

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）

分担研究報告書

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

研究分担者 松本俊彦 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

診断治療開発研究室長

研究協力者 尾崎 茂 東京医療生活協同組合中野総合病院精神神経科 部長

嶋根卓也 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

研究員

小林桜児 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 医師

和田 清 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 部長

研究要旨

本研究は、乱用・依存の危険の高いベンゾジアゼピン（以下、BZ）系薬剤を同定するための参考情報を得るために、2010年に実施した、全国の精神科病床を有する医療施設1,612施設を対象とする薬物関連精神疾患の実態調査（以下、病院調査）で得られたデータを用いて、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、病院調査において収集した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。

A. 研究目的

ベンゾジアゼピン (benzodiazepine: 以下、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<sup>12, 23</sup>、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<sup>1, 3, 14</sup>。なかでもGriffithsとWeerts<sup>1</sup>は、BZを8ヶ月以上の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<sup>18, 20</sup>。

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<sup>7</sup>、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<sup>16</sup>。

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<sup>12</sup>、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ものにもかかわらず、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<sup>11</sup>。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<sup>9</sup>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もとづく文献的対照群<sup>9</sup>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。

## B. 研究方法

### 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をしておきたい。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<sup>24</sup>、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月～10月の2ヶ月間に、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もとづいて、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見なされ、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一つの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様々な情報のうち、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。

### 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」、「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<sup>9</sup>を採用した。中島ら<sup>9</sup>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, rilmafazon, lormetazepam, etizolam, 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（version2.13.0）<sup>15</sup>を用いた。

### C. 研究結果

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、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。表からも明らかのように、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見てみると、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。

#### D. 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<sup>11</sup>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方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<sup>12</sup>、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 の様々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から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<sub>A</sub> ( $\gamma$ -aminobutanoic acid) 受容体複合体の  $\omega 1$  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、 $\omega 2$  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<sup>19</sup>。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<sup>21</sup>、すでに米国では Schedule IV の薬剤として指定されている<sup>12</sup>。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rilmafazonである。これらのBZ系薬剤の選択率が低い理由としては、比較的強力価だからなのか、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、rilmafazon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あ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<sup>11</sup>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ため、比較検討の対象からは除外したが、表1に見られるように、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<sup>12</sup>。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」があ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<sup>22</sup>、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<sup>6</sup>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いならば。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の処方を取り上げられることが少なくないが<sup>4, 5</sup>、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

る啓発をはかるとともに、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。

## E. 結論

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<sup>11</sup>、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<sup>6</sup>。

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<sup>8, 17</sup>、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<sup>10</sup>。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<sup>20</sup>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<sup>2</sup>は、精神科治療下でありながら自殺既遂に至った者の多くが、致命的な自殺行動におよぶ直前に、BZを含む様々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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Matsumoto T, Chiba Y, Imamura F, Kobayashi O, Wada K: Possible effectiveness of intervention using a self-teaching workbook in adolescent drug abusers detained in a juvenile classification home. *Psychiatry and*

Clinical Neurosciences 65: 576-583, 2011.

- 2) 松本俊彦, 尾崎 茂, 小林桜児, 和田 清: 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 (12): 1184-1198, 2011.
- 3) 松本俊彦: 薬物依存臨床から見えてくる精神科薬物療法の課題—「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」の結果より—. 精神科治療学 27 (1): 71-79, 2012.
- 4) 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: PFI (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・薬物医学会誌 46 (2): 279-296, 2011.
- 5) 小林桜児, 松本俊彦, 今村扶美, 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: PFI (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2報: 重症度別による効果の分析—. 日本アルコール・薬物医学会誌 46 (3): 368-380, 2011.
- 6) 松本俊彦: 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. 日本社会精神医学会雑誌 20(4): 415-419, 2011.
- 7) 松本俊彦: 依存・嗜癖における強迫性・衝動性と薬物療法. 精神神経学雑誌 113(10): 999-1007, 2011.
- 8) 松本俊彦, 嶋根卓也, 尾崎 茂, 小林桜児, 和田 清: 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 (2): 201-209, 2012.

## 2. 学会発表

- 1) 嶋根卓也, 松本俊彦, 和田 清: 薬局薬剤師を情報源とする向精神薬の乱用・依存の実態把握に関する研究. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 2011. 10. 15, 名古屋
- 2) 松本俊彦, 嶋根卓也, 尾崎 茂, 小林桜児, 和田 清: 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予備的研究. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 2011. 10. 15, 名古屋

## 3. その他

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

## 文献

1. Griffiths, R. R., Weerts, E. M.: 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, ほか: 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, ほか：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, ほか：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, J.S., Jasinski, D.R., Haertzen, C.A. : Abrupt withdrawal from therapeutically administered diazepam. Report of a case. Arch Gen Psychiatry, 35: 995-998, 1978.
14. Rickels, K., Case, W.G., Downing, R.W., 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方を再考する。臨床精神医学, 30: 1065-1069, 2001.
17. 武井 明, 目良和彦, 宮崎健祐, ほか：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, F.S. Jr., Pumphrey, E.A. : Benzodiazepine dependence of several years duration: clinical profile and therapeutic benefits. NIDA Res Monogr., 55: 211-216, 1984.
19. Terzano, M.G., 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, pp69-111, 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, 東京, 2010

23. Woody, G.E., O'Brien, C.P., 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.

表1: 乱用患者数の多いベンゾジアゼピン系及びその近縁薬剤の種類(文献1より一部改変して引用)

薬剤の一般名	乱用患者数 (N=139; 複数回答あり)	
<b>flunitraze pam</b>	69	49.6%
<b>triazolam</b>	45	32.4%
<b>etizolam</b>	44	31.7%
<b>zolpidem</b>	37	26.6%
brotizolam	21	15.1%
bromazepam	20	14.4%
<b>nime taze pam</b>	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%

太字の薬剤名は、筆者が特に注意すべきと考えている薬剤

表2: 乱用精神科治療薬の入手経路

	精神科治療薬乱用症例 N=154	
	人数	百分率
友人	8	5.2%
知人	4	2.6%
恋人・愛人	0	0.0%
家族	2	1.3%
密売人	1	0.6%
精神科医師	77	50.0%
身体科医師	15	9.7%
精神科・身体科両方の医師	24	15.6%
薬局	2	1.3%
インターネット	2	1.3%
その他	3	1.9%
不明	16	10.4%

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=1566)			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=5211)		筑波大学病院全体でBZ系薬剤が処方された患者(n=6777)			
	n	(%)		n	(%)	p-value	n	(%)	p-value	n	(%)	p-value
zolpidem	37	26.6%		160	10.2%	<0.001	1729	33.2%	0.120	1889	27.9%	0.856
brotizolam	21	15.1%		297	19.0%	0.307	1674	32.1%	<0.001	1971	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	1064	20.4%	0.002	1697	25.0%	0.094