

60-79歳の女性の肺機能と彼女らの出生時体重との間の関係を調べ、さらに他の発表された調査を加え、メタアナリシスを行った結果を報告している。60-79歳の2257人の英国の女性において、自己申告の出生時体重と調査時の一秒量、努力肺活量、FEF25-75の測定値との関連を調べた。結果、出生時体重と肺機能の3つの計測の間には線形の関連が認められた。1kgの出生時体重につきFEV1の変化は、0.011であり、FVCは0.021であった。生涯における社会経済的位置、ボディーマスインデックスと喫煙による調整を行っても、出生時体重と肺機能の関連は認められた。成人の他の8つの他の研究でも、出生時体重とFEV1の関連が示唆された。結論として、出生時体重と成人肺機能の間の関連は、子宮内環境が肺の発達に影響することを示唆するものである。[15]

すると、母性喫煙が慢性閉塞性肺疾患(COPD)リスクを増すかどうか知りたいところである。この件に関しては、Uponらは、母性喫煙とその生まれた本人の喫煙が、45-64歳の時の肺機能に影響を与えるか検討した。母性喫煙量は、個人の喫煙にかかわりなくFVCとFEV1を低下させた。母性喫煙は、現喫煙者においてFEV1/FVCと最大呼気中間流量(FEF25-75)、FEF(25-75)/FVCと残余一秒量(FEV1:対象者の一秒量-予測一秒量)を悪化させた。この悪化は、非喫煙者や元喫煙者では検出できなかった。共変量解析では、1日10本の母性喫煙は、COPDを1.7倍に増加させることがわかった。母性喫煙は個人喫煙にかかわりなく肺気量をそこなって、個人喫煙と相乗的に気流制限とCOPDを増加させることを明らかとした。[16]

4) 結語

本人の喫煙だけでなく、受動喫煙はもちろん胎児の時の母性喫煙による出生時低体重までも、COPDのリスク因子となることが次第に明らかとなってきた。このことは、COPDの予防対策として、胎児の時から禁煙推進が必要であることを示す証拠であり、今後、社会的啓蒙活動においても、さらなる強力な禁煙指導の重要性を提示するものである。ヘルスケアを提供する人は、非喫煙者の権利をコミュニティーで擁護すべきであり、煙草への暴露を制限するための立法処置をサポートすべきであるという主張もされている。[17]

文献

- [1]. Kurmi O, Ayres J. The non-occupational environment and the lung: opportunities for intervention. *Chron Respir Dis* 2007; 4(4): 227-36.
- [2]. Reardon JZ. Environmental tobacco smoke: respiratory and other health effects. *Clin Chest Med* 2007; 28(3): 559-73 VI.
- [3]. Eisner MD, Balmes J, Yelin EH, Katz PP, Hammond SK, Benowitz N et al. Directly measured secondhand smoke exposure and COPD health outcomes. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 12.

- [4]. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, Wenten M, Rappaport E, Avol E et al. Environmental tobacco smoke and absenteeism related to respiratory illness in schoolchildren. *Am J Epidemiol* 2003; 157(10): 861-9.
- [5]. Svanes C, Omenaas E, Jarvis D, Chinn S, Gulsvik A, Burney P. Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2004; 59(4): 295-302.
- [6]. Ebbert JO, Croghan IT, Schroeder DR, Murawski J, Hurt RD. Association between respiratory tract diseases and secondhand smoke exposure among never smoking flight attendants: a cross-sectional survey. *Environ Health* 2007; 6: 28.
- [7]. Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health* 2005; 4(1): 7.
- [8]. Yin P, Jiang C, Cheng K. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China. *Lancet* 2007; 370: 751-7.
- [9]. Osman LM, Douglas JG, Garden C, Reglitz K, Lyon J, Gordon S et al. Indoor air quality in homes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(5): 465-72.
- [10]. Xu F, Yin X, Shen H, Xu Y, Ware RS, Owen N. Better understanding the influence of cigarette smoking and indoor air pollution on chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in Mainland China. *Respirology* 2007; 12(6): 891-7.
- [11]. 藤森敬也, 古川宣二, 本田任. 福島県における単胎正期産児の出生体重への母体喫煙の影響. *福島医学雑誌* 2008; 58(3): 200-5.
- [12]. Martin TR, Bracken MB. Association of low birth weight with passive smoke exposure in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1986; 124(4): 633-42.
- [13]. Canoy D, Pekkanen J, Elliott P, Pouta A, Laitinen J, Hartikainen AL et al. Early growth and adult respiratory function in men and women followed from the fetal period to adulthood. *Thorax* 2007; 62(5): 396-402.
- [14]. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370(9589): 758-64.
- [15]. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60(10): 851-8.
- [16]. Upton MN, Smith GD, McConnachie A, Hart CL, Watt GC. Maternal and personal cigarette smoking synergize to increase airflow limitation in adults. *Am J*

Respir Crit Care Med 2004; 169(4): 479-87.

- [17]. Chan-Yeung M, Dimich-Ward H. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Respirology* 2003; 8(2): 131-9.

