

カプラン

臨床精神医学テキスト

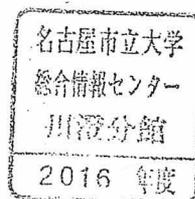
DSM-5® 診断基準の臨床への展開

日本語版第3版/原著第11版

監修 井上令一 順天堂大学名誉教授 順天堂精神医学研究所理事長・所長

監訳 四宮滋子 しみみやクリニック

田宮 聡 姫路市総合福祉通園センター児童精神科



KAPLAN & SADOCK'S SYNOPSIS OF PSYCHIATRY

Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry
ELEVENTH EDITION

Benjamin James Sadock, M.D.

*Menas S. Gregory Professor of Psychiatry,
Department of Psychiatry, New York University School of Medicine;
Attending Psychiatrist, Tisch Hospital;
Attending Psychiatrist, Bellevue Hospital Center,
New York, New York*

Virginia Alcott Sadock, M.D.

*Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry,
New York University School of Medicine;
Attending Psychiatrist, Tisch Hospital;
Attending Psychiatrist, Bellevue Hospital Center,
New York, New York*

Pedro Ruiz, M.D.

*Professor of Psychiatry, Executive Vice-Chair and Director of Clinical Programs,
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences,
University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida*



メディカル・サイエンス・インターナショナル

監訳協力

桐野衛二

順天堂大学医学部附属静岡病院メンタルクリニック教授

訳者一覧 (翻訳順)

島崎正次

久喜すずのき病院院長

福田麻由子

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院メンタルクリニック准教授

岡田吉郎

岡田病院理事長

桐野衛二

順天堂大学医学部附属静岡病院メンタルクリニック教授

稲見理絵

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院メンタルクリニック准教授

荒木由美子

順天堂大学医学部精神医学教室非常勤助教

阿部 裕

明治学院大学心理学部教授

イチカワドイル徳恵

聖啓学園佐久長聖中学高等学校理事長 ドイルメンタルヘルスクリニック院長

角藤比呂志

東洋英和女学院大学人間科学部教授

森 亮

AOI 国際病院

前垣内紀子

東洋英和女学院大学大学院人間科学研究科

中島 希

日本橋心理臨床オフィス

高崎由紀江

ダイヤル・サービス株式会社

川岸真知子

川越同仁会病院

阿部道郎

阿部医院院長

広沢正孝

順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科教授

大和田二郎

大和田心療内科院長

荒井りさ

順天堂大学医学部精神医学教室非常勤助教

清水隆史

中村病院

鈴木聡彦

しのみやクリニック

永田貴美子

しのみやクリニック

川又 大

中村病院 順天堂大学医学部精神医学教室非常勤助教

木村行男

VA メディカルセンター (West Roxbury, MA)

増村年章

増村メンタルクリニック院長

野崎裕介

中村病院 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院非常勤助教

井上雄一

東京医科大学睡眠学講座教授

松井健太郎

睡眠総合ケアクリニック代々木

村山賢一

新潟大学保健管理センター講師

山科 満

中央大学文学部人文社会学科心理学専攻教授

阿部輝夫

あべメンタルクリニック院長

藤崎亜矢子

Process Work Institute 教員

長 徹二

三重県立こころの医療センター診療部次長

田中増郎

高嶺病院精神科

成瀬暢也	埼玉県立精神医療センター副病院長
高橋恵介	川越同仁会病院副院長
合川勇三	埼玉県立精神医療センター精神科医長
長岡重之	北リアス病院院長
四宮雅博	しのみやクリニック院長
松本倫子	順天堂大学医学部精神医学教室
上田雅道	胆江病院院長・理事長
森 大輔	風メンタルクリニック本郷院長 順天堂大学医学部精神医学教室非常勤講師
小松崎(平山) 智恵	茨城県立こころの医療センター医員
浦上裕子	国立障害者リハビリテーションセンター病院第1診療部医長(研究所併任)
太田勝也	川越同仁会病院院長
長根亜紀子	いずみクリニック院長
大澤良郎	南埼玉病院理事・副院長
屈 孝文	茨城県立こころの医療センター副院長
馬場淳臣	日野病院院長
伊藤賢伸	順天堂大学医学部精神医学教室准教授
安部秀三	栗田病院院長
鈴木利人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院メンタルクリニック教授
河合伸念	水海道厚生病院院長
西山悦子	啓友クリニック所長
今井必生	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康増進・行動学分野客員研究員 三家クリニック
日下慶子	京都大学大学院医学研究科公衆衛生学教室博士課程
高松桃子	三家クリニック
田中英三郎	兵庫県こころのケアセンター主任研究員
日近亜蘭	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康増進・行動学分野
一宮洋介	順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センターメンタルクリニック教授
浅井茉裕	順天堂大学医学部附属静岡病院臨床心理士
グレッジ京子	順天堂大学医学部精神医学講座非常勤助教
高瀬 真	東京臨海病院メンタルクリニック医長

監訳分担

四宮滋子

田宮 聡 [児童精神医学]

20.1 序文と概説

最も一般的に使用されている薬物は何千年もの間、人類の存在の一部であった。例えば、アヘンは少なくとも3000年前から医療行為の目的で使用されており、大麻(マリファナ)は古代からの漢方薬では医薬品であったことが発見されており、聖書の中では、たびたびワインについて触れられており、西側半球の先住民族はタバコを吸いココアの葉を噛んでいた。新規の薬物が発見され、新規の投与方法が開発され、それらの使用に関連した新規の問題が出現してきた。物質使用障害は複雑な精神科関連疾患であり、他の精神疾患と同様に生物学的要因と環境要因が重要な病因になっている。

この章では、11種類の薬理作用物質、すなわちアルコール、アンフェタミンもしくはその類縁の作用物質、カフェイン、カンナビノイド、コカイン、幻覚剤、吸入薬、ニコチン、オピオイド、フェンシクリジン(PCP)とその類似物質、そして鎮静薬・睡眠薬・抗不安薬を含む群の物質に関連した臨床症状を述べ、それらの依存と乱用について紹介する。最後の12番目のカテゴリーには、ア、ボリック(蛋白同化)ステロイドや亜酸化窒素といった11種の中に分類されなかったさまざまな物質が含まれている。

専門用語

薬物乱用について言及するための多くの用語が、長年にわたり使用されてきた。例えば、依存(dependence)と言う用語があり、物質使用障害を議論する際に2つのうちの1つの意味で使用されている。すなわち、行動的依存では、薬物探索行動や病的な使用パターンに関連した証拠が重視されており、一方、身体的依存は複数回の物質使用による身体的(生理学的)効果に注目している。習慣性とも言われる心理的依存は、精神不安を回避するための持続的もしくは断続的な渴望(すなわち、強烈な欲求)が特徴である。行動的、身体的および心理的依存は物質使用障害の特徴である。

依存に関連する用語として、嗜癮(addiction)と常用者

(addict)がある。常用者という用語は、医学的な障害としての物質乱用の概念を無視し、偏見に満ちた暗示的意味で使われている。嗜癮も、テレビへの嗜癮、金銭への嗜癮などのように一般的に平凡な言葉として用いられているが、この用語はいまだ有用性がある。物質嗜癮であろうと賭博、性行動、窃盗、または食事への嗜癮であろうと、すべての嗜癮には、共通した神経化学的および神経解剖学的基盤が存在している。これらのさまざまな嗜癮は、腹側被蓋野、青斑核、側坐核などの脳の特異的な報酬領域(reward area)の活動に同じ影響を与えている可能性がある。

他の用語

共依存 共嗜癮(coaddiction)、より一般的には共依存症(codependency)あるいは共依存(codependence)という用語は、家族の物質使用や嗜癮に多大な影響を受けている他の家族員の行動パターンを表すために使用される。この用語はさまざまな状況で使用されており、共依存の明確な診断基準は確立されていない。

イネイブリング イネイブリング(許容[enabling]; 訳注:結果として依存者を支えてしまう、共依存者の行動様式)は、大方の見解が一致している共依存あるいは共嗜癮の第1の特徴である。時に、家族員はイネイブリングという行動をほとんどもしくは全く制御できないと感じている。そのような家族を保護し支援することへの社会的圧力や病的な相互依存もしくは両者によって、イネイブリングの行動の修正には、しばしば抵抗が起こる。病気としての嗜癮の概念を受け入れようとしないことも、共依存の特徴である。家族は、物質使用が病気ではなく本人の意思で故意に(実際、悪意はないとしても)行われているという考えのもとに行動し続け、使用者は家族のことよりもアルコールや薬物に常に注意を向けている。このことによって怒り、拒絶、失敗の感情が家族にもたらされる。これらの感情に加えて、薬物について制御不能であることを否定し薬物使用と無関係なことへ焦点をそらすとする嗜癮者自身が、自分の薬物使用の責任を他の家族員に取らせようとし、その家族員がそれをいとわないため、家族が罪悪感をもったり、抑うつ的になることがある。

否認 物質使用者の家族は、本人と同様に、明らかにさ

表 20.1-1 物質関連障害で使用される用語

依存(dependence)	身体依存を伴うもしくは伴わない、薬物や化学物質の反復的使用。身体依存とは、反復的に投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。
乱用(abuse)	通常は自己投与による、社会的もしくは医学的に適切な使用から逸脱した方法による薬物使用。
不正使用(misuse)	不適切な使用のために医師から処方された薬物を使用することで、乱用と類似。
嗜癮(addiction)	物質使用を繰り返し、使用量が増加し、使用できない状態になると重篤な症状を呈し使用に対する抑えがたい衝動が高まり、身体的・精神的悪化に至ること。
中毒(intoxication)	精神状態(記憶、見当識、情動、判断、および行動・社会的もしくは職業的機能)に1つ以上の影響を与える特殊な物質(例えばアルコール)によって引き起こされた可逆的な症候群。
離脱(withdrawal)	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群。離脱症候群(abstinence syndrome)もしくは中断症候群(discontinuation syndrome)とも呼ばれる。
耐性(tolerance)	反復使用するうちに薬物の効果が減弱する現象や、その結果以前と同等の効果をj得るために使用量が増える現象。行動的耐性は薬物の効果に関らず個人の遂行能力を反映する。
交叉耐性(cross-tolerance)	同じような生理的および心理的效果を生み出す薬物ともう1つの代替の薬物の効果をいう(例えばジアゼパムとバルビツール)。交叉依存としても知られている。
神経適応(neuroadaptation)	薬物の反復投与の結果起こる体内の神経化学的もしくは神経生理学的な変化。神経適応は耐性という現象として説明される。薬物動態学的適応は、体内の代謝機構の適応を示し、細胞性もしくは薬物動態的適応は、使用物質の高い血中濃度にもかかわらず機能する神経系の能力を指す。
共依存(codependence)	薬物乱用者の行動に影響を与える、または与えられる家族員を意味する用語。(例えば、薬物を直接提供する、もしくは購入する現金を提供するような乱用者の嗜癮行動を助長するような人を表すイネイブラー(enabler)という用語にも関連する。また、家族が嗜癮を身体的・精神医学的疾患として受容することの回避することや、物質を乱用していることを否認することもイネイブリングに含まれる。

さまざまな問題の原因になっている物質使用が、あたかも本質的な問題ではないかのようにふるまうことがよくある。つまり彼らは懸命に否認している。明確な事実を受け入れない理由はさまざまである。本人に薬物やアルコールの問題があるとすればその責任は家族にあると家族自身が感じるため、時に否認は家族の自己防衛となる。

嗜癮者自身と同様、共依存の家族も外部からの介入が必要であるという考えを受け入れようとせず、そして失敗を繰り返しているにもかかわらず、薬物使用の制御に対してより強い意思の力とより多大な努力があれば平穏な生活が取り戻せると信じ続けている。さらなる努力をしても薬物使用の制御ができなかった場合、その失敗は嗜癮者や病気の進行が原因なのではなく、家族自身が原因であるとみなしてしまいがちであり、失敗とともに、怒り、低い自己評価、抑うつ感をもつようになる。物質使用障害に関連する重要な用語を表 20.1-1 に示した。

疫学

米国国立薬物乱用研究所(National Institute of Drug Abuse: NIDA)や薬物使用と保健に関する全米調査(National Survey of Drug Use and Health: NSDUH)などの他の機関は、米国内における違法薬物使用について定期的な調査を実施している。2012年の時点で、12歳以上の2200万人(全米人口の約10%)が何らかの物質関連障害に罹患していると概算されている。このうち、約1500万人がアルコール依存、もしくは乱用と分類される

(図 20.1-1)。

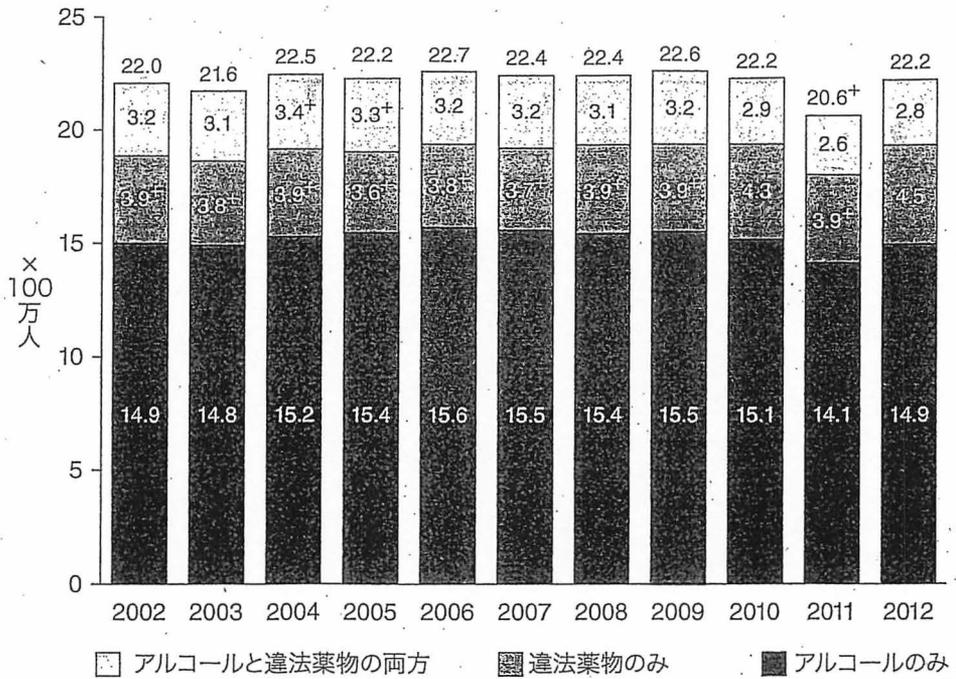
図 20.1-2 に、さまざまな薬物を使用したと報告した回答者の調査データを示した。2012年には、66万9000人にヘロイン依存もしくは乱用があり、1.7%(430万人)に大麻の乱用、0.4%(100万人)にコカインの乱用があり、200万人が鎮痛薬依存もしくは乱用の状態にあった。

使用開始年齢に関しては、より若い年齢(14歳以下)で物質使用を開始した者はそれ以上の年齢で開始した者よりもより依存しやすい傾向があった。これはすべての物質乱用に当てはまるが、特にアルコールで顕著だった。14歳以下で飲酒を始めた21歳以上の成人では、15%がアルコール依存症に分類された一方で、21歳以上で始めた者ではわずか3%だった。

乱用の割合も年齢によって異なる(表 20.1-2)。2012年には、12~17歳の若年者(6%)や26歳以上の成人(7%)と比較して、18~25歳の若年成人が最も依存もしくは乱用の割合が高かった(19%)。21歳以降では、一般的に年齢に応じて低下する。65歳になると、約1%の人しか過去一年間に違法薬物を使用しておらず、年齢が嗜癮を“燃え尽きさせる”という臨床的観察から得られた知見を支持している。

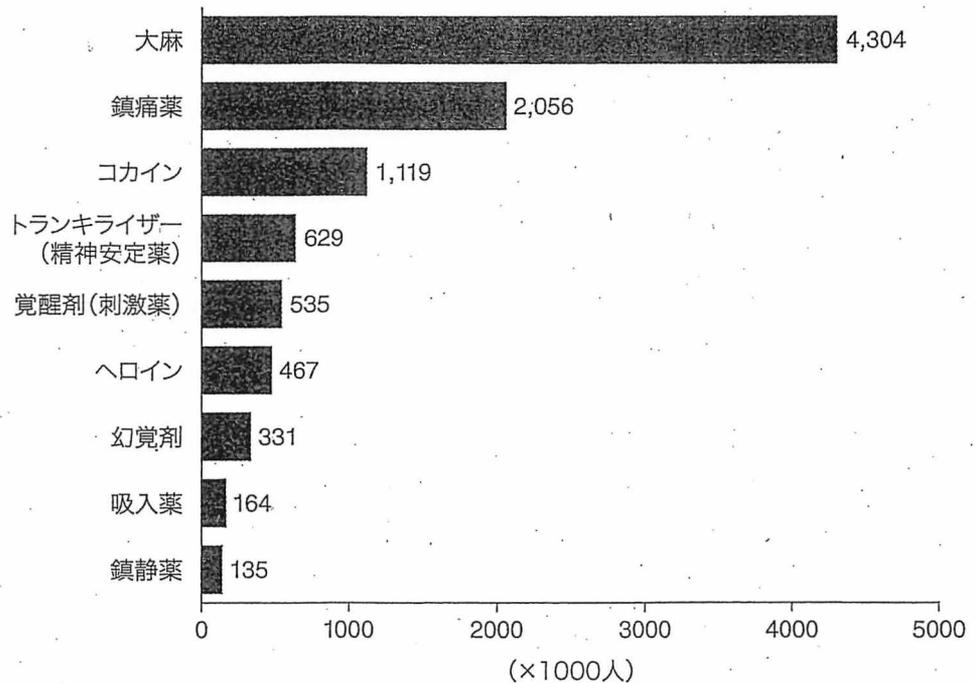
表 20.1-3 は違法薬物の使用者の人口統計学的特性のデータを要約している。薬物使用は女性よりも男性の方が多く、米国先住民もしくはアラスカ先住民で生涯有病率が最も高く、黒人もしくはアフリカ系米国人より白人の方が有病率が高く、大学へ行かなかった人々よりも大学以上の学歴の人々で物質使用が多く、パートタイムま

図 20.1-1 2002 年から 2012 年における 12 歳以上の過去 1 年間における物質依存もしくは乱用。(Substance Abuse and Mental Health Services Administration, *Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13-4795. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2013 から転載)



■ アルコールのみ ■ 違法薬物のみ ■ アルコールと違法薬物の両方
⁺この推定値と 2012 年値の差は 5%水準で統計学的に有意である。注意：四捨五入のため積み重ねグラフの総数は全体の総数を加えたものにならない。

図 20.1-2 12 歳以上人口における過去 1 年間の特定の違法薬物の依存と乱用：2010 年。(Substance Abuse and Mental Health Services Administration, *Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13-4795. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2013 から転載)



たはフルタイムの仕事をしている人より失業者の方が使用率が高い。

米国内での地域によっても物質依存もしくは乱用の割合は異なる。2010 年に、北東部(8%)や南部(8%)と比較して、西部(9%)と中西部(9%)はやや割合が高い。小都市圏と大都市圏は同程度の割合(両方とも 9%)で、完全な農村部では最も低かった(7%)。刑務所から仮釈放もしくは保護観察下の人々も割合が高い(34%と 9%)。薬物もしくはアルコールの影響下で運転を行う人の数は減少している。アルコールの影響下での運転は 2002 年の 14%から 2010 年には 11%に減少しており、同期間の薬

