

## 研究課題番号 4-1

研究課題名: アディクションの病態・症候・治療に関する包括的研究 (2 年度班)

主任研究者名 松本俊彦

### (1) 3年間の研究目標

本研究の目的は以下の3つである。第1に、ギャンブル障害およびゲーム障害という2つの嗜癖行動のそれぞれに関して、心理社会的側面と生物学的側面の両面から病態と臨床的特徴を明らかにすること、第2に、覚醒剤使用障害に対する司法的および保健医療的施策の効果を検証し、新たに社会問題化している市販薬使用障害の臨床的特徴と治療のあり方を検討することである。そして第3に、物質使用障害の発症や症状維持に関する生物学的機序・病態を解明し、薬物療法の可能性を模索することである。

本研究班では、この3つの目的を達成するために、以下に示すように、大別して2つのセッション、総計9つの分担研究開発課題を設定し、3年間研究を進める計画である。

#### 【第1セッション】嗜癖行動の臨床的特徴と病態解明に関するプロジェクト

##### 1. ギャンブル障害に関する研究

###### a) 心理社会的研究 (ギャンブル障害の臨床的特徴と治療反応性、転帰に関する研究)

「ギャンブル障害患者の臨床的特徴に関する研究」(常岡俊昭, 昭和大学附属烏山病院精神科)

###### b) 生物学的研究 (ギャンブル障害患者の治療継続性・反応性に関与する神経基盤解明を目指す病態解明研究)

「ギャンブル障害の病態に関する神経画像的研究」(村井俊哉, 京都大学精神科)

##### 2. ゲーム障害に関する研究

###### a) 心理社会的研究 (ゲーム障害患者の臨床的特徴、ならびに年代特性に配慮した治療プログラムの開発に関する研究)

「ゲーム障害の臨床的特徴に関する研究」(佐久間寛之, さいがた医療センター)

###### b) 生物学的研究 (機能的MRIを用いたゲーム障害特異的な神経基盤解明を目指す病態解明研究)

「ゲーム障害の病態に関する神経画像的研究」(高橋英彦, 東京医科歯科大学精神科)

#### 【第2セッション】物質使用障害の臨床像に関する研究

##### 1. 物質使用障害に関する臨床研究

###### a) 保健行政・司法制度による覚醒剤使用障害患者の病態や医療アクセスの変化の影響に関する社会医学的研究

「覚醒剤使用障害患者の臨床像の経年的変化に関する研究～司法・保健制度の変化による影響」(松本俊彦, NCNP 精神保健研究所薬物依存研究部)

- b) 選択的アデノシン 2A 受容体遮断薬イストラデフィリンを用いた、病態解明および治療薬開発のための神経画像研究

「覚醒剤使用障害に対する薬物療法の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, NCNP 病院精神診療部/IBIC)

- c) 臨床現場で近年に急激に問題化する市販薬使用障害患者の臨床的特徴に関する後方視的調査

「市販薬使用障害の臨床的特徴に関する研究」(石井香織, NCNP 病院薬剤部)

## 2. 物質使用障害に関連した基礎研究

- a) 治療薬標的としてのオキシトシンの可能性に関する研究

「フェンサイクリジン (PCP) やケタミンなど NMDA 受容体拮抗薬の中枢作用の解析と薬物依存症治療標的の探索」(三輪秀樹, NCNP 精神保健研究所精神薬理研究部)

- b) NMDA 受容体発現細胞を利用した有害性評価法の開発

「NMDA 受容体機能解析のための細胞作成」(富山健一, NCNP 精神保健研究所薬物依存研究部)

## (2) 昨年度および本年度の(あるいは2年間の)研究成果

昨年度・本年度は、各分担研究課題において以下の成果が得られた。

- 「ギャンブル障害患者の臨床的特徴に関する研究」(常岡)：本研究はギャンブル障害患者の併存疾患や臨床的特徴を明らかにし、それぞれの特徴と医療機関で行われる認知行動療法・自助グループへの参加・家族会による家族介入・併存疾患への薬物療法などの治療の効果の関係性を調査することで、一般精神科でも汎化可能な治療方法を特定することを目的としている。この目的を遂行するために、昭和大学附属烏山病院にギャンブル問題を主訴として初診し、ICD-10 で病的賭博の診断基準を満たす患者を対象とした前向き調査の研究計画を策定し、現在実施中である。2022年12月対象者リクルートを開始し、現在までに33名同意を取得し、情報収集を行っている。
- 「ギャンブル障害の病態に関する神経画像的研究」(村井)：本研究は、ギャンブル障害患者の外来治療プログラム参加継続を予測する神経基盤、治療プログラム参加継続に伴う変化の神経基盤の解明を目的とする。研究方法としては、京都大学精神科ギャンブル障害外来治療プログラム参加患者を対象として脳画像・心理検査データを収集したうえで、対象を参加継続群と中断群で比較し、参加継続を予測する脳構造・機能上の特徴を同定するとともに、継続群については、6カ月後の脳画像データも取得し、初期データと比較して参加継続に伴う脳構造・機能の変化を明らかにする。今年度は、延べ6名のギャンブル障害患者群、3名の娯楽的ギャンブラー群、3名の健康対照群のデータを取得している。
- 「ゲーム障害の臨床的特徴に関する研究」(佐久間)：本研究の目的は2つあり、1つは、小中学生を中心としたゲーム行動症患者を対象に、現実でのコミュニケーション能力、現実の充実感や達成感、生活力を体験し学ぶためのプログラムを実施し、治療効果を検証することであり、もう1つは、患者のゲーム行動症の重症度や生活の質、家族の心理社会的

