

【特集】

慢性有機溶剤乱用による脳障害*

山内 直人¹⁾ 岡田 真一¹⁾ 児玉 和宏¹⁾ 坂本 忠¹⁾
関根 博¹⁾ 佐藤 甫夫¹⁾ 平井 慎二²⁾

I. はじめに

警視庁薬物対策課による調査では、平成4年度に検挙された薬物事犯約38,000人のうち、約21,000人(55.4%)が有機溶剤事犯であり、このうち80%以上が未成年であった。WadaとFukuiは、一般の中学生5,240人を対象に調査を行い、1.5%がシンナー吸引を経験していたと報告している⁵⁰⁾。多くの若者が、友達からの誘いで、あるいは単に興味から有機溶剤の吸引を開始する。吸引中はいやなことを忘れられる、という現実からの逃避を求めて依存へと陥って行く例が多い。薬物依存の治療は困難であり、いかに新たな依存症者の発生を防止するかは重大な課題である。法的取締りの強化、家族のための各種相談機関の充実などとともに、有機溶剤の身体への影響を情報として伝えることは、使用前あるいは機会使用の段階で重要な意義を有すると考えられる。

有機溶剤の主作用は中枢抑制すなわち麻酔作用

で、有機溶剤乱用は麻酔過程初期に現れる興奮期、すなわち酩酊状態を享受する行為である⁵¹⁾。また、緩和ではあるが催幻覚作用も有する事が知られている。中枢抑制作用は強力で、田所ら⁵⁰⁾によれば、2ℓの容器に市販のシンナーわずか0.1mlを注入しマウスの様子を観察すると、初めマウスは不安状態を示し激しく動きまわるが、間もなく失調歩行が生じ、よろめき横たわり、ついには呼吸困難がおこり死亡する。この全経過が、30分以内に終了するという。人においても、シンナー吸引中の死亡事故には、もうろう状態や幻覚による転落等の事故、自殺などとともに、呼吸中枢の抑制による窒息が多いと言われている。

この急性毒性の他に、慢性的な吸引による貧血、肝障害、腎障害、発癌性などが知られている⁴⁵⁾。有機溶剤はすべて脂溶性であり、脂質に富んだ神経系には特に親和性が高いことから、慢性的な吸引によって、末梢神経、中枢神経に様々な障害を与える。近年、神経系の様々な診断技術の進歩により、これらの障害が徐々に明かにされている。本稿では、慢性的な有機溶剤乱用による精神神経症状と、その基盤となる中枢神経系の障害に関する研究を紹介する。

II. 有機溶剤による神経症状

有機溶剤による酩酊時には、運動失調によりふらつきや歩行障害が生じるが、慢性的な吸引によって吸引時以外にも手足のふるえ、歩行困難、呂律が回らない、目のかすみ、色が分からないなどの持続的な神経症状が生じるようになることが知られている。有機溶剤による持続的な神経症状を初めて報告したのはGrabski(1961)である。彼

*Brain Damage caused by Chronic Solvent Abuse

¹⁾ 千葉大学医学部神経精神医学教室

[〒260 千葉市中央区玄鼻1-8-1千葉大学附属病院精神科神経科]

Naoto Yamanouchi, Shin-ichi Okada, Kazuhiro Kodama, Tadashi Sakamoto, Hiroshi Sekine, Toshio Sato: Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Chiba University

²⁾ 国立下総療養所精神科

Shinji Hirai: Department of Psychiatry, National Psychiatric Institute of Shimofusa

は、動揺性歩行、手足特に手に強い企図振戦、上肢の変換運動障害などの症状を呈した症例を記載し、小脳の変性を原因と考えた¹⁴⁾。KnoxとNelson (1966)は、失調、振戦、協調運動障害、口とがらし反射、バビンスキー徴候、感情の爆発性を呈した症例を報告した。彼らは、気脳写で、第四脳室を除く脳室系の拡大と前頭葉に強い脳溝の開大を認めたが、小脳の萎縮は認められなかったことから、これらの症状は皮質橋路系および皮質脊髓路系の障害によると考えた²⁴⁾。以後の報告から持続性神経症状を整理すると、上下肢の運動失調、上肢の動作時の振戦などの小脳系あるいは錐体外路系症状、腱反射亢進、バビンスキー徴候などの錐体路系症状、四肢末端部の感覚障害、運動障害など末梢神経炎症症状、さらに、嗅覚脱出、視力低下、聴力低下、三叉神経障害などの脳神経症状となる。それぞれの症状の頻度に関しては、Hormesらが、2年以上の吸引歴を有する20例の神経症状を、急性効果を除外するために4週間以上の休止期間の後に調べたところ、13例に神経学的異常を認め、内訳は、錐体路症状が50%、小脳症状が45%、脳幹および脳神経症状が25%であった¹⁹⁾。

