

検討するとともに、DAT 密度低下と精神医学的状態像との関連も調べた。

B. 対象と方法

対象

対象は、DSM-IV 診断基準に基づき methamphetamine use disorder と診断された 10 名 (Table 1) と、性別、年齢を合わせた健常者 9 名である。2 回目の PET 検査は被験者番号 2、8、10 において行なった。

PET 測定

トレーサには、cocaine の類似体であり、DAT 阻害剤である [^{11}C]2- β -carbomethoxy-3 β -(4-fluorophenyl)tropane (β -CFT) を用いた。PET 計測前に各症例から informed consent を取得した。対象者を PET scanner に仰臥させ、[^{11}C]-CFT を右腕の静脈から静注した。静注直後より、動脈採血 (左正中動脈) および PET 計測を 90 分間施行した。動脈採血は最初は 10 秒から 15 分毎に採取した。一方、PET 計測では 1 フレーム 30 秒から 15 分間隔とした。動脈血サンプルから血漿中のリガンド濃度を測定した。また、同時に TLC-BAS 法により、代謝産物と非代謝産物を分離し、血漿中 [^{11}C]-CFT 濃度を測定した。

関心領域 (Regions of interest; ROIs) は小脳と線条体に設定した。各 ROI の動態曲線と血中放射能動態を用いた 3-compartment、4-parameter model により DAT の結合能 (BP: binding potential) を算出した。BP は k_3/k_4 であり、 B_{max}/K_d であり、最大結合数 B_{max} を反映する指標として用いることができる。

C. 結果

Fig. 1 に健常者と覚せい剤使用者の DAT 密度を示す。覚せい剤使用者の DAT 密度は

3.54 ± 0.46 (平均 \pm DS) で、健常者では 4.40 ± 0.18 であり、覚せい剤使用者において有意に低下していた ($p < 0.01$)。遷延している精神医学的状態像と DAT 密度との関係では、無症状、神経症様状態、精神病状態の順で DAT 密度は低下していた。

Fig. 2 に覚せい剤使用者 3 名 (被験者番号 2, 8, 10) における 2 回の PET 検査による DAT 密度の変化を示した。1 回目の PET 検査から 6 から 9 カ月後に 2 回目の PET 検査を施行した。その間は定期的な尿検査により覚せい剤使用の有無を確認したが、いずれの被験者においても覚せい剤使用はなかった。2 回の PET 検査による DAT 密度に変化は認められなかった。

Fig. 3A に覚せい剤使用期間と DAT 密度の関係を示す。覚せい剤使用期間と DAT 密度の間には有意な負の相関が認められた ($p < 0.01$)。Fig. 3B に BPRS 得点と DAT 密度の関係を示す。両者には有意な負の相関を認めた ($p < 0.01$)。また、Fig. 3C に BPRS の陽性症状下位尺度の得点と DAT 密度の関係を示す。やはり両者には有意な負の相関を認めた ($p < 0.05$)。

D. 考察

昨年度の研究に被験者を増やして、覚せい剤使用者における線条体 DAT 密度を測定した。その結果は、昨年度に一致するものであり、覚せい剤使用者では線条体 DAT 密度が有意に低下しており、その低下は使用の長期化に伴い重度となり、またこの低下と BPRS により評価された精神症状の重症度は有意に相関していた。また、今回は精神医学的状態像と DAT 密度の関係についても調べた。その結果、健常者に比し、DAT 密度が 10% 程度低下していても遷延持続的な精神症状は出

現せず、20%程度までの低下では神経症様症状を長期に有し、それ以上の低下では精神病状態が遷延持続することが示唆された。覚せい剤使用者における遷延する神経症様状態には抗精神病薬が有効であることが示唆されており⁶⁾、覚せい剤使用者における神経症様症状は精神病症状と同様にドーパミン神経伝達の変化と関係していることが伺える。しかしながら、症例数が少ないため、さらに症例を重ね、検討する必要がある。