4. 喫煙と心疾患

1) はじめに

喫煙と心血管疾患との関連性は、癌との関連性とともにより年代から、疫学調査の結果を踏まえて注目されてきた¹。世界の多くの国で疫学研究が行われ、喫煙が性別を問わず心血管疾患の独立した規定因子であると報告されている¹⁻⁵。しかし、一方で、“喫煙者パラドックス”と言われている現象も報告されているが、対象とする患者背景等も考慮して慎重に解釈する必要がある。また、喫煙のみならず、社会的に問題となる受動喫煙や環境喫煙(Environmental tobacco smoke)のリスクと禁煙によるリスク軽減についても概説する。

2) 心血管疾患危険因子としての喫煙

喫煙と心血管疾患の関係は、心血管疾患患者とそうでない者とで分けて考える必要がある。多くの疫学調査は健康者あるいは心血管疾患を有さない者を対象としている。このような対象に関して、喫煙が心血管疾患の独立した規定因子であることに関しては、ほぼ確立されて、少なくとも60%以上そのリスクを増加させる^{1, 2, 4-7}。この関係は低あるいは中等所得国でも認められ、世界的に共通なリスクであることも示されている⁶。さらに、喫煙のリスクは、冠動脈バイパス術後⁸、冠インターベンション後⁹、さらに低左心機能患者¹⁰、いずれにおいても認められている。また、突然死も増加させることも示されている¹¹。一方で、心筋梗塞患者において禁煙者パラドックスなる現象も報告されており、これについては後述する。

紙巻たばこに比して、葉巻やスモークレスたばこのリスクについてはあまり研究されていないが、いずれもそのリスクは低いものの有害であることを示唆する研究が報告されている¹²⁻¹⁶。

このように、喫煙がこのようにリスクであることが多くの研究により示されている。にもかかわらず、喫煙者がそのリスクを認識している率は、4-5割であるとの報告³があり、喫煙のリスクを広く啓蒙することが重要であることが分かる。

3) 禁煙の効果

中年フィンランド男性喫煙者を35年間経過観察した研究において、全死亡リスクは非喫煙者に比して現喫煙者では1.62[95%信頼区間 1.40-1.88]であったのに対して、元喫煙者では1.13[95%信頼区間 0.93-1.36]であった。また、そのリスク低下は禁煙後早期(10年間)により明確であることが示されている⁷。禁煙のリスク軽減効果は、冠動脈疾患を有する患者でも認められ¹⁶、禁煙により非喫煙者と同等までリスクが軽減されることも示されている¹⁷。また、冠動脈バイパス後⁸、冠インターベンション後⁷、左室機能低下患者¹⁰においても同様であることが示されている。

4) 受動喫煙・環境喫煙(environmental tobacco smoke: ETS)

禁煙を勧めるにあたり、喫煙者が「喫煙により心血管疾患のリスクが上がるのは、自己責任で、他人に干渉されることではない」との主張を聞くことがある。しかし、その喫煙が同居する配偶者や子供、同じ職場の同僚にも影響を与えたとしたらどうであろうか？このような観点からいわゆる“受動喫煙”や“環境喫煙”の心血管疾患に関するリスクの研究も行われている。外部からのタバコの煙は、タバコそのものからの煙が85%と喫煙者を介する煙が15%からなると言われている¹。従って、喫煙者に対するものと異なるが、総じて約3割は心血管疾患のリスクを増加させることが報告されている¹、19-25。従って、自己責任のみではすまされない状況があることを喫煙者は認識すべきである。

5) 喫煙の何が心血管疾患を引き起こすのか？(図1)

喫煙による煙は、粒子相と気体相からなり、いずれもフリーラジカルを含む。そして、前者のそれは時間～月単位で、後者のそれは秒単位で存在し続ける。このフリーラジカルと喫煙により引き起こされる好中球や単球等の活性化を介して産生されるサイトカインにより酸化ストレス産生を促し、凝固線溶系や血管内皮機能に悪影響を及ぼし、最終的に動脈硬化を促進すると考えられている¹。

心血管疾患と脂質系は大きく関わっていることはよく知られた事実である。ここに喫煙が加わるとその関係が複雑になるが、血清コレステロール値が低値であっても、喫煙は心血管疾患の独立した規定因子であることが示されており⁴、喫煙があると血中コレステロール上昇のリスクはより高まり、具体的には、血中コレステロール値が1%上昇すると一般的にリスクが2%上昇すると言われているのに対して、喫煙者では9%と推測されている²⁶。そして、このリスクはスタチンにより軽減できることが示されている²⁷。脂質と喫煙との間に過酸化脂質が関わっているとの報告²⁸がある。また、喫煙によるインスリン抵抗性が心血管疾患のリスク増加に関与している可能性を示唆する見解もある²⁹。

喫煙は、急性の線溶能障害に引き起こし³⁰、グリコプロテイン IIb/IIIa 受容体を介した血小板凝集能亢進³¹、プラークにおける組織因子発現の促進³²等を介して、血栓形成促進に働き、心血管疾患を発症させる一因であると考えられている。

