

禁煙補助薬であるバレニクリンの治療反応性

石井正和¹、大西 司²、森崎 慎¹、石橋正祥¹、長野明日香¹、
松野咲紀¹、阿藤由美¹、相良博典²、巖本三壽¹

1. 昭和大学薬学部 生理・病態学部門、2. 昭和大学医学部 呼吸器アレルギー内科学部門

【目的】 禁煙補助薬のバレニクリンを用いた治療において、男性患者と女性患者それぞれの治療反応性に関与する因子を明らかとする。

【方法】 2008年9月から2015年12月まで昭和大学病院附属東病院または昭和大学病院の禁煙外来を受診した190名を対象とした。対象者をバレニクリン治療12週間後の時点で禁煙を達成できた患者を成功群、禁煙に失敗した患者を失敗群として分けて、さらに診療録からの臨床データを男女別に解析した。

【結果】 男性患者は127名、女性患者は63名だった。禁煙達成はそれぞれ、95名(74.8%)、39名(61.9%)だった。男性患者では、治療開始時の因子として、禁煙達成の自信、基礎疾患の高血圧が、治療開始後の因子としては、バレニクリンによる副作用が因子として抽出された。一方、女性患者において、バレニクリンの治療反応性に関与している因子を見いだすことはできなかった。

【考察】 禁煙達成への自信があり、基礎疾患として高血圧を有している男性患者は、バレニクリンを用いた治療が成功する確率が高かった。副作用の発現は禁煙治療の成功率を低下させていたことから、副作用発現に関与する因子について明らかにする必要がある。

キーワード： 禁煙、バレニクリン、治療反応性

はじめに

本邦では2006年4月よりニコチン依存症管理料が保険適用となり、2008年5月より内服の禁煙補助薬であるバレニクリンが市場導入された。バレニクリンは、ニコチンを含まない経口補助薬であり、 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体に直接結合し、ニコチンを遮断して喫煙による満足感を抑制する作用がある¹⁾。同時にニコチンの作用で放出される量よりも少量のドーパミンを放出させ、離脱症状やタバコへの切望感を軽減させる作用も有する特徴がある¹⁾。バレニクリンが登場するまで、禁煙治療で主に使用されていたニコチン製剤と比較すると、ニコチン製剤よりもバレニクリンを使用した禁煙治療の方が優れた成果を示すことが

明らかとなっている^{2,3)}。しかしながらバレニクリンによる禁煙成功率は、男性に比較して女性で低いにもかかわらず⁴⁻⁸⁾、男女に分けて治療反応性に関与している因子に関して検討した報告は見当たらない。そこで本研究では、初診時に得られる情報からバレニクリンの治療反応性に関与している因子を男女に分けて明らかにすることを目的に調査を実施した。

方 法

1) 対 象

2008年9月から2015年12月に、昭和大学病院および昭和大学病院附属東病院の禁煙外来を受診し、バレニクリンを処方された294名のうち、治療反応性が判定できた190名を対象とした。除外基準は、初診のみで再受診しなかった患者、プロトコル通りに治療が行われなかった患者、禁煙外来受診前に治療が始まっていた患者、診療録に効果判定の記載がない患者とした。なお、本研究は昭和大学薬学部の人を対象とする研究等に関する倫理委員会にて承認を得て行った(207号)。

