



図6 「脱法ハーブ」より検出された合成カンナビノイドとそれらへの法的対応

は、図5に示すように「トリプタミン系」のもの、「MDMA類縁誘導体」のもの、「2Cシリーズと呼ばれるフェネチルアミン系」のものがほとんどであった。

どうして脱法かといえ、日本の法体系では、個々の薬物をその化学構造式に基づいて、1つひとつ、法で指定する仕組みになっているため、2Cシリーズで顕著なように、2C-T-7がすでに麻薬指定されていても、その側鎖を変えた2C-T-4、2C-T-2、2C-Iなどに対しては、それを規制する法律がないということになり、製造、販売、使用などを取り締まることができないためである。

それでは、どうして麻薬や覚せい剤に指定しないのかといえ、これらの薬物は医薬品として登場するわけではないので、その薬理作用についての信頼すべきデータがほとんどないため

に、審議するにも審議のしようがないわけである。

最終的に国は薬事法を改正し(2006年6月)、麻薬指定する際に必要となる各種データ、要件ほどには厳密でなくとも、ある一定の要件を満たせば「指定薬物」²⁾に指定することができる「指定薬物」という新しい規制薬物概念を薬事法に導入し、2007年4月より改正薬事法を施行することによって、この「脱法ドラッグ」問題は解決したかに思えた。

この時期に人気を博した代表的「脱法ドラッグ」が、5-MeO-DIPTである。

ところが、2011年下半年頃頃から、「脱法ハーブ」と称する「脱法ドラッグ」の乱用とその結果としての各種事故、救急搬送、精神科受診例が報告され始め、2012年5～6月には一大社会問題と

²⁾「指定薬物」とは、中枢神経系の興奮若しくは抑制又は幻覚的作用（当該作用の維持又は強化の作用を含む。）を有する蓋然性が高く、かつ、人の体に使用された場合に保健衛生上の危害が発生するおそれがある物（大麻取締法（昭和23年法律第124号）に規定する大麻、覚せい剤取締法（昭和26年法律第252号）に規定する覚せい剤、麻薬及び向精神薬取締法（昭和28年法律第14号）に規定する麻薬及び向精神薬並びにあへん法（昭和29年法律第71号）に規定するあへん及びけしからを除く。）として、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定する物をいう（薬事法第二条第十四項）。



図7 「脱法ドラッグ」であった代表的カチノン誘導体

して浮上した⁵⁾。その激増ぶりは、東京都における「脱法ドラッグ」販売店数の激増に見ることができる。東京都によれば、そのような店舗は2009年度には2店舗であったものが、2010年度には17店舗に増加し、2011年度には一気に74店舗にまで増加し、2012年2月初旬時点では93店舗を数えたという^{*1)}。同時に、2011年1年間の救急搬送は11人前後であったものが、2012年1～5月には99人の救急搬送要請があったという^{*2)}。驚くべきことに、神奈川県、愛知県、宮城県、岐阜県では、「脱法ドラッグ」用の自動販売機までもが確認されている。

今日、出回っている「脱法ドラッグ」は、その形態上の違いから、ハーブ系、リキッド系、パウダー系が存在する。ハーブ系とはいわゆる「脱法ハーブ」であり、乾燥植物片に「脱法ドラッグ」を混ぜ込んだもので、その「脱法ドラッグ」はもともと中枢神経抑制系である合成カンナビノイドが主であった。それに対して、リキッド系、パウダー系では、作用的には覚せい剤に類似した中枢神経興奮系が主である。

合成カンナビノイドとは、大麻成分の Δ^9 -THC (tetrahydrocannabinol) (図6)が作用するカンナビノイド受容体(CB受容体)に作用する薬物の総称である³⁾。一方、合成カンナビノイドの代表格であるJWH-018 (2012年8月3日に麻薬指定された)の化学構造式は Δ^9 -THCのそれとは全く異なっており、同時に、その化学構造式の一部を変えた数多くの薬物が存在する(図6)。しかも、 Δ^9 -THCがCB1受容体の部分作用薬であるのに対して、JWH-018はCB1

受容体の完全作用薬であり、CB1受容体への親和性も Δ^9 -THCの4～5倍も高い²⁾。乱用者は、化学構造式が異なるために既存の大麻(Δ^9 -THC)の検出検査では検出されないことを利点に、大麻に類似した薬理作用を期待して合成カンナビノイドを使用するのであろうが、CB1受容体に対する両薬物の作用の違いからも、予想した作用とは別の臨床症状を呈する可能性が推定できる。大麻と合成カンナビノイドとでは「似て非なる物」と考えるべきである。

また、依存性薬物というからには、その依存性が重要であるが、薬物にはそれ以外に脳神経細胞への毒性の問題がある。「脱法」(販売側では「合法」といわれると、その細胞毒性は既存の規制薬物である麻薬や覚せい剤よりは「軽い」と考えがちであろう。しかし、現実には反対のことが多く、5-MeO-DIPTのドパミン神経細胞死惹起濃度はメタンフェタミンの約1/10と強力であった¹⁾。この視点から、筆者らは「脱法ドラッグ」の多くは「薬物」というよりは「毒物」と考えた方が妥当ではないかと考えている。

前述したように、もともとハーブ系とは乾燥植物片に中枢神経抑制系である合成カンナビノイドを混ぜたものであった。ところが、今日、出回っているハーブ系では、単一の合成カンナビノイドだけが混ぜ込まれていることはむしろ稀であり、2種類以上数種類の合成カンナビノイドが混ぜ込まれていることが普通である。さらに、今日の「脱法ハーブ」には、合成カンナビノイド以外に中枢神経興奮系を主とするリキッド系、パウダー系の成分までもが混ぜ込まれているものも存在する。代表的な中枢神経興奮系はカチノン誘導体である(図7)。さらに、同じ

*1) 朝日新聞 2012年2月7日夕刊

*2) 毎日新聞 2012年6月20日

銘柄でも、それぞれのパッケージ内の成分の均一性は保証されないと同時に、時期が変わると成分の同一性すら疑わしいこともある。したがって、ある銘柄の「脱法ハーブ」を使用しても、どのような臨床体験をするかは不明としかいいようがない。これが今日の「脱法ドラッグ」(特に「脱法ハーブ」)の実情である。「『脱法ドラッグ』(特に『脱法ハーブ』)を使うとどうなるのですか?」という問いに対する答えは、ますます「わかりません」、「何が起きてても不思議ではありません」と答えるしかないのである。

おわりに

わが国は現在も第3次覚せい剤乱用期にある。しかし、第3次覚せい剤乱用期が始まってからすでに18年が経過しており、この間の薬物乱用・依存状況の変化はとにかく著しい。その変化は、1)「有機溶剤優位型」から「大麻優位型」への変化(「わが国独自型」から「欧米型」への変化)であり、2)中毒性精神病惹起作用の「弱い」薬物へのシフトであり、3)結局は、「捕まる薬物」から「捕まらない薬物」へのシフトであるが、その最たる象徴が2011年下半年頃から一気に社会問題化した「脱法ドラッグ」問題である。2013年3月、政府はこの「脱法ドラッグ」問題(特に「脱法ハーブ」問題)への対応策として、代表的合成カンナビノイドであるJWH-018の化学構造式(ナフトイル-インドール骨格)を基本骨格とした誘導体を一括して規制する「包括規制」に踏み切った(詳細は本誌の船田正彦論文参照)。これは「脱法ドラッグ」全体から見れば、限られたごく一部に対する法規制にすぎないが、この手法の有効性を含めて、今後「脱法ドラッグ」問題がどのように展開していくのか、目の離せない状況にある。

本稿で紹介した各種疫学データの多くは、厚生労働科学研究費補助金(H23-医薬-一般-014)による研究成果の一部である。

文献

- 1) 浅沼幹人, 宮崎育子: MDMA および 5-MeO-DIPT の神経毒性発現に関する研究. 平成 15 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)「MDMA 及び脱法ドラッグの神経毒性ならびに精神依存発現メカニズムの解明」研究報告書. pp15-24, 2004
- 2) Aung MM, Griffin G, Huffman JW et al: Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. *Drug Alcohol Depend* 60: 133-140, 2000
- 3) 船田正彦: 合成カンナビノイド誘導体の薬理学的特性とその乱用について. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 45: 167-174, 2010
- 4) 松本俊彦, 谷淵由布子, 高野 歩ほか: 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. 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)「薬物乱用・依存等の実態把握と薬物依存症者に関する制度的社会資源の現状と課題に関する研究(H23-医薬-一般-014, 研究代表者: 和田 清) 研究報告書. pp111-144, 2013
- 5) 和田 清, 船田正彦, 富山健一ほか: 脱法ハーブを含む「脱法ドラッグ」乱用とその実態. *精神科* 22: 26-32, 2013
- 6) 和田 清, 水野奈津美, 嶋根卓也ほか: 飲酒・喫煙・薬物乱用についての全国中学生意識・実態調査(2012年). 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)「薬物乱用・依存等の実態把握と薬物依存症者に関する制度的社会資源の現状と課題に関する研究(H23-医薬-一般-014, 研究代表者: 和田 清) 研究報告書. pp17-95, 2013
- 7) 和田 清, 尾崎 茂, 近藤あゆみ: 薬物乱用・依存の今日的状況と政策的課題. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 43: 120-131, 2008
- 8) 和田 清, 嶋根卓也, 船田正彦: わが国における薬物乱用・依存の最近の特徴. *日本社会精神医学会雑誌* 20: 407-414, 2011
- 9) 和田 清, 嶋根卓也, 小堀栄子: 飲酒・喫煙・くすりの使用についてのアンケート調査(2011年). 平成 23 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薬物依存症者に関する制度的社会資源の現状と課題に関する研究(H23-医薬-一般-014, 研究代

- 表者：和田 清) 研究報告書. pp15-95, 2012
10) 和田 清：薬物乱用の現状と歴史. 神経精神薬
理 19：913-923, 1997
11) 和田 清：第Ⅱ章 薬物乱用・依存の歴史と現状.

