

## 1. 抗不安薬・催眠鎮静薬—— [3]

### 長時間型，問題使用への対応

原井宏明

ベンゾジアゼピン系薬の使いやすさと即効性は他の薬剤とは一線を画している。医師側からすれば、患者の種々の訴えを即座に退けることのできる魔法の薬である。患者側からすれば、一度よさを覚えれば手放せなくなり、常に身近に常備するお守りのようなものである。医師と患者の双方がそう考えれば、医師-患者関係は良好に保たれ、コンプライアンスは向上する。一方で、この使いやすさは諸刃の剣でもある。

#### 不安やストレスに対する治療のベストチョイス：

様々な症状にすぐよく効くことと、これらの症状を治療するベストチョイスであることとは違う。現代は不安障害やストレス関連障害に対する診断・治療研究が大幅に進んだ。認知行動療法と抗うつ薬が多く疾患のベストチョイスであり、ベンゾジアゼピン系薬は一時的・副次的な役割しかない。

しかし、プライマリケア医にとっての現実ははっきりしている。使いやすさの点では抗うつ薬・認知行動療法はベンゾジアゼピン系薬と勝負にならない。昔から皆で使い慣れていて、不慣れな医師でも不安なく使える。診断ははっきりしないが、不安とストレスがひどい、どうにかしてくれと患者が訴える、とりあえず初期治療から始め後のことは後で考えようという時にはベンゾジアゼピン系薬がベストチョイスである。

#### とりあえずの治療の問題点：

“とりあえず初期治療”から始めることには問題はないようにみえる。患者の側も、「とりあえずこれで当座の不安やストレスを乗り切れた、この薬でよい」と述べることが多い。このまま患者の言うように続けても、特に目立つような問題は当面は起こらない。しかし、それゆえ、医師も患者も多少のことなら仕方ないと問題を軽視してしまうことになる。ずっと初期治療のまま、診断を確定することもないまま続けることになる。

処方のは是非はメリットとデメリットのバランスで決まる。ベンゾジアゼピン系薬の場合は、将来起こりうるデメリットが即効的に得られる好ましい作用を超えるかどうかを判断しなければならない。将来起こりうる問題や有害作用には以下が挙げられる。

#### ①ベンゾジアゼピン系薬の多剤併用，複数処方：

同じ目的のために2種類以上の薬剤を併用する、あるいは複数の医療機関から同時に処方を受ける。

## ② 頓服の多用：

定期睡眠薬の上にさらに不眠時に薬を使う，日中の不安時の頓服が毎日行われる。

## ③ 無効な治療：

一時的な抗不安作用に頼り，全体の症状の改善がないまま，本来行うべき治療が行われない。

## ④ 隠れた副作用：

行動毒性（認知機能の低下，交通事故，健忘），筋弛緩作用による筋力低下・転倒。

## ⑤ 乱用：

治療目的以外の使用。

## ⑥ 問題を伴う依存症：

渴望と薬物探索行動が生活の全体を占めてしまい，普段の生活がないがしろにされる。大量使用になる。

## 離脱と反跳，再燃，耐性，依存，乱用：

問題使用の大半は耐性や依存に関わることである。表1にこれらの概念をまとめた。離脱や反跳現象，再燃は，起こった段階で服薬を再開すれば消失する。耐性は催眠，鎮静作用に対して起こりやすい。ベンゾジアゼピン系薬を数週間以上継続すると，同程度の催眠効果を得るためには増量や併用が必要になる。新しい処方にもさらに耐性が生じ，また追加を繰り返せば，最後は大量使用を伴う依存症となる。

## ① 離脱，反跳，再燃の説明

患者にとっては離脱症状と反跳現象，再燃はすべて同時に起こり，体験されるものである。これらは事前に説明しておく必要がある。反跳，再燃は患者にも理解しやすいが，離脱に対しては患者や家族が驚く。十分に説明しておいたほうが最終的には患者や家族を安心させる。常用量の範囲であれば，離脱症状は1，2週間で消失し，後遺症は残らず，救急処置も不要である。痙攣発作や幻覚，振戦せん妄をきたすのは長期大量使用者や基礎疾患がある症例に限られる。

## ② 注意すべき患者への配慮

乱用する患者は一般に，薬や医療機関の事情に詳しい。1週間に2回以上，処方箋を取りに来るような症例，多忙な開業医や時間外，救急外来など医師が手薄なところを狙って受診する症例が一般的に乱用者である。問診票に病歴を詳しく書いてもらうようにすることで，ある程度は察知できる。