負担と言った幅広い視点からの検証を行うことである。研究方法としては、さいがた医療センター、向陽台病院および肥前精神医療センター新規受診者でゲーム行動症と診断され調査同意が得られた者 100 名およびその家族・保護者 100 名を対象として、質問紙票による自記式及び対面式尺度を用いて評価する方法を採用した。すでに研究計画を策定し、各医療機関における倫理委員会承認を得て、2023 年 12 月より調査を開始している。

- 「ゲーム障害の病態に関する神経画像的研究」(高橋)：本研究の目的は、機能的 MRI を用いて疾患特異的なゲーム障害の神経基盤を解明することである。研究方法としては、東京医科歯科大学病院精神科ゲーム障害外来に受診したゲーム障害患者 20 例を対象として、安静時機能的 MRI と臨床指標との相関、日常的に接する動画や広告に即した cue 刺激を用いて機能的 MRI の撮像を行い、年齢、性別をマッチさせた健常被験者との比較を行う。本年度までに健常者 20 名、患者 13 名の課題機能的 MRI の撮像を終了しており、予備的な解析では、渴望誘発動画では、健常者と比較してゲーム障害群では前帯状回、眼窩前頭皮質、外側前頭前野で反応が強くみられ、渴望抑制条件下では、ゲーム障害群では楔前部、後部帯状回、外側前頭前野の反応が低下していることが確認されている。
- 「覚醒剤使用障害患者の臨床像の経年的変化に関する研究」(松本)：本研究での目的は、2000 年以降の覚醒剤使用障害患者の特性の経時的変化を分析することで、覚醒剤使用に対する社会的・医学的対策の有効性を検証することである。研究方法としては、「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査(実態調査)」の 2000 年から 2022 年までのデータベースを二次利用し、各調査年度の実態調査の回答率、報告患者数、患者特性の crude prevalence rate (CPR)、ならびに、各調査年によって異なる年齢構成による影響を調整し、CPR と APR の変化に対して Cochran-Armitage 傾向検定を行った。現在までのところ、逮捕を契機に治療を受ける患者の増加が確認されており、覚醒剤使用者を司法から医療につなげる社会的対策の有効性を示唆するデータと考えられる。
- 「覚醒剤使用障害に対する薬物療法の開発を目指した脳機能画像研究」(沖田)：本研究の目的は、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。研究方法としては、NCNP 病院通院中の覚醒剤依存症患者を対象とし、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 PET を用いた D2 受容体結合能変化の評価、ならびに衝動性に関する神経心理学的評価を行う、というものである。現在までに 8 名の被験者が研究参加を完了し、予備的な形跡では、イストラデフィリン投与により覚醒剤使用障害の患者のドパミン D2 受容体密度が上昇している可能性、ならびに、感情調節の問題にも改善をもたらしている可能性を示唆する結果が得られている。
- 「市販薬使用障害の臨床的特徴に関する研究」(石井)：本研究の目的は、当院の薬物依存症専門外来を受診した市販薬使用障害患者を対象に後方視的に診療録調査を行い、その臨床的特徴を探索的に明らかにすることである。研究方法としては、2016 年から 2022 年までに当院の依存症専門外来を初回受診した市販薬使用障害のある患者を対象として、診療録からの転記による後方視的情報収集を採用した。現時点までに 90 例以上の市販薬使用障害患者データ収集・解析が終了しており、予備的解析により、患者の過半数は女性であ

り、10代や20代などの若年層が7割以上を占めていること、高学歴・非犯罪傾向であり、虐待・いじめの経験がある患者も4割以上いることなどが明らかになっている。

- 「フェンサイクリジン (PCP) やケタミンなど NMDA 受容体拮抗薬の中枢作用の解析と薬物依存症治療標的の探索」(三輪)：本研究の目的は、NMDA 受容体拮抗薬として知られるデキストロメトルファン(DXM)の中枢神経系での作用機序を、実験動物を用いて明らかにすることである。研究方法としては、(1) 様々な DXM 濃度 (4.6, 24.6, 61.4, 138.2, 184.3 mg/kg) を C57BL/6J マウスに腹腔内投与して行動実験を行い、(2)高濃度 DXM に嗜好性があるのかを調べるために、61.4mg/kg の濃度の DXM を用いて 2 瓶法により検証した。現在までに、DXM 濃度依存的に驚愕反応の増加とプレパルス抑制の減弱、DXM 濃度 184.3mg/kg 投与による死亡、DXM を含む水への嗜好が濃度依存的に上昇しないことが確認されている。
- 「NMDA 受容体機能解析のための細胞作成」(富山)：本研究の目的は、NMDA 受容体発現細胞を作成し適切な評価法の確立を行った。研究は、2つのパートから構成されており、第1のパートでは、テトラサイクリン添加によって NMDA 受容体が発現する細胞株の樹立を行ない、現在までに HEK-NR2A と HEK-NR2B 細胞の維持培養を行うことができている。第2のパートでは、NMDA 受容体機能と薬物による阻害作用に着目して、1) オートパッチクランプ法による活動電位の測定、2) 陽イオン感受性蛍光色素による細胞膜電位変化の定量、3) Ca<sup>2+</sup>選択的蛍光色素による細胞内 Ca<sup>2+</sup>の定量とを比較検討を行っている。

### (3) 今後の研究の進め方について

研究計画通りに研究を進めていく予定である。

### (4) 倫理面における配慮の状況 (生命倫理・安全対策等の遵守)

本研究班における分担研究課題はいずれも分担研究者の所属施設、ならびに研究実施施設の倫理委員会の承認を得て実施中である。

### (5) その他希望事項

アディクション分野における広範な領域をカバーする総花的な研究班であるが、ごく近い将来、NCNP にアディクション研究センターを設置するという計画が進行している状況を踏まえると、本研究班から得られる研究知見、ならびに、研究班活動を通じて構築される研究者ネットワークの意義はきわめて重要である。より活発な研究活動を担保するためには十分な研究費が必要であり、研究費の金額決定にあたってはその点をご考慮願いたい。

