

〔 非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬 〕

奇異反応

大槻 怜*1,*2, 鈴木 正泰*1

OTSUKI Rei, SUZUKI Masahiro

ピットフォール症例

60歳, 男性

【既往歴】 高血圧症, 糖尿病, 陳旧性脳梗塞

【家族歴】 特記事項なし

【生活歴】 同胞2名中第2子。高等学校卒業後は会社員として勤務。60歳で退職し現在は無職。挙児2名。現在は妻と同居

【嗜好】 日本酒2合/日, 煙草1日20本/日を20年

【現病歴】 55歳時, 仕事上のストレスを契機に不眠が出現し, かかりつけ医より飲酒を控えるよう指導されたうえでベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラム0.125mg/日を処方された。不眠は改善したが, その後も漫然と服薬を続けていた。60歳で退職し, その後は睡眠薬を服用しながら飲酒をするようになった。徐々に飲酒量は増加し, 夜間に何度も目覚めるようになった。かかりつけ医に不眠の悪化を相談したところトリアゾラムが0.25mg/日へ増量された。増量後も不眠が持続し, トリアゾラムが0.5mg/日へ増量された。増量翌日から些細なことで激高し, 攻撃的な発言をする頻度が増え, 心配した妻に連れられ精神科を紹介初診した。元来の性格的な要因による反応の可能性を否定できないものの, アルコール併用下でのトリアゾラム増量による奇異反応の可能性が考えられた。アルコールを控えるように指導したうえでトリアゾラムをゾルピデムに置換した。中止後に敵意, 攻撃性, 興奮は消失し, 奇異反応であったと判断した。その後, 睡眠衛生指導や認知行動療法的介入を継続したところ不眠の改善を認めた。ゾルピデムを中止した後も不眠の再発を認めていない。

本症例の問題点

- ①不眠の改善後も漫然と睡眠薬が継続された。
- ②睡眠薬とアルコールの併用があった。
- ③奇異反応ともとの性格的な要因による反応との鑑別が困難であった。

解説

漫然と継続されがちな 非ベンゾジアゼピン系・ ベンゾジアゼピン系睡眠薬

不眠は臨床場面において遭遇しやすい症状の一つである。一般成人を対象にした疫学調査によると, 日本人の

*1 日本大学医学部精神医学系精神医学分野

*2 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

表1 国内で使用されている主な非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬

分類	作用時間別分類	一般名	
非ベンゾジアゼピン系 (Z-Drug)	超短時間作用型	ソルピデム	
		ソピクロン	
		エスソピクロン	
	短時間作用型	超短時間作用型	トリアソラム
			エチゾラム
			プロチゾラム
			リルマザホン
	中間作用型	中間作用型	ロルメタゼパム
			フルニトラゼパム
			エスタゾラム
	長時間作用型	長時間作用型	ニトラゼパム
			クアゼパム
長時間作用型	長時間作用型	フルラゼパム	
		フルニトラゼパム	
静脈投与	短時間作用型	ミダゾラム	
	中間作用型	フルニトラゼパム	

約5人に1人が不眠の症状をもち¹⁾、約20人に1人が睡眠薬を使用していると報告されている²⁾。睡眠薬はうつ病や不安障害をはじめとした多くの精神疾患だけでなく、手術や内視鏡検査などでの鎮静にも使用されており、精神科のみならず内科などで処方されるケースも多い。

近年は筋弛緩作用による転倒、認知機能への影響などからメラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体拮抗薬が処方されることが増えてきているものの、いまだ非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用が多い。非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬の長期服用は依存形成リスクを上昇させることもあり、「睡眠薬の適正使用・休業ガイドライン」では睡眠薬の漫然投与を控え、症状改善後には一定期間において減薬することが推奨されている³⁾。国内で使用されている主な非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬を(表1)に示す。

② アルコールと非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬

アルコールは少量でも睡眠導入効果があるが、一方で

睡眠後半の睡眠を浅くし、中途覚醒・早朝覚醒の原因となる⁴⁾。また、アルコールによる睡眠導入効果は耐性が生じやすく、摂取量増加の危険性があるため睡眠導入効果目的の飲酒はすべきではない。また、アルコールと非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬はともにGABA_A受容体に作用することから、効果も副作用も増強されるため併用しないことが原則である。

③ 見逃しやすい副作用——奇異反応 (paradoxical reaction)

非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬は抑制系神経伝達物質であるGABAの受容体上に存在する結合部位に作用することで、鎮静・催眠作用、抗不安作用、抗てんかん作用および筋弛緩作用など多彩な薬理作用を示す。これらの作用が過剰になると眠気やふらつきなどの副作用が生じる。1960年にIngramらによってベンゾジアゼピン系薬の一つであるクロルジアゼポキシド投与後に本来期待される抗不安作用や鎮静作用ではなく、攻撃性、焦燥が生じたケースが報告された⁵⁾。以降同様の報告が相次ぎ、攻撃性や焦燥だけでなく抑うつ状

