

- 2) 松本俊彦, 今村扶美, 小林桜児, 千葉泰彦, 和田 清: 少年鑑別所における薬物再乱用防止教育ツールの開発とその効果—若年者用自習ワークブック「SMARPP-Jr.」—. 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 44: 121-138, 2009.
- 3) 松本俊彦, 今村扶美, 小林桜児, 和田 清, 尾崎士郎, 竹内良雄, 長谷川雅彦, 今村洋子, 谷家優子, 安達泰盛: PF1 (Private Finance Initiative) 刑務所における薬物依存離脱指導の効果に関する研究: 自習ワークブックとグループワークによる介入—第1報—. 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 46(2): 279-296, 2011.
- 4) Skinner HA: The drug abuse screening test. *Addict. Behav.*, 7: 363-371, 1982.
- 5) 鈴木健二, 村上 優, 杠 岳文, 藤林武史, 武田 綾, 松下幸生, 白倉克之: 高校生における違法性薬物乱用の調査研究. 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 34: 465-474, 1999.
- 6) 森田展彰, 末次幸子, 嶋根卓也, 岡坂昌子, 清重知子, 飯塚 聡, 岩井喜代仁: 日本の薬物依存症者に対するマニュアル化した認知行動療法プログラムの開発とその有効性の検討. 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 42: 487-506, 2007.
- 7) Miller, W.R. and Tonigan, J.S.: Assessing drinkers' motivation for change: The Stage of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale (SOCRATES). *Psychology of Addict Behav.*, 10: 81-89, 1996.
- 8) 小林桜児, 松本俊彦, 千葉泰彦, 今村扶美, 森田展彰, 和田清: 少年鑑別所入所者を対象とした日本語版SOCRATESの因子構造と妥当性の検討. 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 45(5): 437-451, 2010.
- 9) Yudko, E., Lozhina, O., Fouts, A.: A comprehensive review of the psychometric properties of the Drug Abuse Screening Test. *J. Subst. Abuse. Treat.*, 32: 189-198, 2007.

認知行動療法を取り入れた包括的外来治療プログラムの必要性

松本俊彦

I. 「取り締まり」ではなく「治療」を～ 外来薬物依存プログラムの必要性

わが国は、覚せい剤(メタンフェタミン Methamphetamine)の乱用問題が、第二次大戦後から50年あまりもの長きにわたって続いているという、国際的に見ても稀有な国だ。それにもかかわらず、わが国の多くの精神科医療関係者にとって、薬物関連精神障害の臨床とは、幻覚や妄想といった中毒性精神病の治療でしかなく、薬物関連精神障害の根本的問題である依存症—「薬物を使わないではいられない」という使用コントロールの喪失—is、たんなる「犯罪」でしかない。残念ながら、「依存症は医療ではなく司法で」、あるいは「治療ではなく取り締まりを」と考える者も少なくない。

そうした見解を反映してか、わが国には、薬物依存症の治療を引き受ける医療機関がきわめて少ないのが現状である。しかも、その数少ない医療機関に、つねに薬物依存症の治療プログラムがあるとはかぎらない。仮に入院治療プログラムがあ

ったとしても、外来治療プログラムを持つ施設はきわめてまれである。これでは、入院治療プログラムによる介入効果を維持することがむずかしい。いかに優れた入院治療を提供したとしても、それだけでは地域生活におけるクリーン(薬物を使っていない状態)は約束されないのである。

なかには、私のこうした見解に異を唱え、「いや、うちの病院では外来治療プログラムをやっている」と主張する精神科医療機関があるかもしれない。しかし、そのような施設でさえも、よくよく話を聞いてみると、アルコール依存症の外来治療プログラムで代用し、たとえば、通院治療のなかで薬物依存症患者が「また覚せい剤を使ってみました」と告白した場合には、警察に自首することを提案するといった、いわば「本人の根性だけが頼みの綱」といった治療を行っていたりする。これでは、再使用した依存者は、司法的対応を危惧して外来治療を中断し、結果的に「再使用」という絶好のチャンスを治療に生かすことができないであろう。

なるほど、外来治療プログラムの代用として、薬物依存症患者をN.A. (Narcotics Anonymous) やダルク (Drug Addiction Rehabilitation Center ; DARC) につなげる方法もある。だが、ダルクにつなげば、それで問題解決とはかぎらない。近年では、統合失調症や気分障害、あるいは摂食障害や外傷後ストレス障害を併存する、医療的支援を要する薬物依存患者が安易にダルクに丸投げされ、その結果、当事者スタッフの疲弊を招いている現実もある。また、「ハイヤー・パワー」や「神」といった宗教的な表現が多い12ステッププログラムに抵抗感を抱いて、N.A. やダルクを利用しつづける薬物依存症患者もいる。こうした者に対して、精神科医療者が、「まだ底をついていな

英文タイトル: Requirements of Comprehensive Treatment Program Including Cognitive Behavioral Therapy for Relapse Prevention

著者連絡先: 松本俊彦 (国立精神・神経センター精神保健研究所 自殺予防総合対策センター/薬物依存研究部)

〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1

TEL: 042-341-2711 (内線6210) FAX: 042-344-6745 (代表)

E-mail: tmatsu@ncnp.go.jp

Corresponding author: Toshihiko Matsumoto

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

4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan

独立行政法人 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

Toshihiko Matsumoto: Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

い」「否認が強い」と判断し、援助から切り捨ててしまう事態もないとはいえない²⁾。本来であれば、地域に12ステップ以外の治療プログラムがあつてしかるべきだが、現状では、薬物依存症患者の多様なニーズに答える選択肢がないのである。

II. 海外では薬物依存症治療はどのように行われているのか？

これまで、わが国の依存症臨床は、一つの迷信にとらわれていた。それは、薬物依存症からの回復には『底つき体験』——薬物使用の結果として「どん底」を味わい、「このままの自分ではもうダメだ」と痛感すること——が必要である、というものの迷信である²⁾。しかし、現実には、「底つき体験」とは決して人生で唯一の転回点などではなく、治療や援助を受けるようになってからも「再発」というかたちで何度となく訪れる。つまり、回復プロセスとは、あたかも「三步進んで二歩下がる」ように、あるいは「らせん階段を上がる」ように、再発を繰り返しながら進むものと理解すべきなのである。

その意味では、海外において、薬物依存症は糖尿病や高血圧と同じ「慢性疾患」として認識されているのは、きわめて妥当なことといえるだろう。実証的研究によれば、入院治療を受けた薬物依存症患者の75%は退院後1年以内に再発し、8年間に少なくとも3~4回は再治療を受ける必要があるという。このエビデンスは、依存症とは寛解と増悪を繰り返す疾患、すなわち慢性疾患であることを意味している⁷⁾。

それでは、「慢性疾患」として薬物依存症からの回復には、どのような治療が求められているのであろうか？ 海外には薬物依存症に関する多くの臨床研究が存在し、米国薬物乱用研究所(National Institute on Drug Abuse ; NIDA)は、そうした知見にもとづく治療指針を『薬物依存症治療の原則』として掲げている⁶⁾。以下にその治療指針の一部を紹介したい。

1. 長く継続すること

薬物依存症の治療においてなによりもまず重要なことは、治療の継続性だ。この場合の治療とは、入院ではなく、あくまでも地域内で行われる外来治療を意味している。そして、薬物使用の有無にかかわらず、できるだけ長く治療を継続していることが良好な転帰に影響するというのである。さらに良好な治療転帰は、治療プログラムの質の高さよりも、それが実施された期間の長さに関係する。たとえば、博士水準の臨床心理学者が良質な治療プログラムを数回提供するよりも、学士水準の援助者が十数回プログラムを提供した方がはるかに有効なのである⁷⁾。

2. 頻繁に実施すること

続いて重要なのは、できるだけ頻繁に実施するということである。実証的研究によれば、週1回だけ実施される治療プログラムではまったく治療しない場合と比べて有意な改善が見られず、有意な改善を得るには、週2回以上、理想的には週4回の実施が必要であるという⁷⁾。現在、米国政府は、薬物依存症の外来治療プログラムを提供する民間施設に対して助成金を提供しているが、その際の助成を受けるにあたっては、「週3回以上のプログラム実施」を条件の一つとしており、週3回未満の実施頻度では外来治療プログラムとして見なされてしまうこととなっている。