海外からの先行研究で、覚せい剤最終使用からPET検査までの期間とDAT密度の低下には相関はみられず、DAT密度の低下は不可逆的ではないかと推論されている。我々の研究では覚せい剤最終使用からPET検査までの期間は7日から1年半であったが、その期間とDAT密度の低下には相関はなく、DAT密度の低下はやはり不可逆的であることは示唆されている。しかし今回は同一被験者について6から9カ月の断薬期間の後PET検査を行ない、さらに直接的にDAT密度の経時的変化を調べた。その結果、2回のPETで求められたDAT密度に差は認められず、覚せい剤使用により引き起こされるDAT密度の低下は少なくともこの期間は、変化しないことが示された。

E. 結論

[¹¹C]β-CFTをトレーサとしたPETにより、10名のMAP使用者と9名の健常者について線条体DATの測定を行った。覚せい剤使用者では、線条体DAT密度が有意に低下し、その低下と精神病症状は有意な負の相関を示していた。またこの低下は少なくとも6から9カ月の断薬によっても変化しないことが示された。

[参考文献]

- 1) Sato M, Numach Y, Hamamura T. Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 18: 115-22, 1992.
- 2) Konuma K, Hirai S, Kasahara M. Use and abuse of amphetamines in Japan. In: Cho, AK, Segal DS, eds. *Amphetamine and Its Analogs*. San Diego: Academic Press, pp. 459-78, 1994.
- 3) Angrist B. Amphetamine psychosis: clinical variations of the syndrome. In: Cho, AK, Segal DS, eds. *Amphetamine and Its Analogs*. San Diego: Academic Press, pp. 387-414, 1994.
- 4) Wilson JM, Kalasinsky KS, Levey AI, et al. Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users. *Nat Med* 2: 699-703, 1996.
- 5) McCann UD, Wong DF, Yokoi F, et al. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [¹¹C]WIN-35,428. *J Neurosci* 18: 8417-22, 1998.
- 6) Iyo M, Sekine Y, Matsunaga T, et al. Methamphetamine-associated obsessional symptoms and effective risperidone treatment: a case report. *J Clin Psychiatry* 60: 337-38, 1999.

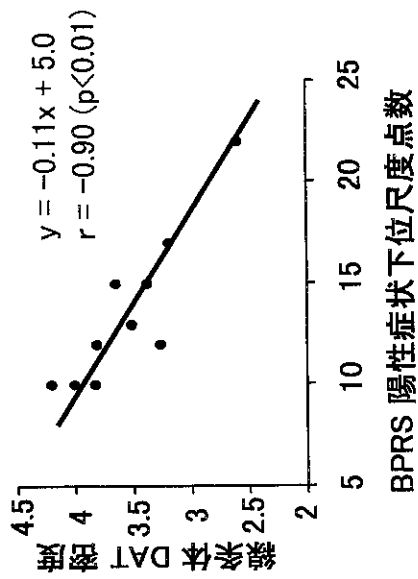
覚せい剤使用者の臨床特徴

Table 1

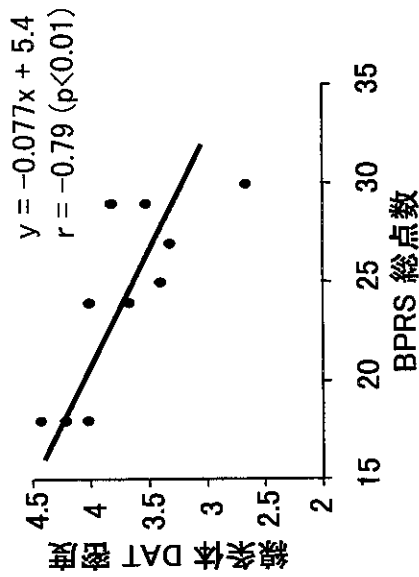
被験者番号	性別	年齢	抗精神病薬による治療歴	覚せい剤使用期間	覚せい剤中断期間	精神病の既往歴	精神医学的状態像
1	男	28	無し	1 月	7 日	+	幻聴、不安、思考障害 (精神病状態)
2	男	20	無し	6 月	2 月	-	-
3	男	22	無し	1 年	2 月	+	易刺激的、抑うつ気分 (神経症様状態)
4	男	28	1年間無し	3 年	1 年	+	幻聴、緊張、不安、不眠 (精神病状態)
5	男	24	1週間無し	4 年	1.5 年	+	思考障害、不安 (神経症様状態)
6	男	31	1年間無し	12 年	4 月	+	幻聴、猜疑心、思考障害 (精神病状態)
7	男	39	無し	15 年	19 日	+	幻聴、猜疑心、思考障害 (精神病状態)
8	男	26	無し	4 年	6 月	-	-
9	男	29	1年間無し	6.5 年	11 月	-	心氣的、易刺激的 (神経症様状態)
10	男	36	無し	2 年	1 月	+	-

