

ベンゾジアゼピン系薬物の効果的な減薬・休薬法に関するエビデンスのレビューに関する研究

研究分担者 稲田健 東京女子医科大学医学部精神科医学講座 准教授

研究要旨

ベンゾジアゼピン (Benzodiazepine: BZ) 系薬の効果的な減薬・休薬法について、文献的な検討を行った。検討の結果、心理社会的介入としては、認知行動療法、動機づけ面接、その他の介入があることが明らかとなった。これらはエビデンスの質が低いという限界はあるものの、それぞれ有効であることが示唆された。BZ 系薬の減薬中止時に生じる症状は個体差が非常に大きく、使用者の不安も大きい。多様な介入方法を検討する必要があると考えられた。

A. 目的

ベンゾジアゼピン (benzodiazepine: BZ) 系薬は、GABA/BZ/Cl⁻ イオンチャンネル複合体受容体の BZ 部位に結合し作動薬として作用する薬物の総称である。優れた鎮静催眠作用、抗不安薬、筋弛緩作用といった作用を有するために、広く使用されている。

日本における診療報酬データベースを用いた処方調査⁶⁾によると、2009 年の抗不安薬と睡眠薬の推定処方率はそれぞれ、5.00%と 4.72%であった。当時の日本において、抗不安薬と睡眠薬のほとんどは BZ 系薬であったので、この数字は BZ 系薬の処方率と近似される。米国の調査では、外来患者の BZ 系薬処方率は 3.8%であり⁴⁾、オランダの高齢者調査では 8%であった⁵⁾。精神科の外来での調査によると、患者の 5 分の 1 が BZ 系薬を処方されており、大部分は長期にわたり使用されていた³⁾。

日本での処方調査研究での推定処方力価は抗不安薬のジアゼパム換算値で 4.7 mg/日、睡眠薬のフルニトラゼパム換算値で 0.96 mgであった。単剤使用率については、どちらも約 70%であった。

以上より、日本での BZ 系薬の処方率は海外と同等かやや高いこと、多くは単剤処方であり、用量も通常の範囲であるが、一部に多剤併用や高用量使用者がいることが示唆された。

高用量や長期間の BZ 系薬の使用は、副作用(例えば、ふらつきや転倒といった運動機能障害や、健忘、せん妄などの認知機能障害)を生じたり、依存を発症したりするリスクがあり、短期使用に比べて相対的にリスクが増加する。このため、高用量や長期間の BZ 系薬使用を抑止し、あるいは離脱する方法が求められている。

厚生労働省は、多剤併用大量処方や長期漫然投与といった問題を解決するために、以下のような施策を段階的に行ってきた。すなわち、2009 年の処方実態調査、2011 年の多剤処方に対する注意喚起文書の発出、2012 年度からの診療報酬改定による減薬誘導である。

診療報酬改定による減薬誘導は、多剤併用に焦点化しており、多剤併用に対する減算と、多剤併用を解消する取り組みに対する加算の両面から行われてきた。さらに、日本精神神経学会の薬物療法特別委員会と協力して、研修も行い、臨床現場の混乱を最小化しつつも、適正使用を推進することに役立っていると評価できる。

今後の課題としては、引き続きの長期漫然投与や多剤併用大量処方に対する対応と、単剤適正用量となった後の BZ 系薬の中止方法についての検討が挙げられる。

BZ 系薬の漸減や中止が困難となることの一つは、離脱症状を生じることがあるためと考えられる。したがって、BZ 系薬の依存と離脱症状の特徴を把握し、どのような介入が BZ 系薬の漸減

・中止を促進するかどうかを調査することは、長期漫然投与されていたケースでの中止に役立つものと考えられる。

B．研究方法

BZ 系薬の中止方法について、文献検索を行った。文献検討は系統的レビューを行うことが望ましいが、時間的制約を考慮し、過去に行われた系統的レビューやメタ解析を中心に検討を行った。

この結果、以下の文献 Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. が該当したので、まずはここから検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、文献的な研究であり、倫理審査は必要としない。

C．結果

1．心理社会的介入について

Catherine D Darker らによる系統的レビュー¹⁾によると、BZ 系薬の中止について、心理社会的介入を扱った質の高い研究として、25 の研究が該当した。

認知行動療法 (cognitive behavioral therapy: CBT) は 11 の研究、動機づけ面接 (motivational interview: MI) は 4 つの研究があり、研究が活発になされていた。他の研究は 10 ほどあったが、これらは小規模な研究であった。これらの小規模な研究には、一般医からの助言、BZ 系薬の使用を減らすまたは中止するように患者に教える手紙、インターネットカウンセリング、リラクゼーション技法、標準化されたインタビューなどが含まれていた。

1) 認知行動療法(CBT)の効果

BZ 系薬を漸減するのみの群と、CBT を併用しながら BZ 系薬を漸減する群を比較すると、CBT 併用群は、介入後 4 週間以内に BZ 系薬の中断を成功させる可能性がより高かった (リスク比 (RR) 1.40, 95% 信頼区間 (CI) 1.05~1.86; 9 試験, 423 人)。

また、介入終了後 3 ヶ月のフォローアップでも CBT 併用群のほうが BZ 系薬中止を成功させる

可能性が高いことが示された (RR 1.51, 95% CI 1.15~1.98; 575 人)。しかし、6, 11, 12, 15 および 24 カ月のフォローアップでは、効果はあまり確実ではなかった。