連絡先

〒142-8555

東京都品川区旗の台 1-5-8

昭和大学 薬学部 生体制御機能薬学講座

生理・病態学部門 石井正和

TEL: 03-3784-8041 FAX: 03-3786-0481

e-mail: masakazu@pharm.showa-u.ac.jp

受付日 2016年12月1日 採用日 2017年3月28日

2) 効果判定

治療対象者は「禁煙治療のための標準手順書 第6版」⁹⁾に従い、プリンクマン指数(1日の喫煙本数に喫煙年数を乗じた数値) ≥ 200 、かつ Tobacco Dependence Screener (以下TDS) ≥ 5 で禁煙の意志があることを原則とした。またバレニクリンの投与量は、添付文書に従い、0.5 mgを1日1回(1~3日目)、0.5 mgを1日2回(4~7日目)、1 mgを1日2回(8日目以降、12週まで)を基本とした¹⁰⁾。初診時のみの受診や、手術による治療中断などプロトコル通りに治療が行われていなかった94名、禁煙外来を受診する前にすでに治療が始まっていた4名、効果判定に関する情報の記載がなかった6名を除外した190名を対象とした。禁煙達成は、治療開始12週後の時点で禁煙専門医が達成とみなし、クリニカルパスの達成欄にチェックがあり、呼気一酸化炭素(CO)濃度 ≤ 7 ppmを満たすものとした。

3) 調査項目

診療録(クリニカルパス、問診票を含む)より、バレニクリン処方開始時の、年齢、性別、身長、体重、BMI、過去の禁煙チャレンジの有無、禁煙達成の自信(0~100%、0%は絶対に達成できない、100%は絶対に達成できる)、TDS(5点以上でニコチン依存症)、プリンクマン指数、呼気CO濃度、基礎疾患などの情報を抽出した。また、治療中の副作用

用発現および離脱症状と治療開始12週間後の禁煙達成の有無について、診療録を用いて調査を行った。

4) 統計解析

男性患者と女性患者を治療開始12週間後の反応性で、禁煙を達成できた成功群と禁煙に失敗した失敗群に分けて検定を行った。独立性の検定には χ^2 検定、Fisherの直接確率法を、連続変数に対しては、Student's t検定を用いた。なお、有意水準は5%未満($p < 0.05$)とした。統計ソフトは、SPSS 11.0J(エス・ピー・エス・エス株式会社)を使用した。

結 果

1) 患者背景と禁煙達成率

表1に患者背景を示した。調査対象は190名、うち男性は127名(66.8%)、女性は63名(33.2%)だった。男性患者では禁煙達成率(成功群)は95名(74.8%)、女性患者では39名(61.9%)だった。

男性患者では、失敗群と成功群で身長($p = 0.031$)、体重($p = 0.024$)、自信($p = 0.028$)で有意差が認められた。一方、女性患者では、両群間で有意差が認められた因子はなかった。

2) 基礎疾患

基礎疾患を有する患者は、男性の失敗群と成功群では有意差は認められなかった(表2)。しかしなが

表1 患者背景

	男性 (n=127)		p 値	女性 (n=63)		p 値
	失敗群 (n=32)	成功群 (n=95)		失敗群 (n=24)	成功群 (n=39)	
年齢(歳)	57.6 ± 13.5	55.3 ± 14.2	0.424	51.2 ± 11.6	53.2 ± 11.3	0.502
身長(cm)	165.9 ± 6.0 (25)	169.6 ± 7.8 (84)	0.031*	157.5 ± 5.8 (23)	155.5 ± 7.2 (37)	0.266
体重(kg)	63.8 ± 9.5 (26)	69.5 ± 14.9 (86)	0.024*	53.3 ± 12.9 (23)	56.7 ± 8.8 (37)	0.273
BMI	23.1 ± 3.9 (25)	24.1 ± 4.2 (84)	0.291	21.5 ± 5.0 (23)	23.5 ± 3.6 (37)	0.077
禁煙チャレンジ有	24 75.0%	60 (94) 63.8%	0.247	13 54.2%	14 (38) 36.8%	0.180
自信(%)	35.0 ± 26.8 (19)	51.3 ± 29.7 (59)	0.028*	35.7 ± 28.2 (14)	42.8 ± 31.9 (27)	0.487
TDS(点)	7.5 ± 1.7 (31)	7.5 ± 1.6 (91)	0.929	7.6 ± 1.8	7.3 ± 1.4 (36)	0.472
プリンクマン指数	1031.9 ± 662.2 (31)	816.7 ± 456.4	0.102	590.4 ± 325.5	671.8 ± 443.1 (32)	0.451
副作用歴 有	1 3.1%	2 2.1%	1.000	2 8.3%	3 35.9%	1.000
アレルギー歴 有	6 18.8%	10 10.5%	0.225	3 12.5%	13 35.9%	0.080
1秒量(FEV ₁)	2.7 ± 0.9 (25)	3.2 ± 3.1 (67)	0.236	2.1 ± 0.4 (16)	2.1 ± 0.5 (35)	0.796
1秒率(FEV ₁ %)	66.5 ± 11.9 (25)	66.8 ± 13.6 (67)	0.923	72.7 ± 7.0 (16)	71.4 ± 15.4 (35)	0.680
呼気CO濃度(ppm)	18.0 ± 9.1 (27)	17.5 ± 12.6 (84)	0.849	22.4 ± 15.7 (20)	16.6 ± 9.5 (34)	0.145

