

要因として教育条件の貧困さを重視していることと対照的であった。後者の「郡市の教育会や教育委員会主催の研修会や学習会」は、本研究で調査対象となった地域では、その当時、軽度発達障害の研修会があったとしてもまだ一般的・抽象的な知識や技術の伝達を主な目的としたものにとどまっていた。それに対し、前者の研修会では具体的な事例を必然的に扱うことになる(校内の研修会も個別の事例の質疑応答が含まれることは当然予想される)ため、具体性を伴う研修会となる可能性は大きいといった内容の違いが存在することが考えられる。すなわち、具体的事例を提示しながら、その理解と支援の仕方とともに検討する研修会を経験することが、教員自身の力量向上の必要性を自覚させることが示唆されたのである。

最初の問題で述べたように、子どもの持つ特別な教育的ニーズに応える教育システムを作るうえでは、現在以上の条件整備が求められることは当然である(このあたりは、越野・青木, 2004に詳しい)。ただし、一方で本研究においては、軽度発達障害の子どもの対応として必要なことに「加配による教師や非常勤講師による個別指導」を選択した教師が、そうでない教師よりも、軽度発達障害の子どもの問題を激しくする要因を教育条件の貧困にみてとり、逆に教師の力量の問題にはみようとしないという結果も示された。教育条件の整備の課題と、子ども理解や支援に関する教師の力量向上の課題は、関連しながらも具体においては独立して追求されるべき課題であろう。それを相互に対立するものとして、例えば、教育条件の整備があつてから教師の力量向上を行なうという順序性でとらえることは、実態から乖離した認識とも考えられる。

今後は、具体的な教員研修のプログラムの作成と、それによる教員の意識の変容などを検討していくことが課題となる。軽度発達障害の中でも、LDやADHDにくらべて、教育以外の医療や専門家の関与がもっとも必要なのが高機能自閉症であるとする指摘(例えば、十一, 2004)も出されてきている。子どもの特別な教育的ニーズ、その中の軽度発達障害の理解を推し進める

とともに、高機能自閉症の問題に対する研修は特別な配慮と工夫が必要とされることが予想される。今後の検討課題である。

(註1) DSM-IVでは、高機能自閉症とアスペルガー症候群は、別の障害として分類されている。その診断基準の大きな違いは、3歳以前の言語発達の遅れにある。高機能自閉症は3歳までに言語発達の明らかな遅れがあるが、アスペルガー症候群は3歳時点で二語文を話せる程度の言語発達を示す。両者の異同についてはさまざまな議論があるが、一方、両者ともに、就学の1,2年前ころから言語能力が急速に発達することで言語発達の遅れがみられなくなること、よって就学する時期には状態像もほぼ同じであり、対応も特にわけて考える必要はないといわれている(高橋, 2002)。

(註2) 自閉症の原因論として、自閉症の最初の症例が報告された1940年代には、それが親の育て方による後天的な環境によるものとされていた。それが、1970年代前後から、脳の機能障害という先天的な問題で、しかも情緒的なものが一次的ではなく言語や言語につながる認知の障害が一次的であるとする原因論へ変化した。それが1980年代後半より、自閉症の中で言語や認知の問題は一定改善しても社会性の問題は残存する事例の指摘などから、自閉症は脳の機能障害という先天的な障害であるという点は踏襲しつつ、その内容としては社会性を一次的障害と考える立場が主流となってきている(杉山・辻井, 1999)。

付記

本研究は第一筆者が2003年度に岐阜大学教育学研究科へ提出した修士論文を大幅に加筆修正したものである。論文の内容については三者で協議しながら執筆したが、文責は、方法と結果については第一筆者(竹林)、問題と考察については第二筆者(別府)にある。なお、調査にご協力いただいた岐阜県高等学校教育相談協議会、A町の小中高校の先生方にこの場を借りて厚くお礼申し上げます。

引用文献

- Bettelheim, B. (1967). *The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the Self*. Macmillan. 黒丸正四郎・花田雅憲・島田照三(訳). (1973, 1975). 自閉症：うつろな岩1・2. みすず書房.
- 遠藤利彦. (2002). 発達における情動と認知の絡み. 高橋雅延・谷口高士 (編), *感情と心理学*, pp.2-40, 北大路書房.
- 遠藤利彦. (2003). 子どもに育てたい社会性とは何か. *児童心理*, 799, 1-16.
- 香川大学教育学部附属教育実践総合センター・学習困難児への教育支援研究プロジェクトチーム. (2000). 学習困難児に対する教育支援活動；実態と意識調査. *香川大学教育実践総合研究*, 1, 151-164.
- Kataoka, M., van Kraayenoord, C. E., & Eikins, J. (2003). Why do students experience learning disabilities? A study of principal's perceptions in Japanese primary schools. Vadeboncoeur, J. A., & Rawolle, S. (Eds.), "Educational Imaginings.", pp. 269-293, Brisbane: Australian Academic Press.
- 小枝達也 (編著). (2002). ADHD, LD, HFPDD, 軽度MR児保健指導マニュアル—ちょっと気になる子どもたちへの贈りもの. 診断と治療社.
- 越野和之・青木道忠 (編). (2004). 「特別支援教育」で学校はどうなる. かもがわ出版.
- 長澤正樹. (2000). 学習障害のある児童への支援事業に対する小学校教師の意識. *新潟大学教育人間科学部紀要*, 5(1), 55-49.
- 清水貞夫. (2003). 特別支援教育と障害児教育. かもがわ出版.
- 杉山登志郎・辻井正次 (編著). (1999). 高機能広汎性発達障害—アスペルガー症候群と高機能自閉症. プレーン出版.
- 杉山登志郎 (編著). (2002). アスペルガー症候群と高機能自閉症の理解とサポート. 学習研究社.
- 杉山登志郎. (2004). 軽度発達障害によって変わる教育・福祉・医療. *実践障害児教育*, 374, 2-9.
- 高橋脩. (2002). 高機能自閉症児の幼児期から青年期の発達. *障害者問題研究*, 30, 118-126.
- 十一元三. (2004). 広汎性発達障害の神経学的基盤—扁桃体-辺縁系仮説を中心に. *実践障害児教育*, 374, 10-15.
- 渡部昭男. (2004). 「特別支援教育」への転換とその課題—学校教育法の改正を中心に. *教育法*, 140, 4-9.

1. 母親から子どもへの愛着形成

—心理社会的検討—

かねこ ひとし ほんじょう しゅうじ むらせ さとみ のむら けんじ
金子 一史*1・本城 秀次*1・村瀬 聡美*1・野邑 健二*2

KEY WORDS ▶ 愛着形成, 親子関係障害, 心理社会的要因, 児童虐待

はじめに

近年, 児童虐待に代表されるように, 親子関係の障害が大きく取り上げられている。それに伴い, 母親から子どもへの愛着形成について, 関心が持たれるようになってきた。その背景には, 自分の子どもに愛情を持つことができず苦しんでいる母親は珍しくないということが, だんだんと認識されてきたことがある。

子どもから母親への愛着については, 発達心理学の領域で盛んに検討されてきた。一方, 母親から子どもへの愛着については, 驚くほど研究が少ない。児童虐待の背景には, 母親から子どもへの愛着の問題が考えられる点から, 母親から子どもへの愛着を検討することは, 非常に重要であると思われる。

ここでは, 母親から子どもへの愛着形成の要因について, ①母親の要因, ②子どもの要因, ③社会環境要因の3つに大別して検討する。

1. 母親の要因

1. 妊娠に対する態度

母親から子どもへの愛着形成の障害要因に, 望まない妊娠が指摘されている(ブロッキントン, 1999)。大日向(1988)は, 母性発達に関する調査の中で, 妊娠を知ったときの態度と母性発達についての関連を検討している。調査対象者156人中, 20人(12.8%)の母親が, 妊娠を知ったときに「どちらかと言えば困った」もしくは「非常に困った」と回答していた。これらの, 妊娠に対して困惑を示した群は, 妊娠しているために行動上の制約を受けることに対して, 「妊娠していない人がうらやましい」と回答している人が, 妊娠を「非常にうれしい」と答えた積極肯定群よりも有意に多かった。また, 資格取得を途中で断念したり, 仕事を休んだり, 店を持つことを開店直前で断念したことなど, 生活設計そのものに変更を余儀なくされた者が多かった点を指摘している。

また, 積極肯定群の83.3%は, 妊娠後期においても肯定的な態度を維持していた。一方

*1: 名古屋大学発達心理精神科学教育研究センター (〒464-8601 愛知県名古屋市千種区不老町), *2: 名古屋大学医学部附属病院 親と子どもの心療部

で、妊娠を「どちらかと言えばうれしい」と答えた肯定群の70.4%は、中期あるいは後期の時点で、否定的な態度に変化していた。困惑群は、50%が妊娠に対して否定的な態度のままであった。しかし残りの半数は、出産を待ち遠しく思ったり、赤ちゃんが大きくなっていることを楽しみにしたりして、肯定的な態度に変化していた。

妊娠判明時と妊娠後期ともに肯定的であった群は、妊娠の初期から強い愛着を抱いていた。また、出産後の愛着形成もスムーズであり、分娩直後には52.6%の母親が、初めて我が子を見たときに73.7%の母親が、「とてもかわいい」と評定していた。これに対して、妊娠判明時と妊娠後期ともに否定的であった困惑群では、出産後の子どもへの愛着形成が鈍かった。初めて見たとき、初めて乳首を含ませたときに「とてもかわいい」と評定した母親は40%であり、他の群に比べて最も低かった。

妊娠を知ったときに肯定的に思えなかった困惑群の母親でも、半数は後に肯定的な態度に変化しているように、妊娠や子どもに対する態度は変化していくことも事実である。とはいうものの、妊娠を知ったときに肯定的な態度をもてない場合は、その後の親子関係に微妙な形で影響を及ぼすことも考えられる。妊娠は親子関係の始まりとも考えることができ、妊娠に対する態度が肯定的でないことは、親子関係の開始時点から不安定要因を持つことになるのかもしれない。

2. 来るべき出産や育児への不安

妊娠中に、出産や育児をうまくやれるかどうかと不安に思っている母親は、出産後の子どもへの愛着が低くなるようである。我々名古屋大学の研究グループでは、妊娠期からの母親から子どもへの愛着形成に関する縦断研究を行っている。ここでは、妊娠期の母親から胎児への愛着は、将来の出産育児への不安と関連があることが見いだされている。つま

り、妊娠期に出産や育児への不安が高い人は、母親から胎児への愛着が低いことが示された。また、妊娠期に出産や育児への不安が高い人は、出産直後の母親から子どもへの愛着が低いことも示されている。妊娠期に、出産に対しての不安が高かったり、子どもが生まれてからの育児をうまくこなすことができるか不安になっている場合には、母親から子どもへのスムーズな愛着形成を阻害する可能性がある。

