

## XV 物質関連障害および嗜癖性障害群

鎮静薬, 睡眠薬, または抗不安薬関連障害群

### 鎮静薬, 睡眠薬, または抗不安薬使用障害・ 中毒・離脱

Sedative-, hypnotic-, or anxiolytic use- disorders, intoxication, and withdrawal

松本俊彦

Key words : 鎮静薬, 睡眠薬, 抗不安薬, ベンゾジアゼピン, 診断

XV

物質関連障害および嗜癖性障害群

#### 1. 概念・定義

##### 1) 鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬とは

鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬とは, ベンゾジアゼピン系およびその近縁薬剤(チエノジアゼピン系[エチゾラム], イミダゾピリジン系[ゾルピデム], シクロピロロン系[ゾピクロン, エズゾピクロン]), あるいは, バルビツレートおよびバルビツレート類似物質(メタカロン, メプロバメート)を指している。これらの薬剤はいずれも中枢神経抑制作用を持っており, 他にも抗てんかん薬, 筋弛緩薬, 麻酔薬, 麻酔補助薬としての適応を兼ね備えているものが多い。これらの薬剤は, 少量かつ比較的短期間の使用でも耐性を生じやすく, 急な中断によりさまざまな程度の離脱を生じるなど, 後述する身体依存を形成しやすい性質がある。また, 同じ中枢神経抑制作用を持つアルコールとの間で交差耐性がある。

中でも, 依存性および健康被害という点で深刻な弊害があるのはバルビツレートであるが, わが国では, フェノバルビタールを含有する合剤「ベゲタミン」の乱用・依存が深刻な問題となっていた。しかし, 2016年12月に同薬の販売が停止となったこともあり, 今後, 問題は収束していることが期待される。その一方で, 現在に至っても, 依然としてわが国の臨床現場で問題であり続けているのが, ベンゾジアゼピン

系薬剤もしくはその近縁物質(以下, 両者をベンゾジアゼピン類と一括)であり, すでに厚生労働省は, 2012年より睡眠薬・抗不安薬を3種以上処方した場合に, 診療報酬上の減算というかたちで多剤処方を制限する対策をとっている。

##### 2) 鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬使用障害

鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬使用障害とは, これらの薬剤を使用することでさまざまな健康被害を生じているにもかかわらず, 依然として薬剤使用が継続している, あるいは, 使用を中止しない状態を総称する診断カテゴリーである。

米国精神医学会診断基準の前バージョンであるDSM-IV-TRまでは, この「使用障害」という診断カテゴリーには, 「乱用」と「依存」という下位分類が存在し, 従来診断における狭義の依存症に当たる薬物の使用様態を「依存」と, そして, 依存症水準に満たないものの, 医学的もしくは社会的弊害を呈する使用様態を「乱用」といったように, 使い分けてきた。しかし, 実際の臨床においては, 乱用と依存の厳密な区別はしばしば難しいこと, さらには, 「依存」が医学的概念であるのに対し, 「乱用」はその国の法的・文化規範からの逸脱といった社会学的要件から構成される概念であり, 両者を単に連続した量的な差異だけでは説明できないことが問題であった。

そのような経緯から, 2013年に公表されたDSM-5では, 従来の「依存」と「乱用」という

Toshihiko Matsumoto: Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 薬物依存研究部

下位分類は廃止され、「使用障害」という広範な診断カテゴリーに一本化されている。従って、この診断名には、鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬の使用に関するさまざまな範囲の使用様態が含まれており、必ずしも従来の意味における狭義の「依存症」と同義ではない点に注意する必要がある。

### 3) 鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬による中毒

中毒とは、これらの薬剤による直接的な薬理作用によって、精神状態や行動に、その人の通常とは異なる変容が生じ、生活機能や社会的機能に支障が生じている状態を指す。

鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬の場合は、通常は、臨床用量を大きく超える量(例：自殺の意図に基づく過量服薬など)によって酩酊状態や運動失調、傾眠、昏睡といった症状を呈することが多い。しかし、人によっては臨床用量範囲内でも不注意や認知機能障害、健忘、さらには一種の奇異反応として衝動性や攻撃性の亢進がみられることもある。