3. 否認や抵抗と闘わないこと

最後に大切なのは、治療意欲が不十分であったとしても介入するということである。従来わが国では、「依存症者本人の主体的な意欲がなければ治療の効果は得られない」といわれてきた。しかし、米国では、1990年代より裁判所が、規制薬物事犯者に対して刑務所服役の代わりに治療命令を出し、1年半程度の一定期間後にその治療状況が良好であれば無罪判決を出す、という制度(ドラッグコート)が行われている⁵⁾。この制度による外来治療は、いうまでもなく強制的なものであるが、その治療を受けた薬物依存症者の転帰は、刑務所服役者よりも良好であるだけでなく、自主

的に治療に参加している者とまったく同水準であったという。また、裁判所命令とは趣が違うが、商品券などの報酬を利用して治療への参加意欲を高める方法も良好な転帰につながるという。ともあれ、いずれの場合にも、依存者本人の否認や抵抗と対決せずに、彼らが必ず持っている「治療を受けたい気持ち」と「受けたくない気持ち」という両面的感情に共感するようなスタンスで向き合う方が最終的に転帰はよいとされているのである⁴⁾。

今日、米国には、こうした治療指針を満たす多数の外来治療プログラムが存在し、薬物依存者は自らのニーズに従った選択ができる。それに比べると、わが国の薬物依存臨床の実情ははなはだしく遅れているといわざるを得ない。

Serigaya Methamphetamine Relapse Prevention Program (SMARP) の開発

こうした現状を打開すべく、まず我々は、神奈川県立精神医療センターせりがや病院(以下、せりがや病院)において、ある治療プログラムを試みた。それが、せりがや覚せい剤依存再発防止プログラム(Serigaya Methamphetamine Relapse Prevention Program; SMARPP)¹⁾である。

このプログラムを行うにあたって我々が参考にしたのは、米国西海岸を中心に広く実施されている依存症治療プログラムであるMatrix model³⁾であった。Matrix modelとは、ロサンゼルスにあるMatrix Instituteが開発した、覚せい剤などの中枢刺激薬依存を中心的な標的とする統合的外来治療プログラムであり、西海岸では多くのドラッグコートが、これを継続中の外来治療プログラムとして指定している。その骨子は、NIDAの治療指針に準拠しており、具体的には以下のような内容である。

- (1) 最低16週におよぶ週3回外来通院
- (2) ワークブックとマニュアルに依拠した認知行動療法
- (3) あくまでもその目的を治療的活用に限定した、週1回ランダムに実施される尿検査に

よるモニタリング

我々がマトリックス・モデルを参考にしたのには、二つの理由があった。一つは、それが、認知行動療法的志向性を持つワークブックを用い、マニュアルに準拠した治療モデルという点である。これならば、薬物依存症の臨床経験をもつ者がきわめて少ないというわが国の現状のなかでも導入できる可能性が高いと考えた。もう一つは、Marix modelが中枢刺激薬依存を念頭に置いた外来治療法という点である。わが国の薬物依存臨床において最も重要な課題となっており、かつ、その数も多いのは、中枢刺激薬である覚せい剤だからである。

我々が開発したSMARPPの場合、プログラム実施期間こそ8週間全21回と短期間であったが、他のコンポーネントは原則としてMatrix modelと同じ構造を採用した。具体的には、週3回の外来通院(うち2回は認知行動療法を実施し、残り1回はA.A.スタイルの「いい放し・聴き放し」のミーティングを行った)と週1回の尿検査の実施を基本とし、動機付け面接の原則に沿った支持的な介入を大切にするように心がけた。これは、「厳しい愛(Tough Love)」の名のもとに直面化を多用する、従来のアディクション臨床の原則とまったく正反対の試みであったといえる。また、セッションを無断欠席した参加者には、あらかじめ聞いておいた携帯電話に連絡し、「次回の参加を待っている」というメッセージを入れるようにした。これも、従来の「去る者は追わず」というアディクション臨床の原則と異なる対応であった。さらに我々は、薬物を使わないことよりも治療を続けていることを支持し、治療の継続率を高めるために、毎回、コーヒーと菓子を用意し、和やかで気楽な雰囲気をつ心かけた。

我々が独自に作成したワークブックでは、覚せい剤依存のメカニズムや心身への弊害といった教育的内容に加え、「自分のトリガー(薬物渴望の引き金となるもの)を同定し、渴望に対する対処行動を身につける」という具体的な対処スキルの修得に重点が置かれている。その他にも、「アルコール、セックス、痩せ願望や食行動異常が、覚

せい剤渴望とどのように関係しているか」「薬物依存者は、どのように言い訳をし、どのようにして再使用を正当化するか」、あるいは「信頼や正直さと回復との関係」といったように、クリーンを保つうえで有益と思われるトピックを数多く取り上げた。また、週3回のうち1回のセッションの終わりに抜き打ちで実施する尿検査結果については、家族にも伝えないだけでなく、診療録にも記載せず、あくまでも秘密を守り、検査結果は治療的に利用するのみという姿勢を明確にした。これは、治療の場が、なによりも「正直になれる場」であることを確かなものとするための工夫であった。

こうした外来治療プログラムを試行した結果は、実に興味深いものであった¹⁾。まず、SMARPPの実施により、参加者の「薬物依存に対する自己効力感尺度」得点の上昇が認められたのだ。さらに、治療実施期間における治療継続率(100%)が、従来のせりがや病院の治療を受けた対照群(39%)に比べて非常に高く、しかも驚くべきことに、治療機関中の断薬率は100%であったのである。

とはいえ、このプログラムの効果が決して「夢のようなもの」ではなかったことも強調しておかねばならない。このように、SMARPPではプログラムからの脱落率が低く、プログラム期間中の覚せい剤使用もかなり抑えられていたものの、プログラム終了後1カ月を経過した時点での治療継続率は、従来の治療法と差はなかったからである。

もっとも、我々は、この結果は何らSMARPPの有効性を否定するものではない、と考えている。なぜなら、SMARPPが治療脱落率と治療中の覚せい剤使用率が低いのであれば、さらに長期間その治療を提供すればよいのである。海外の多くの研究が、薬物依存に有効な治療とは、ある特定の治療技法ではなく、いかなる治療技法でもよいからとにかく長く続けることであることを明らかにしている。したがって、地域プログラムに求められる重要な要素とは、治療脱落率の低いことであり、薬物依存者が長く参加したいと思うような内容を持っていることである。その意味では、

SMARPPは、その試行段階としては、満足すべき成果を上げたといえるであろう。

薬物依存治療プログラムの将来

近年になって、わが国でも、刑務所や保護観察所といった司法関連機関でも、覚せい剤依存に対する教育的介入がはじめられつつある。薬物依存の治療に嫌悪感・抵抗感を持つ精神科医療関係者のなかには、このことを知って、「これで我々医療者はこの問題にタッチしないでよくなった。やはり覚せい剤などの薬物乱用・依存は、医療ではなく、司法の問題なのだ」と胸をなで下ろす者もいるかもしれない。

しかし、そうではない。薬物依存の治療とは、それがいかに優れた治療法であっても、決して「貯金することができない」性質のものである。だからこそ、NIDAも指摘しているように、薬物依存の治療に求められるのは、何よりも継続性なのである⁶⁾。

いまわが国に必要なのは、高度な専門性を帯びた贅沢な病院ではない。忘れてはならないのは、専門病院がいかに優れた入院治療プログラムを提供しようとも、あるいは、矯正施設や保護観察所が治療プログラムを実施しようとも、薬物依存者はやがては必ず退院・出所し、保護観察を終了する。そして、最後に治療をバトンタッチされるのは「地域」なのだ。そう考えれば、増えたとしてもせいぜい国内に2~3カ所ほどの専門病院——おそらく誰もが気楽に通院できる地理的条件に恵まれるわけではないであろう——よりも、地域に低コストで簡便かつ調査にわたって実施できる治療プログラムが、国内の至るところ——市中の一般精神科クリニックや、地域の精神保健福祉センターや保健所など——に点在する状況を作る方が、はるかに意義あることではなからうか。

