

禁煙科学 最近のエビデンス 2015/02

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たものを、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。

2015/02 目次

- KKE120 「喫煙は大脳白質高信号病変を進行させる」
- KKE121 「未成年者の禁煙臨床試験における自己申告バイアスの検討」
- KKE122 「喫煙による超過死亡の隠れた原因疾患」
- KKE123 「バレニクリン開始後3か月で禁煙し、6か月まで内服する減煙禁煙法は効果的」

KKE120

「喫煙は大脳白質高信号病変を進行させる」

Power MC等、Neurology. 2015 Jan 28. (Epub ahead) PMID: 25632094

- 大脳白質高信号病変は白質希薄化とも呼ばれ、小血管病変を反映している。
- 血流障害や動脈塞栓、血管脳関門の破綻などによる白質の障害を意味しており、喫煙と関連する可能性もある。喫煙と白質病変の関連について、横断的研究の結果は一定していない。
- 追跡研究は関連を示唆するものの、報告数が少なく喫煙状況の把握も大雑把である。
- 動脈硬化リスク研究（ARIC）では、黒人は白人よりも、喫煙と白質病変の強さに関連があるとする横断的解析結果が得られている。
- しかし、喫煙により白質病変が進行するかどうかは分かっていない。
- 今回ARICの追跡データを用いて、喫煙量や禁煙と白質病変の進行について検討した。
- ARIC研究は米国の4つの地域における計15,792人の住民追跡調査で、1987-1989年に45-65歳を対象に開始された（受診1）。
- 今回の対象者は1990-1992年（受診2）、1993-1995年（受診3）、2004-2006年（受診4）にも受診し面談を受けた。
- 白人と黒人の比率が大きく異なるよう2か所の地域を選択した。
- 脳卒中や脳腫瘍、頭部の手術などを受けた者は除外した。
- 喫煙状況は、(1)全期間を通じて喫煙継続、(2)受診1から受診3の間に禁煙、(3)受診1より前に禁煙、(4)非喫煙者、(5)その他（過去喫煙者の再喫煙や初回喫煙）、の5つに分類した。
- 脳MRIは1.5T装置で受診3、4に撮影し、大脳白質高信号病変を0-9点に点数化した。
- 皮質下および脳室周囲白質の病変を評価し、受診3-4の11年間に2点以上悪化した場合を、白質病変の進行と定義した。
- これは4-6年間で1点以上の悪化を進行と定義した過去の報告に準じている。
- 喫煙と白質病変の関連は補正ロジスティック回帰分析で評価した。
- 受診3で1回めのMRI検査を受けた白人491人、黒人481人を解析対象とした。

- 白質病変の進行は23%に見られ、黒人（30%）の方が白人（17%）より多かった。
- 黒人は白人より、教育レベルが低く、高血圧・糖尿病・肥満が多かった。
- 喫煙経験者は黒人の方がやや少なく、総喫煙量も白人より少なかった。
- 受診1で喫煙していた人では、白質病変の進行リスクが有意に高かった。
- 非喫煙者や受診1より前に禁煙していた者ではリスクは有意でなかった。
- 全受診時に継続して喫煙していると、白人では白質病変が有意に進行していた。
- 喫煙量と白質病変進行の用量反応曲線は、過去喫煙者では対数線形関係があった。
- 現喫煙者ではブリンクマン指数（BI）<1,000では対数線形関係があったが、BI>1,000ではなくなった。ただし、BI>1,000の症例は少なかった。
- BI<1,000の全喫煙経験者で解析すると、喫煙量が増えるほど白質病変の進行リスクが上昇し、人種差はなかった。
- 過去喫煙者の解析では、禁煙後の年数と白質病変進行の間に関連は見られず、人種差はなかった。
- 喫煙開始年齢と白質病変の間に関連は見られなかった。
- 高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、BMIといった白質病変の交絡因子を補正したり、IPAWによる重み付け評価で脱落バイアスを補正しても、結果は変わらなかった。
- 喫煙により大脳白質は進行性の障害を受け、喫煙量と用量反応性がある。

<選者コメント>

脳卒中や認知障害のリスクとして知られる大脳白質病変が、喫煙により用量依存的に進行することを証明した報告です。単なる相関関係を示すのではなく、経時的な進行と用量反応性が示されたため、因果関係を示す高いエビデンスになっています。

