

## 第 104 回日本精神神経学会総会

## シンポジウム

## 薬物依存とメチルフェニデート

曾良 一郎<sup>1)</sup>, 猪狩 もえ<sup>1)</sup>, 池田 和隆<sup>2)</sup>

1) 東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野,

2) (財)東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所精神生物学研究分野

## はじめに

本邦では昨年末、AD/HD 治療薬物として精神刺激薬であるメチルフェニデートの徐放剤（商品名：コンサータ<sup>®</sup>）が認可され、適正流通管理委員会の登録の下での医師・管理薬剤師のみに取り扱いが限定されることとなった。従来、ナルコレプシーとうつ病治療への適応が認められていたりタリシン<sup>®</sup>は、その乱用・依存が社会的な問題となったため、うつ病への適応が取り消され、現在はナルコレプシーにのみ適応が認められている。

本稿ではまず、薬物依存の病態について依存性薬物が脳内報酬系に働き、ドーパミン神経伝達を変化させることを中心に述べる。次に、メチルフェニデートの標的分子であるモノアミン輸送体（トランスポーター）への作用機序について述べる。さらに、精神刺激薬の反復投与による行動感作、AD/HD 患者におけるメチルフェニデートの逆説的治療効果に関連する動物モデルについて紹介する。また、AD/HD 患者の薬物依存のリスクと、精神刺激薬を用いて治療を行う際の依存リスクについても論じたい。

本題に入る前に留意すべき点として、メチルフェニデートの依存リスクを論ずる際に、健常者を含む AD/HD 患者以外の方がメチルフェニデートを乱用あるいは服用する場合と、AD/HD 患者にメチルフェニデートが治療薬として用いられる場合の依存リスクを同列に論じることは適切ではないことを強調しておきたい。

## 1. 依存性薬物と脳内報酬系

食物摂取などの生命維持に必要な活動が快情動を伴うように、脳は快情動を報酬として、その行動を何度も繰り返すように働きかける仕組みを有する。依存性薬物は、生理的な報酬と同じ神経回路に作用し薬物を摂取する行動を引き起こすが、食物の摂取など日常の行動によって得られる生理的な効果よりもはるかに強力な報酬をもたらす。この強力な報酬効果を求めて、依存薬物を摂取するよう強く駆り立てる「渴望」が現れ、依存性薬物の「探索行動」を伴うようになる。

薬物依存は再発しやすい慢性疾患であり、(1)精神刺激薬や麻薬などの依存性薬物がもたらす快情動、つまり「報酬効果」を得るために連続的、あるいは周期的に摂取してしまう強迫的な状態、(2)薬物摂取を制限することが困難な状態、(3)摂取が制限されると不安や焦燥などの不快感が出現する。依存を形成する薬物群は「依存性薬物」と呼ばれ、その再体験を求めるようになる強化効果を示す<sup>28)</sup>。条件付けの強さ、反応の確率を増強する性質を持つ刺激や物質は「強化因子」と呼ばれ、依存性薬物は薬物摂取を増強する正の強化因子として働いていると言える<sup>10)</sup>。

依存性薬物は、摂取時の自覚効果から、刺激・覚醒効果が強い興奮系と鎮静・酩酊効果が強い抑制系に大別される。しかし、興奮系と抑制系は自覚効果が異なるにもかかわらず、ともに強い精神依存を形成する。また、抑制系は精神依存に加え

て身体依存も形成する。依存性薬物の中でメタンフェタミンやメチルフェニデートは、主に中枢神経系を興奮させることから精神刺激薬と呼ばれる。一方で、オピオイド類の麻薬であるヘロイン（ジアセチルモルヒネ）は主に抑制効果を示す<sup>26)</sup>。

精神刺激薬やオピオイドなどの依存性薬物は、極めて強い快情動を起し強い報酬効果を持つ。依存性薬物により引き起こされる報酬効果は、可塑的に脳内神経伝達を大きく変化させる。この報酬効果に関与する神経伝達系として、ドーパミン系が大きな役割を担うと考えられてきた<sup>13,23,25)</sup>。ドーパミン系の中でも特に、脳幹の腹側被蓋野 (ventral tegmental area, VTA) から側坐核 (nucleus accumbens, NAc) に投射する中脳辺縁系ドーパミン経路の破壊は、精神刺激薬の報酬を著しく減少させたことから、依存形成に重要な役割を果たしていると考えられる<sup>17)</sup>。