### (6) 本年度の研究業績 (主任研究者・分担研究者)

【原著論文】 計 (7) 件 ※5件以内を記載

1. Kondo A, Shimane T, Takahashi M, Kobayashi M, Otomo M, Takeshita Y, Matsumoto T: Sex differences in the characteristics of stimulant offenders with a history of substance use disorder treatment. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2023; 00: 1-9. <https://doi.org/10.1002/npr2.12357>
2. Katayama M, Sugiura K, Fujishiro S, Fujishiro S, Konishi J, Inada K, Shirakawa N, Matsumoto T: Factors influencing stigma among healthcare professionals towards people

- who use illicit drugs in Japan: a quantitative study. *Psychiatry Clin Neurosci Rep.* 2023; 2: e125. <https://doi.org/10.1002/pcn5.125>
3. Yuji Masataka, Takeshi Sugiyama, Yoshiyuki Akahoshi, Chihiro Nozaki, Toshihiko Matsumoto: Positive Urinalysis for  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol (THC) in Hexahydrocannabinol (HHC) Users A Cross-sectional Study. *Japanese Alcohol Study & Drug Dependence* 2023; 58(1): 23-30.
  4. Hirai Sayaka, Miwa Hideki, Shimbo Hiroko, Nakajima Keisuke, Kondo Masahiro, Tanaka Tomoko, Ohtaka-Maruyama Chiaki, Hirai Shinobu, Okado Haruo: Normal cortical laminar formation in RP58+/- mice. *Mol Psychiatry.* 2013; 28:2173.
  5. Hirai Sayaka, Miwa Hideki, Shimbo Hiroko, Nakajima Keisuke, Kondo Masahiro, Tanaka Tomoko, Ohtaka-Maruyama Chiaki, Hirai Shinobu, Okado Haruo: The mouse model of intellectual disability by ZBTB18/RP58 haploinsufficiency shows cognitive dysfunction with synaptic impairment. *Mol Psychiatry.* 2023; 28, 2370-2381.

【総説】 計 ( 14 ) 件 ※5件以内を記載

1. 佐久間寛之: 嗜癮性障害におけるとらわれ・こだわりの臨床と対応: 病的な「とらわれ」と「こだわり」の現在形-繰り返し行動などの臨床像や対応を含めて. *精神科治療学.* 2023; 38(2): 219-24.
2. 小林七彩, 高橋英彦: 依存症と脳画像解析. *精神科,* 2013; 43(3): 1-5.
3. 沖田恭治, 松本俊彦: 物質およびアルコール使用障害の診断・治療において望まれる対応と検査. *精神医学* 2023; 65(6): 891-898.
4. 松本俊彦: 物質使用症の概念・症候・診断. *精神科治療学,* 2023; 38 増刊号: 84-88.
5. 沖田恭治, 石井香織: 市販薬使用症. *精神科治療学,* 2023; 38 増刊号: 178-183.

【著書】 計 ( 5 ) 件 ※5件以内を記載

1. 松本俊彦: 金剛出版, 薬物依存症地域支援の方法. こころの支援と社会モデル ト라우マインフォームドケア・組織変革・共同創造, 2023, 184-192.
2. 松本俊彦: 星和書店, 薬物依存症臨床における ADHD. 発達障害の精神病理Ⅳ-ADHD 編一, 2023, 65-87.
3. 松本俊彦: 中山書店, 1章 物質使用症群 物質使用症の病態 心理社会的視点. 講座 精神疾患の臨床 物質使用症又は嗜癮行動症群性別不合, 2023, 55-63.
4. 宇佐美貴士, 松本俊彦: 中山書店, 1章 物質使用症群 物質使用症各論 その他の物質使用症. 講座 精神疾患の臨床 物質使用症又は嗜癮行動症群性別不合, 2023, 207-216.
5. 松本俊彦, 田中紀子 監修: 風間暁 著: 学校で教えてくれない本当の依存症. 合同出版株式会社, 東京, pp1-233, 2023.

【学会発表】 計 ( 30 ) 件 ※5件以内を記載

1. Nanase Kobayashi, Daisuke Jitoku, Toshitaka Hamamura, Akio Yoneyama, Masaru Honjo, Genichi Sugihara, Hidehiko Takahashi: Difficulty in switching attention and its neural basis in problematic smartphone use; validation using a smartphone log application and brain MRI. *The International Behavioral Neuroscience Society (IBNS)*

Niagara Falls, 2023.6.27, Oral.

2. Ayumi Takano, Koki Ono, Makito Sato, Masaki Onuki, Jun Sese, Toshihiko Matsumoto: Impact of methamphetamine use on cardiovascular risk and sleep deprivation: objective assessment using wearable activity tracker and mobile application. The College on Problems of Drug Dependence (CPDD) 85th Annual Scientific Meeting, Colorado, 2023.6.20, Oral.
3. 沖田恭治, 佐藤典子, 木村有喜男, 重本蓉子, 釈迦堂充, 齊藤友美, 松本俊彦: アルコール使用障害を対象としたアミロイドPET/拡散尖度画像MRI研究. 2023年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 岡山, 2023.10.15. 口頭
4. 石井香織, 沖田恭治, 船田大輔, 勝海学, 松本俊彦: 国立精神・神経医療研究センターにおける市販薬使用障害患者背景の後方視研究. 2023年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 岡山, 2023.10.15. ポスター
5. 田中紀子, 松本俊彦, 常岡俊昭, 上村敬一, 金織来多: ギャンブル障害のスクリーニングツール「LOST」の有用性と妥当性に関する研究. 2023年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 岡山, 2023.10.14. ポスター

