

統合失調症患者の禁煙支援

中野和歌子^{1,3}、吉井千春^{2,3}、中村 純¹

¹ 産業医科大学医学部精神医学教室、² 産業医科大学医学部呼吸器病学、³ 禁煙心理学研究会

キーワード：精神障害者、統合失調症、禁煙支援、敷地内禁煙

はじめに

精神障害者は一般人口と比べて喫煙率が高く^{1,2)}、さらに統合失調症患者は、他の精神疾患と比較して有意に喫煙率が高い³⁾。その理由としては統合失調症においてニコチン受容体の機能不全が存在し、喫煙行動と関連しているなどの病態生理が深くかかわっていることが示唆されている⁴⁾。そのため、統合失調症患者への禁煙支援に対して、世界的にさまざまな取り組みや研究がなされている⁵⁾。しかし、わが国の精神科医療従事者は禁煙支援の意識が低く、主体的で積極的な治療が施行されていないのが現状である。

本稿では、統合失調症患者における病態生理と日本の精神科医療の特殊性を喫煙に関連した問題として概説する。

1. 統合失調症の病態生理と薬物治療の基本

統合失調症は10歳代後半から20歳代を中心に発症し、幻覚や妄想といった陽性症状と、感情の平板化、思考の貧困や意欲の欠如といった陰性症状を主体とした症状を呈する難治性の慢性疾患で、有病率は人口の1%とされている。以前の名称である「精神分裂病」は、病気に対する誤解や偏見が強い等の理由から、2002年に厚生労働省および日本精神神経学会は「精神分裂病」を「統合失調症」に病名呼称の変更を行った。その病態や発症に関しては、すべてが明らかになっているわけではないが、ドパミン(DA)仮説、グルタミン酸仮説、神経発達障害仮説などがあり^{6~8)}、ここでは抗精神病薬の作用機序に対する理解に不可欠であるドパミン仮説について説明する。

ドパミン仮説は、ドパミン神経系の遮断作用が主な薬理作用である抗精神病薬の開発から発展したもので、ドパミン神経系の調節が本疾患の治療において重要な役割を担っている⁹⁾ことに由来する。陽性症状を軽減することを目的にして抗精神病薬が開発されてきたが、第一世代抗精神病薬(定型抗精神病薬)は、錐体外路症状や認知機能の低下といった副作用を容易に発症させ、陰性症状への効果が不十分であった。

そのため、1990年代から副作用の軽減、認知機能の改善を目的として第二世代抗精神病薬(非定型抗精神病薬)が開発されてきた。日本で使用可能な第二世代の抗精神病薬は、risperidone(リスパダール[®])、olanzapine(ジプレキサ[®])、quetiapine(セロクエル[®])、perospirone(ルーラン[®])、aripiprazole(エビリファイ[®])、blonanserin(ロナセン[®])であるが、各薬剤の薬理学的効果は少しずつ異なる。一例をあげると、risperidoneはserotonin-dopamine拮抗薬である。黒質・線条体系DA経路においては、セロトニン(5-HT)受容体はDAニューロンに対して抑制的機能を持っている。この作用をrisperidoneが脱抑制させることでDAニューロンの活性を高め、錐体外路症状の発現を抑制する¹⁰⁾とされている。またaripiprazoleは、世界初のD2受容体部分作動薬である¹¹⁾。DA系が過剰なときにはこれを抑え、活動低下時にはこれを上げdopamine system stabilizerと名付けられている。

現在の統合失調症の薬物療法においては、副作用発現の軽減や認知機能の改善が期待できるとされる薬理学的観点から第二世代抗精神病薬を単剤で使用することが推奨されている。しかし日本では、抗精神病薬の多剤大量療法が以前より問題視されており¹²⁾、また、第二世代抗精神病薬の選択肢が増えたことで、さらに多剤併用の傾向を示し、3剤以上の併用が多いことも指摘されている^{13,14)}。