BMI: body mass index、TDS: tobacco dependence screener
平均 ± 標準誤差、()内は実数

*: $p < 0.05$

ら基礎疾患のうち、高血圧に関しては失敗群に比較して成功群で有意に割合が多かった ($p = 0.038$ 、表2)。女性では、基礎疾患を有する患者は、失敗群19名(79.2%)に比較して成功群で37名(94.9%)と成功群で基礎疾患を持っている患者が多い傾向が認められた ($p = 0.095$ 、表2)。一方で、精神疾患に関しては失敗群では9名(37.5%)に対して、成功群では7名(17.9%)と失敗群で精神疾患を罹患している患者が多い傾向が認められた ($p = 0.083$ 、表2)。

3) バレニクリン服用中の離脱症状と副作用発現

バレニクリンでの治療中に離脱症状が認められたのは、男性の失敗群では5名(15.6%)、成功群では23名(24.2%)で両群間に有意差は認められなかった(表3)。女性の失敗群では7名(29.2%)、成功群では7名(17.9%)で離脱症状が認められたが、両群間に有意差はなかった(表3)。

バレニクリン服用による副作用については、男性患者の失敗群で19名(59.4%)、成功群で33名(34.7%)と有意に失敗群で副作用を発現した患者の割合が多かった ($p = 0.014$ 、表4)。女性患者でも失敗群で17名(70.8%)、成功群で21名(53.8%)と失敗群で副作用を発現した患者の割合が多い傾向が認められた ($p = 0.181$ 、表4)。男性患者、女性患者とも副作用で最も多かったのは、悪心・嘔吐だったが、失敗群と成功群間で有意差は認められなかった(表4)。

考 察

男性患者のバレニクリンの治療反応性に、禁煙治療開始時の因子として、禁煙達成への自信、基礎疾患の高血圧が、治療開始後の因子として副作用が関与していた。男性患者では、基礎疾患として高血圧を持っていて、禁煙治療開始時に禁煙達成への自信があった患者が禁煙に成功していた。また治療中に

表2 基礎疾患

	男性 (n = 127)				p 値	女性 (n = 63)				p 値
	失敗群 (n = 32)		成功群 (n = 95)			失敗群 (n = 24)		成功群 (n = 39)		
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
基礎疾患あり	24	(75.0)	73	(76.8)	0.832	19	(79.2)	37	(94.9)	0.095
腎臓病	1	(3.1)	8	(8.4)	0.448	3	(12.5)	3	(7.7)	0.666
精神疾患	3	(9.4)	12	(12.6)	0.759	9	(37.5)	7	(17.9)	0.083
気管支喘息	0	(0.0)	6	(6.3)	0.336	6	(25.0)	11	(28.2)	0.781
肺癌	0	(0.0)	6	(6.3)	0.336	0	(0.0)	2	(5.1)	0.521
糖尿病	6	(18.8)	23	(24.2)	0.525	1	(4.2)	3	(7.7)	1.000
COPD	10	(31.3)	26	(27.4)	0.674	3	(12.5)	6	(15.4)	1.000
心疾患	5	(15.6)	12	(12.6)	0.765	2	(8.3)	3	(7.7)	1.000
脳血管障害	1	(3.1)	4	(4.2)	1.000	0	(0.0)	2	(5.1)	0.521
高血圧	4	(12.5)	31	(32.6)	0.038*	5	(20.8)	5	(12.8)	0.485
脂質異常症	4	(12.5)	15	(15.8)	0.780	4	(16.7)	3	(7.7)	0.412

