

(日本語訳)

英国臨床薬理学誌 (British Journal of Clinical Pharmacology)

1978年5号 407-413頁

高齢者におけるニトラゼパムの毒性：ボストン共同医薬品 監視プログラムからのレポート

D. J. グリーンプラット、マーシャ D. アレン

ボストン共同医薬品監視プログラム、ボストン大学メディカル・センター
アメリカ合衆国ボストン市マサチューセッツ総合病院臨床薬理学ユニット

1. 高齢者における不眠症の治療にニトラゼパムを使った場合の潜在的な危険性を評価するため、ニトラゼパムを服用した2111名の入院患者のニトラゼパムの副作用を研究した。
2. 好ましくない中枢神経 (CNS=Central Nervous System) 抑制 (depression) (眠気、持ち越し効果等) が49名のニトラゼパム服用者 (2.3%) で報告された。また好ましくないCNS刺激の兆候 (悪夢、不眠症、興奮等) は15名 (0.7%) であった。副作用のどれもが深刻なものではなかった。
3. 医師評価によるニトラゼパムの薬効は服用量に関係付けられなかったが、2種類の副作用は毎日の服用量が多い程有意に増加した。CNS抑制も高齢者の場合には有意に多かった。80歳以上の患者では11%で報告されている。一方CNS刺激の頻度は年齢との相関関係は認められなかった。
4. 報告された好ましくないCNS抑制に対する年齢の影響は高用量の時にもっとも目だった。80歳以上で、平均1日服用量が10mg以上の場合には、55%の患者がニトラゼパムに起因する好ましくないCNS抑制を経験した。
5. 低用量であれば高齢者にとってニトラゼパムは安全であるが、高用量になると過剰なCNS抑制になり易い。研究結果が意味するところは、ほとんどの患者にとって、特に高齢者の場合には、服用量5mgを超える理由が余りないという事である。

はじめに

高齢な患者に対する向精神薬の広範な処方が大きな懸念事項になっている。(Learoyd, 1972, 1974; Dawson-Butterworth, 1970; Chapman, 1976)。ニトラゼパム (1,4-benzodiazepine 誘導体) は、東半球では催眠薬 (睡眠薬) として幅広く使われている。ニトラゼパムの眠りを誘う効果と比較安全性は十分に確立されている。(Greenblatt & Shader, 1974)、しかし最近の報告では、この薬は、ある種の高齢者にとっては危険であるとされている。(Evans & Jarvis, 1972; Harenko, 1975; Castleden, George & Mercer, 1977)。ボストン共同医薬品監視プログラム (Boston Collaborative Drug Surveillance Program - BCDSP) のこれまでの研究では、他の3つのベンゾジアゼピン誘導体—クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、フルラゼパム—では、高齢者での有害反応の頻度が高い。(Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1973; Greenblatt, Allen & Shader, 1977)。本報告書では、この薬を服用した多くの入院患者に見られたニトラゼパムに起因する臨床的な毒性パターンに、年齢が与えた影響を評価する。

方法

ボストン共同医薬品監視プログラム (Boston Collaborative Drug Surveillance Program - BCDSP) の範囲と運営については既に解説がある。(Jick, 1974; Allen & Greenblatt, 1975; Miller & Greenblatt, 1976)。病棟に配置された、訓練を受けた看護師が、標準化されたセルフ・コーディング・シートを使って、順次入院してくる患者についての情報を記録する。患者の特徴、診断内容、投与されたすべての薬の治療上の効果、投与量の詳細、治療期間についてのデータが収集される。薬物治療が始まると、処方医にインタビューして、適応症は何であるかの確認、治療をやめる場合はその理由、有り得る有害反応が記録される。疑われる有害反応ごとに、薬がその有害反応の原因である可能性を主治医が判断する。症例を臨床薬理の専門家が検討し、その後、独自にこの薬理専門家が第二の判定を下す。

