

学位論文

Prefrontal activity during the emotional go/no-go task and
computational markers of risk-based decision-making predict
future relapse in alcohol use disorder

(情動顔 go/no-go 課題中の前頭葉機能および不確実状
況下での意思決定課題を用いたアルコール使用障害者の
退院半年後の再発予測研究)

氏名 佐々木 順

所属 山口大学大学院医学系研究科
高次脳機能病態学講座

令和5年2月

目次

1.	要旨	1
2.	研究の背景	2
3.	目的	5
4.	方法	7
4.1	研究デザイン	7
4.2	参加者	9
4.3	fNIRS 装置	10
4.4	刺激と課題	11
4.5	統計解析	16
5.	結果	17
5.1	臨床背景データ	17
5.2	fNIRS	19
5.3	n-back 課題と意思決定課題	20
5.4	脳機能活性変化と臨床背景データの関係	22
5.5	退院後 6 ヶ月後の予後予測因子	23
6.	考察	24
7.	結語	28
8.	謝辞	29
9.	参考文献	29

1. 要旨

目的：アルコール使用障害（Alcohol use disorder: AUD）は治療後も再発率が高く再発を予測する患者の要因は確立されていない。AUD では衝動制御障害、実行機能障害および意思決定障害が報告されているため、本研究ではそれらを用いて AUD の予後予測因子を前方視的に明らかにすることを目的とした。

方法：20 歳から 70 歳までの入院中の AUD 患者 41 名を対象とした。入院中に、①情動顔 go/no-go 課題（衝動制御課題）および言語流暢性課題（実行機能課題）中の脳血流活性化の指標である酸素化ヘモグロビン積分値を機能的近赤外分光法（functional near-infrared spectroscopy: fNIRS）を用いて測定し、さらに②不確実な状況下でのリスク選好課題（意思決定）を行った。退院後 6 ヶ月の再発の有無を主要アウトカムとした。

結果：退院後、24 名（58.5%）が断酒を継続し、17 名（41.5%）が再飲酒した。断酒群に比べて再飲酒群では、①情動顔 go/no go 課題における右前頭側頭領域の活性化が有意に低下し、②意思決定課題では有意にリスク追及的であった。断酒群でのみ、右前頭側頭領域の活性と渴望尺度の間に負の相関が観察された。さらに、退院後 6 ヶ月の飲酒の有無を従属変数とし、年齢、AUD 重症度、発症年齢、右前頭葉領域の酸素化ヘモグロビン積分値及び意思決定課題でのリスク選好の 5 つの独立変数を用いた 2 項ロジスティック回帰分析を行い、各独立因子の再発への影響を検討した結果、右前頭側頭領域の酸素化ヘモグロビン積分値が小さいほど（オッズ比=0.161、 $p=0.013$ ）、またリスク追及傾向が強いほど（オッズ比=7.04、 $p=0.033$ ）再発リスクが増加することが示された。

結論：右前頭側頭領域の情動刺激に対する脳血流活性化の低下と、リスク追及傾向が、AUD における退院 6 か月後の再発を予測し得る可能性が示された。

2. 研究の背景

アルコール使用障害（Alcohol use disorder: AUD）とは、精神障害の診断・統計マニュアル第 5 版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition: DSM-5） [1] によれば、アルコールに関連した問題が大きくなり、生活に支障をきたした状態である。具体的には、大量に飲酒したり、休肝日をもうけることが難しかったり、飲酒のために仕事や家庭での過ごし方に飲酒による影響が出てくることである。

2016 年アルコールの有害使用によって、世界で約 300 万人が死亡（全死亡の 5.3%）し [2]、1 億 3260 万の障害調整生命年（disability-adjusted life year: DALY）が失われた。これは世界の疾病負荷の 5.1%に当たる [2]。障害調整生命年とは死亡によって失われる損失生存年数と障害によって失われる健康的な生活の年数の総和であり、健康寿命の指標の一つである。アルコール摂取による死亡率は、結核（2.3%）、ヒト免疫不全ウイルス感染/獲得免疫不全症候群（1.8%）、糖尿病（2.8%）、高血圧（1.6%）による死亡率よりも高い数値である [2]。2018 年に国際疾病分類第 10 版（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: ICD-10）に基づいて推定された我が国における AUD の生涯有病率は、男性 0.8%、女性 0.2%で推計 54 万人であり、2013 年の我が国のアルコール関連問題での社会的損失は 3 兆 3,628 億円に達し、社会全体に与える影響が大きい [3]。

AUD は、飲酒による肝機能障害や膵炎などの身体症状や、離脱、耐性、渴望などの行動症状により、日常生活に大きな障害をもたらすため、早期の治療が必要である。しかし、AUD は再発率が高く、アルコール関連疾患の治療には困難が伴う。Neto らはポル

トガルでの研究で AUD 患者の 60.8%が退院 6 ヶ月後に再飲酒したと報告 [4]し、また Miller らは米国での研究において治療 1 年後に AUD 患者の約 75%が再飲酒したと報告している [5]。申請者が勤務する AUD の専門治療病院である高嶺病院においても、入院治療 1 年後の再飲酒率は 67.7%と高く（図 1）、断酒継続の難しさを痛感している。そのため、再発のリスクの高い入院患者を特定し効果的な介入を行うためには、退院後の再発を予測しうる生物学的マーカーが必要であると考えた。

認知機能は DSM-5 [1] において、複雑性注意、実行機能、学習・記憶、言語、知覚・運動、社会認知に分類されており、認知機能障害は、AUD を含む精神疾患の主要な特徴の 1 つである。例えば、物事を計画して実際に行動に移すことが実行機能であり、その中に、複数の選択肢から最善のものを選択しようとする意思決定や、入力された情報を一時的に保持し適切に処理するためのワーキングメモリ、不適切な反応への抑制である衝動制御が含まれている。AUD では問題となっている飲酒を繰り返し選択してしまうため、実行機能・意思決定に支障がでていることが容易に想像できる。また AUD では我慢が効かず飲酒してしまうことから、衝動性が制御できないことも特徴として挙げられている。実際、AUD 患者における衝動制御障害 [6, 7]、実行機能障害 [8, 9]、リスクに応じた意思決定の障害 [10]が報告されている。さらに、入院治療 3 ヶ月後に再発した群では、断酒を継続した群と比較してより高い衝動制御障害が示されており [11]、また最近のレビューでは、AUD の再発と衝動制御障害との関連が示されている [12]。

Noël らは、再飲酒群では断酒群と比較してワーキングメモリーが有意に低下していることを報告している [13]。リスクに応じた意思決定を評価するアイオワギャン布林

グ課題 (Iowa Gambling Task: IGT) [14, 15]を用いた先行研究では、低飲酒者を対象とした2年間の前向き研究において、観察開始時の課題成績の低さと飲酒量との間に正の相関が示されたが [16]、6ヶ月間の前向き研究では、断酒群と再飲酒群との間に有意な差は観察されなかった [17]。このようにIGTで相反する結果が得られた理由は、IGTには複数の認知過程が含まれており、過去の研究ではリスク追求が強い、損失回避が弱い、報酬/損失条件に対する強化学習が損なわれていた、などが考えられる。つまり、IGTでは認知過程を正確に評価することができないため、AUDの予後を予測するためには、より精密な経済理論に基づいた課題が必要となる。

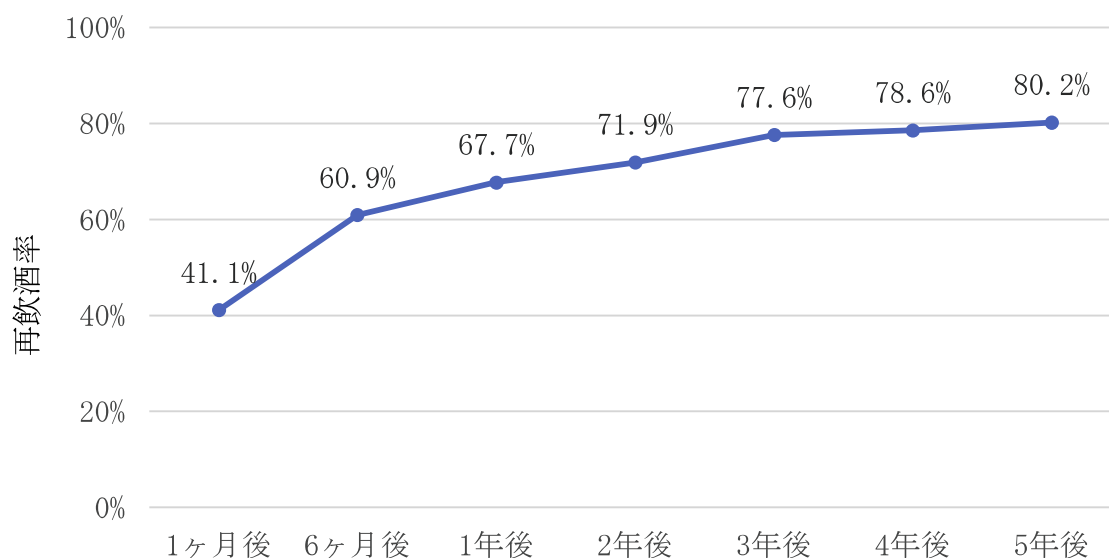


図 1 高嶺病院における退院後の断酒率の推移 (院内データ)

