

## 特集 精神科薬物療法における基本的な疑問に答える

# 抗不安薬・睡眠薬を 長期間使ってはいけないのか\* —ベンゾジアゼピン系薬剤を中心に—

辻 敬一郎\*\* / 田島 治\*\*\*

Key Words : anxiolytics, hypnotics, benzodiazepine, dependence, withdrawal

### はじめに

バルビツレート系薬剤に始まる抗不安薬や睡眠薬の歴史は古く、1950年代後半にベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤が登場して以降、おおむね半世紀にわたり、BZ系薬剤が抗不安薬や睡眠薬の首座として君臨してきた。BZ系薬剤は、それまで不安の治療で用いられてきたバルビツレート系薬剤やmeprobamateに比べて、耐性を生じさせにくく安全性の高い薬物という評価の下、爆発的に処方件数が増加した。しかし、徐々にBZ系薬剤による依存形成や退薬症候などが存在することが明らかになり、欧米ではその使用法に厳しい制約が設けられた。そのため、1970年代後半には欧米先進諸国を中心としてBZ系薬剤の処方件数が激減し、BZ系薬剤とはまったく作用機序の異なる種々の抗不安薬や睡眠薬の開発が行われるようになっていった。また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン系抗不安薬の登場により、BZ系薬剤は不安障害における主たる治療薬から補助的な治療薬へと役割を変えていった。

それでもなお、BZ系薬剤の需要は続いており、

今日でも一定の処方件数を維持しており、さらに近年では米国における処方件数が増加傾向にあるのが現状である。これほどまでにBZ系薬剤が長期間にわたり必要とされている理由は、ひとえにその効果発現の早さと優れた抗不安・催眠作用を有していることにあると思われる。他薬剤には代替できないその効果ゆえに、BZ系薬剤が手放せなくなっている患者も多く存在し、BZ系薬剤の長期投与による弊害が警告され続けている一方で、BZ系薬剤長期継続投与の恩恵を被っている患者がいるのも事実であろう。

本稿では抗不安薬・睡眠薬の長期投与における今日の見解について、BZ系薬剤を中心に紹介していく。

### BZ系薬剤の薬理

BZ系薬剤は、優れた抗不安作用や鎮静・催眠作用を有しており、不安障害や不眠症の治療以外にも、てんかんや不随意運動、筋硬直、アルコール離脱、精神病に伴う興奮、手術や検査等の前処置など、さまざまな臨床場面で用いられている。

#### 1. BZ系薬剤の作用機序

BZ系薬剤は、中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質であるγアミノ酪酸(GABA)の作用を増強することにより、その薬理作用を発揮

\* Long-term use of benzodiazepines.

\*\* Keiichiro TSUJI, M.D., Ph.D.: 医療法人社団野崎クリニック [〒166-0004 東京都杉並区阿佐谷南3-37-13 大同ビル301]; Nozaki Clinic, Tokyo 166-0004, Japan.

\*\*\* Osamu TAJIMA, M.D., Ph.D.: 杏林大学保健学部精神保健学教室; Department of Mental Health, Kyorin University School of Health Sciences, Hachioji, Tokyo, Japan.

