

## ベンゾジアゼピンの依存と離脱症状

辻 敬一郎<sup>1)</sup> 田島 治<sup>2)</sup>

## Key Words

benzodiazepine, dependence, withdrawal, long-term treatment,

**1** はじめに

かつて不安障害治療の主役であったベンゾジアゼピン(BZ)は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン(5-HT)系抗不安薬の登場により、主たる治療薬から補助的な治療薬へと役割を変えていった。1990年代における海外でのBZの処方件数の減少はそれを裏づけるものである。しかし、海外でのBZの処方件数の減少はこれに始まったものではなく、それ以前の1970年代後半に大幅な処方件数減少を認めている。

1960年代に登場したBZ系薬物は、それまで不安の治療で用いられてきたbarbiturateやmeprobamateに比べて、耐性を生じさせにくく安全性の高い薬物という評価のもと、爆発的に処方が増加した。しかし、徐々にBZによる依存や離脱症状などが出現することが明らかになり、欧米ではその使用法に厳しい制約が設けられた。これが1970年代後半の欧米先進諸国を中心とした処方件数の激減を招いた。

その一方、わが国におけるBZの処方

表1 わが国におけるBZ処方の現状と課題

1. 欧米各国の6～20倍の処方件数が続いている
2. BZの長期使用に対する抵抗が比較的少ない
3. 常用量依存に対する知識と理解が不十分である
4. 依存はいわゆる治療的依存が主体で、乱用は比較的少ない
5. BZの処方のガイドラインがない
6. 長期服用者の多くは離脱を試み失敗していることが多い
7. SSRIの導入後もまだ処方が増加している
8. 各種不安障害に対するSSRIの適応拡大が遅れている

(文献29より引用)

SSRI登場後もしかり、今日でもなお先進諸国の中で突出して高い処方件数を示している。これはBZの依存性に対する欧米とわが国の大きな意識の違いを反映しており、わが国の一般診療医を含めた臨床医の長期漫然投与の問題がうかがわれる。田島<sup>29)</sup>は、わが国におけるBZ処方の現状と課題として、表1に示した8項目をあげている。

本稿では、BZの長期漫然投与により出現する依存や離脱症状について、特に臨床用量の継続服用で出現する常用量依存を中心に概説していく。

Dependence and withdrawal of benzodiazepine

<sup>1)</sup> TSUJI Keiichiro 峡西病院 [〒400-0405 南アルプス市下宮地 421]<sup>2)</sup> TAJIMA Osamu 杏林大学保健学部精神保健学教室

## 2 BZの依存

### 1. BZの依存の特徴

BZに限らず、依存性物質は依存と嗜癖が混同されて理解されやすい。一般に依存とは、薬物を中止した際に病的な症状や兆候を経験することを意味し、嗜癖とは物質を強迫的に使用し摂取の制限ができなくなるという認知、感情、行動におよぶ症候を意味する<sup>13)</sup>。BZの依存の特徴として、単独ではなく他の依存性物質との併用で乱用されることが多いことや<sup>25)</sup>、耐性の形成が比較的少なく、摂取量の主体的な増加が比較的少ないこと<sup>11)</sup>などから、薬理的、生理学的依存ではなく精神的な依存の特徴を示し、一般的に嗜癖ととらえられやすい<sup>6,12)</sup>。しかし、退薬後に激しい退薬症候を呈することや、乱用例があること、さらに被検者に自由な量を服用させる臨床試験においてBZの使用量の増加を認めた<sup>23)</sup>ことなどから、臨床的には依存を形成する薬物であり、身体依存であるという認識である<sup>18)</sup>。

Lauxら<sup>16)</sup>は、BZによる依存を、通常の臨床で使用する常用量以上の服用で生じる primary high-dose dependency、常用量服用で生じる primary low-dose dependency、他の依存性物質やアルコールと併用する secondary dependency (Multiple drug abuse) の3型に分類している。Secondary dependencyにおけるBZの服用量は常用量以上が多いことが示されている<sup>3)</sup>。常用量以上のBZ依存は、一般的に primary high-dose dependency は少なく secondary dependency が多いことがわかっているが<sup>25)</sup>、BZ依存の全体において、実際にその大半を占めているのは primary low-dose dependency である。Bustoら<sup>3)</sup>が176名のBZ依存症例を調査したところ、その44%が secondary dependency で、56%が primary low-dose dependency であり、BZの依存で最も憂慮しなければならないのは臨床用量で生じる常用量依存であることを示唆してい

