

シンナー中毒の精神薬理学的研究

山 脇 成 人

国立呉病院臨床研究部精神神経科学研究室

広島大学医学部神経精神医学教室(主任:更井啓介教授)

受付 昭和60年1月24日

シンナーは LSD などの幻覚剤と類似の精神症状をひきおこすが、その薬理機構はまだ明らかにされていない。本研究ではシンナーの主成分であるトルエンをラットに吸入させ、その行動薬理学的実験および神経化学的実験から以下の結果を得た。

1. 約0.7%のトルエン蒸気を15分間吸入させると、セロトニン症候群に属する振戦、首振り運動、後肢外転位がラットの半数以上に認められた。このセロトニン症候群の出現頻度は、トルエンを14日間反復吸入させても変化せず、耐性は認められなかった。

2. オープン・フィールド試験において、トルエン1回および反復吸入のいずれも吸入60分後まで移所行動が有意に増加した。また、Animex を用いて測定した自発運動量も吸入60分後まで有意に増加していた。このことから、トルエンは吸入後60分間程度まで行動に影響を及ぼすことが示された。

3. 全脳(小脳を除く)におけるセロトニン受容体最大結合数はトルエン反復吸入により有意に減少した。部位別に検討すると、海馬と橋+延髄で特異的セロトニン結合が有意に減少していた。

4. 脳内セロトニン取り込み値はトルエン吸入によって影響されず、反復吸入による脳内セロトニン受容体数の減少はセロトニン再取り込み以外の薬理機構によることが推測された。

5. トルエン 1.0 g/kg をラットに経口投与すると体温は約 0.6°C 上昇したが、その体温上昇はセロトニン受容体拮抗薬であるサイプロヘプタジンで有意に抑制された。

6. 脳内ドーパミン機能の指標としての自発運動量がトルエン吸入により増加し、また反復吸入により脳内ドーパミン量が有意に増加したことから、トルエンはドーパミン作働性ニューロンに対しても何らかの作用を有することが示された。

7. 以上の行動薬理学的および神経化学的実験結果から、トルエンは脳内モノアミンとくにセロトニン作働性ニューロンに影響を及ぼすことが示された。トルエンのセロトニン作働性ニューロンに対する作用は LSD などの幻覚剤と共通した点が多く、シンナーによる精神異常現象が中枢セロトニン機能と密接に関係していることが示唆された。

いわゆる“シンナー遊び”は、昭和40年頃から、フーテン族、ヒッピー族を代表とした青少年の間で爆発的に流行し、その後しばらく衰退していたものの、最近になって再び中学・高校生の間で増加し、大きな社会問題となっている。

シンナー乱用に関する臨床精神医学的研究および心理学的研究については、中村^{17,18)}、小田¹⁹⁾、竹山²⁰⁾および筆者ら^{31,34,35)}の報告がある。これらの臨床調査では、乱用者がシンナー吸入時に発揚、多幸感や幻視を

主とした幻覚を体験していることが共通した結果であった。これらのシンナー吸引による精神症状は LSD やマリワナなどの幻覚剤によってひきおこされる症状と類似したところが多い。竹山²⁰⁾はシンナー、ポンドなどの有機溶剤を穏和幻覚剤に分類している。また、LSD では乱用中止後しばらくして精神症状が出現するフラッシュバック現象が認められるが、シンナーの場合にも同様の現象が報告されている^{7,18)}。

幻覚剤の薬理作用に脳内モノアミンとくにセロトニ

ンが関与しているという報告は多く、Rosecrans ら²⁰⁾ や Tonge ら²⁹⁾ は LSD の脳内セロトニン代謝回転低下作用を、Arora ら²⁾ は phenicyclidine や ketamine のヒト血小板におけるセロトニン取り込み阻害作用を報告している。また、受容体に関しては、Anden ら¹⁾ は LSD がセロトニン作働性ニューロンの細胞体中存在する受容体を刺激し、抑制性のフィードバックをかけることが幻覚発現と関連すると論じ、Trulson と Jacobs³⁰⁾ は LSD 慢性投与ラットの前脳および脳幹+脊髄におけるセロトニン受容体の感受性が低下することを報告している。

シンナー中毒に関する法医学的研究は小嶋ら⁸⁻¹²⁾ によって系統的に報告されているが、精神薬理学的研究あるいは神経化学的研究はほとんど報告されていない。

そこで本研究では、シンナーの幻覚発現作用に注目し、その主成分であるトルエンをラットに吸入させて、その中枢神経系に及ぼす影響を精神薬理学的に検討したので報告する。

材料および方法

1. 材料

(1) 実験動物は体重 200~300 g の Wistar 系雌性ラットを用い、水と飼料は自由に摂取させ、12時間の明暗周期 (6:00 AM~6:00 PM) のもとで飼育した。

(2) 試薬

³H 標識セロトニンは5-ヒドロキシ [G-³H] トリプタミンクレアチニン硫酸 (³H]-5HT; 14 Ci/mmol, Radiochemical Center Amersham) を用い、非標識セロトニンは5-ヒドロキシトリプタミンクレアチニン硫酸 (Merk) を用いた。

その他の試薬は、トルエン、オリーブ油、塩酸ドーパミン、重石炭酸 L-ノルアドレナリン (和光純薬)、Bray 溶液、蔗糖 (半井化学)、サイプロヘプタジン (Sigma) を用いた。

