

## 特集 強迫スペクトラム障害の可能性と治療——DSM-5の動向と薬物療法を中心に——

## 依存・嗜癖における強迫性・衝動性と薬物療法

松本 俊彦

物質依存患者の物質摂取行動は、その動機が判然としないがゆえに強迫的に見え、同時に、その予測困難さゆえに衝動的と映る。つまり、彼らの強迫性や衝動性はある種の「得体の知れなさ」という点で共通している。この「得体の知れなさ」こそは、物質依存患者の渴望に由来するものであり、そのことが理解できないと、本来、精神療法的であるべき診療場面が単なる叱責や説教の場へと成り下がってしまう。

本稿では、近年、海外で試みられている、物質依存の渴望に対する薬物療法を概観し、それらの知見を踏まえて、わが国で導入可能性のある治療薬について私見を述べた。わが国には物質依存に対する苦手意識や忌避的感情を抱く精神科医は少なくないが、この理由の1つとして、利用できる薬物療法が存在しないことがある。その意味でも、わが国における物質依存に対する薬物療法の開発は喫緊の問題といえよう。

<索引用語：渴望，強迫，衝動，薬物依存，物質依存>

## I. 渴望—強迫と衝動の背景にあるもの

アルコール・薬物依存患者は、何度となく「これが最後の一杯（もしくは一発）」と自らに誓いながら、飽くことなく物質摂取を繰り返す。あるいは、仕事や家族を失い、自分の足でトイレに立つことすらできなくなっても飲酒をやめない。彼らはうなだれてこう呟く。「飲んではいけなさはわかっているが、やめられない」。まさしく強迫的である。

一方、彼らの物質摂取行動は、周囲の予想を裏切って唐突に出現することもある。入院後の数日間静かに過ごしていた患者が、ある日突然、鬼のような形相に豹変し、病棟から姿を消す。まもなく警察から、院外のコンビニエンスストア店内でその患者が支払いをすませているアルコール飲料を飲み干したという連絡が入る。彼は首を振りながらこう弁明する。「ずっと我慢していたが、どうにも自分を抑えられなくなった。気がついたら酒が口の中に入っていた」。この蛮行は衝動的

と形容するにふさわしい。

彼らは強迫的なのか、それとも衝動的なのか、あるいは、その両方なのか？

アルコール・薬物依存ほど、この2つの言葉を使い分けることの難しさを思い知らされる病態もない。我々は、患者の行動が動機不明のまま反復されているように見えるとき、それを「強迫」と名づけ、他方で、自分たちが予期せぬ突発的事態であると感じれば、「衝動」と呼ぶ。そのいずれにも、援助者がその行動を了解したり、予測したりすることができないという意味での、ある種の共通した「得体の知れなさ」がある。

実は、この「得体の知れなさ」は「渴望 craving」という現象に由来している。物質に対する渴望が、彼らをして了解困難な薬物探索行動へと向かわせ、彼らを突き動かして予期せぬ行動をとらせる。それは、必ずしも彼らの性格が歪んでいるからでもなければ、衝動制御能力が乏しいからでもない。すべて強烈な渴望ゆえのことなのであ

る。

渴望という作業仮説を手に入れることで、我々は、叱責や取り締まりの対象ではなく、治療・援助の対象として物質依存者と向き合う気持ちになることができる。渴望を生物学的視点から研究することで、薬物療法の可能性も見えてくるであろう。たとえば、アルコール依存者では飲酒によって内因性オピオイドである  $\beta$ -endorphin 血中濃度が高まるが、内因性オピオイドに拮抗作用を持つ naltrexone を投与すると、飲酒量が少なくなるだけでなく、主観的な渴望も低下する<sup>29)</sup>。ここに可能性がある。

そこで本稿では、物質依存に対する薬物療法について海外の知見を紹介するとともに、わが国における薬物療法の可能性について私見を述べさせていただきたい。

## II. 物質依存に対する薬物療法のフロントライン

物質依存に対する薬物療法の方向性には、大別して2つの考え方がある。1つは、物質摂取により本来体験できる快感を除去することで、学習された物質摂取行動を消去する薬物療法であり、もう1つは、物質に対する渴望自体を抑制することで物質摂取の必要性を減じる薬物療法である。一般に、物質摂取がもたらす快感を除去するだけの治療薬は患者側のコンプライアンスに問題が生じたり、治療へのアドヒアランスが低下したりしやすい。したがって、十分な治療効果を得るためには、渴望自体を抑制する治療薬（抗渴望薬 anti-craving drug）を併用することが必要となる。