る。越野<sup>15)</sup>は、BZの常用量依存は治療的依存であり、長期間にわたり治療のために薬物を必要とする医学的依存であると述べている。

### 2. BZの常用量依存が認識された経緯

1950年代後半に最初のBZ系薬物として発見された chlordiazepoxide に続き、1960年代には diazepam が登場し、以降多くのBZ系薬物が合成され、世界的に急激な普及を認めた。BZは、鎮静効果や抗けいれん効果には早期に耐性を生じるが、抗不安効果には耐性が生じにくく、また常用量では肝臓の薬物代謝酵素誘導を起こさないことから、連用による投与量の増大という現象は起こりにくく、よって耐性や依存が生じにくいというのが当初の見解であった<sup>5)</sup>。その一方でBZの中断による退薬症候の出現については早期より気づかれていた。1961年に Hollisterら<sup>10)</sup>が chlordiazepoxide の急激な中断による退薬症候出現の報告を、1965年には Barten<sup>2)</sup>が diazepam による退薬症候の報告を行っている。わが国でも、大橋ら<sup>20)</sup>による1964年の chlordiazepoxide の退薬症候の報告がある。これらをはじめとする初期の報告は、BZの大量、長期服用による依存に基づいた離脱症状発現の報告であり、なおも常用量では依存は起こりにくいと認識されていた。しかし1975年に Vyasら<sup>31)</sup>が diazepam による常用量依存の報告を行い、その後も同様の報告が次々となされていった。当初は特別な例外的なケースと認識されたり、原疾患の再燃と捉えられたりして、なかなか常用量依存とは認識されずにいたが、いくつかの二重盲検試験でその存在が確認され、BZの依存に対する認識が変わってきた。今日では、BZの依存の問題の中核は、乱用や医療外使用によるものではなく、臨床での処方起因する常用量依存にあると考えられている<sup>11,12)</sup>。

### 3. 常用量依存の実際

常用量依存の定義として明確なものはない。村崎<sup>17)</sup>は北里大学東病院精神神経科外来におけるBZ服用中の患者を対象に種々の調査を行っ

しており、BZの常用量依存の特徴をまとめている。それによると、BZを長期間、適正量使用し、症状は改善されQOLの高い社会生活を営んでいる一方、服用の長期化に罪悪感を抱き、自己中断を試みるも退薬症候などのため服用を再開、継続している。また中年女性に多く、うつ病や神経症性の疾患特性を有しているなどの特徴があげられている。Hallstromら<sup>7)</sup>は、常用量依存とはdiazepam 30 mg/日以下、あるいは同等量の他のBZを継続的に使用し、断薬時に明らかな離脱症状が見られることとしている。その服用期間については、Bustoら<sup>4)</sup>は少なくとも3カ月間BZを連日服用し、BZの累積量がdiazepam換算で2,700 mgを超えるものとしている。今日では、BZは常用量でも1カ月以上継続使用することで依存のリスクが高くなること<sup>24)</sup>が、Royal Collage of Psychiatristsの調査<sup>24)</sup>で知られてきている。

常用量依存の存在が明白になった今日、海外特に欧米ではBZの長期投与に対して厳しい制約を設けている。米国でalprazolamがパニック障害の適応症を取得した当初は、例外的にパニック障害に対するalprazolamの長期投与が認められていた<sup>25)</sup>が、SSRI登場以降はalprazolamも他のBZ同様、治療導入期に必要な症例において短期間、あるいは頓用で用いることとされている<sup>29)</sup>。

常用量依存は、その診断が容易ではなく、罹患率についての疫学的調査は施行困難であり、正確な数字は把握されていない。BZの常用量依存の出現頻度についても、10%というもの<sup>30)</sup>から80~90%というもの<sup>17)</sup>までさまざまである。しかし、処方状況からそのおおむねの実態を把握することは可能と思われる。海外では、フランスでは1994年の報告で人口の約7%が<sup>22)</sup>、オーストラリアでは2000年の報告で人口の約2%が<sup>32)</sup>定期的、慢性的にBZを使用しているという調査報告がある。わが国においてはこのような調査は行われていないが、欧米諸国に比較して突出したBZの処方率であることを加味

