

禁煙科学 最近のエビデンス 2022/11

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。

目次

KKE318 「喫煙が原因とされる36疾患の因果関係再検証：メタ解析による用量反応性評価」

KKE318

「喫煙が原因とされる36疾患の因果関係再検証：

メタ解析による用量反応性評価」

Xiaochen Dai等、Nat Med. 2022 Oct;28(10):2045-2055. PMID: 36216941

<https://www.nature.com/articles/s41591-022-01978-x>

→2005年にFCTCが発効されたが、2020年の時点でも世界で11億8千万人が喫煙しており、喫煙により7百万人が死亡し1億7,700万DALYが失われている。

→喫煙の健康影響に関する研究は多いが、用量反応関係を系統的包括的に検証したものはほとんどない。

→Surgeon General's Report（米国公衆衛生総監報告）なども、不均一なエビデンスについて専門家の評価に基づいており、根本的には主観的である。

→今回、世界の疾病負担研究（GBD2020）の一環として、喫煙の健康影響について用量反応性を再検討した。

→GBD2019研究（PMID: 3306937）をもとにし、喫煙と関連する36疾患を選択した。

→メタ解析ツールである MR-BRT（メタ回帰-ベイズ法、調整、切り捨て）を用いて、健康影響リスクの用量反応曲線を、現喫煙量の高低にわたって推定し、不確実性の推定を行った。

→従来の線形混合効果モデルを用いたメタ解析と比較してMR-BRTは、対数（線形）の仮定を緩和しており、研究間の不均一性をリスク推定値の不確実性に組み込み、異なる曝露カテゴリーにわたって得られた推定値を扱い、外れ値を自動的に識別して切り捨て、研究デザインや特性による偏りを体系的に検定し調整する。

→次いで個々のリスク-疾患のペアごとに、burden-of-proof risk function（BPRF）を推定した。

→BPRFは曝露による最小の有害効果を反映する5分位曲線で定義される、保守的なリスク関数である。

→BPRFからリスク-疾患スコア（ROSs）を算出し、喫煙と各疾患の関連のエビデンスレベルを5段階で評価した。

- 1）関連を示すエビデンスなし
- 2）平均的な曝露量により、0-15%のリスク上昇と関連する
- 3）15-50%のリスク上昇と関連する
- 4）>50-85%のリスク上昇と関連する
- 5）>85%のリスク上昇と関連する

→施政者には4）5）の高エビデンスを中心に活用が考えられる。

→最終版のGBD研究の後に出版された、2018年5月1日から2022年5月31日までの21,108件の報告をレビューした。

→36疾患のメタ解析には、1970年から2022年の793研究を用いた。

→各疾患ごとの、5段階のエビデンスレベル、平均上昇リスク（％）は下記であった。

	エビデンスレベル	平均上昇リスク（％）
喉頭癌	5	374.95
大動脈瘤	5	149.73
末梢動脈疾患	5	136.53
肺癌	5	106.66
他の咽頭癌	5	92.26
COPD	4	72.11
下気道感染	4	54.45
膵臓癌	4	51.66
膀胱癌	3	40.18
結核	3	31.04
食道癌	3	29.36
子宮頸癌	3	23.53
多発性硬化症	3	23.36
関節リウマチ	3	23.32
腰痛	3	21.84
虚血性心疾患	3	20.39
消化性潰瘍	3	19.84
黄斑変性	3	19.44
パーキンソン病	3	-14.88
胃癌	3	17.39
脳卒中	3	16.89
2型糖尿病	3	15.76
白内障	3	15.47
鼻咽頭癌	2	14.29
アルツハイマー病 と他の認知症	2	9.70
胆のう疾患	2	6.34
心房細動・粗動	2	5.67
口唇・口腔癌	2	4.81
乳癌	2	4.46
大腸・直腸癌	1	-
腎臓癌	1	-
白血病	1	-
骨折	1	-
前立腺癌	1	-
肝臓癌	1	-
喘息	1	-

