

ベンゾジアゼピンの奇異反応

上田 幹人 下田 和孝

Key Words

ベンゾジアゼピン, GABA受容体, 奇異反応

1 はじめに

奇異反応とは、本来鎮静作用を示すはずの benzodiazepine (BZ系薬剤)の投与により、かえって不安、焦燥が高まり、気分易変性、攻撃性、興奮などを呈することである。BZ系薬剤の奇異反応は、1960年に chlordiazepoxide によるものが報告⁷⁾されて以来、多くの報告があり、代表的な症状として、①抑うつ状態、②精神病状態、躁状態、③敵意、攻撃性、興奮などが生じるとされるが、発生頻度は低く0.2～0.7%とされている¹³⁾。環境や対人関係などでの著明な葛藤下にある患者や、もともと敵意や攻撃性の強い性格の患者、中枢神経系の抑制機構に脆弱性を有する患者(精神病の既往、脳器質障害、小児、高齢者など)に奇異反応は起こりやすいとされ、midazolam投与にて小児では1.5%に奇異反応を認めたとの報告がある¹¹⁾。

2 BZ系薬剤の奇異反応の症状

1. 抑うつ状態

抗不安作用を持つBZ系薬剤を投与すること

により、奇異反応として抑うつ症状の発現や増悪、希死念慮、自傷行為が出現したとの報告がある。抑うつ症状を認めていなかったパニック障害患者46人に、alprazolamを3～10mgを投与したところ、4～40週間で15人に抑うつ状態が出現したとの報告¹⁰⁾や、抑うつ症状を認めていなかったパニック障害患者30人に、lorazepamを平均3.75mg/日投与したところ、3～6週間の間に4人、3～6カ月の間に2人、6～9カ月の間に2人に抑うつ状態が出現したとの報告がある⁹⁾。

BZ系薬剤投与後の奇異反応として、希死念慮、自傷行為の出現が出現するとの報告は、alprazolam, diazepamなどでの報告があるものの、3,217人のうつ病患者の希死念慮に対するalprazolam, diazepam, 抗うつ薬, placeboの効果を調査した報告では、薬物治療開始後に重篤な希死念慮が出現した頻度は、alprazolam (4.1%), diazepam (2.2%), imipramine (3.2%), amitriptyline (2.7%), placebo (3.5%)、希死念慮に増悪が認められたのは、alprazolam (18.8%), diazepam (25.8%), imipramine (12.7%), amitriptyline (11.2%), placebo (21.5%)であり、一方、希死念慮に改善が認められたのは、alprazolam (71.9%), diazepam (55.3%), imipramine (72.9%), amitriptyline (81.5%), placebo

(57.7%)で、重篤な希死念慮の出現、希死念慮の増悪、改善率ともに、alprazolamと抗うつ薬で有意差は認められなかった⁸⁾。BZ系薬剤投与後の抑うつ症状の発現や増悪、希死念慮、自傷行為は、薬物投与による奇異反応ではなく、①元来あった抑うつ症状が悪化した可能性があること、②境界性パーソナリティー障害の症例において、alprazolam投与後に希死念慮、自傷行為が生じたとの報告⁴⁾がある一方で、境界性パーソナリティー障害の抑うつ症状、衝動行為に関して、alprazolam投与が著効したとの報告³⁾もあること、③三環系抗うつ薬のamitriptylineでも、同様に希死念慮、自傷行為が生じたとの報告⁵⁾があるなど、必ずしもBZ系薬剤により特異的に誘発される現象とはいえない点も指摘されている¹⁵⁾。

2. 精神病状態、躁状態

BZ系薬剤投与による奇異反応として、せん妄状態とは無関係に、幻聴、幻視、被害妄想、悪夢、が出現することが報告されている。皮膚疾患患者の安静のためchlordiazepoxide 25 mgを筋肉注射したところ45分後に幻視が出現し、翌日には症状は改善していたが、翌日に再びchlordiazepoxide 25 mgを筋肉注射したところ1時間後に同様の症状が出現したとの報告がある¹⁸⁾。BZ系薬剤の奇異反応として出現する精神病症状は、BZ系薬剤投与から1時間以内に出現し、BZ系薬剤中断により症状は改善するとされている。

また、BZ系薬剤を投与することにより、躁状態が出現したとの報告があり、抑うつ症状を伴ったパニック障害の54歳女性に対して、alprazolam 2 mg/日を投与したところ、3日後に躁状態となり、alprazolamの減量とlithium投与により3週間後に躁状態は改善したとの報告がある¹²⁾。BZ系薬剤投与後に生じる躁状態の報告はalprazolamに関してのものが多く、薬剤投与から1日～3週間後に躁状態が出現するとされている。双極性障害患者の調査では、約7%にパニック障害が合併していたとの報告¹⁷⁾もあ

