

精神障害と禁煙

奈良県立医科大学 精神医学講座

橋 本 和 典
岸 本 年 史

はじめに

タバコは、肺がんをはじめとして、多くの悪性腫瘍や、虚血性心疾患、脳血管障害、慢性閉塞性肺疾患などの疾患や、低出生体重児や流産・早産など妊婦に関連した以上の危険因子である。本人の喫煙のみならず、周囲の喫煙者のタバコの副流煙による受動喫煙も肺がんや虚血性心疾患、呼吸器疾患などの危険因子である。喫煙の本質はニコチン依存症であるという認識から、禁煙の動きは世界的に普及し、2003年に「WHOタバコ規制枠組条約」が採択され、2008年には日本を含む国々により「タバコ規制枠組条約(FCTC)」が採択された。我が国では喫煙防止、禁煙支援、非喫煙者の保護などを目標に健康日本21が2000年に公表され、2003年には健康増進法の制定により、受動喫煙の防止が義務づけられた。さらに2010年には厚生労働省より全国自治体に学校や飲食店など公共の場では原則全面禁煙とする方針が通告された。このように、健康施策の整備のもと、我が国でも急速に喫煙対策が進められている。

たばこ産業の「平成22年全国たばこ喫煙者率調査」によると、成人女性の喫煙率は12.1%で昭和40年以降ほぼ横ばいといった状況であるが、成人男性の喫煙率は昭和41年のピークの83.7%から36.6%に減少しており、日本では国民の禁煙に対する意識が高まるとともに、実際に喫煙率は減少傾向を示している。一方で、精神障害者は一般の人々に比べ喫煙率が高いことが知られており¹⁾、その割合は55%に達するといわれている。また、禁煙の成功率についても、一般の人々に比べて低いとされている²⁾。我が国では2006年より、一定の基準を満たす患者における禁煙治療への保険適応が認められた。厚労省がまとめた「ニコチン依存管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の

実態調査」(平成21年度調査)では、指導終了9ヵ月後の禁煙継続率は29.7%であったが、精神疾患を合併している患者では13.1%と低くなっていた。

喫煙率が高く、禁煙成功率が低いとされる精神障害者においては血管障害やがんにおける死亡率が高く³⁾、その原因として喫煙との関連性は強く、精神障害者の禁煙対策は重要である。本稿では精神障害の禁煙について、精神疾患と喫煙の関連をふまえて述べる。

ニコチン依存

喫煙の本態は、ニコチンという依存性薬物による依存症である。1988年の米国公衆衛生総監報告書によると、やめることの難しさは、コカイン、ヘロイン、アルコールと同等、耐性の強さはアルコール、ヘロインと同等、コカインより強い、離脱症状はアルコール、ヘロインよりは弱い、コカインより強いと位置づけられている⁴⁾。ニコチンは中脳にある腹側被蓋野のドーパミン作動性ニューロンを刺激し、大量のドーパミンを側坐核に向け放出することで、快感を起こす物質である(図1)。喫煙によりニコチンは肺のみではなく、口腔粘膜、胃腸管粘膜、皮膚からも吸収され、血流にのり、速やかに脳内に到達するため、ニコチンによる効果を期待してから数秒で脳は期待した効果を感じてしまう。この間隔が短いほど、精神依存を来しやすくなる。

また、禁煙することにより様々な症状が現れる。身体面での症状としては、心拍数の減少、手指振戦、胃部不快感、頭痛、体重増加、食欲亢進などがある。行動面では注意力の散漫、活動能力の低下、攻撃衝動の強まりなどが現れる。精神面の症状としては、不安や抑うつ、イライラ感や落ち着

きのなさ、緊張感、集中力の低下、睡眠障害、タバコに対する渴望、我慢力の低下などがある。このような症状がニコチンの離脱による症状であり、離脱症状をやわらげるために、ニコチン依存が継続する。これがニコチンの身体依存である。

喫煙者の心理では、タバコを吸うことを正当化しようとする仕組みが働く。タバコによる健康被害や不利益を否定し、タバコはストレスを解消するとか、会話を円滑にするなど喫煙を合理化する理由付けをするという心理が働く。

