

ニコチン依存症と報酬系

—fMRI からみた脳の変化と心の接点—

磯村 毅

要 旨 ニコチン依存症の臨床上の課題は、禁煙開始の困難さと再喫煙率の高さに集約される。この成因として主に動物実験での知見を基に、シナプスの永続的な構造変化を伴う脳内報酬系の喫煙関連刺激に対する過敏反応が考えられている(過敏化説)。またニコチン依存症の心理的变化と報酬系の関係について臨床的な観点から失楽園仮説(the Paradise Lost Theory)が提唱されている。これは喫煙者では喫煙に対する報酬系の過敏な反応が惹起される一方で、喫煙以外の報酬に関しては感受性が低下し(失楽園状態)、一般の活動や義務よりも喫煙を優先する認知のゆがみを生ずるとする。近年、fMRIにより喫煙者の報酬系で金銭・食べ物に対する反応性の低下という失楽園仮説と合致する知見が示された。自身の脳の変化に無自覚な喫煙者にその変化を気づかせることで禁煙の契機となる事例が報告されており、この喫煙者の自身の脳の変化に対する無自覚さが認知のゆがみを助長して禁煙の開始やその継続困難を招いている可能性がある。

磯村 毅：ニコチン依存症と報酬系—fMRI からみた脳の変化と心の接点—, 呼吸 32(12) : 1148—1152, 2013

キーワード：ニコチン依存症 報酬系 過敏化説 失楽園仮説 fMRI

はじめに

喫煙による種々の悪影響が広く社会問題化するにつれ、また、各種の薬物療法の登場により、禁煙外来をはじめとする禁煙支援の場での禁煙導入率が改善している。しかし禁煙開始後早期の段階と比較して、長期での再喫煙率は高く臨床上の大きな課題となっている。また、そもそも喫煙者が禁煙を開始するにあたっての動機づけそのものに困難を伴う場合も多い。即ち、現在のニコチン依存症の臨床上の課題は禁煙開始の困難さと再喫煙率の高さに集約される。この両者に関して、依存症の生物学基盤として、脳内報酬

Nicotine addiction and the reward system : the relationship between neurological and psychological changes
リセット禁煙研究会・予防医療研究所
Takeshi Isomura
Reset Behavior Research Group, Aichi 456-0027, Japan

系の関与を中心に述べてみたい。

I. 薬物報酬過敏化説(the sensitization theory)

1. 報酬系と依存症

人が生き生きと生きていくための重要な心の働きは何だろうか。それは「よろこび」ではないだろうか。おいしいものを食べても、人との楽しい交流があっても、あるいは何かを成し遂げたとしても、何のよろこびも感じないとしたら、この世はきつと味気ないものになってしまうだろう。

神経科学では「よろこび」を「報酬」という言葉をカギに分析していく。この場合の「報酬」とは金銭的なものに限らず、快い情動をもたらす対象全般を指す。従って食べ物、水、美しい顔など何らかの快い情動をもたらすものは広い意味で「報酬」と考える。そしてこの「報酬」にかかわる共通した神経系(脳内報酬系)が発見されたことで依存

症の研究は大きく前進した。

脳内報酬系は別名中脳皮質辺縁系とも呼ばれドーパミンを分泌する。中脳の腹側被蓋野から辺縁系や大脳皮質に放射している。特に側坐核への経路が詳しく調べられている。報酬系神経が興奮するとこの側坐核をはじめとするシナプスでドーパミンが分泌されることとなる。ネズミの脳内に電極を刺しネズミがレバーを押すと電気が流れるようにする自己刺激の実験がある。電極の位置を変えていくとネズミが2度と押したがる場所もあるが、しきりに押したがる場所が見つかる。それが上記の報酬系ドーパミン神経で、1時間に1,000回以上、疲れ果て餓死するまで押す場合もある¹⁾。

