

ベンゾジアゼピン受容体作動薬関連障害の類型化と 大量使用からの減量法の検討

Classification of Benzodiazepine-Related Psychiatric Disorders and Examination of Dose Reduction
Methods to Break Heavy Use of Benzodiazepine Dependence

宇佐美 貴士^{1,2)}, 村上 真紀³⁾, 松本 俊彦²⁾

Takashi Usami, Maki Murakami, Toshihiko Matsumoto

目的：benzodiazepine 受容体作動薬（以下、BZDs薬）に関連する医学的問題として、3つの臨床類型が存在すると考えられる。臨床用量範囲内のBZDs薬の長期服用によって中止が困難な状態となる常用量依存、常習的に大量のBZDs薬を服用しコントロールを喪失した依存症、挿話的な過剰服薬などが問題となる有害使用である。本研究では、3類型の臨床的特徴を明らかにし、大量使用からの減量法について検討した。方法：2015年4月～2019年12月に国立精神・神経医療研究センター病院薬物依存症センターを初診したBZDs薬関連障害患者67名を対象とし、「常用量群」「依存症群」「有害使用群」の3類型に分類し、診療録から収集した臨床的情報（性別や年齢、就労状況、服用BZDs薬の種類・使用期間・使用量、併存精神障害、アルコール・薬物問題に関する重症度尺度得点、治療転帰など）に関して3群間で比較を行った。さらに、依存症群のうち、BZDs薬の減量もしくは中止を目的に入院治療を行った8名の患者に関して、入院時における服用BZDs薬のdiazepam換算量と置換や漸減のペースといった減量方法に着目し、経時的な推移を記述した。結果：常用量群（n=25）は、平均年齢が51.3歳と高く、使用年数が平均14.7年と長く、併存精神障害として神経症性障害をもつ者が多かった。依存症群（n=24）はdiazepam換算量の平均が82.8mgと高く、入院治療を要した者が多かった。有害使用群（n=18）は女性や若い世代が多く、diazepam換算量の平均は22.4mgであった。減量法についてはdiazepam換算量50mgを超えれば入院加療を行う目安とし、長時間作用型のBZDs薬へと置換し、週に5～20%の減量を行い、diazepam換算量50mgを目安に減量のペースを緩めた。結論：依存症群は、使用BZDs薬量が著しく多く、社会的な障害も大きくなり、入院治療を要する場合が多い。有害使用群は、日常に使用するBZDs薬の量は少ないが、挿話的な過剰服薬が引き起こす社会的障害は小さいとはいえない水準であった。本研究では、入院治療で長時間作用型BZDs薬への置換、ならびに、diazepam換算量50mg/日を目安に減量ペースを緩めるという二段階の方法でBZDs薬の減量に成功していた。

索引用語

ベンゾジアゼピン受容体作動薬、減量法、薬物依存症、過剰服薬、常用量依存

著者所属：1) 北九州市立精神保健福祉センター, Kitakyushu Municipal Mental Health Welfare Center

2) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部, Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

3) こころ診療所吉祥寺駅前, Kokoro Clinic Kichijoji Station

受理日：2024年3月1日

doi：10.57369/pnj.24-083

はじめに

わが国において、診療科を問わず広く処方されている向精神薬といえば、benzodiazepine 受容体作動薬（以下、BZDs 薬）であろう。BZDs 薬は 1950 年代に登場するや、その安全性から barbiturates 系睡眠薬や meprobamate などの抗不安薬にとって代わった。

しかし、まもなく長期大量投与に伴う依存症発症症例が報告され²⁰⁾、さらに 1980 年代以降になると、たとえ臨床用量範囲内の使用であっても中止困難となる事態、いわゆる「常用量依存」の報告がなされるようになった⁹⁾。英国では、製薬会社や医療機関、保健当局に対し BZDs 薬に関連した集団訴訟が起こされるなど社会問題となった⁸⁾。わが国でも、1990 年に『麻薬及び向精神薬取締法』が改正され、BZDs 薬を向精神薬に指定することで規制がなされるようになり、処方日数の上限が定められた。さらに、2010 年には国際麻薬統制委員会の報告書⁶⁾において、わが国における BZDs 薬消費量の多さに関する批判が記載されたことを受けて、2012 年以降、診療報酬改定のたびに、多剤処方や長期処方に対する減算算定など、さまざまな処方抑制の試みがなされた。

常用量依存をただちに治療を要する病的状態とみなすべきか否かはさておき、確かに BZDs 薬が規定された用量・用法から逸脱した不適切使用がなされれば、さまざまな医学的問題を引き起こす。今日、BZDs 薬の不適切使用に起因する医学的問題として、次の 2 つが臨床上的問題となっている。1 つは、大量かつ常習的な使用、すなわち依存症である。わが国唯一の薬物関連精神障害に関する経年的かつ悉皆的調査、「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」（以下、病院調査）によれば、BZDs 薬を主たる乱用薬物として精神科医療にアクセスする薬物関連精神障害患者の割合は 2010 年頃より増加し、2022 年の病院調査では、BZDs 薬は覚醒剤（49.7%）に次ぐ第 2 位（17.6%）、1 年以内に乱用がみられた患者に限れば覚醒剤をわずかに抑えて最も多い薬物となっている（BZDs 薬 28.7%、覚醒剤 28.2%）¹²⁾。もう 1 つは、間欠的もしくは挿話的に行われる BZDs 薬の過剰服薬であり、不快感情への対処や他者に対するコミュニケーションの意図、あるいは、自殺の意図から行われる²⁾。これは、救急医療現場において事例化し、すでにわが国では、救急搬送された過剰服薬患者が服薬する薬剤として最も多く選択されているの

