

## 過剰診断と処方薬依存症

—抗うつ薬とベンゾジアゼピン系薬剤を中心に—

辻 敬一郎\* 田島 治\*\*

抄録：本稿では，抗うつ薬とベンゾジアゼピン系薬剤の依存について概説する。うつ病や不安障害の患者数増加に伴い，新規抗うつ薬の処方件数は増加している。それらには過剰診断による投薬も多く含まれているものと推測される。これまで依存がないとされていた抗うつ薬であるが，特にセロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤の依存性が近年指摘されてきている。精神依存は呈さず，身体依存のみであるが，耐性形成は必ずしもその必要条件ではない。従来の依存の定義とは異なるこの抗うつ薬の依存は，ストレス症候群という新しい概念で注意喚起がなされてきている。ベンゾジアゼピン系薬剤は特定の疾患の治療薬ではなく，対症療法的に用いられるもので，診断と処方との間に直接的な因果関係はない。ベンゾジアゼピン系薬剤の身体依存はよく知られており，中には精神依存を呈す患者もいる。ベンゾジアゼピン系薬剤の精神依存は， $\alpha 1$ サブユニットを介したドパミン神経系の関与が指摘されている。一方，身体依存形成のメカニズムは未だ一致した見解が得られていない。

臨床精神薬理 21 : 347-355, 2018

**Key words :** *overdiagnosis, prescription drug dependence, antidepressants, benzodiazepines, stress syndrome*

## はじめに

処方薬依存症でまず思い浮かぶのは，ベンゾジアゼピン系薬剤である。鎮痛剤や感冒薬などの依存も知られているが，それらは市販薬によるものもあるため，純然たる処方薬依存とは言い難い。本特集は過剰診断や過小診断に関連した薬物治療を論ずるものであり，今回「過剰診断と処方薬依存症」というテーマを拝したが，ベンゾジアゼピン系薬剤は特定の疾患に対して処方されるという

よりも対症療法的に広く使われているものであり，過剰診断や過小診断により暴露される人口が増減するというものではない。

一方，今日の精神科領域において過剰診断に伴い処方動向に変化が生じているものとしては，うつ病や不安障害に対する抗うつ薬，双極性障害に対する気分安定薬などが挙げられるであろう。これらの薬剤は依存性がないとされていたが，近年になり，抗うつ薬，特にセロトニンの再取り込み阻害作用の強い薬剤（セロトニン再取り込み阻害薬 serotonin reuptake inhibitor : SRI）における依存性の存在が指摘されてきている。

本稿では，近年指摘されている抗うつ薬の依存性について，ならびに過剰診断とは無関係であるが処方薬依存の代表とも言えるベンゾジアゼピン系薬剤の依存について検討する。

Overdiagnosis and prescription drug dependence : Focusing on antidepressants and benzodiazepines.

\*野崎クリニック

〔〒166-0004 東京都杉並区阿佐谷南 3-37-13 大同ビル301〕  
Keiichiro Tsuji : Nozaki Clinic. Daido BLD 301, 3-37-13 Asagayaminami, Suginami, Tokyo, 166-0004, Japan.

\*\*はるの・こころみクリニック

Osamu Tajima : Haruno-kokoromi Clinic.

## I. 処方薬依存症とは

一般に薬物に対する依存には身体依存と精神依存がある。身体依存とは、依存性物質に暴露され続けることにより生体はその物質が常に供給されている状態を通常の状態と認識し、当初と同じ効果を得るにはその物質の摂取量を増やさなければならなくなるという生体側の変化（耐性）と、その物質を中止した際に出現する病的な症状や兆候（離脱）を呈すものである。一方、精神依存とは、依存性物質に対する渴望を意味し、その物質を強迫的に使用し摂取の制限ができなくなるという認知、感情、行動に及ぶ症候を呈するものである。一言で依存と言っても、身体依存は正常な生体の反応で、精神依存はある意味嗜癖であり、双方全く異なったものである。依存性を有するすべての物質がその両方を引き起こすわけではなく、例えばアルコールやヘロインなどは身体依存と精神依存の両方を引き起こすが、覚醒剤やコカインなどは身体依存はないとされている。

