

課題番号: 1-2

研究課題名: 薬物使用障害に対する多様な治療法の開発

主任研究者: 松本俊彦 (NCNP 精神保健研究所薬物依存研究部部長)

分担研究者: 嶋根卓也, 近藤あゆみ, 船田大輔, 村上真紀, 宇佐美貴士,
今村扶美, 森田三佳子, 沖田恭治

1. 研究目的

本研究班の目的は、すでに我々が開発した薬物依存症集団療法 (SMARPP) ではカバーできない様々な問題——すなわち、併存精神障害や感染症、性差などの個別的要因、および、治療セッティングを含めた多様なニーズ——を抱える薬物使用障害患者に対する治療法を開発することである。

2. 研究方法

本研究班では、今年度、以下の 8 つの分担研究開発課題を設定し、個別的配慮を要する集団の臨床的特徴と治療上の配慮点を明らかにするとともに、SMARPP の代替となる治療プログラムの開発を進めた。

- 「HIV 感染症を伴う薬物使用障害の臨床的特徴と治療・回復支援に関する研究」(分担: 嶋根卓也, 精神保健研究所薬物依存研究部)
- 「薬物使用障害の治療転帰に関する個別的要因の影響に関する研究」(分担: 近藤あゆみ 精神保健研究所薬物依存研究部)
- 「薬物使用障害に対する精神科救急病棟での短期治療プログラムの開発に関する研究」(分担: 船田大輔, 病院第 2 精神診療部)
- 「発達障害を伴う薬物使用障害の臨床的特徴と治療法に関する研究」(分担: 村上真紀, 病院第 1 精神診療部)
- 「ベンゾジアゼピン受容体作動薬使用障害の臨床的特徴と治療法に関する研究」(分担: 宇佐見貴士, 病院第 1 精神診療部)

- 「薬物使用障害に対する個人心理療法の開発とその効果に関する研究」(分担: 今村扶美, 病院臨床心理部)
- 薬物使用障害に対する作業療法プログラムの開発と効果に関する研究」(分担: 森田三佳子, 病院精神リハビリテーション部)
- 「物質使用障害に対する薬物療法開発を目指した脳機能画像研究～パーキンソン病治療薬と PET スキャンを用いた特定臨床研究～」(沖田恭治 病院第 1 精神診療部, IBIC)

3. 研究結果と考察

本研究では、当院薬物依存症専門外来における治療関係を 1 年間継続する者の多くで薬物使用障害の重症度が改善することが示された一方で、従来の治療法では十分な効果が得られず、個別性への配慮を要する集団が同定された。その 1 つが、精神障害併存症例である。本研究班では、統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群、双極性障害および関連障害群、解離症群／解離性障害群を併存する者では、既存の治療法では十分な治療効果が得られない可能性が示唆された(近藤分担班)。薬物使用障害患者のなかには 3 割程度、発達障害を併存する者がおり、なかでも注意欠如・多動症 (ADHD) の併存が多く、それに対する薬物療法は集団プログラムへの適応を促進することが確認された(村上分担班)。

そしてもう 1 つの集団が、性・ジェンダーへの配慮を要する集団である。覚せい剤使用はしばしば HIV 感染リスクを伴う危険な性的活動と関連するが、その関連の詳細には性差があり、治療に際しては配慮を要する可能性が示唆された(嶋根分担班)。

一方、本研究班では、精神科急性期病棟における短期入院治療プログラム(FARPP)の実施が、物質使用障害患者の治療継続に肯定的な効果があることが確認できた(船田分担班)。また、BZDs 関連障害患者の検討から 3 つの臨床類型を抽出するとともに、入院治療における BDZs 減薬プロトコルを開発した(宇佐美分担班)。依存症集団作業療法プログラムの開発研究では、プログラムが参加者の基本的なニーズである生活の再構成に有用である可能性が示唆された。個人心理療法プログラム(今村分担班)では、解離症群/解離性障害群などトラウマ関連障害併存症例に適応があった。

今年度新規に、選択的アデノシン 2A 受容体遮断薬イストラデフィリンによる覚醒剤使用障害患者における線条体 D2 受容体の変化に関する研究が追加され、研究体制の整備が行われた。この研究は、今後、覚醒剤使用障害に対する薬物療法の開発に資する知見が期待される。

4. 結論

本研究班では、既存の外来依存症集団療法では十分にカバーできない集団を同定し、そのような症例を想定した治療法として、外来個人心理療法、入院短期介入プログラム、入院 BZDs 減薬プログラム、依存症集団作業療法を開発した。また、ADHD 併存例に対する薬物療法の意義と効果を確認し、今後の覚醒剤使用障害に対する薬物療法開発の準備をした。

以上により、薬物使用障害に対する多様な治療法を開発することができた。

5. 研究発表

1) Yamada, R., Shimane, T., Kondo, A., Yonezawa, M. Matsumoto, T. The relationship between severity of drug problems and perceived interdependence of drug use and sexual intercourse among adult males in drug addiction rehabilitation

centers in Japan. Substance Abuse Treat Prevention Policy 16, 5 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13011-020-00339-6>

