

これらのセロトニン、ドーパミン伝達及び代謝経路と喫煙、禁煙との関連についての遺伝子多型研究も多く報告されている [ref 3, 4, 8]。セロトニンについては、serotonin transporter (5-HTT)を中心に tryptophan hydroxylase (TPH)などについて喫煙を開始しやすいか否かと同遺伝子多型の関連が報告されている [ref 1]。ドーパミンについては、ドーパミン受容体(DRD1, DRD2, DRD4, DRD5 など)、tyrosine hydroxylase (TH)やDDC, DBH, COMT, MAO-A, Bなどのドーパミン代謝経路の遺伝子との関連の報告が見られる [ref 1]。これらの遺伝子と COPD 自体との関連は報告が見られず、今後の研究が待たれる。

(3) 禁煙関連遺伝子の最新の動向及び今後の研究の方向性

上記においては、代謝経路からニコチン依存に関連する候補遺伝子及び現在までの研究状況を記載した。

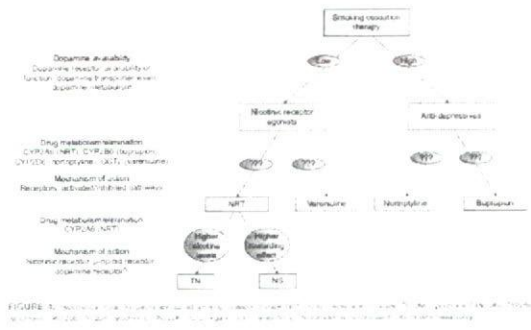
喫煙及びニコチン依存度については、前者は喫煙歴をどのようにとらえるか（経年的変化など含め）、後者はFTQ, FTNDなど複数の指標があり、どのように共通の定義を用いて phenotyping して関連遺伝子をつめるかが、異なる研究間での結果の consistency にかかわることとなり重要である [ref 2]。

他に研究手法としては linkage 解析でゲノム上の関連部位を狭めてから候補遺伝子を絞り込む方法、Genomewide association による探索などがある。後者については、ニコチン受容体 (CHRN3) を含む複数遺伝子を候補として報告したもの [ref 9]、やや弱い相関だが CHRNA3 CHRNA5, MAOA について相関ありとする報告がみられる [ref 10]。

上記の遺伝子と禁煙成功率、禁煙手段（ニコチンパッチ、バレニクリンほか（本邦では未認可のプロピオンなど））との関連は複数報告があり、いくつかの総説 [ref 1, 3, 4]に示されている。

これらの報告に基づいて、将来的に禁煙についても遺伝子型によるテーラーメイド医療を行おうとも考えられる（図4 [ref 1]）。

図4 禁煙の遺伝子型によるテーラーメイド医療（ref 1 より引用）



これらの遺伝子について COPD との関連も先述のように一部検討・報告されているが [ref 6]、未だ報告数は少ない。ニコチン受容体の遺伝子多型と肺がんとの関連を示す報告が 2008 年に Nature 及び Nature genetics から計 3 報 [ref 11, 12, 13]（うち 1 報は喫煙歴及び peripheral artery disease との関連も認める [ref 11]）同時に見られ、ニコチン依存関連遺伝子と COPD を含めた喫煙関連疾患との関係を探ることは今後より重要度を増すと考えられる。

3) COPD 発症に関する遺伝子（代表的な総説などとして：ref 14, 15, 16, 17 を中心に引用、記載）

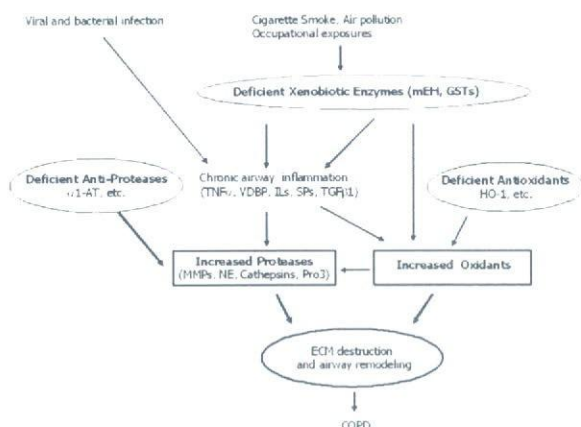
COPD については、喫煙により閉塞性障害の悪化が強くみられる群とそうでない群があること [ref 18]、一親等に COPD 患者が見られる場合に有意に COPD である確率が高まるとする報告 [ref 19]を含めてその遺伝的因子を示唆する報告は古くより見られ、喫煙などの環境因子とともに原因遺伝子探査は特にこの 20 年間多くの報告が見られる [ref 14, 15, 17]。

