



fMRI からみたニコチン依存症における 脳の変化と心の接点*

磯村 毅¹⁾ 村井俊哉²⁾

Key words

Smoking, Nicotine, fMRI, Ventral striatum, Reward

はじめに

2006年度の診療報酬改定において、ニコチン依存症が治療の対象となる病気として位置付けられ、禁煙外来においてニコチンパッチおよび内服薬のバレニクリンの使用が可能となった。これらの薬物により、禁煙開始初期の退薬症状の緩和が可能となり、禁煙外来での禁煙導入成功率(3か月時点)は約6割となった。しかし、治療開始後1年時点での禁煙継続率は約3割であり、再喫煙の多さが課題となっている¹⁵⁾。

この再使用の問題は他の薬物依存症でも共通しており、「依存性薬物は神経にどんな変化を起こすのか、それにより、どの心理的機能にどのような変化が生じ、繰り返しの再使用に至るのか」という点が、依存症研究に共通するテーマとなっている。動物モデルを用いた研究から、依存症への脳内報酬回路の関与が明らかとなり、その詳細を巡っていくつかの有力な仮説が提唱されている¹⁹⁾。動物モデルを用いた研究と並んで重要な

は、実際の依存症患者を対象とした研究であるが、近年ではfMRIをはじめとする機能的神経画像が広く用いられるようになってきている。ニコチン依存症についても、実際の喫煙者を対象とした賦活研究が可能となったことから、その病態の理解が深まりつつある。

本稿では、主としてヒトを対象とするfMRIを用いた研究のうち、脳内報酬回路の主要領域の一つである腹側線条体での神経活動に特に注目して最近の知見をまとめ(表1)、ニコチンの引き起こす神経学的変化と心理学的変化の接点を探ってみたい。

報酬系の過敏状態だけなのか?

物質依存に関するfMRI研究が報告されはじめた当初は、ほとんどの研究は依存対象に関連したキューをめぐって行われた。たとえば、薬物関連キュー(手がかりや予告となる信号)が提示され、そのようなキュー情報の処理に関する神経活動が検討された。これら一連の研究の結果は依存症群

2012年1月6日受稿, 2012年3月23日受理

* A View from fMRI Findings about Relations between Neurological and Psychological Changes in Nicotine Dependent Patients

- 1) 予防医療研究所(☎456-0027 名古屋市熱田区旗屋2-8-1), ISOMURA Takeshi: Reset Behavior Research Group, Nagoya, Japan
- 2) 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座(精神医学), MURAI Toshiya: Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University

表 1 依存症における fMRI を用いた腹側線条体活性の研究

2000 Garavan H, et al	コカイン依存者で視覚的性的刺激に対する腹側線条体の反応低下を報告 ⁹⁾
2003 Robinson TE, et al	動物実験をもとに薬物依存症の薬物報酬過敏化説を提唱 ¹⁰⁾
2005 David SP, et al	喫煙シーン(写真)による視覚的刺激で喫煙者の腹側線条体に過剰賦活を報告 ⁶⁾
2006 Smolka MN, et al	ニコチン依存の重症度と視覚的喫煙関連刺激による線条体の過剰賦活に正の相関を報告 ²⁰⁾
2007 Goldstein RZ, et al	コカイン依存者で金銭報酬に対する腹側線条体の反応低下を報告 ¹¹⁾
2007 Wrase J, et al	アルコール依存者で金銭報酬に対する腹側線条体の反応低下を報告 ²³⁾
2009 Buhler M, et al	ニコチン依存者と機会喫煙者で、喫煙報酬と金銭報酬のバランスの変化(ニコチン依存者で金銭報酬に対する反応が低下)を指摘 ²⁾
2010 Cohen JR, et al	線条体における予測誤差信号が思春期にピークとなることを報告 ⁵⁾
2011 Peters J, et al	生涯 10 本以下の若年喫煙者でキャンディに対する腹側線条体の反応低下を報告 ¹⁸⁾

主に動物実験をもとに薬物報酬過敏化説が提唱されていた。ヒトにおいても fMRI による研究で依存症者(喫煙者)の薬物(喫煙)関連刺激による腹側線条体の過剰賦活が確認された。薬物外報酬に対する報酬系の低活性については、コカイン、アルコール、次いでニコチンについて認められた。

において、薬物関連キューに関連した過剰賦活は、腹側線条体や、眼窩前頭皮質に認められている^{6,7,20)}。たとえば David らは、喫煙関連キューとして喫煙中の人物の写真、コントロールとして喫煙していない人物の写真を見せ、その人物が男性か女性かを答えるという課題を与えた。その結果、非喫煙者と比較して喫煙者においてより強い活性化が喫煙中の人物を見たときに腹側線条体で認められたと報告している⁶⁾。