が BZDs 薬であるとの報告がある¹⁴⁾。

以上をふまえると、BZDs 薬使用に関連する医学的問題として、臨床場面で遭遇する使用様態には、次の 3 つの類型を想定することが可能である。第 1 に、臨床用量範囲内の BZDs 薬を長期間服用することで服用中止が困難となっている状態（いわゆる常用量依存）であり、第 2 に、常習的に大量の BZDs 薬を服用し、薬剤を入手するために複数の医療機関を受診するなど、使用コントロールを喪失した状態（依存症）である。そして最後に、間欠的もしくは挿話的な過剰服薬が問題となる有害使用である。しかし、われわれが知り得た限りでは、これらの 3 類型の臨床的特徴や各類型間の差異を検証した研究はなく、さらには、近年における薬物依存症臨床の重要課題である BZDs 薬依存症に関して、その治療過程を詳細に記述した文献も少ない。

そこで、本研究では、今後のわが国における BZDs 薬関連障害に対する治療法確立のための基礎資料作成を目的として、以下の 2 つのを行った。1 つは、BZDs 薬関連障害患者 3 類型の臨床的特徴を明確化・記述することであり、もう 1 つは、薬物依存症臨床における中核的な臨床類型である依存症水準の患者に関して、後方視的検証を通じてその治療経過を描写することである。

なお、本稿では、benzodiazepine ではなく、一貫して benzodiazepine 受容体作動薬（BZDs 薬）という用語を採用している。その理由は、benzodiazepine 受容体に作用しながらも「非 benzodiazepine 系」と称される Z-drugs に関して、あたかも安全であるかのような誤解を与えかねないと危惧するからである。事実、前出の病院調査でも zolpidem は、つねに乱用頻度の高い睡眠薬・抗不安薬の上位に入っている。

1. 方 法

1. 国立精神・神経医療研究センター病院薬物依存症センター

国立精神・神経医療研究センター病院（以下、NCNP 病院）では、2009 年 10 月より薬物依存症外来が開設され、薬物の問題を抱える患者の外来および入院治療を行い、依存症回復プログラムである SMARPP（Serigaya Methamphetamine Relapse Prevention Program）を提供してきた。その後、2017 年 9 月には薬物依存症センターへと組織拡大がなされ、病院と研究所の連携を強化し、専門治療プログラムの開発、診療体制の充実に取り組んでいる。

なお、同外来を受診する患者の問題となる薬物は、覚醒

剤や大麻などの違法薬物から、抗不安薬や睡眠薬などの処方薬、鎮咳薬や総合感冒薬などの市販薬まで多岐にわたっている。

2. 対象

2015年4月～2019年12月にNCNP病院薬物依存症センターを初診した563名の診療録を後方視的に参照し、問題となる薬物がBZDsである患者67名を抽出し対象とした。なお、著者らは、対象患者の外来および入院治療に際して担当医として関与している。

3. 方法

本件研究における情報収集は、NCNP病院の診療録より、個人を特定できない以下の臨床情報を転記する形で行った。すなわち、初診時の性別や年齢、就労状況、教育年数、内服しているBZDs薬の内容とその内服期間、ならびに、当外来初診時にルーチンで実施している薬物・アルコールに関する自記式尺度である、DAST-20 (Drug Abuse Screening Test, 20 items)¹⁸⁾、およびAUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)³⁾の総得点に関する情報を収集した。初診前約1ヵ月間におけるBZDs薬の1日服用平均量を、Inada, T.らの等価換算⁴⁾を用いてdiazepam換算値を算出した。

また、治療転帰に関する情報も収集した。具体的には、初診から半年経過時点における治療状況（継続・中断・終結）、ならびに、その半年間における入院治療歴を調べた。初診半年経過時点で通院を継続していた者、もしくは、入院治療歴がある者については、併存精神障害の有無、および、そのICD-10診断カテゴリーも調べた。

さらに、対象患者67名を以下の3群に類型化した。類型化にあたっては、病歴やBZDs薬の使用様態、各担当医の意見を参照し、最終的には筆頭著者が判断した。

- 1) 常用量群：後述の2群に該当せず、他院で処方されたBZDs薬の減量や中止が困難であるが、治療に必要な臨床用量範囲内のBZDs薬を内服している群。25名が該当した。
- 2) 依存症群：ICD-10 F13.2の依存症候群に該当し、渴望があり、離脱や耐性を認め、やめたくてもやめられず、社会的な障害を生じている群。24名が該当した。
- 3) 有害使用群：ICD-10 F13.1の有害な使用に該当し、

主に間欠的で挿話的な過剰服薬といった不適切な使用（乱用）がある群。18名が該当した。

さらに本研究では、この3類型において依存症群に該当し、かつ、BZDs薬の減量もしくは中止を目的とした入院治療を行った8名に関して、入院時における服用BZDs薬のdiazepam換算量と減薬方法（置換手続き、漸減ペース）に着目し、治療経過を検討した。なお、著者らの多くはこれらの8症例の入院治療に担当医、もしくは指導医として関与している。