その意味では、ワークブックとマニュアルに依拠することによって、「最低点」が担保されたSMARPPは、薬物依存に対する地域治療のモデルとして重要な価値がある。また、将来、わが国でドラッグコートが実現した際には、裁判所から

指定される治療プログラムの選択肢の有力な一つとなりうる要素を持っているともいえよう。

なお、SMARPPの試みは、近年さらに拡大され、現在、全国で約40カ所の精神科医療機関、精神保健福祉センター、矯正施設、民間リハビリ施設で実践されている。我々は、今後の研究においてこれらの治療プログラムの有効性が実証され、たとえば、医療機関において週3回のプログラム実施を可能とするような診療報酬がつくことで、地域に数多くの薬物依存治療プログラムが存在する状況が誘導されるような時代が来ることを願っている。

文 献

- 1) 小林桜児, 松本俊彦, 大槻正樹, 他: 覚せい剤依存者に対する外来再発予防プログラムの開発 — Serigaya Methamphetamine Relapse Prevention Program (SMARPP) —. 日本アルコール・薬物医学会誌 42: 507-521, 2007
- 2) 松本俊彦, 小林桜児: 薬物依存者の社会復帰のために精神保健機関は何をすべきか? 日本アルコール薬物医学会雑誌 43: 172-187, 2008
- 3) Matrix Institute: <http://www.matrixinstitute.org/index.html>
- 4) Miller, W.R.: Motivation for treatment: A review with special emphasis on alcoholism. Psychological Bulletin 98: 84-107, 1985
- 5) Nolan, J.L.: Reinventing Justice: The American Drug Court Movement (小沼杏坪監訳「ドラッグコート—アメリカ刑事司法の再編」, 丸善プラネット, 2006). Princeton University Press, 2001
- 6) National Institute of Drug Abuse (NIDA): <http://www.drugabuse.gov/PODAT/PODAT1.html>
- 7) Rawson, R.A., Urban, R.M.: Treatment For Stimulant Use Disorders: A Treatment Improvement Protocol. Diane Pub Co, 1999

特集 強迫スペクトラム障害の可能性と治療——DSM-5の動向と薬物療法を中心に——

依存・嗜癖における強迫性・衝動性と薬物療法

松本 俊彦

物質依存患者の物質摂取行動は、その動機が判然としないがゆえに強迫的に見え、同時に、その予測困難さゆえに衝動的と映る。つまり、彼らの強迫性や衝動性はある種の「得体の知れなさ」という点で共通している。この「得体の知れなさ」こそは、物質依存患者の渴望に由来するものであり、そのことが理解できないと、本来、精神療法的であるべき診療場が単なる叱責や説教の場へと成り下がってしまう。

本稿では、近年、海外で試みられている、物質依存の渴望に対する薬物療法を概観し、それらの知見を踏まえて、わが国で導入可能性のある治療薬について私見を述べた。わが国には物質依存に対する苦手意識や忌避的感情を抱く精神科医は少なくないが、この理由の1つとして、利用できる薬物療法が存在しないことがある。その意味でも、わが国における物質依存に対する薬物療法の開発は喫緊の問題といえよう。

<索引用語：渴望、強迫、衝動、薬物依存、物質依存>

I. 渴望—強迫と衝動の背景にあるもの

アルコール・薬物依存患者は、何度となく「これが最後の一杯（もしくは一発）」と自らに誓いながら、飽くことなく物質摂取を繰り返す。あるいは、仕事や家族を失い、自分の足でトイレに立つことすらできなくなっても飲酒をやめない。彼らはうなだれてこう呟く。「飲んではいけませんが、わかっているが、やめられない」。まさしく強迫的である。

一方、彼らの物質摂取行動は、周囲の予想を裏切って唐突に出現することもある。入院後の数日間静かに過ごしていた患者が、ある日突然、鬼のような形相に豹変し、病棟から姿を消す。まもなく警察から、院外のコンビニエンスストア店内でその患者が支払いをすませているアルコール飲料を飲み干したという連絡が入る。彼は首を振りながらこう弁明する。「ずっと我慢していたが、どうしても自分を抑えられなくなった。気がついたら酒が口の中に入っていた」。この蛮行は衝動的

と形容するにふさわしい。

彼らは強迫的なのか、それとも衝動的なのか、あるいは、その両方なのか？

アルコール・薬物依存ほど、この2つの言葉を使い分けることの難しさを思い知らされる病態もない。我々は、患者の行動が動機不明のまま反復されているように見えるとき、それを「強迫」と名づけ、他方で、自分たちが予期せぬ突発的事態であると感じれば、「衝動」と呼ぶ。そのいずれにも、援助者がその行動を了解したり、予測したりすることができないという意味での、ある種の共通した「得体の知れなさ」がある。

実は、この「得体の知れなさ」は「渴望 craving」という現象に由来している。物質に対する渴望が、彼らをして了解困難な薬物探索行動へと向かわせ、彼らを突き動かして予期せぬ行動をとらせる。それは、必ずしも彼らの性格が歪んでいるからでもなければ、衝動制御能力が乏しいからでもない。すべて強烈な渴望ゆえのことなのであ

る。

渴望という作業仮説を手に入れることで、我々は、叱責や取り締まりの対象ではなく、治療・援助の対象として物質依存者と向き合う気持ちになることができる。渴望を生物学的視点から研究することで、薬物療法の可能性も見えてくるであろう。たとえば、アルコール依存者では飲酒によって内因性オピオイドである β -endorphin 血中濃度が高まるが、内因性オピオイドに拮抗作用を持つ naltrexone を投与すると、飲酒量が少なくなるだけでなく、主観的な渴望も低下する²⁹⁾。ここに可能性がある。

そこで本稿では、物質依存に対する薬物療法について海外の知見を紹介するとともに、わが国における薬物療法の可能性について私見を述べさせていきたい。

II. 物質依存に対する薬物療法のフロントライン

物質依存に対する薬物療法の方向性には、大別して2つの考え方がある。1つは、物質摂取により本来体験できる快感を除去することで、学習された物質摂取行動を消去する薬物療法であり、もう1つは、物質に対する渴望自体を抑制することで物質摂取の必要性を減じる薬物療法である。一般に、物質摂取がもたらす快感を除去するだけの治療薬は患者側のコンプライアンスに問題が生じたり、治療へのアドヒアランスが低下したりしやすい。したがって、十分な治療効果を得るためには、渴望自体を抑制する治療薬（抗渴望薬 anti-craving drug）を併用することが必要となる。

海外では、オピオイド、アルコール、ニコチン、コカインの依存に対する治療薬に関して多数の知見がある。以下に、その代表的な薬剤について簡単に紹介したい。

1. methadone

ヘロイン依存の治療ですでに60年以上の歴史を持つ薬剤である。ヘロインと交差耐性を持つ合成麻薬であり、 μ -オピオイド受容体の完全 agonist であるとともに、NMDA (N-methyl-D

-aspartate) 受容体に結合し、グルタミン酸に対する antagonist としての作用も持つ。したがって、methadone 摂取により、ヘロインの離脱症状を緩和するだけでなく、ヘロイン使用時の多幸感を抑制する効果がある。

当初、この薬物はヘロイン依存患者の解毒に際して置換・漸減療法のために用いられてきたが、近年では置換療法を発展させた治療方法として、ヘロイン使用に関連した犯罪防止や患者の社会参加を高めることを目的として、長期間投与する methadone 維持療法も行われている。経口摂取による維持療法は、ヘロイン依存問題が深刻な欧州においては、注射器による肝炎や HIV への感染予防という点でも一定の意義を持つ¹⁶⁾。このような対策の基礎には、ヘロイン依存を長年のオピオイド使用による神経適応の結果として生じた、内因性オピオイドの慢性的欠乏状態と捉え、甲状腺機能低下症患者に甲状腺末を投与するのと同じ医学モデルがある²⁷⁾。なお、長期間におよぶ methadone 維持療法の安全性は確立されているという¹⁷⁾。

2. buprenorphine

buprenorphine は、オピオイド系薬物の一種であり、米国では2001年にヘロイン依存の治療薬として高用量錠剤が米国食品医薬局 (Food and Drug Administration ; FDA) の認可を受け、現在はその用途が主となっている。buprenorphine は、 μ -オピオイド受容体に対して部分 agonist として働くことでヘロイン依存患者の渴望を抑制する。しかしその一方で、buprenorphine のオピオイド受容体に対する結合力は、antagonist である naltrexone に匹敵するほど強いことから、ヘロインの離脱症状を引き起こす可能性がある¹⁴⁾。

