Encyclopedia of Clinical Psychiatry

臨床精神医学講座

8

薬物・アルコール関連障害

総編集

松下正明(都精神研所長)

編集

浅井昌弘(慶大教授)

牛島定信(慈恵大教授)

倉知正佳(富山医薬大教授)

小山 司(北大教授)

中根允文(長崎大教授)

三好功峰(兵庫脳研所長)

名古蓝市立大学 図書站五書 川造分館

VI

他の薬物依存と脳障害

A. 抗不安薬と睡眠薬

はじめに

人間には不安や不眠がつきものであるが,昔 からこれを解消する手段を人々は求めていた. アルコールや種々の薬用植物から始まり、近代 に入ってからはいろいろな薬物が合成されてき た。しかし、このような作用をもつ薬物は中毒 や依存の問題から逃れることはできなかった. バルビツール系薬物は20世紀初頭に合成され, 鎮静、抗不安、睡眠導入作用をもつ薬物として 注目されたが、よく知られているように、 barbiturate-alcohol typeの依存を引き起こす ことが明らかとなった。これに代わって登場 した非バルビツール系睡眠薬(bromvaleryl urea, glutethimideなど)も,まもなく同様 の依存性が惹起された。1954 年には meprobamate が出現し、間もなく幅広く用いられる ようになってきたが、この薬物による依存患者 も数多く出現してきた.

1960年には,最初の benzodiazepine 系薬物である chlordiazepoxide が臨床導入された。 benzodiazepine 系薬物の出現は不安や不眠に

対する薬物療法の大きな進歩であることは間違 いがない. バルビツール系薬物や meprobamate などの大量服用時の安全性や依存性の問 題を benzodiazepine 系薬物はかなりの程度解 決したと考えられていた。そして睡眠薬や抗不 安薬、抗てんかん薬としてこの薬物が広く用い られている。例えば欧米においては、女性5人 に1人,男性10人に1人は1年間のうちに安 定薬や睡眠薬としてこの薬物を服用したことが あり、その 2/3 は少なくとも 1 か月連用する とされている. しかし benzodiazepine 系薬物 にも依存が形成されること、また記銘力障害や 奇異反応などのさまざまな問題点があることが 明らかとなってきたのは周知のとおりである。 一方で benzodiazepine 系薬物はアメリカを中 心に、分裂病などの急性期治療への補助薬とし て積極的に用いることが推奨されるようになっ

本稿では benzodiazepine 系薬物の依存とその離脱方法を中心にまとめ、奇異反応や健忘惹起作用についても簡単にふれた。

てきている.

1 benzodiazepine 系薬物による 依存

a. 高用量依存と常用量依存

benzodiazepine 系薬物の鎮静効果には耐性が生じるが、その抗不安効果には耐性が生じにくく、常用量では肝臓の薬物代謝酵素誘導を起こさないので、連用による投与量の増大という現象は少ないといわれており、これらはバルビツール系薬物などと比べたときの大きな利点とされてきた。しかし benzodiazepine 系薬物の離脱症状は極めて早くから気づかれていた。

benzodiazepine 依存の最初のまとまった報 告は1961年のHollisterらによるものである。 この報告では36例の入院精神科息者に対して 100~600 mg の chlordiazepoxide を 1~7 か 月(大部分は3か月以上)投与していたが, この 36 例中 11 例の投薬を突然プラセボに変 えたところ、10例に離脱症状が出現したこと を述べている.離脱症状としては不眠(5例), 興奮(5例), 抑うつ(6例), 精神病悪化(5 例),食欲低下(4例),嘔気(1例),けいれ ん発作(2例)などであった。けいれん発作は 投与中止後7日目,8日目に生じたが,このと きの chlordiazepoxide 血中濃度は 10% に低 下していた.また,diazepam 依存の報告は Bartenによって行われ、離脱症状として多彩 な幻覚を伴ったせん妄状態が記録されている.

