



1

抗不安薬

～その歴史、現在、そしてこれから

不安は、人類にとって、誰にでも備わっている本質的な感情であり、その出現には、様々な本能的欲求が関わっている。すなわち個人の生存や社会的立場、種の維持、母性など、自らにとって唯一無二で、失いたくない大切なものを守ろうとする欲求は、不安を惹起する要因となる。一方で、このような不安に耐え、健全に対処しようとすることは、個人の強さを育み、心的成長を促し、人生や生活に深みや抑揚を加えるものとなる。また個人が、無茶で無謀な行動へと暴走してしまい、自他の安全や社会的秩序を乱すことの抑止力ともなっている。不安やそれに伴う苦悩、そして葛藤は、古来より宗教や哲学、文学の対象とされ、それらが社会に受け入れられ発展する礎ともなった。またフィンセント・ファン・ゴッホ、エドヴァルド・ムンクらに代表されるように、多くの芸術作品のなかでも主題として扱われてきた。このように不安の存在自体は決して病的とは言えず、かえって人類の存続や進化、多彩な創造や文化的活動に不可欠な要素を成してきたものと考えられる。すなわち、それを制御し抑え込むことが、必ずしもその個人に適切に必要な対応とはいえず、そのすべてが治療の対象となるわけではない。

しかしながら、不安の程度がある閾値を超えて、個人の生活や活動、健康、そして人生そのものに悪影響を及ぼすとすれば、それは病的なものであり、その制御を目的とした治療介入の対象となる。その個人が体験する不安の程度は、直面するストレスの強さ、さらに認知パターンを含むパーソナリティや対処能力、サポートといった環境因子など様々な要因によって左右される。またその感受性や捉え方、対処法、あるいは対処能力にも個人差が著しい。疾病としての不安が初めて記述されたのは19世紀頃と、その歴史は比較的浅い¹⁾。しかし不安は地域や時代の中で共有されてきたものであり、これにうまく対処できず、不安が病的レベルに達すれば、多くの場合、いくつかの臨床症状に集約されて表現される。現在でいえば、①特定のテーマに

関連した主観的体験として出現する不安症や強迫症，不安性の苦痛を伴う抑うつ障害など，②摂食障害や心身症，身体症状症，転換性障害などにみられるような身体化，③アルコールやギャンブル，買い物，インターネットなどの嗜癖行動などであろう。しかしそのテーマや主要な表現型は，やはり時代や世代，環境・地域や文化により変異・変遷しうるものであり，個人の特性や世相を映す鏡とも考えられる。そのような病的不安に適切に対処し健康的状態や生活を回復して，それを維持する上で，また圧倒的な不安反応を引き起こす対象への暴露など，精神療法的治療の実行を支援する上で，安全かつ適切な薬物療法の使用はしばしば有効な手段となる。

本章では，このような臨床で診る不安に対する薬物，特に抗不安薬について，その主役を成してきたベンゾジアゼピン系薬物を中心に，開発からの経緯，薬理特性や問題点，現況，さらには今後のあり方について，簡潔に概説したい。

I ベンゾジアゼピン系薬物の登場以前

人類が不安を制御しようとする試みとして，古くは地域や文化に根づいた様々な宗教儀式や呪術が，個人あるいは集団的な不安を緩和する機能も担ったが，そのなかでは，アルコールやアヘンなどの薬物がすでに用いられていた²⁾。ベンゾジアゼピン系薬物が医療の場に登場するまで，すなわち 1960 年より以前は，アルコールに加え，1900 年頃に合成されたフェノバルビタールを原型としたバルビツール酸系薬物が，鎮静効果を期待され不安に対しても使用された。しかし特にバルビツール酸系の薬物は，元来，睡眠や麻酔，抗けいれん作用を目的としており，耐性や依存形成，そして常用量の 10 倍量で昏睡，死に至るなど安全域がきわめて狭いといった点が問題視され，抗不安薬としての臨床応用はきわめて限定的であった²⁾。

1955 年ごろ，初の実験的鎮静剤として登場したのが，チェコの薬理学者のフランク・バーガーによるメプロバメートである。彼は抗菌薬の研究中，フェノキセトール誘導体によって，マウスの意識は障害されないものの，全身の筋力が弛緩する現象を発見し，これを 1939 年，ヨルクマンがレセルピンの薬理作用の表現に用いたトランキライザーという造語

に従い、トランキライゼーションと呼んだ²⁾。その化合物の1つがメフェネジンであり、中枢性筋弛緩薬として臨床応用された。またこれを人に投与すれば、眠気を生じず、不安軽減を図れることが明らかとなった。しかしこの薬物自体の力価は弱く、作用時間が短かったため、メフェネジンの誘導体のなかで、代謝が遅く、抗不安効果の臨床応用が期待できる薬物の開発が進められた。そのなかで合成されたものがメプロバメートであり、その後アメリカでは「ミルタウン」、「エクワニル」という商品名で、また日本では1956年に「アトラキシン」など20種類程度が販売された²⁾。この薬物は、①低用量で筋弛緩や鎮静作用がもたらされるが、自律神経機能への影響は少ない、②低用量でも抗けいれん作用を有する、③動物実験ではサルなどの凶暴性や攻撃性を抑制する、④作用時間が長い、⑤バルビツール酸とは異なり、中脳網様体刺激による海馬や大脳皮質の覚醒反応には影響を及ぼさない、などが特徴とされ、不安に対し選択的に作用する薬として、初めてトランキライザーと呼ばれることとなった²⁾。この薬物は、その効果や安全性のふれこみから大反響を呼び爆発的な売れ行きを示した。その一方で、発売後間もなくより、その習慣性や耐性形成、神経過敏やイライラ感、不安や興奮、けいれん発作などの退薬症状が指摘されるようになり、乱用に対する警告もなされ、次第に使われなくなった^{2,3)}。本邦でも当初、ノイローゼの薬として大々的に宣伝され、主婦のイライラや赤ちゃんの夜泣きへの効果も謳われていたようであるが、1990年頃に販売中止となっている。その他にも、抗ヒスタミン薬として開発されたヒドロキシジン（アトラックス）が、1956年ごろには神経症性の不安に対して用いられていた。

