

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

谷口まり子¹、谷村和哉^{2,3}、千葉 渉⁴

1. 高槻赤十字病院 看護部、2. 高槻赤十字病院 呼吸器科、
3. 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学、4. 高槻赤十字病院 呼吸器外科

【目的】 当科禁煙外来にて禁煙補助薬バレニクリンによる禁煙治療を行った症例で嘔気出現に関連する患者背景を明らかにする。

【方法】 2008年5月から2014年4月までバレニクリンで禁煙治療を行った261名を対象とし、嘔気発現の有無別に患者背景を比較した。またロジスティック回帰分析を行い嘔気発現に寄与する因子を検証した。

【結果】 男性54/211名(25.6%)、女性26/50名(52%)に嘔気が出現した。嘔気が出現した患者は有意に女性、e-GFR低値であった。また高年齢、低身長、低体重、喫煙年数が長い患者に嘔気が多く見られた。ロジスティック回帰分析では性別(女性)とe-GFR低下が独立して嘔気出現に寄与していた。

【考察及び結論】 腎機能低下患者や女性患者において、バレニクリンによる嘔気が出現しやすいことが明らかとなった。嘔気出現リスクの高い患者に対してバレニクリン減量処方を行うなど、治療法選択の余地があると考えられた。

キーワード： 禁煙、バレニクリン、嘔気、女性、患者背景

はじめに

喫煙は、「避けることが出来る」健康危険因子である。喫煙により、呼吸器だけでなく、心血管、脳、糖脂質代謝、消化器、皮膚、生殖器、免疫系、骨など全身にわたる各種疾患リスクを増大させ、平均余命が短縮する。さらに受動喫煙は非喫煙者に対しても様々な健康被害をもたらす¹⁾。これらの障害・健康被害は禁煙により予防できることが明らかにされている²⁾。しかし、多くの喫煙者は喫煙を有害なものとして認識しているものの、ニコチン依存が禁煙を困難なものにする。喫煙者自身で禁煙を実施した場合、一年後に禁煙継続しているのは5%程度という報告がある³⁾。

ニコチン依存の克服が課題である禁煙治療は薬物治療と非薬物治療の両面からアプローチがなされている。薬物を用いた治療はニコチン置換療法とニコチン作動性受容体阻害剤を用いた治療に大別され、ニコチン作動性受容体阻害剤であるバレニクリンは、脳内報酬回路において依存症を引き起こす $\alpha_4\beta_2$ ニコチン性アセチルコリン受容体に対して作用する。その作用は特徴的で、喫煙しない場合でもバレニクリンが部分作動薬として作用することで禁煙に伴うニコチン離脱症状を緩和し、一方喫煙した場合にもバレニクリンが部分拮抗薬として作用することでニコチンによる満足感を得にくくする⁴⁾。国内外の臨床試験⁵⁾において、バレニクリン1mg、1日2回投与群では第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⁶⁾。

バレニクリンを用いた禁煙治療が効果を上げている一方で、バレニクリンによる副作用が問題となる例は少なくない。なかでも嘔気はバレニクリンの服

連絡先

〒569-1096

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 2014年10月27日 採用日 2015年1月9日

用初期に約3割の患者で認められる⁷⁾。嘔気をはじめとした有害事象により内服アドヒアランスが低下しやすく、副作用を理由にバレニクリンを減量もしくは中止した患者では4週間禁煙成功率が低下するという報告もある⁸⁾。先行研究では嘔気が全体の37.8% (56/148、男性32.7% (37/113)、女性54.3% (19/35)) に認め、男性は経過観察で経過したが女性は制吐剤や処方量の減量を要したという報告があり⁸⁾、バレニクリンにより嘔気を生じる割合は女性で多いとの報告はあるものの、嘔気の出現に関連する患者背景に着目した検討は少ない。そこで今回我々は当院禁煙外来でバレニクリンを投与された患者につき、嘔気出現に寄与する患者背景因子を検討した。