わが国における benzodiazepine 依存の報告のなかでは、大橋らの chlordiazepoxide 依存例、桜井の nitrazepam 依存の報告などが初期のものである. これらはいずれも長期間、大量の benzodiazepine を服用した症例である. 例えば桜井の例では、不眠のため nitrazepam 5 mg 錠を 2 錠服用していたが、次第に増量し、就寝時 5~10 錠、日中も 2 錠ずつ 1~3 回追加服用するようになった. 入院して断薬したとこ

ろ禁断3日目から不眠、振戦、筋攣縮、言語不明瞭となり、4日目よりせん妄状態となりこれが禁断6日目まで続いた。多賀谷らの報告でも大量のnitrazepam服用者でせん妄、けいれん発作などの離脱症状が認められている。

しかし1970年代後半までは、benzodiazepine 系薬物は大量を長期間服用すると barbiturate-alcohol typeの依存が成立するが、常 用量では依存は生じにくいと考えるのが定説で あった. 1975年には diazepam 常用量による 依存の報告があり、その後も同様な警告が発せ られたが、なおこれは例外的なものと考えられ ていた. しかしその後さまざまな benzodiazepine 系薬物において常用量での依存例の報告 が相次ぎ、これがいくつかの二重盲検試験で 確認され,benzodiazepine 依存に関する定説 が大きく変わってきた. benzodiazepine 系薬 物は不安、不眠に対して使用されることが多く、 離脱症状も不安、不眠が多いので、減量、中止 によってこれらの症状が出てきても、医師は前 にあった症状の再燃と思い、新たな(離脱)症 状とは考えないので常用量による依存がなかな か気づかれなかったと思われる.

Laux らは benzodiazepine 系薬物による依存を3型に分類している。第1は常用量の2~5倍の benzodiazepine 系薬物を服用する例で,服用中に中毒症状が生じたり,中止により重篤な禁断症状が起こる危険性が高いような高用量依存である。第2はいわゆる常用量依存,そして第3にはアルコールやその他の薬物への依存があるなかで benzodiazepine 系薬物にも依存している場合である。Bustro らは176人の benzodiazepine 依存症例について調査した。その結果によれば,これらの症例は2群に分かれる。そのうち、56%は benzodiazepine 系薬物だけを服用する群で,diazepamあるいはその換算量で平均1日15 mg 程度の

普通量を長期間使用している。残りの44%は多剤依存のなかでbenzodiazepine 系薬物も服用している例で,服用量もdiazepamあるいはその換算量で平均1日40mgと多い。このようにbenzodiazepine 依存には,薬物依存傾向が強い症例が多剤依存のなかでbenzodiazepine 系薬物を大量に服用する形と,常用量での依存があり,これら2つは異なった病態を36,370。示すと考えられる。

b. 離脱症状の出現率

Hollister らの報告で述べられているように、 大量の benzodiazepine 投与例を急激に中断し た場合は極めて高率(11 例中 10 例)で禁断症 ²⁶⁾ 状が生じる

常用量の benzodiazepine 連用例では離脱症 状の出現率について二重盲検法による検討がな されている。まず Peturrsson らの報告では, 100%に離脱症状が出現したが、これは既に benzodiazepine 系薬物を中止しようとしたが 困難だった例が対象となっていることを考慮し なくてはならない。 Tyrer らは、benzodiazepine 系薬物のみを6か月以上服用していて, 少なくとも 3 か月前からは 1 日量 5~20 mg の diazepam が処方されている外来通院患者 41 例に対して、diazepamを3か月かけて徐々に 減量した. 減量は二重盲検法で行い, 試験開始 後2~6週, あるいは8~12週で減量が行われ た. 36例が本試験を終了したが, 16例(44.4 %) に真の離脱症状が認められた. 逆にいえば 半数以上の症例には離脱現象が起こらなかった ことになる.ところが8例(22%)にはまだ diazepam が減量されていないにもかかわらず, 被験者が減量されたと解釈して不安が増加する 偽性離脱症状が生じた。benzodiazepine 系薬 物を服用しているのは不安患者が主体であるか ら、離脱症状の評価においてはこのような状況

への反応としての不安を十分考慮する必要がある。

Lader は,benzodiazepine 系薬物を長期間服用している患者では,ゆっくりと減量しても約 1/3 の患者には離脱症状が出現し,それは数週間続くと記載している.

c. 投与量, 投与期間と離脱症状

benzodiazepine 投与量に関しては,lorazepam 1~2 mg 服用症例で中止 56 時間後に多発性けいれん発作が生じた例,diazepam 4 mg連用例に明らかな依存が生じた例などがあり,依存の生じる最低量を定めることはできない.遠藤の報告でも不眠のため nitrazepam 5 mgを1年間毎晩服用していた症例で,中止後,激しい筋攣縮,ミオクロニー,意識変容が生じている。投与量だけでなく長期間規則的な服用という要素が依存現象には重要と思われる。一般的には benzodiazepine 系薬物の投与期間が長いと離脱症状出現率が高まる傾向が存在し,500特に4か月以上の連用ではリスクが高くなる。