II

ベンゾジアゼピン系薬物の登場

最初のベンゾジアゼピン系薬物は、ユダヤ人科学者であるレオ・スターンバックらが偶然に発見した1,4-ベンゾジアゼピン誘導体、すなわちクロロジアゼポキシドである²⁾。これは1956年のことであるが、その後の臨床研究により、この物質が患者に対して、非常に優れた抗不安作用を有すること、鎮静や抗けいれん作用、筋弛緩作用、傾眠作用なども強く、耐性が形成されにくいことも確認された。さらには激越うつやアルコール依存者のイライラ

ラ、また強迫神経症にも有効性が示され、大きな期待のなかで、1960年に使用が認可された。その後もスターンバックらは、クロロジアゼポキシドの誘導体を多数合成したが、1959年には、この3～10倍の力価を持つジアゼパムの合成に成功した。この物質は、バリウムという商品名で1963年に市販され、これによりベンゾジアゼピン系薬物の臨床的位置づけは確固たるものとなり、その後開発競争が繰り広げられる口火となった。

開発が始まって2～3年以内には、3,000種以上ものベンゾジアゼピン系薬物が合成され、その中間産物についても、薬理学的特性の調査が進められた²⁾。さらには、この薬理作用に関する研究が進むなかで、内在性のベンゾジアゼピン受容体が発見されるなど、不安に関わる中枢機能解明の進展にも貢献することとなった。ベンゾジアゼピン系薬物の構造-活性関連も次第に明らかとされ、1970年代にかけて多くのベンゾジアゼピン系薬剤がつくられた²⁾。またB環にもう一つの環を有するトリアゾロベンゾジアゼピン系化合物は、より排泄が早く半減期が短いため、睡眠導入剤として使用されるよ

表1 ベンゾジアゼピン系抗不安薬

一般名	商品名	発売年（本邦）	作用時間	作用強度
トフィソパム	グランダキシシ	1986	短	弱
クロチアゼパム	リーゼ	1979		弱
エチゾラム	デパス	1984		中
アルプラゾラム	ソラナックス、コンスタン	1984		中
ロラゼパム	ワイパックス	1978		強
プロマゼパム	レキシタン、セニラン	1977		強
オキサゾラム	セレナール	1970		弱
メダゼパム	レスミット	1971		弱
クロルジアゼポキシド	バランス、コントロール	1961		弱
フルジアゼパム	エリスパン	1981		中
メキサゾラム	メレックス	1984		中
クロキサゾラム	セパゾン	1974		強
ジアゼパム	セルシン、ホリゾン	1969		中
クロナゼパム	リボトリール、ランドセン	1981		強
ロフラゼブ酸エチル	メイラックス	1989		中
フルトプラゼパム	レスタス	1986	超長	強

うになった。本邦において使用されているベンゾジアゼピン系抗不安薬を表 1 にあげる。

III ベンゾジアゼピン系薬物の拡がり和社会問題化

このように、ベンゾジアゼピン系薬物の出現は、まさに革命的であり、その後、瞬く間に広く世の中に受け入れられ、1975 年前後を使用のピークとし全世界で汎用されることとなった。しかしそのなかで、この薬物自体の問題や社会的影響が相次いで報告されるようになり、次第にその使用に様々な制限や法的規制が加えられることとなった。例えば、この乱用が問題視されるようになると、1971 年には向精神病薬に関する国際条約により、この処方方は医師によってのみ行われることとなった。また副作用として、過鎮静、精神運動機能、なかでも作業能率や集中力の低下が生じることがあり、特に高齢者では認知機能への影響に加え、筋弛緩作用によるふらつき、転倒リスクについて、注意喚起がなされた^{2,4)}。さらに当初は否定されてきた耐性や身体依存の形成など、長期連用が関わる問題点が指摘されるようになり、1 年以上継続した場合、約半数以上に退薬症状の出現を認めることが明らかとなった⁵⁾。これは半減期が短い短時間作用型ほど顕著で、退薬から 2 日目ほどで、落ち着きのなさや焦燥、不眠、音や臭いに対する過敏性、発汗などが出現する。またこのタイプは、依存や乱用をより起こしやすく、けいれんや精神病状態など重篤な退薬症状も報告された。このように耐性や離脱症状、常用量依存や持ち越し、認知機能面への影響など、ベンゾジアゼピン系薬物を漫然と長期間使用した場合のリスクが強調されるようになり⁴⁾、注意散漫や集中力低下のおそれから、車の運転などにも規制が加えられた。

一方、アメリカ精神医学会の調査 (1991) によって、特に反復性に不快気分を示す精神的・身体的疾患を有する患者では、使用量の増加や乱用、アルコールなど他の物質との併用などがみられやすいことが指摘された⁶⁾。本邦では、1960 年初頭より、プロバリンやバラミン、ハイミナルなどの睡眠薬を焼酎やビールに混入して服用、陶酔気分や発揚気分を体験する「睡眠薬遊び」が青少年の間で流行し、非行防止の観点から販売や流通の規制が強化された²⁾。1990 年には、「麻薬および向精神病薬取締法 (麻薬取締法)」が制