

## 精神

## ベンゾジアゼピン系やバルビツール系などの治療薬依存

Dependence on therapeutic agents such as benzodiazepines and barbituric acid

山元健太郎 河野敬明 稲田 健

## Key words

benzodiazepines (ベンゾジアゼピン), barbituric acid (バルビツール酸), dependence on therapeutic agents (治療薬依存), therapeutic dose dependence (常用量依存), withdrawal symptoms (離脱症状)

## はじめに

睡眠薬としてバルビツール系薬剤が用いられるようになったのは20世紀初頭である。バルビタールをはじめ、フェノバルビタール、チオペンタールなどの薬剤が開発され使用されてきた。しかし、依存のリスクが高いことや、臨床的治療量と致死量の差が小さいことなどの問題点が明らかになるにつれ、使用頻度は減少し、現在では、睡眠薬として使用されるケースはほとんどなくなった。

ベンゾジアゼピン (benzodiazepine: BZ) 系薬剤は1960年代に開発されて以降、現在に至るまで、抗不安薬・睡眠薬として、幅広く使用されている。バルビツール系薬剤と比較して、耐性・依存形成のリスクが低いこと、治療域が広いことなどの利点がある一方で、乱用や依存などの使用障害がしばしば問題となることも事実である。

本稿では、バルビツール系薬剤やBZ系薬剤とはどのような薬剤なのか、その使用実態と依存、さらにBZ系薬剤に特徴的である常用量依

存について概説する。

## 1. BZ系薬剤について

BZ系薬剤とは、化学構造としてベンゾジアゼピン構造を持つ薬剤である。中枢神経のGABA-BZ-Cl受容体複合体に作用し、抑制系の神経伝達を促進することで、抗不安・鎮静作用を発揮する。不安、不眠、焦燥などに対して頻用される。また抗痙攣薬、麻酔薬、筋弛緩薬としても使われる。

副作用として、依存をはじめ、精神運動機能低下、前向き健忘、持ち越し効果、奇異反応、せん妄、反跳性不眠、呼吸抑制、筋弛緩作用による運動失調などがある。持ち越し効果とは、BZ系睡眠薬の作用が翌日の日中まで持続することである。高齢者においては、持ち越し効果や筋弛緩作用による転倒などに特に注意する必要がある<sup>1)</sup>。

なお、化学構造としてはBZ構造を持たないものもあるが、作用機序は同様であり、効能、副作用もおおむね同じであるのでこれに含める<sup>2)</sup>。

Kentaro Yamamoto, Takaaki Kawano, Ken Inada: Department of Psychiatry, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine 東京女子医科大学医学部 精神医学講座

表 1 ICD-10 依存症候群 診断基準

過去 1 年間のある期間, 以下の 3 つ以上がともに存在した時

- a. 物質を摂取したいという強い欲望
- b. 物質摂取行動を統制することが困難
- c. 中止, 減量した時の離脱状態
- d. はじめはより少量で得られた効果を得るために, 使用量を増やさなければならないような耐性
- e. 物質使用のためにその他の楽しみや興味を無視するようになる
- f. 明らかな有害な結果にもかかわらず物質を使用し続ける

## 2. BZ 系薬剤の使用実態

BZ 系薬剤はその有効性や安全性から広く用いられている。特に日本では海外に比べて使用量が多く、多剤併用の比率も高いことが示されている<sup>3)</sup>。筆者が所属している東京女子医科大学病院での BZ 系薬の処方実態調査の結果では、1 カ月間に延べ約 8,000 人の患者に BZ 系薬剤が処方されていた。

処方診療科は精神科が占める割合が多いものの、ほぼ全ての診療科において処方されていた<sup>4)</sup>。これは他の調査においても同様で<sup>5,6)</sup>、幅広い診療科で使用されていることが特徴である。

## 3. バルビツール酸系薬剤について

バルビツール酸系薬剤は、尿素と脂肪族ジカルボン酸が結合した環状の化合物を持つ。中枢神経系抑制作用を有し、鎮静剤や睡眠薬として用いられてきた。

副作用として、早期に耐性が形成されること(1 週間程度)、中止時に離脱症状が生じやすいこと、大量服薬で呼吸抑制が生じて死亡にまで至り得ることが挙げられる。耐性とは、同用量では良好な作用が得られなくなることである。離脱症状は、痙攣、せん妄、幻覚妄想などがある。

