

lumière

専門医のための
精神科臨床
リュミエール
25

名古屋市立大学
総合情報センター
川澄分館
2011年度

向精神薬の リスク・ベネフィット

【責任編集】 樋口輝彦 国立精神・神経医療研究センター / 石郷岡純 東京女子医科大学

中山書店

【総編集】

松下正明（東京都健康長寿医療センター理事長／東京大学名誉教授）

【編集委員】（五十音順）

青木省三（川崎医科大学教授）

太田龍朗（名古屋大学名誉教授）

岡崎祐士（東京都立松沢病院院長）

鹿島晴雄（国際医療福祉大学教授）

神庭重信（九州大学教授）

林 拓二（豊郷病院顧問）

樋口輝彦（国立精神・神経医療研究センター理事長）*

松原三郎（松原病院理事長）

山内俊雄（埼玉医科大学学長）

（*本巻企画担当）

II. 薬物療法の到達点

D. 不安障害

5. ベンゾジアゼピン常用量依存を防ぐには

ベンゾジアゼピン (benzodiazepine : BZ) は、抗不安作用、催眠作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用をもつ薬剤であり、1960年代以降、世界各国の精神科診療において使用されてきた。BZの特徴は、かつて抗不安薬として用いられたプロパンジオール (propanediol) 誘導体のメプロバメート (meprobamate)、あるいは、睡眠薬として用いられたバルビツール酸 (barbiturate) 系やブロムワレリル尿素 (bromovalerylurea) 系の薬剤に比べて依存性も大量摂取時の危険性も低いという点にある。そのような事情から、わが国では、BZはすべての診療科で広く処方されている。

しかし海外では、1970年代には早くもジアゼパム (diazepam) の乱用・依存が問題化し、1980年代には、臨床用量の範囲であっても長期服用により身体依存が形成され、中止に伴って離脱症状が現れるとの報告が相次いだ¹⁾。このことは、本来はBZの服用を必要としないにもかかわらず、反跳現象や離脱症状のために服用中止困難な事態がありうることを意味している。

この病態は、ICD-10の依存症候群やDSM-IV-TRの依存の基準を満たさないことから、いわゆる薬物依存症とはみなせない。しかし、BZという薬物のもつこうした薬理学的特殊性によって、服用する患者に損失をもたらす可能性があり、常用量依存 (臨床用量依存) として問題意識をもつことが重要である。

本項では、BZ常用量依存の定義、ならびにわが国におけるBZ処方の実態についても概説するとともに、BZ常用量依存を予防するための注意点について述べたい。

BZ 常用量依存 (臨床用量依存) とは？

常用量依存の定義

BZ常用量依存とは、「一般に臨床で用いられる量のBZを長期に継続使用して形成された依存であり、BZ中止により離脱症状が認められるもの¹⁻³⁾と定義することができる。ここでいう一般的な臨床用量とは、ジアゼパム換算で1日30mg以下が一つの目安となる²⁾。また、離脱症状としては、不安の増大、不眠、焦燥、悪心、頭痛と筋緊張といった軽度のもの

が中心であり、重篤なBZ依存でみられる、てんかん発作や精神病様症状を呈することはまれである。なお、定義上、中止によって離脱症状が確認されることから、BZ常用量依存は、国際的な操作的診断分類における鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬の「離脱状態」(ICD-10)、もしくは「離脱」(DSM-IV-TR)の基準は満たすが、強迫的な使用欲求や使用量の増大を欠いていることから、「依存症候群」(ICD-10)や「依存」(DSM-IV-TR)にはあたらない。

実は、BZの薬理学的特性は、臨床用量内で、強迫的使用欲求や使用量の増大を欠いた、離脱を伴う生理学的依存を呈する点にあり、その意味では、常用量依存は起こるべくして起きた事態といえる。したがって、常用量依存の定義を厳密に適用すると、治療上BZ服用を要する患者の多くがこれに含まれてしまい、臨床現場の混乱は避けられない。井澤ら²⁾は、このような点を考慮して、次の5項目から成るBZ常用量依存の定義案を提唱している。

- ① 不安や不眠などの治療目的で開始した臨床用量を6か月以上継続服用したものであること
- ② 本来の症状は解消されて寛解状態にあること
- ③ その間、使用量の著しい増加を認めないこと
- ④ 中断によって反跳現象/離脱症状が出現すること
- ⑤ 計画的な漸減・中止により離脱症状の出現が避けられた場合にBZの服用なしで経過しうること