表1 BZ系薬剤の主な副作用・有害事象

眠気, 頭重感	$\omega_1$ 受容体を介した鎮静・催眠作用による.
ふらつき, 脱力感	$\omega_2$ 受容体を介した筋弛緩作用による.
記憶障害	$\omega_2$ 受容体が関与. 短期記憶障害や長期記憶障害(前向き健忘やエピソード記憶障害など)が出現. 高用量投与や薬剤の代謝・排泄障害(肝・腎障害や他剤併用, 高齢者など)の場合に出現しやすい.
認知機能障害	BZ系薬剤の長期服用により視空間認知, 注意集中力, 問題解決, 一般知能, 精神運動速度, 感覚速度, 運動処理, 言語記憶, 非言語記憶, 作業記憶などのすべての認知機能が低下. BZ系薬剤中止後も長期間持続する.
奇異反応	原因不明. 症状としては, 敵意・攻撃性・興奮や抑うつ状態, 幻覚, 妄想, 躁状態などの精神病症状などを認める. 環境や性格の関与のほか, 中枢神経系の抑制機構の脆弱性を認める患者(小児や高齢者, 精神疾患等)に出現しやすい.
反跳現象	BZ系薬剤の急激な中断により, 不眠や不安が治療前より悪化する.
依存形成	乱用や医療外使用のみでなく常用量(臨床用量)の長期継続服用によって, 中止時に退薬症候が出現する. 退薬症候は再燃や反跳現象とは異なり, BZ系薬剤中止後にこれまで認められなかった不安や焦燥, いらいら, 抑うつ気分, 集中力低下, 発汗, 心悸亢進, 振戦, けいれん, 知覚過敏などの症状が出現する.

(文献<sup>2)~5)</sup>を参考に作成)

する. BZ系薬剤がGABA-BZ受容体-Cl<sup>-</sup>チャンネル複合体の中核型BZ受容体にアゴニストとして結合することで, GABAのGABA<sub>A</sub>受容体への親和性が高まり, Cl<sup>-</sup>チャンネルの開口頻度を増加させ, Cl<sup>-</sup>の神経細胞内への流入が促進され, 抑制性伝達が増強される<sup>1)</sup>. GABA<sub>A</sub>受容体は2個の $\alpha$ サブユニットと2個の $\beta$ サブユニット, 1個の $\gamma$ サブユニットからなり, BZ結合部位は $\alpha$ サブユニットと $\gamma$ サブユニットにまたがって存在すると考えられている. BZ受容体は現在3種類のサブタイプが存在することが知られている.  $\omega_1$ 受容体は主に小脳や大脳皮質に多く存在し, 鎮静・催眠作用に関与しており,  $\omega_2$ 受容体は主に脊髄と線条体に存在し, 抗不安作用や抗けいれん作用, 筋弛緩作用, 健忘惹起作用などに関与していると考えられている.  $\omega_3$ 受容体は末梢型で主に腎臓や副腎, 肝臓, 睪丸などに分布し, ミトコンドリア膜に存在することがわかっているが, その役割は明らかにされていない.

## 2. BZ系薬剤の副作用・有害事象

一般的に即効性があり安全性が高いと考えられているBZ系薬剤であるが, 表1に示す副作用や有害事象を有していることが知られている(表1)<sup>2)~5)</sup>. なかでも, 認知機能障害や退薬症候を伴う依存形成は, BZ系薬剤の長期投与により生じる有害事象であると認識されている. これらの長期慢性投与による弊害, とくに常用量

依存の問題が明らかになって以降, BZ系薬剤の長期投与に対する警告が盛んに行われるようになった.

## BZ系薬剤の依存と退薬症候

依存性物質は依存と嗜癖が混同されて解釈されやすい. 一般に依存とは, 薬物を中止した際に病的な症状や兆候が出現することを意味し, 嗜癖とは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, 行動に及ぶ症候を意味する<sup>6)</sup>. BZ系薬剤の依存の特徴として, 単独ではなく他の依存性物質との併用で乱用されることが多いこと<sup>7)</sup>, 耐性の形成が比較的少なく, 摂取量の主体的な増加が比較的少ないこと<sup>8)</sup>などから, 薬理的, 生理学的依存ではなく精神的な依存の特徴を示し, 一般的に嗜癖と捉えられやすい傾向がある<sup>9)10)</sup>. しかし, 退薬後に激しい退薬症候を呈することや, 乱用例があること, さらに被検者に自由な量を服用させる臨床試験において使用量の増加を認めた<sup>11)</sup>ことなどから, BZ系薬剤は臨床的には依存を形成する薬物であり, 身体依存であるというのが今日の認識である<sup>12)</sup>.

