

than 6 months in order to minimize the risk of neurotoxicity. These authors also found that electrophysiologic monitoring provides no clear benefit versus careful clinical evaluation for the development of clinically significant neuropathy. On the other hand, Souayah et al. reported that symptom severity was correlated with the time of onset, but not with cumulative dose (Souayah et al., 2010). In this study, five patients partially improved when the thalidomide was withdrawn, and three patients developed tremor with the neuropathy. Since the sensory symptoms occurred shortly after thalidomide was introduced, it is advisable that older patients with macular degeneration be carefully screened for risk factors of PN before thalidomide is used in their treatment.

Finally, a number of studies investigated the relationship between genetic factors and thalidomide-induced PN. Johnson et al. demonstrated that an individual's risk of developing a PN after thalidomide treatment could be mediated by polymorphisms in genes governing repair mechanisms and inflammation in the peripheral nervous system (Johnson et al., 2011). These authors concluded that their findings could contribute to the development of future neuroprotective strategies with thalidomide therapy. Finally, Cibeira et al. found that a polymorphism in GSTT1 (rs4630) was associated with a lower frequency of thalidomide-induced PN ($p=0.04$) (Cibeira et al., 2011).

3. Conclusion

Although various analgesic adjuvants, including antidepressants and anti-epileptics, have been tested as therapeutic agents for CIPN, none have shown clear efficacy. Our results supported this notion, with CIPN occurring even with co-administration of analgesic adjuvants. Despite previous reports showing an opioid to effectively relieve PN (Gatti et al., 2009; Watson et al., 2003), the lack of co-administration of opioids was not identified as a predictor for CIPN (Kanbayashi et al., 2010). Further research is warranted in regard to the potential prophylactic effects of agents such as steroids, NSAIDs (particularly COX2-specific NSAIDs), gabapentinoids (gabapentin or pregabalin) and opioids on the development of CIPN (Attal et al., 2006; Rao et al., 2007; Tsavaris et al., 2008; Vanotti et al., 2007; Vondracek et al., 2009). Risk factors for CIPN such as gene polymorphism have already been reported, but the interrelationship of CIPN and gene polymorphism in particular will need to be verified at a later date. Further investigation of these issues will be needed to establish evidence-based medicine in the prophylaxis of CIPN and improve QOL for patients undergoing chemotherapy.

4. References

- Akerley, W., Herndon, JE., Egorin, MJ., Lyss, AP., Kindler, HL., Savarese, DM., Sherman, CA., Rosen, DM., Hollis, D., Ratain, MJ., & Green, MR. (2003). Weekly, high-dose paclitaxel in advanced lung carcinoma: a phase II study with pharmacokinetics by the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer*, Vol.97, No.10, (May 2003), pp. (2480-6), ISSN 0008-543X
- Antonacopoulou, AG., Argyriou AA., Scopa CD., Kottorou A., Kominea A., Peroukides, S., & Kalofonos, HP. (2010). Integrin beta-3 L33P: a new insight into the pathogenesis of chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy? *Eur J Neurol*, Vol.17, No.7, (July 2010), pp. (963-8), ISSN 1351-5101

- Attal, N., Cruccu, G., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, TS., Nurmikko, T., Sampaio, C., Sindrup, S., & Wiffen, P., EFNS Task Force. (2006). EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*, Vol.13, No.11, (November 2006), pp. (1153-69), ISSN 1351-5101
- Argyriou, AA., Polychronopoulos, P., Koutras, A., Iconomou, G., Gourzis, P., Assimakopoulos, K., Kalofonos, HP., & Chroni, E. (2006). Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Support Care Cancer*, Vol.14, No.3, (March 2006), pp. (223-9), ISSN 0941-4355
- Argyriou, AA., Iconomou, G., & Kalofonos, HP. (2008a) Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood*, Vol.112, No.5, (September 2008), pp. (1593-9), ISSN 0006-4971
- Argyriou, AA., Koltzenburg, M., Polychronopoulos, P., Papapetropoulos, S., & Kalofonos, HP. (2008b). Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, Vol.66, No.3, (June 2008), pp. (218-28), ISSN 1040-8428
- Argyriou, AA., Polychronopoulos, P., Iconomou, G., Chroni, E. & Kalofonos, HP. (2008c). A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev*, Vol.34, No.4, (June 2008), pp. 368-77, ISSN 0305-7372
- Argyriou, AA., Antonacopoulou, AG., Scopa, CD., Kottorou, A., Kominea, A., Peroukides, S., & Kalofonos, HP. (2009). Liability of the voltage-gated sodium channel gene SCN2A R19K polymorphism to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Oncology*, Vol.77, No.3-4, pp. (254-6), ISSN 0030-2414
- Attal, N., Bouhassira, D., Gautron, M., Vaillant, JN., Mitry, E., Lepère, C., Rougier, P., & Guirimand, F. (2009). Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study. *Pain*, Vol.144, No.3, (August 2009), pp. (245-52), ISSN 0304-3959
- Badros, A., Goloubeva, O., Dalal, JS., Can, I., Thompson, J., Rapoport, AP., Heyman, M., Akpek, G., & Fenton, RG. (2007). Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer*, Vol.110, No.5, (September 2007), pp. (1042-9) ISSN 0008-543X
- Broom, DC., Samad, TA., Kohno, T., Tegeder, I., Geisslinger, G., & Woolf, CJ. (2004). Cyclooxygenase 2 expression in the spared nerve injury model of neuropathic pain. *Neuroscience*, Vol.124, No.4, (June 2004), pp. (891-900), ISSN 0306-4522
- Bastuji-Garin, S., Ochonisky, S., Bouche, P., Gherardi, RK., Duguet, C., Djerradine, Z., Poli, F., & Revuz, J., Thalidomide Neuropathy Study Group.(2002). Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol*, Vol.119, No.5, (November 2002), pp. (1020-6), ISSN 0022-202X
- Brouwers, EE., Huitema, AD., Boogerd, W., Beijnen, JH., & Schellens, JH. (2009). Persistent neuropathy after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *Acta Oncol*, Vol.48, No.6, pp. (832-41), ISSN 0284-186X
- Broyl, A., Corthals, SL., Jongen, JL., van der Holt, B., Kuiper, R., de Knecht, Y., van Duin, M., el Jarari, L., Bertsch, U., Lokhorst, HM., Durie, BG., Goldschmidt, H., & Sonneveld, P. (2010). Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Lancet Oncol*, Vol.11, No.11, (November 2010), pp. (1057-65) ISSN 1470-2045

- Chaudhry, V., Chaudhry, M., Crawford, TO., Simmons-O'Brien, E., & Griffin, JW. (2003). Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology*, Vol.60, No.2, (January 2003), pp. (337-40), ISSN 0028-3878
- Cibeira, MT., Fernández de Larrea, C., Navarro, A., Díaz, T., Fuster, D., Tovar, N., Rosiñol, L., Monzó, M., & Bladé, J. (2011). Impact on response and survival of DNA repair single nucleotide polymorphisms in relapsed or refractory multiple myeloma patients treated with thalidomide. *Leuk Res*, ISSN 0145-2126
- Corso, A., Mangiacavalli, S., Varettoni, M.; Pascutto, C.; Zappasodi, P., & Lazzarino, M. (2010). Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comparison between previously treated and untreated patients. *Leuk Res*, Vol.34, No.4, (April 2010), pp. (471-4), ISSN 0145-2126
- Dimopoulos, MA., Mateos, MV., Richardson, PG., Schlag, R., Khuageva, NK., Shpilberg, O., Kropff, M., Spicka, I., Palumbo, A., Wu, KL., Esseltine, DL., Liu, K., Deraedt, W., Cakana, A., Van De Velde, H., & San Miguel, JF. (2011). Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol*, Vol.86, No.1, (January 2011), pp. (23-31), ISSN 0902-4441
- Egbelakin, A., Ferguson, MJ., MacGill, EA., Lehmann, AS., Topletz, AR., Quinney, SK., Li, L., McCammack, KC., Hall, SD., & Renbarger, JL.(2011). Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, Vol.56, No.3, (March 2011), pp. (361-7), ISSN 1545-5009
- Favis, R., Sun, Y., van de Velde, H., Broderick, E., Levey, L., Meyers, M., Mulligan, G., Harousseau, JL., Richardson, PG., & Ricci, DS. (2011). Genetic variation associated with bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Pharmacogenet Genomics*, Vol.21, No.3, (March 2011), pp. (121-9), ISSN 1744-6872
- Fountzilas, G., Kalofonos, HP., Dafni, U., Papadimitriou, C., Bafaloukos, D., Papakostas, P., Kalogera-Fountzila, A., Gogas, H., Aravantinos, G., Mouloupoulos, LA., Economopoulos, T., Pectasides, D., Maniadas, N.; Sifaka, V.; Briasoulis, E.; Christodoulou, C.; Tsavdaridis, D.; Makrantonakis, P.; Razis, E.; Kosmidis, P.; Skarlos, D., & Dimopoulos, MA. (2004). Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol*, Vol.15, No.10, (October 2004), pp. (1517-26), ISSN 0923-7534
- Gatti, A.; Sabato, AF.; Occhioni, R.; Colini Baldeschi, G., & Reale, C. (2009). Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol*, Vol.61, No.3, pp. (129-37), ISSN 0014-3022
- Gamelin L., Capitain, O., Morel, A., Dumont, A., Traore, S., Anne le, B., Gilles, S., Boisdron-Celle, M., & Gamelin, E. (2007). Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: the involvement of the oxalate outcome pathway. *Clin Cancer Res*, Vol.13, No.21, (November 2007), pp. (6359-68), ISSN 1078-0432
- Graf, WD., Chance, PF., Lensch, MW., Eng, LJ., Lipe, HP., & Bird, TD. (1996). Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer*, Vol.77, No.7, (April 1996), pp. (1356-62), ISSN 0008-543X