物の影響下での運転は 5%から 4%に減少している。米国における薬物使用とその動向の包括的調査は www.samhsa.gov から入手可能である。

病 因

物質使用障害のモデルは、複数の相互作用因子が薬物使用行動に影響を与え、判断能力の喪失に至った結果、ある薬物の使用に至るといえるものである。薬物の作用はその過程において非常に大きい、ある薬物に依存するようになるすべての人がその薬物の効果を同じように経



表 20.1-2 2011年と2012年における生涯、過去1年、過去1か月における違法薬物使用の年齢別一覧

年齢 カテゴリー	期間					
	生涯		過去1年間		過去1か月	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
合計	47.0	48.0	14.9 ^b	16.0	8.7	9.2
12	9.2	8.1	5.3	5.0	2.7	2.5
13	14.0	12.9	8.7	8.8	3.9	4.6
14	20.1	19.1	14.5	13.3	6.8	6.8
15	29.4	27.1	22.9 ^b	19.3	11.7 ^a	9.5
16	36.3	34.8	28.3	27.5	15.9	14.7
17	41.8	42.1	32.1	32.4	18.6	18.4
18	47.2	49.3	36.7	38.4	22.4	22.5
19	52.1	52.2	39.0	38.2	23.7	24.3
20	58.3	58.3	40.6	42.4	25.2	25.0
21	56.6	58.8	35.0	37.7	21.5	21.4
22	60.3	60.9	36.4	37.6	21.2	22.6
23	60.5	61.0	33.6	32.2	20.8	18.1
24	60.2	61.3	30.1	32.8	17.7	19.2
25	62.0	61.2	28.8	30.2	18.2	17.1
26~29	59.0	61.7	23.5	26.4	14.9	14.6
30~34	60.0	60.0	19.6	21.5	11.1 ^a	13.2
35~39	54.5	55.5	14.6	15.7	8.2	8.8
40~44	55.4	54.5	11.7	13.8	6.4	7.3
45~49	57.3	59.0	11.2 ^a	13.4	6.7	7.7
50~54	61.9	60.7	10.9	12.1	6.7	7.2
55~59	56.0	56.8	9.5	10.8	6.0	6.6
60~64	41.9 ^a	47.6	5.9	6.0	2.7	3.6
65歳以上	16.5 ^a	19.3	1.6	2.3	1.0	1.3

注意：違法薬物には大麻(マリファナ/ハシシ)、コカイン(クラックを含む)、ヘロイン、幻覚剤、吸入剤、もしくは処方された向精神薬の医療用以外の使用を含んでいる。向精神薬のデータにはメタンフェタミンの質問が含まれているが、2005年と2006年に新しく追加されたメタンフェタミンの項目は含まれていない。

^a2012年の推定値と比較して5%水準で統計学的に有意差がある。

^b2012年の推定値と比較して1%水準で統計学的に有意差がある。

SAMHSA, Center for Behavioral Health Statistics and Quality, National Survey on Drug Use and Health, 2011 and 2012 から転載。

験したり、同じような要因により動機づけされているわけではない。さらに、また別の要因が過程の異なる段階で多かれ少なかれ重要になりうると仮定されている。したがって、薬物の入手しやすさ、社会的受容性、そして仲間からの圧力が薬物の初回使用の主要な要因となるが、おそらくその個人の性格傾向や生物学的特徴のような他の要因も薬物の効果をどのように知覚し、繰り返し使用することによって中枢神経系(CNS)がどのように変化するかという点で重要である。さらに、薬物による特定の作用を含めた他の要因も薬物使用が薬物依存に進展していくかどうかの主要な決定因子であるが、その薬物が(1)有害作用を引き起こしたり、あるいは(2)依存



表 20.1-3 2011年と2012年における生涯、過去1年、過去1か月における18歳以上の違法薬物使用者の人口統計学的特徴

人口統計学的 特徴	期間					
	生涯		過去1年間		過去1か月	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
合計	56.9	57.8	35.2	36.3	21.4	21.3
性別						
男性	60.4	61.1	40.0	40.5	25.6	25.4
女性	53.5	54.4	30.4	32.1	17.2	17.3
ヒスパニック系や人種						
非ヒスパニック もしくはラテ ン系	58.5	59.1	36.3 ^a	37.9	22.1	22.5
白人	61.4	61.7	37.9	38.8	23.0	22.6
黒人もしくはア フリカ系米国 人	53.6	55.4	34.9	38.0	22.1	24.9
米国先住民もし くはアラスカ 先住民	72.6	70.2	44.0	*	22.2	18.0
ハワイ先住民も しくは他の太 平洋諸島の民 族	*	*	*	*	*	*
アジア系	37.9	36.5	22.5	22.0	12.7	11.1
2つ以上の人種	61.5	67.0	37.2 ^a	46.1	22.0 ^a	31.0
ヒスパニックも しくはラテン 系	50.8	52.7	30.9	30.3	18.9	17.0
教育歴						
高校以下	56.0	57.8	36.4	38.9	23.5	25.0
高校卒業	56.4	55.8	35.1	35.2	22.2	22.1
大学	58.4	59.7	37.5	37.9	22.4	21.6
大学卒業	55.9	57.6	28.2 ^a	32.1	14.7	15.0
現在の仕事						
フルタイム	60.0	60.6	33.0	34.5	19.6	20.4
パートタイム	58.1	58.8	38.1	39.1	23.1	22.9
失業	60.5	62.9	42.8	45.1	28.3	28.6
その他 ¹	48.8	48.7	30.8	31.3	18.4	17.2

*正確さが乏しい；報告された推定値がない。

注意：違法薬物には大麻(マリファナ/ハシシ)、コカイン(クラックを含む)、ヘロイン、幻覚剤、吸入剤、もしくは処方された向精神薬の医療用以外の使用を含んでいる。向精神薬のデータにはメタンフェタミンの質問が含まれているが、2005年と2006年に新しく追加されたメタンフェタミンの項目は含まれていない。

^a2012年の推定値と比較して5%水準で統計学的に有意差がある。

^b2012年の推定値と比較して1%水準で統計学的に有意差がある。

¹他の雇用形態には退職者、能力障害者、主婦、学生、その他、労働人口に含まれない人が含まれている。

SAMHSA, Office of Applied Studies, National Survey on Drug Use and Health, 2011 and 2012 から許可を得て転載。

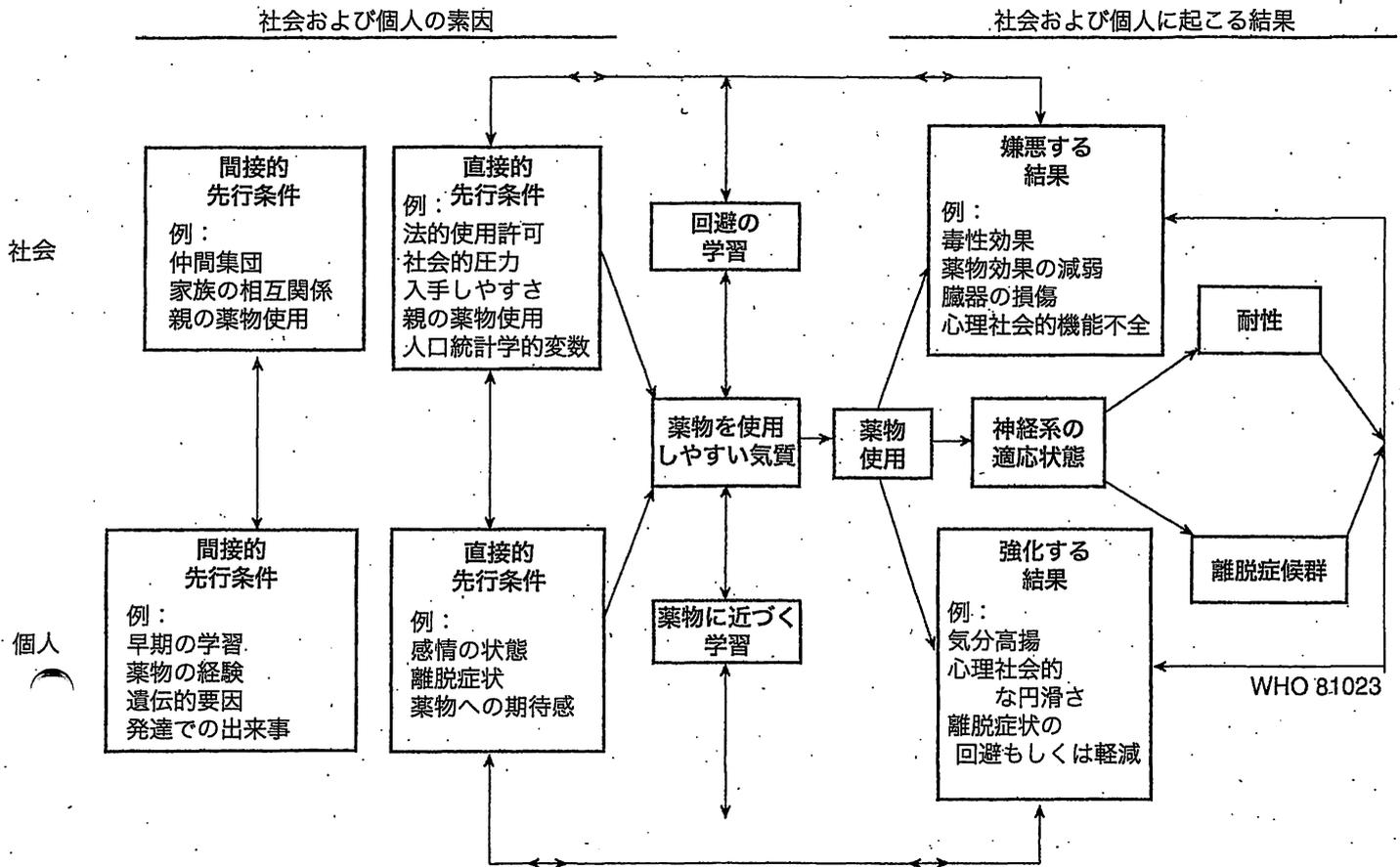


図 20.1-3 世界保健機関(WHO)による薬物使用と依存の図式モデル。(Edwards G, Arif A, Hodgson R. Nomenclature and classification of drug-and alcohol-related problems. A WHO memorandum. Bull WHO. 1981; 59 : 225 から許可を得て転載)

から回復しやすさに重要な影響を与えるさらに別の要因もある。

自発的な薬物使用が強迫的な使用に変化していくことは、薬物使用者の脳の構造や神経化学における変化のプロセスであるために、嗜癖は「脳の病気」と考えられてきた。今ではそのような変化が脳の関連領域で実際に生じていることを示す根拠が十分に示されている。たまたまだ不確かではっきりしない疑問は、これらの変化が薬物使用行動を説明するのに必要かつ十分であるかどうかということである。多くの者はこの質問にイエスとは答えないであろう。つまり、正の強化子や嫌悪事態に反応して薬物使用行動を調節する個人の能力によるところがあるなど、嗜癖の性質はより複雑であり、複数の要因の相互作用を理解する必要があるのである。

図 20.1-3 はいかに多くの要因が薬物依存への進展に関与しているかを表している。中心的な要素は、薬物使用行動そのものである。薬物を使用する決定は、その時の社会的・心理的な状況によってだけでなく、遠い過去の生活史によっても影響される。薬物使用はその結果が報酬となるか嫌悪となるかという一連の結果をもたらす。その後学習の過程を通して、薬物使用行動が繰り返されるかどうかが多かれ少なかれ決まってくる。いくつかの薬物では、耐性、身体依存、そして感作(図では示されていないが)と関連する生物学的な変化も進展していく。その後、徐々に耐性がつき、薬物の副作用がいくら

か軽減し、より多い量を使用するようになり、身体依存の形成が加速していくのである。一定の閾値を超えると、離脱症状が出現することをおそれるようになり、薬物を繰り返して使用する動機が形成されていく。また、動機づけシステムの感作は薬物関連刺激の顕在性を高める可能性がある。

精神力動的要因

物質乱用に関する精神力動理論の領域は、過去 100 年間のさまざまな理論の影響を受けている。古典的理論では、物質乱用は自慰行為と同等のものであり(例えば、初回使用時の体験を長く続く性的オルガズムに似ていると言うヘロイン使用者がいる)、不安衝動に対する防衛や口唇期への退行の表現(すなわち、依存)と考えられていた。最近の精神力動的な系統的記述は、物質使用は自我機能の障害(例えば、現実を適切に処理することができない)が影響しているとしている。また、自己治療的な形として、アルコールはパニックを制御する、ヘロインは怒りを鎮める、そして、アンフェタミンは抑うつ気分をもち上げるために使用されることがある。常用者は時に失感情症(alexithymia)と呼ばれる内的な情動状態を認識することが非常に困難な状態になる(すなわち、自分の感情を述べるための言葉を見つけることができない)。学習と条件付け 機会的であろうが、強迫的であろうが、薬物使用はその使用に伴う結果により維持される行動で

あるとみなされる。薬物は痛み、不安、そして抑うつなどの有害または嫌悪すべき状態を解消することにより、そのような状態における使用を強化しうる。ある種の社会的状況では、その薬理作用とは別に、薬物使用により特別な信望や友人からの承認を得ることで、薬物使用は強化される。また、薬物使用はラッシュ(薬物に誘発された多幸感)の結果としても、混乱した感情の軽減としても、離脱症状の緩和としても、またはこれらの効果の任意の組み合わせによっても、急速な正の強化を呼び起こす。さらに、薬物によっては神経系を感作して、強化効果を得ることがある。その結果、物質使用に関連する道具(針、ボトル、タバコの箱)や行動は、その物質が使用できる状況であると伝える合図とともに2次的な強化因子になる。つまり、それらが存在する状況においては、渴望やその効果を得たいという欲望は増強する。

薬物使用者は、扁桃体と前部帯状回を含む大脳辺縁系の活動性を増加させる薬物関連刺激に反応する。薬物に関連する大脳辺縁系の活性化はコカインやオピオイド、そして、たばこ(ニコチン)などを含むさまざまな物質で証明されている。興味深いことに、コカイン使用者がコカイン関連刺激で活性化される脳領域は、健常者やコカイン使用者が性的刺激によって活性化される部位と同じなのである。

薬物使用のオペラント強化や薬物探索行動に加えて、他の学習メカニズムも間違いなく依存や再発に影響を及ぼしているであろう。オピオイドやアルコールでみられる離脱症状は、環境的または内部感覚受容的な刺激によって(パロフまたは古典的な意味で)条件付けできる。常用者は、オピオイド、ニコチン、そしてアルコールなどからの離脱後、長期的に物質使用またはその離脱に以前関連していた環境的な刺激にさらされると、条件付けられた離脱や条件付けられた渴望、またはその両方を経験する可能性がある。ただし、渴望感の増強は必ずしも離脱症状を伴わない。最も強烈な渴望は、他の誰かがヘロインを使用していたり、タバコに火をつけようとしていたり、友人に薬物を分けてもらっている状況を目撃することなどのように、物質が使用できる状況によって誘発される。これらの学習や条件付けという現象は、以前から存在するあらゆる精神病理に重畳しうるが、既存の障害は非常に強化された薬物探索行動の進展にとって必要とされるわけではない。

遺伝要因

双生児、養子、そして、同胞研究から、アルコール乱用の原因は遺伝要因と関連するという強力な証拠が示されている。他の物質乱用もしくは物質依存の発症に遺伝要因が関係しているという報告がいくつかあるがそれほど決定的なものではない。近年の研究者は、物質乱用または物質依存の研究に制限酵素断片長多型(restriction fragment length polymorphism : RFLP)を利用し、ドパミン産生に影響を与える遺伝子との関連を推定してい

る。

神経化学的要因

受容体と受容体系 多くの研究者により、アルコールを除くほとんどの物質乱用に関与する特定の神経伝達物質またはその受容体が確認されている。研究者によってはそのような仮説にもとづいて研究を進めている。例えば、オピオイドはオピオイド受容体に作用する。したがって、内因性オピオイド活性が非常に低い(例えば、エンドルフィン濃度が低い)人や、内因性オピオイド拮抗物質の活性が非常に高い人は、オピオイド依存を引き起こすリスクが高い。正常な脳内受容体機能や神経伝達物質濃度を有する人においてさえ、特定の物質の長期乱用は結果的にいつか脳の受容体を変化させ、脳はその恒常性を維持するために外因性の物質を必要とするようになってしまう。このような脳の受容体変化の過程が中枢神経系における耐性を形成する機構である可能性がある。しかし、神経伝達物質の遊離の調節や神経伝達物質と結合する受容体の機能を証明することは困難であることが判明している。そのため、最近の研究ではセカンドメッセンジャー系や遺伝子調節における物質の作用に焦点が当てられている。

神経伝達物質とその経路

物質乱用と物質依存の進展に関与していると考えられている代表的な神経伝達物質は、オピオイド、カテコールアミン(特に、ドパミン)、そして γ アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid : GABA)作動系である。殊に重要なのは、大脳皮質や辺縁系領域、特に側坐核へ投射している腹側被蓋野におけるドパミン作動性ニューロンである。この経路は報酬系に関わっており、アンフェタミンやコカインなどの物質における作用の主要な調節因子と考えられている。アドレナリン作動性ニューロン群の中核である青斑核は、オピオイドやオピオイドの作用の調節に関連するとされている。これらの経路は総称して脳-報酬系と呼ばれている。

併存疾患

併存疾患(comorbidity)とは、1人の患者に同時に2つあるいはそれ以上の精神疾患が診断されることを指す。アルコール、コカイン、そして、オピオイドの依存に対する治療を求める人々には、精神疾患の併存が高い頻度で認められ、ある研究では約半数の者で精神疾患が併存していたと報告されている。ただし、精神疾患が併存するオピオイド、コカイン、そしてアルコール乱用者は治療を求める傾向が強いが、治療を求めない人が必ずしも精神疾患の併存がないとはいえないので注意が必要である。そのような人には、物質使用が生活にもたらしている問題について否認するように強いる社会的背景がある可能性がある。2つの大規模な疫学調査によると、人口

の代表的サンプルの中においてでさえ、たばこを除くアルコール・薬物の乱用と依存の診断基準を満たす人は、他の精神疾患の診断基準も満たす可能性はるかに高いと報告されている。

さまざまな研究により、物質乱用あるいは物質依存患者の35~60%が反社会性パーソナリティ障害の診断基準を満たすことが示されている。若年で発症するという条件を除き、反社会性パーソナリティ障害のすべての診断基準を満たす者を含めれば、その割合はさらに高くなるであろう。すなわち、反社会性パーソナリティ障害の症状出現が物質使用以前であっても、物質使用中に発症した場合であっても、いずれにしても物質乱用あるいは物質依存と診断をされた患者は、高い割合で反社会的な行動様式をとることが多い。反社会性パーソナリティ障害のみの患者よりも、反社会性パーソナリティ障害を併存している物質乱用あるいは物質依存患者の方が、より違法物質を使用し、より重い精神病理があり、自分の生活への満足感がなく、より衝動的になったり、孤立したり、抑うつ的になったりする。

うつ病と自殺 物質乱用あるいは物質依存の患者における抑うつ症状の出現は珍しいことではない。オピオイドの乱用もしくは依存をもつ者の約3分の1から2分の1、またはアルコール乱用もしくは依存をもつ者の約40%が、人生のある時期においてうつ病の診断基準を満たす。物質使用は、突発的な自殺を引き起こす大きな要因でもある。物質乱用者は一般人口より約20倍も自殺死亡率が高く、アルコール乱用あるいは依存者の約15%に自殺企図が認められるとの報告もある。アルコール使用障害に伴う自殺の頻度はうつ病の患者の自殺に次いで高い。

診断分類

精神障害の診断・統計マニュアル第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition: DSM-5)の中には(1)物質使用障害、(2)物質中毒、(3)物質離脱、そして(4)物質誘発性障害の4つの診断カテゴリーがある。