以上のように、ニコチンには精神依存、身体依存があり、また、依存症者特有の心理的な働きなどにより、ニコチン依存を形成している。

精神障害と喫煙

精神障害と喫煙との関係は、例えば、不安を感じやすい人ほどより喫煙する傾向があり、また喫煙することで不安症状が出現するといったような

相反の関係が一部ではみられる。青年期に抑うつや不安症状を経験する人は、同年代からの喫煙の誘いに屈しやすいというエビデンスがある。さらに、青年期にうつ症状を経験したことのない人においては、後に抑うつ症状が出現するかどうかということについて、喫煙は強く関連している。前方視的なコホート研究⁵⁾では青年期に喫煙すると、成人早期に広場恐怖や全般性不安障害、パニック障害に罹患するリスクが増えることが示された。以上のことから、精神障害のある人がより喫煙を始めやすいというだけではなく、精神障害のない人が喫煙によってさらに精神障害を発症するということが考えられる。

精神障害では、喫煙の関連が深いものとして、特に抑うつと、統合失調症をあげることができ、現在までその関連について多くの報告がなされている。以下に抑うつおよび統合失調症と喫煙との関連について述べる。

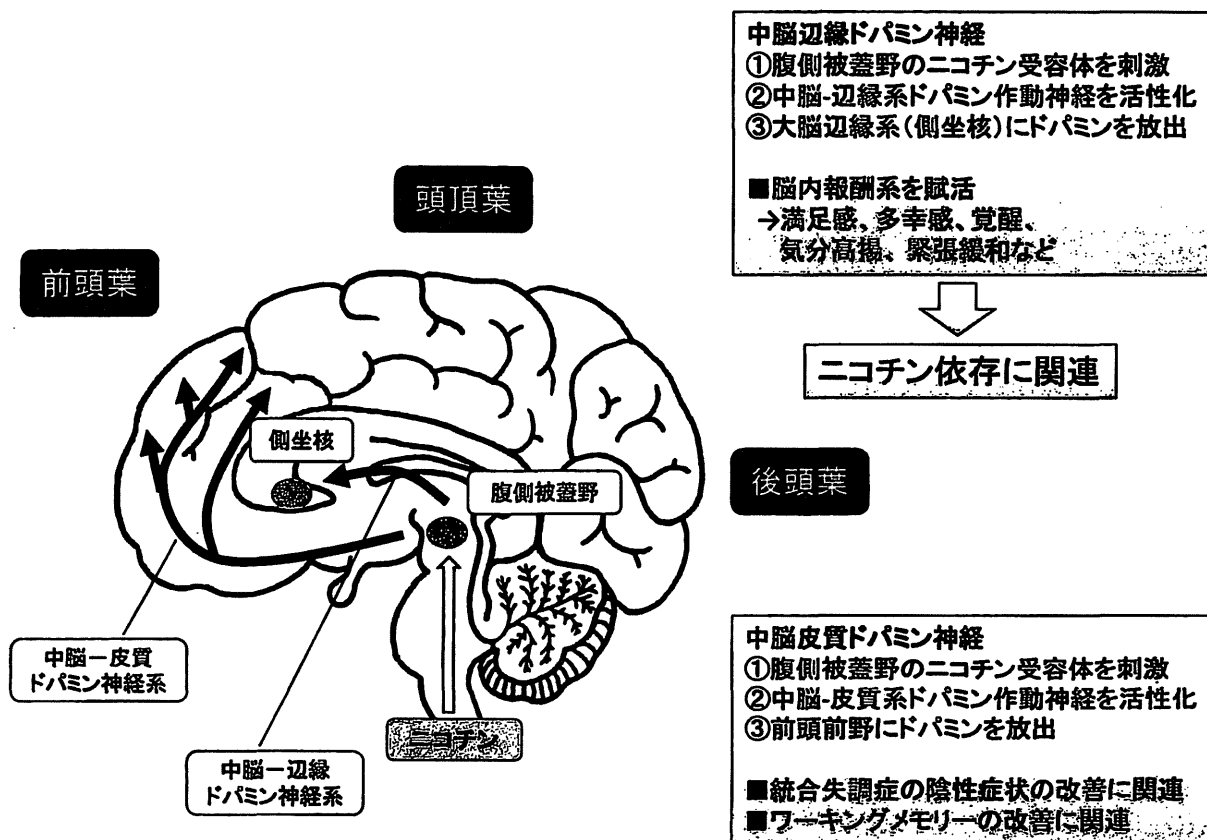


図1 ニコチンの脳内での作用

1. 抑うつ

喫煙と抑うつの関連については4つのパターンが考えられている。1つは抑うつ状態が先行し、ニコチン依存の形成に関与するというモデルである。ニコチンは、セロトニン系の活性化⁹⁾をとおして、抗うつ作用を有する⁷⁾と考えられている。つまり、喫煙を自らの抑うつ症状に対する自己治療の手段として用いることにより、ニコチン依存が形成されるということである。このことを支持する研究として、Escobedoら⁸⁾が行った10歳代を対象としたコホート研究では、抑うつ症状のない対象者では12.9%が喫煙するようになったのに対して、抑うつ症状のある対象者では19%が喫煙するようになり (odds ratio [OR] 1.3 [95% CI 1.1-1.6])、抑うつ症状の重症度が高いほど、喫煙をはじめやすい傾向を認めたという結果であった。