- 2) Toshihiko Matsumoto, Takashi Usami, Taisuke Yamamoto, Daisuke Funada, Maki Murakami, Kyoji Okita, Takuya Shimane: Impact of COVID-19-related stress on methamphetamine users in Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2021 Apr 19. doi: 10.1111/pcn.13220.
- 3) Shimane T, Takahashi M, Kobayashi M, Takagishi Y, Takeshita Y, Kondo A, Omiya S, Takano Y, Yamaki M, Matsumoto T. Gender Differences in the Relationship between Methamphetamine Use and High-risk Sexual Behavior among Prisoners: A Nationwide, Cross-sectional Survey in Japan. J Psychoactive Drugs. 2021 May 12:1-9. doi: 10.1080/02791072.2021.1918805. Epub ahead of print. PMID: 33977855.”
- 4) Chika Yamada, Kristiana Siste, Enjeline Hanafi, Youdiil Ophinni, Evania Beatrice, Vania Rafaelia, Peter Alison, Albert Limawan, Tomohiro Shinozaki, Toshihiko Matsumoto, Ryota Sakamoto. (2021). Relapse prevention group therapy via video-conferencing for substance use disorder: protocol for a multicentre randomised controlled trial in Indonesia. BMJ Open 11, e050259. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050259>

- 5) Kyoji Okita, Koichi Kato, Yoko Shigemoto, Noriko Sato, Toshihiko Matsumoto, Hiroshi Matsuda: Effects of an Adenosine A2A Receptor Antagonist on Striatal Dopamine D2-type Receptor Availability: A Randomized Control Study using Positron Emission Tomography. Front. Neurosci., 13 September 2021 | <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.729153>
 - 6) Ayumi Kondo, Takuya Shimane, Masaru Takahashi, Yoshiko Takeshita, Michiko Kobayashi, Yuriko Takagishi, Soichiro Omiya, Youichi Takano, Mayuko Yamaki, Toshihiko Matsumoto: Gender Differences in Triggers of Stimulant Use Based on the National Survey of Prisoners in Japan. Substance use & misuse, 56(1), 54-60, 2021.
 - 7) 松本俊彦: 薬物依存症の今－乱用薬物の動向と今後の課題－. Animus 107:32-37, 2021.
 - 8) 松本俊彦: アディクションと複雑性 PTSD. 精神療法 47(4):475-477, 2021.
 - 9) 松本俊彦: 依存症は「孤立の病」－アディクションの対義語はコネクション－. 月刊福祉 104(11) :42-45, 2021.
 - 10) 松本俊彦: 特集 ハームリダクションとは何か?－その理念と意義, わが国での実施. 週刊 日本医事新報 5081 :18-30, 2021.
 - 11) 松本俊彦: ひとはなぜ「ドラッグ」を恐れ、嫌悪するのか. こころの科学 220 :58-64, 2021.
 - 12) 宇佐美貴土, 松本俊彦: 3. 鎮静薬, 睡眠薬または抗不安薬使用症群. 精神科治療学 今日の精神科治療ハンドブック 36 増刊号 : 164-165, 2021.
 - 13) 松本俊彦: わが国において薬物依存症に対する薬物療法の導入を妨げているものは何か? 臨床精神薬理 24: 1191-1199, 2021.
 - 14) 松本俊彦: 依存症. 精神医学 63(11): 683-1690,2021.
 - 15) 松本俊彦: 物質使用症と接触症群. 講座 精神疾患の臨床 4 身体的苦痛症群 解離症群 心身症 食行動症または摂食症群, 中山書店, 東京, pp303-308, 2021.
 - 16) 松本俊彦: 乱用薬物の実態と診断. やってみたいくなるアディクション診療・支援ガイド アルコール・薬物・ギャンブルからゲーム依存まで. 文光堂, 東京, pp172-180, 2021.
 - 17) 松本俊彦: 覚せい剤. やってみたいくなるアディクション診療・支援ガイド アルコール・薬物・ギャンブルからゲーム依存まで. 文光堂, 東京, pp181-184, 2021.
 - 18) 松本俊彦: 薬物依存症と併存精神障害－自己治療仮説に基づく理解－. やってみたいくなるアディクション診療・支援ガイド アルコール・薬物・ギャンブルからゲーム依存まで. 文光堂, 東京, pp195-200, 2021.
 - 19) 松本俊彦: 覚醒剤依存の治療上の留意点. やってみたいくなるアディクション診療・支援ガイド アルコール・薬物・ギャンブルからゲーム依存まで. 文光堂, 東京, pp215-219, 2021.
6. 知的所有権の取得状況
なし
 7. 自己評価
本研究班は、病院多職種も含めた「All NCNP」の分担構成とした分、研究に不慣れな者もあり、当初の計画よりは研究活動は難航したものの、研究班活動は、一定の学術的成果は得られ、また、多職種の臨床の意欲と質の向上に大きく貢献した。

