

【レビュー論文】

禁煙治療中の体重増加に関連する因子についての検討

小見山麻紀¹⁾²⁾ 和田啓道¹⁾ 浦修一¹⁾ 山陰一³⁾ 浅原哲子³⁾ 島津章⁴⁾ 小山弘⁵⁾ 河野公一⁶⁾ 高橋裕子⁷⁾ 長谷川浩二¹⁾

要 旨

禁煙後に体重増加が認められることが知られており、耐糖能の悪化にもつながりうる。ニコチン代替療法と言った禁煙治療は禁煙後体重増加を最小化するのに有用だが、治療中でさえも著しい体重増加が起こる。そこで、禁煙後体重増加に関わる因子を検討した。対象は当院禁煙外来にて禁煙に成功した患者186人（男性132人、女性54人）である。

禁煙治療開始から3か月後のBMI変化率に対する回帰分析を性別調整して行った。更に、禁煙後BMI上昇を決定する因子を検討するために多変量解析を施行した。結果、平均BMIは初診時 23.5 ± 3.6 kg/m²に対して、初診から3か月後（禁煙後） 23.9 ± 3.8 kg/m²と有意に増加した（ $p < 0.0001$ ）。BMI増加量についてはニコチンパッチ群とバレニクリン治療群で有意な差はなかった。初診から3か月後のBMI増加率と有意に相関があったのは、TG（ $\beta a = 0.260$, $p = 0.0006$ ）、HDL-C（ $\beta a = -0.168$, $p = 0.0386$ ）、1日の喫煙本数（ $\beta a = 0.154$, $p = 0.0385$ ）、FTND score（ $\beta a = 0.203$, $p = 0.006$ ）であった。多変量解析の結果、TGとFTND scoreが禁煙後のBMI増加を決定する初診時項目であり、FTND scoreが最も強い決定因子であった。

本研究により、FTND scoreの高い喫煙者は、禁煙後に体重増加しやすいことが示された。したがって、ニコチン依存度の高い喫煙者は禁煙外来において体重増加に対する介入を要するかもしれない。

キーワード：禁煙、体重増加、ニコチン依存度

【禁煙後体重は増加する】

禁煙をすると癌、心血管病変など致死的な病気のリスクが低下し、総死亡が減少する。しかし一方で、禁煙後に体重増加が認められることが知られている¹⁾。

体重増加の程度については報告によって様々であるが、自力で禁煙した場合は平均で男性2.8kg、女性3.8kg、十数%の人では13kg以上増えるとされている²⁾。禁煙後3年程度の間には体重は増加、その後体重は減少し、禁煙7～8年後には非喫煙時の体重に戻ると報告されている³⁾。

禁煙後体重増加の原因について、まだ詳細は分かって

いないが、エネルギー摂取量の増加、安静時基礎代謝率の低下、身体活動量の減少、LPL活性の増加などが考えられている。他にもニコチンによる食欲抑制の解除、味覚・嗅覚の改善や、口寂しさによる食事摂取量の増加、胃粘膜微小循環系血行障害の改善など様々な要因が示唆されている⁴⁾⁻¹⁰⁾。

禁煙後体重増加による弊害として、耐糖能の悪化、肺機能における利益効果の減少¹¹⁾、また体重増加の懸念が禁煙の失敗につながる点¹²⁾¹³⁾などが挙げられる。

ニコチン代替療法などの禁煙治療は禁煙後の体重増加を小さくするのに有用だが¹⁴⁾¹⁵⁾、禁煙治療を行っても著明

- 1) 国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部
- 2) Anglia Ruskin University Public Health
- 3) 国立病院機構 京都医療センター 糖尿病研究部
- 4) 国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター
- 5) 国立病院機構 京都医療センター 総合内科
- 6) 大阪医科大学 医学部 衛生学・公衆衛生学
- 7) 奈良女子大学

責任者連絡先：小見山 麻紀
 国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部
 京都府京都市伏見区深草向畑町1-1 (〒600-8024)
 TEL : 075-641-9161 FAX : 075-645-2781
 Email : nikonikomakirin@yahoo.co.jp

論文初回提出日：2014年8月15日

な体重増加を認めることがある¹⁶⁾¹⁷⁾。

過去に、禁煙後体重増加の予知因子について様々な報告がある。例えば、禁煙後体重増加のリスク因子としてヘビースモーカー、有色人種、若年者などが挙げられてきた¹⁸⁾。

しかし、これまでに禁煙外来において、禁煙治療前の初診時評価項目から禁煙治療中の体重増加を予測する因子については明らかになっていない。禁煙外来初診時の段階で禁煙治療前に、体重増加に対する介入を要する患者を予め選別することができれば、耐糖能の悪化を未然に防いだり禁煙成功率の上昇につながる可能性がある。

