

症 例 報 告

Etizolam 依存の 1 症例

A Case of Etizolam Dependence

東京医科大学精神医学教室

田 中 千 秋 小 穴 康 功 清 水 宗 夫

はじめに

抗不安薬 etizolam は半減期が 6 時間と短く、使いやすい抗不安薬として各科で汎用されている。Triazolam など benzodiazepine 系抗不安薬依存の報告は散見されるが、benzodiazepine 類似の薬物である etizolam 依存の報告は少ない。

今回我々は、etizolam 常用量の 3 倍量を長期服用後に、全身痙攣など離脱症状の出現をみた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 39 歳 女性。

主 訴: 育児希望のため etizolam 服用をやめた。

生活歴: 3 人姉妹の第 3 子として出生。14 歳時、両親の離婚を経験している。18 歳で結婚、2 児をもうけるも、22 歳で離婚。離婚後、生計を立てるため、ホステスとして仕事をしていた。

既往歴: 32 歳時アルコール性肝炎

病前性格: 社交的、快活。

嗜好: 18 歳時より一日 10 本の喫煙。工作中(ホステス)は、接待のためウイスキーボトル 1/2 本/日の飲酒。中学生の時、シンナーを数回吸引した経験がある以外、薬物の乱用・依存はない。

現病歴: ホステスとして生計を立てていたが、31 歳時仕事上のストレスが重なり、軽い気持ちで近医精神科を受診した。相談だけのつもりで受診したが、担当医より「それでは眠れないのではないですか。」

と質問され、「まあそうですね。」と答えたところ、etizolam を処方された。etizolam を飲むと気分がすっきりしたので、気持ちが沈んだ時などに、月数回服用していた。etizolam を服用すれば、職場でのストレスも軽くなり、気楽に仕事に行けるようになるため、33 歳頃から、etizolam の服用量・回数が増え、3~6 mg/日を毎日服用するようになった。

平成 3 年 (35 歳時)、偶然 etizolam を服用せず外出したところ、外出中に眼球上転・全身強直を伴う意識消失発作が見られた。発作は約 2 分間で消失し、発作後の意識障害・脱力感は見られなかった。救急車にて脳神経外科へ搬送されたが、診察時意識清明、神経学的に異常なし、頭部 CT も正常なため、帰宅許可となった。

その後も etizolam 服用を中止すると、めまい、発汗、脱力感、呼吸困難などの症状出現、時には全身痙攣発作も出現するようになった。「Etizolam のせいではないか。」と担当医に何度も尋ねたが、薬との因果関係は無いと説明された。担当医は神経症症状と判断し、適宜 etizolam を増量した為、最終的に日中 6 mg と眠前に 3 mg の 1 日量 9 mg を常用するようになった。

平成 5 年 (37 歳時) に再婚。再婚後も近医精神科通院を続け、etizolam の処方を受けていた。

平成 7 年、育児希望のため産婦人科を受診したところ、etizolam 中止を勧められた。自らも断薬を希望して同年 3 月当科に初診となった。

初診時身体所見: 意識清明。身長 160 cm, 体重 56.6 kg, 血圧 124/72 mmHg. 64/min, 整。貧血黄

1996 年 3 月 5 日受付, 1996 年 3 月 15 日受理

キーワード: エチゾラム, 薬物依存, 離脱症状。

(別刷請求先: 〒160 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学精神医学教室 田中千秋)