HIV 感染症を伴う薬物使用障害の臨床的特徴と治療・回復支援に関する研究

嶋根卓也 (国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部)

1. 研究目的

依存症臨床では、HIV 感染等の感染症を併存する薬物使用障害がしばしば登場する。しかし、日本国内の薬物使用者における薬物使用と HIV 感染症や感染につながる危険な性行動との関係性は十分に研究されていない。そこで、本研究では、薬物使用者における HIV 感染症および感染につながる危険な性行動との関連性について検討することを目的とした。

2. 研究方法

本研究では以下の既存データベースを活用した。

【研究 1】覚醒剤事犯者研究

対象は、全国 78 庁の刑事施設における覚せい剤取締法違反の新規受刑者 699 名 (男性 462 名、女性 237 名) であった。主たる観察項目は、覚醒剤使用行動、危険な性行動 (コンドームを使わない性行動、多数の性的パートナー、HIV 感染を含む性感染診断歴、薬物使用に関連する売春経験) であった。

【研究 2】ダルク追っかけ調査

対象は、民間回復支援施設ダルクの利用者 695 名 (男性 646 名、女性 48 名、その他 1 名) であった。主たる観察項目は、HIV 感染を含む性感染診断歴、薬物影響下でのコンドーム使用、薬物使用と性行為との相互関係 (perceived interdependence of

drug use and sexual intercourse; PIDS) であった。

研究実施にあたっては、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得た (A2016-022、A2017-107)。

3. 研究結果

【研究 1】性交時の覚せい剤使用は、男性受刑者 (AOR= 5.86; 95%CI= 3.41-10.07)、女性受刑者 (AOR= 2.58; 95%CI= 1.33-5.00) のいずれも、危険な性行動のリスクを有意に上昇させていた。女性については、注射器の共有経験も危険な性行動と有意な関連が認められた (AOR=1.60; 95%CI= 1.06-2.42)。

【研究 2】PIDS 強群は弱群に比べて HIV 感染の診断歴が有意に高かった (PIDS 強群 6.3%、弱群 0%、 $p=0.001$)。薬物関連問題の重症度を示す DAST-20 スコア、および薬物影響下でのコンドーム不使用は、PIDS と有意に関連していた (AOR= 4.41; 95%CI= 2.44-7.96)。

4. 考察・結論

研究 1: 覚醒剤使用は危険な性行動のリスクを高める要因となっている。覚醒剤使用に伴う危険な性行動を健康被害 (ハーム) と位置づけたハームリダクションに基づく支援プログラムが必要である。

研究 2: PIDS が強い者ほど、HIV 感染を含む性感染に罹患しており、薬物影響下でコンドームを使わない傾向にある。PIDS に対応した支援プログラムを開発していくことが必要である。

薬物使用障害の治療転帰に関する個別的要因の影響に関する研究

近藤あゆみ(国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部)

1. 研究目的

国立精神・神経医療センター(以下、NCNP)病院薬物依存症専門外来を受診した患者の治療転帰を、特に重複障害の有無や内訳別に検討することを目的とした研究を実施した。

2. 研究方法

2017年1月から2020年4月までの40ヶ月間にNCNP病院薬物依存症外来を受診した新規患者458名のうち、治療の継続と研究参加に対して自発的に同意した者は250名であった。そのうち、治療開始から1年後に治療を継続、かつ、治療開始時と1年後の2時点における情報が得られた72名を分析対象とした。2時点における薬物依存重症度はAddiction Severity Index コンボジットスコア(以下、ASICS)により評価した(得点範囲0~1)。

3. 研究結果

対象者の初診時におけるDSM-5による物質使用障害以外の診断によると、「重複障害なし」が25名(34.7%)、「重複障害あり」が47名(65.3%)であり、重複障害の内訳は、「抑うつ障害」14名(29.8%)、「神経発達症群/神経発達障害群」9名(19.1%)、「統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群」7名(14.9%)、「双極性障害および関連障害群」7名(14.9%)、「解離症群

／解離性障害群」6名(12.8%)等が多かった(重複あり)。次に、対象者の治療開始時および1年後のASICS中央値を比較した結果(Wilcoxon signed-rank sum test)、0.30[0.11/0.42](以下、中央値[四分位範囲]を記載)と0.13[0.06/0.28]であり、有意な改善が認められた($p<0.001$)。また、主たる重複障害別に同様の分析を行った結果、「重複障害なし」では0.26[0.09/0.40]と0.15[0.06/0.30]であり、有意な改善が認められ($p=0.017$)、「抑うつ障害」でも0.40[0.31/0.49]と0.13[0.06/0.29]であり、有意な改善が認められた($p=0.019$)。しかし、「神経発達症群/神経発達障害群」では0.17[0.06/0.31]と0.15[0.08/0.23]($p=0.779$)、「統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群」では0.31[0.19/0.36]と0.20[0.06/0.36]($p=0.686$)、「双極性障害および関連障害群」では0.12[0.06/0.24]と0.27[0.16/0.38]($p=0.225$)、「解離症群/解離性障害群」では0.17[0.09/0.40]と0.16[0.06/0.36]($p=0.917$)と、いずれも改善が認められなかった。