【講演会、一般向けシンポジウムなど】 計 ( 27 ) 件 ※5件以内を記載

1. 佐久間寛之: 福井子どもこころの臨床研究会 特別講演会「ゲーム障害再考～嗜癖か、発達障害か、それとも大人のいらだちか～」、フェニックスプラザ(福井市). 2023.12.8
2. 佐久間寛之: 松原病院 公益事業講演会「ゲームを止めさせれば解決するの?～ゲーム障害を90分で理解する～」、福井県自治会館(福井市). 2023.12.9
3. 松本俊彦: 薬物依存症をもつ人を地域で支える. 東京大学医学部附属病院精神神経科主催 東京大学職域・地域架橋型 価値に基づく支援者育成Cコース, 東京, 2023.6.18.
4. 松本俊彦: 薬物依存症患者への対応の基礎 SMARPP の概要と改訂のポイント. 法務省矯正局成人矯正課 法務省保護局観察課共催 薬物依存対策研修, 東京, 2023.8.22.
5. 松本俊彦: 薬物依存の理解と援助. 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課中毒係主催 令和5年度再乱用防止対策講習会, 山形, 2023.10.18.

## (7) 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

【出 願】 計 ( 0 ) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別
〇〇の〇〇技術	〇〇 〇〇	NCNP	特許権、 特願 2020-.....	2021.6.1	国内

【取 得】 計 ( 0 ) 件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
なし				出願年月日	

## 覚醒剤使用障害患者の臨床像の経年的変化に関する研究～治療法と司法制度の変化による影響～

松本俊彦(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. 背景と目的

薬物関連事犯の検挙人数の一位は覚醒剤であり、検挙者の6割以上が再犯者である。取締と刑罰では再犯者が減少しなかったため、2006年頃から覚醒剤使用者の社会復帰を促進する様々な社会的支援が行われた。同時期から医療現場において外来集団認知行動療法プログラムが開始され、全国の医療機関に広まった。本研究では2000年以降の覚醒剤使用障害患者の特性の経時的変化を分析することで、覚醒剤使用に対する社会的・医学的対策の有効性を検証する。

### 2. 方法

本研究では「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査(実態調査)」の2000年から2022年までのデータベースを活用した。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(A2020-042)。各調査年度の実態調査の回答率、報告患者数、患者特性の crude prevalence rate (CPR)を計算した。各調査年によって異なる年齢構成による影響を調整するために、2000年から2022年までの調査データは2022年の男女の年齢構成にしたがって年齢荷重調整し age-weighted prevalence rate (APR)を計算した。CPRとAPRの変化に対して Cochran-Armitage 傾向検定を行った。

### 3. 結果

2000年以降、実態調査の回答率は上昇傾向にあり、2012年以降は70%以上を超えた。報告された覚醒剤使用障害患者数は回答率の上昇以上に増加していた。男女ともに覚醒剤使用障害患者の年齢層は高齢化し、男性は女性よりも年齢層が高かった。男女ともにCPRとAPRが有意に増加傾向を示した患者特性は薬物関連逮捕歴、大麻乱用歴、1年間の覚醒剤断薬、依存症候群の診断、密売人からの覚醒剤入手だった。男女ともにCPRとAPRが有意に減少傾向を示した患者特性は精神病性障害の診断と覚醒剤の入手先不明だった。

### 4. 考察

治療を受ける覚醒剤使用障害患者数と薬物関連逮捕歴を持つ患者の割合は増加傾向にあることから、逮捕を契機に治療を受ける患者が増加したと考えられ、覚醒剤使用者を司法から医療につなげる社会的対策の有効性が示された。精神病性障害と診断される患者の割合が減少し、1年間の断薬を達成した患者の割合が増加したことから、精神病症状を生じる前に覚醒剤断薬に至る患者が増加したと考えられ、外来での依存症治療による医学的対策の有効性が示された。新たな問題として患者は高齢化し、大麻乱用を併存する患者が増加している。

## 覚醒剤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）

### 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、負の影響はきわめて大きい。

覚醒剤は未だ本邦においてもっとも misuse される違法薬物であり、覚醒剤使用障害の治療の発展は急務だが、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が主体である。そうしたアプローチが有効であることは確かだが、基礎的研究において物質使用障害（薬物依存症）のモデル動物は、他の精神疾患よりも容易に作成できることから、この疾患が生物学的な精神疾患であることもまた自明であり、したがってそこに焦点をあてた治療開発も重要だと考える。

ドパミンを介した神経伝達の機能低下は、覚醒剤使用障害で認められており、ドパミン D2 受容体結合能（BP<sub>ND</sub>：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繰り返し示されている。また、線条体 D2 BP<sub>ND</sub> 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。

### 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 <sup>11</sup>C-raclopride をつかった陽電子断層撮像法（positron emission tomography: PET）を用いた D2 受容体結合能変化の評価に加え、衝動性と関連する神経心理検査 [Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS), Barratt Impulsivity Scale-11 (BIS-11) など] を行っている。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。

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

2023 年 12 月時点で、8 名の被験者が研究参加を完了した。

イストラデフィリンによる介入前後で背足線条体（尾状核+被殻）における D2 BP<sub>ND</sub> の平均は介入前が  $2.39 \pm 0.38$ 、介入後が  $2.53 \pm 0.31$  で、paired t 検定によれば  $p=0.016$  と有意差を認めた。一方で腹部線条体（側坐核）においては介入前後の D2 BP<sub>ND</sub> はそれぞれ  $1.67 \pm 0.29$  と  $1.75 \pm 0.27$

