

《原 著》

禁煙治療を受ける女性患者に対する 禁煙補助薬バレニクリン減量投与の検討

谷口まり子¹、千葉 渉²

1. 高槻赤十字病院 看護部、2. 高槻赤十字病院 呼吸器外科

【目 的】 女性患者に対するバレニクリン減量投与による禁煙治療の有効性を明らかにする。

【方 法】 バレニクリンの投与量を0.5 mg×1回/日3日間、以後12週まで0.5 mg×2～3回/日継続投与とした減量投与群(2014年4月から禁煙治療を受けた女性患者14名)と、添付文書に従った標準投与群(2008年5月から2014年3月までに禁煙治療を受けた女性患者50名)を比較検討した。

【結 果】 患者背景では身長以外は有意差を認めなかった。嘔気発現は減量投与群15.4%、標準投与群52.0%で、減量投与群は有意に嘔気発現の減少を認めた($p = 0.04$)。禁煙成功率は減量投与群92.9%、標準投与群92.0%で有意差を認めなかった($p = 0.70$)。

【結 論】 禁煙治療を受ける女性患者に対し行うバレニクリン減量投与は、嘔気発現率を低下させ禁煙成功率を維持することが可能であり、有効な治療法であると考えられた。

キーワード: バレニクリン、嘔気、副作用、女性、減量投与

はじめに

喫煙は循環器疾患、がん、慢性閉塞性肺疾患、消化器疾患など多くの疾患の原因になることが知られており、さらに糖尿病の発症リスクを高めることが明らかにされているが¹⁾、これらの健康障害・健康被害は禁煙により予防できることは周知の事実である²⁾。

喫煙の本質はニコチン依存症という疾患であり³⁾、依存性物質であるニコチンはアンフェタミン、コカインなどの精神刺激作用物質と同様に脳内報酬系である中脳辺縁系のドーパミン作動性ニューロンからドーパミンの放出を促す。ドーパミンは快感、報酬感をもたらす神経伝達物質であるため薬物依存成立の中心的役割を果たすと考えられており⁴⁾、この作用が多くの喫煙者の禁煙を困難なものにしている。

2008年から禁煙補助薬バレニクリンが禁煙外来で投与可能となった。バレニクリンはニコチンを含まな

い経口薬であり、ニコチン依存の形成に関与している脳内の $\alpha 4 \beta 2$ 受容体を選択的に阻害する(アンタゴニスト)作用と同時に、少量のドーパミンを誘導する(アゴニスト)作用があり、喫煙者が喫煙時に感じる満足感の減少と、禁煙時に血中ニコチン濃度の減少による渴望感を軽減させる二面性を持つ⁵⁾。国内外の臨床試験⁶⁾において、バレニクリン1.0 mg×2回/日投与群では第9週～12週の4週間持続禁煙率が44.0～65.4%と報告があり、ニコチン製剤を使用した禁煙治療やプラセボと比較して禁煙成功率の上昇が確認されている⁷⁾。

バレニクリンの添付文書⁸⁾によると、内服開始から3日間は0.5 mg×1回/日、4～7日目までは0.5 mg×2回/日、以後12週目まで1.0 mg×2回/日投与となっている(以後、標準投与群とする)が、重度の腎機能障害のある患者や、バレニクリンの忍容性に問題がある場合には8日目以降も0.5 mg×2回/日に減量投与することができると記載されている。

バレニクリン投与時の主な副作用として嘔気が約3割の患者に認められることが報告されているが⁹⁾、我々の検討では標準投与群での嘔気発現には女性、低e-GFR値が独立した因子であること、嘔気を認めた女性患者の嘔気発現時期は2週目までが53.8%

