

論考

「依存症・溺れるところ」を探る

松岡俊行 Toshiyuki Matsuoka

(京都大学医学研究科特定准教授)



存症、薬物依存症、ギャンブル依存症、買い物依存症、セックス依存症、ネット依存症、共依存症……。違法な物を除き、酒、タバコ、薬、賭け事、買い物、セックス、インターネット等は、本来なら質の高い快適な生活をサポートするためのものである。これらの対象に対して、人は多かれ少なかれ依存の傾向を持つが、その行為が本人の意思で制御可能であり、行為の結果、心がリフレッシュされ次なる目標に邁進できるのである。歓迎されるべきものである。しかし、依存状態が高じ、行き過ぎて、体を壊すまでの飲酒や喫煙、自己破産するまで賭博をする等の状態になってしまうと、まっとうな社会生活を送れない。これら典型的な依存症の状態では、人間関係、家族関係、経済状態、健康が侵され、底なしの地獄にどこまでも落ちていく。

人は誰でも心の中に自分なりの嗜好、こだわり、強迫性、依存性を持っており、これらに基づいて行動する。行動決定には学習や報酬が重要であるが、この論考では、依存症に至る過程には典型的なパターンがあり、その本態が報酬系を司るドーパミン神経系の制御不全であるという最近の研究知見について紹介し、依存症という病気が、けっして本人の意思の弱さの問題ではなく、誰でも陥る可能性のある病気であるという認識を持つことが大切であることを論じたい。

2 依存症の蔓延

依存症は、WHOの専門部会が提唱した概念で、精神に作用する化学物質の摂取や、ある種の快感や高揚感を伴う特定の行為を繰り返して

た結果、それらの刺激を求める抑えがたい欲求が生じ、その刺激を追い求める行動が優位となり、その刺激がないと不快な精神的・身体的症状を生じる疾患のことである。一般的には、中毒 (toxication) と称されることも多い(“アルコール中毒”、“薬物中毒”、エルビス・プレスリーの“ドーナツ中毒”など)が、医学用語として使われる中毒は、「毒に中る」の意味であり、依存症とは異なる。また、嗜癖 (addiction) は、「ある習慣への耽溺 (対象物にふけりおはれること)」、「はまって」しまった状態のことを指し、医学上は依存症か軽度の依存傾向のことを意味する。『Addicted to you』という宇多田ヒカルの曲があるが、「はまって」しまった人の心理状態を如実に描写している。

一昔前は、依存症と言えばアルコール依存症と相場は決まっていたが、近年、急速にその対象が広がりを見せている。大量消費社会と言われるように対象が増え、情報化により対象へアクセスしやすくなっていることも一因である。依存は、対象の性質に基づき3つに大別され、物質への依存 (酒・タバコ・麻薬・覚醒剤・向精神薬・睡眠薬など)、過程への依存 (ギャンブル・買い物・仕事、ケータイメール、インターネット、ゲーム、性行為、痴漢、万引、自傷)、人間関係への依存 (家族、恋人、世話型、DV (ドメスティック・バイオレンス)、児童虐待、パトロン、教祖、女王様、王子様、職場 (ゆがんだ上下関係による支配や束縛))がある。このようにさまざまな依存対象があるが、いずれも依存者に対して快感をもたらすという共通の特徴を持つ。酒は酔いの中で高揚感や陶酔感をもたらす、ギャンブルは勝つことで達成感と有能感を、買物は店員からの称賛を、献身的な愛は崇高な自己に対する陶酔感をもたらす等、一時の快感を得ることができる。この時、脳内では神経伝達物質ドーパ

ミンが分泌され、報酬系が賦活され、快の感覚を生じさせている。この快の感覚が条件づけ刺激になり、「またあの快感を味わいたい」という欲求が生じる。そして、快を求めて繰り返され、より強い刺激を求め、やめようとしてもやめられない自己制御不能の状態に陥る。

このように、依存症形成には決まったパターンがあり、根底には共通の発症メカニズムがあると考えられる。依存症形成のメカニズムは、実験動物 (マウス、ラット、サル) に薬物を投与した際の行動を指標として精神的に研究され、詳細が分子レベルで語られるようになってきている。以下に、薬物依存形成メカニズムの解析に用いられる行動薬理学的研究手法と最近の知見の一部を紹介する。

