考察

本研究は，わが国のBZ乱用者の各BZ系薬剤の選択率と，1大学病院における処方率に関する文献的対照群との比較を通じて，短時間作用型BZのなかで特に乱用・依存の危険性が高い薬剤の同定を試みたものである。これまでの病院調査の結果[11]から，BZ乱用者が選択することの多い薬剤に関する情報は報告されていたが，それがそうした薬剤の乱用・依存の危険性を示しているのか，あるいは，医療機関における処方頻度の高さを反映したものであるかは，不明であった。その意味で，本研究は先行研究の課題を部分的に克服した，独自の意義を持つものといえる。

本研究では，医療機関における処方率に比べてBZ乱用者による選択率の高い薬剤として，4種類のBZ系薬剤が明らかになった。なかでも重要なのはtriazolamであり，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との比較においても，BZ乱用者による選択率のほうが有意に高率であった。高力価・短時間作用型BZであるtriazolamは，かねてより中途覚醒時の健忘や反跳性不眠・不安といった問題とともに依存性が指摘されており[12]，病院調査における乱用BZとしてつねに上位に名を連ねていた薬剤である。我々の臨床経験においても，triazolamは乱用者仲間内でのみ通じる俗称を持っており，一種の「ブランド」化されている薬剤という印象を抱いている。本研究の結果を見ると，triazolamのさまざまな問題点についてはすでに処方する医師の側も認識しているのか，精神科と一般診療科のいずれにおいても処方頻度は比較的低い。しかし，それにもかかわらず，乱用者による選択率が高いということは，乱用者側の嗜好性，ないしは，乱用者側がその薬剤を入手するために何らかの積極的な努力や探索行動をとっている可能性を推測せざるを得ない。

また，zolpidemとlormetazepamは，大学病院精神科もしくは一般診療科における処方率よりも乱用者における選択率の高い薬剤であることが明らかにされた。Zolpidemについては，乱用者における選択率は，大学病院一般診療科と大学病院全体の処方頻度とのあいだでは差が認められなかったものの，大学病院精神科との比較では有意に高かった。表2からも明らかにように，対象者の約7割が精神科医を介して乱用薬物を入手していることを考えれば，乱用者における選択率が大学病院精神科における処方率に比べて有意に高かったという結果は無視できない。Zolpidemは，cyclopyrrolone系に分類される薬剤であり，$GABA_A$ (γ-aminobutanoic acid) 受容体複合体の$\omega1$受容体に対する高い選択性により催眠鎮静作用を発揮しながら，$\omega2$受容体と関連する作用（抗痙攣作用，抗不安作用，筋弛緩作用）は弱く，依存形成性も低いとされてきた[19]。しかし，最近のレビューでも，zolpidem乱用・依存・離脱を呈した症例の報告は多数あることが確認されており[21]，すでに米国ではSchedule Ⅳの薬剤として指定されている[12]。こうした先行知見を踏まえれば，本研究の乱用者におけるzolpidem選択率の高さは妥当な結果といえるであろう。

一方，lormetazepamは，zolpidemとは反対に，大学病院一般診療科における処方率とのあいだでのみ選択率が高かった。この結果の解釈には難しいところがあるが，乱用者における選択件数と大学病院一般診療科における処方件数はいずれも少ないことから，現時点ではあくまでも参考情報として受け止めておくべきかもしれない。

本研究では，医療機関における処方率に比べてBZ乱用者における選択率の低い薬剤も同定された。BrotizolamとrilmazafonであるこれらのBZ系薬剤の選択率が低い理由としては，比較的低力価だからなのか，あるいは，乱用者間における知名度や「ブランド性」などの乏しさによるものなのか，といった点は，本研究の結果からは論じることができない。ただし，rilmazafonについては，一般に高齢者に処方されることが多い薬剤であり，対象は，文献的対照群に比べて65歳以上の高齢者の割合が著しく少なかったことから，単に両群間の年齢差を反映したにすぎない可