この結果は、主に動物実験などを根拠に提唱されてきた薬物依存症に対する代表的な仮説である薬物報酬過敏化説(the incentive-sensitization theory of drug addiction)¹⁹⁾とも合致する。この仮説では、まず側坐核・腹側線条体をはじめとする脳内報酬神経回路が薬物に関連した刺激に対して恒久的な過敏状態となる。その結果、薬物以外の引き金と比べて、薬物に関連した引き金に対して動機付けが増幅して引き起こされる。これにより薬物探索行動および薬物摂取の頻度が増し、そ

れ以外の行動が減るのではないかと推測する。特に側坐核関連神経回路がニューロンの構造レベルで長期にわたる変化を起こすことから回路の過敏化(sensitization)は恒久的に続くと考え、退薬症状の喪失後も再使用が起きる事実を説明している。ただし、この仮説では、なぜ特定の依存対象にのみ過敏化が生ずるのかについては説明できない¹⁹⁾。

この点について、注目すべきなのは、依存対象以外の報酬に対する報酬系の賦活を検討した一連の fMRI 研究である。たとえば、2000 年にコカイン依存における視覚的性的刺激に対する反応低下⁹⁾が報告されている。また 2007 年にコカイン依存¹¹⁾、アルコール依存²³⁾において、金銭報酬に対する反応性低下が fMRI を用いた研究結果から報告されている。すなわち、依存症が完成していく過程では、依存対象関連キューへの反応増大だけではなく、依存対象以外の報酬に関しては逆にキューへの反応性が低下していく、という知見が

累積しつつある。

機会喫煙者(occasional smoker)とニコチン依存症者

こうした知見の蓄積の中で、2009年にBuhlerらが発表した機会喫煙者とニコチン依存症者を比較する研究は興味深い。依存症を生じない程度の物質使用者と物質依存者の相違点は、腹側線条体報酬系の薬物関連キューに対する反応性と薬物外関連キューに対する反応性のバランスに起因するとした。そこでは機会喫煙者とニコチン依存症者において2つの実験結果が比較された。まずタバコを報酬とするキューについては、同等レベルの報酬系の賦活を認めた。次に金銭報酬キューに対する反応については、両者に違いが認められた。すなわち、機会喫煙者ではタバコ報酬キューに対する反応より金銭キューに対する反応が強くみられた刺激条件がニコチン依存症者に課された。その結果、金銭キューに対する賦活はタバコキューに対する賦活と同程度の低賦活にとどまったのである(図1)²⁾。

そこでBuhlerらは、物質(ニコチン)期待キューに対する過敏性が機会喫煙と物質依存を隔てるcrucial pointなのではないとした。むしろニコチン期待とニコチン外期待への反応性のバランスが変化することが重要なのだと考察している²⁾。

喫煙経験後、超早期に観察される腹側線条体の反応低下

Buhlerらの研究では1日1本以下の機会喫煙者が依存症群の対照群であり、非喫煙者との比較は示されていなかった。この点を補足する研究が、2011年5月に発表されたPetersらの研究である¹⁸⁾。彼らは思春期の青年がとりわけ嗜癖行動に陥りやすい^{3,17)}ことに注目した。喫煙でいえばこの時期の喫煙経験はしばしばその後長期にわたるニコチン依存につながっていく¹⁰⁾。彼らは14歳の喫煙者43人と、年齢、性別、IQをマッチした非喫煙対照群に対し、fMRIを用いて、報酬予期について観察した。

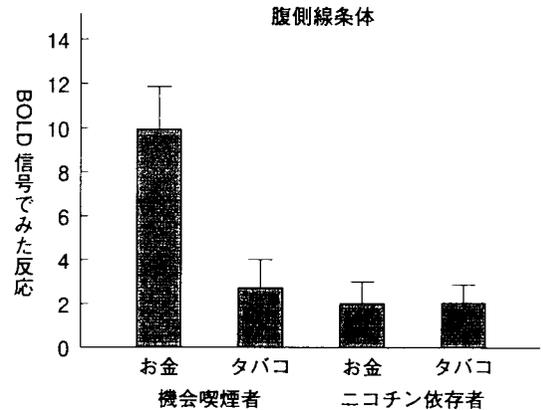


図1 金銭およびタバコ刺激に対する腹側線条体の活性化
機会喫煙者とニコチン依存者の比較(文献²⁾より改変)