高嶺病院へ2012年に入院となり治療プログラムへ参加した患者192人の退院後1ヶ月後、6ヶ月後、1年後以降5年後まで1年毎の再飲酒率の平均値の推移を示す。

3. 目的

これまでの研究では、衝動制御障害、実行機能障害およびリスクに応じた意思決定の障害が AUD 患者の生物学的な再発の予測因子であることが示唆されているが、前方視的な研究での実証はほとんど行われていない。そこで本研究では、これら 3 つの障害要因が退院後の予後に関連すると考え、これらの要因を用いて退院後 6 ヶ月の AUD 患者の再発の有無を予測できるかどうかを検討することを目的とした。最近の機能的磁気共鳴機能画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) のメタ解析で、AUD 患者は対照群と比較してアルコールの手がかりに対して前頭前野の過活動を示すことが示されており [18]、トップダウンの情動調節機能が損なわれている可能性がある。そこで、fMRI と比較して操作が簡便で自然な状態で計測可能な fNIRS を用いて、情動顔 go/no-go 課題および言語流暢性課題 (verbal fluency test: VFT) 中の前頭側頭領域の脳活動を測定し、認知・情動調節課題中の神経認知的基盤の評価を目的とした。情動顔 go/no-go 課題は、異なる情動の刺激を識別することや、前駆反応を抑制することが要求され、前頭前野での抑制制御を測定することが可能である。VFT は、一定の規則に従ってできるだけ多くの単語を生成することが求められ、実行機能と前頭前野が関与していることが示される [19]。これまでの研究で、AUD 患者は情動顔 go/no-go 課題での成績が悪く、衝動制御が損なわれていることが報告されている [6, 7]。また、AUD 患者は、VFT でより少ない単語しか作成できず、実行機能の低下が示されている [9]。これらの報告に基づき、本研究では再発者が衝動制御の障害 (特に反応時間の短縮) を示し、それに伴って情動顔 go/no-go 課題や VFT における情動刺激に対する脳賦活反応の低下が見られると仮定

した。

さらに、作業や動作に必要な情報を一時的に記憶するワーキングメモリの能力を評価するために、n-back 課題を用いた。ワーキングメモリが実行機能と強く関連することから、再飲酒する AUD 患者はワーキングメモリの低下を示すと仮定した。リスクに応じた意思決定の評価には、IGT ではなく経済理論に基づく認知過程の数理的モデル化を可能にする不確実な状況下でのリスク選好を評価する意思決定課題を用いた。具体的には、先行研究[20] に従い、リスク選好を示す効用関数と非線形確率加重関数の 2 つのパラメータを用いて、リスク探索行動をより精密に評価できるようにした。効用関数はリスク選好を表し、非線形確率加重関数は小さい確率と大きい確率でリスク選好が異なる可能性に注目する (図 2)。リスク選好の強さが AUD と関連している可能性を示す既報に基づき、再発した患者はリスク選好の強さを示すように効用関数および非線形確率加重関数の変化を示すと仮定した。

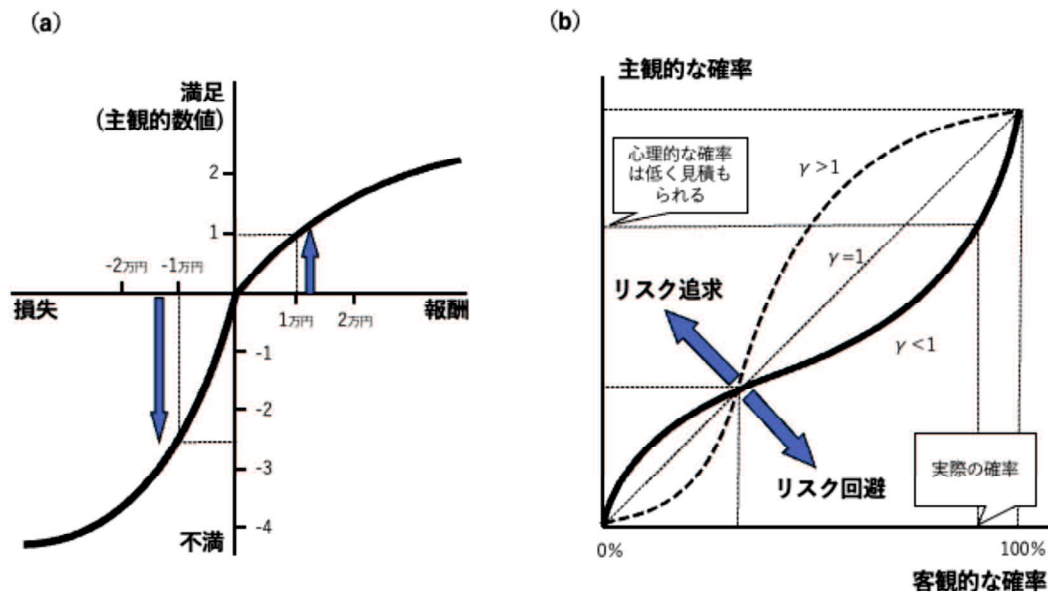


図 2 効用関数と非線形確率加重関数 (Kahneman and Tversky, 1979 を改変)

- (a) 効用関数: $V(x)=x^\lambda$ で表され、報酬金額と損失金額が同じであっても主観的な価値が異なる。 $\lambda=1$ であればリスク中立、 $\lambda < 1$ であればリスク回避的、 $\lambda > 1$ であればリスク追求的である。
- (b) 非線形確率加重関数: $V(x)=e^{(-(-\log p)^\gamma)}$ で表され、客観的な確率に対して主観的な確率は γ によって変化する。 $\gamma=1$: 合理的な確率、 $\gamma < 1$: 小さい確率の過大評価・大きい確率の過小評価、 $\gamma > 1$: 小さい確率の過小評価・大きい確率の過大評価。

4. 方法

4.1 研究デザイン

この縦断研究は、高嶺病院と山口大学医学部附属病院で実施した。図 3 に研究の概要を示す。参加者は、断酒治療を目的として高嶺病院へ入院となった患者である。入院後に解毒治療としてビタミン B1 20mg を含む輸液 500ml/日の投与を 1 週間行い、同時にアルコール離脱せん妄予防のため入院初日より 3 日間ジアゼパム 15mg/日を投与し、その後 4 日間ジアゼパム 7.5mg/日を投与した。解毒治療後、入院前の 1 週間あたりの平均飲酒日数および 1 日あたりの平均飲酒量 (エタノール換算 g 量) を確認した。また AUD の

重症度はアルコール使用障害識別テスト（AUDIT）[21]、アルコールに対する脆弱性、
渴望はアルコール再発リスク尺度（ARRS-SV）の刺激誘発性脆弱性下位尺度[22]を用い
て評価した。さらに Beck Depression Inventory-II (BDI-II) [23] と Structured Interview Guide
for the Hamilton Depression Rating Scale- 17 [24] でうつ病の併存について評価し、衝動性
は Barratt Impulsiveness Scale 11th (BIS-11) [25] で評価した。利き腕は Edinburgh
Handedness Inventory[26] を用いて評価した。入院 1 ヶ月後に n-back 課題および意思決定
課題を実施し、入院 1 ヶ月半後に fNIRS を用いて情動顔 go/no-go 課題および VFT 課題
中の脳活動を測定した。入院期間中は治療プログラムとして、参加者全員が酒害体験の
振り返りとテーマに沿って患者同士の対話により自己洞察を高める 12STEP ミーティン
グ、飲酒に関連した偏った考え方の修正を目的とした認知行動療法、アルコールによっ
て傷ついた身体の回復を促す作業療法・運動療法、自助グループへの参加や病院外での
飲酒欲求の再燃の確認を目的とした外泊訓練などに参加した。退院後のフォローアップ
では、参加者に入院に引き続いての 12STEP ミーティングや認知行動療法、社会復帰に
向けて身心・生活リズムの改善を目的とした運動療法や作業療法を含むデイケアプログ
ラムへの参加や自助グループへの参加を勧めた。

本研究のアウトカムである再発は、Beck ら[27] に従って、退院後 6 ヶ月間のフォロー
アップ中に、男性で 60g、女性で 40g 以上のアルコール摂取を自己申告または親族や近
親者から報告されたものと定義した。

