

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790545

研究課題名(和文) イフェンプロジルの依存物質再使用抑制効果の前向き研究

研究課題名(英文) The prospective study of effect of ifenprodil on relapse prevention in patients with substance dependence

研究代表者

菅谷 渚 (Sugaya, Nagisa)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：90508425

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：精神科外来に通院するアルコール依存症を持つ外来患者46名を対象にGタンパク質活性化型内向き整流性カリウム(GIRK)チャネル阻害能のあるイフェンプロジル(セロクラール、20mg×3=60mg)を3ヶ月間投与したイフェンプロジル投与群と3ヶ月間対照薬(シナル、200mg×3=600mg)を投与する対照薬投与群を作り、飲酒行動などを評定して比較を行った。その結果、イフェンプロジル群の投与3か月後における飲酒行動の重症度は対照薬投与群よりも有意に低かった。このことから、GIRKチャネル阻害能を持つ処方薬がアルコール依存症患者の飲酒行動を抑制する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present prospective randomized controlled study investigated the effect of G protein-activated inwardly rectifying potassium (GIRK) channel inhibitor ifenprodil on alcohol reuse in patients with alcohol dependence. The participants were 46 outpatients with alcohol dependence who were assigned to an ifenprodil group (administered 60 mg ifenprodil [Cerocral] per day for 3 months) and control group (administered 600 mg ascorbic acid and calcium pantothenate [Cinal] as a control drug per day for 3 months). The participants completed a questionnaire that included the frequency of alcohol drinking and presence of heavy drinking before the study period (time 1) and 3 months after the start of the study period (time 2). The alcohol reuse total score was calculated using these two items. Analysis of covariance showed that the alcohol reuse total score at time 2 in the ifenprodil group was significantly lower than in the control group after adjusting the score at time 1.

研究分野：臨床心理学

キーワード：GIRKチャネル アルコール依存症 飲酒行動 前向き研究

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者が所属していた研究チームでは、Gタンパク質活性化型内向き整流性カリウム(GIRK)チャンネルとアルコール依存症の関連について、モデル動物やヒトを対象にした先行研究において明らかにしてきた。研究代表者らはアルコール依存症患者におけるGIRKチャンネル阻害能を持つ処方薬(パロキセチン、フルオキセチン、ハロペリドール、イフェンプロジルのなど)の再飲酒抑制効果について後ろ向き研究(Ogai et al., 2011; Sugaya et al., 2012)を行い、再飲酒リスクを軽減させる効果を確認した(Figure 1)。しかしながら、前向き研究によるGIRKチャンネル阻害能を持つ処方薬の効果検討はなされていない。また、イフェンプロジルはGIRKチャンネル阻害能を持つ処方薬の中でも比較的阻害能が強く、副作用の発生頻度も非常に低いため、アルコール依存症の候補治療薬として適切であると考えられる。

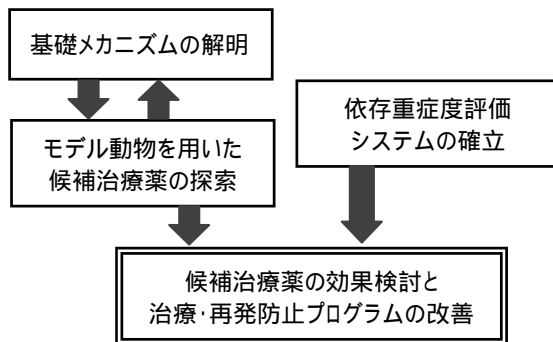


Figure 1. これまでの研究の流れ

## 2. 研究の目的

本研究では、GIRK阻害能を持つ処方薬(イフェンプロジル:商品名・セロクラール)が、アルコール依存患者の飲酒行動を抑制する効果を有するか否かを前向き研究によって臨床レベルで明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象者

精神科外来に通院するアルコール依存症を持つ外来患者68名を対象にした。

### (2) 手続き

対象者をGIRKチャンネル阻害能のあるイフェンプロジル(セロクラール、20mg×3=60mg)を3ヶ月間投与したイフェンプロジル投与群と3ヶ月間対照薬(シナール、200mg×3=600mg)を投与する対照薬投与群にランダムに割り付けた。両群ともに処方される薬はアルコール依存症を改善する可能性がある」と説明を受けた。本研究の対象者に Alcohol

use disorder identification test (AUDIT)、Instrumental Activities of Daily Living (IADL)、Montreal Cognitive Assessment (MoCA)を投与開始前(Time 1)に実施した。本研究ではイフェンプロジルの適用を考慮して、MoCAが26点未満あるいはIADLが3点未満の者を対象者とした。また、Time 1と投与開始3ヶ月後(Time 2)に、飲酒頻度、大量飲酒の有無、ストレスの経験に関する項目が含まれる問診票に回答を求めた。なお、対象者がどの群に割り付けられているか知らない心理学を専門とする研究者が質問票による調査を行った。

