

様

先日は、「禁煙補助薬の個別化適正投与方法確立のためのゲノム薬理学研究」へのご協力
ありがとうございました。_____様の遺伝子の判定結果が届きました。

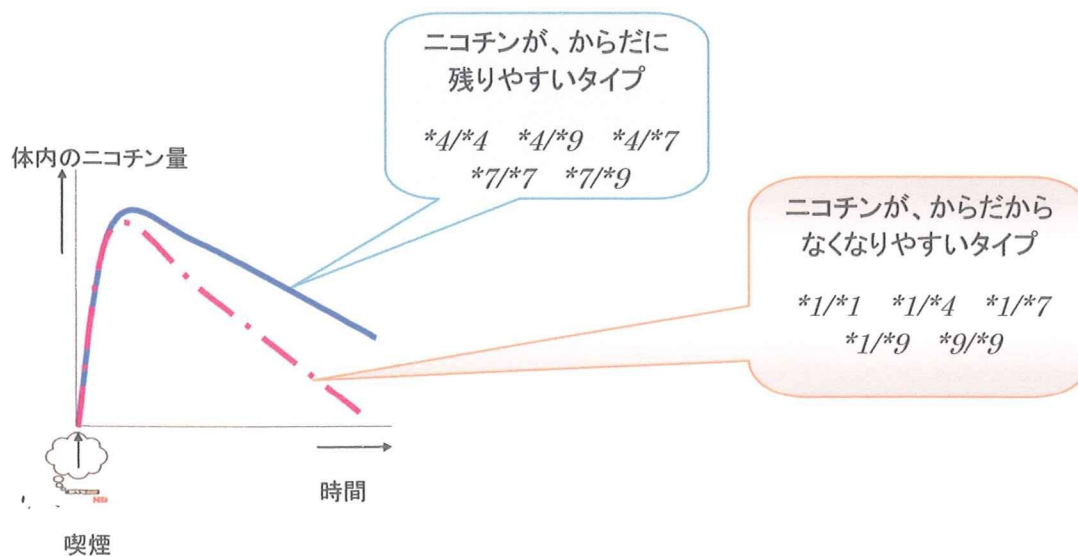
今回調べさせていただいた遺伝子は、CYP2A6 という、体内でニコチンを分解し、からだ
から排出する働きをもつ酵素の遺伝子です。

あなたの CYP2A6 遺伝子は、次のタイプでした。

CYP2A6 * / *

今回調べたのは、CYP2A6 遺伝子の次の4種類のタイプの組み合わせです。

- *1…ニコチンを分解する力が普通
- *4…ニコチンを分解する力がほとんどない
- *7…ニコチンを分解する力が弱い
- *9…ニコチンを分解する力が弱い



【注】 結果は匿名で届きましたので、分析している研究機関には患者様のお名前が知られることは
一切ありません。この検査結果は、主治医から発行させていただいております。
この CYP2A6 のタイプの違いによる禁煙達成への影響は、現時点で明らかになっているわけではありま
せん。この試験で明らかにしようとしております。

CYP2A6 遺伝子型判定結果

_____ 先生

いつも大変お世話になっております。

先日血液サンプルをお送りいただいた患者さんの CYP2A6 遺伝子型判定が完了しましたので、下記の通り、お知らせいたします。

記

サンプル ID	CYP2A6 遺伝子型	CYP2A6 活性

以上

今後ともよろしくお願ひ致します。

年 月 日

個人情報管理者
南畝晋平

兵庫医療大学薬学部
〒650-8530 神戸市中央区港島 1-3-6
Tel: 078-304-3149
Fax: 078-304-2849

厚生労働省科学研究費補助金（循環器・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

禁煙外来実態調査に関する研究

研究分担者 菌 はじめ 菌はじめクリニック 院長

研究要旨

本臨床試験では、我が国における禁煙治療薬（バレニクリンおよびニコチン貼付剤）の効果を比較検討するための多施設共同大規模臨床試験を行う。また、合わせて、禁煙達成率や禁煙治療過程での離脱症状に影響を与える遺伝的因子を明らかにし、禁煙治療におけるゲノム薬理学的エビデンスを構築することをもう一つの目的とする。従って、臨床試験によりエビデンスレベルの高い成果を得るためには、臨床試験参加施設での介入、すなわち、禁煙治療の質の確保は必須である。しかしながら、我が国において9000以上の施設において保健診療による禁煙外来があるにも関わらず、その実態は不明であり、そのことは、今後、本臨床研究への参加を、禁煙外来を有する医療機関に呼び掛ける上で大きな障害の一つとなっている。本臨床試験開始にあたり、これまで多くの禁煙治療の経験を経験を有していると同時に、現在も保健診療による禁煙治療に力をいれておられる12名の禁煙指導医が、既に、研究協力者として臨床試験に参画している。研究分担者は、彼らとの協力の下、禁煙治療の質的評価を行う上で重要な項目を抽出し、禁煙外来の実態を調べるためのアンケートを作成した。平成22年度は、作成したアンケートにより実態調査を実施する予定である。

A. 研究目的

2006年4月、我が国でも禁煙治療が保険適用になり、保険診療を行う医療機関は2年間で1000施設から5000施設に激増した。2008年5月にはニコチン代替療法に加え、バレニクリンが使用可能となったことをきっかけに更に増加し、2010年2月にはその数は9000施設を超え、禁煙外来は非常にアクセスしやすくなった。一方で、医療機関により取組みの質に差があることは否めないのも事実である。

