

200833063A

厚生労働省科学研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

## 精神障害者喫煙禁煙対策総合研究事業

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

---

研究代表者 岸本 年史

平成 21 年 (2009 年) 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 精神障害者喫煙禁煙対策総合研究事業 . . . . . 5  
(研究代表者) 奈良県立医科大学 精神医学教室 岸本 年史

## II. 分担研究報告

1. 活性酸素とニコチン依存の実験的研究 . . . . . 11  
(分担研究者) 熊本大学大学院 医学薬学研究部微生物学分野 赤池 孝章
2. 統合失調症退院患者の喫煙の実態について . . . . . 16  
(分担研究者) 国立精神・神経センター 精神保健研究所社会精神保健部 伊藤 弘人
3. 統合失調症における喫煙の影響 . . . . . 22  
(研究代表者) 奈良県立医科大学 精神医学教室 岸本 年史
4. 米国における喫煙禁煙対策の現状と課題調査 . . . . . 27  
(分担研究者) 医療法人社団翠会 成増厚生病院 新貝憲利
5. 精神科病棟を有する医療機関の禁煙化経過および実態調査 . . . . . 30  
(分担研究者) 奈良女子大学保健管理センター 高橋 裕子
6. 統合失調症モデルマウス QTL 解析による統合失調症様行動を  
修飾するニコチン感受性遺伝子の同定 . . . . . 37  
(分担研究者) 滋賀県立成人病センター研究所 谷垣 健二

- III. 研究成果の観光に関する一覧表 . . . . . 39

# I. 総括研究報告

## 精神障害者喫煙禁煙対策総合研究事業

研究代表者 岸本年史 奈良県立医科大学精神医学教室 教授

### 研究要旨

喫煙の健康被害は周知のところであり、2003年には健康増進法が公布された。精神科病院の非喫煙者は受動喫煙の被害に常時曝されており、被る健康被害は深刻である。また喫煙患者にはタバコによる健康被害だけでなく、喫煙行動に潜在する火災などの危険性から住居確保に困難があるなどの生活権被害も生じている。精神障害者の喫煙対策が健常人と同様に行われる必要があるが、米国の調査によると、一般の喫煙率は25-33%であるのに対し統合失調症患者の喫煙率は70-90%と高く、統合失調症患者における禁煙率も低い。またうつ病患者の喫煙率も49-61%と報告されており、精神障害者の喫煙率ははるかに高く、精神障害者の禁煙支援・禁煙治療・精神科病院内での敷地内禁煙は簡単ではない。精神障害者の喫煙動因として、ニコチンの中枢刺激作用により精神障害を自ら改善させようとする自己治療（self medication）の可能性もありニコチンの効果を必ずしも否定できない。

本研究は次の3つを目的とした。

- 1) 国内、海外の喫煙禁煙対策の現状と課題について調査し、また実際に禁煙支援、禁煙治療を試みることにより精神障害者に対する療養環境だけでなく禁煙外来をも含めた禁煙治療について成果と限界を明確にするとともに、より有効な治療体制や治療方法について検討し提言すること。
- 2) 精神科病院入院患者の多数を占める統合失調症と対象に臨床的、実験的研究から長期的なニコチン摂取が同症にとって有利に働くのか不利に働くのかを検証する。
- 3) その結果を踏まえて、統合失調症に関与する遺伝子のリストアップを行う。

伊藤弘人分担研究者は統合失調症患者の喫煙の実態についての調査を行った。この研究では、日本精神科病院協会の統合失調症における精神科デイケア・デイナイトケアと抗精神病薬の有効性を検討した多施設アウトカム調査の一環として実施された後方視的調査のデータを再分析したもので、対象は、全参加病院（526病院）から2004年4月から1年間に退院した全患者93,203人のうち、①統合失調症で、②退院後も外来治療を継続した外来通院者21,317人から③系統抽出法で抽出され、④DSM-IVの診断基準を満たし、⑤喫煙に関するデータが記載されていた3,721名である。対象患者の喫煙率は44.5%で、

男性患者のうち喫煙していたのは 62.6%で、女性患者のうち喫煙していたのは 26.8%であり、平均年齢は喫煙患者 45.8 歳、非喫煙患者 47.2 歳と、喫煙患者において有意に若いという結果であった。退院時の GAF 得点は、喫煙患者が 55.7 点で、非喫煙患者の 54.2 点よりも有意に高値を示した。また、14.4%の喫煙患者が、糖尿病あるいは境界型の診断を受けており、非喫煙患者の 12.3%と比較し有意に高かった。本結果において、統合失調症患者の喫煙率が高く、男性患者は女性患者と比較して有意に喫煙率が高いことが示された。また喫煙患者は非喫煙患者と比較して、糖尿病あるいは境界型が有意に多いことを示した。

新貝憲利分担研究者は、米国における喫煙禁煙対策の過去の経緯及び現状の調査。カリフォルニア州の 3 病院の訪問調査、および、アメリカ合衆国、カリフォルニア州での現状調査を行った。米国ではこれまで、精神障害者の院内喫煙は、喫煙により症状緩和につながるという見解や、禁煙による患者の問題行動増加の危惧などにより、例外として受け入れられていた。しかし、実際に禁煙対策を実行した精神科病院において、問題が起こったとする発表は予想よりはるかに少なかった。喫煙患者、非喫煙患者、職員の健康被害が注目され、近年は精神科病院も禁煙対策を実施することが推奨されるようになった。禁煙対策を行うにあたっては、患者、職員への教育、説得、配慮が不可欠である。禁煙対策を成功させるには、薬物の使用、心理療法、ホットライン、自助グループの介入など、多種の積極的援助策が必要であり、また、禁煙実施後に精神症状が悪化すると判断される場合は、喫煙の機会を設けることが必要と考えられる。