### 4) 鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬による離脱

離脱とは、これらの薬剤の習慣的使用者が突然服薬を中断することによって生じる、さまざまな中枢神経系および自律神経系の症状を総称したものである。中毒は、薬物の直接的な薬理作用によって引き起こされる病態であって、習慣的な薬物使用による個体側の体質変化を前提としないのに対して、離脱の場合、長期間、大量の使用による個体側の体質変化を前提として発症する病態である。

さまざまな鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬の中でも、特に症例数が多いベンゾジアゼピン類の場合、発現頻度が比較的高い離脱症状としては、不眠、不安、焦燥、筋攣縮、けいれん発作などがあり、比較的発現頻度が低い離脱症状としては、離人感、浮遊感、知覚の変容、身体感覚の歪み、傾眠、意識障害、幻聴なども報告されている<sup>1)</sup>。

ベンゾジアゼピン類の離脱症状は、通常、服用中断から2~4週間で消失するが<sup>2)</sup>、一部には年余にわたって持続するという報告もある<sup>1)</sup>。

## 2. 疫 学

わが国には、鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬の使用障害、あるいは中毒や離脱に関する信頼できる疫学データは存在しないが、診断基準に合致する潜在的な患者の裾野は広く、その数も予想以上に多いと推測される。

薬物使用障害の臨床現場では、鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬の乱用・依存は1990年代後半より深刻な問題となっている。全国の有床精神科医療施設で治療を受けた薬物関連精神障害患者を対象とする調査<sup>3)</sup>では、現在、鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬は覚せい剤に次ぐ、わが国第2位の乱用薬物となっている。そうした患者の多くが、乱用薬物であるベンゾジアゼピン類を医療機関から処方という手続きで入手している事実から推測すると、担当医から「使用障害」と認識されなくとも、離脱症状のために中止できずに長期間漫然と服用を続けている患者は、相当数潜在している可能性がある。

また、救命救急センターには、鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬を故意に過量服薬した患者が多数搬送されているが、そのような患者はほぼ全例「使用障害」に該当すると考えてよいであろう。というのも、過量服薬患者は、自傷もしくは自殺の意図という、治療薬本来の目的から逸脱した使用をし、救命救急センターで医学的対応を要するほどの健康被害を生じているからである。

## 3. 病 因

病因として何よりも重要なのは、鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬を経験することである。わが国の場合には、使用障害患者の75%は精神科医療機関から入手し、最初は精神科治療薬としてこれらの薬剤を経験している<sup>3)</sup>。

筆者らが行った、首都圏4カ所の依存症専門医療機関に受診したベンゾジアゼピンなどの睡眠薬・抗不安薬使用障害患者を対象とした調査<sup>4)</sup>では、患者の84%は、一般の精神科にて気分障害や不安障害の治療を受ける過程で、使用障害を発症していることが明らかにされている。しかも、その治療過程では担当医の処方行

動に問題があり、残薬を顧慮しない漫然とした投薬や無診療投薬を繰り返していたり、乱用者間で人気の高いベンゾジアゼピン類(トリアゾラム、フルニトラゼパム、エチゾラム、ゾルピデムなど)を漫然と処方したりしている例が比較的多いことが分かっている。また、精神科治療過程でベンゾジアゼピン類使用障害を発症した患者の約44%が、精神科初診時点ですでにアルコールや市販薬の乱用が存在していたことも明らかにされている<sup>3)</sup>。このことは、潜在する「依存症罹患脆弱性」が看過されていた可能性を示唆する。

しかしその一方で、使用障害罹患脆弱性という患者(個体)側の問題にも注目しておく必要がある。実際、筆者らの研究<sup>3)</sup>によれば、覚せい剤使用障害患者の薬物使用の動機は、「好奇心・快楽の追求」ないしは「友人の誘い」が多かったのに対し、鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬使用障害患者の動機は、「不眠の緩和」「不安の緩和」が多かったという。このことは、鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬使用障害患者の場合、「快感」が報酬となって薬物摂取行動が強化される、という「正の強化」ではなく、「苦痛の消去・緩和」が報酬となる、いわば「負の強化」のパターンをとっていることを示唆する。実際、鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬使用障害患者の大半に、気分障害や不安障害の併存が認められ、精神障害の存在と鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬使用障害の発症との間には極めて密接な関連があるといえるであろう。