- Grothey, A. (2005). Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer*, Vol.5, Suppl 1, (April 2005), pp. (S38-46), ISSN 1533-0028
- Hagiwara, H., & Sunada, Y. (2004). Mechanism of taxane neurotoxicity. *Breast Cancer*, Vol.11, No.1, pp. (82-5), ISSN 1340-6868
- Harland, CC., Steventon, GB., & Marsden, JR. (1995). Thalidomide-induced neuropathy and genetic differences in drug metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*, Vol.49, No.1-2, pp. (1-6), ISSN0031-6970
- Hilkens, PH., Verweij, J., Vecht, CJ., Stoter, G., & van den Bent, MJ. (1997). Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol*, Vol.8, No.2, (February 1997), pp. (187-90), ISSN 0923-7534
- Inada, M., Sato, M., Morita, S., Kitagawa, K., Kawada, K., Mitsuma, A., Sawaki, M., Fujita, K., & Ando, Y. (2010). Associations between oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and polymorphisms of the ERCC1 and GSTP1 genes. *Int J Clin Pharmacol Ther*, Vol.48, No.11, (November 2010), pp. (729-34), ISSN 0946-1965
- Ja'afar, FM., Hamdan, FB., & Mohammed, FH. (2006). Vincristine-induced neuropathy in rat: electrophysiological and histological study. *Exp Brain Res*, Vol.173, No.2, (August 2006), pp. (334-45), ISSN 0014-4819
- Johnson, DC., Corthals, SL., Walker, BA., Ross, FM., Gregory, WM., Dickens, NJ., Lokhorst, HM., Goldschmidt, H., Davies, FE., Durie, BG., Van Ness, B., Child, JA., Sonneveld, P., & Morgan, GJ. (2011). Genetic factors underlying the risk of thalidomide-related neuropathy in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*, Vol.29, No.7, (March 2011), pp. (797-804), ISSN 0732-183X
- Kanbayashi, Y., Okamoto, K., Ogaru, T., Hosokawa, T., & Takagi, T. (2009). Statistical validation of the relationships of cancer pain relief with various factors using ordered logistic regression analysis. *Clin J Pain*, Vol.25, No.1, (January 2009), pp. (65-72), ISSN 0749-8047
- Kanbayashi, Y., Hosokawa, T., Okamoto, K., Konishi, H., Otsuji, E., Yoshikawa, T., Takagi, T., & Taniwaki, M. (2010). Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anticancer Drugs*, Vol.21, No.9, (October 2010), pp. (877-81), ISSN 0959-4973
- Kannarkat, G., Lasher, EE., & Schiff, D. (2007). Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr Opin Neurol*, Vol.20, No.6, (December 2007), pp. (719-25), ISSN 1350-7540
- Kellogg, AP., Cheng, HT., & Pop-Busui, R. (2008). Cyclooxygenase-2 pathway as a potential therapeutic target in diabetic peripheral neuropathy. *Curr Drug Targets*, Vol.9, No.1, (January 2008), pp. (68-76), ISSN 1389-4501
- Kellogg, AP., Wiggin, TD., Larkin, DD., Hayes, JM., Stevens MJ., & Pop-Busui R. (2007). Protective effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation against peripheral nerve dysfunction and intraepidermal nerve fiber loss in experimental diabetes. *Diabetes*, Vol.56, No.12, (December 2007), pp. (2997-3005), ISSN 0012-1797
- Land, SR., Kopec, JA., Cecchini, RS., Ganz, PA., Wieand, HS., Colangelo, LH., Murphy, K., Kuebler, JP., Seay, TE., Needles, BM., Bearden, JD 3rd., Colman, LK., Lanier, KS., Pajon, ER Jr., Cella, D., Smith, RE., O'Connell, MJ., Costantino, JP., & Wolmark, N. (2007). Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol*, Vol.25, No.16, (June 2007), pp. (2205-11), ISSN 0732-183X

- Lanzani, F., Mattavelli, L., Frigeni, B., Rossini, F., Cammarota, S., Petrò, D., Jann, S., & Cavaletti, G. (2008). Role of a pre-existing neuropathy on the course of bortezomib-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst*, Vol.13, No.4, (December 2008), pp. (267-74), ISSN 1085-9489
- Lecomte, T., Landi, B., Beaune, P., Laurent-Puig, P., & Lorient, MA. (2006). GlutathioneS-transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*, Vol.12, No.10, (May 2006), pp. (3050-6), ISSN 1078-0432
- Lee, JJ. & Swain, SM. (2006). Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol*, Vol.24, No.10, (April 2006), pp. 1633-42, ISSN 0732-183X
- Ma, W., & Quirion, R. (2008). Does COX2-dependent PGE2 play a role in neuropathic pain? *Neurosci Lett*, Vol.437, No.3, (June 2008), pp. (165-9), ISSN 0304-3940
- Makino, H. (2004). Treatment and care of neurotoxicity from taxane anticancer agents. *Breast Cancer*, Vol.11, No.1, pp. (100-4), ISSN 1340-6868
- Markman, M. (2003). Management of toxicities associated with the administration of taxanes. *Expert Opin Drug Saf*, Vol.2, No.2, (March 2003), pp. (141-6), ISSN 1474-0338
- McWhinney, SR., Goldberg, RM., & McLeod, HL. (2009). Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther*, Vol.8, No.1, (January 2009), pp. (10-6), ISSN 1535-7163
- Meyer, L., Patte-Mensah, C., Taleb, O., & Mensah-Nyagan, AG. (2011). Allopregnanolone prevents and suppresses oxaliplatin-evoked painful neuropathy: multi-parametric assessment and direct evidence. *Pain*, Vol.152, No.1, (January 2011), pp. (170-81), ISSN 0304-3959
- Mielke, S., Mross, K., Gerds, TA., Schmidt, A., Wäsch, R., Berger, DP., Lange, W., & Behringer, D. (2003). Comparative neurotoxicity of weekly non-break paclitaxel infusions over 1 versus 3 h. *Anticancer Drugs*, Vol.14, No.10, (November 2003), pp. (785-92), ISSN 0959-4973
- Mileshkin, L., Stark, R., Day, B., Seymour, JF., Zeldis, JB., & Prince, HM. (2006). Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol*, Vol.24, No.27, (September 2006), pp. (4507-14), ISSN 0732-183X
- Mir, O., Alexandre, J., Tran, A., Durand, JP., Pons, G., Treluyer, JM., & Goldwasser, F. (2009). Relationship between GSTP1 Ile (105) Val polymorphism and docetaxel-induced peripheral neuropathy: clinical evidence of a role of oxidative stress in taxane toxicity. *Ann Oncol*, Vol.20, No.4, (April 2009), pp. (736-40), ISSN 0923-7534
- Molloy, FM., Floeter, MK., Syed, NA., Sandbrink, F., Culcea, E., Steinberg, SM., Dahut, W., Pluda, J., Kruger, EA., Reed, E., & Figg, WD. (2001). Thalidomide neuropathy in patients treated for metastatic prostate cancer. *Muscle Nerve*, Vol.24, No.8, (August 2001), pp. (1050-7), ISSN 0148-639X
- Nabholtz, JM., Gelmon, K., Bontenbal, M.; Spielmann, M.; Catimel, G.; Conte, P.; Klaassen, U.; Namer, M.; Bonnetterre, J.; Fumoleau, P., & Winograd, B. (1996). Multicenter randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, Vol.14, No.6, (June 1996), pp. (1858-67), ISSN 0732-183X