すると、かなりの割合でBZの長期服用者がいるものと推測され、そのほとんどが常用量依存に相当すると考えられる<sup>14)</sup>。

### 3 BZの離脱症状

#### 1. BZの退薬症候の特徴

先にも示したように、BZの常用量依存が認識されるまでにはBZの登場から20年近くの年月を経ており、離脱症状の発現については古くから知られていたものの、それは大量投与時のみ起こるものと考えられていた。しかし、それは常用量でも起こりうるということが明らかとなり、それが常用量依存の形成に大きな一因を担っている。BZの長期使用後の退薬時の症状は、再燃、反跳現象、退薬症候の3つに大別される<sup>17)</sup>。再燃はゆっくりと治療前の状態に戻ることであり、原疾患が治癒していないことを意味している。反跳現象はBZにより抑えられていた症状がより強く現れるものであり、不安、焦燥、不眠などが有意に出現する。退薬症候とは、いわゆる離脱症状あるいは禁断症状と呼ばれるものであり、BZ中止により元の症状に加えて、それまでには認められなかった症状が出現してくるものである。Sussman<sup>28)</sup>は、退薬症候の症状は心理、身体、知覚の3領域にわたり現れるとしている。心理的症状としては、不安や焦燥、不眠、イライラ、抑うつ気分、記憶障害、集中力障害などが、身体症状としては、発汗や心悸亢進、悪心、嘔吐、食欲低下、体重減少、筋肉痛、振戦、けいれんなどが、知覚障害としては、知覚過敏や味覚異常、身体動揺感などがあげられている。また、Sussman<sup>28)</sup>は退薬症候を出現頻度別に示しており、Owenら<sup>21)</sup>は重症度別に示している。これらをまとめると表2のようになる。一般的に、臨床用量使用の場合の離脱時の症状は軽く、長期大量使用の場合は重症度であるといわれている<sup>12)</sup>。また、退薬症候の出現は、BZの投与期間、投与量、半減期が大いに関係している。長期使用の場合、退薬症候



表2 BZの退薬症状(重症度および頻度別)

	多い ←	(出現頻度)	→ 少ない
弱い退薬症候	不安 不眠 焦燥 筋緊張 イライラ	悪心 頭痛 発汗 傾眠	
強い退薬症候		抑うつ気分 運動感覚の異常 知覚過敏	てんかん発作 意識混濁 離人症状 精神病様症状 (幻覚, 錯乱せん妄など)

(文献 21, 28 を参考に作成)

の出現率が高くなることは先に述べたが、高用量投与の場合や半減期の短いBZの場合は、その投与期間に関わらず出現頻度は高くなるといわれている<sup>18)</sup>。

## 2. BZの退薬症候発現のメカニズム

まずBZの作用機序であるが、BZは中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)の作用を増強することにより、その薬理作用を発揮する。BZがGABA-BZ受容体-CIチャネル複合体の中枢型BZ受容体(CBR)にアゴニストとして結合することで、GABAのGABA<sub>A</sub>受容体への親和性が高まり、CIチャネルの開口頻度を増加させ、CIの神経細胞内への流入が促進され、抑制性伝達が増強される<sup>14)</sup>。

BZが慢性的にCBRに作用し続けると、CBR自体のダウンレギュレーションが生じ、GABAの感受性が低下する。この状態が維持されることにより、GABAにより抑制されている他の部位の神経伝達系の感受性が代償性に亢進した状態になる。この状態において、BZを突然中止すると、GABAの活動の急激な低下による脱抑制が生じ、脳の他部位の神経伝達の活動性が高まる。これにより5-HTやドパミン、ノルアドレナリンなどほとんどすべての伝達物質の活動性が高まり、退薬症候としての種々の症状が出現すると考えられている。また、こうした反応は用量依存性であることもわかっている<sup>17)</sup>。

## 3. BZの依存と退薬症候の対処法

BZの長期漫然投与に対して特に制限がないわが国においては、その常用量長期投与による明らかに自覚できる有害事象がない場合や、退薬時に反跳現象や退薬症候を経験したことがある場合などでは、BZ治療終了の提案に難色を示す患者が多いものと思われる。また、対象疾患の特異性やQOLの評価などから、BZの長期使用に対して肯定的な見解もある<sup>11)</sup>。しかし、BZ服用による注意機能障害や認知機能障害、運動機能障害などの存在は知られており<sup>9)</sup>、その多くは患者の自覚なしに起こっていることが多いことから、無用な長期使用は避けるべきである。したがって、BZの依存からの離脱を試みる場合は、十分な説明と理解のもと開始される必要があり、単に薬物量の調整を行うだけではなく、精神療法的治療介入が重要となってくる。