それでは、benzodiazepine 系薬物は短期間の服用なら離脱現象は生じないであろうか. Power らは diazepam 15 mg、6 週間の投与でも離脱症状が出現することを二重盲検法で確認している。半減期が短い lorazepam については、2 mgを7日連用しただけで不眠、不安などの離脱症状が生じたとの報告がある。triazolamのような短時間作用型の薬物では、投与翌日に反跳性不安が生じることがある。このように、半減期の短い benzodiazepine 系薬物では、長時間作用型と比べより早期に依存が形成される。

d. 離脱症状の出現時期,症状,予後 離脱症状は長時間作用型 benzodiazepine 系 薬物では7日以内,短時間作用型では2~3日 以内に生じる。benzodiazepine 系薬物減量中に生じる例もある。これらの症状の出現時期はbenzodiazepine 系薬物あるいはその活性代謝物の血中濃度の低下と関係が深い。初発症状は,不安とこれに付随する身体症状,不眠,不快感であるが,次いで急速に本格的離脱症状が出現する。これは離人症,認知障害(身体知覚異常),知覚の(特に光,音に対する)過感受性,抑うつ,錯乱などであり,妄想,幻覚,けいれん発作なども出現することがある。知覚の過感受性がbenzodiazepine 系薬物の離脱症状に比較的特異的といわれている。急激な中断は離脱症状の頻度を高め,重篤な症状の出現を多くさせる。

Tyrerらは離脱症状を,不安症状と区別が困難な付随症状と,明らかに新たな症状とわかる主要症状に分けている。前者は,不安の増加,不眠,易刺激性,嘔気,動悸,頭痛と筋緊張,振戦,dysphoriaで,約50%の症例に出現する。後者は,てんかん発作,錯乱状態,運動知覚の異常,離人,非現実体験,筋攣縮,知覚刺激に対する閾値の低下,離脱性精神病で,20%の症例に出現する。てんかん発作はまれ(5%以下)であり,もし生じる場合は大発作である。錯乱,せん妄は大量投与例の離脱のときに起こることが多い。

これらの離脱症状は、1~6週間続き、その後よい状態が得られる患者と不安定な状況になる患者がある。benzodiazepine 長期服用者を離脱させた後の6か月間の予後調査では、半数近くが再び benzodiazepine 系薬物を服用するようになっている。また benzodiazepine 離境(56) 65) 脱後に、少数の患者にうつ病や妄想性精神病が出現することがある。動物実験では benzodiazepine 長期投与後にストレスに対してもろくなることが知られている。benzodiazepine 長期投与中に生活上のストレスにうまく対応する

メカニズムが退化するため、中止後患者は精神障害を起こしやすい状態になる可能性がある。benzodiazepine 系薬物は急性投与することにより GABA を増強させるが、長期投与をすると、GABA は正常域に回復しており、したがって benzodiazepine 系薬物の急激な中断は、GABA の減少を引き起こすと思われる。このような GABA の低下が、離脱症状やその後に認められる精神障害の背景となると推定されている。これらの benzodiazepine 系薬物の離脱後の慢性的精神障害は遅延性離脱症候群 prolonged withdrawal syndrome ともよばれるが、新たな障害が生じたかどうかの判断は難しく、benzodiazepine 系薬物が処方される以前の状況に戻ってしまった可能性もある。

e. 薬物動態と離脱症状

現在数多くの種類の benzodiazepine 系薬物が臨床的に使われているが,各々の薬物の根本的な作用の差異は少なく,異なるのはその薬理効果の強さ(mg potency)と薬物動態である.表 42 に主要な benzodiazepine 系薬物の半減期と活性代謝産物の有無をまとめた。 benzodiazepine 系薬物の離脱症状は一般的に減量あるいは中止してから 2~10 日後に出現するが,これは対象となっている benzodiazepine 系薬物の半減期に関係しており,これが長い薬物は離脱症状出現までの期間が長いことに注意が必要である.

diazepam, chlordiazepoxide, medazepam, prazepam, clorazepate などの長時間作用型 benzodiazepine 系薬物は、いずれも肝臓でジメチル化され、desmethyldiazepam あるいは nordiazepam などの活性代謝産物が出現する。これら代謝物の半減期は、正常人で26~260時間と長く、また個人差が大きい。この時間は肝機能が障害されていたり、併用薬

(滕升, 1996)197		
一般名	半減期 (時間)	活性代謝物
超短時間作用型		
triazolam	3~8 +*	
etizolam	6	
短時間作用型 .		
alprazolam	12~15	_
lorazepam	12~18	-
oxazepam	12~20	_
中間作用型		
estazolam	24	_
flunitrazepam	20	
nitrazepam	21~28 -	
clonazepam	22~38 —	
長時間作用型		
chlordiazepoxide	18~80 +	
diazepam	32~100	+
prazepam	30~100 +	
clorazepate	30~100 +	
flurazepam	47~100 +	