態、精神病状態、躁状態、敵意・攻撃性・興奮などが生じ、時に暴力や自殺企図につながるケースも報告された^{6),7)}。この重大な副作用は奇異反応 (paradoxical reaction)、または逆説反応や脱抑制とよばれる⁸⁾。一度出現すると危険な状況を招き、身体的加療にも影響を及ぼすことがあるため、病態について十分な理解が必要である。以下に奇異反応について知っておくべき知識をまとめる。

(1) 原因

奇異反応の原因はいまだ明らかでないが、ベンゾジアゼピン系薬の中樞神経系への作用による脱抑制によって生じると考えられている⁹⁾。過去の研究結果から中枢性の抗コリン作用、セロトニン神経系への作用、ドパミン神経系への作用、遺伝的要因の4つの仮説がある。しかし、どの仮説も裏づけに乏しく、今後の研究の蓄積が期待される。

(2) 発生頻度・危険因子

奇異反応の発生頻度は0.2~0.7%とされる¹⁰⁾。現在までに知られている患者側の危険因子として、環境変化や対人関係などでの著明な葛藤状況下にある場合^{11),12)}、パーソナリティ障害など潜在的な敵意や攻撃性の強い性格や衝動制御が不良な場合¹²⁾、精神疾患やアルコール依存症、脳器質性疾患、小児や高齢者など中枢神経系の抑制機構に脆弱性を有する場合¹²⁾があげられている。また、奇異反応が生じやすいベンゾジアゼピン受容体作動薬の特徴として高力価、高用量、早い効果発現、短時間作用型、静脈内投与が知られている^{9),12)-14)}。アルコールとの併用も発症の危険性を高めるため、飲酒習慣の把握が重要である。

(3) 症状

奇異反応は大きく①抑うつ状態、②精神病状態・躁状態、③敵意・攻撃性・興奮の3つに分類される⁹⁾。同薬でも出現する症状は患者ごとに異なり、予測は困難である¹²⁾。報告例は少ないが、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾピクロンによる報告¹⁵⁾もあり、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬においても注意が必要である。

①抑うつ状態

ベンゾジアゼピン系抗不安薬であるアルプラゾラムの投与後に抑うつ症状や希死念慮が認められたとの報告がある¹⁶⁾。一方で、アルプラゾラムによる重篤な希死念慮の出現率は、抗うつ薬によるそれと有意差がなかったという報告もあり、ベンゾジアゼピン系薬による抑うつ状態の出現に関しては否定的な意見もある¹⁷⁾。また、不安が軽減されたことで、抑うつが目立ってくることを奇異反応と見誤ってはいけないとの意見もある¹⁰⁾。

②精神病状態、躁状態

せん妄などの意識障害は認められないものの、幻聴・幻視・被害妄想などの幻覚妄想や躁状態が認められる。ベンゾジアゼピン系抗不安薬であるアルプラゾラムやクロナゼパムで報告されている^{18),19)}。

③敵意・攻撃性・興奮

最も報告例が多い症状である。投与後早期から突然の敵意、攻撃性が生じ、時に暴力行為や自傷行為に至ることがある。ベンゾジアゼピン系抗不安薬であるクロルジアゼポキッドやジアゼパム以外に、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるトリアゾラム、フルニトラゼパム、ミダゾラムで報告されている^{13),14),20)}。本来の病状の悪化やもとの性格に起因した症状との鑑別が必要だが、鑑別困難なことが少なくない。奇異反応の可能性を考慮し、非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬の開始・増量時期と症状の時間的関連性について確認する必要がある。

(4) 予防

過去に非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬を投与された際に奇異反応を起こしていない場合でも、別の非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬で生じる可能性があることには注意する。不眠症状を有する場合は、閉塞性睡眠時無呼吸、レストレスレッグス症候群、概日リズム睡眠・覚醒障害など不眠を呈する睡眠障害の除外を十分に行う。そして、睡眠衛生指導や認知行動療法的介入のみで不眠の改善が難しいと考えられる場合にのみ薬物療法を検討すべきである。

非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬での治療が必要な場合には不眠症状のタイプによって睡眠薬を使い分ける。非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼ

ピン系睡眠薬は消失半減期により、超短時間作用型、短時間作用型、中間作用型、長時間作用型の4つに分類される。入眠困難には超短時間作用型ないし短時間作用型を、中途覚醒に対しては中間作用型を、早朝覚醒に対しては長時間作用型を選択することで、作用を最大限に活用でき、処方量を最小限にとどめることができる²¹⁾。不眠症状およびそれに起因した日中の機能低下の十分な改善が少なくとも4~8週続いている場合は、睡眠薬の減量を検討し³⁾、短期間の使用にとどめることが予防上重要である。

(5) 治療

治療の原則は原因薬剤の中止である。しかし、興奮が著しく早急な改善が必要な際はフルマゼニルやハロペリドールの投与を検討する。フルマゼニルは中枢神経系のベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であり、ベンゾジアゼピン系薬の奇異反応に有効であったことが報告されている²²⁾。即効性はあるものの、半減期が50分程度と短く奇異反応が再度生じる可能性があることや、ベンゾジアゼピン系薬の常用者では離脱症状が出現する可能性があることには注意が必要である。長期間ベンゾジアゼピン系薬が投与されているてんかん患者においてはけいれん発作を誘発する可能性があり推奨されない。ハロペリドールには強力なドパミンD₂受容体遮断作用があり、興奮や暴力が激しい奇異反応に対して静脈内投与が著効したとの報告がある¹⁴⁾。投与後に錐体外路症状や悪性症候群などの副作用を生じる可能性があることについては十分注意が必要である。