高橋裕子分担研究者は精神障害を有する患者に対しての禁煙対策・禁煙治療の成果と限界の明確化を実施するとともに、合理的な禁煙対策・禁煙治療のあり方を提言することを最終目標としている。

数年前までは、精神科病院は喫煙可であるのが普通であり、精神科病院の禁煙化はほとんど配慮されていなかった。また精神障害を有する喫煙者への禁煙治療は困難であるとの意見があった。

2004 年 4 月、京都府において日本で最初の精神科病棟を有する病院の敷地内禁煙が実施された。2004 年 4 月には沖縄県において 2 番目の敷地内禁煙化が実施された。また 2006 年 10 月には、福岡県において徹底した職員教育制度を構築しての精神科病院の敷地内禁煙化が実施された。一方総合病院に含まれる精神科病棟の敷地内禁煙は 2009 年には 77 病院 54 病院（全国の大学病院精神科病棟の 70%）に達している。

2009 年度に予定する精神科病棟を有する医療機関への全国調査の準備として早期に敷地内禁煙化を実施した病院調査を実施した。敷地内禁煙化に際して大きな混乱をきたした病院はない。また患者への禁煙サポートは、閉鎖病棟では比較的よい成果を挙げたが、外来患者やデイケアでは困難が大きかった。



赤池孝章分担研究者は酸化ストレスにตอบสนองした遺伝子発現増加についての細胞内新規シグナル伝達機構の研究をおこなった。喫煙は、生体内において活性酸素種 (ROS) や一酸化窒素 (NO) などの活性酸化窒素種を生じ酸化ストレスをもたらすことが知られており、生体内での ROS と NO の生成に依存して、cGMP がニトロ化された 8-ニトロ-cGMP が生成することを明らかにした。そこで今回、酸化ストレスに対する適応応答シグナルを制御する Keap1/Nrf2 に注目し、8-ニトロ-cGMP のシグナル伝達における役割を検討した。ラットグリオーマ由来の C6 細胞において、NO 放出試薬や誘導型 NO 合成酵素から生じる NO により、細胞内で 8-ニトロ-cGMP が生成することが分かった。8-ニトロ-cGMP は酸化ストレスセンサー蛋白質である Keap1 のシステイン残基と反応し、cGMP を付加する新規翻訳後修飾 (S-グアニル化) をもたらすことが、S-グアニル化蛋白質に対する抗体を用いたウエスタンブロットおよび質量分析 (MALDI-TOF MS) により示された。さらに Keap1 の S-グアニル化に伴って、Nrf2 の活性化とその下流の各種抗酸化因子の増加が見られた。また、8-ニトロ-cGMP は細胞の酸化ストレス抵抗性を高めた。これらのことから、ROS と NO に依存して生成する 8-ニトロ-cGMP は、Keap1/Nrf2 システムを活性化し、酸化ストレスに対する適応応答を誘導することが明らかになった。今後、統合失調症の発症病態について、各種酸化ストレスのバイオマーカーを計測しながら、8-ニトロ-cGMP によるシグナル経路とその生理機能の解明を行っていく予定である。

谷垣健二分担研究者は動物実験により、ニコチンと統合失調症様行動と相互作用する遺伝子群についての研究を行った。まず、マウスで統合失調症と関係すると考えられている、NMDA 受容体拮抗薬 MK801 投与時の pre-pulse inhibition、行動量亢進の異常といった行動異常を指標にニコチンの急性投与、慢性投与でこれらの行動異常が修飾を受けるかを検討を行い、ニコチンは MK801 による常同運動の亢進を憎悪させることを見出した。また、この表現型は、C57B16 と 129Sv の F1, F2 で大きく異なることから、MK801 とニコチンの相互作用を修飾する遺伝子群を QTL 解析によって同定を試みることを可能であることを示しており、この解析によってヒトでの統合失調症とニコチンの相互作用の分子機構を解明する手がかりを提供しうると考えられる。

岸本研究代表者は統合失調症患者へのニコチンの影響を感覚情報処理能力を指標に検討した。対象は各々喫煙を常習としている統合失調症患者 2 名、及び健常者 3 名である。ニコチンの影響の評価には、プレパルスインヒビション (PPI)、及び事象関連電位の一つである P50、P300 を使い、禁煙前、禁煙中 (禁煙時間は 12-16 時間)、喫煙再開後の 3 回検査を施行した。統合失調症患者において、PPI では禁煙後の再喫煙で改善はみられなかったが、P50 抑制、P300 では改善傾向が見られた。今後、さらに症例数を増やし検討を行っていく。

