

## ベンゾジアゼピンの鎮静作用—効用と危険性—

田中 輝明 小山 司

## Key Words

ベンゾジアゼピン(benzodiazepines), 鎮静(sedation/tranquilization), 危険行動(behavioral disturbance), 呼吸抑制(respiratory depression)

## 1 はじめに

急性期の精神障害では、治療の導入に際して鎮静がしばしば必要となる。興奮や衝動性が著しい場合には、その背景にある疾患や他の精神症状を評価することが困難であり、まず前景に立つ危険行動を制御することが優先される。ゆえに、鎮静を行う際には、有効かつ安全な薬剤を選択することが求められる。

鎮静に際して選択される薬剤として、精神科領域では、ベンゾジアゼピン(BDZ)系薬剤、抗精神病薬、バルビツール酸系薬剤があげられる。近年、欧米では第二世代抗精神病薬の非経口剤が導入され、精神科救急における鎮静の第一選択薬となりつつある<sup>1,26)</sup>が、わが国では非経口投与可能な抗精神病薬はhaloperidolやlevomepromazineなどの定型抗精神病薬に限られている。このような場合には、高力価抗精神病薬とBDZ系薬剤の併用が、効果および安全性の面から推奨されている<sup>1,26)</sup>。実際の臨床でも単独または併用でBDZ系薬剤の非経口投与

がしばしば行われており、とりわけ睡眠を伴う鎮静が求められる状況では、BDZ系薬剤の静脈内投与が有効である。

1960年代にBDZ系薬剤が導入されて以来、その有効性と安全性ゆえに日常臨床において現在まで広く用いられている。BDZ系薬剤は、BDZ受容体を介して抑制性神経伝達物質であるGABA系の機能を増強することで鎮静作用を発揮すると考えられるが、一方で呼吸抑制や失調などの副作用も生じうる。加えて、常用量依存、離脱症状、認知機能障害などの問題を有していることも次第に明らかとなってきた。これらBDZ系薬剤の抱える問題については、本特集の各章を参考にされたい。本稿では、BDZ系薬剤の鎮静作用について概説し、鎮静に際して起こりうる臨床上的問題点についても言及する。

## 2 BDZ系薬剤による鎮静

2003年に日本精神科救急学会が発表した精神科救急に関するガイドライン(表1)では、パルスオキシメーターによるモニタリングを条件に、確実な鎮静を図るためBDZ系薬剤の静脈注射を用いた睡眠を伴う鎮静の導入が推奨されている<sup>12,13)</sup>。その際に選択する薬剤として、midazolam, flunitrazepam, diazepamがあげら

The sedative effects of benzodiazepines: risk versus benefit

TANAKA Teruaki and KOYAMA Tsukasa

北海道大学大学院医学研究科神経機能学講座精神医学分野 [〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目]

表1 鎮静法指針の概要

原則：興奮・攻撃性などの標的症狀と潜在する身体合併症を見極めつつ即応性，軌道修正可能，安全性，確実性の並立を理想とする。

<睡眠を伴う鎮静が必要な場合>

鎮静の導入

- ① BDZ系薬剤の静注/点滴投与(②より安全性が高い;拮抗剤である flumazenil の使用を念頭に置く。ただし, flumazenil の効果が短いことも考慮する必要がある)
- ② BDZ系薬剤が無効な時, バルビツール酸系薬剤の静注(①より確実性は高いが拮抗剤はない)いずれも常時の観察あるいはパルスオキシメーターによる監視が必要(特に levomepromazine の筋注との併用になる場合は2時間半程度まで必要)。また, 気道確保, 人工呼吸の手技に習熟している必要がある。
- ③ 患者の体格や興奮の程度と医療者数との相対的關係から徒手拘束下に治療反応の経過観察をする余裕がある場合, まず haloperidol の静注を行うことで①あるいは②の投与量を減らすことができるという経験則がある。

