

AD/HD の遺伝要因解明の現状

曾良一郎* 笠原好之* 内海 修*
久保有美子* 富田博秋* 池田和隆§

KEY WORDS

・モノアミン
・メチルフェニデート
・DAT 欠損マウス

SUMMARY

注意欠如・多動性障害 (AD/HD) の相関研究から多数のモノアミン神経伝達にかかわるトランスポーター、受容体あるいは代謝酵素をコードする遺伝子の多型との相関が報告されている。ドパミントランスポーター (DAT) 欠損マウスなどの AD/HD 動物モデルで示唆された中枢刺激薬の作用機序は、ドパミン神経伝達を制御する分子が重要であることを示している。さらに、モノアミン神経伝達だけではなく、ニコチン性アセチルコリン受容体や SNAP-25 の遺伝子の関与を示唆する報告もみられることから、中枢刺激薬以外の AD/HD の新たな治療薬の開発が期待される。

はじめに

注意欠如・多動性障害 (attention deficit/hyperactivity disorder: AD/HD) においてモノアミン間接作動薬であるメチルフェニデートなどが症状を改善させることから、AD/HD の病態に中枢神経系におけるモノアミン神経伝達が関与していると考えられる¹⁾²⁾。分子イメージングの手法により AD/HD 患者におけるモノアミン再取り込み分子の発現が健常人と異なると報告され³⁾、また、相関解析などの分子遺伝学的研究によりモノアミンのトランスポーターあるいは受容体をコードする多型と AD/HD との相関を示す報告がなされ、モノアミン神経伝達にかかわる分子は病因・脆弱性遺伝子の候補として注目されている⁴⁾⁵⁾。AD/HD への遺伝要因の関与は、双生児研究・養子研究を含む遺伝研究によって示唆され⁶⁾⁷⁾、一等親の親族の AD/HD の罹患危険率は 4~5 倍と考えられている⁸⁾。世界各国で行われた 20 の双生

児研究から算出された遺伝率を平均すると 0.76 であり、AD/HD への遺伝要因の関与は大きいと考えられる⁷⁾。健常人への中枢刺激薬の投与は興奮や過活動を引き起こすにもかかわらず AD/HD 患者への投与は多動への治療効果があることから、中枢刺激薬の AD/HD への効果は「逆説的」と考えられている。さらに、小児期にメチルフェニデートなど中枢刺激薬の治療を受けると、治療を受けない症例よりも将来の依存のリスクが軽減されるとの報告は興味深い⁹⁾¹⁰⁾。多動を示すドパミントランスポーター (DAT) 欠損マウスは AD/HD の動物モデルと考えられるが、メチルフェニデートなどの投与により多動が減少することは、臨床知見とも一致する²⁾。本稿では AD/HD の病態に関係する遺伝子研究の報告を概説するとともに、われわれが作製した DAT 欠損マウスを AD/HD の動物モデルの 1 つとして紹介する。

SORA Ichiro, KASAHARA Yoshiyuki, UCHIMI Osamu, KUBO Yumiko, TOMITA Hiroaki, IKEDA Kazutaka/ * 東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 精神・神経生物学分野, § 財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所・精神生物学研究分野

1. ドパミン神経伝達関連遺伝子

AD/HDの治療薬として用いられる中枢刺激薬が主としてモノアミン神経伝達を増強することから、AD/HDの病態仮説としてモノアミン神経伝達の異常が推察されてきた。AD/HDの病因・脆弱性候補遺伝子の相関解析はモノアミン神経伝達にかかわるトランスポーターや受容体が注目されている¹¹⁻¹³。ドパミンD4受容体はAD/HDの相関研究の中で最も再現性が高い遺伝子といえる⁹。ヒトではドパミンD4受容体エクソン3上に48bpの2回、4回および7回variable number of tandem repeats (VNTR) 配列をもつ3パターンの遺伝子があることが知られているが¹⁴、AD/HDとこの48bpの7回VNTR多型や、またプロモーター領域における240bpの塩基挿入との相関などが報告されている¹⁵。一方、このVNTR多型を有するAD/HD患者の注意力に障害がみられなかったという報告もある¹⁶。ドパミンD4受容体欠損マウスでは新奇探索行動の減少がみられ、AD/HDの症状である衝動性や興奮と関連して注目される¹⁷。ヒトでも新奇探索行動とドパミンD4受容体のエクソン3上における48bpの7回VNTR多型との相関が報告されている¹⁸。

AD/HDにおいて最初はDATが増加していると報告された¹⁹。しかし、DATが増加しているとすればDATを阻害するメチルフェニデートの治療効果の説明になりうるが、DATの増加が細胞外のドパミンを細胞内に輸送し、細胞外の濃度を減少させドパミン神経伝達を減弱させるとするとAD/HDの多動などの症状の説明とは矛盾する。一方、AD/HD患者の線条体でのDATは変化していないとの報告もなされ²⁰、最近では覚せい剤を含む依存性薬物の使用歴のないAD/HD患者ではDATが健常人より低下していたとの報告がなされた³。DAT発現がAD/HDにおいて低下しているとすれば細胞外ドパミンの増加にはたらき、AD/HDにおける多動などの症状の説明に矛盾はない。DAT遺伝子多型とAD/HDの相関については、3'非翻訳領域の480bpのVNTR多型について複数のグループから報告されている²¹。また、5'非翻訳領域のSNP^{22,23}、3'非翻訳領域の40bpのVNTR多型²⁴、イントロン8の多型²⁵がAD/

HDと相関していた。ドパミンD4受容体とDATの多型はAD/HDの子後と知能障害の程度にも関連するという知見は疾患の修飾因子として興味深い²⁶。

2. セロトニン神経伝達関連遺伝子

セロトニン神経系はドパミン神経系の次にAD/HDとの関連でよく研究されている。セロトニン神経系の機能障害は衝動的攻撃性、暴力や犯罪行為を引き起こすことがある。セロトニン受容体ではAD/HDとセロトニン受容体2A (5-HT2A) 遺伝子多型^{27,28}、セロトニン受容体1B (5-HT1B) 遺伝子多型²⁹と相関が報告された。一方、5-HT2A遺伝子多型は男児AD/HDにのみ関与するとの報告もある²⁹。セロトニントランスポーター (SERT) のプロモーター領域の欠失/挿入多型は衝動制御の障害や不安および抑うつに関連したいくつかの表現型に関与していると考えられている。AD/HDではSERTのプロモーター領域の欠失/挿入多型の挿入アレルが多かったとの報告がある³⁰。さらに小児AD/HDの既往歴がある対象者の相関研究ではSERTプロモーター領域の欠失/挿入多型は攻撃性と相関することも報告された³¹。しかし、成人AD/HDではSERTプロモーター領域の欠失/挿入多型と疾患との相関はみられなかった³²。さらに最近では、SERT、5-HT2A、5-HT1B遺伝子多型はAD/HDと相関がみられなかったとの報告もある³³。

3. その他の神経伝達関連遺伝子

DAT, SERTに加えて、もう1つのモノアミン輸送体であるノルエピネフリントランスポーター (NET) の多型とAD/HDとの相関も報告されている³⁴。前頭前野皮質のDA神経伝達に関与しているcatechol-O-methyltransferase (COMT) の多型の中でもカテコールアミンの代謝活性が高いValアレルとAD/HDとの相関が報告されている³⁵。さらに、メタ解析ではCOMTの多型とAD/HDの中で行為障害を伴う群との相関が認められた³⁶。また、モノアミンの代謝酵素であるmonoamine oxidase A (MAOA) とも相関がみられた³⁷。ニコチンは成人AD/HD患者において不注意を改善する効果があることから、ニコチン性神経伝達が

