

53 (1): 222-225.  
 26) Arvanitis ML et al. *Am J Emerg Med* 2002; 20 (1): 58-59.  
 27) Frolich M et al. *Anesth Analg* 2001; 93 (3): 647-648.  
 28) Carter KA *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60 (2): 191-192.  
 29) Newshan G *J Pain Symptom Manage* 1998; 16 (5): 277-278.  
 30) "New fentanyl warnings: more needed to protect patients" *ISMP Medication*

*Safety Alert!* 2005; 1C (16): 1-3.  
 31) Hallberg P et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62 (6): 491-492.  
 32) U.S. Food and Drug Administration "Information for Healthcare professionals. Fentanyl transdermal system" 21 December 2007. www.fda.gov accessed 24 December 2007: 3 pages.  
 33) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2008; 17 (96): 146-149.

34) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2009; 18 (101): 110.  
 35) Commission des communautés européennes "Decision de la commission suspendant l'autorisation de mise sur le marché du médicament lonsys-fentanyl" 16 January 2009: 2 pages.  
 36) Siranyan V et al. *Bull Ordre Pharmaciens* 2008; (399): 197-203.  
 37) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2008; 28 (302 suppl. interactions medicamenteuses).

## 依存・耐性・逆耐性(感作)・離脱症状

浜 六郎\*

薬剤性神経障害のうち、けいれん<sup>1)</sup>、せん妄<sup>2)</sup>を生じうる薬剤についてはすでに述べた。薬剤を含め物質による依存や耐性、逆耐性(感作)、離脱症状(禁断症状)、耽溺(addiction)は、医師ならびに患者双方にとって重大な事態を引き起こしうる<sup>3)</sup>。処方するものが、依存や耐性、逆耐性(感作)、離脱症状(禁断症状)、耽溺(addiction)を生じることを認識せず、次第に薬剤が増量された結果、重大な問題に至ることが少なくない。これらの問題について整理して考えてみたい。

### 1. 用語についての整理

#### 物質 substance

薬剤や乱用物質などにより依存や禁断症状、耽溺など典型的な症状が現れるので、両者を包含する用語として「物質」が用いられている<sup>4)</sup>。

#### 耐性 tolerance

反復使用の結果、一定の用量では効果(影響)が減弱し、当初の用量と同じ効果を得るためにより多くの用量を服用する必要が生じた身体状態をいう<sup>3)</sup>。睡眠剤では早期覚醒が生じるのは耐性のもっとも顕著な兆候である。ドパミンやβ作動剤の継続使用では効果が減弱す

るが、これも耐性が出現したためである。多くの場合、受容体が down-regulate されることによる。耐性とほぼ同義語として、タキフィラキシー tachyphylaxis あるいは脱感作 desensitization などの用語も用いられている。タキフィラキシーは、「急速耐性」との日本語訳が当てられることもあるように、耐性の中でも急速に生じる現象を指しているが、いずれにしても耐性現象であることには違いがない。ステロイドの耐性などで用いられるが、あえてタキフィラキシーを用いる背景には「耐性があれば依存が生じる」との関連を避ける目的があるかもしれない。特に脱感作では、「感作により獲得した過敏反応の減弱」という概念、すなわちよいイメージにつながり、反復使用の結果、当初の効果(影響)が減弱するという「耐性」の概念を想起し難い。したがって耐性を用いるのが適切である。

アルコールや超短時間型睡眠剤による初期の耐性兆候は、夜間の早期覚醒である。

#### 禁断症状 abstinence symptom/ 離脱症状 withdrawal symptom

ある物質を継続使用後に減量あるいは中断した際、あるいは拮抗剤(ベンゾジアゼピン剤に対するフルマゼニルなど)を使用後に生じる、使用

前になかった症状や、使用前にあった症状よりさらに強い不快・有害な症状(群)をいう。最近よく用いられている退薬症状 discontinuation symptom という用語では、単に「中断により元あった症状が出現する」というイメージが強くあり、本来の意味が損なわれている。もともとあった症状よりもさらに強い、不快・有害な症状が出現する現象には、禁断症状あるいは離脱症状を用いるのが適切である。

ベンゾジアゼピン剤(非ベンゾジアゼピン剤と呼ばれるゾルピデムなども同様)では、初期には、イライラや不安などの精神症状、強くなると、部分的な筋れん縮や全身けいれん、幻覚、せん妄、運動興奮、妄想など強い精神身体症状を伴う。