り、BZ系薬剤投与後に出現した躁状態についても、双極性障害が合併していた患者に躁状態が認められた可能性も考えられる。

3. 敵意、攻撃性、興奮

BZ系薬剤の敵意、攻撃性、興奮などの症状に対する効果は、多数の検証により明らかであるが、これらの症状に対して処方されたBZ系薬剤により、期待された効果とは反対に、攻撃性、興奮が出現、増悪したとの報告がある。BZ系薬剤投与により、敵意、攻撃性、興奮などの症状が生じたとの報告は、chlordiazepoxide、diazepamに関しての報告が比較的多い¹⁵⁾。敵意、攻撃性、興奮などの症状のため入院治療が必要となった25名の患者に対してchlordiazepoxide 60～70 mgを投与した報告では、15名に症状改善を認めたが、1名は著明に攻撃性が増悪し、治療を中断せざるを得なかったと報告されている²⁾。入院患者を対象とした、alprazolam服用群(n=108人)、clonazepam服用群(n=111人)、BZ系薬剤非服用群(n=104人)での調査報告では、自傷行為の発生率がそれぞれ、1.9%、1.8%、2.9%、敵意の発生率が、0%、0.9%、1.0%であり、3群間で有意差は認められず、また、合計7人に自傷行為を認めたが、6人には治療前より自殺企図歴があり、自殺企図歴がなく入院中に自傷行為が出現した症例は、BZ系非服用群の症例であった¹⁴⁾。

BZ系薬剤による敵意、攻撃性、興奮の増悪には、病前の性格傾向や患者を取り巻く環境が症状の発現に大きく影響すると考えられており、もともと衝動性コントロールに問題のある患者、敵意や攻撃性の強い患者にのみ生じるとの意見や、BZ系薬剤投与により比較的多く認められる症状ではあるが、多くは軽度であるため見逃されたり、ある患者では症状が改善したと認識されたり、元来の性格傾向と誤診されているため報告が少ないとの意見もある⁹⁾。

3 奇異反応の治療

奇異反応の治療は、BZ系薬物を中止することが原則である。その後、低酸素症を予防するため酸素を吸入させながら、flumazenilを0.1～0.2 mg程度の量を静脈投与する。Flumazenilの効果は数分で発現し、6分程度で最大になるため、flumazenilの静脈投与は、1分ごとに繰り返す。けいれん発作をBZ系薬物でコントロールしている患者には、十分な注意が必要である。その他、phosostigmineの投与が、意識障害を伴った奇異反応に対して効果がある場合があるが、徐脈、嘔吐などの副作用に注意が必要である。

2,617人の18歳未満の小児の内視鏡検査の前処置としてmidazolamの静脈注射後に、頻脈、深い悲しみ、絶叫、不穏、失見当識などの奇異反応を生じた36人に対して、physostigmine静脈内投与により6人が平均17分で、flumazenilの0.01 mg/kg静脈内投与により30人が平均14分で奇異反応が改善したと報告されている¹¹⁾。

4 奇異反応の成因

奇異反応の機序としては、physostigmineがBZ系薬物の奇異反応の興奮などの一部の症状に対して効果があることから抗コリン作用の関与や、セロトニン神経系の関与が考えられているが不明な点が多い。また、midazolam投与により、奇異反応として、落ち着きのなさ、不快感等の症状が生じる28歳女性の一卵性双生児の症例が報告¹⁰⁾され、遺伝的な要因も奇異反応出現と関連していると考えられるようになりつつある。

脳内には、2種類のGABA受容体(GABA_A受容体とGABA_B受容体)が存在し、GABA_A受容体には多くの中枢作用薬が働き、①GABAが結合するβ部位、ベンゾジアゼピンが結合するα部位、バルビツール酸やピクトキシシンが結

合する塩素イオンチャネルに分類されている。GABA応答は、さまざまな薬物および生体内物質によって影響を受けるが、GABAやベンゾジアゼピンを除く物質がどのサブユニットに結合するのかは、不明な部分が多い。抗不安作用を持つベンゾジアゼピン受容体はタイプ1受容体と呼ばれ、α1、β2、γ2のサブユニットで構成され、鎮静や失調と関連するタイプ2受容体は、α2、β3、γ2で構成されている。近年、ベンゾジアゼピン受容体機能に影響を及ぼす遺伝子変異が多数報告されるようになり、GABA_A受容体α1サブユニットのArg101His遺伝子変異は、GABAへの反応性は低下させないが、diazepamへの反応性を減弱させるとの報告¹²⁾もあることから、ベンゾジアゼピン受容体の遺伝子変異による機能変化も奇異反応の発生に関連があると考えられている。

