

■ BzRAsによる乱用・依存！ 考え方・対応のポイント！ —— ①

## BzRAs 依存を見極めるポイント

### Key Points

稲田 健

東京女子医科大学医学部 精神医学 講師

- ↳ 依存の診断は、精神依存と身体依存の形成によりなされるが、社会的障害の有無が重要となる。
- ↳ BzRAsの依存は、増加傾向にある。
- ↳ BzRAsの離脱症状は、不眠、不安、頭痛、嘔気などであり、原疾患の症状と類似している。
- ↳ BzRAsの離脱症状と原疾患の区別は症状と経過の両者を総合して判断する。
- ↳ BzRAs依存形成の危険因子は、長期使用、高用量、多剤併用、頓用使用、半減期の短い薬物などである。
- ↳ BzRAs依存形成の予防には、最少用量を、最短期間、単剤で用いることが基本となる。

### はじめに

ベンゾジアゼピン受容体作動薬(benzodiazepine receptor agonists ; BzRAs)は、優れた催眠鎮静作用、抗不安作用を有する有用な薬剤である。一方で、筋弛緩作用によるふらつきや転倒、過鎮静、認知機能障害、健忘、依存性などの副作用がある。BzRAsの副作用は通常の使用では目立たないことが多いが、長期使用の間には複合的な要因が重畳し、問題事例として表面化する。また、BzRAsの長期使用は認知機能障害が生ずることがBakerらのメタ分析<sup>1)</sup>によって示されている。そして、長期使用の要因には依存の問題が存在している。したがって、依存の予防、鑑別は重要である。

### BzRAs 依存とは

BzRAsに限らず、依存性物質を継続使用すると、精神依存と身体依存を生じる。精神依存は薬物を摂取したいという渴望感により、身体依存は、耐性形成と離脱症状の発現により定義される。これらの精神依存と身体依存によって、社会生活上の機能障害を生じるものが物質依存状態である。

アメリカ精神医学会の診断基準DSM-5<sup>2)</sup>における、BzRAsの依存は、「鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬使用障害」に含まれる。診断基準は他の物質使用障害と同様に、4群11項目(表1)からなり、2つ以上を満たすことから診断され、項目数によって重症度が特定される。この診断基準においては、上記した物質

依存概念で必須とされた渴望や耐性形成、離脱は必須ではなく、他の項目と並列に検討されている。DSM-5においては、精神障害を幅広くスペクトラムで捉えるという基本姿勢をとっており、従来の狭義の物質依存状態になくとも、いくつかの項目を満たし、社会機能障害か苦痛を生じている場合には軽症の依存と診断される。つまり、DSMの考え方では、社会機能障害の有無に力点が置かれている。

**表1** DSM-5における物質使用障害の診断基準Aの項目

制御障害	1.意図していたよりも多量、長期の使用 2.使用中断の失敗 3.物質の獲得、使用、回復に時間 4.渴望
社会的障害	5.職場、学校、家庭での役割を果たせない 6.対人関係上の問題 7.重要な社会的、職業的活動の放棄
危険な使用	8.身体的に危険な状況で物質使用する 9.身体的、精神的に悪化しても使用を続ける
薬理学的基準	10.耐性 11.離脱

軽度：2～3項目、中等度：4～5項目、重度：6項目以上  
(日本精神神経学会(日本語版用語監修)、高橋三郎、大野 裕 監訳：  
DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル、pp 261-262、医学書院、  
2014より引用、一部改変)

