

し、以上の結果は中間報告であり、患者症例数が十分ではないので、タイプ1エラーの可能性もあるので、今後、更に症例数を増やして確認する必要がある。

[参考文献]

1. 尾崎 茂 ; 物質依存の時代変遷と現状. 精神加治療 19 ; 1289-1296, 2004
2. 河本 勝、野村総一郎 ; 物質依存・乱用とインターネット情報. 精神科治療 19 ; 1303-1309, 2004
3. Bhanot, P., Brink, M., Samos, C.H., et al. : A new member of the frizzled family from *Drosophila* functions as a Wingless receptor. *Nature*, 382: 225-30, 1996.
4. Deardorff, M.A., Tan, C., Saint-Jeannet, J.P., et al. : A role for frizzled 3 in neural crest development. *Development*, 128: 3655-63, 2001.
5. Wang, Y., Thekdi, N., Smallwood, P.M., et al. : Frizzled-3 is required for the development of major fiber tracts in the rostral CNS. *J Neurosci*, 22: 8563-73, 2002.
6. Katsu T, Ujike H, Nakano T, et al. ; The human frizzled-3 (FZD3) gene on chromosome 8p21, a receptor gene for Wnt ligands, is associated with the susceptibility to schizophrenia. *Neurosci Lett.* ;353:53-6, 2003.
7. Yang J, Si T, Ling Y, et al. ; Association study of the human FZD3 locus with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 54; 1298-301;2003.
8. Wei J, Hemmings GP. Lack of a genetic association between the frizzled-3 gene and schizophrenia in a British population. *Neurosci Lett.* 366:336-338, 2004.
9. Ide M, Muratake T, Yamada K, et al. Genetic and expression analyses of FZD3 in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 56:462-465; 2004.
10. 伊豫雅臣、近藤直樹、関根吉統 ; 覚せい剤依存と関連精神障害. 薬理作用、乱用状況. 臨床精神医学講座 8 巻、209-221、1999.
11. Nishida Y, Fukuda T, Yamamoto I, et al. ; CYP2D6 genotypes in a Japanese population: low frequencies of CYP2D6 gene duplication but high frequency of CYP2D6*10. *Pharmacogenetics*. 10:567-570; 2000.
12. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, et al. ; Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 53:111-22; 2002.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ujike H, Sato M. ; Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Ann N Y Acad Sc*;1025:279-87, 2004.
2. Kobayashi H, Ide S, Hasegawa J, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Shen HW, Ikeda K, Sora I. : Study of Association between α -Synuclein Gene Polymorphism and Methamphetamine Psychosis/Dependence. *Ann N Y Acad Sci.* ; 1025: 325-334, 2004.
3. Ide S, Kobayashi H, Tanaka K, Ujike H, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Ikeda K, Sora I. : Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in

methamphetamine abusers. Ann N Y Acad Sci. 1025:316-24, 2004.

4. Harano M, Uchimura N, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Yanagimoto K, Tanaka T, Maeda H, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Ujike H.: A Polymorphism of DRD2 Gene and Brain Atrophy in Methamphetamine Psychosis. Ann N Y Acad Sci. 1025:307-315, 2004.

5. Iwata N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H, Ozaki N.: No Association Is Found between the Candidate Genes of t-PA/Plasminogen System and Japanese Methamphetamine-Related Disorder: A Collaborative Study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse. Ann N Y Acad Sci. 1025:34-38, 2004.

6. Inada T, Iijima Y, Uchida N, Maeda T, Iwashita S, Ozaki N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iyo M, Sora I, Ujike H.: No Association Found between the Type 1 Sigma Receptor Gene Polymorphisms and Methamphetamine Abuse in the Japanese Population: A Collaborative Study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse. Ann N Y Acad Sci. 1025:27-33, 2004.

7. Koizumi H, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Takei N, Iyo M.: Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers. Am J Med Genet. 126B(1):43-45, 2004.

8. 氏家 寛、野村 晃、勝 強志、JGIDA: 覚せい剤精神病関連遺伝子. 分子精神医学 4、29-35、2004

9. 氏家 寛: 薬物依存をどう捉えるか. 日本医学新報、4183 ; 21-26、2004

10. 氏家 寛、坂井 歩: 薬物依存とドーパミン神経回路. Clinical Neuroscience 22, 656-658, 2004

11. 氏家 寛. 依存性薬物による精神障害. 脳の病気のすべてがわかる本. 学習研究社、東京、pp286-307, 2004

12. 氏家 寛、JGIDA. 薬物依存・精神病の遺伝子リスクファクター、JGIDA 多施設共同研究から. 日本神経精神薬理 24 ; 299-302、2004

2. 学会発表

1. Ujike H, Iwata N, Ozaki N: Symposium: Endocannabinoids: A Novel Signaling System in Schizophrenia Research. Central cannabinoid receptor gene (CNR1) and schizophrenia. International Congress of Biological Psychiatry, Sydney Feb 9-13, 2004

2. 氏家 寛、JGIDA: シンポジウム「遺伝子研究によってどこまで精神疾患の病態は解明されたか」薬物依存と関連研究. 第 100 回日本精神神経学会総会、札幌、5月20-22日、2004

3. 氏家 寛 : 第7回ニコチン・薬物依存研究フォーラム学術年会. 特別講演「薬物依存と遺伝子研究 ~JGIDA~」、東京、5月29日、2004

4. UJIKE H, JGIDA: Symposium, Psychostimulant-induced Psychosis. Genetic Factors for Methamphetamine Dependence and Psychosis. World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2004, Asia-Pacific Congress, 7.9-11, 2004
5. Sora I, KobayashiH, IkedaK., Ujike H., Ide S.: Symposium: Gene regulation and Human Genetics. OPIOID GENE VARIANTS IN HUMAN INDIVIDUALS. International Narcotics Research Conference, Kyoto, 7.18-23, 2004
6. Nomura A, Ujike H, Sora I, Tanaka Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, SekineY, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: A Functional Polymorphism of the Prodynorphin Gene Promoter Is Associated With Methamphetamine Dependence. International Narcotics Research Conference, Kyoto, 7.18-23, 2004
7. Harano M, Uchimura N, Ueno M, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Tanaka T, Maeda M, Sora I, Iyo M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Ujike H: Association Between TaqI A Polymorphism of DRD2 Gene and Cerebral Form in Methamphetamine Psychosis XIIth World Congress of Psychiatry Genetics, Dublin, Ireland, 10.9-13, 2004
8. Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: The prodynorphin gene promoter is associated with methamphetamine dependence in Japanese population. XIIth World Congress of Psychiatry Genetics, Dublin, Ireland, 10.9-13, 2004
8. T. Hashimoto, K. Hashimoto, D. Matsuzawa, E. Shimizu, Y. Sekine, T. Inada, N. Ozaki, N. Iwata, M. Harano, T. Komiyama, M. Yamada, I. Sora, H. Ujike, M. Iyo.: A functional glutathione S - transferase P1 gene polymorphism is associated with methamphetamine abuse in male subjects. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-.27, 2004
9. D. Matsuzawa; K. Hashimoto; E. Shimizu; K. Maeda; Y. Mashimo; Y. Sekine; T. Inada; N. Ozaki; N. Iwata; M. Harano; T. Komiyama; M. Yamada; I. Sora; H. Ujike; A. Hata; A. Sawa; M. Iyo: Association between PICK1 gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japanese subjects. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-.27, 2004
10. Sekine; T. Inada; N. Ozaki; N. Iwata; M. Harano; T. Komiyama; M. Yamada; I. Sora; H. Ujike; M. Iyo: Association study between polymorphisms of NQO genes and methamphetamine abuse. 34th annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 10.23-.27, 2004
11. 野村晃、氏家寛、中田謙二、勝強志、大谷恭平、森田幸孝、田中有史、黒田重利、稲田俊也、原野陸正、小宮山徳太郎、山田光彦、関根吉統、曾良一郎、岩田仲生、伊豫雅臣、尾崎紀夫:Prodynorphin 遺伝子のプロモーター領域の機能的多型と覚せい剤依存症との関連研究。第 26 回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東

京、2004

12. 橋本謙二、伊藤加奈子、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦生、小宮山 徳太郎、山田 光彦、曾良一郎、中田謙二、氏家寛、伊豫雅臣:BDNF 遺伝子と覚醒剤乱用者の関連研究. 第 26 回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004

13. 大掛真太郎、橋本謙二、清水栄司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野 睦生、小宮山 徳太郎、山田 光彦、曾良 一郎、中田 謙二、氏家 寛、伊豫 雅臣:NQO 遺伝子多型と覚醒剤乱用との関連研究. 第 26 回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004

14. 小林秀昭、井手聡一郎、長谷川準子、氏家寛、尾崎紀夫、関根吉統、稲田俊也、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、伊豫雅臣、岩田仲生、岩橋和彦、糸川昌成、池田和隆、曾良一郎:メタンファタミン依存とオピオイド関連受容体遺伝子多型に関する相関研究. 第 26 回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004

