



薬被連様への加盟申請用プレゼンテーション(2020/1/13、NPO京都スモンの会)

プレゼン者

1. 全国ベンゾジアゼピン薬害連絡協議会(BYA) **多田雅史**(名古屋市在住)
 - (1) 平成16年にめまい症(自律神経失調症)に対し国循病院で高容量のベンゾジアゼピンを処方され、その後、医師による急な一気断薬により、けいれん・せん妄・うつ状態等を発症し、4年間の休職治療。
 - (2) 名古屋地裁・高裁が、国循の①**重大な副作用説明義務違反**、②**適切な減薬注意義務違反を認定し、一部勝訴**したが、その後のうつ状態は「別の疾患」として、損害賠償から除外。その根拠は、NCNP松本俊彦医師の意見書を採用し、名古屋市立大学病院主治医の診断書を不採用。(詳細は8. オプション ④、⑤を参照)
2. ベンゾジアゼピン被害者の父親、BYA会員 **M氏**
 - (1) 平成26年、当時28才の息子が突然の精神的混乱に落ち入り精神科を受診、統合失調症と診断され入院。退院後治療中の1ヶ月半後に自殺。
 - (2) ベンゾ系睡眠薬と抗精神病薬の副作用で生じた衝動行為が原因。



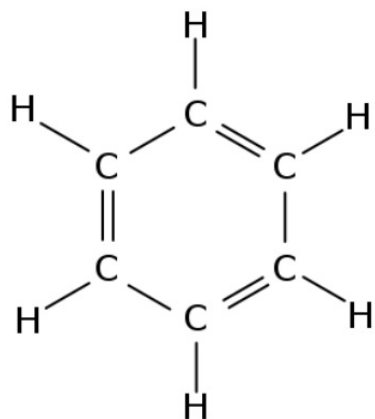
プレゼンテーション項目

1. ベンゾジアゼピンの化学構造
2. 世界のベンゾジアゼピン処方状況及び総消費量（国別）
3. ベンゾジアゼピン系薬物の離脱症状で生じる徴候・症状（1）、（2）、（3）
4. ベンゾジアゼピンの依存性と害の大きさ
5. 米国国立衛生研究所（NIH: National Institutes of Health）報告書
6. ベンゾジアゼピンの抱える問題点（その1）（その2）（その3）（その4）
7. 体験談（M氏のご子息の事例）
8. その他（オプション）①、②、③、④、⑤、⑥、⑦

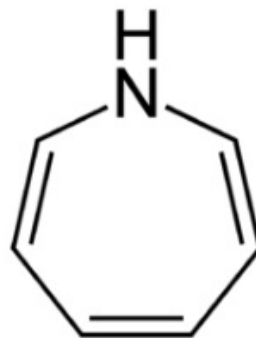
1. ベンゾジアゼピンの化学構造

ベンゾジアゼピン (benzodiazepine) は、ベンゼン環とジアゼピン環が中心となる化学構造をもつ向精神薬で、**①睡眠薬**、**②抗不安薬**、**③抗てんかん薬**等として処方。薬物依存性の強いバルビツール酸(多数の死亡者を発生)の後継薬として1960年代に登場。数十種類がある(日本国内で44種類)。