3 薬物依存

薬物が示す多幸感および陶酔感を経験し、薬物乱用を繰り返すことにより「自己制御が困難になった生物学的状況」を薬物依存という。最近では、大学生の大麻汚染が報道され話題になっているが、依存性の高い薬物にはさまざまなものがある。作用機序から、興奮系、幻覚系、抑制系の3つに大別できる。興奮系のもので、覚せい剤 (メタンフェタミン、アンフェタミン)、コカ

イン等があり、いずれも脳内のドーパミン量を増加させる。幻覚系薬物には、LSD、大麻、マジックマッシュルームなどがある。LSDは、合成麻薬であり、リゼルグ酸ジエチルアミドのドイツ語名「LysergSäure-Diethylamid」の略称、セロトニンの作用を阻害する。大麻の主成分は、薬理作用を持つインドアサ (cannabis sativa) 等の花頭部や葉に含まれる 1- $\Delta$ -tetrahydrocannabinol (THC) であり、大麻草の葉を乾燥させたものがマリファナ、大麻樹脂がハシッシュと呼ばれ、カンナビノイド受容体に作用する。抑制系薬物は、麻薬 (アヘン、モルヒネ、ヘロインなど)、向精神薬 (精神安定剤など)、有機溶剤 (シンナー、トルエンなど) であり、神経細胞の活動を抑制することで多幸感や酩酊感を生じさせる。詳細な薬理作用は成書に譲るが、いずれの薬物も多幸感および陶酔感などのヒトを魅了する効果を発現させるものであり、最終的には報酬系を司るドーパミン神経系が賦活され、薬物乱用の誘因となる。

繰り返し依存性薬物の摂取を行うと慣れが生じ、今までと同じ量ではあまり効果や刺激を得られなくなる。これを「耐性」と言い、同等の効果を得るために使用量がどんどん増えていく。さらに進むと、使用を中止すれば焦燥、不安、睡眠障害、興奮、易刺激性などが生じるように

なり、何ものをも犠牲にしてもその薬物を手に入れようとする強い、強迫的な渴望が起きる状態となる。この状態を「精神依存」と呼び、薬物を使うこと以外に何も考えられなくなる。また、薬物への長期曝露は、生体の恒常性維持機能が働くことで薬物の効果を相殺する代償性変化を起こす。このように身体が薬物の存在している状態に適応した状態を「身体依存」と言い、使用を中止することで手がふるえる、冷や汗が出る、眠れない等の退薬症候を示す。このように、薬物を乱用すると、薬物にココロとカラダの両方が支配される状態となる。耐性が、多幸感など使用者が求める薬物の一部の効果にのみ生じるのに対し、使用者が欲しない効果である幻覚、幻聴、妄想に対しては、これと反対の薬物の反復投与によって効果が強くなるという「逆耐性=感作 sensitization」という現象がおこる。このようにして、薬物依存症では統合失調症様の症状が現れると考えられている。薬物依存形成のサイクルを図1に示す<sup>\*1</sup>。

4 報酬系は正の強化回路である

報酬系とは、欲求が満たされたときに活性化し、その個体に快の感覚を与える神経系のことである。欲求には、喉の乾き・食欲・体温調整と

1 はじめに

日本は戦後の経済発展により、物質的に大変豊かになったが、人のここは必ずしも豊かにはなっていないように思われる。ストレスに対する精神面の脆弱性を反映してか、「依存症 (dependence)」という言葉がメディアによく登場するようになった。アルコール依存症、ニコチン依

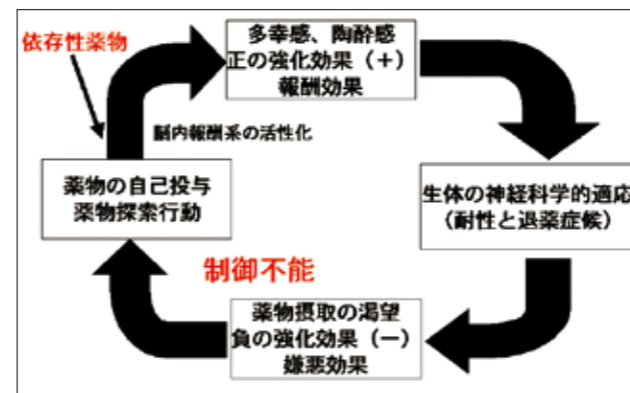


図1 薬物依存のサイクル (文献1より引用)

