

暗黙の了解：ベンゾジアゼピンは 今でも不安障害治療の主要治療薬

Stephen M. Stahl, M.D., Ph.D.

論点：ベンゾジアゼピンには限界があるにもかかわらず、この薬剤はセロトニン系抗うつ薬と共に、不安障害の治療に今でも頻繁に使用されています。両薬物群の処方、臨床観察による治療実用性の経験的根拠だけでなく、神経生物学的原理にも基づくと考えられます。

ベンゾジアゼピンを処方？ いいえ！

不安障害の精神薬理学的治療に関する現在のガイドラインは、治療の第一選択薬として、GABA (γ-アミノブチリク酸) 性ベンゾジアゼピン推奨から、セロトニン系薬剤推奨へと変遷してきました¹。この傾向と、ベンゾジアゼピンの依存性に関する悪評のため、1980年代には大きな位置を占めていたものの、現在では、商標登録されていない一般的薬剤で、軽んじられることも多くなっているこの薬剤は、その使用量が大幅に減少したと考える人もいるでしょう。ところが、そうではないのです。実際、ベンゾジアゼピンは今でも不安障害の治療において、抗うつ薬よりも幅広く処方されており(表1)²、アルプラゾラムは、気分障害や不安障害に対し、最

も一般的に単独で処方される薬剤となっています(表2)³。不安治療に携わる者はこの事実を驚くべきでしょうか？また、抗うつ薬とベンゾジアゼピンを併用処方している場合、この事実で困惑するべきでしょうか？それとも、日常診療経験の賢明な観察に基づき、これら2つの主要な治療薬群を組み合わせることにより、最善の治療転帰を実現できるようになったのでしょうか？恐怖に関する神経解剖学的基質について現在判明している事実を考慮すると、不安障害の精神薬理学的治療から最善の転帰を得るために、GABA性薬剤とセロトニン系薬剤を併用することは、恥ずべきことではなく、むしろ賢明であると考えられます⁴⁻⁶。

脳のパニックボタン

脳のパニックボタンとして作用するのは、扁桃体と考えられます。脳の複数領域から十分な強さの感情刺激が加わると、身体へと通じる複数の脳投射路を経由して恐怖の警告反応を引き起こされます^{4,5}。一部の入力刺激は、扁桃体に高速で到達し、思考抜きで反射のように作用して恐怖反応を促進させます。一方、瞬間的に皮質へと迂回し、

パニックボタンの作動決定が下される前に、海馬で分析される入力刺激もあります。扁桃体への感情刺激は、警告の発信に興奮性神経伝達物質グルタミン酸が使用されることが多いのですが、グルタミン酸による警告発信は、GABAとセロトニンの両方によって調節可能です⁶。縫線からのセロトニン作動性神経終末と同様に、皮質と海馬内のGABA介在ニューロンは、扁桃体への感情刺激を阻害します。扁桃体内のGABA介在ニューロンとセロトニン作動性神経終末は、それ自身に、恐怖反応への扁桃体出力を抑制する働きがあります。このため、GABAまたはセロトニンニューロンからの出力を促進させる薬剤には、不安や恐怖反応を減少させる可能性が、扁桃体の内外から、それぞれ2つ以上存在することになります。

独立機序を組み合わせると 治療効果を促進

セロトニン系薬剤は不安障害の第一選択薬ですが、効果を発揮しない場合もあります。そしてもちろん、この薬剤にも限界があります。たとえば、治療開始時におけるセロトニン系薬剤は、作用の発現が遅く、最初に不安症状を引き起こす可能性さえあります。また、症状の完全寛解は全患者の半分以

BRAINSTORMS は、臨床精神科医に関連する神経科学の最新知識の最新情報を提供する The Journal of Clinical Psychiatry の月刊誌です。

本記事は、カリフォルニア州 Carlsbad の Neuroscience Education Institute および University of California, San Diego 校、精神医学科の提供によります。

本資料の転載に関するお問合せは、Stephen M. Stahl, M.D., Ph.D., Editor, BRAINSTORMS, Neuroscience Education Institute, 5857 Owens Street, Ste. 102, Carlsbad, CA 92009 まで

Take-Home Points – キーポイント

治療ガイドラインでは不安障害の第一選択薬として、ベンゾジアゼピンに代わり、セロトニン系抗うつ薬が主に推奨されていますが、実際にはベンゾジアゼピンのほうが現在でも頻繁に使用されています。

