

〔非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬〕

# 身体依存（効果減弱，退薬症候）

鈴木 龍, 稲田 健

SUZUKI Ryo, INADA Ken

## ピットフォール症例

60歳, 男性

【既往歴】 高血圧

【家族歴】 なし

【生活歴】 飲酒歴：日本酒1合/日×40年 喫煙歴：20本/日×40年

【現病歴】 22歳で大学を卒業，大手銀行に就職し，30歳で結婚，拳児2名。仕事が多忙となるにつれて不眠症状が出現し，43歳時に近医でトリアゾラム0.25mgが開始され，症状の改善を認めた。一時は自己判断で睡眠薬を中止することもあったが，不眠症状のほか動悸と不安を伴うようになったため内服を再開したところ，眠れるようになった。しかし，また眠れなくなるのではないかと不安を抱くようになり，徐々に睡眠薬の服用量も増えていった。50歳時にはトリアゾラム0.5mg，エチゾラム3mg，ゾピクロン10mgが処方されており，それでも入眠できないときには頓服でさらに追加して使用することもあった。主治医からは特に睡眠薬の減量や中止に関する説明はなかった。55歳頃より日中の眠気とふらつきを自覚していた。56歳時，消化管の通過障害を生じ，入院して加療することになったが，入院時に内服薬を中止したところ，以前よりもさらに強い不眠症状と不安感を生じた。このため，入院中の主治医から睡眠薬に関する丁寧な説明と，不眠に関する非薬物療法的な治療について説明を受け，トリアゾラム，エチゾラム，ゾピクロンは漸減中止し，別の睡眠薬へ置換する方針となった。現在はスポレキサント15mgとラメルテオン8mgの内服と，トラゾドン25mgの頓用で十分な睡眠が得られ，日中の眠気やふらつきもなく生活することができている。

## 本症例の問題点

- ①漫然と長期間の非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬が投与されている。
- ②いずれも高用量で使用されている。
- ③多剤併用となっている。

## 解説

現在，世界中で多くの睡眠薬が処方されており，そのなかでも代表的な睡眠薬として，ベンゾジアゼピン系睡眠薬とよばれる，GABA<sub>A</sub>受容体に作用して催眠・鎮静効果を発揮する睡眠薬と，ベンゾジアゼピン系睡眠薬と同様にGABA<sub>A</sub>受容体に作用するが化学構造式としてベ

ンゾジアゼピン骨格をもたず、薬剤の一般名の頭文字からZ-Drugとよばれる非ベンゾジアゼピン系睡眠薬がある。いずれも優れた催眠鎮静作用を有する有用な薬剤であり、適切に使用されれば依存や乱用の危険性は少なく、安全性の高い薬である。しかし、長期にわたって使用を続けることで、身体依存による効果減弱、退薬症候を生じ、臨床上問題となることがある。本稿では、身体依存について、リスク因子、予防、対処法を中心に解説する。

## ① 身体依存とは

非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬に限らず、依存性物質を継続使用すると精神依存と身体依存を生じる。精神依存は薬物を摂取したいという渴望感により、身体依存は耐性形成による効果減弱と退薬症候の発現により定義される。これらの精神依存と身体依存によって、社会生活上の機能障害を生じるものが物質依存状態である。非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、他の依存性薬物と比べて依存が生じにくいといわれている。しかし、添付文書に記載された範囲内の用量でも長期間服用を続けることにより、急に中断した際に、後述する退薬症候を生じるために薬剤を中止できなくなってしまう常用量依存とよばれる状態が臨床上問題となることがある。

## ② 効果減弱と退薬症候

効果減弱とは、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で、耐性 (tolerance) ともよばれる。退薬症候とは、離脱症候群 (abstinence syndrome) ともよばれ、長期間定期的に使用した薬物もしくは物質の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である。思考、感情および行動に障害を来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<sup>1)</sup>。表1にベンゾジアゼピン系薬の退薬症候で生じる徴候・症状について示す<sup>2)</sup>。非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬の場合、特に反跳性不眠が問題となる。反跳性不眠とは、薬剤により抑えられていた症状が一過性に薬剤内服前よりも強くなる現象で、1週間程度持続することがある。