◆分担研究者

赤池孝章：熊本大学大学院医学薬学研究部微生物学分野 教授

伊藤弘人：国立精神・神経センター精神保健研究所社会精神保健部 部長

新貝憲利：医療法人社団翠会成増厚生病院 院長

高橋裕子：奈良女子大学保健管理センター 教授

谷垣健二：滋賀成人病センター研究所 専門研究員

<健康危険情報>

特記事項無し

## II. 分担研究報告



## 活性酸素とニコチン依存の実験的研究

研究分担者 赤池孝章 熊本大学大学院医学薬学研究部微生物学分野 教授

### 研究要旨

喫煙は、生体内において活性酸素種（ROS）や一酸化窒素（NO）などの活性酸化窒素種を生じ酸化ストレスをもたらすことが知られている。最近我々は、生体内での ROS と NO の生成に依存して、cGMP がニトロ化された 8-ニトロ-cGMP が生成することを明らかにした。そこで今回、酸化ストレスに対する適応応答シグナルを制御する Keap1/Nrf2 に注目し、8-ニトロ-cGMP のシグナル伝達における役割を検討した。ラットグリオーマ由来の C6 細胞において、NO 放出試薬や誘導型 NO 合成酵素から生じる NO により、細胞内で 8-ニトロ-cGMP が生成することが分かった。8-ニトロ-cGMP は酸化ストレスセンサー蛋白質である Keap1 のシステイン残基と反応し、cGMP を付加する新規翻訳後修飾（S-グアニル化）をもたらすことが、S-グアニル化蛋白質に対する抗体を用いたウエスタンブロットおよび質量分析（MALDI-TOF MS）により示された。さらに Keap1 の S-グアニル化に伴って、Nrf2 の活性化とその下流の各種抗酸化因子の増加が見られた。また、8-ニトロ-cGMP は細胞の酸化ストレス抵抗性を高めた。これらのことから、ROS と NO に依存して生成する 8-ニトロ-cGMP は、Keap1/Nrf2 システムを活性化し、酸化ストレスに対する適応応答を誘導することが明らかになった。今後、統合失調症の発症病態について、各種酸化ストレスのバイオマーカーを計測しながら、8-ニトロ-cGMP によるシグナル経路とその生理機能の解明を行なっていく予定である。

### A. 研究目的

喫煙は、生体内において活性酸素種（ROS）や一酸化窒素（NO）などの活性酸化窒素種を生じ、蛋白質、核酸、脂質などの化学修飾により酸化ストレスをもたらす。我々は、核酸のニトロ化反応に着目して解析を行ない、グアニンのニトロ化産物である 8-ニトログアニンの尿中濃度が、喫煙者では非喫煙者に比べ有意に高いことを明らかにし（Free Radic Biol Med 40:711-720, 2006）、8-ニトログアニン化合物が生体内の ROS・NO の産生を表す有用なバイオマーカーである可能性を

示した。最近我々は環状ヌクレオチド cGMP がニトロ化された 8-ニトロ-cGMP が、ROS と NO の産生に依存して生成することを見出し、さらに、生体内においてシグナル機能を発揮していることを明らかにした（Nature Chem Biol 3:727-735, 2007）。そこで今回、活性酸素による酸化ストレスに対して適応応答に働く Keap1/Nrf2 転写制御系に着目し、8-ニトロ-cGMP によるシグナル伝達機構について解析を行なった。

### B. 研究方法

中枢神経系由来の細胞である C6 ラットグリオーマ細胞に対し、NO 放出試薬処理および誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) の発現を誘導する LPS/サイトカイン刺激を行ない、細胞内での 8-ニトロ-cGMP の生成を免疫染色法、質量分析 (LC-MS/MS) 法、および HPLC-電気化学検出法により解析した。8-ニトロ-cGMP による Keap1 システイン残基の cGMP 付加修飾 (S-グアニル化) は、抗 S-グアニル化蛋白質抗体を用いたウエスタンブロットおよび質量分析 (MALDI-TOF MS) より解析した。転写因子 Nrf2 の活性化は、抗 Nrf2 抗体によるウエスタンブロットにより核抽出物中の Nrf2 を定量することで調べた。Nrf2 の転写活性化の下流にあるグルタミン酸システインライゲース (GCL)、ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の発現はウエスタンブロットにより解析した。過酸化水素による細胞死は MTT 法により定量した。

### C. 研究結果

C6 細胞では、NO 放出試薬処理や LPS/サイトカイン刺激後、経時的に細胞内の 8-ニトロ-cGMP が増加することが分かった。Keap1 は転写因子 Nrf2 の活性抑制に働いており、酸化ストレスのセンサーとして高反応性のシステイン残基を有しているが、8-ニトロ-cGMP の生成の伴い、そのシステイン残基の S-グアニル化が起こることが明らかになった。さらに、Keap1 の S-グアニル化に伴い Nrf2 の活性化と GCL、HO-1 の発現の増加が観察された。また、8-ニトロ-cGMP により、過酸化水素で誘導される細胞死は有意に低下した。

### D. 考察

ROS と NO に依存して生成する 8-ニトロ-cGMP は、Keap1/Nrf2 転写制御系を活性化し、

細胞保護に働いていることが明らかとなった。8-ニトロ-cGMP による S-グアニル化は、酸化ストレスの適応応答のみならず、様々な蛋白質の機能変化を通じてさらに幅広い機能を担っている可能性が考えられる。

### E. 結論

8-ニトロ-cGMP による Keap1 の S-グアニル化を介した Nrf2 の活性化は、酸化ストレス適応応答における新規シグナル伝達経路であることが示唆された。今後、統合失調症の発症病態における酸化ストレスの関与について検討していく。具体的には、8-ニトロ-cGMP と Keap1/Nrf2 による酸化ストレス制御という視点から、当該シグナル経路に関連した各種酸化ストレスのバイオマーカーを生体試料を用いて評価することにより解析を進める予定である。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Mohammad Hasan Zaki, Shigemoto Fujii, Tatsuya Okamoto, Sabrina Islam, Shahzada Khan, Ahmed Khandaker Ahtesham, Tomohiro Sawa, Takaaki Akaike. Cytoprotective function of heme oxygenase-1 induced by a nitrated cyclic nucleotide formed during murine salmonellosis. *J Immunol.* 182:3746-3756, 2009.
2. Yu Ishima, Takaaki Akaike, Ulrich Kragh-Hansen, Shuichi Hiroshima, Tomohiro Sawa, Ayaka Suenaga, Toru Maruyama, Toshiya Kai, Masaki Otagiri. S-nitrosylated human serum albumin-mediated cytoprotective activity is