連絡先

〒569-1045

大阪府高槻市阿武野 1-1-1

高槻赤十字病院 呼吸器センター 谷口まり子

TEL: 072-696-0571

e-mail: trc@takatsuki.jrc.or.jp

受付日 2015年3月1日 採用日 2015年5月20日

(14/26)と高く、バレニクリン1.0 mg錠を内服開始後から嘔気が発現しやすいことが明らかとなっている¹⁰⁾。嘔気・嘔吐発現のメカニズムとして、延髄第四脳室底にある化学受容体引金帯 (Chemoreceptor Trigger Zone: CTZ) に存在するドパミン受容体が関与している。ドパミンの遊離はこの受容体を活性化させ、CTZを直接刺激する。その刺激が延髄にある嘔吐中枢 (Vomiting Center: VC) に伝わり、嘔気・嘔吐が発現する¹¹⁾。バレニクリンは最大作用がニコチンの約40%となる部分作動薬作用を示し、ドパミン遊離作用においてニコチンの約40~60%の最大作用を示したことから⁵⁾、用量依存的に嘔気が発現する可能性が考えられた。そこで女性患者に対するバレニクリンの投与量について検討する必要があると考えた。

今回、高槻赤十字病院禁煙外来を受診し同意を得られた女性患者に対し禁煙治療開始から8日目以降バレニクリン0.5 mg×2~3回/日投与(以後、減量投与群とする)とし、減量投与群と標準投与群の患者背景、嘔気の有無、禁煙成功率について検討した。

対象と方法

高槻赤十字病院禁煙外来を受診した女性患者でバレニクリンの効果、副作用について書面および口頭で説明し、減量投与を行った場合に考えられる利益、不利益について説明後同意を得られた14名を減量投与群(2014年4月から禁煙治療開始、2015年1月までに終診)、標準投与で禁煙治療を受けた50名を標準投与群(2008年5月から2014年3月の期間に受診)とした。減量投与による利益は嘔気発現率の低下が考えられること、禁煙治療にかかる費用軽減、不利益は標準投与より低用量であるため喫煙欲求が残り、禁煙が困難となる可能性を説明した。減量投与群に対し、再診時に希望があればいつでも標準投与ができることを説明した。減量投与について説明を受けた全ての患者が、減量投与を選択した。治療は禁煙治療のための標準手順書第5版¹²⁾に従い、Brinkman Index (BI: 1日あたり喫煙本数×喫煙年数) 200以上、タバコ依存度テスト (Tobacco Dependence Screener: TDS) 5点以上で、禁煙の意志があり文書上も同意している者に対して行った。12週禁煙プログラム脱落者も解析対象に含めた。

減量投与群、標準投与群共に禁煙治療開始日に呼気中CO濃度測定、胸部レントゲン撮影、肺機能検

査を実施した。(禁煙治療開始3か月以内に胸部レントゲン撮影、肺機能検査を実施している場合は、初診時の検査は不要とした。)初診時に基礎疾患の有無を含めた問診を行い、呼吸器専門医が胸部レントゲン、肺機能検査の結果を併せて肺がん、COPD、喘息等の呼吸器疾患のスクリーニングも行った。

再診時は呼気中CO濃度測定を行い、嘔気など副作用の有無、喫煙欲求の有無と対処方法について問診した。禁煙外来受診時以外にも電話で禁煙に関する相談を適宜行った。

バレニクリンによる嘔気の有無は再診時、または電話相談時に患者本人から問診し、12週禁煙プログラムの期間を通して投与された量でのバレニクリンの服用が嘔気のために困難と訴えた患者を本研究の嘔気を認めた患者とした。嘔気出現時は制吐剤の投与(ノバミン錠5 mg、嘔気時内服)、バレニクリンの減量(減量処方群は0.5 mg/日、標準処方群は1.0 mg/日)、内服の中止(無処方であっても禁煙外来の受診を勧める)を説明し、患者希望に基づいて方針を決定した。

禁煙成功は呼気中CO濃度7 ppm以下かつ禁煙治療開始4週間後から12週間までの8週間以上禁煙を継続できた者とした。禁煙外来予約日に受診がない場合は電話連絡を取り、禁煙治療継続を希望された場合は禁煙外来再予約とした。電話連絡がつかない、禁煙外来の受診を希望しない場合は呼気中CO濃度が確認できないため、禁煙失敗に含めた。

我々の検討では標準投与群での嘔気発現は女性、低e-GFR値が独立した因子であることが明らかとなっているが、減量投与群における禁煙治療開始直近で実施した採血結果は6名と半数に満たなかったため、今回e-GFR値については検討を実施しなかった。

