

## 意見書

## I. 緒言

私 松本俊彦 は、現在、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センターに所属する精神科医師であり、現在の職名は精神保健研究所薬物依存研究部長である。

平成27年7月29日、私は、国立研究開発法人国立循環器病研究センター代理人、小原法律特許事務所弁護士 小原 望氏、古川智祥 氏、増田哲也 氏より、以下の10の質問事項に関する意見書の作成を依頼された。

## 【質問事項】

1. 最初に先生の薬物依存研究分野における実績、ベンゾジアゼピン系(BZD)薬物の依存に関する研究実績等をご教示ください。
2. BZD 薬物を長期間服用すると常用量でも薬物依存が生じるという見解(資料③参照)について、先生のご意見をお聞かせください。また、ランドセンの長期服用により薬物依存が生じることがあるのかどうかをご教示ください。
3. BZD 薬物を患者に処方する際に、投与量をジアゼパム換算で管理しなければならない、ジアゼパム換算で2700mgを超えてはならないということが(資料③参照)、平成16年から17年ころの医学的知見として確立されていたと言えるでしょうか。また、現在においてはどうでしょうか。
4. BZD 薬物であるランドセンの副作用にどのようなものがあるか簡単にご教示ください。また、ランドセンの副作用として体重減少というものは一般的に知られたものであると言えるでしょうか。
5. BZD 薬物の減薬・断薬方法について、決まった方法や推奨されている方法というものは存在するのでしょうか。ランドセンに限定すればいかがでしょうか。それをふまえて、本件で原告に投与されたランドセンの量・期間からすると、ランドセンをどのような方法で、どのくらいの期間で減薬・断薬が可能だと思われませんか。
6. 原告の治療経過(資料①, ②)をご覧いただいた範囲でご判断いただく限りにおいて、当センターの大江医師や宮下医師が行っていた処方量を少しずつ減少させるという減薬方法に問題があったと言えるでしょうか。
7. 原告の治療経過(資料①, ②)をご覧いただいた範囲でご判断いただく限りにおいて、原告の当センター受診前の時点において、原告が何か精神的な疾患

を有していた若しくはその兆候が見られるといったことはありますでしょうか。疑いの範囲で結構ですのでご見解をお聞かせ下さい。

8. 原告の治療経過(資料①, ②)をご覧いただいた範囲でご判断いただく限りにおいて, 原告が当センターでの治療終了後に長期間にわたって発生したとされる諸症状(不安感, 焦燥感, 集中力低下, うつ症状, ふらつき)は, BZD 薬物の依存症や離脱症状に関係するものと評価できますでしょうか。仮に BZD 薬物の依存症や離脱症状と関係がないとすれば, その原因は何であると考えることが合理的でしょうか。
9. 当センターでの受診終了後の, 名古屋市大での原告の治療経過は, ランドセンの減薬・断薬のための治療のみと評価できるでしょうか。
10. 名古屋市立大学の東医師が作成した診断書(資料④)及び証明書(資料⑤)の内容について, 先生のご意見をお聞かせください。なお, かかる診断書や証明書は, BZD の退薬症状として「抑うつ気分」を挙げる見解があることを根拠にしていると思われませんが(資料③), かかる見解についてもご意見をお聞かせください。

その際、以下の①～⑦の資料(平成 27 年 7 月 29 日に①～⑤、同年 8 月 7 日に資料⑥、⑦が追加)を提示された。

#### 【資料】

- ① 原告の国循での診療経過一覧
- ② 原告の前医・後医治療経過一覧
- ③ 医学論文:辻敬一郎, 田島治「ベンゾジアゼピンの依存と離脱症状」(臨床精神医学 35(12) 1669-1674, 2006) (甲B5)
- ④ 名古屋市立大学病院の診断書(甲A59)
- ⑤ 名古屋市立大学病院の証明書(甲B127)
- ⑥ ベンゾジアゼピン離脱症候群--Wikipedia(甲B91の1)
- ⑦ 名古屋市立大学 耳鼻咽喉科准教授/睡眠医療センター部長 中山明峰氏による意見書(甲B164の1)

本意見書は、上記 7 つの資料を熟読したうえで、各質問事項に対して、自身の専門知識と臨床経験に照らし、それらにもとづいて回答したものである。

## II. 質問事項への回答

1. 最初に先生の薬物依存研究分野における実績、ベンゾジアゼピン系(BZD)薬物の依存に関する研究実績等をご教示ください。

### 1) 経歴・資格・学位

私は、国立佐賀医科大学医学部(現在、国立大学法人佐賀大学医学部)を卒業後、平成5年に医師免許の登録(医籍登録番号 353591)を受け、横浜市立大学医学部附属病院において臨床研修を行った。その後、国立横浜病院(現在、独立行政法人国立病院機構横浜医療センター)精神科シニアレジデントを経て、神奈川県立精神医療センター 芹香病院およびせりがや病院(現神奈川県立精神医療センター)常勤医師を経て、横浜市立大学医学部附属病院精神科助手、医局長を務めた。