4. 考察

SMARPPを主軸に据えた薬物依存症の外来治療は有効であるといえるが、神経発達症群/神経発達障害群、統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群、双極性障害および関連障害群、解離症群/解離性障害群などの重複障害を有する患者には、さらに付加的な治療および支援が必要かもしれない。今後は、これら重複障害を有する物質使用障害患者の対応ガイドラインの作成が求められる。

薬物使用障害に対する精神科救急病棟での短期治療プログラムの開発に関する研究

船田大輔 (国立精神・神経医療研究センター病院)

1. 研究目的

精神科救急における物質使用障害患者への治療プログラムは現時点で作成されておらず、SMARPP を中心とした外来プログラムに依拠している。急性期の精神症状が介入の主体となっている物質使用障害患者にとって早期からの介入方法は限られていた。我々は短期入院治療プログラム (First Aid Relapse Prevention Program: 以下 FARPP) を作成し、精神科救急病棟で行われる薬物使用障害の患者および、薬物使用障害を並存する精神疾患の患者に対する短期入院治療プログラムを実施し、その効果と治療転機について前向きに検証することを目的とした。

2. 研究方法

2017 年 10 月から 2019 年 9 月までの間に当院の精神科救急病棟に入院した精神疾患の患者 (20 歳以上、認知機能が保たれている) を対象とした。薬物やアルコールの使用が入院と関係していた患者を対象に、入院期間中に FARPP への参加を求めた。入院中のプログラム開始前 (エントリー時)、入院中プログラム終了後もしくは退院前、退院後 3 か月、及び退院後 6 ヶ月後、12 ヶ月後のデータ収集を行った。

研究実施にあたっては、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得た (A2017-34)。

3. 研究結果

12 ヶ月後の通院継続率は物質使用障害で FARPP 参加者 22 名 (1 名死亡、1 名連絡取れず) 中 19 名で 86.3%、精神疾患患者 78 名 (3 名死亡、4 名連絡取れず) 中 68 名で 87.1% だった。属性は年齢において FARPP 参加者 34.1 歳で精神疾患患者 43.3 歳より若く ($p < 0.05$)、独居の割合が多かった ($p < 0.05$)。薬物事犯での逮捕歴 ($p < 0.05$) および薬物以外の逮捕歴 ($p < 0.05$) が有意に高かった。性別、教育年数、婚姻状況、雇用状況、家族関係、経済的支援に有意差はなかった。入院日数は FARPP 参加者が 45 日、精神疾患患者が 65 日で有意に短かった ($t = 2.06, p < 0.05$)。退院時と 12 ヶ月時点で一貫して病気のことを家族に相談しない割合が FARPP 参加者は精神疾患患者より多かった ($p < 0.05$)。FARPP 参加者と 22 名と FARPP 非参加者 6 名を比較したところ、入院期間において FARPP 参加者 45.0 日は FARPP 非参加者 21.8 日に比べて入院期間が長かった ($p < 0.05$)。通院継続率、DAST20、AUDIT、うつ病指標、SOCRATES に差はなかった。12 ヶ月後の FARPP 参加者 20 名と FARPP 非参加者 4 名において DAST20、AUDIT、うつ病指標、SOCRATES、過去 28 日間の薬物、アルコール使用に差は無かった。

4. 考察

一般の入院患者と比較し、物質使用障害患者は若年で、独居の割合が高い傾向が見られ、家族関係に差が無いにもかかわらず病気の相談を家族にしない傾向が見られた。物質使用障害患者が病気のことを相談しな

い理由は独居であることあるいは物質使用障害患者が逮捕されることによる社会的状況を反映しているのかもしれない。FARPPの参加者は72.7%が併存する精神障害を有し、精神疾患患者と比べても入院期間が短かったがFARPPを導入することで物質使用障害患者において入院期間を長くし、必要な精神疾患の治療が行われ、高い通院継続率につながった可能性がある。

【結論】

FARPP参加群は非参加群に比べ、有意に入院期間が延びていたが、それでも精神疾患患者と比較して短かった。本来必要な入院期間、入院治療がFARPPの参加によって少しでも物質使用障害患者が提供できた可能性を示せたといえるだろう。プログラムを行うことで「唯一話せる場所と感じた」「1人で向き合う自信が無い」「自力では無理だと感じた」「1人では止められない」「このプログラムで(人数的に)一杯一杯」という声が聞かれた。院内でのプログラムの必要性を今後も示さねばならない。

【限界】

本研究は本人同意による前向き研究である。故に本人の研究参加に動機付けが高い患者が選定された可能性がある。元々入院患者の1-2割程度が物質使用障害患者であるためサンプル数に不均衡が生じた。FARPPの物質使用障害患者への効果を明らかにするには参加群、不参加群のデータが少なく、サンプル数を多くして比較する必要がある。

