

ベンゾジアゼピン系薬剤による奇異反応：攻撃性，暴力を中心に

倉田明子* 藤川徳美**

抄録：ベンゾジアゼピン系薬剤は、抗不安作用、鎮静・催眠作用、抗けいれん作用、筋弛緩作用を持つ有用な薬剤であるが、その副作用の1つに奇異反応がある。これは、抑うつ状態、精神病状態、敵意・攻撃性・興奮などが薬剤の投与で逆に出現・悪化するものである。奇異反応の頻度は0.2~0.7%と多くないが、葛藤の多い環境や、元々衝動コントロールが不良な患者、中枢神経系に脆弱性のある患者で出現しやすく、精神科を受診する患者はハイリスク群である。奇異反応と、本来の症状の悪化や元々の性格による反応との鑑別は困難だが、診断を誤ると攻撃性や興奮が遷延し暴力を生ずる可能性もあり、注意が必要である。ベンゾジアゼピン系薬剤の投与で標的症狀が逆に悪化する場合は、投与薬剤の種類や用量と症状を経時的に振り返ることが必要である。奇異反応の治療は原因薬剤の中止が原則で、flumazenilや抗精神病薬の投与も有効である。成因には不明な点が多く、今後の研究が待たれる。

臨床精神薬理 11 : 253-259, 2008

Key words : benzodiazepines, adverse reactions, paradoxical reactions, aggression

I. はじめに

ベンゾジアゼピン系薬剤（以下BZ系薬剤と略す）は、抗不安作用、鎮静・催眠作用、抗けいれん作用および筋弛緩作用を持つ臨床的に有用な薬剤で、不安障害、睡眠障害のみならず、多くの精神疾患の治療過程で一度は投与しうる薬剤である。また、BZ系薬剤はその多彩な作用と効果発現の早さ、比較的高い安全性などから内科などの身体科でも多く処方されている。

BZ系薬剤の副作用として、1960年にchlordiazepoxide投与後の攻撃性・焦燥¹⁾が発表されて以来、同様の報告が相次ぎ、奇異反応（逆説反応・脱抑制ともいう）が知られるようになった。BZ系薬剤の奇異反応とは、薬剤の効果として期待される作用とは反対の反応を言い、具体的には、不安、焦燥、気分易変性、攻撃性、敵意、興奮などを呈する²⁾ものであり、臨床用量の範囲内で生じる。臨床的に遭遇することはさほど多くはなく、過去の報告もケーススタディ^{3,18,27)}が主でコントロールスタディ^{10,26)}は少ない。ただし、古いケーススタディの中にはせん妄や健忘症候群が含まれている可能性がある。一方、患者の本来の性格傾向によるもの、本来の症状などと奇異反応が誤診されたり見逃されたりしている可能性が指摘されている¹²⁾が、奇異反応による暴力や自殺企図など深刻なケース^{9,19,20)}も報告されており、その診断・対応を誤れば危険な状況を招きうる。そのため、本稿では症例を提示しつつBZ系薬剤の奇異

Paradoxical reactions to benzodiazepines : especially its aggression and violence.

*広島大学大学院医歯薬学総合研究科神経精神医学
〔〒734-8551 広島市南区霞1-2-3〕

Akiko Kurata : Department of Psychiatry and Neurosciences,
Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University,
1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734-8551, Japan.

**独立行政法人国立病院機構賀茂精神医療センター
Tokumi Fujikawa : Kamo Psychiatry Medical Center.

反応について概説することとする。

II. BZ系薬剤の奇異反応について

1. 症状

奇異反応とは、BZ系薬剤により、かえって不安・焦燥が高まり、気分易変性、攻撃性、興奮などを呈するものであり、①抑うつ状態、②精神病状態（幻覚、妄想、躁状態）、③敵意・攻撃性・興奮の3つのパターンが挙げられ、③が中核をなす^{12, 25)}。

抑うつ状態については diazepam や alprazolam による報告が多く^{11, 21)}、いずれも抑うつや希死念慮を認め、投与中止や抗うつ薬の併用により改善している。しかし、BZ系薬剤による抑うつについては否定的な報告もあり¹⁵⁾、村崎は、不安と抑うつはしばしば並存する症候であるため、BZ系薬剤によって不安が軽減されると抑うつが目立ってくることを奇異反応と見誤ってはならないと警告している²⁵⁾。