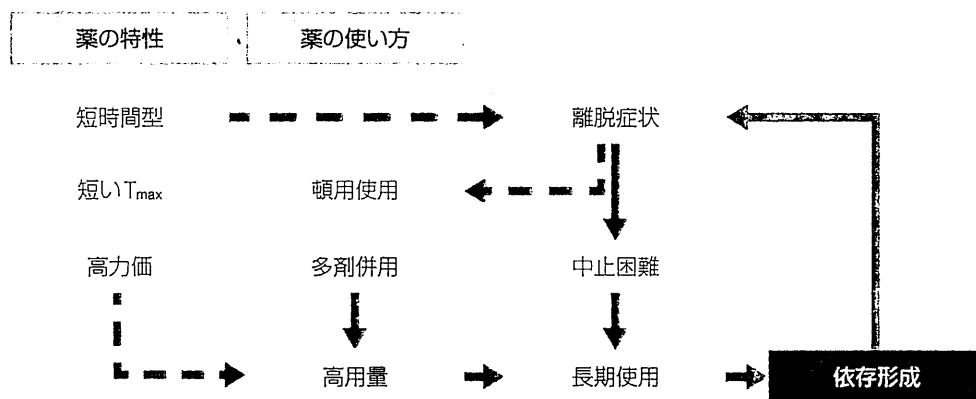
## BzRAsによる乱用・依存の実態

BzRAsがどの程度存在するかの実態は不明であるが、『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』<sup>3)</sup>は現状を推察させる。これによると、BzRAsは、「入院通院の原因となった薬物」としても、「使用歴のある薬物」としても、覚せい剤、有機溶剤に次いで多い。また、経時的にみて覚せい剤、有機溶剤の使用割合が減少傾向にあるのに対して、鎮静薬の使用割合は徐々に漸増していることには注意が必要と思われる。

## BzRAsの離脱症状

離脱症状(withdrawal symptoms)とは、精神作用物質が長期間にわたり体内に存在した結果として生体が適応した状態になり、精神作用物質の効果減弱や、消失によって身体の恒常性が喪失するため出現する神経・精神・身体症状をいう<sup>4)</sup>。離脱症状は、物質使用開始前よりも症状数が多くなる狭義の離脱症状と、使用開始前よりは少ない症状数で生じる反跳症状、使用開始前よりも軽い程度で少ない症状数で生じるrelative reboundなどに細分される(図1)<sup>5)</sup>。

BzRAsの離脱症状として多く認められる



**図1** ベンゾジアゼピン系薬剤の依存形成とその危険因子

(文献11より引用、一部改変)

ものは、不眠、不安、気分不快、焦燥感、ふるえ、頭痛、嘔気・嘔吐感などである<sup>6)</sup>。これらは、BzRAsを服用する疾患群の症状と類似しており、離脱症状と原疾患を症状の内容から区別することは困難である。区別のためには、症状数と時間経過の両者を考える必要がある。すなわち、減薬あるいは断薬後に新たな症状が生じ、しかも短期間(数日～1週間前後)で改善すれば離脱症状と考える。症状数は服用開始前と変わらず、持続がより長期にわたる場合には原疾患の症状と判断する。

## DSM-5における BzRAs 離脱の診断基準

DSM-5においては、BzRAsの離脱について「鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬離脱」の診断基準を提唱している。薬物を長期間使用したのちに減量または中止した時に、表2<sup>2)</sup>に示す症状が出現し、苦痛や社会的障害を生じているものが離脱である。

さらに、DSM-5においては、「処方された医薬品による適切な医学的治療が行われている間に出現した耐性と離脱の症状は、物質使用障害を診断する際には、特別には考慮に入れない」としている。これは、例えば膠原病

**表2** DSM-5における鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬離脱の項目に示される症状

1. 自律神経の過活動
2. 手指振戦
3. 不眠
4. 嘔気または嘔吐
5. 一過性の幻視、体感幻覚、または幻聴、または錯覚
6. 精神運動興奮
7. 不安
8. けいれん大発作

(日本精神神経学会(日本語版用語監修)、高橋三郎、大野 裕 監訳: DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル。p 250, 医学書院, 2014より引用、一部改変)

に対してステロイド療法を行った後、ステロイドの減量や中止時に不快感を生じたからといって、ステロイド依存とは考えないという医学界の状況に合わせたものである。この基準に則ると、耐性形成と離脱症状の出現があれば、身体依存を形成しているとする従来の考え方とは相反している。現実には、BzRAsに対する渴望感は伴わないものの、離脱症状のために中止困難となり、長期服用を続けている症例が多くある。これらは日本において常用量依存<sup>4,7)</sup>あるいは臨床用量依存<sup>8)</sup>として知られてきた。これらはDSM-5において依存と診断されないにしても存在を認識しておく必要はあるだろう。