平成16年に国立精神・神経センター精神保健研究所司法精神医学研究部専門医療・社会復帰研究室長に就任。さらに平成19年より同研究所自殺予防総合対策センター自殺実態分析室長(平成20年より同研究所薬物依存研究部室長兼任)、平成22年に同研究所薬物依存研究部診断治療開発研究室長に就任(自殺予防総合対策センター副センター長兼任)。そして平成25年より、現在の同研究所薬物依存研究部部長に昇任した(自殺予防総合対策センター副センター長兼任)。

なお、学位は医学博士(平成15年 横浜市立大学 乙号博士)である。また、専門資格としては、日本精神神経学会認定精神科専門医・臨床研修指導医、厚生労働省精神保健指定医(登録番号 11600)、精神保健判定医(東京地方裁判所登録)である。

### 2) 薬物依存専門領域の実績・業績

私は、1996年にわが国の公的病院として唯一の依存症に特化した精神科医療施設、神奈川県立精神医療センターせりがや病院に赴任し、多数の薬物依存患者の治療に従事したのを機に、薬物依存の臨床と研究を自らの専門としてきた。そのなかで、覚せい剤加熱吸煙乱用に関する研究、薬物依存症と摂食障害や注意欠陥・多動性障害、自殺との関係に関する研究を行った。

これらの研究を端緒として、最近15年間は、薬物依存関連の厚生労働科学研究の研究代表者ないし研究分担者を継続して務めてきた。なかでも特に最近数年間は、認知行動療法的ワークブックを用いた集団再乱用防止プログラムを開発し、医療機関、保健行政機関、民間リハビリ施設、司法機関(刑務所、少年院、保護観察所)への普

及・均てん化を進めている。こうした一連の研究活動により、平成23年に第17回日本犯罪学会学術奨励賞を受賞した。

また、全国精神科医療機関における薬物関連障害患者の状況を経年的にモニタリングするために、隔年で実態調査を継続している。この知見から、抗不安薬・睡眠薬乱用や危険ドラッグ乱用の実態をいち早く指摘してきた。

私はまた、2009年に国立精神・神経医療研究センター病院に薬物依存専門外来を開設し、薬物依存患者に対する専門治療を提供している。また、平成26年・27年厚生労働省依存症治療拠点病院事業における薬物依存に関する全国拠点機関(国立精神・神経医療研究センター)の実務責任者を務めている。

学会活動としては、日本アルコール・薬物医学会理事、日本依存精神科学会評議員を務め、法務省保護局が主催する、薬物関連事犯者の地域内処遇に関する委員会の委員も務めている。

### 3) BZD系薬物に関する研究実績

私は、これまで自身の研究知見(一般精神科医療機関、薬物依存専門医療機関における実態調査)にもとづいて、医療機関——特に精神科医療機関——における安易なBZD系薬物の処方が医原性の薬物乱用・依存を引き起こしている現実を早くから指摘してきた。

私は、自身の問題意識を学術雑誌や学会を通じて明らかにし、専門医に警鐘を鳴らすとともに正しい薬物療法のあり方について啓発に務めてきた。また、自身の臨床経験ならびに研究知見に基づいて、政府関連委員会や新聞取材などでも安易なBZD系薬物の処方と薬物依存の問題について発言してきた。そのような活動は、国の施策(平成26年度診療報酬改定における抗不安薬・睡眠薬3剤以上処方に対する減算裁定など)にも大きな役割を果たすと自負している。

この領域に関する私の主要な実績——研究論文や他の著作物、あるいは学会での招待講演、新聞でのコメント——のリストを、以下に提示しておく。

#### 【原著論文】

松本俊彦, 尾崎 茂, 小林桜児, 和田 清: わが国における最近の鎮静剤(主としてベンゾジアゼピン系薬剤)関連障害の実態と臨床的特徴——覚せい剤関連障害との比較——. 精神神経学雑誌 113: 1184-1198, 2011.

松本俊彦, 嶋根卓也, 尾崎 茂, 小林桜児, 和田 清: 乱用・依存の危険性の高いベンゾジアゼピン系薬剤同定の試み: 文献的対照群を用いた乱用者選択率と医療機関処方率に関する予備的研究. 精神医学 54: 201-209, 2012.