物質使用障害

物質使用障害は物質を長期的に使用した結果引き起こされる特定の物質乱用(例えば、アルコール使用障害、オピオイド使用障害)に適用される診断用語である。以下の点がこの診断にあたって必要とされる。これらの診断基準はすべての乱用物質に共通して適用される。

A. 物質の不適切な使用様式が、臨床的に重大な障害や苦痛を引き起こしており、以下のうち2つ(またはそれ以上)が、12か月以内に起こる。

1. 物質の反復的な使用の結果、職場、学校、または家庭における重要な役割の責任を果たすことができなくなる(例えば、物質使用により、欠勤を繰り返したり、

返したり、仕事の遂行能力が低下することや、学校を休んだり、遅刻したり、早退したりすること、そして、育児あるいは家事を放棄する)。

2. 身体的に危険な状況においても物質使用を繰り返す(例えば、物質使用による影響がある状態で自動車の運転や機械の操作を行う)。
3. 物質の作用により、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、その使用を続ける(例えば、中毒症状の結果について配偶者と口論になる)。
4. 耐性、以下のいずれかによって定義される。
 - (a) 中毒または期待する効果に達するために、著しく増大した量の物質が必要となる。
 - (b) 同じ量の物質の持続的な使用により、効果が著しく減弱している。
5. 離脱、以下のいずれかによって明らかとなるもの。
 - (a) その物質に特徴的な離脱症状がある。
 - (b) 離脱症状を軽減、または回避するために、同じ物質(または密接に関連した物質)を使用する。
6. 物質を意図していたよりもしばしば多量に、あるいは長期間にわたって使用する。
7. 物質の使用を減量または、制限することに対する、持続的な欲求または努力の不成功がある。
8. 物質を入手するための活動、その使用、またはその作用から回復するのに多くの時間が費やされる。
9. 物質使用のために、重要な社会的、職業的、または娯楽的活動を放棄、または縮小している。
10. 物質使用により、身体的または精神的な問題が持続的、または反復的に起こり、悪化しているらしいと知っているにもかかわらず、物質使用を続ける。
11. 物質使用への渴望、強い欲求、または衝動が認められる。

物質中毒

物質中毒は最近の物質の注射または曝露の結果起こる特異的な徴候と症状を特徴とする症候群(例えば、アルコール中毒なのか単なる酩酊なのか)を記載するための診断用語である。物質中毒の一般的な説明には以下の点が含まれる。

- ▶ 最近物質を注射(またはそれに曝露)したことによる、可逆的な物質特異的な症候群の出現。
注意: 異なる物質が類似した、または同様な症候群を呈することもある。
- ▶ 中枢神経系に対する使用物質の作用に起因し、物質の使用時、あるいは使用後まもなく出現する臨床的に重大な不適応の行動あるいは心理学的変化(例えば、好争性、気分の不安定性、認知機能や判断能力の低下、社会的あるいは職業的機能の低下)。
- ▶ これらの症状は他の医学的疾患に起因しておらず、他

の精神疾患ではうまく説明されない。

物質離脱

物質離脱は、例えばオピオイド離脱のように、ある物質を一定期間多量に摂取し続けた後に、突然その使用を中断した結果起こる特異的な症候群を記載する診断用語である。物質離脱を診断するにあたり、以下の診断基準を満たす必要がある。

- ▶ 多量の長期にわたる物質使用の中断(あるいは減量)に起因する物質特異的な症候群の出現。
- ▶ 物質特異的な症候群は、臨床的に重大な苦痛、あるいは社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の損傷を引き起こす。
- ▶ これらの症状は他の医学的疾患によるものではなく、また他の精神疾患ではうまく説明されない。

この後の節で述べられる各物質についての議論は、DSM-5から引用した上記の一覧を参照してほしい。臨床医は前述の診断基準に用いている「物質」という単語の代わりに、使用した、または中毒や離脱を引き起こした物質名を当てはめてほしい。

治療とリハビリテーション

物質関連問題をもつようになった人の中には、正式な治療を行わなくても、特に加齢によって、回復する例もある。ニコチン嗜癮のような、それほど重篤でない障害をもつ人には、短期的介入が、より集中的な治療と同程度の効果を示すことが多い。なぜならば、このような短期的介入は環境を変えたり薬物によって生じた脳の変化を改善したり、新しい技術を提供するわけではなく、薬物使用行動に最も強い影響を与えていると考えられる患者自身の動機(認知)に変化をもたらすような働きかけを行うからである。この介入法に反応がないか、依存がより重症である患者のための他のさまざまな有効な介入法について、以下に説明する。

特別な手法や技術(例えば、個人精神療法、家族療法、集団療法、再発予防、薬物療法など)および治療計画のもっている特徴を理解しておくことは有益である。ほとんどの治療プログラムにおいては、さまざまな特別な手法を用いるとともに、専門教育を受けた者だけではなく、特別や技術をもっている者や自身の物質関連問題から回復した経験をもつ者など専門職ではない人たちも深く関与している。最高の治療プログラムとは、個々の患者に対して慎重な評価を十分に行い、その必要性に合った特別な手法と訓練を組み合わせたものである。

治療に使われる特別な手法にも、さまざまな手法を併用する治療プログラムにも、一般的に受け入れられている分類システムはない。アルコール、たばこ、コカインのような単一物質の治療のように範囲が限定されている場合でさえ、治療の手法と治療プログラムに標準化され

た用語がないことは問題である。注意深く覧視する調査研究を除いて、特定の治療手法(例えば、個人精神療法、集団療法、メサドン維持療法)の定義であっても非常にあいまいなため、それがどのような方法であるのかを理解することは通常難しい。そのような現状があるにもかかわらず、記述的な目的のために、1つかそれ以上の際だった特徴に基づいて治療プログラムを大まかに分類することはよく行われている。それは治療プログラムの目的を単に急性期における離脱症状の治療や最近使用した薬物の影響に対する治療(解毒)に置くのか、もしくは長期的な行動修正に焦点を合わせるのかということである。長期的な治療としては、広範な薬物療法、個人精神療法やアルコール症者匿名会(Alcoholics Anonymous: AA)などの12段階に基づく治療、そして、治療共同体への参加をどの程度まで治療プログラムに取り入れるのかについて分類される。例えば、最近の政府機関は(1)メサドン維持療法(主に外来患者に対して)、(2)外来断薬治療プログラム、(3)治療共同体、そして、(4)短期入院治療プログラムなどの薬物依存の治療に対して公的な資金援助を行うようになってきている。

治療の選択

すべての介入法がすべての物質使用や依存に適用できるわけではない。違法薬物に対して行われる強制的な介入は、たばこのように合法的に使用できる物質に対しては適用されないこともある。嗜癮行動は突然修正されるものではなく、一連の段階を経て変化していく。この過程を説明するにあたり、5つの変化の段階モデルを以下に紹介する。この段階的な課程は、前熟考期(precontemplation[嗜癮行動について考える以前の段階])、熟考期(contemplation)、準備・決心の段階(preparation)、実行する段階(action)、そして、修正された行動を維持する段階(maintenance)の5段階から構成される。このモデルを参考にすることにより、嗜癮行動を変化させる患者の準備段階を見極めて、その必要性に応じて治療に取り組むことで、患者の治療に対する協力の度合いが増すことが知られている。また、特定の薬物がある特定の物質使用障害に対する介入の重要な手段として使用されることがある。例えば、アルコール依存に対してのジスルフィラム(ノックビン)、ナルトレキソン(ReVia)、アカンプロサート(レグテクト)、ヘロイン嗜癮に対してのメサドン(Dolophine)、酢酸レボメタディル(ORLAAM)、ブプレノルフィン(レペタン)、そして、たばこ依存に対するニコチンパッチやガム、ブプロピオン(Zyban)などである。必ずしもすべての介入法が健康管理の専門家にとって役立つものではないであろう。例えば、薬物使用や依存の経歴をもつ多くの若い犯罪者が、特別な施設(ブートキャンプ)に現在再留置されている。次に、犯罪者に対する(時に、従業員に対する)治療プログラムは頻回な尿検査の抑止効果にほぼ全面的に依存している状況である。そして、3つ目の群として、特定の宗教で改

宗や再教育を受けている場合もある。喫煙や問題を伴う飲酒に対する短期的介入の有用性を示す研究が多く認められているのに対して、違法薬物の依存を治療するための短期的介入についての研究はほとんどない。

一般に、違法なオピオイドの重篤な依存患者に対する短期的介入(入院の有無にかかわらず2~3週間の解毒も含む)の2~3か月後の効果は限定的である。コカインやヘロインの依存患者において、違法薬物使用、反社会的行動、そして、精神医学的困難が大幅に減じるようにするには、少なくとも3か月間の継続した支持的な治療が望ましい。そのような治療の時間的効果は、居住用の治療共同体から一時的なメサドン維持療法の間で大きく異なった様相を示す。数日から数週間の治療で結果の出る患者もいるが、違法薬物を使用する者においてかなりの比率にあたる者が十分な結果が出る前に治療から脱落してしまう。

治療予後が異なる要因としては、治療導入時の患者の特徴、偶然の出来事、治療を受ける状況などの差異が考えられる。しかし、同じような論理的な治療原則に基づいていても、似たような治療技法を用いたプログラムであっても、治療効果が大きく異なることがある。この違いは、提供される治療の範囲と内容の密度を反映していると考えられる。より重篤な精神医学的困難をもつ患者に対して、より包括的な治療サービスを提供することのできる、専門的に訓練された職員がいる計画プログラムにおいては、患者を治療に結びつけ、肯定的な変化をもたらす可能性が高い。すなわち、各カウンセラーと専門家の技能の違いが治療予後を大きく左右するのである。

違法薬物を使用する者への治療プログラムに関するこのような一般化は、違法薬物の過度な使用によって複雑化していないアルコール、たばこ、大麻に関する問題をもつ者のための治療プログラムに適用することはできないであろう。このような場合には、比較的短期の個人精神療法あるいは集団精神療法が、長期にわたる薬物使用の減少をもたらす可能性がある。違法薬物を扱う治療プログラムにおいて治療効果を考える場合、薬物使用行動の減少と同様に、社会的機能、雇用、犯罪行為に対する対策も通常含まれている。

併存疾患の治療

統合失調症や統合失調感情障害のような重篤な精神疾患が基本にあって、同時に薬物依存を併存している患者の治療は臨床医に問題を投げかけ続けている。抗精神病薬による治療と治療共同体における考え方の両方の特徴を併せもつ特別な施設がいくつか設置されたが、多くの場合、専門化された依存症治療機関では、これらの患者の治療に困難を抱えている。一般的に、統合的治療(同じスタッフが精神疾患と嗜癖の両方を扱うことができるもの)は、精神疾患と特定の嗜癖に対する計画を同時平行して行う治療や、嗜癖が精神疾患のどちらかをまず治療してからもう一方の治療を行うような段階的な治療よ

りも、より効果的であるとされている。

治療とその結果

管理型医療システム(訳注;米国における医療サービスの提供を保険者側がコントロールすることにより、効率的に医療サービスを供給するシステム)が公的機関にまで広まったことにより、病院に入院して解毒治療を行うことはかなり減少し、アルコール依存に対する入所リハビリテーションプログラムも事実上なくなった。しかも不幸なことに、管理医療組織は民間でのアルコール依存をもつ患者に有効な短期の外來精神療法を、違法薬物に依存して、最小限度の社会的支援しか受けられない患者に対しても同様に効果的だと考えている傾向がある。この傾向は、短期間に最低限の費用で行う介入をとりあえず提供しているのみであり、よりよい医療が長期間にわたる良好な結果をもたらすというこれまでの研究結果は無視されている。

治療は社会的支出に値する価値がある場合が多い。例えば、反社会的な違法薬物使用者の治療は反社会的行為を減少させ、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)セロコンバージョン(血清交換)率を低下させるといった、治療にかかる費用を埋め合わせるに十分なものである。同様に、刑務所内での治療は出所後の薬物使用や再逮捕にかかる費用を減少させることができる。このような根拠にもかかわらず、公的機関でも民間施設でも、物質依存の治療に対する公的支援をどのように維持するのかについて問題が生じている。このような支援不足は、少なくとも一部には物質依存は医学的障害というよりも、道徳的欠点とみなされ続けていることを示唆している。

参考文献

- Bonder BR. Substance-related disorders. In: Bonder BR. *Psychopathology and Function*. 4th ed. Thorofare, NJ: SLACK Inc.; 2010:103.
- Clark R, Sammaliev M, McGovern MP. Impact of substance disorders on medical expenditures for Medicaid beneficiaries with behavioral health disorders. *Psychiatr Serv*. 2009;60:35.
- Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Turton AJ, Robbins TW, Bullmore ET. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science*. 2012; 335:601.
- Fazel S, Långström N, Hjern A, Grann M, Lichtenstein P. Schizophrenia, substance abuse, and violent crime. *JAMA*. 2009;301(19):2016.
- Frances RJ, Miller SL, Mack AH, eds. *Clinical Textbook of Addictive Disorders*. 3rd ed. New York: The Guildford Press; 2011.
- Harper AD. Substance-related disorders. In: Thornhill J. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:109.
- Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M: DSM-5 criteria for substance use disorders: Recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013;170:834.
- Hoblyn JC, Balt SL, Woodard SA, Brooks JO. Substance use disorders as risk factors for psychiatric hospitalization in bipolar disorder. *Psychiatr Serv*. 2009; 60:55.
- Karoly HC, Harlaar N, Hutchison KE. Substance use disorders: A theory-driven approach to the integration of genetics and neuroimaging. *Annals NY Acad Sci*. 2013;1282:71.
- Krennek M, Maisto SA. Life events and treatment outcomes among individuals with substance use disorders: A narrative review. *Clin Psych Rev*. 2013;33:470.
- Luoma JB, Kohlenberg BS, Hayes SC, Fletcher L. Slow and steady wins the race: A randomized clinical trial of acceptance and commitment therapy targeting shame in substance use disorders. *J Consult Clin Psychol*. 2012;80:43.
- Mojtabai R, Chen LY, Kaufmann CN, Crum RM. Comparing barriers to mental health treatment and substance use disorder treatment among individuals with comorbid major depression and substance use disorders. *J Subst Abuse Treat*. 2014;46(2):268-273.
- Strain EC, Anthony JC. Substance-related disorders: Introduction and overview.

療法, 家族療法, 支持集団(例えば, 麻薬中毒者匿名会), 生活技能訓練は, すべて患者に対して効果的であると立証されている, 生活技能訓練は, 特に生活技能をほとんどもっていない患者において強調されるべきである。家族療法を行うには, 通常は患者が家族といっしょに住んでいる必要がある。

治療共同体

治療共同体とは, 同じ物質乱用の問題をもっている患者から成る住居をさす。薬物中止が原則であり, この共同体に加わるためには, 高い動機づけを示さなければならない。目標は, 物質の中止, 個人的誠実さと責任感と有用な生活技能の獲得, 反社会的態度や犯罪行為の放棄を含め, 生活様式を完全に変化させることである。

治療共同体の職員は以前の薬物依存者であり, この職員がしばしば共同体への参加候補者に動機づけを試す厳しい選別を課す。直面化を利用した自助, 外界および薬物生活に関連のある友人からの分離が強調される。物質依存者の原型共同体はフェニックスハウス(Phoenix House)であり, 治療を受けながら長期間(通常 12~18 か月)にわたり居住する。居住者は治療共同体の中で責任を全うする能力が示されたときのみ, 元の環境へ戻ることが許されている。治療共同体は効果的であるが, 多くの職員と大規模な設備を必要とする。さらに脱落者も多く, 入居したうち 75% の人は 1 か月もたないうちに去ってしまう。

教育と注射針の交換 オピオイド使用障害の本質的治療は離脱の奨励であるが, HIV の感染伝播についての教育も同様に優先的に行わなければならない, 経静脈的, 皮下的経路を利用しているオピオイド依存者は, 安全な性行為について教育されなければならない。無料の注射針交換計画は政治的, 社会的な圧力を強く受けやすいが, 許される所では, オピオイド依存者に利用できるようにすべきである。清潔な注射針を十分手に入れるのがむずかしい場合は危険な注射針の使いまわしがよく行われ, 特に法律的問題, 重篤な物質乱用問題, 精神症状のある人ではそれが多くいくつかの研究によって報告されている。それらの人々は, まさに HIV の感染伝播に関係している可能性が最も高い。

麻薬中毒者匿名会

麻薬中毒者匿名会(Narcotics Anonymous: NA)は薬物禁断のための自助グループで, アルコール症者匿名会(Alcoholics Anonymous: AA)の 12 の原理に準拠している。現在, そのようなグループはほとんどの大都市に存在し, 有用な集団支持を提供できる。12 段階の手順で治療された患者の予後はたいへん良好である, しかし, 12 段階に一貫した匿名性のために, オピオイド依存治療における NA の有効性の評価は困難である。

参考文献

- Barry DT, Beitel M, Cutter CJ, Joshi D, Falcioni J, Schottenfeld RS. Conventional and nonconventional pain treatment utilization among opioid dependent individuals with pain seeking methadone maintenance treatment: A needs assessment study. *J Addict Med*. 2010;4:81.
- Bohnert ASB, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, Blow FC. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA*. 2011;305:1315.
- Comer SD, Sullivan MA, Whittington RA, Vosburg SK, Kowalczyk WJ. Abuse liability of prescription opioids compared to heroin in morphine-maintained heroin abusers. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(5):1179.
- Gros DF, Milanak ME, Brady KT, Back SE. Frequency and severity of comorbid mood and anxiety disorders in prescription opioid dependence. *Am J Addict*. 2013;22(3):261-265.
- Haller DL, Acosta MC. Characteristics of pain patients with opioid-use disorder. *Psychosomatics*. 2010;51:257.
- Howe CQ, Sullivan MD. The missing 'P' in pain management: how the current opioid epidemic highlights the need for psychiatric services in chronic pain care. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(1):99-104.
- Jones HE. Treating opioid use disorders during pregnancy: Historical, current, and future directions. *Substance Abuse*. 2013;34(2):89-91.
- Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, Rosenthal RN, Beebe KL. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence. *JAMA*. 2010;304:1576.
- Marino EN, Rosen KD, Gutierrez A, Eckmann M, Ramamurthy S, Potter JS. Impulsivity but not sensation seeking is associated with opioid analgesic misuse risk in patients with chronic pain. *Addict Beh*. 2013;38(5):2154-2157.
- Martins SS, Keyes KM, Storr CL, Zhu H, Chilcoat HD. Pathways between non-medical opioid use/dependence and psychiatric disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*. 2009;103:16.
- Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, Schechter MT. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med*. 2009;361:777.
- Renner JA, Suzuki J. Opiates and prescription drugs. In: Johnson BA, ed. *Addiction Medicine: Science and Practice*. Vol. 1. New York: Springer, LLC; 2011:463.
- Rich BA, Webster LR. A review of forensic implications of opioid prescribing with examples from malpractice cases involving opioid-related overdose. *Pain Med*. 2011;12:S59.
- Smith HS, Kirsh KL, Passik SD. Chronic opioid therapy issues associated with opioid abuse potential. *J Opioid Manag*. 2009;5:287.
- Strain EC, Lofwall MR, Jaffe JH. Opioid-related disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:1360.
- Unger A, Jung E, Winklbaur B, Fischer G. Gender issues in the pharmacotherapy of opioid-addicted women: Buprenorphine. *J Addict Dis*. 2010;29:217.
- Webster LR, Dasgupta N. Obtaining adequate data to determine causes of opioid-related overdose deaths. *Pain Med*. 2011;12:S86.
- Wu LT, Ringwalt CL, Yang C, Reeve BB, Pan JJ, Blazer DG. Construct and differential item functioning in the assessment of prescription opioid use disorders among American adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:563.

