



Metabolite alterations in basal ganglia associated with psychiatric symptoms of abstinent toluene users: a proton MRS study

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 竹林, 淳和 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/264

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 4 4 4 号	学位授与年月日	平成 1 7 年 3 月 1 5 日
氏 名	竹 林 淳 和		
論文題目	Metabolite alterations in basal ganglia associated with psychiatric symptoms of abstinent toluene users: a proton MRS study (トルエン使用者の脳基底核における代謝物質の変化と精神症状との関連：プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー研究)		

博士(医学) 竹 林 淳 和

論文題目

Metabolite alterations in basal ganglia associated with psychiatric symptoms of abstinent toluene users: a proton MRS study

(トルエン使用者の大脳基底核における代謝物質の変化と精神症状との関連：プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー研究)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

トルエンは世界中で乱用されている依存性薬物の一つである。トルエンを反復使用すると多彩な精神症状が惹起され、トルエンの使用中止後も幻覚や性格変化などの精神症状が長期間持続することが知られている。ラットを用いた実験では、トルエンの投与後に脳内脂質膜の機能が変化することが報告されている。一方、トルエン長期使用者の死後脳における病理所見では、脳内の広範囲に脱髄が認められる。これらの事実から、トルエン使用者の脳内では神経化学的な変化が起っており、その変化がトルエン使用者に認められる精神症状の病態発現に関与していることが推測される。プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー (¹H-MRS) は、脳内の神経化学的情報を *in vivo* で定量的に測定することが可能である。そこで我々は、¹H-MRSを用いることで、トルエン使用者の大脳基底核における神経生化学的な変化を評価した。さらに、それらの変化の程度と精神症状の重症度との関連について検討した。

〔対象ならびに方法〕

本研究は浜松医科大学倫理委員会承認を得た後に実施し、研究の詳細を説明した後、文書による同意を得た者を対象とした。

対象はトルエン使用者12名(平均年齢29.6歳、SD=6.5)と健常者13名(平均年齢25.9歳、SD=6.3)である。覚せい剤などの違法性薬物使用者や、他の精神疾患罹患者を研究対象から除外した。健常者群においては精神疾患の既往がある者を除外した。トルエン使用者群については簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS)を用いて精神症状の重症度を判定した。

¹H-MRSには浜松医科大学附属病院MRセンター内の1.5テスラMRスキャナを用いた。関心領域は左右の大脳基底核(2×2×2cm³)とした。自動スペクトル解析プログラム(PROBE/SV, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI)を用いてN-アスパラギン酸(NAA)、コリン含有物質(Cho)、クレアチン・クレアチンリン酸(Cr+PCr)、ミオイノシトール(MI)の各スペクトルのピーク下面積を測定した。得られた数値は、様々な病態下において不変とされるCr+PCrを基準値とし、NAA/Cr+PCr値、Cho/Cr+PCr値、MI/Cr+PCr値として比較検討した。群間比較には、分散分析法を用いた。さらにトルエン使用者群については、各代謝物質比とBPRSスコア間の相関関係についてピアソンの相関係数を算出した。

〔結果〕

トルエン使用開始年齢は15.8±2.6歳(平均±SD)、トルエンの使用年数は7.8±5.1年(平均±SD)、生涯使用量は2,298±4,900リットル(平均±SD)、トルエン最終使用から¹H-MRS検査までの断薬年数は4.9±4.9年(平均±SD)であった。健常者群と比較し、トルエン使用者群では、NAA/Cr+PCr値、MI/Cr+PCr値の両群間での有意差は認められなかったが、Cho/Cr+PCr値の有意な上昇が認められた($p=0.006$)。さらに、ト

トルエン使用者群では、左側の大脳基底核でCho/Cr+PCr値とBPRSスコアとの間に相関関係が認められた($r=0.57$, $p=0.05$)。

〔考察〕

トルエン使用者群と健常者群の間のNAA/Cr+PCr値とMI/Cr+PCr値には有意差は認められなかった。NAAは神経細胞密度を、また、MIはグリア細胞数を反映することが知られている。これらのことから、トルエンの長期断薬後の脳内では、神経細胞数やグリア細胞には変化が生じていないことが示唆される。

一方、健常者群と比較してトルエン群ではCho/Cr+PCr値が上昇していた。Choのピークは細胞膜のリン脂質の分解・合成に関連している。また、Choの上昇は、膜リン脂質の代謝亢進や脱髄など、膜脂質代謝障害を反映することが知られている。このことから、トルエン使用者の大脳基底核では膜脂質代謝障害が生じていることが示唆される。さらに、この障害の程度と精神症状の重症度との間に相関関係が認められたことから、膜脂質の障害が精神症状の発現に関与していると考えられる。本研究ではトルエンの使用を中止してから¹H-MRS施行までの期間(トルエン断薬期間)が、平均約5年間である。したがって、膜脂質代謝の障害はトルエンの使用中止後も長期間持続し、これにより、精神症状が遷延化することが推測される。