このように、精神依存と身体依存はその成因や病態から見ても全く別物であるが、「依存」という用語がそれらを混同させて、正しく理解されずに偏見や誤解を招いてきたことも否めない。米国精神医学会が2013年に改訂した精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（DSM-5）の物質関連障害の項では、「物質使用障害群」と「物質誘発性障害群」に大別し、概ね前者は精神依存を、後者は身体依存を意味しており、「依存」という用語は一切排除されている。

本稿で取り上げる処方薬依存症は、医師が処方した薬剤により何かしらの依存を生じた状態を意味している。処方薬依存には、主に精神依存を呈するものと身体依存を呈するものがあり、精神依存を伴えば薬物依存と呼ばれ、臨床用量内での使用において身体依存のみを呈するものは常用量依存と呼ばれる。薬物依存とは、身体依存の有無にかかわらず、依存症専門治療を要するような精神依存を呈している状態を指す。薬物を渴望するがあまり複数の医療機関を受診したり、何かしら理由をつけて前倒しで処方を希望したりするなどの

薬物探索行動を呈することが多い。常用量依存とは、用法、用量を遵守して服用していたが、長期間服用したことにより身体依存が生じてしまった状態を指し、臨床用量依存ともいう。薬物依存は精神依存が主で患者が薬物を渴望しているのに対し、常用量依存では患者は薬物からの離脱を望んでいるにもかかわらず身体依存のため断薬できない葛藤に苛まれていることが多い。

## II. 抗うつ薬

### 1. うつ病や不安障害の患者数増加に伴う抗うつ薬服用者数の増加

厚生労働省が調査したうつ病（ICD-10のF32、F33に相当）患者数と不安障害（ICD-10のF40～F48に相当）患者数の年次推移を図1に示す<sup>7)</sup>。2011年の調査では宮城県の一部と福島県が除外されていることを踏まえると、うつ病および不安障害の患者数は概ね年々増加傾向にあると言えるであろう。1993年から2014年の約20年で比較してみると、不安障害では2倍にも満たない増加であったのに対し、うつ病は5倍強の増加が見られている。日本の人口はこの20年で大きな変動はなく、むしろ近年は減少傾向を示していることを鑑みると、罹患率は著しく増加していると言えるであろう。

このうつ病患者数急増の背景には様々な要因が考えられる。社会構造の変化に伴いストレス社会と称される昨今、確かに不安やうつ症状を呈する患者が多くなっているのは事実であろう。さらには「うつ病は心の風邪」といったキャッチコピーを掲げた疾患啓発キャンペーンが受診動機を高めたのも一因であろう。これらにより、うつや不安を主訴に医療機関への受診者が増加したものと考えられる。しかし、度を起こした疾患啓発活動は「疾患喧伝（disease mongering）」と呼ばれ、本来治療の対象とならない正常な不安や落ち込み、悩みなどが1つの疾患として医薬品のマーケティングの対象となるリスクがあることが指摘されている<sup>8)</sup>。