表1 BZ系薬の離脱症状

### 精神症状

不安感増大、緊張、睡眠障害、不穏、抑うつ、苛立ち、精神病様症状、せん妄・離人症、現実感喪失・混乱

### 自律神経症状

振戦、発汗、悪心・嘔吐、呼吸困難、心拍数の増加、血圧の上昇、頭痛、筋緊張

### 神経学的・身体的合併症

けいれん発作リスクの上昇、随意運動の障害、認知機能障害、記憶障害、聴覚過敏、羞明などの知覚障害、過眠症、感覚障害、神経感覚障害、筋収縮・攣縮

[Soyka M : N Engl J Med, 376 : 1147-1157, 2017 より一部改変]

## ③ 身体依存に関連する危険因子

ベンゾジアゼピン系薬は、GABA<sub>A</sub>受容体に結合することにより作用を発揮する。そのなかでも、催眠・鎮静効果が強いものが睡眠薬として使用されている。GABA<sub>A</sub>受容体には6種類の $\alpha$ サブユニットが存在し、ベンゾジアゼピン系薬は $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\alpha_3$ 、 $\alpha_5$ サブユニットに作用する。 $\alpha_1$ サブユニットは催眠・鎮静作用と抗けいれん作用に関わると同時に、依存性にも関連しているといわれており、これが薬理的な面での依存の危険因子の一つと考えられる<sup>3)</sup>。

臨床的な危険因子としては、①長期使用、②高用量、③多剤併用、④薬剤の特性 (短時間作用型、最高血中濃度到達時間が短い、高力価など) があげられる。

長期使用することにより身体依存が形成され、身体依存が形成されると薬剤の減量・中止時に退薬症候を生じる。退薬症候は強い不快感があるため、不快感を回避するために薬剤使用を再開し、さらに長期化するという悪循環に陥る。また、長期使用の要因としては多剤併用があげられ、多剤併用は高用量につながり、高用量からの中止は離脱症状を生じやすいことから、やはり長期使用となってしまう。ベンゾジアゼピン系薬であるジアゼパムの内服中断時に生じた退薬症候に関する研究では、内服が8カ月以内で5%が、8カ月以上で43%が退薬症候を生じており<sup>4)</sup>、身体依存と退薬症候に時間経過の関連が示されている。また、常用量の睡眠薬を服用しても効果が不十分な場合に、睡眠薬の多剤併用がより有効であるというエビデンスはなく、特に3種類以上の非ベンゾジ

表2 主な非BZ系・BZ系睡眠薬の分類

作用時間による分類	一般名	商品名	半減期(時間)	最高血中濃度到達時間(時間)
超短時間型	トリアゾラム	ハルシオン	2~4	1.2
	ゾピクロン	アモバン	4	1
	ゾルピデム	マイスリー	2	0.8
	エスゾピクロン	ルネスタ	5	1
短時間型	エチゾラム	デパス	6	3
	プロチゾラム	レンドルミン	7	1~1.5
中間型	フルニトラゼパム	サイレース	24	0.75
	ニトラゼパム	ベンザリン	28	1.6
	エスタゾラム	ユーロジン	24	5
長時間型	クアゼパム	ドラル	36	3.5
	フルラゼパム	ダルメート	65	1~8

〔稲田 健・編：本当にわかる精神科の薬ははじめの一步 改訂版，羊土社，2018より〕

アゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬の多剤併用は避けるべきである<sup>5)</sup>。

本症例でも数十年と長期にわたって漫然と使用していたこと，いずれも最高用量で，時に頓服を加えて常用量を超えて使用されていること，3剤と多剤併用になっていることとすべてあてはまっている。

薬剤の特性としては，前述のように短時間作用型のもの，最高血中濃度到達時間の短いもの，高力価のものが退薬症候を自覚しやすく，依存形成リスクが高いことが知られている。表2に睡眠薬別の作用時間の分類表を示す。本症例で使用されたエチゾラムは力価が高く，短時間作用型であり，身体依存のリスクが非常に高いことがわかる。

#### ④ 身体依存形成の予防，対処法

非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬による身体依存形成を予防するためには，危険因子を回避することが最も重要となる。つまり，前述した，長期服用，高用量，多剤併用を避けることが基本的な方針となる。そのためには，新規に使用する際に，治療のゴールを念頭に置いて，予想される治療期間についても患者に説明しておく必要がある。本症例ではそれがなされていなかった。

また，非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬の代替療法として，オレキシン受容体拮抗薬やメラ

トニン受容体作動薬，催眠鎮静性抗うつ薬（トラゾドンやミルタザピン），認知行動療法の使用もしくは併用が選択肢となりうる。また，不眠症状が改善すれば，患者の状態に応じて，頓用，漸減，休薬日を設けるなどの方法が長期使用，高用量を避けることにつながる。症状の推移に対応した治療計画を立てることが重要となる<sup>5)</sup>。