精神病状態は、せん妄などの意識障害とは無関係に、BZ系薬剤によって幻覚や妄想、悪夢が出現するものである^{12, 33)}。BZ系薬剤による躁症状も指摘されている^{12, 23)}が、多くは alprazolam によるものであり、alprazolam の抗うつ効果による躁転である可能性が高い^{1, 25)}。

敵意・攻撃性・興奮についての報告は他の2つの症状に比べて明らかに多い。薬剤投与後、比較的早期から突然に敵意、攻撃性が生じ、激しい興奮を伴って暴力に至るケースも報告されている^{19, 20)}。また、内科・麻酔科などの領域において、手術や内視鏡検査・処置前の術前投薬に使用したBZ系薬剤によって不安や焦燥が高まり、敵意・攻撃性や興奮が出現したとする報告が多く存在し^{8, 27)}、これらの症状が身体的加療にも影響を及ぼすことが示されている。本来、BZ系薬剤は不安や興奮、攻撃性などを軽減させる目的で投与されるため、それらが増加することが奇異反応の中核と言える。これらの反応は薬物の作用と患者の人格および環境の相互作用によって生じるとの意見もある¹⁹⁾。

2. 危険因子および発生頻度

一般にBZ系薬剤の奇異反応を予測することは困難であり⁷⁾、過去にBZ系薬剤を投与されて問題がなかった患者にも起こりうる¹⁶⁾。危険因子として、①環境や対人関係に関する著明な葛藤下にある患者^{7, 28)}、②元々敵意や攻撃性の強い性格で衝動コントロールが不良な患者^{22, 25)}、③中枢神経系の抑制機構に脆弱性を有する患者（精神疾患や脳器質障害の既往、小児、高齢者、アルコール依存症など）^{18, 22, 25)}などが挙げられる。

奇異反応の発生頻度はさほど多くなく、0.2～0.7%とされている²⁵⁾。しかし、小児の術前処置に midazolam を投与した場合に3.4%で奇異反応が見られるとの報告¹⁰⁾や、高齢者の術前処置に midazolam を投与したところ3.2%に奇異反応を認めたとの報告²⁰⁾などがあり、精神科を受診する患者は小児や高齢者を含め、まさに中枢神経系の脆弱性を持つ奇異反応のハイリスク群であることから、精神科領域における発生頻度を低く見積もるべきではない。

BZ系薬剤の中でも、midazolam や triazolam, diazepam, alprazolam などのように高力価で効果発現が早いもの、短時間作用型のもので奇異反応が出現しやすく^{5, 12, 22, 25)}、投与方法としては高用量や静脈内投与で出現しやすい^{16, 32)}。また、アルコールとの併用も奇異反応のリスクを高める¹⁹⁾。

3. 奇異反応の成因

奇異反応はBZ系薬物の中枢神経系への作用による脱抑制によって起こる^{11, 12)}と考えられるが、その詳細は明らかではない。

BZ系薬剤は、抑制系神経伝達物質であるGABAの受容体上に存在するBZの結合部位に作用し、GABAの作用をアロステリックに増強することで作用を発現する。GABA受容体にはGABA_A受容体とGABA_B受容体があるが、BZ系薬剤の結合部位はGABA_A受容体上に存在する。GABA_A受容体は5個のサブユニットからなる五量体であり、それらが向かい合ってCl⁻チャンネルを形成している。BZ系薬剤がGABA受容体上の結合部位に結合すると、GABA存在下でこのCl⁻チャンネルの開口頻度が増加して細胞内への

Cl⁻流入が増加し、抑制性伝達が増強される^{17,24,34)}。抗不安作用については視床下部や海馬などの辺縁系が関与していると考えられるが、この部分には脳幹からのノルアドレナリン系、セロトニン系の神経投射があり、BZ系薬剤はこれらの神経入力に対するGABAの抑制作用を増強することで抗不安作用を発現していると考えられている³¹⁾。