3. 出産時の状況

Robson & Kumar (1980) は、出産直後の母親の愛着について検討している。それによると、初産婦の40%は、出産直後に自分の赤ちゃんを抱いたときに愛着を感じることができなかった。経産婦では25%が同様に、出産直後に初めて自分の赤ちゃんを抱いたときに、愛着を感じることができなかった。つまり、出産直後に初めて子どもを抱いたとき、愛情を感じないことは珍しいことではないようである。ただし、出産直後に愛着を感じることができなかった母親の大多数は、我が子に対する愛着が1週間後には、生まれてきたとしている。

また、Robson & Kumar (1980) は、母親から子どもへの愛着形成の阻害要因に、産科的問題を示唆している。それによると、愛着の阻害要因として、人工破水、母親が予想していたよりも出産時の苦痛が大きかったこと、鎮痛薬ペチジンの使用量が多かったことを指摘している。産科的要因については、出産時の苦痛が大きいと母親から子どもへの愛着形成の阻害要因となることを指摘している研究が他にも存在する。分娩時の医療的処置や分娩様式の選択には、主として医学的な理由により選択される。ただし、母親や夫（パートナー）の心理的要因が関与する可能性もある。さらに、産科的問題が直接愛着の形成に影響を及ぼしているのか、それとも医学的処置によって引き起こされた状況（例えば母

子分離など)が、愛着の形成に影響を及ぼしているのかの判断は非常に難しい。これらの点については、慎重に判断する必要があると思われる。

4. 母親の精神障害

子どもへの愛着形成を阻害すると思われる要因に、母親の精神障害があげられる。なかでも、比較的発症率が高いのは、うつ病である。

産後うつ病は、出産後数週から数カ月以内に発症する。頻度はおおむね15%前後とする報告が多い (O'Hara, Neunaber & Zekoski, 1984; Stein, 1980)。出産した女性の少なくとも10人に1人は産後うつ病を発症すると考えられている。日本では、里帰り分娩など伝統的なサポート体制の風習があり、欧米より産後うつ病の頻度は低いと考えられていた。ところが、近年になって欧米と同じ評価方法を用いると、同程度の頻度であるとの報告がある (Yamashita, Yoshida & Nakano et al, 2000)。育児ノイローゼとして産科や小児科から精神科へ紹介されることがある。少数ではあるものの、自責感から母子心中や嬰兒殺しへとつながる可能性がある。したがって、母親が、ゆううつ気分やいらだち、不眠等を訴えた場合、うつ病の可能性を見逃さないよう、十分注意する必要がある (ダルトン, 2000)。

産後うつ病のスクリーニング法としては、「エジンバラ産後うつ病自己評価表」(Edinburgh Postnatal Depression Scale: EPDS)がよく使用される。10項目から構成されており、簡便で母親への負担も少ない。日本語版も開発されている (岡野, 村田, 増地ら, 1996)。

山下 (2003) は、九州大学周産母子センターにて出産した88人の母親に対し、出産直後から産後3カ月にわたって、自己記入式質問紙と精神医学的診断を行うための面接を組み合わせた調査を行った。自己記入式質問紙に

は、子どもへの肯定的および否定的感情を検討するボンディング質問紙が含まれていた。その結果、出産後3カ月の時点で、88人中15人 (17%) の母親が、うつ病と診断された。うつ病群の母親は、非うつ病群の母親に比べて、乳児を否定的にとらえていた。

母親にうつ病や統合失調症などの精神障害がある場合は、子育てが大きな負担となりやすい。母親は自分のもつ精神障害に対応するのに、多大なエネルギーを必要とする。その意味で、精神障害を持たない場合に比べて、ハンディを背負ってしまう。使用可能なエネルギーが少ないところに、子育てをしなくてはいけなくなる。子育ては、一般の母親にとっても大仕事である。ましてや、母親にハンディがある場合は、対応可能である仕事の範囲を超えてしまうこともある。したがって、母親に精神障害が認められるときは、できるだけ母親自身に適切な援助を受けさせることが望ましいと思われる。

精神症状が重篤である場合は、精神科などの適切な治療機関につなげることが、母親にとって利益となることがある。精神障害に対する薬の進歩も目覚ましいものがある。治療方法の進歩に伴い、産後のうつ病であれば、数カ月で軽快するようになってきている (吉田, 2000)。また、精神科や心療内科などの、こころの問題を扱う治療機関への偏見はだんだんと少なくなってきており、以前に比べれば、気楽に利用できるようになってきつつある。とはいっても、精神科や心療内科に受診することに対して、現在でも当事者には抵抗がある場合も多い。

さらに、実際に精神障害を持っている人が、専門機関にかかる受診率は、かなり低いことが知られている。精神障害を抱えたまま、治療的な援助を受けずに過ごしている人が、まだまだ数多く存在する。これらの人々に対して、いかに治療的なサポートを供給するのかについては、大きな課題となっている。

る。

また、母親の負担をできるだけ減らすことが求められる。夫（パートナー）や、実母などの近親者に対して、母親の状況を説明し、子どもの世話に対して可能な限りの分担をお願いすることがある。

ただし、母親が心理的に不安定になると、家族にとっても大変なストレスとなることが多い。普段であったならば、たいした問題とならないことに、家族の全体がイライラしてしまったり、ひいては母親を取り巻いて非難合戦となってしまうこともある。その意味では、家族全体がサポートを必要としているともいえる。したがって、スタッフは母親や子どものみではなく、時には家族全体がサポートを必要としている場合があることに注意して、働きかける必要がある。

II. 子どもの要因

1. 扱いにくい子ども

生まれたばかりの乳幼児であっても、様々な行動特徴が見られる。あやしてもなかなか泣きやまない赤ちゃんがいる一方で、あやせばすぐに泣きやむ赤ちゃんもいる。大人からの働きかけに敏感に反応する赤ちゃんもいれば、反応に乏しい赤ちゃんもいる。このように、生まれてすぐの乳幼児でも、行動様式には個人差がある。

乳幼児期における行動様式の個人差は、乳幼児の気質として検討されている。気質については、ある程度の安定性を持ってはいるが、発達の過程で養育環境などの環境要因との相互作用により変化していくとも考えられている。

乳幼児の気質を検討した研究に、トーマス（Thomas, A.）とチェス（Chess, S.）らによる、ニューヨーク縦断研究（New York Longitudinal Study; NYLS）がある。その結果では、子どもの気質の3タイプが示された。第1のタイプは「扱いやすい子ども

（easy child）」と呼ばれる子ども達で、機嫌が良く、反応は穏やかで、生理的なりズムは規則的で、新しい状況に対して積極的であり、環境の変化にも慣れやすい子どもである。第2のタイプは「扱いにくい子ども（difficult child）」である。生理的なりズムが不規則で強い反応を示し、初めての事態に対しては消極的で尻込みをし、環境の変化に順応しにくく、機嫌の悪いときが多い子ども達である。第3のタイプは「エンジンのかかりにくい子ども（slow-to-warm-up child）」である。活動性が低く、初めての体験には引込み思案で、適応するのに時間がかかり、反応は穏やかな子ども達である。全体の約40%が扱いやすい子どもに、約10%が扱いにくい子どもに、約15%がエンジンのかかりにくい子どもに分類され、残りの約35%は、どこにも分類されなかったという。

ここで問題となるのは、扱いにくい子どもである。これらの子どもは母子関係に問題を生じやすく、後の精神的諸問題と関連するという報告がある。また、児童虐待が扱いにくい気質と関連していることも一般に認められている。とりわけ、混乱しまとまりのない家族における扱いにくい子どもに、虐待の危険性が高いといわれている。

2. 低出生体重児

厚生労働省による2002年の人口動態統計では、2,500g未満の低出生体重児の出生が、過去最高を更新した。医療技術の進歩による乳幼児の生存率向上のほか、出産適齢期の20～30歳代で特に高い女性の喫煙率や、過剰な『やせ』志向、不妊治療の影響などが指摘されている。2002年に生まれた赤ちゃん115万3,866人のうち、低出生体重児は10万4,329人で、体重別の記録を毎年取り始めた1968年以降で過去最高となる9.0%となった。

赤ん坊が未熟児状態で出生し、出生直後から新生児集中治療室（NICU）に収容されている場合や、先天性免疫不全症候群など何ら

かの身体的異常によって無菌室に長期間隔離されているような場合、母親と子どもとの情緒的接触が妨げられることになる。その結果、子どもの情緒的発達や、母親から子どもへの愛着形成に悪影響が生じる可能性が考えられる。このため、出生早期から治療的介入を行い、母子の関わりを促して、子どもの情緒的発達や、母親から子どもへの愛着形成を促進する試みがなされている。ここでは、未熟児に対する治療的介入について述べる。

一般に未熟児は、覚醒時間が短く睡眠覚醒リズムの予測が困難なため、母子の関わりの方が減少しがちである。覚醒中も活動性が低く泣くことも少ないため、大人の養育行動を誘発する行動が少なく、授乳中気が散りやすい傾向にあるという指摘がなされている。

未熟児の母子相互作用を改善し、発達を促進する介入方法としては、出生早期からの母子接触が重要であるという考え方が定着してきている。未熟児に対する早期介入としては、①乳児をより活動的、反応的にするために刺激を与える方法、②母親が乳児の発するサインに敏感となりより適切な対応ができるように、母親を教育、指導、支持していく方法、の二つが区別されている。しかし、①の乳児刺激プログラムについて肯定的な結果を報告しているものは少ない。理由として、NICUにおける乳児は治療的処置、騒音、光線など常に過剰な刺激にさらされており、さらに刺激を与えることはあまり治療的に意味がないと考えられているからである。近年では、過剰な光刺激や音刺激による外的ストレスをできる限り減らし、支えとなる布で児を囲み、子宮内の姿勢をできるだけ保つようにしてケアしていく、ディベロップメンタルケアが取り入れられつつある。

3. 未熟児に対するカンガルーケア

カンガルーケアとは、コロンビアのボゴタで最初に行われた未熟児の保育法である。おむつだけをつけた赤ちゃんを親が素肌に胸と

胸を合わせるように直接抱く方法である。その姿が子どもを胎囊に入れているカンガルーに似ているために、カンガルーケアと呼ばれている。もともとカンガルーケアは、未熟児室の過密と院内感染による高い死亡率の解消策として始まった。カンガルーケアによって、母乳の分泌量が増加するという報告もある。また、新生児の酸素分圧が低下して安定化することや、母親から新生児への熱移動が確認されているという。カンガルーケアを受けた子どもは、生後6カ月時点でカンガルーケアを受けなかった子どもに比べて、有意に啼泣が少ないという報告もある。

もともとは、未熟児の成長発達の目的でカンガルーケアが始められたのであるが、わが国では母子の愛着形成を促進する目的で導入された。カンガルーケアを経験した母親は、我が子を身近に感じ、まさしく自分の子どもだと実感できるようになる（山内，2002）。カンガルーケアを通しての皮膚接触は、母親と子どもとの絆を形成するうえで、非常に効果的であろう。また最近では、母親のみではなく、父親にもカンガルーケアを体験してもらおうよう働きかけている施設が、増えてきている。

4. 子どもの障害

子どもに精神発達遅滞や自閉症などの発達上の障害がある場合は、児童虐待のハイリスクとなることが知られている。ここでは、自閉症を取り上げる。自閉症は、先天的な脳機能障害による発達障害の一つである。社会性の障害、コミュニケーションの障害、こだわり行動の3つの特徴を備えている。