- enhanced by fatty acid binding. *J Biol Chem.* 283:34966-34975, 2008.
3. Yohei Saito, Hirobumi Taguchi, Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, Eriko Kida, Chizuko Kabuto, Takaaki Akaike, Hirokazu Arimoto. 8-Nitroguanosines as chemical probes of the proteinS-guanylation. *Chem Commun.* 5984-5986, 2008.
  4. Mohammad Samuel Alam, Mohammad Hasan Zaki, Tomohiro Sawa, Sabrina Islam, Ahmed Khandaker Ahtesham, Shigemoto Fujii, Tatsuya Okamoto, Takaaki Akaike. Nitric oxide produced in Peyer's patches exhibits antiapoptotic activity contributing to an antimicrobial effect in murine salmonellosis. *Microbiol Immunol.* 52:197-208, 2008.
  5. Kazuyoshi Kaneko, Teruo Akuta, Tomohiro Sawa, Ha Won Kim, Shigemoto Fujii, Tatsuya Okamoto, Hitoshi Nakayama, Hajime Ohigashi, Akira Murakami, Takaaki Akaike. Mutagenicity of 8-nitroguanosine, a product of nitrative nucleoside modification by reactive nitrogen oxides, in mammalian cells. *Cancer Lett.* 262:239-247, 2008.
  6. 岡本竜哉、澤 智裕、藤井重元、赤池孝章. 活性酸素・NO による感染防御シグナルの新しい展開-Antimicrobial signaling mediated by reactive oxygen species and NO. *細胞.* 41: 51-55, 2009.
  7. 赤池孝章、岡本竜哉、Mohammad Hasan Zaki、藤井重元、澤 智裕. NO による細胞内感染防御の新しい展開-New paradigm of host defense against intracellular pathogens by nitric oxide. *Jpn J Leprosy.* 78: 41-47, 2009.
  8. 岡本竜哉、赤池孝章. 肺の感染炎症病態におけるニトロ化ストレスとそのバイオマーカー. *医学のあゆみ.* 224:851-856, 2008.
  9. 澤 智裕、赤池孝章. 活性酸素を消去する物質 8-ニトロ-cGMP. *検査と技術.* 36:678-679, 2008.
  10. 岡本竜哉、藤井重元、澤 智裕、赤池孝章. 感染病態における NO・活性酸素のシグナル伝達機能：酸化ストレスとその適応応答の分子メカニズム. *Allergy From the Nose to the Lung.* 6:12-17, 2008.
  11. 澤 智裕、赤池孝章. 一酸化窒素 (NO) とシグナル伝達. 「酸化ストレスの医学 (吉川敏一 監修)」 診断と治療社 pp. 138-146, 2008.
2. 学会発表
    1. 澤 智裕、Zaki MH、藤井重元、岡本竜哉、小林 聡、山本雅之、居原 秀、有本博一、赤池孝章. ニトログuanosin環状ヌクレオチドによる新しい感染防御シグナル伝達機構. 第81回日本細菌学会総会. 京都市, 3月, 2008.
    2. 澤 智裕、大島寛史、赤池孝章. 感染・炎症におけるグuanosinニトロ化と発がんへの関与. 第8回日本 NO 学会学術集会. 仙台市, 5月, 2008.
    3. 澤 智裕、藤井重元、入江 厚、岡本竜哉、居原 秀、小林 聡、山本雅之、赤池孝章. S-Guanylation proteomics: Keap1 修飾部位の解析. 第8回日本 NO 学会学術集会. 仙台市, 5月, 2008.
    4. 岡本竜哉、澤 智裕、藤井重元、赤池孝章. インフルエンザウイルス肺炎におけるニトロ化ストレスと生体防御機構. 第8回日本 NO 学会学術集会. 仙台市, 5月, 2008.
    5. 藤井重元、澤 智裕、岡本竜哉、居原 秀、小林 聡、山本雅之、赤池孝章. 新規環状ヌクレオチド 8-ニトログuanosin-3',5'-環状1リン酸による転写制御因子 Keap1 の S-グuanil化



- とそのシグナル伝達機構. 第8回日本 NO 学会学術集会. 仙台市, 5月, 2008.
6. 澤 智裕、赤池孝章. NOによる酸化ストレス応答の分子制御機構. 第61回日本酸化ストレス学会. 京都市, 6月, 2008.
  7. 岡本竜哉、澤 智裕、藤井重元、赤池孝章. ウイルス感染病態におけるニトロ化シグナルを介した新しい生体防御機構. 第61回日本酸化ストレス学会. 京都市, 6月, 2008.
  8. 藤井重元、澤智裕、岡本竜哉、居原秀、小林聡、山本雅之、赤池孝章. Keap1のS-グアニル化を介する環状ヌクレオチド8-ニトログアノシン-3',5'-環状1リン酸のシグナル伝達機序. 第61回日本酸化ストレス学会. 京都市, 6月, 2008.
  9. 岡本竜哉、澤 智裕、藤井重元、赤池孝章. インフルエンザウイルス肺炎における酸化ストレス防御機構. 第1回感染病態研究フロンティア. 大阪市, 7月, 2008.
  10. 岡本竜哉、澤 智裕、藤井重元、赤池孝章. インフルエンザウイルス肺炎における活性酸素シグナル応答の分子メカニズム: Molecular mechanism of reactive oxygen species signaling in influenza virus pneumonia. 第19回日本生体防御学会. 札幌市, 7月, 2008.
  11. Tomohiro Sawa, Shigemoto Fujii, Atsushi Irie, Tatsuya Okamoto, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto, Takaaki Akaike. Nitric oxide-dependent sulfhydryl modification of Keap1 by 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphate. 5th International Conference on Biology, Chemistry and Therapeutic applications of NO (Bregenz, AUSTRIA), August 28-30, 2008.
  12. Tatsuya Okamoto, Tomohiro Sawa, Shigemoto Fujii, Takaaki Akaike. Guanine nitration and host defense during influenza virus pneumonia. 5th International Conference on Biology, Chemistry and Therapeutic applications of NO (Bregenz, AUSTRIA), August 28-30, 2008.
  13. Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, Tatsuya Okamoto, Hideshi Ihara, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto, Takaaki Akaike. Physiological role of Keap1 S-guanylation by 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphate formed in C6 glioma cells. 5th International Conference on Biology, Chemistry and Therapeutic applications of NO (Bregenz, AUSTRIA), August 28-30, 2008.
  14. Takaaki Akaike, Tomohiro Sawa. Signal transduction by 8-nitro-cGMP via its unique redox property and post-translational modification. A Joint Conference of 13th In Vivo EPR Spectroscopy and Imaging and 10th International EPR Spin Trapping/Spin Labeling (Fukuoka, JAPAN), September 29, 2008.
  15. 岡本竜哉、澤 智裕、藤井重元、赤池孝章. インフルエンザウイルス肺炎における8-ニトロ-cGMPの生成と、酸化ストレス応答の分子メカニズム. 第45回日本ウイルス学会九州支部総会. 熊本市, 10月, 2008.
  16. Tomohiro Sawa, Shigemoto Fujii, Atsushi Irie, Tatsuya Okamoto, Akira Kobayashi, Masayuki Yamamoto, Takaaki Akaike. NO dependent modification of Keap1 thiol by nitrated nucleotide, 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphate. 第67回日本癌学会総会. 名古屋市, 10月, 2008.
  17. 澤 智裕、藤井重元、入江 厚、岡本竜哉、居原 秀、本橋ほづみ、山本雅之、赤池孝章. S-Guanylation proteomics: NOと活性酸素に依存したユニークなチオール基翻訳後修飾.