→36疾患のうち29疾患で用量反応関係が確認された。

<選者コメント>

喫煙と関連するとされる36疾患について、用量反応性を検証した報告です。

関連性のみでなく、“因果関係”を立証する方法のひとつが、用量反応性（喫煙量が多いほど、ある病気にかかりやすくなる）を示すことです。今回検証された36疾患のうち、29疾患では用量反応性が示され、喫煙が原因になると考えられました。

一方、従来は喫煙との関連が示されていた残り7疾患については、研究数が少なく、データに一貫性がなく、効果量も小さいため、用量反応性が示されたなかったと考えられ、この分野のさらなる良質な研究が待たれます。

今回の解析では保守的な方法論が用いられたため、従来の報告より条件がきつめになっていますが、それでもこれだけの疾患と因果関係が示唆された意義は大きいと思われます。なお、パーキンソン病は喫煙が保護的に働くという結果になっており、常に物議を醸す点ですが、KKE105(巻末資料に掲載)の反証が重要だと思います。

<その他の最近の報告>

KKE318a「電子タバコは不整脈と心伝導障害を誘発する（ネズミの実験）」

Alex P Carll等、Nat Commun. 2022 Oct 25;13(1):6088. PMID: 36284091

KKE318b「腸内細菌が腸内ニコチンを分解し喫煙関連NASHの進展を防止している（ネズミの実験）」

Bo Chen等、Nature. 2022 Oct;610(7932):562-568. PMID: 36261549

KKE318c「映画の喫煙シーンをR指定にする案に米国人の47%が賛成20%が反対30%が中立」

Yuki Lama等、Am J Prev Med. 2022 Oct 10. PMID: 36229354

KKE318d「204か国30年間の受動喫煙に起因する癌の世界的推移と地域差」

Mailikezhathi Maimaitiming等、Front Oncol. 2022 Oct 11;12:972627. PMID: 36303836

KKE318e「小児期の受動喫煙と壮年期の冠動脈疾患死亡には用量依存的関連がある：日本人7万人19年コホート」

Masayuki Teramoto等、J Atheroscler Thromb. 2022 Oct 19. PMID: 36261366

KKE318f「加熱式タバコのみ使用者でもHDL-Cの低下が見られる：日本人労働者5万人調査」

Huan Hu等、Sci Rep. 2022 Oct 17;12(1):17385. PMID: 36253392

KKE318g「禁煙後2年以内では電子タバコでニコチンを摂取していてもストレスや自覚的健康状態に悪化はない」

Michael Le Grande等、Nicotine Tob Res. 2022 Nov 1;ntac252. PMID: 36318814

KKE318h「紙巻タバコから日本で市販されている4種の加熱式タバコに5日間替えると毒性物質への曝露マーカーが改善する：JT社のRCT」

Dai Yuki等、Sci Rep. 2022 Oct 28;12(1):18167. PMID: 36307514

KKE318i「米国癌研究協会と米国臨床腫瘍学会による電子タバコへの提言」

Roy S Herbst等、J Clin Oncol. 2022 Oct 26;JC02201749. PMID: 36287017

KKE318j「妊婦への商品券報酬を与える禁煙介入は有効：英国9百人のRCT」

David Tappin等、BMJ. 2022 Oct 19;379:e071522. PMID: 36261162

KKE318k「プロゲステロン投与の禁煙効果はアロプレグナロンへの変換を通して女性に効果が高い可能性がある：RCT」

Andrew M Novick等、Biol Sex Differ. 2022 Oct 23;13(1):60. PMID: 36274158

KKE318l「18週間で喫煙ニコチン量を漸減すると気分/不安障害の症状悪化なく禁煙率が高まる：RCT」

- Jonathan Foulds等、PLOS One. 2022 Nov 2;17(11):e0275522. PMID: 36322562
 KKE318m「産科医・助産師・禁煙支援士からなる禁煙介入は妊婦の禁煙率を高めた：アイルランドのRCT」
- Brendan P McDonnell等、Am J Obstet Gynecol MFM. 2022 Oct 7;5(1):100763. PMID: 36216314
 KKE318n「バレニクリンと他の禁煙介入の効果の比較：バレニクリン+ブプロピオンが最良（ネットワーク・メタ解析）」