自閉症児に親として関わることは、かなりの労力を必要とする。親の指示が子どもに聞き入れられなかったり、「何度言ってもわかってくれない」「どうしてそんなことをするのかわからない」と訴える親は多く、育てるのに独特の難しさがある。特に、幼少期はパニックの頻発しやすい子どもが多い。保育園

からの帰りの道順にこだわり、少しでも違う道に入ると怒りだしたりする子どもがいる。また、ある子どもは、電化製品のスイッチにこだわりを持ってしまい、電源を入れたり切ったりしていた。「やめなさい」と母親が声をかけても、一向にやめさせることができず、親はイライラが募ってしまう。最後には、頻繁にスイッチをいじくってしまうために、居間の高価なステレオが故障してしまったというケースもあった。

「私もついイライラしちゃって、手を上げることもあったんです」と自責的に母親が心情を述べるのを聴くたびに、これらの発達障害児に、親として関わるのがいかに大変か、しみじみと痛感させる。障害児臨床に携わる専門職は、親の精神的な負担を考慮した子育て支援や療育を考慮する必要があるだろう。

Ⅲ. 社会環境要因

1. 夫婦関係

母親から子どもへの愛着形成の要因として、夫婦関係の良さが指摘されている。夫（パートナー）は、妻にとって最も頼りとなることができる存在である。時には、上の兄や姉の世話を任せることができる。育児をうまく夫と分担することで、新生児に関わる時間が増え、愛着をスムーズに築いていくことができるのであろう。また、夫は妻の最大の実験者となることができる。「夫は私のことを十分わかってきている」と妻が思えるならば、夫は妻にとっての大きな情緒的支援も与えていることになる。つまり、夫は家事や育児を分担してもらえるだけでなく、情緒的な支援も行うことができる。一方、夫婦関係が悪ければ、子育ての分担を気軽には頼めない。したがって、母親の疲労も大きくなる。また、十分な理解を得られないまま子育てを続けたいといけない。場合によっては孤軍奮闘となってしまい、子どもへの愛着を築

く心理的余裕がなくなりやすい。

2. サポートの有無

夫婦関係の他に、周囲からのサポートの有無が、母親の愛着形成に影響を与えるという報告が多い。母親にサポートを与えることが可能な人は、夫や実母、実父、夫の両親や、親戚、友人などがある。

特に、夫と実母からのサポートの有無は重要であると思われる。何かと頼みやすい相手であり、気兼ねをする必要が比較的少ない。一方、夫や実母からサポートが得られない場合は、母親が一人でいろいろな事に対処する必要があり、母親に時間的にも精神的にも余裕がなくなりやすい。したがって、子どもと十分に愛着を形成する時間と余裕がなくなりやすいと思われる。サポートには、勇気づけたり、励ましたり、理解を示したりする情緒的なサポートと、実際に育児を手伝ったり、金銭的な援助を与えたりするなどの、道具的なサポートの両方が含まれる。

特に、シングルマザーや、実の両親との関係が疎遠な場合は、一般に期待できるサポートを、十分に受けとることができない。そのような場合は、福祉厚生面での支援や、利用可能な社会資源を積極的に使ってもらおうように働きかける必要があるだろう。

おわりに

ここまで、母親から子どもへの愛着の形成要因を検討した。今回は取り上げなかったが、母親が自分の養育者からどのような養育を受けてきたかという母親自身の養育体験や、母親の一般的な対人関係のあり方なども、子どもへの愛着の形成要因となることが考えられる。このように、母親から子どもへの愛着形成には、様々な要因がある。ところが、これらの要因は実際には単独で起こるわけではないように思われる。つまり、母親が自分の子どもに愛着をもつことができずに苦悩している場合、多くは様々な要因が重なっ

ている場合が多いように思われる。その意味では、これらの問題を簡単に解決することは難しく、根気と長い時間が必要になる場合が多い。

一方で、これらの要因を持っていると思われても、一生懸命自分の子どもを育て、愛情をそそぐ親も存在する。同じような要因を持っていても、子どもに愛着を持つ場合と、持たない場合の違いは何かという問いについては、明確にはなっていない。

また、ここでは主に、母親から子どもへの愛着について検討した。しかし、「自分の子どもがかわいく思えない」「子どもにどう接したらよいかわからない」と訴える父親も数多く存在することが、広く知られている。ところが、これらの父親へのアプローチは、母親へのアプローチに比べて、ほとんど行われていない。今後は、母親に加えて父親をも視野に入れて、子どもへの愛着を検討する必要があるだろう。

文 献

- 1) ブロックinton I F : 母性とメンタルヘルス 日本評論社, 1999
- 2) Kumar R, Robson KM : A prospective study of emotional disorders in childbearing women.

British Journal of Psychiatry 144 : 35~47, 1984

- 3) ダルトン K : マタニティ・ブルー 産後のこころの健康と治療, 誠信書房, 2000
- 4) クラウス M H, ケネル J H, クラウス P H : 親と子のきずなはどうつくられるか, 医学書院, 2001
- 5) O'Hara MW, Neunaber DJ, Zekoski EM : Prospective study of postpartum depression : Prevalence, course, and predictive factors. Journal of Abnormal Psychology 93 : 158~171, 1984
- 6) 大日向雅美 : 母性の研究, 川島書店, 1988
- 7) 岡野禎治, 村田真理子, 増地聡子他 : 日本版エジンバラ産後うつ病自己評価票 (EPDS) の信頼性と妥当性. 精神科診断学 7 : 525~533, 1996
- 8) Stein G : The pattern of mental change and body weight change in the first post partum week. Journal of Psychosomatic Research 24 : 165~171, 1980
- 9) 山下 洋 : 産後うつ病と bonding 障害の関連. 精神科診断学 14 : 41~48, 2003
- 10) 吉田敬子 : 母子と家族への援助 妊娠と出産の精神医学, 金剛出版, 2000
- 11) Yamashita H, Yoshida K, Nakano H et al : Postnatal depression in Japanese women : Detecting the early onset of postnatal depression by closely monitoring the postpartum mood. Journal of Affective Disorders 58 : 145~154, 2000
- 12) 山内芳忠 : 出生直後のカンガルーケア. NICU チームで取り組むファミリーケア メディカ出版 : 33~40, 2002

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

Brain Serotonin Transporter Density and Aggression in Abstinent Methamphetamine Abusers

Yoshimoto Sekine, MD, PhD; Yasuomi Ouchi, MD, PhD; Nori Takei, MD, PhD, MSc; Etsuji Yoshikawa, BA; Kazuhiko Nakamura, MD, PhD; Masami Futatsubashi, BA; Hiroyuki Okada, BA; Yoshio Minabe, MD, PhD; Katsuaki Suzuki, MD, PhD; Yasuhide Iwata, MD, PhD; Kenji J. Tsuchiya, MD; Hideo Tsukada, PhD; Masaomi Iyo, MD, PhD; Norio Mori, MD, PhD

Context: In animals, methamphetamine is known to have a neurotoxic effect on serotonin neurons, which have been implicated in the regulation of mood, anxiety, and aggression. It remains unknown whether methamphetamine damages serotonin neurons in humans.

Objective: To investigate the status of brain serotonin neurons and their possible relationship with clinical characteristics in currently abstinent methamphetamine abusers.

Design: Case-control analysis.

Setting: A hospital research center.

Participants: Twelve currently abstinent former methamphetamine abusers (5 women and 7 men) and 12 age-, sex-, and education-matched control subjects recruited from the community.

Interventions: The brain regional density of the serotonin transporter, a structural component of serotonin neurons, was estimated using positron emission tomography and *trans*-1,2,3,5,6,10-β-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-a]isoquinoline ($[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$). Estimates were derived from region-of-interest and statistical parametric mapping methods, followed by within-case analysis using the measures of clinical variables.

Main Outcome Measures: The duration of methamphetamine use, the magnitude of aggression and depressive symptoms, and changes in serotonin transporter density represented by the $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ distribution volume.

Results: Methamphetamine abusers showed increased levels of aggression compared with controls. Region-of-interest and statistical parametric mapping analyses revealed that the serotonin transporter density in global brain regions (eg, the midbrain, thalamus, caudate, putamen, cerebral cortex, and cerebellum) was significantly lower in methamphetamine abusers than in control subjects, and this reduction was significantly inversely correlated with the duration of methamphetamine use. Furthermore, statistical parametric mapping analyses indicated that the density in the orbitofrontal, temporal, and anterior cingulate areas was closely associated with the magnitude of aggression in methamphetamine abusers.

Conclusions: Protracted abuse of methamphetamine may reduce the density of the serotonin transporter in the brain, leading to elevated aggression, even in currently abstinent abusers.

Arch Gen Psychiatry. 2006;63:90-100

Author Affiliations:

Department of Psychiatry and Neurology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan (Drs Sekine, Takei, Nakamura, Minabe, Suzuki, Iwata, Tsuchiya, and Mori); Positron Medical Center, Hamamatsu Medical Center, Hamakita, Japan (Dr Ouchi); Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London, England (Dr Takei); Central Research Laboratory, Hamamatsu Photonics KK, Hamakita (Dr Tsukada and Messrs Yoshikawa, Futatsubashi, and Okada); and Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan (Dr Iyo).

METHAMPHETAMINE IS A powerfully addictive drug, and the number of its abusers has been steadily increasing worldwide.¹⁻⁵ Long-term methamphetamine abuse can produce various psychiatric symptoms, including psychosis, depression, anxiety, and aggression, under conditions of intoxication and withdrawal.^{6,7} These psychiatric states are sometimes prolonged, in the form of residual symptoms, and are easily exacerbated in some long-term abusers by methamphetamine reuse or by psychological stress.^{3,8-10}

In animal studies, the biochemical effects of the neurotoxicity of methamphetamine on mature neurons, especially on the dopaminergic and serotonergic axon

arbors, are well documented,^{11,12} although neurotoxic methamphetamine may also cause cell death through apoptosis or necrosis.^{12,13} However, methamphetamine-induced neuronal damage is thought to vary across species.^{14,15} For example, in contrast to the findings in rats,¹¹ which indicate that serotonergic neurons are more sensitive to the methamphetamine-induced toxicity than are dopaminergic neurons, recent findings¹⁶ have suggested that serotonergic neurons in non-human primates seem to be less affected by methamphetamine administration than are dopaminergic neurons.