能性もある。

本研究から得られた結果のなかで最も解釈に苦慮するのは，etizolamである。乱用者における本薬剤の選択率は，大学病院精神科における処方率よりは低く，一般診療科よりは高い。すでに述べたように，BZ乱用者の大半が，乱用薬剤の入手先として精神科を挙げているという意味では，乱用者の選択率が一般診療科での処方率より高いというetizolamは，さほど問題ではないという解釈もあり得る。しかし，処方件数が非常に多く，本研究，ならびに過去の研究[11]でも，BZ乱用者における乱用薬剤としてつねに上位にランキングされていることを考慮すれば，今後も慎重に乱用実態の推移を注視していく必要があるように思われる。

ところで，本研究の目的には直接関係しないが，対象に関する補足的情報から得られた2つの知見についても言及しておきたい。1つは，flunitrazepamの危険性についてである。今回，文献的対照群にはflunitrazepamに関する情報がなかったので，比較検討の対象からは除外したが，表1にみられるように，この薬剤はBZ乱用者のなかで最も多く使用されている薬剤であり，その件数はtriazolamを大きく上回っていた。従来，乱用・依存の危険性があるBZの特徴として，高力価・短時間作用型という薬理学的プロフィールが指摘されてきたが，flunitrazepamは高力価という点こそ一致するものの，効果持続時間は中時間作用型に分類される薬剤である。しかし海外では，その健忘惹起作用がレイプなどの犯罪に悪用される事件が多発した結果，現在，米国ではSchedule Ⅳの麻薬指定を受けており(州によってはさらに厳しいSchedule Ⅰの指定としているところもある)，医師による英文の証明書がなければ，旅行者が米国内に持ち込むことも禁じられている[12]。以上のことを踏まえれば，たとえ処方率との比較検討を経なくとも，flunitrazepamの処方には十分な慎重さが求められよう。

もう1つは，BZ乱用者の約7割で，乱用薬剤の入手先として「密売人」や「インターネット」，あるいは「身体科医師」ではなく「精神科医師」が挙げられていたことである。近年の一般住民における精神科受診に対する心理的抵抗感の減弱，ならびに通院患者の増加が[22]，BZ乱用者にとっても，精神科を乱用薬物の入手先として身近にした可能性は否定できないであろう。しかし，別の可能性も考えられる。我々の別の研究[6]では，依存症専門医療機関に通院するBZ乱用・依存患者の8割以上が，専門病院受診以前に別の精神障害の治療のために一般精神科で治療を受けていたことが明らかにされている。この知見を踏まえれば，本研究においても，別の精神障害に対する薬物療法の過程でBZ乱用・依存を呈するに至った症例が多く含まれており，結果的に不本意にもその主治医が薬物入手先として集計された可能性もある。

いずれにしても，この事態は深刻に受け止めるべきであろう。たとえ薬物依存を専門としていなくとも精神科医であれば，本来，身体科医よりは薬物依存に関する知識を持っていなければならない。近年わが国では，多剤大量療法や薬物療法偏重といった精神科医療批判の文脈で，精神科医による安易なBZの処方が取り上げられることが少なくないが[4,5]，こうした報道もあながち見当違いの批判とはいえないかもしれない。今後，早急に精神科医に対するBZ乱用・依存予防に関する啓発を図るとともに，BZ乱用・依存が生じる精神科治療のあり方に関する検討が必要である。

最後に本研究の限界について述べておきたい。本研究の限界はいくつかあるが，主なものは以下の4点である。第1に，対象の代表性に関する問題である。本研究の対象は，あくまでも有床の精神科医療施設を受診あるいは入院治療を受けたBZ乱用患者だけを対象としており，入院病床を持たない精神科医療施設や精神科診療所に通院するBZ乱用者は含まれていない。したがって，本研究から得られた知見をBZ乱用・依存者全体に適用することには一定の限界がある。第2に，情報収集方法によるバイアスの問題である。本研究の情報源が調査協力施設の担当医であることか