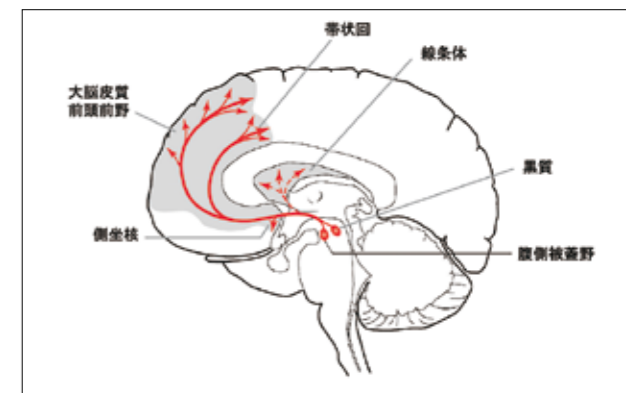


図2 報酬系:中脳の腹側被蓋野から側坐核、大脳皮質に投射するドーパミン神経系回路 (文献2より引用・改変)

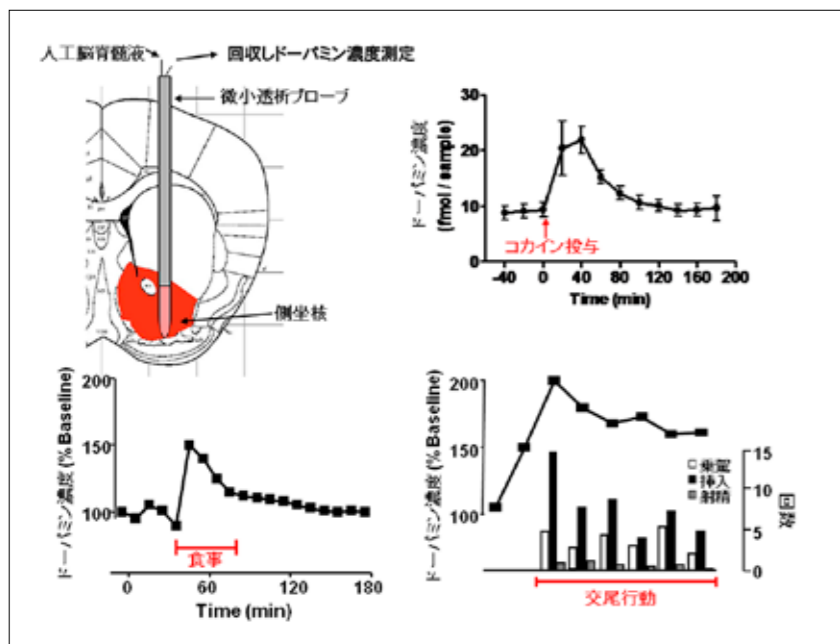


図3 マイクロダイアリシス法を用いた局所ドーパミン濃度測定 (上段 資料提供 京都大学医学研究科 北岡志保博士、下段 文献3、4より引用・改変)

いった生物学的で短期的なものから、他者に誉められること・愛されること・育児など、より高次で社会的・長期的なものまで含まれる。動物の脳内に電極を埋め込み、レバーを押すと電気刺激が起こるような実験(脳内自己刺激)を行うと、電極の位置によっては好んでレバー押しを続けるようになる。すなわち、電気刺激により快感が引き起こされると考えられる。このようにして、報酬系は中脳の腹側被蓋野から側坐核、大脳皮質前頭前野に投射するドーパミン神経系であることが同定された(図2)<sup>2</sup>。実際、動物で側坐核における局所ドーパミン濃度を測定すると、コカイン投与や食事、交尾行動の際に濃度が上昇する(図3)<sup>3,4</sup>。すなわち、ドーパミンが放出されることで快中枢が刺激されているのである。また、報酬系が活性化するのは、必ずしも欲求が満たされたときだけではなく、報酬を得ることを期待して行動をしている時にも活性化することが分かってきた。薬物依存患者では、コカインのビデオを見ただけで、報酬系が活性化するのであ

