

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期離脱継続性調査

門田祥吾[†], 高橋 尊, 南雲徳昭地方独立行政法人市立秋田総合病院薬剤部[†]

Retrospective Survey on Long-Term Persistence of Withdrawal for Benzodiazepine Agonists

Shogo Kadota[†], Takeru Takahashi, Noriaki NagumoDepartment of Pharmacy, Akita City Hospital[†]

〔受付：2020年7月17日 受理：2021年2月13日〕

ベンゾジアゼピン受容体作動薬 (benzodiazepine agonist: 以下, BZDA) は, その依存性から離脱継続が難しく長期投与に陥りやすい薬剤である。また, 離脱後追跡調査の多くは0.5~3ヵ月と短期間であり, 数年にわたって追跡した報告は非常に少ないことから, 長期離脱継続の判断の参考になり得る実臨床データは不足している。そこで, 本研究は2015年4月~2017年12月に市立秋田総合病院精神科病棟へ入院した患者のうち, 6ヵ月以上BZDAを服用し, かつ退院時すべて中止していた症例を2年間追跡調査することで, その離脱継続に関する実態を後方視的に解析した。その結果, 対象患者の約6割が2年間にわたって離脱を継続し, その因子としてbody mass index (BMI), BZDA投与量が関連している可能性が示唆された。本結果は, 薬剤師がBZDAの離脱継続を目的とした介入を行う際の有用な判断材料となり得る。

キーワードベンゾジアゼピン受容体作動薬, 常用量依存, 離脱症状, body mass index (BMI)

・緒言・

ベンゾジアゼピン受容体作動薬 (benzodiazepine agonist: 以下, BZDA) はGABA受容体に作用し, 様々な神経系に抑制的に作用することで抗不安作用, 鎮静・催眠作用, 抗痙攣作用, 筋弛緩作用等の効果を示す薬剤である。このような作用を有するBZDAは, 実臨床で気分障害や神経症, 不眠症, 心身症といった精神疾患や身体疾患に幅広く用いられている一方, 過鎮静や持ち越し, 前向性健忘, 転倒リスクの増大¹⁾, 認知機能低下²⁾等の副作用があり, 特に高齢患者に使用する際は注意が必要である。

また, BZDAはその依存性から減量・離脱が難しく長期投与に陥りやすい薬剤であり, 近年は常用量依存が問題視されている³⁾。依存形成を回避するため, 可能な限り低用量, 短期間の使用に留めるべきであり, 英国やフ

ランス, カナダ等の欧米各国の規制当局においてはBZDAの使用期間を数週間までと制限している⁴⁾。BZDAの使用を厳格に制限している海外と比べ, 本邦の実臨床では依然として多剤大量投与や長期投与が見受けられる⁵⁾。このような実情を踏まえ, 薬剤師はBZDA投与開始時から中止を見据えた処方提案や薬剤指導等の介入によって適切な薬物療法に寄与する必要がある。高橋ら⁶⁾は, 薬剤師による啓発冊子の作成・配布, 職員対象の広報活動, 採用医薬品の見直しがBZDAの処方数を減少させたと報告しており, 薬剤師の活動が適正使用推進に有用であることを示唆している。

一方, 薬剤師がBZDA適正使用に寄与するにあたり, 減量・離脱だけではなく離脱達成後の継続性に関連する要因まで考慮する必要がある。一般的に, BZDAの身体依存形成により離脱症状が生じた患者は, 自律神経の過活動, 手指振戦, 嘔気・嘔吐等の不快な症状⁷⁾を緩和す

[†] 秋田県秋田市川元松丘町4-30; 4-30, Matsuoka-machi, Kawamoto, Akita-shi, Akita, 010-0933 Japan