また，最近のランダム化比較試験で，自己効力感の理論に基づいて医師や薬剤師から患者に情報提供，教育を行うことで，高齢者の27%が自発的にベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用を減量し中止することができたことが示されている<sup>6)</sup>。このことから，使用開始時，または使用中であっても，患者への薬剤に関する十分な説明を行うことが身体依存形成の予防，対処に効果的であると考えられる。

本症例では，内服中止後に生じた不眠症状と不安感をきっかけに，医師から非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬に関する丁寧な説明と，非薬物療法的な治療に関する説明を受け，適切な減量，薬剤の置換が行われたことが患者のQOL向上につながった。

以上，身体依存形成の予防と対処法について述べたが，すべてのケースで非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬の中止を試みる必要はない。重度の抑うつエピソードや，その他重篤な精神障害を有する患者では，患者の苦痛も考慮すると，これらの薬剤の中止を検討する前に，それぞれの精神疾患の症状の安定化を優

先する必要があるだろう。また、長期にわたって非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬を使用していた高齢者のなかには、完全に中止することが困難な場合もある。その場合は、副作用を軽減することを目標として、用量の減量や単剤化を試みるのが望ましい<sup>2)</sup>。

## まとめ

- 非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬の身体依存の予防に関して最も重要なことは、そもそも依存を形成させないことである。
- 非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬を使用する際は、最小用量を、最短期間、単剤で用いることが推奨される。
- 非ベンゾジアゼピン系・ベンゾジアゼピン系睡眠薬の身体依存がすでに形成されている場合は、個々の患者の状況にあった治療プランを選択するのが望ましい。

## ◎文 献

- 1) 井上令一・監, 四宮滋子, 他・訳: カプラン臨床精神医学テキスト 日本語版第3版/原著第11版. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2016
- 2) Soyka M: Treatment of benzodiazepine dependence. N Engl J Med, 376: 1147-1157, 2017
- 3) 大熊誠太郎, 他: BzRAsのファーマコダイナミクス. 薬局, 66: 2961-2966, 2015
- 4) Rickels K, et al: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA, 250: 767-771, 1983
- 5) 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ・編: 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン 出口を見据えた不眠医療マニュアル (<https://jssr.jp/files/guideline/suiminyaku-guideline.pdf>)
- 6) Tannenbaum C, et al: Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. JAMA Intern Med, 174: 890-898, 2014

スキルアップを目指す薬剤師の臨床総合誌

Rx Info

調剤と情報 5月号

発行: 毎月1日

判型: A4 変型判

1冊: 定価 1,870円 (本体 1,700円+税 10%・送料別)

年間購読料: 定価 22,440円 (本体 20,400円+税 10%・送料当社負担)

### 特集 薬局の健康サポート機能を総点検!

- 薬局が健康サポート機能をもつ意義と有用性
- 薬学的視点から考える臨床判断
- 健康サポート業務のコツとピットフォール
  - ・健康情報の収集と伝え方
  - ・一般用医薬品の選び方
  - ・一般用漢方薬の選び方
  - ・食事、栄養に関するアドバイス
  - ・健康運動に関するアドバイス
- 低栄養に対するドラッグストアの取り組み
- 付録「高齢者くすりの相談室(事例集)」からわかる地域住民の健康相談Q & A

小山内 康徳, 櫻井 秀彦 (北海道科学大学薬学部)  
 亀井 大輔 (昭和大学薬学部社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門)

青島 周一 (徳仁会 中野病院)  
 河田 英之 (マスカット薬局倉敷店)  
 川添 和義 (昭和大学薬学部臨床薬学講座天然医薬治療学部門)  
 河口 八重子 (国立病院機構 京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室)  
 松田 宏則, 嶋本 豊, 竹村 昌紘 (杉山薬局下関店)  
 高橋 俊輔 (株式会社サンキュードラッグコミュニティケア事業部)

作成: 大石 順子 (静岡県薬剤師会医薬品情報管理センター)

### 連載

- ◎Dr.溝淵の心にグッとくる循環器の病態×薬のロジック
- 地域の健康相談室だからこそ実践したい! 伝わる繋がるエビデンス

株式会社じほう

購読・無料試読のお申し込みは <https://www.jiho.co.jp> より雑誌コーナーにお進みください  
 最新号の詳細(サンプルページあり)・バックナンバーもホームページでご覧いただけます