In vivo studies using positron emission tomography (PET) are helpful for understanding the contribution of methamphetamine neurotoxicity and induced

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the 24 Study Participants

	Control Subjects (n = 12)		Methamphetamine Abusers (n = 12)*	
	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range
Age, y	31.8 ± 6.6	21-44	31.4 ± 6.8	21-44
Education, y	11.5 ± 1.2	9-12	11.1 ± 2.1	9-12
Duration of methamphetamine use, y	NA	NA	6.7 ± 3.2	1.5-11.0
Duration of methamphetamine abstinence, y	NA	NA	1.6 ± 1.3	0.5-5.0
BPRS positive symptoms subscale score	NA	NA	5.3 ± 3.9	0-14
BPRS negative symptoms subscale score	NA	NA	0.0 ± 0.0	0.0
17-Item HAM-A score	NA	NA	3.8 ± 6.3	0-16
17-Item HAM-D score	NA	NA	4.0 ± 6.3	0-19
Scale for methamphetamine craving score	NA	NA	4.9 ± 3.4	1-10
Aggression Questionnaire score†	30.2 ± 1.7	29-34	75.0 ± 13.9‡	46-97

Abbreviations: BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; HAM-A, Hamilton Rating Scale for Anxiety; HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression; NA, not applicable.

*All the abusers took methamphetamine intravenously.

†Higher scores represent greater aggression.

‡Significantly difference from control subjects using the *t* test ($P < .001$).

neural damage to the long-term withdrawal syndrome. Recent PET studies have shown that long-term use of methamphetamine decreases the density of DA transporters, which are located on dopaminergic terminals in the human brain^{1-3,17,18}; moreover, long-term use of methamphetamine may cause severe positive symptoms (eg, delusions and hallucinations) and an increased reduction in DA transporter density.^{3,18} However, to date, no studies have addressed the alteration of serotonergic neurons in methamphetamine abusers. In addition, it is not known whether such changes, if found, could be related to the psychiatric symptoms frequently observed in currently abstinent methamphetamine abusers.

We, therefore, examined the possibility of changes in the density of the serotonin transporter, an index of serotonin neuronal damage,¹⁹⁻²³ in methamphetamine abusers by means of PET. This information was then considered as part of an evaluation of the potential associations between serotonin transporter density and participant clinical characteristics.

METHODS

PARTICIPANTS

The ethics committees of the Hamamatsu University School of Medicine and Hamamatsu Medical Center approved this study. Written informed consent was obtained from each participant after they were provided an explanation of the study procedures. Twelve currently abstinent methamphetamine abusers who had previously abused only methamphetamine (ie, mono-drug abusers) and 12 age-, sex-, and education-matched control subjects participated in this study (Table 1). Potential participants were recruited from the community by means of poster advertisements and word of mouth in and around Hamamatsu City, which is located in the middle of the mainland of Japan. The participants in the methamphetamine group were required to attend a weekly meeting at the Drug Detoxification and Rehabilitation Program Center of Hattori Mental Hospital (Iwata, Japan) to maintain and ensure abstinence until the PET study was conducted.

All the methamphetamine abusers had used the drug recreationally and had no history of toxic or high-dose methamphetamine use. None of the abusers had any history of hospitalization or treatment at psychiatric hospitals. We assessed the participants regarding the use of other illicit drugs, including (±)3,4-methylenedioxymethamphetamine, cocaine, cannabis, heroin, and toluene, because these substances are known to cause psychiatric symptoms and to affect neural transmission in the brain.^{19,26,27} However, none of the methamphetamine abusers recruited for the present study were found to have a history of such illicit drug use. All the methamphetamine abusers were naive to neuropsychiatric medications, such as antipsychotics and antidepressants. None of the methamphetamine abusers had a history of psychiatric disorders, including antisocial or intermittent explosive disorder, or a history of increased aggression before the use of methamphetamine. The controls were healthy and had never used methamphetamine or any other illicit drugs, and none of them met any of the relevant criteria according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*.²⁸ The control and methamphetamine groups showed similar habits of occasional drinking and smoking, but none of the participants fulfilled either the alcohol- or the nicotine-related *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* criteria. These evaluations were determined using the Structured Clinical Interview for the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*.²⁹ To increase the accuracy of the abusers' profiles, detailed information on the duration of methamphetamine use and the history of psychiatric symptoms was retrospectively obtained using Structured Clinical Interview for the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*-based interviews with the abusers and their family members. The period of methamphetamine use was defined as the duration between the first and last use. When intervals of abstinence longer than 1 month occurred during the duration of methamphetamine use as defined, these intervals were subtracted from the total duration value. The methamphetamine abstinence period was arbitrarily defined as the duration between the day of the last use of methamphetamine and that of the PET examination.

DRUG SCREENING

During the weekly meeting at the Drug Detoxification and Rehabilitation Program Center, the absence of recent methamphetamine and other drug use was regularly confirmed using a rapid

immunoassay for the qualitative detection of the metabolites of the following 8 classes of drugs: amphetamines, including methamphetamine and (\pm)3,4-methylenedioxymethamphetamine; barbiturates; benzodiazepines; cocaine; methadone; opiates; tetrahydrocannabinol; and tricyclic antidepressants (Triage8; Biosite Diagnostics, San Diego, Calif). In addition, the participants were tested for urinary hippuric acid, a biomarker of toluene use, using high-performance liquid chromatography according to the standard diagnostic methods.²⁷ These assessments were also performed on the same day as the PET examination. When necessary, we assessed hair samples using high-performance liquid chromatography, which enabled us to verify long periods of methamphetamine abstinence.³⁰

CLINICAL EVALUATION

The severity of psychiatric symptoms in methamphetamine abusers was evaluated using the Aggression Questionnaire (AQ)³¹; the scores can range from 29 to 145, with higher scores representing greater aggression. In addition, the 17-item Hamilton Rating Scale for Anxiety,³² the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression,³³ and positive and negative symptom subscores³⁴ on the Brief Psychiatric Rating Scale³⁵ were included in the evaluation. The Subjective Drug Effect Rating Scale for Cocaine³⁶ was modified and used for the assessment of cravings for methamphetamine. The scores on this assessment can range from 1 to 10, with higher scores representing more intense craving sensations (Table 1). These evaluations were performed on the day of the PET examination by a trained research psychiatrist masked to the PET results.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING-TO-PET COORDINATE PROCEDURES

Three-dimensional magnetic resonance imaging (MRI) was performed just before the PET examination using a 0.3-T MRI unit (MRP7000AD; Hitachi Medical Corp, Tokyo, Japan) and the following acquisition parameters: repetition time, 200 milliseconds; echo time, 23 milliseconds; flip angle, 75°; slice thickness, 2 mm with no gap; and matrix, 256 × 256. In reference to the measurements of the tilt angle and spatial coordinates obtained in the procedure for determining the anterior-posterior intercommissural line on each participant's sagittal MRIs, a PET gantry was set parallel to the anterior-posterior intercommissural line by tilting and moving the gantry for each participant, which permitted reconstruction of the PET images parallel to the anterior-posterior intercommissural line without reslicing; using this approach, we allocated regions of interest (ROIs) on the target areas of the original PET images.³⁷

PET PROCEDURES

We used a high-resolution brain PET scanner (model SHR12000; Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japan), which was capable of yielding 47 PET images simultaneously.³⁸ Before dynamic scanning, a 20-minute transmission scan was performed for attenuation correction using a germanium Ge 68/gallium Ga 68 source with the participant's head fixed by means of a radiosurgery-purpose thermoplastic face mask. Then, after a bolus intravenous injection of a 370-MBq dose of *trans*-1,2,3,5,6,10-beta-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-a]isoquinoline ($[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$), a ligand with high specificity to serotonin transporter,^{21,39} 38 serial PET scans (time frames: 4 × 60, 20 × 120, and 14 × 300 seconds) were performed for 92 minutes. A total of 23 arterial blood samples were collected at intervals of 10 seconds to 15 minutes after the tracer

injection. The blood samples were analyzed using thin-layer chromatography (Whatman AL SIL G/UV 20 × 20 cm; Whatman Japan KK, Tokyo) and a storage phosphor screen bioimaging analyzer (model BAS-1500; Fuji Photo Film Co, Tokyo) to determine the levels of unmetabolized tracer.

IMAGE ANALYSIS AND KINETIC MODELING

At the beginning of the study, the MRI voxel size was adjusted to the PET voxel size 3-dimensionally using image processing software (DrView; Asahi Kasei Co, Tokyo) on a Sun workstation (HyperSPARC-ss-20; Sun Microsystems, Santa Clara, Calif). These reformatted MRIs with 3-dimensional scales and coordinates identical to those of the PET images were used as anatomic landmarks for the ROI setting, which allowed for minimization of the partial volume effects.^{3,18,40,41} An investigator masked to the participant's condition placed 10 ROIs bilaterally over the midbrain, thalamus, caudate nucleus, putamen, amygdala, anterior cingulate cortex, dorsolateral prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, temporal cortex, and cerebellar cortex on the MRIs, as previously described.^{40,42,43} After delineation of the ROIs was completed on the reformatted MRIs, the PET images were displayed side-by-side with the MRIs. Then, the determined ROIs were placed on the same area on the MRIs and the corresponding PET images.

To assess the brain serotonin transporter density, we analyzed the $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ binding data on the basis of a model that described the radioligand kinetics using a single-tissue compartment and 3 parameters—uptake of radioligand in brain tissue (K_1), release of radioligand from brain tissue (k_2), and blood volume—because the regional brain $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ distribution volume (DV) (ie, the ratio of K_1/k_2) estimated by this model is known to correlate with the known regional brain serotonin transporter density^{21,39,44} and has been reported to be suitable for evaluating amphetamine-induced serotonergic neurotoxicity.²¹ Cerebral radioactivity was corrected for the contribution of plasma radioactivity, assuming a 5% blood volume in the ROIs. The K_1 and k_2 values were estimated by fitting the metabolite-corrected plasma time-radioactivity curves and the blood volume-corrected brain time-radioactivity curves using a nonlinear least squares algorithm.^{3,18,40}

STATISTICAL ANALYSIS

In addition to the ROI method described in the "Methods" section, we also performed a voxel-based whole-brain analysis using statistical parametric mapping (SPM) software (SPM99; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London). Based on the same kinetic model as that used for the ROI method, absolute parametric $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DV images were generated for each participant using biomedical image quantification and kinetic modeling software (PMOD version 2.5; PMOD Technologies Ltd, Zurich, Switzerland) (Figure 1).^{45,46} To normalize the absolute DV image to the standard stereotaxic brain atlas,⁴⁷ we used transformation parameters for early integrated images of $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ (0-20 minutes after injection).^{48,49} Subsequently, *t* statistics were performed on a voxel-by-voxel basis (voxel size: 2.0 × 2.0 × 2.0 mm), resulting in *t* statistic maps. Then, the results were transformed to the unit normal distribution. For the SPM analysis, we assessed both group differences in the regional $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs and the possible relationship between the regional changes in $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs and the severity of clinical symptoms in methamphetamine abusers. Age and sex were treated as covariates, and the scores on the clinical measures (AQ, Hamilton Rating Scale for Anxiety, Hamilton Rating Scale for Depression, positive and negative symptoms on

the Brief Psychiatric Rating Scale, and the scale for methamphetamine craving) were considered to be variables of interest. To test hypotheses about the regional specific effects of these variables, the estimates were compared using 2 linear contrasts (positive or negative correlation). According to recently published PET studies^{5,50} of methamphetamine abusers, the level of significance was determined using a voxel height threshold of $P = .05$ (corrected). The cluster significance threshold was also set at $P = .05$ (corrected).

