

21. ベンゾジアゼピン系薬の常用量依存

ベンゾジアゼピン（BZ）系薬は抗不安作用、催眠・鎮静作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用等を有し、精神科領域を始め各科領域で主に睡眠薬や抗不安薬として広く使用されている（表1）。BZ系薬は耐性が生じにくく、他の依存性薬物のような高用量の乱用や依存への発展は一部の薬物依存者を除いて極めてまれで、安全性が高い薬物であるが、長期投与における常用量依存の問題が指摘されている。一方、依存の問題が過大視され、患者が服用を自己判断で中断して失敗し、かえって離脱が困難になるケースもある。投与中止により患者のQOLが低下するこがないように、個々の患者の病状に適した投与が重要である。

表1 BZ系薬の作用時間による分類

分類	一般名	主な商品名
睡眠薬	超短時間型 ゾピクロン* ゾルピデム* トリアゾラム	アモバン マイスリー ハルシオン
	短時間型 プロチゾラム リルマザホン ロルメタゼパム	レンドルミン リスミー エバミール、ロラメット
	中間型 エスタゾラム ニトラゼパム ニメタゼパム フルニトラゼパム	ユーロジン ネルボン、ベンザリン エリミン サイレース、ロヒプノール
	長時間型 クアゼパム ハロキサゾラム フルラゼパム	ドラール ソメリン ダルメート、ベノジール
抗不安薬	短時間型 アルプラゾラム エチゾラム クロチアゼパム フルタゾラム	コンスタン、ソラナックス デパス リーゼ コレミナール
	中間型 プロマゼパム ロラゼパム	セニラン、レキソタン ワイパックス
	長時間型 オキサゾラム クロキサゾラム クロラゼブ酸二カリウム クロルジアゼポキシド ジアゼパム プラゼパム フルジアゼパム フルトプラゼパム メキサゾラム メダゼパム ロフラゼブ酸エチル	セレナール セパゾン メンドン コントール、バランス セルシン、ホリゾン セダプラン エリスパン レスタン メレックス レスミット メイラックス

*は非BZ系薬だが、BZ受容体を介して作用し、BZ系薬と同様の薬理作用を有する。

[BZ系薬の常用量依存とは]

常用量依存とは、通常の臨床用量範囲内のBZ系薬を継続的に使用することによって、服用を急に中止すると、症状の再燃や離脱症状などの中断時症候がみられるために、容易に中断できずに依存状態になる現象である。身体依存が主体で服用中は顕在化せず、服用を続けている限りは軽度の精神依存にとどまっている。

診断基準は一定していないが、表2のガイドラインが提唱されている。

表2 BZ系薬の常用量依存の診断基準

- ① 6ヶ月以上の継続服用
- ② 本来の症状は緩解状態にある
- ③ 使用量の著しい増加は認めない
- ④ 中断により反跳現象・退薬症候が発現する
- 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系薬の服用なしで経過しうる

[BZ系薬の依存における中断時症候（反跳現象・退薬症候）]

BZ系薬の依存における中断時症候は以下のように分類されるが、これらは共通点があり、症状も非特異的なものが多く、臨床的に区別することは困難である。

① 再燃

元の症状が同じ強さ・性質で再び出現、原疾患が十分治癒していないことを意味する。薬剤中止後、徐々に発現する。

② 反跳性不安・不眠

元の症状がより重症化して発現する。薬剤によって抑制されていた症状が、一過性に薬剤服用前より強くなる現象。反跳性不眠は、正確には睡眠検査室試験の成績で、離脱後の全覚醒時間が薬剤服用前の基準夜の成績に対し有意に増加するか、40%以上の増加を示すもの、というのが厳密な意味での定義となっている。超短時間型～短時間型ほど早期から強く現れ、中間型～長時間型ほどゆっくり弱く現れる。1～2週間で服用前の症状の強さに戻る。