まとめ

- 不眠は高頻度に遭遇する症状であり、非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬が処方されることが多い。
- 非ベンゾジアゼピン・ベンゾジアゼピン系睡眠薬の投与後に抑うつ状態、精神病状態、躁状態、敵意・攻撃性・興奮が生じることがあり、これらは奇異反応とよばれる。
- 奇異反応は原病の増悪や元来の性格傾向に起因した症

状との鑑別が難しいことがある。奇異反応が疑われる場合には、非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬の開始・増量時期と症状との時間的関連性、これらの薬剤の作用を増量させる飲酒の習慣について確認することが重要である。

- 治療の原則は被疑薬の中止であるが、興奮が著しい場合は必要に応じてフルマゼニルやハロペリドールの使用を検討する。

◎ 文 献

- 1) Kim K, et al : An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep*, 23 : 41-47, 2000
- 2) Kaneita Y, et al : Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Med*, 8 : 723-732, 2007
- 3) 三島和夫・編 : 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン。じほう, 2014
- 4) Feige B, et al : Effects of alcohol on polysomnographically recorded sleep in healthy subjects. *Alcohol Clin Exp Res*, 30 : 1527-1537, 2006
- 5) Ingram IM, et al : Side-effects of Librium. *Lancet*, 276 : 766, 1960
- 6) Gardner DL, et al : Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 142 : 98-100, 1985
- 7) Lobo BL, et al : Midazolam disinhibition reaction. *Drug Intell Clin Pharm*, 22 : 725, 1988
- 8) 倉田明子, 他 : 攻撃性・暴力と向精神薬をめぐる問題 ベンゾジアゼピン系薬剤による奇異反応 攻撃性, 暴力を中心に. *臨床精神薬理*, 11 : 253-259, 2008
- 9) Hall RC, et al : Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol*, 11 (Suppl.1) : 99S-104S, 1981
- 10) 村崎光邦 : 奇異反応. *精神科治療薬体系 第4巻 抗不安薬・睡眠薬* (三浦貞則・監), 星和書店, pp205-207, 1997
- 11) DiMascio A, et al : Behavioral toxicity. Part 1: Definition, Part 2: Psychomotor Functions. *Psychotropic Drug Side Effects: Clinical Handbook of Psychopharmacology* (eds by DiMascio A, et al), Science House, pp124-131, 1970
- 12) Mancuso CE, et al : Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy*, 24 : 1177-1185, 2004
- 13) Bramness JG, et al : Flunitrazepam: psychomotor impairment, agitation and paradoxical reactions. *Forensic Sci Int*, 159 : 83-91, 2006
- 14) Khan LC, et al : Treatment of a paradoxical reaction to midazolam with haloperidol. *Anesth Analg*, 85 : 213-215, 1997
- 15) Rattehal RD, et al : Paradoxical agitation and sexual

disinhibition following zopiclone. Prog Neurol Psychiatry-Case Notes, 1 : 1-4, 2009

- 16) Lydiard PB, et al : Emergence of depressive symptoms in patients receiving alprazolam for panic disorder. Am J Psychiatry, 144 : 664-665, 1987
- 17) Jonas JM, et al : Alprazolam and suicidal ideation: a meta-analysis of controlled trials in the treatment of depression. J Clin Psychopharmacol, 16 : 208-211, 1996
- 18) Strahan A, et al : Three case reports of acute paroxysmal excitement associated with alprazolam treatment. Am J

Psychiatry, 142 : 859-861, 1985

- 19) Binder RL : Three case reports of behavioral disinhibition with clonazepam. Gen Hosp Psychiatry, 9 : 151-153, 1987
- 20) Regestein QR, et al : Agitation observed during treatment with newer hypnotic drugs. J Clin Psychiatry, 46 : 280-283, 1985
- 21) 内山 真・編 : 睡眠障害の対応と治療ガイドライン第3版. じほう, 2019
- 22) Honan VJ : Paradoxical reaction to midazolam and control with flumazenil. Gastrointest Endosc, 40 : 86-88, 1994

経皮吸収型鎮痛・消炎剤

フェルビナク固形軟膏

【経皮吸収剤】

フェルビナクスチック軟膏3%「三笠」

フェルビナクローション

【経皮吸収剤】

フェルビナクローション3%「三笠」

日本薬局方 フェルビナクテープ

【経皮吸収剤】

フェルビナクテープ剤

フェルビナクテープ35mg/70mg「三笠」

フェルビナク外用ポンプスプレー

【経皮吸収剤】

フェルビナク外用ポンプスプレー3%「三笠」



製造販売元

【資料請求先】

三笠製薬株式会社

東京都練馬区豊玉北2-3-1

<https://www.mikasaseiyaku.co.jp/>

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等については各添付文書をご参照ください。

2020年12月作成