海外では、オピオイド、アルコール、ニコチン、コカインの依存に対する治療薬に関して多数の知見がある。以下に、その代表的な薬剤について簡単に紹介したい。

### 1. methadone

ヘロイン依存の治療ですでに60年以上の歴史を持つ薬剤である。ヘロインと交差耐性を持つ合成麻薬であり、 $\mu$ -オピオイド受容体の完全 agonist であるとともに、NMDA (N-methyl-D

-aspartate) 受容体に結合し、グルタミン酸に対する antagonist としての作用も持つ。したがって、methadone 摂取により、ヘロインの離脱症状を緩和するだけでなく、ヘロイン使用時の多幸感を抑制する効果がある。

当初、この薬物はヘロイン依存患者の解毒に際して置換・漸減療法のために用いられてきたが、近年では置換療法を発展させた治療方法として、ヘロイン使用に関連した犯罪防止や患者の社会参加を高めることを目的として、長期間投与する methadone 維持療法も行われている。経口摂取による維持療法は、ヘロイン依存問題が深刻な欧州においては、注射器による肝炎や HIV への感染予防という点でも一定の意義を持つ<sup>16)</sup>。このような対策の基礎には、ヘロイン依存を長年のオピオイド使用による神経適応の結果として生じた、内因性オピオイドの慢性的欠乏状態と捉え、甲状腺機能低下症患者に甲状腺末を投与するのと同じ医学モデルがある<sup>27)</sup>。なお、長期間におよぶ methadone 維持療法の安全性は確立されているという<sup>17)</sup>。

### 2. buprenorphine

buprenorphine は、オピオイド系薬物の一種であり、米国では2001年にヘロイン依存の治療薬として高用量錠剤が米国食品医薬局 (Food and Drug Administration ; FDA) の認可を受け、現在はその用途が主となっている。buprenorphine は、 $\mu$ -オピオイド受容体に対して部分 agonist として働くことでヘロイン依存患者の渴望を抑制する。しかしその一方で、buprenorphine のオピオイド受容体に対する結合力は、antagonist である naltrexone に匹敵するほど強いことから、ヘロインの離脱症状を引き起こす可能性がある<sup>14)</sup>。

### 3. naltrexone

naltrexone は、オピオイド受容体の完全 antagonist であり、アルコール依存やヘロイン依存の治療に用いられる薬剤である<sup>31)</sup>。同様の作用を持つ薬剤として naloxone があるが、naltrexone

は naloxone に比べて作用時間が長いのが特徴である。

#### (1)ヘロイン依存に対する治療効果

naltrexone は、ヘロイン依存患者の解毒に用いられてきたが、近年、ヘロイン依存治療における naltrexone の意義はかなり限定的なものとなっている<sup>27)</sup>。というのも、naltrexone を用いたヘロイン依存治療を行った場合、患者の治療中断率が高いからである。その理由としては、後述する disulfiram (抗酒剤)を用いたアルコール依存治療と同様、naltrexone は、ヘロイン使用時の多幸感を除去することで一時的には使用頻度を減少させるが、渴望自体を低減させる効果がないため、長期的には治療が苦痛になってしまう可能性が推測されている。naltrexone によるヘロイン依存の維持療法においては、他の心理社会的介入を併用しなければ、十分な治療効果は望めない。

#### (2)アルコール依存に対する治療効果

naltrexone が有効なのは何よりもアルコール依存に対してである。事実、多くのランダム化対照試験が、naltrexone の投与により飲酒頻度や再飲酒時の重症度を低減できたことを報告しており、その効果は、心理療法を併用しない場合でも十分なものであったという<sup>22,28)</sup>。また、naltrexone は、飲酒欲求を刺激する引き金に遭遇した際の渴望も低減する<sup>29)</sup>。

