

# 禁煙科学 最近のエビデンス 2014/07

さいたま市立病院 館野博喜  
Email:Hrk06tateno@aol.com

本シリーズでは、最近の禁煙科学に関する医学情報の要約を掲載しています。医学論文や学会発表等から有用と思われるものを、あくまで私的ではありますが選別し、医療専門職以外の方々にも読みやすい形で提供することを目的としています。より詳細な内容につきましては、併記の原著等をご参照ください。

## 2014/07 目次

- KKE95 「ニコチン減量タバコの禁煙効果（レビュー）」
- KKE96 「バレニクリン+ニコチンパッチの併用は有効」
- KKE97 「下水中のコチニン濃度測定は地域の喫煙状況調査に有用」

### KKE95

## 「ニコチン減量タバコの禁煙効果（レビュー）」

Donny EC等、Prev Med. 2014 Jun 23. (Epub ahead) PMID: 24967958

→2009年の”家族の喫煙防止とタバコ規制法”の成立により、米国FDAはタバコ製品のニコチン量を規制することが可能となった。

→FCTC第9条ではタバコ成分の規制について提言されている。

→タバコに含有されるニコチン量を減らすと、喫煙者では依存度が減って禁煙しやすくなり、新規喫煙者は依存症になりにくくなり、禁煙した人が再喫煙しても喫煙生活に戻りにくくなる。

→注意すべきは、「超低ニコチンタバコ」とはいわゆる「ライト」などのタバコとは異なることである。

→ライトタバコと異なり、側孔を塞いだり吸入量を増やすことではニコチンの摂取量を増やすことはできない。

→今回、紙巻タバコのニコチン量の削減効果について、現時点での科学的研究結果をレビューし、政策提言を行う上での問題点を考察した。

### ニコチン量を急に減らす研究

→（1）禁煙希望者165人を対象に、摂取ニコチン量0.05mgと0.3mgのタバコ、およびニコチンドロップの無作為化比較試験が行われた。参加者は普段のタバコからこれらに切り替えて、6週間後に禁煙するよう指示された。

→（2）別の235人の禁煙希望者を対象にした研究では、同様のやり方で摂取ニコチン量0.05-0.09mgのタバコと、ニコチンパッチの併用あり・なし、ニコチンパッチのみ、の効果が比較された。

→0.05-0.09mgタバコに切り替えた場合に喫煙本数が有意に減少し、コチニンや呼気COも減少した。

→一方、0.3mgタバコでは喫煙本数は増し、呼気COも増加し、代償喫煙が伺われた。

→0.05mgタバコ使用では依存度が低下し、中止後も離脱症状が増えなかった。

→0.3mgタバコ使用では依存度は低下せず、中止後に離脱症状が増加した。

→禁煙成功率は0.05-0.09mgタバコでNRTと同等の効果が得られた。

#### ニコチン量を徐々に減らす研究

→(3) 禁煙希望のない20人を対象に、ニコチン摂取量を1週間毎に減量する研究と、(4) 禁煙希望のない135人を対象に、ニコチン摂取量を1か月ごとに減量する研究が行われていた。

→両研究とも喫煙本数はわずかに増え(5-10%)、摂取ニコチン量が0.4mg以上では呼気COは変わらず、0.4mg以下ではコチニンが低下した。

→摂取ニコチン量が0.1mgになると喫煙本数が減ったが、0.1mg未満については調べられていなかった。

#### NRTとの併用効果

→(5) 68人を対象とした研究では、ニコチンパッチ+超低ニコチンタバコを使用した方が、偽薬パッチ+超低ニコチンタバコ使用よりも、喫煙本数や離脱症状が減った。

→上記研究2)では、ニコチンパッチ+超低ニコチンタバコを使用した方が、超低ニコチンタバコだけよりも、喫煙本数・呼気CO・離脱症状が少なかった。

→(6) 電話禁煙支援を利用した1410人の研究では、NRTを含む通常の支援に0.05mgタバコを併用した場合、6か月後の禁煙継続率が通常の支援の1.5倍になった。

