新抗うつ薬 Zimelidine と Imipramine の 生理学的指標に及ぼす影響の比較

岸 本 朗* 小 椋 力* 水 川 六 郎*
筒 井 俊 夫* 小 村 文 明* 松 林 実*
田 村 辰 祥* 挾 間 秀 文*

(受付: 1983 年 3 月 10 日)

A Comparative Study of Zimelidine and Imipramine on the Physiological Parameters

Akira KISHIMOTO Chikara OGURA Rokuro MIZUKAWA
Toshio TSUTSUI Fumiaki OMURA Minoru MATSUBAYASHI
Tatsuyoshi TAMURA and Hidebumi HAZAMA

Department of Neuro-psychiatry, Tottori University School of
Medicine

To compare adverse reactions due to zimelidine (ZMD) and imipramine (IMP), double blind control trials were performed in healthy young (mean age: 23.4 years) male volunteers.

Influence on self-ratings and physiological measurements were compared in cross-over fashion between a single oral administration of ZMD 50 mg and that of IMP 25 mg, and ZMD 100 mg and IMP 50 mg, respectively.

ZMD hardly changed heart rate, but IMP 50 mg induced tachycardia 3 to 24 hrs after the administration. ZMD did not influence systolic blood pressure. On the other hand, IMP 50 mg decreased systolic blood pressure and there was a significant difference between the two drugs 4 hrs after the administration ($p < 0.05$). Postural hypotension was recognized in the case of IMP administration.

ZMD 100 mg decreased critical fusion frequency of flicker less than IMP 50 mg ($p <$

* 鳥取大学医学部神経精神医学教室
〒 683 鳥取県米子市西町 36-1

0.05-0.01).

ZMD did not influence salivary rate, but after IMP 25 mg or 50 mg of IMP intense decrease of salivary rate was observed.

There were no significant differences after the two drugs in the measurements of function of equilibrium, tapping rate, accommodation width and standing ability on one foot.

Key words : zimelidine, antidepressant, adverse reaction, critical fusion frequency of flicker, salivation

はじめに

三環系抗うつ薬と薬時にみられる抗コリン性副作用、過度の鎮静作用などは治療操作にしばしば制限を与えることがあり、副作用の少ない抗うつ薬の出現を求める機運が近年高まっている。

新抗うつ剤 zimelidine (ZMD)は、スウェーデンのアストラ社によって開発された二環構造を有する薬物であり、本薬は基礎薬理実験の結果から選択的なセロトニン再取り込み抑制作用を持つ¹⁾など、従来の薬物にはみられない特異な性質を示すことがわかっている。ZMD は本邦でも臨床試験が進行中であり、一部の報告によると、その抗うつ効果は amitriptyline (AMP)²⁾, imipramine (IMP)³⁾とほぼ同等とするものが多く、一方副作用も軽微^{2,4)}なことで一致しており、著者らも ZMD が副作用の著しく少ない抗うつ薬であると報告していた⁵⁾。

著者らは抗うつ薬の示す各種の副作用に注目し、それらを客観的に評価すべく検討を行い、その一部はすでに報告した⁶⁾。今回、前回に使用した指標に新たな試験項目を追加したうえで、ZMD の有する副作用に関する特徴を客観的に示したいと考え、IMP を対照薬として比較試験を行ったので、ここに得られた結果の概略を述べる。

対象と方法

1. 対象

対象は本研究の目的と内容を理解し、自ら志願

した 10 名の男子医学生で、その年齢分布は 21～25 (平均 23.4) 歳である。被験者には、血液一般検査、尿一般検査、尿素窒素、クレアチニンをも含む肝機能検査などを施行し、これらの検査所見に異常がないことを確認した。また実験開始前 2 wk 以内に服薬を行ったもの、強い肥満・るい瘦者、CMI テストで神経症性傾向のみられたものは対象から除外した。なお実験日に感冒に罹患した被験者があったので、この被験者は対象から除外した。したがって一部の実験は、対象者 9 名で行われた。被験者には研究内容を説明したうえで同意書を得た。比較試験は昭和 57 年 1 月 17 日に開始した。

2. 使用薬物と服薬方法

実験 I

外観上同一な剤型とした ZMD 50 mg 1 錠と IMP 25 mg 1 錠を無作為に割り付けた cross-over 法で、同一被験者にそれぞれ 1 回ずつ与薬し、結果は二重盲検法で評価された。両薬の与薬間隔は 14 日間であった。全被験者は、実験前日の夜はほぼ同一の食餌を摂取し、実験当日は起床時から昼食時まで一切の飲食喫煙を絶ち、服薬は実験当日の午前 9 時 30 分前後に 50 cc の飲料水を用いて行った。昼、夕食は服薬後各 3 hr, 8 hr に全被験者がほぼ同一内容の食物、飲用物を摂取した。被験者は、検査時以外は休憩室で過ごし、夜間は自室で就寝したが、運動は禁じた。