前項のように喫煙に影響を与えてひいては COPD の病態形成に関与すると目される遺伝子群とは別に、COPD の発症に関連すると目される遺伝子群が存在する。むしろ、現在までの COPD 関連遺伝子研究は、おもにニコチン依存関連遺伝子とは別のものを標的に行われてきたといえる。

COPD の関連遺伝子探査は、Wood AM らの総説 [ref 14]などに示されるように、COPD の病態に関する仮説に従って遺伝子選ばれ、おもに同遺伝子の機能的 SNP（発現量の変化、機能の変化（酵素活性の変化など）に関与）についての探査が初期には行われた。すなわち、(1) プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ仮説 (2) オキシダント・アンチオキシダント仮説 (3) 解毒酵素 (4) 炎症性サイトカイン (5) 間質の線維化に関連する因子 (TGF など) の関与によるもの、などがあげられる（図5 [ref 17 より

引用]参照)。

図5 COPDの病態に関する仮説及び標的遺伝子 (ref 17より引用)



具体的に解析されてきた遺伝子について表[ref 17]として提示する。なお、解毒酵素及びオキシダント関連遺伝子については、Bentley AR らの総説に直近までの報告が概説されている [ref 20]。

表 COPD 関連遺伝子探査が行われてきた標的遺伝子 (海外) [ref 17] ((1) プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ仮説 (2) オキシダント・アンチオキシダント仮説 (3) 解毒酵素 (4) 炎症性サイトカイン (5) 間質の線維化に関連する因子 (TGF など) の関与によるとするもの)

Category	Genes
(1)	Alpha-1-antitrypsin (AAT) Matrix metalloproteinases (MMPs) (MMP1, 9, 12 など) α ₁ -antichymotrypsin (α ₁ -ACT)
(2)	Heme oxygenase (HO)
(3)	Microsomal epoxide hydrolase (mEPHX) Glutathione S-transferases (GSTs) (GST-M, P など)

(4)	Vitamin D binding protein (VDBP) Tumor necrosis factor alpha Interleukin-1 (IL-1alpha, beta) Interleukin-10 (IL-10) interleukin-13 (IL-13) Surfactant proteins (SP-A, B)
(5)	Transforming growth factor-beta1 (TGFB1)
その他ー 1	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)
その他ー 2	beta-defensin-1 (DEFB) beta2-adrenoceptor (B2AR)

本邦では、上記の表に示されたうちの一部の遺伝子について COPD との関連が検討されている [ref 21] が、母集団が小さい、再現性の確認が取れていない、phenotype（呼吸機能検査所見か、胸部 CT かなど統一性がない）など、海外と同様の問題点がより強くみられる状況にある。よって、このように多くの研究報告が同領域でなされてきたが、 α 1 アンチトリプシン以外ははっきりとした原因遺伝子は特定されていないのが現状である [ref 22]。

ここ数年の海外での研究から、今後の方向性をまとめると以下のようになるかと思われる [ref 15]。代表的な報告の引用とともに以下に提示する。

- (1) 候補遺伝子の association study: 候補遺伝子について、HapMap (<http://www.hapmap.org>) のデータに基づいて TagSNP を選択し、遺伝子全域にわたっての個々人での variation と COPD との関連を調べる（研究例として ref 23）。
- (2) Linkage 解析→association study および発現解析: を行って疾患に関与すると目されるゲノム上の領域をある程度特定、同領域について候補遺伝子多型あるいはすべての多型についての関連解析及び遺伝子発現解析（研究例として、ref 24, 25, 26 の一連の研究）
- (3) Genome-wide association study (GWA): 循環器系疾患や糖尿病などの他の慢性多因子性疾患と同様に Genome-wide association study (GWA) も行われ始めているが北米中心であり未だ publish されておらず、本邦の報告は今のところ見られない。
- (4) そのほか: 動物モデルにおいて疾患関連ゲノム領域を特定、ヒトのサンプルでの関連解析による検証 [ref 27]。Rare variant analysis [ref 28] など。

