

- M.Iyo; N.Iwata; M.Yamada; I.Sora; G.R.Uhl. Vesicular monoamine transporter 2 (SLC18A2) in methamphetamine abusers: selective methylation of 5' USF1 binding sites in B haplotypes. 35th annual meeting of Society for Neuroscience, Wasington DC, 10.12-16, 2005
- 34) Ujike, H, Inada, T, Harano, M, Komiyama, T, Yamada, M, Sekine, Y, Iwata, N, Iyo, M, Sora, I, Ozaki, N. Symposium; Molecular Mechanisms of Drug Dependence Induced by Amphetamine and Related Drugs . Candidate Gene Analysis of Methamphetamine-related Disorders. The American College of Neuropsychopharmacology, 44th Annual Meeting, December 11-15, 2005, Waikoloa, USA
- 35) 池田匡志、鈴木竜世、山之内芳雄、北島剛司、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、氏家寛、原野 睦生、曾良 一郎、伊豫 雅臣、小宮山 徳太郎、山田 光彦、関根 吉統、Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). AKT1 と Methamphetamine 使用障害との関連解析. 第8回ニコチン・薬物依存フォーラム、3.18、2005、名古屋
- 36) 青山渚、北市清幸、齋藤真一、尾崎紀夫、稲田俊也、高橋長秀、前野信久、岩田仲生、氏家寛、原野 睦生、曾良 一郎、伊豫 雅臣、小宮山 徳太郎、山田 光彦、関根 吉統、Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). SLC22A3 遺伝子多型と覚醒剤乱用者との関連研究. 第8回ニコチン・薬物依存フォーラム、3.18. 2005、名古屋
- 37) 鈴木竜世、池田匡志、山之内芳雄、北島剛司、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、氏家寛、原野 睦生、曾良 一郎、伊豫 雅臣、小宮山 徳太郎、山田 光彦、関根 吉統、Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). MPDZ と Methamphetamine 使用障害との関連解析. 第8回ニコチン・薬物依存フォーラム、3.18、2005、名古屋
- 38) 伊藤千裕、斉藤淳、岩淵健太郎、小島照正、窪田恭彦、松岡洋夫、岩田錬、伊藤正敏、谷内一彦、渡辺建彦、稲田俊也、伊豫 雅臣、氏家 寛、尾崎紀夫、小宮山 徳太郎、関根吉統、原野 睦生、山田 光彦、曾良 一郎、. 薬物精神病および薬物依存症における中枢ヒスタミン神経系の役割. 第8回ニコチン・薬物依存フォーラム、3.18、2005、名古屋
- 39) 高橋長秀、尾崎紀夫、稲田俊也、池田匡志、前野信久、齋藤真一、岩田仲生、鈴木竜世、北島剛司、山之内芳雄、木下葉子、氏家 寛、原野 睦生、曾良 一郎、伊豫 雅臣、小宮山 徳太郎、山田 光彦、関根 吉統、Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). 覚せい剤使用障害の関連解析結果。Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA)の研究動向について. 第8回ニコチン・薬物依存フォーラム、3.18、2005、名古屋
- 40) 前野信久、高橋長秀、齋藤真一、李曉飛、青山渚、石原良子、稲田俊也、岩田仲生、氏家 寛、原野 睦生、曾良 一郎、伊豫 雅臣、小宮山 徳太郎、山田 光彦、関根 吉統、尾崎紀夫、Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA). 覚せい剤使用障害におけるミエリン関連遺伝子 (SOX10) を候補とした関連解析. 第8回ニコチン・薬物依存フォーラム、3.18、2005、名古屋
- 41) 氏家 寛. シンポジウム 薬物依存の分子病態; 、遺伝子解析からみた薬物依存の分子病態. 第27回日本生物精神医学会、第35回日本神経精神薬理学会合同年会、7月6-8日、大阪、2005
- 42) 森田幸孝、氏家 寛、田中有史、野村 晃、大谷恭平、内田有彦、岸本真希子、森尾亜希子、稲田俊也、原野陸正、小宮山徳太郎、山田光彦、関根吉統、岩田仲生、伊豫雅臣、曾良一郎、尾崎紀夫、黒田重利. The human fatty acid amide hydrolase の機能的遺伝子多型と覚せい剤依存症および統合失調症との関連研究. 第27回日本生物精神医学会、第35回日本神経精神薬理学会合同年会、7月6-8日、大阪、2005
- 43) 岸本真希子、氏家 寛、田中有史、野村 晃、

- 大谷恭平、森田幸孝、森尾亜希子、原野陸正、稲田俊也、山田光彦、小宮山徳太郎、関根吉統、岩田仲生、曾良一郎、伊豫雅臣、尾崎紀夫、黒田重利.FZD3 遺伝子と覚醒剤精神病の関連研究. 第27回日本生物精神医学会、第35回日本神経精神薬理学会合同年会、7月6-8日、大阪、2005
- 44) 橋本 佐、橋本謙二、松澤大輔、清水英司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野陸正、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家 寛、伊豫雅臣. 覚醒剤精神病と Glutathione S-transferase T1 (GSTT1)遺伝子多型との関連について. 第27回日本生物精神医学会、第35回日本神経精神薬理学会合同年会、7月6-8日、大阪、2005
- 45) 小林秀昭、仲真樹、畑春実、氏家寛、尾崎紀夫、関根吉統、稲田俊也、原野陸生、岩田仲生、小宮山徳太郎、山田光彦、伊豫雅臣、沼知陽太郎、糸川昌成、曾良一郎. メタンフェタミン依存と δ オピオイド受容体(OPRD)遺伝子多型に関する相関研究. 第27回日本生物精神医学会、第35回日本神経精神薬理学会合同年会、7月6-8日、大阪、2005
- 46) 森尾亜希子、氏家 寛、野村 晃、田中有史、森田幸孝、大谷恭平、岸本真希子、稲田俊也、原野陸正、小宮山徳太郎、山田光彦、関根吉統、岩田仲生、伊豫雅臣、曾良一郎、尾崎紀夫、黒田重利. CART 遺伝子と覚せい剤依存症との関連研究. 第27回日本生物精神医学会、第35回日本神経精神薬理学会合同年会、7月6-8日、大阪、2005
- 47) 氏家 寛. シンポジウム こころの分子基盤; 薬物依存と遺伝. 第28回日本神経科学大会、7月26-28日、横浜、2005
- 48) 青山渚、北市清幸、高橋長秀、齋藤真一、前野信久、岩田仲生、氏家 寛、原野陸生、曾良一郎、伊豫 雅臣、小宮山徳太郎、山田光彦、関根 吉統、稲田俊也、尾崎紀夫. SLC22A3 遺伝子多型と覚醒剤使用障害との関連研究. 第15回日本臨床精神神経薬理学会、東京、10.11-12、2005
- 49) 大谷 恭平、氏家 寛、坂井 歩、田中 有史、内田 尚彦、野村 晃、岸本 真希子、森尾 亜希子、森田 幸孝、稲田 俊也、原野 陸生、小宮山 徳太郎、堀 達、山田 光彦、関根 吉統、岩田 仲生、伊豫 雅臣、曾良 一郎、尾崎 紀夫、黒田 重利. 覚醒剤依存症とCYP2D6多型との関連研究. 第15回日本臨床精神神経薬理学会、東京、10.11-12、2005
- 50) Okahisa Y, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Kishimoto M, Ozaki N, Kuroda S. Association study between the NRCAM gene and methamphetamine user. Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Asia Pacific Regional Meeting, 3.14-17, Pataya, Tailand, 2006
- 51) A Hishimoto, T Drgon, C Johnson, Q-R Liu, J Drgonova, D Walther, H Ujike, T Komiyama, M Harano, Y Sekine, T Inada, N Ozaki, M Iyo, N Iwata, M Yamada, I Sora, GR Uhl. Methamphetamine-dependence whole genome association identifies genes including WDR1 . 2006 Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, New Orleans, USA, October 9-13, 2006
- 52) D.Matsuzawa, K.Hashimoto; R. Miyatake, Y Shirayama, E.Shimizu; K.Maeda; Y.Suzuki; 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. PICK1 polymorphisms and association with Methamphetamine psychosis. 36th annual meeting of Society for Neuroscience,Atlanta, October 14-18, 2006
- 53) Okahisa Y, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Kishimoto M, Morio A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S Association study between the NrCAM gene and patients with methamphetamine use disorders. XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Cagliari, Italy, October 28th-November 1st, 2006
- 54) Kishimoto M, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Morio A, Okahisa Y, Kotaka T,

Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The Frizzled 3 (FZD3) gene is associated with methamphetamine psychosis. XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Cagliari, Italy, October 28th-November 1st, 2006

- 55) 岸本真希子、氏家 寛、田中有史、大谷恭平、森尾亜希子、岡久裕子、小高辰也、原野陸正、稲田俊也、山田光彦、小宮山徳太郎、堀 達、関根吉統、岩田仲生、曾良一郎、伊豫雅臣、尾崎紀夫、黒田重利. セロトニン 1B 受容体と覚醒剤依存症の関連研究. 第 28 回日本生物学的精神医学会、第 36 回日本精神薬理学会、第 49 回日本神経化学学会大会、合同年会、2006.9.14-16、名古屋
- 56) 岡久裕子、氏家 寛、田中有史、大谷恭平、森田幸孝、岸本真希子、森尾亜希子、小高辰也、稲田俊也、原野陸正、小宮山徳太郎、堀 達、山田光彦、関根吉統、岩田仲生、伊豫雅臣、曾良一郎、尾崎紀夫、黒田重利. NrCAM 遺伝子多型と覚醒剤精神病の関連研究. 第 28 回日本生物学的精神医学会、第 36 回日本精神薬理学会、第 49 回日本神経化学学会大会、合同年会、2006.9.14-16、名古屋
- 57) 橋本 佐、橋本謙二、松澤大輔、清水英司、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野陸正、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家 寛、伊豫雅臣. 覚醒剤精神病と Glutathione S-transferase P1, T1 機能的遺伝子多型との関連について. 第 18 回日本アルコール精神医学会・第 9 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム、平成 18 年度合同学術総会、2006.9.29-30、千葉
- 58) 氏家 寛、森田幸孝、原野陸正、稲田俊也、小宮山徳太郎、堀 達、山田光彦、関根吉統、岩田仲生、伊豫雅臣、曾良一郎、尾崎紀夫、黒田重利. 覚醒剤精神病とグリシントランスポーター遺伝子における関連研究. 第 18 回日本アルコール精神医学会・第 9 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム、

平成 18 年度合同学術総会、2006.9.29-30、千葉

- 59) 松澤大輔、橋本謙二、宮武良輔、白山幸彦、清水英司、前田和久、鈴木洋一、真下陽一、関根吉統、稲田俊也、尾崎紀夫、岩田仲生、原野陸正、小宮山徳太郎、山田光彦、曾良一郎、氏家 寛、羽田 明、澤 明、伊豫雅臣. PICK1 遺伝子多型と覚せい剤乱用者との関連. 第 18 回日本アルコール精神医学会・第 9 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム、平成 18 年度合同学術総会、2006.9.29-30、千葉

3.その他

- 1) 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
- 2) 氏家 寛. 覚醒剤精神疾患の生物学的病態. 平成 17 年度（第 19 回）薬物依存臨床医師研修会、小平、10 月、2005
- 3) 氏家 寛. 覚醒剤精神疾患の生物学的病態. 平成 18 年度（第 20 回）薬物依存臨床医師研修会、小平、10 月 23-27、2006.

（３） 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

「依存性薬物および未規制薬物による神経毒性と精神病の発現機序」3年間のまとめ

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、石橋曜子¹、近藤あゆみ^{1,3}、渡部崇²、妹尾栄一³、山本秀子¹、萩野洋子¹、高松幸雄¹、笠井慎也¹、岩村樹憲⁴、曾良一郎⁵

(¹ 東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム、² 静岡刑務所、³ 東京都精神医学総合研究所・嗜癮行動研究チーム、⁴ 岐阜薬科大学製造薬学科・薬化学教室、⁵ 東北大学大学院医学研究科精神神経生物学分野)

<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や違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る。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%（6,774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をとる必要がある。

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、薬物依存の依存自体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。

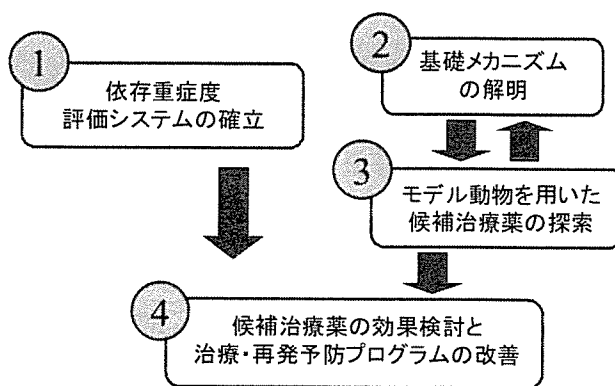


Fig. 1: 薬物依存治療改善に向けた研究の流れ

このような状況において、本研究では、Fig. 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再使用リスク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、再使用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。

1. 依存重症度評価システムの開発

(1-1) 嗜癮重症度指標日本語版の開発

1-1-A. 研究目的

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価のために、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価する。重症度の評価には、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価した重症度は、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。そこで本研究では、再度翻訳や質問項目の修正を行い、日本の薬物依存患者に対して実施し、その信頼性(内的一貫性・評価者間一致)・妥当性(併存妥当性・予測妥当性)を検討することを目的とした。また、有用性が示された場合は、アルコール依存症への適応や法務機関における実施などの適応拡大も目的とした。

1-1-B. 研究方法

(1-1-B-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。

(1-1-B-2) 測度

① ASI-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。

1-1-C. 研究結果

(1-1-C-1) 使用薬物について (Table 1)

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
ドラッグ使用者は 10 人 (9.9%) にとどまった。

Table 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

(1-1-C-2) コンボジットスコア(CS)・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)。

(1-1-C-3) 信頼性の検討 (Table 2 参照)

①内的-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)

Table 2 ASI-J の内的-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
医学的状态	.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
精神医学的状态	.865	.841***	95

***=p<.001

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-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-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。

(1-1-C-4) 妥当性の検討 (Table 3)

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。

Table 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)
医学の状態	.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
精神医学の状態	.234*	.204	-.176	.242*	.497***	.424***	.162

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

1-1-D. 考察

(1-1-D-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。

(1-1-D-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と考えられる。

(1-1-D-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。

(1-1-D-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。

(1-1-D-5) 今後の展開

本研究により、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た簡便な実施が可能な ASI-J 改良版が作成されるとともに、薬物依存臨床現場や法務機関への普及が望まれる。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/PTokyo/TMolecpsy/ASI/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。

(1-2) ASI-J の法務機関での実施

1-2-A. 研究目的

上記(1-1)により、医療現場における ASI の有用性は示されたが、刑務所などの法務機関における有用性は示されていない。ASI を刑務所内の覚せい剤取締法事犯に対して実施し、その法務機関における有用性を検討することを目的とした。

