



展 TENBO 望

病的賭博（ギャンブル依存）の 薬物治療の可能性 —脳内物質のPET 画像からの知見—



高橋 英彦

Takahashi Hidehiko

(京都大学大学院 医学研究科 精神医学、
放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター)

1 病的賭博とは

病的賭博（ギャンブル依存症）の有病率は欧米の DSM-IV 等の基準を使った調査ではおよそ 1~3% 程度とされるが¹⁾、我が国における有病率は欧米と比較して高いとされる。単に病的賭博の評価方法の違いに留まらず、ギャンブル機会へのアクセスのしやすさなども関係があるとされる。近年、物質依存との類似性を示す知見が集積されてきている。そのため現在のアメリカ精神医学会による診断基準の DSM-IV では病的賭博は衝動制御の障害に分類されているが、近々改訂予定である同学会による診断基準 DSM-V 案においては依存症の項目に分類されている。DSM-IV の病的賭博の診断基準をまとめると、ギャンブルへのとらわれ（渴望）、興奮を得たいがために、賭け金の額を増やす（耐性）、ギャンブルを止めたりすると落ち着かなくなる（離脱症状）といった物質依存の特徴と一致する面も多い。その他に負けを取り戻そうとギャンブルを繰り返す（深追い）、賭博にの

めりこんでいることを隠すために周囲の人間に嘘をつく、賭博の資金を得るために犯罪に手を染める、他人にお金をせびる、家庭や職を失うか失いそうになる等が診断基準の項目にある。これだけ、社会的に問題の多い病態であるにもかかわらず、患者のほとんどは治療を求める行動に移さず、海外の報告では患者の 10% 未満しか正式な治療を受けていないとされる。本人や家族が病気という認識が薄いため治療を求めることが少ないという面もあるが、ほかの心理的要因としては、患者の多くはその問題は自分で解決できると信じている、賭博で負けていることを相談することが恥ずかしいと思っている、問題であることを否認することなどが挙げられる。病的賭博はほかの精神疾患との合併も多く、特に物質依存、注意欠陥多動性障害、気分障害との合併が多い。なお、パーキンソン病患者のドーパミン（DA）補充療法の副作用として病的賭博が出現することもあるが、今回はドーパミン補充療法に伴う病的賭博については触れない。

2 病的賭博の薬物治療の可能性

病的賭博の薬物治療は、十分なエビデンス（その方法がよいという証拠）もそろっていない段階である。幾つかの試みはされているが物質依存に準拠したものがほとんどである。オピオイド拮抗薬、抗うつ薬、抗精神病薬、気分調整薬などが試みられている。しかし、総じて言えることは、プラセボ（偽薬）効果も大きく、効果サイズは小さい¹⁾。その中でも比較的エビデンスが蓄積されてきているのは、オピオイド拮抗薬である *naltrexone* と *nalmefene* である。二重盲検法（治験薬かプラセボかを患者だけでなく医師にも知らせない試験方法）を用いた複数の研究においてこれらのオピオイド拮抗薬は、ギャンブルへの渴望やギャンブル行為を減らすのに有効であったと報告されている。一方、抗うつ薬、抗精神病薬に関しては、その効果を示唆する研究もあるが、より厳密な検討を行った結果、効果がないと結論付けている報告もある。気分調整薬に関しては双極性障害（躁うつを繰り返す気分障害）の症状を有する病的賭博患者には有効とされているが、病的賭博一般に有効かは不明である。禁煙補助薬として使用されるノルアドレナリン（NA）及びDA再取り込み阻害薬である *bupropion* も病的賭博への有効性を示唆する検討もあるが、まだ十分なエビデンスは蓄積されていない。また、覚醒促進作用がありナルコレプシーや、注意欠陥多動性障害の治療にも使用される *modafinil* も衝動性の高いタイプの病的賭博には有効とする報告もある。*Modafinil* の薬理作用には不明な点も多いが、神経終末においてDAやNA濃度を高める作用があることは知られている。物質依存研究からDAやオピオイドが依存の病態に関わることが知られ、病的賭博に対する薬物治療もこれらをターゲットにしたものが主流である。しかし、前述したようにNAに作用する薬物が病的賭博に有効である可能性がある。