連絡先

〒807-8555

福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

産業医科大学医学部精神医学教室 中野和歌子

TEL: 093-691-7253 FAX: 093-692-4894

e-mail: wakako-u@med.uoeh-u.ac.jp

受付日2009年1月14日 採用日2009年6月25日

2. 統合失調症患者における喫煙の問題

統合失調症患者は、一般人口に比べて喫煙率が高く、米国では一般人口の3倍にも及ぶ¹⁵⁾。その喫煙形態は1日20本以上を摂取する heavy smoker で、重度のニコチン依存症であることが特徴的である¹⁶⁾。

ニコチン依存症のメカニズムは、脳内のニコチン性アセチルコリン受容体へのニコチン刺激により、中脳辺縁系における DA 遊離が促進され快刺激を得ることに起因するとされている。ニコチン性アセチルコリン受容体は、活性化に高用量のニコチンを必要とし、また認知機能に深くかかわっている⁴⁾。統合失調症においては、ニコチン性アセチルコリン受容体の機能と発現が低下をしていることから、選択的に同受容体を刺激するといった、新しい治療薬 (DMXB-A) の臨床試験が海外にて施行されており、陰性症状の有意な改善を認めている¹⁷⁾。

また、統合失調症患者では、高濃度の血中ニコチン濃度の維持が、ニコチン性アセチルコリン受容体を刺激し、最終的に DA が増えることで抗精神病薬の副作用による錐体外路症状を軽減するといった self medication があることも指摘されている¹⁸⁾。実際に喫煙や高用量のニコチンガムを摂取した統合失調症患者において錐体外路症状が軽減したとの報告もある¹⁹⁾。統合失調症とニコチン依存症は、ニコチン性アセチルコリン受容体で深い関連があり、ニコチンが結果的に副作用軽減や陰性症状改善に寄与していたとしても、タバコによる健康被害を看過してよいわけではない。

実際に、一般人と比較して統合失調症患者では平均寿命が20%低く、喫煙と直接的に関連する呼吸器疾患や心疾患に罹患している割合が高いといわれている^{20, 21)}。統合失調症における心疾患のリスクを10年間にわたって調査した研究では、喫煙が最も大きく寄与していたとの報告もある²²⁾。さらに、健康被害だけではなく、喫煙する統合失調症患者は月収の約3分の1をタバコ代に費やしているとの報告²³⁾があり、経済的な問題も大きい。

このため、統合失調症患者には、より一層の禁煙支援が必要であるが、統合失調症患者は一般人と比較して禁煙成功率が低いといわれている²⁴⁾。その理由としては、患者自身の禁煙への動機付けが低いこと、ニコチン依存度が高いこと、禁煙支援を行っている精神科医、精神科医療機関がほとんど存在しないことがあげられる^{25, 26)}。

しかし、近年では精神科領域においても禁煙

支援のさまざまな取り組みや研究がなされており^{5, 27)}、米国精神医学会では、ニコチン依存症を含めた依存症の治療ガイドラインとして“Practice Guideline Treatment of Patients with Substance Use Disorders, Second Edition”を発表している。一方、我が国の「禁煙ガイドライン」²⁸⁾には、精神科関連の学会は関与しておらず、精神科医療従事者の禁煙支援の意識が低く、主体的で積極的な治療が施行されていないのが現状である。

3. 日本の精神科医療の特殊性と禁煙支援の困難さ

我が国の精神科医療の特殊性として、9割が民間精神科病院であること、諸外国との比較において病床数が最大(絶対数: 35万床、人口割合: 29床/1万人)であること、入院期間が長いこと(平均在院日数: 300日以上)、入院患者に占める統合失調症患者の割合の多いことがあげられる²⁹⁾。これには次に述べるような歴史的な背景が要因となっている。

