

## ベンゾジアゼピンと記憶障害

押淵 英弘 稲田 健 石郷岡 純

## Key Words

benzodiazepine, adverse effects, amnesia, dementia, risk factor

**1** はじめに

ベンゾジアゼピン (Benzodiazepine; BZ) 系薬剤は、現在でも睡眠障害とともに、パニック障害、全般性不安障害などの不安障害に対する主要な治療薬であり続けている。歴史は古く、非常に安全な薬物であり、多くの臨床家が使いなれている薬物であるが、それゆえ基本知識として副作用に関する情報が必要とされる。BZでは服薬中に一過性の認知障害、記憶障害が出現することは明らかとなっており、本稿ではBZによる健忘の薬理学的機序とともに臨床的側面について概説する。

**2** 薬理学的機序

BZは脳神経系内の抑制性神経伝達であるGABA<sub>A</sub>-BZ-Cl<sup>-</sup>イオンチャンネル複合体に結合し、GABAによるCl<sup>-</sup>の細胞内流入とそれに伴う神経細胞の過分極をアロステリックに調節することにより、興奮性神経終末を過分極して興奮を抑制する。

臨床的にはBZ受容体占拠率に関連して、すなわち用量依存性に、抗不安、抗けいれん、筋弛緩、鎮静催眠といった効果をもたらすが、さらに高用量にて占拠率を高めると記憶障害が生ずる<sup>12)</sup>。記憶障害の成因としては、興奮性神経終末の抑制に伴う、①大脳辺縁系の機能抑制、②ノルエピネフリン系の機能抑制、③アセチルコリン系の機能抑制などが考えられているものの、はっきりとした成因は明らかとはなっていない<sup>12)</sup>。

**3** 記憶障害の臨床的特徴

BZによる記憶障害の報告は1968年にすでになされており<sup>6)</sup>、その後triazolamによる健忘例が報告されたことで注目された。これまでのBZによる記憶障害の特徴は表1のようにまとめられる。まず長期記憶障害が短期記憶障害に比べ、相対的に優位であることがあげられる。その長期記憶障害の特徴としては、前向性健忘、情報獲得の障害、エピソード記憶の障害をあげることができる<sup>8)</sup>。前向性健忘とは薬物投与前の記憶は失われることはないが、投与直後から一定期間の記憶が残らないことを意味する。長期記憶は手続き記憶と陳述記憶に分類され、陳述記憶の中で知識に相当する意味記憶は障害さ

Benzodiazepine induced amnesia

OSHIBUCHI Hidehiro, INADA Ken and ISHIGOOKA Jun

東京女子医科大学精神医学教室 [〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1]

表1 ベンゾジアセピンによる  
記憶障害の特徴

1) 短期記憶障害
2) 長期記憶障害 前向性健忘 情報獲得の障害 エピソード記憶の障害

表2 BZによる記憶障害の危険因子

1) 高用量
2) 併用薬物の存在 アルコール, 抗コリン薬, ベータ遮断薬, バルビツール酸系睡眠薬など
3) ベンゾジアセピンの特性 受容体親和性の高さ, 臨床力価の高さ, 消失半減期の短さ
4) 加齢

れないが、思い出に相当するエピソード記憶が障害される。つまり高度な行為の遂行は問題がないが、行為を遂行したことを思い出せないという現象が起きる。そのため、第三者からは異常が生じているとは捉えられないことが多い。アルツハイマー病などの認知症患者やせん妄の患者においては、行動の遂行能力も障害されるため、まとまりのある行動がとれないといったことが生じるが、BZによる記憶障害ではまとまった行動がとれる。これらの特徴から、BZによる記憶障害は選択的に記憶が障害された結果もたらされたものであると考えられている。

#### 4 危険因子

BZによる記憶障害の危険因子には表2のようなものがあげられる<sup>8)</sup>。記憶障害に関して、薬剤側の危険因子として最も大きく影響するのは用量である。理論的にはすべてのBZは、BZ受容体占拠率がある一定以上に達したときに記憶障害をもたらす。したがって、相対的に高用量が必要となる睡眠薬で記憶障害を生じやすいが、低用量の抗不安薬によっても記憶障害は生じる。BZは一般に安全な薬物であるため用量に関してしばしば配慮が乏しくなるが、その使用にあたっては必要最小限の用量を設定すべきである。薬剤側の要因として次にあげられるのは親和性や半減期などの特性である。記憶障害の生じやすさは、当初、半減期の短い薬物によって生じやすいと考えられてきたが、最近の報告からはむしろ、受容体への親和性(mg力価)の強さや脳への取り込み率の高さなどと相