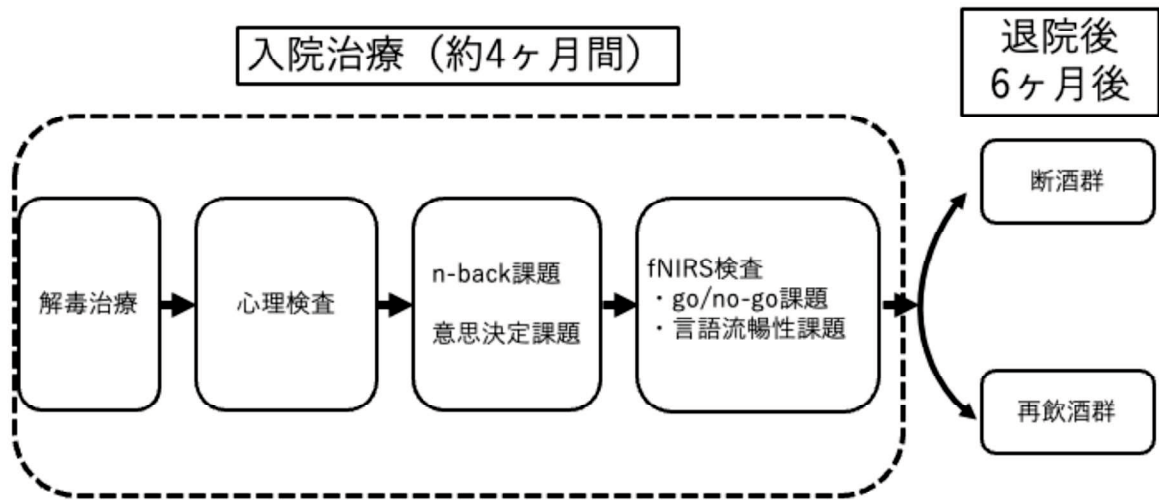


図 3 研究デザイン

4.2 参加者

参加者は、AUD を専門に治療している高嶺病院に入院となった患者から募集した。この研究は、高嶺病院と山口大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得ており、また、ヘルシンキ宣言の倫理基準に従って実施された。参加者の年齢は 20 歳から 70 歳で、全員が精神障害の診断・統計マニュアル第 5 版[1]のアルコール使用障害の基準を満たした。参加者全員から書面によるインフォームドコンセントを得た。除外基準は ①重度の頭部外傷または脳梗塞により 1 時間以上意識を失った既往がある、②神経変性疾患の既往または現在の治療歴がある、③意識障害を伴うアルコール離脱症候群、④認知症または認知症の疑いがあり、Mini-Mental State Examination[28, 29]のスコアが 24 点未満、である。

4.3 fNIRS 装置

fNIRS は、近赤外光を用いて前頭前野表面の血液動態をリアルタイムに測定する装置である。放射線被曝がなく、安価であり、fMRI より小型で、座ったまま測定できるなどの利点がある [30,31]。脳機能の測定には、連続波 fNIRS システム (ETG-4000 ; 日立メディコ, 東京) を使用し、酸素化ヘモグロビン濃度の相対的な変化をモニターした。プローブホルダー (3x11) は、17 個の消去用プローブと 16 個の検出用プローブをプローブ間距離 3 cm で交互に配置し、1 セットあたり 52 チャンネルを使用した。チャンネルは、国際的な 10-20 システムに従って配置した。最下段のプローブは Fp1-Fp2 線に沿って配置した。モーションアーチファクトの補正は、先行研究[32] に従い、解析データから短時間のモーションアーチファクトを除去してこれらの濃度変化を滑らかにする移動平均法 (移動平均ウィンドウ : 5 秒) と、ノイズやモーションアーチファクトを示すリズム的な信号で汚染されたチャンネルを除外するアルゴリズム法で行った。本研究では、生理ノイズを示す心拍数を測定したが、両群間で心拍数に有意差は認められなかった ($p = 0.30$)。また、本研究の指導医と盲検評価後、モーションアーチファクトが顕著なチャンネルを削除した。

データ解析は積分モードで行い、コントロールブロックのタスク前のベースラインをタスク後の直近 10 秒間の平均値酸素化ヘモグロビン濃度とした。2 つのベースライン間のデータは線形にフィットさせた。先行研究 [30][31] に基づき、31 チャンネル(チャンネル#22-52)を用いて前頭部と側頭部を計測した。fNIRS チャンネル位置の標準脳空間への登録を可能にする自動解剖学的ラベリングによる仮想登録法を用いて、解剖学的に領

域を同定した[33]。これらのチャンネルは、これまでの fNIRS 研究により、前頭極領域（チャンネル番号 25-28、36-38、46-49、上・中前頭回に相当）、左前頭側頭領域（チャンネル番号 29-31、39-42、50-52、上・中前頭回前部に相当）、右前頭側頭領域（チャンネル番号 22-24、32-35、43-45、下・中前頭回に相当）に区分される（図 4）。fNIRS データの解析には、脳の灰白質の活性化を反映することから、タスク中の酸素化ヘモグロビン濃度を統計解析の成果指標とした。解析には、対象となるタスクの期間中の酸素化ヘモグロビン濃度の変化を示す酸素化ヘモグロビン積分値を用いた[30, 31, 34-36]。

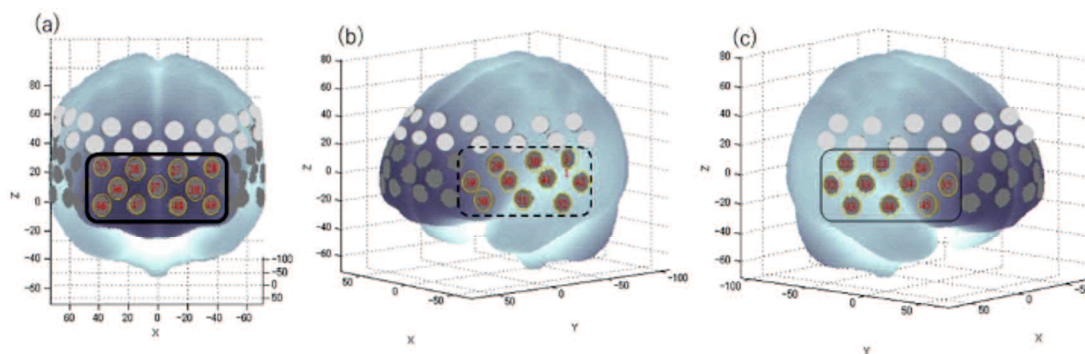


図 4 fNIRS で測定された解剖学領域

みかん色の丸の中の数字は解剖学的領域の測定チャンネルを示す

- (A) 上・中前頭回に相当する前頭極領域（#25-28、36-38、46-49）
- (B) 下・中前頭回に相当する左前頭側頭領域（#29-31、39-42、50-52）
- (C) 上・中側頭回前部に相当する右側頭葉領域（#22-24、32-35、43-45）

4.4 刺激と課題

情動顔 go/no-go 課題は、怒りや恐怖などの情動的な顔による情動ブロック 1 つ、中立的な顔による非情動ブロック 1 つ、幾何学図形による対照ブロック 3 つの計 5 ブロックで構成され[36]（図 5）、各ブロック 32 回の試行が行われた。顔写真は、日本人と白人の情動顔と中立顔 [37] から選択した。写真の表示にはプレゼンテーションソフト

(Neurobehavioral System, 米国) を用いた。go 試行では、被験者は標的刺激（例えば、怒った顔）が出現すると、好みの手の人差し指でキーパッドのボタンを素早く押して反応した。一方、no-go 試行（恐怖顔）では、ボタンを押さないように指示された。この go 試行と no-go 試行が課題の 50%を占めていた。

非感情的ブロックでは、中性顔画像の性別を識別することが要求され、このブロックは 2 種類の非情動的課題（go-man と no-go-woman、または go-woman と no-go-man）で構成された。情動的な go/no-go 課題と非情動的な go/no-go 課題における正確率と反応時間を記録した。対象課題（情動課題、非情動課題）に加えて、幾何学図形課題（四角または円）を対照課題として用いた。情動刺激が特定の脳反応に及ぼす影響を測定するため、中立顔課題中の脳反応の結果を情動顔課題中の脳反応の結果から抽出した。各ブロック条件について、False alarm error(%) (no-go 試行への誤応答数 / 全正解数)、Omission error rate(%) (go 試行への無応答数 / 全正解数)、Reaction time (ms) を用いて課題遂行を評価した。Reaction time と False alarm error は衝動性を、Omission alarm error は注意の維持を示す。

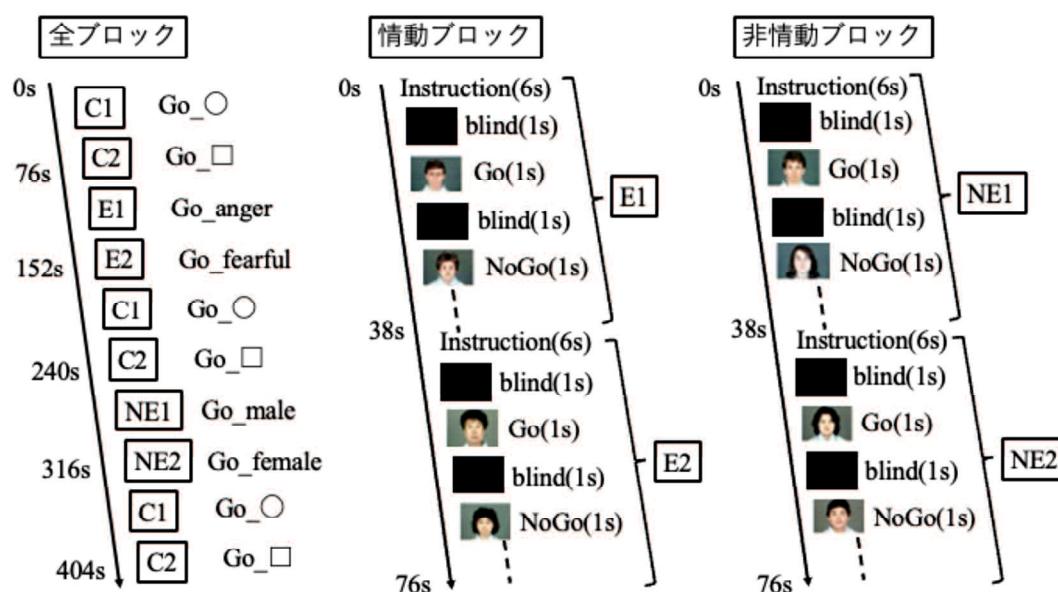


図 5 情動顔 go/no-go 課題

課題は 5 つのブロック（1 つの情動ブロック E1,E2、1 つの非情動ブロック NE1,NE2、3 つの対照ブロック C1,C2）から構成された。情動ブロックでは怒りと恐怖の顔写真が用いられ、そのうち 1 つが標的刺激であった。非情動ブロックでは中性顔で性別を識別させた。対照ブロックは幾何学図形として○か□を用いた。

