

小特集 不眠をともなううつ病の治療 ~新規抗うつ薬 NaSSA の使い方~

2. うつ病治療
~ベンゾジアゼピンの功罪~



松本俊彦*

うつ病治療におけるベンゾジアゼピンの使用は、治療導入期において抗うつ薬の効果発現までの間、睡眠障害や不安、焦燥の緩和に有効である。しかしその一方で、思わぬ精神症状の悪化や病像の複雑化をもたらす可能性があり、また、ベンゾジアゼピンの乱用・依存、あるいは常用量依存といった問題を惹起する危険性もある。そうした弊害を最小限に抑えてベンゾジアゼピンを用いるには、① 短期間の使用にとどめる、② 低力価のベンゾジアゼピンを選択する、③ 短時間作用型を避け、④ 定時薬として処方しない、⑤ 禁酒指導をする、⑥ 乱用者の中で「ブランド化」した薬剤の処方を選べる、といった注意が必要である。

1. ベンゾジアゼピンの依存症と常用量依存

ベンゾジアゼピン (benzodiazepine) 系薬剤は、抗不安作用、催眠作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用を持つ薬剤であり、1960年代以降、世界各国の精神科診療において使用されてきた。ベンゾジアゼピンの特徴は、かつて抗不安薬として用いられた propanediol 誘導体の meprobamate、あるいは、睡眠薬として用いられたバルビツレート (barbiturate) 系やプロムワレリル尿素 (bromvalerylurea) 系の薬剤に比べて、依存性も大量摂取時の危険性も低いという点にある。そのような事情から、わが国ではベンゾジアゼピンは、すべての診療科で広く処方されている。

しかし海外では 1970年代には早くもジアゼパム (diazepam) の乱用・依存が問題化し、わが国でも 1980年代半ば以降、無視できない臨床的課題となってきた。今日、わが国の薬物依存症臨

床の現場では、ベンゾジアゼピンを主とする睡眠薬・抗不安薬は、今や覚せい剤に次いで第2位の乱用薬物となっている。そして驚くべきことに、そうしたベンゾジアゼピン依存症患者の8割以上が、その乱用薬物を「医師からの処方」という、いわば合法的な手続きによって入手している¹⁾。その意味では、医師はベンゾジアゼピンの処方には十分に注意するべきと言えよう。

ベンゾジアゼピンの問題点は、医師の指示通りに服用していれば絶対に大丈夫と言えないところにある。海外では 1980年代より、通常の臨床用量以下 (ジアゼパム換算で 30mg 以下) の範囲であっても長期服用により身体依存が形成され、中止に伴って離脱症状が現れることが気づかれており、常用量依存 (もしくは臨床用量依存) と呼ばれてきた。要するに、既にベンゾジアゼピンの服用を要する状態を脱しているにも関わらず、反跳現象や離脱症状のために服用中止困難となっている事態である²⁾。もちろん、渴望や薬物探索行動

*独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

薬物依存研究部診断治療開発研究室・室長 / 自殺予防総合対策センター・副センター長 (まつもと・としひこ)

—□小特集・不眠をともなうつ病の治療～新規抗うつ薬 NaSSA の使い方～

をとみなわないことから、いわゆる薬物依存症とは区別されるか、患者に不要な薬剤の長期間服用を強いる結果をもたらすという点では、広義の有害事象と見なし得るものである。

2. うつ病治療にベンゾジアゼピンを用いることの功罪と弊害予防策

確かに上述したような依存性の問題はあるが、だからといって、ベンゾジアゼピンを全く処方しない精神科診療というのも現実的とは言えない。例えばうつ病治療の治療導入期において、抗うつ薬の効果発現までの間、ベンゾジアゼピンを一時的に投与することで睡眠障害や不安、焦燥を緩和せざるを得ない場合は少なくない。

とはいえ、うつ病治療において安易にベンゾジアゼピンを用いることが、思わぬ精神症状の悪化や病像の複雑化をもたらす可能性は十分にある。例えば睡眠障害に対して超短時間型のベンゾジアゼピン系睡眠剤を用いた場合、一晩のうちに反跳現象や離脱症状を呈して、早朝の不眠や不安症状を強めてしまうことがある。また、ベンゾジアゼピンの薬理作用が抑うつ症状をマスクしてしまったり、その鎮静効果が精神運動抑制を強めたりして、正確な症状評価を困難にさせることもある。さらに、衝動的なパーソナリティ傾向を持つ患者では、ベンゾジアゼピンが持つ脱抑制作用により、自傷行為や自殺企図、あるいは攻撃的行動を惹起することもある¹⁾。

従って、いかにしてベンゾジアゼピンがもたらす弊害を最小限に抑えて投与するかが、極めて重要となってくる。ベンゾジアゼピンが引き起こすさまざまな弊害を最小限に抑えるには、絶えず以下の点に留意する必要がある。

