

## 特集 精神障害が併存するアルコール依存症の病態と治療

## アルコール依存症と気分障害

橋本 恵理, 齋藤 利和

## 1. はじめに

欧米で行われた精神障害の併存に関する大規模疫学調査によると、アルコール依存症と気分障害の併存について、その割合が高いことが報告されている。同様の規模での全国的な調査は日本ではこれまでほとんど行われていない。併存の割合は国や人種によって違いがあることが考えられるが、やや小規模ではあるものの国内での多施設共同研究において両者の併存が多いことは確認されており、同様の傾向が存在すると思われる。海外の疫学調査や臨床研究では、長期的な視点で見た際のアルコール依存症と気分障害との強い関連が指摘されている。例えば、近年米国でDSM-IVを診断基準に用いて4万人以上の成人(18歳以上)を対象に行われた大規模疫学研究(National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions: NESARC)では、「物質使用障害」と「物質誘発性ではない気分障害」について、両者の強い関連が報告されている<sup>16)</sup>。この研究によると、いずれかの物質使用障害を有する者における気分障害(その物質によって誘発されたものではない独立した気分障害)の12ヶ月有病率は約20%であり、一方、同じ12ヶ月有病率でみて、何らかの気分障害を有する者の約20%に少なくとも一つの物質使用障害が併存していた。

## 2. アルコール依存症と双極性障害の併存

これまでの疫学研究において、アルコール使用障害と双極性障害の併存率に関する報告は約20~60%と幅があるものの30%以上というもの

が多く、他の物質使用障害と双極性障害との併存の割合約10~40%と比べて高い傾向がみられている<sup>7,24)</sup>。前述のNESARCではアルコール使用障害とアルコール誘発性でない気分障害の関連をオッズ比にて示しているが、特にアルコール依存症と躁病に強い併存関係が認められている<sup>16)</sup>。

それでは何故両者の併存率が高いのか。その要因の1つとして、慢性の酩酊状態やアルコール離脱期の症状が双極性障害の症状と類似していることによって過剰診断となっている可能性が従来より指摘されている。ただし、この点にも留意して対面調査によって行われた疫学研究でも同様の傾向がみられることから、全てが過剰診断によるものとは考えにくい。その他の要因として、双極性障害患者がうつ状態をまぎらわせようとしたり躁状態の爽快感を持続させようとしたりする目的で、飲酒を繰り返していくことの影響が考えられる。すなわち双極性障害患者によるセルフメディケーションとしての飲酒からのアルコール乱用やアルコール依存症への発展の可能性である。次に、両者に共通の生物学的脆弱性が存在する可能性があげられる。双極性障害とアルコール依存症は共に家族集積性が高いことが報告されており<sup>27)</sup>、その家族歴は重要なリスクファクターと考えられていることも興味深い共通点である。さらにアルコール依存症が双極性障害の病態に影響を与える可能性がある。双極性障害にアルコール依存症を併存した場合、入院治療を必要とするものが多く、再発率が高いこと<sup>34)</sup>、リチウムによる薬物療法に対して抵抗性であることなどが報告されており<sup>25)</sup>、

双極性障害の治療や転帰に悪影響を及ぼすことが示唆されている。この点に関連して両者とも自殺のリスクが高いことが知られており、併存例では自殺企図率が著しく高くなることが報告されているため<sup>6,22)</sup>、注意が必要である。

### 3. アルコール依存症とうつ病の併存

アルコール依存症と（単極性）うつ病についても、両者の併存の頻度が高いことが報告されている。併存の割合は報告により幅があるものの、両者には強い併存関係が認められている<sup>9)</sup>。DSM-IV診断基準による大うつ病性障害の有無によってアルコール依存症の併存率に差が生じるのかを検討した研究においては、大うつ病性障害を経験していない人のアルコール依存症生涯併存率が16%であるのに対し、大うつ病性障害を経験した人では40%と高率であることが報告されている<sup>15)</sup>。

これらの併存には様々なパターンがあるが、発症の時間的な差から、うつ病がアルコール依存症に先行して併存する場合は一次性うつ病、アルコール依存症の経過中にうつ病を合併した場合には二次性うつ病と呼ぶことがある。二次性うつ病では、大量飲酒の影響によってうつ状態が生じていることを除外するのが難しいことが多い。そこで、過去一年間に飲酒経験のない者を対象とした調査も行われているが、アルコール依存症の既往がある者では、ない者に比べて大うつ病を発症する危険性が4倍高いと報告されており<sup>18)</sup>、アルコール依存自体がうつ病のリスクファクターである可能性が示唆されている。