本報告書は、1969年から1976年の間に、イスラエル、スコットランド、ニュージーランド、ドイツ、イタリアで医療機関に入院した11,000名の患者について蓄積したデータに基づいており、その内2111名(19.2%)がニトラゼパムを服用していた。

結果

患者の特徴

2,111名のニトラゼパム服用者の平均年齢は37歳で、50%近くが60歳以上であった(表1)。入院中に死亡したのは5%だけであった(表1)。患者の内、51%が心血管系疾患を一次診断としていた。

ニトラゼパムによる治療

100%近くの症例で不眠がニトラゼパムによる治療の適応症であった。ニトラゼパム服

用者の30%が、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、フェノバルビタールなどの抗不安薬を日中併用していた（表2）。入院中のニトラゼパムの合計投与量はまちまちであった。患者の28%は、合計投与量が20mgに満たなかった、しかし26%が100mg以上を投与された。ほとんどの人が頓服としてこの薬を服用していたので、合計投与量を治療日数で割って、各患者ごとの一日当たりの平均服用量を計算することは有用であった。この方法で計算した平均一日服用量は、30%の症例で5mg以下であった。

ニトラゼパムの臨床的効果は、主治医によると7.5%の症例で不満足とのことであった。投与量に拘わりなく、「不満足」という評価の頻度は同じであった（表2）。

有害反応

2111名の服用者の内72名（3.4%）でニトラゼパムに起因する有害反応があった。すべての例で、主治医も、後で症例を検討した臨床薬理の専門家も、有害反応は全体として、あるいは部分的に、明らかにあるいは高い確率でニトラゼパムによるものであると判定した。72件の有害反応の内、49件は好ましくない中枢神経（CNS - Central Nervous System）抑制（表3）、15件は悪夢、幻覚、不眠、不穏、多動を含むCNS刺激であると思われた。ニトラゼパムに起因する皮膚反応が5件あり、その他に3件の有害反応があった。いずれの場合にも、主治医は好ましくない反応は重大であったり、命にかかわるものではないと判断した。72名の患者の内、10名は最終的には死亡した。しかしニトラゼパムはこの中のいずれの死亡にも結び付けられなかった。72件の有害反応の内、56件はニトラゼパム治療を始めてから3日以内に報告された。51例では有害反応の結果、投薬は中止され、13例においては投与量の減量が行われた。残りの8例では治療上の特別な措置はとられなかった。

表1 ニトラゼパム服用者の特徴

特徴	患者比率 (%)
年齢	
30未満	7.3
30～39	9.1
40～49	13.5
50～59	20.5
60～69	29.9
70～79	16.2
80以上	3.4
性別	
男性	51.1
女性	48.9
生存	
存命	95.3
死亡	4.7

入院期間 (日数)	
10未満	34.5
10～19	44.3
20以上	21.1
入院時血中値	
尿素窒素 (mg/100ml)	
25未満	77.9
25～49	15.9
50以上	4.5
不明または不特定	1.7
入院前のニトラゼパム服用経験	
はい	13.3
いいえ	84.2
不明または不特定	2.5

表2 ニトラゼパム治療の特徴

特徴	患者比率 (%)
合計服用量 (mg)	
10未満	14.3
10～19	14.1
20～39	16.6
40～59	11.5
60～99	17.5
100以上	25.8
不明	0.2
平均1日服用量* (mg)	
2.5未満	15.5
2.5～4.99	14.7
5.0～9.99	41.4
10.0以上	28.1
計算不能	0.2
効率についての医師の判断⁺	
5・mg服用	
満足	93.5
不満足	6.5
10・mg服用	
満足	91.3
不満足	8.7