今から6年前に喫煙していた人では、今から10年の間に白質病変が進行するリスクが高まります。逆に、禁煙して6年以上経った人では、白質病変の進行リスクは有意ではないという結果でした。

今回の研究では禁煙の効果自体は明確には示されませんでした。大脳白質への喫煙の影響は何年も経ってから現れるようですから、がん予防と同様に脳の老化防止にも、早めの禁煙が勧められます。

<その他の最近の報告>

KKE120a 「金銭的報酬は妊婦の禁煙に効果的」

Tappin D等、BMJ. 2015 Jan 27;350:h134. PMID: 25627664

KKE120b 「ニコチンのパーキンソン病治療薬としての可能性（レビュー）」

Barreto GE等、Front Aging Neurosci. 2015 Jan 9;6:340. PMID: 25620929

KKE120c 「喫煙者の方が痛風発症リスクが低い」

Wang W等、Rheumatology (Oxford). 2015 Jan;54(1):91-5. PMID: 25086327

KKE120d 「若者の喫煙と運動耐容能の関係」

Vozoris NT等、J Sports Med Phys Fitness. 2015 Jan 22. (Epub ahead) PMID: 25611081

KKE120e 「大学敷地内禁煙の維持に外部監視が有効」

Ickes MJ等、J Am Coll Health. 2015 Jan 22:1-8. (Epub ahead) PMID: 25612060

KKE120f 「CDCの“禁煙者の言葉” キャンペーンとロコミによる効果」

Kornfield R等、J Med Internet Res. 2015 Jan 20;17(1):e12. PMID: 25604520

KKE120g 「抑うつと禁煙成功率低下に関する大規模調査」

Zawertailo L等、Psychiatry Res. 2014 Dec 24. (Epub ahead) PMID: 25618468

KKE120h 「うつ病、不安障害、ニコチン依存とBDNF遺伝子多型の関連」

Jamal M等、Drug Alcohol Depend. 2015 Jan 8. (Epub ahead) PMID: 25618300

KKE120i 「アルコール依存症患者への禁煙治療はアルコール依存症治療と同時に始めた方が効果的」

Cooney NL等、J Consult Clin Psychol. 2015 Jan 26. (Epub ahead) PMID: 25622198

KKE120j 「喫煙者としての自分をどうとらえるかは喫煙行動や禁煙に影響する」

Tombor I等、Health Psychol. 2015 Jan 26. (Epub ahead) PMID: 25622078

KKE120k 「喫煙者と非喫煙者の血漿を用いたmiRNA発現解析」

Banerjee A等、Biomarkers. 2015 Jan 19:1-9. (Epub ahead) PMID: 25598229

KKE121

「未成年者の禁煙臨床試験における自己申告バイアスの検討」

Lantini R等、Addict Behav. 2015 Jan 19;45C:57-62. (Epub ahead) PMID: 25644588

- 自己申告の喫煙情報は、とくに未成年者では正確さに欠けることがある。
- 誤った喫煙状況を虚報する理由は成人と未成年者で異なる。
- 未成年者の場合、叱責を恐れたり質問者を喜ばせようと喫煙量を少なめに申告したり、格好をつけたり気をひいたり、仲間に合わせて喫煙量を多めに申告したりする。
- 親や友人が喫煙者だと虚報が少ないとか、白人の方が虚報しないとの報告がある。
- 人との接触の少ない大規模研究や、禁煙の申告が強制的でないと感じられる場合に、虚偽の報告の割合が少くなると考えられている。
- 逆に対面的でより強力な介入をしたり、カウンセラーとの関係が密な臨床研究では、喫煙状況の虚報が増えると考えられている。
- 自己申告の精度を担保する標準的な方法はコチニンやCOを測定することである。
- しかし、大規模試験や間接的なアンケート調査などでは、これらの測定は困難であり、未成年者では軽度の間欠喫煙者も多く、測定精度も低い。
- 今回、臨床試験の終了直後に秘守アンケートを行い、虚報の程度と関連因子を調べた。
- 2012年に発表した162人の未成年喫煙者の無作為化禁煙臨床試験を採用した (PMID: 22472523)。
- これは動機づけ面接と簡易アドバイスの禁煙効果を比較したもので、動機づけ面接は対面および電話カウンセリングで行われた。
- 対照群の簡易アドバイスでは、接触時間を最小限にした5分程度のアドバイスと、禁煙方法のパンフレット、禁煙外来の案内が提供された。
- 参加者は医療現場、高校、生活域から広告等で募集した。
- 同試験の結果は、動機づけ面接群と対照群で1, 3, 6か月後の7日間禁煙率に差がなかった。
- 禁煙率はともに低く、動機づけ面接群で3.3-4.9%、対照群で1.4-6.8%であった。
- 同試験終了後、週1回以上喫煙している14-18歳の未成年者に今回の試験への参加を呼びかけた。
- 試験の趣旨を説明し、参加はまったくの自由意志であることを強調した。
- 18歳未満の場合には両親からも承諾を得た。
- アンケートは先の臨床試験の直後に実施され、前試験と異なり今回は報酬は支払われなかった。
- 面接担当者がアンケートを見ない秘守性を強調し、独りで記入し無地の封筒に封入し箱に回収した、アンケートの質問は下記のような内容であった。