2つ目として喫煙が先行し、抑うつ症状が出現するというモデルである。いくつかの研究で報告されているが、喫煙者の方が、非喫煙者よりモノアミンオキシダーゼ(MAO)のレベルが下がっていることが示されており、この結果様々な精神疾患を引き起こすと考えられている^{9, 10)}。また、ニコチンの離脱症状もこれらの経路に影響を与え、うつ病に対しての脆弱性を高めている可能性も指摘されている¹¹⁾。喫煙がうつ病を発症させる1つの要因であることを支持する疫学的なデータも多く見られる。8歳から14歳の抑うつ症状のない2000人の住民を対象とした前向き調査では¹²⁾、喫煙により抑うつ気分の出現のリスクが高まる (adjusted hazard ratio 1.66 [95% CI 1.28-2.16]) ことが示された。

3つ目として、喫煙と抑うつが継続的に相互に作用を及ぼし合うことによって、この2つが高い合併率をもって出現する原因になっているということである。例えば、生物学的に脆弱性を持っている人において、喫煙がうつ病の発症の引き金となり、継続的に喫煙を行うことによって、その脆弱性を維持させるというようなことである¹³⁾。

4つ目として、うつ病と喫煙について共通の遺

伝的背景があるといった、双方に関連した共通因子があるという考え方である。つまり遺伝子的な脆弱性によりうつ病の発症のリスクが高くなり、また、ニコチンの有用な効果を感じる傾向が強くなるかもしれないということである¹⁴⁾。遺伝的背景としての喫煙のしやすさが、同様にうつ病のなりやすさによって説明されうることをKendlerら¹⁵⁾は見いだした。他の共通因子として、社会的な問題やストレスとなる出来事などがうつ病と喫煙のリスクを増加させることが示されている¹⁶⁾。

2. 統合失調症

統合失調症患者の喫煙率は一般人口の2-4倍と高く、禁煙成功率は低い。統合失調症患者では、ニコチン依存以外に喫煙行動を強化する要因がいくつか認められる。

1つは心理社会的要因である。健常人が喫煙をはじめめる要因として双生児を用いた研究¹⁷⁾では、喫煙の開始には遺伝的要因が39%、環境要因が54%関与していると報告されており、喫煙には環境要因も大きく影響していることがわかる。統合失調症患者では喫煙者の方が非喫煙者に比べて、入院期間が長かったということから、入院といった特殊な環境下で、ひまな時にタバコを吸うしかないということや、集団生活の中での人間関係から生じるストレスに対しての安定剤としてのタバコの役割などが、統合失調症患者において、心理社会的、あるいは環境要因として、喫煙行動に影響を与えると考えられる。また、入院以外の生活でも、統合失調患者では一般の人々より何もしないで過ごす時間が長い¹⁸⁾との報告もあり、統合失調症患者と喫煙を結びつける要因に考えられる。