【研究発表】

本研究の知見はアルコール・薬物依存関連学会合同学術総会で発表を予定している。

発達障害を伴う薬物使用障害の臨床的特徴と治療法に関する研究

村上真紀（国立精神・神経医療研究センター病院精神診療部）

1. 研究目的

薬物依存症治療として認知行動療法による覚せい剤依存症治療プログラム（SMARPP）の普及均てん化が図られているが、患者の個別的要因を考慮した治療や支援の追加が必要である事が多く、発達障害傾向の有無は重要な要因と考えられる。

本研究では、発達障害併存薬物使用障害患者の対応ガイドラインの開発に寄与することを最終的な目的とし、その準備段階として薬物使用障害患者における発達障害傾向併存率と臨床的特徴、及び併存症例の治療転帰を明らかにすることを目的としている。

2. 研究方法

本研究の対象は、2020年4月から2021年3月までの間に当院薬物依存症センターを初診し薬物使用障害と診断された患者のうち、同意を得られた者である。初診時に実施する自記式質問紙である、「AQ日本語版 自閉症スペクトラム指数 成人用 10項目版（AQ-J-10）」、および「成人期のADHD 自己記入式症状チェックリスト（ASRS-v1.1）」のいずれかがカットオフ値を超えた者に対して、児童精神科医である分担研究者が面接を行い、発達障害の臨床評価を行うとともに、初診後6か月時の臨床情報の収集を行った。収集される情報は、基本属性、子ども時代の逆境的体験スコア（以下、ACEスコア）、薬物使用の状況・重症度、うつ病自己評価尺度、経過中の薬物療法の内容、プログラム参加状況、通院継続の有無、再使用の有無などである。

3. 研究結果

初診患者 199 名のうち、AQ-J-10 または ASRS-v1.1 いずれかのカットオフ値を超えた者は 51 人（25.6%）で、このうち面接を経て、同意取得し

た本研究の対象者は 30 人であった。AQ-J-10 が超えた者は 12 人（40.0%）、ASRS-v1.1 が超えた者は 29 人（96.7%）、その両方であったものは 11 人（36.7%）であった。また、ACE スコアが 0 点は 5 人（16.7%）、4 点以上は 7 人（23.3%）であった。

初診後 6 か月において、ADHD 傾向または ASD 傾向による症状緩和に対する薬物療法（抗 ADHD 薬及び抗精神病薬）がなされている群（あり、 $n=8$ ）は、なされていない群（なし、 $n=22$ ）に比べて、薬物療法治療プログラムに参加した者の割合が有意に高かった（あり 100%、なし 41%、 $p=0.014$ ）。通院継続率及び再使用率について有意差は認めなかった。

4. 考察

対象者は ADHD 傾向の者の頻度が高く、ASD 傾向の者の多くが ADHD 傾向を同時に認めていた。また、一般高校生の調査結果と比較すると、（88.9%が ACE スコア 0 点、4 点以上は 1%）、対象者の多くが子ども時代に虐待を含む不適切な養育体験が深刻であることが示唆され、生来の特性をこれらの体験が修飾している可能性を検討すべきである。

薬物依存症治療の経過中に発達障害に対する薬物療法がおこなわれることで、治療プログラムへの参加率が有意に向上した要因として、抱えている生きづらさが緩和されたり、集団適応が改善したりした可能性が考えられる。薬物依存症治療の現場において、自己治療としての薬物使用から依存症に至る経緯がうかがえる例を多く経験することからも、この可能性が支持される。

本研究の知見は、成人患者において幼少時の情報が十分に得難い状況であっても、発達障害特性の視点を意識することで注意深くアセスメントを行い、それらの特性に起因する症状緩和を目的とする薬物療法を積極的に行うことで、依存症治療のより良い転帰が得られる可能性を示唆している。

ベンゾジアゼピン受容体作動薬使用障害の臨床的特徴と治療法に関する研究

宇佐美 貴士（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部研究生）

1. 研究目的

薬物使用障害の中でベンゾジアゼピン受容体作動薬（以下、BZDs 薬）使用障害患者は近年増加傾向にある。本研究では、BZDs 薬使用障害患者の臨床的特徴を明らかにし、減量方法について検討する。

2. 研究方法

2015年4月から2019年12月に、当院薬物依存症専門外来を受診し、主たる薬物がBZDs薬であった患者を対象とし、診療録を参照し年齢や性別、BZDs薬の内服量といった属性の類型化を行う。施行した減量法と転帰について検討する。（2020年1月31日；承認番号A2019-095）。

3. 研究結果

対象者は67名で、診療録から使用障害と診断された者は42名、残りの25名は不安障害などの基礎疾患の治療のためにBZDs薬が必要で、所謂使用障害でなかった（常用量群）。使用障害と診断された42名の中で、耐性や離脱といった問題や薬物探索行動を有し依存症と診断された者が24名（依存症群）、挿話的な過量服薬が中心となる者が18名（乱用群）であった。依存症群で、入院しBZDs薬の減量を行った8名について減量方法をまとめた。