- ・前試験への参加理由；お金のため、面白そうだったから、減煙・禁煙希望、面接者にひかれて、誰かに勧められて、につき各々0点-3点でつける。
 - ・前試験の質問項目や自分の回答にどのくらい注意を払ったか、1-4点で。
 - ・喫煙者として見られることをどのくらい好きか嫌いか、1-4点で。
 - ・前試験の回答内容を親など他者に見られることがどのくらい気になるか、1-4点で。
 - ・面接者が自分を好ましく感じてくれることはどのくらい大切か、1-4点で。
 - ・面接者は自分の実際の喫煙量より、少なめ、ちょうど、多め、のうち、いずれを回答してほしそうに思えたか、1-3点で。
- 喫煙本数や喫煙頻度、喫煙関連の問題が、実際よりも少ないように故意に回答した頻度を尋ね、1-5点で回答させ、ひとつでも虚報がある場合には過小報告群に分類した。
- 同様に過大報告群も分類し、いずれもまったく虚報しなかったと回答した者を虚報なし群とした。
- 回答内容によっては、過小報告者と過大報告者に重複して分類されることもあったが、重複群を含めた4群に分けると過大報告のみの群が少なくなるため、重複者は別群に分けず、過小報告群と過大報告群の両者に含め、虚報なし群と比較した。
- 参加率は98%と非常に高かった。
- 70.5%の者は虚報をしていなかった。
- 前試験中に過小報告をしたことがある者は25.6%、過大報告をしたことがある者は14.7%だった。
- 10.9%は過小報告と過大報告の両方をしたことがあった。
- 全体として29.5%の者が何らかの虚報をしていたことになる。
- 過小報告群と過大報告群では虚報なし群に比べて、同居者が周りで喫煙する頻度が低かった。
- 動機づけ面接の有無、年齢・性別、喫煙状況や周囲の喫煙環境などに差はなかった。
- 過大報告群では白人の割合が少なかった。
- 虚報群では初回の面接者に、本当の喫煙量を答えてほしいという思いをあまり感じておらず、実際の喫煙量より多く吸っているように答えてほしいのではないかと感じている者が多かった。
- 自分の回答が他人に知られることを懸念する割合は、虚報なし群21.98%、過小報告群36.36%、過大報告群52.6%で、過大報告群は虚報なし群より有意に高かった。
- 未成年者では臨床試験終了後の秘守アンケートにより、自己申告のバイアスを減らせる可能性がある。

<選者コメント>

未成年者の禁煙臨床試験で、喫煙状況の自己申告の信憑性をアンケートで調べた報告です。

このアンケートもやはり自己申告ですが、秘守性を高めて自由参加とすることで、正確性を担保するよう試みています。結果、約3割の試験参加者は、故意に少なめか多めに回答したことがあると回答しました。また実際より多めに吸っているような回答を、初回面接者から期待されているようにも感じていました。これは、参加者が試験の参加基準を満たした際に、面接者が嬉しそうな反応を示したためかもしれない、と考察されています。

上記の他にも、試験（報酬あり）の募集時は参加するため喫煙量を多めに回答したり、試験終了時は面接者の気持ちを忖度したり気に入られるために少なめに回答するなど、自己申告のバイアスの可能性はいろいろ考えられます。