この報酬系神経の自己刺激による実験は依存症の特徴によく合致している。即ち、摂食・摂水といった生命維持に必要な根幹的な欲求を無視してまで、特定の行動を続けてしまう点である。依存症の心理的・行動的特徴として優先順位が依存対象に移ってしまうことが挙げられるが、その基盤として報酬系の関与が考えられるのである。

2. 永続する過敏化

依存症のもう1つの特徴として、長期の禁煙(断薬)後にも、再使用が速く、それにより頻回の喫煙が急速に再発することが挙げられる。これについてはどのような生物基盤があるのだろうか。繰り返し刺激で、脳に後戻りしない変化が起きることが種々の例で知られている。例えば海馬の繰り返し刺激による長期記憶がある。人は繰り返し練習して自転車に乗れるようになると、その後ずっと乗ってなくても、年を取ってからでも自転車に乗ることができる。自転車が傾くと自然に体が反応してしまうのである。同様に依存症では、報酬系ドーパミン神経の繰り返し刺激により、報酬系の側坐核や前頭前野に薬物を求める異常な渴望を生み出す不可逆的な変化が生じてくることが判明した²⁾。実験動物による一連の研究でこの変化はシナプスの構造変化を伴う永続的なものであることが示されたのである。

こうした知見を基に薬物依存症の報酬系過敏化説(the sensitization theory)²⁾が提唱されるようになった。即ち過敏化説によれば、依存症患者の報酬系には薬物に対する過敏反応が生じており、かつこの変化は長期間にわたって存続する。その結果、優先順位の変化と長期にわたる再発が起きると考えるのである。過敏化説は広く受け入れられており臨床上の価値も高い。特に長期間の禁煙後であっても再喫煙により容易に常習的な喫煙に逆戻りすることについて生物学的な根拠を示している点が有用である。

まず禁煙開始に先立ち、「1本だけ」の危険性について注意を喚起することが可能となる。また、長期間の禁煙後再喫煙してしまった人は、「1本だけ」という自分との約束が

守れなかったことから、「自分は意志が弱い」と自己嫌悪に陥りがちであるが、その自尊心を回復するような説明もできる。具体的には、過敏化した神経回路(止まらない回路)は、他人のタバコがうらやましくなくなり、むしろ他人の煙が嫌になっていくとしても、脳に存在し続けている。その自覚がないためつい油断してしまったわけであるが、もしこの止まらない回路の存在を知らされていれば、いくらかつきあいのよい人でもタバコの誘いを断っていた可能性が出てくる。つまり問題は意志の脆弱ではなく知識の有無だったのではないか。

II. 失樂園仮説

1. 臨床の場ではじまった

こうした初期の知見から、依存症とは報酬系の過剰な活性化、即ち「快樂の暴走」と考えられていた。しかし、確かに過敏化説で永続する再喫煙の危険性を説明できるが、なぜ特定の対象にのみ過敏化が生じるのかなど不明な点も多い。また報酬系の暴走という見方に対して意外な事実が判明した。即ち、実験動物において、コカイン、アルコール、ニコチンの依存症で、薬物外の報酬に対しては、ドーパミンの反応は逆に低下していたのである³⁾。また側坐核のドーパミン受容体が減少し、次の神経に信号が伝わりにくくなっている可能性も判明した³⁾。

こうした新たな知見を参考に禁煙支援の現場から筆者らにより新たな仮説(失樂園仮説)が考えられるようになった⁴⁾。即ち、繰り返しの喫煙により生ずる報酬系の変化はニコチンに対する耐性の原因となって喫煙本数の増加をもたらす一方で、喫煙外の報酬に対しては感受性が低下し、日常生活の楽しみや幸せが感じにくくなるのではないかと(失樂園状態)。

この仮説の特徴は、報酬系の変化を基に喫煙者の認知のゆがみを説明する点にある。即ち、喫煙外報酬に対する感受性の低下により、喫煙者は他のことで楽しもうとしてもかつてほどには楽しめず、タバコに対する過大評価(認知のゆがみ)が生まれてくる。その結果タバコに執着するようになるとともに、禁煙すると楽しみが減ると心配になり禁煙に対する動機づけが起きにくい。さらにこの考え方の変化は禁煙開始後も残存し再喫煙の原因となる、とする。