- National Cancer Institute (2011). National Cancer Institute of the National Institutes of Health (NIH). Cancer topics, In: *Cancer Drug Information*, accessed 25 June 2011, Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/alphabet>
- Ocean, AJ., & Vahdat, LT. (2004). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer*, Vol.12, No.9, (September 2004), pp. (619-25), ISSN 0941-4355
- Offidani, M., Corvatta, L., Marconi, M., Malerba, L., Mele, A., Olivieri, A., Brunori, M., Catarini, M., Candela, M., Capelli, D., Montanari, M., Rupoli, S., & Leoni, P. (2004). Common and rare side-effects of low-dose thalidomide in multiple myeloma: focus on the dose-minimizing peripheral neuropathy. *Eur J Haematol*, Vol.72, No.6, (June 2004), pp. (403-9), ISSN 0902-4441
- Park, SB., Krishnan, AV., Lin, CS., Goldstein, D., Friedlander, M., & Kiernan, MC. (2008). Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr Med Chem*, Vol.15, No.29, pp. (3081-94), ISSN 1568-0142
- Pasetto, LM., D'Andrea, MR., Rossi, E., & Monfardini, S. (2006). Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? *Crit Rev Oncol Hematol*, Vol.59, No.2, (August 2006), pp. (159-68), ISSN 1040-8428
- Pei, XY., Dai, Y., Grant, S. (2004). Synergistic induction of oxidative injury and apoptosis in human multiple myeloma cells by the proteasome inhibitor bortezomib and histone deacetylase inhibitors. *Clin Cancer Res*, Vol.10, No.11, (June 2004), pp. (3839-52), ISSN 1078-0432
- Pietrangeli, A., Leandri, M., Terzoli, E., Jandolo, B., & Garufi, C. (2006). Persistence of high-dose oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. *Eur Neurol*, Vol.56, No.1, pp. (13-6), ISSN 0014-3022
- Ramanathan, RK., Rothenberg, ML., de Gramont, A., Tournigand, C., Goldberg, RM., Gupta, S., & André, T. (2010). Incidence and evolution of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy in diabetic patients with colorectal cancer: a pooled analysis of three phase III studies. *Ann Oncol*, Vol.21, No.4, (April 2010), pp. (754-8), ISSN 0923-7534
- Rao, RD., Michalak, JC., Sloan, JA., Loprinzi, CL., Soori, GS., Nikcevich, DA., Warner, DO., Novotny, P., Kutteh, LA., & Wong, GY., North Central Cancer Treatment Group. (2007). Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial (N00C3). *Cancer*, Vol.110, No.9, (November 2007), pp. (2110-8), ISSN 0008-543X
- Ravaglia, S., Corso, A., Piccolo, G., Lozza, A., Alfonsi, E., Mangiacavalli, S., Varettoni, M., Zappasodi, P., Moglia, A., Lazzarino, M., & Costa, A. (2008). Immune-mediated neuropathies in myeloma patients treated with bortezomib. *Clin Neurophysiol*, Vol.119, No.11, (November 2008), pp. (2507-12), ISSN 1388-2457
- Ruzzo, A., Graziano, F., Loupakis, F., Rulli, E., Canestrari, E., Santini, D., Catalano, V., Ficarelli, R., Maltese, P., Bissoni, R., Masi, G., Schiavon, G., Giordani, P., Giustini, L., Falcone, A., Tonini, G., Silva, R., Mattioli, R., Floriani, I., & Magnani, M. (2007). Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *J Clin Oncol*, Vol.25, No.10, (April 2007), pp. (1247-54), ISSN 0732-183X

- Sissung, TM., Mross, K., Steinberg, SM., Behringer, D., Figg, WD., Sparreboom, A., & Mielke, S. (2006). Association of ABCB1 genotypes with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy and neutropenia. *Eur J Cancer*, Vol.42, No.17, (November 2006), pp. (2893-6), ISSN 0959-8049
- Sissung, TM., Baum, CE., Deeken, J., Price, DK., Aragon-Ching, J., Steinberg, SM., Dahut, W., Sparreboom, A., & Figg, WD. (2008). ABCB1 genetic variation influences the toxicity and clinical outcome of patients with androgen-independent prostate cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res*, Vol.14, No.14, (July 2008), pp. (4543-9) ISSN 1078-0432
- Smith, RE., Brown, AM., Mamounas, EP., Anderson, SJ., Lembersky, BC., Atkins, JH., Shibata, HR., Baez, L., DeFusco, PA., Davila, E., Tipping, SJ., Bearden, JD., & Thirlwell, MP. (1999). Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol*, Vol.17, No.11, (November 1999), pp. (3403-11), ISSN 0732-183X
- Souayah, N., & Khella, SL. (2010). A prospective double-blind, placebo-controlled study of thalidomide sensory symptoms in an elderly population with age-related macular degeneration. *J Clin Neurosci*, Vol.17, No.5, (May 2010), pp. (571-3), ISSN 0967-5868
- Suyama, H., Kawamoto, M., Gaus, S., & Yuge, O. (2004). Effect of etodolac, a COX-2 inhibitor, on neuropathic pain in a rat model. *Brain Res*, Vol.1010, No.1-2, (June 2004), pp. (144-50), ISSN 0006-8993
- Tosi, P., Zamagni, E., Cellini, C., Plasmati, R., Cangini, D., Tacchetti, P., Perrone, G., Pastorelli, F., Tura, S., Baccarani, M., & Cavo, M. (2005). Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*, Vol.74, No.3, (March 2005), pp. (212-6), ISSN 0902-4441
- Tsavaris, N., Kopterides, P., Kosmas, C., Efthymiou, A., Skopelitis, H., Dimitrakopoulos, A., Pagouni, E., Pikazis, D., Zis, PV., & Koufos, C. (2008). Gabapentin monotherapy for the treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain: a pilot study. *Pain Med*, Vol.9, No.8, (November 2008), pp. (1209-16), ISSN 1526-2375
- Vanotti, A., Osio, M., Mailland, E., Nascimbene, C., Capiluppi, E., & Mariani, C. (2007). Overview on pathophysiology and newer approaches to treatment of peripheral neuropathies. *CNS Drugs*, Vol.21, Suppl 1, pp. (3-12), ISSN 1172-7047
- Verstappen, CC., Koeppen, S., Heimans, JJ., Huijgens, PC., Scheulen, ME., Strumberg, D., Kiburg, B., & Postma, TJ. (2005). Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology*, Vol.64, No.6, (March 2005), pp. (1076-7), ISSN 0028-3878
- Vo, T., Rice, AS., & Dworkin, RH. (2009). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: how do we explain continued widespread use? *Pain*, Vol.143, No.3, (June 2009), pp. (169-71), ISSN 0304-3959
- Vondracek, P., Oslejskova, H., Kepak, T., Mazanek, P., Sterba, J., Rysava, M., & Gal, P. (2009). Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J Paediatr Neurol*, Vol.13, No.4, (July 2009), pp. (332-6), ISSN 1090-3798
- Walker, M., & Ni, O. (2007). Neuroprotection during chemotherapy: a systematic review. *Am J Clin Oncol*, Vol.30, No.1, (February 2007), pp. (82-92), ISSN 0277-3732