【禁煙後体重増加に関わる因子の検討】

禁煙外来初診時項目において禁煙後の体重増加に関与する因子を明らかにすることを目的として検討を行った我々の報告を紹介する¹⁹⁾。

2007年7月から2011年11月の間に京都医療センター禁煙外来を受診し、禁煙に成功した患者186名(男性132名、女性54名、平均年齢は 59.6 ± 12.5 歳(mean \pm SD))を対象に、禁煙前と治療開始から3か月後の様々なパラメーターにおけるデータは対応のあるt検定により比較した結果、平均Body Mass Index (BMI)は 23.5 ± 3.6 kg/m²(初診時)から 23.9 ± 3.8 kg/m²(初診から禁煙3か月後)と有意に増加した($p < 0.001$)。BMI増加量についてはニコチンパッチ群(89名)とバレニクリン治療群(95名)で有意な差はなかった。

禁煙治療開始から3か月後のBMI増加率に対する性で調整した標準化偏回帰係数を算出した結果、有意に相関があったのは、治療開始前の血清triglyceride(TG)($\beta = 0.260$, $p = 0.001$)、high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)($\beta = -0.168$, $p = 0.039$)、1日の喫煙本数($\beta = 0.154$, $p = 0.039$)、FTND score($\beta = 0.203$, $p = 0.006$)であった。

更に、禁煙後のBMI増加に関連する因子について、多変量回帰分析により検討した結果、初診時の血清TG値とFTND scoreが禁煙後のBMI増加に関連し、FTND scoreが高いほど禁煙後のBMI増加が大きいという結果が得られた。

【なぜニコチン依存が禁煙増加に関わるのか】

我々の報告では、禁煙治療後にBMIの有意な増加を認め

たが、BMIの増加は 0.4 kg/m² (1.1 kg)にとどまり、自力禁煙した人々を対象とする過去の報告($2.8 \sim 3.8$ kg)²⁾と比べ少ない増加量となった¹⁹⁾。

この理由として以下のことが考えられる。一つ目に、観察期間が禁煙外来通院中の3か月間と言う短い期間であったこと。二つ目に、過去の論文では若年者は禁煙後体重増加因子として報告されているが²⁰⁾、本研究の参加者は平均年齢が60歳と比較的高齢な外来患者であったこと。三つ目にニコチンパッチやバレニクリンなどの薬物を使用した点が体重増加の抑制に関与した可能性が考えられる。過去の研究でも、バレニクリンを使用し禁煙した場合で、1年後の体重増加は 0.4 kg、ニコチンパッチでは 0.5 kgと²¹⁾、禁煙治療後の体重増加量は自力禁煙に比べて少ないと報告されている²⁾。

これらの治療が体重増加を抑える機序として、ニコチン代替療法に関してはニコチンの持つ食欲抑制作用や基礎代謝上昇作用によるものと考えられている。より詳しく言うと、ニコチンは視床下部外側野に作用して食欲を抑え²²⁾、視床下部弓状核ニューロンにある摂食促進ペプチドであるneuropeptide Y (NPY)に対し抑制的に働くことなどが報告されている²³⁾。また、ニコチン受容体が活性化されると白色脂肪細胞および褐色脂肪細胞における脱共役蛋白質1 (uncoupling protein 1; UCP1)の発現を促進し、熱生産を亢進する²⁴⁾。

最近、強制的に視床下部AMPKを活性化することにより、ニコチンによるこれらの作用が解除されることが報告された。つまりニコチンによる食欲抑制作用ならびに褐色脂肪組織に対する作用は、視床下部のAMPKの不活化を介することが示された²⁵⁾。一方バレニクリンに関しては、バレニクリンが脳内のニコチン受容体に結合後ドーパミンを放出することで食欲が抑制され、体重増加の抑制に繋がった可能性が推察される。

本研究の結果、初診時FTND scoreと血清TG値が禁煙後のBMI増加の予測因子であることが明らかとなった。ニコチン依存度の指標の一つであるFTND scoreが禁煙後の体重増加の予測因子となる可能性を示した今回の結果は、禁煙後体重増加がニコチン離脱症状の一つであるという仮説と矛盾するものではない。

血清TG値も禁煙後のBMI増加と関連した。この理由として、ニコチンにより抑制されていたlipoprotein lipase活性が禁煙後上昇することで、血清TG値が高い者

で、脂肪細胞のエネルギー出納がより正に傾く結果²⁶⁾、体重増加が起りやすいことが考えられる。

禁煙後の体重増加の1/4は禁煙による筋肉および骨の強化によるものであるとされており²⁷⁾、また禁煙後の体重増加を来したとしても禁煙を行う方が心血管疾患のリスク軽減につながると報告されている²⁸⁾。しかし、禁煙後の大きな体重増加を予防すれば、禁煙による健康利益をさらに増幅させることが出来る可能性がある。