1-2-B. 研究方法

刑務所に服役している覚せい剤取締法違反者 50 名のうち、研究趣旨を理解して研究協力に同意し、DSM-IV に基づいて覚せい剤依存または覚せい剤乱用者と診断された 44 名（男性のみ）を対象に ASI-J を実施して面接調査を行った。面接者は ASI のトレーニングを受けた医師 1 名、心理士 2 名であった。

1-2-C. 研究結果

50 名の覚せい剤取締法違反受刑者に研究協力を依頼したところ、47 名が研究協力に同意し、その内、5 名が覚せい剤乱用者、39 名が覚せい剤依存者と診断された。ASI-J を実施した結果、覚せい

い剤依存症者の内1名のみの結果が信頼性評価で不適であった。

受刑者においても、ASIによって被験者の抱える多面的な問題を把握することができ、治療の方針を立てる上で有用であることが明らかになった。

Table 4：ASIによる受刑者と患者の比較

領域名	コンポジットスコア (0－1)		面談者による重症度 (0－9)	
	刑務所	病院	刑務所	病院
医学的状态	0.07	0.09	1.35	0.69
雇用/生計	0.46	0.70	3.16	5.21
アルコール	0.18	0.12	2.58	1.39
薬物	0.22	0.10	6.60	5.11
法的状態	0.48	0.03	7.07	0.54
家族/人間関係	0.26	0.25	4.07	3.66
精神医学的状态	0.14	0.31	2.35	3.85

ASIの各問題領域におけるコンポジットスコアと面接者による重症度を、受刑者でのデータと前年度に実施した医療機関の患者でのデータとの間で比較した（Table 4）。受刑者では法的問題が大きいこと、受刑者でも患者でも雇用生計問題や家族人間関係などの問題が大きいことなど、予想された結果が得られた。

1-2-D. 考察

面接調査を通じて、刑務所においてもASIの実施が可能であり、薬物依存に関わる受刑者個々人の問題点を多面的に把握できた。すなわちASIは、刑務所などの法務機関においても、十分な有用性を持つことが確認された。医療機関でも法務機関でも共通してASIが実施されれば、機関間が連携

して継続的な治療や対処をする際に有用性を発揮すると考えられる。

また、今回初めて日本の刑務所で本格的にASIが実施され、医療機関で実施されたASIの結果との比較が可能になった。受刑者も、医療機関の患者と同様に、雇用生計問題や家族人間関係に問題を抱える例が多いことから、単なる薬物使用防止教育だけでなく、多様な観点からの支援・介入の必要性を示唆する結果となった。

(1-3) 再使用リスク評価尺度の開発

1-3-A. 研究目的

薬物依存では、再使用率の高さが大きな問題である。しかしながら、薬物依存の病態は複雑であり、再使用リスクを評価することは極めて難しく、リスク評価尺度は世界にほとんど無い。

そこで本研究では、覚せい剤などの刺激薬物（Stimulants）に対する再使用リスクを多面的に評価する尺度（SRRS: Stimulant Relapse Risk Scale）を独自に開発した。開発したSRRSを覚せい剤などの刺激薬物への依存患者100人に実施し、尺度の内的構造・信頼性（内的一貫性）・妥当性（併存妥当性・予測妥当性）を検討して標準化することを目的とした。

1-3-B. 研究方法

(1-3-B-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／通所している刺激薬物（覚せい剤・リタリン・MDMA）依存患者のうち、研究趣旨を理解し研究協力に同意した100名（男性71名、女性29名、平均年齢32.6歳）を対象に以下の測度を用いた質問紙調査を行った（患者の属性についてはTable 5参照）。

(1-3-B-2) 測度

①Stimulants Relapse Risk Scale (SRRS)

Table 5: SRRS 回答者の属性

変数	値
参加者の人数	100
年齢 ($M \pm SD$)	32.6 ± 8.7
性別 (女性が占める%)	29
治療状態 (N)	
入院患者	52
外来患者	40
非患者(回復施設OB・スタッフなど)	8
3ヶ月以内の再発者 / 非再発者人数	15 / 32
6ヶ月以内の再発者 / 非再発者人数	17 / 30
主要な問題薬物(人数)	
覚せい剤(メタンフェタミン)	90
リタリン(メチルフェニデート)	8
MDMA	7
ASI-J 薬物領域・コンボジットスコア (0-1; $M \pm SD$)	0.16 ± 0.17
VAS (今現在, 0-10; $M \pm SD$)	2.74 ± 3.09
VAS (最近2週間, 0-10; $M \pm SD$)	3.66 ± 3.69
CES-D (0-60; $M \pm SD$)	20.48 ± 13.24
GHQ-12 (0-12; $M \pm SD$)	4.45 ± 3.72

¹ 参加者は複数の薬物を問題にしている場合がある。
 N : 参加者の人数, M : 平均値, SD : 標準偏差

SRRS は薬物再使用リスクを幅広い観点から捉えるための Lickert スケール (3 件法) である。Heishman (2001) らが開発した Marijuana Craving Questionnaire をもとに、再使用に繋がる認知・行動を依存治療専門の精神科医 3 名によるディスカッションや患者への聞き取りによりピックアップし、最終的に 48 項目の仮尺度を構成した。なお、48 項目はその意味内容からあらかじめ「感情的問題」「衝動性」「薬物へのポジティブ期待」「薬物へのネガティブ期待の欠如」「明確な使用意図」の 5 つのサブカテゴリに分かれるものであり、本人の病識を判定するためのライスケール 5 項目を含めた。

②併存妥当性のための指標

併存妥当性を検討するため、渴望感を測定する Visual Analogue Scale (VAS)、嗜癖重症度指標日本語版 (ASI-J)、CES-D (疫学調査用抑うつ質問紙)、GHQ-12 (一般健康質問紙) を併せて実施した。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 として、回答者自身の「今現在」「最近 2 週間」の薬物渴望感の程度を主観的に記入させる尺度であり、直接的な渴望感である「薬の欲しさ」を測定する測度である。

③薬物再使用

予測妥当性の指標として、調査実施後 3 ヶ月・6 ヶ月時点でそれぞれフォローアップ調査 (47 名が協力し、3 ヶ月以内の再使用は 15 名、6 ヶ月以内の再使用は 17 名であった) や担当医師への聞き取りを行い、インテーク時から薬物再使用および継続使用のありなしを評定した。

④属性情報・周辺情報

加えて、薬物の乱用期間・断薬期間・薬物使用のリスク状況・ストレス・本人が別個に抱えている問題などの属性情報・周辺情報を尋ねた。

1-3-C. 研究結果

(1-3-C-1) 内的構造の検討

SRRS 48 項目から病識を判定するための 5 項目を除いた 43 項目がどのような内的構造を示すのか探索するために、最尤法・プロマックス回転による探索的因子分析を行い、Scree 図を参考に 5 因子を抽出した。抽出された 5 因子は項目内容からそれぞれ①再使用への予期不安、②感情的問題、③薬物への衝動性、④薬物へのポジティブ期待、⑤薬物へのネガティブ期待の欠如と命名した。その後、各因子の因子負荷量が 0.4 未満の項目・複数の因子に大きく負荷している項目を削除し、最終的に 5 下位尺度からなる計 30 項目を SRRS として構成した。

下位尺度の内容は以下の通りである。①再使用への予期不安 (8 項目): 「また使ってしまうのではないかと心配になる」「薬物を使用していたときの感覚がよみがえることがある」などの項目に代表され、再使用に対する考えや不安に襲われ、払拭できない程度を示す。②感情的問題 (8 項目): 「自分の気持ちがコントロールできないと感

