

禁煙科学 最近のエビデンス 2018/10

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を要約して紹介しています。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。

2018/10 目次

KKE246 「タバコ煙成分で最大の発癌作用はニトロソアミンでも芳香族炭化水素でもなくアルデヒド類にある」

KKE247 「日本の労働者は喫煙で死亡率が高まり禁煙で下がる：職域多施設研究の6年間の追跡」

KKE248 「2型糖尿病患者では喫煙が最大の死亡予測因子である」

KKE246

「タバコ煙成分で最大の発癌作用はニトロソアミンでも芳香族炭化水素でもなくアルデヒド類にある」

Weng MW等、Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Jul 3;115(27):E6152-E6161. PMID: 29915082

<http://www.pnas.org/content/115/27/E6152.long>

→タバコ煙が肺や膀胱の細胞のDNAに変異損傷を与えることが示唆されており、タバコ煙には60をこえるDNA損傷発癌物質が含まれる。

→しかし、癌を生じさせるタバコ煙物質の特定や機序については意見が分かれる。

→多環芳香族炭化水素 (PAHs) やニトロソアミンはヒトの癌との関連や、動物モデルで強力な発癌性が示されているが、タバコ煙に含まれるPAHsやニトロソアミンは比較的少量である。

→タバコ煙で誘発され発癌のもととなるDNA付加体は、PAHsでなくアルデヒド起因性のものであることが示されており、また、アクロレインを含むアルデヒドはPAHsとニトロソアミンの1,000倍多くタバコ煙に含まれている。

→NNKやNNNなどのタバコ煙ニトロソアミンは動物モデルで強い発癌性を示し、主にGからAへの置換変異を来すが、一方、タバコ煙関連のヒトの肺癌ではGからTへの変異が多い。

→これらより、タバコ煙中に含まれる6,000を超える化学物質との相互作用により、タバコ煙発癌物質の働きは、その物質単独での働きとは性質を異にしている可能性がある。

1) タバコ主流煙曝露によりマウスの肺と膀胱にPdG付加体が形成される

→8週齢FVBN雄マウスに約75mg/m³の2R4Fタバコ主流煙を12週間曝露し (40箱年の喫煙者に相当)、組織のPdGをモノクローナル抗体等を用いて定量した。

→有意な量のPdG付加体が肺と膀胱に認められ、心臓や肝臓には見られなかった。

また、PdG付加体のうち、 γ -OH-PdGのほうが α -meth- γ -OH-PdGより多かった。

2) タバコ主流煙曝露によりマウス肺と膀胱にベンゾ(a)ピレン・ジオール・エポキシド (BPDE) -dGとO⁶-methyl-dG (O⁶-medG) は形成されない