減量投与群と標準投与群について嘔気の有無、および禁煙成功率は χ^2 二乗検定、患者背景はt検定またはマンホイットニーのu検定で比較検討した。統計解析はSPSS15.0を用い有意水準は5%未満とした。患者データについては連結可能匿名化処理を行い解析した。本研究は高槻赤十字病院倫理委員会の承認を得て実施した。

結 果

1. 患者背景

減量投与群は対象期間に禁煙外来を受診した全ての女性患者(14名)が減量投与を選択し、13名(92.9%)が12週禁煙プログラムを完遂した。禁煙プ

プログラムを完遂できなかった1名は喫煙欲求のため禁煙できず、2週目から標準投与に変更した後、禁煙に成功したものの嘔気発現しバレニクリン服用を中止し以降の禁煙外来受診を希望せず、禁煙プログラム脱落となった。標準投与群では47名(94%)が12週禁煙プログラムを完遂した。

1日の喫煙本数、喫煙年数、BI、身長、体重、BMI、呼気中CO濃度、TDS、肺機能検査1秒率についてt検定またはマンホイットニーのu検定で比較検討し、身長のみ有意差を認めた($p = 0.00076$) (表1)。

基礎疾患(重複あり)は喘息、COPD、糖尿病が多かったが、有意差を認めなかった(表2)。

表1 減量投与群と標準投与群の患者背景

数値は平均値 ± 標準偏差(範囲)、もしくは人数を表記した。

	減量投与群 (n = 14)	標準投与群 (n = 50)	p 値
年齢(歳)**	50.4 ± 15.1 (27~70)	57.1 ± 12.3 (29~74)	0.089
身長(cm)*	160.1 ± 5.5 (149.0~168.0)	154.7 ± 4.9 (146.0~172.0)	0.00076
体重(kg)*	53.9 ± 8.6 (39.2~69.8)	54.1 ± 9.5 (42.0~81.9)	0.92
BMI*	21 ± 3.3 (17.2~27.3)	22.6 ± 3.7 (16.2~31.8)	0.15
喫煙本数(本/日)*	21.8 ± 7.5 (10~40)	21 ± 8.1 (10~50)	0.75
喫煙年数(年)*	25.6 ± 14 (9~52)	33.1 ± 10.6 (8~59)	0.083
BI*	569.3 ± 483.5 (225~2080)	680.5 ± 342.9 (220~1840)	0.34
呼気中CO濃度(ppm)*	8.6 ± 5.8 (1~20)	9.1 ± 5.8 (1~30)	0.76
TDS(点)**	8.1 ± 1.7 (5~10)	7.8 ± 1.5 (5~10)	0.35
肺機能検査1秒率(%)*	73.7 ± 13.2 (38.3~88.3)	76.1 ± 10 (35.3~89.2)	0.47

* t検定で解析した。

**マンホイットニーのu検定で解析した。

表2 基礎疾患の有無

数値は人数(%)を記載した。基礎疾患は重複あり。減量投与群と標準投与群における基礎疾患の有無、および基礎疾患別に有意差を検討した。

	全体 n = 64 (100.0)	減量投与群 n = 14 (21.9)	標準投与群 n = 50 (78.1)	p 値*
基礎疾患なし	21 (32.8)	7 (50.0)	14 (28.0)	0.12
気管支喘息	15 (23.4)	4 (28.6)	11 (22.0)	0.61
COPD	5 (7.8)	2 (14.3)	3 (6.0)	0.31
高血圧	5 (7.8)	1 (7.1)	4 (8.0)	0.92
糖尿病	4 (6.3)	1 (7.1)	3 (6.0)	0.88
心疾患	4 (6.3)	1 (7.1)	3 (6.0)	0.88
消化器疾患	3 (4.7)	2 (14.3)	1 (2.0)	0.054
その他	19 (29.6)	0 (0)	19 (38.0)	

* χ^2 二乗検定で解析した。

表3 投与量と嘔気発現率・禁煙成功率

数値は人数(%)を記載した。

	全体 n = 64(100.0)	減量投与群 n = 14(21.9)	標準投与群 n = 50(78.1)	p 値*
嘔気無し	35 (54.7)	11 (84.6)**	24 (48.0)	0.04
禁煙成功	59 (92.2)	13 (92.9)	46 (92.0)	0.70