1) 短期間の使用にとどめる

ベンゾジアゼピンに対する常用量依存は、投与期間6週間以下で離脱症状が出現する危険性は低い一方で、投与期間3カ月を超えると離脱症状出現の危険性がわずかに高まり、8カ月以上になるとかなり高まるという²⁾。従って、可能な限り、最初から短期の使用にとどめることを考慮した治

療計画を立て、患者にもあらかじめそのことを伝えた上でベンゾジアゼピンを処方するようにする。例えば、治療開始後1カ月以内のみベンゾジアゼピンを使用し、後は速やかに漸減していき、最終的に完全に中止することを目標とするのが理想的であろう。

2) 低力価のベンゾジアゼピンを選択する

ベンゾジアゼピンの離脱症状は、高力価の薬剤ほど生じやすい。従って、長期使用が避けられない場合には、なるべく低力価のベンゾジアゼピン系薬剤を用いる。もしも既に高力価のベンゾジアゼピンを処方している場合には、低力価・長時間作用型の薬剤に変更し、中止しやすい状態を準備する。

3) 短時間作用型を避け、必要最小量の処方とする

ベンゾジアゼピンの離脱症状は、血中半減期が短い薬剤ほど、そして、同じ薬剤でも投与量が多いほど、そして投与期間が長いほど生じやすい。従って、患者が効果の発現や消失を自覚しやすい短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤は極力用いないことが重要である。ただし、高齢者の場合には、中・長時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤は口中のふらつきや記憶障害などの弊害をもたらす危険性がある。

4) 定時薬として処方しない

臨床現場でしばしば見られるのは、その効果が検証されることのないまま、定時薬として漫然とベンゾジアゼピンが処方されている事態である。既に治療上の主力薬剤となっていないにも関わらず、継続的に服用していれば、やがては常用量依存を呈し、服用を中止することが困難となる。そこで、発作時頓服のような間歇的かつ不定期にベンゾジアゼピンを服用させることで、あらかじめ中止しやすい状況にしておくわけである。ただし、パニック障害で予期不安が強い患者、衝動的な患者に頓用薬だけで対応すると、却って過量服薬や乱用・依存を招く危険性があることから、この限りではない。

NaSSA : Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (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)

5) 禁酒指導をする

ベンゾジアゼピンとアルコールの間には交差耐性があり、両者を併用している者では依存の進行が速いことが確認されており、アルコール自体が不安障害を悪化させる可能性がある。ベンゾジアゼピン処方にあたっては、患者の飲酒習慣を確認した上で治療中の禁酒を指示し、禁酒困難症例に対しては投与を控える。

6) 乱用者間で「ブランド化」した薬剤の処方避ける

ベンゾジアゼピン乱用者に見られる特徴的な行動の一つは、医師に特定の薬剤名を指摘して処方を求めるということである。このような患者に遭遇した場合、複数の医療機関からベンゾジアゼピンの処方を受けていないかどうか、前回処方した日数よりも早い時期に再受診し、本来であれば、残薬の存在が想定されるにも関わらず、処方を求めているか(フライング処方)、といった点に注意しなければならない。

乱用者に好まれる薬剤には、上述した高力価、短時間作用型といった薬理学的特徴のほかに、乱用者間における一種の「ブランド」というものも影響している。そのような薬剤の中には、一般に非ベンゾジアゼピン系とされている thienodiazepine 系や cyclopyrrolone 系薬剤といった、ベンゾジアゼピン近縁薬剤も含まれている点に注意が必要である。ベンゾジアゼピンの処方にあたっては、そうした薬剤を避ける工夫も必要かもしれない。表1は、薬剤ごとの乱用患者数ランキングを示したものであるが、flunitrazepam, triazolam, etizolam, zolpidem, nimetazepamなどは、まさにそのような「ブランド化」されている薬剤である。

3. おわりに

既に1990年代初頭より、ベンゾジアゼピンの長期服用を要する不安が持続している患者、あるいは、治療開始当初より乱用・依存の問題が危惧され、ベンゾジアゼピンの処方がためられる患者に対しては、抗不安薬の代わりに、5-HT_{1A}受容体作動性抗不安薬であるタンドスピロン (tandospirone) を使用したり、睡眠薬の代わりに、鎮静・催眠作用が強い抗うつ薬である、トラゾドン

2. うつ病治療～ベンゾジアゼピンの功罪～□

表1 乱用患者数の多いベンゾジアゼピン系およびその近縁薬剤の種類

ベンゾジアゼピン乱用・依存患者の乱用薬物 2010年「全国精神科医療施設における薬物関連障害患者の実態」に関する研究より、薬剤ごとの乱用患者数ランキングを示した。