5 おわりに

奇異反応は、本来鎮静作用を示すはずのBZ系薬物の服用により、期待された効果とは正反対の症状が生じるため、発生すると対応が遅れ問題が大きくなる場合が多い。BZ系薬物の種類による奇異反応の発生頻度、重症度などに関するエビデンスは乏しく、また、症状についてもBZ系薬物の薬理作用から合理的な説明がつかない部分も多いなど、奇異反応については不明な点が多いのが現状である。

文献

- 1) Benson JA, Karin L, Keist R et al : Pharmacology of recombinant gamma-aminobutyric acid receptors rendered diazepam-insensitive by point-mutated alpha-subunits. JFEBS Lett 431 : 400-404, 1998
- 2) Boyle D, Tobin J : Pharmaceutical management of behavior disorders: Chlordiazepoxide in covert and overt expressions of aggression. J Med Soc N J 58 : 427-429, 1961
- 3) Faltus FJ : The positive effect of alprazolam in the treatment of three patients with borderline personality disorder. Am J Psychiatr 141 : 802-803, 1984

- 4) Gardner DL, Cowdry RW : Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. Am J Psychiatr 142 : 98-100, 1984
- 5) George A, Nathan RS, Schulz PM et al : Behavioral dyscontrol in borderline patients treated with amitriptyline. Psychopharmacol Bull 23 : 177-181, 1987
- 6) Hall RCW, Zisook S : Paradoxical reactions to benzodiazepines. Br J Clin Pharmac 11 : 99S-104S, 1981
- 7) Ingram M, Timbury C : Side-effects of librium. Lancet 2 (Berl) 7 : 66, 1960
- 8) Jonas JM, Hearron AE : Alprazolam and suicidal ideation: a meta-analysis of controlled trials in the treatment of depression. J Clin Psychopharmacol 16 : 208-211, 1996
- 9) Lydiard RB, Howell EF, Laraia MT et al : Depression in patients receiving lorazepam for panic. Am J Psychiatry 146 : 1230-1231, 1989
- 10) Lydiard RB, Laraia MT, Ballenger JC et al : Emergency of depressive symptoms in patients receiving alprazolam for panic disorder. Am J Psychiatry 144 : 664-665, 1987
- 11) Massanari M, Novisky J, Reinstein LJ : Paradoxical reactions in children associated with midazolam use during endoscopy. Clin Pediatr 36 : 681-684, 1997
- 12) Meyerhoff D, Vital H, Lesser M et al : Alprazolam-induced manic reactions. N Y State J Med 86 : 320, 1986
- 13) 村崎光邦 : 奇異反応 精神治療薬体系 4巻, 抗不安薬, 睡眠薬. pp205-207, 1997
- 14) Rothschild AJ, Shindul-Rothschild JA, Viguera A et al : Comparison of frequency of behavioral disinhibition on alprazolam, clonazepam, or no benzodiazepine in hospitalized psychiatric patients. J Clin Psychopharmacol 20 : 7-11, 2000
- 15) Scoloff P, Geroge S, Nathan HS et al : Behavioral dyscontrol in borderline patients treated with amitriptyline. Psychopharmacol Bull 23 : 177-181, 1987
- 16) Short TG, Forrest P, Galletly DC : Paradoxical reactions to benzodiazepines -A genetically determined phenomenon? Anaesth Intens Care 15 : 330-345, 1987
- 17) Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL et al : Comorbidity in mania at first hospitalization. Am J Psychiatry 149 : 554-556, 1992
- 18) Viscott DS : Chlordiazepoxide and hallucinations. Arch Gen Psychiat 19 : 369-376, 1968

* * *

☐学会告知板

第2回日本統合失調症学会

テーマ：早期診断・早期治療の推進

会期：平成19(2007)年3月24日(土)午前・午後, 25日(日)午前

会場：富山国際会議場 大手町フォーラム(〒930-0084 富山市大手町1番2号)

TEL : 076-424-5931 URL : <http://www.ticc.co.jp>

会長：倉知正佳(富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学教授)

参加登録費(「プログラム・抄録集」代を含む)：医師6,000円, 学生3,000円

懇親会費：3,000円

*詳しくは第2回日本統合失調症学会ホームページ(<http://www.toyama-mpu.ac.jp/md/neuropsych/jssr2/>)
をご覧ください。

第2回日本統合失調症学会事務局：

富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学内

鈴木道雄(事務局長)

〒930-0194 富山市杉谷2630

TEL : 076-434-7323 / FAX : 076-434-5030 / E-mail : jssr2@med.u-toyama.ac.jp