→超低ニコチンタバコによる副作用は見られず、逆にタバコ煙曝露の指標値はいずれも改善が見られた。

→未成年者や精神疾患患者への効果については十分なデータが得られていなかった。

→タバコ製品のニコチン含有量削減は有用な政策と考えられるが、さらなるエビデンスの蓄積が望まれる。

#### <選者コメント>

ニコチン含量の規制を推進するためのエビデンスについてレビューした報告です。同時に、ニコチン減量タバコを用いた禁煙効果のレビューにもなっています。

「超低ニコチンタバコ」としては、市販のQuest 1, 2, 3などが用いられており、摂取ニコチン量は、Quest 1=0.6mg, 2=0.3mg, 3=0.05mg、となっています。

今回のレビューによれば、超低ニコチンタバコを用いてニコチン量を漸減していく場合、中等度までは代償喫煙で喫煙本数が増え、摂取ニコチン量が0.1mg未満に到ると、喫煙本数が減り始め禁煙効果が見られるようです。またNRTとの併用効果も見られました。摂取ニコチン量を75%減少させる禁煙フィルターなども市販されていますが、今回の結果からは、ニコチン1mgのタバコでも、90-95%以上のニコチンをカットできなくては禁煙効果はなさそうです。

ニコチンを減らすときに、突然減らすのと徐々に減らすのとどちらが禁煙効果が高いのか、若者や精神疾患患者への超低ニコチンタバコの有効性など、さらなるエビデンスの蓄積が望まれます。

#### <その他の最近の報告>

KKE95a 「身体活動度向上プログラムには禁煙効果もある」

Mantoani LC等、Chest. 2014 Jun 26. (Epub ahead) PMID: 24967599

KKE95b 「バーチャルリアリティを用いた誘引曝露治療は喫煙欲求を減少させる」

Pericot-Valverde I等、Nicotine Tob Res. 2014 Jun 23. (Epub ahead) PMID: 24962558

KKE95c 「非専門家による結核患者への動機づけ面接は禁煙率を倍増させた(南アフリカ)」

Louwagie GM等、Addiction. 2014 Jun 24. (Epub ahead) PMID: 24962451

KKE95d 「間欠的経頭蓋シータバースト刺激の禁煙効果」

- Dieler AC等、Eur Addict Res. 2014 Jun 11. (Epub ahead) PMID: 24924851  
 KKE95e 「妊娠後も喫煙を継続する女性の特性 ; 欧州15か国調査」
- Smedberg J等、BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Jun 25;14(1):213. PMID: 24964728  
 KKE95f 「歯科医が禁煙の助言を行う割合は医師の半分以下である (米国の2010-2011年調査)」
- Agaku IT等、Am J Public Health. 2014 Jun 12:e1-e9. (Epub ahead) PMID: 24922172  
 KKE95g 「胎児期の喫煙曝露は5-12歳時のDNA CpGメチル化と関連する」
- Breton CV等、PLoS One. 2014 Jun 25;9(6):e99716. PMID: 24964093  
 KKE95h 「薬物依存症治療におけるGABAB受容体に関するレビュー」
- Phillip M等、Neuropharmacology. 2014 Jun 24. (Epub ahead) PMID: 24971600  
 KKE95i 「ドパミン受容体遺伝子DRD3はうつ病とニコチン依存の合併に関連している」
- Korhonen T等、PLoS One. 2014 Jun 13;9(6):e98199. PMID: 24927283  
 KKE95j 「喫煙率は減っているが、精神疾患と喫煙の合併が増えている」
- Talati A等、Drug Alcohol Depend. 2013 Dec 1;133(2):724-32. PMID: 24071570