- 依存性薬物と乱用・依存・中毒. 星和書店, 東京,
pp17-36, 2000
12) 和田 清：マジック・マッシュルームの幻覚作用.
日本医事新報 3978：110-111, 2000

* * *

Regular Article

Clinical features of patients with designer-drug-related disorder in Japan: A comparison with patients with methamphetamine- and hypnotic/anxiolytic-related disorders

Toshihiko Matsumoto, MD, PhD,^{1*} Hisateru Tachimori, PhD,² Yuko Tanibuchi, MD, PhD,⁴ Ayumi Takano, MA^{1,3} and Kiyoshi Wada, MD, PhD¹

Departments of ¹Drug Dependence Research, ²Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Psychiatric Nursing, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, and ⁴Department of Psychiatry, Chiba Hospital, Chiba, Japan

Aim: The aim of this study was to clarify the clinical features of designer-drug-abusing patients through comparisons with methamphetamine-abusing patients and hypnotics/anxiolytics-abusing patients.

Methods: Information on 126 designer-drug-abusing patients, 138 methamphetamine-abusing patients, and 87 hypnotics/anxiolytics-abusing patients was extracted from the 2012 database of 'The Nationwide Mental Hospital Survey on Drug-related Psychiatric Disorders' and the clinical variables of designer-drug-abusing patients compared with those of the other two groups.

Results: Multivariate analysis indicated the following significant differences between designer-drug-abusing patients and the other two types of patients: designer-drug-abusing patients were younger, included more men, had higher education and fewer relationships

with antisocial groups, and included more patients meeting ICD-10 F1 sub-classification categories of 'Harmful use' and 'Psychotic disorders' than methamphetamine-abusing patients. Compared with hypnotics/anxiolytics-abusing patients, designer-drug-abusing patients were younger, included more men and more patients meeting criteria for 'Psychotic disorders', and more frequently cited 'peer pressure', 'unable to refuse', and 'seeking stimulation' as reasons for using the drug.

Conclusion: The advent of designer drugs has created a new class of drug abuse, and abuse of designer drugs may carry a strong psychosis-inducing risk, exceeding that of methamphetamine.

Key words: anxiolytics, designer drugs, drug-related disorders, hypnotics, methamphetamine.

RECENTLY, NON-CONTROLLED, 'DESIGNER' drugs have become a social problem in Japan.¹ They are created by partial modifications to the chemical structure of existing illegal drugs, such as

methamphetamine or synthetic narcotics, enabling them to avoid regulation under the law. Particularly notorious among these are drugs commonly known as 'Dappou Herb' (*Dappou* means evasion in Japanese), a product in which the aforementioned designer drugs are mixed with flakes of dried plant material. In addition to these 'herbal' products there are designer drugs known as 'powder/liquid types', which take the form of a powder or liquid, and are sold in shops, such as 'adult shops'/'head shops' and via the Internet.

*Correspondence: Toshihiko Matsumoto, MD, PhD, 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. Email: tmatsu@ncnp.go.jp
Received 5 August 2013; revised 25 September 2013; accepted 3 November 2013.

Herbal or powder/liquid-type designer drugs have been a serious social problem in the USA since around 2010, where 14.3% of college students are reported to have experienced herbal drug use;² the number of reports of adverse events at Texas addiction centers has risen sharply since 2010;³ and a wide range of health damage has been identified,⁴ from paranoia and aggressive behavior⁵ to seizures and cardiac arrest. Furthermore, with respect to one of the powder-type drugs, called 'Bath salts', reports of cases presenting with schizophrenia-like symptoms have been reported,⁶ and according to one source, they are 'much more dangerous than methamphetamine and cocaine'.⁷

The escalation of designer drug abuse in Japan and the USA is occurring with very little time lag. According to a report from the Japan Poison Information Center,⁸ accounts of adverse events related to designer drugs have increased sharply since 2010. According to the review by Wada *et al.*,⁹ particularly since 2011, media attention has been attracted by car accidents and violence under the influence of designer drugs, neuropsychiatric symptoms, including impaired consciousness, and seizures, and cardiac arrest arising due to acute intoxication. This situation is also reflected in the field of psychiatric care. In the 2012 Nationwide Mental Hospital Survey on Drug-related Psychiatric Disorders (NMF Survey),¹ performed every 2 years, the new category of designer drugs overtook hypnotics/anxiolytics (which had previously been in second place in the 2010 survey) to become second only to methamphetamine.

In a broad sense, the designer-drug problem in Japan has not just emerged recently. During the late 1990s, 'magic mushrooms', containing the psychedelic compound psilocybin, became a problem, and around 2005–2007, 5-methoxy-N, N-diisopropyltryptamine (5-MeO-DIPT), a tryptamine-derivative derived from a serotonin backbone,¹⁰ and phenethylamine-based substances known as the 2C series, such as 2C-T-4 and 2C-T-7,¹¹ emerged. However, abuse of each of these drugs rapidly subsided because of laws and regulations.

However, it is difficult to apply the same measures as previously used in the recent epidemic of designer drugs. Initially, it was believed that herbal designer drugs contained a synthetic cannabinoid similar to the Δ^9 -THC (tetrahydrocannabinol) contained in cannabis and that powder or liquid types contained a cathinone derivative with a similar pharmacological action to methamphetamine (for

example methylenedioxypropylvalerone [MDPV]). However, in actual fact, the structures of these materials are being changed continuously and they contain multiple components with unknown pharmacological actions. Furthermore, it is not uncommon for the components of powder and liquid types to be incorporated into herbal products.¹² Consequently, the same product may have a different component composition depending on the time it was purchased, making it extremely difficult to identify components that should be regulated, to predict clinical symptoms due to ingestion, and to reduce the drug supply by regulation.

Currently there is insufficient information regarding details of health damage caused by designer drugs and the clinical features of abusers, which is necessary to prevent abuse and re-abuse of the designer drugs. We previously compared abusers of designer herbs with abusers of methamphetamine,¹³ historically and consistently Japan's most common drug of abuse.¹⁴ We found that the former had higher educational backgrounds, less likelihood of a criminal record, and more had a history of psychiatric treatment prior to drug use, or were suspected of using drugs with the intention of self-medication.¹⁵ However, a previous survey did not include powder/liquid-type users, and investigations were not made into whether the risk of induced psychosis was higher compared with methamphetamine.

Information regarding the differences and similarities between abusers of designer drugs and hypnotics/anxiolytics that are similarly classified as unregulated drugs is also necessary. We previously established that abusers of hypnotics/anxiolytics tend to include more women, fewer people with criminal records or relationships with antisocial groups, more among the dependence syndrome group and fewer among the psychotic disorders group compared with methamphetamine drug abuse patients. In addition, abusers of hypnotics/anxiolytics are more likely to use drugs with the intention of alleviating the unpleasant symptoms of insomnia and anxiety rather than because of a desire for stimulation or because of peer pressure, as is the case with stimulant abusers.¹³ However, it is unclear whether the same features as these are recognized in abusers of the similarly unregulated designer drugs.

This study emerged from an awareness of the above problem and was conducted with the aim of clarifying the clinical features of patients with designer-drug-related disorder (DDRD), by comparing them

with methamphetamine-related disorder (MARD), and hypnotics/anxiolytics-related disorder (HARD), using data from the 2012 NMH Survey. This is the first study to compare the clinical features of DDRD patients with MARD and HARD patients.

METHODS

NMH Survey

Before describing the subjects of this study, an explanation will be given of the details of the subjects and method of the 2012 NMH Survey, the base material for this study.

Surveyed facilities

The 2012 survey included 1609 psychiatric facilities, all of psychiatric hospitals and general hospitals with a psychiatric ward in Japan, consisting of 46 National Hospital Organization hospitals, 136 municipal hospitals, 83 university hospitals and 1344 private psychiatric hospitals.

