

# Reduced brain dopamine transporters and methamphetamine-related mental disorders studied with positron emission tomography

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 関根, 吉統 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1169">http://hdl.handle.net/10271/1169</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 316号	学位授与年月日	平成12年 3月27日
氏名	関根吉統		
論文題目	Reduced brain dopamine transporters and methamphetamine - related mental disorders studied with positron emission tomography (覚醒剤使用者におけるドーパミン・トランスポーター密度の減少と覚醒剤精神病との関連に関するポジトロン・エミッション・トモグラフィーを用いた研究)		

博士(医学) 関根吉統

## 論文題目

Reduced brain dopamine transporters and methamphetamine-related mental disorders studied with positron emission tomography

(覚醒剤使用者におけるドーパミン・トランスポーター密度の減少と覚醒剤精神病との関連に関するポジトロン・エミッション・トモグラフィーを用いた研究)

## 論文の内容の要旨

## 〔背景と目的〕

覚醒剤(メタアンフェタミン)使用者では、その主な作用部位であるドーパミン・トランスポーター(DAT)の密度が線条体(CP)と側座核(NAc)で減少していることが示唆されている。しかし、このDAT密度の低下と臨床症状との関連性については不明である。また、覚醒剤による精神症状の形成に深く関与していると考えられている前頭葉前野(PFC)におけるDAT密度の変化については検討されていない。そこで我々は、ポジトロン・エミッション・トモグラフィー(PET)を用いて覚醒剤使用者のCP、NAc、PFCにおけるDAT密度を測定し、精神症状との関連性について検討した。また、少数例については半年以上の期間において2回目のPET検査を行い、DAT密度の変化が長期持続性であるか否かを検討した。

## 〔対象と方法〕

対象は覚醒剤使用者10名(平均年齢 $\pm$ SD:  $28.3 \pm 5.9$ 歳)と健常者9名( $26.9 \pm 4.5$ 歳)で、全員男性である。PETスキャナーは浜松ホトニクス社製SHR2400を用いた。トレーサには、DATに選択性の高い $^{11}\text{C}$  2- $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-fluorophenyl) tropaneを用いた。PET計測中の経時的動脈血漿中トレーサ濃度を入力関数とした3-コンパートメント・モデル解析にてDAT結合能(DAT密度の指標)を算出した。また、覚醒剤使用者については、PET検査当日に、評価尺度を用いて精神症状の種類と強度を評価し、また、覚醒剤に対する渴望の程度を評価した。

覚醒剤使用者3例については、6-9ヶ月後に2回目のPET検査を行った。

## 〔結果と考察〕

覚醒剤使用者におけるDAT結合能(平均 $\pm$ SD)は、CPでは $3.54 \pm 0.46$ 、NAcでは $2.96 \pm 0.80$ 、PFCでは $0.12 \pm 0.03$ であり、また、健常者の同部位におけるDAT結合能はそれぞれ $4.40 \pm 0.18$ 、 $4.16 \pm 0.64$ 、 $0.18 \pm 0.05$ であった。このように、覚醒剤使用者では、健常者に比較しいずれの部位でもDAT結合能が有意に低下しており(いずれの部位でも $p < 0.01$ )、このことから、覚醒剤使用により脳内のDAT密度が低下することが示唆された。

覚醒剤使用期間(1月~15年)とDAT結合能との間には、CPとNAcにおいて負の相関が認められた(CPでは $r = -0.75$ ,  $P < 0.05$ ; NAcでは $r = -0.85$ ,  $P < 0.01$ )。また、覚醒剤使用期間は精神病様症状の程度と正の相関を示した( $r = 0.89$ ,  $P < 0.01$ )。すなわち、覚醒剤の使用が長期になるほどDAT密度が減少し、また、精神病様症状も重症となることが示唆された。さらに、CPとNAcにおけるDAT結合能と精神病様症状との間には負の相関が認められ(CPでは $r = -0.90$ ,  $P < 0.01$ ; NAcでは $r = -0.74$ ,  $P < 0.05$ )、このことから、DAT密度の減少は精神病様症状の発現に深く関与していることが示唆された。

