

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

薬物治療の有効性評価と薬効の向上

研究分担者 齋藤 利和 特定医療法人北仁会 幹メンタルクリニック 院長

研究要旨

アルコール依存症とうつ病の併存率は極めて高く、併存する場合は治療経過や予後に大きな影響を与えると考えられているが、うつ病を併存するアルコール依存症の治療については、本邦においては報告が未だ少ないのが現状である。

平成 26 年度の研究として、我々はうつ病を併存するアルコール依存症の病態と治療経過について検討を行った結果、抑うつ症状を訴えて受診した者(抑うつ群)の内、20%(13 名/64 名)に問題飲酒(AUDIT スコア 12 点以上)が認められ、アルコール問題を主訴として受診した者(アルコール群)の内、54%(30 名/58 名)に中等症以上の抑うつ症状(HAM - D17 項目 14 点以上)が認められることを見出した。また、アルコール群において、初診時点で多量飲酒(1 日純アルコール摂取量が 60g 以上)を呈し、acamprosate を 12 週間継続使用した 5 名の経過を検討したところ、飲酒量の低減に伴い、HAM-D スコア及び BDI スコアも改善し、12 週目には寛解域(HAM-D : 7 点以下、BDI : 13 点以下)に達していたことを見出した。以上の結果から、アルコールの問題を呈する場合においても抑うつ症状は極めて強いことや、抑うつ症状を主訴とする場合においても、背景にはアルコールの問題が潜む可能性が高いことが考えられることを見出し、節酒、又は断酒が治療経過に重大な影響を与えることを見出した。

平成 27 年度の研究として我々は、うつ病を併存するアルコール依存症の治療経過についての検討や問題飲酒と抑うつ症状の関連性の検討、アルコール依存症者の抑うつ症状に対するacamprosate の有効性の検討を行ってきた。中等症以上の抑うつ症状を示し、かつアルコール依存症が疑われる者(AUDIT20 点以上)について、Acamprosate を使用している者(Acamprosate 群)と使用していない者(非 Acamprosate 群)の 2 群に分け、12 週に渡り HAM-D を用いて抑うつ症状の変化について調査を行ったところ、Acamprosate 群の方が有意に改善していることを見出し、Acamprosate が抗うつ薬様の作用を有する可能性を示唆してきた。

平成 28 年度の研究においては、より詳細な検討を加えるために症例数を増やして調査の継続を行うとともに、うつ病と並びアルコール問題飲酒者に多く見られる社交不安障害の併存についても LSAS-J を用いて検討を行った。その結果、抑うつ群では 15.4%(54 名/351 名)に問題飲酒(AUDIT12 点以上)が認められ、その内 5.1%(18 名/351 名)が AUDIT20 点以上となっていた。また、アルコール群では、43%(111 名/256 名)に中等症以上の抑うつ症状が認められており、アルコール問題飲酒には抑うつ症状が影響していることが示唆された。BDI スコアにおいても同様の傾向が認められた。社交不安については、初診時に AUDIT20 点以上であった者において、純アルコールの 1 日平均摂取量(g)と LSAS-J の得点に有意な正の相関($r=0.413$, $p<0.01$)が認められていた。抑うつ症状の治療経過については、12 週間の継続調査が終了した 78 名(男性 48 名 : 女性 30 名)の内、初診時の AUDIT スコアが 12 点未満だったものを非問題飲酒群とし、AUDIT スコアが 20 点以上で Acamprosate を 12 週間継続使用した者を Acamprosate 群、継続使用していないものを非 Acamprosate 群とし、非問題飲酒群、Acamprosate 群、非 Acamprosate 群の 3 群で比較を行った。その結果、HAM-D スコアの推移については、3 群ともに 2 週目より有意な改善が認められていたが、8 週目、12 週目において Acamprosate 群の方が非 Acamprosate 群よりも有意に改善していることが認められた。

以上の結果から、アルコール問題飲酒と抑うつ症状は相互に影響を与えており、断酒や飲酒量の低減により抑うつ症状は改善する可能性が示唆された。さらに、Acamprosate 群の方が顕著な改善が認められたことから、Acamprosate が抗うつ薬様の作用を有する可能性が示唆された。

研究協力者

田山 真矢：特定医療法人北仁会 幹メンタルクリニック

白坂 知彦：医療法人溪仁会 手稲溪仁会病院

田中 増郎：医療法人 高嶺病院

A. 研究目的

アルコール依存症とうつ病の併存率は極めて高く¹⁾、併存する場合は治療経過や予後に大きな影響を与えると考えられているが、うつ病を併存するアルコール依存症の治療については、本邦においては報告が未だ少ないのが現状である。さらに、アルコール依存症者は109万人とされているものの²⁾、その内治療に結びついているものは約4万人程度しかいないことから³⁾、本邦におけるアルコール依存症者の病態や併存疾患、治療経過について調査し、有効な治療法を見出すことは極めて重要である。

そのため、我々は1年目(平成26年度)には、うつ病を併存するアルコール依存症の病態や問題飲酒と抑うつ症状の関連性の調査をし、2年目(平成27年度)の研究として、うつ病を併存するアルコール依存症の治療経過や、アルコール依存症者の抑うつ症状に対するAcamprosateの有効性の検討を行ってきた。その結果、抑うつ症状を主訴として受診した者(抑うつ群)のうち、18%に問題飲酒(AUDITスコア12点以上)が認められ、アルコール問題を主訴として受診した者(アルコール群)のうち、44%が中等症以上の抑うつ症状(HAM-D17項目14点以上)を有することを見出し、抑うつ症状の背後にはアルコールの問題が、また、アルコール問題飲酒の背景には抑うつ症状が存在していることを報告してきた。さらに、中等症以上の抑うつ症状(HAM-D17項目14点以上)を示し、かつアルコール依存症が疑われる者(AUDIT20点以上)について、Acamprosateを使用している者(Acamprosate群)と使用していない者(非Acamprosate群)の2群に分け、12週に渡りHAM-Dスコアを調査し、抑うつ