本臨床研究開始時、日本禁煙学会ホームページを通じ、研究協力者を広く募集した。本臨床研究では、遺伝子解析を行うこと、保険診療後約10カ月の追跡調査があること、倫理委員会への申請手続きや対応が必要であることなど、通常の保険診療による禁煙治療に加え多くの負担があるにも関わらず、最終的に禁煙治療に力をいれておられる12名の臨床研究協力者の参加を得た。今後、本臨床研究を推進するにあたり、更に研究協力者を募る必要があるが、「禁煙外来」を標榜していても、その治療内容には施設、医師ごとに大きな差異がある。そこで、禁煙外来の現状について調査研究を行うこととした。

B. 研究方法

本臨床研究開始時、日本禁煙学会ホームページを通じ、研究協力施設を募集したところ、14施設の医師から参加協力を希望する連絡があり、最終的に12人の研究協力者を得た。

そこで、禁煙外来の現状について調査研究を行うにあたり、研究協力者らと共に、調査研究に用いるアンケート用紙の作成を行うこととした。

そのため、先ず、以下の項目について提案を依頼した；

- ① 研究協力者が日常診療を通じて禁煙治療の成否に関与すると考える項目
- ② 禁煙外来の設備面、制度面での評価基準
- ③ 禁煙外来の実績

次に、提案された項目に関し、研究協力者と共に同意可能な項目を抽出した。その結果、以下【調査項目】1)~6)の項目が、禁煙外来の質的評価を行う上で適切な項目であると考えられた。更に、本臨床研究に参加するためのハードルとして、施設における臨床試験体制を【調査項目】7)~9)として付け加えた。

【調査項目】

- 1) 禁煙外来を行っているか
- 2) 保険診療を行っているか
- 3) 初診時の診察時間はどれくらいか
- 4) 患者数はどのくらいか
- 5) 医師および禁煙支援スタッフは禁煙学会認定指導者あるいは認定専門指導者であるか
- 6) 敷地内禁煙であるか
- 7) 倫理委員会の設置状況
- 8) 当該臨床試験を実施計画どおりに遂行するための十分なスタッフ及び必要な備品の整備状況

- 9) 当該臨床試験の実施計画の理解と適切な試料・記録等の保管・管理状況

C. 研究結果

上記のような経過を経て、資料6のような「禁煙外来実態調査研究」のためのアンケート用紙を作成した。平成22年度、当アンケートを禁煙学会会員へ郵送し、禁煙外来の実態調査とする。

D. 考察

タバコ問題を考えるうえで、喫煙という行動の本体であるニコチン依存症を理解することは非常に重要である。ニコチン依存症の病態は、その人のもって生まれた体質（遺伝要因）、おかれている環境（環境要因）などに大きく左右され、離脱症状や禁煙の経過は十人十色である。

本臨床研究は、ニコチン製剤とバレニクリンの禁煙達成に関する我が国最初の比較対象試験である。それと同時に、個々の患者の遺伝子情報の解析結果を評価項目に取り入れ、喫煙習慣形成、禁煙達成率、禁断症状の程度を遺伝的側面から検討を加え、遺伝子情報に基づいた禁煙治療の個別適正化を目標に、質の高いゲノム薬理学的エビデンスを構築することを研究の概要としている。従って、環境要因による禁煙への影響の差を症例間でできるだけ小さくすることは重要な課題であるが、このことは、言うまでもなく、優れた禁煙治療環境下で治療を受けた症例を収集することの重要性を意味する。

現在、我が国において禁煙治療の保険適施設数は9000を超える状況となっている。重要なことは、それらの「禁煙外来」がどのような状況で禁煙治療を行っているかは不明であることにある。例えば、以下の事項は禁煙の成否に大きな影響を与えられと考えられる；

- ① 医師と患者間のコミュニケーション（信頼関係）
- ② 医師の禁煙治療経験
- ③ 患者の費用負担
- ④ 施設の環境
- ⑤ 禁煙支援介入頻度

しかしながら、現状、個々の「禁煙外来」がこれらの事項に対し、どのように対処されているかは不明であり、本調査研究を通して現在の状況を明らかにすることで、質の高い禁煙治療を行うことのできる医療機関の体制整備を推進するであろうと期待する。

E. 結論

我が国における禁煙禁煙外来の質の確保は重要な課題である。2009年7月より本臨床研究を開始し、研究協力施設の選定に携わった結果、9000以上に上る保険適用禁煙外来の実態調査を実施し、禁煙外来の現状把握し、社会に対し、安心して患者さんが受診することのできる質の高い禁煙外来を提供していくことが必要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 菌はじめ. 南山堂「薬局」2009年4月号 Vol. 60, No.5 pp79-84. 特集「禁煙外来薬物治療を開始するまでのプロセス」
- 2) 菌はじめ 愛媛県小児科医会会報 第56号 2009年春号. pp3-18 特別講演1 「子どもをめぐるタバコ問題」

2. 学会発表

- 1) 第4回日本禁煙学会 2009年9月12～13日. 「精神科病院の敷地内禁煙達成要因の検証（質問紙法と聞き取りによる）第1報」 菌はじめ（菌はじめクリニック）、川合厚子（トータルヘルスクリニック）、佐藤雅美（東京武蔵野病院）

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

実態調査アンケート (案)

平成 22 年 月 吉日

【禁煙外来の実態調査にご協力ください】

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお喜び申し上げます。

既に、禁煙学会学術集会などで発表させて頂いておりますが、私どもは、現在、有効かつ安全な禁煙補助薬の投与法の探索を目的に、厚生労働省 循環器疾患・糖尿病生活習慣病対策総合研究事業の支援のもと「禁煙補助薬の個別化適正投与方法確立のためのゲノム薬理学的研究」を実施しております。本臨床試験は、日本禁煙学会認定の臨床試験ではありませんが、実際の医療現場における先生方が直面されている問題点を含め、禁煙医療最前線の声をお教えいただき、本研究に役立てたいと考えております。