Fig. 3

A. 線条体 DAT 密度と BPRS 陽性症状下位尺度点数との関係



B. 線条体 DAT 密度と BPRS 総点数との関係



C. 線条体 DAT 密度と覚せい剤使用期間の関係

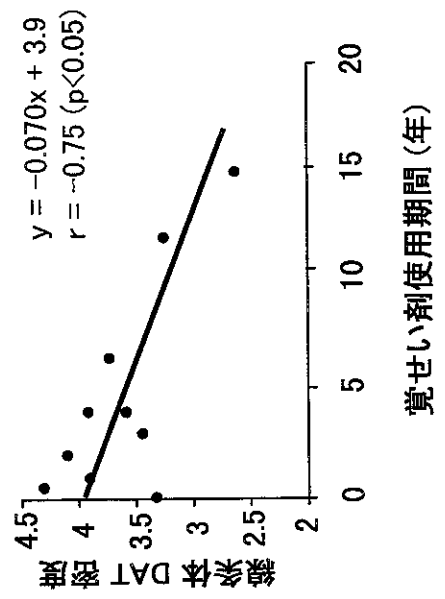


Fig. 1

線条体ドーパミントランスポーター密度

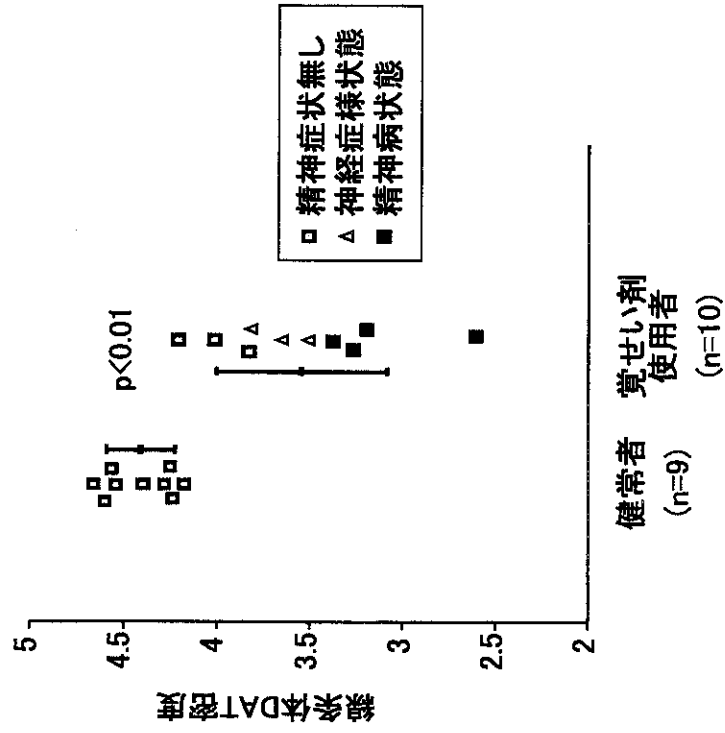
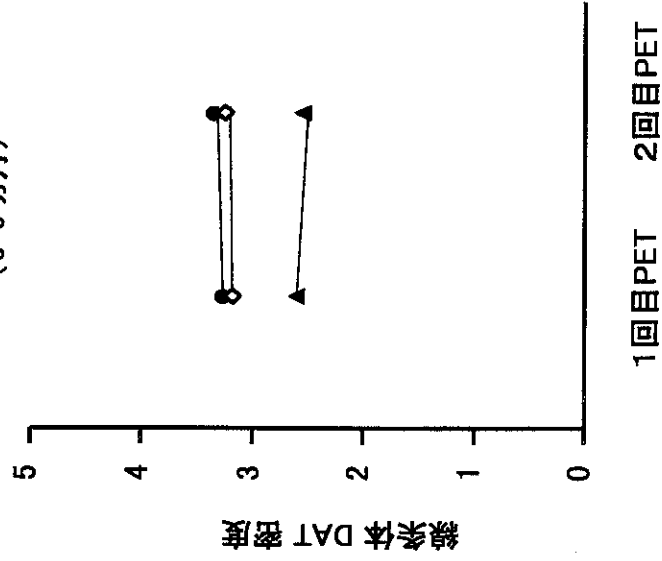