渴望の程度は覚醒剤中止期間と負の相関を示したが( $r = -0.76$ ,  $P < 0.05$ )、渴望の程度とDAT結合能との間には明らかな相関は認められなかった。すなわち、覚醒剤への渴望は覚醒剤中止後の時間の経過に伴って減少していくが、DAT密度の低下とは関係していない現象であることが示唆された。

再検査を行った3名におけるDAT結合能には明らかな変化は認められず、このことから、覚醒剤によるDAT密度の減少は長期持続性であることが示唆された。

#### [結論]

本研究の結果から、覚醒剤使用者ではCP、NAc、PFCのいずれの部位でもDAT密度が長期持続性に有意に低下していること、また、覚醒剤使用が長期になるほどCPとNAcのDAT密度が減少し、この減少が精神病様症状の形成に大きく関与していることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

覚醒剤(メタアンフェタミン、MAP)使用者では一旦使用を中止しても精神症状が遷延したり、精神的ストレスなどをきっかけに症状が増悪したりすることが知られているが、その理由は明らかでない。MAPによる精神症状は主にドーパミン系神経の障害によるものと考えられており、死後脳の検索や本研究と同じトレーサを用いたPET研究でも線条体(CP)や側坐核(NAc)のドーパミン・トランスポーター(DAT)密度の低下が報告されている。しかしながらMAPによる精神症状の形成に深く関与していると考えられる前頭葉前野(PFC)におけるDAT密度の検討はなされておらず、またDAT密度の変化と臨床症状の関係も明らかでない。本論文ではMAP使用者10名と健常者9名(すべて男性)においてDATに選択性の高い $^{11}\text{C}$   $\beta$ -CFTをトレーサとしてPET検査を行い、入力関数を測定、3-compartment、4-parameter modelにて解析し、CP、NAcおよびPFCにおけるDAT結合能を算出した。

MAP使用者におけるDAT結合能は健常者に比しCPでは20%、NAcでは29%、PFCでは32%の減少が見られた。内3例については6-9ヵ月後に再度検査を行ったが、初回検査とほぼ同じDAT結合能の減少が認められたため、MAP使用者でのDAT結合能の減少は長期間持続するものと考えられた。MAPの使用期間とCP、NAcのDAT結合能は負の相関を示し、MAP剤の使用期間と精神病様症状は正の相関を示した。また、CP、NAcのDAT結合能と精神病様症状の間には負の相関があることより、DAT密度の減少は精神病様症状の出現に深く関与していることが示唆された。渴望の程度はMAP中止後時間の経過に伴って減少していくが、DAT結合能とは関係していなかった。

本研究の結果より、MAP使用者のCP、NAc、PFCのDAT密度は長期持続性に減少し、CPとNAcにおけるDAT密度は精神症状の重症度と負の相関を示した。以上によりMAP使用者における遷延性の精神症状の形成にはDAT密度の長期持続性低下が関与していることが示唆された。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 精神病様状態のMAP使用者からのinformed consentは有効か
- 2) 「DAT結合能」と「DAT密度」は同じと考えてよいか  
親和性の違いは反映されないのか

- 3) この論文で使っているモデル解析は一般的に受け入れられているものか
- 4) Prefrontal cortexとorbitofrontal cortexとは同じか
- 5) Caudateとputamenとでは多少機能が異なるが、別々に測定することはできないのか
- 6) 精神病様症状との相関がPFCやNAcのようなmesocortical、mesolimbicなドーパミン投射部位では認められず、逆にCPのような運動機能を司る部位で認められるのはどうしてか
- 7) DAT密度の部位による低下に相関はあるか(つまり症例によっては全ての部位でDAT密度が高かったり低かったりしていないか)
- 8) 年齢依存性のDAT密度の低下については考慮しなくてよいか
- 9) MAPの使用期間と使用した薬剤の量とはどのような関係であったか
- 10) この結果からMAPは神経毒と考えられるか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 難波 宏 樹  
副査 阪原 晴海 副査 中原 大一郎