る(図4)<sup>5</sup>。また、思いがけない報酬を強く記憶し、同じ行為を繰り返

すように指令を出す脳の傾向があることもわかり、ギャンブル依存症との関連も示唆されている。

## 5 薬物依存性の評価法

実験動物を用いて、薬物の依存性を評価する方法としては、薬物自己投与試験 (Drug Self-administration)、条件付け場所嗜好性試験 (conditioned place preference)、薬物弁別試験 (drug discrimination) 等がある。

薬物自己投与試験では、動物がレバースイッチを押すと静脈内あるいは胃内に留置されたカテーテルを介して一定量の薬液が体内に自動注入される(図5)。薬物の強化効果を比較するために、薬液を摂取することに次の摂取に必要なレバー押し回数を一定の比率で増加させ、最後の摂

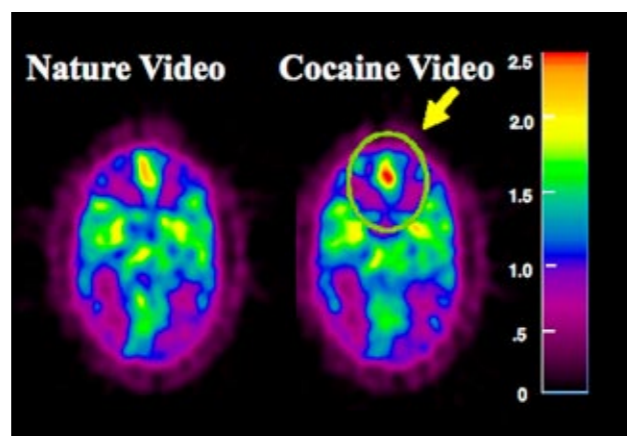


図4 薬物依存患者では、コカインのビデオを見ただけで報酬系が活性化する(文献5より引用)

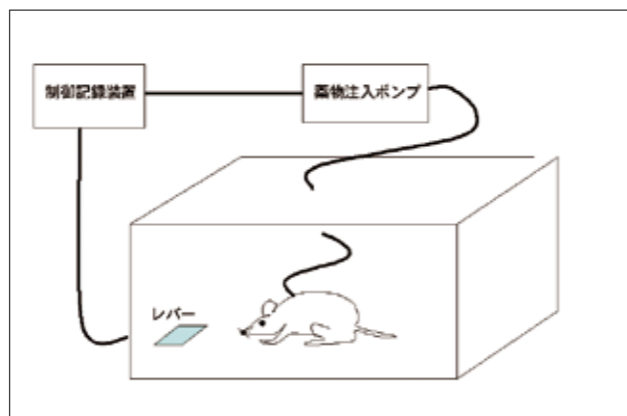


図5 薬物自己投与試験

取に要したレバー押しの回数(最終比率)を強化効果の強さの指標とする比率累進実験法が用いられる。依存性の強い薬物を用いて実験を行うと、動物は薬物が欲しいためにレバーを押し続け、最終的には、一晩中、エサも食べず、水も飲まず、ひたすらレバーを押し続けるようになるという。

条件付け場所嗜好性試験は、薬物の精神依存性を報酬効果から予測する方法として注目されている。実験では、薬物の条件付けを行うため、環境の異なる2つの部屋を準備する。2つの部屋の一方(薬物部屋)において繰り返し薬物を投与すると、薬物フリーでも、薬物部屋を好むようになる。

薬物弁別試験は、薬物摂取時の自覚効果を利用して、依存性薬物との類似性を解析する方法である。まず、一方が薬物、他方が溶媒に対応する。次に、レバーの実験装置を用いて、動物が薬物を弁別できるよう訓練する。その後、薬物の代わりに被検物質を投与し、動物が薬物レバーを選択すれば、被検物質は薬物と類似した弁別効果(自覚効果)を有することが明らかになる。