上肢の失調、小脳症状、企図振戦などと記載されてきた上肢の運動異常に関しては、症候学的に、1)測定障害、協調運動障害などの失調症状、2)運動企図時の振戦、3)反抗運動(運動が目的に近づこうとするととき生じる、反対方向の弾きとばされるような運動)の要素を含むさらに激しい運動障害、すなわち随意運動時過動(hyperkinésie volitionnelle)に分けることができ、これらを区別して記載する必要がある。随意運動時過動は従来の英米圏の報告では企図振戦とされていた可能性があるが、指一指試験を行ったとき、フェンシングの剣のように指先が動く決闘者徴候や、運動を補助したときさらに運動障害が増すこと(Fromentの随伴運動試験)などによりこれと区別することが可能である¹⁷⁾。

III. 有機溶剤による精神症状

シンナー吸引時の精神症状については、竹山⁵³⁾が、100例の有機溶剤乱用者の調査を行った結果に

よると、シンナー吸引時には、発揚、多幸福感、誇大感、焦燥感、易刺激性などの情動変化と、知覚の変容が自覚される事が多い。知覚の変容には、外界知覚の変容として、物の変形、変色、運動、身体知覚の異常として、体の浮遊感、沈み込み感、しびれ感、温感などがあげられる。また、サイケデリックな色彩模様の幻視や、夢想症がおこる。夢想症は、自分が空想する風景が目の前に開けて、自分も能動的にその中に加わることができる体験である。

歴史的には、1966年、Glaser¹³⁾が物質吸引による精神病(Inhalation Psychosis)の総説を書いている。彼はこの中で、「ガソリンや接着剤によるInhalation Psychosisの少なくとも一部は、吸引中に脳波に徐波化が認められることから、LSD-25などで生じる精神病とはちがひ、せん妄である」とした。これは、吸引時の、すなわち急性中毒症状としての幻覚妄想状態に関する記載と考えられる。しかし、現在では、有機溶剤には緩和ではあるがLSDなどに類似した催幻覚作用があると考えられており、また、有機溶剤の吸引を続けていると吸引時以外にも持続する幻覚妄想が出現するようになることが知られている。前述の竹山は、幻覚症は稀であるとしたが、近年の福井ら(1989)による調査では、慢性中毒症状としての幻覚妄想は、吸引期間が3年を越すと発現しやすくなり、乱用の長期化が目立つ現在では稀でなくなっている¹²⁾。しかし、これらの催幻覚作用、持続性の精神病状態の生物学的基盤は未だ明らかにされていない。また、他の催幻覚薬と同様フラッシュバック現象が起こるとされているが³⁸⁾³⁵⁾、報告例はいずれも中止後一週間以内に幻覚妄想を呈した症例であり、これが覚醒剤精神病のように脳の持続的変化を基盤に有するののか否かは不明である。

これらの幻覚妄想以外に、有機溶剤の慢性的吸引により動因喪失症候群(amotivational syndrome)、すなわち、無気力、怠学、怠業、無為な生活態度などが生じ、また一方では、抑制欠如が見られて衝動的になるなどの人格障害、および不関症(apathic syndrome)を中心とする感情障害を呈することが知られている³⁹⁾。amotivational syndromeは、当初、多量の大麻(マリファナ、ハ

シシュ)を使用した後に慢性的に生じる判断力, 集中力, 記憶力の障害を伴う無関心, 不活発, 無気力⁵⁴⁾をさして用いられた。この語に関しては, 1968年のマリファナに関する McGlothlin の総説³³⁾の中に, すでに“性格変化, 特に amotivational syndrome と呼ばれてきた変化を起こすことに関心が持たれている”との記載がある。マリファナ大量使用によるこの状態は, 吸引を中止すれば徐々に消褪するが, 24ヶ月という長期間存在することもある³²⁾という。amotivational syndrome の成因に関しては, 前述の McGlothlin の総説で, “元来の性格傾向と薬剤の使用の効果を区別した試みはない”とされているように, 元来の性格傾向であるとする説, 薬物による中枢神経症状であるとする説, さらには, 離脱症状が遷延化したものとする説, 不適応による疾病逃避説などがある。Kolansky²⁶⁾は, 心理学的な素質にかかわらず均一な症状を呈することから, 中枢神経系の生化学的なあるいは構造的な変化が関連しているとした。Kupfer²⁹⁾は, マリファナ大量群と少量群を比較した結果, 多量の使用は抑うつに関係しており, 動機の障害は薬剤による効果より抑うつの現れであると考えた。