AD/HDの病態に関与している可能性が考えられている。ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 4$ 遺伝子の多型とAD/HDに相関が認められたという報告³⁹⁾とみられなかったとする報告³⁹⁾がある。Synaptosomal-associated protein, 25kD (SNAP-25)は神経伝達物質の放出に重要な役割を果たす分子であり、SNAP-25の欠損マウスは多動を示すことから、AD/HDにおけるSNAP-25の遺伝子多型が注目されている。SNAP-25遺伝子の多型とAD/HDとの相関が複数のグループから報告されている⁴⁰⁾⁴¹⁾。

4. AD/HD動物モデルとしてのDAT欠損マウス

AD/HDの治療薬として用いられているメチルフェニデートはコカインと同様に中枢刺激薬であり、細胞膜モノアミントランスポーターが標的分子である⁴²⁾⁴³⁾。コカインが細胞膜モノアミントランスポーターであるDAT、NET、SERTに親和性があるのに対して、メチルフェニデートはおもにDAT、NETに親和性がある。モノアミンは合成後に神経終末内のシナプス小胞に蓄えられて神経終末から放出され、後シナプス受容体に情報を伝達する⁴⁴⁾。細胞間隙に放出されたモノアミンはすみやかに神経終末に回収される。モノアミントランスポーターは、神経終末の細胞膜に存在し、 Na^+/Cl^- 依存性にモノアミンを神経終末内に取り込む膜蛋白質であり、アミノ酸トランスポーターなどとともにSLC6 (solute carrier 6) とよばれる遺伝子ファミリーを形成している⁴⁴⁾⁴⁵⁾。神経終末から放出されたドパミン、ノルエピネフリン、セロトニンは細胞膜モノアミントランスポーターにより素早く神経終末に再取り込みされ、神経伝達が終了する。

さて、マウスを新しい環境に置き、移所運動量を測定すると、野生型マウスは探索行動を行うため一時的に運動量が増加するが、通常、一時間以内にこの運動量は馴化により徐々に低下する。しかし、DAT欠損マウスは新しい環境に置かれると野生型にくらべて顕著な移所運動量の増大を示し、馴化による運動量の減少は数時間経過してもわずかである⁴⁶⁾⁴⁷⁾。また、野生型マウスにメチルフェニデートを投与すると運動量が顕著に増加するの

に対して、DAT欠損マウスに投与すると運動量は劇的に低下する。これは健常人への中枢刺激薬の投与は興奮や運動量の増加を引き起こすにもかかわらず、AD/HD患者へは多動の改善効果があることと一致している。これらのことからDAT欠損マウスはAD/HDの動物モデルの1つと考えられている¹⁾⁴⁸⁾。

メチルフェニデートは非特異的な細胞膜モノアミントランスポーターの阻害薬である。メチルフェニデートのSERTに対する親和性は低いことから⁴⁹⁾、メチルフェニデートは、DAT欠損マウスに残存するSERTとNETの内、NETに作用すると考えられる。メチルフェニデートは、DAT欠損マウスの前頭前野皮質のNETを阻害し、ノルエピネフリンとともにドパミンを上昇させると考えられる。近年、英米で承認されたNET阻害剤であるアトモキセチンも線条体ではDAを上昇させないが、前頭前野皮質ではドパミンを上昇させることが動物実験で確認されている⁵⁰⁾。われわれは、この前頭前野皮質におけるドパミン濃度の上昇が、メチルフェニデートによるDAT欠損マウスの運動量低下作用に関与しているのではないかと考えている。

AD/HDの患者群では、DATの発現が変化していたという報告がなされている⁵¹⁾。さらにAD/HDの動物モデルの1つである高血圧自然発症ラット⁵²⁾⁵³⁾においてもDATの発現変化に関連すると考えられるドパミン神経伝達の変異がみられることから、AD/HDの病因・脆弱性遺伝子としてDATを含めてドパミン神経伝達を制御する分子は重要であると思われる。

おわりに

AD/HDの病因・脆弱性候補遺伝子として、モノアミン神経伝達にかかわるトランスポーターや受容体あるいは代謝酵素をコードする遺伝子が研究されており、その遺伝子多型の多数がAD/HDと関連すると報告されている。さらに、モノアミン神経伝達だけでなく、ニコチン性アセチルコリン受容体やSNAP-25の遺伝子の関与を示唆する多型解析の結果もみられる。DAT欠損マウスなどのAD/HD動物モデルで示唆されたメチルフェニデートなどの中枢刺激薬の作用機序は、ドパミン神経伝達を制御する分子がAD/HDの病因・脆弱性遺

伝子として重要であることを示している。しかし、ドパミン神経伝達を制御する薬剤は依存リスクがあることから、わが国においては今のところ成人AD/HDへのメチルフェニデートによる治療は認められていない。今後、ドパミン神経伝達以外に関与する遺伝要因が明らかになることにより、AD/HDの新たな治療薬の開発が期待される。



文献

- 1) 曾良一郎, 福島播: 脳の発達障害 ADHD はどこまでわかったか?. 日本薬理学雑誌 128 : 8-12, 2006
- 2) 曾良一郎, 福井麻美: 注意欠陥多動性障害 (ADHD) とモノアミントランスポーター. 中枢神経系のトランスポーターをめぐって. Clinical Neuroscience 月刊臨床神経科学 10 : 1146-1147, 2008
- 3) Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J *et al* : Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD. *Neuroimage* 34 : 1182-1190, 2007
- 4) Thapar A, Langley K, Asherson P *et al* : Gene-environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective. *Br J Psychiatry* 190 : 1-3, 2007
- 5) Wallis D, Russell HF, Muenke M : Review : Genetics of attention deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Psychol* 33 : 1085-1099, 2008
- 6) Thapar A, Holmes J, Poulton K *et al* : Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 174 : 105-111, 1999
- 7) Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE *et al* : Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57 : 1313-1323, 2005
- 8) Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC : Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genet Epidemiol* 18 : 1-16, 2000
- 9) 曾良一郎: 特集Ⅱ AD/HD の新しい薬物療法. メチルフェニデートの依存リスク. 精神科 12 : 310-315, 2008
- 10) 曾良一郎, 猪狩もえ, 池田和隆: 薬物依存とメチルフェニデート. シンポジウム「AD/HDの薬物療法—メチルフェニデートを巡って—」. 精神神経学雑誌 110 : 941-945, 2008
- 11) Thapar A, Langley K, Owen MJ *et al* : Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 37 : 1681-1692, 2007
- 12) Bobb AJ, Castellanos FX, Addington AM *et al* : Molecular genetic studies of ADHD : 1991 to 2004. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132 : 109, 2005
- 13) Li D, Sham PC, Owen MJ *et al* : Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* 15 : 2276-2284, 2006
- 14) Van Tol HH, Wu CM, Guan HC *et al* : Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 358 : 149-152, 1992
- 15) Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Konecki D *et al* : Pedigree disequilibrium test (PDT) replicates association and linkage between DRD4 and ADHD in multigenerational and extended pedigrees from a genetic isolate. *Mol Psychiatry* 9 : 252-259, 2004
- 16) Swanson JM, Flodman P, Kennedy J *et al* : Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev* 24 : 21-25, 2000
- 17) Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ *et al* : Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neurosci* 19 : 9550-9556, 1999
- 18) Ebstein RP, Novick O, Umansky R *et al* : Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 12 : 78-80, 1996
- 19) Krause KH, Dresel SH, Krause J *et al* : Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder : effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 285 : 107-110, 2000
- 20) Jucaite A, Fernell E, Halldin C *et al* : Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder : association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biol Psychiatry* 57 : 229-238, 2005
- 21) Yang B, Chan RC, Jing J *et al* : A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B : 541-550, 2007
- 22) Friedel S, Saar K, Sauer S *et al* : Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. *Mol Psychiatry* 12 : 923-933, 2007
- 23) Genro JP, Zeni C, Polanczyk GV *et al* : A promoter polymorphism (-839 C>T) at the dopamine transporter gene is associated with attention deficit/hyperactivity disorder in Brazilian children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B : 215-219, 2007
- 24) Das M, Mukhopadhyay K : DAT1 3'-UTR 9R allele :