15. 鈴木敦子、中村和彦、関根吉統、長田奈穂子、竹林淳和、三辺義雄、武井教使、鈴木勝昭、岩田泰秀、河合正好、伊豫雅臣、尾崎紀夫、稲田俊也、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛、森則夫:覚醒剤精神病における SOD の相関研究. 第 26 回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004

16. 小泉裕紀、橋本謙二、熊切力、清水栄司、関根吉統、尾崎紀夫、稲田俊也、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家寛 武井教使、伊豫雅臣:グルタチオンSトランスフェラーゼM1 (GST M1) 遺伝子欠損と覚醒

剤乱用者の関連研究. 第 26 回日本生物学的精神医学会、7.21-23、東京、2004

17. 氏家 寛、JGIDA: シンポジウム ; 覚せい剤関連精神障害の分子生物学的研究の進歩 遺伝子リスクファクターの解析. 第 16 回日本アルコール精神医学会、9.17-18、久留米、2004

18. 氏家 寛: 覚醒剤精神疾患の生物学的病態 平成 16 年度 (第 18 回) 薬物依存臨床医師研修会、市川、10 月、2004

19. Ujike H: Methamphetamine Dependence and Psychosis, Clinical and Basic Studies in "Roles of Sensitization Phenomenon. Drug Abuse Prevention Activities (Under the US-Japan Cooperation), Tokyo, 2004.10

20. 橋本 佐、橋本謙二、松澤大輔、清水栄司、伊豫雅臣、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野睦生、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家 寛: 覚せい剤精神病と Glutathione S-transferase P1 機能的遺伝子多型との関連について. 第 37 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12 月、2004

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

薬物依存重症度評価法の構築と候補治療薬の探索

分担研究者：池田和隆¹

研究協力者：大谷保和¹、原口彩子¹、近藤あゆみ^{1,3}、高松幸雄¹、山本秀子¹、萩野洋子¹、笠井慎也¹、曾良一郎²、妹尾栄一³

（¹東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究部門、²東北大学大学院医学研究科精神神経生物学分野、³東京都精神医学総合研究所・嗜癮行動研究部門）

[研究要旨]

本研究では、従来は医療従事者の経験に基づいてなされてきた薬物依存の重症度評価を客観的な指標により行うことができるシステムを構築すると同時に、モデル動物を用いて薬物依存治療薬を探索し、最終的にこれらを組み合わせて、治療薬の開発・評価ならびに治療プログラムの改善を目指している。今年度は、当初の計画通り、依存重症度評価尺度として欧米で広く用いられている ASI(Addiction Severity Index)の日本語版を作成し、100 例以上の薬物依存患者のデータ収集を行って評価系の標準化を行った。この質問紙およびマニュアルはホームページ上に公開し、広く活用できるようにした。さらに渴望感評価尺度として Craving Index をオリジナルに開発した。渴望感、再使用危険度、治療薬効果などを客観的に評価する上で、これらの評価系が有用であることが示された。基礎研究では、薬物条件付け場所嗜好性試験により、抗うつ薬のフルオキセチンが覚醒剤嗜好性を減弱させることを見出した。

A. 研究目的

わが国における薬物乱用は、「第 3 次乱用期」と呼ばれるなど近年増加傾向にあり、特に若年層への浸透が深刻化している。問題薬物としては覚せい剤（メタンフェタミン）が代表的であるが、近年はアンフェタミンと類似した化学構造と薬効を持つ MDMA や脱法ドラッグの使用者も増加している。

薬物乱用は、乱用者本人の精神を蝕むだけでなく、乱用者による通り魔などの凶悪事件の引き金や、暴力団の資金源となるなど、多くの犯罪の温床となっており、極めて深刻な社会問題と言えよう。日本における 2002 年新受刑者（31,355 人）

の中で、覚せい剤取締法違反者が、全体の 21.6%（6774 人）を占めていることから、問題の大きさが窺える。また覚せい剤取締法違反者の半数は再犯者であり、覚せい剤乱用者の更正がいかに困難かを示している。このように深刻な社会問題と化している薬物乱用に対して、行政・医療・研究・司法などが一体となって緊急に対策に取り組む必要がある。

しかしながら、日本において薬物依存症をターゲットとした治療には、①臨床評価を行う評価系の確立が不十分であるため、依存患者の重症度の診断・評価が担当医師の臨床経験のみに基づいて行われることが多く、統一的な評価に基づいた研

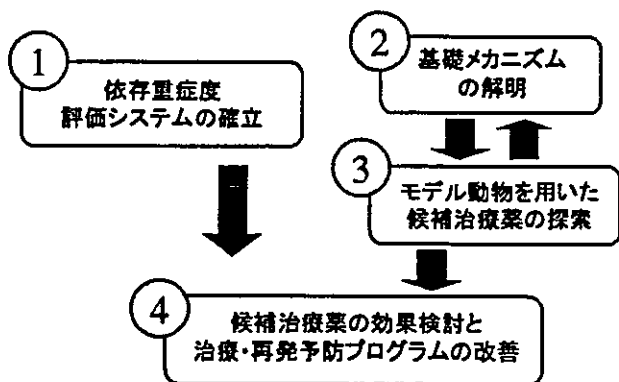


図1 薬物依存治療改善に向けた研究の流れ

研究が進んでいない②依存症への薬物治療は覚せい剤精神病に伴う幻覚・妄想を抑制するものが中心であり、薬物依存の中心的精神機序である「薬物渴望感（薬の欲しさ）」をターゲットにした薬物治療法が確立されていないという問題があった。

このような状況において、本研究では、図1に示すように、基礎研究・臨床研究を組み合わせる形で研究を進めている。臨床研究としては、依存症重症度を評価する尺度や薬物渴望感を測定する尺度など、薬物依存症患者の状態評価に必要なシステムの開発および標準化を行い、このシステムを用いて依存症患者の状態を多面的・定量的に把握できるようにする（①）。一方基礎研究としては、覚せい剤依存の基礎的なメカニズムを、遺伝子欠損マウスなどを用いた先端的な手法によって解明し（②）、この研究で得られた知見から、渴望感を抑制する治療薬の候補をリストアップし、候補薬の治療効果を動物を用いて検討する（③）。その後最終的に、基礎研究と臨床研究の成果を組み合わせる新たな研究を行う。具体的には、依存症患者を対象として、依存症評価システムを用いた新候補治療薬の効果検討を行い、治療・再発予防プログラムの改善を目指す（④）。以上が本研究の大目的である。

本報告では、上述の研究フローのうち、依存重症度評価システムの開発と標準化のための調査

と、渴望感抑制候補薬物の効果を検討する動物実験の結果を中心に報告する。以下に各研究の目的を記述する。

1. 依存重症度評価システムの開発

薬物依存治療薬の効果を判定するなど、薬物依存治療を改善するためには、依存患者の重症度を客観的に把握する必要がある。欧米では、嗜癮重症度指標（Addiction Severity Index：以下ASI）と呼ばれる評価法が普及している。

ASIは1980年にMcLellanを中心とする研究チームによってアメリカで開発された構造化面接である。現在は改訂を繰り返し、第5版を数えている。薬物依存患者の重症度評定のために、世界中の国々で翻訳され広く用いられている。

面接の所要時間はおよそ90分程度で、7つの領域（医学的状態・雇用/生計状態・薬物使用・アルコール使用・法的状態・家族/人間関係・精神医学的状態）でそれぞれ重症度を評定する。重症度の評定には、面接者による10段階評価と、患者の現在の状態を尋ねる項目を中心に算出される合成得点（コンポジットスコア）の2種類が用いられる。それぞれの領域で評定した重症度は、患者への治療・介入方針の決定の際に役立つとされている。

わが国では1984年に東京都精神医学総合研究所の斉藤らが中心となってASI日本語版（Addiction Severity Index-Japanese version: ASI-J）の作成を行ったが、患者を対象にした面接は少数例での実施にとどまり、妥当性・信頼性を検討して標準化できるだけの十分な例数を確保していなかった。したがって本研究では、再度翻訳や質問項目の修正を行った後、日本の薬物依存患者100例以上に対してASI-Jを実施し、その信頼性（内的一貫性・評定者間一致）・妥当性（併存妥当性・予測妥当性）を検討し、一般の依存臨床現場への普及を図ることを目的とした。

2. 薬物渴望感を抑制する候補薬物の検討

薬物依存治療では、薬物による幻覚や妄想などの精神病症状の治療が中心であり、抗精神病薬が主に用いられている。しかし、精神病症状が抑えられても、薬物に対する渴望感が抑えられなければ、再使用を抑えることはきわめて難しい。動物実験により、いくつかの薬物について渴望感を抑える可能性が報告されているが、未だに臨床応用されている薬物渴望感治療薬は無い。

本研究では、図1に示すとおり、遺伝子改変マウスなどを用いた基礎研究での知見を基に、薬物渴望感治療薬の候補を選定し、まず動物において治療効果を検討する。また、薬物依存問題は極めて深刻であり早期の対応が必要であることから、本研究では、既に精神科で他の疾患に用いられている薬物など、臨床応用を行いやすい候補治療薬を優先的に解析する。

