

禁煙科学 最近のエビデンス 2015/11

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。

2015/11 目次

- KKE153 「日本の精神病院の禁煙化状況」
- KKE154 「母乳育児は受動喫煙による小児の呼吸器疾患リスクを減らす」
- KKE155 「豪州の家庭医向け禁煙ガイドラインは利益相反に問題がある」
- KKE156 「バレニクリンの異常夢と関連危険事象」

KKE153

「日本の精神病院の禁煙化状況」

Hashimoto K等、Ann Gen Psychiatry. 2015 Oct 29;14:35. PMID: 26516338

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625877/>

- 精神疾患患者の喫煙率は高く禁煙率は低い。
- 日本の精神病院では何十年も喫煙は許容され、個人の嗜好の問題と考えられてきた。
- これは精神科ケアにおいて喫煙が特殊な位置づけを持ってきたことと関係している。
- また、攻撃性や精神症状の悪化、喫煙する職員からの反対、隠れ喫煙による火災、などへの懸念も影響している。
- 日本の2県では公共の場の喫煙が法的に禁止されているが、うち1県では、完全に分離された喫煙室の設置を病院内に認めており、他の1県では、精神科病棟では喫煙が認められている。
- 日本医療機能評価機構も精神科病棟は禁煙の対象外としている。
- 米国では1989年にメイヨー医療センターで精神科病棟を含む禁煙化が行われたが、日本では2004年になってはじめて禁煙の精神病院が現れた。
- 精神疾患患者も病院で同等に喫煙被害から守られるべきであり、今回、日本の精神病院の禁煙化状況と禁煙化への意識について調べた。
- 2013年3月に入院病棟のある1242の精神病院（私立1208、公立34）の院長宛にアンケートを郵送し、下記7つの質問調査を行った。
 - 1) 2013年3月時点での禁煙化状況
 - 2) 将来禁煙化する予定があるか
 - 3) 完全禁煙を躊躇する理由
 - 4) 患者の禁煙の支援状況
 - 5) 病院を完全禁煙にした理由
 - 6) 完全禁煙にして良かった点
 - 7) 完全禁煙にして悪かった点
- 質問は選択式とし、当てはまらない場合は自由記載とした。

- 回答・無回答の病院について、病床数と病院の地域を比較した。
- 回答率は49.3% (612病院) であった。
- 回答・無回答の病院間で、病床数と病院の地域に差はなかった。
- 完全禁煙であったのは23.5%、建物内のみ禁煙であったのは14.4%であった。
- 禁煙病院の割合は私立・公立で差がなかった。
- 禁煙化していない病院のうち、7.7%は将来的に禁煙化を計画していた。
- 敷地内禁煙でない病院では喫煙室が、68%は閉鎖病棟に、66%は開放病棟にあった。
- さらに54%の病院は外来棟が禁煙で、71%では喫煙場所は屋外の禁煙区域のそばにあった。
- 完全禁煙化した病院のおよそ75%は2010年以降もそれを維持していた。
- 完全禁煙化していない病院では、45.1%が精神症状の悪化を、65%が隠れ喫煙を懸念していた。
- 一方、完全禁煙化した病院では、禁煙化して悪かった点として、精神症状の悪化を挙げたところは1.7%、隠れ喫煙を挙げたところは30.2%、であった。
- 他の懸念点として、敷地内での喫煙が増えることを46%の病院が挙げており、完全禁煙化して悪かった点として最多 (52.6%) だったのが、近隣からの敷地外喫煙が増えたという苦情であった。
- また完全禁煙化していない病院では、入院患者 (59.4%) や病院職員 (20.9%) から、禁煙化の同意が得られない懸念が示された。
- 患者への禁煙支援を提供している病院はおよそ70%であり、低価格でのニコチンパッチの提供や禁煙教室を開いているところもあった。
- 禁煙化した理由としては、88%が医療界における社会の趨勢と回答していた。
- 26.8%の病院では、日本医療機能評価機構の評価結果でと回答した。
- 禁煙化して良かった点は、75.2%が病院がきれいになったことを挙げた。
- 56%は職員の喫煙率が下がったこと、53.9%は喫煙にまつわる問題が減ったことを挙げた。
- 重要なことに、14.9%の病院では患者から、4.3%の病院では地域住民から、禁煙化を評価する声が聞かれていた。
- その他、コストや手間の削減、受動喫煙の減少、健康への利点などが挙げた。
- 禁煙化して悪かった点に44.8%がその他と答え、約30%は悪かった点はないとした。
- 精神病院の禁煙化は実現可能であり、益々の促進が望まれる。