2つ目としては薬物動態学的な要因である。喫煙により肝代謝酵素が誘導され、その結果、一部の抗精神病薬の代謝が亢進し、血中濃度が低下する。このことにより、抗精神病薬による、副作用が軽減することになる。また、ニコチンはドパミンニューロンを活性化させることにより、抗精神病薬によるD2受容体阻害作用を低下させ、錐体外路症状を軽減する。この様に、喫煙には、抗精

神病薬によって引き起こされる副作用を軽減する効果があり、この効果を目的として、統合失調症患者の喫煙をより促進していることが考えられる。

3つ目として喫煙による統合失調症への正の効果は挙げられる。これまでにニコチンによって、陰性症状、認知機能、感覚情報処理機能が改善することが報告されている。Smithら¹⁹⁾によってニコチンを含んだタバコと含まないタバコを喫煙した統合失調症患者を比較した研究が行われた。その結果、陽性症状に差はなかったが、ニコチンを含むタバコを喫煙する方が陰性症状が少なかった。また、認知機能への影響では、様々な報告がみられるが、全体としてみると、注意力と作業記憶の改善効果については一致している報告が多くみられる。感覚情報処理機能は、統合失調症の中間表現型（遺伝的に規定される要因の大きい生物学的な特徴で疾患と関連したもの）であり、健常者と比べ障害されている。事象関連電位の1つで刺激後50ms後脳波のピークを表すP50や、大きな音を聞かせたときの驚愕反応が、直前に小さな音を先行させると抑制されるというプレパルスインヒビション（PPI）が感覚情報処理機能の指標として用いられている。これらが、喫煙により改善することが報告^{20, 21)}されている。

以上のような喫煙による統合失調症への有用な効果が、自己治療として、統合失調症の喫煙行動をさらに強化していると考えられる。

精神障害と禁煙

臨床研究において、一般の人々に比べて、精神疾患を持つ人は禁煙を試みようということはず、禁煙率は低いことが示されており^{22, 23)}、また喫煙の理由として、ストレスが減少することや、刺激で覚醒度が上がること、タバコに依存していることを挙げる傾向が強かった²⁴⁾。しかし、精神疾患を持つ人における高い喫煙率と低い禁煙率は別としても、彼らの多くは、喫煙による健康への被害について認識しており、実際に禁煙を試みたり、禁煙の計画を立てているという調査結果²⁵⁾も

ある。したがって、より効果的な治療的介入があれば、禁煙の試みをより勧めることができ、禁煙の成功に導くことができるかもしれない。

1. 禁煙補助薬の効果

我が国では現在、禁煙の補助薬として、ニコチンパッチ、ニコチンガム、バレニクリンを使用することができる（表1）。

ニコチン代替療法は、禁煙時に出現するニコチンの離脱症状に対して、ニコチンパッチやニコチンガムといった薬剤の形でニコチンを補うことで、その症状を緩和し、徐々にニコチンの投与量を減量しながら、ニコチン依存から離脱しようという方法である。

うつ病の喫煙者に対してのニコチン代替療法の効果については、ニコチンガムとプラセボガムでの無作為割り付け試験で、すでに報告されており、3か月間の治療後の禁煙率はプラセボの12.5%に対して29.5%であった²⁷⁾。統合失調症に対するニコチン代替療法の効果もすでに認められている。統合失調症患者にニコチンパッチを10週間使用した研究では、治療終了地点では禁煙率は35.5%であったが、6か月後には約14%に減少していた²²⁾。しかし、この研究で、抗精神病薬（非定型と定型抗精神病薬）の種類を分けて分析すると、非定型抗精神病薬を投与されていた人の方が有意に喫煙率が高かったことが示された。

バレニクリンは図2で示すように、腹側被蓋野にある $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体を選択的に結合することで効果を発揮する。その薬理作用としては、バレニクリンがニコチン受容体と結合し拮抗作用を発揮することで、喫煙による満足感を抑制する。また、バレニクリンはニコチン受容体の部分作動薬であり、これにより側坐核において、ニコチンの作用で放出されるよりも少量のドーパミンを放出し、禁煙に伴う離脱症状やタバコに対する切望感を軽減する。