BZ系薬剤の歴史は, 1950年代後半に発見されたクロルジアゼポキシドに始まる. 1960年代にはジアゼパムが登場し, 以降多くのBZ系薬剤が合成され, 世界中に急速に普及していった. BZ

系薬剤は、鎮静効果や抗けいれん効果には早期に耐性を生じるが、抗不安効果には耐性が生じにくく、また常用量では肝臓の薬物代謝酵素誘導を起こさないことから、連用による投与量の増大という現象は起こりにくいため、当初は耐性や依存が生じにくいという認識であった<sup>13)</sup>。その一方で、BZ系薬剤の中断による退薬症候の出現については1960年代初頭からいくつか報告されていたが<sup>14)~16)</sup>、これらの報告は、BZ系薬剤の大量かつ長期服用による依存に基づいた離脱症状発現の報告であり、なおも常用量では依存は起こりにくいと考えられていた。しかし、1975年にVyasaら<sup>17)</sup>がジアゼパムによる常用量依存の報告を行い、その後も同様の報告が次々となされていった。いくつかの二重盲検試験も行われ、BZ系薬剤の常用量依存を支持する結果が集積されたことにより、BZ系薬剤の依存に対する認識が変わっていった。今日では、BZの依存の問題の中核は、乱用や医療外使用によるものではなく、臨床での処方起因する常用量依存にあると考えられている<sup>8)10)</sup>。

常用量依存の存在が明らかになった今日、海外とくに欧米ではBZの長期投与に対して厳しい制約を設けている。米国でアルプラゾラムがパニック障害の適応症を取得した当初は、例外的にパニック障害に対するアルプラゾラムの長期投与が認められていた<sup>18)</sup>が、SSRI登場以降はアルプラゾラムも他のBZ同様、治療導入期に必要な症例において短期間、あるいは頓用で用いることとされている<sup>19)</sup>。

#### 1. 常用量依存について

BZ系薬剤の依存は、通常の臨床で使用する常用量以上の服用で生じるprimary high-dose dependency、常用量服用で生じるprimary low-dose dependency、他の依存性物質やアルコールと併用するsecondary dependency (multiple drug abuse)の3型に分類されている<sup>20)</sup>。BZ系薬剤依存のうち、実際にその大半を占めているのはprimary low-dose dependencyであることもわかっており<sup>21)</sup>、BZ系薬剤の依存でもっとも憂慮しなければならないのは臨床用量で生じる常用量依存であると考えられている。

BZ系薬剤の常用量依存の定義として確立され

たものはないが、Hallstromら<sup>22)</sup>は、常用量依存とはジアゼパム30mg/日以下、あるいは同等量の他のBZを継続的に使用し、断薬時に明らかな離脱症状がみられることとしている。その服用期間については、Bustoら<sup>23)</sup>は少なくとも3カ月間BZを連日服用し、BZの累積量がジアゼパム換算で2,700mgを超えるものとしている。今日では、BZは常用量でも1カ月以上継続使用することで依存のリスクが高くなること<sup>8)</sup>、Royal College of Psychiatristsの調査<sup>24)</sup>で知られてきている。

#### 2. 退薬症候について

BZ系薬剤の長期使用後の退薬時の症状は、再燃、反跳現象、退薬症候の3つに大別される<sup>25)</sup>。再燃はゆっくりと治療前の状態に戻ることであり、原疾患が治癒していないことを意味している。反跳現象はBZ系薬剤により抑えられていた症状がより強く現れるものであり、不安、焦燥、不眠などが有意に出現する。退薬症候とは、いわゆる離脱症状あるいは禁断症状と呼ばれるものであり、BZ系薬剤の中止により、それまでには認められなかった症状が出現してくるものである。Sussman<sup>26)</sup>は、退薬症候の症状は心理、身体、知覚の3領域にわたり現れるとしている。心理的症状としては、不安や焦燥、不眠、イライラ、抑うつ気分、記憶障害、集中力障害などが、身体症状としては、発汗や心悸亢進、悪心、嘔吐、食欲低下、体重減少、筋肉痛、振戦、けいれんなどが、知覚障害としては、知覚過敏や味覚異常、身体動揺感などがあげられている。また、Sussman<sup>26)</sup>は退薬症候を出現頻度別に示しており、Owenら<sup>27)</sup>は重症度別に示している。これらをまとめると表2のようになる(表2)。一般的に、臨床用量使用の場合の離脱時の症状は軽く、長期大量使用の場合は重度であるといわれている<sup>10)</sup>。また、退薬症候の出現は、BZ系薬剤の投与期間、投与量、半減期が大いに関係している。長期使用の場合、退薬症候の出現率が高くなることは先に述べたが、高用量投与の場合や半減期の短いBZの場合は、その投与期間にかかわらず出現頻度は高くなるといわれている<sup>12)</sup>。