次に VFT を実施した。VFT は、30 秒の課題前ベースライン期間、20 秒の 3 ブロックからなる 60 秒の単語生成期間、70 秒の課題後ベースライン期間で構成され、被験者の生成単語数を測定した[35]。ベースライン期間では、5 つの日本語の母音を順次繰り返し発声するよう被験者に指示した。単語生成期間では、ある日本語のモーラ（日本語の律動的な音声単位）に対して可能な限り多くの単語を生成するよう指示した。単語はデジタルレコーダーに記録し、繰り返しや、前の単語を基に時制や数を屈折させた単語は除外して、課題達成の指標となる総単語数を計算した。

本研究では、Nakagawa らの研究 [38] を参考に、コンピュータを用いた n-back 課題を用いて、参加者のワーキングメモリを測定した。この課題では、被験者に一連の視覚刺

激（ランダムな図形）を表示し、現在の刺激が一連の刺激のうち n 個の位置に提示されたものと同一であるかどうかを判断させた（図 6）。本研究では 1-back と 2-back を用いた。図形は灰色背景上に黒色で集中的に 500ms ずつ表示され、その後 2,500ms の刺激間インターバルを置いた。標的に対してはあらかじめ設定されたキーを素早く押すように指示し、非標的に対しては無反応とした。正答率と反応時間(ms)をデータ解析に用いた。

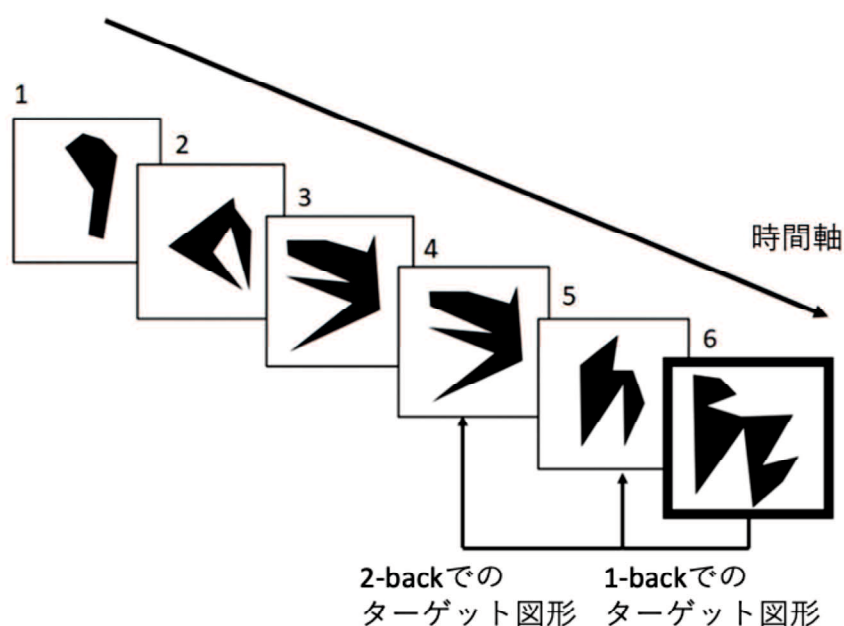


図 6 n-back 課題

画面にランダムに画像を表示し、1-back では現在の画像と 1 つ前の画像が同一であればキーを素早く押すよう指示した。2-back では現在の画像と 2 つ前の画像が同一であればキーを素早く押すよう指示した。

本研究では、Hagiwara らの研究 [20]を参考に、コンピュータを用いたリスクに応じた意思決定課題（図 7）を使用した。この課題は、短い休憩をはさんで 3 回行われる 120 の試行で構成されていた。各試行では、参加者は 2 つのギャンブルの選択肢から報酬を最大化するものを選択するよう指示された。各選択肢は、報酬の大きさ（下段の数字：

日本円)とその報酬の大きさを受け取る確率(上段の数字)から構成されている。被験者が課題に集中していることを確認するため、15 試行ごとにランダムに選んだ試行の後に、正解(例:30%、5,000 対 50%、5,000)の試験試行を挿入した(計8回)。1.5秒の固視期(試行間隔)の後、画面上に刺激が3秒間表示され(選択肢期)、その後クエスチョンマークが現れ、被験者は3秒以内に二つの矢印キーのいずれかを押して速やかに選択肢を示し、選択するものを決定した(決定期)。選択された選択肢は灰色の枠で強調表示された(確認段階)。被験者に、決定相で反応しなかった場合は無反応とみなし、その試行の報酬を与えないことを告げた。リスクに応じた意思決定過程をシミュレートするために数理的モデルを行い、効用関数パラメータ λ と非線形確率加重関数パラメータ(すなわち、Prelec-1重み付け関数)を推定した。効用関数パラメータ λ は、1、 <1 、 >1 がそれぞれリスク中立、リスク回避、リスク追求を表す。非線形確率加重関数パラメータ(γ)は、1、 <1 、 >1 がそれぞれ合理的な確率加重、小さい確率の過大評価加重・大きい確率の過小評価を表し、その逆を表す(図2)。モデルフィッティングには、最も一般的に使われている最尤法を用いた。

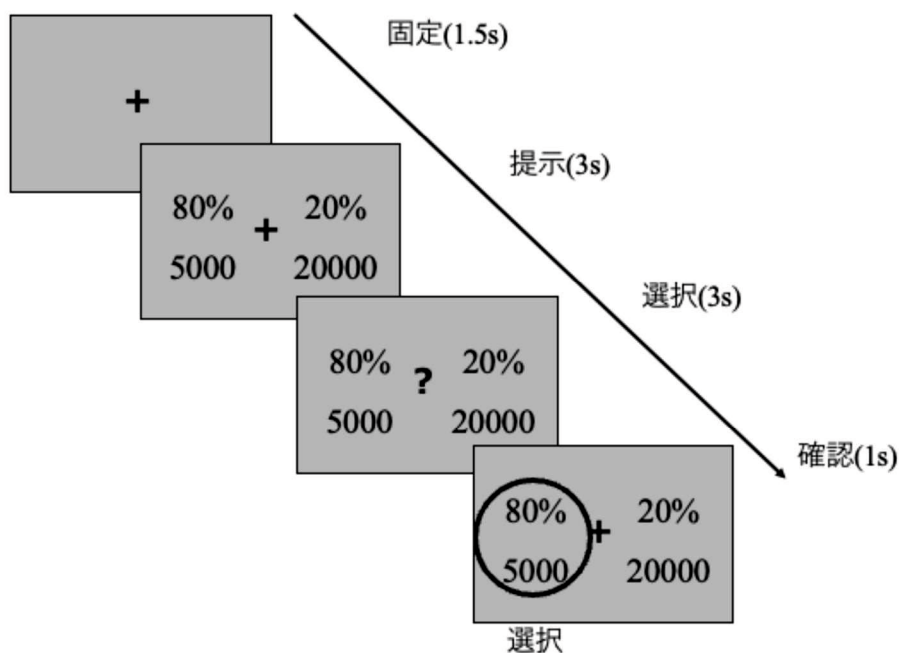


図 7 意思決定課題

画面に報酬額（下段）とその報酬を受け取る確率（上段）が表示され、被験者は 2 つの選択肢から、被験者にとって報酬が最大化するものを選ぶよう指示された。被験者が選択した選択肢は○枠で強調された。選択されなかった場合は無反応として報酬を受け取れなかったことが表示された。

4.5 統計解析

両群間の臨床背景データまたは行動や脳活動の全結果を Student t-test または Mann-Whitney U-test（正規分布に従わない場合）を用いて比較した。性別の分布はカイ二乗検定で比較した。Spearman の rho 法を用いて、臨床変数と 3 つの脳領域における酸素化ヘモグロビン積分値の相関分析を行った。退院後 6 カ月の予後を予測するために、変数の標準化をした上で二項ロジスティック回帰分析を行った。

統計解析はすべて R ver. 4、Jamovi ver. 2.0、MATLAB 2018b を使用した。統計的有意性は $p < 0.05$ とした。

5. 結果

5.1 臨床背景データ

高嶺病院へ入院となった患者から 67 名の AUD 患者が研究に参加した。参加者のうち死亡 2 名、治療脱落 8 名、fNIRS 検査に参加できなかった 16 名の計 26 名が脱落した。

41 名（男性=35 名、85.4%）が退院後 6 ヶ月間のフォローアップを完了し、解析に参加した。そのうち 24 名（58.6%、男性=21 名）が断酒し、17 名（41.4%、男性=14 名）が退院後半年以内に再飲酒した（図 8）。参加者の臨床背景データを表 1 に示す。臨床背景因子と精神症状評価尺度の結果において、2 群間に統計学的に有意な差はなかった（すべて $p > 0.05$ ）。AUD 患者 41 名中 10 名が併存疾患を有していた。断酒群 24 名のうち大うつ病性障害 5 名、ディスチミア 2 名、大うつ病性障害と不安障害の併存が 1 名の併存疾患（いずれも ICD-10 の診断基準による）を有していた。再飲酒者 2 名は大うつ病性障害の併存疾患を有していた。41 名のうち、抗うつ薬と睡眠薬の使用は各 10 名（24.4%）、抗精神病薬と抗不安薬の使用は各 7 名（17.1%）であった。

