

第102回日本精神神経学会総会

シンポジウム

アルコール依存症治療の動向

齋藤 利和 (札幌医科大学医学部神経精神医学講座)

I. はじめに

アルコール症の回復の核心は、「生活体験を通しての社会性の再獲得」にあり、患者がしらふでの生活をする上で直面するあらゆる問題について、その解決を支援することが治療の基本である。したがって、アルコール依存症の治療（回復）は医療機関で完結するものではない。たとえば、保健福祉の行政機関（保健所、福祉事務所）でも様々な活動を通して患者の回復を支えている。一方、断酒会やAAなどの自助集団への参加もアルコール依存症の治療（回復）にとって大きな意味を持つ^{3,8)}。最近、医療機関では集団療法のほか、内観療法や認知療法など様々な試みがなされている。また、精神科医ばかりではなく、内科医も地域ネットワークに関わることが多くなっている。一方、身体的な管理も、合併症の治療という意味だけではなく、精神症状のマネジメントという視点からも重要となっている。薬物療法をはじめとする生物学的な治療も大きく変貌を遂げることが期待されている。本稿ではこれらのアルコール依存症の治療（回復）の現代の動向について概説を試みた。

II. 自助グループと精神療法的試み

現代の動向として特徴的なことは自助グループとの連携であろう^{3,8)}。アルコール依存の治療成績は自助グループの誕生までは惨憺たるものであったことを我々精神科医は率直に認める必要がある。換言すれば、かつての種々の個人精神療法や薬物療法のみではなかなか治療効果は上がらな

ったのである。筆者が医学校を出た当時は現在に比べ断酒会の数も少なく、AA (alcoholic anonymous) の活動はみられなかった。当時「アル中」は治らないという認識が医療側に少なからずあったように思える。しかし、アルコール依存の自助グループや自助グループと医療との連携の発展と共に回復者も増え「治療効果」も上がるようになったのである。この点に関して最近、米国精神医学会が医療としての治療活動と自助グループの活動との統合を勧めていることも注目に値する¹⁰⁾。すなわち、我が国にも紹介されている米国精神医学会 (APA) 治療ガイドラインシリーズの中の一冊、「物質使用障害」の61頁には「(外来) 治療は、患者が自助プログラムに参加することを促し、自助プログラムと統合されるべきである」という記載がみられる。以上のことは物質依存症の治療活動が従来の医療の枠を超え患者の自主的な活動や参加をも視野に入れているという点で画期的であり、アルコール依存症の治療にとどまらず、医療一般の未来像を示しているよう思える。このことも、現代の治療の動向として見逃せないことである。APAが勧めるように治療と自助プログラムとの連携の下に効果的な治療を推進するためには自助グループの活動状況、集会の場所、時間などを把握しておく必要がある。さらに、診察の際には自助集団に参加した感想を聞くことも必要である。

アルコール依存症の精神療法としては集団精神療法が極めて有効である。アルコール依存症者は情緒的に他から孤立しているために仲間集団との

交流を通してこれを打破する必要があること、断酒の動機付けがなされる場合にも治療者よりもおなじアルコール依存症者の発言のほうが共感しやすく受け入れ易いことがその理由として考えられる。さらに、集団精神療法が自助グループへの参加を容易にすることなどから、集団精神療法はアルコール依存症の治療技法として優れていると考えられている。また、医療機関で行われているこれらの集団精神療法も自助グループのミーティングの影響を強く受けていることも忘れてはならない。したがって、アルコール依存症の治療を志す療法家は自らの技量の向上のためにも自助グループの集いに繰り返し参加することが重要と思える。集団精神療法にとどまらず多彩な精神療法的アプローチが試みられていることも現代の治療的動向として見逃せない。そのひとつである認知行動療法は今までの出来事、物事に対する認知に注目し、その認知を修正することによって行動、感情、生活の改善をはかろうとする治療法である。最近国立久里浜病院では特に、アルコール依存症の前段階にある人々に対して「酒は上手に付き合うことができ、うまく飲めるもの、飲酒によって何の障害も受けていない」というそれまでの認知を自分自身で検討し、断酒という行動を目指すような認知行動療法に基づく治療プログラムを開始している⁹⁾。内観療法は浄土真宗の一派に伝わる入信前の一種の洗脳法である「身調べ」を吉本伊信氏が宗教的、苦行的要素をできるだけ省略して万人向きのものとしたものである⁸⁾。内観者となる患者には身近な人について「してもらったこと」、「してかえたこと」、「迷惑をかけたこと」を調べることが求められる。この際、印象や感情で包まれたあいまいな回想ではなく、その人との間で起きた事実を調べるよう事前に話しておく必要がある。面接者は内観者が自主的、自力的に内観を行えるよう「聞かせていただく」といった態度で面接することが重要である。内観療法によってアルコール依存症者は自らの飲酒問題を客観的に見つめなおすことができるようになる。これによって、認知のゆがみが矯正され、自己批判力や断酒への

