

《症例報告》

バレニクリンが条件刺激による喫煙欲求を軽減させると考えられた1例

酒井哲夫

福井大学医学部附属病院総合診療部

ニコチン依存症の再発には、条件刺激による喫煙欲求が要因になっている。この喫煙欲求は脳内報酬系の予測反応であることがわかっている。我々はニコチン依存症において、禁煙補助薬であるバレニクリンの内服が、条件刺激による喫煙欲求を軽減させると考えられた1例を報告する。バレニクリンが、快楽反応系のみならず、予測反応系を介して作用していることを意味する。最近の海外の文献結果を踏まえると、バレニクリンにはこのようなもうひとつの作用機序があると考えられる。

キーワード：条件刺激による喫煙欲求、予測反応系、バレニクリン

はじめに

我々はニコチン離脱症状とは無関係に条件刺激による喫煙欲求が、喫煙の再発に深く関わっていることを報告してきた¹⁾。最近の研究から、この条件刺激による喫煙欲求が、脳内の報酬系において重要な役割を担っていることが明らかになってきた²⁾。

脳内の報酬系には今のところ快楽反応と予測反応の2つの刺激反応系があることがわかっている。快楽反応は、従来から知られた系であり、刺激反応系では無条件刺激→無条件反応で表される。薬物それ自体の作用であり、神経伝達物質としてはドーパミンが一般的に言われている。薬物が中脳の腹側被蓋野に作用して、大脳辺縁系の側坐核からドーパミンが放出されて快楽がもたらされる。

もうひとつは予測反応である。この刺激反応系は条件刺激→条件反応というパブロフの古典的条件づけで表される。薬物使用と関連づけられた条件刺激(cue)があると報酬がもらえそうな条件反応が生ずる。この学習が予測になる。条件反応としては負のタイプ(drug-opposite response)で認められる。つま

り、条件刺激による喫煙欲求(cue-induced craving)が現れる。条件刺激による喫煙欲求として現れる予測反応はもうひとつの脳内の報酬系であり、薬物の快楽反応と同じ部位である側坐核と、さらに前頭前皮質が関与していると機能的磁気共鳴画像での研究でその局在が証明された²⁾。

このように、脳内の報酬系には、従来の快楽反応系に加えて、新たに予測反応系が含まれる(図1)。

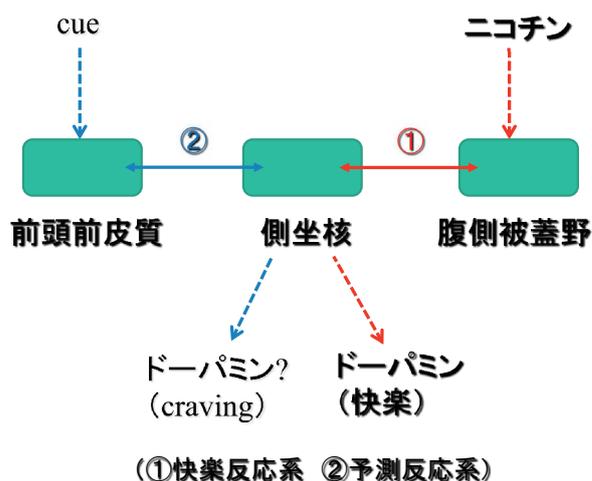


図1 ニコチン依存症における脳内報酬系について

最近の知見によると脳内報酬系においては、少なくとも2つの刺激反応系があることがわかってきた。それと脳内神経回路との関連を模式図に示した。(条件刺激の信号が側坐核に伝わって喫煙欲求が出る際に、ドーパミンが産生されるのか側坐核の別の神経細胞から別の神経伝達物質が産生されるのかは今のところ不明である)

連絡先

〒910-1193

福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

福井大学医学部附属病院 総合診療部 酒井哲夫

TEL: 0776-61-3111 FAX: 0776-61-8127

e-mail: tesakai@u-fukui.ac.jp

受付日2011年9月15日 採用日2011年12月14日

よって、禁煙の際にはこの2つの系が各々どのような影響を受けるのかを考えながら治療を進めていくことが大切になってくる。そこで今回我々はバレニクリン使用が、ニコチン離脱症状のみならず条件刺激による喫煙欲求の軽減にも有用であったと考えられる症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：60歳、男性。

