

## ベンゾジアゼピンが認知・運動機能に及ぼす影響

高瀬 勝教 奥川 学 吉村 匡史 分野 正貴 齊藤 幸子 木下 利彦

## Key Words

運転, 運動, ベンゾジアゼピン, 睡眠薬, 認知

## 1 はじめに

ベンゾジアゼピン系薬物はそれまで使用されてきたバルビタール系薬物に比べ、高い安全性が認められており、また投与量の調整がしやすく、不安、不眠に対し即効性もみられる。そのため、初期治療の段階より広く一般的に用いられてきた。バルビタール系薬物は連続投与によって耐性形成が比較的早く、依存症に陥る可能性が高い。また高用量連用した後急激な中止により退薬症状(不眠、けんれん、せん妄など)が起りやすいことがあげられる。1980年代にはベンゾジアゼピン系薬物においても耐性や離脱症状などの副作用の存在が認識されるようになった。さらに1990年頃には認知や精神運動機能に影響することが示されてきた。

そのため欧米ではベンゾジアゼピン系薬物の処方件数は減少してきた。しかし、日本では依然として多用されており(図1)<sup>10)</sup>、ベンゾジアゼピン系薬物の副作用、特に認知や運動機能について、欧米と比べ本邦においても十分な認識が必要であると感じられる。

本稿では、ベンゾジアゼピン系薬物が認知機能や運動機能に及ぼす影響について検討された文献を中心に概説する。

## 2 ベンゾジアゼピン系薬物が認知機能に与える影響

ベンゾジアゼピン系薬物の投与初期では鎮静、眠気や前向き健忘、精神運動の緩慢などの副作用が認められる<sup>4)</sup>。投与初期の副作用は医師、患者ともに注意し、副作用発現時の因果関係が明瞭であるが、長期投与している場合には副作用の明確な判断が困難となっていると思われる。Barkerらは1980～2000年の13の報告から、ベンゾジアゼピン系薬物の長期投与が認知機能に与える影響についてメタ解析を行っている<sup>2)</sup>。表に示すような視空間、注意/集中、問題解決、一般知能、精神運動速度、感覚処理、非言語性記憶、思考速度、動作制御/遂行、言語性記憶、作業記憶、言語性推論などの12項目の能力について調査した。患者群の平均人数は33.5±28.9名(10～96名)対象群27.9±19.6名(10～56名)患者群の平均年齢47.6歳(21～75歳)服薬期間は平均9.9年(1～34年)であった。diazepam換算で1日平均投与量は17.2±9.86mgであった。いずれにおいても機能の低下が認められた(図2)。エフェクトサイズが0.20で

Effects of benzodiazepine drugs on cognition and mortar function

TAKASE Katsunori, OKUGAWA Gaku, YOSHIMURA Masafumi, WAKENO Masataka, SAITO Yukiko and KINOSHITA

Toshihiko 関西医科大学精神神経科 [〒570-8506 守口市文園町10-15]