20.8 鎮静薬関連障害, 催眠薬関連障害, または抗不安薬関連障害

本節で議論される薬物は, 抗不安薬, あるいは鎮静・催眠薬と呼ばれるものである。鎮静作用, すなわち心を穏やかにする作用は, 睡眠作用あるいは睡眠導入作用と連続体上にある。これらの薬物には, 精神医学的な適応に加えて, 抗てんかん薬, 筋弛緩薬, 麻酔薬, 麻酔補助薬としても使われる。アルコールとこの区分に含まれるすべての薬物は交差耐性があり, その作用は付加的である。また, これらすべての薬物が身体的依存と精神的依存を形成し, 離脱症状を伴う。

精神医学および嗜癮医学の臨床治療において, この区分に含まれる臨床的に最も重要な薬物はベンゾジアゼピン系薬物である。

物質関連障害に関連してこの区分に含まれる 3 種類の

主要薬物としては、ベンゾジアゼピン系薬物、バルビツレート、バルビタール類似物質がある。それぞれの薬物については、次節で議論する。

ベンゾジアゼピン系薬物

米国で入手可能なベンゾジアゼピン系薬物は多種多様であり、主としてそれらの半減期によって分類されている。ベンゾジアゼピン系薬物の例としては、ジアゼパム(セルシン)、フルラゼパム(ベノジール)、オキサゼパム(Serax)、クロルジアゼポキシド(コントロール)などがある。ベンゾジアゼピン系薬物は、主に抗不安薬、催眠薬、抗けいれん薬、麻酔薬として用いられ、アルコール離脱症状に対しても使われている。米国には1960年代に紹介され、その後は急速に最も多く処方される薬物となった。米国人口の約15%がベンゾジアゼピン系薬物を医師に処方されたことがある。しかし、ベンゾジアゼピン系薬物の依存のリスクを自覚する人が増え、取締りが強化されたため、ベンゾジアゼピン系薬物の処方量は減少してきている。ベンゾジアゼピン系薬物はすべて米国麻薬取締局(Drug Enforcement Agency: DEA)によりスケジュールIV(訳注:軽度だが依存性あり)に指定される管理物質として分類されている。

米国では入手できないが、メキシコ、南アメリカ、ヨーロッパでは使用されているベンゾジアゼピン系薬物のフルニトラゼパム(ロヒプノール)は、乱用薬物の1つになっている。アルコールとの併用で乱交行為やレイプとの関連が指摘されている。

米国内にフルニトラゼパムをもち込むことは法律違反である。米国では悪用されたが、フルニトラゼパムは数多くの国々で標準的な抗不安薬として用いられている。

ゾルピデム(マイスリー)、ザレプロン(Sonata)、エスクロン(ルネスタ)などの「Zドラッグ」と呼ばれる非ベンゾジアゼピン系鎮静薬は、ベンゾジアゼピン系薬物に類似した臨床効果を現し、同様に不正使用と薬物乱用にさらされやすい。

バルビツレート

ベンゾジアゼピン系薬物が紹介される以前には、バルビツレートが頻繁に処方されていた。しかし、バルビツレートは乱用される可能性が高いため、今日では使用されることはほとんどない。セコバルビタール(アイオナール; “reds”, “red devils”, “seggies”, “downers”として有名)、ペントバルビタール(ラボナ; “yellow jackets”, “yellows”, “nembies”として知られている)、そしてセコバルビタール・アモバルビタール配合剤(“reds and blues”, “rainbows”, “double-trouble”, “tooies”として知られている)は、路上で薬物の売人から容易に入手できる。現在、ペントバルビタール、セコバルビタール、アモバルビタール(イソミタール)は、連邦政府の法律に

よってモルヒネと同じ扱いで規制されている。

最初のバルビツレートであるバルビタール(バルビタール)は1903年に米国で導入された。バルビタールと、その後まもなく導入されたフェノバルビタール(フェノバル)は半減期が12~24時間の長時間作用型薬物である。アモバルビタールは半減期が6~12時間の中間作用型バルビツレートである。ペントバルビタール、セコバルビタールは半減期が3~6時間の短時間作用型バルビツレートである。なお、バルビツレートは有用で効果のある鎮静薬であるが、致死性が高く、常用量の10倍程度で昏睡や死亡を引き起こす。

バルビツレート類似物質

乱用機会の最も多いバルビツレート類似物質であるメタカロンは、もはや米国では製造されていない。メタカロンは、性的快感を高めると信じている若年者によって用いられることが多い。メタカロンの乱用者は、希望する効果を得るために通常は錠剤1~2錠を服用する(300mg錠が多い)。メタカロンの通称は、まんだらげ(イギリスで製造されたMandraxに由来)やソーパー(商標名Soporに由来)などである。ルーディングアウト(メタカロンの商標名Quaaludeに由来)とはメタカロンを高用量で服用することを意味し、アルコールの過剰摂取を伴う場合が多い。

その他のバルビツレート類似物質としては、以下のものがある。カルバメート誘導体のメプロバメート(Equanil)は抗不安薬と同程度の弱い効果を示すが、筋弛緩作用があるため筋弛緩を目的として使用される。催眠薬の抱水クロラル(エスクレ)は、アルコールと併用すると消化管系に対する毒性が強く、“mickey finn”として知られている。急速作用型の鎮静薬であるエトクロルピノールは、抗けいれん作用と筋弛緩作用を示す。これらすべての物質で薬物乱用が起こりやすい。

疫学

約6%の人々が鎮静薬あるいは精神安定薬を不法に使用し、0.3%の人々が過去1年に鎮静薬を不法に使用し、0.1%の人々が過去1か月に鎮静薬を不法に使用したと推定されている。鎮静薬と精神安定薬の生涯使用率は26~34歳で最も高く、鎮静薬は3%、精神安定薬は6%であるが、過去1年でみると18~25歳の年齢層での生涯使用率が最も高かった。

物質関連救急外来を受診した全患者の4分の1から3分の1は、この種の物質に関わっている。患者の男女比は1対3であり、白人・黒人比は2対1である。一部の人達ではベンゾジアゼピン系薬物が単独で乱用されるが、コカイン乱用者ではしばしば離脱症状を減少させるために、また、アヘン類乱用者では多幸作用を増強させるためにベンゾジアゼピン系薬物を併用することがあ

る。ベンゾジアゼピン系薬物は入手が容易なので、刺激薬、幻覚薬、フェンシクリジン(PCP)によって起こりうる不安作用を軽減するために、それらの物質の乱用者によっても使用される。

バルビツレートの乱用は、それらの物質の乱用歴の長い年配の成人の間で行われることが多い。一方、ベンゾジアゼピン系薬物は、通常は40歳以下の若年層によって乱用される。40歳以下の若年層では、ベンゾジアゼピン系薬物の乱用者群は男性がわずかに多く、白人・黒人比は約2対1である。ベンゾジアゼピン系薬物は、他の物質と比べて多幸感という意味で「高揚状態」(high)になる目的で乱用されることはおそらくあまりない。むしろ、くつろいだ午後に体験したい時に、ベンゾジアゼピン系薬物が使用される。

神経薬理学

ベンゾジアゼピン系薬物、バルビツレート、バルビツレート類似物質はすべて、 γ アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid: GABA)受容体サブタイプ A 複合体(GABA_A)に主に作用する。GABA_Aは、塩素イオンチャネル、GABA結合部位、そしてベンゾジアゼピン系薬物に特異的な結合部位をもっている。バルビツレートおよびバルビツール類似物質もGABA_A複合体のどこかに結合すると考えられている。ベンゾジアゼピン系薬物、バルビツレート、バルビツール類似物質がGABA_A複合体に結合すると、内因性神経伝達物質であるGABAの受容体への親和性が增強され、イオンチャネルを介して塩素イオンの神経細胞への流入が増加する。陰イオンである塩素イオンが神経細胞へ流入すると抑制的に働き、細胞外間隙と関連して神経細胞を過分極させる。

この種の物質はすべて耐性と身体的依存を形成するが、それらの作用の背後にある機序についてはベンゾジアゼピン系薬物が最もよく理解されている。ベンゾジアゼピン系薬物の長期使用により、受容体数の減少がみられる。具体的には、GABA_A受容体を介したGABA刺激作用によって起こる塩素イオンの流入量が、ベンゾジアゼピン系薬物の投与前よりも長期投与後で減少するのである。このようなダウンレギュレーション(受容体反応の減少作用[down regulation])は、GABAに対する受容体数の減少または受容体親和性の減少によるものではない。基本的にダウンレギュレーションは、GABA結合部位と塩素イオンチャネルの活性化との組み合わせでみられるようである。組み合わせで生じるこのような受容体反応の低下は、GABA_A複合体自身または他のニューロンの機能によって調節されると考えられる。

診断

鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬使用障害

鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬の使用による障害は、

精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition: DSM-5)に記載されている物質使用障害のための一般的診断基準に従って診断される(20.1節の物質使用障害の項[p. 697]を参照)。

鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬による中毒

これらすべての薬物によって誘発される中毒症状は類似していて、協調運動不能、構音障害、眼振、記憶障害、歩行障害などが含まれ、重症化した症例では昏迷、昏睡、あるいは死に至ることもある。これらの種類の物質中毒の診断確定は、物質スクリーニングのための血液標本を得ることにより行われる。

ベンゾジアゼピン系薬物 ベンゾジアゼピン系薬物中毒は、行動的脱抑制を起こすことがあり、敵対的あるいは攻撃的な行動をもたらす可能性がある。その効果は、ベンゾジアゼピン系薬物をアルコールと併用したときに出現することが多い。ベンゾジアゼピン系薬物中毒は、この種の他の薬物による中毒に比べて多幸症を伴うことは少ない。バルビツレートに比べて、ベンゾジアゼピン系薬物は乱用や依存の可能性の低いことが基本的な特徴である。

バルビツレートおよびバルビツレート類似物質 バルビツレートとバルビツレート類似物質の摂取が比較的低用量の場合は、それらによる中毒の臨床症状は、アルコール中毒に伴う症状と区別できない。その症状には、緩慢、協調運動障害、思考障害、記憶力低下、会話と了解の緩慢、誤った判断、性的脱抑制と攻撃的衝動、注意の幅の狭窄、情動不安定、本来のパーソナリティ特性の強調などがある。通常、緩慢さは数時間後に消退する。しかし、判断力障害、歪曲した感情、運動技能の障害は主として乱用した物質の血中半減期に依存し、12~24時間持続することもある。他に起こりうる症状としては、敵意、理屈っぽさ、不機嫌、そしてしばしば妄想的な思考や自殺念慮がみられる。神経学的な徴候には眼振、複視、斜視、失調歩行、ロンベルグ徴候陽性、表在反射の低下などがある。

鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬離脱

ベンゾジアゼピン系薬物 ベンゾジアゼピン系薬物に伴う離脱症状の重症度は、平均投与量と投与期間によってかなり異なる。しかし、軽度の離脱症状は、ベンゾジアゼピン系薬物を比較的低用量で短期使用した後にも起こりうる。例えば、ジアゼパムを1日量10~20mgで1か月間服用しても薬物の中断により離脱症状は起こりうるが、重篤な離脱症状が起こりやすい用量は1日量40mg以上である。ジアゼパムのような長時間作用型では発症までの潜伏期間は5~6日であるが、離脱症状は通常、服用中止後2~3日で生じる。症状は、不安、不快気分、明るい光や騒音への不耐性、悪心、発汗、筋れん縮であり、しばしばけいれん発作(一般的にはジアゼパムの用量が

表 20.8-1 ベンゾジアゼピン系薬物の離脱症状で生じる徴候・症状

ベンゾジアゼピン系薬物の投与中止により生じうる徴候・症状を以下に示す。このことは、以前からもっていた不安症状の再燃(再発)や悪化(リバウンド), あるいは新たな症状の出現(真の離脱症状)を反映している。

- ▶ 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
- ▶ 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
- ▶ 知覚障害
聴覚過敏, 離人感, 霧視(かすみ眼), 錯覚, 幻覚

日量 50 mg 以上のとき)が起こる。なお, 表 20.8-1 にベンゾジアゼピン系薬物の離脱症状で生じる徴候・症状の一覧を示した。

バルビツレートおよびバルビツレート類似物質 バルビツレートとバルビツレート類似物質の離脱症状は軽症(例えば, 不安, 脱力, 発汗, 不眠)から重症(例えば, けいれん発作, せん妄, 心血管虚脱, 死亡)にまで多岐に及ぶ。日量 400 mg の範囲内でペンバルビタールを乱用していた人は軽度の離脱症状を経験し, 日量 800 mg の範囲内で乱用していた人は起立性低血圧, 脱力, 振戦, 激しい不安を経験することがある。このような人々の約 75%には離脱に関連したけいれん発作が生じる。日量 800 mg 以上の高用量を使用する人は, 食欲不振, せん妄, 幻覚, 反復性けいれん発作を起こすことがある。

症状のほとんどが中止後から最初の 3 日間に出現し, 最も重症化するときにはけいれん発作が通常は中止後か 2 日目, 3 日目にみられることが多い。けいれん発作が起こるとすれば, 必ずせん妄が先行する。物質中止後から 1 週間以上たってそのような症状が起こることは稀である。精神病性障害が出現するとすれば, 中止後から 3~8 日目に始まる。一般にさまざまな症状が中止後から 2~3 日の範囲内で出現するが, 2 週間程度続くこともある。このような症状が最初に現れるのは, 通常は極度の物質乱用を 5~15 年間にわたって行った後である。

鎮静薬, 催眠薬, または抗不安薬によるその他の誘発性障害

せん妄 アルコール離脱症状に起因する振戦せん妄と鑑別できないせん妄は, 一般的にはベンゾジアゼピン系薬物の離脱症状よりも, バルビツレートの離脱症状において認められることが多い。高用量で投与されたならば, 中毒関連性のせん妄はバルビツレート, ベンゾジアゼピン系薬物のいずれでもみられる。

持続性認知症 持続性認知症の存在については意見の分

かれるところであるが, その理由は持続性認知症が物質使用そのものに起因するのか, あるいは物質使用に特徴的な随伴症状であるのか明確ではないことによる。

持続性健忘性障害 鎮静薬や催眠薬に関連した健忘性障害は過少に診断されている可能性がある。1つの例外は, 血中半減期の短いベンゾジアゼピン系薬物(例えば, トリアゾラム[ハルシオン])の短期的使用に起因する健忘性障害の報告症例数が増加していることである。

精神病性障害 バルビツレート離脱から生じる精神症状と, アルコール誘発性の振戦せん妄から生じる精神症状とを鑑別することはできない。通常は, 焦燥感や妄想, 幻視がみられるが, 時に幻聴あるいは幻聴が中断後から約 1 週間経過して出現することもある。中毒あるいは離脱に関連した精神症状は, ベンゾジアゼピン系薬物よりもバルビツレートの方が多い。その精神症状は, 現実検討能力が損なわれていない(すなわち, 患者自身が精神症状の原因は薬物であることを認識している)ときには, DSM-5 において知覚障害を伴う鎮静薬離脱, 催眠薬離脱, または抗不安薬離脱と診断される。一方, 現実検討能力が損なわれている(すなわち, 患者自身が幻覚は本当のことであると信じている)場合には, 物質・医薬品誘発性精神病性障害と診断する方が妥当であろう。臨床医は, 妄想あるいは幻覚が, 優勢症状であるかどうか, そしてその症状の型式(聴覚型, 視覚型, あるいは触覚型)がどれにあたるかを含めてさらに特定することができる。

その他の障害 鎮静薬や催眠薬の使用により, 気分障害, 不安症, 睡眠障害, 性機能不全も引き起こされる。

特定不能の鎮静薬関連障害, 催眠薬関連障害, または抗不安薬関連障害 鎮静薬, 催眠薬, または抗不安薬の関連障害のある患者が, これまでに議論した診断区分のどれにも当てはまらず, そしていかなる一般的な物質関連障害の診断基準にも合致しないときには, 適切な診断名は特定不能の鎮静薬関連障害, 催眠薬関連障害, あるいは抗不安薬関連障害である。

臨床像

乱用様式

経口的使用 鎮静薬および催眠薬はすべて経口的に摂取することができ, 時には時間限定的に特別な効果を得るために, そして多くは定常状態(普通は中等度の中毒状態)を得るために用いられる。機会的使用は若年者に多く, 特別な効果(夕方の気晴し, 性的活動の増大, 短期間での軽度の多幸感)を得るために摂取する。使用者のパーソナリティ, 効果への期待, 摂取状況も体験に影響を及ぼす。常習者は中年層の中産階級に多く, たいていは不眠や不安に対する処方薬として家庭医から薬物を得ている。この種の乱用者は複数の医師から処方箋を発行されていることがあり, 乱用あるいは依存の症状が明らかになり, その人の家族や同僚, 医師などが気づくまで, 乱用様式が特定されないこともある。

表 20.8-2 各種ベンゾジアゼピン系薬物の臨床治療での等価用量(概算値)

一般名	日本での商品名 (米国での商品名)	等価用量 (mg)
アルプラゾラム	コンスタン(Xanax)	1
クロルジアゼポ キシド	コントロール(Librium)	25
クロナゼパム	リボトリール(Klonopin)	0.5~1
クロラゼパ酸	メンドン(Tranxene)	15
ジアゼパム	セルシン・ホリゾン(Valium)	10
エスタゾラム	ユーロジン(ProSom)	1
フルラゼパム	ベノジール(Dalmane)	30
ロラゼパム	ワイパックス(Ativan)	2
オキサゼパム	(Serax)	30
テマゼパム	(Restoril)	20
トリアゾラム	ハルシオン(Halcion)	0.25
クアゼパム	ドラール(Doral)	15
ゾルピデム	マイスリー(Ambien)	10
ザレプロン	(Sonata)	10

経静脈の使用 重度の乱用では経静脈的に、前述の薬物が使われる。使用者は主に非合法物質と深く関係している若年成人層である。バルビツレートは、経静脈的に使用すると心地良く、温かく、まどろんだような感じになる。オピオイドに比べて安価なためにバルビツレートを使用するのであろう。注射による身体的危険には、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)の伝播、蜂巣織炎、誤って動脈に注射することによる血管系の合併症、感染症、汚染物質に対するアレルギー反応などがある。経静脈的使用により急速に著しい耐性と依存が形成され、重篤な離脱症候群が生じうる。

過剰摂取

ベンゾジアゼピン系薬物 バルビツレートおよびバルビツレート類似物質に比べ、ベンゾジアゼピン系薬物は過剰に摂取した場合の安全性が高い。この特徴がベンゾジアゼピン系薬物の承認を早めた。呼吸抑制が軽度であるため、致死量-有効量比は、ベンゾジアゼピン系薬物ではおよそ200対1ないしそれ以上である。ベンゾジアゼピン系薬物の等価換算表を表20.8-2に示した。自殺目的で著しい過剰量(2g以上)を摂取したときでさえ、傾眠、嗜眠、失調、軽度の混乱、企図者のバイタルサインの軽度抑制などといった症状程度しか出現しない。ただし、ベンゾジアゼピン系薬物をアルコールのような他の鎮静催眠物質と併用して過剰に摂取した場合には、非常に重大な状況となる。そのような場合には、少量のベンゾジアゼピン系薬物で死に至る可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬物に対する拮抗薬であるフルマゼニル(アネキセート)の薬効がベンゾジアゼピン系薬物による死亡率を減少させた。ベンゾジアゼピン系薬物の薬理作用を逆転させる目的で、フルマゼニルは救急外来で用いられる。