で前後比較の paired t 検定では  $p=0.16$  で有意な変化は認めなかった。

また、感情制御の困難さの評価尺度である DERS では  $103.88 \pm 23.20$  が介入後に  $89.88 \pm 25.03$  となり paired t 検定では  $p=0.049$  と統計学的に有意な変化を認めた。一方で BIS-11 では介入前後で  $74.38 \pm 8.19$  と  $73.13 \pm 9.43$ 、 $p=0.44$  で差は認めなかった。

#### 4. 考察

アデノシン 2A 受容体遮断薬、イストラデフィリンを 2 週間内服することによって覚醒剤使用障害の患者のドパミン D2 受容体密度が上昇することが示唆された。本研究ではコントロール群を設けていないため、薬理作用によるものか断定は出来ないものの、感情調節の問題についても改善をもたらしている可能性が示唆された。

現時点では研究参加を完了した被験者は 8 名に留まっているが、線条体 D2 BP<sub>ND</sub> は増加していた。今後、被験者数を増やし、神経心理検査結果との関連も評価していく予定である。目標被験者数は 15 例である。

## 市販薬使用障害の臨床的特徴に関する研究

石井香織（国立精神・神経医療研究センター病院薬剤部）

### 1. 背景と目的

市販薬は消費者自ら選び購入できる身近な医薬品である。市販薬を規定された用法・用量を遵守せず長期にわたり習慣的に使用したり、急性薬物中毒をきたすほどの用量を服用したりする、市販薬の乱用が拡大している。この市販薬の乱用は精神科医療や救急医療現場でも大きな問題となっているが、市販薬使用障害患者の臨床的特徴についてこれまでの研究は乏しく、増加の一途を辿る市販薬使用障害患者の臨床的特徴をさらに詳細に調査することは、治療戦略や市販薬乱用の防止対策を講じるための喫緊の課題と言える。

本研究では、当院の薬物依存症専門外来を受診した市販薬使用障害患者を対象に後方視的に診療録調査を行い、その臨床的特徴を探索的に明らかにすることを目的とする。

### 2. 方法

2016年1月1日から2022年12月31日までに当院の依存症専門外来を初回受診した市販薬使用障害のある患者を対象に診療録より使用状況と患者背景を収集する。なお、研究の実施においては、厚生労働省の

最新の「臨床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：A2022-091）。

### 3. 研究結果

2023年12月時点で90例以上の市販薬使用障害患者データ収集・解析が終了した。

当院を受診した市販薬使用障害患者の過半数は女性であり、10代や20代など若年層が7割以上を占めていた。また、高学歴・非犯罪傾向であり、虐待・いじめの経験がある患者も4割以上いることが明らかとなった。

使用される市販薬成分は向精神薬作用を有する薬剤であり、過量服薬により救急搬送されたり処方されている薬剤を乱用したりするケースも5割弱見受けられた。

### 4. 結論

市販薬使用障害患者の背景を示唆するデータを得ることができたが、まだ全てのデータ解析が完了したわけではなく、今後更なる解析を行い臨床的特徴を明らかにするための情報を整理する予定である。本研究結果により今後の治療戦略や医薬品乱用の防止対策への有用な知見となる可能性がある。

## NMDA 受容体機能解析のための細胞作成

富山健一(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)

### 目的

世界的に、ケタミンやフェンサイクリジン(PCP)などと化学構造の類似した化合物(危険ドラッグ)の流通が報告されている。我が国では、幻覚作用を目的とした一部の市販薬乱用も社会問題となっている。これらの薬物による幻覚作用の発現は、イオンチャネル型グルタミン酸受容体(NMDA 受容体)の遮断によるものと考えられる。NMDA 受容体遮断による機能低下は、精神・神経活動異常の誘発や統合失調症様症状など引き起こす恐れがあるため、そのような薬物の適正な管理が必要となる。NMDA 受容体を標的とする薬物の薬理作用を迅速に予測する手法は確立されていないことから、本研究で NMDA 受容体発現細胞を作成し適切な評価法の確立を行った。

### 研究 1 : NMDA 受容体発現細胞の樹立

NMDA 受容体を培養細胞に過剰発現させると  $\text{Ca}^{2+}$  の過剰流入によって、細胞死を引き起こす。そこでテトラサイクリン添加によって NMDA 受容体が発現する細胞株の樹立を行なった。令和 5 年度までに HEK-NR2A と HEK-NR2B 細胞の維持培養が行えており、HEK-NR2C については細胞作成中で、NR2D に関しては、発現遺伝子の設計を行なっている段階である。

### 研究 2 : NMDA 受容体の機能評価

NMDA 受容体はイオンチャネル機能を持っており、グルタミン酸刺激によって細

胞内へ  $\text{Na}^{2+}$  や  $\text{Ca}^{2+}$  など陽イオン流入を引き起こす。取込まれた陽イオンによって活動電位が発生し、特に  $\text{Ca}^{2+}$  はセカンドメッセンジャーとして細胞機能の発現にも寄与している。この NMDA 受容体機能と薬物による阻害作用に着目して、1) オートパッチクランプ法による活動電位の測定、2) 陽イオン感受性蛍光色素による細胞膜電位変化の定量、3)  $\text{Ca}^{2+}$  選択的蛍光色素による細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の定量とを比較検討した。NR2B 選択的拮抗薬 Ro-25-6981 を用いて、HEK-NR2B の薬理的応答を上記 3 つの手法で確認した。Ro-25-6981 は、1) 濃度依存的に活動電位を抑制し、2) 細胞内への陽イオン取込みを抑制し、3)  $\text{Ca}^{2+}$  注目してもその取込み阻害が確認できた。同様に、PCP においてもそれぞれの機能阻害が確認できた。HEK-NR2B において、受容体機能に着目したいずれの解析方法も薬物作用を反映する結果が得られたことから、適切な評価細胞であることが確認できた。一方で、パッチクランプ法は主要な活動電位測定法であるが、高度な技術と設備を要することから、薬物の迅速スクリーニングには向かない。今後は、簡便に行える(2)と(3)の選択的蛍光指示薬を用いた評価方法に絞り、危険ドラッグのスクリーニング評価を実施する予定である。