動機付けが高まる。しかし残念ながら内観の効果は時間と共に薄れていく傾向がある。内観の効果を持続させるために「日常内観」が推奨されているが、筆者はこれまでの臨床経験からこの効果の持続は自助グループへの継続的な参加によっても可能であると考えている。

Ⅲ. 家族に対するアプローチ

家族に対するアプローチについても医療機関や、保健行政機関で最近積極的に行われるようになってきた。このこともまた、現代における治療の動向として挙げておかななくてはならない^{3,6)}。

家族は時として家族内のアルコール関連問題を直視しないばかりか、しばしばアルコール問題が家族内にあることを認めようとしめない（家族の否認）。アルコール依存症者の多くの家族では情緒的交流が失われ、家族内の役割も変化していく。たとえば、依存症者の妻は一家の支柱としての役割や子供に対してはアルコール依存症者である父親の役割までも果たすようになり、子供と疎遠となっていく父親とは対照的に子供との関係を強めていく。また、依存症者の夫に対して妻はしばしば母親の役割をも果たすようになる。

さて、依存症者の回復のきっかけは所謂「どん底体験」「そこつき体験」であることが多い。依存症者は酒を入手するために、借金したり、時には詐欺や窃盗までもしてしまう。また、社会的責任を果たさず、無責任にふるまったりもする。こうした場合しばしば親兄弟や配偶者がその後始末に走りまわる。その結果、親兄弟や配偶者の「本人のために」という思いとほうらはらに依存症者はいつまで経っても「そこつき体験」をしないために回復のきっかけを失ってしまう。こうした家族の世話焼き行動はイネイブリング (enabling) と呼ばれ、結果として依存症という病気を支えてしまう。また、こうした家族のことをイネイブラーという。こうした場合、家族は「この人には私が必要なのだ」という思いが強くなる反面、依存症である家族に必要とされている役割を失うことに無意識の内に強い不安を持つようにな

る。こうした家族は依存症者以外との対人関係においても上述したような不健康なパターンを示すようになる³⁾ (共依存)。したがって、家族がいるアルコール依存症者を治療する場合、その家族に対する治療的なアプローチが必要となる。まず、家族の構成員との面接を行い、各家族構成員の果たしている機能的役割と情緒的役割、コミュニケーションパターンを評価・検討する。それらのゆがみの矯正を目標に各家族構成員に対するカウンセリング、家族構成員全員が参加する家族セッション、複数の家族を対象とした集団療法を行うことが重要となる³⁾。

III. 治療的連携 (ネットワーク) の重要性

アルコール依存症に対する地域における系統的な援助網 (地域ネットワーク) ができ、発展してきたことも現代の動向として重要であろう^{3,9)}。既に述べたように、アルコール依存症者の回復には種々の生活レベルでの体験・訓練を必要とする。換言すれば、医療機関は回復の一部を担当するにすぎない。保健所、福祉事務所では様々な相談業務、家族教室をはじめとする種々の教育的・集団療法的な試み等や患者に対する訪問業務を通して患者の回復を支えている。こうした活動を通じて患者がしらふでの生活をする上で直面する問題についての解決を支援している。その他、生活支援施設や作業所等も必要とされることが多い。こうしたアルコール依存症者やその家族に関わる団体、行政機関、医療機関がその連携を通して系統的な援助網 (地域ネットワーク) を作りあげていくことが重要になっている。今後は、むしろそうした地域ネットワークの中で医療は何をしなければならぬかを模索する段階にきている³⁾。こうした地域ネットワーク活動で最近の注目すべきことは内科医をはじめとした精神科医以外の医師がアルコール依存症の地域ネットワークに積極的に参加し始めた事である^{5,12)}。地域によっては内科医がネットワークの中心になっている事すらある。アルコール依存症はいまでもなく肝臓をはじめとして多くの臓器障害が並存しており、依存症と

