

## 第102回日本精神神経学会総会

## シンポジウム

## アルコール依存症の薬物療法

杠 岳文<sup>1)</sup>, 樋口 進<sup>2)</sup>, 洲脇 寛<sup>3)</sup>, 加藤 元一郎<sup>4)</sup>,  
幸地 芳朗<sup>5)</sup>, 松下 幸生<sup>2)</sup>, 宮川 朋大<sup>2)</sup>

1) 肥前精神医療センター, 2) 久里浜アルコール症センター, 3) 三光病院,  
4) 慶應義塾大学精神科, 5) 兵庫県立光風病院

## 《はじめに》

アルコール依存症治療の中での薬物療法は、中心となる心理社会的治療の補完的役割を果たすものと位置付けできる。アルコール依存症の薬物療法としては、1) アルコール離脱症状に対する薬物療法、2) 飲酒行動の改善のための薬物療法、3) 合併する精神症状に対する薬物療法の3つに分けられる。さらに、2) 飲酒行動の改善のための薬物療法は、①主に肝臓に作用し、主に代謝酵素系に作用する抗酒薬（シアナマイド、ノックピン）と、未だわが国では発売されていないが、②中枢神経系に作用し、飲酒欲求や強化効果を抑える薬物（アカンプロゼート、ナルトレキソン）に分けられる。ここでは、アルコール離脱症状に対する薬物療法を中心に述べる。

## 《アルコール離脱症状に対する薬物療法》

アルコール離脱に関する文献での記載は、1813年 Thomas Sutton が振戦せん妄を論文に発表したのが始まりとされている。その後最近までの研究で、アルコール離脱症状の生物学的背景もかなり解明されてきている。

GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) は、中枢神経系の中では主要な抑制系の神経伝達物質で、中枢神経系の機能調節に重要な役割を担っている。GABA<sub>A</sub> 受容体は低濃度のアルコールにより容易に抑制され、この持続的な抑制により GABA<sub>A</sub>

受容体サブユニットの up-regulation が生じる。

このため、アルコール離脱期には、抑制系の GABA の機能が低下した状態で、脱抑制によるけいれんや不安などの症状が生じる。この状態でのベンゾジアゼピン系抗不安薬（以下 BZs と略す）の投与は、アルコールの GABA 増強効果を代行することになり、離脱症状の改善に繋がると考えられている<sup>2)</sup>。

米国嗜癮医学会のワーキンググループはアルコール離脱症状に対する薬物治療ガイドラインを1997年に発表した<sup>3)</sup>。このガイドラインの概要を以下に紹介する。

- 1) アルコール離脱症状の薬物治療には、BZs が最も適しておりすべての BZs が有効であるが、離脱けいれん発作の予防には長時間作用型の BZs が優れているという報告もあり、リバウンドも長時間作用型のものが少ない傾向がある。一方、長時間作用型の BZs は、高齢者や重症の肝障害患者を過鎮静にする危険があり、注意が必要である。こうした症例では、短時間作用型のものがより安全である。
- 2)  $\beta$ -ブロッカー、クロニジン、カルバマゼピンは離脱の一部の症状に効果があるが、振戦せん妄やけいれん発作の発症予防効果は未だ明確ではないため、BZs と併用して使われるべきである。また、抗精神病薬にも振戦せん妄の発症予防効果はなく、けいれん発作のリスクを上げ

るため、単独で用いるべきでない。抗精神病薬は、不穏状態や幻覚に対してBZsと併用して用いるべきである。

3) 患者の離脱症状の重症度をCIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, revised) などの評価尺度を用いて初期評価に引き続いて随時モニターすることによって、不必要な薬物の投与を減らすことができる。CIWA-Arが8~10点未満であれば、薬物を投与せず症状をモニターする。CIWA-Arが8~15点であれば、BZs投与が有効で、これにより主要な合併症のリスクも低くなる。CIWA-Arが15点以上であれば、主要な合併症のリスクがとくに高く、症状を抑える充分な量のBZsを用いる。また、離脱けいれん発作の既往のある患者の場合は、離脱症状の重症度にかかわらずBZsを使用する。

また、このガイドラインの中では、固定投与方法 (fixed-dose therapy) ではなく、有症状時投与方法 (symptom-triggered therapy) が望ましいことも触れられている。固定投与方法というのは、最初に離脱症状の重症度を大まかに評価し、予定された薬物漸減プログラムに沿って投与するものであり、従来わが国の多くの施設で用いられてきた方法である。有症状時投与方法については、以下にその投与例を具体的に示す。

