様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２６ 年　 ６ 月 ２４ 日現在

機関番号：２４３０３
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2011～2013
課題番号：２３５９１７２５

研究課題名（和文）有機溶剤初期乱用者の病態に関する神経科学的研究および治療薬の開発

研究課題名（英文）An investigation of neural mechanism of early stage of solvent abuse

研究代表者
福居　顯二（Fukui, Kenji）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：５０１６５２６３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,900,000円、（間接経費）　　870,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、乱用開始後1年以内の有機溶剤乱用初期の患者を対象とし、乱用初期の脳の障害を明らかにすることを目的とした。乱用者一例において前頭葉の血流低下と前頭葉機能の低下がみられた。また、有機溶剤乱用のメカニズムに、目先の報酬を求めてしまう衝動性と損失に対する反応性が低下していることが関与していると考え、報酬課題遂行中の脳活動を健常者において機能的MRIを用いて測定した。また、過去の行動と現在の報酬を関係づける機能についても課題を開発し、健常者を対象にデータ収集を行った。今後、これら課題を用いて有機溶剤乱用患者における脳障害と乱用の持続に関わる神経メカニズムの解明が期待される。

研究成果の概要（英文）：This study sought to investigate neural mechanism of formation and maintenance of solvent abuse. We reported a case of solvent abuse who revealed hypofrontality shown by SPECT and frontal dysfunction on neuropsychological tests. We also measured brain activity during reward task using fMRI. We first collected data from healthy subjects to compare with patients. Moreover, we developed new cognitive task that can test performance of patients to relate past experience with current decision making and collected data from normal subjects. These tasks are expected to contribute to reveal the brain mechanism of formation and maintenance of solvent abuse.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：有機溶剤　MRI

１．研究開始当初の背景

有機溶剤乱用は、乱用の数は減少しつつあるもののゲートウェイドラッグとして位置づけられ、覚せい剤などの他の薬物乱用へ移行していくケースも多くみられる。また、有機溶剤吸引に伴う急性期の意識変容や、慢性期の幻覚妄想状態や動因喪失症候群などの種々の精神症状をきたし、社会的・精神科医療的に重要な乱用薬物である。

これまでの画像研究では、MRI では白質の異常が、PET、SPECT などの機能画像では慢性期において前頭葉の機能低下が報告されている。しかしながら、初期において乱用に至る背景となる神経メカニズムや脳障害は十分には明らかにされていない。ゲートウェイドラッグとして位置づけられていることを考慮すると、初期の乱用形成メカニズムを解明することは重要である。

２．研究の目的

本研究では、乱用開始後１年以内の有機溶剤乱用初期の患者を対象とし、乱用初期の脳の障害を明らかにすることを目的とした。また、有機溶剤への依存を形成するメカニズムを明らかにするための認知課題、及び画像解析の手法について研究開発を行った。

３．研究の方法

（１）症例研究

患者を対象に脳血流画像検査として 123I-IMP SPECT を、有機溶剤による白質の線維連絡障害を評価するために拡散強調画像（Diffusion Tensor Image：DTI）の撮像し、併せて WAIS-Ⅲ、WMS-R、WCST の神経心理学検査と精神症状評価をおこない、これらの検査結果を総合的に解析することとした。しかしながら、乱用開始後１年以内の患者のリクルートが困難だったため、中期以降の乱用者についても対象者に繰り入れ、中期以降の乱用者一例に対して 123I-IMP SPECT と各種神経心理検査を施行した。

（２）依存形成メカニズムに関する研究

①有機溶剤への依存を形成するメカニズムに、目先の報酬を求めてしまう衝動性と損失に対する反応性が低下していることが関与していると考え、それを明らかにすることが可能な課題を作成し、課題遂行中の脳活動を健常者において機能的 MRI を用いて測定した。具体的には、未来の報酬、または損失を予測して二者択一の選択をする課題で、被験者はできるだけ損失を少なく、報酬を最大にすることを求められる。

②上記の課題では、先の報酬や損失に対する反応をみることを目的としているが、有機溶剤乱用により仕事が継続できなかったり、社会的に適応ができなかったりするなどのネガティブな影響があるにも関わらず、乱用を継続してしまう行動について、過去の行動の結果と現在の報酬を関係づける機能に障害がある可能性も想定される。このような点を明らかにすることを目的に課題を作成した。具体的には、記号と報酬、または損失を関連させ、過去に表示された記号が現在得られる報酬に影響を与える課題（エリジビリティトレース課題）を用い、健常者を対象にデータ収集を行った。併せて WAIS-Ⅲ、CANTAB により認知機能データを収集し、課題の妥当性について検証した。