- Kangle Guo等、Drug Alcohol Depend. 2022 Oct 23;241:109672. PMID: 36332593
 KKE318o「妊婦の喫煙は子の先天性泌尿器系奇形のリスクを高める：メタ解析」
- Qiang Zhang等、Front Pediatr. 2022 Oct 3;10:973016. PMID: 36263151
 KKE318p「20本未満の少梱包タバコの販売が喫煙に与える影響についての系統的レビュー」
- Halizah Mat Rifin等、Int J Environ Res Public Health. 2022 Sep 23;19(19):12051. PMID: 36231349
 KKE318q「禁煙後の体重増加の機序と2型糖尿病の関連についてのレビュー」
- Stamatina Driva等、Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 14;19(20):13222. PMID: 36293800
 KKE318r「電子タバコ吸入の血管内皮機能への急性効果に関するメタ解析」
- Xing-Chen Meng等、Eur J Prev Cardiol. 2022 Nov 1;zwac248. PMID: 36316290
 KKE318s「喫煙と手根管症候群に関連は見られない：メタ解析」
- Kaisa Lampainen等、Healthcare (Basel). 2022 Oct 11;10(10):1988. PMID: 36292435
 KKE318t「タバコ1箱の本数が少ない方が喫煙本数が減る：20本と25本の箱での比較RCT」
- Ilse Lee等、Addiction. 2022 Nov 3. PMID: 36326156
 KKE318u「Covid-19罹患1年後も続く呼吸困難のリスク因子のひとつが喫煙：スペインの150人コホート」
- Judit Aranda等、PLOS One. 2022 Oct 10;17(10):e0275615. PMID: 36215250
 KKE318v「喫煙はヒト肺細胞のACE2と炎症シグナル遺伝子の発現を亢進させ禁煙で減弱する：日本」
- Rigel Suzuki等、Microbiol Immunol. 2022 Oct 18. PMID: 36258658
 KKE318w「喫煙による死亡の性別・人種・禁煙時年齢による差：米国55万人20年コホートより」
- Blake Thomson等、JAMA Netw Open. 2022 Oct 3;5(10):e2231480. PMID: 36279139
 KKE318x「女性は男性より喫煙量が少なくても用量依存性に肺癌が増え禁煙年数依存性にリスクが減る」
- Inger T Gram等、Cancer Causes Control. 2022 Oct 17. PMID: 36253659
 KKE318y「喫煙する乳癌女性は死亡リスクが6割高い：台湾のレジストリーデータ解析」
- Yi-Chen Lai等、Cancers (Basel). 2022 Sep 20;14(19):4565. PMID: 36230488
 KKE318z「喫煙は用量依存的に歯周病の非外科的治療の効果を下げる：1年の観察研究」
- R M Leite等、J Dent Res. 2022 Nov 4. PMID: 36333874
 KKE318aa「妊婦のクモ膜下出血のリスク因子のひとつが喫煙：フィンランドの30年間調査」
- Aino Korhonen等、Stroke. 2022 Nov 2. PMID: 36321452
 KKE318ab「受動喫煙は非喫煙者の心房細動発症を1.6倍増やす：米国14年コホート」
- Gen-Min Lin等、Prog Cardiovasc Dis. 2022 Oct 21. PMID: 36279945
 KKE318ac「環境タバコ煙はメタボ発症リスクと関連する：韓国7万人3年間コホート」
- Hyo-In Choi等、Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022 Nov;32(11):2534-2543. PMID: 36163214
 KKE318ad「喫煙・禁煙・体重変化と非アルコール性脂肪性肝疾患との関連：韓国」
- Seogsong Jeong等、Gut Liver. 2022 Nov 3. PMID: 36325764
 KKE318ae「一般開業医と患者との禁煙についての会話の分析：簡易アドバイスガイドラインは必ずしも役立たない（英国）」
- H Wheat等、Soc Sci Med. 2022 Oct 29;314:115463. PMID: 36332533

