

向精神薬の長期投与を巡る論争と減薬・断薬 のリスクとベネフィット

田島 治*

抄録：近年保険診療の面から向精神薬の多剤投与の規制、ベンゾジアゼピン系薬物の長期漫然投与の規制が行われるようになり、臨床現場では困惑が広がる一方で、エビデンスに基づいた適切な薬物療法普及の契機ともみなされている。こうした規制の背景には、向精神薬の有効性のエビデンスに関する疑問と長期服用による精神行動面への悪影響などへの懸念を背景にしたユーザーによる活動と行政への働きかけがある。本稿ではランダム化比較試験(RCT)による向精神薬の有効性のエビデンスの意味と、化学物質としての向精神薬の作用を再考するとともに、国内外における減薬・断薬を巡る動向、向精神薬の減量中止の際に求められる原則、臨床医が知っておくべき離脱のプロセスや、ユーザーの間で大きな問題となっている遷延性の離脱症候群について述べ、今後求められる精神医療、治療者のあり方を示した。

臨床精神薬理 22 : 767-775, 2019

Key words : *psychotropic drugs, long-term use, deprescribing, acute withdrawal, protracted withdrawal*

I. はじめに

近年保険診療の面から向精神薬の多剤投与や長期漫然投与が規制されるようになったが、その背景には長年薬物による治療を受けているにもかかわらず回復しない患者や障害者となる患者(障害者手帳を交付される患者)の急激な増加がある。オープンダイアログや行動活性化、マインドfulnessなど心理社会的な治療アプローチが注目され、向精神薬や薬物療法に対する関心や期待は著しく低下して「減薬・断薬」がブームとなり、それを示す用語として *deprescribing* (Woodward, M. C, 2003) が登場している¹⁾。ところがこうした多

剤規制による医師主導の向精神薬の減量中止、患者主導の自己流の減薬・断薬に伴って大きな問題が生じている。

本特集の各論ではエビデンスに基づいた寛解・回復後の減薬や中止の基準が示されるが、この展望では際限のない向精神薬の投与を巡る問題の内外の状況を紹介するとともに、あまり知られていない長期に投与されていた向精神薬の減量中止のリスクとベネフィットを示して、臨床医の関心と注意を喚起したい。

II. 長期化する向精神薬投与 に対する批判とその背景

操作的な診断基準と新規向精神薬の登場は、これらが普及した各国において患者数の著しい増加と向精神薬処方急激な増加を招いた。その一方で回復しない患者、終わりのない投薬の増加を生み出し、長期の向精神薬の服用が慢性化や社会生活機能の低下の原因ではないかという疑問がユー

Controversy over long-term use of psychotropic drugs and risks and benefits of deprescribing.

*はるの・こころみクリニック

[〒166-0004 東京都杉並区阿佐谷南3-37-13 大同ビル306]
Osamu Tajima : Haruno-Kokoromi Clinic, 306, Daidou Building, 3-37-13, Asagayaminami, Suginami-ku, Tokyo, 166-0004, Japan.

ザーの側に生じる結果となった。

初発精神病に対するオープンダイアログが注目されているが、そのきっかけとなったのが米国のジャーナリスト Robert Whitaker の著書「An Anatomy of Epidemic」(邦訳、心の病の「流行」と精神科治療薬の真実)である¹⁰⁾。

Whitaker は短期的な向精神薬の有用性を認める一方、米国において薬物療法を継続しているにもかかわらず回復せず、障害者として社会保障を受ける患者数が急激に増加したことを示し、長期の向精神薬投与の有用性に関して疑問を提起している。彼は抗精神病薬の長期投与が患者のQOLに悪影響を及ぼす可能性がある研究結果として、イリノイ大学の Harrow らのシカゴ追跡研究の結果³⁾を紹介している。これは統合失調症および統合失調症様障害患者247例を15年間追跡したもので、向精神薬の投与を継続しなかった患者群では継続していた患者群と比べて回復する例が明らかに多いことを示している。