To compare the mean values of the demographic and clinical variables in control subjects and methamphetamine abusers, an unpaired *t* test was used. We tested the main effect of methamphetamine use on [¹¹C](+)McN-5652 DVs derived from 10 brain regions using multivariate analysis of variance. Statistical significance was set at $P < .05$. To investigate the correlation between the [¹¹C](+)McN-5652 DV and the clinical variables in methamphetamine abusers, including the duration of methamphetamine use and abstinence, the Pearson correlation coefficient was computed, with age and sex adjusted for; after applying the Bonferroni correction, the level of statistical significance was set at $P = .005$ (SPSS version 11.0J; SPSS Japan Inc, Tokyo).

RESULTS

PSYCHIATRIC STATES OF ABSTINENT METHAMPHETAMINE ABUSERS

Methamphetamine abusers showed no apparent negative symptoms as demonstrated by Brief Psychiatric Rating Scale assessment (Table 1). All methamphetamine abusers had previously experienced psychosis during methamphetamine use. Two methamphetamine abusers had persistent psychotic symptoms, such as persecutory delusions and auditory hallucinations; 5 had a depressed mood; 4 had anxiety; 4 showed severe aggression; and 4 had no psychiatric symptoms except for aggressive behavior. The mean AQ score was significantly higher in methamphetamine abusers than in controls ($t = -11.1$; $P < .001$).

ROI ANALYSIS

The traditional ROI-based analysis showed that methamphetamine abusers had significantly decreased [¹¹C](+)McN-5652 DVs in their global brain regions compared with control subjects (Wilks $\Lambda = 0.001$; $P = .003$) (Figure 2). Subsequent univariate analysis of variance revealed that methamphetamine abusers had significantly lower [¹¹C](+)McN-5652 DVs than control subjects in all 10 ROIs studied ($P < .001$ for all). There was no group \times sex interaction effect in the [¹¹C](+)McN-5652 DV, indicating no sex-specific effect in [¹¹C](+)McN-5652 DVs (Wilks $\Lambda = 0.47$; $P = .37$).

Figure 3 shows the correlations between [¹¹C](+)McN-5652 DVs and clinical variables in methamphetamine abusers. The [¹¹C](+)McN-5652 DVs in 5 of the 10 ROIs (ie, the midbrain, thalamus, caudate nucleus, putamen, and orbitofrontal cortex) significantly correlated negatively with the duration of methamphetamine use ($P < .005$ for all by Pearson correlation coefficient) (Figure 3A). There was no correlation in any of the 10 ROIs between [¹¹C](+)McN-5652 DVs and the duration of methamphetamine abstinence, which lasted 6 months to 5 years in our

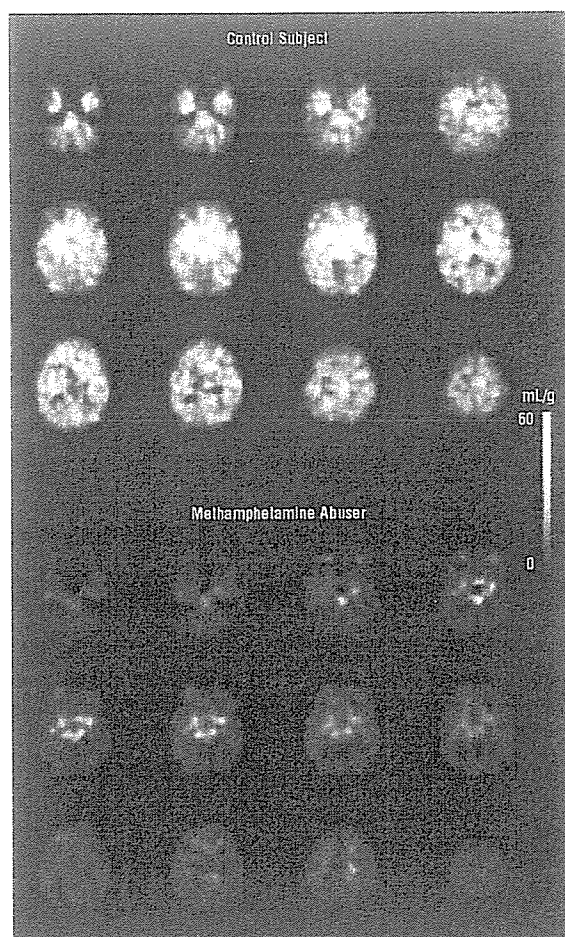


Figure 1. Voxel-based *trans*-1,2,3,5,6,10- β -hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-*a*]isoquinoline ([¹¹C](+)McN-5652) distribution volume images from a control subject and a methamphetamine abuser. These absolute parametric images were normalized to the standard stereotaxic brain atlas using transformation parameters for early integrated images of [¹¹C](+)McN-5652 (0-20 minutes after injection). The [¹¹C](+)McN-5652 distribution volumes in broad areas of the brain of the methamphetamine abuser were lower than those of the control subject.

participants (Figure 3B). The magnitude of aggression, as assessed using the AQ, increased significantly with decreasing [¹¹C](+)McN-5652 DVs in 8 of the 10 ROIs (ie, the thalamus, caudate nucleus, putamen, anterior cingulate cortex, temporal cortex, orbitofrontal cortex, dorso-lateral prefrontal cortex, and cerebellar cortex) ($P < .005$ for all by Pearson correlation coefficient) (Figure 3C). Other clinical variables, including craving, were not statistically significantly correlated with changes in [¹¹C](+)McN-5652 DVs (data not shown).

SPM ANALYSIS

Figure 4 illustrates the results of the whole-brain voxel-based SPM analysis of [¹¹C](+)McN-5652 DVs. Figure 4A shows that the methamphetamine group had widely distributed reductions in [¹¹C](+)McN-5652 DVs compared with the control group ($P < .05$, corrected) (Table 2). In accord with the findings derived from the ROI analysis, the SPM analysis revealed an extensive clus-

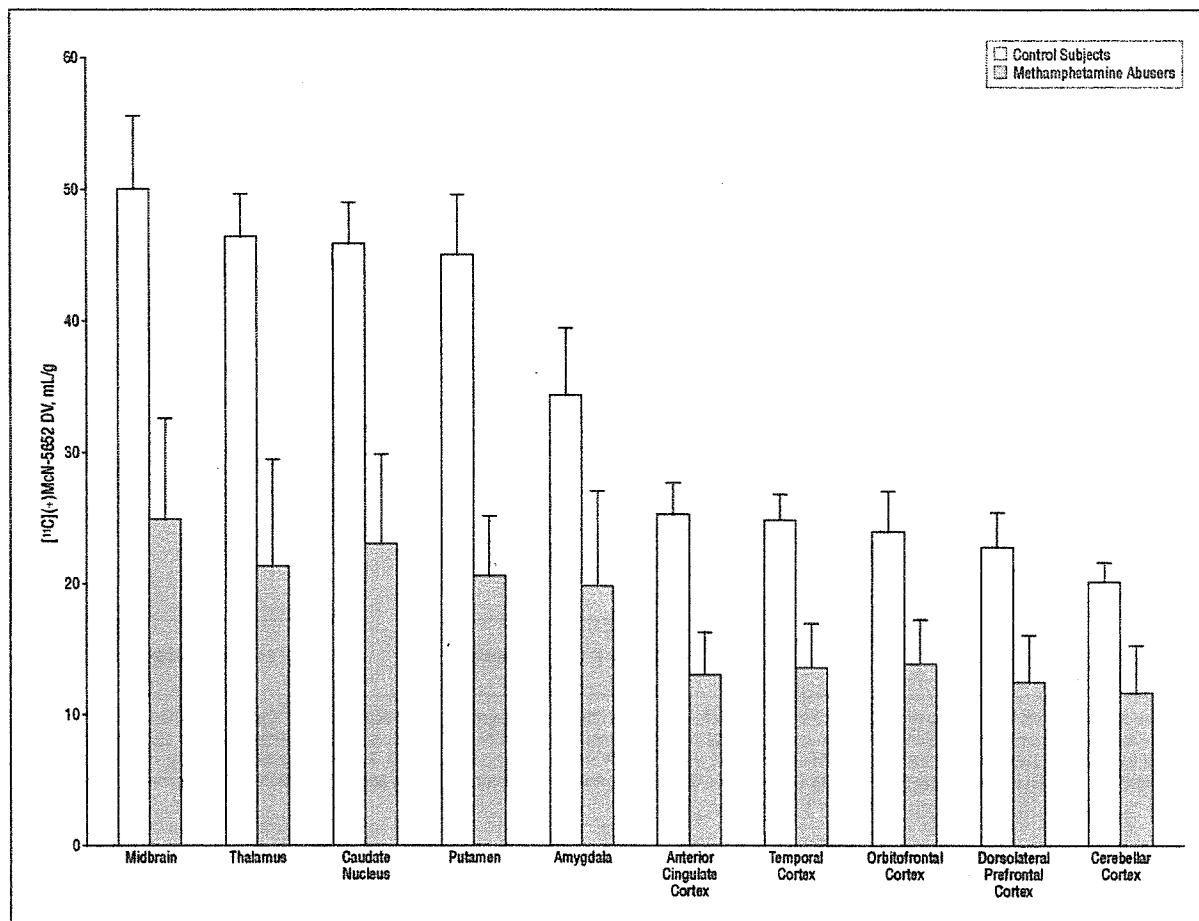


Figure 2. Mean regional brain *trans*-1,2,3,5,6,10-beta-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-a]isoquinoline ($[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$) distribution volumes (DVs) in control subjects and methamphetamine abusers. Methamphetamine abusers had significantly decreased $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs in the global regions compared with controls (Wilks $\Lambda=0.001$; $P=.003$, by multivariate analysis of variance). Univariate analysis of variance revealed that methamphetamine users had significantly lower $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs than controls in all regions studied ($P<.001$ for all). Error bars represent SE.

ter of voxels with reduced $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs occupying the right insular area and extending out into the bilateral putamen, caudate, thalamus, hypothalamus, midbrain, temporal, parietal, frontal, occipital, cerebellar, anterior cingulate, and posterior cingulate areas. This cluster consisted of 45 315 voxels (363 mL). Figure 4B shows clusters in which the magnitude of aggression increased significantly with decreasing $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs. These clusters were located on the bilateral orbitofrontal areas ($P\leq.001$), left inferior temporal area ($P<.001$), and right anterior cingulate gyrus area ($P<.001$) (**Table 3**). The other clinical variables did not reach statistical significance (data not shown).

COMMENT

In the present study, methamphetamine abusers had statistically significantly decreased $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs, a representative measure of serotonin transporter density,^{21,39,44} in their global brain regions compared with control subjects. The finding of significantly reduced $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs in a several brain regions in methamphetamine abusers, as revealed using the ROI ap-

proach, was in accord with the results of voxel-based SPM analysis. In addition, there was no group \times sex interaction effect in terms of the $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DV, indicating that abnormal $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs in the brains of methamphetamine abusers are observed in both sexes. These findings suggest that the ingestion of methamphetamine leads to a global and severe reduction in the density of human brain serotonin transporters.