## フェンサイクリジン (PCP) やケタミンなど NMDA 受容体拮抗薬の中樞作用の解析と薬物依存症治療標的の探索

三輪秀樹 (国立精神・神経医療研究センター  
精神保健研究所・精神薬理研究部)

### 【研究背景・目的】

フェンサイクリジン (PCP) やケタミンなど NMDA 受容体拮抗薬の作用機序に関しては不明な点が多い。近年、市販薬の過剰摂取が問題となっている。NMDA 受容体拮抗薬として知られるデキストロメトルファン (DXM) が含まれる鎮咳薬の過剰摂取が問題となっているが、DXM の作用機序は不明な点が多い。本研究では、DXM の中樞神経系での作用機序を実験動物を用いて明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

DXM の過剰摂取の影響を調べるために、以下の実験を行った。

- (1) Antoniou らの報告 (CMAJ, 2014) に従い、さまざまな DXM 濃度 (4.6, 24.6, 61.4, 138.2, 184.3 mg/kg) を C57BL/6J マウスに腹腔内投与し、行動実験 (驚愕反応及びプレパルス抑制試験、オープンフィールド試験) を行った。
- (2) 61.4mg/kg の濃度の DXM 投与時の脳内ドパミン及びセロトニン動態を測定するために、マイクロダイアリス法により側座核を標的として解析を行った。
- (3) 高濃度 DXM に嗜好性があるのかを調べるために、61.4mg/kg の濃度の DXM を用いて、2 瓶法により検証した。

### 【結果】

- (1) DXM 濃度依存的に驚愕反応の増加が見られ、DXM 投与時にはプレパルス抑制の減弱が観察された。オープンフィールド試験については解析途中であるが、高濃度 DXM 投与時には特徴的な行動が観察されているため、今後詳細な解析を行う予定である。また、DXM 濃度 184.3mg/kg 投与群では投与後 10 分以内に痙攣発作を起こし、死亡することを観察しており、実際の過剰摂取と同様の結果が得られた。
- (2) 61.4mg/kg 濃度の DXM 投与時に、セロトニンの増加が観察された。しかしながら、ドパミンの増加は観察されなかった。
- (3) まず、3 つの DXM 濃度 (4.6 mg/kg、61.4 mg/kg、138.2 mg/kg) について水との比較として、2 瓶法により検証した。その結果、濃度依存的に DXM を含む水を嗜好しない

ことが明らかになった。次に、DXM を含む実際の鎮咳薬はシロップなど甘味を追加した錠剤で提供されていることも考慮し、1% ショ糖水を用いて同様の実験を行ったが、DXM を含むショ糖水に嗜好性は観察されなかった。さらに、DXM 過剰摂取の環境因子としてストレス状況下ということを想定し、マウスを 4 時間拘束ストレスに置いたのちに、同様に検証して見たところ、DXM (61.4mg/kg) への嗜好性の傾向が観察された。

### 【結論】

DXM を含め、PCP 系の動物行動への影響を行動レベルだけでなく、細胞レベルまで明らかにすることを目標としている。DXM の中樞神経系への影響は比較低濃度 (30mg/kg) での個体行動への影響しか報告がなく、過剰摂取に至る分子・細胞基盤の知見は不明な点が多い。現時点では、DXM 自体に嗜好性は認められず、ストレス下において嗜好性が増加傾向にあることからなんらかの外因によるものであると推測される。しかしながら、DXM 投与により驚愕反応の増加が観察されており、感覚過敏を生じていることが示唆される。それはマイクロダイアリス法によりセロトニン濃度の増加が観察されていることから、NMDA 受容体拮抗薬の効果よりも、LSD のような幻覚剤のような効果があるからではないかと推測している。この後、より詳細な解析を予定してそれらを明らかにしていく。

## ゲーム障害の臨床的特徴と治療法に関する研究

佐久間寛之（国立病院機構さいがた医療センター精神科）

### 1. 研究背景・目的

行動嗜癖の中でもゲーム行動症はギャンブル障害と同様、物質依存症との類似点を示す知見が集積され、国際的診断基準において物質依存症と同じ項目に分類されるようになった。臨床的にもゲーム行動症の受診患者数は急増し、その医療需要に応えるためには有効な治療プログラムの開発および効果検証が急務である。ゲーム行動症に対しては他の嗜癖疾患同様に認知行動療法（CBT; Cognitive Behavioral Therapy）の一定の有効性が示されているが、CBTを実施するためには一定の認知機能および社会経験・社会的スキルが必要である。ところがゲーム行動症においては社会経験がなく認知機能も発達途上にある学童期にかなりの有病率を示すことが知られており、これらの年齢層の患者群に有効な治療プログラムが求められる。本邦では青年期のゲーム行動症患者に対して居場所や現実世界の充実感、やりがいを目的とした治療キャンプに関する研究があり、総ゲーム時間の減少および自尊心の上昇が報告されている。本研究ではこの成果を踏まえ、小中学生を中心としたゲーム行動症患者を対象に、現実でのコミュニケーション能力、現実の充実感や達成感、生活力を体験し学ぶことを目的としたプログラムを実施し、治療効果を検証する。また患者のゲーム行動症の重症度や生活の質、家族の心理社会的負担と言った幅広い視点からの検証を行う。研究 1;ゲ