被験者は予定期、反応期、結果表示期、注視期の4つからなる課題に取り組んだ。予定期の間に、その回のトライアルで得られるかもしれない報酬の大きさ(大・小・報酬無し)を示す予告キュー(予告キューが◎の場合は大ポイント、○の場合は小ポイント、△の場合は、報酬はもらえない)が4秒間表示された。被験者は、予告キューの表示後、不規則な時間間隔を置いて提示される反応開始キューに対して、できるだけ早くボタンを押すことが求められた。十分に早く反応すれば、予告キューが◎の場合は大ポイント(10点)、○の場合は小ポイント(2点)が得られる。被験者は一つの条件について22回、3条件で合計66回挑戦した。ポイントは5点ごとにチョコレートキャンディーに交換された。

「勝ち」となるための反応時間は、被験者の反応時間により微妙に変えられ、被験者の勝率が平均66%となるように調整された。反応期と結果表示期は合計2秒、その後4秒の注視期(次の信号が出るまで画面を注視して待つ時期)があり、次のトライアルとの間が区切られた。

fMRIの結果、喫煙群と非喫煙群の両群ともに、予定期において、報酬予告キュー(◎または○)が示されたときに、腹側線条体の賦活が認められた。さらに、この腹側線条体の反応の程度を

喫煙群と非喫煙群とで比較したところ、喫煙群において、反応の程度が小さかった。

注目すべきことに、報酬予期に対する喫煙群での腹側線条体およびその近傍の被核の低反応は、生涯喫煙本数が 10 本以下という極めて早期の喫煙者 (N=14) においても認められたことがある。しかも喫煙頻度と相関していた (腹側線条体で $r = -0.23$, $p = 0.07$, 被核で $r = -0.41$, $p = 0.004$) のである。すなわち、喫煙頻度が高いほど、腹側線条体の反応は低下する傾向にあった。大麻使用経験者を除いた比較やアルコール使用の影響を除いてもこの結果には変化がみられないことが確認されている ($p < 0.001$)。

また、各群の新奇性探究、衝動性がパーソナリティ質問紙 Temperament and Character Inventory (CTI)⁴⁾ および物質使用リスク評価尺度 Substance Use Risk Profile Scale²¹⁾ で比較された。また遅延報酬割引率については、別に発表されている質問紙による評価法¹³⁾ で比較されたところ、いずれも喫煙群のほうが非喫煙群より高い値を示した。

Peters らは、喫煙群においては、素因としての報酬系の低反応性が早期のタバコ使用の可能性を高めるのかもしれないとしている。また喫煙頻度と腹側線条体の賦活が逆相関したことについては 2 つの可能性を述べている。つまり、喫煙頻度が増した結果として報酬系の低反応が進むという可能性と、もともと報酬系の低反応が著しい子どもほど喫煙頻度が高くなりやすいという可能性である。

以上の一連の研究をまとめると、ニコチン依存症においては、喫煙報酬と喫煙外報酬について、脳内報酬系には対照的な変化が生じていることが想定される。すなわち、喫煙報酬そのものについては、ニコチン依存症者では、報酬を予測する状況で、脳内報酬系に過剰な賦活が生じる。ところが、喫煙外報酬については、むしろ賦活の程度が低下している。この後者の変化は、喫煙経験本数のごく少ない極めて早期の段階から生じており、喫煙頻度の増加に伴って顕著となっていくことが

推定されるのである。

思春期の報酬系の特性は？

2010 年 Cohen らは、線条体における予測誤差信号が思春期にピークとなることを見出し⁵⁾、これは思春期に危険を冒しても報酬を求める行動が増えることの直接的な説明となるかもしれないと述べている。彼らは、思春期における危険行動の増加は、潜在的な良くない結果に対する感受性の低下か、潜在的な良い結果に対する感受性の増大かのいずれかの反映であると仮定している。その上で彼らのデータは後者と一致すると考察している。すなわち、増大した予測誤差信号は (それはドパミンシグナルの増大を推定させるが) 予想外の好ましい結果が出た場合により大きな快楽 (hedonic impact) が得られる¹⁾ ことを示唆している。それは、さらにその予想外の好ましい結果を得ようとする動機を高めることになる (そしてさらに危険を冒すようになる)。こうして、思春期における過剰に活性化されたドパミン神経系による予測誤差信号は、とりわけ未熟な認知的コントロールと組み合わせられた場合に報酬探索行動の増加をもたらすと推論している。