バルビツレート バルビツレートを過剰摂取すると致死的となるが、その理由は呼吸抑制を引き起こすからである。意図的な自殺企図に加えて、偶発的あるいは非意図的な過剰摂取でも同様である。家庭用医薬品棚にバルビツレートが収められていると、小児での致死的な薬物過剰摂取の原因になりやすい。ベンゾジアゼピン系薬物と同様に、バルビツレートは、アルコールとベンゾジアゼピン系薬物を含む他の鎮静薬または催眠薬との併用により致死率が上昇する。バルビツレートの過剰摂取で特徴的なことは、昏睡の誘発、呼吸停止、心血管機能不全、死亡である。

致死量は、摂取物質の投与経路と、長期間使用した後の耐性の程度によって異なる。最も一般的に乱用されるバルビツレートでは、致死量-有効量比は3対1から30対1である。依存者は、短時間作用型バルビツレートを1日平均1.5g摂取することがある。1日量2.5gを何か月にもわたって摂取しているという報告さえある。

致死量は、新規使用者に比べて長期使用者においてそれほど多いわけではない。耐性は急速に形成され、過剰摂取による偶発的な死亡を防ぐために病院での離脱が必要となる。

バルビツレート類似物質 バルビツレート類似物質の致死率は多種多様であるが、相対的に安全なベンゾジアゼピン系薬物と致死率の高いバルビツレート系薬物との中間に位置する。例えば、メタカロンを過剰摂取すると、不穏、せん妄、筋緊張亢進、筋れん縮、けいれん、そして非常に高用量では死に至ることがある。バルビツレートと異なり、メタカロンが重篤な心血管系、呼吸器系の抑制を引き起こすことは稀であり、メタカロンをアルコールと併用したときに最も致死的となる。

治療とリハビリテーション

離脱

ベンゾジアゼピン系薬物 ベンゾジアゼピン系薬物の中には、身体から緩やかに排泄されるものがあり、その場合には離脱症状の形成に数週間を要する。けいれん発作や他の離脱症状を防止するためには、臨床医は薬用量を漸減すべきである。カルバマゼピン(テグレトール)がベンゾジアゼピン系薬物の離脱の治療に有効であると示唆した報告もある。表20.8-3にベンゾジアゼピン系薬物に対する離脱の治療指針を示した。

バルビツレート バルビツレートからの離脱中の突然死を避けるために、臨床医は生命維持的な臨床指針に従うべきである。昏睡状態あるいは極度の中毒状態の患者に対して、バルビツレート系薬物を唐突に中止してはならない。臨床医は、その患者の通常の1日薬用量を決定するように試み、その際に離脱症状が消失する薬用量を臨床的に確かめなければならない。例えば、中毒症状が軽度であっても、離脱症状が消失するまで1時間ごとにベントバルビタール200mgを試験的に投与する(表20.8-

表 20.8-3 ベンゾジアゼピン系薬物に対する離脱の治療指針

1. 身体的・精神医学的な合併症状を評価して治療する。
2. 薬物歴を把握し、薬物・アルコール検査用に尿検体および血液検体を採取する。
3. 患者を安定化させるベンゾジアゼピン系薬物およびバルピツレートの必要量を定めるが、これには過去の薬物歴や臨床所見、薬物・アルコール検査などを考慮し、一部の症例においては必要量からの探索的用量も検討する。
4. 治療量を超えた薬用量からの離脱
 - a. 次のような場合には入院加療とする。身体的/精神医学的な適応があるとき、社会的支援に乏しいとき、多数の物質に依存しているとき、あるいは患者が信頼できないとき。
 - b. 一部の臨床医は、離脱症状に対しては長時間作用型ベンゾジアゼピン系薬物(例えば、ジアゼパム、クロナゼパム)への切り替えを推奨している。しかし、他の臨床医は、患者への処方薬をそのまま使って安定化を図るか、あるいはフェノバルビタールの投与を推奨している。
 - c. 患者の状態が安定した後は、投与開始2日目または3日目に投与量を30%減量して状態を評価する。なお、消失半減期の長いベンゾジアゼピン系薬物(例えば、ジアゼパム)を減量投与するときと比べて、消失半減期の短いベンゾジアゼピン系薬物(例えば、ロラゼパム)を減量投与するときの方が症状は早く発現することを覚えておく。
 - d. 忍容性が良好な場合は、数日間ごとに10~20%の割合でさらに漸減を進めていく
 - e. 必要に応じて補助薬を使用する。このような補助薬としては、カルマバゼピン、β-アドレナリン作動性受容体拮抗薬、バルプロ酸、クロニジン、鎮静作用のある抗うつ薬などが使われている。しかし、これらの薬物のベンゾジアゼピン系薬物からの離脱症状に対する治療効果については確立されていない。
5. 治療量での薬用量からの離脱
 - a. 10~25%の減量投与から開始して反応性を評価する。
 - b. 使用された薬物の投与量、治療期間、不安感の重症度を考慮しながら漸減投与を進めていくが、補助薬が必要なこともある。
 - c. 治療量を服用している患者の離脱症状は複雑ではない。
6. 心理学的介入は、患者がベンゾジアゼピン系薬物から離脱するとき、そして不安の長期的な治療管理の助けになることがある。

Domenic A. Ciraulo, M. D., and Ofra Sarid-Segal, M. D. のご好意による。

4). その後、1日の総投与量を約10%ずつ漸減しながら投与する。正しい薬用量が決定したら、解毒期間に長時間作用型バルピツレートをを用いるが、その経過中に患者が離脱症状を呈し始めることがある。そのような症例で

表 20.8-4 バルピタル系薬物からの離脱を図るためのペントバルビタール試験量

ペントバルビタールの試験量 200 mg を経口投与後の発現症状	24 時間換算のペントバルビタール服用量 (mg)	24 時間換算のフェノバルビタール服用量 (mg)
第1段階: 眠気を催すが覚醒できる。離脱症状の可能性は低い。	0	0
第2段階: 軽度の鎮静作用がみられる。患者に不明瞭言語、運動失調、眼震がみられることもある。	500~600	150~200
第3段階: 患者は快適である。明らかな鎮静作用はみられない。眼振がみられることもある。	800	250
第4段階: 薬効が認められない。	1000~1200	300~600

は減らす薬用量を半減しなければならない。

離脱治療において、フェノバルビタールは、乱用頻度の高い短時間作用型バルピツレートに対する代替薬物となりうる。フェノバルビタールは作用時間が長く、バルピツレート血中濃度の変動が少ないので、顕在化した中毒症状や重篤な過剰摂取はみられない。短時間作用型バルピツレート 100 mg につき、フェノバルビタールの適切な薬用量は 30 mg である。バルピツレート使用者では、薬用量をさらに減量する前に、少なくとも2日間はその薬用量を維持すべきである。処方計画は、ヘロインからメサドン(メサペイン)に置換する治療法(メサドン置換療法)と類似している。

離脱が完了した後に、患者は、当該物質を再び摂取し始めたいという欲望を克服しなければならない。バルピツレートを非バルピツール系の鎮静薬または催眠薬に置き換える予防的治療手段も提案されているが、それを行うと、結果的には1つの依存性物質を別の依存性物質に置き換えるだけになることが多い。バルピツレートから離脱した使用者を薬物から遠ざけておくためには、通常は精神科的援助と地域支援を交えたフォローアップ治療が不可欠である。そうしなければ、バルピツレート、あるいはそれと同様のリスクをもつ類似物質の使用を患者が再開することはほとんど確実である。

過剰摂取

この種の依存性物質の過剰摂取に対する治療では、胃洗浄、活性炭の投与、バイタルサインおよび中枢神経系 (central nervous system: CNS) 活動の慎重なモニタリングなどが行われる。覚醒状態で医療機関を訪れた過剰摂取患者に対しては、意識障害へ陥らせないようにすべきである。嘔吐を誘発し、胃からの吸収を遅らせるため

に活性炭を投与する。患者が昏睡状態である場合は、血管の確保、バイタルサインのモニタリング、気道開存を確保するための気管内挿管を行い、必要に応じてレスピレータを装着する。通常、そのような過剰摂取から回復に至る初期段階では、昏睡状態の患者を集中治療室(intensive care unit: ICU)で入院加療する必要がある。

専門家の意見

「ベンゾジアゼピン系薬物およびその他の精神科治療薬の治療用途に関する専門家の判断の国際研究」(International Study of Expert Judgment on Therapeutic Use of Benzodiazepines and Other Psychotherapeutic Medications)とは、ベンゾジアゼピン系薬物の有益性とリスク(benefits and risks)および不安に対する代替療法に関して主導的な立場の臨床医から意見をまとめて体系的データを集約するために設立されたものである。この研究調査では、ベンゾジアゼピン系薬物と他の薬物を比較して相対リスクを算出し、ベンゾジアゼピン系薬物の範疇で比べてリスクを検討したものである。専門調査会は、薬物のもつ潜在的な作用、すなわち、耐性、反跳症状、離脱症状、使用中のしやすさといった内容に基づいてそのリスクを評価する。

専門調査会の3分の2において、不安症の治療のためにベンゾジアゼピン系薬物を長期使用しても依存や乱用のリスクが高くなる懸念は生じないということを報告している。処方薬の薬理学的特性が離脱症状の発現に寄与している最も重要なものであろうという共通認識は得られているが、血中半減期が短時間型の薬物でも長時間型の薬物でも同じ様に依存をもたらすかどうかについては合意に至っていない。明らかに合意されている内容は、ベンゾジアゼピン系薬物の漸減投与によって生じる離脱症状の違いは臨床的にはほとんど問題にならないということである。なお、専門調査会に参加している大多数の医師は、ベンゾジアゼピン系薬物に処方制限を加えることに反対している。その理由は、さまざまなベンゾジアゼピン系薬物で引き起こされる乱用傾向の違いがヒトでは明らかにされていないこと、そしてベンゾジアゼピン系薬物による治療上の有益性が明らかに危険性を上回っているからである。

早くからベンゾジアゼピン系薬物に処方制限を加えることに反対であるという専門家の見解が出ているにもかかわらず、州当局・連邦政府当局は処方医に特別な報告書類の提出を要求することでベンゾジアゼピン系薬物の流通を制限しようと画策している。例えば、ニューヨーク州においては、新しく制定されたI-STOPと呼ばれる処方箋モニタリングプログラム(prescription monitoring program: PMP)が2013年8月27日から施行された。これに準拠して、医師は、ベンゾジアゼピン系薬物や他の規制薬物の処方歴がある全患者の氏名が網羅されているデータベースを最初にコンピュータ検索してから

でないとベンゾジアゼピン系薬物を処方できなくなつた。すなわち、政府当局はこのような方法や他の似たような手段を採用して、乱用の風潮を食い止めようと試みているのである。しかし、乱用の大部分、特にコカイン中毒や麻薬中毒は、非合法的な製造者や販売網、規制品の横流しに端を発している、医師の処方箋あるいは合法的な製薬会社に由来するものではない。こういった規制プログラムにより、治療上有益な処方薬の合法的使用が阻害され、そして診療の実施と医師-患者間の信頼関係が損なわれることになる。

参考文献

- Auta J, Kadriu B, Giusti P, Costa E, Guidotti A. Anticonvulsant, anxiolytic, and non-sedating actions of imidazenil and other imidazo-benzodiazepine carbamate derivatives. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;95(4):383.
- Barceloux DG. Barbiturates (Amobarbital, Butalbital, Pentobarbital, Secobarbital). In: *Medical Toxicology of Drugs Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2012:467.
- Barnett SR, Riddle MA. Anxiolytics and sedative/hypnotics: Benzodiazepines, buspirone, and other. In: Martin A, Scatell L, Kratochvil C, eds. *Pediatric Psychopharmacology: Principles and Practice*. New York: Oxford University Press, Inc.; 2011:338.
- Ciraulo DA, Sarid-Segal O. Sedative-, hypnotic-, or anxiolytic-related disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:1397.
- Hall MT, Howard MO, McCabe SE. Subtypes of adolescent sedative/anxiolytic misusers: A latent profile analysis. *Addict Behav.* 2010;35(10):882.
- Hoque R, Chesson Jr. AL. Zolpidem-induced sleepwalking, sleep related eating disorder, and sleep-driving: Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography analysis, and a literature review of other unexpected clinical effects of zolpidem. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(5):471.
- Houston CM, McGee TP, MacKenzie G, Troyano-Cuturi K, Rodriguez PM, Kutsarova E, Diamanti E, Hosie AM, Frank NP, Brickley SG. Are extrasynaptic GABA_A receptors important targets for sedative/hypnotic drugs? *J Neurosci.* 2012;32:3887.
- Jann M, Kennedy WK, Lopez G. Benzodiazepines: a major component in unintentional prescription drug overdoses with opioid analgesics. *J Pharm Pract.* 2014;27(1):5-16.
- Kohmura K, Iwamoto K, Aleksic B, Sasada K, Kawano N, Katayama H, Noda Y, Noda A, Iidaka T, Ozaki N. Effects of sedative antidepressants on prefrontal cortex activity during verbal fluency task in healthy subjects: A near-infrared spectroscopy study. *Psychopharmacology.* 2013;226(1):75-81.
- López-Muñoz F, Álamo C, García-García P. The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: Half a century of anxiolytic drugs. *J Anxiety Disord.* 2011;25(4):554.
- Spiegel D. Trance formations: Hypnosis in brain and body. *Depress Anxiety.* 2013;30(4):342-352.
- Vinkers CH, Klanker M, Groenink L, Korte SM, Cook JM, Van Linn ML, Hopkins SC, Olivier B. Dissociating anxiolytic and sedative effects of GABAergic drugs using temperature and locomotor responses to acute stress. *Psychopharmacology.* 2009;204(2):299.
- Vogel M, Knopff B, Schmid O, Prica M, Strasser J, Prieto L, Wiesbeck GA, Dursteler-Macfarland KM. Treatment or "high": Benzodiazepine use in patients on injectable heroin or oral opioids. *Addict Behav.* 2013;38(10):2477.

20.9 精神刺激薬関連障害

アンフェタミン

アンフェタミン(amphetamine)とアンフェタミン様物質は、米国、アジア、イギリス、オーストラリア、そしていくつかの西欧諸国では、大麻に次いで最も広く使

表 23.2-4 暴力的行動の評価と予測

1. 差し迫った暴力の徴候
 - a. 所有物に対する暴力を含む最近の暴力行為
 - b. 言葉または身体的な脅し(脅迫的な)
 - c. 武器または武器として使用される可能性のある他の物(例えば、フォーク、灰皿)を携帯する
 - d. 進行性の精神運動興奮
 - e. アルコールまたは薬物の中毒
 - f. 精神病患者の妄想症状
 - g. 命令する暴力的な幻聴—すべてではないが一部の患者ではリスクが高い
 - h. 器質性精神疾患, 全体的または前頭葉の所見, 通常側頭葉の所見は少ない(ただし, 論争の的になっている)
 - i. 緊張病性興奮の患者
 - j. 特定の躁病患者
 - k. 特定の激越性うつ病患者
 - l. 激怒, 暴力, または衝動の制御不能を起こしやすいパーソナリティ障害患者
2. 暴力のリスクを評価する
 - a. 暴力的な観念, 願望, 意図, 計画, 手段の有効性, 計画の実施, 支援に対する願望を考慮する
 - b. 人口統計的に考慮する—性(男性), 年齢(15~24), 社会経済的地位(低い), 社会的支援(少ない)
 - c. 患者の過去の病歴を考慮する: 暴力, 非暴力的反社会的行為, 衝動の制御不能(例えば, 賭博, 物質乱用, 自殺または自傷, 精神病)
 - d. 明らかなストレス因子を考慮する(例えば, 夫婦間の葛藤, 実際のまたは象徴的な喪失)

スに続発する制御不能な暴力がある。精神医学的面接には、暴力的行動の原因を鑑別するための質問と、これからの暴力の予測に向けられた質問を含める。

暴力的行動を最も予測させる因子は、(1)過剰なアルコール摂取、(2)逮捕や犯罪行為を含む暴力的行動の経歴、(3)児童虐待の過去である。表 23.2-4 に暴力を評価して予測する上で最も重要な要因をいくつか示した。

強姦と性的虐待

強姦は、性行為を望まない被害者への強制行為である。通常、性交であるが、肛門性交とフェラチオ(男性の性器を口で愛撫すること)も強姦の行為としてありうる。他の暴力行為と同様に、強姦は即時の適切な介入を必要とする精神医学的救急である。強姦被害者は、生涯持続する後遺症に苦しむ可能性がある。強姦は、生命に関わる経験であり、被害者にはほとんど常に身体的危害を受けている恐れがあり、しばしば凶器により脅される。強姦に加えて、性的虐待の他の形式には、異物を使って性器をいたぶり、疼痛を与え、性的欲動を充足することなどがある。

強姦者の圧倒的多数は男性であり、被害者の大部分は女性である。しかし、男性が拘留される施設(例えば、

刑務所)では、男性が強姦されることがしばしば起こる。16~24歳までの女性が最もリスクのある年齢層であるが、15か月の幼い子どもや、82歳の高齢女性も強姦の被害者になっている。すべての強姦の3分の1以上は、被害者の顔見知りの犯人によるもので、7%は親しい親戚による。すべての強姦の5分の1は複数の強姦者(輪姦)による。

強姦および性的虐待の被害者の典型的反応は、恥、屈辱、苦悶、混乱、憤慨である。多くの被害者は、自分にも一部責任があるのではないかと、そのために暴行をまねいたのではないかと考える。実際は、被害者の行動は、殺人や強盗を誘発する行動と比べて、強姦を誘発する際にあまり重要ではない。強姦や性的虐待の被害者は、暴行を受けた後しばしば混乱する。臨床医は安心させ、支持的態度で接し、偏った判断を避けるべきである。患者に医学的、法的な支援の有効性や、多くの専門的な援助を提供する強姦救援センターの存在を教えるべきである。

被害者は、男性よりも女性に対してのほうが話しやすいかもしれないので、できれば女性の臨床医が患者を診察する。診察は、内密に行う。強姦または性的虐待がはっきりとは認められていない時には、多くの被害者が暴行に関して話すことを躊躇するために、通常この話題を避ける。性行動の経歴を質問した時に、患者が心配そうにみえて、その議論を避けるならば、聞き手は患者の回避を認めることが重要である。強姦被害者が予期しない、致命的なストレスを受けたと認めるべきである。暴行に関する詳細で完全な病歴を取ることは、法的にも治療的にも重要である。

患者の書面による同意のもとに、強姦者を識別するのに用いられる可能性がある精液および陰毛のような証拠を集める。可能ならば証拠の写真を撮る。医療記録が、刑事訴訟手続で証拠として使われる可能性がある。したがって、評価のすべての面に関する念入りで客観的な証拠書類は不可欠である。

救急治療

精神療法

救急精神医学の介入では、すべての試みは患者の自尊心を支援するために行われる。精神医学的救急においては、癒しのための感情移入は不可欠である。生物的、状況的、発達の、実存的な力が、病歴のある一点にどのように収束し精神医学的救急に至るかについての習得された知識は、救急精神医学の技術の成熟と等しく重要である。すべての年齢層において、適応障害は、かんしゃくに似た怒りの爆発を引き起こす可能性がある。これらの爆発は特に夫婦喧嘩において一般的であり、激しい論争の声に悩まされた隣人が警察に通報することが多い。このような家族喧嘩には、慎重に取り組まなければならない。なぜなら彼らは飲酒しているか危険な武器を持ち、

面倒なことになっている可能性があるからである。争っている夫婦は彼らの怒りを結集させ、警戒していない部外者に向けてることがしばしばある。傷ついた自尊心は重大な問題である。臨床医は恩着せがましい態度や軽蔑的な態度を避けなければならない、敬意の態度と本気で和解させようとする姿勢を伝えるべきである。