喫煙による内皮機能障害に関して、ニコチン暴露によるフリーラジカルの産生³³により、内皮型一酸化窒素合成酵素の発現を抑制し、さらに、それによって一酸化窒素合成阻害^{34, 35}が起これ、血管拡張反応が障害されると考えられているが、ニコチンは関与しない³⁶、それ以外の因子も関与する³⁷との報告もある。また、喫煙時に吸入される一酸化炭素により運動中の心筋虚血を助長する³⁸が、大きな要因でないことを示唆する研究³⁹もある。その他、ホモシステイン⁴⁰、インターロイキン6、Pセレクトリン等の炎症マーカー⁴¹が動脈硬化促進に関わっているとの見解もある。

また、受動喫煙による心血管疾患のリスク増加の要因については、十分な研究がなされていないが、ニコチンにより血管への脂質沈着が増加するという実験報告⁴¹や抗酸化力が低下し、マクロファージによるLDLの取り込みが促進される⁴²との報告がある。

6) 喫煙者パラドックス

心筋梗塞患者で喫煙者の方が非喫煙者に比して血栓溶解療法による完全再疎通開存率が高く⁴⁴、予後が良好である^{44, 45}であるとの報告があり、“喫煙者パラドックス”と言われている。血栓溶解療法の有効性が高いのは、喫煙者では元々、前述のごとく血栓形成亢進状態にあることも関係していると考えられている。また、予後改善に関しては、多変量解析による結果でも有意であったとする報告⁴⁶もあるが、患者背景因子で補正することで有意な改善でなかったという報告⁴⁵と前向き研究では有意にその予後改善は認めなかったという報告⁴⁷がある。また、冠インターベンション後の標的病変部再狭窄再建術は喫煙者が非喫煙者より低率であるとの報告もあるが、喫煙者の症状が起きにくいことと受診加療率が低いことが関与している可能性があり、喫煙者の厳密な経過観察が必要であることが示唆されている⁴⁸。

7) まとめ

このように心血管疾患の危険因子としての喫煙は極めて重要であり、それは喫煙者のみならず、受動喫煙により社会全体に及ぶ。また、喫煙者パラドックスは、あくまで血栓症をおこし得る病的状態に対して治療がより有効である可能性が示唆され、決して喫煙が有益であることを示唆しているものではない可能性が高い。以上より、心血管疾患の予防における喫煙の重要性を認識しつつ、社会全体で禁煙対策を広めていく必要がある。

参考文献

1. Ambrose, JA, Barua, RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1731.
2. Jha, P, Jacob, B, Gajalakshmi, V, et al. A nationally representative case-control study of smoking and death in India. *N Engl J Med* 2008; 358:1137.
3. Ayanian, JZ, Cleary, PD. Perceived risks of heart disease and cancer among cigarette smokers. *JAMA* 1999; 281:1019.
4. Jee, SH, Suh, I, Kim, IS, Appel, LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999; 282:2149.
5. Prescott, E, Hippe, M, Schnohr, P, et al. Smoking and the risk of myocardial

- infarction in women and men: Longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316:1043.
6. Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937.
 7. Qiao, Q, Tervahauta, M, Nissinen, A, Tuomilehto, J. Mortality from all causes and from coronary heart disease related to smoking and changes in smoking during a 35-year follow-up of middle-aged Finnish men. *Eur Heart J* 2000; 21:1621.
 8. van Domburg, RT, Meeter, K, van Berkel, DF, et al. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:878.
 9. Hasdai, D, Garratt, KN, Grill, DE, et al. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336:755.
 10. Suskin, N, Sheth, T, Negassa, A, Yusuf, S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1677.
 11. Goldenberg, I, Jonas, M, Tenenbaum, A, et al. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:2301.
 12. Santo-Tomas, M, Lopez-Jimenez, F, Machado, H, et al. Effect of cigar smoking on endothelium-dependent brachial artery dilation in healthy young adults. *Am Heart J* 2002; 143:83.
 13. Iribarren, C, Tekawa, IS, Sidney, S, et al. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 340:1773.
 14. Jacobs, EJ, Thun, MJ, Apicella, LF. Cigar smoking and death from coronary heart disease in a prospective study of US men. *Arch Intern Med* 1999; 159:2413.
 15. Gupta, R, Gurm, H, Bartholomew, JR. Smokeless tobacco and cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2004; 164:1845.
 16. Bolinder, G, Alfredsson, L, Englund, A, de Faire, U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health* 1994; 84:399.
 17. Critchley, JA, Capewell, S. Mortality risk reduction associated with smoking

- cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290:86.
18. Rea, TD, Heckbert, SR, Kaplan, RC, et al. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2002; 137:494.
 19. Glantz, SA, Parmley, WW. Passive smoking and heart disease. Mechanisms and risk. *JAMA* 1995; 273:1047.
 20. Steenland, K, Thun, M, Lally, C, et al. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996; 94:622.
 21. Wells, AJ. Heart disease from passive smoking in the workplace. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1.
 22. Kawachi, I, Colditz, GA, Speizer, FE, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95:2374.
 23. Law, MR, Morris, JK, Wlad, NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: An evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315:973.
 24. He, J, Vupputuri, S, Allen, K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 340:920.
 25. Howard, G, Wagenknecht, LE, Burke, GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279:119.
 26. Craig, WY, Palomaki, GE, Haddow, JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989; 298:784.
 27. Waters, D, Lesperance, J, Gladstone, P, et al for the CCAIT Study Group. Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) Substudy. *Circulation* 1996; 94:614.
 28. Miller, ER, Appel, LJ, Jiang, L, et al. Association between cigarette smoking and lipid peroxidation in a controlled feeding study. *Circulation* 1997; 96:1097.
 29. Reaven, G, Tsao, PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease?. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1044.
 30. Newby, DE, Wright, RA, Labinjoh, C, et al. Endothelial dysfunction, impaired

- endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking. A mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:1411.
31. Fusegawa, Y, Goto, S, Handa, S, et al. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999; 93:271.
 32. Matetzky, S, Tani, S, Kangavari, S, et al. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000; 102:602.
 33. Mayhan, WG, Sharpe, GM. Chronic exposure to nicotine alters endothelium-dependent arteriolar dilatation: effect of superoxide dismutase. *J Appl Physiol* 1999; 86:1126.
 34. Barua, RS, Ambrose, JA, Eales-Reynold, LJ, et al. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001; 104:1905.
 35. Barua, RS, Ambrose, JA, Srivastava, S, et al. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003; 107:2342.
 36. Li, Z, Barrios, V, Buchholz, JN, et al. Chronic nicotine administration does not affect peripheral vascular reactivity in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:1135.
 37. Neunteufl, T, Heher, S, Kostner, K, et al. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:251.
 38. Allred, EN, Bleecker, ER, Chaitman, BR, et al. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989; 321:1426.
 39. Zevin, S, Saunders, S, Gourlay, SG, et al. Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1633.
 40. Bazzano, LA, He, J, Muntner, P, et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003; 138:891.
 41. Bermudez, EA, Rifai, N, Buring, JE, et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002; 89:1117.
 42. Sun, YP, Zhu, BQ, Browne, AE, et al. Nicotine does not influence arterial lipid deposits in rabbits exposed to second-hand smoke. *Circulation* 2001;

104:810.

43. Valkonen, M, Kuusi, T. Passive smoking induces atherogenic changes in low-density lipoprotein. *Circulation* 1998; 97:2012.
44. Ishihara, M, Sata, H, Tateishi, H, et al. Clinical implications of cigarette smoking in acute myocardial infarction: Acute angiographic findings and long-term prognosis. *Am Heart J* 1997; 134:955.
45. Gottlieb, S, Boyko, V, Zahger, D, et al. Smoking and prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era (Israeli Thrombolytic National Survey). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1506.
46. Ruiz-Bailen, M, de Hoyos, EA, Reina-Toral, A, et al. Paradoxical effect of smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina: results of the ARIAM Register. *Chest* 2004; 125:831.
47. Weisz, G, Cox, DA, Garcia, E, et al. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction--the smoker's paradox revisited. *Am Heart J* 2005; 150:358.
48. Cohen, DJ, Doucet, M, Cutlip, DE, et al. Impact of smoking on clinical and angiographic restenosis after percutaneous coronary intervention: another smoker's paradox?. *Circulation* 2001; 104:773.

5. 禁煙治療のあり方, 医療者の役割に関する検討

1) 医療者はなぜ患者の禁煙を助けるべきか

喫煙者の半数以上は死ぬまでにタバコを止めようとするが、ほとんどの場合が遅すぎる。40歳以降はそれまでの喫煙により毎年3ヶ月ずつ寿命が短縮すると言われ[1], できるだけ若いうちに禁煙を支援すべきである。禁煙による生命の延命効果は明らかであり, 医療者が患者の喫煙相談の際に何を語り, どう行動するかは, 結果として患者の生と死に係わる大きな違いをもたらす[2]。全ての医療者が喫煙者に対し簡便な禁煙アドバイスをすることが重要であり, 禁煙の意志がある喫煙者に対してはより集中的な支援・アドバイスを受けられるようにすべきである。

2) 短時間アドバイス(Brief advice)の有用性について

禁煙サポートにはその所要時間と効果からみて20分以上の intensive support と, 数分間のより短時間の brief advice の2つがある。(図1)

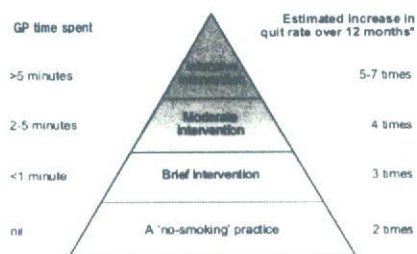


図1. 医療者の禁煙介入レベルと効果 (文献[3]より引用)

Intensive support とニコチン置換療法の併用が最も効果が大きいといわれ[4] (禁煙率>15%), 短時間の禁煙アドバイスのみでは効果は低い (禁煙率2-5%) (図2)。しかし短時間アドバイスであっても禁煙のアドバイスが全くない場合よりは禁煙率は高くなり (相対危険率1.66, 95%CI 1.42-1.94) [5], また薬剤治療などに比べて対費用効果の高い手段である[6]。しかし, この方法を繰り返すことが必ずしも効果を高めるとは言えない[7]。これまでに禁煙のアドバイスを受けたことのない対象には2,3分の短く明確なアドバイスは有効と考えられているが, 既に何度もアドバイスを受けている場合は逆に拒絶されることもある。このような場合, 患者と医療者の間にオープンで親近感のある会話を確立することが重要であり, 医療者が禁煙のメリットを全部説明するのではなく, 禁煙による利益を患者自身が探ることができるように仕向けることが望ましい

[8].