彼は薬物療法に過度に依存した精神医療の現状の解決策の1つとして、フィンランドの Jaakko Seikkula が中心となって行っている初発精神病に対するオープンダイアログを紹介し、世界的に注目されるきっかけとなった。

1. エビデンスに基づいた治療の限界と「不足治療」の弊害

適正な薬物療法の普及を目指して、わが国では EGUIDE プロジェクト (<https://byoutai.ncnp.go.jp/eguide/>) が行われている。これは国立精神・神経医療研究センターを中心にした精神科医療の普及と教育に対するガイドラインの効果に関する研究で、2019年1月現在全国131医療機関と42大学が参加して、日本神経精神薬理学会による統合失調症薬物治療ガイドラインと、日本うつ病学会によるうつ病治療ガイドラインの講習会を実施してその効果を検討するものである。

こうした試みは不適切な polypharmacy の是正に大きな効果が期待されるが、その一方で現在のエビデンスに基づいた精神疾患の治療では、ガイドライン通りに治療してもなかなか寛解や回復に至らず慢性化する患者が世界各国で多くなってい

るのも事実である。ファーストラインやセカンドラインの治療に十分な反応を示さない患者の場合、次々と新たな薬物を足して試みる「不足治療」になるため、結果的に多剤併用や治療ゴールの見えない長期投与に陥りやすい。

向精神薬は効果と副作用の情報がついた化学物質であるが、長期投与に伴って何が生じるかの情報は不十分である。評価尺度得点の変化に基づいた効果のエビデンスは薬物の作用のごく一部に過ぎない。その結果が処方薬の乱用、処方薬の大量服用、種々の遅発性の精神身体面の影響、長期服用のまま回復しない患者の増加であることを臨床医は自覚すべきであろう。

特に増加が著しいうつ病患者の場合、長期に回復しない場合、すべてが病気によるものと考えられがちであるが、長期療養生活の心理社会的な側面と身体面への影響とともに、長期に服用している種々の向精神薬の情動コントロール、身体面への影響を考慮すべきである。

2. 向精神薬の長期投与と回復しない患者の増加を巡る問題提起

厚生労働省(以下、厚労省)の各種統計情報・白書 (https://www.mhlw.go.jp/toukei_hakusho/index.html) から、精神障害者保健福祉手帳を取得する患者数や障害年金受給者数の推移を調べると、精神疾患患者数の増加に伴い精神障害者保健福祉手帳を取得する患者も急激に増加し、平成9年には約10万人であったのが、平成27年には92万人にと9倍に増加している。さらに障害年金受給者数の増加をみると平成15年度に約170万人であったのが、平成30年度には209万人と40万人近くも増加している。障害年金受給者数の増加は精神の障害に基づく受給者が増加したことが大きな要因である。

こうした状況を受けて、平成26年7月には全国自死遺族連絡会と精神医療被害当事者会ハコブネ、精神医療被害連絡会の連名で、「精神医療改善の為の要望書」(www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12200000-Shakaiengokyokushougaihoke-nfukushibu/iin4-2.pdf) が厚労省に、平成29年12月17日には全国ベンゾジアゼピン薬害連絡協議会

表1 向精神薬の作用の2つの視点

現在主流の考え方	薬物心理学的な考え方
疾患の背景にあるモノアミン系などの機能異常を是正する	薬理作用に応じた作用を脳に及ぼす情動をコントロールする系を変化させる
特異的な治療効果を有している病気の人にだけ効果を発揮する	病気の回復を助けるだけで、非特異的健常者にも薬理作用に応じた効果を生じる
治療には欠かせないもの	使わなくても治る例もかなりある
脳機能の異常が是正され正常となる	向精神薬は脳に異常な状態を起こす
その結果、症状がなくなる	脳の多くの系に可塑的な変化を生じる

から「ベンゾジアゼピン系薬物の慎重かつ適正な処方に関する要望書」(<https://www.benzodiazepine-yakugai-association.com>)が全国の医療機関に、平成30年2月には副作用被害の実情調査と対策を求める要望書が厚労省に出されている。