- Watson, CP., Moulin, D., Watt-Watson, J., Gordon, A., & Eisenhoffer J. (2003). Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*, Vol.105, No.1-2, (September 2003), pp. (71-8), ISSN 0304-3959
- Weintraub, M., Adde, MA., Venzon, DJ., Shad, AT., Horak, ID., Neely, JE., Seibel, NL., Gootenberg, J., Arndt, C., Nieder, ML., & Magrath, IT. (1996). Severe atypical neuropathy associated with administration of hematopoietic colony-stimulating factors and vincristine. *J Clin Oncol*, Vol.14, No.3, (March 1996), pp. (935-40), ISSN 0732-183X
- Windebank, AJ., & Grisold, W. (2008). Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, Vol.13, No. 1, (March 2008), pp. (27-46), ISSN 1085-9489
- Wolf, S., Barton, D., Kottschade L., Grothey A., & Loprinzi C. (2008). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*, Vol.44, No.11, (July 2008), pp. (1507-15), ISSN 0961-5423

薬物療法

薬物療法の位置づけ

依存症に対して、さまざまな薬物療法が行われている。しかし、依存症の中心的症状である精神依存の治療において、薬物療法は主役ではない¹⁾。患者と治療者間の信頼関係の構築や、精神療法、集団精神療法、地域での支援などが基本であり、薬物療法は補助療法であってこれらの他の治療法と組み合わせることで有効性を発揮する。また、治療薬に依存する例も少ないので、注意が必要である。さらに、問題薬物の種類、治療の段階、合併症など、患者の一人一人の状態に合わせて治療する必要がある。ただし、他の多くの精神疾患とは異なり、物質使用障害は、依存性物質が特定の標的分子に作用することによって引き起こされる障害なので、標的分子に作用する薬物などによって将来的には治療できるようになると期待される。

物質使用障害の治療ガイドラインが米国精神

医学会から示されているが²⁾、アルコール、コカインおよびオピオイドのみを対象としている。残念ながら日本においても、依存性物質誘発症状の包括的な治療ガイドラインは作成されていない。

薬物療法の種類

依存性物質誘発症状の治療は、依存性物質ごとに、急性期解毒、離脱期の治療、精神依存の治療、関連精神障害の治療の段階がある(表1)。

アルコール

アルコールの急性期解毒に特異的な治療薬はないが、アルコール排泄の促進に利尿薬が用いられる³⁾。アルコール依存では身体依存が強いので、離脱期にはベンゾジアゼピン系薬物などによる薬物療法が重要であり有効である。他の

表1 依存性物質誘発症状のおもな薬物療法

依存性物質	急性期解毒	離脱期の治療
アルコール	利尿薬	ベンゾジアゼピン系薬物、ビタミンB群、葉酸、ニコチン酸
ベンゾジアゼピン系薬物	フルマゼニル	ベンゾジアゼピン系薬物、クロニジン
オピオイド	ナロキソン	ブプレノルフィン、methadone、クロニジン
中枢神経刺激薬	ベンゾジアゼピン系薬物、抗精神病薬、利尿薬	ベンゾジアゼピン系薬物
有機溶剤	抗精神病薬	
ニコチン		ニコチン、バレニクリン

依存性物質に対する依存と同様、精神依存の治療はアルコールの場合もきわめて難しい。日本では、飲酒によって不快感を引き起こさせる抗酒薬が用いられている。欧米では、飲酒欲求を抑制する薬物も用いられている。アルコール依存の治療では、ビタミン製剤の補給も重要である。

ベンゾジアゼピン系薬物

睡眠薬など、 γ -アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid: GABA)受容体を活性化するベンゾジアゼピン系薬物の場合は、急性期解毒には拮抗薬が用いられ、離脱期にはおもに長期作用型のベンゾジアゼピン系薬物が用いられる⁴⁾。

オピオイド

ヘロインやモルヒネに代表されるオピオイドの場合、急性期解毒には拮抗薬が用いられ、離脱期にはおもにオピオイドが用いられる²⁾。精神依存の治療は難しいが、欧米ではオピオイドによる維持療法が行われている。

中枢神経刺激薬

メタンフェタミンは日本で最も乱用が深刻な

薬物であり、中枢神経刺激薬依存の治療法の確立が望まれるところであるが、海外も含めて中枢神経刺激薬の精神依存の治療法は確立していない。基礎研究から、さまざまな薬物療法の候補があげられており⁵⁾、今後の展開が待たれるところである。中枢神経刺激薬は、急性および遷延性の精神病症状を引き起こすことが多く、その場合は、ハロペリドール(セレネース[®])、ケセラン[®]など)やリスペリドン(リスパダール[®])などの抗精神病薬による治療が必要である。

有機溶剤

有機溶剤の場合、重篤な離脱症状が現れることはまれであるが、脳障害などの二次性身体障害が多く認められる⁶⁾。精神病症状には、抗精神病薬が用いられる。

ニコチン

ニコチン依存の場合、離脱期と精神依存の治療として、ニコチンガム(ニコレット[®])とニコチンパッチ(ニコチネルTTS[®])などのニコチン製剤やバレニクリン(チャンピックス[®])が用いられる⁷⁾。ニコチン依存では精神病症状は誘発されないので、関連精神障害としては不

表1 依存性物質誘発症状のおもな薬物療法(続き)

精神依存の治療	関連精神障害の治療
抗酒薬, acamprostate, naltrexone	抗うつ薬(不安, うつ), ビタミン類(器質性脳障害), 抗精神病薬(幻覚など)
ベンゾジアゼピン系薬物	
methadone	
抗精神病薬	抗精神病薬(精神病症状), 抗うつ薬(不安, うつ)
抗精神病薬, カルバマゼピン	抗精神病薬(精神病症状)
ニコチン, バレニクリン, bupropion	

表2 依存症の薬物療法の分類

薬物療法	治療薬	依存性物質
作動薬療法	methadone, ブプレノルフィン	オピオイド
	ベンゾジアゼピン系薬物 ニコチン, バレニクリン	アルコール, ベンゾジアゼピン系薬物 ニコチン
拮抗薬療法	naltrexone, ナロキソン 抗ドパミン薬	オピオイド 中枢神経刺激薬
代謝阻害療法	ジスルフィラム, シアナミド	アルコール
対症療法	クロニジン	オピオイド, ベンゾジアゼピン系薬物 (自律神経症状)
	抗精神病薬	中枢神経刺激薬など (精神病症状, 渴望感)
	抗うつ薬	アルコール, 中枢神経刺激薬など (不安, うつ)

(柳田知司, 2000¹¹⁾ より)

安や焦燥感, うつなどが中心であり, 抗うつ薬などが用いられる. ニコチン依存の具体的な治療方法は, 「禁煙治療のための標準手順書」⁸⁾ に詳しく記載されている.

大麻

大麻依存に対しては, 特異的な薬物療法はない⁹⁾. 急性期の精神病症状は薬物投与なしで経過観察が基本であるが, 強い恐怖感, 発汗, 動悸などの顕著な自律神経症状がみられた場合は, ジアゼパム (セルシン[®], ホリゾン[®] など) などの穏和精神安定薬を投与する. 誇大妄想などの幻覚・妄想や躁性の興奮を伴うときはハロペリドールなどの抗精神病薬を投与する. 精神病症状が遷延化する場合があります. これに対しては抗精神病薬の少量長期 (1年以上) 投与が有効である.

病的賭博

病的賭博など, 物質以外への依存の場合, 薬物療法は確立していないが, 海外では選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI), とくに fluoxetine (prozac[®]) の使用報告が多い¹⁰⁾. フルボキサ

ミン, パロキセチン (パキシル[®]) も使用されており, イミプラミン (イミドール[®], クリテミン[®], トフラニール[®]), リチウム (リーマス[®]), バルプロ酸 (デパケン[®], セレニカ[®] など) などの併用も報告されている. このほか, 日本では認可されていない naltrexone が, 病的賭博や自傷行為などに対して衝動を抑制する効果を持つといわれている. ただし, 薬物療法のみでは治癒しないことが常に指摘されている.

作用機序による薬物療法の分類

治療段階や問題物質による分類以外に, 治療薬の作用機序によって薬物療法を分類することができる¹¹⁾ (表2). 作動薬療法は, 依存薬類似の作用を持つ薬物を治療薬として用いる方法であり, 依存性物質の代わりに投与することで離脱症状の発現を抑え, また, ある程度の満足感を与えることにより摂取の渴望を減弱させ, 断薬を継続させる療法である. ヘロイン依存に対する methadone 療法やベンゾジアゼピン系薬物依存に対するジアゼパム投与などが典型的な作動薬療法である.