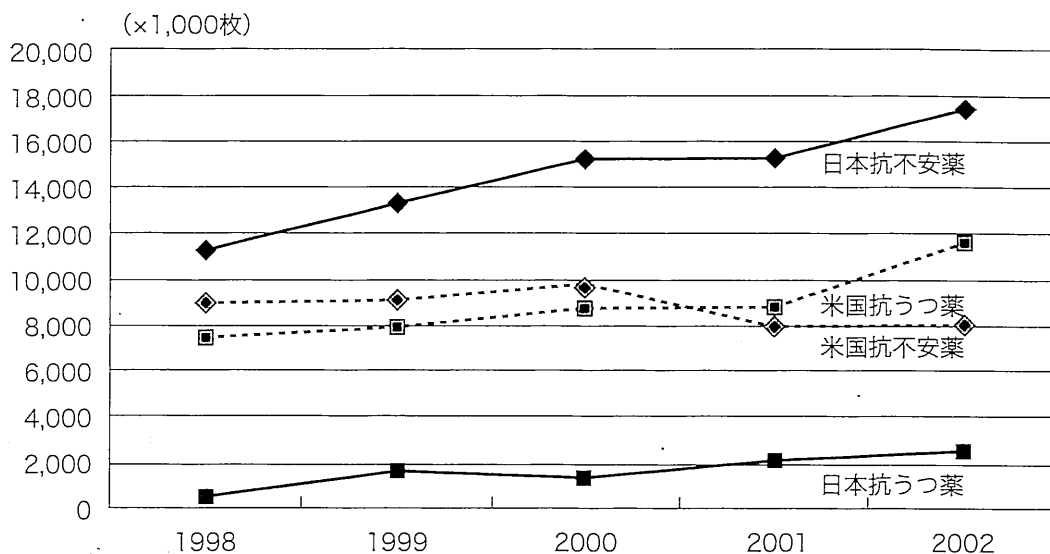


図1 主な神経症性障害に対する抗不安薬と抗うつ薬の処方箋数にみる日米の比較 (文献10より)

表 各認知機能における評価検査の一覧

感覚処理 (Sensory process)	Seashore rhythm test, Witkins Rod and Frame Test
非言語性記憶 (Nonverbal memory)	Gollin Picture Completion, Bender Gestalt, Tactual Performance Test, Spatial Recognition Task, Memory for Designs
処理速度 (Speed of processing)	For Choice Reaction Time, Leeds Psychomotor Test Apparatus, Reaction Time Test, Tails B
注意/集中 (Attention/concentration)	Vigilance Test Paradigm, The d2 Test, Cancellation Task, Trails A, Sensory Threshold Detection Test
一般知能 (General intelligence)	Vocab/Info Score, WAIS Score/SRB Score, National Adult Reading Test
作業記憶 (Working memory)	Recognition Test, Digit Span, Digit Span Backwards, Digit Span Forwards
精神運動速度 (Psychomotor speed)	Digit-Symbol-Substitution, Symbol Copy
視空間 (Visuospatial)	Visual Perceptual Analysis, Koh's Blocks/Block Design
問題解決 (Problem solving)	Tower of Hanoi, WCST/Bexley-Maudsley Category Sorting Test, Category Test
言語性記憶 (Verbal memory)	Selective Reminding Test, Word Lists, Logical Memory/Prose Recall/Story Memory, Word Stem Completion/Priming Task, Paired Associates, Paired Associate Interference Task,
運動制御/遂行 (Motor control/performance)	Ball-Bearing Test, Finger Tapping/Tapping Rate
言語性推論 (Verbal reasoning)	Controlled Oral Word Association Test/Word Fluency, Synonyms

(文献2より一部改定)