## KKE96

### 「バレニクリン+ニコチンパッチの併用は有効」

Koegelenberg CF等、JAMA. 2014 Jul;312(2):155-61. PMID: 25005652

- バレニクリンはニコチンよりも $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体への親和性が高く、ニコチンの作用を遮断すると同時に部分的な刺激作用も持つ。
- NRTからのニコチンはタバコ煙からのニコチンと同じように、 $\alpha 3 \beta 4$ など他のサブタイプも含めたニコチン受容体に作用するが、到達速度はずっとゆっくりである。
- 過去の報告ではバレニクリンとNRTの併用は禁煙効果を増さなかった (KKE45)。
- 今回、より大規模で長期間の無作為化二重盲検試験を行い、一次評価項目として治療9週から12週目の禁煙継続効果を評価した。
- 臨床試験は南アフリカのケープタウン等7つの施設で2011年4月から2012年10月にかけて行われた。
- 禁煙開始日の2週間前からニコチンパッチ (TTS30相当) か偽薬パッチを開始し、14週間継続した。
- バレニクリンは禁煙開始日の1週間前から開始し、1日0.5mgから漸増して1mg2回で12週間まで継続し、13週目には0.5mg2回4日間、その後0.5mg1回3日間と漸減して終了し、計14週投与した。
- 喫煙状況は禁煙開始日、1、2、4、8、12、16、24週目に確認され、
- 13週には電話で、16、24週目には受診して確認された。
- 受診時には呼気COが測定され、10分間の禁煙カウンセリングが行われた、
- 参加者は18歳から75歳の禁煙希望者で、10本以上喫煙し前年に3か月以上禁煙していない者とした、
- 1年以内の抗うつ剤治療歴、双極性障害・パニック障害などの既往、半年以内の重大な心血管疾患、肝・腎障害、
- 他の薬物やアルコール依存症、ステロイドやインスリン使用者は除外した。
- 禁煙の継続は、自己申告と呼気COが10ppm以下で判定し、脱落者は喫煙と判定した。
- 二次評価項目は、6か月目の時点で1週間以上の禁煙継続、9週目から24週目の禁煙継続、副作用とした。
- 有意水準5%、検出力80%、脱落率は10%未満と想定し、必要被検者数を438名と見積もった。
- 欠測値は多重代入法で解析した。

→参加者446名のうち435名のデータが解析できた。

→216名がニコチンパッチの、219名が偽薬パッチの治療を受けた。

→両群の背景因子に差はなく、前者では平均年齢46.6歳、男性87%、BMI 27.1、FTND 4.5、喫煙年数26.8年、1日喫煙本数15.5本、過去の禁煙チャレンジ回数1.55、であった。

→9週目以降の継続禁煙率、12週目と24週目における1週間以上の継続禁煙率は下記であり、バレニクリン+ニコチンパッチ群で有意に高かった。

	バレニクリン+ ニコチンパッチ	バレニクリン+ 偽薬パッチ	p値
継続禁煙率			
9-12週目	55.4%	40.9	0.007
9-24週目	49.0	32.6	0.004
1週間禁煙継続率			
12週目	63.9	51.2	0.03
24週目	65.1	46.7	0.002

→1人の継続禁煙成功者を得るのに必要な治療人数NNTは、12週目、24週目ともに7人であった。

→ウィスコンシン離脱症状スケールで計測した喫煙欲求は徐々に低下したが、4週目でも2群間で差はなかった。

→6か月後の体重増加はニコチンパッチ群で3.0kg、偽薬パッチ群で2.2kgで有意差はなかった。

→副作用では、嘔気（真薬：偽薬 27.3%：24.7%）、睡眠障害（19.9：15.1）、異常な夢（4.6：5.9）、頭痛（7.9：10.0）、便秘（4.1：2.7）、うつ（2.3：1.4）に差はなく、皮膚反応（14.4：7.8）にのみ有意差があった。

→ニコチンパッチ群の皮膚反応としては、限局的紅斑、かゆみ、ニキビの悪化、が報告された。

→バレニクリン+偽薬パッチ治療中に二人の妊娠が判明し、一人は無胎芽妊娠で治療と関係のない重篤な副反応に分類された。

→他の一人は心奇形を伴ったダウン症出産であり、治療との関連の可能性のある重篤な副反応に分類された。

→薬剤使用順守率80%以上を保った者の割合をみると、真薬群ではバレニクリン使用者の78.2%、ニコチンパッチ使用者の76.5%、偽薬群ではバレニクリン使用者の80.3%、偽薬パッチ使用者の82.7%が、80%以上の遵守率であった。

→バレニクリンへのNRTの併用は有効と考えられる。

### <選者コメント>

バレニクリンへのニコチンパッチの併用効果について、再び検証した報告です。

昨年の報告(KKE45)よりも規模が大きく期間も長く検証されており、結果はポジティブで半年後の禁煙率が15%以上改善しました。ニコチン受容体拮抗作用のあるバレニクリンと、ニコチン製剤の併用が効果を増す理由は不明ですが、