ドーパミントランスポーター(DAT)は覚せい剤やコカインの主要な標的である。DATが阻害されると、シナプス間隙のドーパミン濃度が上昇し、ドーパミン神経伝達が亢進して、快情動が発現すると考えられている。我々は、DAT欠損マウスは、脳内自己刺激で報酬への強い固執を示すことから、このマウスが薬物依存のモデルマウスとして有用であることを見出している。興味深いことに、DAT欠損マウスでは、DATが無いにもかかわらず、コカイン嗜好性を示すことが報告されている。ところが、DAT欠損に、セロトントランスポーター(SERT)遺伝子の欠損が加わると、コカイン嗜好性は消失する。すなわち、薬物依存のモデルであるDAT欠損マウスで、SERTの発現量を抑えると、コカイン嗜好性を減弱できる。このことから、選択的SERT阻害剤(SSRI)が、薬物嗜好性を減弱させ、渴望感を抑制する働きを持つ可能性が考えられる。

以上より、今年度は、SSRIの一つであるフルオ

キセチンについて、依存性薬物嗜好性を減弱させる効果があるか否かを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 依存重症度評価システムの開発

(1) 協力者・手続き

薬物依存外来を有する専門病院に入院/通院および薬物依存療養施設に・入所/通所している薬物依存患者のうち、研究趣旨を説明し本人に同意を得た101名(男性70名、女性30名、不明1名、平均年齢29歳)を対象に以下の測度を用いた面接調査を行った。面接者は薬物依存治療を専門とする精神科医からASIのトレーニングを受けた心理学者4名だった。

(2) 測度

①ASI-J ASI-Jは7つの領域(医学・雇用/生計・薬物・アルコール・法的問題・家族/人間関係・精神医学)にわたって、客観的情報を尋ねる質問項目による合成得点(コンポジットスコア(以下CS); 0~1の範囲)と、面接者自身の重症度評価得点(0~9の範囲)によって薬物依存重症度を判定する構造化面接である。②併存妥当性のための指標 併存妥当性を検討するため、薬物渴望感を測定するVAS(Visual Analogue Scale)、薬物使用歴に関する質問紙(断薬期間・薬物に用いた金額等を尋ねた)、CES-D(疫学調査用抑うつ質問紙)、GHQ(一般健康質問紙)を併せて実施した。③薬物再使用 予測妥当性の指標として、2ヶ月~6ヶ月後にASIのフォローアップ面接(50名が協力した)や担当医師への聞き取りを行い、インタビュー時から薬物再使用および継続使用があったかどうかを評定した。④評定者一致 評定者間信頼性を検討するため、20例の患者に関しては、面接時にもう1人別の面接者が陪席し、2人で患者の評定を行った。

2. 薬物渴望感を抑制する候補薬物の検討

(1) 実験動物

動物は、生後9週齢以降のC57BL/6J雄性マウス(日本クレア)を使用した。

(2) 薬物

メタンフェタミン(MAP)は大日本製薬、フルオキシセチンはトクリスからそれぞれ購入した。

(3) 行動テスト

薬物嗜好性は、薬物条件付け場所嗜好性試験により評価した。マウス用薬物条件付け場所嗜好性試験装置は、株式会社ニューロサイエンス社製のものを使用した。購入後1週間以上飼育したマウスを装置に入れ、2つの部屋の滞在時間を15分間測定した。翌日、同様の測定を行った。翌日の第3日に、20mg/kgフルオキシセチンまたは生理食塩水を腹腔内投与し、1時間後にメタンフェタミン2mg/kgを皮下投与し、装置の1方の部屋に50分間閉じ込めた。第4日に、同様にフルオキシセチンか生理食塩水を投与した後、1時間後に生理食塩水を皮下投与して、前日とは違う部屋に50分間閉じ込めた。第5,6日に第3,4日と同様の条件付けを行った。第7日に、20mg/kgフルオキシセチンまたは生理食塩水を腹腔内投与し、1時間後に第1日目と同様に各部屋の滞在時間を測定した。薬物条件付けた部屋について、第2日目と第7日目の滞在時間を比較し(対応のあるt検定)、嗜好性を判定した。マウス群間の比較は繰り返しのある分散分析を行い、下位検定としてフィッシャーPLSDを行った。

C. 研究結果

1. 依存重症度評価システムの開発

(1) 使用薬物について(表1参照)

協力者の使用薬物はい多いものから覚せい剤(83.2%)、大麻(44.6%)、1日2種類以上薬物を使用する多剤乱用(40.6%)、シンナーなどの吸入剤(35.6%)の順であった。MDMAなどの脱法

表1 使用薬物のうちわけ (N=101)

使用薬物	使用人数	全体に占める割合(%)
アンフェタミン類(覚せい剤)	84	83.2
大麻(カンナビス)	45	44.6
1日2種類以上の薬物使用	41	40.6
吸入剤(シンナー・トルエン)	36	35.6
他の鎮静/催眠/安定剤	12	11.9
鎮咳剤(シロップ・タブレット・顆粒)	12	11.9
デザイナーズドラッグ・MDMA	10	9.9
コカイン	10	9.9
吸入剤(ブタンガス・ガスパン遊び)	6	5.9
幻覚剤(LSD)	4	4.0
その他の吸入剤	4	4.0
ヘロイン	1	1.0
バルビツール系	1	1.0
他のアヘン系麻薬/鎮痛剤	0	0.0

表2 ASI-Jの内的一貫性と評定者間一致

ASI下位領域	α係数	面接者-評定者間の相関係数	評定者間の差が2以内のケース割合
医学的状態	.871	.995***	100
雇用/生計状態	.620	.833***	95
アルコール	.845	.679***	90
薬物	.609	.700***	90
法的状態	.760	.969***	100
家族/人間関係	.777	.763***	90
精神医学的状態	.865	.841***	95

*** $p < .001$

表3 ASI-Jの併存妥当性と予測妥当性

ASI-J領域	VAS(いま現在)	VAS(最近2週間)	断薬期間	過去30日に薬物に使用した金額	CES-D	GHQ-12	再使用(6ヶ月以内)
医学的状態	.046	.049	-.068	-.088	.025	-.025	.093
雇用/生計状態	.192	.111	-.304**	-.179	.213*	.219	.327*
アルコール使用	.107	.158	-.014	.040	.108	.144	-.017
薬物使用	.534***	.434***	-.299*	.380**	.291**	.278**	.349*
法的状態	.107	.207	-.115	.266*	.017	.082	-.091
家族/人間関係	.078	.071	-.184	.163	.299**	.295**	-.092
精神医学的状態	.234*	.204	-.176	.242*	.497***	.424***	.162

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

ドラッグ使用者は10人(9.9%)にとどまった。

(2) コンボジットスコア・重症度評価

ASI-J各領域におけるCSと重症度評価の平均を算出したところ、特に薬物領域CSの平均が臨床サンプルにしては低めの値であった(0.1)。

(3) 信頼性の検討(表2参照)

①内的一貫性:7つの領域のCSを構成する項

目により算出された信頼性係数は.65～.92 の範囲であり、薬物領域 (.609)、雇用・生計領域 (.620) のようにあまり一貫性が高いとは言えない値を含んでいるが、おおむね各領域とも一応の内的一貫性を持っていることが示された。②評定者間信頼性：ASI 各領域の重症度について、評定者一面接者のペアによる相関係数を算出したところ.679～.995 の範囲であり、また評定値のズレの大きさが 2 以内の割合が 90%に達していた。

(4) 妥当性の検討 (表 3 参照)

①併存妥当性：薬物領域の CS に関しては、VAS (.534)、断薬日数 (-.299)、過去 30 日に薬物に使用した金額 (.380) との間に有意な相関を示し、また、精神医学領域の CS と、CES-D、GHQ の両者が有意な正の相関を示した。②予測妥当性：ASI 実施後の薬物再使用と、薬物領域 CS が有意な正の相関 (.349) を示していた。

2. 薬物渴望感を抑制する候補薬物の検討

図 2 に示すとおり、薬物条件付け場所嗜好性試験において、条件付けにおいても第 7 日目の嗜好性試験日にもフルオキセチンを投与しなかったマウス群では、覚せい剤で条件付けした部屋への有意な嗜好性が認められた。しかし、フルオキセチンを投与した 3 つのマウス群では、有意な嗜好

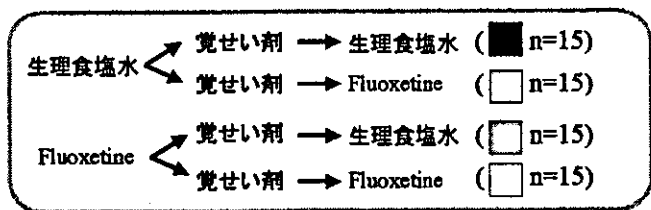
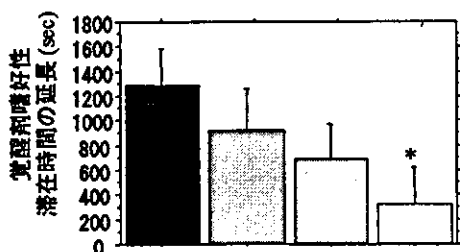