実験 II

実験 I 終了後 3 wk 目に実験 I とまったく同一被験者に対して、服薬量をそれぞれ倍量にして

Tab. 1 試験計画表

	午 前				午 後						翌朝	翌翌朝
	9	12	3	5	9	12	24	48				
投薬後経過時間		1	2	3	4	5	6	7	8	12	24	48
自覚症状の評価	○		○		○		○		○	○	○	
脈拍数測定	○	○	○	○	○		○		○	○	○	○
座位血圧測定	○	○	○	○	○		○		○	○	○	○
臥位血圧測定	○			○	○	○		○		○	○	
CFF 値測定	○	○	○	○	○		○		○	○	○	
唾液流量測定 (安静時)	○	○	○	○	○		○		○	○	○	
唾液流量測定 (クエン酸刺激)						○						
近点距離測定	○	○		○		○		○		○	○	
粗大筋力測定	○	○		○		○		○		○	○	
平衡機能検査	○		○		○		○		○	○	○	
タッピングテスト	○		○		○		○		○	○	○	
片足立ち試験	○		○		○		○		○	○	○	

cross-over 法で与薬し、同一の方法で評価した。使用薬物は ZMD 50 mg 錠を 2 個 (計 100 mg) と IMP 25 mg 錠を 2 個 (計 50 mg) を用いた。

3. 検査項目

検査項目の一覧とその実施時刻を Tab. 1 に示した。各検査項目の概略は次のとおりである。

副作用の自覚症状評価

CPRG の抗うつ薬の副作用評価尺度と、Åsberg の評価尺度の両尺度を用いて、1 人の評価者が自覚症状を評価した。

脈拍数測定

被験者を 5 min 間椅子に座らせ、安静を保たせた後、橈骨動脈の触診によって 1 min 間の脈拍数を測定した。

血圧測定

5 min 間の安静椅座位を保たせたのち、Riva-Rocci 型血圧計を用いて、右上腕動脈上で最大血圧、最小血圧を測定した。またそれに引き続いて起立させ、起立直後 (30 sec 以内) に立位での最大血圧、最小血圧を測定した。その後再び 5 min 間の安静臥位を保たせた後、最大血圧、最小血圧を測定し、引き続いて起立直後の最大血圧、

最小血圧を測定した。

フリッカーテスト

光のちらつきの臨界融合頻度 critical fusion frequency of flicker (以下 CFF と略記) を、竹井器機社製 CFF 測定器を用いて測定した。CFF 値についてはちらつきの融合値 (消失値) は測定せず、ちらつきの出現値のみを 6~8 回測定し、その平均値を CFF 値とした。

唾液流量の測定

i. 安静時

重量計測済の直径約 1.5 cm の歯科用綿球を両側の耳下腺開口部に 1 個ずつ、舌下中央部に 1 個、計 3 個置き、2 min 間放置後取り出し、その重量の増加を流量とした。

ii. クエン酸刺激時

安静時と同様の方法で綿球を置き、安静時 5 min 間の唾液流量を測定した後、舌背中央部に 5% のクエン酸液 0.2 ml を滴下し、5 min 間に得られた唾液流量を求めた。クエン酸刺激は 3 回繰り返され、それぞれの刺激に対する唾液分泌量を個々に求めた。

近点距離の測定

Handaya 製近点測定器を用いて、両眼の近点距離を測定した。近点距離は各眼ごとに5~8回測定され、その平均値を近点距離とした。

平衡機能検査

三栄測器社製の IG 02 型 static sensograph を用いて、立位での開眼、閉眼各 40 sec 間の重心の動揺を測定した。動揺は X-Y レコーダーで描記すると同時に、三栄測器社製シグナルプロセッサ 7 T 08 を用いて重心動揺の X 成分、Y 成分別に単位時間当たりの線速度、および重心の総移動距離を求めた。さらに X 成分、Y 成分ごとに最大動揺距離を求めた。

粗大力検査

総合計装 KK 製 TR 8820 型張力計、三栄測器社製 6M 61 型ひずみ測定器と rectigraph を用いて、両上肢の水平外側方向への張力をペン書きさせ、それを手動的に計測した。張力は3回の瞬発力が測定され、その平均値で示された。

