

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業（障害者政策総合研究事業（精神障害分野））
アルコール依存症に対する総合的な医療の提供に関する研究
（研究代表者 樋口 進）

平成 28 年度総括分担研究報告書
転帰調査におけるアカンプロサートの効果検証
研究分担者 吉村 淳
東北医科薬科大学 精神科学教室

研究要旨

新しいアルコール依存症治療薬としてアカンプロサートが 2013 年 5 月より本邦において上市された。海外での様々な研究から、プラセボと比較して断酒率を高めるとの報告があるが、服用直後より明白に自覚的な効果を感じることが出来る薬剤ではないため、実際の医療現場においては、医師、患者ともにアカンプロサートの効果に関して漠然とした印象をもつことが多い。アルコール依存症入院患者の退院後の経過を調査することにより、アカンプロサートの臨床的な効果について改めて検証した。

研究協力者

樋口 進：国立病院機構久里浜医療センター
木村 充：国立病院機構久里浜医療センター

アカンプロサートの退院後の飲酒状況に対する影響を調べて、アカンプロサートの臨床的な効果を検証する。

A．研究目的

新しいアルコール依存症治療薬としてアカンプロサートが 2013 年 5 月より本邦において処方可能となっている。明確な作用機序はいまだ明らかになっていないが、NMDA 受容体を介して興奮性のグルタミン酸神経系の活動性を抑え、神経系のバランスをとる働きが推定される。断酒による不安や不快感を軽減して、断酒率を高めるなどの効果が報告されている。

従来の抗酒薬はアセトアルデヒド脱水素酵素阻害作用を有しており、服用後に飲酒をするとアセトアルデヒドが体内に蓄積されて、動悸、発汗、嘔吐などの激しい不快感をもたらす。飲酒を抑止するという分かりやすい効果があった。比べてアカンプロサートの作用はマイルドであり、服用直後に自覚的な効果を感じにくい。そのため医療者、患者ともに薬効について漠然とした印象を受けがちである。

アルコール依存症入院患者を対象として、ア

B．研究方法

久里浜医療センターにおいて、研究参加に同意したアルコール依存症の入院患者を対象として、患者背景について記録した。また入院中に DSM-Ⅳ を基準とした簡易構造的面接を実施して、うつ病や不安障害の有無について調べた。退院時の服薬内容を確認し、退院後の飲酒状況や服薬状況について郵送での調査を実施した。

（倫理面への配慮）

独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター倫理委員会の承認を得て実施された。

C．研究結果

今年度は、前年度までの調査の結果を受けて、統計解析を実施した。アルコール依存症入院治療を受けた対象者において、退院 6 か月後の断酒率は 36.2%、1 年後断酒率は 30.9%、調査期間中の平均断酒日数は 114 日であった。

入院回数別に退院後の経過を調べてみると、以前に指摘されていた入院3回目以上の退院後断酒率が極端に低下するという現象は認めなかった。ただし初回入院後の経過は、2回目や3回目以上の入院後の経過と比較して、退院後の断酒率が明らかに高かった(図1)。初回入院の場合、退院1年後の断酒率は36.0%、調査期間中の平均断酒日数は124日であった。一方で2回目入院、3回以上の入院の場合、退院1年後の断酒率はそれぞれ22.8%、21.6%であり、平均断酒日数は91日、97日であった。グループ間で比較検定を実施すると、Log-rank 検定で $p = 0.016$ (Wilcoxon 検定で $p = 0.005$) であり、入院回数別に分類した退院後の断酒率推移で有意差を認めた。

退院時に処方された治療薬別に、退院後の断酒率を比較検討した。新薬として上市されたアカンプロサートと、従来より抗酒薬として頻繁に用いられているジスルフィラム、両者を併用したグループ、さらにアルコール依存症治療薬が処方されていないグループの間で退院後の断酒率の経過をカプランマイヤー曲線で表示した(図2)。ジスルフィラム服用群で退院後の断酒率が相対的に高かったが、他の3群と比較して有意差を認めなかった(Log-rank 検定; $p = 0.411$, Wilcoxon 検定; $p = 0.320$)。アカンプロサート服用群では、治療薬を服用していない群と比較しても、ほとんど治療予後に変化を認めなかった。

D. 考察

アルコール依存症の入院回数が退院後の予後を決定する因子であることは、臨床での経験から予想がつく。入院を何度も繰り返す患者が一定数存在するため、入院回数が増えるほどに退院後の経過は期待できない印象がある。以前の久里浜医療センターにおける男性のアルコール依存症入院患者を対象とした予後調査では、入院回数が3回以上になると、1年後に断

酒率が10%ほどに極端に低下するという報告があった。今回の調査では、3回以上の入院回数を経験している対象者であっても、退院後の断酒率はそこまで極端に低下するという現象は認めず、2回目の入院患者とほぼ同様の経過を認めた。初回入院患者については、複数回入院した対象者と比較して、有意に退院後の断酒率が高く、経過が良好であった。このことから、退院後の断酒率の予測因子の一つとして、アルコール依存症の入院治療回数が明確となった。

改めて退院後の経過を見てみると(図1)、初回入院と複数回入院の対象者のグループ間で、退院3か月ほどですでに大きな差が生じていることが見て取れる。そのため、退院直後の関わりが非常に大切になってくることが示唆される。複数回入院の既往を持つ患者に対しては、退院後に、通院回数を密にするなど、きめ細かい関わりを持つことによって、退院後の断酒率を高め、延いてはそれぞれの患者の生活の質を高めることになると考えられる。