図 2 Fluoxetine の薬物嗜好性抑制効果

性は認められなかった。さらに、条件付けにおいても第 7 日の嗜好性試験日においてもフルオキセチンを投与したマウス群は、生理食塩水のみを前投与したマウス群と比べて、有意に滞在時間変化が減少することが明らかとなった。

D. 考察

1. 依存重症度評価システムの開発

(1) 使用薬物について

本研究の対象者では、使用薬物の中心が覚せい剤であることを示す結果となった。また多剤乱用者の数も少なくなく、一度問題薬物を使用すると複数の薬物に手を出す使用者が非常に多いことが示唆される。

(2) コンポジットスコア・重症度評価

薬物領域 CS が臨床群としてはさほど高い値とならなかった。これは薬物領域 CS を算出する「使用薬物」の項目を作成する際、日本の薬物乱用の実情にあまり当てはまらないもの（ヘロイン等）がいくつか加わっていた可能性が考えられる。試しにこれらの項目を除外する形で新たに修正 CS スコアを計算したところ、値が改善された (0.17)。日本の使用の実情に合うような形で、CS 項目や CS 算出式を修正する必要がある。

(3) 信頼性の検討

①内的一貫性：おおむね全領域で一応の内的一貫性を示す結果となった。雇用・生計領域の α 係数があまり高くならなかったのは、「運転免許の有無」「使用できる自動車の有無」のような、必ずしも経済状態の指標として日本の実情に即さない項目が CS 算出項目の中に含まれていた可能性が考えられる。また薬物使用領域の α があまり高くならなかったのは、断薬は続いているが幻聴や渴望感に悩まされている患者のように、薬物使用日数と薬物に関連して生じた問題が必ずしも一貫しない傾向があったためと考えられる。②評定者間信頼性：評定者間信頼性の指標はいずれも

十分な値を示していた。なおトレーニングは面接への陪席により行われたが、各人ともフォローアップを含め5回程度の陪席を経験したうえで面接に臨んでいた。

(4) 妥当性の検討

①併存妥当性：薬物依存領域 CS は VAS、断薬日数、過去 30 日の薬物への使用金額と、精神医学的領域は CES-D、GHQ とそれぞれ有意な相関を示していたことから、薬物領域と精神医学領域の CS に関して、一応の併存妥当性が示されたと言える。②予測妥当性：値はあまり高くないが、薬物再使用と薬物領域 CS との間に有意な相関が認められたことから、薬物領域の CS の薬物再使用に関する予測妥当性が確認された。

(5) 全体を通じて今後の予定

本研究の結果により、ASI-J の統計学的な信頼性・妥当性が示された。今後はより日本の薬物依存患者の実情を反映させながら、簡便に実施可能な形に ASI-J を改良していくと共に、薬物依存臨床現場への普及を図っていく。なお、ASI や ASI 実施マニュアルなどの関連ファイルは、本研究所のホームページ (<http://www.prit.go.jp/Ja/Moleccpsy/asi-j.html>) にアップロードしており、誰でも無償で自由にダウンロードできるようになっている。将来的には臨床現場への適応を進め、薬物依存患者の統一的な重症度評価、治療計画の策定に役立つ予定である。

また、ASI-J は依存患者の状態を多面的に把握する上では優れているものの、基礎研究で扱っている薬物渴望感に特化された評価系ではないため、薬物渴望感の詳細な把握については不十分な点が残る。未だわが国では薬物渴望感を測定する尺度で普及しているものは存在せず、日本の臨床現場の状況を十分に反映した評価尺度を独自に開発する必要がある。このため我々の研究グループでは、渴望感を測定するために特化した評価尺度である Craving Index (CI) を開発している。

CI は渴望感を Visual Analogue Scale (VAS) と Stimulants Craving Questionnaire (SCQ) の二つの尺度を用いて測定する自記式質問尺度であり、回答所要時間は 15 分程度である。VAS は 10cm の線分上に「全く欲しくない」を 0cm、「ものすごく欲しい」を 10cm とし、回答者自身の薬物欲しさの程度を自由に記入させるものであり、直接的な渴望感を測定している質問である。また SCQ は薬物再使用に焦点を当て、依存治療専門の精神科医のディスカッションにより 48 項目を選定した、薬物再使用に関連／先行する認知・行動を測定するための Lickert スケール (3 件法) である。現在は薬物・アルコール依存患者を対象に本質問紙を実施し、標準化のためのデータを収集しているところである。

今後は CI の標準化に目処がついたところで、基礎研究の知見と組み合わせ、ASI-J、CI を用いて薬物渴望感抑制薬物の効果に関する臨床研究を進めていく予定である。

2. 薬物渴望感を抑制する候補薬物の検討

抗うつ薬として広く用いられているフルオキセチンが、マウスにおける覚せい剤嗜好性を消失させた。フルオキセチンは覚せい剤渴望感抑制薬の有力な候補と考えられる。フルオキセチン以外の SSRI にも同様の効果が認められる可能性があるため、今後の検討が待たれる。

また、覚せい剤と類似の構造を持つ MDMA や脱法ドラッグに関しても、フルオキセチンが同様に渴望感を抑える可能性が期待できる。今後、MDMA やアンフェタミンタイプの脱法ドラッグに対するマウスにおける嗜好性を、フルオキセチンが減弱させるか否かを検討する必要がある。

さらに、SSRI がマウスの覚せい剤嗜好性を減弱させたことは、これらの薬物がヒトにおいても覚せい剤渴望感を抑制する可能性が考えられる。本研究で確立しつつある評価システムを活用する

ことで、SSRI が薬物依存患者において渴望感治療効果を発揮するか否かを判定することができると考えられる。

E. 結論

欧米で広く用いられている ASI を日本でも実施できるようにした。また、より渴望感や再使用危険性を評価できると考えられる CI を作成した。さらに、渴望感抑制薬を探索し、抗うつ薬であるフルオキセチンが候補となった。今後、これらの臨床研究と基礎研究を組み合わせ、覚せい剤や未規制薬物に対する依存において、治療薬や治療法開発、再発予防法の改善に繋げることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto, H., Imai, K., Takamatsu, Y., Kamegaya, E., Shen, H.W., Hagino, Y., Kobayashi, H., Hara, Y., Shimada, K., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., Ikeda, K.; Methamphetamine modulation of gene expression in the brain: analysis using customized cDNA microarray system with the mouse homologues of KIAA genes. *Mol Brain Res*, In press.
- 2) Kobayashi, T., Washiyama, K., Ikeda, K.: Effects of interferon-alpha on cloned opioid receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Life Sciences*, 76: 407-415, 2004.
- 3) Yamamoto, T., Nishizaki, I., Nukada, T., Kamegaya, E., Furuya, S., Hirabayashi, Y., Ikeda, K., Hata, H., Kobayashi, H., Sora, I., Yamamoto, H.: Functional identification of ASCT1 neutral amino acid transporter as the predominant system for the uptake of L-serine in rat neurons in primary culture. *Neurosci Res*, 49: 101-111, 2004.
- 4) Shen, H.W., Hagino, Y., Kobayashi, H., Shinohara-Tanaka, K., Ikeda, K., Yamamoto, H., Yamamoto, T., Lesch, K.P., Murphy, D.L, Hall, S.F., Uhl, G.R., Sora, I.: Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 29(10): 1790-1799, 2004.
- 5) Kobayashi, T., Washiyama, K., Ikeda, K.: Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology*, 29: 1841-1851, 2004.
- 6) Ide, S., Minami, M., Satoh, M., Uhl G.R., Sora, I., Ikeda, K.: Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in μ -opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology*, 29 :1656-1663, 2004.
- 7) Takimoto, T., Terayama, H., Waga, C., Okayama, T., Ikeda, K., Fukunishi, I., Iwahashi, K.: Cholecystokinin (CCK) and the CCKA receptor gene polymorphism, and smoking behavior. *Psychiatry Res.*, 133 :123-128, 2005.
- 8) Yamamoto, H., Imai, K., Takamatsu, Y., Kamegaya, E., Hara, Y., Shimada, K., Yamamoto T., Shen, H.W., Hagino, Y., Kobayashi, H., Ide, S., Sora, I, Koga, H., Ikeda, K.: Changes in expression of the mouse homologues of KIAA genes after subchronic methamphetamine treatment. *Ann N Y Acad Sci*, 1025: 92-101, 2004.
- 9) Han, W., Ide, S., Sora, I., Yamamoto, H., Ikeda, K.: A possible genetic mechanism underlying individual and interstrain differences in opioid actions: focus on the mu opioid receptor gene. *Ann N Y Acad Sci*, 1026: 370-375, 2004.
- 10) Kobayashi, T., Washiyama, K., Ikeda, K.:

- Modulators of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels: potentially therapeutic agents for addictive drug users. *Ann N Y Acad Sci*, 1025: 590-594, 2004.
- 11) Ide, S., Kobayashi, H., Tanaka, K., Ujike, H., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Ikeda, K., Sora, I.: Gene polymorphisms of the mu opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann N Y Acad Sci*, 1025: 316-324, 2004.
- 12) Hironaka, N., Ikeda, K., Sora, I., Uhl, GR., Niki, H.: Food-reinforced operant behavior in dopamine transporter knockout mice: enhanced resistance to extinction. *Ann N Y Acad Sci*, 1025: 140-145, 2004.
- 13) Kobayashi, H., Ide, S., Hasegawa, J., Ujike, H., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada, T., Harano, M., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Shen, H.W., Ikeda, K., Sora, I.: Study of association between alpha-synuclein gene polymorphism and methamphetamine psychosis/dependence. *Ann N Y Acad Sci*, 1025: 325-334, 2004.
- 14) 池田和隆、山本秀子：アルコールと麻薬と覚せい剤. *生体の科学*. 56(1):45-50, 2005.
- 15) 井手聡一郎、南雅文、佐藤公道、曾良一郎、池田和隆：報酬効果と鎮痛効果の異なる作用機序. *日本薬理学雑誌*. 125:11-15, 2005.
- 16) 池田和隆、高松幸雄：遺伝子と行動. *遺伝子変異マウスの情動行動*. *Behavioral Science Research*. 43(2):89-95, 2004.
- 17) 池田和隆、高橋雄大、高松幸雄、曾良一郎：快情動発現におけるオピオイドシステムの役割. *オピオイド研究の進歩と展望 (鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会 編)*. pp149-154. *ネオメディカル*, 厚木, 2004.
- 18) 池田和隆、山本秀子、高松幸雄、原口彩子、梅野充、妹尾栄一：覚せい剤依存治療に向けた新展開. *精神医学*. 46:893-898, 2004.
2. 学会発表
- 1) 井手聡一郎、南雅文、佐藤公道、Uhl, GR、石原熊寿、曾良一郎、池田和隆・Mu オピオイド受容体遺伝子欠損マウスを用いたブプレノルフィンとトラマドールの鎮痛・報酬効果の解析・第 78 回日本薬理学会年会・横浜・2005/03/22.
- 2) 山本秀子、亀ヶ谷悦子、高松幸雄、萩野洋子、山本敏文、今井一秀、島田希代、古閑比佐志、池田和隆・覚せい剤依存モデルマウス脳の長期断薬後も継続する遺伝子発現変化・第 8 回ニコチン薬物依存研究フォーラム・名古屋・2005/03/18.
- 3) 井手聡一郎、南雅文、佐藤公道、Uhl, GR、石原熊寿、曾良一郎、池田和隆・Mu オピオイド受容体遺伝子欠損マウスを用いたブプレノルフィンの鎮痛・報酬効果の解析・第 8 回ニコチン薬物依存研究フォーラム・名古屋・2005/03/18.
- 4) 池田和隆、高松幸雄、高橋雄大、萩野洋子、中本百合江、吉井光信、小林徹、山本秀子、Uhl GR、曾良一郎・発達障害モデルの動物の行動薬理解析による病態解明と治療薬の開発. *厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究」平成 16 年度研究発表会*・小平・2004/11/26.
- 5) Yamamoto, T., Takuma, H., Takeuchi, S., Furuya, S., Hirabayashi, Y., Watanabe, M., Ikeda, K., Nukada, T., Yamamoto, H.・Developmental change in glycosylated forms of neutral amino acid transporter ASCT1 in rat brain *Society for Neuroscience 34th Annual Meeting*・San Diego, USA・2004/10/25.
- 6) Yamamoto, H., Imai, K., Takamatsu, Y.,

- Kamegaya, E., Kisida, M., Hagino, Y., Hara, Y., Shimada K., Han, W., Saito, M., Yamamoto, T., Sora, I., Koga, H., Ikeda, K. • Methamphetamine Modulation of gene expression in the brain: analysis using customized cDNA array system with the mouse homologues of liaa genes Society For Neuroscience 34th Annual Meeting • San Diego, USA • 2004/10/22.
- 7) Yamamoto, H., Takamatsu, Y., Imai, K., Kamegaya, E., Kishida, M., Hagino, Y., Hara, Y., Shimada, K. Yamamoto, T., Saito, M., Han, W., Sora, I., Koga, H., Ikeda, K. • Chronic psychostimulant treatment induces stable changes in some gene expressions in a region specific manner • かずさ DNA 研究所開所 10 周年記念国際ワークショップ • 木更津 • 2004/10/30.
- 8) Han, W., Kasai, S., Ide, S., Hasegawa, J., Sora, I., Ikeda, K. • Identification of the 3'end of the human mu opioid receptor mRNA and comparison of human and mouse 3' -untranslated regions • かずさ DNA 研究所開所 10 周年記念国際ワークショップ • 木更津 • 2004/10/29.
- 9) Ogai, Y., Haraguchi, A., Kondo, A., Ohara, M., Umeno, M., Kikumoto, H., Hori, T., Komiyama, T., Kato, R., Aso, K., Asukai, N., Ikeda, K., Senoo, E. • Reliability and Validity of the Craving Index for Japanese Drug Abusers The 18th World Congress of the World Association for Social Psychiatry • Kobe • 2004/10/25.
- 10) Senoo, E., Ohara, M., Ogai, Y., Haraguchi, A., Kondo, A., Umeno, M., Kikumoto, H., Hori, T., Komiyama, T., Kato, R., Wada, K., Saitoh, S., Aso, K., Asukai, N., Ikeda, K. • Reliability and Validity of the Japanese version of the Addiction Severity Index • The 18th World Congress of the World Association for Social Psychiatry • Kobe • 2004/10/25.
- 11) Shen, H.W., Hagino, Y., Kobayashi, H., Ikeda, K., Lesch, K.P., Murphy, D.L., Hall, F.S., Uhl, G.R., Sora, I. • Effects of local or systemic cocaine on extracellular dopamine and serotonin in mice lacking dopamine and/or serotonin transporter • The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting • San Diego, USA • 2004/10/23.
- 12) Ide, S., Minami, M., Satoh, M., Uhl, G.R., Sora, I., Ikeda, K. • Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in mu-opioid receptor knockout mice • The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting • San Diego, USA • 2004/10/23.
- 13) Han, W., Hata, H., Takahashi, T., Takamatsu, Y., Yamamoto, H., Uhl, G.R., Sora, I., Ikeda, K. • Characterization of the 3'-untranslated region of the mouse mu opioid receptor gene: insertion of an intracisternal A particle (IAP) sequence in CXBK mice • The Society for Neuroscience (SFN) 34th Annual Meeting • San Diego, USA • 2004/10/23.
- 14) 池田和隆、高松幸雄、山本秀子、猪子香代、曾良一郎 • Molecular and neurobiological study on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) • 第 27 回日本神経科学大会 • 大阪 • 2004/09/23.
- 15) 山本秀子、亀ヶ谷悦子、萩野洋子、池田和隆、山本敏文、岸田真紀子、沼知陽太郎、竹島多賀夫、Uhl, G.R.、曾良一郎 • Inhibitory regulation of plasma dopamine transporter activity by complete knockout of vesicular monoamine transporter-2 (VMAT-2) • 第 47 回日本神経化学会大会 • 大阪 • 2004/09/21.
- 16) 山本敏文、宅間仁志、竹内紗貴子、古屋茂樹、平林義雄、渡辺雅彦、池田和隆、額田敏秀、山本秀子 • Regional differences on glycosylation of neutral amino acid transporter ASCT1 in rat