3. naltrexone

naltrexone は、オピオイド受容体の完全 antagonist であり、アルコール依存やヘロイン依存の治療に用いられる薬剤である³¹⁾。同様の作用を持つ薬剤として naloxone があるが、naltrexone

は naloxone に比べて作用時間が長いのが特徴である。

(1)ヘロイン依存に対する治療効果

naltrexone は、ヘロイン依存患者の解毒に用いられてきたが、近年、ヘロイン依存治療における naltrexone の意義はかなり限定的なものとなっている²⁷⁾。というのも、naltrexone を用いたヘロイン依存治療を行った場合、患者の治療中断率が高いからである。その理由としては、後述する disulfiram (抗酒剤) を用いたアルコール依存治療と同様、naltrexone は、ヘロイン使用時の多幸感を除去することで一時的には使用頻度を減少させるが、渴望自体を低減させる効果がないため、長期的には治療が苦痛になってしまう可能性が推測されている。naltrexone によるヘロイン依存の維持療法においては、他の心理社会的介入を併用しなければ、十分な治療効果は望めない。

(2)アルコール依存に対する治療効果

naltrexone が有効なのは何よりもアルコール依存に対してである。事実、多くのランダム化対照試験が、naltrexone の投与により飲酒頻度や再飲酒時の重症度を低減できたことを報告しており、その効果は、心理療法を併用しない場合でも十分なものであったという^{22,28)}。また、naltrexone は、飲酒欲求を刺激する引き金に遭遇した際の渴望も低減する²⁶⁾。

ただし、naltrexone の効果は遺伝的要因によって異なる可能性がある。飲酒による β -endorphin 反応は、アルコール依存の家族歴を持つ者で顕著であるが、naltrexone による β -endorphin 反応阻害効果についても、アルコール依存症家族歴を持つ者でより著明であるという報告がある³⁴⁾。また、 μ -オピオイド受容体と δ -オピオイド受容体の遺伝子多型による効果の違いもわかっている¹³⁾。

(3)タバコ依存に対する治療効果

naltrexone はタバコ依存に対しても有効である。naltrexone 投与による禁煙成功率は、男性では naltrexone 非投与時に比べて有意な変化はなかったものの、女性では 50% もの禁煙率の上

昇が認められたという報告がある²¹⁾。

(4)その他の嗜癖行動に対する治療効果

自殺以外の意図にもとづく故意の自傷行為においては、自傷直後に β -endorphin の血中濃度の上昇が認められるが、そのような習慣性自傷行為を繰り返す者に naltrexone を投与した場合、一時的には自傷行為の頻度が減少することが明らかにされている⁷⁾。ただ、その効果はあまり長くは続かず、再発率が高いという¹⁰⁾。自傷行為の他にも、窃盗癖 (kleptomania) や抜毛症、過食に対する有効性も期待されているが、その効果についてはいまだ不明な点が多い¹²⁾。

4. acamprosate

acamprosate は、アルコール依存の治療に用いられる薬剤であり、欧州では 1989 年に使用が承認されていたが、2004 年になってようやく FDA の承認が得られ、米国でも使用が可能となった。

acamprosate には、GABA (γ -アミノ酪酸) 受容体を活性化するとともに、NMDA 受容体を遮断し、アルコール依存患者の脳内における化学的不均衡を安定化させる作用があると推測されている³⁸⁾。アルコールには NMDA 受容体の活性を阻害する作用があり、こうした状況が NMDA 受容体の増加 (up regulation) をもたらすが、断酒という事態に遭遇すると、反動で NMDA 受容体の過剰な状態となり、グルタミン酸の大量分泌を生じてしまい、振戦せん妄をはじめとする様々な離脱症状が発現するといわれている。acamprosate には、この場合のグルタミン酸の分泌を抑制する作用があり、これにより内因性オピオイド反応を阻害するという³⁸⁾。その意味では、acamprosate の効果は naltrexone と類似しているが、naltrexone と異なり、その効果は間接的なものである。

なお、こうした作用機序の違いから、acamprosate と naltrexone とを併用することで効果増強が得られるという指摘もある²⁰⁾。また、acamprosate には、中枢神経系を保護する効果もあるという⁹⁾。

5. disulfiram

(1) アルコール依存に対する治療効果

disulfiram は、アルコール依存の治療に広く用いられてきた。正常時、体内に摂取されたアルコールは、肝臓でアルコール脱水素酵素によってアセトアルデヒドへと変化し、さらにアセトアルデヒド脱水素酵素によって人体に無害な酢酸へと変換されるが、disulfiram は、アセトアルデヒド脱水素酵素の働きを阻害することで、血中のアセトアルデヒド濃度を 5~10 倍にまで高め、皮膚紅潮、頭痛、嘔気、嘔吐、呼吸促進などの不快な身体症状をもたらす。

disulfiram によるアルコール依存に対する治療効果は、すでに大規模なランダム化対照試験によって否定されている¹⁾。disulfiram には、飲酒時に嫌悪刺激となる身体状況を引き起すことで飲酒行動を抑制する作用がある一方、渴望そのものを低減する効果はない。このため、服用中止や治療アドヒアランスの低下を招く可能性がある。とはいえ、服用をモニタリングできる環境があれば、有用な薬剤ではある。

(2) コカイン依存に対する治療効果

近年、disulfiram は、アルコール依存に対する治療薬としてよりも、コカイン依存に対する治療薬としての効果が見直されつつある。Carroll らの研究⁶⁾では、disulfiram はコカイン依存患者の再使用率を有意に低減させることが明らかにされたが、この効果は、患者にアルコール乱用・依存が併存しているか否かに関係ないどころか、アルコール依存・乱用を併存していない者で目立った。このような治療効果は、disulfiram がドパミンβ脱水素酵素を阻害することでコカインの血中濃度を高め、ちょうどアルコール依存に対する場合と同じように、コカイン過量摂取時に見られる不快な知覚過敏症状を引き起すことによるのではないかと推測されている³⁵⁾。

6. topiramate

topiramate (トピナ[®]) は、抗てんかん薬として発売されており、とりわけ小児に見られるレノ

ックス=ガストー (Lennox-Gastaut) 症候群に使用されている。また海外では、偏頭痛の治療薬としても用いられている。一時、topiramate は双極性障害に対する気分安定化薬として用いられた時期もあったが、現在では有効性が否定されている^{3,36)}。

一方、アルコール依存に関しては、アルコール依存症患者を対象とするプラセボ対照試験において、topiramate 服用群では大量飲酒日、飲酒量、さらには飲酒による欠勤日数が有意に少なかったことが報告されている^{15,16)}。また、topiramate の副作用を利用して、むちゃ食い障害による肥満の治療にも用いられることがある³²⁾。最近では、コカイン依存¹⁹⁾、外傷後ストレス障害や強迫性障害への効果が研究されている^{4,16)}。

topiramate の作用機序については不明な点が多い。現段階では、電位依存性ナトリウム・チャンネルの阻害作用、ならびに、GABA 系の機能増強作用といった機序が推測されているにとどまっている²⁷⁾。副作用として、重炭酸イオンの減少による代謝性アシドーシス、食思不振、緑内障、乏汗症による過高熱などが知られている。

7. ondansetron

ondansetron は、がんに対する化学療法に伴う嘔気・嘔吐に対する制吐剤として用いられている薬剤である。セロトニン 5-HT₃ 受容体の antagonist であり、延髄の嘔吐中枢の化学受容体を遮断することで制吐作用を発現する。ondansetron が若年発症の反社会的行動を伴うアルコール依存に対して有効であるという報告があり³⁰⁾、現時点ではその機序は不明ではあるものの、今後、様々な精神医学的問題への応用が期待されている。

