

REPORT

トレンド◎治療目標に「飲酒量の低減」が加わったアルコール依存症治療 飲酒量を減らす新薬セリンクロ、どう使う？

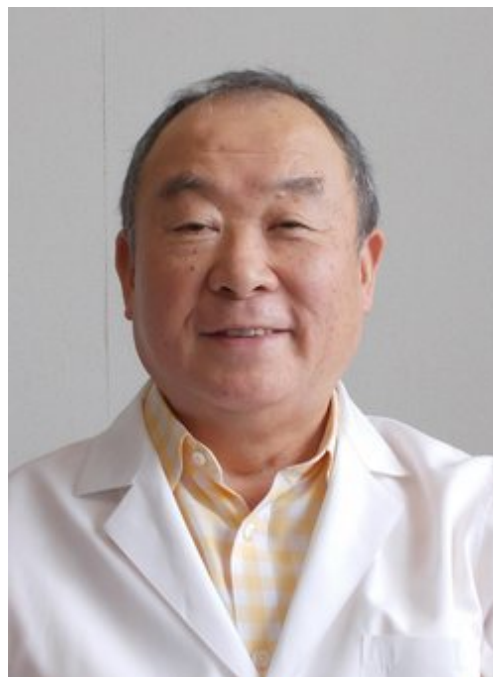
2019/3/22

西村尚子=サイエンスライター

今年3月、アルコール依存症患者の飲酒量を低減する治療薬ナルメフェン塩酸塩水和物（商品名セリンクロ）が発売された。かねてより断酒目的の補助薬や抗酒薬は使われてきたが、飲酒量低減薬はこれが初めてとなる。どのように使うべき薬剤なのだろうか。

日本では、飲酒により1日平均で男性40g以上、女性20g以上のアルコールを摂取すると生活習慣病リスクが高まるとされ、該当者は約1000万人と推計されている。このうち、WHOが定めた疾患などの国際分類（ICD-10）によるアルコール依存症の基準に当てはまるのは約100万人とされるが、実際に専門治療を受けている患者は約5万人しかない。

「アルコール依存症治療＝即断酒」というイメージが強く、飲酒をやめたくない患者が専門治療を受けたがらないという現状があるからだ。



「アルコール依存症治療の最終的な目標は断酒だが、まず飲酒量を減らしていくという選択肢も登場した」と語る久里浜医療センターの樋口進氏。

「飲酒量の低減」が治療目標に加わる

アルコール依存症治療の主体は、認知行動療法、集団精神療法、動機付け面接法、家族療法などによる心理社会的治療で、薬物治療は補助的な位置づけだ。この補助的な薬物療法として、(1) アルコール依存症患者の脳で亢進する興奮性神経（グルタミン酸作動性神経）を抑制することで神経伝達の均衡を回復し、イライラ感や飲酒欲求をやわらげるアカンプロサート（商品名レグレテクト）、(2) 肝臓中のアルコール分解酵素（アルデヒドデヒドデヒドロゲナーゼ）を阻害することにより、飲酒時の血中アセトアルデヒド濃度を上げ、顔面紅潮、熱感、頭痛、悪心・嘔吐などを引き起こし、これらの飲酒後の不快な反応が飲酒欲求を抑制するジスルフィラム（商品名ノックビン）とシアナミド（商品名シアナマイド）、の計3剤が使用できる。

ただし、先に述べたように、断酒を治療目標とすることに抵抗感を持つ患者は多いことから、近年ではすぐに飲酒をやめることができない場合は飲酒量を減らすことから始め、飲酒による害をできるだけ減らす“ハームリダクション”という概念が提唱されている。治療が必要な患者が治療を受けないというギャップを減らしていくとともに、治療からドロップアウトさせないようにする考え方で、これを受けて2018年には、『新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン』にも、飲酒量低減という選択肢が追加された。

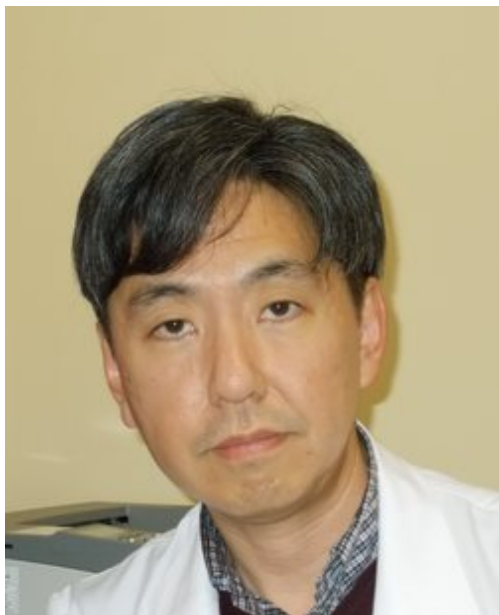
新薬として登場したナルメフェンは、この飲酒量を減らす治療方針に寄与すると期待されている。