現在の向精神薬の多剤規制や、ベンゾジアゼピンの処方規制はこうした要望に沿ったものとなっており、向精神薬を処方する医師は立場の違いや医学的な妥当性に関する検討は別にして、要望書に指摘されている問題点を真摯に受け止めるべきであろう。

Ⅲ. ランダム化比較試験 (RCT) に基づいた向精神薬のエビデンスに対する批判

1. 現在の精神科薬物療法に潜む問題

操作的な診断分類に懐疑的で、向精神薬による薬物療法への過度の依存を憂慮した英国の精神科医によって1999年に組織されたのが、批判的精神医学ネットワーク Critical Psychiatry Network (CPN) (<http://www.criticalpsychiatry.co.uk>)で、その中心的な役割を担ったのが Joanna Moncrieff である。薬物中心の視点に立って向精神薬による治療の役割を筆者なりにまとめたのが表1である²⁾。

向精神薬は薬理作用を反映した心理行動面の変化を生じ、単剤でも強力な作用を及ぼす。継続的な投与で脳に機能的な変化ばかりでなく構造的にも可塑的な変化を生じる化学物質である。化学物

質である向精神薬は化学的ストレスラーとして脳に作用し、その影響は止めても数ヵ月から数年、時には永続的に続くことがあり、遷延性の離脱症状、レガシーイフェクト legacy effects (遺産効果)として患者のQOLに重大な影響を及ぼす可能性があることは、こうした症状に悩む多くの患者の訴えからも否定できない。

向精神薬によるレガシーイフェクトの代表的な例としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の投与中止後も永続的に残る性機能障害である post SSRI sexual dysfunction があるが³⁾、わが国では全く知られていない。これに関する調査研究を行った英国の Healy から筆者に対して、日本における状況の問い合わせがあったが、わずかにインターネット上の当事者の書き込みが1~2件認められただけで、それ以外はこれに関する指摘や研究は皆無であった。

2. RCTの結果に基づいた向精神薬のエビデンスと薬物療法に対する批判

今日のエビデンスに基づいた医療の普及に中心的な役割を果たしたコクラン共同計画の創立者の一人で、デンマークのコペンハーゲンにある北欧コクランセンターの代表である Peter Gotzsche 教授が2018年9月にコクランの理事会から除名されたことは大きな話題となった。彼はマンモグラフィによるスクリーニングや製薬企業によるマーケティング、コクランのHPVワクチンのレ

ビューなどを批判し、こうした行動が原因で追放されることとなった。

Gotzsche は内科医であるが、精神医療における過剰診断と過剰治療の問題を痛烈に批判している。2015年に British Medical Journal において向精神薬の長期投与に関する誌上討論、Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? が行われた。Gotzsche は長期使用は益よりも害が大きいと主張する側の立場で意見を述べている²¹。

彼は RCT に基づいた向精神薬の効果は、離脱反応が生じる前治療薬の中止すなわち cold turkey デザインや、副作用によって盲検性が保てないこと、評価尺度によるプラセボとの差が多くの場合小さく上記の影響が大きいにもかかわらず効果が過大評価されていること、長期投与の害が大きいことを主張し、短期の投与に限ることを提言している。

これに対して King's College の精神科教授である Allan Young は向精神薬の有用性は明らかで、その害が過剰に主張されていると反論している。内科医である Gotzsche の精神医療と向精神薬に対する批判には受け入れ難い部分もあるが、長期服用患者の実態をみるとこうした批判が生じるのもやむを得ない面がある。

現在の RCT によるエビデンスに基づいた医療に潜む本質的な問題を提起しているのが、英国の David Healy である。多数例の RCT の結果を最良のエビデンスとし、それらのメタ解析に基づいて治療ガイドラインを作成することの根本的な問題点を示したのが、彼の著書「Pharmageddon」(邦訳、ファルマゲドン—背信の医薬)である⁹⁾。

