

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 26 年 平成 28 年度総合分担研究報告書  
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できない薬剤ではないため、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。さらにアカンプロサートの効果が期待できる患者群の特性について同定を試みた。

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

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とともに、アカンプロサートの効果が期待できる患者特性について模索する。

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、アカンプロサートの退院後の飲酒状況に対する

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、うつ症状や不安について自記式質問紙で回答を得た。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。

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 Kaplan-Meier 曲線で表示した(図1)。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。

どのような特性をもつ対象者において、アカンプロサートの効果が期待できるかを検証した。入院中に実施した簡易構造化面接において、面接時に大うつ病エピソードがある症例に対して、アカンプロサートの服用が及ぼす影響を退院後断酒率の経過で観察した(図2)。うつ病のないグループでは退院後の断酒率が相対的に高かったが、うつ病を併発するグループではアカンプロサートの服用の有無にかかわらず、ほぼ同じような低い断酒率で経過した。うつ病を併発する患者に対して、アカンプロサートの有効性が特に期待できないことが示された。

次に不安障害を併発する対象者に対して、同様の解析を実施した。入院中に実施した簡易構造化面接で、パニック障害、強迫性障害、社交不安障害、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害などの症状を満たす場合を、不安障害の併発として総括した。退院後の断酒率を観察すると、うつ病の場合と同様に、不安障害の合併がないグループでは比較的高めの断酒率で経過した(図3)。不安障害を併発するグループにおいて、アカンプロサートの服用がなかった場合は有意に低い断酒率で推移した(Log-rank 検定;  $p = 0.029$ , Wilcoxon 検定;  $p = 0.0136$ )。一方でアカンプロサートを服用したグループでは、服用しなかったグループと比べて高い断酒率で

経過し、不安障害を伴わないグループと比較しても目立った差が見られなかった。さらに調査期間中の平均断酒日数を計算すると、不安障害の併発があっても、アカンプロサートを服用したグループでは、不安障害のないグループと同様に120日を超える結果となった(図4)。その反面、不安障害の併発があり、アカンプロサートを服用していない場合の平均断酒日数は86日ほどであり、有意差は認めなかったが(ANOVA;  $p = 0.139$ )、かなり少ない日数であった。

#### D. 考察

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、または退院後の再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考えられる。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ている。対照的にジスルフィラムを服用したグループでは有意差は生じなかったものの、調査期間の全般にわたって、アカンプロサートを服用したグループや治療薬を服用しないグループと比較して高い断酒率を保った。ジスルフィラムをはじめとした抗酒薬に対して、医療者や患者が有効性を実感で

きるのは、このような結果からも推察されるところであろう。

アカンプロサートがどのような特性をもつ患者に対して効果を発揮できるのかをうつ病と不安障害の併発という観点から調査した。アカンプロサートは断酒後の不安や不快な反応を抑えて、断酒を促すような作用が考えられている。つまり不快な気持ちを軽減するための飲酒を抑制する効果が期待されており、それ故にうつ症状や不安感などの不快な症状を緩和するための飲酒を続けたために、アルコール依存症に陥った患者に対して、特に有効でないかという推論が成り立つ。うつ病を併発する対象者に関しては、アカンプロサート服用の有無にかかわらず、うつ病の併発のない対象者と比較して、退院直後より低い断酒率で経過した。一方で、不安障害を併発した対象者に関しては、アカンプロサートを服用しないグループでは低い断酒率で経過したが、アカンプロサートを服用したグループでは、不安障害を併発しないグループと似たような経過を辿り、3群間で有意差を認めた。また平均断酒日数においても、不安障害を併発したグループでは、アカンプロサートを服用することで断酒日数が増加していた。

今回の調査では、いくつかの限界がある。前述したように、退院時に服用する薬剤は、ランダムに割り当てられているわけではなく、対象者および医師の合意の下で決定されている。そのため、ジスルフィラムを服用する対象者では、断酒への意欲が高く、アカンプロサートを服用する患者は、飲酒する動機がまだ十分でないといった状況も十分にあり得る。次に、退院時の服薬についてアカンプロサートとジスルフィラムのみを確認している。実際には抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬などの薬剤の影響についても無視できない。抗不安薬を服用していることで、断酒を継続できている症例も含まれていることが当然に予想される。さらに、服薬アドヒアランスの問題がある。今回の調査では退院時の

