

原 著

抑うつ状態に対するミルタザピン単剤療法における、イライラ/不安症候群および
傾眠の発現頻度に関する後方視的研究

東京女子医科大学医学部精神医学講座

ツツミ タカヒロ スガワラ ヒロコ アサノ ミズホ イトウ リョウコ イシゴウカ ジュン
堤 多可弘・菅原 裕子・浅野 瑞穂・伊藤 遼子・石郷岡 純

(受理 平成27年9月29日)

Retrospective Study of the Incidence of Jitteriness and Anxiety Syndrome, and Drowsiness during
Mirtazapine MonotherapyTakahiro TSUTSUMI, Hiroko SUGAWARA, Mizuho ASANO,
Ryoko ITO and Jun ISHIGOOKA

Department of Psychiatry, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

Introduction: Mirtazapine, a new-generation antidepressant, is widely applied for the treatment of depression. The objective of this study was to examine the incidence of jitteriness and anxiety syndrome (JAS) and drowsiness in patients undergoing mirtazapine monotherapy, and to elucidate the association between the incidence and age.

Methods: We retrospectively examined the incidence of JAS and drowsiness in depressive patients undergoing mirtazapine monotherapy. Subjects comprised 36 depressive patients undergoing mirtazapine monotherapy at the Department of Psychiatry of the Tokyo Women's Medical University Hospital.

Results: The incidence rate of JAS was 11.1% and that of drowsiness was 22.2%. Age ($p = 0.382$) and sex ($p = 0.602$) did not significantly differ between the patients with JAS and those without JAS, but the dose of mirtazapine was significantly different between the two groups ($p = 0.001$). Sex ($p = 0.228$) and dose of mirtazapine ($p = 0.812$) did not significantly differ between patients with drowsiness and patients without drowsiness. The two groups differed significantly in age ($p = 0.001$), however, the patients with drowsiness were younger than patients without.

Conclusion: These findings suggest that low dose of mirtazapine may cause JAS, and drowsiness due to mirtazapine monotherapy is related to age. Further prospective studies comprising a large number of subjects are needed to validate the results of the present study.

Key Words: mirtazapine, jitteriness and anxiety syndrome, drowsiness

緒 言

近年、うつ病治療には従来の三環系・四環系抗うつ薬に代わり、新規抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin & norepinephrine re-

uptake inhibitors : SNRI) に加え、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) であるミルタザピンが広く用いられている。その理由として、新規抗うつ薬は三環系・四環系抗うつ薬に比べて循環器系の副作用が少なく、安

Table 1 Charastalistic of patients

	JAS (+) n=4	JAS (-) n=32	p value
Age (year)	47.3±9.4	41.9±17.5	0.382
Sex (male/female)	3/1	15/17	0.603
Dose (mg)	11.3±4.3	26.0±13.1	0.001*
	Drowsiness (+) n=8	Drowsiness (-) n=28	p value
Age (year)	33.0±12.0	45.3±17.1	0.035*
Sex (male/female)	2/6	16/12	0.228
Dose (mg)	25.3±4.3	24.1±13.7	0.812

JAS: jitteriness and anxiety syndrome. *p<0.05.

全性が高いことがあげられる。さらに、ミルタザピンは効果発現が比較的早いこと¹⁾からうつ病治療の第一選択として用いられる機会が増えている。

特に若年例のうつ病患者における新規抗うつ薬の注意すべき副作用の一つとしてイライラ/不安症候群 (jitteriness and anxiety syndrome : JAS) が知られているが²⁾³⁾、ミルタザピンによる発現頻度については未だ報告が乏しい。また、比較的強い抗ヒスタミン作用を持つミルタザピンは催眠効果による睡眠障害の改善が期待できる一方で、副作用として傾眠の発現頻度が高いことが報告されている⁴⁾。特に高齢者においては、傾眠による転倒のリスクが問題となりうるが、年齢によって傾眠の発現頻度に差異があるかどうかの報告は乏しい。

本研究では、うつ状態に対するミルタザピン単剤療法における JAS および傾眠の発現頻度を調べ、年齢と発現頻度との関連について検討することを目的としている。なお、本研究は個人情報保護に十分留意し、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得ている。