ーム行動症患者および家族の臨床的特徴の横断調査 研究 2; ゲーム行動症患者に対する現実回帰プログラムの効果研究 研究 3; ゲーム行動症患者の治療による家族の心理的負担感軽減の調査

### 2. 方法

対象:さいがた医療センター、向陽台病院および肥前精神医療センター新規受診者でゲーム行動症と診断され調査同意が得られた者 100 名およびその家族・保護者 100 名  
方法:質問紙票による自記式及び対面式尺度を用いて評価する。

研究 1; プログラム参加の有無にかかわらず、調査施設を初診し同意を得た患者および保護者を評価する。

研究 2; プログラム参加を開始した 25 名を介入群、不参加の者 25 名を対照群とし、初診時、治療開始 6 か月後、治療開始 1 年後の 3 時点で評価する。

研究 3; 研究 2 と同時点で、家族の状況を評価する。

### 3. 結果

本年度は研究計画の策定および仮説設定と評価尺度の選定、研究タイムスケジュールの設定、各医療機関における倫理委員会申請と一部承認、及び調査開始(2023年12月～)。

### 4. 考察

本研究による仮説の検討を行うことで、ゲーム行動症に対する治療エビデンスの構築が前進するものと考えられる。

## ゲーム障害の病態に関する神経画像的研究

高橋英彦（東京医科歯科大学精神行動医科学分野）

### 1. 研究背景・目的

ゲーム障害では、他の行動嗜癖や物質依存と同様、脳内報酬系や前頭葉の機能低下、画一的画像による cue 刺激への反応などが報告されているが、疾患特異的な神経基盤は明らかではない。そこで、本研究では、機能的 MRI を用いて疾患特異的なゲーム障害の神経基盤を解明することを目的とした。

### 2. 研究方法

本研究では、ゲーム障害患者 20 例程度を対象として、安静時機能的 MRI と臨床指標との相関、日常的に接する動画や広告に即した cue 刺激を用いて機能的 MRI の撮像を行う。具体的には、MRI 装置内で cue 刺激を提示する画面を見ながら、ボタンを使って選択する渴望誘発課題、渴望抑制課題を行う。また、脳構造も合わせて撮影し、形態との関連性について分析する。また、同じように、年齢、性別をマッチさせた健常被験者についても撮像を行う。

R5 年度は健常者および患者のリクルートおよび撮像を行う。

研究実施にあたっては、東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会の承認を得た (R2021-006)。

### 3. 研究結果

R5 年度は、健常者 20 名、患者 13 名の課題機能的 MRI の撮像を行った。予備的な解析では、渴望誘発動画では、健常者と比較し

てゲーム障害群では前帯状回、眼窩前頭皮質、外側前頭前野で反応が強くみられた。渴望抑制条件下では、ゲーム障害群では楔前部、後部帯状回、外側前頭前野の反応が低下していた。

### 4. 結論

患者の目標数は 20 例であり、令和 6 年度以降も引き続き残り 7 名のリクルート、データ収集を行う予定である。現時点で当初の計画に変更はない。本研究において、嗜癖行動の予防・早期介入・重症度を評価する指標として応用できる可能性がある。また、神経基盤を明らかにすることにより、ニューロフィードバックなどの新規治療法開発への有用な知見となる可能性がある。

## ギャンブル障害患者の臨床的特徴と治療に関する研究

常岡俊昭(昭和大学医学部精神医学講座、昭和大学附属烏山病院)

### 1. 研究背景・目的

本邦におけるギャンブル障害患者の臨床的特徴に関する研究はまだ少ない。また近年、疾患としての認知度が上昇しているため、今までの受診者はギャンブル障害の中でも特に治療に繋がりがやすい特殊な一群であった可能性がある。ギャンブル障害は希死念慮・自殺企図を合併しやすいにも関わらずギャンブル障害に特化して対応できる医療者の数は多くなく、既存の自助グループや家族会に繋ぐ事で治療効果を得られる一群の特徴を抽出することはギャンブル障害治療のすそ野を広げる事につながると期待できると考える。よって本研究はギャンブル障害患者の併存疾患や臨床的特徴を明らかにし、それぞれの特徴と医療機関で行われる認知行動療法・自助グループへの参加・家族会による家族介入・併存疾患への薬物療法などの治療の効果の関係性を調査することで、一般精神科でも汎化可能な治療方法を特定することを目的としている。

### 2. 研究方法

【研究デザイン】 前向き観察研究

【対象患者】 昭和大学附属烏山病院にギャンブル問題を主訴として初診し、ICD-10で病的賭博の診断がつくもの

【目標症例数】 30名

【主要評価項目】 当院受診後のギャンブル行動の変化と当院プログラム・自助グループ・家族会それぞれの参加有無と関連性の

有無

【副次評価項目】 ギャンブル障害患者の特性調査、当院受診後のギャンブル行動の変化と特性の関連性

【調査項目】 生年月日、性別、初回発病年齢、発病年月日、罹患期間、重症度、合併症の有無や既往歴、ギャンブル行動などについてのアンケート調査、自記式評価尺度(CARRS、AQ、AUDIT、LOST、SOGS、GSES、JART、ACES)

上記調査項目は初回来院時に行い、半年後と1年後には過去半年間におけるギャンブル行動などについてのアンケート調査、SOGS、GSESを行う。

なお研究実施にあたっては、昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認を得た(22-137-A)。

