

Treatment of Benzodiazepine Dependence (Review Article)

著者

Michael Soyka, M.D.、ルートビツヒ マクシミリアン大学精神科、ミュンヘン

N Engl J Med の March 23, 2017 に「ベンゾジアゼピン (BZD) 依存症の治療」の総説がありました。最重要点は下記 16 点です。

- ・ BZD は 2-4 週の短期使用は比較的安全。
- ・ BZD は 1 カ月以上使用で半数は依存性に。
- ・ BZD は抗不安作用と催眠作用をクリアカットに分けられぬ。
- ・ 短時間作用性は催眠に、長時間作用性は抗不安、抗痙攣に使う。
- ・ BZD は GABA 受容体に作用、半減期短い BZD ほど依存性高い！

- ・ 使用不可は重症筋無力症、小脳・脊髄失調、睡眠時無呼吸、慢性肺疾患、狭隅角緑内障。
- ・ 老人の不眠、興奮、譫妄に BZD 使うな！
- ・ BZD は中脳腹側被蓋野、側坐核でドパミン放出、快樂おこし嗜癖性あり。
- ・ 離脱症状は痙攣極めて一般的、聴覚過敏・羞明は BZD 離脱に特異的。
- ・ 短時間作用性 BZD の離脱症状は 2, 3 日、長時間作用性は 5-10 日で発現。

- ・ 離脱治療は 4-6 週かけ毎週 5 割 or 2 週毎 10-25%減らし 4-8 週かけよ。
- ・ 数種の BZD はセルシン 1 種にまとめよ。
- ・ 離脱中のうつには抗うつ剤、テグレトール、不眠にはデジレル、抗ヒ剤。
- ・ BZD 離脱症状にアネキセート不可、痙攣、精神病起こす。
- ・ BZD 離脱に認知行動療法有用。
- ・ 不眠に睡眠制限、大食い避け、定時就寝、昼寝避け、寝室静かに、TV・電灯避けよ。

以前、米国で家庭医として開業されている日本人の先生とお話しして大変驚いたことがあります。その先生のいらっしゃる州では、そもそも外来でベンゾジアゼピン (BZD) を処方できないというのです。

BZD は多彩な副作用のあることから州法で安易な処方が禁止されているのです。

ですからその先生は外来では眠剤としては、嗜癖性のないロゼレム(ramelteon, メラトニン受容体アゴニスト、84.9 円/錠)か、デジレル (trazodone, 抗うつ剤、25 mg/錠で 16.8 円、値段は H29.5 現在)を使用するのですが、デジレルの方が安価なので専らデジレルを処方しているというのです。

この総説によると BZD は 2 – 4 週の短期間の使用なら比較的安全ですが、それ以上では安全性は保障されず 1 カ月以上の使用で実に半数に依存性が見られるとのことでした。

本日のこの総説によると、基本的に全ての BZD は抗不安作用 (anxiolytic)、催眠作用 (hypnotic)、筋弛緩作用 (muscle relaxant)、抗痙攣作用 (anticonvulsant)、健忘作用 (amnesic) があります。

BZD は薬理的に抗不安作用と催眠作用をクリアカットに分けられないのです。

そして副作用としては傾眠、無気力 (lethargy)、疲労感、過鎮静、昏迷 (stupor)、翌日までの持ち越し (“hangover effects” next day)、集中力低下、依存性、筋弛緩、失調、中止による不眠、運転障害、交通事故、転倒骨折があります。ここまで読んでギクッとしたのは、最近ニュースでよく話題になる高齢者の交通事故です。