アカンプロサートやジスルフィラムの服用を基準としている。退院後にそれらの治療薬を継続服用している対象者も、怠薬している対象者も、同じく断酒の成否で評価している。この報告書では示されていないが、退院後のアカンプロサートの服薬継続率は、ジスルフィラムに比べて幾分低かった。服薬がどれほど規則的に守られているかは、結果を大きく影響する要因である。アカンプロサートがジスルフィラムに比べて、低い断酒率で経過したのは、ジスルフィラムが起床時に1日1回の服用で済むのに比べて、アカンプロサートは毎食後に1日3回服用する薬剤であるため、アカンプロサートの服薬継続率が低かったことが一因と考えられる。

今回のアルコール依存症の入院患者を対象とした観察研究において、不安障害を併発する一群に対して、アカンプロサートの服用によって、退院後の断酒率を高まることが示唆された。実際には様々な要因が混在しているため、拙速に結論を出すことはできないが、患者の特性に応じたアカンプロサートの適用や今後の依存症治療の可能性が示された。近い将来、アルコール依存症に不安障害を併発した患者に対して、アカンプロサートとプラセボのランダム化比較試験が実施され、さらに検証されていくことが望まれる。

## 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

INTERNATIONAL SOCIETY OF ADDICTION  
MEDICINE (ISAM) CONGRESS 2015

“Re-visitation of the diagnostic criteria for alcohol dependence in the ICD-10 using a sample of alcoholic subjects”

平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合

同学術総会 シンポジウム「転帰調査における  
アンプロサートの効果検証」

平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合  
同学術総会 「アルコール依存症診断の中核症  
状を探る」