表 42 benzodiazepine 系薬物の薬物動態による分類 (藤井, 1996)¹⁹⁾

(disulfiram, cimetidine, estrogen) があったり、高齢者などでは3~6倍に延長する. したがってこれらの症例では長時間作用型 benzodiazepine 系薬物は蓄積が生じる可能性があり、半減期が短く、活性代謝産物のない benzodiazepine 系薬物の方が安全性が高い. 一方、長時間作用型 benzodiazepine 系薬物は、中断したときもその血中からの消失速度は緩やかであり、短時間作用型と比べると離脱症状が生じにくい傾向がある. また diazepam の離脱症状に関しては、desmethyldiazepam の血中濃度低下と関係が深いともいわれている.

長時間作用型の diazepam 系薬物と短時間作用型の lorazepam を比較すると, lorazepam 群の方が離脱がうまくいかない例が多い。また diazepam, bromazepam, lorazepam はこの順序で半減期が短くなるが,反跳性不安rebound anxiety はこの順序で多いとの報告もある。さらに alprazolam では徐々に減量して

も、中止 18 時間後に不眠、振戦、興奮、離人、認知障害が認められた例、24 時間後にけいれるが生じた例などがある。 triazolam でも中止30 時間後にけいれんが起こっている。このように短時間作用型 benzodiazepine 系薬物は離脱症状が長時間作用型と比べてより早く出現し、その頻度が高いと考えられる。

持ち越し効果 hangover effect や蓄積の危険性を減少させるために、長時間作用型を短時間作用型に変更することがあるが、この過程で離脱症状が出現するという報告もある。diazepam を oxazepam に変更した例、flurazepam を temazepam に変えた例などに変更後数日して離脱症状が起きているが、これらの場合は短時間作用型 benzodiazepine 系薬物の1日の投与回数がいずれも1~2回と少ないために、長時間作用型 benzodiazepine 系薬物を中止して、その血中濃度が減少してくると、半減期の短い薬物ではカバーしきれずに離脱症状が

^{*}活性代謝物の半減期も3.9時間と短い。

出現すると考えられている。逆に短時間作用型benzodiazepine 系薬物の離脱に際して,まず長時間作用型に置き換えて,次いでこれを徐々に減量する方法がとられる。しかし alprazolam による離脱症状に,diazepam は有効でなかったとの報告もある。

f. 依存をきたしやすい患者特性

1966年に発表された加藤のchlordiazepoxide 依存 21 例の調査では、意志薄弱、依存的、 わがまま, 小心, 敏感などの性格傾向が特徴的 であった. 村崎は benzodiazepine 依存をきた しやすいタイプとして、①以前にアルコール や睡眠薬への依存歴がある患者、②身体的あ るいは精神的慢性疾患を有する患者,③不機 嫌、慢性の気分変調、境界例型や依存型の人格 障害の者, ④不眠症患者をあげている. diazepam を連用している外来患者で離脱症状が出 現した例では、出現しない群に比べて受動的-依存型の性格障害が多い傾向にあり、項目別に みると,不安定さ,頼りなさ,敏感さ,衝動性 などのスコアが有意に高いという報告がある。 また受動的-依存型人格障害の場合には benzodiazepine 嗜癖が生じやすいといわれている.

g. 依存の予防

抗不安薬として処方する benzodiazepine 系薬物の依存を減らすには、必要最低量を投与するとともに、できる限り連続投与を避けた方がよいことは当然である。例えば diazepam 5 mg 錠を、1週間分として5錠処方し、不安があるときに頓用で服用する方法(intermittent flexible dosage)である。連用が必要な場合でもその期間を3か月程度にとどめ、計画的な治療を行う必要がある。臨床的には常用量依存が生じることを前提にして、長期間の benzodiazepine 系薬物の処方を行うこともあるだろ

うが、その際に危険性/利益比率 risk/benefit ratio を十分考慮しなければならないのはいうまでもない。また正常な反応としての不安に対しては、薬物治療よりも簡単な精神療法がより安全で有効であることを忘れてはならない。

h. 依存から離脱させるときの治療方法

1) benzodiazepine 系薬物減量の速度

benzodiazepine 系薬物の急激な中止は,重 篤な離脱症状(けいれん発作,錯乱状態)を生 じさせる可能性を高める。したがって少量ずつ 徐々に減量することが望ましい。Higgitt らは, benzodiazepine 系薬物中止までには最低 4 週 間,できれば 16 週間が必要であると述べ,diazepam 当量で 0.5~2.5 mg ずつ減量すること を薦めている。実際の方法としては,最初の離 脱症状出現までは 1 週間ごとに少量ずつ減量 し,これが出たらその後はさらに減量の度合い を少なくすること,出現した症状が十分改善し てから次の減量を行うことが大切である。しか しゆっくりと減量しても 1/3 の患者には離脱 症状が生じるので,次に述べるような併用薬な どによる対応が必要なことがある。