認知症だけが交通事故の原因でなく、私達が安易に処方している BZD による可能性はないのでしょうか？

BZD は認知能低下、記憶障害、集中力低下を起こします。アクセルとブレーキの踏み間違いなどありそうなことです。

小生の外来に海岸の集落から 80 過ぎの仲良し婆さん 2 人が、その 1 人の 90 歳の御主人の運転する車で来られていました。

途中、爺さんが「今日はどこへ行くだっけ？」と聞くので、

「西伊豆健育会病院じゃあ！」というと「ああ、そうだ、そうだ」と納得するのですが、10 分程経つと、またぞろ「今日はどこへ行くだっけ？」と再び訊ねるのだそうです。

1 人の婆さんは、病院へ来る日は朝仏壇で

「どうか無事帰って来られますように」といつもお祈りしてから特攻隊のように決死の覚悟でやってくるというのです。

「病院の無料バスで来られたらどうです」と言っても

「いや相手に悪くて言えない」と言うのです。

最近、爺さんの誕生日が来て、やっと運転免許返納してくれて病院バスで来るようになり、こちらもほっとしました。

しかし集落によっては定期バスが一日 2 便しかないところもあり

住民にとって運転免許返納は死活問題です。

話はかわりますが米国では大腿骨近位部骨折の発症は 2000 年頃から減少に転じています。

下記 URL をご覧ください。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4410861/figure/F1/>

(Trend in Age-Adjusted Hip Fracture Incidence for Men and Women)

上記グラフのように米国では男女とも大腿骨近位部骨折の発症は 2000 年頃から減少しています。ところが日本では一向に減少する気配がありません。このことは小生、今まで大変不思議に思っておりました。米国での大腿骨近位部骨折減少の理由としてビスフォスフォネートなどの使用が挙げられています。しかし、それなら日本でも同じことです。

本日のこの総説を読んで小生、俄かに不安になったのは日本で安易に処方されている BZD や、そうでなくとも日本でよくある polypharmacy (多数薬剤投与) による転倒の可能性はないのかということです。

眠剤でなくとも 4 種、5 種類以上の polypharmacy (多数薬剤投与) はそれだけで転倒の原因になります。

先日、「フラフラする」という主訴のお婆さんが外来に来られました。

他院で 6 種類ほどの、あまりコア薬でない薬を処方されていたので全て切ってみたら途端に主訴は全くケロリと改善してしまいました。

「ケロリ」と言えば最近、テレビでバラエティ番組を見ていて驚いたのは、欧米では犬や猫の鳴き声の擬音語はあるけど擬態語 (オノマトペ) がないということです。

スラッと高いとかでっぷり太い、ニコニコするとかげっそりするなどです。面白いものだなあと思いました。

小生「基本的に4, 5種類以上の投薬は犯罪に近い」と思っております。
ただし心不全などでは5, 6種類の投薬になってしまうのはやむを得ない
こともあります。

ACE、βブロッカー、アルダクトン、ワーファリン、スタチンを出したら
これで5種類です。

私達は、BZDの処方や polypharmacy にもっと過敏になるべきではないのでしょうか？

なお精神科では「精神科継続外来支援・指導料（55点）」があるのですが、2016年から
「1回の処方で3種類以上の抗不安薬、3種類以上の抗うつ薬または3種類以上の
抗精神病薬を投与した場合算定しない。」ことになり polypharmacy（多数薬剤投与）
が規制されるようになりました。精神科での投薬が急に減少しています。

この総説の著者の名前は Michael Soyka です。Soyka って初めて聞く名前なので
調べてみたところロシア系の名前らしいのですが意味はよくわかりませんでした。
この先生のいるミュンヘンの Ludwig Maximilian 大学は実に 1472 年創立で、
神学部から始まりました。

ヨーロッパの大学では、中世以後、人が持つ必要がある技芸の基本は
リベラル・アーツ（自由七科、septem artes liberales）と言われました。
具体的には文法学、修辞学、論理学、算術、幾何学、天文学、音楽の7科です。
まずこれら7科の教養を学んだ上で、更に神学部、医学部、法学部、哲学部へと
進んだのです。西欧の大学では神学部は大変重要な位置を占めています。
世界のトップ6の神学部は、ハーバード、オクスフォード、ダーラム、
ケンブリッジ、ボストン、イエールです。

また第2次大戦中の白いバラ（Weisse Rose、ヴァイセ ローゼ）という
反ナチ学生運動は、この Ludwig Maximilian 大学医学部学生が起こしたものです。
大学で反ナチのビラを撒いてつかまり 1943 年、女学生も含めギロチンで
処刑されました。

ギロチンの刃が落ちる直前、1人の学生は「Es lebe die Freiheit !

