

## ベンゾジアゼピン依存の疫学と国際比較

尾崎 茂 和田 清

## Key Words

ベンゾジアゼピン乱用/依存, 麻薬および向精神薬取締法, 病院調査, 全国住民調査, NSDUH

## 1 はじめに

Benzodiazepine系医薬品(以下, BZ)は, 現在, 日本で用いられている睡眠薬・抗不安薬の大部分を占め, その臨床的有用性は高い。一方, 臨床現場にはBZ乱用・依存の症例が少なからず存在し, その多くは医療機関からの処方の使用の契機となっている。BZ使用に関する疫学的あるいは臨床的データは極めて限られているため, 本稿ではBZを中心とする睡眠薬・抗不安薬の乱用・依存の日本における実態, また諸外国での状況について概略を述べる。

## 2 日本における睡眠薬・抗不安薬乱用の歴史と法規制

日本では, 1960年前後からBZをはじめとする各種の向精神薬が盛んに開発されるようになったが, 当時は“睡眠薬遊び”としてハイミナル(methaqualone)乱用, “鎮痛薬遊び”として市販鎮痛薬の乱用が青少年の間で問題となっていた。また, 中高年層では抗不安薬のアトラキシン(meprobamate)乱用もみられており, こ

れらは「静かな乱用・依存」と呼ばれた。その後, これらの医薬品は要指示薬に指定され, 乱用問題は次第に終息していった<sup>3)</sup>。

現在, 日本における睡眠薬・抗不安薬などの向精神薬に対する法的規制は「麻薬および向精神薬取締法」(以下, 「麻向法」)に基づいて行われている。国際的には, 1961年に採択された「麻薬に関する単一条約」によって, それまで各国が個別に締結していた多数の国際条約や協定などが1つにまとめられた。1971年には「麻薬に関する単一条約」の対象となっていた薬物(麻薬・あへん・大麻)以外の覚せい剤, 幻覚剤や睡眠薬, 精神安定剤などを対象とする「向精神薬に関する条約」が締結された。国内では, 「麻向法」の前身にあたる「麻薬取締法」が1948年に制定されたが, 1990年に「向精神薬に関する条約」の批准に備えるための一部改正により, 睡眠薬, 精神安定剤などの向精神薬が対象として加わり現行の「麻向法」となった<sup>5)</sup>。

## 3 日本における睡眠薬・抗不安薬の乱用・依存に関する現状

## 1. 一般住民における使用状況

和田らによる一般住民を対象とした全国調査<sup>14)</sup>における, 睡眠薬・精神安定剤(主に抗不安薬)使用に関する結果を表1に示す。過去1年

表1 一般住民における睡眠薬・精神安定剤使用経験

	睡眠薬	精神安定剤
過去1年間に使用経験あり		
男性	4.0%	6.2%
女性	8.7%	10.4%
全体	6.4%	8.3%
常用者の割合(週3回以上使用)		
男性	1.3%	2.5%
女性	2.3%	3.4%
全体	1.8%	3.0%
使用の理由		
不眠の改善	83.0%	51.6%
不安の解消	10.1%	24.0%
ストレスの軽減	7.4%	19.3%
高血圧の治療	8.0%	11.8%
医薬品の入手先		
薬局・薬店	85.6%	81.1%
医院・病院	6.4%	3.9%
家族	8.5%	7.9%
友人・知人	1.6%	0.0%

(文献14より)

間に使用経験のある割合は、睡眠薬で6.4%、精神安定剤で8.3%であった。同様に、週3回以上使用する「常用者」の割合は、睡眠薬で1.8%、精神安定剤で3.0%であった。過去1年間の使用経験、常用者の割合ともに女性の方がやや高く、全体的に前回調査に比較して増加傾向がみられた。

使用の理由としては、不眠や不安の改善を目的とする割合が高いが、精神安定剤を不眠の改善に用いる割合が高かったのは、鎮静剤として薬局で入手できるプロムワレリル尿素製剤の使用が関連していると思われる。なお、使用理由として「遊び・快感目的」との回答はみられなかった。入手先としては「薬局・薬店」が80%以上を占めるが、「家族」、「友人・知人」との回答もみられ、これらは不適切な入手の可能性がある。