2) 離脱における薬物治療

短時間作用型の benzodiazepine 系薬物を長時間作用型のものに置き換えてからこれを減量する方が、離脱症状の出るリスクが低い。この場合選択されるべき長時間作用型 benzodiazepine としては、chlordiazepoxide や diazepam があげられている。Landry らは chlordiazepoxide は alprazolam などの短時間作用型の benzodiazepine 系薬物 や benzodiazepine とアルコールの依存の場合などの置換において推奨している。chlordiazepoxide は diazepam よりも乱用されるリスクが少なく、作用開始までの時間が短いことなどがその理由で

ある。clonazepam も alprazolam の離脱に有用であり、特に離脱におけるけいれん発作の予防効果があることがいわれている。benzodiazepine 系薬物の置換に参考となる benzodiazepine 系薬物の換算量について表 43 に示した。

benzodiazepine 系薬物の離脱で、まずこれを phenobarbital に置き換え、次いでこれを 減量するという方法 (phenobarbital substitution/withdrawal technique)を考案したのは Smith と Wesson であった。この方法は特に 離脱の初期段階で用いられ、benzodiazepine 系薬物を中止して phenobarbital に置き換え、その後に出現する離脱症状に対しては propranolol を併用する方法が考案されている。このような方法をとる際の各種薬物の phenobarbital 換算率を表 44 に示した。この方法に

ついては、phenobarbital の新たな依存が生じる可能性が指摘されている。しかしSmithはphenobarbital が離脱症状の治療に有効なだけでなく、これによる依存が極めて少ないことを述べている。

表 43 benzodiazepine 系薬物の等価換算 (Landry ら, 1992)³⁷⁾

	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
benzodiazepine	投与量(mg)
chlordiazepoxide	25
clonazepam	2
diazepam	5
oxazepam	30
flurazepam	15
lorazepam	1
triazolam	0.5
clorazepate ,	3.75
alprazolam	0.25

表 44 benzodiazepine 系薬物やその他の睡眠薬の離脱に際しての phenobarbital 換算値(Smith ら, 1983)⁵⁸⁾

薬品名	投与量(mg)	phenobarbital 換算値(mg)
benzodiazepines		
alprazolam	1	. 30
chlordiazepoxide	25	30
clonazepam	2	15
clorazepate	15	30
diazepam	10	30
flurazepam	15	30
halazepam	. 40	30
lorazepam	1	15
oxazepam	10	30
prazepam	10	30
temazelam	15	30
barbiturates		•
amobarbital	100	30
butabarbital	100	30
butalbital	50	15
pentobarbital	100	. 30
secobarbital	100	30
gycerols		
meprobamate	400	30
piperidinediones		e e e e e e e e e e e e e e e e e e e
glutethimide	250	30
quinazolines		
methaqualone	300	30

propranololの投与は離脱症状の発生頻度を減らすことはできないが、その重症度を有意に減少させる。propranololには依存が起こらないというメリットがある。propranololは、benzodiazepine 系薬物を phenobarbital に置き換えて、次に phenobarbital を減量していく過程で併用する。benzodiazepine 系薬物を phenobarbital に置き換えて1週間前後は離脱症状がピークとなるが、このときに6時間ごとに20 mgの propranololを投与する。この場合の propranolol 投与は、2週間を超えない範囲で行うことが望ましいとされている。

carbamazepine が benzodiazepine 系薬物 33,51,56) 33) の離脱に有効であるとの報告がある. Klein ら は、alprazolam 5~9 mg を服用中のパニック 障害の3症例においてalprazolamの離脱症状 に対してcarbamazepine 600~800 mg/日が有 .効であったことを報告した. Riesらは, alprazolam 1.5~10 mg, diazepam 20~180 mg, chlordiazepoxide 2,000 mg などの連用患者 9 例の離脱において, carbamazepine 400~800 mgを用いた。この報告ではかなりの高用量の benzodiazepine 系薬物が投与されていたが, 全例で離脱に成功した。また Schweizer らは, 長期間 benzodiazepine 系薬物を服用していて 離脱が困難であった40例について,1日量 200~800 mg の carbamazepine あるいはプラ セボを二重盲検法によって併用しながら benzodiazepine 系薬物をゆっくりと(1週間で 25%ずつ)減量するという試験を行った。減 量開始後5週で,有意に carbamazepine 投与 群の方が benzodiazepine 系薬物なしで保たれ ていたが、離脱症状自体には carbamazepine 群とプラセボ群に,有意差は認められなかっ た. また,患者の自記式離脱症状調査票では, carbamazepine 群の方が離脱症状の重症度の 改善がよい傾向があった。これらの結果から