総合計装 KK 製 TR 87 型握力計と三栄測器社製 6M 52 型ひずみ測定器と rectigraph を用いて、利き手の握力を計測した。握力は3回の瞬発力が測定され、その平均値で示された。

タッピングテスト

竹井器械社製タッピング用器具を用いて、20 sec 間における利き手のタッピング数を計測した。

片足立ち試験

両下肢について閉眼状態での片足立ち最長時間を計測した。片足立ちは各々5回行わせ、その平均値を片足立ち時間とした。

結 果

1. 自覚症状

両薬剤と薬後 24 hr 以内に認められた自覚症状の種類と出現数を比較した。実験Ⅰの服薬量が少量の場合、「ねむけ」を除く他の副作用は両薬物とも少なく、両薬物間に差異はみられなかった。与薬量を倍にした実験Ⅱでみられた副作用を Tab. 2 に示した。副作用の種類とその出現数は

Tab. 2 自覚症状の比較 (CPRG 尺度)

症 状	Z M D 100 mg (n=9) (%)	I M P 50 mg (n=9) (%)
ね む け	6 (67)	9 (100)
口 渴	4 (44)	6 (67)
ふ ら つ き	2	3
倦 怠 感	1	2
頭 重	1	2
頭 痛	0	1
何らかの症状を有する被験者	7 (78)	9 (100)

Tab. 3 経過時間別にみた自覚症状を有する被験者数の比較

① ねむけ		CPRG 尺度							
経過時間	前	2	3	4	6	8	12	24	
Z M D 100 mg (n=9)	0	3	3	6	4	2	1	1	
I M P 50 mg (n=9)	0	9	9	9	8	5	3	1	

($p < 0.01$) (投与後 2, 3 hr, Fisher の直接確率)

② 口 渴		CPRG 尺度							
経過時間	前	2	3	4	6	8	12	24	
Z M D 100 mg (n=9)	0	1	1	2	3	1	0	0	
I M P 50 mg (n=9)	0	1	2	2	6	6	1	0	

n.s. (Fisher の直接確率)

IMP 50 mg 与薬時にいずれも高頻度に見られたが、両薬物間に有意差はみられなかった。次に与薬後の経過時間ごとに両薬物間で比較すると (Tab. 3), 「ねむけ」を訴えた被験者は IMP 50 mg で有意に多く ($p < 0.01$, Fisher の直接確率), 「口渴」についてもつねに IMP 50 mg で多かったものの有意差は認められなかった。また自覚症状の重症度の比較でも physical tiredness (Åsberg 尺度), 「ねむけ」(CPRG 尺度) の項目で、与薬後 2~6 hr にかけて、IMP 50 mg の重症度は ZMD 100 mg のそれに比べて有意に重

Tab. 5 与薬後の CFF 値の経時的变化 (投与前値に対する変化率, 平均値と標準偏差) (%)

経 過 時 間	1	2	3	4	6	8	12	24
ZMD 100 mg (n=9)	-0.2 ± 2.1	+2.0 ± 2.8	+0.5 ± 1.2	+1.6 ± 3.2	-0.4 ± 2.7	+1.4 ± 2.8	+2.2 ± 3.0	-0.4 ± 3.0
IMP 50 mg (n=9)	-3.5 ± 3.9	-1.8 ± 3.2	-1.7 ± 1.5	-1.7 ± 3.8	-1.8 ± 2.8	-1.7 ± 3.1	-1.1 ± 4.3	-1.9 ± 4.4

有意差 (paired t-test) p<0.1 p<0.05 p<0.01 p<0.1 N.S. p<0.05 p<0.05 N.S.

Fig. 1 与薬後の唾液量の経時的变化 (安静時).

与薬 2, 3, 8, 12 hr 後で両薬物間に有意差がみられた ($p < 0.05-0.01$) (Tab. 5).

5. 唾液流量

i. 安静時

両薬物与薬後の唾液量の変化をみると実験 I の ZMD 50 mg 与薬の場合には, 唾液流量は与薬前値を下まわることではなく, 食餌摂取後の 4, 12 hr に一過性の著しい増加が観察された. 一方 IMP 25 mg 与薬時には, 与薬後の 6, 8 hr に与薬前値の 46.7~52.5% に及ぶ著明な減少がみられ

与薬 8 hr 後で両薬物間に有意差がみられた ($p < 0.01$, paired t-test). また IMP 25 mg 与薬の場合には食餌摂取による増加もみられなかった.