日中の抗不安薬との併用

はい	30.4
いいえ	69.6

*合計服用量を治療日数で割ったもの

+判断がないものは含めていない

有害反応の頻度に影響する要因

投与量 好ましくないCNS抑制とCNS刺激の頻度は、いずれも一日投与量が多い場合に有意に大きかった(図1)。一日当たり5mgに満たない服用量だった639名の患者の中で1名のみ(0.2%)に、CNS抑制が報告された。ところが10mg以上を服用した患者(593名の内の35名)ではこれが5.9%に増加した。 $(\chi^2=49.3, d.f.=2, P<0.001)$ 。同様にCNS刺激の頻度は低服用量ではゼロであったものが、高服用量では1.5%(593名中9名)に増加した。 $(\chi^2=10.0, d.f.=2, P<0.01)$ (図1)。有害反応の頻度を単に単位服用量との関係で調べて見ても、極めて似たような結論が得られた。5mgが処方された1195名の患者の内、13名(1.1%)がニトラゼパム由来の好ましくないCNS抑制を経験し、4名(0.3%)がCNS刺激を経験した。ニトラゼパム10mgが処方された895名の内、36名(4.0%)と11名(1.2%)が好ましくない薬原性のCNS抑制とCNS刺激を経験した。ニトラゼパムに起因する皮膚反応やその他の有害反応の数(表3)は服用量の効果を評価するには十分ではなかった。

年齢 好ましくないCNS抑制は加齢とともに有意にその頻度を増していった $(\chi^2>50, d.f.=4, P<0.001)$ (図2)。ニトラゼパムに起因するCNS抑制の頻度は40歳未満の場合には0.9%(346名中4名)から、70歳以上の場合には4.4%(414名中18名)に増加した。80歳以上であった72名の内、8名(11.1%)がニトラゼパムに起因する好ましからざるCNS抑制を経験した。しかしながら、好ましくないCNS刺激は年齢と有意には関連付けられなかった $(\chi^2=2.67, d.f.=4, NS)$ (図1)。

有害反応の頻度(患者%)