〔結論〕

トルエン使用者の大脳基底核においてCho/Cr+PCr値が上昇し、さらにCho/Cr+PCr値が精神症状の重症度と関連することが明らかとなった。このことから、トルエン使用により惹起される遷延性の精神症状は、大脳基底核における膜脂質の代謝異常と関連していることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

トルエンは若年層に使用される最初の依存性薬物であり、コカインや他の依存性薬物使用の契機となる薬物(ゲートウェイ・ドラッグ)として知られている。トルエンは揮発性が大きく、呼吸器から吸入される。また脂溶性が高いために脳血液関門を通過して脂質に富む脳に浸透しやすい。トルエン長期投与後のラット脳では、特徴的な所見として、脳内膜脂質の組成変化が認められる。またヒト剖検脳では広範囲にわたるミエリン脱髄が観察される。一方、トルエン長期使用による臨床症状の特徴は、幻覚・妄想や性格変化などが挙げられ、これらの症状がトルエンの使用を止めた後も遷延することである。これらの知見から、トルエン長期使用者における遷延持続性精神症状の発現に脳内膜脂質の障害が関与する可能性がある。そこで申請者は、物質代謝を生体内で評価することができるプロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー(¹H-MRS)と簡易精神症状評価尺度(BPRS)を用いて、トルエン長期使用者の大脳基底核における膜脂質代謝機能の障害度と精神症状の重篤度との関連について調べた。

対象の選定と方法は以下の通りである。

トルエン使用者12名(mean age $\pm$ SD 29.6 $\pm$ 6.5; median 31; range 18-41)と健常者13名(25.9 $\pm$ 6.3; 27; 16-36)を用いた。トルエン使用者の開始年齢は平均15.8歳(median 15; range 13-23)、使用年数は平均7.8年(6.3; 1-17)、生涯使用量は平均2,298リットル(695; 8-17, 460)、最終使用から¹H-MRS検査までの断薬年数は平均4.9年(3.0; 0.1-14.0)であった。¹H-MRSの測定には本学付属病院の1.5テスラMRスキャナを用い、関心領域は左右の大脳基底核とした。データ解析にはGE Medical Systems社製解析プログラムPROBE/SVを用い、

得られたスペクトルからN-アセチルアスパラギン酸(NAA; 神経細胞数の指標)、コリン含有物質(Cho; 細胞膜の代謝回転の指標)、クレアチン・ホスホクレアチン(Cr+PCr; 細胞内エネルギー貯蔵の指標)、ミオイノシトール(MI; グリア細胞数の指標)のピーク下面積を算出した。そして種々の病態下で不変とされるCr+PCr値を基準として、NAA/Cr+PCr, Cho/Cr+PCr, MI/Cr+PCrおよびCho/NAAの4指標の比を求めた。また、¹H-MRS検査当日に、BPRSを用いてトルエン使用者の精神症状の重症度を判定した。

おもな結果は以下の通りである。

- (1) 神経細胞数を反映するNAA/Cr+PCr値とグリア細胞数を反映するMI/Cr+PCr値については、トルエン使用者群と健常者群の間で有意差は認められなかった。したがって、トルエン長期使用は神経細胞数とグリア細胞数には影響を与えないことが示唆された。
- (2) いっぽう、細胞膜の代謝回転の指標となるCho/Cr+PCr値は、左右の大脳基底核共に2群間で有意差が認められ、健常者群に比ベトルエン使用者群で上昇していた。
- (3) また、左側大脳基底核のCho/Cr+PCr値と精神症状の重症度との間に有意な正の相関が認められた。

以上の結果から、トルエン長期使用者では、トルエンの使用中止後も残存する脳細胞膜の代謝傷害が精神症状の病態発生に関与すると考えられた。

審査委員会では、本研究は¹H-MRS法を用いて、トルエン長期使用者の大脳基底核細胞における物質代謝を初めて測定した点が優れており、精神症状の病態発生要因としての脳細胞膜障害の重要性を非侵襲的に明らかにしたことが高く評価された。

本論文の審査過程において、主として次のような質疑が行われた。

- (1) 関心領域を大脳基底核とした理由
- (2) 健常者のBPRSは何点か
- (3) 他の依存性薬物との混合使用はなかったか
- (4) Cho/Cr+PCr比と前頭葉症状との関係はどうか
- (5) トルエン吸引歴と精神症状の関連はあるか
- (6) 馬尿酸の値について
- (7) 精神症状を陽性症状と陰性症状に分けた場合のCho/Cr+PCr比との関係について
- (8) BPRS値とCho/Cr+PCr比の相関が左側大脳基底核にのみ見られた理由
- (9) 記憶障害はあるか

これらの質問に対する申講者の解答は適切であり、問題点もよく把握しており、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 中 原 大 一 郎

副査 難 波 宏 樹 副査 宮 嶋 裕 明