それでは、アルコール依存症が併存することによって、うつ病の経過と予後にどのような影響がみられるのであろうか。調査間で結果の違いもあり、一致した見解を得るまでには至っていない<sup>30)</sup>ものの、うつ病にアルコール依存症の併存を認める場合には、入院の長期化や通院回数の増加、配偶者との不仲、高い離婚率などを認め<sup>12,30)</sup>、うつ病患者の社会的な機能を低下させることが示唆されている。社会的な機能低下は生活面でのさらなる悪循環を引き起こすためしばしば治療にも支障

を及ぼし、臨床場面では大きな問題となるところである。さらに最近わが国でも深刻な問題として取り上げられている自殺のリスクに関しても、アルコール依存症における自殺率は、うつ病と同様に高い。両者の併存が自殺行動に及ぼす影響に関しては、先行する疾患がどちらの場合でも自殺企図の増加が認められるなど自殺のリスクが高くなることが示唆されている。これまでの研究でも、自殺既遂者に存在した精神疾患の第1位と第2位をそれぞれ気分障害と物質関連障害（特にアルコール使用障害）が占めており、併存例では特に注意を要する。

### 4. アルコール依存症と気分障害に共通の病態基盤に関する生物学的研究

生物学的な側面からも、アルコール依存症とうつ病とに共通した病態基盤が存在することが以前より想定されていた。近年、両疾患において海馬の神経新生の抑制が報告され、神経幹細胞の分化機能異常に基づく脳内神経新生メカニズムの変化が両者の病態に深く関連していることが示唆されている。例えば、アルコール依存症やうつ病の患者において報告されている海馬の萎縮などの器質的変化も、成熟神経細胞の退縮だけではなく、新たに神経細胞を産生・供給する機能の異常が関与するものと考えられる。近年の研究では、ストレス負荷によって神経新生の抑制が生じることや、この抑制が抗うつ薬や気分安定薬によって回復することも明らかになっており<sup>10)</sup>、これらの薬剤による神経回路網修復効果が注目されている（図1）。

この点に関し、ラット胎仔終脳から単層培養法により得た神経幹細胞を用いたわれわれの検討結果を一部、以下に紹介する。アルコールが神経幹細胞から神経細胞への分化に及ぼす影響の評価において、神経細胞および神経幹細胞いずれの生存にも影響を与えない濃度（25~100 mM）のアルコール曝露により、神経幹細胞から神経細胞への分化の用量依存的な抑制が認められた<sup>32)</sup>。一方、パロキセチン、フルオキセチン、セルトラリンな