次に、診断上の問題も挙げられる。操作的診断法の誤使用などが過剰診断を招いていることは否

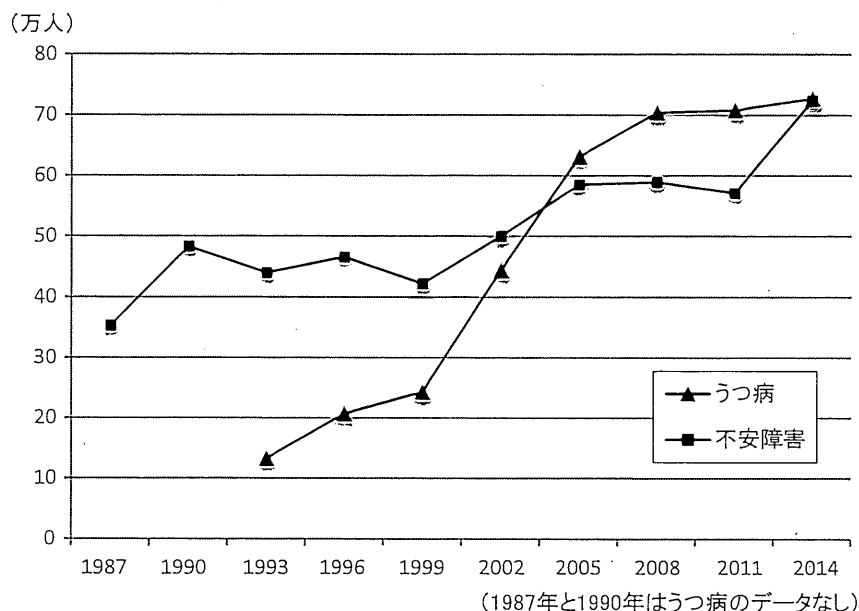


図1 うつ病患者数と不安障害患者数の年次推移（厚生労働省調べ）（厚生労働省，平成26年患者調査<sup>7)</sup>を参照し筆者作成）

めず，疾患喧伝の医師への影響も相まって，安易なうつ病診断が横行したことで，正常な悩みや落ち込みが医療の対象となってきたり，本来薬物治療の必要のない人までもが抗うつ薬や抗不安薬を服用している現状がある。また，精神科医の増加や精神科診療所の増加，またうつ病に関してはプライマリケアで診断され治療されるケースも増えてきており，精神疾患を診断する医師の増加も一因として挙げられるであろう。

さらに，うつ病の疾患概念の変化や医原性の要因により，治療未終結者が増加しているのも事実である。今日ではうつ病は慢性再発性の疾患と捉えられるようになってきており，種々のガイドラインなどが推奨する継続治療期間は年々長期化してきている。抗うつ薬の服用期間が長期化するに伴い，後述する抗うつ薬離脱困難例の増加や，抗うつ薬投与による不安定化，すなわち双極スペクトラム化，特にSRIによるbetter than well症候群やapathy症候群など<sup>13)</sup>が病状を複雑化させ，治療のゴールが見えない治療が継続されていることも指摘されている。

1999年に日本初の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）であるfluvoxamineが登場し，今日

わが国では新規抗うつ薬としてSSRIが4剤（徐放製剤を加えると5剤），セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：SNRI）<sup>14)</sup>が3剤，その他の新規抗うつ薬が1剤上市されている。それらうつ病の第一選択薬として用いられるようになり，また種々の不安障害や疼痛性障害にも適応拡大し，使用されるようになった。今日の抗うつ薬の処方数の増大は，SSRIをはじめとする新規抗うつ薬によるものであり，さらに従来型の抗うつ薬の処方数減少を鑑みると，その増加率は相当なものであろう。うつ病や不安障害の罹患率の上昇からしても，新規抗うつ薬を服用している人数は増加傾向を示していると推測される。しかし，その中には本来であれば薬物治療を要さない患者も多く含まれていると思われ，そのような不要な抗うつ薬の服用は，患者側の問題以上に，過剰診断をはじめとした処方する医師側の問題が大きいようである。

## 2. 抗うつ薬の依存「ストレス症状群」

抗うつ薬には依存性がないというのが通説であったが，SSRI登場以降，SSRIやSNRIを中止した際に不安や抑うつ症状，悪心，嘔吐，めま

い、倦怠感、集中力低下、自殺傾向、電撃様感覚をはじめとする知覚異常などの出現の報告が相次いだ。欧州医薬品評価庁は2000年に、SSRIの離脱に伴う問題は精神疾患の診断・統計マニュアル第4版(DSM-IV)の物質依存の定義に当てはまらないことや、SSRIの離脱症状はユニークなもので、他の依存性物質の離脱症状と混同すべきではないという見解を示し、抗うつ薬の依存の存在を否定した<sup>3)</sup>。これらは中止後発現症状や中断症候群などという呼称が与えられ、いわゆる「離脱症状」や「依存」とは異なるものとして認識されていた。

中止後の不安や抑うつ症状においては、原疾患の再増悪と捉えられ、SSRI開発時の臨床試験ではこれらの症状は原疾患の再燃であると解釈されていた。しかし、これらの症状は健常人のボランティアを対象に行った試験でも確認されており、抗うつ薬を2～3週間服用した健常人が抗うつ薬中止後に不安や抑うつ症状を呈したことから、再発や再燃ではなく離脱症状の一症状と考えられるようになった<sup>3)</sup>。うつ病や不安障害の患者の場合でも、原疾患がある程度良好にコントロールされている状態であれば、抗うつ薬を減量したり数日間怠薬した程度では、原疾患が再燃したり新たなエピソードが出現するとは考えにくい。ある程度安定を維持していた患者であれば一般的には数ヵ月や数年は再発や再燃はないはずである。このような条件でこれらの症状が出現した場合は離脱症状と考えるのが妥当であろう<sup>3)</sup>。また、抗うつ薬の減量や数日の怠薬時に不安や抑うつ症状が再燃し、服薬を再開したり前の用量に戻すことでその症状が速やかに改善されるようであれば、それらの症状は離脱症状であった可能性が高いと考えられる。なぜなら、原疾患が再発、再燃したのであれば、薬物治療を再開しても反応が現れるには数週間はかかるはずだからである<sup>3)</sup>。

