

主論文の要旨

The effects of acute treatment with ramelteon, triazolam, and placebo on driving performance, cognitive function, and equilibrium function in healthy volunteers

健常人におけるラメルテオン、トリアゾラム、プラセボの急性投与が運転技能、認知機能、平衡機能に与える影響

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

(指導：尾崎 紀夫 教授)

宮田 明美

【緒言】

不眠はよく認められる症状の一つであり、睡眠障害は一般人口の 20%に上るとも報告されている。不眠はしばしば慢性化し、心血管系疾患、内分泌代謝疾患、死亡率、うつ病、自殺に関連することが知られている。また、不眠は交通事故や産業事故とも関連し、社会経済的なコストも甚大である。そのため、睡眠の管理が必須となるが、治療薬である睡眠薬の処方量は年々増加する傾向にある。

現在、多くの睡眠薬が利用可能であるが、最もよく処方される睡眠薬はベンゾジアゼピン受容体作動薬である。ベンゾジアゼピン受容体作動薬は薬理的には GABA_A 受容体複合体のベンゾジアゼピン系結合部位に結合し、GABA の作用を増強させることで睡眠を促進する効果がある一方で、鎮静、健忘、転倒転落といった副作用を惹起することがよく知られている。多くの疫学研究および実験的研究の結果から、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は半減期、投与量、投与時間などにより、運転技能や認知機能に一定の影響を与えるとの結論でほぼ一致している。超短時間作用型とされるゾルピデムの内服翌日に、完全に覚醒したと感じていても自動車運転などに影響が及ぶ可能性があるとして、米国食品医薬品局 (FDA) は推奨用量の引き下げを勧告した。全ての睡眠薬について自動車運転に与える影響を見直すことを明言している。

一方、新規睡眠薬のラメルテオンは、メラトニン受容体 1 および 2 の選択的作動薬であり、その薬理的な特徴から GABA を介さずに眠りを促すため、鎮静作用や筋弛緩作用がなく、認知機能への影響も少ないことが期待されている。そこで、本研究では、作用機序の異なる睡眠薬であるラメルテオンとトリアゾラムが運転技能、認知機能、平衡機能に与える影響を検討することを目的とした。

【対象および方法】

対象は日常的に運転を行う健常男性 17 名 (34 ± 10 歳) であり、名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認に則り、参加者全員から書面により同意を得た。新規睡眠薬であるラメルテオン 8mg (RAM)、ベンゾジアゼピン受容体作動薬であるトリアゾラム 0.125mg (TZM)、及びプラセボ (PCB) を用いた二重盲検クロスオーバー試験を行った。各薬剤のウォッシュアウト期間は 1 週間以上とし、内服前、内服 1 時間後、内服 4 時間後で運転技能、認知機能、主観的眠気、平衡機能を評価した。

運転技能はドライビングシミュレータにより、追従走行課題 (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) で評価した。認知機能は Continuous Performance Test、N-back test、Trail Making Test (TMT-A, B) で評価した。主観的眠気は Stanford 眠気尺度で評価した。平衡機能は重心動揺計により評価した。運転課題と認知課題の練習効果を最小化するため、評価日以前に習熟するまでトレーニングを行った。交通事故のリスクは、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) や半減期 (T_{1/2}) などの薬物動態に関するとの報告から、T_{max} にあわせた内服 1 時間後、T_{1/2} にあわせた内服 4 時間後に評価した。データの解析は線形混合モデルで行った。

【結果】

全被験者における運転技能、認知機能、主観的眠気、平衡機能の結果を Table 1 に示す。

運転課題は、ドライビングシミュレータの設定上、コースアウトした被験者のデータは解析から除外された。車線維持課題において、内服 1 時間後の TZM 群は RAM 群 ($p=0.002$) と PCB 群 ($p=0.005$) より成績が低下した (Fig. 1)。内服 1 時間後では RAM 群 2 名と TZM 群 3 名が、内服 4 時間後では RAM 群 5 名と TZM 群 4 名がコースアウトした (Fig. 2)。コースアウトした被験者のデータが解析から除外されなければ、より成績が低下したと推察される。主観的眠気、平衡機能がコースアウトに直接影響しているとの傾向は認めなかった。

認知課題は、TMT-A において、RAM 群と TZM 群は内服 1 時間後 ($p=0.003$ 、 $p=0.018$) と内服 4 時間後 ($p=0.012$ 、 $p=0.034$) で PCB 群より成績が低下した。

主観的眠気は、RAM 群と TZM 群は内服 1 時間後の PCB 群より眠気があった ($p=0.01$ 、 $p=0.039$)。

平衡機能は、RAM 群と TZM 群は内服 1 時間後 ($p=0.007$ 、 $p<0.001$) と内服 4 時間後 ($p=0.026$ 、 $p=0.033$) で PCB 群より影響を受けた (Fig. 3)。

【考察】

ラメルテオンは車線維持技能、視覚的注意や遂行機能、主観的眠気、平衡機能に影響を及ぼすことが示された。当初ラメルテオンは認知機能に影響しないとする報告が多かったが、最近では認知機能や運転技能に影響することが報告されており、本研究でも最近の報告と一致した。ラメルテオンが運転技能や認知機能に影響した理由として、主観的眠気の増加により覚醒度が低下し、運転能力や認知機能に影響した可能性がある。ラメルテオンが脳機能に与える影響を fMRI など脳イメージングで評価する必要がある。

トリアゾラムは先行研究と同じく、ラメルテオンより運転技能や遂行機能を損なうことが示された。トリアゾラムはわずか 0.125mg の投与で影響し、半減期を超えて内服 4 時間後まで影響が持続した。

平衡機能については、ラメルテオンとトリアゾラムの両薬剤が内服 4 時間後まで影響した。トリアゾラムは GABA_A 受容体への作用が一因と考えられる。ラメルテオンは先行研究では悪影響を及ぼさないと報告されていたが、平衡機能は感覚、認知、運動のような多数のプロセスによって制御されていることから影響を及ぼした可能性がある。

本研究の限界として、被験者が男性のみ、サンプルサイズの大きさ、単回投与、昼間投与、運転シミュレータの妥当性と感度の検討が挙げられる。

【結語】

ラメルテオンの急性投与は、投与 4 時間後まで車線維持技能、視覚的注意や遂行機

能、ならび平衡機能に影響を及ぼす可能性がある。トリアゾラムの急性投与は、低用量であっても、投与4時間後までラメルテオンより運転技能や認知機能を悪化させる可能性がある。臨床医が両薬剤を処方する際には十分注意する必要がある。