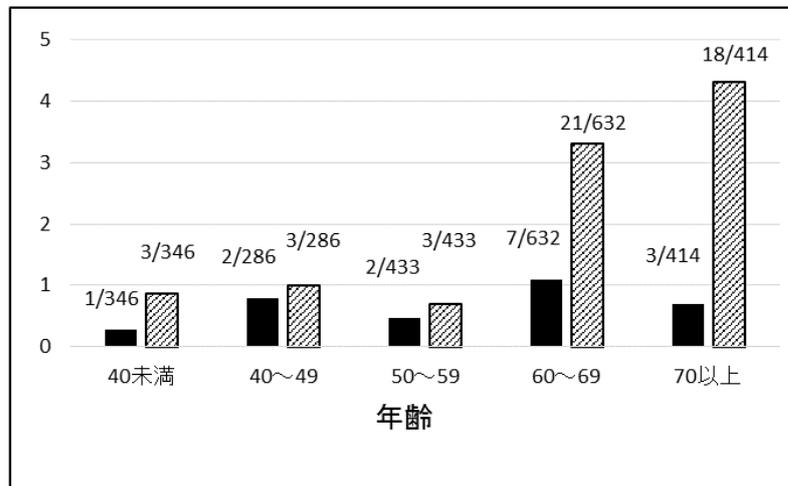
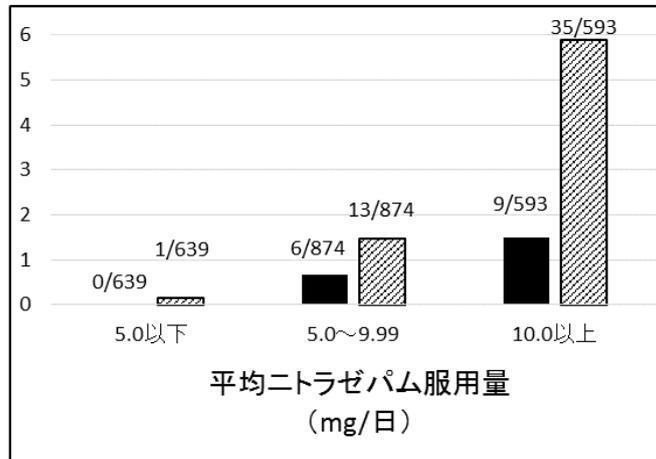
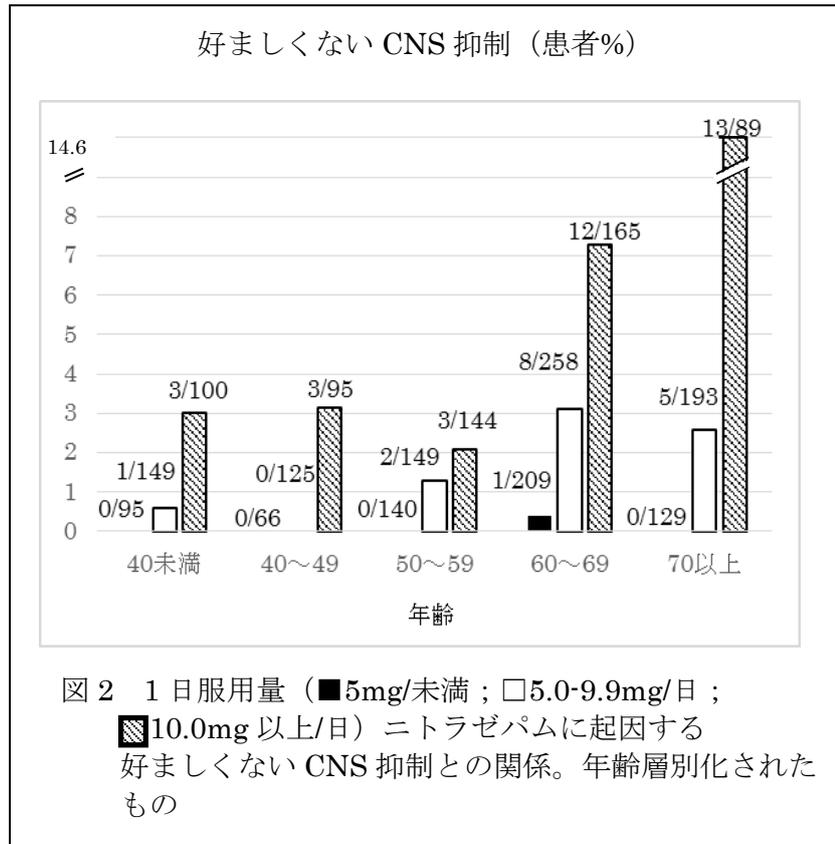


図1 1日服用量(上)と年齢(下)とニトラゼパムに起因する好ましくないCNS刺激(■)及び抑制(▨)の頻度との関係



服用量と年齢の相互作用 各年齢グループ内での服用量の層別化によって、高齢者では好ましくない CNS 抑制の頻度に服用量が影響していることが明らかとなった（図 2）。1日当たり平均 5 mg 未満の服用量では、CNS 抑制の頻度は、年齢に関わりなく、患者の 0.5% を超えることはなかった。しかしながら、1日当たり平均 10 mg 以上の服用量では、好ましくない CNS 抑制の頻度が、40 歳以下の場合には、3.0%（100 名の内 3 名）であったものが、70 歳以上の場合には、15%（89 名の内 13 名）に増えており、さらには 80 歳以上の場合には 55%（11 名の内 6 名）。ニトラゼパムに起因する CNS 刺激の頻度についても同様の傾向が観察されたが、関連付けはさほど強くはない。

その他の要因 入院時の血中尿素窒素（BUN – blood urea nitrogen）の異常な水準から判断して、腎臓機能障害が、ニトラゼパムに対する有害反応の有意に高い頻度に結び付けられる（表 4）。また長期入院患者と死亡患者の間では、好ましくない反応も有意に多かった。ニトラゼパムに対する有害反応の頻度は、性別、体重、入院中の抗不安薬の併用、入院前の外来治療中のニトラゼパムへの暴露との有意な相関は見いだせなかった。