## ③ 期間よりも服用の目的とタイミング

情動と薬物の間には条件づけが起こりやすい。症状に気がつく→すぐ頓服→緩和する，という経験を繰り返すことは，症状に薬物を条件づけすることである。この条件づけを毎日繰り返すようになれば，症状と薬物に対する渴望の結びつきが強固になる。

〈表1〉離脱と反跳，再燃，耐性，依存，乱用

		薬物中止・再開との関係	
		中止直後から生じる 薬物濃度が低下すると同時に 生じる 使用再開と同時または1, 2 週間で消失する	中止後も継続する 単純な投与再開では問題は消 失しない
患者がもともと経験したことがない症状		<ul style="list-style-type: none"> <li>・離脱(禁断)症状(退薬症候群)</li> <li>・一般的：頻脈や発汗過多などの自律神経機能亢進，手指振戦，不眠，嘔吐</li> <li>・稀に：痙攣発作や幻覚，振戦せん妄</li> <li>・薬物に対する渴望，薬物探索(確保)行動</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・遷延性退薬症候群(数週間以上経過した後に起こる体調不良)</li> <li>・大量使用を伴う依存(薬物探索行動が生活の中心になり，他のことをないがしろにする)</li> <li>・常用量依存(日常生活の支障はない，薬物が確保できなくなった時のみ障害が生じる)</li> <li>・乱用(治療目的以外のために薬を使う)</li> </ul>
患者がもともと持っている症状，裏に対する反応	<p>症状が治療開始前よりも強く生じる</p> <p>症状が治療開始前と同程度生じる</p> <p>症状をとるために必要な薬が中止前よりも増える</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・反跳現象(リバウンド)：短時間作用の薬剤の場合は服用後3, 4時間で生じることがある</li> <li>・再燃：全般性不安障害の身体症状は中止後すぐに元に戻る</li> <li>・耐性(期待した効果を得るために必要な量が増える)：催眠・鎮静効果には耐性が生じやすく，抗不安・筋弛緩には生じにくい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・不眠や不安感は数カ月続くことがある</li> <li>・再発：パニック障害のパニック発作が1, 2カ月後に起こることがある</li> <li>・1カ月程度経過すれば，耐性は消失し，以前の量でも効果が得られる</li> </ul>

不調時に頓服することを指示する時の一般的な説明は、「症状が軽い時は薬は我慢しなさい，症状が強くなれば薬を飲みなさい」である。言い換えると、「症状が軽い時は，症状が強くなるまで待ちなさい，十分に強くなったと思ったら飲みなさい」ということである。

患者の立場からすれば，症状が強くなったら「これを待ってました，やっと薬を飲むぞ」ということである。症状が強くなるまで待ち，強くなったら飲み，30分で症状が消えて安心する，という経験を繰り返すと，薬を飲むためには症状が悪くなればよい，ということになる。

#### 大量服用時の対処：

ベンゾジアゼピン系薬の作用はGABAが存在することが前提である。大量に服用しても内在性のGABAが作用する以上には作用しない。本剤は吸収が速い。服用後1,

2時間以内に最大血中濃度に到達する。救急医療機関に到着した時点では既に作用のピークは過ぎている。胃洗浄の利益はなく、誤嚥のリスクを伴うだけである。  
ベンゾジアゼピン系薬に対する特異的な拮抗薬として、フルマゼニル(アネキセート<sup>®</sup>注)がある。消失半減期が49分でベンゾジアゼピン系薬よりも短い、ベンゾジアゼピン系薬による抗痙攣作用も妨げるといふ欠点を持つ。この薬剤で覚醒した患者も、1時間ほどで再び意識低下をきたす。

## ● クロナゼパム

抗痙攣と鎮静、催眠作用が強い。半減期は成人では19～46時間、小児では13～33時間。効果発現や最高血中濃度に到達するまでの時間は他と同等。フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールと併用するとクロナゼパムの代謝が速くなり、血中濃度が低下。乳幼児への使用も承認。処方日数は90日に制限。

### 適応疾患・病態：

てんかん発作。

### 適用外使用：

不安障害、躁病エピソードに対する鎮静、多発性顔面チック、振戦、片側パリスム、ミオクローヌス、こむら返り、パーキンソン病のREM睡眠関連行動障害、三叉神経痛、静座不能症候群、アルコール依存からの離脱症状予防。