統合失調症やうつ病の患者に対するバレニクリンの効果についての臨床研究は少ないが、その1つにニコチン代替療法とバレニクリンを比較した

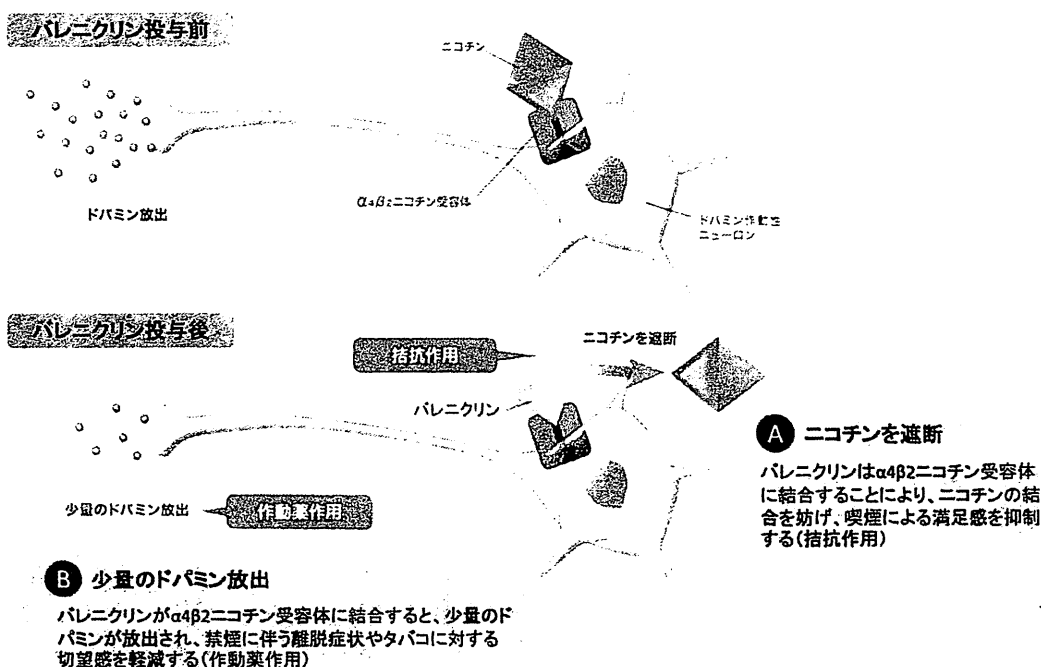
研究²⁸⁾がある。この研究では412人の対象者のうち、111名がうつ病、精神病性障害、双極性障害の治療を受けていた。4週間の禁煙治療後では、精神疾患の有無にかかわらず、ニコチン代替療法に比べ、バレニクリンの方が効果が高かったとい

う結果であった。また、バレニクリンによる副作用については、精神疾患の有無で比べると、同じような副作用が出現し、その頻度と重症度についても差はなく、少なくとも4週間の間に精神症状が悪化した人はいなかった。

表1 禁煙補助薬の特徴

	ニコチン代替療法		バレニクリン
	ニコチンパッチ	ニコチンガム	
長 所	1. 使用法が簡単 2. 安定した血中濃度の維持が可能 3. 食欲抑制効果により体重増加の軽減が期待できる 4. 健康保険が適用される	1. 短時間で効果が発現 2. ニコチン摂取量の自己調整が可能 3. 口寂しさを補うことが可能 4. 食欲抑制効果により体重増加の軽減が期待できる	1. 使用法が簡単 2. ニコチンを含まない 3. 離脱症状だけでなく、喫煙による満足感も抑制 4. 循環器疾患患者に使いやすい 5. 健康保険が適用される
短 所	1. 突然の禁煙欲求に対処できない 2. 汗をかきスポーツをする人には使いにくい	1. かみ方の指導が必要 2. 歯の状態や職業によっては使用しにくい場合がある	1. 突然の喫煙欲求に対処できない 2. 医師の処方箋が必要
禁煙成功率*	1.9 [95% CI 1.7 - 2.2]	2.3 [95% CI 1.7 - 3.0]	3.1 [95% CI 2.5 - 3.8]