ZMD 100 mg 与薬後の唾液流量は, ZMD 50 mg の場合と同様にほぼ与薬前値を上まわった. 一方 IMP 50 mg の場合, 与薬後 2~8 hr にかけて与薬前値を 30~60% にわたって下まわる流量の著明な減少がみられ, 食餌摂取による一過性の流量増加もみられず, 与薬後 4 hr で両薬物間に有意差が認められた ($p < 0.05$, paired t-test)

(Fig. 1).

ii. クエン酸刺激時

実験Ⅰの与薬後5hrの時点でクエン酸刺激の唾液流量に及ぼす影響の差を比較した。刺激により唾液流量はZMD 50 mg, IMP 25 mgのいずれの群でも増加した。しかし流量増加の絶対値には両群間で差はなかった。次に刺激前値(100%とする)に対する刺激後の唾液流量の増加率をみると、ZMD 50 mgでは3回の刺激とも1,527~1,986%と著しく大きく、一方IMP 25 mgでは594~741%とZMDに比べて小さかった。このように両者の間には著しい差異がみられたものの、個体間のばらつきが大きく、有意差は見出せなかった。

ZMD 100 mgの場合、クエン酸刺激前の5 min間の流量は1,056±450 mg, IMP 50 mgでは595±545 mgでZMDの場合に大きく有意差がみられた($p<0.05$, Fig. 2)。次にクエン酸刺激によ

る影響を両薬物間で比較すると、第1, 2, 3回の刺激後各5 min間の累積流量は、ZMD 100 mgの場合それぞれ7,819±2,729 mg, 14,878±5,854 mg, 21,553±8,410 mgで、IMP 50 mgでは4,153±1,912 mg, 8,236±3,478 mg, 12,681±4,840 mgであり、1, 2, 3回目の測定時点で有意差が認められた($p<0.01$, paired t-test)。

6. 近点距離

実験Ⅰ, Ⅱを通じて、ZMD, IMPとも近点距離にほとんど影響を与えず、薬物間の差異もみられなかった。

7. 平衡機能

平衡機能については実験Ⅱにおいてのみ測定した。重心の総移動距離は両薬物与薬後ともにわずかに低下を示したが、両薬物間に有意差はみられなかった。次に重心動揺距離の最大動揺幅をX成分(左右方向), Y成分(前後方向)ごとに求め、薬物間で比較した。その結果X成分については全

Fig. 2 クエン酸刺激による唾液分泌亢進に及ぼす薬物の影響の差(投薬5hr後)。

R: 安静時, I~III: 1~3回目のクエン酸刺激時, それぞれ各5 min間の唾液分泌量を示す。

Fig. 3 与薬後の重心動揺の最大幅 (Y成分) の経時的変化.

体的に IMP の最大動揺幅が ZMD を上まわることが多かったが、両薬物間に有意差はみられなかった。一方 Y 成分についてみると (Fig. 3), 与薬前値に対する割合は, IMP 50 mg 与薬後 4 hr では開, 閉眼状態でそれぞれ 142.8%, 129.9% と増加した。これに対し ZMD 100 mg 与薬後 4 hr では 108.1%, 103.1% と IMP の場合に比べ増加は少なく, 開, 閉眼時とも IMP 与薬時のほうが ZMD より大きい傾向を示した ($p < 0.1$, paired t-test)。

8. 粗大筋力

張力, 握力について両薬物間の差異を検討したが, 実験 I, II とも両薬物与薬後目立った変化は観察されず, 薬物間の差異も認められなかった。

9. タッピングテスト

ZMD 100 mg では与薬後 4 hr 以降タッピング数が与薬前値に比べ 2~5% の上昇を示したが, IMP の場合与薬後 2~6 hr にわたって, 与薬前値を 0.9~3.0% 下まわった。しかし両薬物間に有意差はなく, 与薬後 6 hr においてのみ IMP 50 mg は ZMD 100 mg に比べ, タッピング数を低下させる傾向を示した ($p < 0.1$, paired t-test)。

10. 片足立ち試験

片足立ち持続時間は, 両薬物与薬後の時間が経

過するとともに延長した。このうち IMP 50 mg 与薬後 2, 4 hr で片足立ち時間の短縮が一過性にみられたが, 薬物間には有意差はなかった。

考 察

本試験における zimelidine (ZMD) の与薬量と imipramine (IMP) のそれとの比を 2 対 1 としたことについて述べる。これまで行われた二重盲検比較試験では IMP 150 mg, amitriptyline (AMP) 150 mg に対して ZMD は 200 mg (3 対 4) の割合で使用されている²³⁾。したがって本試験でも 3 対 4 の割合に定めようと考えたが, ZMD の特徴を浮彫りにするために, あえて ZMD に不利な 1 対 2 の比率を採用した。今回の比較試験の結果をみると, 実験 I (ZMD 50 mg 対 IMP 25 mg) においては, 諸種の検査項目や自覚症状において, いずれも両薬物間の差異をほとんど検出しえなかった。これは両薬物の及ぼす影響がいずれも乏しかったためである。この少量を選んだ理由は, 今回の資料と後日検討を予定している老年者での成績を比較したいと考えたからである。