4. 統計学的解析

常用量群、依存症群、有害使用群の3群間において、それぞれ性別、年齢、就労状況、教育年数、初診時までの薬物の使用年数、半年後の治療転帰と入院の有無、初診前1ヵ月間における内服BZDs薬の種類とその1日服用平均量のdiazepam換算量、DAST-20の得点、AUDITの得点について比較を行った。併存精神障害についても3群間の比較を行った。

統計学的解析にはIBM SPSS Ver. 25を用い、質的変数の比較にはPearsonの χ^2 検定および残差分析を行った。また、連続量の比較にあたっては、まずは一元配置分散分析を行い、有意差がみられた項目については、いずれの2群間で有意差があるのかを明らかにするために、Bonferroni法によるpost-hoc testを実施した。いずれの場合も有意水準を両側検定で5%に設定した。

なお、本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施された（承認番号A2019-095）。

II. 結 果

1. 3群間の属性の比較

3群間の初診時の属性の比較について表1に示す。3群間において初診時の平均年齢は、常用量群が51.3歳（SD：14.20）、依存症群が36.2歳（SD：9.26）、有害使用群が36.3歳（SD：13.09）であり、3群間で有意差がみられた（ $P < 0.001$ ）。Bonferroni法によるpost-hoc testでは、常用量群と依存症群（ $P < 0.001$ ）、および常用量群と有害使用群（ $P = 0.001$ ）の2群間において有意差がみられた。また、初診時までにBZDs薬を使用していた平均使用期間については、常用量群が14.7年（SD：12.41）、依存症群が8.1年（SD：4.91）、有害使用群が7.1年（SD：4.16）

表 1 初診時の属性 3 群比較 (N = 67)

		常用量群 (n=25) ①		依存症群 (n=24) ②		有害使用群 (n=18) ③		
		N/Mean	%/SD	N/Mean	%/SD	N/Mean	%/SD	P 値*
性別	男性	16	64.0	12	50.0	▽ 5	27.8	0.064
年齢	平均 (歳)	51.3	14.20	36.2	9.26	36.3	13.09	<0.001 ①>②, ③
就労	有職	8	32.0	6	25.0	7	38.9	0.286
教育年数	平均 (年)	14.6	3.75	14.1	3.18	13.3	3.18	0.483
使用年数	平均 (年)	14.7	12.41	8.1	4.91	7.1	4.16	0.013 ①>②, ③
半年後の転帰	中断	7	28.0	5	20.8	4	22.2	0.002
	継続	4	16.0	17	70.8	7	38.9	
	終結	14	56.0	2	8.3	7	38.9	
半年までの入院	入院あり	▽ 3	12.0	△ 13	54.2	2	11.1	0.001
内服している BZDs 薬の種類	1 種類	20	80.0	12	50.0	12	66.7	0.238
diazepam 換算	平均 (mg)	12.0	15.38	82.8	90.49	22.4	16.97	0.001 ②>①, ③
DAST-20 得点	平均 (点)	7.6	4.70	12.9	3.11	10.8	3.95	0.001 ②>①
AUDIT 得点	平均 (点)	4.9	5.59	5.0	7.87	7.3	6.51	0.525

*Pearson の χ^2 検定もしくは分散分析

残差分析の結果、期待値よりも有意に度数が多いことを△と示し、少ないと▽と示す。

であり、3 群間で有意差がみられた ($P=0.013$)。Bonferroni 法による post-hoc test の結果、常用量群と依存症群 ($P=0.032$)、および、常用量群と有害使用群 ($P=0.026$) の 2 群間においてそれぞれ有意差がみられた。

半年経過時点における治療転帰は、常用量群では終了が 14 名 (終了率 56.0%)、依存症群では継続例が多く 17 名 (継続率 70.8%)、有害使用群では継続例と終結例がそれぞれ 7 名 (継続率・終了率ともに 38.9%) であり、3 群間で有意差がみられた ($P=0.002$)。半年以内における入院治療歴については、常用量群が 3 名 (12.0%)、依存症群が 13 名 (54.2%)、有害使用群が 2 名 (11.1%) であり、3 群間で有意差がみられた ($P=0.001$)。残差分析では、入院治療歴は常用量群に少なく、依存症群に多いという結果であった。

内服する BZDs 薬の種類に有意差はなく、どの群も半数以上が 1 種類となっていた。そのなかでも頻度が高い順に etizolam, zolpidem, flunitrazepam, triazolam となり、これは 3 群で同様の傾向であった。初診前 1 ヶ月間における内服 BZDs 薬の diazepam 換算量の 1 日あたりの平均値は、常用量群が 12.0 mg (SD : 15.38)、依存症群が 82.8 mg

(SD : 90.49)、有害使用群が 22.4 mg (SD : 16.97) であり、3 群間で有意差がみられた ($P=0.001$)。Bonferroni 法による post-hoc test の結果、依存症群と有害使用群 ($P=0.032$)、および、常用量群と依存症群 ($P=0.001$) の 2 群間においてそれぞれ有意差がみられた。DAST-20 の平均得点については、常用量群が 7.6 点 (SD : 4.70)、依存症群が 12.9 点 (SD : 3.11)、有害使用群が 10.8 点 (SD : 3.95) であり、3 群間で有意差がみられた ($P=0.001$)。Bonferroni 法による post-hoc test の結果、常用量群と依存症群 ($P=0.001$) の 2 群間において有意差がみられた。