1960年代から始まった政府の精神医療政策、病院建設のための経済優遇措置、入院重視の診療報酬体制等の要因により、精神科病床数は増加し、欧米のように抗精神病薬の開発が契機となった脱施設化が進まなかった。また、医療法特例のため医師や看護師の人数が他科よりも少ないことや、収益をあげるために超過入院を行うなどの状況から、収容施設として入院生活に適応させることや抗精神病薬の多剤大量療法による鎮静が、治療の主体であった³⁰⁾。そこでは、生活の一部となった嗜好品としての喫煙が容認され、閉鎖病棟においては喫煙室が設けられ、喫煙は当然のものとしてされていた。

また、過去においては喫煙が抗精神病薬の多剤大量用法の副作用を軽減し、禁煙が精神状態を悪化させるといった誤解があったため、統合失調症患者の喫煙を正当化したこともあった。さらに、タバコはアルコールや覚せい剤などに比べて離脱症状が顕著でないことや、社会に対する害の知識が少なかったことから依存性薬物として認識されず、精神科領域では治療の対象とされてこなかった³¹⁾。

米国においては、1990年代から社会的な禁煙運動により、精神科病院における敷地内禁煙の動きがさかんになり、症状の悪化やトラブルなく禁煙が可能となったとの報告が多数だされた^{32, 33)}。我が国においては、前述したような背景から精神科病院における喫煙の文化が影響し、敷地内禁煙への取り組みには大きな決断を

要する。

しかし、日本においてもすでに15以上の単科精神科病院が敷地内禁煙となっている³⁴⁾。宇治黄檗病院においては、病院全体を動かすことの難しさの反面、喫煙にまつわるトラブルの減少など、多くのメリットを報告している³⁵⁾。奥村病院においては、職員への系統だった禁煙教育の徹底が重要であり、患者は禁煙に伴う精神症状の悪化なく経過したと報告している³⁶⁾。両施設ともトップである院長、理事長が動いたことが具体的な実施につながった大きな要因の一つであると報告している。一方、単科精神科病院とは対照的に、大学病院の精神科病棟は急性期の治療が主体である。産業医科大学病院精神科は、閉鎖病棟が40床で平均在院日数は42～45日である。2007年12月から精神科病棟は病棟内禁煙化を開始し、当院全体としては2008年4月から敷地内禁煙になり、同年5月から保険適応による禁煙支援が可能となった。筆者も精神科外来にて禁煙外来を開設し、病棟でも入院患者への禁煙支援を行っているが、事前に行われたスタッフへの禁煙研修会や、患者には病棟内禁煙を施行する6か月前から、病棟内禁煙が開始になることを伝えたことで、大学病院でも大きなトラブルなく病棟の禁煙化が維持できていることを実感している。

4. 統合失調症患者に対する禁煙支援

統合失調症患者の禁煙支援として、第一世代抗精神病薬は統合失調症患者の喫煙衝動や欲求を高めるが、第二世代抗精神病薬である clozapine (日本未承認) は抑制するとの報告³⁷⁾ や、非定型抗精神病薬の投与群のほうが、禁煙持続期間が長かったという報告³⁸⁾ があり、禁煙支援に際しては主剤を非定型抗精神病薬へ変更することも重要である。また olanzapine や clozapine は CYP1A2 で代謝されることから、喫煙により血中濃度が低下する³⁹⁾。そのため禁煙をした場合には、血中濃度の上昇に伴う副作用の発現に注意を払う必要がある。

禁煙補助薬では、varenicline が臨床試験において精神障害者が対象患者から除外されており安全性が確立されていないことや、実際に統合失調症患者の使用により精神症状が悪化したとの報告⁴⁰⁾ もあるため、第一選択はニコチンパッチである。一方で varenicline はニコチン性アセチルコリン受容体作動薬であり、前述したように統合失調症の病態と深くかかわり、認知機能の改善にも有効な薬剤とも報告されている⁴⁾。そ