離脱症状の発現メカニズムは次のように考えられている。BZ系薬剤が慢性的にBZ受容体に作用し続けることにより、BZ受容体自体のダウン

表2 BZ系薬剤の退薬症候(頻度, 重症度別)

	多い	←出現頻度→	少ない
重い退薬症候		抑うつ気分 運動感覚の異常 知覚過敏	てんかん発作 意識混濁 離人症状 精神病症状 (幻覚, 錯乱, せん妄など)
軽い退薬症候	不安 不眠 焦燥 筋緊張 いらいら	悪心 頭痛 発汗 傾眠	

(文献<sup>26)27)</sup>を参考に作成)

レギュレーションが生じ、GABAの感受性が低下する。この状態が維持されることにより、GABAにより抑制されている他の部位の神経伝達系の感受性が代償性に亢進した状態になる。この状態において、BZ系薬剤を突然中止すると、GABAの活動の急激な低下による脱抑制が生じ、脳の他部位の神経伝達の活動性が高まる。これによりセロトニンやドパミン、ノルアドレナリンなどほとんどすべての伝達物質の活動性が高まり、退薬症候としての種々の症状が出現すると考えられている。また、こうした反応は用量依存性であることもわかっている<sup>25)</sup>。

### 依存と退薬症候の対処法

BZ系薬剤の長期投与を続けている患者は、その常用量長期投与により明らかに自覚できる有害事象がない場合や、退薬時に反跳現象や退薬症候を経験したことがある場合などでは、BZ系薬剤の投与終了の提案に難色を示す患者が少なくないものと思われる。また、対象疾患の特異性やQOLの評価などから、BZ系薬剤の長期使用に対して肯定的な見解もある<sup>8)</sup>。しかし、BZ系薬剤服用による注意機能障害や認知機能障害、運動機能障害などの存在は明白であり<sup>28)</sup>、その多くは患者の自覚なしに起こっていることが多いことから、無用な長期使用は避けるべきである。したがって、BZ系薬剤の依存からの離脱を試みる場合は、十分な説明と理解の下開始される必要があり、単に薬物量の調整を行うだけでなく、精神療法的治療介入が重要となってくる。

### 1. BZ系抗不安薬の場合

BZ系抗不安薬の投与終了の際には、まず緩徐な漸減が推奨されている。一般的には1~2週ごとに1日量の1/4~1/2ずつ減量し、4~8週かけて漸減・中止していく<sup>25)</sup>。16週間かけて漸減することを推奨する意見もある<sup>29)</sup>。また、半減期の短い短時間作用型のBZを投与していた場合は、退薬症候が出現しやすいため、いったん半減期の長い長時間作用型のBZ系薬剤に置換してから漸減することが推奨されている<sup>25)</sup>。また、BZ以外の薬物への置換の有用性も示唆されている。近年では5-HT<sub>1A</sub>受容体作動性抗不安薬であるbuspironeやタンドスピロンへの置換が推奨されている<sup>30)31)</sup>。タンドスピロンには退薬症候を軽減させる効果はなく、また抗不安効果発現には2~3週間を要することから、急激な置換は避け、投与中のBZにタンドスピロンを3~4週間上乗せした後にBZを漸減していくことを推奨している。