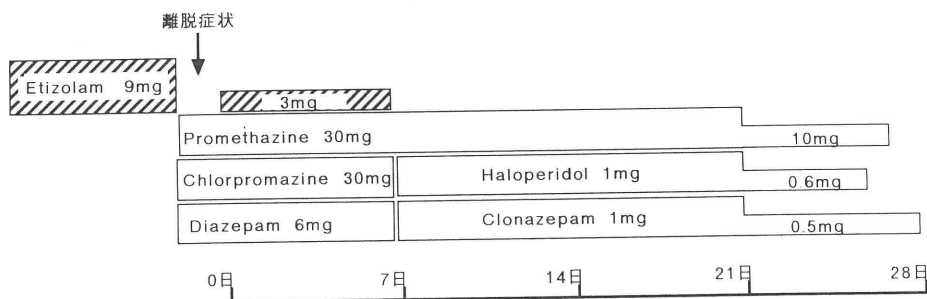


Fig.1 治療経過

疸なし。胸腹部理学的に異常なし。神経学的所見異常なし。

入院時検査所見: 血液・尿とも特記すべき異常なし。ECG 正常範囲。

頭部 CT 所見: 特記すべき異常なし。

脳波所見: てんかん性の異常所見なし。

心理検査所見:

SCT: 子供や薬、将来に対する不安やまた倒れるのではないかという不安が表現されている。

ロールシャハ・テスト: 拒否カードはなく、反応数は 29 であるが、反応内容は紋切り型で表面的、短絡思考、思慮のなさ、偏った外向性、衝動性（情意の安定を欠き、感情統制は難しい。）、家族への依存性、活力の枯渇等が窺われる。

治療経過: 精神科初診時、etizolam 9 mg/日を常用していた。Etizolam の急速離脱を目的に、etizolam を中止し、置換薬として promethazine 30 mg, chlorpromazine 30 mg, diazepam 6 mg を処方した。Etizolam を中止しところ、中止後 24 時間以内に、知覚異常（些細な物音が気になるという聴覚過敏、視界周辺にもやがかり視野が狭小化した視覚異常）、頸部振戦、発汗、めまい、動悸、脱力感、呼吸困難などの身体症状とともに、不安、離人感等の精神症状が出現した。翌日には、全身の強直性痙攣発作もみられた。Etizolam の離脱症状が強いため、急速離脱は困難と判断し、置換薬を併用する etizolam 9 mg から 3 mg への漸減療法に変更した。先の置換薬に加え etizolam 3 mg を再開したところ離脱症状は減少し、etizolam の減量が可能であった。

Etizolam 3 mg に減量後、7 日間経過を観察し、再度 etizolam を中止した。置換薬も、promethazine 30 mg, haloperidol 1 mg, clonazepam 1 mg に変更した。Etizolam 中止後、時に頭痛、耳鳴、発汗、

めまい、動悸、呼吸困難、不安等が出現したが、自制内であった。知覚の異常、脱力感、頸部振戦、痙攣、離人感は全く見られなくなった。Etizolam を中止し置換薬で 14 日間経過を観察したが、症状が安定している為、7 日間で置換薬も漸減中止し、治療開始後 28 日間で完全な断薬に成功した (Fig 1)。

断薬後、浮動感を自覚することもあったが、日常生活上問題なく過ごしている。

考 察

Etizolam はストレス負荷による脳内アミン（ドパミン、ノルエピネフリン、セロトニン）の代謝回転の高進を強く抑制し、脳内ノルエピネフリンの再取り込みを抑制する¹⁾。

半減期が 6 時間と短く、依存を形成することが少ないといわれ、処方しやすい抗不安薬として汎用されている。常用量は 1 日 1~3 mg であるが、常用量を越えて長期投与を続けると、本症例のように依存に陥るケースも見られる。

Etizolam 依存は少なく、本邦における etizolam 依存の報告は我々が調べた限り、1984 年発売以来 4 例のみであった (Table 1)。Etizolam 服用量は 1~40 mg、使用期間は 2~6 年と様々であるが、離脱症状は知覚異常、振戦、発汗、痙攣、不安、離人感など benzodiazepine 系薬物の離脱症状と共通しているものが多い。今回我々が経験した etizolam 依存でも、知覚異常、不安、発汗、めまい、動悸、呼吸困難、脱力感、振戦、筋攣縮、離人感など benzodiazepine 系薬物の離脱症状と共通するものが観察された。Etizolam は thienodiazepine 系薬物であるものの、benzodiazepine 受容体に高い親和性がある²⁾。そのため、etizolam の離脱症状は benzodiazepine 系薬物の離脱症状と類似していると考えた。実際、ben-

