

《臨床に差がつく！ 睡眠薬・抗不安薬の適正な使用方法》

4 抗不安薬の適切な使用方法

長田 賢一*
おさ だ けん いち

渡邊 高志*
わた なべ たか し

田口 篤*
た ぐち あつし

芳賀 俊明*
は が とし あき

武藤 亜矢*
む どう あ や

牛谷 真由美*
うし たに ま ゆ み

柳田 拓洋*
やなぎ た たく よう

中野 三穂*
なか の み ほ

貴家 康男*
ざす が やす お

山口 登*
やま ぐち のぼる



- 海外のガイドラインでは、ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬剤は、不眠に対しては14日まで、不安に対しても30日まで使用、それ以上の使用は避けなければならないとしている。
- 2010年に国際麻薬統制委員会は、アジア全体では10年前と比較するとBZ系薬剤の使用量は減少していたが、日本は増加していた。日本で使用量が多い理由として、不適切な処方とそれに伴う乱用が関係しているのではないかと指摘された。
- BZ系薬剤による副作用としては、筋弛緩作用、常用量依存、離脱症候群、せん妄、長期投与による認知機能の低下があり、特に高齢者の使用はなるべく避けるべきである。
- わが国では、道路交通法が改正され、BZ系薬剤を服用した後での自動車の運転をし、事故をした場合は、刑罰が重くなるため、処方時には十分なインフォームド・コンセントが必要である。



ベンゾジアゼピン (BZ), SNRI, 常用量依存, 離脱症候群, 認知機能障害

*聖マリアンナ医科大学 神経精神科学教室

●欧米と日本における抗不安薬の位置付け

欧米での不安障害に対する薬物療法は、1960年代はベンゾジアゼピン (BZ) 系薬剤が中心となっていた。しかし、抗うつ薬のなかでも副作用の少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が登場した1990年代には、不安に対してもSSRIが主たる薬剤としてガイドラインで推奨されるようになった。BZ系薬剤が使用されなくなったのは、SSRIの登場によると思われるが、これは、実はあまり知られていないが、この背景には英国での集団訴訟問題があった。

1980年代にはBZ系薬剤の依存性のリスクがみつかった。そして、英国にて14,000人の患者と1,800の法律事務所による史上最大の集団訴訟

が引き起こされた。主張は、メーカーはBZ系薬剤の依存性の可能性を知っていたが、意図的に医師に対してこの情報を差し控えたというものであった。同時に、117の一般開業医と50の保健当局について、BZ系薬剤依存症と離脱症候群といった有害な副作用についての損害賠償を患者から起こされた。これは、医師側が十分な説明を患者側に行っていないかたことに対しての問題であった。その後、医師がBZ系薬剤で治療を開始する前に、依存性と離脱症候群についての危険性について適切な警告をし、患者が同意書に署名するよう求める流れを作った¹⁾。医薬品製造者に対する訴訟については、コンサルタントの精神科医、専門家証人は利害の対立があり、訴訟は取り下げられたため判決に至らなかった。