これらは遺伝子解析の技術的な側面での今後の展開となる。疾患の定義という意味合いでは、胸部 CT による解析の進展及び肺気腫と気道病変が別の遺伝的素因に基づく可能

性が示唆されていることから [ref 29]、①肺気腫、気道壁の肥厚（細気管支炎）それぞれとの関連②COPD の phenotype をさらに細分化しそれら subtype との関連（気管支ぜんそくについて subtype 解析の報告が見られる [ref 30]）、という解析の方向性が考えられ、すでに肺気腫について北米では National Emphysema Treatment Trial のサンプルを用いての報告がみられる [ref 31]。また、COPD の重症度関連因子（Body mass index [ref 32]、息切れ、運動能 [ref 33]）、気道可逆性 [ref 34]、アウトカム（増悪回数など）との関連も少ないが報告が見られ [ref 35]、今後検討の必要があると考えられる。

4) おわりに

COPD はここ 10 年間、動脈硬化、骨粗鬆症、胃食道逆流症、鬱などの合併疾患を伴う systemic disease と考えられ、その原因として systemic inflammation などが考えられているが、今のところ原因は不明である [ref 36]。

Systemic disease としての原因遺伝子探査も、肺高血圧など報告は始まっている [ref 37]。先述のとおり、ニコチン受容体の遺伝子多型と肺がんとの関連を示す報告が 2008 年に Nature 及び Nature genetics から計 3 報 [ref 11, 12, 13]（うち 1 報は喫煙歴及び peripheral artery disease との関連も認める [ref 11]）同時に見られたが、本邦では同遺伝子多型が肺がんに関連ありとする報告があるもリスクアレル頻度が低く、白人と日本人ではリスクとして実際寄与している遺伝子及び遺伝子多型が異なることが示唆される [ref 38]。喫煙関連疾患として、動脈硬化、骨粗鬆症、癌などの併発がいわゆる” phenome scan” のような手法 [ref 39] で同一の遺伝子が COPD を含めたこれら複数の疾患と関連している可能性もあり、そのような観点からの検討も今後は必要と鑑みられる。

文献

1. Quaaak M, van Schayck CP, Knaapen Am, van Schooten FJ. Genetic variation as a predictor of smoking cessation success. A promising preventive and intervention tool for chronic respiratory diseases? Eur Respir J. 2009; 33: 468-480.
2. Murray CJ, Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study, Lancet, 349: 1498-1504, 1997.
3. Lessov-Schlaggar CN, et al. Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy. Biochem Pharmacol. 2008 Jan 1;75(1):178-95.
4. Munafo MR, et al. Genes and cigarette smoking. Addiction. 2008 Jun;103(6):893-904.
5. Malaiyandi V, et al. Implications of CYP2A6 genetic variation for smoking

- behaviors and nicotine dependence. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Mar;77(3):145-58.
6. Minematsu N, et al. Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema. *Thorax.* 2003 Jul;58(7):623-8.
 7. Nakajima M, Yokoi T. Interindividual variability in nicotine metabolism: C-oxidation and glucuronidation. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005 Aug;20(4):227-35.
 8. Mineur YS, et al. Genetics of nicotinic acetylcholine receptors: Relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol.* 2008 Jan 1;75(1):323-33.
 9. Bierut LJ, et al. Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence. *Hum Mol Genet.* 2007 Jan 1;16(1):24-35.
 10. Caporaso N, et al. Genome-wide and candidate gene association study of cigarette smoking behaviors. *PLoS ONE.* 2009;4(2):e4653.
 11. Thorgeirsson TE, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature,* 2008; 452: 638-642.
 12. Hung RJ, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 452, 633-637, 2008.
 13. Amos CI, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat genet.* 2008 May;40(5):616-22.
 14. Wood AM, et al. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research.* 2007; 7: 130.
 15. Silverman EK. Progress in chronic obstructive pulmonary disease genetics. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 405-408.
 16. Hersh CP, et al. Attempted replication of reported chronic obstructive pulmonary disease candidate gene associations. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005 Jul;33(1):71-8.
 17. Ishii T, Sandford AJ. Association studies in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Genetics of asthma and chronic obstructive pulmonary disease.* Edited by Postma SD and Weiss ST. Informa Healthcare USA, 2007. pp273-298
 18. Fletcher C, et al. Factors related to the development of airflow obstruction. In: *The natural history of chronic bronchitis and emphysema.* Oxford, UK: Oxford University press; 1976, pp.70-105.
 19. Kueppers F, et al. Familial prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a matched pair study. *Am J Med* 1977; 63: 336-342.
 20. Bentley AR, et al. Genetic variation and gene expression in antioxidant related