<選者コメント>

奈良県立医科大学精神科から、日本の精神病院の禁煙化に関する調査報告です。

入院病棟のある1242の精神病院にアンケートを行い、612病院から回答を得ました。2013年3月の時点で、敷地内禁煙の病院が23.5%、建物内禁煙が14.4%と、初めて日本の精神病院の禁煙化の現状が判明しました。ただし、回答率が半分であったため、実際にはさらに低い可能性も考えられます。敷地内禁煙の精神病院は2010年以降増え続けており、大和らによると精神科病棟のある大学病院の86%は2011年時点で敷地内禁煙とのことです。

禁煙化する前は、患者の精神症状の悪化などさまざまな懸念が持たれても、実際禁煙化してみると多くは杞憂であったことが分かりました。禁煙化した病院では、上層部のリーダーシップが重要であったことや、禁煙化したことで病院敷地外での喫煙が増え、職員が敷地外の清掃をする負担が増えたことなど、現実的な事実も報告されており、日本の医療者にとって貴重な報告と言えます。

<その他の最近の報告>

KKE153a 「入院精神疾患患者への禁煙治療は長期的費用対効果が高い」

Barnett PG等、J Clin Psychiatry. 2015 Oct;76(10):e1285-91. PMID: 26528651

KKE153b 「ボストンの集合住宅禁煙政策は強制力がなく満足度が低い」

Rokicki S等、Nicotine Tob Res. 2015 Oct 26. (Epub ahead) PMID: 26508397

KKE153c 「肺癌の診断が家族の禁煙を促進するか」

McBride CM等、Psychooncology. 2015 Oct 30. (Epub ahead) PMID: 26514587

KKE153d 「タバコ煙とニコチンが肺の成長に与える影響のレビュー」

Gibbs K等、Chest. 2015 Oct 22. (Epub ahead) PMID: 26502117

KKE153e 「無煙タバコへの禁煙支援 (コクラン・レビュー) 」

Ebbert JO等、Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 26;10:CD004306. (Epub ahead) PMID: 26501380

KKE153f 「1年の禁煙成功者が10年続くための要因」

Álvarez Gutiérrez FJ等、Addiction. 2015 Oct 24. (Epub ahead) PMID: 26498919

KKE153g 「7年間の禁煙はCT健診と同等の肺癌防止効果がある」

Tanner NT等、Am J Respir Crit Care Med. 2015 Oct 26. (Epub ahead) PMID: 26502000

KKE153h 「日本の乳癌女性は喫煙歴が長いと死亡率が高い」 : 日本からの報告

Kakugawa Y等、Cancer Sci. 2015 Aug;106(8):1066-74. PMID: 26052951

KKE153i 「小児の受動喫煙と呼吸器合併症の関連」

Snodgrass AM等、Tob Control. 2015 Oct 26. (Epub ahead) PMID: 26502739

KKE153j 「MAO阻害とタバコ依存に関するレビュー」

Hogg RC等、Nicotine Tob Res. 2015 Oct 27. (Epub ahead) PMID: 26508396

KKE153k 「大量飲酒者の禁煙薬物療法のレビュー」

Yardley MM等、CNS Drugs. 2015 Oct 27. (Epub ahead) PMID: 26507831

KKE153l 「不安感受性の高い喫煙者には運動療法の併用が効果的」

Smits JA等、Psychosom Med. 2015 Oct 28. (Epub ahead) PMID: 26513517

KKE153m 「頭頸部癌患者は禁煙を希望しているが電子タバコは喫煙量を減らさない」

McQueen N等、Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Oct 30. (Epub ahead) PMID: 26519457

KKE153n 「エンターテインメント・ソフトウェア審査機構による喫煙関連ゲームの審査は不十分」

Forsyth SR等、Tob Control. 2015 Sep 14. (Epub ahead) PMID: 26371111

KKE153o 「貧困層対象無作為化禁煙臨床試験に参加する喫煙者と参加しない喫煙者の違い」

Bonevski B等、BMJ Open. 2015 Sep 14;5(9):e008419. PMID: 26369799

KKE153p 「韓国の大学周囲娯楽施設を含む禁煙法施行後にPM2.5は低下したが有意ではない」

Yu S等、Int J Environ Res Public Health. 2015 Nov 2;12(11):14034-14042. PMID: 26540063