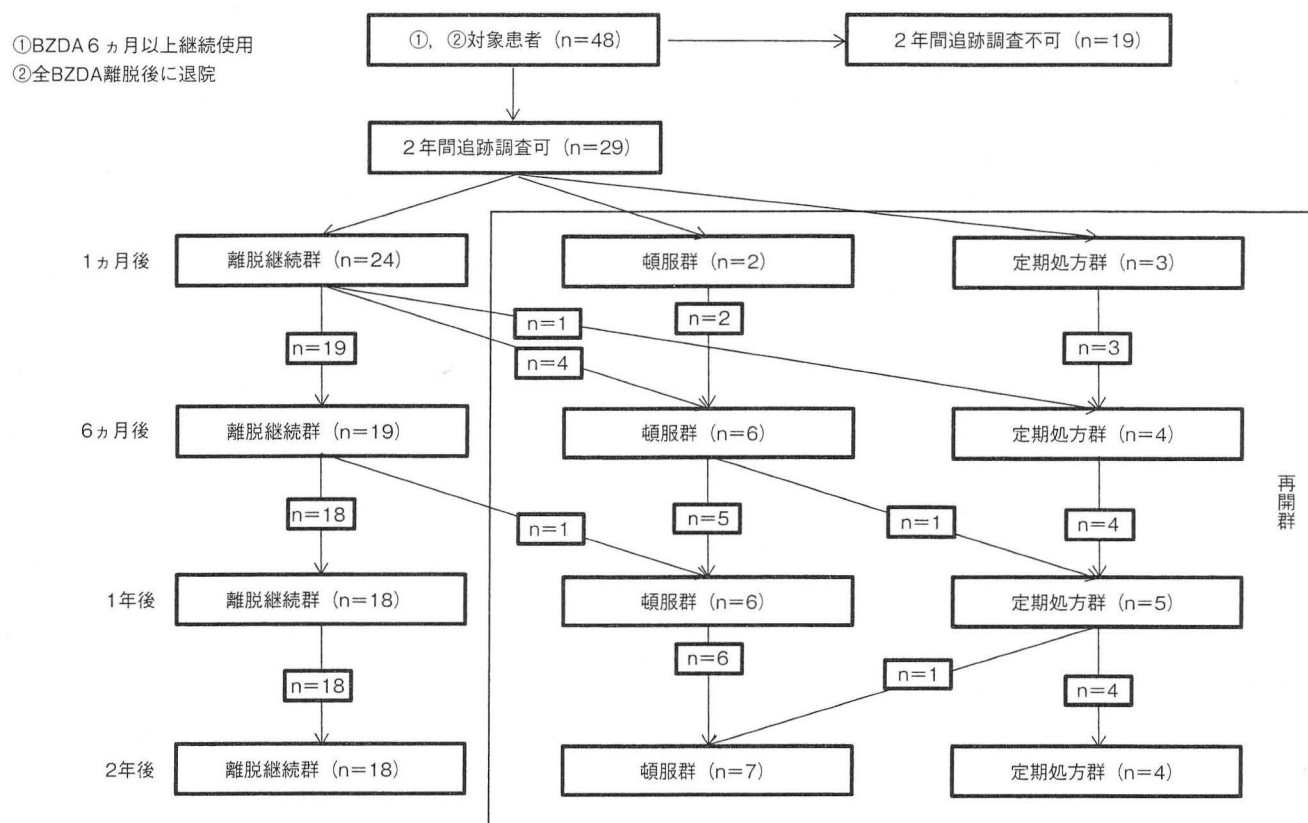


図1 対象患者抽出から退院後2年間のBZDA離脱継続状況の推移

るために服用再開を渴望することが多く、離脱継続の維持は難渋する場合が少なくない。離脱症状を回避する減量方法として漸減法や隔日法の有効性が多く報告されている^{8,9)}が、離脱症状の回避後も精神依存が形成されていた患者はBZDA離脱に対する不安から服用再開してしまう場合もある。Puustinenら¹⁰⁾はBZDA離脱から6ヵ月で63%、3年で72%の患者がBZDAの使用を再開していたと報告しており、離脱継続が困難であることを示唆している。