退薬症候自体を軽減させる目的での薬物療法もいくつか研究されてきた。三環系抗うつ薬やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)、βブロッカーなどのモノアミン受容体の過感受性を直接低減させる作用を有する薬剤や、抗てんかん薬やBZ受容体部分作動薬などのGABA受容体の抑制系作用を増強する作用を有する薬剤、BZ受容体拮抗薬などのBZ受容体のダウンレギュレーションに対してアップレギュレート作用を有する薬剤などが、退薬症候を緩和させると考えられている<sup>31)</sup>。しかし、抗てんかん薬のcarbamazepineとβブロッカーのpropranolol以外は十分なエビデンスが示されていない<sup>12)</sup>。

漸減や退薬症候の治療がうまく進まない場合は、BZ治療の継続はやむを得ない<sup>12)</sup>。しかし、可能なかぎり漸減し、その量を当面の常用量として維持し、機会をみて再度漸減を試みる必要がある<sup>10)</sup>。

### 2. BZ系睡眠薬の場合

基本的な考え方はBZ系抗不安薬と同じであるが、一般にBZ系睡眠薬は6カ月から1年以上長期服用すると、反跳性不眠や退薬症候の出現率が増加すると考えられている。したがって、睡眠薬により不眠が改善していれば、可能なかぎり6カ月以内に漸減を開始していくことが望ま

しいとされている。また、半減期の短い薬剤の方が長い薬剤に比較して反跳性不眠や退薬症候を生じやすいこともわかっており、BZ系睡眠薬の投与期間が長期間にわたる場合は、原則として長時間型や中間型を使用することが推奨されている。漸減方法は、半減期の短い薬剤ならば2~4週間ごとに1/4ずつ漸減していき、中止する。漸減がうまくいかないときはいったん半減期の長い薬剤に置換して、漸減していく。半減期の長い薬剤ならば服用しない日を徐々に増やしていく方法が一般的である。また、依存が強い場合は、依存性の少ない $\omega_1$ 選択性の高い睡眠薬に変更して、漸減・中止を開始していく方法も提唱されている<sup>32)</sup>。また、睡眠制限療法や刺激制御療法の併用も有効と考えられている<sup>33)</sup>。

### 睡眠薬の長期投与に関する最近の見解

これまで述べてきたように、BZ系睡眠薬はBZ系抗不安薬と同様に長期投与により依存形成をきたすと考えられ、その使用も長期投与を避け早期に離脱を図ることが推奨されてきた。非BZ系睡眠薬で、高い固有活性と $\omega_1$ 受容体選択性を有するゾルピデムなどは、BZ系睡眠薬に比較して耐性や反跳性不眠の発現が少ないことが確認されていながらも、BZ系睡眠薬同様に長期投与が積極的に推奨されることはなかった。それは、不眠症に対する睡眠薬の投与に関する、1984年の米国国立精神衛生研究所(NIMH)による睡眠薬使用に関するConsensus Statementの考え方が長年にわたり原則として反映されていたためである。この「原則」は、不眠症治療における睡眠薬の使用は、急性不眠、慢性不眠を問わず、有害事象や依存などの観点から短期使用に限られるべきというものであった<sup>34)</sup>。ここでは、一過性あるいは短期不眠に対する睡眠薬の4週間以内の投与は適切な治療法であるとされているが、慢性不眠に関する明言は避けられており、慢性不眠は精神疾患や身体疾患の一症状であり、背景にある疾患を治療することが慢性不眠の治療の本質であると考えられていた。実際に睡眠薬の治療用量で催眠作用に耐性が生じることや、日中の長期投与とは異なり、睡眠薬の適正使用による長期投与で依存形成が起こることを実証