現在の推計学の基礎となった Fisher に遡り、プラセボと実薬の間で評価尺度得点の変化に多少の有意差があったとしても、それが本当の意味で病気に「効く」ことを示したのではないことを指摘している。現状では製薬企業が医薬品を FDA の承認を得て上市するには、他にいくらネガティブな試験結果があっても、たった2つの試験によって統計的有意性をもつポジティブな結果を提示するだけでよい。しかし皮肉なことに、統計的有意性は Fisher にとっては枝葉末節の問題でしか

なく、取り組んでいた主要な問題は、当然なことながら、何度繰り返しても類似の結果を導くような実験が設計できるかどうかだったことを指摘している。

Healy は精神医療の現状を evidence-biased medicine に陥っていると批判し、患者中心の新たな医療の方向性として data-based medicine を提唱して活動している⁹⁾。

IV. 減薬・断薬を巡る国内外の動向と問題点

向精神薬の登場初期において長期の薬物療法の対象となったのは、慢性の統合失調症や躁うつを繰り返す躁うつ病の患者であった。再発再燃のリスクが高く、それによる心理社会的な影響が著しいこうした患者に対する再発予防のための維持療法の有用性は明らかであるが、近年急増した生活上の出来事がきっかけとなって発症するうつ病患者や、気分高揚を伴う抑うつ状態が遷延する双極性Ⅱ型及びソフト双極性障害の患者、小児思春期の患者、発達障害の患者においては、際限のない向精神薬投与のリスクとベネフィットが大きな社会問題となっている。

1. 減薬・断薬を巡る海外の動向

欧米ではわが国に先行して減薬や断薬が大きな社会問題となっている。向精神薬の減薬・断薬は、精神医療からのリハビリ、サバイバー活動としてユーザーの側からは tapering/discontinuing, quit/stop medicine として、処方する医師や薬剤師の側からは処方する prescribing に対する deprescribing として、大きな流れとなっている。

インターネット上には数多くの減薬・断薬のサポート、情報提供を行うサイトがある。代表的なサイトとしては

- 1) Surviving Antidepressants
- 2) The Inner Compass Initiative
- 3) Mad in America's Drug Withdrawal pages
- 4) RxISK.ORG
- 5) Everything Matters Beyond Meds
- 6) Let's Talk Withdrawal Facebook Group
- 7) Prescription Awareness Support Team Sup-

表2 向精神薬の減薬・断薬の現状と課題

向精神薬、特に長期服用のベンゾジアゼピンの離脱に関する情報の混乱
インターネット上に溢れる情報とユーザーの混乱
ユーザー側への情報の普及と医療側の理解の乖離（アシュトンマニュアル）
減薬のガイドラインと実態の乖離（ガイドライン通りの減量中止が困難）
医療側の情報と経験不足（特に離脱方法や遷延性の離脱症候群）
薬物療法への不信と患者・家族による減薬・断薬失敗例の増加
長期の向精神薬服用による副作用出現への不安
向精神薬による病状悪化への懸念
向精神薬への不信
薬物療法に過度に依存した精神医療に対する不信
多剤投与規制後の医師による減量中止で生じた離脱症候群の増加
多剤規制後の医師による離脱失敗例の増加
短期間での減量中止による離脱症状例
慎重な減量中止後の離脱症状例
ベンゾジアゼピン系抗不安薬中止後の遷延性離脱症候群の増加
そのほとんどが身体表現性障害、解離・転換性障害と診断されている
筋緊張異常によるふらつきで歩行困難になる例も
医療側のサポート体制不足と減薬・断薬専門施設設置の要望
医療側（身体科医師と精神科医ともに）の知識と経験不足
長期投与後の向精神薬減量中止のリスクの認識および経験の不足
向精神薬の離脱に関するエビデンスの不足
向精神薬長期投与に関する基礎的なエビデンス不足
長期投与後および離脱後の中枢神経系の変化に関する基礎的な情報不足
向精神薬の離脱に関する臨床的なエビデンスの不足