第 81 回日本生化学会大会. 神戸市, 12 月, 2008.

18. 岡本竜哉、澤 智裕、藤井重元、赤池孝章. インフルエンザウイルス肺炎における 8-ニトロ-cGMP の生成と酸化ストレス応答の分子メカニズム: Molecular mechanism of oxidative stress responses mediated by 8-nitro-cGMP formed in influenza virus pneumonia. 第 81 回日本生化学会大会. 神戸市, 12 月, 2008.
19. 藤井重元、澤 智裕、岡本竜哉、居原 秀、本橋ほづみ、山本雅之、赤池孝章. 新規環状ヌクレオチド 8-ニトログアノシン 3',5'-環状 1 リン酸による転写制御因子 Keap1 の S-グアニル化とその酸化ストレス応答における役割. 第 81 回日本生化学会大会. 神戸市, 12 月, 2008.
20. Ahmed Khandaker Ahtesham, Tomohiro Sawa, Takaaki Akaike. Nitration of guanosine 3',5'-cyclic monophosphate by nitric oxide and

reactive oxygen species. 第 81 回日本生化学会大会. 神戸市, 12 月, 2008.

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
- 1) 出願中  
出願番号: 特願 2007-252877  
発明の名称: SH 基修飾剤  
発明者: 赤池孝章、有本博一、澤 智裕  
出願日: 平成 19 年 9 月 28 日
- 2) 出願中  
出願番号: 特願 2007-015728  
発明の名称: 抗 8-チオアルコキシングアノシン-3',5'-サイクリック 1 リン酸抗体  
発明者: 赤池孝章、澤 智裕  
出願日: 平成 19 年 1 月 26 日
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



## 統合失調症退院患者の喫煙の実態について

研究分担者 伊藤弘人 国立精神・神経センター精神保健研究所社会精神保健部部長

研究協力者 小林末果 国立精神・神経センター流動研究員

研究協力者 奥村泰之 国立精神・神経センター流動研究員

研究協力者 馬屋原健 日本精神科病院協会医療経済委員会委員

研究協力者 松本善郎 日本精神科病院協会医療経済委員会委員

研究協力者 平川淳一 日本精神科病院協会医療経済委員会委員長

**研究要旨：**本研究では、我が国における統合失調症患者の喫煙の実態について調査した。

**研究方法：**本研究は日本精神科病院協会の統合失調症における精神科デイケア・デイナイトケアと抗精神病薬の有効性を検討した多施設アウトカム調査の一環として実施された後方視的調査のデータを再分析したものである。対象は、全参加病院（526 病院）から 2004 年 4 月から 1 年間に退院した全患者 93,203 人のうち、①統合失調症で、②退院後も外来治療を継続した外来通院者 21,317 人から③系統抽出法で抽出され、④DSM-IV の診断基準を満たし、⑤喫煙に関するデータが記載されていた 3,721 名である。**結果：**対象患者の喫煙率は 44.5%であった。男性患者のうち喫煙していたのは 62.6%で、女性患者のうち喫煙していたのは 26.8%であった。平均年齢は喫煙患者 45.8 歳、非喫煙患者 47.2 歳と、喫煙患者において有意に若かった。退院時の GAF 得点は、喫煙患者が 55.7 点で、非喫煙患者の 54.2 点よりも有意に高値を示した。また、14.4%の喫煙患者が、糖尿病あるいは境界型の診断を受けており、非喫煙患者の 12.3%と比較し有意に高かった。**まとめ：**本結果において、統合失調症患者の喫煙率が高く、男性患者は女性患者と比較して有意に喫煙率が高いことが示された。また喫煙患者は非喫煙患者と比較して、糖尿病あるいは境界型が有意に多いことを示した。これらの結果はこれまでの国際的な先行研究の結果と整合するものである。本研究結果は我が国の統合失調症患者における禁煙と関連要因の一端を示している。

### A. 研究目的

喫煙が与える健康への害については、心血管障害や肺気腫、肺がんなどの悪性新生物の発症リスクを高めることや、受動喫煙の問題についても、これまでの報告から明らかになっている[1]。平成