* : $p < 0.05$

表3 バレニクリン服用中の離脱症状

	男性 (n = 127)				p 値	女性 (n = 63)				p 値
	失敗群 (n = 32)		成功群 (n = 95)			失敗群 (n = 24)		成功群 (n = 39)		
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
離脱症状あり	5	(15.6)	23	(24.2)	0.460	7	(29.2)	7	(17.9)	0.298
イライラ	4	(12.5)	13	(13.7)	1.000	2	(8.3)	5	(12.8)	0.699
頭痛	1	(3.1)	2	(2.1)	1.000	3	(12.5)	2	(5.1)	0.360
眠気	0	(0.0)	3	(3.2)	0.571	0	(0.0)	1	(2.6)	1.000
倦怠感	0	(0.0)	2	(2.1)	1.000	2	(8.3)	1	(2.6)	0.552
落ち着かない	1	(3.1)	3	(3.2)	1.000	1	(4.2)	0	(0.0)	0.381

表4 バレニクリン服用による副作用

	男性 (n = 127)				p 値	女性 (n = 63)				p 値
	失敗群 (n = 32)		成功群 (n = 95)			失敗群 (n = 24)		成功群 (n = 39)		
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
副作用あり	19	(59.4)	33	(34.7)	0.014*	17	(70.8)	21	(53.8)	0.181
悪心・嘔吐	10	(31.3)	25	(26.3)	0.589	14	(58.3)	15	(38.5)	0.124
不眠	3	(9.4)	4	(4.2)	0.367	0	(0.0)	2	(5.1)	0.521
異常な夢	0	(0.0)	1	(1.1)	1.000	0	(0.0)	0	(0.0)	1.000
便秘	2	(6.3)	2	(2.1)	0.263	1	(4.2)	3	(7.7)	1.000
下痢	1	(3.1)	2	(2.1)	1.000	1	(4.2)	0	(0.0)	0.381
膨満感	1	(3.1)	1	(1.1)	0.442	1	(4.2)	1	(2.6)	1.000
食欲不振	2	(6.3)	2	(2.1)	0.263	1	(4.2)	2	(5.1)	1.000

* : p < 0.05

副作用がなかった患者が成功群に多かった。なお、男性の成功群に、身長が高く、体重が重い患者が多かったが、BMIでは失敗群と成功群に有意差は認められなかった。一方、女性患者では、バレニクリンの治療反応性にかかわる因子を抽出することができなかった。

禁煙に対する自信度・意欲度が高ければ禁煙率が高かったと佐久間は報告している¹¹⁾。また堀江らもニコチネル TTS による禁煙治療の成功に、患者の禁煙の自信度が影響していることを明らかとした¹²⁾。一方で、禁煙の自信度と禁煙達成との関連を否定する報告もあるが¹³⁾、本研究では少なくとも男性患者においては、禁煙達成率の向上に患者の禁煙の自信度が関与する結果となった。保健医療福祉系大学の学生を対象にしたアンケート調査では、禁煙できる自己効力感は「信頼できる人の説得」と相関があった¹⁴⁾。2015年5月～2016年9月に、禁煙外来に通院中の患者を対象に行った我々のアンケート調査では、禁煙治療を始めたきっかけは医師から禁煙を勧められたからが50.0%、家族、身近な人に禁煙を勧められたからが30.6%だった¹⁵⁾。したがって、禁煙外来の医師やコメディカル、患者家族などのかかわりが禁煙治療の成功には必要不可欠である。医師やコメディカルであれば、動機の強化に加え、禁煙達成の自信を強化させる指導を行う必要があると考える。それによりさらに禁煙率が向上することを期待したい。

