

平成30年6月16日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460758

研究課題名(和文)ニコチン代謝能とストレス反応因子及びその他の生活習慣が離脱症状に及ぼす影響の研究

研究課題名(英文)Influence of nicotine metabolism and other factors on the withdrawal symptoms

研究代表者

大庭 志野(Oba, Shino)

群馬大学・大学院保健学研究科・教授

研究者番号：70397321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：禁煙外来新規受診者を対象にニコチンとtrans-3'-hydroxycotinineの測定し、ニコチン代謝能を推定した。ニコチン代謝能を中央値で高い群と低い群にカテゴリー分類した。治療開始後2週間の尿中コチニン量の変化への影響を、ニコチン代謝能と時間の交互作用項をもとめて検討を行った。ニコチン代謝能の高低に関わらずコチニン量は大きく低下し、交互作用の影響は確認できなかった。酸化ストレスマーカーの変化量にはニコチン代謝能×時間の交互作用が示唆された。しかしながら、この影響は統計学上有意なものではなかった。

研究成果の概要(英文)：We estimated the nicotine metabolism from the values of nicotine and trans-3'-hydroxycotinine among patients who started the smoking cessation treatment. The difference of the urinary cotinine levels between the measures at the beginning of the treatment and 2 weeks after the treatment was evaluated. The interaction term between the level of nicotine metabolism and time was calculated for the analysis. The cotinine level was largely decreased 2 weeks after the treatment, regardless the level of nicotine metabolism. The interaction effects between oxidative stress levels and time were implied, although they were not statistically significant.

研究分野：疫学

キーワード：ニコチン代謝能 酸化ストレス 禁煙

## 1. 研究開始当初の背景

喫煙者が禁煙を試みた際に、うつ症状、イライラ感、怒り、不安感、渴望などの離脱症状が表れる (Arch Gen Psychiatry 1986;43(3):289-94 他)。また睡眠の質の低下や不眠症が表れる (Nicotine & Tobacco Research 2006;8(2):193-201)。これらの離脱症状が禁煙の妨げになることが、これまでに報告されている (Japanese Pharmacology & Therapeutics 2005;33:141-156, Am J Med 2002;112(5):399-405 他)。離脱症状が喫煙者の喫煙量の増加と関連し、それがヘビースモーカーの禁煙を困難にしていることは容易に想像できる。これまでに、1日当たりの喫煙量の多い人や喫煙期間が長い人に、離脱症状に悩まされる傾向がみられ、また離脱症状の深刻度が高いことが報告されている (JAMA 1988;260:1581-5, Ind Health 1997;35(1):9-15, 他)。喫煙歴以外でも離脱症状と関連のある要因は報告されており、年を取った人よりも若い人に (Ind Health 1997;35(1):9-15)、男性より女性に (Exp Clin Psychopharmacol 2013;21(4):269-76, Exp Clin Psychopharmacol 2007;15(1):21-36)、黒人よりも白人に多く見られることがわかっている (Am J Psychiatry 1992;149(4):464-9)。

一方、ニコチン代謝能の禁煙療法に及ぼす影響について、これまで検討が行われている (Clin Pharmacol Ther. 2006;79(6):600-8)。ニコチンの代謝能はニコチンの代謝物であるコチニン値とコチニンの代謝物である trans-3'-hydroxycotinine 値の比 (3HC/COT) を取ることで簡易に推定できる (Nicotine Tob Res 2003;5(5):621-4)。また尿検体を使用することにより、非侵襲的な測定が可能である (引用文献同上)。ニコチン代謝能の最も正確な測定方は、ニコチンを静脈投与し、血漿ニコチン値を定期的に測定する方法であるが、この値は 3HC/COT と高い相関を示すことが報告されている (Clin Pharmacol Ther 2006;80:457-67)。ニコチン代謝能は遺伝的要素が強いことが報告されており (Pharmacogenet Genomics 2009;19:388-98)、離脱症状の出現が禁煙の妨げになっているということ、そしてニコチン代謝能が禁煙の成否や禁煙補助薬の用量と関連するのではないかということより、ニコチン代謝能が離脱症状の有無や強さに直接影響を及ぼし、それが禁煙の成否と関連すると推論される。しかしながら、ニコチン代謝能と離脱症状の関連についての既存研究は充分行われているとは言えない。