* : 各薬剤vsプラセボでの odds ratio (文献26より)
(禁煙治療のための標準手順書 第3版, 2008(一部改変)より)



(ファイザー株式会社 チャンピックス製品情報概要より(一部改))

図2 バレニクリンの作用

2. 禁煙時の併用薬物について

タバコの不完全燃焼によって生じる多環状芳香族炭化水素は、肝代謝酵素CYP1A2やCYP2E1を誘導する²⁹⁾ことが知られている。このため、非喫煙者に比べ、喫煙者では向精神薬の血漿中濃度が低くなる。例えば、抗精神病薬ではハロペリドール、オランザピン、クロザピン、抗うつ薬ではアミトリプチリン、クロミプラミン、イミプラミンなどの三環系抗うつ薬や、選択的セロトニン再取り込み阻害薬のフルボキサミンが挙げられる。これらの薬剤を服用している患者が、喫煙習慣を変えたり、禁煙をする場合などは特に注意が必要である。

また、精神疾患の治療に用いている薬剤が、喫煙習慣やニコチンの離脱症状に影響を与えることがある。オランザピンを用いた二重盲検プラセボコントロール試験³⁰⁾では、オランザピンは喫煙衝動とともにニコチンの離脱症状を減少させることが示された。統合失調症を対象とした研究では、ハロペリドールによって、喫煙の頻度が増加し、ハロペリドールから非定型抗精神病薬であるクロザピンに切り替えると喫煙率が減少したことを報告している。この様に喫煙習慣に抗精神病薬が影響を与えることを考えると、禁煙を試みようとする患者の精神疾患の治療薬の選択に、一つの要素として考慮するのもよいと思われる。

3. ニコチンの離脱症状

禁煙の大きな妨げの1つに、ニコチンの離脱症状がある。イライラ、落ち着かない、不安、タバコの切望、集中力低下、空腹感などが出現し、これらの離脱症状の多くは1か月以内に禁煙前のレベルに戻る。しかし、空腹、タバコの切望は6か月以上続く³¹⁾。精神疾患を持つ人に対するニコチンの離脱症状の影響は全て解明されているというわけではないが、ある臨床的研究³²⁾では、うつ病に罹患している喫煙者は、罹患していない喫煙者に比べて、喫煙する前のタバコへの切望、喫煙衝動、喫煙後のタバコによる報酬感を強く感じたことを報告した。

ニコチンの離脱に続いて、精神症状が悪化したといった症例報告はあるが、その関連についてははっきりとしていない。332人のうつ病に罹患している喫煙者を対象に、禁煙が精神面に与える影響を評価した臨床研究³³⁾では、喫煙を続けたグループと、禁煙したグループで抑うつ症状では有意な差を認めなかったと報告している。しかし、ニコチンの離脱症状が、精神疾患を持つ人に対して特別なストレスャーとして働くなら、それらは精神症状の新たなエピソードの引き金となる可能性がある。この様に禁煙を試みている期間中は、気分や行動の変化について注意深く観察する必要がある。

さいごに

精神障害と喫煙にはニコチン自体の依存性以外にも様々な要因が加わり禁煙することを困難にしていると考えられる。喫煙に精神症状を和らげる効果があったとしても、喫煙による健康被害は重要であり見過ごすことはできない。一般の人々と同様に、精神障害を持つ人々においても、喫煙との独特の関連を念頭に置きながら、禁煙を勧めていくことが大切であると考ええる。

参考文献

- 1) Hughes J, Hatsukami D, Mitchell J, et al: Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 993-997
- 2) Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al: Smoking and mental illness - A population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284: 2606-2610
- 3) Bruce ML, Leaf PJ, Rozal GP: Psychiatric status and 9-year mortality data in the New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 716-721
- 4) US PHS: Health Consequence of Smoking: Nicotine Addiction. US Government Printing Office, Washington DC, 1988, pp197-