対象と方法

2008年5月から2014年4月までに高槻赤十字病院でバレニクリンを用いて禁煙治療を行った全患者(禁煙プログラム脱落者を含む) 261名(男性211名、女性50名)を対象とした。

治療は『禁煙治療のための標準手順書第5版⁹⁾』に従い、ブリンクマン指数(Brinkman Index, BI) 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。バレニクリン投与量については添付文書に従った。禁煙治療開始日に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か月以内に検査を実施している場合は、初診日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。

治療前にバレニクリンによる副作用とその対処法につき書面を用いて説明し、治療開始後に副作用を含めた禁煙に関する電話相談を適宜行った。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確認し、12週禁煙プログラムの期間を通して嘔気のため添付文書通りにバレニクリンの服用が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5mg、嘔気時内服)、バレニクリン1.0mg/日への減量処方、処方の中止(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。電話相談時に嘔気の相談があった場合

は、バレニクリン1.0mg/日(朝食後、または夕食後のどちらか1回)に減量するよう指導したが、内服の継続を希望されない時は服用中止も可能であることを伝えた。

禁煙成功は呼気CO測定7ppm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し禁煙治療継続の意志を確認し、希望時禁煙外来再予約とした。禁煙治療の継続を希望しない、もしくは連絡がつかない場合は禁煙プログラム脱落とし、禁煙失敗例に含めた。

バレニクリンによる嘔気が出現した患者群と出現しなかった患者群で患者背景を比較した。性別、1日の喫煙本数、喫煙年数、BI、TDS、呼気中CO濃度、肺機能検査(1秒率)、身長、体重、BMI(Body Mass Index)、基礎疾患の有無、推算糸球体濾過量(estimated-Glomerular Filtration Rate, e-GFR)を評価項目とし、Wilcoxon rank sum testもしくは χ^2 乗検定で比較した。e-GFRの算出には当院で実施した直近の血液検査結果を用いた。さらに、ロジスティック回帰分析を行い、嘔気の出現に寄与する患者背景因子を検討した。統計解析にはJMP10を用い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

なお本研究は、高槻赤十字病院倫理委員会にて承認を得て行った。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。

結果

1. 患者背景

調査対象者は261名、うち男性80.8% (211名)、女性19.2% (50名)、平均年齢は男性 62.6 ± 12 歳、女性 57.1 ± 12.3 歳であった(表1)。禁煙外来を予定通り12週まで受診した患者は全体89.7% (234/261)、男性88.6% (187/211)、女性94% (47/50)、禁煙成功率は全体86.6% (226/261)、男性85.3% (180/211)、女性92% (46/50)であった。

基礎疾患は男性73.9% (156/211)、女性72% (36/50)に認めた。男性はCOPD、糖尿病、胃・十二指腸疾患、高血圧が多く、女性は喘息、高血圧、心疾患が多かった(表2)。

2. バレニクリンによる嘔気出現に関連する因子の検討

バレニクリンにより嘔気が出現し、処方量の減量

表1 患者背景

数値は平均値 ± 標準偏差もしくは人数 (%) を表記した。

* e-GFRについては171名(男性142名、女性29名)の結果を記載した。

	全体 n = 261 (100)	男性 n = 211 (80.8)	女性 n = 50 (19.2)
年齢 (歳)	61.6 ± 12.3	62.6 ± 12	57.1 ± 12.3
身長 (cm)	164.9 ± 7.8	167.3 ± 6.3	154.7 ± 4.9
体重 (kg)	63 ± 11.5	65.1 ± 11	54.1 ± 9.5
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 3.4	23.2 ± 3.3	22.6 ± 3.7
1日の喫煙本数 (本)	22.9 ± 10	23.4 ± 10.3	21 ± 8.1
喫煙年数 (年)	39.9 ± 11.7	41.5 ± 11.3	33.1 ± 10.6
ブリンクマン指数	901.1 ± 475	953 ± 486.8	680 ± 342.9
呼気中CO濃度 (ppm)	7.8 ± 6.2	7.5 ± 6.2	9.1 ± 5.8
タバコ依存度テスト (点)	7.6 ± 1.6	7.5 ± 1.5	7.8 ± 1.5
1秒率 (%)	71.1 ± 12.5	69.9 ± 12.8	76.1 ± 10
e-GFR (ml/分/1.72m ²) *	74.7 ± 17.9	73.8 ± 17.9	78.2 ± 18.1