KKE153q 「受動喫煙は心房細動を増やす」

O'Neal WT等、J Occup Environ Med. 2015 Nov;57(11):1154-1158. PMID: 26539762

KKE153r 「喫煙は血圧を変えないが安静時心拍数を増やす」

Linneberg A等、Circ Cardiovasc Genet. 2015 Nov 4. (Epub ahead) PMID: 26538566

KKE153s 「喫煙と歯の喪失とCOPDの関係」

Cunningham TJ等、J Periodontol. 2015 Nov 5:1-15. (Epub ahead) PMID: 26537367

KKE153t 「サードハンドスモークの感じ方と喫煙への抵抗性との関係」

Chen JJ等、J Community Health. 2015 Oct 27. (Epub ahead) PMID: 26507651

「母乳育児は受動喫煙による小児の呼吸器疾患リスクを減らす」

Liu YQ等、Indoor Air. 2015 Aug 12. (Epub ahead) PMID: 26264239

- 環境タバコ煙は小児の呼吸器疾患リスクを増やす。
- 母乳には何種類もの抗感染物質や抗炎症物質が含まれており、吸入抗原に対する免疫記憶や肺炎症の異常パターンの調節に寄与する。
- 乳幼児にとっては最良の栄養手段であると考えられている。
- 母乳育児が小児の呼吸器疾患リスクを低下させるとする複数の報告があり、1990年の豪州の横断調査では、母親の喫煙による小児呼吸器疾患のリスクは、非母乳育児群で母乳育児群より7倍高かった。
- また家で受動喫煙を受けている小児では、母乳育児群で喘息の発症が少なかったとする報告もある。
- 母乳育児の効果には人種差があるとする報告もあるが、西洋人以外での呼吸器系に与える影響については不明である。
- 中国では西洋諸国より喘息やアトピー性疾患の頻度が低いため、中国で母乳育児が受動喫煙による小児呼吸器疾患に及ぼす影響を調べることは意義がある。
- 2-14歳を対象とした中国北東部7都市調査を2008-2009年に行い、25の小学校と50の幼稚園を調査した。
- 小学生の年齢幅は6.1-14.5歳、幼稚園児は2.0-6.7歳であった。
- 研究は孫逸仙大学の倫理委員会の承認を得た。
- 授乳状況や呼吸器疾患の既往、親や同居人の喫煙状況等を郵送アンケートで調べた。
- 3か月以上おもに母乳で育てた場合を母乳育児とした。
- それは産休が出産後3か月間で、職場復帰すると多くは授乳をやめるためである。
- 母乳育児でない子供は、動物の乳や果汁、卵・米・鶏・豚・牛・魚・野菜などのスープが与えられていた。
- 呼吸器疾患・症状のオッズ比は、マッチングを考慮しないロジスティック回帰分析で行った。
- 共変量として、年齢、性別、親の教育レベル、低出生体重、肥満、家での炭使用、ペット飼育、2年以内の建て替え、子供のアレルギー体質、アトピーの家族歴、調査都市、を用い、相互作用効果が10%以上変化する共変量を最終モデルに採用した。
- 解析対象となった生徒は31,049人で、男子は15,673人であった。
- 平均年齢は8.30歳±2.75（標準偏差）であった。
- 母乳育児を受けた子供は77.3%、調査時に環境タバコ煙に曝露されていたのは49.3%であった。
- 非授乳群は授乳群より、受動喫煙を受けている子供の割合は少なめだったが、呼吸器疾患・症状のある子供の割合は多めだった。
- 授乳群の呼吸器疾患・症状のオッズ比は、遷延性咳嗽：0.78(95%CI 0.72-0.85)、遷延性喀痰：0.64(0.57-0.72)、喘鳴：0.90(0.81-0.99)、喘息の診断：0.79(0.72-0.88)、と、いずれも有意に非授乳群より低かった。
- また妊娠中や出生後の2年間に受動喫煙を受けていた子供では、これら呼吸器疾患・症状が有意に多かった。
- 家庭内で受動喫煙を受けていると、喘息の罹患オッズ比が上昇したが、非授乳群1.71(1.43-2.05)、授乳群1.33(1.20-1.48)であり、授乳群の方が有意に低かった (P=0.019)。
- 幼稚園児と小学生を分けて解析すると、とくに遷延性咳嗽や喀痰、喘鳴に関して、母乳育児による防御効果は幼稚園児でより顕著であった。
- 母乳育児は受動喫煙による小児の呼吸器疾患リスクを減らす。

<選者コメント>

中国から子供の受動喫煙による健康被害が母乳育児で軽減するという報告です(=KKE146h)。

家庭内で受動喫煙を受けていると、非授乳児では喘息罹患が1.7倍多くなっていましたが、3か月以上母乳で育てられた子供では、1.3倍と有意に少なくなっていました。また咳や痰などの呼吸器症状を持つ子供の割合も、受動喫煙の有無にかかわらず授乳群で少なくなっていました。

