

禁煙科学 最近のエビデンス 2014/12

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。

2014/11 目次

- KKE113 「喫煙がHIV患者の余命に与える影響」
- KKE114 「若い女性喫煙者は非喫煙者より最終的に体重が多くなる」
- KKE115 「電子タバコは公衆衛生に大きな恩恵をもたらす可能性がある」
- KKE116 「シチジンの短期禁煙効果はNRTに勝る」

KKE113

「喫煙がHIV患者の余命に与える影響」

Helleberg M等、AIDS. 2014 Nov 25. (Epub ahead) PMID: 25426809

- H I V患者の死亡率は1996年の抗ウイルス治療（ART）の登場以降、劇的に改善している。
- それとともに心血管疾患やAIDS関連以外の悪性腫瘍がHIV患者の主要な死因となっており、HIV患者の全死亡率やAIDS関連疾患以外の死亡リスクは、常に一般人口より高い。
- 最近のデンマークの研究では、HIV患者の死亡の60%以上は喫煙に関連しており、これはHIV感染に直接関連する損失よりも大きい。
- 今回、欧米におけるHIV患者の死亡率に喫煙が与える影響について調べた。
- 対象はARTコホート共同研究の参加者で、16歳以上の欧州と北米のHIV患者である。
- 1996年から2008年にART治療を開始して1年以上追跡され、喫煙歴が把握された者とした。
- 薬物注射によるHIV感染者は、もともと喫煙関連以外の合併症が多いため除外した。
- もしこれを含めると、ほとんどが喫煙者であるため喫煙死亡率を過大評価する可能性がある。
- 死因はICD10コードか、2人の臨床医により別々に判定され、これらが合致しない場合はパネル・ディスカッションで決定した。
- AIDS関連死は、CD4+細胞数<100/u1やAIDS発症の診断に基づいて判断した。
- 喫煙状況は追跡開始時点のもので判断し、途中で群分けは変更しなかった。
- 平均余命は簡易生命表を用いて計算し、死亡率はフランス人一般男性のものと比較した。
- 17,995人（喫煙者10,767人、非喫煙者7,228人）が追跡され、計79,760人年のデータが得られた。
- 男性71.3%、ウイルス量<400コピー/mlが70.6%、CD4+細胞数>350/u1が56.2%であった。
- 平均年齢は喫煙HIV患者40歳、非喫煙HIV患者38歳で、喫煙者では同性愛男性の比率が高く、ART投与歴が長かった。
- 1,000人年あたりの全死亡率は、喫煙者7.9（95%CI: 7.2-8.79）、非喫煙者4.2（3.5-5.0）、年齢・性別・感染

- 経路・CD4+細胞数・ART開始年・ART治療期間・ART開始時のAIDSの有無、で補正した死亡率比（喫煙者／非喫煙者）は1.94（1.56-2.41）であり、現喫煙者／非喫煙者では1.70（1.23-2.34）、過去喫煙者／非喫煙者では0.92（0.64-1.34）であった。
- 死亡520例のうち452例（90%）で死因が判定され、うち152例（29%）がAIDS関連死であった（死亡率1.6／1,000人年（1.3-1.9））。
- 残りの368例（71%）はAIDS非関連死であった（死亡率4.6／1,000人年（4.2-5.1））。
- AIDS非関連死の死亡率比（喫煙者／非喫煙者）は2.61（1.88-3.61）であった。
- 心血管疾患、ADIS非関連悪性疾患、ADIS非関連肝疾患の死亡率比はそれぞれ、6.28（2.19-18.0）、3.13（1.80-5.45）、8.70（1.14-66.6）と喫煙者で高く、現喫煙者の相対死亡リスクは過去喫煙者より高かった。
- AIDS非関連悪性疾患のうち肺癌での死亡は36%あり、すべて喫煙者であった。
- AIDS非関連悪性疾患での死亡のうち50%は喫煙関連悪性疾患であり（肺癌、頭頸部癌、食道癌、膵癌、膀胱癌）、その96%は喫煙者であった。
- 35歳のHIV感染男性では、喫煙により平均7.9年（7.1-8.7）余命が短くなっていた。
- 喫煙状況をフランス人一般男性と同じになるよう補正して、HIVによる効果のみを解析すると、HIVに関連した余命短縮は5.9年（4.9-6.9）であった。
- 65歳では、喫煙に関連した余命短縮は6.6年（6.0-7.2）であったが、HIVに関連した余命短縮は2.9年（2.1-3.7）に過ぎなかった。
- 35歳のHIV感染者がCD4+細胞数200/u1以上やウイルス量400コピー/ml未満であれば、HIVに関連する余命短縮はそれぞれ3.0年（2.0-4.0）、4.0年（2.4-5.6）であるが、喫煙に関連する余命短縮は、5.6年（4.8-6.4）、8.5年（6.9-10.1）になった。
- 喫煙やHIV関連因子があると超過死亡率は年齢とともに増加したが、喫煙の影響の方が大きかった。
- ART治療を受けているHIV感染者にとって、喫煙による余命短縮効果はHIV感染による効果を凌ぐ。