### (3) 調査材料

再飲酒に関する項目:飲酒の頻度(1項目。5件法。)大量飲酒の有無(1項目。「はい」「いいえ」から選択。)から構成された。これらの項目はAUDITを参照した。これらの項目の得点を以下のように重みづけして「再飲酒総合得点」として算出した。 $M = 1/2$  (飲酒の頻度得点 / 5 + 大量飲酒の有無得点 / 1)

この再飲酒総合得点を本研究の主要なエンドポイントとした。

AUDIT:アルコール依存症の重症度を把握し、初回調査時の両群の均質性および初期状態での飲酒状況を確認した。10項目から構成される。

ストレスの経験:過去2週間に経験したストレスの頻度について1項目で尋ねた。

MoCA:認知・記憶障害テストである。26点以上が正常とされる。

IADL:行動や一般的なツールの使用の問題について評価した。4つの項目から構成される。

### (4) 統計学的処理

ドロップアウト率、男女比、イフェンプロジル以外のGIRK阻害能を持つ処方薬を服用している割合の群間比較には<sup>2</sup>検定、年齢、AUDIT得点、MoCA得点の群間比較には $t$ 検定、IADL得点の群間比較にはMann-Whitneyの $U$ 検定を用いた。Time 1および2のストレスの経験における群間比較にはくり返しのある2要因分散分析を用いた。再飲酒総合得点の群間比較については、Time 2の値を従属変数とし、Time 1の値および交絡要因を共変量にした共分散分析を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 基本的属性

46名の対象者(男性37名、女性9名)から有効なデータが得られた(Figure 2)。本研究の対象者の基本的属性はTable 1に示した。ドロップアウト率に有意な群間差は認めら

れなかった。男女比、年齢、AUDIT 得点、MoCA 得点、IADL 得点、イフェンプロジル以外の GIRK 阻害能を持つ処方薬（パロキセチン、サートラリン、フルオキセチン、マプロチリン、クロルプロマジン）を服用している患者の割合においても有意な群間差は認められなかった。Time 1 および 2 におけるストレスの経験についても、群間および時間の主効果および交互作用は有意ではなかった。

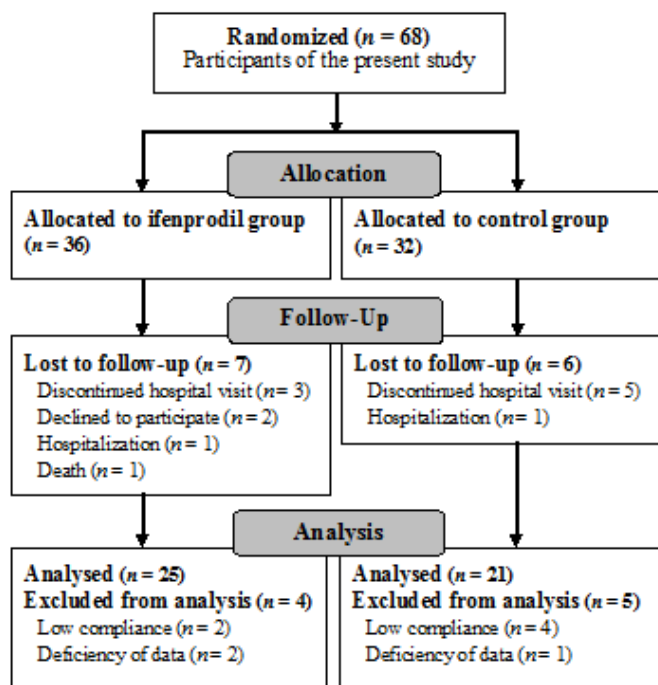


Figure 2. 本研究の対象者

Table 1. 対象者の基本的属性

	Ifenprodil	Control	Total
Sex(male/female)	21/4	16/5	37/9
Age(years)	52.1±13.8	51.2±12.7	51.7±13.2
AUDIT	21.8±8.1	20.5±7.9	21.2±7.9
MoCA	23.0±3.7	22.9±2.6	22.9±3.2
IADL score	3.9±0.3	4.0±0.2	3.9±0.3
GIRK channel inhibitors except ifenprodil (%)	24.0	23.8	23.9