- preferential transmission in Indian children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B : 826-829, 2007
- 25) Brookes KJ, Mill J, Guindalini C *et al* : A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 74-81, 2006
 - 26) Mill J, Caspi A, Williams BS *et al* : Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder : evidence from 2 birth cohorts. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 462-469, 2006
 - 27) Quist JF, Barr CL, Schachar R *et al* : Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 5 : 537-541, 2000
 - 28) Hawi Z, Dring M, Kirley A *et al* : Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) : a potential susceptibility locus at the 5-HT (1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry* 7 : 718-725, 2002
 - 29) Guimarães AP, Zeni C, Polanczyk GV *et al* : Serotonin genes and attention deficit/hyperactivity disorder in a Brazilian sample : preferential transmission of the HTR2A 452His allele to affected boys. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B : 69-73, 2007
 - 30) Zoroğlu SS, Erdal ME, Alasehirli B *et al* : Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 45 : 176-181, 2002
 - 31) Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T *et al* : Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence : relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law* 22 : 415-425, 2004
 - 32) Grevet EH, Marques FZ, Salgado CA *et al* : Serotonin transporter gene polymorphism and the phenotypic heterogeneity of adult ADHD. *J Neural Transm* 114 : 1631-1636, 2007
 - 33) Heiser P, Dempfle A, Friedel S *et al* : Family-based association study of serotonergic candidate genes and attention-deficit/hyperactivity disorder in a German sample. *J Neural Transm* 114 : 513-521, 2007
 - 34) Kim JW, Biederman J, McGrath CL *et al* : Further evidence of association between two NET single-nucleotide polymorphisms with ADHD. *Mol Psychiatry* 13 : 624-630, 2007
 - 35) Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A *et al* : Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) : association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet* 88 : 497-502, 1999
 - 36) Cheuk DK, Wong V : Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet* 36 : 651-659, 2006
 - 37) Guan L, Wang B, Chen Y *et al* : A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder : suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Mol Psychiatry* 14 : 546-554, 2008
 - 38) Todd RD, Lobos EA, Sun LW *et al* : Mutational analysis of the nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene in attention deficit/hyperactivity disorder : evidence for association of an intronic polymorphism with attention problems. *Mol Psychiatry* 8 : 103-108, 2003
 - 39) Kent L, Middle F, Hawi Z *et al* : Nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 11 : 37-40, 2001
 - 40) Feng Y, Crosbie J, Wigg K *et al* : The SNAP25 gene as a susceptibility gene contributing to attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 10 : 998-1005, 2005
 - 41) Kim JW, Biederman J, Arbeitman L *et al* : Investigation of variation in SNAP-25 and ADHD and relationship to co-morbid major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B : 781-790, 2007
 - 42) 曾良一郎, 福島攝, 山本秀子ほか : 依存性薬物の分子標的としてのモノアミントランスポーター. *日本薬理学雑誌* 130 : 450-454, 2007
 - 43) 曾良一郎, 笠原好之 : トランスポーターの遺伝子改変動物と精神神経疾患. *Clinical Neuroscience 月刊 臨床神経科学* 10 : 1081-1083, 2008
 - 44) 曾良一郎, 小林秀昭 : カテコラミントランスポーターと高次神経機能. *自律神経* 40 : 238-243, 2003
 - 45) Gether U, Andersen PH, Larsson OM *et al* : Neurotransmitter transporters : molecular function of important drug targets. *Trends Pharmacol Sci* 27 : 375-383, 2006
 - 46) Giros B, Jaber M, Jones SR *et al* : Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 379 : 606-612, 1996
 - 47) Sora I, Wichems C, Takahashi N *et al* : Cocaine reward models : conditioned place preference can be establish-

- ed in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 : 7699-7704, 1998
- 48) 曾良一郎, 福島攝, 山本秀子ほか: ADHD 動物モデルとしてのドーパミントランスポーター欠損マウス. シンポジウム 4 AD/HD 研究の新機軸—基礎と臨床のクロストーカー. *脳と精神の医学* 18 : 279-283, 2007
- 49) Gatley SJ, Pan D, Chen R *et al* : Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci* 58 : 231-239, 1996
- 50) Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL *et al* : Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 27 : 699-711, 2002
- 51) Cheon KA, Ryu YH, Kim YK *et al* : Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with [¹²³I] IPT SPET in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30 : 306-311, 2003
- 52) van der Kooij MA, Glennon JC : Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 31 : 597-618, 2007
- 53) 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子ほか: ADHD のモデル動物の解析 Analyses of ADHD model animal. *脳と精神の医学* 16 : 161-167, 2005

分子精神医学からみた
覚せい剤依存症の治療薬に関する展望

高松幸雄, 池田和隆

分子精神医学からみた覚せい剤依存症の 治療薬に関する展望

高松幸雄, 池田和隆

Key words

CPP, methamphetamine, dependence, pharmacotherapy, craving

覚せい剤依存の現状

薬物依存は、患者本人にとって精神医学的に深刻な問題であるだけでなく、社会にとっても極めて深刻な問題である。社会規範から逸脱した目的や方法で薬物を自己摂取することを乱用というが、覚せい剤は法律によって所持・売買、そして、使用が厳しく規制されているので、1回の使用でも乱用である。覚せい剤の乱用を繰り返すことにより依存状態に陥ると、覚せい剤への渴望を自らの意志で抑えることができなくなり乱用をやめられなくなる。

最近の薬物情勢でも、覚せい剤事犯が全薬事犯の検挙人員の8割を占め、再犯者の占める割合も約55%と増加傾向にある。このように、覚せい剤事犯対策が依然として我が国の薬物問題の中心課題であることから、政府は第三次薬物乱用防止5ヵ年戦略により、薬物乱用の根絶を図る取り組みを行っている。今回の取り組みでは、薬物依存症の治療法等に関する研究の推進として、薬物依存のメカニズムや慢性神経毒性に関する基礎研究の重要性にも触れている⁴⁹⁾。

覚せい剤依存治療の現状

覚せい剤依存症の治療は、覚せい剤精神病の症状が治まってからとなる。覚せい剤精神病は、抗精神病薬に対する反応性は一般に良好である。しかし、残念ながら、渴望を抑制する精神依存の治療薬は未開発である。

覚せい剤依存症者への治療の最終的な目標は、覚せい剤に頼ることなく、健全な方法で日常生活に対処して自己実現を果たしていくことである。薬物依存の発症メカニズムに関する知見が蓄積されてきている今日では、他の疾患と同様に薬物療法による治療の可能性を探る研究が進められている。

覚せい剤依存基礎メカニズムの研究方法

薬物依存はヒトだけでなくマウスやラットでも起こる。ヒトで依存性を持つ薬物のほとんどが、これらの動物でも依存性を有することから、ヒトとこれらの動物とで薬物依存のメカニズムはほとんど共通すると考えられる。覚せい剤依存治療薬の開発研究は、これらの実験動物を使

TAKAMATSU Yukio, IKEDA Kazutaka : Candidate medicines for methamphetamine dependence: A molecular psychiatric view

財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所・精神生物学研究分野・分子精神医学研究チーム：
〒156-8585 東京都世田谷区上北沢2-1-8

