



Circadian Variation in Plasma Homovanillic Acid Level during and after Alcohol Withdrawal in Alcoholic Patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐野, 秀典 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1002

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 149号	学位授与年月日	平成 5年 3月26日
氏名	佐野秀典		
論文題目	Circadian Variation in Plasma Homovanillic Acid Level during and after Alcohol Withdrawal in Alcoholic Patients (アルコール依存症患者におけるアルコール離脱期および離脱後の血漿ホモバニリン酸の日内変動に関する研究)		

医学博士 佐野秀典

論文題目

Circadian Variation in Plasma Homovanillic Acid Level during and after Alcohol Withdrawal in Alcoholic Patients

(アルコール依存症患者におけるアルコール離脱期および離脱後の血漿ホモバニリン酸の日内変動に関する研究)

論文の内容の趣旨

アルコール離脱期における神経伝達物質の変化に関しては、これまで多くの報告がなされているが、その成績は一致していない。ドーパミン神経系が日内変動を持つことは以前より知られており、近年になり、ドーパミンの代謝産物である血漿ホモバニリン酸（以下 HVA）濃度の変化が、中枢神経系におけるドーパミン機能を反映するという研究報告が多く見られるようになった。しかし、これまでのアルコール依存症患者を対象とした神経伝達物質に関する研究では、このような日内変動に対する考慮はほとんどなされておらず、アルコール離脱症状に対する客観的評価も充分でないなど方法論的な問題点も多いと考えられた。そこで本研究では、アルコール依存症患者におけるアルコール離脱症状を客観的に評価し分類したうえで、血漿 HVA 濃度の日内変動について飲酒中断後 3 期に分けて測定し、コントロール群を含めて比較を行い、アルコール離脱症状と中枢ドーパミン機能の関連を追求することを目的として検討を行った。

対象は、研究に先立ち本研究への参加について患者および家族より書面による同意の得られた 19 名の男性アルコール依存症患者とした。重篤な身体疾患をもつものは対象より除外した。コントロール群は年齢を適合させた男性 5 名とし、本人及び近親者に精神疾患をもつ者、大量飲酒歴の既往のある者は対象より除外した。対象者について、問題飲酒期間年数、飲酒中断前 1 週間、1 か月間、1 年間における飲酒量、アルコールに対する依存度について調査を行い定量化し、アルコール離脱症状は標準化された評価基準である CIWA を用いて、重篤度別に、(1)自律神経症状のみを呈した群 (SO 群)、(2)自律神経症状に加え、不安、焦燥、意識レベルの低下を呈した群 (CS 群)、(3)CS 群の諸症状に幻覚症状を伴った、いわゆる振戦せん妄群 (DT 群) の 3 群に分類した。採血は、(1)飲酒中断後 2～3 日目 (離脱期初期)、(2)飲酒中断後 6～7 日目 (離脱期後期)、(3)飲酒中断後 21～22 日目 (回復期) の 3 期間について 3 時間毎に行い、血漿 HVA 濃度の測定は高速液体クロマトグラフィーにて採血後 1 か月以内に行った。各群間の日内変動の比較は二元配置分散分析を用いて行った。

アルコール離脱症状は、飲酒中断後より 7 日以内に一過性に出現し、全ての対象患者にいずれかの離脱症状が認められた。患者群における背景因子についてはいずれも一元配置分散分析により各群間に有意差は認められなかった。コントロール群 (N=5) における血漿 HA 濃度は、これまでの報告と同様の午前 2 時にピークを持つ日内変動を示し、その平均値は 11.6 ± 4.8 [SD] ng/ml であった。血漿 HVA 濃度は、全患者群においても明瞭な日内変動を示し、コントロール群と比較し、離脱期前期、回復期には有意差が認められなかったものの、離脱期後期には有意な低下を示していた。患者各群とコントロール群との比較では、幻

