

111. 薬剤からの離脱症候群

白川美千雄* 稲田 健*

1. はじめに

依存性を有する精神作用物質を急激に減量・中止すると、様々な精神症状・身体症状を生じることがあり、離脱症候群 (withdrawal syndrome) と呼ばれている。代表的な原因物質および原因薬剤としては、アルコール、麻薬、ベンゾジアゼピン (benzodiazepine : BZ) 系薬が挙げられる。本稿では、临床上しばしば問題となる抗うつ薬の離脱症候群およびBZ系薬の離脱症候群について概説する。なお、「離脱」とはその原因物質が依存性を有していることを前提とした用語だが、抗うつ薬の依存性 (身体依存) については議論があり、一定した見解は得られていない^{1,2,4)}。このため抗うつ薬が依存性を有さないという立場から中絶症候群 (discontinuation syndrome) の用語が用いられることもあるが、本稿では離脱症候群と統一して表記することとする。

2. 抗うつ薬離脱症候群

1) 概要

抗うつ薬離脱症候群は、抗うつ薬中止後に急性に生じる、インフルエンザ様症状、頭痛、不眠、易刺激性を特徴とする症状群であり、おおむね2週間以内に改善する⁴⁾。この現象は1960年代初頭に知られるようになり⁶⁾、三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressants : TCA)、モノアミン酸化酵

表1 離脱症候群の薬剤別リスク (文献4より引用、一部改変)

リスク	抗うつ薬
非常に高リスク 高リスク	tranylcypromine, phenelzine 三環系抗うつ薬, paroxetine, venlafaxine (desvenlafaxine)
中等度リスク	citalopram, escitalopram, sertraline, duloxetine, vortioxetine
低リスク リスクなし リスク不明 (十分なエビデンスがない)	fluoxetine, milnacipran agomelatine mirtazapine, bupropion

素阻害薬 (monoamine oxidase inhibitor : MAOI)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI)、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)、mirtazapine など、ほとんどすべての抗うつ薬で離脱症候群に関する報告がある⁴⁾。発症頻度は高く、抗うつ薬内服患者の少なくとも3分の1に生じ、paroxetine や venlafaxine など半減期の短い薬剤は特にリスクが高い (表1)⁸⁾。その他のリスク因子としては、8週間以上の内服、高用量の内服、他の中枢神経作用薬 (抗精神病薬、抗ヒスタミン薬、降圧薬など) の使用、離脱症候群の既往、小児および青少年、抗うつ薬投与開始時の不安症状の存在、が挙げられる⁸⁾。

2) 症状・経過

TCA, SSRI, SNRI でみられやすい離脱症状を表2に示す。インフルエンザ様症状、睡眠障害、消化器症状など多くの症状は共通している。SSRI および SNRI ではこれに加え、浮動性めまいの頻度が高く、特徴的な電気ショック様感覚 (electric-shock sensations)^{1,2)}がみられることが

Drug withdrawal syndrome.

*東京女子医科大学医学部精神医学講座
〔〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1〕

Michio Shirakawa, MD, Ken Inada, M.D., Ph.D. : Department of Psychiatry, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8666 Japan.

表2 抗うつ薬の離脱症状 (文献8より引用, 一部改変)

	TCA	SSRI, SNRI
よくみられる症状	インフルエンザ様症状 (悪寒, 筋肉痛, 発汗過多, 頭痛, 悪心), 不眠, 過剰な夢	インフルエンザ様症状, 電気ショック様感覚, 浮動性めまい, 不眠, 過剰な夢, 易刺激性
時々みられる症状	運動障害, 躁状態, 不整脈	運動障害, 集中力と記憶の障害
中断症状との関連が大きい薬剤	amitriptyline, imipramine	paroxetine, venlafaxine

ある。離脱症候群は、投与中止後36～96時間での発症が多く、遅くとも1週間以内に発症する。ほとんどの場合は軽症で一過性に経過し、2週間以内には完全に改善する⁴⁾。

3) 病態

病態は不明な点が多い。例えばSSRIの離脱に関してはシナプス間隙のセロトニン欠乏のみでは多彩な症状を説明できず、ノルアドレナリン系、アセチルコリン系の関与が推定されている。一方、TCA中止後の消化器症状など、一部の症状はコリン性のリバウンドとして説明できる⁸⁾。

4) 治療

抗うつ薬離脱症候群の治療に関する系統的な研究はほとんどない。症状が軽度の場合には、数日以内に症状が改善することを伝え安心させるだけで済む場合も多い。ときに対症療法として抗コリン薬、睡眠薬が用いられることもある。症状が重い場合には、もともと服用していた抗うつ薬を再開する。内服再開により、通常24時間以内に症状の改善を得ることができる⁴⁾。その他、海外では抗うつ薬減薬時に、半減期の長いfluoxetineに置換して漸減する方法も提唱されている³⁾。本邦ではfluoxetineは未承認であるが、代謝半減期の長い他の薬剤への変更も選択肢となるかもしれない。

