

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：82611

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19946

研究課題名(和文)高周波音響の報酬系賦活効果を利用したアルコール・薬物依存の新規置換療法開発

研究課題名(英文)Development of novel replacement therapy for substance use disorders using inaudible high frequency sounds

研究代表者

山下 祐一(Yamashita, Yuichi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第七部・室長

研究者番号：40584131

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、人間の可聴域上限を超え耳に聞こえない超高周波成分を豊富に含む音響情報(報酬系神経回路を活性化)する効果(ハイパーソニック・エフェクト)を応用し、アルコールに対する「渴望感」を軽減する、新規代替・置換療法の開発することを目的とする。アルコール依存の診断で、国立病院機構久里浜医療センターにおいて、入院治療を受けている患者計15例に対して、パイロット臨床試験を実施したところ、有害事象の発生は無く、高周波音響療法の実施可能性・安全性の確認ができた。引き続き有効性検証のための臨床試験を開始し、研究期間内に計47例に対して臨床試験を実施し、データの収集を完了することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の提案する治療法の有効性が確認されれば、低コストな新規の非薬物療法として依存症の克服に資することが期待される。音響機器は、介護場面や日常生活空間にも容易に設置が可能であり、依存症の治療のみならず、予防や介護者のストレス軽減といった、医療・福祉の両分野を連携した精神障害対策に活用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Our previous work found that the effect of the whole-body effect following exposure to inaudible high-frequency sounds via the activation of deep brain activity, including reward-related circuitry ("the hyper-sonic effect"). We hypothesize that the hyper-sonic effect will improve craving symptoms in alcohol dependence. In order to test this hypothesis, we first conducted a pilot trial with 15 patients to test feasibility and safety of the inaudible high-frequency sound therapy for alcohol use disorder. Patients with alcohol use disorder were exposed to inaudible high-frequency sound therapy adding on group cognitive behavior therapy (GCBT). Throughout the trial, there was no report of side effects, indicating the feasibility and safety of the inaudible high-frequency sound stimulation. Subsequently, we conducted a randomized trial for investigating efficacy of on high-frequency sound therapy, and completed data collection from 47 patients within this research period.

研究分野：精神医学

キーワード：非薬物療法 依存症 ハイパーソニック・エフェクト 認知行動療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルコール・薬物依存の治療においては、再発を防ぐことがもっとも重要な課題の一つである。アルコール・薬物依存の再発を防ぐための薬物療法として、少量のオピオイド受容体アゴニストや拮抗薬を用いて、アルコール・薬物の再摂取欲求(渴望感)を直接コントロールしようとする代替・置換療法の有効性が示唆されている。しかし、国内での使用が認可されていない、あるいは副作用や身体合併症の存在など、実際には薬物を使用できない場合も少なくない。そこで、本研究課題では、報酬系神経回路を活性化する高周波音響情報を曝露することによって、アルコール・薬物に対する渴望感を軽減する新規非薬物的代替・置換療法の開発を目指す。

これまで申請者らの研究グループは、人間の可聴域上限を超え耳に聞こえない超高周波成分を豊富に含む音響情報が、報酬系神経回路を含む脳深部の神経活動を活性化することを複数の非侵襲的脳機能イメージングとさまざまな生理活性指標を用いて明らかにし、この現象をハイパーソニック・エフェクトと名付けて報告してきた。