症状の推移を比較検討したところ、Acamprosate群の方が非Acamprosate群よりも有意に改善していることを見出してきた。さらに、Acamprosate群のみHAM-Dスコアが寛解域に達していたことなどから、Acamprosateが断酒補助剤としてだけでなく、抑うつ症状の改善にも影響を与えた可能性を示してきた。

平成28年度の研究においては、症例数を増やしてより詳細な検討を加えるために調査の継続を行うこととした。また、うつ病と並びアルコール問題飲酒者に多く見られる社交不安障害の併存についてもリーボヴィッツ社交不安尺度(Liebowitz Social Anxiety Scale: LSAS-J)を用いて検討を行った。

B. 研究方法

対象はアルコールの問題又は抑うつ症状を訴えて特定医療法人北仁会幹メンタルクリニックを受診した者とした。さらに、お酒をやめたい、止めるように言われたなどのアルコール問題を主訴とし、ICD-10のF1x.2依存症候群(Dependence syndrome)の診断基準を満たし、アルコール依存症と診断された者をアルコール群、気分が晴れない、やる気が出ないなどの抑うつ症状を主訴とし、ICD-10のうつ病エピソード(Depressive Episode)の軽症うつ病エピソード以上を満たしてうつ病エピソードと診断された者を抑うつ群として2群に分類した。

対象には初診時にThe Alcohol Use Disorders Identification Test(AUDIT)、Hamilton Depression Rating Scale 17-items(HAM-D17項目)、Beck Depression Inventory(BDI)、Liebowitz Social Anxiety Scale(LSAS-J)を施行し、アルコール問題の有無や抑うつ症状の重症度、社交不安障害の有無やその水準を評価し、比較検討を行った。また、HAM-D17項目において中等症(14点)以上であったものについては、初診時より、2週目、4週目、8週目、12週目にHAM-DとBDIを行

い、治療経過に伴う症状の推移を調査した。調査期間中の飲酒量についても確認し、飲酒量が治療経過に与える影響や Acamprosate の有効性についても検討を行った。統計解析としては Stat Flex Ver6.0 を使用し、各週における 3 群間の HAM-D スコアの比較については一元配置分散分析(one-way analysis of variance: one-way ANOVA)を用いて検討を行い、有意差が認められた場合は Tukey の多重比較を用いて検討を行った。また、各群内において、初診時 HAM-D スコアと 2 週目、4 週目、8 週目、12 週目の HAM-D スコアの比較については Dunnett-test を用いて行った。

初診時調査の 3 年目の対象数は 572 名となり、アルコール群は 249 名、抑うつ群は 323 名となった(表.1)。

(倫理面への配慮)

本研究は医療法人北仁会石橋病院倫理委員会の承認を受け行った。

C . 研究結果

1. アルコール問題飲酒と抑うつ症状の併存

アルコールの問題を有する基準として、AUDIT スコア 12 点を基準値と設定し、アルコール群、抑うつ群の初診時の AUDIT スコアを検討したところ、アルコール群においては、96%(239 名/249 名)が 12 点を上回っており、さらにアルコール依存症が疑われる水準(20 点以上)となるものは 71.9%(179 名/249 名)となっていた。(図.1)。一方で、抑うつ群においても 15.2%(49 名/323 名)の対象が基準点を上回り、アルコール依存症が疑われる水準のものは 5.3%(17 名/323 名)に認められた。

初診時の HAM-D スコアにおいては、中等症以上の抑うつ症状(HAM-D17 項目: 14 点以上)を有するものは、抑うつ群で 79.0%(223 名/323 名)に認められ、重症水準(HAM-D17 項目: 20 点以上)を呈する者は 36.5%(118 名/323 名)に達していた。アルコール群においても 44.6%(111 名/249 名)に中等症以上の抑うつ

症状が認められ、18.1%(45 名/249 名)に重症水準の抑うつ症状が認められていた(図.2)。

全対象の中で AUDIT スコアが 12 点以上かつ、HAM-D スコア 14 点以上であったものは、23.8%(136 名/572 名)であり、その内訳は抑うつ群が 22.8%(31 名/136 名)、アルコール群が 77.2%(105 名/136 名)であった(図.3)。

BDI スコアについては、中等症以上の抑うつ症状(BDI スコア 20 点以上)を訴えるものは、抑うつ群では 59.3%(175 名/295 名)で、重症水準(BDI スコア 29 点以上)は 27.8%(82 名/295 名)であった。アルコール群では、34.8%(74 名/213 名)に中等症以上の抑うつ症状が認められ、16.0%(34 名/213 名)に重症水準の抑うつ症状が認められた(図.4)。

また、初診時に AUDIT スコアが 12 点以上であったものに対し、LSAS-J を施行して社交不安の有無を調査したところ、30.2%(16 名/53 名)が中等症以上の社交不安(LSAS-J70 点以上)が認められた(図.5)。また、LSAS-J と平均飲酒量の間に関連(r=0.413, p<0.01)が認められた(図.6)。

2. うつ病を併存するアルコール依存症者の治療経過

初診時に中等症以上の抑うつ症状(HAM-D スコアが 14 点以上)を示した者のうち、その後 12 週間の継続調査を終えた 87 名(表.2)について、初診時の AUDIT スコアが 12 点未満であった者を非問題飲酒群(47 名)、12 点以上であった者を問題飲酒群(31 名)とした。さらに問題飲酒群において、Acamprosate を 12 週間継続使用した者を Acamprosate 群(21 名)、継続使用していない者を非 Acamprosate 群(10 名)とし、非問題飲酒群、Acamprosate 群、非 Acamprosate 群の 3 群で、飲酒量の推移や HAM-D スコアの比較を行った。その結果、初診時点での 1 日平均純アルコール量は、非問題飲酒群では 7.5g と少ない結果であったが、Acamprosate 群では 92.3g、非 Acamprosate