## 2. 研究の目的

離脱症状が禁煙の妨げとなることが、これまでに報告されている。一方、個人が持つ固有のニコチン代謝能が喫煙量に影響を及ぼすことが報告されている。このことより、ニコチン代謝能が離脱症状の有無や強さに影

響を及ぼしていることが考えられる。本研究は Varenicline を用いた禁煙治療を受けている人を対象としてニコチン代謝能と離脱症状との関連を明らかにすることを目的とする。本研究結果が、禁煙治療を受ける人の離脱症状の有無や強さを事前に予測するための一要因として用いられることを目指す。

## 3. 研究の方法

禁煙外来を行っている埼玉県内及び近郊の 5 施設において、既に本調査への協力を取得し、データ収集を行った。禁煙治療の保険診療の対象となる人を対象とし、新たに来院した人に本研究の目的と手順を説明した。同意を得られた人に本研究に参加頂いた。

ニコチン代謝能は随時尿のコチニン及び trans-3'-hydroxycotinine を測定して求めた。離脱症状の有無や強さは妥当性の確認された質問票を用いて行った。対象者の背景、栄養摂取、運動量、喫煙の状況、禁煙治療の状況等についても質問票を用いて調べた。データは Analysis of Variance for repeated data を用いて解析した。禁煙治療の影響を検討するために、固定効果の線形モデルを適用して、時間と属性の交互作用の検討を行った。

## 4. 研究成果

クレアチニンで補正したコチニン値と trans-3'-hydroxycotinine よりニコチン代謝能をもとめた。ニコチン代謝能をもとめた。幾何平均は 0.813 (95%CI 0.340-1.944) であった。ニコチン代謝能を中央値でカテゴリー分類した。尿中コチニン量の変化を、禁煙治療開始時と開始 2 週間後で比較した。ニコチン代謝能の低い群においては、1732.1 (95%CI: 1212.9-2473.4) Cotinine ng/mL Creatinine から 19.4 (95%CI: 1.9-196.0) ng/mL Creatinine に減少し、ニコチン代謝能の高い群においては、1835.1 ng/mL Creatinine (95%CI: 1172.2-2872.9) から 32.4 (95%CI: 2.7-385.9) ng/mL Creatinine に減少した。ニコチン代謝能と測定時期の間に、統計学上有意な交互作用はみられなかった (p 値 = 0.7796)。次に、ニコチン代謝能毎に参加ストレスマーカーの測定を行い、禁煙治療前後の値を検討した。ニコチン代謝能の低い群では、8-OH d G が 3.115704 (95%CI: 2.01531-4.81694) ng/mg Creatinine から 2.318857 (95%CI: 1.03849-5.17778) に変化した。ニコチン代謝能の高い群においては、2.912051 (95%CI: 1.7813-4.76042) から 3.359683 (95%CI: 2.39461-4.7137) ng/mg Creatinine に変化した。8-isoprostane はニコチン代謝能の低い群では、0.25649 (95%CI: 0.15939-0.41274) ng/mg Creatinine から 0.320711 (95%CI: 0.20383-0.50462) ng/mg Creatinine に変化した。ニコチン代謝能の高い群においては、0.341496 (95%CI: 0.24645-0.47319) から 0.353904 (95%CI: 0.28972-0.43231) に変化

した。8-OHdG および 8-isoprostane どちらの値についても、ニコチン代謝能と治療開始時と開始 2 週間後の測定時との間に統計学上有意な交互作用はみられなかった(それぞれ、 $p$  値 = 0.2457、 $p$  値 = 0.4838)。統計学上有意ではないが、ニコチン代謝能の低い群においては 8-OHdG の低下がみられる一方、ニコチン代謝能の高い群では 8-OHdG が微増する傾向が示唆された。