2. トルエン投与方法

トルエン吸入は小嶋ら⁹⁾ の方法に準じた。デシゲーターを改造した吸入実験装置内にトルエン蒸気と空気を適当に混合して、0.7% 前後の濃度になるように調整した。装置内のトルエン蒸気濃度はガスクロマトグラフィー (島津 GC-RIA, カラム: Chromosorb 102, 60/80 mesh, 30 mm×50 cm) を用いて2分毎に測定した。トルエン蒸気濃度が定常状態になったところで、ラットを装置内に投入し、1日1回15分間トルエン蒸気を吸入させ、1回吸入群および反復吸入群 (14

日間) の2群に分けた。

一方、体温実験に関しては経口投与方法を用いて実験した。オリーブ油に混合して調整したトルエン溶液 (1.0 g/kg) を経口ゾンデを用いて投与した。対照群には同容量のオリーブ油を経口投与した。

3. 行動薬理学的実験

a) 吸入時の異常行動観察

1回吸入群 (n=12) について、トルエン吸入中の15分間および吸入終了後15分間の合計30分間における異常行動を観察した。

b) セロトニン症候群の測定

Jacobs⁵⁾ はセロトニンの前駆物質である5-ヒドロキシトリプタンをラットに投与した時の異常行動の解析から、(1)振戦 (Tremor), (2)後肢外転位 (Hindlimb abduction), (3)首振り運動 (Head weaving), (4)拳尾運動 (Straub tail), (5)前肢の足踏運動 (Forepaw treading), (6)筋硬直 (Rigidity) の異常行動をセロトニン症候群と名づけ、中枢セロトニン機能の指標として使用しうることを報告している。

そこで、トルエン反復吸入群 (n=12) について、実験開始1日目、7日目、14日目にトルエン吸入中の15分間および吸入終了後15分間の合計30分間におけるセロトニン症候群の出現頻度を測定した。測定法は上記の6項目の異常行動出現の有無によって点数化し、一匹あたりの出現頻度を求めた。

c) オープン・フィールド試験

オープン・フィールド試験は動物の自発行動に及ぼす薬物の影響を調べる方法としてよく用いられている。本研究ではトルエン反復吸入群 (n=8) について、実験開始1日目、7日目、14日目の吸入終了30分後および60分後に直径60cmの円形オープン・フィールド装置の中央にラットを置き、(1)移所行動 (Ambulation), (2)立ち上がり運動 (Rearing), (3)洗顔運動 (Preening), (4)毛づくろい (Grooming), (5)排便 (Defecation), (6)排尿 (Urination) の6項目について5分間測定した。対照群についても同一条件のもとで測定した。

d) 自発運動量の測定

自発運動量は2台の自発運動量測定装置 (島津 Animex Type III) を用いて測定した。あらかじめ2台の装置の感度を同一に調整して、午前10時から午後5時までの間に防音した暗室で測定した。トルエン反復吸入群のラット18匹を3匹ずつ6群に分けて、実験開始1日目、7日目、14日目のトルエン吸入終了5分後から30分毎に240分まで自発運動量を測定した。対照群についても同一条件のもとで測定した。

4. 直腸体温の測定

筆者ら³⁰⁾は中枢体温調節機構にドーパミン作働性ニューロンとセロトニン作働性ニューロンが関与していることを報告している。そこで本研究では、トルエンの直腸体温に及ぼす影響について検討した。トルエン(1.0 g/kg)経口投与群および対照群について、デジタル体温計(Yellow Spring, YSI-49 TA)を用いて直腸体温を測定した。サミスター(YSI-402)にグリセリンを塗布して直腸内に5 cm挿入し、室温23±1°Cの下で15分毎に90分間測定した。

5. 脳内セロトニン受容体結合能の測定

a) 全脳における特異的 [³H]-5HT 結合の解析

トルエン1回吸入群、反復吸入群および対照群について、吸入(最終吸入)終了3時間後にラットを断頭し、小脳を除いた全脳を結合実験に用いた。粗シナプス膜分画は Nakata ら¹⁵⁾の方法に準じて調製した。つまり、Segawa と Kuruma²⁴⁾の方法で調製した粗ミトコンドリア P₂分画に10 mlの氷冷蒸留水を加え、ポリトロンホモジナイザー(Kinematica GmbH)を用いて30秒間均一化して、48,000 gで20分間遠心し、得られた沈渣を結合実験を行うまで-30°Cで凍結保存した。結合実験を行う時に、凍結沈渣に0.05 M Tris-HCl 緩衝液(pH 7.4)を加えて再懸濁し、粗シナプス膜に結合している内因性のセロトニンを遊離させるために室温で40分間放置した。これを48,000 gで10分間遠心後、得られた沈渣に再び0.05 M Tris-HCl 緩衝液(pH 7.4)を加えて約14 mg 脳湿重量/mlになるように懸濁し、粗シナプス膜標本とした。