18 年の厚生労働省国民健康栄養調査[2]によれば、日本人の喫煙率は 23.8%であり、性別で見ると、男性が 39.9%、女性が 10.0%で、年々減少してきている。しかし統合失調症患者の喫煙率は欧米のデータをみても、45%～88%[3]で、一般人口のそれと比較して有意に高いことが報告され

ている。

喫煙と統合失調症の関連には、疾患の病態生理が深く関わっていることが、これまでの先行研究でも述べられてきた[4]。統合失調症患者における喫煙率の高い理由として、ニコチンが、錐体外路症状、陰性症状、情動症状、認知機能障害、抗精神病薬の副作用に対して自己治療的に作用していることが報告されている[1][5]。

このようなニコチンの統合失調症に対する保護的な役割の一方で[6]、喫煙は、肥満、コレステロール血症などと同様に、心血管障害の危険因子の1つであり、統合失調症患者は、心血管障害の発症率が高いことが知られている[7]。また、一般人口の寿命と比べて、統合失調症患者のそれが20%ほど短く[8][9]、その主たる原因は自殺や心血管障害であることが報告されているが[10]、自殺は統合失調症患者の10%に、心血管障害は50%から75%にみられることから、心血管障害が統合失調症患者の死因の主たる原因とも述べられている[11]。

厚生労働省の健康日本21において、『喫煙』を重点分野として取り上げているように、タバコに関する関心は高まり、対策をめぐって活動も活発になっている。しかしながら、我が国において統合失調症を含む精神疾患を有する患者における喫煙の実態については、未だ明らかになっていない部分も多く、喫煙予防対策を練るには至っていない。今回、我が国における統合失調症患者の喫煙の実態とその関連要因について調査したので報告する。

## B. 研究方法

本研究は、日本精神科病院協会（以下、日精協）の「統合失調症における精神科デイケア・デイナイトケアと抗精神病薬の有効性を検討した多施設

アウトカム調査」[12]の一環として実施された後方視的調査データを分析したものである。

対象となった施設は、日精協会員1,215病院のうち、調査の依頼に対して、参加意思を表明した526病院（43.3%）であった。対象患者は、全参加病院（526病院）の中で、2004年4月から1年間に退院した全患者93,203人のうち、①統合失調症で、②退院後も外来治療を継続した外来通院者21,317人から③系統抽出法で抽出され、④DSM-IVの診断基準を満たし、⑤喫煙に関するデータが記載されていた3,721名であった。

社会的、臨床的な患者特性、即ち年齢、性別、統合失調症の発症年齢、基準入退院以前の入院回数、入院中の隔離、身体拘束の有無、喫煙の有無、糖尿病や循環器疾患の既往や現病歴、退院時のGlobal Assessment of Functioning (GAF)scale、退院時処方抗精神病薬の情報を、診療録等の記録から後方視的に調査した。

### <倫理面への配慮>

本研究は、日本精神科病院協会代議員会及び総会において倫理的側面を含む方法論を審議し、調査実施が承認され、分析については国立精神神経センター倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

対象となった統合失調症退院患者は3,721名（男性1,836名(49.3%)、女性1,885名(50.5%)）で、喫煙率は44.5%(1,654名)であった。性別をみても、男性患者1,836名のうち喫煙者は1,149名(62.6%)、非喫煙者は687名(37.4%)で、女性患者1,885名のうち喫煙者は505名(26.8%)、非喫煙者は1,380名(73.2%)であった。

年代別で喫煙率をみると、10代の患者においても10.3%の患者に喫煙行動があり、20代が33.0%、30代が51.9%、40代が51.9%、50代が49.9%、



60代が37.7%、70代が20.8%、80代が16.7%であった(図1参照)。

表1は、対象者を、喫煙患者と非喫煙患者に分けて、関連要因についてまとめたものである。平均年齢は、喫煙患者において45.8歳、非喫煙患者において47.2歳で、喫煙患者が有意に若かった。

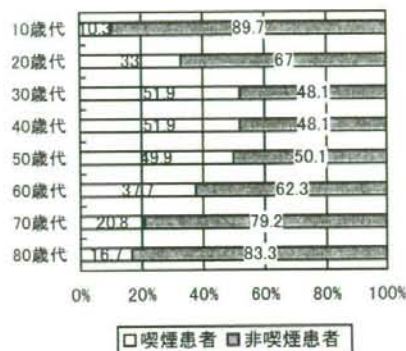


図1. 年代別にみた喫煙率

喫煙患者のうち、69.5%が男性、30.5%が女性で、非喫煙患者においては、33.2%が男性、66.8%が女性であり、男性患者における喫煙率が有意に高かった。退院時のGAF平均得点については、喫煙患者が55.7点、非喫煙患者が54.2点で、喫

煙患者の平均得点が有意に高かった。

対象者の有する身体疾患について、喫煙の有無による違いをみてみると、糖尿病あるいは境界型と診断されたケースが、喫煙患者の14.4%、非喫煙患者の12.2%であり、喫煙患者に有意に多くみられた。循環器疾患の既往または現病歴については、喫煙患者の2.8%、非喫煙患者の2.1%にみられたが、喫煙の有無による有意な違いはなかった。

喫煙の有無による抗精神病薬の退院時処方の違いをみてみると、喫煙患者においては、処方された定型抗精神病薬が0種類であったのが26.9%、1種類が31.9%、2種類が25.1%、3種類が11.2%、4種類以上だったのが5.0%だったのに対して、非喫煙患者においては、0種類が35.9%、1種類が31.2%、2種類が20.6%、3種類が8.9%、4種類以上が3.3%であった。非定型抗精神病薬の処方に関しては、喫煙患者において、0種類が32.6%、1種類が56.4%、2種類が10.3%、3種類が0.6%、4種類が0.1%であったのに対し、非喫煙患者においては、0種類が26.9%、1種類が62.4%、2種類が10.4%、3種類が0.3%、4種類が0.0%であった。