## BzRAs 離脱症状の発現頻度

BzRAsの離脱症状は、長期内服後であれば、ごく軽度の症状発現(relative rebound)を含めると高頻度に生じる。一方で、2つ以上の離脱症状を伴う離脱の発生頻度は約20%程度にとどまる。例えば、Lemoineらの報告<sup>9)</sup>によれば、平均7.4ヵ月のゾルピデム内服者を3週間で中止したところ、3つ以上の離脱兆候を認めた者は24～38%であり、同様の試験でゾピクロンでは20～38%であった。さらに、短期間の2週間程度の短期間の臨床試験においては、離脱症状は検出されない。例えば、ゾルピデムで4週間治療されたのちに断薬し1週間の経過観察期間にはDSMの離脱症状項目を2つ以上呈したものはいなかったとされる。

臨床研究において、BzRAsの離脱症状は、the Benzodiazepine Dependence Self-Report questionnaire (Bendep-SRQ)<sup>10)</sup>などの自記式評価尺度で評価されることが多い。これらを用いた研究では、ごく軽度の離脱症状を検出できていない可能性があり、今後、薬

剤の離脱症状であるのか、原疾患の再燃であるのかを見分けるためには、新たな離脱症状評価尺度が必要かもしれない。

## BzRAs 依存に関連する危険因子

BzRAsの依存形成経過と、その危険因子を図2<sup>4,11)</sup>にまとめた。

依存形成の最大の要因は長期使用である。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。離脱症状は不快感であるため、不快感の回避のために、物質使用を再開し、使用がさらに長期化する。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。Rickelsらの報告<sup>12)</sup>からはBzRAsの内服が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、多剤併用が挙げられる<sup>13)</sup>。多剤併用は必然的に高用量になり<sup>14)</sup>、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。さらに、BzRAsの頓用使用も多剤併用、

高用量、長期使用の要因となる。医師の提示する「どうしても必要な時に服用するもの」という頓用指示は、「いつでも好きな時に服用してよいもの」と解釈されることがあり、服用量が増加することがある。

薬剤の特性としては、短時間作用型のもの、最高血中濃度到達時間の短いもの、高力価のものなどが、依存形成リスクが高いことが知られている<sup>15)</sup>。短時間作用型のものは、離脱症状を生じやすく(自覚しやすく)、時には、継続内服中であっても、血中濃度の変動に伴い、日中の不安症状を生じることがある<sup>16)</sup>。最高血中濃度到達時間の短いものは、不安に対して効果を自覚しやすいため、服用者は繰り返し内服することを望みやすく、高用量、長期間の内服となりがちである。

## BzRAs 依存を予防するために

BzRAsの依存形成を予防するためには、BzRAs依存の危険因子を回避することになる。長期服用、高用量、多剤併用を避けることが基本方針である。BzRAsに限らず、薬は最少用量を、最短期間、単剤で用いることは、領域を問わない薬物療法の基本である。

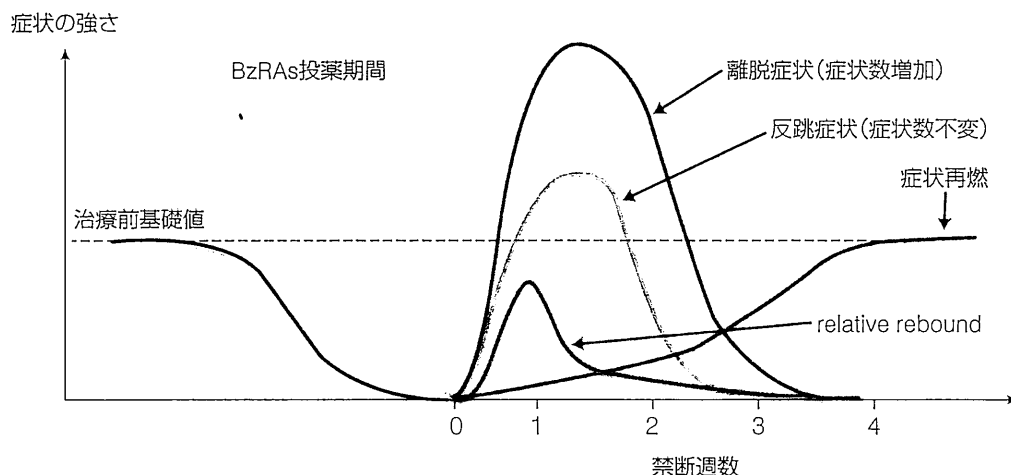


図2 ベンゾジアゼピン離脱後経過模式図

(文献4より引用、一部改変)