群 101.9g であり、多量飲酒の基準(1 日平均純アルコール量 60g)を大きく上回っていた。しかし、2 週目より Acamprosate 群も非 Acamprosate 群も平均飲酒量が低減しており、12 週目まで低減された飲酒量が維持されていた(図.7)。

HAM-D スコアの推移では、初診時の HAM-D スコアにおいて有意な差は認められなかった($F(2,75)=2.21, P=0.11$) (図.8)。非問題飲酒群、Acamprosate 群においては、2 週目以降、初診時と比較して 1%水準の有意な改善が認められていたが、非 Acamprosate 群においては 1%水準の有意な改善が認められたのは 4 週目以降からであった。また、8 週目($F(2,75)=3.82, P=0.02$)、12 週目($F(2,75)=3.19, P=0.04$)においては 3 群間に有意差が認められたため、Tukey の多重比較検定を行った結果、Acamprosate 群と非 Acamprosate 群に有意な差(8 週目： $Q(75,3)=3.89, p<0.05$ 、12 週目： $Q(75,3)=3.44, p<0.05$)が認められた。

各群の抗うつ薬使用量を調査した結果、非問題飲酒群では十分量の抗うつ薬(イミプラミン換算 75 mg 以上)を使用していたが、Acamprosate 群、非 Acamprosate 群においては両群ともに十分量よりも少ない量で推移していた(図.9)。

D . 考察

抑うつ症状を有する者は、抑うつ気分や興味関心の低下に加え、不眠や精神的不安などを訴えることが多い。そして、その中には不眠を改善する目的やストレス解消、気晴らしなどのために飲酒を行う者も多くみられる³⁾。本研究においては、気分の落ち込み、やる気が出ない等を主訴として受診した者の中にも、15%にアルコールの問題飲酒が認められ、さらに 5%にはアルコール依存症が疑われる水準の問題飲酒が認められていた。また、アルコールの問題を主訴として受診した場合でも、約 40%に抑うつ症状が認められ、その内 15%は重症域であ

ることが見出された。このことは、アルコール問題飲酒と抑うつ症状の関連性を示すとともに、症状の改善のために行うアルコールによるセルフメディケーションが、自身の気がつかないところで抑うつ症状を悪化させ、アルコールの問題も誘発することを示唆していると考えられた。

12 週間継続調査した症例については、Acamprosate 群も非 Acamprosate 群もともに、2 週目から HAM-D スコアの改善が認められていた。しかし、8 週目、12 週目においては Acamprosate 群と非 Acamprosate 群の間に有意差が認められていた。両群ともに HAM-D スコアの改善が認められたことは、断酒や飲酒量低減が抑うつ症状の改善に影響を与えていることが考えられたが、8 週目、12 週目に有意差が認められたことや、Acamprosate 群のみ寛解域に達していたことなどから、Acamprosate が抑うつ症状の改善に有効性を示した可能性があると考えられた。

Acamprosate の作用機序は未だ明確にはされていないが、グルタミン酸受容体系の methyl-D-aspartate(NMDA) 受容体や metabotropic glutamate receptor(mGluR)5 受容体に作用すると考えられている^(4,5)。この NMDA 受容体や mGluR5 受容体は近年、抗うつ薬の新たなターゲットとして注目されている⁽⁶⁻¹⁰⁾。中でも現在では ketamine が NMDA 受容体遮断作用を有し、AMPA 受容体の活性化させ、BDNF の遊離や TrkB を活性化させることで抗うつ作用を示すと考えられ、研究が進められている⁽¹¹⁻¹³⁾。Acamprosate においても、同受容体に作用すると考えられていることから、Ketamine と同様の抗うつ作用を示す可能性は十分に存在すると考えられる。本研究において、Acamprosate 群に有意な HAM-D スコアの改善が認められたことは、Acamprosate が上記のような抗うつ作用を示したのではないかと考えられる。今後も症例数を増やして検討を重ね、併存疾患を有するアルコール依存症者に対す

る有効な薬物療法や新たな治療法の開発に貢献していきたいと考える。

引用文献

- 1) Grant, B.F., Harford, T.C.: Comorbidity between DSM- alcohol use disorders and major depression: result of a national survey. *Drug Alcohol Depend*, 39; 197-206,1995.
- 2) 尾崎米厚, 松下幸生 白坂知信, 廣尚典, 樋口進.: 我が国の成人飲酒行動およびアルコール症に関する全国調査. *Jpn J. Alcohol & Drug Dependence*, 40;455-470.2005.
- 3) 厚生労働省 : 平成 26 年患者調査(傷病分類編).(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubu/>)
- 4) 橋本恵理, 齋藤利和.: アルコール・薬物関連障害と精神疾患の併存. *医学の歩み*, 233:1154-1158, 2010.
- 5) Harris BR, Prendergast MA, Gibson DA, et al.: Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors. *Alcohol Clin Exp Res*, 26:1779-1793, 2002.
- 6) Naassila M, Hammoumi S, Legrand E, et al.: Mechanism of action of acamprosate. Part I. Characterization of spermidine-sensitive acamprosate binding site in rat brain. *Alcohol Clin Exp Res*, 22:802-809, 1998.
- 7) Pałucha-Poniewiera A, Wierońska JM, Brański P, et al.: Is the mGlu5 receptor a possible target for new antidepressant drugs?. *Pharmacol Rep*, 65:1506-1511, 2013.
- 8) Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al.: A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 63:856-864, 2006.
- 9) Paul IA, Skolnick P.: Glutamate and depression: clinical and preclinical studies. *Ann N Y Acad Sci*, 1003:250-272, 2003.
- 10) Skolnick P.: Antidepressants for the new millennium. *Eur J Pharmacol*, 375:31-40, 1999.
- 11) Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al.: Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients. *Biol Psychiatry*, 47:351-354, 2000.
- 12) Li N, Lee B, Liu RJ, et al: mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists. *Science*, 329:959-964, 2010.
- 13) 茶木 茂之 : グルタミン酸神経系を標的とした新規抗うつ薬創製の可能性. *医学のあゆみ*, 244 : 391-396,2013.