鎮静の維持

- ① haloperidol の静注あるいは点滴投与(1日量 35 mg を超える場合は心電図の確認が必要)
- ② BDZ系薬剤の静注あるいは点滴投与

補1: 血管確保が困難な場合, haloperidol あるいは levomepromazine の筋注によってまずある程度の鎮静を図らざるを得ない場合もある。

補2: 酸素, 口腔・咽頭部吸引, 経鼻・経口エアウェイ, 気管内挿管, flumazenil および心肺蘇生薬品の準備が必要である。

<睡眠を伴わない鎮静>

- ① haloperidol の筋注または静注(1日量 35 mg を超える場合は心電図の確認が必要)
- ② levomepromazine の筋注(鎮静効果が強く半減期が長い;短時間内では 50 mg を超える投与は避ける方がよい)
- ③ diazepam の筋注(BDZ系薬剤を常用している患者には避ける方がよい)

<内服による鎮静>

- ① 抗精神病薬(haloperidol, risperidone, chlorpromazine, levomepromazine など)
- ② 気分安定剤(sodium valproate, carbamazepine)
- ③ 抗不安薬 lorazepam, diazepam など; BDZ系薬剤を常用している患者には避ける方がよい

(文献 12, 13 より)

れるが, いずれの場合にも動脈血酸素飽和度( $SpO_2$ )が90%以下にまで低下しないよう留意する。同様に, バルビツール酸系薬剤の静脈注射によっても睡眠導入は可能であるが, 安全性という点でBDZ系薬剤が優先される。さらに, 経験則ではあるが, haloperidol の静脈内投与を先に行うことで, 呼吸機能へ影響を及ぼすことなくBDZ系薬剤の投与量を減らすことが可能となる<sup>12)</sup>。実際, 鎮静にはhaloperidol とBDZ系薬剤の併用が単独投与よりも有効であるとされ<sup>2,7,26)</sup>, 抗精神病薬の単独投与に比べてBDZ系

薬剤の併用によって錐体外路症状の出現率が低く抑えられることも報告されている<sup>8,26)</sup>。なお, 興奮の著しい患者では, BDZ系薬剤の「経口投与」で速やかに睡眠導入を図ることは困難であり, 奇異反応(脱抑制)を呈する危険性もあることから; 鎮静が必要な場面で第一選択とはならない。

欧米ではlorazepamの筋肉内または静脈内投与が可能であり, 精神科救急や集中治療室において鎮静目的で汎用されているが, わが国で非経口投与可能なBDZ系薬剤は, diazepam,

表2 各BDZ系薬剤(非経口投与)の特徴

特徴	diazepam	flunitrazepam	midazolam	(lorazepam)
効果発現が早い	○	○	○	
消失半減期が短い			○	
心血管系・呼吸機能に対する影響が少ない	○	(○)	(○)	○
活性代謝物の影響がない			(○)	○
肝機能への影響が少ない				○
力価	1	10	2~3	5~10
消失半減期(時間)	20~40	20	3~5	12~15
ピーク効果(分)	3~5	2~5	2~5	2~20
活性代謝物	あり	あり	あり	なし

(文献16,17を改変)

flunitrazepam, midazolamに限られる。以下、各薬剤の特徴(表2)<sup>27)</sup>について概説する。なお、米国では乱用の問題から1996年にflunitrazepamの使用が禁止されている<sup>22)</sup>。

### 1. diazepam

Diazepamは筋肉内投与では吸収が不安定であり<sup>6)</sup>、急速な鎮静には静脈内投与が望ましい。中枢神経抑制作用はmidazolamと同等であり、静脈注射後3分以内に効果が発現するとされる<sup>25)</sup>。しかし、注射液は希釈によって白濁することから希釈・配合が禁忌となっており、鎮静が必要な場面で静脈注射により投与量を微調整することは困難である。

また、diazepamは呼吸機能および心血管系に対する抑制作用は比較的少ないが、長時間作用型の活性代謝物(N-desmethyldiazepamやoxazepam)が存在することから、持続投与による過鎮静の問題が懸念される<sup>2,16,27)</sup>。さらに、高齢者や肝機能および腎機能障害を有する患者では、活性代謝物を含めた半減期の延長が認められるため、慎重に投与されるべきである。

### 2. flunitrazepam

Flunitrazepamはdiazepamの約10倍の力価を有しており<sup>19)</sup>、消失半減期は約20時間と長いですが、吸収後速やかに全身組織へ分布するため、臨床効果は8時間程度である。静脈内投与によ

