

Horizon (Diazepam) の自家体験と治験 について

広島大学医学部神経精神医学教室（主任 小沼十寸穂教授）

津 久 江 一 郎

「診療と新薬」（第2巻・第2号）別刷
昭和40年2月15日発行
発行所 医事出版社

Horizon (Diazepam) の自家体験と治験について

広島大学医学部神経精神医学教室（主任 小沼十寸穂教授）

津 久 江 一 郎

はしがき

精神安定剤としての Balance, Contol 等の今日における使用量はむしろ圧倒的といってよい。すでにその使用経験についての文献集は精神神経科篇の他に内科篇、結核篇とあり、さらに産科、婦人科篇、小児科篇、泌尿器科篇、耳鼻科篇等があり、それらには多数の治験例がのせられている。わが大学病院においても、その購入費がきわめて多く、それとその効果の問題等からマークされた薬剤のうちの十傑のうち第2位に精神安定剤があり、Balance のみについて調べてみても、内科においては日に 20 件、外科においてすら 10 件以上等のごとくほとんど各科でこれを用いぬ所はない。

その薬効は勿論であるが、かくのごとく圧倒的に使用される薬剤については、一層その製剤の進歩が望まれることは勿論である。

1960 年米国 F. Hoffmann-La Roche 社¹⁾研究所の L. Sternbach 及び E. Reeder によって合成された新しい benzodiazepine 誘導体、Diazepam の製剤で、Chlordiazepoxide と同様、いわゆる Minor Tranquillizer に属する向精神薬である本剤は、いまだ市販に至らぬが、それに先だって臨床実験を当教室に委託されたので、ここにわれわれの臨床実験を行ったので、その概要を報告する次第である。

第 1 章 健常者における使用経験

本剤はすでに世に広く用いられている Balance より少量をもってしかも広いスペクトラムを持つ新製品で、日本では市販前の試供品であるので、われわれはまず健康者におよぼす何らかの影響を見るべく用いて見て。この際、健常者の睡眠薬また酒に対する耐性を検した。これは外誌において

て、酒ないし睡眠剤等との併用を禁ずる者の記載があるので、これを自ら試みて見るためである。

自家実験を施行した有志は当教室の健康なる医員 9 名の男子であり、平常の勤務を加減することなく、何等特殊な条件を附加していない。

年令は 26 才～36 才に亘り平均 30 才である。眠剤に対する耐性は強度 1 名、中等度 2 名、やや弱き者、弱き者各々 2 名、未だ使用したことがない者 2 名である。飲酒に対する耐性は、強き者、やや強き者各 2 名、中等度の者 3 名、やや弱き者 2 名である。

まず 2 mg 錠、5 mg 錠を大体各 1 錠毎食間、1 週間服用せしめその薬効の体験を聞くとし、次に入眠時 1 時間前 2 mg、5 mg 錠各 1 錠を用いること 7 回とし、さらに飲酒時に同時に 2 mg 錠服用せしむること 1 回。最後にその他寝そびれた時、夜中覚醒時、精神作業の疲労時 その他に 2 mg、5 mg 錠を好みにまかせて各 1 錠づつ用いた。

1) 服用時の条件と量による作用別

2 mg 錠及び 5 mg 錠を午前午後食間各 1 錠あるいは 1 日食間各 1 錠服用により、イ) 身心冴え、精神作業好調となり能率上昇する場合、ロ) 睡気幾分発呈し、頭脳不明晰感、意欲欠乏を来す場合、ハ) 何等影響を覚えない場合の 3 つの型に分けられたが、飲酒、眠剤に対する耐性の強い者およびコーヒー常用者においてはイ) のごとき作用を来すように窺われたが、更にやはりこれ等に対する耐性度の強い一例においては、これが行き過ぎになって気分が苛々し精神的緊張感を感じた例がある。これに関しては、すでに外誌にも触れられている。