The values of the density of serotonin transporters in widely distributed brain regions, including the midbrain, hypothalamus, thalamus, caudate, putamen, amygdala, temporal cortex, and occipital cortex, were found to negatively correlate with the duration of methamphetamine use. This result implies that the longer methamphetamine is used, the more severe the decrease in serotonin transporter density will be. Although the duration of methamphetamine use is viewed as a proxy measure for the actual amount of intake of the drug, such a relationship in a dose-response manner strongly suggests a link between the use of methamphetamine and damage to serotonin neurons. This is compatible with the results of animal experiments³¹ demonstrating dose-dependent methamphetamine-induced serotonin transporter reduction.

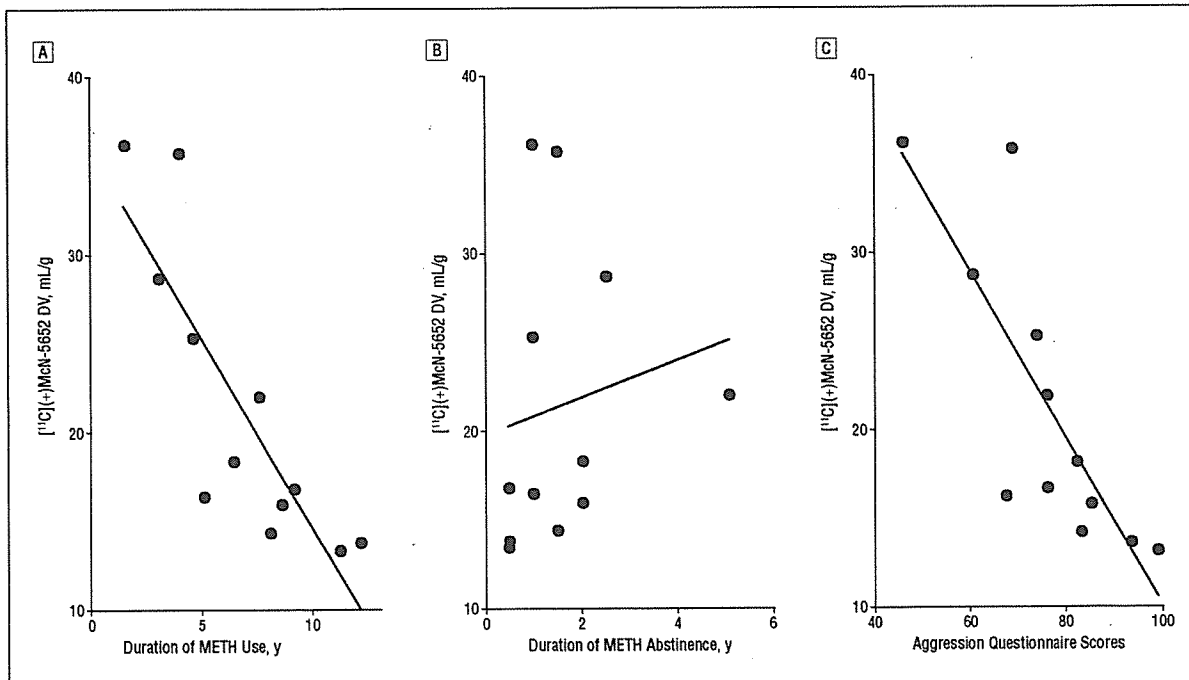


Figure 3. Correlations between *trans*-1,2,3,5,6,10-β-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-*a*]isoquinoline ([¹¹C](+)McN-5652) distribution volumes (DVs) in a representative brain region (the thalamus) and clinical variables in methamphetamine (METH) abusers. A, Significant negative correlation between [¹¹C](+)McN-5652 DVs and the duration of METH use ($r = -0.84$; $P = .001$ by Pearson correlation coefficient). B, Correlation between [¹¹C](+)McN-5652 DVs and the duration of METH abstinence ($r = 0.16$; $P = .61$). C, Correlation between Aggression Questionnaire scores and [¹¹C](+)McN-5652 DVs ($r = -0.82$; $P = .001$).

Although the present study was not designed to directly assess recovery from brain damage induced by methamphetamine use, there was no correlation between the [¹¹C](+)McN-5652 DVs and the duration of methamphetamine abstinence. Along with this finding, the result showing that even individuals who had been abstinent for more than 1 year ($n = 9$) had a substantial decrease in serotonin transporter density (approximately a 30% decrease compared with controls) (Figure 3B) suggests that reductions in the density of the serotonin transporter in the brain associated with habitual methamphetamine abuse could persist long after methamphetamine use ceases.

The magnitude of aggression in methamphetamine abusers increased significantly with decreasing serotonin transporter densities in some brain regions. Detoxification from methamphetamine in all the abusers in this study was confirmed by regular urine drug screening as described in the "Drug Screening" subsection, including a test on the day of PET examination; these tests were conducted to establish that the psychiatric symptoms, such as aggression, were residual rather than acute symptoms induced by methamphetamine use. As a result, the relationship between the degree of aggressiveness and the density of serotonin transporter found in this study was not ascribed to the process of detoxification from methamphetamine use. Thus, the present findings indicate that methamphetamine-induced serotonergic disturbances are responsible for the elevated aggressiveness that is frequently observed, as a residual symptom, in abstinent methamphetamine abusers. This contention is consistent with a variety of studies^{52,53} that have documented associations between decreased serotonergic function and increased aggression. For ex-

ample, cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid, which is known to reflect presynaptic serotonergic activity in the brain, has been found to be reduced in aggressive psychiatric patients,^{54,55} impulsive violent men,^{56,57} and impulsive violent offenders.⁵⁸

In the correlational region analysis using SPM in the methamphetamine group, the magnitude of aggression was substantially associated with a decrease in serotonin transporter density in the clusters located in the orbitofrontal cortex, anterior cingulate, and temporal cortex, although the clusters were localized to small areas and did not fully occupy the anatomic brain regions. This result suggests that the potential methamphetamine-induced decrease in serotonergic function around these 3 areas may play an important role in the pathogenesis of elevated aggression in methamphetamine abusers. This is supported by several lines of evidence. For example, studies of brain injuries suggest that damage to the orbitofrontal and anterior cingulate areas produces syndromes characterized by aggression and impulsivity.^{52,59} Furthermore, recent PET and postmortem clinicopathologic correlation studies have indicated that low levels of serotonin_{1A} receptors in the orbitofrontal, anterior cingulate gyrus, and temporal areas are related to aggressive behavior.^{60,61}

However, we cannot rule out the possibility that the increased aggression observed in methamphetamine abusers could reflect a preexisting condition, for example, an "addictive personality," which might often involve a tendency toward aggression.⁶² Nevertheless, in the present study, we selected methamphetamine abusers who had no history of abnormal aggression before the use of meth-

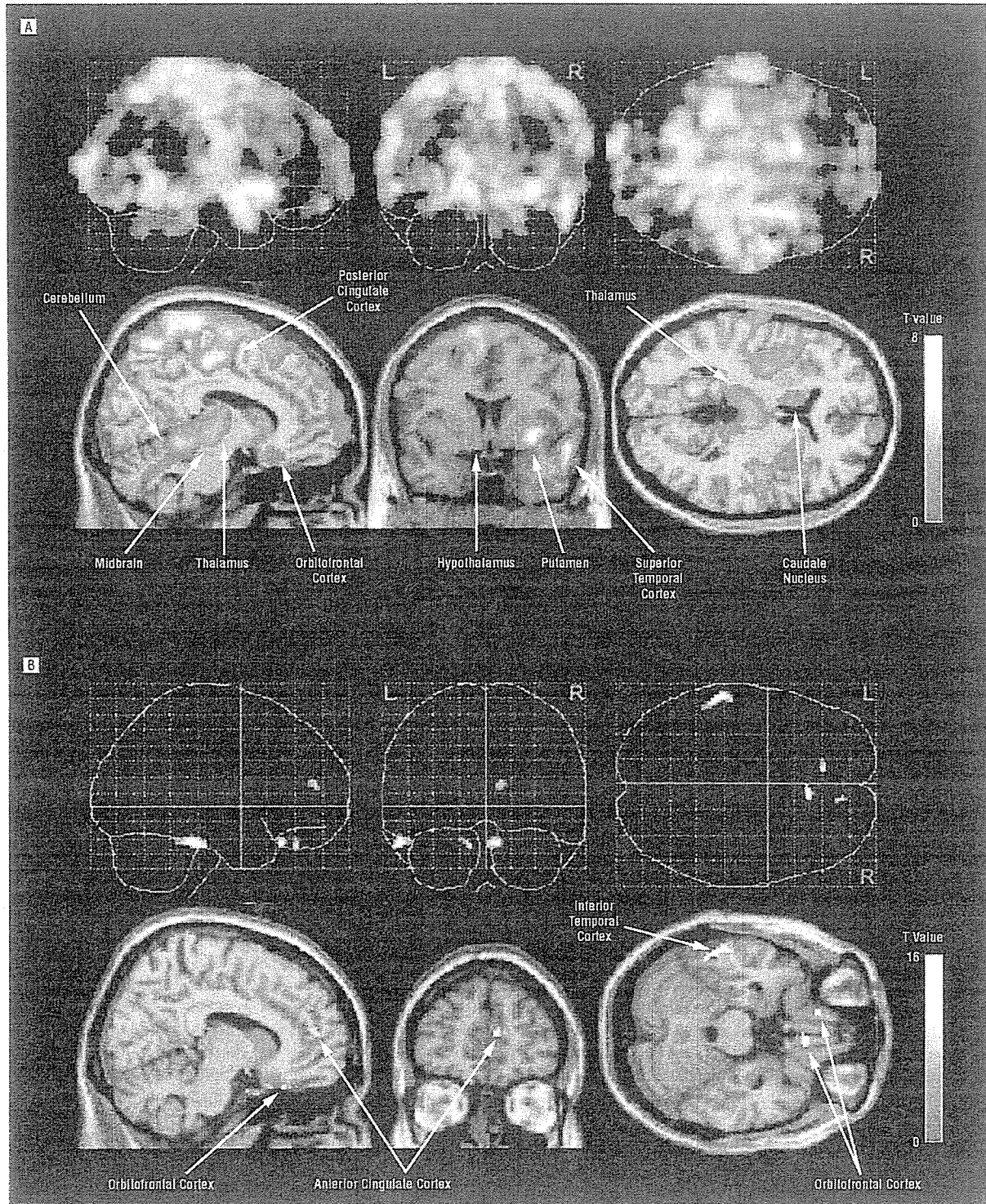


Figure 4. Results of the whole-brain voxel-based statistical parametric mapping analysis of the *trans*-1,2,3,5,6,10-beta-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-a]isoquinoline ($[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$) distribution volumes (DVs). A, Locations of methamphetamine abuser and control differences in $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs. Areas with significantly reduced $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs in methamphetamine abusers compared with those in controls ($P < .001$, corrected for cluster level) are given in Table 2. B, Locations of clusters with significant negative correlations between Aggression Questionnaire scores and $[^{11}\text{C}](+)\text{McN-5652}$ DVs in methamphetamine abusers ($P < .05$, corrected for voxel level) (Table 3). Each top row shows 3-dimensional glass brain views; each bottom row, detected area superimposed onto normal template magnetic resonance images.

amphetamine, and their histories were retrospectively confirmed by the abusers and their family members through

detailed Structured Clinical Interview for *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition-*

Table 2. Voxel-Based Analysis of Regional Brain [¹¹C](+)-McN-5652 Distribution Volume Reductions in 12 Methamphetamine Abusers Compared With 12 Control Subjects*

Location	Cluster-Level Analysis		Voxel-Level Analysis		Talairach Coordinates		
	Corrected P Value	Voxels, No.	Corrected P Value	Z Score	x	y	z
Right insular cortex	<.001	45 315	.009	5.33	34	13	-4
Left caudate nucleus	NA	NA	.02	5.12	-10	19	-4
Right caudate nucleus	NA	NA	.03	5.02	32	0	-3

Abbreviations: [¹¹C](+)-McN-5652, *trans*-1,2,3,5,6,10-beta-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-a]isoquinoline; NA, not available.