- port Group (Wales)
- 8) AntiDepAware
 - 9) The Fiddaman Blog
 - 10) Holly Higgins
 - 11) Dr. Terry Lynch
 - 12) Drop the Disorder
 - 13) Chaya Grossberg
 - 14) Harm reduction guide to coming off psychiatric drugs
 - 15) Bristol and District Tranquilliser Project
 - 16) Council for Evidence Based Psychiatry
 - 17) Deadly Medicines
 - 18) The Alternative Mental Health Revolution
 - 19) Psychiatric Drug Effects
 - 20) Recovery Experience Sleeping Tablets and Tranquillisers Service, MIND in Camden

など数多くがあり、向精神薬の安全な減量中止に関する情報提供とサポートを行っている。

その中で筆者がその著作や活動を紹介している

英国の Healy や前述の Whitaker らが行っているのが RxISK.org である。Data-based medicine の中心となる活動である RxISK.org においては、抗うつ薬や抗精神病薬を中心に、こうした薬物の減薬・断薬に関する情報、薬物によるストレス症候群などが紹介され、インターネットを介した問題提起と情報収集、サポートを行っている。

2. 日本の減薬・断薬を巡る状況と問題点

わが国においても向精神薬の減薬・断薬を巡り大きな混乱が生じている（表2）。すでに紹介した当事者団体が厚労省に出した要望書では、気分障害の薬物治療による健康被害の究明と専門医制度の導入、不適切な薬物治療の規制（多剤大量処方規制、カクテル処方規制、向精神薬の長期処方規制、適応外処方規制）、子どもに対する薬物治療の影響調査と規制ともに、被害者の救済として副作用ガイドラインの作成、減断薬治療ガイドラインと減断薬施設の設置、向精神薬副作用

用被害による障害者認定などを求めている。

インターネットのSNSを通じた減薬・断薬を目指すサバイバー活動の1つとして、メンタルサバイバーチャンネル (@mentalsurvivorchannel) があり、オンラインで向精神薬の減薬、断薬について当事者が話し合う場として減薬ダイアログカフェプラットフォームなども運営されている。

最近特に処方規制が厳しくなったベンゾジアゼピン系の薬物に関しては、全国ベンゾジアゼピン薬害連絡協議会がその要望書において、(原文のまま紹介する)

1. ベンゾジアゼピン系薬物を処方する場合、「薬物依存」「離脱症状」および「奇異反応」などの副作用の危険性について、事前に患者へ説明し同意を得ること。
2. ベンゾジアゼピン系薬物の漫然とした長期投与を避けること。「連用」となる処方期間が1ヵ月間(4週間)を超える場合、診断を見直し、ベンゾジアゼピン処方の必要性を検証すること。
3. ベンゾジアゼピンの処方用量は、diazepam換算により等価換算し、①「1日当たりの処方用量」および②処方開始からの「総処方用量」を把握し管理すること。
4. ベンゾジアゼピンの減薬・断薬治療に際しては、「減薬計画」を立案し、減薬用量、減薬期間及び減薬に伴う症状を緩和する併用薬を検討し、慎重に施行すること。
5. ベンゾジアゼピンの処方前および減薬前に、既往の症状を特定する確定診断を行い、ベンゾジアゼピンの処方または減薬時に生じる「薬物依存」「離脱症状」および「奇異反応」などの副作用と区別すること。
6. ベンゾジアゼピンの減薬または断薬の際に発症した「離脱症状」は、複数年にわたり長期化する「遷延性の長期離脱症候群」に注意すること。

などを国に求めている。

これらの要望に対しては反論のある精神科医は多いであろうが、身体表現性障害、解離性障害などと診断されたベンゾジアゼピン系抗不安薬の遷延性離脱症候群の患者を数多く診療している筆者

