

睡眠薬が運転技能に及ぼす影響に関する研究： 近赤外分光法 (NIRS) を用いた検討

名古屋大学大学院医学系研究科 発達老年精神医学分野
岩本 邦弘

はじめに

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¹⁾。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²⁾。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り、特に、加齢の変化に伴って不眠が生じやすくなる、65歳以上の高齢者では、処方割合が高いことが知られている³⁾。

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系睡眠薬と非ベンゾジアゼピン系睡眠薬である。ベンゾジアゼピン系睡眠薬は薬理的にはGABA_A受容体複合体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、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、さらに、認知機能障害や運転技能に影響することも知られている。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬もGABA_A受容体複合体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することは共通するが、その内 $\alpha 1$ サブユニットへの選択性が高いことで、筋弛緩作用が弱い特性を有し、副作用の軽減が期待される。しかしながら最近では、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬と転倒との関連が報告されたり⁴⁾、交通事故との関連や運転技能に影響することも指摘されている⁵⁻⁷⁾。

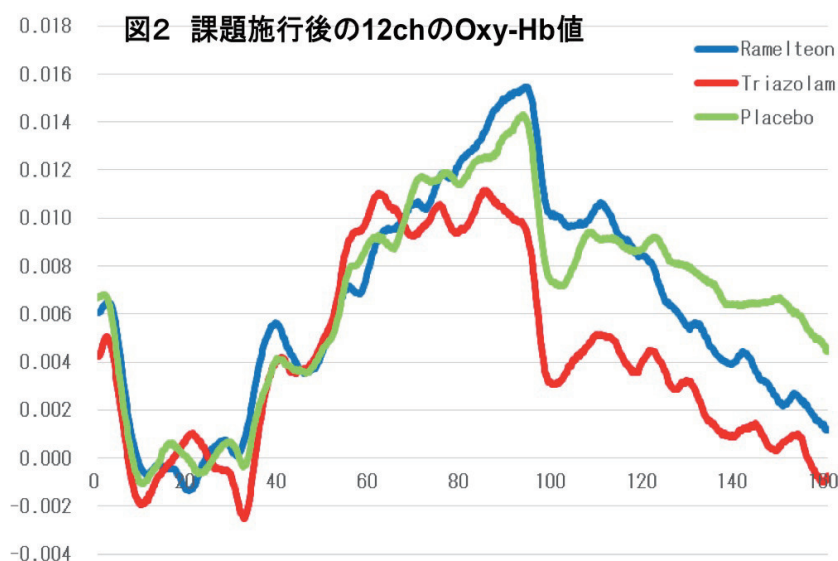
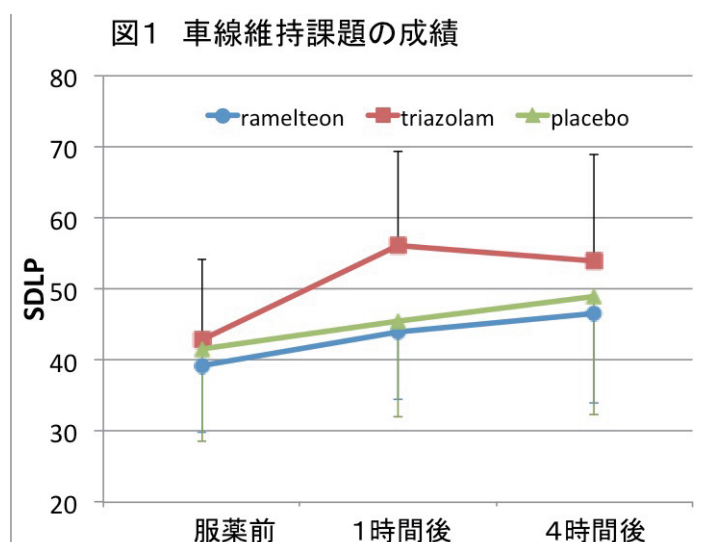
一方、新規睡眠薬のラメルテオンは、メラトニン受容体1および2の選択的な作動薬であり⁸⁾、その薬理的な特徴からGABAを介さずに眠りを促すため、鎮静作用や筋弛緩作用がなく、認知機能への影響も少ないことが期待されている⁹⁾。そこで、本研究では、作用機序の異なる睡眠薬が、認知機能や運転技能、脳活動性に与える影響を検討することで、中高年の健康に寄与しつつ、日常生活機能を損なわない睡眠薬を探索することを目的とする。

結 果

対象は日常的に運転を行う健常男性17名（34±10歳）であり、名古屋大学医学部倫理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、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラム0.125mg及びプラセボ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Wash Out期間は1週間以上とし、服用前、服用1

時間後、4時間後で運転技能、認知機能、脳活動性を評価した。運転技能はドライビングシミュレータにより、認知課題はTrail Making Test (TMT)、Continuous Performance Test (CPT)、N-back testにより、脳活動性は語流暢性課題中の前頭葉の酸化型ヘモグロビン変化量を近赤外分光法 (22ch) により評価した。