今回の結果で、ウソの回答をしなかった者ほど、同居者の喫煙が多かったことは、喫煙状況を隠す動機が低かった一因と推測され、合理的な結果と思われます。一方、回答内容が親などに伝わることを心配すれば過小報告しそうなものですが、今回の結果では過大報告群が一番情報漏洩を気にしていました。これは、今回の調査では過大報告者の74%が過小報告もしており、群分けの問題があるようです。実情を100%反映した回答はあり得ないこと

や、こちら側の反応も相手の回答に影響することなど、普段の間診時にも参考になりそうな報告です。

<その他の最近の報告>

- KKE121a 「夫が喫煙者だと非喫煙女性の乳癌発症が1.98倍増える」；日本からの報告
Wada K等、Cancer Sci. 2015 Jan 23. (Epub ahead) PMID: 25645582
- KKE121b 「日本の難聴女性は未婚・喫煙・精神的苦痛の3重苦を負っている」；日本からの報告
Kobayashi Y等、PLoS One. 2015 Feb 4;10(2):e0116648. PMID: 25651532
- KKE121c 「第2世代電子タバコは第1世代より離脱症状改善効果が高い」
Lechner WV等、Addiction. 2015 Feb 1. (Epub ahead) PMID: 25639148
- KKE121d 「バレニクリンの無煙タバコ禁煙への有効性（メタ解析）」
Schwartz J等、Nicotine Tob Res. 2015 Feb 2. (Epub ahead) PMID: 25646351
- KKE121e 「医師と薬剤師に同時に禁煙支援教育を行うことには費用対効果がある」
Cantor SB等、Addict Behav. 2015 Jan 14;45C:79-86. (Epub ahead) PMID: 25644592
- KKE121f 「吸い殻フィルターを用いた主流煙物質の新規測定法」
Yan X等、Nicotine Tob Res. 2015 Feb 2. (Epub ahead) PMID: 25649054
- KKE121g 「大うつ病の既往は長期にわたり再喫煙のリスクになる（米国10年間の調査）」
Zvolensky MJ等、Psychiatry Res. 2014 Dec 9. (Epub ahead) PMID: 25650047
- KKE121h 「喫煙は皮膚エリテマトーデスへの抗マラリア薬の効果を半減させる」
Chasset F等、J Am Acad Dermatol. 2015 Jan 30. (Epub ahead) PMID: 25648824
- KKE121i 「5-HTBPを用いたバレニクリンとセロトニン受容体の結合部位の同定」
Price KL等、ACS Chem Neurosci. 2015 Feb 3. (Epub ahead) PMID: 25648658
- KKE121j 「脳CYP2Bは肝酵素とは別に脳内ニコチンを代謝し依存に関係している（ネズミの実験）」
Garcia KL等、Neuropsychopharmacology. 2015 Feb 5. (Epub ahead) PMID: 25652250
- KKE121k 「調理師に肺癌が増えるとしたら喫煙のせいである（国際調査）」
Bigert C等、J Occup Environ Med. 2015 Feb;57(2):202-9. PMID: 25654522
- KKE121l 「禁煙した後に自分を非喫煙者と考える人ほど禁煙が長続きする」
Tombor I等、Addict Behav. 2015 Jan 19;45C:99-103. (Epub ahead) PMID: 25658770
- KKE121m 「9.11経験者ではPTSDがあると禁煙成功率が低い」
Welch AE等、Prev Med. 2015 Feb 2. (Epub ahead) PMID: 25655710
- KKE121n 「タバコの貿易と製造を抑制しない限り自由化でタバコ消費は増える（トルコからの教訓）」
Gultekin-Karakas D等、Glob Public Health. 2015 Feb 2:1-17. (Epub ahead) PMID: 25640333
- KKE121o 「喫煙を開始する未成年者の感情・行動的特徴（12歳から17歳までの追跡研究）」
Cheetham A等、Psychol Addict Behav. 2015 Feb 2. (Epub ahead) PMID: 25642581
- KKE121p 「胎児期の喫煙曝露は前思春期女子の生殖ホルモンの発達を障害する」
Gollenberg AL等、Horm Res Paediatr. 2015 Jan 24. (Epub ahead) PMID: 25633306

