

BzRAsの過去・現在・未来

Key Points

辻 敬一郎¹⁾ 田島 治²⁾

1) 野崎クリニック 院長 2) 杏林大学 名誉教授/はるの・こころみクリニック 院長

- ⊕ ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト(BzRAs)登場以前から、依存性薬物による依存の治療に、交差依存性のある他の依存性薬物を用いるという悪循環の歴史が繰り返されてきた。
- ⊕ 薬物依存の原因はその原因薬物にあるという認識にはなかなか至らず、個人の問題(人格や意思、養育環境など)を原因とする考え方がBzRAs登場後もしばらく続いていた。
- ⊕ BzRAs依存は、快楽目的での使用による乱用(abuse)や中毒(addiction)などの医療外使用によるものではなく、医療上の使用で生じる依存(dependence)であり、BzRAs依存の中核は臨床での処方起因する常用量依存にある。
- ⊕ 依存性のないBzRAs、すなわちGABA_A受容体 $\alpha 1$ サブユニットに対する活性を持たない新たなBzRAsの開発が期待されている。
- ⊕ BzRAsの優れた効果はほかに類を見ず、BzRAsが今後も治療薬として存続し続けるか否かは、いかにBzRAsの適切な使用法が遵守されるかにかかっている。

はじめに

ベンゾジアゼピン系薬やZドラッグと称されるゾピクロン(アモバン[®])やゾルピデム(マイスリー[®])などの非ベンゾジアゼピン系薬といったベンゾジアゼピン受容体アゴニスト(BzRAs)は、その優れた抗不安・催眠作用と早い効果発現で、1950年代後半に登場して以降爆発的に処方件数を増やしたが、1980年代をピークに海外では急速に衰退の一途を辿った。その最大の理由は依存性の問題である。四半世紀近くにわたり崇重され、一気に怨敵のごとき扱いを受けるようになったBzRAsの盛衰は、長年にわたる依存性薬物

と人類の葛藤の歴史の繰り返しであった。本稿では、BzRAs登場以前の薬物依存の歴史を紐解きつつ、BzRAsの過去を振り返り、現在を鑑み、その未来を展望する。

BzRAs登場以前

宗教的観念に強く支配されていた19世紀の西洋では、アルコールやアヘンは広義の精神作用薬として用いられていた。アヘンは鎮静薬として市中で容易に入手することができ、人々は安易に継続して使用していた。

当時の欧州では、悪いものを体内から排除するという考えに基づいた瀉血療法が広く行

われていたが、アルコール刺激療法と称する治療が代替療法として盛んに行われるようになった。そのうち、いわゆる「アル中」とは異なり、治療のために用いたアルコールを止められなくなる者の存在が認識されるようになるが、当時は依存という概念はなく、人格や意思、養育環境に問題がある人の問題と考えられていた。アルコールが止められなくなった患者に対して、アヘンがアルコール中毒の治療に用いられるようになった。当初はアヘンに依存性はないというのが定説であったが、やはり使用を重ねるにつれ、治療用量でのアヘン中毒の存在が浮き彫りになってきた。

そこで、アヘンから精製されたモルヒネが、アルコールやアヘン中毒の治療に用いられるようになった。当初、モルヒネはアヘンより安全性が高いと考えられており、医師が患者にモルヒネの自己注射を指導したことで、医師の非管理下でモルヒネの使用が拡大していった。1880年代よりモルヒネの依存性に関する懸念が高まってきたが、欧州、特に英国はアヘン貿易で利益を得ていたこともあり、1895年の英国王立アヘン委員会の声明は「適量のアヘン(モルヒネを含む)は有害な結果に至ることはない」というものであった。

アルコールやアヘンに変わる中毒治療の代替薬も19世紀中頃より登場した。1869年に催眠鎮静薬として上市され、今日でも睡眠薬として使用可能な抱水クロラルや、1857年にてんかんの治療薬として上市された臭化ナトリウムをはじめとする臭素化合物などである。当時、自慰は背徳行為であり、自慰行為はてんかんなどの精神神経疾患に進展すると考えられていた。この臭素化合物には性欲減退作用をはじめとする強力な鎮静作用があることが見いだされ、自慰行為の抑制をはじめ、不安や緊張の緩和目的で戦場に向かう兵士にも投与されていた。この臭素化合物の中毒も

長年見過ごされてきた。いわゆるブロム症と呼ばれる見当識障害や不安、焦燥、幻覚、妄想といった臭素化合物の中毒症状は、臭素化合物の投与開始理由となった原疾患の症状でもあり、治療効果が得られていないと判断され、さらに臭素化合物が増量されるといった悪循環が繰り返されていた。