（1）臨床的特徴

平均年齢は依存症群が36.2歳、乱用群

が36.3歳、常用量群は51.3歳と常用量群は高く、有意差を認めた（ $p < 0.001$ ）。乱用群は女性が多い傾向があった。平均使用量をジアゼパム（以下、DZP）換算で比較すると、依存症群は82.8mg、乱用群が22.4mg、常用量群が12.0mgと依存症群が高容量となり、有意差を認めた（ $p = 0.001$ ）。

（2）減量方法

8名の平均入院日数は48.8日、入院時の平均DZP換算量は134.6mg、退院時の平均DZP換算量は52.8mgであった。DZP換算量が50mgを超える場合に入院加療を提案していた。全例で、入院時に減量の説明、及び外来加療を意識しどこまで減量を行うか相談の上実施した。全例で、最初の5から7日間でジアゼパム及びクロナゼパムにほとんどを置換し経過観察する期間を作った。置換した量の5~20%を1週間で減量し、50mg程度となったところで減量のペースを緩めた。離脱症状の緩和や不安への対処のためにクエチアピンやクロルプロマジンなどの抗精神病薬を併用した。すべての症例が入院目標を達成した。

4. 考察

依存症群と乱用群、常用量群の3群には属性に差異があった。これらは臨床経験と照らし合わせても相違ない結果と考える。依存症群のBZDs薬の減量では、DZP換算で50mgを目安に入院か外来か、そして減量のペースについて治療方針を選択していた。減量法は既存にあるアシュトンマニュアルと比較しペースは早いと思われるものの減量は成功しており、減量法について参考となると思われる。

薬物使用障害に対する個人心理療法の開発とその効果に関する研究

今村扶美 (国立精神・神経医療研究センター病院臨床心理部)

1. 研究目的

国立精神・神経医療研究センター (NCNP 病院) 薬物依存症センターでは、薬物依存症に対する構造化された依存症集団療法 (SMARPP) の開発・運営を行っている。この治療プログラムは、集団療法ならではの力動が治療的に作用する特徴がある一方で、集団適応が難しく、診察や個人心理療法による対応が望ましい患者が一定数認められる。本研究では、SMARPP が適用されなかった患者について、その臨床的特徴を明らかにするとともに、個別心理療法の実施内容等について整理することを目的とする。

2. 研究方法

①2017年1月～2020年3月までに NCNP 病院薬物依存症センターの初診を受け、当院にて治療継続となった患者 250 人を SMARPP 適用群 (157 人)、非適用群 (93 人) に分け、診療録をもとに属性および基礎的診療情報を収集して分析する。②2019年4月～2021年5月までに個人心理療法が依頼された患者 10 人について、診療録をもとに治療内容等について整理する。

3. 研究結果

①SMARPP 非適用群は、以下のような特徴を持つことが明らかになった。すなわち、女性が多く ($p<0.01$)、主たる使用薬物が医薬品であり ($p<0.01$)、薬物使用に

よる逮捕経験がなく ($p<0.05$)、医療機関での依存症治療経験のある者 ($p<0.05$) の割合が有意に高いことが示された。さらに、離脱症状を有し ($p<0.05$)、併存精神障害として統合失調症や PTSD に該当し ($p<0.01$)、BDI の得点が高い者 ($p<0.05$) の割合が有意に高かった。

また、対象者 250 人のうち、主たる使用薬物が覚醒剤である 157 人 (SMARPP 適用群 115 人、非適用群 42 人) のみを分析した場合においても、SMARPP 非適用群は医療機関での依存症治療経験がある者 ($p<0.01$)、併存精神障害として統合失調症や PTSD に該当する者 ($p<0.05$) の割合が有意に高かった。加えて、覚醒剤使用者については、薬物の使用年数が長く ($p<0.05$)、自助グループやリハビリ施設利用経験がある者の割合 ($p<0.01$) が有意に高いという特徴も認めた。

②個別心理療法を実施した 10 人は、女性が 7 人、主たる使用薬物が医薬品の者が 5 人、PTSD、気分障害、統合失調症、摂食障害などの併存精神障害の該当者が 7 人であった。治療転帰としては、最終および介入中が 5 人、中断が 5 人であった。治療内容としては、個別性に配慮した SMARPP または依存症 CBT の実施が 7 人、併存精神障害の治療および治療への準備性を高めることを目的とした心理療法の実施が 3 人であった。

4. 考察

集団による SMARPP が適用されない群の臨床的特徴として、女性が多く、主たる薬物が医薬品であり、併存精神障害として PTSD あるいは統合失調症に該当し、離脱

症状や抑うつを呈しており、医療機関での治療経験のある者が多いことが示された。主たる薬物が覚醒剤の症例に限定した場合でも、PTSD や統合失調症の併存、医療機関での治療経験がある者は SMARPP が導入されない割合が高いことが示されており、併存症の有無は集団プログラムの適否に大きく影響していると言える。ただし、主たる薬物が覚醒剤の症例に限ると、SMARPP 非適用群は自助グループや依存症リハビリ施設の利用経験がある者の割合が高いという特徴もみられ、すでに他の支援の選択肢を有しており、必ずしも SMARPP を必要としていない層も含まれていると考えられる。