失樂園仮説は、初期にはニコチン依存症に対して、後には依存症一般を対象にカウンセリングまたは、読書療法として展開され^{4,5)}、主に一般の人たちの間で広がった。韓国・台湾・中国でも翻訳されている。一方、専門家の間では、この認知のゆがみを定量化する試みが同時進行して行われ、KTSND(加濃式社会的ニコチン依存度調査票)が開

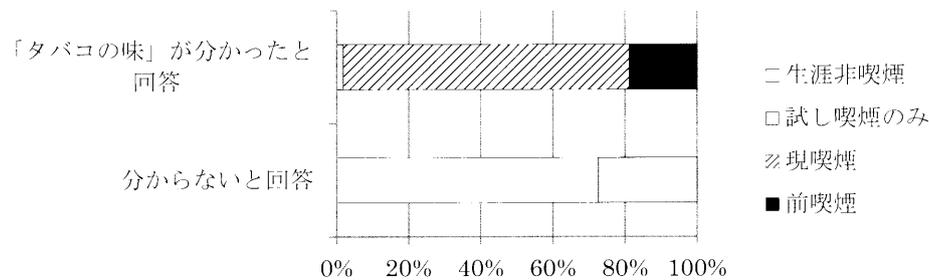


図1 「タバコの味」体験と現在の喫煙状態

発され^{9,7)}。こちらも諸外国を含めデータが蓄積されつつある⁸⁾。

2. 失樂園仮説に合致する fMRI 所見

当初は一般の人に対する自助教本、もしくは読書療法の本テキストとして展開した失樂園仮説であったが、その後脳機能画像研究の進展により、その妥当性を支持する科学的な知見が続き、科学的な仮説としても認知されるようになった^{9,10)}。まず Buhler らは、依存症喫煙者と 1 日 1 本以下の機会喫煙者を比較した。その結果、機会喫煙者の腹側線条体(報酬系側坐核)では金銭に対して、喫煙よりも強い活性化を示したのに対し、依存症喫煙者では、金銭による活性化のレベルは低く、喫煙への反応と同等にとどまった¹¹⁾。そこで、彼らは、依存症になるポイントは、報酬系の過敏化ではなく、喫煙報酬と喫煙外報酬に対する報酬系の反応のバランスの変化にあるとした。さらに Peters らは、思春期の喫煙者と非喫煙者を比較した¹²⁾。両者の報酬系の食べ物(チョコレートキャンディー)に対する反応性を比べたところ、喫煙者で有意な反応低下を認め、かつ頻回な喫煙者ほど報酬系の反応低下が大きかった。しかもその低下は生涯喫煙本数が 10 本以下という極めて早期の喫煙者にも認められた。このことから Peters は、2 つの可能性を提案した。1 つは喫煙により報酬系の反応が低下するという可能性、もう 1 つは報酬系の反応が低い人ほど喫煙頻度を増やしやすという可能性である。

依存症の病因については、長らく当人の素因・環境を重視する立場と、過敏化説にみるように、薬物の作用そのものを重視する立場がある。前者の代表は報酬系不全説^{13,14)}で、依存症者は自らの報酬系の低活性を代償するために薬物を摂取するとする。Peters の指摘した 2 つの可能性もそれに沿ったもので、一見すると、報酬系の低活性と喫煙頻度の関係はどちらが先とも言い難い、鶏と卵のような関係とも捉えられる。しかし、失樂園仮説では、素因・環境の要素を認めつつも報酬系の反応低下のきっかけとなるのは喫煙であると考えている。最近それに合致するデータが Cohen らにより示された。