1855年にアンフェタミン類似物質であるコカインが精製され、米国では強壯剤として使用されるようになった。現在の社交不安障害に該当するような米国ではマイノリティとされる人々に対する神経刺激薬として推奨された。1880年代には、モルヒネ中毒の治療薬として欧州に導入された。このコカインも市中で容易に入手できたため、その依存性の存在が顕在化するには時間がかかった。かのフロイトも、自らの抑うつ症状を改善するためと称してコカインを使用し、コカイン中毒に陥っていた。フロイトは、注射器に象徴的な意味を見いだす人がコカイン中毒に陥るという独特な解釈を示していた。

1890年代後半には、モルヒネを精製して作られたジアセチルモルヒネ(ヘロイン)が小児用の鎮咳薬として上市された。上市当初は非中毒性と謳われ、すぐにアルコールやアヘン、モルヒネ、コカインなどの中毒の治療薬として応用されるようになったが、依存性の問題が浮上するのに時間はかからなかった。

20世紀になり、バルビタール系薬剤の時代を迎える。芥川龍之介が自殺の際に用いたといわれているジエチルマロニル尿素(veronal[®])は、1904年に上市された最初のバルビタール系薬剤である。中毒性はモルヒネより低いと考えられていたが、その普及に伴い1920年代にはバルビタール中毒患者が多発していた。1927年に臭素化合物の簡便な血漿中濃度測定が可能となりブロム症の診断が容易になったこともあり、1930年代に

は臭素化合物の使用量が激減した一方で、バルビタール系薬剤の処方量がさらに増大した。1950年代になり、バルビタール系薬剤の依存性の存在を論じた報告が専門誌に投稿されるようになってきたが、各国の規制当局の対応は後手に回っていた。英国医薬品再評価委員会が「バルビタール系薬剤は常用量でも長期使用により耐性形成や高い中毒性を認める」と発表したのは、バルビタール系薬剤の時代が去りBzRAs全盛期の1979年のことである。

BzRAsの盛衰

このように、依存性薬物の依存治療に当初は依存性がないと信じられていた依存性薬物で治療するという悪循環が1世紀以上にわたり繰り返されてきた。そこに新たに登場したのがBzRAsである。1957年に海外で上市され、わが国でも1961年に上市されたクロルジアゼポキシド(コントロール[®]、バランス[®])を皮切りに、鎮静薬や催眠薬などの効能を掲げたBzRAsが次々と市場に出回り、1980年代にかけてその全盛期を迎えた。登場して間もなく、バルビタール系薬剤からBzRAsへの切り替えが盛んに推奨されるようになった。当時の認識としては、「自殺や事故死に関連し得る薬から、安全な薬に切り替える」「習慣性のある薬からない薬に切り替える」といった、純乎たるポジティブな考え方に則ったものであった。

そのような期待をよそに、1960年代初頭からすでにBzRAsの依存性に関する報告が散見されるようになった。1961年のHollisterら¹⁾によるクロルジアゼポキシドによる離脱症状の報告に始まり、BzARsの離脱症状発現の報告が続いたが、そのほとんどがBzRAsの大量、長期服用時の離脱症状発現の報告で

あり、BzRAsの依存は依存になりやすい体質の患者が長期大量投与した場合のみ出現するものと見なされていた。1970年代になっても、離脱症状と思われる症状は薬物の投与中止により原疾患が再発したものであるという認識は変わらなかった。

1975年にVyasら²⁾がジアゼパムによる常用量依存の報告を行い、その後も同様の報告が次々となされ、臨床用量依存への懸念が高まっていった。それでもBzRAs依存自体が非常にまれなケースであり、高用量を長期間投与しない限り耐性や離脱症状は出現しないという認識はなかなか覆されず、ましてや常用量依存は特別な例外的なケースと認識され、そのほとんどが原疾患の再燃と捉えられていた。1980年の英国医薬品再評価委員会の調査では、医師から提出された28件の副作用報告書を基に、「1960年から1977年の間、英国でBzRAs依存となった患者は28人」であり、「100万人が1ヵ月間BzRAsを服用した場合の依存発生率は5～10例と推定される」と結論付けた。

1980年代になり、半減期の短いロラゼパム(ワイパックス[®])やトリアゾラム(ハルシオン[®])などのBzRAsによる離脱症状の問題が取り沙汰されるようになった。半減期が短いことにより、離脱症状が早期に明確な形で現れ、原疾患の再燃、再発などと誤認されることが激減したためである。トリアゾラムにおいては今日奇異反応と称される急性精神病様症状などの激しい症状を呈することも確認され、販売中止の措置を取る国も出てきた。いくつかの二重盲検試験が行われ、BzRAsの依存に対する認識が変わってきた。BzRAsの依存の問題の中核は、乱用や医療外使用によるものではなく、臨床での処方に起因する常用量依存にあるとする考えが徐々に浸透していった。