E . 研究発表

1 . 論文発表

田山 真矢, 齋藤 利和抑うつ症状を併存したアルコール依存症者に対する Acamprosate の有効性に関する検討(ア

ルコール関連問題学会雑誌 投稿中)

ディクソン医学会学術総会. 東京,2016.10.7-8.

2. 学会発表

・齋藤 利和：我が国におけるアルコール依存症の診断・治療の変遷. 第 112 回日本精神神経学会学術総会. 東京, 2016.6.2-4.

・田山 真矢, 齋藤 利和：うつ病を併存したアルコール依存症者に対する抗うつ薬と Acamprosate の有効性に関する検討. 第 44 回日本神経精神薬理学会年会. ソウル, 韓国,2016.7.2-3.

・田山 真矢, 齋藤 利和： The study of effectiveness of antidepressant and acamprosate to the depressive patients with alcohol use disorders. The International Society of Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) and the European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA): ベルリン, ドイツ, 2016.9.2-5.

・田山 真矢, 齋藤 利和：抑うつ症状を併存したアルコール依存症者に対する Acamprosate の有効性に関する検討. 第 38 回日本アルコール関連問題学会. 秋田, 2016.9.9-10.

・齋藤 利和：アルコール依存症の診断治療の変遷. 第 51 回日本アルコール・アディクソン医学会学術総会. 東京,2016.10.7-8.

・田山 真矢, 齋藤 利和：アルコール依存症を併存するうつ病の抑うつ症状の変化と Acamprosate の有効性に関する検討. 第 51 回日本アルコール・ア

・田山 真矢, 齋藤 利和： Study on the possibility of the antidepressant-like effectiveness of Acamprosate for the patients with comorbid Alcohol use disorder and depression. 17th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting. 高雄,台湾,2016.11.3-5.

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

なし

表.1 対象の内訳

| | 抑うつ群 | アルコール群 |
|---------------|-----------|-----------|
| n | 323 | 249 |
| (male/female) | (159/164) | (178/71) |
| age | 42.5±15.2 | 48.5±11.7 |
| AUDIT | 5.15±6.9 | 23.9±7.5 |