ら，ある程度構造化された情報収集とはいえ，評価・判定基準の個人差による情報の不均一が混入した可能性を完全には排除できない。第3に，薬剤「選択」が意味する問題である。すなわち，精神障害に対する治療薬として服用するなかで乱用傾向を呈した患者の場合，その薬剤選択は必ずしも真に主体的な選択といえず，選択率の高さがただちに当該薬剤の依存形成性の強さを意味しない点に注意する必要がある。

そして最後に最も重要な限界は，対照群の妥当性に関する問題である。本研究における文献的対照群は，対象と調査時期，地域，年齢，性別が一致しておらず，しかも大学病院という比較的特殊かつ単一の医療機関に限定されたデータである。したがって，両群間の比較から得られた結果は，あくまでも参考情報にとどまる。今後，レセプトデータを活用した偏りの少ない対照群による精緻な検討が求められるであろう。

おわりに

今日，BZは精神科臨床の現場に2つの問題を引き起こしている。1つは，薬物乱用・依存の対象としての問題である。薬物依存患者に占めるBZ系薬剤の依存患者の割合はこの10数年のうちに約2倍に増加しており[11]，いまやBZ系薬剤は，有機溶剤や大麻をしのぎ，覚せい剤に次ぐ国内第2位の乱用薬物となっている[6]。

もう1つは，自殺企図の手段・方法としての問題である。わが国では，1990年代後半より，向精神薬の過量摂取により救急搬送される患者数が著しく増加しているが[8,17]，こうした過量服薬に用いられる薬剤のなかで最も多いのはBZ系薬剤であることが明らかにされている[10]。こうしたBZの過量摂取は比較的致死性の低い方法であるものの，英国王立精神医学会のガイドライン[20]では，BZによる脱抑制作用が衝動性や攻撃性を高め，より致死性の高い自己破壊的行動に惹起する危険があり，処方には十分に慎重になる必要があることが明記されている。事実，廣川ら[2]は，精神科治療下にありながら自殺既遂に至った者の多くが，致死的な自殺行動に及ぶ直前に，BZを含むさまざまな向精神薬を過量摂取していたことを報告し，過量服薬によって惹起された脱抑制が自殺行動を促進した可能性を指摘している。

以上のような状況を考えれば，すべての医師はBZを処方する際にはその適応と危険性に関して慎重に検討し，やむを得ずBZを処方する際には，できるかぎり乱用・依存の危険性の少ない薬剤を選択すべきであろう。今後，本研究で試みた方法論がより適切な対照群を用い，今回取り上げなかったBZ系薬剤についても実施され，そこから精神科診療の一助となるような知見が得られることを期待してやまない。

本研究は，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「薬物乱用・依存等の実態把握と再乱用防止のための社会資源等の現状と課題に関する研究（研究代表者 和田　清）」による研究成果である。

ご多忙の中，本実態調査にご協力いただきました全国の精神科医療施設の医師の皆様ならびに関係者の方々，患者の皆様に心より厚く御礼申し上げます。

文献

1) Griffiths RR, Weerts EM：Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals-implications for long-term use and abuse. Psychopharmacology 134：11-37, 1997
2) 廣川聖子，松本俊彦，勝又陽太郎，他：死亡前に精神科治療を受けていた自殺既遂者の心理社会的特徴：心理学的剖検による調査．日本社会精神医学会雑誌 18：341-351, 2010
3) Lader M, Petursson H：Benzodiazepine derivatives, side effect and dangers. Biol Psychiatry 16：1195-1201, 1981
4) 毎日新聞：こころを救う：さまよい12年．毎日新聞2010年6月24日東京朝刊
5) 毎日新聞：こころを救う：横浜市大医療センター自殺予防「クスリの処方注意して」．毎日新聞2010年6月27日東京朝刊
6) 松本俊彦，松下幸生，奥平謙一，他：物質使用障害患者における乱用物質による自殺リスクの比較―アルコール，アンフェタミン類，鎮静剤・催眠剤・抗不安薬使用障害患者の検討から―．日本アルコール・薬物医学会誌 45：530-542, 2010
7) 村崎光邦：わが国における向精神薬の現状と

