眠が90秒以上出現した時と、段階2睡眠やレム睡眠が出現した場合を入眠とした。

4) 統計

各薬物別、各時刻別の11例の平均入眠潜時を計算し、薬物との関連をみるために各計測時刻と薬物を二要因とする二元配置の分散分析²⁰をおこない相互作用の関連をみた。また、相互作用がない場合は平均入眠潜時で一元配置の分散分析をおこない、各時刻毎と時刻間との間で Tukey-Kramer による多重比較による解析をおこなった。

結果

薬物と各計測時刻との間での二元配置の分散分析²⁰では相互作用は認められなかった。各薬物の睡眠潜時は表1および図2に示した。PLA投与では9:00に睡眠潜時が最も短く、次に13:00, 11:00, 15:00, 17:00と睡眠潜時が延長する日内変動を認めた。測定時刻を要因とした一元の分散分析では時刻間変動を示す傾向($p < 0.1$)を認めたが(Table 1), Tukey-Kramer による多重比較では各時刻間で有意差はなかった(Fig. 2)。

TRA投与では9:00, 13:00, 15:00, 17:00と睡眠潜時が延長した。また、時刻を要因とした一元の分散分析では有意な時刻間変動を認め(Table 1), Tukey-Kramer による多重比較では有意水準5%で9:00と17:00, 11:00と17:00との間で有意差($p < 0.05$)が認められた(Fig. 2)。すなわち、PLAより日内変動が顕著になり最短睡眠潜時出現時刻の後退が認められた。

IMP投与では13:00に睡眠潜時が一番短く、次に9:00, 15:00, 11:00, 17:00と延長した。IMP投与群時間を要因とした一元の分散分析では有意差を認められなかった。しかし、日内変動幅はPLAよりも減少したが最短睡眠潜時出現時刻に後退が示唆された(Table 1)。Tukey-Kramer による多重比較でも各時間間で有意差はなかった(Fig. 2)。

各薬物投与時刻内での比較では薬物を要因とした一元の分散分析で各時刻内において有意差を認めなかった(Table 1)。また、Tukey-Kramer による多重比較でも偽薬と各薬物間で有意差はなかった(Fig. 2)。

考察

今回の研究での投薬方法は、TRA, IMPともに就寝前の単回投与ではなく、実際の臨床場面と同様に1日4回に分割して3日間投与とした。従って、血中濃度が定常状態に近い状態ではほぼ一定していたと考えられる。

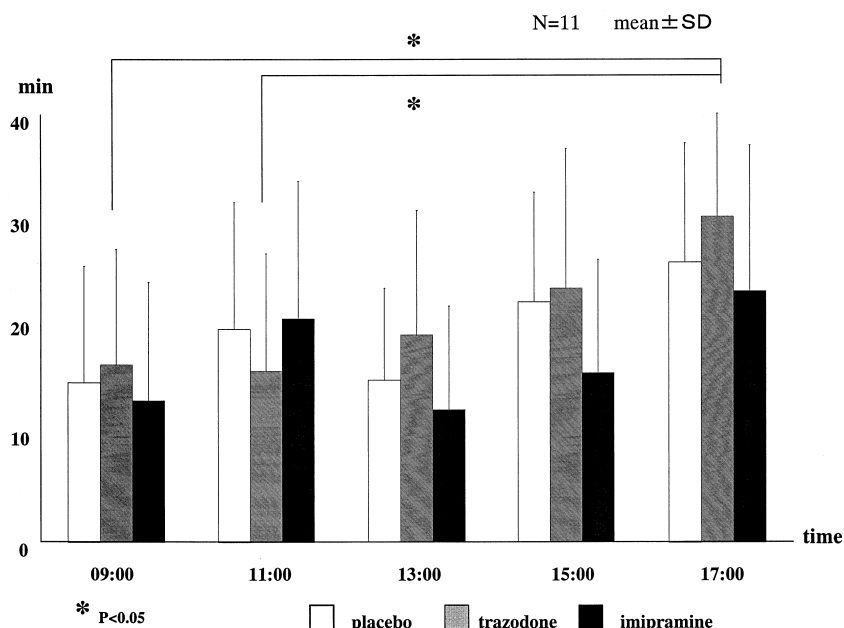


Fig. 2 Sleep latency

There were statistical significances ($p < 0.05$) between 09:00 and 17:00, and between 11:00 and 17:00 with Tukey-Kramer under the trazodone administration.