した調査研究はなされておらず<sup>35)36)</sup>、十分なエビデンスやコンセンサスが得られないままに1984年の「原則」が流用されていた。

2000年代になり、米国では睡眠薬の長期投与に関する効果や副作用、安全性に焦点を当てたプラセボ対照比較試験が行われるようになった。これらの試験からBZ系薬剤を含む睡眠薬全般において、治療用量内での長期投与の安全性が確認された<sup>37)</sup>。また、不眠は気分障害の危険因子の一つであること<sup>38)39)</sup>や、睡眠の改善が抗うつ薬治療の反応性を高めること<sup>40)</sup>、背景疾患の治療のみでは不眠は改善しないこと<sup>41)</sup>などを示唆する試験データも蓄積されていった。これらの研究結果を踏まえた上で、2005年の米国国立衛生研究所(NIH)で行われたState-of-the-Science Conference on Manifestations and Management of Chronic Insomniaでは、睡眠薬の投与量に増大がみられないかぎり、慢性不眠患者に対する睡眠薬投与を一定期間に限定することは医学的および科学的に根拠はないとする考え方が取り上げられている<sup>42)</sup>。

### おわりに

抗不安薬および睡眠薬の長期投与について、とくにベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤に関する問題点を概説した。依存形成を主とする長期投与の弊害の存在が明らかとなって久しいが、いまだに高い需要を維持し続けているBZ系薬剤は、やはりそれだけ有用性の高い薬剤ということであろう。BZ系薬剤の長所を最大限引き出して活用していくには、リスクはリスクとしてしっかり認識した上で、安全で適正な使用を心がけていく必要がある。また、現在変わりつつある睡眠薬の長期投与への認識は、これからも蓄積されていくであろう新たなエビデンスを踏まえた上で、今後の動向を見届けていく必要があるものと思われる。

### 文 献

- 1) 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 2003 ; 6 : 697.
- 2) 押淵英弘, 稲田 健, 石郷岡 純. ベンゾジアゼピンと記憶障害. 臨床精神医学 2006 ; 35 : 1659.