「喫煙による超過死亡の隠れた原因疾患」

Carter BD等、N Engl J Med. 2015 Feb 12;372(7):631-40. PMID: 25671255

- 2014年版の米国公衆衛生総監報告 (Surgeon General's Report) によれば、米国では毎年喫煙が原因で48万人が死亡しているとされる。
- また現喫煙者の死亡率は非喫煙者の2-3倍と推定されている。
- これら超過死亡の推計は、喫煙関連疾患として確立された21疾患の統計に基づいているが、実情を過小評価している可能性がある。
- 英国における上位30の死因と喫煙との関連を調べた研究報告によれば、現喫煙者の超過死亡は21疾患のみでは説明がつかない。
- 喫煙による死亡リスクが過去50年間に変遷したことを以前報告したが (PMID: 23343064)、今回、その大規模前向き調査データを用いて、52の死因について分析を試みた。
- 5つの大規模前向き調査のデータを統合解析した。
- 対象者は55歳以上で、2000-2011年の12年間に1回以上喫煙情報が得られた者とした。
- 喫煙情報は自己申告で、男性421,378人、女性532,651人のデータが解析された。
- 追跡期間中に181,377人が死亡し、うち現喫煙者は16,475人であった。
- 過去喫煙者や非喫煙者については、途中で情報が途切れても喫煙していないものとして扱い、脱落として削除はしなかった。
- 現喫煙者については、喫煙情報が2回途切れたら脱落として削除した。
- SGRの21疾患以外の死因は、ICD-10に基づき10のグループに群分けした。
- 現喫煙者の死因で20人以上が失くなった死因を選別し、20人未満の死因はICD-10でより広いカテゴリーに統合した。
- 最終的に52の死因が解析対象となった。
- 現喫煙者と非喫煙者の相対リスクを算出するため、年齢、人種、教育レベル、アルコール消費量、を補正してCox比例ハザード回帰分析を行った。
- また1日喫煙本数と禁煙後年数での解析も行った。
- ほとんどの参加者は白人で、米国人の平均より教育レベルが高かった。
- ほとんどの過去喫煙者は、1990年以前に禁煙していた。
- SGRの20疾患 (子宮頸癌は少なかったため除いた) ではすべて、現喫煙者の方が非喫煙者より死亡の相対リスクが有意に高かった。
- その他の死因については、男性で前立腺癌死が1.4倍 (95%CI 1.2-1.7)、女性で乳癌死が1.3倍 (1.2-1.5) 高かった。
- 男女差のない死因では、非喫煙者に対する現喫煙者の相対リスクは下記であった。

	相対リスク	95%CI
感染症	2.3	2.0-2.7
腸管虚血	6.0	4.5-8.1
高血圧性心疾患	2.4	1.9-3.0
腎不全	2.0	1.7-2.3
SGR以外の呼吸器疾患	1.9	1.6-2.3
肝硬変	3.1	2.6-3.7

→現喫煙者では、1日喫煙本数が多いほど、感染症 (P=0.01)、乳癌 (P=0.01)、腎不全 (P=0.03) による死亡が有意に増加した。

→過去喫煙者では肝硬変を除き、禁煙後の年数が長くなるほど、これら疾患による死亡リスクは減少した。

→現飲酒者を除いて解析すると、現喫煙者の肝硬変死の相対リスクは、先述の全対象者のリスク値より低くなったが (2.0; 95%CI, 1.4-2.9)、

→乳癌死の相対リスクは不変だった (1.4; 95%CI, 1.2-1.7)。

→疾患がマレで個別に解析できないものをグループ化すると、現喫煙者の死亡相対リスクは、希少癌 (1.2; 95% CI, 1.1-1.4)、希少消化器疾患 (2.2; 95%CI, 1.9-2.6)、他の死因すべて (2.0; 95%CI, 1.8-2.2)、で有意に高かった。

→SGRの21疾患は、現喫煙者の超過死亡の83%を占めていたが、残りの超過死亡のほとんど (女性死亡の16.9%、男性死亡の15.3%) は、上記に示した死因が占めていた。