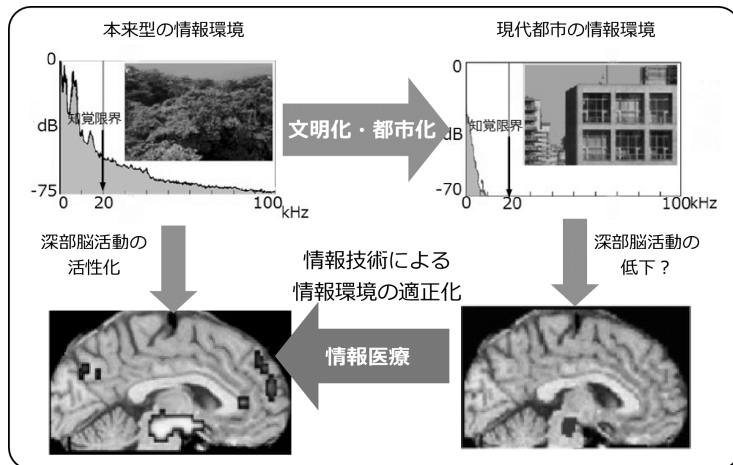


図1. 情報医学の概念

超高周波成分は、熱帯雨林の環境音にきわめて豊富に含まれる一方で、現代人の多くが生活する都市環境音にはほとんど含まれない。そこで、現代都市環境に欠乏する超高周波成分を豊富に含む音を補完して情報環境の側を適正化することにより、報酬系神経回路を含むモノアミン神経系の変調が想定される精神・神経疾患の症状を改善する効果があるのではないかと仮説に基づく「情報医療」を構想し、うつ病の不安感、認知症の行動・心理症状といった、様々な精神障害の症状軽減や予防に寄与することを目指した臨床試験を行ってきた(図1)。本研究課題は、この画期的な発見を応用し、脳幹部-前頭前野の報酬系を活性化することで治療効果が期待できる、アルコール・薬物の渴望感に対する音響療法の有効性を確かめるための探索的臨床研究計画である。

2. 研究の目的

本研究は、人間の可聴域上限を超え耳に聞こえない超高周波成分を豊富に含む音響情報が、報酬系神経回路を活性化する効果(ハイパーソニック・エフェクト)を応用し、アルコール・薬物に対する「渴望感」を軽減し、アルコール・薬物依存の再発を予防する新規代替・置換療法の開発することを目的とする。

アルコール・薬物への乱用・依存の克服は、現代日本社会が直面する重要な課題の一つである。特に、アルコール・薬物依存では、一度断酒・断薬に成功しても、再飲酒・再摂取の欲求に負けて再発してしまうケースも少なくない。このため、その治療においては、アルコール・薬物に対する「渴望感」をコントロールすることが、最も重要な課題の一つである。渴望感をコントロールする薬物療法として、少量のオピオイド受容体アゴニストや拮抗薬を用いた代替・置換療法の有効性が示唆されている。しかし、国内での使用が認可されていない、あるいは副作用や身体合併症の存在など、実際には薬物を使用できない場合も少なくない。このため、アルコール・薬物依存の治療には、薬物療法に加えて精神療法や心理社会

的な支援を含む様々な角度からアプローチする必要があると考えられているが、科学的妥当性の高いエビデンスに基づいた有効な非薬物療法の開発は、未だ重要な課題の一つである。そこで、本研究課題では、報酬系神経回路を活性化する高周波音響情報を曝露することによって、アルコール・薬物に対する渴望感を軽減する新規代替・置換療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

アルコール・薬物依存の診断で、国立病院機構久里浜医療センターにおいて、入院・外来治療を受けている患者に対して、認知行動療法実施中に、人の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音響を呈示することで、アルコール・薬物に対する「渴望感」の軽減効果、再発予防効果を検証する。音響療法プロトコルの最適化、実施可能性・安全性の確認のためのパイロット試験につづいて、効果判定のための臨床試験という段取りで行う。

【依存症に最適化した高周波音響療法の探索的検討】

初年度には、依存症の音響療法に最適化した、音響コンテンツや呈示方法（デバイス、機会、音量、呈示時間など）の探索的検討を行う。音響コンテンツについては、これまでの健康人を対象とした一連の実験室実験や、市街地で多数の健康者を対象とした実験、うつ病患者、認知症患者を対象とした実験などで使用してきた音源をベースに、本研究の目的のために特別に編集して用いる。呈示機会としては、各種作業療法、集団心理療法、認知行動療法中を想定し、探索的に試験を行う。音響情報の呈示音量についても、作業療法・心理療法の会話の支障にならない最適音量を探索的に検討する。