## (2) 再飲酒総合得点の比較

Time 1 の得点を統制した Time 2 における再飲酒総合得点の群間比較を行ったところ、イフェンプロジル投与群は対照薬投与群よりも有意に低かった ( $t_{43} = 2.5, p = 0.018, f = 0.4, \text{Cohen's } d = 0.33, 95\% \text{ confidence interval [CI]} = 0.03-0.27; \text{Figure 3}$ )。さらに Time 1 の再飲酒総合得点に加えて年齢、AUDIT 得点、IADL 得点、MoCA 得点、Time 1 におけるストレスの経験得点を共変量に入れた場合においても、Time 2 の再飲酒総合得点はイフェンプロジル投与群において対照薬投与群よりも有意に低かった ( $t_{40} = 2.8, p = 0.009, f = 0.5, \text{Cohen's } d = 0.36, 95\% \text{ CI} = 0.05-0.32; \text{Table}$

2)。

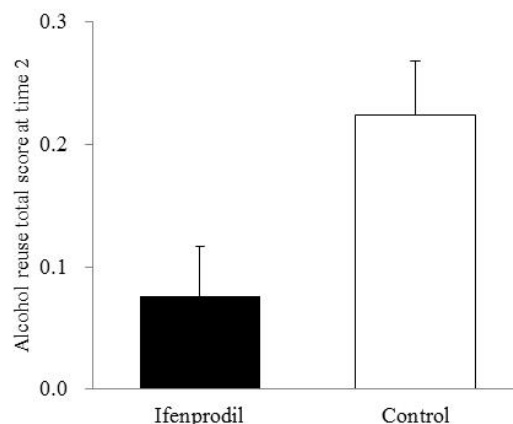


Figure 3. 再飲酒総合得点の群間比較

## (3) 結論

本研究はアルコール依存症患者の飲酒行動抑制におけるイフェンプロジルの効果を示した。このことは GIRK チャンネル阻害能を持つ処方薬がアルコール依存症治療に有効である可能性を示唆している。今後はクロスオーバーデザインで比較できるようデータを蓄積し、さらに二重盲検法による試験の実施を目指す必要がある。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 5 件)

Sugaya N, Ogai Y, Aikawa Y, Yumoto Y, Takahama M, Tanaka M, Haraguchi A, Umeno M, Ikeda K: A randomized and rater-blinded study of the effect of ifenprodil on alcohol reuse in patients with alcohol dependence. 16th International Society of Addiction Medicine Annual Meeting, 2014 年 10 月 2~6 日, パシフィコ横浜会議センター(神奈川県横浜市)

Sugaya N, Ogai Y, Aikawa Y, Yumoto Y, Takahama M, Tanaka M, Haraguchi A, Umeno M, Ikeda K: A randomized, rater blinded, crossover study of ifenprodil effect on relapse risk in patients with alcohol dependence, CINP Special Congress on Addiction, 2013 年 10 月 1~3 日, Kuala Lumpur (Malaysia)

Sugaya N, Ogai Y, Aikawa Y, Umeno M, Yumoto Y, Takahama M, Tanaka M, Kakibuchi Y, Senoo E, Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y, Markou A, Ikeda K: GIRK channel inhibitors decreased methamphetamine preference in mice and relapse risk scores in alcoholic. American

College of Neuropsychopharmacology, 51st Annual Meeting, 2012 年 12 月 2 ~ 6 日, Hollywood (USA)

Sugaya N, Ogai Y, Kakibuchi Y, Senoo E, Ikeda K: Effect of GIRK channel inhibition on relapse risk in Japanese alcoholics. 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism, 2012 年 9 月 9 ~ 12 日, 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)

Sugaya N, Ogai Y, Kakibuchi Y, Senoo E, Ikeda K: Influence of GIRK channel inhibition on relapse risk in Japanese alcohol-dependent inpatients. The International College of Neuro-Psychopharmacology 28th Congress, 2012 年 6 月 3 ~ 7 日, Stockholm (Sweden)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

菅谷 渚 (SUGAYA, Nagisa)  
横浜市立大学 医学部・助教  
研究者番号 : 90508425