CIWA-Arの評価が8点以上であれば、最初にジアゼパム5mgを投与し、投与1時間後に離脱症状を再評価し、CIWA-Arの評価が8点以上であれば再投与する。これをCIWA-Arが8点未満になるまで繰り返し、その後は少なくとも8時間毎に評価する。もし、症状が悪化するようであればより短く評価し、ジアゼパム量も5mgの1回投与から10mgの1日3回投与まで、離脱症状の重症度に応じて増量する<sup>1)</sup>。

#### 《振戦せん妄に対する薬物療法》

振戦せん妄に対する薬物療法についても、アルコール離脱の薬物療法と同様に米国嗜癮医学会のワーキンググループはガイドラインを発表してい

る<sup>4)</sup>。以下に同じく、このガイドラインの概要について述べる。

振戦せん妄の患者の最初の治療目標は、興奮のコントロールである。このための薬剤の第一選択は、鎮静催眠系薬剤 (sedative-hypnotic agents) で、専門家の間で最も用いられているのがBZsである。これらの薬剤の方が、抗精神病薬に比べて致死率が低く、せん妄の期間を短縮し、併発症も少ない。薬物の投与量の目標は、軽い傾眠状態になるまで充分量を使う。投与方法としては、効果発現が早い静脈注射が望ましい。抗精神病薬は、前述のように振戦せん妄の治療では、より高い致死率、せん妄期間の延長、併発症がより多いことから単独の治療薬剤としては推奨されない。

上記のガイドラインでは、まずBZsの経静脈大量投与が第一選択とされている。一方で、抗精神病薬の投与については致死率が高く、併発症がより多いことから慎重でなければならず、BZsの投与で興奮や幻覚がコントロールされない時に併用されることがあるという記載に留まっている。

#### 《わが国での振戦せん妄薬物治療の実際》

では、わが国では振戦せん妄に対する薬物療法はどのようになっているであろうか。筆者らは、振戦せん妄の薬物治療について具体的に記載してある翻訳でない日本の精神科の教科書 (6冊)、内科や救急向けの治療マニュアル (4冊)、アルコール医療関連の書籍と特集雑誌 (4冊)、精神科の治療ガイドラインを記載した雑誌と書籍 (2冊) の計16種類の雑誌、書籍について、中に記述されている薬物治療の内容を検討した。明確に第一選択薬、第二選択薬と記載されているものは少ないが、表現を読み取り、それぞれの薬剤を第一選択薬、第二選択薬あるいは付加的投与薬剤、慎重投与薬剤、投与禁忌薬剤と評価した。BZsについては、16種のうち11種で第一選択薬とされる記載であった。抗精神病薬のうちハロペリドールについては、5種で第一選択に、6種で第二選択薬として挙げられているが、慎重投与と記載しているものが3種、禁忌としているものも1種

に認めた。抗精神病薬のうちフェノチアジン系薬物について記載されているものでは、第一選択に入れられているものが2種、慎重投与が3種、禁忌と解釈できるものが3種であった。振戦せん妄におけるBZsの有用性については概ね一致した見解であると言えるが、抗精神病薬については、第一選択とするものから禁忌としているものまで、記述内容が大きくばらついている。

次に、われわれは、アルコール医療の専門家が、振戦せん妄に対する薬物治療をどのように行っているのかを調査した。調査方法は、わが国のアルコール専門病棟に勤務する医師に対して協力を依頼し、振戦せん妄を呈した架空の事例を作成し、その事例に対してどのような薬物治療を具体的にを行うかをアンケート調査した。その結果、56施設147名の医師からの回答を得た。振戦せん妄の基本的な治療方針としては、「向精神薬はBZs系薬剤を中心に投与する」とするものが28%で、「向精神薬は定型、非定型の抗精神病薬を中心に投与する」とするものが56%で、わが国のアルコール専門医の間では、振戦せん妄出現時には抗精神病薬投与が主流であるという結果であった。また、実際に投与する薬剤名を調査したところ、抗精神病薬の中では、非定型抗精神病薬を選択していたものが78名（このうちリスペリドン76例）、定型抗精神病薬79名（このうちハロペリドール74例）で、定型、非定型の使用が拮抗していた。

