

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659268

研究課題名(和文)脳科学的アプローチによる禁煙指導カウンセリングの構築

研究課題名(英文)A new approach to evaluate the efficacy of the smoking cessation counseling by using brain blood flow monitoring -preliminary studies-

研究代表者

望月 眞弓(MOCHIZUKI, Mayumi)

慶應義塾大学・薬学部・教授

研究者番号：60292679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：「薬剤師による禁煙カウンセリング」の有効性を近赤外分光法(NIRS)を用いた「脳科学的アプローチ」により、客観的・科学的に評価するための基礎データの収集を目的に、(1)3種類の認知課題負荷時のNIRSによる脳血流測定での再現性の検討、(2)脳活動における喫煙及び短時間禁煙の影響に関する検討、を実施した。3課題のうち文字性言語流暢性課題が最も再現性が良く、我々の目的に適していた。本研究より、脳血流には血中ニコチン濃度により、禁煙時の渴望・離脱症状・喫煙衝動の影響が大きいことが示唆され、禁煙カウンセリングの効果の検討では、渴望・離脱症状・喫煙衝動の脳血流への影響を考慮する必要があると考えられた。

研究成果の概要(英文)： We conducted two studies of hemodynamic response in the brain to evaluate objectively and scientifically the efficacy of smoking cessation counseling by pharmacists. (1) the reproducibility of brain blood flow using a NIRS by three cognitive tasks, (2) the effect of smoking and short-term smoking cessation on brain blood flow.

We selected LFT for our study, because it showed the most sufficient result in reproducibility among three cognitive tasks. It was suggested that the change of brain blood flow was more significantly influenced by addiction, withdrawal symptoms, and urge at the smoking cessation than nicotine concentration in blood. It is necessary to consider the influence of addiction, withdrawal symptoms and urge, when we plan the study protocol to evaluate the efficacy of smoking cessation counseling by pharmacists.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：服薬カウンセリング 禁煙支援 光トポグラフィ 機能的近赤外分光法(NIRS) 言語流暢性課題

1. 研究開始当初の背景

薬剤師は患者の“服薬アドヒアランスの向上”を支援するという重要な役割を担っている。服薬アドヒアランスを向上させる手法としては「服薬カウンセリング」が有用とされ、高血圧、統合失調症、うつ病などの疾患における長期的な薬物療法で研究が行われてきた。しかし、これまで服薬カウンセリングの効果指標は臨床的なアウトカムや患者の満足度であり、カウンセリングの効果を評価しているのか、医薬品の効果を評価しているのか判別できず、両方を分離できず合わせて評価している可能性が高かった。最近、うつ病やパニック障害などの各種精神疾患において、認知行動療法等のカウンセリング効果が functional MRI (fMRI:機能的磁気共鳴画像法)等の脳機能測定法により評価されており、疾患により効果は異なるが、前頭前野等の脳機能の改善に影響を与えることが明らかになってきた。我々は、服薬カウンセリングに脳科学の視点を導入することで、その効果を数値化することができ、新しい服薬カウンセリング技術の開発、カウンセリング効果の個人差の解明などにつながると考えている。

2. 研究の目的

本研究では、服薬カウンセリングとして「薬剤師による禁煙カウンセリング」の有効性を近赤外分光法(Near-Infrared Spectroscopy:NIRS)を用いた「脳科学的アプローチ」により、客観的・科学的に評価することを目的とした。

3. 研究の方法

基礎データ収集の目的で2つの試験、(1) NIRS 測定における3種類の認知課題による脳血流データの再現性の検討、(2) 脳活動における喫煙及び短時間禁煙の影響に関する検討、を実施した。「脳科学的アプローチ」のための脳機能測定装置には、禁煙カウンセリングの有効性評価を市中薬局で行うこと

を想定し、他の測定装置に比べ実用性・簡便性の点で優れている2チャンネル携帯型近赤外線組織酸素モニタ装置「PocketNIRS® (ダイナセンス株式会社)」(以下、PNIRS)を用いた。測定部位は、禁煙カウンセリングの代わりとなる「事前のインタビューを踏まえて被験者個人に合わせて作られた禁煙を促すメッセージ」が作用しているとされる前頭前野の脳血流変化を測定した。