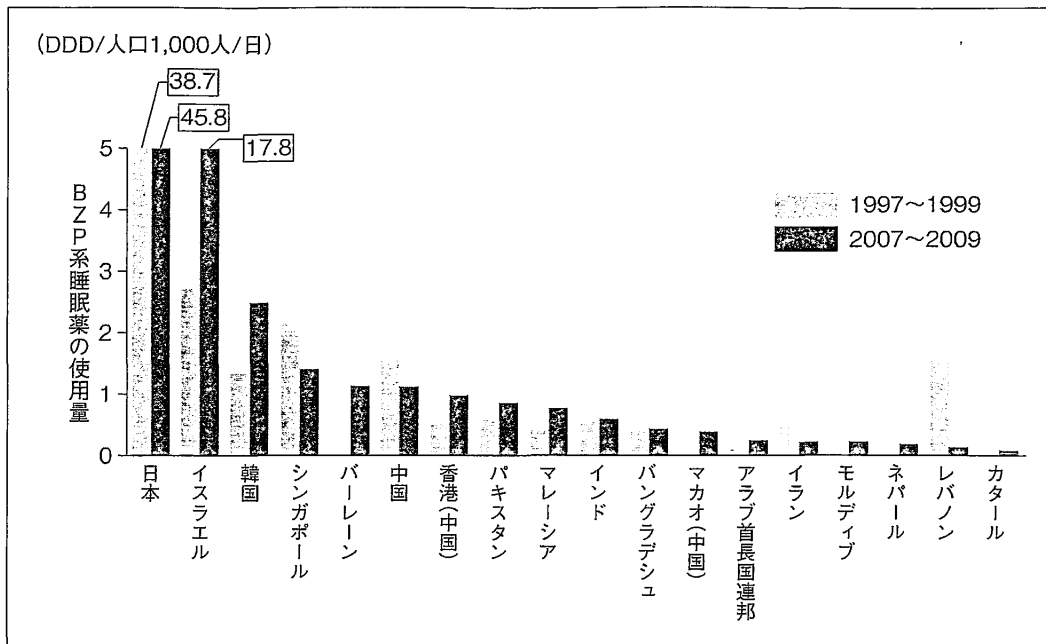


図 国際麻薬統制委員会の調査によるベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用量 (国別)

ベンゾジアゼピン (BZP) 系睡眠薬の使用量を人口1,000人1日当たりのDDDで集計した。

DDD (Defined Daily Dose) : 成人の仮想平均1日量

例) トリアゾラム : 0.25 mg, プロチゾラム : 0.25 mg, フルニトラゼパム : 1.00 mg

(Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs : Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes, Reports published by the International Narcotics Control Board, 2010²⁾より引用して改変)

その後、各国はガイドラインとさらに法律の整備を行い、薬物の乱用に対するための向精神薬に関する条約に批准し、同様の法律を有しており、日本では「麻薬及び向精神薬取締法」が、BZ系薬剤を含めた乱用の懸念のある薬物を定めた。

1990年代に入ってSSRIがうつ病のみならず各種不安障害の適応拡大し、薬物療法の中心になると、SSRIの導入に伴ってどの国でも急激にBZ系の抗不安薬の処方量が減少していった。これに対してわが国では、依然として先進国の中では突出したBZ系の抗不安薬の処方件数が続いており、SSRIの導入後も処方量が減っていない。

2010年に国際麻薬統制委員会は、日本でのBZ系薬剤の消費量の多さの原因に、医師による不適切な処方とそれに伴う乱用が関係していると指摘した²⁾。図はアジアの国別のBZ系薬剤使用量を示している。アジアの中で日本は飛びぬけて使用量が多く、地域別でもっとも使用量が多いヨーロッパの平均 (人口1,000人あたり22人) よりも多かった。しかも、アジア全体では10年前と比較す

るとBZ系薬剤使用量は減少していたが、日本は、人口1,000人あたり38.7から45.8と増加していた。2010年には精神医療に関する4学会が、不適切な処方、とりわけ多剤大量処方や過量服薬の処方に対して、適正使用するよう指導を行った。

英国国立医療技術評価機構 (NICE) の2011年の不安障害に関するガイドラインでは、全般性不安障害 (generalized anxiety disorder : GAD) の治療で、短期的な対策を除きBZ系薬剤は用いられない³⁾。パニック障害では、鎮静抗ヒスタミン薬や抗精神病薬、また長期間のBZ系薬剤の投薬は良好な結果をもたらさないため推奨されない。これらの疾患に対して、長期間の有効性があるのは抗うつ薬のみであるとしている³⁾。

1996年には、世界保健機関は、BZ系薬剤の使用を30日までにすべきとしている⁴⁾。その他の欧米各国の処方規制ガイドラインでも、不眠に対しては14日まで、不安に対しても30日までの使用、それ以上の使用は避けなければならないとしている。その理由は、耐性と身体的依存が急速に