家庭内暴力において、精神科医は、選ばれた親しい親族が特に暴力を受けやすいことに注意しなければならない。妻または夫は、配偶者に対する奇妙でマゾヒスティック(被虐性愛的)な愛着をもっている可能性があり、ののしるか、さもなければ相手の自尊心を密かに傷つけることにより暴力を引き起こす。そのような関係は、しばしば挑発的な側が殺され、時にもう一方の当事者も自殺するという結果に終わる。この場合、ほとんど心中に近いと言える。多くの自殺企図患者のように、暴力的な患者の多くは入院を必要とし、通常入院治療が必要であるという勧告を安堵感とともに受け入れる。

救急治療においては、複数の精神療法医が関わるか、または複数の精神療法がしばしば適用される。例えば、ある28歳の男性が、難治性大腸炎になり人工肛門形成術を行った後、うつ病になり自殺企図をした。妻は彼の短気と絶え間ない口論のため、彼のもとを去ると脅していた。この場合、支持的な精神療法と抗うつ薬による薬物療法のために精神科医を、夫婦関係を改善するために妻には夫婦療法士を、夫には人工肛門への対処法を学ぶために人工肛門支援団体を援助に差し向けることができる。救急精神医学の臨床医は、実践的で、危機解決のためや、有効性の探究や成長を促進するために役立つなら、治療的介入に関して必要な方法すべてを利用し、通常精神科医療におけるほどは治療関係を弱めることに懸念をもたない。救急治療は、回復を促進するために、いかにさまざまな精神医学的方策が協同的に作用するかに重点を置く。

どのような状況にあるすべての人に適切な唯一の方法というものには存在しない。自殺企図または統合失調症の急性増悪のような精神科救急を経験する患者や家族に、医師は何と何をすべきか？ ある人にとっては、遺伝学の理論が助けになる。ある疾病が強い生物学的な要素をもつという情報は、一部の人々にとって救いになる。しかし、それ以外の人にとってはこの対応は自己統制ができないことを明白に示し、抑うつや不安を高める。再発の可能性を最小限にするために家族も患者も行動を変えることができないので、すべての人が無力感を抱く。若干の人々が、家族あるいは個人の力動についての説明を聞いて利益を得る場合がある。他の人々は、誰かに自分の話を聴いてもらいたいと望むだけである。そのうちに、彼らは自己洞察に達する。

他のすべての精神医学的状況と同様に救急局面においても、臨床医が何と言ってよいかわからない場合、最良の方法は聴くことである。危機状況にある人は、支援や否定や感情表出の必要性、そして危機の意味を概念化し、

解決への道を見出しうる言葉の必要性をさまざまな形で顯わにする。

薬物療法

救急治療室における向精神薬治療の主な適応は、暴力または攻撃的行動、重度の不安またはパニック、抗精神病薬の有害作用としてのジストニア(緊張異常)やアカシジア(静座不能)のような錐体外路症状などである。喉頭けいれんはジストニアの稀な形であり、精神科医は必要に応じて挿管する用意ができていなければならない。

妄想状態または緊張病性興奮状態の患者は、鎮静を必要とする。一時的な暴力の爆発には、ハロペリドール(セレネース)、 β アドレナリン受容体拮抗薬(β 遮断薬)、カルバマゼピン(テグレトール)、リチウム(リーマス)が効果を現す。既往歴からけいれん発作が示唆される場合、原因を確認するための評価と診断を確定するために臨床検査を行う。異常所見がみられた場合、抗てんかん薬治療を開始するか、または適切な外科手術を行う(例えば、脳腫瘍の場合)。薬物乱用による中毒に対しては、保存的対応で十分であろう。時には、患者が安定するまで、ハロペリドール(30分~1時間ごとに、5~10 mg)のような薬物が必要になる。抗精神病薬の代わりまたはそれに加えて(抗精神病薬の投与量を減らすために)、ベンゾジアゼピン系薬物が使われることもある。快楽のための麻薬(recreational drug)に強い抗コリン作用がある場合は、ベンゾジアゼピン系薬物は抗精神病薬より適切である。抗精神病薬とベンゾジアゼピン系薬物に、アレルギー反応または特異な反応を示す患者には、アモバルピタール(イソミタール 130 mgを経口または筋注で)、パラアルデヒドまたはジフェンヒドラミン(トラベルミン 50~100 mgを経口または筋注で)治療する。

暴力的で、闘争的な患者は、適切な鎮静薬または抗精神病薬で最も効果的に鎮静される。ジアゼパム(セルシン 5~10 mg)、またはロラゼパム(ワイパックス[訳注:本邦では経口薬のみ]2~4 mg)を、2分以上かけてゆっくりと静注する。臨床医は、呼吸停止を避けるために極力注意して静注しなければならない。筋注を必要とする患者は、ハロペリドール(5~10 mg)の筋注で鎮静されうる。もし興奮がアルコールまたはけいれん発作後の精神運動興奮によるものなら、比較的少量の静注によって睡眠が何時間も持続する。覚醒した時、患者はしばしば完全に清明で理性的で、概して暴力的行動についての完全な健忘を呈する。

興奮が進行中の精神病性過程の一症状であり、静注の効果がなくなるとすぐに症状が再燃する場合は、持続的な投薬が行われることもある。最初に大用量を使用して、結局過剰投与になるより、患者が安定するまで、30分~1時間の間隔で少量の筋注または経口量(例えば、ハロペリドール 2~5 mg、またはジアゼパム 20 mg)を投与するほうがよいであろう。障害された行動が安定するにつれて、服薬はより少量で回数もより少なくする。前処置

表 23.2-5 抑制の使用

できれば5人, 最低4人は, 患者の抑制に必要である。革の拘束は, 最も安全で最も確実な方法である。

拘束する理由を患者に説明する。

職員は, 抑制されている患者の視野に常に収まるようにして, 患者を安心させなければならない。保証は, 患者の無力感, 無能感, 制御不能からの恐怖を緩和するのを助ける。

患者の足が大の字になるように抑制し, 一方の腕を片側に, 他方の腕を頭をはさんで反対側に抑制する。

抑制帯は静脈内注射が必要に応じて与えられるように装着しなければならない。

患者の頭部は, 無防備な感覚を軽減し, 吸引の可能性を減らすためにわずかに上げる。

抑制は, 安全性と快適さを周期的に確認されなければならない。

患者が拘束された後, 臨床医は言語的介入を用いて治療を開始する。

抑制においてさえ, 大部分の患者は, 集中的に抗精神病薬の投与を受ける。

患者が安定した後は, 2つの抑制のみになるまで, 1つの拘束ごとに5分間隔で解除していく。1つの抑制だけで患者を保つことは勧められないので, 残っている抑制の両方とも同時に, 解除する。

抑制中は, 抑制の理由, 治療経過, 治療に対する患者の反応を常に綿密に記録しておく。

Dubin WR, Weiss KJ. Emergency psychiatry. In: Michaels R, Cooper A, Guze SB, et al, eds. *Psychiatry* Vol 2. Philadelphia: JB Lippincott; 1991 のデータによる。

の間, 患者の血圧と他のバイタルサインを監視する。

抑制

患者が彼ら自身や他者にとって, 他のどのような方法でも制御できない激しい脅威となるほど危険な時には抑制が行われる。患者は投薬を受けるために一時的に, もしくは投薬を受けられない場合に長時間抑制されることがある。通常, 抑制された患者はしばらくして鎮静する。精神力動的には, そのような患者は, 抑制によって与えられる衝動の制御を歓迎しさえする可能性がある。表 23.2-5 に拘束使用の概要を示した。

処置

患者を入院させるか帰宅させるかという通常の見解は, 場合によっては最適とはいえなくなる。例えば, 中毒精神病の疑いがある場合や, パーソナリティ障害の患者の短期の代償不全や, 心的外傷への適応反応は, 経過観察時間を延長することが最良の治療となる可能性がある。安全な環境で患者が過ごす時間を延長することは, 十分な改善や問題の解明をもたらす, 入院治療を不要なものにすることができる。それは, 精神科に入院するという心的外傷と不名誉を患者に与えないで済み, より入

院を必要とする患者のために病床を開けることができる。強姦や他の心的外傷の被害者に対する危機介入にあっても, 経過観察の延長を選択することができる。

入院の決定の際には, 患者の自由意志に基づくことが望ましい。その選択を患者に許すことは, 自らの生活を制御しており, 治療決定に参加しているという感覚を彼らに与える。患者自身や他者に対するリスクのために, 措置入院の基準を明らかに満たす患者は, さらなる評価が行われなければ退院することができないし, 正当な理由があれば, いつでも入院させることができる。

しばしば最初の評価は決定的でないため, 入院病棟や外来部門においてより詳細な評価がなされるまで, 決定的な治療は延期することが最良である。しかし, 診断が明らかで, 以前の治療に対する患者の反応がわかっている時は, 延長による利益はない。例えば, 抗精神病薬の服用中断後に病勢が悪化している慢性統合失調症の患者には, 治療の迅速な再開が最も有効である。

たとえ患者が必要と思った時に救急治療室に来室し快適であると感じるとしても, 救急精神科医は常に他の最も適切な治療環境を指示し, または指示し直さなければならない。薬物精神療法を診療所で受けている患者が, 定期的な予約診療を受けられなかった場合は, 診療所で診察を受けられるまでの間の維持をするのに十分な投薬のみを行う。患者の主治医への情報提供は, 当然のことである。

救急治療室は, しばしば精神科または総合病院へ至る道である。最初の印象は多大な重要性をもつ。救急治療室に到着した時に患者に向けられる注意と関心は, 患者が職員や治療勧告にどのように反応するかに対し, また彼らが救急室を出て相当な時間がたってからの治療順序に対してさえも強い影響を与える。

記録

よい治療, 患者の権利への敬意, 経費節減, 医事法の問題などのために, 記録は救急医にとって非常に大切である。医療記録は患者の簡潔な臨床像を伝え, 関連するすべての陽性所見, 陰性所見を強調するものでなければならない。情報の相違とその理由を記載する。利害関係者の氏名と電話番号を書き留める。暫定診断または鑑別診断を行う。最初の治療計画または勧告は, 患者の病歴, 精神的現症の診察と他の診断的検査, および内科的評価の所見から明確に導かれるべきである。記載は読みやすくなければならない。救急医は, 適切な初期の評価を行うために法律の下に異例の自由裁量権をもつ。しかし, すべての介入と決定は, 熟考し, 議論し, 患者の記録として文書化しなければならない。

特定の精神科救急

表 23.2-6 に, 通常精神科救急を概説した。読者は, おのおのの障害についての十分な議論のために, 本書の特定の章や索引を参照してほしい。

表 23.2-6 よくみられる精神科救急(50音順)(つづき)

症候群	緊急の徴候	治療的問題
僧帽弁逸脱症	パニック症との関連；呼吸困難と動悸；恐れと不安	心エコー図；アルプラゾラムまたはプロプラノロール
大麻中毒	錯覚；パニック；身体違和感；認知障害	必要に応じてベンゾジアゼピン系薬物と抗精神病薬；自殺または殺人のリスクの評価；症状は通常、時間の経過と安心させることで軽減する。
短期精神病性障害	感情的混乱，激しい不安定さ；明らかな心理社会的なストレス後の急性に損なわれる現実検出力	しばしば必要に応じて入院；低用量の抗精神病薬は必要である可能性があるが，しばしば自然寛解する
遅発性ジスキネジア	口，舌，顔，頸部と体幹のジスキネジア(運動異常)；四肢の舞踏病様運動；常にはないが通常，長期にわたる抗精神病薬治療の後に起こる，特に用量の減量の後に起こる；高齢者および脳に損傷を受けた人に最も高い発生率；症状は抗パーキンソン薬により強められ，抗精神病薬の増量により隠されるが治癒しない。	有効な治療の報告はない；臨床的に可能な限り短い期間で最小量の薬物を処方し，服薬を継続する必要のある患者に服薬なしの日を設けることにより予防できる場合がある；運動障害の最初の徴候がみられたら薬物を減量または中止する
鎮静薬，催眠薬，または抗不安薬の中毒や離脱	気分，行動，思考の変化—せん妄；現実感消失と離人症；未治療でいると致命的でありうる；発作	オピオイド中毒鑑別のためのナロキソン(ナロキソン)；フェノバルビタール(フェノバル)またはチオペンタールナトリウム(ラボナール)またはベンゾジアゼピン系薬物を用いた緩徐な離脱；入院
低体温症	錯乱；嗜眠；好戦性；低体温と震え；逆説的温感	点滴と再加温；心臓の状態は慎重に監視されなければならない；アルコールの回避
統合失調感情障害	重症のうつ病；躁病症状；パラノイア	自己や他者に対するリスクの評価；必要に応じて急速な鎮静化；うつ病の治療(抗うつ薬単独は統合失調症の症状を増強しうる)；抗躁薬の使用
統合失調症	過度の自棄；重症のパラノイア；自殺念慮または攻撃性；激しい精神病症状	自殺や殺人のリスクの評価；統合失調症以外のすべての疾病の鑑別；急速な鎮静
統合失調症の増悪	離脱症状；興奮；自殺や殺人のリスク	自殺と殺人の評価；内科的疾患について調べる；必要に応じての抑制と急速な鎮静；必要に応じての入院；薬物服用の再評価
同性愛者のパニック	自身の性的指向に満足している男性または女性にはみられない；どんな同性愛の衝動をももつことを強く否定する人に起こる；衝動は，会話，身体的な予備交渉，またはレスリングと一緒に眠ること，シャワーや湯船の中で互いに触れ合うというような同性友人間の遊びによって刺激される；パニックになった人は，他者が自分に対して性的に興味があると考えてしまい，防御的になる。	感情の表出，環境の構造化，そして若干の例で，急性パニックに対しての薬物療法(例えば，アルプラゾラム 0.25~2 mg)または抗精神病薬が必要となる可能性がある；可能ならばいつでも，異性の臨床医が患者を評価しなければならない，そして，一般検査を別にすれば患者を触診すべきではない；腹部を診察していた，または直腸診をしていた医師を患者が攻撃したことがある(例えば，統合されていない同性愛的衝動が見え隠れする男性によって)
トルエン乱用	不安；錯乱；認知障害	トルエン使用が初期に中止される場合，神経学的な損傷は非進行的で可逆的である。
ナツメグ中毒 認知症	焦燥；幻覚；重度の頭痛；四肢麻痺 自己の世話ができない；暴力の爆発；精神病；うつ病と自殺念慮；錯乱	症状は，使用後数時間以内に治療なしで軽減する少量の高力価抗精神病薬；見当識の手掛かりを与える；薬物使用を含む器質の評価；家族介入
パーキンソニズム	硬直，振戦，運動緩慢，平坦な感情，引きずり歩行，流涎，抗精神病薬治療に続いて起こる	4週間~3か月にわたる抗パーキンソン薬の経口投与；抗精神病薬の用量の減量
パニック症	パニック，恐怖；急性発症	内科的にも精神医学的にも，不安を引き起こす他の障害から鑑別しなければならない；僧帽弁逸脱を除外するためのECG；プロプラノロール(10~30 mg)；アルプラゾラム(0.25~2.0 mg)；長期にわたる管理には抗うつ薬治療が含まれることもある患者は強い日光を避けなければならない，効果の高い日焼け止めを使うべきである
光過敏性	抗精神病薬の服用に続いて起こる日焼けしやすさ	



表 23.2-6 よくみられる精神科救急(50音順)(つづき)

症候群	緊急の徴候	治療的問題
ビタミンB ₁₂ 欠乏症 広場恐怖	錯乱；気分と行動の変化；運動失調 パニック；うつ病	ビタミンB ₁₂ で治療する アルプラゾラム(ソラナックス)0.25~2mg；プロプラノロール(インデラル)；抗うつ薬の投与
夫婦間の危機	促進因子は、婚外交渉の発覚、重病の発症、離婚の意志の通告、または子どもや仕事の問題である可能性がある；夫婦の1人または両方が、治療中であるかまたは精神医学的な病気である可能性がある；配偶者の1人はもう1人の入院を求めているかもしれない	おのおのが以下に関して単独で質問されるべきである—婚外交渉、離婚に関する弁護士との協議、問題を解決するために危機介入的な治療かまたは長期にわたる治療を受けるかの意志；両者からの、性的既往、財政的既往、精神医学的治療の既往、現症時の精神医学的評価；未治療の気分障害や身体疾患による感情症状の発症、または潜行性の認知症の発症が促進因子となりうる；病気の治療と管理のために専門医へ紹介することは、当面のストレスを減らし、配偶者のより健康な対処能力を増強する；子どもはその属する社会の中で親しい関係をもつ者にのみわかる洞察を与えることができる
フェンシクリジン(phenelzine)誘発性精神病性障害	精神病；パラノイア；不眠症；落ち着きのなさ；神経質；頭痛	症状は用量の減量または服薬中止により軽減する(市販のダイエット促進剤や、口・鼻の充血除去薬に見出される)
フェンシクリジン(phenelzine)誘発性精神病性障害	素因のある人の精神病や躁病	用量の減量または服薬中止
フェンシクリジン(phenelzine)またはフェンシクリジン様)中毒	妄想精神病；致命的になりうる；自己や他者への重大な危害	血清および尿分析；ベンゾジアゼピン系薬物は、排出を妨げる可能性がある；抗コリン性の副作用のため、抗精神病薬は症状を悪化させる可能性がある；重症の中毒については内科的監視や入院が必要である
物質離脱	腹痛；不眠症、傾眠；せん妄；発作；遅発性ジスキネジアの症状の出現可能性；躁病または統合失調症の症状の突発	向精神薬離脱の症状は時間とともに消失するか、物質を再び始めることで消失する；抗うつ薬離脱の症状は、アトロピンのような抗コリン薬を用いた治療で成功しうる；2~4週にわたる向精神物質の緩徐な離脱は、一般に症状の発展を防ぐ
不眠症	うつ病と易刺激性；早朝焦燥；怖い夢；疲労	短期間だけの催眠薬；例えば、就寝時のトリアゾラム(ハルシオン)0.25~0.5mg；すべての基礎にある精神疾患を治療する；睡眠衛生の規則
プロプラノロール毒性 片頭痛	深い抑うつ；錯乱状態 脈を打つ片側性の頭痛	用量の減量または服薬中止；自殺傾向の監視
ベンゾジアゼピン系薬物中毒	鎮静、傾眠、失調	スマトリプタン(イミグラン)6mgの筋注 支持的療法；フルマゼニル(アネキセート)7.5~45mg/日は必要に応じて滴定し、有用な蘇生設備のもとで熟練した人によってのみ投与されなければならない
発作障害	錯乱；不安；現実感消失と離人症；切迫した破滅感の感情；幻味または幻嗅；とん走様状態	即時の脳波検査；入院・睡眠剝奪脳波と24時間脳波；偽発作の除外；抗てんかん薬
無顆粒球症(クロザピン[クロザリル]誘発性)	高熱、咽頭炎、口内および肛門周囲潰瘍	即時の投薬の中止；顆粒球コロニー刺激因子の投与
無顆粒球症と白血球減少症	抗精神病薬治療の最初の2か月以内の副作用	患者はすぐに咽頭炎、熱発などをまねくに違いなく、即時の血球算定を得なければならない；薬物の中止；必要に応じての入院
妄想型統合失調症	命令する幻覚；患者自身や他者への脅し	急速な鎮静化；入院；長期間効果があるデボ剤の薬物療法；脅しを受けている人は通告され保護されなければならない
妄想性障害	多くは強制的に救急治療室に搬入される；他人に対する脅迫	患者が応じるなら抗精神病薬(必要に応じて筋注)；集中的家族介入；必要に応じて入院

学的異常, 脂質異常, アナフィラキシー反応を起こすことがある。

エトミデート

エトミデート (etomidate) はカルボン酸イミダゾールで, GABA_A受容体の β_2 および β_3 サブユニットに対して作用する。作用発現は迅速 (1分) で, 作用時間も短い (5分以内)。溶媒であるプロピレングリコールは高浸透圧性代謝性アシドーシスの原因となりうる。エトミデートには, けいれん誘発作用と抗けいれん作用の両者がある。また, 長期間投与するとコルチゾールの放出を阻害し, それによる有害作用が出現することがある。

参考文献

- Dubovsky SL. Barbiturates and similarly acting substances. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:3038.
- ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology*. 2008;71:1821.
- Chen HI, Malhotra NR, Oddo M, Heuer GG, Levine JM, Le Roux PD. Barbiturate infusion for intractable intracranial hypertension and its effect on brain oxygenation. *Neurosurgery*. 2008;63:880.
- Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
- Hutto B, Fairchild A, Bright R. γ -Hydroxybutyrate withdrawal and chloral hydrate. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1706.
- Koerner IK, Brambrink AM. Brain protection by anesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:481.
- McCarron MM, Schulze BW, Walberg CB, Thompson GA, Ansari A. Short acting barbiturate overdosage: Correlation of intoxication score with serum barbiturate concentration. *JAMA*. 1982;248:55.
- Rosa MA, Rosa MO, Marcolin MA, Fregni F. Cardiovascular effects of anesthesia in ECT: A randomized, double-blind comparison of etomidate, propofol and thiopental. *J ECT*. 2007;23:6.
- Silberstein SD, McCrory DC. Butalbital in the treatment of headache: History, pharmacology, and efficacy. *Headache*. 2001;41:953.
- Smith MC, Riskin BJ. The clinical use of barbiturates in neurological disorders. *Drugs*. 1991;42:365.
- Wheeler DS, Jensen RA, Poss WB. A randomized, blinded comparison of chloral hydrate and midazolam sedation in children undergoing echocardiography. *Clin Pediatr*. 2001;40:381.