*The significance threshold was $P < .05$ at the corrected voxel level and $P < .05$ at the corrected cluster level. Coordinates are given in millimeters from the origin at the midpoint of the anterior commissure for voxels of peak significance.

Table 3. Voxel-Based Analysis of Regional Brain [¹¹C](+)-McN-5652 Distribution Volumes Negatively Associated With Aggression Questionnaire Scores in 12 Methamphetamine Abusers*

Location	Cluster-Level Analysis		Voxel-Level Analysis		Talairach Coordinates		
	Corrected P Value	Voxels, No.	Corrected P Value	Z Score	x	y	z
Right orbitofrontal cortex	<.001	20	.007	5.49	6	26	-21
Left inferior temporal cortex	<.001	38	.007	5.48	-57	-30	-19
Left orbitofrontal cortex	.001	10	.02	5.17	-10	34	-24
Right anterior cingulate cortex	<.001	12	.03	5.13	10	49	10

Abbreviation: [¹¹C](+)-McN-5652, *trans*-1,2,3,5,6,10-beta-hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo-[2,1-a]isoquinoline.

*The significance threshold was $P < .05$ at the corrected voxel level and $P < .05$ at the corrected cluster level. Coordinates are given in millimeters from the origin at the midpoint of the anterior commissure for voxels of peak significance.

based interviews. Furthermore, in this study, the severity of aggression clearly paralleled the decreases in serotonin transporter density in the brain, which in turn were found to be associated with the duration of methamphetamine use. Therefore, it seems unlikely that the increased aggression observed in these methamphetamine abusers reflected a preexisting disposition or personality trait.

Except for the scores on the AQ, none of the scores on the clinical rating scales for psychiatric symptoms were correlated with the decrease in serotonin transporter density. Methamphetamine has been reported to affect not only serotonergic neurons but also several other types of neurons, such as the dopaminergic, glutamatergic, and γ -aminobutyric acid (GABA)-ergic neurons, all of which have been implicated in the presence of a variety of psychiatric symptoms (eg, delusions, hallucinations, and anxiety).⁶³ It is possible that changes in various types of neurons might have affected or modified the clinical symptoms evaluated herein. Another plausible interpretation for the negative results is that, as seen in Table 1, the severity of most of the residual symptoms assessed in this study ranged from mild to moderate, and the variances of their distributions were relatively small; together, these factors may have biased the results toward the null hypothesis.

Herein, we recruited methamphetamine abusers from the community; they were recreational abusers of methamphetamine only, and none of them had used other illicit drugs or had taken toxic or high doses of methamphetamine. Although our strategy allowed us to evaluate

the pure effects of methamphetamine on the human brain, the findings may not be generalized to the broad population of methamphetamine abusers. However, the combined use of methamphetamine with other illicit drugs is infrequent in Japan, as indicated by Japanese National Police Agency records in 2002.⁶⁴ One reason for this is that cannabis, cocaine, and major illicit drugs other than methamphetamine are not widely distributed in Japan.⁶⁴ Furthermore, a national survey of 233 methamphetamine abusers reported that only 2.6% of the abusers had undergone methamphetamine intoxication,⁶⁵ suggesting that abusers of an overdose of methamphetamine are rare in Japan. Consequently, our findings are considered to be fairly generalizable to the population of methamphetamine abusers, at least in Japan.

In this study, all the methamphetamine abusers exhibited some psychopathologic symptoms, even in an abstinent state. To our knowledge, no previous studies have examined the incidence of psychopathologic abnormalities in abstinent methamphetamine abusers recruited from the general community. In a study by Wada and Fukui,⁶⁵ who investigated the psychopathologic characteristics of 233 abstinent methamphetamine abusers recruited from hospitals in Japan (the period of abstinence exceeded 1 month; the mean \pm SD duration of methamphetamine use was 11.1 ± 7.9 years), almost all the abusers exhibited some psychopathologic symptoms, such as auditory hallucinations, delusions of reference/persecution, mood disturbances, anxiety, insomnia, irritability, impulsivity, and personality changes, including the antisocial personality type. Such observations cannot be applied to absti-

ment abusers in the community as a whole but may provide some support for the high occurrence of psychopathologic symptoms observed in this study. In Japan, most methamphetamine abusers take the substance intravenously,⁶ whereas in a study⁶⁶ from the United States, approximately 90% of methamphetamine abusers had no history of intravenous or intramuscular injection of methamphetamine. Furthermore, a study by Domier and colleagues⁶⁶ revealed that among recently abstinent methamphetamine abusers who had discontinued its use for several months, the injecting abusers had a significantly higher incidence of psychopathologic symptoms than the noninjecting abusers. These results suggest that in Japan, the intravenous intake of methamphetamine could predispose its abusers to persistent psychiatric problems, even after the cessation of methamphetamine use. Nevertheless, it remains an important and unresolved issue whether a reduction in serotonin transporter could be expected to occur in abusers with no psychopathologic signs or symptoms. To verify our findings that methamphetamine abuse is linked to a reduction in brain serotonin transporters, which in turn underlies persistent psychopathologic symptoms, additional studies that also incorporate a group of methamphetamine abusers with no apparent psychopathologic problems are required.

Wilson and colleagues⁶⁷ examined serotonin concentrations in postmortem tissue samples from human brains with a history of long-term methamphetamine abuse, although they did not study serotonin transporters per se. They concluded that there were no substantial alterations in serotonin concentrations in the global brain except in the medial prefrontal cortex (Brodmann area 11: a reduction of 56% compared with controls) and in the orbitofrontal cortex (Brodmann area 12: a reduction of 61% compared with controls). These results seem to contradict our observation of reductions in serotonin transporters in widely distributed brain regions. The discrepancy between the results of that postmortem study and those of present study is puzzling. However, one possible explanation for this discrepancy could be related to differences in the pattern and amount of drug use between the samples.^{1,16,17} In Western countries, methamphetamine abusers often use other drugs, mainly cocaine or cannabis⁶⁸⁻⁷⁰; however, no information is provided with respect to this issue in the study by Wilson and colleagues.⁶⁷ Because methamphetamine is more likely to produce neurotoxic effects in serotonergic neurons than either cocaine or cannabis,^{71,72} methamphetamine abusers who use this drug only could have experienced more severe damage to serotonergic neurons than abusers who simultaneously use other drugs, such as cocaine or cannabis. Furthermore, similar to most methamphetamine abusers in Japan, those in this study intravenously injected the substance. The intravenous intake may further potentiate the neurotoxic effects of methamphetamine.

To our knowledge, this is the first study to demonstrate a severe and long-lasting reduction in the density of the serotonin transporter in the living brains of methamphetamine abusers. The observed decrease in serotonin transporter density was also found to be associated with elevated levels of aggression. The present findings,

combined with the results of previous animal studies, suggest that those who abuse methamphetamine may be at substantial risk for severe serotonin neuronal damage in the brain, potentially leading to persistently elevated aggression, even in those in a currently abstinent state.

Submitted for Publication: September 21, 2004; final revision received April 30, 2005; accepted July 7, 2005.

Correspondence: Yoshimoto Sekine, MD, PhD, Department of Psychiatry and Neurology, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192 Japan (ysekine@hama-med.ac.jp).

Acknowledgment: This work was supported by a Grant-in-Aid for the Center of Excellence from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Tokyo, Japan; research grant 16A for nervous and mental disorders from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Tokyo; a grant for the research on serotonin from the Public Health Research Foundation/New Frontiers of Neurotransmitter Research, Tokyo; and the Stanley Foundation, Bethesda, Md.

REFERENCES

- McCann UD, Wong DF, Yokoi F, Villemagne V, Dannals RF, Ricaurte GA. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [¹¹C]WIN-35,428. *J Neurosci*. 1998;18:8417-8422.
- Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, Sedler MJ, Gatley SJ, Hitzemann R, Ding YS, Logan J, Wong C, Miller EN. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry*. 2001;158:377-382.
- Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Takei N, Mori N. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1206-1214.
- Farrell M, Marsden J, Ali R, Ling W. Methamphetamine: drug use and psychoses becomes a major public health issue in the Asia Pacific region. *Addiction*. 2002;97:771-772.
- Hall W, Hando J, Darke S, Ross J. Psychological morbidity and route of administration among amphetamine users in Sydney, Australia. *Addiction*. 1996;91:81-87.
- London ED, Simon SL, Berman SM, Mandelkern MA, Lichtman AM, Bramen J, Shinn AK, Miotto K, Learn J, Dong Y, Matochik JA, Kurian V, Newton T, Woods R, Rawson R, Ling W. Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:73-84.
- Seivewright N. Disorders relating to the use of amphetamine and cocaine. In: Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Andreasen N, eds. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. New York, NY: Oxford University Press; 2000:531-534.
- Konuma K. Use and abuse of amphetamines in Japan. In: Cho AK, Segal DS, eds. *Amphetamine and Its Analogs*. San Diego, Calif: Academic Press; 1994:415-435.
- Sekine Y, Minabe Y, Kawai M, Suzuki K, Iyo M, Isoda H, Sakahara H, Ashby CR Jr, Takei N, Mori N. Metabolite alterations in basal ganglia associated with methamphetamine-related psychiatric symptoms: a proton MRS study. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:453-461.
- Sato M, Chen CC, Akiyama K, Otsuki S. Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry*. 1983;18:429-440.
- Ricaurte GA, Schuster CR, Seiden LS. Long-term effects of repeated methylamphetamine administration on dopamine and serotonin neurons in the rat brain: a regional study. *Brain Res*. 1980;193:153-163.
- Davidson C, Gow AJ, Lee TH, Ellinwood EH. Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;36:1-22.
- Matsuzaki H, Namikawa K, Kiyama H, Mori N, Sato K. Brain-derived neurotrophic factor rescues neuronal death induced by methamphetamine. *Biol Psychiatry*. 2004;55:52-60.