有機溶剤による amotivational syndrome の症状はマリファナについて記載されたものとはほぼ同様であり, 成因に関しても上記の種々の可能性を有していると思われるが, 現在のところ統一見解は得られていない。我々の経験では, 不活発で茫乎とした状態は入院後数ヶ月で徐々に改善していく例が多いが, 退院した後, 就労を持続してゆくのは困難な例が多く, amotivational syndrome と呼ばれてきたものには, 離脱後数ヶ月の症状とそれに連続したより慢性期の症状の要素が含まれており, 両者の成因を同一に論じることが出来ないと思われる。自責感, 悲哀感の乏しさから, 抑うつととらえることには反対したい。

IV. 脳の形態学的研究

1. X線CT

慢性的な有機溶剤の乱用により, 脳の萎縮をきたすことは, 上述のように60年代の気脳写の時代

から知られていた。80年代前半にはX線CTにより, 大脳皮質の萎縮, 脳室の拡大, 小脳萎縮, 脳幹萎縮が報告された⁴⁷⁾³⁴⁾³⁰⁾¹⁹⁾。萎縮と臨床症状に関しては, 萎縮を呈した症例は10年以上の吸引期間を有していたとする報告⁴⁷⁾, 萎縮と神経症状や神経心理検査成績, 特に小脳の異常と振戦や失調の関連を認めたとする報告¹⁰⁾がある。

2. MRI

Rosenbergら(1988)は, 1年以上の吸引期間を有する11例の慢性乱用者(トルエンを含んだスプレーペイント)を調べ4例に神経症状を認め, うち3例にMRI(0.35 Tesla)で, 1)広汎な大脳, 小脳, 脳幹の萎縮, 2) mildly T2 weighted imageで中枢神経全般の白質・灰白質のコントラストの消失, 3) T2強調像で脳室周囲白質の信号強度増加などの所見を報告した⁴³⁾。

わが国でも近年, 有機溶剤乱用により神経症状を呈し, MRI異常が認められた症例が相次いで報告された³⁶⁾⁴⁰⁾¹¹⁾⁴⁹⁾⁴⁸⁾¹⁶⁾²⁵⁾。我々は5例の白質異常を含む16例の経験から, MRI所見を以下のようにまとめた。(図参照) a) T2強調像, プロトン密度像での, 側脳室周囲, 半卵円中心を中心とする大脳深部白質, 内包後脚, 橋腹側部, 中小脳脚およびこれに続く小脳の白質の高信号域, b) T2強調像およびプロトン密度像における視床の低信号, c) プロトン密度像での, 白質・灰白質のコントラストの消失, d) 大脳皮質の萎縮, 脳室の拡大, 小脳萎縮, e) 脳梁の菲薄化。

白質の異常所見がいかなる病変を反映しているかに関しては, 参考となる有機溶剤乱用者の剖検例が少ないことから, 推測の域を出ないのが現状である。少ない剖検例のうち, EscobarとAruffo⁸⁾の症例では, 大脳白質, 小脳のPurkinje細胞, 脊髄, 末梢神経の神経線維軸索の断裂や髄鞘の空胞化が, 新井ら¹⁾の症例では, 大脳白質, 大脳脚, 橋底部, 中小脳脚, 小脳白質に両側広範性脱髄が認められた。Rosenbergら⁴³⁾の症例では, 脳室周囲, 小脳半球, 虫部の白質のミエリン染色性の低下を認めるが, 明らかな脱髄や神経細胞脱落は認められなかった。これらのことから, MRIの白質異常所見は, 脱髄を代表とする髄鞘の変化を反映する

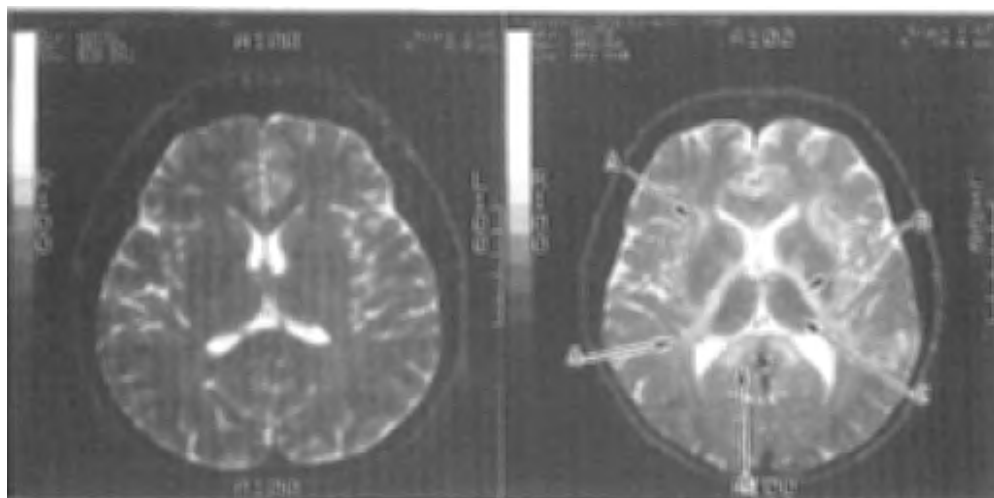


図1 慢性有機溶剤乱用者の大脳のMRI像(図右, 図左は正常例)。T2強調像で, 大脳深部白質(矢印A), 内包後脚(矢印B)に高信号を認め, 同部位の髄鞘の異常が推定されている。視床(矢印C)は低信号となっている(本文参照)。

