

《知らないではすまされない！ 睡眠薬・抗不安薬使用における問題点》

4 多剤併用の問題

稲田 健*
いな だ けん

ポイント

- ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬剤の多剤併用は、作用機序から考えて不合理である。
- BZ 系薬剤は多剤併用しても効果は増強しない。
- BZ 系薬剤は併用すると高用量となり、副作用のリスクが増加する。
- BZ 系薬剤は併用すると相互作用のリスクが増加する。
- BZ 系薬剤の多剤併用は行うべきではない。

キーワード ベンゾジアゼピン, 多剤併用, 依存, 副作用

*東京女子医科大学医学部 精神医学講座

日本には、たくさんのベンゾジアゼピン (benzodiazepine : BZ) 系薬剤があるが、これらの作用機序、効果と副作用は共通している。近年では、化学構造としては BZ 骨格を有さない非 BZ 系薬剤とよばれるものも存在するが、作用機序からは同種同効である。同種同効薬である BZ 系薬剤の多剤併用は、理論的に不合理であるにもかかわらず、実際には広く行われており、海外との比較においても、日本の BZ 系薬剤の処方量が多いことが指摘されている。本稿ではこの問題についてまとめる。

◎多剤併用の現状

以前より日本においては、BZ 系薬剤の処方量が多いことが指摘されており、厚生労働省はその実態に関する研究報告を公表している¹⁾。この報告のうち、診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究は、健康保険組合加入者およびその家族計約 33 万人の診療報酬データより、2005～2009 年の 4 月 1 日～6 月 30 日までの間に「抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬のい

ずれかを処方された者」を抽出し分析された。この分析による、2005～2009 年の、抗不安薬、睡眠薬の処方推移は図 1 の通りである。2009 年の処方では抗不安薬の単剤処方率は 83.6%、2 剤処方率は 14.5%、3 剤以上の処方率は 1.9%であった。睡眠薬の単剤処方率は 72.7%、2 剤処方率は 21.2%、3 剤以上の処方率は 6.1%であった。2005 年と比較し、抗不安薬では 2 剤以上の処方率が減少して単剤の処方率が増加した。睡眠薬では単剤での処方率がわずかに減少し、2 剤での処方率が微増していた。

◎多剤併用の問題点

同種同効薬の多剤併用が問題であることは、BZ 系薬剤に限ったことではなく、精神科領域に限ったことではない。一般に、降圧薬を処方するときに、カルシウム拮抗薬を複数併用することは推奨されない。カルシウム拮抗薬でコントロール不良なときには、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) や β 遮断薬、利尿薬など作用機序の異なる薬剤を併用することはあっても、同じ作用機序のものを併用することは推奨されない。こ

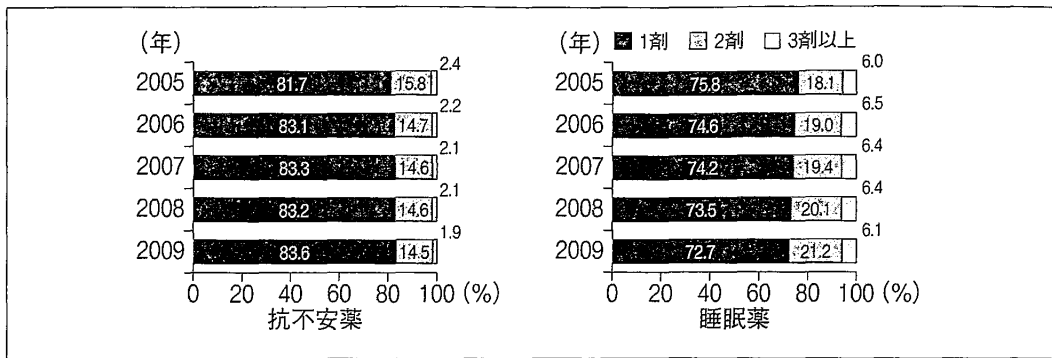


図 1 2005～2009 年における処方薬剤数

(三島和夫：診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究，中川敦夫：厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」平成 22 年度総括・分担研究報告書，pp15-31，2011¹⁾より引用)

表 1 多剤併用が推奨されない理由

- 作用機序から考えて不合理である。
多剤併用によって効果が増すというエビデンスはない。
多剤併用しても効果は増強しない。
- 多剤併用すると高用量となる。
高用量となると副作用が増加する。
- 多剤併用すると相互作用の問題が増加する。
- 効果判定が困難となる。