Subject inclusion criteria

Cases subject to investigation included all drug-related-disorder patients who were admitted to hospital or received outpatient consultations in the 2-month period from September to October 2012 (patients who were diagnosed as the ICD-10 'F1: Mental and behavioral disorders due to psychoactive substance use' category by an attending psychiatrist of each survey facility, except those in which alcohol was the psychoactive substance that had the greatest impact on the clinical problem).

Method of collecting information

A guidance document was sent to all target facilities in advance of the survey. It was displayed in an appropriate location to make it known to patients, in principle, after which information was gathered through semi-structured interviews by the attending psychiatrist. Verbal consent was obtained when conducting interviews but no information was gathered on cases where patients were able to be interviewed but refused to cooperate with the survey, which were recorded as 'refusal to cooperate with the survey', and only a report on applicable numbers was requested. In cases where applicable subjects were minors

(under 20 years), or interviews were problematic because of patients having been discharged from hospital, or being in an unstable medical condition, such as a severe psychotic state, the attending psychiatrist was asked to transcribe information applicable to the survey items from medical records, and in such cases, obtaining informed consent was unnecessary. Questionnaires filled out using the procedure described above were sent by post or fax and were gathered and analyzed under the guidance of the first author. The present study was conducted with the approval of the National Center of Neurology and Psychiatry Ethics Committee.

Survey items

The items were the same as in the previous survey, including population demographics data (sex, age), educational background, employment status, current marital status, antisocial ties or criminal background, lifetime experience of usage of various drugs, status of use within the last year, the current type of 'principal drug', motivation for use, route of acquisition, ICD-10 F1 sub-classification of drug use, and ICD-10 classification of comorbid mental disorders. For each item the attending psychiatrist would make a judgment and answer the questions using information obtained through interviews and previous medical records.

The principal drug was defined as the drug of abuse that was considered to have the greatest impact on the clinical problem, such as a psychosis or dependence, by the attending psychiatrist. The following categories were established: methamphetamine; organic solvents; cannabis; cocaine; heroin; 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA); psychedelic agents other than MDMA; designer drugs; hypnotics/anxiolytics; analgesics; antitussives; Ritalin; other; and multi-agent. The multi-agent category was selected if multiple drugs were exerting comparable influences on the clinical problem being treated.

Drug-related disorder cases collected in the NMH Survey

Replies were obtained from 1136 of the 1609 target facilities (70.6%) in 2012. The number of cases of drug-related disorder consultations or hospitalizations reported during the survey implementation period was 1161, and information was collected from 877 cases from which consent to cooperate with the

interview study was obtained. However, information relating to sex, age or principal drug was missing in 29 cases, and the remaining 848 cases (602 men, 246 women: average age [SD], 38.3 [12.2] years) became the drug-related disorder cases for the NMH Survey.

Subject of the present study

For the present study, 138 cases in which a designer drug was the principal drug (DDRD), 356 cases in which methamphetamine was the principal drug (MARD), and 128 cases in which a hypnotics/anxiolytics was the principal drug (HARD) were extracted from among the drug-related disorder cases in the 2012 NMH Survey described above. Patients reporting use of the principal drug within the last year (in the case of hypnotics/anxiolytics, abuse or improper use) were selected from among these three drug-related-disorder groups. This was done to reduce the recall bias regarding survey items as much as possible, in order to reflect the reality of drug abuse in recent years. The resulting 137 DDRD cases, 158 MARD cases, and 115 HARD cases were selected as target candidates. Cases in which no data were missing relating to all of the variables used in the analysis, which will be described later, were 126 DDRD cases (91.9%), 138 MARD cases (87.3%) and 86 HARD cases (74.8%). These cases formed the three study groups and were the object of the final analysis.

Variables used for analysis

Variables identified in a prior study as being effective in distinguishing between DDRD patients and MARD patients,¹² and HARD patients and MARD patients,¹³ were used from the information gathered in the NMH Survey for this study.

Demographic variables

Demographic variables included the age and sex of subjects.

Lifestyle-related variables

Lifestyle-related variables included educational background (high school dropout or below, high school graduate or above), and existence of ties to antisocial groups.

Reason for drug use

Information was collected in the NMH Survey regarding the reason for using the principal drug, using 11 categories, with multiple answers allowed. The categories were: (i) 'peer pressure/unable to refuse'; (ii) 'seeking stimulation or out of curiosity'; (iii) 'out of desperation'; (iv) 'seeking arousal'; (v) 'alleviation of fatigue'; (vi) 'seeking sexual effects'; (vii) 'stress relief'; (viii) 'alleviation of depression'; (ix) 'alleviation of anxiety'; (x) 'alleviation of insomnia'; and (xi) 'to lose weight'. For this study, we used information relating to four categories that were found to differ significantly between HARD patients and MARD patients in a previous study:¹³ 'peer pressure/unable to refuse', 'seeking stimulation or out of curiosity', 'alleviation of anxiety' and 'alleviation of insomnia'.

ICD-10 F1 diagnosis sub-classification

Of the F1 sub-classification categories (F1x.0 Acute intoxication through F1x.8 Other mental and behavioral disorders), the four categories that are considered to be the most commonly encountered drug-related disorders clinically ('F1x.0 Acute intoxication', 'F1x.1 Harmful use', 'F1x.2 Dependence syndrome', and 'F1x.5 Psychotic disorder') were used for each case collected in the NMH Survey, as an index to reflect the major clinical condition of cases.

Statistical analysis

Bivariate and multivariate analysis were performed by multinomial logistic regression analysis using the three categories of DDRD group, MARD group, and HARD group as dependent variables, and the demographic variables, lifestyle-related variables, reason for use, and ICD-10 F1 sub-classifications diagnosed by the attending psychiatrist of each survey facilities as independent variables. SPSS 17.0 (IBM, Chicago, IL, USA) for Windows was used for statistical analysis and a level of less than 5% in the two-sided test in the analysis of either was considered significant.

RESULTS

Before presenting results of bivariate and multivariate analyses, the average ages and sex ratios, and the proportions of the lifestyle-related and psychiatric variables of the DDRD, MARD and HARD groups are shown in Table 1.

Table 1. Average ages and sex ratios, and the proportions of the lifestyle-related and psychiatric variables in the DDRD, MARD and HARD groups

			Group according to primary drug		
			DDRD n = 126	MARD n = 138	HARD n = 86
Demographic variables	Age	Average	27.9	39.3	37.6
		SD	7.9	10.6	14.1
	Sex (male)	Frequency	114	98	36
		%	90.5%	71.0%	41.9%
Lifestyle-related variables	Education (High school dropout or below)	Frequency	40	87	18
		%	31.7%	63.0%	20.9%
	Relationship with antisocial group	Frequency	9	69	6
		%	7.1%	50.0%	7.0%
Reason for drug use	Peer pressure/unable to refuse	Frequency	24	32	1
		%	19.0%	23.2%	1.2%
	Seeking stimulation or out of curiosity	Frequency	63	56	3
		%	50.0%	40.6%	3.5%
	Alleviation of anxiety	Frequency	21	17	55
		%	16.7%	12.3%	64.0%
Alleviation of insomnia	Frequency	9	3	48	
	%	7.1%	2.2%	55.8%	
ICD-10 F1 diagnosis sub-classification	F1x. 0 Acute intoxication	Frequency	21	7	7
		%	16.7%	5.1%	8.1%
	F1x. 1 Harmful use	Frequency	21	4	22
		%	16.7%	2.9%	25.6%
	F1x. 2 Dependence syndrome	Frequency	74	85	62
		%	58.7%	61.6%	72.1%
F1x. 5 Psychotic disorder	Frequency	57	47	3	
	%	45.2%	34.1%	3.5%	

DDRD, designer-drug-related disorder; HARD, hypnotics/anxiolytics-related disorder; MARD, methamphetamine-related disorder.

Table 2 shows the results of bivariate and multivariate analysis by multinomial logistic regression analysis. This table, in which the DDRD group was set as the reference category, shows the adjusted odds ratio of independent variables and 95% confidence interval to clarify differences with MARD and HARD groups.

First, the following independent variables that affect the distinction between DDRD and MARD groups significantly were extracted in the bivariate analysis: age ($P < 0.001$: adjusted odds ratio [95% confidence interval], 1.13 [1.10–1.17]); sex ($P < 0.001$: 0.25 [0.13–0.48]); educational background ($P < 0.001$: 3.74 [2.27–6.17]); relationships with antisocial groups ($P < 0.001$: 12.18 [5.94–24.96]); reason for drug use/seeking stimulation or

out of curiosity' ($P = 0.048$: 0.62 [0.39–1.00]); F1x.0 Acute intoxication ($P = 0.002$: 0.25 [0.10–0.60]); F1x.1 Harmful use ($P < 0.001$: 0.13 [0.04–0.39]); and F1x.5 Psychotic disorder ($P = 0.043$: 0.61 [0.38–0.98]).