- 松本俊彦, 成瀬暢也, 梅野 充, 青山久美, 小林桜児, 嶋根卓也, 森田展彰, 和田清: Benzodiazepines 使用障害の臨床的特徴とその発症の契機となった精神科治療の特徴に関する研究. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 47: 317-330, 2012.
- Shimane T, Matsumoto T, Wada K: Prevention of overlapping prescriptions of psychotropic drugs by community pharmacists. Japanese Journal of Alcohol and Drug Dependence 47: 202-210, 2012.
- Matsumoto T, Tachimori H, Tanibuchi Y, Takano A, Wada K: Clinical features of patients with designer drugs-related disorder in Japan: A comparison with patients with methamphetamine- and hypnotic/anxiolytic-related disorders. Psychiatry Clin Neurosci. 68: 374-382, 2014.
- 奥村康之, 藤田純一, 松本俊彦, 立森久照, 清水沙友里: 日本全国の生活保護受給者への抗不安・睡眠薬処方地域差. 臨床精神薬理 17: 1561-1574, 2014.
- 奥村泰之, 稲田 健, 松本俊彦, 清水沙友理: 診療報酬改定による抗不安・睡眠薬における高用量・多剤処方の変化. 臨床精神薬理 18: 1173-1188, 2015.
- Matsumoto T, Ozaki S, Kobayashi O, Wada K: Current situation and clinical characteristics of sedatives-related disorder patients in Japan: A comparison with methamphetamine-related disorder patients. Activitas Nervosa Superior 57: 12-28, 2015.
- Okumura Y, Tachimori H, Matsumoto T, Nishi D: Exposure to psychotropic medications prior to overdose: a case-control study. Psychopharmacology, 232: 3101-3109, 2015.

#### 【著書・総説】

- 松本俊彦: 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. 樋口輝彦・石郷岡純編 専門医のための精神科臨床リュミエール 25. 向精神薬のリスク・ベネフィット, pp207-214, 中山書店, 東京, 2011
- 松本俊彦: 薬物依存臨床から見えてくる精神科薬物療法の課題—「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」の結果より—. 精神科治療学 27: 71-79, 2012.
- 松本俊彦: 見逃すな! 緊急報告と提言 一般精神科における「うつ×飲酒」「向精神薬」の問題. 季刊 Be! 106号 2012. 3: 36-42, 2012.
- 松本俊彦: 精神科治療薬の乱用・依存—医原性の薬物依存—. 財団法人麻薬・覚せい剤乱用防止センターNEWS LETTER 2012.2・第86号: 2-7, 2012.
- 松本俊彦: 2. うつ病治療～ベンゾジアゼピンの功罪. 医薬ジャーナル 48: 1139-1142, 2012.

松本俊彦: 不安障害の薬物療法と新たな治療薬依存. 精神科治療学 28: 463-470, 2013.

松本俊彦: 処方薬乱用・依存からみた今日の精神科治療の課題: ベンゾジアゼピンを中心に. 臨床精神薬理 16: 803-812, 2013.

松本俊彦: 処方薬乱用にみる精神科医療. こころの科学増刊号 くすりにたよらない精神医学, 74-80, 2013.

松本俊彦: 処方薬依存. 精神看護 17(1): 12-18, 2014.

松本俊彦: 1. 依存の問題～常用量依存も含めて. Modern Physician 34 (6): 653-656, 2014.

松本俊彦: 特集 その患者に睡眠薬は必要かー眠れないという訴えにどう対応するかー 睡眠導入に好ましくない薬剤. 精神科治療学 29(11):1439-1442, 2014

#### 【学会招待講演】

松本俊彦: 依存臨床からの提言 スタディグループ 4 睡眠導入薬/抗不安薬依存形成とその対策. 第22回日本臨床精神神経薬理学会・第42回神経精神薬理学会合同年会, 2012. 10. 19, 宇都宮

松本俊彦: 向精神薬乱用・依存とこれからの精神科医療のあり方. 第25回九州アルコール関連問題学会 シンポジウム「多層化するアルコール関連問題」, 2013. 3. 23, 福岡

松本俊彦: わが国における最近の処方薬・市販薬関連障害の実態. シンポジウム「薬の適正使用推進プロジェクトの取り組み～薬物依存者・乱用者に薬剤師の想いを届けるために～」, 日本薬学会第133年会, 2013. 3. 29, 横浜

松本俊彦: よくわかる向精神薬乱用・依存の予防. シンポジウム「薬物依存をめぐる多様な変化と臨床」. 第109回日本精神神経学会総会, 2013. 5. 24, 福岡

松本俊彦: 向精神薬乱用・依存、過量服薬の防止のために精神科医にできること. 日本総合病院精神医学会無床総合病院精神科委員会主催 無床フォーラム2014 招待講演, 2014. 6. 26, 横浜

松本俊彦: 処方薬乱用とわが国の精神科治療の課題: 分科会9「処方薬乱用・依存の予防と治療ー精神科医療は何をなすべきで、何をなすべきではないのか」. 第36回日本アルコール関連問題学会, 2014.10.4, 横浜.