これまでのBZDA離脱後の追跡調査の多くは0.5～3ヵ月と短期間であり、数年にわたって追跡した報告は非常に少なく¹¹⁾、また本邦における報告例もほとんどない。そのため、薬剤師がBZDAの離脱継続に向けた介入を行う際のデータが不足している現状にある。そこで本研究では、市立秋田総合病院（以下、当院）精神科病棟へ入院した患者を対象に、2年間にわたってBZDA離脱継続に関する実態を調査し、離脱継続率に関連する因子について後方視的に解析した。

・方法・

1. 対象期間・対象患者

2015年4月～2017年12月の期間、当院精神科病棟

に入院し①BZDAを6ヵ月以上継続して服用、②退院時すべてのBZDAを中止、③退院後2年間追跡調査可能、の3条件を満たした患者を対象とした。2年間BZDAを離脱していた群（離脱継続群）と、1度でもBZDAが処方されていた群（再開群）に分けた。再開群には頓服薬としてBZDAを処方された患者も含めた。

2. 研究デザインおよび調査項目

当院の電子カルテの記録に基づき、年齢、body mass index（以下、BMI）、性別、入院期間、薬剤管理指導実施率、BZDA投与量、高力価短時間作用型BZDA（トリアゾラム、プロチゾラム、エチゾラム）使用状況、退院時服用薬剤数、主病名、退院時服用薬（抗精神病薬、抗うつ薬、作用機序の異なる睡眠薬）、そしてBZDA離脱継続率について後方視的に調査した。BZDA投与量は中止前6ヵ月内における最大投与量とし、ジアゼパム（diazepam：以下、DAP）換算値¹²⁾で表した。また、BZDA再開群では医師記録を基に再開理由について調査した。

3. 統計分析

独立した2群間の名義変数の比較にはFisherの正確検定を行い、連続変数の比較にはt検定、Mann-Whitney U検定を行った。また、BZDA投与量と離脱継続期間との

関連性の解析にはKaplan-Meier法を用い、Logrank検定を行った。統計解析にはEZR ver.1.36を使用し、 $p<0.05$ の場合を統計学的に有意とした。EZRはRおよびRTコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアであり、自治医科大学附属さいたま医療センターより無償配布されている¹³⁾。

4. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年文部科学省・厚生労働省・平成29年一部改正)に準拠し、当院の倫理審査委員会の承認を得て実施した(受付番号:133)。

・結果・

1. BZDA離脱継続率

調査期間における当院精神科病棟の入院患者は520名で、対象患者は29名であった。29名のうち離脱継続群は18名(62.1%)、再開群は11名(37.9%)であった。再開群のうち頓服薬としてBZDAを再開した患者は7名(63.6%)であった(図1)。

2. 患者背景

年齢、性別、入院期間、薬剤管理指導実施率、BZDA投与量、退院時併用薬剤数について、いずれも両群間で有意な差は認められなかった。BMIは離脱継続群において有意に低かった(21.1 ± 4.0 vs 24.2 ± 3.4 , $p<0.05$)。主病名は統合失調症9名、双極性障害6名、うつ病7名、不安神経症2名、その他5名であり、両群で差は認められなかった(表1)。

BZDAは処方人数が多い順にフルニトラゼパム(13名)、次いでトリアゾラム(5名)、DAP(4名)であった。高力価短時間作用型BZDAを使用していた患者は離脱継続群で5名(27.8%)、再開群で3名(27.3%)であり両群に有意差は認められなかった(表2)。退院時服用薬はクエチアピンフマル酸塩(9名)、トラゾドン