の立場からは、こうした要望書が出るのは理解できるものである。

ベンゾジアゼピンの遷延性離脱症候群の臨床的特徴を自験例からまとめると、

- 1) 長期(数年から10年以上)に常用量のベンゾジアゼピンを継続服用
- 2) 特に抗不安作用と筋弛緩作用を有するベンゾジアゼピン系抗不安薬を長期服用(いずれも $\alpha 2$ サブユニットを有するGABA_A受容体を介した作用)
- 3) 減量中止時に急性の離脱症状が出現(数日から2週間、時に4週間以内に)
- 4) 急性の離脱症状後に知覚過敏や筋緊張の異常(亢進と脱力)が長期に持続
- 5) 知覚過敏や筋緊張異常はそれ以前には全くなかった症状
- 6) 症状は時間経過で変化しつつも数ヵ月から数年以上持続
- 7) 原因不明の身体症状に悩むことで不安や抑うつも併発
- 8) 症状は日常生活に大きな支障を来たす程度
- 9) 検査では明らかな異常を認めないため身体表現性障害の診断を受けるケースが多いなどである。

V. 長期投与の向精神薬減量中止のベネフィットとリスク

本特集では各種精神疾患の寛解回復後の減量や中止の基準がエビデンスに基づいて示されるが、新規向精神薬の処方が急増した先進国で問題となっているのは、ガイドラインに従った薬物治療に十分反応せず、長期に寛解回復しないまま通常の社会生活が送れない患者に投与されている向精神薬の問題である。回復しないまま多種類の向精神薬が長期に投与されている患者では、薬物のベネフィットとリスクの判断が困難なまま、すべてが病気によるものとみなされがちである。

Healy はこうした状況に無自覚な向精神薬による治療行為が、善意の医療行為であっても患者へのabuseとなる可能性があることを指摘している⁶⁾。

表3 各種向精神薬の減量・中止に伴って起こる可能性のある症状

向精神薬	離脱に伴って起こる可能性のある症状
抗精神病薬	症状悪化（再燃・再発） 抗コリン性離脱反応 離脱ジスキネジア
抗うつ薬（SSRI, SNRI）	いわゆる“シャンビリ（zap）” 希死念慮、情動不安定、泣き発作 離脱躁病 急性離脱後症候群（遷延性の不安抑うつのリバウンド）
ベンゾジアゼピン	リバウンドと離脱症状（中枢興奮による不眠、不安、 知覚過敏、筋緊張の亢進と異常） 遷延性離脱後症候群
Lithium（ムードスタビライザー）	気分不安定化 躁転

1. 向精神薬の長期投与によって生じる問題

第二世代の抗精神病薬の長期投与では遅発性ジスキネジアや、neuroleptic-induced deficit syndromeなどの精神神経系の症状のリスクは第一世代の薬剤に比べて軽減したものの、多剤併用では過感受性精神病のリスクが高まる。またドパミンアゴニスト作用のある aripiprazole によって病的性欲亢進や強迫性購買、暴食などの衝動制御障害が生じるリスクも警告が出されているように、病気が原因と考えていたものが実は薬剤性である可能性を示したものである。

SSRI や SNRI などの抗うつ薬では、よく知られている activation syndrome 以外にも、その情動鈍麻作用により better than well syndrome や apathy syndrome などを生じる。また気分障害の患者では遅発性のディスフォリアやディスチミアなどを生じる可能性も指摘され、抗うつ薬投与後に生じた気分高揚や気分変動をすべて“基礎に双極性障害がある”とする現状にも再考が求められている。

ベンゾジアゼピンの長期投与では転倒骨折のリスクや記憶機能への影響、車の運転への影響やそれによる事故のリスクとともに、認知症発症リスクへの影響、減量中止に伴う急性の離脱症状などに注意が必要である。

見逃されている重大な問題として、長期投与のベンゾジアゼピン系薬物の中止後に生じる遷延性離脱症候群 protracted withdrawal syndrome があ

る¹⁾。これは急性期の離脱症状が形を変えながら、数ヵ月から数年以上にわたり長期に持続して QOL に多大な悪影響を及ぼすものである。

2. 長期に投与された向精神薬の減量中止

常用量の依存性や離脱症状の出現が示されているベンゾジアゼピン系の薬物だけでなく、精神依存を生じない抗精神病薬や抗うつ薬の減量中止でも、身体依存すなわち脳機能の代償性の変化による離脱症状が生じることは明らかである(表3)。