次に、治療反応性に関与していた高血圧であるが、一般的に女性ホルモンは血圧上昇を抑制することから、男性は女性に比べると高血圧になりやすいと考えられている。しかしながら、なぜ男性患者でバレ

ニクリンの治療反応性に関与する因子として抽出されたか、考察するには至らなかった。健康診断等で高血圧を指摘され、高血圧の治療とともに、禁煙の治療も行った可能性も考えられるが、本研究は後ろ向き研究であるため、高血圧の背景について詳細に調査することはできなかったことから、将来、前向き研究で明らかにする必要があると考える。

2013年から始まった厚生労働省の「健康日本21(第二次)」では、日本人のリスク要因別の関連死亡者数の第1位は喫煙、第2位が高血圧という分析に基づき、今後の健康管理は喫煙と高血圧を有する者への対策を強化することに重点をおいて推進されることとなった¹⁶⁾。最近、岡崎と上田は、バレニクリンでの禁煙治療を行った高血圧例のうち、禁煙成功例では非成功例と比較して有意に血圧が低下したと報告した⁸⁾。喫煙は高血圧の原因となる動脈硬化を引き起こす危険因子のひとつであるが、この結果は、禁煙はリスク要因別の関連死亡者数の第1位の喫煙と第2位の高血圧の両方を改善できることを示している。本研究の男性患者の基礎疾患で、2番目に多い疾患が高血圧(35名、27.6%)であり(表2)、前述したように男性の治療成功群は失敗群に比べて禁煙達成の自信を持っているという結果が得られている。本研究の対象患者がどのような背景で、禁煙治療を行うことになったのかはわからないが、「健康日本21(第二次)」の方針のもと、行政の啓発や、医療者からの禁煙の勧めによって強い動機づけに成功している可能性が考えられる。

多くの研究でバレニクリンによる12週での禁煙成功率は60～80%台と良好な成績となっている^{5, 17-19)}。

一方で、副作用が多く多くの患者で認められ、特に治療開始初期に約30%の患者に悪心が認められることが知られている¹⁹⁾。本研究でも悪心・嘔吐が男性患者で35名/127名(27.6%)、女性患者で29名/63名(46.0%)に認められた。副作用の発現が禁煙失敗群で多いとの報告もあり⁵⁾、本研究でも男性患者のバレニクリンによる禁煙達成に副作用発現が影響を及ぼしていた。谷口と千葉は、女性患者にバレニクリンの減量投与を行ったところ、禁煙成功率を維持したまま悪心・嘔吐の発現率を低下させることに成功した²⁰⁾。男性患者に対しても減量投与の有効性を確認する必要があるが、予め副作用発現が予期される患者については減量投与することもひとつの選択肢になると考えられる。そのためには、副作用発現に関与する因子について今後検討する必要があると考える。

本研究は、除外された患者が多く、症例数が少なかったこと、単施設での解析であること、後ろ向き研究であることから、さらに多施設で大規模な前向き研究を行う必要があると考える。特に女性患者では、禁煙成功率が男性患者に較べると低く、副作用が多く多くの患者で認められているにもかかわらず^{7~10)}、治療反応性に関与している因子を明らかにするには至らなかった。今後は症例数を増やし、女性患者におけるバレニクリンの治療反応性に関与する因子を明らかにしていきたいと考えている。