用して、精神依存の形成や再使用につながる渴望感の発生に関連する分子メカニズムの解明と併行して行われている。実験動物を用いた精神依存の行動科学的な研究は、薬物摂取行動や報酬効果の解析によって行われている。薬物の精神依存形成能を評価する最も信頼性の高い方法は薬物自己投与法による薬物摂取行動の解析とされ、精神依存形成能を有する薬物の場合には自己投与回数が多くなる。一方、薬物の精神依存形成能をその報酬効果から予測する方法として条件付け場所嗜好性試験 (Conditioned Place Preference, CPP 法) がある。CPP 法は薬物が引き起こす報酬効果と装置の環境刺激とを関連付ける方法として開発された。CPP 法の結果が薬物自己投与法の結果とよく対応することから、精神依存形成能を薬物の報酬効果から予測することが可能であると考えられている²⁾。CPP 法は操作が簡便で薬物の精神依存形成能の評価も短時間でできることから、遺伝子改変マウスを用いた実験にも応用されており、覚せい剤依存形成のメカニズムの解明と覚せい剤依存症の治療薬の開発研究が飛躍的に進むと期待される。今回我々が紹介する研究においても CPP 法が頻繁に用いられている。

覚せい剤依存治療候補薬の標的

1. セロトニンシステム

覚せい剤やコカインの精神依存形成能は、主にドパミントランスポーター (DAT) への作用に起因すると考えられてきた。しかし、曽良らは、DAT を持たないマウスでも、コカインに対する嗜好性を示すことを CPP 法により明らかにした^{34,39)}。さらに、DAT とセロトニントランスポーター (SERT) を両方とも持たないマウスでは、コカインに対する嗜好性が消失することも明らかにした⁴⁰⁾。しかも、DAT が無い状況では、SERT の発現量が半分になるだけでコカインに対する嗜好性が消失した。これらのことから、覚せい剤依存の形成にはドパミンシステムだけで

なく、セロトニンシステムも重要な役割を果たしていることが考えられる。また、セロトニンシステムに影響する薬物は、覚せい剤依存治療薬の候補として考えられる。

当研究チームでは、選択的 SERT 阻害薬 (SSRI) であるフルオキセチン (商品名: プロザック) の覚せい剤効果に対する影響を CPP 法で調べた⁴⁵⁾。その結果、フルオキセチンが覚せい剤に対する嗜好性を抑制することが明らかになった。フルオキセチンは、覚せい剤再使用抑制薬の候補と考えられる。

2. オピオイドシステム

モルヒネやヘロインなどオピオイド性の薬物は、生体内のオピオイドシステムに作用して報酬効果を発揮する。オピオイド受容体には μ , δ , κ の3種類があるが、その中で μ オピオイド受容体がオピオイドの強い報酬効果を生み出していることが、遺伝子欠損マウスを用いた CPP 法により明らかになった^{21,38)}。 μ オピオイド受容体は、脳内報酬系で最も重要な役割を担っている A10 神経の起始核である腹側被蓋野のドパミン神経活動を抑制的に調節している GABA 神経上にあり、GABA 神経を抑制的に調節している。モルヒネは μ オピオイド受容体アゴニストとして GABA 神経活動を抑制することによりドパミン神経の活動性を上げる。 μ オピオイド受容体欠損マウスでは、アルコール、コカイン、大麻など、オピオイド性薬物以外の薬物への嗜好性も減弱していることが報告されている⁴⁾。これらの知見より、オピオイド受容体拮抗薬やオピオイド受容体部分作動薬が、オピオイド性薬物以外の薬物に対する依存においても、治療薬の候補となることが考えられる。

Rueben らはエタノール摂取によって増加する側坐核でのドパミン放出がナルトレキソンによって抑制されると同時に、エタノールの摂取行動も抑制されることを明らかにして、ナルトレキソンがアルコール依存症の治療に有効である可能性を示した⁶⁾。オピオイド受容体拮抗薬の

ナルトレキソンは、 μ オピオイド受容体を遮断することにより、GABA神経の活動性を増強させる。その結果、GABA神経によるドパミン神経の抑制が増強されるためにドパミン放出は減少すると考えられる。

Anggadiredjaらは、条件刺激によって再燃する覚せい剤摂取行動をナルトレキソンが抑制することを薬物自己投与法により見出している⁹⁾。この結果からは、ナルトレキソンにはストレスや環境要因が引き金となって再燃する渴望感を抑制する効果があることが推測される。

また、当研究チームでは、 μ オピオイド受容体欠損マウスを用いることで、オピオイド受容体部分作動薬であるブプレノルフィン（商品名：レバタン）の作用機序を明らかにした⁹⁾。ブプレノルフィンは、 μ オピオイド受容体を介することで強い鎮痛を引き起こすが、この薬物の報酬効果は μ オピオイド受容体非存在下でも残存している。 μ オピオイド受容体を介さずに報酬効果を発揮するブプレノルフィンは、特殊なオピオイド受容体部分作動薬と考えられ、薬物依存の治療薬としての可能性を探る価値があるであろう。

3. アセチルコリンシステム

線条体における運動の制御において、ドパミンシステムとアセチルコリンシステムのバランスが重要であることはよく知られている。似たようなメカニズムが、側坐核における報酬の制御においても提案されている⁸⁾。中西らは、アセチルコリンの分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼを阻害する塩酸ドネペジル（商品名：アリセプト）が、モルヒネやコカインに対する嗜好性を減弱させることを見出した。当研究チームでは、塩酸ドネペジルが、コカインに対する嗜好性を抑制するが、覚せい剤に対する嗜好性には有意な効果を持たないことをマウスを用いたCPP法で見出した⁴⁾。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、一部の依存性薬物の治療に有効である可能性が考えられる。

4. GIRKチャネル

G蛋白質活性型内向き整流性カリウム（GIRK）チャネルは、Gi/o蛋白質によって活性化されるチャネルであり、オピオイド、ドパミン、セロトニンなど多くの神経伝達物質の細胞内情報伝達を担う分子の1つとして、極めて重要である^{11,15)}。GIRKチャネルが開くと膜電位は過分極して活動電位は抑制され、閉じると脱分極して活動電位の発射頻度が増加する。このようにGIRKチャネルは活動電位の変化を通して細胞の興奮性を調節している。当研究チームでは、GIRKチャネルに異常を持つウィーバー・ミュートンマウスの解析により、GIRKチャネルがモルヒネやエタノールの鎮痛効果において決定的な役割を果たすことを見出した^{10,12)}。また、興味深いことに、GIRKチャネル欠損マウスでは、コカインの自己投与が消失することも示されている²⁶⁾。従って、GIRKチャネル阻害薬は、薬物依存治療薬の候補として期待できる。

また、SSRIに分類されているフルオキセチン、パロキセチン（商品名：パキシル）、フルボキサミン（商品名：デプロメール、ルボックス）の内、フルオキセチンとパロキセチンはGIRKチャネル阻害能を持ち、フルボキサミンは持たないことを見出している^{13,14,16,43)}。また、NMDA受容体チャネル阻害薬として知られるイフェンプロディール（商品名：セロクラール）もGIRKチャネル阻害能を持つ¹⁷⁾。興味深いことに、これらのGIRKチャネル阻害能を持つ薬物には、薬物嗜好性を減弱させる効果がCPP法により見出されている（図1）^{42,46)}。また、Jackらは、フルオキセチンがヒトのアルコール依存の治療薬として有効である可能性を報告している⁵⁾。

5. 組織プラスミノゲン活性化因子と腫瘍壊死因子

山田らは、モルヒネと覚せい剤の連続投与によって共通する脳内遺伝子の発現変化をDNAアレイによって検討して、組織プラスミノゲン活性化因子（tPA: tissue plasminogen activator）と