Independent variables that affected the distinction between the HARD and DDRD groups were: age ($P < 0.001$: 1.13 [1.09–1.17]); sex ($P < 0.001$: 0.07 [0.04–0.14]); educational background ($P = 0.048$: 0.053 [0.28–1.00]); reason for drug use/peer pressure, unable to refuse' ($P = 0.001$: 0.04 [0.00–0.28]); reason for drug use/seeking stimulation or out of curiosity' ($P < 0.001$: 0.03 [0.01–0.09]); reason for drug use/alleviation of anxiety' ($P < 0.001$: 9.25 [5.08–16.84]); reason for drug use/alleviation of insomnia' ($P < 0.001$: 19.85 [9.18–42.91]); F1x.0

Table 2. Results of multinomial logistic regression analysis on the characteristics of DDRD, MARD and HARD groups

Primary drug [†]	Independent variable	Bivariate						Multivariate					
		B	Wald	P	Adjusted OR	95%CI		B	Wald	P	Adjusted OR	95%CI	
						Lower limit	Upper limit					Lower limit	Upper limit
MARD n = 138	Intercept	-	-	-	-	-	-	-3.02	11.46	0.001	-	-	-
	Age	0.13	64.07	<0.001	1.13	1.10	1.17	0.15	39.62	<0.001	1.17	1.11	1.22
	Sex (male) [‡]	-1.40	16.90	<0.001	0.25	0.13	0.48	-2.51	23.11	<0.001	0.08	0.03	0.23
	Education (High school dropout or below) [§]	1.32	26.70	<0.001	3.74	2.27	6.17	1.30	11.20	0.001	3.66	1.71	7.83
	Relationship with antisocial group [¶]	2.50	46.64	<0.001	12.18	5.94	24.96	2.33	22.09	<0.001	10.22	3.88	26.95
	Reason for drug use/Peer pressure, unable to refuse [¶]	0.22	0.57	0.450	1.25	0.70	2.20	0.34	0.40	0.525	1.41	0.49	4.07
	Reason for drug use/Seeking stimulation or out of curiosity [¶]	-0.47	3.90	0.048	0.62	0.39	1.00	-0.70	3.04	0.081	0.50	0.22	1.09
	Reason for drug use/Alleviation of anxiety [¶]	-0.38	1.21	0.271	0.68	0.34	1.35	-0.39	0.57	0.451	0.68	0.24	1.88
	Reason for drug use/Alleviation of insomnia [¶]	-1.27	3.52	0.061	0.28	0.07	1.06	-1.46	2.43	0.119	0.23	0.04	1.46
	F1x. 0 Acute intoxication [¶]	-1.40	9.58	0.002	0.25	0.10	0.60	-0.52	0.81	0.367	0.59	0.19	1.85
	F1x. 1 Harmful use [¶]	-2.03	13.35	<0.001	0.13	0.04	0.39	-2.26	8.51	0.004	0.11	0.02	0.48
	F1x. 2 Dependence syndrome [¶]	0.01	0.00	0.956	1.01	0.64	1.62	-0.14	0.12	0.732	0.87	0.38	1.97
	F1x. 5 Psychotic disorder [¶]	-0.49	4.10	0.043	0.61	0.38	0.98	-0.82	4.05	0.044	0.44	0.20	0.98
HARD n = 86	Intercept	-	-	-	-	-	-	-3.22	6.77	0.009	-	-	-
	Age	0.12	56.97	<0.001	1.13	1.09	1.17	0.14	22.344	<0.001	1.15	1.08	1.22
	Sex (male) [‡]	-2.66	58.41	<0.001	0.07	0.04	0.14	-2.94	23.32	<0.001	0.05	0.02	0.17
	Education (High school dropout or below) [§]	-0.64	3.91	0.048	0.53	0.28	1.00	0.20	0.12	0.727	1.22	0.40	3.73
	Relationship with antisocial groups [¶]	-0.36	0.44	0.505	0.70	0.25	1.99	-0.37	0.18	0.669	0.69	0.13	3.73
	Reason for drug use/Peer pressure, unable to refuse [¶]	-3.28	10.22	0.001	0.04	0.00	0.28	-3.28	4.05	0.044	0.04	0.00	0.92
	Reason for drug use/Seeking stimulation or out of curiosity [¶]	-3.58	34.43	<0.001	0.03	0.01	0.09	-2.60	10.16	0.001	0.07	0.02	0.37
	Reason for drug use/Alleviation of anxiety [¶]	2.22	52.99	<0.001	9.25	5.08	16.84	1.35	6.11	0.013	3.86	1.32	11.28
	Reason for drug use/Alleviation of insomnia [¶]	2.99	57.73	<0.001	19.85	9.18	42.91	2.42	10.14	0.001	11.20	2.53	49.58
	F1x. 0 Acute intoxication [¶]	-0.93	4.59	0.032	0.39	0.17	0.92	-0.31	0.17	0.678	0.73	0.17	3.17
	F1x. 1 Harmful use [¶]	0.83	7.38	0.007	2.29	1.26	4.16	0.76	0.74	0.390	2.15	0.38	12.22
	F1x. 2 Dependence syndrome [¶]	0.35	1.80	0.179	1.43	0.85	2.39	0.82	1.29	0.255	2.27	0.55	9.30
	F1x. 5 Psychotic disorder [¶]	-3.36	30.38	<0.001	0.03	0.01	0.11	-3.02	11.91	0.001	0.05	0.01	0.27

Bold characters indicate a significance probability of less than 0.05.
[†]Reference category is DDRD (n = 126). [‡]Reference category is female. [§]Reference category is high school graduate or above. [¶]Reference category is not applicable.
 CI, confidence interval; DDRD, designer-drug-related disorder; HARD, hypnotics/anxiolytics-related disorder; MARD, methamphetamine-related disorder; OR, odds ratio.

Acute intoxication ($P = 0.032$: 0.39 [0.17–0.92]); F1x.1 Harmful use ($P = 0.007$: 2.29 [1.26–4.16]); and F1x.5 Psychotic disorder ($P < 0.001$: 0.03 [0.01–0.11]).

In multivariate analysis, independent variables that affected the distinction between the MARD and DDRD groups were: age ($P < 0.001$: 1.17 [1.11–1.22]); sex ($P < 0.001$: 0.08 [0.03–0.23]); educational

background ($P = 0.001$: 3.66 [1.71–7.85]); relationships with antisocial groups ($P < 0.001$: 10.22 [3.88–26.95]); F1x.1 Harmful use ($P = 0.004$: 0.11 [0.02–0.48]); and F1x.5 Psychotic disorder ($P = 0.044$: 0.44 [0.20–0.98]). These results show that, compared with the DDRD group, the MARD group has a significantly higher age, has more women, lower educational background, more subjects with

ties to antisocial groups and fewer who apply to the F1 diagnosis sub-classifications Harmful use and Psychotic disorder.

On the other hand, the independent variables that significantly affected the distinction between HARD and DDRD groups were: age ($P < 0.001$: 1.15 [1.08–1.22]); sex ($P < 0.001$: 0.05 [0.02–0.17]); reason for drug use/'peer pressure, unable to refuse' ($P = 0.044$: 0.04 [0.00–0.92]); reason for drug use/'seeking stimulation' ($P = 0.001$: 0.07 [0.02–0.37]); reason for drug use/'alleviation of anxiety' ($P = 0.013$: 3.86 [1.32–11.28]); reason for drug use/'alleviation of insomnia' ($P = 0.001$: 11.20 [2.53–49.58]); and F1x.5 Psychotic disorder ($P = 0.001$: 0.05 [0.01–0.27]). These results show that, compared with the DDRD group, the HARD group had a significantly higher age, more women, fewer who cited the reason for drug use as 'peer pressure, unable to refuse' or 'seeking stimulation', more who cited the reason for drug use as 'alleviation of anxiety' or 'alleviation of insomnia', and fewer who applied to the F1 diagnosis sub-classification of Psychotic disorder.

DISCUSSION

In this study we investigated the clinical features of DDRD patients through comparisons with MARD patients, who are historically and consistently the largest group of drug abusers in Japan, and HARD patients, who, like DDRD patients, fall outside the scope of the law. Results of multivariate analysis demonstrated that DDRD patients have characteristics that differ in several respects from MARD and HARD patients.

At first, DDRD patients were younger than both MARD and HARD patients and the proportion of men was higher. This study has also confirmed our previous report¹³ that the proportion of men was overwhelmingly higher among MARD than HARD patients. However, the proportion of men was even higher among the DDRD patients than the MARD patients. This study also confirmed that the educational background of DDRD patients was higher and the relationships with antisocial groups lower than MARD patients and, as such, this type of lifestyle background has more in common with HARD patients. These findings are consistent with our previous study.¹³ The above suggests the possibility that designer-drug abuse has spread from the center of a class with a relatively general lifestyle background of young men who are also not antisocial. This may

mean that the advent of designer drugs has created a new class of drug abuse.