形成され、6週間以上の使用後には、反跳性不安（リバウンド不安）を含む離脱症状を生じさせるためであるとしている^{4,5)}。

抗うつ薬には、投与直後から自殺の危険性のある賦活症候群の危険性があることは、数年前にマスコミが報道しセンセーショナルな問題となった。しかし、BZ系薬剤でも自殺を増加させる可能性があることはほとんど知られていない。世界保健機関は、BZ系薬剤は自殺を増加させるため慎重に監視し、自殺の恐れ、物質依存、うつ病、不安に対しては特別な注意が必要であり、処方するとしても数日から数週間までとしている。飼育されたニホンザルに発生する自傷行為に対して、BZ系薬剤のジアゼパムの投与では、半数で傷の数が減り、半数では増えた⁶⁾。BZ系薬剤の薬剤が不安障害を悪化させている可能性がある。

英国の指針では不安・焦燥の強い症例に短期に限って使用すべきとしている。抗うつ薬の効果が発現してくるまでの治療初期の数日間の症状改善や、SSRIなどの投与初期にみられる不安や焦燥などの対応に限定すべきとしている。さらに英国の指針では、うつ病患者でも衝動性の強い症例にBZ系薬剤を処方すると、自殺企図を誘発するリスクがあると注意を喚起している。

アメリカ精神医学会（APA）の治療ガイドラインでは、不安障害スペクトラムに属する疾患に対して、BZ系薬剤ではなく、SSRIが推奨されている⁷⁾。海外ではパニック障害、全般性不安障害、社交不安障害、恐怖症性障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）に対して適応を有するSSRIも多い。これらの不安障害スペクトラムの治療の中心はSSRIであり、BZ系薬剤はSSRIの効果が現れるまでの併用薬や頓服薬として用いるという考え方が主流である。

●筋弛緩作用による副作用

BZ系薬剤服用によって眠気や注意・集中力の低下が起こりうる。これらの副作用はこの種の薬物を投与された患者がもっとも気にすることの多い副作用であり、服薬自己中止の大きな原因と

なっている。

筋弛緩作用によるふらつき、転倒は、高齢者や身体障害を有する患者では特に注意が必要である。呼吸抑制も注意すべき副作用である。基盤に慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの呼吸器疾患を有する患者へ投与する場合や、不安・焦燥に対する急速な鎮静やけいれん発作の治療目的で緊急の経静脈的投与を行う場合は、十分な注意が必要である。上記のような副作用に関しては、内服で用いる場合、投与開始や投与量増加の早期（1週間以内）に出現しやすく、それ以降は薬物に慣れて減弱することもある。

特に高齢者にBZ系薬剤を処方する場合は、転倒のリスクが高く、転倒後、骨折などを合併すると治療がさらに困難になるだけでなく、ADLの低下、訴訟問題に発展することもあるので、十分注意を要する。

●常用量依存

1960年代には、BZ系薬剤を中止する際に、高用量で用いられた場合に離脱症状が生じることが報告されたが、1980年代からHallstroms⁸⁾、Bustoら⁹⁾によって治療用量でも生じることがわかった。あまり注目されていない副作用であったが、臨床用量依存（常用量依存）である。つまり、常用量のBZ系薬剤を継続使用している間に依存が形成されてしまう。医師の処方量に問題はなく、患者の服用の仕方にも問題のない状況で依存が生じるため厄介であるが、わが国ではまだ十分認識されておらず、実態が明らかでない点も多い。高齢者に比較的好くみられるという指摘もある。

常用量でも依存性が生じるため、なかなか離脱できなくなること、認知機能が低下するために転倒や交通事故などのリスクが高まることが報告されている。また、年余にわたり投与が継続されている場合、「何となくだるい」という状態が続くことがある。うつ病の症状だと思われていた、この倦怠感が、BZ系薬剤の投与中止により改善される場合も少なくない。このような理由からBZ系薬剤の漫然とした長期投与は避けなければならない。

◎離脱症候群

BZ系薬剤は、常用により耐性が生じる。このため薬剤を追加することで多剤処方となり、高用量の服用が継続された場合の突然の断薬は、激しい離脱症状のため危険となる。

BZ系薬剤の半減期の短い薬剤ほど依存性が高くなり、症状発現率40%との報告もある。高齢者ほど出現頻度が高く、また4ヵ月以上の長期服用時に出現することが多い。半減期の長短にかかわらず常用量でも依存やリバウンドを生じる可能性が最近知られるようになった。