<選者コメント>

HIV感染者の余命に喫煙が与える影響を評価した大規模研究です。

欧米のHIV治療患者約1万8千人を追跡し、喫煙歴と死因が調べられました。かつて死の病とされたHIV感染症は、治療法の進歩によりほぼ天寿を全うできる時代となり、「HIV患者」ではなく「HIVとともに生きる人々（PLWH）」と呼ばれるようになりました。慢性感染症としてのHIV感染を薬でコントロールしながら生活する人々にとって、薬の副作用も含めた生活習慣病の管理が重要になってきています。

もともと喫煙率が高い集団という特性もあり、喫煙の影響は中でも大きな問題です。今回の大規模調査では、HIV感染そのものより喫煙の方が余命短縮効果が高いことが再確認され、その程度は、喫煙がHIV感染の2倍の短縮効果を持っているという結果でした。35歳の喫煙者の平均余命が非喫煙者より8年短いという結果は、HIV非感染者にかなり近いものでした。PLWHの治療が拠点病院に特化しているという問題もありますが、禁煙支援の重要な対象と考えられます。

<その他の最近の報告>

KKE113a 「ニコチン離脱症状の機序に関するレビュー」

Jackson KJ等、Neuropharmacology. 2014 Nov 26. (Epub ahead) PMID: 25433149

KKE113b 「禁煙治療の保険システムに重要な5つのC」

Billups SJ等、Am J Manag Care. 2014 Oct 1;20(10):e453-60. PMID: 25414983

KKE113c 「ニコチン（タールでなく）の健康影響のレビュー」

- Drug and Therapeutics Bulletin. BMJ. 2014 Nov 26;349:2014.7.0264rep. PMID: 25428425
- KKE113d 「喫煙開始とニコチン依存への遺伝の関与：トルコの双子研究」
Oncel SY等、Twin Res Hum Genet. 2014 Dec;17(6):563-73. PMID: 25431287
- KKE113e 「妊娠初期に禁煙すると子の発育は良好になる」：山梨大学山縣教授らの報告
Suzuki K等、J Epidemiol. 2014;24(1):60-6. PMID: 24335086
- KKE113f 「喘息患者が喫煙すると気道閉塞が高まる」
Aanerud M等、Eur Respir J. 2014 Nov 27. (Epub ahead) PMID: 25431272
- KKE113g 「精神疾患患者の電子タバコ使用は増えているが減煙効果は見られない」
Prochaska JJ等、PLoS One. 2014 Nov 24;9(11):e113013. PMID: 25419703
- KKE113h 「喫煙はDNAメチル化レベルを低下させ、禁煙により一部は回復する」
Tsaprouni LG等、Epigenetics. 2014 Oct 3;9(10):1382-96. PMID: 25424692