喫煙者にとって愉快ではない禁煙の話をするのが、医療者と患者の関係を壊すように思えるかもしれないが、実際には禁煙のカウンセリングは患者の満足度が高いことが知られている[9].

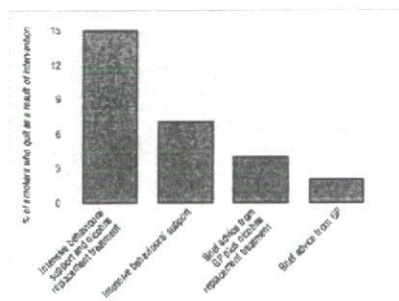


図2. 各種禁煙治療手段の禁煙率（文献[6]より引用）

3) アドバイスをすべき適切な時期 (teachable moments)

短期間アドバイスを成功させるもう一つのカギは、患者に対しどのような時に禁煙を勧めるかである。Teachable moments とは患者の危険な行為を改め、止めさせる動機づけとなる事象をいう。臨床医が遭遇するこのような事象は、喫煙者が咳・喘鳴を来しているとき、胸部レントゲンの異常を指摘されたとき、診察や血圧測定の時、あるいは妊娠や入院の時である。このような状況下での禁煙指導が禁煙率を上げることが報告されている[10, 11] (図3)。このような機会を逃さずに禁煙介入をすべきであり、これは全医療者が心がけるべきである[12].

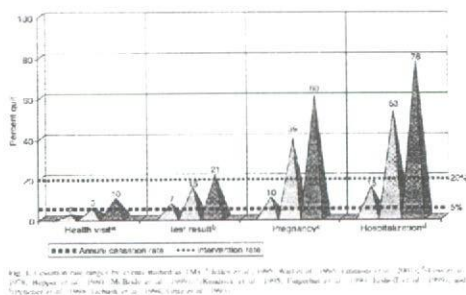


図3. 患者状況別の禁煙率の比較（文献[10]より引用）

4) 禁煙治療におけるかかりつけ医の役割

ほとんどの喫煙者はプライマリケア医や家庭医が対応しているといわれ、米国では喫煙者の70%、英国では78%が相当しているという[13]。しかし実際はこれらのかかりつけにおいては、喫煙・禁煙の知識や経験の不足、時間不足、組織的な問題、医師と患者の関係悪化の懸念などが問題と言われている[14]。一方で患者は医師の禁煙アドバイスに頼り、これに刺激されているため、禁煙希望の喫煙者に対してGP・かかりつけ医は深く関与すべきである[15-17]。

GPがタバコ依存に対してなすべき仕事は、(1)病歴聴取(積算喫煙量の算出)、(2)ニコチン依存度の判定(Fagerstrom質問票などを用いて)、(3)診断(ニコチン依存度、心理的依存度)、(4)薬剤や行動療法による治療の実施、である[18]。

現実には一般医で質問票を用いる機会は少なく、ニコチン依存度が正しく判定されず、その結果正しい治療法が取られないことが多い。

National Health Service(NHS)では喫煙対策として以下を推奨しGPの役割を示している[18]。

(1) NHSは禁煙を医療介入と認識し、禁煙クリニックの通院費を支給すべき、(2) GPは喫煙者に対し、5Aに基づいて簡便なアドバイス、最低限のサポートを初回介入として行うことを認識すべき、(3) GPは個々の喫煙者のリスクを評価すべき立場にある。例えば喫煙している心疾患、呼吸器疾患、糖尿病患者、妊婦、あるいは再喫煙の患者などを、禁煙クリニックへ紹介すべきである。(4) NHS禁煙クリニックは利用しやすい時間にすべき、(5) 初診後から禁煙クリニックはGPに対して禁煙プログラムの進捗状況を連絡しGPに対するフィードバックをすべき、(6) 可能なら電子メールを利用、(7) GPの看護師にも情報を伝えるべき、(8) 薬剤師も活動的な立場にある、(9) 禁煙クリニック、GP、看護師、薬剤師と問題点、経験を共有する機会をもつべき、(10) 過程、成績を定期的に評価すべき。

また英国のGPが組織する呼吸器グループIPCRGのガイドライン[3]における、禁煙に対しGP・かかりつけ医が行うべき事項を紹介する。

(1) 常にタバコのない生活を推奨すること

禁煙施設とする、禁煙のポスターや冊子を待合室に置く、患者の喫煙状況を把握し、毎年確認すること、時に明確で個別的であり、批判的ではないアドバイスをする。

(2) 禁煙したい患者へのサポート

信頼できる資料を提供し、禁煙の支援を行う。禁煙専門施設を紹介する。薬物療法と行動カウンセリングの併用が長期禁煙率を改善させる[19]。

(3) 環境に応じた個別のアドバイスを行う

患者の禁煙に対する準備状態を把握する(図4)。全く禁煙の意志がない患者に禁煙のアドバイスを行うことは多くが無駄になる。前熟考期といわれる状態では患者の喫煙状況の把握が中心となる。熟考期では禁煙のメリット、デメリットに対する患者の葛藤