BZ 系薬を 50% 以上減少させることに対する CBT の効果は、エビデンスの質が低く不確実であった。ドロップアウトに及ぼす影響については、エビデンスの質が非常に低かった。3 ヶ月の追跡調査 (RR 1.71, 95% CI 0.16~17.98) および 6 ヶ月の追跡調査 (RR 0.70, 95% CI 0.17~2.88) であった。

2) 動機づけ面接 (MI) の効果

MI の効果は、利用可能なエビデンスの質が非常に低いために、すべての時間間隔において不明であった [Post treatment (RR 4.43, 95% CI 0.16~125.35; 2 試験, 34 名の参加者)、3 ヶ月フォローアップ (RR 3.46, 95% CI 0.53~22.45; 4 試験, 80 名の参加者)、6 ヶ月のフォローアップ (RR 0.14, 95% CI 0.01~1.89) および 12 カ月フォローアップ (RR 1.25, 95% CI 0.63~2.47)]。3 カ月間のフォローアップ (RR 1.52, 95% CI 0.60~3.83) および 12 カ月間のフォローアップ (RR 0.87, 95% CI 0.52~1.47) で MI が BZ 系薬を減少させる効果を判定するための証拠は非常に低かった。2 つのグループ間の時間間隔のいずれかでの治療による脱落に対する効果は、広範な CI のために不確実であった [post treatment (RR 0.50, 95% CI 0.04~7.10)、3 カ月後のフォローアップ (RR 0.46, 95% CI 0.06~3.28)、6 カ月後のフォローアップ (RR 8.75, 95% CI 0.61~124.53)、12 ヶ月フォローアップ (RR 0.42, 95% CI 0.02~7.71)]

3) その他の介入の効果

以下の介入は BZ 系薬の使用を減少させた。

総合診療医 (General Practitioner: GP) からの BZ 系薬の使用を中止するよう指示した手紙手紙を渡すことは 12 カ月間のフォローアップで有効である可能性があった。12 カ月間のフォローアップ (RR 1.70, 95% CI 1.07~2.70; 1 試験, 322 人の参加者)

リラクゼーション

リラクゼーション法を提供することにより BZ 系

薬の中断が成功した。3 カ月間のフォローアップ (RR 2.20, 95%CI 1.23~3.44) および 12 ヶ月のフォローアップ (RR 4.97, 95%CI 2.23~11.11)。

標準化されたインタビュー

標準化された面接を行いながら、BZ 系薬を減量することは、ただ単に減量するよりも、6 ヶ月と 12 ヶ月間で有益だったが、36 ヶ月ではなかった (139 人の参加者)。

その他

セルフヘルプブックレット、e-カウンセリング、セルフヘルプブックレット、漸減を組み合わせない CBT などの様々な介入を用いた他の研究では、BZ 系薬の使用を減らすことについて、介入の裏付けとなる証拠は不十分であった。

2. 薬理的介入について

薬理的介入についての系統的レビューは、2013 年に公表されているものの情報が古いことから論文取り下げとなっている²⁾。近日新しい版が公表予定となっている。

D. 考察

文献レビューの結果、BZ 系薬については、世界的な課題となっていることは明らかとなった。

各国によって規制の程度や方法は異なり、使用の実態は異なると思われる。規制が厳しいところにおいては、中止方法についての検討も行われるべきであろうが、中止方法について高いエビデンスレベルを持った研究はほとんどないというのが現状である。

BZ 系薬の効果や依存の問題は、個人差が非常に大きく、個人の不安が影響しているというのは共通した認識であり、不安に対応する方法を重視していることも共通している。

非薬物療法的介入の多くは、認知行動療法と動機づけ面接法である。エビデンスレベルの高い強力な介入方法であるとの証拠は見いだせなかったが、それぞれを組み合わせる多様な介入を行うことには意義があると思われる。

薬物療法としての介入については、今回の検討では十分な検討ができなかった。次年度の課題としたい。

規制当局に対する提言が行われうるとすれば、急激な変化を起こすことによって、臨床現場に不安を惹起することは、患者のためにはならない。時間をかけながら、丁寧に情報提供を行い、適正な使用を呼びかけることが最も求められる。

E. 結論

BZ 系薬の漸減中止のために、さまざまな方法が検討されている。BZ の漸減中止時に生じる症状は、個体差が大きく、多様な介入方法を検討する必要がある。

本分担研究の成果は、研究班の全体の課題である、向精神薬適正使用ガイドラインの作成に役立てるようにする。

F. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文 なし

2. 口頭発表

「ベンゾジアゼピン系薬の使用実態とその対策」第 8 回日本アプライド・セラピューティクス (実践薬物治療) 学会学術大会・シンポジウム・ワークショップ・パネル等・稲田健。2017/09/09. 横浜市

「ベンゾジアゼピン系薬依存の臨床」第 38 回日本臨床薬理学会学術総会・シンポジウム・稲田健。2017/12/09. 横浜市。

3. その他 なし

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

< 引用文献 >

1. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, et al. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(5):Cd009652.
2. Denis C, Fatseas M, Lavie E, et al. WITHDRAWN: Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(6):Cd005194.
3. Huthwaite MA, Andersson V, Stanley J, et al. Hypnotic prescribing in outpatient psychiatry. *International clinical psychopharmacology*. 2013;28(4):157-163.
4. Paulose-Ram R, Safran MA, Jonas BS, et al. Trends in psychotropic medication use among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(5):560-570.
5. Sonnenberg CM, Bierman EJ, Deeg DJ, et al. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2012;47(2):293-301.
6. 中川敦夫, 稲垣中, 三島和夫. 診療報酬および診療録データを用いた向精神薬処方に関する実態調査. *臨床精神医学*. 2013;42(2):153-158.