

名古屋高等裁判所 御中

## 意見書

私は京都市にある医療法人桜花会醍醐病院に所属する精神科医師であり、現在の職名は名誉院長である。1975年医師免許取得後現在まで精神科医として臨床に関わってきた。薬物依存は専門外であるが、境界性パーソナリティ障害と解離性障害の治療に関わっており、また一般精神科診療の中でベンゾジアゼピン依存にある程度の関わりを持ってきた。てんかんに関しては日本では1980年代半ばまで精神科医が中心として治療を行ってきた。私も千人を超すてんかん患者の診療を行っていた。当時は精神疾患のみならず神経内科疾患も精神科で治療されており診療科名も精神神経科と呼ばれていたが、当時も内科医が脳神経疾患の治療を行っており、現在は神経内科疾患は精神科医の手を離れて神経内科医が治療するようになり、てんかんもまた基本的に神経内科医が治療するようになって、現在てんかん診療は一部の患者を除いて私は行っていない。

平成29年6月9日、弁護士 柴田 義朗 氏より後述の質問事項への意見書の作成を依頼された。

しかし本件は経過が複雑であり、些末に囚われると本筋を見失う恐れが強いと考える。従って質問の回答の前に、先ず背景となる知識次いで経過の概略をまとめたい。

### 1. ベンゾジアゼピンの薬効について

問題とされているのはクロナゼパムというベンゾジアゼピン系の薬剤である。ベンゾジアゼピン系薬剤には多くの種類があるが、いずれも細胞内への塩素の取り込みを行っている細胞の機構（クロール・チャンネル）のベンゾジアゼピン受容体に働き、塩素を細胞内に取り込み、神経細胞の働きを抑制するものである。クロール・チャンネルは二つのアルファ1、2つのベータ2、一つのガンマ2という5つの蛋白質（サブユニット）から構成され、ベンゾジアゼピンはアルファ1とガンマ2というサブユニットに吸着部位（受容体）をもつ。同じクロール・チャンネルに働く物質として生体内物質であるGABAやバルビツール酸、アルコール等があり、GABAはアルファ1とベータ2サブユニットに吸着する。またバルビツール酸はガンマ2サブユニットに吸着する。結合部位（受容体）に薬物が吸着すると蛋白質の構造が変わって、クロール・チャンネルでの塩素の通過の容易さが変わる。生体内物質や薬物の多くは受容体（結合部位）を介して働き、受容体の働きを抑える阻害薬か受容体の働きを促進する作動薬、あるいは量によって抑制したり促進したりする部分作動薬であるが、ベンゾジアゼピン、GABA、バルビツール酸、アルコールはいずれも作動薬である。従って作用する受容体が異なっても全く同様の作用であり耐

性、依存性、禁断症状を等しくし、1つの薬剤の作用が他の薬剤の作用で代替可能であり、交叉耐性がある。また併用した場合相乗作用がある。また GABA 受容体（ベンゾジアゼピン受容体も全く同じ）は他の受容体と異なり広範な脳神経細胞に存在している。従って基本的に神経細胞の働きを抑える麻酔作用を示すため大量に使用すれば生命の危険を伴う。

ベンゾジアゼピン系の薬剤は化学構造式も極めて類似し、同一の受容体を介して作用するため個々の薬剤は作用発現時間、作用時間（半減期）、力価を異にするのみでほぼ同一の作用である。製薬会社は販売戦略として作用の違いを宣伝するが根拠はない。中枢神経系や筋肉においてクロール・チャンネルを開放し細胞内に塩素を取り込むことで細胞の電気活動を抑制し、神経活動を抑制することで不安を抑制し、多幸感（快感）を起し、高等機能を抑制して（道徳感情が低下し、高等機能が抑制していた低次機能が活発化するので「脱抑制」と呼ばれる）、記憶力や判断力を低下させ、眠気を起し、多量では意識を失わせる。小脳を抑制して運動失調（眩暈、ふらつき、千鳥足、呂律不慮）を起し、呼吸中枢を抑制して多量では呼吸停止に至る。またてんかん発作を抑制する。また筋肉を弛緩する。これにより不安を抑制するための抗不安剤、筋弛緩剤として用いられる他、麻酔前投薬、あるいは入眠を容易にする目的で睡眠導入剤として用いる。この睡眠は生理学的には真の睡眠とは異なっており真の睡眠ではないが、患者に眠ったと思わせることができる。

ベンゾジアゼピンは脳の過剰な電気活動を抑えるため、てんかん発作を抑える目的で使われることがある。ただし血中濃度が低下していき薬の作用が減退していく時は、むしろ発作閾値が低下して発作が起きやすくなる。つまり離脱期には発作が起きやすくなるのである。またてんかんは明確な発作がなくても何度も発作閾値の低下を誘導されると慢性的に発作閾値の低下が起こる。てんかん発作に関しては薬の耐性が起こるのではなくアレルギーのように感作（逆耐性）が起こる。これをキンドリング（燃え上がり効果）と呼んでいる。このため薬物の作用が変動するとてんかん発作は起きやすくなっていく。作用発現までの時間が早く、短時間作用性である薬物ほどてんかん発作誘発性となる。この意味ではアルコールが最もてんかん発作誘発性である。

このため一般的にはてんかんの治療にはむしろ有害であり、用いられないが、短時間にてんかん発作が頻発し、生命の危険や、脳障害による後遺症の危険が高いとき（発作重積と呼ばれる）では、通常ベンゾジアゼピン（ジアゼパム）の静脈注射が第一選択として用いられる。また點頭てんかんやミオクローヌステんかんのように発作コントロール困難で、発作を止めなければ進行性に脳障害を起こす重症のてんかんでは、他の抗てんかん剤が無効なとき（ほとんどの場合無効である）力価が高く持続時間が長く、作用発現までに時間のかかるベンゾジアゼピンが必要悪として用いられる（主としてクロナゼパムが用いられる）。

また患者の判断力を低下させ、無意識的に隠している記憶を明るみに出すための麻酔面接（記憶喪失者の記憶回復とか自白剤として）用いられ、犯罪ではアルコールに混ぜて意

識を失わせ強姦する目的にレイプ・ドラッグとして用いられる。

ベンゾジアゼピンは耐性を生じやすく、離脱時に離脱症状（禁断症状）をおこし、多幸作用、抗不安作用があつてより多くの服用を望むようになる現象（渴望）を起こす。依存は常用量や少量でも起こる。薬理的に耐性によってプラセボとの効果が等しくなるまでの期間は実験結果としては連続服用で1ヶ月とされるが、実際には臨床で患者さんに用いるときは依存や耐性はこれより遅く生じる。というよりも1ヶ月で投薬中止というような状況がないため依存を生じているかどうかは分からない。

ベンゾジアゼピンは抗不安作用、多幸感、あるいは筋緊張を低下させるため、一時的にストレスによる緊張を改善する。このためストレス関連疾患である神経症、心身症、眩暈の治療などに広く用いられた。しかし治癒をもたらすわけではなく、効果は一時的であり耐性、依存性の問題がある。しかも効果があつても止めるのは容易ではない。同じ目的でベンゾジアゼピン以前にはバルビタール酸が用いられていたが、依存患者が多くまた自殺目的に使われ社会問題化していた。1954年ホフマン・ラロッシュ社がベンゾジアゼピンを開発して、1960年に発売し、バルビタール酸よりも依存性や毒性が弱いと宣伝してからは睡眠剤、抗不安剤、筋弛緩剤、麻酔前投薬他で急速にバルビタール酸の使用を駆逐した。1970年代半ばには先進国ではベンゾジアゼピンの依存、乱用が問題となり、神経症、心身症の治療に用いるべきでないとされ、身体化障害、解離性障害については禁忌とされたが、1992年までベンゾジアゼピンの使用量は漸減していったが、その後、2004年より依存を恐れ過ぎという主張が強くなり現在まで使用量が急増し、依存患者も急増している。この間、日本では依存乱用が起きていたにもかかわらず、ほとんど社会問題として取り上げられず、1990年頃にはベンゾジアゼピンであるトリアゾラム（ハルシオン）入手目的で病院薬局に盗みに入ったりする事件が何度も起きたり、ヤクザの間で高額取引されたりが一時的な問題となったり、睡眠中の夜間せん妄（夢遊病）が問題となったが重大問題視されなかった。日本では多くの依存患者を出しながらその事実が無視され続け、大量のベンゾジアゼピン処方されてきた。現在ではインターネットを介した違法売買が行われている。2016年ようやく政府はベンゾジアゼピンの依存について注意喚起を行ったところである。