1985年に英国で「That's Life」というBzRAs
 使用者の苦悩の証言を集めたドキュメンタ
 リー番組が放送された。これを機に1万人以
 上の患者がBzRAs依存になったことに対す
 る損害賠償請求を起こした。ここにきてよう
 やく英国医薬品安全委員会は1988年に声明
 を発表した。「特定のBzRAsが他のBzRAs
 より依存形成や離脱症状発現に結びつきやす
 いことを示す疫学的根拠はない」と、すべて
 のBzRAsで同等に依存形成が起こり得るこ
 とを明言し、「BzRAsは短期の使用に限ること」
 「BzRAsの使用量の削減を段階的に行う
 こと」など、その使用法にも言及した。遅れ

て1990年に米国精神医学会は「BzRAs依存
 は快楽目的の使用(中毒：addiction, 乱用：
 abuse)とは異なり、医療上の使用で生じる問
 題(依存：dependence)である」と、BzRAs
 の依存の本質は治療用量で生じる常用量依存
 にあることを明言した。

このような経緯により、海外ではBzRAs
 の処方に関する厳しい制限が設けられ(表)、
 また選択的セロトニン再取り込み阻害薬
 (SSRIs)の登場で不安障害の治療法が一新し
 たこともあり、BzRAsの処方量が大幅に減
 少していった。しかし、SSRIsの上市が遅れ
 たわが国では、このような海外の動向はどこ

表 各国の規制当局によるBzRAsの処方規制と規制法に基づく危険薬物のクラス分け

	処方規制	規制法に基づくクラス分け
米国	(州により異なる)	Schedule: <u>I</u> II III IV V (フルニトラゼパムは州により Schedule I)
カナダ	不安に対しては1~4週, 不眠に対しては14日 まで	Schedule: <u>I</u> II III IV V VI VII VIII (フルニトラゼパムは Schedule III)
英国	重症に対して2~4週間の短期救済措置適応。 2~4週以上の処方認可されない。	Schedule: <u>1</u> 2 3 4
アイルランド	不安に対して1ヵ月を, 不眠に対しては2~4週 を超えてはならない。	
オランダ	最大でも2ヵ月にとどめる	List: <u>1</u> 2
フランス	最大30日までとし, 不安治療では12週, 不眠 治療では4週を超えてはならない。	
スウェーデン	数週間以上の投与は推奨されない。	
デンマーク	不安障害に対しては4週間を目処に, 不眠に対 しては1~2週間までに限らなければならない。	
ノルウェー	可能な限り短期間(2~4週)までとし, 4週間を 超えてはならない。	Class: A B C F Unclassifieds (フルニトラゼパムは Class A)
オーストラリア	2~3週間以上の使用で依存が形成されるため, 短期間に限定されるべき	Schedule: 1 2 3 4 5 6 7 8 (フルニトラゼパム, アルプラゾラムは Schedule 8)
香港	重篤な不眠症に限り使用可能で, 4週間を超えて はならない。	Schedule: <u>1</u> 2 3 4 5 6 7
台湾	日常的な利用は4週間を超えてはならない。	
国際条約 (向精神薬条約)		Schedule: <u>I</u> II III IV (フルニトラゼパムは Schedule III)

※ 網掛け: BzRAsが該当するクラス

※ 下線: 最も危険な薬物が該当するクラス(国際条約では「医療的価値がなく, 乱用が深刻な薬物」と定義されている。)

吹く風で、21世紀になっても先進諸国の中でも突出して高いBzRAsの処方件数を維持していた。近年になり各専門誌でBzRAsの再考を促す特集が組まれるようになり、2013年の日本うつ病学会が作成した大うつ病性障害の治療ガイドラインでは、種類や投与期間を制限した具体的なBzRAsの使用法が明記されるなど、ようやくわが国でもBzRAsの適正使用に対する認識が高まりつつある。2014年10月より厚生労働省はBzRAsを含む向精神薬の処方制限に乗り出した。これには膨大する医療費の削減などの目的もあるが、BzRAsをはじめとする向精神薬の適正使用を促す、わが国の規制当局が行った最初の規制とも言えるであろう。

BzRAsのこれから

BzRAsの歴史を振り返ると、どうしても「依存性」に関連したネガティブな話題に終始してしまいがちだが、はたしてBzRAsはモルヒネやコカインなどと同等の有害無益な依存の歴史の産物であったかと問われると、もちろん答えはノーである。BzRAsの処方に対する規制は強化されたが、BzRAsはその役割を終えたわけではない。

近年の種々の気分障害や不安障害の治療ガイドラインを見ると、BzRAsの投与を禁止しているものはなく、補助薬としてのBzRAsの使用方法を明言しているものがほとんどであり、必要時に必要最低限で使用する事が推奨されている。その有益性を最大限に引き出し、有害性を最小限に留めるべく適正使用の指針を提示している。

