

アルコール・ 薬物関連障害の 診断・治療ガイドライン

編集 アルコール・薬物関連障害の診断・治療研究会
白倉克之 樋口 進 和田 清

ベンゾジアゼピン系薬物の使用原則と臨床用量依存の診断と治療

著者：山崎 隆一、井上 裕一、原田 隆一、伊藤 浩一

1. はじめに

ベンゾジアゼピン系薬物 (BZ) は、すぐれた抗不安作用・催眠作用と高い安全性のため抗不安薬、睡眠薬として広く用いられている。1951年に最初のトランクライザーとして導入されたプロパンジオール誘導体のメプロバメートは、優れた抗不安作用を有しているにも関わらず、強度の精神・身体依存を形成し、退薬時に強度の全身けいれん¹⁾や幻覚などの症候を出現させたため、臨床から姿を消した。

これに代わって1960年代に登場したBZは、乱用や高用量使用による退薬症候の問題が指摘されたものの、通常使用の低用量ではメプロバメートのような耐性と依存の形成がないという安全性の高さが強調されて広く使われるようになった。しかし、1980年代に入り、臨床用量の範囲内でも長期服用のうちに身体依存が形成され、退薬に伴って退薬症候が現れるとの指摘がなされるようになった^{2, 3)}。Rickelsら⁴⁾は1983年にジアゼパムの長期治療に関する研究から8カ月以上の継続で退薬症候が出現しやすいことを確認し、身体依存の形成に特定の時間の関与を示唆した。BZ長期使用者には、このような薬力学的な特徴のみならず、臨床的に不安や不眠が改善されて寛解状態となり、本来はBZの服用を必要としない状態にありながら、反跳現象や退薬症候のためにやめるにやめられないでいる病態も存在する。このような病態(状態)は、ICD-10による依存症候群の定義を満たさないため、本来、薬物依存と名づけることは妥当ではない。しかし、適当な呼称もなく、BZに特異的な病態でもあるため、今日では、常用量依存、ないしは臨床用量依存と呼ばれ、安易な長期投与に対する警鐘が鳴らされている。

ここでは、BZの適切な臨床使用について述べると同時に、臨床用量依存という依存類似状態への対応法を紹介し、臨床用量依存への対応指針を提示する。

2. BZの選択・使用法～依存性薬物であることを念頭に～

BZは、ほかの違法な依存性薬物と異なり、治療薬として日々の臨床の中で、繁用されている薬物である。その適応は多岐にわたり、治療者のBZ使用法にも個人差が大きい。それゆえ、BZ臨床用量依存を考えるにあたり、BZが依存性薬物であることを念頭においた選択・使用法というものが重要である。適応外のケースへのBZの投与、BZの不適切な用量の使用、多剤併用、あるいは必要以上の長期間の使用は、治療上、有益性のない依存を作り出すこととなり、避けなければならない。

1. BZの選択について

1) BZの主要な作用について

BZの主要な作用は、抗不安作用、鎮静・催眠作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用の4つである。いずれのBZもこの4つの作用を持ち合わせているが、その強弱については各誘導体で異なっており、それらの薬力学的特徴に基づいた使用法が選択される必要がある。しかし、その一方で、抗不安作用については15種類のBZを二重盲検により比較試験した結果、対照薬としてのジアゼパムと、ほかの15種類のBZ間には、同一の作用スペクトラムではないにしても、著しく異なった作用特徴はなかったという報告もある⁹⁾。

BZを選択するにあたっては、薬力学的特徴のみならず、薬物動態学的特徴を十分に考慮することが必要とされる。薬力学的特徴を重視するあまり、複数の症状のそれぞれに対して、複数のBZを併用することは、副作用発現や依存形成の上から、できるだけ避けることが必要と考えられる。表1にBZの作用時間による分類と作用特性の一覧を示す。

2) BZの薬物動態、力価について

BZの選択については、薬物動態が重要となる。薬物動態に関しては、第1に作用発現の時期がポイントとなる。摂取後早期に急峻な血中濃度のピークを描くBZは作用発現も早く、服用者には強い効果として感じられる。薬物乱用者はこの種の効果を望むことが多いため、BZの選択に際しては、作用発現の早さを考慮することが望まれる。