井澤らは、以上の5項目すべてを満たしたときに常用量依存の診断ができ、上記⑤を満たしえない症例は、「医学的にBZの長期服用を要する者である」としている。しかし、すでに長期にBZを服用して精神状態が安定している患者に対し、常用量依存の診断のためにあえてBZを中止するのは困難であり、現実はこの5つの項目をすべて満たす患者はきわめて少ないと予想される。このような診断基準では、結果的に「常用量依存」が概念上の病態にとどまり、わが国の精神科薬物療法の現状を容認することとなりかねない。筆者は、上記①～④をもってBZ常用量依存と診断すべきと考える。

BZ常用量依存の診断に際しての注意点

BZ常用量依存の診断で最も難しいのは、再発、反跳現象、離脱症状の見極めである。再発とは、BZ中止・減量時に認められる症状が元来の治療対象であった症状であることを意味し、一方、反跳現象とは、BZ中断により元来の症状が一過性に強く現れることであり、離脱症状は、生理学的依存の形成により、そもそもは存在していなかった症状が付加されて出現する事態を指している。

BZの離脱症状は、高力価の薬剤ほど、そして血中半減期が短い薬剤ほど

ど生じやすく、同じ薬剤でも投与量が多いほど、そして投与期間が長いほど生じやすい。Rickelsら⁹⁾は、BZ常用量依存に関する研究から、投与期間6週間以下で離脱症状が出現する危険性は低く、投与期間3~8か月で離脱症状出現の危険性がわずかに高まり、8か月以上になるとかなり高まると指摘している。なお、アルコールを併用している者では、BZに対する依存形成が促進され、中断時に離脱症状が出現する危険性も高い。

BZ長期服用のデメリット

最近の欧米における趨勢はおおむねBZ長期使用に対して否定的であり、米国食品医薬品局も、BZの長期使用による有効性のエビデンスは確立されていないとして、BZの使用を短期間に限定することを提言している。Griffithsら¹¹⁾は、BZ系抗不安薬の長期服用患者のなかには、断薬後に不安がより軽減したと訴える者も少なくないことから、治療効果よりも反跳性不眠・不安や離脱症状を回避しようとするのがBZ長期使用の要因であると指摘している。

BZ使用のデメリットは、以下の4点に整理することができる。

- ① 第一に、注意力や集中力の持続能力の低下である。早川ら⁹⁾は、事象関連電位を用いた研究により、血中半減期がきわめて短いトリアゾラムでも、服用後8時間を経過してもなお選択的注意機能に影響を与えている可能性を明らかにしている。
- ② 第二に、記憶機能の低下を含めた認知機能障害を引き起しうる。BZでは、服用後の記憶が障害されるという前向き健忘のかたちをとるのが特徴であるが、この健忘については長期服用でも耐性は生じず、患者の自覚がなくとも記憶機能の低下を生じる⁹⁾。
- ③ 第三に、運動機能の障害である。BZは車の運転機能に無視できない影響を与え⁷⁾、高齢者では自動車事故の頻度が高くなり⁸⁾、転倒による大腿骨骨折のリスクも高まる⁹⁾。
- ④ 最後に、BZが精神障害を悪化、もしくは病像の複雑化をもたらす可能性である。パニック障害では、BZだけでは十分な効果が得られないことが多く、予期不安も強いために、ややもすると過量服用になりやすい傾向がある。また、睡眠障害に対して超短時間型の睡眠薬を用いた場合、一晚のうちにも反跳現象や離脱症状を呈して、早朝の不眠や不安症状をきたすことがある。うつ病に対してBZを使用すると、その薬理作用が抑うつ症状をマスクしてしまい、正確な症状評価を困難にさせることがあり、また、衝動的な患者の場合には、BZの脱抑制作用により、自傷行為や自殺企図、あるいは攻撃的行動を惹起する可能性があるという¹⁰⁾。

統合失調症患者の場合でも同様の脱抑制効果による攻撃性の亢進が指摘されているが、より注目すべき影響としては、BZ系睡眠薬を併用するこ

とで抗精神病薬の効果が減弱し、急性期症状が遷延するという報告¹¹⁾がある。

わが国における BZ 処方の実態

わが国は世界的にみて BZ 処方量が突出して多い国である。1998～1999 年におけるわが国の BZ 系抗不安薬の処方件数は、欧米の 6～20 倍である¹²⁾。さらに、1990 年代以降、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) の導入に伴って、各国では BZ 系抗不安薬の処方が激減しているが、わが国では SSRI 導入後も以前と同じ処方件数が続いているという¹³⁾。