8. bupropion

bupropion は、当初、ノルアドレナリンおよびドパミン再取り込み阻害薬として作用する抗うつ薬として発売されたが、ニコチン受容体に対する拮抗作用があることがわかり、後に禁煙補助剤としても用いられるようになった³³⁾。現在、bu-

propion の徐放性製剤は、ニコチン置換薬以外で初めての禁煙補助剤として、米国におけるタバコ依存治療の第一選択薬の一つに挙げられている。

9. modafinil

modafinil はナルコレプシーの治療薬であり、海外では睡眠時無呼吸症候群の治療にも用いられている薬剤である。コカイン依存患者を対象としたプラセボ対照試験において、modafinil がコカイン依存の治療に有効であったとする報告がある⁸⁾。modafinil は、グルタミン酸系を賦活化し GABA を抑制する働きがあり、コカインに対する渴望を低減しながらも、陶酔感や多幸感を引き起こさない。また、コカイン再使用時には、コカインによる陶酔感や多幸感を抑える効果もあるという。

10. baclofen

baclofen は、GABA_B 受容体の agonist であり、痙性麻痺や悪性症候群、悪性過高熱の治療に用いられる薬剤である。また、アルコール依存患者の解毒治療において用いた場合、ジアゼパム diazepam と同等の離脱症状抑止効果がある¹⁾。近年、アルコール依存やコカイン依存の治療に baclofen が有効であるという報告がなされている²⁾。

11. rimonabant

rimonabant は、内因性 cannabinoid 受容体の 1 つである CB-1 受容体の antagonist であり、大麻使用に際しての多幸感を抑制する作用がある。ランダム化対照試験により、タバコ依存に対する効果が確認されており⁵⁾、また、飲酒量の低減やコカイン、ヘロインの使用量を減少させる効果についても報告がある²⁴⁾。

12. varenicline

varenicline (チャンピックス[®]) とは、世界初のニコチン受容体の部分 agonist であり、従来型の禁煙補助剤であるニコチン置換薬 (ニコチンガム、ニコチンパッチ) や bupropion とは、全く

薬理的機序の異なる禁煙補助薬である。わが国でも、折からの「禁煙ブーム」の流れに乗って大きな話題となっている。

禁煙に対する効果は、 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体の部分 agonist として作用することによって発現する。すなわち、ニコチン受容体を軽く刺激することで少量のドパミンを放出させ、禁煙に伴う離脱症状やタバコに対する欲求を軽減する一方で、ニコチンのニコチン受容体への結合を妨げることで、その作用を弱める効果もある。また、ニコチンによるドパミン放出を抑制し、喫煙による満足感を得にくくする¹⁸⁾。

13. 抗精神病薬

非定型抗精神病薬に関してもアルコールやコカインの摂取量低減効果が報告されているが、服用による日常生活の障害が大きく、服薬コンプライアンスや治療アドヒアランスに問題があることが指摘されている。なお、服用時の違和感が比較的少ない aripiprazole (エビリファイ[®]) については、ヘビースモーカーの喫煙量を低減したという報告がある²³⁾。

III. わが国における薬物療法の可能性と課題

これまで見てきたように、欧米では物質依存に対する薬物療法の飽くなき挑戦が行われている。それに比べると、わが国の状況はきわめてお寒いものがある。わが国の物質依存臨床では、アルコール依存治療における disulfiram や cyanamide といった抗酒剤くらいしかなく、厳密に抗渴望薬といえるものはない。ときに覚せい剤依存治療において抗渴望効果を期待して抗精神病薬が投与されることもあるが、その効果ははなはだ怪しい。なるほど抗精神病薬には覚せい剤再使用時の多幸感を抑える効果はあるだろうが、逆にそのことが患者の服薬コンプライアンスや治療アドヒアランスを低下させている場合もある。また、なかには、抗精神病薬の鎮静効果もたらす倦怠感や意欲低下によって覚せい剤に対する渴望が刺激されるように見える場合もある。

わが国で物質依存に対する薬物療法が発展しない理由の1つとして、医療関係者のあいだに広がる、物質依存に対する苦手意識や忌避的感情は無視できない。しかしその一方で、薬物療法という選択肢を欠いているがゆえに、医療関係者が物質依存に対する自己効力感が高まらず、苦手意識が払拭できないでいる可能性がある。事実、vareniclineを代表とする様々な禁煙補助剤が上市されるのに伴い、多くの医療機関で禁煙外来が開設されるようになっていく。その意味では、わが国の物質依存の専門家は、有効な薬物療法を模索することにもっと努力する必要があるのかもしれない。

もっとも、すでにわが国でもacamprosateについてはPhase IIIの臨床治験に入っており、近い将来、アルコール依存臨床に導入される可能性が高いというのは、期待が持てる話である。しかし他方で、わが国の薬物依存臨床において60年ものあいだ中心的な問題である覚せい剤依存については、いまもって薬物療法の決め手がない。

まずは、すでに別の適用病名での国内での使用が認められている薬剤のなかから、海外の研究において有効性が報告されているものを検証する必要がある。例えば、コカイン依存に対する有効性が報告されているdisulfiramが、同じ中枢刺激薬である覚せい剤依存にも有効なのかどうかという点には、大きな期待が寄せられる。

また、すでに抗てんかん薬として国内でも販売されているtopiramateが、覚せい剤依存に対する抗渴望薬となり得るのか、さらには、摂食障害や習慣性自傷などの嗜癖行動に対して有効なのか、といった点も気になる点である。同じ理由から、baclofenの物質依存に対する有効性も検討されるべきかもしれない。

さらに、基礎研究の方向性としては、rimonabantのような内因性cannabinoid系に関する薬剤の開発が期待される。これまでの内因性オピオイド系を中心に発展してきた抗渴望薬の開発に、新しい視点を持ち込む可能性がある。

IV. おわりに

物質依存に対する薬物療法に対しては、かねてよりAlcoholics Anonymous (A.A.)のように自助グループ活動を通じてスピリチュアルな回復を目指す立場からは批判もないわけではなかった。よくあるタイプの批判は、「薬物の問題は薬物では解決できない」²⁷⁾というものである。確かにアルコールをbenzodiazepineで置き換えた結果、今度はbenzodiazepine依存となるような薬物療法では何の解決にもならない。実際、物質依存に対する薬物療法の歴史をふりかえれば、アルコール依存治療のために阿片チンキを用いるといった、いまから考えれば、信じがたい薬物療法の数々が試みられてきた。実際、A.A.の創始者ビルが「飲まない生き方」を決意するきっかけとなったといわれている、伝説の宗教的体験でさえも、実は、当時の主治医が彼に酒をやめさせるために処方したLSDの薬理効果をもたらしたものであったといわれている³⁷⁾。

様々な批判がありながらも、多くの実証的研究は、少なくとも補助的治療としての薬物療法の有用性は認めている。実際、米国国立薬物乱用研究所(National Institute on Drug Abuse; NIDA)が掲げている「薬物依存治療の原則」²⁶⁾でも、「薬物療法は、カウンセリングや他の行動療法とともに提供された場合には、治療の重要な一部となる」と明記されている。このことは、薬物の問題を「絶対に薬物を使わずに」解決しようとするのは、「薬物だけで」解決しようとするのと同じくらい愚かしいことを意味している。

わが国においても、ダルク(Drug Addiction Rehabilitation Center; DARC)などの民間回復施設の精力的な活動、あるいは、認知行動療法プログラムの広がり²⁵⁾といった展開が見られる現在、薬物療法が進歩することによって、物質依存者に対する援助はいつそう包括的、総合的なものとなっていくはずである。