薬物の精神的依存性は吸収速度が速いほど依存性が強く（効果発現が早い）、半減期が短いほど依存性が強い（断薬時に離脱症状が出現しやすく、断薬が苦痛であるため）。

本件の問題となっているクロナゼパムは半減期が18－50時間と比較的長く、吸収時間も1－4時間と遅いため短時間作用型のものに比べると依存性が比較的軽い。また体脂肪への蓄積性も慢性使用で蓄積した薬物が血液中に放出されて血中濃度低下を緩やかにするため依存性を軽減する。このためベンゾジアゼピン依存患者の依存薬物の置換として使われたり、漸減時の置換に使われることがある。しかし1錠が高力価で剤型が小さいため、錠剤の分割が容易でなく、このため低容量ずつ漸減して減薬することがそれだけ困難であり、漸減目的に一般的に使用されることはない。また高力価であることは、それだけ高用

量使用時の危険性を高める。

## 2. 耐性、依存性、乱用について

生体は環境に適応する。薬物についても同じであって、全ての薬物はその効果が減弱するように生体が適応し、これが薬物耐性である。一般に薬物耐性は分解速度（代謝回転）の促進のほか薬物受容体の感受性低下として起こり、受容体の感受性低下は受容体が細胞表面から細胞内へ移動して薬物と接触しなくなることが知られている、また受容体の産生が減少する。薬物によっては作用発現までに複数の代謝過程が必要であり、この過程が変化する（代謝受容体）ため耐性の発現まで時間がかかるがベンゾジアゼピンはチャンネル作動薬なのでこのプロセスがなく耐性の出現は速やかに起こる。また受容体の細胞内への陥落も速やかに起こるだけでなく、薬物中断時は速やかに回復する。つまり離脱症状が起こりやすい。薬物分解の促進は酵素活性の亢進によって起こり薬物中止後も長期にわたって持続する。つまり薬物の作用時間の減少であり、この点での完全な回復はない。

そして薬物使用が中止されると耐性は消失するが、薬物の働きとは反対方向へ生体は反応する。つまり反跳（リバウンド）である。薬物が活性化していた現象は低下し、抑制していた現象は活性化する。

また薬物使用に対しては学習と条件反射が起こる。よく知られているのは状況依存性学習（解離性学習）であり、薬物使用と学習が連合して薬物使用時に学習した事柄が中止で失われる。ベンゾジアゼピンやアルコールは解離性学習を起こしやすいことで有名である。日常的な経験としては酔っているとき行った飲み屋を酔いが醒めると思い出せない。再飲酒すると思出す。不安神経症などのベンゾジアゼピン治療では薬物によって不安が軽減し外出などができるようになっても、薬物使用時の不安軽減効果は薬物中止とともに失われる。薬物中止によるリバウンドとしての不安増強のみならず、状況依存学習も薬物離脱が困難となる理由である。またこの状況依存性学習のために耐性を生じても抗不安効果は薬物を使用し続ける限りある程度持続することになる。従ってどの程度の期間で耐性が生じるのかの判定は難しく、薬を止めることができないまま継続してもある程度の症状改善効果は維持されることになる。

薬物耐性も学習効果があり特定の飲み屋で飲んでいると、その飲み屋では酔わないのに、飲み屋を変えると耐性が消失して酔いやすくなる。仲間内で飲むときは酔わないのに上司と飲むと泥酔する。あるいは初デートで飲酒すると酔いやすい。

依存については「精神依存」と「身体依存」に分けて考えることが普通である。身体依存はこれまで述べた耐性とリバウンド（離脱症状）及び薬物使用の原因となった症状の再発であるが、リバウンドの強さは薬物によって著しく異なる。一般にリバウンドが激しいほど薬物を中止しにくいと予想されがちであるが、実際はむしろリバウンドを避けたいとする精神依存が中止を困難にする。例えば血圧治療などに使われるベータ遮断剤は非常に

強いリバウンドがあり服薬中断で意識の障害や重度の高血圧、しばしば生命の危険を伴うが、患者はそれを忌避しないので中断は極度に危険であるにもかかわらず容易に中断される。このようなリバウンドは反跳現象とは言われるが離脱症状とは言われないことが多い。一方でベンゾジアゼピンで起こる離脱症状は患者の苦痛が大きく、患者はこれを回避しようとして薬への精神的依存を強める。

精神依存はその薬の効果を求めて、その薬が欲しくなることである。耐性を生じるにつれより多くの薬を欲するようになる。これを「渴望」と呼んでいる。次いで「探索行動」であり、何とかその薬を手に入れようとして手段をつくすことである。3つめが有害な影響を無視しての「継続使用」である。喫煙の有害性は証明されているがこれを過小評価したり、あるいはその有害性を認識し何度も禁煙に挑戦するが、失敗し続ける。失敗すると条件反射により禁煙と離脱の苦痛が学習されますます薬物中止は困難となる。4つめが「不適切な使用」でベンゾジアゼピンでは生命の危険を伴うような大量服薬が行われることがある。これは従来主としてパーソナリティに問題のある患者で行われるとされてきたが、ベンゾジアゼピンによる脱抑制効果によって生じると考えられ、ベンゾジアゼピン使用前にパーソナリティに問題のなかった患者でもみられ、ベンゾジアゼピン中止後は、しばしば大量服薬は消失する。

違法薬物の乱用ではもともと刺激を求めて薬を使用しているのであるから、耐性を生じるにつれ、より強い刺激を求めて使用量が増大していく。つまり薬物探索行動が激しい。治療で用いられる薬物の依存（処方薬依存）では使用量の増大は起こりにくい。例えば癌末期の患者の疼痛軽減に依存性の強い麻薬を用いる場合、耐性が起きても、多くの患者は使用量がどんどん増えていくことはない。しかし一部の患者では激しい探索行動が起こる。ベンゾジアゼピン依存の多くは離脱症状のために薬の効果がなくなって止めるべき時が来ても減薬したり止めたりすることができないことであり、これは少量の服薬でも起こり「常用量依存」と呼ばれる。しばしば患者は薬を止めようとして失敗を繰り返す。前述の通り失敗すればするほど離脱症状としての不安と減薬への苦痛が条件反射により学習され、減薬、断薬は困難となっていく。

臨床精神薬理学の教科書によってはベンゾジアゼピン依存は「常用量依存」であり、多くの患者でどんどん使用量が増えていくことはないのも真の依存ではないと記載している。しかしこれは使用目的によって変わってくる。不安神経症に用いられる場合、状況依存性学習があつて耐性を生じて改善が維持され、止められないけれども使用量が増えることもない。睡眠薬として用いる場合、耐性を生じれば眠れなくなるので使用量が増えていく患者はそれより多くなり、処方してくれる医師を求めてドクターショッピングしたりインターネットで購入したりする患者はかなりいる。どちらの場合も刺激を求めて探索行動を示す患者も少数いる。この場合、使用量は急激に増加していく。麻薬のような依存性の強い薬物でも医師管理の下では乱用は少ないのである。松本俊彦医師が「ベンゾジアゼピンは常用量依存であるから依存ではない」と意見書に書いているのは誤りである。

依存性の「動物モデル」は脳内への直接薬物自己投与が可能となるように管でつながれた動物が薬物を自己投与する頻度が増加していくかどうか、あるいはそのような自己投与を引き起こす脳内部位（脳内報酬系すなわち中脳腹側被蓋一側座核ドパミンシステム）の活性化を起こすかどうかというものである。麻薬や覚醒剤などほとんどの依存薬物は自己投与の増加、脳内報酬系の活性化を起こす。しかしバルビツール酸、ベンゾジアゼピンでは自己投与も報酬系の活性化も多くの動物実験で報告者によって異なった結果となっている。だからベンゾジアゼピンの依存性はないのだと記載した薬理学教科書がある。また最近ルネスタなどZ薬といわれるベンゾジアゼピン類似作用薬は実験動物で依存が証明できないので従来のベンゾジアゼピンに比べて依存性が低いと製薬会社は盛んに宣伝している。しかし海外ではZ薬の依存性が問題となっている。動物実験での依存性が証明できないのはベンゾジアゼピンも人間で強い依存性を示したバルビツール酸も同じなのである。またかつてハルシオン（トリアゾラム、超短期型ベンゾジアゼピン）が効いている時間が著しく短いのでそれだけ有害な作用が少ないと宣伝し、大勢の依存患者（この場合、薬局に薬を盗みに入るような激しい探索行動も引き起こした）を出したことを考えると製薬会社の宣伝が如何に事実に反した内容なのかが明確に分かる。実験動物での結果が人間に当てはまるとは限らない。