表3 ニトラゼパムに起因する副作用

副作用	患者数	患者比率 (%)
中枢神経抑制 (眠気、疲労感、錯乱、運動失調)	49	2.3
中枢神経刺激、興奮 (悪夢、幻覚、不眠、興奮)	15	0.7
皮膚反応 (発疹、かゆみ)	5	0.2
その他の副作用 (頭痛、消化器官障害)	3	0.1
合計	72	3.4

考察

ニトラゼパムには好ましくない反応が有り得るということ、毒性につながる要因があるということ認識することは、臨床医学においてその適切な利用を図る上で重要である。本研究は、不眠症の治療のためにこの薬の投与を受け、集中的に監視された2111名の入院患者におけるニトラゼパムに起因する有害反応をまとめたものである。

表4 ニトラゼパムの有害反応の頻度に影響する要因

要因	患者数	有害反応のあった患者数
入院時血中尿素窒素値 nitrogen(mg/100ml)*†		
25未満	1645	46 (2.9)
25~49	335	17 (5.1)
50以上	96	7 (7.3)
入院日数‡		
10日未満	729	14 (1.9)
10~19日	936	35 (3.7)
20日以上	446	23 (5.2)
生存**		
生存	2011	62 (3.1)
死亡	100	10 (10.0)

*有害反応のあった1症例を含む35の症例の値は未確認。

$\chi^2=9.2$, d.f.=2, $P=0.01$.

$\chi^2=9.4$, d.f.=2, $P<0.01$.

$\chi^2=13.8$, d.f.=1, $P<0.001$.

毒性の推定は主治医の臨床的判断から得られたものである。こういった判断は一般的に言って、薬の薬理学的特性及び、薬への暴露と好ましくない臨床的事象との間の時間関係についての理解に基づいている (Miller & Greenblatt, 1976)。主治医の判定をサポートするために、臨床薬理学の専門家が各エピソードを独自に評価した。

この調査の結果からわかることは、入院患者の間では、ニトラゼパムの有害反応は稀で、比較的軽微であるということである。好ましくない作用がニトラゼパムに起因するとされたのは服用者の内の3.4%に過ぎない。重大であると考えられたものは何もなく、すべての場合に、自然に、もしくは薬を中断するか、服用量を減らすと、患者は回復した。これら72症例の内の49症例(服用者の2.3%)で見られた、眠気とか持ち越し効果といった好ましくないCNS抑制は、毒性の発現であった。これはこれまでに報告のあった、2542名のフルラゼパム(flurazepam)の服用者の間でのそういった反応(2.8%)の発生頻度に大変近い (Greenblatt *et al.*, 1977)。しかしながら、ニトラゼパム服用者の15名(0.7%)が悪夢、不眠、幻覚、不穏などのCNS刺激を経験した。これと比較して、フルラゼパムの研究 (Greenblatt *et al.*, 1977) の場合は2542名の患者の内5名(0.2%)しか薬に起因する悪夢を経験しておらず、しかも幻覚、不眠、不眠症を経験した患者はいなかった。クロルジアゼキシド(chlordiazepoxide)及びジアゼパム(diazepam)に関するBCDSPのデータでも、薬原性のCNS刺激は患者の0.3%を超えてはいない。(Miller & Greenblatt, 1976)。文献上のいくつかのレポート (Meares, Mills & Oliver, 1972; Taylor, 1973; Girdwood, 1973; Goossens, Bulckaert & Wakeling, 1973) では悪夢がニトラゼパムによる治療に結び付けられてきた。さらには、不穏、多動性、攻撃的行動を含む“逆説的”CNS刺激がクロラゼパム(構造がニトラゼパムに密接に関係する7位置nitro置換ベンゾジアゼピン誘導体)による抗てんかん薬治療を受ける小児の間で見られる (Browne, 1976)。これらの知見からみると、7位置におけるnitro置換があると、ベンゾジアゼピン誘導体は好ましくないCNS刺激を起こしやすいのかも知れない。