また、BZ の処方も長期化しやすい。村崎らによる外来患者調査¹⁴⁾によれば、初診時に BZ を処方された患者の約 30% が 1 年以上の服用に至り、約 10% が 3 年以上の長期服用に至っていたという。このように服薬が長期化した場合には、医学的に BZ 長期服用を必要とする者でも反跳現象や離脱症状が出現する可能性があり、もはや、BZ の服用を要しない寛解状態にある長期服用者との鑑別は困難である。

おそらくわが国の精神科医は BZ の処方に関してこれまで以上に慎重になる必要がある。尾崎らが実施した、全国薬物関連障害の実態調査¹⁵⁾によれば、わが国の薬物関連障害患者の主たる乱用薬物として一貫して多いのは覚せい剤である一方で、1996～2008 年で 2 倍以上という突出した増加傾向を見せているのは、BZ を中心とする睡眠薬・抗不安薬である。こうした、依存症候群をはじめとする BZ 関連障害の周縁には多数の BZ 常用量依存が存在し、年々増加している可能性がある。

BZ 常用量依存の予防のために

ここまで、BZ 常用量依存の概念と BZ 処方の問題点について述べてきたが、現実問題として、BZ をまったく処方せずに精神科診療を行うのは困難である。たとえば、うつ病治療の治療導入期において、抗うつ薬の効果発現までのあいだ、BZ で患者の苦痛を緩和することは治療上必要な場合がある。また、**認知行動療法の実施体制が整備されているイギリスならばいざ知らず、薬物療法に偏らざるをえない、わが国の精神保健医療システムの現状においては、BZ の処方は一種の「必要悪」ともいえる。**

そこで重要となってくるのは、いかにして常用量依存のリスクを抑えて BZ を処方するかということである¹⁶⁾。以下に、そのための工夫について述べたい。

投与方法の工夫

●短期間の使用にとどめる

可能な限り、最初から短期の使用にとどめることを考慮した治療計画を立て、患者にもあらかじめそのことを伝え、たうえで BZ を処方するようにする。たとえば、治療開始後 1 か月以内のみ BZ を使用し、後はすみやかに漸減していき、最終的に完全に中止する。

●低力価の BZ を選択する

長期使用が避けられない場合には、なるべく低力価の BZ 系薬剤を用いるようにする。もしもすでに高力価の BZ を処方している場合には、低力価・長時間作用型の薬剤に変更し、中止しやすい状態を準備する。

●短時間作用型を避ける

患者が効果の発現や消失を自覚しやすい短時間作用型の BZ 系薬剤は極力用いないことが重要である。ただし、高齢者の場合には、中・長時間作用型の BZ 系薬剤は日中のふらつきや記憶障害などの弊害をもたらす可能性がある点に注意する必要がある。

●定時薬として処方しない

その効果が検証されることのないまま、定時薬として漫然と BZ が処方されていることが少なくない。本来、すでに治療上の主力薬剤となっていなくとも、継続的に服用していれば常用量依存を呈し、中止が困難となる。そこで、発作時頓服のような間欠的かつ不定期なかたちで BZ を服用させることで、あらかじめ中止しやすい状況にしておくわけである。ただし、この方法は、比較的軽症の患者、あるいは、不安障害の治療のためにすでに抗うつ薬が処方されており、その効果発現までの期間の治療補助薬が必要な患者に対して用いるべきである。パニック障害で予期不安が強い患者、衝動的な患者、アルコール・薬物の乱用・依存傾向のある患者に頓用薬だけで対応すると、かえって過量服薬や乱用・依存を招く可能性がある点に注意したい。

●禁酒指導をする

BZ とアルコールとのあいだには交差耐性があり、両者を併用している者では依存の進行が早いことが確認されており、アルコール自体が不安障害を悪化させる可能性がある。BZ 処方にあたっては患者の飲酒習慣を確認したうえで治療中の禁酒を指示し、禁酒困難症例に対しては投与を控える。