おそらく教科書の記載は多くの薬理学者が製薬会社から研究援助を受けているために、現実を無視しているのだと推定される。松本俊彦医師の意見書で「ベンゾジアゼピンは渴望がないから真の依存ではない」と記載されているのは「渴望がない」のではなく「探索行動が少ない」の誤りであり。また「薬物耐性は一部の薬物でしか生じない」等の記載もあって松本俊彦医師が薬物依存の権威である点を考えると首をかしげざるを得ない部分が幾つかある。

精神薬理学の教科書の問題の1つは、薬の使い方は書いてあるが、止め方は記載してないことである。ベンゾジアゼピンを使用する患者の多くが神経症であり神経症は完治することが多い、つまり治療終結し薬を止めていくべき疾患であることを考えると、薬の止め方を記載しないのは不自然である。ここにも製薬会社の意向が反映していると推定される。研究には多額の資金を必要とすること、また統計処理などの専門家を必要とすること、発表する学術雑誌を必要とすることから製薬メーカーの援助を受けた方が研究者として業績を上げるには圧倒的に有利である。また薬物の効果判定に膨大な資金が必要であることからメーカーの主張に反論する研究を行うことはしばしば困難である。業績がなければ研究機関や学会で地位を得ることができず、教科書を書くこともできない。このように学問には常に大きなバイアスがかかっている。

ベンゾジアゼピンの中止の仕方であるが中止の容易な薬剤に置き換えてから漸減するのが普通である。中止が容易であるというのは依存性が少ないということであり、依存性は効果発現時間、力価、作用持続時間（半減期）で決まる。作用時間が長いのはベンゾジアゼピン類似作用で半減期が1週間に及ぶフェノバルビタールで、フェノバルビタールへの

置換も行われるが、バルピツール酸は比較的危険な薬剤と信じられており、通常はジアゼパムへの置換が行われる。ジアゼパムは効果発現時間が中等度であるため比較的依存性が強いが、半減期が長く力価が小さいので離脱症状が軽く、アルコール禁断への治療にも用いられる。力価が小さい方が離脱は容易である。もう一つはクロナゼパムへの置換であり、クロナゼパムは効果発現が遅い点（早いという報告もある）と作用持続時間が長いいため依存性が少ない。問題は極端に高力価であり、錠剤が小さいので、半分とか4分の1とかに錠剤を分割するのが難しいため容量のコントロールが難しく、減薬に用いるには比較的急速な減量にならざるを得ないことである。むしろクロナゼパムは減量目的と言うより、執拗な薬物探索行動を示し増量を要求する依存患者において依存性の強い薬の増量を避け患者を納得させる逃げの手として処方されることが多い。あるいは他のベンゾジアゼピンの離脱症状の急性期の応急的な軽減措置として用いられる。松本俊彦医師がクロナゼパムを減薬で置換する主な薬剤としていると主張しているのは事実に対し理解困難である。

### 3. 減薬中止について

かつてベンゾジアゼピンの減量は最初50%減量しその後漸減していくという方法が推薦されたことがある。いきなり断薬でも50%は成功するといわれており、成功する場合もあるがむしろ例外であって、実際はこのやり方ではほとんどの患者は離脱症状が強いため減薬に失敗する。年々漸減の量はより少ない量での減量が推薦されるようになっており、最近で使用量の5~10%ずつの減量が推薦され、離脱症状の改善目的には減量分の50~80%を再投与することが推薦されている。クロナゼパムのような高力価で剤型が小さい薬剤では少量ずつの減量が困難であるから、ジアゼパムのような低力価の薬剤に置換しながら、それを漸減していくと言う方法がとられる。つまり高力価の薬剤の一部を低力価薬剤で置換し、低力価の薬剤を漸減中止して、次いで残りの高力価薬剤の一部を低力価薬剤に置換し、これを漸減することを繰り返す方法である。

漸減を進めて離脱症状が軽く順調に漸減が進んでいるように見えても、完全断薬直前に、あるいは完全断薬後に離脱症状が出現することが知られている。この現象のメカニズムは全く分かっていない。1つの可能性は状況依存性学習であり、薬の服用中の症状改善が条件反射学習によって薬理作用とは独立して別個に、わずかの薬の服用でも維持されるが、完全中止またはそれに近い状態で学習による症状改善が消失し症状が再発する。

### 4. 遷延離脱症候群について

通常断薬後の離脱症状は通常量の使用で少量の減量においては2週間以内、長くとも1ヶ月少々で治まる。しかし希に数ヶ月にわたって続くことがあり、数年にわたる場合もあるとされる。アルコールでは離脱症状である振戦せん妄が数ヶ月続くことがあり、依存専門でなくとも一般の精神科医でも経験することがある。ベンゾジアゼピンでは眼瞼痙攣が数年続く場合が話題になっている。急激な断薬ではそれに伴う身体の障害からリバウンド

とは異なった新たな障害が起こる場合がある。例えばアルコールやベンゾジアゼピンの急激な断薬で痙攣発作を繰り返した場合はそれに伴う脳損傷により記憶力の低下や注意力の低下が起こりうる。しかしこれは離脱症状と言うより離脱によって新たな障害（二次障害）を生じたと見なすべきであろう。また抗精神病薬の減量では遅発性ジスキネジアやジストニア（慢性不随意運動）を起こすことがごく普通にあり骨折などに至ることもあるが、難治性で10年、20年と続く、これもまた元にあった症状のリバウンドではなく新たな事態の出現である。眼瞼痙攣もジスキネジアやジストニアと見なすことができるが通常数年で軽快すると言われる。

こういった中期間の離脱症状とは別に、年単位で続く独特の離脱症候群が多く報告されており、「遷延性離脱症候群」と言われる。しかしながら遷延性離脱症候群は、ほとんどが症例報告で、まとまった記事が乏しい。精神薬理学や依存の多くの教科書にはまとまった記載はない。ベンゾジアゼピンの減量中止マニュアルであるアシュトンマニュアルやウィキペディアにまとまった記事があるくらいである。今年（2017年5月5日）出版された精神医学の最も権威ある教科書であるカプラン・サドック・ルイズの *Comprehensive textbook of psychiatry* の最新版には遷延離脱症候群の記載はない。従って遷延離脱症候群が精神科医の間で共有された概念とは言えない。ウィキペディアの記事は著者が不明で信頼性が乏しいと松本俊彦医師が意見書に書いているところであるが、公開されていて、異なった意見があれば誰でも記事を追加することができるので、それほど間違った記事が記載されることはない。アシュトンマニュアルには不安、抑うつ、不眠、知覚症状（耳鳴り、ピリピリ感、痺れ、四肢の深部痛や灼熱痛、身体内部の震え感や振動感、奇妙な皮膚感覚）、運動系症状（筋肉痛、筋脱力、有痛性痙攣（こむら返り）、震え、ミオクローヌス（筋肉の突然の収縮による、身体の一部の瞬間的な不随意運動））痙攣、震えの発作、記憶力および認知力の低下、消化器系症状等が上げられている。

原因としてはアシュトンマニュアルやウィキペディアによると、脳の障害のような身体障害である可能性もあるがその証拠はないとされ、むしろ脳の障害については否定的な証拠があるとされる。その上で、第一にストレス対処能力の学習が薬によって阻害され薬の服用中に対処能力の成長が抑えられていたため新しいストレスに対処できないこと、第二に薬によって過去に持っていた解決されていない問題が表面的に押さえられ、解決されないまま残っており、断薬によりそれが表面化すること（松本俊彦氏が治療前の疾患の再発というものと同一ではないが類似の考え）、第三に主治医による十分な情報提供なしに急激な離脱を行ったために離脱症状としての不安や恐怖が精神的トラウマとなってPTSDを二次的に発症している可能性（私の考え方で説明すると離脱症状の強度の不安が条件反射として学習され、離脱症状の改善後も持続すること、特に何度も減量を試み失敗した場合、繰り返し学習により、この恐怖・不安の条件反射学習が強度になると推定される）、など精神的な原因については十分な証拠があるとされている。これらはベンゾジアゼピンの副作用によって引き起こされたものである。年単位での遷延性離脱症候群についてはこのよう