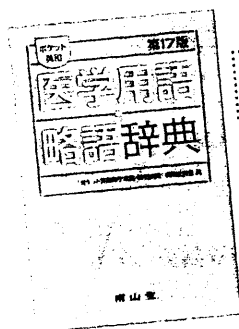
おわりに

BzRAsの依存と離脱症状について述べた。繰り返しになるが、BzRAsの依存への対処として最も重要なものは、依存を形成させないことであり、BzRAsを使用する際には、最少用量を、最短期間、単剤で用いることが推奨される。

引用文献

- 1) Barker MJ, et al : Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. CNS drugs, 18 : 37-48, 2004.
- 2) 日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋三郎, 大野裕 監訳: DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 2014.
- 3) 尾崎 茂: ベンゾジアゼピンと処方薬依存を巡る問題 各国におけるベンゾジアゼピンの使用動向とわが国の問題点. 臨精薬理, 16 : 813-820, 2013.
- 4) 石郷岡純: ベンゾジアゼピンと常用量依存. 治療学, 28 : 1005-1008, 1994.
- 5) 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. In: 松下正明 編, 睡眠障害 臨床精神医学講座 13, pp 148-158, 中山書店, 1999.

- 6) 辻 敬一郎ほか: ベンゾジアゼピンの依存と離脱症状. 臨精医, 35 : 1669-1674, 2006.
- 7) 稲田 健: ベンゾジアゼピン常用量依存の治療. 精神科治療学, 28 (増刊): 232-236, 2013.
- 8) 村崎光邦: 抗不安薬の臨床用量依存. 精神神経誌, 98 : 612-621, 1996.
- 9) Lemoine P, et al : Gradual withdrawal of zopiclone (7.5mg) and zolpidem (10mg) in insomniacs treated for at least 3 months. Eur Psychiatry 10 Suppl 3 : 161s-165s, 1995.
- 10) Oude Voshaar RC, et al : Cross-validation, predictive validity, and time course of the Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire in a benzodiazepine discontinuation trial. Compr Psychiatry, 44 : 247-255, 2003.
- 11) 稲田 健: ベンゾジアゼピン系薬剤の依存と対策. 本当にわかる精神科の薬ははじめの一步, pp 85-87, 羊土社, 2013.
- 12) Rickels K, et al : Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA, 250 : 767-771, 1983.
- 13) O'Connor KP, et al : Psychological distress and adaptation problems associated with benzodiazepine withdrawal and outcome : a replication. Addict Behav, 29 : 583-593, 2004.
- 14) 中川敦夫: 向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究. 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 平成22年度総括・分担研究報告書, p 8, 2011. Available at : <www.ncnp.go.jp/tmc/pdf/22\_report10.pdf>
- 15) Hallfors DD, et al : The dependence potential of short half-life benzodiazepines : a meta-analysis. Am J Public Health, 83 : 1300-1304, 1993.
- 16) Morgan K, et al : Anxiety caused by a short-life hypnotic. Br Med J (Clin Res Ed), 284 : 942, 1982.



ポケット英和



医療スタッフ必携の小辞典



# 医学用語・略語辞典

改訂17版

「ポケット英和医学用語・略語辞典」  
編集委員会 編

●A6変型判 330頁 ●定価(本体1,000円+税)



冠動脈の区域と名称, 肝区域, 気管支・肺区域など



南山堂

〒113-0034 東京都文京区湯島4-1-11  
TEL 03-5689-7855 FAX 03-5689-7857(営業)

URL <http://www.nanzando.com>  
E-mail [eigyobu@nanzando.com](mailto:eigyobu@nanzando.com)