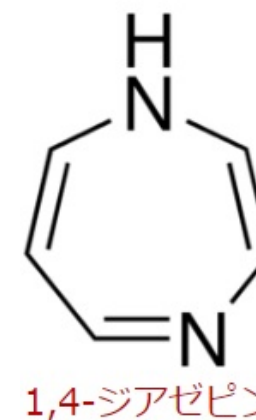
ベンゼンは**6個の炭素原子**が平面上に亀の甲(六角形)状に配置構造の化合物



アゼピンは不飽和の七員環複素環式化合物で7位の炭素が**窒素原子に置換**された化合物



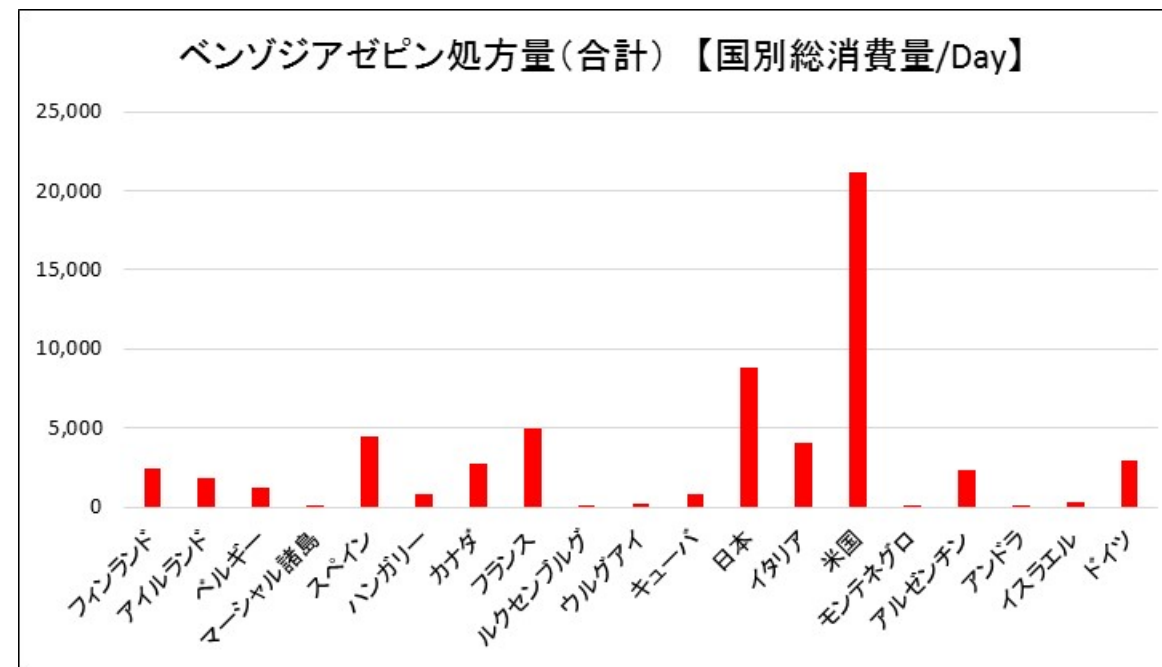
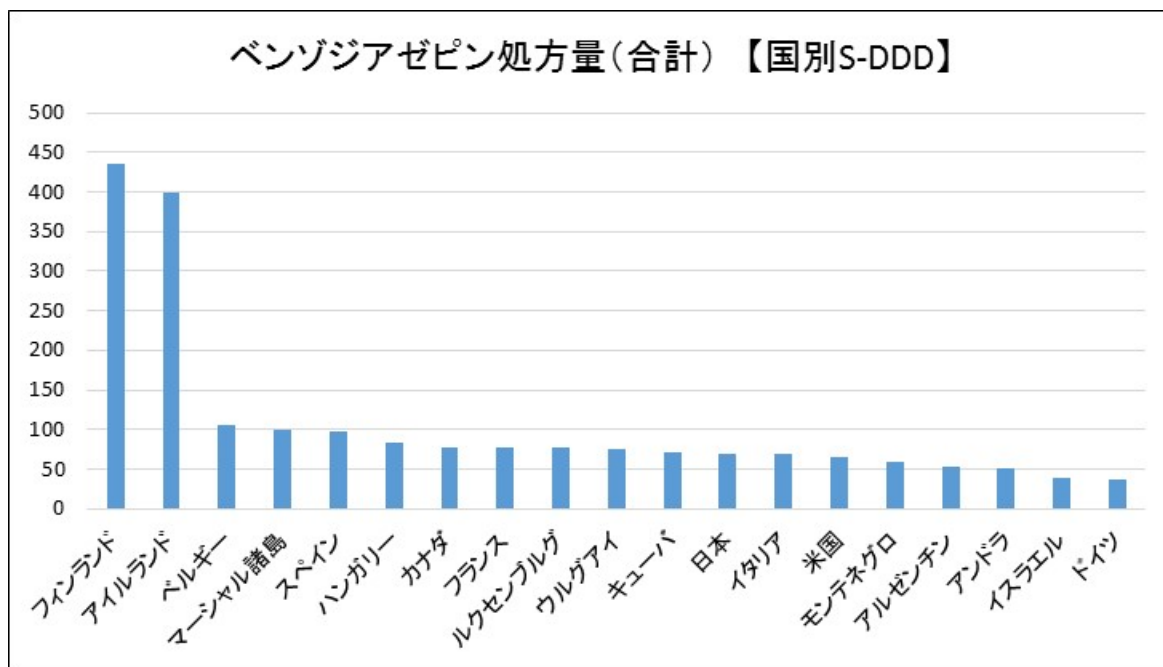
ジアゼピンは**2つの窒素原子**を持つ七員環複素環式化合物で、3つの構造異性体あり



2. 世界のベンゾジアゼピン処方状況及び総消費量（国別）



国連麻薬統制委員会 (INCB; INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD) レポート
Psychotropic Substances 2016



左図の1日1000人当たりの処方量【S-DDD: defined daily doses for statistical purposes】では比較的人口の少ない国々が上位になる。一方、右図の人口を乗じた国別総消費量では**第1位米国**、**第2位日本**となる。**日本では医療上の処方がほぼ100%**であり、広く汎用されている実態がある。(米国では違法取り引き＝密売が多いとされている) ➡S-DDDよりも、本来、服用者に限定した処方量のデータがあれば有用。



3. ベンゾジアゼピン系薬物で生じる徴候・症状 (1)

主な副作用: ①薬物依存症、②減薬・断薬に伴う離脱症状、③奇異反応(逆反応)

基準書 (1) DSM(精神障害の診断と統計マニュアル、アメリカ精神医学会)

(2) カプラン臨床精神医学テキスト →ともに世界標準として日本でも採用

- ①**依存**: 反復的に授与された薬物によって引き起こされた変化した生理状態で物質使用を中断すると特殊な症候群を起こす。(カプランより)
- ②**離脱**: 長期間定期的に使用した薬物もしくは物質の使用中断もしくは使用量の減少で発生する物質特異的な症候群。思考, 感情, および行動に障害をきたすような心理的变化に加え, 生理的な徴候や症状を呈する症候(カプランより)。
- ③**奇異反応**: 脱抑制作用が、アルコールと同様、過度な攻撃性行動の原因となり, その結果として対人関係や法律上の問題をきたす。持続的、または反復的に社会的、対人的問題が起こり、悪化しているにもかかわらず、その使用を続け、配偶者との口論・身体的喧嘩により、離婚、失職。(DSM-5より)



3. ベンゾジアゼピン系薬物で生じる徴候・症状 (2)

離脱症状の詳細(カプラン及びアルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドラインより)

▶気分障害および認知障害

不安, 危惧, 不快気分, 悲観, 易刺激性, 強迫的反芻, 妄想的思考, 意識混濁

▶睡眠障害

不眠, 睡眠・覚醒サイクルの変化, 日中の眠気

▶身体的な徴候・症状

頻脈, 血圧上昇, 反射亢進, 筋緊張, 興奮／運動性不穏状態, 振せん, ミオクローヌス, 筋肉痛, 関節痛, 悪心, 鼻かぜ, 発汗, 運動失調, 耳鳴り, 大発作, 痙攣, せん妄, てんかん発作,