精神依存を起こさない抗精神病薬や抗うつ薬に関しては、依存性がないことを強調する意味で投与中止後症状 discontinuation symptoms などの用語も用いられているが、減量だけでも生じるものであり、離脱（退薬）症候群と呼ぶのが妥当であろう。すでに抗精神病薬多剤投与の是正に関してはわが国で安全な減量方法が報告されている¹²⁾。

減薬・断薬のプロセスは、患者や家族と治療者の間での shared decision making が原則となる。不適切な多剤併用や、治療上必要のない向精神薬の漫然投与を是正するために、安全に減量中止を行うには、

- 1) 患者の病状の慎重なアセスメント
- 2) 処方内容と過去の薬歴のアセスメント
- 3) 減薬・断薬に関するインフォームドコンセント
- 4) 減量によって生じる可能性のある離脱症状と経過についての心理教育

表4 依存性薬物の遷延性離脱症状を表す様々な用語
(Protracted Withdrawal, Substance Abuse Treatment
Advisory, 2010⁹⁾)

慢性離脱	chronic withdrawal
延長性離脱	extended withdrawal
後発性離脱	late withdrawal
長期離脱	long-term withdrawal
持続性使用後症状	persistent postuse symptoms
急性離脱後症候群	postacute withdrawal syndrome (PAWS)
使用後症候群	postuse syndrome
遷延性禁断	protracted abstinence
禁酒に基づく症状	sobriety-based symptoms
亜急性離脱	subacute withdrawal

- 5) 離脱症状が強い場合の対処方法
- 6) 離脱初期のメールや電話によるコンタクト
- 7) 緊急の連絡方法の提示
- 8) 離脱症状に対する心理面のサポート

などが欠かせない。

ベンゾジアゼピンの処方規制は最も臨床医からの反発が多く、臨床用量での治療的依存に関して何が問題なのかという意見もよく聞かれる。しかし数年以上にわたる長期漫然投与後の減量中止に伴って、数ヵ月から数年にわたる聴覚過敏などの知覚過敏、神経筋症状に悩む患者は予想以上に多い。

こうした遷延性の症状が出現するのは、元々うつ病や不安症の診断を受けていた患者ばかりでなく、内科や整形外科などで処方されていた患者でも生じるが、脳神経系の検査で異常が認められないため、身体表現性障害、転換性障害、解離性障害などと診断され、日常生活に大きな支障を来しているにもかかわらず、適切なサポートを得られていない。

急性期の離脱症状に関しても、せいぜい1~2週間、長くて4週間以内で治り、半減期の長い薬剤では生じないと考えている医師も多いが、実際には短くても4週間から6週間以上続き、10~15%の患者では数ヵ月から数年以上も一部の症状が変化しながら持続することを理解すべきである¹⁾。

依存性のあるアルコールやベンゾジアゼピン、カンナビス、ニコチン、オピオイド、コカインや

amphetamineなどの薬物で急性期の離脱反応後に、長期に遷延する症状があることはよく知られており、表4に示すように様々な表現がなされ、特に急性離脱後症候群 postacute withdrawal syndrome は PAWS としてよく知られている⁹⁾。

薬物離脱後に長期に症状が遷延するメカニズムは明らかではないが、ベンゾジアゼピンの投与によって代償性に脳内の主要な抑制系である GABA 系の機能低下と興奮性のグルタミン酸系の機能亢進、もう1つの抑制系であるアデノシン系の機能低下が生じる。ベンゾジアゼピンの減量中止によって脳機能の抑制が急激に低下し、興奮状態が持続することが急性の離脱症状につながる。

ベンゾジアゼピンの長期投与によって生じた脳の可塑的な変化である抑制系の機能低下と興奮系の機能亢進状態の回復には、予想以上に時間がかかる。なぜ中止後数年以上もこうした状態が持続し遷延性離脱症候群が生じるのかは不明である。その原因として神経細胞内の一酸化窒素 (NO) と過酸化亜硝酸 peroxynitrite (ONOO-) のサイクルの悪循環が生じ、それが症状遷延の背景にあることが推測されているが⁷⁾、医療側が遷延性の症状の存在とその重大性についての認識を改める必要がある。