表1 患者背景

	離脱継続群 (n=18)	再開群 (n=11)	p値
年齢(歳) ^{a)}	68.7 $\pm$ 19.2	57.9 $\pm$ 16.3	0.13
BMI(kg/m ²) ^{a)}	21.1 $\pm$ 4.0	24.2 $\pm$ 3.4	0.04*
男性/女性	2名/16名	1名/10名	1.00
入院期間(日) ^{b)}	62(21-154)	62(29-215)	1.00
薬剤管理指導実施率	94.4%	81.8%	0.54
DAP換算値(mg) ^{b)}	5(2-16)	10(2-22.5)	0.07
高力価短時間型BZDA使用率	27.8%	27.3%	1.00
退院時服用薬剤数 ^{a)}	5.3 $\pm$ 3.6	5.8 $\pm$ 2.8	0.72
各群の主病名			
統合失調症	6名	3名	0.61
双極性障害	3名	3名	
うつ病	5名	2名	
不安神経症	2名	0名	
その他	2名	3名	

^{a)}: 平均値 $\pm$ SD, ^{b)}: 中央値(最小値-最大値), *: $p<0.05$

表2 BZDA服用人数の内訳

分類	成分名	力価	合計	離脱継続群	再開群
睡眠薬	(超短時間型) トリアゾラム	0.25	5	2	3
	ゾルピデム酒石酸塩	10	3	2	1
	ゾピクロン	7.5	1	1	0
	(短時間型) プロチゾラム	0.25	2	1	1
	(中時間型) フルニトラゼパム	1	13	7	6
	(長時間型) クアゼパム	15	3	1	2
	(超長時間型) ロフラゼパ酸エチル	1.67	2	2	0
抗不安薬	(短時間型) エチゾラム	1.5	2	2	0
	クロチアゼパム	10	1	0	1
	(中時間型) アルプラゾラム	0.8	3	2	1
	ロラゼパム	1.2	2	2	0
	プロマゼパム	2.5	2	0	2
	(長時間型) ジアゼパム	5	4	2	2
	(超長時間型) ロフラゼパ酸エチル	1.67	2	2	0

力価はDAP換算値で示した。
併用による重複あり。

塩酸塩(9名)、スボレキサント(13名)を服用している患者が多かった(表3)。

3. BZDA投与量による離脱継続率

DAP換算値10 mg/日以上群(15名)および10 mg/日未満群(14名)の累積BZDA離脱継続率を調査した(図2)。10 mg未満群では10 mg以上群と比較して有意に

表3 退院時服用薬（抗精神病薬、抗うつ薬、機序の異なる睡眠薬）の服用人数

分類	成分名	合計	離脱継続群	再開群
抗精神病薬	クエチアピルフマル酸塩	9	6	3
	オランザピン	5	4	1
	レボメプロマジンマレイン酸塩	5	2	3
	アリピプラゾール	3	1	2
	リスペリドン	2	1	1
	パリペリドン	1	1	0
	ブロムペリドール	1	0	1
抗うつ薬	トラゾドン塩酸塩	9	5	4
	デュロキセチン塩酸塩	3	2	1
	ミルタザピン	2	1	1
	パロキセチン塩酸塩水和物	1	1	0
	ミルナシプラン塩酸塩	1	1	0
	ベンラファキシン塩酸塩	1	1	0
	クロミプラミン塩酸塩	1	0	1
機序の異なる睡眠薬	スボレキサント	13	6	7
	ラメルテオン	5	2	3