（エス レーベ ディー フライハイト、自由よ永遠に）」と叫んだとのこと。

1. BZD は GABA 受容体に作用、半減期短いほど依存性高い！

世界で最初に使われた BZD は 1960 年の chlordiazepoxide（コントロール、バランス）
だそうです。

1961 年、chlordiazepoxide をプラセボに突然変更したところ痙攣、譫妄、
psychosis を起こし、BZD に離脱症状があることがわかったのです。

現在 BZD は 35 種の誘導体がありそのうち 21 種が認可されています。

BZD は GABA type A 受容体 (GABAA) に作用します。
この受容体は桜の花弁のように 5 つの糖タンパク (α、β、γ) が
並び花芯に相当する中心に穴が開いていて Cl が通過します。
BZD と GABA が花弁と花弁の間に付着すると (特に α1 unit) 、
中心で Cl の通過が増加して GABA の働きが強くなります。
ですから BZD は直接の GABA agonist ではありません。

BZD の作用時間に長短があるのは、BZD の代謝の難易によります。
BZD の代謝はグルクロン酸抱合 (glucuronide になると高度水溶性になり
胆汁、便、尿に排出しやすくなる) と microsomal oxidation の二つあります。
oxazepam (ワイパックス) は既に hydroxyl group であり直接グルクロン酸抱合
されるため半減期が短いのだそうです。
しかしほとんどの BZD は抱合の前に脱メチル化や酸素化が必要な為、
半減期が長く蓄積されやすいのだそう。

小生、意外だったのは半減期が短いほど依存性が高いということです。
短時間作用性 BZD (triazolam : ハルシオン) は典型的には催眠に使われ、
長時間作用性 BZD (diazepam : セルシン、clonazepam : リボトリール、ランドセン)
は抗不安作用や抗痙攣に使います。

BZD を投与すべきでないのは重症筋無力症、小脳失調、脊髄失調、睡眠時無呼吸、
慢性呼吸器疾患、狭隅角緑内障、中枢神経抑制される中毒などです。
小生、小脳失調や慢性呼吸不全への BZD 投与不可って考えたことなかったなあと思いました。

BZD は老人の不眠、興奮 (agitation) 、譫妄 (delirium) に使うべきでなく使うとしても短
期間に留めよとのこと。特に高用量では記憶障害を起こします。
BZD 長期間投与と脳萎縮、認知症との関係は議論が多い (controversial) そうです。

中脳の腹側被蓋野と側坐核付近でドパミン放出を起こす薬剤は一般に嗜癖性があります。
タバコは側坐核でドパミンを放出しチャンピックスはこのドパミン放出を減らすのです。
なおブータンではタバコは麻薬と同様の国禁の扱いになりました。
BZD は GABAA を仲介して腹側被蓋野でドパミンニューロンを活性化します。

腹側被蓋野 (ventral tegmental area) は 中脳の左右大脳脚の間付近にあり
報酬系に関わりドパミン作動系ニューロンが活性化され快感を起こします。
側坐核 (nucleus accumbens、accumbens とは lie down のこと) は
透明中隔前方外側で快楽中枢でありやはりドパミンに関与します。
ここからの前頭前野 (prefrontal cortex) への神経系は中毒ネットワークに
重要なのだそうです。

米国で麻薬使用患者の 46-71%は BZD 使用しているそうです。

BZD は麻薬の呼吸抑制を増強します。2016 年 FDA は麻薬と BZD 併用で死亡を含む副作用を喚起しました。

BZD の長期使用の定義はありませんが 6-12 ヶ月が一般的とのこと。

非 BZD 薬のゾロは Z で始まるものが多いので Z-drugs というのだそうです。

Zolpidem がマイスリー、Zopiclone がアモバンです。

ドイツでは z-drugs 使用が増えて BZD が減ったそうです。

一方、米国では BZD の内服は増加しており、2008 年米国で 18-80 歳の 5.2%、60-80 歳の 8.7%が BZD 使用していたとのこと。

2. 離脱症状は痙攣極めて一般的、聴覚過敏、羞明は離脱に特異的。

離脱症候群は特に短時間作用性 BZD で 2, 3 日以内に出現します。

短時間作用性 BZD には以下のようながあります。

【短時間作用性の眠剤としての BZD】

- ・ Brotizolam (レンドルミン)
- ・ Lormetazepam (ロラメット、エバミール)
- ・ Triazolam (ハルシオン) は超短時間作用性です。