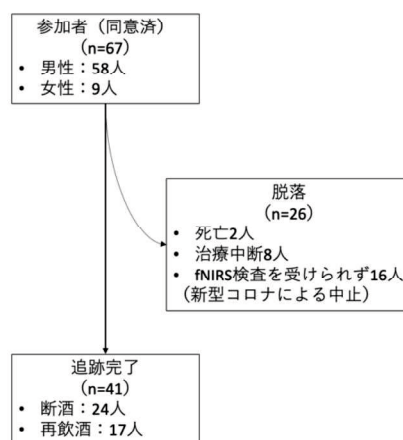


図 8 フローチャート

表 1 臨床背景データ

	断酒群 (n=24)	再飲酒群 (n=17)	p 値
年齢	55.0±8.7	51.6±9.3	0.24
性別 (男性/女性)	21/3	14/3	0.49
初飲年齢	20.0 (18.0-20.3)	18.0 (16.0-20.0)	0.077
発症年齢	47.0 (34.8-56.5)	40.0 (35.0-50.0)	0.33
罹病期間	7.5 (2.8-13.3)	6.0 (3.0-15.0)	0.92
1 週間の飲酒日数	7.0 (6.0-7.0)	7.0 (5.0-7.0)	0.91
1 日の飲酒量	103.8±34.9	140.0±74.0	0.074
HAND	100.0 (80.0-100.0)	100.0 (80.0-100.0)	0.76
教育年数	12.0 (12.0-14.3)	12.0 (12.0-14.0)	0.56
SIGH-D17	3.2 (2.0-6.0)	6.0 (1.0-8.0)	0.55
BDI-II	11.5 (9.0-9.3)	12.0 (7.0-18.0)	0.68
ARRS-SV	14.8±4.5	14.9±4.1	0.92
BIS-11	62.0±9.8	63.6±14.0	0.67
AUDIT	21.3±7.0	23.2±6.8	0.39
併存精神疾患	8	2	0.11

中央値 (四分位範囲 (25~75%)) または平均値±標準偏差を示す。*p<0.05

SIGH-D17: Structured Interview Guide for Hamilton Depression rating scale-17、BDI-II: Beck Depression Inventory-II、ARRS-SV: Alcohol Relapse Risk Scale-Stimulus-induced Vulnerability、BIS-11: Barratt Impulsiveness Scale 11th、AUDIT: Alcohol Use Disorder Identification Test、HAND: Edinburgh handedness Inventory (+100 : 強い右利き、0 : 完全な両手利き、-100 : 強い左利きであることを示す)

5.2 fNIRS

再飲酒群は、断酒群と比較して、右前頭側頭領域において、情動顔 go/no-go 課題中の酸素化ヘモグロビン積分値が有意に減少した[再飲酒群：-33.6 (-88.4 → 12.7) vs 断酒群：30.5 (-35.8 → 68.3), $U=121, p=0.028$] (図 9)。一方、VFT 中の酸素化ヘモグロビン積分値は、3 領域で群間有意差は認められなかった[前頭葉領域： $U=192, p=0.763$ 、左前頭側頭領域： $U=166, p=0.325$ 、右前頭側頭領域： $U=192, p=0.763$]。

行動パフォーマンスでは、再飲酒群の非情動刺激に対する反応時間は、断酒群と比較し有意に短かった ($U = 96.0, p = 0.004$) (表 2)。情動刺激に対する反応時間には、両群間に有意差はなかった。VFT の結果、生成単語数には群間で有意差は認められなかった ($p=0.473$) (表 2)。

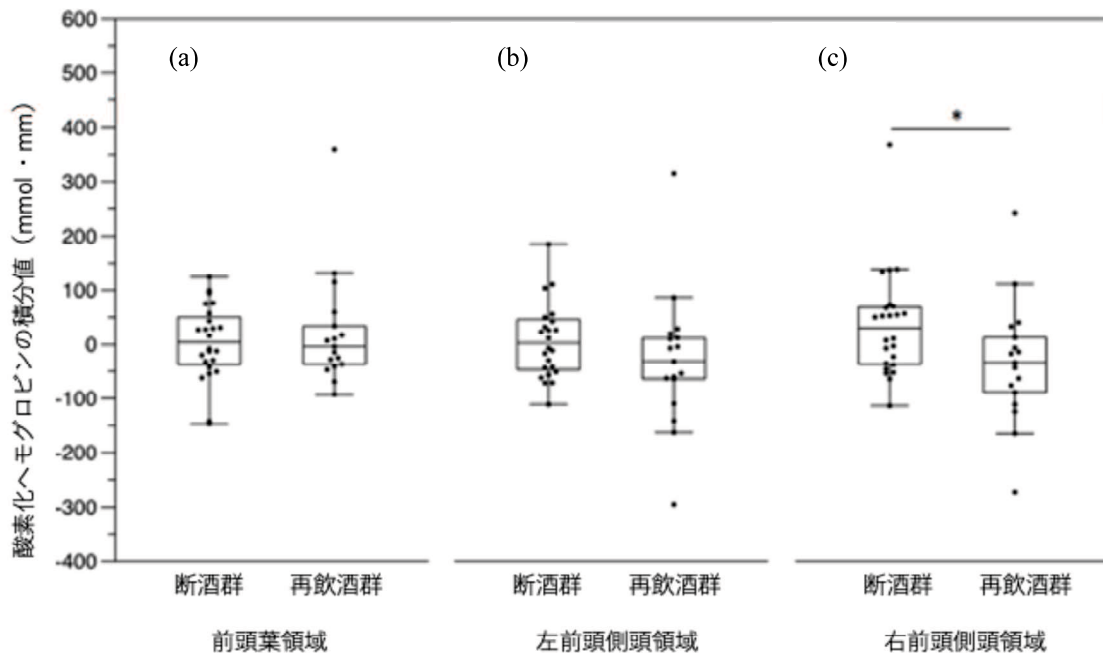


図 9 再飲酒群と断酒群における脳領域ごとの脳機能活性の変化

(a) 前頭葉領域および (b) 左前頭側頭領域において酸化ヘモグロビンの積分値に断酒群、再飲酒群での有意な差はなかった。(c) 右前頭側頭領域では断酒群が再飲酒群と比較して酸化ヘモグロビンの積分値が有意に高かった。*P<0.05

表 2 行動データ

	断酒群 (n=24)	再飲酒群 (n=17)	P 値
False alarm error(%) (情動顔 go/no-go 課題)	3.13 (0.00-9.38)	3.13 (0.00-9.38)	0.848
Omission error rate(%) (情動顔 go/no-go 課題)	6.25 (2.34-10.16)	3.13 (3.13-9.38)	0.627
Reaction time(ms) (情動刺激)	724.81 (673.99-794.98)	659.81 (621.25-775.79)	0.186
Reaction time(ms) (非情動刺激)	600.29 (555.06-656.26)	528.73 (468.98-568.33)	0.004*
生成言語 (言語流暢性課題)	14.5 (9.75-17.3)	14 (9.00-16.0)	0.473

中央値 (四分位範囲 (25~75%) を示す。非情動刺激において断酒群は再飲酒群と比較して有意に Reaction time が長かった。*p<0.05

5.3 n-back 課題と意思決定課題

1-back と 2-back の試行では、反応時間と正解率に関して群間で有意差はなかった[1-back 反応時間 : U=157.0, p=0.345、1-back 正解率 : U=141.5, p=0.152、2-back 反応時間 : U=136.0, p=0.126、2-back 正解率 : U=183.5, p=0.824] (図 10)。

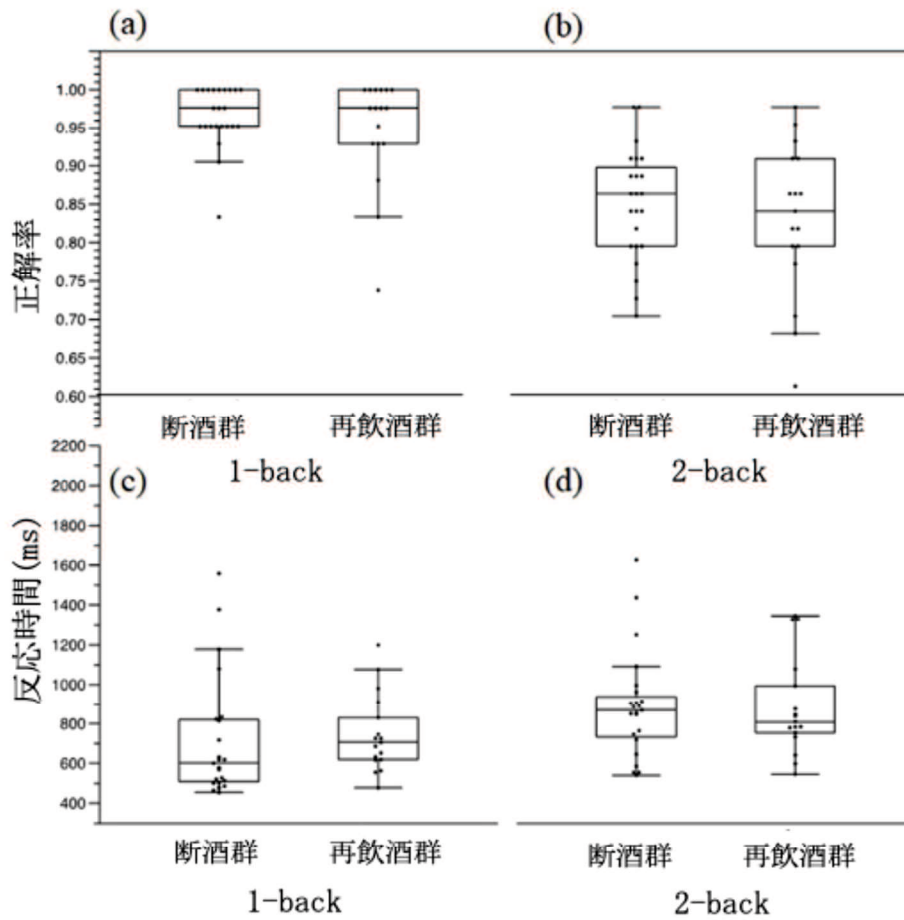


図 10 2 群間での 1-back、2-back の結果の比較

(a) 1-back での正解率の比較、(b) 2-back での正解率の比較、(c) 1-back での反応時間の比較、(d) 2-back での反応時間の比較を示す。いずれも 2 群間で有意な差は見られなかった。