な精神的原因を考えることが普通であろう。また遷延性離脱症候群では一端改善後に再発することがあると言われる。この点でも精神的原因の方が考えやすい。

もう一つ考慮すべき点はアシュトンマニュアルにはないが遷延性離脱症候群 (Protracted Withdrawal Syndrome) によく似た Protracted Abstinence Syndrome という別現象があることである。これは麻薬やアルコールの断薬後、視床—下垂体—副腎皮質の機能低下が起こってストレスに弱くなり、不安感に襲われやすくなることである。だいたい半年から1年続くとされ、人間だけでなく実験動物でも証明されている。おそらくベンゾジアゼピンにおいても同じ結果になる (アルコールとベンゾジアゼピンは同一作用であるため) と推定される。

さらに本件と関連した遷延離脱症候群の問題としてうつ病がある。つまり、「ベンゾジアゼピン服用または離脱に伴いうつ病が起こるか、どの程度の重症度でどれくらい続くのか」ということである。私は依存の専門家でも精神薬理の専門家でもないので、この意見書の記事は教科書と自分の臨床経験によっており、詳細な論文検索は行ってないしできない。教科書的記載については、ベンゾジアゼピンのうつ病との関係について「うつ病治療にベンゾジアゼピンが通常用いられるが有効だという証拠はない」と言う記載が精神薬理学の教科書に見られるが、ベンゾジアゼピンがうつ病を使用時または離脱時に引き起こすかどうかという点については精神薬理学および薬物依存の教科書には記載がある。私が調べた限りでは Saunders et al. (2016) Oxford specialist handbook: Addiction medicine のみに「ベンゾジアゼピン使用時あるいは離脱時にうつ病を発症することがある。ただし離脱時のうつ病は再発のこともある」と言う簡単な記載があるのみである。アシュトンマニュアルでは離脱に伴いうつ病合併のメカニズムは不明であるがかなり重症となる事があるとしている。ベンゾジアゼピンと同一薬理作用であるアルコールについては上記 Saunders et al. (2016)に

「長期に大量飲酒を続けると 80%前後でうつ症状を発症し、30~40%は大うつ病類似症状である。大部分のケースでは断酒後 3 週間でうつ症状は特に治療せずとも消失する。しかし 20%前後はアルコールによって引き起こされたものではなく抗うつ剤による治療が必要となる。また以下のような場合はアルコールとうつとの間に関係がないと診断できる。①断酒後 4 週間を過ぎて以降の発病、②大量アルコール摂取に先立つ発症、③濃いうつ病の家族歴、④断酒後 4 週間を越えてもうつが改善しない場合」

と書かれている。

エンメルカンプとヴェーデルの「アルコール・薬物依存臨床ガイド」にはうつ病の合併の治療について多くの専門家が消極的であるとし、「80%にうつ症状が見られるが、大うつ病の診断基準を満たすのは 30%であり、このうちうつ症状は依存性薬物の直接作用あるいは離脱症状の結果であるが、依存性薬物の減量で消失する」としている。

このように、アルコール依存や断酒に伴いうつ病については日常的に経験することであり、ベンゾジアゼピンはアルコールと同一作用であり、離脱症状もおなじであるから当然

うつ病の合併が予測されるが、アシュトンマニュアルを除くと多くの専門家はこれをうつ病と見なすことに消極的であり、「うつ症状」と呼んで、治療を行うことにも消極的である。

うつ病が過剰なストレス反応であることを考えると、依存であろうとなかろうとベンゾジアゼピン服用中はストレス対処をそれに頼るため、薬に頼らないストレス対処の学習が遅れ、ベンゾジアゼピンによる記憶障害がストレス対処能力の学習を阻害し、ベンゾジアゼピンによる状況依存性学習がベンゾジアゼピン服用中に獲得したストレス対処能力を離脱後に消失させる、そして prolonged abstinence syndrome は離脱時に視床下部-下垂体-副腎皮質軸 (HPAaxis) の内分泌学的ストレス耐性を長期にわたり低下させることを考えると離脱によってうつ病を発症させ得ることは当然と思われ、実際アルコール臨床において離脱においてうつ病を起こす事例は珍しくないし、改善が長期化することが当然あり得ると思われるが、何故か教科書制作者、つまり依存専門家や精神薬理学者はこのことを受け入れることに抵抗があるようである。

## 5. 本件の問題

以下に本件の経過について概略する。

原告は平成13年8月ふらつきや浮動性めまいを訴え複数の医療機関で治療を受けたが改善はないかあっても部分的であった。治療薬としてエチゾラム (デパス)、アルプラゾラム (コンスタン、ソラナックス)、ロラゼパム (ワイパックス)、プロマゼパム (レキソタン)、等のベンゾジアゼピン系薬剤、抗めまい剤であるメリスロン、漢方薬などが処方され、これらの薬剤を服用していた時期と服用していない時期がある。前述の通り、全てのベンゾジアゼピン系薬剤には依存性があり、中断を繰り返すと薬剤禁断による不快感を自覚し不快感の学習が起こって、継続服薬よりも依存性は強くなる。また半減期が短いほど依存性が強く、依存性の発症までの期間は1ヶ月程度である。本件患者が服用していたベンゾジアゼピン系薬剤はレキソタン以外同種薬剤の中で依存性や力価が強い方である。アルプラゾラムは英米では最も依存患者の多いベンゾジアゼピンとされている。

本件患者はこれらの治療を受けた結果、一部の改善はあったものの不十分であり、国立循環器病センターが行っていた眩暈症の実験的治療をウェブサイトで知り、平成16年4月21日国立循環器病センターを受診した。ここで行われていた治療は「眩暈症の中には脳磁図でてんかん類似の所見を示す患者がおり、てんかんの治療を行うことで半数が改善する」とする実験的治療である。そのてんかん治療としてはバルプロ酸18名による治療(7例で改善)が行われており、クロナゼパムによる治療も本件患者主治医の証言によれば10名ほど行われていたとされる。

この診断および治療は厚生労働省科学研究費の補助を受けて研究されたものではあるが、医学会で公的に認められた一般的治療ではなく、症例数から見ても科学的結論を下すには到底足りないものである。このような真偽の不明な実験的治療を患者に行うにあたっては、病院の倫理委員会の許可を得て、実験的な治療であること、実験目的、治療に伴う有害事

象などについて被検者に十分な説明を行い、文書による同意を得なければならない。しかし原告について、そのような十分なインフォームド・コンセントがとられたという証拠はない。そして有害事象を生じたとき、どうやって実験を中止するのかについても適切な計画がなければならない。また治療の効果、副作用については十分な客観的、科学的なデータがとられなければならない。それがなければ実験結果を本人および社会へ役立てることができない。本件患者についてはそれが行われたという証拠はない。むしろ、これから述べるように、このような必要な条件すべてに違反した杜撰な人体実験であったと言わざるを得ない。

原告からは脳磁図においててんかん性異常は見つからなかったにもかかわらず、原告が前医で受けていたソラナックスによる効果で異常が消失していた可能性があると思われ、本件患者に対し主治医の推薦もあってバルプロ酸による治療が行われた。しかし効果がなかった。次いで代替りの治療を本件患者が希望し、また主治医が「有効性および安全性が確率している」と推薦したこともあってクロナゼパムによる治療が行われた。少量の投与で症状改善があり、平成17年3月までに投与量が通常量を超える4mg（極量6mg）まで漸増された。