第2のポイントは効果の持続である。効果の持続はBZの血中濃度の持続に依存すると考えられ、半減期の長いものほど投与回数は少なくすむ。半減期の長いBZは、投与間の反跳現象が少なく、離脱状態が起こりにくいなどの長所が期待できるが、反面、蓄積しやすく、作用が過剰となって持続する危険性もある。

一方、半減期の短いものは、蓄積が起こりにくい反面、離脱状態、反跳現象が生じやすいため、頻回の服用が必要となりやすい。また、依存症候群は短い半減期のBZの方で生じやすいとされている。

力価に関しては、高力価のものほど作用がはっきりと自覚される。作用は、おおむ

ね、どのBZでも用量依存的に増強し、鎮静・催眠作用が出現するようになるが、薬物動態学的に血中濃度のピークの時間的差異、受容体での親和性の差異などの特徴により、各誘導体で違いがある。アルプラゾラム、トリアゾラム、ミダゾラムなどは比較的鋭俊な作用を持つBZであり、耐性を生じやすく、依存形成をきたしやすいとされている。

●表1 ベンゾジアゼピン系薬物の作用時間による分類 (チエノジアゼピン系*およびシクロピロロン系**を含む)

作用時間	一般名	抗不安作用	鎮静・催眠作用	筋弛緩作用	抗けいれん作用
超短時間作用型	ミダゾラム トリアゾラム ゾピクロン**				
短時間作用型	ロラゼパム ブロマゼパム オキサゼパム クロチアゼパム* エチゾラム* オキサゾラム アルプラゾラム フルタゾラム トフィンパム ロルメタゼパム リルマザフォン プロチゾラム*	3+ 3+ 1+ 2+ 3+ 2+ 2+ 2+	2+ 2+ 1+ 1+ 3+ 2+ 2+ 1+	1+ 3+ ± ± 2+ ± ± ±	- 3+ ± - 1+ - -
中間作用型	ニトラゼパム エスタゾラム ニメタゼパム フルニトラゼパム				
長時間作用型	クロルジアゼポキシド ジアゼパム メダゼパム クロラゼブ酸 ニカリウム クロキサゾラム フルジアゼパム プラゼパム メキサゾラム ロフラゼブ酸エチル フルトプラゼパム クロナゼパム フルラゼパム ハロキサゾラム クアゼパム	2+ 2+ 2+ 2+ 3+ 2+ 2+ 2+ 2+ 2+ 3+	2+ 3+ 1+ ± 1+ 2+ 2+ 2+ 1+ 2+	1+ 3+ ± - 1+ 2+ 1+ ± ± 2+ 2+	± 3+ 1+ 2+ - ± - - - 2+ -

3) 代謝を考慮したBZの選択

高齢者、特に70歳を超えてからは薬物の代謝、排泄機能の低下が生じることにより、BZの使用にあたっては、成人の1/2程度の投与量で短時間作用型の薬剤を使用することが推奨されている⁶⁾。ロラゼパム、ロルメタゼパムおよびオキサゼパムの代謝は中間代謝物を生じないグルクロン酸抱合であるため、高齢者では選択しやすいBZである。

また、身体疾患を合併している場合は、身体疾患の治療薬との相互作用に十分な注意が必要である。たとえば、抗潰瘍剤のシメチジン、抗生物質のエリスロマイシン、降圧剤のジルチアゼムは肝のチトクロームP450で代謝を受けるBZの血中濃度を上昇させ、半減期を延長させることが知られている⁷⁾。また、グレープフルーツジュースやSSRIのフルオキセチン、フルボキサミンなども肝代謝に影響を与えてBZの代謝を阻害するので注意を要する。

2. BZ使用の適応について

1) BZの適応範囲

Hollister⁸⁾によると、不安症状、不眠、筋緊張、けいれん重積状態、アルコール離脱状態、麻酔前処置がBZの適応であるとされている。その中でも、不安、不眠に対して使用されることが多い。不安や不眠を示す精神疾患には神経症のみならず、うつ病や精神分裂病などの精神疾患がある。したがって、不安や不眠をきたした原因疾患をできるだけ特定した上で、BZの適応を考える必要がある。うつ病では抗うつ薬、精神分裂病では抗精神病薬が第一選択薬になる。いずれの適応で使用した場合においても、原因疾患や環境の改善に伴ってこれらの症状が減少してくれば、必要最小量を必要期間使用し、BZが漫然と長期投与されることを避ける必要がある。また、薬物依存症の患者、もしくは既往のある患者については、ことさら安易な投与は避けるべきである。