▶知覚障害

聴覚過敏, 離人感, 霧視(かすみ眼), 錯覚, 幻覚, 知覚刺激への閾値低下

▶その他

離人症状, 非現実感, 精神病様症状, うつ病, 自殺企図リスク(プラセボ群の2倍:FDA報告を医薬品添付文書で引用)

3. ベンゾジアゼピン系薬物で生じる徴候・症状 (3)

離脱症状(旧退薬症候)の経過: 出現時期は, 血中半減期の短いもののほど血中濃度の低下に伴い早期に出現し, 自覚的に気づかれやすい。半減期の長いものでは, 数日か1-2週間後に遅延して生じる(出典: [アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン](#)、じほう社、2002年)

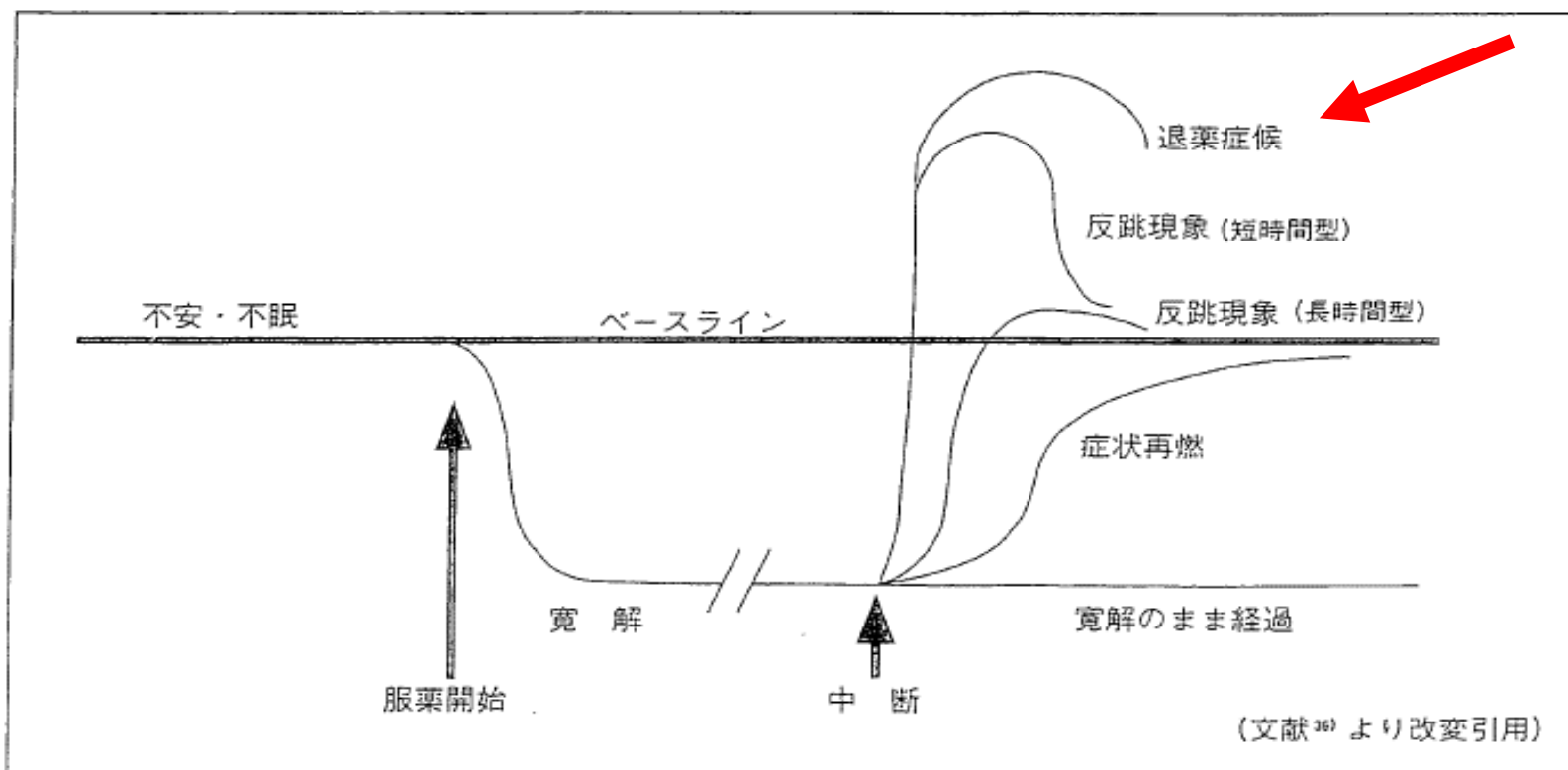


図1 BZ長期服用患者の薬物中止時の症候と経過

4. ベンゾジアゼピンの依存性と害の大きさ

合法・違法含めた20種類の薬物の依存性の強度と害の大きさを数値化

(イギリスのナットらにより、医学雑誌ランセットに発表された論文)

