



ミルタザピンとジアゼパムの 協調運動障害作用： ラットの回転棒試験による比較

Meiji Seika ファルマ株式会社 医薬研究所

大山昌代／星 淡子*／今西泰一郎

● 要約

ミルタザピンは2009年に国内発売された抗うつ薬で、ノルアドレナリンやセロトニンの再取り込み阻害作用により効果を発揮する他の抗うつ薬とは異なり、アドレナリン α_2 受容体拮抗作用により神経終末からノルアドレナリンおよびセロトニンの放出を促進することで抗うつ効果を発揮する。ミルタザピンはヒスタミン H_1 受容体拮抗作用とセロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体拮抗作用を合わせ持ち、睡眠障害を改善するとの報告がある。一方、眠気の副作用を有することから、筋弛緩や運動機能障害を誘発するとの懸念を持たれることがある。そこで今回、ミルタザピンの安全性を確認することを目的に、協調運動を障害することが知られるベンゾジアゼピン系抗不安薬のジアゼパムを陽性対照として、ラットを用いた回転棒試験を実施した。その結果、ジアゼパムでは回転棒からのラットの落下が散見され、協調運動が顕著に障害されたが、ミルタザピンでは明らかな影響は認められなかった。ミルタザピンが運動機能に悪影響を及ぼす危険性は少ないものと考えられる。

キーワード：ミルタザピン，ジアゼパム，回転棒，協調運動，ラット

1. はじめに

ミルタザピンは三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬などとは異なり、ノルアドレナリンやセロトニンの再取り込み阻害作用が極めて弱く、シナプス前アドレナリン α_2 自己受容体およびヘテロ受容体拮抗作用により神経終末からノルアドレナリンおよびセロトニンの放出を促進する¹⁾。ミルタザピンはセロトニン $5-HT_{2A/2C}$ 受容体と $5-HT_3$ 受容体に対して拮抗作用を有するが、 $5-HT_{1A}$ 受容体との結合は弱いため、放出されたセロトニンは $5-HT_{1A}$ 受容体を選択的に刺激することから「ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant, NaSSA)」というカテゴリーに分類されている²⁾。

ミルタザピンはヒスタミン H_1 受容体拮抗作用も

合わせ持ち¹⁾、うつ病患者の睡眠障害や食欲不振の改善が期待できる。事実、ミルタザピンによる抗うつ効果の早期発現において、睡眠障害改善の寄与が大きいとされている³⁾。一方で投与開始初期には日中の眠気が問題となることがあるが⁴⁾、服用を継続することで眠気は消失することが知られている⁵⁾。しかしながら、ミルタザピンが運動機能に及ぼす影響については十分に検討されているとは言えず、眠気の副作用を有することから運動機能も障害するのではないかと懸念されることがある。

そこで今回、筋弛緩作用を有し、運動機能を障害することが知られるベンゾジアゼピン系抗不安薬のジアゼパムを陽性対照としてラットを用いた回転棒試験を実施することで、ミルタザピンが運動機能に及ぼす影響について検討した。回転棒試験は、協調運動機能に及ぼす薬物の影響を検討する上で最も汎用される動物実験として良く知られた評価系である。