This study also confirmed that DDRD patients use drugs not with the intent to self-medicate to 'alleviate the unpleasant symptoms of anxiety or insomnia' but for the purpose of 'seeking stimulation or pleasure' or because of 'peer pressure'. This shows that even among similarly unregulated drugs, designer-drug abusers and abusers of essentially therapeutic hypnotics/anxiolytic agents differ in their motive or reason for drug use. Although we may be required to consider that DDRD patients use drugs for the same reasons as MARD patients, this is inconsistent with our supposition in the previous study.¹² Our previous study demonstrated that the high number of *Dappou-Herb*-related disorder patients had a history of psychiatric treatment prior to the start of drug use, compared with the MARD patients, and from this finding, we speculated that the motive for drug use might be a type of 'self-medication'¹⁵ intent for the symptoms of the antecedent mental disorder.¹² It is inferred that this inconsistency is due to the differences in the objects of investigation in the two studies. In our previous study, the subjects were outpatients, most of whom received consultations voluntarily. In contrast, the subjects of the present study were drug-related disorder patients who consulted as outpatients or were hospitalized at psychiatric care units nationwide, and included patients who received hospital treatment for psychotic disorders involuntarily. In that sense, findings from the previous study were targeted at a particular group among drug-related disorder patients and it is possible that the results of this study better reflect the general trend of DDRD patients.

The present study also confirmed the characteristics that more DDRD patients fall under the category of psychotic disorders than either MARD or HARD patients. These results would appear to include important implications concerning the psychosis-inducing risk of designer drugs. The existence of more DDRD patients in the psychotic disorders category compared with HARD patients has been regarded as natural considering the pharmacological effects of hypnotics/anxiolytics, but unexpectedly, more DDRD patients fall within the psychotic disorders category than MARD patients, who conventionally use substances that possess strong psychosis-inducing effects. The following two possibilities can be considered as an explanation for this.

One explanation is the possibility that designer drugs have a strong psychosis-inducing risk surpass-

ing that of methamphetamine. An indication that designer drugs are more dangerous than methamphetamine and cocaine in the USA⁸ can be considered as supporting evidence, as was mentioned above. Another possibility is that the DDRD group is prone to include more patients who fall within the psychotic disorders category because, in the case of designer drugs, unlike the illegal drug methamphetamine, simply using the drug is not easily recognized but when obvious psychiatric symptoms occur, it is recognized. At this point, it is difficult to judge which of these possibilities is more valid. This study was based on a survey of abusers who accessed psychiatric care. Furthermore, components of designer drugs differ in various ways depending on the product, and there is insufficient knowledge regarding the substances that are responsible for causing psychiatric symptoms. There is therefore insufficient supplementary information to draw conclusions.

This study also found that the ratio of DDRD patients falling within the dependence syndrome category did not differ from MARD or HARD patients. This result showed that designer drugs, like methamphetamine and hypnotics/anxiolytics, carry a risk of only causing dependence syndrome. In addition, a higher ratio of DDRD patients fell within the harmful use category than MARD patients. If the concept of 'harmful use' in the ICD-10 is, in principle, considered to be a mutually exclusive diagnosis category to dependence syndrome, this result may suggest that even in the case of a mode of use that does not reach the level of dependence syndrome, it has the potential to cause such health damage as psychotic disorders.

In recent years, there has been much in the news relating to accidents caused by reckless driving, violence or self-harm and suicide under the influence of designer drugs. One can observe from simply watching these reports that designer drugs have a serious impact on the behavior and mental state of a drug user, and this study has significance in that it proves scientifically one part of this. The Ministry of Health, Labor, and Welfare is already implementing comprehensive regulations and other strengthening crackdown measures to deal with this type of situation but from the clinical experience of the authors, which shows that large numbers of DDRD patients continue to consult at specialist outpatient drug dependence centers, it is difficult to say that there is any visible effect, at least at this point. It can be said that in addition to a review of regulatory methods,

the provision of a treatment system is a pressing issue.

There are several limitations to this study but the major ones are the following four. First, the subjects of this study were drug-related-disorder patients who consulted as outpatients or were hospitalized at psychiatric units, and do not reflect the characteristics of all the drug abusers in the community. Therefore, caution is required in generalizing the results of the present study. Second, the information used in the analysis was collected by the psychiatrist in charge of treatment of drug-related disorder patients in each survey facility. Therefore, there is a possibility of variation in judgment criteria among individual psychiatrists. We also cannot exclude the possibilities that patient reporting bias is also present at the treatment site, and that only limited information was collected in case of patients' refusing to cooperate in this survey. Third, in this study all three types of herbal-, powder-, and liquid-based drugs were treated together as designer drugs, but because of the various differences in the component contents, there is a problem with the validity of grouping them together in this way. Finally, to create an appropriate multivariate analysis model, we narrowed down to a minimum the variables of interest for analysis, and as a result, analysis of relations to the variables, such as those relating to alcohol-related disorder and other comorbid disorders, family background, and employment status were not carried out.

Despite the limitations described above, this study has important clinical and social significance. It is the first study to compare the clinical features of abusers of designer drugs, which have become a problem in recent years in Japan, with abusers of methamphetamine, historically and consistently a problematic drug of abuse in Japan, and with abusers of hypnotic/anxiolytics drugs, which share a common feature with designer drugs, that of being unregulated under the law.

Conclusion

The 2012 NMH Survey database was used to investigate the clinical features of DDRD patients through comparisons with MARD and HARD patients for this study. The DDRD group tended to be younger and included more men than the MARD and HARD groups. Furthermore, while DDRD patients had more in common with HARD patients with respect to lifestyle background, they had more in common

with MARD patients with respect to the reason for drug use.

In addition, more DDRD patients than MARD patients fell within the ICD-10 F1 diagnosis code for psychotic disorders and harmful use, and it is speculated that designer drugs pose a strong risk of induced psychosis. In conclusion, designer drugs may have created a new young drug abuse subculture in Japan. It is feared that these drugs may also carry a strong psychosis-inducing risk, exceeding that of methamphetamine. We believe that emergency measures aimed at preventing the abuse or the re-abuse of designer drugs are necessary.

ACKNOWLEDGMENTS

This study has been supported by the Health Labour Research Grant by the Ministry of Health and Welfare, Research on Pharmaceutical and Medical Regulatory Science (Principal Investigator, K. Wada). We declare that we have no conflicts of interest in relation to this study.

REFERENCES

1. Matsumoto T, Tanibuchi Y, Takano A, Kobayashi O, Wada K. A nationwide survey of drug-related psychiatric illness in hospitals with psychiatric inpatient units. The Research Report of 2012 Health Labour Sciences Research Grant (Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, pp. 111–144, 2013 (in Japanese).
2. Stogner JM, Miller BL. Investigating the 'bath salt' panic: The rarity of synthetic cathinone use among students in the United States. *Drug Alcohol Rev.* 2013; **32**: 545–549.
3. Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. *Hum. Exp. Toxicol.* 2012; **31**: 1006–1011.
4. Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, Al-Jumaan M, Bronstein AC, Heard KJ. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann. Emerg. Med.* 2012; **60**: 435–438.
5. McGuinness TM, Newell D. Risky recreation: Synthetic cannabinoids have dangerous effects. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 2012; **50**: 16–18.
6. Kasick DP, McKnight CA, Klisovic E. 'Bath salt' ingestion leading to severe intoxication delirium: Two cases and a brief review of the emergence of mephedrone use. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 2012; **38**: 176–180.
7. Slomski A. A trip on 'bath salts' is cheaper than meth or cocaine but much more dangerous. *JAMA* 2012; **308**: 2445–2447.
8. Kuroki Y, Iida K, Takeuchi A *et al.* A research on the acute intoxication cases by the 'Gouhou Herb,' of which information were reported to the Japan Poison Information Center. *Jpn. J. Clin. Toxicol.* 2011; **24**: 323–327 (in Japanese).
9. Wada K, Funada M, Tomiyama K, Aoo N. Current situation of abuse of designer drugs including the 'Dappou Herb' in Japan. *Nippon Yakuzai-shi-kai Zasshi* 2013; **65**: 13–17 (in Japanese).
10. Matsumoto T, Okada T. Designer drugs as a cause of homicide. *Addiction* 2006; **101**: 1666–1667.
11. Miyajima M, Matsumoto T, Ito S. 2C-T-4 intoxication: Acute psychosis caused by a designer drug. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008; **62**: 243.
12. Tanibuchi Y, Matsumoto T, Kobayashi O, Wada K. Clinical characteristics of 'dappou herb' use-disorder patients at the drug dependence clinic: A comparison with methamphetamine use-disorder patients. *Seishin Shinkeigaku Zasshi (Psychiatria et Neurologia Japonica)* 2013; **115**: 463–476 (in Japanese).
13. Matsumoto T, Ozaki S, Kobayashi O, Wada K. Current situation and clinical characteristics of sedative-related disorder patients in Japan: A comparison with methamphetamine-related disorder patients. *Seishin Shinkeigaku Zasshi (Psychiatria et Neurologia Japonica)* 2011; **113**: 1184–1198 (in Japanese).
14. Matsumoto T, Kamijo A, Miyakawa T *et al.* Methamphetamine in Japan: The consequences of methamphetamine abuse as a function of route of administration. *Addiction* 2002; **97**: 809–817.
15. Khantzian EK. Self-regulation and self-medication factors in alcoholism and the addictions: Similarities and differences. In: Galanter M (ed.). *Recent Developments in Alcoholism*. Plenum, New York, 1990; 251–277.