この Cohen らの見解は思春期にニコチン依存症が発症しやすいメカニズムを示唆している点で薬物報酬過敏化説 (sensitization theory) を補うものといえる。特に思春期には予測誤差信号がピークとなるという事実は予測誤差信号に伴うシナプス可塑性に基づく強化学習が起きやすいという意味でも薬物報酬過敏化説とよく合致する。

しかし、このような文脈で、Peters らの見出した、タバコ外の報酬予期に対する腹側線条体の反応性の低下は、うまく説明できるだろうか？ Peters らは、彼らの結果の説明として、報酬系の低賦活を、喫煙頻度が増した原因とみる解釈と、結果とみる解釈の 2 つの説を提案している。このうち「報酬系の低賦活が一次的に存在し、その低賦活を補うために、報酬刺激を求める行動がエスカレートする、すなわち喫煙行動が増大していく」、という説明は、Cohen らの見解とは相い

れない。Cohen らの考えは、報酬刺激に対する報酬系の過剰な反応性こそが、リスク追求行動を増大させるというものだからである。したがって、Cohen らの見解とも合致するのは、Peters らによる他方の説、「喫煙者における喫煙外報酬への報酬系の低賦活は、喫煙行動の結果として生じてくる」という説明である。

この説明は、筆者が臨床経験の中でしばしば遭遇するニコチン依存症患者に特徴的な認知のゆがみとも合致すると考える。そこで、以下では、筆者の見解を交えながら、この仮説をさらに展開していきたい。

タバコ外報酬予測に対する反応低下が意味するもの

まず、Peters の見出した線条体の反応性の低下は、薬物報酬過敏化説と必ずしも矛盾するものではないことを述べておきたい。薬物報酬過敏化説は薬物関連キューに対する側坐核関連神経回路の構造変化を伴う恒久的な過敏化(sensitization)が依存症への移行を引き起こすと考えるものである。そして薬物関連キュー以外の報酬系の反応については言及していない。とすれば、薬物外報酬に対する腹側線条体の反応が低下していても、薬物関連キューに関連する神経回路に恒久的な過敏化(sensitization)が生じていれば、依存症は継続し、再発が起きると考えるのである。

問題はなぜ、腹側線条体の薬物外報酬予測への反応が低下する中で、薬物への反応が出現し維持されるかである。ここで想起すべき点が3つある。一つは、依存性薬物は薬物外の報酬と違って、頻度や量を増やすことで手軽に刺激を強めることができること。次に、思春期には、予測誤差信号がピークを迎え、リスクを冒す行動が増え、かつ予測誤差信号に伴う学習はシナプスの変化を伴う強力なものとなりうること。そして、薬物報酬には自らの退薬症状の解消に伴う報酬という自己再生的な要素が含まれるという点である。

ここで、ニコチン依存症の典型例として、一人の少年 A を想定し、彼の脳内で生じていく反応

について、筆者らが考える仮説にしたがったシナリオを描写してみたい。

思春期はそもそも新奇性追求の程度が増大する時期である。中でもその傾向の強い少年 A は、違法を顧みずタバコに手を出すことになった。この少年 A の報酬系は、彼がタバコを初めて手にした時期には、Cohen らの見解が予測するように、報酬刺激に対して過剰に反応しうる状態にあった。またこの時の少年 A の報酬系の過剰な反応性は、必ずしもタバコに選択的ではなく、彼の高い新奇性追求の高さと合致していた。つまりこの世代の少年を取り巻くさまざまな誘惑・報酬(競馬、パチンコなど)に対して平均的な同世代の少年よりも、高い追求値を示していた。

ところが、いったんタバコを吸い始めた結果、少年 A の報酬系には変化が生じ始める。まず、報酬としてのタバコそのものに対する変化は2つの要因によって生じてくる。一つめは、依存性物質としてのニコチンの薬理作用の要因、2つ目は新奇性追求としての喫煙行動の要因である。

ところが言うまでもなく、本来ニコチンの薬理的・生理的作用は報酬とは言い難い不快なものである。実際、非喫煙者の段階では喫煙関連キューで腹側線条体が賦活化されることはない⁵⁾。したがって、初めての1本はもちろん、その後もしばらくはタバコの報酬とは、新奇性追求欲求の充足、喫煙行動そのもののプロセスであろう。あるいは、この行動をとることに伴う社会的報酬(仲間との帰属意識など)といったものに限られるかもしれない。もちろん、この要因だけでは、幼少の子どもが仲間とタバコ型のお菓子で遊んでいるのと同じなので、深刻な依存症も、認知のゆがみも生まれない。