特異的 [³H]-5HT 結合実験は Segawa ら²⁵⁾の方法に準じて行った。つまり、0.8 mlの粗シナプス膜標本に0.2~5.0 nMまでの8濃度の [³H]-5HT 溶液0.1 mlを加え、さらに5.0 μMの非標識セロトニン0.1 mlを加えたものとの差を特異的 [³H]-5HT 結合量として求めた。インキュベート条件は Yamawaki ら²⁶⁾の方法に準じて0°C15分間とし、ガラス濾紙(Whatman GF/F)で濾過し、5 mlの0.05 M Tris-HCl 緩衝液で3回ポリエチレンチューブを洗滌した。濾過したガラス濾紙を10 ml Bray 溶液に入れ、一昼夜抽出させて、液体シンチレーションカウンター(Packard Tri-Carb model 3320, 係数効率25~30%)でβ線を測定した。各実験は triplicate で行い、蛋白定量は Lowry 法¹³⁾を用いた。得られた結果は Scatchard²⁸⁾の方法で解析した。

b) 脳各部位への特異的 [³H]-5HT 結合量測定

トルエン反復吸入群および対照群について、トルエン最終吸入3時間後に断頭し、すみやかに脳を取り出

し、氷上で Glowinski と Iversen⁹⁾の方法に準じて小脳を除く5部位(大脳皮質、中脳+視床下部、橋+延髄、海馬、線条体)に分割した。

粗シナプス膜標本は全脳の場合と同様に作製し、脳各部位への特異的 [³H]-5HT 結合能は4.0 nMの [³H]-5HT 溶液を用いて測定した。

6. 脳内セロトニン取り込みの測定

トルエン1回吸入群、反復吸入群および対照群について、吸入(最終吸入)終了直後にラットを断頭し、氷上ですみやかに脳を小脳と海馬を除いた全脳および海馬に分割し、各々に95%O₂-5%CO₂ガスで飽和した氷冷0.32M 蔗糖溶液を10倍量加え、テフロンホモジナイザーで均一化し、Segawa と Kuruma²⁴⁾の方法に準じて粗ミトコンドリア P₂分画標本を調製した。セロトニン取り込み測定法は Nomura ら¹⁶⁾の方法に準じ、得られた粗ミトコンドリア P₂分画標本を氷冷 Krebs-Ringer 液に懸濁し、この懸濁液0.9 mlを試験管内で37°C10分間インキュベート後、最終濃度1.0×10⁻⁹Mの [³H]-5HT 0.1 mlを加え、37°Cおよび0°Cで2分間インキュベートし、氷冷生理食塩水5 mlで反応を停止させた。冷却遠心機で20,000 g10分間遠心後、得られた沈渣を1 N NaOHで可溶化後1 N HClで中和し、Bray 溶液を10 ml加え、液体シンチレーションカウンターでβ線を測定した。真の [³H]-5HT 取り込み値は、37°Cの取り込み値から0°Cの取り込みを差しひいて求めた。蛋白定量は Lowry 法¹³⁾を用いた。

7. 脳内カテコールアミン量の測定

トルエン1回吸入群、反復吸入群および対照群について、吸入(最終吸入)終了10分後にラットをマイクロウェーブ(4.5 kw, 1.5秒, 東芝 TMW-6402 A)で照射後、すみやかに脳を取り出し、小脳を除いた全脳に氷冷6%過塩素酸を10倍量加え、ガラスホモジナイザーで均一化し、10,000 gで20分間遠心して除蛋白した。この上清100 μlを全自動カテコールアミン分析装置(東洋曹達 HLC-702)に注入し、アドレナリン、ノルアドレナリンおよびドーパミンを測定した。

結 果

1. 行動薬理学的実験結果

a) トルエン吸入時の異常行動

吸入開始数分後から頻呼吸となり、7~8分で失調歩行(ataxia)、首振り運動等が認められ、10分頃から横たわりはじめ、後肢外転位が認められた。12~14分頃にはけいれん(convulsion)を示すものもあった。吸入終了後は数分で起きあがりはじめたが、10分前後まで

Table 1. Effect of toluene inhalation on behavior of rats

Symptom	n	Symptom	n
* Tremor	12	Salivation	6
Tachypnea	12	Diarrhea	6
Ataxia	12	Convulsion	5
* Head weaving	10	* Forepaw treading	3
* Hindimb abduction	7	* Rigidity	2

(n) represents the number of incidence in 12 toluene (0.7% in air for 15 min) inhaled rats.

* The components of serotonin syndrome.

Table 2. Effects of single and repeated toluene inhalation on the score of serotonin syndrome

Symptom	1 day	7 days	14 days
Tremor	12/12	12/12	12/12
Hindlimb abduction	7/12	9/12	7/12
Head weaving	10/12	9/12	11/12
Straub tail	0/12	2/12	1/12
Forepaw treading	3/12	5/12	4/12
Rigidity	2/12	0/12	3/12
Total incidence	34/12	37/12	38/12
Mean \pm S. E. M.	2.8 \pm 0.3	3.1 \pm 0.3	3.2 \pm 0.4

Data were analysed by determining the mean number of symptoms exhibited per animal.