KKE114

「若い女性喫煙者は非喫煙者より最終的に体重が多くなる」

Stice E等、Appetite. 2014 Nov 26. (Epub ahead) PMID: 25433235

- 思春期の女性は体重増加を懸念して喫煙を開始することがある。
- 継続喫煙者の方が非喫煙者より体重が増えにくいことは複数報告されているが、これらの研究では途中で禁煙した人は除外されている。
- 多くの喫煙者は長期・短期に禁煙をするし、禁煙は体重増加につながる。
- 途中で禁煙した人を除外したのでは、喫煙者はずっと体重が増えにくいと誤算される。
- 喫煙者を禁煙後も含めて継続的に追跡し非喫煙者と比較することで、喫煙者が将来的にも体重が増えにくいのかを調べることは重要と考えられる。
- とくに若い女性は体重コントロール目的で喫煙することが多く、この集団における調査は意義が大きい。
- 398名の大学1年生女子（平均年齢18.4歳、平均BMI=23.7、白人83%）が参加した。
- 体型に関する不安を持ち、ヘルシー・ウェイト2研究に興味のある学生を公募した。
- 拒食症や過食症の学生は除外した。
- 参加者は無作為に2群に分けられ、ヘルシー・ウェイト2群には摂食障害・肥満防止集団プログラムが、対照群には教育用パンフレットが提供された。
- 1か月後、6か月後、1年後、2年後に経過のフォローアップが行われた。
- 喫煙頻度は、週や月単位で何回くらい吸ったかを尋ね、喫煙量は1日に吸った本数を尋ねた。
- 身長・体重測定、二重標識水による摂取熱量推計、安静時代謝率、間接熱量測定を行った。
- データは線形混合効果モデルで解析し、初期BMI値や両親の肥満の有無などを共変量とした。
- 参加時に喫煙していると回答した29名と、2年後まで喫煙することのなかった304名を解析した。
- 喫煙者の17%は毎週は吸わず、34%は週1回以上吸い、48%は毎日吸うと答えた。
- 喫煙者の55%は1日1-2本吸い、24%は3-8本、21%は9本以上吸うと答えた。
- 喫煙者の初期BMI=25.07は、非喫煙者の初期BMI=23.47より高かった (p=0.047)。
- 喫煙者の初期安静時代謝率=1262.4kcalは、非喫煙者の1193.8kcalより高かった (p=0.057)。
- 二重標識水による摂取熱量の推計は、喫煙者=2454.4kcal、非喫煙者=2576.0kcal (p=0.536) であり、差がなかった。

→毎月の喫煙量とBMIの変化には軽度ながら有意な相関があり ($p=0.034$, $r=0.12$)、予期せぬことに喫煙量が多いほど2年間にBMIは増加していた。

→当初喫煙していた学生は2年の間に、平均してBMIは+1.1 (SD1.6, 95%CI: 0.0-0.4)、体重は+2.9kg (SD7.9: 0.0-5.8)増加していた。

→一方、非喫煙者は、BMI+0.2 (SD1.6: 0.0-0.4)、体重+0.9kg (SD4.3: 0.4-1.4)の増加量であった。

→参加時に喫煙していた学生の2年間の体重増加を、参加後の禁煙の有無で比較すると、禁煙者(13名)は+4.8kg (SD9.4: -0.4-9.9)、継続喫煙者(16名)は+1.4kg (SD6.4: -1.7-4.5)、非喫煙者は+0.9kg (SD4.3: 0.4-1.4)の増加であった。

→喫煙者の総数が少ないため、統計学的な比較は行わなかった。

→ヘルシー・ウェイト2群と対照群で喫煙者数に差はなく、BMIへの介入効果に喫煙がおよぼす影響を解析しても影響は見られなかった。

→喫煙者は長い目で見ると、非喫煙者より最終的に体重が増加する可能性がある。

<選者コメント>

禁煙による体重増加効果を逆にとった喫煙防止の報告です。

体重を減らすために喫煙を始めることが、ときに若い女性などに見られますが、いずれは禁煙することまで含めれば、長い目で見ると体重はかえって増えるかもしれない、というメッセージです。補正されていますが観察研究であり、喫煙者の方がもともとBMIが高かったこと、喫煙者の総数が29名と小規模であり統計学的有意差は確認されなかったこと、など、今後の追試が望まれる点もいくつかありますが、

18歳で喫煙している女性は非喫煙女性より、2年後には体重が平均+2kg余計に増えている、途中で禁煙した人(45%)は+3.9kg余計に、禁煙しない人も+0.5kg余計に増えている、という傾向には、それなりのインパクトがありそうです。

