

視 座

ベンゾジアゼピン系薬の社会における変遷

宮城県医師会常任理事

高 階 憲 之

麻薬及び向精神薬取締法では、その第一条に「麻薬及び向精神薬の輸入、輸出、製造、製剤、譲渡し等について必要な取締りを行うとともに、麻薬中毒者について必要な医療を行う等の措置を講ずること等により、麻薬及び向精神薬の濫用による保健衛生上の危害を防止し、もつて公共の福祉の増進を図ることを目的とする。」とあり、麻薬及び向精神薬の使用は制限されている。昭和28年（1953年）の成立当時は「麻薬取締法」であったが、「向精神薬に関する条約」の批准に伴い平成2年（1990年）の改訂で、現在の法律名となった。

「向精神薬に関する条約」は1971年に採択された国際条約である。前文において、締約国は人類の福祉および健康へ関心を持ち、濫用により生じる公衆の健康上や社会上の問題に懸念し、濫用および濫用が引き起こす不正取引を防止してこれらと戦うことを決意し、医療および学術における使用が不可欠であって正当に入手することを認めた上で、国際間で共同して濫用を抑止し管理するとある。また、向精神薬に該当する薬物を、乱用された場合の危険性の程度及び医療上の有用性により、向精神薬を付表ⅠからⅣの4つに分類して指定している。付表Ⅰに分類された物質は医療の有用性がなく、濫用及び毒性の危険性が高い物質でほとんどが幻覚剤である。濫用及び毒性の危険性はⅠからⅣに至るにつれて低くなり、付表ⅠからⅢに至るにつれて医療の有用性は高くなる。ただし付表Ⅳでは医療の有用性は極小から極大と幅が広い。

1990年、日本は「向精神薬に関する条約」を批准し、麻薬及び向精神薬取締法が制定され、国際条約の付表Ⅱ～Ⅳに準じて第1種向精神薬から第3種向精神薬が指定された。第1種向精神薬又は第2種向精神薬を譲り受け、譲り渡し又は廃棄したときは、必要事項を記録し、2年間保存する義務があるが、第3種向精神薬にはない。

さて、第二次世界大戦後にヒロポンが制限なく入手できたように、睡眠薬や安定剤は、1950年代は誰もが購入できた。睡眠薬（methaqualone）や抗不安薬（meprobamate）や非麻薬系鎮痛薬などの濫用（睡眠薬遊びや鎮痛薬遊び）が社会問題化したために、1960年に睡眠薬は習慣性医薬品に指定され、さらに指定医薬品となり医師からの処方せんか指示がなければ購入できないようになり、販売業者も制限された。1955年に発見されたクロルジアゼポキサイド、1960年に開発されたジアゼパムに代表されるベンゾジアゼピン系薬（BZ系薬）は1950年代から1960年代にかけて濫用が問題となった。1970年代のアメリカでは、ジアゼパムの製品名であるValium（®ROCHE）は「the housewife's cocktail」と呼ばれており、多くのキャリアウーマンやビジネスマンに依存症をもたらした。エミー賞を受賞した映像作家のバーバラ・ゴードンの自伝的映画では、コンポートにある菓子をつまむようにValiumを口に入れ、タバコのように気軽にやりとりする描写がある¹⁾。精神安定剤は1971年の向精神薬に関する条約により国際的な厳重な管理下におかれ、国内でも全てが指定医薬品に指定された。BZ系薬物（BZ受容体に作用するチエノジアゼピン系薬とシクロピロロン系薬を含む）は、効果の豊富さから国内では多用されてきた。1998年から1999年における日本のBZ系抗不安薬の処方件数は欧米の6～20倍に上るという報告もある。日本での濫用される薬物では、覚せい剤（42.0%）、危険ドラッグ（16.3%）に次いで睡眠薬・抗不安薬が15.1%と3番目に多い原因薬物で、4番目が有機溶剤（7.7%）である²⁾。