４．研究成果

（１）症例研究

浪費、性的放縦などの脱抑制の症状がみられた。脳画像検査では前頭葉の血流低下と認知機能検査において前頭葉機能の低下がみられた（WAIS-Ⅲ FIQ 72, VIQ 75, PIQ 74）。また、脳波では前頭部を中心に高振幅徐波を認めた。このような脳機能と認知機能の変化が精神症状の発現に関連していることが示唆された。本症例については、学会発表を行

い、現在論文発表に向けて準備中である。

（２）依存形成メカニズムに関する研究

①健常者 15 名において、金銭報酬と損失に対応しながら報酬を最大化するよう求められる課題遂行中の機能的 MRI を測定した。今後有機溶剤乱用患者についても同様に本課題遂行中の機能的 MRI を撮像し、健常者と比較することで乱用が持続する背景にある報酬と損失に関連した脳活動の変化を明らかにすることが期待される。

②健常者 7 名に対して、エリジビリティトレース課題を施行した。本課題により過去の損失や報酬からの現在の行動への影響をみることができることが明らかになった。今後、CANTAB により測定したワーキングメモリーやその他の前頭葉機能検査の結果との関連について解析を予定している。さらには、これら課題を用いて、有機溶剤乱用患者において、過去の損失が現在の選択に与える影響を健常者と比較することで、乱用の持続に関わる神経メカニズムが解明できると期待される。

③有機溶剤乱用については、一般精神科医においても治療や病態に関する知識の普及が必要と考え、雑誌に解説論文を発表するとともに、精神科医向けの図書を出版した。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計　5 件）

① A tract-based spatial statistics study in anorexia nervosa: abnormality in the fornix and the cerebellum.
Nagahara Y, Fukui K（他 10 人、最終著者）
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 査読有 51:72-7, 2014
doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.01.009.

② Voxel-based morphometry multi-center mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder.
de Wit SJ, Fukui K（他 29 人、20 番目）, van den Heuvel OA
Am J Psychiatry. 査読有 171(3):340-9, 2014
doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13040574.

③ Reduced dorsolateral prefrontal cortical hemodynamic response in adult obsessive-compulsive disorder as measured by near-infrared spectroscopy during the verbal fluency task.
Hirosawa R, Fukui K（他 6 人、最終著者）Neuropsychiatr Dis Treat 査読有 9:955-962, 2013
doi: 10.2147/NDT.S45402.

④ アルコール・物質依存.
土田英人，西村伊三男，福居顯二.
Brain and Nerve 査読無 64(2)：163-173, 2012.
http://medicalfinder.jp/ejournal/1416101121.html

⑤ Reduced cortical thickness in non-medicated patients with obsessive-compulsive disorder.
Nakamae T, Narumoto J, Sakai Y, Nishida S, Yamada K, Kubota M, Miyata J, Fukui K. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 査読有 37(1): 90-5, 2012.
doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.001.

〔学会発表〕（計　4 件）

① Sakai Y, Tanaka S, Nishida S, Nakamae T, Yamada K, Doya K, Fukui K, Narumoto J. Neural substrates for altered reward prediction in psychiatric disorders with serotonergic dysfunction. International symposium on Prediction and Decision Making, 2013.10.12. Kyoto, Japan.

② 南澤淳美，駒喜多由紀，阿部能成，稲光仁志，松岡照之，岡村愛子，小川真由，成本　迅，福居顯二．脱抑制症状に有機溶剤乱用の影響が疑われた一例．第 113 回近畿精神神経学会．2013 年 7 月 27 日；大阪.

③ 酒井雄希，成本　迅，田中沙織，西田誠司，中前　貴，山田　惠，銅谷賢治，福居顯二．セロトニン神経系の障害をともなう精神疾患における意思決定神経基盤．第 34 回日本生物学的精神医学会．2012 年 9 月 28 日；神戸.

④ 酒井雄希，成本　迅，田中沙織，西田誠司，中前　貴，山田　惠，銅谷賢治，福居顯二．金銭報酬を用いた異時点間の選択問題において、腹側線条体は短期の報酬予測、背側線条体は長期の報酬予測に関係した．平成 23 年度生理研研究会「今、社会神経科学研究に求められていること」．2011 年 10 月 6 日；岡崎市.

[図書]（計 1 件）

① 福居顯二,「依存症・衝動制御障害の治療」(専門医のための精神科臨床リュミエール 26)，中山書店，2011，244.

６．研究組織

(1)研究代表者

福居顯二（FUKUI, Kenji）

京都府立医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：50165263