#### 【新聞でのコメント】

2013年2月22日発行 毎日新聞(夕刊)「薬物依存 向精神薬2位」

2013年5月8日 産経新聞「向精神薬で薬物依存症に陥る患者が増加 12年間で割合倍増」

2013年6月19日 毎日新聞「向精神薬依存:8割、投薬治療中に発症」医師の処方、不適切」--専門機関調査」

2014年2月8日 朝日新聞朝刊「処方薬依存症 深刻さ 医師は自覚を」

2014年3月21日 公明新聞「処方薬による薬物依存症問題について」

2014年7月22日 朝日新聞朝刊「睡眠薬・抗不安薬・ご注意を」

2. BZD 薬物を長期間服用すると常用量でも薬物依存が生じるという見解(資料③参照)について、先生のご意見をお聞かせください。また、ランドセンの長期服用により薬物依存が生じることがあるのかどうかをご教示ください。

### 1) 精神依存と身体依存

精神作用物質はその連用・常用によって生体に二つの変化をもたらす。一つは精神依存である。これは「その物質が欲しくてたまらない、それなしではいられない」、あるいは、「わかっちゃいるけどやめられない」という物質に対する渴望を意味している。

もう一つは身体依存である。これは、物質の精神作用に対して中枢神経系が適応し(=一種の慣れが生じ)、中枢神経系はたえずその物質が供給されている状態を「通常の状態」と認識して新たな均衡状態を作り出す現象である。その結果、当初と同じ効果を得るためには摂取する物質の量を増やさねばならない、という生体側の変化が生じ、また、物質の供給が急激に途絶えると、中枢神経系の均衡が崩れて一種のリバウンド状態が発現する。前者の変化を「耐性」といい、後者の現象を「離脱」という。

依存性物質はいずれも精神依存を引き起こしうるが、身体依存については全ての物質が引き起こすわけではない。たとえば、アルコールや麻薬類(ヘロインやモルヒネなど)といった鎮静作用を持つ物質は深刻な身体依存を引き起こし、離脱時には激しい自律神経症状が出現する。しかし、覚せい剤やコカインといった興奮作用を持つ物質は、離脱時に自律神経症状が出現することはなく、身体依存を引き起こす作用はないとされている。

### 2) 薬物依存とは

ここまでの議論からわかるように、身体依存は薬物依存の診断に必須の要件ではない。そもそも身体依存とは、依存性物質を投与された生体に見られる正常な反応と理解すべき現象である。たとえば、緩和医療の現場ではモルヒネをはじめとして様々な医療用麻薬が投与され、その結果、患者の麻薬に対する耐性は上昇しており、急激な中止は離脱を招く状態となっている。同じことは、降圧剤である $\beta$ 遮断薬、あるいはステロイド系抗炎症薬の投与を受けている者も、連用により耐性が生じており、中止に

あたっては離脱を防ぐために漸減が必要である。しかし、これらの患者のことを誰も薬物依存とは診断しないし、実際、薬物依存専門治療の対象とはならない。

ある者を薬物依存と診断するには、精神依存の存在が必須である。つまり、その者が薬物にとらわれ、渴望に苛まれていて、薬物入手のためにはなりふりかまわない薬物探索行動を呈している必要がある。たとえ、体内から薬物を完全に解毒し、離脱が消失していても、薬物依存に罹患している者は渴望を体験している。

なお、2013年に米国精神医学会が発表した新しい精神障害の診断と分類のためのマニュアル「DSM-5」では、「物質依存」という診断カテゴリーの名称は、「物質使用障害」に置き換えられ、診断項目の文言から「依存」という表現は全て削除されている。こうした変更を行った理由の一つとして、「依存」という言葉が、「身体依存」という正常な生理反応と混同されることを避ける意図があったといわれている。そして、「渴望」という表現で、これまで精神依存と呼ばれてきたものの重要性をいっそう強調している。

### 3) 常用量依存

資料③で言及されている「薬物依存」とは、正確には薬物依存ではなく、「常用量依存(臨床用量依存)」である。その資料で記述されている症候はあくまでも耐性と離脱(退薬症候)といった身体依存に限られている。

一般に、典型的な睡眠薬・抗不安薬依存患者の大半は、複数の医療機関を受診したり、前倒しの薬剤処方求めて医師に「薬をなくした」「薬を盗まれた」などと苦しい嘘をつくものである。なかには、求める薬剤を処方させるために、医師に執拗に食い下がったり、恫喝したりする者もまれではない。薬物を服用することに葛藤はなく、大抵の場合、薬をやめさせようとする者に対して反発し、敵意を抱く。

ところが、常用量依存の患者は、「薬をやめたいが、やめると不快な症状が出てしまい、どうしてもやめられない」と、服用に強い葛藤を抱き、断薬できないことを苦悩としていることが多い。少なくとも渴望に振り回されて、薬物探索行動を呈することはない。

要するに、常用量依存は薬物依存とは異なる病態である。もちろん、常用量依存そのものは長期的には様々な健康被害——特に加齢に伴って転倒や意識障害の原因となりうる——を引き起こす危険性があり、できる限り避けるべき事態ではあるが、薬物依存のように、ただちに専門的治療を行うべき病態ではない。実際の臨床では、服薬することのメリットとデメリットを勘案しながら、個別적으로対応しているのが現状である。

### 4) 結論

以上のことを前提として、質問に回答する。

常用量のBZDを長期間服用した場合、耐性や離脱などの身体依存を生じ、常用量依存の状態を呈する可能性は十分にある。しかし、この状態は薬物依存とは異なる病態である。

薬物依存に罹患する者の多くは、深刻なストレスや感情的苦痛のなかで、医師の指示から逸脱し、「嫌な気分を忘れるために飲む」といった乱用をしている。その意味では、常用量の BZD を長期間服用していたとしても、医師の指示を遵守している限りにおいては、薬物依存を呈する可能性は低いと考えられる。