→免疫組織法、3D-TLC法、HPLC解析を行ったところ、タバコ主流煙曝露により、マウス肺、心臓、肝臓、

- 膀胱において、BPDE-dG、 O^6 -medGの誘導は見られなかった。
 →またこれら付加体の基礎量はPdG付加体の20-100倍低かった。
- 3) タバコ主流煙はマウス肺組織でのDNA修復機能を抑制した
 →タバコ主流煙に曝露したマウスの肺と肝臓由来の細胞溶解物における修復活性を計測した。
 →タバコ煙曝露マウス肺組織のヌクレオチド除去修復 (NER) 活性と塩基除去修復 (BER) 活性は、非曝露マウスより有意に低下していた。
 →一方、肝臓組織ではこの差は見られなかった。
- 4) タバコ主流煙曝露によりマウス肺組織のDNA修復蛋白XPCとOGG1/2の発現が低下する
 →主要なNER蛋白であるXPCと、8-oxo-dG DNA損傷の主要な修復蛋白であるOGG1/2の発現は、タバコ主流煙曝露マウスの肺で有意に低下し、肝臓では変わらなかった。
 →このことから、タバコ煙中のアルデヒドは肝細胞に入らないか、肝細胞がタバコ主流煙のアルデヒドを不活化する可能性が考えられる。
- 5) ポリフェノール摂取により、タバコ主流煙による肺のPdG形成やDNA修復抑制と膀胱のPdG形成が防止される
 →茶から抽出したポリフェノールのポリフェノンE (PPE) が、アクロレイン誘導性DNA付加体の形成を、培養肺上皮細胞と膀胱上皮細胞において抑制することを以前に示した。
 →今回、10匹ずつ4群のマウスに、0.1%PPE含有の餌/PPE非含有の餌、タバコ主流煙の12週間曝露/非曝露、の処置をそれぞれ行った。
 →タバコ主流煙曝露マウスの肺・膀胱組織PdG量は、PPE投与群では非投与群より有意に低かった。
 →タバコ煙非曝露群ではPPE投与の有無でPdG量に差はなかった。
 →また、タバコ煙曝露マウスのPPE投与群では、肺組織のNERおよびBER活性の抑制が阻害され、XPCとOGG1/2蛋白の発現がタバコ煙非曝露・PPE非投与群と相等に回復した。
- 6) γ -OH-PdGと α -meth- γ -OH-PdG付加体が、喫煙者の頬細胞・肺組織で検出される主要なDNA損傷である
 →異なる喫煙量の喫煙者および非喫煙者から、気道の異なる部位の細胞として、頬細胞と喀痰を採取した。
 →BPDE-dG付加体量は喫煙者と非喫煙者で差がなく、PdG付加体量は喫煙者で有意に高く、30箱年以上の喫煙と関連した。
 → γ -OH-PdGと α -meth- γ -OH-PdG付加体が喫煙者頬細胞から検出された主要なPdG付加体であった。
 →喀痰中のPdG付加体量は喫煙者のほうが有意に高かった。
 →また、肺葉切除術を受けた喫煙肺癌患者の癌でない部位の肺組織 (41人) と、非喫煙者で非肺癌患者の肺組織 (13人) とでDNA付加体を比較した。
 → γ -OH-PdGと α -meth- γ -OH-PdG付加体量は喫煙者で有意に高く、 γ -OH-PdGより α -meth- γ -OH-PdG付加体量がより高かった。
 →一方、BPDE-dGと O^6 -medGは非喫煙者と差がなかった。
 →またBPDE-dGと O^6 -medGの基礎量は、 γ -OH-PdGと α -meth- γ -OH-PdGより、喫煙者・非喫煙者ともに有意に低かった。
- 7) アクロレインは肺・膀胱上皮細胞におけるベンゾ(a)ピレン (BP) とNNKによるDNA付加体形成を抑制する
 →ヒト肺上皮細胞BEAS-2Bと尿路上皮細胞UROtsaにおいて、BPはBPDE-dGを、NNKはPdGと O^6 -medG付加体を誘導した。
 →アクロレインの存在下では、BPのBPDE-dG付加体誘導能と、NNKの O^6 -medG付加体誘導能は著しく低下し、BP+アクロレインの処理ではPdG付加体のみが観察された。
 →これらより、アクロレインはCYP酵素を阻害してBPとNNKがDNA損傷物質に変化するのを抑制すると考え

られた。

→タバコ煙による発癌においてはアルデヒドの作用が、PAHsやニトロソアミンより支配的である。

<選者コメント>

タバコ主流煙の発癌機序について新たな報告です (=KKE240a)。

主流煙に含まれる発癌物質は約70種知られており、一般的にはベンゾ(a)ピレンBPなどの芳香族炭化水素PAHsや、NNKなどのニトロソアミンが筆頭に挙げられ、IARCでも最高リスクのグループ1にランクされています。一方、アクロレインやアセトアルデヒド、ホルムアルデヒドなどのアルデヒドも重要であり、タバコ煙にはPAHsやニトロソアミンの1,000倍以上多く含まれていますが、発癌性リスクの面ではより下位にランクされています。

今回の報告では、これらの物質が単独に作用するのではなく、タバコ煙として混じり合って作用する場合、実はアルデヒドの働きが発癌にとってより重要であることを示唆しています。化学物質が細胞を癌化させる前段階で形成されるDNA付加体や、DNA修復に関連する分子を、マウスの喫煙曝露モデルやヒトの細胞・組織を用いて解析しました。マウスでもヒトでも、タバコ煙曝露を受けた肺や膀胱においては、PAHsやニトロソアミンから誘導される異常ではなく、アルデヒドから誘導される異常が検出されました。また、BPやNNKにアクロレインを同時に加えると、BPやNNKによるDNA付加体誘導能が著減し、アクロレインの併存下ではBPやNNKの発癌作用が減弱することが示唆されました。さらに、茶由来のポリフェノールをマウスに経口摂取させると、DNA付加体の形成やDNA修復機能が改善しました。

今回の研究の意義が大きいと思われるのは、海外で蔓延している(タバコ葉を含まない)電子タバコですら、発癌のリスクはこれまでの推測以上に高い可能性が示唆された点です。ましてや、加熱式タバコをや、とも帰結されます。