本研究の対象中、初診から半年経過時点で通院継続がみられた者、もしくは、半年以内に入院歴が認められた者は、合わせて 33 名であった。この 33 名に関する併存精神障害に関する比較の結果を表 2 に示す。常用量群については、「F4 神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害」(以下、神経症圏)を併存する者が 4 名 (80.0%) で、その割合が突出して多かった。依存症群では、併存精神障害が認められない者が 6 名 (28.6%) おり、一方で、最も多く認められた併存精神障害は「F6 成人のパーソナリティおよび行動の障害」(以下、パーソナリティ障害圏)で

表 2 入院もしくは半年後までに通院した者の併存精神障害の ICD-10 診断の内訳 (F1 を除く) (N = 33)

	常用量群 (n=5)		依存症群 (n=21)		有害使用群 (n=7)		P 値*
	N/Mean	%/SD	N/Mean	%/SD	N/Mean	%/SD	
なし	0	0	6	28.6	0	0	0.123
F0 症状性を含む器質性精神障害	0	0	0	0	0	0	—
F2 統合失調症, 統合失調症型障害および妄想性障害	0	0	0	0	△ 1	14.3	0.147
F3 気分障害	0	0	2	9.5	△ 3	42.9	0.061
F4 神経症性障害, ストレス関連障害および身体表現性障害	△ 4	80.0	▽ 2	9.5	1	14.3	0.002
F5 生理的障害および身体的要因に関連した行動症候群	0	0	0	0	0	0	—
F6 成人のパーソナリティおよび行動の障害	0	0	7	33.3	1	14.3	0.232
F7 知的障害 (精神遅滞)	0	0	0	0	0	0	—
F8 心理的発達の障害	1	20.0	4	19.0	0	0	0.452
F9 小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害	0	0	0	0	△ 1	14.3	0.147

*Pearson の χ^2 検定

残差分析の結果, 期待値よりも有意に度数が多いことを△と示し, 少ないと▽と示す。

表 3 減量目的に入院を行った依存症群 8 名の BZDs 薬の入院時および退院時の容量

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean
入院日数 (日)	20	30	40	27	34	60	148	38	49.6
入院時 diazepam 換算量 (mg)*	360	30	120	120	120	225	70	32	134.6
置換した diazepam (換算 mg)	200	10	0	40	40	45	20	32	
置換した clonazepam (換算 mg)	160	20	120	80	80	180	50	0	
退院時 diazepam 換算量 (mg)	135	12	72	70	60	25	41	7	52.8
離脱症状	—	—	—	—	—	便秘	—	頭痛	

*入院時に diazepam もしくは clonazepam に置換した diazepam 換算量。

7 名 (33.3%) であった。また, 有害使用群では, 最も多く認められた併存精神障害は「F3 気分障害」で 3 名 (42.9%) であった。3 群間比較においても有意差がみられた ($P=0.002$)。

2. 減量方法のまとめ

依存症群のなかで BZDs 薬の減量を目的に入院した 8 名の初回入院の減量についてまとめた結果を表 3 に示す。8 名の平均入院日数は 49.6 日 (SD : 38.78) であった。原則として BZDs 薬を diazepam および clonazepam に置換し減量を行った。表 3 にはこの置換した diazepam 換算値を記載している。入院し置換した diazepam 換算値の合計の

平均値は 134.6 mg (最大値 360 mg, 最小値 30 mg, SD : 103.23) であった。また, 退院時処方平均 diazepam 換算値は 52.8 mg (最大値 135 mg, 最小値 7 mg, SD : 38.97) であった。入院中, 一部の患者で高度な便秘 (症例 6) や頭痛 (症例 8) など離脱が疑われる症状がみられたものの, 離脱けいれんのような重篤な離脱は認められなかった。なお, 一部の症例では, 患者自身の希望から, すべての BZDs 薬を diazepam や clonazepam に置換しない場合があった。症例 1 は少量の estazolam と zopiclone を, 症例 3 は少量の quazepam, triazolam, flunitrazepam を, 症例 7 は etizolam を残した。