ご多忙のところ誠に恐れ入りますが、本調査の趣旨をご理解いただき、以下の調査票にご記入の上、返送いただきますようお願い申し上げます。

敬具

兵庫医療大学薬学部臨床ゲノム薬理学分野 東 純一

- 喫煙経験はありますか？ はい () 年前まで () 年間・ いいえ
- 貴施設における禁煙外来についてお訊ねします。
 - 禁煙治療に取り組まれてきた年数 () 年
 - 禁煙外来を開設されていますか？ (はい ・ いいえ)
 - 保険診療をされていますか？ (はい ・ いいえ)
 - 月に何名くらいの患者様に禁煙指導をされていますか？ 約 () 名/月
 - 初診時の診察時間はどれくらいですか？ () 分位
 - 禁煙支援スタッフは何人おられますか？ () 名
 - 医師および禁煙支援スタッフは、禁煙学会禁煙認定指導者ですか？
あるいは認定専門指導者の資格がありますか？
はい； 医師 () 名、コメディカル () 名・ いいえ
 - 貴施設は、敷地内禁煙に取り組んでいますか？ (はい ・ いいえ)

実態調査アンケート (案)

3.禁煙治療を進めるうえで、特に注意されていることを教えて下さい。

4. 日常の禁煙治療において、困っていることがあれば教えて下さい。

5. 「禁煙補助薬の個別化適正投与方法確立のためのゲノム薬理学的研究」では、

- ①禁煙治療によってもたらされる副作用に関係する遺伝子多型の探索、
- ②遺伝子型を組み合わせることで、適切な禁煙治療プログラムの確立、
- ③遺伝子多型と関連付けて、バレニクリンとニコチン置換療法の有効性および安全性の比較を目的として、ゲノム薬理学の面から禁煙治療の研究を進めています。

この臨床研究に興味はありますか？ (はい ・ いいえ)

6. 臨床試験をする場合：

- ・ 倫理委員会が設置されていますか？ (はい ・ いいえ)
- ・ 当該臨床試験を実施計画どおりに遂行するにあたり、十分なスタッフ及び必要な備品(呼気CO測定機器)は備わっていますか？ (はい ・ いいえ)
- ・ 当該臨床試験の実施計画を理解し、試料・記録等の保管・管理を適切に行うことができますか？ (はい ・ いいえ)

7. その他、ご意見等ございましたら、お願いいたします。

～ご協力ありがとうございました～

実態調査アンケート (案)

現在、5 に記した臨床試験への参加希望施設を広く募集しております。ご関心・ご興味のある方は、どうぞご遠慮なく以下の連絡先までご連絡ください。

もしくは、下記に貴院の連絡先をお知らせ下さい。こちらからご連絡させていただきます。

尚、個人情報情報は臨床試験への御協力をお願いする場合にのみ使用させていただきます。

医療機関名 _____

医療機関代表者名 _____

医療機関住所： _____

研究責任者名 _____

電話番号： _____ e-mail： _____

兵庫医療大学 薬学部 臨床ゲノム薬理学分野

東 純一
TEL:078-304-3140
e-mail: xxx@xxxx.xx.xx

前田真貴子
TEL:078-304-3143
e-mail: xxx@xxxx.xx.xx

厚生労働省科学研究費補助金（循環器・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

臨床試験コーディネーター養成と統括支援業

研究分担者 伊藤 継孝 薬効ゲノム情報株式会社 代表取締役社長

研究要旨

禁煙補助剤を用いる禁煙治療に関する我国最大の大規模臨床試験を行うため、その臨床研究体制、特に、倫理面に配慮し、禁煙プロジェクトに参加した被験者の血液試料の収集体制の確立が重要である。今回、以下の支援業務を実施した。医療機関で被験者の文書による同意が得られ、血液を採取した場合、メール連絡を受け、その都度、宅配業者に連絡し、同意文書と共に血液試料を収集するシステムを構築した。被験者の禁煙治療が開始された後、12週以降のフォローとして被験者から喫煙状況、健康状態等について毎月回答を求めるため、従来から医療機関で用いられている患者情報・連絡ソフトをカスタマイズし、毎月1回、各医療機関に連絡するシステムを構築し、医療機関から被験者に対してその回答を得ることとした。その他、事務局として支援業務を実施した。現在までに200症例を越える血液試料を入手した。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）や肺癌、動脈硬化性循環器疾患などの予防や治療に、禁煙は必須である。現在、禁煙を望む喫煙者は増加しているが、その多くはタバコに含まれるニコチンに対する依存のために、禁煙に成功していない。この問題を解決するため、大規模臨床試験を実施し、 $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体（nAChR）部分作動薬とニコチン製剤の有効性及び安全性を評価すると共に、ニコチン依存及び禁煙達成に関連する遺伝子多型を解析し、禁煙治療を最適化するアルゴリズムを作成する。

B. 研究方法

日本禁煙学会会員に協力を依頼し、無作為に組入れた喫煙者を対象にニコチン依存形成における遺伝的要因を検討するため、ニコチン製剤と $\alpha 4 \beta 2$ nAChR部分作動薬を用いた無作為化比較試験を実施し、その有効性及び安全性を評価すると共に、生活環境ごとに被験者のCYP2A6、nAChR $\alpha 4$ サブユニット等の遺伝子多型とニコチン依存との関係についてサブ解析を行い、これまでの知見を検証すると同時に、環境因子が遺伝子多型に与える影響を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」の精神に基づき、被験者の人権および福祉を守ると共に、文部科学省、厚生労働省等の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する指針」、「臨床研究に関する指針」等を遵守して実施する。

