

II. 向精神薬の使用法と留意点

抗不安薬

辻 敬一郎¹ 田島 治²

Anxiolytic

¹Keiichiro Tsuji, ²Osamu Tajima¹Nozaki Clinic²Department of Mental Health, Kyorin University School of Health Sciences

Abstract

This chapter outlines the clinician's guide for prescription of benzodiazepine anxiolytics and 5-HT_{1A} receptor agonists. 5-HT_{1A} receptor agonists have entirely different pharmacological mechanism of action from benzodiazepines, and the pattern of their use is quite different from benzodiazepines. In the global trend, there are strict regulations for the prescription of benzodiazepines, because of the risk of low-dose dependence. Benzodiazepines are recommended for the use only when necessary in the short term. In contrast, benzodiazepines have many clinical indications, compared with 5-HT_{1A} receptor agonists. In Japan, there is no strict regulation to prescription of benzodiazepines. However, we now tend to follow international trends in general.

Key words: anxiolytic, benzodiazepine, 5-HT_{1A} receptor agonist

はじめに

‘抗不安薬’という用語は、従来はベンゾジアゼピン(benzodiazepine: BZ)系抗不安薬を指して用いられていた。今日の不安障害の薬物治療には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)やセロトニン系抗不安薬と呼ばれるセロトニン1A(5-hydroxytryptamine: 5-HT_{1A})受容体アゴニストなども用いられており、これらは総じて‘不安障害治療薬’と呼称される。これらのうち、今日一般的に抗不安薬と称されるBZとセロトニン系抗不安薬の使用法と留意点について概説していく。

1. 抗不安薬の種類と特徴

今日我が国で用いられているBZとセロトニン系抗不安薬の種類と特性を表1¹⁾に示す。一般にBZは、その半減期により短時間型から超長時間型の4段階に分類される。短時間型に分類されるclotizepamやetizolamはBZとして扱われることが多いが、厳密にはチエノジアゼピン系抗不安薬である。自律神経調整薬であるtofisopamや、抗てんかん薬として認可されているclonazepamなども、その抗不安作用を利用して用いられることが多い。セロトニン系抗不安薬は、多くの国ではbuspironeのみが上市されているが、我が国ではtandspironeのみが

¹野崎クリニック ²杏林大学保健学部 精神保健学教室

上市されている(表1).

BZは、神経細胞の細胞体と樹上突起に分布する γ -アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid: GABA)A(GABA_A)受容体に存在するBZ受容体にアゴニストとして作用し、抑制性神経伝達物質であるGABAの刺激によってCl⁻の細胞内への通過性を高めて抗不安効果を発揮する。GABA_A受容体は、計5個の α 、 β 、 γ サブユニットから構成され、BZ結合部位は α サブユニットと γ サブユニットにまたがって存在する。 α サブユニットは α_1 - α_6 の6種類あり、BZは α_1 - α_3 、 α_5 をもつGABA_A受容体に高い親和性を有している。 α_1 サブユニットは鎮静作用と抗痙攣作用に、 α_2 サブユニットは抗不安作用と筋弛緩作用に、 α_3 と α_5 サブユニットは筋弛緩作用に関与している^{2,3)}。また、BZが作用するGABA_A受容体の脳内分布は、縫線核や扁桃体、海馬、視床下部などが知られている⁴⁾。

一方、セロトニン系抗不安薬の作用機序は全く異なっている。5-HT受容体のサブタイプの1つである5-HT_{1A}受容体は、セロトニン系神経細胞の細胞体や樹状突起に存在し、セロトニンや5-HT_{1A}受容体アゴニストの刺激により、cAMP合成を抑制し、Gタンパクに共役したK⁺イオンチャンネルを刺激することで、神経細胞の過分極を引き起こす⁵⁾。前シナプス5-HT_{1A}受容体は自己受容体であり、これが刺激されるとセロトニン神経伝達は抑制される。一方、後シナプス5-HT_{1A}受容体が刺激されると、5-HT_{1A}受容体を介したセロトニン神経伝達は促進される。セロトニン系抗不安薬は、主に縫線核や扁桃体、海馬などの前シナプスの5-HT_{1A}自己受容体に部分アゴニストとして作用することで抗不安効果を発揮する⁴⁾。

このような作用メカニズムの違いから、一般的にBZは急性の不安に即効性をもって効果を発揮するのに対し、セロトニン系抗不安薬は服用開始から2-4週間かけて、緩徐に慢性の不安に対する効果を発現する。

2. 抗不安薬の使い方

1950年代後半に登場したBZは、耐性が生じ

にくく安全性の高い薬物という評価で、爆発的に処方件数が急増した。しかし、BZによる依存形成や退薬症候などの問題が表出し、欧米ではその使用法に厳しい規制が設けられた。そのため、1970年代後半にはBZの処方件数が激減した。その後、SSRIやセロトニン系抗不安薬などの登場もあり、海外では精神科臨床におけるBZ系抗不安薬の需要は減少したかのように思われた。しかし、近年になりBZの補助薬としての有用性が再び見直されてきている。一方我が国では、このような海外の動向に同調することなく、BZ登場以来、他国を遥かに凌ぐ高い処方率を維持し続けており、我が国のBZの使用実態は、海外の標準とは大きく異なっている。