高い催眠効果と抗不安効果から、1960 年代までは広く用いられていたが、より安全性に優れた次世代の睡眠薬の登場により、ほとんど処方されなくなってきた<sup>7,8)</sup>。

## 4. 薬物依存とは

依存とは古典的には、物質使用に対する渴望、耐性の形成、離脱症状の発現という三要素が必須とされてきており、表 1 に示す国際疾病分類(ICD-10)の依存症候群の診断基準にも以下の概念が包括されている。

依存には精神依存(psychic dependence)と身体依存(physical dependence)がある。精神依存の構成要素は渴望で、「その薬物を摂取したいという制御困難なほどの強烈な欲求や衝動」と表現されるような、他のことは何も考えられなくなるほどの強い衝動である。渴望については、脳内の報酬系との関連が指摘されている<sup>9)</sup>。身体依存は耐性形成と離脱症状から構成される。耐性とは、その薬物の使用・摂取が長期間反復して行われると、反復使用するうちに薬物の効果が減弱し、その結果、以前と同等の効果を得るために使用量が増える現象のことをいう。離脱とは、薬物を長期間、定期的を使用した結果、薬物の使用中断もしくは使用量の減少で発生する物質特異的な症候群のことである。全ての依存性薬物は精神依存を生じるとされるが、身体依存は生じる薬物も生じない薬物もある<sup>10)</sup>。

## 5. BZ 系薬剤依存の特徴

BZ 系薬剤の依存の特徴として、常用量依存が挙げられる。常用量依存とは「本来の症状は寛解状態にあり、使用量の著しい増加は認められないが、服用を中止すると反跳現象や退薬症状が生ずるため、断薬に踏み切れない病態」とされる。つまり、離脱症状のために中止が困難

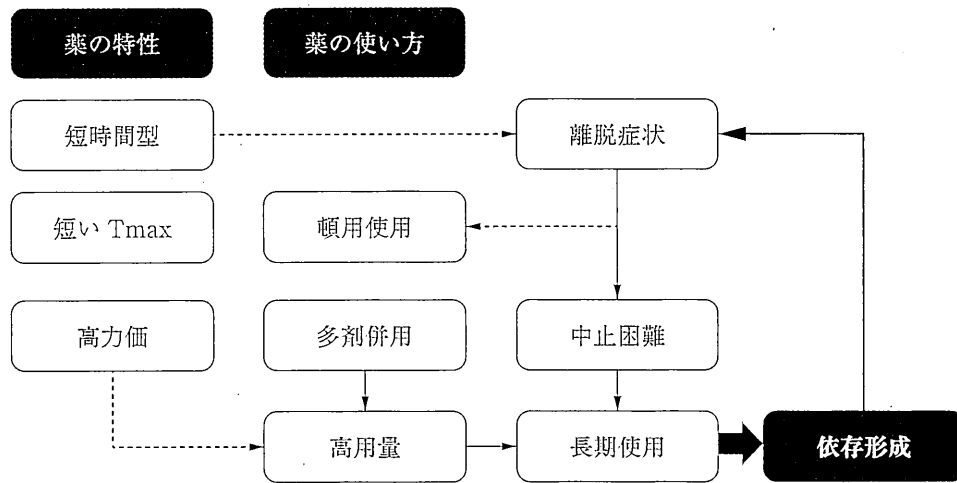


図1 ベンゾジアゼピン系薬剤の依存形成とその危険因子(稲田 健:精神科治療学 28:232-236, 2013. から引用)