これまで述べたことをまとめると、わが国の教科書あるいはアルコールの専門書レベルでは、振戦せん妄の薬物治療はBZs投与を中心とすると記載しているものが多いが、抗精神病薬の投与については全く異なった記述が見られる。また、米国嗜癮医学会のワーキンググループが2004年に発表したエビデンスを基にしたとする振戦せん妄の薬物治療ガイドラインでは、BZsの大量投与を推奨している。一方、わが国のアルコール医療の専門家の間では、過半数の医師が抗精神病薬を中心とする薬物治療を第一選択と考えており、非定型抗精神病薬の投与も目立つ状況である。

### 《振戦せん妄に対する薬物治療戦略の選択》

米国嗜癮医学会のワーキンググループが作成したガイドラインによるBZs治療は、基本的には経静脈による比較的大量投与を基本としており、軽い傾眠状態まで導入し離脱症状を制御するというものである。BZsの筋肉内注射については吸収が一定しないことから推奨されないとしている。振戦せん妄の治療期間を短縮し、抗精神病薬に比べ致死率が低く、併発症が少ないことが根拠となっているが、わが国でこのガイドラインを一律に全ての医療機関での振戦せん妄治療に適用するには無理があるように思われる。おそらく、単科の精神科病院でBZsの経静脈投与はそれ程頻繁に行われている手技ではない。むしろ筋肉内注射の方が圧倒的に多いであろう。比較的大量のBZsを静脈投与すれば身体管理、とくに呼吸管理は厳重に行われなくてはならない。振戦せん妄の治療でBZsを第一選択としたのは、抗精神病薬に比べて致死率が低く、併発症が少ないというエビデンスに基づくものであったが、離脱管理を行う医療機関の身体面への対応能力、管理能力によっては、むしろBZs治療の方が致死率が高くなってしまふということは十分に予測できる。緊急時に備え気管内挿管などは何時でもできる体制が必要だろう。新しい研修医制度の下で呼吸管理などの研修を積んだ精神科医ならまだしも、従来の精神科医にこうした身体管理は可能であろうか。単科の精神科医療施設では呼吸管理を中心とする身体管理ができないから、振戦せん妄の患者は、全て総合病院か大学病院の精神科に搬送して、身体管理も併せてせん妄の治療をお願いするというのも現実的ではない。振戦せん妄は、併発症を見落とさなければ、自然に回復するものである。薬物療法を行うことで、治療期間はいくらか短縮されるかもしれないが、症状評価を惑わせ、かえって身体面でのリスクを高めることになっていないかという疑問を抱くものもある。彼らは、単科精神科病院での振戦せん妄治療では、身体拘束を活用し積極的に補液を行い、薬物治療はできるだけ控えるべきであると主張する。

### 《今後必要とされる議論》

今回われわれが行ったアンケート調査では、アルコールの専門治療施設 56 施設 147 名の医師からの回答を得た。それぞれの回答には、所属施設名が記載されていたが、同一の施設内では医師間の個人差が少なく、薬物治療の方法はほぼ施設によって規定されていた。すなわち、アルコール離脱の薬物治療法というのは、施設毎にアルコール依存症治療のノウハウとともに先輩の医師から後輩の医師へ受け継がれているという印象を受けた。アルコール離脱症状の治療についてどのような方法が良いのか、最近まで公に議論をされることがあまりなかったように思える。1) BZs を大量投与し傾眠状態にして、離脱症状をコントロールする、あるいは 2) 定型、非定型の抗精神病薬を中心に投与し、精神運動興奮をある程度コントロールし保護室や観察室で状態観察する、3) 薬物での離脱症状のコントロールはできるだけ控え、身体拘束して輸液などの身体管理を行うなど、大まかに 3 種の基本方針が存在するようであるが、それぞれの主張の立場からの議論が必要ではなからうか。今後わが国でアルコール離脱の薬物治療、

とくに振戦せん妄の治療についてガイドラインを作成するにあたっては、当面は施設の身体管理能力のレベルに応じた治療戦略を立てる、すなわち総合病院や大学病院で振戦せん妄を治療する場合と単科の精神科病院で精神科医のみで治療する場合を分けて治療ガイドラインを作成する方がより現実的であるように思えるが、如何であろうか。

### 文 献

- 1) Kosten, T.R., O'Connor, P.G.: Management of drug and alcohol withdrawal. *N Eng J Med*, 348; 1786-1795, 2003
- 2) Lejoyeux, M., Solomon, J., Ades, J.: Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*, 33; 563-575, 1998
- 3) Mayo-Smith, M.F.: Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA*, 278; 144-151, 1997
- 4) Mayo-Smith, M.F., Beecher, L.H., Fischer, T. L., et al.: Management of alcohol withdrawal delirium; An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med*, 164; 1405-1412, 2004