3 ノルアドレナリンと意思決定

病的賭博に限らず物質依存患者においては意思決定の障害があると考えられる。DA神経系は報酬系とも呼ばれるように、報酬の予測や価値判断に関わっている。そのため、意思決定の脳内基盤を探る研究においても、DA神経系の役割は広く検討されてきた。次にセロトニン神経系も報酬の時間割引、つまり報酬の絶対量が同じであれば、現在の報酬より将来の報酬を主観的には価値を割り引いて考える傾向に関与しているのではないかという理論やそれを示唆する実験結果が報告され、精力的に研究されている。一方、DAやセロトニンに比べて、NAの意思決定における役割は、十分に検討されてこなかった。前述したように、神経終末においてNA濃度を高める作用がある薬物が病的賭博の薬物治療に試みられていることや、同様な作用のある薬物が、病的賭博を合併することが少なくない注意欠陥多動性障害の治療にも使用されることから、我々はNAが意思決定に関与しているのではないかと考え、*positron emission tomography*（PET）と行動経済学的手法を用いて次のような研究を行った²⁾。

意思決定を扱う学問は多いが、伝統的な経済学では、人間は合理的に個人の利得が最大になるような意思決定をすることを前提としてきた。しかし、私たちの日常生活は必ずしも常に合理的ではない。行動経済学では実際の行動観察や実験を通じて、人間の認知能力や心理状態を重視して、その影響を考慮した上で私たちの経済行動や意思決定を検討する。行動経済学では、幾つかの選択肢からある選択をする意思決定に際して、各選択肢の起こる確率が分かっている状況をリスク下の意思決定という。リスク下の意思決定に関する意思決定のバイアスに損失回避と呼ばれるものがある。次の例を考えてみていただきたい。コイントスをして表が出れば1万円もらえて、裏が出れば1万円失うくじがあったとする。多くの人はこのくじには参加

しない。伝統的な理論では利益、損失が同額でその確率も50~50%であれば、このくじ(期待値0)に参加してもよいと思う人は2人に1人程度いても不思議ではないと予想し、ほとんどの人が先に挙げたくじには参加しないことを上手く説明できなかった。ここで、表だと2万円もらえて、裏だと1万円失うくじを想定した場合、参加してもよいと思う人が増えてくる。これは同額の利益と損失がある場合、損失が利益に対して少なくとも2倍の心理的な影響を与え、慎重な判断をするのが典型的であることを示している。つまり、同額の利益を得ることより、同額の損失を回避する心理傾向が強い現象を損失忌避と呼ぶ。

健常男性を対象に利益と損失の双方の可能性がある、リスクのある判断をする行動経済実験を基に、より損失に比重を置いて慎重に判断する傾向(損失忌避)の強さの度合い(変数)をモデル式に当てはめて推定した。多くの被験者は、同額の利益と損失の可能性がある場合、損失に比重を高く置き、ギャンブルには参加せず、典型的にはある損失金額に対して少なくともその約3倍の利益が見込まれないとギャンブルに参加しなかった。また、利益の金額が少なくとも損失の何倍以上ならギャンブルに参加してもよいと思う金額(倍数)になるか、つまり損失忌避(慎重さ)の度合いには個人差があった。次に脳内のNAトランスポーター(NAT)の密度を検討できる(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂という薬剤を用いてPET検査を行った(図1)。損失に比重を置いて判断する損失忌避(慎重さ)の度合いを表す変数と視床のNATの密度との関係を調べたところ、視床のNATの密度が低い人ほど、損失に比重を置いて判断する損失忌避の度合いが強いということが明らかになった(図2)²⁾。つまり、視床のNATの密度が低い人は、予測される損失の金額よりはるかに高い利益が見込まれないと前述のコイントスのギャンブルに参加しない慎重な傾向があることが分かった。反対に視床のNATの密度が高い