他薬剤への変更

BZ の長期服用を要する不安が持続している患者、あるいは、治療開始当初から依存の問題が危惧され、BZ の処方がためられる患者に対しては、5-HT_{1A} 受容体作動性抗不安薬であるタンドスピロン (tandospirone) を使用する方法がある。

村崎ら¹⁷⁾ は、5-HT_{1A} 受容体作動性抗不安薬への置き換え法 (1999) を提唱している。この方法は、BZ 減量の過程で 5-HT_{1A} 受容体作動性抗不

安薬に置き換えた後、中止にもっていくものである。5-HT_{1A}受容体作動性抗不安薬は薬理学的に離脱症状を生じさせないと考えられている。しかし一方で、タンドスピロンにはBZの離脱症状を抑制する効果はなく、また、抗不安効果の発現には3週間程度を要することから、いきなりBZからタンドスピロンへと切り替えるのは難しい。まずBZを継続したままの状態でもタンドスピロンの治療量を上乘せし、3~4週後からBZを漸減・中止していく方法である。

また、鎮静・催眠作用が強い抗うつ薬である、トラゾドン (trazodone) やミアンセリン (mianserin) へと変更する方法も考えられる。

BZ 慎重投与とすべき病態

精神科受診の主訴が、不安や不眠という、従来のわが国の精神科診療ではBZ系薬剤を投与すべき症状であったとしても、BZを処方することでかえって精神症状の悪化や複雑化をもたらす病態もある。不安や不眠の臨床においては、主訴の背景にある精神医学的問題や併存症を評価したうえで、薬物療法を検討する必要がある。

以下に、乱用・依存を呈しやすいという理由で、BZに関して慎重投与とすべき病態の特徴を列挙しておきたい。

●衝動的なパーソナリティ

境界性パーソナリティ障害、あるいは、自殺関連行動の既往のある患者では、BZによる脱抑制効果によって自殺企図や攻撃的行動を誘発する可能性がある。なお、MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory; ミネソタ多面人格目録) 依存傾向の下位尺度「受動-攻撃性」得点、三次元人格尺度 (Tridimensional Personality Questionnaire: TPQ) の損害回避性得点は、BZ離脱困難性に関連するという報告もある¹⁸⁾。

●摂食障害

神経性大食症患者では、BZ服用下の意識水準が低下した状態で過食発作が誘発されることがある。また、「過食をしないためには眠ってしまえばよい」という考えから、BZ系睡眠薬を過量に摂取する患者もいる。

●解離性障害

解離性障害患者の場合には、BZによって解離症状が悪化することがある。また、解離状態のなかで無意識のうちに多量のBZを服用し、結果的に自殺の意図を欠いた、しかし深刻な過量服薬を呈することがある。

●心的外傷体験

被虐待歴をもつ者や犯罪被害者のなかには、深刻な人間不信感により、精神的苦痛を言語的に表現しようとせず、あくまでも薬剤だけで緩和しようとして、BZの乱用を呈する患者がいる。心的外傷後ストレス障害の患者のなかにも、フラッシュバックへの対処としてBZを乱用するようになる者がいる。

●物質使用障害

アルコールや薬物の乱用・依存傾向のある患者では、BZの乱用・依存を呈するリスクが高い。すでに述べたように、アルコールとBZの併用は依存形成を促進する。また、覚せい剤依存症患者では、BZ服用による意識水準低下時に覚せい剤に対する渴望が高まることがある。

おわりに

以上、BZに関してその常用量依存の概念と長期服用の弊害、ならびに常用量依存の予防を概説した。最後に、2つのエピソードを紹介して本項の締めくくりとしたい。

一つ目のエピソードは、精神科外来でのものである。不安を訴える患者が来院し、担当医はひとまずBZ系の抗不安薬を処方する。翌週、患者は再診し、「先生のくださったあの薬、よく効いて気持ちが楽になりました」と話す。すると、担当医は、「そうですか、それはよかったです。では、今日も同じ薬を出しておきますね。次は2週間後にまた来てください……」と応える。

このやりとり、何かが決定的に間違っている。症状に圧倒されているときには自分の生活をふりかえる余裕などなかろうが、症状が落ち着いた今だからこそ、不安の背景にある現実的な困難について話し合い、根本的な解決を目指すべきである。しかし、そうした作業をしないまま、漫然とBZが処方され続けている場合がある。