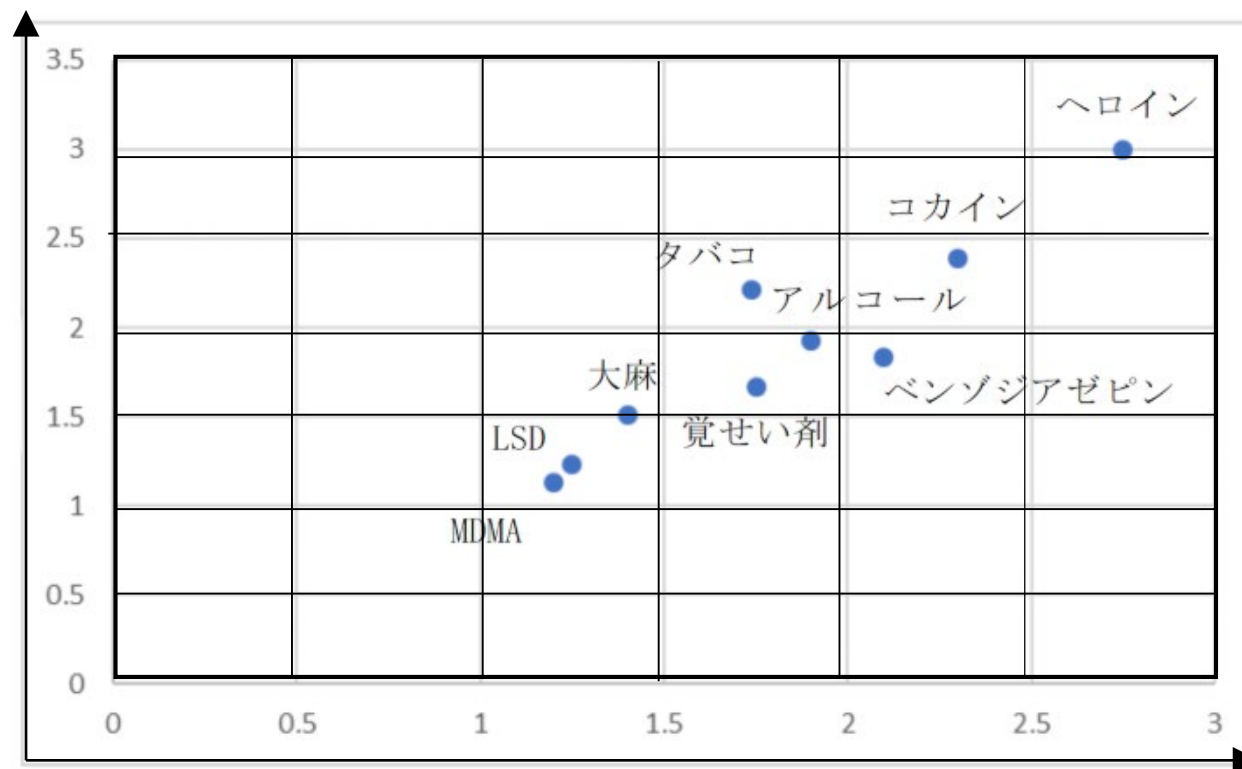
(1) 害の大きさ

大麻 < 覚せい剤 < ベンゾ

(2) 依存性

大麻 ≡ 覚せい剤 ≡ ベンゾ

↑
依存性



害の大きさ →

出典: <https://gendai.ismedia.jp/articles/-/68825?page=3>



5. 米国国立衛生研究所 (NIH: National Institutes of Health) 報告書

2017年、**違法薬物や処方オピオイドを含む70,200人以上のアメリカ人が薬物の過剰摂取で死亡し、これは10年間で2倍に増加した。ベンゾジアゼピンに関連する薬物の過剰摂取による死亡は、1999年の1,135人から2017年には11,537人に増加した。(OD死)**

Figure 1. National Drug Overdose Deaths Number Among All Ages, by Gender, 1999-2017

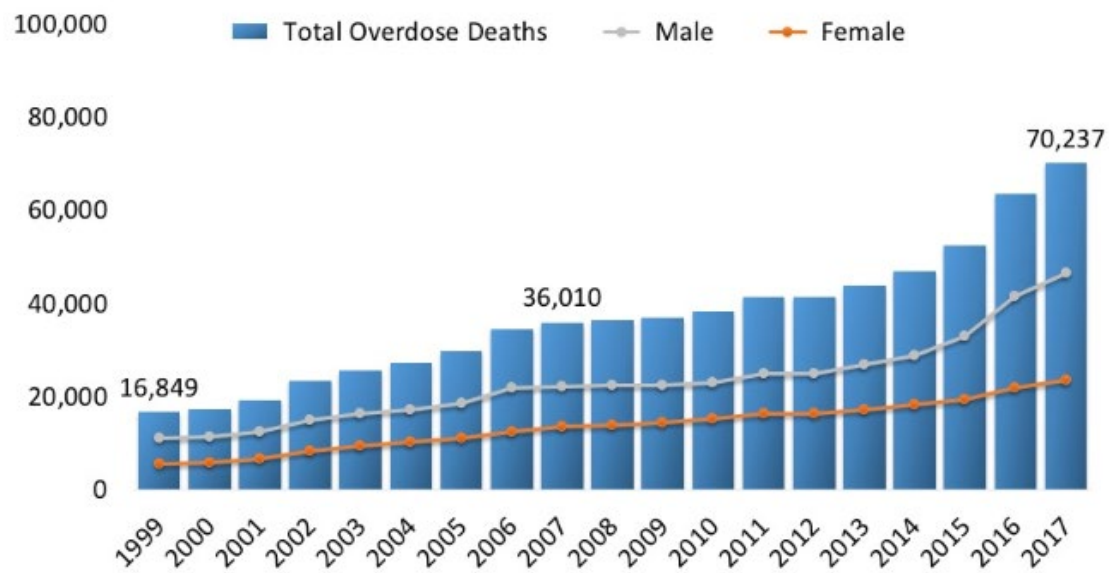
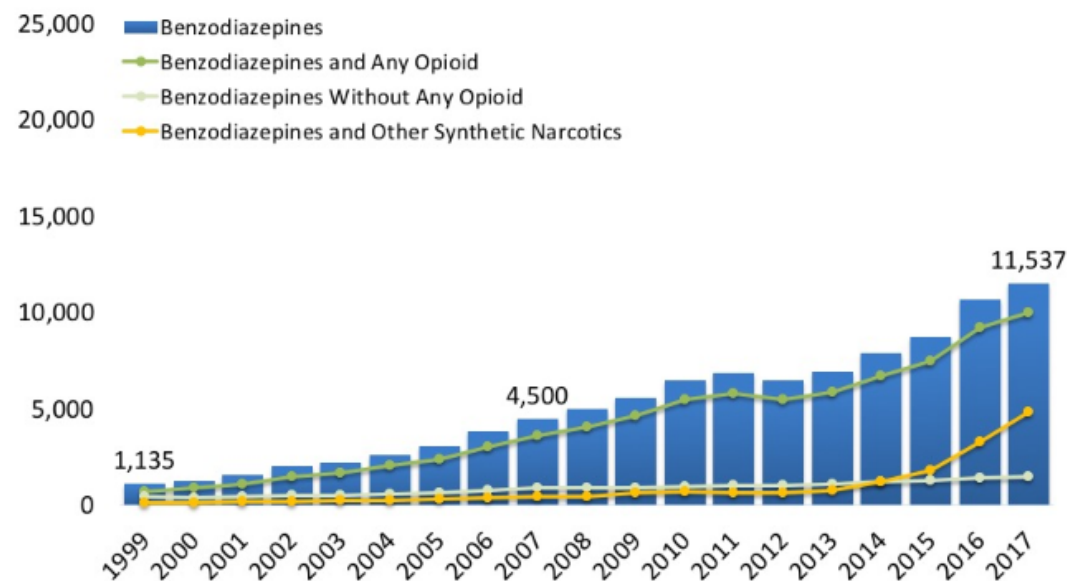