Fig. 2

DAT密度の時間経過
(6-9 カ月)



3. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者名
1) Alterations in binding site density of dopamine transporter in the striatum, orbitofrontal cortex, and amygdala in early Parkinson's disease: compartment analysis for beta-CFT binding with positron emission tomography. Ann Neurol 45:601-10.	1999.5		Ouchi Y, Yoshikawa E, Okada H, Futatsubashi M, Sekine Y, Iyo M, Sakamoto M
2) Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy. Ann Neurol 46:62-69	1999.6		Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M, Fukushi K, Nagatsuka S, Iyo M, Asahina M, Hattori T, Tanada S, Irie T
3) Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. Biological Psychiatry. 45(12):1646-52	1999		Ohashi Y, Okamoto N, Uchida K, Iyo M, Mori N, Morita Y
4) Methamphetamine-associated obsessional symptoms and effective risperidone treatment: A case report. J Clin Psychiatry 60: 337-338	1999.5	医学書院	Iyo M, Sekine Y, Matunaga T, Tsukamoto T, Takei N, Mori N
5) 母親のうつ病治療中に明らかになった児童虐待の外来治療例. 精神医学 41: 487-493	1999.5		水越三佳、可知佳世子、星野良一、大橋裕、伊豫雅臣、森則夫
6) 8. 覚醒剤依存と関連障害 a. 薬理作用、乱用状況. 臨床精神医学講座 8 薬物・アルコール関連障害. (編集: 松下正明、浅井昌弘、牛島定信、倉知正佳、小山司、中根允文、三好功峰). 209-221.	1999.6.30	中山書店	伊豫雅臣、近藤直樹、関根吉統

平成11年度 分担研究者氏名一覧

規制薬物の依存メカニズムと慢性精神毒性に関する神経科学的研究

区分	氏名	所属施設・職名	住所
主任	佐藤 光源	東北大学大学院医学系研究科 精神神経学分野・教授	〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 TEL:022-717-7262
分担	伊豫 雅臣	浜松医科大学 精神神経医学講座・助教授	〒431-6192 浜松市半田町3600 TEL:053-435-2295
分担	丹羽 真一	福島県立医科大学 精神医学教室・教授	〒960-1295 福島市光が丘1 TEL:024-548-2111
分担	西川 徹	国立精神・神経センター 神経研究所疾病研究第3部・部長	〒187-8052 小平市小川東町4-1-1 TEL:0423-46-1714
分担	氏家 寛	岡山大学医学部 神経精神医学教室・講師	〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1 TEL:086-235-7241
分担	小山 司	北海道大学医学部 神経機能学講座・教授	〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 TEL:011-736-0956
分担	鍋島 俊隆	名古屋大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長	〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65 TEL:052-744-2674
分担	山本 経之	九州大学大学院薬学研究科 薬理学教室・助教授	〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 TEL:092-642-6629
分担	三木 直正	大阪大学大学院医学系研究科 情報薬理学教室・教授	〒565-0871 吹田市山田丘2-2 TEL:06-6879-3520
分担	五味田 裕	岡山大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長	〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1 TEL:086-235-7640
分担	佐藤 公道	京都大学大学院薬学研究科 生態機能解析学分野	〒606-8501 京都市左京区下阿達町 TEL:075-753-4526
分担	長谷川 高明	名古屋大学医学部保健学科 検査技術専攻基礎検査学・教授	〒461-8673 名古屋市東区大幸南1-1-20 TEL:052-719-1506
分担	笹 征史	広島大学医学部 薬理学教室・教授	〒734-8551 広島市南区霞1-2-3 TEL:082-257-5142
分担	大熊 誠太郎	川崎医科大学 薬理学教室・教授	〒701-0192 倉敷市松島577 TEL:086-462-1111
分担	鈴木 勉	星薬科大学 薬品毒性学教室・教授	〒142-8501 東京都品川区荏原2-4-41 TEL:03-5498-8787