じている」「気持ちがあせって疲れていると感じている」などに代表され、再使用に繋がり得る感情的な問題を抱える程度を示す。③薬物への衝動性（4項目）：「法に触れる仕事をしてでも薬物を手に入れたと思う」「薬物を買うお金を稼ぐためなら何でもしようと思う」などに代表され、薬物に対する強い衝動性を示す。④薬物へのポジティブ期待（6項目）：「薬物を使うと元気になれる気がする」「薬物をつかったら、いらいらがなくなるように感じるだろう」などに代表され、薬物使用に対してポジティブな期待を抱いている程度を示す。⑤薬物へのネガティブ期待の欠如（4項目）：「もし薬物を使ったら、すぐにまともな行動がとれなくなってしまうだろう（逆転項目）」「もし薬物を使ったら、就労に影響が出ると思う（逆転項目）」に代表され、薬害への認識が欠如している程度を示す。

(1-3-C-2) 信頼性の検討 (Table 6)

SRRS 全体および下位尺度ごとに信頼性係数を計算した結果、尺度全体では 0.864 であり、各下位尺度では 0.545~0.819 の範囲であった。下位尺度「ネガティブ期待の欠如」(0.545) 以外は概ね 0.7 以上の良好な値を示していた。

(1-3-C-3) 妥当性の検討 (Table 6)

①併存妥当性：SRRS 合計得点は、ASI-J の薬物領域コンボジットスコア、VAS、GHQ、CES-D のそれぞれと中程度の正の相関を示していた。また下位尺度では、「再使用予期不安」、「ポジティブ

期待」、「衝動性」が、VAS、ASI といった渴望感や薬物依存重症度を示す指標と有意な正の相関を、「感情的問題」が CES-D、GHQ といった精神的問題を測定する尺度と中程度の正の相関を示していた。「ネガティブ期待の欠如」については、いずれの指標とも有意な相関は見られなかった。

②予測妥当性：SRRS 合計得点、下位尺度の「再使用予期不安」と「ポジティブ期待」が3ヶ月以内の薬物再使用と有意な相関を示していた。また SRRS 合計得点、「ポジティブ期待」、「ネガティブ期待の欠如」と6ヶ月以内の薬物再使用との関連が有意な傾向を示していた。

(1-3-C-4) SRRS 病識項目の機能に関する検討

病識の高低と再使用リスクとの関連を検討するために、フォローアップを実施したサンプルに関して、病識測定項目の合計得点と ASI 薬物領域の重症度スコアを中央値分割してサンプルを病識／依存重症度高群・低群に分類し、依存重症度高群・低群ごとに病識の高さと再使用リスクとの関係を Fisher の直接法を用いて検討した。その結果、薬物重症度高群において、病識と6ヶ月以内の再使用の関連が有意な傾向 ($p=0.08$) を示していた。

1-3-D. 考察

(1-3-D-1) SRRS の内的構造について

因子分析の結果、刺激薬物に対する再使用リスクが多次元構造を持つことを確認した。抽出され

Table 6: SRRS の信頼性と妥当性

	α 係数	相関係数						
		VAS (今現在)	VAS(最近 2週間)	ASI薬物 領域	CES-D	GHQ-12	再使用 (3ヶ月以内)	再使用 (6ヶ月以内)
下位尺度								
再使用予期不安 (AR)	.819	.645**	.706**	.483**	.228*	.287**	.336*	.232
感情的問題 (EP)	.800	.138	.218*	.177	.686**	.667**	.128	-.040
薬物使用への衝動性 (CD)	.730	.255*	.390**	.348**	.220*	.160	-.026	-.023
薬物へのポジティブ期待 (PE)	.785	.413**	.516**	.430**	.210	.265*	.344*	.289 [†]
薬物へのポジティブ期待の欠如 (NE)	.545	.182	.170	.170	-.014	-.026	.269	.280 [†]
SRRS 合計	.864	.504**	.617**	.505**	.415**	.440**	.360*	.254

[†] $p < .10$; * $p < .05$; ** $p < .01$

た因子は、薬物使用に対する何らかの期待や不安を示したもの（「ポジティブ期待」「ネガティブ期待の欠如」「再使用予期不安」、薬物への衝動性を示したもの（「衝動性」、薬物使用に伴って生じる感情的問題を示したもの（「感情的問題」）に大きく分かれ、期待理論や強迫衝動理論のような既存の理論で説明できない概念（「再使用予期不安」「感情的問題」）を含んでおり、再使用リスクの新しい側面を示唆する結果となった。

(1-3-D-2) SRRS の信頼性について

「ネガティブ期待の欠如」以外は全ての下位尺度で相応の内的一貫性を示す結果となった。「ネガティブ期待の欠如」の α 係数があまり高くなかったのは、項目数の少なさが影響したと考えられる。

(1-3-D-3) SRRS の妥当性について

①併存妥当性に関して：SRRS 合計得点がほぼ全ての併存妥当性指標と中程度の相関を示していた。また下位尺度の「再使用予期不安」「ポジティブ期待」「衝動性」が、直接的な渴望感（VAS）や薬物領域での重症度（ASI）と関連しており、これらの下位尺度が従来言われてきた直感的な渴望感概念とも近い再使用リスクの中心的な概念として解釈しうることを示した。一方「感情的問題」に関しては、精神的問題を示す指標（CES-D, GHQ-12）との関連は高かったが、渴望感や薬物依存重症度との関連は必ずしも認められなかった。しかし下位尺度間には相互に関連が認められるため、間接的に直感的な渴望感の変動とかかわっている可能性もあり、この点について今後詳細な検討が必要である。以上の結果から、SRRS の併存妥当性は概ね示された。

②予測妥当性に関して

SRRS 合計得点、下位尺度の「再使用予期不安」と「ポジティブ期待」が、それぞれ3ヶ月以内の薬物再使用と有意に関連しており、予期不安やポジティブ期待が高まると再使用リスクが高まる

ことが示唆された。相関の値はさほど高くないものの、一応の予測妥当性が示された。

(1-3-D-4) 病識項目の機能について

病識項目については、薬物依存重症度が高いという制限付きで、病識の低さが再使用リスクを高める可能性を示唆する結果となり、いわゆる否認傾向の強い患者の予後の悪さを示した。しかしながら病識項目を単独で用いた場合は、状態がさほど悪くなく、結果病識も低いサンプルが交じってしまう可能性があるため、薬物重症度を測定する測度との併用が必要になると考えられた。またこの結果は有意水準 5%には達していないため、慎重な解釈とさらなる検討が必要である。

(1-3-D-5) 研究の展開

本研究により、SRRS の統計学的な内的構造・信頼性・妥当性が概ね示された。今後は SRRS を VAS と組み合わせて Relapse Risk Index（RRI）として再構成し、基礎研究により得られた薬物嗜好性抑制候補薬物の効果を検討するための臨床研究に応用する。また、薬物依存臨床現場への普及を図り、RRI を継続的に実施することで、医療従事者や患者本人が再使用リスクを判断するためのツールとしての利用を進める。そのためにも、患者の実情を反映させながら、尺度を簡便に実施できるように改良すると共に、再使用予測力を高めるよう改良する。

一方、薬物依存患者の実態把握を、医療機関だけでなく法務機関とも連携して進めることが重要であると考えられる。

(1-4) 再飲酒リスク評価尺度の開発

1-4-A. 研究目的

近年違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）が蔓延しており、対策が急がれている。刺激薬物以外の嗜好性薬物に関しても、その再使用リスクを評価することは極めて重要である。しかし、違法ドラッグの使用者が医療機関で治療を受ける機