3. BZD 薬物を患者に処方する際に、投与量をジアゼパム換算で管理しなければならない、ジアゼパム換算で 2700mg を超えてはならないということが(資料③参照)、平成 16 年から 17 年ころの医学的知見として確立されていたと言えるでしょうか。また、現在においてはどうでしょうか。

かねてより、BZD 系薬物を投与された患者が常用量依存を生じるのは、ジアゼパム換算にして 30mg/日の BZD 系薬物を 3 ヶ月 (=90 日)以上続けた場合に多いと指摘されてきた。しかしこの知見は、常用量依存を呈した患者の BZD 処方状況を後方視的に調査した、一つの研究論文の結果に基づいて、その論文の著者が推測しているものであって、エビデンスとしては不十分である。

一般に、このような知見が十分なエビデンスを持つものとしてガイドラインに組み込まれるには、同様の知見を報告する研究論文が相当数存在しなければならず、さらに、患者に様々な量の BZD 系薬物を、様々な期間投与するという前方視的な研究によって、同様の知見が確認されている必要がある。その意味で、資料③において言及されている「ジアゼパム換算で 2700mg を超えてはならない」という主張は、単に一つの研究者グループの意見にとどまり、エキスパート・コンセンサスの水準にも達しておらず、わが国の精神科医のあいだでも全く共有されていない。

以上を踏まえて質問に回答する。「BZD 薬物を患者に処方する際に、投与量をジアゼパム換算で管理しなければならない、ジアゼパム換算で 2700mg を超えてはならない」という知見は、平成 16、17 年当時はもとより現在においても、医学的知見として確立はされていない。

4. BZD 薬物であるランドセンの副作用にどのようなものがあるか簡単にご教示ください。また、ランドセンの副作用として体重減少というものは一般的に知られたものであると言えるでしょうか。

BZD 系薬物であるランドセン(一般名: クロナゼパム)の副作用として最も高頻度に見られる症状は、ふらつき、眠気、傾眠、意識障害である。

BZD 系薬物は一般に食欲に対する影響はほとんどなく、私自身、1 例も経験したことがない。もちろん、例外的に、日中厳しいダイエットをしている者が、夜、BZD 系睡眠薬を服用した際に、軽い酩酊時の脱抑制状態で過食をした症例、あるいは、深刻な傾眠・嗜眠状態で食事をとることが困難な状態が続き、一過性に体重が減少した症例は存在する。しかし、BZD の直接的な薬理作用による体重減少は、その作用機序からいっても考えにくい。

5. BZD 薬物の減薬・断薬方法について、決まった方法や推奨されている方法というものは存在するのでしょうか。ランドセンに限定すればいかがでしょうか。それをふまえて、本件で原告に投与されたランドセンの量・期間からすると、ランドセンをどのような方法で、どのくらいの期間で減薬・断薬が可能だと思われますか。

現在、わが国では BZD 系薬物の減薬に関するガイドラインは存在せず、個々の医師の裁量に任されているのが現状である。そもそも、常用量依存が疑われる患者の多くが基礎に別の精神障害を抱えており、患者自身が「離脱」と主張する症状はしばしば基礎にある精神障害の症状である。したがって、BZD 系薬物を減量した後は、別の作用機序を持つ精神科治療薬（抗うつ薬や抗精神病薬）を投与しなければならない場合が少なくない。

私が狭義の BZD 依存患者を治療する際には、いったん全ての BZD 系薬物をクロナゼパム（ランドセンの一般名）に置き換えた後、緩徐にクロナゼパムを減量していくことが多い。なぜクロナゼパムに置き換えるのかといえば、クロナゼパムは長時間作用型の薬剤であり、力価は強いものの、その効果の発現や消退を患者が自覚しにくいという性質がある。このため、精神依存を形成するリスクが低く、血中濃度の低下が緩徐なために漸減時のリバウンドも起こしにくいとされているからである。このような方法で減薬・断薬治療を行う場合、基礎に他の精神障害を抱えていない症例では、入院治療では 4 週間、外来治療では 8～12 週間かけて減量するのが通常である。なお、なかなか減量が進まない、あるいは、減薬に年単位を要する症例は、私の臨床経験では、基礎に別の精神障害を抱えていることが多い。原告もそのように他に精神障害を抱えている症例であったと思われる。

以上の経験にもとづけば、原告の「自分はランドセンのような高力価・長時間作用型の薬を大量にかつ長期間投与されたので、その離脱症状が年単位で継続した」という主張は、医学的に見て妥当とは思えない。その主張の正当性を証明するには、原告がその時期に何らかの精神障害に罹患しておらず、そのように長期にわたって持続した離脱症状が他の精神障害の症状ではないことを明らかにする必要がある。