ただし、naltrexone の効果は遺伝的要因によって異なる可能性がある。飲酒による  $\beta$ -endorphin 反応は、アルコール依存の家族歴を持つ者で顕著であるが、naltrexone による  $\beta$ -endorphin 反応阻害効果についても、アルコール依存症家族歴を持つ者でより著明であるという報告がある<sup>34)</sup>。また、 $\kappa$ -オピオイド受容体と  $\delta$ -オピオイド受容体の遺伝子多型による効果の違いもわかっている<sup>13)</sup>。

#### (3)タバコ依存に対する治療効果

naltrexone はタバコ依存に対しても有効である。naltrexone 投与による禁煙成功率は、男性では naltrexone 非投与時に比べて有意な変化はなかったものの、女性では 50%もの禁煙率の上

昇が認められたという報告がある<sup>21)</sup>。

#### (4)その他の嗜癖行動に対する治療効果

自殺以外の意図にもとづく故意の自傷行為においては、自傷直後に  $\beta$ -endorphin の血中濃度の上昇が認められるが、そのような習慣性自傷行為を繰り返す者に naltrexone を投与した場合、一時的には自傷行為の頻度が減少することが明らかにされている<sup>7)</sup>。ただ、その効果はあまり長くは続かず、再発率が高いという<sup>10)</sup>。自傷行為の他にも、窃盗癖 (kleptomania) や抜毛症、過食に対する有効性も期待されているが、その効果についてはいまだ不明な点が多い<sup>12)</sup>。

#### 4. acamprosate

acamprosate は、アルコール依存の治療に用いられる薬剤であり、欧州では 1989 年に使用が承認されていたが、2004 年になってようやく FDA の承認が得られ、米国でも使用が可能となった。

acamprosate には、GABA ( $\gamma$ -アミノ酪酸)受容体を活性化するとともに、NMDA 受容体を遮断し、アルコール依存患者の脳内における化学的不均衡を安定化させる作用があると推測されている<sup>38)</sup>。アルコールには NMDA 受容体の活性を阻害する作用があり、こうした状況が NMDA 受容体の増加 (up regulation) をもたらし、断酒という事態に遭遇すると、反動で NMDA 受容体の過剰な状態となり、グルタミン酸の大量分泌を生じてしまい、振戦せん妄をはじめとする様々な離脱症状が発現するといわれている。acamprosate には、この場合のグルタミン酸の分泌を抑制する作用があり、これにより内因性オピオイド反応を阻害するという<sup>38)</sup>。その意味では、acamprosate の効果は naltrexone と類似しているが、naltrexone と異なり、その効果は間接的なものである。

なお、こうした作用機序の違いから、acamprosate と naltrexone とを併用することで効果増強が得られるという指摘もある<sup>20)</sup>。また、acamprosate には、中枢神経系を保護する効果もあるという<sup>9)</sup>。

## 5. disulfiram

### (1) アルコール依存に対する治療効果

disulfiram は、アルコール依存の治療に広く用いられてきた。正常時、体内に摂取されたアルコールは、肝臓でアルコール脱水素酵素によってアセトアルデヒドへと変化し、さらにアセトアルデヒド脱水素酵素によって人体に無害な酢酸へと変換されるが、disulfiram は、アセトアルデヒド脱水素酵素の働きを阻害することで、血中のアセトアルデヒド濃度を 5~10 倍にまで高め、皮膚紅潮、頭痛、嘔気、嘔吐、呼吸促迫などの不快な身体症状をもたらす。

disulfiram によるアルコール依存に対する治療効果は、すでに大規模なランダム化対照試験によって否定されている<sup>1)</sup>。disulfiram には、飲酒時に嫌悪刺激となる身体状況を引き起すことで飲酒行動を抑制する作用がある一方、渴望そのものを低減する効果はない。このため、服用中止や治療アドヒアランスの低下を招く可能性がある。とはいえ、服用をモニタリングできる環境があれば、有用な薬剤ではある。

### (2) コカイン依存に対する治療効果

近年、disulfiram は、アルコール依存に対する治療薬としてよりも、コカイン依存に対する治療薬としての効果が見直されつつある。Carroll らの研究<sup>6)</sup>では、disulfiram はコカイン依存患者の再使用率を有意に低減させることが明らかにされたが、この効果は、患者にアルコール乱用・依存が併存しているか否かに関係ないどころか、アルコール依存・乱用を併存していない者で目立った。このような治療効果は、disulfiram がドパミンβ脱水素酵素を阻害することでコカインの血中濃度を高め、ちょうどアルコール依存に対する場合と同じように、コカイン過量摂取時に見られる不快な知覚過敏症状を引き起すことによるのではないかと推測されている<sup>35)</sup>。