しかし脳内では喫煙による影響が、本人も気づかぬごく早期の段階で、密かに立ち現れてくることとなる。すなわち、腹側線条体などの報酬系の賦活性が低下していく。Peters らの研究¹⁸⁾に即して言えば、タバコを吸い始めると生涯喫煙本数が10本にも満たない段階であっても変化が現れる。たとえば、チョコレートキャンデーを見て

も、かつてほどは喜ばなくなっていくのである。Buhler らの知見²⁾も援用すれば、金銭報酬への感度も低下していくことになる。

ここで少年 A がタバコを止めてしまえば何も起きないであろう。しかし、さらに喫煙を繰り返していると、早晚「タバコの快楽」を経験することとなる。この喫煙者が経験する「タバコの快楽」は喫煙によるニコチンの退薬症状の解消と表裏一体の関係にある。このことは、脳波の研究や¹⁴⁾、禁煙補助薬の薬理作用の研究⁸⁾から明らかにされている。しかし何より重要なのは喫煙者によってタバコが明確な報酬として認知されるようになった点であろう。なぜなら、その後の少年 A は、さらに報酬を求めて、自らタバコを買って求めていくことになるからである。そして、この「タバコの快楽」が分かった瞬間に、タバコ報酬に対する、過敏化への道が開かれることとなる。

そうとも知らず、少年 A はタバコの快楽を求めて喫煙を繰り返すが、その間に喫煙外報酬に対する報酬系の賦活はさらに低下、また、ニコチンに対する耐性も出現してくる。しかしここで、タバコの場合は本数を増やすことで手軽に刺激を強めることができるのだ。

もし少年 A が、リスクを厭わない性質であれば、造作もなく本数を増やしていくことになる。無論、同じ本数を吸っても、耐性の出現の程度に個人差があるかもしれない。その場合はより耐性の進行が大きい若者が本数を増やしやすいかかもしれない。また家族・友人などの社会環境が、よりタバコに対して肯定的なイメージを持っていた場合、増やすことに抵抗感が少ない可能性も考えられる。こうした個人の資質や環境の影響を受けつつ、思春期に喫煙を繰り返すという行為が、結局はシナプスの変化を伴う強力な神経系の変化に至らしめる。すなわち、喫煙関連キューに対する過敏化を引き起こすのである。

はじめは不快そのものであった喫煙が、ある時突然「報酬」として体験される瞬間がくる。そのこと自体が、まさに予想外という意味で予測誤差シグナルとして作用しうる。過敏化は新しい環境

で条件づけられた場合に、より強力に生じるとされる²⁾。タバコを吸い始めるという思春期の 1 コマは、ほとんどの人にとって、新しい状況、新しい環境であろう。それだけに、この作用は強力なものとなるだろう。

一方で本数の増加と重なるように、少年 A はニコチン切れによる退薬症状を自覚することとなる。そして自らの喫煙によって引き起こされる退薬症状の自らによる解消という自己再生的なプロセスに知らず知らずのうちに巻き込まれていく。つまり、少年 A の喫煙は際限なく続き、タバコに関する条件付けもそれだけ繰り返されていくのである。

こうして依存症に至った状態での、報酬予測への反応は Buhler らの結果²⁾からは次のように予想される。タバコ外報酬予測に対する反応はさらに低下し、新たに獲得されたタバコ報酬予測に対する反応と拮抗するのである。少なくとも Buhler らの条件での金銭報酬予測とタバコ報酬予測に対する反応は腹側線条体において拮抗した。

筆者の考えるニコチン依存症への進展に伴う報酬予測脳活動の推移曲線を図 2 に示す。このモデル図から読み取れるように、報酬の条件や依存の状態によっては、タバコ報酬予測への反応が、タバコ外報酬予測への反応を凌駕する可能性もあると我々は考えている。Buhler らのデータをよくみると下部眼窩前頭回においては、依存症の喫煙者の場合、金銭報酬予測に対する反応はほとんどない。つまり、タバコ報酬予測に対する反応のほうが勝っているようであり、興味深い(図 3)。もっともドパミン系神経そのものの領域ではないため慎重な議論が必要である。

神経の変化と心の接点

改めて、薬物により依存対象以外の報酬に対して腹側線条体の反応低下が引き起こされると仮定することで、脳の変化と喫煙者心理とを結ぶ重要な視点が生まれると我々が考えていることを強調しておきたい。なぜならば、これは、依存症者 (addict) が、依存対象を他の通常の喜びや楽しみ

