

令和元年6月26日現在

機関番号：87204

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16410

研究課題名(和文) アルコール依存症患者の脳機能画像研究：依存症患者はなぜ渴望が起こるのか？

研究課題名(英文) A study of the brain function MRI in inpatients with alcohol dependence.

研究代表者

福島 翔 (Fukushima, Shou)

独立行政法人国立病院機構肥前精神医療センター(臨床研究部)・臨床研究部・医師

研究者番号：00727000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：「飲酒している画像をアルコール使用障害(以下、AUD)患者が見たら、飲みたい気持が強まるのでは」と考え、これを検証するために、特殊なMRIを用いてAUD患者を健常者と比較した脳画像研究を行った。具体的には、飲み物の画像をいくつか呈示し、その時の脳の反応を調べた。解析すると一部の脳において反応を認めた。その反応の値を2群で比較したところ、AUD群は、「ジュースを飲んでいる画像」に対して脳の一部において反応が低かった。また、AUD群は、「飲酒している画像」に対して脳の一部において反応が高かった。

今回の研究を通じて、AUD患者は健常者と比較して、アルコール飲料へ過剰反応する可能性を考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、本邦において初めてAUDに関する脳機能画像研究を行ったが、脳機能異常を改めて認めるなど学術的意義は大きい。今後はAUD患者の重症度を評価可能となるバイオマーカーの確立を目指すために研究のさらなる発展が見込まれる。

また社会的にも、AUDは一般的に断酒率が低く、治療(断酒継続)が困難である。2013年にアルコール健康障害対策基本法が施行されるなど、今後ますますの対策が望まれている。その一方で「意志が弱い人になる病気」や「意志が弱いからやめられない」など疾患に対する偏見や誤った考え方は根強い。申請者らの研究を社会に還元することで精神疾患であり適切な治療が必要であることが広まることが考えられる。

研究成果の概要(英文)： Why alcohol use disorder(AUD) patients can not stop drinking, though they want to stop. Using functional MRI, I investigated what is the difference between their and our brains. We had 24 severe AUD participants and 15 healthy controls(HC) in this study. We presented some drink images to participants and we corrected the brain responses in their watching.

In the group analysis between AUD participants and healthy control, we found these significant interactions in the particular area of the brain. To drinking-Juice-image, Severe AUD participants had significantly lower responses and to the drinking-Sake-image, they had significantly higher responses in that particular area of the brain than HC.

In summary, we had a task-based fMRI study with drink images to investigate the behavior of "drinking" had different effects to AUD patients from HC. Severe AUD patients may have strong reactions, when they see someone drinking alcohol.

研究分野：アルコール使用障害

キーワード：脳機能画像研究 渴望 視覚刺激課題

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦では、アルコールの危険な使用による社会的費用は6兆円を超えると推計(高野健人他. 厚健出版. 1993)されており大きな問題である。また、昨今飲酒運転による事故や、アルコール関連問題による自殺に対して社会的関心が高まったこともあり2013年には本邦でもアルコール健康障害対策基本法が施行された。アルコール依存症者が断酒継続すると生命予後が改善する反面、再飲酒は生命予後を悪化させる(Yoshino, et al. Alcoholism Clinical and Experimental Research.1997)。しかし、入院治療した本症患者において、退院後の断酒率は6ヶ月で44%、3年で12~17%と減少する(山根隆. 慈恵医誌. 1987)。またその一方で、治療の際に重症度または再飲酒のリスクを評価できるバイオマーカーはまだ確立されていない。

近年の生物学的研究により、嗜癖薬物の多くが直接的に腹側被蓋野(A10)から側坐核へ至るドーパミン神経系(いわゆる脳内報酬系)に作用している(Hyman, S.E. et al. Neurosci. 2009)ことが明らかになり生物学的な解析が進んでいる。また、アルコール使用障害(AUD)患者の症状として「渴望」と呼ばれる特有の強い飲酒欲求があり、臨床的にも渴望は再飲酒の原因として最も重要である(Heinz A et al., Addict Biol. 2009)ため様々な研究が行われている。Susannらは、ニューロフィードバック療法による介入を安静時機能結合(Resting state-functional connectivity MRI: rs-fcMRI)で評価し、渴望の低下を認めた(Susanne et al., PLOS ONE. 2014)と報告した。しかし、我々の知る限り、AUD患者の渴望についてfMRIを用いて解析した研究は世界でもSusanneの報告1篇のみであり、AUD患者の報酬系回路のどの部位にどの程度で脳機能異常の変化が生じるかは分かっていない。