患者由来の血液試料を用いる研究は、研究目的、研究内容等の倫理的、科学的妥当性について、倫理審査委員会の承認を得る必要がある。本臨床研究では、兵庫医療大学の倫理審査委員会あるいは各医療機関の倫理審査委員会の審査を受け、承認を得た上で行う。試料提供者に一切の不利益、危険性を伴わないように配慮し、また、人権に考慮し、患者の同意を得た上で試料を採取すると共に、患者の個人情報漏洩しないように、適切な匿名化を行う。

C. 研究結果

本臨床試験を実施する上で、個人情報保護への対応は特に重要である。各医療機関に、症例番号を付与した1症例ごとのファイルを提供し、この症例番号を用いて血液試料を兵庫医療大学に送付することとし、兵庫医療大学では、個人情報管理者を置き、それぞれの各医療機関の被験者の症例番号に対応するIDを設定し、このIDを用いて匿名化した血液試料の遺伝子解析を大阪大学で実施することとした。

2009年7月にキックオフミーティングを実施し、実施計画書、ケースカード、被験者説明文書、同意文書、被験者血液試料の収集体制等について確認が得られ、本プロジェクトが開始した。医療機関からの血液試料の収集に際し、医療機関から被験者の文書による同意が得られ、血液試料を採取した段階で、事務局で連絡を受け、その都度、事務局から宅配業者に連絡を入れ、血液試料と同意文書の搬送を宅配業者が行うこととした。

また、現在、各医療機関において保険診療で禁煙プログラムが実施され、12週までは医療機関による「禁煙治療」の枠で被験者の拘束が行われているが、その後のフォローはない。そこで、12週以降の

フォローとして被験者から喫煙状況、健康状態等について毎月回答を得るため、医療機関で用いられている患者情報・連絡ソフトをカスタマイズし、専用のソフトを作成し、これにより、毎月1回、医療機関に連絡するシステムを構築し、医療機関から被験者に直接回答を求めることとした。

さらに、各医療機関に掲示する本プロジェクトの被験者募集のためのポスターの作成等の業務を支援した。

これらのシステムを活用することにより、各医療機関からの血液試料収集は、トラブルなく順調に進んでおり、現在、200症例を越える血液試料を収集した。

D. 考察

禁煙治療薬による喫煙関連疾患予防法の再評価と効果的な禁煙指導法の確立と普及を目的に、本プロジェクトは、2009年7月にスタートした。その後、実施の過程で種々課題が浮かび上がったが、各医療機関との連携で解決した。また、参加医療機関も増え、200症例を越える血液試料を収集した。血液試料収集に関して、各医療機関から同意を得た被験者の血液試料の連絡を受け、速やかに宅配業者に連絡するシステムと12週以降の各医療機関への月1回の連絡システムも機能しており、順調に推移していると判断している。

ニコチン依存症や離脱症状、禁煙治療に伴う副作用に関連する遺伝子多型の探索、適切な禁煙治療プログラムの確立、2つの禁煙療法の有効性と安全性の比較等が本プロジェクトの目的であり、その達成には、目標とする症例数の血液試料を収集することが最大の課題である。当面の課題として、参加医療機関の更なる増加を目的に、禁煙外来の現状を確認後、本臨床研究への参加協力依頼を行う。また、1000 症例を越えるデータの解析には、ケースカードと遺伝子解析データの統合データベースの構築が必要であり、この実施に向けて、対応を図る。

本研究は、倫理面を考慮し「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する指針」、「臨床研究に関する指針」等を遵守して実施する。そのために、今後、班会議等で倫理面、個人情報保護の観点に関して医師の更なる理解を得ると共に、参加医療機関に調査に入り、データの質的向上を図る。関連し、これらの実務を担当する臨床研究コーディネーター(CRC)を養成する。

E. 結論

医療機関で被験者の文書による同意が得られ、血液を採血した場合、メール連絡を受け、その都度、宅配業者に連絡し、同意文書と共に血液試料を収集するシステムを構築した。また、12 週以降のフォローとして被験者から喫煙状況、健康状態等について毎月 1 回、医療機関に連絡するシステムを構築し、医療機関から被験者に対して回答を得ることとした。その他、医療機関における被験者募集用ポスターの作成等、事務局として支援業務を実施した。現在までに 200 症例を越える血液試料を収集した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

禁煙を お考えの方へ

禁煙治療は保険が使えます!

あなたに合う禁煙法は…

のみくすり?



貼りくすり?

それを決めているのはあなたの遺伝子かもしれません!

あなたも遺伝子の型を 調べてみませんか?

検査には1回の採血で十分です(無料)

このプロジェクトでは、保険診療で禁煙治療を行いながら、

- ・禁煙治療薬の効き目や副作用と遺伝子との関連性の評価
- ・1年間の健康状態のフォローをさせていただきます。

このプロジェクトは厚生労働省の研究事業です。

～この試験にご協力ください～

興味をお持ちになった方は

まで

厚生労働省科学研究費補助金 (循環器・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

禁煙支援に応用可能な遺伝子多型の探索に関する研究

研究分担者 前田真貴子 兵庫医療大学薬学部 講師
大阪大学大学院薬学研究科 招聘教員

研究要旨

虚血性心疾患、COPD、癌など喫煙関連疾患の予防や治療に禁煙は必須である。しかし、多くの喫煙者は、禁煙の重要性を認識しながらもニコチン依存症のため禁煙を達成できない。従って、効果的な禁煙治療法を確立するためには、ニコチン依存の形成メカニズムを解明する必要がある。ニコチン依存の形成には、遺伝要因と環境要因が関与すると考えられるが、我々は、ニコチンの主たる代謝酵素チトクロームP450 (*CYP2A6*)の遺伝子多型がニコチン依存の個体差に影響を及ぼす可能性を報告した。近年、活性低下を招く遺伝子多型として*CYP2A6*7*が報告されたことより、*CYP2A6*7*の判定結果を加え、遺伝子情報に基づいたニコチン依存度の予測を提唱した。