個別心理療法が導入された症例に関しては、依存症のみならず併存精神障害を考慮した内容が提供されており、中断例が少なくないとはいえ、SMARPP 非適用群に対する選択肢として一定の意義がありそうである。

依存症に対する支援を多様化に際しては、処方薬・市販薬依存の患者や、依存症以外の併存精神障害を有する患者に対する、個別性や併存症に配慮した支援プログラムの開発が望まれる。

薬物使用障害に対する作業療法プログラムの開発と効果に関する研究

森田三佳子（国立精神・神経医療研究センター病院精神リハビリテーション部）

1. 研究目的

薬物使用障害患者への治療においては既存の集団プログラム（SAMRPP）があるが、多様なニーズに対応できるような種々のプログラム開発も望まれている。

本研究は、身近な作業活動（身体的活動、余暇活動、調理等の生活活動）に実際に取り組み、相互交流や役割をもたらし生活に焦点を当てた作業療法プログラム（リアル生活プログラム、以下、リア活）を開発・実践し、その参加者の特徴やニーズ、生活の困難さについて明らかにし、効果を検証することを目的とした。

2. 方法

本研究の対象は、2018年8月から2020年7月までの間に、依存症回復支援プログラム（SMARPP・リア活）に参加した外来患者63名である。

リア活参加者の臨床的特徴を SMARRP 参加者と比較分析するためにプログラムの出席状況により①「リア活」コア参加群 ②「SMARRP」コア参加群 ③「両プログラム」参加群にわけ、記述統計にて平均値、中央値、割合の差を検討した。リア活に参加している対象者（①③）については、より詳細な分析を行い、参加者のニーズや生活の困難さ・プログラムの効果について検討した。

研究実施にあたっては、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得た（A2020-087）。

3. 研究結果

63名の対象者は①「リア活」コア参加群21名、②「SMARRP」コア参加群33名、③「両プログラム」参加群9名の3群に分け、「性別」「使用している主な薬物」「重複障害の有無」「学歴」「居住形態」「就労状況」等を3群間で比較するために χ^2 検定を実施し、「年齢」は一元配置分散分析を実施した。結果、リア活参加群は、SMARPP参加群に比べ、重複障害や女性の割合、覚醒剤以外の薬物（処方薬等）の使用が有意に高く、就労率が低かった。

ICF項目で分類したリア活参加者の治療ニーズ・生活上の目標は、短期的には「日課の遂行」や「健康的な生活」、長期的には「人間関係の構築」や「就労」、「社会参加」と抽出された。

プログラムの効果は質的に分析し、129の質的データから18の概念を生成し、「変化のプロセス」として図式化した。リア活には“安心で温かな場所”等の「土台」が存在し、その中で“自分一人だけじゃない”という中核的な概念に支えられながら自分自身やその生活に向き合い「変化に向けての動機づけ」を高めていた。そして、プログラムを通じて生活の「再構成」に向けた変化が確認された。プログラムの効果は生活の変化として20%の参加者にみられ、“運動習慣”“生活リズム・日課”“対処行動”“食生活”“整理整頓”“薬を使わない”“就労”の項目に合致した。

4. 考察

重複障害、女性、未就労の特徴を持つ薬物使用障害患者は、様々な生活の困難さを抱えている。その治療においては、生活のバランスに目を向け、生活を再構成するプログラムが有用であることが示唆された。まずは安心できる温かな場で人とつながり、その中で所属意識や自己肯定感を高めることが変化への動機づけとなりえると考えられる。

物質使用障害に対する薬物療法開発を目指した脳機能画像研究 ～パーキンソン病治療薬と PET スキャンを用いた特定臨床研究～

沖田恭治 (国立精神・神経医療研究センター病院精神診療部・IBIC)

1. 研究目的

物質使用障害が社会に与える影響は大きく、とりわけ覚醒剤の使用は後天性免疫不全症候群 (AIDS) の感染拡大の促進因子であり、致死性不整脈の原因となるなど、公衆衛生上も大きな問題である。

現在の標準治療は心理社会的な側面に焦点をあてたものであり、人的および時間的コストは決して小さくないものの、覚醒剤使用障害の治療成績は良好とは言えない。覚醒剤使用障害患者にとって心理社会的治療やアプローチが有効であることは確かである。ところが基礎研究において、疾患モデル動物による物質使用障害 (薬物依存症) の症状再現は他の精神疾患よりも比較的容易であることを考えると理解しやすいが、この疾患が生物学的な精神疾患であることもまた明らかであり、そこに焦点をあてた治療開発も重要である。

覚醒剤使用障害患者の生体脳において認められる生物学的な異常所見は数多くあるものの、とりわけドパミンを介した神経伝達の機能低下を示す所見は再現性が高く、ドパミン D2 受容体結合能 (受容体密度を反映する指標) が健常者と比較して低いことが過去の研究で繰り返し示されている。また、線条体 D2 受容体結合能が低いほど、覚醒剤使用障害で特徴的な衝動性や薬物希求行動が高いことも明らかとなっており、