図.1 初診時の AUDIT スコアの比較

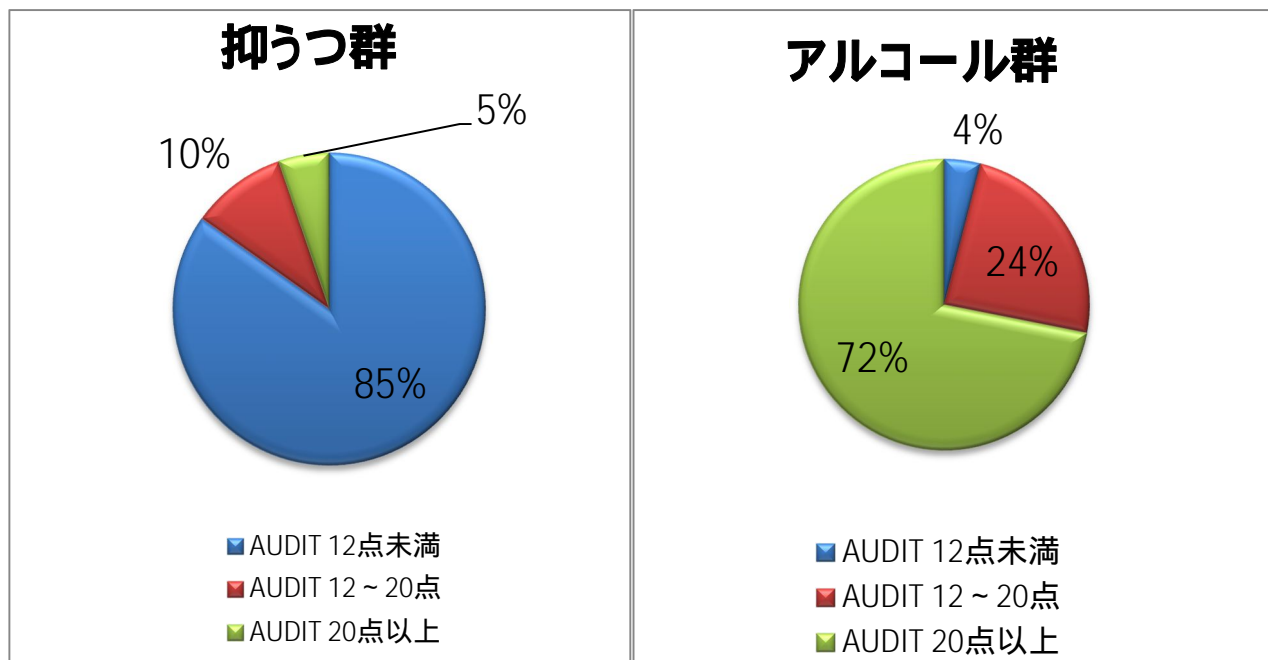


図.2 HAM-D スコアによる初診時に中等症以上の抑うつ症状を有する割合

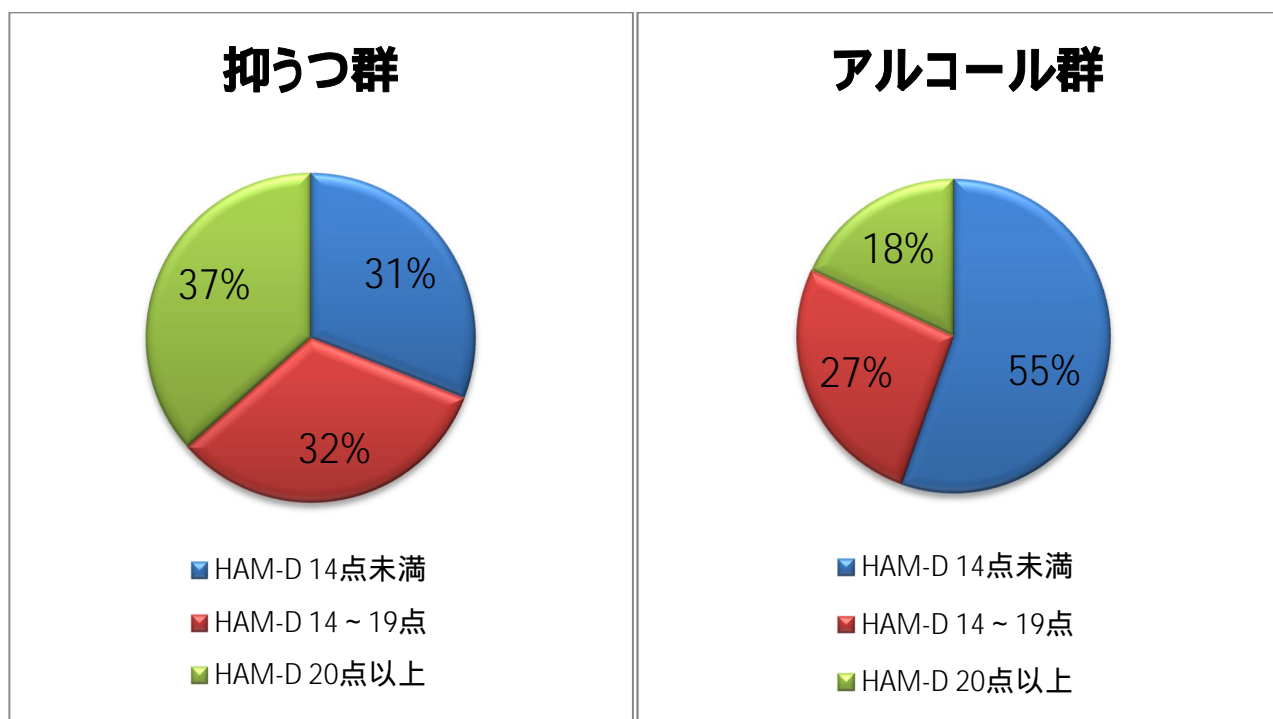


図.3 アルコール問題と中等症以上の抑うつ症状を有する者の内訳

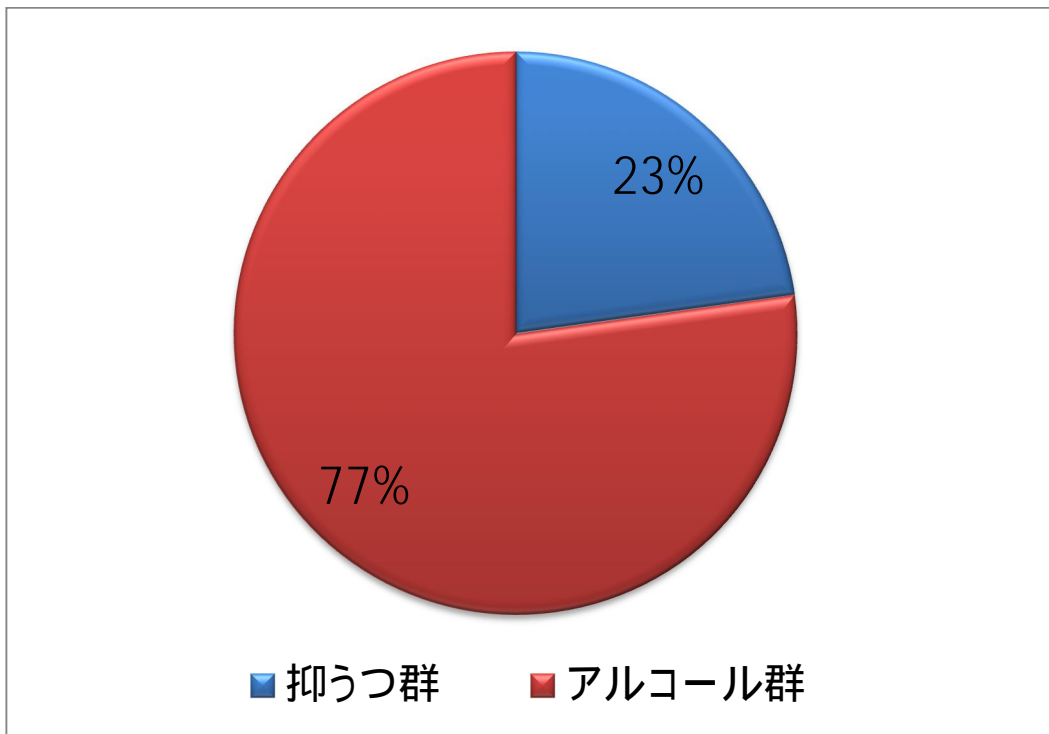


図.4 BDI スコアによる初診時に中等症以上の抑うつ症状を有する割合

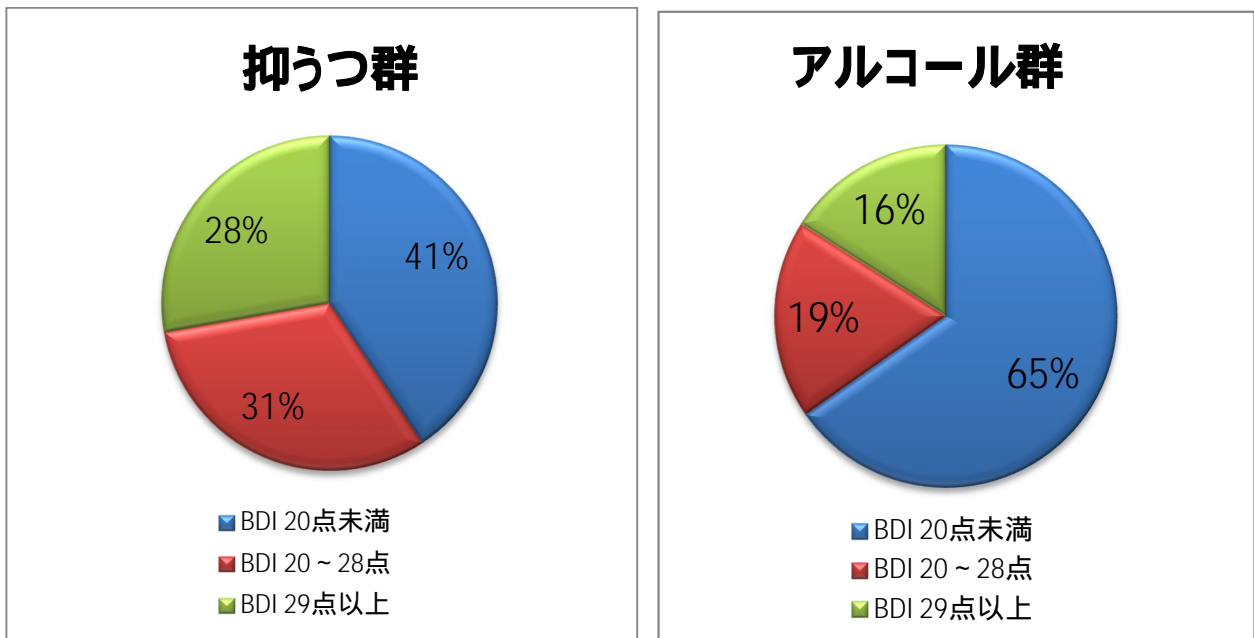