文 献

- 1) Addolorato, G., Leggio, L., Abenavoli, L., et al.: Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs. diazepam. *Am J Med*, 119; 276, e13-e18, 2006
- 2) Addolorato, G., Leggio, L., Ferrulli, A., et al.: Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, 370 (9603); 1915-1922, 2007
- 3) Arnone, D.: Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Ann Gen Psychiatry*, 4; 5, 2005
- 4) Berlant, J., van Kammen, D.P.: Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry*, 63; 15-20, 2000
- 5) Cahill, K., Ussher, M.: Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews*, CD005353, 2007
- 6) Carroll, K.M., Fenton, L.R., Ball, S.A., et al.: Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Ach Gen Psychiatry*, 61; 264-272, 2004
- 7) Coid, J., Allolio, B., Rees, L.H.: Raised plasma metenkephalin in patients who habitually mutilate themselves. *Lancet*, 2; 545-546, 1983
- 8) Dackis, C.A., Kampman, K.M., Lynch, K.G., et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*, 30; 205-211, 2005
- 9) De Witte, P., Littleton, J., Parot, P., et al.: Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS drugs* 19; 517-537, 2005
- 10) Favazza, A.R.: *Bodies under Siege: Self-mutilation and Body Modification in Culture and Psychiatry*, second edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1996
- 11) Fuller, R.K., Branchey, L., Brightwell, D.R., et al.: Disulfiram treatment of alcoholism: a Veterans Administration Cooperative Study. *JAMA*, 254; 1449-1455, 1986
- 12) Grant, J.E., Kim, S.W., Odlaug, B.L.: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Opiate Antagonist, Naltrexone, in the Treatment of Kleptomania. *Biological Psychiatry*, 65; 600-606, 2009
- 13) Higuchi, S., Matsushita, S., Muramatsu, T., et al.: Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior in Japanese. *Alcohol Clin Exp Res*, 20; 493-497, 1996
- 14) Huang, P., Kehner, G.B., Cowan, A., et al.: Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 297; 688-695, 2001
- 15) Johnson, B.A., Ait-Daoud, N., Bowden, C., et al.: Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*, 361; 1677-1685, 2003
- 16) Johnson, B.A., Rosenthal, N., Capece, J.A., et al.: Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*, 298; 1641-1651, 2007
- 17) Joseph, H., Stancliff, S., Langrod, J.: Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mt Sinai J Med*, 67; 347-364, 2000
- 18) Jorenby, D.E., Hays, J.T., Rigotti, N.A., et al.: Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296; 56-63, 2006
- 19) Kampman, K.M., Pettinati, H., Lynch, K.G., et al.: A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 75; 233-240, 2004
- 20) Kiefer, F., Jahn, H., Tarnaske, T., et al.: Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 92-99, 2003
- 21) King, A., de Wit, H., Riley, R.C., et al.: Efficacy of naltrexone in smoking cessation: A preliminary study and an examination of sex differences. *Nicotine & Tobacco Research*, 8; 671-82, 2006
- 22) Latt, N.C., Jurd, S., Houseman, J., et al.:

Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Med J Aust*, 176; 530-534, 2002

23) Liu, Y., Sun, H.Q., Bao, Y.P., et al.: Subjective, cognitive/psychomotor, and physiological effects of aripiprazole in Chinese light and heavy smokers. *Drug Alcohol Depend*, 101; 42-52, 2009

24) Maldonado, R., Valverde, O., Berrendero, F.: Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci*, 29; 225-232, 2006

25) 松本俊彦: マトリックスモデルとは何か? 治療プログラムの可能性と限界. 龍谷大学矯正・保護研究センター編 龍谷大学矯正・保護研究センター研究年報 No. 7. 龍谷大学矯正・保護研究センター, 京都, p. 63-75, 2010

26) National Institute on Drug Abuse: [http: Principles of drug addiction treatment: a research based guide.](http://drugabuse.gov/PODAT/Principles.html)

27) O'Brien, C.P.: Anticraving medications for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry*, 162; 1423-1431, 2005

28) Power, R., Roske, I., Rottmann, M., et al.: Magnus Barelegs' Expeditions to the West. *The Scottish Historical Review*, 65; 107-132, 1986

29) Rohsenow, D.I., Colby, S.M., Monti, P.M., et al.: Predictors of compliance with naltrexone among alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 24; 1542-1549, 2000

30) Sellers, E.M., Toneatto, T., Romach, M.K., et al.: Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence". *Alcohol Clin Exp Res*, 18; 879-885, 1994

31) Shader, R.I.: Antagonists, Inverse Agonists, and Protagonists. *J Clin Psychopharmacology*, 23; 321-322, 2003

32) Shapira, N.A., Goldsmith, T.D., McElroy, S.L.: Treatment of binge-eating disorder with topiramate: a clinical case series. *J Clin Psychiatry*, 61; 368-372, 2000

33) Tonnesen, P., Tonstad, S., Hjalmarsen, A., et al.: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med*, 254; 184-192, 2003

34) Tsuang, M.T., Lyon, M.J., Eisen, S.A., et al.: Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet*, 67; 473-477, 1996

35) Vaccari, A., Saba, P.L., Ruiu, S., et al.: Disulfiram and diethyldithiocarbamate intoxication affects the storage and release of strial dopamine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 139; 102-108, 1996

36) Vasudev, K., Macritchie, K., Geddes, J., et al.: Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD003384, 2006

37) White, W.L.: *Slaying the Dragon: The History of Addiction Treatment and Recovery in America*. Chestnut Health Systems, Bloomington, 1998

38) Williams, S.H.: Medications for treating alcohol dependence. *Am Fam Physician*, 72; 1775-1780, 2005

Compulsion and Impulsion of Substance Dependence : Frontline of Pharmacotherapy for Craving

Toshihiko MATSUMOTO

*Department of Drug Dependence Research/Center for Suicide Prevention,
National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry*

Substance-seeking behavior appears to be compulsive because of unclear motivation, and also appears to be impulsive because of difficulty to be predicted. Compulsivity and impulsivity of substance-dependent individuals are common in unaccountability. This unaccountability is the result form craving for psychoactive substance. If a therapist does not understand it, a treatment session is likely to be punished, not psychotherapeutic.

This paper reviews the pharmacotherapies conducted in foreign countries, and suggests the pharmacotherapies which are expected to be introduced into Japan. One of the reasons why psychiatrists tend to be reluctant to treat substance-dependent patients is that there have been no available pharmacotherapies in Japan. Accordingly, pharmacotherapies for substance dependence are required to be developed and established.

<Author's abstract>

<Key words : craving, compulsion, impulsivity, pharmacotherapy, substance dependence>

研究
と
報告

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

松本俊彦¹⁾ 嶋根卓也 尾崎 茂²⁾ 小林桜児³⁾
和田 清¹⁾

抄録

精神医学 54 : 201-209 2012

本研究は、乱用・依存の危険の高いベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤を同定するための参考情報を得るために、乱用者における各種BZ系薬剤の選択率と、医療機関における各種BZ系薬剤の処方率を比較し、処方率に比べて選択率が高い薬剤の同定を試みた。対象は、全国の医療機関から収集したBZ乱用患者139例であり、文献的対照群として、中島らによる1大学病院におけるBZ処方患者6,777名に関するデータを用い、8種類の短時間作用型BZについて、各種BZ系薬剤の選択率と処方率を比較した。

その結果、triazolam, zolpidem, lormetazepamについては、選択率が処方率よりも有意に高く、brotizolamとrilmazafonについては、選択率が処方率よりも有意に低かった。また、etizolamについては乱用者の選択率と医療機関における処方率との関係が、精神科と一般診療科で異なっていた。

Key words

Benzodiazepine, Drug abuse, Triazolam, Zolpidem, Flunitrazepam

はじめに

ベンゾジアゼピン(benzodiazepine ; BZ)系薬剤は、抗不安作用、催眠作用、筋弛緩作用、抗け

いれん作用を持ち、meprobamate,あるいはbarbiturate系やbromvalerylurea系睡眠薬に比べ、依存性や大量摂取時の危険性が低いという特徴がある。そのため、1960年代以降、世界各国

2011年6月9日受稿, 2011年8月24日受理

* Tentative Identification of Benzodiazepines at the Risk of Abuse or Dependence : A Preliminary Study on Associations of Drug Selection and Prescription Using a Literature Control

- 1) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部 (〒187-8553 小平市小川東町4-1-1), MATSUMOTO Toshihiko, SHIMANE Takuya, WADA Kiyoshi : Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Japan
- 2) 東京医療生活協同組合中野総合病院精神神経科, OZAKI Shigeru : Department of Neuropsychiatry, Nakano General Hospital
- 3) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院精神科, KOBAYASHI Ohji : Department of Psychiatry, Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

0488-1281/12/¥500/論文/JCOPY

の精神科診療において使用されてきた。しかし、早くも 1970 年代には diazepam をはじめとする BZ 系薬剤の乱用・依存が問題化し^{12,23)}、1980 年代以降になると、臨床用量内であっても、長期服用により身体依存が形成され、中止に伴って離脱症状が現れるという報告がなされるようになった^{1,3,14)}。なかでも Griffiths と Weerts¹⁾は、BZ を 8 か月以上長期投与した場合には、治療効果よりも反跳性不眠・不安や離脱症状を回避しようとする行動が上回ってしまうことを明らかにしている。こうした依存形成性の観点から、今日、欧米では、BZ の使用に否定的な意見が多い^{18,20)}。