(1) NIRS 測定における3種類の認知課題による脳血流データの再現性の検討

医薬品を日常的に使用していない、20歳以上の非喫煙者14名を対象に、NIRS 測定時に一般に使用される文字性言語流暢性課題(LFT)、暗算課題(MA)、2-back 課題の3種類の認知課題について、PNIRS を用いて課題負荷時の脳血流を測定し、脳血流データの再現性等について検討した。各課題負荷時の酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)濃度の相対変動量を算出し、『脳血流量』と定義した。右前頭前野の『脳血流量』を RH、左前頭前野の『脳血流量』を LH とした。LFT 負荷時の oxy-Hb 濃度の相対変動量(脳血流量)算出のイメージ図を図1に示す。

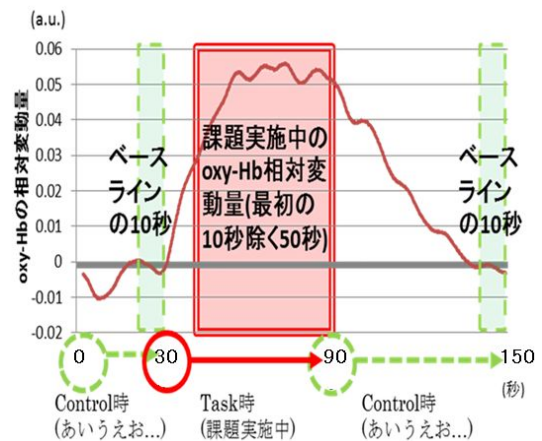


図1 LFT 負荷時の oxy-Hb 濃度の相対変動量(脳血流量)算出のイメージ図

(赤枠部分の高さの平均値から緑枠部分の高さの平均値を引いた値が、LFT 負荷時の oxy-Hb の相対変動量)

脳血流データの再現性は、課題負荷時の脳血流量変化を初回(0週間)と4週間後の2

回の測定値の再現性を、RH、LHでそれぞれ級内相関係数(ICC)を算出し検討した。

PNIRSのプローブ出光部(近赤外線出力部)は国際10-20法のFp1・Fp2の位置に貼付した。

(2)脳活動における喫煙及び短時間禁煙の影響に関する検討

20歳以上の喫煙者24名を対象に、PNIRSを用い、文字性言語流暢性課題(LFT)を喫煙直後(T_{0h})と4時間禁煙後(T_{4h})に負荷して、左右前頭前野の脳血流変化量を測定し、脳血流測定直前の血中ニコチン濃度、modified ミネソタ式ニコチン禁断症状調査票(以下、mMNWS)を用いた渴望やニコチン離脱症状に関する得点、さらに喫煙衝動に関する調査票の得点との関連性を検討した。

評価項目・統計解析手法

喫煙・禁煙に関連する各種要因

T_{0h}、T_{4h}のmMNWSの点数、喫煙衝動に関する調査票(以下、BGSU)の点数、血中ニコチン濃度、呼気中CO濃度それぞれで、Wilcoxonの符号付順位検定を行った。

『脳血流量』と喫煙・禁煙に関連する各種要因との関連性

RH及びLHと、喫煙・禁煙に関連する各種要因との相関を検討するため、Spearmanの順位相関係数を算出した。

なお、本研究計画は慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会において承認された。

4. 研究成果

(1)NIRS測定時における3種類の認知課題による脳血流データの再現性の検討

LFTでは、ICC RH=0.789(p<0.001)、ICC LH=0.725(p=0.001)となり、統計学的に強い再現性があった。一方、MAではICC RH=0.064(p=0.406)、ICC LH=0.603(p=0.007)となり、右前頭前野の脳血流変化量に再現性が示されなかった。また2-backではICC RH=0.511(p=0.023)、ICC LH=0.582(p=0.01)であった。禁煙カウンセリング

効果の評価研究においては、3か月から半年間程度のカウンセリング期間中に複数回脳活性変化を測定する必要があるが、3つの認知課題の中では最も再現性の良好であったLFTが、今後行う研究における負荷課題として適すると考えられた。但し、測定値には個人間のばらつきも見られ、今後被験者数を増やし、その要因についてさらなる検討が必要であると考えられた。