る効果発現(睡眠導入)は極めて早いが、前行性健忘が出現しやすく、diazepam投与時よりも健忘の持続時間が長いとされる<sup>22)</sup>。

前述のとおり、欧米ではflunitrazepamの使用が限られており、鎮静法に関する報告は乏しく、むしろ乱用の問題が取り上げられている。Drevitchら<sup>5)</sup>は、筋肉内投与でflunitrazepamとhaloperidolを比較し、両剤ともに30分後には攻撃的な精神病性行動を有意に低下させたと報告している。わが国では、以前より精神科救急においてflunitrazepamが汎用されており、具体的な投与法を例示している文献もみられる<sup>11,14)</sup>。治徳ら<sup>14)</sup>は、flunitrazepamとhaloperidolの単独または併用投与による急速鎮静法を検討し、高い攻撃性にもかかわらず併用投与は有効であり、haloperidolの先行投与によってflunitrazepamの投与量を減らすことができたと報告している<sup>14)</sup>。しかし、flunitrazepam投与群でのみ血圧低下や呼吸抑制が認められ、いずれも可逆的で重篤ではないものの、その使用に際しては、モニター管理や拮抗薬flumazenilの準備など工夫が必要である。

### 3. midazolam

Midazolamは親水性の高いBDZ系薬剤であるが、生理的pHでは脂溶性を示し、速やかに血液脳関門を通過する<sup>15)</sup>。ゆえに、筋肉内投与

でも吸収および作用が早く鎮静には有用であるが、持続効果が短い(1~2時間)ことから、速やかな覚醒が得られる反面、十分な鎮静を得るためには持続投与が必要となる。また、diazepamの2~3倍の力価を示し、速効性も高いことから、呼吸抑制や低血圧の危険性が懸念される<sup>16)</sup>。

活性代謝物( $\alpha$ -hydroxymidazolam)は半減期が短く、midazolamの1/5程度の力価しかないため、持続投与時においても薬理学的影響は無視することができる<sup>18)</sup>。しかし、身体合併症患者では持続投与によって活性代謝物が蓄積しやすく、薬物相互作用や加齢による代謝の延長も影響して、鎮静作用が増強あるいは延長する危険性も指摘されている<sup>17)</sup>。肝機能障害を有する患者では、midazolamの半減期(2~3時間)が2~6倍にまで延長することもあるという<sup>16)</sup>。

Nobayら<sup>21)</sup>は、暴力的かつ易刺激性の高い患者に対して、midazolam, lorazepam, haloperidolの3剤の鎮静効果を二重盲検試験で比較検討した。その結果、各薬剤(単剤)の鎮静効果は同等であったが、鎮静に要する時間と覚醒までの時間がmidazolam投与群で他の2群に比べて有意に短かったという。また、副作用もmidazolam群およびlorazepam群では認めず、haloperidol群で42名中2名に一過性に認めたのみであった。

わが国でも、集中治療室などでmidazolamは鎮静目的に比較的良好に用いられているが、精神科ではflunitrazepamなど他剤が選択されることが多い。BDZ系薬剤でありながらmidazolamは全身麻酔薬に分類されており、保険適応上の理由もあって、精神科医が使用する機会は限られている。しかし、さまざまな問題はあるものの、鎮静に際してmidazolamは有効かつ安全性の高い薬剤であると考えられる。

#### 4. lorazepam

わが国では経口薬のみ使用可能であるが、先に述べたように、欧米での使用状況を反映して、

鎮静に用いられるBDZ系薬剤としては最も多く報告されている。特に、haloperidolとの併用に関する研究が目立ち、そのいずれもが鎮静に対する併用の有効性を示している<sup>26)</sup>。

Lorazepamはdiazepamの5~10倍の力価を有するが、脂溶性に乏しいことから吸収が遅い<sup>9)</sup>。筋肉内または舌下投与により血中濃度は1~2時間後にピークに達し、その消失半減期は12~15時間とされる<sup>9)</sup>。肝臓でグルクロン酸抱合を受けた後に排泄されるため、チトクロームP450の影響を受けず、併用薬との薬物相互作用もほとんど問題とならない。このような薬物動態および薬力学的作用に加えて、比較的低価格であることも、持続投与を含めて精神科救急や集中治療室で頻用される理由である。