また、「本件で原告に投与されたランドセンの量・期間からすると、ランドセンをどのような方法で、どのくらいの期間で減薬・断薬が可能か」という質問については、原告の場合、後述するような他の精神障害(うつ病)が基礎に存在した可能性が高く、一概に論じることはできない。

6. 原告の治療経過(資料①, ②)をご覧いただいた範囲でご判断いただく限りにおいて、当センターの大江医師や宮下医師が行っていた処方量を少しずつ減少させるという減薬方法に問題があったと言えるでしょうか。

大江医師らが原告に服用を指示した量をみると、平成17年3月25日:4mg、5月9日:2mg(原告が自ら2mgまで減らしてきていた)、6月20日:1.5mg、8月22日:1.0mg(コンスタン0.8mg併用)、9月28日:1.25mg、10月27日:1.25mg、12月5日:1.25mg(漸減用に細粒を処方)とある程度時間をかけて減薬をしており、私自身の臨床経験と照らしても、その減薬方法はごく一般的なものであり、特に問題を感じない。

7. 原告の治療経過(資料①, ②)をご覧いただいた範囲でご判断いただく限りにおいて、原告の当センター受診前の時点において、原告が何か精神的な疾患を有していた若しくはその兆候が見られるといったことはありますでしょうか。疑いの範囲で結構ですのでご見解をお聞かせ下さい。

国立循環器病研究センターにおける治療経過中、患者の主訴は浮動感、めまい感であったが、診療録(資料①)によれば、平成16年4月21日の初診時点で大江医師は原告の「うつ状態」を指摘している。

この事実を踏まえてその後の治療経過を検討していくと、原告には強い不安感、焦燥感が存在したように感じられる。そして、ランドセンによるめまい感の軽減は、大江医師らがその研究により明らかにしていたとされるめまい症状への抗てんかん薬による作用があったと説明することは可能かもしれないが(私は大江医師の関与した研究については深く検討をしていないのでその医学的な評価はここでは行わない。)、仮に原告の主張する通り、ランドセンがめまい感そのものに直接奏効したのではないとするならば、その抗不安作用ならびに鎮静作用によって、壮年期以降の男性のうつ病に特徴的な不安感、焦燥感が軽減したことによって、めまい感が軽減したのではないかという印象を受ける。そう考えると、ランドセン投与中に見られた原告の体重減少を引き起こしたと思われる原告の食欲低下は、同薬剤の副作用と考えるよりも、「うつ状態」に起因するものと考えた方が自然である。

以上より、あくまでも推測にすぎないが、国立循環器病研究センターでの治療経過中における原告は、浮動感とめまい感といった身体愁訴を前景とし、周辺症状とした不安感、焦燥感、食欲低下を呈するうつ病に罹患していた可能性が高い。このような病態を、現代における国際的な診断基準(米国精神医学会, DSM-IV: 世界保健機構, ICD-19)に照らしてみると、もしくは、大うつ病性障害(エピソード)ならびに身体表現性という診断が妥当であると思料される。

8. 原告の治療経過(資料①, ②)をご覧いただいた範囲でご判断いただく限りにおいて、原告が当センターでの治療終了後に長期間にわたって発生したとされる諸症状(不安感, 焦燥感, 集中力低下, うつ症状, ふらつき)は, BZD 薬物の依存症や離脱症状に関係するものと評価できますでしょうか。仮に BZD 薬物の依存症や離脱症状と関係がないとすれば, その原因は何であると考えることが合理的でしょうか。

原告は、ウィキペディアにおける、「ベンゾジアゼピン離脱症候群は、ベンゾジアゼピン系薬の服用により身体的依存が形成されてから、用量を減量するか、断薬することによって生じる一連の離脱症状である。これは頻繁に深刻な睡眠障害、易刺激性、不安と緊張の増加、パニック発作、手の震え、発汗、集中困難、混乱と認識困難、記憶の問題、吐き気やむかつき、体重減少、動悸、頭痛、筋肉の痛みと凝り、多くの知覚変化、幻覚、てんかん発作、精神病、インフルエンザ様症状、また自殺といった特徴がある。さらに、これらの症状は単純に直線的に着々と減少するのではなく、重症度が日々あるいは週ごとに変化し、一進一退することで有名である」(資料⑥; 甲B91の1)という記載を根拠に、国立循環器病研究センターでの治療終了後に長期間にわたって発生したとされる諸症状(不安感, 焦燥感, 集中力低下, うつ症状, ふらつき)を BZD 系薬物の離脱症状に関連するものと主張している。

しかし、そもそもウィキペディアの記述は匿名かつ複数の者による知見の寄せ集めであり、しばしば出典は不明であり、不適切な引用や牽強付会な推論、あるいは、相互に矛盾する記述が見られることがめずらしくない。少なくとも専門家のあいだではウィキペディアの記述を根拠に推論したり、引用したりすることはまずあり得ない。要するに、ウィキペディアの記載は、専門家が署名付きで責任をもって記述した学術的な知見とは本質的に次元が異なるものなのである。