図 11 は、意思決定課題の結果を示したものである。再飲酒群は断酒群と比較し、有意に高い λ (再飲酒群: 0.530 (0.422-0.996) vs. 断酒群: 0.241 (0.114 – 0.525), $p < 0.01$) (図 11 (a)) であった。群間における γ で有意差はなかった [$U=171.0, p=0.724$] (図 11 (b))。

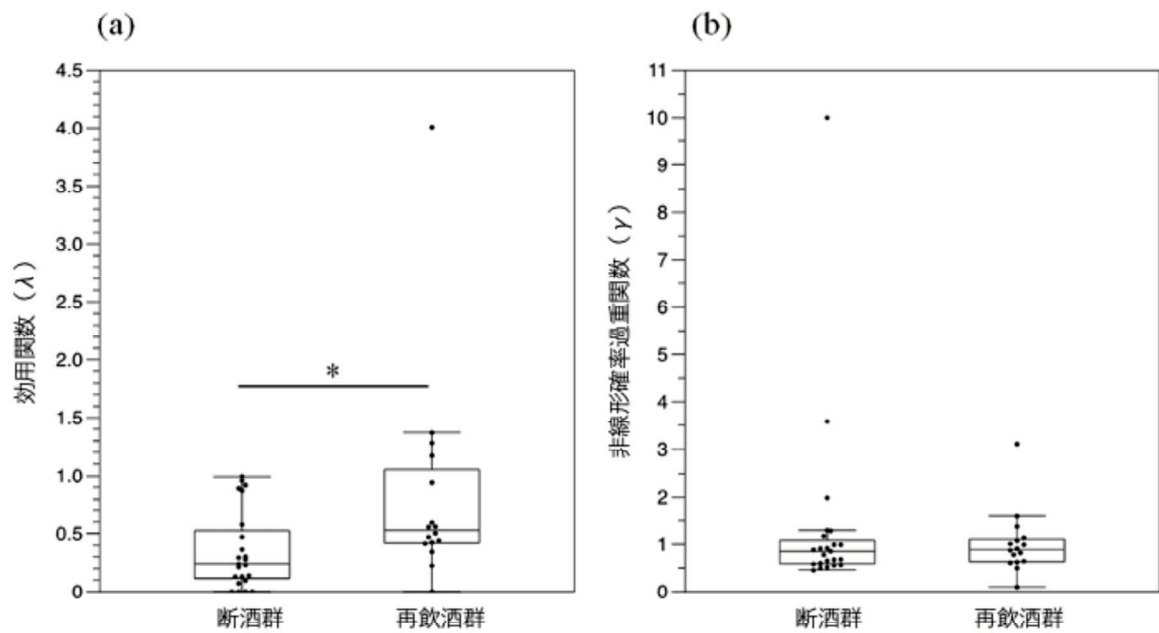


図 11 再飲酒群と断酒群における意思決定課題の結果

(a) 2 群間での効用関数 λ の比較、(b) 2 群間での非線形確率加重関数 γ の比較を示す。再飲酒群は断酒群と比較して効用関数 λ が有意に大きかった。* $p < 0.05$

5.4 脳機能活性変化と臨床背景データの関係

各群において、情動 go/no-go 課題中の右前頭側頭領域の酸素化ヘモグロビン積分値と臨床尺度との相関を検討した。両群において、酸素化ヘモグロビン積分値と①発症年齢、②1 日のアルコール摂取量、③BDI-II、④BIS-11、⑤AUDIT との間に有意な相関は認められなかった[再飲酒群：① $r = 0.38$, $p = 0.13$ 、② $r = -0.12$, $p = 0.65$ 、③ $r = -0.24$, $p = 0.36$ 、④ $r = 0.18$, $p = 0.50$ 、⑤ $r = -0.027$, $p = 0.92$ 、vs 断酒群：① $r = -0.24$, $p = 0.25$ 、② $r = -0.28$, $p = 0.18$ 、③ $r = -0.18$, $p = 0.41$ 、④ $r = 0.23$, $p = 0.29$ 、⑤ $r = 0.16$, $p = 0.45$]。断酒群では、酸素化ヘモグロビンと ARRS-SV の間に負の相関が見られたが ($r = -0.439$, $p = 0.032$)、再飲酒群では相関は見られなかった ($r = -0.067$, $p = 0.80$) (図 12)。

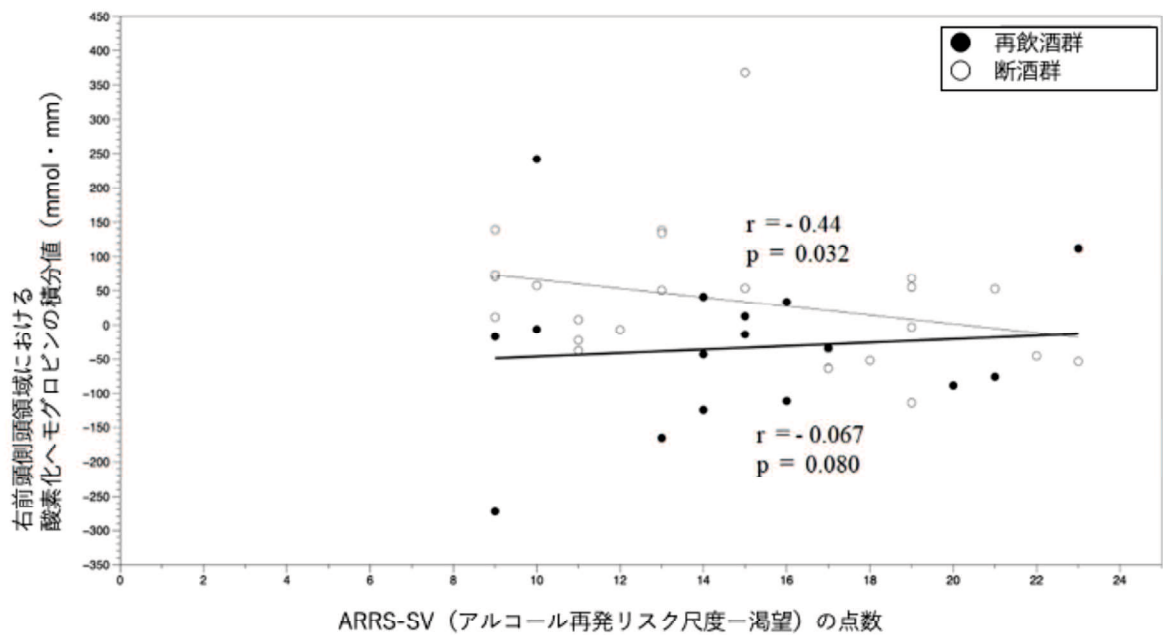


図 12 再飲酒群と断酒群における右前頭側頭領域の活性変化とアルコールへの渴望の相関

●：再飲酒群、○：断酒群を示す。断酒群ではアルコールへの渴望と右前頭側頭領域における酸素化ヘモグロビン積分値に負の相関が見られた。

5.5 退院後 6 ヶ月後の予後予測因子

退院後 6 ヶ月の予後を予測するために、転帰（再飲酒か断酒か）を従属変数とし、独立変数にこれまで再発の要因として報告されている年齢、AUDIT スコア、AUD 発症年齢を用いた [22, 39]。また、群間で有意差を示した fNIRS による右前頭側頭領域の酸素化ヘモグロビン積分値と意思決定課題でのリスク選好を示す効用関数 λ を独立変数として追加した。二項ロジスティック回帰分析を行う前に SPSS の Box-Tidwell 変換を用いてロジットにおける線形性を検証し、すべての共変量の交互作用項は線形性を示した（すべて $p > 0.05$ ）。表 3 は、二項ロジスティック回帰分析の結果である。感度および特異度はそれぞれ 68.8%および 87.0%であった。右前頭側頭領域の酸素化ヘモグロビン積

分値が小さいほど、またリスク追求傾向が強いほどが再発する可能性が高いことが示された（それぞれオッズ比=0.161、オッズ比=7.037）。

表 3 二項ロジスティック回帰分析結果

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
右前頭側頭領域での酸素化ヘモグロビン積分量	0.161	0.038-0.685	0.013*
効用関数 λ	7.037	1.17-42.42	0.033*
発症年齢	0.918	0.313-2.70	0.877
AUIDT	1.072	0.436-2.635	0.880
ARRS-SV	1.010	0.410-2.489	0.982
年齢	0.669	0.222-2.014	0.747