KKE318af「喫煙は用量依存的に膀胱癌リスクを増やし10年の禁煙で非喫煙者と同等になる：日本の10コホートの解析」

Hiroyuki Masaoka等、J Epidemiol. 2022 Oct 29. PMID: 36310059

KKE318ag「現喫煙者では低収入と歯周病に関連が見られる：日本」

Risako Mikami等、Clin Oral Investig. 2022 Oct 15. PMID: 36241924

KKE318ah「脳波マイクロステートDが若年喫煙者のタバコ依存の指標になる」

Xiaojuan Li等、Front Psychiatry. 2022 Oct 4;13:1008007. PMID: 36267852

KKE318ai「瞳孔径の変化はニコチン依存の指標になる」

Elvio Blini等、Psychon Bull Rev. 2022 Oct 13;1-12. PMID: 36229711

KKE318aj「経口ニコチン製剤を1年以上依存使用している人たちの体験談」

Jasmin Grigg等、Int J Drug Policy. 2022 Oct 27;110:103897. PMID: 36323188

KKE318ak「南米は2020年12月南北アメリカで初めてsmoke-freeを達成した小地域になった」

Gianella Severini等、Rev Panam Salud Publica. 2022 May 10;46:e103. PMID: 36211249

KKE318al「日本のタバコ価格値上げの禁煙効果は年による：JASTIS研究2017-2021」

Yusuke Matsuyama等、Nicotine Tob Res. 2022 Nov 4;ntac254. PMID: 36331077

KKE318am「加熱式タバコ・電子タバコの使用パターンが集団の健康に与える影響についての推計」

David T Levy等、Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 18;19(20):13431. PMID: 36294011

KKE318an「喫煙する関節リウマチ患者では加熱式タバコの使用率が高くリウマチ症状の緩和に役立つと考えられている：日本」

Hisaaki Isaji等、Int J Environ Res Public Health. 2022 Sep 30;19(19):12465. PMID: 36231765