F．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

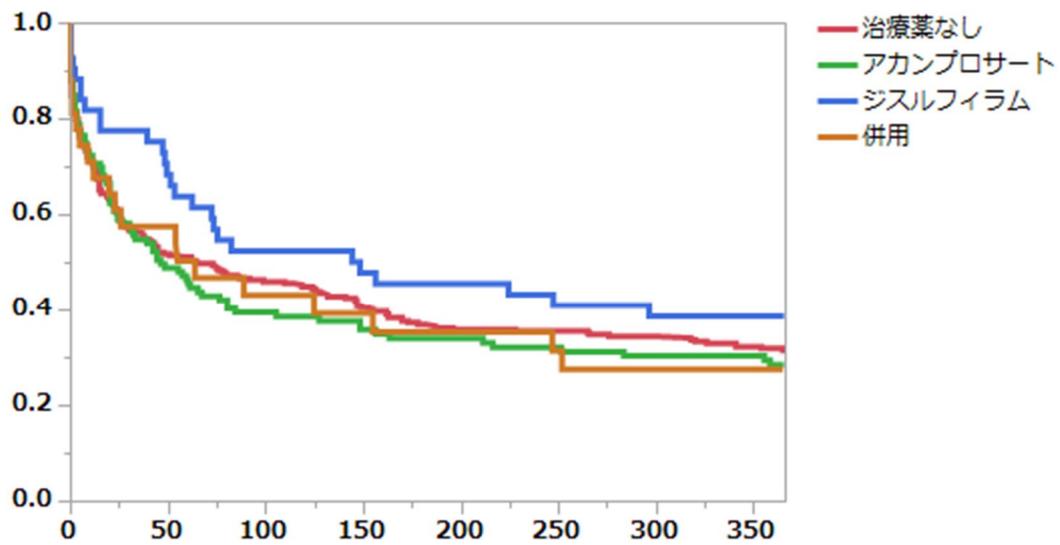
なし

2．実用新案登録

なし

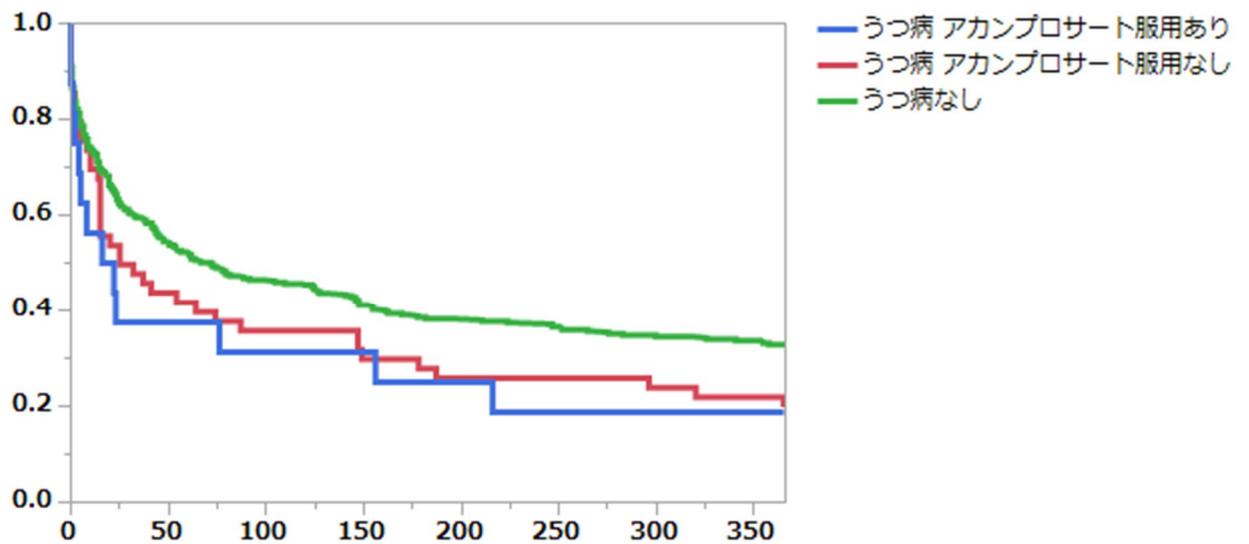
3．その他

図1 治療薬別で比較した断酒率の経過



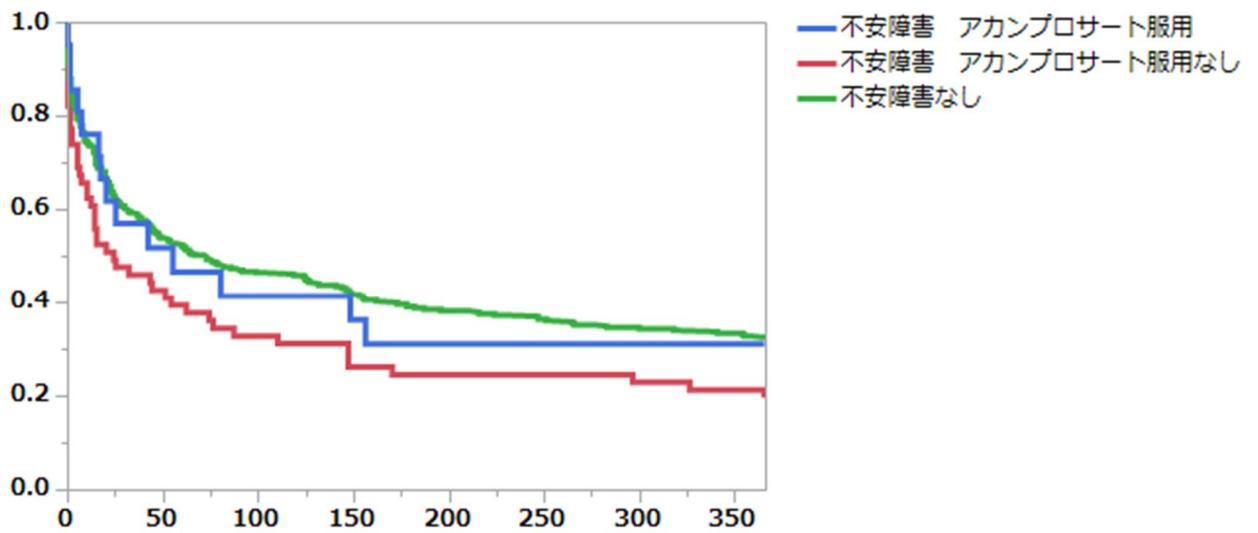
Log-rank 検定;  $p = 0.411$  Wilcoxon 検定;  $p = 0.320$

図2 うつ病の併発とアカンプロサート服用の有無で比較した断酒率の経過



Log-rank 検定;  $p = 0.0579$  Wilcoxon 検定;  $p = 0.0912$

図3 不安障害の併発とアカンプロサート服用の有無で比較した断酒率の経過



Log-rank 検定;  $p = 0.029$  Wilcoxon 検定;  $p = 0.0136$

図4 不安障害とアカンプロサート服用の有無で分類した平均断酒日数