*P<0.05

6. 考察

本研究では、AUD 患者の退院後 6 カ月間の予後を予測する因子を検討した。再飲酒群は、断酒群と比較して、情動顔 go/no-go 課題における右前頭側頭領域の活性化が有意に低下し、非情動刺激に対する反応時間が有意に短く、リスクに応じた意思決定課題におけるリスク追求傾向が強いことが示された。二項ロジスティック回帰分析を行い、他の因子の影響を除去しても、右前頭側頭領域の酸素化ヘモグロビン積分値が小さくなるほど、意思決定課題におけるリスク追求傾向が強くなるほど再発のリスクが高まることが

わかった。さらに、断酒群においてのみ酸素化ヘモグロビン積分値と渴望尺度の間に負の相関が示された。VFT および n-back 課題時の脳活動には、群間で有意差はなかった。

本研究では、再飲酒群は断酒群に比べ、右前頭側頭領域の酸素化ヘモグロビン積分値が有意に減少していることが示された。先行研究において、情動刺激に対する脳の反応と AUD の予後予測との関連が示されている。例えば Brislin らは、左下前頭皮質での活性化とその後のアルコール摂取との間に負の相関を観察し、対照群では中性な単語刺激よりも陰性情動単語刺激の方が活性化されないことを示した [40]。Cservenka らは、陽性表情刺激に対して、AUD 患者の第一度近親者は、非第一度近親者に比べて、左上側頭葉の活性化が減少することを報告した[41]。また、go/no-go 課題と同様に前頭葉の反応抑制を調べる stop signal 課題を用いた横断研究では、大量飲酒者は中・低飲酒者と比較して右上前頭葉の賦活が有意に低かった [42]。つまり、再飲酒群では情動刺激に対する前頭葉の活性化が低下しており、それがアルコール使用の増加と関連している可能性がある。前頭前野は、情動調節を含む様々な機能を担っており [43-46]、情動調節障害を含む神経基盤は、AUD の発症や再発しやすさの基盤であると考えられている[47]。また、断酒群では脳活動と渴望の指標である ARRS-SV の間に負の相関が認められたが、再飲酒群では認められなかったことから、再飲酒群では渴望が右前頭側頭皮の脳活動を活性化しない可能性が示唆された。渴望は AUD の中核概念であり、飲酒に対する強い要求を意味する。fMRI 研究では、AUD 外来患者において右背側前頭前野が渴望調節課題中に活性化する領域の一つであると報告されている[48]。さらに最近の fMRI のメタアナリシスでは、AUD 患者は前頭前野において対照群と比較してアルコールの刺激に対

して過活動を示すことが示されている [18]。興味深いことに、AUD 治療後には渴望の低下とともに前頭前野の活動低下を示し、前頭前野の活性化が渴望の抑制に関連している可能性を示唆している。本研究の結果を含め、これらは前頭前野の活動が渴望をコントロールしていること、再飲酒群ではそのコントロールが失われている可能性が示唆され、右前頭葉領域の機能不全が AUD の再発の病態生理の一部である可能性が示唆した。

AUD の再発の生物学的マーカーの候補としては、他に前頭葉の機能障害による衝動性の増大がある。本研究では、非情動的な go/no-go 課題において、再飲酒群は断酒群に比べ有意に短い反応時間を示した。衝動性は、抑制的コントロールの障害の結果として表われる可能性がある。Rupp らは、go/no-go 課題における反応抑制の低下は、AUD の早期予後発見の危険因子となりうると報告しており [6]、今回の結果と一致するものであった。さらに最近の研究では、前頭前野の灰白質体積の減少が AUDIT のスコアや衝動性の上昇と関連することが示された [49]。これらの結果は、前頭葉の機能障害による反応抑制の欠如が AUD における再発に関与している可能性を示唆している。

不確実な状況下でのリスクに応じた意思決定課題における効用関数パラメータ λ は、断酒群に比べ、再飲酒群で有意に高かった。この結果は、断酒群に比べ、再飲酒群ではリスクを求める傾向が強いことを示唆している。リスクに応じた意思決定は、複数の選択肢から有利な行動を選択するために報酬と罰の認識を調整する能力に関連する高次実行機能の一つである [50, 51]。リスクに応じた意思決定には前頭前野が重要な役割を果たすと報告されており [52]、リスクに応じた意思決定の障害は AUD の特徴の一つと考えられている [53]。しかし、リスクに応じた意思決定の障害を探るためによく用いら

れる認知課題である IGT 課題には、強化学習、嫌悪の喪失、リスク選好など複数のリスクに応じた意思決定の構成要素が含まれている。先行研究で開発されたリスクに応じた意思決定課題は、報酬条件に絞ることで強化学習と嫌悪の喪失による影響を除外し、数理的モデルを用いて効用関数と非線形確率加重関数を組み合わせることによりリスク選好のみを捉えたものであった[20]。本研究では、この課題により再飲酒群は断酒群よりリスク追求傾向があることが示唆された。

本研究では、実行機能を反映する VFT 中の行動および酸素化ヘモグロビン積分値に両群間で差はなかった。AUD 患者における VFT 中の脳機能を測定した研究は少ない。解毒後の AUD 患者は、VFT 中の前頭側頭領域の行動パフォーマンスと酸素化ヘモグロビン濃度変化が対照群と同程度に見られている[54]。また、先行研究では、解毒前後の AUD 患者の VFT 中の前頭部の酸素化ヘモグロビン濃度変化に差はなかったが、解毒前の AUD 患者の脳活動は対照群に比べ有意に低かった[19]。これらの結果は、急性期アルコール暴露後に AUD 患者の脳機能が回復する可能性を示している。

本研究では、n-back 課題において 2 群間で有意差がなかったことから、両群のワーキングメモリ能力が同等であることが示された。ワーキングメモリとは、外部からの刺激に反応して情報を処理する能力であり、推論、言語理解、計画、空間処理などの認知能力に必要である[55]。Charlet らによる 7 ヶ月の縦断研究において、再飲酒群と断酒群の間で n-back 課題の結果に差を認めず、我々の結果と一致する [56]。メタアナリシスでは、断酒後 1 年未満の AUD 患者は、健常者と比較してワーキングメモリを含む認知機能障害を有することが示され[9]、断酒後 1 年以内の患者の認知機能は、再飲酒者と同様

に障害されている可能性が示唆された。

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、サンプルサイズがやや小さかったことである。第 2 に、本研究では fNIRS を用いたが、その測定範囲は脳表面から 3mm に限定され、AUD の病態に関連する報酬系に關与する大脳基底核を評価することができなかった。第 3 に、今回の結果が、AUD 患者のもともとの特徴に起因するのか、それともアルコール摂取の脳への影響に起因するのかを判断することはできなかった。思春期のラットを用いた研究では、大量のアルコールを摂取した 3 ヶ月後に高いリスク選好を示したという報告がある[57]。第 4 に、情動 go/no-go 課題において、情動刺激に対する脳の反応の違いにもかかわらず、両群の情動刺激に対する行動成績に差はなかった。第 5 に、本研究参加者の約 4 分の 1 は精神医学的合併症を有しており、このことが結果に影響を及ぼした可能性がある。第 6 に、本研究では対照群を設けておらず、2 群における fNIRS を用いた血流変化が対照群と同様であるか否かは不明であった。第 7 に、情動顔 go/no-go 課題では 1 ブロックあたり 32 試行しか行わなかったため、Signal-to-Noise Ratio が低かった可能性がある。これらの限界はあるが、本研究の強みは、AUD の神経基盤あるいは病態生理に基づく予後因子を特定した縦断研究であることである。

7. 結語

右前頭側頭領域の情動顔刺激に対する活性化の低下と、リスク追及傾向が、AUD における退院 6 か月後の再発を予測し得る可能性が示され、AUD の神経基盤や病態生理に基づく予後因子の解明に役立つと考える。

8. 謝辞

本研究の遂行にあたり、指導教官として終始多大なご指導を賜った、山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学講座准教授松原敏郎先生、陳冲先生に深謝致します。また山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学講座教授中川伸先生ならびに高嶺病院橋本隆先生には、研究全体のマネジメント及び論文の作成にあたり適切なお助言を賜りました。ここに深謝の意を表します。研究の遂行に際し多大なご協力を賜った江頭クリニック江頭一輝先生、山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学講座藤井優子先生、高嶺病院新田久美子先生、藤田洋子先生、中牟田雅子先生に感謝いたします。

9. 参考文献

1. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Am Psychiatric Assoc, 2013. **21**: p. 591-643.
2. Organization, W.H., *Global status report on alcohol and health 2018: Executive summary*. 2018, World Health Organization.
3. 尾崎米厚 and 金城文, アルコールの疫学— わが国の飲酒行動の実態とアルコール関連問題による社会的損失のインパクト. *医学のあゆみ*, 2020. **274**(1): p. 34-39.
4. Neto, D., R. Lambaz, and J.E. Tavares, *Compliance with aftercare treatment, including disulfiram, and effect on outcome in alcohol-dependent patients*. *Alcohol and Alcoholism*, 2007. **42**(6): p. 604-609.
5. Miller, W.R., S.T. Walters, and M.E. Bennett, *How effective is alcoholism treatment in the United States?* *Journal of studies on alcohol*, 2001. **62**(2): p. 211-220.
6. Rupp, C.I., et al., *Impulsivity and Alcohol Dependence Treatment Completion: Is There a Neurocognitive Risk Factor at Treatment Entry?* *Alcohol Clin Exp Res*, 2016. **40**(1): p. 152-60.
7. Czapla, M., et al., *The impact of cognitive impairment and impulsivity on relapse of alcohol-dependent patients: implications for psychotherapeutic treatment*. *Addict Biol*, 2016. **21**(4): p. 873-84.
8. Pitel, A.L., et al., *Changes in the episodic memory and executive functions of*

abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. Alcohol Clin Exp Res, 2009. **33**(3): p. 490-8.