KKE318ao「加熱式タバコ煙抽出物は紙巻き同等の細胞毒性があり遺伝子毒性もある（口腔粘膜細胞実験）：日本」

Yoshihisa Morishita等、Tob Induc Dis. 2022 Sep 30;20:82. PMID: 36249345

KKE318ap「加熱式タバコ煙中のアンモニアと加熱温度の解析：日本」

Takumi Yamamoto等、Toxics. 2022 Oct 6;10(10):592. PMID: 36287872

KKE318aq「フレーバー付き電子タバコ使用者はフレーバー無しタバコフレーバー使用者より禁煙率が高い：米国」

Yoonseo Mok等、Nicotine Tob Res. 2022 Oct 17;ntac241. PMID: 36250607

KKE318ar「FDAが送付する電子タバコ会社への警告文は大手企業ではなくオンライン小売業者を対象にしていた」

Barbara A Schillo等、Tob Control. 2022 Oct 13. PMID: 36229228

KKE318as「南米は米国FDAには習わずにFCTCを遵守してIQOSを禁止すべきである」

Robert Eckford等、Rev Panam Salud Publica. 2022 Oct 10;46:e155. PMID: 36245905

KKE318at「ニコチンガムによる急性ニコチン中毒の一例」

Jung Eun Lee等、Medicine (Baltimore). 2022 Oct 28;101(43):e31225. PMID: 36316878



「喫煙者がパーキンソン病になりにくいのではなく、禁煙しやすくなるのがパーキンソン病の初期症状なのである」

Ritz B等, Neurology. 2014 Sep 12. (Epub ahead) PMID: 25217056

→パーキンソン病（パ病）患者には喫煙者が少ないという複数の報告がある。

→また喫煙歴が長いとパ病のリスクが下がるとか、長く禁煙するとパ病のリスクが上がるとする報告もある。

→そのため、喫煙にはパ病の防止効果があるとの主張も聞かれる。

→喫煙の害を考えればにわかに信じがたい話だが、疫学的に誤った報告という訳でもない。

→一方、考え方を変えれば、パ病を引き起こす生物学的な変化が起きることで、喫煙を避けるようになるとか、禁煙をしやすくなるという可能性も考えられる。

→パ病の初期症状として嗅覚障害や睡眠障害、便秘などがあるが、ニコチン報酬の減少もあるかもしれない。

→そこで今回、デンマークのパ病患者についてニコチン依存との関連を検証した。

→1996年から2010年の間にデンマークの10か所の神経治療センターで専門医により診断された、パ病患者2,762人を抽出した。

→2008年1月から2010年12月の間に電話面接を行い、最終的に1,808人が解析対象となった。

→初めて運動器症状が記載された日か、それが不明な場合は初めてパ病の診断がついた日を収集し、その日に合わせて年齢・性別を合致させたパ病を持たない対照群として、国民調査から1,876人を抽出した。

→喫煙関連の質問では、喫煙の開始（再開）と終了の期間をすべて回答させた。

→喫煙経験者は週1本以上の喫煙を6か月以上したことのある人、過去喫煙者は喫煙経験があるが面接のときには吸っていなかった人、とした。

→喫煙経験者にはNRTの使用の有無を、過去喫煙者には禁煙の難しさを質問し、

「大変難しく、何度も禁煙・再喫煙を繰り返した」

「難しかった、でも1回で禁煙できた」

「中くらい：慣れるのに少し時間がかかったが、苦ではなかった」

「大変簡単だった」

「その他」

のいずれに該当するか回答を求めた。

→パ病患者の運動器症状の初発年齢は平均61.5±9.7(SD)歳であった。

→対照群をパ病群と比べると教育レベルは同等で、対照群の方が地方かコペンハーゲンに住む者が多く、カフェイン・アルコール摂取が多く、パ病の家族歴が少なかった。

→初発年齢、誕生年、性別、教育、カフェイン摂取、アルコール摂取、居住地、パ病の家族歴を補正して、パ病発症リスクの多変量ロジスティック回帰分析を行うと、下記の結果であった。（*：統計学的有意差あり）補正オッズ比（95%信頼区間）

	(パ病群／対照群のリスク比)
非喫煙	1. 00
過去喫煙	0. 65* (0. 56-0. 76)
現喫煙	0. 28* (0. 22-0. 34)

禁煙の困難さ	
簡単	1.00
中くらい	0.86 (0.64-1.14)
難しい	0.86 (0.63-1.19)
大変難しい	0.69* (0.48-0.99)

NRTの使用歴	
なし	1.00
あり	0.54* (0.38-0.76)

→パ病患者では喫煙者が少なく、現喫煙者の割合は対照群より72%少なかった。

→また禁煙が大変難しかった者の割合は31%少なく、禁煙時にNRTを使用した割合も半分程度だった。

→NRTの使用歴は喫煙状況の補正も行くと有意差はなくなった (OR=0.74 (0.51-1.06))。

→パ病群の83%が発症前に禁煙しており、同年齢対照群の69%より多かった。

→パ病発症リスクと、喫煙状況、NRT使用の関連を合わせて解析すると下記であった。補正オッズ比 (95%信頼区間)

(パ病群／対照群のリスク比)	
非喫煙	1.00
過去喫煙者でNRTなし	0.67* (0.58-0.78)
過去喫煙者でNRTあり	0.44* (0.29-0.69)
現喫煙者でNRTなし	0.28* (0.22-0.35)
現喫煙者でNRTあり	0.24* (0.13-0.46)

→過去喫煙者におけるNRT使用の有無と禁煙の難しさとの関連は下記であった。補正オッズ比 (95%信頼区間)

(NRTあり／NRTなしのリスク比)

簡単	1.00
中くらい	3.2* (1.77-5.64)
難しい	5.4* (3.07-9.43)
大変難しい	9.6* (5.51-16.4)

