

主論文の要旨

**Effects of repeated dosing with mirtazapine,
trazodone, or placebo on driving performance and
cognitive function in healthy volunteers**

〔健全人におけるミルタザピン、トラゾドン、プラセボの
連続投与が運転技能および認知機能に与える影響〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 精神医学分野

(指導：尾崎 紀夫教授)

笹田 和見

【緒言】

数多くの抗うつ薬がうつ病治療において使用されているが、これら薬剤の薬理学的特性は異なり、その選択には安全性、耐用性、有効性、薬価、簡便性等が考慮される。鎮静は不快な副作用であるが、鎮静系抗うつ薬は激越や不眠を呈する患者に有用である。鎮静系抗うつ薬のなかでも三環系抗うつ薬（TCA）は、鎮静作用とともに抗コリン作用も有するため、自動車の運転を含む認知機能や精神運動機能を低下させることが繰り返し報告されている。それ故、安全性と依存性の低さから、鎮静系抗うつ薬の中では、ミルタザピン（MTP）とトラゾドン（TRZ）が、米国で慢性不眠症に最も一般的に用いられる薬剤の一つとなっている。しかしながら、これら2つの薬剤に関して、自動車運転技能を含む精神運動機能に与える影響は十分に調べられていない。そこで我々は、鎮静系抗うつ薬である MTP と TRZ の連続投与が運転技能・認知機能に与える影響を検討した。

【対象と方法】

試験参加者は日常的に運転を行う健常男性 19 名で、問診や精神科診断面接により身体・精神疾患を有さないことを確認した。本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て、参加者全員から書面による同意を得て行われた。MTP 15mg、TRZ 25mg 及びプラセボ（PCB）を用いた二重盲検クロスオーバー試験法を行った。服用前、服用翌日、9 日後で運転技能・認知機能・Stanford 眠気尺度を評価し、試験終了後に副作用を確認した。運転課題はドライビングシミュレーターを用いた追従課題（車間距離の維持）、車線維持課題（横方向の揺れ）、飛び出し課題（ブレーキ反応時間）を行い、認知課題は Continuous Performance Test、Wisconsin Card Sorting Test、N-Back Test を行った。結果は反復測定二元配置分散分析を行い、5%未満を有意差とした。

【結果】

車線維持課題において服用翌日の MTP 群は TRZ 群と比較して有意な成績低下を認めたものの、9 日後では 3 群間に有意差はなかった。車線維持課題の結果を Figure 1 に示す。同様に主観的眠気も服用翌日の MTP 群では、TRZ 群、PCB 群と比べ有意に強かったが、9 日後では 3 群間に有意差はなかった。主観的眠気の結果を Figure 2 に示す。その他の運転課題と認知機能に関しては 3 群間で統計学的有意差は認めなかった。

運転課題および認知機能の結果について Table 1 に示す。

【考察】

MTP は投与翌日に車線維持技能を低下させ、主観的眠気を増加させたが、本結果は先行研究と概ね一致した。本研究は、MTP が追従走行技能に与える影響を検討した初めての報告であるが、追従走行技能に有意な影響を与えなかったのは、課題の複雑さが関与していたのではないかと考える。ハンドルとブレーキの両方の操作を求められる追従課題に対し、ハンドル操作のみの、比較的単純な車線維持課題の成績低下が認

められたことは、MTP がより単純な認知課題の成績を低下させやすいという報告とも一致している。また、同じ鎮静系の抗うつ薬である TCA のアミトリプチリンが追従課題、車線維持課題ともに成績低下を認めたという報告もあるが、これは TCA の抗コリン作用が、より高次の認知機能を要する追従課題に影響したものと考えられる。

急ブレーキ操作に関しては、MTP と TRZ は有意な影響を与えなかったが、TCA においても同様の報告がある。一方で、ベンゾジアゼピン系薬剤であるジアゼパムでは急ブレーキ操作の反応時間を有意に遅延させたという報告があるが、急ブレーキ操作には、ベンゾジアゼピン系薬剤が惹起する、筋弛緩作用が影響しやすいのではないかと考えている。

本研究においては、TRZ は運転技能、認知機能ともに低下させなかった。より高用量の TRZ では認知機能を障害するといった報告もあり、投与量と TRZ の薬理学的特性が関与するものと考えられる。TRZ の鎮静作用はヒスタミン H1 受容体への親和性の高さが関与するが、抗ヒスタミン薬と同様に用量依存性の鎮静作用があること、また、抗コリン作用が弱いこと、さらに、血中半減期が短いこと、といった特徴が、本研究結果を説明するものと考えられる。

MTP の鎮静効果は、連続投与においては認められなかった。MTP は、強い抗ヒスタミン作用を有する一方で、抗コリン作用は有さない薬理学的特性を持つ。このことが抗ヒスタミン薬と同様に鎮静への耐性が速やかに生じる要因と考えられるが、同じ鎮静系抗うつ薬である TCA では、抗コリン作用に対して耐性が生じにくく、認知機能低下が持続することが示唆され、鎮静系抗うつ薬に対する耐性については、抗コリン特性を考慮する必要があるだろう。

本研究は、健常人を対象としており、うつ病患者群を対象に含めていない。うつ病患者そのものの運転技能が低下しているという報告もあり、薬剤と疾患の双方が運転技能に影響すると考えられる。今後は患者群を対象とした検討が必要と考える。

【結論】

MTP は急性投与において車線維持技能を低下させたが、連続投与においては悪影響を認めなかった。また、低用量の TRZ は急性投与・連続投与ともに、運転技能・認知機能に影響を与えなかった。鎮静系抗うつ薬を投与する際には、初期の鎮静効果と薬理学的特性の双方を考慮する必要がある。