

女性に対する禁煙補助薬バレニクリン減量投与法の長期有効性についての検討

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】 女性に対するバレニクリン減量投与法と標準投与法における1年後禁煙率を比較し、減量投与法による禁煙治療の長期有効性を明らかにする。

【方法】 バレニクリン投与量を0.5 mg × 1回/日3日間、4～7日目まで0.5 mg × 2回/日、以後12週まで0.5 mg × 2～3回/日継続投与とした減量投与法(2014年4月から2015年1月までに禁煙治療を受けた14名)と、添付文書に従った投与量で禁煙治療を受けた標準投与法(2008年5月から2014年3月までに禁煙治療を受けた50名)の半年後、1年後禁煙率を比較検討した。

【結果】 患者背景では身長のみ有意差を認めた。半年後禁煙率は減量投与法78.6% (11/14)、標準投与法78.0% (39/50)、1年後禁煙率は減量投与法78.6% (11/14)、標準投与法66.0% (33/50)で有意差を認めず、同様に有効であった。

【結論】 長期有効性の観点から、女性の禁煙治療におけるバレニクリン減量投与法は有意義であると考えられた。

キーワード: バレニクリン、女性、長期有効性、減量投与法、標準投与法

はじめに

喫煙は疾病や死亡の原因の中で防ぐことができる単一で最大のものであり、禁煙は今日最も確実に多くの重篤な疾病や死亡を劇的に減らすことができると考えられている¹⁾。

喫煙の本質はニコチン依存症という治療を必要とする慢性疾患であり、タバコに含まれるニコチンの慢性使用は身体的依存と精神的依存を惹起する²⁾。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³⁾、この作用が多く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保険適応となり、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⁴⁾。国内外の臨床試験において、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%と報告があること⁵⁾、経口剤という利便性とニコチン置換療法が禁忌の循環器疾患や脳血管障害回復期の患者にも使用できる安全性などにより、我が国でも使用機会が増加している⁶⁾。

バレニクリンの添付文書⁷⁾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、標準投与法とする)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/日に減量投与できると記載されている。

連絡先

〒569-1045

大阪府高槻市阿武野 1-1-1

高槻赤十字病院 看護部 谷口まり子

TEL: 072-696-0571

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

受付日 2016年6月25日 採用日 2016年11月3日

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⁸⁾、我々の検討では標準投与方法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、嘔気を認めた女性の嘔気発現時期は2週目までが53.8%と高く、バレニクリン1.0mg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⁹⁾。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¹⁰⁾。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¹¹⁾、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、バレニクリン総投与量を減量した減量投与方法 (0.5mg×1回/日3日間、以後12週まで0.5mg×2~3回/日継続投与) を実施し、標準投与方法と比し禁煙成功率を低下させることなく有意に嘔気発現を抑制する事が明らかとなった¹²⁾。

今回、減量投与方法と標準投与方法の半年後、1年後禁煙率を調査し、減量投与方法における禁煙治療の長期有効性について検討したので報告する。

対象と方法

高槻赤十字病院禁煙外来を受診し、バレニクリン総投与量を減量 (0.5mg×1回/日3日間、4~7日目まで0.5mg×2回/日、以後12週まで0.5mg×2~3回/日継続投与) して治療を受けた症例を減量投与方法 (2014年4月から2015年1月までに終診した14名)、添付文書に従った投与量 (0.5mg×1回/日、4~7日目まで0.5mg×2回/日、以後12週目まで1.0mg×2回/日) で禁煙治療を受けた症例を標準投与方法 (2008年5月から2014年3月までに受診した50名) とした。減量投与方法では2週後の診察時に喫煙欲求がある場合、バレニクリン投与量を0.5mg×3回/日、または標準投与方法への変更を患者が選択した。

治療は禁煙治療のための標準手順書第5版¹³⁾ 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。

減量投与方法、標準投与方法とも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。医師の診察後に看護師も禁煙指導介入を行い、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。

禁煙成功は呼気中CO濃度7ppm以下かつ禁煙治療開始4週後から12週後までの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。半年後、1年後の追跡調査について禁煙外来初診時に文書及び口頭にて説明し、同意を得られた場合、同意書に署名、連絡可能な電話番号を患者自身が記載した。半年後、1年後の禁煙については自己申告、電話にて確認を基本とするが、患者カルテから次回診療予約の有無を確認し、来院予定がある場合はアンケート記入 (図1) を依頼した。電話連絡がつかない、予約日に来院されずアンケートの回収ができない場合は禁煙失敗に含めた。

減量投与方法と標準投与方法について患者背景はt検定またはマンホイットニーのu検定、禁煙成功率は χ^2 乗検定で解析した。統計解析は患者背景についてはSPSS15.0、禁煙成功率はExcel 2013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

減量投与方法14名、標準投与方法50名であった。12週禁煙プログラム完遂率は減量投与方法92.9% (13/14)、標準投与方法94.0% (47/50) であった。