余計に太らないためには、一生吸わないか、一生吸い続けるか、究極の選択になります、と冗談めかして、防煙教育でお話することもできるかもしれません。

<その他の最近の報告>

KKE114a 「形成外科手術では術前4週間、術後2週間の禁煙が望まれる (レビュー)」

Pluvy I等、Ann Chir Plast Esthet. 2014 Oct 22. (Epub ahead) PMID: 25447216

KKE114b 「喫煙は男性のY染色体消失を2.4-4.3倍早める」

Dumanski JP等、Science. 2014 Dec 4. (Epub ahead) PMID: 25477213

KKE114c 「喫煙と閉塞性睡眠時無呼吸の関連に関するレビュー」

Krishnan V等、Chest. 2014 Dec 1;146(6):1673-80. PMID: 25451354

KKE114d 「バルセロナ住民の半数以上は室内や公共の場での電子タバコ使用に反対」

Martinez-Sanchez JM等、PLoS One. 2014 Dec 3;9(12):e114256. PMID: 25469996

KKE114e 「ニコチン依存に関連する30の遺伝子」

Yang J等、Mol Psychiatry. 2014 Dec 2. (Epub ahead) PMID: 25450229

KKE114f 「中脳手綱核・脚間核回路とニコチン嫌悪・離脱症状に関するレビュー」

Antolin-Fontes B等、Neuropharmacology. 2014 Dec 1. (Epub ahead) PMID: 25476971

KKE114g 「禁煙治療は健康関連QOLを改善する」：日本からの報告

Tomioka H等、BMJ Open Respir Res. 2014 Aug 28;1(1):e000047. PMID: 25478191

KKE114h 「日本における近所づきあいと喫煙・禁煙の関係」：日本からの報告

- Prochaska JJ等、PLoS One. 2014 Nov 24;9(11):e113013. PMID: 25419703
 KKE114i 「喫煙は心房細動の発症を増やす」 : 日本からの報告
 Suzuki S等、J Cardiol. 2014 Nov 7. (Epub ahead) PMID: 25458170
 KKE114j 「ピル内服による女性ホルモンの変化は禁煙時の症候に影響を与える」
 Hinderaker K等、Addict Behav. 2014 Oct 23;41C:148-151. (Epub ahead) PMID: 25452059
 KKE114k 「 $\alpha 3 \beta 4$ 拮抗薬AT-1001の禁煙治療効果 (ネズミの実験)」
 Cippitelli A等、Br J Pharmacol. 2014 Dec 2. (Epub ahead) PMID: 25440006
 KKE114l 「バレニクリンは $\alpha 7$ 受容体を介してApoE欠損マウスの動脈硬化を悪化させる」 : 福岡大学からの報告
 Koga M等、Biochem Biophys Res Commun. 2014 Dec 12;455(3-4):194-7. PMID: 25449275
 KKE114m 「米国の刑務所における禁煙政策のレビュー」
 Kennedy SM等、Nicotine Tob Res. 2014 Dec 3. (Epub ahead) PMID: 25475088
 KKE114n 「タバコ会社が英国政府に提出した標準化包装反対のエビデンスのレビュー」
 Evans-Reeves KA等、Tob Control. 2014 Dec 3. (Epub ahead) PMID: 25472733