前述の通りクロナゼパムは重症難治性で発作を改善しなければ重度の進行性の後遺症を来すような種類のてんかんにのみ使用が認められている。クロナゼパムはベンゾジアゼピンの中では効果発現が遅く、半減期が比較的長く、力価が高い薬剤であるので低用量であれば、離脱症状や依存性が比較的軽い。実際には適応外処方として、むずむず足症候群や他のベンゾジアゼピンへの依存患者が執拗に大量のベンゾジアゼピンを要求するとき、依存性の悪化を防止しつつ一時的に患者の要求に応じる逃げの手として、あるいは将来的に依存が問題になりそうな患者で依存を避けるために、あるいは躁うつ病の躁状態で興奮を一時的に抑え、睡眠をとらせる目的で、てんかん以外にもかなり用いられている。てんかん患者では脳の神経細胞の興奮性が高まっているため比較的認容性が高く投与は容易であるが、それ以外の患者では少量投与でも投与初期には足腰が立たなくなったり、呂律が回らなくなったりする。極量を投与された患者ではほとんどが意識朦朧とし、呂律が回らず、足腰がふらつきアルコールの泥酔状態と全く同じ状態である。従って極量6mgというのはてんかんを前提とした量で、てんかん以外の適応外処方を行ったときの量ではない。4mgというのは相当な大量処方である（てんかん以外では常用量は1.5mg/日以下である）。

またてんかんの治療においてもバルプロ酸が無効であったからクロナゼパムという選択は行うべき処方ではない。より適切なほかの薬剤選択、例えばフェニトインとかカルバマゼピンがあり、最近では多数の抗てんかん剤が開発されている。国立循環器病センターは診断的治療として用いたと言い、第一審判決でそれが認められているが、診断的治療というのは治療を行うことによって効果があればその疾患である可能性が増し診断がつけやすくなるというものである。ベンゾジアゼピンであるクロナゼパムは抗不安作用、鎮静作用、多幸作用、あるいはそれによるプラセボ効果の増強により広範な疾患の症状を一時的に

改善する作用があり、クロナゼパムが効いたからといって特定の疾患である可能性が高まるものではない。診断を進める目的で使用するは無意味だと言える。また本件患者はこの治療以前に高力価ベンゾジアゼピンによる治療を受けたことがあり、多少の有効性がみられていた。そこへ非常に力価の高いベンゾジアゼピンを用いれば一時的な改善が起こるのはごく当然と思われる。実際にそれまで使用していたクロナゼパムと交叉耐性のあるソラナックス（欧米では最も依存患者が多い）を服用しなくてすむようになっている。これがクロナゼパムによるソラナックスの置換であることは疑えない。診断的治療に用いても診断目的には役立たず、論外である。国立循環器病センターは原告以外にも10名に行うべきでないクロナゼパムによる「実験的治療」を既に行っており、人道的な問題がある。

本件患者の治療経過は異様なものであって理解困難なものである。ランドセンの投与により原告の眩暈は改善していった。これは前述の通りランドセン治療が適正であったと保証するものではない。本件患者は早期から体重減少と軽度の下痢があることを主治医に報告している。平成17年3月ランドセンの投与量が一日4mgとなった。しかし本件患者は4mgの服用では体にだるさがあることから、服用量の自己調整を主治医より許可されていたため3mg、ついで2mgへと減量し3週間2mgを続けていたことを5月に主治医に報告した。ここでランドセンの急激な減量は危険であること、患者の自己都合での投与量管理はベンゾジアゼピンという薬剤の特性から考えて有害であることを主治医は本件患者に伝えなければならない。しかし行うべき忠告は行われず、主治医は患者に2mgの継続を指示したとされる。しかし本件患者はさらに0.5mgへ減量し、それで眩暈が悪化したことから1.5mgへ再増量し改善したと報告した。そして1mgの服用へ減量を希望した。

本件患者は平成16年7月クロナゼパム治療開始直後から体重減少が起こっており、この原因がクロナゼパム治療によるものではないかと疑って平成17年6月クロナゼパム治療の漸減中止を望むようになった。主治医の大江医師は内科的検査をするよう本件患者に伝え、異常がなかったことから平成17年7月、本件患者のクロナゼパム漸減中止希望に同意した。しかし本件患者はクロナゼパムの減量で眩暈が再発することから、減量を試みてももとの量へと増量を繰り返す。当然ここで不安の条件反射学習が起きているはずである。危険な状態となっているにもかかわらず、この辺りから主治医と患者の接触はメールでのやりとりとなる。8月12日のメールで本件患者は睡眠障害、振戦、不安、焦燥感、気分の落ち込み、下痢と眩暈の再発を報告した。おそらくそれ以前から離脱症状はあったと思われるが、ここでは離脱症状は顕在化している。しばしば重度の離脱症状は漸減の場合最終的な断薬直前に起こる。ここではそれに近い形である。8月22日、大江医師はランドセンにコンスタン（ソラナックスと同一薬）を併用する。コンスタンはランドセンに比べはるかに依存性の強いベンゾジアゼピンであり、減薬時に併用するのは有害無益である。平成17年12月主治医が大江医師から宮下医師に変更され、治療が混乱する中で、本件患者はランドセンを断薬したため平成17年12月ころから重篤な離脱症状を発症し、

平成18年1月、中部労災病院に紹介され抗うつ剤（パキシル）と依存性の強いベンゾジアゼピンであるコンスタン（アルプラゾラム）、デパス（エチゾラム）を投与された。次いで心の医療センターへ紹介された（主治医：本郷医師）。ここで抗うつ剤（パキシル、テトラミド）とコンスタン（アルプラゾラム、ソラナックスと同一薬）の投与を受けた。本件患者は18年1月から休職しており、同月末2週間に6日のフレックス出勤をし、4月3日にはフルタイム出勤を再開した。しかしこの時点でフルタイムでの仕事の疲れ、妻から離婚請求が出ていること、高額な借金があることを主治医に告白した。しかし、実際には高額な借金は存在せず、後日うつ病によると思われる貧困妄想（全財産を失っているとか高額な借金があるという妄想）と強度の不安による誤認であったとされる。6月1日～9月17日、環境ストレスとうつ症状の悪化で「心の医療センター」に入院。勤務先で欠勤扱いとなり12月休職扱いとなった。

その後長期間が経過し、本件患者は平成21年11月1日よりリハビリり入社を開始し段階的に復職、平成22年2月25日勤務時間制限はなくなった。

この辺りの症状は文献に見る遷延性離脱症状に極似している。

平成24年1月4日ベンゾジアゼピン依存症の診断名が追加された。

## 6. 質問への回答

前述の状況把握の元に 柴田 義朗 弁護士の質問に回答する。

1（1）ベンゾジアゼピン系薬物の減薬断薬はどのようにして行う必要がありますか。本患者のランドセンの服用履歴からして、本患者に対して実施された減薬は適切に行われたと言えるでしょうか。

ベンゾジアゼピンは身体依存性の強い薬物であり、減薬により重症のあるいは苦痛を伴う離脱（禁断）症状を起こすことが多く、原則、少量ずつを時間をかけて減薬していく必要がある。本患者に対して行われた減薬は患者の自己管理で減薬したり、減薬がうまくいかずに再び増薬したりを繰り返しており、また主治医の指示においてもかなり急激な減薬を試みたりしており、適切な減薬が行われたとは到底言えない。減薬すれば多少の離脱症状が起こるのは避けられず、それは耐える必要がある。減薬がうまくいかないという患者の自己判断で元の量へ再増量することは、離脱症状への思い込み、苦痛を強化することになり、不安の条件反射外周を通して精神的依存を強化し減薬を困難にする。もとの量に戻すやり方も減量の方法としては不適切である。

離脱症状が発現すれば、減薬を一旦中止し、その時点での用量を維持するか、離脱症状が重篤であれば、上述の通り、減薬分の50～80%を元に戻すべしとする推薦がある。

1（2）また、診察をしないままメールで減薬の指示を行っていることはどのように評価されますか

投与中の症状から減薬を急ぐ必要があり診察が間に合わないときは、例えば全身発疹が出た、黄疸が出たというようなときは、電話やメールにおいて減薬を指示することはありうる。しかし、その場合、減薬によって起こる症状変化を把握するために早急に診察を行う必要がある。また本件のように連続してメールによる指示で患者に薬の管理を任せることは極めて危険である。

2 (1) ベンゾジアゼピンの離脱症状ほどの程度の期間継続するでしょうか。継続期間に影響を与える要因としてはどのようなものがありますか。

まず離脱症状として何を考えるのかを考えないと行けない。しばしば精神的依存を離脱症状と考える人がいるが、依存（渴望）は減弱しながらも一生続くものであり、本来の離脱症状ではない。離脱症状とは薬物離脱によって起こる身体症状であり、特に薬物が抑えていた機能が過度に生じるリバウンド、その他を指している。