2. 研究の目的

本研究の目標は、AUD患者を対象にした脳機能(fMRI)画像研究を行い、脳内報酬系神経回路における視覚刺激に対する患者の脳機能の変化を明らかにすること、具体的にはBOLD効果(Blood Oxygenation Level Dependent Effect)の差を明らかにすることであった。また、どの部位がどのように反応するかを調べることも同時に調べた。

3. 研究の方法

視覚刺激をランダムに提示しAUD患者ならびに健常者を対象としたfMRIの撮像および集団間の解析を行う。

(1)対象

健常者15人および断酒を希望している入院患者24人(計39人)を研究対象者として募集を行った。健常者群、患者群とも20-60歳の者を対象とするが、患者は肥前精神医療センター精神科に入院中で、退院後は断酒を希望しており、入院プログラムに参加している患者を対象とする。診断は構面面接を行い、DSM-5に基づき診断した。

(2)手続きおよびデータの取得方法

撮影前に、書面を用いて研究の説明を行い、書面での同意の取得を行った。AUDITおよびMMSEで評価を行った。

(3)視覚刺激(飲み物の画像)提示

ブロックデザインを用いて視覚刺激を行った。参加者には、1ブロック毎にそれぞれ4種類の飲み物(ジュースの画像、ジュースを飲んでいるシーンの画像、ワンカツ

プの画像、ワンカップを飲んでいるシーンの画像)の画像を1枚15秒間提示(刺激画像の間にそれぞれの15秒間のモザイク画像の提示を挟む)し、それを計2回繰り返し、その間の脳機能測定を行った。TRは3,000mm秒で計測する。計2セッション提示した後、測定を終了した。また、画像提示に当たっては、事前に作成した乱数表を用いて参加者にランダムに提示した。

(4)統計的手法

2群間の参加者背景の比較にはt検定を用いた。2群間(AUD群・健常群)の上記4画像に対するBOLD反応値については反復測定分散分析を用いて分析し、交互作用を認めた部位のBOLD反応値の2群間比較についてはt検定を用いて分析した。また、2群(AUD群、対照群)と測定時点のBOLD反応値(1-3,4-6,7-9,10-12,13-15,16-18,19-21,22-24秒間のそれぞれのBOLD反応の平均値)とその交互作用を、線形混合モデルで分析し、交互作用を認めた部位のBOLD反応値の2群間比較についてはt検定を用いて分析した。

また、AUDITやMMSEと、飲み物画像に対する各BOLD値の相関についてはSpearmanの相関を用いて分析した。

データの集積および解析には、MATLABおよびSPM12を用いた。

4. 研究成果

(1)結果

患者背景の比較：AUD群は健常群と比較して教育年齢が有意に少なかった。

反復測定分散分析による分析：左帯状回、左楔前部、右楔前部の3部位に交互作用を認めた。3部位に対して4つの画像に対するBOLD反応値を2群間で比較したところ、「ジュースを飲んでいるシーンの画像」に対して、左帯状回および左楔前部において、AUD群は健常群と比較して有意に反応が低下($p=0.036$, $t=-3.12$, $[-0.48, -0.10]$; $p=0.044$, $t=-2.67$, $[-0.72, -0.52]$)していた。また、「ワンカップを飲んでいるシーンの画像」に対して、左帯状回において、AUD群は健常群と比較して有意に反応が上昇($p=0.044$, $t=2.73$, $[0.064, 0.43]$)していた。

線形混合モデルによる分析：左楔前部に交互作用($F=2.726$, $p=0.010$)を認めた。「ジュースを飲んでいるシーンの画像」に対して、16-18秒および19-21秒においてベースラインからのBOLD信号の変化量は有意差を認めた($p=0.004$, $t=-3.044$, $df=37$; $p=0.002$, $t=-3.392$, $df=37$)。