離脱症状には、軽微な症状（50%に出現）としては、不安の増強、不眠症、動悸、易刺激性、焦燥、振戦、胃腸障害、持続的な耳鳴り、不随意筋けいれん、知覚障害が生じる⁴⁾。重篤な症状（20%に出現）としては、記憶障害、見当識障害、錯乱、幻覚、妄想、けいれん発作、離人感、運動知覚の異常などがある。概して、半減期の短い薬剤に離脱症状が生じやすい⁴⁾。また元の疾患との区別は困難である⁴⁾。

BZ系薬剤や抗うつ薬は、アシュトンにより、これらの離脱症状は長期間にわたる傾向があるため、激しい離脱症状を避けるために、ジアゼパムのような低力価で長時間作用型の薬剤に等価換算で置換し、個々の状態に対応しながら1~2週間ごとに、あるいはそれよりも遅く、以前より10%減らすといった、長ければ半年以上かけて徐々に漸減する方法が推奨されている⁴⁾。

◎せん妄

医師側としてもっとも厄介なBZ系薬剤の副作用がせん妄である。高齢者の場合はせん妄と認知症との鑑別が困難な場合も多くあり、臨床現場では、認知症として診断され、片付けられてしまっていることが非常に多いと思われる。特に非ベンゾジアゼピン系薬は、BZ系薬剤と違い、せん妄、認知機能低下を起こさないと勘違いされていることが多いことは、大変疎ましい現実である。

また、非ベンゾジアゼピン系薬剤はBZ系薬剤

よりもせん妄、認知機能低下が軽度であり、専門医でも丹念に診断しないと認知症と誤診されやすいことが多い。しかし、せん妄を診断せずに放置されると管理が困難になり、家族、医療スタッフの疲労困憊が進むだけでなく、さらに認知機能の低下を引き起こし不可逆的な変化を引き起こす。まずは、せん妄を疑うことから初めて、経時的臨床症状の変化と処方薬との検討をすることが非常に重要だと考える。また、メラトニン受容体アゴニストのみは、せん妄を引き起こす可能性が少ないといえる。

◎BZ系薬剤長期投与による影響

米国食品医薬品局（FDA）は、BZ系薬剤の長期使用を承認していない。BZ系薬剤の長期的悪影響には、精神的、身体的健康の一般的な劣化があり、時間とともに増加する傾向にある。誰もがではないが、長期使用では問題が発生することが多い。副作用には認知障害だけでなく、情動と行動の問題、混乱の感情、建設的思考困難、性欲減退、広場恐怖症と社会恐怖の損失、不安や抑うつ増加、楽しみの追及と利益への関心の喪失、感情や経験の表現喪失がある^{10,11)}。さらに、自己と環境との関係の認識の変化が発生する可能性がある¹¹⁾。

BZ系薬剤の長期使用によって認知機能が低下するというメタアナリシスがある¹²⁾。高齢者の長期間のBZ系薬剤の使用は、認知機能を低下させる可能性があり、不可逆的な変化であるとの報告¹³⁾もあり、リスクを考えると、高齢者にはBZ系薬剤の長期間使用は避けるべきである。

◎その他の注意する点

またBZ系薬剤はうつ病の身体症状をある程度改善させるため、逆にうつ状態をマスクしてしまうという問題点もあげられる。BZ系薬剤服用者の3割近くがうつ病またはうつ状態であるとの報告がある¹⁴⁾。うつ病患者の多くは内科を中心とした精神科・心療内科以外を受診することも報告さ

文 献

れている¹⁵⁾。日常診療において、さまざまな身体症状を呈し、身体疾患の精査を行っても問題がないにもかかわらず訴えが多い場合などは、その背景にうつ病の存在を念頭におくことも大切である。

