

第18回 日本臨床薬理学会 1997年12月11~12日 東京

ミアンセリンの身体状態に対する影響

小菅和仁* 西本雅彦* 木村雅彦*
大橋京一*

目的

我々は、精神科領域の薬物を中心に薬物動態及び動力学的な検討を続けてきた。特に抗不安薬の薬理作用による眠気から生じる身体症状の変化と脳波学的な変化に興味を持ち、抗不安薬のトリアゾラムでは、効果と血中濃度が線形的に検出できること、眠気の自覚症状が血中濃度よりも早く回復する傾向のあることを報告してきた。今回、精神科領域の薬剤で、服薬による症状に眠気を生じるものとして4環系抗うつ薬であるミアンセリンを選択し、トリアゾラムを対照として比較検討を行った。その結果、トリアゾラムとミアンセリンの間には、脳波変化と、事象関連電位に特徴的な相違が見いだされたので報告する

方法

16名の健常成人男性被験者にミアンセリン10mg、トリアゾラム0.125mgをそれぞれ8名ずつに投与し、コントロールとしてプラセボ錠を投与した。

投与前及び投与後8時間まで経時的に検査を行った。主観的な検査として自覚症状、客観的な検査としてフリッカー試験、重心動揺、眼球角速度、安静時脳波、事象関連電位を測定した。

自覚症状はVASを用いた。100mmの直線の両側に“眠い”、“眠くない”などの質問を記載しておき、被験者自ら直線上に印を付けることで自覚症状を検出した。フリッカー試験は、

点滅を自覚できない高速点滅から点滅速度を徐々に低下させ、点滅を認識したときに被験者自らボタンを押すことで、その時の点滅周波数を検出した。重心動揺試験は、1分間の両足閉眼状態の重心の移動距離を測定した。眼球速度は、前方50cmの左右、 ± 25 度に配置した赤色ランプを、交互に点滅させ、それを追跡させることで眼球の運動を誘導した。検出には、両眼球の外側に電極を貼付し、眼球の持つ電位の変化を微分変換することで得た。安静時脳波は座位閉眼2分間の脳波を導出した。電極は国際10-20法に従い、Fpz, Cz, Pz, Ozの位置に配置した。事象関連電位は、オドボール課題による聴覚刺激時の脳波を30回加算平均することで、P300波形を得た。事象関連電位のP300波形は、認知機能の指標になると考えられており、その波形のピークまでの時間とその振幅の大きさをパラメータとした。

また、採血は、24時間目まで経時的にヘパリン採血管により行った。

結果

トリアゾラムの血中濃度は、 C_{max} が 2.3 ± 1.5 ng/ml、半減期が 5.5 ± 0.9 hrであり、ミアンセリンは、 C_{max} が 11.5 ± 4.0 ng/ml、半減期が 10.8 ± 8.2 hrであった。また、トリアゾラムの24時間目は全例で測定限界以下であった。

自覚症状は、典型的な変動をした眠気の結果を解析対象とした。血中濃度とほぼ一致した変動を示し、被験者は2時間目をピークとした眠気を感じているようであった。トリアゾラム投与群に比較してミアンセリン投与群は、半減期の長さを反映して効果が持続しているようであ

* 浜松医科大学臨床薬理学

〒431-3192 浜松市半田町 3600

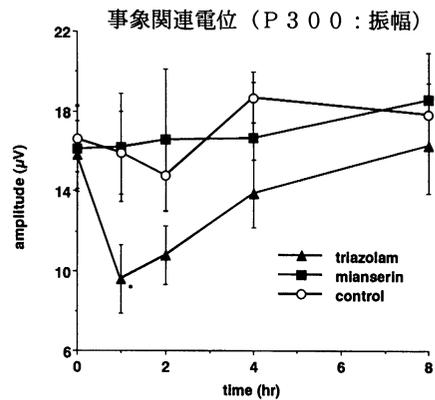
った。

フリッカー検査では同様に2時間をピークとした低下が観察されたが、ミアンセリン投与群はトリアゾラム投与群に比較してピークで、より強い効果を示した。重心動揺のピークでは、トリアゾラム投与群がやや強い効果を示し、ミアンセリン投与群では8時間目でも効果が持続していた。眼球運動試験では、両薬剤ともほぼ同程度の抑制が認められ、また回復過程もよく一致した傾向にあった。

両薬剤とも安静時脳波の α 波のパワーはほぼ同様の減少を示した。 β 波において、トリアゾラム投与群では1時間目に増加が観察されたが、ミアンセリン投与群では、コントロールと比較して大きな変化は観察されなかった。事象関連電位のP300波形のピーク時間は、両薬剤とも延長し、かなり近似した推移を示した。それに対して振幅は、トリアゾラム投与群で明らかに浅くなったが、ミアンセリン投与群ではコントロール群と同様の推移であり、大きな変化は観察されなかった。

考察

自覚症状の結果から、両薬剤より誘導される眠気は同程度の強度を生じていると考えられるが、各種検査の結果には強度、時間的に一致しない部分があり、今後その違いを考慮する事は、



Results of evoked related potential (amplitude of P300) after oral administration of triazolam (0.125 mg) and mianserin (10 mg) to 8 healthy volunteers. Significantly (*: $p < 0.05$) different from control.

自覚症状を伴う精神科領域の薬剤の適正使用の一助になると考えられた。

また、せんもうに対するトリアゾラムの増悪作用はよく知られている。ミアンセリンは、同様な眠気やふらつき感を誘導するにも関わらず、せんもうに対して効果を示すことから認知機能を向上すると考えられている。今回我々の実験で、認知機能の指標と考えられている事象関連電位に相違があったことから、自覚的なもの以外にも認知機能を担っている機序の可能性が示唆された。