KKE115

「電子タバコは公衆衛生に大きな恩恵をもたらす可能性がある」

Hajek P、BMC Med. 2014 Dec 9;12(1):225. PMID: 25491742

- 電子タバコという商品は毒性や身体影響の面で、妊婦をのぞけば、紙巻きタバコより少なくとも95%以上安全性が高いと考えられる。
- 適切な治療を行っても禁煙できなかつたり、禁煙する意志がない場合、電子タバコへの切り替えが勧められるとする十分なエビデンスが蓄積してきた。
- 一方WHOは、電子タバコは公衆衛生に対する脅威であり、喫煙者が使用しないよう強く勧奨し、政策者には厳密な使用規制を要請している。
- 今回の解説では、電子タバコには利点があり、紙巻きタバコ以上に厳しく規制することは、公衆衛生にとって有害であることを説明したい。
- 電子タバコは紙巻きタバコより桁違いに安全で、喫煙者しか関心を示さず、子供が試しても常習者になる割合は無視できるほど小さい。
- ここ数年電子タバコが多くの科学雑誌で取り上げられるようになり、杞憂が述べられている。
- 電子タバコの方が紙巻きタバコより安全であることに異論はないながら、電子タバコが禁煙補助薬のライバルとして取り上げられることが多い。
- WHOはエビデンスをまっとうに用いずに反電子タバコ論を展開している。
- 電子タバコの蒸気には危険な毒物が含まれ、周囲にも悪影響をおよぼすというが、これら化学物質の濃度は大気の安全基準内におさまっている。
- 子供の使用が喫煙につながるとする報告はごく一部であり、非喫煙者が電子タバコ常用者になることは現実的にはないし、若者の喫煙は減少している。
- 前の月に電子タバコを1回使用した者を「現使用者」としたり、電子タバコで禁煙できなかった喫煙者のみを取り上げたり、電子タバコで禁煙できた喫煙者を除外したりする調査が、電子タバコ反対の根拠とされている。
- 両刀使いも、本来有害物質の摂取が減るにもかかわらず、危険な行為とされている。

- ニコチンの毒性も誇張され、喫煙関連疾患や死亡にほとんど関係ないことは無視されている。
- イデオロギーのためにエビデンスが曲解される懸念から、研究者と活動家の間で意見交換がなされている。
- 反電子タバコ活動は、電子タバコへの移行による明らかなメリットをフイにする可能性があるし、電子タバコの害を恐れるあまり、紙巻きタバコの喫煙を続ける喫煙者すら現れている。
- なぜ賛成派と反対派ができるのか？
- 電子タバコは紙巻きタバコと禁煙補助薬にとって、商売上のライバルであるということもあろう。
- また公衆衛生の世界は必ずしも合理的ではなく、エビデンスや論理のみならず、イデオロギーや倫理の担う部分も大きい。
- タバコ規制活動家の中には、ニコチンがたとえ身体に何も害がないとしても、いかなるニコチンの使用も「薬物乱用」であると激しく憎む者もいる。
- 電子タバコの方がずっと安全で、非喫煙者をひきつけるものではなく、喫煙関連死を減らすとしても、このような「倫理的立場」の人々は反論を探す。
- ニコチン使用は根絶されるべきであり、コーヒーを飲むのと同じようには認められてはならない。
- しかしニコチンの健康影響は、タバコに含まれるニコチン以外の化学物質に比べればとても小さい。
- 喫煙の健康リスクを見ずニコチンだけ懸念することは、コーヒーの摂取を懸念するのに等しい。
- コーヒー摂取に依存してお金と時間をつぎ込む人もいるだろう。
- しかしコーヒー依存は公衆衛生上の大きな問題にはならない。
- 紙巻きタバコから電子タバコに替えた場合、まだニコチンを使用しているからとか、最善ではないからという理由で、健康上は利点があることを否定することはできない。
- 電子タバコの使用により、紙巻きタバコの喫煙につながったり、タバコ規制の効果がゆるんだり、喫煙が昔のように普通のこととみなされるようになる、という懸念が述べられるが、それはつまり電子タバコによって紙巻きタバコの消費が増えると言っていることになる。
- より安全な技術が登場したせいで、より有害なものの使用が増えたためしはない。
- 英国では、とくに若者の喫煙が減り禁煙率が上昇してきており、米国も同様である。
- フランスやイタリアではタバコ販売量が減っている。
- もちろんその原因は特定できないし、電子タバコの効果も販売量が少なすぎて不明である。
- 今後は、電子タバコの抜本的な規制が行われる前に、紙巻きタバコ販売の抑制効果を見るため、電子タバコの販売の有無と紙巻きタバコ販売量を比較する研究が早急に必要である。
- 電子タバコが紙巻きタバコと同様に携行品として認められ、さらに進化して廉価となれば、10年後には紙巻きタバコは使われなくなるだろう。
- ニコチンの娯楽目的の使用は続くかもしれないが、公衆衛生上の恩恵は多大である。
- 逆に、喫煙者に移行を勧めず、規制を強化して電子タバコの発展や市場競争を阻害すれば、喫煙関連疾患・死亡の改善のチャンスを失うことになるだろう。
- イデオロギーや商業的な利害がなく、エビデンスと常識に基づく医療者であれば、一度患者に、電子タバコをどれか試してみるよう勧めてみてはどうだろうか。