## 2. メチルフェニデートの標的分子としてのモノアミン輸送体

モノアミン輸送体 (トランスポーター) は、神経終末の細胞膜に存在し  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  依存性にモノアミンを神経終末内に取り込む膜蛋白質であり、アミノ酸トランスポーターなどとともに SLC 6 (solute carrier 6) と呼ばれる遺伝子ファミリーを形成している<sup>8)</sup>。神経終末から放出されたドーパミン (DA), ノルエピネフリン (NE), セロトニン (5-HT) は、細胞膜モノアミントランスポーターにより神経終末に再取り込みされ、神経伝達が終了する。細胞膜モノアミントランスポーターは、DA, NE, 5-HT それぞれの基質ごとに、対応する基質の作動性ニューロンの前シナプス神経終末の細胞膜に主に発現している<sup>24)</sup>。

メチルフェニデートやコカインは細胞膜モノアミントランスポーターに結合し、再取り込みを阻害、シナプス間隙に放出されたモノアミンの濃度を増加させることにより効果を示す。コカインの類似化合物の場合、モノアミントランスポーターの一つであるドーパミントランスポーター (DAT) への結合親和性が強いほど、報酬効果も

より強いことが知られている<sup>12)</sup>。一方、抗うつ剤の多くも細胞膜モノアミントランスポーターの阻害効果を持つが、主にノルエピネフリントランスポーター (NET), あるいはセロトニントランスポーター (SERT) に結合し、ドーパミントランスポーターへの結合親和性は極めて低い点特徴であり、報酬効果を与えることはないものと考えられる。

メチルフェニデートは、コカインと同様に DAT に対する阻害効果を有するため、報酬効果を持つ依存性薬物となりうる。コカインは非特異的なモノアミントランスポーターの阻害剤であり、DAT に加え SERT と NET への阻害効果を有する。一方、メチルフェニデートは DAT, NET への阻害効果を有するが、SERT に対する親和性はほとんど持たない。

## 3. 精神刺激薬と行動感作

メタンフェタミンやコカインなどの精神刺激薬を実験動物に反復投与すると、異常行動、多動が進行性に増大する現象が出現し、この薬物反応の増強を行動感作 (逆耐性現象) と呼んでいる<sup>22)</sup>。行動感作は、一旦形成されると長期の断薬期間を経た後にも、薬物再投与で容易に再現されることから、神経の可塑的变化が大きな因子であると示唆されている。依存性薬物は、直接、または間接的にドーパミン神経伝達を増強させることにより報酬効果を示すことから、薬物依存が形成される条件としてドーパミン神経伝達の増強が必要であると言える。しかし、依存が形成された後には、ドーパミン系を制御する神経伝達が可塑的に変化していると考えられる。つまり、薬物依存の初期と、強化・維持期では、その神経機序は異なると予想される。中脳辺縁系ドーパミン経路の活性化は依存の初期に重要であり、強化・維持期にはドーパミン経路に加え、前頭前野、扁桃核、海馬から側坐核へのグルタミン酸経路の活性化が重要であると考えられている。

実際に、メチルフェニデートを反復投与した実験動物で行動感作の形成が確認された報告があ

る<sup>5,7,11)</sup>。しかし、メチルフェニデートによる治療を長期間受けている AD/HD 患者に、必ずしも動物実験で観察された行動感作が形成されない理由として、小児期での投与が多いことが挙げられる。小児期は、思春期以降とドーパミン神経伝達の機序が異なるため、メチルフェニデートへの反応性も小児期と思春期以降とは異なるものと考えられる。

#### 4. AD/HD 患者におけるメチルフェニデートの逆説的治療効果

DAT 欠損マウスは、新しい環境に置かれた際、野生型マウスと比較して極めて高い移所運動量を示す<sup>16)</sup>。野生型マウスにメチルフェニデートを投与すると、活動量が顕著に増加するが、DAT 欠損マウスにメチルフェニデートを投与すると活動量が劇的に減少する。これは、健常者への覚せい剤の投与が興奮や過活動を引き起こすにもかかわらず、AD/HD 患者へは治療効果をもたらすことと一致している。これらの類似性から、DAT 欠損マウスは AD/HD の動物モデルの一つと考えられている<sup>18,27)</sup>。

脳内微量透析法を用いて DAT 欠損マウスの細胞外 DA 量を測定すると、大脳基底核の細胞外 DA 量は野生型の約 10 倍に増加していたが、前頭前野皮質では野生型と同程度の DA 濃度を示した<sup>15)</sup>。また、野生型マウスではメチルフェニデート投与後、線条体で細胞外 DA 量が顕著に増加していたが、DAT 欠損マウスでは変化は見られなかった。これに対して、前頭前野皮質では、野生型マウス、DAT 欠損マウスともにメチルフェニデートによる細胞外 DA 量の顕著な上昇が確認された。この差異は、大脳基底核と前頭前野皮質で DA 神経の制御機構が異なることに起因すると考えられる。大脳基底核へ投射している黒質から線条体を含む DA 神経線維には、DAT が多数存在するため、線条体での DA の再取り込みは DAT によってのみ行われている。一方、前頭前野皮質の DA 神経終末上には、DAT が少ないために<sup>14)</sup>、DA の再取り込みの役割を NET が