母乳育児が呼吸器疾患の発症に対し防御的に働くことは複数報告されており、免疫調節効果が機序として推測され、授乳の終了とともに効果は減衰すると考えられていますが、今回同様の防御効果が受動喫煙に対してもあることが推測されました。先日話題になった通り[kk:14049-55]、親が禁煙できなくても母乳育児が重要であることの、ひとつの証左になると思われます。

横断的調査ではありますが、過去の報告(PMID: 2273361)の100倍規模の調査であり、東洋人が対象である点でも有用な報告と思います。それにしても、最近中国からの報告が目に見えて増加しており、政治経済のみならず医学分野でも躍進著しい様子が伺われます。

<その他の最近の報告>

KKE154a 「急性冠症候群入院患者へのバレニクリン禁煙治療は有効」

Eisenberg MJ等、Circulation. 2015 Nov 9. (Epub ahead) PMID: 26553744

KKE154b 「子供を能動・受動喫煙から守るための臨床提言」

Farber HJ等、Pediatrics. 2015 Nov;136(5):1008-17. PMID: 26504137

KKE154c 「内頸動脈狭窄は喫煙で進み禁煙で減速する」

Hansen K等、Eur J Intern Med. 2015 Nov 5. (Epub ahead) PMID: 26548715

KKE154d 「禁煙は空腹時血糖異常や2型糖尿病を増やさない」

Le Boudec J等、J Diabetes Complications. 2015 Oct 22. (Epub ahead) PMID: 26547408

KKE154e 「ニコチン/タールの強いタバコを吸う喫煙者は依存度が高い」

Redner R等、Nicotine Tob Res. 2015 Nov 7. (Epub ahead) PMID: 26547061

KKE154f 「COMT酵素のVal/Met遺伝子多型は禁煙成功と関連する」

Choi HD等、Pharmacogenomics. 2015 Nov 10. (Epub ahead) PMID: 26555332

KKE154g 「喫煙者は心バイパス術後の下肢創部合併症が多い」

Sharif-Kashani B等、J Surg Res. 2015 Sep 21. (Epub ahead) PMID: 26541686

KKE154h 「喫煙は卵巣癌術前・術後化学療法による予後を悪化させる」

Kelemen LE等、Gynecol Oncol. 2015 Nov 5. (Epub ahead) PMID: 26549109

KKE154i 「エチオピア産タバコ葉のニコチン含有量」

Tassew Z等、Springerplus. 2015 Oct 29;4:649. PMID: 26543783

「豪州の家庭医向け禁煙ガイドラインは利益相反に問題がある」

MacKenzie R等、Public Health Ethics. 2015 Nov;8(3):319-331. PMID: 26566398

→2014年時点で豪州の14歳以上喫煙率は12.8%まで低下しているが、それでも年間15,000人が喫煙により死亡していると考えられる。

→一年間に豪州人の約85%が家庭医を受診しており、禁煙支援の好機と言える。

→家庭医21,000人からなる豪州家庭医療学会が、2011年に禁煙ガイドラインを発行した。

<http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/smoking-cessation/>

→ガイドラインは実践的・簡潔でエビデンスに基づくとされるが、我々は現在のエビデンスを正しく反映していないと疑義を唱えるものである。

→中でも、薬物療法は自力禁煙より成功率が高いことを強調しているが、我々の解析では複数の潜在的利益相反が確認され、引用されたエビデンスに瑕疵がある。

→この中には、製薬会社出資の研究を信頼しすぎていたり、諮問グループのメンバーが製薬会社と二次的につながりがある、ことが含まれる。

→ガイドラインの主たる推奨は、禁煙成功には薬物療法を要する、というものである。

→過去喫煙者の2/3-3/4は自力禁煙していて、自力禁煙はこれまで最も成功率の高い方法であることを、ガイドラインは無視もしくは否定している。

→ガイドライン曰く、「禁煙に関心のある依存症喫煙者には、禁忌がなければ全例に薬物療法を勧めるべきである。

→自力禁煙を好む者の選択は尊重すべきだが、カウンセリングや支援に薬剤を併用すると、最良の結果が得られる。」

→自力禁煙について触れられてはいるが、患者の選択の問題としてに過ぎない。

→「禁煙に成功した人のほとんどが選択した最も一般的な方法は自力禁煙である」と述べながら、その後、「禁煙を試みる喫煙者の半分以上は、何らかの支援を利用しており、主なものは薬物療法である」と注記している。