会は少なく、尺度の有用性を検証することは困難である。そこで本研究では、患者数が多く、刺激薬物とは大きく異なるメカニズムで依存を引き起こすと考えられるアルコール依存に関して、SRRS を改変して再飲酒リスクを評価する尺度 (ARRS: Alcohol Relapse Risk Scale) を作成し、その有用性を明らかにすることを目的とした。ARRS が再飲酒リスクを評価することができ、しかも SRRS での評価結果と内容が類似するのであれば、新たな問題薬物として今後登場する違法ドラッグにおいても、その再使用リスクを評価できる可能性があると考えられる。

1-4-B. 研究方法

(1-4-B-1) 協力者・手続き

アルコール依存外来を有する専門病院に入院／通院およびアルコール依存療養施設に・入所／通所しているアルコール依存患者のうち、研究趣旨を理解し研究協力に同意した 218 名を対象に以下の測度を用いた質問紙調査を行った。

(1-4-B-2) 測度

① Alcohol Relapse Risk Scale (ARRS)

ARRS は再飲酒リスクを幅広い観点から捉えるための Lickert スケール (3 件法) である。ARRS は、前年度までに開発した刺激薬物再使用リスク評価尺度 (SRRS: Stimulant Relapse Risk Scale) をアルコール依存者向けに微改変したものである。48 の質問項目は、その意味内容からあらかじめ「感情的問題」「衝動性」「アルコールへのポジティブ期待」「アルコールへのネガティブ期待の欠如」「明確な飲酒意図」の 5 つのサブカテゴリに分かれるものであり、その他に本人の病識を判定するためのライスケール 5 項目を含む。

② 併存妥当性のための指標

併存妥当性を検討するため、再飲酒に繋がる重要な因子のひとつである渴望感を測定する Visual Analogue Scale (VAS) と、CES-D (疫学調査用抑う

つ質問紙)、GHQ-12 (一般健康質問紙) を併せて実施した。VAS は 10cm の線分上に「全く飲みたくない」を 0cm、「ものすごく飲みたい」を 10cm として、回答者自身の「今現在」「最近 2 週間」のアルコール渴望感の程度を主観的に記入させる尺度であり、直接的な渴望感である「アルコールの欲しさ」を測定する測度である。またインテーク調査の時点で飲酒が止まっているかどうか尋ねる「継続飲酒状況」も併せて測定した。

③ 再飲酒

予測妥当性の指標として、調査実施後 1 ヶ月時点でフォローアップ調査や担当医師への聞き取りを行い、インテーク時から再飲酒のありなしを評定した。

④ 属性情報・周辺情報

加えて、アルコールの乱用期間・断酒期間・飲酒のリスク状況・ストレス・本人が別個に抱えている問題などの属性情報・周辺情報を尋ねた。

1-4-C. 研究結果

(1-4-C-1) 内的構造の検討

ARRS 48 項目から病識を判定するための 5 項目を除いた 43 項目がどのような内的構造を示すのか探索するために、最尤法・プロマックス回転による探索的因子分析を行い、Scree 図を参考に 5 因子を抽出した。その際、各因子の因子負荷量が 0.4 未満の項目・複数の因子に大きく負荷している項目を削除した。抽出された 5 因子は項目内容からそれぞれ①誘発刺激への脆弱性、②感情面の問題、③明確な飲酒衝動、④酒害認識の不足、⑤ポジティブ期待と命名し、最終的に 5 下位尺度からなる計 26 項目を ARRS として構成した。

下位尺度の内容は以下の通りである。①刺激脆弱性 (10 項目): 「目の前に実際に酒があれば飲んでしまう」「目の前で酒を勧められたら断れない」などの項目に代表され、再発を促す外界の刺激に対する脆弱性の程度を示す。②感情的問題 (6 項

	α 係数	相関				
		VAS	継続飲酒	CES-D	GHQ	再飲酒
ARRS 下位尺度						
誘発刺激への脆弱性	.90	.629**	.517**	.326**	.504**	.314**
感情面の問題	.78	.356**	.154*	.539**	.568**	.082
明確な飲酒衝動	.63	.350**	.196*	.319**	.219	.004
酒害認識の不足	.67	.003	-.165*	.158**	-.316**	-.169
ポジティブ期待	.72	.480**	.341**	.328**	.435**	.178
ARRS 合計	.89	.535**	.396**	.460**	.391**	.232*

**= $p < .01$; *= $p < .05$

目):「孤独で寂しいと感じている」「何に対してもやる気がない」などに代表され、再使用に繋がり得る感情的な問題を抱える程度を示す。③明確な飲酒衝動 (3 項目):「盗んででも酒が欲しいと思うことがある」「酒を飲むためなら何でもしようと思う」などに代表され、飲酒への強い衝動性を示す。④酒害認識の不足 (4 項目):「もし酒を飲んだら、仕事に影響が出ると思う (逆転項目)」「もし酒を飲んだら、すぐにまともな行動がとれなくなってしまうだろう (逆転項目)」などに代表され、飲酒に伴うリスク認識が欠如している程度を示す。⑤ (飲酒への) ポジティブ期待 (3 項目):「酒を飲むと、何でもものごとがうまくいくように感じる」「酒を飲むと元気になれる気がする」に代表され、飲酒にともなうポジティブな事柄に対する期待の程度を示す。

(1-4-C-2) 信頼性の検討 (Table 7)

ARRS 全体および下位尺度ごとに信頼性係数を計算した結果、尺度全体では 0.89、また各下位尺度では 0.63~0.90 の範囲であった。

(1-4-C-2) 妥当性の検討 (Table 7)

①併存妥当性:ARRS 合計得点は、VAS、CES-D、GHQ のそれぞれと有意な正の相関を示していた。また下位尺度では、「誘発刺激への脆弱性」、「感情面の問題」、「ポジティブ期待」も、VAS、CES-D、

GHQ のそれぞれと正の相関を示していた。「明確な飲酒衝動」は、VAS と CES-D のそれぞれと正の相関を示していた。「酒害認識の不足」は、CES-D および GHQ のそれぞれと正および負の相関を示していた。「継続飲酒状況」は ARRS 全ての下位尺度および合計得点と有意な相関を示した。

②予測妥当性:ARRS 合計得点と下位尺度の「誘発刺激への脆弱性」が 1 ヶ月以内の再飲酒と有意な相関を示していた。

(1-4-C-3) ARRS と SRRS の比較 (Fig. 2)

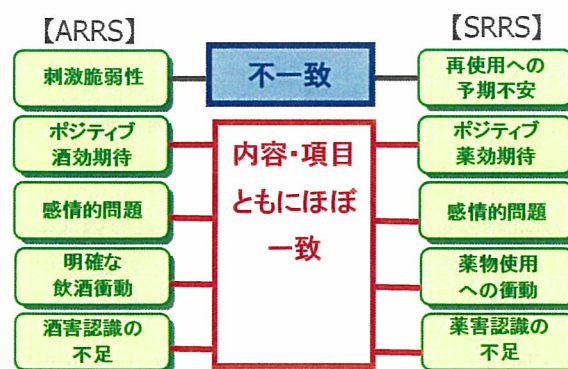


Fig. 2: ARRS と SRRS の下位尺度の比較

ARRS の下位尺度の内、4 つは SRRS の下位尺度と対応するものであった。「感情的な問題」と「ポジティブ期待」は同名の下位尺度であり、「明確な飲酒衝動」は「薬物使用への衝動」と対応し、「酒害認識の不足」は「薬害認識の不足」に対応