- enzymes and risk of COPD: a systematic review. *Thorax*. 2008 Nov;63(11):956-61.
21. [3] 危険因子。COPD (慢性閉塞性肺疾患) の診断と治療のためのガイドライン。日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第2版作成委員会 編。東京、日本。メディカルレビュー社。2004. pp6-13.
 22. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD.
<http://www.goldcopd.com/> (accessed 30 July 2007)
 23. Hersh CP, et al. Transforming Growth Factor Beta Receptor-3 is Associated with Pulmonary Emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009 Jan 8. [Epub ahead of print]
 24. Silverman EK, et al. Genome-wide linkage analysis of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: airflow obstruction and chronic bronchitis phenotypes. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 623-632.
 25. Celedon JC, et al. The transforming growth factor-beta1 (TGFB1) gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1649-1656.
 26. DeMeo D, et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2006; 178: 253-264.
 27. Shapiro SD, et al. Smoke and mirrors: mouse models as a reflection of human chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 929-931.
 28. Kelleher CM et al. A functional mutation in the terminal exon of elastin in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mo Biol* 2005; 33: 355-362.
 29. Patel BD, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Sep 1;178(5):500-5.
 30. Haldar P, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1;178(3):218-24.
 31. DeMeo DL, et al Genetic determinants of emphysema distribution in the National Emphysema Treatment Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 42-48.
 32. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 492-501.
 33. Hersh CP, et al. Genetic association analysis of functional impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 977-984.
 34. Kim WJ, Hersh CP, DeMeo DL, Reilly JJ, Silverman EK. Genetic association analysis of COPD candidate genes with bronchodilator responsiveness. *Respir*

- Med. 2009 Apr;103(4):552-7.
35. Takabatake N, et al. A single nucleotide polymorphism in the CCL1 gene predicts acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 875-885.
 36. Gan WQ. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580
 37. Castalde PJ, et al. Genetic associations with hypoxemia and pulmonary arterial pressure in COPD. *Chest*. 2008, in press.
 38. Shiraishi K et al. Contribution of nicotine acetylcholine receptor polymorphisms to lung cancer risk in a smoking-independent manner in the Japanese. *Carcinogenesis* 30; 65-70, 2009.
 39. Jones R et al. The search for genotype/phenotype associations and the phenome scan. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2005; 19: 264-275.

論文のタイプ	原著
Author	Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, et al
Title	A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure
和訳タイトル	慢性閉塞性肺疾患の疫学とタバコ喫煙および環境タバコ煙暴露の関係に関する多施設研究
Journal	Indian J Chest Dis Allied Sci
巻	48
号	1
ページ	23-29
年	2006
キーワード	慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、タバコ喫煙、Bidi 喫煙、環境タバコ煙暴露、疫学、固形燃料燃焼
読んだ人	久保 恵嗣
読んだ期日	2月20日
重要度 (アカデミック)	1・2・3・4・5 (5点がとても重要)
重要度 (啓蒙的)	1・2・3・4・5 (5点がとても重要)
抄録	<p>はじめに；慢性閉塞性肺疾患(COPD)の人口頻度とタバコ喫煙、環境タバコ煙(ETS)暴露、その他の因子との関連をインドの35歳以上の成人について4地域で研究した。COPD診断の質問内容は喘息疫学調査に関する実地調査用の質問内容に含ませた。</p> <p>方法；インドの4都市、バンガロール、チャンディガール、デリーおよびカンプールの都市部および田舎の地区でCOPDと喘息を診断するための質問票を用いて実地調査がおこなわれた。2段階の層別標本デザインが採用され、4地域で同じ方法で実施され、解析はチャンディガールの中心的センターでおこなわれた。COPDは慢性気管支炎の基準で診断された。</p> <p>結果；35,295名中4.1%がCOPDと診断され、男女比は1.56対1、喫煙と非喫煙の比は2.65対1であった。Bidiおよびタバコ喫煙者では各々8.2%および5.9%であった。COPD発症のオッズ比は男性、高齢者、低収入者および都市部(あるいは、都市部と郊外両方に生活)生活者で高かった。非喫煙者でのETS暴露の関与はオッズ比が1.4(95%CIが1.21-1.61)であった。ETS暴露と固形燃料燃焼の両者が関係する場合のオッズ比は、ETS暴露単独より高値であった。</p>