禁煙外来を受診された方へ

()月()日()時()分 () Dr外来予約
 ID ()
 ()様

アンケートにご協力を お願いします

禁煙しています (はい ・ いいえ)

喫煙されている場合、一日の喫煙本数の記入をお願いします。 ()本

禁煙に関するご質問がございましたら、外来看護師 谷口までお問い合わせください。

禁煙外来

図1 禁煙外来 アンケート

患者カルテから次回診療予約の有無を確認し、来院予定がある場合はアンケート記入を依頼した。

表1 減量投与方法と標準投与方法の患者背景

数値は平均値±標準偏差(範囲)、もしくは人数を表記した。

*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。

	減量投与方法 (n=14)	標準投与方法 (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

12週禁煙プログラム脱落の理由は、減量投与方法1名は喫煙欲求のため2週後から標準投与方法に変更後、嘔気の為内服継続が困難となり内服中止、その後禁煙したため受診を希望されなかった。標準投与方法3名の内訳は、嘔気のためにバレニクリン内服不可となり禁煙外来受診希望されず(2名)、家族が喫煙するため禁煙が困難(1名)であった。

減量投与方法では2名の患者が喫煙欲求のため2週後から0.5mg×3回/日を選択したが、副作用を認めず12週禁煙プログラムを終了し、1年後追跡調査時にも禁煙を継続していると答えた。

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、身長のみ両群間に有意差を認めた(表1)。

2. 禁煙成功率

禁煙外来終了後の追跡調査は、すべての患者が同意した。12週禁煙プログラム終了時の禁煙率は減量投与方法92.9%(13/14)、標準投与方法92.0%(46/50)、半年後禁煙率は減量投与方法78.6%(11/14)、標準投与方法78.0%(39/50)、1年後禁煙率は減量投与方法78.6%(11/14)、標準投与方法66.0%(33/50)で、有意差は認めなかった。

追跡調査において電話連絡が取れなかった患者(減量投与方法7.1%(1/14)、標準投与方法16.0%(8/50))は、禁煙できているか確認が取れないため禁煙失敗に含めた。連絡がつかず禁煙失敗に含めた患者の12週禁煙プログラムの結果は、減量投与方法1名失敗(脱落)、標準投与方法8名は7名が成功、1名が

失敗(脱落)であった。

3. 基礎疾患の有無

両群共に基礎疾患無しが最も多かった。基礎疾患(重複あり)を有する場合、気管支喘息、COPDが多かったが、両群間に有意差を認めなかった。標準投与方法における、その他の基礎疾患の内訳は甲状腺疾患、関節リウマチ、乳癌、腎疾患、肺癌等であった。減量投与方法ではその他の基礎疾患を有する患者を認めなかったため、 χ^2 検定で解析できなかった(表2)。

考察

女性に対して行う減量投与方法は嘔気発現を低下させるだけでなく¹¹⁾、1年後禁煙率も標準投与方法と同様の効果があり有意義であると考えられた。

今回の調査において両群間の1年後禁煙率に有意差を認めなかったが、女性の1年後禁煙率が59.5%という既報¹⁴⁾と比較し、減量投与方法の禁煙成功率が高かった。これは副作用の有無が1年後の禁煙状

況にも影響がみられたという報告からも¹⁴⁾、バレニクリン投与時の副作用発現頻度で最も多い嘔気を減量投与方法で抑えることで長期的な禁煙継続が可能であったと考えられた。

また喫煙者が禁煙を決意し、実行し、成功するためには医療者による正確で具体的な情報提供、心理的サポートが必要であるが¹⁵⁾、我々の禁煙外来では医師のみではなく看護師も禁煙指導介入を行っており、より多くの情報提供やサポートを行うことが可能であった点で、減量投与方法と標準投与方法の両群とも長期禁煙継続に有効であったと考えられた。

女性における禁煙の困難性を示した報告は多く、理由として月経周期の影響、体重増加の懸念、ニコチン離脱症状が黄体期後半に強まる、家族に喫煙者がいる、仕事を持たない場合タバコを手にすることが可能であり禁煙のきっかけを作りにくい、などが挙げられている¹⁶⁾。また女性は男性よりも喫煙の非薬理的側面に敏感であり、リラクセス、感情の調節、体重コントロールのために喫煙する傾向があるため、女性に特化した禁煙プログラム構築の必要性

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。

減量投与方法と標準投与方法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。

* χ^2 検定で解析した。

	全体 (n=64)	減量投与方法 (n=14)	標準投与方法 (n=50)	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)	

表3 投与量と禁煙成功率の比較

数値は人数(%)を記載した。

禁煙プログラム脱落者(減量投与方法1名、標準投与方法3名)は、12週禁煙プログラム失敗に含めた。

半年後、1年後の追跡調査で電話連絡がつかなかった患者(減量投与方法1名、標準投与方法8名)は、禁煙失敗に含めた(追跡調査回答率:減量投与方法92.9%(13/14)、標準投与方法84.0%(42/50))。