関するとされる<sup>12)</sup>。そのため、BZの使用にあたり健忘発生のリスクが高い患者にはmg力価の低い薬物を選択されることが試みられてもよいと思われる。患者側の危険因子として高齢と脳器質性疾患の存在があげられる。高齢者に記憶障害が起きやすいということは事実であるが、これはBZによる記憶障害が強く生じるのではなく、その程度は若年者と同じである。しかし服薬前の記憶能がすでに低いために、容易に臨床的に顕在化してくるためであると考えられている<sup>79)</sup>。さらに、患者側の要因として身体疾患の存在、全身状態も重要である。腎機能障害や肝機能障害の存在により薬剤や代謝産物が蓄積され結果的に高用量投与と同様の状態になりうる。患者・薬剤両者の要因といえるが併用薬剤の存在下ではGABA<sub>A</sub>受容体への作用が増強されたり、代謝産物の血中濃度が上昇するために記憶障害の危険因子となりうる。

#### 5 他の記憶障害との鑑別

BZによる記憶障害は、BZ服用中にのみ認められるものであり、前述したとおりの臨床的特徴がある。これらは、特徴を注意深く問診することにより診断は可能であるが、特に、エピソード記憶の障害に限定されており、他の高次機能は障害されないこと、認知症周辺症状を伴わないことは、他の認知症性疾患との鑑別点となる。

#### 6 ベンゾジアセピンによる記憶障害への対策

BZによる記憶障害は、BZの投与を中止する

表3 GABA受容体におけるBZ受容体作動薬の効果

BZ受容体はGABAの作用をアロステリックに調節している						
BZ受容体に結合するもの	アゴニスト	部分アゴニスト	アンタゴニスト	部分逆アゴニスト	逆アゴニスト	
Cl <sup>-</sup> イオン透過性	GABA非存在下	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	GABA存在下	増大 ↑↑↑↑	やや増大 ↑↑	変化なし	やや減少 ↓↓	減少 ↓↓↓↓
臨床利用されている薬物	BZ系抗不安薬	開発中	フルマゼニル	開発中	開発中	
臨床作用	抗不安					不安惹起
	鎮静, 催眠			臨床効果なし		賦活
	抗けいれん	抗不安のみ?	(過量服薬時の拮抗)	記憶増進のみ?		けいれん誘発
	健忘					記憶増進
	筋弛緩					認知機能増進

ことにより改善する。また、臨床用量のBZ系抗不安薬を服用している範囲では、記憶機能に関して日常生活にはほとんど影響を及ぼさない。このことは、長期連用者を対象として種々の精神運動機能や記憶機能の検査でも、実証されている<sup>13)</sup>。問題となるのは、臨床用量を超えての使用がなされた場合や、アルコールを含む他の物質との相互作用により作用が増強された場合、もともと脆弱性を持つもの(脳器質性障害患者や高齢者)において高用量が使用された場合などである。したがって、BZ薬剤を処方する際には、表3のような対策が望まれ、そのような副作用が生じることをあらかじめ本人や家族に十分に説明することも必要である。

## 7 高齢者におけるBZ長期使用と認知症発症との関連

BZは高齢者において処方される頻度の極めて高い薬剤である。BZ長期投与と認知症発症の関係についての疫学調査はいくつか行われている。

BZ服用中の高齢者とBZ未服用の高齢者で、記憶・認知機能を比較すると、BZ服用中の高齢者では認知、記憶機能が低下している。しか

しながら、“以前使用していた高齢者”と“未服用の高齢者”とを比較すると記憶、認知の機能低下はみられない<sup>5)</sup>。すなわちBZ系薬剤による記憶障害は服用中にのみ認められる現象であり、服薬の中止により回復すると考えられる。