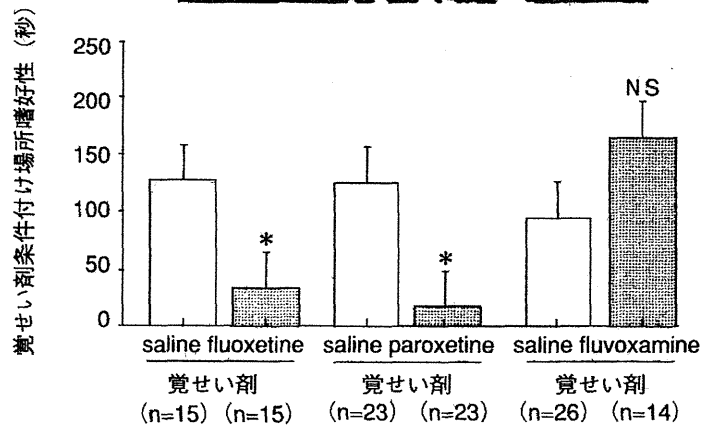
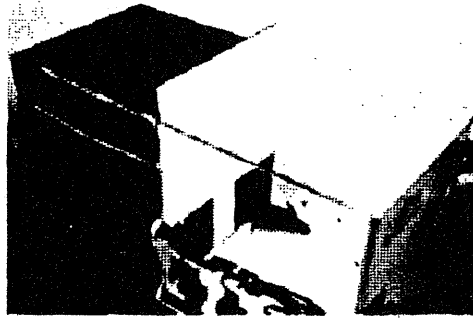


図1 覚せい剤条件付け場所嗜好性に対する、選択的セロトニントランスポーター阻害薬 (SSRI) の効果
覚せい剤投与直後から50分間、床が滑りやすいが暗い部屋が滑りにくい明るい部屋の、どちらか一方に閉じ込めてその部屋の環境と覚せい剤効果を関連付けさせた。それぞれのSSRIは、覚せい剤投与の60分前に処置した。覚せい剤条件付け場所嗜好性に対するSSRIの効果は、saline投与群との間をStudent's *t*-tests (*: $P < 0.05$, ns: $P > 0.05$)によって比較した。Fluoxetineとparoxetineは覚せい剤条件付け場所嗜好性を有意に抑制したが、fluvoxamineは抑制しなかった。

腫瘍壊死因子 (TNF- α : tumor necrosis factor α) の遺伝子が、脳内報酬系を含む脳領域で増加することを報告している⁵⁰⁾。その後、これらの遺伝子改変マウスを用いたCPP法によって、iPA欠損マウスでは覚せい剤条件付け効果が著しく減弱し^{27,50)}、TNF- α 欠損マウスでは報酬効果が増強することを見出した²⁸⁾。覚せい剤依存の形成に対して、iPAは促進的に、TNF- α は抑制的に作用することを示している。

最近、丹羽らは、疎水性ジペプチドのロイシン-イソロイシン (Leu-Ile) をマウスに投与すると脳内のTNF- α が増加して、脳内報酬系 (側坐核) でのドーパミン放出が抑制されること、さらに、CPP法において覚せい剤条件付けも減弱することを報告している³⁰⁾。

6. ピッコロ (piccolo) とシャチ (shati)

マウスに生理食塩水あるいは覚せい剤を連続投与した時の脳内での遺伝子の発現量の違いを両者間で比較することによって、覚せい剤依存に関連する遺伝子が探究されている。Cenらはプレシナプスの細胞骨格を構成するタンパク質の遺伝子 piccolo の増加を³⁾、丹羽らは新規な遺伝子 shati の増加を見出した²⁹⁾。これらのタンパク質の発現を抑制するためにアンチセンスヌクレオチドを処置すると、CPP法での覚せい剤に対する場所嗜好性と覚せい剤連続投与によって増大するドーパミン遊離量が亢進することから、両遺伝子は覚せい剤依存形成を抑制すると考えられる。今後、両遺伝子の働きに関する分子メカニズムの解明は、覚せい剤治療薬の開発につながるであろう。

7. ドパミンD₂受容体

覚せい剤精神依存の候補治療薬として、aripiprazoleのように、ドパミン部分作動薬であるがそれ自体には依存形成能がない薬物も注目されている。Weeらは、ラットを用いた覚せい剤自己投与実験で、aripiprazoleが覚せい剤摂取行動を抑制することを報告した⁴⁸⁾。さらに、Lileらは、aripiprazoleがヒトのアンフェタミン摂取行動を抑制することを報告している²⁰⁾。また、Sørensenらは、マウスを用いた自己投与実験でaripiprazole自体は摂取行動を引き起こさないことを示している⁴¹⁾。

8. ノシセプチン (nociceptin) システム

オピオイド受容体サブタイプ μ , δ , κ 受容体とは構造類似性はあるもの、オピオイドリガンドとは結合しない受容体が発見され²⁵⁾、その後この受容体の内因性リガンドがノシセプチンであることが見出された^{24,33)}。小泉らは、ノシセプチン受容体遮断薬が側坐核におけるドパミン放出を促進させることを報告している¹⁸⁾。また、Sakooriらは、ノシセプチン受容体遮断薬が場所嗜好性を形成し、覚せい剤場所嗜好性を亢進させることを報告した³⁶⁾。そして、Kotlinskaらはノシセプチンがアンフェタミン場所嗜好性を¹⁹⁾、Zhaoらは覚せい剤の場所嗜好性を抑制することを見出している⁵¹⁾。ノシセプチンシステムも覚せい剤依存治療薬開発の糸口として注目されている。

評価法

上記のような基礎研究から、渴望感を抑制する薬剤の候補が挙げられている。これらの候補の中からヒトにより有効な薬物を科学的に見出していくためには、覚せい剤依存患者の重症度や再使用リスクを客観的に把握し、薬効を評価できるツールが必要となる。最後に、当研究チームで導入・開発した嗜癮重症度指標と再使用リスク評価尺度を紹介する。

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 (ASI: Addiction Severity Index)²²⁾ が普及しているのに対して、日本では医師の経験的判断に依存する部分が多い。東京都精神医学総合研究所では、早くから斎藤らがASIとその取扱書の日本語版を準備し、普及につとめてきたが³⁵⁾、残念ながらほとんど臨床現場では用いられることはなかった。ASIは成人用嗜癮重症度指標として1980年にアメリカで開発された構造化面接であり、その後改訂を繰り返し、現在は第5版である²³⁾。この指標は、包括的な評価システムであり、一般情報7、医学的状态11、雇用・生計状態24、アルコール・薬物使用27、法的状態30、家族・人間関係26、精神医学的状态26、の計7領域にわたる合計151からなる患者への質問項目と、面接者による評価項目で構成される。初回の面接では約1時間を要するが、フォローアップ調査では、質問項目数が少ないことや患者の慣れなどにより約30分で終了する。重症度の評定には、面接者による10段階評価と、患者の現在の状態を尋ねる項目を中心に算出される合成得点 (コンポジットスコア) の2種類が用いられ、これらにより患者の状態を多角的な見地から定量的に把握することが可能となっている。欧米では、ASIの結果を参照しながら、患者、医師、カウンセラーなどの関係者一同が相談することで、個々の患者に対応した治療・介入プログラムを組み立てている。

当研究チームでは、嗜癮行動研究チームの妹尾栄一研究員らとともに、ASIの日本語版 (ASI-J) の再整備に取り組み、薬物依存患者100名以上からデータを収集して解析を行い、本指標の標準化を完了した^{31,37)}。ASI-Jおよびそのマニュアルは当研究所ホームページ (<http://www.prit.go.jp/Ja/PTokyo/TMolecsy/ASI/asi-j.html>) から無償でダウンロードできる。現在ASI-Jは、病院