対象および方法

2009年9月1日から2014年3月31日までに東京女子医科大学神経精神科を初診し、うつ状態に対してミルタザピン単剤で治療開始された患者を対象とした。なお、他の向精神薬からミルタザピンへの切り替え、もしくはミルタザピン以外に併用薬のある症例は除外した。

ミルタザピン開始1週目以降に JAS の9症状 (不安、焦燥、不眠、敵意、衝動性、易刺激性、アカシジア、パニック発作、軽躁・躁状態) のうち1つ以上の症状を新たに呈した患者を JAS 発現群と定義し、年齢、性別、ミルタザピン投与量について非発現群と比較した。同様に、ミルタザピン開始1週目以降に傾眠によりミルタザピン内服を中断した患者

を中断群とし、年齢、性別、ミルタザピン投与量について非中断群と比較した。JUMP を用いて統計解析を行い、2群間の比較において t 検定もしくは χ^2 乗検定を用いた。

結 果

2009年9月1日から2014年3月31日までの期間において、東京女子医科大学神経精神科を初診時にミルタザピンを投与された患者は229人であった。そのうち、本研究の対象となるミルタザピン単剤療法が行われた患者は36人 (平均年齢42.5±16.8歳、男性18人、女性18人) であった。

JAS 発現率、傾眠による中断率はそれぞれ11.1% (4/36)、22.2% (8/36) であった (Table 1)。JAS に関しては、発現群と非発現群において年齢 ($p=0.382$)、性別 ($p=0.602$) とともに有意差は認められなかったが、投与量は発現群で有意に低用量であった (発現群: 11.3±4.3 mg, 非発現群: 26.0±13.1 mg, $p=0.001$)。傾眠に関しては、中断群と非中断群で年齢に有意差が認められ ($p=0.035$)、非中断群に比して中断群はより若年であった。性別 ($p=0.228$)、投与量 ($p=0.812$) には有意差は認められなかった。なお、ミルタザピン単剤療法中の転倒は1例もなかった。

考 察

これまでの報告では、抗うつ薬による JAS の発現頻度は4~65%と幅があり²⁾³⁾、本研究においてミルタザピンによる JAS の発現頻度は11.1%であった。抗うつ薬による JAS は特に若年者において注意喚起されているが、本研究では JAS 発現群と非発現群で年齢差は認められなかった。JAS 発現群における投与量は有意に低用量であり、ミルタザピンの効果発現の早さ¹⁾と関連している可能性が考えられることから、ミルタザピンを少量から投与開始する際にも JAS 発現に注意する必要がある。

ミルタザピンは、抗ヒスタミン作用により催眠効果を発現すると考えられており、ヒスタミン受容体は加齢に伴い減少することから⁴⁾、若年者は高齢者よりもミルタザピンによる抗ヒスタミン作用の影響を強く受ける可能性がある。本研究において中断群は非中断群に比してより若年であり、転倒は1例も認められなかったことから、高齢者において傾眠による転倒のリスクを過剰に考慮する必要はないと思われる。しかし一方で、高齢者に対するミルタザピン投与によるせん妄についての報告⁵⁾があることから、高齢者への投与の際には注意を要する。

結 論

本研究において、ミルタザピンによるJAS発現率、傾眠による中断率はそれぞれ11.1%、22.2%であった。ミルタザピン投与量はJAS発現群において有意に低用量であったため、少量で投与開始する際にもJAS発現に注意が必要である。また、傾眠による中断群はより若年であったことから、傾眠の発現には年齢の関与が示唆された。本研究は後方視的観察研究であり、対象症例数が限られていることから、

今後より多くの症例を対象とした前方視的研究において検討が必要である。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A et al:** Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* Cd006528, 2011
- 2) **Harada T, Inada K, Yamada K et al:** A prospective naturalistic study of antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* **10**: 2115-2121, 2014
- 3) **Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD et al:** Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *Br J Psychiatry* **194**: 483-490, 2009
- 4) **Yanai K, Watanabe T, Meguro K et al:** Age-dependent decrease in histamine H1 receptor in human brains revealed by PET. *Neuroreport* **3**: 433-436, 1992
- 5) **Ladino M, Guardiola VD, Paniagua M:** Mirtazapine-induced hyponatremia in an elderly hospice patient. *J Palliat Med* **9**: 258-260, 2006