14. Ricaurte GA, Sabol KE, Seiden LS. Functional consequences of neurotoxic amphetamine exposure. In: Cho AK, Segal DS, eds. *Amphetamine and Its Analogs*. San Diego, Calif: Academic Press; 1994:297-313.
15. Kita T, Wagner GC, Nakashima T. Current research on methamphetamine-induced neurotoxicity: animal models of monoamine disruption. *J Pharmacol Sci*. 2003;92:178-195.
16. Villemagne V, Yuan J, Wong DF, Dannals RF, Hatzidimitriou G, Mathews WB, Ravert HT, Musachio J, McCann UD, Ricaurte GA. Brain dopamine neurotoxicity in baboons treated with doses of methamphetamine comparable to those recreationally abused by humans: evidence from [¹¹C]WIN-35,428 positron emission tomography studies and direct in vitro determinations. *J Neurosci*. 1998;18:419-427.
17. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Franceschi D, Sedler M, Gatley SJ, Miller E, Hitzemann R, Ding YS, Logan J. Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *J Neurosci*. 2001;21:9414-9418.
18. Sekine Y, Minabe Y, Ouchi Y, Takei N, Iyo M, Nakamura K, Suzuki K, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Mori N. Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1699-1701.
19. McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet*. 1998;352:1433-1437.
20. Reneman L, Lavalaye J, Schmand B, de Wolff FA, van den Brink W, den Haeten GJ, Booij J. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy"): preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:901-906.
21. Szabo Z, McCann UD, Wilson AA, Scheffel U, Owonikoko T, Mathews WB, Ravert HT, Hilton J, Dannals RF, Ricaurte GA. Comparison of (+)-(11)C-McN5652 and (11)C-DASB as serotonin transporter radioligands under various experimental conditions. *J Nucl Med*. 2002;43:678-692.
22. Semple DM, Ebmeier KP, Glabus MF, O'Carroll RE, Johnstone EC. Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ("ecstasy") users. *Br J Psychiatry*. 1999;175:63-69.
23. Scheffel U, Szabo Z, Mathews WB, Finley PA, Yuan J, Callahan B, Hatzidimitriou G, Dannals RF, Ravert HT, Ricaurte GA. Fenfluramine-induced loss of serotonin transporters in baboon brain visualized with PET. *Synapse*. 1996;24:395-398.
24. Bengel D, Isaacs KR, Heils A, Lesch KP, Murphy DL. The appetite suppressant d-fenfluramine induces apoptosis in human serotonergic cells. *Neuroreport*. 1998;9:2989-2993.
25. McCann UD, Yuan J, Ricaurte GA. Neurotoxic effects of +/-fenfluramine and phentermine, alone and in combination, on monoamine neurons in the mouse brain. *Synapse*. 1998;30:239-246.
26. Poole R, Brabbins C. Drug induced psychosis. *Br J Psychiatry*. 1996;168:135-138.
27. Takebayashi K, Sekine Y, Takei N, Minabe Y, Isoda H, Takeda H, Nishimura K, Nakamura K, Suzuki K, Iwata Y, Sakahara H, Mori N. Metabolite alterations in basal ganglia associated with psychiatric symptoms of abstinent toluene users: a proton MRS study. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1019-1026.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
29. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Patient Version*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997.
30. Al-Dibashi OY, Kuroda N, Wada M, Takahashi M, Nakashima K. Quantification of methamphetamine, amphetamine and enantiomers by semi-micro column HPLC with fluorescence detection: applications on abusers' single hair analyses. *Biomed Chromatogr*. 2000;14:293-300.
31. Buss AH, Perry M. The aggression questionnaire. *J Pers Soc Psychol*. 1992;63:452-459.
32. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-55.
33. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6:278-296.
34. Mohr P, Horacek J, Motlova L, Libiger J, Czobor P. Prolactin response to d-fenfluramine challenge test as a predictor of treatment response to haloperidol in acute schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;30:91-99.
35. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 1962;10:799-812.
36. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*. 1997;386:827-830.
37. Ouchi Y, Nobeza S, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kaneko M. Altered glucose metabolism in the hippocampal head in memory impairment. *Neurology*. 1998;51:136-142.
38. Watanabe M, Shimizu K, Omura T, Takahashi M, Kosugi T, Yoshikawa E, Sato N, Okada H, Yamashita T. A new high resolution PET scanner dedicated to brain research. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2002;49:634-639.
39. Parsey RV, Kegeles LS, Hwang DR, Simpson N, Abi-Dargham A, Mawlawi O, Slifstein M, Van Heertum RL, Mann JJ, Laruelle M. In vivo quantification of brain serotonin transporters in humans using [¹¹C]McN 5652. *J Nucl Med*. 2000;41:1465-1477.
40. Ouchi Y, Yoshikawa E, Okada H, Futatsubashi M, Sekine Y, Iyo M, Sakamoto M. Alterations in binding site density of dopamine transporter in the striatum, orbitofrontal cortex, and amygdala in early Parkinson's disease: compartment analysis for β -CFT binding with positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1999;45:601-610.
41. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Childress AR, Lee GS, Bota RG, Ho ML, Saxena S, Baxter LR Jr, Madsen D, Jarvik ME. Brain metabolic changes during cigarette craving. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:1162-1172.
42. Ouchi Y, Nobeza S, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kanno T, Okada H, Torizuka T, Nakayama T, Tanaka K. Postural effects on brain hemodynamics in unilateral cerebral artery occlusive disease: a positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21:1058-1066.
43. Ouchi Y, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Nobeza S. Absolute changes in regional cerebral blood flow in association with upright posture in humans: an orthostatic PET study. *J Nucl Med*. 2001;42:707-712.
44. Simpson HB, Lombardo I, Slifstein M, Huang HY, Hwang DR, Abi-Dargham A, Liebowitz MR, Laruelle M. Serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [¹¹C]McN 5652. *Biol Psychiatry*. 2003;54:1414-1421.
45. Mikolajczyk K, Szabatin M, Rudnicki P, Grodzki M, Burger CA. JAVA environment for medical image data analysis: initial application for brain PET quantitation. *Med Inform (Lond)*. 1998;23:207-214.
46. Tauscher J, Kapur S, Verhoeff NP, Hussey DF, Daskalakis ZJ, Tauscher-Wisniewski S, Wilson AA, Houle S, Kasper S, Zipsursky RB. Brain serotonin 5-HT (1A) receptor binding in schizophrenia measured by positron emission tomography and [¹¹C]WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:514-520.
47. Talairach J, Tournoux P. *Co-planer Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme; 1988.
48. Ito K, Morrish PK, Rakshi JS, Uema T, Ashburner J, Bailey DL, Friston KJ, Brooks DJ. Statistical parametric mapping with ¹⁸F-dopa PET shows bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:754-758.
49. Ouchi Y, Kanno T, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Nobeza S, Torizuka T, Tanaka K. Changes in dopamine availability in the nigrostriatal and mesocortical dopaminergic systems by gait in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124:784-792.
50. Wang GJ, Volkow ND, Chang L, Miller E, Sedler M, Hitzemann R, Zhu W, Logan J, Ma Y, Fowler JS. Partial recovery of brain metabolism in methamphetamine abusers after protracted abstinence. *Am J Psychiatry*. 2004;161:242-248.
51. Kovachich GB, Aronson CE, Brunswick DJ. Effects of high-dose methamphetamine administration on serotonin uptake sites in rat brain measured using [³H]cyanimidipramine autoradiography. *Brain Res*. 1989;505:123-129.
52. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation: a possible prelude to violence. *Science*. 2000;289:591-594.
53. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL, Cooper TB, Ferris CF. Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:708-714.
54. Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989;8:52-62.
55. Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R, Poland RE, Guidotti A, Nemeroff C, Bissette G, Kalogerak K, Karonen SL, Linnoila M. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:20-27.
56. Linnoila M, DeJong J, Virkkunen M. Monoamines, glucose metabolism, and impulse control. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25:404-406.
57. Roy A, Adinoff B, Linnoila M. Acting out hostility in normal volunteers: negative correlation with levels of 5HIAA in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Res*. 1988;24:187-194.
58. Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci*. 1983;33:2609-2614.
59. Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR, Salazar AM. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*. 1996;46:1231-1238.
60. Parsey RV, Oquendo MA, Simpson NR, Ogden RT, Van Heertum R, Arango V, Mann JJ. Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin

- 5-HT_{1A} receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. *Brain Res.* 2002;954:173-182.
61. Lai MK, Tsang SW, Francis PT, Esiri MM, Keene J, Hope T, Chen CP. Reduced serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the temporal cortex correlates with aggressive behavior in Alzheimer disease. *Brain Res.* 2003;974:82-87.
 62. van den Bree MB, Svikis DS, Pickens RW. Genetic influences in antisocial personality and drug use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 1998;49:177-187.
 63. Wrona MZ, Yang Z, Zhang F, Dryhurst G. Potential new insights into the molecular mechanisms of methamphetamine-induced neurodegeneration. *NIDA Res Monogr.* 1997;173:146-174.
 64. National Police Agency (Japan). *Criminal White Paper* [in Japanese]. Tokyo, Japan: Printing Bureau, Ministry of Finance of Japan; 2004.
 65. Wada K, Fukui S. Relationship between years of methamphetamine use and symptoms of methamphetamine psychosis [in Japanese]. *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison.* 1990;25:143-158.
 66. Domier CP, Simon SL, Rawson RA, Huber A, Ling W. A comparison of injecting and noninjecting methamphetamine users. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32:229-232.
 67. Wilson JM, Kalasinsky KS, Levey AI, Bergeron C, Reiber G, Anthony RM, Schmunk GA, Shannak K, Haycock JW, Kish SJ. Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users. *Nat Med.* 1996;2:699-703.
 68. Richter KP, Ahluwalia HK, Mosier MC, Nazir N, Ahluwalia JS. A population-based study of cigarette smoking among illicit drug users in the United States. *Addiction.* 2002;97:861-869.
 69. Sumnall HR, Wagstaff GF, Cole JC. Self-reported psychopathology in polydrug users. *J Psychopharmacol.* 2004;18:75-82.
 70. Smart RG, Mann RE, Tyson LA. Drugs and violence among Ontario students. *J Psychoactive Drugs.* 1997;29:369-373.
 71. Jacobsen LK, Staley JK, Malison RT, Zoghbi SS, Seibyl JP, Kosten TR, Innis RB. Elevated central serotonin transporter binding availability in acutely abstinent cocaine-dependent patients. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1134-1140.
 72. Croft RJ, Klugman A, Baldeweg T, Gruzeller JH. Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA ("ecstasy") users. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1687-1692.

Clinical Trials Registration

In concert with the International Committee of Medical Journal Editors, *Archives of General Psychiatry* will require, as a condition of consideration for publication, registration of clinical trials in a public trials registry (such as <http://ClinicalTrials.gov> or <http://controlled-trials.com>). Trials must be registered at or before the onset of patient enrollment. This policy applies to any clinical trial starting enrollment after March 1, 2006. For trials that began enrollment before this date, registration will be required by June 1, 2006. The trial registration number should be supplied at the time of submission.

For details about this new policy see the editorials by DeAngelis et al in the September 8, 2004 (2004;292:1363-1364) and June 15, 2005 (2005;293:2927-2929) issues of *JAMA*.