- brain・第 47 回日本神経化学学会大会・大阪・2004/09/21.
- 17) 小林秀昭、沈昊偉、萩野洋子、仲真樹、近江香子、池田和隆、沼知陽太郎、曾良一郎・Regulation of extra-cellular monoamine by cognate monoamine transporter・第 27 回日本神経科学大会・大阪・2004/09/21.
- 18) 小林徹、鷺山和雄、池田和隆・Inhibition of GIRK channels by various antidepressants・第 47 回日本神経化学学会大会・大阪・2004/09/22.
- 19) Sora, I., Shen, H., Ikeda, K.・Transgenic animal models for behavioral analysis of emotion・第 81 回日本生理学会大会・札幌・2004/06/03.
- 20) 沈昊偉、小林秀昭、萩野洋子、小原可久、山下元康、福島攝、山本敏文、山本秀子、沼知陽太郎、池田和隆、曾良一郎・コカインの分子作用機序におけるモノアミントランスポーターの役割・第 34 回日本神経精神薬理学会・東京・2004/07/23.
- 21) 池田和隆、高松幸雄、山本秀子、萩野洋子、曾良一郎、大谷保和、原口彩子、相模あゆみ、大原美知子、梅野充、菊本弘次、堀達、小宮山徳太郎、加藤力、飛鳥井望、妹尾栄一・覚せい剤依存における渴望感制御の重要性・第 34 回日本神経精神薬理学会・東京・2004/07/23.
- 22) 沈昊偉、小林秀昭、萩野洋子、小原可久、山下元康、福島攝、山本敏文、山本秀子、沼地陽太郎、池田和隆、曾良一郎・前頭前野皮質における SSRI による細胞外ドーパミン濃度増加のメカニズム・第 26 回生物学的精神医学会・東京・2004/07/22.
- 23) 山本秀子、亀ヶ谷悦子、萩野洋子、池田和隆、山本敏文、小林秀昭、沼知陽太郎、竹島多賀夫、曾良一郎・シナプス小胞モノアミントランスポーター完全欠損によるドーパミントランスポーターの抑制的調節・第 34 回日本神経精神薬理学会・東京・2004/07/22.
- 24) 高松幸雄、高橋雄大、萩野洋子、山本秀子、猪子香代、Uhl GR、曾良一郎、池田和隆・ドパミントランスポーター欠損マウス活動量に与える methylphenidate の 2 面的効果・第 34 回日本神経精神薬理学会・東京・2004/07/22.
- 25) 福島攝、沈昊偉、山下元康、近江香子、萩野洋子、池田和隆、沼知陽太郎、小林秀昭、曾良一郎・ADHD モデルとしてのモノアミントランスポーター欠損マウスに対するモノアミン取り込み阻害剤の作用機序・第 26 回生物学的精神医学会・東京・2004/07/22.
- 26) 山下元康、小林秀昭、近江香子、福島攝、小原可久・任海学・沈昊偉・山本秀子・池田和隆・那波宏之・沼知陽太郎・曾良一郎・モノアミントランスポーター欠損マウスのプレパルスインヒビションへの D2 受容体阻害薬 raclopride の影響・第 26 回生物学的精神医学会・東京・2004/07/22.
- 27) 井手聡一郎、小林秀昭、氏家寛、長谷川準子、田中(篠原)慶子、仲真樹、畑春美、池田和隆、糸川昌成、曾良一郎・ μ オピオイド受容体遺伝子多型解析と統合失調症・第 26 回生物学的精神医学会・東京・2004/07/22.
- 28) 小林秀昭、井手聡一郎、長谷川準子、氏家寛、尾崎紀夫、関根吉統、稲田俊也、原野陸生、小宮山徳太郎、山田光彦、伊豫雅臣、岩田仲生、岩橋和彦、糸川昌成、池田和隆、曾良一郎・メタンフアタミン依存とオピオイド関連受容体遺伝子多型に関する相関研究・第 26 回生物学的精神医学会・東京・2004/07/22.
- 29) 大谷保和、原口彩子、相模あゆみ、大原美知子、梅野充、菊本弘次、堀達、小宮山徳太郎、加藤力、飛鳥井望、池田和隆、妹尾栄一・嗜癮重症度指標日本語版(Addiction Severity Index-Japanese version: ASI-J)の信頼性・妥当性の検討・第 34 回日本神経精神薬理学会・東京・2004/07/22.

- 30) 原口彩子、大谷保和、相模あゆみ、大原美知子、梅野充、菊本弘次、堀達、小宮山徳太郎、加藤力、飛鳥井望、池田和隆、妹尾栄一・薬物渴望感質問紙 (Stimulants Craving Questionnaire: SCQ) の開発・第34回日本神経精神薬理学会・東京・2004/07/22].
- 31) 沼知陽太郎・小原可久・小林秀昭・山下元康・福島攝・近江香予・畑春実・渡邊秀和・上野太郎・矢野板信裕・沈昊偉・山本秀子・池田和隆・曾良一郎・メタンフェタミン神経毒性、体温変化におけるモノアミン神経伝達の関与・第34回日本神経精神薬理学会・東京・2004/07/23.
- 32) Sora, I., Kobayashi, H., Ikeda, K., Ujike, H., Ide, S.・Opioid gene variants in human individuals. The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference・Kyoto・2004/07/20.
- 33) Han, W., Hata, H., Imbe, H., Liu, Q.R., Takamatsu, Y., Murphy, N.P., Senba, E., Uhl, G.R., Sora, I., Ikeda, K.・Increased appetite and body weight in mice lacking mu opioid receptors・The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference・Kyot・2004/07/19.
- 34) Kobayashi, H., Ide, S., Hasegawa, J., Naka, M., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada, T., Harano, M., Iwata, N., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Ujike, H., Ikeda, K., Itokawa, M., Sora, I.・No association between the kappa opioid gene polymorphisms and methamphetamine abuse/psychosis in Japan・The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference・Kyoto・2004/07/19.
- 35) Ide, S., Kobayashi H., Hasegawa, J., Sekine, Y., Ozaki, N., Inada T., Harano, M., Iwata, N., Komiyama, T., Yamada, M., Iyo, M., Ujike, H., Iwahashi, K., Itokawa, M., Arinami, T., Ishiguro, H., Ikeda, K., Sora, I.・Polymorphisms in the mu-opioid receptor gene associated with methamphetamine psychosis and alcoholism・The 35th meeting of the International Narcotics Research Conference・Kyoto・2004/07/19.
- 36) Sora, I., Watanabe, H., Hata, H., Ide, S., Ikeda, K., Takahashi, M., Yamamuro, M., Hall, F.S., Uhl, G.R.・Opiate analgesia and side effects in mu opioid receptor knockout mice・11th International Pain Clinic World Society of Pain Clinicians・Tokyo・2004/07/11.
- 37) 曾良一郎、渡邊秀和、畑春実、井手聡一郎、池田和隆、高橋雅彦、山室誠・mu オピオイド受容体 KO マウスにおけるモルヒネ類の鎮痛効果と副作用・日本ペインクリニック学会第38回大会・東京・2004/7/15.
- 38) 山本秀子、額田敏秀、山国徹、池田和隆、山本敏文・抗うつ薬の結合部位のひとつであるシグマ受容体の生理的機能・第23回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会・群馬県吾妻郡嬭恋村・2004/06/10.
- G 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得
池田和隆、井手聡一郎、曾良一郎・ミューオピオイド受容体遺伝子解析による薬物感受性の評価方法[出願]特許庁、特願 2004-106136・2004/03/31.
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

東京都内の精神科医療機関における脱法ドラッグの実態調査

分担研究者：糸川昌成¹

研究協力者：岩田健²、高橋美佐子³、杉原玄一²、佐々木健至²、阿部又一郎²、宇野皆里²、甫母瑞枝²、治徳大介²、井上喜久江²、新井誠¹、安田一郎³、新谷昌宏²、（¹東京都精神医学総合研究所・統合失調症研究部門、²東京都立広尾病院・神経科、³東京都健康安全研究センター・医薬品部医薬品研究科）

[研究要旨] 本研究では、脱法ドラッグの健康危害を明らかにする目的から、東京都内の複数の精神科医療機関で実態調査を行なった。中野区、文京区、荒川区、豊島区、北区、渋谷区の精神科クリニックで調査を行なったところ、渋谷区のクリニックで3例の脱法ドラッグ使用例が同定された。それぞれは、統合失調症、躁病、大うつ病の治療目的で通院中であり、精神症状は脱法ドラッグの使用前から存在していたため、薬物使用と精神症状に因果関係はないものと考えられた。次に、都立豊島病院、都立松沢病院、都立広尾病院で調査を行なったところ、豊島病院と松沢病院で年間1-2例、広尾病院で年間5-10例前後の症例が受診していることが判明した。医療情報の研究調査目的での利用と尿の分析について同意の得られた都立広尾病院の1例について報告する。症例は23歳の女性で、深夜に自宅で男友達から勧められ「ECSTASY LIQUID2」を服用したが5分ほどで嘔気を覚え、20分ほどで嘔吐した。1時間後「LOVE BOLL」を服用した。1時間経過した時点から問いかけに応答せず一方的に会話するなど疎通性の障害がみられ、やがて室内を徘徊したり物を投げ大声をあげるなど精神運動興奮を呈し、「LOVE BOLL」服用から5時間後に広尾病院へ救急車で搬送された。病院到着時点で精神運動興奮は消退し、軽度意識混濁（JCS:I-3, GCS:E4V3M6）、疎通性の障害、瞳孔散大、反響言語が認められた。対光反射、深部反射などに異常は認められず、体温・血圧・血液生化学ともに正常範囲であった。「LOVE BOLL」服用後7時間の時点で意識レベルはさらに改善したが、失見当識、集中困難などを伴うアメンチアが認められた。服薬から8時間半が経過して意識清明となったため帰宅した。ガスクロマトグラフ・質量分析装置（GC/MS）を用いた尿の分析により未変化体と思われる5MeO-DIPTと5MeO-MIPTが検出された。これは「LOVE BOLL」に5MeO-DIPT、「ECSTASY LIQUID2」に5MeO-MIPTを含むという調査結果と一致した。また、5MeO-MIPTと同じ質量数のトリプタミン系未同定物質が確認された。5MeO-DIPTについては、国内でも中毒学会などで救急部からの症例報告が出始めているが、精神科医が精神症状を詳細に診察した症例からGC/MSを用いて5MeO-DIPTが検出された例は国内では報告がなく、5MeO-MIPTが検出された例も国内で初めてのケースである。「ECSTASY LIQUID2」は5MeO-MIPT以外にペペラジン系薬物が含まれることも知られているが、尿からは検出されなかった。本商品は同じ名称でもロットにより組成は異なるともいわれており、患者の申告だけで薬物を特定することはできない。脱法ドラッグの健康危害例において、摂取薬物の特定には患者の尿の分析が重要であることが示された。