Schweizer らは、特に diazepam 換算量で 20 mg 以上の benzodiazepine 系薬物を服用している患者の離脱に際しては、carbamazepine は併用療法として有用である可能性があると述べている。またLader は、carbamazepine は本人や家族にてんかんの既往がある場合に特に用いるべきであると述べている。

benzodiazepine 系薬物の離脱症状として、あるいは離脱後に、抑うつ状態が生じる症例がある。三環系抗うつ薬はけいれん発作の閾値を下げる可能性がある。しかし benzodiazepine 系薬物を漸減する場合、けいれん発作が生じるリスクは低いので、抑うつに対する抗うつ薬投与は行ってもよいと考えられる。また慢性的抑うつ状態にある患者は benzodiazepine 系薬物からの離脱が困難なことが多いとされて360いる。

離脱症状に対する抗精神病薬の効果は確認されていない。少量投与で抗不安効果があるので 66) 有効ではないかとの考えがある一方,遅発性ジスキネジア発生の危険性や発作閾値の低下のた 35) め禁忌であるとの意見もある。

3) 治療環境

benzodiazepine 系薬物からの離脱は外来治療で行うことも不可能ではない。大量依存例や過去の離脱のときに、けいれん発作、精神病症状、錯乱状態などが出現したことがある例では入院治療が望ましい。外来での離脱に当たっては少なくとも毎週診察し、離脱症状をチェックするとともに、アルコール、タバコの増加、抑うつ症状などに注意しなければならない。患者をデイホスピタル day hospital に通わせながら離脱を行う方法、地域精神科専門看護婦community psychiatric nurse による行動療法を併せて行う方法などが報告されている。

2 benzodiazepine 系薬物による 奇異反応

benzodiazepine 系薬物には鎮静効果がある が、一方では時として逆に気分が高揚し、易怒 的、攻撃的となる場合があることが知られてい る. このような反応は aggressive dyscontrol, paradoxical rage reaction, paradoxical hostility などとよばれており、本稿ではこれ らを奇異反応とよぶことにする. 奇異反応には benzodiazepine 系薬物の脱抑制作用や自発運 動増加作用が関連している. これらの作用は benzodiazepine 系薬物の抗不安作用の背景に あるものであるから、benzodiazepine 系薬物 の paradoxical effect というよりも regular effect である。そして一般的にはこれらの作用 は治療効果に結びつくが、攻撃性や破壊行動の 衝動をうまくコントロールできない症例では, 奇異反応が生じるものと思われる. Dietch と Jennings は奇異反応が生じるリスクは1%程 度と述べているが、厳密な前向き研究が乏しい ことから、その頻度はなお明確でない。

奇異反応が生じやすい患者としては、高齢者、 脳器質障害や精神発達遅滞を伴う患者、睡眠薬 中毒の既往がある患者などがあげられている。 Brown はアメリカのユタ州刑務所の服役者に benzodiazepine 系薬物を処方した結果、paradoxical rage reaction が頻発したり、敵意や 攻撃傾向が増大したことを報告しており、反社 会的な対象への benzodiazepine 系薬物の投与 を問題視している。わが国でも慢性分裂病患者 に nitrazepam 20 mg/日を併用して奇異反応 が出現したことが報告されている。また benzodiazepine 系薬物によって自殺衝動が高まる という報告がある。Gundlach らは、分裂病を 中心とした 100 人の通院患者(分裂病 63 例、 退行期精神病 9 例、不安反応 18 例、性格障害 8例,その他2例)に diazepam 40 mg/日あるいはプラセボを二重盲検法で6週間投与し,diazepamを投与した33例の分裂病,4例の退行期精神病で12例に自殺念慮,新たな妄想の出現が認められ,3例が自殺の危険性のため脱落したがいずれもdiazepam群であったと報告している。このようにbenzodiazepine投与による奇異反応では攻撃性が外に向くだけでなく,内向して自傷や自殺衝動に結びつく可能性がある。