#### 4. 病 態

ベンゾジアゼピン系およびその近縁薬剤、あるいは、バルピツレートおよびバルピツレート類似物質は中枢神経系に抑制的に作用する。これらの薬剤の摂取によって中枢神経系の活動が抑制されることで、抗不安効果や催眠効果が発現する。しかし、これらの薬剤を繰り返し投与されていると、恒常性維持のために中枢神経系・自律神経系は次第に薬剤成分の薬理作用に馴化する、神経適応と呼ばれる変化を生じる。それに伴って、当初と同じ効果を得るのに必要

な薬剤量が増加するという現象が生じる。これが耐性である。

中毒とは、これらの薬剤の直接的な薬理作用によって惹起される現象であり、個体側の体質変化を前提としない。摂取された薬剤の血中濃度が比較的低い場合には、皮質の活動が抑制され、その結果、相対的に皮質下活動が亢進し、多幸感、あるいは興奮状態や攻撃的行動を引き起こす。また、血中濃度が比較的高い場合には、皮質下活動まで抑制される結果、協調運動障害、構音障害などの、いわゆる「酩酊状態」を呈し、さらに血中濃度が上昇すると、脳幹機能が抑制されて呼吸抑制を生じ、生命的な危機に瀕することもある。

一方、離脱は、これらの薬剤の直接的な薬理作用によるものではなく、習慣的な摂取によって生じた、個体側の中枢神経系における一種の体質変化を前提としている。鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬の習慣的使用によって耐性を獲得し、次第に大量の薬剤を常習的に使用する時期が一定期間続いた後に、急激に薬剤の投与を中断すると、中枢神経系と自律神経系は反跳性の興奮を呈することがある。これが離脱である。

なお、このように、個体側の中枢神経系・自律神経系に神経適応が生じて耐性を獲得し、中断によって離脱が生じるような体質変化を、「身体依存」と呼ぶ。ただし、注意すべきなのは、身体依存の存在が直ちに、従来診断でいうところの「薬物依存症」を意味しないという点である。実際、ベンゾジアゼピン類は治療用量範囲内でも身体依存を形成することから、治療薬としてこれらの薬剤を服用している患者の多くが急な中断で離脱を体験するが、米国精神医学会のDSM-5には、「こうした患者は、薬物使用障害から除外する」ことが明記されている。むしろ身体依存という現象は、依存性を持つ精神作用物質を一定期間繰り返し投与された生体(特に全ての中枢神経系および自律神経系)にみられる、正常な反応であると理解すべきである。

薬物依存症という病態において本質的な役割を担っているのは、薬物に対する「渴望=精神依存」である。ほ乳類を用いた動物実験におい

て、薬物使用による報酬を体験する際、中脳腹側被蓋野から大脳皮質に投射するドーパミン作動性の報酬系が興奮することが分かっている。そして、繰り返し薬物使用をする中で報酬系が興奮している状態が常態化するようになると、逆に、興奮していない状態においてその個体は「渴望」を自覚し、薬物探索行動をとるようになる。鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬を使用する患者であれば、処方を受ける医師に懇願したり、恫喝したりする、薬剤の使用を巡って家族や周囲の者との衝突を繰り返す、家族に隠れて服用する、複数の医療機関からの処方を受ける、処方箋を偽造するなどの行動として認められるであろう。

## 5. 診断と鑑別診断

### 1) 鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬使用障害の診断と鑑別

鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬では、まず、「その薬剤の使用によって職業的活動や家庭内での責任の遂行に支障が生じている」、そして、「このような弊害がありながらも薬剤の使用が継続している」（この使用継続は意図的なものと不本意なものいずれも含む）という状況があれば、ほぼ自動的に使用障害の診断基準に該当すると考えてよいであろう。