### 3 BDZ系薬剤による鎮静に伴う諸問題

BDZ系薬剤を鎮静目的で使用する際、錐体外路症状や心機能への影響が問題となることは稀であるが、呼吸抑制、失調、過鎮静、奇異反応などの出現が懸念される。過鎮静、失調、呼吸抑制、低血圧などの問題は、高齢者や他の中枢神経系を抑制する薬剤(向精神薬やアルコールなど)が併用されている場合に生じやすく、併用薬に注意しながら用量調整を行うべきである<sup>2)</sup>。奇異反応は、脳器質的要因、精神遅滞、認知症などの問題を有している患者で、高用量のBDZ系薬剤を投与した際に生じやすいとされる<sup>2)</sup>が、実際の頻度は1%未満と極めて稀である<sup>4)</sup>。BDZ系薬剤の投与に伴う諸問題について、詳細は本特集の各章に譲るが、本稿ではとりわけ鎮静の際に注意すべき問題に関していくつか取り上げる。

BDZ系薬剤を非経口投与する際、副作用としては呼吸抑制に最も注意を要する。興奮が著しい場合には呼吸抑制を呈することは少ないが、通常、慢性閉塞性肺疾患や肺予備能が低い場合には避けるべきである<sup>2)</sup>。同様に、小顎、巨舌、扁桃肥大、肥満に伴う気道の狭小化が存在する

場合にも、上気道閉塞の危険性が高まるため留意すべきである。BDZ系薬剤による呼吸抑制には、その拮抗薬であるBDZ受容体部分作動薬flumazenilの静脈注射を試みる。本剤は消失半減期が約50分と短いことから、投与されたBDZ系薬剤の半減期が長い場合には、いったん呼吸が回復した後で再び呼吸抑制を呈することがある。その場合にはflumazenilを再投与し、薬物動態を考慮しながら呼吸状態を慎重に観察する必要がある。

また、BDZ系薬剤は、鎮静に際して抗精神病薬としばしば併用されるが、バルビツール酸系薬剤に比べて呼吸抑制などの危険性は低いものの、併用による副作用の問題にも留意すべきである。(定型)抗精神病薬との併用により、睡眠導入までの時間短縮、隔離や拘束時間の減少、錐体外路症状の軽減といった利点が強調されるが、ときに過鎮静が遅延する可能性もある。さらに、より確実な鎮静を目的としてBDZ系薬剤の静注とlevomepromazineの筋注が併用されることもあるが、その場合、舌根沈下による上気道閉塞の危険性が遷延する可能性が示唆されている<sup>10)</sup>。

通常、BDZ系薬剤による鎮静は、興奮、衝動性、攻撃性といった標的症状の制御を主眼に置くが、GABA系を介してドパミン神経伝達を抑制することで「抗精神病作用」を発揮し<sup>23)</sup>、鎮静後に精神(病)症状そのものが軽減していることもときに経験する。しかし、強い攻撃性が持続し、BDZ系薬剤投与後もしくは覚醒後に著しい問題行動に至ったケースも数多く報告されている<sup>3)</sup>。その背景には、受診前から存在する制御困難な衝動性、敵意、高用量のBDZ系薬剤といった特定の危険因子が認められ<sup>3)</sup>、このような場合にはBDZ系薬剤投与に際して制御不能な攻撃性が出現する危険性を十分に認識しておく必要がある。同時に、攻撃性や衝動性をコントロールする目的で、早期から抗精神病薬を併用または置換することが望ましい。なお、短時間作用型のBDZ系薬剤を長期間投与した後、

急激な中断に伴って離脱症状が出現することもある。この場合、BDZ系薬剤投与に伴う攻撃性の悪化と鑑別することが重要であり、離脱症状に対してはBDZ系薬剤の漸減もしくは長時間作用型への置換が有用である。

Diazepamやlorazepamの注射液(わが国ではlorazepamは経口剤のみ)にはpropylene glycolが溶剤として配合されていることから、大量投与によって代謝性アシドーシスを引き起こす危険性がある。米国では、アルコール離脱の患者にlorazepam注射液を大量投与(432 mg/10時間)し、propylene glycol中毒に至った症例が報告されている<sup>24)</sup>。なお、midazolamやflunitrazepamは親水性が高く、現在まで同様の報告はなされていない。

## 4 まとめ

鎮静を要する場面では、抗精神病薬とともにBDZ系薬剤の非経口投与が有効な手段であり、実際の臨床でも頻用されている。従来のバルビツール酸系薬剤に比してBDZ系薬剤は安全性に優れるが、それでも呼吸抑制、失調、過鎮静、奇異反応などの問題に注意する必要がある。特に、高齢、身体合併症、脱水などの問題を有している場合には、その使用には慎重さが求められる。