表2 基礎疾患の有無

数値は人数 (%) を表記した。基礎疾患は重複あり。

	全体 n = 261 (100)	男性 n = 211 (80.8)	女性 n = 50 (19.2)
基礎疾患あり	192 (73.6%)	156 (73.9%)	36 (72%)
COPD	60 (23%)	57 (27%)	3 (6%)
気管支喘息	21 (8%)	10 (4.7%)	11 (22%)
糖尿病	36 (13.8%)	33 (15.6%)	3 (6%)
胃十二指腸疾患	29 (11.1%)	28 (13.2%)	1 (2%)
高血圧	26 (10%)	22 (10.4%)	4 (8%)
心疾患	9 (3.4%)	6 (2.8%)	3 (6%)
脳梗塞	6 (2.3%)	5 (2.4%)	1 (2%)
その他	78 (29.9%)	60 (28.4%)	18 (36%)
基礎疾患なし	69 (26.4%)	55 (26.1%)	14 (28%)

または中止を行った患者は30.7% (80/261) で、男女別では男性25.6% (54/211)、女性52% (26/50) であった。バレニクリン投与開始後、2週目から増量した後に嘔気を訴える割合が多かった(表3)。嘔気により処方量の減量または中止を行った患者においても禁煙成功率は93.8% (75/80) と高かった(男性92.6% (50/54)、女性96.2% (25/26))。

バレニクリンによる嘔気が出現した患者群と出現しなかった患者群で患者背景を比較した(表4)。バレニクリンによる嘔気が出現した患者は、有意に女性が多かった(p = 0.0004)。さらに、有意に高齢の患者が多く(p = 0.0009)、身長、体重は低かった(それぞれp < 0.0001、p = 0.0014)。また、嘔気

が出現した患者は1日あたりの喫煙本数は少なく(p = 0.016)、喫煙年数は長かった(p = 0.0035)。また、1秒率、呼気COには差を認めなかった。また、e-GFRを算出できた171名(男性142名、女性29名)では、嘔気が出現した患者は嘔気が出現しなかった患者と比べてe-GFRが低値であった(p = 0.0024)。

さらに、これら171例に関して上記の因子を用いたロジスティック回帰分析を行い、バレニクリンによる嘔気出現に寄与する患者背景因子を検討した(表5)。性別(女性、オッズ比6.64、p = 0.0003)とe-GFR(オッズ比0.97、p = 0.0071)が独立して嘔気出現に関連した。

表3 嘔気出現の時期

禁煙外来受診時、または電話相談時に嘔気が出現した時期の聞き取りをした。

	全体 n = 80	男性 n = 54	女性 n = 26
年齢 (歳)	64.9 ± 13.1 (28 ~ 86)	62.5 ± 12.1 (28 ~ 86)	57.7 ± 12.4 (29 ~ 72)
0 ~ 2週 (人) (%)	57 (71.2)	43 (79.6)	14 (53.8)
2 ~ 4週 (人) (%)	15 (18.8)	9 (16.7)	6 (23.1)
4 ~ 8週 (人) (%)	6 (7.5)	2 (3.7)	4 (15.4)
8 ~ 12週 (人) (%)	2 (2.5)	0	2 (7.7)