【高周波音響療法の有効性を検証する臨床試験の実施】

前年度の探索的検討に基づいて、アルコール・薬物依存の渴望感に対する高周波音響療法の実施可能性・安全性の確認のためのパイロット試験につづいて、有効性を検証する臨床試験を行う。臨床試験は以下のプロトコルに従って実施する。

研究対象および選定方法

選択基準

以下のすべての基準を満たす国立病院機構久里浜医療センターの入院・外来患者

- ・DSM-5 でアルコール使用障害、物質使用障害の診断基準を満たす。
- ・20歳以上 90歳未満の男女
- ・入院中の場合は、解毒目的の治療を終えている。

除外基準

- ・双極性障害、統合失調症、発達障害の診断を有する。
- ・その他、主治医により研究参加が不適切と判断された場合

介入方法・試験デザイン

人の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音響（高周波音響）による介入刺激

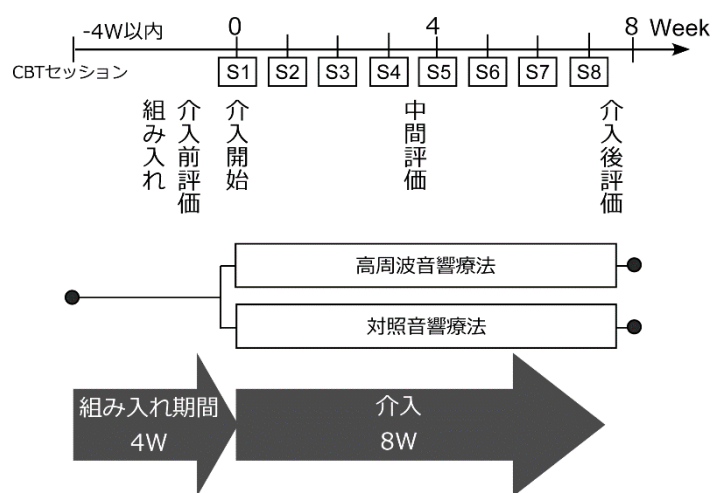


図 2. 臨床試験のデザイン

に対して、同じ音源から高周波成分のみを取り除いた音響（対照音響）を対象刺激として、平行群間試験として行う（図2）。介入期間は、認知行動療法の頻度に合わせて、各音響条件あたり週1回1時間程度を計8週間とする。精神療法・薬物療法、作業療法、認知行動療法は通常通り行うこととし、研究参加期間中の投与薬剤については主治医の判断で、調整するものとする。

評価項目・方法

主要評価項目は、アルコール・薬物に対する渴望感の変化である。アルコール・薬物に対する渴望感の変化は、OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale) 、ACQ-SF-R (Alcohol Craving Questionnaire Short Form Revised)スコアで評価する。音響療法の開始前に1週間のベースライン評価期間を設け、介入開始前（ベースライン）、介入4週間後、介入8週間後の時点での、スコアの変化を評価する。

さらに副次的評価項目として、以下の項目を用いる。ただしすべての項目を実施するのではなく、主治医と協議の上、研究参加者の状態から見て適切な検査を実施する。投薬内容、一般臨床検査など通常の診療行為として行われる検査データは、研究参加者の同意を得た上で臨床記録、介護記録から取得するものとする。

・安全性：安全性の評価は以下の項目について評価する。有害事象による介入中止の割合、脱落率とその理由、全ての有害事象の頻度とその理由。

・飲酒習慣スクリーニングテスト AUDIT(The Alcohol Use Disorders Identification Test)

・断酒期間

・副次的精神症状評価

・投与薬剤量と種類の変化、副作用の種類と出現頻度を評価する。

・一般臨床検査：体重、血圧、脈拍、体温の変化などを観察する。これらの所見は、臨床記録から取得可能な範囲で行う。



図3. 音響療法用システム

4. 研究成果

本研究は、人間の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音響環境情報が、脳幹部とそこから前頭前野に広がる広範囲調節系を活性化する現象（ハイパーソニック・エフェクト）を応用し、アルコールに対する渴望感を軽減することで、依存症の新しい非薬物療法であるハイパーソニック・セラピーを開発することを目的とする。