今回の調査においては、自然な治療経過を観察しており、アカンプロサートをランダムに割り付けたわけではないため、アカンプロサートを服用したグループでは、そもそもに治療薬を服用しないグループと比較して、患者の特性が異なっている可能性が高い。例えば、退院後の断酒に自信がないから、患者自身がアカンプロサートの服用を希望する、または退院後の飲酒の懸念が高いため、医療者がアカンプロサートを処方するなどのバイアスが生じている可能性が十分にある。それ故に、今回の結果を受けて、アカンプロサートの退院後の断酒率を高める効果が認められないとした結論には決してつながらない。しかしその一方で、今回の臨床的な観察研究では、アカンプロサートを処方されたグループと治療薬を服用しないグループの間で、退院後の断酒率に差がほとんど見られなかった。実際の臨床現場において、医療者が

アカンプロサートに対して有効性を実感できないという感覚を裏付ける結果となった。

E . 研究発表

1 . 論文発表

Exploration of Core Symptoms for the Diagnosis of Alcohol Dependence in the ICD-10.

Yoshimura A, Komoto Y, Higuchi S.

Alcohol Clin Exp Res. 2016 ;40(11):2409-2417.

2 . 学会発表

なし

F . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

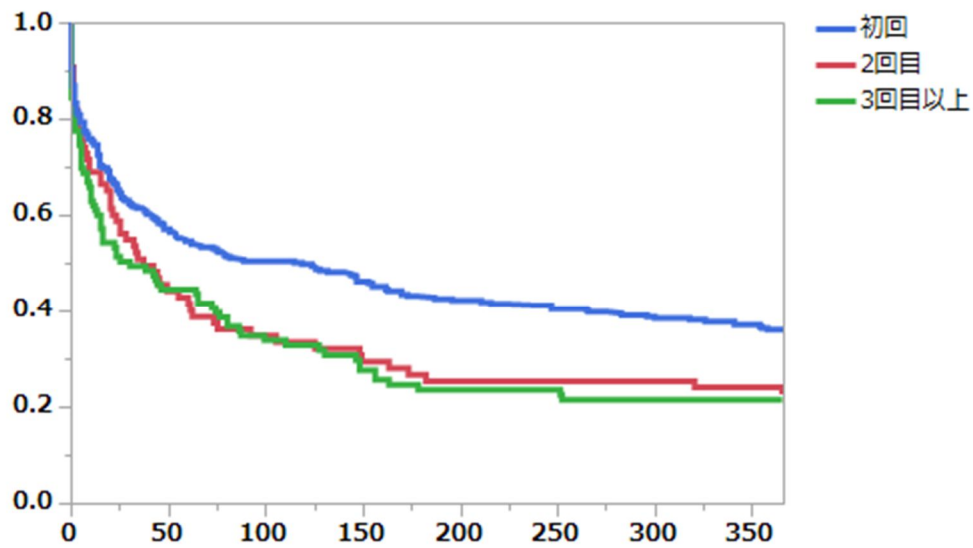
なし

2 . 実用新案登録

なし

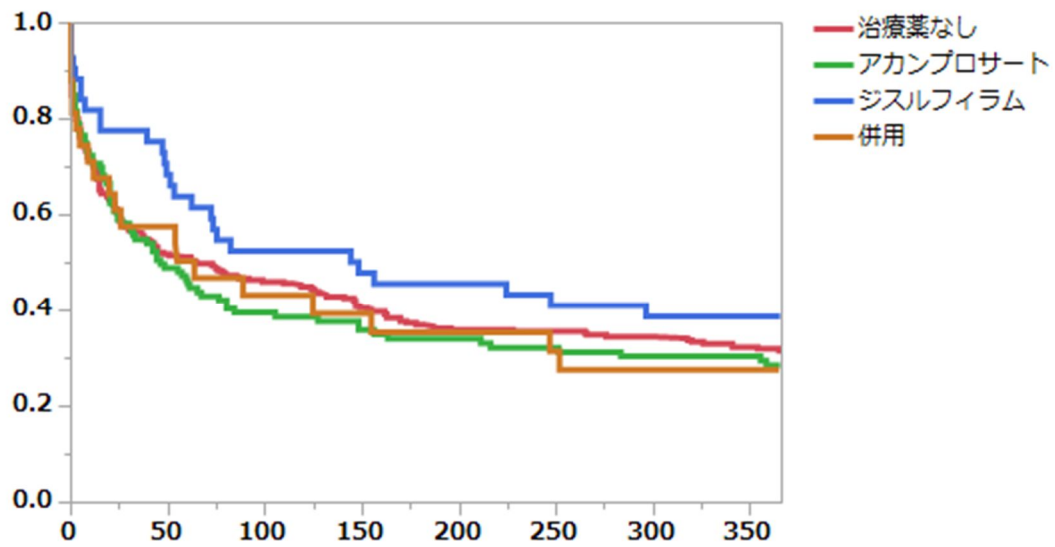
3 . その他

図1 入院回数別で比較した断酒率の経過



Log-rank 検定 ; $p = 0.016$ Wilcoxon 検定 ; $p = 0.005$

図2 治療薬別で比較した断酒率の経過



Log-rank 検定 ; $p = 0.411$ Wilcoxon 検定 ; $p = 0.320$