* χ^2 検定で解析した。

	全体 (n=41)	減量投与方法 (n=14)	標準投与方法 (n=50)	p値*
禁煙成功	35 (85.4)	13 (92.9)	46 (92.0)	0.92
半年後禁煙率	28 (68.3)	11 (78.6)	39 (78.0)	0.96
1年後禁煙率	26 (63.4)	11 (78.6)	33 (66.0)	0.37

が提唱されている¹⁷⁾。

標準投与法において追跡調査が出来ず禁煙失敗に含めた患者で、12週禁煙プログラム成功者がその後も継続して禁煙していたと仮定した場合は減量投与法と長期的な禁煙成功率が変わらない可能性があるが、バレニクリンの投与量を減量しても標準投与法と同等もしくはそれ以上の有効性が示されたと言え、女性がバレニクリンによる禁煙治療を受ける際に選択肢となり得ると考えられた。

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¹⁸⁾。バレニクリンの標準投与法は漸増投与法であり、12週後に高用量で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¹⁹⁾。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るが、今回の調査において長期的な禁煙継続にも有効であることが分かった。しかし本研究は少数例、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、同時期の2群の比較でないことから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る。今後症例数を増やし、更なる検討が必要と考えられる。

引用文献

- 1) 石田詞子、小野達也、森本泰子、ほか：薬剤師主導による禁煙外来の立ち上げとバレニクリンによる禁煙治療成功の検討。医療薬学 2012; 38: 25-33.
- 2) 阿竹聖和、吉村玲児、中村純：ニコチン依存とニコチン依存症の違い：精神疾患を併存しているニコチン依存症の治療。The LUNG perspectives 2013; 21: 55-58.
- 3) 阿部眞弓：禁煙支援とその実際。治療 2009; 91: 2375-2381.
- 4) 清水隆裕：バレニクリン酒石酸塩製剤。薬局 2009; 60: 2399-2045.
- 5) $\alpha 4 \beta 2$ 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.
- 6) 岡崎伸治、上田恵一：バレニクリンを用いた禁煙治療効果の検討—禁煙成功率と性別、年齢との関連—。日呼吸会誌 2013; 2: 327-332.
- 7) $\alpha 4 \beta 2$ 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.
- 8) 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.
- 9) 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。禁煙会誌 2015; 10: 7-12.
- 10) 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.
- 11) 相沢政明、黒山政一：バレニクリンの服薬指導をする際の基礎知識。薬局 2009; 60: 112-119.
- 12) 谷口まり子、千葉渉：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。禁煙会誌 2015; 10: 31-36.
- 13) 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.
- 14) 宮城眞理、豊里竹彦、小林修平、ほか：禁煙外来における禁煙治療の長期的効果に関する疫学的研究—3ヵ月及び1年後のフォローアップ—調査結果より—。心身健康科学 2012; 8: 91-99.
- 15) 鈴木幸男、平岡理佳、竹下啓、ほか：禁煙 1) 禁煙薬物療法の現状。日本胸部臨床 2011; 70: 13-19.
- 16) 中村靖：女性に対する禁煙支援。In: 日本禁煙学会。禁煙学。2. 南山堂、東京、2010; 164-168.
- 17) 吉井千春、西田千夏、川波由紀子、ほか：バレニクリン(チャンピックス[®])による12週治療成績の検討。禁煙会誌 2013; 8: 13-20.
- 18) 長尾哲彦：外来処方において考えるべきこと—医師の立場から—。臨牀と研究 2014; 91: 317-322.
- 19) 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.

To examine the long-term effectiveness of a reduced dosage of varenicline among female patients attending a smoking cessation clinic

Mariko Taniguchi¹, Wataru Chiba²

Abstract

Objective: To examine the long-term effectiveness of a reduced dosage of varenicline on smoking cessation among female patients by comparing half-year and 1-year rates of successful smoking cessation between reduced and standard dosages of varenicline.

Subjects and Methods: We evaluated and compared the data between two groups of female participants: 14 who received a reduced dosage of varenicline (0.5 mg/day for 3 days, 0.5 mg twice daily for 4 days, and 0.5 mg twice or thrice 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 and half-year and 1-year rates of successful smoking cessation were compared between the groups.

Results: Patient characteristics were similar between the groups with the exception of height. Half-year rates of successful smoking cessation were similar between the two groups (78.6% vs. 78.0%; $p = 0.96$). There was no significant difference in the 1-year rates of successful smoking cessation between the two groups (78.6% vs. 66.0%; $p = 0.37$). However, it was determined that a reduced dosage of varenicline has the same efficacy as that of the standard dosage.

Discussion and Conclusion: From the perspective of long-term effectiveness for smoking cessation in female patients, a reduced dosage of varenicline is beneficial.

Key words

varenicline, female patients, long-term effectiveness, reduced dosage of varenicline, standard dosage of varenicline

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

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