Table 3. Effect of toluene inhalation on open field activity

Behavior	min	Control (16)	Toluene		
			1 st (8)	7 th (8)	14 th (8)
Ambulation	30	38.4 \pm 3.6	53.4 \pm 6.2*	56.5 \pm 4.4**	48.6 \pm 6.8
	60	32.3 \pm 3.2	53.1 \pm 7.4**	47.4 \pm 9.5*	53.5 \pm 6.8**
Rearing	30	2.6 \pm 0.5	2.4 \pm 0.8	2.8 \pm 1.2	5.2 \pm 1.2*
	60	2.4 \pm 0.6	2.0 \pm 1.6	2.8 \pm 2.2	6.8 \pm 1.5**
Preening	30	7.1 \pm 1.4	7.8 \pm 1.2	6.2 \pm 1.6	7.0 \pm 1.2
	60	6.1 \pm 0.8	8.8 \pm 1.8	6.5 \pm 2.0	6.5 \pm 0.9
Grooming	30	1.2 \pm 0.8	1.1 \pm 0.6	0.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.3
	60	1.4 \pm 0.5	1.0 \pm 0.4	0.6 \pm 0.3	1.2 \pm 0.4
Defecation	30	0.8 \pm 0.4	0.8 \pm 0.6	0.6 \pm 0.3	0.7 \pm 0.1
	60	1.4 \pm 0.3	0.6 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	0.5 \pm 0.1*
Urination	30	0.6 \pm 0.2	0.6 \pm 0.3	0.8 \pm 0.1	0.8 \pm 0.2
	60	0.7 \pm 0.2	0.6 \pm 0.2	0.8 \pm 0.3	0.6 \pm 0.3

Rats were observed during 5 min on the open field apparatus at 30 min and 60 min after the end of inhalation with toluene. Each value represents the mean \pm S. E. M.. (n) represents the number of animals. Significantly different from control at * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$.

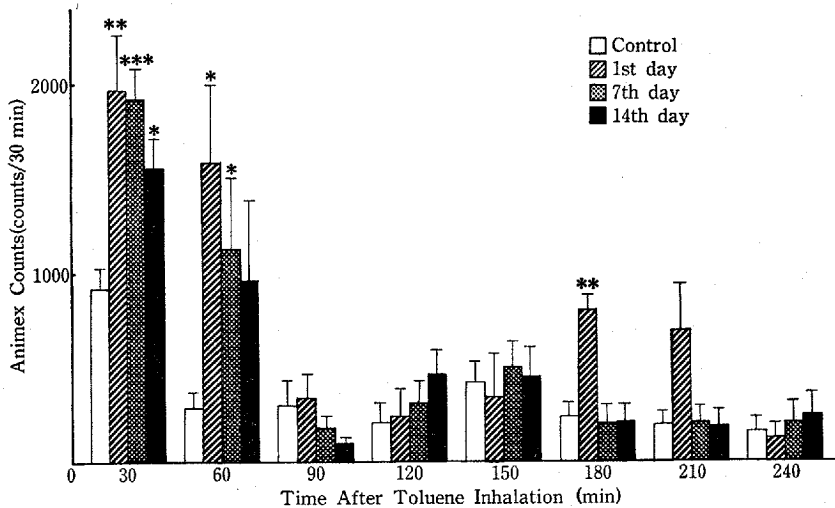


Fig. 1. Time course of locomotor activity in control and toluene inhaled rats. Each three animals group was placed into a plastic cage (30×50×20 cm) and the locomotor activity was measured by an Animex activity meter every 30 min for 240 min. Each value shows the mean ± S.E.M. from 6 experiments. Significance: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ vs. control (Student's *t*-test).

失調歩行が認められた。これらの異常行動を出現頻度順に並べると Table 1 のようになる。振戦、頻呼吸 (tachypnea)、失調歩行は12匹全例に、首振り運動は10例に、後肢外転位、流涎 (salivation)、下痢 (diarrhea)、けいれんは約半数に認められた。*印で示す行動は Jacobs⁵⁾ が提唱しているセロトニン症候群に属する。

b) セロトニン症候群の出現頻度

Table 2 に示すように、トルエン吸入開始1日目、7日目、14日目いずれもセロトニン症候群のうち振戦が全例に、首振り運動がほぼ全例に、後肢外転位が約2/3に、前肢の足踏み運動が約1/3に出現した。ラット1匹あたりのセロトニン症候群の出現頻度は反復吸入しても変化しなかった。

c) オープン・フィールド試験の結果

Table 3 に示すように、吸入終了30分後では移所行動が吸入1日目と7日目に、立ち上がり運動が14日目に有意に増加していた。吸入終了60分後では移所行動が1日目、7日目、14日目に、立ち上がり運動が14日目に有意に増加し、排便が14日目に減少していた。

d) 自発運動量に及ぼす影響

Fig. 1 に示すように、トルエン吸入後の自発運動量は、実験開始1日目では吸入後60分間および150～180分の間で対照群に比べて有意に増加していた。7日目では吸入60分後まで、14日目では吸入30分後まで有意に増加していた。トルエン吸入による自発運動量の増

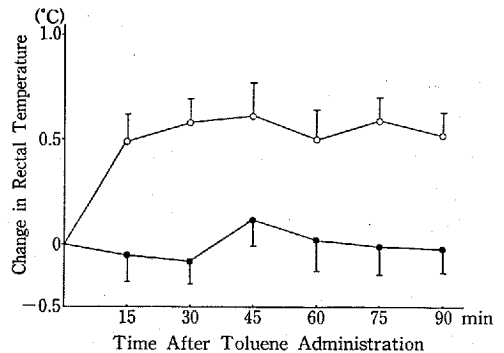


Fig. 2. Effect of cyproheptadine pretreatment on toluene-induced rectal temperature change. Cyproheptadine (2 mg/kg, i.p.) was pretreated before toluene (1.0 g/kg, p.o.) administration. Each point shows the mean ± S.E.M.. ○—○, toluene (n=5); ●—●, cyproheptadine + toluene (n=5). Cyproheptadine significantly blocked toluene-induced rectal temperature change ($p < 0.05$, Mann-Whitney U-test).