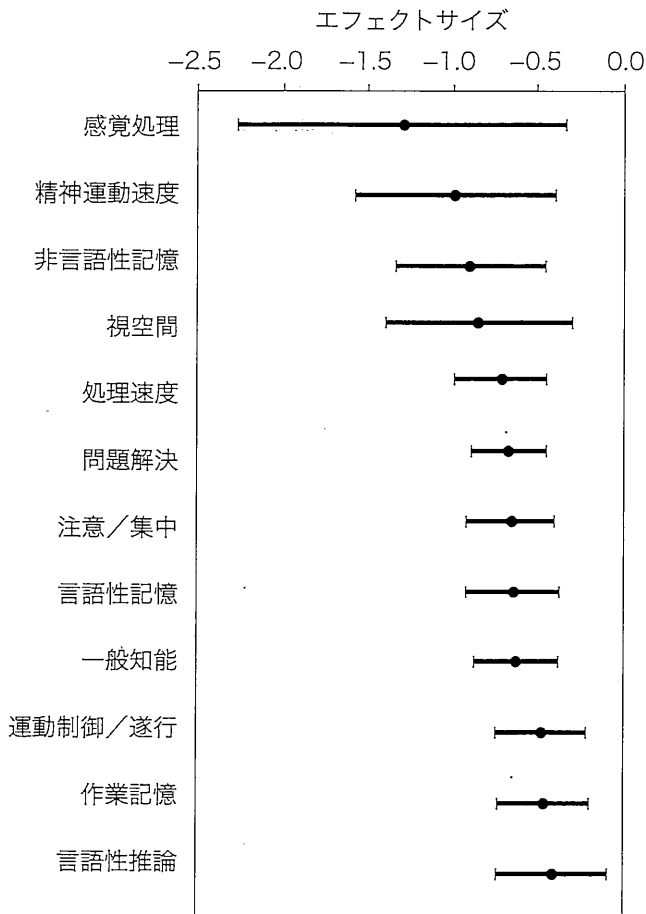


図2 ベンゾジアゼピン系薬物の長期投与における認知機能 (文献2より)

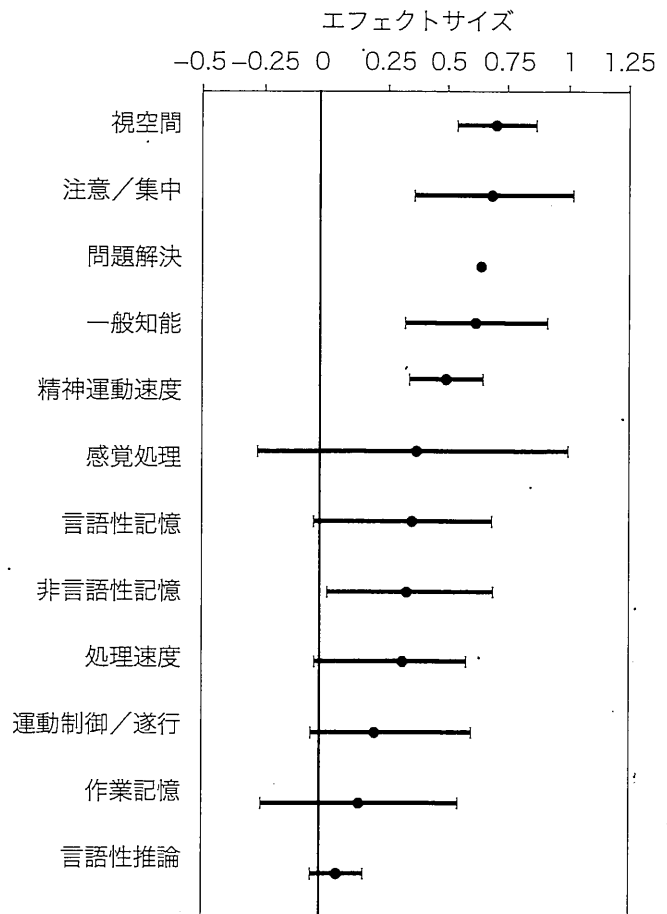


図3 ベンゾジアゼピン系薬物中止後の認知機能 (文献3より)

小さな影響, 0.50で中等度, 0.80で大きな影響が認められるとされており<sup>6)</sup>, 特に感覚処理のエフェクトサイズは-1.30, 精神運動速度は-0.99, 非言語性記憶は-0.91, 視空間では-0.86とこれらに大きな影響が認められた。全体の平均では-0.74であり, 認知機能全般に大きな影響を及ぼしていることが示されている。

さらにBakerらは長期服用していたベンゾジアゼピン系薬物を中止し, その後に低下した機能が改善するのか同様の手法で調べている<sup>3)</sup>。患者数は平均29.7±26.6名(10~96名), 患者群の平均年齢47.1歳(21~75歳), diazepam換算で1日平均投与量は15.3±18.9 mg, 平均服薬期間10年(1~29年), 服薬中止後の平均期間10.6±19.6カ月(1~65カ月)である(図3)。視空間でエフェクトサイズ0.70, 注意/集中で0.69, 問題解決で0.64, 一般知能では0.62の改