となるが、渴望や耐性形成はそれほど目立たないというものである。

離脱症状として多く見られるものは、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。一部の症状に限れば、離脱症候群の頻度はBZ系薬剤による治療を受けている患者の90%にも及ぶ<sup>11)</sup>。常用量依存の最大リスク因子は長期使用である。長期使用時には離脱症状は高頻度に生じるが、2週間程度の短期間では離脱症状は検出されないという報告がある<sup>11)</sup>。3カ月以上の服用者では38~41%に離脱症状が生じるという報告もある。長期の定義は定かではないが、6カ月前後とする報告が多い。ただし、BZの離脱症状発現には個人差が大きく、短期間の使用でも離脱症状が生じる可能性はある。

海外においては、英国では医薬品・医療製品規制庁(MHRA)の医療品安全委員会は、1988年に重度の不安に対しBZ系薬剤は短期間での使用(2~4週までにとどめる)と限定した<sup>12,13)</sup>。フランスでは2012年9月に国立医薬品・医療製品安全庁(ANSM)より、BZ系薬剤誤用の低減のためのアクションプランが発表されており、不眠治療に対しては4週まで、不安治療に対しては12週までという継続処方期間の制限が課されている<sup>14)</sup>。

長期使用の要因として、高用量使用、多剤併用が挙げられる。多剤併用することにより必然

的に用量は増加する。高用量からの中止は離脱症状を生じやすいことから、長期使用となりがちである。

他に、頓用使用も多剤併用、高用量、長期使用の要因となる。頓用使用は、医師は「どうしても必要な時に服用するもの」と考えているのに対し、服用者は「いつでも好きな時に服用してよいもの」と考えがちである。週1回以下の頓用使用は離脱中の症状緩和に役立つが、それ以上の頓用使用は依存形成を促進するため、定期内服の方が安全であるとすら考えられる。

また、他のリスク因子としては、短時間作用型の薬剤や、最高血中濃度到達時間の短い薬剤、高力価の薬剤などが依存を形成しやすいなどである(図1)<sup>9)</sup>。

## 6. バルビツール系薬剤依存の特徴

バルビツール系薬剤は常用量と中毒量の差(therapeutic window)が狭い薬剤である。耐性は比較的短時間で形成され、同じ効果を得るための用量が増加する。1週間程度で耐性が形成されるという報告もある。Therapeutic windowは耐性形成によりさらに狭まり、中毒の危険性が高まる。また、精神依存は比較的早期から形成され、その結果、過量服薬などのリスクは増大する。過量服薬の結果、歩行障害、構音障害、眼振、協調運動障害、筋力低下、反射減