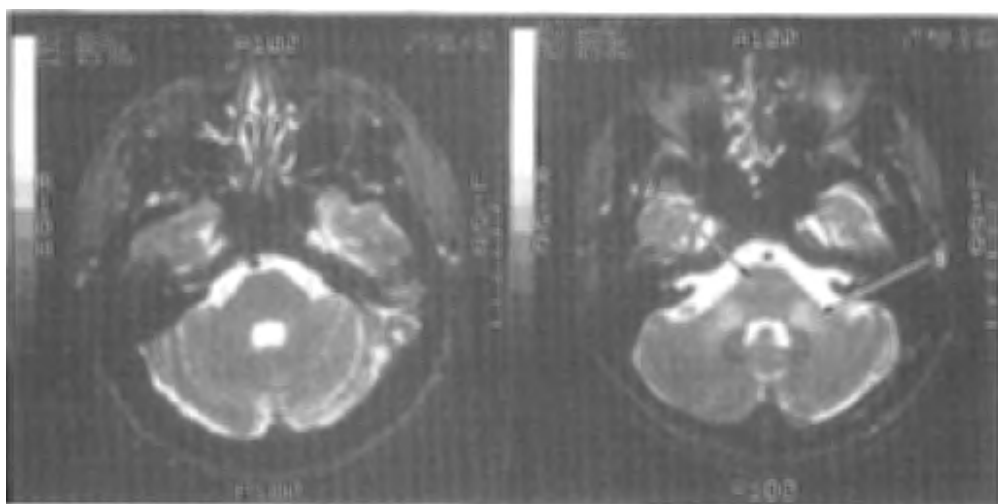


図2 慢性有機溶剤乱用者の脳幹および小脳のMRI像(図右, 図左は正常例)。T2強調像で, 脳幹の腹側部(矢印A), 中小脳脚から歯状核周囲の小脳白質(矢印B)に高信号を認め, 大脳白質と同様の变化が推定されている。

と一般に考えられている。Rosenbergらの報告では, 組織変化が軽い, 剖検された症例の神経症状が明らかにされておらず, 神経症状が軽かった可能性がある。これらの剖検例では, 白質のグリオースも報告されており, MRI所見には, グリオースが関与している可能性もあると考えられる。

このように, 白質所見は主に神経症状との関係が論じられてきたが, Rosenbergと同じコロラド大のFilleyら(1990)は, 14例の慢性吸引者に, 多

発性硬化症や他の白質病変による知能低下に敏感とされる種々の検査を行い, MRIの白質所見の程度と種々の認知機能検査成績に有意な相関を認め, 他の広範な白質をおこす疾患と同様, 慢性トルエン乱用によって白質痴呆(white matter dementia)が生じるとした⁹⁾。しかし, 彼らの用いた基準は, 厳密には白質異常の程度を示すものではなく, MRI画像所見の重症度であり, また, 白質異常を呈していたのはわずかに3例であり, 白質異常と認知障害との関係は今後さらなる検討が

必要であると思われる。

視床低信号に関しては、広範な白質病変を有する多発性硬化症における同様の所見では、鉄の沈着が原因と考えられている⁶⁾。同様な白質病変を生じる有機溶剤による脳障害でも同様の機序が関与するか否かに関しては不明とする報告が多いが¹¹⁾¹⁶⁾、カルモフル脳症でも同様の所見が認められることから、視床の低信号は広範な白質病変に伴うとする説³⁰⁾がある一方、白質病変と視床低信号の程度が関連しないことから、大脳白質の脱髄に伴い基底核などへ鉄が集積した可能性は低いとする説²⁹⁾もある。米国では最近、Caldemeyerらが、最近になって、この所見を有する一例報告を行っているのみ⁴⁾である。臨床症状との関係はわかっていない。

最近の報告で注目されるのは、随意運動時過動(hyperkinésie volitionnelle:HV)に関する知見である。HVの成因に関して未だ定説はないが、平山ら¹⁸⁾は歯状核遠心系と錐体外路下降系とが交錯する脳幹被蓋部の病変が重要であるとしている。岩田ら²¹⁾は、阻血試験で消失することから、末梢神経系からの入力への関与を示唆した。小島ら²⁵⁾は、広範な白質病変を呈した3例のうち、HVを呈した1例は、プロトン強調像で赤核を含む脳幹被蓋の低信号を呈していたことから、この部位の関与を示唆した。袖山ら⁴⁸⁾は、シンナー吸引を中止した3年後にHVが出現した症例を示し、HVは、歯状核・赤核・オリブ系のdenervation hypersensitivityによる可能性があると考えた。吸引中止数年後にこのような不随意運動が生じうることは、重大な問題である。