善が認められた。全体の平均では0.41と改善が認められた。しかし, いずれの項目においても完全に回復している機能はない。ベンゾジアゼピン系薬物の長期服用にて脳の形態学的異常が引き起こされることは指摘されておらず<sup>5)</sup>, 受容体レベルの神経伝達変化が可逆的に起こっている状態と考えられるため, さらに長期間経過すれば徐々に回復していく。しかし, 一部の機能は早期には回復しない可能性もある。これについては, Barkerらは回復過程に6カ月もしくはそれ以上の長期間を要することが考えられると結論づけている。このメカニズムについてはさらなる検討が必要であると思われる。

村崎らは, ベンゾジアゼピン系薬物の長期服用者11名を対象として日中の眠気度の評価とメモリースキャン, 単語再生テストによる記憶への影響を調査した<sup>11)</sup>。結果, 女性患者では

午前中の眠気を強く感じるようであった。メモリースキャンによる短期記憶の検査では服薬による有意な変化は認められなかった。また、単語再生テストの直後再生においてはベンゾジアゼピン系薬物の服用前後で変化はみられなかったが、服薬後における遅延再生数が有意に低下していた。これらから、ベンゾジアゼピン系薬物の服用による短期記憶障害には耐性が形成されるが、長期記憶障害に対しては耐性が形成されにくいことがわかった。

### 3 ベンゾジアゼピン系薬物が運動機能に与える影響

ベンゾジアゼピン系薬物や選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などの向精神薬服用と車の運転については嚴重な注意が必要である。欧米では交通事故と薬物の関係が良く研究されており、運転能力とベンゾジアゼピン系薬物についても比較的多くの研究報告がなされている。

Barboneら<sup>11)</sup>はイギリスで1992～1995年の間に初めて事故を起こした者を対象に三環系抗うつ薬、ベンゾジアゼピン、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やそれ以外の向精神薬で主に抗精神病薬の服用に関して服薬していない者と比べ危険度がどのように異なるのか調べている。対象者数は19,386名のうち1,731名が対象薬物を服用していた。その内訳は793名が三環系抗うつ薬、334名がSSRI、916名がベンゾジアゼピン系薬物、138名がその他の向精神薬であった。交通事故に対する危険度のオッズ比は三環系抗うつ薬で0.93、SSRIでは0.85で危険度は増加していないが、ベンゾジアゼピン系薬物では1.62と高かった。さらにベンゾジアゼピン系薬物を抗不安薬と睡眠導入剤に分けて調べると抗不安薬で2.18、睡眠導入薬で1.19のオッズ比であった。アルコールの飲用していた者では抗不安薬で9.55、睡眠導入薬で5.03と上昇しており、ベンゾジアゼピン系薬物とアルコールの飲用で危険度が跳ね上がることが示され

た。Versterら<sup>15,16)</sup>は、被験者に睡眠導入剤を2日間眠前投与し、高速道路を一定速度で走行してもらい、そのときの車両の横ゆれを測定し運転能力を調べている。この方法でプラセボと薬物を比較した試験をまとめている。長時間型のflurazepam 15 mgや中時間型のflunitrazepam 2 mgを眠前投与し翌朝10時間後および16時間後の検査で横ゆれが大きく、障害が認められた。また短時間型のlormetazepam 1mgや超短時間型のzopiclone 7.5 mgでも10時間後の検査で障害を認めた。超短時間型のzolpidem 10 mgでは翌朝10時間後には影響が認められないが、夜中に投与した5時間後の翌朝では障害が認められた。

