

週刊

日本医事新報

Japan Medical Journal

No.4599

2012年
(平成24年)

6月16日

質疑応答

最近の肺炎マイコプラズマの耐性状況
アルコール依存症治療薬と薬理学的作用
寿命の性差とその理由

学術

脳脊髄液漏出症治療の考え方……嘉山孝正ほか
繰り返す子どもの痛みへのアプローチ……石崎優子

NEWS

追跡 塩分過剰摂取をどう減らす——「減塩サミット」

精神神経科



アルコール依存症治療薬と薬理学的作用

アルコール依存症の新しい治療薬アカンプロサートカルシウムは、飲酒の欲求そのものを抑える作用があるというが、これまでの嫌酒薬とはどのように違うのか。その薬理作用について、
(東京都 I)



アカンプロサートカルシウムは嫌酒薬と違って嫌悪作用がないため、高い服薬アドヒアランスが期待でき、服用下で飲酒しても身体への悪影響が少ない

嫌酒薬の薬理作用

従来の嫌酒薬（シアナミドとジスルフィラム）の薬理作用は、アセトアルデヒド脱水素酵素（acetaldehyde dehydrogenase；ALDH）のうちALDH2の阻害である。エタノールはアルコール脱水素酵素（alcohol dehydrogenase；ADH）によりアセトアルデヒドに分解され、ALDH2により酢酸に分解される。酢酸は全身を巡るうちに水と二酸化炭素となり、体外へ排出される。嫌酒薬によりALDH2の働きが阻害されると、飲酒時にアセトアルデヒドの血中濃度が上昇する。血中濃度が10 μ M以上に上昇すると、顔面紅潮（顔面発赤）、頭痛、悪心（嘔気）、嘔吐、心悸亢進などの中毒症状（嫌悪作用）が現れる。重度になると、救急搬送を要請する人も出てくるほど苦悶感が強くなる。

嫌酒薬の作用下（シアナミドは服用後24時間程度、ジスルフィラムは72時間程度）で飲酒すると、上記中毒症状が出現することを理解し、服用すると飲酒抑制効果が期待できる。患者本人の断酒への動機は低いが、同居する家族や入院中に病棟スタッフ管理下で服用することには同意できる場合、断酒が安定しているが、冠婚葬祭など飲酒危険が高い場面であらう飲酒するのを防ぐ場合に有用である。

一方、服用すると飲酒欲求と飲酒時の苦悶感を巡る葛藤が生じることから、服用を説得

するのに苦労することが多い。また、動機が低く自分で管理する場合、処方されても服用しないことも多い。また5～10%に薬疹が出現し、時に重症薬疹となる。嫌酒薬作用下での飲酒による劇症肝炎の報告もある。

他に依存症の治療薬がない中で長年服用されてきたが、スマートな薬ではないため、他の作用機序の薬が望まれていた。その1つがアカンプロサートカルシウムである。エタノール代謝には影響せず、中枢神経に作用して飲酒欲求を抑えるため、飲酒抑制薬と呼ばれている。

アカンプロサートカルシウムの薬理作用

アカンプロサートカルシウムの作用機序の詳細は不明である。興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸の再取込みを促進するので、シナプス間隙に放出されたグルタミン酸を積極的に除去し、また、グルタミン酸受容体サブタイプの1つであるNMDA受容体のポリアミン結合部位を認識し、電気生理学的解析結果も踏まえて受容体機能を抑制的に調節することが考えられている。したがって、反復投与による飲酒抑制効果は、グルタミン酸作動性神経の活動を低下させることで、アルコール依存により生じた神経間の不均衡の是正に基づいた作用だと推定されている。

アカンプロサートカルシウムの第Ⅲ相臨床

表1 アカンプロサートカルシウムの第Ⅲ相臨床試験（オーストリア）

項目	実薬群 (n=224)	プラセボ群 (n=224)	P値
完全断酒率 (生存分析)	18.4%	7.14%	0.007 (Mantel-Cox検定)
累積断酒期間	138.75±137.53日	103.79±118.95日	0.012 (t検定)
累積断酒期間率	39±38%	30±34%	0.021 (t検定)

注：累積断酒期間および累積断酒期間率の値はmean±SDを表す。

試験はまず欧米10カ国で行われ、いずれも有用性と安全性が認められた。そのうち対象者が最も多かったオーストリアでの臨床試験を紹介する。実薬群224名、プラセボ群224名の計448名が臨床試験に参加し、179名が12カ月間の試験期間を完了、269名が脱落した。投与開始後360日後の結果を表1に示した。

治験薬投与期間終了後のフォロー期間中、実薬群もプラセボ群も来院ごとの断酒率は徐々に減少したが、試験全体での累積断酒期間は実薬群が有意に長かった。安全性に関して、実薬群で多かったのは下痢 ($P=0.021$) であった。他の有害事象は発現率に群間差がなかった。血液検査に実薬の影響は認めなかった。以上のことから、アルコール依存症の断酒維持において、アカンプロサートカルシウムの12カ月投与はプラセボより効果があり、その効果は投与終了後12カ月でも続いていることが確認された。

これらの臨床試験結果を受けて、欧米をは

じめ約30カ国で処方されている。日本では2004年から2011年にかけて臨床試験（当院でも第Ⅲ相臨床試験を受託）が行われた結果、有効性と安全性が確認された。2012年3月27日、日本新薬が製造販売承認申請を行った（公式サイトによる）。それによると、2013年夏には保険診療で使えるようになる見込みである。

嫌酒薬と違って嫌悪作用がないため、服薬アドヒアランスが高いことが期待でき、服用下で飲酒しても身体への悪影響が少ないことから、節酒を目標とする治療で用いることができるなど臨床上の有用性も高い。依存症の薬物療法の進化として歓迎したい。

◆ 文献

- Whitworth AB, et al : Lancet 347 : 1438, 1996.

◆ 回答

東京アルコール医療総合センター長
垣渕洋一