V. 脳機能研究

CTやMRIは、脳の形態および性状をとらえる検査であり、脳に構造上の変化が生じた場合に所見を生じる。ここでは、脳の機能的変化の段階をとらえる検査として、脳血流検査と電気生理学的検査所見について述べる。

1. 脳血流研究

慢性的な有機溶剤の吸引による脳血流の変化は、

はじめ職業的吸引者を対象に調べられてきた。Arlien-Søborgら(1982)は、平均22年間の曝露期間を有する職業的吸引者9例に¹³³Xe吸入法を用いて、正常に比し有意な低下を認めた²⁾。HagstadiusとRisberg(1983)は、10年以上(平均18年)の吸引期間を有する50人の職業的吸引者を¹³³Xe吸入法を用いて調べ、正常に比し平均血流量で4%の低下を認め、前頭側頭領域で低下が大きかった¹⁵⁾。Callenderら(1993)は、臨床的に脳障害が生じていると判断された33人の職業的吸引者を^{99m}Tc-HMPAOを用いたSPECTで調べ、31例(93.9%)に異常を認めた。異常の部位は、側頭葉67.7%、前頭葉61.3%、基底核45.2%、視床29.0%、頭頂葉12.9%などであった⁵⁾。

Ohtaらは、シンナーと覚醒剤を使用していた29歳の男性(吸引歴不詳)に、¹²³I-IMPを用いたSPECT(3-D image)を行い両側前頭葉、側頭葉、後頭葉に多焦点性の異常を認めた⁴¹⁾。平井と池内は、13年の吸引歴を有する28歳の男性に^{99m}Tc-HMPAOを用いたSPECTを行い、両側大脳半球に広範な血流低下、基底核や小脳にも右側優位の低下を認めた¹⁶⁾。岡田らは、慢性有機溶剤乱用者11例に¹²³I-IMP SPECTを行い、5例に前頭葉、小脳半球などの血流低下を認めた。さらに、前頭葉の血流低下が陰性症状と関連している可能性を示唆した⁴²⁾。

局所脳血流(cerebral perfusion)は、神経細胞の活動性を反映していると言われる。すなわち、血流低下部位では神経細胞の活動が低下していると考えられる。しかし、慢性的な有機溶剤乱用で血流低下が生じる機序は現在のところ不明である。

2. 神経生理学的研究

神経の動きを電気活動の面からとらえる研究であり、脳から発する微弱な電気活動をとらえる脳波検査、神経の刺激を伝える速度を調べる末梢神経伝達速度検査、感覚刺激を与え、それに対する反応を調べる刺激電位検査などがある。事象関連電位は、精神作業に関連して変化することが知られており、人の認知機能を反映すると言われている。

1) 脳波 (EEG)

脳波の異常は基礎律動の速波化、徐波成分の増加、突発性の徐波や鋭波の混入などであり、非特異的な所見といえる。

2) 末梢神経伝導速度 (NCV)

末梢神経炎は有機溶剤による神経障害の一つの型であるが、実際の報告例では、末梢神経伝導速度の低下を認めなかったとする報告が多く⁵⁵⁾²⁷⁾、トルエンによる神経障害は中枢優位であるとする説の根拠になっている。ただし、n-hexaneを多く含むボンドの使用例では、末梢神経炎の症状を呈し、末梢神経伝導速度の低下を認めることが報告されており⁵²⁾、n-hexaneは実験的にも末梢神経の軸索の膨化 (giant axonal swelling) をおこすことが証明されている⁴⁶⁾。

3) 聴性脳幹反応 (ABR)

有機溶剤乱用者では、聴力障害も報告されている⁷⁾が、臨床的に聴力障害を示さない例でも、聴性脳幹反応の異常、特にII波以降の潜時の延長または消失が報告されており³⁴⁾³⁰⁾²⁷⁾、脳幹の機能障害を示すと考えられる。Rosenbergらは、ABRの異常は神経症状やMRIの異常を呈さない時期から認められ、ABRは早期の中枢神経系の異常の検索に有用であるとした⁴⁴⁾。

4) 体性感覚誘発反応 (SEP)

N13-N20間の中枢伝導時間 (CCT) の延長²⁷⁾、P14以降の消失³⁷⁾などが報告されており、これは脊髄後索・内側毛帯から皮質に至る中枢性の知覚障害を示している。近藤らの症例²⁷⁾では、約1年2カ月後に臨床的な異常が消失した後も、ABR、SEPの異常は存続しており、彼らは不可逆な障害の可能性を示唆している。