* χ^2 二乗検定で解析した。

**減量投与群の嘔気発現の有無については1名が8日目から標準処方に変更したため、減量処方で12週禁煙プログラムを完遂した13名を対象とした。

2. 12週禁煙成功率

減量投与群92.9% (13/14)、標準投与群92.0% (46/50) で禁煙成功率に有意差を認めなかった ($p = 0.70$)。

3. バレニクリン投与時の

嘔気発現の有無

減量投与で12週禁煙プログラムを完遂した13名のうち、15.4% (2/13) の患者に嘔気を認めた。1名は0.5 mg×1回/日、または服用中止など自己調節を指導し、8週目の再診以降は嘔気を認めなかった。1名はバレニクリン0.5 mg錠内服開始から軽度嘔気を認めたため3日間制吐剤を内服したが、2週目から嘔気なく経過した。減量投与群で嘔気以外の副作用は認めなかった。標準投与群では52.0% (26/50) に嘔気を認めた。標準投与群と比較し、減量投与群は有意に嘔気を認めなかった ($p = 0.04$)。

4. 減量処方群における喫煙欲求

禁煙プログラムを完遂した減量投与群13名で喫煙欲求が残ると答えた患者は46.2% (6/13) であった。喫煙欲求を訴えた患者2名は昼食後に喫煙習慣があったため昼食後もバレニクリンの内服を希望され、2週後から0.5 mg×3回/日を12週後まで投与し、増量後は喫煙欲求を認めなかった。4名の患者は8週目までに喫煙欲求が消失した。53.8% (7/13) は喫煙欲求を認めず、禁煙を継続できた (図1)。

5. 標準投与群における喫煙欲求

標準投与群では、48% (24/50) の患者が嘔気のためにバレニクリンの処方量の減量、または中止を行った。喫煙欲求のため、3名の患者が禁煙プログラム脱落となった。標準処方で12週禁煙プログラムを完遂した23名のうち、65.2% (15/23) は喫煙欲求を認めなかったが、喫煙欲求が残った患者8名の中には、禁煙成功しても禁煙プログラム12週後まで喫煙欲求があると答えた患者が2名あった (図2)。