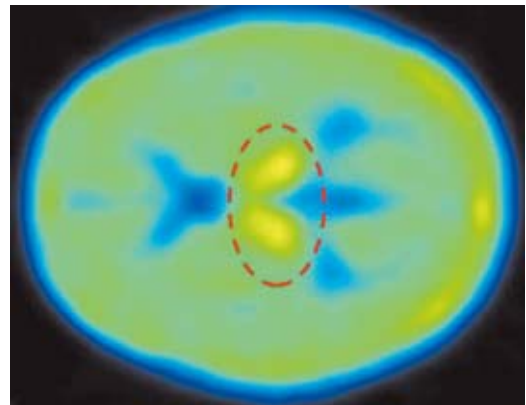


図1 脳内NATのPET画像
点線内の部分が視床。黄色の部分はNAT密度が高い

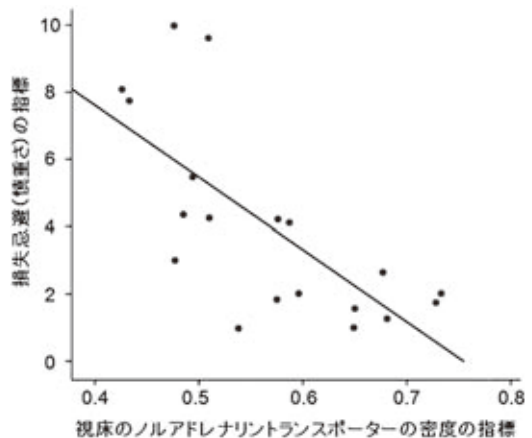


図2 より慎重に損失に比重をおいて意思決定する損失忌避の程度と視床のNATとの関係
損失忌避の指標が大きいほどギャンブルへの参加に慎重な人で、指標が10に近い人はギャンブルで1万円を失う可能性があれば、当選金額は10万円近くでないとそのギャンブルに参加しない人を意味する

人は、予測される利益が損失と同程度でもギャンブルに参加するやや向こう見ずな傾向があった。本研究からは詳しいメカニズムは不明であり、この結果の解釈には慎重を要するが、素直に結果を解釈するとNATの密度が高い人は、神経終末で放出されたNAの再取り込みが過剰で、放出されたNAの生理学的効果が弱い、減弱しやすいとも考えられる。ドキッとするような刺激に接したときに神経終末でNAが放出さ

れることが知られている。NATの密度が高い人は、損失してしまうかもしれないとドキッとする際の生理学的反応が不十分で、損失に対して感受性が鈍いのかかもしれない。病的賭博を合併することが少ない注意欠陥多動性障害においても損失に対して感受性が鈍いことが知られており、注意欠陥多動性障害の薬物治療もNAの再取り込みを阻害する薬物を使用することからも、NA神経伝達と損失への感受性の関係を示唆する³⁾。しかし、今回の研究成果はあくまで対象は健常者であり、この成果が病的賭博の患者に直ちに当てはまるかどうかは現時点では不明である。また、一口に病的賭博と言っても、様々なタイプの病的賭博が存在する。今

回の成果からは、病的賭博の中でも衝動性が高く、損失への感受性が鈍いタイプにはNA神経伝達を調節する薬物が有効である可能性もあるといえる程度である。今後、病的賭博にかかわる神経基盤の解明も含めて、更に検証していかなくてはいけない点も多いが、社会的に問題が多い病的賭博の薬物治療法の開発に繋げていきたいと考える。

参考文献

- 1) Hodgins, D.C., *et al.*, *Lancet*, **378**, 1874–1884 (2011)
- 2) Takahashi, H., *et al.*, *Mol Psychiatry*, Epub ahead of print (2012)
- 3) Takahashi, H., *Curr Opin Neurobiol.*, in press