2) 神経症に対する使用

BZのもっとも適応となる障害は神経症である。ICD-10では、神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害に分類されており、恐怖症性不安障害、ほかの不安障害、強迫性障害、重度ストレス反応および適応障害、解離性障害、身体表現性障害、ほかの神経症性障害に細分類されている。ほかの不安障害に分類されるパニック障害では、BZだけでは十分な効果が得られないことが多く、予期不安が強いため、BZに依存しやすく、また過量服用に陥りやすい傾向がある。アルプラゾラムやクロナゼパムなどの高力価のBZがパニック障害に対して有効であるとされているが、アルプラゾラムは高力価であるとともに血中半減期が短く離脱状態を生じやすいため、依存惹起性が強く、使用には注意が必要である。パニック障害には、抗うつ薬の有効性も示唆されており、BZに対する反応が不十分である場合には、抗うつ薬を併

用するなど、BZの過量投与にならないよう注意すべきである。強迫性障害には、プロマゼパムが比較的特異的に効果があるという報告⁹⁾があるが、BZだけで十分な成果が上がらないことも多い。最近クロミプラミンやフルボキサミンなどの抗うつ薬が有効であることが指摘されており、それらの選択も一考である。

3) 不眠に対する使用

不眠はさまざまな原因疾患によって生じるため、BZを処方する以前に十分な診断が必要である。また、生活環境や生活習慣の対応がBZ使用よりも優先される。BZは、ほかの睡眠薬とくらべて、副作用、耐性、依存性、薬物相互作用が比較的少なく、致死毒性が低いなど、安全性が高く、現在使用されている睡眠薬の中心となっている。

BZは、その血中濃度の半減期から、長時間作用型、中間作用型、短時間作用型、超短時間作用型に分類される。

短時間作用型の睡眠は自然睡眠に近く、作用の発現が早く入眠障害に有効であり、翌日への持ち越し効果が少ないという長所があるが、反跳性不眠、早朝不眠、連用による効果の減弱、依存形成が起こりやすいという短所もある。特に超短時間作用型のBZでは、一晩のうちにも離脱状態を起こし、早朝覚醒や朝の不安症状が出現することもある。

記憶の障害は、服薬後にいったん入眠した後、なんらかの理由で中途覚醒して活動を行った場合に生じやすい。中途覚醒が予想される場合にはBZの使用は避けるべきであり、服用後はすぐに就床することが記憶障害の予防として重要である。

長時間作用型は、熟眠障害・早朝覚醒に有効で、連用による効果の減弱が少なく、依存形成が起こりにくいという長所があるが、連用によって、日中の眠気や精神機能・運動機能の低下が起こりやすいという短所がある。特に高齢者では、運動失調による転倒、骨折、および認知・記憶機能の低下が問題となる。

国立総合病院の外来患者に対する睡眠薬処方実態調査では、精神科におけるBZ系睡眠薬の単剤投与は67%、2剤投与が26.2%、3剤以上の投与が6.8%であった¹⁰⁾。BZを多剤併用する場合には、それぞれが常用量であっても、常用量を超えた効果や副作用が発現する可能性がある。依存や長期服用に伴う問題点からみて、多剤併用は極力避ける工夫が必要である。

4) うつ病に対する使用

うつ病に対するBZの使用については、不安および不眠の改善に併用されることが多く、有効性を認める報告もある¹¹⁾。トリアゾール環を有しているアルプラゾラムおよびエチゾラムでは、うつ病や神経症性の抑うつ症状に対して有効であることが示されている¹²⁻¹⁴⁾。その一方で、症状を遷延させる危険性、脱抑制による自殺の危険性、中止の際の離脱状態などの理由からBZの併用は限定するべきであるとする報告もある¹⁵⁾。うつ病に対するBZの併用にあたっては、安易な使用は避け、併用した場合にも、治療経過の中で、症状の改善とともにBZをできるだけ早期に漸減・中止してい