現在、禁煙治療薬にはニコチン製剤およびバレニクリンが使用されている。しかし、バレニクリンには吐気、頭痛、うつ、自殺願望などの副作用の報告がなされており、今後、ニコチン製剤とバレニクリンの個別適正投与を行い、より安全で有効な禁煙治療を実施することが重要になることが予測される。そこで、これら薬剤の有効性、安全性およびニコチン離脱症状の重篤度に関与する可能性のある遺伝子多型の探索を行った。今後、ニコチン依存やニコチン離脱症状との関連性について、詳細な検討を加えると共に、遺伝子情報に基づいた禁煙治療の個別適正化を目標に、質の高いゲノム薬理学的エビデンスの構築を行う。

A. 研究目的

喫煙習慣の本質はニコチン依存症であるにも関わらず、ニコチン依存形成過程は十分には解明されていない。これまで我々は、ニコチン依存強度の個人差が生じるメカニズムとして、ニコチンの主たる代謝酵素 *CYP2A6* の遺伝子多型 (*CYP2A6*1*, **4*, **9*) によるニコチン代謝活性の個人差が重要な役割を果たしている可能性を提案してきた。また、近年 *CYP2A6*7* と呼ばれるアミノ酸置換 (I471T) を伴う遺伝子多型が報告された。この遺伝子多型が *CYP2A6* 遺伝子上に存在すると、*CYP2A6* の活性が低下するが、ニコチン依存との関係については報告されていない。そこで、今回我々は新たに *CYP2A6*7* の判定を行い、*CYP2A6* の活性とニコチン依存強度の関係を検討した。

また、本臨床研究の目的には、喫煙習慣に関与する遺伝子を探索し、日本人における新たなゲノム薬理学的エビデンスを構築し、個人にあった最適な禁煙治療のためのアルゴリズムの作成を目指すことにある。そこで、本年度は、ニコチン依存に関与する遺伝子多型の探索を行うこととした。

B. 研究方法

① *CYP2A6*7*の判定と *CYP2A6* 活性とニコチン依存強度の関係

これまでに文書による同意を得た男性喫煙者416名を対象に、被験者の喫煙習慣を調査し、一日の喫煙本数と、起床後最初に喫煙するまでの時間からHSI (Heaviness of Smoking Index) スコアを算出した。HSI スコア 4点以上を強いニコチン依存とした。*CYP2A6* 遺伝子多型 (**1*, **4*, **7*, **9*) は、PCR-RFLP法またはPCR法で判定した。各群の強いニコチン依存度を示す割合を χ^2 検定にて統計学的に解析した。

遺伝子多型の判定は大阪大学ゲノム倫理委員会の承認の下、大阪大学大学院薬学研究科にて行った。

② ニコチン依存および禁煙達成に関連する遺伝子多型の探索

アセチルコリン受容体遺伝子、ドパミンニューロン関連遺伝子、セロトニンニューロン関連遺伝子などニコチン作用部位となる中枢神経系遺伝子、肥満関連遺伝子など、候補遺伝子の探索には、文献的調査から下記の選択基準1)～4)を満たし、かつ、日本人において変異型の頻度が10%以上あるものとした。

- 1) 中枢のニコチン作用によりニコチン依存に影響を与える可能性のある分子に存在する遺伝子多型、
- 2) ニコチン離脱に伴って生じる可能性のある肥満や鬱など、問題となる諸症状に影響を与える可能性のある分子に存在する遺伝子多型、
- 3) アミノ酸変異等、分子の機能にその多型が何らかの影響を与える報告もしくは可能性のある多型、
- 4) 喫煙行動やニコチン離脱症状等との関連解析において関連が報告されている多型

以上の選択基準で、ニコチン依存、禁煙達成、ニコチン離脱に関連する可能性のある候補遺伝子（50遺伝子144遺伝子多型）を挙げ、これまでに収集してきた喫煙者約700例のゲノムサンプルを用いて、遺伝子多型解析をシーケノム株式会社へ委託した。

C. 研究結果

① CYP2A6*7の判定とCYP2A6活性とニコチン依存強度の関係

各CYP2A6遺伝子型のHSIスコアよりCYP2A6*1*1、*1*4、*1*7、*1*9、*9*9保有の被験者をニコチン代謝能の高い群（CYP2A6高活性群；n=334）、*4*4、*4*7、*4*9、*7*7、*7*9を保有する被験者をニコチン代謝能の低い群（CYP2A6低活性群；n=82）としてニコチン依存度との関係を解析したところ、CYP2A6高活性群において強いニコチン依存を示す人の割合が有意に高かった（高活性群；72.2%、低活性群；46.3%、 $p < 0.05$, χ^2 -test）。

これまでの解析では、*7保有者は*1保有者として判定され、高活性群としてカウントされていた。しかし、今回*7の判定系を確立したことで、*4*7、*7*7、*7*9保有者を低活性群に群別したことより、これらを保有する低活性群（n=39）とCYP2A6高活性群（n=334）との比較を行ったところ、この場合も高活性群の方が強いニコチン依存を示す割合が有意に高かった（ $p = 0.0034$, χ^2 -test）。更に、これまでも低活性群と分類されていた*4*4、*4*9を保有する低活性群（n=43）と新たに低活性群とされた*4*7、*7*7、*7*9を保有する群とを比較したところ強いニコチン依存を示す割合は同程度で、統計学的にも有意差はなかった（*4*4、*4*9；44.2%、*4*7、*7*7、*7*9；48.7%、 $p = 0.8248$, χ^2 -test）。このことは、*4*7、*7*7、*7*9を保有する群が、これまでの低活性群が示すニコチン依存形成