このようなことから、今までないとされていた抗うつ薬の身体依存の存在が議論されるようになり、離脱症候群という呼称への変更が推奨されるようになってきた<sup>3)</sup>。抗うつ薬の離脱症候群は特に半減期の短いSRIに多いと言われており、SSRIであるparoxetineに最も多く、SNRIであるven-

lafaxineが続き、その上位はSSRIが占めている<sup>3)</sup>。その発現はSRI服用者の4分の1以上、おそらく半数近くの人に生じているものと推測されている<sup>3)</sup>。

このように抗うつ薬、特にSSRIの身体依存の存在が明らかになる一方で、欧州医薬品評価庁が指摘したように、従来の物質依存の定義に当てはまらないことから、Healyは新しいタイプの依存と考え、ストレス症候群という概念を提唱している<sup>3,4)</sup>。このストレス症候群は、SRI中断時や減薬時に顕著化することが多いが、服薬継続中であっても起こり得るとされている。これは化学物質である薬物が脳に化学的ストレスとして作用した結果とも考えられ、さらにこの種のストレスに脆弱な人の場合は、この薬物により引き起こされた脳の変化は薬物中止後も継続する可能性があることを指摘している。その特徴として、

- ・治療薬への依存の形成には必ずしも耐性の形成を必要としない。
- ・該当する薬物は多幸感や渴望をもたらす必要はない。
- ・服用者のパーソナリティにはあまり関係がない。

の3点を挙げている<sup>3)</sup>。これらよりストレス症候群とは、精神依存ではなく身体依存ではあるが、耐性形成は必須条件ではないとしている。

一方で、SSRIをはじめとするSRI服用継続中に薬の効果が薄れてくることにより様々な症状が出現することもある。これはプープアウト(効果のへたり)と呼ばれ、この現象は臨床試験の結果でも裏付けられており<sup>1)</sup>、SRIでも耐性が生じることを示唆している。

これらのことから、SRIは精神依存がないため薬物依存を引き起こすことはないが、離脱症状や耐性といった身体依存を呈す。Healyの提唱するこの新たな依存、ストレス症候群は未だ明確に定義されたものではなく、そのメカニズムも言明されていないが、このような特性を鑑みると抗うつ薬、特にSRIの依存は典型的な常用量依存を呈する処方薬依存ということになり、近年のうつ病や不安障害の過剰診断が抗うつ薬の処方薬依存患者を増やしているものと推測される。



### Ⅲ. ベンゾジアゼピン系薬剤

#### 1. ベンゾジアゼピン系薬剤の依存の歴史と現状

1950年代に海外で上市されたベンゾジアゼピン系薬剤は、それまで主流であったバルビタール系薬剤に取って代わって頻用されるようになった。これまでの依存性薬物に対する新たな代替薬の多くがそうであったように、ベンゾジアゼピン系薬剤も登場当初は依存性がないとされていた。1960年代になり、ベンゾジアゼピン系薬剤の離脱症状発現の報告が相次ぎ、1970年代には常用量依存を懸念する報告も見られるようになってきた。しかし、1980年の英国医薬品再評価委員会が「100万人が1ヵ月間ベンゾジアゼピン系薬剤を服用した場合の依存発生率は5～10例と推定される」という調査報告を行ったこともあり、ベンゾジアゼピン系薬剤の依存は、依存になりやすい体質の患者が長期大量投与した場合にのみ出現するものと見なされ、その症状は投与中止により原疾患が再発したものであるという認識が1980年代中旬まで続いた。

