



ベンゾジアゼピン受容体作動薬

の依存性

HIGUCHI Teruhiko
樋口 輝彦*

はじめに

ベンゾジアゼピン受容体作動薬（以下BZD）は1960年代に発見され、抗不安薬、睡眠薬の代表として今日まで長く使用されている薬である。当初、抗不安作用、催眠作用にすぐれ、安全性の高い薬として精神科領域のみでなく一般科においても広く処方される薬となった。BZDによる依存はその大半が服用を中止しようとする、離脱症状が出現するためにやめられないタイプである。すなわち、同じ用量を服用していき効き目が次第に低下するため、服用量を増量しなければ同じ効果が得られないタイプの依存、これを耐性依存と言うが、これとは異なり、服用を中断しない限り症状が現れない。これを常用量依存（臨床用量依存）と呼ぶ。しかし、これまでの調査研究でも、BZDには率は低いものの、耐性を生じる場合もあることが報告されている⁶⁾ので注意が必要である。BZDは、通常使用する用量では耐性が生じることはなく安全であることが我が国では強調されたが、海外では、すでに1980年代から臨床用量の範囲内であっても長期服用すると身体依存が形成され、離脱時に退薬症候が出現することが報告されるようになった⁹⁾。BZDがやめられず長期にわたって使い続けることが起こり、これに伴うBZDの副作用の問題が顕在化することになった。この点については後に詳しく述べるが、BZDの代表的な副作用には「持ち越し効果」（睡眠剤の場合）、「ふらつき・転倒」、「健忘」、「せん妄」などがあり、特に高齢者ではADLを悪化させる原因になる。しかし、我が国ではなかなかこの常用量依存への認識が医療関係者の間でも広がらなかった。

疫学的事項

1987年以来、隔年で「全国精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態に関する調査」が行われてきたが、調査開始以来2009年までは薬物関連障害の第一位が覚せい剤、第二位がシンナーなど有機溶剤、第三位が睡眠薬・抗不安薬（大半がBZD）であったものが、2010年に第二位と三位が入れ替わった¹¹⁾。この数値をみてもBZDの乱用の問題は、社会的な問題としても深刻になっている。

日本のBZDの使用頻度は、世界の中でも群を抜いていると言われる。日本の単位人口あたりの抗不安薬の処方件数は、米国の約13倍¹⁶⁾という報告や、1990年代の調査では日本のBZD処方数は海外の6～20倍にもものぼるとされている¹²⁾。しかし、これらの報告に対して異なる見解がないわけではない¹⁸⁾。

BZD 長期投与に伴う副作用

BZDによる副作用（長期投与に伴う）として、これまでに報告されている主なものを以下にあげ、整理しておく。

1) 骨折

股関節、大腿骨骨折の危険性が上昇する。これに加えて、BZDの長期服用により60歳以上の高齢者で転倒リスクが上昇することが報告されており、これらがあいまって大腿骨頸部骨折が簡単に起こる。高齢者における大腿骨頸部骨折との関連が調査されている²⁰⁾が、これによればその危険率は1日量、ジアゼパム換算3mg以上の使用で50%と言われ、内服継続期間が長くなればなるほどリスクは高まり、1ヵ月を超える継続使用では80%になるとされている。

BZD使用者の股関節骨折の相対危険度はRR1.4 (95% CI 1.2-1.6) という報告⁷⁾やRR1.34 (95% CI 1.24-1.45) とする報告¹⁴⁾など、骨折の危険性が高く

Key words ベンゾジアゼピン受容体作動薬／常用量依存／離脱症状／適正使用／GABA_A受容体

*一般社団法人日本うつ病センター 理事長

なることが多くの研究で示されている。

2) 転倒

転倒とBZDの関連については、特に高齢者でそのリスクが高まることが知られるが、必ずしもBZDに限られたことではない。Woolcotの系統レビュー²¹⁾によれば、BZDと抗うつ薬、抗精神病薬はいずれも転倒のリスクを増し、これらの薬剤間に統計的な差はないとされている。特に65歳以上の高齢者で、BZDを新たに服用し始める時、長期に服用するときには注意が必要であり、骨折とも密接に関係することからも注意すべきである。