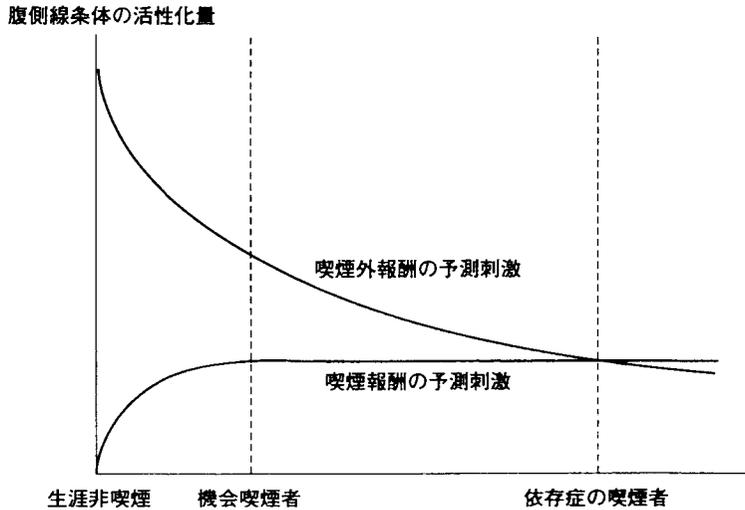


図2 喫煙および喫煙外刺激に対する腹側線条体の活性化量
ニコチン依存症への進展に伴う変化を失楽園仮説に基づき予測した。

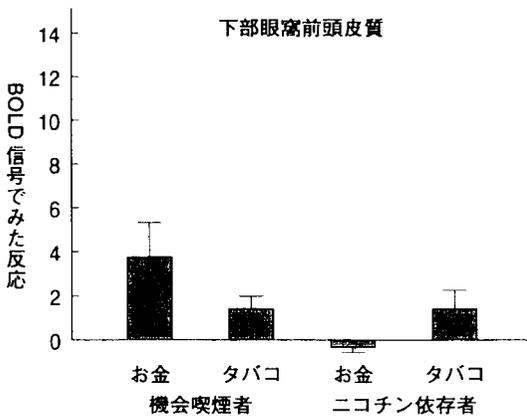


図3 金銭およびタバコ刺激に対する下部眼窩前頭皮質の活性化
機会喫煙者とニコチン依存者の比較。(文献²⁾より改変)

よりも優先する理由として語る内容とも合致するからである。すなわち、喫煙者は「自分にはタバコ以外の趣味がないんだ」と言う。大量飲酒者は「アルコールの入っていない飲み物の何が楽しいのか」とつぶやく。このように依存症となる以前に経験していた日常生活での楽しみや幸せを顧みないのである。

こうした思考の変化は、従来は「依存症に伴う認知のゆがみ」として認知上の問題としてとらえ

られてきた^{12, 16, 22)}。しかしそれだけではなく、従来は日常生活の楽しみであったものが、喫煙・飲酒・ギャンブルなど繰り返すことによる報酬系の反応低下により、楽しみではなくなっているのかも知れない。もしそうであれば、身体感覚に裏打ちされているだけにこの認知上の変化は強力かつ長期にわたるものと予想される。たとえばギャンブルを始めた頃、大当たりをしたら家族にお土産を買っていた(家族の笑顔から社会的報酬が得られた)人を仮定する。この人がギャンブルにのめり込むうちに、お土産は全く買わなくなった、つまり家族の笑顔からでは報酬は得られなくなったというような変化は稀ならずみられる。このような行動変化は依存症への進行に伴い普遍的にみられる問題であり、かつ、特徴と思われる。とすれば、依存症者が依存対象を最優先するようになる理由は以下のように考えられる。理性的な判断に基づいて、それ以外のもので楽しもうとしても、もはや日常生活レベルの幸せでは報酬系の反応が得られなくなってしまうのである。つまり報酬系側の生物学的変化が存在するのである。