表4 嘔気発症の有無に基づいた患者背景因子の単変量解析

数値は平均値±標準偏差もしくは人数を表記した。

* e-GFRについては171名(男性142名、女性29名)の結果を記載した。

	嘔気あり n = 80	嘔気なし n = 181	p value
性別 (男性/女性)	54/26	157/24	0.0004
年齢 (歳)	64.9 ± 13.1	60.1 ± 11.6	0.0009
身長 (cm)	161.7 ± 7.1	166.3 ± 7.7	< 0.0001
体重 (kg)	59.6 ± 10	64.5 ± 11.8	0.0014
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 3.1	23.2 ± 3.5	0.34
1日の喫煙本数 (本)	21.3 ± 10.1	23.6 ± 9.9	0.016
喫煙年数 (年)	43.4 ± 12.6	38.4 ± 10.9	0.0035
ブリンクマン指数	901.3 ± 491.1	902.3 ± 467.5	0.86
呼気中CO濃度 (ppm)	6.8 ± 4.8	8.3 ± 6.6	0.15
タバコ依存度テスト (点)	7.4 ± 1.7	7.7 ± 1.5	0.18
1秒率 (%)	69.2 ± 15.3	71.9 ± 11	0.48
基礎疾患 (あり/なし)	63/17	135/46	0.22
e-GFR (ml/分/1.72 m ²) *	69.1 ± 18.5	77.4 ± 17.1	0.0024

表5 嘔気出現に関連する患者背景因子のロジスティック回帰分析

171名(男性142名、女性29名)で解析した。

	オッズ比	95% 信頼区間	p value
性別 (男性/女性 = 1/0)	6.64	2.36 ~ 20.13	0.0003
年齢 (歳)	1.02	0.98 ~ 1.06	0.35
体重 (kg)	0.98	0.91.01	0.22
ブリンクマン指数	1.00	1.00 ~ 1.00	0.60
1秒率 (%)	0.97	0.95 ~ 1.00	0.08
CO (ppm)	0.95	0.88 ~ 1.02	0.18
TDS	0.92	0.72 ~ 1.15	0.46
e-GFR (ml/分/1.72 m ²)	0.97	0.94 ~ 0.99	0.0071

考 察

今回我々はバレニクリンを用いた禁煙治療において、治療の障害となりうる嘔気の出現に寄与する因子の検討を行った。その結果、女性患者であること、e-GFRが低いことが嘔気出現に関連する独立した因子であることが明らかになった。

まず、e-GFRの低値はバレニクリンの薬物動態に影響し、嘔気の出現に寄与している可能性が考えられる。バレニクリンは肝チトクロムP450による代謝を受けず、投与量の80~90%が尿中に排泄される¹⁰⁾。e-GFRが低い患者ではバレニクリンのクリアランスの低下、ひいてはバレニクリンの血中濃度の上昇を生じている可能性が考えられる。この点はバレニクリンによる嘔気は用量依存性であるとの報告とも矛盾しない。

さらに今回の検討において、性別がe-GFRとは独立してバレニクリンによる嘔気出現に関連することが明らかとなった。薬剤による副作用出現の性差について薬物動態、薬力学それぞれの観点からの要因が想定される。薬物動態の性差には、身長、体重といった体格の差、体内水分量や筋肉量、脂肪量などの体組成の違い、肝チトクロムでの薬剤代謝、薬剤排泄などが関与するとされる¹¹⁾。本検討ではe-GFRに男女差は認めなかったが(女性vs男性; 79.3 ± 17.8 vs 73.2 ± 17.9 , $p = 0.13$)、身長と体重は女性において有意に低値を示した(いずれも $p < 0.0001$)。しかし、今回の検討において、体格は多変量解析で独立した因子とはならなかった。体組成など体格には寄らない性差がバレニクリンの薬物動態に影響を与えている可能性があると考えられる。一方、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¹²⁾、また、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¹³⁾、その機序としてエストロゲンが嘔吐中枢やchemoreceptor trigger zone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。