<その他の最近の報告>

KKE246a 「ニコチン減量タバコは漸減でなく一気に減量しないと毒性物質曝露総量が減らない：5か月間のRCT」

Hatsukami DK等、JAMA. 2018 Sep 4;320(9):880-891. PMID: 30193275

KKE246b 「電子タバコの残留呼出成分は電子タバコ店の入るビル内の近隣店で検出される」

Khachatoorian C等、Tob Control. 2018 Aug 29. (Epub ahead) PMID: 30158206

KKE246c 「IQOSタバコへの水銀添加による殺人未遂事件」：日本からの報告

Hitosugi M等、Int J Legal Med. 2018 Sep 3. (Epub ahead) PMID: 30178086

KKE246d 「iQOS喫煙者の吸入する不揮発性粒子量は電子タバコの4倍近く多い」

Pacitto A等、Environ Pollut. 2018 Sep;240:248-254. PMID: 29747109

KKE246e 「日本の労働者は喫煙で死亡率が高まり5年以上の禁煙で下がる：職域多施設研究の6年間の追跡」

Akter S等、Circ J. 2018 Sep 12. (Epub ahead) PMID: 30210138

KKE246f 「水タバコ喫煙者へのバレニクリンの禁煙効果は偽薬に勝らなかった：無作為化二重盲検試験」

Dogar O等、Addiction. 2018 Sep 6. (Epub ahead) PMID: 30187978

KKE246g 「多相最適化戦略治療はかかりつけ医での禁煙支援に有効：無作為化比較試験」

Piper ME等、Ann Behav Med. 2018 Sep 13;52(10):854-864. PMID: 30212849

KKE246h 「未成年喫煙者への禁煙補助薬治療効果に関するRCTメタ解析：4週間までは効果確認」

Myung SK等、Nicotine Tob Res. 2018 Aug 28. (Epub ahead) PMID: 30165705

KKE246i 「喫煙は精神病患者も健常者も認知能力低下と関連し、禁煙は処理速度を改善する：6年間の追跡研究」

- Vermeulen JM等、Am J Psychiatry. 2018 Aug 2. (Epub ahead) PMID: 30138044
KKE246j 「クローン病遺伝子ATG16L1T300Aは喫煙刺激を契機にパネート細胞の欠落を促進する」
- Liu TC等、J Clin Invest. 2018 Aug 23. (Epub ahead) PMID: 30137026
KKE246k 「喫煙が女性の生殖補助医療の効果におよぼす影響の最新メタ解析」
- Zhang RP等、J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018 Aug 22. (Epub ahead) PMID: 30142473
KKE246l 「受動喫煙による非喫煙者の癌リスクに関する疫学研究のメタ解析」
- Kim AS等、Int J Environ Res Public Health. 2018 Sep 11;15(9). PMID: 30208628
KKE246m 「禁煙困難例への禁煙支援に関するレビュー」 : JASCS2017治療分科会より
- Komiyama M等、Intern Med. 2018 Sep 12. (Epub ahead) PMID: 30210111
KKE246n 「妊婦・幼児の母親への禁煙・減煙介入効果に関するレビュー」
- Tran K等、Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
2017 Jul. PMID: 30152967
KKE246o 「精神疾患患者への禁煙介入のレビュー」
- Jahagirdar D等、Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
2017 Aug. PMID: 30222276
KKE246p 「心臓や肺移植後の再喫煙に関するシステマティック・レビュー」
- Hofmann P等、J Thorac Dis. 2018 Jul;10(7):4609-4618. PMID: 30174913
KKE246q 「紙巻きタバコ以外のタバコ製品による上気道病変発症に関するレビュー」
- Szyfter K等、Int J Cancer. 2018 Sep 5. (Epub ahead) PMID: 30183075
KKE246r 「喫煙とPTSDの関連についてのシステマティック・レビュー」
- Kearns NT等、Depress Anxiety. 2018 Sep 7. (Epub ahead) PMID: 30192425
KKE246s 「喫煙と不妊: 米国生殖医療学会の見解」
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Fertil Steril.
2018 Sep;110(4):611-618. PMID: 3019694
KKE246t 「意思決定支援の禁煙介入効果に関する定量的システマティック・レビュー」
- Moyo F等、JBI Database System Rev Implement Rep. 2018 Sep;16(9):1791-1822. PMID: 30204670
KKE246u 「N-ニトロソアミンのヒトへの曝露源に関するレビュー」
- Gushgari AJ等、Chemosphere. 2018 Nov;210:1124-1136. PMID: 30208538
KKE246v 「IQOSの低曝露の宣伝が低リスクと誤解されているのはライトやマイルドのぶり返しである」
- Popova L等、Tob Control. 2018 Sep 12. (Epub ahead) PMID: 30209208
KKE246w 「GDPの高い地域ほどタバコ規制が遵守されている (イタリア)」
- La Torre G等、Int J Environ Res Public Health. 2018 Sep 18;15(9). PMID: 30231580
KKE246x 「IQOSとgloの喫煙では呼気COは上がらない」
- Caponnetto P等、Respir Res. 2018 Aug 31;19(1):164. PMID: 30170593
KKE246y 「JUULなど電子タバコの隠れ喫煙法はネット上で盛んに取り上げられている」
- Ramamurthi D等、Tob Control. 2018 Sep 15. (Epub ahead) PMID: 30219794
KKE246z 「1回1時間9週間の認知行動療法を加えるとHIV患者の禁煙率が高まる: 無作為化比較試験」
- O'Cleirigh C等、J Acquir Immune Defic Syndr. 2018 Oct 1;79(2):261-268. PMID: 30212438