した。これら4つの下位尺度は、含まれる質問項目もほぼ一致した。またARRSの「刺激脆弱性」SRRSの「再使用への予期不安」に関しては、抽出された項目が一致していない部分も多く、各尺度の独自の側面を示す結果となった。

1-4-D. 考察

(1-4-D-1) ARRS の内的構造について

因子分析の結果、再飲酒リスクが多次元構造を持つことを確認した。抽出された5因子の内4因子は、SRRSにおける因子とほぼ同等であった。ARRSとSRRSは、一部例外を除いて、問題とする嗜癖物質が異なるにもかかわらず、再飲酒・再使用に関する共通したリスクを評価していると考えられる。したがって、これらの尺度は、刺激薬物とアルコールだけに限らず、違法ドラッグなどの他の嗜癖物質における再使用リスクを評価する上でも活用できると期待される。またARRSとSRRSの因子のうち違う部分については、両物質に特有の再使用リスクを際立たせているという点で興味深い。

(1-4-D-2) ARRS の信頼性について

一部項目数の少なさ等により低い値が出ているものの、概ね全ての下位尺度で相応の内的一貫性を示す結果となった。

(1-4-D-3) ARRS の妥当性について

①併存妥当性に関して：ARRS合計得点および下位尺度の「誘発刺激への脆弱性」、「感情面の問題」と「ポジティブ期待」が全ての併存妥当性指標と有意な相関を示していたこと、また継続飲酒状況とARRS下位尺度および合計得点の全てが有意な相関を示していたことなどから、ARRSの併存妥当性は概ね示されたと言えよう。

②予測妥当性に関して

ARRS合計得点と下位尺度の「誘発刺激への脆弱性」が、1ヶ月以内の再飲酒と有意に関連しており、「周囲から誘われると飲んでしまう」のよ

うに考えているほど再飲酒リスクが高まる可能性が示唆された。相関の値はさほど高くないものの、この結果は一応の予測妥当性を示すものである。ARRSによって将来の飲酒をある程度予測することができると考えられる。

2. 薬物依存の基礎メカニズムの解明と候補治療薬の探索

(2-1) MDMA の作用機序の解明

2-1-A. 研究目的

MDMAはメタンフェタミンと類似の構造を持つ薬物で、ヨーロッパを中心に世界中で乱用されている。日本においても脱法ドラッグとして蔓延し、近年麻薬指定されたが、その乱用は拡大している。ドーパミントランスポーター(DAT)やセロトニントランスポーター(SERT)に作用して、細胞外モノアミン量を増加させ、精神症状を引き起こすと考えられているが、その詳細なメカニズムは不明であった。

本研究では、MDMAの作用機序を明らかにし、候補治療薬を探索することを目的とした。

2-1-B. 研究方法

(2-1-B-1) 実験動物

10-35週齢の129/C57混合遺伝背景の野生型、DAT欠損、SERT欠損及びDAT/SERTダブル欠損マウスを用いた(性別：雄性和雌性各50%；体重：18-25g)。

(2-1-B-2) 脳内微量透析法

透析プローブ(透析膜の長さ2mm)をFranklinとPaxinosの脳アトラスに基づいて線条体(bregmaより前方0.6mm、側方1.8mm、深さ4.0mm)に挿入した。24時間後、無拘束の条件下でRinger液を1 μ l/minの速度で灌流し、10分毎に自動的に高速液体クロマトグラフシステムに注

入した。DA と 5-HT は逆相カラム(PP-ODS)で分離し、電気化学検出器 (ECD-100) を用いて検出、定量した。移動相には、EDTA(50mg/l)、デカンスルホン酸ナトリウム(500mg/l)および 1%メタノールを含む 0.1M リン酸緩衝液(pH5.5)を用いた。灌流開始 3.5 時間後、生理食塩水又は薬剤(MDMA 10mg/kg、Cocaine 10mg/kg 及び Methamphetamine 1mg/kg)を皮下投与した。

(2-1-B-3)統計解析

各遺伝型の細胞外モノアミン量における薬剤の影響について、二元配置分散分析 (two-way ANOVA; genotype and test drug) で検定した。多重比較は最小有意差法を用いて行なった。統計ソフトは STATISTICA for Windows (StatSoft Inc., Tulsa, USA)を用いた。

2-1-C. 研究結果

MDMA (10mg/kg) は、野生型マウスと DAT 欠損マウスの線条体の細胞外セロトニン量を有意に増加させたが、SERT 欠損マウスと DAT/SERT ダブル欠損マウスでは、増加させなかった (Fig. 3)。MDMA による細胞外セロトニン量の増加は、メタンフェタミン(1mg/kg)やコカイン(10mg/kg)による増加に比べて 8-10 倍であった。

MDMA は、野生型マウスと SERT 欠損マウスの細胞外ドーパミン量を有意に増加させた。SERT 欠損マウスでの、MDMA による細胞外ドーパミン量の増加は、野生型マウスでの増加に比べて少なかった (Fig. 4)。DAT 欠損マウスでも有意に細胞外ドーパミン量を増加させたが、DAT/SERT ダブル欠損マウスでは、全く増加させなかった。

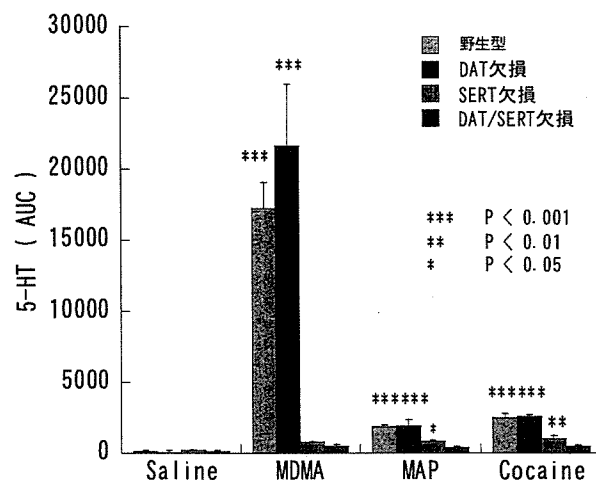


Fig. 3 薬剤投与後の細胞外セロトニン量の変化

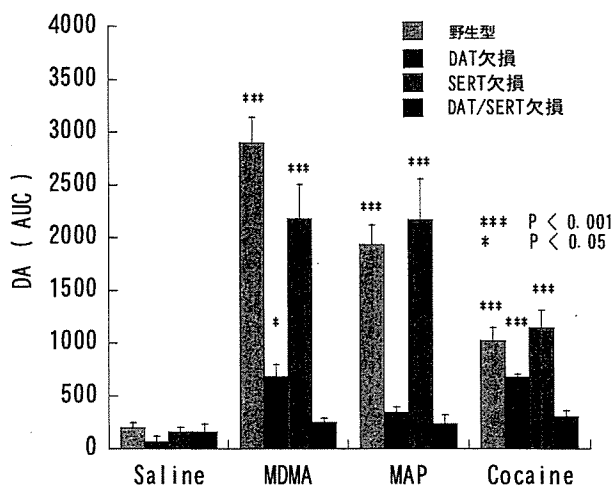


Fig. 4 薬剤投与後の細胞外ドーパミン量の変化

2-1-D. 考察

MDMA は、野生型マウスでの細胞外セロトニン量を増加させたが、SERT を欠損しているマウスでは、全く増加させなかったことから、MDMA による細胞外セロトニン量の増加は、SERT に依存していると考えられる。MDMA による細胞外セロトニン量の増加が選択的セロトニン取り込み阻害剤(SSRI)であるフルオキセチンによって抑制されるという、すでに報告されている結果と整合性がある。SSRI は SERT を阻害するので、通常は細胞外セロトニン量を増加させるが、MDMA 存