アリピプラゾールは再開群に持効性注射剤1名含む。
併用による重複あり。

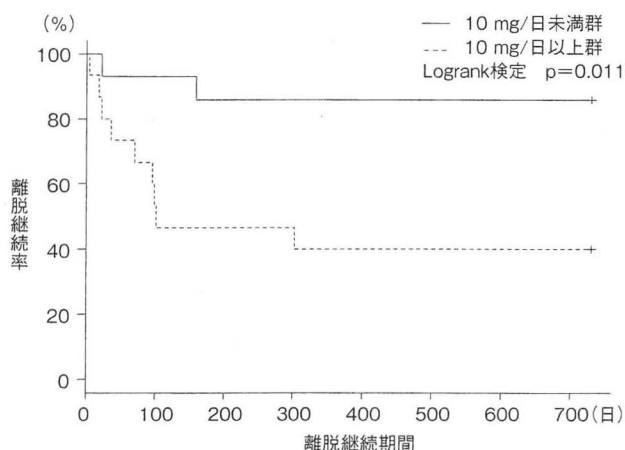


図2 DAP換算値10 mg/日以上群および10 mg/日未満群の離脱継続期間

高値であった ($p < 0.05$)。

4. 再開理由

再開群において最も多かった再開理由は不眠症状再燃（6名）で、次いで心因反応（4名）、頭痛（1名）であった。

・ 考 察 ・

本研究では、BZDA離脱患者の約6割が2年間にわたって離脱を継続し、その因子としてBMI、BZDA投与量に関連している可能性が示唆された。これまでにBZDAの離脱継続率に関して比較的長期にわたり追跡調査を実施した例はほとんどないことから、本結果は薬剤師が

BZDAの離脱継続を目的とした介入を行う際に、BMIやBZDA投与量に着目する重要性を示している。

本研究において、BZDA離脱継続率は離脱後6カ月以内に大きく減少し、その後も経時的に緩やかに減少したが、この傾向はPuustinenら¹⁰⁾の先行研究においても同様であった。一方、本研究は先行研究と比べ観察期間は短期間であり、単純な比較はできないが、離脱継続率は先行研究より高値であった。このような差異が生じた要因として、先行研究ではBZDA離脱直後に再開した患者を対象に含めているが、本研究ではBZDA離脱に至ったが退院時までには再開した患者を対象から除外した点が影響している可能性がある。また、先行研究は超短時間～中時間作用型BZDAであるゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン、Temazepam（本邦未承認）の3剤を対象として解析しているが、本研究はより離脱を達成しやすいと考えられる長時間作用型BZDA投与例も含めて解析した点が影響した可能性がある。さらに、対象期間中に実施された診療報酬改定が、医療者側にBZDA減量や中止を動機付ける契機になった可能性も否定できない。

退院時服用薬の処方内容について、鎮静効果が期待できるクエチアピルフマル酸塩やトラゾドン塩酸塩、そしてBZDAとは異なる作用機序の睡眠薬であるスボレキサントを服用している患者が多い傾向にあった。米国の処方調査¹⁴⁾では、不眠症患者に対して処方件数の多かった薬剤の上位にクエチアピルフマル酸塩とトラゾドン塩酸塩が挙げられており、本研究でも多くの患者がBZDAからこれら薬剤へ置換されたことが推察できる。本研究におけるBZDA再開理由は不眠症状再燃と心因反応が大半を占めており、BZDAの減量・離脱の過程で起こり得る精神症状の悪化に対して適切な代替薬を提案することは、薬剤師によるBZDA適正使用推進のための有用な介入の1つと考えられる。この場合、適応外使用となる可能性、耐糖能異常等の副作用や相互作用といったリスクは考慮して提案する必要がある。また、認知行動療法等の非薬物療法が減薬に寄与するという報告¹⁵⁾もあるため、BZDA離脱継続の維持にあたっては、薬剤師のみならず多職種連携による総合的な介入が求められる。

患者背景は両群において年齢、性別、入院期間、薬剤管理指導実施率で有意差は認められなかったが、男女比

は両群ともに女性が多かった。三島¹⁶⁾は睡眠薬、抗不安薬ともに男性に比較して女性の処方率が高く、特に高齢女性は処方率が高いことを報告している。その要因として不眠症、うつ病、不安障害、重度ストレス反応等のBZDAを処方される多くの精神疾患の罹患率が女性のほうが高いことを挙げており、本研究の対象患者に女性が多かったのはこのような要因が影響したと考えられる。