私はこの可能性を考えると、聖書のアダムとイブの「失楽園」の説話²³⁾を思い出さずにはいられない。すなわち、タバコを例に取れば、好奇心

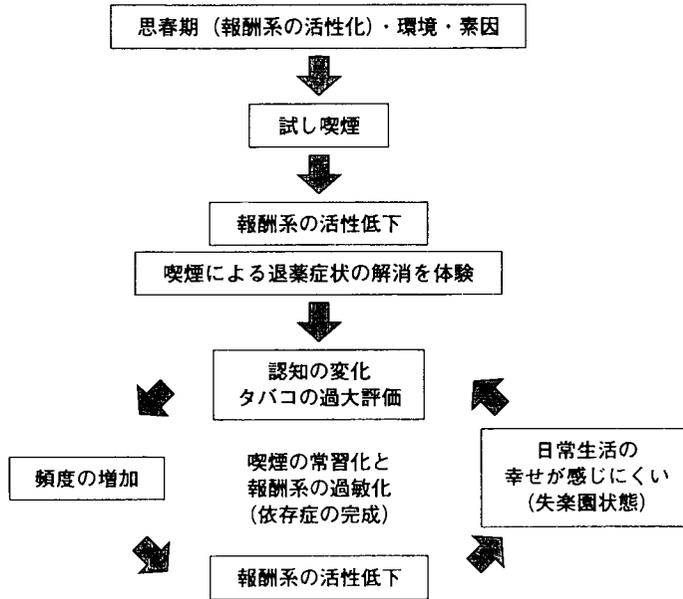


図 4 失楽園仮説によるニコチン依存症形成のプロセス

にしたがって、短期の喜びを得るためにりんご(タバコ)を食べてしまったことで、2人はまさに、それまで享受していた「日常の幸せ」という楽園を失ってしまった。それがゆえにさらに、量や頻度を増やすことで手軽に刺激を強めることができる依存対象にとられるようになる。リスクを犯すという意味で何らかの資質も関与している可能性があるが、さらなる危険を冒していく。その結果さらに報酬系の反応低下と日常生活の幸せの喪失、および依存対象への執着が強まるという悪循環が生じたのかもしれない(図4)。

気付かぬうちに変化が生ずる意味

さらに重要な点は、既述のようにこの変化がニコチン依存が成立するはるか以前の、生涯喫煙本数が10本以下という極めて早期から、徐々に進行していくことであろう。本人にニコチンにより日常生活での報酬が感じにくくなっているという

注)「失楽園」とは創世記第3章の挿話。蛇にそそのかされたアダムとイブが、神の禁を破って「禁断の果実」を食べ、エデンの園という楽園を追放されるというもの。

自覚がない以上、短期的にせよ報酬を与えてくれるタバコに対してアンバランスな期待を抱くだろう。また禁煙に対しては、「禁煙すると味気なく楽しみの乏しいつらい生活が待っている」と感じるようになるのも、ごく自然な成り行きといえる。こうして知らず知らずのうちに形成された認知の変化は、禁煙開始後も残存する可能性がある。

ところで我々が喫煙者の認知のゆがみを定量化するために開発したものに加濃式社会的ニコチン依存度(KTSND; 30点満点で得点が高いほどタバコに対する美化・正当化が強い)¹²⁾がある。この尺度において生涯非喫煙者、試し喫煙経験者、喫煙者の順に得点が上昇し、禁煙開始後の前喫煙者においても中等度の得点が維持されることを我々は確認している。こうしたデータは上記の認知の変化の反映かもしれない。そしてこの認知のゆがみが残存することが次の再使用の背景要因となることも推定される。

ここで冒頭に記した、「依存性薬物(ニコチン)は神経にどんな変化を起こすのか、それによりどの心理的機能にどのような変化が生じ、繰り返し

の再使用に至るのか」という問題提起への回答を述べよう。

まずタバコに対する報酬系神経の過敏化に加えて、喫煙外報酬予測に対する腹側線条体の反応性低下が生じる。このことにより日常生活からの報酬予測が減り、タバコからの報酬予測と拮抗するようになる。その結果、認知と行動の両面における変化、すなわち日常生活の幸せよりも喫煙を優先するという変化を生む。さらにタバコを吸い続けることで神経系の変化が進行するという負のスパイラルが生じる。このようにして依存症へと進行していく可能性が考えられるのである。

この「失楽園仮説」(the paradise lost theory)とでも呼ぶべき仮想的構造はタバコのみならず、アルコール、コカイン、ギャンブルなど他の addiction についても共通して仮定できることは容易に理解できよう。すなわちこの構造はさまざまな addiction における生物学的変化とその心理的意味とを結び共通した基盤である可能性があるのだ。

ここまで、最近の fMRI を用いた依存症の研究についてレビューしながらその臨床的、心理的意味について考察してきた。「失楽園仮説」をはじめとするここでの論考はあくまで仮説であり、今後の検証を要することを再度確認しておきたい。