奇異反応がこれらの作用のどこに起因するかはまだ明らかではないが、いくつかの仮説がある。コリンエステラーゼ阻害薬である physostigmine が奇異反応に有効であったことから、BZ系薬剤による中枢性の抗コリン作用の関与^{6,32)}が考えられている。上述のように、BZ系薬剤は視床下部や海馬などの辺縁系に作用して抗不安作用を呈するが、この部分にはコリン性ニューロンも多数存在しており、これを抑制することが奇異反応に関与する可能性がある。

また、奇異反応に見られる攻撃性や激しい興奮はセロトニン系のバランスが乱れた時に生ずる症状であることから、セロトニン系の関与も考えられている²⁷⁾。

動物実験において、BZ系薬剤は低用量では脳内のドーパミン神経系を賦活して行動量を増やし、この行動量の増加が flumazenil や haloperidol によって改善することから³⁰⁾、BZ系薬剤による行動異常にドーパミン神経系の賦活が関与する可能性も示唆されている¹⁶⁾。

また、一卵性双生児の28歳の女性が、midazolam 投与で二人とも共通に落ち着きのなさ、不快感が出現したとの報告²⁹⁾から、遺伝的要因と奇異反応との関連も考えられている。GABA レセプターサブユニットの変異がBZ系薬剤の感受性を変化させることが報告されており^{3,4)}、遺伝的要因によるGABA レセプター変異多型が薬剤の異常反応に関与する可能性がある。

しかし、どの仮説も裏付けに乏しく、今後の研究が待たれる。

4. 治療

奇異反応のガイドラインなどは存在しないため、過去の報告例を踏まえて以下に述べる。

奇異反応の治療は、原因薬剤の中止が原則であり、基本的にそれにより改善する。しかし、手術時など速やかな改善を必要とする場合や、攻撃性や興奮、暴力など危険な状況を招きうる場合などには他の薬剤による治療が必要となる。

BZ拮抗薬である flumazenil は、速やかに効果を発現し、奇異反応に有効との報告が多い^{8,13,27)}。具体的な投与方法としては、BZ系薬剤による鎮静や呼吸抑制を解除する場合と同様で、全身管理下で、酸素を投与しながら初回 flumazenil 0.1~0.2 mg を緩徐に静脈内投与する。Flumazenil の効果は4分以内に出現するが、それで効果が得られない、もしくは不十分な場合は0.1mgの投与を1分間隔で効果が得られるまで行い、最大投与量は1 mg までとする^{2,27)}。過去の報告例では、0.2~0.5mgの投与で効果が見られたとするものが多い⁸⁾。ただし、BZ系薬剤でいれん発作をコントロールしている患者には禁忌であり、BZ系薬剤を常用している患者では離脱症状にも注意が必要である。Flumazenil は効果発現が早いというメリットがある反面、半減期が約50分と短いため再び奇異反応が再燃し追加投与が必要になる可能性があり、効果発現後も注意深い観察が必要である。また、奇異反応なのか、元の症状の増悪なのか判別が困難な場合には使用しにくい。

一方、興奮や攻撃性、暴力が激しい奇異反応に対して haloperidol の静脈内投与が著効したという報告がある¹⁶⁾。その他の抗精神病薬を奇異反応の治療に用いたとする報告¹⁸⁾は多くはないが、攻撃性、暴力など不穏な状態を呈していて速やかな鎮静が必要な場合や、奇異反応と元々の疾病や性格傾向による反応との鑑別が困難な場合には、より早く確実な鎮静を得られるという点で抗精神病薬は有効と考えられる。

その他、過去には可逆性コリンエステラーゼ阻害薬の physostigmine が奇異反応に有効とされた^{6,32)}が、治療域が狭く徐脈など重大な副作用の可能性があるので現在は推奨されておらず、日本に使用可能な製剤はない。