「日本の労働者は喫煙で死亡率が高まり禁煙で下がる：職域多施設研究の6年間の追跡」

Akter S等、Circ J. 2018 Sep 12. (Epub ahead) PMID: 30210138

https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/advpub/0/advpub_CJ-18-0404/_html/-char/en

- 日本人男性の27.8%、女性の6.7%の死亡は喫煙が関与していると報告されている。
- 日本人の喫煙率は低下しているが、20-59歳の生産年齢では男性38.2%、女性11.6%と高い。
- 生産年齢人口における喫煙と死亡との関連の研究は少なく、日本の1報は退職前の全死亡のみ報告している。
- 今回、喫煙や禁煙と各疾患死亡との関連を日本人労働者の大規模コホートから検証した。
- 日本の職域多施設研究（J-ECOH研究）は12企業労働者の疫学研究であり、毎年の健診データを2008年から集積している。
- 今回2010-2011年の成人健診受診者のうち、喫煙状況等のデータの揃った9企業79,114人（20-85歳）を2017年3月まで最長6年間追跡した。
- 2012年4月から2017年3月の期間の死亡を調べ、死因は死亡診断書や傷病休暇書類等から特定した。
- 今回の研究のエンドポイントは全死亡と各疾患死亡である。
- タバコ関連癌には、口唇、口腔、咽頭、食道、胃、肝臓、膵臓、肺、腎臓、骨髄性白血病を含めた。
- 共変量として、年齢、性別、職場、BMI、高血圧・糖尿病・脂質異常症の既往、を用いた。
- また1企業（39,498人）からは飲酒量と身体活動量のデータが得られたため、使用して別途解析も行った。
- 禁煙期間と死亡リスクの解析では、禁煙データのある2企業（51,313人）で解析した。
- 追跡開始時に、現喫煙者は34.6%、過去喫煙者は20.0%であった。
- 過去喫煙者は高齢で、BMIが高く、血圧・血糖値・LDL-Cが高かった。
- 現喫煙者は中性脂肪が高く、脂質異常症と糖尿病罹患率が高く、HDL-Cが低かった。
- 最大6年間の追跡期間に、全死亡252件、癌死亡108件、心血管疾患死亡63件、他の死因による死亡81件が確認された。
- 追跡開始時の喫煙状況と、各死亡のハザード比HR（95%CI）、人口寄与割合（PAF%）を、非喫煙者と比較すると下記であった（*：非喫煙者と比較し有意差あり）。

| | 過去喫煙者 | 現喫煙者 |
|----------|------------------|-------------------|
| 全死亡 | 1.27 (0.90-1.78) | 1.49* (1.10-2.01) |
| PAF% | 5.5 | 13.7 |
| 全癌死亡 | 1.49 (0.91-2.45) | 1.35 (0.83-2.18) |
| PAF% | 9.1 | 10.3 |
| タバコ関連癌死亡 | 1.79 (0.98-3.26) | 1.80* (1.02-3.19) |
| PAF% | 14.5 | 18.0 |
| 心血管疾患死亡 | 0.93 (0.44-1.97) | 1.79 (0.99-3.24) |
| PAF% | - | 21.7 |
| 他の死因死 | 1.30 (0.71-2.40) | 1.50 (0.89-2.50) |
| PAF% | 5.4 | 14.8 |

→感度分析として癌や心血管疾患の既往のある者を除いて解析しても同様の関連が見られた。

→飲酒量と身体活動度も補正した別途解析では、現喫煙者のHRは、全死亡：1.59 (1.00-2.54)、全癌死亡：1.72 (0.80-3.36)、心血管疾患死亡：1.67 (0.71-3.89)、であった。