一方、わが国では、BZ 系薬剤はすべての診療科で広く処方されており、その BZ 処方量は世界的に見ても突出している。たとえば、1998～1999 年におけるわが国の BZ 系抗不安薬の処方件数は、欧米の 6～20 倍にもものぼり⁷⁾、欧米各国では、1990 年代以降、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) の導入に伴って BZ 系抗不安薬の処方が激減したにもかかわらず、わが国では SSRI 導入後も処方件数は減少していない、という指摘がある¹⁶⁾。

とはいえ、わが国の診療報酬制度や社会資源の現状を考慮すれば、いかなる場合でも BZ を処方しない診療というのは、現実離れした理想論といわざるを得ない面もある。実際、たとえ長期服用となっていたとしても、狭義の乱用・依存を呈さずに、少量の BZ によって生活上の恩恵を享受している患者は存在する。したがって、現状では、BZ 系薬剤を処方する場合には、投与期間をできるだけ短期とすることはもとより、乱用・依存の危険性が高い薬剤を避ける努力が必要である。

そのような努力・工夫に際して欠かせないのが、乱用・依存の危険性が高い薬剤に関する情報である。一般に、BZ は高力価かつ短時間作用型のものほど依存性があるとされているが¹²⁾、我々は、そのような薬理学的プロフィール以外の要因も無視できないと考えている。というのも、薬物依存臨床の現場では、同程度の力価と作用時間を

持つ BZ 系薬剤が複数存在するにもかかわらず、乱用者が選択しているのは、triazolam, flunitrazepam, etizolam といった特定の数種に偏っている印象がある¹¹⁾。こうした現象には、BZ 乱用・依存者間で特定の薬剤の知名度や「ブランド性」が影響を与えている可能性があるかもしれない。しかし他方で、そうした薬剤選択率の高さは単に医療機関における処方件数の多さを反映したにすぎない可能性もあろう。その意味では、乱用・依存の危険性が高い薬剤の同定には、医療機関における処方率と乱用薬物としての選択率の双方を視野に入れた検討が必要であるが、単一の大学病院におけるデータ⁹⁾を除けば、医療機関における BZ 系各種薬剤の処方率に関するデータとして利用できるものはなかなか見当たらない。

そこで、今回我々は、方法論的な限界を承知したうえで予備的研究として、「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に関する調査(以下、病院調査)」における BZ 乱用者の薬剤選択の状況を、単一施設での調査結果に基づく文献的対照群⁹⁾と比較し、処方頻度に比べて乱用頻度が高い短時間作用型 BZ 系薬剤の同定を試みた。なお、本研究では、一般に非 BZ 系薬剤とされる thienodiazepine 系や cyclopyrrolone 系薬剤についても、BZ 受容体複合体に作用することから、BZ 系薬剤として一括して扱った。

方法

1. 病院調査について

1) 病院調査の概要

最初に、本研究の母体となる調査について説明しておきたい。この調査は、日本における薬物乱用・依存者の実態を把握するために、わが国唯一の有床精神科病院における薬物関連障害患者に対する悉皆調査として、1987 年以来ほぼ同じ方法論を用いて隔年で実施されてきた。その調査項目は、例年ほぼ共通した内容であり、人口動態的変数、詳細な薬物使用歴、薬物関連障害に関する ICD-10 診断分類²⁴⁾、併存精神障害に関する ICD-10 診断など、多岐にわたっている。

2010 年の調査では、全国の精神科病床を有する医療施設 1,612 施設(国立病院機構 44 施設, 自治体立病院 139 施設, 大学医学部附属病院 83 施設, 民間精神病院 1,346 施設)を調査対象施設として実施された。

2) 2010 年病院調査の対象

この調査では、2010 年 9~10 月の 2 か月間内に、全国 1,612 の調査対象施設に外来受診もしくは入院した、ICD-10 の「F1: 精神作用物質使用による精神および行動の障害」の診断に該当する全患者のうち、問題となっている精神作用物質(主たる薬物)がアルコール以外の者を対象候補者とした。その結果、1,021 施設(回答率 63.3%)から回答が得られ、そのうち 135 施設(8.4%)から、合計 953 例の薬物関連障害症例が報告された。ここから、同意が得られなかった症例(230 例)、および、性別、年齢、主たる乱用薬物に関する情報が欠損している症例(52 例)を除外した結果、671 症例(調査期間に調査協力施設に受診もしくは入院した全症例の 70.4%: 男性 475 例, 女性 196 例)が残った。

3) 病院調査の情報収集方法

病院調査における情報収集方法は以下の通りである。まず調査に先立ち、各対象医療施設に調査に関する案内文書を送付して協力を求めた。協力に応じてくれた施設では、院内の適切な場所に掲示して患者に周知したうえで、原則として担当医による面接を通じて情報を収集した。面接に際しては口頭で同意を取得したが、面接可能な状態でありながらも調査への協力を拒否する症例の場合には、「調査への協力拒否」として、情報収集はせずに該当例数のみの報告を求めた。また、該当症例が未成年者である場合、あるいは、すでに退院してしまったり、病状が不安定であったり、といった理由により面接困難な場合は、担当医が診療録から調査項目に該当する情報を転記することとし、この場合、同意取得は不要とした。

以上の手続きにより記入された調査票は、郵送もしくはファックスによって筆頭著者のもとに集められ、分析された。なお、本調査は、独立行政

法人国立精神・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。

2. 本研究の対象

2010 年病院調査の調査票に、「抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬、睡眠導入薬、抗パーキンソン薬などの精神科治療薬の乱用歴がある場合のみ回答」と指示をしたうえで、各症例の担当医に対して、「その乱用薬剤の商品名をすべて列挙してください」という質問を設定した。なお、ここでいう「乱用」とは、必ずしも DSM-IV-TR における「乱用」と同義ではなく、不適切な使用、もしくは医師の指示から逸脱した使用といった水準から明らかな依存的使用までを含む、幅広い概念である。

この質問に対する回答に基づいて、病院調査で収集した薬物関連障害患者 671 例のなかで、担当医によって精神科治療薬の乱用歴があるとみなされ、何らかの乱用薬物名が記入されていた症例を抽出したところ、条件を満たす症例は 154 例存在した。さらに、この 154 例のうち、記入された乱用薬剤に少なくとも 1 つの BZ 系薬剤が含まれていた者を抽出し、最終的な対象とした。

その結果、139 例の BZ 乱用症例(男性 77 例, 女性 62 例: 病院調査における全薬物関連障害症例の 20.7%)が本研究の対象として選択された。この対象 139 例の平均年齢[標準偏差]は 35.8 [12.6] 歳であり、65 歳以上の高齢者は 4 例(2.9%)であった。また、139 例の主たる乱用薬物(当該医療機関において治療の対象となっている精神症状に最も影響を与えている薬物)の内訳は、睡眠薬・抗不安薬 115 例, 覚せい剤 11 例, リタリン 9 例, 有機溶剤 2 例, 大麻 2 例であった。

3. 分析に用いた変数

本研究では、病院調査によって収集されたさまざまな情報のうち、以下の情報を抽出して分析に用いた。

1) 各種 BZ 系薬剤別の症例数

対象が乱用していた BZ 系薬剤の商品名を、すべて一般名に置き換え、各種薬剤別の該当症例数を明らかにした。

表 1 乱用されていた BZ 系薬剤の種類 (N=139, 複数回答あり)

| 薬剤の一般名 | 認められた症例数 | 百分率 |
|-------------------|----------|-------|
| flunitrazepam | 69 | 49.6% |
| triazolam | 45 | 32.4% |
| etizolam | 44 | 31.7% |
| zolpidem | 37 | 26.6% |
| brotizolam | 21 | 15.1% |
| bromazepam | 20 | 14.4% |
| nimetazepam | 15 | 10.8% |
| alprazolam | 14 | 10.1% |
| nitrazepam | 13 | 9.4% |
| diazepam | 12 | 8.6% |
| quazepam | 8 | 5.6% |
| estazolam | 7 | 5.0% |
| cloxazolam | 6 | 4.3% |
| lorazepam | 6 | 4.3% |
| zopiclone | 6 | 4.3% |
| clotiazepam | 3 | 2.2% |
| lormetazepam | 3 | 2.2% |
| clonazepam | 2 | 1.4% |
| ethyl loflazepate | 2 | 1.4% |