③ 離脱症状

薬剤服用前には見られなかった新しい症状の出現に加えて、元の症状が悪化して発現する（表3）。通常は超短時間型～短時間型ほど早期に発現し、薬剤中止後2～3日以内、長時間作用型では7日以内に発現することが多い。症状は2～4週間以内に消失するが、ときには遷延性に数ヶ月から数年間の長期にわたることもある。

臨床症状として、不眠、不安、焦燥、振戦、頭痛、筋肉痛などは出現頻度は高いが非特異的であり、知覚領域における異常（騒音や明るい光に対する不耐性、異常知覚、金属性の奇妙な臭いや味等）は発現頻度は低いが、BZ系薬に特異的な症状とされる。

表3 BZ系薬の離脱症状の種類

精神症状	身体症状	知覚障害
不安や懸念	食欲低下・体重減少	知覚過敏（光、音）
落ち着きのなさ、焦燥	筋肉痛、痙攣、攣縮	身体動搖感
記憶・集中力障害	恶心・嘔吐	金属味
抑うつ気分	振戦	
いらいら感	心悸亢進	
不眠	発汗	
離人感	頭痛 めまい	

④ 偽性離脱症状

BZ系薬を服用している患者はもともと不安傾向が強いため、薬剤が減量されたと思うだけで、症状が悪化する現象。離脱症状と異なり、不安症状のみが悪化し、BZ系薬の離脱症状に見られる知覚の障害や精神症状は見られないが、反跳性不安・不眠や離脱症状と共通の症状が発現するため、注意を要する。

[BZ系薬の中断時症候（反跳現象・退薬症候）の発現機序]

BZ系薬は脳内の γ -アミノ酪酸（GABA）-BZ-Clイオンチャネル複合体に存在するBZ受容体に結合し、抑制性神経伝達物質であるGABAの結合を増加させる。その結果、Clイオンチャネルが開口して細胞内へのClイオンの流入を促進し、不安状態時に活性化するノルアドレナリン、セロトニン、ドパミン神経系などの活動を抑制して過分極（神経の興奮性の低下）となり、抗不安作用を発揮する。

BZ系薬を長期間服用すると、BZ受容体の感受性低下などが生じ、薬剤の効果が減少することによって、正常なGABA機能への回復が起こる。その環境下でBZ系薬を突然中断すると、GABA機能の急激な低下が引き起こされ、生理的にはGABAによって抑制されている脳の機能が亢進して、離脱症状が発現すると考えられている。

[BZ系薬の常用量依存の危険因子]

(用量)

高用量が問題とされていたが、用量による離脱症状の内容や強さに差はなく、用量から依存を予測することは困難と考えられる。

(服用期間)

離脱症状の発現を決定する最も重要な因子である。服用3～4ヶ月前後が常用量依存を形成する分岐点と考えられるが、離脱症状が8ヶ月以上服用患者の43%に、8ヶ月未満服用患者の5%にみられ、服用期間8ヶ月で有意な差がみられたとの報告や、1年以上の服用で82%との報告もあり、実態は明らかでない。

(薬剤の特性)

血中半減期が短い超短時間型～短時間型は、中間型～長時間型に比較して離脱症状が高頻度に発現し、程度も強く、早期に発現する。また、受容体との親和性も関与している。

[BZ系薬の中断方法]

中断する場合は、患者に中断時症候はいつまでも続くものではないこと、不快ではあるが危険性はないことを伝え、家族の援助を得るために環境調整なども必要である。

中断方法には、漸減法と隔日法の2つがある（図1）。

超短時間型～短時間型は漸減法が推奨されるが、うまくいかない場合には、いったん中間型～長時間型に置換した後から、漸減法あるいは隔日法を用いて減量・中止する。置換した際に一過性の不眠（入眠困難）が起ることがあるが、多くは1週間くらいで改善する。また非BZ系薬のゾピクロンやゾルピデム、鎮静作用がある抗うつ薬のミアンセリンやトラゾドン等を併用しながら、BZ系薬を減量する方法も行われる。