文献

- 1) Berridge KC, Robinson TE : What is the role of dopamine in reward : Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 28 : 309-369, 1998
- 2) Buhler M, Vollstadt-Klein S, Kobiella A, et al : Nicotine dependence is characterized by disordered reward processing in a network driving motivation. *Biol Psychiatry* 67 : 745-752, 2010
- 3) Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN : Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence : A critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 160 : 1041-1052, 2003
- 4) Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR : A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50 : 975-990, 1993
- 5) Cohen, JR, Asarnow RF, Sabb FW, et al : A unique adolescent response to reward prediction errors. *Nat Neurosci* 13 : 669-671, 2010
- 6) David SP, Munafò MR, Johansen-Berg H, et al : Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers : A functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 58 : 488-494, 2005
- 7) Diekhof EK, Falkai P, Gruber O : Functional neuroimaging of reward processing and decision-making : A review of aberrant motivational and affective processing in addiction and mood disorders. *Brain Res Rev* 59 : 164-184, 2008
- 8) Foulds J : The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence : varenicline. *Int J Clin Pract* 60 : 571-576, 2006
- 9) Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, et al : Cue-induced cocaine craving : Neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 157 : 1789-1798, 2000
- 10) Giovino GA, Henningfield JE, Tomar SL, et al : Epidemiology of tobacco use and dependence. *Epidemiol Rev* 17 : 48-65, 1995
- 11) Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, et al : Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction? *Am J Psychiatry* 164 : 43-51, 2007
- 12) 加濃正人 : ニコチンの心理的依存. *日ア精医誌* 15 : 3-14, 2008
- 13) Kirby KN, Petry NM, Bickel WE : Heroin addicts have higher discount rate for delayed rewards than non-drug-using controls. *J Exp Psychol Gen* 128 : 78-87, 1999
- 14) Knott VJ : EEG Alpha correlates of non-smokers, smokers, and smoking deprivation. *Psychophysiology* 14 : 150-156, 1977
- 15) 厚生労働省中央社会保険医療協議会 : 診療報酬改定結果検証に係る特別調査(平成 21 年度調査)ニコチン依存症管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の実態調査報告書. 2009
- 16) Otani T, Yoshii C, Kano M, et al : Validity and reliability of Kano Test for Social Nicotine Dependence (KTSND). *Ann Epidemiol* 19 : 815-822, 2009
- 17) Paus T, Keshavan M, Giedd JN : Why do

- many psychiatric disorders emerge during adolescence? Nat Rev Neurosci 9 : 947-957, 2008
- 18) Peters J, Martinot JL, Uli B, et al : Lower ventral striatal activation during reward anticipation in adolescent smokers. Am J Psychiatry 168 : 540-549, 2011
- 19) Robinson TE, Berridge KC : Addiction. Annu Rev Psychol 54 : 25-53, 2003
- 20) Smolka MN, Buhler M, Klein S, et al : Severity of nicotine dependence modulates cue-induced brain activity in regions involved in motor preparation and imagery. Psychopharmacology 184 : 577-588, 2006
- 21) Woicik PA, Stewart SH, Pihl RO, et al : The Substance Use Risk Profile Scale : A scale measuring traits linked to reinforcement-specific substance use profiles. Addict Behav 43 : 1042-1055, 2009
- 22) World Health Organization : International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, 10th Revision 2nd Edition. WHO, Geneva, 2004
- 23) Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, et al : Dysfunction of reward processing correlate with alcohol craving in detoxified alcoholics. Neuroimage 35 : 787-794, 2007



ぐんま人間学・精神病理アカデミー・2012

基本テーマ「愛の秩序 ordo amoris」

ぐんま人間学・精神病理アカデミーは、精神医学に本来あるべき全人間的な見方と、バランスのとれた臨床技術を育む目的で設立されました。少人数の親しい雰囲気の中で精神病理学、心理学、哲学、神学、歴史、社会、芸術などの教養、症候学、診断学を学ぶ場を提供することを目的としています。

期間 2012年11月24日(土)10時~18時30分

場所 群馬県高崎市稲荷台136 群馬病院内カンファレンス・ルーム

企画立案 濱田秀伯, 岩熊史朗, 西村麻由美, 奈良雅俊

企画顧問 木田 元

プログラム 濱田秀伯(精神病理学)「精神病理学における愛の秩序」(基調講演)

近藤 剛(神学)「愛と癒し—ティリッヒ神学を手がかりに—」

丸田俊彦(精神分析学)「自己愛パーソナリティ障害をめぐって」

上宇都ゆりほ(日本文学)「日本中世和歌における愛の表現」

ケース・カンファレンス, 全体討論, 懇親会

対象 若手精神科医, 専修医, 研修医(臨床心理士, コ・メディカル・スタッフのかたのご参加も可能です)

参加費 5,000円(テキスト, 昼食, 懇親会費を含む)

申し込み 群馬病院出版会のホームページ(<http://www.ghp.or.jp>)の「セミナー案内」を開き, 申し込みフォームの必要項目にご記入のうえメールでお願いいたします。

問合せ 水野谷(みずのや) ☎ 027-373-2251(代表)