Figure 8. National Drug Overdose Deaths Involving Benzodiazepines, by Opioid Involvement, Number Among All Ages, 1999-2017



Source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Multiple Cause of Death

出典: <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>

Source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Multiple Cause of Death

U.S. Drug Overdose Deaths Involving Benzodiazepines, by Opioid Involvement, 1999-2017. Online Data. Released December, 2018



6. ベンゾジアゼピンの抱える問題点（その1）

薬学の時間 _ 向精神薬の減量に関する薬剤師の役割（ラジオNIKKEI、2019/5/16放送）

東邦大学医療薬学教育センター 教授 吉尾 隆

●我が国における向精神薬の使用状況は、諸外国と比較して特異なものと言われています。統合失調症の治療における抗精神病薬の多剤併用大量処方、抗パーキンソン薬、ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬の高い併用率、大うつ病性障害の治療における抗うつ薬の多剤併用、双極性障害の治療における不適切な抗うつ薬の併用など、多くの問題が存在しています。

●現在使用されている抗不安薬・睡眠薬の殆どがベンゾジアゼピン系の薬剤ですが、これらの薬剤では、精神依存、身体依存の両方が生じ、急激な中断により離脱症状を引き起こします。したがって、これらの薬剤を減量する場合、ゆっくりと慎重に減量を進めていく必要があります。ベンゾジアゼピン離脱症候群は、ベンゾジアゼピン系薬の服用により身体的依存が形成されてから、用量を減量・断薬することによって生じる一連の離脱症状です。睡眠障害、易刺激性、不安と緊張の増加、パニック発作、手の震え、発汗、集中困難、混乱と認識困難、記憶の問題、吐き気やむかつき、体重減少、動悸、頭痛、筋肉の痛みと凝り、多くの知覚変化、幻覚、てんかん発作、精神病様症状、インフルエンザ様症状等多彩であり、また自殺のリスクも生じます。これらの離脱症状は、慢性的なベンゾジアゼピンへの暴露により、耐性と身体依存が生じることによって引き起こされます。

6. ベンゾジアゼピンの抱える問題点（その2）

1. 診断上の問題

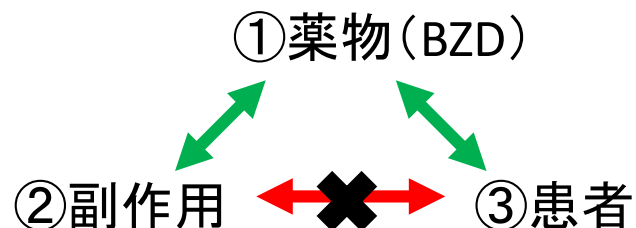
(1) 医師が「ベンゾジアゼピンの副作用」と診断せず、「原疾患だ」として患者を騙している。

(2) ①薬物、②副作用、③患者の関係図

→薬物と副作用の関係は医学的知見あり

→患者が薬物を服用の記録あり

→患者の症状を副作用と認めない



(3) 医師が「複数年にわたる減薬の治療方法」を知らない→急激に減薬して遷延性離脱症候群へ

(4) 「処方薬依存(=医原性疾患)」が依存性薬物における最大の問題点と指摘されている。

→『近年、睡眠薬などの適量服用に象徴される処方薬の乱用・依存が深刻な問題となっている。

医師が処方する治療薬という性格上、医原性の要素も強く、覚せい剤などの違法薬物とは異なる対応が必要である。』(「処方薬依存症の理解と対処法」成瀬暢也医師の推薦のことば)