ピン受容体と名づけられた受容体に対し, 共通した作用をもっている。非ベンゾジアゼピン系の受容体作動薬であるゾルピデム (マイスリー), ザレプロン (Sonata), エスゾピクロン (ルネスタ) などのいわゆる「Zドラッグ」と呼ばれる薬物も, ベンゾジアゼピン受容体に隣接した部位に結合することによって臨床効果を発現する。そのためこれらの薬物についても本節で扱う。また, ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬で, 救急の現場などでベンゾジアゼピン受容体拮抗薬誘発性の鎮静やベンゾジアゼピン過剰摂取を治療する際に用いられるフルマゼニルについても本節で触れる。

ベンゾジアゼピン系薬物は抗不安・鎮静作用を速やかに発揮するため, 不眠, 不安, 焦燥, 精神疾患に関連した不安などに対して, 最もよく使われている。さらにベンゾジアゼピン系薬物は麻酔薬, 抗けいれん薬, 筋弛緩薬として使用され, カタトニア (緊張病) の治療薬としても頻用される。長期投与により身体依存, 精神依存が生じるリスクがあるので, 臨床上の必要性については継続的に評価をしなければならない。多くの患者にとって, その障害の性質を考慮すれば, 精神療法を併用する場合や, 他の薬物が無効か忍容性に乏しい場合にはベンゾジアゼピン系薬物が最も適切な選択となる。さまざまな病態を示す慢性的な不安症に対して, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) や, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor: SNRI) などの抗うつ薬が第1選択薬であり, ベンゾジアゼピン系薬物は補助薬として用いられる。ベンゾジアゼピン系薬物の乱用は稀で, 多くは処方薬の多剤乱用や, 英気回復薬 (recreational drug) の乱用の1つとしてみられる。

薬理学的作用

クロラゼパム (メンドン) 以外のベンゾジアゼピン系薬物はすべて経口服用後完全に吸収され, 30分から2時間の間に最高血中濃度に達する。クロラゼパムは胃で代謝されデスメチルジアゼパムに変化し, その後完全に吸収される。

吸収, 最高血中濃度到達, 作用の発現は, ジアゼパム (セルシン), ロラゼパム (ワイパックス), アルプラゾラム (ソラナックス), トリアゾラム (ハルシオン), エスタゾラム (ユーロジン) で最も早い。効果の発現が早いことは, 不安発作や, 速やかな睡眠導入のために, ベンゾジアゼピン系薬物を単回服用する患者にとって重要なことである。静注によって奏効するベンゾジアゼピン系薬物が多いが, ロラゼパムとミダゾラム (ドルミカム) は筋注によって迅速で安定した吸収が得られる (訳注: 本邦ではロラゼパムの注射製剤はない)。

ジアゼパム, クロルジアゼポキシド, クロナゼパム (リポトリール), クロラゼパム, フラゼパム (ダルメート),

29.9 ベンゾジアゼピン系薬物と GABA 受容体作動薬

1959年, 最初のベンゾジアゼピン系薬物であるクロルジアゼポキシド (コントロール) が導入され, 1963年にはジアゼパム (セルシン) が登場した。その後30年以上にわたり, ベンゾジアゼピン系薬物はその安全性と忍容性のため, それまで抗不安薬や睡眠薬として用いられていたバルビツール酸系薬物やメプロバメートなどに取って代わった。世界中で数多くのベンゾジアゼピン系薬物とベンゾジアゼピン受容体に作用する薬物が合成され, 販売されてきた。米国国内では使用されていない薬物も多く, 使用されずに製造が中止されたものもある。表29.9-1に米国内で現在使用できる薬物を示した。

ベンゾジアゼピン系薬物は, その分子構造に基づいて命名された。どの薬物も γ アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid: GABA) 活性を調整する機能をもつベンゾジアゼ

表 29.9-1 米国で使用されているベンゾジアゼピン系薬物の製剤と投与量

一般名	商品名	等価量 (mg)	成人投与量 (mg)	規格
ジアゼパム	セルシン	5	2.5~40	錠 2, 5, 10 mg 徐放錠 15 mg
クロナゼパム	リボトリール	0.25	0.5~4	錠 0.5, 1, 2 mg
アルプラゾラム	ソラナックス	0.5	0.5~6	錠 0.25, 0.5, 1, 2 mg 持続放出錠 1.5 mg
ロラゼパム	ワイパックス	1	0.5~6	錠 0.5, 1, 2 mg 注射剤 4 mg/ml
オキサゼパム	Serax	15	15~120	カプセル 7.5, 10, 15, 30 mg 錠 15 mg
クロルジアゼポキシド	コントロール	25	10~100	錠, カプセル 5, 10, 25 mg
クロラゼパ酸	メンドン	7.5	15~60	錠 3.75, 7.5, 15 mg 徐放錠 11.25, 22.5 mg
ミダゾラム	ドルミカム	0.25	1~50	注射剤 (5 mg/ml) 注射剤 (0.1 mg/ml) 1, 2, 5, 10 ml
フルラゼパム	ダルメート	15	15~30	カプセル 15, 30 mg
テマゼパム	Restoril	15	7.5~30	カプセル 7.5, 15, 30 mg
トリアゾラム	ハルシオン	0.125	0.125~0.25	錠 0.125, 0.25 mg
エスタゾラム	ユーロジン	1	1~2	錠 1, 2 mg
クアゼパム	ドラルール	5	7.5~15	錠 7.5, 15 mg
ゾルピデム	マイスリー	10	5~10	錠 5, 10 mg
ザレプロン (zalepron)	Ambien CR Sonata	5 10	6.25~12.5 5~20	錠 6.25, 12.5 mg カプセル 5, 10 mg
エスゾピクロン	ルネスタ	1	1~3	錠 1, 2, 3 mg
フルマゼニル	アネキセード	0.05	毎分 0.2~0.5	注射剤 (0.1 mg/ml) 5, 10 ml

クアゼパム(ドラルール)の血中半減期は30~100時間に及び、長時間作用型ベンゾジアゼピンと呼ばれる。これらの薬物では、遺伝的に代謝が遅延している人の場合、血中半減期は200時間に及ぶこともある。また、これらの薬物では血中濃度が定常状態に達するまでに2週間近くかかるため、治療用量で治療を開始して7~10日たっちはじめて中毒症状や徴候が出現することがある。

ほとんどのベンゾジアゼピン系薬物では、血中半減期だけが治療効果の持続作用を左右するものではない。程度の差はあれ、ベンゾジアゼピン系薬物はすべて脂溶性であるため、薬物とその活性代謝産物は血漿蛋白に結合する。結合の程度は、脂溶性のそれに比例し、70~99%の間に分布する。ベンゾジアゼピン系薬物を単回投与した後の分布、効果の発現と消失は、血中半減期ではなくその脂溶性の程度によりほとんどが決定づけられる。脂溶性が高いジアゼパムやアルプラゾラムなどは、腸管からの吸収、濃度勾配に沿った受動拡散による脳への分布および効果の発現のいずれも速やかである。しかし、脳内の薬物濃度が上昇し、血中のそれが低下することにより濃度勾配が逆転すると、薬物はすみやかに脳から分離してしまい、効果の消失も早い。血中半減期の長いジアゼパムなどでも、脳における薬物濃度の低下が速いため、血中濃度が保たれている時間より薬物がベンゾジアゼピ

ン受容体で実際に作用している時間はかなり短い。それに対し、ロラゼパムはジアゼパムよりも半減期は短い、脂溶性がジアゼパムよりも低く脳への移行が遅い。そのため単回投与した時の効果発現は、ジアゼパムよりも遅い。しかし、ロラゼパムは脳からの分離も遅いため、有効濃度以下まで低下するのに時間がかかり、作用の持続が長い。長期投与では、血中濃度が高濃度の一定レベルで維持されており、脳における薬物濃度もこれと平衡して定常状態にあるため、上述した効果の現れ方の違いは目立たない。しかし、このような状態でも、追加投与の際には、やはりジアゼパムの方がロラゼパムよりも速やかに効果を発揮し、持続時間は短い。ベンゾジアゼピン系薬物は体内の脂肪組織に広く分布する。そのため服用を中止しても、半減期から予想されるのより長時間薬物が体内に残存することがある。同じ理由で動的半減期(受容体に対する作用の持続時間)も、血中半減期よりも長い。

半減期が長い薬物には、短い薬物に比べ、投与回数が少なく済み、血中濃度のばらつきや重篤な離脱症状も起こりにくいという利点がある。一方欠点として、薬物が蓄積しやすく、日中の精神運動障害や鎮静が起こりやすいことがある。

ロラゼパム、オキサゼパム(Serax)、テマゼパム(Re-

storil), エスタゾラムの血中半減期は8~30時間である。アルプラゾラムは10~15時間で、トリアゾラムの半減期は経口服用されるベンゾジアゼピン系薬物で最も短く、2~3時間である。半減期の短い薬物では長い薬物に比べ、反跳性不眠、前行性健忘の問題が起こりやすいと考えられる。

服用間隔が半減期よりも短いと、体内に薬物の蓄積が起こる。そのためジアゼパムやフルラゼパムなどでは、連日服用することによって薬物蓄積が起こり、日中の過鎮静が起こる。

ベンゾジアゼピン系薬物の一部(オキサゼパムなど)は、他の代謝経路を経ず直接グルクロン酸抱合を受けて排泄される。残りのほとんどのベンゾジアゼピン系薬物は、まずCYP3A4とCYP2C19によって酸化されるが、この際活性代謝産物に変化することが多い。さらに代謝産物は水酸化を受け、別の活性代謝産物に変化することもある。例えば、ジアゼパムは酸化によってデスメチルジアゼパムに変化し、次いで水酸化を受けオキサゼパムとなる。これらはグルクロン酸に抱合され活性を失う。多くのベンゾジアゼピン系薬物(ジアゼパム、クロルジアゼポキシドなど)が、半減期120時間以上の同一の活性代謝産物(デスメチルジアゼパム)に変化する。フルラゼパムは、脂溶性のベンゾジアゼピン系薬物で睡眠薬として用いられており、その半減期自体は短い。活性代謝産物(デアシルフルラゼパム)の半減期は100時間を越す。このことが、ベンゾジアゼピン系薬物の作用時間が親化合物の半減期と一致しない理由の1つとなっている。

ザレプロン、ゾルピデム、エスゾピクロンは構造的に別種であり、結合するGABA受容体サブユニットも異なる。ベンゾジアゼピン系薬物は、GABA_A受容体に3種ある特異的GABA-ベンゾジアゼピン(GABA-BZ)結合部位すべてを活性化し、その結果クロライドチャンネルを開放して神経細胞と筋細胞の発火頻度を抑制する。それに対し、ゾルピデム、ザレプロン、エスゾピクロンはGABA受容体の特定の部位に選択性を有している。このためこれらの薬物は選択的に鎮静作用があり、筋弛緩作用と抗けいれん作用は乏しいと考えられる。

ゾルピデム、ザレプロン、エスゾピクロンは経口投与により速やかかつ良好に吸収されるが、食事をすると1時間程度吸収が遅延することがある。ゾルピデムは1.6時間で最高血中濃度に達し、半減期は2.6時間である。ザレプロンは1時間で最高血中濃度に達し、半減期は1時間である。エスゾピクロンを脂質の多い食事や大量の食事をした直後に服用すると、最高血中濃度に達するのが1時間程度遅れ、入眠作用も減弱する。エスゾピクロンの終末期半減期は健康成人で約6時間である。エスゾピクロンの血漿蛋白との結合は弱い(52~59%)。

これら3つの薬物は代謝が早く、活性をもつ代謝産物がないため、長期間使用してもベンゾジアゼピン系薬物のように血中濃度が蓄積されることがない。

治療適応

不眠

不眠は身体疾患でも精神疾患でも出現しうる症状であるので、原因を精査することなく7~10日以上連続して睡眠薬を投与してはならない。しかし、多くの患者に長期間にわたる睡眠障害があり、睡眠薬を長期に服用することの多大な恩恵をこうむっている。テマゼパム、フルラゼパム、トリオゾラムは、不眠のみが適応症となっているベンゾジアゼピン系薬物である。ゾルピデム、ザレプロン、エスゾピクロンも不眠のみが適応症である。これらの「Zドラッグ」は短期間の使用であるならば、服用を中止しても通常は反跳性不眠が起こることはないが、数日程度睡眠障害が増悪する場合もある。これら3剤を1か月以上服用しても、遅延性の有害作用は出現しない。エスゾピクロンの臨床試験では、6か月以上経ってもいかなる睡眠パラメータについても耐性が出現することはなかった。

フルラゼパム、テマゼパム、クアゼパム、エスゾピクロン、トリアゾラムは睡眠薬として使用される。ベンゾジアゼピン系の睡眠薬は、主に半減期の違いで分類され、フルラゼパムの半減期が最も長く、トリアゾラムが最も短い。フルラゼパムには服用翌日の軽度の認知機能障害を伴うことがあり、トリアゾラムには軽度の反跳性不安や逆行性健忘が起こることがある。クアゼパムを長期に連用すると、日中の障害が出現することがある。多くの成人にはテマゼパムかエスゾピクロンの使用が適当であろう。エスタゾラムは入眠が速やかで、6~8時間睡眠効果が持続する。

γヒドロキシ酪酸(γ-hydroxybutyrate: GHB)は、ナルコレプシーへの適応があり、徐波睡眠を改善する作用がある。GHBもGABA_A受容体作動薬で、特異的GHB受容体に結合する。GHBは被蓋ドパミン系に対する複雑な作用があり、薬物への渴望を減少させる効果がある反面、依存、乱用、欠神発作などを引き起こす効果もある(訳注:本邦ではGHBは麻薬として規制されている)。

不安症

全般不安症 ベンゾジアゼピン系薬物は全般不安症(generalized anxiety disorder: GAD)の不安の軽減に、高い効果を有する。ベンゾジアゼピン系薬物による治療は、あらかじめ設定した特定の、なるべく短期間に限定して行わなければならない。しかし、GADは再発率の高い慢性疾患であるため、ベンゾジアゼピン系薬物による治療が長期に渡らざるを得ない患者も存在する。

パニック症 広場恐怖の有意に関わらず、パニック症では高力価ベンゾジアゼピン系薬物であるアルプラゾラムとクロナゼパムが最も頻繁に用いられている。SSRIもパニック症の適応があるが、ベンゾジアゼピン系薬物には即効性があること、SSRIでみられるような顕著な性

機能障害と体重増加がない点で優れている。しかし、SSRIはパニック症と合併することが多い抑うつや強迫症に対しても効果を有するため、現在でも多く用いられている。急性のパニック症状に対し、ベンゾジアゼピン系薬物とSSRIは併用して治療を開始することができる。SSRIの治療効果が認められた後、3~4週かけてベンゾジアゼピン系薬物を漸減、中止する。

社交恐怖 クロナゼパムは社交恐怖に対し有効である。その他のベンゾジアゼピン系薬物(ジアゼパムなど)も、補助薬として用いられる。

他の不安症 ベンゾジアゼピン系薬物は不安を伴う適応障害、生活上の出来事(事故後など)に伴う病的な不安、強迫症、心的外傷後ストレス障害などの治療にも付加的に用いられる。

うつ病に伴う不安 うつ病の患者は、しばしば激しい不安に襲われるが、抗うつ薬はこの不安を増悪することがある。そのためベンゾジアゼピン系薬物はうつ病に伴う不安の治療の適応を有する。

双極Ⅰ型、Ⅱ型障害

クロナゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラムは、急性の躁病エピソードに対して有効であり、維持治療の補助薬をしても抗精神病薬の代わりに用いられる。クロナゼパムはリチウム(リーマス)やラモトリギン(ラミクタール)の補助薬として、病間期を延長し、抑うつエピソードの回数を減少させる。また、ベンゾジアゼピン系薬物は双極性障害の患者の睡眠を改善させることも可能である。

カタトニア

少量(1日5mg以下)またはきわめて大量(1日12mg以上)のロラゼパムが、急性カタトニア(多くは統合失調症よりも双極性障害に伴うカタトニア)の治療に用いられることがある。他のベンゾジアゼピン系薬物もカタトニアに有効であると言われているが、妥当性のある対照比較試験は存在しない。ベンゾジアゼピン系薬物は慢性のカタトニアには無効である。カタトニアに対する最も確実な治療法は電気けいれん療法である。

アカシジア

アカシジア(静座不能)に対する最も一般的な第1選択薬はβアドレナリン受容体拮抗薬であるが、ベンゾジアゼピン系薬物もアカシジアに有効なことがある。

パーキンソン病

特発性パーキンソン病患者のごく一部に対し、ゾルピデムの長期投与が寡動と筋固縮の症状軽減に有効である。10mgのゾルピデムを1日4回投与は、鎮静を伴わず年余にわたって忍容されることがある。

その他の精神科的適応

クロルジアゼポキシドとクロラゼパムは、アルコール離脱症状の治療に用いられる。救急部門でベンゾジアゼピン系薬物、特にロラゼパム筋注薬は、物質誘発性や精神病性の興奮を治療する際に用いられている。また、ベンゾジアゼピン系薬物は、麻酔面接においてアモバルビタールに代わって用いられている。

ベンゾジアゼピン過量服薬におけるフルマゼニル

フルマゼニル(アネキセート)は、ベンゾジアゼピン系薬物やゾルピデム、ザレプロンを含むベンゾジアゼピン受容体作動薬による有害な精神運動効果、健忘、過鎮静を改善するために用いられる。フルマゼニルは経静脈的に投与され、その半減期は7~15分である。よくみられるフルマゼニルの有害作用は悪心、嘔吐、めまい、興奮、情動不安定、皮膚血管拡張、注射部痛、視覚障害、頭痛である。最も重篤で、しばしば認められる有害作用はけいれん発作で、特に既存のけいれん性疾患がある患者や、ベンゾジアゼピン系薬物の身体依存が形成されている患者、大量のベンゾジアゼピン系薬物を服用してしまった患者などで出現しやすい。フルマゼニルのみを用いた場合、記憶想起を障害することがある。