### 3. 研究途中経過

2022年12月1日より本研究における患者リクルートを開始し、現在33名同意を取得し調査を行った。

33名は全員男性で平均年齢は37.6歳であった。JARTでの推定IQの平均は105.6、AQで33点を超すものはいなかった。SOGSの平均は14.1で回答した32名中全員が5点を超え、LOSTの平均は3.7で回答した31名中30名が2点を超えた。身体疾患を持つものは6名でギャンブル障害以外の精神疾患を合併する者は9名、ギャンブルに関して精神科に通院したことがあるものは7名で入院歴があるものはいなかった。16名がGAへの参加歴があった。生活環境は独居7名、家族と同居15名、施設入所中が9名であった。

## ギャンブル障害の病態に関する神経画像的研究

村井俊哉（京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座（精神医学））

のため、京都大学医学部附属病院においてギャンブル障害患者の外来治療プログラムを開始し、依存症専門医療機関申請に向けて院内での手続き中である。

### 1. 研究背景・目的

ギャンブル障害患者の外来治療継続率は低く、その臨床経過の神経基盤を検討した研究はまだない。本研究は、ギャンブル障害患者の外来治療プログラム参加継続を予測する神経基盤、治療プログラム参加継続に伴う変化の神経基盤の解明を目的とする。

### 2. 研究方法

専門医療機関にてギャンブル障害外来治療プログラム参加初期患者の脳画像・心理検査データを取得する。これをプログラム参加継続群と中断群で比較し、参加継続を予測する脳構造・機能上の特徴を同定する。また、継続群については6カ月後の脳画像データも取得し、初期データと比較して参加継続に伴う脳構造・機能の変化を明らかにする。研究実施にあたっては、所属機関の倫理委員会の承認を得ている。

### 3. 研究結果

今年度は、延べ9名のギャンブル障害患者群、3名の娯乐的ギャンブラー群、3名の健康対照群のデータを取得している。その一方で学外データを使用した臨床論文を出版した。

### 4. 結論

脳画像解析を施行するためにはデータ取得を継続する必要がある。データ取得加速

## A comprehensive study on the pathophysiology, syndromes, and treatment of addiction

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

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

The objectives of this study were threefold. First, to clarify the pathophysiology and clinical characteristics of each of the two addictive behaviors, gambling disorder, and gaming disorder, from both psychosocial and biological perspectives; second, to examine the effects of judicial and healthcare measures on methamphetamine use disorder and to examine the clinical characteristics and treatment of the newly emerging social problem, over-the-counter drug use disorder; and third, to examine the role of the treatment of gambling and gaming disorder. Second, to examine the effects of judicial and health care measures on methamphetamine use disorders and to examine the clinical characteristics and treatment of the emerging social problem of over-the-counter drug use disorder. Third, to elucidate the biological mechanisms and pathophysiology of substance use disorders' onset and symptom maintenance, and to explore the potential for pharmacotherapy.

To achieve these three objectives, this research group plans to conduct research for three years in two broad sections, as shown below, with a total of nine research and development projects.

In the second year of the research group, the following studies are progressing as planned.

### Section 1: Project on the Clinical Characteristics and Pathophysiology of Addictive Behaviors.

1. "A Study of Clinical Characteristics of Patients with Gambling Disorders" examines the clinical characteristics and typology of the treatment course of patients with gambling disorders under treatment at Showa University Karasuyama Hospital by collecting forward-looking information.
2. "Neuroimaging Study of the Pathophysiology of Gambling Disorders" collects brain imaging and psychological test data from patients participating in an outpatient treatment program for gambling disorders at Kyoto University's Department of Psychiatry, compares patients who continue to participate with those who stop participating, and attempts to identify brain structural and functional characteristics that predict continued participation. We are

attempting to identify the structural and functional characteristics of the brain that predict continued participation. In the current fiscal year, data were obtained for a total of 6 patients with gambling disorder, 3 recreational gamblers, and 3 healthy controls.

3. "Research on Clinical Characteristics of Gaming Disorders" is examining the clinical characteristics of patients with gaming behavior disorders and their families who are being treated at three addiction-specific hospitals by collecting information through questionnaires and face-to-face interviews.
4. "Neuroimaging Study on the Pathophysiology of Gaming Disorders" examines the neural bases related to the pathophysiology of gaming disorders in patients with gaming disorders who visited the outpatient clinic of the Department of Psychiatry, Tokyo Medical and Dental University Hospital, using functional imaging research methods.

## Section 2: Research on the Clinical Profile of Substance Use Disorders

5. "Research on Secular Changes in Clinical Image of Patients with Methamphetamine Use Disorder" examines how patients with methamphetamine use disorder are changing with changes in the judicial and medical systems by secondary analysis of the database

from the "National Survey on Drug-Related Psychiatric Disorders in Psychiatric Facilities in Japan (Fact-Finding Survey). The database is used to examine how patients with methamphetamine use disorder are changing as a result of changes in the justice system and medical system.

6. "Functional Brain Imaging Research for the Development of Pharmacotherapy for Methamphetamine Use Disorders" uses neuroimaging techniques to evaluate whether the striatal D2 receptor density-increasing effects of the selective adenosine 2A receptor blocker isradefylline can be reproduced in the biological brain of methamphetamine-dependent patients. The study is being conducted in the U.S. and Europe.
7. "Study on Clinical Characteristics of Over-the-Counter Drug Use Disorders" is investigating the psychosocial and clinical characteristics of patients with over-the-counter drug use disorders attending our outpatient clinic for addiction disorders by collecting retrospective information through transcription from their medical records.
8. "Analysis of Central Actions of NMDA Receptor Antagonists such as Phencyclidine (PCP) and Ketamine and Search for Therapeutic Targets for Drug Dependence" is investigating the mechanism of action of dextromethorphan (DXM), a

known NMDA receptor antagonist, in the central nervous system using experimental animals. The study is available on the following website.

9. In the "Creation of Cells for Analysis of NMDA Receptor Function," NMDA receptor-expressing cells are being created and appropriate evaluation methods are being established.