意外に知られていないが、常用量依存の診断はきわめて難しく、臨床現場で行うには現実的ではないことがほとんどである。というのも、厳密に常用量依存を診断するには、減薬・断薬時に出現した症状が、基礎にある精神障害の症状ではなく、他に罹患している精神障害がないことを証明する必要があるからである。したがって、たとえば

断薬後にしばらくしてから何らかの精神障害が顕在化した場合には、その者が常用量依存であったと断定できず、長期にわたって精神医学的症状は発現しないことを証明する必要がある。私自身は、このような厳密な手続きをもって常用量依存を診断したことはなく、臨床場面では、この診断はあくまでも「疑い」にとどまらざるをえない、一種の「理念的診断」でしかない。

原告についていえば、その後、名古屋市立大学病院で受けた治療は抗うつ薬を中心とした薬物療法であり、私自身にはうつ病圏の精神障害に対する治療であったように感じられる。したがって、原告は「常用量依存」に罹患していたことを証明できず、同時に、ランドセン断薬後に長期間続いた症状が離脱症状であったことも証明できない。

9. 当センターでの受診終了後の、名古屋市大での原告の治療経過は、ランドセンの減薬・断薬のための治療のみと評価できるでしょうか。

名古屋市大病院こころの医療センターにおける原告の治療経過(資料⑤)は、抗うつ薬を中心とした薬物療法であり、うつ病に対する一般的な治療そのものと感じられる。当初、訴えていためまい感も、抗うつ薬等による治療が進むなかで改善している。このことは、原告が国立循環器病研究センター受診時に訴えていためまい感・浮動感が、うつ病に関連した心因性の身体愁訴であった可能性が高いことを示唆する。

なお、名古屋市大病院こころの医療センターの診療記録を見ると、原告が家族との深刻な葛藤を抱えていたことが浮き彫りにされており、うつ病発症の準備状況として矛盾しない環境要因があったことが推測される。また、一般にうつ病をはじめとする精神障害の治療経過中には禁酒が原則であるが、原告が大量の飲酒をしたエピソードに関する記載もある。不安・焦燥感の強い男性のうつ病患者は、不安・焦燥感を抑えるために飲酒することが少なくないが、皮肉にもますます不安・焦燥感を強めてしまう傾向がある。

10. 名古屋市立大学の東医師が作成した診断書(資料④)及び証明書(資料⑤)の内容について、先生のご意見をお聞かせください。なお、かかる診断書や証明書は、BZDの退薬症状として「抑うつ気分」を挙げる見解があることを根拠にしていると思われませんが(資料③)、かかる見解についてもご意見をお聞かせください。

名古屋市立大学の東医師の診断書では、「ベンゾジアゼピン依存症」という診断名が記載されているが、この診断は誤りである。すでに述べたように、薬物依存の診断には精神依存(渴望=薬物探索行動)の存在が必須であるが、国立循環器病研究センターの治療経過中も含めて、原告にはそのような症状は見られないからである。

あえていえば、原告の状態は「常用量依存」にあたる可能性はあるが、すでに述べたように常用量依存は薬物依存ではない。また、常用量依存の診断のためには、断薬後に他の精神障害の症状が出現してはならないが、原告の場合、うつ病の症状が出現しており、厳密には常用量依存と断定することもできない。

もちろん、うつ病の症状はBZDの退薬症状という考え方もありうる。しかし、BZDの退薬でうつ状態を呈するのは通常一過性である。私の臨床経験では、ほとんどが2~4週程度で自然軽快し、抗うつ薬を投与するほど重篤な状態とはならず、そもそもそのようなうつ状態には抗うつ薬はあまり効かないという印象がある。

ところが、原告の場合、うつ状態はかなり長期にわたって持続し、抗うつ薬に反応している。このことは、原告のうつ状態がBZD離脱によるものではなく、BZD離脱によってもともと潜在していたうつ病が顕在化した、と捉えるべきであることを示している。

なお、名古屋市立大学の東医師の治療には、薬物依存治療の専門家の立場から疑問な点がある。東医師は原告に対し、抗うつ薬ともに「コンスタン(一般名 アルプラゾラム)」という短時間作用型のBZD系薬物を処方しているが、この処方と同医師の薬物依存に対する見識を疑わせるものである。

我々薬物依存専門医は、BZD系薬物の依存患者にはこの薬剤を投与することはまずない。というのも、一般にコンスタンのように比較的力価が強く、作用時間の短い、「切れ味のよい」BZDは、乱用者自身に効果が自覚しやすいために依存性がきわめて強いからである。その危険性はランドセンの比ではなく、むしろ私はコンスタン依存の患者を治療する際には、乱用するコンスタンを全て等価換算した量のランドセンにいったん置き換えてから減薬をするほどである。