一方、BzRAs系睡眠薬の長期投与に関する認識が変わりつつある。2000年代になり、米国では睡眠薬の長期投与に関する効果や副作用、安全性に焦点をあてたプラセボ対照比較

試験が行われるようになった。これらの試験からBzRAs系睡眠薬全般において、治療用量内での長期投与の安全性が確認された³⁾。また、不眠は気分障害の危険因子の一つであり^{4,5)}、睡眠の改善が抗うつ薬治療の反応性を高めること⁶⁾、背景疾患の治療のみでは不眠は改善しないこと⁷⁾などを示唆する知見が蓄積されていった。これらの研究結果をふまえて、2005年に米国国立衛生研究所は、「睡眠薬の投与量に増大がみられない限り、慢性不眠患者に対する睡眠薬投与を一定期間に限定することに医学的および科学的な根拠はない」とする考え方を示している⁸⁾。厳しい処方制限により急激に減少した米国のBzRAsの処方件数が近年再び増加傾向にあるという事実も、この睡眠薬に関する見解の変化をはじめ、代替薬がないBzRAsの有益性が再評価されていることの現れであろう。

また、新たなBzRAsの開発も期待されている。BzRAsはベンゾジアゼピン受容体に結合することで、 γ -アミノ酪酸(GABA)のGABA_A受容体への親和性が高まり、Cl⁻の細胞内流入が促進されることで効果を発現する。GABA_A受容体は5つのサブユニットから構成されており、BzRAsの効果である抗不安作用は $\alpha 2$ サブユニットが、鎮静作用や抗けいれん作用は $\alpha 1$ サブユニットが、筋弛緩作用は $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ サブユニットが関与しており、一方副作用では、依存形成には $\alpha 1$ サブユニットが、耐性形成には $\alpha 5$ サブユニットが、健忘には $\alpha 1$ 、 $\alpha 5$ サブユニットが関与していると考えられている^{9,10)}。依存形成を有さない新規のBzRAsの開発が注目されており、 $\alpha 1$ サブユニットに対する活性を持たないいくつかの候補化合物の開発試験が始まっている。 $\alpha 1$ サブユニットに対する活性を有さないということは、他の有害作用である健忘の発現の減少も期待できる。臨

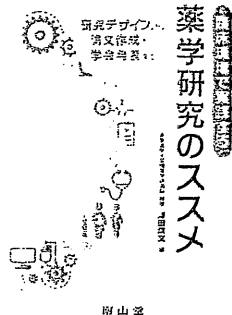
床導入に至れば、抗不安作用に特化した安全で有望な BzRAs の登場ということになるであろう。

おわりに

依存性薬物は、過度な期待と評価のもと爆発的な広がりを見せ、遅れて軽視され続けていた依存性の問題が浮き彫りになり、取り返しのつかない状況になって初めて警告が発せられる、という覆轍が2世紀近くにわたり繰り返されてきた。多くの依存性薬物の撲滅が求められている中、BzRAsは治療薬であり続けようとしている。強力で優れた抗不安・催眠作用と早い効果発現という点においてBzRAsに勝る向精神薬は今日まだない。BzRAsが治療薬としての適者生存を果たすには、いかに適切な使用法が遵守されるにかかっている。

引用文献

- 1) Hollister LE, et al: Withdrawal reaction from chlor-diazoxide (Librium). *Psychopharmacologia*, 2 : 63-68, 1961.
- 2) Vyas I, et al: Diazepam withdrawal fits. *Br Med J*, 4 : 44, 1975.
- 3) Walsh JK: Pharmacologic management of insomnia. *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 16 : 41-45, 2004.
- 4) Breslau N, et al: Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*, 39 : 411-418, 1996.
- 5) Chang PP, et al: Insomnia in young men and subsequent depression: The Johns Hopkins Precursors study. *Am J Epidemiol*, 146 : 105-114, 1997.
- 6) Perlis ML, et al: Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord*, 42 : 209-212, 1997.
- 7) Stark P, et al: A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 46 : 53-58, 1985.
- 8) NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements*, 22 : 1-30, 2005.
- 9) Rudolph U, et al: Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA_A receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov*, 10 : 685-697, 2011.
- 10) Tan KR, et al: Hooked on benzodiazepines: GABA_A receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci*, 34 : 188-197, 2011.



臨床現場で実践する

薬学研究のススメ

研究デザインから論文作成・学会発表まで

東京大学大学院薬学系研究科
医薬品情報学講座 教授

澤田康文 編

●B5判 190頁

●定価(本体2,500円+税)



南山堂

〒113-0034 東京都文京区湯島4-1-11 URL <http://www.nanzando.com>
TEL 03-5689-7855 FAX 03-5689-7857(営業) E-mail eigybu@nanzando.com