(5) 我が国唯一の薬物依存研究機関のNCNPが「ベンゾジアゼピンは薬物依存にならない」と論難。

(6) 「特定のパーソナリティ障害患者が依存・離脱になる」との日本医療界に特有の偏見思想が残存。

6. ベンゾジアゼピンの抱える問題点（その3）

2. 医薬品上の問題

- (1) バルビタール酸の後継薬として、「急性期の鎮静効果」が大きく、代替薬品の開発が困難。
- (2) 一方、不眠症や不安障害などの「原疾患を治癒させる効果」はない。
- (3) 急性期(2～3週間)の鎮静効果を誤解して、急性期を超えて「連用」すると依存症に罹患。
- (4) 薬物依存の閾値としてBZD基準薬のジアゼパム等価換算量で2700mgが提唱されているが、処方量、処方期間、処方頻度及び個体差が大きく影響するため、閾値が特定できていない。
- (5) 患者のパーソナリティ障害とは関係なく、閾値を超えれば、すべての患者が依存症に罹患。
- (6) 依存状態下で減薬・断薬すると「離脱症状」を発症。急激な減薬はより重篤な離脱症状を発症。

3. 被害者の問題(約200名のBYA会員の実態から)

- (1) 離脱症状のため、薬物依存状態(常用量依存)から脱出できず、BZDの服用を継続。
- (2) 長引く遷延性離脱症候群が治癒しない。遷延性離脱症候群が正確に定義されていない。
- (3) 上記を正確に診断・治療できる医師がいないため、ドクターショッピング状態の患者が多い。
- (4) BZD被害者は女性が多く(BYA会員の8割が女性)、精神科治療を知られたくないと考えがち。



6. ベンゾジアゼピンの抱える問題点（その4）

4. 日本の医療安全行政の問題

- (1) 国連麻薬統制委員会（INCB）の2010年次報告書が「日本では不適切なベンゾジアゼピンの処方がある」と警告するまで放置し、2017年に添付文書を改訂。臨床現場では、**いまだに「安全な薬」と誤信する医師が多く、規制が効かない**。一方、諸外国では1980年代から処方GL等で警告。
- (2) 日本は米国に次ぐ世界第2位のBZD消費国だが、副作用の実態・OD死が調査されていない。特に、向精神薬にもかかわらず、**BZDの65%が精神科以外の一般診療科で処方**されており、その内**53%が継続服用**し、一般診療科でBDZ処方⇒薬物依存・離脱⇒精神科治療のパターン。
- (3) MHLWが、安全性承認後に危険性が発覚しても、「**安全性承認の変更**」にネガティブで遅い。

5. 当会（BYA）の問題

- (1) 「ベンゾジアゼピン副作用」の**診断書がない**（診断書は3名/約200名）。原疾患の併存ケース。
- (2) 患者自身（BYA会員）が治療と生活に困窮しており、争える状態にない者が多い。
- (3) その結果、薬害組織として脆弱。弁護士も精神疾患系の医療過誤事件には及び腰。



7. 体験談(M氏のご子息の事例) ①

【自殺に至るまでの経緯】

- (1) 男性、当時28才、高校教師
- (2) 平成26年、記憶が無くなったこと(解離性健忘)を発端とする突然の精神的混乱により精神科病院を受診、統合失調症と診断され入院。
- (3) 入院後、ベンゾ系薬剤(睡眠薬レンドルミン、抗不安薬ワイパックス)を処方され、服用。同時にロナセン(抗精神病薬)も処方、服用。
- (4) レンドルミンの添付文書には統合失調症患者に対する処方とは下記の重大副作用(奇異反応)があるので注意するよう記載。

注)レンドルミン添付文書にある注意書き

精神神経系副作用:(0.1~5%未満で発現)不穏、興奮[*:統合失調症等の精神障害者に投与すると不穏及び興奮が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行う]。

7. 体験談(M氏のご子息の事例) ②

(5) 約2週間後の退院予定日前夜、突然、不穏、興奮状態となり、他患者にちょっかいを出す、粗暴な行為に至ったため保護室にて5点拘束。翌日そのまま退院。

(6) 退院後から自殺に至るまで、処方薬の奇異反応によると思われる以下の不穏、興奮行動が継続的に頻発。これらの症状は服薬前には全くなかったもの。

- 人混みの中で突然奇声を発する。
- 通りがかりの他人や父親、看護者への暴力行為。
- 希死念慮、衝動的な自殺企図。

(7) 自宅での安全確保は困難な状態と判断し、再入院を要望するも、経営上の理由から3ヶ月は再入院できない、と言われやむなく自宅で父親の看護の下通院にて治療を継続。

(8) この間、ベンゾ系睡眠薬レンドルミンの処方が継続されるとともに、週1回の外来通院のたびに抗精神病薬の種類と量が増加。

(9) 退院から1ヶ月半後、父親が目を離したすきに、自宅を1人で飛び出し、高層ビルより飛び降り自殺。

8. オプション ① その他の問題点



1. 患者へ責任を転嫁してきたことによる規制の遅れ

- (1) BZDの副作用を患者の「**原疾患**」と摩り替えてきたことにより、早期の規制発動ができなかった。
- (2) 副作用を「**嗜癖**」「**乱用**」等の用語を使用して、服用する患者の特性のせいにしてきた。

2. いまさら「ベンゾジアゼピン副作用」と認めるわけには行かない医療者

- (1) 導入当初は「依存性が低く、安全な薬」として汎用したため、後になって医師が責任をとれない。
- (2) 内科等で「**依存症**」になると、精神科へ転科し、精神科医が「**敗戦処理**」している実態(中野医師)。

3. 薬害救済制度が機能していない

- (1) 副作用の診断書がないため、PMDAの救済適応外となる。
- (2) 断薬せずに、減薬で「**離脱症状**」の発症を確認して、副作用状態を診断できるが、行われぬ。
- (3) 安全性情報不足のため医師へ全責任を問うのは酷な面がある。→**無過失補償制度**などの整備。