<選者コメント>

電子タバコ（ニコチン入り）を擁護する立場からの識者コメントです。

紙巻きタバコより圧倒的に害が少なく、非喫煙者への影響も無視できるほど小さいため、ニコチン依存には目をつぶって、ニコチン以外の有害物質を回避することを勧めています。電子タバコが世に出てまだ10年程度であることから、脳神経系などへの長期の健康影響や、間接吸入の影響、非喫煙者の使用開始など、まだまだ楽観

視できない点も多いと思われます。一方、有害物質の吸入が著減する点は大きなメリットと言え、必要悪の面もあるかもしれません。

一律に禁止するのではなく、利用する、という考えには首肯できる場所もあると思います。ただその際には、年齢制限、公共の場での使用制限、精度管理と情報開示などが必須になるでしょう。

タバコ規制にはイデオロギーが介入するという下りを読みながら、第9回日本禁煙科学会学術総会(2014.10福岡県にて開催)において朔会長が、学内の禁煙を「ヒステリックでなく」進めていると話されていたことを、印象深く思い出しました。

<その他の最近の報告>

KKE115a 「英国では毎年110万人の喫煙者が医療を受けており支援に活かせる」

Szatkowski L等、Thorax. 2014 Nov 10. (Epub ahead) PMID: 25385425

KKE115b 「現代米国における癌死への喫煙の影響は約3割である」

Jacobs EJ等、Ann Epidemiol. 2014 Nov 13. (Epub ahead) PMID: 25487970

KKE115c 「喫煙による前頭皮質オピオイド結合の減少は喫煙欲求と相関する」

Kuwabara H等、PLoS One. 2014 Dec 10;9(12):e113694. PMID: 25493427

KKE115d 「喫煙は上顎洞底挙上術部位のインプラント寿命を短縮する」

Levin L、J Evid Based Dent Pract. 2014 Dec;14(4):183-4. PMID: 25488867

KKE115e 「肥満女性はニコチンパッチによる禁煙率が低く再喫煙しやすい」

Strong DR等、Nicotine Tob Res. 2014 Dec 6. (Epub ahead) PMID: 25481918

KKE115f 「水タバコはニコチン依存を生じるか(叙述的レビュー)」

Aboaziza E等、Tob Control. 2014 Dec 9. (Epub ahead) PMID: 25492935

KKE115g 「妊婦へのニコチンパッチ治療の費用対効果は不明」

Essex HN等、Nicotine Tob Res. 2014 Dec 6. (Epub ahead) PMID: 25481916

KKE115h 「妊婦の受動喫煙や飲酒は子のADHDリスクを高める」

Han JY等、Psychiatry Res. 2014 Nov 13. (Epub ahead) PMID: 25481018

KKE116

「シチジンの短期禁煙効果はNRTに勝る」

Walker N等、N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2353-62. PMID: 25517706

→シチジンはマメ科由来の植物アルカロイドであり、バレニクリンと同様 $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体の部分作動薬で、半減期は4.8時間である。

→東ヨーロッパを中心に1960年代から禁煙治療に用いられており、短期・長期禁煙率が偽薬に勝るとするシステムティック・レビューが4報ある。

→1.5-9mgを25日間服用し、胃腸症状が偽薬7.2%よりシチジン11.9%で多いものの、副作用全体では20%前後で偽薬と有意差がない。

→シチジンは他の禁煙補助薬より廉価で、シチジン；\$20-\$30/25日間、NRT；\$112-\$685/8-10週間、バレニクリン；\$474-\$501/12週間、質調整生存率当たりのコストも低い。