恐怖の精神薬理学とその神経解剖学的基質から、両薬物群には、不安障害において独立した薬効作用が必要であると考えられます。

不安障害の治療目標が症状の寛解である場合、セロトニン系薬剤とGABA 性薬剤の併用が合理的であると考えられます。

表 1. 全般性不安障害に対する処方薬の上位 10^a

薬剤	%
ベンゾジアゼピン	
アルプラゾラム (Xanax)	15
ロラゼパム (Ativan)	10
クロナゼパム (Klonopin)	9
ジアゼパム (Valium)	4
抗うつ薬	
パロキセチン (Paxil)	12
ベンラファキシン (Effexor/Effexor XR)	6
セルトラリン (Zoloft)	5
シタロプラム (Celexa)	4
ネファゾド (Serzone)	4
ブスピロン (BuSpar)	9
上位 10 の合計	78
上位 10 におけるベンゾジアゼピンの割合	38
上位 10 における SSRI の割合	21

^aNational Disease and Therapeutic Index よりデータ抜粋、年間推移合計³

下にとどまり、性機能障害などの長期副作用も見られます^{7,8}。一方で、GABA 性ベンゾジアゼピンは、作用の発現が速く、セロトニン系薬剤の初期効果を促進させる働きがあります(鎮静作用が抑制可能な場合)。また、短期間投与の後に中断することにより、セロトニン系薬剤による長期治療への橋渡しの役割も果たします⁹。さらに、ベンゾジアゼピンは長期にわたる不安を突破するための緊急対策薬として使用することもでき、セロトニン系薬剤によって全症状を改善できない場合は、不安の寛解を目指す治療における“補足”的役割も果たします。認知行動治療

表 2. 気分・不安障害のすべてに対する処方合計^a

薬剤	百万
ベンゾジアゼピン	
アルプラゾラム (Xanax)	31
ジアゼパム (Valium)	13
クロナゼパム (Klonopin)	13
ロラゼパム (Ativan)	21
その他全ベンゾジアゼピン	12
抗うつ薬	
セルトラリン (Zoloft)	28
フルオキセチン (Prozac)	26
パロキセチン (Paxil)	26
シタロプラム (Celexa)	17
アミトリプチリン (Elavil)	17
ブプロピオン (Wellbutrin)	14
ベンラファキシン (Effexor/Effexor XR)	13
ブスピロン (BuSpar)	7
その他すべて (各々)	< 6
合計	280

^aNational Disease and Therapeutic Index よりデータ抜粋、年間推移合計³

は、“内因性” GABA 性治療としても有効で、恐怖回路における GABA の阻害作用を長期的に促進する効果があると考えられます。その結果、薬物治療の補足的役割を果たし、不安寛解の助けとなるのです⁴。現在開発中の新しい GABA 性薬剤は、鎮静作用や依存障害の軽減が図られており、今後、不安に関する薬物併用治療に一層役立てられると考えられます¹⁰。

以上のように、不安治療において GABA 性薬剤とセロトニン系薬剤を併用する診療は、多くの人に支持されているだけでなく、科学的根拠も存在するため、

罪悪感を持つ必要はまったくないのです。

REFERENCES (参考文献)

- American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Panic Disorder. Am J Psychiatry 1998; 155(suppl 5):1-34
- National Disease and Therapeutic Index (NDTI). Plymouth Meeting, Pa: IMS Health; August 2001
- NDTI. Plymouth Meeting, Pa: IMS Health; December 2001
- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, et al. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder [revised]. Am J Psychiatry 2000;157:493-505
- Coplan JD, Lydiard RB. Brain circuits in panic disorder. Biol Psychiatry 1998;44:1264-1276
- Stutzmann GE, LeDoux JE. GABAergic antagonists block the inhibitory effects of serotonin in the lateral amygdala: a mechanism for modulation of sensory inputs related to fear conditioning. J Neurosci 1999;19:RC8
- Hackett D. Venlafaxine XR in the treatment of anxiety. Acta Psychiatr Scand 2000;406:30-35
- Bellew KM, McCafferty JP, Iyengar MK, et al. Paroxetine and the rate of remission in the treatment of generalized anxiety disorder. In: New Research Abstracts of the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 9, 2001; New Orleans, La. Abstract NR605:163
- Goddard AW, Brouette T, Almai A, et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. Arch Gen Psychiatry 2001; 58:681-686
- Stahl SM. Selective actions on sleep or anxiety by exploiting GABA-A/benzodiazepine receptor subtypes. J Clin Psychiatry 2002;63: 179-180

**次号掲載内容：
恐怖回路とその
神経伝達物質の図解**