覚症状を呈さなかったSO群 (N=9)、CS群 (N=5) では離脱期前期、後期とも血漿HVA濃度は有意に低下していたが、回復期にはほぼ正常に回復するという結果が得られた。一方、幻覚症状を呈したDT群 (N=5) の日内変動は、離脱期前期にはコントロール群と比較して有意に高い血漿HVA濃度を呈し、離脱期後期にはSO群、CS群と同様有意な低下を示したが、飲酒中断期には再び有意に高い血漿HVA濃度を呈していた。

全患者群における離脱期後期の血漿HVA濃度の低下は、離脱時におけるドーパミン代謝回転の低下というこれまでの結果を支持するものとなったが、DT群では血漿HVA濃度の増加が幻覚出現前の飲酒中断直後から認められたことから、離脱時幻覚の出現に、ドーパミン代謝亢進が関わる準備状態が存在している可能性があることが推測された。また、飲酒中断3週後も血漿HVA濃度の増加があったことは、その後も引き続きドーパミン代謝回転の亢進が認められたことを示しており、これらの結果は、臨床上しばしば認められるアルコール離脱症候群における症状再現性およびアルコール幻覚症との関連を示唆するものとなった。さらに、DT群における飲酒中断直後の、特に夜間の血漿HVA濃度の増加は、予測困難とされる振戦せん妄の予測因子となりえる可能性を示唆する結果となった。

論文審査の結果の要旨

アルコール離脱症候群 (alcohol withdrawal syndrome) とは、アルコール依存症者が飲酒中断した時に起こる一過性の可逆的な中枢神経系 (特に交感神経系) の過活動と解釈されており、種々の精神症状、身体症状が表れる。しかも中断後の再飲酒において、いくつかの薬物依存症の場合と同様に逆耐性現象等が見られる。しかし、これらの現象に伴う神経伝達物質の変化については、アルコール離脱期におけるノルアドレナリン放出の上昇とドーパミンの低下が報告されている程度で、未だ詳しく調べられていない。

申請者は本研究において、アルコール離脱症状の中枢ドーパミンの概日リズムへの影響を明らかにしようとした。以前より、脳ドーパミン神経系の活動に概日リズムがあることが知られているので、アルコール離脱期におけるドーパミン神経伝達系の変化を、その日内変動を含めて測定した。脳脊髄液等を用いる限りにおいてこれは不可能であるが、幸いなことに、ドーパミン代謝物であるホモバニリン酸 (HVA) の血漿濃度が中枢ドーパミン神経系の機能を反映するという報告がいくつかなされていた。そこで、本研究では19名のアルコール依存症患者を対象として、断酒後2-3日 (離脱期初期)、6-7日目 (離脱期後期)、および21-22日目 (回復期) における血漿HVA濃度の日内変動が測定された。研究結果に意義をもたらした本研究の一つの大きな特徴は、アルコール離脱症状の客観的な評価によりアルコール依存症患者を次の3群に分類した上で、各群毎に血漿HVA濃度の日内変動が評価され、5名の正常者からなる対照群および他群との比較がなされたことである。

- ①自律神経症状のみを呈した sympathetic overactivity 群 (SO群、9名)
- ②自律神経症状に加え、不安、焦燥、意識レベルの低下を呈した clouding of sensorium 群 (CS群、5名)
- ③CS群の諸症状に幻覚症状を伴った振戦せん妄 (delirium tremens) 群 (DT群、5名)

DT群における離脱症状は、断酒後100時間あたりで最高となり、約140時間後にほぼ消失したとのことである。したがって、血漿HVA濃度の測定がなされた離脱期初期、離脱期後期は、この群ではそれぞれ顕著な離脱症状出現の前と後ということになる。対照群を含めて全被験者は検査中入院により同一環境下での生活を送った。採血は3時間毎に正中静脈から行い、血漿HVA濃度はHPLC (high performance liquid chromatography) 法により測定された。