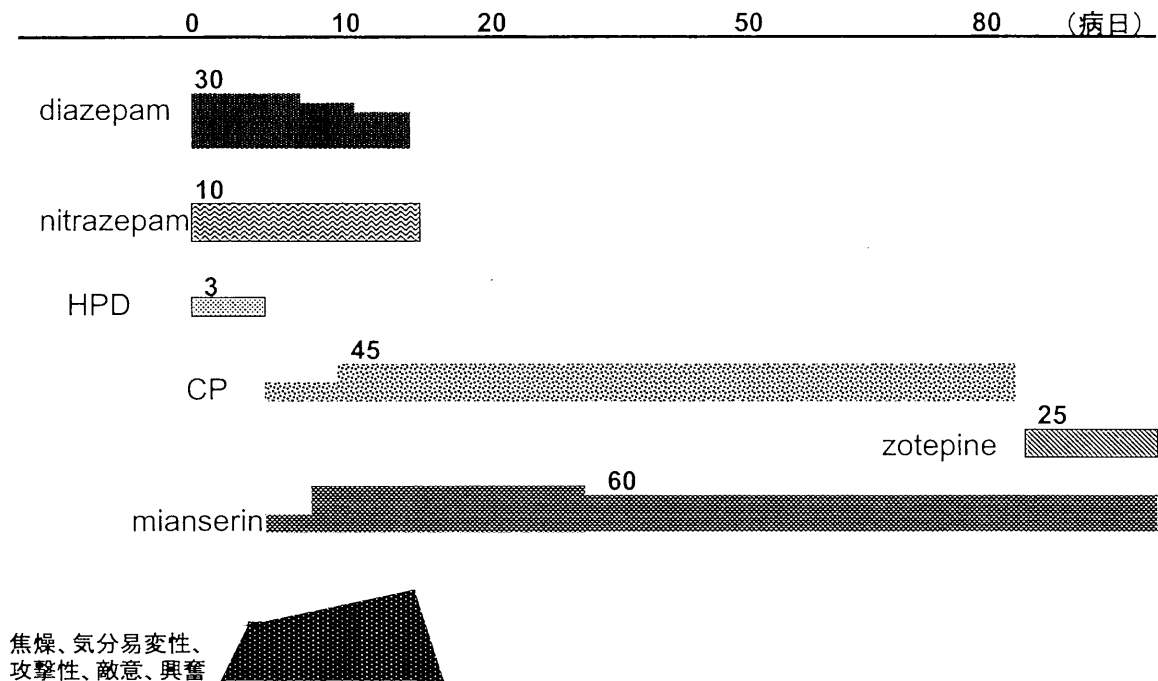


図1 症例：経過図

HPD : haloperidol, CP : chlorpromazine

Ⅲ. 症例提示：55歳，男性

診断：アルコール依存症。

合併症：肺結核，糖尿病，肝硬変。

現病歴：元来依存的・自己中心的な性格で，仕事は長続きせず，鉄鋼業などを転々としていた。20歳頃よりビール2ℓ/日を長年飲酒，X-15年にアルコール依存のためA病院を初診するも，通院は数回のみで中断。X-4年に失職後はさらに飲酒量が増え，ビール4ℓ+日本酒1~2合/日を飲酒していた。X年4月5日肺炎にてB病院に入院するが，スタッフの目を盗んでは飲酒していた。その後喀痰検査でガフキー4号が検出され，肺結核加療のため4月17日陰圧室に隔離された。同日より不眠が出現し nitrazepam や diazepam が投与されたが，不眠は改善せず，かえって些細なことでイライラし，「看護師の態度が悪い」「食事を早く持って来い」と声を荒げるなど，攻撃性や敵意，焦燥が目立ち始めた。Diazepam 10mg の筋注が繰り返されたが，敵意・攻撃性は増悪し「家に帰らせないなら殴ってやる」と大声をあげて壁を蹴り興奮した。Flunitrazepam 2mg

の点滴静注が行われたが，怒声をあげ興奮は続いた。焦燥，興奮，敵意，攻撃的言動が著明で治療の必要性が理解できないが，結核を加療しなければ他者に感染させる恐れもあることからX年4月18日精神科C病院（結核合併病棟）に医療保護入院となった。