展望—21世紀をめざして—．臨床精神薬理 4：3-27, 2001
8) 内閣府：第1章 自殺の現状．平成22年版自殺対策白書，pp 2-24，内閣府，2010
9) 中島正人，本間真人，五十嵐徹也，他：ベンゾジアゼピン系薬剤の処方実態調査．医療薬学 36：863-867, 2010
10) 大倉隆介，見野耕一，小縣正明：精神科病床を持たない二次救急医療施設の救急外来における向精神薬加療服用患者の臨床的検討．日本救急医学会誌 19：901-913, 2008
11) 尾崎茂，和田清，大槻直美：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20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)「薬物乱用・依存等の実態把握と「回復」に向けての対応策に関する研究(研究代表者 和田清)」研究報告書，pp 87-134, 2009
12) Paris J：Chapter 6 Antidepressants. In Paris J, The use and misuse of psychiatric drugs. An evidence-based critique. pp 85-108, Chichester, 2010
13) Pevnick JS, Jasinski DR, Haertzen CA：Abrupt withdrawal from therapeutically administered diazepam. Report of a case. Arch Gen Psychiatry 35：995-998, 1978
14) Rickels K, Case WG, Downing RW, et al：Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA 250：767-771, 1983
15) R Development Core Team：A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2011, ISBN 3-900051-07-0, URL http://www.R-project.org/
16) 田島治：ベンゾジアゼピン系薬物の処方を再考する．臨精医 30：1065-1069, 2001
17) 武井明，目良和彦，宮崎健祐，他：総合病院救急外来を受診した過量服薬患者の臨床的検討．総合病院精神医学 19：211-219, 2007
18) Tennant FS Jr, Pumphrey EA：Benzodiazepine dependence of several years duration：clinical profile and therapeutic benefits. NIDA Res Monogr 55：211-216, 1984
19) Terzano MG, Rossi M, Palomba V, et al：New drugs for insomnia：comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. Drug Saf 26：261-282, 2003
20) The Royal College of Psychiatrists：CR59. Benzodiazepines：risks, benefits and dependence. A re-evaluation. Council Report CR59 January 1997. Royal College of Psychiatrists, London, 1997
21) Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, et al：Evidence of zolpidem abuse and dependence：results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. Br J Clin Pharmacol 64：198-209, 2007
22) 我が国の精神保健福祉(精神保健ハンドブック)：第3章 精神障害支援施策，我が国の精神保健福祉(精神保健ハンドブック)平成22年度版，太陽美術，pp 69-111，2010
23) Woody GE, O'Brien CP, Greenstein R：Misuse and abuse of diazepam：an increasingly common medical problem. Int J Addict 10：843-848, 1975
24) World Health Organization：The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders：Clinical descriptions and diagnostic guideline. World Health Organization, 1992

学会告知板

千里ライフサイエンスセミナーD1

テーマ　スーパーコンピューター「京」の医療・創薬分野への応用
日時　2012年4月20日(金)10：00～16：50
場所　千里ライフサイエンスセンタービル5階ライフホール
コーディネーター　中村春木(大阪大学蛋白質研究所教授)
江口至洋(理化学研究所副プログラムディレクター)
申込要領　氏名，勤務先，所属，〒所在地，電話番号，e-mailアドレスを明記の上，e-mailで下記宛お申し込み下さい。件名は「千里ライフサイエンスセミナーD1」として下さい(参加費：無料)。
申込先　千里ライフサイエンスセミナーD1係
e-mail：sng@senri-life.or.jp　URL：http://www.senri-life.or.jp