### 4 ベンゾジアゼピン系睡眠薬が認知に及ぼす影響

ベンゾジアゼピン系超短時間作用型睡眠薬であるtriazolam 0.125 mgを正常被験者に投与して、認知機能に対する影響を調べるため事象関連電位(P300)を用いて経時的に測定した<sup>7)</sup>。この結果、triazolam投与後1～4時間後まではP300の頂点潜時の延長と振幅の減少がみられ、認知機能の低下が起こっていると考えられた。このとき自覚的には眠気の増加はみられず、6時間後には過覚醒と思われる状態になっていた。これらの結果から、ベンゾジアゼピン系薬物による認知の障害は眠気によって惹起されるものではなく、薬物の直接的な作用メカニズムによって引き起こされることが示唆された。

またベンゾジアゼピン系睡眠薬が認知機能に及ぼす影響として前向き健忘がある<sup>14)</sup>。睡眠薬を服薬してからの出来事や翌朝覚醒してからの出来事に対する健忘が起こる。睡眠薬の用量依存性に健忘作用も強くなる。また催眠作用が強く作用時間の短いものほど起こりやすい。アルコールとの併用によって健忘が誘発されやすいため、ベンゾジアゼピン系睡眠薬とアルコールの併用は避ける。高齢者にベンゾジアゼピン系睡眠薬を投与する場合、せん妄を引き起こすこ

とがあるため注意を要する。高齢者のせん妄に対しては、少量の抗精神病薬を投与する。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の運動機能に及ぼす影響としてしばしば問題となるのは、筋弛緩作用によるふらつきや転倒などである。作用時間の長い睡眠薬で出現しやすい。特に高齢者では筋弛緩作用が出現しやすいため転倒による骨折に注意を要する。このため、高齢者の不眠に対しては症状に応じてより作用時間の短い睡眠薬を用いる。睡眠薬の中でも、zolpidemは比較的筋弛緩作用が少ない。

## 5 ベンゾジアゼピン系睡眠薬とベンゾジアゼピン受容体サブタイプ

ベンゾジアゼピン受容体には中枢型type 1 ( $\omega 1$ )受容体, 中枢型type 2 ( $\omega 2$ )受容体, 末梢型( $\omega 3$ )受容体がある<sup>13)</sup>。ベンゾジアゼピン系睡眠薬は $\omega 1$ ,  $\omega 2$ 受容体に対する選択性が低いいため、催眠鎮静作用, 抗不安作用と筋弛緩作用の分離が効率的でないと考えられる。筋弛緩作用は運動機能の低下を引き起こすため、これらの $\omega$ 受容体に対する選択的結合親和性の高い薬物の選択が好ましい。比較的新しいzolpidemとquazepam<sup>9)</sup>は $\omega 1$ 受容体に対する結合親和性が高いため睡眠作用が強く、脱力, 転倒, 健忘などの $\omega 2$ 受容体に起因する副作用が少ない。従来のベンゾジアゼピン系睡眠薬からquazepamに変更したことによって日中の眠気, ふらつき, 脱力が出現しなくなった高齢者の症例が報告されている<sup>8,12)</sup>。

## 6 考察

ベンゾジアゼピン系薬物が認知機能や運動機能を低下させることを示した。欧米ではすでに抗不安薬に替わり認知・運動機能に影響しないSSRIの占める割合が高くなってきているが、日本では依然抗不安薬が頻用されている。常用量依存や離脱の副作用もあり長期投与となることもあり、投与初期より必要最小限の用量および

期間を念頭に置き治療していくべきである。さらに運動機能の低下も認められ車の運転に少なからず影響がある。このため、ベンゾジアゼピン系薬物を処方するときには患者に車の運転を控えるよう説明する必要がある。また高齢者では代謝機能が低下しているため、ベンゾジアゼピン系薬物の副作用が強く認められる可能性があるため注意を要する。