1985年に「That's Life」というベンゾジアゼピン系薬剤使用者の苦悩の証言を集めたドキュメンタリー番組が英国で放送されたことを機に、1万人以上の患者がベンゾジアゼピン系薬剤依存になったことに対する損害賠償請求を起こした。1988年に英国医薬品安全委員会は声明を発表し、すべてのベンゾジアゼピン系薬剤で同等に依存形成が起こり得ることを明言し、「ベンゾジアゼピン系薬剤は短期の使用に限ること」「ベンゾジアゼピン系薬剤の使用量の削減を段階的に行うこと」など、その使用法にも言及した。遅れて1990年に米国精神医学会は「ベンゾジアゼピン系薬剤依存は快楽目的の使用（中毒：addiction, 乱用：abuse）とは異なり、医療上の使用で生じる問題（依存：dependence）である」と、ベンゾジアゼピン系薬剤の依存の本質は治療用量で生じる常用量依存にあることを明言した。このような経緯により、海外ではベンゾジアゼピン系薬剤の処方可能日数を制限するなど、厳しい制約が設けられた（表1）<sup>12)</sup>。わが国では海外の規制当局の動きから

20年以上の遅れをとり、近年になってようやくベンゾジアゼピン系薬剤の依存に関する正式な注意喚起がなされ、保険点数削減という形でベンゾジアゼピン系薬剤をはじめとする向精神薬の処方に関する制約が設けられた。

このような制約が課せられるようになったが、実際のベンゾジアゼピン系薬剤の処方状況はどうなっているのだろうか。図2に国際連合麻薬統制委員会が調査した、2004年からの2年間と2011年からの2年間の五大州別の平均処方量の比較と、国別の2011年からの2年間の平均値を示した調査結果を示す<sup>9)</sup>。

五大州別に見ると、ベンゾジアゼピン系抗不安薬においては、ヨーロッパおよびアジア大州では減少傾向がみられているが、アフリカや南北アメリカ、オセアニア大州では増加傾向を示しており、特にオセアニア大州においては倍増以上の増加を認めている。世界平均も増加しており、南北アメリカ、ヨーロッパ、オセアニア大州が世界平均を大きく引き上げているようである（図2-1）。ベンゾジアゼピン系睡眠薬においては、アフリカとアジア大州以外では減少傾向を認め、世界平均も減少しているが、アジアおよびヨーロッパ州においては、世界平均より高い処方量が示されている（図2-2）。20世紀終盤にベンゾジアゼピン系薬剤の処方に関する厳しい制約を設けた欧米であるが、実際には依然として使用量が多いことが窺える。

我が国におけるベンゾジアゼピン系抗不安薬の処方状況は、世界平均をやや下回る程度であるが（図2-3）、ベンゾジアゼピン系睡眠薬においては、世界平均の5倍近く処方されており（図2-4）、安易な長期漫然投与の実態が浮き彫りになっている。

上述の通り、ベンゾジアゼピン系薬剤は不安や緊張、不眠などに対して対症療法的に使用されるものであり、何らかの疾患の過剰診断が原因で処方数が増えている訳ではなく、図1で示した不安障害患者数の増加とは直接的な因果関係はないものと思われる。ベンゾジアゼピン系薬剤が奏効する不安や緊張、不眠などは、精神疾患のみならず、種々の身体疾患や、さらには通常の上

表1 各国の規制当局によるベンゾジアゼピン系薬剤の処方規制と規制法に基づく危険薬物のクラス分け

	処方規制	規制に基づくクラス分け
米国	(州により異なる)	Schedule : <u>I</u> II III IV V (flunitrazepam は州により Schedule I)
カナダ	不安に対しては1~4週, 不眠に対しては14日まで	Schedule : <u>I</u> II III IV V VI VII VIII (flunitrazepam は Schedule III)
英国	重症に対して2~4週間の短期救済措置適応。2~4週以上の処方認可されない	Schedule : <u>1</u> 2 3 4
アイルランド	不安に対して1ヵ月を, 不眠に対しては2~4週を超えてはならない	
オランダ	最大でも2ヵ月に止める	List : <u>1</u> 2
フランス	最大30日までとし, 不安治療では12週, 不眠治療では4週を超えてはならない	
スウェーデン	数週間以上の投与は推奨されない	
デンマーク	不安障害に対しては4週間を目処に, 不眠に対しては1~2週間までに限らなければならない	
ノルウェー	可能な限り短期間(2~4週)までとし, 4週間を超えてはならない	Class : <u>A</u> B C F Unclassifieds (flunitrazepam は Class A)
オーストラリア	2~3週間以上の使用で依存が形成されるため, 短期間に限定されるべき	Schedule : 1 2 3 4 5 6 7 <u>8</u> (flunitrazepam, alprazolam は Schedule 8)
香港	重篤な不眠症に限り使用可能で, 4週間を超えてはならない	Schedule : <u>1</u> 2 3 4 5 6 7
台湾	日常的な利用は4週間を超えてはならない	
国際条約		Schedule : <u>I</u> II III IV (flunitrazepam は Schedule III)