もう一つのエピソードは、ある精神科病棟でのものである。夜勤帯に入院患者が不安を訴えてナースステーションを訪れる。すると、看護スタッフがろくに話も聞かずに医師から不安時頓服薬として指示された、第一のBZを患者に手渡す。15分後、患者は再びやってきて、「まだ不安です」と訴える。今度は第二のBZが手渡される。

一体、この頓服薬は誰のためのものであろうか？ 患者のため？ そうではあるまい。これは、夜勤帯の手薄な体制のなかで、看護スタッフが疲弊しないためのもの、あるいは、当直医が呼び出されないためのものである。当の患者は、誰にも不安の背景について話を聞いてもらうこともなく、入院生活を通じてすっかり「BZ漬け」となる。

精神科医ならば誰もが、2つのエピソードと似た場面を直接的もしくは間接的に体験したことがあるだろう。筆者は、こうした精神科治療文化の存在を抜きにしてBZ常用量依存を語ることはできず、その点を変えていくことが予防につながる、と信じている。

(松本俊彦)

引用文献

- 1) Lader MH, Petursson H. Benzodiazepine derivatives : Side effect and dangers. *Biol Psychiatry* 1981 ; 16 : 1195-1201.
- 2) 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. 白倉克之ほか (編). アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン. 東京 : じほう ; 2003. pp207-222.
- 3) Rickels K, et al. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 1983 ; 250 : 767-771.
- 4) Griffiths RR, Weerts EM. Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals-implications for long-term use and abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 ; 134 : 11-37.
- 5) 早川達郎ほか. ベンゾジアゼピン系薬物の精神機能への影響に関する研究. 厚生労働省精神・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. 1999. pp95-103.
- 6) Golombok S, Moodley P, Lader M. Cognitive improvement in longterm benzodiazepine users. *Psychol Med* 1988 ; 18 : 365-374.
- 7) 村崎光邦ほか. ベンゾジアゼピン系薬物常用量依存について—その3 : ベンゾジアゼピン系薬物長期服用者の精神運動機能の研究. 厚生労働省精神・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4年度研究成果報告書. 1993. pp155-162.
- 8) Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992 ; 136 : 873-883.
- 9) Fyer AJ, et al. Discontinuation of alprazolam treatment in panic patient. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 303-308.
- 10) The Royal College of Psychiatrists. CR59. Benzodiazepines : Risks, Benefits and Dependence : A Re-evaluation. Council Report CR59 January 1997. London : Royal College of Psychiatrists ; 1997.
- 11) 藤井康男. Nitrazepam を分裂病者に連用するのは適当か. *精神神経誌* 1982 ; 84 : 162-183.
- 12) 村崎光邦. わが国における向精神薬の現状と展望—21世紀をめざして. *臨床精神薬理* 2001 ; 4 : 3-27.
- 13) 田島 治. ベンゾジアゼピン系薬物の処方再考. *臨床精神医学* 2001 ; 30 : 1065-1069.
- 14) 村崎光邦ほか. 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. 厚生労働省精神・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. 1991. pp13-19.
- 15) 尾崎 茂, 和田 清, 大槻直美. 全国の精神科医療施設における薬物関連障害の実態調査. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業「薬物乱用・依存等の実態把握と「回復」に向けての対応策に関する研究」. 2009. pp87-134.
- 16) O'brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 (Suppl 2) : 28-33.
- 17) 村崎光邦ほか. ベンゾジアゼピン系薬物長期服用者の治療について—長期服用者のQOL 評価の変遷と5-HT_{1A} 受容体作動性抗不安薬を用いた治療について. 厚生労働省精神・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. 1999. pp105-111.
- 18) Schweizer E, et al. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychol Med* 1998 ; 28 : 713-720.

せんもんい せいしんかりんしょう
専門医のための精神科臨床リュミエール 25
こうせいしんやく
向精神薬のリスク・ベネフィット

2011年5月20日 初版第1刷発行 ©

[検印省略]

編集 ————— ひぐちてるひこ いしこうおがじゅん
樋口輝彦 / 石郷岡純

発行者 ————— 平田 直

発行所 ————— 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン ——— 藤岡雅史 (プロジェクト・エス)

装丁 ————— 花本浩一 (麒麟三隻館)

カバー装画 ——— 安田みつえ

印刷・製本 ——— 三松堂株式会社


Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

ISBN 978-4-521-73242-8

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します。

本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

 (社) 出版者著作権管理機構委託出版物

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。