ベンゾジアゼピンの中断により、全身の筋強剛(筋硬直)のために、カタトニアを生じたとの報告も少なくない<sup>5)</sup>。

アルコールや超短時間型睡眠剤による初期の離脱症状は、昼間の不安感の増強である。典型的な禁断症状は痙攣と幻覚である。

#### 依存 dependence

離脱症状(禁断症状)の回避のため、物質を中断せず使用し続ける状態(本来の治療上の適応がなくなっているのに、またしばしば医療上・社会上の不都合が生じているにもかかわらず物質を使用し続ける行動)。依存に陥ると、満足いく状態を維持するために物質の効果が必要である

\*NPO 法人医薬ビジランスセンター

かのように振舞う<sup>3)</sup>。

### 耽溺 addiction

物質の使用およびその獲得に対する過度の拘泥と顕著な常習犯罪傾向に特徴付けられる薬物使用の行動パターン<sup>3)</sup>(反社会的行為(犯罪)を犯してでも物質の購入や使用にのめり込む行動)。addiction に対して、「嗜癖」という日本語がしばしばあてられるが、「嗜癖」からは、こうした「反社会的行為を犯してでも物質の購入や使用にのめり込む行動」という概念は想起し難い。やはり、耽溺が適切と考える。

### 逆耐性 reverse tolerance または感作 sensitization<sup>6)</sup>

ある物質による耐性や依存が出現後に中断し、激しい禁断症状を経て安定した状態が相当長期に持続後、当該物質の少量使用で過剰な反応を生じる現象。ある物質に対する受容体が up-regulate されたことによると考えられている。覚醒剤(メタンフェタミンなど)による逆耐性では、自分自身のドーパミンに対しても過剰に反応するようになりうるため、日常的興奮が過剰に出やすくなる。

## 2. 依存を生じうる物質(薬剤)

耐性・依存を生じうる物質の代表例は、カテコラミンおよびアンフェタミンなど交感神経作動剤、糖質コルチコイド(コルチコステロイドと略)、ベンゾジアゼピンやバルビタール剤などアルコール類似物質、モルヒネおよびその類似物質、ニコチン、セロトニン作動物質、NMDA 阻害剤などである。

### 交感神経作動剤(カテコラミン, アンフェタミンなど)<sup>6-9)</sup>

アンフェタミンなど覚せい剤は間接型交感神経作動剤(註 a)である。これらは、ドーパミンやノルアドレナリンのトランスポーターを通過して神

経終末に入り、ドーパミンやノルアドレナリンの分泌を促進し、さらにドーパミントランスポーター、ノルアドレナリントランスポーターを阻害してドーパミンやノルアドレナリンの再取り込みを阻害して、シナプス間隙におけるドーパミン量、ノルアドレナリン量を増加させる。また、末梢におけるアドレナリンやノルアドレナリンを増加させる。また同時にセロトニンの神経末端からの分泌も促進し枯渇させる。

当初は興奮し、活動的で高血糖となるが、慢性的な使用で耐性を生じ、うつ状態となり血糖値は逆に低下する。逆耐性(感作)が顕著であり、統合失調症類似の精神病を生じうる。精神病発現に逆耐性の関与の可能性が指摘されている。

精神刺激剤メチルフェニデート(リタリンやコンサータ)、痩せ薬として用いられている食欲低下剤マジンドール(サノレックス)、禁煙補助剤あるいは抗うつ剤として海外で使用されているブプロピオン(別名 amfebutamone: 日本で未承認)も、アンフェタミン類似物質である。したがって、依存および逆耐性(感作)の危険性がある。

ドーパミンやドブタミンも継続使用で耐性が生じる。β作動剤も継続使用で耐性があり、効果が減弱し、心毒性が相対的に高まるため、β作動剤の継続使用は危険である。特にサルメテロールやホルモテロール、フェノテロールは、β<sub>2</sub>選択性が低く、心毒性が強いので、喘息予防に長期使用は危険である。