くことが望ましい。なお、SSRIの一部は肝代謝を阻害してアルプラゾラム、プロマゼパム、ジアゼパムなどの血中濃度上昇、血中半減期の延長をきたす（ただし、ロラゼパムは影響を受けない）作用を持つため¹⁶⁾注意を要する。

5) 精神分裂病に対する使用

精神分裂病に対するBZの使用については、攻撃性や興奮状態を増強させてしまう危険性が報告されている¹⁷⁾。急性期分裂病患者では、不眠を伴うことが多いので、BZ系睡眠薬が併用されていることが多いと考えられるが、BZ系睡眠薬の併用による抗精神病薬の効果の減弱および急性症状の遷延化の報告¹⁸⁾もあり、安易な併用は避けるべきである。BZは抗精神病薬によるアカシジアに対して使用されることがあるほか、最近欧米では緊張病症状へのBZの有効性が報告され、わが国でも精神運動興奮の鎮静にバルビツール酸にとって代わりBZが使用されていることが多い。

6) 脳器質精神障害に対する使用

脳器質精神障害に対するBZの使用については、興奮、不眠、せん妄に対して有効である^{19, 20)}。しかし、高齢者では、BZによって過鎮静、運動失調、眠気、記憶障害などの副作用が出現しやすいため、注意が必要である。高齢者に対しては、ロラゼパム、オキサゼパムなど半減期が短く、代謝されやすいものを使用する方が安全である。

7) 小児に対する使用

小児ではBZによって不安・抑うつ²¹⁾の増強、不眠、不機嫌、攻撃性の亢進、衝動行為などが出現することがある（逆説反応）。したがって、小児の不安に対するBZの投与は逆説反応の出現に注意しながら、慎重に行う必要がある。小児の不安には抗不安薬は有効ではなく、夜驚と夢遊に対しての使用にとどめるべきであるとする報告もある²²⁾。

8) アルコール常用者に対する使用

アルコール摂取はBZの代謝に種々の影響を及ぼし、急性のアルコール摂取ではBZの血中濃度は上昇するため、作用が増強し作用時間も延長するが、長期間のアルコール摂取では、逆に薬物代謝酵素の活性化によりBZの血中濃度が上がらず、作用の減弱をみることがある。アルコールの併用によりBZ依存が起りやすいという指摘もあり²³⁾、アルコール常用者にBZを投与する際は、適応を考えた上で慎重に行う必要がある。アルコール依存症者では、アルコール離脱状態の予防にBZを使用しているが、離脱状態が消退した後も、不眠を訴えることが多い。不眠は再飲酒への引き金となることが多いことから、BZがしばしば使用される。この際には、BZの乱用への発展に注意を要する。

3. BZ臨床用量依存について

1. 定義と診断

BZ臨床用量依存の診断名はICD-10やDSM-IVでは定義されていない。それは、この病態がICD-10による依存症候群の定義を満たしていないからである。しかし、臨床場面では、冒頭に述べた病態の患者が予想以上に存在することが指摘されており²³⁾、ICD-10による依存ではないにしても、その類似状態として、臨床用量依存、常用量依存と呼ばれている。操作性診断基準上は「催眠剤または抗不安薬離脱」(DSM-IV)や「離脱状態」・「せん妄をともなう離脱状態」(ICD-10)や「依存症候群」(ICD-10)の一部のカテゴリーで論ずることができる。症候学的には、長期使用後に中止することで生じるさまざまな症状、すなわちOwenとTyrer²⁴⁾が示したような退薬症候(表2)が定義の中核となるが、その症状を来たす可能性を潜在させた使用者自身には耐性の形成がなく強迫的渴望は認められず、使用量の著しい増加も認められない。そのため、離脱状態の項目を満たしても依存症候群の診断を満たすわけではない。また、この独特な依存の形態をとるBZ臨床用量依存は、起こるべくして起きた現象ともいえる。