既往歴：狭心症

喫煙歴：20歳より2011年3月まで20本/日×40年（ブリンクマン指数800）。

現病歴：2008年に市販のニコチンパッチを使用し、半年間禁煙した。しかし、会合にて再喫煙状態となった。2010年から狭心症にて近医にて加療を行っている。夫人の勧めもあり、2011年4月6日に当院禁煙外来を受診した。

現 症：呼気中一酸化炭素2ppm。TDS (Tobacco Dependence Screener) 10点。重要度10/10点。自

信度8/10点。

経 過：バレニクリン内服を開始した。副作用として嘔気の説明を行った。また、パンフレットを用いて離脱症状や対処の仕方を説明した。禁煙外来受診日までに6本程度まで減量されていた。喫煙状況として、食後、起床時、就寝前、コーヒーを飲んだ時を確認した。バレニクリンは12週間投与された。喫煙本数は禁煙開始日より、最終受診日まで0本であった。食後の喫煙欲求は4週目にほとんど軽減し、8週目で完全に消失した。4週目において、市販のガムを時々かんでいたが、喫煙欲求は認められなかった。8週目以降はガムをかんでいない。4週間後の受診の際のトランスクリプトを提示した。

トランスクリプトの方法について：診察時にデジタルボイスレコーダーに録音し、後日解析した。録音に際しクライアントに同意を得た。さらに、プライバシーに関わる点は論旨に支障がない範囲で変更するという倫理的配慮を行った。

60歳の狭心症のある喫煙者

(プライバシーに関わる点は論旨に支障がない範囲で変更した。T：therapist、C：client。)

T：禁煙のお薬はどうしてましたか。

C：飲んでいました。昨日薬の害をテレビで見ました。

T：意識を低下させる場合がある。めったにない副作用だと思います。

C：眠たくなるのは、薬のせいではないか。

T：その辺難しいところですね。本当に意識がなくなるそうですから。でもずっと飲んでおられるんですね。

C：はい。

T：それだけはっきりしておられるので大丈夫だと思います。

C：ちょっと気になったので。

T：海外では飛行中のパイロットの人には使ってはいけないことになっています。そういう風な副作用ではないと思います。吸いたい欲求はもうないですか。

C：でもあの薬は弊害もあるんですね。

T：ニコチンが脳に働くのと同じように、薬も脳に効いて逆の働きをしますので。それ以外の脳に働くと副作用が出ることもある。一番多い副作用は吐気です。吸いたい気持ちは薬飲んで減りましたか。

C：まあ減っていますね。

T：たとえばこういうふうな状況を見ると吸いたいなあと思っていたが吸いたい気持ちも出てこない。今まではコーヒーを飲むとタバコ吸いたいと思ったけど、最近は何も思わない。そんな感じはないですか。

C：それはある。買いに行く所もない。

- T: 御飯食べた後タバコ吸いたい感じはないですか。
- C: それも薄らいでいます。
- C: あれはニコチンが入っているのかと思って。
- T: 薬にはニコチンは入っていません。
- C: 体がニコチンを要求しないのはどうして。
- T: ニコチンがかっ付く脳の大事な所に、その薬が代わりにくっ付くから止めても何も感じなくなるって
いうのももちろんある。それだけでなく、いろんな外からの刺激、タバコが吸いたいような刺激、
その刺激が脳に働く所に、その薬が効くらしい。コーヒー飲んだりとか、食事した後とか、直接タバ
コと関係ない刺激があっても、吸いたくないということになるわけですね。その薬を飲むと。
- C: ガムかんだ後なんかでも吸いたくなる。(1)
- T: ニコチンガムのこと。普通のガムのこと。
- C: 普通のガムです。
- T: 普通のガムでもタバコ吸いたくなるということですね。
- C: はい。
- T: ガムの刺激が今まではタバコ吸いたい感じを起こさせたんだけど、この薬を飲むとそういう気持ちを
起こさなくするということですか。(2)
- C: そうですね。(3)
- T: それはニコチンが欲しくなるんでなくて、ガムの刺激が脳に働かなくなるんでしょうね。禁煙外来に
来るまではガムかんでも吸いたい気持ちが出たけれど、今はガムかんでも欲求がでない。どんなガム
をかんでいるんですか。
- C: コンビニで買うんです。
- T: その薬が効いているようなので、4週間また出しますね。
- C: そうですね。