多剤の過量服薬の場合、フルマゼニルを投与してベンゾジアゼピン系薬物の作用が拮抗されることにより、他の薬(三環系抗うつ薬など)の毒性(けいれん、不整脈)が出現することがある。例えば、三環系抗うつ薬の過量服用によるけいれんが、同時に過量服用したベンゾジアゼピン系薬物によってある程度抑えられているような場合である。フルマゼニルを投与することによって三環系抗うつ薬によるけいれんや不整脈が出現し、生命に関わることもある。また、フルマゼニルはエタノール、バルビツール酸系薬物、オピオイドの作用には拮抗しない。

ベンゾジアゼピン系薬物の過量服薬が明らかであるかそれが疑われる場合、フルマゼニルの推奨される初期用量は、0.2mg(2ml)で、30秒以上かけて経静脈的に投与する。30秒経っても意識状態が回復しない場合は、0.3mg(3ml)の追加投与を、30秒以上かけて行う。その後は1分間の間隔で0.5mg(5ml)を30秒以上かけて投与し、合計用量が3mgに達するまで追加する。投与を急いではならず、投与前に気道と血管を確保しておかなければならない。患者をゆっくりと覚醒させることが大切である。

ベンゾジアゼピン系薬物の過量服薬をした患者のほとんどは、合計1~3mgのフルマゼニルに反応する。3mg以上投与してもそれ以上の効果は望めない。合計5mgのフルマゼニルを投与され、5分経っても反応がない場合、鎮静の主な原因はベンゾジアゼピン受容体作動薬ではなく、フルマゼニルをそれ以上投与しても効果は得られないものと考えられる。

フルマゼニルで治療された患者の1~3%が再鎮静に

陥る。これはフルマゼニルを 20 分ごとに追加投与することによって予防ないし治療できる。追加投与は 1 回 1 mg 以内(1 分あたり 0.5 mg の速度で投与)で、1 時間の投与量は 3 mg 以内とする。

注意点と有害反応

最もよく認められるベンゾジアゼピン系薬物の有害作用は眠気で、約 10% の患者でみられる。そのため、ベンゾジアゼピン系薬物を服用中の患者は自動車の運転や危険な機械の操作に注意を喚起する必要がある。眠気は前日の不眠に対してベンゾジアゼピン系薬物を服用した翌日の日中まで残ることがあり「日中の眠気の持ち越し」と呼ばれる。運動失調を起こす患者(2%弱)や、めまい(1%未満)を起こす患者もいる。これらの症状が原因で転倒や骨盤骨折を起こす患者がおり、特に高齢者に多い。ベンゾジアゼピン系薬物の最も重篤な有害作用は、患者がアルコールなどの鎮静性の物質を併用した際に起こりうる。このような併用により、強い眠気、脱抑制だけでなく、呼吸抑制まで出現する。頻度は高くないが、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は、軽度の認知機能障害を引き起こし、仕事に差しつかえることがある。また、自動車の運転や危険な機械の操作をする際には、ふだん以上に注意を払うことが求められる。

高力価ベンゾジアゼピン系薬物、特にトリアゾラムは、前行性の健忘を起こすことがある。脳損傷の既往がある患者では、逆説的興奮の増大があることが報告されている。アレルギー反応は稀であるが、紅斑丘疹と全身痒疹感の報告がわずかながらある。ベンゾジアゼピン系薬物中毒の症状は、錯乱、不明瞭言語、運動失調、眠気、呼吸困難、反射低下などがある。

トリアゾラムは、攻撃的な行動を引き起こすとの報道により、マスメディアの注目を引いた。そのため製薬会社は、不眠症患者への投与は 10 日以内とし、医師は患者に異常な思考や行動変化が出現していないかを慎重に評価するように求めている。英国ではトリアゾラムは 1991 年に使用できなくなった。

ゾルピデムも、服用した患者が意図しない行動をしてしまったり、服用後に健忘を残すことがある。

肝臓病のある患者や高齢者は、ベンゾジアゼピン系薬物による有害作用や中毒症状が起こりやすく、とりわけ連続投与時や高用量服用時には肝性昏睡が出現するリスクが高まる。また慢性閉塞性肺疾患や睡眠時無呼吸症候群のある患者では、呼吸障害が顕著に現れることがある。アルプラゾラムは直接的な食欲刺激作用があり、体重が増えることがある。ベンゾジアゼピン系薬物は、物質乱用歴、認知機能障害、腎疾患、肝疾患、ポルフィリア、中枢抑制、重症筋無力症のある患者には、慎重に投与する。

ベンゾジアゼピン系薬物の催奇形性を指摘する報告があり、妊娠中の使用は推奨されない。さらに、妊娠第 3

表 29.9-2 ベンゾジアゼピン系薬物離脱の徴候と症状

不安	振戦
易刺激性	離人感
不眠	知覚過敏
聴覚過敏	ミオクローヌス
悪心	せん妄
集中困難	けいれん

三半期にベンゾジアゼピン系薬物を使用すると、新生児に離脱症状が出現することがある。また、ベンゾジアゼピン系薬物は母乳中にも高濃度で分泌されるため、乳児に呼吸障害、徐脈、眠気などの影響が出ることがある。

ゾルピデムとザレプロンは通常は忍容性が良好である。1 日 10 mg のゾルピデムや 1 日 10 mg 強のザレプロンを服用は、時にめまい、眠気、呼吸困難、下痢を起こすことがある。ゾルピデムとザレプロンは乳汁中に分泌されるので、授乳中の女性には禁忌である。高齢者と肝機能障害のある患者では、投与量を減らす。

稀ではあるが、ゾルピデムによって幻覚や行動異常が起きることがある。そのような患者では、SSRI を併用すると幻覚の持続時間が遷延する。

エスゾピクロンは、高齢者では用量依存的に疼痛、口渇、味覚異常の副作用が認められる。

耐性・依存・離脱

ベンゾジアゼピン系薬物の使用が短期間(1~2 週間)で、中等用量の使用にとどまっていれば、明らかな耐性や依存、離脱は通常は認められない。ただし、短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬物(トリアゾラムなど)は例外で、1 回服用した翌日服用をしなかっただけで不安の増強を経験する患者もいる。また、ベンゾジアゼピン系薬物の抗不安効果について耐性が出現し、症状を抑えるために必要な用量を増やさざるを得なかったとの報告もある。

中止後症候群とも呼ばれるベンゾジアゼピン系薬物の離脱症候群の臨床症状は、服用した期間の長さ、服用量、減量の割合、そして服用していた薬物の血中半減期によって決まる。離脱症候群の症状には、不安、緊張、発汗、落ち着きのなさ、易刺激性、易疲労感、くらくら感、振戦、不眠、脱力感などがある(表 29.9-2)。薬物の突然の中止、特に半減期の短いものを中止した場合は、離脱症状は重篤で、抑うつ、妄想、せん妄、けいれんなどが出現することがある。これらの重篤な症状はベンゾジアゼピン受容体作動薬の作用に拮抗するためにフルマゼニルを投与すると、さらに出現しやすくなる。一部の症状に限れば、離脱症候群の頻度はベンゾジアゼピン系薬物による治療を受けている患者の 90% にも及ぶ。しかし、重篤な離脱症候群に陥るのは、高用量を長期間服用している患者のみである。半減期の長い薬物を服用していた

患者では、中止後1~2週間遅れて離脱症候群が出現することがある。特に、アルプラゾラムは離脱症状が急激で重篤になりやすいので、その減量は徐々に行う。

薬物を中止する時には、ゆっくりと減量(週に25%)する。さもないと病状の再燃や、反跳症状が出現を招きやすい。ベンゾジアゼピン系薬物の中止を成功させるには、可能ならば標準化された評価尺度を用いて離脱症状のモニタリングを行いつつ、心理的支持を行うのが望ましい。ベンゾジアゼピン系薬物の減量中にカルバマゼピンを投与すると、投与しない患者よりも短い期間に、離脱症状がより少なく中止することができたとの報告がある。離脱を促進する際に用いられるカルバマゼピンの投与量は、1日400~500mgである。アルプラゾラムの減量・中止は困難が伴い、高用量を長期間服用していた患者では特に難しいと報告されている。アルプラゾラムからクロナゼパムへの置換を行い、その後クロナゼパムを漸減して中止を成功させたとの報告がある。

ゾルピデムとザレプロンは高用量の治療量を長期間使用した後に中止しても、軽度の離脱症候群が1日続く程度である。しかし、稀にゾルピデムを自分で30~40mgまで増やして服用している患者がおり、このような患者が突然服用を中止すると、4日以上続く離脱症状が出現することがある。ゾルピデムとザレプロンの鎮静作用には耐性は形成されない。

薬物相互作用

ベンゾジアゼピン受容体作動薬と他の薬物との相互作用で、最も頻繁にみられ、重篤になり得るものは、過鎮静と呼吸抑制であり、ベンゾジアゼピン系薬物、ゾルピデム、ザレプロンをアルコール、バルビツール酸系薬物、三環系・四環系抗うつ薬、ドパミン受容体拮抗薬、オピオイド、抗ヒスタミン薬などの中枢抑制作用をもつ薬物と併用したときに起きる。リチウムや抗精神病薬、クロナゼパムとの併用により、運動失調や構音障害が起きやすい。ベンゾジアゼピン系薬物とクロザピン(クロザリル)の併用はせん妄を起こすとの報告があるため行わない。シメチジン(タガメット)、ジスルフィラム(ノックピン)、イソニアジド(イスコチン)、エストロゲン(プレマリン)、経口避妊薬は、ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、クロラゼパム、フルラゼパムの血中濃度を上昇させる。一方、制酸薬はベンゾジアゼピン系薬物の腸管での吸収を減らす。トリアゾラムとアルプラゾラムの血中濃度は、ネファゾドン(Serzone)とフルボキサミン(ルボックス)の併用で中毒域まで上昇することがある。ネファゾドンの製薬会社は、併用する際にはトリアゾラムは75%まで、アルプラゾラムは50%まで減量することを推奨している。「天然の精神安定剤」と宣伝され薬局で市販されているカヴァ(訳注:コショウ根の樹脂)を主成分とするサプリメントは、GABA受容体の活性を高めることにより、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の作用を増強す

ることがある。カルバマゼピンは、アルプラゾラムの血中濃度を低下させる。制酸薬や食物はベンゾジアゼピン系薬物の血中濃度を低下させることがあり、喫煙はベンゾジアゼピン系薬物の代謝を促進することがある。リファンピシン(リファジン)、フェニトイン(アレビアチン)、カルバマゼピン(テグレートール)、フェノバルビタール(フェノバル)はザレプロンの代謝を有意に促進する。ベンゾジアゼピン系薬物はフェニトインとジゴキシシン(ジゴシン)の血中濃度を上昇させることがある。SSRIはゾルピデム誘発性の幻覚を長引かせ、悪化させることがある。ロラゼパムとオランザピン注射剤の併用による死亡例が報告されている。

エスゾピクロンの代謝にはCYP3A4とCYP2E1酵素が関与している。エスゾピクロンは、ヒト凍結保存肝細胞におけるCYP450の1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4に対して阻害作用を一切有していなかった。CYP3A4の強力な阻害薬であるケトコナゾール(訳注:本邦ではニゾラルクリームのみで、経口薬はない)400mgを服用中の患者に対し3mgのエスゾピクロンを投与したところ、同剤の曝露量が通常の2.2倍に増加した。

検査値への影響

ベンゾジアゼピン系薬物、ゾルピデム、ザレプロンの使用による検査値への影響は報告されていない。

投与量と臨床指針

不安に対してベンゾジアゼピン系薬物を投与する際には慎重な検討が必要である。内科的な原因による不安(甲状腺機能障害、カフェイン中毒、薬剤性によるもの)を除外診断する。ベンゾジアゼピン系薬物は低用量から開始し、患者には鎮静作用と乱用形成のリスクについて説明する。投与開始前にベンゾジアゼピン系薬物を使用する期間を見積もり、投与開始後は長期投与に陥らないよう最低月に1回は再評価を行う。それでもなおベンゾジアゼピン系薬物の長期投与以外に治療法がない不安症の患者が存在するのも事実である。

ベンゾジアゼピン系薬物には数多くの剤形がある。クロナゼパムは丸薬が飲みこみにくい患者のために、ウエハース状の製剤がある(訳注:本邦にはない)。アルプラゾラムには、頻回の服用をしないで済む徐放剤がある(訳注:本邦にはない)。ベンゾジアゼピン系薬物には、同等の効果を少量で発揮する高力価のものがある。例えばクロナゼパムの0.25mgは、ジアゼパムの5mgと同等の効果を発揮する。それゆえクロナゼパムは高力価ベンゾジアゼピン系薬物と行うことができる。反対にオキサゼパムで同じ効果を得るには、およそ15mgが必要であるため、低力価ベンゾジアゼピン系薬物とされる。

ザレプロンには5mgと10mgのカプセルがある。10mgカプセルは成人用である。忍容性があれば最大用量

は 20 mg である。ザレプロンを 1 回服用することにより 4 時間の睡眠効果を発揮し、薬物の持ち越しによる副作用は最小限である。65 歳以上の高齢者や、肝機能障害のある患者では、初期投与量は 5 mg である。

エスゾピクロンには、1 mg, 2 mg, 3 mg 錠がある。初期投与量は、重症な肝機能障害がある患者や、強力な CYP3A4 阻害薬を服用している患者では 1 mg 以下とする。睡眠導入や維持に適切な用量は、成人(18 歳以上 64 歳以下)では 2 mg か 3 mg で、高齢者(65 歳以上)では 2 mg である。入眠困難が主訴である高齢者の睡眠導入には 1 mg を使用する。

表 29.9-1 にこの章で取りあげた薬物と投与量を示した。

参考文献

- Bahmad FM Jr, Venosa AR, Oliveira CA. Benzodiazepines and GABAergics in treating severe disabling tinnitus of predominantly cochlear origin. *Int Tinnitus J*; 12:140.
- Anan N, Rooney S, O'Connor J. Zopiclone misuse: An update from Dublin. *Drug Alcohol Rev*. 2007;26:83.
- Brands B, Blake J, Marsh DC, Sproule B, Jeypalan R, Li S. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addictive Disease*. 2008; 27:37.
- Dubovsky SL. Benzodiazepine receptor agonists and antagonists. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th edition. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:3044.
- Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry*. 2013; 28(1):7-20.
- Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Harmatz JS. Differences in pharmacodynamics but not pharmacokinetics between subjects with panic disorder and healthy subjects after treatment with a single dose of alprazolam. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:338.
- Katsura M. Functional involvement of cerebral diazepam binding inhibitor (DBI) in the establishment of drug dependence. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 2001; 117:159.
- Korpi ER, Matilla MJ, Wisden W, Luddens H. GABA(A)-receptor subtypes: Clinical efficacy and selectivity of benzodiazepine site ligands. *Ann Med*. 1997; 29:275.
- Lemmer B. The sleep-wake cycle and sleeping pills. *Physiol Behav*. 2009;90:285.
- Najib J. Eszopiclone, a nonbenzodiazepine sedative-hypnotic agent for the treatment of transient and chronic insomnia. *Clin Ther*. 2006;28:490.

29.10 プロピオン

プロピオン (Wellbutrin) は、ノルアドレナリンおよび、おそらくドパミンの再取り込を阻害する抗うつ薬である。最も重要なことは、プロピオンには SSRI 抗うつ薬のようにセロトニン系へ作用がないことである。そのため、急性の、そして長期投与において、性機能障害や鎮静のリスクが低く、軽度の体重減少を示すという特徴をもつ副作用像を示す。プロピオンを中断しても離脱症候群は起こらない。第 1 選択薬としての単剤使用は増えているが、プロピオン使用のかなりの割合が他の抗うつ薬、通常 SSRI との併用である。プロピオンは禁煙の治療薬として Zyban という市販名でも販売されている (訳注：本邦では不採用)。

薬理学的作用

プロピオンには 3 種類の形態、すなわち即時放出(1 日 3 回服薬)、持続放出(1 日 2 回服薬)、延長放出(1 日 1 回服薬)がある。薬物の形態が異なっても同じ成分が含まれているが、薬物動態と投与量が異なる。プロピオンのさまざまな製薬会社とジェネリック(後発医薬品)では生物学的等価性において異なる報告がある。服薬下で良好な状態にあった患者に忍容性あるいは臨床的效果に変化がみられたら、必ずすぐに薬物を別の形状に変えたことによる差異について調べるべきである。

即時放出のプロピオンは胃腸管からよく吸収される。プロピオンの最高血中濃度は、通常経口摂取後 2 時間以内であり、持続放出型は 3 時間後である。平均半減期は 12 時間で、8~40 時間の間にある。延長放出型の最高血中濃度に達する時間は摂取後 5 時間である。そのため最高血中濃度 (t_{max}) に達するのにより時間がかかるが、血中濃度が比較的一定する。1 日 1 回 300 mg の延長放出型を投与した後の 24 時間後の血中濃度は 1 日 2 回 150 mg の持続放出型を投与した場合と同等である。そのため、臨床的には朝 1 日 1 回の服薬でよい。血中濃度は夕方には下がってくるので、治療による不眠が起これにくくなる。

プロピオンの抗うつ効果の作用機序はドパミンとノルアドレナリンの再取り込阻害であると推定される。プロピオンは脳のドパミントランスポーターに結合する。禁煙におけるプロピオンの効果はドパミン報酬回路への効果あるいはニコチン系アセチルコリン受容体の阻害に関係している可能性がある。

治療適応

うつ病

うつ病の治療の第 1 選択薬としての SSRI と比べて低く評価されているが、うつ病におけるプロピオンの治療効果は外来患者でも入院患者でもよく確立されている。観察される反応率と寛解率は、SSRI と同程度である。プロピオンは季節性気分障害の患者の季節性の抑うつエピソードを予防することが認められている。

禁煙

Zyban として知られているプロピオンは、禁煙のための行動修正プログラムで併用されることが勧められている。禁煙動機の高い患者や、いくつかの構造化された行動学的支持を受けている患者で使用されることが勧められている。プロピオンはニコチン物質 (Nico-Derm, Nicotrol) と一緒に使用されると最も効果的である。

双極性障害

プロピオンは、三環系抗うつ薬より双極 I 型障害の

表紙の絵 : *Artist Surrounded by Masks* (detail), 1899 by James Ensor (1860-1949). ©2014 Artists Rights Society (ARS), New York/SABAM, Brussels.

カプラン臨床精神医学テキスト 第3版

DSM-5 診断基準の臨床への展開

定価：本体 20,000 円 + 税

1996年12月10日発行 第1版第1刷

2004年10月25日発行 第2版第1刷

2016年5月30日発行 第3版第1刷 ©

編著者 ベンジャミン J. サドック
バージニア A. サドック
ペドロ ルイス

監修者 いのうえ けいいち
井上 令一

発行者 株式会社 メディカル・サイエンス・インターナショナル
代表取締役 若松 博
東京都文京区本郷 1-28-36
郵便番号 113-0033 電話 (03)5804-6050

印刷：三報社印刷/表紙装丁：トライアンス

ISBN 978-4-89592-852-6 C 3047

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は（株）メディカル・サイエンス・インターナショナルが保有します。本書を無断で複製する行為（複写、スキャン、デジタルデータ化など）は、「私的使用のための複製」など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学、病院、診療所、企業などにおいて、業務上使用する目的（診療、研究活動を含む）で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

JCOPY 〈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, info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。