(2)脳活動における喫煙及び短時間禁煙の影響に関する検討

被験者は24名全員が右利きの男性であり、平均年齢は24.4歳、平均1日喫煙本数は13.0本、平均喫煙年数は4.1年であった。ファガストロームニコチン依存度テストでは15名が「依存度が低い」、9名が「中等度」という判定であり、Tobacco Dependence Screenerによるニコチン依存度判定では14名がニコチンに依存しているという判定であった。

喫煙・禁煙に関連する各種要因

表1の通り、T_{0h}に比べて、T_{4h}に渴望、喫煙衝動等の指標となる得点が有意に高くなっていた。一方、血中ニコチン濃度、呼気中CO濃度はT_{4h}に有意に低くなっていた。これらの結果は、禁煙により渴望・喫煙衝動等が高まるという従来の見解に合致していた。また、被験者は禁煙を遵守できたと考えられる。

表1. 喫煙・禁煙に関連する各種要因のT_{0h}とT_{4h}での比較

中央値 (四分位範囲)		T ₀	T ₄	P値
mMNWS 5点満点	渴望に 関する項目	1.00 (0.00~1.75)	2.00 (1.00~3.00)	<0.001
	離脱症状に 関する項目	2.00 (0.00~5.00)	2.00 (0.00~6.75)	0.490
	全項目	2.00 (1.00~5.00)	4.00 (3.00~8.75)	0.016
BGSU 7点満点	Factor1	10.00 (6.00~13.50)	23.00 (14.25~29.75)	<0.001
	Factor2	4.50 (3.00~6.00)	7.00 (5.25~11.75)	<0.001
	全項目	18.00 (11.50~22.25)	35.50 (24.50~47.75)	<0.001
血中ニコチン濃度 (ng/ml)		9.03 (n=23) (5.04~24.47)	2.71 (n=23) (2.09~8.03)	<0.001
呼気中CO濃度 (ppm)		7.33 (4.58~12.00)	3.83 (2.67~6.17)	<0.001

※血中ニコチン濃度に関しては、T₀、T₄共に検出限界(約0.5ng/ml)未満であった被験者1名を除外した。

『脳血流量』と喫煙・禁煙に関連する各種要因との関連性(図2)

血中ニコチン濃度(平均±SD: 11.1±

12.3ng/ml)と RH、LH の間に有意な相関はなかった。 T_{4h} の LH と mMNWS の「渴望に関する項目の得点」、喫煙衝動の指標である BQSU の「全項目の得点」との間に有意な正の相関が認められた。なお、 T_{0h} では LH と有意な相関は認められず、また RH に関しては、 T_{0h} 、 T_{4h} ともに有意な相関は得られなかった。

T_{4h} の RH、LH の両方と mMNWS の「離脱症状に関する項目の得点」との間に有意な正の相関が認められた。なお、 T_{0h} では RH、LH と有意な相関は認められなかった。