- これまでシチジンとNRTの禁煙効果を比較した試験はなく、今回非劣性試験を行った。
- 簡単な行動支援に加えシチジン25日間の投与が、NRT8週間にひけをとらないか調べた。
- 2011年3月から2013年2月にかけて、ニュージーランドで無作為化比較試験を行った。
- 18歳以上の連日喫煙者で、禁煙希望のある者を電話支援サービスから募った。
- 除外基準は、妊婦・授乳婦、禁煙治療薬使用中、褐色細胞腫、収縮期血圧>150mmHg、拡張期血圧>100mmHg、統合失調症、2週間以内の心血管イベント、のある者とした。
- 性別、人種、FTNDが偏らないよう無作為化し、偽薬は使用しなかった。
- 参加者には10-15分間の電話行動支援が8週間に平均3回提供された。
- NRT群にはニコチネルTTS30, 20, 10相当のニコチンパッチや、ガム・ドロップ製剤の引換券が渡され、薬局にいくと計NZ\$3(2.50USD)でそれらと交換できた。
- NRT製剤の選択や使用期間は電話支援で相談して決められた。
- シチジン群には25日分の薬剤が郵送され、4日間で減煙し5日目に禁煙するよう指示された。
- 内服は通常通り、最初の3日間は起きている間2時間ごとに1錠ずつ(1日計6錠まで)、4日目から12日目は2.5時間ごと(計5錠まで)、13日目から16日目は3時間ごと(計4錠まで)、17日目から20日目は4-5時間ごと(1日3錠)、21日目から25日目は6時間ごと(1日2錠)とした。
- シチジン群にもNRT群と同様の引換券が提供され、25日を過ぎても禁煙できなかつたり、継続治療が必要であれば、引換券でNRTを入手できることとした。
- 一次評価項目は1か月後の自己申告継続禁煙率で、最後の1週間を含め5本までは喫煙を許容した。
- 二次評価項目は1週目、1, 2, 6か月目の自己申告治療遵守率、離脱症状、喫煙欲求、各時点での7日間完全禁煙率、継続禁煙率、連日喫煙に戻るまでの日数、などとした。
- 副作用も各時点で調べ、シチジン群には1週目と1か月目に同薬を他人に勧めたいかどうか尋ねた。
- 推定脱落率20%、検出力90%、有意水準5%で各群655人ずつ1,310人を対象とした。
- シチジン群の1か月後禁煙率を55%(バレニクリンの60%とNRTの50%の中間)と推定し、非劣性許容限界を5%に設定、脱落者は喫煙者とみなすITT解析を行った。
- 1か月後継続禁煙率はシチジン群40%、NRT群31%(リスク比1.3(95%CI 1.1-1.5)、リスク差9.3%(95%CI 4.2-14.5)、効果発現必要症例数NNT=11)と、シチジンの非劣性のみならず優越性が示された。
- これは、脱落者を除いても、薬剤遵守率が8割未満の者を除いても有意であった。
- 補正ロジスティック回帰分析によるシチジン禁煙率のオッズ比は1.5(95%CI 1.2-1.9)であった。
- 性別で見るとシチジン群の1か月後継続禁煙率は女性で有意に高く、男性ではNRTと非劣性であった。
- 1週目、1, 2, 6か月目の禁煙率は、6か月目の7日間完全禁煙率を除けば、同様にシチジン群が勝った。
- 禁煙開始1か月後の薬剤遵守率は、シチジン群53%、NRT群67%であり、1か月後にNRT群では55%が薬剤を継続し、シチジン群では22%がまだ使用していた。
- シチジン群の中には、NRTも同時に使用していた者が19人あった。
- 副作用の自己申告はシチジン群(228件/204人)がNRT群(174件/134人)より多く、発生率比1.7(95%CI 1.4-2.0)であった。
- これは遵守率の高い者に限っても同様に有意であった。
- シチジン群の副作用の67%は1か月以内に生じており、NRT群では49%がそうであった。
- 副作用の多くは医学的に重篤でなく、自覚的に軽度から中等度のものであった。
- 死亡例は各群1例ずつあり、シチジン群はアルコール関連の窒息、NRT群は心臓発作であった。
- シチジン群の副作用で最多であったのは、嘔気・嘔吐と睡眠障害であった。
- シチジン群で副作用を報告した者の8割以上は、同薬を他人にも勧めたいと答えていた。

