

## 知っているけど忘れがちな副作用

—ベンゾジアゼピン系薬剤の奇異反応—

本岡 大道\* 安元 眞吾\*

抄録：ベンゾジアゼピン系薬剤の奇異反応は古くからよく知られている副作用である。発生頻度は1%未満と稀であり、臨床的にはいろいろな程度から興奮や粗暴行為に至るほど、激しいものまで幅がある。中枢神経系の脆弱性、衝動的な傾向、葛藤状況がリスクとなる。前頭葉皮質の抑制、セロトニン神経系やコリン神経系との関連、素因の問題などが原因として考えられる。原因薬剤中止が治療の基本であるが、てんかんの場合、離脱発作の危険があるため、処方用量次第では、漸減中止など慎重な対応が必要になる。高齢者の場合、奇異反応を起こす複数のリスクを抱えており、高齢発症が増えているてんかん臨床においても今後留意していく必要がある。 精神科治療学 34(12); 1391-1394, 2019

Key words : paradoxical reaction, benzodiazepine, clobazam, epilepsy, mental retardation

奇異反応を中心にBZDの副作用について述べる。

## I. はじめに

ベンゾジアゼピン系薬剤（以下BZD）は精神科臨床において汎用されており、てんかん臨床においてもなくてはならない薬剤の1つである。具体的には、てんかん発作重積の初期治療、焦点性発作やミオクロニー発作の治療薬として使用されている。副作用としては元々の鎮静効果や筋弛緩作用から眠気やふらつきを生じることが多いが、稀に不安焦燥感、攻撃性、敵意や激昂などの激しい精神症状が出現することがある。いわゆる奇異反応と呼ばれるもので典型例は健忘を残す。今回は

## II. 奇異反応とは

1955年、chlordiazepoxideが最初のBZDとして合成されたが、その5年後の1960年には同剤による奇異反応が報告された<sup>9)</sup>。臨床的には、①抑うつ、②精神病状態（幻覚、妄想、躁状態）、③敵意、攻撃性、興奮の3つのパタンがあり<sup>8,10)</sup>、通常は③が中心となる。反応の程度として、認識できない不愉快程度のエピソードから、患者本人や家族を含む介護従事者の命の危険に及ぶまで幅広い<sup>9)</sup>。通常奇異反応はBZDの臨床用量の範囲内で生じ、使用状況として抜歯などの歯科治療<sup>15,19)</sup>、精神神経疾患への投薬があり<sup>12,18)</sup>、特殊なものとして薬物乱用<sup>4)</sup>などがある。Litchfieldによる歯科領域におけるdiazepam静注16,000ケースのレビューでは、全症例の29%で精神的な副作用を認め、6.9%は泣き叫び、度を越した多弁、多動のため治療条件が悪化したとしている<sup>15)</sup>。

A well-known side effect that is easy to be forgettable:  
Paradoxical reactions to benzodiazepines.

\*久留米大学医学部神経精神医学講座

〔〒830-0011 福岡県久留米市旭町67〕

Hiromichi Motooka, M.D., Ph.D., Shingo Yasumoto, M.D., Ph.D.: Department of Neuropsychiatry, Kurume University School of Medicine, 67, Asahi-machi, Kurumeshi, Fukuoka, 830-0011 Japan.

### Ⅲ. リスクと頻度

リスクとして、①衝動的な傾向がある<sup>10,16)</sup>、②中枢神経系の抑制機構に脆弱性を有する<sup>10,16)</sup>、③強い葛藤状況<sup>20)</sup>がある。発生頻度は0.2~0.7%と稀ではあるが<sup>10)</sup>、小児や高齢者で多く、さらに精神疾患、高次脳機能障害、認知症、知的障がいでは、上記した②の脆弱性を有しているため、高リスクとなる<sup>10,16)</sup>。BZDの中でも高力価、効果発現が早い、短時間作用のもので奇異反応が生じやすい。具体的には、midazolam, triazolam, diazepam, alprazolamなどが挙げられる。静注<sup>11)</sup>や飲酒下<sup>14)</sup>はハイリスクである。

### Ⅳ. メカニズム

いくつかの仮説があるが、まだよくわかっていない。BZDによるGABA作働の増強⇒前頭葉皮質の抑制が低下⇒興奮や敵意が生じるとの報告<sup>17)</sup>がある。BZDが間接的にセロトニンの神経伝達を抑制⇒攻撃的行動を招くとする報告<sup>3)</sup>、さらに中枢性抗コリン作用との関係を論じたものもある<sup>22)</sup>。一卵性双生児の奇異反応の出現例<sup>21)</sup>があり、遺伝的素因との関連が考えられる。Flunitrazepamに陽性反応が出た薬物影響下運転の被疑者に対して、同濃度と奇異反応との関連を調べた興味深い報告<sup>9)</sup>があるが、奇異反応と薬物濃度との相関はなく、個人特有の素因との関連を考察している。また、GABA受容体のサブユニットの変異がBZDの感受性を変化させるとの報告<sup>1)</sup>から、GABA受容体変異多型という遺伝要因が奇異反応に関与している可能性がある。