→NRTの使用率自体は対照群5%、パ病群3%と少なかったが、禁煙が難しいほどNRT使用率が高かった。

→また喫煙歴の長さと禁煙時の年齢の高さもNRT使用と相関していた。

→喫煙がパ病発症の強い防止効果を持つと仮定してバイアス解析を行うと、喫煙が奏功する未知のリスク因子は、とても強いパ病発症因子である必要があり、現実的ではなかった。

→パ病患者に喫煙者が少ないのは、パ病発症と禁煙のしやすさに関連があるためである。

<選者コメント>

パーキンソン病患者に喫煙者が少ない原因について、発想の転換をついた報告です。

「喫煙はパーキンソン病のリスクを下げ、禁煙は増す」 (KKE88c) というような、喫煙の効用を伺わせる報告もなされていますが、実はニコチン依存とパーキンソン病発症には関連があり、パーキンソン病になりかかってくると、ニコチン依存が減ってきて喫煙しなくなるのではないかと、という仮説が検証されました。

パーキンソン病患者の脳ではニコチン受容体が半分近くまで減っていることが知られています。今回の大規模研究では、パーキンソン病発症時にも喫煙を続けている人は相対的に少ないこと、ニコチン依存が強く、禁煙と再喫煙を何度も繰り返す人やNRTを頻繁に使用する人は、容易に禁煙できる人よりもパーキンソン病になりにく

いこと、が分かりました。つまり、パーキンソン病の発病前にニコチン依存が減ってきていることが示唆されます。

このことから、パーキンソン病の初期症状としてニコチン報酬の減弱が生じ、見かけ上パーキンソン病患者では喫煙者が少なくなるのであって、パーキンソン病を予防するために喫煙やニコチンの摂取を勧められはしない、とする報告です。

<その他の最近の報告>

KKE105a 「拒食傾向のある女性喫煙者は喫煙を食事の代替に利用する」

Beard E等、Addict Behav. 2014 Aug 30;40C:33-38. (Epub ahead) PMID: 25218069

KKE105b 「モノアシルグリセロール・リパーゼ拮抗薬はニコチン離脱症状を改善する（ネズミの実験）」

Muldoon PP等、Br J Pharmacol. 2014 Sep 26. (Epub ahead) PMID: 25258021

KKE105c 「環境タバコ煙曝露は非喫煙者の糖尿病発症リスクを用量依存的に増やす」

Eze IC等、Environ Health. 2014 Sep 25;13(1):74. (Epub ahead) PMID: 25253088

KKE105d 「精神科病棟の禁煙化が進まない理由のひとつは、職員と患者の受動喫煙の認識不足である」

Ballbè M等、Tob Control. 2014 Sep 19. (Epub ahead) PMID: 25239470

KKE105e 「急性期精神科入院患者への禁煙治療は長期の禁煙効果と再入院減少効果がある」

Prochaska JJ等、Am J Public Health. 2014 Aug;104(8):1557-65. PMID: 23948001

KKE105f 「英国の医学教育では実践的な禁煙支援教育が十分でない」

Raupach T等、Nicotine Tob Res. 2014 Sep 25. (Epub ahead) PMID: 25257981

KKE105g 「米国の集合住宅における受動喫煙状況調査」

Wilson KM等、Am J Public Health. 2014 Aug;104(8):1445-53. PMID: 24922124

KKE105h 「電子タバコは癌患者で使用が増えており、使用者ほど喫煙継続も多い」

Borderud SP等、Cancer. 2014 Sep 22. (Epub ahead) PMID: 25252116

KKE105i 「サッチャー首相が退職後にタバコ産業を支援していた記録」

Petticrew M等、Public Health. 2014 Sep 16. (Epub ahead) PMID: 25239649

KKE105j 「タバコ税値上げと禁煙政策には、喫煙のみならず飲酒量の抑制効果もある」

Krauss MJ等、Alcohol Clin Exp Res. 2014 Sep 24. (Epub ahead) PMID: 25257814