入院中の減量経過について図に示す。入院中の治療方針

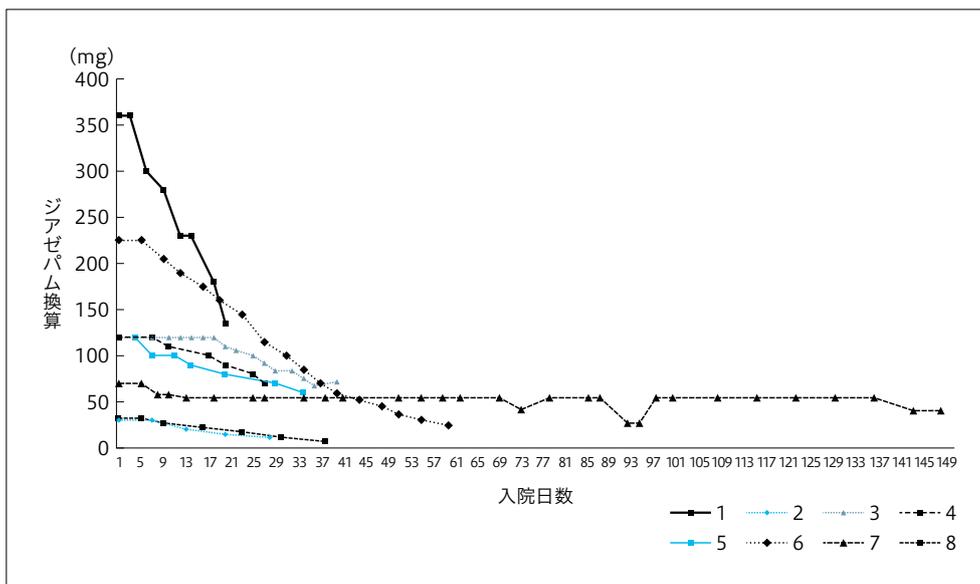


図 減量の推移

については、すべての症例において担当医と患者本人の間で定期的に意向を確認しており、患者の同意と納得のうえで治療が進められていた。また、すべての入院症例に共通していたことが2つあった、1つは、外来担当医が入院治療を提案した時点で、すべての患者が1日あたりの服用BZDs薬量が diazepam 換算量にして 50 mg を超えていたことであった。そしてもう1つは、入院最初の1週間は、患者が服用する BZDs 薬を等価量の diazepam や clonazepam へと置換して減薬はせず、次の週より1週間あたり5~20%の量を減薬している点であった。他の特徴としては、おおむね1週間に2回減薬のタイミングを設定して、diazepam 換算量にして 50 mg 程度になったところで、減薬のペースを緩和していたこと、また、離脱や減薬に対する不安の改善に向けて quetiapine や chlorpromazine を併用した。

なお、併存する精神障害に対しては適切な薬物療法を実施した。

III. 考 察

1. 3 類型の特徴

本研究では、3つの類型を仮定して対象を分類し、それぞれの臨床的特徴を比較、検討した。

1) 常用量群

常用量群は、平均年齢は顕著に高く、依存症群や有害使用群とは、人口動態的属性が明らかに異なる集団といえ

た。また、BZDs 薬使用期間がきわめて長く、併存精神障害として 80% に F4 神経症圏の診断が認められた。このことから、その併存精神障害の治療目的から BZDs 薬内服を開始し、それ以降、長期間服用を継続してきたという状況がうかがわれた。

診療報酬データを用いた研究によると、BZDs 薬が1年間以上継続処方となされていた患者は15%程度おり、多剤併用となっている患者も15~30%になっているという⁷⁾。このことから多剤併用や長期処方は決して稀ではないものと推察される。この臨床類型に該当する患者は、長期間の薬物療法によって症状はコントロールされているものの、患者自身の神経症的ないしは心気症的な不安により、「BZDs 薬を中止できない」という事態に苦悩し、専門外来にアクセスした可能性が考えられる。なお、治療終結例が非常に高率となっているが、これは薬物依存症外来での治療適応と判断されず、これまでの治療関係の継続を助言して紹介元の医師に戻したケースが多かったことを反映した結果と推測される。

一点やや奇妙に感じられるのは、この臨床類型では、BZDs 薬服用量も臨床用量の範囲内であり、diazepam 換算値も低いにもかかわらず、DAST-20 平均得点は 7.6 点と、必ずしも低いとはいえない点である。村崎は、常用量依存患者が、長期間にわたり適正用量を使用することで、症状は改善し社会生活を問題なく生活できているものの、長期間の使用に対する「罪悪感」を覚えていることが多いと指摘している¹³⁾。本研究でも、DAST-20 における「薬物使

用の後悔や罪悪感」や「愚痴をこぼす経験」といった項目で得点が加算された可能性、あるいは、自身の使用法を不適切な使用と思い込み、過剰評価した回答をした可能性がある。言い換えれば、この得点は、BZDs薬関連障害の重症度ではなく、患者の自覚的苦痛の大きさを反映したものであるかもしれない。

2) 依存症群

依存症群は、性差はなく、年代は20歳代から50歳代まで幅広く分布していたものの、特に30歳代が最も多かった。また、有意差はなかったものの、有職者の割合が比較的低い傾向にあり、このことは、BZDs薬使用による社会的機能障害の深刻さを反映した可能性が推測される。事実、この一群では、DAST-20平均点も12.9点と高く、この数値は、嶋根らの報告¹⁹⁾における民間薬物依存症回復施設ダルク (Drug Addiction Rehabilitation Center : DARC) 利用者のDAST-20平均点 (13.4点) と同水準である。このような重篤な病態であるがゆえに、初診から半年経過時点における治療継続率も高く、入院治療歴をもつ者も多いなど、高度な医療ニーズをもつ一群といえるであろう。

また、この群では、内服BZDs薬の1日服用平均量はdiazepam換算量82.8mgと、他の群に比較して顕著に高かった。一般的に、長期間の使用や使用量が増えるほど身体依存のリスクが上昇するとされており^{10,16)}、この臨床類型では、われわれの定義どおり、大量のBZDs薬を習慣的に使用し、したがって、身体依存を形成している患者が多いことを反映した結果と思われる。2022年の病院調査の報告書¹²⁾によれば、BZDs薬関連精神障害の患者の薬物の入手先は80%が医療機関と圧倒的に多いが、連日これだけの量のBZDs薬を服用し続けるには、当然ながら単一医療機関からの処方では不足するであろう。おそらくは高頻度に複数の医療機関を受診するなどの薬物探索行動が日常的に繰り返されている可能性が高く、すべての診療科の医師への注意喚起が求められるところである。

なお、同定された併存精神障害の内訳としては、F6パーソナリティ障害圏 (33.3%) が比較的多く認められた。このことは、単に併存精神障害が引き起こす不安・焦燥、緊張といった症状の存在に加えて、こうした心理的苦痛への耐性や対処能力といった点にも問題を抱えている可能性が推測される。