3) 認知機能の低下

BZDによる認知機能の低下については、いくつかのメタ解析で報告されている^{1, 17)}。認知機能の低下はBZDの直接的副作用ではなく、眠気や注意力の低下などにより二次的に起こる可能性も否定できないが、服用中止で回復することからBZDが関係していることに間違いはない。

4) その他の副作用

軽い意識障害であるせん妄³⁾の出現も見られる。自殺のリスクが高くなることも知られており²⁾、死亡の危険性の増加も見られる⁴⁾。その他、運動機能の低下、記憶力の低下、骨粗鬆症などの報告もある。

BZD 離脱症状

次にBZDの服用を中止したときに起こる離脱症状について、まとめておく。比較的軽度でよく現れる(60%くらい)症状と重篤な症状で現れる頻度は、20%程度と低いものがある。軽度な症状を具体的に挙げると、不安、不眠、イライラ・焦燥などの精神症状と動悸、嘔気、頭痛、ふるえ(振戦)などの身

体症状がある。一方、重篤な症状としては、けいれん発作、記憶障害、見当識障害(場所や時間がわからなくなる)、現実感の喪失、知覚の異常、幻覚・妄想など精神病様状態などがある。

BZD 依存の薬理⁵⁾

BZDは、脳内のGABA_A受容体に結合部位を有していることがわかっている。GABA_A受容体はイオンチャネル共役型の受容体であり、 α 、 β 、 γ のサブユニットで構成されCl⁻イオンチャネルと共役している(図1)⁵⁾。BZD結合部位は、 α サブユニットと γ サブユニットの境界に位置している。BZDが単独でGABA_A受容体のBZD結合部位に結合しただけではGABA_A受容体は活性化されず、GABAが結合することが必要である。バルビツール酸系薬物がGABA非依存的にGABA_A受容体を活性化するのは異なる機序である。

ある薬物が精神依存を示すか、その場合の強度はどの程度かを測る方法に薬物自己投薬試験がある。薬物自己投薬試験で、摂取を自ら促進する(レバー押しの回数が増える)強化効果が薬物の精神依存の強度に対応することから、精神依存の有無や強度を判定することができる¹⁹⁾。この薬物自己投薬試験で、BZDが強化効果を示すことが示されている。しかし、この強化効果は他の依存性薬物よりも弱い¹⁰⁾ことが報告されている。

α サブユニットには $\alpha 1 \sim \alpha 6$ のサブユニットが存在することが知られており、このうち $\alpha 1$ サブユニットがBZDによる依存形成に重要な役割を果たしていることが報告されている¹⁵⁾。依存を形成する神経系として有名なのは、VTA(中脳腹側被蓋野)

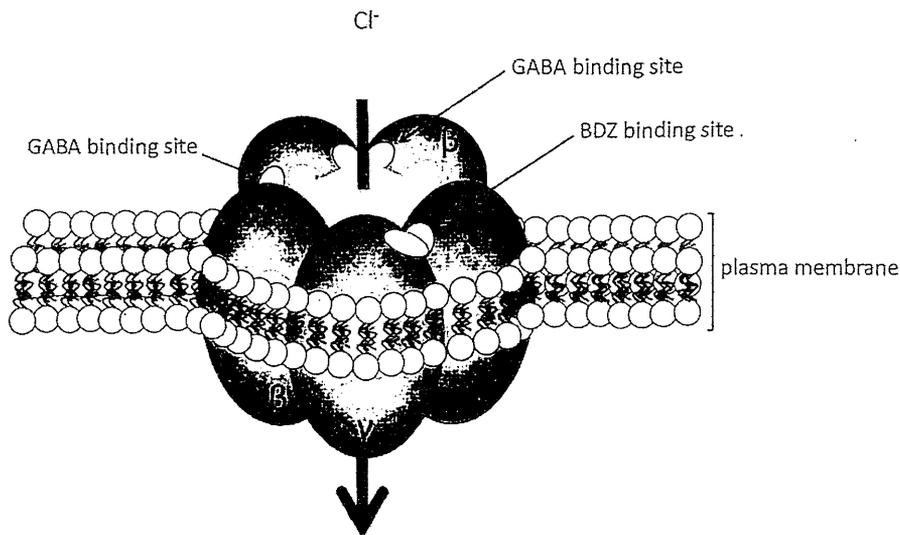


図1 GABA_A受容体とリガンドおよびBDZ系薬物結合部位の模式図⁵⁾より引用
GABA_A受容体はCl⁻イオンチャネル共役型五量体として存在する。各サブユニットは4回膜貫通型タンパク質であるが、ここでは簡略化してある。BDZ系薬物は α サブユニットと γ サブユニットの境界部分に結合する。GABA結合部位は α サブユニットと β サブユニットの境界面に存在する。 α : α サブユニット, β : β サブユニット, γ : γ サブユニット, Cl⁻:クロライドイオン