に対する支援を行い、禁煙を決めたときから専門的サポートを始める、特にニコチン離脱症状の対処を教える。禁煙を続けるように支援し、成功した患者を讃える。完全禁煙後はタバコのない生活を支援し、再喫煙した場合も失敗ではなく、禁煙という価値ある経験をしたことが進歩であり、以後もこの経験を活かすように励ましていく。

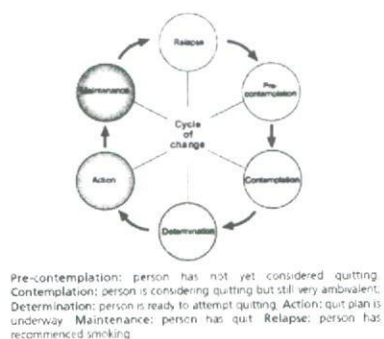


図4. 禁煙に対する行動変容のステージ分類

(4) 禁煙の motivational approach

批判的ではなく、患者にやる気を起こさせるようなスタイルの支援の方が、批判的な指示よりも興味を持たれることが多い[20-22]。患者自身が動機付けを受け容れることが行動変容に繋がる。Motivational approachには4つの基本方針がある[17]。

- ① 患者の選択した行為を認める
- ② 喫煙が患者にとって問題であるかどうかを決めさせる
- ③ 議論や口論は避ける
- ④ 禁煙の善し悪しを議論することを励ます。この議論こそ患者の持つ信念の矛盾に眼を向けさせる重要な行程である

5) 医療者別の禁煙介入の要求水準について

禁煙治療は異なる2つの意味を持ち、一つは予防医学という面であり、もう一つは疾患治療としての一面である。これは健常者への禁煙治療と、病気のある患者への治療と言い換えることが出来る。この違いを医療者側からみれば健常者の禁煙は一般医・GPで行い、疾病患者には専門医の介入が必要といえる。後者の方がより問題で速やかに治療開始が必要となる[23]。このことからイギリス胸部学会では禁煙治療の専門医に対してはより高度で集中的な禁煙治療を求めており、ニコチン置換療法(NRT)を始め、コーピング技術、社会的サポートなどを含め1ヶ月に5回、1回1時間の禁煙セッションを組むことを求めている(エビデンスレベルA)。GPチームに対しては“5A”に基づき Ask, Assist, Assess までの対処を求め、必要ならばさらに専門医への紹介やNRTを勧め、正しい情報を提供することが求められている(エビデンスレベルA)。喫煙状況の

確認については他の vital sign を記録するのが当たり前であるのと同じことと断言している[24].

またイギリスでは GP に対する要求レベルとほぼ同様の内容を health professional 全員にも求めている (エビデンスレベル B). 特に入院患者に対する看護師の役割は大きいことがメタ解析でも指摘されている[25]. さらに医療機関の統括者に対しては, ①費用対効果の点から健康にプラスとするためには, 禁煙治療に介入すべきであること, ②禁煙治療の現状を把握し必要性を見極め, 資金的援助を行い, 専門医と共に禁煙の戦略を立てること, ③必要な患者に NRT を確保すること, ④全ての医療機関・関連施設を禁煙とすること, などを求めている. すなわちイギリスでは全医療者に対して要求するレベルは異なるものの禁煙治療・支援への積極的な関与を求めている[26].

6) 体制としての禁煙治療・支援

全ての医療者が禁煙の専門家になる必要は全くないが, 禁煙を少しでも望む患者をもれなく拾い上げ, 適切な禁煙治療・支援を等しく受けられるようにする体制が必要であり, これは例えば, 糖尿病などの慢性疾患を健診で拾い上げ, かかりつけ医から専門医へと展開し, 患者教育を交えながら診療していくことと何ら変わりがない[27]. 現在の日本では健診で喫煙を確認してもそれから先に踏み込めないことが多いのが現状である. 全ての医療者が「喫煙は個人の嗜好である」という考えから完全に脱却しない限り均等な医療サービスとしての禁煙治療・支援は望めない.

喫煙をとりまく社会の反応もまた, 禁煙を進める原動力となるが, 昨今の自治体レベルでの禁煙推進運動はまだ一部の運動でしかない. しかし個人個人の繋がりもまた禁煙を進める大きな要素となるのが, 近年米国の研究で示された[28]. 12,067 人の喫煙状況を 32 年間フォローした検討で, 禁煙を進める人々の周りから配偶者, 親族, 友人, 職場の仲間などを通じて徐々にその輪が広がり, 喫煙者はこのようなネットワークから孤立していき次第に外郭へと追いやられることがシミュレーションにて判明した. 喫煙者をとりまく社会情勢は日本と米国ではまだ異なるが, 今後高齢化が進み, 社会的弱者が増えていくと日本でも大きな課題となるだろう.