- 3) 高瀬勝教, 奥川 学, 吉村匡志, ほか. ベンゾジアゼピンが認知・運動機能に及ぼす影響. 臨床精神医学 2006 ; 35 : 1653.
- 4) 上田幹人, 下田和孝. ベンゾジアゼピンの奇異反応. 臨床精神医学 2006 ; 35 : 1663.
- 5) 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 2006 ; 35 : 1669.
- 6) 石田琢人, 渡邊衡一郎. 抗不安薬投与時の有害事象とその対応をみる. 上島国利・編. 抗不安薬活用マニュアル. 東京:先端医学社;2006. p. 124-33.
- 7) Salzman C. Benzodiazepine treatment of panic and agoraphobic symptoms : use, dependence, toxicity, abuse. *L Psychiatr Red* 1993 ; 27 Suppl 1 : 97.
- 8) 井澤志名野. ベンゾジアゼピン系薬剤の依存性について. 精神科治療学 2004 ; 19 : 1319.
- 9) De Las Cuevas C, Sanz E, De La Fuente J. Benzodiazepines : more "behavioral" addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 ; 167 : 297.
- 10) 井澤志名野, 村崎光邦. ベンゾジアゼピン臨床用量依存と退薬症候の治療. 臨床精神薬理 2003 ; 6 : 1161.
- 11) Roehrs T, Pedrosi B, Rosenthal L, et al. Hypnotic self administration and dose escalation. *Psychopharmacology (Berl)* 1996 ; 127 : 150.
- 12) O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 Suppl 2 : 28.
- 13) Conney AH. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol Rev* 1967 ; 19 : 317.
- 14) Barten HH. Toxic psychosis with treatment dysmnestic syndrome following withdrawal from Valium. *Am J Psychiatry* 1965 ; 121 : 1210.
- 15) Hollister LE, Motzenbecker FP, Degan RO. Withdrawal reaction from chlordiazepoxide (Librium). *Psychopharmacologia* 1961 ; 2 : 63.
- 16) 大橋晴夫, 河北英詮. chlordiazepoxide (Contol, Balance)の嗜癖, 中毒, 及び禁断症状について. 東医大誌 1964 ; 22 : 344.
- 17) Vyas I, Carney MWP. Diazepam withdrawal fits. *Br Med J* 1975 ; 4 : 44.
- 18) The American Psychiatric Association Task Force on Benzodiazepine Dependency. Benzodiazepine dependence, toxicity and abuse, A task force report of American Psychiatric Association. Washington DC : APA ; 1990.
- 19) 田島 治. ベンゾジアゼピン系薬物の処方方を再考する. 臨床精神医学 2001 ; 30 : 1065.
- 20) Laux G, Puryera DA. Benzodiazepines-misuse and dependency. *AFP* 1984 ; 30 : 139.
- 21) Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, et al. Patterns of benzodiazepine abuse and dependence. *Br J Addict* 1986 ; 81 : 87.
- 22) Hallstrom C, Lader M. Benzodiazepine withdrawal phenomena. *Int Pharmacopsychiatry* 1981 ; 16 : 235.
- 23) Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, et al. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepine. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 854.
- 24) The Royal Collage of Psychiatrists. CR59. Benzodiazepines : risks, benefits and dependence. A re-evaluation. Council Report CR59 January 1997. London : Royal Collage of Psychiatrists ; 1997.
- 25) 村崎光邦. 抗不安薬の臨床用量依存. 精神経誌 1996 ; 98 : 612.
- 26) Sussman N. Treating anxiety while minimizing abuse and dependence. *J Clin Psychiatry* 1993 ; 54 Suppl 5 : 44.
- 27) Owen RT, Tyrer P. Benzodiazepine dependence : A review of the evidence. *Drugs* 1983 ; 25 : 385.
- 28) 早川達郎, 中島常夫, 亀井雄一. Benzodiazepine系抗不安薬の臨床応用と問題点. 臨床精神薬理 1981 ; 6 : 705.
- 29) Higett AC, Lader MH, Fonagy P. Clinical management of benzodiazepine dependence. *Br Med J* 1985 ; 291 : 688.
- 30) 村崎光邦, 井澤志名野, 鈴木牧彦, ほか. ベンゾジアゼピン系薬物長期使用者について—長期使用者におけるQOL評価の変遷と5-HT<sub>1A</sub>受容体作動性抗不安薬を用いた治療について. 主任研究者 村崎光邦. 厚生省「精神・神経疾患研究委託費」精神作用物質性精神障害の脳内機序並びに診断・治療に関する研究, 平成10年度研究報告書. 東京:厚生省;1999. p. 105.
- 31) Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal : a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand* 1998 ; 393 Suppl : 95.

- 32) 内村直尚. 睡眠薬の臨床用量依存をどうみる. 臨床精神薬理 2006 ; 9 : 2003.
- 33) 内山 真. 不眠症薬物療法の今日の問題点. 臨床精神薬理 2006 ; 9 : 1971.
- 34) National Institute of Mental Health Consensus Development Conference. Drug and insomnia : the use of medications to promote sleep. JAMA 1984 ; 251 : 2410.
- 35) 内山 真. 睡眠薬に関する臨床治験の現状と課題. 臨床精神薬理 2006 ; 9 : 41.
- 36) Walsh JK, Roehrs T, Roth T. Pharmacologic treatment of primary insomnia. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders ; 2005. p. 749.
- 37) Walsh JK. Pharmacologic management of insomnia. J Clin Psychiatry 2004 ; 65 Suppl 16 : 41.
- 38) Breslau N, Roth T, Rosenthal L, et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders : A longitudinal epidemiological study of young adult. Biol Psychiatry 1996 ; 39 : 411.
- 39) Chang PP, Ford DE, Mead LA, et al. Insomnia in young men and subsequent depression : The Johns Hopkins Precursors study. Am J Epidemiol 1997 ; 146 : 105.
- 40) Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, et al. Self-reported sleep disturbance as prodromal symptom in recurrent depression. J Affect Disord 1997 ; 42 : 209.
- 41) Stark P, Hardison CD. A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 1985 ; 46 : 53.
- 42) NIH State-of-the-science Conference on Manifestations and Management of Chronic Insomnia. National Institute of Mental Health ; 2005.

\* \* \*