まず自覚症状の「ねむけ」, physical tiredness

などの重症度は IMP 50 mg の場合、ZMD 100 mg のそれよりも重く、与薬後 8 hr で有意差が見出されている。すなわち、ZMD 100 mg は IMP 50 mg に比べて、少なくとも与薬後 6 hr までで鎮静に関する自覚症状惹起作用が弱いことになる。この結果は臨床試験でいわれている⁴⁾⁵⁾ ZMD の「ねむけ」の少なさ、および後述する鎮静の指標である CFF 値に及ぼす影響の少なさとも対応している。

脈拍、血圧に対する両薬物の影響の比較では、IMP 50 mg が脈拍増加、起立性血圧低下、立位での最高血圧低下などの作用を示したのに対し、ZMD 100 mg はまったくこれらの作用を欠き、後 2 者においては一部の測定時点で有意差が認められた。IMP⁷⁾、AMP⁸⁾、nortriptyline⁹⁾、amoxapine¹⁰⁾などの従来の三環系抗うつ薬は総じて脈拍数を増加させることが知られており、起立性低血圧についても、IMP⁷⁾、AMP¹¹⁾などで目立ち、程度は少ないものの nortriptyline にもみられるとされている¹²⁾、起立性低血圧は抗うつ薬の有する心・循環系への副作用のうち、もっとも一般的であり、高齢者においては転倒事故、心不全などを惹起しやすく、無視できない副作用である¹³⁾。今回 ZMD 100 mg 与薬後には脈拍増加、起立性血圧低下がみられなかった。心・循環系に対して ZMD の及ぼす影響が弱いことは動物実験¹⁴⁾、うつ病患者での成績¹⁵⁾でもある程度裏付けられている。しかし Burgess ら¹⁶⁾によると ZMD は従来の抗うつ薬に比べて、心毒性が弱いようにみえるとしながらも、うつ病患者で QT を延長させる傾向があると報告しているので、とくに長期投与の場合には心電図の記録を行う必要があろう。

CFF 値は、被験者の年齢、知能、心理状態、さらには姿勢、眼の順応状態などによって影響され¹⁷⁾、日内変動をも示す¹⁸⁾。しかし CFF 値はこれからの条件が同一であれば、再現性を示すため、鋭敏な覚醒水準の指標として利用し得る。今回の試験では IMP 50 mg 投与時に CFF 値の低下がみられたものの、ZMD 50 mg、100 mg のいずれの場合にも影響はなかった。Holmberg¹⁹⁾による

と、ZMD 75 mg は健常者に対して軽い CFF 低下をもたらすが、150 mg では変化がなく、225 mg ないし 300 mg ではむしろ上昇させるとしている。著者らの場合と与薬量が異なるので、同一には論じられないが、ZMD の投与量の違いによって CFF 値に及ぼす影響が異なるのであれば興味深い。Holmberg¹⁹⁾は AMP 50 mg、IMP 50 mg、doxepin 25 mg、50 mg、75 mg についても CFF 値に及ぼす影響を調べ、AMP 50 mg と doxepin 25 mg、50 mg、75 mg は CFF 値を著しく低下させたが、IMP 50 mg は影響を及ぼさなかったと報告している。したがって以上のことから ZMD は、他の抗うつ薬に比較して CFF 値に及ぼす影響は、少なくとも強くないといえよう。今回の結果から CFF 値と自覚症状との相関をみると、先にも少し触れたように ZMD 100 mg の場合、IMP 50 mg に比べ「ねむけ」の重症度が軽度で CFF 値の低下がみられず、一方 IMP 50 mg の場合は CFF 値の低下と「ねむけ」の間に相関がみられた。

唾液分泌に及ぼす変化をみると ZMD 100 mg は、IMP 50 mg に比べ安静時の唾液分泌量抑制作用が著しく弱かったのみならず、クエン酸刺激による唾液分泌亢進反応を抑制する作用も弱いことがわかった。この刺激に対する唾液分泌亢進の抑制作用の程度は、食餌摂取後にみられる一過性の唾液分泌量の増加の有無とよく相関しているように思われる。このように ZMD は唾液分泌量からみる限り、抗コリン性の副作用をほとんど欠いており、IMP 50 mg との間には明らかな差異が存在するといえる。自覚症状の口渇とこれらの結果との相関をみると、同一の傾向はみられるものの、綿球法が自覚症状より鋭敏であり、綿球法は有用な客観的指標であるといえる。