のような考え方は，医師の常識といってもよいほどであるのに，BZ 系薬剤については，不思議なほどに併用が行われている。

多剤併用が推奨されない理由は表 1 のようなものが指摘されている。これらについて以下に述べる。

1. BZ 系薬剤の作用機序

BZ 系薬剤とは，BZ 受容体に作用する薬剤の総称である。化学構造としては BZ 構造を持たないもの非 BZ 系薬剤（ゾピクロンやゾルピデムなど）もあるが，作用機序は同様である。

BZ 系薬剤，非 BZ 系薬剤ともに，脳内の γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid: GABA)-BZ-Cl⁻チャンネル複合体の BZ 受容体に結合し，作動薬として作用する。

GABA-BZ-Cl⁻チャンネル複合体に GABA が結合すると，Cl⁻チャンネルが開き，細胞内へ Cl⁻が流入，神経系に対しては抑制的に作用する。BZ 系薬剤が BZ 受容体に結合すると，Cl⁻チャンネルの開閉頻度はより増加し，GABA 系の活性が高まる，つまり中枢神経系の抑制作用は増強

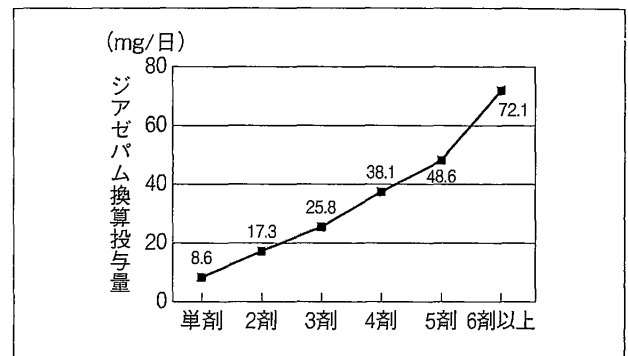


図 2 抗不安薬，睡眠薬の剤数の合計とジアゼパム換算投与量

される^{2,3)}。BZ 系薬剤は GABA 系を介した作用しかなく，大量服薬しても BZ 受容体が飽和されればそれまでの効果しかないので，きわめて安全性が高い。この安全性の高さは，逆にいえば，一定以上の用量であれば効果は頭打ちになるということである。

高用量を服用した場合，代謝遅延が生じ，作用が長時間にわたって続くことはあるが，作用が強力になるということはない。つまり，多く服用すると，深く眠れるわけではなく，眠い状態が翌日になってもだらだらと続くに過ぎない。

2. 多剤併用になると高用量となる

前述の厚生労働省からの報告¹⁾では，診療録データなどを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究も行われている。日本の 3カ所の私立精神科病院において 2010 年 3 月 31 日の時点での薬歴に関する電子データを利用して，抗不安薬，睡眠薬を処方された全患者 3,257 名について調査がな

された。この研究で、抗不安薬、睡眠薬を、ジアゼパムを力価換算基準薬として換算すると、図2のように、処方剤数が増加するに従って、ジアゼパム換算投与量は増加していた。

3. 薬の副作用は量が多くなればなるほど生じやすい

BZ系薬剤は共通して、持ちこし効果、記憶障害、筋弛緩作用によるふらつきと転倒、依存性などの副作用を生じる。抗不安や鎮静・催眠効果が高用量でも頭打ちとなるのに対して、これらの副作用の多くは用量依存的である。つまり、一定量以上のBZ系薬剤を投与すると、効果は得られずに副作用が目立つ状態となる。

4. BZ系薬剤依存と多剤併用

BZ系薬剤依存の特徴は、服薬したいと感じる渴望感は少ないが、不安感などの離脱症状を生じるために中止が困難となる点である。依存形成のリスク因子としては、長期間の服用、高用量の服用、多剤併用などが指摘されており、少量、短期間の使用にとどめることがもっとも重要な対策となる。

BZ系薬剤依存の危険因子として、高用量は直接の因子ではない。依存を形成するのは長期間の使用が最大のリスク因子である。長期使用すると、依存が形成され、依存が形成されると、薬剤の減量・中止時に離脱症状を生じる。離脱症状のために、中止が困難となり、さらに長期使用となる。どの程度の期間で依存形成されるのかについては、個体差が大きい⁴⁾が、Rickelsらの報告⁴⁾からはBZ系薬剤内服が8ヵ月以内の場合は5%、8ヵ月以上では43%に中断時の離脱症状が出現し、身体依存の形成には時間経過が関与することを明らかにしている。長期使用の要因としては、高用量使用、多剤併用があげられる⁵⁾。多剤併用は必然的に高用量になり、高用量からの中止は離脱症状を生じやすいことから、長期使用となりやすい。