Cohen らは予測誤差に対する腹側線条体(報酬系側坐核)の反応性を fMRI で検討した。予測誤差とは、結果が予測と異なることで、人の神経系における学習は、報酬に関する予測誤差があったときに生ずる。さて Cohen らは報酬系の予測誤差に対する反応性が思春期にピークとなることを発見したのである¹⁵⁾。Cohen らは、思春期に危険な行動が増加するのはこのためだと考察した。つまり、思春期における予測誤差に対する報酬系ドパミン神経の反応の最大化は、予測外の望ましい結果に対するより大きな快の発生を意味する。その結果、さらに予想外のよい結果を得ようとする動機が高まり、危険な行動を旨すようになる。

この Cohen らの知見と Peters らの知見を矛盾なく説明するには、まず思春期の時期には報酬系が活性化しているという観察から出発し、その活性化された報酬系により若者はタバコに手を出し、その後、ニコチンの影響によって報酬系の反応が急速に低下していくというように、報酬系の低反応は喫煙の結果であるとの説明を取らざるを得ない。またこれらの考察は臨床的な経験とも一致する。即ち、殆どの若者は自己治療的な目的(自分の報酬系の低反応を補う目的)ではじめての 1 本に手を出すのではなく、あえて危険をかえりみず、好奇心(新しいものに対する興味)からタバコに手を出すのである。

3. 止められなくなる瞬間

筆者らは fMRI により観察された超早期の報酬系の機能低下の意味を推測するデータを若年喫煙者に対する意識調査により明らかとした。即ち、調査対象 115 名のうち、53 名が「タバコの味」を経験したと回答したが、その体験をしたときの喫煙頻度は 1 日に 1~5 本にピークがあり、体験者の 80% が生涯喫煙本数が 40 本未満で「タバコの味」を経験していた¹⁰⁾。これは、Buhler や Peters が報酬系での反応性低下を見出した時期と重なっている。さらに、「タバコの味」を経験した若年者のうち、非喫煙者にとどまったのは 1 名のみで、他はすべて現喫煙者または前喫煙者であった¹⁰⁾(図 1)。即ち、ニコチンによる報酬系の機能低下が生ずる早期の段階で「タバコの味」は体験され、いつ

腹側線条体の活性化量

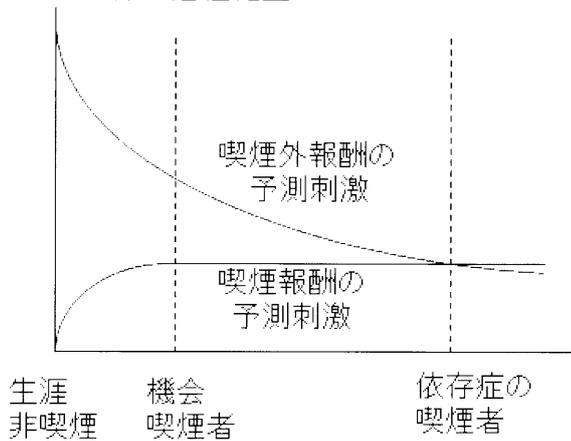


図2 喫煙および喫煙外刺激に対する腹側線条体の活性化量
ニコチン依存症への進展に伴う変化を失楽園仮説に基づき予測した。

たんそれが平覚されるようになると、人は極めて高い確率で常習的喫煙に陥るのである。

この理由としては、神経学的な変化と、認知の変化としての両面から説明が可能であろう。即ち、はじめて体験する「タバコの味」は突然なので予測誤差として作用し、シナプス変化を伴う強力な神経学的学習の原因となる。またもともと快ではなかった喫煙刺激が、報酬として認知されることで、身体感覚に裏打ちされた認知の変化が生じてくる。その結果、人はさらなる報酬をもとめて行動を変容させ、自ら積極的にタバコを買うようになる。そして繰り返しの喫煙行動の結果さらに報酬系の反応は低下し、オペラント条件付けによる学習も進むことになる。また繰り返し刺激は最終的には永續する報酬系の過敏化を招くこととなる。即ち、ニコチンによる報酬系の反応性低下が、認知の変化と結びつくことで、喫煙行動は頻度を増し依存症にいたるまで繰り返されていくのである。ニコチン依存症への進展に伴う腹側線条体(報酬系側坐核)の反応性の変化を失楽園仮説に基づき予測した(図2)。