BZ ; benzodiazepine, 網掛けは短時間作用型の benzodiazepine 系薬剤

2) 入手経路カテゴリー別の症例数

病院調査では各担当医に、対象が乱用した精神科治療薬の主たる入手経路を、「友人」、「知人」、「恋人・愛人」、「家族」、「密売人」、「精神科医師」、「身体科医師」、「精神科・身体科両方の医師」、「薬局」、「インターネット」、「その他」、「不明」というカテゴリーのなかから 1 つだけ選択させている。本研究では、このデータを用いて、入手経路カテゴリー別に該当症例数を明らかにした。

4. 分析方法

1) 文献的対照群

我々は、文献的対照群として、筑波大学附属病院における BZ 処方患者に関するデータ⁹⁾を採用した。中島ら⁹⁾は、2008 年 4~12 月に筑波大学附属病院で BZ の処方を受けた患者 6,777 名 (一般診療科患者 5,211 名, 精神科 1,566 名) を対象として BZ 系薬剤の処方実態を調査し、8 種類の短時間作用型 BZ (triazolam, zolpidem, zopiclone, brotizolam, rilmazafon, lormetazepam, etizolam,

表 2 乱用されていた BZ 系薬剤の入手経路

| | 精神科治療薬乱用症例 N=139 | |
|--------------|---------------------|-------|
| | 人数 | 百分率 |
| 友人 | 7 | 5.0% |
| 知人 | 4 | 2.9% |
| 恋人・愛人 | 0 | 0.0% |
| 家族 | 2 | 1.4% |
| 密売人 | 1 | 0.7% |
| 精神科医師 | 73 | 52.5% |
| 身体科医師 | 14 | 10.1% |
| 精神科・身体科両方の医師 | 22 | 15.8% |
| 薬局 | 1 | 0.7% |
| インターネット | 2 | 1.4% |
| その他 | 3 | 2.2% |
| 不明 | 10 | 7.2% |

BZ ; benzodiazepine

clotiazepam) の処方患者数を報告している。本研究では、対象における上記 8 種類の各 BZ 系薬剤の乱用経験者の割合を、文献的対照群の全 BZ 処方患者における各 BZ 系薬剤処方患者の割合と比較した。

なお、文献的対照群全体の平均年齢と性別の比率は明らかにされていないが、年齢についていえば、65 歳以上の高齢者の割合は、一般診療科で 2,171 名 (41.7%), 精神科で 382 名 (24.4%), 病院全体で 2,553 名 (37.7%) であった。

2) 統計学的解析

統計学的解析としては、8 種類の短時間作用型 BZ 薬剤の選択 (乱用あるいは処方) が独立であるという前提のもとで、各薬剤について、BZ 乱用症例群と文献的対照群 (3 パターン) との比率 (選択率) の差を Fisher の直接確率法にて検定し、両側検定で 5% 未満の水準を有意とした。なお、以上の統計解析には統計パッケージ R (version 2.13.0)¹⁵⁾ を用いた。

結果

表 1 は、対象 139 症例において乱用が認められたすべての BZ 系薬剤について、乱用症例の多い順に並べたものである。乱用症例が最も多い薬剤は、BZ 系薬剤である flunitrazepam であり、

表 3 8 種類の短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤に関する文献的対照群との比較 (文献 9) の表を一部改変して引用)

| | 対象群 | | | 文献的対照群 | | | | | | | |
|--------------|------------------------------------|-------|--------------------------------------|--------|---------|--|-------|------------------------------------|-------|-------|---------|
| | 全国精神科医療施設調査における BZ 系薬剤乱用症例 (n=139) | | 筑波大学精神科において BZ 系薬剤が処方された患者 (n=1,566) | | | 筑波大学一般診療科において BZ 系薬剤が処方された患者 (n=5,211) | | 筑波大学病院全体で BZ 系薬剤が処方された患者 (n=6,777) | | | |
| | n | (%) | n | (%) | p-value | n | (%) | p-value | n | (%) | p-value |
| triazolam | 45 | 32.4% | 136 | 8.7% | <0.001 | 243 | 4.7% | <0.001 | 379 | 5.6% | <0.001 |
| zolpidem | 37 | 26.6% | 160 | 10.2% | <0.001 | 1,729 | 33.2% | 0.120 | 1,889 | 27.9% | 0.856 |
| zopiclone | 6 | 4.3% | 81 | 5.2% | 0.843 | 127 | 2.4% | 0.160 | 208 | 3.1% | 0.329 |
| brotizolam | 21 | 15.1% | 297 | 19.0% | 0.307 | 1,674 | 32.1% | <0.001 | 1,971 | 29.1% | <0.001 |
| rilmazafon | 0 | 0.0% | 65 | 4.2% | 0.009 | 702 | 13.5% | <0.001 | 767 | 11.3% | <0.001 |
| lormetazepam | 3 | 2.2% | 86 | 5.5% | 0.110 | 26 | 0.5% | 0.038 | 112 | 1.7% | 0.505 |
| etizolam | 44 | 31.7% | 633 | 40.4% | 0.047 | 1,064 | 20.4% | 0.002 | 1,697 | 25.0% | 0.094 |
| clotiazepam | 3 | 2.2% | 80 | 5.1% | 0.150 | 221 | 4.2% | 0.286 | 301 | 4.4% | 0.295 |

p-value for fisher's exact test :

症例の多さは 69 例と突出していた。次いで, triazolam, etizolam, zolpidem, brotizolam といった短時間作用型 BZ 系薬剤が多く, さらに, bromazepam, nimetazepam, alprazolam, nitrazepam, diazepam などが続いた。

表 2 は, 対象 139 例が乱用していた精神科治療薬の主要な入手経路を示したものである。入手経路として最も多かったのは, 「精神科医師」であり, 対象全体の 52.5% がこのカテゴリーに該当した。次いで, 「精神科・身体科両方の医師」(15.8%), 「身体科医師」(10.1%) と続いた。一方, 規制薬物の入手経路として問題となることの多い, 「密売人」(0.7%) や 「インターネット」(1.4%) の該当者はきわめて少なかった。

表 3 は, BZ 乱用者における 8 種の短時間作用型 BZ 系薬剤の各選択率を, 筑波大学病院全 BZ 処方患者における同じ 8 種の薬剤の処方率と比較したものである。この表からも明らかなように, BZ 乱用者の選択率が大学病院精神科, 大学病院一般診療科, 大学病院全体のいずれにおける処方率と比べても有意に高い薬剤としては, triazolam が突出した結果を示していた ($p < 0.001$)。

比較する施設によって選択率が処方率よりも高かった薬剤としては, zolpidem と lormetazepam が該当した。Zolpidem については, BZ 乱

用者の選択率は, 大学病院精神科症例における処方率に比べた場合には有意に高かったものの, 大学病院一般診療科症例や大学病院全症例における処方率との比較では差が認められなかった。また lormetazepam は, 大学病院一般診療科における処方率に比べて乱用者における選択率が高かったが ($p = 0.038$), 大学病院精神科および大学病院全体における処方率との比較では差が認められなかった。

一方, 処方率に比べて BZ 乱用者における選択率が低かった薬物をみると, brotizolam と rilmazafon では, 乱用者の選択率は, 大学病院一般診療科 (ともに $p < 0.001$), 大学病院全体 (ともに $p < 0.001$) のいずれにおける処方率と比べても有意に低かった。Rilmazafon については, 大学病院精神科における処方率と比べても有意に低かった ($p = 0.009$)。

なお, etizolam は, BZ 乱用者の選択率は, 大学病院全体における処方率とのあいだでは有意差が認められなかったが, 大学病院精神科における処方率よりは有意に低く ($p = 0.047$), 他方で, 大学病院一般診療科における処方率よりは有意に高い ($p = 0.002$) という結果であった。