- (1) 両薬剤とも、1剤のみでは $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体をすべてカバーしきれていない
- (2) ニコチン製剤は $\alpha 4 \beta 2$ 受容体以外にも作用している
- (3) 受容体への作用の速いバレニクリンと遅いパッチ製剤の薬物動態の差による効果
- (4) バレニクリンとパッチ製剤の開始時期のずれや、バレニクリンの漸減による効果

などの可能性が考察されています。

禁煙の判定が呼気CO 10ppm以下とゆるいため、禁煙率が不正確で高めに出ている可能性があること（真薬群で24週目の1週間禁煙継続率が12週目より高いのは不自然では？）、治療完遂率が62.3%と低めであること等から、

今後さらに厳密で大規模・長期間の検討が望まれますが、本邦でも同様の追試ができれば、禁煙治療の保険適応拡大に役立つ可能性が考えられます。

### <その他の最近の報告>

KKE96a 「家庭内の受動喫煙は非喫煙日本人女性の脳卒中死亡を増やす」：日本からの報告

Nishino Y等、Prev Med. 2014 Jun 28. (Epub ahead) PMID: 24983889

KKE96b 「禁煙支援に関するコクランレビュー、のレビュー」

Hartmann-Boyce等、Addiction. 2014 Jul 4. (Epub ahead) PMID: 24995905

KKE96c 「マスメディアによる喫煙規制キャンペーンの費用対効果に関するレビュー」

Atusingwize E等、Tob Control. 2014 Jul 1. (Epub ahead) PMID: 24985730

KKE96d 「バクロフェンはアルコール+ニコチン依存の治療に有効な可能性がある」

Leggio L等、Psychopharmacology (Berl). 2014 Jun 29. (Epub ahead) PMID: 24973894

KKE96e 「社交不安は認知の歪みに関連し禁煙阻害の要因になる」

Buckner JD等、Exp Clin Psychopharmacol. 2014 Jun 30. (Epub ahead) PMID: 24978348

KKE96f 「メンソールからメンソールでないタバコに変える方が、その逆より多い」

Kasza KA等、Nicotine Tob Res. 2014 Jun 30. (Epub ahead) PMID: 24984878

KKE96g 「不眠喫煙者の禁煙支援に不眠症認知行動療法を取り入れる試み」

Fucito LM等、J Smok Cessat. 2014 Jun;9(1):31-38. PMID: 24995044

KKE96h 「喫煙者は報酬への感受性が低く偽薬に反応しにくい？」

Enck P等、Med Hypotheses. 2014 Jun 20. (Epub ahead) PMID: 24996480

### KKE97

## 「下水中のコチニン濃度測定は地域の喫煙状況調査に有用」

Castiglioni S等、Tob Control. 2014 Jul 11. (Epub ahead) PMID: 25015371

→喫煙により吸収されたニコチンは、コチニンやヒドロキシコチニンに代謝され尿中に排出される。

→人体から排出された尿は、下水路網を通過して下水の中に流入するため、下水は住民から排出された代謝物の「貯蔵庫」とも言える。

→下水中のニコチン代謝物濃度を測定すると、住民の吸収ニコチン量を逆算でき、大衆レベルでのニコチン消費量の客観的指標となる可能性がある。

→この指標は喫煙歴の申告もれや、隠れ喫煙などによる喫煙量の過小評価の影響を受けない。

→違法ドラッグやアルコール消費についてはすでに下水の化学分析が利用されており、「下水疫学」等と呼ばれている。

→下水中で検出するためには、下水中に残留する0.5-15時間に代謝物が安定であり、代謝物が使用薬物に特異的で、さらに十分な濃度で排出される必要がある。

→今回、イタリア都市部の下水中のコチニンとトランス3'ヒドロキシコチニンを測定し、地域のタバコ消費量の指標として役立つかどうかを評価した。

→ニコチンとその代謝物は、高性能液体クロマトグラフィー質量分析器にて測定した。

- 下水のサンプルは24時間混合サンプルとして、イタリアの8つの都市で連日採取した。
- 二つの代謝物は便中細菌の酵素により非抱合型に変換され、計74%が検出されると考えられる。