### 代表的な薬剤：>先行薬 ▶ジェネリック(以下同じ)

▷ランドセン<sup>®</sup>、リボトリール<sup>®</sup>[錠剤：0.5mg、1mg、2mg、細粒：0.1% 1g、0.5% 1g]

### 通常の使い方：

てんかん：初回量は1日0.5～1mgを分1～3し、症状に応じて漸増。維持量は1日2～6mgを分1～3。乳幼児には初回量を0.025mg/kg、維持量を0.1mg/kgとする。投与後、4～6日で血中濃度は定常状態。有効血中濃度は0.01～0.06 μg/mL。

### 適用外使用：

#### ①不安障害：

初回量は1日0.5mgを分2し、1mgまで増量する。最大量4mg。

#### ②その他の障害：

1日の最大量は20mgまで。

③離脱症状予防:

3日ごとに1日0.125mgずつ減量する。

副作用:

高力価であり、少量から鎮静、催眠作用。睡眠中の多呼吸発作の報告がある。

禁忌:

急性狭隅角緑内障、重症筋無力症(他のベンゾジアゼピン系薬も同じ)。

## ●ジアゼパム

長時間型に分類されているが、脳内からの除去が数時間以内に起こるために実際の作用時間は短い。脳内から除去されたジアゼパムは脂肪組織などに再分布し、そこからのクリアランスに1日以上かかる。長期間服用している場合は、脂肪組織への分布が飽和し、脳内からの除去にも時間がかかり、作用時間が長くなる。肝臓で徐々に酸化され、腎臓から排泄。中間代謝産物にも活性。この代謝は年齢とともに遅くなり、高齢者では蓄積が起こる。坐薬のみ、14日の処方日数制限。

適応疾患・病態:

内服:

- ①神経症における不安・緊張・抑うつ
- ②うつ病における不安・緊張
- ③心身症(消化器疾患、循環器疾患、自律神経失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候群)における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ
- ④脳脊髄疾患に伴う筋痙攣・疼痛における筋緊張の軽減
- ⑤麻酔前投薬

注射:

- ①神経症における不安・緊張・抑うつ
- ②麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の離脱症状、分娩時の不安・興奮・抑うつの軽減
- ③てんかん重積状態における痙攣の抑制

坐薬:

小児に対して、熱性痙攣およびてんかんの痙攣発作の改善

代表的な薬剤:

▷セルシン®[錠剤:2mg, 5mg, 10mg, 散剤:1%, シロップ:0.1%, 注射液:5mg(1mL), 10mg(2mL)]

▷ダイアップ<sup>®</sup> [坐薬：4mg, 6mg, 10mg]

▶リリバー<sup>®</sup> [散剤：1%] など

#### 通常の使い方：

1日4～15mgを分2～4。

筋痙攣には1回2～10mgを1日3～4回，麻酔前投薬は1回5～10mg。

3歳以下：1日1～5mgを分1～3。4～12歳：1日2～10mgを分1～3。

注射：初回2mL (10mg)。静注は太い静脈を選び，2分以上かけて注射。

坐薬：1回0.4～0.5mg/kgを1日1～2回使用。

#### 使い方のポイント

筋注は経口と血中濃度の上昇が同じであり，意義が乏しい。不安・抑うつを訴える患者に対して静注することは，薬物依存症を育成することである。

### ●ロフラゼプ酸エチル

抗不安薬の中で最も半減期の長い薬剤の1つ。プロドラッグであり，代謝物に活性がある。鎮静や筋弛緩が弱い。T<sub>max</sub>は1.2時間，T<sub>1/2</sub>は122時間，5日程度である。

#### 適応疾患・病態：

神経症ならびに心身症(胃・十二指腸潰瘍，慢性胃炎，過敏性腸症候群，自律神経失調症)における不安・緊張・抑うつおよび睡眠障害。

#### 代表的な薬剤：

▷メイラックス<sup>®</sup> [錠剤：1mg, 2mg, 細粒：1%lg]

▶ジメトックス<sup>®</sup> [錠剤：1mg, 2mg] など

#### 通常の使い方：

1日2mgを分1～2。症状に応じて適宜増減。

#### 使い方のポイント

長期連用によって体内蓄積を生ずる恐れがある。

いつ飲めばいいでしょうか？

定期的に飲むことを指示されているならば、その通りに飲んで下さい。食事とは無関係に時間を決めて飲むことがよい飲み方です。数時間で体から抜ける薬もあります。そのような薬の場合に、決まった時間に飲むことを忘れてしまうと症状が出てくる場合があります。