ここでは今日推奨される抗不安薬の使用法について疾患別に概説していくが、概してBZの使用法は、短期間に限り必要最低限の用量で用いることが推奨されている。セロトニン系抗不安薬においては、使用上の制約はほとんどないが、その使用が推奨される疾患自体が少ない。

a. 不安障害

神経症の時代は、BZがその薬物治療の主役であったが、今日の不安障害においては、BZはあくまで補助薬的な存在であり、主たる治療薬はSSRIである。

1) パニック障害

パニック発作に対するBZの有効性は高く評価されているが、諸外国のガイドラインの多くは、第二選択以下での推奨や、難治例のみにおいて短期間に限って投与可能とするものが多い⁶⁾。一方我が国のガイドライン⁷⁾では、SSRIによる治療開始時より十分量のBZを併用投与とし、遅くとも治療開始から8-12週より慎重な漸減を推奨している。また漸減終了後も頓用での服用を許容している。

2) 全般性不安障害

不安障害の中で唯一セロトニン系抗不安薬が有効とされる疾患である。しかし、海外の種々のガイドラインによれば、薬物治療の第一選択はやはりSSRIやSNRIであり、その有効性が不十分な場合においてBZないしbuspironeの併用療法という形での推奨である⁸⁾。

表1 我が国で使用可能な抗不安薬一覧およびその特性

一般名	商品名	作用特性				力価
		抗不安	鎮静・催眠	筋弛緩	抗痙攣	
短時間型	clotizepam*	++	+	±	±	低
	etizolam*	+++	+++	++	+	高
	flutazolam	++	+	±	±	低
	tofisopam**	+	-	-	-	低
中間型	lorazepam	+++	++	+	-	高
	alprazolam	++	++	±	-	高
	bromazepam	+++	++	+++	++	中
	diazepam	++	+++	+++	++	高
ベンゾジアゼピン系 抗不安薬	cloxazolam	+++	+	+	-	中
	fludiazepam	++	++	++	±	高
	chlordiazepoxide	++	++	+	±	中
	oxazolam	++	++	±	+	低
	medazepam	++	+	±	+	低
	mexazolam	++	++	±	-	高
	clorazepate dipotassium	++	±	-	++	低
	clonazepam***	+++	+++	++	++	高
	ethyl loflazepate	++	+	±	++	高
	flutoprazepam	+++	++	++	-	高
超長時間型	prazepam	++	++	+	-	低
	tandospirone citrate					
セロトニン系抗不安薬	セデイール, ほか					

*チエノジアゼピン系抗不安薬。

**我が国では自律神経調整薬として承認。

***我が国では抗てんかん薬として承認。海外では抗不安薬として使用されることが多い。
(文献より改変)

3) 社交不安障害

他の不安障害同様、第一選択薬はSSRIないしSNRIとされており、BZ系抗不安薬は補助的な治療薬として位置づけられている。BZや β 遮断薬などは、主に非全般性の社交不安障害患者のパフォーマンス不安に対して、行為の1時間程度前に頓服薬として使用されることが多い⁹⁾。

b. うつ病

三環系抗うつ薬の時代は、我が国では治療開始時より十分量のBZを定期服用させることが慣習的に行われていた。これはうつ病に付随する不安焦燥感の軽減を目的とした、我が国独特の風習であった。今日の種々の治療ガイドラインによれば、BZの一時的な併用を推奨するものが多く、抗うつ薬の効果発現がみられるまでの治療初期短期間に限った併用投与を推奨している¹⁰⁾。

セロトニン系抗不安薬は、その作用機序の特性から抗うつ薬の増強療法としての有用性が示唆されており¹¹⁾、海外のガイドラインでも、主たる薬物治療の反応が不十分な場合における増強療法の一選択肢となっている¹⁰⁾。

c. 統合失調症

BZは、統合失調症患者の不安や精神病性の焦燥への対応や、急速の鎮静効果を期待して使用されることが多い。我が国では上市されていないlorazepamの注射剤が、海外では精神科救急において統合失調症の興奮状態に対して頻用されている。また緊張病においても海外ではlorazepamの注射剤が用いられている。そのほか、抗精神病薬の副作用であるアカシジアや遅発性ジストニアなどに有効な場合もあり、それらの副作用の対処として用いられることもある¹¹⁾。

セロトニン系抗不安薬の統合失調症に対する有用性の報告は極めて少ないが、統合失調症の認知機能改善に有用であるとする報告もある¹¹⁾。

3. 抗不安薬の留意点

我が国以外では、BZの使用に厳しい制約が設けられていることは先に述べた。その最大の理由は常用量依存に関連した種々の問題にある。ここでは抗不安薬の副作用について概説する。

a. ベンゾジアゼピン系抗不安薬の副作用

1) 鎮静作用

鎮静作用は治療効果である反面、眠気、ふらつきといったBZに最も多くみられる有害事象の誘因となりうる。特に、他の中枢神経系を抑制する薬物との併用や高齢者などにおいて、過鎮静、失調、呼吸抑制、低血圧などが問題となる。更に高齢者においては、ふらつきによる転倒のリスクが高まるため、その投与の是非の検討や、慎重な用量調節が求められる。