から側坐核 (NAc) に投射するDA作動性神経系であり、これがVTAにおいてGABA作動性神経とシナプスを形成している。BZDがGABA_A受容体に作用することにより、GABA作動性神経が抑制され、GABAの放出が抑制される結果、DAの放出量が増すことになり、多幸感をもたらす。一方、DAの放出が増加する結果、DA受容体のダウンレギュレーションが生じ、これがDAの渴望 (精神依存) につながるかとされる。

以上がBZDの精神依存のメカニズムである。一方、BZDの身体依存、すなわち離脱のメカニズムは詳しくはわかっていないが、興奮性アミノ酸が関係していると考えられている。

BZDによるグルタミン酸シグナル制御がBZDの離脱症候と関連していることが示唆される。

離脱の危険因子

離脱の危険因子は先ほど述べた依存のリスク因子と重なるが、ここで改めて簡単にまとめておく。

- ①BZDの使用量が多いほど
- ②BZDの力価が高いほど
- ③BZDの作用時間が短いほど
- ④減量期間が短いほど
- ⑤BZDの使用期間が長いほど離脱が生じやすい。

以上を踏まえて、離脱症状 (依存) を避けるための減薬のしかたについて睡眠薬を例に説明する。

BZD睡眠薬の離脱症状を避けるためには、中止するまでのBZD睡眠薬を服用する期間は短いに越したことはない。できれば半年以内に減薬を開始した方がよい。減量には時間をかけて、中断までには半年以上かけることが必要である。しばしば、減薬・中止に失敗した人の話を聞くと、大抵、いきなり薬をゼロにしたり、1、2週間の短期間でゼロにした場合が多い。とにかく時間をかけて、1錠をいくつかに分割してほんの少しずつ減らすのがコツである。また、半減期が短いものほど離脱症状が出やすいことが知られているので、短時間型を使用している場合には、まず短時間型から長時間型に変更した上で、漸減するとよい。また、長時間型のは1日おき、2日おきと間隔をあけて減らすこともできるので、このような方法も使える。

適正使用のポイント

ここまで、依存、離脱のリスク因子の関係を述べてきたが、ここからは、BZDに依存することなく、

適正な使用をするためのポイントを整理しておきたい。これは言い換えれば、依存の危険因子、離脱症状を生じやすくするリスクで述べたことの裏返しになるので、重複するところも多いことをあらかじめお断りしておく。

まず、第一に使用する期間をできるだけ短くすることである。BZDによる依存発生率はBZDを2ヵ月以上処方した場合、3人に1人に離脱症状が出現する⁸⁾という報告もある。先にも触れたように、服用期間が8ヵ月を超えると離脱症状の出現率が40%を超えるという報告もある¹³⁾。

第二にうつ病の場合、抗うつ薬の効果が出現するまでの間の併用は可能であるが、2、3週間して抗うつ薬の効果が現れた段階でBZDは漸減中止することが望ましい。遅くとも6ヵ月以内に中止すべきである。いきなり中止が困難な場合には、頓用に切り替えることもひとつの方法である。

第三に睡眠薬の場合、長期投与を防ぐためにも、基本は頓用で対応することを心掛けることである。

第四に漸減中止の時に注意すべきことであるが、短時間作動型であればあるほど、退薬症候 (離脱症状) が出やすいので、短時間型の場合にはいったん長時間型の睡眠薬に切り替えた上で、時間をかけて少量ずつ減量することである。