(漸減法)

- ・2～4週間ごとに経過を見ながら、1日量の1/4以下ずつ漸減し、4～8週間かけて減量し中止する。
減量により再び不眠が出現すれば、その前の用量に戻して服用し、1ヶ月後くらいに再び試みる。
- ・50%の減量までは離脱症状がほとんど発現せず、その後の減量過程で症状が現れるとされているので、最初の50%までは2週間程度の比較的速い減量が可能であるが、その後は症状に合わせて、4～7日ごとに10～20%ずつ減量し、4～8週間かけて減量する。

(隔日法)

- ・血中半減期が長い中間型～長時間型は、急に服用を中止しても血中濃度は穏やかに下降するため、超短時間型～短時間型に比べると中断時症候は起こりにくい。したがって中間型や長時間型の場合は服用しない日を設けて、それを1日、2日、3日と1～2ヶ月ずつかけながら徐々に休薬期間を増やして中止する。

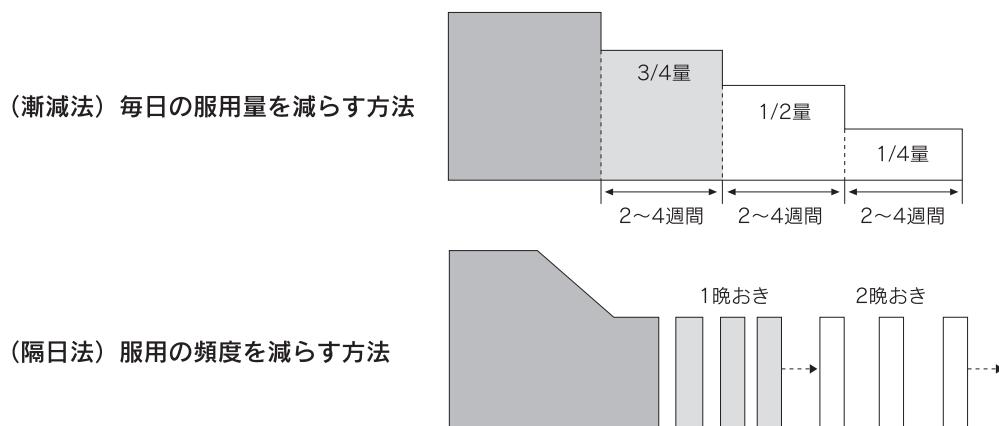


図1 BZ系薬の中断方法

[BZ系薬の離脱症状の治療方法]

離脱症状の多くが自律神経系の過活動（ノルアドレナリン系の機能亢進状態）であるため、 β 受容体遮断薬のプロプラノロールや α_2 受容体刺激薬のクロニジンが有効である。痙攣や鎮静にはカルバマゼピンが有効との報告もあるが、個体差が大きい。せん妄や痙攣発作などの重篤な症状には、ジアゼパムの静注が勧められる。

[文献]

- 椎野弥生ら：最新医学 59 (3) : 421, 2004.
- 久松由華ら：臨床と研究 82 (5) : 825, 2005.
- 徳原淳史ら：薬局 59 (1) : 81, 2008.
- 今井浩光：医薬ジャーナル 38 (11) : 3025, 2002.
- 松浦雅人：ibid. 32 (3) : 780, 1996.
- 勝 久寿ら：日本薬剤師会雑誌 54 (7) : 1179, 2002.
- 内村直尚ら：薬局 53 (5) : 1691, 2002, 調剤と情報 13 (9) : 1060, 2007.
- 石郷岡 純：治療学 28 (9) : 1005, 1994.
- 尾崎 茂：日本医事新報 No.4365 : 92, 2007.
- 中野弘一：ibid. No.3988 : 28, 2000.
- 福井 進：ibid. No.3726 : 125, 1995.