近年、さまざまな遺伝子改変マウスを用いて、これら薬物依存性の評価法による検討がなされており、薬物依存形成メカニズムが遺伝子レベルで明らかになってきている。今後、薬物、薬物依存形成メカニズムの研究は飛躍的に進むものと期待される。

## 6 ドーパミンシグナル伝達の研究

ドーパミンシグナル伝達の異常、特に、D2型ドーパミン受容体(D2DR)の機能低下は、統合失調症や薬物依存、気分障害の一因であると考えられている。実際、薬物依存の患者ではD2DRの発現が少ないこ

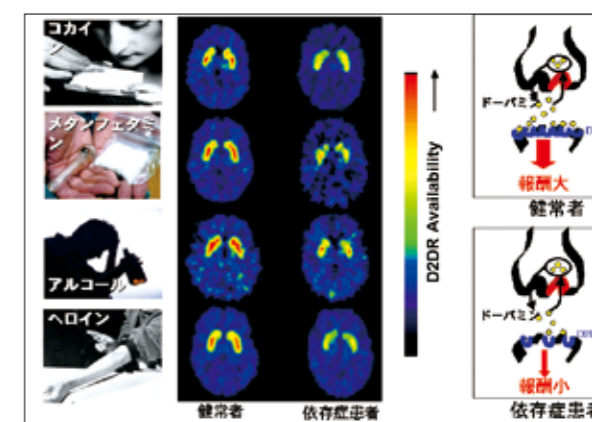


図6 薬物依存の患者ではD2DRの発現が少ない(文献6より引用・改変)

とが報告されている(図6)<sup>6</sup>。また、ドーパミンがD2DRに作用すると、細胞内のcAMPの量が減り、細胞内へ情報が伝達されることが知られていたが、最近、D2DRがPar-4という蛋白質と相互作用しcAMPシグナル伝達を制御する経路や、プロテインキナーゼAkt、βアレスチン2、プロテインホスファターゼ2Aの複合体を介した新たなD2DRシグナル伝達経路が同定されてきている<sup>7,8</sup>。詳細は原著を参照されたい。このようなドーパミンシグナル伝達の複雑性は、有効で副作用の少ない、より特異的な治療薬を開発できる可能性を示唆している。

## 7 おわりに

報酬系は、学習や環境への適応において重要な役割を果たしており、物を獲得することが大変な時代には、種の存続のためには必要不可欠なシステムであったと想像できる。生物の長い進化の歴史のなかで、現代のように物や情報が溢れている時代というのは未体験ゾーンであり、新たな適応が必要なかもしれない。現代資本主義が生むコモーションは、消費を促す社会を作り、人々は常に消費へと駆り立てられる。依存症という病気は、時代が生み出した病気と考えることもでき

る。依存症の蔓延は、足ることを忘れた現代人に対する警鐘であり、新たな時代におけるバランスの取れた「こころのあり方」を構築する必要性を示唆しているのかもしれない。本稿を通じて、一般の方々に「依存症」という病気が広く理解、認識され、多くの依存症患者やその近親者が適切な治療やカウンセリングにより苦しみから解放されることを願っている。

### 参考文献

- 1) Funada M, Aoo N., *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 2007;130:128-33.
- 2) Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ., *Annu Rev Neurosci*. 2006; 29: 565-98.
- 3) Bassareo V, Di Chiara G., *Neuroscience*. 1999; 89: 637-41
- 4) Fiorino DF, Coury A, Phillips AG. J., *Neurosci*. 1997;17: 4849-55
- 5) Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. *Am J., Psychiatry*. 1999;156:11- 8 .
- 6) NIDA (National Institute on Drug Abuse) ppt file titled "Addiction: It's a Brain Disease Beyond a Reasonable Doubt."
- 7) Park SK, Nguyen MD, Fischer A, Luke MP, Affar el B, Dieffenbach PB, Tseng HC, Shi Y, Tsai LH., *Cell*. 2005; 122: 275-87.
- 8) Beaulieu JM, Marion S, Rodriguiz RM, Medvedev IO, Sotnikova TD, Ghisi V, Wetsel WC, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Caron MG., *Cell*. 2008;132:125-36.