2. 精神科医療機関における睡眠薬・抗不安薬使用症例の実態  
筆者らによる「全国の精神科医療施設におけ

る薬物関連精神障害の実態調査」(以下、「病院調査」)<sup>9)</sup>によれば、睡眠薬または抗不安薬を主たる使用薬物(ただし原則的に非治療的使用)とする症例(以下、睡眠薬症例、抗不安薬症例)の割合は1987年の調査以来、あわせて症例全体の10~15%程度で推移しており、大きな変動はみられていない(図1)。使用される睡眠薬としては、プロムワレリル尿素製剤なども報告されているが、その多くはBZ系である。

これまでに使用歴のある薬物の割合の推移をみると、睡眠薬・抗不安薬は報告症例全体の30~45%に当たる症例で使用歴があると回答されており、覚せい剤、有機溶剤に次いで高い割合を示し、最近の調査ではやや増加傾向にある<sup>9)</sup>(表2)。

2004年度の「病院調査」<sup>9)</sup>において、BZ使用歴を有していた症例は100例で、全報告症例の22.1%を占めていた。性別にみると男性55例、女性45例で差はなく、平均年齢は37.3歳だった。主たる使用薬物別にみたBZ使用歴を有する割合、それらが各薬物症例群に占める割合を表3に示す。主たる使用薬物症例に占める割合では、複数の医薬品を併用する「多剤(医薬品)症例」で最も高く、90%以上がBZ系睡眠薬・抗不安薬を中心とする多剤併用例であった。これに次いで睡眠薬・抗不安薬症例で高い割合を示し、2/3にBZ使用歴がみられた(なお、ここでの「BZ使用症例」とは、「抗不安薬症例」のすべてと「具体的にBZ名が報告された症例」としたため、最も少なく見積もった数字と考える必要がある)。

具体的に報告されたBZはtriazolam, flunitrazepam, etizolamなどの睡眠薬・抗不安薬で、概ね臨床での使用頻度の高いBZが多く報告される傾向にあった(表4)。

## 4 海外での乱用状況

近年、アジア・欧米の広い地域における覚せい剤(methamphetamine)とMDMA(“エクスタ

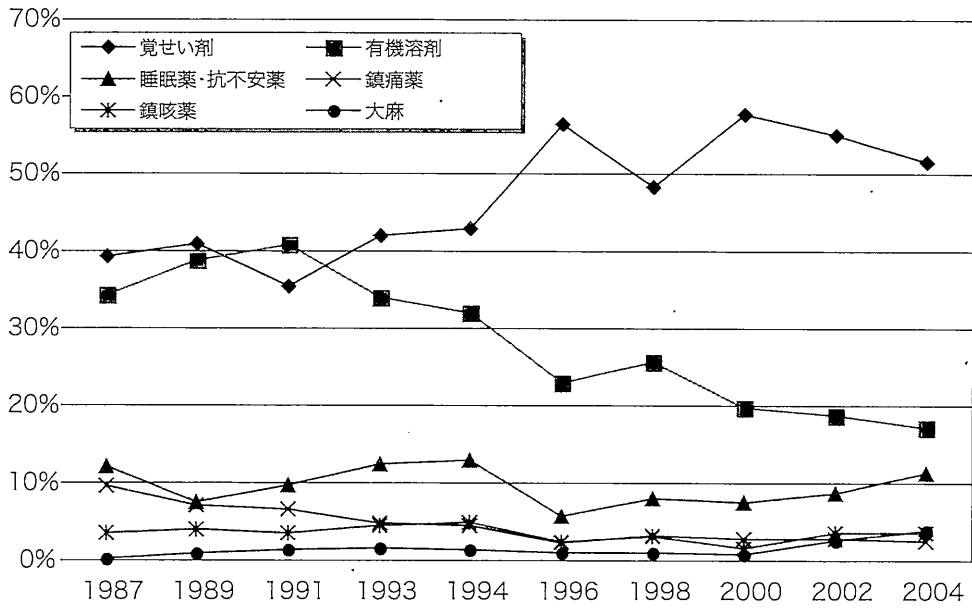


図1 病院調査における主たる使用薬物別にみた症例数 (%) の推移 (文献9より)