There was no statistical significance between the time under the inactive placebo and imipramine administration. Also there was no statistical significance under the drug administrations in each time.

今回の結果は TRA および IMP の急性投与時の結果すなわち、薬物動態によるものではなく概日リズムにおよぼす影響によるものと推測した。今までの多くの報告も、向精神薬投与による概日リズムの変化は血中濃度の変化や脳内濃度との間に相関がないとしており、我々のこの考察を支持していると思われた^{21, 28}。

また、我々は日中に強い眠気を生じさせない程度の量を IMP および TRA で用いた。その理由としては、あまり眠気が強いと日中に寝てしまい概日リズムが不明瞭になるからである。

本研究では日中の眠気の指標として MSLT を改変した SPT を用いた。灯りを消した半防音室内の入眠しやすい条件下で行われる SPT は客観的な眠気、あるいは生理学的入眠傾向を意味すると考えられる。

各時刻内の PLA に対する TRA や IMP の睡眠潜時に有意な差は認められなかったため、少なくともこの量の両薬は日中の生理学的入眠傾向に影響をおよぼさないと考えられた。しかし、最短睡眠潜時出現時刻の変化からそのリズム性を変化させることを示唆した。TRA 投与により日中の睡眠潜時が後退した理由として、TRA 投与の直接的作用により最短の睡眠潜時出現時刻が後方に移行した可能性以外に SPT が前夜の睡眠内容の影響を受けることから、我々の以前の報告⁴で認められた TRA 投与により生じた徐波睡眠の

増加などの影響を受けている可能性も考えられた。IMP 投与により日中のリズムが後退したのも IMP 投与による直接的作用以外に、前夜の徐波睡眠とレム睡眠出現量の減少とレム睡眠潜時の延長などの影響を受けている可能性が考えられた。

Borberly らは²⁹ 徐波睡眠を主とするノンレム睡眠を司るリズム中枢とレム睡眠、体温や内分泌リズムを司るリズム中枢とのバランスで睡眠・覚醒リズムが構成されると仮説をたてており、これを two-process model として提唱している。日中の覚醒時間が長いほど睡眠に移行しようとする力（睡眠圧）が増加し、ノンレム睡眠になりやすくなるという。一般的にうつ病ではこの睡眠圧が減少した結果ノンレム睡眠のなかの徐波睡眠が減少し、相対的にレム睡眠出現潜時が短縮するとしている。この仮説を用いて、PSG の結果から TRA の作用機序を考察すると、うつ病患者においては TRA は徐波睡眠を主とするノンレム睡眠圧を増強することにより、レム睡眠を相対的に抑制させ睡眠構造を正常化させる。このことが抗うつ作用の機序と密接に結びついていると考えた。今回の研究ではリズムには変化を与えたが、質には変化を与えなかった。すなわち、睡眠圧に変化を与えなかった。日中での睡眠圧の増強は認められずそれによる夜間でのノンレム睡眠の増強との関係が明確にできず、two-process

model をそのまま応用でなかった。日中におよぼす影響とこの夜間睡眠における変化との間には two-process model においてどのような関係があるかは今回の研究で説明がつかなかったが、なんらかの関係がある可能性は否定できないと考えた。

さらに、人間の概日リズムは大きく二つの oscillator で独立して調節されていると考える説もある³⁰。ひとつは睡眠・覚醒(ノンレム睡眠)を調節しており、他方はレム睡眠や体温やホルモンを独立して調節している。そして、その調節は夜間だけではなく日中を含めた 24 時間におよんでいる(概日リズム)と考えられている。

