

氏名	橋本 望
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6684 号
学位授与の日付	2022 年 9 月 22 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Clinical moderators of response to nalmefene in a randomized-controlled trial for alcohol dependence: An exploratory analysis (アルコール依存症に対するナルメフェンの無作為化比較試験における臨床的モデレーターについて：探索的分析)
論文審査委員	教授 浅沼幹人 教授 神谷厚範 准教授 岡田あゆみ

学位論文内容の要旨

背景 : ナルメフェンは、アルコール依存症患者の飲酒量を減らすために販売されている唯一の薬剤である。本研究の目的は、アルコール依存症患者におけるナルメフェンの治療効果に影響を与える臨床的モデレーターを明らかにすることである。

方法 : 日本人のアルコール依存症患者を対象としたナルメフェンの多施設共同無作為化対照二重盲検第 3 相試験において、投与 12 週および 24 週における多量飲酒日数 (HDD) および総飲酒量 (TAC) の減少と参加者のベースライン変数との関係を線形回帰分析および多重調整分析で解析した。

結果 : ナルメフェンは、年齢が 65 歳未満または問題飲酒の家族歴がない患者において、HDD の有意な減少を示し、問題飲酒の発症年齢が 25 歳以上または現在喫煙していない患者において、TAC の有意な減少を示した。多重調整解析の結果、年齢が 65 歳未満 ($p = 0.028$) または問題飲酒の家族歴がない ($p = 0.047$) 患者において HDD の有意な減少を示し、問題飲酒開始年齢 25 歳以上 ($p = 0.030$) の患者において、TAC の有意な減少を示した。現在喫煙していない患者では、TAC の減少傾向が示された ($p = 0.071$)。

結論 : 非喫煙者であること、問題飲酒の家族歴がないこと、問題飲酒の発症が遅いことなど、予後に有利な因子を持つアルコール依存症患者には、ナルメフェンが選択的に有効であった。これらの探索的な結果を検証するために、さらなる研究が必要である。

論文審査結果の要旨

本研究では、アルコール依存症患者への唯一の飲酒量低減薬ナルメフェンの治療効果に影響を与える臨床的モデレーターを明らかにするために、日本人のアルコール依存症患者を対象としたナルメフェンの多施設共同無作為化対照二重盲検第 3 相試験のデータを用いて、投与 12 週および 24 週における大量飲酒日数(HDD)および総アルコール消費量(TAC)の減少と参加者ベースライン変数との関係を解析した。

65 歳未満または問題飲酒の家族歴がない患者で HDD の有意な減少、問題飲酒開始年齢 25 歳以上または非喫煙者で TAC の有意な減少がみられ、多重調整解析においても前者 3 因子で有意な減少を示した。これらから、非喫煙者、問題飲酒の家族歴がないこと、問題飲酒の発症が遅いことが、ナルメフェンの治療効果に影響を与える臨床的モデレーターであることが示された。

委員からは、ナルメフェンがアルコール依存自体への効果、対象の選定、家族歴のないことがモデレーターとなるのとの解釈についての質問があった。また、ナルトレキソン (日本では未承認) での陽性モデレーターと全く相反していることは、 κ レセプターへの作用の違いだけで説明できないとのコメントがあった。

本研究で示されたナルメフェン治療効果に対する陽性モデレーターは、ナルトレキソンに対する陰性モデレーターであり、本研究は、アルコール依存症患者への飲酒量低減薬の治療効果予測に有益な情報をもたらす、臨床的に価値のある業績である。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。