図 1 ニコチン代謝能とコチニン量の変化

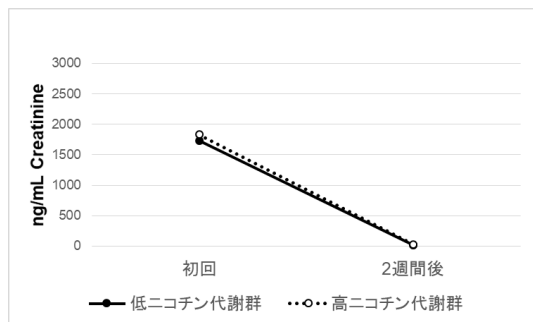


図 2 ニコチン代謝能と 8-OHdG の変化

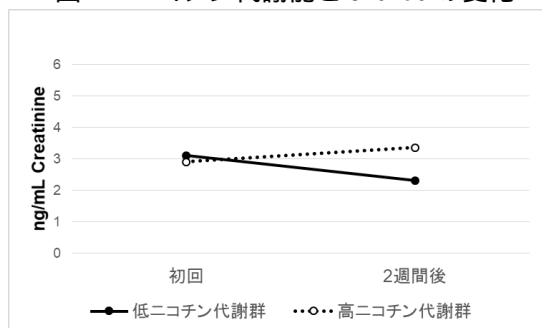
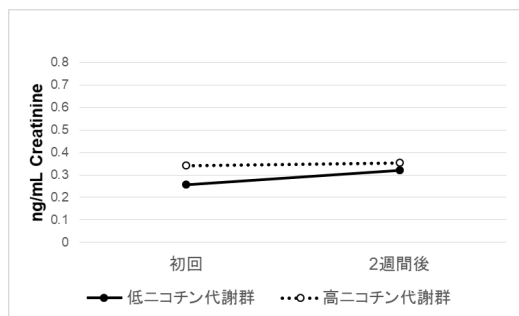


図 3 ニコチン代謝能と 8-isoprostane の変化



変化

次に、治療開始時と開始 2 週間後の検体測

定時間と対象者の身体的及び栄養摂取に係る属性が酸化ストレスマーカー値の変化に及ぼす変化に影響があると考え、the fixed effect linear models を用いた検討を行った。コーヒー摂取と時間 (Estimate : -0.1767265581, SE: 0.17391084,  $p$  値 = 0.3211)、ビタミン C 摂取と時間 (Estimate : -0.2108507966, SE: 0.37256548,  $p$  値 = 0.5774)、 $\alpha$ -tocopherol 摂取量と時間 (Estimate: -0.2027337921, SE: 0.75258257,  $p$  値 = 0.7903)、レチノール等量摂取量と時間 (Estimate: -0.19719124, SE: 0.32159599,  $p$  値 = 0.5474)、鉄摂取量と時間 (Estimate : -0.5044410562, SE: 0.70841621,  $p$  値 = 0.4843) 総脂肪摂取量と時間 (Estimate : -0.606801152, SE: 0.66827696,  $p$  値 = 0.3759) タンパク質摂取量と時間 (Estimate : -1.053821622, SE: 0.80281935,  $p$  値 = 0.2035) のそれぞれの交互作用は、8-OHdG の変化に負の影響を及ぼしていた。しかしながらこれらの影響は、統計学上有意ではなかった。炭水化物摂取量と時間の交互作用は、8-OHdG の変化に統計学上有意では無いが、正の影響を及ぼしていた (Estimate : 0.547273297, SE: 1.07779695,  $p$  値 = 0.6169)。年齢と時間の交互作用 (Estimate: -0.0025748691, SE: 0.01293666,  $p$  値 = 0.8441) 及び BMI と時間の交互作用は (Estimate: 0.009549676, SE: 0.03616847,  $p$  値 = 0.7948) は、8-OHdG の変化に影響を及ぼさなかった。

同様に、8-isoprostane の変化量に及ぼす属性と時間の交互作用の影響を検討した。鉄摂取量と時間の交互作用は、8-isoprostane の上昇にボーダーラインに有意な影響を及ぼしていた (Estimate : 0.939079853, SE: 0.46018854,  $p$  値 = 0.0541)。炭水化物摂取量と時間の交互作用は、8-isoprostane の低下に有意な影響を及ぼしていた (Estimate : -1.518313045, SE: 0.68616095,  $p$  値 = 0.0381)。アルコール摂取と時間 (Estimate : 0.1023269277, SE: 0.09132918,  $p$  値 = 0.2752)、ビタミン C 摂取と時間 (Estimate : 0.339959895, SE: 0.25313091,  $p$  値 = 0.7034)、 $\alpha$ -tocopherol 摂取量と時間 (Estimate : 0.844377402, SE: 0.49664811,  $p$  値 = 0.1039)、レチノール等量摂取量と時間 (Estimate: 0.304026152, SE: 0.20497873,  $p$  値 = 0.1553)、総脂肪摂取量と時間 (Estimate : 0.813113634, SE: 0.48294217,  $p$  値 = 0.1095)、タンパク質摂取量と時間 (Estimate : 0.933094108, SE: 0.55034005,  $p$  値 = 0.1048) は 8-isoprostane の増加に影響を及ぼしていたが、統計学上有意ではなかった。身体活動量と時間の交互作用は、8-isoprostane の低下に負の影響を及ぼしていたが (Estimate : -0.18099278, SE: 0.11240104,  $p$  値 = 0.1223)、統計学上有意ではなかった。年齢と時間の交互作用 (Estimate : 0.0000971371, SE: 0.00909869、