BZ臨床用量依存については、1981年にHallstrom²⁵⁾が低用量BZ依存(low-dose benzodiazepine dependence)を「ジアゼパム30mg以下、あるいはこれと等価量のほかのBZを継続的に使用し、断薬時に明らかな離脱症状がみられること」、1986年にBustoら²⁶⁾がBZ治療的長期使用(long-term therapeutic use of benzodiazepine)を「少なくとも3カ月間BZを毎日使用し、累積量がジアゼパムに換算して2,700mg(平均1日使用量(mg)×継続日数)以上を服薬したケース」とした定義がある。また、臨床用量に関しては、Rickelsらがジアゼパムを長期使用して離脱を証明した研究²⁷⁾では15~40mg/日のジアゼパムを臨床用量として投与しており、わが国では村崎ら²⁸⁾がBZ長期使用者の処方量を調べ、ジアゼパム換算で 17.1 ± 12.3 mg/日の結果を得て臨床用量と解釈している。しかし、BZ臨床用量依存の一般的な理解は、明確な定義を用いずに、実用的概念として「一般的に臨床で用いられるBZの量を長期継続使用して形成された依存」とされることが通常である。

● 表2 BZの退薬症候のタイプ (OwenとTyrer²⁴⁾,1983)

強い退薬症候 (症例の20%)	弱い退薬症候 (症例の50%)
てんかん発作	不安の増大
意識混濁	不眠
運動感覚の異常	焦燥
離人症状や非現実感	悪心
筋の拮抗	頭痛と筋の緊張
知覚刺激への閾値低下	振戦
精神病様症状	不機嫌

ここでは、診断と治療を目的としたガイドラインのため、臨床での実態^{23, 28-31)}をベースとして、次のようにBZ臨床用量依存を定義(案)する。

- ① 不安や不眠などの治療目的で開始した臨床用量を6カ月以上継続服用した者であること
- ② 本来の症状は解消されて寛解状態にあること
- ③ その間、使用量の著しい増加を認めないこと
- ④ 中断によって反跳現象/退薬症候が出現すること
- ⑤ 計画的な漸減・中止により退薬症候の出現が避けられた場合にBZの服用なしで経過し得ること

以上、5項目により定義し、このすべてを満たすことで診断となる。ただ、⑤の項目を満たしえない症例は、医学的にBZの長期服用を必要とする者であり、真の意味での臨床用量依存ではないことになるが、わざわざ中断をさせて病態の再発を待つ操作を進めて鑑別することは、患者に対する臨床的配慮を逸脱するものであり、現実的には厳しい診断項目ではある。

2. BZ臨床用量依存の臨床

1) BZの退薬症候の出現機序について

BZは主として大脳辺縁系、大脳皮質、小脳に分布するGABA-BZ受容体-Cl⁻チャンネル複合体のBZ受容体にアゴニストとして作用し、GABAのCl⁻チャンネルへのカップリング機能を促進、Cl⁻チャンネルの開口頻度を増加させてCl⁻の神経細胞内への流入を促すことにより、抗不安、抗けいれん、筋弛緩、鎮静、催眠、健忘などの諸作用を発揮する³²⁾。BZの長期服用により、BZ受容体が恒常的に賦活されると、BZ受容体自体の感受性が低下し、さらにGABAへの感受性も低下する^{26, 33-35)}。このように、BZ受容体のダウン・レギュレーションが生じてGABAの感受性が低下しているので、GABA活動がこれ以上は増強されないという状況下では、GABAによって抑制されている脳のほかの部位での感受性が代償的に亢進し、過感受性の状態が維持されている。この状態でBZを突然中断すると、GABA活動の低下による脱抑制が生じ、脳のほかの部位での神経伝達物質の活動性が高まり、種々の激しい症状が顕在化して退薬症候となって現れる。臨床用量依存の場合はBZの服用量そのものが少ないため、用量依存的に激しさを増す退薬症候の程度は比較的軽度のものとなる。

2) 退薬時の症状について

BZ長期服用患者の退薬時の症状は、再燃、反跳現象、退薬症候の3つのタイプに分けられる(図1)。

再燃は、元来の不眠、不安などの症状が再発・再燃したことを意味しており、治療の再開を要することになる。

反跳現象は、元の症状がより強度に現れるもので、中断後早期に出現する反跳性の

不安や不眠³⁹⁾がこれにあたる。

退薬症候は、元の症状とそれまでには認められなかった症状が出現するもので、一般には古くから禁断症状とよばれていた状態にほぼ等しく、DSM-IVやICD-10では離脱、離脱状態のカテゴリーに一致する。BZを大量ないし長期間投与されている患者では、使用量の減量や中断とともに離脱が起こる。不眠、不安、焦燥、神経過敏、食欲不振、不機嫌などの軽度のものから、幻覚、錯乱、せん妄などの精神病様症状や意識障害、全身けいれんなど重度の症状にまで至ることがある。ただし、一般的な臨床用量の場合は、これらの症状は軽く、精神病様症状や全身けいれんに至ることはほとんどない。しかし、長期にわたる大量使用の中断時では、重度の症状も出現することがある。