頭部CT：脳溝が深く，側脳室拡大を認める。

経過（図1）：転院後よりアルコール離脱症候群の予防および焦燥・攻撃性に対し diazepam 30mg + nitrazepam 10mg + haloperidol（以下HPDと略す）3mgの内服を開始した。振戦やけいれん，自律神経症状は出現せず，見当識障害や幻覚・妄想，記憶障害も認めず，疎通は良好であった。しかし，些細なことで敵意・攻撃性を呈し，自宅に電話が通じないと不機嫌になり，処置に訪れた看護師に「うるさい。殴ってやる」と脅したり，「食事がまずい，どうにかしろ」と怒鳴るなど，焦燥，気分易変性，攻撃性，敵意，興奮が続くため，隔離を行った。HPDにて流涎などの錐体外路症状が出現したため，第6病日HPDからchlorpromazine（以下CPと略す）50mgに変更したが，精神症状は不変であった。第15病日には焦燥が高まり，窓ガラスを椅子で叩き割って離院

企図があった。この時も意識は清明で前後の状況を覚えており、日内変動もなく、せん妄は存在しなかった。母親によると、本人は自己中心的性格だが、これまで家族以外に暴言や暴力を呈したことはなく、過去に肝硬変で入院時もこのようなことはなかった、と驚いた様子であった。そのため、BZ系薬剤による奇異反応と考え、diazepam, nitrazepamを中止したところ、次第に、気分易変性、敵意、攻撃性、興奮は改善した。母親に対しては自己中心的であったが、医療者に対しては常識的態度をとり治療にも協力的となったため、第20病日より隔離を解除した。元々の未熟な人格から、糖尿病の食事制限に不満を漏らすことはあったが、攻撃性や興奮は消失し、家族や医療者に「いつもありがとう」と穏やかに話すようになった。経過中、白血球減少が見られたため第81病日CPを中止しzotepine 25mgに変更した。Zotepine 25mg + mianserin 60mgにて大きな問題行動なく過ごし、結核の入院加療が終了したため第148病日退院となった。

考察：この症例は、アルコール依存症があり、肺結核のために入院した。入院後すぐに断酒の影響と思われる不眠が出現し、BZ系薬剤が投与されたが、その後次第に焦燥、気分易変性、敵意、攻撃性、興奮が徐々に増悪し、転院後もBZ系薬剤を追加投与するが症状は治まるどころか益々増悪し、ついには離院未遂を起こしている。

我々は当初BZ系薬剤による奇異反応よりも、アルコール離脱症候群の症状や、合併症治療というストレスに対する反応の可能性を考えて、BZ系薬剤を投与した。しかし、症状の日内変動や見当識障害、幻覚、認知障害はなく、注意や集中力は保たれ意識障害も存在しなかったことから、振戦せん妄ではないと考えられた。また、自律神経症状に乏しく、振戦やけいれん発作もなく、振戦せん妄にも至らずに離脱症候群が2週間以上も遷延することは考えにくいことから、アルコール離脱症候群ではないと考えられた。元々の未熟な人格の治療環境に対する反応としての焦燥、敵意、攻撃性という点は否定できないが、それでも過去に家族以外には暴言や暴力を呈したことがなく、過去の合併症治療時も大きな問題がなかった患者

が、突然窓ガラスを叩き割り離院しようとするほどの興奮や攻撃性を呈するのは度を越している印象がある。また、精神症状の出現・増悪とBZ系薬剤の投与期間は一致していた。以上から、BZ系薬剤の奇異反応を考えてBZ系薬剤を中止し抗精神病薬を主体の処方にしたところ、症状は速やかに消退した。この症例は結核加療のための隔離環境および断酒と、心理的ストレスは強い状況下にあった。また、長期飲酒による脳萎縮が存在し、抗精神病薬で容易に錐体外路症状が出現したことから中枢神経系の脆弱性が示唆され、奇異反応のハイリスクであった。