BZ治療終了の際には、まず緩徐な漸減が推奨されている。一般的には1~2週ごとに1日量の1/4~1/2ずつ減量し、4~8週かけて漸減、中止していく<sup>17)</sup>。16週間かけて漸減することを推奨する意見もある<sup>9)</sup>。また、半減期の短い短時間作用型のBZを投与していた場合は、退薬症候が出現しやすいため、いったん半減期の長い長時間作用型のBZに置換してから漸減することが推奨されている<sup>17)</sup>。またBZ以外の薬物への置換の有用性も示唆されている。以前は

phenobarbitalに置き換えて漸減していく方法が提唱されていた<sup>27)</sup>が、この方法は、phenobarbitalの新たな依存が生じる可能性が懸念されていた。近年では5-HT<sub>1A</sub>受容体作動性抗不安薬であるbuspironeへの置換が推奨されている<sup>26)</sup>。しかし、わが国ではbuspironeは導入されていないため、村崎ら<sup>19)</sup>は同じ5-HT<sub>1A</sub>受容体作動性抗不安薬の1つであるtandospironeへの置換を提案している。Tandospironeには退薬症候を軽減させる効果はなく、また抗不安効果発現には2～3週間を要することから、急激な置換は避け、投与中のBZにtandospironeを3～4週間上乘せした後にBZを漸減していくことを推奨している。

退薬症候自体を軽減させる目的での薬物療法もいくつか研究されてきた。モノアミン受容体の過感受性を直接低減させる作用を有する三環系抗うつ薬やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)、βブロッカーなど、GABA受容体の抑制系作用を増強する作用を有する抗てんかん薬やBZ受容体部分作動薬など、BZ受容体のダウンレギュレーションに対してアップレギュレート作用を有するBZ受容体拮抗薬などが、退薬症候を緩和させると考えられている<sup>26)</sup>。しかしいずれも十分なエビデンスは示されていないが、中でも抗てんかん薬のcarbamazepineとβブロッカーのpropranololは比較的有効性が示されている<sup>18)</sup>。

漸減や退薬症候の治療が上手く進まない場合は、BZ治療の継続はやむを得ない<sup>18)</sup>。しかし、可能な限り漸減し、その量を当面の常用量として維持し、機会をみて再度漸減を試みることが必要である<sup>12)</sup>。

#### 4 おわりに

BZの依存と離脱症状について概説した。本特集のテーマからもうかがえるように、今日ではBZの有益性よりも有害性の方が注目されている節がある。しかし、BZの抗不安効果は十

分なエビデンスを有しており、BZ自体が全く有害無益な薬物であるという根拠はどこにもない。BZの長期慢性投与がもたらす常用量依存が有害事象であることに相違はないが、それは「BZの功罪」というよりも「BZを処方する臨床医の功罪」といえるのではないだろうか。海外では早くからその有害性が着目され、行政がその対応、対策に乗り出している。そういう意味においては、先進諸国の中でわが国は大きく遅れをとっており、各方面から警告を發し、対策を立て、対処していく必要があるであろう。一方、BZの長期漫然投与の恩恵を受けている患者がいることも事実である。常用量依存に限っていえば、BZの適正量、短期間使用を心がけ、まずは新たな常用量依存患者を作らないことが大切である。また、すべての常用量依存患者のBZを早急に減量、中止していく必要があるわけではなく、BZの継続投与が必要ではない患者を適切に見極め、無用な漫然投与を受けている患者を安全にBZ治療終了へと導くことが大切であろう。

#### 文献

- 1) American Psychiatric Association Task Force on Benzodiazepine Dependency: Benzodiazepine dependence, toxicity and abuse, A task force report of American Psychiatric Association. APA, Washington DC, 1990
- 2) Barten HH : Toxic psychosis with treatment dysthymic syndrome following withdrawal from Valium. *Am J Psychiatry* 121 : 1210-1211, 1965
- 3) Busto U, Sellers EM, Naranjo CA et al : Patterns of benzodiazepine abuse and dependence. *Br J Addict* 81 : 87-94, 1986
- 4) Busto U, Sellers EM, Naranjo CA et al : Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepine. *N Engl J Med* 315 : 854-859, 1986
- 5) Conney AH : Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol Rev* 19 : 317-366, 1967
- 6) De Las Cuevas C, Sanz E, De La Fuente J : Benzodiazepines: more "behavioral" addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 167 : 297-303, 2003