だけでなく、刑務所でも実施されており、今後、病院、警察、刑務所、自助グループ施設などが連携して薬物依存問題に対処する上で、共通のアセスメントツールとして効果を発揮することが期待される。

再使用リスク評価尺度

患者の状態を多面的に把握する上でASIは優れているが、再使用危険度の把握に関しては、ASIだけでは不十分である。アメリカでは簡便な自己記入式検査である依存重症度尺度(SDS:Severity of Dependence Scale)^{7,47)}が開発されているが、日本では普及していない。文化的背景や状況によって相違が生じると予想される再使用危険度を把握するためには、日本の薬物依存の現状を十分反映した評価尺度を独自に開発する必要があると考えられる。

そこで当研究チームおよび嗜癖行動研究チームでは、日本の薬物依存治療の専門家によるディスカッションなどにより決定された48項目の質問で構成される、刺激薬物再使用リスク評価尺度(SRRS:Stimulant Relapse Risk Scale)を開発し、100人の薬物依存患者に本尺度を実施し、その標準化を完了した³²⁾。解析の結果、SRRSの質問項目の内30は、5つの下位尺度に分類できることが明らかになった。また、SRRS合計得点およびいくつかの下位尺度得点によって3ヵ月後の再使用を予測できる可能性が示唆された。当研究チームでは、SRRSの実施と同時に、患者の主観的な渴望感を評価するVisual Analogue Scale (VAS)を用いて、実施時および実施前2週間についての渴望感を評価する他、服用している治療薬や薬物仲間との接触頻度などの周辺情報についても収拾しており、再使用を予測するシステムとして、上記の質問を総合したRelapse Risk Index (RRI)を構築している。薬物依存患者の再使用危険度を把握して治療に生かす他、薬物依存治療薬の効果を評価する上でも役立つことが期待される。

展 望

覚せい剤依存症の問題は、精神依存の形成により退薬後も容易に渴望感が再燃し再使用に陥ることである。2007年には「刑事収容施設及び被収容者等の処遇に関する法律」が施行されて、再犯防止のために薬物乱用者を対象にした矯正教育の受講が義務化された。しかし、矯正施設や精神病院、あるいは、自助グループで教育された断薬の動機は、社会復帰による生活の安定がなければ、ストレスや環境要因によって引き起こされる渴望感によって容易に薄れて再使用に陥る。覚せい剤依存者が自立した生活を維持させていくためには、覚せい剤依存症治療薬の開発が不可欠である。

覚せい剤依存症治療薬の開発には、まず薬物依存の基礎的なメカニズムをできる限り明らかにする必要がある。遺伝子欠損マウスなどを用いた先端的な手法を組み込むことが重要であろう。次に、この基礎研究で得られた知見から、渴望感を抑制する治療薬の候補をリストアップし、その候補薬の治療効果をまず動物で検討することで、効率的に候補治療薬を絞り込めると考えられる。そして、ASI-JやSRRSを用いてこれらの薬物のヒトでの効果を検証することで、より有効な薬物を科学的に見出すことができると考えられる。薬物依存再発抑制薬が開発されれば、薬物依存治療プログラムが画期的に改善されると期待される。

文献

- 1) Anggadiredja K, Sakimura K, Hiranita T et al: Naltrexone attenuates cue-but not drug-induced methamphetamine seeking: a possible mechanism for the dissociation of primary and secondary reward. *Brain Res* 1021(2):272-276, 2004
- 2) Bardo MT, Bevins RA: Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward?. *Psychopharmacology* 153(1):31-43, 2000
- 3) Cen X, Nitta A, Ibi D et al: Identification of Piccolo as a regulator of behavioral plasticity and dopamine transporter internalization. *Mol Psychiatry* 13(4):451-463, 2008

- 4) Contet C, Kieffer BL, Befort K: Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Curr Opin Neurobiol* 14:370-378, 2004
- 5) Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG et al: Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 54(8):700-705, 1997
- 6) Gonzales RA, Weiss F: Suppression of ethanol-reinforced behavior by naltrexone is associated with attenuation of the ethanol-induced increase in dialysate dopamine levels in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 18(24):10663-10671, 1998
- 7) Gossop M, Griffiths P, Powis B et al: Severity of dependence and route of administration of heroin, cocaine and amphetamines. *Br J Addict* 87:1527-1536, 1992
- 8) Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I et al: Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:6169-6173, 2003
- 9) Ide S, Minami M, Satoh M et al: Buprenorphine antinociception is abolished, but naloxone-sensitive reward is retained, in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 29:1656-1663, 2004
- 10) Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T et al: Involvement of G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ (GIRK) channels in opioid-induced analgesia. *Neurosci Res* 38:113-116, 2000
- 11) Ikeda K, Kobayashi T, Kumanishi T et al: Molecular mechanisms of analgesia induced by opioids and ethanol: is the GIRK channel one of the keys? *Neurosci Res* 44:121-131, 2002
- 12) Kobayashi T, Ikeda K, Kojima H et al: Ethanol opens G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *Nat Neurosci* 2:1091-1097, 1999
- 13) Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K: Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by fluoxetine (Prozac). *Br J Pharmacol* 138:1119-1128, 2003
- 14) Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K: Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology* 29:1841-1851, 2004
- 15) Kobayashi T, Ikeda K: G protein-activated inwardly rectifying potassium channels as potential therapeutic targets. *Current Pharmaceutical Design* 12(34):4513-4523, 2006
- 16) 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
- 17) Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K: Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by ifenprodil. *Neuropsychopharmacology* 31:516-524, 2006
- 18) Koizumi M, Sakoori K, Midorikawa N et al: The NOP (ORL1) receptor antagonist Compound B stimulates mesolimbic dopamine release and is rewarding in mice by a non-NOP-receptor-mediated mechanism. *Br J Pharmacol* 143(1):53-62, 2004
- 19) Kotlinska J, Rafalski P, Biala G et al: Nociceptin inhibits acquisition of amphetamine-induced place preference and sensitization to stereotypy in rats. *Eur J Pharmacol* 474:233-239, 2003
- 20) Lile JA, Stoops WW, Vansickel AR et al: Aripiprazole attenuates the discriminative-stimulus and subject-rated effects of D-amphetamine in humans. *Neuropsychopharmacology* 30(11):2103-2114, 2005
- 21) Matthes HW, Maldonado R, Simonin F et al: Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature* 383:819-823, 1996
- 22) McLellan AT, Luborsky L, Woody GE et al: An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index. *J Nerv Ment Dis* 168:26-33, 1980
- 23) McLellan AT, Kushner H, Metzger D et al: The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J Subst Abuse Treat* 9:199-213, 1992
- 24) Meunier JC, Mollereau C, Toll L et al: Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature* 377:476, 1995
- 25) Mollereau C, Parmentier M, Maillieux P et al: ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett* 341(1):33-38, 1994
- 26) Morgan AD, Carroll ME, Loth AK et al: Decreased cocaine self-administration in Kir3 potassium channel subunit knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 28:932-938, 2003
- 27) Nagai T, Noda Y, Ishikawa K et al: The role of tissue plasminogen activator in methamphetamine-related reward and sensitization. *J Neurochem* 92(3):660-667, 2005
- 28) Nakajima A, Yamada K, Nagai T et al: Role of tumor necrosis factor-alpha in methamphetamine-induced drug dependence and neurotoxicity. *J Neurosci* 24(9):2212-2225, 2004
- 29) Niwa M, Nitta A, Mizoguchi H et al: A novel molecule "shati" is involved in methamphetamine-induced hyperlocomotion, sensitization, and conditioned place preference. *J Neurosci* 27(28):7604-7615, 2007
- 30) Niwa M, Nitta A, Yamada Y et al: An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor-alpha protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. *Biol Psychiatry* 61(7):890-901, 2007
- 31) 大谷保和, 原口彩子, 近藤あゆみほか: 覚せい剤依存治療における渴望感制御の重要性: 評価法の構築と候補治療薬の探索に向けて, *日本神経精神薬理学雑誌* 25:227-233, 2005
- 32) Ogai Y, Haraguchi A, Kondo A et al: Development and validation of the Stimulant Relapse Risk Scale for drug abusers in Japan. *Drug Alcohol Depend* 88(2-3):74-181, 2007
- 33) Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A et al: Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioid like G protein-coupled receptor. *Science* 270:792-794, 1995