→追跡開始時の現喫煙者の1日喫煙本数ごとに、非喫煙者と比較した各死亡のハザード比HR (95%CI) は下記であった (*：有意差あり)。

| | HR (95%CI) | 傾向性の検定 |
|----------|-------------------|----------|
| 全死亡 | | P=0.002* |
| 1-10本 | 1.68* (1.04-2.71) | |
| 11-20本 | 1.29 (0.89-1.86) | |
| 21本以上 | 2.24* (1.43-3.51) | |
| 全癌死亡 | | P=0.13 |
| 1-10本 | 1.16 (0.48-2.77) | |
| 11-20本 | 1.26 (0.71-2.22) | |
| 21本以上 | 1.89 (0.92-3.86) | |
| タバコ関連癌死亡 | | P=0.03* |
| 1-10本 | 1.55 (0.58-4.14) | |
| 11-20本 | 1.64 (0.85-3.16) | |
| 21本以上 | 2.31* (1.02-5.26) | |
| 心血管疾患死亡 | | P=0.03* |
| 1-10本 | 1.64 (0.60-4.48) | |
| 11-20本 | 1.81 (0.90-3.65) | |
| 21本以上 | 2.45* (1.01-5.91) | |
| 他の死因死 | | P=0.08 |
| 1-10本 | 2.26* (1.10-4.64) | |
| 11-20本 | 1.06 (0.55-2.05) | |
| 21本以上 | 2.78* (1.28-6.01) | |

→追跡開始時における禁煙期間と全死亡との解析では、非喫煙者と比較した多変量補正後のHRは、禁煙後5年未満：1.80 (1.00-3.25)、禁煙後5年以上：1.02 (0.57-1.82)、であった。

→喫煙は日本人成人労働者の死亡率を高め、禁煙は低める。

<選者コメント>

KKE233と同様、職域多施設研究 (J-ECOH) からの報告です (=KKE246e)。製造業主体の日本の9企業の健診データを元に、2010-2011年時点での喫煙・禁煙状況とその後最長6年間における死亡との関連が解析されました。対象者の平均年齢は42.2歳 (20-85歳)、男性が85%、約8万人の大規模調査です。

全死亡のリスクは現喫煙者で有意に5割高く、タバコ関連癌死亡のリスクは8割増しになっていました。これは1日喫煙本数と用量反応関係があり、また5年以上禁煙していた労働者ではリスクが解消していました。現喫煙者の死亡のうち13.7%が喫煙に起因する (=喫煙しなければ予防できた) と考えられました。