A. 研究目的

脱法ドラッグが、青少年の間で急速に広まっていると指摘されているが、実態は十分には把握されていない。脱法ドラッグを服用したことによる健康危害の症例報告が中毒学会などで救急医によって報告され始めたが、精神科医によって精神症状が詳細に評価された報告は数少ない^{2,4,6,8)}。そこで、都内の精神科医療機関を調査して、脱法ドラッグによる精神障害の実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

1. 精神科クリニックにおける調査

中野区、文京区、荒川区、豊島区、北区、渋谷区の精神科クリニックにおいて、脱法ドラッグの使用歴を持つ通院患者の有無を調査した。

2. 都立病院精神科における調査

都立豊島病院、都立広尾病院、都立松沢病院において、脱法ドラッグを服用して精神症状を呈した症例について調査した。広尾病院を受診した1症例について、精神症状の詳細な評価を行い、診療録や血液データなどから情報を収集した。摂取薬物の同定のため尿を採取した。なお、本研究は東京都精神医学総合研究所および協力施設の倫理委員会の承認を得ており、診療情報や尿の提供にあたっては研究の趣旨を十分に説明し書面で同意を得てから実施された。

3. 尿の成分分析

限外ろ過した尿5mLに1M炭酸ナトリウム4mLとジクロロメタン10mLを加えて攪拌後、ジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで脱水し、5mLに減圧留去した。アセトニトリル1mLを加え、超音波で15分間処理してからMFろ過した試料をガスクロマトグラフ・質量分析装置(GC/MS)を用い

て解析した。

C. 研究結果

1. 精神科クリニックにおける調査

調査した精神科クリニックは、いずれも薬物乱用・依存の専門外来などを設けていない一般精神科診療所である。500-800名の患者が通院している規模の個人クリニックで、調査総数はのべ3000名程度と考えられる。その結果、渋谷区のクリニックのみで、3例の脱法ドラッグ使用歴のある患者が同定された(Fig. 1)。それぞれは、統合失調症、躁病、大うつ病の診断を受けて通院中の患者で、薬物の使用より前から当該精神疾患に罹患しており、精神症状と薬物使用の因果関係は低いと考えられた。

2. 都立病院精神科における調査

豊島病院で年間1-2例、広尾病院で年間5-10例、松沢病院でこれまでに1例が脱法ドラッグを服用後に精神症状を呈して受診していることが判明した(Fig. 1)。本年度は、広尾病院で研究調査に同意の得られた1症例についてここに報告する。

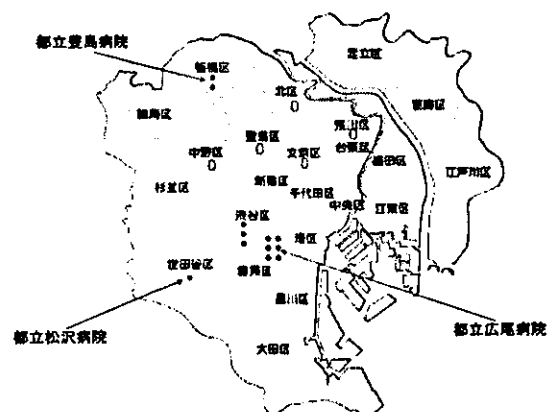


Fig. 1 精神科医療機関の脱法ドラッグ使用者の受診状況

【症例】女性、23歳

【既往歴】腰椎症、精神科受診歴なし

【生活歴】高校卒業後上京し、接客業に就いて現

在まで続けている。これまでに麻薬、覚せい剤、合法ドラッグを服用したことはない。

【現病歴】某月某日午前3時、ビールを一口飲んでから渋谷の店で購入した ECSTASY LIQUID2 (NATURALE TYPE) (Fig. 2)を男友達に勧められ飲用した。5分ほどで吐き気を覚え、20-30分後嘔吐した。午前4時、LOVE BOLL を男友達と半錠ずつ服用した(Fig. 2)。午前5時ごろより、男友達の問いかけに応答しなくなり、家族、金銭のことなど取りとめもない話題をくり返し一方的に話し続けた。やがて部屋の中を徘徊し、物を投げる大声で叫ぶなど興奮状態となった。午前9時30分、救急車にてERへ搬送された。

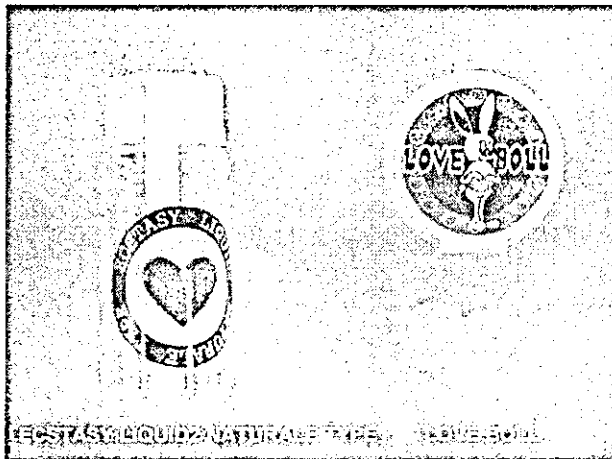


Fig. 2. 症例から提供された脱法ドラッグ製品

【受診時現症】ER 到着時点で、精神運動興奮は鎮静していた。意識レベルは、JCS : I-3、GCS : E4 V3 M6 と軽度に混濁していた。神経学的には、瞳孔に左右差なく両眼とも 7mm と散瞳が認められた。対光反射は正常で、深部腱反射に亢進や左右差は認められなかった。筋力は正常で脱力を認めず、歩行障害もなく自力歩行可能で失調など認めなかった。体温は 36.2℃、血圧は 114/83 と正常だった。表情は弛緩し薄ら笑いを浮かべ、落ち着きなく終始周辺を見回していた。場所・日付を問うも薄ら笑いのまま応答がなく、見当識障害の存在がうかがわれた。氏名を問われても応答しなかつた。

問診に対する応答は見られないものの診察に関する指示に従った行動をとることから、疎通性は限定的に保たれていると考えられた。また、診察医の言葉をオウム返しに発語する反響言語が認められた。

ER 到着後 1 時間 20 分が経過した午前 10 時 50 分の時点で、疎通性が回復してきて問診へ正しい応答が見られるようになった。気分を問うと「もう大丈夫」「少し風邪気味」と発語した。場所の問いかけには、病院名を正答したが、日付、季節に関しては依然として答えられず、見当識の障害が残存していた。100-7 は正答したが、93-7 には当惑した表情で無言のままだった。入院までの経緯を問うと曖昧な返答に終始し、健忘の存在が疑われた。幻視、幻聴の存在は否定した。また、上記 2 種以外にはドラッグは服用していないと答えた。診察中はストレッチャーの上で側臥位を維持し、ぼんやりとした表情でハンカチで終始口を塞いでいた。診察の問いかけには、いぶかしげな表情で医師を凝視して大分間を置いてから、首を縦横にふって無言で応答することが多かった。問診内容を理解しようと努めたり記憶を想起しようと努力している時の表情は困惑しており、軽度意識障害が残存したアメンチアの状態にあると考えられた。

午後 12 時 30 分、見当識が回復し問診へ全て正しく応答可能となり、意識障害が消失し血液生化学

WBC	9800	TP	7.0	大麻	(+)
RBC	50700	ALB	4.2	オピオイド	(+)
HB	13.6	T-Bill	0.5	PCP	(-)
Ht	42.0	NH ₃	13.7	BDZ	(-)
Plt	261000	Cre	0.7	コカイン	(-)
		GOT	27	AMP	(-)
		GPT	15	バルビツール	(-)
		LDH	284	三環系抗鬱剤	(-)
		CK	104		
		AMY	129		
		Na	140		
		K	3.8		
		Cl	103		
		CRP	<0.3		

Table 1. 血算・生化学検査データおよびトライエージの結果

学にも白血球の軽度増加以外異常を認めなかったため男友達に付き添われ帰宅した (Table 1)。

【尿の成分分析結果】

服用製品と尿からジクロロメタンによる化合物の抽出後 GC/MS による定性分析を行い、 t_R 11.4min に分子イオンピーク m/z 274 を示す 5MeO-DIPT を検出した。この解裂イオンピークは m/z 114 ($C_7H_{16}N^+$), m/z 72 ($C_4H_{10}N^+$), m/z 160 ($C_{10}H_{10}NO^+$) であり、5MeO-DIPT の未変化体と考えて矛盾のない EI マススペクトルであった (Fig. 3B)。また、 t_R 10.4min に分子イオンピーク m/z 246 を示す 5MeO-MIPT を検出した。この解裂イオンピークは、 m/z 86 ($C_5H_{12}N^+$), m/z 44 ($C_3H_8^+$), m/z 160 ($C_{10}H_{10}$