3) 有害使用群

有害使用群では、女性の割合が高く、年代は10歳代か

ら60歳代まで幅広く分布しつつも、20歳代の多さが突出していた。BZDs薬の1日服用平均量はdiazepam換算量22.4mgであり、この数値は、稲垣ら⁵⁾による民間精神科病院通院中患者のBZDs薬服用量 (diazepam換算量 15.7 ± 15.5 mg/日) よりもいくぶん多い程度であった。その意味では、本臨床類型の日常BZDs薬服用量は必ずしも逸脱的に大量とはいえないものの、挿話的な過剰服薬が引き起こす社会的障害は深刻であり、そのことが中等度のDAST-20得点に反映されたと考えられる。この臨床類型では、過剰服薬後に処方薬不足となって予約の前倒し受診をすることはあるにせよ、依存症群にみられるような、複数のクリニックを「はしご」するような薬物探索行動を呈することは比較的少ないと推測される。

なお、同定された併存精神障害の内訳としては、F3気分障害圏の併存が多く認められた。過剰服薬と遭遇する場面が多い救命救急センターを対象とした研究¹¹⁾では、過剰服薬を行った動機を調査したところ、自殺を目的とした過剰服薬と同程度の不快感情の軽減を目的とした過剰服薬があることがわかっている。この臨床類型では、抑うつ気分悪化時の自殺関連行動、あるいは、めまぐるしく変化する情動への対処としてBZDs薬の挿話的な過剰服薬がなされているのかもしれない。

2. 依存症群の入院治療に際しての減量方法について

BZDs薬の減量について、認知行動療法を併用することで成功しやすくなる、緩徐に週に25%程度減量するなど報告する研究はあるが、これらの研究はいずれも常用量からの減量を想定したものである^{15,17)}。

そうしたなかで、連日大量使用状態からの減量に際して参照できる資料としては、わが国では、唯一、田中らが邦訳した『アシュトンマニュアル』¹⁾だけである。同マニュアルには、「患者とよく話し合い心理的なサポートを行いつつ、離脱症状の予防のために緩徐に減量すること」「離脱症状を緩和するために短時間作用型のBZDs薬ではdiazepamのような長時間作用型のBZDs薬へ置換し、置換薬を減量すること」などが提案されており、緩徐な減量スケジュールの具体例がいくつか例示されている。例えば、alprazolam 6 mg/日 (diazepam換算量120 mg/日) の服用患者の減薬では、最初の4週間で徐々にdiazepamへと置換を行い、それから1回の減量を5 mg/日 (6%程度) とし1~2週間かけて漸減し、それを10回繰り返して40 mg/日まで減量する方法が提案されている。

しかしながら、こうした減薬方法の妥当性を検証した研究はない。また、NCNP 病院薬物依存症センターを受診する BZDs 薬関連障害患者のなかには、『アシュトンマニュアル』で例示されている diazepam 換算量をはるかに超える大量使用患者も稀ではないが、われわれの知り得た限り、わが国には、このような BZDs 薬の習慣的大量使用症例の減薬方法に関する指針や、エビデンスに基づいた BZDs 薬依存症の治療ガイドラインもない。そうしたなかで、入院症例の治療経過は、著者ら NCNP 病院薬物依存症センターに所属する精神科医による試行錯誤的な臨床経験の後方視的検討に過ぎないが、今後、ガイドライン開発にあたっての基礎資料として重要な意義がある。

直接治療を担当した医師としての立場から入院症例の概要と治療経過について整理しておきたい。入院時における 8 症例の平均 diazepam 換算量は 134.6 mg/日と高用量であったが、いずれの症例においても、入院時治療の目標は、外来でも治療可能な diazepam 換算量 50 mg/日程度までの減量を目指した。この数値目標は、添付文書で diazepam の処方外来で原則 15 mg/日までと規定され、clonazepam については 1 mg/日程度から開始して漸増し、維持用量は 2~6 mg/日となっていることから、最小維持用量の clonazepam 2 mg (diazepam 換算 40 mg) と合わせ diazepam 換算量 50 mg/日程度として算出している。この治療目標に関しては、一部の症例を除き、おおむね目標は達成されており、入院日数は平均 49.6 日であった。

われわれは、減薬にあたっては以下の手続きを意識してきた。まずは、(i) 『アシュトンマニュアル』における提案と同様に、患者とよく話し合い、長時間作用型の BZDs 薬に置換を行う。(ii) 置換は、すべての BZDs 薬を diazepam への置換を原則としつつ、必要に応じてより高力価な clonazepam を併用して置換した。(iii) 置換に要した時間は 1 週間以内で、diazepam 換算量と同量を最初の処方タイミングで全量置換し、1 週間程度その量で問題がないか経過をみて、(iv) 置換終了後の減薬ペースは週に diazepam 換算量の 5~20% とし、(v) diazepam 換算量 50 mg/日以降の減量はペースを緩める、というものである。

なお、まず置換薬として diazepam に加えて clonazepam を併用する理由については、入院期間を少しでも短縮するためである。確かに『アシュトンマニュアル』では置換する BZDs 薬として diazepam が推奨されているものの、前述のようにわが国では diazepam は添付文書上、外来で原則 15 mg/日と規定されており、外来処方可能量まで diazepam

を減薬するとなると、入院期間が非常に長期に及んでしまう。そこで、高力価かつ長時間作用型の clonazepam を併用することで、早期に外来治療に戻すことが可能となる。