4. その他

- (1) 裁判が医療側に有利な制度で、医療過誤訴訟の認容率が1/5。→**立証責任の転換**が必要。
- (2) 裁判官の任期は憲法80条により10年間であるが、ほぼ全員が再任され「**ヒラメ裁判官化**」。
- (3) 医療事故等(事故等事案含む)の報告が履行されていない。→**医療法へ罰則規定**を追加。

8. オプション ② PMDA調査結果報告書(平成29年2月28日)



海外における状況(報告書3頁、他)

英国においては、1980年代からBZの長期使用による薬物依存や離脱症状のリスクが懸念されてきた。医薬品・医療製品規制庁(MHRA)の医薬品安全性委員会は、1988年に重度の不安に対しBZは短期間での使用(2~4週までに留める)と限定した。2011年7月には、漸減期間を含め処方期間は最長で4週までと改めて注意喚起している。

フランスでは、2012年9月、国立医薬品・医療製品安全庁(ANSM)より、BZ誤用の低減のためのアクションプランが発表されており、不眠治療に対しては4週まで、不安治療に対しては12週までという継続処方期間の制限を課している。

カナダでは、1982年、保健省がBZの使用に関する書籍を発表しており、その中でBZの抗不安作用に関して、投与開始2~4週以降は効果が期待できないため、1~2週間の投与期間が推奨されている。一方、BZの依存性に関しては多数の研究結果から、ジアゼパムでは投与開始2週間~4カ月で依存が形成されると推測されている。

デンマークでは、2007年、国家保健委員会より依存性薬物の処方に関するガイダンスが発表されており、BZの処方は、不眠治療に対しては1~2週間、不安治療に対しては4週間の投与期間とすることが推奨されている。

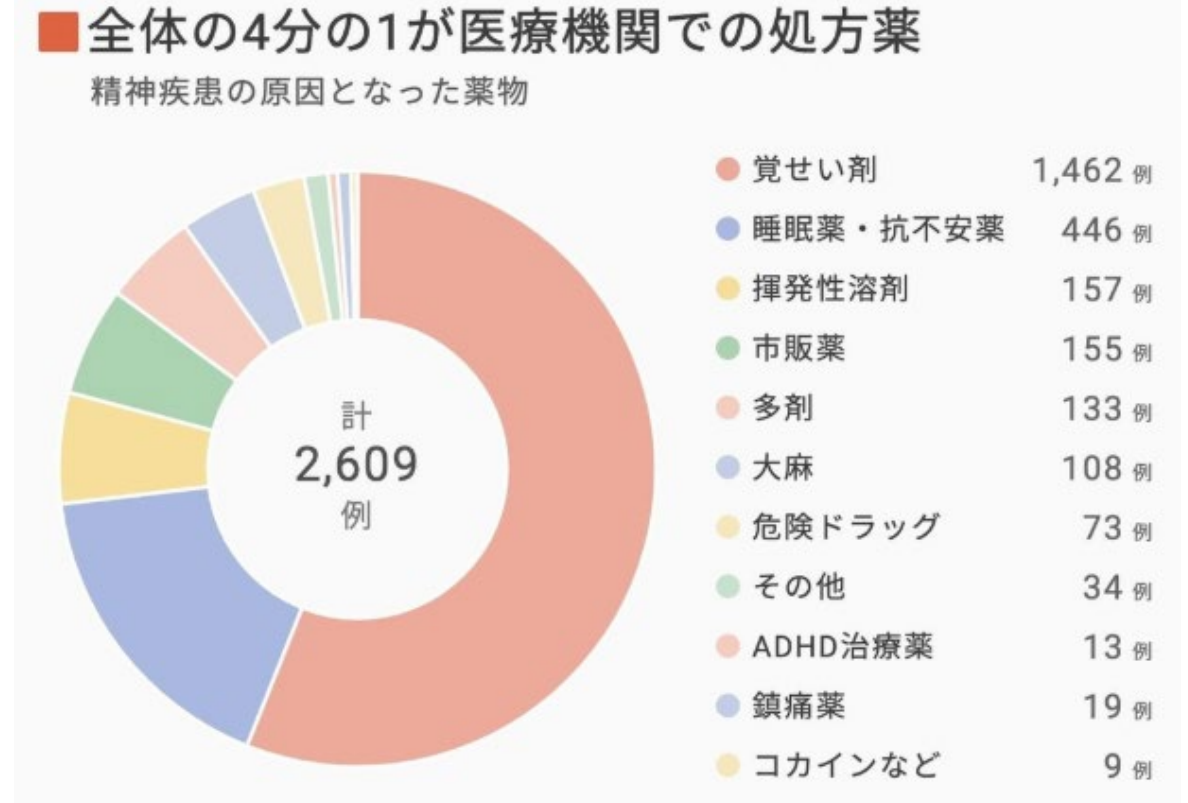
オランダでは、健康保険の給付対象外。

8. オプション ③ 「薬物関連精神疾患の実態調査」の実情



厚生労働科学研究費補助金による「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（研究分担者：松本俊彦NCNP薬物依存研究部部長）」

1. 第1位覚せい剤、第2位睡眠薬・抗不安薬（BZD）、第3位揮発性溶剤、第4位市販薬であるが、第2位のデータに「常用量依存（臨床用量依存）」は含まれておらず、常用量を超えた「乱用」の症例しかない。
2. ベンゾジアゼピンの約65%が精神科以外の一般診療科で処方されているため、右のデータには、そもそも、「常用量依存」自体が対象外になっている。
3. NCNPは「BZD常用量依存は薬物依存ではない」としている。
4. NCNPは第1位違法薬物、第4位市販薬依存（せき止め薬・かぜ薬）を警告するが、医療機関による処方薬物依存の警告にはネガティブ。
5. 米国では、『近年、睡眠薬などの適量服用に象徴される処方薬の乱用・依存が深刻な問題となり、処方薬こそが最大の薬物問題』とされている。