表2 使用歴のある薬物の推移

	1996	1998	2000	2002	2004
覚せい剤	62.5%	59.2%	67.3%	66.2%	68.0%
有機溶剤	50.7%	47.5%	43.6%	50.1%	52.3%
睡眠薬/抗不安薬	29.5%	29.1%	26.1%	33.4%	45.0%
大麻	11.5%	11.4%	9.8%	22.0%	38.0%
コカイン	3.7%	4.4%	3.6%	6.8%	12.1%
鎮咳薬	7.1%	7.5%	4.5%	7.5%	9.7%
鎮痛薬	9.7%	9.4%	7.7%	8.9%	9.3%
ヘロイン	0.8%	1.7%	1.3%	2.7%	5.1%

(文献9より)

表3 「主たる使用薬物」別にみたBZ使用症例の割合

主たる使用薬物	BZ使用症例		主たる使用薬物 症例に占める割合
	n	%	
覚せい剤	26	26.0	11.2%
有機溶剤	6	6.0	7.8%
睡眠薬・抗不安薬	34	34.0	66.7%
鎮痛薬	2	2.0	18.2%
鎮咳薬	5	5.0	31.3%
大麻	2	2.0	11.8%
その他	5	5.0	25.0%
多剤 (医薬品)	15	15.0	93.8%
多剤 (規制薬物)	5	5.0	41.7%
合計	100	100.0	22.1%

(文献9より)

表4 報告されたBZ

睡眠薬*	抗不安薬
triazolam (25)	etizolam (7)
flunitrazepam (12)	alprazolam, diazepam (4)
nitrazepam (5)	bromazepam (2)
brotizolam (3)	lorazepam (1)
zopiclone, zolpidem (2)	
estazolam, nimetazepam, rilmazafone (1)	

( ) 内の数字は報告症例数

\*その他 bromovaleryluria (19), barbiturate類 (3) などを含む

(文献9より)

表5 世界の向精神薬製造量の推移

一般名	商品名	1998	1999	2000	2001	2002	2003
diazepam	セルシン	91,798	97,903	126,648	162,573	126,823	86,232
zolpidem	マイスリー				32,408	50,955	34,216
chlordiazepoxide	コントロール・バランス	37,620	34,288	43,487	32,735	28,417	20,211
bromazepam	レキソタン	5,242	18,712	12,238	13,398	11,973	14,645
lorazepam	ワイパックス	10,630	5,824	7,721	11,119	8,954	6,452
midazolam	ドルミカム	1,450	10,023	4,343	2,394	3,677	5,267
nitrazepam	ベンザリン	7,848	9,395	6,584	6,477	5,815	4,831
prazepam	セタプラン	3,983	1,507	4,727	6,358	2,322	4,172
clonazepam	リボトリール	5,515	3,363	3,842	2,786	4,273	3,856
flurazepam	ベノジール・インスミン・ダルメート	6,172	10,649	6,075	4,363	4,582	3,826
alprazolam	ソラナックス・コンスタン	2,427	4,674	3,221	3,144	6,281	3,557
clotiazepam	リーゼ	4,822	3,282	2,902	3,379	3,501	2,627
medazepam	レスミット	862	2,581	1,818	1,400	2,671	2,498
estazolam	ユーロジン	1,546	2,304	2,070	2,629	1,299	2,248
flunitrazepam	ロヒプノール・サイレース	574	480	1,393	207	409	1,292
cloxazolam	セパゾン	351	365	589	397	441	657
lormetazepam	エバミール・ロラメット	767	654	683	1,636	1,863	380
triazolam	ハルシオン	87	104	116	123	246	159
brotizolam	レンドルミン	170	37	155	209	318	151

(単位:kg)

(文献5より)

シー”)乱用の拡大が“アンフェタミン型中枢刺激剤(Amphetamine Type Stimulants; ATS)”問題として世界的に注目されている。一方, BZをはじめとする医薬品の乱用・依存も決して小さな問題ではない。