拮抗薬療法は, 依存性物質の薬理作用を遮断することにより, 摂取しても効果を発現させないようにする, あるいは効果を減弱させる治療

薬を用いる療法である。ヘロイン依存に対する naltrexone 投与や中枢神経刺激薬に対する抗精神病薬投与が典型的である。

代謝阻害療法は、依存性物質の中間代謝物の代謝を阻害してその不快な効果を体験させることにより、依存薬と快感との条件づけを依存薬と不快感との条件づけに置き換える療法である。抗酒薬が当てはまる。

対症療法は、依存性物質によって誘発される精神病症状や器質性脳障害などの症状に対する治療法である。精神病症状には統合失調症に対してと同様の治療がなされる。

急性期解毒の薬物療法

急性中毒が疑われる患者には、心肺機能や意識障害を確認し、必要に応じて救命処置を講ずる^{12,13)}。同伴者からの情報、臨床所見、薬物スクリーニング検査などにより薬物の種類、摂取量、摂取経路を同定する。6時間以内の経口摂取の場合は、胃洗浄や活性炭の使用を考慮する。アルカリ化か酸性化かに注意し、利尿薬を投与して、薬物の排泄を促進する（バルビツール酸系薬物の排泄には尿をアルカリ化し、メタンフェタミンの排泄には尿を酸性化する）。比較的軽症な例では、精神運動興奮、傷害、自殺企図などの異常行動に対する対応が治療の中心となる。興奮や暴力行為の著しい患者には、全身状態に注意しながら、ハロペリドールなどの抗精神病薬やジアゼパムなどを投与して鎮静を図る。ベンゾジアゼピン系薬物の過量服用には拮抗薬のフルマゼニル（フルマゼニル[®]）、オピオイドによる呼吸抑制などにはナロキソンでそれぞれ対応する。中枢神経刺激薬による異常興奮にはベンゾジアゼピン系薬物や抗精神病薬に

よって鎮静させる。有機溶剤による異常興奮の場合も抗精神病薬を用いる。大麻やタバコの場合は、急性期解毒に薬物療法を要する場合はまれである。

離脱期の薬物療法

アルコール依存

アルコールの離脱期には、交差耐性のあるベンゾジアゼピン系薬物がおもに用いられる¹⁴⁾。これは、アルコールがベンゾジアゼピン系薬物の標的である GABA 受容体に作用するためと考えられる。治療には、ジアゼパムなどの長期作用型で力価の低いベンゾジアゼピン系薬物を用い、漸減する。漸減の仕方は、1～2週間で投与量を 1/2 として、4～8週間以上かけて治療薬投与を終了させる。高齢者や肝機能障害患者、器質性脳障害患者など、長期作用型ベンゾジアゼピン系薬物による過鎮静のリスクが考えられる場合は、ロラゼパム（ワイパックス[®]）などの中期作用型の薬物を用いるが、アルコールと治療薬の離脱が重ならないように注意が必要である。また、離脱症状が強い場合は、振戦せん妄を防ぐためにプロマゼパム（レキソタン[®]）などの高力価のベンゾジアゼピン系薬物を用いるが、依存の危険があるので長期間の投与にならないように注意が必要である。

自律神経症状（ノルアドレナリン神経系の異常亢進）が激しい場合は、クロニジン（カタプレス[®]）やプロプラノロール（インデラル[®]）などを用いてノルアドレナリン神経伝達を減弱させる。クロニジンはシナプス前部にある α_2 アドレナリン受容体に作用して、ノルアドレナリンの放出を抑制する。プロプラノロールは β 遮

断薬である。これらの薬物をベンゾジアゼピン系薬物と組み合わせて用いると、ベンゾジアゼピン系薬物の使用量を減少させることができ、過鎮静や認知障害を低減させることができる。ただし、アルコール離脱時の痙攣を抑制することはできないので、単剤での使用は推奨されない。

抗痙攣薬のカルバマゼピン (テグレトール[®]) は、アルコール離脱期の痙攣などに有効であるが、その他の離脱症状にも有効であると報告されている。カルバマゼピンは、ベンゾジアゼピン系薬物と違い、乱用の危険性が低い点でも優れている。

アルコール代謝には、サイアミン (ビタミンB₁) などのビタミン類を消費する。したがって、アルコール依存症者ではサイアミン、ニコチン酸 (ビタミンB₃)、葉酸などが欠乏している場合が多いので、それらの成分を含む複合ビタミン製剤の投与が望ましい。グルコースはその代謝の過程でサイアミンを消費するので、カロリー補給にグルコースを用いる場合は注意が必要である。このため、アルコール離脱時の点滴には、果糖を用いることが望ましい。

アルコールの離脱症状は通常は1週間以内に消退するが、その後も不安、不眠、焦燥、抑うつ、軽度の振戦と自律神経症状などが、数週間～数か月にわたり持続することがあり、遷延性離脱症状とよばれる。

アルコールの離脱症状を経験させることが行動療法的な見地から回復にとって有益であるとする考え方もある。しかし、アルコール離脱症状は放置すると、Wernicke脳症などを引き起こす危険性があるとともに、振戦せん妄などにより生命の危険にも及ぶことがある。少なくともアルコール離脱期には積極的な薬物療法が必要であると考えられる。

ベンゾジアゼピン系薬物依存

睡眠薬などベンゾジアゼピン系薬物に対する依存の場合、ジアゼパムなどに置換し、漸減する⁴⁾。漸減の仕方は、1～2週間で投与量を1/2として、4～8週間以上かけて治療薬投与を終了させる。自律神経症状が激しい場合はクロニジンなどを用いてノルアドレナリン神経伝達を減弱させる。ベンゾジアゼピン系薬物の離脱期に痙攣発作が現れるときは、カルバマゼピンが有効である。

オピオイド依存

ヘロインやモルヒネなどのオピオイドに対する依存の場合、欧米ではmethadoneによる置換薬物療法が主流であるが、日本では未認可である。methadoneは、 μ オピオイド受容体の作動薬としての作用とNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体チャネルの阻害薬としての作用を持つ (図1)。 μ オピオイド受容体はオピオイドによる強い報酬効果の発現において主要な役割を果たす分子である。methadoneは μ オピオイド受容体に作用することで、ヘロインやモルヒネと同様の効果を発揮するので、離脱症状を抑制することができる。また、NMDA受容体チャネルは神経可塑性に関わる重要な分子であり、このチャネルが働かないと依存形成が抑制されることが動物実験でも明らかになっている。methadoneは、NMDA受容体チャネルの機能を抑制することで依存レベルの進行を抑えながら、 μ オピオイド受容体を活性化させて離脱症状を減弱させることができる。ヘロインなどからmethadoneへの置換は急速に行うことができるが、methadoneからの離脱には十分な期間 (米国では最大180日) を必要とする。