NO^+) であり、標準品との比較から 5MeO-MIPT の未変化体と同定された (Fig. 3C)。 t_R 10.3min のフラクションから、5MeO-MIPT と同じ質量数で、 m/z 86 ($C_5H_{12}N^+$), m/z 160 ($C_{10}H_{10}NO^+$) からその化学構造に methoxyindolemethylene の存在が示唆される、新規のトリプタン系薬物が検出された (Fig. 3D)。推定される物質の標準品を入手し、その同定作業を進めている。

D. 考察

都内の精神科クリニックの調査では、脱法ドラッグ使用歴のある 3 症例が同定された。しかし、それぞれは精神科的基礎疾患の治療を目的に通院中で、しかも精神症状と薬物使用との因果関係は低いと考えられる症例だった。MDMA では、比較的慢性に残存する精神症状の報告がある^{1,5)}。今回は初年度調査でもあり、6 施設のべ 3000 名程度の規模に限られた結果であるが、脱法ドラッグの服用後に慢性的な精神症状を持続する症例を同定するには至らなかった。調査範囲が限定的であるので、MDMA と比較して 5MeO-DIPT などの脱法ドラッグが慢性症状を生じにくいのかの考察は避ける。今回の 3 症例とも渋谷区の同クリニックで同定されたこと、急性中毒例が渋谷区の広尾病院で他の都立病院より高い頻度で受診していたこと、協力の得られた広尾病院の 1 症例も服用ドラッグの入手先が渋谷のショップだったことなどから、渋谷は脱法ドラッグの入手や乱用と関係が深い可能性が考えられる (Fig. 1)。

われわれは、脱法ドラッグの服用後に精神運動興奮を呈した意識障害の 1 症例を経験し、尿の GC/MS による分析で 5MeO-DIPT, 5MeO-MIPT を同定した。本邦における 5MeO-DIPT の症例報告は、これまでに 5 件 8 症例がある (Table 2)^{2,4,6,8)}。そのうち 3 件 5 症例は、中毒学会などで救命救急医による報告であり、精神症状の詳細な評価は行なわれていない^{2,3,6)}。精神科医によって精神症状

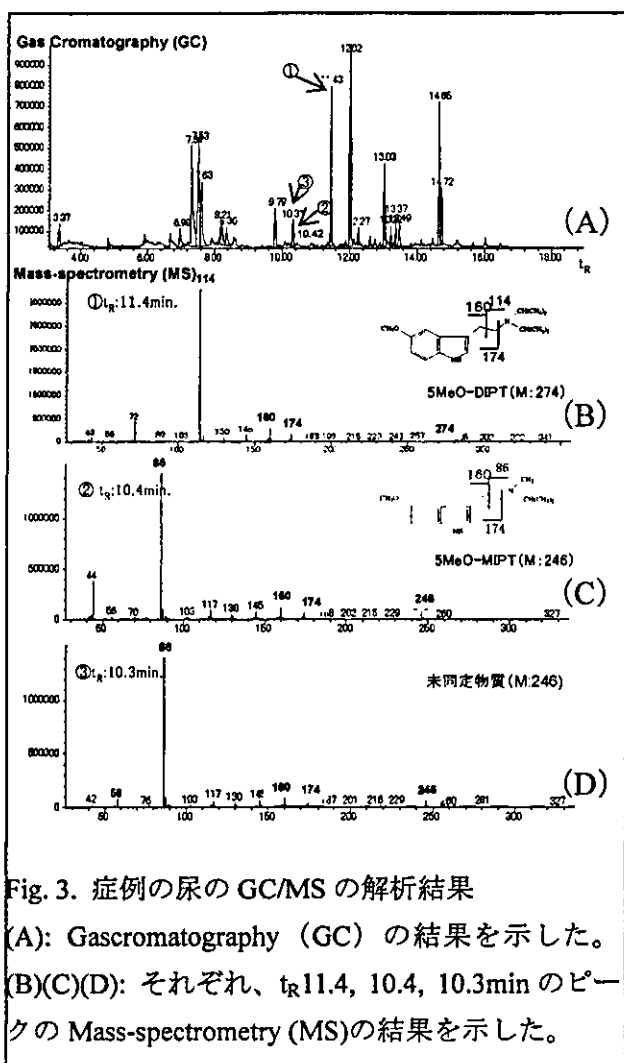


Fig. 3. 症例の尿の GC/MS の解析結果
(A): Gas chromatography (GC) の結果を示した。
(B)(C)(D): それぞれ、 t_R 11.4, 10.4, 10.3min のピークの Mass-spectrometry (MS) の結果を示した。

が評価された報告は2件3症例があるが^{4,8)}、2件とも知覚変容、離人感を認めた症例を含んでいる (Table 2)。本症例では、意識障害のため脱法ドラッグの服用後経過の記憶に健忘を残していたことも考えられ、そのため知覚変容は存在していた可能性は否定できないものの聴取はできなかった。ただ同伴の男性は「LOVE BOLL」服用後、「現実感がわからない」「夢の中の出来事のように」だったと陳述しており、離人感を認めている。本邦8症例の報告中、5例に嘔気、嘔吐を認め^{3,4,6)}、2例で散瞳を認めているが^{3,6)}、本症例でもこれらの症状を確認できた (Table 2)。

本邦のこれまでの症例で意識障害の報告はなく、本症例が初めてのものとなる。海外でも、5MeO-DIPT服用後の多弁、脱抑制の報告があるが⁷⁾、意識障害の有無については不詳である。ただし、本症例からは3種類の化合物が検出されており、意識障害が5MeO-DIPTの直接作用であったのか、複数の化合物の混合使用の結果であったのかは不明である。

本症例では、診察医の「あ・い・う・え・お」という呼びかけに「あ・い・う・え・お」とそのままの言葉を返す即時反響言語 (immediate echolalia) が認められた。反響言語は、心理的機制としては被暗示性の亢進、意志抵抗性の減弱などが挙げられ、器質的機制としては器質疾患による皮質機能の抑制が皮質下の反射を脱抑制することで生じるとされる。本症例は後者に該当すると考えられ、軽度の意識混濁を背景に皮質の機能低下が生じていた可能性が考えられる。

本症例の診断は、従来診断で急性錯乱、せん妄、

DSM-IVで293.0「せん妄」、ICD-10でF19.03「多剤使用および他の精神作用物質使用による精神および行動の障害、せん妄をとまなうもの」に該当すると考えられる。

尿のGC/MS解析から、5MeO-MIPTと同じ質量数で酷似したEIマスペクトルを示した物質が検出された。この未同定物質は、 $m/z160$ ($C_{10}H_{10}NO^+$)のEIマスペクトルを示すことから、トリプタミン系化合物であると考えられるが、retention timeが5MeO-MIPTより0.1min短いことや、 $m/z44$ ($C_3H_8^+$)を欠いていることから、5MeO-MIPTと良く似た別の化合物であると考えられる。この未同定物質が5MeO-MIPTの合成過程で発生したbyproductであるのか、新規のトリプタミン系脱法ドラッグであるのかを特定するには、標準品の入手とNMRによる構造の決定を待たねばならない。

本症例では、トライエージで大麻とオピオイドに陽性反応が出ている。トライエージはあくまでスクリーニングテストであり、信頼性・特異性には慎重であることが喚起されており、市販の感冒薬の服用でも偽陽性が出ることも知られている。本症例でも、「風邪気味」との発言や軽度の白血球増加が認められていることから、感冒薬服用による偽陽性だった可能性があるが、尿の成分分析から大麻とオピオイドの存在を否定するまでは、症例がこれらの薬物を摂取していた可能性にも注意を払う必要性が残されている。

尿のGC/MS分析からこれは5MeO-DIPT、5MeO-MIPTが同定されたことは、「LOVE BOLL」に5MeO-DIPT、「ECSTASY LIQUID2」に

症例	性別	年齢	主訴	神経所見	精神的現症	発表	文献
1	女性	27	嘔吐、不安・焦燥、ふるえ		不安・焦燥	中毒研究	2004 3
2	男性	22	嘔気、嘔吐、頭痛、	散瞳、ふらつき		中毒研究	2004 3
3	男性	23	大声を発して倒れた	意識清明		中毒研究	2004 3
4	女性	29	冷感、嘔気	意識清明、散瞳	過換気	中毒研究	2004 6
5	男性	33	気分不快	見当識保持	易刺激的、興奮	日本救急医学会	2004 2
6					不安、離人感、視覚変容、聴覚過敏	精神誌	2004 6
7	男性	30	嘔気、知覚変容感、離人様症状	見当識保持	知覚変容感、離人様症状、思考の混乱	精神医学	2005 4
8	女性	29	嘔気、過呼吸、呼吸困難	見当識保持	過呼吸	精神医学	2005 4

Table 2. 本邦における5MeO-DIPTの症例報告^{2-4,6,8)}