現在, 日本国内で使用されているBZの世界における生産量の推移を表5に示す<sup>5)</sup>。これによれば, diazepam, chlordiazepoxideをはじめとして旧来から使われている抗不安薬の生産量が依然として多いことがわかる。Zolpidemは,

imidazopyridine系非BZ骨格を持ち,  $\omega_1$ 受容体に特異性が高い睡眠薬であるが, 副作用も比較的少なく, コンプライアンスが良好なためかここ数年で世界的に広く使用されるようになってきている。なお, 麻向法ではflunitrazepamは第二種向精神薬, それ以外はすべて第三種向精神薬に分類される。

海外におけるBZを中心とする向精神薬乱用の実態はどうであろうか。米国の10代の若者を対象とした薬物使用に関する調査であるMTF

(Monitoring the Future) Study<sup>12)</sup>によれば、高校3年生において生涯経験率の最も高い薬物はmarijuana/hashishの45%であったが、向精神薬ではbarbiturate 10.5%, methaqualone 1.3%, tranquilizer 9.9% (flunitrazepam: 1.7%, 2001年度)と決して低くはなかった。

また、米国の12歳以上の一般住民を対象とした大規模な疫学調査であるNational Survey on Drug Use and Health (NSDUH)<sup>11)</sup>によれば、“過去1カ月以内に何らかの規制薬物使用歴を有する”割合は7.9%で、薬物としては大麻が76.4%と最も高かった。精神科治療薬(Psychotherapeutics)の乱用は2.5%にみられ、その内訳は鎮痛薬(pain reliever) 73%, 精神安定剤(tranquilizers) 27%, 中枢刺激剤(stimulants) 20%, 鎮静剤(sedatives) 5%であった。年齢別にみた過去1カ月間の規制薬物使用歴では、18~20歳が21.7%と最も高かった。このうち、処方薬(prescription-type drugs)の非治療的使用の経験率は、12~17歳で3.6%, 18~25歳で6.1%, 26歳以上で1.7%とそれぞれの年齢層で大麻に次いで高い割合を示しており、思春期・青年期における健康問題あるいは社会問題として軽視できない。なお、精神安定剤、鎮静剤、処方薬の多くはBZが占めると思われるが、詳細は不明である。

米国では、Controlled Substances Act (CSA)により、乱用される危険性や治療的使用の可否、依存形成の強さなどに応じて、薬物を5段階のスケジュールに分類している<sup>1)</sup>。最も厳しい規制の対象がスケジュールI (heroin, LSD, 大麻など)で、以下、II (morphine, PCP, cocaine, methamphetamineなど)、III (anabolic steroids, barbituratesの一部など)、IV (BZなど)、V (codeineを含む鎮咳薬など)まで分類されている。日本で広く臨床場面で用いられているflunitrazepamは、米国では製造・販売されておらず、流通は非合法的なものとなる。1990年代半ば、flunitrazepamは主にフロリダやテキサスで密売買され、“rophies”, “roofies”, “roach”などと呼

ばれ、パーティドラッグとして若者の間で乱用が広がった。また、相手にわからないようにアルコール飲料に混ぜて飲ませたうえで性的暴行を加える“date rape drug”としても使われた<sup>1)</sup>。

中米ハイチでは、diazepamとflunitrazepamがストリートチルドレンの間で乱用されているという。アフガニスタンなどの西アジア諸国では、女性の間で錠剤型のBZとbarbiturateを中心とする向精神薬乱用が拡がっている。また、ヨーロッパではバルカン諸国、オランダ、ポーランドで密造された向精神薬がロシア、ウクライナなどに密輸されるケースが多く、flunitrazepamがこの地域の合法流通経路から流出し、バルト海諸国と北欧の違法マーケットに流れているという<sup>5)</sup>。このように、BZを中心とする睡眠薬・抗不安薬などの向精神薬乱用・依存問題は、薬物関連問題の中で突出しているとは必ずしもいえないものの、世界の各地域に広く存在していることがわかる。