結論；インドの中心的な4地域における COPD の人口頻度は非常に高い。Bidi およびタバコ喫煙、非喫煙者の ETS 暴露がすべての地域における2大要因である。国レベルでの疾患サーベイランスを統一した方法でおこなう事が重要である。

論文のタイプ	総説
Author	Jaakkola MS, Jaakkola JJK
Title	Impact of smoke-free workspace legislation on exposures and health: possibilities for prevention
和訳タイトル	たばこフリー職場立法が摘発や健康に及ぼす影響；禁煙の可能性
Journal	Eur Respr J
巻	28
号	2
ページ	397-408
年	2006
キーワード	喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、冠動脈疾患、立法、肺がん、タバコ、タバコ煙、タバコ煙害
読んだ人	久保 恵嗣
読んだ期日	2月20日
重要度(アカデミック)	1・2・3・4・5 (5点がとても重要)
重要度(啓蒙的)	1・2・3・4・5 (5点がとても重要)
抄録	<p>本研究の目的は、欧州14カ国および米国において、国あるいは州レベルでのたばこフリー職場立法の状況および職場における環境タバコ煙(ETS)の発生状況を調査し、ETSが健康に及ぼす最大の効果を明らかにし、呼吸器および循環器疾患に対する人口の寄与分画(PAFs)を算定することである。2005年11月を期限としMedlineデータベースを体系的に検索した。主要結果に対するPAFsは職場ETS暴露における最もすぐれた疾患特異的な見積りと地域特異的な見積りから算出した。ETSに暴露されている有意な従業者数は、欧州連合15ヶ国で7.5百万、米国で24.6百万である。職場ETS暴露は原因的に肺がんや冠動脈疾患と繋がり、成人での喘息発症の危険性と新生児の出生時低体重と関係している。ETSと比較的関連が強いのはCOPDと脳卒中である。欧州と米国におけるPAFsは、現時点での職場ETS暴露の程度では、公衆衛生学的影響が重大である事を示している。異なった国々での国あるいは州レベルでのたばこフリー職場立法の状況は、呼吸器や循環器疾患での健康増進と同様に、職場における従業員のタバコ煙暴露の有意な低下を導くものである。</p>

論文のタイプ	報告書
Author	United States Department of Health and Human Services
Title	The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. A report of the surgeon general
和訳タイトル	タバコ煙へ不本意な暴露の健康への影響. 公衆衛生局からの報告
Journal	Journal: U. S. Department of health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General (米国保健・福祉省, 公衆衛生局, 公衆衛生局長事務局)
巻	
号	
ページ	
年	2006
キーワード	なし
読んだ人	久保 恵嗣
読んだ期日	2月20日
重要度 (アカデミック)	1・2・3・4・5 (5点がとても重要)
重要度 (啓蒙的)	1・2・3・4・5 (5点がとても重要)
抄録	<p>(主要結論のみ記載する。)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 間接(受動)喫煙は子供および非喫煙成人において若年者の死亡および疾病の原因となる 2. 子供への間接(受動)喫煙は乳幼児突然死症候群(SIDS)、急性呼吸感染症、耳疾患、より重症の喘息のリスクを増やす。両親の喫煙は子供の呼吸器症状の原因となり肺の成長を遅らせる。 3. 成人への間接(受動)喫煙は心血管系に急性に悪影響をもたらし、冠動脈心疾患および肺癌の原因となる。 4. 科学的な証拠は、間接(受動)喫煙の暴露が影響を与えない分野がない事を示している。 5. 子供、成人ともに何百万の米国人は、タバコ規制における具体的進展にも関わらず、未だに家庭や職場での間接(受動)喫煙の暴露間接(受動)喫煙の暴露が残っている。 6. 屋内での喫煙の除去が完全に間接(受動)喫煙の暴露を防ぐ。喫煙者と非喫煙所の分離、空気の掃除、建物全体の空調は非喫煙者への間接(受動)喫煙の暴露を防ぐことは出来ない。