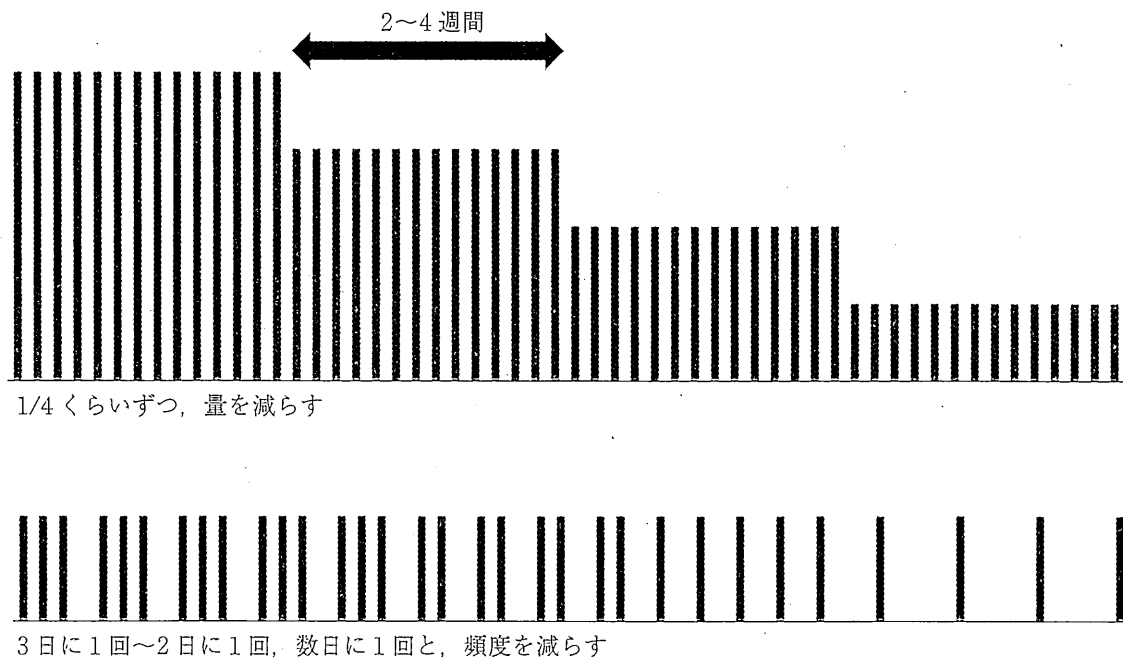


図2 薬剤の減量・中止方法の例(東京女子医科大学病院 パンフレットより引用)

弱, 羽ばたき振戦様不随意運動, 意識障害などの神経症状や, 情緒不安定, 易刺激性, 攻撃性, 幻覚・妄想, 錯乱状態などの精神症状が出現し, さらに, 呼吸抑制, ショックから死に至ることもある。身体依存の形成された段階では, 急激に断薬すると離脱症状が起きる<sup>15)</sup>。

バルビツール系薬剤依存の対策について, 実臨床においてはほとんど使用されておらず, ここでは割愛する。

## 7. 常用量依存の対策

離脱時の精神症状や身体症状は, 未治療で放置した場合には通常数日~数週間で軽快することもあるが, 通常は, 離脱症状を防ぐために, 服用しているBZ系薬剤を徐々に減量し, 中止することが必要である。まずは, 減量, 中止の意義について, 患者との十分な信頼関係を築いた上で丁寧な説明を行い, 合意することが重要である。2~4週ごとに, 服用量の25%ずつ減薬する。減量により症状が再燃した場合には前の用量に戻し, さらにゆっくりとしたペースで減量する(図2)。

短時間作用型の薬剤や最高血中濃度到達時間

が短い薬剤が依存のリスクであることは先に述べた。それに対して, 長時間作用型の薬剤では, 服用の中止があっても, 薬剤の血中濃度の下降は短時間作用型の薬剤と比べてゆるやかである。そのため, 作用時間の短い薬剤に比べると離脱症状は自覚されにくい。超短時間作用型の睡眠薬を単剤で服用しており, 離脱症状の自覚が強い場合には, 等力価のより半減期の長い睡眠薬に置換してから漸減することが理論上適切である<sup>4)</sup>。

また, 離脱症状の軽減のため,  $\omega_1$  受容体選択性の高い非BZ系薬剤(ゾルピデム, ゴピクロンなど)へ一時的に置換することもある。BZ系薬剤以外への置換としては, セロトニン1A受容体作動性抗不安薬(タンドスピロン), 抗てんかん薬のカルバマゼピン, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI), 抗うつ薬のミルタザピンなどへの置換<sup>16)</sup>などが考えられる。その他には, 認知行動療法を併用することが有効であるとの報告が多くある<sup>17)</sup>。専門的プログラムでなくても, そのエッセンスとして, BZ系薬の長期服用の懸念や不利益, 減薬方法, 離脱症状, リラクゼーション法などを説明すること, 日常生活指導などの心理教育を行うこと, これらの

内容を解説した冊子を活用することなども有用である<sup>1, 4, 18, 19)</sup>

## 8. 行政における対策の実態

本邦での医療は国民皆保険制度による保険診療の制度であり、その規制による対策も有効となる。2018年度診療報酬改定において、医薬品の適正使用の推進が進められ、向精神薬の長期処方や多剤処方がその対象となった。

不安や不眠の症状に対し、12カ月以上同一のBZ系抗不安薬、睡眠薬を長期処方している場合の処方料(29点、通常の処方料は42点)、処方箋料(40点、通常の処方箋料は68点)が新設された。また、不安や不眠の症状に対して、12カ月以上同一のBZ系薬剤を使用している患者に対し、減薬した上で薬剤師または看護師と協働して病状の変化等の確認を行っている場合には、向精神薬調整連携加算が新たに設定され、処方料、処方箋料への加算が12点となった。