したがって、TRA は主に夜間の睡眠・覚醒(ノンレム睡眠)調節機構(特に、徐波睡眠)に作用し、IMI は主に夜間のレム睡眠の調節機構に作用して概日リズムに影響をおよぼしている。今回の我々の結果である両抗うつ薬の日中のリズムの変化の違いを理解することができる。

また、前述の抗うつ薬の投与時刻や血中濃度と薬効とは相関がないという報告がある一方、向精神薬も服薬する時間帯で効果の差がみられるとの報告がある。健常者を用いた抗うつ薬の amitriptyline が 9:00, 21:00 投与では 9:00 投与のほうが口渇の副作用が強いとの報告がある³¹。うつ病者においては抗うつ薬の lofepramine の 8:00, 16:00, 0:00 投与では 0:00 投与で治療効果が大きいという報告がある³²。今回の研究では時間帯をずらした単回投与でなかったため、どの時間帯が概日リズムの変化を増強するかは推測できなかった。しかし、TRA および IMP が神経生理学的なリズムに影響をおよぼしていることは今回の研究で実証されたので、今後、TRA および IMP をどの時間帯に投与したらより効果的な治療効果を得るかという研究も必要であろう。

結 論

TRA は PLA に比して概日リズムを増強させ、IMI は減少させた。各時刻ごとでは睡眠潜時の有意差はみとめられなかった。TRA および IMI 両抗うつ薬は日中の最短睡眠潜時の時刻を後退させた。しかし、両抗うつ薬の概日リズムへの影響は異なった作用機序によるものであり、TRA は夜間のノンレム睡眠(特に徐波睡眠)に、IMI は夜間のレム睡眠に調節機構に作用した結果であると考えた。

文 献

- Herrmann WM: development and critical evaluation of an objective procedure for the electroencephalographic classification of psychotropic drugs. In *Electroencephalography in Drug research* (Herrmann WM ed) 1982; pp 249-353, Gustav Fisher Stuttgart.
- Matejcek M: Pharmacoenkephalography: the value of quantified EEG in psychopharmacology. *Pharmacopsychiatry* 1979; 12: 126-136.
- Yamadera H, Nakamura S, Suzuki H, Endo S: Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in healthy subjects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1998; 52: 439-443.
- 山寺博史, 中村秀一, 鈴木英朗, 遠藤俊吉: Trazodone の終夜睡眠脳波に及ぼす影響と抗うつ薬としての作用機序と睡眠に対する効果 imipramine と比較して. *Progress in Medicine* 1999; 19: 2540-2544.
- Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS (1981) Trazodone a review of its pharmacologic properties and therapeutic use in depression and anxiety. *Drugs* 21: 401-429.
- Kielholz P: Der heutige Stand der medikamentösen Depressionsbehandlung. *Nerven Arzt* 1966; 37: 118-121.
- Boissie JR, Portmann-Cristesco E, Soubrie P, Fichelle J: Pharmacological and biochemical features of trazodone. Trazodone modern problems of pharmacopsychiatry vol. 9 (Ban A, Silverstini B eds) 1974; pp. 18-28 Separatum, Basel, Switzerland.
- Lisciani R, Baldini A, Giottoli GB: Behavioral study on the interactions between trazodone and L-DOPA. *Pharmacol. Res. Commun.* 1979; 11: 265-272.
- Mouret J, Lemoine L, Minuit MP, Benkelfat C, Renardet M: Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects a polygraphic study. *Psychopharmacology* 1988; 95: 37-43.
- Sharf MB, Barry A, Sachais BA: Sleep laboratory evaluation of the effects and efficacy of trazodone in depressed insomniac patients. *J. Psychiatry* 1990; 51: 13-17.
- Ware JC, Pittard JT: Increased deep sleep after trazodone use: A double-blind placebo-controlled study in healthy young adults. *J. Clin. Psychiatry* 1990; 51: 18-22.
- 沖野栄喜, 菅原和彦, 矢ヶ先直人, 坂本隆行, 板谷春樹, 近沢一夫, 小林憲史, 田口真源, 榎戸英昭, 鳥居方策: Trazodone の夜間睡眠におよぼす影響. *心身医療* 1994; 6: 61-89.
- Montgomery I, Oswald I, Morgan K, Adam K: Trazodone enhances sleep in subjective quality but in objective duration. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 139-144.
- Van Bommel AL, Havermans RG, van Diest R: Effects of trazodone on EEG sleep and clinical state in major depression. *Psychopharmacology* 1992; 107: 569-574.
- Dunleavy DLF, Brezinova V, Oswald I, Maclean AW, Tinker M: Changes during weeks in effects of tricyclic drugs on the human sleeping brain. *Brit J Psychiat* 1972; 120: 663-672.