禁煙治療の機会は今喫煙者に均等であるべきという点で, 禁煙の学会活動が一部の突出した医療者にばかり頼り, これに関心のない者には全く異質に映る状況も是正されるべきである. 禁煙治療の専門家が増えることも重要だが, 専門家に橋渡しできる医療者が増えなければ自ずと禁煙治療は限界を迎える. 本研究の最終目的はこれら禁煙治療に理解ある医療者を 1 人でも多く増やすことであり, これをサポートすることである.

文献

1. Doll, R., Peto, R., Boreham, J., and Sutherland, I., *Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors*. Bmj, 2004.

- 328(7455): p. 1519.
2. Aveyard, P. and West, R., *Managing smoking cessation*. Bmj, 2007. 335(7609): p. 37-41.
 3. van Schayck, O.C., Pinnock, H., Ostrem, A., Litt, J., Tomlins, R., et al., *IAPCRG Consensus statement: tackling the smoking epidemic - practical guidance for primary care*. Prim Care Respir J, 2008. 17(3): p. 185-93.
 4. Ranney, L., Melvin, C., Lux, L., McClain, E., and Lohr, K.N., *Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations*. Ann Intern Med, 2006. 145(11): p. 845-56.
 5. Stead, L.F., Bergson, G., and Lancaster, T., *Physician advice for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD000165.
 6. Coleman, T., *ABC of smoking cessation. Use of simple advice and behavioural support*. Bmj, 2004. 328(7436): p. 397-9.
 7. Lancaster, T. and Stead, L.F., *Individual behavioural counselling for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. CD001292.
 8. Jimenez-Ruiz, C., *Psychological and behavioural interventions for smoking cessation*. Eur Respir Mon, 2008. 42: p. 61-73.
 9. Barzilai, D.A., Goodwin, M.A., Zyzanski, S.J., and Stange, K.C., *Does health habit counseling affect patient satisfaction?* Prev Med, 2001. 33(6): p. 595-9.
 10. McBride, C.M., Emmons, K.M., and Lipkus, I.M., *Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation*. Health Educ Res, 2003. 18(2): p. 156-70.
 11. Rigotti, N.A., Munafo, M.R., and Stead, L.F., *Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review*. Arch Intern Med, 2008. 168(18): p. 1950-60.
 12. Vokes, N.I., Bailey, J.M., and Rhodes, K.V., *"Should I give you my smoking lecture now or later?" Characterizing emergency physician smoking discussions and cessation counseling*. Ann Emerg Med, 2006. 48(4): p. 406-14, 14 e1-7.
 13. Hatsukami, D.K., Stead, L.F., and Gupta, P.C., *Tobacco addiction*. Lancet, 2008. 371(9629): p. 2027-38.
 14. Ulbricht, S., Meyer, C., Schumann, A., Rumpf, H.J., Hapke, U., et al., *Provision of smoking cessation counseling by general practitioners assisted by training and screening procedure*. Patient Educ Couns, 2006. 63(1-2): p. 232-8.

15. McEwen, A., West, R., and Owen, L., *GP prescribing of nicotine replacement and bupropion to aid smoking cessation in England and Wales*. *Addiction*, 2004. **99**(11): p. 1470-4.
16. McEwen, A., West, R., and Preston, A., *Triggering anti-smoking advice by GPs: mode of action of an intervention stimulating smoking cessation advice by GPs*. *Patient Educ Couns*, 2006. **62**(1): p. 89-94.
17. Litt, J., *Smoking and GPs: time to cough up: successful interventions in general practice*. *Aust Fam Physician*, 2005. **34**(6): p. 425-9.
18. Invernizzi, G., *Organizing a network for smoking cessation: the role of general practitioners*. *Eur Respir Mon*, 2008. **42**: p. 98-9.
19. Tonnesen, P., Carrozzi, L., Fagerstrom, K.O., Gratiou, C., Jimenez-Ruiz, C., et al., *Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy*. *Eur Respir J*, 2007. **29**(2): p. 390-417.
20. Rubak, S., Sandbaek, A., Lauritzen, T., and Christensen, B., *Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis*. *Br J Gen Pract*, 2005. **55**(513): p. 305-12.
21. Rollnick, S., Butler, C.C., McCambridge, J., Kinnersley, P., Elwyn, G., et al., *Consultations about changing behaviour*. *Bmj*, 2005. **331**(7522): p. 961-3.
22. Soria, R., Legido, A., Escolano, C., Lopez Yeste, A., and Montoya, J., *A randomised controlled trial of motivational interviewing for smoking cessation*. *Br J Gen Pract*, 2006. **56**(531): p. 768-74.
23. Nardini, S., *Smoking cessation in public health and in clinical practice: two different perspectives for the chest physician*. *Eur Respir Mon*, 2008. **42**: p. 17-22.
24. Coleman, T., *Cessation interventions in routine health care*. *Bmj*, 2004. **328**(7440): p. 631-3.
25. Rice, V.H. and Stead, L.F., *Nursing interventions for smoking cessation*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): p. CD001188.
26. Raw, M., McNeill, A., and West, R., *Smoking cessation guidelines for health professionals. A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system*. *Health Education Authority*. *Thorax*, 1998. **53** Suppl 5 Pt 1: p. S1-19.
27. Steinberg, M.B., Schmelzer, A.C., Richardson, D.L., and Foulds, J., *The case for treating tobacco dependence as a chronic disease*. *Ann Intern Med*, 2008. **148**(7): p. 554-6.

