

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591452

研究課題名(和文) 若年喫煙習慣者の禁煙治療前後における脳血流・代謝変化についての研究

研究課題名(英文) Serial alteration of cerebral blood flow and glucose metabolism before and after the non-smoking therapy in young men with smoking habit

研究代表者

長町 茂樹(NAGAMACHI SHIGEKI)

宮崎大学・医学部・准教授

研究者番号：40180517

研究成果の概要(和文): 20歳代までの若年男子喫煙習慣者に対して、禁煙治療前後で^{99m}Tc-ECD脳血流 SPECT 検査及び¹⁸F-FDG-PET/CTを用いて脳糖代謝、脳循環の評価を行った。また禁煙治療前後で心理テスト self-rating depression score testを行った。禁煙治療後では喫煙時と比較して、両側前頭葉皮質、左側頭葉皮質、帯状回前部、左尾状核、右視床、左海馬で有意な血流増加が認められた。また左側頭葉皮質後部で有意な脳糖代謝の活性化が認められた。禁煙治療前後で心理テストには有意な変化を認めなかった。慢性喫煙状態における微小循環障害や精神活動の低下が禁煙により改善したものと思われた。若年男子喫煙習慣者では禁煙治療を導入することで脳糖代謝、脳循環の改善し合併症のリスクを軽減できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文): Chronic cigarette smoking is known to be associated with decrease of regional cerebral blood flow (rCBF). The aim of this study was to evaluate the serial alteration of rCBF and cerebral glucose metabolism pre and post cessation of smoking therapy in younger healthy men. Ten young male smokers (aged 21-26 years, mean age 21.5 years) with a smoking habit were recruited. None of the subjects had a history of any neurological disorder. We evaluated the serial change of regional cerebral blood flow and glucose metabolism before and after non-smoking therapy. ^{99m}Tc-SPECT was used to evaluate rCBF distribution and ¹⁸F-FDG PET was used to evaluate cerebral glucose metabolisms in both at baseline (during smoking) and after they had quit smoking. After non-smoking therapy, rCBF significantly increased compared with those at baseline condition in left frontal lobe, left temporal lobe, around central sulcus, lenticular nuclei and right thalamus. Similarly, FDG uptake increased significantly, in the left middle temporal gyrus and the left middle inferior gyrus after non-smoking therapy. In conclusion, non-smoking therapy increased rCBF and glucose uptake in young men with smoking habit.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：喫煙、禁煙治療、FDG-PET/CT、脳血流 SPECT、SPM、3D-SRT 解析