5) 事象関連電位 (ERP)

村上ら³⁷⁾は、MRIで広範な白質異常を呈した症例でP300の潜時の延長を認め、痴呆患者においては知能の低下とP300潜時の延長が関連することから、この所見が知能の低下に関連しており、白質異常は知能低下に関連するとするFilleyらの白質痴呆の概念を支持するERP所見であると考えた。小沼ら²⁸⁾は、39例に検査を行い、N100-P200ピーク間潜時、P200-N200ピーク間潜時に延長を認め、P200頂点前後の成分の異常を推定した。また、P200-N200ピーク間潜時が、精神病状態の重

症度と関連している可能性を示唆した。

VI. 予後に関する研究

1. 神経症状の予後

Kellyら²²⁾の症例の小脳症状は、吸引を中止した5カ月後に、改善傾向は認められたものの残存していた。BoorとHurtig³⁾は、小脳症状を呈した2症例を報告し、この症状は一例では消失したが、一例では9カ月後も基本的には変わらなかったとした。また、後者のX線CTでは、脳室拡大、脳溝の開大、小脳虫部上部の萎縮を認めた。MalmとLying-Tunell³¹⁾の症例では、神経症状は8ヶ月後に消失した。Kingら²³⁾はトルエン中毒による急性脳症で入院した19例の小児の予後を調べた。入院時の症状は、幻覚または多幸症7、昏睡4、失調3、痙攣3、複視を伴った行動障害2などであった。13例が完全に回復、5例が退院時に神経症状と性格変化を残していたが経過観察から脱落、1例は吸引を中止したにもかかわらず1年後に小脳失調を示していた。これらの報告をまとめると、神経症状は吸引中止後数カ月間で徐々に回復する例と、1年以上持続し予後不明の例があるといえる。

知的機能に関しては、Wiedmannら⁵⁷⁾は、認知障害を呈した1例を追跡し、神経心理学的障害は、急性期や離脱の時期が過ぎた後も回復が見られるが、18カ月後にも完全に回復はしなかったと報告しているが、経過を追跡した研究は非常に乏しい。

2. 画像所見の変化

藤田ら¹¹⁾の症例は、小脳症状、視神経症状を呈した症例で、吸引中断を継続できず、2年6ヶ月後のCT再検査で大脳半球および脳幹の萎縮の進行を認めた。MRI所見に関しては、小原ら⁴⁰⁾の症例の中小脳脚の異常所見は2ヶ月後に不変、IkedaとTsukagoshi²⁰⁾の症例の広範な白質所見は中止後3ヶ月で不変、向井と岡田³⁶⁾の症例では、神経症状は2ヶ月で改善したが、検査所見の改善は軽度にとどまったとされている。より長期間の経過観察を行い得た報告はこれまでのところなく、MRIの白質所見が可逆性なのか不可逆性なのか未だ分

かっていない。

VII. 最 後 に

これまで述べてきた異常が、どの程度の吸引量、吸引期間で生じるかは重要な問題であるが、これを決定するには、現段階では、まだ症例の蓄積が足りないと思われる。吸引物質の違い、例えば、純粋トルエンの例と、多種の有機溶剤を含有したシンナーを吸引した例で障害が異なるか否かも分かっていない。また、現在とらえられている変化は、慢性の乱用によって生じた二次性脳障害であると考えられるが、依存形成そのものの基礎となる脳内の変化に関しては、現在のところ未知である。さらに、吸引を中止できるものと、依存に陥ってしまうものの差が、心理社会的な問題が重要な事は論を待たないが、さらに生物学的な基盤に差がある可能性も考えられ、今後の研究が期待される。