28. Christakis, N.A. and Fowler, J.H., *The collective dynamics of smoking in a large social network*. N Engl J Med, 2008. 358(21): p. 2249-58.

6. 遺伝子情報からみた COPD と喫煙の関係

1) はじめに

多種多様な疾患に対する喫煙のリスクはすでによく知られているところであるが、未だに病気及び死の予防可能な最大の因子といえる。世界中で12億人が喫煙しており、2025年には喫煙者数は16-19億人になるといわれている [1]。

一方、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; 以下 COPD と略) は、喫煙関連呼吸器疾患の代表的なものであり、irreversible な気道の閉塞性障害として定義され、肺気腫や細気管支炎を包含する。同疾患単独についても、2020年には disability-adjusted life year (DALYs) が5位になると推測されている [2]。

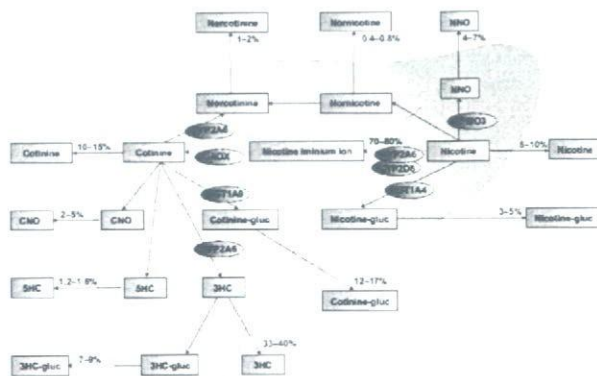
COPD の原因遺伝子探査についても、上記それぞれの側面から検討する必要がある。すなわち喫煙 (ニコチン依存度) からひいては COPD に関連する遺伝子、ニコチン依存度を介さず COPD に関連する遺伝子の双方が複数存在し、COPD の病態形成に関与しているものと推測される。本報告書の本項においては、この2側面から検討した場合の候補遺伝子について、またこれら遺伝子についての現在までの検討状況について総括したい。

2) 喫煙及び禁煙に関する遺伝子 (代表的な総説として: ref 1, 3, 4 を中心に引用、記載)

(1) ニコチン反応性に関する遺伝子

ニコチン依存性への遺伝子の関与は双生児を用いた研究にて1950年代にすでに報告されている。ニコチン反応性に関する遺伝子として、ニコチン代謝に関連するタンパク、ニコチン受容体などがあげられる。ニコチン代謝は主に肝臓で行われる。ニコチン代謝関連遺伝子などを図1に示す (ref 1 より引用)。

図1 肝臓におけるニコチン代謝経路 (ref 1 より引用)



上記のうち、ニコチンをコチニンに変換する経路にかかわる CYP2A6 がニコチン代謝の

90%以上に関与し、喫煙及び禁煙に関与する重要な遺伝子と目されている。同遺伝子の多型と禁煙 [ref 5], COPDとの関与 [ref 6] がそれぞれ報告されている。

同遺伝子は、多くの SNP についての報告（アミノ酸置換及び機能変化について）とコピー数多型（duplicate, deletion とともに報告あり）が存在し、図2に示すようにこれらの遺伝子型の相違が日本人においてニコチン・コチニン比に大きな影響を及ぼすことが知られている [ref7]。

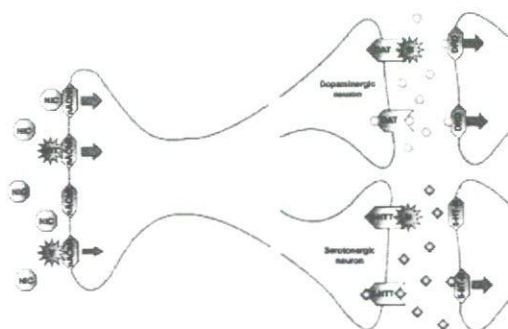
CYP2D6 や、他の上記遺伝子についても、禁煙との関連など複数報告が見られる [ref 3, 4]。上記遺伝子の COPD との関連探査は非常に報告が少なく、本邦の母集団についてのほうこくは今のところ見られない。

(2) 中毒行動の形成に寄与する神経伝達関連の遺伝子

先にあげたニコチン受容体を介してニコチンが作用するわけだが、その経路としてドーパミン、セロトニン関連因子などが関与することとなる（図2 [ref 1]）。

まず、同経路の出発点としてニコチンがその受容体に結合し、ニコチン受容体により同依存が変化することはノックアウトマウスによる研究を含めよく検討されており、またニコチン受容体の遺伝子型は、ニコチン依存性と関係があるとの報告はすでに多く見られている [ref 8]

図2 ニコチン受容体からドーパミン、セロトニン経路（ref 1 より引用）



ドーパミンについて、シナプス前後における代謝状況を図3（ref 1 より）に示す。

図3 神経終末におけるドーパミン代謝関連因子（ref 1 より引用）