唾液分泌抑制作用に関する他の報告をみると、Swift and Tiplady²⁰⁾は ZMD 100 mg 1 回与薬後の唾液分泌量にはほとんど変化はなかったが、AMP 50 mg の場合分泌量は低下し、与薬 3.5 hr 後と 5.5 hr 後に有意差が認められたと述べている。さらに von Knorring²¹⁾は、安静無刺激時に

において ZMD 100 mg / 日の場合、唾液分泌量に影響はなかったが、IMP 75 mg の場合著しい分泌低下が認められたと報告している。しかし 1 % クエン酸と 5 % クエン酸による刺激の場合には、いずれの薬物も分泌抑制作用を示し、両薬物間に有意差がなかったとしている。臨床治験の結果でも ZMD は IMP に比べて「口渇」が少ないとの報告があり、ZMD は、従来の抗うつ薬に比べ少なくとも安静時の唾液分泌量を指標とする限り、抗コリン作用は弱いといえる。

抗コリン性副作用の指標として眼調節力（近点距離）をとりあげたが、両薬物とも近点距離にほとんど影響を及ぼさなかった。von Knorring²¹⁾によると ZMD は、近点距離を延長させるが、その程度は ZMD 一日量 100 mg の場合 IMP 一日量 75 mg に比較して軽度であろうと述べている。著者らは、今回と同様の実験を老年者を対象にして行っているが、その結果²²⁾によると、ZMD 50 mg 1 回投与は、ごく軽度の近点距離の延長をもたらすが、その程度は IMP 25 mg に比較して軽度であり、有意差が認められている。老年者は若年者に比べ薬物の感受性が一般に高い²³⁾ことを考えると、若年者の場合でも与薬量を増せば両薬物間に差が認められるかもしれない。

重心計を用いて重心の動揺を計測したところ、Y 軸における重心動揺の最大幅が、IMP 50 mg 与薬後に増加する傾向を示したが、ZMD 100 mg 与薬後では著変を認めなかった。著者らは、抗精神病薬を大量に服用中の患者の場合、少量服用者に比べ重心動揺、とくに Y 成分の動揺が大であることを報告した²⁴⁾が、抗うつ薬の IMP 50 mg もまた重心動揺を惹起させる可能性を示したことになる。しかし、自覚症状の「ふらつき」においては両薬物間に差は認められなかった。したがって、重心動揺の測定は、「ふらつき」の自覚症状評価より鋭敏な指標となりうると考えられる。今後これらの点について詳しく検討を行っていきたいと考えている。

そのほかタッピング数、片足立ち時間、握力、張力など調べたが、これらに対する薬物の影響は

小さかったこともあって、両薬物間に差はなかった。Ferris ら²⁵⁾によると、タッピング数、数字・図形置換能力、知覚速度、連続作業能力などを ZMD 100 mg と IMP 50 mg の 1 回与薬と比較し、両薬物間に差はなく ZMD を 200 mg、IMP を 100 mg と倍増しても両薬物間に有意の差は検出できなかったとしている。したがって、これらの指標は、薬物が日常活動に及ぼす障害を直接反映するものであるが、その感度は必ずしも鋭敏ではないと思われる。

本試験の成績から ZMD の薬理学的特徴について論じてみたい。まず唾液分泌抑制作用が弱いことは、抗コリン作用が弱いとする動物実験の成績²⁶⁾とも一致している。次に今回得られた ZMD の鎮静作用および低血圧惹起作用の弱さは、本薬の α -アドレナリン遮断作用が弱い²⁷⁾ことと関係していると考えられる。なぜなら、 α -アドレナリン遮断作用が強いといわれている imipramine²⁷⁾、amitriptyline²⁷⁾などの三環系抗うつ薬は、前述したように起立性低血圧惹起作用を持っていること、三環系抗うつ薬による鎮静は α -アドレナリン遮断作用とよく相関するとされる²⁸⁾からである。結局、本薬の持つとされる選択的なセロトニン再取り込み阻害作用は、治療効果と結びついて、副作用では直接の関係がないと考えられる。したがって、本薬の薬理学的特徴としては、選択的セロトニン再取り込み阻害作用のほかに、抗コリン作用、さらに α -アドレナリン受容体遮断作用が弱いこともあげられよう。

まとめ

10 名の男子健常成人（平均年齢 23.4 歳）を対象にして、新抗うつ薬 zimelidine (ZMD) 50 mg、100 mg の生理学的指標に及ぼす影響の二重盲検比較試験を行った。対照薬は imipramine (IMP) とし、cross-over 法で両薬物を与薬した。与薬量は実験 I で ZMD 50 mg、IMP 25 mg とし、実験 II では倍量の ZMD 100 mg、IMP 50 mg とした。