上述した減薬ペースは、明らかに『アシュトンマニュアル』で推奨されているペースより早い。それを可能とした背景には、入院環境であるがゆえに、用量の微細な調整、ならびに、離脱症状や不安感にも迅速に対応できたこと、さらには、減量の目的や目標、具体的な減量方法について、頻繁に患者と話し合い、心理的サポートを提供できたことは無視できない。また、治療にあたっては、治療目標は必ずしも断薬とはせず、ときには併存精神障害の治療上、どうしても BZDs 薬を使用せざるをえない場合には、長時間作用型の BZDs 薬を少量処方するなど、患者のニーズに柔軟に対応することで入院治療の中断を防ぐよう努めたことも言い添えておきたい。

なお、入院中に減薬したとしても、当然ながら、退院後に再びさまざまな医療機関から BZDs 薬の処方を受け、乱用を再開するリスクはつねにつきまとう。そこで、そうしたリスクを低減するために、著者らが入院中に行っている 2 つの工夫についても述べておく。1 つは、あくまでも患者自身の同意が得られた場合に限られるが、処方を受けている医療機関名をすべて教えてもらい、それらの診察券の処分、ならびに、「薬物依存症の治療中なので、今後、患者が受診しても、睡眠薬・抗不安薬の処方はいっさいしないでください」という趣旨の診療情報提供を行うことである。そしてもう 1 つは、本人および家族との話し合いの場を設け、退院後、保険証を誰がどのように管理するのかについて決めておくことである。

そのうえで、退院後には、医学的管理下のもと適正に処方薬の服用を維持するために、ダルクや薬物依存症の自助グループ (Narcotics Anonymous : NA) などの社会資源を適宜併用する。

3. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界があるが、主な限界は 3 点である。第 1 は、対象の代表性に関する問題である。本研究の対象は NCNP 病院薬物依存症センターという単一施設を受診した BZDs 薬関連障害患者を対象としており、得られた結果の一般化には慎重であるべきであろう。第 2 に、情報の正確性に関する問題である。本研究の情報収集は診療録からの転記という後方視的な方法に依拠しており、各

担当医の評価・判断の基準には当然ばらつきがあることは否定できない。

そして最後に、最も重要な限界として、類型化モデルや入院治療の進め方に関する主観性を挙げておく必要がある。今回、提示した3つの類型は、われわれの臨床経験に基づいて便宜的に設定した仮説にすぎず、その実際性や有用性は自負しているものの、何らかのエビデンスに基づく類型ではない。また、入院治療の進め方についても、『アシュトンマニュアル』以外、これといった指針が存在しないなかで、試行錯誤しながら行ってきた経験的なものでしかない。その意味で、本論文で提示した入院治療はあくまでも1つの提案であり、今後、さまざまな検証によって変更させるべき「叩き台」に過ぎない点に注意する必要がある。

以上のような限界がありつつも、本研究は、近年わが国の薬物依存症臨床において重要な課題となっただけでなく、いまだ明確な治療法が確立していないBZDs薬関連障害患者の治療に関して重要な貢献をするものと確信している。

おわりに

本研究では、BZDs薬の問題でNCNP病院薬物依存症センターを受診した患者を、常用量群、依存症群、有害使用群の3群に類型化し、3群間の比較を通じて各群の臨床的特徴を明確化した。その結果、常用量群は、薬物の問題は目立たないものの、本人の主観的苦痛は無視できない水準であり、また、依存症群は、使用BZDs薬量が著しく多く、社会的な障害も大きくなり、入院治療を要する場合が多かった。一方、有害使用群は、日常に使用するBZDs薬の量は少なかったが、挿話的な過剰服薬が引き起こす社会的障害は小さいとはいえない水準であった。

また、本研究では、NCNP病院薬物依存症センターにて入院治療を受けた依存症群8名に関して、入院中のBZDs薬減量プロセスを後方視的に振り返った。その結果、われわれの臨床の実感としては、長時間作用型BZDs薬への置換、ならびに、diazepam換算50mg/日を目安に減量ペースを緩めるという二段階の減量方法をとることで、『アシュトンマニュアル』に示される減量法に比べて、早いペースで減量を行える可能性があるとの手応えを得た。こうした臨床経験は、今後のガイドライン開発に資する基礎資料になることが期待される。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝辞

本研究は、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費研究事業「薬物使用障害の病因・病態・治療反応性に関する多面的研究」（主任研究者：松本俊彦）の助成を受けて実施された。