謝 辞

本研究は2016年度日本禁煙学会調査研究事業助成を受け実施した。

引用文献

- 1) $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬(禁煙補助薬)チャンピックス錠のインタビューフォーム(第12版):2016年4月改訂.
- 2) 花岡正幸:禁煙治療の現状と課題 医師の立場から. 日呼ケアリハ会誌 2011; 21: 62-63.
- 3) Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al: Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open-label trial. *Thorax* 2008; 63: 717-724.
- 4) 佐藤 研, 清治邦章, 溝口かおる, ほか: JR 仙台病院禁煙外来における男女別に見た禁煙達成率と禁煙継続率. 禁煙会誌 2012; 6: 123-127.
- 5) 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.
- 6) Torchalia I, Okoll CTC, Bottorff JL, et al: Smoking Cessation programs targeted to women: a systemic review. *Women & Health* 2012; 52: 32-54.
- 7) 平田明子, 佐藤静香, 永富英彦, ほか: バレニクリン(チャンピックス®)の使用経験について. 禁煙会誌 2009; 4: 27-32.
- 8) 岡崎伸治, 上田恵一: バレニクリンを用いた禁煙治療. 血圧と体重変化の検討. 呼と循 2014; 62: 491-495.
- 9) 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: 禁煙治療のための標準手順書 http://www.j-circ.or.jp/kinen/anti_smoke_std/pdf/anti_smoke_std_rev6.pdf (閲覧日: 2016年10月27日)
- 10) $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬(禁煙補助薬)チャンピックス錠の添付文書(第11版):2016年3月改訂.
- 11) 佐久間秀人: 一般外科での禁煙支援が, 喫煙者の禁煙自信度・意欲度と行動変化に及ぼす影響について: 愛ある禁煙サポートを目指して. 外科小児科 2008; 11: 2-13.
- 12) 堀江弘子, 中村隆典, 黒木茂高, ほか: 禁煙治療における患者背景と治療成績との関連性に関する調査研究. 医薬品情報 2010; 11: 180-188.
- 13) 寺澤哲郎, 間宮とし子, 増居志津子, ほか: 健康診断の場における個別禁煙指導の効果. 産衛誌 2001; 43: 207-213.
- 14) 鈴木幸子, 小牧宏一, 今井充子, ほか: 保険医療福祉系大学における敷地内全面禁煙施行前の学生の喫煙に関する調査結果. 埼玉県大紀 2006; 8: 45-49.
- 15) 石井正和, 大西司, 下手葉月, ほか: 保険薬局薬剤師の禁煙支援業務に関する調査研究: 患者の視点から. 禁煙会誌 2017; 12: 12-20.
- 16) 厚生労働省: 健康日本21(第二次). http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippon21.html (閲覧日: 2016年10月27日)
- 17) 今本千衣子, 鈴木克子, 高橋栄美子, ほか: 禁煙達成におけるバレニクリンとニコチンパッチの比較, および禁煙支援の効果の検討. 禁煙会誌 2010; 5: 3-9.
- 18) 安田万里子, 鈴木絢子, 高橋麻美, ほか: 当クリニックにおける禁煙外来の治療成績及びそれに関連する要因の検討. 総合健診 2015; 42: 385-391.
- 19) 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.
- 20) 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.

Clinical response to varenicline as a smoking cessation aid

Masakazu Ishii¹, Tsukasa Ohnishi², Kozue Morisaki¹, Masaaki Ishibashi¹,
Asuka Nagano¹, Saki Matsuno¹, Yumi Ato¹, Hironori Sagara², Sanju Iwamoto¹

Abstract

Objective: We investigated the contributing factors for clinical response to varenicline, a smoking cessation aid, in male and female patients.

Methods: We included 190 patients from the smoking cessation clinic at the Showa University East Hospital or Showa University Hospital from September 2008 to December 2015. We separated the patients into the success group and the failure group according to the outcome of the 12-week treatment, and then analyzed the clinical factors from medical records in male and female patients, respectively.

Results/Findings: There were 127 male patients and 63 female patients. The 12-week success rates were 74.8% (95/127 patients) and 61.9% (39/63 patients), respectively. For male patients, self-confidence in achieving smoking cessation, underlying hypertension at the start of therapy, and side effects due to varenicline during treatment were factors associated with clinical response to varenicline. On the other hand, we could not determine the significant factors for female patients.

Conclusion: Male patients with a high level of confidence to quit smoking and hypertension have a high probability of successful treatment. Moreover, as the onset of side effects reduced the success rate, we will determine the contributing factors to the onset of side effects in future studies.

Key words

smoking cessation, varenicline, clinical response

¹Division of Physiology and Pathology, Showa University School of Pharmacy

²Division of Respiratory Medicine and Allergology, Showa University School of Medicine