3) 退薬症候の出現頻度

BZ退薬症候の出現頻度は、BZの臨床力価、薬物動態の特徴、投与量、投与期間に強く関係している。Rickels⁴⁾は、BZ臨床用量依存の出現に関与する期間を特定する調査を行っているが、①投与期間6週間以下の被験者では退薬症候はまず出現しない、②3～8カ月の間で、退薬症候への発展の危険性がわずかに高まる、③8カ月以上になると、その危険性は高くなる、④アルコール併用者はBZの身体依存を形成する危険性が高まる、としている。

4) 退薬症候の経過

退薬症候の出現時期は、血中半減期の短いものほど血中濃度の低下に伴い早期に出現し、自覚的に気づかれやすい。半減期の長いものでは、数日か1～2週間後に遅延して生じる。程度も軽いため、自覚的な重症度は比較的低くなる。退薬症候の推移は出現後約7日でピークとなり、時間の経過とともに軽減する経過をとる。

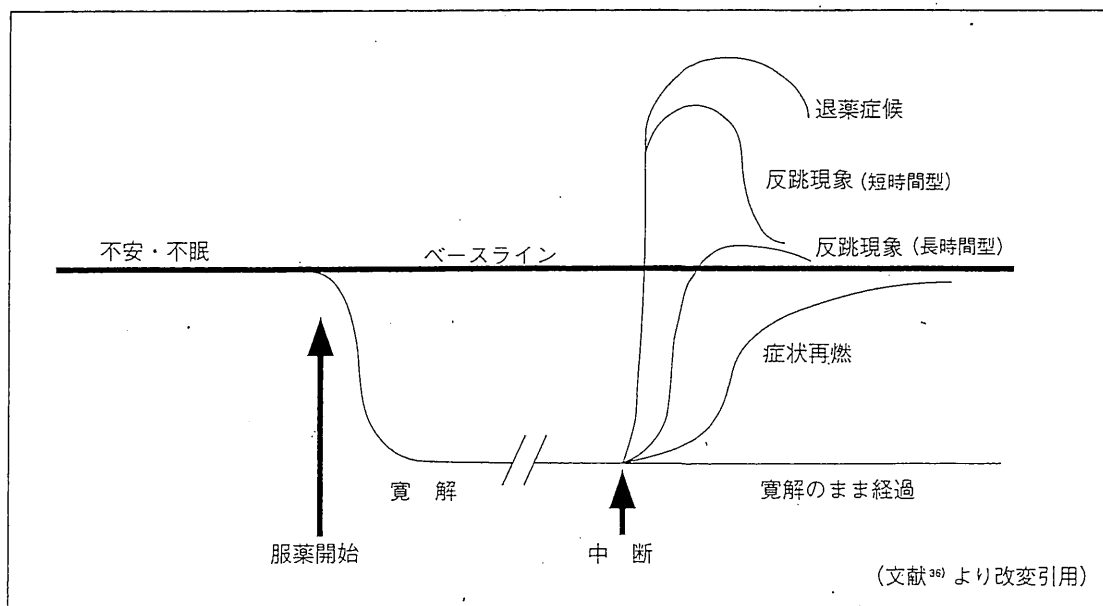


図1 BZ長期服用患者の薬物中止時の症候と経過

3. BZ 臨床用量依存の実態

村崎らは外来患者のBZ処方調査を実施し、次のようにBZ長期継続使用者の実態を示している^{23, 28-31, 39)}。

長期継続使用者の不安や不眠は、性格、疾患要因や状況因との結びつきが強いが、BZの合目的・適正使用により、症状が解消し、QOLの回復した生活が維持されていた。しかし、BZを中止することで退薬症候・反跳現象や症状の再発を来すため、引き続き長期服用を余儀なくされている場合が多かった。また、初診時にBZを処方された症例の約30%が1年以上の服用に至り、約10%が3年以上の長期服用に至っていた。このように、服薬が長期化した場合には、医学的にBZ長期服用を必要とする患者でも服薬の急激な中断によって、反跳現象や退薬症候を出現し得ることが示されており、現実的にはBZを服用する必要のない寛解状態にある長期服用者との鑑別は困難である。