頓服で飲むことを指示されているならば、飲んだ時間や状況を日記に記録するようにして下さい。毎日頓服するようであれば、薬を定期的に飲むようにしたほうがよい場合があります。外出など特定の状況の前に飲むことが週に2、3回という場合は、続けても強い依存症になることはありません。薬の作用のピークは服用してから30分後程度です。外出などの時間に合わせて飲む計画を立てて下さい。

1日に数回以上頓服をするようになってきている場合は、病気が悪くなっているのに飲むのは止められないという状態です。

長い間飲んでいても大丈夫でしょうか？

長年続けて飲むと、依存症や後遺症が起こると心配される方があります。服用を始めてから今までに量が増減せず、一定量で続いているのだとすれば、心配は無用です。20年間続けたとしても量が増えたり、他の病気を起こしたりすることはまずない、とわかっています。ただし、高齢になると足腰が弱ってきたり、心臓や肺などに他の病気が起こる方があります。このような方の場合は、精神安定薬による副作用のために転倒や呼吸困難を起こしやすくなります。車の運転のミスも多くなることが普通にみられます。

薬を止めたら何が起こるでしょうか？

薬の種類によりますが、早いものでは服用してから5、6時間後から、薬が切れた時の症状が起こります。もともと以前からあった不安や不眠、イライラ、体の症状が再び起こることが普通です。また、今までにあなたが経験したことがないような動悸や汗、手の震え、嘔気、食欲不振などが生じてくる場合があります。これは離脱症状(禁断症状)と呼ばれます。薬を再び飲み始めれば1、2時間で消えることが普通です。離脱症状も数日間すれば消えることが普通です。消えてしまえば後遺症は残りません。

ごく稀に痙攣や幻覚を起こすことがあります。特にアルコールをよく飲む方、数種類の精神安定薬を一緒に飲まれている方に起こりやすい症状です。

精神安定薬の中でも離脱症状が起こりにくい種類のものがあります。この項で取り上げた薬剤がその代表です。薬を止めたいと思われる時は、ここで取り上げた薬に替えれば離脱症状を予防することができます。

大量に服用するとどうなるでしょうか？

この薬は脳の中にもともとあるGABAという物質の作用を強める働きをします。脳の中にあるGABAの量は決まっており、薬をいくら大量に服用しても一定以上には働きません。この薬だけを1カ月分飲んだとすれば、1、2日うとうと寝たままの状態になりますが、2、3日目には自然に治ります。アルコールや他の薬も一緒に大量に飲んだ場合には、そちらの影響のほうが問題です。

**抗不安薬・催眠鎮静薬について患者さんへの注意-4**

**薬がだんだん効かなくなってきたのですが、どうしたらいいですか？**

寝るためや落ち着かせるため、嫌なことを忘れるために服用する、毎日頓服する、ということをして、2、3カ月続けると、最初に効いていた薬もだんだんと効かなくなります。脳が薬に鈍感になってきた状態で、“耐性”と呼ばれます。ここで薬を増やせば、一時的に効果が戻ります。しかし、2、3週間すればまた足りなくなります。このような状態になった時は、精神安定薬以外の治療を受けることが必要です。

**依存症になりますか？**

依存症とは、薬などを使うことを自分の意思でコントロールできなくなった状態です。依存症になった方は、使うのを止めようとするとうるさくなったり、イライラしたり、苦しくなったりします。手元に薬がないと考えるだけでも不安になることもあります。今日だけは使わないでおこうと決心しても、気持ちに負けて使ってしまうようになります。長年続けば、この薬は私のお守りのようなもの、肌身離さずそばに置いておこう、薬を止めるなんて考えること自体を止めた、という人もおられます。

毎日定期的に指示を守り、量が増えていない方の場合は精神安定薬依存症になったとしても健康を害することはあまりありません。続けても肺がんや肝臓病にならないことを考えると、たばこやアルコールよりも安全だと言えるでしょう。

**私は依存症でしょうか？**

このことが気になるようでしたら、おそらくあなたは依存症です。量が少なかったとしても、長年、精神安定薬を飲み続けていれば依存症になることが普通です。すぐに薬を止める必要はありません。薬を続けるメリットもあるからです。止めるためには離脱症状や元の症状の再発への対処が必要です。依存症を治療する専門家は薬の変更と段階的な減量、服薬タイミングの指導、そして、もともとの症状に対する認知行動療法などを行います。