減薬の量によって離脱症状の継続期間は当然変わる。ごく少量の減薬の場合、減薬1回あたりの離脱症状の持続期間は数日から2週間程度であり、希に1ヶ月ということもある。一気に大量の減薬をすることは禁忌であり、実行したことはなく、どれくらい続くのかは不明である。通説では常用量では断薬後1ヶ月程度と言われている。しかし少量減薬の離脱症状持続期間からすると、もっと長いのではないかと推測される。一気に大量の減薬、断薬を行った場合、悪性症候群、ジストニア、脳障害など新たな事態を起こす可能性があり、これは離脱症状と言うより、離脱の合併症あるいは二次障害と考えられる。これらの二次障害を起こせばそれは後遺症として何年も継続することになる。離脱症状の持続期間に影響を与える要因としては大量服用になるほど、また長期の服用になるほど離脱症状は持続期間が長くなり、減薬が急激であるほど長くなるほか、体力やストレスも関係する。

なお、上記は通常の離脱症状についてであるが、2年以上にわたる「遷延性離脱症状」も起こりうると言われている。この場合器質的原因で起こることは否定的であると考えられており、不適切なベンゾジアゼピン離脱によって引き起こされた二次的精神的原因が疑われる。原告の症状はこの遷延性離脱症候群に似ている。

2 (2) 高用量のベンゾジアゼピンが長期間投与されたことは離脱症状の継続期間に影響を与えますか。

高用量のベンゾジアゼピン系薬物が長期間に投与された場合、離脱症状が長期化する遷延離脱症状を発症するといわれていますが、本件患者の場合、その危険性はいかがでしょうか。

また、遷延性離脱症状を発症した場合、どれくらいの期間継続するでしょうか。

用量が多いほど、投与期間が長いほど離脱症状の持続期間は長くなる。

本件患者の場合、ランドセンの処方期間は平成16年7月から17年12月までの1年半であり、これを長期間と見なす意見もあり、常用量以下の処方でも1ヶ月間を超えると依存

が起こることは証明されているが、私がベンゾジアゼピンの離脱を行っている患者さんの処方期間は5年～15年が多く、ゆっくりと漸減する限りにおいて、全体の離脱期間は半年以内である。つまり、それ以上離脱が長引いたことはない。本件患者の処方期間は、てんかん患者でないため、「長期間」であると考え。高容量かどうかについては最初と途中からゾラナックスが併用された期間があり、ランドセンが極めて力価の高い薬剤であることを考えると極量6mgではあるが4mgは高容量であると考え。高容量のベンゾジアゼピンが長期間投与されれば離脱期間は延長するが通常の離脱症状は何倍にも伸びるわけではない。

ベンゾジアゼピンでの遷延性離脱症状については、その経験がなく、断定的なことは言えないが、遷延性離脱症状があると多くの報告がある。しかし、依存や薬理学の教科書には遷延性離脱症状の記載が乏しく、まとまった記載はアシュトンマニュアルやウィキペディアにしか見られないため、精神科医の間で共有された概念とは言えない。またアシュトンマニュアルやウィキペディアの記載を見ると、遷延性離脱症候群は薬の残存や器質的原因を主張する人もいるが、否定的な証拠が多く、ベンゾジアゼピンの薬理作用や離脱症状によって二次的に引き起こされた精神的原因と考える意見が強いとされている。そうならば離脱症状によって引き起こされた二次的な不安障害またはうつ病と見なすべきであろうと思われる。被告の症状はこの遷延性離脱症状に極似している。この場合不安障害またはうつ病であるならば薬物作用およびその身体的離脱症状自体が直接原因とはなっていないので、二次的に発生した症状についてはいつまで続くかを定めることはできない。長期慢性の経過をたどることが予想される。

2 (3) 本件患者が一時的に仕事に出向く日があったことを根拠に平成18年3月までには離脱症状から脱したと解することは相当でしょうか。

通常の身体的離脱症状については、もし通常量の使用での完全断薬が3か月間維持されていたなら、常識的にはそう考えるのが普通と思われる。ただし3か月間というのは離脱症状が消失しているであろうと思われる最短期間であり、かなり不安定な時期である（前述の通り離脱症状の持続期間は通常1か月程度と言われるが、おそらくこれより長い）。

しかし本件患者においては平成18年1月コンスタンとデパスという比較的力価の高いベンゾジアゼピンが投与され、次いで名古屋市立病院でベンゾジアゼピンであるゾラナックス（コンスタンと同じアルプラゾラム）の投与を受けこれによって一時的に離脱症状が軽快したと考えられる。完全断薬されていたわけではない。つまり平成18年3月に復職可能なまでに離脱症状が回復していたとは考え難い。

またアシュトンマニュアルやウィキペディアでは遷延性離脱症状についてはベンゾジアゼピンの薬理作用（ストレス対処を薬に依存し、ストレス対処の学習が妨害されること）や離脱によるストレス対処能力の低下、離脱に伴う不安の学習的などの精神的原因と考える意見が強く、この場合一時的軽快があっても再発もあるとされている。不十分な改善状

態で仕事や通常生活に復帰すればストレス耐性の低下やストレス過敏状態が起きており、再発するだけでなく悪化するのとは当然である。

2 (4) 離脱症状は1か月程度で治まるとする松本俊彦医師の意見についてはどのようにお考えになりますか。

また離脱症状に伴ってうつ病を発症することがあると言われていますが、その可能性はありますか。うつ病を発症した場合松本俊彦医師が言うように2-3週間で改善しますか、それとも長期間の治療が必要でしょうか。

常用量の服用では離脱症状の持続は2週間程度から1か月程度とされている。しかし微量の減量でも数日~2週間程度の離脱症状はあるので、漸減でない断薬においては1ヶ月を超える場合も普通にあるのではないかと推測する。高用量では、おそらくこれよりもいくらか長期になると推定される。本件患者のような高用量で混乱した離脱過程の経過にこれを当てはめるのは適切とはいえない。松本俊彦医師の意見には無理がある。しかし、数ヶ月を超えるような症状については遷延性離脱症状あるいは離脱の問題を背景として起こった神経症およびうつ病、あるいは離脱に伴う二次的な合併症と考えるべきであろう。

離脱症状に伴ってうつ病を発症することがあるとされている。アシュトンマニュアルではうつ病を発症するメカニズムは不明とされている。この点についても精神薬理学や薬物依存の教科書には記載が乏しい。むしろその存在を認めることに消極的であるとさえいえる。個人的にはベンゾジアゼピンでは経験がないが、アルコールの離脱症状ではしばしば経験がある。そしてアルコールとベンゾジアゼピンは同じ薬理作用であり、離脱症状も同じであるから、アルコール離脱においてうつ病を発症することがある以上、ベンゾジアゼピンでもうつ病を発症する場合があると推定される。期間はアルコール依存の離脱時のうつ病を考えると個人的な臨床経験からして2-3週間と言うのは短すぎると思われ、またしばしば抗うつ剤による治療を必要とする程度には重症である。

本件患者は実際にはない高額な借金があるという貧困妄想を生じ、また介護事業者が派遣する介護ヘルパーの居宅介護を受けている。これらの症状は中等度以上のうつ病症状であり、通常の離脱時のうつ症状ではない。むしろ非人道的かつ杜撰な実験的治療と、その後の混乱したでたらめな離脱過程によって引き起こされた神経症およびうつ病であったと考えられる。

3 本件患者に離脱症状の発現前後に発症したうつ症状はランドセンの離脱症候群、本態性うつ病のいずれと考えられるでしょうか。

離脱における抑うつ症状は軽度とする松本俊彦医師の意見についてはどのようにお考えになりますか。

本件患者はランドセン離脱および合併するうつ病の診断を受けている。ここでこのうつ病がベンゾジアゼピンと無関係な本態性うつ病であるか否かを決定的に鑑別・確定診断す



る方法は存在しない。状況から推定する以外に方法がない。環境要因によって起こる神経症性うつ病と生物学的原因によって起こる本態性（内因性）うつ病の鑑別はほとんど不可能に近く、米国の診断基準である DSM ではその鑑別をあきらめ「大うつ病」と言う名前を採用し、神経症性であるのか内因性であるのかを考慮しろと注記している。本件患者はランドセン治療前に明確なうつ病の既往を持っておらず、明確な家族歴もなく、離脱と無関係に新たなうつ病が発症したとする可能性は非常に低いと考えられる。また内因性うつ病が離脱に伴い新たに発症するとする証拠は存在しない。また神経症性うつ病は慢性の経過をたどることが多い。