考 察

全般的考察に入る前に、まずトランスクリプトの後半部分の発言の内容について補足説明を行った。下線部(1)の解釈としては、二通りのニュアンスが考えられる。ガムをかんでもおさまらない喫煙欲求という意味合いであり、刺激としてニコチン欠乏、反応として喫煙欲求である。もうひとつは、ガムをかんだから喫煙欲求がおさまらないという意味合いであり、刺激としてガムをかむという条件刺激、反応として喫煙欲求という条件反応である。その直前のtherapistの発言においては、cue(条件刺激)が話題になっていることから考えると、clientは後者の意味合いで発言したのではないと思われる。下線部(2)において、therapistの発言はパラフレーズとなっている。そして、下線部(3)においてclientはパラフレーズを承認した発言で終わっている。

一般的に、快楽反応系においてはニコチン離脱症状は、ニコチンの低下を無条件刺激に、喫煙欲求を無条件反応に置き換えて考えることができる。よっ

て、バレニクリンは腹側被蓋野のニコチン受容体へのpartial agonist作用によりニコチン離脱症状を減らす。本症例においてもpartial agonist作用ですべて喫煙欲求が抑えられたとすると、バレニクリン服用を始めたなら喫煙欲求を抑えるためにもうガムをかまなくなるのではないかと考えられる。しかし、バレニクリンを服用開始して2週間を過ぎてもガムをかんでいたことを考えるとガムをかむ刺激に対して、条件反応として喫煙欲求が出るのが先なのか、それともニコチン離脱症状としての喫煙欲求が先でそれが刺激になってガムをかむという反応が起こっているのかを厳密に区別することは困難と考えられる。さらに先に述べたトランスクリプトの補足説明からは条件反応としての喫煙欲求の方が考えやすい点を考慮すると、partial agonist作用だけでは不十分であり、喫煙欲求の軽減には、条件反射の軽減が大切になってくると思われる。もしくは喫煙欲求という反応が今度は刺激になってガムをかむという反応を起こすといった刺激と反応の連鎖を起こしてい

る可能性も考えられる。

本症例では禁煙前後の離脱症状は目立ったものはなく、また、主要な状況(コーヒーを飲んだ時、食後)での喫煙欲求は軽減した。さらに禁煙治療前はガムをかむことが、条件刺激と考えられる喫煙欲求が出現していたが、バレニクリンを開始して4週間後ではガムはかんでいるが、喫煙欲求は消失している。以上の経過から、バレニクリンは条件刺激による喫煙欲求を軽減していると考えられる。最近、禁煙補助薬の予測反応系への影響に関する臨床研究において、新たな知見が得られている。Franklinら³⁾は、喫煙者にバレニクリンを投与し、ビデオによる渴望誘発刺激の前後にて機能的磁気共鳴画像ならびに喫煙欲求度を計測し、偽薬と比較した。バレニクリンは側坐核と前頭前皮質(mOFC、medial orbitofrontal cortex)の活動の減弱ならびに喫煙欲求の減弱をもたらした。別のグループであるCulbertsonら⁴⁾も、ブプロピオンにて同様な臨床研究を行っており同様な結論を得ている。しかし、バレニクリンもブプロピオンも側坐核と前頭前皮質の活動を減弱させることはわかったが、どのような神経伝達物質が関係しているのかは不明である。