## 5 睡眠薬・抗不安薬乱用と依存の臨床

### 1. 睡眠薬・抗不安薬依存の臨床

前述した「病院調査」<sup>9)</sup>における睡眠薬・抗不安薬症例を診断別にみると、依存症候群がおおむね3/4を占めている。睡眠薬、抗不安薬、そして比較のために覚せい剤を主たる使用薬物とする各症例群について、ICD-10<sup>15)</sup>依存症候群(F13.2)の診断ガイドライン6項目の該当項目数(%)を表5に示す<sup>8)</sup>。睡眠薬症例の83.1%, 抗不安薬症例の76.5%が調査時点までのいずれかの時点で“依存症候群”に該当しており、この割合は強い精神依存を形成することで知られる覚せい剤症例の53.7%に比較して高かった。診断ガイドラインの各項目についてみると、睡眠薬症例では93.9%, 抗不安薬症例では76.9%が「②コントロール困難(物質使用の開始, 終了, あるいは使用量に関して, その物質摂取行動を統制することが困難)」に、同様にそれぞれ77.6%, 76.9%が「①物質使用への強い欲望ある

表6 ICD-10 “依存症候群” 診断ガイドラインの項目別該当率

	主たる使用薬物		
	睡眠薬	抗不安薬	覚せい剤
“依存症候群” 診断ガイドライン項目			
①物質使用への強い欲望あるいは強迫感	38 (77.6%)	10 (76.9%)	116 (53.7%)
②コントロール困難	46 (93.9%)	10 (76.9%)	95 (44.0%)
③生理的離脱状態の存在	24 (49.0%)	6 (46.2%)	33 (15.3%)
④耐性の存在	31 (63.3%)	8 (61.5%)	32 (14.8%)
⑤摂取時間や回復に要する時間の延長	21 (42.9%)	5 (38.5%)	44 (20.4%)
⑥有害な結果にかかわらず物質使用を継続	27 (55.1%)	7 (53.8%)	83 (38.4%)
“依存症候群” の既往のある症例	49 (100.0%)	13 (100.0%)	216 (100.0%)
各薬物症例群に占める割合	83.1%	76.5%	44.8%

(文献8より)

いは強迫感(物質を摂取したいという強い欲望あるいは強迫感)に該当していた。これらは、睡眠薬および抗不安薬症例群のいずれもが強い精神依存の状態にあることを示唆する。また、身体依存に関連した項目では、「④耐性の存在」が睡眠薬の63.3%、抗不安薬の61.5%に、「③生理的離脱状態の存在」がそれぞれ49.0%、46.2%にみられ、身体依存も高い割合で形成されていることがうかがわれた。

精神依存の重症度に関する自記式評価尺度であるSDS (Severity of Dependence Scale) 日本語版<sup>10)</sup>を用いて検討した結果<sup>9)</sup>によると、睡眠薬症例のSDSスコア(0~15, 高いほど重症)は平均8.3, 抗不安薬症例は10.7で、症例全体の平均7.3からみても精神依存がより重症である傾向がうかがわれた。

## 2. 睡眠薬依存の類型と臨床用量依存

Ozakiらは、睡眠薬関連精神疾患の患者群を3群に分類している<sup>7)</sup>。A群は、医療機関からの処方睡眠薬使用の契機となり、他の物質乱用・依存問題の併存頻度は低い群である。この中には、いわゆる臨床用量依存がかなりの割合で含まれていると考えられる。B群は、もともと薬物乱用者との交友関係を有し、喫煙開始年齢も低く、違法薬物乱用歴を有する群である。C群は、鎮静薬の多剤併用傾向とアルコール関連問題、家族歴をより高い頻度で持ち、最も深

刻な嗜癖関連問題を有する群である。同時にこの群は、精神医学的にみると病像がより複雑で重症である可能性があり、最近の医療現場においては、最も治療にエネルギーを要する一群であろう。なお、抗不安薬使用についても同様のカテゴリー化が可能であると思われる。

BZの長期継続使用者を対象とした調査<sup>9)</sup>によれば、初診時にBZを処方された患者の30%が1年以上、10%が3年以上の長期服用に至っていた。長期使用者では、適切な使用により症状およびQOL改善がもたらされた一方で、服薬中断による退薬症候や反跳現象、症状再燃がみられ、その多くは臨床用量依存と考えられる。臨床用量依存については国際的に統一的な診断基準は示されていないが、井澤らにより診断ガイドラインが提案されているので参照されたい<sup>4)</sup>。