文 献

- 1) 新井公人, 得丸幸夫, 八木下敏志行ら: 慢性トルエン中毒と随意運動時過動. 脳神経38: 1181-1186, 1986.
- 2) Arlien-Søborg, P., Henriksen, L., Gade, A., et al.: Cerebral blood flow in chronic toxic encephalopathy in house painters exposed to organic solvents. *Acta Neurol Scand* 66: 34-41, 1982.
- 3) Boor, J.W. and Hurtig, H.I.: Persistent cerebellar ataxia after exposure to toluene. *Ann Neurol* 2: 440-442, 1977.
- 4) Caldemeyer, K., Pascuzzi, R., Moran, C., et al.: Toluene abuse causing reduced MR signal intensity in the brain. *AJR* 161: 1259-1261, 1993.
- 5) Callender, T.J., Morrow, L., Subramanian, K., et al.: Three-dimensional brain metabolic imaging in patients with toxic encephalopathy. *Environ Res* 60: 295-319, 1993.
- 6) Drayer, B., Burger, P., Hurwitz, B., et al.: Reduced signal intensity on MR images of thalamus and putamen in multiple sclerosis: increased iron content? *AJR* 149: 357-363, 1987.
- 7) Ehyai, A. and Freeman, F.R.: Progressive optic neuropathy and sensorineural hearing loss due to chronic glue sniffing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46: 349-351, 1983.
- 8) Escobar, A. and Aruffo, C.: Chronic thinner intoxication: clinico-pathologic report of a human case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43: 986-994, 1980.
- 9) Filley, C.M., Heaton, R.K. and Rosenberg, N.L.: White matter dementia in chronic toluene abuse. *Neurology* 40: 532-534, 1990.
- 10) Fornazzari, L., Wilkinson, D.A., Kapur, B.M., et al.: Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurol Scand* 67: 319-329, 1983.
- 11) 藤田憲一, 古賀良彦, 武正建一ら: 画像診断で脳, 小脳および脳幹の萎縮を呈した慢性トルエン中毒の1例. 臨床神経32: 421-425, 1992.
- 12) 福井 進, 和田 清, 伊豫雅臣: 最近の有機溶剤依存の臨床的特徴—有機溶剤乱用の現状と問題点—. 精神保健研究35: 107-131, 1989.
- 13) Glaser, F.B.: Inhalation psychosis and related states. *Arch Gen Psychiat* 14: 315-322, 1966.
- 14) Grabski, D.A.: Toluene sniffing producing cerebellar degeneration. *Am J Psychiatry* 118: 461-462, 1961.
- 15) Hagstadius, S. and Risberg, J.: Regional cerebral blood flow in subjects occupationally exposed to organic solvents. in R. Gilioli, Cassitto M., Foa V. ed. *Neurobehavioral methods in occupational health*. pp 211-217, Pergamon Press, Oxford, 1983.
- 16) 平井宏和, 池内裕司: 慢性トルエン中毒のMRI. 臨床神経33: 552-555, 1993.
- 17) 平山恵造: 企図振戦とその近縁不随意運動. 脳神経30: 1047-1058, 1978.
- 18) 平山恵造, 嶺武敏夫, 中島雅士ら: 小脳歯状核系の症候学—変性病変と血管病変における検討—. 神経進歩34: 45-55, 1990.
- 19) Holmes, J.T., Filley, C.M. and Rosenberg, N.L.: Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 36: 698-702, 1986.
- 20) Ikeda, M. and Tsukagoshi, H.: Encephalopathy due to toluene sniffing. *Eur Neurol* 30: 347-349, 1990.
- 21) 岩田 誠, 栗崎博司, 島田康夫ら: 振戦型hyper-