## 6. topiramate

topiramate (トピナ<sup>®</sup>) は、抗てんかん薬として発売されており、とりわけ小児に見られるレノ

ックス=ガストー (Lennox-Gastaut) 症候群に使用されている。また海外では、偏頭痛の治療薬としても用いられている。一時、topiramate は双極性障害に対する気分安定化薬として用いられた時期もあったが、現在では有効性が否定されている<sup>3,36)</sup>。

一方、アルコール依存に関しては、アルコール依存症患者を対象とするプラセボ対照試験において、topiramate 服用群では大量飲酒日、飲酒量、さらには飲酒による欠勤日数が有意に少なかったことが報告されている<sup>15,16)</sup>。また、topiramate の副作用を利用して、むちゃ食い障害による肥満の治療にも用いられることがある<sup>32)</sup>。最近では、コカイン依存<sup>19)</sup>、外傷後ストレス障害や強迫性障害への効果が研究されている<sup>4,16)</sup>。

topiramate の作用機序については不明な点が多い。現段階では、電位依存性ナトリウム・チャンネルの阻害作用、ならびに、GABA 系の機能増強作用といった機序が推測されているにとどまっている<sup>27)</sup>。副作用として、重炭酸イオンの減少による代謝性アシドーシス、食思不振、緑内障、乏汗症による過高熱などが知られている。

## 7. ondansetron

ondansetron は、がんに対する化学療法に伴う嘔気・嘔吐に対する制吐剤として用いられている薬剤である。セロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体の antagonist であり、延髄の嘔吐中枢の化学受容体を遮断することで制吐作用を発現する。ondansetron が若年発症の反社会的行動を伴うアルコール依存に対して有効であるという報告があり<sup>30)</sup>、現時点ではその機序は不明ではあるものの、今後、様々な精神医学的問題への応用が期待されている。

## 8. bupropion

bupropion は、当初、ノルアドレナリンおよびドパミン再取り込み阻害薬として作用する抗うつ薬として発売されたが、ニコチン受容体に対する拮抗作用があることがわかり、後に禁煙補助剤としても用いられるようになった<sup>33)</sup>。現在、bu-

propion の徐放性製剤は、ニコチン置換薬以外で初めての禁煙補助剤として、米国におけるタバコ依存治療の第一選択薬の一つに挙げられている。

#### 9. modafinil

modafinil はナルコレプシーの治療薬であり、海外では睡眠時無呼吸症候群の治療にも用いられている薬剤である。コカイン依存患者を対象としたプラセボ対照試験において、modafinil がコカイン依存の治療に有効であったとする報告がある<sup>8)</sup>。modafinil は、グルタミン酸系を賦活化し GABA を抑制する働きがあり、コカインに対する渴望を低減しながらも、陶酔感や多幸感を引き起こさない。また、コカイン再使用時には、コカインによる陶酔感や多幸感を抑える効果もあるという。

#### 10. baclofen

baclofen は、GABA<sub>B</sub> 受容体の agonist であり、痙性麻痺や悪性症候群、悪性過高熱の治療に用いられる薬剤である。また、アルコール依存患者の解毒治療において用いた場合、ジアゼパム diazepam と同等の離脱症状抑止効果がある<sup>1)</sup>。近年、アルコール依存やコカイン依存の治療に baclofen が有効であるという報告がなされている<sup>2)</sup>。

#### 11. rimonabant

rimonabant は、内因性 cannabinoid 受容体の 1 つである CB-1 受容体の antagonist であり、大麻使用に際しての多幸感を抑制する作用がある。ランダム化対照試験により、タバコ依存に対する効果が確認されており<sup>9)</sup>、また、飲酒量の低減やコカイン、ヘロインの使用量を減少させる効果についても報告がある<sup>24)</sup>。

#### 12. varenicline

varenicline (チャンピックス<sup>®</sup>) とは、世界初のニコチン受容体の部分 agonist であり、従来型の禁煙補助剤であるニコチン置換薬 (ニコチンガム、ニコチンパッチ) や bupropion とは、全く