精神作業による疲労時における使用では、眠剤ならびに酒精に耐性の強き者 2 例において軽度ながら改善を見ており、他は不变であった。

2) 睡眠剤に対する耐性による作用別

睡眠剤に対する耐性の強きものは 5 mg 錠 1錠により、耐性の弱きものは 2 mg 錠 1錠により各々殆んど良眠を得ている。

就眠作用に対して効果を認めない者でも、熟眠感を覚えており、就眠悪化を来たした者はなく、唯眠剤耐性中等度の一例において、睡眠時間のやや短縮された者がある。耐性の強きものでは翌日にまで作用が継続する等のことはないが、耐性の弱い者では翌日にまで及ぶ睡気、頭内不明晰感、全身倦怠感等の不快作用が窺われた。がしかし連用すれば、数日にして、これらの副作用は自覚されなくなり消失して来ている。

3) 飲酒に対する耐性による作用別

睡眠剤と飲酒に対する耐性はほぼ平行しているが、唯一例のみ相反した耐性が示されている。耐性の強弱にかかわらず、飲酒直前に 2 mg 錠服用により酩酊に陥る時間は短縮され、酩酊度は普通時より強度であり、一様に陽気となり放歌高吟し、騒乱状態を呈したが、そのうちには、耐性強度の者においても、動悸、心悸亢進を訴え、脈搏の欠滞を感じた例も見られた。

4) 飲酒ならびに眠剤に対して耐性の強き者

そのいずれも弱き者ならびに中等度の者をとり出して状態を考察して見ると、飲酒に際して用いてみると 2 mg 1錠のみ使用によっていずれも同じようにすみやかに強度に酩酊し（この際宿酔はなかった）たが、眠剤として用いた場合は、第 2 の者においては、5 mg 1錠で熟眠を得、第 3 の者では、かえって熟眠をさまたげられ、第 3 の者では初め 3 日間は翌日にまで及ぶ睡気、全身倦怠感があったが、勿論すべての場合熟眠感があった。

5) 寢そびれまたは夜間覚醒時

殆どの例において 10 分～20 分～30 分間で直ちに就眠しているが、唯 1 例のみ、40 分後に就眠し、4 時間後に覚醒しているが、気分は不良ではなかった。

6) 服用後における全体的感想

服用時、口内苦味、乾燥感、後味の悪さを感じた例が半数に認められた。

また Balance 服用時に比して大体 2～3 倍の作用があるという感想が多く、Balance 服用時との差では、耐性度の強い者では、熟睡感を訴え、耐性度の弱い者では睡気が強い点を指摘している。服用から効果発現までの時間は早い者で 10

分、遅い者で 2～3 時間であったが、全般的には 20 分～30 分間であろう。

副作用としては、主として睡気であり、その他全身倦怠感、頭内不明晰感、意欲欠乏、気分沈滯等であった。しかし前述のごとく、連用すると数日にして睡気等の副作用は消失しており、気軽に円滑に精神作業が行われるようになっている。

肥厚性鼻炎のある者においては服用後、鼻閉を訴えた。

なお、「効果乃至副作用が大体共通していると思われる薬品及び量」というアンケートを与えたが、これに対しては、殆んどが Balance, Contol と答えており、1 例のみ Atarax 10mg 錠が本剤の 2 mg 錠に匹敵すると解答している。

また出勤前服用を忘れた日に、多少苛々感あり易怒的になった例があるが、これが直ちに当薬剤との関係を云々することは断定し難かろう。

小括

1. 本剤の薬効は Balance の 2～3 倍あるものごとき感じがした。
2. 相当の睡眠作用がある。
3. 後にも述べるが、間脳性薬効を持っていると認められるので、酒精との相乗作用があるものごとくである。

第 2 章 臨床効果

1. 症例ならびに使用方法

神経症的苦訴多く、不安状態を呈する当科外来患者 38 例を選び、これらに 1 日 3 回（食間）5 mg × 3錠、2 mg × 3錠、2 mg × 6錠を基本投与量として、原則として単独投与をし、週間毎に検診することとした。本剤は供試品であり、輸入薬剤としての制限もあり、経過観察の充分出来た例数は、その内 24 例（男 13 例、女 11 例）に過ぎなかった。その症例につき、病名、罹病期間、治療期間ならびに治療成績を表示すれば、第 1 表のごとくである。