- 4) Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR et al: Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nat Neurosci* 1:132-137, 1998
- 5) 齊藤 学, 妹尾 栄一, 手塚 一朗ほか: ASI (Addiction Severity Index) のわが国における適合性に関する研究. *日本嗜癮行動学会誌* 10:306-309, 1993
- 6) Sakoori K, Murphy NP: Endogenous nociceptin (orphanin FQ) suppresses basal hedonic state and acute reward responses to methamphetamine and ethanol, but facilitates chronic responses. *Neuropsychopharmacology* 33(4):877-891, 2008
- 7) Senoo E, Ogai Y, Haraguchi A et al: Reliability and validity of the Japanese version of the addiction severity index (ASI-J). *Jpn J Alcohol & Drug Dependence* 41:368-379, 2006
- 8) Sora I, Takahashi N, Funada M et al: Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:1544-1549, 1997
- 9) Sora I, Wichems C, Takahashi N et al: Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:7699-7704, 1998
- 4) Sora I, Hall FS, Andrews AM et al: Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:5300-5305, 2001
- 4) Sørensen G, Sager TN, Petersen JH et al: Aripiprazole blocks acute self-administration of cocaine and is not self-administered in mice. *Psychopharmacology* 199(1):37-46, 2008
- 42) Suzuki T, Kato H, Tsuda M et al: Effects of the non-competitive NMDA receptor antagonist ifenprodil on the morphine-induced place preference in mice. *Life Sci* 64:PL151-PL156, 1999
- 43) Takahashi T, Kobayashi T, Ozaki M et al: G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel inhibition and rescue of weaver mouse motor functions by antidepressants. *Neurosci Res* 54:104-111, 2006
- 44) Takamatsu Y, Yamanishi Y, Hagino Y et al: Differential effects of donepezil on methamphetamine and cocaine dependencies. *Ann NY Acad Sci* 1074:418-426, 2006
- 45) Takamatsu Y, Yamamoto H, Ogai Y et al: Fluoxetine as a potential pharmacotherapy for methamphetamine dependence: studies in mice. *Ann NY Acad Sci* 1074:295-302, 2006
- 46) Takamatsu Y, Yamamoto H, Hagino Y et al: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, but not fluvoxamine, decreases methamphetamine conditioned place preference in mice. *Ann NY Acad Sci* (in press)
- 47) 和田 清: 医師用症状評価尺度—アルコール依存・薬物依存 臨床精神医学 (増刊号: 精神科臨床検査法マニュアル): 48-52, 1996
- 48) Wee S, Wang Z, Woolverton WL et al: Effect of aripiprazole, a partial dopamine D2 receptor agonist, on increased rate of methamphetamine self-administration in rats with prolonged session duration. *Neuropsychopharmacology* 32(10):2238-2247, 2007
- 49) 薬物乱用対策推進本部: 第三次薬物乱用防止五か年戦略: 2008
- 50) Yamada K, Nagai T, Nabeshima T: Drug dependence, synaptic plasticity, and tissue plasminogen activator. *J Pharmacol Sci* 97(2):157-161, 2005
- 51) Zhao RJ, Woo RS, Jeong MS et al: Orphanin FQ/nociceptin blocks methamphetamine place preference in rats. *Neuroreport* 14(18):2383-2385, 2003

特集 疼痛治療に用いられる話題の診断機器と治療機器

《Ⅱ. 治療機器》

脊髄くも膜下モルヒネ投与法

服部 政治 佐野 博美 田中 清高 横田 美幸

麻 醉
第 58 卷 第 11 号 別 刷
克 誠 堂 出 版 株 式 有 限 公 司

ABSTRACT

Electrical Infusion Pumps for Postoperative
Epidural Analgesia

Hiroshi ISHIMURA

*Department of Anesthesia, Nippon Steel Yawata Memorial
Hospital, Kitakyushu 805-8508*

Two types of new electrical infusion pumps (pump) scheduled to be introduced to the Japanese market in this autumn, were featured focusing on patient controlled analgesia (PCA). For the successful introduction of PCA pumps into clinical practice, initial investments including both finance and manpower may be required. The clinical application of these PCA pumps should benefit both patients and medical staffs and gain more than the initial investment eventually.

key words : electrical infusion pump, patient controlled analgesia, epidural analgesia

特集 疼痛治療に用いられる話題の診断機器と治療機器

《Ⅱ. 治療機器》

脊髄くも膜下モルヒネ投与法

服部 政治* 佐野 博美* 田中 清高* 横田 美幸*

キーワード▶▶ 癌性疼痛管理, 脊髄くも膜下鎮痛法, オピオイド

■ はじめに

癌性疼痛には、WHO が示したがん疼痛治療ガイドラインをもってしても管理が困難なものがある。大量のオピオイドや複数の鎮痛補助薬を投与せざるをえず、その副作用で著しく生活の質 (quality of life : QOL) が低下することも少なくない。そういった症例の中には神経ブロックや脊髄鎮痛法を適応することによって痛みを軽減するだけでなく、QOL を回復できることが可能なものもある。脊髄くも膜下腔モルヒネ鎮痛法は、モルヒネを持続的に脊髄くも膜下腔に投与することで鎮痛に必要な総投与量を減じ、かつ低下した QOL を向上させうる方法として世界的にその有用性は報告されている。

本稿では、脊髄くも膜下腔モルヒネ投与の歴史、その適応、実際のカテーテル留置法、留置後の疼痛管理方法について概説する。

1 脊髄鎮痛法の歴史と今

まず、オピオイド (モルヒネ) は哺乳類では脊髄後角にある μ 受容体に直接作用して鎮痛効果を現すと 1981 年に Yaksh ら¹⁾が報告した。その以前から脊髄くも膜下麻酔ではモルヒネが使用されていたが、1980 年代中ごろ-1990 年にかけて癌性疼痛に対するくも膜下オピオイド (モルヒネ) 投与が盛んになり、その有用性が数多く報告²⁾³⁾されている。その一方で、合併症の危険性が検証されていない点からネガティブな見解も多かった⁴⁾。

*癌研有明病院麻酔科・ペインクリニック

1990 年代に入ると、欧米では皮下埋め込み型脊髄くも膜下腔注入ポンプ (implantable intrathecal pump : IT ポンプ) が開発され、QOL の向上と安全性が飛躍的に高まり難治性の癌性疼痛の治療法のひとつとして確立している^{5)~8)}。代表的な報告とレビューを年表にした (表 1)。

本邦では、癌性疼痛に対する脊髄鎮痛法はあまり実施されておらず、その報告も少ない。その理由として、IT ポンプが特定の施設で特定の脊髄疾患に対してのバクロフェン (baclofen) 投与用に認可されているにすぎないこと、ペインクリニック医師の絶対数が少ないために緩和医療で行いうるペインクリニック技術が浸透していないことなどが挙げられる。IT ポンプは、韓国、シンガポール、バングラディッシュ、中国、フィリピン、ラオスなどの近隣諸国ですでに癌性疼痛治療の一手段として導入され、さらにアメリカ、カナダ、ヨーロッパでは新薬の新しい投与経路として非癌性慢性疼痛への適応が広がり始めている^{9)~11)}。