**註 a:** アドレナリン、ノルアドレナリン、イソプレナリン、フェニレフリンなどは、直接アドレナリンα、β受容体などに作用する**直接型**の交感神経刺激剤(sympathomimetics)である。

一方、アンフェタミン、メタンフェタミンなどは、間接的にドーパミンや

アドレナリン、ノルアドレナリンを増加させて作用する**間接型**交感神経刺激剤である。その機序としては、主に、ドーパミンのトランスポーターを通過して神経終末に入り、ドーパミンの分泌を促進し、さらにドーパミントランスポーターを阻害してドーパミンの再取り込みを阻害し、シナプス間隙におけるドーパミン量を増加させると考えられている。ノルアドレナリントランスポーターに対しても同様に作用し、また、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体(NMDA, AMPA など)、あるいは代謝型グルタミン酸受容体を介して、脳内のドーパミン、ノルアドレナリン、末梢でのノルアドレナリンやアドレナリンを増加させる。同時にセロトニンの神経末端からの分泌も促進し枯渇させる。エフェドリン、メチルエフェドリン、メタラミノールなどは、両方の作用を有する**中間型**の交感神経刺激剤である。

### コルチコステロイド<sup>10)</sup>

コルチコステロイドでは、あらゆる時期において、あるいはどのような用量においても、不安や不眠、認知障害、多幸感から軽躁状態、躁病、うつ病などの情動障害、精神病など、あらゆるタイプの精神障害を生じるとされている。

視床下部からの corticotrophin releasing hormone (CRH) と proopiomelanocortin (POMC: プロオピオメラノコルチン) 由来ペプチドであるβエンドルフィンの分泌を抑制すること、扁桃体を刺激し辺縁系のドーパミンシステムを当初は刺激し、耐性を生じ抑制することがその機序として説明されている。

### アルコール類似物質<sup>11)</sup>

——ベンゾジアゼピン/バルビタール剤/アルコールなど——

GABA 受容体に作用するベンゾジアゼピン(類似物も含む)やバルビ

タール剤, アルコールなどは, 少量で抗不安, 逆に興奮や不安を生じる. やや多い量で眠気を生じ, 増量していくと筋弛緩作用が現れる. 中程度の半減期のものを中等量使用することにより抗痙攣作用をうることができる. 大量使用で麻酔作用が得られる. 使用初期には脱抑制(dysinhibition) / 制御異常(dyscontrol)の結果, 逆説的興奮や幻覚が生じる. 大量で前向き健忘や行動抑制, 呼吸抑制, 呼吸停止・死亡を生じうる.

この系統の物質は, 連用で耐性を生じ長期大量服用後に減量したり, 拮抗剤(フルマゼニル)を使用することで禁断症状(離脱症状)が生じうる. その結果, 減量や中止が困難となり, 精神依存あるいは身体依存を生じうる.

FDA が保有しているゾルピデムなどベンゾジアゼピン剤, あるいはその類似物を睡眠剤として使用したプラセボ対照ランダム化比較試験をメタ解析した結果, うつ病の頻度が 2 倍高まることが判明した(睡眠剤群 2.0%, プラセボ群 0.9%, リスク比 2.1,  $p < 0.002$ )<sup>12)</sup>.

### モルヒネおよびその類似物質<sup>6, 13)</sup>

これらは, mu opioid receptor (MOR, OPRM) を介して, 神経末端からドパミンを放出させ, シナプス間隙におけるドパミン量を増大させ中枢興奮を生じる. 長期使用によりモルヒネ受容体および, ドパミン受容体の減少を招き, 耐性を生じるとともに依存を生じる.

### ニコチン, ニコチン部分作動剤<sup>11)</sup>

タバコ依存の原因物質であるニコチンはニコチン受容体を介して主にドパミンを増加させ快感を得る(ドパミンのほかノルエピネフリン, セロトニン, アセチルコリン, GABA, グルタミン酸など種々脳内神経伝達物質に影響するようである.

ニコチン受容体の部分作動剤バレニクリンは,  $\alpha_4 \beta_2$  ニコチン受容体作動剤とされている. しかし, 拮抗作用もあり, その作用の全貌は不明である. 自殺の増加など問題が指摘されている<sup>14, 15)</sup>.

### コカイン<sup>8)</sup>

コカインは, セロトニントランスポーターとドパミントランスポーターの両者を阻害することにより, シナプス間隙のドパミンやセロトニンの量を増加させる. ドパミントランスポーターのノックアウトマウスでは, SSRI がコカイン様の作用を示すことから, コカインの強化 / 報酬効果におけるセロトニントランスポーターの関与が指摘されている.