2. 治療成績

(イ) 第 1 表に示したごとくである。投与延日数 882 日（最長 74 日間～最短 12 日間）。平均投与日数は 36.8 日間である。総使用量 5,430 mg で、平均投与量は 220 mg であった。治療成績では、有効群（一部悪化を含む）17 例（70.8%）、無効群 6 例

第 1 表

例 数	氏 名	性	年 令	病 名	罹 病 期 間	治療方法 (初回治療か 継続治療か)	治療 日数	治療 成績	よく効いた症状	副 作 用
1	H. F	♂	17	強迫神経症 (赤面恐怖)	6ヶ月	初	35	有効	赤面、頭痛、意欲減退	全身倦怠、血圧低下
2	Y. T	♀	38	神経質	2ヶ月	初	31	有効	抑うつ、緊張、頭痛	睡気、頭内もうろう感 血圧低下、幼児性
3	H. K	♀	20	神経衰弱	1ヶ月	継	28	有効	不眠、胸部圧迫感、 動悸、眼瞼痙攣	
4	K. S	♂	35	神経衰弱	10日	初	28	有効	焦躁、不眠、頭痛、抑うつ	睡気
5	S. T	♂	49	神経質	1年半	初	74	有効	不眠、食欲不振、不安 焦躁感	
6	O. S	♂	35	神経質	1年	初	42	有効	後頭痛、不安、緊張、 抑うつ	睡気、血圧低下
7	Y. K	♀	37	ヒステリー	2ヶ月	初	38	有効	頭痛、抑うつ	
8	Y. R	♀	33	ヒステリー	8ヶ月	初	14	有効	不安、緊張、頭痛、 肩こり、抑うつ	睡気
9	A. H	♂	17	ヒステリー	2年	初	49	有効	不安、緊張、筋痙攣	舌が廻り難い
10	H. K	♂	42	不眠症	1年	初	12	有効	睡眠	睡気、全身倦怠
11	T. I	♂	23	不安神経症	6年	継	28	有効	不安、緊張、肩こり、 意欲減退、抑うつ	目まい、睡気、 血圧低下
12	K. S	♂	21	精神分裂症	1年	継	49	有効		
13	S. K	♂	19	強迫神経症	2ヶ月	継	28	やや 有効	不安、不眠、食欲不振	
14	M. M	♀	46	不安神経症	1年	継	49	一部 有効	不眠	全身倦怠感
15	Y. T	♀	27	ヒステリー	15年	初	70	有効後 一部悪化	不安、緊張、睡眠、 食欲不振	
16	Y. U	♀	51	ヒステリー	5月	継	45	有効後 一部悪化		全身倦怠感
17	N. A	♂	21	強迫神経症	2年	初	14	有効後 一部悪化	不眠、肩こり、抑うつ	
18	K. T	♂	42	強迫神経症	3年	継	28	効		
19	K. N	♀	34	不安神経症	1年半	継	17	無効		睡気
20	S. T	♀	35	ヒステリー	2年	初	35	無効(一部 有効)		便泌、胃腸症状
21	M. M	♀	29	ヒステリー	4月	初	63	無効		頭内もうろう感
22	T. H	♀	23	頸腕症候群	9月	初	21	無効		血圧低下、立くらみ 全身倦怠
23	O. H	♂	38	頭部外傷 後遺症	7月	初	21	有効後 悪化		多幸症
24	S. K	♂	41	神経質	10年	初	63	初有効 後悪化		睡気、全身倦怠感、 肩こり

(25.0%), 悪化群1例(4.2%)であった。しかしこの中、全体的に充分な効果を挙げ得たものは7例であり、またこの反対にいささかも効なく、悪化症候を発呈したものはまずなかった。悪化した1例においてすらも、投与当初においては一部の症状の改善を示していたのである。