離脱症状における抑うつ症状は軽度とする松本俊彦医師の意見は、離脱時のうつ症状をうつ病であると認めることに消極的な依存専門家の意見の一方の極からの意見であり、どの程度を重度、軽度とするかの問題があるが、松本医師の意見では「抗うつ剤による治療を必要とするほど重症ではない」としている。しかし依存の教科書の記載はかなり重症であっても専門家は抗うつ剤の使用に消極的であるとしているのであり、実際に抗うつ剤を使用せざるを得ない場合があるとしている。アルコール離脱からの個人的経験では、軽症のうつであっても抗うつ剤による治療を必要とする程度には重症であろうと考える。

ただし本件患者に発生したうつ病は重症であって通常の離脱によるうつ病とは考えられない。

4 本件患者に発症した記憶力低下などの認知機能低下はランドセンの影響であると考えられますか。

ベンゾジアゼピンを長期に服用すると記憶力が低下することは一般的に認められる。本件患者はランドセン服用以前からデパス、ソラナックス他のベンゾジアゼピンを服用していた。従ってランドセン服用中に記憶力低下があったと思われる。この記憶力低下は通常漸減中止によって改善する。しかしソラナックスもまた強力なベンゾジアゼピンであり、ランドセン断薬後、ソラナックスを服用していた期間は、ソラナックスによる記憶力低下が起きていたはずである。

もう一つベンゾジアゼピン服用中には、生活の一部の記憶が欠落するベンゾジアゼピン健忘と呼ばれる症状がある。このベンゾジアゼピン健忘が本件患者に起きていたかどうかはわからない。

さらに離脱症状として意識混濁、てんかん発作が起これば記憶力は低下する。この場合在宅で過ごすことは困難であり入院となる。本件患者は痙攣発作が頻回に起こったと主張し、平成18年6月に救急搬送され入院している。咬舌を伴っていたとされ、てんかん発作であった可能性が高い。もし実際にてんかん発作が頻発したのであれば、それに伴う脳障害によって記憶力低下が数年の長期にわたり続く可能性はあり得る。しかし平成18年6月はランドセン中止後6か月経過している。従って直接ランドセン離脱症状によってけいれん発作が起きたとは考え難い。既に説明したとおり、てんかん発作にはキンドリングま

たは燃え上がり効果という現象があり、実際に発作を起こさない程度の発作誘発刺激で発作閾値の低下が学習され、それが長期にわたり維持されて発作準備状態が高まっていく。本件患者は発作誘発刺激であるランドセンの減量失敗を繰り返しており、キンドリング状態にあったと思われる。その後ランドセンよりも遙かに短時間作用性で、ベンゾジアゼピンの中では力価が高いソラナックスが投与されており、ランドセン離脱によるてんかん発作閾値の低下という背景下にソラナックスの減薬による離脱症状としててんかん発作が誘発されたと考えるのが自然である。

遷延性離脱症候群では記憶力低下があるといわれている。この原因として脳の構造または機能的な損傷があると言う説もあるが証明されていない。

また本件患者はうつ病を合併している。うつ病は記憶力低下を起こす疾患である。従ってうつ病による記憶力低下もあったと考えられる。

5 ランドセンは力価の高いベンゾジアゼピンでしょうか。その力価の強さは患者にどのような症状をもたらすでしょうか。臨床経験の範囲でも結構です。

ランドセンは極めて力価の高いベンゾジアゼピンである。ジアゼパム 5 mg と等価となる量が 0.25 mg とされ、通常使われる初期量 1 日 0.5 mg 1 錠で歩行困難になり転倒を繰り返したり、呂律が回らなくなることがしばしばあり、同じ症状は他のベンゾジアゼピンでは相当高用量を用いないと出現しない。同等の力価のベンゾジアゼピンは他にも少数ある（ソラナックス、レンドルミン）がこれほどの副作用を示すことはない。1 日 3 mg 以上では起立歩行困難、呂律不良、極度の眠気は普通に見られる。これは他のベンゾジアゼピンでは高齢者や極量を越えた投与でしか見られない。常用量で記憶力の低下は普通に見られる。従って、公開されているジアゼパム力価換算は動物実験をもとにしたものであり、人間においては低すぎる可能性が高いと思われる。ただし作用時間（半減期）が比較的長く、また効果発現までの時間がジアゼパムに比べて長い（1-4 時間）ため、依存患者は他のベンゾジアゼピンに比べ少なく離脱症状も軽い。ただし、本件患者に用いられたランドセンの 1 日量は 4mg であり、ジアゼパム換算で 80mg の高用量となる。従ってそれに応じた離脱症状が出現する。

6 ベンゾジアゼピンの作用機序は、アルコールやバルビツール酸と比べて異なりますか、またベンゾジアゼピンの薬物依存性及び離脱症状はアルコールやバルビツール酸と比べてどうですか。

いずれも塩素を細胞内に取りこむ細胞膜上の機構（クロール・チャンネル）に働いて塩素を細胞内に取り込む作動薬であり、その作用する受容体は異なっているが、その作用、依存性、離脱症状はほぼ同一である。

7 (1) ベンゾジアゼピンの減薬治療には長期間を必要とする意見が多数ありますが、本

件患者に処方されたベンゾジアゼピンの減薬治療にはどれ位の期間が必要でしょうか

循環器センター以前にベンゾジアゼピンが処方されており、比較的力価の高い、依存性の強いベンゾジアゼピン（デパス、ソラナックス）である。この投与量と投与期間によって減薬治療期間が変わってくると思われるが、比較的少量の処方であった。

的確な減薬計画に基づく管理下であれば、数ヶ月～半年で中止可能であったと思われるが、本件では患者が体重減少を気にして、「使用量は本人により調節する」という指示を受けていたとして、自己判断で減薬し、しかもその減薬幅が非常に大きい。さらに、眩暈の再発により服薬を再開したり、主治医が急激な減薬を指示したりして混乱状況になっており、的確な減薬治療を行えていない。この状況下での減薬は困難であったと推定される。このような不適切な混乱した減薬治療では何年経っても減薬治療はできない。

7（2）また、減薬治療は脳のどのような機能を回復させるものでしょうか。

ベンゾジアゼピンによって感受性が低下させられているベンゾジアゼピン受容体の感受性を正常化し、クロール・チャンネルでの塩素の通過を正常化して、薬物により低下させられている細胞の電気活動を回復させるものである。

ただし、不適切な断薬、減薬によって生じた、二次障害を回復させる保証はできない。

7（3）ベンゾジアゼピンの減薬の際にはどのようなことに注意しなければなりませんか。入院治療が必要となる場合はどのような場合でしょうか。

急激な減薬は離脱症状が重症となり、二次障害を引き起こす可能性があるため、少量ずつ、時間をかけての減量が必要であり、また離脱症状は個人個人で異なるので減量の速度は患者の離脱症状を観察しながら無理のないように行わなければならない。

せん妄を起こしたり、けいれん発作を起こす場合は家庭生活が不可能なので入院治療が必要となる。また本件のように減薬を自己管理する傾向が強いときは減薬困難となったり、症状管理が難しくなるので入院の方が好ましいが、患者が入院に同意せず、減薬が困難のままに終わることもある。減量の初回は50%減量可能と言う意見がかって主張されたが、そのようなやり方で減量に成功したことは経験がない。できる限り少量ずつの減量が好ましい。最近では2週間に5～10%ずつの減量が推薦されている。より高用量が処方されていた場合は、更に減薬期間が長くなる。

8 ベンゾジアゼピンの薬物依存及び離脱症状などの副作用は、臨床現場ではいつ頃から知られていましたか。実際の臨床現場ではベンゾジアゼピンの処方状況はいかがでしょうか。

