

第 17 回 日本臨床薬理学会 1996 年 11 月 1～2 日 東京・京王プラザホテル

トリアゾラムとジルチアゼムの相互作用の 事象関連電位への影響

小 菅 和 仁*¹ 西 本 雅 彦*¹ 木 村 雅 彦*¹
中 島 光 好*² 大 橋 京 一*¹

I はじめに

ベンゾジアゼピン系の睡眠薬であるトリアゾラムは、肝代謝酵素である CYP3A4 の基質として代謝を受ける事が知られている。また、ジルチアゼムは CYP3A 系の代謝酵素に対して、競合的な阻害作用を有する。両薬剤は、本邦の臨床の場において使用頻度の高い薬物であり、併用される可能性が高い。そこで、ジルチアゼムあるいはプラセボを 3 日間前処置し、単回経口投与したトリアゾラムの血中濃度と、トリアゾラムにより生じる薬物動力学パラメータ、特に事象関連電位 (ERP) の一つである P300 を用い、認知機能へのトリアゾラムの影響を検討した。

II 方法

本検討のために行った投与は、1) ジルチアゼム 1 回 60mg 1 日 3 回 前処置 + トリアゾラム 0.25mg、2) プラセボ錠 1 日 3 回の前処置 + トリアゾラム 0.25mg、3) プラセボ錠 1 日 3 回の前処置 + プラセボ錠を 7 人の被験者に対して二重盲検法により行った。

トリアゾラムの血中濃度測定のため、投与後 2

4 時間までの採血を行った。また、トリアゾラムの作用に対する薬物動力学パラメータは、それぞれトリアゾラムの投与後 8 時間まで測定を行った。検討には、事象関連電位 (P300)、安静時脳波、ビジュアルアナログスケール (VAS) の、3 種のパラメータを用いた。P300 は、オドボール課題を用い、2000Hz (20%)、1000Hz (80%) の純音をそれぞれ標的、非標的的刺激とし、Cz, Pz より両耳朶を基準電極として、反応時間課題にて ERP を測定した。安静時脳波は、座位にて安静を保ち、5 秒ごとに first Fourier transform (FFT) し、2 分間の記録を加算平均を行うことで、各電極部位における値を得た。VAS は、各測定時間における自覚的な状態についての設問を用意し、100mm の直線上に自由に記入させることで評価した。

III 結果

血中濃度は、GC-MS 法にて測定を行った。得られた血中濃度から、One-compartment モデルに当てはめ、薬物体内動態パラメータを求めた。ジルチアゼムの前処置により、トリアゾ

*¹ 浜松医科大学臨床薬理学
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 浜松医科大学薬理学

ラムの血中濃度は上昇し、薬物体内動態パラメータは、AUCが3.1倍、Cmaxが1.7倍、 $t_{1/2}$ が2.0倍にそれぞれ統計学的な有意差を持って増加した。しかし t_{max} はほとんど影響を受けなかった。

事象関連電位の一つであるP300成分の潜時は、血中濃度に一致して変化し、延長する傾向が認められた。この傾向はジルチアゼムとの併用により増強され、事象関連電位により強く影響を与え、コントロール群と比較して有意差($p<0.05$)を示した。振幅に比べ潜時は、トリアゾラムの単独投与およびジルチアゼムとの併用投与群とも血中濃度とよく一致した変化を示した。

安静時脳波における α 波、 β 波の変化は、ジルチアゼムの前処置による血中濃度の変化の影響を受けて、より効果の増大することが確認された。安静時脳波の変化も事象関連電位の潜時と同様にトリアゾラムの投与1～2時間で最大効果を示し、 α 波の各周波数帯域のパワー値を低下させ、 β 波パワーの上昇傾向を認めた。ジルチアゼムとの併用によりその効果は増強され、 α 波は、トリアゾラム投与8時間を経過した後もコントロール、単独投与群と比較して有意差を示した。VASを用いて、各被験者の眠気に対する自覚症状を記録した。トリアゾラム単独あるいはジルチアゼムとの併用投与によりそれぞれ2時間および4時間までコントロールと比較して有意差のある推移をした。しかし、自覚症状を観察しているVASの結果は、単独、併用とほぼ同様の推移を示した。

IV 考察

ジルチアゼムはトリアゾラムの代謝に大きな変

化を与え、血中濃度の上昇、半減期の延長を生じ、トリアゾラムの薬物効果を著明に増強することが示された。このCYP3A酵素群に対するジルチアゼムの阻害効果は、他の同酵素群により代謝を受ける薬物の体内動態にも多大な影響を与え、薬物動力学的に大きな影響を与える可能性が考えられる。少なくともトリアゾラムを投与する場合には、薬物効果の増強に十分注意をする必要がある。また、トリアゾラムの血中濃度の上昇が、認知機能の指標であるP300の測定値に影響していることから、認知機能へ影響のある薬物の評価に、P300成分の検討が応用可能であると思われる。