(口) 疾病別にみた治療効果

これは第2表に示すとくである。

なお、有効群のうち精神分裂病に対しては、他

剤投与のためにパーキンソン症候が発來したため、維持量として用いた寛解状態にある例であり、有効としたのは、この副作用消失を主として意味しており、なお寛解状態を保った例である。疾病別にみて、上表より見て、かかる例数でのみ検討することは不適當と思われる。

(ハ) 年令別にみた治療効果

有効群は10才代のもの3例(♂3, ♀0), 20才代~30才代のものは9例(♂4, ♀5), 40才代~

第2表

治療効果	病名	合	♀	例数	計
有効群	ヒステリー	1	3	4	
	不安神経症	1	2	3	
	神経質	3	1	4	17
	神経衰弱	1	1	2	(70.8%)
	強迫神経症	2	0	2	
	不眠症	1	0	1	
無効群	精神分裂病	1	0	1	
	ヒステリー	0	2	2	
	強迫神経症	2	0	2	6
	不安神経症	0	1	1	(25.0%)
悪化群	産業神経症	0	1	1	
	頭部外傷後遺症	1	0	1	(4.2%)

50才代のもの5例(合3, ♀2)のごとくであり、無効群は10才代のもの0, 20才代~30才代のもの5例(合1, ♀4), 40才代のもの1例(合1, ♀0)で50才代のものはない。悪化群は30才代の合1例である。勿論これも少數例であるため、云々することに無理があると思われるが、若年者よりも比較的高年者の方により有効であったという結果が出ている。また逆に無効群より推察するならば、若年者ほど無効例が多く出た点である。これは後述する副作用と年令別とを合せ考えると極めて興味ある結果であると思う。

(二) 罹病期間と治療効果

有効群では罹病期間が1カ月以内のもの1例、6ヶ月以内のもの5例、1年以内のもの7例、1年以上のもの4であり無効群では1カ月以内のものではなく、6ヶ月以内のもの1例、1年以内のもの1例、1年以上のものは4例であった。悪化群では1年以内のもの1例である。有効群より効果を云々することは困難であるが、無効群よりいえることは、やはり投与時期が遅れれば無効率も高い事実が窺えよう。

(ホ) 投与方法(初回投与か継続治療か)と罹病期間及びその治療効果

第3表より、初診時より本剤を用いた例16例と他剤を使用して途中より継続して本剤を投与したもの8例について、その単に有効率を云々することは不可能であり、初回、継続投与の差なく、効果はむしろ罹病期間と関係あるものと推察出来よう。

第3表

投与方法	罹病期間	有効	無効(含悪化)	例数
初回より投与	1カ月以内	1	0	1
	6ヶ月以内	3	1	4
	1年以内	3	2	5
	1年以上	4	2	6
継続投与	1カ月以内	0	0	0
	6ヶ月以内	2	0	2
	1年以内	3	0	3
	1年以上	1	2	3

(ヘ) 治療期間と治療効果

有効群では1週間以内のもの10例、2週間以内のもの6例、3週間以内のもの1例、4週間以内のもの0、無効群では1週間目のものではなく、2週間目のもの1例、3週間目のもの2例、4週間目、5週間目、5週間以上のもの各1例づつであった。悪化群では3週間のもの1例であった。

治療効果は治療開始後、まず2週間内で大体決定している。また無効群において、かなり長期に亘って投与したのは、投与開始直後では殆んどの例が有効かまたは一部有効であったのであるが、それが漸次、一部悪化し、または無効化して来たものが多く観察された。当初より無効あるいは悪化を訴えたものは、薬物服用に対して恐怖観念を持っていた不安神経症の1例とヒステリーの2例のみであった。