### SSRI<sup>8)</sup>

抗うつ剤は, 主にその作用機序から, セロトニン選択的再取り込み阻害剤(SSRI)とそれ以外(三環系, 四環系, SNRI)に分けられている. 三環系抗うつ剤などは, ノルアドレナリントランスポーターとセロトニントランスポーターの両者の機能を阻害して, シナプス間隙に分泌されたノルアドレナリンやセロトニンの再取り込みを阻害する. これら抗うつ剤の作用機序に関する研究からみたらうつ病の病態について, セロトニン系とノルアドレナリン系の神経伝達物質不足によるというモノアミン仮説が信じられているが, 多くの矛盾点や疑問があり整合性のある理論には至っていない<sup>8)</sup>. 三環系抗うつ剤, SSRI の選択性というのは, ノルアドレナリントランスポーターへの親和性に対するセロトニンセロトニントランスポーターへの親和性の比で分類されているのみである(なお, 一般に抗うつ剤として用いられている薬剤は一部を除けば, ドパミントランスポーターへの親和性は比較的弱い).

しかし, これらモノアミントラン

スポーター阻害作用は急性の薬理作用である. 臨床的抗うつ剤としての作用が現れるようになるまでには一般に 2 ~ 4 週間必要であり, その間種々の受容体の変化が生じる(註 b).

また, 直接的にはドパミントランスポーターの阻害はしないとしても, 動物実験では, 側坐核にセロトニンを投与すると, 大脳皮質内側前頭前野のドパミンレベルが増加し, これは 5-HT<sub>3</sub> 受容体が関係しているとされている<sup>16)</sup>. また, 別のラットの実験では, パロキセチンを投与したラットの大脳皮質内側前頭前野では, セロトニンの増加に遅れて(約 20 分遅れで), ドパミンが増加し, この効果は, 5-HT<sub>3</sub> 拮抗剤であるグラニセトロンで減弱することから, やはり 5-HT<sub>3</sub> 受容体が関係しているとみられている. したがって, SSRI の作用は, セロトニンの増加だけでなく, ドパミン濃度の増加が関係していると考えられる. また, 視床下部 - 下垂体 - 副腎系を介してステロイドも, 抗うつ作用あるいは攻撃性に関係しているという<sup>18)</sup>.

結局のところ, SSRI のセロトニン選択性というのは, 入り口のところでの作用点の一部がセロトニン選択性であるというだけであり, ドパミンやステロイドといった, 耐性・依存を生じさせる物質の増加を介して抗うつ効果を発揮しているといえる.

ドパミンやステロイドで依存が生じることを考慮すれば, SSRI でも依存が生じないはずはないし, 攻撃性・他害行為が生じないはずはない, というべきである.

アンフェタミンにより逆耐性(感作)が成立した動物に SSRI を使用すると, 逆耐性状態が減弱した, という動物実験の報告もある<sup>19)</sup>. この場合は, アンフェタミンにより神経末端で枯渇したセロトニンの再取り込みを阻害することによる一応説

明はなされているが、SSRIのドパミン増加がアンフェタミンのドパミン枯渇を代償していないとの確証がない限り、その可能性も見ておく必要があるだろう。

**註b:** この変化は以下のように説明されている<sup>8)</sup>: SSRIによるセロトニントランスポーターの阻害でセロトニンの再取り込みが阻害され、シナプス間隙におけるセロトニン濃度が上昇した結果、縫線核セロトニン細胞とその神経終末に存在する自己受容体(5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>)がセロトニンの刺激を受け、セロトニンの合成と遊離が減少する。SSRIの連続使用により、自己受容体に耐性が生じると、セロトニンの合成と遊離量が増加し、セロトニン系とノルアドレナリン系のバランスに変化が生じる。また、セロトニントランスポーターのdown-regulation(による耐性)も関係しているとされている。

### おわりに

耐性・依存を生じうる物質は、いずれも生体の機能の維持、脳内の神経機能に欠かせない重要な物質ばかりである。直面する難問を解決し危機を回避するためには、アドレナリンやドパミン、ステロイドが動員され、脳内でGABAやエンドルフィンが分泌して不安や苦痛を軽減している。そのうえ、セロトニン、ニコチン、アセチルコリン、ヒスタミン受容体が、それらに複雑にからまって脳の活動が正常に働いていると考えられる。