次に、バレニクリンのantagonist作用は、本症例の条件反射の軽減に直接的に影響はしていないかどうか検討する。バレニクリンは、ニコチンの存在下ではantagonist作用により、ニコチンの快楽反応を阻害する。これは、バレニクリンの禁煙補助薬としての作用機序として当初から知られてきた。ニコチンの存在下では、バレニクリンにて正の強化が無くなり、オペラント作用が無くなる。これはオペラント反応の消去であり、古典的条件づけ反応は消去されない。さらに作用点も異なる。つまり、antagonist作用は腹側被蓋野のニコチン受容体に及ぶのに対して、cue-induced cravingの減少作用は文献では、前頭前皮質(mOFC)と側坐核に及ぶ。また、本症例ではニコチンとバレニクリンが共存した期間はほとんどなく、antagonist作用自体の関与は少ないと思われる。

最後に、カウンセリングそのものが、条件反射の軽減に影響を与えていないかどうか検討する。カウンセリングが、バレニクリンの効果を増強させている可能性はあるかもしれない。Koberら⁵⁾はCBT、カウンセリングによって、前頭前皮質(DLPFC、dorsolateral prefrontal cortex)が活性化されて、cue-

induced cravingを抑えるということを2010年に報告している。薬物依存症における報酬系ではコントロール系をつかさどる前頭前皮質(DLPFC)は不活性化されているケースもあるが、Koberらの報告では、コントロール系の存在及びその活性化が、予測反応系を抑えるのに重要であることを示した。一方で、Franklinら³⁾はバレニクリンの投与によって、予測反応系を抑えるのみならず、前頭前皮質(LOFC、lateral orbitofrontal cortex)の活性化が認められたと報告した。つまり、彼女たちは予測反応系が抑えられると、コントロール系が逆に活性化されるというデータも示した。このような予測反応系とコントロール系の関係を踏まえると、予測反応系を直接抑えるだけでは不十分である可能性がある。薬物依存症の報酬系において、快楽反応系、予測反応系だけでなく、コントロール系の局在(前頭前皮質のDLPFC、LOFC)とその役割も明らかになりつつある⁶⁾。以上からバレニクリンの効果を十分に引き出すためには、CBT、カウンセリングも同時に大切になってくるのではないかと考える。さらにコンプライアンスの点において、本症例では軽度の眠気がありながらも、服薬は十分になされていた。谷口ら⁷⁾の報告ではバレニクリンがしっかりと飲めたかどうか、禁煙の成功率に影響すると述べている。服薬の中断のないように方策は十二分に立てていく必要があるのではないかと思う。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) 酒井哲夫：ニコチン依存症におけるレスポネン卜な消去学習の検証 禁煙会誌 2011; 6(3): 41-47.
- 2) Franklin TR, Wang Z, Wang J, et al: Limbic activation to cigarette smoking cues independent of nicotine withdrawal: a perfusion fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2301-2309.
- 3) Franklin T, Wang Z, Suh JJ, et al: Effect of varenicline on smoking cue-triggered neural and craving responses. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 516-526.
- 4) Culbertson CS, Bramen J, Cohen MS, et al: Effect of bupropion treatment on brain activation induced by cigarette-related cues in smokers. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 505-515.
- 5) Kober H, Mende-Siedlecki P, Kross EF, et al:

- Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. PNAS 2010; 107: 14811-14816.
- 6) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al: Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. PNAS 2011; 108: 15037-15042.
- 7) 谷口千枝, 田中英夫, 板倉安希ほか: 禁煙治療終了前4週間の禁煙継続に関連する要因 禁煙会誌 2011; 6 (3) : 34-40.

Varenicline must have decreased the response of cue-induced craving: A case report

Tetsuo Sakai¹

Summary

Cue-induced craving is often a cause of the relapse in nicotine dependence. It is the fact that the craving response occurs in the predictive circuit of reward. We report that varenicline must have decreased the response of cue-induced craving in a case of nicotine dependence. The recent research of foreign country revealed that varenicline has an effect on predictive circuit of reward independent of hedonic circuit of reward. These results suggest that varenicline has another mechanism of action in nicotine dependence.

Key words

cue-induced craving, predictive circuit, varenicline

¹ General Medicine, University Hospital of Fukui