

論文内容の要旨

Need for medication to complement catecholamines in smoking cessation of hardcore smokers

ハードコアスモーカーの禁煙におけるカテコールアミン補完治療の必要性

日本医科大学大学院医学研究科 精神・行動医学分野

研究生 川合 厚子

Neuropsychiatric Disease and Treatment 第13巻 (2017) 掲載

【背景】喫煙関連疾患により世界では、年間 600 万人以上が死亡している。先進国では、社会規範や社会構造の変化によって、喫煙環境が大きく変化しており、禁煙を試みる喫煙者も増大している。しかし、自力で禁煙できるのは8%程度とされ、ニコチンの依存の強さから多くの喫煙者は自力で禁煙することは困難である。なぜ禁煙できないのかを知ることが、禁煙を試みる喫煙者、治療者にとって重要な情報となる。そこで、自力で禁煙できる者とできない者の違いを、抗うつ薬であるブプロピオンやノルトリプチリンが禁煙治療に効果があることを糸口に、生物学的な観点から明らかにし、禁煙の病態生理学をよりよく理解することを目的とした。

【対象】トータルヘルスクリニックにて禁煙外来を受診し、精神疾患の診断・統計マニュアル第4版テキスト改訂版(DSM-IV-TR)および、タバコ依存症スクリーニングテスト(TDS)にてニコチン依存症と診断され、本研究計画を文書と口頭にて説明を行い、署名にて同意が得られた者を対象とした。また、非喫煙群は、ハードコアスモーカー群と年齢及び性をマッチさせ、署名にて同意を得た者とした。

【方法】自力禁煙をする前(禁煙前)と、禁煙1週間後(禁煙後)に採血を行った。禁煙前後で脳内のカテコールアミンを反映するとされるドパミン代謝産物(homovanillic acid: HVA)、ノルアドレナリン代謝産物(3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol: MHPG)を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて、カテコールアミンの生成に関連する脳由来神経栄養因子(Brain-derived neurotrophic factor: BDNF)をELISA法にて測定した。また、禁煙前に依存度(ファガストロームのニコチン依存度テスト: FTND)と離脱症状(ミネソタ式ニコチン禁断症状調査票: MNWS)の評価を行った。16週間のフォローアップを行い、禁煙できなかった群(ハードコアスモーカー群)と16週間以上禁煙が可能であった群(寛解群)に分け、各群における禁煙前後の変化を調べた。また、禁煙前におけるハードコアスモーカー群と寛解群、非喫煙群との比較を行った。

【結果】喫煙者として33名が参加し、16週間フォローアップできた30名(男性21名、女性9名)を対象とした。16週間継続して禁煙できた寛解群は7名、禁煙できなかったハードコアスモーカー群は23名であった。両群間で年齢性別や呼気中CO濃度に差はなかった。症状評価では、依存度(FTND)では有意差はなかったものの、禁煙前の離脱症状(MNWS)

では、ハードコアスモーカー群が寛解群より有意に高かった ($p=0.002$)。禁煙前における MHPG は、非喫煙群と比べハードコアスモーカー群で高かった ($p=0.002$)。禁煙前における BDNF は、非喫煙群と比べハードコアスモーカー群で高かった ($p<0.001$)。禁煙後、ハードコアスモーカー群では禁煙前に比し HVA と MHPG が有意に減少した ($p=0.018$, $p=0.033$)。一方、寛解群では禁煙前後で変化はなかった。

【考察】ハードコアスモーカー群では、禁煙前にノルアドレナリンが既に高いことから、病態生理として、ニコチン刺激（喫煙行動）によってノルアドレナリンが放出されやすく、より強くニコチンの影響を受けていると考えられた。また、禁煙によりニコチンが欠乏すると、カテコールアミンを補完するシステムがないためにカテコールアミンが減少して再喫煙をせざるを得ない状況に陥ってしまうと考えられた。ニコチン受容体を介する禁煙補助薬であるバレニクリンやニコチン代替薬は、ニコチン受容体を刺激することでドパミンの放出を促す。一方、ニコチン受容体を介さない禁煙補助薬であるブプロピオンやノルトリプチリンは、ドパミンやノルアドレナリンといったカテコールアミンを増大させて禁煙継続に寄与することが生物学的観点から明らかになった。ハードコアスモーカーが禁煙する場合、カテコールアミンの低下を補完するために上記の禁煙補助薬を使用することが必要であることが今回の結果から説明できる。禁煙治療において、これらの結果に基づくカテコールアミンの適切な補完を目的とした薬理的な治療アプローチが重要である。