論文のタイプ	原著
Author	Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al
Title	Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up
和訳タイトル	選択的 $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体部分作動薬であるバレニクリンによる禁煙治療：7週間のプラセボおよびブプロピオンとの無作為比較試験と1年間のフォローアップの結果
Journal	Arch Intern Med
巻	166
号	15
ページ	1561-1568
年	2006
キーワード	バレニクリン、ブプロピオン、禁煙、無作為試験 varenicline, bupropion, smoking cessation, randomized trial
読んだ人	花岡正幸
読んだ期日	2009/2/22
重要度(アカデミック)	1・2・3・4・⑤ (5点がとても重要)
重要度(啓蒙的)	1・2・3・4・⑤ (5点がとても重要)
抄録	<p>バレニクリンは選択的ニコチン受容体部分作動薬であり、禁煙治療のために開発された薬剤である。無作為二重盲検多施設共同試験にて、バレニクリンの有効性と安全性をブプロピオンおよびプラセボと比較した。喫煙者をバレニクリン0.3 mg/日治療群（128例）、バレニクリン1.0 mg/日治療群（128例）、バレニクリン1.0 mg x 2/日治療群（127例）、ブプロピオン150 mg x 2/日治療群（128例）、およびプラセボ群（127例）に振り分け、それぞれ7週間の治療を行った。治療期間中の禁煙率は、プラセボ群に比しバレニクリン1.0 mg/日治療群および1.0 mg x 2/日治療群で有意に高かった。また、4週から52週までの禁煙率は、プラセボ群に比しバレニクリン1.0 mg x 2/日治療群で有意に高かった。バレニクリンの副作用はブプロピオンと同程度であり、用量依存性はなかった。以上から、バレニクリンは有効かつ安全な禁煙治療薬と考えられる。</p>

Author	Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al
Title	Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial
和訳タイトル	$\alpha 4 \beta 2$ ニコチン・アセチルコリン受容体部分作動薬であるバレニクリンのプラセボあるいはブプロピオン徐放剤に対する禁煙効果：無作為比較試験
Journal	JAMA
巻	296
号	1
ページ	56-63
年	2006
キーワード	バレニクリン、ブプロピオン、禁煙、無作為試験 varenicline, bupropion, smoking cessation, randomized trial
読んだ人	花岡正幸
読んだ期日	2009/2/22
重要度(アカデミック)	1・2・3・4・⑤ (5点がとても重要)
重要度(啓蒙的)	1・2・3・4・⑤ (5点がとても重要)
抄録	<p>バレニクリンは$\alpha 4 \beta 2$ ニコチン・アセチルコリン受容体部分作動薬であり、ニコチン離脱症状の軽減作用とニコチン報酬感の抑制作用がある。禁煙におけるバレニクリンの効果と安全性をプラセボあるいはブプロピオン徐放剤と比較した。2003年から2005年にかけて、14施設において無作為二重盲検試験を行い、1027例が登録され、うち65%が完遂した。バレニクリン群(1 mg x 2/日、12週間) 344例、ブプロピオン群(150 mg x 2/日、12週間) 342例、プラセボ群 341例に関し解析を行った。その結果、治療中の9週から12週、治療終了後を含めた9週から24週および9週から52週のすべてにおいてバレニクリン群の禁煙率が有意に高かった。バレニクリン群の10.5%に悪心を筆頭とする副作用を認めたが、頻度は他の2群と同程度であった。バレニクリンは短期的にも長期的にもプラセボやブプロピオン徐放剤に優る有効かつ安全な禁煙治療薬である。</p>

論文のタイプ	原著
Author	Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, et al
Title	Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial
和訳タイトル	バレニクリンの禁煙における維持療法の効果：無作為比較試験
Journal	JAMA
巻	296
号	1
ページ	64-71
年	2006
キーワード	バレニクリン、維持療法、禁煙、無作為試験 varenicline、maintenance therapy、smoking cessation、 randomized trial
読んだ人	花岡正幸
読んだ期日	2009/2/22
重要度 (アカデミック)	1・2・3・4・⑤ (5点がとても重要)
重要度 (啓蒙的)	1・2・3・④・5 (5点がとても重要)
抄録	<p>多くの喫煙者は禁煙開始後1年以内に再喫煙を経験し、恒久的な禁煙には幾多の努力を要する。しかし、再喫煙に対する薬物療法のエビデンスは不十分である。2003年から2004年にかけて世界7ヶ国で無作為試験を実施し、バレニクリン1mg x 2/日にて12週間治療し禁煙に成功した1210例を、さらに12週間バレニクリンで治療する群(603例)とプラセボを投与する群(607例)に振り分けた。禁煙の確認は呼気中の一酸化炭素濃度で行った。その結果、13週から24週および13週から52週までの禁煙率は、プラセボ群に比しバレニクリン群で有意に高かった。一方、副作用発現率は両群間で差が無かった。バレニクリンによる追加治療は治療中のみでなく、52週までのフォローアップ期間でも有効であり、バレニクリンは禁煙の維持に効果的かつ安全性の高い薬剤であると考えられた。</p>