→このようにガイドラインの全体的な論調は、第一選択として薬物療法を促している。

→これは無作為化比較試験の高い禁煙率を信用しているためであるが、これらの試験結果の「現実世界」での再現性は示されていない。

→試験は一般人口を反映しておらず、精神疾患は除外され、薬剤は無償で提供され、交通費や参加費が支給され、支援者と頻繁にコンタクトをとるなど、現実世界よりずっと治療を完遂しやすい。

→また自力禁煙とどのように比較検討しているかという問題もある。

→NRTが成功率を上げないという報告や、自力禁煙の方が成功率がずっと高いという報告、OTCのNRTは自力禁煙に劣るが、医師の処方薬だと勝るといふ報告、などがある。

→引用されたエビデンスについては、202報の文献のうち94報が推奨に用いられている。

→この94報を自力禁煙か否かで分け、自力禁煙でないものは主たる支援法で分類した。

→すべての試験は出資元を特定し、禁煙補助薬を製造する製薬会社でないかを判別した。

→94報のほぼすべて(97%)は自力禁煙ではない報告であった。

→57報(63%)はNRTやバレニクリンなどの薬物療法による禁煙率上昇を報告していた。

→妊婦・授乳婦・精神疾患患者を対象とした4報だけが、薬物療法への注意を促していた。

→自力禁煙は3報(3%)のみ引用されていた。

- うち2報は否定的な結果の報告であったが、製薬会社からの出資はなかった。
- 1報は、自力禁煙が最も成功している方法にもかかわらず軽んじられており、研究されていないと懸念を示していた。
- 出資については、薬物療法を主としない研究では、製薬会社からの出資について報告していたものはなかった。
- 薬物療法を推奨する50報のうち35報(70%)では、禁煙補助薬の製薬会社から出資されているか、研究者が出資を受けていた。
- ガイドラインには22報のシステマティック・レビューが引用されており、5報が薬物療法についてのものであった。
- このうち3報が一般の喫煙者を対象としたものであったが、出資元を明示していたのは1報のみであり、この割合はコクラン・レビューにおける出資元の判明率が30%とされることと類似している。
- これら3報が引用した166報の研究について、出資元と製薬会社の関連を調べると、154報は製薬会社からのサポートを受けていた。
- 製薬会社出資の107報のうち102報ではNRTや他の薬剤の有効性を報告していた。
- 対照的に、薬剤の否定的な結果を報告していたのは、製薬会社出資の研究では5報であった。
- ガイドラインの諮問グループは8人のメンバーで構成されている。
- 大学から3人、シドニー病院から1人、メルボルンのタバコ規制機構から1人、残る3人は同機構の職員で、うち1人は国立看護協会の代表、1人は薬剤師協会所属である。
- 前5者のうち議長を含む3人は、ファイザー社やGSK社から報奨金を得たり諮問委員を勤めていた。
- 他の1人は製薬会社との関連を挙げていないが、10年以上前に出した論文には、GSK社出資の禁煙連合に属し助成金を得ていたこと、GSK社とファルマシア社で禁煙促進に関連した顧問業務を行ったことを開示していた。
- さらに外部からの査読者2人のうち1人は、ファイザー社、GSK社、J&J社から、教育・顧問・旅費として報奨金を得ていた。
- 本ガイドラインは公正とはいえず、次版では利益相反を減らす努力が望まれる。

<選者コメント>

いまや花盛りのガイドラインですが、その公正性について疑義を唱える報告です。

今回の豪州ガイドラインでは、禁煙希望者に薬物療法を広く推奨していますが、ガイドラインの推奨に引用された文献の97%は自力禁煙でない内容に偏っており、薬物療法推奨の根拠とされた研究の7割は、何らかの出資を当該製薬会社から受けていました。またガイドライン作成委員個々のCOI開示も不十分で、委員長の利益相反も指摘されました。お金のかかるRCTには、製薬会社からの出資で行われている研究も多く、それらがメタ解析されることで、高いエビデンスとして治療指針に記されていきます。

今回のガイドラインにはその点への洞察が欠けており、結果や方法論の科学的正確さのみならず、背景にある出資元や、現実世界での再現性の観点からも評価すべきとしています。利益相反を皆無とした研究を行うことは難しいと思われませんが、軽症なうちからの投与が望ましい、量を増やした方が効く、長めに投与したほうがよい、など、研究結果が薬剤の販売促進に利する結果につながっている場合には、利益相反を考慮した評価がより重要になるものと思います。