また、本研究の限界として以下が挙げられる。第一に多変量解析で独立した予測因子であることが明らかとなったe-GFRの算出が全症例のうち65%に留

まる点、また、第二に今回の調査は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が挙げられる。今回の結果を踏まえ、血液検査を評価項目に加えた複数施設での前向き症例集積を含めた検討が望まれる。

禁煙治療の薬物療法においてニコチン作動性受容体阻害剤であるバレニクリンは近年多く用いられているが、一方でその副作用である嘔気が問題となる例も少なくない。今回女性患者、e-GFRが低い患者がバレニクリンによる嘔気出現の高リスク群であることが明らかになった。今後、女性と腎機能低下がバレニクリンによる嘔気出現に寄与することとバレニクリンによる嘔気は用量依存性に出現することに基づき、女性患者やe-GFRが低い患者に対しては、禁煙治療開始後2週目からのバレニクリン投与量を半量にするなど嘔気出現頻度低下に着目した新たな治療選択肢を模索する意義もあると考えられる。副作用低減を含めた効果的な薬物療法と積極的な禁煙指導・患者サポートにより、苦痛を伴わずかつ最大限の効果を生む個別化禁煙治療の実現につながると考えられる。

引用文献

- 樋口智昭, 鈴木王洋: 喫煙が及ぼす生体障害の検証 ② - 非癌疾患の発生リスク -. The Lung perspectives 2013; 18: 32-35.
- 稲葉洋平, 内田茂久, 櫻田尚樹: タバコ煙の化学的組成. 日小医会報 2014; 19-26.
- Hughes JR, Keely J, Naud S: Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. Addiction 2004; 99: 29-38.
- 阿部眞弓: 禁煙支援とその実際. 治療 2009; 91: 2375-2381.
- $\alpha_4 \beta_2$ 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
- 中村正和: 禁煙治療の現状と課題. Journal Of Clinical Rehabilitation 2008; 17: 290-295.
- 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.
- 鬼澤重光, 谷口治子, 野津朋子, ほか: バレニクリン(varenicline)の有効性を維持する内服方法. 日呼吸会誌 2010; 48: 791-796.
- 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.
- 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: 112-118.
- 上野光一: 薬物療法の基礎. 総合臨床 2006; 55:

258-263.

12) 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.

13) Ramsay TM, McDonald PF, Faragher EB: The menstrual cycle and nausea or vomiting after wisdom teeth extraction. Can J Anaesth 1994; 41: 798-801.

Identification of patients' characteristics associated with nausea induced by varenicline as a smoking cessation aid

Mariko Taniguchi¹, Kazuya Tanimura^{2,3}, Wataru Chiba⁴

Abstract

Objective: To identify the background of outpatients experiencing nausea as a side effect of varenicline in our smoking cessation clinic.

Subjects and Methods: We included 261 patients (211 men and 50 women) who had taken varenicline in the smoking cessation clinic at the Red Cross Society Takatsuki Hospital from May 2008 to April 2014. First, we compared the patients' backgrounds according to whether they developed nausea induced by varenicline. Next, we assessed the factors associated with nausea induced by varenicline using multiple logistic regression analyses.

Results: Out of the 261 patients, 80 patients (30.7%; 54 men and 26 women) experienced nausea. The smokers who experienced nausea included greater percentages of those who were female, had a lower e-GFR. Smokers who experienced nausea were significantly older, shorter, had a lower body weight and a long-term smoking habit compared to those who did not. Logistic regression analyses revealed that the female gender and a lower e-GFR were significantly and independently related to nausea induced by varenicline.

Discussion and Conclusions: Female gender and lower e-GFR are independent factors associated with the development of nausea induced by varenicline. For patients with a high risk of nausea caused by varenicline, dose reduction of varenicline to decrease the frequency of nausea might be tried.

Key words

smoking cessation, varenicline, nausea, female gender, patients' characteristics

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

² Department of Respiratory Medicine, Red Cross Society Takatsuki Hospital, Osaka, Japan

³ Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

⁴ Department of Respiratory Surgery, Red Cross Society Takatsuki Hospital, Japan