代わりに果たしていると考えられている<sup>3,4)</sup>。

メチルフェニデートは、非特異的なモノアミントランスポーター阻害剤である。DAT 欠損マウスには、SERT と NET が存在する。しかし、メチルフェニデートの SERT に対する親和性が低いことから<sup>6)</sup>、メチルフェニデートは前頭前野皮質の NET に作用し、NET による NE、および DA の再取り込みを阻害するため、NE とともに DA 濃度が上昇すると考えられる。AD/HD においては、辺縁系で DA 神経伝達が亢進しているのに対し、前頭前野皮質ではむしろ低下しているという仮説もあることから、筆者らはこの前頭前野皮質における DA 濃度の上昇が、メチルフェニデートの DAT 欠損マウスの運動量低下作用に関与しているのではないかと考えている。

#### 5. AD/HD 患者における薬物依存のリスク

思春期以降、AD/HD と薬物依存の併発は 30 % 以上の高率と報告されている<sup>9,19)</sup>。さらに思春期以降の AD/HD 患者群では、加齢に伴い乱用の発症リスクが健常者よりも高くなり、薬物乱用から依存へ移行する割合も高いことが確認されている<sup>2)</sup>。

精神刺激薬の投与が AD/HD 患者の予後に与える影響を追跡調査したところ、薬物乱用/依存の発症頻度は、未治療群 75 %、治療群 25 %、対照群 18 % と、未治療群の乱用/依存発症頻度が有意に高く、小児期に精神刺激薬治療を行った場合は治療を行わなかった場合よりも、将来の依存発症のリスクが軽減されるという結果が報告された<sup>1)</sup>。さらに、小児の AD/HD 患者に対する精神刺激薬治療の有無により、将来の依存リスクを検討した報告をメタ解析した研究では、小児期に精神刺激薬治療を行った場合、治療を行わなかった場合と比べ、将来の依存発症リスクが半減する結果が示された<sup>21)</sup>。

未治療の AD/HD 患者の薬物乱用・依存の発症リスクが高い理由の一つとして、AD/HD 症状による機能不全を補う目的で精神刺激薬などを自己投与している可能性がある。これは、思春期前

の精神刺激薬治療が、AD/HD 患者の思春期以降の薬物依存リスクを軽減する効果があるとする報告と一致する。思春期に達した AD/HD 患者に対し、精神刺激薬をいつまで投与すべきかについて、未だガイドラインが示されていない<sup>20)</sup>。そのため、思春期後の精神刺激薬治療には、薬物依存のリスクを伴うことを踏まえる必要がある。思春期以降の AD/HD 患者にメチルフェニデートの投与による快情動が出現する場合には、乱用・依存の発症のサインの一つと認識される。さらに思春期以降には、統合失調症や気分障害を始めとする様々な精神疾患の発症リスクも高まることから、それらの精神疾患の兆候が現れた際にも、メチルフェニデートの使用を控え、別の治療法を検討する必要があると言える。

### ま と め

メチルフェニデートは、コカインやメタンフェタミンと薬理的に類似した精神刺激薬であり、健常者や野生型実験動物への投与は報酬効果をもたらし、乱用・依存を引き起こす。報酬効果に大きく寄与し、報酬系と呼ばれる脳幹の腹側被蓋野から側坐核に投射する中脳辺縁系 DA 経路が薬物依存の病理理解に重要であり、メチルフェニデートは他の精神刺激薬と同様にモノアミントランスポーター、ことに DAT を標的分子とする。

DAT 欠損マウスは、精神刺激薬によってその多動が抑制されることから、AD/HD の動物モデルの一つと考えられる。メチルフェニデートは、NET を介して DAT 密度の少ない前頭前野皮質の DA 神経伝達を亢進することで、AD/HD への治療効果をもたらしていると考えられる。

健常者には興奮、快情動をもたらすメチルフェニデートだが、AD/HD 患者の多動には逆説的に治療効果を示す。小児期に精神刺激薬の治療を行う場合、治療を行わない場合よりも将来の依存のリスクが軽減されると報告されている。しかし、健常者に比べて AD/HD 患者の薬物乱用/依存の発症頻度は高いことから、思春期以降の AD/HD 患者へのメチルフェニデートの投与に際して、快