データの収集や解析についてご協力およびご指導を頂いた国立精神・神経医療研究センター病院の船田大輔先生（2023年10月14日逝去）に深謝申し上げます。

文献

- 1) Ashton, H. 著, 田中 涼, Douglas, W. ウェイン・ダグラス訳, 別府宏園, 田中勳作監：ベンゾジアゼピン—それはどのように作用し、離脱するにはどうすればよいか（通称アシュトンマニュアル）—。2012 (<https://www.benzo.org.uk/amisc/japan.pdf>)（参照2023-11-20）
- 2) Hawton, K., Rodham, K., Evans, E. : By Their Own Young Hand : Deliberate Self-harm and Suicidal Ideas in Adolescents. Jessica Kingsley Publishers, London, 2006（松本俊彦, 河西千秋共監訳：自傷と自殺—思春期における予防と介入の手引き—。金剛出版, 東京, 2008）
- 3) 廣 尚典, 島 悟：問題飲酒指標 AUDIT 日本語版の有用性に関する検討。日本アルコール・薬物医学会雑誌, 31 (5); 437-450, 1996
- 4) Inada, T., Inagaki, A. : Psychotropic dose equivalence in Japan. Psychiatry Clin Neurosci, 69 (8) ; 440-447, 2015
- 5) 稲垣 中, 中川敦夫, 吉尾 隆ほか：診療録データ等を用いた向精神薬処方に関する実態調査研究（2）抗不安薬・睡眠薬の処方実態。平成22年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」（研究代表者：中川敦夫）分担研究報告書。p.45-56, 2010
- 6) International Narcotics Control Board : Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs : Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. 2010 (https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10_availability_English.pdf)（参照2023-11-01）
- 7) 健康保険組合連合会：政策立案に資するレセプト分析に関する調査研究Ⅲ（エビデンスや費用対効果の視点を踏まえた外来における医薬品処方や指導管理料のあり方に関する実態調査）。2017 (https://www.kenporen.com/include/outline/pdf/cho sa29_01-2.pdf)（参照2023-11-01）
- 8) King, M. B. : Is there still a role for benzodiazepines in general practice? Br J Gen Pract, 42 (358) ; 202-205, 1992
- 9) Lader, M. H., Petursson, H. : Benzodiazepine derivatives : side effects and dangers. Biol Psychiatry, 16 (12) ; 1195-1201, 1981
- 10) MacKinnon, G. L., Parker, W. A. : Benzodiazepine withdrawal syndrome : a literature review and evaluation. Am J Drug Alcohol Abuse, 9 (1) ; 19-33, 1982
- 11) 松本俊彦, 井出文子, 銘苺美世：過量服薬は自殺と自傷のいずれなのか—自殺意図の有無による過量服薬患者の比較—。精神医

- 学, 55 (11); 1073-1083, 2013
- 12) 松本俊彦, 宇佐美貴士, 船田大輔ほか: 全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査. 令和4年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)「薬物乱用・依存状況の実態把握と薬物依存症者の社会復帰に向けた支援に関する研究」(研究代表者: 嶋根卓也) 総括・分担研究報告書. p.77-140, 2023
 - 13) 村崎光邦: 抗不安薬の臨床用量依存. 精神経誌, 98 (9); 612-621, 1996
 - 14) Okumura, Y., Sakata, N., Takahashi, K., et al. : Epidemiology of overdose episodes from the period prior to hospitalization for drug poisoning until discharge in Japan : an exploratory descriptive study using a nationwide claims database. *J Epidemiol*, 27 (8); 373-380, 2017
 - 15) Parr, J. M., Kavanagh, D. J., Cahill, L., et al. : Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation : a meta-analysis. *Addiction*, 104 (1); 13-24, 2009
 - 16) Rickels, K., Case, W. G., Downing, R. W., et al. : Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA*, 250 (6); 767-771, 1983
 - 17) Rickels, K., Schweizer, E., Case, W. G., et al. : Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arc Gen Psychiatry*, 47 (10); 899-907, 1990
 - 18) 嶋根卓也, 今村顕史, 池田和子ほか: DAST-20 日本語版の信頼性・妥当性の検討. 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 50 (6); 310-324, 2015
 - 19) 嶋根卓也: 民間支援団体利用者のコホート調査と支援の課題に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(疾病・障害対策研究分野障害者政策総合研究事業)「刑の一部執行猶予下における薬物依存症者の地域支援に関する政策研究」(研究代表者: 松本俊彦) 平成 28 年度総括・分担研究報告書. p.83-98, 2017
 - 20) Woody, G. E., O'Brien, C. P., Greenstein, R. : Misuse and abuse of diazepam : an increasingly common medical problem. *Int J Addict*, 10 (5); 843-848, 1975

Classification of Benzodiazepine-Related Psychiatric Disorders and Examination of Dose Reduction Methods to Break Heavy Use of Benzodiazepine Dependence

Takashi USAMI^{1,2)}, Maki MURAKAMI³⁾, Toshihiko MATSUMOTO²⁾

1) Kitakyushu Municipal Mental Health Welfare Center

2) Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

3) Kokoro Clinic Kichijoji Station

Aim : Benzodiazepine receptor agonists (BZDs) are associated with regular-dose dependence, dependence, and harmful use. The objective of this study was to clarify the clinical characteristics of these adverse effects.

Methods : We examined the gender, age, work, years of education, content and duration of BZDs use, DAST-20 score, and comorbid psychiatric diagnosis of 67 patients with BZD-related psychiatric disorders by retrospectively referring to medical records. These 67 patients underwent treatment at National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, in Tokyo, Japan. We summarized how to further reduce the dose of BZDs in eight hospitalized patients.

Results : The regular-dose dependence group (n = 25) had a higher average age (51.3 years) and a longer average period of BZD use (14.7 years). The dependence group (n = 24) had a higher average diazepam-converted dose (82.8 mg), an average DAST-20 score (12.9), and a smaller percentage of employed patients. The harmful-use group (n = 18) had a higher percentage of females and a higher proportion of younger patients. The average diazepam-converted dose was 22.4 mg. Patients were considered for hospital treatment if the equivalent dose exceeded 50 mg. They were transitioned to long-acting BZDs and the dose was reduced by 5-20% per week. This approach slowed down the pace of dose reduction, with the specified conversion amount set at 50 mg.

Conclusion : The dependence group used higher doses of BZDs, had greater social disability, and often required hospitalization. Although the harmful-use group used a smaller amount of BZDs on a daily basis, episodic overdose was a problem.

Authors' abstract

Keywords

benzodiazepine receptor agonist, method of withdrawal, drug dependence, overdose, regular-dose dependence