もに臓器障害の治療も大切である。さらに、長年の大量飲酒による臓器障害が特に肝臓におけるアミノ酸代謝の異常がアルコール依存症の認知や離脱症状をはじめとした精神症状の発現に関与していることがわかっており⁹⁾、こうした視点からも精神科と内科を中心とした他科との一層の連携が求められている。さらに、即ちアルコール依存症の治療は全身疾患としての視点が必要である事から、内科医等の地域ネットワークへの積極的な参加は注目に値する。最後に、地域ネットワークについてひとつだけ言っておきたい。地域ネットワークとはアルコール依存症に関わる団体、行政機関、医療機関の連携であると述べた、こうした団体、機関が連携することは地域ネットワーク成立の前提ではある。しかし、実際の活動は団体、機関のスタッフの個人的な連携によって成り立っている。つまり、「顔の見える関係」「何時でも電話で連絡を取り合える個人的な関係」が成立していなければ地域ネットワークはその実を挙げることはできない。

IV. 薬物療法

アルコール依存症の薬物療法の現代の動向として最初に挙げておかねばならないことは病的飲酒欲求を標的的症状とする薬剤が欧米では臨床的に使用されていることである⁶⁾。アルコール依存の中心的な症状は病的飲酒欲求であるが、これに有効な薬剤は本邦では未だにない。欧米では動物実験を中心とした生物学的な研究から得られた仮説を基にして進められてきた。エタノールの報酬効果についてのオピオイド仮説から μ オピオイド受容体の拮抗薬であるナルトレキソンが、また、NMDA 受容体がエタノールに対して高い感受性を示し、側座核のドーパミン放出の促進がエタノールの同受容体に対する作用を介しているとの可能性から NMDA 受容体拮抗薬であるアカンプロセートが病的飲酒欲求を減少させる薬剤として開発された。

ナルトレキソンはこの内因性オピオイド受容体である μ オピオイド受容体の拮抗薬¹⁵⁾ であり、

脳内報酬系を構成するオピオイド神経系の働きを抑制する。ナルトレキソンの短期の治療効果については再発までの日数を延ばす、飲酒した日、飲酒した日の飲酒量を減少させたという治療効果を認める報告が多数なされている²⁾。通常使用される用量 (50 mg/日) を越えると肝障害が出現することが報告されている。肝炎あるいは肝不全に対しては禁忌となっている。服用患者には、最初の3ヶ月は毎月、その後は3ヶ月に一度肝臓のトランスアミナーゼを測定すべきとされている¹¹⁾。

アカンプロセートはNMDA受容体の働きを抑制すると考えられているが、明確な作用機序は不明である。15研究のsystematic review⁷⁾では、アカンプロセートは心理社会的治療を組み合わせ短期間および長期間 (6ヶ月以上) の両方でアルコール依存の再発率を低下させた。この薬剤は腎機能低下、肝硬変患者には、使用するべきではないが、肝機能の低下がみられる患者でも安全に使用できるといわれている¹⁾。アルコール依存についての生物学的研究の成果が結実したこれらの薬剤は我が国では販売されておらず、早急な導入が望まれる。

V. 生物学的研究と今後の治療の展望

アルコール依存症の生物学的基盤に関しては現在のところまだ不明の部分も多い。ここでは、神経細胞障害性の観点からのアルコール依存症の研究を簡単に紹介する。エタノールの慢性投与は脳内の促進性Gたんぱく質の低下を引き起こし、これによる細胞内cAMPの産生低下によるリン酸化CREBの低下を介して脳由来神経栄養因子(BDNF)をはじめとする多くのたんぱく質の遺伝転写に影響を与えていると考えられる。こうしたBDNFの低下は神経幹細胞の分化を抑制したり、未熟な神経細胞から神経ネットワークへの発達を阻害することによって神経回路網が重大な影響を受けると考えられる¹⁰⁾。