- 16 . Toyoda J: The effects of chlorpromazine and imipramine on the human nocturnal sleep electroencephalogram. *Folia Psychiat Neurol Jpn* 1974; 18: 198 221.
- 17 . 中川博幾 : うつ病者および正常者の夜間睡眠に及ぼす Imipramine の影響 . 金沢医科大学雑誌 1987; 12: 62 78.
- 18 . Carskadon MA: Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): A standard measure of sleepiness. *Sleep* 1987; 9 : 519 524.
- 19 . Rechtschaffen A, Kales A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. 1968; UCLA Brain Information Service Institute Los Angeles CA.
- 20 . Keselman HJ, Rogan JC: Repeated measures F tests and psychophysiological research: controlling the number of false positives, *Psychophysiology*. 1980; 17 (5) 499 503, Sep.
- 21 . Nagayama H, Takagi A, Sakurai Y, Yoshimoto S, Nishiwaki K, Takahashi R: Chronopharmacological study of neuroleptics. III. Circadian rhythm of brain susceptibility to haloperidol. *Psychopharmacology*. 1979; 63: 131 135.
- 22 . Nagayama H, Takagi A, Sakurai Y, Nishiwaki K, Takahashi R: Chronopharmacological study of neuroleptics. III. Circadian rhythm of brain susceptibility to chlorpromazine. *Psychopharmacology* 1978; 58: 49 53.
- 23 . Wolfe GO, Bousquet WF, Schnell RC: Circadian variations in response to amphetamine and chlorpromazine in the rat. *Commun Psychopharmacol* 1977; 1: 29 37.
- 24 . Henauer S, Lombrozo L, Hollister LE: Circadian variation of lorazepam-induced neurologic deficits *Life Sci* 1984; 35: 2193 2197.
- 25 . Nelson W, Halberg F: An evaluation of time-dependent changes in susceptibility of mice to pentobarbital injection. *Neuriparmacology* 1973; 12: 509 524.
- 26 . Nagayama H, Takagi A, Tateishi T, Takahashi R: Circadian susceptibility rhythm to neuroleptics: tetrabenazine. *Psychopharmacology* 1977; 55: 61 66.
- 27 . Nagayama H, Takagi A, Nakamura E, Yoshida H, Takahashi R: Circadian susceptibility rhythm to apomorphine in the brain. *Commun Psychopharmacol* 1978; 2: 301 310.
- 28 . Nagayama H, Takagi A, Yoshimoto S, Minami H, Nishikawa K, Takahashi R: Circadian susceptibility rhythm to haloperidol during chronic administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 16: 311 314.
- 29 . Borbely A, Wirt-Justis A: Sleep, sleep deprivation and depression. *Human Neurobiol* 1982; 1: 205 210.
- 30 . 本間研一 , 本間さと : からだの科学 1987; 136: 38 42.
- 31 . Nakano S, Hollister LE: Chronopharmacology of amitriptyline. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 453 459.
- 32 . Philipp M, Marnaros A: Chronobiology and its implications for pharmacotherapy of endogenous depression. *Pharmacopsychiatry* 1978; 11: 235 240.

(Received, October 5, 2001)

(Accepted, December 19, 2001)