またアルコールや何らかの物質依存や境界性人格障害の患者はBZ系薬剤の依存が起こりやすいため注意が必要である。SSRI、BZ系薬剤の特徴をふまえて、認知行動療法などの併用も考慮しBZ系薬剤の漫然とした長期の使用を避けることが望まれる。

抗うつ薬とBZ系薬剤の療法を服用しており両方とも断薬する場合、先にBZ系薬剤の断薬を終了させ、その後、期間を1ヵ月あけることが推奨される。抗うつ薬を先に断薬するとその後BZ系薬剤が止めにくくなり、BZ系薬剤の依存症を形成してしまうことがある。

BZ系薬剤に依存形成した患者からBZ系薬剤を止めさせるのは、十分説明し本人がその意味を理解し、本人が相当な覚悟がないと成功しないことが多い。その際に、不眠症に対する認知行動療法の併用が有効なことが多いとの報告もある。

●今後注意すべき点

わが国では、道路交通法の改正が予定されており、BZ系薬剤を服用した後での自動車の運転をし、事故をした場合は、刑罰が重くなる。睡眠導入剤を服用した翌日であっても自動車の運転はしてはいけないのは意外に知られていない。また尿検査にてBZ系薬剤を服用していたかを検査することも頻回になる可能性がある。

医師がBZ系薬剤を処方する場合には、患者に自動車の運転など、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意しなければならない。また先の英国での集団訴訟問題から考えると、説明後に、同意書に患者の署名をもらっておく必要がある。

改正後は、患者が事故をした場合は、診断名、処方内容を疑義照会されたときに返答しなければならなくなる。さらに事故後の保険の問題にも及ぶ可能性があり、きちとした説明をしてない場合は、患者側から訴訟問題に発展する可能性も考えられるので、今後十分な注意が必要になる。

- 1) King MB : Is there still a role for benzodiazepines in general practice? Br J Gen Pract 42 (358) : 202-205, 1992
- 2) Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs : Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes, Reports published by the International Narcotics Control Board. 2010
- 3) 英国国立医療技術評価機構 (www.benzo.org.uk/commit.htm)
- 4) WHO Programme on Substance Abuse (1996-11) (pdf). Rational use of benzodiazepines-Document no. WHO, PSA, 1996
- 5) McIntosh A, Cohen A, Turnbull N, et al : Clinical guidelines and evidence review for panic disorder and generalised anxiety disorder. National Collaborating Centre for Primary Care. 2004
- 6) Tiefenbacher S, Novak MA, Lutz CK, et al : The physiology and neurochemistry of self-injurious behavior : a nonhuman primate model. Frontiers in Bioscience 10 : 1-11, 2005
- 7) Ursano RJ, Bell C, Eth S, et al : Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 161 (suppl 11) : 3-31, 2004
- 8) Hallstrom C, Lader M : Benzodiazepine withdrawal phenomena. Int Pharmacopsychiatry 16 (4) : 235-244, 1981
- 9) Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, et al : Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. N Engl J Med 315(14) : 854-859, 1986
- 10) Ashton H : Benzodiazepine dependence. In Haddad P, Dursun S, Deakin B (eds.) : Adverse Syndromes and Psychiatric Drugs : A Clinical Guide. Oxford University Press, Oxford, pp239-260, 2004
- 11) Hammersley D, Beeley L : The effects of medication on counselling. Palmer S, Dainow S, Milner P (eds.) : Counselling : The BACP Counselling Reader 1. Sage. pp211-214, 1996
- 12) Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al : Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use : a meta-analysis. Arch Clin Neuropsychol 19(3) : 437-454, 2004
- 13) Barbui C, Gastaldon C, Cipriani A : Benzodiazepines and risk of dementia : true association or reverse causation? Epidemiol Psychiatr Sci 22(4) : 307-308, 2013
- 14) 坪井康次, 田中義信, 佐藤且章, 他 : パキシル®錠のうつ病またはうつ状態の患者に対する臨床試験—ベンゾジアゼピン系抗不安薬への追加併用投与に関する検討— Therapeutic Research 27(9) : 1841-1863, 2006
- 15) 三木 治 : プライマリ・ケアにおけるうつ病の治療と実態. 心身医学 42 : 585-591, 2002