に対し、同様の影響を及ぼすものと考えられた。

更に、全喫煙者の中で低活性群の比率がこれまで全体の約10%であったが、*7の判定法が確立されたことで、約20%となった。

② ニコチン依存および禁煙達成に関連する遺伝子多型の探索

スクリーニング解析結果より、以下の7遺伝子13遺伝子多型がニコチン依存に影響を与える可能性のある候補遺伝子として絞り込んだ。

- ・ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 4$ サブユニット (rs2273504, rs1044397, rs2236196)
- ・ニコチン性アセチルコリン受容体 $\beta 4$ サブユニット (rs2072658, rs12072348, rs2072660)
- ・ドパミントランスポーター (rs28363170)
- ・チロシン水酸化酵素 (rs6356)
- ・GABA受容体 (rs3750344, rs1537959, rs1435252)
- ・セロトニン受容体 (rs1800042)
- ・セロトニントランスポーター (rs57098334)

肥満関連遺伝子、禁煙達成、ニコチン離脱に関連する可能性のある遺伝子については、追跡期間終了後、臨床データを収集し、関連解析を行う。

D. 考察

本臨床研究は、禁煙支援を主目的としながら、日本人における喫煙習慣に関する質の高い新たなエビデンスを構築し、科学的根拠に基づいて個々のニコチン依存患者に最適な禁煙治療法を提案しようとするものである。平成22年度、我々は、CYP2A6の遺伝子型を従来よりも詳細に検討し、CYP2A6高活性群ではニコチン依存が形成され易いことを再度確認したと同時に、CYP2A6*7を判定することで、より正確にCYP2A6の活性を把握することが可能となった。また、*4*7、*7*7、*7*9を保有する被験者の存在により、低活性群の比率が10%から20%まで増えたことより、今後、臨床試験における目標症例数の見直しを提案しうる基礎的データとなるものと思われた。

ニコチン依存および禁煙達成に関連する遺伝子多型の探索においては、絞り込まれた遺伝子多型と各薬剤との有効性・安全性との関連解析、または禁断症状、ニコチン離脱症状を行った結果を用い、個人の遺伝子多型解析を行うことより治療前に薬物療法の適応、禁煙補助薬選択の根拠および副作用発現の可能性を予測し、個々の治療方針決定へと応用する予定である。

E. 結論

日本人における喫煙習慣形成に関する科学的エビデンス構築のため、我々は、遺伝子解析および喫煙習慣形成に関与する遺伝子多型の探索を行った。今後詳細な基礎的検討とプロスペクティブ試験を加え、禁煙治療に有用な遺伝子多型を応用したニコチン依存の個別化適正治療による禁煙達成率の向上を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ① 第31回日本臨床薬理学会年会, 2009年12月3日～12月5日(横浜). ニコチン代謝酵素 *CYP2A6* 遺伝子多型のニコチン依存度強度に与える影響. 杉浦知佳, 前田真貴子, 植木理沙, 谷口智子, 船本全信, 三浦源太, 鷺尾育美, 久保田智子, 竹本恭彦, 南畝晋平, 藤尾 慈, 東 純一
- ② 第4回日本禁煙学会学術総会, 2009年9月12日～13日(札幌). ニコチン代謝酵素 *CYP2A6* 遺伝子多型のニコチン依存強度に与える影響. 杉浦知佳, 前田真貴子, 植木理紗, 谷口智子, 船本全信, 蓮沼智子, 三浦源太, 丹下悦子, 鷺尾育美, 久保田智子, 増永結子, 南畝晋平, 藤尾 慈, 東 純一
- ③ 第4回日本禁煙学会学術総会, 2009年9月12日～13日(札幌). 科学的根拠に基づく禁煙支援に向けたニコチン依存形成に関するファーマコゲノミクス(ゲノム薬理学)研究: 禁煙学会認定研究としての進め方について. 東 純一, 前田真貴子, 菌 潤, 菌はじめ, 杉浦知佳, 稲本 望, 今本千衣子, 清水隆裕, 竹本恭彦, 能登啓文, 山代 寛, 山田修久, 藤尾 慈, 作田 学

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
菌はじめ	特集「禁煙外来薬物治療を開始するまでのプロセス」	古川晶彦	薬局	南山堂	東京都	2009	pp79-84

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
菌はじめ	子どもをめぐるタバコ問題	愛媛県小児科医会会報	春号	pp3-18	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

禁煙外来薬物治療を 開始するまでのプロセス

菌はじめ

菌はじめクリニック 院長

Key Point

- ニコチン製剤のOTC化によって、地域における禁煙支援の場としての薬局の役割が重要になった。
- 禁煙外来の流れを知り、禁煙治療の連携医療機関としての役割を担うことも期待されている。
- 禁煙治療にも問診、検査、診断、治療という流れがある。
- 薬物療法だけでなく、認知行動療法に基づくアプローチも重要である。
- 薬局の使命を認識し、禁煙治療への架け橋として、また、啓発、導入の場としての役割を担い、禁煙推進に寄与してほしい。

喫煙習慣と薬物治療

ニコチン製剤のOTC化により、薬局は地域社会における禁煙支援のもっとも身近な担い手となった。バレニクリン酒石酸塩(商品名チャンピックス、以下バレニクリン)の発売により禁煙治療の幅も広がり、薬局は、独自に禁煙支援を行う専門機関であると同時に、医療機関と連携し、禁煙治療をより効果的に進める役割も担っている。多くの職種が関わることにより禁煙成功率は向上する。薬局薬剤師の皆さんの禁煙推進活動の一助となればとの期待を込めて、禁煙外来の概要を述べる。