9. Stavro, K., J. Pelletier, and S. Potvin, *Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis.* Addiction Biology, 2013. **18**(2): p. 203-213.

10. Loeber, S., et al., *Impairment of Cognitive Abilities and Decision Making after Chronic Use of Alcohol: The Impact of Multiple Detoxifications.* Alcohol and Alcoholism, 2009. **44**(4): p. 372-381.

11. Bowden-Jones, H., et al., *Risk-taking on tests sensitive to ventromedial prefrontal cortex dysfunction predicts early relapse in alcohol dependency: a pilot study.* The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 2005. **17**(3): p. 417-420.

12. Sliedrecht, W., et al., *The Association Between Impulsivity and Relapse in Patients With Alcohol Use Disorder: A Literature Review.* Alcohol Alcohol, 2021. **56**(6): p. 637-650.

13. Noël, X., et al., *Contribution of frontal cerebral blood flow measured by (99m)Tc-Bicisate spect and executive function deficits to predicting treatment outcome in alcohol-dependent patients.* Alcohol Alcohol, 2002. **37**(4): p. 347-54.

14. Bechara, A., et al., *Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex.* Cognition, 1994. **50**(1-3): p. 7-15.

15. Bechara, A., *Iowa Gambling Task. Professional Manual.* Lutz, FL EEUU: Psychological Assessment Resources. 2007, Inc.

16. Goudriaan, A.E., E.R. Grekin, and K.J. Sher, *Decision making and response inhibition as predictors of heavy alcohol use: a prospective study.* Alcohol Clin Exp Res, 2011. **35**(6): p. 1050-7.

17. Maurage, P., et al., *Clinical Usefulness of the Iowa Gambling Task in Severe Alcohol Use Disorders: Link with Relapse and Cognitive-Physiological Deficits.* Alcohol Clin Exp Res, 2018. **42**(11): p. 2266-2273.

18. Zeng, J., et al., *Neurobiological correlates of cue-reactivity in alcohol-use disorders: A voxel-wise meta-analysis of fMRI studies.* Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2021. **128**: p. 294-310.

19. Dresler, T., et al., *Recovery of cortical functioning in abstinent alcohol-dependent patients: prefrontal brain oxygenation during verbal fluency at different phases during withdrawal.* World J Biol Psychiatry, 2012. **13**(2): p. 135-45.

20. Hagiwara, K., et al., *Nonlinear Probability Weighting in Depression and Anxiety: Insights From Healthy Young Adults.* Front Psychiatry, 2022. **13**: p. 810867.

21. Babor, T.F., et al., *The alcohol use disorders identification test (AUDIT). Guidelines for use in primary care,* 2001. **2**: p. 1-17.20.

22. Ogai, Y., et al., *Application of the Relapse Risk Scale to alcohol-dependent individuals in Japan: comparison with stimulant abusers.* Drug Alcohol Depend, 2009. **101**(1-2): p. 20-6.

23. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
24. Williams, J.B., *A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale*. Arch Gen Psychiatry, 1988. **45**(8): p. 742-7.
25. Patton, J.H., M.S. Stanford, and E.S. Barratt, *Factor structure of the Barratt impulsiveness scale*. Journal of clinical psychology, 1995. **51**(6): p. 768-774.
26. Oldfield, R.C., *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. Neuropsychologia, 1971. **9**(1): p. 97-113.
27. Beck, A., et al., *Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients*. Arch Gen Psychiatry, 2012. **69**(8): p. 842-52.
28. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "*Mini-mental state*". *A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
29. Sugishita, M., *Mini Mental State Examination-Japanese*. Tokyo: Nihon Bunka Kagakusha Company, 2012.
30. Matsubara, T., et al., *Prefrontal activation in response to emotional words in patients with bipolar disorder and major depressive disorder*. Neuroimage, 2014. **85 Pt 1**: p. 489-97.
31. Watanuki, T., et al., *Precentral and inferior prefrontal hypoactivation during facial emotion recognition in patients with schizophrenia: A functional near-infrared spectroscopy study*. Schizophr Res, 2016. **170**(1): p. 109-14.
32. Takizawa, R., et al., *Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study*. Schizophr Res, 2008. **99**(1-3): p. 250-62.
33. Singh, A.K., et al., *Spatial registration of multichannel multi-subject fNIRS data to MNI space without MRI*. Neuroimage, 2005. **27**(4): p. 842-51.
34. Takizawa, R., et al., *Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state*. Neuroimage, 2014. **85**(1): p. 498-507.
35. Hirata, K., et al., *Differences in frontotemporal dysfunction during social and non-social cognition tasks between patients with autism spectrum disorder and schizophrenia*. Scientific Reports, 2018. **8**(1).
36. Egashira, K., et al., *Blunted brain activation in patients with schizophrenia in response to emotional cognitive inhibition: a functional near-infrared spectroscopy study*. Schizophr Res, 2015. **162**(1-3): p. 196-204.
37. Matsumoto, D., *Japanese and Caucasian facial expressions of emotion (JACFEE) and neutral faces (JACNeuF)*. Intercultural and Emotion Research Laboratory, Department of Psychology, 1988.
38. Nakagawa, T., et al., *Regular moderate-to vigorous-intensity physical activity*

rather than walking is associated with enhanced cognitive functions and mental health in young adults. International journal of environmental research and public health, 2020. **17**(2): p. 614.

39. Sliedrecht, W., et al., *Alcohol use disorder relapse factors: A systematic review.* Psychiatry Res, 2019. **278**: p. 97-115.

40. Brislin, S.J., et al., *Alcohol expectancies mediate the association between the neural response to emotional words and alcohol consumption.* Drug Alcohol Depend, 2020. **209**: p. 107882.

41. Cservenka, A., D.A. Fair, and B.J. Nagel, *Emotional processing and brain activity in youth at high risk for alcoholism.* Alcohol Clin Exp Res, 2014. **38**(7): p. 1912-23.

42. Bednarski, S.R., et al., *Neural processes of an indirect analog of risk taking in young nondependent adult alcohol drinkers-an FMRI study of the stop signal task.* Alcohol Clin Exp Res, 2012. **36**(5): p. 768-79.

43. Etkin, A., C. Büchel, and J.J. Gross, *The neural bases of emotion regulation.* Nat Rev Neurosci, 2015. **16**(11): p. 693-700.

44. Ochsner, K.N. and J.J. Gross, *The cognitive control of emotion.* Trends Cogn Sci, 2005. **9**(5): p. 242-9.

45. Ochsner, K.N., et al., *Bottom-up and top-down processes in emotion generation: common and distinct neural mechanisms.* Psychol Sci, 2009. **20**(11): p. 1322-31.

46. Arnsten, A.F., *Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition.* Nat Neurosci, 2015. **18**(10): p. 1376-85.

47. Weiss, F., et al., *Compulsive drug - seeking behavior and relapse: neuroadaptation, stress, and conditioning factors.* Annals of the New York Academy of Sciences, 2001. **937**(1): p. 1-26.

48. Suzuki, S., et al., *Regulation of Craving and Negative Emotion in Alcohol Use Disorder.* Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2020. **5**(2): p. 239-250.

49. Gröpper, S., et al., *Behavioral impulsivity mediates the relationship between decreased frontal gray matter volume and harmful alcohol drinking: a voxel-based morphometry study.* Journal of psychiatric research, 2016. **83**: p. 16-23.

50. Paulus, M.P., *Decision-making dysfunctions in psychiatry--altered homeostatic processing?* Science, 2007. **318**(5850): p. 602-6.

51. Tomassini, A., et al., *[The decision making: neuroanatomy, functional exploration and mental disorders].* Riv Psichiatr, 2009. **44**(4): p. 226-41.

52. Gangopadhyay, P., et al., *Prefrontal-amygdala circuits in social decision-making.* Nat Neurosci, 2021. **24**(1): p. 5-18.

53. Le Berre, A.-P., et al., *Impaired decision-making and brain shrinkage in alcoholism.* European Psychiatry, 2014. **29**(3): p. 125-133.

54. Schecklmann, M., et al., *Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol*

dependent patients with unaffected verbal fluency performance. Psychiatry Res, 2007. **156**(2): p. 129-38.

55. D'Esposito, M., *From cognitive to neural models of working memory.* Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2007. **362**(1481): p. 761-772.

56. Charlet, K., et al., *Increased neural activity during high working memory load predicts low relapse risk in alcohol dependence.* Addict Biol, 2014. **19**(3): p. 402-14.

57. Nasrallah, N.A., T.W. Yang, and I.L. Bernstein, *Long-term risk preference and suboptimal decision making following adolescent alcohol use.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(41): p. 17600-4.