4. 失楽園仮説からみた依存性薬物の条件—結局何が違うのか

それでは次に、なぜ、報酬系の過敏化の対象は特定のものに向かうのであろうか。この点についても、喫煙により報酬系の低反応が起きると仮定することでシンプルな説明が可能となる⁹⁾¹⁰⁾。以下の2点がポイントとなる。

1つは、依存性薬物(ニコチン)による刺激はその他の通常の刺激と違って、頻度や濃度を増やすことで容易にその刺激を強めることができる点である。これに対し例えばあるケーキを食べたときの報酬を考えてみる。はじめて食べ

たときにはとてもおいしいなと思っても、繰り返し食べることで報酬の低下が起きてくる(飽きてくる)。しかし、食べる量や頻度を増やすことで刺激を増加させようにも、ケーキを3個、5個と増やしていくことは困難であるし、例えば無理に食べたとしてもそれがそのまま報酬の強さに反映されるとは限らないのである。ところが、タバコも、同じ依存性薬物であるアルコールも、頻度・濃度を増やすことで刺激は容易に強くできる。同様のことはギャンブルに関しても掛金を上げることで達成できるであろう。そして、依存性物質や、行動の量や頻度をエスカレートさせていくうちに、報酬系の低反応が進行し、次第に通常の報酬(幸せ)レベルの刺激では幸せが感じられなくなっていく。即ち、依存対象にのみ過敏化が成立することとなるのである。

第2の点は、依存性物質による報酬(快樂)には、その依存性薬物自身が引き起こした退薬症状の解消という、自己再生的な要素が含まれる点である。通常の快樂であれば、何らかの工夫をしてその快樂自体の刺激や質を高めなければならぬ。しかし、退薬症状の解消であれば薬物の使用が継続限り退薬症状も生ずるため、いつまでたっても退薬症状の解消に伴う報酬(快樂)も続いていくことになる。これも他の通常の報酬にはみられない依存性物質に特徴的にみられる特徴と言えよう。さらに言えば、退薬症状はしばしばそうと認識されず、他のストレスと混同される。そのため実際には退薬症状を解消しているだけなのに「依存性薬物(タバコ)によりストレスが解消される」という認知のゆがみも生まれることとなる。

5. 失楽園仮説とKTSND

こうした認知のゆがみは、先に述べたKTSNDにより定量化される。KTSNDは30点満点で高得点ほどタバコに対する過大評価や正当化が認められる。KTSNDは非喫煙者で最も低く、試し喫煙を経験した非喫煙者がその次に低く、現喫煙者で最も高く、前喫煙者でその次に高い値が示される⁷⁾。つまり、喫煙者は通常自分の脳に対するニコチンの慢性的な影響(幸せが感じにくくなっている失楽園状態)について無自覚で、自分にはタバコ以外に楽しみが少ないと考え、また禁煙するとストレスの解消しにくい困難が多くて楽しみの少ない生活が待っていると考える傾向にあるのだ。またこうした認知のゆがみは特に禁煙に失敗した場合、結局自分はタバコなしではやっていけない、という自尊心の低下につながっていく。そしてさらに禁煙が困難となるのである。また認知のゆがみは、禁煙開始後にもしばしば残存し、再喫煙の誘因となっていく。こうした失楽園仮説の想定するメカニズムはニコチン以外の依存症にも適用可能であることが予想されよう。

失楽園仮説を、カウンセリングや読書療法の形で伝える

表1 タバコによる脳と心の変化

脳	永続する変化	報酬系のタバコに対する過敏化 (止まらない回路)過敏化説
	臨床的に回復する変化	報酬系の感受性低下 (失楽園状態)失楽園仮説
心	認知の変化 (禁煙後も残りやすい)	タバコの過大評価・害の過小評価 KTSND(加濃式社会的ニコチン依存) 自尊心の低下 「タバコは安らぎを増す」 「タバコはストレスを減らす」 「タバコなしではやっていけない」

