学位授与番号	医博乙第1291号
学位授与年月日	平成6年3月16日
氏　　名	久保田　陽　介
学位論文題目	抗うつ薬の慢性投与のネコの睡眠・覚醒周期に与える影響と血中濃度に関する研究
論文審査委員	主　査　教　授　山口成良 副　査　教　授　市村藤雄 教　授　橋本琢磨

内容の要旨および審査の結果の要旨

感情障害では，睡眠障害はその基本症状の一つであり，抗うつ薬の効果の一つとして，睡眠障害の改善があると考えられる。ところで，抗うつ薬がその効果を現わすには，一般的に投与開始後1週間以上の期間が必要であるといわれている。そこで抗うつ薬の7日間投与(慢性投与)後のネコの睡眠・覚醒周期と逆説睡眠期出現潜時に対する影響を，1回静脈内注射(急性投与)の結果と比較検討することを企て，さらに慢性投与時の抗うつ薬の血中濃度についても急性投与後24時間中の血中濃度代謝曲線との関連において検討した。

慢性実験には，脳波，眼球運動，筋電図記録用電極を植え込んだ成熟ネコ12匹を用い，抗うつ薬としてイミプラミン，デシプラミン，アミトリプチリン，クロミプラミン，マプロチリン，ミアンセリン，スルピリドを使用し，対照として生理食塩水(生食)を用いた。各薬物7日目投与後の覚醒期，微睡期，紡錘波・徐波睡眠期，逆説睡眠期(ＲＥＭ期)の出現率，逆説睡眠期出現潜時を算出し，統計学的検討を加えた。抗うつ薬の血中濃度の測定は高速液体クロマトグラフィー法により行った。得られた結果は次のごとく要約される。

1．生食急性投与群に比し，イミプラミンでは注射後4時間にわたり紡錘波・徐波睡眠期の増加と逆説睡眠期の減少がみられた。デシプラミンでは注射後2時間にわたり紡錘波・徐波睡眠期が増加し，4時間にわたり逆説睡眠期の減少がみられた。アミトリプチリンでは注射後4時間にわたり紡錘波・徐波睡眠期の増加と逆説睡眠期の減少がみられた。クロミプラミンでは注射後6時間にわたり逆説睡眠期の減少がみられた。ミアンセリンでは注射後4～6時間で覚醒期の増加と逆説睡眠期の減少がみられた。マプロチリン，スルピリドでは有意な変化はみられなかった。

2．生食急性投与群と各薬物慢性投与群との比較では，クロミプラミン，イミプラミン，デシプラミン，アミトリプチリン，ミアンセリン慢性投与群で逆説睡眠期出現潜時の延長がみられた。

3．慢性投与の血中濃度測定で，イミプラミン，デシプラミン，クロミプラミンでは著明な蓄積が認められ，ミアンセリン，マプロチリンでも蓄積が認められた。しかし，アミトリプチリン，スルピリドでは蓄積は認められなかった。

以上の結果から，イミプラミン，デシプラミンでは実験の血中濃度の範囲内では，血中濃度と逆説睡眠期出現抑制効果との間に直線的相関，クロミプラミンでは曲線的相関の存在が示唆された。アミトリプチリンでは血中濃度上蓄積は認められず，その逆説睡眠抑制効果は長期投与の場合その初期に強いという報告に一致する結果と考えられた。ミアンセリン，マプロチリンについては，血中濃度と相関しない結果が得られ，スルピリドについては血中濃度，逆説睡眠期出現潜時ともに変化がみられなかったことより，4環系抗うつ薬ならびにスルピリドの抗うつ効果の作用機序については逆説睡眠期抑制作用以外の作用機序も今後検討すべきであると考察された。

以上，本研究は抗うつ薬の慢性投与の睡眠・覚醒周期に与える影響を血中濃度との相関から検討し，抗うつ薬の作用機序について一示唆を与えたものであり，神経精神薬理学に寄与する有意義な論文と評価された。