現代日本労働者の大規模調査において、喫煙による用量依存性の死亡リスクと禁煙の効果が確認され、有益な報告と思われます。

<その他の最近の報告>

- KKE247a 「喫煙曝露の持続炎症による好中球細胞外トラップが休止中の転移癌細胞を覚醒させる」
Albregues J等、Science. 2018 Sep 28;361(6409). PMID: 30262472
- KKE247b 「喫煙1日20本未満か12時間以上の禁煙で献血赤血球中のCOHbを減らせる」
Boehm RE等、PLoS One. 2018 Sep 26;13(9):e0204102. PMID: 30256832
- KKE247c 「世界28か国における喫煙・禁煙状況と喫煙リスクの知識：米国CDCによる2008-16年調査」
Ahluwalia IB等、MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Sep 28;67(38):1072-1076. PMID: 30260941
- KKE247d 「ニコチン依存の神経遺伝学的機序に関するレビュー」
Sharp BM等、Eur J Neurosci. 2018 Sep 26. (Epub ahead) PMID: 30256469
- KKE247e 「電子タバコの害低減性を積極的に評価しないことの有害性に関するレビュー」
Henningfield JE等、Prev Med. 2018 Sep 24. (Epub ahead) PMID: 30261245
- KKE247f 「ニコチンパッチ1年間の治療効果は精神疾患の有無でかわらない：KKE124の二次解析」
Carroll AJ等、Nicotine Tob Res. 2018 Sep 12. (Epub ahead) PMID: 30215785
- KKE247g 「1型糖尿病患者では喫煙は用量依存的に冠動脈疾患を増やす」
Feodoroff M等、Diabetologia. 2018 Sep 18. (Epub ahead) PMID: 30229273
- KKE247h 「葉使用も含めたカナダ禁煙者の再喫煙状況：3日目・2週間・6週間・7か月目に山がある」
Chaiton M等、Nicotine Tob Res. 2018 Sep 27. (Epub ahead) PMID: 30260455
- KKE247i 「PPAR α アゴニストのゲムフィブロジルに禁煙治療効果は見られず：無作為化比較試験」
Gendy MNS等、PLoS One. 2018 Sep 27;13(9):e0201512. PMID: 30260990
- KKE247j 「未成年者の短期間の喫煙でもDNAメチル化が生じる」
Prince C等、Hum Mol Genet. 2018 Sep 12. (Epub ahead) PMID: 30215712
- KKE247k 「CYP2A6遺伝子型でなく唾液中で調べたニコチン代謝比が離脱症状と関連する」
Liakoni E等、Clin Pharmacol Ther. 2018 Sep 22. (Epub ahead) PMID: 30242831
- KKE247l 「下水中のNNK濃度検査は住民の三次喫煙の指標になる」
Lai FY等、Sci Rep. 2018 Sep 5;8(1):13254. PMID: 30185880
- KKE247m 「非喫煙スコットランド成人の唾液中ニコチン量は禁煙法施行後激減したがまだ5人に1人では検出される」
Semple S等、Tob Control. 2018 Aug 29. (Epub ahead) PMID: 30158211
- KKE247n 「ニコチン代謝比は妊娠初期から後期にかけて上昇し出産で低下する」
Arger CA等、Nicotine Tob Res. 2018 Aug 24. (Epub ahead) PMID: 30165458
- KKE247o 「喫煙妊婦の子は神経疾患による入院が多い：18歳までのコホート調査」
Gutvirtz G等、Addict Behav. 2018 Aug 16;88:86-91. (Epub ahead) PMID: 30172166
- KKE247p 「喫煙者の高血圧はADA遺伝子多型と関連する」
Gloria-Bottini F等、Clin Exp Hypertens. 2018 Sep 7:1-4. (Epub ahead) PMID: 30192643
- KKE247q 「ニコチン入り電子タバコ使用は心筋梗塞と関連する：横断調査」
Alzahrani T等、Am J Prev Med. 2018 Oct;55(4):455-461. PMID: 30166079
- KKE247r 「電子タバコに切り替えたCOPD患者は継続喫煙者より増悪や症状が軽減する：3年分の後方視的解析」
Polosa R等、Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Aug 22;13:2533-2542. PMID: 30197510
- KKE247s 「禁煙とその後の婚姻・仕事・生活習慣の変化の関係：日本の10年調査から」
Oshio T、BMC Public Health. 2018 Aug 22;18(1):1051. PMID: 30134895
- KKE247t 「継続喫煙は拡張不全患者の心不全入院を含めた転帰悪化と関連する」

- Sandesara PB等、Am J Cardiol. 2018 Aug 1;122(3):400-404. PMID: 30201107
 KKE247u 「米国では2015-17年に2035件の電子タバコ爆発・火傷による救急受診があった」
- Rossheim ME等、Tob Control. 2018 Sep 15. (Epub ahead) PMID: 30219795
 KKE247v 「中国ではタバコ会社のプレミアム化戦略によりプレミアム銘柄が売れている」
- Xu SS等、Tob Control. 2018 Aug 29. (Epub ahead) PMID: 30158207
 KKE247w 「受動喫煙のある妊婦の子は3歳まで体格が小さい」：日本からの報告
- Braimoh TS等、Sci Total Environ. 2017 Dec 15;605-606:995-1002. PMID: 28693112
 KKE247x 「禁煙によりMPO-ANCAが陰転化したCPFEの一例」
- Nemoto M等、Respir Med Case Rep. 2018 Aug 27;25:165-169. PMID: 30186756
 KKE247y 「タバコ規制の中軸である世界銀行とWHOは財政基盤の偏りという政策上のリスクを孕んでいる」
- Mukaigawara M等、Wellcome Open Res. 2018 Apr 12;3:40. PMID: 30191182
 KKE247z 「加熱式タバコのエアロゾルには過去の分類を超えたネーミングが望ましい」：BAT社
- Gasparyan H等、Regul Toxicol Pharmacol. 2018 Sep 19;99:131-141. (Epub ahead) PMID: 30244041