❖太字斜体: ベンゾジアゼピン系薬剤が該当するクラス

❖下線: 最も危険な薬物が該当するクラス(国際条約では「医療的価値がなく, 乱用が深刻な薬物」と定義されている) 辻ら, 薬局, 2015<sup>12)</sup>より改変して引用

上のストレスにより容易に出現するものであり, ベンゾジアゼピン系薬剤の有する優れた抗不安, 催眠効果が重宝されるのは必然である。**しかし, その依存性が乱用(高用量依存)のみでなく, 真面目に医師の指示通りに服用していた患者に常用量依存を生じさせる可能性があることを絶えず念頭に置きながら, 我々医師は適正使用を心がける必要がある。**

## 2. ベンゾジアゼピン系薬剤の依存形成のメカニズム

**ベンゾジアゼピン系薬剤の依存は身体依存と精神依存の両方を引き起こしうるが, その依存形成のメカニズム解明に向けた研究が進んでいる。**

ベンゾジアゼピン系薬剤は, 神経系に対して抑

制系に作用するγ-アミノ酪酸(γ-aminobutyric acid: GABA) 作動性神経の活動を亢進させることで, 興奮した神経系を鎮める。ベンゾジアゼピン系薬剤は, GABAが結合するGABA<sub>A</sub>受容体が存在する細胞膜上にあるベンゾジアゼピン受容体に結合し, それによりGABAのGABA<sub>A</sub>受容体への親和性が高まり, 細胞内へのCl<sup>-</sup>の流入が促進されることにより神経細胞の興奮を抑制する<sup>9)</sup>。GABA<sub>A</sub>受容体を構成するサブユニットは現在19種類が同定されており, そのうちα1, α2, α3, α5の4つのサブユニットがベンゾジアゼピン系薬剤に親和性を示すことがわかっている。また, それぞれのサブユニットと, ベンゾジアゼピン系薬剤の効果や副作用の関係は表2のように考えられており<sup>9,11)</sup>, ベンゾジアゼピン系薬剤の依存形

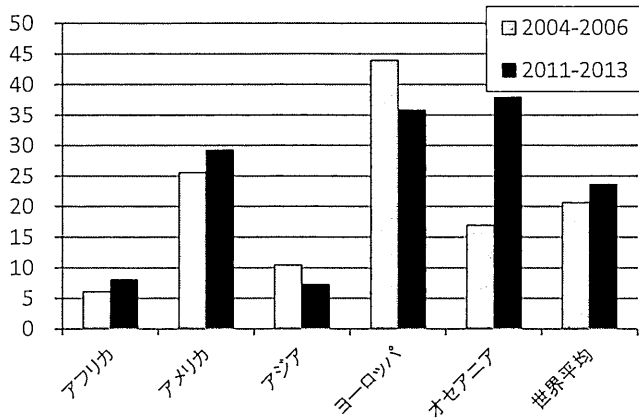


図2-1 ベンゾジアゼピン系抗不安薬処方量の推移(五大州別)

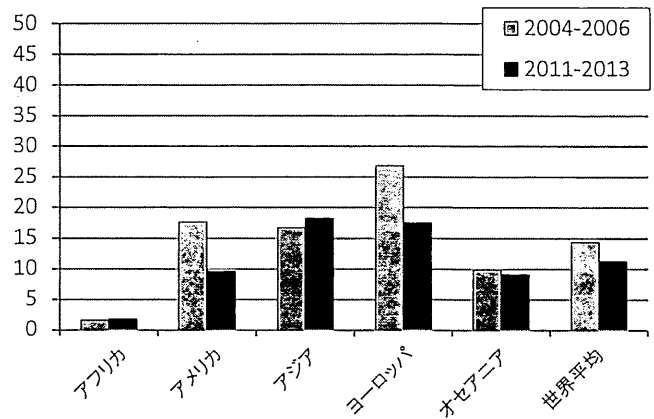


図2-2 ベンゾジアゼピン系睡眠薬処方量の推移(五大州別)