図.5 問題飲酒者(AUDIT12点以上)が社交不安症状を有する割合

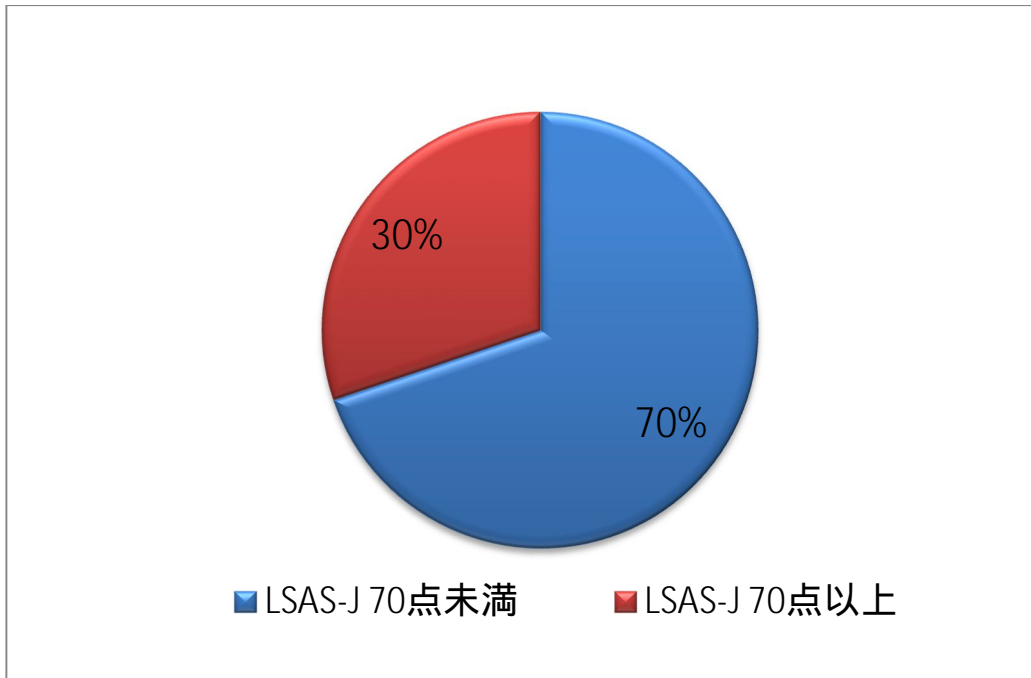


図.6 LSAS-Jスコアと1日平均飲酒量(g)の相関

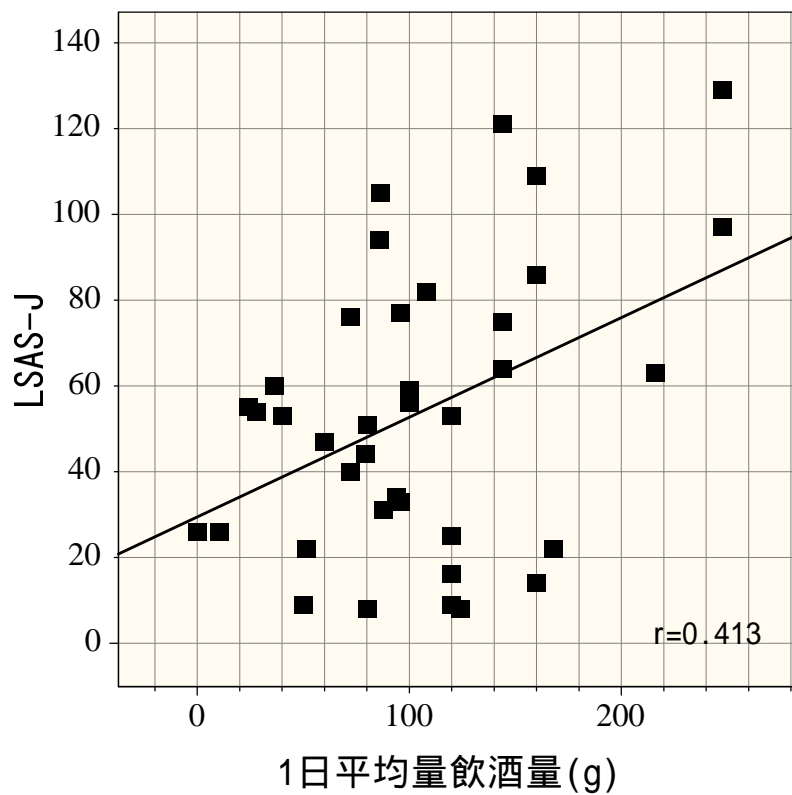


表.2

| | 非問題飲酒群 | 問題飲酒群 | |
|---------------|----------|---------------|-----------------|
| | | Acamprosate 群 | 非 Acamprosate 群 |
| n | 47 | 21 | 10 |