このように、焦燥や敵意、攻撃性などを標的としてBZ系薬剤を投与した場合、標的症状の増悪なのか、奇異反応の出現なのかという鑑別が困難である。また、元々自己中心的で衝動コントロールが不良な性格の場合は、元来の性格的な要因による反応との鑑別も困難である。奇異反応としての敵意、攻撃性、興奮の増悪には、前述のように元々衝動コントロールに問題のある患者や敵意・攻撃性の強い患者に出現しやすいこと、環境や対人関係に関する著明な葛藤下にある患者では出現しやすいことから、奇異反応の診断が困難になる。そのため、奇異反応の多くは見逃されたり、元来の性格傾向として誤診されたりしている可能性も指摘されている¹²⁾。

よって、BZ系薬剤を投与しても標的症状が改善せずかえって悪化する時には、漫然と薬剤を投与するのではなく、投与している薬剤の種類・用量と症状を注意深く経時的に振り返り、場合によっては診断的意義も含め、一旦投与を中止して抗精神病薬などに代替することも必要である。

IV. ま と め

BZ系薬剤の奇異反応について、症例提示を含めて概説した。

奇異反応はさほど多いものではなく、BZ系薬剤の効能を考えると過剰に神経質になる必要はないが、精神科・神経科を受診する患者は奇異反応のハイリスク群であり、奇異反応の診断を誤ると医原性に攻撃性・暴力を招く可能性があるため、

注意が必要である。また、奇異反応の危険因子を多く持つ患者には、安易な高用量・高力価・短時間作用型のBZ系薬剤投与を避けることが予防につながると考えられる。

焦燥、攻撃性、敵意、興奮などがBZ系薬剤投与後かえって悪化するような場合には、症状と投与薬剤の種類・用量を経時的に振り返ることが奇異反応の正しい診断につながると考えられる。

尚、本文中の症例については経過に支障のない範囲で患者のプライバシーにかかわる部分は削除・改変した。

文 献

- 1) Arana, G. W., Pearlman, C., Shader, R. I.: Alprazolam-induced mania: two clinical cases. *Am. J. Psychiatry*, 142: 368-369, 1985.
- 2) アステラス製薬: 医薬品インタビューフォーム: アネキセート®注射液0.5mg. 2006.
- 3) Benson, J. A., Löw, K., Keist, R. et al.: Pharmacology of recombinant gamma-aminobutyric acid A receptors rendered diazepam-insensitive by point-mutated alpha-subunits. *FEBS Lett.*, 431: 400-404, 1998.
- 4) Bowser, D. N., Wagner, D. A., Czajkowski, C. et al.: Altered kinetics and benzodiazepine sensitivity of a GABAA receptor subunit mutation [gamma 2(R43Q)] found in human epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 99: 15170-15175, 2002.
- 5) Bramness, J. G., Skurtveit, S., Mørland, J.: Flunitrazepam: psychomotor impairment, agitation and paradoxical reactions. *Forensic Sci. Int.*, 159: 83-91, 2006.
- 6) Di Liberti, J., O'Brien, M. L., Turner, T.: The use of physostigmine as an antidote in accidental diazepam intoxication. *J. Pediatr.*, 86: 106-107, 1975.
- 7) DiMascio, A., Shader, R. I.: Behavioral Toxicity. Part I: Definition and Part II: Psychomotor Functions. In: *Psychotropic Drug Side Effects* (ed. by Shader, R. I., DiMascio, A.), pp. 124-131, Williams and Wilkins, Baltimore, 1970.
- 8) Fulton, S. A., Mullen, K. D.: Completion of upper endoscopic procedures despite paradoxical reaction to midazolam: A role for flumazenil? *Am. J. Gastroenterol.*, 95: 809-811, 2000.
- 9) Gardner, D. L., Cowdry, R. W.: Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry*, 142: 98-100, 1985.
- 10) Golparvar, M., Saghaei, M., Sajedi, P. et al.: Paradoxical reaction following intravenous midazolam premedication in pediatric patients - a randomized placebo controlled trial of ketamine for rapid tranquilization. *Paediatr. Anaesth.*, 14: 924-930, 2004.
- 11) Hall, R. C., Joffe, J. R.: Aberrant response to diazepam: a new syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 129: 738-742, 1972.
- 12) Hall, R. C., Zisook, S.: Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 11 (suppl. 1): 99S-104S, 1981.
- 13) Honan, V. J.: Paradoxical reaction to midazolam and control with flumazenil. *Gastrointest. Endosc.*, 40: 86-88, 1994.
- 14) Ingram, I. M., Timbury, G. C.: Side-effects of Librium. *Lancet*, 2: 766, 1960.
- 15) Jonas, J. M., Hearron, A. E. Jr.: Alprazolam and suicidal ideation: a meta-analysis of controlled trials in the treatment of depression. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 16: 208-211, 1996.
- 16) Khan, L. C., Lustik, S. J.: Treatment of a paradoxical reaction to midazolam with haloperidol. *Anesth. Analg.*, 85: 213-215, 1997.
- 17) 喜多敦子, 小早川仁志: Benzodiazepine系抗不安薬の作用機序. *臨床精神薬理*, 6: 697-704, 2003.
- 18) 倉田明子, 藤川徳美, 大森信忠: ベンゾジアゼピン系薬剤による奇異反応を呈したアルコール依存症の2症例. *精神科治療学*, 19: 651-655, 2004.
- 19) Lion, J. R., Azcarate, C. L., Koepke, H. H.: "Paradoxical rage reactions" during psychotropic medication. *Dis. Nerv. Syst.*, 36: 557-558, 1975.
- 20) Lobo, B. L., Miwa, L. J.: Midazolam disinhibition reaction. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 22: 725, 1988.
- 21) Lydiard, R. B., Laraia, M. T., Ballenger, J. C. et al.: Emergence of depressive symptoms in patients receiving alprazolam for panic disorder. *Am. J. Psychiatry*, 144: 664-665, 1987.
- 22) Mancuso, C. E., Tanzi, M. G., Gabay, M.: Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy*, 24: 1177-1185, 2004.
- 23) Mayerhoff, D., Vital-Herne, J., Lesser, M. et al.:

- Alprazolam-induced manic reaction. *NY State J. Med.*, 86 : 320, 1986.
- 24) 諸川由実代 : 抗不安薬の作用機序. 臨床精神医学講座 第14巻 精神科薬物療法(松下正明編), pp. 216-225, 中山書店, 東京, 1999.
- 25) 村崎光邦 : 奇異反応. 精神科治療薬体系 第4巻「抗不安薬・睡眠薬」(三浦貞則監修), pp. 205-207, 星和書店, 東京, 1997.
- 26) Ricou, B., Forster, A., Brückner, A. et al. : Clinical evaluation of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788). *Studies in elderly patients after regional anaesthesia under benzodiazepine sedation. Br. J. Anaesth.*, 58 : 1005-1011, 1986.
- 27) Robin, C., Triegeer, N. : Paradoxical reactions to benzodiazepines in intravenous sedation : A report of 2 cases and review of the literature. *Anesth. Prog.*, 49 : 128-132, 2002.
- 28) Salzman, C., Kochansky, G. E., Shader, R. I. et al. : Chlordiazepoxide-induced hostility in a small group setting. *Arch. Gen. Psychiatry*, 31 : 401-405, 1974.
- 29) Short, T. G., Forrest, P., Galletly, D. C. : Paradoxical reactions to benzodiazepines ; a genetically determined phenomenon? *Anaesth. Intensive Care*, 15 : 330-331, 1987.
- 30) Söderpalm, B., Svensson, L., Hulthe, P. et al. : Evidence for a role for dopamine in the diazepam locomotor stimulating effect. *Psychopharmacology*, 104 : 97-102, 1991.
- 31) Tanaka, M., Yoshida, M., Emoto, H. et al. : Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety : basic studies. *Eur. J. Pharmacol.*, 405 : 397-406, 2000.
- 32) Van der Bijl, P., Roelofse, J. A. : Disinhibitory reactions to benzodiazepines : a review. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 49 : 519-523, 1991.
- 33) Viscott, D. S. : Chlordiazepoxide and hallucinations. Report of cases. *Arch. Gen. Psychiatry*, 19 : 370-376, 1968.
- 34) Zorumski, C. F., Isenberg, K. E. : Insights into the structure and function of GABA-benzodiazepine receptors : ion channels and psychiatry. *Am. J. Psychiatry*, 148 : 162-173, 1991.