在下では SERT の異常な逆流を含めて SERT の機能を阻害するので、MDMA による細胞外セロトニン量の異常な増加をむしろ抑えると考えられる。

MDMA は野生型マウスで細胞外ドーパミン量を増加させたが、DAT 欠損マウスでの増加量は減弱しており、DAT/SERT ダブル欠損マウスでは増加が認められなかった。MDMA は、DAT に作用して細胞外ドーパミン量を増加させるが、細胞外セロトニン量の異常な増加による二次的な細胞外ドーパミン量の増加も引き起こすと考えられる。

SERT 欠損マウスでは野生型マウスより細胞外ドーパミン増加量が少なかった結果は、SERT 欠損マウスでは MDMA による運動亢進を認めないという報告、フルオキセチンにより MDMA による細胞外ドーパミン量増加が抑制されるという報告と整合性がある。SSRI は MDMA 依存治療薬の候補と考えられる。

(2-2) 5-Meo-DIPT の作用機序の解明

2-2-A. 研究目的

5-Meo-DIPT は、違法ドラッグとして蔓延してきた薬物であり、最近麻薬指定された。5-Meo-DIPT は、セロトニンと類似した構造をもつことから、セロトニンシステムに作用して精神症状を生み出すと予想されているが、その作用機序の詳細は分かっていなかった。そこで今年度は、5-Meo-DIPT の作用機序を明らかにし、その治療薬の開発のための基礎データを得ることを目的とした。

2-2-B. 研究方法

(2-2-B-1) モノアミン取り込み阻害実験

マウス脳よりシナプトゾームフラクションを調製した。GBR、フルオキセチン、5-Meo-DIPT、MDMA、コカインまたはメタンフェタミンを加え

て、37 度で 10 分間インキュベーションした。その後、トリチウムラベルしたドーパミンかセロトニンを加え、3 分間インキュベーションした。シナプトゾームに取り込まれたトリチウム量を GF/B フィルターを用いて測定した。

(2-2-B-2) 脳内微量透析法

10-35 週齢の 129/C57 混合遺伝背景の野生型マウスを用いた(性別：雄性和雌性各 50%; 体重：18-25g)。透析プローブ(透析膜の長さ 2 mm)を Franklin と Paxinos の脳アトラスに基づいて線条体(bregma より前方 0.6mm、側方 1.8mm、深さ 4.0mm)に挿入した。24 時間後、無拘束の条件下で Ringer 液を 1 μ l/min の速度で灌流し、10 分毎に自動的に高速液体クロマトグラフシステムに注入した。ドーパミンとセロトニンは逆相カラム(PP-ODS)で分離し、電気化学検出器(ECD-100)を用いて検出、定量した。移動相には、EDTA(50mg/l)、デカンスルホン酸ナトリウム(500mg/l)および 1%メタノールを含む 0.1M リン酸緩衝液(pH5.5)を用いた。灌流開始 3.5 時間後、生理食塩水又は 5-Meo-DIPT (10mg/kg)を皮下投与した。また、前処置を行う場合は、灌流開始 3 時間後に、生理食塩水又は 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬 WAY100635(1mg/kg)を皮下投与した。

2-2-C. 研究結果

(2-2-C-1) モノアミン取り込み阻害実験

5-Meo-DIPT は、10 μ M 以上の高濃度においてのみドーパミンの取り込みを阻害した。ドーパミン取り込み阻害能は、メタンフェタミン、コカイン、MDMA、5-Meo-DIPT の順であった。

一方、1 μ M の 5-Meo-DIPT は、セロトニンの取り込みを 50%以上阻害した。セロトニン取り込み阻害能は、コカイン、MDMA、5-Meo-DIPT、メタンフェタミンの順であった。

(2-2-C-2) 脳内微量透析法

5-Meo-DIPT (10mg/kg) は、野生型マウスの線条体における細胞外セロトニン量を減少させた (Fig. 5)。しかし、細胞外ドーパミン量には影響を与えなかった。

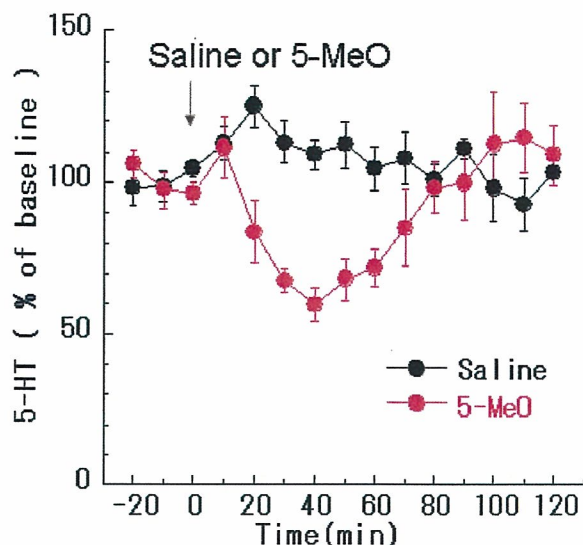


Fig. 5: 5-Meo-DIPT による細胞外セロトニン量の減少

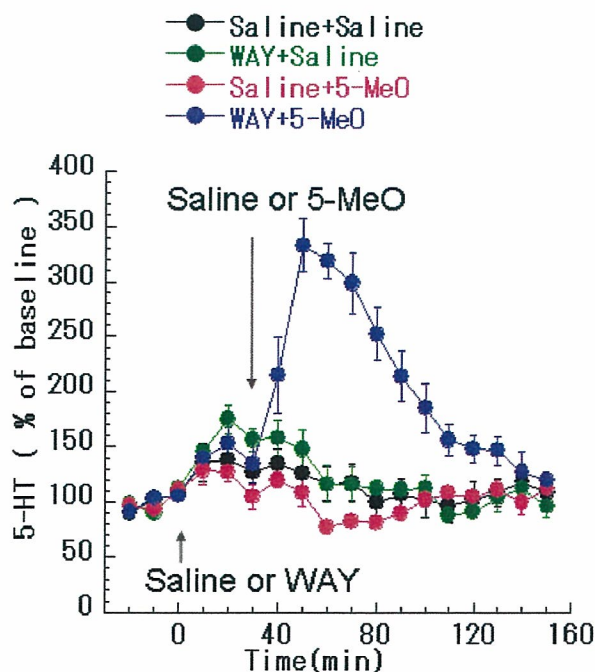


Fig. 6: 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬前処置での 5-Meo-DIPT による細胞外セロトニン量の増加

5-HT_{1A} 受容体拮抗薬である WAY100635 (1mg/kg) を前処置した場合は、5-Meo-DIPT

(10mg/kg) 投与後に細胞外セロトニン量が顕著に増加した (Fig. 6)。

2-2-D. 考察

生体外実験から、5-Meo-DIPT は、DAT にはほとんど作用しないが、SERT に対しては、メタンフェタミンよりも低濃度で作用することが明らかになった。

5-Meo-DIPT は、SERT による細胞外セロトニンの取り込みを阻害するにもかかわらず、線条体の細胞外セロトニン量を減少させることが明らかになった。5-HT_{1A} 受容体拮抗薬を前処置した場合は、5-Meo-DIPT 投与後に細胞外セロトニン量が顕著に増加した。5-Meo-DIPT は、Fig. 7 に示すように、SERT を阻害するが、同時に 5-HT_{1A} 受容体を活性化して、セロトニンの放出を抑えるために、細胞外セロトニンが減少すると考えられる。5-Meo-DIPT は、MDMA やメタンフェタミンとは異なる作用機序を有し、細胞外セロトニン量を増加させるどころか逆に減少させることが明らかとなった。5-Meo-DIPT は細胞外ドーパミン量にも影響を与えないことから、他の嗜癖物質の多くとは異なる機序で精神症状を誘発すると考えられる。これらの知見は、5-Meo-DIPT の治療薬を開発する上での基盤データとなるものである。