1. 研究開始当初の背景

喫煙は社会的背景として容認されない傾向が高く、法的にも、タバコ税・価格の引き

上げ、受動喫煙防止のための法的規制が段階的に施行されつつある。一方、喫煙者の立場からは、発がん、心疾患、呼吸器障害、消化

器疾患、口腔疾患等の有害事象を回避する上で、禁煙を計画する場合がしばしばである。このことは社会的にも受動喫煙防止を含めて有用な努力であるが、習慣性や依存性が強く喫煙を再開する場合がある。禁煙離脱症状に伴うストレス等の心理的背景が喫煙の再開要因と思われる。喫煙の脳循環・代謝への影響もあると考えられるが、従来から喫煙の脳循環代謝に対する影響として脳血流量は減少するという報告、増加するとする報告や、局所的に増加・減少するとする報告があり一定していない。また脳糖代謝に関しては部位によって異なる動態を示すとの研究があるが、報告が少ないのが現状である。脳はブドウ糖のみをエネルギー源としている。解糖系あるいはTCAサイクルを解して酸化されATPを産生する。このATPが神経伝導に伴う脱分極の回復、神経伝達物質の神経終末への取り込み、脳細胞を構成する物質の合成、神経細胞内の物質の輸送に用いられる。従って脳糖代謝測定により脳の活動の一面を評価することが可能である。通常は血流と脳糖代謝はcouplingするはずであるが、禁煙治療前後においては、脳糖代謝、脳血流変化にuncouplingが生ずる可能性がある。血流変化の機序は明らかにはされていないがニコチン受容体を介する作用が推定されている。血流代謝変化の報告が一定しない大きな原因として、検査時期・条件が一定していない点や対象年齢が広域である点が挙げられる。すなわち喫煙習慣者がニコチン欠乏状態で検査が行われる場合と安定した状態で測定される場合では異なる結果が得られることが予想される。前者の場合は情動不安に伴い、脳血流・代謝が不安定になる可能性が高いことから、禁煙に伴う情動不安を緩和する治療を導入すれば禁煙を継続できる可能性もある。従って喫煙時から禁煙過程の脳循環代謝を経時的にモニタし、禁煙継続の困難な症例については、禁煙補助療法、情動不安の緩和療法の導入による、脳循環代謝の変化・改善を証明できれば、禁煙政策や禁煙医療にも還元できるものと思われる。対象年齢に関しても高齢者では脳糖代謝や脳血流に影響する高血圧・糖尿病などの疾患を合併している可能性があることから喫煙の影響の評価においてはlimitationとなる。一方で若年者における報告は少なく、未成年者に関する研究は著者の調べた範囲では無かった。若年で喫煙を開始する際の問題点として、習慣性がつきやすい、禁煙が難しい、依存性が高い等が挙げられる。近年は男子学生に加え女子学生の喫煙も増加しているが、いまなお男子喫煙者数は女子の2倍以上である。これら若年者に対しても小学生の頃からの禁煙教育を開始する上で、喫煙の身体的影響を説明する上で疫学的なデータの蓄積や生理的・画像的データの充実が必要である。

2. 研究の目的

20歳代までの男性若年者喫煙者の禁煙治療予定者を対象に、治療開始前(baseline)

において脳血流 SPECT 検査及び¹⁸F-FDG PET 検査により脳血流・脳糖代謝の状態を非喫煙者(コントロール)と比較する。また半年後(follow-up)に禁煙が成功した安定期の脳血流・脳糖代謝を解析する。最終的に禁煙治療成功者の脳血流・代謝の変化を評価し禁煙治療導入によって、どの領域が改善するかを明らかにする。なおこれらの脳血流 SPECT、¹⁸F-FDG PET はいずれもSPM、eZIS、及び3DSRTによる画像統計解析法を用いて行う。また禁煙治療前後で心理テスト、特に鬱状態の評価としてself-rating depression score test (SDS)を行い、脳循環・糖代謝変化との相関を検討する。本研究により若年喫煙者における喫煙の脳循環・糖代謝の影響、禁煙導入による変化、回復の有無、心理学的影響・変化との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

(対象) 未成年者から20歳代男性(平均年齢21.5)の慢性喫煙習慣者(喫煙年数平均6.3年)のボランティア10例を対象とした。禁煙治療前後に^{99m}Tc-ECD脳血流 SPECT、¹⁸F-FDG脳PET検査、セルフアセスメントの心理検査を施行した。

(脳血流 SPECT)

2検出器型ECAM、データ処理にはE-softを使用し、以下の順序で施行した。最初に被検者を検査台の上に安静時閉眼状態とし、右肘静脈から^{99m}Tc-ECD740MBq静注し、5分後よりデータ収集を開始した。収集マトリックスは128x128、収集時間は23分である。画像再構成は、最初にrampフィルタで横断像作成後、low pass Butterworthフィルタにて低周波をカットし、補正係数0.09にてchangの吸収補正を行った。この画像をもとに、AC-PC-lineに平行に1.59mm厚の80スライスの横断像を再構成した。

SPM解析はEsoft5で再構成した^{99m}Tc-ECD脳血流 SPECT再構成データをネットワークを介してパソコン(Windows XP)に転送・処理した。脳血流値は全脳基準で標準化した。結果は3D rendering及び3方向MIP画像(横断像、矢状断像、冠状断像)で表示した。

Easy Z-score imaging system (eZIS) 解析はEsoft5で再構成した^{99m}Tc-ECD脳血流 SPECT再構成データをネットワークを介してパソコン(Windows XP)に転送・処理した。脳血流値は全脳基準で標準化した。結果は3方向画像(横断像、矢状断像、冠状断像)及び脳表投影像(8方向)で表示した。