もともとバルビタール酸の代替として登場した薬であり、バルビタール酸の薬物依存や離脱症状は知られていた。ベンゾジアゼピンはバルビタール酸よりも依存や、離脱、自殺目的で使われた場合の死亡率が低いということでバルビタール酸に代わって使われるよう

になった。従って発売当初から依存も離脱症状も知られていた。少なくとも私が精神科医になった1970年代には依存も離脱症状も知られていた。しかしそれが重大視されるようになったのは日本では最近である。

ベンゾジアゼパムの依存性が問題となるのは英米圏ではジアゼパムの依存性、乱用が問題になった1980年頃である。ジアゼパムは半減期が長いベンゾジアゼピンで比較的依存性が少ないにも関わらず乱用された。また同時期、様々な研究によって神経症、統合失調症、うつ病その他においてベンゾジアゼピンは有効性が否定された。しかし西欧においてもベンゾジアゼピンは、処方期間に制限が設けられたにもかかわらず、それを無視して現在に至るまで使われ続け、また日本では乱用が問題視されることはなく神経症、心身症など不安や精神的原因を背景とした精神疾患にほとんど第一選択として用いられ3剤、4剤の併用が行われた。特に欧米でベンゾジアゼピンが禁忌とされる解離性障害やパーソナリティ障害に対し、多剤併用が行われた。ようやく日本で依存、乱用への注意喚起がされたのは2016年のことである。これ以降急激にベンゾジアゼピンの使用は減っているが不十分であり、今年（2017年）添付文書改定による警告が行われた。

9 ベンゾジアゼピンはバルビツール酸の後継薬として広く処方されていますが、ベンゾジアゼピンは安全な薬でしょうか。先生のベンゾジアゼピン処方に対するご意見をお聞かせください。

肝障害や造血機能障害などの身体症状としての副作用が少なく、自殺目的に使用されたとき死亡率が低いという点では比較的安全な薬である。問題は依存性と離脱症状が比較的重度であることである。依存性については薬理学の教科書に医師の管理下に通常量が投与されている場合、患者がどんどんより多くの処方量を欲することは希であるから安全と書いてある。しかしながら使用量が増加していくことはなくとも、薬を欲するという意味での依存は多くの患者に起こり、止めたくないという欲求は起こる。また離脱症状が減薬時に薬への渴望が強度である点では依存性が強いと言える。松本俊彦医師は渴望がないと主張しているが、例えば多くの喫煙者が1日10本～20本の喫煙で我慢しているから煙草には依存性がないとは言わないだろう。それに煙草もベンゾジアゼピンもどんどん多くの量を欲するようになる患者は現実にいるのである。本件患者の場合、ランドセン減薬時、渴望が強く探索行動をとったとしている。また急激にベンゾジアゼピンの大量の減量を行えば場合によっては死の危険がないとは言えない。その意味では安全な薬だとは言えない。

私は原則ベンゾジアゼピンを処方しない。他所で処方されて来た場合は漸減中止を説得する。もちろん患者が説得を拒否すればやむなく継続投与となるがごく一部の患者に限られる。

10 奇異反応が知られていますが、臨床現場の経験でどのような症状が見られますか。ベンゾジアゼピンの副作用として、攻撃性の増加や脱抑制などのご意見は、引用する医学

文献などを可能な範囲で添付をお願いします。

「奇異反応」と言う言葉が不自然である。クロール・チャンネル作動薬のみならず、一般に麻酔薬は高次機能から低次の機能へ向けて抑制が進む。ベンゾジアゼピン、バルビツール酸、アルコールとも脳の高次機能を抑制し、社会的抑制が解除され、精神的な興奮を起こす。その結果怒りや暴力の出現、行動面での抑制の解除が起こる。これはアルコールにおける泣き上戸、怒り上戸、笑い上戸、性的逸脱行動など同一の現象である。これは当然の薬理作用が起きているに過ぎず、治療目的（抗不安、沈静）に反した「目的外反応」ではあっても「奇異な」反応ではない。

私の臨床においてはベンゾジアゼピンを新たに患者に投与することは重度のうつ病で自力で激しく徘徊し体力を消耗する場合（激越うつ病と呼ばれる）で抗うつ剤などの効果発現を待つ余裕がないとき、緊張病の混迷状態で自力で食餌も取れないとき、躁状態で全く寝ず、攻撃的で隔離拘束が必要なとき（躁状態ではクロナゼパムを使うことが一般的な用法である）等に限られている。このような状態では「目的外反応」の起きようがない。つまり激しい興奮の短期間の鎮静目的に使っており、奇異反応と言われる興奮は起きようがない。奇異反応というものが起きるには一定の社会機能が保たれている状況で薬が使われないといけない。

私が「奇異反応」を経験するのは他所でベンゾジアゼピンを既に投与されている患者さんのベンゾジアゼピンを減量中止すると自殺企図、自傷行為、大量服薬、衝動的暴力、器物破壊、怒りの表出、性的乱交、乱費などがしばしば消失したり軽快することであり、この場合遡ってベンゾジアゼピンの服用で異常行動が誘発され持続していたものと推定される。またこれらの行動が精神科治療においてベンゾジアゼピンの投与後に出現したと病歴聴取で判明することである。そういう意味では奇異反応は珍しいものではない。

このような異常行動はパーソナリティ障害を背景として出現することが多いと言われていている。私はパーソナリティ障害患者の治療を専門外来で行っており、このような事例を多く経験している。解離性障害やパーソナリティ障害にはベンゾジアゼピンは禁忌とされているが、実際には日本ではむしろ第一選択としてほぼ全例に使われており、症状を悪化させている。また解離性障害やパーソナリティ障害の症状がベンゾジアゼピン治療によって誘発されたと思われる事例も多い。ベンゾジアゼピンの多剤大量療法で足腰が不安定で呂律が回らない状態で私の外来を初診する患者が5、6年前まで普通にみられた。ここ数年ベンゾジアゼピンの依存性への注意喚起が高まっており、最近はそういう事例は見ない。

<まとめ>

本件は不適切かつ杜撰な方法及び不十分なインフォームド・コンセントによって行われた非人道的実験的治療とその杜撰で混乱したな中止過程の結果、離脱症候群及び精神的混乱を患者に誘発し、一部の文献にあるような遷延離脱症候群または反応性精神障害（神経

症、およびうつ病)を患者に引き起こしたものである。

本件患者に起こったうつ病は通常のベンゾジアゼピン離脱過程におけるうつ病より重症と考えられるが、それは混乱した、でたらめな治療中止過程により、激しい身体的、精神的ストレスが本件患者にかかったために起こったものと推定される。

私は依存、薬物禁断は専門外であり、適切な論文、一次文献参考ができない。  
以下の書物を参考に私の臨床経験を加味して意見書を作成した。

<精神薬理学>

- 1) Preston, J.D., O'Neal, J.H., Talga, M.C. (2017) Handbook of clinical psychopharmacology for therapists. 8<sup>th</sup> ed. Newharbinger Publications.
- 2) Ettinger, R.H. (2017) Psychopharmacology. 2<sup>nd</sup> ed. Psychology Press.
- 3) Rosenbaum, J.F., Arana, G.W., Hyman, S.E. Lobbate, L.A., Fava, M. (2005) Handbook of Psychiatric drug therapy. 5<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins.

<薬物依存、物質使用障害>

- 4) Mack, A.H., Brady, K.T., Miller, S.I., Frances, R.J.(2016) Clinical textbook of addictive disorders. 4<sup>th</sup> ed. Guilford.
- 5) Saunders, J.B. et.al. (2016) Addiction medicine. Oxford.
- 6) Galanter, M. et.al. (2015) Textbook of substance abuse treatment. American Psychiatric Press.

<精神医学テキスト>

- 7) Sadock B.J., Sadock V.A. & Ruiz P. (2017) Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 10<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer.

8) パウル・エンメルカンプ, エレン・ヴェーデル著、小林桜児・松本俊彦訳 (2006) アルコール・薬物依存臨床ガイドーエビデンスにもとづく理論と治療、金剛出版社。

<インターネットより>

9) ヘザー・アシュトン (2002) ベンゾジアゼピン—それはどのように作用し、離脱するためにはどうすればよいか (通称アシュトンマニュアル)

10) ウィキペディアの関連記事。

平成 29 年 9 月 25 日

医療法人桜花会醍醐病院

名誉院長

有馬 成 紀 