脳内のオピオイド受容体に選択的に作用

ナルメフェンの適応は、「アルコール依存症患者における飲酒量の低減」だ。つまり減酒目的の飲酒量低減薬となる。使用に際してはいくつかの注意点がある。添付文書には、(1) 断酒ではなく飲酒量低減を治療目標とすることが適切と判断された患者に対して投与すること、(2) 服薬遵守および飲酒量の低減を目的とした心理社会的治療と併用すること、(3) 飲酒量低減の意思のある患者にのみ使用すること——などが使用上の注意事項として記載されている。

「アルコール依存症治療の最終的な目標が断酒であることに違いはないが、飲酒量を減らす治療が可能であることや、減酒治療を適用できる患者が少なくないことが分かり、治療目標として断酒にこだわるのは実情に合わなくなってきた。米国では断酒薬としてナルメフェンと似た作用機序のナルトレキソンが使われているが、断酒よりも飲酒量低減に有効との報告が複数あった」。久里浜医療センター院長／

依存症対策全国センター長で、ナルメフェンの第Ⅲ相二重盲検比較試験を統括した樋口進氏はこう分析する。



神奈川県立精神医療センターの小林桜児氏は「飲酒低減薬を服用すると、飲酒してもさほど気分が高揚せず、飲む気が失せていくようだ」と紹介する。

ナルメフェンは、飲酒の1～2時間前に10mgを内服する（1日1回まで。症状により20mgまで増量可能）。脳神経細胞のオピオイド受容体に選択的に結合するが、快感を制御する μ オピオイド受容体と δ オピオイド受容体に対してはアンタゴニスト活性を、不快感を制御する κ オピオイド受容体に対しては部分アゴニスト活性を発揮するとされる。既に欧州では2013年から臨床使用されており、神奈川県立精神医療センターの医療局長で、アルコール依存症治療を専門とする小林桜児氏は「服用すると、飲酒してもさほど気分が高揚せず、飲む気が失せていくと聞いている」と紹介する。

小林氏も、飲酒量低減治療の可能性を実感していた一人だ。「重要なのは断酒か減酒かではなく、患者のQOLが維持できるかどうか。これまでも心理社会的治療によって、飲酒量を減らせた、あるいは増やさずに横ばいを維持できている患者は少なくなかった」と指摘。ナルメフェンの登場により、アルコール依存症治療において節酒という治療目標が広く認知されることを期待しているという。

第Ⅲ相試験では、666例のアルコール依存症患者を対象に、ナルメフェンもしくはプラセボをそれぞれ心理社会的治療と併用し、24週間服用してもらうことで有効性が検討された。その結果、治療12週間目のナルメフェン服用群における「多量飲酒日数のベースラインからの減少量」はプラセボと比較して有意に大きく、効果は服用期間中、継続することがわかった。「海外では投与量20mgが標準だが、日本人では10mgでも同等の効果が得られた。さらに、投薬終了後から4週間フォローアップしたところ、服薬をやめてもすぐに飲酒量が増えることはないことが分かった」と樋口氏は紹介する。

ナルメフェン服用群432例中71.1%にあたる307例で副作用が認められており、おもに悪心（31.0%）、浮動性めまい（16.0%）、傾眠（12.7%）、頭痛（9.0%）となっている。この点について樋口氏は「副作用は20mg投与群よりも10mg投与群の方がかなり少なかった」とする。1回10mgとされた標準量は、効果と副作用の両面で裏付けられたものといえそうだ。

アルコール依存症患者には肝機能障害、うつ状態、不眠等の合併が多いが、その点について小林氏は「ナルメフェンだけでなく、なんらかの薬との併用例が多くなるのではないかとみる。オピオイド受容体に作用するモルヒネやフェンタニルなどとの併用が禁忌であること、コデインやジヒドロコデインの併用にも注意が必要であることも押さえておきたい。

また、漫然と投与しないこと（1年を超える使用経験はない）や、肝機能や腎機能障害のある患者への最高用量や増量についての注意書きもある。投薬期間について樋口氏は「まず3カ月使ってみて効果を評価し、次を考えるとというアプローチになるだろう」とするが、小林氏は「長期服用が必要な症例への対応や、断薬後に飲酒を再開してしまった症例への対応についても検討する必要がある」と話す。

樋口氏も小林氏も、ナルメフェンの登場によりアルコール依存症治療の敷居が低くなり、アルコール依存症治療の専門医だけでなく、精神科医や消化器内科医など、幅広い診療科の医師が治療に関わる機会が増えることを期待する。ただし、ナルメフェンによる治療中も患者に心理社会的治療を継続して行う必要があるため、「処方して終わり」とならないよう注意が必要だ。

アルコール依存症に対する関心が高まり、これまで未治療だった患者が専門治療につながる機会ことが期待されるナルメフェンだが、処方するにはアルコール依存症に係る適切な研修を受講することが求められている。「研修の具体的な内容を早急に詰める必要があるとともに、本薬の適応症例についての情報集約や共有、医師への啓蒙活動も重要だ」と樋口氏は指摘している。

© 2006-2019 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.