2) 認知機能障害

BZの投与初期にみられる集中力低下や逆行性健忘などの認知機能障害は古くから知られていた。これらは長期投与により耐性が生じるものと考えられていたが、近年では長期投与による不可逆的な認知機能障害の発現が示唆されている。長期連用により、視空間認知、情報処理速度、反応時間、非言語性記憶、言語性記憶などの能力の低下がみられ、更に投与中止後には若干の改善は認めるものの完全な回復には至らないことが示されている¹²⁾。このような認知機能障害は運動機能にも影響を与えることから、車の運転などにおいて厳しく注意喚起されている。

3) 奇異反応

BZは、まれに本来の鎮静作用とは対照的な症状を惹起することが古くから指摘されている。これらは奇異反応と呼ばれ、代表的な症状として不安焦燥や抑うつ状態、精神病状態、躁状態、敵意、攻撃性、興奮などが挙げられる。発現頻度は低く、中枢抑制機構に脆弱性のある患者や小児などに起こりやすいといわれている。これらは原因薬剤の減量や中止で改善されるといわれている。

4) 依存

BZ登場当初は、他の依存性物質との併用で乱用されることが多く、精神依存、つまり薬物嗜癖があると考えられていた。しかし、投与中止後に退薬症候がみられることから、身体依存、いわゆる薬物依存であることが明白となり、更に臨床用量の範囲内で出現する常用量依存の存在が、幾つかの二重盲検比較試験で明らかにな

ってきた。常用量依存はBZの依存の中で最も多く、最も憂慮すべき問題であると認識されている¹³⁾。

5) 離 脱

常用量依存形成の大きな原因となっているのが退薬症候である。BZ長期服用後の退薬時にみられる症状は、再燃、反跳現象、退薬症候の3つに大別される。再燃は徐々に治療前の状態に戻ることであり、反跳現象はBZにより抑えられていた症状がより強く現れることである。退薬症候とはいわゆる離脱症状や禁断症状と呼ばれるもので、治療前にみられた元々の症状以外に、様々な心理的、身体的症状や知覚異常がみられることである。その発現については、BZの長期投与や高用量投与の場合に出現頻度が高くなるといわれている¹³⁾。

b. セロトニン系抗不安薬の副作用

セロトニン系抗不安薬には目立った副作用は報告されていない。tandspironeにおいては、

1%以上で認められる副作用は眠気のみである。BZの長期投与を避ける目的でセロトニン系抗不安薬への切り替えが推奨されているが、交差耐性がないため、急速なBZの中断によるセロトニン系抗不安薬への置き換えは、BZ系抗不安薬の中断症候を惹起するリスクが高く、注意を要する。

おわりに

BZ、およびセロトニン系抗不安薬の使用法と留意点について概説した。諸外国と異なり、BZの長期漫然投与が容認されている我が国の現状の背景には、BZの長期漫然投与がもたらす知見上の有害性より、実臨床上の有益性が上回っている可能性も否めない。しかし依存や認知機能への影響などのリスクが実証されている以上、海外の基準に近づけるべく適正使用を心がけていく必要があるものと思われる。

■ 文 献

- 1) 尾鷲登志子：各種抗不安薬の使い分け。今月の治療 13: 819-825, 2005.
- 2) Mohler H, et al: GABA(A)-receptor subtypes: a new pharmacology. Curr Opin Pharmacol 1: 22-25, 2001.
- 3) Mohler H, et al: A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther 300: 2-8, 2002.
- 4) Menard J, Treit D: Effect of centrally administered anxiolytic compounds in animal models of anxiety. Neurosci Biobehav Rev 23: 591-613, 1999.
- 5) Hoyer D, et al: Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptots. Pharmacol Biochem Behav 71: 533-554, 2002.
- 6) 越野好文：パニック障害の最新薬物治療ガイドライン。臨床精神薬理 14: 1007-1014, 2011.
- 7) 熊野宏明, 久保木富房(編)：パニック障害ハンドブック—治療ガイドラインと診療の実際, 医学書院, 2008.
- 8) 辻 敬一郎, 田島 治：全般性不安障害の最新薬物治療ガイドライン。臨床精神薬理 14: 1015-1024, 2011.
- 9) 山中 学, 榎野真美：社交(社会)不安障害—薬物療法の可能性と有効性。治療学 42: 773-776, 2008.
- 10) 原田豪人ほか：うつ病の最新薬物治療ガイドライン。臨床精神薬理 14: 993-1000, 2011.
- 11) 山田和夫：治療補助薬としての抗不安薬の役割。臨床精神薬理 9: 2433-2438, 2006.
- 12) Stewart SA: The effects of benzodiazepines on cognition. J Clin Psychiatry 66(Suppl): S9-S13, 2005.
- 13) 辻 敬一郎, 田島 治：ベンゾジアゼピンの依存と離脱症状。臨床精神医学 35: 1669-1674, 2006.