一方、近年非定型抗精神病薬が臨床に導入さ れ、これらの薬物を分裂病急性期に用いる際に、 鎮静作用の強い低力価抗精神病薬ではなくlorazepam などの benzodiazepine 系薬物の併用 16) を推奨する意見がある. アカシジアなどへの治 療や知覚変容発作への benzodiazepine 系薬物 の有用性も指摘されている。 また分裂病など の精神病の急性期治療に、抗精神病薬に benzodiazepine 系薬物を併用することによって抗 精神病薬投与量を減少させ、遅発性ジスキネジ アなどの副作用のリスクを減らそうとする考え 方がある. 例えばArana らは、入院治療した 急性精神病 30 例について、lorazepam 併用群 (8例) と抗精神病薬単独治療群(22例)を比 較したが、抗精神病薬単独治療では、chlorpromazine 換算で平均 560±85 mg が必要で あったが、lorazepam 併用群では 265±50 mg と有意に低い投与量で治療が可能であったと述 べている.アメリカの精神科医の多くは,分裂 病患者の急性期の興奮、不安、不眠が抗精神病 薬だけで改善しない場合には,benzodiazepine 系薬物を併用することに前向きの意見を もっている。しかしKarsonらは、clonazepam を 13 例の慢性分裂病に対して二重盲検法 で1か月抗精神病薬に併用した報告を行って いる. clonazepam は 1 mg/日から開始され, 5日ごとに副作用が出現するまで増量された.

そして副作用が認められない最大量で28日間 投与された。9例がこの試験を終了したが、これらの症例の精神症状に有意な変化は認められなかった。4例にはclonazepam 投与に関係して暴力行為(3例)や自殺企図(1例)が出現した。暴力行為出現例は、clonazepam 投与前はプラセボ期間も含めて暴力的ではなかった症例である。また、暴力行為出現3例中2例はclonazepam 離脱時にこれらの行動が生じた。これらの結果から、Karson は慢性分裂病にclonazepam を併用すると攻撃行動を悪化させる危険性があることを指摘している。

抗精神病薬と併用する形でのbenzodiaze-pine 系薬物の投与は,しばしば無反省に行われやすいが,特に高齢者,脳器質障害や精神発達遅滞が併発している場合,薬物中毒の既往がある場合,反社会的人格,自殺衝動が内在している患者などでは奇異反応のリスクを考慮して使用すべきかどうかを検討する必要がある。また精神病急性期のbenzodiazepine 系薬物の使用については,メリット・デメリットを十分考慮した臨床的検討をわが国でも行うべきであろう。

3 benzodiazepine 系薬物による 健忘

benzodiazepine 系薬物の静脈内投与によって健忘が生じることは以前から知られていたが、特に経口投与によってこれが生じることが問題となってきたのは、triazolamのような半減期の短い薬物が頻繁に用いられるようになってからである。benzodiazepine 系薬物による健忘は、服薬後の記憶が障害されるという前向性健忘の形をとる。健忘作用は用量依存的であり、力価の強く半減期の短い薬物ほど健忘が生じや400 すいといわれている。例えば狭間らは triazolam 1 mg を服用して 8~9 時間の睡眠をとり、

いったん自然覚醒して日常行動を開始したが、 その後の4~5時間通常の行動を行っていたに もかかわらず、この間のことを完全に想起でき なかった男性患者について報告している。 また 稲見らは,triazolam 服用によって軽い意識障 害を呈したと思われる7例の報告をしている. この症例のなかでは triazolam 1 mg を chlorpromazine に併用して処方された 40 歳の分裂 病患者が、入眠後数時間して起き出して卵焼き をつくり、ガスの元栓も締めて再び眠ってしま い、翌朝卵焼きができているので不思議に思っ た例や、躁うつ病のうつ状態の患者が抗うつ薬 に加えて triazolam 0.5 mg を服用したところ, 陽気、多弁になり、妻は躁転したかと思ったが、 翌日そのことを本人はまったく忘れていた例。 医局で焼酎と一緒に triazolam 0.5 mg を服用 したが、寝つかれないので食堂で食事をして帰 ったが、翌日には何を食べてどのようにして帰 宅したかが全く思い出せなかった医師の例、 triazolam 0.5 mg服用後数か所に電話をした がその内容を完全に忘れていた医師の例などが あげられている。そして triazolam 服用後に 異常行動を呈していたときは多幸的、多弁であ ることが特徴的であるとも述べている。これら の報告ではいずれも triazolam 0.5 mg以上を 服用して健忘が生じている。 triazolam の臨床 用量は0.125~0.25 mgとされているが、0.5 mg以上の投与では健忘を引き起こすリスクが 高まる. また triazolam 以外の benzodiazepine 系薬物でも,特に半減期が短い薬物の高 用量の投与の際には注意が必要である。アルコ ールとの併用や高齢者への処方では、さらに健 忘が出現しやすくなるのでこれも要注意である。