先行研究¹⁰⁾では、BZDA離脱後3年時点で定期服用を再開していた群のBMIが有意に高値であった。本研究においても再開群のBMIが高値であり、先行研究はこの結果を支持する。また、先行研究では睡眠時無呼吸症候群の関連性についても言及しているが、本研究の対象患者には含まれていなかった。本研究結果だけでBZDA離脱継続とBMIの関連性を評価することは困難であるが、fMRIを用いたヒト臨床研究でドパミン受容体アンタゴニストによる報酬活性の低下が確認され、この報酬活性を強く抑制するほど体重が増加したという報告¹⁷⁾がある。BZDA依存形成後の脳内ではドパミン受容体のダウンレギュレーションにより報酬活性が低下していること¹⁸⁾から、BZDA離脱継続とBMIの相関性は脳内報酬系における何らかの異常に起因する可能性が考えられ、今後の研究が望まれるところである。

本研究ではDAP換算値10 mg/日以上群の離脱継続期間は、10 mg/日未満群より有意に短い結果となり、BZDAの投与量が離脱継続に関連する可能性が示唆された。BZDA高用量投与が依存形成のリスク因子であるという中川の報告¹⁹⁾は、本研究の結果を支持する。DAP換算値10 mg/日は、DAPの添付文書に記載されている常用量であることから、近年問題となっている常用量依存が本研究の患者においても形成されていたと推察される。Rickelら⁹⁾は、DAP換算値10 mg/日以上服用中の患者の減量方法として、精神症状安定後にDAP換算値10 mg/日まで減量し、その後は数ヵ月かけて緩徐に漸減・離脱することを推奨している。一方、本研究のように入院患者を対象とした場合、入院期間等の制限によってBZDAの減量ペースを速くせざるを得ない場合も往々にして起こり得る。そのため、本研究におけるBZDA離脱継続失敗例は、入院中だけでなく外来移行後も想定した、より緩やかな減量スケジュールの設定によって離脱継続を維持できた症例が含まれていた可能性も否定できない。以上を踏まえると、薬剤師がBZDA離脱継続を念頭に置いた処方介入を実施するにあたり、BZDAの最大投与量からの減量期間を考慮して適切な減量速度を検討したうえで、長期的視野に立った処方設計が必要と考える。

本研究の限界として、単施設による後方視的な調査で

あるため、特定の要因に関する直接的な因果関係を示せない点、他院から処方されたBZDAの把握が困難である点、転院等によって離脱前のBZDA服用期間の把握が困難である点が挙げられる。また、BZDA再開後に短期間の使用に留めた適正使用例と不適正使用例を区別せず同様に再開群としたため、それらの患者の割合が結果に与える影響を考慮していない点も挙げられる。今後は他施設共同調査や前方視的調査により詳細なデータを集積し、さらなる検討が必要と考える。

これまでBZDAに関する有害事象や減薬・離脱の取り組みは数多く報告されているが、離脱後の経過を追った報告は少ない。BZDAの離脱症状を回避するには依存を形成させないことが重要であり、薬剤師は投与開始時から離脱を見据えた処方提案や服薬指導に加え、離脱後の離脱症状評価や精神症状に合わせたBZDAの代替薬提案等を通じてBZDA離脱継続のため積極的にかかわっていくことが重要である。本結果はBZDA離脱継続を維持するうえで、薬剤師によるマネジメントの際の有用な判断材料となり得る。

・ 謝 辞 ・

本稿執筆にあたって助言をいただきました国立精神神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部の村田篤信氏に深く御礼申し上げます。