<その他の最近の報告>

KKE155a「日本における電子タバコ・加熱式タバコの認知度・使用調査」：日本からの報告

Tabuchi T等、Addiction. 2015 Nov 14. (Epub ahead) PMID: 26566956

KKE155b「喫煙者への肝移植は発癌率が高く予後が悪い」

- Mangus RS等、Transplantation. 2015 Sep;99(9):1862-8. PMID: 26308417
 KKE155c 「体内コチニン濃度が高いと腎移植の成功率と予後が悪い」
- Hellemons ME等、Transplantation. 2015 Sep;99(9):1926-32. PMID: 25710609
 KKE155d 「喫煙妊婦の子は6歳時に腎臓が小さく機能が低い」
- Kooijman MN等、Am J Kidney Dis. 2015 Sep;66(3):412-20. PMID: 25641064
 KKE155e 「新生児がNICUに入院した親は健常出産の親より禁煙への理解が低い」
- Boykan R等、Hosp Pediatr. 2015 Jan 1. (Epub ahead) PMID: 26573484
 KKE155f 「社会的つながりが乏しい大人の子は受動喫煙リスクが高い」
- Alcala HE等、Addict Behav. 2015 Oct 31;53:201-205. (Epub ahead) PMID: 26562680
 KKE155g 「英国の国営禁煙サービスは一年間に3万6千人の終生禁煙者を生み出している」
- Dobbie F等、Health Technol Assess. 2015 Nov;19(95):1-156. PMID: 26565129
 KKE155h 「香港の禁煙法導入後に心血管疾患の死亡率が減少した」
- Thach TQ等、Tob Control. 2015 Nov 19. (Epub ahead) PMID: 26585706
 KKE155i 「1年間の禁煙継続には半年間のNRT使用と長期の電話支援が有効」
- Schlam TR等、Addiction. 2015 Nov 19. (Epub ahead) PMID: 26581819
 KKE155j 「電話によるコーチング禁煙支援は有効」
- Boccio M等、Am J Health Promot. 2015 Nov 11. (Epub ahead) PMID: 26559720
 KKE155k 「行動変容モデルに基づくFacebook禁煙支援の試み」
- Thrul J等、J Med Internet Res. 2015 Nov 11;17(11):e244. PMID: 26561529
 KKE155l 「経頭蓋磁気刺激法とNRTの併用は禁煙効果を上げる」
- Trojak B等、Brain Stimul. 2015 Nov-Dec;8(6):1168-74. PMID: 26590478
 KKE155m 「背外側前頭前皮質への直流刺激は喫煙への抵抗力を増す」
- Falcone M等、Brain Stimul. 2015 Oct 23. (Epub ahead) PMID: 26572280
 KKE155n 「タバコがHIV感染者に与える影響に関するレビュー」
- Calvo M等、AIDS Rev. 2015 Jan-Mar;17(1):47-55. PMID: 25427101
 KKE155o 「GLT-1やグルタミン酸受容体拮抗薬のニコチン依存治療効果に関するレビュー」
- Alasmari F等、Brain Res Bull. 2015 Nov 14. (Epub ahead) PMID: 26589642
 KKE155p 「ニコチン性アセチルコリン受容体の構造研究」
- Shahsavari A等、Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015 Nov 17. (Epub ahead) PMID: 26572235

KKE156

「バレニクリンの異常夢と関連危険事象」

Savage RL等、Sleep. 2015 May 1;38(5):833-7. PMID: 25409105

- バレニクリンの副作用として異常夢が報告されており(12.4%)、臨床試験のプール解析では偽薬の4.5%より頻度が高い。
- また不眠・傾眠を除く睡眠障害も4.8%と報告され、偽薬の2.8%より高い。
- 市販後には悪夢や夢遊病も報告されるようになり、添付文書に記載された。
- 不眠時の攻撃的行動も報告されている。

→FDA有害事象報告システムのデータベースから攻撃的行動の報告を調べた研究では、バレニクリン使用と攻撃的反応との明らかな関連が見られた26例のうち、17例では睡眠障害や悪夢を経験していた。

→WHOの安全性情報データベースVigiBaseは、有害事象が疑われた症例を、医療者などが世界中の薬剤監視機関に自発的に報告した情報を収集しており、FDA有害事象報告システムからの情報も含まれる。