のため、海外では統合失調症患者に対しても使用されており、統合失調症患者を対象にした臨床試験が行われている。

主治医と患者のつながりが強い精神科領域では、精神症状の評価が可能で、内服薬の薬理学的知識、主剤の選択権を持ちえた精神科主治医が、禁煙支援を行う利点は多岐にわたる。また、敷地内禁煙の実施により保険診療の施設内基準を満たすことで、経済的負担を軽減できることはいうまでもない。精神科クリニックや大学病院といった敷地内禁煙の敷居が比較的低いと考えられる精神科医療機関において精神科医による禁煙外来が広まることを期待している。

日本は先進国の中で男性喫煙率が最も高く、日本の男性医師の喫煙率は15%と英国や米国の3～5%に比べて高い⁴¹⁾。このため禁煙支援に携わる医療従事者が、患者に対してのみならず、他の医療従事者へ禁煙治療の知識を幅広く広めていくことは、非常に重要である。さらに薬物依存を専門分野とする精神科医は、ニコチン依存症治療の中心的役割を担うべく、より一層努力する必要があると思われる。

5. おわりに

統合失調症患者の喫煙問題に関して、その病態生理、日本の精神科医療の特殊性という観点から述べた。精神科医には統合失調症の禁煙支援を行う利点は大きいと考えられた。今後も精神科医の立場から精神科領域での禁煙支援を行い、長期成績等を報告していきたいと思う。

参考文献

- 1) Glassman AH: Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150; 546-553.
- 2) Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al.: Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284; 2606.
- 3) Ziedonis D., Williams, J.M., Smelson, D.: Serious mental illness and tobacco addiction: a model program to address this common but neglected issue. *Am J Med Sci* 2003; 326; 223-230.
- 4) Ochoa EL, Lasalde-Dominicci J: Cognitive deficits in schizophrenia: focus on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and smoking. *Cellular and molecular neurobiology* 2007; 27; 609-639.
- 5) Strasser K, Moeller-Saxone K, Meadows G, et al.: Smoking cessation in schizophrenia. General practice guidelines. *Aust Fam Physician* 2002;