一方、ブプレノルフィン (レペタン[®]) は、

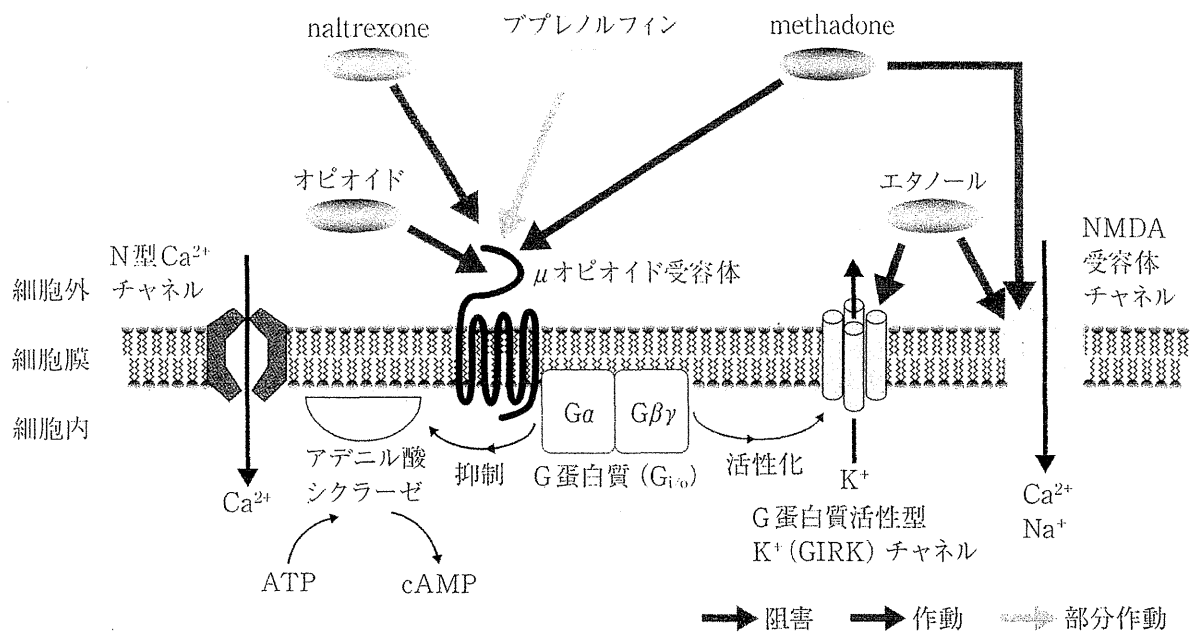


図1 ブプレノルフィンとmethadoneの作用機序

ヘロインやモルヒネなどのオピオイドは、オピオイド受容体、とくに μ オピオイド受容体に作用して強い報酬効果を生み出す。活性化されたオピオイド受容体は、共役している $G_{i/o}$ 型のG蛋白質を活性化し、N型カルシウムイオンチャンネルやアデニル酸シクラーゼを抑制する。また、G蛋白質活性化型カリウムイオン (GIRK) チャンネルを開口させる。GIRKチャンネルはエタノールによっても開口する。naltrexoneは μ オピオイド受容体の拮抗薬である。ブプレノルフィン μ オピオイド受容体の部分作動薬である。methadoneは、 μ オピオイド受容体を活性化するとともに、NMDA受容体チャンネルを阻害する。なお、エタノールはNMDA受容体チャンネルを阻害する作用も持つ。

ATP (adenosine triphosphate, アデノシン三リン酸),
cAMP (cyclic adenosine monophosphate, サイクリックAMP).

日本でも使用可能な薬物で、 μ オピオイド受容体の部分作動薬であるとともに κ オピオイド受容体の作動薬であるが、麻薬に指定されていない向精神薬である。ブプレノルフィンは、 μ オピオイド受容体を部分的に活性化するので、ヘロインやモルヒネの離脱症状を軽減するとともに、仮にヘロインやモルヒネを摂取しても μ オピオイド受容体の作用点をブプレノルフィンが占拠しているのでヘロインやモルヒネによる強い報酬効果は得られない。ブプレノルフィンは、methadoneよりも依存性や呼吸抑制作用が弱いので安全性が高いと考えられている。

methadoneやブプレノルフィンなどのオピオイド受容体に作用する薬物のほかに、図1に示すG蛋白質活性化型内向き整流性カリウムイ

オン (G protein-activated inwardly-rectifying potassium: GIRK) チャンネルなどのオピオイドシグナル系分子群を標的とする治療薬が考えられており、基礎研究は進んでいるが、臨床試験はまだなされていない。

オピオイドの離脱期においても自律神経症状が現れるので、激しい場合には交感神経を抑制するクロニジンが用いられる。

その他の物質への依存

上記のアルコール、ベンゾジアゼピン系薬物、オピオイドなどの抑制型の依存性物質の場合は、強い身体依存が形成されるので強い離脱症状が現れる。これに対して、中枢神経刺激薬、

表3 アルコールの精神依存治療薬

治療薬	作用機序	開発状況, 経緯	おもな臨床試験結果
ジスルフィラム	2型アルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害	1948年作用発見 1954年日本で認可	各種臨床試験により有効性は示されているが, 二重盲検試験による断酒との関連は示されていない
シアナミド	2型アルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害	1965年日本で認可	飲酒量を減らす効果が示されているが, プラセボと比べた有意な効果は示されていない
選択的セロトニン再取り込み阻害薬	セロトニン再取り込み阻害	抗うつ薬として認可済	うつ病を合併した症例において飲酒量抑制効果が示されている
acamprosate	NMDA受容体機能抑制	欧米で使用されている 日本では治験中	プラセボと比べた断酒日数の増加と完全断酒率の向上が多くの試験で示されている
naltrexone	μ オピオイド受容体阻害	1994年米国で認可 日本では未認可	プラセボと比べた断酒期間の延長と飲酒再開後の飲酒量の抑制が示されている

有機溶剤, ニコチンなどの場合は, 身体依存は弱い。離脱期は不安や焦燥感が現れることが多いので, ベンゾジアゼピン系薬物が用いられることもあるが, 一般に薬物依存症者は他の薬剤にも依存しやすい傾向があるので, 依存形成のリスクの高い高力価・短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬物などの使用には注意が必要である。有機溶剤依存の場合は, 二次性の身体障害が多く認められるが, 重篤な離脱症状が出現することはまれである。ニコチン依存の場合は, 離脱期に, 不安, 焦燥感, 震え, 眠気, 倦怠感などが生じるが, これらの離脱症状には, ニコチンなどによる作動薬療法が有効である。

精神依存の薬物療法

アルコール依存

アルコールに対する精神依存の治療には, 日本ではジスルフィラム (ノックビン[®]) とシアナミド (シアナマイド[®]) の2つの抗酒薬が用いられている^{15,16)} (表3)。ただし, 抗酒薬は, 飲酒欲求そのものを減弱させるわけ

はない。欧米では, 抗酒薬に加えて, SSRI, acamprosate (Campral[®]), naltrexoneなどが用いられている。

抗酒薬は, いずれもアセトアルデヒドの代謝酵素である2型アルデヒドデヒドロゲナーゼ (aldehyde dehydrogenase type 2: ALDH2) を阻害し, アルコールを摂取すると体内のアセトアルデヒド濃度が高まり不快感 (顔面紅潮, 心悸亢進, 血圧低下, 呼吸困難, 頭痛, 悪心・嘔吐, めまいなど) を誘発させる薬剤である。アルコールの生体内での代謝経路と抗酒薬の作用機序を図2に示す。これらの薬剤は半世紀ほど前から用いられてきたものであり, 有効性を示す結果は多くの臨床試験によって得られているが, 二重盲検試験による断酒率との関連は示されていない¹⁷⁾。ただし, ALDH2がアルコール依存と関連することは遺伝学的な解析により明確である。ALDH2のヘテロ欠損者 (父方と母方からの遺伝子のうち, どちらか一方のみのALDH2遺伝子が欠損型であり, ALDHの機能が半減している人) では非欠損者と比べてアルコール依存になるリスクが1/10以下と顕著に低いことが示されている。このことは, ALDH2の機能を抗酒薬で抑えることによりアルコール依存のリスクが低下することを示唆している。

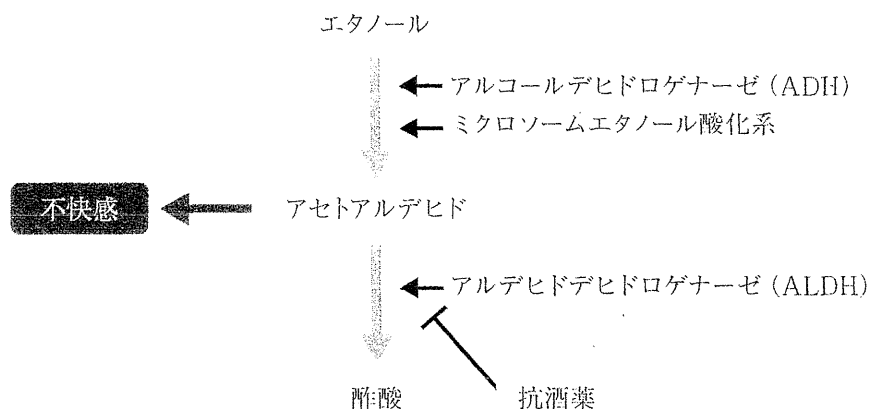


図2 エタノールの代謝経路と抗酒薬の作用機序

エタノールは、アルコールデヒドロゲナーゼ (ADH) やミクロソームエタノール酸化系によってアセトアルデヒドに代謝される。アセトアルデヒドは、二日酔いでの不快感のおもな原因物質であり、ALDHによって酢酸に代謝される。抗酒薬を摂取したうえでアルコールを摂取すると、ALDHが抑制されているためにアセトアルデヒドの量が増加し、不快感を誘発する。

ADH (alcohol dehydrogenase), ALDH (aldehyde dehydrogenase).