《知らないではすまされない！ 睡眠薬・抗不安薬使用における問題点》

1 依存の問題～常用量依存も含めて

松本俊彦*
まつもととしひこ

ポイント

- 睡眠薬・抗不安薬の乱用・依存は増加傾向にあり、わが国における薬物依存臨床の重要課題の1つである。
- 睡眠薬・抗不安薬依存症患者の多くは、快感ではなく、不眠や不安による苦痛の緩和を求めて薬物を乱用しており、最終的に依存症に陥っている。
- 依存症の発症には医師の処方行動が大きな影響を与えている。
- 睡眠薬・抗不安薬の処方の際には、処方方法、処方する薬剤の内容、患者の特性、不眠や不安の背景にある現実的困難を考慮した、慎重な処方が望まれる。



キーワード 睡眠薬, 抗不安薬, 薬物依存症, ベンゾジアゼピン, 常用量依存

* 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/自殺予防総合対策センター

ベンゾジアゼピンなどの睡眠薬や抗不安薬は、今日、あらゆる診療科で広く処方されている。その特徴は、かつて抗不安薬として用いられたメプロバメートや、睡眠薬として用いられたバルビツール酸系やブロモバレリル尿素系の薬剤に比べて依存性、ならびに大量摂取時の危険性が低いという点にあるとされてきた。

しかし海外では、1970年代には早くもジアゼパムの乱用・依存が問題化し、わが国でも1980年代半ば以降、無視できない問題として少しずつ臨床現場に浮上するようになり、いまやわが国の薬物依存症臨床の現場では、睡眠薬・抗不安薬は、脱法ドラッグとともに覚せい剤に次ぐ乱用薬物となっている。しかも驚くべきことに、そうした睡眠薬・抗不安薬依存症患者の多くが、その乱用薬物を「医師からの処方」という合法的な手続きによって入手している¹⁾。この事実は、睡眠薬・抗不安薬の処方にあたっては十分な慎重さが必要であることを示唆している。

本稿では、薬物依存症臨床の立場からみてきた、睡眠薬・抗不安薬使用における問題点を整理

し、それらの薬剤を処方する際の注意点について論じたい。

●睡眠薬・抗不安薬依存症の臨床的特徴

睡眠薬・抗不安薬依存症患者は、睡眠薬・抗不安薬を連日大量に服用し、酩酊状態による健忘、転倒、離脱性てんかん、自動車事故、さらに高齢者の場合には転倒による大腿骨骨折などを起こすことで顕在化し、周囲の説得により専門的な治療につながる。なかには、あたかも「FRISK」でもかじるように、睡眠薬や抗不安薬の錠剤をいくつもまとめて口のなかに放り込む状況にまで深刻化してしまう者もいる。

こうした患者は、これまでのわが国の薬物依存症患者—そのもっとも典型的な例は覚せい剤依存症患者—とは異なり、睡眠薬・抗不安薬依存症患者は女性が多く、年齢が若く、学歴が高く、そして非行歴・犯罪歴を持つ者が少ない¹⁾。

何よりも重要なのは、薬物使用動機の違いである。睡眠薬・抗不安薬依存症患者は、覚せい剤依存

症患者のように刺激や快感を求めて薬物を使用するのではなく、不眠や不安、あるいは抑うつ気分といった苦痛を緩和するために薬物を使用している。

肝に銘じておくべきことは、人を依存症にするのは快感をもたらす薬物だけではないということである。たとえ何ら快感をもたらさなくとも、耐えがたい苦痛を緩和してくれる効果があれば、その薬物は人を依存症にさせるポテンシャルを備えているというべきであろう。

●依存症を作り出す処方行動

睡眠薬・抗不安薬依存症患者の約8割は、その乱用薬物を精神科医やプライマリケア医などの「医師」から入手している¹⁾。多くの場合、不安、不眠、あるいは抑うつに対して医師から処方され、それを服用しているうちに依存症を発症するパターンである。

睡眠薬・抗不安薬の乱用・依存を引き起こしやすい医師の処方行動には、次の3つの特徴がある²⁾。第1に、高力価・短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬物を複数処方したり、乱用者の間でブランド化されている乱用リスクの高い薬物を無思慮に処方したりすることである。第2に、薬物を貯めている可能性を顧慮しない漫然とした処方を繰り返すこと—たとえば、前回4週間分処方したのに、1週間後受診時に再び4週間分処方するなど—である。そして最後に、診察なしで処方箋のみ出すということ、すなわち、無診療投薬である。これは絶対に避けなければならない。

これまで睡眠薬・抗不安薬の乱用・依存については、衝動的で依存的なパーソナリティの存在など、ともすれば患者側の要因ばかりが強調されてきた。しかし上述の通り、処方する医師の側にも問題が認められることが少なくない。

●乱用頻度の高い睡眠薬・抗不安薬

睡眠薬・抗不安薬の乱用者の間でブランド化され、乱用される頻度が高い薬剤としては、トリアゾラム（ハルシオン[®]）、フルニトラゼパム（ロヒ

プノール[®]、サイレース[®]）、エチゾラム（デパス[®]）、ゾルピデム（マイスリー[®]）があげられる³⁾。いずれも処方頻度の高い薬剤ではあるが、ベンゾジアゼピンもしくはその近縁薬剤として高力価ないしは短時間作用型という、依存を生じやすいプロフィールを持っている。事実、筆者が経年的に実施している、「全国精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」において、例年、乱用される睡眠薬・抗不安薬の上位を占めている薬剤でもある。

以下にそれぞれの薬剤の問題点を述べておく。

1. トリアゾラム

トリアゾラムは、すでに多くの臨床医が知っているように、作用時間が短いために朝の持ち越しがないという点で優れた睡眠薬ではあるが、その一方で、高度な依存性と強い健忘惹起作用があり、効果消退後に強い反跳性不眠・不安を呈しやすい。

2. フルニトラゼパム

フルニトラゼパムは、作用時間は比較的長い、効果の力価が高く、米国ではしばしば「レイプ・ドラッグ」として犯罪に用いられている。このため、現在、フルニトラゼパムは米国内への持ち込みが禁じられている。

3. エチゾラム

エチゾラムは、複数の診療科から重複して処方されることがある薬剤である⁴⁾。これには、筋緊張性頭痛や腰痛症など、エチゾラムの適応症が幅広いことに加え、ジェリネック製品が多く、医師にもそれがエチゾラムであることが気づかれにくいことが関係している。また、向精神薬指定を受けていないために、長期処方も可能である。こうした理由から、乱用者は一度に大量のエチゾラムを手にすることができてしまう。なお、エチゾラムには、薬理学的なプロフィールには現れない、独特の「飲み心地のよさ」があるように思われる。エチゾラム依存症患者のなかには、エチゾラム服用後の「高揚感」を強調する者が少なくない。

4. ゾルピデム

ゾルピデムは、非ベンゾジアゼピン系（シクロピロロン系）睡眠薬である。ベンゾジアゼピン ω_1 受容体に対する選択性が高いために、筋弛緩作用

が弱く、高齢者に対してもふらつきや転倒が起きにくいという特徴がある。しかし、「非ベンゾジアゼピン系」というプロフィールが、一部で「依存性が少ない」「安全」という誤解を生んでいる。実際には、そのようなことはなく、すでに海外では離脱けいれんやせん妄、重篤な健忘など、ベンゾジアゼピン系睡眠薬と同様の副作用が報告されている。

●常用量依存の概念と弊害

1. 常用量依存の概念

ベンゾジアゼピンおよびその近縁薬剤の問題点は、医師の指示通りに服用していれば絶対に安全とはいきれない点にある。すでに海外では、1980年代より、通常の臨床用量以下（ジアゼパム換算で30mg/日）の範囲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ことが気づかれており、このような病態は常用量依存とよばれてきた。いいかえれば、すでにベンゾジアゼピンなどの服用を要する状態を脱しているにもかかわらず、反跳現象や離脱症状のために服用中止困難となっている事態である。もちろん、渴望や薬物探索行動を伴わないことから、厳密には薬物依存症とは峻別すべき病態であるが、患者に不要な薬剤の長期間服用を強いる結果をもたらすという点では有害事象の1つとみなしうるものである。