加率は反復吸入することによって減少する傾向が認められた。

2. 直腸体温に及ぼす影響

Fig. 2 に示すように、トルエン 1.0 g/kg を経口投与すると直腸体温は約0.6°C上昇した。しかし、セロトニン受容体拮抗薬であるサイプロヘプタジン 2 mg

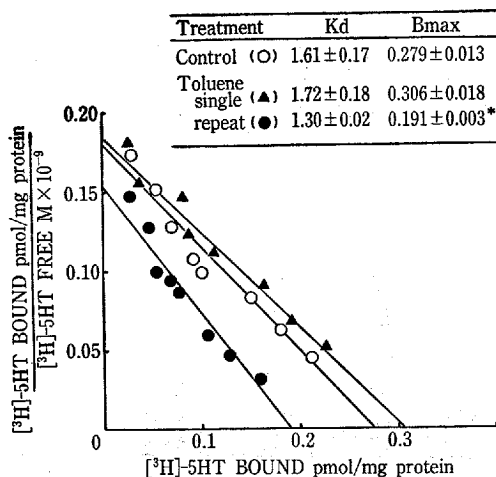


Fig. 3. Scatchard analysis of specific [^3H]-5 HT binding to crude synaptic membrane fractions from whole brains treated with single and repeated toluene inhalation. Each experimental data is the mean \pm S.E.M. of 4 animals. *Significantly different from control group ($p < 0.05$, Student's t-test).

/kgを15分前に前処置しておく、その体温上昇は有意に抑制された。

3. 脳内特異的セロトニン受容体結合能に及ぼす影響

a) 全脳における特異的 [^3H]-5 HT 結合能

Fig. 3 には小脳を除く全脳への特異的 [^3H]-5 HT 結合の Scatchard plot が示してある。これを解析するとトルエン1回吸入群では親和性 (Kd) および最大結合数 (Bmax) とともに対照群と有意な変化は認められなかった。しかし、反復吸入群では Kd の変化は認められなかったが、Bmax が有意に減少していた。

b) 脳各部位への特異的 [^3H]-5 HT 結合能

トルエン反復吸入群および対照群の脳各部位での特異的 [^3H]-5 HT 結合量が Fig. 4 に示してある。4.0

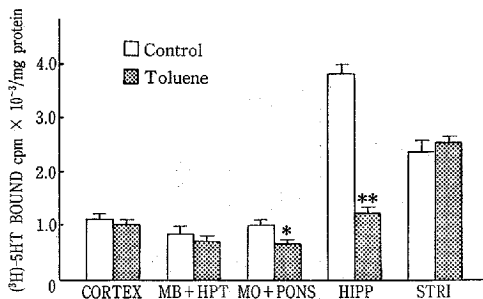


Fig. 4. Regional distributions of specific [^3H]-5 HT binding to control and repeated toluene-inhaled rat brain synaptic membrane fractions. Specific binding was tested at a [^3H]-5 HT concentration of 4.0 nM. Each column represents the mean \pm S.E.M.. MB, mid brain; HPT, hypothalamus; MO, medulla oblongata; HIPPO, hippocampus; STRI, striatum. Significantly different from control group (* $p < 0.05$ and ** $p < 0.001$, Student's t-test).

nM における特異的 [^3H]-5 HT 結合量は反復吸入群において、海馬および橋+延髄で有意に減少していた。線条体を除く他の部位でも減少傾向は認められたが有意差は認められなかった。

4. セロトニン取り込みに対する作用

Table 4 に示すように、トルエン1回吸入群および反復吸入群のいずれにおいても、全脳(小脳と海馬を除く)および海馬における [^3H]-5 HT 取り込み値は、対照群との間に有意差は認められなかった。

5. 脳内カテコールアミン量に及ぼす影響

Table 5 にはトルエン1回吸入および反復吸入による脳内カテコールアミンの変化が示してある。アドレナリンは対照群およびトルエン吸入群のいずれでも検出されなかった。脳内ノルアドレナリン量は1回吸入群および反復吸入群のいずれも対照群と有意な変化は認められなかった。脳内ドーパミン量は1回吸入群で

Table 4. Effects of single and repeated toluene inhalation on [^3H]-5 HT uptake in rat whole brain (except cerebellum and hippocampus) and hippocampus

Treatment	[^3H]-5 HT uptake ($\times 10$ c. p. m./mg protein)	
	whole brain	hippocampus
Control	2.66 \pm 0.18	4.24 \pm 0.06
Toluene single	2.53 \pm 0.13	4.29 \pm 0.07
repeat	2.82 \pm 0.14	4.41 \pm 0.16

Each value represents the mean \pm S.E.M. of 4 animals.

Table 5. Effects of single and repeated toluene inhalation on catecholamine levels in rat brain

Treatment	Adrenaline	Noradrenaline	Dopamine
Control	N. D.	2.35±0.19	5.78±0.43
Toluene single	N. D.	2.51±0.26	6.94±0.41
repeat	N. D.	2.82±0.24	8.81±0.28*

Each value shows the mean ± S. E. M. (n mol/g brain wet tissue) from 3 to 8 experiments.