1) 試験項目は自覚症状評価, 脈拍数, 血圧値, CFF 値 (フリッカー値), 唾液流量 (安静時およびクエン酸刺激時), 近点距離, 平衡機能, 粗大筋力 (握力, 張力), タッピング数, 片足立ち時間などで, 測定は与薬後 24 hr, 一部の項目については 48 hr にわたって行われた。

2) 自覚症状は, 実験 I の ZMD 50 mg と IMP 25 mg の比較では両薬物間に差を認めず, 薬物を増量した実験 II で「ねむけ」, physical tiredness の重症度は IMP 50 mg の場合が ZMD 100 mg の場合より重く, 与薬後 2~6 hr で有意差が認められた ($p < 0.05-0.01$)。

3) ZMD 50 mg, 100 mg 与薬時には脈拍数はほとんど変化を示さなかったが, IMP 25 mg, 50 mg 与薬時にはつねに与薬前値を上まわる脈拍増加率が認められ, 実験 II の与薬後 3, 4 hr において両薬物間に有意差が認められた。

4) 立位における最大血圧値は ZMD 100 mg 与薬の場合与薬前値と比べてつねに軽度の上昇を示したが, IMP 50 mg 与薬時には与薬前値を下まわることが多く, 与薬後, 4, 12 hr で両薬物間に有意差が認められた ($p < 0.05$)。また IMP 25 mg 与薬後一過性に起立性血圧低下が増強し, それを欠いた ZMD 50 mg との間に有意差が認められた ($p < 0.05-0.01$)。

5) CFF 値は ZMD 50 mg, 100 mg 与薬後に著変はなく, IMP 50 mg 与薬後では与薬前値をつねに下まわり, 与薬後 2, 3, 8, 12 hr で両薬物間に有意差がみられた ($p < 0.05-0.01$)。

6) 唾液流量の比較では ZMD 50 mg, 100 mg 与薬後に低下はみられなかったが, IMP 25 mg, 50 mg 与薬後 4 hr では与薬前値の約 1/2 まで低下を示し, 実験 I, II において両薬物間に有意差がみられた ($p < 0.05-0.01$)。クエン酸刺激による唾液流量の増加も, ZMD 50 mg, 100 mg 与薬時には IMP 25 mg, 50 mg 与薬に比べて大であり, ZMD 100 mg のクエン酸による唾液分泌亢進作用を抑制する作用が, IMP 50 mg に比べ弱く, 有意差が認められた ($P < 0.01$)。

7) 重心計による重心動揺最大幅は, Y 軸成分

(前後方向) において, IMP 50 mg 与薬の場合, ZMD 100 mg に比べて大きい傾向が認められた ($p < 0.1$)。そのほか近点距離, 粗大筋力, タッピング試験, 片足立ち時間に関しては, 両薬物間に差異は認められなかった。

8) 以上の結果から, 少なくとも健常被験者の場合, ZMD 100 mg は IMP 50 mg と比べて, 鎮静作用, 抗コリン作用および脈拍増加, 血圧低下に及ぼす影響が弱いといえる。これらの結果について考察を加えた。

本研究を行うにあたり, コントローラーを引受けていただいた鳥取大学医学部薬理学教室君島健次郎教授ならびに御協力いただいた大谷倫子氏に深謝いたします。今回用いた ZMD, IMP はフジサワ薬品工業株式会社からそれぞれ提供された。

文 献

- 1) Ross, S. B., Ogren, S., Renyi, A. L.: (Z)-Dimethylamino-1-(4-bromophenyl)-1-(3-pyridyl) propan (H 102/09), a new selective inhibitor of the neuronal 5-hydroxytryptamine uptake. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **39**: 152- (1976).
- 2) Coppen, A., Rama Rao, V. A., Swade, C. et al.: Zimelidine; A therapeutic and pharmacokinetic study in depression. *Psychopharmacology*, **63**: 125-129 (1979).
- 3) Hofmann, G. and Kryspin-Exner, K.: A comparative study of the efficacy and safety of zimelidine and imipramine in depressed patients. Personal communication.
- 4) Åberg, A. and Holmberg, G.: Preliminary clinical test of zimelidine (H 102/09), a new, 5-HT uptake inhibitor. *Acta Psychiat. Scand.*, **59**: 45-58 (1979).
- 5) 岸本朗, 挾間秀文, 織田尚生ほか: 新抗うつ薬 zimelidine の内因性うつ病に対する治療経験。薬理と治療, **10**: 5973-5987 (1982).
- 6) 小椋力, 岸本朗, 水川六郎ほか: 健常老年者における新抗うつ薬 dothiepin と amitriptyline の副作用に関する比較試験, *精神医学*, **24**: 755-763 (1982).
- 7) Shepard, J., Kantor, J., Glassman, A. H. et al.: The cardiac effects of therapeutic plasma concentrations of imipramine. *Am. J. Psy-*