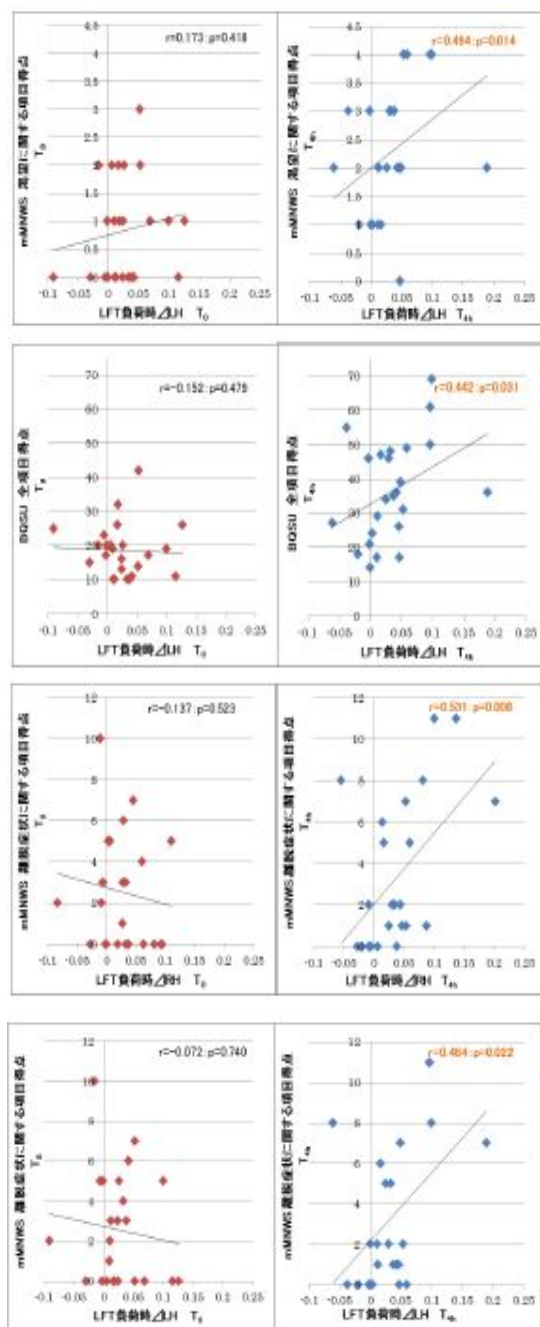


図2. 脳血流量と喫煙・禁煙に関連する各種要因との関連性

過去の Monique らの研究、Rose らの研究と我々の研究では、1日喫煙本数、喫煙年数等の被験者背景及び負荷した認知課題が異なっているが、血中ニコチン濃度と前頭前野の血流に相関がなかった結果は、我々の結果と類似していた。本研究では、禁煙による渴望・離脱症状・喫煙衝動が前頭前野の血流に影響を与えている可能性が示唆された。

この理由として、 T_{0h} では血中ニコチン濃度は高いものの、脳血流に影響があると考えられる渴望等が低く、個人差があったことが、有意な相関が認められなかったと考えられる。一方、 T_{4h} では渴望等が高まったが、渴望・喫煙衝動の形成に関与する2つの脳部位（前頭前野背外側部：dorsolateral prefrontal cortex/DLPFC、前頭前野腹内側部（眼窩前頭皮質）：medial orbitofrontal cortex/mOFC）が左の前頭前野に位置していることが、主に左の前頭前野の血流と有意な相関が認められた理由と考えられる。離脱症状に関しては、前頭前野の血流に影響しない可能性を示唆した先行研究結果があり、我々の結果とは異なるものであったが、我々と離脱症状の評価方法が異なっていることが原因の一つと考えられた。

結論として、今回検討した3課題の中では、LFT が最も再現性の良い認知課題であり、我々の目的に最も適する課題であると考えられた。本研究より、脳血流は血中ニコチン濃度に比べ、禁煙時の渴望・離脱症状・喫煙衝動等の影響が大きいことが示唆され、将来、薬局において禁煙を希望する喫煙者を対象として禁煙カウンセリングの効果を検討する試験を行う際には、渴望・離脱症状・喫煙衝動等の脳血流への影響を考慮する必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計4件)

岩崎優、藤野悠蔵、蓮見由佳、生島一平、入江伸、橋口正行、齋藤義正、齋藤英胤、中島恵美、望月眞弓. 脳活動における喫煙および短時間禁煙の影響に関する検討. 日本薬学会第134年会 2013年03月30日. 熊本

Hasumi Y, Iwasaki Y, Hashiguchi M, Saito Y, Saito H, Nakashima E, Mochizuki M: Effect of short-term smoking cessation on brain activity: Preliminary study. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2013, 73rd International Congress of FIP, PPR-P-095, Postar, Dublin, Ireland.

蓮見 由佳, 岩崎 優, 橋口正行, 齋藤義正, 齋藤英胤, 中島恵美, 望月眞弓. 脳活動における喫煙及び短時間禁煙の影響に関する予備的検討. 日本薬学会第133年会 2013年03月29日. 横浜

岩崎 優, 蓮見 由佳, 橋口正行, 齋藤義正, 齋藤英胤, 中島恵美, 望月眞弓. NIRSによる脳血流量変化の測定のための認知課題の検討. 日本薬学会第133年会 2013年03月29日. 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

望月 眞弓 (MOCHIZUKI Mayumi)
慶應義塾大学・薬学部・教授
研究者番号: 60292679

(2) 研究分担者

中島 恵美 (NAKASHIMA Emi)
慶應義塾大学・薬学部・教授
研究者番号: 90115254

橋口 正行 (HASHIGUCHI Masayuki)
慶應義塾大学・薬学部・准教授
研究者番号: 10271355

(3) 連携研究者

なし