ジスルフィラムおよびALDH阻害活性を持つ代謝産物は、その半減期が数時間～十数時間であり比較的長時間作用する。一方、シアナミドは、半減期が1～2時間であり、作用は短期間である。抗酒薬には、患者が定期的に服薬するかどうかのコンプライアンスの問題がある。効果的に断酒に導くためには、単に抗酒薬を処方するだけではなく、服薬のさせ方を工夫したり、精神療法や自助グループへの導入と組み合わせる必要がある。ジスルフィラムの場合は、代謝物が呼気中に排泄され、不快臭を発するのでコンプライアンスの目安となる。

ジスルフィラムは、ALDH阻害のほかに、ドパミンβヒドロキシラーゼを阻害してドパミンレベルを上昇させるので、精神病症状をきたしたり、統合失調症を増悪させることがあるので注意が必要である。また、ジスルフィラムには、ジアゼパムやイミプラミンなどの排泄を遅らせる働きもあるので、服用時には注意が必要である。その他、副作用として、傾眠、多発神経炎、肝障害、血圧上昇などがある。シアナミ

ドによる副作用は、ジスルフィラムと比べると頻度が少ないと考えられているが、肝機能障害の症例などが報告されている。

アルコール依存では高率に気分障害を合併する。うつを合併したアルコール依存症者では、抗うつ薬であるSSRIに飲酒量を減らす効果もあることが示されている。とくに、fluoxetineの臨床試験では、大うつ病を伴うアルコール依存症において、fluoxetineの服用により、飲酒量、飲酒日数、および大量飲酒日数の減少が示されている。

acamprosateは、アミノ酸の一種であるタウリンの誘導体であり、GABAと類似の構造をしているが、NMDA受容体チャネル阻害能を持つ¹⁾。acamprosateは、NMDA受容体チャネル阻害を介して脳内報酬系を抑制すると考えられているが、詳しい作用機序はまだ明らかではない。臨床研究において、acamprosateによる飲酒欲求の抑制、飲酒頻度の低下、断酒率の向上などが多く報告されている。副作用としては、約10%の服用者に一過性の下痢が認めら

れるほかは、とくに重篤なものに関する報告はない。acamprosateはアルコールとの直接の相互作用はないとされており、再飲酒時の治療にも使用できると考えられている。日本においても治験が進められており、数年のうちに使用できるようになると期待されている。

naltrexoneは、 μ オピオイド受容体の拮抗薬であり、アルコールを摂取したときに活性化されるオピオイドシステムを抑制することで、アルコールの報酬効果を減弱させる薬物である。また、飲酒に伴う嘔気などの不快感が増大する。naltrexoneは、ナロキソンと比べて作用時間が長く、離脱症状や精神依存の治療に用いやすい。naltrexoneには、さらに長時間作用が持続するデポ製剤も開発されている。naltrexoneは、米国ではアルコール依存症治療薬として初めて認可された薬物だが、日本ではまだ認可されていない。

ベンゾジアゼピン系薬物依存

ベンゾジアゼピン系薬物への精神依存に対しては、力価の低い長期作用型ベンゾジアゼピン系薬物などで維持する方法があるが、治療薬への依存に注意が必要である。

オピオイド依存

オピオイドへの依存の場合、欧米ではmethadoneの維持療法が行われている。また、オピオイドの身体依存が十分に回復した後には、naltrexoneの維持療法が有効である。しかし、naltrexoneには報酬効果がなく、内在性オピオイドによる報酬効果も抑制するので、服薬のコンプライアンスが問題となる。日本では、methadoneもnaltrexoneも認可されていない。保険適応はなされていないが、ブプレノルフィ

ンを維持的に用いることは有効であると考えられる。ブプレノルフィン[®]は μ オピオイド受容体の部分作動薬であるだけでなく、嫌悪感を誘発する κ オピオイド受容体の作動薬なので、乱用される危険性は他のオピオイドと比べて低いと考えられる。

中枢神経刺激薬依存

中枢神経刺激薬依存に対しては、おもに拮抗薬療法が用いられている¹⁸⁾。ハロペリドールやリスペリドンはドパミン神経伝達を減弱させるので、中枢神経刺激薬を摂取したときの報酬効果が減弱する。このような抗精神病薬による拮抗薬療法は、薬物誘発性精神障害の寛解にも役立つ。また、少量の抗精神病薬を維持することで、渴望感も抑制されることが考えられている。一方、確立した作動薬療法はまだない。海外では、ドパミントランスポーターやノルアドレナリントランスポーターを標的とするメチルフェニデート（リタリン[®]、コンサータ[®]）やマジンドール（サノレックス[®]）が置換療法として試されているが、これらの薬物に対する依存性も問題になっており、期待された治療効果はあがっていない。飲酒が薬物再使用の契機となることが多いので、抗酒薬の投与が奏効することがある。

有機溶剤依存

有機溶剤への精神依存に対しては、抗精神病薬やカルバマゼピンなどが用いられている。

ニコチン依存

ニコチン依存の場合、ニコチンパッチが2006年に保険適応となり、さらに2008年から

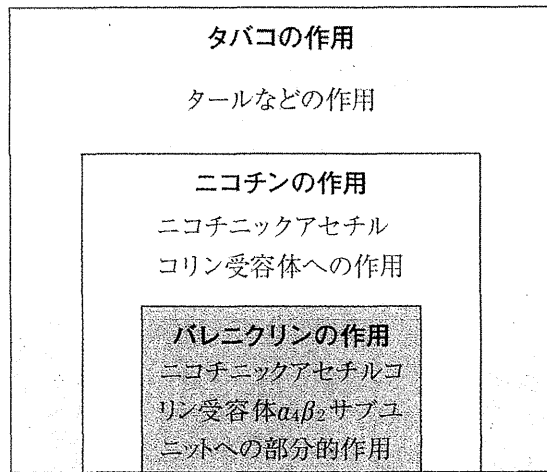


図3 ニコチンとバレンクリンの作用

タバコにはタールなどニコチン以外の生理活性物質が含まれているので、ニコチンのみを摂取すると、ニコチン以外の物質による有害作用を受けなくなる。さらに、バレンクリンは、ニコチンアセチルコリン受容体 $\alpha_4\beta_2$ サブユニットを選択的かつ部分的に活性化するので、ニコチン摂取欲求を下げるとともに、仮に喫煙しても報酬効果が生まれないようにする。

はニコチンガムと同様に一般薬としても市販されるようになった。ニコチンパッチは持続的にニコチンを摂取する場合に用いられ、ニコチンガムは急速にニコチンを摂取する場合に用いられる。タバコに含まれる成分の中で主要な依存性物質はニコチンなので、ニコチンのみを摂取することで喫煙欲求が抑えられ、タールなどの有害物質の摂取を避けることができる(図3)。周囲に対する受動喫煙の影響もなくなる。

また、最近ニコチンアセチルコリン受容体 $\alpha_4\beta_2$ サブユニットに選択的かつ部分的に作用するバレンクリンが登場した。バレンクリン投与により禁煙率がプラセボ投与の場合と比べて約4倍高いとの結果が得られ、米国においては優先審査指定となり、2006年に認可された。日本でも2008年に認可された。ニコチンを摂取したときに、側坐核でドパミンが放出されるが、この際、 $\alpha_4\beta_2$ サブユニットで構成されるアセチルコリン受容体の活性化が主要な役割を果たしていると考えられている。そこで、この

サブユニットを活性化することで、喫煙による報酬効果と類似の効果を引き起こすことができる。また、部分作動薬であることから、喫煙よりも弱い報酬効果であり、依存になりにくい。さらに、 $\alpha_1\beta_2$ サブユニットをバレンクリンが占拠するので、喫煙によってニコチンを摂取してもニコチンは $\alpha_1\beta_2$ へほとんど作用できないので、喫煙による報酬効果がほとんどなくなる。バレンクリンのおもな副作用は、吐き気、夢の変調、便秘、腹部膨満感、嘔吐であり、希死念慮や自殺も報告されているので注意が必要である。