日本の禁煙治療の歴史

日本では1966年に東京衛生病院で、セブンスデーアドベンチストの健康教育の一環として禁煙治療のさきがけとなる禁煙教室が開始された。1995年にニコチンガム、1999年にニコチン貼付剤が要指示薬として発売され、薬物療法によるニコチン依存症の自由診療が開始された。身体的依存に伴う離脱症状の緩和が可能となり、禁煙治療は格段に楽になった。禁煙指導に熱心な医師や医療従事者によって、全国数百余りの医療機関で取り組まれていた。2006年4月、遅きに失した形で禁煙治療が保険適用になり、保険診療を行う医療機関は、2年の間に1,000施設から5,000施設に激増

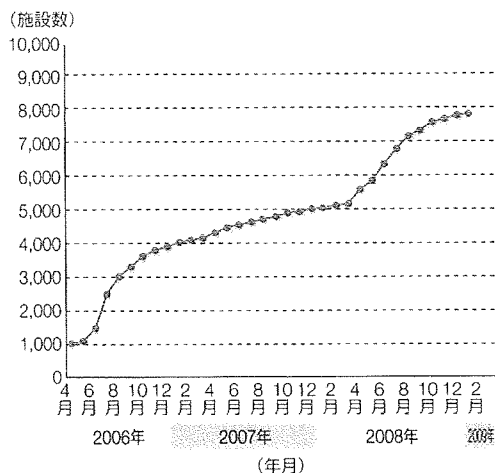


図1 日本禁煙学会禁煙治療の保険適用施設数の推移 (病院数: 1,314)
(作成: 日本禁煙学会2009.2.6) (文献1)より引用)

した。さらに、2008年5月8日にはニコチン代替療法に加え、バレニクリンが使用可能になり、いまや8,000施設に手が届かんという状況である(図1)¹⁾。禁煙外来は以前と比べ格段にアクセスしやすくなったが、保険診療開始時には、禁煙治療に保険が使えることを知る人は3割弱に過ぎないというデータ²⁾もあり、まだまだ周知啓発を要する現状である。

また、医療機関により取り組みの質に差があるのも否めない。今後は、日本禁煙学会禁煙指導者認定制度による禁煙治療の質の確保、禁煙指導保険診療の足かせ(ブリングマン指数による制限や受診回数の制限)の撤廃など、多くの課題が残されている。

禁煙外来の流れ

カウンセリングに時間のかかる外来であるため、予約診療を行っているところも多い。初診時は問診票の記入、検査、カウンセリングと治療法の選択、治療法の説明、禁煙日の設定を行う。再診時は、「禁煙の経過」「禁煙補助

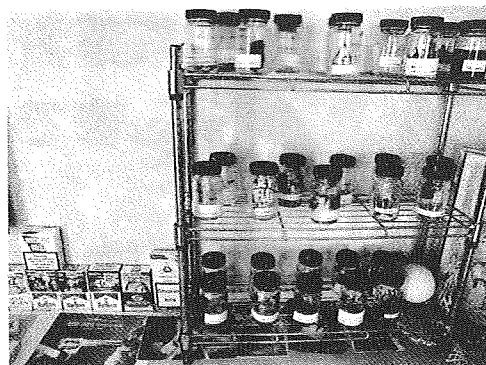


図2 タバコの有害成分

剤の効果と副作用のチェック」「禁煙して心配に感じていること」「禁煙してよかったこと」を問診し、「禁煙経過に応じた過ごし方のチェック」「諸問題の乗り越え方」などをアドバイスしたうえで、禁煙継続を励ます。受診者の多くは、「禁煙したい」と受診され、初診時は不安そうだが、2回目からは「意外と吸わなでいられた」と気恥ずかしそううれしそうな表情を浮かべ、3回目には、「できそうな気がしてきた」と自信に満ちた表情になる。4~5回目になると、禁煙補助薬を終了することへの不安もなくなり、禁煙外来卒業になるケースが典型的である。2007年度のニコチン依存症管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の実態調査結果概要^{3,4)}によると、5回終了した受診者の割合は30.0%と低い。5回終了時に1ヵ月以上禁煙継続している率は、5回終了した患者の72.3%である。自力で禁煙した場合の成功率は5%未満であることも指摘されており、医療のサポートを受けると格段に禁煙継続率が上がることがわかる。指導終了9ヵ月後も1本も吸わない人の割合は、1回目で中止23.7%、2回目で中止46.2%、3回目で中止56.3%、4回目で中止59.5%、5回終了72.3%と回を重ねるごとに成功率が上がることから、禁煙成功のため

Feature | 禁煙薬物治療



図3 海外の写真警告入りのタバコ



図4 禁煙関連の掲示

には、より多くの医療サポートを受けることが効果的であり、医療機関側としては、治療の中断を防ぐ工夫をすることでより確実な治療につなげられることがわかる。

禁煙外来待合室のレイアウトは啓発の好機

待合室は、タバコの問題の啓発に重要な空間である。禁煙指導の保険診療を実施しているという掲示は、禁煙指導の施設基準で必須だが、禁煙指導に熱心な医療機関は、患者や来訪者に伝えたいタバコの真実を掲示している(図2~4)。禁煙関連の書籍や動画を提供するの、効果的である。禁煙外来通院中に、タバコについての認識を高め、タバコに対する幻を一掃し、「やめてよかった」ということで、再発を防ぐ取り組みである。