→残りのわずかな部分は、自殺や事故などであった。

→SGRにより確立された喫煙関連疾患以外の死因も、喫煙者の超過死亡に重要である。

<選者コメント>

未来のSurgeon General's Report (SGR) を先取りしたような報告です。

昨年50周年を迎えたSGRは喫煙の健康影響に関する日進月歩の公式報告書であり、昨年の時点で21の疾患を喫煙関連疾患として認定しています。

今回の12年間におよび大規模統合解析の結果からは、21疾患が死因となったのは、タバコによる超過死亡推計のうち83%であることが分かりました。残り17%の死亡についても、その死因がタバコが原因かどうかを検証され、ほとんどの死因で現喫煙者の死亡リスクが非喫煙者より有意に高いことが確認されました。これらには、腎不全、腸管虚血、高血圧性心疾患、感染症、種々の呼吸器疾患、乳癌、前立腺癌、などが含まれており、とくに前5者は強い相関がありました。

この5疾患のみで残り17%のうち約10%は説明がつくことになり、これまでに確立された21疾患に、新たに加わる最有力候補と考えられます。喫煙者の死亡率が非喫煙者より高くなっている上乘せ分は、9割以上が喫煙のせいであることを、科学的に裏付けした報告です。

<その他の最近の報告>

KKE122a 「バレニクリン開始後3か月で禁煙し、6か月まで内服する緩徐な禁煙方法は効果的」

Ebbert JO等、JAMA. 2015 Feb 17;313(7):687-694. PMID: 25688780

KKE122b 「検体計測で確認すると若者の喫煙自己申告者は減少する」

Dietz NA等、Drug Alcohol Depend. 2015 Jan 29. (Epub ahead) PMID: 25678440

KKE122c 「能動喫煙も受動喫煙も成人発症喘息を増やす」

Coogan PF等、Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jan 15;191(2):168-76. PMID: 25387276

KKE122d 「喫煙は大脳皮質厚を減少させ、禁煙による回復には25年を要す」

Karama S等、Mol Psychiatry. 2015 Feb 10. (Epub ahead) PMID: 25666755

KKE122e 「子供の受動喫煙関連疾患の発症は親の禁煙の契機になっていない」 ; 日本からの報告

Tabuchi T等、Prev Med. 2015 Feb 4;73C:81-87. (Epub ahead) PMID: 25660485

KKE122f 「母親からの受動喫煙は3歳児の虫歯のリスク因子である」 ; 日本からの報告

Nakayama Y等、J Public Health Dent. 2015 Feb 6. (Epub ahead) PMID: 25659226

KKE122g 「喫煙は恥ずかしいことだとするTV広告には禁煙効果がある」

- Amonini C等、Tob Control. 2015 Feb 9. (Epub ahead) PMID: 25666549
 KKE122h 「喫煙者ではうつ病が寛解しても報酬への反応性が低下しにくい」
- Janes AC等、Neuropsychopharmacology. 2015 Feb 9. (Epub ahead) PMID: 25662839
 KKE122i 「タバコ煙による細菌バイオフィルムの変化 (レビュー)」
- Hutcherson JA等、Tob Induc Dis. 2015 Feb 10;13(1):1. PMID: 25670926
 KKE122j 「電話およびネット禁煙支援の使われ方」
- Nash CM等、J Med Internet Res. 2015 Feb 4;17(2):e36. PMID: 25673013
 KKE122k 「NY市の喫煙可能年齢引き上げとタバコ最低価格規制法の遵守率」
- Silver D等、Tob Control. 2015 Feb 11. (Epub ahead) PMID: 25673327
 KKE122l 「ヒトとサルのコチン自己注射強化効果モデルのレビュー」
- Goodwin AK等、Nicotine Tob Res. 2015 Feb 10. (Epub ahead) PMID: 25673111
 KKE122m 「薬局における禁煙支援の報告」
- Marín Armero A等、Patient Prefer Adherence. 2015 Jan 29;9:209-15. PMID: 25678779
 KKE122n 「女性の禁煙支援に関するレビュー」
- Greaves L、Int J Environ Res Public Health. 2015 Jan 27;12(2):1449-65. PMID: 25633033
 KKE122o 「医学部1年生からの禁煙支援教育は有望である」
- Xiao RS等、Prev Med. 2015 Feb 7. (Epub ahead) PMID: 25666737
 KKE122p 「禁煙失敗後に再度禁煙した人の特徴」
- Leyro TM等、Addict Behav. 2015 Jan 20;45C:34-38. (Epub ahead) PMID: 25637886