| (male/female) | (25/22) | (17/4) | (6/4) |
| age | 39.9±13 | 45.4±8.5 | 41.5±6.4 |
| HAM-D | 21.0±4.4 | 18.9±3.1 | 21.1±3.1 |
| AUDIT | 2.9±3.1 | 27.8±4.9 | 28.9±8.2 |

図.7 非問題飲酒群、Acamprosate 群、非 Acamprosate 群の飲酒量の推移

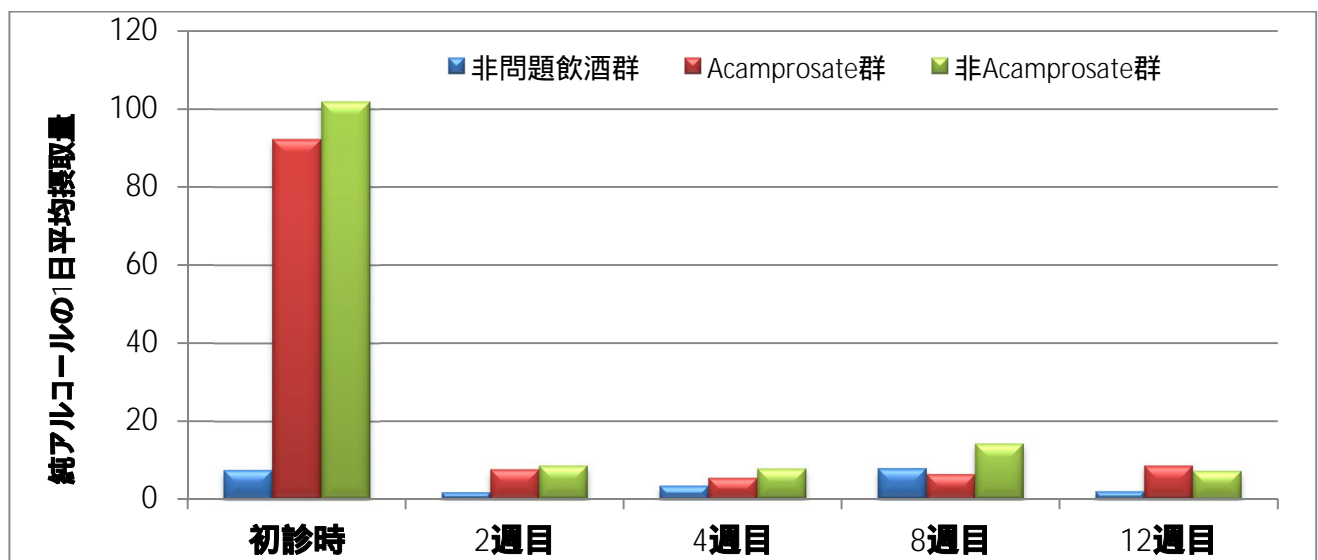
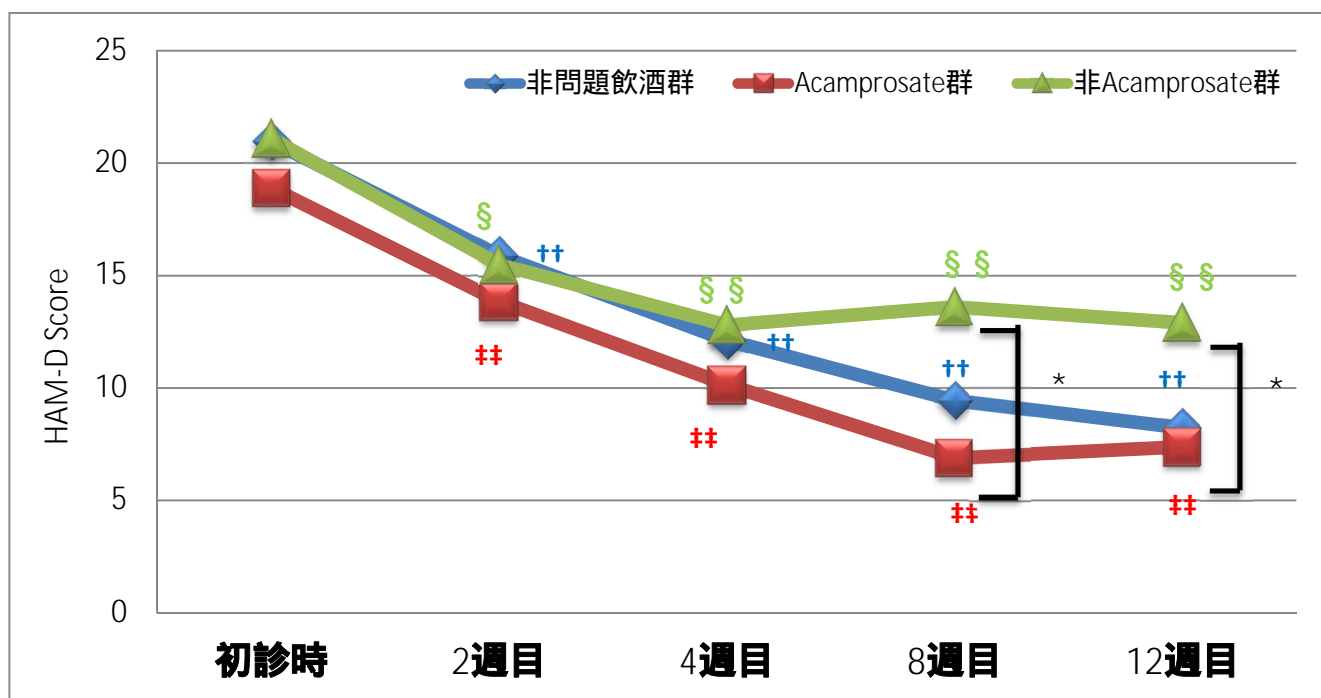