N. D. : not detected. * Significantly different from control at $p < 0.01$.

は変化しなかったが、反復吸入群では対照群に比べて有意に増加していた。

考 察

シンナーを含む多くの有機溶剤には、中枢抑制や麻酔作用が認められるが、麻酔過程の初期および回復期に興奮(せん妄)状態が認められ、この時期に多幸感、幻視などの精神症状を示すと言われている。田所ら^{26,27)}は有機溶剤を吸入した小動物が、興奮期に運動失調を示しながらも無意味な徘徊をくり返し、条件回避反応のようなオペラント行動における反応増加や弁別の乱れを生ずると報告している。本実験においては、シンナーの主成分であるトルエンを吸入させているが、オープン・フィールド試験において、移所行動が1回吸入群および反復吸入群ともに吸入中止60分後まで増加していた(Table 3)。この移所行動の増加は田所ら^{26,27)}の報告している無意味な徘徊のくり返しと関連していると思われる。

小嶋ら¹⁴⁾は0.5~1.0%のトルエン蒸気を15分間吸入させたラットの呼気中に吸入中止後5~6時間までトルエンが検出されると報告している。しかし、Animexを用いた実験では、ほぼ同濃度(0.7%)のトルエン蒸気を吸入させたラットの自発運動量は1回吸入群および反復吸入群ともに吸入中止30~60分まで増加していた(Fig. 1)。これらの結果から、0.7%前後のトルエンを吸入した場合の行動に及ぼす作用時間は約1時間程度と思われる。

トルエン吸入時にはいくつかの異常行動が認められるが(Table 1)、Jacobs⁵⁾が提唱しているセロトニン症候群に属する振戦、首振り運動、後肢外転位の3行動が半数以上に認められたことは、トルエン吸入によりセロトニン作働性ニューロンが影響を受けていることが考えられる。Rosecrans²¹⁾は立ち上がり運動が脳

内セロトニン代謝回転と関連していると報告しているが、オープン・フィールド試験の14日間反復吸入群において立ち上がり運動が増加したことは(Table 3)、トルエンのセロトニン代謝回転に対する影響も示唆させる。

トルエン吸入時に認められたセロトニン症候群の出現頻度を反復吸入群について調べた結果、1匹あたりの出現頻度は反復吸入しても変化しなかった(Table 2)。これはトルエンがセロトニン症候群に関しては耐性を形成しないことを示している。

直腸体温に関しては、トルエン(1.0g/kg, p.o.)は約0.6°Cの体温上昇を誘発し、これがセロトニン受容体拮抗薬であるサイプロヘプタジンで抑制された。著者ら³³⁾はドーパミンおよびセロトニン作働性ニューロンが関与した体温調節中枢の神経モデルを報告しているが、セロトニン作働性ニューロンは体温上昇に関与している。今回の実験結果から、トルエンはこの体温上昇に関与するセロトニン作働性ニューロンに作用していると思われる。

一方、神経化学的実験結果については、小脳を除く全脳における特異的 [³H]-5HT 結合能に対して、トルエン1回吸入群では変化が認められなかったが、反復吸入群では対照群に比べて減少していた。Scatchard解析によりこの減少はKdの変化ではなく、Bmaxの減少であることが明らかになった(Fig. 3)。つまり、トルエンを反復吸入させることにより、脳内セロトニン受容体数が減少したことになる。

アルコール、モルヒネ等の薬物依存の耐性形成および離脱症状に、神経伝達物質の受容体の感受性変化が関連していると言われている⁸⁾。しかしながら、本実験においてトルエン反復吸入により脳内セロトニン受容体数の変化が認められたにもかかわらず、セロトニン症候群の出現頻度には耐性形成が認められなかった。

臨床的にもシンナー中毒患者には耐性や離脱症状が出現しにくいことが報告されている⁸¹⁾ことから、脳内セロトニン受容体の変化は耐性とは無関係と思われる。

脳各部位への特異的 $[^3\text{H}]-5\text{HT}$ 結合に及ぼすトルエン反復吸入の影響は、海馬と橋+延髄で著明であった (Fig. 4)。また、神経生理学的研究では、和泉⁸⁴⁾が非動化した無麻酔ネコにシンナー蒸気を吸入させた場合に海馬の脳波が典型的な海馬律動波を示すと報告している。これらの結果はトルエンが海馬に比較的選択的に影響を及ぼすことを示唆している。海馬は精神機能の中でも情動に深く関係していると言われ、シンナー中毒患者の情動変化と海馬のセロトニン受容体変化は密接な関係があると思われる。

Segawa ら²⁵⁾は三環系抗うつ薬慢性投与時の脳内セロトニン受容体数の減少機構として、前シナプスでの再取り込みを阻害された遊離セロトニンが継続的にシナプス間隙に存在することにより、代償的に受容体数の減少が生じると説明している。そこで本研究では、トルエンにもセロトニン再取り込み阻害作用があると仮定して実験を行ったが、全脳(小脳と海馬を除く)および海馬におけるセロトニン取り込み値は、1回吸入群、反復吸入群ともに有意の変化を認めなかった (Table 4)。この結果から、トルエン反復吸入時の脳内セロトニン受容体数の減少は抗うつ薬の場合とは異った機構によると考えられる。

精神機能にはセロトニン以外にもカテコールアミンが重要な役割を演じている。そこで脳内カテコールアミン量に及ぼすトルエンの影響について調べてみた (Table 5)。ノルアドレナリン量は1回吸入群、反復吸入群ともに変化は認められなかったが、ドーパミン量は反復吸入群において有意に増加していた。ドーパミン受容体の刺激薬であるアポモルヒネ投与によりラットの自発運動量が増加することから、自発運動量にはドーパミンが深く関与している²²⁾。本実験においても、トルエン吸入60分後まで自発運動量が増加していたこと、および反復吸入時の脳内ドーパミン量の増加が認められたことから、トルエンはセロトニン作働性ニューロンのみならずドーパミン作働性ニューロンにも影響を与えていることが示唆された。