benzodiazepine 系薬物による記憶障害のも う1つの形として,長期使用患者における記 憶障害がある。Sumner は,高齢者では抗不安 薬や睡眠薬として benzodiazepine 系薬物を服 用している頻度が高いが、認知機能が低下している高齢者では、健忘惹起作用が認められるbenzodiazepine 系薬物を連用することの問題点を指摘している。またGlombok らは、benzodiazepine 長期服薬患者においてこれを中止

したところ、記憶障害が改善したことを報告している。benzodiazepine 系薬物は高齢者の精神運動機能を低下させる可能性があり、また筋弛緩作用のための転倒の危険性などからも処方の際には配慮が必要である。(藤井康男)

猫 文

- 1) Albeck J: Withdrawal and detoxification from benzodiazepine dependence; A potential role for clonazepam. J Clin Psychiatry 48 (suppl): 43-49 (1987)
- 2) Arana GW, Ornsteen ML, Kanter F, et al: The use of benzodiazepines for psychotic disorders; A literature review and preliminary clinical findings. Psychopharmacol Bull 22:77-87 (1986)
- 3) Ashton H: Benzodiazepine withdrawal; An unfinished story. BMJ 288:1135-1140 (1984)
- 4) Barten HH: Toxic psychosis with transient dysmnestic syndrome following withdrawal from Valium. Am J Psychiatry 121: 1210-1211 (1965)
- 5) Bobon D: Les bases biologiques de la pharmacodépendance. II; Les benzodiazepines. Rev Méd Liege XLI: 165-171 (1986)
- 6) Bond ES, Berwish NJ, Swift B: Severe withdrawal syndrome after substitution of a short-acting benzodiazepine for a long-acting benzodiazepine. Drug Intell Clin Pharm 19:742-744 (1985)
- 7) Brown CR: The use of benzodiazepines in prison populations. J Clin Psychiatry 39:219-222 (1978)
- 8) Bustro U, Sellers E, Naranjo C, et al: Patterns of benzodiazepine abuse and dependence. Br J Addict 81:87-94 (1986)
- 9) Conell LJ, Berlin RM: Withdrawal after substitution of a short-acting for a long-acting benzodiazepine. JAMA 250: 2838-2840 (1983)
- 10) Conney AH: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. Pharmacol Rev 19:317-366 (1967)
- 11) Cowen PJ, Nutt DJ: Abstinence symptoms after withdrawal of tranquilizing 'drugs; Is there a common neurochemical mechanism? Lancet ii (8294): 360-362 (1982)
- 12) Dietch JT, Jennings RK: Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. J Clin Psychiatry 49:184-188 (1988)
- 13) 遠藤俊吉。 久保田巌,加藤泰基: Nitrazepam 5 mg 連用により離脱時激しい筋れん縮ならびにミオクロニーを呈した高齢者の一例. 精神医学 21:1117-1119 (1979)
- 14) Fontane R, Chouinard G, Annable L: Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. Am J Psychiatry 141: 848-852 (1984)
- 15) Fontane R, Annable L, Beaudry P, et al: Efficacy and withdrawal of two potent benzodiazepines; Bromazepam and lorazepam. Psychopharmacol Bull 21:91-92 (1985)
- 16) Frances A, Docherty JP, Kahn DA: The expert consensus guideline series; Treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry 57 (suppl 12B): 23 (1996)

1999年6月30日 第1刷発行©

検印省略

臨床精神医学講座(全 24 巻) Encyclopedia of Clinical Psychiatry

第8巻 薬物・アルコール関連障害

430,000;

総編集 … 松 下 正 明

発行者 ……平田 直

〒 113-8666 東京都文京区白山 1-25-14

-- TEL (03) - 813-1101-振春-00130-5-196565--

Published by Nakayama-Shoten Co., Ltd. Printed in Japan 三松堂印刷株式会社/松岳社青木製本所/装幀=臼井デザイン事務所

ISBN4-521-49201-0 C3347

【 〈日本複写権センター委託出版物・特別扱い〉
本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き、禁じられています。本書は日本複写権センターへの特別委託出版物です。複写される場合は、そのつど事前に日本複写権センター(電話 03-3401-2382)を通して当社の許諾を得てください。