【短時間作用性の抗不安薬としての BZD】

Lorazepam (ワイパックス) 半減期 2 時間、代謝物半減期 —

長時間作用性 BZD の場合、離脱症候群は 5 日から 10 日で発現、脳の過活動性 (hyperexcitability) によります。

離脱症状の一番多い症状は筋緊張、脱力 (weakness)、痙攣 (spasm)、疼痛、発汗、戦慄、針を刺すような痛み、不安、パニック、不穏 (restlessness)、興奮 (agitation)、抑うつ、震え、不眠、悪夢、食欲低下、頻脈、口腔乾燥、blurred vision、耳鳴り、傾眠、現実感消失 (derealization) などです。

感覚障害は比較的よくあり聴覚過敏 (hyperacusis)、羞明 (photophobia) は BZD 離脱に特徴的なのだそうです。

痙攣は極めて一般的でとくに突然の BZD 中断で起こります。

重症の離脱症状としては偏執狂的思考 (paranoid thoughts)、幻覚、離人症 (depersonalization)、譫妄などがあります。

3. 治療は 4-6 週かけ毎週 5 割 or 2 週毎 10-25%減らす。数種 BZD はセルシン 1 種に。

離脱症候群の治療ですが、BZD を切るときは 4 週から 6 週かけて減量します。

Diazepam 30mg 以上内服している場合はもっと長くかけます。

減量スピードは毎週 50%減らしていくか或いは 2 週毎 10-25%減らします。

4 から 6 週ないし 4 から 8 週かけるのが妥当で数ヶ月かけぬ方がよいそうです。

へーと思ったのは、数種類の BZD を内服している場合、可能なら diazepam (セルシン) 1 種類にまとめるのだそうです。

短時間作用性 BZD の離脱は長時間作用性 BZD に比してドロップアウトが大きいそう。

BZD 減量は外来でも可能ですが diazepam100mg 以上に相当するような高用量の時は入院させよとのこと。

opioid と BZD を併用している場合、BZD 減量中は opioid 使用量を固定しておきます。

Opioid も同時に減量するのは推奨できないそうです。

不眠に対し睡眠制限 (決まった睡眠時間枠で眠る)、睡眠前の大食いを避ける、決まった時間に就寝、昼寝を避け、寝室を静かにしテレビやライトを避けます。

BZD 離脱症候群の治療は対症療法であり薬剤は使用しません。

離脱中の「うつ」に対しては抗うつ剤、mood stabilizer として carbamazepine(200mg2 回/日)など使用します。

または BZD 以外の抗不安薬例えば pregabalin (リリカ)、gabapentin (ガバペン)、BZD 以外の眠剤などを使用します。

4. BZD 離脱時不眠には trazodone、抗ヒスタミン薬、SSRI など使用。

慢性睡眠障害の場合 BZD の代わりとして trazodone(レスリン、デジレル、25mg/錠、50 mg/錠)を 25-150 mg/日、trimipramine(スルモンチール、10 mg/錠、25 mg/錠、三環系抗うつ薬)を 10-150 mg/日、入眠前 1-3 時間に投与します。これらの薬は主にヒスタミン H1 受容体拮抗薬であり部分的に抗コリン作用があり嗜癖性はありません。

代替薬として抗ヒスタミンの diphenhydramine(レスタミンコーワ 10 mg/錠)を 25-50 mg/日、hydroxyzine(アタラックス 10 mg/錠、25 mg/錠)を 37.5-75 mg/日、promethazine(ピレチア、ヒベルナ 5 mg/錠、25 mg/錠)を 25-200 mg/日使用します。不安障害のある場合の不眠には SSRI (セロトニン再取り込み阻害) でもよい。

BZD 離脱症候群の際のメラトニン作用（ロゼレム）の使用にはあまりエビデンスがない（very modest evidence）そうです。
意外だったのは、BZD 拮抗薬の flumazenil（アネキセート）点滴のエビデンスも少ないのだそうで、アネキセート使用は痙攣、精神病（psychosis）を起こす危険があるとか。
なお全例に BZD 減量は考えない方がよいそうです。