3D-SRT 解析はEsoft5で再構成した^{99m}Tc-ECD脳血流 SPECT再構成データを、ネットワークを介してパソコン(Windows XP)に転送し、3DSRTソフトウェア(富士フィルムRIファーマ)上で、ACA、Precentral & Central、Parietal、Temporal、Occipital、Limbic & Thalamus、Corpus Striatum、Pericallosal & Cerebellum、Brain stemにそれぞれ詳細な自動関心領域(ROI)を設定し各領域の脳血流量(ml/100g/min)を測定した。

(脳 FDG-PET)

放射性医薬品 F-18 FDG (170~225 MBq) を静注し待合室(暗室)で 50 分間安静状態とし、その後安静時閉眼状態で脳 PET/CT 画像を撮像した。撮像装置は PET / CT カメラ Biograph 16 (Siemens) で、画像 Matrix は 256 × 256、収集時間は 10 分である。データ解析は esoft 5.5 (Siemens) を用いた。画像再構成は、最初に ramp フィルタで横断像作成後、low pass Butterworth フィルタにて低周波をカットし、補正係数 0.09 にて chang の吸収補正を行った。この画像をもとに、AC-PC-line に平行に 1.59mm 厚の 80 スライス横断像を再構成した。

SPM 解析は Esoft5 で再構成した ¹⁸F-FDG PET 検査再構成データをネットワークを介してパソコン(Windows XP)に転送し、以下の手順で処理し、3D rendering 及び 3 方向 MIP 画像(横断像、矢状断、冠状断)で表示した。

(心理テスト)

日本版 SDS テストと日本版 CMI(Cornell Medical Index)健康調査票を用いて、禁煙治療前後の心理状態を比較評価した。

以上の方法を用いて若年喫煙者の禁煙治療後において、画像的な脳血流・脳糖代謝の変化、喫煙時との比較及び禁煙前後の心理状態の変化を比較した。

4. 研究成果

(結果)

eZIS を用いた治療前脳血流 SPECT 検査では、正常コントロールと比較して全例に有意な血流低下域が認められた。領域別にみると両前頭葉上部、両前頭葉下部、左右側頭葉下部、両後頭葉楔部、右頭頂葉、帯状回前部が主な血流低下領域として検出された。それぞれ両前頭葉上部 10 例中 10 例(100%)、両前頭葉下部 8 例(80%)、右側頭葉下部 6 例(60%)、左側頭葉下部 4 例(40%)、右頭頂葉 8 例(80%)、両後頭葉楔部 10 例(100%)、帯状回前部 7 例(70%)であった。これらの領域の禁煙による改善はそれぞれ両前頭葉上部で 6 例(60%)、両前頭葉下部 8 例(100%)、右側頭葉下部 6 例(100%)、左側頭葉下部 2 例(50%)、右頭頂葉 7 例(87.5%)、両後頭葉楔部 6 例(60%)、帯状回前部 6 例(85.7%)で観察された。SPM を用いた対応のある T 検定では禁煙治療前後で左側頭葉上部に有意な血流増加が認められた。3DSRT を用いて関心領域毎に局所脳血流値を比較した結果では、禁煙治療後では、治療前と比較して右前頭葉、右中心溝周囲、右側頭葉、右レンズ核、左視床、左海馬、左帯状回前部に有意に血流増加が認められた。また Fine SRT による詳細な解析では、右眼窩前頭野、両側下前頭回、右上前頭回、右中前頭回、右前中下側頭回、横側頭回に有意な血流増加が認められた。FDG-PET/CT を用い、脳糖代謝の変化に対応のある T 検定を施行した結果、禁煙後に左側頭葉後部、左角回に有意な糖代謝増加が認められた。心理テスト(SDS 試験及び CMI 調査)の結果は、それぞ

れ禁煙前で 35.6 と 1.43、禁煙後で 35.1 と 1.35 であり鬱状態や神経症の範疇では無く正常範囲であった。

(考察)

若年男性の喫煙習慣者に対し禁煙治療前後で脳血流 SPECT 検査、脳 FDG-PET/CT 検査を行い、禁煙導入により、局所血流増加、糖代謝増加が観察された。機序として 2 つの観点から考えることが出来る。一つは可逆的な脳血管障害であり、もう一つは長期喫煙による精神活動の低下である。