- 210.
- 5) Johnson JG, Cohen P, Pine DS, et al: Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA* 2000; 284: 2348-2351
 - 6) Vazquez-Palacios G, Bonilla-Jaime H, Velazquez-Mocotetzuma J: Antidepressant effects of nicotine and fluoxetine in an animal model of depression induced by neonatal treatment with clomipramine. *Progress in Neuro Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005; 29: 39-46
 - 7) Tizabi Y, Overstreet D, Rezvani A, et al: Antidepressant effects of nicotine in an animal model of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 142: 193-199
 - 8) Escobedo LG, Reddy M, Giovino GA: The relationship between depressive symptoms and cigarette smoking in US adolescents. *Addiction*. 1998; 93: 433-440
 - 9) Breslau N, Schultz L, Johnson E, et al: Smoking and the risk of suicidal behavior: a prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 328-334
 - 10) Fowler J, Logan J, Wang G, et al: Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology* 2003; 24: 75-82
 - 11) Balfour D, Ridley D: The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction? *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66: 79-85
 - 12) Wu Li-Tzy, Anthony JC: Tobacco smoking and depressed mood in late childhood and early adolescence. *Am J Public Health* 1999; 89: 1837-1940
 - 13) Mueser K, Darke R, Wallach M: Dual Diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav* 1998; 23: 717-734
 - 14) Breslau N, Peterson E, Schultz L, et al: Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 161-166
 - 15) Kendler KS, Neale MC, Maclean CJ, et al: Smoking and major depression. A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 36-43
 - 16) Jorm A, Rodgers B, Jacomb P, et al: Smoking and mental health: results from a community survey. *Med J Aust* 1999; 170: 74-77
 - 17) Koopmans JR, Slutske WS, Heath AC, et al: The genetics of smoking initiation and quantity smoked in Dutch adolescent and young adult twins. *Behav Genet* 1999; 29: 383-393
 - 18) Roick C, Fritz-Wieacker A, Matschinger H, et al: Health habits of patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Epidemiol* 2007; 42: 268-276
 - 19) Smith R, Singh A, Infante M, et al: Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 479-497
 - 20) Kumari V, Soni W, Sharma T: Influence of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle response in schizophrenia. *Hum Psychopharm Clin Exp* 2001; 16: 321-326
 - 21) George TP, Termine A, Sacco KA, et al: A preliminary study of the effects of cigarette smoking on prepulse inhibition in schizophrenia: Involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Schizophrenia Res* 2006; 87: 307-315
 - 22) George TP, Ziedonis DM, Feingold A, et al: Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking

- cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1835-1842
- 23) Niaura , Britt DM, Shadel WG, et al: Symptoms of depression and survival experience among three samples of smokers trying to quit. *Psychol Addict Behav* 2001; 14: 13-17
- 24) Baker A, Richmond R, Haile M, et al: Characteristics of smokers with a psychotic disorder and implications for smoking interventions. *Psychiatry Res* 2007; 150: 141-152
- 25) Carosella AM, Ossip-Klein DJ, Owens CA: Smoking attitudes, beliefs, and readiness to change among acute and long term care inpatients with psychiatric diagnoses. *Addict Behav* 1999; 24: 331-344
- 26) Fiore M, Jaen C, Baker T: *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD. U.S: Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2008
- 27) Kinnunen T, Doherty K, Militello FS, et al: Depression and smoking cessation: characteristics of depressed smokers and effects of nicotine replacement. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 791-798
- 28) Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, et al: Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction* 2008; 103: 146-154
- 29) 相良英憲、北村佳久、千堂年昭、ほか：薬物相互作用—喫煙と薬の相互作用。岡山医学会雑誌 2007 ; 119 : 83-85
- 30) Rohsenow DJ, Tidey JW, Miranda R, et al: Olanzapine reduces urge to smoke and nicotine withdrawal symptoms in community smokers. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008; 16: 215-222
- 31) Hughes JR, Gust SW, Skoog K, et al: Symptoms of tobacco withdrawal. A replication and extension. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 52-59
- 32) Malpass D, Higgs S: Acute psychomotor, subjective and physiological responses to smoking in depressed outpatient smokers and matched controls. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 190: 363-372
- 33) Prochaska JJ, Hall SM, Tsoh JY, et al: Treating tobacco dependence on mental health functioning. *Am J Public Health* 2008; 98: 446-448