表1. 喫煙者と非喫煙者の比較

	喫煙患者 (n = 1,654)	非喫煙患者 (n = 2,067)	P 値
平均年齢 (標準偏差)	45.8 (±12.6)	47.2 (±16.3)	0.005
性別 (女性, %)	30.5	66.8	0.000
退院時平均 GAF 得点 (標準偏差)	55.7 (±15.9)	54.2 (±18.2)	0.011
糖尿病または境界型 (%)	14.4	12.2	0.031
循環器疾患の既往または現病歴 (%)	2.8	2.1	0.139
定型抗精神病薬			0.000
0種類 (%)	26.9	35.9	
1種類 (%)	31.9	31.2	
2種類 (%)	25.1	20.6	
3種類 (%)	11.2	8.9	
4種類以上 (%)	5.0	3.3	
非定型抗精神病薬			0.004
0種類 (%)	32.6	26.9	
1種類 (%)	56.4	62.4	
2種類 (%)	10.3	10.4	
3種類 (%)	0.6	0.3	
4種類 (%)	0.1	0.0	

日本人の一般人口の喫煙率 23.8%[2]よりも高く、性別で比較してみても、本調査における男性患者の喫煙率は 62.6%（日本人男性の喫煙率 39.9% [2]）、女性患者は喫煙率 26.8%（日本人女性の喫煙率 10.0%[2]）と高かった。これは統合失調症と喫煙行動に関する国際研究のメタアナリシス研究で [13]、統合失調症患者においては、男性、女性ともに、一般人口のそれよりも喫煙率が有意に高いという報告と整合性のある結果である。

年代別の喫煙率をみると、法律的に喫煙可能な 20 代で喫煙率が上昇し、30 代、40 代では半数以上が、50 代では 49.9%、60 代においても 37.7%の喫煙率であることが、明らかになった。Clarke らは、一般に 40 歳代をピークにして喫煙人口が激減する一方で、統合失調症患者においては一貫して高い喫煙率がみられると述べている [14]。我が国においても、男性は 40 代、女性は 30 代に喫煙率が最も上昇し [2]、それ以降になると「過去習慣的に喫煙していたが今は吸っていない人」が急速に増える。これは健康に考慮して禁煙を決意し、それを実践する人の割合が高齢になるにつれて増えていることも要因の 1 つと推測される。本調査の結果で示された統合失調症患者における喫煙率が 50 代以降においても高値を示していることは、統合失調症患者の禁煙の難しさ及び禁煙の成功率の低さを示唆しているといえるであろう。

統合失調症患者の喫煙率の高い理由として、錐体外路症状の軽減、陰性症状の改善、認知障害の改善の可能性が報告されている [5]。近年、統合失調症の喫煙行動に深く関わっているといわれている分子としてニコチン性アセチルコリン受容体がある [6]。この受容体は、主に  $\alpha 4 \beta 2$  型と  $\alpha 7$  型の 2 つのサブタイプに分かれているが、統合失調症患者の場合、 $\alpha 7$  型ニコチン受容体が、脳内

の海馬や新皮質で減少しており、喫煙行動がこの受容体を刺激し、認知機能の低下を補っていると報告されている [15]。これらのニコチンの自己治療的な働きが、本調査の統合失調症退院患者の GAF 得点に関して、非喫煙患者の得点 (54.2 点) よりも、喫煙患者の得点 (55.7 点) が有意に高かったことを説明できるかもしれない。

今回の調査で、統合失調症退院患者において、糖尿病あるいは境界型と診断されたケースが、非喫煙患者(12.2%)と比べて、喫煙患者(14.4%)に有意に多くみられた。喫煙と糖尿病の関連については、40 歳以上の喫煙者は非喫煙者と比較すると、糖尿病になる危険が、男性の場合 1.27 倍、女性の場合 1.39 倍高まるという報告 [16] や、2 型糖尿病の罹患率は、喫煙男性では非喫煙者の約 2 倍、喫煙女性では約 1.5 倍という報告 [17] がある。本調査の結果では統合失調症患者においても、同様の傾向があることが示された。序論でも述べたように、統合失調症の主たる死因として心血管障害がいわれており、喫煙や肥満はその危険因子の 1 つである [7][10]。統合失調症患者は、一般人口と比較して、肥満や糖尿病の罹患率が高いことも知られており [18][19]、喫煙行動のある統合失調症患者に対しては、禁煙につながるような教育的、心理的介入が必要になってくるであろう。

抗精神病薬の退院時処方については、喫煙者に定型抗精神病薬が、非喫煙者に非定型抗精神病薬が処方されている傾向があった。一定の結論が得られていないものの [6]、抗精神病薬の副作用である錐体外路症状との関連など、薬剤の特性と喫煙との間に関連があることも考えられる。この結果については、引き続き検討している。

## E. 結論

本研究は、我が国の統合失調症患者における喫



煙の状況を理解し、その関連要因について検討したものである。本調査の結果は、これまでの欧米の先行研究の結果と整合するものであった。我が国における喫煙率は、近年、減少の一途をたどっているにもかかわらず、統合失調症患者における喫煙率の高さは以前から変わっていない。統合失調症患者の禁煙の難しさに関連する事柄については、本文の中でも述べたが、喫煙行動によるリスクは非常に大きく、患者1人1人の状態に応じた方法で禁煙をすすめる必要があるであろう。具体的には、錐体外路症状の出現が少なく、陰性症状にも効果的とされる非定形抗精神病薬の使用、ニコチンパッチの使用、心理社会的療法、デイケアの利用[1]などを組み合わせて介入していることが必要であろう。

#### F. 健康危険情報 該当しない

#### G. 研究発表

1. 論文発表:
2. 学会発表: 小林未果、伊藤弘人、奥村泰之、馬屋原健、松本善郎、平川淳一: 我が国における統合失調症退院患者の喫煙の実態について、2009.5. 第105回 日本精神神経学会学術総会、神戸(発表予定)。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む) 出願予定なし

#### 参考文献:

1. 渡邊博幸, 統合失調症と嗜好品: 薬との相互作用や留意すべきこと. 精神科看護 35(2), 37-41, 2008.
2. 厚生労働省国民健康栄養調査
3. Kalman D, Morissette SB, George TP.

Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *American Journal of Addiction* 14: 106-123, 2005.

4. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal* 150: 1115-1121, 2005.
5. 高橋長秀, 稲田俊也. 統合失調症と喫煙. *臨床精神薬理* 7(6): 951-957, 2004.
6. 高橋長秀, 齋藤真一, 稲田俊也. 統合失調症と喫煙. *日本精神科病院協会雑誌* 27(10): 18-21, 2008.
7. McCreadie RG. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *British Journal of Psychiatry* 183: 534-539, 2003.
8. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Canadian Journal of Psychiatry* 36: 239-245, 1991.
9. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *British Journal of Psychiatry* 173: 11-53, 1998.
10. Casey DE, Hansen TE. Excessive morbidity and mortality in schizophrenia. In: Meyer JM, Nasrallah HA, editors. *Medical illness and schizophrenia*. Washington (DC): American Psychiatric Publishing: 13-34, 2003.
11. Levin ED, Wilson W, Rose J, et al. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 15: 429-436, 1996.
12. 日本精神科病院協会医療経済委員会. 統合失調症におけるDCと抗精神病薬の有効性の研



- 究報告書. 日本精神科病院協会医療経済委員会, 2008.
13. de Leon J, Diaz FJ: A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia research* 76: 135-157, 2005.
  14. Clarke PB and Pert A. Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Research* 348: 355-358, 1985.
  15. Woodruff-Pak DS, McGrath J, Saunders JB, et al. Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs* 62, 743-755, 2002.
  16. Sairenchi T, Iso H, Akio Nishimura A, et al. Cigarette Smoking and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus among Middle-aged and Elderly Japanese Men and Women. *American Journal of Epidemiology* 160,158-162, 2004.
  17. Meisinger C, Doring A, Thorand B, Lowel H. Association of cigarette smoking and tar and nicotine intake with development of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetologia*. 49, 1770-1776, 2006.
  18. Bushe C and Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 184, s67-s71, 2004.
  19. Suvisaari J, Perala J, Saarni SI, et al. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 258, 129-136, 20

## 統合失調症患者における喫煙の影響

研究代表者 岸本年史 奈良県立医科大学精神医学教室 教授  
研究協力者 橋本和典 奈良県立医科大学精神医学教室 助教

### 研究要旨

【目的】統合失調症患者におけるニコチンの影響を感覚情報処理能力を指標に用い、検討する。【方法】対象は統合失調症患者2名、及び健常者3名で各々喫煙を常習としている。ニコチンの影響の評価には、プレパルスインヒビション (PPI)、及び事象関連電位である P50、P300 を用い、禁煙前、禁煙中 (12-16 時間)、喫煙再開後の 3 回検査を施行した。【結果】統合失調症患者において、PPI では禁煙後の再喫煙で改善はみられなかったが、P50 抑制、P300 では改善傾向が見られた。【まとめ】今後、さらに症例数を増やし検討を行っていく。

### A. 研究目的

喫煙の健康被害は周知のところであり、2003 年には健康増進法が公布された。精神科病院の非喫煙者は受動喫煙の被害に常時曝されており、被る健康被害は深刻である。米国の調査によると、一般の喫煙率は 25-33% であるのに対し統合失調症患者の喫煙率は 70-90% と高く [1]、統合失調症患者における禁煙率も低い [2]。その理由として、ニコチンの中枢刺激作用により、精神障害を自ら改善させようとする自己治療 (self-medication) の可能性が報告されている。

ニコチンの受容体であるニコチン性アセチルコリン受容体 (Nicotinic acetylcholine receptor: nAChR) は筋肉型と神経細胞型に分けられ、神経細胞型では主に副腎、自律神経系の神経節、及び脳内に分布している。nAChR は  $\alpha$ 、 $\beta$  サブユニットから構成される 5 量体であり、その中でも  $\alpha 7$  nAChR は統合失調症との関連が報告されており、死後脳の研究では海馬での  $\alpha 7$  nAChR の減少が示されている [3]。

一方、ニコチンの薬理作用に関する研究では、

突然の音刺激に対する驚愕反応が直前に単独では反応を示さない弱い音刺激を先行させることにより抑制されるというプレパルスインヒビション (prepulse inhibition: PPI) という現象を利用したものが多く、統合失調症患者ではこの PPI が減弱しており [4]、注意や、情報処理の障害を反映していると考えられている。同様に統合失調症患者では、一対の刺激音を繰り返しそれに対する事象関連電位 P50 の gating 機能が障害されている [5]。

統合失調症患者において、障害された PPI や P50 の gating 機能が喫煙することや、あるいは nAChR のアゴニストを用いることで改善するとの報告 [6][7] がある。また PPI や P50 の gating 機能が  $\alpha 7$  nAChR のアゴニストの投与により改善するとの報告があり、統合失調症患者におけるニコチンの影響は  $\alpha 7$  nAChR を介していることが明らかになりつつある。

以上のようにニコチンの中枢刺激作用により精神障害を自ら改善させようとする自己治療の可能性もありニコチンの効果を必ずしも否定で