KKE123

「バレニクリン開始後3か月で禁煙し、6か月まで内服する減煙禁煙法は効果的」

Ebbert JO等、JAMA. 2015 Feb 17;313(7):687-694. PMID: 25688780

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2110968>

- 減煙しつつ禁煙することを希望する喫煙者は多いが、米国の禁煙ガイドラインでは断煙を推奨している。しかし1か月以内に禁煙しようと考えている喫煙者は8%に過ぎない。
- 禁煙準備ができていない喫煙者にニコチン補充療法と行動支援を用いて減煙を進めると、将来的に禁煙率が増加する。
- システマティック・レビューによれば、禁煙日にむけて減煙する方法と、減煙せず断煙する方法で禁煙率に差は見られない。
- バレニクリンは、禁煙準備ができていない喫煙者の喫煙量を減少させ、8週間の投与で禁煙チャレンジを増やす可能性が報告されている。
- 今回、バレニクリンを6か月投与し、禁煙目的の減煙法の効果を大規模な無作為化比較試験で検討した。
- 日本を含めた世界10か国61の医療施設で、2011年7月から2013年7月まで試験した。
- 試験は24週間の治療期間と、その後28週間の観察期間からなり、初期12週間を減煙期間、次の12週間を禁煙期間とした。
- 参加者には報酬が支払われ、報酬額は各施設で決められた。
- 対象者は18歳以上の1日10本以上喫煙者で、過去1年間に3か月以上禁煙していないこと、1か月以内ではなく3か月以内に禁煙を試みたいと考えていること、減煙法を希望していること、を採用基準とした。

→除外基準は、2年以内の自殺企図の既往、重症か不安定なうつ病や不安障害がある人、精神病、パニック障害、PTSD、統合失調症、過去1年間のアルコールや薬物依存症、重症のCOPD、過去2か月の重大な心血管疾患や脳血管疾患、バレニクリンの過剰内服の既往、マリファナや他のタバコ製品や電子タバコをやめられない人、妊婦、授乳婦、避妊薬を使用したくない人、とした。

→被験者は二重盲検法でバレニクリンと偽薬に1:1で割り振られ、24週間内服した。

→受診時に呼気COを測定し、自殺念慮はC-SSRSで、抑うつはPHG-9で評価した。

→被験者は、最初の4週間で喫煙量を50%以上減らし、8週目までに75%以上減煙し、12週目に禁煙に至るよう指示された。より早い減煙や禁煙も許可された。

→米国禁煙ガイドラインに基づいた禁煙カウンセリングと小冊子が提供された。

→個別カウンセリングは18回の受診と10回の電話面談時に10分以内で行われ、やめやすい時間帯のタバコから減らしていくことや、吸いたくなった時の対処法、

→失敗より成功に目を向けることなどが指導された。

→減煙できなかつたり、12週目に禁煙できない、禁煙できたが再喫煙した場合には、内服を続けて再禁煙するよう勧められた。

→主要評価項目は、治療期間の最後の10週間（15-24週目）の呼気COで確認した継続禁煙率とした。

→自己申告で禁煙を継続しており、呼気COが10ppm以下で継続禁煙とみなした。

→副次評価項目は、21-24週目と21-52週目の継続禁煙率とした。

→解析はITT解析で行い、脱落者は喫煙者とみなした。

→主要評価項目の禁煙率をバレニクリン17.2%、偽薬6.9%と仮定し、検出力90%以上有意水準5%の両側カイ二乗検定を行うため、各群の必要症例数を702名と算出した。

→ロジスティック回帰モデルには、説明変数として治療効果を、共変数として医療機関を含めた。

→さらに拡張ロジスティック回帰モデルには、治療と医療機関の間の相互関係も含めた。

→有害事象は投薬期間終了後30日まで報告した。

→今回の試験は2群間の有害事象の有意差を検出するには不十分である。

→1747人が試験候補になり、うち1510人が2群に割りつけられた（バレニクリン760人、偽薬750人）。

→52週目の受診率（試験完遂率）は、バレニクリン群73.6%、偽薬群68.8%であった。

→各期間の継続禁煙率は下記であり、いずれもバレニクリン群が有意に高かった（括弧内は95%信頼区間）。

	バレニクリン	偽薬	リスク差RD	相対リスクRR
15-24週	32.1%	6.9%	25.2(21.4-29.0)	4.6(3.5-6.1)
21-24週	37.8	12.5	25.2(21.1-29.4)	3.0(2.4-3.7)
21-52週	27.0	9.9	17.1(13.3-20.9)	2.7(2.1-3.5)