喫煙欲求の有無について、減量処方群 (減量処方で12週禁煙プログラムを完遂した13名) と標準処

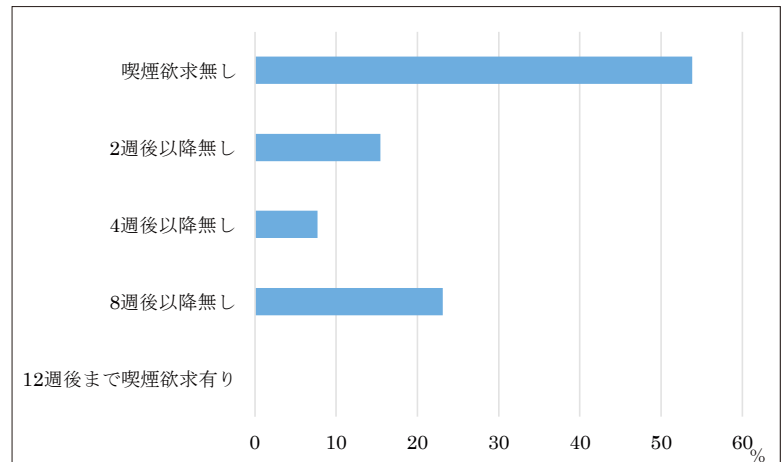


図1 減量投与群で12週禁煙プログラムを完遂した患者 (13名) の喫煙欲求の有無と消失時期
禁煙外来受診時、喫煙欲求の有無について問診した。

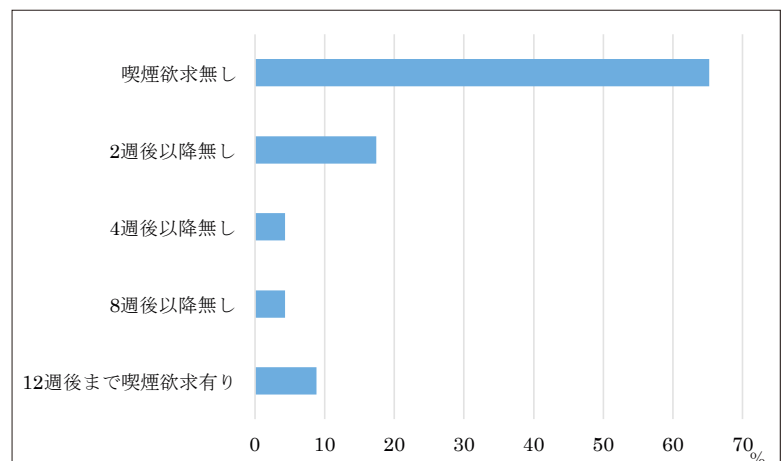


図2 標準投与群で12週禁煙プログラムを完遂した患者 (23名) の喫煙欲求の有無と消失時期
禁煙外来受診時、喫煙欲求の有無について問診した。減量処方群と標準処方群の喫煙欲求の有無について χ^2 乗検定で解析した ($p = 0.60$)。

方群 (標準処方で12週禁煙プログラムを完遂した23名) の間に有意差を認めなかった ($p = 0.60$)。

考 察

今回、禁煙治療を希望する女性患者に対しバレニクリン投与による嘔気低減のための減量投与を実施し、禁煙成功率を低下させることなく嘔気発現を低下させ、有効に禁煙治療を実施できることが明らかとなった。

我々の検討から女性患者はバレニクリン1.0 mg錠投与時に嘔気が発現しやすいことが明らかとなっているが¹⁰⁾、嘔気発現についてはバレニクリン薬物動態の性差だけではなく薬力学、特に嘔気感受性の性

差の関与も考えられる。がん化学療法において有意に女性で嘔気の出現割合が高いという報告があり¹³⁾、外科手術時における術後嘔気・嘔吐の月経周期や経口避妊薬の服用との関連も報告され¹⁴⁾、その機序としてエストロゲンがVCやCTZの感受性亢進に導く可能性が考察されている。本研究においては女性の月経周期や閉経について調査しておらず、今後、禁煙外来初診時の問診項目に加え、調査・検討を加える必要があると考えられた。

減量投与群で53.8%の患者は喫煙欲求を認めることなく禁煙成功することができた。46.2%の患者は喫煙欲求を認めたが、4名はバレニクリンの1日量を増量することなく8週目までに喫煙欲求が消失、2名は0.5 mg×3回/日に変更後喫煙欲求が消失したこと、また、標準投与群と比較して喫煙欲求の有無に有意差を認めなかったことから(p=0.60)、減量投与であっても喫煙欲求をコントロールできると考えられた。

健康成人男性に対するバレニクリン反復投与時のバレニクリン濃度は投与4日目には定常状態に達し、単回投与で試験を上回る値が見られなかったと報告がある⁸⁾。喫煙欲求が残存した患者2名は0.5 mg×3回/日投与で嘔気を認めず禁煙プログラムを完遂できたが、3回投与にしたことは薬物動態からは薬物による直接的な効果は考えにくい可能性があった。しかし標準投与よりも総投与量の減量ができており副作用発現もなかったことから、バレニクリン0.5 mg錠1日3回投与も一つの選択肢となり得ると考えられた。

また我々の検討から女性患者はバレニクリン1.0 mg×2回/日に増量されてから嘔気が発現しやすいことが明らかとなっているが¹⁰⁾、減量処方群で嘔気以外の副作用を認めなかったことから、バレニクリン0.5 mg錠を1回の用量とすることで不快な症状を抑制しながら禁煙治療を行える可能性も考えられた。

薬剤の標準投与量はそれぞれ規定されているが、必要最低限の用量で期待する効果を得ることが望ましい¹⁵⁾。バレニクリンの標準投与は漸増投与法であり、12週後に高用量でいきなり内服を中止することから再喫煙に繋がる可能性を考え、漸減投与法で有効性が示されている報告がある¹⁶⁾。バレニクリンの総投与量が少ないということは身体への負担のみでなく経済的にも負担が軽減されるという利点があり、今後は女性患者のみでなく多くの患者が副作用を起こさず、禁煙成功率も維持できるバレニクリンの投与量について検討したいと考える。