運転技能については、車線維持技能 (SDLP) において、内服1時間後のトリアゾラム群がラメルテオン群およびプラセボ群と比較し有意に成績低下した。4時間後では3群間に有意差は認めなかった (図1)。ただし、コースアウト人数については、トリアゾラム群とラメルテオン群はほぼ同数であった。急ブレーキ操作においても、内服1時間後でトリアゾラム群がラメルテオン群およびプラセボ群と比較し有意に成績低下した。4時間後では3群間に有意差は認めなかった。認知課題については、CPTにおいて、内服1時間後でトリアゾラム群がラメルテオン群と比較し有意に成績低下した。4時間後では3群間に有意差は認めなかった。TMTにおいては、内服1時間と4時間後でトリアゾラム群とラメルテオン群は、プラ



セボ群と比較し有意に成績低下した。

脳活動性については、課題施行後の酸化型ヘモグロビン変化量において、8ch、12ch、15chにおいて3群間で有意差を認め、11ch、13ch、17chにおいても有意傾向をもって群間差を認めた。薬剤の比較においては、いずれもトリアゾラム群がプラセボ群と比較して有意に低下し、ラメルテオン群はプラセボ群と同水準であった（図2）。

考 察

トリアゾラムは車線維持技能、ブレーキ反応時間、持続的注意、処理速度、脳活動性といった、広範な高次脳機能に有意な影響を及ぼした。一方、ラメルテオンは車線維持技能への影響（コースアウト人数）を伴ったが、運転技能への影響は少なかった。また、ラメルテオンは注意機能・処理速度に影響したが、脳活動性に与える影響はプラセボと同等であり、ラメルテオンはトリアゾラムに比較して安全な薬剤であると考えられた。

これまでに、トリアゾラムの運転技能への影響はあまり検討されていない。トリアゾラム0.25mg以下では運転技能に影響しないと報告されてきたが¹⁰⁾、本研究では0.125mgという少量でも運転技能に影響した。シミュレータの感度の影響も考えられるが、同時に測定した脳活動性も低下しており、少量でもベンゾジアゼピン系睡眠薬は高次脳機能に影響すると思われる。

一方、ラメルテオンについては、認知機能に影響しないとする報告が多かったが⁹⁾、最近の報告では、認知機能や運転技能に影響することも報告されている^{11,12)}。本研究でも、ラメルテオンは車線維持技能と注意機能・処理速度に影響し、それら報告と一致した。脳活動性の結果を考慮すると、ラメルテオンは脳活動性への影響とは異なる機序で運転技能に影響したと考えられるが、さらなる検討が必要である。

本結果は薬理学的特性の差異が影響したと考えられる。ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラムは、GABAの作用を増強することによる鎮静作用や筋弛緩作用を有することから運転技能、認知機能、脳活動性に与える影響が大きかったと考える。一方で、ラメルテオンはメラトニンへの選択的な作用のみであるため、運転技能、認知機能、脳活動性に与える影響が少なかったと考える。これら睡眠薬の特徴を理解した上で、睡眠薬を選択することが重要である。

要 約

一般成人の約20%が有する不眠は、加齢と共に増加し、精神疾患や生活習慣病の発症、認知機能低下や交通事故と関与し、中高年者の健康管理に睡眠は必須である。その治療薬である睡眠薬は、自動車運転など生活機能を損なう危険を含んでいる。本研究では作用機序の異なる睡眠薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラムとメラトニン受容体作動薬であ

るラメルテオンが、運転技能、認知機能、脳活動性に与える影響を検討した。その結果、トリアゾラムは運転技能、認知機能、脳活動性など、広範な高次脳機能に影響を与えることを明らかにした。一方で、ラメルテオンはそれらに与える影響は少なかった。薬理学的特性の差異が影響したと考えられ、薬剤の特性を考慮した睡眠薬選択が重要である。

文 献

1. Roth T, Coulouvrat C, Hajak G et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision; and Research Diagnostic Criteria/International Classification of Sleep Disorders, Second Edition criteria: results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry* 69: 592-600, 2011.
2. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA* 309: 706-16, 2013.
3. 三島和夫. 日本における向精神薬の処方実態 ベンゾジアゼピン系薬物を中心に. *医学のあゆみ* 236: 968-974, 2011.
4. Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med* 173: 754-61, 2013.
5. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, Engeland A, Neutel I, Morland J. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med* 9: 818-22, 2008.
6. Chang CM, Wu EC, Chen CY et al. Psychotropic drugs and risk of motor vehicle accidents: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 75: 1125-33, 2013.
7. Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER. Residual effects of sleep medication on driving ability. *Sleep Med Rev* 8: 309-25, 2004.
8. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Poeggeler B, Hardeland R, Cardinali DP. Drug Insight: the use of melatonergic agonists for the treatment of insomnia-focus on ramelteon. *Nat Clin Pract Neurol* 3: 221-8, 2007.
9. Johnson MW, Suess PE, Griffiths RR. Ramelteon: a novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1149-57, 2006.
10. Laurell H, Tornros J. The carry-over effects of triazolam compared with nitrazepam and placebo in acute emergency driving situations and in monotonous simulated driving. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 58: 182-6, 1986.
11. Cohen DA, Wang W, Klerman EB, Rajaratnam SM. Ramelteon prior to a short evening nap impairs neurobehavioral performance for up to 12 hours after awakening. *J Clin Sleep Med* 6: 565-71, 2010.
12. Mets MA, de Vries JM, de Senerpont Domis LM, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Next-day effects of ramelteon (8mg) , zopiclone (7.5mg) , and placebo on highway driving performance, memory functioning, psychomotor performance, and mood in healthy adult subjects. *Sleep* 34: 1327-34, 2011.