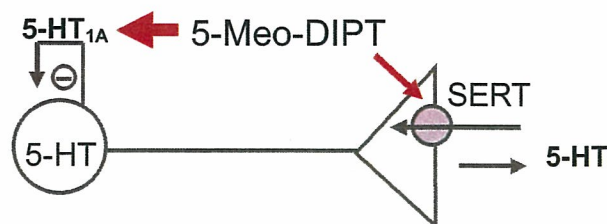


Fig. 7: 5-Meo-DIPT の作用機序のモデル

(2-3) 薬物渴望感を抑制する候補薬物の検討

2-3-A. 研究目的

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、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。

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、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、本研究では、SSRI の一つであるフルオキシセチンについて、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。

2-3-B. 研究方法

(2-3-B-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。

(2-3-B-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。

(2-3-B-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。薬物条件付けした部屋について、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。

2-3-C. 研究結果

Fig. 8 に示すとおり、薬物条件付け場所嗜好性試験で、条件付けにおいても第 7 日目の嗜好性試験日においてもフルオキシ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、フルオキシセチンを投与した 3 つのマウス群では、有意な嗜

好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。

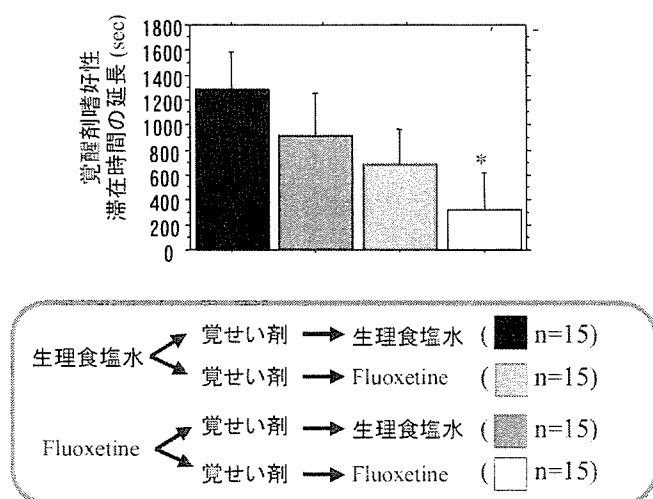


Fig.8: Fluoxetine の薬物嗜好性抑制効果

2-3-D. 考察

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。

【研究業績】

1. 論文発表

(1) 原著

1. Fukushima S, Shen H, Ikeda K, Hata H, Ohara A, Ohmi K, Kobayashi H, Numachi Y, Hall F, Uhl GR, Sora I.: Methamphetamine-induced locomotor activity and sensitization in dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 double mutant mice. **Psychopharmacology** in press.
2. Kobayashi T, Nishizawa D, Iwamura T, Ikeda K.: Inhibition by cocaine of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels expressed in *Xenopus oocytes*. **Toxicology in Vitro** in press.
3. Ogai Y, Haraguchi A, Kondo A, Ishibashi Y, Umeno M, Kikumoto H, Hori T, Komiyama T, Kato R, Aso K, Asukai N, Senoo E, Ikeda K.: Development and validation of the stimulant relapse risk scale for drug abusers in Japan. **Drug Alcohol Depend** in press.
4. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K.: Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by the antidepressant paroxetine. **J Pharmacol Sci**, 102:278-287, 2006.
5. Senoo E, Ogai Y, Haraguchi A, Kondo A, Ishibashi Y, Umeno M, Kikumoto H, Hori T, Komiyama T, Kato R, Aso K, Asukai N, Wada K, Saitoh S, Ikeda K.: Reliability and validity of the Japanese version of the addiction severity index (ASI-J). **Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi**, 41(4):368-379, 2006.
6. Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Furukawa A, Takimoto T, Terayama H, Iwahashi K, Takei N, Minabe Y, Sekine Y, Suzuki K, Iwata

- Y, Pillai A, Nakamoto Y, Ikeda K, Yoshii M, Fukunishi I, Yoshikawa T, Mori N.: Evidence that variation in the peripheral benzodiazepine receptor (PBR) gene influences susceptibility to panic disorder. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, 141(3):222-226, 2006.
7. Ide S, Minami M, Ishihara K, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. **Neuropharmacology**, 51:651-658, 2006.
 8. Han W, Hata H, Imbe H, Liu Q-R, Takamatsu Y, Koizumi M, Murphy NP, Senba E, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: Increased body weight in mice lacking mu-opioid receptors. **Neuroreport**, 17:941-944, 2006.
 9. Kobayashi H, Hata H, Ujike H, Harano M, Inada T, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Naka M, Ide S, Ikeda K, Numachi Y, Sora I.: Association analysis of delta-opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, 141B:482-486, 2006.
 10. Nishizawa D, Han W, Hasegawa J, Ishida T, Numata Y, Sato T, Kawai A, Ikeda K.: Association of mu-opioid receptor gene polymorphism A118G with alcohol dependence in a Japanese population. **Neuropsychobiology**, 53:137-141, 2006.
 11. Han W, Kasai S, Hata H, Takahashi T, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: Intracisternal A-particle element in the 3' noncoding region of the mu-opioid receptor gene in CXBK mice: a new genetic mechanism underlying differences in opioid sensitivity. **Pharmacogenet Genomics**, 16(6):451-460, 2006.
 12. Takamatsu Y, Yamamoto H, Ogai Y, Hagino Y, Markou A, Ikeda K.: Fluoxetine as a potential pharmacotherapy for methamphetamine dependence: studies in mice. **Ann N Y Acad Sci**, 1074:295-302, 2006.
 13. Takahashi T, Kobayashi T, Ozaki M, Takamatsu Y, Ogai Y, Ohta M, Yamamoto H, Ikeda K.: G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel inhibition and rescue of weaver mouse motor functions by antidepressants. **Neurosci Res**, 54:104-111, 2006.
 14. Ide S, Kobayashi H, Ujike H, Ozaki N, Sekine Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Iwata N, Tanaka K, Shen H, Iwahashi K, Itokawa M, Minami M, Satoh M, Ikeda K, Sora I.: Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of mu-opioid receptor gene polymorphisms. **Pharmacogenomics J**, 6:179-188, 2006.
 15. Takamatsu Y, Yamanishi Y, Hagino Y, Yamamoto H, Ikeda K.: Differential effects of donepezil on methamphetamine and cocaine dependencies. **Ann N Y Acad Sci**, 1074:418-426, 2006.
 16. Yamamoto H, Imai K, Kamegaya E, Takamatsu Y, Irigoien M, Hagino Y, Kasai S, Shimada K, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K.: Repeated methamphetamine administration alters expression of the NMDA receptor channel epsilon2 subunit and kinesins in the mouse brain. **Ann N Y Acad Sci**, 1074:97-103, 2006.
 17. Kasai S, Han W, Ide S, Hata H, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K.: Involvement of the 3' noncoding region of the mu opioid receptor gene in morphine-induced analgesia. **Psychiatry Clin Neurosci**, 60:11-17, 2006.
 18. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K.: Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by ifenprodil.