実験の結果、対照群の血漿HVA濃度にはこれまでの報告と同様、午前2時に最高値を午前11時から午後5時の間に底値を持つ明瞭な概日リズムが認められた。これに対し離脱群では、離脱症状の重症度に基づいて分類された群および断酒後の時期により異なる特徴的な血漿HVA濃度の概日リズムが観察された。すなわち、幻覚症状を示さなかったSO群とCS群の血漿HVA濃度は、離脱期前期および離脱期後期で午前2時をピークとする立ち上がりが消滅もしくは著しく低下し、全体としてなだらかな概日リズムを示したが、回復期にはほぼ平常に復していた。これに対し、幻覚症状を示したDT群の血漿HVA濃度は、離脱期初期に全体として高くなり、且つ午前5時から8時にかけての著しい上昇のため午前5時にピークを持つ顕著な概日リズムを示した。離脱期後期にはSO群とCS群同様に午前2時のピークを欠くなだらかな概日リズムとなったが、回復期には再び全体として高値となり、且つ午前2時-5時にピークを持つ顕著な概日リズムが出現した。

以上の結果のうち、DT群では幻覚出現前の離脱期前期において血漿HVA濃度の上昇、特にドーパミン神経系の活動が活発になると思われ早朝での顕著な上昇が認められたことが注目され、アルコール離脱により幻覚出現にドーパミン代謝回転亢進に関わる可能性が推測された。また、DT群では離脱後3週間経った回復期において再び血漿HVA濃度の増加、特に早朝のピーク時における増加が認められたことも、アルコール離脱症候群で臨床的にしばしば認められる症状再現性、アルコール幻覚症との関連で注目された。

尚、本研究で対象とされた19名のアルコール依存症患者の飲酒歴の調査では、飲酒期間、週間、月間および年間平均一日飲酒量、short alcohol dependence data (SADD) に基づいて数値化されたアルコール依存度のいずれにも、SO群、CS群、DT群間で有意な差はなかった。アルコール離脱症候群は長年にわたる過度の飲酒の中断により引き起こされるが、その重症度は飲酒期間や量よりもむしろ固体の内因性要素により決定されることが示唆された。

審査委員会では、以上の内容の論文および審査会での発表について討議し、アルコール離脱症状という難しい問題に取り組み、綿密な実験により新事実を明らかにした優れた研究と高く評価した。尚本論文は、The Research Society on AlcoholismおよびThe International Society for Biomedical Research on Alcoholismの機関紙、Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 16 (6) (1992)に掲載されたが、同号のHighlights of the Issueとして紹介されていることも特筆に値する。

本論文の審査過程で以下の事項について討議が行われた。

- (1) アルコール依存症と慢性アルコール中毒との異同
- (2) 週平均、月平均および年平均一日飲酒量が異なる理由
- (3) 離脱症状の治療に用いているalprazolamの体内機構、体内での半減期および脳ドーパミン神経系の

活動に対する影響

- (4) 自律神経症状に加えて、不安、焦燥、意識レベルの低下を呈した群を clouding of sensorium 群としている。不安、焦燥を sensorium に含めた理由
- (5) HPLCによるHVA測定の場合、条件、手法、感度
- (6) 統計処理に用いた one-way ANOVA および two-way ANOVA の原理、内容、処理方法およびこの方法による統計処理に必要な n の数
- (7) 対象群 5 人の血漿HVA濃度の概日リズムにおけるピーク時間の variation
- (8) DT群において、いわゆる振戦せん妄 (delirium tremens) がみられる離脱後 4 日目をわざわざ外してその前後で血漿HVAを測定した理由
- (9) 自律神経症状の強さと振戦せん妄の強さの関連、DT群における血漿HVA濃度の概日リズムのパターンと幻覚の強さの関連
- (10) 各群患者の離脱前の血漿HVA濃度の概日リズムが対照とされず無視されていること理由
- (11) DT群のピーク時血漿HVA濃度が離脱期後期に一旦低値となることについての解釈
- (12) 睡眠覚醒リズムに対するドーパミン系の関与およびDT群の睡眠覚醒リズム

以上の討論における申請者の応答は概ね適切であった。よって、本論文が博士（医学）の学位授与に値すると全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	市山	新				
	副査	教授	植村	研一	副査	教授	藤瀬	裕
	副査	助教授	宮里	勝政	副査	講師	土井	松幸