前者に関して、喫煙は動脈硬化を促進し、凝固機構、炎症マーカーを変化させ、血管内皮の機能障害を引き起こすことで血栓準備状態をもたらすことが知られている。喫煙によりもたらされる病態生理学的変化として活性酸素(ROS)の増加、酸化 LDL の増加、ホモシスチンの増加、脂質過酸化物の代謝産物である F2isoprostanes や マロンジアルデヒド(MDA)の増加が知られている。酸化 LDL は主に血管壁で LDL が酸化変性を受けて生じ、動脈硬化の発生・進展に重要な役割を担うものであるが一部は血中に漏出して存在する事が知られている。喫煙者では酸化 LDL の血中濃度が高い事も報告されている。また動脈硬化促進因子である血小板凝集能が亢進していることも知られている。疫学的には喫煙がくも膜下出血と脳梗塞の危険率を有意に増加させ、脳梗塞のなかではラクナ梗塞とアテローム血栓性梗塞において喫煙と有意に関連する事が報告されている。

これらの変化が喫煙習慣者に若年者で、どの程度に起こりうるかは不明であるが、これらの血管病変のリスクの一部は可逆的であり禁煙することでそのリスク低減効果が現れることが知られている。本研究で禁煙導入により慢性喫煙状態時と比較し局所脳血流の増加がみられたことは、可逆的な血管病変のリスクの低減を反映しているものと思われた。

もう一つの可能性は低・高次脳機能を含む精神活動との関連である。今回の対象者は、検査前後で心理試験を行い鬱状態や神経症等の病的状態では無いことを確認している。しかし心理試験に反映されない程度の精神活動変化に伴う血流・脳糖代謝の変化が起きた可能性はある。動物実験ではニコチン中毒に関係する 4 つの神経学的回路があることが報告されている。(1) Ventral striatum を含む報酬系回路 (2) 眼窩前頭回を含む motivational/drive 回路 (3) 海馬、扁桃体を含む学習記憶回路 (4) Prefrontal cortex や 帯状回前部を含む調節回路の 4 つである。

本研究では禁煙治療の導入により帯状回前部、海馬に有意な血流増加が認められたが、これらは扁桃体を含めて情動記憶回路(Papez 回路と Yakovlev 回路)に含まれる領域である。Zubieta らも帯状回前部は喫煙の影響を受ける領域であることを報告している。情動とは端的に言えば「喜怒哀楽」のことであり、愛や喜びなどの快情動と、怒り、悲しみ、恐れなどの不快情動に分別できる。帯状回前部は自

律神経系の機能及びこの情動系の情報処理に深く関わっていることが知られている。以前、われわれは慢性難治性疼痛患者に対して脳血流SPECT検査を施行し、帯状回前部に血流異常が認められることを報告した。RainvilleらはPETを用いて痛みの不快感を減じる際の暗示療法では、体性感覚野の活性度に変化を与えず、帯状回前部の痛み刺激による活性度が減少すると報告している。また正常人が怒りや悲しみを思い描くと、左眼窩回、右帯状回前部の脳血流が増加することを報告している。このことは喫煙習慣者では慢性喫煙により不快な情動の発現を抑制している可能性を反映しているものと思われた。

また前頭葉皮質に関しても右優位に、禁煙治療後には広範囲の血流増加が認められた。前頭葉や上述の帯状回前部はワーキングメモリに密接に関連する領域である。前頭葉はこれらの入力された情報の保持と処理についての配分バランス、認知的制御(cognitive control)に関与するとされ、中前頭回や下前頭回が特にこの機能に関わるとされている。Damasioらは眼窩前頭回が体からの情報を受け取り、意志決定の際に重要な役割を担うと報告している。Osakaはこのワーキングメモリの容量が高い人では帯状回前部と前頭葉との機能的結合性が高いと報告している。喫煙状態では注意の焦点化や適切な注意のシフティングを含めたこのワーキングメモリの機能が抑制されている可能性があり、禁煙治療により抑制状態から回復しbestの状態に近づく可能性がある。前頭葉(中・下前頭回、眼窩前頭回)やACCの血流増加はその過程を反映している可能性がある。