KKE248

「2型糖尿病患者では喫煙が最大の死亡予測因子である」

Rawshani A等、N Engl J Med. 2018 Aug 16;379(7):633-644. PMID: 30110583

- 2型糖尿病患者には健常者の2-4倍の死亡および心血管事象のリスクがある。
- 無作為化試験によれば、HbA1c、血圧、コレステロールなどをそれぞれ管理すると合併症のリスクが減る。
- 現代のエビデンスに基づいた治療により、糖尿病に伴うリスクをどの程度改善できるかは定かでない。
- 今回、スウェーデンの全国コホートから、糖尿病患者におけるリスク因子の管理状況と、死亡・心血管リスクとの関連を検証した。
- スウェーデン全国糖尿病患者登録に、1998年から2012年に登録された2型糖尿病患者を対象とした。
- 患者1人あたり、糖尿病のない一般住人5人を、年齢・性別・居住地域を合致させて対照においた。
- 脳卒中、急性心筋梗塞、四肢切断、透析や腎移植の既往、BMI<18.5の糖尿病患者を除いたコホートと、さらに冠動脈疾患、心房細動、心不全の既往のある患者を除いたコホートと、2つのコホートを準備した。
- アウトカムとして、全死亡、急性心筋梗塞、脳卒中、心不全での入院、の4つを調べ、病院の退院記録からICD-9、10で特定した。
- 患者は事象の発生か2013年末まで（全死亡は2014年末まで）追跡された。
- 初期値を入力したCox回帰モデルを用い、社会経済的変量で補正した（収入、婚姻、移民、教育）。
- 男女は別に解析し、年齢を時間尺度に用いた。
- またモデルによっては既往で補正し、たとえば脳卒中では心房細動・心不全・冠動脈疾患で補正した。
- 主たる解析としては、リスク因子のうちガイドラインの定める基準範囲内に管理されている因子の数によって、糖尿病患者の各アウトカムのリスクがどうなるかを、対照群と比較して推計した。
- 回帰モデルには、基準範囲内に管理されていないリスク因子の数（0から5）を表す変数を挿入した。
- 5つのリスク因子は、HbA1c 7.0%以上、収縮期血圧140mmHg以上か拡張期血圧80以上、アルブミン尿、現喫煙、LDL-C 97mg/dl以上、である。
- また年代ごとのCoxモデルも作った（55歳未満、55-64歳、65-79歳、80歳以上）。
- 糖尿病の罹病期間で補正を行い、対照群は0年とした。

→また各リスク因子のアウトカムへの相対的な影響力を、 R^2 値を算出して評価し、説明可能対数尤度でも追証した。

→271,174人の2型糖尿病患者と、1,355,870人の対照群を解析した。

→追跡期間中央値5.7年間に、175,345件（糖尿病患者37,825人、対照群137,520人）の死亡が発生した。

→糖尿病患者の平均年齢は60.60歳、49.4%が女性であった。

→基準範囲内に管理されていないリスク因子がひとつ増えるごとに、各アウトカムの対照群と比較したハザード比HRが上昇した。

→また、糖尿病と関連する心血管事象と死亡のリスク増加は、年齢が高くなるほど段階的に減少し、登録時80歳以上の糖尿病患者でリスク増加が最小になった。

→コホート全体では、リスク因子すべてが基準範囲内に管理されている糖尿病患者では、死亡リスクは対照群に近接した（HR 1.06, 95%CI 1.00-1.12）。

→リスク因子すべてが基準範囲内に管理されている患者の急性心筋梗塞のリスクは最小で（HR 0.84, 0.75-0.93）、脳卒中のリスクも最小であり（HR 0.95, 0.84-1.07）、対照群と差がなかった。

→心不全による入院のリスクは糖尿病患者では常に対照群より高かった（HR 1.45, 1.34-1.57）。

→55歳未満の糖尿病患者で5つのリスク因子すべてが基準範囲外の患者では、心不全での入院リスクが最大であった（HR 11.35, 7.16-18.01）。

→糖尿病患者の死亡リスクの5大予測因子は、喫煙、身体活動度、婚姻、HbA1c、スタチン使用、の順であった。

→急性心筋梗塞リスクの5大予測因子は、HbA1c、収縮期血圧、LDL-C、身体活動度、喫煙、の順であった。

→脳卒中リスクの5大予測因子は、HbA1c、収縮期血圧、糖尿病罹病期間、身体活動度、心房細動、の順であった。

→心不全による入院リスクの5大予測因子は、心房細動、BMI、身体活動度、eGFR、HbA1c、の順であった。

→喫煙は糖尿病患者の死亡の最大の予測因子である。

<選者コメント>

糖尿病患者の死亡・心血管合併症と、併存するリスク因子の管理状況との関係を、大規模コホートから検証した報告です（=KKE2451）。

スウェーデン国内の2型糖尿病患者ほぼ全例ののデータを、年齢・性別・居住地域を合致させた5倍の人数の対照群と比較して、平均約6年間の転帰を解析しました。死亡、急性心筋梗塞、脳卒中、心不全での入院、の4つの合併症について、喫煙、血圧、HbA1c、LDL-C、などの血管リスク因子との関係を見たところ、リスク因子の管理状況が良いほど（ガイドラインの基準を逸脱している因子が少ないほど）、合併症の発生リスクが低くなっていました。