p 値 = 0.9916 )、BMI と時間の交互作用 (Estimate:-0.0330142851、SE: 0.02642946、p 値 = 0.2276 )、およびコーヒー摂取と時間の交互作用は (Estimate: -0.0481379932、SE: 0.12472807、p 値 = 0.7034 )、8-isoprostane の変化に大きな影響を及ぼさなかった。

<引用文献>

Aubin H J, Luthringer R, Demazieres A, Dupont C, Lagrue G. Comparison of the effects of a 24-hour nicotine patch and a 16-hour nicotine patch on smoking urges and sleep. *Nicotine & Tobacco Research* 2006;8(2):193-201.

Oishi T, et al. Development of the Japanese version of smoking cessation questionnaires. *Jpn Pharmacol Ther.* 2005;33:141-156.

Karnath B. Smoking Cessation. *Am J Med* 2002;112(5):399-405 他

Killen JD, Fortmann SP, Telch MJ, Newman B. Are heavy smokers different from light smokers? A comparison after 48 hours without cigarettes. *JAMA.* 1988;260:1581-5.

Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H. Occupational factors, smoking habits and tobacco withdrawal symptoms among male Japanese employees. *Ind Health* 1997;35(1):9-15.

Pang RD, Leventhal AM. Sex differences in negative affect and lapse behavior during acute tobacco abstinence: a laboratory study. *Exp Clin Psychopharmacol* 2013;21(4):269-76.

Leventhal AM, Waters AJ, Boyd S, Moolchan ET, Lerman C, Pickworth WB. Gender differences in acute tobacco withdrawal: effects on subjective, cognitive, and physiological measures. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007;15(1):21-36.

Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. *Am J Psychiatry* Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: findings from an epidemiologic study of young adults. 1992;149(4):464-9.

Lerman C, Tyndale R, Patterson F, Wileyto EP, Shields PG, Pinto A, Benowitz N. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(6):600-8.

Swan GE, Lessov-Schlaggar CN, Bergen AW, He Y, Tyndale RF, Benowitz NL. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:388-98.

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 2 件)

Oba S, Oogushi K, Ogata H, Nakai H. Factors associated with irregular breakfast consumption among high school students in a Japanese community. *Asia Pac J Clin Nutr.* 査読有、2016; 25 (1) : 165-73.

doi: 10.6133/apjcn.2016.25.1.05.

Oba S, Suzuki E, Yamamoto M, Horikawa Y, Nagata C, Takeda J; Gifu Diabetes Study Group. Active and passive exposure to tobacco smoke in relation to insulin sensitivity and pancreatic -cell function in Japanese subjects. *Diabetes Metab.* 査読有、2015 Apr; 41 (2):160-7.

doi: 10.1016/j.diabet.2014.09.002.

[学会発表](計 1 件)

Oba S, Inaba Y, Shibuya T, Oshima J, Seyama K, Kobayashi T, Kunugita N, Ino T. Changes in cotinine and oxidative stress levels during the smoking cessation treatment and its association with physical and nutritional characteristics in Japanese smokers. IEA World Congress of Epidemiology. 2017 Saitama.

[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  
無し

6. 研究組織  
(1)研究代表者

大庭 志野 (OBA, Shino)  
群馬大学・大学院保健学研究科・教授  
研究者番号：70397321

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：

(4)研究協力者  
井埜 利博(Ino, Toshihiro)  
稲葉 洋平(Inaba, Yohei)