## 6 BZ乱用・依存への対策—むすびにかえて—

精神科医療の現場で遭遇するBZ乱用・依存問題の大部分は医原性のものであり、その対策の第一歩は、まず医療者による適切な投与と服薬管理である。症状評価、半減期などの特質を考慮に入れたBZの選択、投与期間の設定を適切に行い、減量する際は十分な説明のもとで、離脱症状、アルコール・タバコを含めた他の薬

物の代替使用の可能性、抑うつ症状などの精神症状などに注意しつつ適切な管理のもとで行う必要がある<sup>2)</sup>。一般診療科では、十分な臨床評価なしに短時間作用型睡眠薬が処方される頻度が高いことが示されており<sup>13)</sup>、こうした場が睡眠薬・抗不安薬の乱用を助長する可能性も否定できない。診療科を問わず、乱用・依存という視点からみた適切な薬物療法に関する情報や方法論の共有と、それに基づいた臨床の実践が望まれる。

#### 文献

- 1) DEA (Drug Enforcement Administration): Drugs of Abuse (<http://www.usdoj.gov/dea/pubs/abuse/>)
- 2) 藤井康男: A. 抗不安薬と睡眠薬. 臨床精神医学講座8「薬物・アルコール関連障害」, VI. 他の薬物依存と脳障害. 中山書店, 東京, pp333-346, 1999
- 3) 福井 進: II. 疫学. 臨床精神医学講座8「薬物・アルコール関連障害」, A. 薬物関連. 中山書店, 東京, pp17-40, 1999
- 4) 井澤志名野, 早川達郎, 和田 清: ベンゾジアゼピン系薬物の使用原則と臨床用量依存の診断と治療. アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン. じほう, 東京, pp207-222, 2003
- 5) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課: 麻薬・覚せい剤行政の概況. 東京, 2005
- 6) 村崎光邦, 杉山健志, 石郷岡純ほか: ベンゾジアゼピン系薬物常用量依存について—その1: 北里大学東病院精神神経科外来における実態調査. 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2年度研究成果報告書: pp13-19, 1991
- 7) Ozaki S, Kikuchi S, Wada K: Characteristics of Patients with Hypnotic-related Psychiatric Disorders in the Nation-wide Mental Hospital Survey. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 55: 205-207, 2001
- 8) 尾崎 茂, 和田 清: 全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査. 平成14年度厚生科学研究補助金(医薬安全総合研究事業)「薬物乱用・依存等の実態把握に関する研究および社会的損失に関する研究」報告書, pp87-128, 2003
- 9) 尾崎 茂, 和田 清: 全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査. 平成16年度厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「薬物乱用・依存の実態とその社会的影響・対策に関する研究」報告書, pp89-126, 2005
- 10) 尾崎 茂, 和田 清: Severity of Dependence Scale (SDS) の有用性について—「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」における使用経験から—. *Jpn J Alcohol & Drug Dependence* 40: 126-136, 2005
- 11) SAMHSA (Substance Abuse & Mental Health Services Administration): The National Survey on Drug Use and Health, 2005 (<http://www.oas.samhsa.gov/NSDUH/2k5NSDUH/2k5results.htm>)
- 12) The University of Michigan: Monitoring the Future Study 2005 (<http://monitoringthefuture.org/pubs/monographs/overview2005.pdf>)
- 13) 浦田重治郎, 亀井雄一, 富山三雄ほか: 総合病院外来における睡眠薬処方および睡眠障害について. 厚生省精神・神経疾患研究委託費「睡眠障害の診断・治療および疫学に関する研究」平成7年度研究報告書, pp25-31, 1996
- 14) 和田 清, 近藤あゆみ, 尾崎 茂: 薬物使用に関する全国住民調査. 平成17年度厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「薬物乱用・依存の実態把握と乱用・依存者に対する対応策に関する研究」報告書, pp17-105, 2006
- 15) WHO: ICD-10 精神および行動の障害(融道男, 中根允文, 小見山実監訳). 医学書院, 東京, 1995

\*

\*

\*