(ト) 各症候別にみた治療効果

この苦訴の変遷に関しては、次のような分類の上で検討を加えた。

1. 薬剤の即効をもって、1週間以内に消褪し投薬中の全経過中その消褪の持続するもの(=「速」と略称)
2. 薬剤投与後、1週間以上を過ぎて漸次軽快し、その後再燃しないもの(=「軽」)
3. 薬剤投与によるも、苦訴の一進一退するもの(=「進退」)
4. 薬剤投与によるも、全経過中無効に終ったもの(=「悪」)
5. 薬剤投与により発呈した副作用(=「副」)
6. 薬剤投与により、主として再燃せるものとして悪化したもの(=「悪」)

なお数多い様々な苦訴を同類のものの特性に因んで一括的に類型化することを試みて(薬物療法

第 4 表

1. 精神的苦訴

		総数	速効	進退	副	無	悪
I	不安	14	12	2			
	焦躁	12	8	3			
	緊張	6	5	1			1
II	抑うつ感	13	7	3		1	2
	気分変調	3		1	2		
III	恐怖感	2	1	1			
IV	劣等感	1		1			
	心氣症	10	2	7		1	
	とらわれ	7		7			
V	厭世観念	2		1	1	1	
	強迫観念	4		1		1	2
VI	思考渋滞	2		1			
	注意集中困難	1		1			
	記録力減退	1		1			
VII	強迫行為	4	3	1			
VIII	食欲不振	4	3	1			
IX	活動性減退	3	2	1			

を通じての神経症の研究、第1報、浅田成也参照)、精神的苦訴を9群、身体的苦訴を8群に纏め、この類型化に従って、苦訴の各個別にみた「速」、「軽」、「進退」、「無」、「副」、「悪」について、その量的比較を示すと第4表のごとくである。

(チ) 副作用

第1表、第4表に示されるごとく、副作用は24例中16例に認められた。即ち、睡気8例、全身倦怠6例、頭内もうろう感2例、血圧低下5例、多幸症1例が主なるものであり、ここで最も問題になるのは血圧下降がかなりの多数例に見えたことであろう。この血圧下降は、最高最低血圧とともに10~20 mm Hgの下降を約1週間乃至2週間目で発現する。しかしこれに併せて立ちくらみ、目まい等の症状を新たに生じた例はわずかに1例のみであり、且つこの現象も投薬継続して約2週間で、また本剤の中止により約1~2週間で本剤投与前に復していることより、持続的ではあるが、単純性のものであって、このために特に症状を悪化したり、中止をやむなくした例はなかった。

次いで問題となるものは睡気であり、且つそれ

2. 身体的苦訴

		総数	速効	進退	無	副	悪
I	睡眠障碍	10	8	2			
	疲労性	7			1	6	
	睡氣	8				8	
II	頭内異和感	4		2		2	
III	眩暈	2				2	
IV	循環性障碍	3	2	1			
	低血圧	4				5	
V	咽喉胸内苦悶	1	1				
VI	筋硬直感	1				1	
	肩こり	8	3	3	1	1	
	項部凝り	4	2	2			
VII	頭痛	5	5				
	片頭痛	1	1				
	頭重	3		2	1		
VIII	胃障害	2				1	1
	便秘	2				1	1

に随伴するものと思われる全身倦怠感、頭内もうろう感であろう。しかしこれとても、著効を見ている睡眠障害、不安、焦躁、緊張感と表裏一体のものであって、治療の対象を神経症及び神経症候的症候を有するものに限定する場合いささかも薬物的効果を損うものとは思われない。しかし、これとても自家実験例と同様に一過性のものであり、数日間継続使用することによって殆んど消失した。

結論

1) 第1章小括のところで述べた通り、本剤の外国文献によると催眠作用はないといわれているが、実際には睡眠作用が相当あるものと認められた。私達のこれに続く他の論文でも示すように脳波、M.T波、Flicker値等に及ぼす本剤の影響を見ると皮質下性作用²⁾を有するものと窺われ、また飲酒試験を通じて見ても、これが窺われた。なお健常者の使用体験について一言つけ加えるならば、当教室の小沼教授(57才)の使用体験によれば、夜間覚醒時において本剤を使用する時は極めて良き催眠作用を有し、本剤の5mg錠の服用に