以上シンナーの主成分であるトルエンをラットに吸入させた場合の行動薬理学的実験およびその結果をもとに行った神経化学的実験の結果について考察を加えてきたが、これらの結果は LSD を代表とするある種の幻覚剤と類似したところが多い^{14, 80)}。臨床的にもシンナーはこれらの幻覚剤と類似の症状を呈することから、シンナーによる精神異常現象と脳内(とくに海

馬)のセロトニン受容体の変化が密接に関係していることが推測される。しかし、行動や精神現象は脳内の複雑な神経回路の相互連絡およびその統合により発現されるので、特定の脳内活性物質と直接結びつけるのは困難な場合が多い。したがって今後、セロトニンやドーパミン以外の脳内活性物質(神経ペプチド等)についても検討を加えてゆく必要があると思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜った広島大学医学部神経精神医学教室更井啓介教授に深謝いたします。また、実験方法について御助言を頂いた広島大学医学部法医学教室小嶋 亨教授、ならびに同学部総合薬学科薬効解析学教室瀬川富朗教授に心より感謝いたします。さらに、本研究を行うに際し、御配慮いただいた国立呉病院精神科岡本輝夫医長に御礼申し上げます。

本論文の要旨は第16回日本アルコール医学会および第8回精神薬理研究会において発表した。

参 考 文 献

1. Anden, N. E., Corrodi, H., Fuxe, K. and Hokfelt, T. 1968. Evidence for a central 5-hydroxytryptamine receptor stimulation by lysergic diethylamide. *Brit. J. Pharmacol.* **34**: 1-5.
2. Arora, R. C. and Herbert, Y. M. 1980. In vitro effect of phencyclidine and other psychomotor stimulants on serotonin uptake in human platelets. *Life Sci.* **27**: 1607-1613.
3. Glowinski, J. and Iversen, L. L. 1968. Regional studies of catecholamines in the rat brain-1. *J. Neurochem.* **13**: 655-669.
4. 和泉貞次, 佐藤純郎 1971. シンナー中毒の神経生理学的研究. *精神神経学雑誌* **73**: 99-119.
5. Jacobs, B. L. 1976. An animal behavior model for studying central serotonergic synapses. *Life Sci.* **19**: 777-786.
6. 金戸 洋 1975. 薬物依存, p. 121-142. 吉田博, 栗山欣弥(編). 脳の薬理学. 医歯薬出版 東京.
7. 川北英詮, 市川 薫, 鈴木 守 1984. 有機溶剤における“flashback”の問題点. *精神医学* **26**: 651-655.
8. 小嶋 亨, 小林宏志 1973. 吸入によるトルエン中毒の法医学的研究—ガスクロマトグラフィーによる生体試料中トルエンの定量. *日本法医学雑誌* **27**: 255-257.