Table 1 本邦における Etizolam 依存報告例

症例	Etizolam 服用量	期間	離脱症状	発表者
49歳, 男性	1~3 mg	2年間	不安, 不眠, 被害念慮, 離人感, 焦燥感, 知覚異常, 手指振戦, 舌振戦, 四肢硬直	国芳ら (1989)
38歳, 女性	10~20 mg	2年間	手指振戦, 発汗, 全身痙攣, 横紋筋融解症, 一過性肝機能障害, 過逆性急性腎不全	白石ら (1990)
33歳, 男性	18~40 mg	3年間	不安, 被害念慮, 離人感, 発汗, 眩暈, 動悸, 手指振戦, 知覚異常, 全身痙攣	小西ら (1990)
35歳, 男性	6~12 mg	5年間	手指振戦, 不眠, 発汗, 焦燥感	高橋ら (1993)
39歳, 女性	3~9 mg	6年間	知覚異常, 頸部振戦, 発汗, 眩暈, 動悸, 脱力感, 全身痙攣, 不安, 離人感	自験例

zodiazepine 系薬物依存の離脱症状の特徴とされる知覚異常³⁾が etizolam 依存でも出現している (Table 1).

今回, 治療目的で etizolam の断薬を行ったところ, 断薬後 24 時間以内に痙攣発作が生じた. Benzodiazepine 系薬物依存では, 筋攣縮・振戦はしばしば認められるものの痙攣を生じることは稀である⁴⁾. 一方, etizolam 依存では今回の症例を含め 5 例中 3 例で痙攣の記載があり, etizolam 依存においては痙攣発作はしばしば出現する症状と考えた. これは, etizolam の半減期が 6 時間と他の抗不安薬に比べ短いことが関係しているかもしれない. 今回の症例では, 置換薬を併用した etizolam の漸減療法で痙攣のコントロールは比較的平易であった. Etizolam よりの離脱を計画する場合, 痙攣発作を念頭にいった治療計画が必要である.

一般的に, 薬物依存に陥る症例は, 強迫的, 依存的, 内気, 神経質など本人が一定の素質を持ったものが多いが, 家庭内のアルコール依存者や 15 歳までの父母の欠損などの生育環境も薬物依存形成に重要である⁵⁾. 本症例でも心理検査において患者本人の依存的傾向が指摘されている. さらに, 父親のアルコール依存・両親の離婚など生育環境が薬物依存形成に関与した可能性はある. しかし, 本症例では医師の etizolam 依存に対する認識不足が, 依存形成の過程に少なからず関与している. 一度, 薬物依存を形成してしまうとその離脱に難渋する例も多く, 医師は etizolam のみならず抗不安薬の使用の際には,

常に薬物依存の可能性について考慮すべきと考えた.

ま と め

Etizolam 単剤依存の一例を報告した. 離脱症状は知覚異常, 不安, 発汗, めまい, 動悸, 呼吸困難, 脱力感, 振戦, 筋攣縮, 離人感等で, benzodiazepine 系薬物の離脱症状と共通していた. しかし, etizolam の半減期が短いことと関連し, 特記すべき症状として全身痙攣がみられた. 本症例では置換薬を併用した etizolam の漸減療法で離脱が可能であった.

文 献

- 1) 瀬戸口 他: *Arzneim Forsch. (Drug Res.)* 28(2): 1165, 1978
- 2) 村崎光邦: ベンゾジアゼピン受容体に作用しない抗不安薬. *神経精神薬理* 13(2): 173~177, 1991
- 3) Schöpf, J.: *Withdrawal Phenomena after Long-term Administration of Benzodiazepines. A Review of Recent Investigations. Pharmacopsychiat* 16: 1~8, 1983
- 4) Roy-byrne, p.p., Hommer, D.: *Benzodiazepine withdrawal: Overview and implications for the treatment of anxiety. Am J Medicine* 84: 1014~1052, 1988
- 5) 栗栖瑛子: 目で見える精神医学シリーズ -5 薬物依存 (佐藤光源, 福井進編著) 249~270, 世界保険通信社 (大阪), 1993