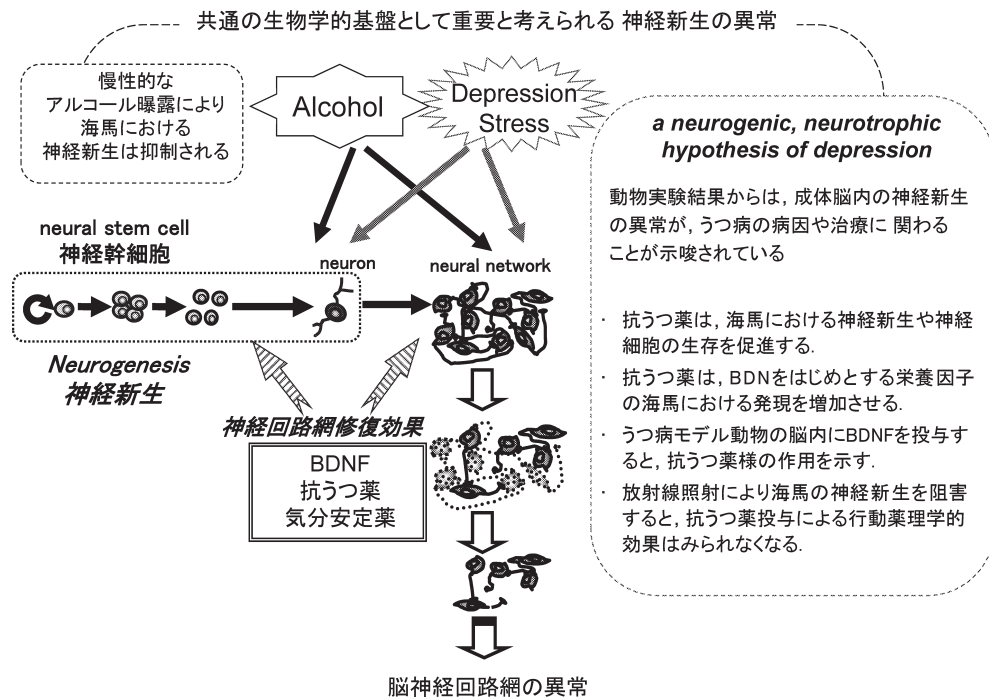


図1 神経新生および神経回路網の維持・修復機構の異常

どの抗うつ薬および気分安定薬リチウムの併用処置は、このアルコール曝露で抑制された神経新生を回復させる方向に働いた。次に、アルコールによる神経新生抑制の機序解明を進める目的で、転写抑制因子 neuron-restrictive silencer factor (NRSF) の発現変動に着目した。NRSFは、DNA上の転写制御エレメントに結合することでBDNFやSCG10など多数の神経特異的遺伝子群の発現を抑制する転写抑制因子である。神経幹細胞へのアルコール曝露による神経新生抑制時には、NRSFの標的配列への結合活性の有意な増加およびNRSF蛋白発現量の増加が認められた<sup>31)</sup>。これらの結果は、NRSFの転写制御エレメントへの強固な結合によって神経の最終分化に関わる遺伝子群の発現を抑えられることにより神経新生が抑制されるという機序を示唆するものと考えられる。このNRSF発現変化に関し、リチウムがアルコールによる効果を抑制する方向に働くことも確認された<sup>20)</sup>。したがって、NRSFの結合活

性を低下させるものは、アルコールによる神経新生抑制を回復させる方向に作用すると考えられ、この活性化調節を標的とすることが新規治療薬開発の視点として有望かもしれない。

臨床場面ではアルコール依存症者の抑うつ症状などの治療に抗うつ薬や気分安定薬を用いることは珍しくないが、培養細胞を用いた実験系においても、アルコール曝露による神経幹細胞機能の障害がこれらの薬剤により回復する傾向が認められたことは、治療戦略上大変興味深いことである。

今後、神経回路網の維持・修復機構の障害に対する修復という観点から、アルコールによる抑制的作用に対する抗うつ薬・気分安定薬の効果を検討することは、症候学的・疫学的に捉えられている両疾患の併存に関わる分子的基盤を検索し、その治療に結びつく知見を得るために非常に有用と考えられる(図2)。