- ニコチンそのものは、タバコの灰や吸い殻を流しても検出されるため、解析対象から外した。
- 下水中の代謝物濃度から逆算した1日ニコチン吸収量と、2012年の疫学データを比較した。
- 疫学データは3000人を越える平均的な一般住民のデータであり、これに喫煙率や喫煙本数のデータを加味し、タバコ1本からのニコチン吸収量を1.25mgとして1日ニコチン吸収量を計算した。
- 二つの代謝物は18日間、下水中に大きな変動なく検出された。
- ニコチンそのものは推定尿中排出量より多く検出され、変動も大きかった。
- 下水中の代謝物濃度と、疫学データから、都市ごとの1日喫煙総本数(万本/日)を算出して比較すると下記であった。

	下水分析	疫学データ	差の割合(%)
<b>北部</b>			
ミラノ	169.68	240.92	+30
コモ	19.28	20.05	+4
ボローニャ	108.77	118.07	+8
トリノ	380.48	301.42	-26
北部平均	169.55	170.11	+0.3
<b>中部</b>			
ローマ	298.72	311.48	+4
<b>南部</b>			
ナポリ	199.39	171.48	-16
バーリ	86.09	92.70	+7
パレルモ	76.64	69.70	-10
南部平均	120.70	111.29	-8

→下水分析の結果は疫学データと良く一致しており、下水中ニコチン代謝物分析は地域の喫煙状況を反映し、禁煙政策に有用と考えられる。

#### <選者コメント>

下水中のニコチン代謝物を分析し、地域の喫煙状況を調べた初めての報告です。

タバコから吸収されたニコチンは代謝されて尿中に排出され、トイレから下水に流れますが、下水処理場に集まってきた下水サンプルを分析すると、ニコチン代謝物が常時検出されました。その濃度から逆算した地域のタバコ消費本数は、疫学的に算出された地域のタバコ消費本数と、平均して数パーセントの誤差で一致していました。

下水分析はすでに違法薬物などで利用されているようですが、疫学データを集めるよりも、短時間・低コスト・即時的に結果が得られるため、タバコ消費状況のリアルタイムかつ経時的な調査に有用と考えられます。さらに測定精度が高まれば、受動喫煙防止政策の効果なども定量的に検出できるかもしれません。

#### <その他の最近の報告>

KKE97a 「バレニクリンは双極性障害患者の3か月禁煙に有効：二重盲検無作為化比較試験」

Chengappa KN等、J Clin Psychiatry. 2014 Jun 10. (Epub ahead) PMID: 25006684

KKE97b 「電子タバコに関する国際呼吸器学会の公式見解」

- Schraufnagel DE等、Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jul 9. (Epub ahead) PMID: 25006874  
KKE97c 「肺がん検診で異常を指摘されると禁煙率が上がる」
- Tammemagi MC等、J Natl Cancer Inst. 2014 May 28;106(6):dju084. PMID: 24872540  
KKE97d 「妊婦の二次喫煙曝露と低体重出生に関するレビュー」
- Hawsawi AM等、Respir Care. 2014 Jul 8. (Epub ahead) PMID: 25006271  
KKE97e 「父方の祖母が妊娠中に喫煙していた場合、男児は頭囲が小さく生まれ言語IQが低い」
- Pembrey M等、BMJ Open. 2014 Jul 11;4(7):e005030. PMID: 25015471  
KKE97f 「英国における精神疾患患者の喫煙による経済損失」
- Wu Q等、Tob Control. 2014 Jul 9. (Epub ahead) PMID: 25008858  
KKE97g 「米国の二次喫煙曝露は社会経済的格差に比例し過去20年間で拡大している」
- Fucito LM等、J Smok Cessat. 2014 Jun;9(1):31-38. PMID: 24995044  
KKE97h 「貧困層の禁煙プログラムへの出席率が高い参加者の特徴」
- Benson FE等、BMC Public Health. 2014 Jul 7;14(1):695. PMID: 25002149  
KKE97i 「妊娠判明後、禁煙・減煙する妊婦は2日以内にそうしている」
- Heil SH等、Prev Med. 2014 Jul 10. (Epub ahead) PMID: 25016042