催眠(睡眠)効果が不満足というのは、薬効について判定が行われた症例の内わずか7.5%でしか報告されていない。不満足という評価の頻度は服用量が増えても少なくともはならなかった。ここでもまた、患者の服用量が少ないと、不満足という評価の頻度が有意に多かったフルラゼパムの研究 (Greenblatt *et al.*, 1977) とは対比をなす。強調すべき点は、本研究は前向き対照試験ではなく、研究結果は、不眠症が重篤な患者にはニトラゼパムをより多く投与するという医師の傾向をある程度反映しているかもしれない。しかしながら、ニトラゼパム5mgと10mg用量の催眠効果はおそらくほぼ同等であろう。ニトラゼパムの2つの用量水準の間には、催眠効果の微妙な違いしか確認できなかった対照臨床試験と一致している (le Riche, Csima & Dobson, 1966; Malpas, Rowan, & Joyce, 1970; Malpas, Legg & Scott, 1974)。

一方でまた、ニトラゼパムの二つの主な有害反応の頻度は、明らかに服用量に関係している。ニトラゼパムの服用量が多いと、好ましくないCNS抑制並びに/あるいは精神運動機能低下の頻度が高まること、数多くの臨床試験で実証されている (le Richie *et al.*, 1966; Malpas & Joyce, 1969; Malpas *et al.*, 1970; Walters & Ladar, 1971; Malpas 1972; Adams, 1974; Borland & Nicholson, 1974; Momose, Ishii & Kuge, 1976)。またニトラゼパムの服用量が多ければ、好ましくないCNS

刺激の頻度も高まることも我々は観察した。ということは、そういった反応は、必ずしも予想できないものであるとか、“特異”なものではないということを示唆する。

ニトラゼパムに起因する好ましくないCNS抑制は、高齢者の間ではかなり頻度が高かった。とくに70歳以上の患者ではそうであった。毒性と加齢との間の同様の関係がその他のベンゾジアゼピン誘導体についてのBCDSPの研究でも(chlordiazepoxide (BCDSP, 1973), diazepam (BCDSP, 1973)及びflurazepam (Greenblatt *et al.*, 1977))報告されているが、それは抱水クロラル(chloral hydrate)、バルビツレート(barbiturate)などの非ベンゾジアゼピン系催眠剤についてのBCDSPのデータには見つからない(Miller & Greenblatt, 1976)。服用量と年齢の間の相互作用を調べて見ると、高齢者では、ニトラゼパムに起因するCNS抑制は、ニトラゼパムが高用量の時のみ顕著である。低用量では、年齢に関わりなく、そういった反応は稀であった。高齢者におけるニトラゼパムの危険性、特に高用量になった時の危険性は、他の人々によっても観察されている(Evans & Jarvis 1972; Harenko, 1975; Castleden *et al.*, 1977)。ほとんどの患者では、ニトラゼパムの治療を10mgの用量で始める理由は余りないと思える。5mg用量でほぼ同等の催眠効果が得られ、かつ、好ましくない眠気、持越効果、及びその他の望ましくないCNS抑制の発現の頻度を大きく下げることができる。

CNS抑制に関わる有害反応とは対照的に、好ましくないCNS刺激の頻度には年齢そのものはあまり影響しない。伝統的な教えに従えば、高齢者は催眠薬の投与から派生する“逆説的”刺激の影響を特に受け易い(Gibson, 1966; Dawson-Butterworth, 1970, Learoyd, 1972)。しかしながら、ニトラゼパムについての我々のデータからいうと、年齢ではなく服用量の方がそういった反応の主な決定因子である。