### Ⅴ. 治療

治療の基本は対象薬剤の中止である。てんかん症例の場合、離脱による発作誘発の懸念があるが、投与初期用量であれば中止による影響は少ない。しかし、ある程度まとまった量を服用している場合、急な中止は離脱けいれんを招くため、漸減中止する等、慎重な対応を要する。BZDの拮抗薬で

ある flumazenil は効果が迅速で奇異反応に有効との報告も多いが、長い間BZDで治療されているてんかん患者には禁忌であり、使用できない。奇異反応の程度の軽いものであれば、経過観察で対応可能だが、精神運動興奮や粗暴行為など不穏状態の場合、抗精神病薬の使用が有効である。可逆性コリンエステラーゼ阻害薬の physostigmine が奇異反応に有効と報告<sup>22)</sup>されているが、治療域が狭く、吐き気、嘔吐、徐脈、呼吸困難などの副作用もあるため、現在は推奨されない。

### Ⅵ. 症例提示

ここで当科経験の症例を提示したい。

症例1は20代男性。診断はLennox-Gastaut症候群。自閉スペクトラム症と知的障がいの合併がある。生後3日目に低血糖の既往があり、その後、ぽーっとする発作が出現するようになった。抗てんかん薬が開始され、奏効したためすぐに治療中止となった。しかし、3歳頃から、強直発作、脱力発作、非定型欠神発作が再燃頻発したため、薬物が再開された。9歳頃、clobazam追加後より、元々、おとなしなかった性格が豹変し、物を投げつける等の粗暴行為が出現した。当時の医師からは『家庭環境に問題がある』と説明を受けたのみだった。複数の小児科を経て、成人になったのを機に当院紹介となった。臨床発作症状として、強直発作と非定型欠神発作が認められ、特に後者は日単位で出現することもあった。発作以外には、食べ物、洋服、電車の座る場所、物の置き場へのこだわりが強く、思うようにならないといらいらして叩くなどの行動を認めた。元々、これら行動面の問題があったが、家族は、clobazam投与後から増悪した印象を受けていた。抗てんかん薬は、lamotrigine 125mg, valproic acid 1,000mg, rufinamide 200mg, clobazam 10mgを使用していた。当科で施行した頭部MRIでは、左海馬の萎縮が認められた。受診後より、clobazamを10⇒5⇒0と漸減中止したところ、易刺激性が明らかに軽減し、粗暴行為は治まり、大声を出すこともなくなった。なお、発作の頻度に変化なかった。

症例2は10代半ば男性。診断は焦点性てんか

ん。自閉スペクトラム症と知的障がいとの合併がある。早産で出生。発育・発達の遅れがあり、3歳時に自閉スペクトラム症と診断。言語訓練、療育を受けた。12歳時、睡眠中に眼球が右へ偏向した後、強直間代発作が出現。当時、そのまま経過観察となったが、1年後に同様の発作が再燃したため、薬物療法が開始となった。その後も頻発するため、clobazamが追加されたが、その後より、易刺激性となり、他児を引っ掻く、ガラスを割るなどの粗暴行為が出現した。同剤中止後、上記行動は速やかに消退した。

いずれもてんかん、自閉スペクトラム症、知的障がいといった中枢神経系の脆弱性という臨床背景を持つハイリスク症例であった。2症例とも奇異反応が生じていたにもかかわらず、clobazam投与は継続されており、症例1に至っては10年以上、放置されていた。また、いずれも知的障がいと自閉スペクトラム症を合併していたため、それに伴う症状と見なされていた面がある。静注投与の場合、症状の変化をリアルタイムで観察することができるが、経口投与の場合、服用後の変化は後日外来時の報告と観察に依拠することになるため、合併症による症状という視点に固定されてしまえば見過ごされてしまうだろう。Chenらによる成人の種々の抗てんかん薬の精神面および行動面の副作用についての報告<sup>5)</sup>の中で、clobazamはこれらの副作用が他剤に比べて有意に少なかったが、全くないわけではなく、18名で易刺激性、攻撃性、爆発性等を認めていた。報告症例の中に今回の2症例と同様に奇異反応が混在していた可能性がある。

## VII. 奇異反応のピットフォール

奇異反応には症状に幅があるため、元々、控えめな性格の患者に軽微な反応が生じた場合、‘攻撃性’がむしろ自己主張などの‘積極性’につながり、結果的にポジティブに評価され、副作用よりも治療効果と見なされることがある<sup>8)</sup>。逆に提示した症例のようなハイリスク症例に奇異反応が生じても症状の延長と見なされる可能性がある。奇異反応の症状の幅が症例の幅と混在して判断を難し

くしていると考えられ、実際の奇異反応は予想以上に起こっている可能性がある。

高齢者の場合、GABA受容体の感度が上がっているため、鎮静、認知機能障害および奇異反応を起こしやすく、認知症を含む中枢神経系の脆弱性という臨床背景に加えて、低アルブミン血症、腎機能障害等の身体疾患の合併や複数の薬剤服用等がBZDの副作用のリスクを高めている<sup>2,13)</sup>。奇異反応が認知症の増悪と誤診される可能性もあり、念頭に置いた対応が重要になる。高齢発症が増加しているてんかん臨床においても同様である。