薬理的機序の異なる禁煙補助薬である。わが国でも、折からの「禁煙ブーム」の流れに乗って大きな話題となっている。

禁煙に対する効果は、 $\alpha_4\beta_2$  ニコチン受容体の部分 agonist として作用することによって発現する。すなわち、ニコチン受容体を軽く刺激することで少量のドーパミンを放出させ、禁煙に伴う離脱症状やタバコに対する欲求を軽減する一方で、ニコチンのニコチン受容体への結合を妨げることで、その作用を弱める効果もある。また、ニコチンによるドーパミン放出を抑制し、喫煙による満足感を得にくくする<sup>18)</sup>。

#### 13. 抗精神病薬

非定型抗精神病薬に関してもアルコールやコカインの摂取量低減効果が報告されているが、服用による日常生活の障害が大きく、服薬コンプライアンスや治療アドヒアランスに問題があることが指摘されている。なお、服用時の違和感が比較的少ない aripiprazole (エビリファイ<sup>®</sup>) については、ヘビースモーカーの喫煙量を低減したという報告がある<sup>23)</sup>。

### III. わが国における薬物療法の可能性と課題

これまで見てきたように、欧米では物質依存に対する薬物療法の飽くなき挑戦が行われている。それに比べると、わが国の状況はきわめてお寒いものがある。わが国の物質依存臨床では、アルコール依存治療における disulfiram や cyanamide といった抗酒剤くらいしかなく、厳密に抗渴望薬といえるものはない。ときに覚せい剤依存治療において抗渴望効果を期待して抗精神病薬が投与されることもあるが、その効果ははなはだ怪しい。なるほど抗精神病薬には覚せい剤再使用時の多幸感を抑える効果はあるだろうが、逆にそのことが患者の服薬コンプライアンスや治療アドヒアランスを低下させている場合もある。また、なかには、抗精神病薬の鎮静効果もたらず倦怠感や意欲低下によって覚せい剤に対する渴望が刺激されるように見える場合もある。

わが国で物質依存に対する薬物療法が発展しない理由の1つとして、医療関係者のあいだに広がる、物質依存に対する苦手意識や忌避的感情は無視できない。しかしその一方で、薬物療法という選択肢を欠いているがゆえに、医療関係者が物質依存に対する自己効力感が高まらず、苦手意識が払拭できないでいる可能性がある。事実、vareniclineを代表とする様々な禁煙補助剤が上市されるのに伴い、多くの医療機関で禁煙外来が開設されるようになっていく。その意味では、わが国の物質依存の専門家は、有効な薬物療法を模索することにもっと努力する必要があるのかもしれない。

もっとも、すでにわが国でもacamprosateについてはPhase IIIの臨床試験に入っており、近い将来、アルコール依存臨床に導入される可能性が高いというのは、期待が持てる話である。しかし他方で、わが国の薬物依存臨床において60年ものあいだ中心的な問題である覚せい剤依存については、いまもって薬物療法の決め手がない。

まずは、すでに別の適用病名での国内での使用が認められている薬剤のなかから、海外の研究において有効性が報告されているものを検証する必要がある。例えば、コカイン依存に対する有効性が報告されているdisulfiramが、同じ中枢刺激薬である覚せい剤依存にも有効なのかどうかという点には、大きな期待が寄せられる。

また、すでに抗てんかん薬として国内でも販売されているtopiramateが、覚せい剤依存に対する抗渴望薬となり得るのか、さらには、摂食障害や習慣性自傷などの嗜癖行動に対して有効なのか、といった点も気になるところである。同じ理由から、baclofenの物質依存に対する有効性も検討されるべきかもしれない。

さらに、基礎研究の方向性としては、rimonabantのような内因性cannabinoid系に関与する薬剤の開発が期待される。これまでの内因性オピオイド系を中心に発展してきた抗渴望薬の開発に、新しい視点を持ち込む可能性がある。