さらに、向精神薬の多剤処方時の減額対象が広がった。つまり、1処方につき3種類以上の

抗不安薬、3種類以上の睡眠薬、4種類以上の抗不安薬および睡眠薬の処方を行った場合についての、処方料、処方箋料は現行より2点下がり18点、28点となり、薬剤料については100分の80しか算定できなくなった。

## おわりに

まずBZ系薬剤とバルビツール系薬剤の基本的な知識とその使用実態について概観し、その依存形成のメカニズム、そしてBZ系薬剤に特徴的な、常用量依存とその治療を確認した。

結論として、BZ系薬剤はその効果と安全性において、幅広く用いられている臨床的に非常に有用な薬剤であるが、それは投与量、投与期間などが、適正に使用されていることが前提となる。実際の臨床現場においては、有用性が高く安全であるが故の、安易な処方、漫然とした長期投与などが行われており、そのための依存や、常用量依存などの問題が多数指摘されている。適正使用を心がけ、BZ系薬剤の依存について知り、対応していくことが必要であると考ええる。

VI

臓器・系統別副作用各論—重大な副作用を中心に—

## 文献

- 1) 井上令一(監):ベンゾジアゼピン系薬物とGABA受容体作動薬. カプラン臨床精神医学テキスト, p1063-1069, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2016.
- 2) 稲田 健:物質使用障害とアディクション 臨床ハンドブック 第III部薬物使用障害 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.
- 3) 中川敦夫, ほか:診療報酬および診療録データを用いた向精神薬処方に関する実態調査. 臨床精神医学 42: 153-158, 2013.
- 4) 河野敬明, 稲田 健:ベンゾジアゼピン系薬の使用障害. 日本臨牀 73: 1506-1510, 2015.
- 5) 勝又陽太郎, ほか:中高年男性うつ病患者における自殺のリスク要因 心理学的剖検を用いた症例対照研究による予備的検討. 精神医学 56: 199-208, 2014.
- 6) 松本俊彦:精神科医の多剤併用・大量処方を考えるI 薬物依存臨床から見えてくる精神科薬物療法の課題 「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」の結果より. 精神科治療学 27: 71-79, 2012.
- 7) 大熊輝雄:精神作用物質使用による精神および行動障害(薬物依存). 現代臨床精神医学 第12版(「現代臨床精神医学」第12版改訂委員会編), p1258-1260, 金原出版, 2013.
- 8) 姫井昭男:「睡眠薬」がわかる. 精神科の薬がわかる本(第4版), p35-58, 医学書院, 2019.
- 9) 河野敬明, 稲田 健:臨床用量依存の観点からベンゾジアゼピン系薬の問題を考える. 臨床精神薬理 19: 1455-1461, 2016.
- 10) Lemoine P, et al: Gradual withdrawal of zopiclone (7.5 mg) and zolpidem (10 mg) in insomniacs treated for at least 3 months. Eur Psychiatry 10(Suppl 3): 161s-165s, 1995.
- 11) 稲田 健: BzRAs 依存を見極めるポイント. 薬局 66: 3003-3007, 2015.
- 12) MHRA HP: Current Problems in Pharmacovigilance: Number 21(page1-4), 1988.

- 13) MHRA HP: Addiction to benzodiazepines and codeine, 2014.
  - 14) ANSM HP: Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines - Point d'information, 2012.
  - 15) 馬場淳臣: バルビツール酸系薬剤. 日本臨牀 67: 1585-1589, 2009.
  - 16) 外賀真佑美, ほか: 大うつ病患者における mirtazapine の睡眠および食事摂取量と体重変動に対する臨床的評価. 臨床精神薬理 17: 1537-1543, 2014.
  - 17) Westra HA, et al: Naturalistic manner of benzodiazepine use and cognitive behavioral therapy outcome in panic disorder with agoraphobia. J Anxiety Disord 16: 233-246, 2002.
  - 18) Parr JM, et al: Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. Addiction 104: 13-24, 2009.
  - 19) 高橋結花, ほか: ベンゾジアゼピン系薬の適正使用に向けた東京女子医科大学病院での取り組み. 総合病院精神医学. (in press)
-