本研究では、病院の診察室や心理療法を行う面接室などでハイパーソニック・セラピーを安全に実施するため、音源からスピーカーまでの全システムがコンパクトなワゴン1台に納まるよう小型化した音源呈示装置の開発・改良を行った。特に、圧電素子を用いた超高周波再生用アクチュエータを導入することにより、小型軽量化を実現するとともに、上下左右とも180度近くまで指向性を拡大することを実現した。これにより、診察室・面接室などで超高周波音を呈示する臨床研究の実施に問題のない水準まで最適化することに成功した。開発した音響呈示装置（図3）を用いて、まず高周波音響曝露の実施可能性・安全性の検証のためのパイロット臨床試験を、計15例に対して実施した。週1回8週間のGCBT実施中の超高周波音響呈示において、有害事象の発生は無く、実施可能性・安全性の確認ができた。

パイロット試験の経過中、高周波成分を増強するため、音響刺激装置に更新を加えることでより精緻な研究成果の達成が期待できることが明らかになったため、研究実施期間を1年延長し、有効性検証のための臨床試験を実施した。本研究課題の研究期間内に、計47例に対して臨床試験を実施し、データの収集を完了することができた。今後は、データの解析を進め、治療の有効性等について詳細の検討を行う。

本研究の提案する治療法の有効性が確認されれば、低コストな新規の非薬物療法として認知症の克服に資することが期待される。音響機器は、診療場面以外にも、日常生活空間にも容易に設置が可能であり、患者本人だけでなく、介護者のストレス軽減といった、医療・福祉の両分野を連携した依存症対策に活用できる可能性がある。また、わが国の強みである電子情報通信産業やメディア産業など、異分野から医療分野への効果的で摩擦の少ない参入を促すことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamashita Yuichi, Kawai Norie, Ueno Osamu, Matsumoto Yui, Oohashi Tsutomu, Honda Manabu	4. 巻 8
2. 論文標題 Induction of prolonged natural lifespans in mice exposed to acoustic environmental enrichment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7909
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-26302-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 M. Miyamae, M. Ito, Y. Yamashita, C. Yokoyama, A. Komazawa, O. Ueno, M. Niwa, M. Honda, M. Horikoshi
2. 発表標題 A preliminary evaluation of the feasibility of combined intervention of positive-valence system focused cognitive behavior therapy and inaudible high-frequency sound presentation for anhedonia
3. 学会等名 Depression and Anxiety Conference 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本結・山下祐一・上野修・本田学
2. 発表標題 音響環境の違いがげっ歯類に与える影響
3. 学会等名 第7回 多元質感知領域会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Honda, Y. Yamashita, M. Miyamae, O. Ueno, C. Oshiyama, S. Yoshida, N Kawai, T Oohashi,
2. 発表標題 Non-pharmacological therapy for behavior and psychological symptoms of dementia (BPSD) utilizing the hyper sonic effect: a pilot study.
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuichi Yamashita, Osamu Ueno, Norie Kawai, Sumiko Yoshida, Chiaki Oshiyama, Yuma Yokoi, Naoki Yoshimura, Yuuki Yokota, Takahiro Tomizawa, Tsutomu Oohashi, Manabu Honda
2. 発表標題 An open pilot study of non-pharmacological augmentation therapy for behavior and psychological symptoms of dementia (BPSD) using inaudible high-frequency sounds
3. 学会等名 32nd International Conference of Alzheimer 's Disease International (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	上野 文彦 (Ueno Fumihiko)		
連携研究者	本田 学 (Honda Manabu) (40321608)	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター・神経研究所疾病研究第七部・部長 (82611)	
連携研究者	宮前 光宏 (Miyamae Mitsuhiro) (20745872)	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター・神経研究所疾病研究第七部・リサーチフェロー (82611)	
連携研究者	上野 修 (Ueno Osamu) (90261130)	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター・神経研究所疾病研究第七部・テクニカルフェロー (82611)	