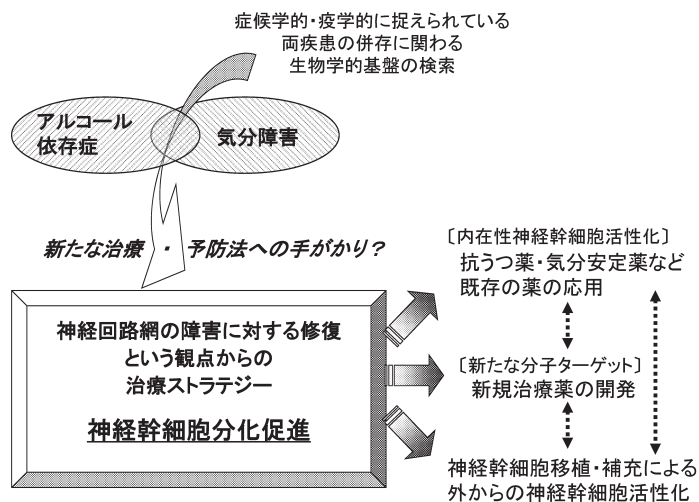


図2 アルコール依存症と気分障害に共通の生物学的基盤の検索から 新たな治療・予防法の確立へ

### 5. 併存例の治療

#### 1) 併存の見きわめと治療的対応

アルコール依存症と気分障害それぞれ単独の早期発見はもちろん重要であるが、既にどちらかの診断のもとで治療が開始されている場合も、まずはアルコール依存症と気分障害との併存の可能性を念頭におくことが基本である。特に、気分障害患者において飲酒量を確認することを忘れないこと、当然のことながらこれが非常に重要である。その上で、関連する症候の存在について注意深く観察し、必要な情報を得るように努める。本人だけではなく家族など身近な人からの情報も参考になることが多い。飲酒習慣を持つ者では特にアルコールの摂取が病状に影響している可能性について検討することが必要である。うつ病患者がストレス緩和や抑うつ気分、イライラ、不安、不眠などの一時的な軽減を求めてセルフメディケーションとして飲酒する傾向はよく認められる。一方、双極性障害患者において飲酒量や飲酒習慣の変化がうつ症状もしくは躁症状増悪のサインとなることもしばしば経験することである。アルコール・薬物使用障害と気分障害の併存例において、飲酒する日数の多さならびに飲酒日数が増えていくこ

とが、その後うつ病エピソードを呈する確率を高めるとの研究結果が最近報告されており、飲酒習慣の変化が病状変化の予測因子となることが示唆されている<sup>21)</sup>。また、飲酒状況およびアルコール関連身体障害を早期に発見するためには、栄養状態の評価を含めた血液・生化学的検査などによる身体状態の検索が役に立つことがある。

治療的な対応としては、アルコール依存にうつ状態あるいは躁状態が合併する二次性の気分障害の場合、まずは飲酒を中止することが優先され、それだけで病状が改善する場合もある。一方、先行する気分障害に大量飲酒が合併した場合でもやはり一定期間の断酒が望ましい。飲酒の中止により症状の改善が望める可能性がある。さらに、飲酒下で自殺をほのめかす場合や酩酊状態にて衝動性が亢進している場合など、症状がアルコールにより修飾されているようなときには、断酒により病状の把握やコントロールが容易になることがある。

#### 2) 薬物療法

薬物療法としては、気分安定薬や抗うつ薬などが用いられることが多い。ただし、いわゆる気分

障害治療薬の治験においては、アルコール依存症が併存する場合は除外対象となるため、併存例に対する治療有効性については、気分安定薬や抗うつ薬の通常の治験では評価されていないことは認識しておくべきである。アルコール依存症と気分障害の併存例を対象にこれまでに行われた二重盲検プラセボ比較試験では、リチウム、バルプロ酸に関して改善効果がみられたと報告されている<sup>14,29)</sup>。また、オープンラベル試験であるが、バルプロ酸、ラモトリギンなどの気分安定薬が、気分障害の改善のみならずアルコール・薬物への渴望や飲酒量・薬物使用量の軽減に有効であったとの報告がある<sup>2,28)</sup>。抗うつ薬に関しては、比較的副作用が少ないため身体合併症を有することが多いアルコール依存症でも使いやすく、自殺目的で大量服薬した場合の安全性も比較的高いこと、アルコール依存症でしばしば問題となる不安・焦燥感などへの効果が期待できるなどの理由により、一般に三環系抗うつ薬よりも SSRI を第一選択薬とすることが推奨されている<sup>33)</sup>。海外で使用されている SSRI である fluoxetine が抑うつ症状だけでなく飲酒を抑制する効果を示したという報告がある<sup>8)</sup>。病的飲酒欲求を標的症状とする治療薬として海外で使用されている naltrexone に関しても、気分障害の症状に加えて飲酒量や渴望が改善したと報告されている<sup>3)</sup>。また、第二世代抗精神病薬であるアリピプラゾールやクエチアピンがアルコール・薬物の使用や渴望の減少に有効であったとの報告もある<sup>4,5)</sup>。さらなる検討が必要ではあるが、これらの薬剤の効果も期待できるかもしれない。

ただし、向精神薬を用いての治療中は、作用増強のおそれがあるため飲酒に注意すべきことは言うまでもない。前述したように、断酒によって飲酒の影響を可能な限り排除した上で、必要な薬物療法を組み立てていくことが望ましい。