論文のタイプ	consensus statement
Author	Fiore Michael C, Bailey William C, Dorfman Sally Faith
Title	A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence
和訳タイトル	喫煙と喫煙依存の臨床治療ガイドライン
Journal	JAMA
巻	283
号	
ページ	3244-3254
年	2000
キーワード	clinical practice guideline 臨床治療ガイドライン tobacco dependence 喫煙依存 tobacco cessation 禁煙
読んだ人	伊東 理子
読んだ期日	2009. 2. 20
重要度 (アカデミック)	1・2・3・4・ 5 (5点がとても重要)
重要度 (啓蒙的)	1・2・3・4・ 5 (5点がとても重要)
抄録	エビデンスに基づいた最新のガイドラインでは、以下を推奨している。1) 喫煙依存は、慢性化しており、長期～永久的な禁煙には、治療の反復が必要である。2) すべての喫煙者には、有効な治療が提供されるべきである。3) 医療従事者は、喫煙者が受診する度に、喫煙状況の聴取とその記載、禁煙治療を施すべきである。4) 簡潔な喫煙依存治療は効果的で、すべての喫煙者はこの治療を受けるべきである。(①喫煙の有無を聞く②禁煙を奨める③禁煙の希望を評価する④禁煙希望者の治療援助および再喫煙防止のためのフォローアップをアレンジする) 5) 喫煙依存に対するカウンセリングの強度とその効果は比例する。6) 3種類のカウンセリングが有効である。7) 抗うつ剤治療、ニコチンガム、ニコチン吸入薬、ニコチン鼻スプレー、ニコチンパッチは有効で、奨められるべきである。8) 喫煙依存治療は、その他の治療、予防法と比較し、経済的である。

論文のタイプ	Editorials
Author	Britton john, Knox Alan
Title	Helping people to stop smoking: the new smoking cessation guidelines
和訳タイトル	禁煙援助について：新しい禁煙ガイドライン
Journal	Thorax
巻	54
号	
ページ	1-2
年	1999
キーワード	smoking cessation 禁煙 nicotine replacement therapy ニコチン代替療法 guideline ガイドライン
読んだ人	伊東 理子
読んだ期日	2009. 2. 18
重要度 (アカデミック)	1・2・ 3 ・4・5 (5点がとても重要)
重要度 (啓蒙的)	1・2・ 3 ・4・5 (5点がとても重要)
抄録	喫煙は、最も有害な自発行動である。喫煙による健康障害、社会的、経済的負担は膨大で、禁煙指導は医療従事者にとって優先事項である。禁煙治療には、医療従事者の役割が重要で、禁煙の推奨が有効であるにもかかわらず、ほとんど禁煙治療が行われていない。ニコチン代替療法で禁煙率は倍になるが、国民健康保険では使用できないのが現状である。Smoking Cessation Guidelines for Health Professionals は、各禁煙介入方法のエビデンスと禁煙を達成するためのガイドラインが示され、Guidance for Commissioners on the Cost Effectiveness of Smoking Cessation Intervention は、喫煙による経済的負担と、禁煙に伴うコストが検討され、ニコチン代替療法が経済的であることが示されている。