エチゾラムは日本で開発された医薬品であり、日本、イタリアとインドの3国でのみしか医薬品として流通していない。使用されている国が少ないためか、濫用のリスクは低いとして国際条約では付表に掲載されていないが、国際麻薬統制委員会からは医師による不適切な処方があると指摘されている³⁾。しかしながら国内で濫用されるベンゾジアゼピン系薬剤では、フルニトラゼパム、トリアゾラムに次いでエチゾラムは3番目に多い薬剤である⁴⁾。また、エチゾラムは複数の診療科で重複して処方される頻度が高く、重複処方が最も多い診療科の組み合わせは内科と整形外科であり、該当者の平均年齢は約70歳という調査結果もある。エチゾラムが向精神薬指定されておらず処方日数制限がなかったことが濫用や重複処方の一因であり、2016年にはゾピクロンと共に第3種向精神薬に指定され、処方日数も制限されて30日が限度となった。



BZ系薬物は即効性があり、抗不安作用、睡眠作用、筋弛緩作用、抗痙攣作用、健忘作用といった長所があるが、一部の不安障害には無効であり、依存、乱用、眠気、認知障害、精神運動機能の障害といった短所がある。BZ系薬の影響により記憶力は低下し、日中の抗不安薬の服用や就寝前の睡眠薬において共に半減期にかかわらず運転能力は低下する⁵⁾。高齢者においては転倒の原因となり認知症様の症状を呈することもある。BZ系薬の離脱症状は身体症状と精神症状があり、遷延性の離脱症状が出現した場合には、1年以上続き時には数年続くこともある。BZ系薬では、通常の使用量の範囲で常用量依存を生じることがある。1980年代から1990年代の初頭にかけてイギリスでは、製薬会社が依存の可能性を知らずながら医師に情報提供を意図的にしなかったとして14,000人の患者と1,800の法律事務所による集団訴訟が起こされ、未だ判決には至っていない。また、同時期には117人の一般開業医と50人の専門家に対して依存と離脱による有害事象への賠償を求める訴訟が起こされている⁶⁾。日本では2017年より長期連用、依存、離脱症状についての注意が添付文書に追加されている。また同年には「ベンゾジアゼピン受容体作動薬の依存性について」と題された注意喚起の文書がPMDAより出されており⁷⁾、医師は現在では十分に知る機会を得ている。

映画の中のバーバラは自己判断で薬を中止し痙攣発作を起こした。ありとあらゆる離脱症状の苦しみに耐えかねて、バーバラは医師にすがろうとした。だが、パートナーはそれを許さず力尽くで彼女を椅子に縛り付けた。来訪した友人に助けられ入院し離脱症状を乗り越えたバーバラに対して、医師は、「Valium withdrawal is at least as traumatic to go through as opiate withdrawal.」と話した⁸⁾。

- 1) 「I'm dancing as fast as I can」1982年製作のアメリカ映画、邦題は「暗闇からの脱出」、テレビ放映はされたが映画としては日本未公開
- 2) 松本俊彦 他, 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, 平成24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総合研究事業) 分担研究報告書
- 3) Etizolam (INN): Pre-Review Report Agenda item 5.7 - (Report). Expert Committee on Drug Dependence Thirty-seventh Meeting
- 4) 松本俊彦 他, 乱用・依存の危険性の高いベンゾジアゼピン系薬剤同定の試み: 文献的対照群を用いた乱用者選択率と医療機関処方率に関する予備的研究. 精神医学, 54:201-209, 2012
- 5) Dassanayake, T.L., Michie, P., Carter, G., Jones, A.L. (2010). Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. Drug Safety, 34(2), 125-156
- 6) Effects of long-term benzodiazepine use. https://en.wikipedia.org/wiki/Effects_of_long-term_benzodiazepine_use 2019年5月8日閲覧
- 7) 医薬品医療機器総合機構. “ベンゾジアゼピン受容体作動薬の依存性について” (<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>.) 医薬品医療機器総合機構PMDAからの医薬品適正使用のお願い No.11.2017年3月
- 8) ヘザー・アシュトン, 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) http://www.benzo-case-japan.com/docs/Ashton_Manual_Japanese.pdf