

## 新しい断酒補助薬アカンプロサートについて

独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター 樋口 進

### 1. はじめに

お酒の飲みすぎは、60以上のもの病気やけがの原因になるばかりでなく、飲酒運転による交通事故、自殺、家庭内暴力、虐待、犯罪など様々な問題を引き起こします。大量飲酒によって、このような健康問題や社会問題が一人の人に集積した状態をアルコール依存症と呼びます。予後は悪く、本人や家族のみならず、社会にとっても重大な病気です。

これまで日本では、アルコール依存症治療で使用できる薬剤は抗酒薬のみでしたが、2013年5月27日よりアルコール依存症の断酒補助薬としてアカンプロサートカルシウム（商品名：レグテクト）が臨床使用可能となりました。アカンプロサートは、1987年にフランスで最初に承認され、現在は欧米をはじめ世界24ヶ国で販売されています。世界的に見れば、アルコール依存症の標準的な治療薬と言えるでしょう。

### 2. アカンプロサートの作用機序

抗酒薬はアルデヒド脱水素酵素を阻害することから、飲酒すると体内にアセトアルデヒドが蓄積し、ひどい二日酔いの状態を起こします。抗酒薬は、この不快感を連想させることにより、飲酒を抑え断酒させることを期待する薬物です。これに対しアカンプロサートは、中枢神経系に作用し、アルコール依存症患者の飲酒に対する欲求を抑制すると考えられています。

アルコール依存症患者は脳内の興奮性神経と抑制性神経のバランスが崩れており、アカンプロサートはその状態を是正すると考えられています。継続的なアルコールの摂取は、抑制系の神経を活性化する作用がありますが、これに適応するために興奮系の神経、すなわちグルタミン酸作動性神経が活性化されます。この状態でアルコールの刺激が無くなると、興奮系の神経だけが活性化されるため、脳内の神経のバランスが崩れ、これが更なる飲酒につながります。アカンプロサートは、グルタミン酸作動性神経の活動を抑制することにより、脳内神経のバランスを保つと考えられています。

### 3. 国内臨床試験

国内の臨床試験では心理社会的治療の補助として使用することにより、治験薬を24週間投与した後の完全断酒率、つまり、治験薬が投与された全ての患者さんのうち、24週間全くお酒を飲まなかった患者さんの割合は、アカンプロサート群が47.2%であるのに対して、プラセボ群は36.0%でした。アカンプロサートのプラセボに対する有意に高い効果が確認された訳です。アルコール依存症からの回復は難しく、これまで多くの治療に関する工夫や努

力がなされたにもかかわらず、断酒率の向上には、なかなかつながりませんでした。24週の断酒率をプラセボに比べて11ポイントも上げている本薬は、アルコール依存症の治療にとって非常に大きな意味を持っていると思います。

#### 4. アカンプロサートの使い方

さて、アカンプロサートの使い方ですが、1錠、333mgを1回2錠、1日3回食後に服用します。アカンプロサートについては、国外ですでに多くの臨床試験が行われていますが、すべての研究で、本薬の効果が示された訳ではありません。有効性を示せた試験とそうでない試験デザインを比較すると、本薬の効果的な使い方に関するヒントが与えられます。まず、本薬は、離脱症状から回復した後に使った方がより有効であるようです。また、断酒に対するモチベーションのある患者さんの方がより効果の上乗せが高いようです。従って、本薬は、アルコール依存症の患者さんに、ただ使えば効果が見られるというものではないようです。アカンプロサートは、あくまで「断酒の補助薬」であって、治療の中心は断酒教育、カウンセリング、小集団療法、認知行動療法などといった従来の心理社会的治療です。わが国で行われた試験の成績を見ても、このアカンプロサートが心理社会的治療の効果を強める傾向が確認されています。

#### 5. 副作用

副作用ですが、最もよく見られるのは下痢です。約14パーセントの人で報告されていますが、ほとんどの症例で自然に回復、あるいは整腸剤を飲むことで改善しています。本薬は、代謝されないまま、腎臓から排出されます。従って、腎機能の悪い患者さんには慎重に投与する必要があります。しかし、肝機能障害がある場合でも、本薬服用後の血中濃度の推移には特に影響はなく、また、肝機能を悪化させることもないと報告されています。したがって、この薬を服用中にアルコールを飲んでしまった場合も、有害な症状が出ることはないようです。ただし再飲酒があったのに漫然と投与すべきではなく、断酒の意志や服薬のメリットについてきちんと確認する必要があります。

#### 6. 抗酒薬との使い分け

さて、最後に抗酒薬との使い分けをどのようにしたらよいか考えてみましょう。すでにアカンプロサートが使われている諸外国で、抗酒薬の処方がなくなっている訳ではなく、むしろ、依然としてよく使われている、と言った方がよいでしょう。それは、作用が全く異なるからです。アカンプロサートは、アルコールへの渴望を小さくして断酒継続を楽にします。一方、抗酒薬は「飲むと悪酔いする体質」を一時的に作り出すことにより、「今日は飲まない」という気持ちを行動にする意味があるわけです。ですから、二つの薬物を併用することも可能です。今後、アカンプロサートと抗酒薬をどのように使い分けたり、あるいは併用したりすることが効果的か、また、アカンプロサートのより有効な使い方などについて、研究をもとにエビデンスが積み重ねられていくことが必要でしょう。