5. 併用すると相互作用のリスクが増す

BZ系薬剤の代謝経路はさまざまである。肝臓のチトクロームP450によって代謝されるものも、酵素誘導するものも阻害するものも存在する。これらの薬剤を併用すれば、薬物代謝相互作用を生

表2 BZ系薬剤の多剤併用を避けるために

- ① 単剤で用いる。
- ② 効果不十分などときには併用ではなく切り替える。
- ③ 代替療法を考慮する。
- ④ 代替療法を持たない場合は、専門医へ紹介する。

じる危険性は高くなる。

◎多剤併用を脱却するために

以上のようにBZ系薬剤を多剤併用することを推奨できないが、実臨床では多用されている。その理由を思いつくままに挙げてみると、①短時間型と長時間型の併用は正しいと考えている、②複数を併用することでよりよい効果が得られると考えている、③他の手段が思いつかない、④抗うつ薬や抗精神病薬を使用する自信がないなどが考えられる。

上記①、②の考え方が適切でないことは、前項で述べた。BZ系薬剤を使用するときには、「単剤で用いる」「漸増し極量になっても効果が不十分などときには、併用ではなく切り替える」ということをすべきであるし、「切り替えてもよい治療効果が得られないときには、代替療法を考える」べきである。代替療法としては、認知行動療法やリラクゼーション法などの非薬物療法や、抗うつ薬や抗精神病薬を用いた薬物療法が考えられる。BZ系薬剤は、精神科の専門医だけではなく、幅広い診療科において処方されていることを考慮すれば、これらの専門知識を持たない場合には、多剤併用の必要があると思われるときには、「知識のある専門医に紹介する」ことが最善の策である(表2)。

まとめ

BZ系薬剤の多剤併用の問題について述べた。BZ系薬剤の多剤併用は、理論上不合理であり、副作用リスクは増大することから行うべきではない。

文 献

- 1) 三島和夫：診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究. 中川敦夫：厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」平成22年度総括・分担研究報告書. pp15-31, 2011
- 2) 稲田 健, 鈴木映二, 宮岡 等：ベンゾジアセピン受容体. 樋口輝彦, 神庭重信, 染矢俊幸, 他編：KEYWORD精神 第3版. pp224-225, 先端医学社, 2003
- 3) Polc P, Bonetti EP, Schaffner R, et al : A three-state model of the benzodiazepine receptor explains the

interactions between the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788, benzodiazepine tranquilizers, beta-carbolines and phenobarbitone. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 321 : 260-264, 1982

- 4) Rickels K, Case WG, Downing RW, et al : Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA 250 : 767-771, 1983
- 5) O'Connor KP, Marchand A, Belanger L, et al : Psychological distress and adaptational problems associated with benzodiazepine withdrawal and outcome : a replication. Addict Behav 29 : 583-593, 2004

病院のBCP

災害時の医療継続のために

著：佐々木 勝（都立広尾病院 院長）

リアルタイムに刻々と変化する医療需要にどう応えるのか？

災害時の資源制約された状況下で、どのようなBCPを策定すれば診療を継続し、地域住民の安全安心を守れるだろうか。刻々と変化する医療需要、リアルタイムの限られた資源、災害時というリスク下でどのように判断し行動したらよいのだろうか。

病院が災害時にリスクを管理し、医療継続するためのBCP策定テキスト出来。

主要目次

- | | |
|------------------------|-----------------------------------|
| BCPとは | 2. BIA (business impact analysis) |
| 何故BCPは災害対応に用いられるのか | 3. Surge Capacity |
| 病院のBCPの特徴 | 4. 初動体制とBCP |
| BCP策定過程 | 5. 被害想定 |
| BCPの訓練 | 6. 検証とトレーニング、特にコンフリクトゲーム |
| 訓練研修スケジュール実例、BCPからBCMへ | 7. 資源不足下のトリアージへの意識改革 |
| A. テーマと基礎知識 | 8. まとめ |
| B. プロファイリング | 9. 参考文献 |
| 1. 二次元展開法, 多次元展開法 | 10. 索引 |



B5判 62頁
定価 本体価格1,900円+税
ISBN978-4-88002-746-3



株式会社 新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8
TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895

<http://www.shinkoh-igaku.jp>
e-mail: info@shinkoh-igaku.jp