- 禁煙予定日に禁煙しなかった者は、シチジン群21%、NRT群34%であった。
- 禁煙後の再喫煙は、シチジン群が平均53日目(95%CI 36-100)、NRT群11日目(95%CI 6-22)で、ログランクテストによるハザード比0.8(95%CI 0.7-0.9)で有意にシチジン群が遅かった。
- 6か月後にはシチジン群の348人、NRT群の389人が連日喫煙に戻った。
- シチジンはNRTより副作用が多いが、禁煙率で勝り再喫煙も遅らせる。

<選者コメント>

バレニクリンの前身とされるシチジンの禁煙効果について、NRTとの中規模無作為化比較試験です。

シチジンの臨床試験としては偽薬への優越性を示した2011年の報告が有名ですが(PMID: 21991893)、その報告がなされる前に非劣性試験としてスタートしていました(PMID: 22104038)。結果は非劣性のみならず優越性も示され、少なくとも半年はNRTより禁煙率が高いという結果でした。禁煙も副作用も自己申告であることや、シチジンとNRTとで配布方法が異なること、女性の方が男性より有効性が高いなど、条件の異なる試験での検証が望まれる点もありますが、シチジンの有効性があらためて注目されました。

シチジンの特徴としては、ロシアやポーランド等で50年以上前から使われている禁煙治療薬であること、副作用も含め作用がバレニクリンに近いこと、半減期が短く最初のうちは2-3時間ごとの内服が必要なこと、科学的な裏付けははっきりしないながら投与期間は25日間と短期であること、などが挙げられます。

しかし何と言っても、シチジンがこれだけ注目されるのは、その“安さ”ゆえであり、今後バレニクリンのジェネリック薬が登場しても、コスト面で遠く及ばないことでしょう。低所得国がその恩恵にあずかれるのはもちろん、本邦でも医療費抑制効果が期待できることと思います。問題は、廉価でかつ短期使用の薬剤を、製造販売する良心的な製薬会社が現れるかどうか、でしょうか。今後、費用対効果も含めたシチジンとバレニクリンの直接比較試験が行われれば、医学的な後押しになる可能性も考えられます。

<その他の最近の報告>

KKE116a 「電子タバコの禁煙・減煙効果 (コクラン・レビュー)」

McRobbie H等、Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 17;12:CD010216. (Epub ahead) PMID: 25515689

KKE116b 「電子タバコをタバコ製品に分類するかどうかは州ごとに異なっている」

Lempert LK等、Tob Control. 2014 Dec 14. (Epub ahead) PMID: 25512432

KKE116c 「喫煙によるドーパミン神経の活性化は男女で異なる」

Cosgrove KP等、J Neurosci. 2014 Dec 10;34(50):16851-5. PMID: 25505336

KKE116d 「大学の敷地内禁煙は受動喫煙を減らし禁煙を促進する」

Fallin A等、Am J Public Health. 2014 Dec 18:e1-e3. (Epub ahead) PMID: 25521901

KKE116e 「無煙タバコが運動能力と心血管系に与える影響」

Chague F等、Arch Cardiovasc Dis. 2014 Nov 12. (Epub ahead) PMID: 25497687

KKE116f 「小児期の受動喫煙はクローン病の発症リスクを高める」

Basson A等、PLoS One. 2014 Dec 16;9(12):e115492. PMID: 25514591

KKE116g 「 α 2a作動薬グアンファシンの禁煙治療薬としての可能性」

McKee SA等、J Psychopharmacol. 2014 Dec 16. (Epub ahead) PMID: 25516371

KKE116h 「喫煙や飲酒が男性の乳癌を増やすとは言えない」

Cook MB等、Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 Dec 16. (Epub ahead) PMID: 25515550

KKE116i 「ANKK1/DRD2、SLC6A3、CYP2A6遺伝子多型とニコチン依存の相関」：日本からの報告

Ohmoto M等、BMC Genet. 2014 Dec 20;15(1):151. (Epub ahead) PMID: 25526961