欧米では第二世代抗精神病薬が精神科救急における鎮静の第一選択となりつつあるが、わが国では現在まで非経口製剤が認可されておらず、定型抗精神病薬とBDZ系薬剤の単独または併用による非経口投与が鎮静の主要な手段となっている。とりわけ睡眠を伴う鎮静が求められる場面でBDZ系薬剤はその効果を発揮するが、それゆえに、安全性に配慮した合理的な臨床使用が求められる。

## 文献

- 1) Allen MH, Currier GW, Carpenter D et al : Treatment of behavioral emergencies 2005. J

- Psychiatr Pract 11 (Suppl 1) : 5-108, 2005
- 2) Battaglia J : Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 65 : 1207-1222, 2005
  - 3) Bond AJ : Drug-Induced Behavioural Disinhibition: Incidence, Mechanisms and Therapeutic Implications. *CNS Drugs* 9 : 41-57, 1998
  - 4) Dietch JT, Jennings RK : Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 49 : 184-188, 1988
  - 5) Dorevitch A, Katz N, Zemishlany Z et al : Intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior. *Am J Psychiatry* 156 : 142-144, 1999
  - 6) Gamble JA, Dundee JW, Assaf RA : Plasma diazepam levels after single dose oral and intramuscular administration. *Anaesthesia* 30 : 164-169, 1975
  - 7) Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE et al : Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative-hypnotics for control of psychotic agitation. *Am J Psychiatry* 146 : 1598-1601, 1989
  - 8) Gillies D, Beck A, McCloud A et al : Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 19 : CD003079, 2005
  - 9) Greenblatt DJ, Shader RI, Franke K et al : Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous, intramuscular, and oral lorazepam in humans. *J Pharm Sci* 68 : 57-63, 1979
  - 10) Hatta K, Takahashi T, Nakamura H et al : A risk for obstruction of the airways in the parenteral use of levomepromazine with benzodiazepine. *Pharmacopsychiatry* 31 : 126-130, 1998
  - 11) 八田耕太郎, 高橋丈夫, 米澤洋介 : 攻撃的行動に対する鎮静と身体管理. *精神科治療学* 13(増刊) : 335-340, 1998
  - 12) 八田耕太郎:鎮静法指針. 日本精神科救急学会編, 精神科救急医療ガイドライン. 日本精神科救急学会, pp8-14, 2003
  - 13) 八田耕太郎 : 精神科救急に必要な検査と処置—鎮静法. *精神科治療学* 18 (増) : 79-84, 2003
  - 14) 治徳大介, 堀 彰, 平澤俊之ほか : 有効で安全な急速鎮静法の検討. *精神医学* 47 : 877-883, 2005
  - 15) Kanto JH : Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* 5 : 138-155, 1985
  - 16) Liu LL, Gropper MA : Postoperative analgesia and sedation in the adult intensive care unit: a guide to drug selection. *Drugs* 63 : 755-767, 2003
  - 17) Malacrida R, Fritz ME, Suter PM et al : Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med* 20 : 1123-1126, 1992
  - 18) Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL et al : Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 51 : 715-728, 1992
  - 19) Mattila MA, Larni HM : Flunitrazepam : a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 20 : 353-374, 1980
  - 20) McAllister-Williams RH, Ferrier IN : Rapid tranquillisation : time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *Br J Psychiatry* 180 : 485-489, 2002
  - 21) Nobay F, Simon BC, Levitt MA et al : A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med* 11 : 744-749, 2004
  - 22) Simmons MM, Cupp MJ : Use and abuse of flunitrazepam. *Ann Pharmacother* 32 : 117-119, 1998
  - 23) Stimmel GL : Benzodiazepines in schizophrenia. *Pharmacotherapy* 16 : 148S-151S, 1996
  - 24) Tuohy KA, Nicholson WJ, Schiffman F : Agitation by sedation. *Lancet* 25 : 308, 2003
  - 25) Wagner BK, O'Hara DA : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 33 : 426-453, 1997
  - 26) Yildiz A, Sachs GS, Turgay A : Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med-J* 20 : 339-346, 2003
  - 27) Young CC, Prielipp RC : Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 17 : 843-862, 2001