日常の多忙な臨床場面で、BZ長期服用者に対するきめ細かい服薬指導は、実質的に難しいという医療サイドの問題と、反跳現象や退薬症候の出現を体験して、計画的な漸減・中止になかなか踏み切れない患者サイドの問題が絡み、長期服用が継続し、BZ臨床用量依存が形づくられていくようである。

4. BZ 長期服用の薬理学的作用による問題点

1) BZ 長期使用による損失

BZの長期使用による有効性のエビデンスは確立しておらず、米国食品医薬品局(FDA)も睡眠導入薬の使用を短期間に限定することを提言している。BZ系抗不安薬の長期使用者群で、断薬後に不安がより軽減したという報告も少なくない。

Griffithsら⁴⁰⁾は、これらの結果から、治療効果よりもむしろ反跳性不眠・不安や退薬症状を回避しようとするのが睡眠導入剤や抗不安薬の長期使用の要因であると指摘し、長期間に渡るBZ使用のリスクは、その利益よりも明らかに問題であると述べている。

2) 注意力や集中力の持続の低下

鎮静・催眠作用によって、眠気・集中力の低下が出現するが、自覚のない注意機能の障害が生じることがあり、生活上の支障をもたらす可能性がある。Woodら⁴¹⁾はBZ服用時の精神運動機能検査について概観し、健常者および不安症患者を対象とした研究で、BZの反復投与で注意機能の障害を示唆する検査結果を報告している。また、BZ長期服用者の服薬中止プログラムに参加した患者において、服薬中止に成功した群では、成功しなかった群に比して、服薬中止5週目において、注意の持続と関連する検査の成績が有意に良好であったという報告もある²⁷⁾。早川ら⁴²⁾は、トリアゾラムを用い、服用後の覚醒時事象関連電位と主観的眠気および心理状態の変化とを長

時間経時的にモニターし、それら相互の関係について検討しているが、主観的な変化がないにもかかわらず、トリアゾラムが服用後8時間後でも、なお選択的注意機能に影響を与えている可能性があることを報告している。

3) 記憶機能や判断力の低下を含めた認知機能の障害

BZでは、服用後の記憶が障害されるという前向き健忘の形をとるのが特徴である。健常者および患者における研究で、長期間の服用によっても、健忘に対しては完全な耐性は生じないことが示されている。Golombokら⁴³⁾は、BZ長期服用中の中高年齢者がこれを中止したところ、自覚的にも他覚的にも記憶機能の検査成績が改善したことから、BZ系薬物を長期服用中の患者は自覚がなくとも何らかの記憶障害を来している可能性が高いことを報告した。また、老人ホームの住人に対して施行された研究では、BZ長期服用を中止した群では、服用を継続した群よりも、記憶および認知機能検査の測定結果が改善したという報告もある⁴⁴⁾。

4) 反射的運動機能の障害

Woodら⁴⁵⁾のBZ服用時の精神運動機能検査についてのレビューでは、BZ反復投与試験で反応時間検査、選択反応時間検査、文字抹消テストなどで有意な障害が報告されている。

BZと車の運転機能の関係についての研究は多数あり、村崎による詳細なレビューがある⁴⁶⁾。それによると、BZは臨床用量では車の運転にはほとんど問題ないとするものや、むしろ改善するとの結果もある。健常者ではBZの影響がでるが、不安患者には影響がでないなどの報告もあるが、BZ自体が運転機能を障害するというのが一般的な見方である。疫学的研究において、自動車事故によって負傷した運転者がBZを服用していた割合は、非服用者の割合に比して差がないとする報告と、ありとする報告があるが、高齢者のBZ服用者において、自動車事故の頻度が高くなることが報告されている^{46, 47)}。