また、体重増加自体が禁煙の達成意欲を妨げる心理的要因の一つとされ、禁煙達成のためには体重増加の予防も同時に重要であると考えられる。

これらより、FTND score を用いて禁煙後の体重増加を来しやすい患者群を選別し、その群で体重管理を行うことで体重増加を抑制できる可能性があると考えられる。今後、禁煙後の体重増加を抑制するための時期や方法に関しては更なる検討を要する。

【結語】

FTND score の高い喫煙者では、禁煙後に体重が増加しやすいことが明らかとなった。したがって、ニコチン依存度の高い喫煙者に対しては禁煙治療と併せて体重増加を抑制するための介入を行う必要があると考える。

参考文献

- 1) Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, et al. (1995) The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 333:1165-1170.
- 2) Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, et al. (1991) Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 324:739-45.
- 3) Mizoue T, Ueda R, Tokui N, Hino Y, Yoshimura T. (1998) Body mass decrease after initial gain following smoking cessation. *Int J Epidemiol* 27: 984-8.
- 4) Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A. (2004) Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 5:95-103.
- 5) Perkins KA. (1992) Effect of tobacco smoking on caloric intake. *Br J Addict* 87:193-205.
- 6) Grunberg NE, Bowen DJ. (1985) The role of physical activity in nicotine's effects on body weight. *Pharmacol Biochem Behav* 23:851-4.
- 7) Perkins KA, Epstein LH, Marks BL, Stiller RL, Jacob RG. (1989) The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity. *N Engl J Med* 320:898-903.
- 8) Ukkola O, Pérusse L, Chagnon YC, Després JP, Bouchard C. (2001) Interactions among the glucocorticoid receptor, lipoprotein lipase and adrenergic receptor genes and abdominal fat in the Québec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1332-9.
- 9) Carney RM, Goldberg AP. (1984) Weight gain after cessation of cigarette smoking. A possible role for adipose-tissue lipoprotein lipase. *N Engl J Med* 310:614-6.
- 10) Jo YH, Talmage DA, Role LW. (2002) Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J Neurobiol* 53:618-32.
- 11) Chinn S, Jarvis D, Melotti R, Luczynska C, Ackermann-Liebrich U, et al. (2005) Smoking cessation, lung function, and weight gain: a follow-up study. *Lancet* 365:1629-35.
- 12) Sepinwall D, Borrelli B. (2004) Older, medically ill smokers are concerned about weight gain after quitting smoking. *Addict Behav* 29:1809-19.
- 13) Tonstad S. (2009) Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 85:4-13.
- 14) Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A. (2004) Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 5:95-103.
- 15) Ussher MH, Taylor A, Faulkner G. (2008) Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002295.
- 16) Wada H, Ura S, Satoh-Asahara N, Kitaoka S, et al. (2012) α 1-Antitrypsin low-density-lipoprotein serves as a marker of smoking-specific oxidative stress. *J Atheroscler Thromb* 19:47-58.
- 17) Shimada S, Hasegawa K, Wada H, Terashima S, et al. (2011) High blood viscosity is closely associated with cigarette smoking and markedly reduced by smoking cessation. *Circ J* 75:185-9.
- 18) Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, et al. (1991) Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 324:739-45.
- 19) Komiyama M, Wada H, Ura S, et al. (2013) Analysis of factors that determine weight gain during smoking cessation therapy. *PLoS One* 8

- (8): e72010.
- 20) Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, et al. (1991) Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 324:739-45.
- 21) Aubin HJ, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P. (2012) Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ* 345:e4439.
- 22) Jo YH, Talmage DA, Role LW. (2002) Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J. Neurobiol* 53:618-32.
- 23) Frankish HM, Dryden S, Wang Q, Bing C, MacFarlane IA, et al. (1995) Nicotine administration reduces neuropeptide Y and neuropeptide Y mRNA concentrations in the rat hypothalamus: NPY may mediate nicotine's effects on energy balance. *Brain Res* 694:139-46.
- 24) Keiko Arai, Kyongsong Kim, Katsumi Kaneko, Mitsue Iketani, Asuka Otagiri, et al. (2001) Nicotine infusion alters leptin and uncoupling protein 1 mRNA expression in adipose tissues of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280:E867-76.
- 25) Martínez de Morentin PB, Whittle AJ, Fernø J, Nogueiras R, Diéguez C, et al. (2012) Nicotine induces negative energy balance through hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 61:807-17.
- 26) Sztalryd C, Hamilton J, Horwitz BA, Johnson P, Kraemer FB. (1996) Alterations of lipolysis and lipoprotein lipase in chronically nicotine-treated rats. *Am J Physiol* 270:E215-23.
- 27) Rom O, Reznick AZ, Keidar Z, Karkabi K, Aizenbud D. (2014) Smoking cessation-related weight gain - beneficial effects on muscle mass, strength and bone health. *Addiction*. PMID: 25312589
- 28) Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, D'Agostino RB, et al. (2013) Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 309:1014-21.