今後は認知や運動機能に対しより影響の少ない抗不安作用, 睡眠作用を有する薬物の開発が期待される。

## 文献

- 1) Barbone F, McMahon AD, Davey PG et al : Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. LANCET 352 : 1331-1336, 1998
- 2) Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M et al : Cognitive Effects of Long-Term Benzodiazepine Use. CNS Drugs 18 : 37-48, 2004
- 3) Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M et al : Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. Arc Clin Neuropsych 19 : 437-454, 2004
- 4) Buffett-Jerott SE, Stewart SH, Bird S et al : An examination of differences in the time course of oxazepam's effect on implicit vs explicit memory. J Psychopharmacol 12 : 338-347, 1998
- 5) Busto UE, Bremner KE, Knight K et al : Long-Term Benzodiazepine Therapy Dose Not Result in Brain Abnormalities. J Clin Psychopharmacol 20 : 2-6, 2000
- 6) Cohen J : Statistical Power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates, 1988
- 7) 榎本哲郎, 内山 真, 浦田重治郎ほか : Benzodiazepine系薬物による認知障害に関する精神生理学的研究. IRYO 50 : 13-17, 1996
- 8) 向井淳子, 大川匡子 : フルニトラゼパムからクアゼパムへの置換により昼間の抗不安薬の減薬も可能となった適応障害の症例. 新薬と臨床 54 : 102-105, 2005
- 9) 村崎光邦 : Quazepamの基礎と臨床. 臨床精神薬理 3 : 570-590, 2000
- 10) 村崎光邦 : 抗不安薬開発の歴史と展望. 臨床精神薬理 6 : 671-688, 2003
- 11) 村崎光邦, 杉山健志, 永澤紀子ほか : ベンゾジ

- アゼピン系薬物常用量依存について—その3：ベンゾジアゼピン系薬物長期服用者の精神運動機能の研究. 厚生省精神・神経疾患研究4年度研究報告書 薬物依存の発生機序と臨床及び治療に関する研究. pp155-162, 1993
- 12) 中川 学：クアゼパムにより早朝覚醒が改善した老年期うつ病の1症例. 新薬と臨床 54:106-109, 2005
- 13) 鈴木竜世, 磐田仲生, 尾崎紀夫：ベンゾジアゼピン受容体をめぐる最近の研究. 脳 21 5:61-68, 2002
- 14) 内山 真：睡眠障害の対応と治療ガイドライン. じほう, 東京, 2002
- 15) Verster JC, Veldhuijzen DS, Patat A et al : Hypnotics and Driving Safety: Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials Applying the on-the-Road Driving Test. Current Drug Safety 1 : 63-71, 2006
- 16) Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER : Residual effects of sleep medication on driving ability. Sleep Medicine Reviews 8 : 309-325, 2004

\* \* \*

 学会告知板

### 第26回日本社会精神医学会

会期：平成19年(2007年) 3月22日(木)・23日(金)

会場：横浜市開港記念会館(国重要文化財)〔〒231-0005横浜市中区本町1-6 TEL：045-201-0708〕

ホテルコンチネンタル横浜 ※懇親会・ナイトカンファレンス会場

〔〒231-0023横浜市中区山下町50-1 TEL：045-681-4111 FAX：045-681-3136〕

会長：宮岡 等(北里大学医学部精神科学教授, 北里大学東病院精神神経疾患治療センター長)

大会メインテーマ：「チーム医療としての地域連携」

参加費 ※当日受付のみです。事前登録受付は行いません。

会員8,000円, 会員・非会員(学生) 4,000円(抄録集含まない), 非会員(医師) 8,000円(抄録集含まない), 非会員(非医師) 6,000円(抄録集含まない), 追加抄録集代2,000円, 懇親会3,000円, ナイトカンファレンス1,000円

第26回日本社会精神医学会ホームページ <http://www.secretariat.ne.jp/jssp26/>

お問合せ先：第26回日本社会精神医学会事務局

〒102-0075東京都千代田区三番町2 三番町KSビル

株式会社コンベンションリンクージ内

TEL：03-3263-8688 / FAX：03-3263-8693 / E-mail：jssp26@c-linkage.co.jp