FDG-PETを用いた脳糖代謝の解析検討では、SPMを用いることで左側頭葉後下部、左角回において禁煙治療後に有意な脳糖代謝増加が認められた。下側頭葉回(Broadmann37)は物体を視覚的に認識するための中枢である。またその後部の紡錘状回(特に左)を含めた領域は視覚性言語認知領域(visual word form area)とされ、文字列を書記素、音節、単語等のまとまった単位として認知するのに重要な役割を担っている。今回の結果は、被検者が慢性喫煙状態において失読等の高次機能障害があったことを意味するわけでは無いが、僅かに低下していた書字処理能力が禁煙治療により改善・向上した可能性は推測された。DOMINOらは喫煙習慣者に対して一日禁煙後のニコチン負荷により、左下前頭回、左帯状回後部、右視床、両側楔部、左後頭側頭回の脳糖代謝が増加することを報告している。このことは逆に考えると、ニコチン負荷をしなければ機能が抑制されている可能性もあり、今回の検討で禁煙治療後に左側頭葉後下部で脳糖代謝が増加したことを考えると関連が推測され興味深い。増加域について脳糖代謝と脳血流SPECT検査結果との乖離に関しては明快な機序は不明であるが、血管障害の様な大きな変化と異なり、神経症候等には影響しない微細なレベルでの乖離であり糖代謝のみが有意に変化したものと思われた。

安静時における脳血流・脳糖代謝を直接

脳機能と結びつけることが出来るか否かは議論の余地がある。またSPM解析はあくまでも、大脳皮質を含む各領域がそれぞれ異なる機能を遂行するとする機能局在理論に基づいた方法でもある。しかし一方では高次脳機能は局在理論のみでは説明困難であり、局在機能をもった脳の各領域の相互作用、いわゆる機能統合に関しても検討する必要があるとする考えもある。今後時系列データの解析により、これらのテーマを解明したい。

最新の世界保健機関(WHO)の発表によれば、受動喫煙が原因で年間に推定60万人が死亡している。これは世界中の全死亡の約1%に相当し内訳は47%が女性、27%が小児、26%が男性である。従って禁煙政策は、高いコストを伴わずに周囲環境に対して、他の因子をも上回る予防効果をもたらすと考えられる⁴。今回の研究は喫煙者の脳循環・糖代謝の変化を禁煙治療前後に評価したものであり、受動喫煙で同様な現象が起きるか否かは将来的に明らかにされるべきテーマと思われる。今後は「受動喫煙防止法」などの法整備や、診療・教育現場においても若年を含めた喫煙習慣者に禁煙が達成されるようなプログラムの指導が体系的に行われることが望まれる。

(結論)

若年男子喫煙習慣者に対して、禁煙治療前後で^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT 検査および¹⁸F-FDG-PET/CT を用いて脳糖代謝、脳循環の評価を行った。

禁煙治療後では喫煙時と比較して、両側前頭葉皮質、左側頭葉皮質、帯状回前部、左尾状核、右視床、左海馬で有意な血流増加が認められた。また左側頭葉皮質の後部で有意な脳糖代謝の活性化が認められた。慢性喫煙状態における微小循環障害や精神活動の低下が、禁煙により改善したものと思われた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長町 茂樹 (NAGAMACHI SHIGEKI)
宮崎大学・医学部・准教授
研究者番号：40180517

(2) 研究分担者

江藤 敏治 (ETO TOSHIHARU)
宮崎大学・安全衛生保健センター・准教授
研究者番号：30363576

小玉 隆男 (KODAMA TAKAO)
宮崎大学・医学部・准教授
研究者番号：40153564

石田 康 (ISHIDA YASUSHI)
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号：20212897

若松 秀行 (WAKAMATSU HIDEYUKI)
宮崎大学・医学部・助教
研究者番号：90419648

矢野 貴徳 (YANO TAKANORI)
宮崎大学・医学部・講師
研究者番号：20315378

(3) 連携研究者

研究者番号：