高齢者でニトラゼパムの毒性が高くなるのは、老化した脳が薬の働きへの感受性を高めてしまうためか、それとも加齢による薬物動態の変化があって、脳内に薬がより多く蓄積するようになってしまったためかといったことを本研究では取り上げない。他のベンゾジアゼピンの研究によれば、加齢にともなって、重要な薬物動態学的変化が起こり得ると言える。クロルジアゼポキンド(chlordiazepoxide)のクリアランスは若い男性のボランティアと比べて高齢者では低下する。

(Shader, Greenblatt & Harmatz, 1977)。ジアゼパム(diazepam)の研究では、加齢とともに排出半減期の値が長くなるが、クリアランスそのものの年齢に準じた有意な変化は認められない。

(Klotz, Avant & Hoyumpa, 1975)。ニトラゼパムのクリアランスは7-nitro置換の減少、その後のアセチル化によって主として達成されるが(Greenblatt & Shader, 1974; Reider & Wendt, 1973)。アセチル化反応は、遺伝的には多型であるが(Karin & Price Evans, 1976)、最近の研究では、ニトラゼパムの排出そのものには年齢は大きな影響を持たないとされている(Castleden *et al.*, 1977)。

ニトラゼパムの有害反応の頻度がより高かったのは、死亡した個体、長期入院者、入院時の尿素窒素濃度が高かった患者である。こういった関連付けは、薬の有害反応は重篤な疾患を持つ患者の中で起こり易いという一般的な傾向を多分反映したものであろう(Miller & Greenblatt, 1976)。腎臓のクリアランスは、ニトラゼパムの代謝クリアランス全体にはあまり寄与していないので、腎臓不全自体がニトラゼパムの累積の原因になっていることはないであろう。しかしながら、おそらくは薬物のタンパク結合の範囲が変わることによって、腎臓疾患は薬の分布に影響を与える(Koch-Weser & Sellers, 1976)。

興味あるのはニトラゼパムに起因する5件の皮膚反応である。薬の皮膚反応発生率を解明するために特に計画されたこれまでの研究では、ニトラゼパム服用者1000人につき約6件というさらに高い皮膚反応が見られた(Arndt & Jick, 1976)、ということは、こういった反応の多くが同時併用していた他の薬に起因するということである。7-nitro置換のない他のベンゾジアゼピンでは皮膚反応発生率がずっと低い(Arndt & Jick, 1976)。

ボストン共同医薬品監視プログラム(Boston Collaborative Drug Surveillance Program)は、National Institute of General Medical Sciences (NIGMS)のアメリカ合衆国公衆衛生

サービス契約 GM-4-2148 (United States Public Health Service Contract GM-4-2148) によって、また以下の機関からの助成金によって部分的にサポートされている。the United States Food and Drug Administration; the Hadassah Medical Organization; the Kupat-Holim; Auckland Hospital, New Zealand; the Israeli Ministry of Health; the Canadian Food and Drug Directorate; the Roger Williams General Hospital (Brown 大学 NIGMS 助成金 no. GM-165-38-02) ; the Scottish Home and Health Department; 及び Hoffman LaRoche, Inc. 参加した病院のリストは Miller & Greenblatt (1976)及び Allen & Greenblatt (1975)に記載されている。

Dr Greenblatt は合衆国公衆衛生サービスからの助成金 MH-12279 によって部分的にサポートされている。Ms Allen はアメリカ合衆国ミズーリ州セントルイスに籍をおく Joseph H. and Florence A. Roblee 財団からの助成金の受領者である。

著者らは Dr Richard I. Shader のご協力と Ms Ann Werner の編集上の援助に感謝申し上げます。

リプリントの依頼は以下にご連絡下さい。Dr D.J. Greenblatt, Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 400 Totten Pond Road, Waltham, MA 02154, U.S.A.

(文献リストは英語の原論文の最後にある **References** を参照のこと：翻訳者)

黄色のハイライトは翻訳者によるもの。

(日本語訳：笠井裕貴)