本研究の限界

本検討は少数例、単施設での調査であり症例に偏りが生じている可能性がある点、e-GFR値について検討していない点、同時期の2群の比較でないことから内服治療以外の説明や相談における治療者の差異の可能性のある点が考えられた。また減量処方群における1年後の禁煙成功率の追跡調査を行うなど、今後更なる検討が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Carole W, Patrick B, William AG, et al: Active smoking and the risk of type2 diabetes a systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 298: 2654-2664.
- 2) 稲葉洋平、内田茂久、樺田尚樹: タバコ煙の化学的組成. 日小医会報 2014; 19-26.
- 3) 中村正和: 禁煙外来と禁煙補助薬の作用機序. 分子心血管病 2009; 10: 49-56.
- 4) 阿部眞弓: 禁煙支援とその実際. 治療 2009; 91: 2375-2381.
- 5) 清水隆裕: バレニクリン酒石酸塩製剤. 薬局 2009; 60: 2399-2045.
- 6) $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体部分作動薬(禁煙補助薬) チャンピックス錠添付文書(第9版): 2012年8月改定
- 7) 中村正和: 禁煙治療の現状と課題. Journal of Clinical Rehabilitation 2008; 17: 290-295.
- 8) $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体部分作動薬(禁煙補助薬) チャンピックス錠添付文書(第11版): 2014年5月改定.
- 9) 小川雅史: チャンピックス錠0.5 mg・1 mg. 調剤と情報 2009; 15: 51-54.
- 10) 谷口まり子、谷村和哉、千葉渉: 禁煙補助薬バレニクリンによる嘔気出現に関連する患者背景の検討. 日本禁煙学会雑誌 2015; 10: 7-12.
- 11) 田所杏子、三宅知宏: 嘔気・嘔吐の発現原因を明確にする. 薬局 2010; 61: 127-133.
- 12) 日本循環器学会・日本肺癌学会・日本癌学会・日本呼吸器学会編: 禁煙治療のための標準手順書. 第5版2012年4月.
- 13) 赤澤麻衣子、橋田亨、矢野育子、ほか: がん化学療法による悪心・嘔吐発現の性差. 医療薬学 2008; 34: 742-747.
- 14) Ramsay TM, McDonald PF, Faragher EB: The menstrual cycle and nausea or vomiting after wisdom teeth extraction. Can J Anaesth 1994; 41: 798-801.
- 15) 長尾哲彦: 外来処方において考えるべきことー医師の立場からー. 臨牀と研究 2014; 91: 317-322.
- 16) 川本仁: バレニクリン漸減投与法の有用性. 日本臨牀内科医会誌 2013; 28: 581-585.

Evaluation of a reduced dosage of varenicline among female patients attending a smoking cessation clinic

Mariko Taniguchi¹, Wataru Chiba²

Abstract

Objective: To examine the effectiveness of a reduced dosage of varenicline on smoking cessation among female patients.

Subjects and Methods: We evaluated and compared the data between the two groups of female participants: 14 who received a reduced dosage of varenicline (0.5 mg/day for 3 days and 0.5 mg 2 or 3 times daily for 12 weeks) and 50 who received the standard dosage (0.5 mg/day for 3 days, 0.5 mg twice daily for 4 days, and 1.0 mg twice daily for 12 weeks). Patient characteristics, rate of nausea, and rate of successful smoking cessation were compared between groups.

Results: Patient characteristics were similar between groups with the exception of height. A reduced dosage of varenicline was associated with a lower incidence of nausea as compared to the standard dosage (15.4% vs. 52.0%; $p = 0.004$), while there was no significant difference in the rate of successful smoking cessation (92.9% vs. 92.0%; $p = 0.70$).

Discussion and Conclusion: A reduced dosage of varenicline in female patients for smoking cessation is effective and can decrease the frequency of nausea without jeopardizing the success rate.

Key words

varenicline, nausea, side effect, female patients, reduced dosage of varenicline

¹Department of Nursing, Red Cross Society Takatsuki Hospital, Japan

²Department of Respiratory Surgery, Red Cross Society Takatsuki Hospital, Japan