よっては、すみやかに熟睡した（覚醒後何等の副作用を残さない。たとえ10～15mgの服用でも副作用の著しいものを見なかつた）といひ、同教授の意見によれば、初老期以後の老人の夜間覚醒とその後の寝そびれは、老人性皮質下性機能失調に因するものと認められるが、これが夜間覚醒後の寝そびれに対して著効を有するのは、皮質下性の機能失調を医するものではないかとの説明を与えておられるが、これはこの間の事情を説明するものではないかと思われる。今回の臨床例でも、比較的に高齢者例に有効であったことも、この一面を物語るものと思われる。従って向後老人の難眠すなわち、夜間覚醒ならびにその後の就眠困難早朝覚醒等に対しても効果あるものと思われる。この点については、今後実際に研究を進めて見たく思われる。今回は薬量の入手困難のため手のとどかなかつた問題である。

2) (イ) 本剤の年令別と治療効果ならびに副作用と治療効果の問題を考案すると、比較的高齢者側により有効であったことと同時にまた有効例においては比較的高齢者側に、より多くの副作用をもたらしている。換言するならば、本剤は副作用の多く現われる比較的高年者により有効であると推論出来よう。

再びいいうが、本剤には特に催眠作用は無いときれ、当教室の高橋の Chlordiazepoxide の研究³⁾では、「睡眠障害に対しては、本剤が催眠効果はない」とされているにもかかわらず、これを強く訴えていたものの殆んど全例にその改善が認められている」と述べているが、これより本剤の場合の効果はさらに高率である。これが単に不安焦躁感の改善に伴う二次的影響であるとするよりも、向後眠剤に代用するものとして、さらに前述の比較的高年者に有効率の高いことより勘案し、老人性の不眠症に対して効力がありはしないかということが推察されよう。

(ハ) また治療効果と投与日数については、これは他の Tranquilizer 全般にいえることかも知れないが、使用当初は実に効果的であり、その中次第に無効となつて来るか、あるいは他の苦訴に転じてしまう症例に多く遭遇した。また本剤の長期使用が可能かどうか、また治療効果が投与を中止しても持続するものであるかどうかは、試薬

の関係で長期間使用をこころみておらず、今後の点については、大いに検討を要するものと思われる。

(ニ) 当教室の高橋の研究では「同じ神経症でも新鮮な、環境原因的なものの比重の大きい、単純な不安型のものに効は大きく、反之、素質原因的なものの強い慢性の経過をたどっているもの、変質者といわれるがごときものには大きな期待はもてなかつた」とあるが、今回の本剤においては、一例ではあるが、古いヒステリー変質者に投与した場合、「悪い所にしみ込んで効いて調子が良い」と表現し、実際にその後も好結果を保っているものがある。

(ホ) 本剤の使用当初に見られた血圧低下は外国の文献に見られるごとく、視床下部の興奮の抑制によって起されるものであろう。

(ヘ) また抑うつ症候群に対して著効を示しているが、特別に本剤が抗うつ的または刺激的作用に帰すべきものではなく³⁾、むしろ内部の緊張、不安および不穏のような構成症状の退行によって説明できるものであろう。

本研究は山之内製薬株式会社の本剤提供によってなされたものである。

おわりにのぞみ、平素の御指導と本論文の御校閲を賜った小沼十寸穂教授に深謝し、あわせて御助言、御協力をいただいた教室員各位に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Randall, L. O. et al : Pharmacological and clinical Studies on Valium, a New Psychotherapeutic Agent of the Benzodiazepine Class, Current Therapeutic Research 3 (9) : 40, , 1961
- 2) Gibbs F. A. et al. : Clinical and Pharmacological Correlates of Fast Activity in Electr. encephalography, J. Neuropysy chiat. 3 : 73 (supp. 1), Aug., 1962
- 3) 高橋光・他：脳と神経，13 (10), 797, 昭和36年10月
- 4) Himwich, H. E. et al. : Drugs Affecting Rhinencephalic Structures, Ibid. 3 : 15 (supp. 1) Aug., 1962