- 7) Hallstrom C, Lader M : Benzodiazepine withdrawal phenomena. *Int Pharmacopsychiatry* 16 : 235-244, 1981
- 8) 早川達郎, 中島常夫, 亀井雄一 : Benzodiazepine系抗不安薬の臨床応用と問題点. *臨床精神薬理* 6 : 705-711, 2003
- 9) Higett AC, Lader MH, Fonagy P : Clinical management of benzodiazepine dependence. *Br Med J* 291 : 688-690, 1985
- 10) Hollister -LE, Motzenbecker FP, Degan RO : Withdrawal reaction from chlordiazoxide (Liblium). *Psychopharmacologia* 2 : 63-68, 1961
- 11) 井澤志名野 : ベンゾジアゼピン系薬剤の依存性について. *精神科治療学* 19 : 1319-1325, 2004
- 12) 井澤志名野, 村崎光邦 : ベンゾジアゼピン臨床用量依存と退薬症候の治療. *臨床精神薬理* 6 : 1161-1168, 2003
- 13) 石田琢人, 渡邊衡一郎 : 抗不安薬投与時の有害事象とその対応をみる. 上島国利編 : 抗不安薬活用マニュアル. 先端医学社, pp124-133, 2006
- 14) 喜多敦子, 小早川仁志 : Benzodiazepine系抗不安薬の作用機序. *臨床精神薬理* 6 : 697-704, 2003
- 15) 越野好文 : 向精神薬の常用量依存, メチルフェニデートとベンゾジアゼピン. *臨床精神医学* 32 : 549-555, 2003
- 16) Laux G, Puryera DA : Benzodiazepines-Misuse and Dependency. *AFP* 30 : 139-149, 1984
- 17) 村崎光邦 : 抗不安薬の臨床用量依存. *精神経誌* 98 : 612-621, 1996
- 18) O'Brien CP : Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 66 (Suppl 2) : 28-33, 2005
- 19) 村崎光邦, 井澤志名野, 鈴木牧彦ほか : ベンゾジアゼピン系薬物長期使用者について—長期使用者における QOL 評価の変遷と 5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動性抗不安薬を用いた治療について. 厚生省「精神・神経疾患研究委託費」精神作用物質性精神障害の脳内機序並びに診断・治療に関する研究, 平成 10 年度研究報告書, pp105-111, 1999
- 20) 大橋晴夫, 河北英詮 : chlordiazepoxide (Contol, Balance) の嗜癖, 中毒, および禁断症状について. *東医大誌* 22 : 344, 1964
- 21) Owen RT, Tyrer P : Benzodiazepine dependence: A review of the evidence. *Drugs* 25 : 385-398, 1983
- 22) Pelissolo A, Bisserbe J : Dependence on benzodiazepines. Clinical and biological aspects. *Encephale* 20 : 147-157, 1994
- 23) Roehrs T, Pedrosi B, Rosenthal L et al : Hypnotic self administration and dose escalation. *Psychopharmacology (Berl)* 127 : 150-154, 1996
- 24) The Royal Collage of Psychiatrists: CR59. Benzodiazepines: risks, benefits and dependence. A re-evaluation. Council Report CR59 January 1997. Royal Collage of Psychiatrists, London, 1997.
- 25) Salzman C : Benzodiazepine treatment of panic and agoraphobic symptoms: use, dependence, toxicity, abuse. *L Psychiatr Red* 27 (Suppl 1) : 97-110, 1993
- 26) Schweizer E, Rickels K : Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* 393 : 95-101, 1998
- 27) Smith DE : Benzodiazepine dependence potential: Current Studies and trends. *J Substance Abuse Treatment* 1 : 163-167, 1984
- 28) Sussman N : Treating anxiety while minimizing abuse and dependence. *J Clin Psychiatry* 54 (Suppl 5) : 44-51, 1993
- 29) 田島 治 : ベンゾジアゼピン系薬物の処方を再考する. *臨床精神医学* 30 : 1065-1069, 2001
- 30) 堤 知子 : 臨床用量のbenzodiazepine系薬物の継続使用者の特徴と依存性について. *杏林医会誌* 24 : 3-14, 1993
- 31) Vyas I, Carney MWP : Diazepam withdrawal fits. *Br Med J* 4 : 44, 1975
- 32) Zwar NA, Wolk J, Gordon JJ et al : Benzodiazepine prescribing by GP registrars. A trial of educational outreach. *Aust Fam Physician* 29 : 1104-1107, 2000

\*

\*

\*