我々も最近、エタノールの神経幹細胞から神経細胞への分化抑制作用が、BDNFやinsulin-like growth factor-1 (IGF-1) といった神経栄養因

子を同時に投与することで減弱することを見出した^{13,14)}。こうしたエタノールの慢性摂取による脳神経回路網の障害は感情や認知といった脳の高次機能障害を引き起こすことが推測される。エタノールの慢性暴露による神経幹細胞から神経細胞への分化抑制作用はこの分化が活発に起きている胎児の脳においてより深刻な影響を脳内神経回路網に与えると考えられる^{13,14)}。現にアルコール依存症の母親を持つ子供は家庭や、学校等における問題行動が観察されることが多く、そのすべての原因を環境要因に求めることには無理がある。したがって、こうした子供たちに対して神経幹細胞移植療法の可能性が期待される。われわれは、マージングした神経幹細胞を胎児性アルコール症候群モデルラットに移植し、脳内で移植した神経幹細胞が着床し、神経細胞に分化することを確認した¹⁷⁾。また、モデルラットの異常行動が神経幹細胞移植によって改善することも見出した¹⁷⁾。この試みが将来の新しい治療につながることを期待している。

文 献

- 1) Baltieri, D. A., De Andrade, A. G.: Acamprosate in alcohol dependence: A randomized controlled efficacy study in a standard clinical setting. *J Stud Alcohol*, 65; 13-139, 2004
- 2) Bouza, C., Magro, A., Muñoz, A., et al.: Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction*, 99; 811-828, 2004
- 3) 橋本恵理, 齋藤利和: アルコール依存症の診断と治療. *精神科*, 6; 344-349, 2005
- 4) 樋口 進, 松下幸生: アルコール関連問題の予防. *アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン* (白倉克之, 樋口進ほか編). じほう, 東京, p.143-155, 2003
- 5) 広藤秀雄, 猪野野朗, 渡辺省三: アルコール依存症サポートシステムの現状と将来. *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, 39; 302-303, 2004
- 6) 石井貴男, 鶴飼 渉, 齋藤利和: アルコール依存の再発予防と精神科薬物療法. 特集: 再発予防と精神科薬物療法. *臨床精神薬理*, 9; 1177-1183, 2006

- 7) Manson, B. J.: Treatment of alcohol-dependent outpatients with acamprosate: a clinical review. *J Clin Psychiatry*, 62 (suppl 20); 42-48, 2001
- 8) 村上 優, 小沼杏坪, 小田晶彦ほか: 心理社会的治療。アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン (白倉克之, 樋口 進ほか編)。じほう, 東京, p. 41-56, 2003
- 9) 齋藤利和: アルコール依存症におけるアミノ酸代謝—芳香族アミノ酸, 分枝鎖アミノ酸の異常について。日本臨床, 55; 193-198, 1997
- 10) 齋藤利和: アルコール性障害。新興医学出版社, 東京, 2006.
- 11) Sass, H., Soyka, M., Mann, K., et al.: Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 53; 673-680, 1996
- 12) 白石光一, 茂出木成幸, 平川淳一ほか: 八王子におけるアルコール関連疾患サポートネットワークシステムの構築の試み。日本アルコール・薬物医学会雑誌, 39; 304-305, 2004
- 13) Tateno, M., Ukai, W., Yamamoto, M., et al.: The effect of ethanol on cell fate determination of neural stem cells. *Alcohol Clin Exp Res*, 29; 225S-229S, 2005
- 14) Tateno, M., Ukai, W., Hashimoto, E., et al.: Implication of increased NRSF/REST binding activity in the mechanism of ethanol inhibition of neuronal differentiation. *J Neural Transm*, 113; 283-293, 2006
- 15) Volpicelli, J. R., Alterman, A. I., Hayashida, M., et al.: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 49; 876-880, 1992
- 16) 和田 清責任訳, 日本精神神経学会監訳: 米国精神医学会治療ガイドライン。物質使用障害; アルコール, コカインとオピオイド。医学書院, 東京, 2000
- 17) Yoshinaga, T., Hashimoto, E., Ukai, W., et al.: Neural stem cell transplantation in a model of fetal alcohol effects. *J Neural Transm*, in press
-