ニコチン製剤もバレンクリンも禁煙補助薬にすぎず、薬物療法のみで禁煙ができることはない。患者による禁煙の必要性の理解と禁煙の決意が重要である。禁煙補助薬の使用上の特徴を表4に示す。

bupropionは、欧米で用いられているが、日本では認可されていない。bupropionは、ドパミントランスポーターとノルアドレナリントランスポーターを阻害して、ドパミン神経伝達とノルアドレナリン神経伝達を亢進させるので、喫煙欲求を低減させると考えられている。

関連精神障害の薬物療法

器質性脳障害

Wernicke脳症とKorsakoff脳症は、アルコール代謝でサイアミンが消費されて欠乏することによって生じる¹³⁾。Wernicke脳症は急性型、Korsakoff脳症は慢性型の脳症である。アルコール離脱期から現れるWernicke脳症には、サイアミンのほか、ビタミン B_2 ・ B_6 ・ B_{12} 、葉酸、ニコチン酸なども総合的に補給する。Korsakoff脳症に移行すると、サイアミンの治

表4 禁煙補助薬の使用上の特徴

	ニコチンパッチ	ニコチンガム	バレニクリン
長所	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用法が簡単(貼り薬) ・ 安定した血中濃度の維持が可能 ・ 食欲抑制効果により体重増加の軽減が期待できる ・ 健康保険が適用される 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 短時間で効果が発現 ・ ニコチン摂取量の自己調節が可能 ・ 口寂しさを補うことが可能 ・ 食欲抑制効果により体重増加の軽減が期待できる ・ 処方箋なしで購入可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用法が簡単(飲み薬) ・ ニコチンを含まない ・ 離脱症状だけでなく、喫煙による満足感も抑制 ・ 循環器疾患患者に使いやすい ・ 健康保険が適用される
短所	<ul style="list-style-type: none"> ・ 突然の喫煙欲求に対処できない ・ 汗をかく、スポーツをする人は使いにくい ・ 医師の処方箋が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 噛み方の指導が必要 ・ 歯の状態や職業によっては使用しにくい場合がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 突然の喫煙欲求に対処できない ・ 医師の処方箋が必要

(日本循環器学会, ほか, 2008¹⁵⁾より)

療効果は減弱する。

ペラグラ脳症は、アルコール依存症者でのニコチン酸の欠乏により発症する¹³⁾。ペラグラ脳症では、皮膚炎(Dermatitis)、下痢(Diarrhea)、認知症(Dementia)の三主徴(3D)が知られている。ニコチン酸は胃腸障害や高尿酸血症を起こすことがあるので、ニコチン酸(ニコチン酸アミド「ゾンネ」[®])が推奨されている。普通、1～2週間のニコチン酸の投与で改善がみられるが、投与を中止すると再燃しやすいので、その後も半年ほど投与を継続する。

気分障害

アルコール依存症では、気分障害の合併が多い。アルコール依存症では身体合併症を有する場合も多いので、気分障害に対する薬物療法には、副作用の少ない抗うつ薬が用いられる¹⁶⁾。とくに、高度の抑うつがあり、衝動性が高く、判断力が低い患者、あるいは自殺企図の可能性のある患者には、過量服用になっても致死に至る可能性の低いSSRIなどの薬物を用いる。ミアンセリン(テトラミド[®])はアルコール離脱時のせん妄にも有効との報告がある。トラゾド(デジレル[®])は、心毒性や抗コリン作用が

ほとんどないため身体合併症を有するうつ状態に使いやすい薬物である。最近では、フルボキサミン(ルボックス[®])やパロキセチン(パキシル[®])など、SSRIが使用されることも多い。離脱時にうつ状態を呈している場合には、ベンゾジアゼピン系抗不安薬のなかでも抗うつ効果のあるエチゾラム(デパス[®])やクロキサゾラム(セパゾン[®])などが有効である。

精神病症状

メタンフェタミンやMDMAなどの中枢神経刺激薬、大麻、有機溶剤などによって、統合失調症と類似した、幻覚や妄想などの精神病症状が現れることがある。このような物質誘発精神病は、問題薬物の摂取を中止しても長期間断続的に現れる。また、アルコールやオピオイドなどでも、せん妄などの意識障害、アルコール幻覚症、アルコール嫉妬妄想などが現れることがある。これらの精神病症状には、ハロペリドールやリスペリドンなどの抗精神病薬が用いられる¹⁹⁾。ただし、ハロペリドールは痙攣閾値を下げるので、アルコール離脱期などでの使用には注意が必要である。

(池田和隆)

[引用文献]

1. 鶴飼 渉, 橋本恵理, 齋藤利和. 物質関連障害の治療. 日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会 (編). 臨床精神神経薬理学テキスト, 星和書店, 2006; p.379-85.
2. 日本精神神経学会 (監訳). 米国精神医学会治療ガイドライン, 物質使用障害—アルコール, コカインとオピオイド, 医学書院, 2000.
3. 樋口 進. 精神科プライマリ・ケアにおけるアルコール依存症の診断と治療. 伊豫雅臣 (編). 専門医のための精神科臨床リュミエール7, 精神科プライマリ・ケア, 中山書店, 2008; p.199-211.
4. 鈴木勇一, 井澤志名野, 村崎光邦. ベンゾジアゼピン系薬物の臨床用量依存について. 和田 清 (編). 精神医学レビュー No.34, 薬物依存, ライフ・サイエンス, 2000; p.74-9.
5. Kosten TR, Sofuoglu M. Stimulants. Gabbard GO (editor). Treatments of Psychiatric Disorders, 4th ed, American Psychiatric Publishing, Inc, Washington DC, 2007; p.265-9.
6. 土田英人, 福居顯二. 有機溶媒依存の治療. 上島国利 (編). 精神科臨床ニューアプローチ 8, 睡眠障害・物質関連障害, メジカルビュー社, 2006; p.199-202.
7. 里村一成, 中原俊隆. 禁煙に対する薬物療法の展開—禁煙補助薬の現状と今後の発展. 医学のあゆみ 2008; 226: 485-8.
8. 日本循環器学会, 日本肺癌学会, 日本癌学会. 禁煙治療のための標準手順書, 第3版, 2008.
9. 永野 潔. 大麻依存の治療. 上島国利 (編). 精神科臨床ニューアプローチ 8, 睡眠障害・物質関連障害, メジカルビュー社, 2006; p.203-6.
10. 松澤信彦. 病的賭博 (pathological gambling). 上島国利 (編). 精神科臨床ニューアプローチ 8, 睡眠障害・物質関連障害, メジカルビュー社, 2006; p.212-9.
11. 柳田知司. 薬物依存症の薬物療法. 和田 清 (編). 精神医学レビュー No.34, 薬物依存, ライフ・サイエンス, 2000; p.21-7.
12. 飛鳥井 望. 急性薬物中毒. 風祭 元 (編). 向精神薬療法ハンドブック, 改訂第3版, 南江堂, 1999; p.289-92.
13. 洲脇 寛. 嗜癖精神医学の展開, 新興医学出版社, 2005.
14. 宮里勝政, 金井重人, 大住 誠. アルコール離脱 (退薬症候) に対する薬物療法は? 上島国利, 三村 將, 中込和幸, ほか (編). EBM 精神疾患の治療, 2006-2007, 中外医学社, 2006; p.384-7.
15. 村岡英雄, 石郷岡 純. 抗酒薬. 村崎光邦, 青葉安里, ほか (編). 臨床精神医学講座 14, 精神科薬物療法, 中山書店, 1999; p.408-20.
16. 古川愛造, 樋口 進. アルコール依存の治療. 上島国利 (編). 精神科臨床ニューアプローチ 8, 睡眠障害・物質関連障害, メジカルビュー社, 2006; p.182-9.
17. 松下幸生, 樋口 進. 抗酒剤の有効性にエビデンスはあるのか? 上島国利, 三村 將, 中込和幸, ほか (編). EBM 精神疾患の治療, 2006-2007, 中外医学社, 2006; p.388-94.
18. 小沼杏坪. 精神科プライマリ・ケアにおける薬物依存症の診断と治療. 伊豫雅臣 (編). 専門医のための精神科臨床リュミエール7, 精神科プライマリ・ケア, 中山書店, 2008; p.224-37.
19. 岸本英爾, 山口哲頭, 遠藤桂子, ほか. 中毒性精神病に対する薬物療法のガイドラインは? 上島国利, 三村 將, 中込和幸, ほか (編). EBM 精神疾患の治療, 2006-2007, 中外医学社, 2006; p.403-8.