それらに鑑みれば、D2 受容体密度を高めることが覚醒剤使用障害に対して治療効果をもつ可能性が考えられる。

本研究の主目的は、動物を対象とした基礎的研究ではすでに確認されている、選択的アデノシン 2A 受容体遮断薬、イストラデフィリンによる線条体 D2 受容体密度増加作用が、覚醒剤依存症患者の生体脳でも再現されるかを評価することである。副次的な目的は、同薬剤による脳内の神経炎症への影響の評価である。

2. 研究方法

当院薬物依存症外来を受診しており、最近一年以内に使用歴があるアクティブな覚醒剤依存症患者 (20~65 歳) を対象として、イストラデフィリン 40mg/日による 2 週間の薬物介入を行い、介入前後で 11C-raclopride をつけた陽電子断層撮像法 (positron emission tomography: PET) をおこない、D2 受容体結合能を評価する。介入デザインはプラセボ対照なしのシングルアームで、単純な前後比較である。喫煙によって脳内炎症が影響を受けることと放射能被曝を鑑み、副目的である 11C-DAA1106 をつけた神経炎症の評価は、被験者が非喫煙者でかつ本人による希望があったときにのみ行う。

研究実施にあたっては、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、かつ、国立精神・神経医療研究センターの臨床研究審査委員会の承認を得て実施している (承認番号: CR20-002)

3. 研究結果

2022 年 4 月 29 日時点で、8 名の候補者から同意を取得することが出来たが、3 名

がドロップアウトし、参加が完了した被験者は2名に（20代女性と40代男性）止まる。今後2ヶ月以内に残りの3名が研究参加を完了させる見込みである。完了した被験者はいずれも喫煙者だったため、11C-DAA1106 スキャンはうけず、D2 受容体結合能のみの評価となった。

2名の被験者ではそれぞれ線条体の各部位のドパミン D2 受容体結合能は次のように変化した。

20代女性

側坐核 1.780→1.912（7.4%の増加）

尾状核 2.306→2.344（1.6%の増加）

被殻 2.973→3.045（2.4%の増加）

40代男性

側坐核 1.909→1.935（1.3%の増加）

尾状核 2.035→2.091（2.7%の増加）

被殻 2.764→2.858（3.4%の増加）

4. 考察

現時点では2名しか研究参加を完了した被験者がいないが、いずれの被験者においても線条体ドパミン D2 受容体結合能は増加していた。今後もリクルートを続け、被験者数を増やしてゆく。目標被験者数は20例である。

5. 研究発表

本研究は、海外の研究ニュース媒体によるインタビュー記事発表済（"Receptor research for the development of new drug therapies for stimulant addiction." Impact 2021(6): 43-45.）であり、また、プロトコール論文が英文誌（Frontiers in Pharmacology）に投稿され、現在査読中である。

1-2

A study on development of tailor-made treatment programs for drug use disorder

Principle researcher: Toshihiko Matsumoto, M.D., Ph.D.

Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health,
Nation Center of Neurology and Psychiatry

Many of the patients with drug use disorder have various psychosocial, medical, psychiatric, and gender problems other than drug-related disorders. Therefore, the “tailor-made” treatment programs for them considering individuality and caseness of each patient are required. However, such treatment programs have never existed in Japan, while the structured group therapy program, the “SMARPP” (Serigaya Methamphetamine Relapse Prevention Program), which we had developed and spread nationwide for treating the patients with drug use disorder, has existed as only one authorized and formulated program in Japan.

The purpose of our 3-years study is the following three points; first, to identify the clinical subgroups who need to be not intervened and treated in a group but individually, second, to examine clinical feature of such subgroups, and lastly, to develop the alternative, tailor-made treatment program. In order to achieve the first and second purposes, we set four studies on the clinical courses and treatment prognosis of patient with drug use disorder (divisional researcher, Kondo A), the relationships of drug abuse with risky sexual behaviors, and HIV infection (divisional researcher, Shimane

T), the relationships with developmental disorder including autistic spectrum disorder and attention-deficit / hyperactive disorder (divisional researcher, Murakami M), clinical features of patients with abusing prescribed and OTC drugs (divisional researcher, Usami T). Further, in order to achieve the third purpose, we set three studies: the studies on development of alternative treatment programs for drug use disorder, such as an individual psychotherapy (divisional researcher, Imamura F), a brief intervention program for inpatients (divisional researcher, Funada D), and an occupational group therapy (divisional researcher, Morita M). Further, in final annual year, we added the study of brain imaging research for the development of pharmacotherapy for substance use disorders (divisional researcher, Okita K).

In the 3-years study, to develop the “tailor-made” treatment for drug use disorder, we have obtained findings on clinical courses and drug-using pattern with psychiatric comorbidities and sexuality. We have also developed the inpatient-program, individual psychotherapy and occupational therapy, and have prepared to brain imaging research for developing pharmacotherapy.