・ 利益相反 ・

すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) GS Sorock, EE Shimkin : Benzodiazepine sedatives and the risk of falling in a community-dwelling elderly cohort, *Arch Intern Med*, **148**, 2441-2444 (1988).
- 2) MJ Barker, KM Greenwood, M Jackson, SF Crowe : Cognitive effects of long-term benzodiazepine use : a meta-analysis, *CNS Drugs*, **18**, 37-48 (2004).
- 3) 稲田 健 : ベンゾジアゼピン常用量依存の治療, *精神科治療学*, **28**, 232-236 (2013).
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 : 調査結果報告書 (オンライン), 2017年2月28日.
<https://www.pmda.go.jp/files/000217061.pdf>, 2021年1月18日参照
- 5) 奥村泰之, 稲田 健, 松本俊彦, 清水沙友里 : 診療報酬改定による抗不安・睡眠薬の高用量・多剤処方の変化, *臨床精神薬理*, **18**, 1173-1188 (2015).
- 6) 高橋結花, 稲田 健, 高橋賢成, 木村利美, 石郷岡純 : ベンゾジアゼピン系薬の適正使用に向けた東京女子医科大学病院での取り組み, *総合病院精神医学*, **27**, 27-35 (2015).
- 7) 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**, 1669-1674 (2006).
- 8) CP O'Brien : Benzodiazepine use, abuse, and dependence, *J Clin Psychiatry*, **66**, 28-33 (2005).
- 9) K Rickels, N DeMartinis, M Rynn, L Mandos : Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment, *J Clin Psychopharmacol*, **19**, 12-16 (1999).
- 10) J Puustinen, R Lahteenmaki, J Nurminen, T Vahlberg, P Aarnio, M Partinen, I Raiha, P Neuvonen, SL Kivela : Long-term persistence of withdrawal of temazepam, zopiclone, and zolpidem in older adults : a 3-year follow-up study, *BMC Geriatr* [Internet], 2018 Jun 15, **18**. doi : 10.1186/s12877-018-0829-9.
- 11) RL Gould, MC Coulson, N Patel, E Highton-Williamson, RJ Howard : Interventions for reducing benzodiazepine use in older people : meta-analysis of randomized controlled trials, *Br J Psychiatry*, **204**, 98-107 (2014).
- 12) 稲垣 中, 稲田俊也 : 第24回 抗不安薬・睡眠薬の等価換算 (その3) Eszopiclone, 臨床精神薬理, **15**, 1403-1406 (2012).
- 13) Y Kanda : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, **48**, 452-458 (2013).
- 14) SM Bertisch, SJ Herzig, JW Winkelman, C Buettner : National use of prescription medications for insomnia : NHANES 1999-2010, *Sleep*, **37**, 343-349 (2014).
- 15) I Okajima, M Nakamura, S Nishida, A Usui, K Hayashida, M Kanno, S Nakajima, Y Inoue : Cognitive behavioral therapy with behavioral analysis for pharmacological treatment-resistant chronic insomnia, *Psychiatry Res*, **210**, 515-521 (2013).
- 16) 三島和夫 : 高齢者に対する向精神薬の使用実態と適切な使用方法の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業), 平成21年度総括・分担研究報告書, 2010年6月4日.
- 17) MO Nielsen, E Rostrup, S Wulff, B Glenthøj, BH Ebdrup : Striatal Reward Activity and Antipsychotic-Associated Weight Change in Patients With Schizophrenia Undergoing Initial Treatment, *JAMA Psychiatry*, **73**, 121-128 (2016).
- 18) 伊藤数道, 千崎康司, 吉見 陽, 山田清文 : ベンゾジアゼピン系薬物の依存の薬理, 臨床精神薬理, **16**, 833-839 (2013).
- 19) 中川敦夫 : 向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究. 厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業), 平成22年度総括・分担研究報告書, 2012年3月1日.

お知らせ

もっと活用してみませんか？

日病薬
会員

施設紹介

日病薬
ホームページ
アクセス数
11万件/月！

掲載
無料

※掲載には審査があります

地域ごと
掲載

薬学生
向け

シンプル
&
コンパクト

薬剤部門のホームページがないご施設のアピールにも最適です！

登録は日本病院薬剤師会ホームページからお願いします。