Flunitrazepam, triazolam, etizolam, zolpidem は毎年上位にあがっている。

薬剤の一般名	乱用患者数 [N = 139; 複数回答あり]
flunitrazepam	69人 (49.6%)
triazolam	45人 (32.4%)
etizolam	44人 (31.7%)
zolpidem	37人 (26.6%)
brotizolam	21人 (15.1%)
bromazepam	20人 (14.4%)
nimetazepam	15人 (10.8%)
alprazolam	14人 (10.1%)
nitrazepam	13人 (9.4%)
diazepam	12人 (8.6%)
quazepam	8人 (5.8%)
estazolam	7人 (5.0%)
cloxazolam	6人 (4.3%)
lorazepam	6人 (4.3%)

(文献1より一部改変)

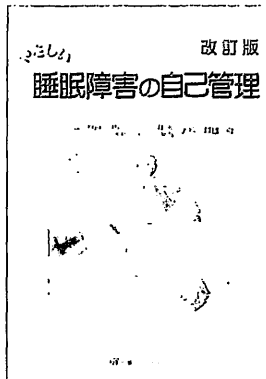
(trazodone) やミアンセリン (mianserin) を使用する方法が推奨されてきた⁷⁾。最近では、同様の理由から、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant: NaSSA) であるミルタザピン (mirtazapine) も使用されることが多い。

こうした努力は非常に意義ある対策であるが、それ以上に重要な二つのポイントに触れて本稿の結びとしたい。一つは、過去に物質乱用・依存の既往のある患者、あるいは衝動的なパーソナリティ傾向を有する患者を見逃さずに、病態に合った投薬をすることである。もう一つは、不安や不眠といった訴えの背景にある心理社会的ストレスの原因を絶えず考え、薬物療法によって症状を緩和しつつも、その背景にある問題の根本的な解決のための助言や生活指導を怠らないことである。

— 回小特集・不眠をとまなううつ病の治療 ～新規抗うつ薬 NaSSA の使い方～

文 献

- 1) 松本俊彦：薬物依存臨床から見えてくる精神科薬物療法の課題—「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」の結果より—。精神科治療学 27：71-79, 2012.
- 2) Lader M, Petursson H: Benzodiazepine derivatives, side effect and dangers. Biol Psychiatry 16：1195-1201, 1981.
- 3) 井澤志名野, 早川達郎, 和田 清：ベンゾジアゼピン系薬物の使用原則と臨床用量依存の診断と治療。アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン しほう。東京 p 207-222, 2003
- 4) The Royal College of Psychiatrists：CR59. Benzodiazepines：risks, benefits and dependence A re-evaluation. Council Report CR59 January 1997. Royal College of Psychiatrists, London 1997.
- 5) O'brien CP：Benzodiazepine use, abuse, and dependence. J Clin Psychiatry 66 (Suppl 2)：28-33, 2005.
- 6) Rickels K, Case WG, Downing RW, et al：Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA 250：767-771, 1983.
- 7) 村崎光邦, 杉山健志, 石郷岡 純ほか：ベンゾジアゼピン系薬物常用量依存について—その1：北里大学東病院精神神経科外来における実態調査。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「薬物依存の発生機序と臨床および治療に関する研究」。平成2年度研究成果報告書。p.13-19, 1991.



やさしい 睡眠障害の自己管理

国立精神・神経センター名誉総長/大熊クリニック院長 大熊 輝雄 著

A4判 68頁 定価 1,785円 (本体 1,700円 + 税 5%) 送料実費
ISBN978-4-7532-2359-6 C0047

おもな内容

I. 睡眠障害の基礎知識

- (1) 睡眠障害は現代的な問題です
- (2) 睡眠とは？
- (3) 睡眠時間—何時間眠ればよいか
- (4) 睡眠不足の症状 (睡眠不足症候群)
- (5) 睡眠障害
- (6) 不眠治療の一般的な方針

II. 不眠症以外の各種の睡眠障害

- (1) 睡眠関連呼吸障害 (睡眠時無呼吸症候群)
- (2) 中枢性過眠症
- (3) 概日リズム睡眠障害
- (4) 睡眠時随伴症 (パラソムニア)
- (5) 睡眠関連運動障害
- (6) 高齢者の睡眠障害とその対策

III. 不眠症の自己管理法

- (1) 睡眠衛生—よい睡眠を得るための摂生法 (養生法)
- (2) 寝つきをよくする方法
- (3) 睡眠環境のチェック
- (4) 睡眠中の発汗
- (5) 夜更かし朝寝坊を治す方法
- (6) さわやかに目覚める方法
- (7) 昼寝の仕方
- (8) 週末の睡眠のとり方
- (9) なし崩し睡眠 (分割睡眠) でよいか
- (10) 受験生の睡眠対策
- (11) 自動車運転時の眠気対策
- (12) 睡眠薬の種類
- (13) 睡眠薬の使い方とやめ方
- (14) 睡眠薬の副作用
- (15) 睡眠薬の実際の飲み方

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル 電話 03(3285)7681(代) FAX 03(3285)8369

http://www.ikyaku-j.com/ 書籍・雑誌バックナンバー検索、ご注文などはインターネットホームページからが便利です。