中でも喫煙は、血糖よりも、血圧よりも、コレステロールよりも、運動よりも、体重よりも。。（ハアハア）、糖尿病患者の死亡に最も寄与していました。ただ本文中には、禁煙の重要性についてあまり触れられていなかったのが心残りです。

今回の報告は糖尿病に関するもので、禁煙の報告ではありませんが、糖尿病患者さんへの禁煙支援の一助になればと思い掲載させて頂きました。。

<その他の最近の報告>

KKE248a「タバコ煙中カドミウムと呼吸器疾患に関するレビュー」

Ganguly K等、Eur Respir Rev. 2018 Mar 28;27(147). PMID: 29592863

KKE248b 「尿中メンソール量はニコチン依存と発癌物質曝露の指標になる」

Ahijevych K等、*Nicotine Tob Res.* 2018 Aug 20. (Epub ahead) PMID: 30137555

KKE248c 「1か月以上のNRT使用と自宅の禁煙化は低学歴低収入者への禁煙戦略として有効な可能性がある」

Goding Sauer A等、*Prev Med.* 2018 Aug 29;116:32-3. (Epub ahead) PMID: 30170014

KKE248d 「経頭蓋磁気刺激は再喫煙を防止する可能性がある (探索的試験)」

Sheffer CE等、*Drug Alcohol Depend.* 2018 Jan 1;182:8-18. PMID: 29120861

KKE248e 「米国では10年間に喫煙へのリスク認知度が低下している」

Pacek LR等、*Drug Alcohol Depend.* 2018 Apr 1;185:406-410. PMID: 29496344

KKE248f 「喫煙は脳動脈瘤の増大と破裂のもとになる」

Juvela S、*J Neurosurg.* 2018 Sep 14:1-9. (Epub ahead) PMID: 30215563

KKE248g 「喫煙者は脳CB1受容体の発現が20%減少している (PET検査)」

Hirvonen J等、*Biol Psychiatry.* 2018 Jul 21. (Epub ahead) PMID: 30121138

KKE248h 「若年男性喫煙者の線状帯前部回路異常と認知機能の関連 (MRI検査)」

Yuan K等、*Neuroimage.* 2018 Aug 18;183:346-355. (Epub ahead) PMID: 30130644

KKE248i 「肥満手術後の体重減少は喫煙歴で差はない：後方視的解析」

Kowalewski PK等、*Surg Obes Relat Dis.* 2018 Aug;14(8):1163-1166. PMID: 29929857

KKE248j 「禁煙治療の前後で抗加齢指標血漿 α -klotho値が低下する」

Kamizono Y等、*Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(35):e11947. PMID: 30170389

KKE248k 「強直性脊椎炎患者は禁煙により疾患活動性やQOLが改善する」

Dulger S等、*J Clin Rheumatol.* 2018 Jul 10. (Epub ahead) PMID: 29994796

KKE248l 「喫煙者は視覚コントラスト感度特性が非喫煙者より低い」

Fernandes TMP等、*J Clin Neurosci.* 2018 Sep 5. (Epub ahead) PMID: 30195990

KKE248m 「長期の禁煙により血清CRPが低下する」

Gallus S等、*Sci Rep.* 2018 Aug 27;8(1):12908. PMID: 30150729

KKE248n 「総喫煙量が多いほど血漿ビリルビン濃度が低い」

Kodal JB等、*Nicotine Tob Res.* 2018 Sep 8. (Epub ahead) PMID: 30202916

KKE248o 「喫煙は扁桃周囲膿瘍発症と関連する」

Schwarz D等、*J Laryngol Otol.* 2018 Sep 13:1-3. (Epub ahead) PMID: 30208977

KKE248p 「デュロキセチン血中濃度は喫煙者で非喫煙者より低い：CYP1A2代謝亢進を考慮すべき」

Augustin M等、*J Clin Psychiatry.* 2018 Sep 4;79(5). PMID: 30192450

KKE248q 「非喫煙者がグリセリン入り電子タバコを始めたら慢性鼻腔黄色ブドウ球菌感染症が消失した：症例報告」

Miler JA等、*Med Hypotheses.* 2018 Sep;118:42-43. PMID: 30037613

KKE248r 「非喫煙者へのニコチン投与は偶発的連合学習を高める」

Hahn B等、*Neuropsychopharmacology.* 2018 Oct;43(11):2190-2196. PMID: 30131565

KKE248s 「自由とナッジとタバコ規制」

Schmidt AT、*Am J Bioeth.* 2016 Jul;16(7):3-14. PMID: 27292838