9. 小嶋 亨, 小林宏志 1973. 吸入によるトルエン中毒の法医学的研究—トルエン中毒と死因. 日本法医学雑誌 27 : 258-262.
10. 小嶋 亨, 小林宏志 1973. 吸入によるトルエン中毒の法医学的研究—吸入濃度と死亡率及び組織濃度の関係. 日本法医学雑誌 27 : 282-286.
11. 小嶋 亨, 小林宏志 1976. 吸入によるトルエン中毒の法医学的研究—吸入濃度と呼吸からの排出量. 日本法医学雑誌 30 : 49-54.
12. 小嶋 亨, 竹岡高峰, 屋敷幹雄, 小林宏志 1977. 吸入によるトルエン中毒の法医学的研究—トルエンと酢酸エチルの混合蒸気を吸入した場合の死因. 日本法医学雑誌 31 : 280-290.
13. Lowry, O.H., Rosebrough, H.T., Farr, A.L. Farr and Randall, R.J. 1951. Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 93 : 265-275.
14. Martin, J.R., Berman, M.H., Krewsun, I and Small, S.F. 1979. Phencyclidine induced stereotyped behavior and serotonergic syndrome in rat. Life Sci. 24 : 1699-1704.
15. Nakata, Y., Kusaka, Y., Segawa, T., Yajima, H. and Kitagawa, K. 1978. Substance P : Regional distribution and specific binding to synaptic membranes in rabbit central nervous system. Life Sci. 22 : 259-265.
16. Nomura, Y., Tanaka, Y. and Segawa, T. 1975. Development of the influences of sodium, catecholamine and tricyclic antidepressant drug on the uptake of ^3H -5-hydroxytryptamine by rat brain synaptosomes. Brain Research 100 : 705-709.
17. 中村希明 1981. 薬物依存の臨床 I—麻薬・幻覚剤・有機溶剤. 神経精神薬理 3 : 419-425.
18. 中村希明, 小口 徹 1976. Flashback Phenomenon についての考察. 精神医学 18 : 407-414.
19. 小田 晋 1969. 非行少年における有機溶剤銘訂の精神医学的研究. 精神医学 11 : 893-900.
20. Rosecrans, J.A., Lovell, R.A. and Freedman, D.X. 1976. Effects of lysergic acid diethylamide on the metabolism of 5-hydroxytryptamine. Biochem. Pharmacol. 16 : 2011-2017.
21. Rosecrans, J.A. 1970. Differences in brain area 5-hydroxytryptamine turnover and rearing behavior in rats and mice of both sexes. European J. Pharmacol. 9 : 379-382.
22. 齊藤喜八, 藤田典久 1980. 生体アミンと行動, p. 469-477. 植木昭和, 熊原雄一, 中川八朗, 中山昭雄(編), 行動 I. 中山書店 東京.
23. Scatchard, G. 1979. The attractions of proteins for small molecule and ions. Ann. N.Y. Acad. Sci. 51 : 660-667.
24. Segawa, T. and Kuruma, I. 1968. The influences of drugs on the uptake of 5-hydroxytryptamine by nerve ending particles of rabbit brain stem. J. Pharm. Pharmacol. 20 : 320-322.
25. Segawa, T., Mizuta, T. and Nomura, Y. 1979. Modifications of central 5-hydroxytryptamine binding sites in synaptic membranes from rat brain after long-term administration of tricyclic antidepressants. European J. Pharmacol. 58 : 75-83.
26. 田所作太郎, 小川治克 1969. 薬理学的にみたシンナー遊びの問題点. 薬局 20 : 1119-1125.
27. 田所作太郎 1977. シンナーその他揮発性物質吸引乱用—シンナー遊びを中心に. 臨床薬理 8 : 347-354.
28. 竹山恒寿 1977. 有機溶剤. 現代精神医学体系 15 A (保崎秀夫, 高橋良他編), p. 334-384, 中山書店 東京.
29. Tonge, S.R. and Leonard, B.E. 1969. The effects of some hallucinogenic drugs upon the metabolism of 5-hydroxytryptamine on the brain. Life Sci. 8 : 805-814.
30. Trulson, M.E. and Jacobs, B.L. 1979. Alterations of serotonin and LSD receptor binding following repeated administration of LSD. Life Sci. 24 : 2053-2062.
31. Yamawaki, S. 1982. Clinical investigations on 10 cases of organic solvent abuse. Jpn. J. Alcohol and Drug Dependence 17 : 123-128.
32. Yamawaki, S., Maeoka, K. and Sarai, K. 1982. Effect of filter on specific ^3H -5-hydroxytryptamine binding to synaptic membranes. Hiroshima J. Medical Sci. 31 : 129-131.
33. Yamawaki, S., Lai, H. and Horita, A., 1983. Dopaminergic and serotonergic mechanisms of thermoregulation : Mediation of thermal effects of apomorphine and dopamine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 227 : 383-388.
34. 山脇成人, 嶋谷勝弘, 津久江一郎 1982. 有機溶剤乱用者に関する心理学的考察—ロールシャハ・

テストによる, 広島医学 35:723-727.
 35. 山脇成人, 津久江一郎, 更井啓介 1982. 多剤薬

物乱用者2症例について—鎮痛剤・シンナー・覚
 醒剤, 広島医学 35:1438-1441.

Psychopharmacological Study of Thinner Addiction

Shigeto YAMAWAKI

Department of Psychiatry & Neuroscience, Institute of Clinical Research, Kure
 National Hospital

Department of Neurology and Psychiatry, Hiroshima University School of Medicine
 (Director: Prof. Keisuke SARAI)

It is reported that thinner inhalation (glue sniffing) produces in human several psychotomimetic effects similar to those described for LSD and other hallucinogens. However, its pharmacological mechanism is not well known.

In the present study, the following results were obtained from the behavioral and neurochemical experiments of toluene (a major component of thinner) inhaled rats.

1. Three components of "serotonin syndrome"; tremor, head weaving and hindlimb abduction were observed in more than half of toluene (0.7% in air for 15 min) inhaled rats. Repeated toluene inhalation showed the same incidence of "serotonin syndrome" as that of single toluene inhalation. Thus, the tolerance was not observed in toluene inhalation.
2. In the open field test, ambulation was significantly increased for 60 min after single and repeated toluene inhalation. Locomotor activity measured by Animex was also significantly increased for 60 min after toluene inhalation. These results suggested that toluene inhalation affected animal behavior for approximately 60 min.
3. The maximum number of serotonin receptor binding in whole brain (except cerebellum) was significantly decreased by repeated toluene inhalation. In the brain regional study, specific [³H]-5HT (4 nM) binding was significantly decreased in hippocampus and pons + medulla oblongata.
4. Brain serotonin uptake was not affected by toluene inhalation. Other pharmacological mechanism except serotonin uptake was related to the down regulation of serotonin receptor induced by repeated toluene inhalation.
5. The administration of toluene (1.0 g/kg, p. o.) increased the rectal temperature approximately 0.6°C. This hyperthermia was significantly blocked by the pretreatment with cyproheptadine, a serotonin receptor antagonist.
6. Locomotor activity, which is reported to be a marker of brain dopaminergic function, was increased by toluene inhalation. Indeed, the brain dopamine level was significantly increased by repeated toluene inhalation. These results suggested that toluene had also some effects on dopaminergic function.
7. From these behavioral and neurochemical experiments, it is concluded that toluene affects brain monoaminergic neuron, especially serotonergic neuron. The effects of toluene on serotonergic neuron are similar to those of hallucinogens such as LSD, which suggest that psychotomimetic symptoms induced by thinner is related to the change of brain serotonergic function.