## VIII. その他

運動野への経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation : TMS) で生じる末梢筋の運動誘発電位 (motor evoked potential : MEP) は一定条件の末梢感覚神経の刺激により抑制される。この現象は short latency afferent inhibition (SAI) と呼ばれ、中枢コリン系神経伝達を反映すると考えられる<sup>6)</sup>。BZDの中でも diazepam は SAI が増加するが、lorazepam は逆に減少するため、後者はコリン系神経伝達機能を低下させることが推察される<sup>7)</sup>。2019年2月、lorazepam の静注薬剤が上市されたが、この結果を踏まえると、副作用の中に奇異反応という選択肢も含めておいても損はないだろう。

## 文献

- 1) Benson, J.A., Löw, K., Keist, R. et al. : Pharmacology of recombinant  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptors rendered diazepam-insensitive by point-mutated  $\alpha$ -subunits. FEBS Lett., 431 ; 400-404, 1998.
- 2) Bogunovic, O.J. and Greenfield, S.F. : Practical geriatrics : Use of benzodiazepines among elderly patients. Psychiatr. Serv., 55 ; 233-235, 2004.
- 3) Bond, A.J. : Drug-induced behavioural disinhibition. CNS Drugs, 9 ; 41-57, 1998.
- 4) Bramness, J., Skurveit, S. and Mørland, J. : Flunitrazepam : Psychomotor impairment, agitation and paradoxical reactions. Forensic Sci. Int., 159 ; 83-91, 2006.
- 5) Chen, B., Choi, H., Hirsh, L.J. et al. : Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in

- adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 76 ; 24-31, 2017.
- 6) Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P. et al. : Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp. Brain Res.*, 135 ; 455-461, 2000.
  - 7) Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M. et al. : Dissociated effects of diazepam and lorazepam on short-latency afferent inhibition. *J. Physiol.*, 569 ; 315-323, 2005.
  - 8) Hall, R.C.W. and Zisook, S. : Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 11 (Suppl.1) ; 99S-104S, 1981.
  - 9) Ingram, I.M. and Timbury, G.D. : Side effects of lithium. *Lancet*, 2 ; 766, 1960.
  - 10) 上島国利, 村崎光邦, 八木剛平編 : 精神治療薬大系 第4巻「抗不安薬・睡眠薬」. 星和書店, 東京, 1997.
  - 11) Khan, L.C. and Lustik, S.J. : Treatment of a paradoxical reaction to midazolam with haloperidol. *Anesth. Analg.*, 85 ; 213-215, 1997.
  - 12) Kirkpatrick, D., Smith, T., Kerfeld, M. et al. : Paradoxical reaction to alprazolam in an elderly woman with a history of anxiety, mood disorders, and hypothyroidism. *Case Rep. Psychiatry*, 2016 ; 6748947, 2016. (doi : 10.1155/2016/6748947)
  - 13) Kruse, W.H. : Problems and pitfalls in the use of benzodiazepines in the elderly. *Drug Saf.*, 5 ; 328-344, 1990.
  - 14) Lion, J.R., Azcarate, C.L. and Koepke, H.H. : "Paradoxical rage reactions" during psychotropic medication. *Dis. Nerv. Syst.*, 36 ; 557-558, 1975.
  - 15) Litchfield, N.B. : Complications of intravenous diazepam—adverse psychological reactions (An assessment of 16,000 cases). *Anesth. Prog.*, 28 ; 175-183, 1980.
  - 16) Mancuso, C., Tanzi, M.G. and Gabay, M. : Paradoxical reactions to benzodiazepines : Literature review and treatment options. *Pharmacotherapy*, 24 ; 1177-1185, 2004.
  - 17) Medawar, C. and Rassaby, E. : Triazolam overdose, alcohol, and manslaughter. *Lancet*, 338 ; 1515-1516, 1991.
  - 18) Reddy, M.S.S., Achary, U., Harbishettar, V. et al. : Paradoxical reaction to benzodiazepines in elderly—Case series. *Asian J. Psychiatr.*, 35 ; 8-10, 2018.
  - 19) Robin, C. and Trieger, N. : Paradoxical reactions to benzodiazepines in intravenous sedation : A report of 2 cases and review of the literature. *Anesth. Prog.*, 49 ; 128-132, 2002.
  - 20) Salzman, C., Kochansky, G.E., Shader, R.I. et al. : Chlor-diazepoxide-induced hostility in a small group setting. *Arch. Gen. Psychiatry*, 31 ; 401-405, 1974.
  - 21) Short, T.G., Forrest, P. and Galletly, C. : Paradoxical reactions to benzodiazepines—A genetically determined phenomenon? *Anaesth. Intensive Care*, 15 ; 330-345, 1987.
  - 22) Van der Bijl, P. and Roelfse, J.A. : Disinhibitory reactions to benzodiazepines : A review. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 49 ; 519-523, 1991.