*現所属：前橋工科大学工学部生物工学科生物機能化学講座

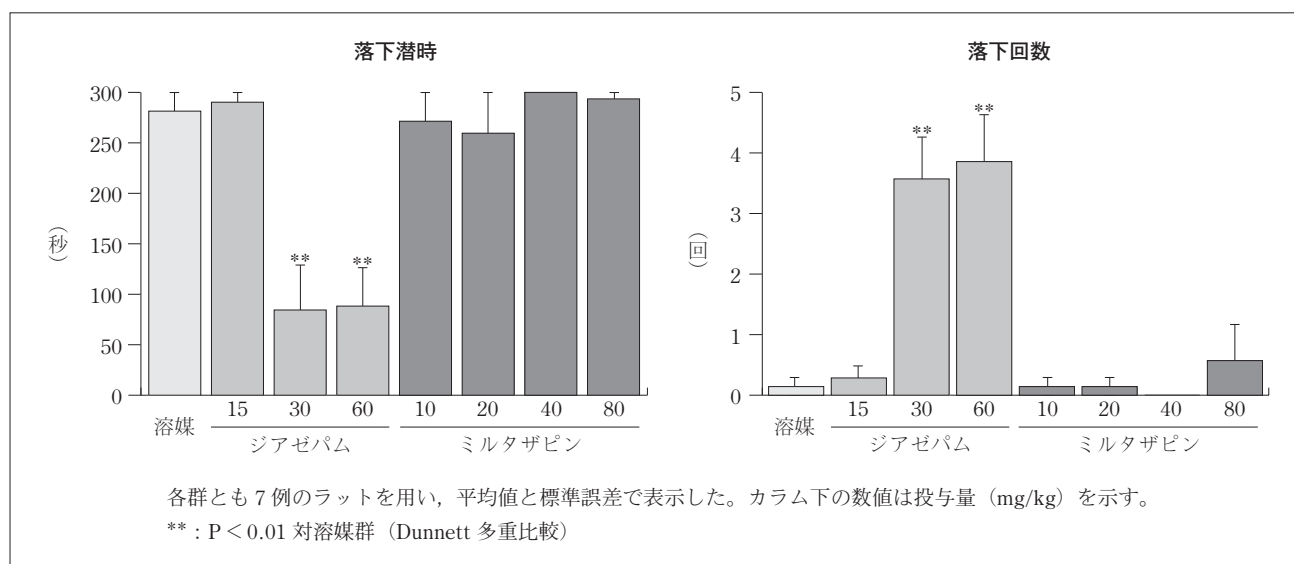


図1 回転棒からの落下潜時と落下回数に及ぼすジアゼパムとミルタザピンの影響

2. 実験材料および実験方法

2.1 使用動物

雄性ラット (Wistar 系, 日本チャールス・リバー株式会社) を5週齢で購入し, 少なくとも1週間の予備飼育期間を経て実験に用いた。動物は, ステンレス製金網ケージ (W 20×D 35×H 18 cm) で3匹飼いとし, 温度 21 ~ 25°C, 湿度 45 ~ 65%, 換気回数 10 回以上 / 時間, 照明時間 12 時間 (7:00 ~ 19:00) の環境下で飼育した。飼育期間中は, 塩素濃度を 2 ppm 前後に調整した水道水と固型飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社) を自由摂取させた。なお, 本試験は Meiji Seika ファルマ株式会社横浜研究所動物実験管理委員会によって審査され, 承認を得た上で実施した。

2.2 使用薬剤と薬剤の調製

ジアゼパム (和光純薬工業株式会社) とミルタザピン (Kemprotec 社, 英国) を用いた。0.5% メチルセルロース溶液 (以下, 溶媒と記載する) を用いて, ジアゼパムは 15, 30 ならびに 60 mg/mL, ミルタザピンは 10, 20, 40 ならびに 80 mg/mL の懸濁液を調整し, いずれも 1 mL/kg の容量でラットに経口投与した。なお, 上記投与量は, 臨床用量におけるヒトの血中濃度を参考に設定した。

2.3 試験方法

実験には直径 7 cm のラット用回転棒装置を用いた。薬物の評価に先立ち, 実験前日にラットを回転

棒装置に慣らすための訓練を施した。15 rpm で回転する回転棒にラットを乗せ, 5 分間落下しないで歩けるようになるまで繰り返し訓練した。訓練翌日の薬物投与試験では, 溶媒, ジアゼパムの 15, 30 ならびに 60 mg/kg またはミルタザピンの 10, 20, 40 ならびに 80 mg/kg をラットに経口投与し, 投与 1 時間後に回転棒試験を実施した。試験では, 回転棒に乗せたラットが最初に落下するまでの時間 (落下潜時) を最長 5 分間まで記録した。5 分間落下しなかった場合は, 落下潜時を 5 分間 (300 秒) とした。ラットが落下した場合は再度回転棒に乗せ, 5 分間の落下回数を最大 5 回まで記録した。5 分間以内に 5 回落下した場合はその時点で実験を終了し, 落下回数を 5 回とした。いずれの投与群についても 7 例のラットを用いた。

2.4 統計学的処理

溶媒とジアゼパムならびにミルタザピンの各投与群の落下潜時と落下回数について, 平均値と標準誤差を算出した。有意差検定には, ジアゼパムまたはミルタザピンのそれぞれについて, 溶媒投与群を比較対照とした Dunnett 多重比較を実施した。有意水準は両側 5% 未満とした。

3. 結果

落下潜時と落下回数の成績を, それぞれ図 1 に示した。溶媒投与群では 7 例中 6 例のラットが回転棒から落下せず, 1 例のみが 1 回落下した。ジアゼ

パムは15 mg/kgでは明らかな影響を示さなかったが、30ならびに60 mg/kgでは7例すべてが落下した。両投与量とも落下潜時の短縮と落下回数の増加が認められ、これらの変化は統計学的に有意であった。30 mg/kgと60 mg/kgの間に明らかな差異は認められなかった。ミルタザピンは10, 20ならびに80 mg/kgで7例中1例のラットが落下したが、40 mg/kgでは落下したラットは認められず、評価した投与量範囲では溶媒投与群と比較して特筆すべき変化は観察されなかった。