2. 常用量依存による弊害

筆者は、「それで症状がおさまるのなら、常用量依存もやむなしではないか」という立場を否定するつもりはない。しかし、安易にベンゾジアゼピンなどを用いることが思わぬ精神症状の悪化や病像の複雑化をもたらす可能性を忘れてはならない。

たとえば睡眠障害に対して超短時間型の睡眠剤を用いることにより、反跳現象や離脱症状による早朝の不眠や不安が惹起されることがある。また、睡眠薬の薬理作用が抑うつ症状をマスクしてしまったり、その鎮静効果が精神運動抑制を強めたりして、正確な症状評価を困難にさせることもある。さらに、衝動的なパーソナリティ傾向を持つ患者では、ベンゾジアゼピンなどが持つ脱抑制作

用により、自傷行為や自殺企図、あるいは攻撃的行動を促進することもある。

●処方の際しての注意点

睡眠薬・抗不安薬の処方にあたっては、それが引き起こす弊害を最小限に抑えるために、以下の点に留意する必要がある。

1. 短期間の使用にとどめる

ベンゾジアゼピンおよびその近縁薬剤に対する常用量依存は、投与期間6週間以下で離脱症状が出現する危険性は低い一方で、投与期間3ヵ月を超えると離脱症状出現の危険性がわずかに高まり、8ヵ月以上になると相当に高まる。したがって、可能な限り、最初から短期の使用にとどめることを考慮した治療計画を立て、患者にもあらかじめそのことを伝えたいうえで、睡眠薬・抗不安薬を処方するようにする。

2. 低力価の薬剤を選択する

睡眠薬・抗不安薬の離脱症状は、高力価の薬剤ほど生じやすい。したがって、長期使用が避けられない場合には、なるべく低力価の薬剤を用いる。もしもすでに高力価の薬剤を処方している場合には、低力価・長時間作用型の薬剤に変更し、中止しやすい状態を準備する。

3. 短時間作用型を避け、必要最小量の処方とする

睡眠薬・抗不安薬の離脱症状は、血中半減期が短い薬剤ほど、そして、同じ薬剤でも投与量が多いほど、そして投与期間が長いほど生じやすい。したがって、患者が効果の発現や消失を自覚しやすい短時間作用型の薬剤は極力避けるべきである。

4. 定時薬として処方しない

効果が検証されることのないまま、睡眠薬・抗不安薬が定時薬として漫然と処方されるという事態は避けなくてはならない。このような処方が常用量依存を作り出してしまい、服用中止を困難にしてしまう。そこで、発作時頓服のような間歇的かつ不定期なかたちで服用させることで、あらかじめ中止しやすい状況しておくわけである。

ただし、パニック障害で予期不安が強い患者、あるいは、衝動的な患者に対しては、頓用薬だけ

での対応がかえって過量服薬や乱用・依存を招くこともあり、慎重な見極めが必要である。

5. 禁酒指導をする

ベンゾジアゼピンとアルコールとの間には交差耐性があり、両者を併用している者では依存の進行が早いことが確認されており、アルコール自体に不安や抑うつを悪化させる作用がある。睡眠薬・抗不安薬の処方にあたっては患者の飲酒習慣を確認したうえで治療中の禁酒を指示し、禁酒困難症例に対しては投与を控える。

6. 乱用者の間で「ブランド化」した薬剤の処方避ける

睡眠薬・抗不安薬依存症患者は、医師に特定の薬剤名をあげて処方を求めることが少なくない。このような患者に遭遇した場合、①複数の医療機関から同種の薬剤の処方を受けていないかどうか、②前回処方した日数のよりも早い時期に再受診し、本来であれば、残薬の存在が想定されるにもかかわらず、処方を求めているか（フライング処方）といった点に注意しなければならない。依存症患者に好まれる薬剤には、上述した高力価、短時間作用型といった薬理学的特徴のほか、乱用者間における一種の「ブランド化」というものも影響しており、そうした薬剤を極力避ける努力が必要である。

7. 現実的困難に対するソーシャルワーク

不眠や不安の原因となる現実的困難—特に、職場におけるパワーハラスメントや不倫の悩み、配偶者間暴力、家庭内別居など、「苦痛に晒されながらも、そこから逃げ出せないでいる状況」—を抱えている患者は依存症になりやすい。過去に虐待などの外傷体験を持つ者では、ことに上述したような状況に対して脆弱で、短期間で依存症に陥りやすい。このような患者の場合、睡眠薬や抗不安薬による薬物療法に優先して、もしくは同時に、こうした現実的困難の解決に向けての環境調整やソーシャルワークが必要である。

なお、過去に外傷体験を抱え、現在も苦痛を伴う状況に置かれている患者の多くが、日ごろより執拗に「頭痛」を訴え、鎮痛薬の処方を繰り返し求めたり、ひそかに市販鎮痛薬を常用・乱用した

りしている。その意味では、頑固な頭痛はこうした乱用・依存リスクの高い患者の指標となる。

まとめ

意外に思うかもしれないが、睡眠薬・抗不安薬を大量に処方する医師のなかには、治療熱心な臨床医も少なくない。熱心であること自体は医師として好ましい態度だが、問題は、その医師がすべてを「薬」で解決しようとする点にある。その医師は、愁訴の背景にある現実的苦痛を無視して、「ひとまず」薬を処方することでお茶を濁す。そうすることで、患者の苦痛だけでなく、自らが直面している「無力感」という苦痛も緩和できる。うまくすれば患者から感謝されることさえまれではない。

しかし、結局のところ、それは一時しのぎでしかない。そのような一時しのぎの果てに待ち受けているのは、「薬物療法」に依存した診療、すなわち、患者を薬物依存症にさせる診療である。その構造は、本来は薬では解決しない現実的困難を一時的に忘れるために睡眠薬や抗不安薬で意識を濁らせる依存症患者と本質的に同じ、一種の「薬物療法」依存症である。

大切なのは、睡眠薬・抗不安薬を処方する前に、愁訴の背後にある現実的困難に留意し、それが薬物療法で解決する問題なのかどうかを絶えず考える態度である。

文献

- 1) 松本俊彦, 尾崎 茂, 小林桜児, 他: わが国における最近の鎮静剤 (主としてベンゾジアゼピン系薬剤) 関連障害の実態と臨床的特徴—覚せい剤関連障害との比較—. 精神神経学雑誌 113: 1184-1198, 2011
- 2) 松本俊彦, 成瀬暢也, 梅野 充, 他: Benzodiazepines 使用障害の臨床的特徴とその発症の契機となった精神科治療の特徴に関する研究. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 47: 317-330, 2012
- 3) 松本俊彦, 嶋根卓也, 尾崎 茂, 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
- 4) Shimane T, Matsumoto T, Wada K: Prevention of overlapping prescriptions of psychotropic drugs by community pharmacists. Japanese Journal of Alcohol and Drug Dependence 47: 202-210, 2012

特集—その患者に睡眠薬は必要か—眠れないという訴えにどう対応するか—

睡眠導入に好ましくない薬剤

—ベゲタミン・bromovalerylurea など—

松本 俊彦*

抄録：睡眠障害の薬物療法では、依存性の高い薬剤、ならびに、致死性の高い自殺の手段となり得る薬剤を処方しないように心がける必要がある。たとえば、バルビツレート系睡眠薬や、バルビツレート含有の合剤であるベゲタミン[®]、あるいは bromovalerylurea は決して新規に処方してはならない薬剤であり、筆者は、今日の精神科治療には不要な薬剤であると考えている。本稿では、これらの薬剤の危険性に関する知見を整理するとともに、その他の睡眠障害の薬物療法に際して注意すべき事項について述べた。

精神科治療学 29(11) ; 1439-1442, 2014

Key words : barbiturates, bromvalerylurea, drug abuse, drug dependence, overdosing

I. はじめに

睡眠薬を処方する際には、二つのことを念頭に置く必要がある。一つは、睡眠薬を服用すること自体が睡眠薬依存症に罹患するリスクであるということである。事実、睡眠薬・抗不安薬依存症患者の約84%は、精神科での薬物療法を受けている過程で依存症に罹患している^①。あたりまえの話だが、いかなる脆弱性を抱えていたとしても、1回も睡眠薬を服用したことのない人が睡眠薬依存症に罹患することはない。

もう一つは、不眠を呈する患者は相対的に自殺

リスクの高い集団であるということである。Kodaka^②は、睡眠障害が精神障害への罹患とは独立した自殺の危険因子であることを明らかにしている。そのようなリスクを抱えた患者に睡眠薬を処方するということは、自殺の手段となり得る薬剤を手もとに所持させることを意味する。

これらのことは、睡眠障害の薬物療法では、依存性の高い薬剤、そして、致死性の高い自殺の手段となり得る薬剤を処方しないことが最低限のルールとなることを示唆している。そのような観点から、本稿では、睡眠導入にあたって使うべきではない薬剤、もしくは好ましくない薬剤について整理しておきたい。

II. バルビツレート系およびバルビツレート含有睡眠薬

バルビツレート系薬剤は治療域と毒性域が近く、過量摂取時には呼吸抑制により致死的な結果をもたらす危険性がある。また、急速に耐性を生じ、身体依存を形成しやすい。このため、離脱を

The hypnotics not to be prescribed to treat sleep disturbance.