情動などの報酬効果を示唆する症状を伴う場合には慎重な対応が必要と考えられる。

### 文 献

- 1) Biederman, J., Wilens, T., Mick, E., et al.: Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics*, 104 (2); e20, 1999
- 2) Biederman, J., Wilens, T.E., Mick, E., et al.: Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry*, 44 (4); 269-273, 1998
- 3) Carboni, E., Silvagni, A.: Dopamine reuptake by norepinephrine neurons: exception or rule? *Crit Rev Neurobiol*, 16 (1-2); 121-128, 2004
- 4) Carboni, E., Silvagni, A., Vacca, C., et al.: Cumulative effect of norepinephrine and dopamine carrier blockade on extracellular dopamine increase in the nucleus accumbens shell, bed nucleus of stria terminalis and prefrontal cortex. *J Neurochem*, 96 (2); 473-481, 2006
- 5) Dafny, N., Yang, P.B.: The role of age, genotype, sex, and route of acute and chronic administration of methylphenidate: a review of its locomotor effects. *Brain Res Bull*, 68 (6); 393-405, 2006
- 6) Gatley, S.J., Pan, D., Chen, R., et al.: Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci*, 58 (12); 231-239, 1996
- 7) Gaytan, O., al-Rahim, S., Swann, A., et al.: Sensitization to locomotor effects of methylphenidate in the rat. *Life Sci*, 61 (8); PL101-107, 1997
- 8) Gether, U., Andersen, P.H., Larsson, O.M., et al.: Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. *Trends Pharmacol Sci*, 27 (7); 375-383, 2006
- 9) Gordon, S.M., Tulak, F., Troncale, J.: Prevalence and characteristics of adolescents patients with co-occurring ADHD and substance dependence. *J Addict Dis*, 23 (4); 31-40, 2004
- 10) Koob, G.F., Sanna, P.P., Bloom, F.E.: Neuroscience of addiction. *Neuron*, 21 (3); 467-476, 1998
- 11) Kuczenski, R., Segal, D.S.: Locomotor effects

of acute and repeated threshold doses of amphetamine and methylphenidate: relative roles of dopamine and norepinephrine. *J Pharmacol Exp Ther*, 296 (3); 876-883, 2001

12) Kuhar, M.J., Ritz, M.C., Boja, J.W.: The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci*, 14 (7); 299-302, 1991

13) Moore, R.Y., Bloom, F.E.: Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the dopamine systems. *Annu Rev Neurosci*, 1; 129-169, 1978

14) Sesack, S.R., Hawrylak, V.A., Guido, M.A., et al.: Cellular and subcellular localization of the dopamine transporter in rat cortex. *Adv Pharmacol*, 42; 171-174, 1998

15) Shen, H.W., Hagino, Y., Kobayashi, H., et al.: Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 29 (10); 1790-1799, 2004

16) Sora, I., Wichems, C., Takahashi, N., et al.: Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95 (13); 7699-7704, 1998

17) Spealman, R.D., Goldberg, S.R.: Drug self-administration by laboratory animals: control by schedules of reinforcement. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 18; 313-339, 1978

18) van der Kooij, M.A., Glennon, J.C.: Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 31 (4); 597-618, 2007

19) Wilens, T.E.: Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am*, 27 (2); 283-301, 2004

20) Wilens, T.E., Faraone, S.V., Biederman, J.: Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA*, 292 (5); 619-623, 2004

21) Wilens, T.E., Faraone, S.V., Biederman, J., et al.: Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111 (1); 179-185, 2003

22) 沼知陽太郎, 吉田寿美子, 曾良一郎ほか: 依存症のニューロサイエンス: 主要な薬物依存症のニューロサイエンス的側面 覚醒剤の体内動態と脳内分布 覚醒剤依存症との関連. *Clinical Neuroscience*, 22 (6); 693-695, 2004

23) 曾良一郎: 遺伝子改変動物を用いた薬物依存の研究. *日本神経精神薬理学雑誌*, 21; 163-164, 2001

24) 曾良一郎, 小林秀昭: カテコラミントランスポーターと高次神経機能. *自律神経*, 40 (3); 238-243, 2003

25) 曾良一郎, 小林秀昭: モノアミン神経系と報酬. 特集: 行動を司る脳機能の分子メカニズム. *実験医学*, 23 (8); 1159-1163, 2005

26) 曾良一郎, 渡邊秀和, 畑 春実: オピオイド受容体の分子生物学. *日本ペインクリニック学会誌*, 11 (4); 406-410, 2004

27) 曾良一郎, 福島 攝: 脳の発達障害 ADHD はどこまでわかったか? *日本薬理学雑誌*, 128; 8-12, 2006

28) 柳田知司: 薬物乱用の概念—薬理学的立場から. 現代精神医学大系 15 A, 薬物依存と中毒 I (懸田克躬ほか編). 中山書店: 東京, p. 11, 1977