4. 考 察

薬剤による筋弛緩や運動機能障害は、ふらつきまたは転倒などの副作用を引き起こす原因となる。特に高齢者においては、加齢による筋力の衰えなどにより転倒しやすく、さらに転倒によって骨折等の二次的な問題を引き起こす⁶⁾。この骨折は、入院を要する経過になることが多く、重大な怪我となる傾向がある。また、高齢者において家庭内事故により要介護者となる原因として転落および転倒が上位に位置づけられている⁷⁾。これらのことから、高齢者が服用する薬剤の筋弛緩や運動機能障害への影響には、十分に注意する必要がある。

今回の回転棒試験において、ミルタザピン投与群では明らかな影響は認められず、一方、陽性対照であるジアゼパム投与群ではラットの協調運動が顕著に障害された。

ジアゼパムが抗不安作用を発揮する臨床血中濃度は、300～400 ng/mLとされている⁸⁾。一方、ジアゼパムの15 mg/kgをラットに経口投与した時の最高血中濃度は約300 ng/mLであり⁹⁾、ヒトでの血中濃度とほぼ一致している。したがって、今回の検討ではヒトと同程度の血中濃度に至る15 mg/kgを基準投与量とし、その2倍ならびに4倍量である30, 60 mg/kgとともに評価投与量とした。今回得られた結果から、ジアゼパムは2倍量である30 mg/kg以上で顕著な運動障害を惹起することが明らかになり、本薬がヒトでふらつきや歩行失調を誘発しやすい事実を反映したものと考えられた。

一方、ミルタザピンの30 mgをヒトが反復服用した際の定常状態における最高血中濃度は55～89 ng/mLとされている¹⁰⁾。ミルタザピンをラットに

経口投与した時の最高血中濃度は、10 mg/kg投与時に約100 ng/mLであり¹¹⁾、ヒトでの血中濃度を若干上回る程度である。そこで、10 mg/kgを基準投与量とし、その2倍、4倍ならびに8倍量である20, 40, 80 mg/kgとともに評価投与量とした。今回得られた結果から、ミルタザピンは8倍量（ヒトにおいてミルタザピン15 mg錠を約16錠服用した場合の血中濃度に相当）を投与しても運動機能に変化は認められず、ミルタザピンが運動機能に悪影響を及ぼす危険性は少ないものと考えられた。

これらの結果から、ミルタザピンの通常用量である30 mg/日の服用では運動機能へ影響を及ぼさないと考えられた。

参 考 文 献

- 1) 今西泰一郎：ミルタザピン—基礎と臨床—ミルタザピンの基礎. 精神科 **16** : 201-206, 2010.
- 2) Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, et al: Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. Int J Neuropsychopharmacol **10** Suppl 1: S1-207, 2007.
- 3) 木下利彦：国内における mirtazapine の臨床成績と今後の期待. 臨床精神薬理 **13** : 1014-1023, 2010.
- 4) 木下利彦：新規抗うつ薬 mirtazapine のうつ病及びうつ状態の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験. 臨床精神薬理 **12** : 289-306, 2009.
- 5) 辻敬一郎, 野崎 純：ミルタザピン服用による日中の眠気に関する検討—改訂—スタンフォード眠気自己評価尺度を用いた調査報告—. 新薬と臨床. **60** : 2279-2286, 2011.
- 6) 厚生労働省：国民生活基礎調査. 2013.
- 7) 独立行政法人国民生活センター：医療機関ネットワーク事業からみた家庭内事故—高齢者編—. 2013.
- 8) 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 石井邦雄 監訳：グッドマン・ギルマン薬理書第11版. pp.2316, 廣川書店, 東京, 2007.
- 9) Jinping Q, Peiling H, Yawei L, et al: Effects of the aqueous extract from *Salvia miltiorrhiza* Bge on the pharmacokinetics of diazepam and on liver microsomal cytochrome P450 enzyme activity in rats. J Pharm Pharmacol **55**: 1163-1167, 2003.
- 10) Croom KF, Perry CM, Plosker GL: Mirtazapine A review of its use in major depression and other psychiatric disorders. CNS Drugs **23**: 427-452, 2009.
- 11) リフレックス[®]錠 15 mg, レメロン[®]錠 15 mg に関する資料：明治製菓株式会社, シェリング・プラウ株式会社, 2007.