→2013年のデータベースを調べたところ、バレニクリンの睡眠障害として、143報の夢遊病と2,642報の悪夢が報告されており、中には攻撃や傷害も伴っていた。

→今回、VigiBaseの体系的評価を行い、「異常夢関連事象」報告例の詳細を検証した。

→睡眠中に行動が見られた27例の報告があり、米国・英国・豪州・カナダからであった。

→10例は攻撃的になり、7例は攻撃的でないが自他傷的であった。

→他の10例は多様で非傷害的であり、睡眠中に話したり電気をつけたり服を着たりしていた。

→このうち6例では異常夢や悪夢を報告しており、睡眠中の行動と関係していた。

→4例では怖かったと話しており、1例は壁の調度品を取り外していた。

→攻撃的行動を伴う異常夢の10例

- 1) 内服5日目に悪夢。再開2日目に暴力的悪夢を見ながら妻を殴る。再中止で悪夢消失。

併用薬；チオトロピウム、サルブタモール、ビタミン剤

併存症；COPD、アルコール乱用の可能性、他の有害事象；COPD増悪、息切れ

- 2) 睡眠中に攻撃的行動。その他詳細不明。

- 3) 内服2週目に睡眠中に大声で話す。内服2か月目に夢と現実を混乱し興奮。

自分が誰だか分からなくなった。中止で回復。

投与量；1mg/日、他の因子；軽度の飲酒歴

- 4) 目が覚めても現実的に感じる夢。人質にされ相手を攻撃している夢。

目が覚めたら子供を叩き首をしめていた。子供は無事。中止で消失。

投与量；2mg/日、投与開始1-2か月後、他の有害事象；上腹部痛

- 5) ひどい夢。睡眠中に起き上がり夫を刺そうとナイフを探した。

再開で異常夢再発。初回投与時に気分変動あり、再開時にもあり。

攻撃的となり自殺念慮に発展。

内服14日目に発症、他の有害事象；精神疾患、嘔気、多幸感、うつ、複数のアレルギー

- 6) 知らない人に乱暴される夢。目が覚めると妻を押さえつけ殴ろうとしており、

妻が叫んでいた。中止で回復。

睡眠障害の既往なし、妻への攻撃的感情なし、虚血性心疾患あり。

内服14日目、2mg/日内服中、他の有害事象；いびき

併用薬；クロピドグレル、アスピリン、エゼチミブ、シンバスタチン、リシノプリル、ヒドロクロロチアジド、アムロジピン

- 7) 悪夢。目が覚めたらペットや家具を叩いていたことが2回。中止で回復。

内服後24時間以内、2mg/日。

- 8) 暴力的な夢が続いた。ヘッドボードを叩く、枕を噛む。

妻の安全確保のため別々に寝る必要があった。覚醒中も攻撃的。人格変化。

中止後改善するも副作用は続いた。

内服44日目、2mg/日内服中。

- 9) 睡眠中に妻に暴力をふるい、首を絞めようとした。中止で回復。入院。

これまで同様の事象なし。

内服数か月目、2mg/日、他の有害事象：情動障害、記憶障害

併用薬；アトルバスタチン

- 10) 配偶者の首を絞めようとした。中止で回復。

同様の既往なし、併存症：COPD・気分の落ち込みあり。

内服開始17日目、2mg/日、併用薬：フォルモテロール、サルブタモール、セルトラリン

→これら10例は、男性6例、女性4例で、年齢は44-64歳、平均53.5歳であった。

→バレニクリン投与開始から事象発現までの期間は、1日から1-2か月であり、6例では投与17日以内に、2例では44日目など1-2か月後であった。

→バレニクリン以外の原因としては、1例ではアルコール依存症が疑われており、1例では晩酌をしていた。

→COPD患者が3例、精神疾患が1例含まれていたが、向精神病薬の使用はなかった。

→過去に同様の事象がなかったとの報告は3例でのみ記載されていた。

→スタチンの処方量が2例あり、攻撃的反応が報告されている薬剤であるが、2例ともバレニクリンの中止後に症状が消失していた。

→自傷他傷リスクを伴う異常夢の7例

- 11) 寝ながらタバコを吸う。その他詳細不明。

他の有害事象：複視、意識障害、転倒

- 12) 現実のような夢。睡眠中に幼児を外に連れ出し危険に晒したことが1回。

内服12日目、晩にビール3杯を飲んでいて。

- 13) 金属を加熱して自分の手首に押し付け、水で洗った。夫が目撃。中止で回復。

バレニクリン開始2か月前にパラセタモール・ヒドロコドンを乱用。

内服開始60日目。他の有害事象；やけど、健忘症。

併用薬；パロキセチン（不安障害に対し同月開始）

- 14) ベッドに入りテレビを見ながらタバコを自分の腕で消した。

バレニクリンは継続され、激怒のエピソードあり。

併存症：慢性疼痛、不安障害、不整脈の焼灼術後。

内服開始1-2日後、0.5mg/日。

他の有害事象；異常夢、不安増強、怒り、うつ、混乱、嘔気、動悸

併用薬；ガバペンチン、ヒドロコドン、アルプラゾラム、ゾルピデム

- 15) 悪夢と幻覚、路上の車中で寝ているところを発見された。