5) 高齢者にみる転倒・骨折など

高齢者では、①50歳以下よりもBZを服用する率が高い、②慢性的な服用の傾向がある、③他剤の併用が多い、④若年者よりBZに対する感受性が高まる⁴⁸⁾、⑤鎮静作用が生じやすく過剰に抑制症状が出やすい^{49, 50)}、⑥健忘が出現しやすい、⑦自動車事故の頻度が高くなる、などの特徴がある。また、夜間の覚醒時に、転倒・骨折することがある。大腿骨頸部骨折のリスクはBZの使用で増加することが報告されている⁵¹⁾。また、慢性呼吸器疾患を有する患者では、常用量でも呼吸抑制を来たして、CO₂蓄積を来たすことがある。

5. BZ臨床用量依存の治療について

1) BZ臨床用量依存治療適応患者

BZ臨床用量依存の治療は、その治療対象者を選定することから始まる。前述のように、症状が再発する危険性を持った患者や薬物の継続を望む患者は対象外となる。対象となるのは、原疾患が寛解状態にあり、生活・社会環境因も改善された人格・性格要因が比較的問題ないとみなされるQOLの安定している長期服用者である。選定基準に関する具体的なガイドラインはいまだに作られていないが、今後の重要な課題である。

長期服用者に対するいくつかの治療方法は以下のとおりである。ただし、中止後において対象者の寛解状態とQOLが維持される予測が立つこと、中止することへの本人の同意があることが条件である。

2) 漸減・中止の方法

反跳現象と退薬症候を避けるために、漸減したうえで中止が原則である。元の症状の程度に応じて1～2週ごとに、1日量の1/4～1/2ずつを減量し4～8週以上かけて漸減した後に中止することが推奨される⁵²⁻⁵⁴⁾。しかし、半減期の短いBZでは中止による症状が早くかつ強く出現し得るので、半減期の長いBZに置き換えた後に漸減する方がよいとされている。また、ある量まで減量できても、それ以上減量が進まない場合は、そこを当面の常用量として維持し、機会をみてさらに減量し、中止を目指すことになる。

3) 薬物療法

村崎らは、5-HT_{1A}受容体作動性抗不安薬への置き換え (Bridge medication) 法²⁹⁾を提唱している。BZの減量の過程で、5-HT_{1A}受容体作動性抗不安薬に置き換えた後、中止へもっていく方法である。5-HT_{1A}受容体作動性抗不安薬は薬理的に退薬症候を生じさせないと考えられており、離脱状態が問題となる長期使用者には好ましい薬物といえる。しかし、BZの退薬症候を抑制する作用がないため、ただちに交換するわけにはいかない。わが国では、5-HT_{1A}受容体作動性抗不安薬はタンドスピロンが唯一承認されている (2000年現在)。タンドスピロンの抗不安作用発現には3週間を要することから、BZを継続したままタンドスピロンの治療量を上乘せし、3～4週経過後からBZを漸減・中止していく方法として検討されている。

退薬症候そのものを抑制することで置き換えに用い得る薬物として、カルバマゼピン^{55, 56)}、 α_2 -adrenargic autoreceptorにアゴニストとして作用するクロニジン⁵⁷⁾、 β 遮断薬であるプロプラノロール⁵⁸⁾などの使用の有用性を示唆している報告もある。これらの薬物に置換後、退薬症候の出現時期を経過させた後に、置換薬そのものも中止することが必要である。また、非臨床試験では、イフェンプロジルによるジアゼパムの退薬症候の生化学的な抑制が報告されており⁵⁹⁾、臨床での応用の期待がある。こ

こにあげたいずれの薬物も、大規模試験によるエビデンスはないが、試みる価値のある治療方法であろう。

4) 精神療法的接近, 認知療法

原疾患の特性を考慮に入れば、自律訓練法や認知療法など、薬物を使わない精神療法にシフトする方法もある。もちろん、シフトにあたってはBZの漸減とその後の中止を経る必要がある。

4. おわりに

BZはその安全性と有用性から、現在の医療には不可欠な医薬品である。BZの特徴を熟知したうえで、適正対象に対して適正使用することが、BZ臨床用量依存への対応にもなる。その際には、医師と患者との十分なコミュニケーションが要求され、医療の本来あるべき姿が要求される。