次に、BZ服用者と非服用者を追跡調査し、認知症の発症頻度を調査した報告<sup>3)</sup>では、BZ服用者はBZ非服用者に比べて、アルツハイマー病あるいは脳血管性痴呆の発生率が有意に低値であった。認知機能のみを評価した研究<sup>2)</sup>でも、BZを一時的に服用していた方が、服用歴がない患者よりも認知機能低下のリスクが低かった。このことから、BZは認知症の発症に対して保護的な作用を有している可能性がある。機序として、BZが興奮性神経伝達であるグルタミン酸系による、興奮毒性を抑制することにより興奮毒性による神経細胞死、痴呆発症という過程を阻害したためではないかという仮説<sup>3)</sup>などがあるが今後の検討が必要である。

一方で、特定の調査集団内におけるBZ服用歴と認知症の相関を調べた研究では、認知症者においてBZの使用歴のあるものが有意に多かった<sup>10)</sup>が、実際には、これら患者は認知症の発症早期にみられる不安や抑うつに対して、

表4 BZによる記憶障害を避けるための工夫

- 1) できるだけ少量から投与を開始, 増量する場合も臨床用量を超えない
- 2) できるだけ短期間の使用にとどめる
- 3) アルコールとの併用を避ける
- 4) 脆弱性を持つものに対しては特に少量から投与する
- 5) 患者・家族への情報提供
- 6) 服薬指導(用量の自己調節を行わないなど)
- 7) BZ以外の抗不安作用を持つ薬物の有効利用を試みる

BZ処方されていたものが含まれており, BZにより認知症が発症したとはいえない。しかし, 長期間にいたるBZ服用は活動性を低下させ, せん妄を引き起こし, 間接的に認知機能が低下する可能性が増すことが指摘されている<sup>14)</sup>。具体的には, 廃用性の筋萎縮をきたした高齢者や, 認知機能の低下した高齢者において, BZの使用が大腿骨頸部骨折などの危険性を増し<sup>4)</sup>それが認知症発症の重大な危険因子となるなどである。したがって, BZは一部の高齢者において認知症の発症あるいは増悪因子となりうるかもしれない。

結論として, BZにより認知記憶障害が生じるが, これは可逆性である。アルツハイマー病の発症はBZによりむしろ抑制されるが, 副作用として生じるせん妄, 大腿骨頸部骨折により間接的に認知症が発症する危険が高くなるといえる。

#### 文献

- 1) Dartigues JF, Moride Y : Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol* 55 : 314-318, 2002
- 2) Dealberto MJ, Mcavay GJ, Seeman T et al : Psychotropic drug use and cognitive decline among older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry* 12 : 567-574, 1997
- 3) Fastbom J, Forsell Y, Winblad B : Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12 : 14-17, 1998
- 4) Guo Z, Wills P, Viitanen M et al : Cognitive impairment, drug use, and the risk of hip fracture in persons over 75 years old: a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 148 : 887-892, 1998
- 5) Hanlon JT, Horner RD, Schmadler KE et al : Benzodiazepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther* 64 : 684-692, 1998
- 6) Haslett WH, Dundee JW : Studies of drugs given before anaesthesia. XIV. Two benzodiazepine derivatives—chlordiazepoxide and diazepam. *Br J Anaesth* 40 : 250-258, 1968
- 7) Hinrichs JV, Ghoneim MM : Diazepam, behavior, and aging: increased sensitivity or lower baseline performance?. *Psychopharmacology (Berl)* 92 : 100-105, 1987
- 8) 石郷岡純 : ベンゾジアセピン系睡眠薬の副作用と処方上の留意点. 松下正明編 : 臨床精神医学講座 13 睡眠障害, p148-158, 1999
- 9) 石郷岡純 : 睡眠薬と記憶障害. *日獨医報* 37 : 10-21, 1992
- 10) Lagnaoui R, Begaud B, Moore N et al : Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol* 55 : 314-318, 2002
- 11) Landerman LR, Pieper CF, Blazer DG et al : Benzodiazepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther* 64 : 684-692, 1998
- 12) 村崎光邦 : 抗不安薬, 睡眠薬と記憶障害. *Clinical Neuroscience* 16 : 181-185, 1998
- 13) 村崎光邦, 杉山健志, 永澤紀子ほか : ベンゾジアセピン系薬物の常用量依存について—その3; ベンゾジアセ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・神経疾患研究委託費」, 薬物依存の発生機序と臨床および治療に関する研究, 平成4年度研究成果報告書, p155-162, 1993
- 14) Tune LE, Bylsma FW : Benzodiazepine-induced and anticholinergic-induced delirium in the elderly. *Int Psychogeriatr* 3 : 397-408, 1991