BZDの適正使用については、気分障害の治療ガイドラインでも記載されている。ここでは気分障害について、日本うつ病学会のガイドラインの中でどのように記載されているかを紹介したいと思う。日本うつ病学会の大うつ病性障害治療ガイドラインの中では、次のような記載がある。「BZD系薬剤に関しては、依存性の可能性がある点に留意し、漫然と長期に処方することは避けるべきである」「軽症うつ病の薬物療法において：抗うつ薬以外の薬剤として、BZD系抗不安薬の抗うつ薬への併用が治療初期には抗うつ薬単剤よりも治療効果が高いことが示されている。しかし、(中略)乱用や依存形成に注意し、安易な長期処方避けることが望ましい」と書かれている。また、同じく日本うつ病学会の双極性障害治療ガイドラインでは「BZD系薬剤の長期投与が双極性障害の長期経過に良い影響を持つとの証拠はなく、常用量依存の問題もあるため、漫然と使用すべきではないが、併存する不安障害の治療のために一時的に使用する場合もある」という記載がある。

おわりに

BZDは耐性が生じないのだから、やめない限り離脱症状は出現しないので、長期に服用していて良いのではないかという疑問をもつ医療関係者がある。

BZDを長期使用すると色々な副作用が出現することはすでに述べた。これらの副作用は、いずれもADL, QOLの低下につながる。特に高齢者においては深刻である。したがって、離脱を避けるために服用を続けることが問題を解決することにはならないことを強調しておきたいと思う。

参考文献

- 1) Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF : Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004 ; 18 (1) : 37-48.
- 2) Carlsten A, Waern M : Are sedatives and hypnotics associated with increased suicide risk of suicide in the elderly? *BMC Geriatr*. 2009 Jun 4 ; 9 : 20.
- 3) Clegg A, Young JB : Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 2011 Jan ; 40 (1) : 23-29.
- 4) Hausken AM, Skurtveit S, Tverdal A : Use of anxiolytic or hypnotic drugs and total mortality in a general middle-aged population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Aug ; 16 (8) : 913-918.
- 5) 伊藤教道, 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* 2013 ; 16 : 833-839.
- 6) 上島国利, 樋口輝彦, 神庭重信 : うつ病の薬物療法についての考え方 - 実態調査結果とそれを受けての提言, *日本医事新報* 2005 ; 4262 : 18-24.
- 7) Khong TP, de Vries F, Goldenberg JS, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, Petri H : Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int*. 2012 Jul ; 91 (1) : 24-31.
- 8) 越野好文 : 不安, 今日の精神科治療2000 増刊 6 精神科疾患の愁訴と治療 2000 : 408-412.
- 9) Lader MH, Petursson H : Benzodiazepine derivatives-side effects and dangers. *Biol Psychiatry*. 1981 Dec ; 16 (12) : 1195-1201.
- 10) Licata SC, Rowlett JK : Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA (A) receptor modulation and beyond. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008 Jul ; 90 (1) : 74-89.
- 11) 松本俊彦, 尾崎茂, 小林桜児, 他 : 我が国における最近の鎮静剤 (主としてベンゾジアゼピン系薬剤) 関連障害の実態と臨床的特徴 - 覚せい剤関連障害との比較, *精神神経誌* 2011 ; 113 : 1184-1198.
- 12) 村崎光邦 : 我が国における向精神薬の現状と展望 - 21世紀をめざして, *臨床精神薬理* 2001 ; 4 : 3-27.
- 13) Rickels K, Case WG, Downing RW, Winokur A : Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA*. 1983 Aug 12 ; 250 (6) : 767-771.
- 14) Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etmann M : Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2007 ; 30 (2) : 171-184.
- 15) Tan KR, Brown M, Labouèbe G, Yvon C, Creton C, Fritschy JM, Rudolph U, Lüscher C : Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature*. 2010 Feb 11 ; 463 (7282) : 769-774.
- 16) 戸田克広 : 線維筋痛症がわかる本, 主婦の友社, 東京, 2010.
- 17) Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B : Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med*. 2005 Mar ; 35 (3) : 307-315.
- 18) Veronese AI, Garatti M, Cipriani A, Barbui C : Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Sep ; 63 (9) : 867-873.
- 19) 若狭芳男, 佐々木幹夫, 藤原淳, 他 : 薬物自己投与実験による強化効果および中枢作用の検索, *日薬理誌* 1992 ; 126 : 5-9.
- 20) Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J : Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry*. 2001 Jun ; 158 (6) : 892-898.
- 21) Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA : Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009 Nov 23 ; 169 (21) : 1952-1960.