### 3) 非薬物療法

併存例では病態が複雑化・重症化して治療が困難なことも多く、薬物療法以外の治療的な関わり

も大変重要となる。最近では、集団療法や認知行動療法の有効性も指摘されている<sup>26,35)</sup>。また、通常のアルコール・薬物使用障害に対する治療に準じた形で自助グループへの参加も病状の改善に寄与するものと考えられる。さらに、生活指導、住居の提供、職業訓練、環境調整など、生活全般にわたる適切な支援による社会心理的な機能回復を目指すアプローチの有効性も注目されている。その方法や効果に関して一定の見解には至っていないものの、抑うつなどの症状の改善やアルコール摂取の減少に有効であったとの報告もみられている<sup>19)</sup>。

## 6. 早期発見・早期介入の方策

有効な治療を考えていく上では当然早期発見が重要となるため、そのためのスクリーニングをいかに行うかがひとつの課題となる。例えばアルコール依存症のスクリーニングをプライマリ・ケア診療や健康診断の際のチェック項目の一部に含めることも推奨されており、KAST (久里浜式アルコール症スクリーニングテスト) や CAGE test など、簡単なスクリーニングテストを導入することは負担も少なく有用と思われる。うつ病のスクリーニングも同様に Beck Depression Scale などの自記式質問紙票の活用で、専門家でなくとも試みることができるであろう。すなわち、工夫次第で早期発見の手立てはあると思われるが、誰がその役割を担うのか、むしろこちらの方が問題である。アメリカでは advance practice nurse による介入の効果が報告されており<sup>13)</sup>、やはり早期発見・早期介入の実現のためには早期対応の中心的役割を果たす人材の育成が必要である。日本の現状では地域保健スタッフや学校保健スタッフなどの活動を活性化させながら、かかりつけ医や産業医との連携をすすめることから始めていくことになるかと思われるが、必要に応じて積極的な関わりをもつための地域的な基盤の存在が望まれる。

さらに早期治療への支援として、本人および家族への疾病教育的な関わりを介した医療機関受診

の推進も求められる。先に述べたようにアルコール依存症、気分障害ともに家族歴がリスクファクターと考えられており、両者の併存例では患者の家族はハイリスク群といえる。また、胎児期のアルコール曝露は出生後に記憶・学習・注意やコミュニケーションの障害や学校での適応困難、問題行動など種々の障害をもたらすことが知られており<sup>14,17)</sup>、うつ病の親を持つ子供は心理的な問題を含め健康面全体に悪い影響が出やすいことも報告されている<sup>23)</sup>。よって、両者の併存は本人にも家族にも健康面・精神衛生面での障害の大きなリスクになる。ハイリスク群への対策としては、早期の関わりと適切な支援の開始、さらには家庭内のコミュニケーションパターンの改善への支援やモニタリングなどを通じて、治療を妨げる種々の悪循環をいかに防ぐかが重要となるが、そのためには医療機関への受診を待っているだけでは不十分で、適切なアウトリーチが必要である。家族のケアやモニタリングなど、現在の医療システムでカバーできない部分の対策をどうするかが大きな課題ではあるが、多分野・多職種連携による取り組みが重要であることは間違いなく、それをサポートする社会的な仕組みが必要となる。

## 文 献

- 1) Bertolote, J.M., Fleischmann, A.: Suicide and psychiatric diagnosis: a worldwide perspective. *World Psychiatry*, 1; 181-185, 2002
- 2) Brady, K.T., Sonne, S.C., Anton, R., et al.: Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 56; 118-121, 1995
- 3) Brown, E.S., Beard, L., Dobbs, L., et al.: Naltrexone in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Depress Anxiety*, 23; 492-495, 2006
- 4) Brown, E.S., Jeffress, J., Liggin, J.D., et al.: Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. *J Clin Psychiatry*, 66; 756-760, 2005
- 5) Brown, E.S., Nejtck, V.A., Perantie, D.C., et al.: Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord*, 4; 406-411, 2002
- 6) Cardoso, B.M., Kauer Sant'Anna, M., Dias, V. V., et al.: The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol*, 42; 451-457, 2008
- 7) Cassidy, F., Ahearn, E.P., Carroll, B.J., et al.: Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 3; 181-188, 2001
- 8) Cornelius, J.R., Salloum, I.M., Ehler, J.G., et al.: Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 54; 700-705, 1997
- 9) Davidson, K.M., Ritson, E.B.: The relationship between alcohol dependence and depression. *Alcohol Alcohol*, 28; 147-155, 1993
- 10) Duman, R.S., Nakagawa, S., Malberg, J.: Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, 25; 836-844, 2001
- 11) El-Sheikh, M., Buckhalt, J.A.: Parental problem drinking and children's adjustment: attachment and family functioning as moderators and mediators of risk. *J Fam Psychol*, 17; 510-520, 2003
- 12) Fortney, J.C., Booth, B.M., Curran, G.M.: Do patients with alcohol dependence use more services? A comparative analysis with other chronic disorders. *Alcohol Clin Exp Res*, 23; 127-133, 1999
- 13) Fowler, T.L.: Alcohol dependence and depression: Advance practice nurse interventions. *J Am Acad Nurse Pract*, 18; 303-308, 2006
- 14) Geller, B., Cooper, T.B., Sun, K., et al.: Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37; 171-178, 1998
- 15) Grant, B.F., Harford, T.C.: Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression: results of a national survey. *Drug Alcohol Depend*, 39; 197-206, 1995
- 16) Grant, B.F., Stinson, F.S., Dawson, D.A., et al.: Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 61; 807-816, 2004