論文のタイプ	原著
Author	Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL
Title	Effectiveness of Implementing the Agency for Healthcare Research and Quality Smoking Cessation Clinical Practice Guideline: A Randomized, Controlled Trial
和訳タイトル	Agency for Healthcare Research and Quality 禁煙臨床治療ガイドラインの有効性について：無作為比較試験
Journal	Journal of the National Cancer Institute
巻	96
号	
ページ	594-603
年	2004
キーワード	smoking cessation 禁煙 Guideline ガイドライン primary care プライマリーケア
読んだ人	伊東 理子
読んだ期日	2009. 2. 19
重要度 (アカデミック)	1・2・ 3 ・4・5 (5点がとても重要)
重要度 (啓蒙的)	1・2・3・ 4 ・5 (5点がとても重要)
抄録	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Smoking Cessation Clinical Practice Guideline では、すべての医療従事者が患者に禁煙を強くすすめることを推奨している。筆者らは、地域に密着したプライマリーケアクリニックにおいて、ガイドライン実施の個別指導を受けた看護師、医療助手らによるバイタルサインスタンプ、無料のニコチン代替療法、積極的な電話相談を用いた禁煙指導と、ガイドラインについての一般的な情報与えられたのみの看護師、医療助手らによる禁煙指導を行い、両グループの禁煙率について無作為比較試験を行った。結果、ガイドライン実施の個別指導を受けた医療従事者による指導を受けたグループの方が情報を与えられたのみの医療従事者による指導を受けたグループより禁煙率が有意に高く、ガイドラインの有効性が示された。

論文のタイプ	総説
Author	Lancaster Tim, Stead Lindsay, Silagy Chris
Title	Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library
和訳タイトル	禁煙治療法の有効性について : Cochrane ライブラリより
Journal	BMJ
巻	321
号	
ページ	355-358
年	2000
キーワード	intervention 治療 stop smoking 禁煙
読んだ人	伊東 理子
読んだ期日	2009. 2. 19
重要度 (アカデミック)	1・2・3・4・ 5 (5点がとても重要)
重要度 (啓蒙的)	1・2・3・ 4 ・5 (5点がとても重要)
抄録	筆者らは、Cochrane ライブラリより、禁煙治療法の有効性のエビデンスをまとめた。そのサマリーのポイントは、①医師からのアドバイス、または看護師によるスケジュール化された治療、個人またはグループでのカウンセリングは有効な治療である。②一般的な禁煙補助具は、簡潔なアドバイスより有効でないが、何もしないよりは有効である。個人的な禁煙補助具は標準の補助具より有効である。③ニコチン代替療法は有効である。④少数の検討では、抗うつ薬は禁煙率を上げたと報告されている。降圧薬 (クロニジン) の有効性は、副作用により限定される。⑤抗不安薬、ロベリンは無効である。⑥嫌悪療法、ニコチン性拮抗薬、鍼治療、催眠療法、運動の効果は定かでない。

論文のタイプ	原著
Author	Jorenby Douglas E, Leischow Scott J, Nides Mitchell A
Title	A controlled trial of sustained-release bupropin, a nicotine patch, or both for smoking cessation
和訳タイトル	Bupropin、ニコチンパッチ、または両剤の使用による禁煙効果についての対照臨床試験
Journal	The New England Journal of Medicine
巻	340
号	
ページ	685-91
年	1999
キーワード	5つ以内 日本語・英語の両方をつけてください
読んだ人	伊東 理子
読んだ期日	2009. 2. 22
重要度 (アカデミック)	1・2・3・4・ <input checked="" type="checkbox"/> 5 (5点がとても重要)
重要度 (啓蒙的)	1・2・3・ <input checked="" type="checkbox"/> 4・5 (5点がとても重要)
抄録	<p>ニコチン代替療法や抗うつ薬の使用は禁煙補助となる。そこで筆者らは、bupropion 徐放剤群 (244 人)、ニコチンパッチ群 (244 人)、両剤使用群 (245 人)、プラセボ群 (160 人) について、二重盲検プラセボ対照試験を実施した。結果 12 ヶ月後の禁煙率は、プラセボ群は 15.6% でそれと比較し、ニコチンパッチ群 16.4%、bupropion 群 30.3% ($p < 0.001$)、両剤使用群 35.5% ($p < 0.001$) であった。7 週目の時点で、プラセボ群で平均 2.1kg、ニコチンパッチ群 1.6kg、bupropion 群 1.7kg、両剤使用群 1.1kg の体重増加を認めた。副作用で試験を中止した者は、79 人でおもに不眠や頭痛が原因であった。bupropion 徐放剤使用群、または bupropion 徐放剤+ニコチンパッチ群で、プラセボ群、ニコチンパッチ群単独群と比較し、有意に長期の禁煙効果を認めた。</p>