5) 予防

抗うつ薬の中止に際しては、時間をかけた漸減が望ましいとされており、各国のガイドラインでもおおむね4週間以上かけて漸減することを推奨している^{4,8)}。実臨床上も数ヶ月をかけて漸減することが多い。しかし、どれほど慎重に漸減を行ったとしても離脱症状のリスクをゼロにはできず、実際に不快な症状を経験する患者は存在する。患

者によっては長期間軽度な症状が続くより、重い症状であっても短期間で終わるほうを望む場合もあるだろう。それも一つの選択肢であり、抗うつ薬の減量に関してはあらかじめ患者とよく話し合っておくことが肝要である。

6) 症例提示

〔症例〕41歳男性、会社員

41歳で課長へ昇進後、「この仕事は自分には向いていない」と感じるようになった。徐々に仕事ができなくなり、上司のすすめで当院を初診。うつ病と診断されparoxetine 10mgを開始した。休職の上、paroxetine 40mgまで漸増したところ、徐々に抑うつ状態は改善。2ヵ月後には復職し、その後寛解状態を維持し1年が過ぎた。症状もなく経過していたことから、「うつ病はもう治った」と考えるようになり、paroxetineを自己中断した。服薬中止から3日後、倦怠感、頭痛、悪寒、嘔気などインフルエンザ様の症状が出現し、同日に近医内科を受診し精査を受けたが原因はわからず、翌日当院を受診した。症状・経過からparoxetineによる離脱症候群と診断。同日よりparoxetine 40mgの内服を再開したところ、翌日には速やかに症状は改善した。患者に対して抗うつ薬の離脱症候群について再度説明をし、漸減することによって回避しうることを説明した。離脱症状回避のためにparoxetineは30mgに減量し、1ヵ月後に20mgと、4週間ごとに10mgずつ減量した。10mgからの減量に関しては、本人が不安を示したため5mgに減量し、最終的にparoxetine終了までに6ヵ月間をかけた。

考察：抗うつ薬の離脱症候群は、中止後数日後から生じることが多い。事前に説明をしておかな

いと、内科的疾患やうつ病の再燃ととらえられ、強い不安を生じることがある。時間をかけた漸減によって回避しうる可能性があり、減量方法について説明しておくことは重要である。

3. ベンゾジアゼピン離脱症候群

BZ系薬剤は抗不安作用、鎮静催眠作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用を有しており、不眠症、不安障害、うつ病、筋緊張性頭痛、慢性腰痛など多岐にわたる疾患に用いられる。その有用性の一方で、精神運動機能の低下、持ち越し効果、前向き健忘、認知機能の低下、依存性などの有害事象が知られている^{5,7)}。長期服用後の離脱症状は依存性とも関連しており、临床上重要と考えられる。BZ系薬の離脱症状としては、自律神経症状、手指振戦、不眠、嘔気・嘔吐、幻視、体感幻覚、幻聴、錯覚、精神運動興奮、不安などがあり、非常に幅が広い。重症例ではてんかん発作を生じることがある。発生頻度は、40%程度と推測されているが個人差が大きい。また、離脱症状は原疾患の症状と酷似しているため、多くの症例では離脱症状であるのか原疾患の増悪であるのか鑑別困難である。実際に上記のような離脱症状が生じた際には、BZ系薬を減量前の量に戻すことで対応する。減量の際には、2~4週ごとに4分の1ずつ減量することが一般的である。その他、隔日内服法や、代替薬物療法などを組み合わせて減量を行う。離脱症状を生じるリスクとしては、長期使用、高用量使用、多剤併用などが知られており、これらを防ぐことが重要である。

COI：白川美千雄：なし。稲田健：2016~2018年以下の企業より講演料等の謝礼もしくは執筆等の原稿料を受領。アステラス製薬(株)、エーザイ(株)、MSD(株)、大塚

製薬(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、第一三共(株)、大日本住友製薬(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、日本イーライリリー(株)、ノバルティスファーマ(株)、ファイザー(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、持田製薬(株)、ヤンセンファーマ(株)、吉富薬品(株)。2016~2018年以下の企業より奨学寄附金を受領。MSD(株)、田辺三菱製薬(株)。本発表についての直接のCOIはなし。

文 献

- 1) Fava, G.A., Gatti, A., Belaise, C. et al. : Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation : a systematic review. *Psychother. Psychosom.*, 84 ; 72-81, 2015.
- 2) Fava, G.A., Benasi, G., Lucente, M. et al. : Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation : systematic review. *Psychother. Psychosom.*, 87 ; 195-203, 2018.
- 3) Healy, D. : *Psychiatric Drugs Explained*, 5th ed. Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh, 2009.
- 4) Henssler, J., Heinz, A., Brandt, L. et al. : Antidepressant withdrawal and rebound phenomena. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 116 ; 355-361, 2019.
- 5) 稲田健：本当にわかる精神科の薬はじめの一步。羊土社，東京，2013.
- 6) Kramer, J.C., Klein, D.F. and Fink, M. : Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. *Am. J. Psychiatry*, 118 ; 549-550, 1961.
- 7) Stahl, S.M. : *Stahl's Essential Psychopharmacology : Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 3rd ed. Cambridge University Press, New York, 2008.
- 8) Taylor, D., Barnes, T.E. and Young, A. : *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th ed. Wiley-Blackwell, London, 2018.