また「ワンカップを飲んでいるシーンの画像」課題に対するAUD患者の脳の賦活反応は、AUDITスコアと相関($r=0.455$, $p=0.004$)し、MMSEスコアと逆相関($r=-0.619$, $p=0.001$)を認めた。

(2)考察

依存症の回路として前帯状回がよく知られているが、それと同様に後帯状回や楔前部も他の薬物の先行研究と同様に依存症の回路として重要な役割を果たしている(Krienke et al. 2014)ことがこの研究で改めて明らかになった。

「ワンカップの画像」ではなくて「ワンカップシーンを飲んでいるシーンの画像」に対する反応がAUD群は有意に高く反応していたことから、「飲む行為に対して反応する(渴望を感じる)」ことが明らかになった。また、「ジュースを飲んでいるシー

ンの画像」に対して AUD 群は有意に低く反応していたことから、「非アルコール飲料を飲む」という視覚刺激に対する反応は低下している可能性が示唆された。

AUD 群において、左楔前部ではなくて左帯状回での BOLD 信号値と、MMSE が負の相関を示しているが、先行研究でも帯状回だけではなくて楔前部も認知機能低下と関係していることが明らかになっており (Margulies et al, 2009, Cavanna and Trimble, 2006)、今後さらにデータの集積が必要である。

(3)結論

今回の視覚刺激を用いた fMRI では、それらの刺激に対して AUD 患者は健常群と比較して、左右の楔前部や左帯状回において群間差を認めたと、「お酒を飲む」や「ジュースを飲む」という行為に対してそれぞれ反応が上昇、低下していた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Sho Fukushima, Hironori Kuga, Naoya Oribe, Takeo Muto, Takefumi Yuzuriha, Hiroki Ozawa, Takefumi Ueno

Symposium: A report of the functional MRI study with Severe Alcohol Use Disorder (AUD) patients. (2018.09.12)

Oral Presentation

the 19th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism (Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan)

2. Sho Fukushima, Hironori Kuga, Naoya Oribe, Takeo Muto, Takefumi Yuzuriha, Hiroki Ozawa, Takefumi Ueno

The behavior of drinking alcohol may be associated with the craving of Severe Alcohol Use Disorder (AUD) patients.

They may have strong and prolonged responses when they see someone drinking alcohol: A functional MRI study in Japan. (2018.11.7)

Poster Presentation

Society for Neuroscience annual meeting 2018 (San diego Convention Center, San diego, USA)

3. 福嶋翔、久我弘典、織部直弥、武藤岳夫、杠岳文、小澤寛樹、上野雄文

アルコール依存症患者の脳機能画像を用いた研究 (2017.9.8)

口頭発表

第 52 回 アルコール・アディクション学会 (パシフィコ横浜、神奈川県)

4. Sho Fukushima, Hironori Kuga, Naoya Oribe, Takeo Muto, Takefumi Yuzuriha, Hiroki Ozawa, Takefumi Ueno

A study of the brain functional MRI in patients with alcohol dependence (severe Alcohol Use Disorder) (2017.11.14)

Poster Presentation

Society for Neuroscience annual meeting 2017 (Walter E. Washington Convention Center, Washington, USA)

5. Sho Fukushima, Hironori Kuga, Naoya Oribe, Takeo Muto, Takefumi Yuzuriha, Hiroki Ozawa, Takefumi Ueno

Severe AUD patients may have strong reactions when they see someone drinking alcohol.

(A functional MRI study) (2017.12.8)

Oral Presentation

The Fifth Kurihama - Busan Joint Workshop (TKP 横浜駅前会議室, 神奈川県)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

上野雄文(Takefumi Ueno)
肥前精神医療センター・臨床研究部・部長

久我弘典(Hironori Kuga)
肥前精神医療センター・非常勤研究医

織部直弥(Naoya Oribe)
肥前精神医療センター・常勤医師

杠岳文(Takefumi Yuzuriha)
肥前精神医療センター・病院長

武藤岳夫(Takeo Mutou)
肥前精神医療センター・常勤医師

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。