そのことに加えて、以下の症状に該当する数が多くなるほど、使用障害として重症度が上がっていく。

- ・耐性上昇による使用量の顕著な増大
- ・離脱および離脱回避のための薬剤使用
- ・薬剤を入手するために他の社会的活動(仕事や余暇、家庭生活)を著しく犠牲にしている
- ・薬物使用に費やす時間や、薬物の効果から回復する時間の増大
- ・減薬・断薬の試みの失敗
- ・薬剤に対する強い渴望

上記の項目の中で、従来診断における依存症の診断のために重要なのは、「薬剤に対する渴望」「耐性による使用量の増大」「減薬・断薬の試みの失敗」である。なお、DSM-5では、医学的管理下で治療薬として鎮静薬・睡眠薬・抗不

安薬を服用している場合は、この診断から除外することが付記されている。

鑑別すべき病態としては、いわゆる「常用量依存」がある。これは、投薬の根拠となっている第一義的な精神疾患はすでに治癒しているにもかかわらず、減薬や断薬を試みると、苦痛を自覚したり、社会的機能の低下を呈したりするために、薬剤の服用を継続せざるを得ない状態を指す。この病態は渴望(あるいは、それに基づく薬物探索行動)を欠いているという点で、従来診断における狭義の薬物依存症とは峻別されるべき病態であるが、すでに原疾患が治癒しているにもかかわらず、離脱のために断薬・減薬が困難ということであれば、DSM-5の使用障害には該当する。ただし、原疾患の治癒を証明するには断薬下において、一定期間、精神状態を観察する必要があるが、実際の臨床でこれを実行するのは容易ではない。その意味で常用量依存は一種の理念的な病態といえるが、ベンゾジアゼピン類の漫然とした長期投与を戒める上では、有用な臨床概念である。

### 2) 中毒の診断と鑑別

鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬に続発して、意識変容・意識水準低下や健忘、構音障害や協調運動障害、あるいは奇異反応としての衝動性・攻撃性の亢進があり、服薬した薬剤の量とこれらの症状の強度とが整合性がつく状況であれば、診断可能である。もしも服用量に比べて症状の強度があまりにも大きい場合には、アルコールなどの他の中枢神経抑制作用を持つ薬剤による影響、あるいは、解離性障害のような他の精神障害の影響を考慮する必要がある。

### 3) 離脱の診断と鑑別

鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬の中止や使用量の著しい減少から1~5日後に、不眠、不安・焦燥、筋肉の攣縮、けいれん発作などの精神・神経症状が生じた場合には、離脱である可能性が高い。一般にベンゾジアゼピン類による離脱の重症度は、薬剤の血中半減期や投与期間、投与量によって異なっている。ジアゼパムを例にとると、1日服用量10~20mgを1カ月服用していても離脱が起こる可能性はあるものの、重篤

な離脱を呈するには40 mg/日以上<sup>5)</sup>の服用が必要である<sup>5)</sup>。離脱は通常最終服用の2~3日後より発現し、不安、不快気分、明るい光や騒音に対する不耐性、悪心、発汗、筋攣縮などが高

頻度に出現する。けいれん発作は離脱の中でも特に重篤な症状であり、一般にジアゼパム換算で50 mg/日以上<sup>5)</sup>の服用者で生じやすい<sup>5)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Ashton H: Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. Br J Addict 82: 665-671, 1987.
- 2) 石郷岡純: ベンゾジアゼピン系睡眠薬の副作用と処方上の留意点. 臨床精神医学講座 第13巻 睡眠障害(大田龍明, 大川匡子編), p148-158, 中山書店, 1999.
- 3) 松本俊彦, ほか: わが国における最近の鎮静剤(主としてベンゾジアゼピン系薬剤)関連障害の実態と臨床的特徴—覚せい剤関連障害との比較—. 精神神経学雑誌 113: 1184-1198, 2011.
- 4) 松本俊彦, ほか: Benzodiazepines 使用障害の臨床的特徴とその発症の契機となった精神科治療の特徴に関する研究. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 47: 317-330, 2012.
- 5) サドック BJ, ほか: 鎮静薬関連障害, 催眠薬関連障害, または抗不安薬関連障害. カプラン臨床精神医学テキスト 日本語版第3版(井上令一監修), p746-752, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2016.