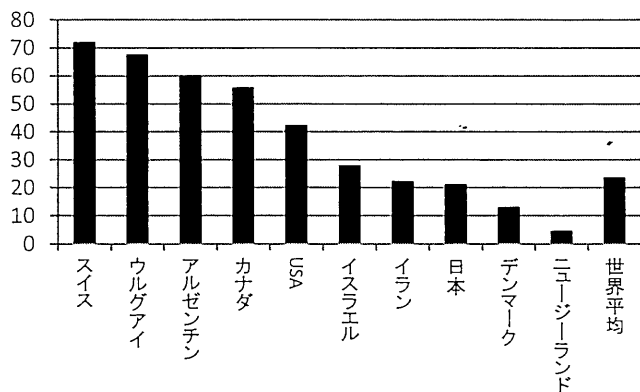


図2-3 ベンゾジアゼピン系抗不安薬処方量(国別)  
(2011~2013年の平均)

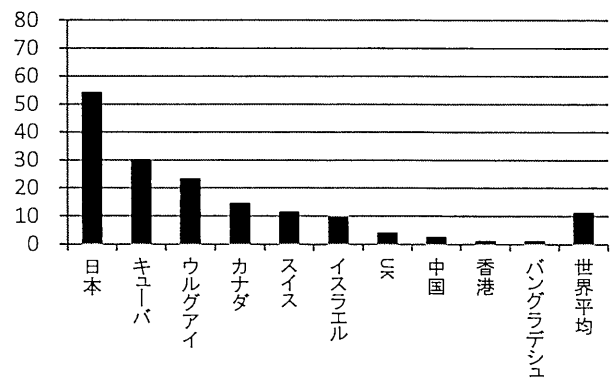


図2-4 ベンゾジアゼピン系睡眠薬処方量(国別)  
(2011~2013年の平均)

図2 ベンゾジアゼピン系薬剤の処方量 (国際連合麻薬統制委員会調べ)

❖縦軸：S-DDD per 1,000 inhabitants per day (統計のために定義された1,000人あたりの平均1日投与量 billions of S-DDD)

❖図2-3, 図2-4に挙げられている国は、参考文献上に個別のデータが記述されていた国のみを拾い上げたものであり、最多、最少を意味するものではない

International Narcotics Control Board: Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes<sup>5)</sup>を参照し筆者作成

成には、 $\alpha 1$  サブユニットの関与が考えられている。

種々の依存性薬物は、それぞれ薬理学的作用点は異なるものの、最終的には中脳の腹側被蓋野から側坐核に投射されるドパミン作動性神経系を活性化させる。それにより側坐核でのドパミン量が増加され、快感や高揚感がもたらされる。またドパミンは反復行動の強化や動機付けにも重要な役割を果たしており、このメカニズムが精神依存を引き起こすと考えられている。ベンゾジアゼピン系薬剤は、腹側被蓋野のドパミン作動性神経に抑制的に働いているGABA作動性神経である介在

神経の $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub>受容体に作用し、GABA作動性神経を脱抑制することでドパミン作動性神経が活性化され、側坐核でのドパミン放出量が増加されることが示唆されている<sup>9-11)</sup>。ドパミン神経系が異常興奮を呈すことにより、生体は神経細胞保護のためフィードバック反応としてドパミン受容体のダウンレギュレーションを起こす。ドパミン受容体数が減少した神経細胞は、見かけ上ドパミンシグナルが不足した状態となる。これが薬物に対する渴望に関連した状態であると考えられており、これにより精神依存が形成されると考えられている<sup>6)</sup>。

表2 GABA<sub>A</sub>受容体サブタイプとベンゾジアゼピン系薬剤の作用

GABA <sub>A</sub> 受容体 サブユニット	効果					副作用		
	鎮静	催眠	抗不安	筋弛緩	抗けいれん	健忘	耐性	依存
α1	○	○			○	○		○
α2			○	○				
α3			○	○				
α5				○		○	○	

Rudolph, et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2011<sup>9)</sup>, Tan, et al., Trends Neurosci., 2011<sup>10)</sup>を参考に筆者作成