- 17) Hanson, G.R., Li, T.K.: Public health implications of excessive alcohol consumption. *JAMA*, 289; 989-995, 2003
- 18) Hasin, D.S., Grant, B.F.: Major depression in 6050 former drinkers: association with past alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 59; 794-800, 2002
- 19) Hides, L., Carroll, S., Catania, L., et al.: Outcomes of an integrated cognitive behavior therapy (CBT) treatment program for co-occurring depression and substance misuse in young people. *J Affect Disord*, 121; 169-174, 2010
- 20) Ishii, T., Hashimoto, E., Ukai, W., et al.: Lithium-induced suppression of transcription repressor NRSF/REST: Effects on the dysfunction of neuronal differentiation by ethanol. *Eur J Pharmacol*, 593; 36-43, 2008
- 21) Jaffee, W.B., Griffin, M.L., Gallop, R., et al.: Depression precipitated by alcohol use in patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. *J Clin Psychiatry*, 70; 171-176, 2009
- 22) Kessler, R.C., Crum, R.M., Warner, L.A., et al.: Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 54; 313-321, 1997
- 23) McCarty, C.A., McMahon, R.J.; Conduct Problems prevention Research Group.: Mediators of the relation between maternal depressive symptoms and child internalizing and disruptive behavior disorders. *J Fam Psychol*, 17; 545-556, 2003
- 24) McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Suppes, T., et al.: Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 158; 420-426, 2001
- 25) O'Connell, R.A., Mayo, J.A., Flatow, L., et al.: Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry*, 159; 123-129, 1991
- 26) Osilla, K.C., Hepner, K.A., Watkins, K.W.: Developing an integrated treatment for substance use and depression using cognitive behavioral therapy. *J Subst Abuse Treat*, 37; 412-420, 2009
- 27) Preisig, M., Fenton, B.T., Stevens, D.E., et al.: Familial relationship between mood disorders and alcoholism. *Compr Psychiatry*, 42; 87-95, 2001
- 28) Rubio, G., López-Muñoz, F., Alamo, C.: Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Bipolar Disord*, 8; 289-293, 2006
- 29) Salloum, I.M., Cornelius, J.R., Daley D.C., et al.: Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 37-45, 2005
- 30) Sullivan, L.E., Fiellin, D.A., O'Conner, P.G.: The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *Am J Med*, 118; 330-341, 2005
- 31) Tateno, M., Ukai, W., Hashimoto, E., et al.: Implication of increased NRSF/REST binding activity in the mechanism of ethanol inhibition of neural stem cell differentiation. *J Neural Transm*, 113; 283-293, 2006
- 32) Tateno, M., Ukai, W., Ozawa, H., et al.: Ethanol inhibition of neural stem cell differentiation is reduced by neurotrophic factors. *Alcohol Clin Exp Res*, 28; 134S-138S, 2004
- 33) Thase, M.E., Salloum, I.M., Cornelius, J.D.: Comorbid alcoholism and depression: treatment issue. *J Clin Psychiatry*, 62 (supple. 20); 32-41, 2001
- 34) Tohen, M., Waternaux, C.M., Tsuang, M.T.: Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 47; 1106-1111, 1990
- 35) Weiss, R.D., Griffin, M.L., Kolodziej, M.E., et al.: A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *Am J Psychiatry*, 164; 100-107, 2007