- kinesie volitionnelleの病態生理学的研究. 臨床神経20: 455-461, 1980.
- 22) Kelly, T.: Prolonged cerebellar dysfunction associated with paint-sniffing. *Pediatrics* 56: 605-606, 1975.
- 23) King, M., Day, R., Oliver, J., et al.: Solvent encephalopathy. *Br Med J* 283: 663-665, 1981.
- 24) Knox, J.W. and Nelson, J.R.: Permanent encephalopathy from toluene inhalation. *N Engl J Med* 275: 1494-1496, 1966.
- 25) 小島重幸, 平山恵造, 古本英晴ら: 慢性トルエン中毒のMRI—神経症候, 特に意図動作時運動過多の病変の考察—. 臨床神経33: 477-482, 1993.
- 26) Kolansky, H. and Moore, W.T.: Toxic effects of chronic marihuana use. *JAMA* 222: 35-41, 1972.
- 27) 近藤 浩, 藤田信也, 原山尋実ら: シンナー(トルエン)中毒患者の聴性脳幹反応と体性感覚誘発電位所見. 臨床脳波31: 449-453, 1989.
- 28) 小沼杏坪, 早川達郎, 木暮龍雄ら: 覚せい剤・有機溶剤依存症における精神生理学および内分泌学的研究(III). 厚生省精神神経疾患研究委託費「薬物依存の発生機序と臨床及び治療に関する研究」平成4年度報告書pp 111-117, 1993.
- 29) Kupfer, D.J., Detre, T., Koral, J., et al.: A comment on the "amotivational syndrome" in marijuana smokers. *Am J Psychiatry* 130: 1319-1322, 1973.
- 30) Lazer, R.B., Ho, S.U., Melen, O., et al.: Multifocal central nervous system damage caused by toluene abuse. *Neurology* 33: 1337-1340, 1983.
- 31) Malm, G. and Lying-Tunell, U.: Cerebellar dysfunction related to toluene sniffing. *Acta Neurol Scand* 62: 188-190, 1980.
- 32) Maugh II, T.H.: Marihuana (II): Does it damage the brain? *Science* 185: 775-776, 1974.
- 33) McGlothlin, W.H. and West, L.J.: The marihuana problem: an overview. *Am J Psychiatry* 125: 370-378, 1968.
- 34) Metrick, S.A. and Brenner, R.P.: Abnormal brainstem auditory evoked potentials in chronic paint sniffers. *Ann Neurol* 12: 553-556, 1982.
- 35) 森 俊憲, 加藤秀明, 白河裕志: 有機溶剤乱用者に認められたflashback現象について. 臨床精神医学9: 1237-1242, 1980.
- 36) 向井栄一郎, 岡田 久: MRIでびまん性の中枢神経白質病変を認めた慢性トルエン中毒症の1例. 神経内科35: 298-304, 1991.
- 37) 村上直也, 名村裕弘, 畑中武志ら: 有機溶剤乱用により中枢神経系に広範な白質病変を呈した一症例—誘発電位所見を中心にして—. 臨床脳波33: 863-869, 1991.
- 38) 中村希明, 小口 徹: Flashback Phenomenon についての考察. 精神医学18: 407-414, 1976.
- 39) 小田 晋: 有機溶剤依存の臨床. アルコール・薬物依存—基礎と臨床—, pp 386-393, 金原出版, 東京, 1984.
- 40) 小原まみ子, 橋田秀司, 嶋田裕之ら: トルエン中毒における特異なMRI所見. 神経内科35: 229-230, 1991.
- 41) Ohta, H., Komibuchi, T., Nishino, I., et al.: Brain perfusion abnormalities in a thinner and amphetamine abuser detected by I-123 IMP scintigraphy. *Ann Nucl Med* 6: 273-275, 1992.
- 42) 岡田真一, 山内直人, 児玉和宏ら: 慢性有機溶剤乱用者の中枢神経障害—画像診断による検討. 精神医学36: 75-82, 1994.
- 43) Rosenberg, N.L., Kleinschmidt-DeMasters, B.K., Davis, K.A., et al.: Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes. *Ann Neurol* 23: 611-614, 1988.
- 44) Rosenberg, N.L., Spitz, M.C., Filley, C.M., et al.: Central nervous system effects of chronic toluene abuse—clinical, brainstem evoked response and magnetic resonance imaging studies. *Neurotoxicol Treatol* 10: 489-495, 1988.
- 45) 桜井治彦: 有機溶剤. 日本医師会雑誌88: 1193-1208, 1982.
- 46) Schaumburg, H.H. and Spencer, P.S.: Degeneration in central and peripheral nervous systems produced by pure n-hexane: an experimental study. *Brain* 99: 183-192, 1976.
- 47) Schikler, K., Seitz, K., Rice, J., et al.: Solvent abuse associated cortical atrophy. *J Adolesc Health Care* 3: 37-39, 1982.
- 48) 袖山伸幸, 織茂智之, 沖山亮一ら: 濫用を中止した3年後にhyperkinésie volitionnelleが出現した慢性シンナー中毒の1例. 臨床神経33: 213-215, 1993.
- 49) 鈴木光一, 若山吉弘, 高田博子ら: MRIにて大脳白質・基底核・内包・脳幹・中小脳脚に異常

- 信号域を認めた慢性トルエン中毒の1例. 臨床神経32: 84-87, 1992.
- 50) 田所作太郎: 有機溶剤吸引時の薬理作用. 加藤伸勝編. 精神科MOOK No. 3 覚醒剤・有機溶剤中毒. pp 11-19, 金原出版, 東京, 1982
- 51) 田所作太郎: 有機溶剤の中樞作用. 大原健士郎, 田所作太郎編. アルコール・薬物依存—基礎と臨床—, pp 381-385, 金原出版, 東京, 1984
- 52) 岳中耐夫, 俵 哲, 出田 透ら: ポンド吸入によるPolyneuropathy. 日本医事新報2515: 33-34, 1972.
- 53) 竹山恒寿: 有機溶剤. 現代精神医学体系15A. pp 369-384, 中山書店, 東京, 1977
- 54) Tennant Jr., F.S. and Groesbeck, C.J.: Psychiatric effects of hashish. Arch Gen Psychiatry 27: 133-136, 1972.
- 55) 梅原藤雄, 丸山芳一, 足立昌士ら: 多彩な中枢神経症状を呈した慢性トルエン中毒症の2例. 臨床神経24: 988-992, 1984.
- 56) Wada, K. and Fukui, S.: Prevalence of volatile solvent inhalation among junior high school students in Japan and back ground life style of users. Addiction 88: 89-100, 1993.
- 57) Wiedmann, K.D., Power, K.G., Wilson, J. L., et al.: Recovery from chronic solvent abuse. J Neurol Neurosurg Psychiatry 50: 1712-1713, 1987.