こうした物資を外から過剰に与えたり、バランスが微妙に崩れると、興奮、せん妄、認知の障害、攻撃性、けいれんなど、種々の精神神経障害につながりうると考えられる。

よほど枯渇していたり、過剰な状態である場合にのみ、ごくわずかに介入することは症状の改善につながりうるが、それが過剰に作用すると、微妙なバランスが崩れ、害反応

が目立つようになるので、注意を要しよう。

### 参考文献

- 1-a) 浜六郎, けいれん誘発性薬剤について—その(1), TIP, 24(2):18-22, 2009
- b) その(2), TIP, 24(3):26-30, 2009
- 2-a) 浜六郎, 薬剤によるせん妄—その(1), TIP, 24(11):147-150, 2009
- b) その(2), TIP, 24(12):153-156, 2009
- 3) オーストラリア治療ガイドライン委員会著, 医薬品・治療研究会他編訳, 向精神薬治療ガイドライン(原著4版改訂増補版), NPOJIP, 2004
- 4) American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition Text Version(DSM-IV-TR) 2000
- 5) Hauser P, Devinsky O, De Bellis M, Theodore WH, Post RM. Benzodiazepine withdrawal delirium with catatonic features. Occurrence in patients with partial seizure disorders. Arch Neurol. 1989 Jun;46(6):696-9.
- 6) 佐藤光源ら編, 「覚せい剤精神病と麻薬依存」, 東北大学出版会, 2004
- 7) 高木敬次郎, 亀山勉監修, 大石幸子, 岡部進編集, 最新基礎薬理学, 廣川書店, 2002年
- 8) 土肥敏博ら, モノアミントランスポーターの薬理学, 日薬理誌, 120:315-326, 2002
- 9) 佐藤公道, 赤池昭紀編集, 別冊医学のあゆみ「7回膜貫通型受容体研究の新展開」, 医歯薬出版, 2001
- 10) Hochberg Z et al. Endocrine withdrawal syndromes. Endocr Rev. 2003; 24(4):523-38
- 11) Brunton LB et al.ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th ed McGraw-Hill, 2006
- 12) Kripke DF. Greater incidence of depression with hypnotic use than with placebo. BMC Psychiatry. 2007; 7: 42. Published online 2007 August 21.
- 13) Sadée W et al. Basal opioid receptor activity, neutral antagonists, and therapeutic opportunities. Life Sci. 2005; 76:1427-37.
- 14) 医薬品・治療研究会, バレニクリンの安全性について, T I P「正しい治療と薬の情報」23(6):65-66, 2008
- 15) NPOJIP, 禁煙を助ける薬剤の評価, 『薬のチェックは命のチェック』No33:69-79, 2009
- 16) Parsons LH, Justice JB Jr. Perfusate

serotonin increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by in vivo microdialysis.

Brain Res. 1993 Mar 26;606(2):195-9.

17) Nakayama K. Effect of paroxetine on extracellular serotonin and dopamine levels in the prefrontal cortex. Arch Pharmacol (2002) 365:1027-105

18) 上田秀一ほか, 攻撃性の神経回路—セロトニンニューロン系を中心に—臨床神経薬理, 11(10):219-226, 2008

19) Kaneko Y, Kashiwa A, Ito T, Ishii S, Umino A, Nishikawa T. Selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine and paroxetine, attenuate the expression of the established behavioral sensitization induced by methamphetamine. Neuropsychopharmacology. 2007 Mar;32(3):658-64. Epub 2006 May 31.

## CAPSULE

### アザチオプリン(イムラン)による重篤な急性胆汁うっ滞性肝炎

50才男性が潰瘍性大腸炎と診断され、最初、ステロイド内服治療を受けていたが、症状が持続するためアザチオプリン50mg/dayに変更した。20日後に、黄疸と褐色尿で入院、胆汁うっ滞、肝酵素の上昇を認めた。薬剤による胆汁うっ滞性管炎が疑われ、直ちにアザチオプリンを中止した。ウイルス性肝炎、代謝疾患、自己免疫性肝炎が否定され、IVメチルプレドニゾロン投与に続き、2週間後にメチルプレドニゾロンの内服投与を行った。肝酵素は改善したにも関わらず、黄疸が持続。2カ月後、肝酵素が再び上昇し、代謝異常、凝固障害を伴った。肝生検では、重篤な胆汁うっ滞、リンパ球の浸潤、巣状肝細胞壊死が見られた。翌月になって、黄疸は著明に軽減し、ステロイドを漸減して退院した。潰瘍性大腸炎に対しては、メサラジンを開始し、その後のfollow-upで、肝機能は正常で、潰瘍性大腸炎も寛を維持している。

Roda G et al. Digestive & Livet Diseases 41:914, 2009