中止により悪夢と異常な睡眠関連事象からは回復。

併存症：虚血性心疾患、骨形成不全、甲状腺機能低下症。

内服開始55日目、2mg/日。

併用薬：ビタミンD3、EPA、フルセミド、レボチロキシシン、ニコランジル

- 16) ストーブを点火し、煙探知機に起こされた。

内服開始35日目、併用薬：ラモトリジン、シタロプラム

- 17) 現実のような悪夢、寝ながら歩き出す。睡眠中に階下に行き、銃を手にとり目覚める。

中止後の効果は不明。

内服開始56日目、他の有害事象：健忘症

併用薬：抗うつ剤（内服時期不明）

→スタチンこれら7例は、男性3例、女性4例で、年齢は29-63歳、平均44.7歳であった。

→スタチンバレニクリン投与開始から事象発現までの期間は14-55日で、攻撃的行動例より長かった。

- スタチン攻撃的行動例と異なり、4例では向精神病薬を内服していた。
- スタチン1例では薬物依存の既往があった。
- スタチン睡眠時随伴症の既往についての情報はいずれの例でも不明であった。
- スタチンバレニクリン投与時は、夢遊病や暴力的性質を伴う異常夢に注意を要する。

<選者コメント>

バレニクリンの異常夢に関する報告です。

詳細な頻度は不明ながら、暴力的行為や夢遊病などリスクの高い事例が報告されています。WHOの副作用情報データベースから、「異常夢関連事象」の27例が抽出され、そのうち攻撃的行動を伴う10例と、自他傷リスクを伴う7例が詳細に検証されました。17例のうち9例ではバレニクリン中止後の症状消失が報告されており、他に原因も見当たりませんでした。内服期間が報告されていた26例のうち、18例では事象は2週間以内に生じていましたが、同データベースに登録された睡眠に関連する攻撃的行動のほとんどは、他剤でも一般的に2週間以内に生じており共通していました。

危険な異常夢や夢遊病症状は稀有と推察されますが、投薬開始後の2週間はとくに気にかけておいた方が良いかもしれません。攻撃的行動や睡眠障害はそれぞれ添付文書に記載があるものの、両者の関連については触れられていないため、今回の報告では、睡眠障害の内容を明確にし、睡眠関連危険事象を記載に含めることを勧奨しています。

<その他の最近の報告>

KKE156a 「インドのタバコ規制はタバコ産業との利益相反に満ちている」

Rao NV等、Tob Control. 2015 Nov 26. (Epub ahead) PMID: 26612763

KKE156b 「重篤な精神疾患患者への禁煙薬物療法のシステムティック・レビューとメタ解析」

Roberts E等、Addiction. 2015 Nov 23. (Epub ahead) PMID: 26594837

KKE156c 「日本の禁煙治療は費用対効果が高いと試算される」：日本からの報告

Igarashi A等、Appl Health Econ Health Policy. 2015 Nov 23. (Epub ahead) PMID: 26597111

KKE156d 「高齢者の心筋梗塞後の余命は喫煙者で短い」

Bucholz EM等、Heart. 2015 Nov 23. (Epub ahead) PMID: 26596792

KKE156e 「喫煙量が増えると急性冠症候群の罹患や死亡が増える」

Notara V等、Tob Induc Dis. 2015 Nov 25;13:38. PMID: 26609288

KKE156f 「定位放射線治療を受けた早期肺癌患者は禁煙すると予後がのびる」

Roach MC等、Pract Radiat Oncol. 2015 Sep 18. (Epub ahead) PMID: 26598909

KKE156g 「幼児におけるDNAメチル化は胎内喫煙曝露のマーカーになる」

Ladd-Acosta C等、Environ Res. 2015 Nov 20;144(Pt A):139-148. (Epub ahead) PMID: 26610292

KKE156h 「喫煙者・禁煙者・非喫煙者の遺伝子発現解析」

Vink JM等、Addict Biol. 2015 Nov 22. (Epub ahead) PMID: 26594007

KKE156i 「短期禁煙は血管機能を改善するがBH4への反応性までは回復しない」

Taylor BA等、Hypertens Res. 2015 Nov 26. (Epub ahead) PMID: 26606877

KKE156j 「リスク低減タバコTHS2.2はApoE-/-マウスの心肺毒性を減らす」：PM社からの報告

Phillips B等、Toxicol Sci. 2015 Nov 25. (Epub ahead) PMID: 26609137