と、自分の脳の変化を喫煙者に気づかせる支援をすることができる。また、臨床経路上、禁煙すると報酬系は回復し(ただし過敏化は回復しない点に注意)失楽園状態は解消されることを伝えると喫煙者は明るい気持ちで禁煙に取り組みやすくなる。実際、ニコチン補充療法に失楽園仮説に基づく読書療法のテキストを併用するプログラムで長期にわたる良好な禁煙維持の結果が報告されている(4年後の禁煙継続率50%)¹⁶⁾。また、読書療法によるランダム化試験が2012年より開始されている(この試験は広く国内の研究者・臨床家に参加を呼び掛けており興味をもたれた読者は是非ご連絡いただくと幸いである)。最後に喫煙の脳と心にも与える変化について表1にまとめた。

おわりに

タバコは現在、公衆衛生上最も大きな課題である。しかしその解決には大きな課題が山積みになっている。このまさにこれからの分野である依存症にさらに多くの人々が興味をもち、効果的な介入方法が開発されることを期待したい。それはより多くの人々がその胸に生きる源ともいえる「よろこび」を取り戻す手伝いとなるはずである。

文 献

- 1) Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 47: 419—427. 1954
- 2) Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol* 54: 25—53. 2003
- 3) Epping-Jordan MP. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 393: 76—79. 1998
- 4) 磯村毅. 「両先脳—依存症の謎を解く」. 東洋経済新報社. 東京: pp20—39. 2009
- 5) 磯村毅. リセット禁煙のすすめ. 東京六法出版. 東京: 2004
- 6) Yoshii C, Kano M, Isomura T, Kunitomo F, Aizawa M, Harada H, Harada S, Kawanami Y, Kido M. An Innovative Questionnaire Examining Psychological Nicotine Dependence. "The Kano Test for Social Nicotine Dependence (KTSND)". *JUOEH* 28(1): 45—55. 2006
- 7) Otani T, Yoshii C, Kano M, Kitada M, Inagaki K, Kurioka N, Isomura T, Hara M, Okubo Y, Koyama H. Validity and reliability of Kano Test for Social Nicotine Dependence (KTSND). *Ann Epidemiol* 19: 815—822. 2009
- 8) Huang B, Inagaki K, Yoshii C, Kano M, Abbott PV, Noguchi T, Takahashi K, Bessho K. Social nicotine dependence in Australian dental undergraduate students. *Int Dent J* 61(3): 152—156. 2011
- 9) 磯村毅, 村井俊哉. 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. *精神医学* 52(7): 662—671. 2012
- 10) Isomura T, Suzuki J, Murai T. Paradise Lost: The relationship between neurological and psychological changes in nicotine-dependent patients. *Addiction Research and Theory* Early online 1-8. 2013 (DOI: 10.3109/16066359.2013.793312)
- 11) Buhler M, Vollstadt-Klein S, Kobiella A, Budde H, Reed LJ, Braus DF, Buchel C, Smolka MN. Nicotine dependence is characterized by disordered reward processing in a network driving motivation. *Bil Psychiatry* 67: 745—752. 2010
- 12) Peters J, Bromberg U, Schneider S, Brassen S, Menz M, Banaschewski T, Büchel C. Lower ventral striatal activation during reward anticipation in adolescent smokers. *American Journal of Psychiatry* 168: 540—549. 2011
- 13) Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, et al. The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *J Royal Soc Med* 89(7): 396—400. 1996
- 14) Blum K, Braverman ER, Holder JM, et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 32(Suppl i-iv): 1—112. 2000
- 15) Cohen JR, Asarnow RF, Sabb FW, Bilder RM, Bookheimer SY, Knowlton BJ, Poldrack RA. A unique adolescent response to reward prediction errors. *Nature Neuroscience* 13: 669—671. 2010
- 16) 磯村毅. 読書療法と薬物療法を併用で心と体のデュアルケアを: 中村正和 編. 禁煙外来ベストプラクティス. 日経メディカル開発. 東京: pp98—103. 2011