- chiatry, 135 : 534-538(1978).
- 8) Peet, M., Tienari, P. and Jaskari M. O. : A comparison of the cardiac effects of mianserin and amitriptyline in man. *Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmakol.*, 10 : 309-312(1977),
 - 9) Ziegler, V. E., Co, B. T. and Biggs, J. T. : Plasma nortriptyline levels and ECG findings. *Am. J. Psychiatry*, 134 : 441-443 (1977).
 - 10) 挾間秀文, 岸本朗, 小椋力ほか : 抑うつ状態に対する Amoxapine の治療経験. *薬理と治療*, 4 : 2715-2726 (1976).
 - 11) Kopera, H. : Anticholinergic and blood pressure effects of mianserin, amitriptyline and placebo. *Br. J. Pharmacol.*, 5 : 29 s-34 s (1978).
 - 12) Thayssen, P. Bjerre, M. Kragh-Sørensen, P. et al. : Cardiovascular effects of imipramine and nortriptyline in elderly patients. *Psychopharmacology*, 74 : 360-364 (1981).
 - 13) Glassman, A. H. and Bigger, J. T. : Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38 : 815-820 (1981).
 - 14) Lindbom, L. O. and Forsberg, T. : Cardiovascular effects of zimelidine and other antidepressants in conscious rats. *Acta Psychiat. Scand. Suppl.*, 63 : 380-384 (1980).
 - 15) Christie, J. E. and Brown, D. : Comparison of the cardiovascular effects of amitriptyline and zimelidine using thoracic impedance cardiography. *Acta Psychiat. Scand. Suppl.*, 63 : 385-392 (1981).
 - 16) Burgess, C. D. and Turner, P. : Cardiotoxicity of antidepressant drugs. *Neuropharmacology*, 19 : 1195-1199 (1980).
 - 17) 岸本朗, 国元憲文 : 精神疾患の CFF. 第 27 回中国四国精神神経学会, 山口, 1977.
 - 18) 橋本邦衛 : Flicker 値の生理学的意味と測定上の諸問題——Flicker Test の理論と実際——. *産業医学*, 5 : 563-578 (1963).
 - 19) Holmberg, G. : Critical flicker fusion (CFF) test for sedative effect of antidepressants. *Acta Psychiat. Scand. Suppl.*, 63 : 289-301 (1981).
 - 20) Swift, C. and Tiplady, B. : Studies on the clinical pharmacology of zimelidine in young and elderly volunteers. Personal communication.
 - 21) von Knorring, L. : Changes in saliva secretion and accommodation width during short-term administration of imipramine and zimelidine in healthy volunteers. *Int. Pharmacopsychiat.*, 16 : 69-78 (1981).
 - 22) 岸本朗, 小椋力, 筒井俊夫ほか : 健康老年者に対する新抗うつ薬 zimelidine と imipramine の生理学的諸指標に及ぼす影響の比較. *臨床精神医学*, 投稿中.
 - 23) 小椋力 : 老人性精神障害に対する薬物療法. *臨床精神医学*, 9 : 559-568 (1980).
 - 24) 筒井俊夫, 小椋力, 岸本朗ほか : 抗精神病薬服用中の精神分裂病者にみられた重心動揺のコンピュータ解析. 第12回日本脳波・筋电图学会, 米子, (1982).
 - 25) Ferris, S. H., McCarthy, M., Reisberg, B. et al. : Influence of zimelidine and imipramine on psychomotor skill and cognitive function. *Acta Psychiat. Scand. Suppl.*, 63 : 302 (1981).
 - 26) Hönig, J. : General pharmacodynamic screening of H 102/09 in mice. *Astra Pharmaceuticals AB.* (1975).
 - 27) Tang, S. W. and Seeman, P. : Effect of antidepressant drugs on serotonergic and adrenergic receptors. *Arch. Pharmacol.*, 311 : 255-261 (1980).
 - 28) U'prichard D. C., Greenberg, D. A., Sheehan, P. P. et al. : Tricyclic antidepressants; Therapeutic properties and affinity for α -noradrenergic receptor binding sites in the brain. *Science*, 199 : 197-198 (1978).