図.8 各群の HAM-D スコアの推移



| | | | | | |
|------------------|----------|----------|----------|-------------|--------------|
| 非問題飲酒群 | 21.0±4.4 | 15.9±5.7 | 12.1±6.6 | 9.5±6.8 | 8.2±6.1 |
| 非 Acamprosate 群 | 21.1±3.1 | 15.5±5.4 | 12.8±7.5 | 13.6±7.5 | 12.9±6.6 |
| Acamprosate 群 | 18.9±3.1 | 13.9±4.9 | 10.1±4.6 | 6.9±4.2 | 7.4±5.0 |
| p(one-way ANOVA) | 0.12 | 0.36 | 0.40 | 0.02 | 0.047 |

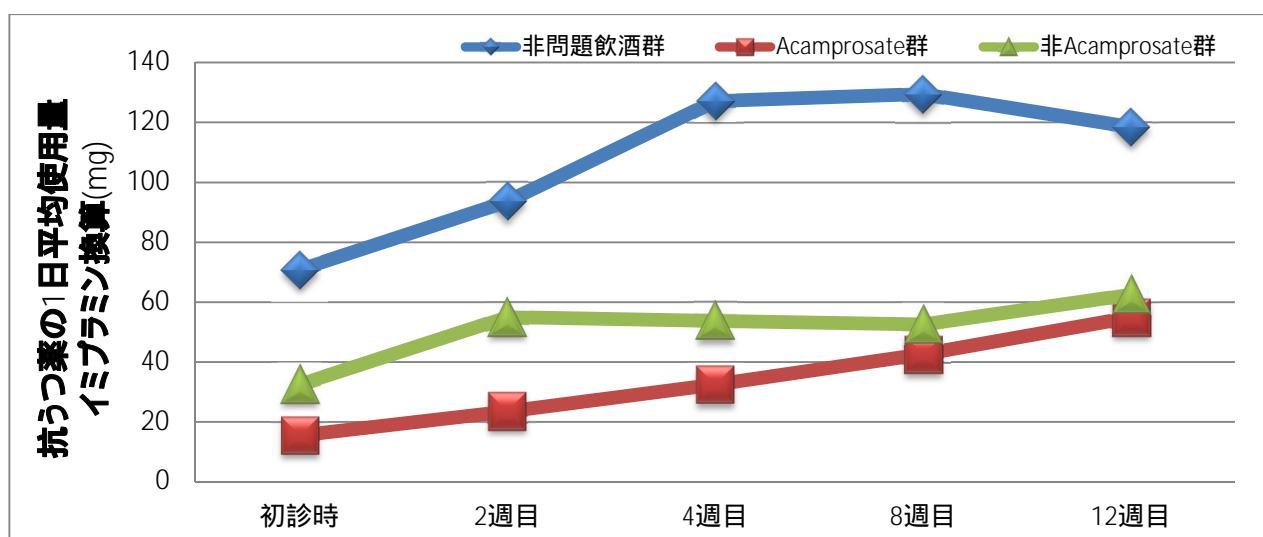
非問題飲酒群: *†p<0.05, †† p<0.01 (Dunnett – test)

非 Acamprosate 群 : § p<0.05, §§ p<0.01(Dunnett – test)

Acamprosate 群 : ‡ p<0.05, ‡‡ p<0.01(Dunnett – test)

* p<0.05 (tukey's test)

図.9 抗うつ薬の1日平均使用量(イミプラミン換算:mg)



| | 初診時 | 2週目 | 4週目 | 8週目 | 12週目 |
|---------------|-----------|------------|------------|-------------|-------------|
| 非問題飲酒群 | 70.8±46.3 | 93.6±79.0 | 127.2±95.5 | 129.5±112.4 | 118.5±104.1 |
| Acamprosate群 | 15.5±34.0 | 23.5±48.1 | 32.4±52.5 | 42.6±74.9 | 54.9±83.6 |
| 非Acamprosate群 | 32.5±59.0 | 55.0±107.2 | 53.8±92.1 | 52.5±79.5 | 62.5±72.9 |