2 脊髄鎮痛法の適応と禁忌

オピオイドの全身投与で痛みがコントロールされ、副作用も十分に抑えられている患者にあえて脊髄鎮痛法を選択する必要はない。その適応は一言でいうと、“一般的な疼痛治療では管理困難な、上胸部以下のあらゆる痛みであり、脊髄くも膜下腔に穿刺することが可能な全身状態にある症例” (表 2) となる¹²⁾。しかしながら、今後痛みが増強して全身投与では疼痛管理できないことが予想されるときには、患者さんや家族によく説明してイ

表 1 脊髄鎮痛法の歴史

Review title	年	内容
Tung a intrathecal morphine for intraoperative and postoperative analgesia. JAMA	1980	術中、術後の疼痛管理にくも膜下モルヒネは有効。
Yaksh TL. Spinal opiate analgesia : characteristics and principles of action.	1981	脊髄くも膜下腔へのオピオイド投与の鎮痛効果とメカニズムを報告。
Siegfried J. Neurosurgical treatment of cancer pain. Recent Results Cancer Res	1984	これから薬物が進歩したとしても、癌性疼痛には神経破壊やくも膜下モルヒネは必要である。
Slattery PJ. Newer methods of delivery of opiates for relief of pain. Drugs	1985	硬膜外・くも膜下腔へのオピオイド投与は有効だが、適正な薬物の報告を待ちたい。
Ventafridda V. Intraspinal morphine for cancer pain. Acta Anaesthesiol Scand Suppl	1987	412 名：硬膜外 vs くも膜下 重篤な合併症はくも膜下症例に多い。
Payne R. Role of epidural and IT narcotics and peptides in the management of cancer pain. Med Clin North Am	1987	IT オピオイドは両側・下腹部から下の領域の痛み に有効。投与されたオピオイドは CSF に広く分布して鎮痛効果をもたらすが、ルーチン使用にはまだまだ研究が必要。
Gustafsson LL. Spinal opioid analgesia, A critical update. Drugs	1988	IT モルヒネは静脈投与に比べ、効力のはるかに強い。ただ、臨床経験にしか基づいていない。
Ferrer-Brechner T. Anesthetic techniques for the management of cancer pain. Cancer	1989	癌性疼痛に麻酔科の技術は有用。IT/epidural の適応は余命 2-3 カ月が適当かと…。
Lubenow TR. Intraspinal narcotics for treatment of cancer pain. Semin Surg Oncol	1990	経口オピオイド投与でコントロールを失敗したときは、IT/epidural 投与を検討する。
Fedder SL. Intrathecal administration of morphine for pain of malignant origin. Srug Gynecol Obstet	1990	IT morphine (特に埋め込み型ポンプ) は安全で、鎮痛効果が強く、患者の QOL を確実に改善する。
Koeller JM. Understanding cancer pain. Am J Hosp Pharm	1990	癌患者へのオピオイド投与は、全身投与よりも IT/epidural のほうが副作用も少ない。
Lindley C. Overview of current development in PCA. Support Care Cancer	1994	PCA と IT/epidural を組み合わせることによって鎮痛治療が飛躍的に進歩した。
Ricci V. Continuous spinal analgesia in home care of oncologic pain. Minerva Med	1995	経口オピオイドでは在宅に帰すことができなかった患者 18 名が、IT morphine により在宅移行することができた。
Bejjani GK. IT granuloma after implantation of a morphine pump. Surg Neurol	1997	埋め込み型 IT ポンプは癌患者よりも余命の長い慢性疼痛患者に多く使用されるようになった。合併症に肉芽腫がある。
Paice JA. Clinical realities and economic considerations. J Pain Symptom Manage	1997	IT/morphine は経口よりもはるかに治療効果が高く副作用が少ない。QOL を向上させる。
Mercadente S. Controversies over spinal treatment in advanced cancer patients. Support Care Cancer	1998	IT/epidural morphine の有用性、危険性などの overview。

(次頁へ続く)

表 1 脊髄鎮痛法の歴史 (つづき)

Review title	年	内容
Mercadante S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advances cancer patients. Pain	1999	IT での治療は経口で除痛困難な症例に適応すべき。IT であれば必要量も少なく、閉塞などの問題も起きない。モルヒネが第一選択。プピバカインでは 60 mg · day ⁻¹ を超えなければ問題ない。
Osenbach RK. Neuraxial infusion in patients with chronic intractable cancer and noncancer pain. Curr Pain Headache Rep	2001	癌疼痛ではすでに常識だが、慢性疼痛、とくに FBSS には適応がある。IT に投与できるモルヒネ以外の adjuvant について説明。
Lordon SP. Interventional approach to cancer pain. Curr Pain Headache Rep	2002	癌患者の 90% が通常の疼痛治療で除痛できるが、10% の人は IT 治療や神経破壊が必要。
Doggrell SA. Intrathecal ziconotide for refractory pain. Expert Opin Investig Drugs	2004	癌と AIDS 患者の難治性疼痛に IT 投与された Ca 遮断薬である ziconotide が有効。
Smith TJ. An implantable drug delivery system for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical management. Ann Oncol	2005	IT ポンプ使用群のほうが一般的疼痛治療群よりも、除痛率、ADL 改善率、コスト改善率、6 カ月生存率が高かった。

表 2 脊髄くも膜下腔鎮痛法の適応

<p>●一般的な癌疼痛管理では鎮痛が困難な症例</p> <p>内服、貼付薬、静脈内投与、皮下投与では疼痛管理ができない 動作時痛が強く、安静臥床しかできない 余命が 1 カ月以上あり、その時点で疼痛管理が優先される 上胸部以下の内臓痛、体性痛、神経障害性疼痛</p>
<p>●脊髄くも膜下腔穿刺が可能である症例</p> <p>高度の頭蓋内圧亢進がない 髄膜炎、硬膜外感染、全身感染、刺入部の感染がない 出血傾向、DIC などが無い 患者、家族がその有用性と危険性を理解できる その後の疼痛管理を行える医療スタッフがいる</p>

ンフォームドコンセント (informed consent) を得たうえで脊髄鎮痛法を実施することもある。

脊髄鎮痛法の中で、硬膜外腔鎮痛法を選択するか、脊髄くも膜下腔鎮痛法を選択するかの考え方を表 3 に示した。痛みの範囲が脊髄神経支配領域の一部に限局している場合は硬膜外腔鎮痛法を、広範囲または複数部位に点在する場合は脊髄くも膜下腔鎮痛法を選択する。

硬膜外腔鎮痛法は、比較的痛みが一部の脊髄神経領域に限局している場合が適応となる。しかしながら硬膜外腔は狭く、カテーテル周囲の線維化

や癒着によって閉塞してしまうことも少なくな。また持続投与量 3-5 ml · hr⁻¹を維持するため薬液量が 100 ml · day⁻¹前後必要となり、300 ml 充填の自己調節鎮痛 (patient-controlled analgesia : PCA) ポンプでも薬液充填が 2-3 日に 1 回と頻繁になるため、在宅診療にはあまり向いていない。

脊髄くも膜下腔は脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) で満たされ、投与された薬液は CSF 内で拡散して鎮痛効果を発揮する。その鎮痛効果はモルヒネを経口投与した場合の 100-300 倍、硬膜外腔投与の約 10 倍とされている¹³⁾ため、鎮痛に