*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 / 自殺予防総合対策センター (〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1)

Toshihiko Matsumoto, M.D., Ph.D. : Department of Drug Dependence Research/Center for Suicide Prevention, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawa-higashi-cho, Kodaira-shi, Tokyo, 187-8553 Japan.

急速に進めた場合、交感神経系の反跳性亢進によるけいれんを起こす危険性がある。したがって、高度な依存性や、自殺の手段として用いられた場合の致死性の高さから、緊急時の一時的な鎮静以外、精神科治療で用いてはならない薬剤である。しかし現実には、バルビツレート系睡眠薬成分を含有する合剤については、いまだに精神科臨床のなかで処方され続けている。その薬剤がベゲタミン®である。奥村ら⁷⁾による医科レセプトの分析によれば、わが国では、入院する統合失調症患者の15%、外来に通院する統合失調症患者の8%にベゲタミン®が処方されているという。

ベゲタミン®は、抗精神病薬 chlorpromazine とバルビツレート系薬剤の phenobarbital、ならびに、抗ヒスタミン作用と抗コリン作用のある promethazine からなる合剤であり、鎮静・催眠効果のある精神神経用剤に分類されている。こうした成分配合は、1950年代前半に Laborit が開発した遮断カクテルと類似し、各成分が相互に効果を増強する内容となっている。

この薬剤の依存症罹患リスクの高さについては、すでに傍証となるデータが存在する。筆者らが行った、「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(2010)」⁸⁾においても、精神科治療薬乱用患者154例が乱用していた薬剤を多い順に挙げると、flunitrazepam 69例、triazolam 45例、etizolam 44例、zolpidem 37例といったベンゾジアゼピンおよびその近縁薬剤に続いて、ベゲタミン®を乱用していた患者は21例が報告されている。その数は、ベゲタミン®の処方頻度を考えれば非常に多いというべきであり、この薬剤の依存形成性の高さを物語っている。

この薬剤が自殺の手段として用いられた場合の致死性の高さについても、その根拠となるデータが存在する。福永ら⁹⁾は、東京都監察医務院において2006～2010年に行われた、13,499件の服薬による自殺遺体の薬毒物検査結果から、ベゲタミン®の成分である phenobarbital, chlorpromazine, および promethazine の検出件数が突出して多いことを指摘している。また、Ando ら¹⁰⁾によれば、救急搬送された過量服薬患者のうち、15.7%がバルビツレート含有薬剤(=ベゲタミン®)を

服用しており、この薬剤の服用は誤嚥性肺炎の併発、ならびに搬送後の死亡と有意に関連していたという。

筆者は、ベゲタミン®は今日の精神科治療には不要な薬剤であると考えている。したがって、絶対に新規に処方すべきではないし、すでに処方されている患者についても、さまざまな機会を捉えて中止、減量を試みる必要がある。最近筆者は、2014年4月より施行された、「3種類以上の睡眠薬を処方した際の処方料減算」に対する「抜け道」として、ベゲタミン®の処方が増える可能性を危惧している。というのも、ベゲタミン®は、3種類の薬剤成分の合剤でありながら、算定上は「1種類」とカウントされてしまうからである。こうした「脱法行為」を防ぐには、本薬剤の一刻も早い販売中止が望まれる。

Ⅲ. Bromovalerylurea (プロモバレリル尿素)

Bromovalerylurea は、1907年に上市された催眠鎮静効果のある薬剤(商品名:プロバリン®)である。かつてはバルビツレート系薬剤よりも依存性が低いという理由から睡眠薬として頻用された時期もあるが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の登場により、現在では医療機関ではほとんど用いられることのない、そして用いるべきではない薬剤である。

気になるのは、いまだ市販薬としては bromovalerylurea が流通し続けていることである。1950～60年代における自殺の流行期においては、多くの若者がこの薬剤で自殺を試みた。その後、1990年代には、『完全自殺マニュアル』⁵⁾にリスロン S®が「自殺できる市販薬」として紹介されたのを機に、この方法による多数の自殺目的による乱用者を生み出している(2001年に販売中止)。

それほど問題の多い薬剤でありながら、bromovalerylurea 含有の鎮静剤「ウット®」(allylisopropylacetylurea との合剤)は現在もなお販売され続けている。また、市販鎮痛薬「ナロンエース®」にも bromovalerylurea が配合されている。いずれも薬物依存臨床の現場で問題となっている薬剤である。

IV. その他の好ましくない睡眠薬

上述したベゲタミン[®]と bromovalerylurea は絶対的禁忌といってよい薬剤であるが、以下に取り上げるのは相対的禁忌ともいべき薬剤である。

そのような睡眠薬としては、triazolam, flunitrazepam, zolpidem がある。また、分類上は抗不安薬であるものの睡眠導入に使用される薬剤として、etizolam と nimetazepam にも注意する必要がある。いずれもベンゾジアゼピンもしくはその近縁薬剤であるが、高力価ないしは短時間作用型という、依存を生じやすい薬理学的プロフィールを持っている、もしくは、薬物乱用者のあいだで「ブランド化」されていたりする薬剤である。実際、いずれの薬剤も、「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」⁹⁾において、例年、乱用処方薬ランキングの上位を占めている。

これらの薬剤のなかでも、特に etizolam は、多くの乱用患者が独特の「高揚感」と「やめにくさ」にあると述べており、向精神薬指定を受けていないことから長期処方が可能であり、患者が一度に大量の薬剤を手にすることができてしまう点の問題である。

V. アルコール

医師が処方する薬剤ではないが、睡眠薬の依存性や自殺手段としての危険性を高める。非常に身近な薬物—アルコール—のことを取り上げておきたい。

飲酒習慣を持つ患者の場合、睡眠薬に対する耐性形成が急速であり、治療経過中に依存を呈するリスクが高い。事実、気分障害などに対する精神科薬物療法中に睡眠薬・抗不安薬に対する依存症を発症した患者の多くが、薬物療法開始時点でアルコール乱用・依存に罹患していたことが明らかにされている⁹⁾。

アルコールは自殺にも無視できない影響を与える。たとえば、アルコールはうつ状態や睡眠の質を悪化させ、衝動性を高める。実際、飲酒習慣を

持つうつ病患者では、治療経過中の自傷・自殺が多い⁹⁾。また、過量服薬の際に向精神薬をアルコールと一緒に摂取すれば、薬剤の効果を増強し、より致命的な結果に至るリスクを高める。

睡眠障害に限らず、あらゆる精神科薬物療法を開始するにあたっては、アルコール問題の評価を怠ってはならない。また、原則として「治療期間中は禁酒」であることも伝えておく必要がある。

VI. おわりに

執拗に不眠の苦痛を訴える患者のなかには、深刻な外傷体験を抱えている者がめずらしくない。彼らは、消灯後の暗がりのなかで眠気が訪れるのを待つのが苦手である。というのも、就床後の暗がりで入眠しかける状況は、最もフラッシュバックが出現しやすいからである。そのせいで、彼らは、「瞬時にして意識が落ちるような眠り」を切望する。現状では、この望みを叶えてくれる睡眠薬はバルビツレートを含有する薬剤だけである。実際、ある患者は、ベゲタミン[®]がもたらす入眠感覚をこう表現した。「意識をテレビの画面にたとえると、画面が突然、『砂の嵐』になってしまう感じ。あれがいい」。

忘れてはならないのは、執拗に不眠を訴え、その苦痛を即時に解消することを求める患者ほど、依存症になりやすく、また、自殺リスクが高いということである。彼らの要求に応えることは、長期的には彼らをいっそう困難な状況に追い込む危険性がある。

真に注目すべきなのは不眠自体ではなく、不眠の背景であろう。眠れない時間を苦痛に感じる、何らかの「理由」があるはずである。解決すべきはそこかもしれない—たとえば、上述した、「瞬時にして意識が落ちるような眠り」を求める患者には、下手に睡眠薬を処方するよりも、「寝るときに灯りを消さないでください」と助言した方がはるかにましなことがある。

もちろん、そのような「理由」がわからない場合も少なくない。しかしそれでも、「害するなかれ」という Hippocrates の誓いは遵守されるべきであろう。