処方規制が行われている現在、重症の遷延性離脱症候群が生じるリスクがあるベンゾジアゼピンの減量中止に関しては、既存の対応は実態に即しておらず、減薬・断薬に失敗し日常生活に重大な支障を来している患者も増加しており、適切な

情報の普及とサポート体制の確立が急務となっている。

VI. おわりに

心の病の治療と称しながら、精神医療の現状を見ると、精神科医が単なる処方医に陥っている。

RCTに基づいた薬物療法のエビデンスに根本的な疑問が出されている一方で、最大公約数的なエビデンスによる治療が主流となっているが、患者に提供すべき処方、向精神薬だけでなく、患者の心を支える愛すなわち“人薬”、ともに回復を目指す“希望”の3つである。治療者には、ケアをする心、希望と愛を与える関わり、治療によって患者に害となることをしない no harm の原則の3つが再び求められている。

すべての不調が病気のせいとみなされて、長期に漫然と多種類の向精神薬を服用し療養を続けていた患者の中には、減薬・断薬を行うことにより、失われていた健康な自己を取り戻す例はまれではない。今日精神医療、特に薬物療法に対する不信が強まったのもこうした事実があるからである。しかし薬は出すよりも止める方が困難で、長期に投与されていた向精神薬、特にベンゾジアゼピン系薬物の減量中止には、急性離脱と遷延性離脱の実態を知った適切な対応ができる体制作りが急務となっている。

利益相反

日本精神神経学会 COI 指針において申告すべき COI はない。

文 献

- 1) Ashton, H. : Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines. *J. Subst. Abuse Treat.*, 8 : 19-28, 1991.
- 2) Gotzsche, P.C., Young, A.H., Crace, J. : Maudsley Debate : Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *BMJ*, 350 : h2435, 2015.
- 3) Harrow, M., Grossman, L.S., Jobe, T.H. et al. :

Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr. Bull.*, 31 (3) : 723-734, 2005.

- 4) Healy, D., Le Noury, J., Mangin, D. : Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 α -reductase inhibitors and isotretinoin : 300 cases. *Int. J. Risk Saf. Med.*, 29 : 125-134, 2018.
- 5) Healy, D. : *Pharmagedon*. University of California Press, Oakland, 2012. (田島 治, 中里京子 訳 : ファルマゲドン—背信の医薬. みすず書房, 東京, 2015.)
- 6) Healy, D. : *Psychiatric Drugs Explained*, fifth edition. Elsevier Limited, Oxford, 2009. (田島 治, 江口重幸 監訳, 冬樹純子 訳 : ヒーリー 精神科治療薬ガイド第5版. みすず書房, 東京, 2009.)
- 7) LaCorte, S. : How chronic administration of benzodiazepines leads to unexplained chronic illnesses : A hypothesis. *Med. Hypotheses.*, 118 : 59-67, 2018.
- 8) Moncrieff, J., Cohen, D. : Rethinking models of psychotropic drug action. *Psychother. Psychosom.*, 74 : 145-153, 2005.
- 9) U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Substance Abuse Treatment : Protracted Withdrawal. *Substance Abuse Treatment Advisory*, 9 : 1-8, 2010.
- 10) Whitaker, R. : *An Anatomy of Epidemic*. Broadway Paperbacks, New York, 2010. (小野善郎 監訳, 門脇陽子, 森田由美 訳 : 心の病の「流行」と精神科治療薬の真実. 福村出版, 東京, 2012.)
- 11) Woodward, M.C. : Deprescribing : Achieving Better Health Outcomes for Older People through Reducing Medications. *J. Pharm. Pract. Res.*, 33 : 323-328, 2003.
- 12) Yamanouchi, Y., Sukegawa, T., Inagaki, A. et al. : Evaluation of the Individual Safe Correction of Antipsychotic Agent Polypharmacy in Japanese Patients with Chronic Schizophrenia : Validation of Safe Corrections for Antipsychotic Polypharmacy and the High-Dose Method. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 18 : 1-8, 2015.