→主要評価項目に影響するような治療・医療機関の間の相互関係は見られなかった。

→15-24週に禁煙していた者の禁煙開始日の中央値は、バレニクリン群50日目、偽薬群85日目で有意差があった（ $P<0.001$ ）。

→1週間禁煙率は、12週、24週、52週の時点ともバレニクリン群の方が高かった。

→52週目の4週間禁煙率も、バレニクリン群32.8%、偽薬群17.3%と有意差があった（RD 15.4%(11.1-19.7)、RR 1.9(1.6-2.3)）。

→各時期に指定された量まで減煙できた喫煙者の割合は下記で、いずれも有意差があった。

	バレニクリン	偽薬	RD	RR
4週目	47.1%	31.1%	16.0(11.2-20.9)	1.5(1.3-1.7)
8週目	26.3	15.1	11.3(7.2-15.3)	1.8(1.4-2.2)

- 有害事象の報告はバレニクリン群のほうが82.3%と、偽薬群72.5%より多かった。
- 2群間のリスク差>2%と最大であった有害事象は、嘔気、異常な夢、不眠、便秘、嘔吐、体重増加であった。
- 治療中止に至った有害事象の頻度は、バレニクリン群8.4%、偽薬群7.0%で有意差がなかった (P=0.27)。
- 重篤な有害事象の頻度は、バレニクリン群3.7%、偽薬群2.2%で有意差がなかった (P=0.07)。
- 投薬中および投薬終了後30日間に自殺念慮や自殺企図が見られた頻度は、バレニクリン群0.8%、偽薬群1.3%であった。
- PHQ-9抑うつスコアの上昇が見られた頻度は、バレニクリン群22.5%、偽薬群19.5%であった (P=0.16)。
- 禁煙目的の減煙法にバレニクリンを6か月間投与する方法は有効である。

<選者コメント>

バレニクリンによる減煙禁煙法の報告です。

ニコチンパッチでは原則使用初日から断煙するのに比べて、バレニクリンでは最初の1週間は喫煙しながら禁煙治療を開始できるところが人気のひとつになっています。

理想的には8日目から断煙することになりますが、14日目の禁煙外来再診日にもまだ断煙できていないことも多いと思われます。そのまま内服を継続していると、その後禁煙できることもしばしば経験されますが、今回の報告はより気長に内服・減煙を続け、3か月かけてゼロ本にもっていき、内服は半年間続ける方法です。禁煙率は1年後でも偽薬の3倍近く高くなっており、有用な方法と考えられます。また半分以上の人では3か月までかからず、2か月以内にゼロ本になっていました。副作用は半年間の内服でも問題となることはありませんでした。

注意すべきは漫然と内服しているのではなく、あくまで禁煙を目標に内服・減煙している点です。現行の保険システムでは禁煙治療の算定は12週間に限定されていますが、算定期限の廃止を後押しする根拠にもなる報告です。

<その他の最近の報告>

KKE123a 「バレニクリンはニコチンと異なる作用で脳ドパミンを放出させる (ネズミの実験)」

Perez XA等、Pharmacol Res Perspect. 2015 Feb;3(1):e00105. PMID: 25692023

KKE123b 「手術前の禁煙支援により1年後も禁煙率が高くなる」

Lee SM等、Anesth Analg. 2015 Mar;120(3):582-7. PMID: 25695576

KKE123c 「大学禁煙化に関する研究のシステムティック・レビューとメタ解析」

Lupton JR等、J Am Coll Health. 2015 Feb 18:0. (Epub ahead) PMID: 25692536

KKE123d 「喫煙者は美食に対する報酬の感受性が低下する」

Machulska A等、PLoS One. 2015 Feb 18;10(2):e0116464. PMID: 25692468

KKE123e 「喫煙と膀胱癌リスクのゲノムワイド関連解析」

Figuerola JD等、Carcinogenesis. 2014 Aug;35(8):1737-44. PMID: 24662972