#### 【追加コメント】

資料⑦: 名古屋市立大学耳鼻咽喉科の中山明峰准教授の意見書について

同意見書では、中山明峰准教授は「心因性めまい」の診断について触れており、その主旨に異論はない。

ただ、精神科医の立場からいえば、「めまい」を自覚的愁訴として発症するうつ病は非常にありふれており、明らかにうつ病と思われる「めまい」患者を、漫然と耳鼻咽喉科で治療されていた結果、病状が深刻にこじれてしまうという症例は、何らめずらしくない。原告についても、まさにそのような症例であったと思わざるを得ない。

中山明峰准教授はまた、「長期間大量に投与された場合には(BZD 離脱には)年単位となることもある」と述べているが、この点について言及する際には、すでに私が行ったような、基礎にある他の精神障害との関係を考慮した厳密さが必要である。私には、臨床経験や研究の裏打ちのない一般論のように感じられる。

### Ⅲ. 質問事項に関する回答の要約

1. 最初に先生の薬物依存研究分野における実績、ベンゾジアゼピン系(BZD)薬物の依存に関する研究実績等をご教示ください。

⇒日本アルコール・薬物医学会理事であり、平成26年・27年厚生労働省依存症治療拠点病院事業における薬物依存全国拠点機関(国立精神・神経医療研究センター)の実務責任者である。

2. BZD薬物を長期間服用すると常用量でも薬物依存が生じるという見解(資料③参照)について、先生のご意見をお聞かせください。また、ランドセンの長期服用により薬物依存が生じることがあるのかどうかをご教示ください。

⇒原告の主張は常用量依存と薬物依存を混同している。常用量依存は薬物依存ではない。医師の指示通りにランドセン服用をした結果、常用量依存となることはあるが、薬物依存となることは考えにくい。

3. BZD薬物を患者に処方する際に、投与量をジアゼパム換算で管理しなければならない、ジアゼパム換算で2700mgを超えてはならないということが(資料③参照)、平成16年から17年ころの医学的知見として確立されていたと言えるでしょうか。また、現在においてはどうでしょうか。

⇒当時も現在も、専門医のあいだではそのようなコンセンサスは確立されていない。

4. BZD薬物であるランドセンの副作用にどのようなものがあるか簡単にご教示ください。また、ランドセンの副作用として体重減少というものは一般的に知られたものであると言えるでしょうか。

⇒ランドセンの副作用として多いのは、眠気、傾眠、意識障害、ふらつきである。体重減少については経験がなく、考えにくい。

5. BZD 薬物の減薬・断薬方法について、決まった方法や推奨されている方法というものは存在するのでしょうか。ランドセンに限定すればいかがでしょうか。それをふまえて、本件で原告に投与されたランドセンの量・期間からすると、ランドセンをどのような方法で、どのくらいの期間で減薬・断薬が可能だと思われませんか。

⇒現在、わが国ではBZD系薬物の減薬に関するガイドラインは存在せず、個々の医師の裁量に任されている。また、本件原告のランドセン減薬方法については、基礎に他の精神障害が存在している可能性が高く、一概に論じることはできない。

6. 原告の治療経過(資料①, ②)をご覧いただいた範囲でご判断いただく限りにおいて、当センターの大江医師や宮下医師が行っていた処方量を少しずつ減少させるという減薬方法に問題があったと言えるでしょうか。

⇒特に問題はない。

7. 原告の治療経過(資料①, ②)をご覧いただいた範囲でご判断いただく限りにおいて、原告の当センター受診前の時点において、原告が何か精神的な疾患を有していた若しくはその兆候が見られるといったことはありますでしょうか。疑いの範囲で結構ですのでご見解をお聞かせ下さい。

⇒うつ病に罹患していた可能性が高い。

8. 原告の治療経過(資料①, ②)をご覧いただいた範囲でご判断いただく限りにおいて、原告が当センターでの治療終了後に長期間にわたって発生したとされる諸症状(不安感, 焦燥感, 集中力低下, うつ症状, ふらつき)は、BZD 薬物の依存症や離脱症状に関係するものと評価できますでしょうか。仮に BZD 薬物の依存症や離脱症状と関係がないとすれば、その原因は何であると考えることが合理的でしょうか。

⇒原告が長期間にわたって体験した諸症状が BZD の離脱である可能性は低く、基礎に存在していたうつ病に関連する症状であったと考えるべきである。

9. 当センターでの受診終了後の、名古屋市大での原告の治療経過は、ランドセンの減薬・断薬のための治療のみと評価できるでしょうか。

⇒うつ病の治療経過そのものである。

10. 名古屋市立大学の東医師が作成した診断書(資料④)及び証明書(資料⑤)の内容について、先生のご意見をお聞かせください。なお、かかる診断書や証明書は、BZD の退薬症状として「抑うつ気分」を挙げる見解があることを根拠にしていると思われませんが(資料③)、かかる見解についてもご意見をお聞かせください。

⇒名古屋市立大学の東医師が作成した診断書にある「ベンゾジアゼピン依存症」という診断は誤りである。また、BZD 退薬時に出現するうつ状態は一過性で、投薬を要さないものであることが多い。

以上

平成 27 年 9 月 17 日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所  
薬物依存研究部 部長

松本俊彦