#### IV. おわりに

物質依存に対する薬物療法に対しては、かねてよりAlcoholics Anonymous (A.A.)のように自助グループ活動を通じてスピリチュアルな回復を目指す立場からは批判もないわけではなかった。よくあるタイプの批判は、「薬物の問題は薬物では解決できない」<sup>27)</sup>というものである。確かにアルコールをbenzodiazepineで置き換えた結果、今度はbenzodiazepine依存となるような薬物療法では何の解決にもならない。実際、物質依存に対する薬物療法の歴史をふりかえれば、アルコール依存治療のために阿片チンキを用いるといった、いまから考えれば、信じがたい薬物療法の数々が試みられてきた。実際、A.A.の創始者ビルが「飲まない生き方」を決意するきっかけとなったといわれている、伝説の宗教的体験でさえも、実は、当時の主治医が彼に酒をやめさせるために処方したLSDの薬理効果をもたらしたものであったといわれている<sup>37)</sup>。

様々な批判がありながらも、多くの実証的研究は、少なくとも補助的治療としての薬物療法の有用性は認めている。実際、米国国立薬物乱用研究所(National Institute on Drug Abuse; NIDA)が掲げている「薬物依存治療の原則」<sup>26)</sup>でも、「薬物療法は、カウンセリングや他の行動療法とともに提供された場合には、治療の重要な一部となる」と明記されている。このことは、薬物の問題を「絶対に薬物を使わずに」解決しようとするのは、「薬物だけで」解決しようとするのと同じくらい愚かしいことを意味している。

わが国においても、ダルク(Drug Addiction Rehabilitation Center; DARC)などの民間回復施設の精力的な活動、あるいは、認知行動療法プログラムの広がり<sup>25)</sup>といった展開が見られる現在、薬物療法が進歩することによって、物質依存者に対する援助はいつそう包括的、総合的なものとなっていくはずである。

## 文 献

- 1) Addolorato, G., Leggio, L., Abenavoli, L., et al.: Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs. diazepam. *Am J Med*, 119 ; 276, e13-e18, 2006
- 2) Addolorato, G., Leggio, L., Ferrulli, A., et al.: Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, 370 (9603) ; 1915-1922, 2007
- 3) Arnone, D.: Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Ann Gen Psychiatry*, 4 ; 5, 2005
- 4) Berlant, J., van Kammen, D.P.: Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry*, 63 ; 15-20, 2000
- 5) Cahill, K., Ussher, M.: Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews*, CD005353, 2007
- 6) Carroll, K.M., Fenton, L.R., Ball, S.A., et al.: Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Ach Gen Psychiatry*, 61 ; 264-272, 2004
- 7) Coid, J., Allolio, B., Rees, L.H.: Raised plasma metenkephalin in patients who habitually mutilate themselves. *Lancet*, 2 ; 545-546, 1983
- 8) Dackis, C.A., Kampman, K.M., Lynch, K.G., et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*, 30 ; 205-211, 2005
- 9) De Witte, P., Littleton, J., Parot, P., et al.: Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS drugs* 19 ; 517-537, 2005
- 10) Favazza, A.R.: *Bodies under Siege: Self-mutilation and Body Modification in Culture and Psychiatry*, second edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1996
- 11) Fuller, R.K., Branchey, L., Brightwell, D.R., et al.: Disulfiram treatment of alcoholism: a Veterans Administration Cooperative Study. *JAMA*, 254 ; 1449-1455, 1986
- 12) Grant, J.E., Kim, S.W., Odlaug, B.L.: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Opiate Antagonist, Naltrexone, in the Treatment of Kleptomania. *Biological Psychiatry*, 65 ; 600-606, 2009
- 13) Higuchi, S., Matsushita, S., Muramatsu, T., et al.: Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior in Japanese. *Alcohol Clin Exp Res*, 20 ; 493-497, 1996
- 14) Huang, P., Kehner, G.B., Cowan, A., et al.: Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 297 ; 688-695, 2001
- 15) Johnson, B.A., Ait-Daoud, N., Bowden, C., et al.: Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*, 361 ; 1677-1685, 2003
- 16) Johnson, B.A., Rosenthal, N., Capece, J.A., et al.: Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*, 298 ; 1641-1651, 2007
- 17) Joseph, H., Stancliff, S., Langrod, J.: Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mt Sinai J Med*, 67 ; 347-364, 2000
- 18) Jorenby, D.E., Hays, J.T., Rigotti, N.A., et al.: Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296 ; 56-63, 2006
- 19) Kampman, K.M., Pettinati, H., Lynch, K.G., et al.: A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 75 ; 233-240, 2004
- 20) Kiefer, F., Jahn, H., Tarnaske, T., et al.: Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 60 ; 92-99, 2003
- 21) King, A., de Wit, H., Riley, R.C., et al.: Efficacy of naltrexone in smoking cessation: A preliminary study and an examination of sex differences. *Nicotine & Tobacco Research*, 8 ; 671-82, 2006
- 22) Latt, N.C., Jurd, S., Houseman, J., et al.:

Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Med J Aust*, 176; 530-534, 2002

23) Liu, Y., Sun, H.Q., Bao, Y.P., et al.: Subjective, cognitive/psychomotor, and physiological effects of aripiprazole in Chinese light and heavy smokers. *Drug Alcohol Depend*, 101; 42-52, 2009

24) Maldonado, R., Valverde, O., Berrendero, F.: Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci*, 29; 225-232, 2006

25) 松本俊彦: マトリックスモデルとは何か? 治療プログラムの可能性と限界. 龍谷大学矯正・保護研究センター編龍谷大学矯正・保護研究センター研究年報 No.7. 龍谷大学矯正・保護研究センター, 京都, p.63-75, 2010

26) National Institute on Drug Abuse: [http: Principles of drug addiction treatment: a research based guide.//drugabuse.gov/PODAT/Principles.html](http://Principlesofdrugaddictiontreatment:aresearchbasedguide//drugabuse.gov/PODAT/Principles.html).

27) O'Brien, C.P.: Anticraving medications for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications. *Am J Psychiatry*, 162; 1423-1431, 2005

28) Power, R., Roske, I., Rottmann, M., et al.: Magnus Barelegs' Expeditions to the West. *The Scottish Historical Review*, 65; 107-132, 1986

29) Rohsenow, D.I., Colby, S.M., Monti, P.M., et al.: Predictors of compliance with naltrexone among alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 24; 1542-1549, 2000

30) Sellers, E.M., Toneatto, T., Romach, M.K., et al.: Clinical efficacy of the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence". *Alcohol Clin Exp Res*, 18; 879-885, 1994

31) Shader, R.I.: Antagonists, Inverse Agonists, and Protagonists. *J Clin Psychopharmacology*, 23; 321-322, 2003

32) Shapira, N.A., Goldsmith, T.D., McElroy, S.L.: Treatment of binge-eating disorder with topiramate: a clinical case series. *J Clin Psychiatry*, 61; 368-372, 2000

33) Tonnesen, P., Tonstad, S., Hjalmarson, A., et al.: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med*, 254; 184-192, 2003

34) Tsuang, M.T., Lyon, M.J., Eisen, S.A., et al.: Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet*, 67; 473-477, 1996

35) Vaccari, A., Saba, P.L., Ruiu, S., et al.: Disulfiram and diethyldithiocarbamate intoxication affects the storage and release of strial dopamine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 139; 102-108, 1996

36) Vasudev, K., Macritchie, K., Geddes, J., et al.: Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD003384, 2006

37) White, W.L.: *Slaying the Dragon: The History of Addiction Treatment and Recovery in America*. Chestnut Health Systems, Bloomington, 1998

38) Williams, S.H.: Medications for treating alcohol dependence. *Am Fam Physician*, 72; 1775-1780, 2005

## Compulsion and Impulsion of Substance Dependence : Frontline of Pharmacotherapy for Craving

Toshihiko MATSUMOTO

*Department of Drug Dependence Research/Center for Suicide Prevention,  
National Institute of Mental Health,  
National Center of Neurology and Psychiatry*

Substance-seeking behavior appears to be compulsive because of unclear motivation, and also appears to be impulsive because of difficulty to be predicted. Compulsivity and impulsivity of substance-dependent individuals are common in unaccountability. This unaccountability is the result from craving for psychoactive substance. If a therapist does not understand it, a treatment session is likely to be punished, not psychotherapeutic.

This paper reviews the pharmacotherapies conducted in foreign countries, and suggests the pharmacotherapies which are expected to be introduced into Japan. One of the reasons why psychiatrists tend to be reluctant to treat substance-dependent patients is that there have been no available pharmacotherapies in Japan. Accordingly, pharmacotherapies for substance dependence are required to be developed and established.

<Author's abstract>

<**Key words**: craving, compulsion, impulsivity, pharmacotherapy, substance dependence>

---