一方で、身体依存形成のメカニズムに関しては、未だ不明な点が多く残されている。GABA<sub>A</sub>受容体のダウンレギュレーションがその有力な仮説として考えられており、特に diazepam 長期投与による鎮静作用の耐性発現には海馬歯状回の α5 サブユニットのダウンレギュレーションが関与していることを示した動物実験<sup>10)</sup>などの有力な見解も示されているが、GABA<sub>A</sub>受容体の各サブユニットをターゲットにその変化を調べた種々の研究では未だ一致した見解は得られていない<sup>14)</sup>。

#### おわりに

抗うつ薬、特に SRI の依存とベンゾジアゼピン系薬剤の依存について概説した。精神依存を呈したベンゾジアゼピン系薬剤依存患者には、その程度によっては依存症専門治療を必要とするが、身体依存のみのベンゾジアゼピン系薬剤依存や SRI 依存の場合は、緩徐な減量や、半減期の長い薬剤への置き換え後の漸減中止などを検討する必要がある。しかし中には、いくら緩徐に慎重に離脱を試みても、わずかな減量で離脱症状を呈し、なかなか減薬中止に至らないケースもある。さらには、過去に辛い離脱症状を経験したことにより、漸減中止の過程における些細な身体的、精神的変化を離脱症状と混同して認識してしまう患者もおり、この「離脱恐怖症とでも呼ぶべき状態」<sup>9)</sup>は薬剤の減量、中止をさらに困難なものにしてしまう。

抗うつ薬やベンゾジアゼピン系薬剤は今日の精神科薬物治療には欠かせないものであるが、われわれは患者に有益性をもたらすべき薬剤が有害な

ものに転じてしまうリスクを秘めていることを銘記して臨床に臨む必要がある。過剰診断を避け、不要な投与を避けるなど、有益性と安全性を慮った薬物治療が求められる。

#### 利益相反

本稿に関連する利益相反はない。

#### 文献

- 1) Baldessarini, R. J., Ghaemi, S. N., Viguera, A. C. : Tolerance in antidepressant treatment. *Psychother. Psychosom.*, 71 : 177-179, 2002.
- 2) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Evaluation of Medicines for Human Use : Background to the CPMP position paper on possible pre-clinical studies to investigate addiction and dependence/withdrawal related to the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). 14 December, 2000.
- 3) Healy, D. (田島 治, 江口重幸 監訳, 冬樹純子訳) : ヒーリー精神科治療薬ガイド 第5版. みず書房, 東京, 2009.
- 4) Healy, D. : Treatment-induced stress syndrome. *Med. Hypotheses*, 74 : 764-768, 2010.
- 5) International Narcotics Control Board : Availability of Internationally Controlled Drugs : Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. 2015. <https://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports/annual-report-supplement-2015.html>
- 6) 伊藤教道, 千崎康司, 吉見 陽 他 : ベンゾジアゼピン系薬物の依存の薬理. *臨床精神薬理*, 16 : 833-839, 2013.
- 7) 厚生労働省 : 平成 26 年患者調査 (傷病分類編).



<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/index.html>

- 8) Moynihan, R., Heath, I., Healy, D. : Selling sickness : the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ*, 324 : 886-891, 2002.
- 9) Rudolph, U., Knoflach, F. : Beyond classical benzodiazepines : novel therapeutic potential of GABA<sub>A</sub> receptor subtypes. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 10 : 685-697, 2011.
- 10) Tan, K. R., Brown, M., Labouèbe, G. et al. : Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature*, 463 : 769-774, 2010.
- 11) Tan, K. R., Rudolph, U., Lüscher, C. : Hooked on benzodiazepines : GABA<sub>A</sub> receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci.*, 34 : 188-197, 2011.
- 12) 辻敬一郎, 田島 治 : BzRAs の過去・現在・未来. *薬局*, 66 : 2949-2954, 2015.
- 13) 辻敬一郎, 田島 治 : SSRI の作用の本質 : better than well 症候群と apathy 症候群. *臨床精神薬理*, 18 : 181-188, 2015.
- 14) Uusi-Oukari, M., Korpi, E. R. : Regulation of GABA<sub>A</sub> receptor subunit expression by pharmacological agents. *Pharmacol. Rev.*, 62 : 97-135, 2010.
- 15) Van Rijnsoever, C., Täuber, M., Choulli, M. K. et al. : Requirement of  $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub> receptors for the development of tolerance to the sedative action of diazepam in mice. *J. Neurosci.*, 24 : 6785-6790, 2004.