8. オプション ④ NCNP(国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター)のベンゾジアゼピンへの見解



国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター(NCNP)薬物依存研究部長の松本俊彦医師の意見書(名古屋地方裁判所へ提出)

- ① 医療上処方されたベンゾジアゼピンによる薬物依存は、誰も薬物依存と呼ばず、**医学的治療の対象ではない。**
- ② ベンゾジアゼピンは薬物依存を生じず、**医師の処方に従えば、ベンゾジアゼピンは薬物依存となる可能性は低い。**
- ③ 自身の長年の診療経験において、ベンゾジアゼピン「常用量依存」の患者を1人も診断した経験がなく、**「ベンゾジアゼピン常用量依存」という診断は「理念的診断」**である。
- ④ ベンゾジアゼピンの離脱症状は、ベンゾジアゼピンの服用を中止すれば**2～3週間で自然軽快する**ので、医学的治療の対象とはならない。
- ⑤ ベンゾジアゼピン薬物依存の発症の原因は、麻薬や覚せい剤と異なり、誰もが罹患するわけではなく、ベンゾジアゼピンを**服用する患者の性格傾向に発症の原因**がある。
- ⑥ ベンゾジアゼピン薬物依存及び離脱症状を訴える患者は、元からの精神病(原疾患)であり、中には、**自分の生きづらさをベンゾジアゼピンのせい**にしている者が多いと考えられる。
- ⑦ モルヒネをはじめとして、医療上、様々な医療用麻薬(オピオイド)が投与されているが、これらの患者のことを誰も薬物依存とは診断しないし、実際、薬物依存専門治療の対象とはならない。これと同様に、仮にベンゾジアゼピンにより「薬物依存」となっても、医療上処方された薬物であり、誰も薬物依存とは診断しないし、**薬物依存専門治療の対象ともならない。**
- ⑧ ベンゾジアゼピンは、医療上、治療を目的に処方された薬物であるため、たとえその薬物依存性により副作用を生じても、本来、医療上処方された薬物の副作用は区別されるべきであり、**その処方責任を問うべきではない。**
- ⑨ ベンゾジアゼピンの力価をジアゼパム換算で評価する方法及び**ジアゼパム換算で2700mgを薬物依存閾値**とすることは、常用量依存を呈した患者のBZD処方状況を後方視的に調査した一つの研究論文の結果に基づいて、その著者が推測したにすぎず、**エビデンスとしては不十分であり、採用できない。**

8. オプション ⑤ ベンゾジアゼピン訴訟の判例



多田の症例・判例 (詳細はBYA-HP参照、副作用及び治療の体験集No.1 体験者(M.T.) →



国立循環器病センターでめまい症(自律神経失調症)に対し、高力価のベンゾジアゼピン(クロナゼパム、商品名:ランドセンorリボトリール:共に抗てんかん薬としてのみ承認されている薬物)を処方され、総処方量はジアゼパム換算30,000mgとなった。1日ジアゼパム換算80mgから一気断薬させられ、痙攣・せん妄・不安・不眠等の離脱症状を発症し、名古屋市立大学病院精神科へ緊急入院し、ベンゾジアゼピンの減薬治療(1年半)、休職期間4年の後、元の職場へ復職。復職して3年後の平成25年、国循を被告に名古屋地裁へ提訴。(代理人:柴田義朗弁護士、高岡伸匡弁護士)

裁判所の判断

1. 名古屋市立大学病院(後医)の診断名『ベンゾジアゼピン薬物依存及び離脱症状、それに合併したうつ病及び残遺性後遺障害』
2. 被告協力医の松本俊彦医師の意見書:ベンゾジアゼピン離脱症状に合併するうつ状態は2~3週間で自然軽快するため、うつ病は原疾患
3. 裁判所の判断:ベンゾジアゼピン薬物依存及び離脱症状を発症したが、松本意見書を採用し、副作用の離脱症状は短期間で寛解し、以降は、そのとき別の疾患の「うつ病」を発症したものの。損害賠償期間は3カ月間のみ。平成31.4.23上告不受理により、被告の賠償責任が確定。



8. オプション ⑥ 最近のベンゾジアゼピン報道記事等

○向精神薬の減量に関する薬剤師の役割 [薬学の時間2019]

<http://medical.radionikkei.jp/yakugaku/date/20190517/>



○PMDA 催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬の依存性に係る注意事項について

<https://www.pmda.go.jp/files/000217824.pdf>



○MHLW 催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬の依存性に係る添付文書改訂について

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000156323.pdf>



○厚労省 承認用量でも漫然投与で依存性 ベンゾジアゼピン系薬等44成分の添付文書改訂指示

<https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=55294>



8. オプション ⑦ 最近のベンゾジアゼピン報道記事等

○合法的な薬物依存「デパス」の何とも複雑な事情

<https://toyokeizai.net/articles/-/316514>



○20年間「デパス」を飲み続ける彼女の切実な事情

<https://toyokeizai.net/articles/-/316660>



○薬剤師が見たデパス「気軽な処方」が招いた事態

<https://toyokeizai.net/articles/-/317751>



○「デパス」に患者も医者も頼りまくる皮肉な実態

<https://toyokeizai.net/articles/-/318168>



○デパスの取り締まりが「遅すぎた」と言われる訳

<https://toyokeizai.net/articles/-/321517>