- 31; 21-24.
- 6) Lewis DA, Liberman JA: Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron* 2000; 28; 325-334.
 - 7) Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, et al.: Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 41; 237-260.
 - 8) Sawa A, Snyder SH: Schizophrenia: diverse approaches to complex disease. *Science* 2002; 296; 692-695.
 - 9) Kapur S, Mamo D: Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27; 1081-1090.
 - 10) Kapur S, Remington G: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153; 466-476.
 - 11) 菊池哲郎, 問宮教之: ドパミン自己受容体作動薬の開発-新規抗精神病薬 aripiprazole (OPC-14597). *臨床精神薬理* 1999; 2; 379-385.
 - 12) 藤井千太, 前田潔, 新福尚隆: 抗精神病薬の処方についての国際比較研究-東アジアにおける向精神病薬の国際共同処方調査 REAP (Research on East Asia Psychotropic Prescription Pattern) の結果から. *臨床精神医学* 2003; 32; 629-646.
 - 13) 稲垣中: 抗精神病薬の多剤併用—わが国と諸外国との比較—. *精神科治療* 2003; 18; 771-777.
 - 14) 富田真幸, 渡邊衡一郎: 新規非定型抗精神病薬がわが国の統合失調症治療に与えた影響処方実態調査の結果を中心に. *臨床精神薬理* 2003; 6; 1541-1548.
 - 15) de Leon J, Abraham G, Nair C, et al.: Nicotine addiction in chronic schizophrenic inpatients. *Biol Psychiatry* 1995; 37; 593-683.
 - 16) Williams JM, Ziedonis DM, Foulds J: Case series of nicotine nasal spray in the combination treatment of tobacco dependence among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004; 55; 1064-1066.
 - 17) Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, et al.: Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165; 931-936.
 - 18) Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, et al.: Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150; 1856-1861.
 - 19) Olincy A, Ross RG, Young DA, et al.: Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18; 175-185.
 - 20) Brown S, Inskip H, Barraclough B: Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177; 212-217.
 - 21) Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, et al.: Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry* 2001; 179; 498-502.
 - 22) Goff DC, Cather C, Evins AE, et al.: Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 2005; 66; 183-194.
 - 23) Steinberg ML, Williams JM, Ziedonis DM: Financial implications of cigarette smoking among individuals with schizophrenia. *Tob Control* 2004; 13; 206.
 - 24) Lasser K, Boyd JW, Woodhandler S, et al.: Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284; 2606-2610.
 - 25) Peterson AL, Hryshko-Mullen AS, Cortez Y: Assessment and diagnosis of nicotine dependence in mental health settings. *Am J Addict* 2003; 12; 192-197.
 - 26) Montoya ID, Herbeck DM, Svikis DS, et al.: Identification and treatment of patients with nicotine problems in routine clinical psychiatry practice. *Am J Addict* 2005; 14; 441-454.
 - 27) Williams JM, Foulds J: Successful tobacco dependence treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164; 222-227.
 - 28) 藤原久義, 阿彦忠之, 飯田真美他: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2003-2004年度合同研究班報告) ダイジェスト版禁煙ガイドライン. *Circulation Journal* 2005; 1005-1103.
 - 29) 新福尚隆: 【精神医療の普遍と特殊性】世界の中で日本の精神医療・精神医学を考える. *こころの科学* 2003; 109; 10-15.
 - 30) 大下隆司: 第二世代抗精神病薬で精神科病院における慢性期の治療は変わったのか—民間精神科病院の勤務医が見た10年—. *臨床精神薬理* 2007; 10; 37-42.
 - 31) 中村正和: 喫煙とニコチン依存症. In: 井埜利博・監修. 喫煙病学. 最新医学社, 大阪, 2007; 56-65.
 - 32) Hempel AG, Kownacki R, Maline DH, et al.: Effect of total smoking ban in a maximum security psychiatric hospital. *Behav Sci Law* 2002; 20; 507-522.
 - 33) Smith CM, Pristach CA, Cartagena M: Obligatory cessation of smoking by psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv* 1999; 50; 91-94.
 - 34) 川合厚子: 精神障害者の禁煙治療. *日本精神科病院協会雑誌* 2008; 27; 35-41.
 - 35) 村井俊彦: 精神科病院で禁煙? 精神科病院でこそ全敷地内禁煙を. *日本精神科病院協会雑誌* 2008; 27; 42-48.

- 36) 荻野佳代子, 中野和歌子, 梅根真知子: 単科精神科病院における敷地内禁煙の取り組み, 日本アルコール精神医学雑誌 2008; 15; 39-43.
- 37) Els C: What is the role of pharmacotherapy in tobacco cessation in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neuroci* 2004; 29; 240.
- 38) 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.
- 39) Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, et al.: Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP) 1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23; 119-127.
- 40) Freedman R: Exacerbation of Schizophrenia by Varenicline. *Am J Psychiatry* 2003; 164; 1269.
- 41) 日本医師会 <http://www.med.or.jp/>, Accessed for Apr 17, 2009

Supporting the cessation of smoking among schizophrenic patients

Wakako Nakano^{1,3}, Chiharu Yoshii^{2,3} and Jun Nakamura¹

There is a high rate of smoking among schizophrenic patients because of the relationship between the pathophysiology of the disease and smoking behavior. Moreover, the success rate of quitting smoking is low because schizophrenic patients have low motivation and heavy nicotinic dependence, and few psychiatrists or psychiatric institutions provide support in quitting smoking. In Japan especially, psychiatrists do not attach much importance to the support of quitting smoking and there is no assertive treatment for it. In this paper, we discuss the pathophysiology of schizophrenia and the particularities of Japanese psychiatric treatment and their relationship to smoking. We think that there is a big merit in psychiatrists proactively supporting the cessation of smoking, and we expect to see a rise in the consciousness of this matter in Japan in the future.

Key Words

mental patient, schizophrenia, support of no smoking, a total smoking ban

¹ Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

² Division of Respiratory Disease, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

³ Research Group on Smoke-Free Psychology, Japan