プライマリケアでは BZD 使用についての簡単なパンフを配るだけでも効果があるそうです。

認知行動療法（CBT : cognitive behavioral therapy）は BZD 依存治療に最も使われているそうです。

CBT には社会適性（social competence）訓練、リラクゼーション法、不安克服訓練などがあります。

3 ヶ月間での BZD 減量+CBT は有用とのことでした。

生活指導としては不眠に対し睡眠制限（決まった睡眠時間枠で眠る）、睡眠前の大食いを避ける、決まった時間に就寝、昼寝を避け、寝室を静かにしてテレビやライトを避けます。

5. Benzodiazepine (BZD) の分類

【催眠薬】

長時間作用性

Flurazepam（ダルメート） 半減期 2-3 時間、 代謝物半減期 ≤100 時間

中時間作用性

Flunitrazepam（サイレース、ロヒプノール）
半減期 10-30 時間、 代謝物半減期 20-30 時間

Nitrazepam（ベンザリン、ネルボン）
半減期 18-30 時間、 —

短時間作用性

Brotizolam（レンドルミン） 半減期 3-6 時間、 代謝物半減期 3-6 時間

Lormetazepam（ロラメット、エバミール）
半減期 8-14 時間、 代謝物半減期 8-14 時間

超短時間作用性

Triazolam（ハルシオン） 半減期 1.5-5 時間、 —

【抗不安薬】

長時間作用性

| | | |
|--------------------------------|---------------|------------------|
| Diazepam (セルシン、ホリゾン) | 半減期 24-48 時間、 | 代謝物半減期 ≤ 200 時間 |
| Chlordiazepoxide (コントロール、バランス) | 半減期 6-38 時間、 | 代謝物半減期 ≤ 200 時間 |
| Clobazam (マイスタン) | 半減期 50 時間、 | 代謝物半減期 20 時間 |
| Clorazepate dipotassium (メンドン) | 半減期 2-2.5 時間、 | 代謝物半減期 ≤ 200 時間 |
| Medazepam (レスミット) | 半減期 2-2.5 時間、 | 代謝物半減期 ≤ 200 時 L |

短時間から中時間作用性かつ代謝物も有活性

| | | |
|---------------------------|---------------|-------------|
| Lorazepam (ワイパックス) | 半減期 2 時間、 | 代謝物半減期 — |
| Alprazolam (コンスタン、ソラナックス) | 半減期 12-15 時間、 | 代謝物半減期 1 時間 |
| Bromazepam (レキソタン、セニラン) | 半減期 15 時間、 | 代謝物半減期 6 時間 |

それでは N Engl J Med 総説「ベンゾジアゼピン依存症の治療」最重要点 16 の怒涛の反復です！

- BZD は 2-4 週の短期使用は比較的安全。
 - BZD は 1 カ月以上使用で半数は依存性に。
 - BZD は抗不安作用と催眠作用をクリアカットに分けられぬ。
 - 短時間作用性は催眠に、長時間作用性は抗不安、抗痙攣に使う。
 - BZD は GABA 受容体に作用、半減期短い BZD ほど依存性高い！
-
- 使用不可は重症筋無力症、小脳・脊髄失調、睡眠時無呼吸、慢性肺疾患、狭隅角緑内障。
 - 老人の不眠、興奮、譫妄に BZD 使うな！
 - BZD は中脳腹側被蓋野、側坐核でドパミン放出、快樂おこし嗜癖性あり。
 - 離脱症状は痙攣極めて一般的、聴覚過敏・羞明は BZD 離脱に特異的。
 - 短時間作用性 BZD の離脱症状は 2, 3 日、長時間作用性は 5-10 日で発現。

- ・離脱治療は 4-6 週かけ毎週 5 割 or 2 週毎 10-25%減らし 4-8 週かけよ。
- ・数種の BZD はセルシン 1 種にまとめよ。
- ・離脱中のうつには抗うつ剤、テグレトール、不眠にはデジレル、抗ヒ剤。
- ・BZD 離脱症状にアネキセート不可、痙攣、精神病起こす。
- ・BZD 離脱に認知行動療法有用。
- ・不眠に睡眠制限、大食い避け、定時就寝、昼寝避け、寝室静かに、TV・電灯避けよ。