問診

それぞれの医療機関で初診時の問診票を用意している。問診に答えながら、過去の喫煙習慣について振り返り、禁煙する理由を確認し、ニコチン依存症のタイプ、ニコチン依存度、禁煙へのステージ、職場や家庭の喫煙環

境など、治療方針を決める重要な事柄を確認してゆく。保険診療に関しては、禁煙治療が保険適用となる患者要件とだいたいの費用を説明したうえで、禁煙治療のための標準手順書にある帳票2への記入が必須で、標準的治療法についての説明と同意を書面で確認する必要がある。

問診の際、医療機関側から患者への電話連絡の可否を確認しておく、中断の防止、禁煙経過や副作用についての確認がスムーズにできる。当院(菌はじめクリニック)では、問診票に「医療機関からお電話をかけてよいか」「その際、〇〇医院の誰と名乗ってよいか」「ご家族が出た場合、禁煙の経過を尋ねてよいか」などを問う項目で患者の同意をいただき、電話やメールでのフォローを行っている。

検査

禁煙の経過を客観的に知るためのもっとも有用な検査は、呼気中一酸化炭素濃度検査(図5)である。保険診療のための施設基準でも、呼気中一酸化炭素濃度を測定する機械の設置が義務付けられている。持ち運びも便利で手軽に測れる機器であるため、講演会などの啓発イベントでも利用できる。マイクロス



図5 スモーカーライザー

モーカーライザーなど4機種あり、9万円台から16万円台と高価であるが、喫煙の有無を確実にチェックできる。禁煙に関心のない喫煙者にタバコで受けている体のダメージを気づかせ、禁煙を決意するきっかけとなる点でも非常に有用で、禁煙外来に限らず、各医療機関の各病棟・外来にぜひ備えてほしい測定機器である。

喫煙後6～8時間で半減し、比較的短期間に正常値に戻るため、喫煙状況の客観的評価ができるのはもちろんのこと、禁煙の効果を即座に実感することができる。

まれに、禁煙経過で高い値が出ることもある。その際は、遠慮して患者の自己申告との矛盾に触れないでいると、患者が機器の信頼性に疑念をもつ原因となる。そういう場合は、なぜ高めの値が出たのかを一緒に悩むことをお勧めする。治療者が真剣に悩んでいると患者から喫煙の事実を正直に打ち明けてくれる場合もあるし、濃厚な受動喫煙で高値が出ることもあるので、受診前に立ち寄った喫茶店やパチンコ店で浴びた受動喫煙の悪影響の大きさを知る好機となることもある。

尿中のニコチン代謝物であるコチニンを測定するキットもある。尿に試験紙を入れ、15分の呈色反応でチェックするが、試験紙の保

存に乾燥と冷蔵を要し、研究用の試料で、値段も高価(50回分25,000円)で、保険診療の必須検査ではないので採用しないところも多い。バレニクリンによる禁煙では、喫煙を止めれば、ニコチンを含む製剤と違って、内服治療中でも陰性となるので、禁煙の効果を目で見るツールになるし、禁煙外来終了時、呼気中一酸化炭素と合わせてより確実な禁煙成功の判定ができる。

診断

問診表と検査結果により明らかになったニコチン依存度と禁煙関心度、過去の治療経験、薬物治療の危険因子などを考慮し、ニコチン依存症の重症度やタイプを診断し、保険診療の可否を判断する。患者とよく話し合いながら、薬物療法の選択、治療法や薬剤投与量の決定をする。禁煙外来の受診者は直ちに禁煙をしたいと思っている禁煙準備期であることが多く、保険診療は禁煙準備期の患者が対象とされている。バレニクリンとニコチン製剤が禁煙を助けるしくみと副作用をしっかりと説明し、費用の比較もしたうえで、患者の意見も聞きながら、適切な治療法を選択する。保険適用の患者については、最後まで通うことが保険診療の条件であることを確認する。

治療

診断に基づいて治療が始まるが、もっとも重要なのはラポール(信頼関係)の形成である。初めて禁煙外来を受診する方は不安気な表情で入って来られる。社会的に受け入れられない嗜癖を不本意にも続けている自分が治療者から軽蔑や非難されるのではとの心配や、自嘲的な気持ちや自信のなさが表情から見え隠れすることもあるが、まずは、禁煙の決意を

Feature | 禁煙薬物治療

した患者の第一歩を最高の微笑みと賛美で迎える。失敗したことも、タバコへの幻による未練も、素直に口にできるような、治療者との良好なラポールの形成により、患者の行動変容を可能にする自己効力感を高めることも期待できる。

治療には、薬物治療とカウンセリングによるサポートがある。薬物療法により、ニコチン依存症の身体的依存の離脱症状が緩和されれば、禁煙は容易になる。そのうえで、禁煙外来での精神的依存に対する認知行動療法的なアプローチにより、心の依存、習慣などへの対処法も習得できれば、禁煙は誰にでもできる。

禁煙外来では必ず禁煙できるまでサポートすることを伝える。治療期間内に禁煙できなかった場合や、万が一再喫煙した場合、初診時から1年は禁煙指導に保険適用はできないが、再診でカウンセリングを行い、ニコチン製剤はOTCで購入し、より長期にわたって治療を継続することも可能となった。また、バレニクリンの継続を要する場合は、さらに12週間にわたって、自由診療に切り替えて内服を続けることもできる。

タバコを吸わないでいるための生活上の工夫を例示し、練習を促す。また、タバコを吸ってしまいそうな場面での対処法と一緒にシュミレーションしておくことで、スリップを防ぐことが出来る。「1本ぐらいいいだろうと、酒の席などでつい、手を出す」「日常生活を大きく超えるストレス」「昔の喫煙友達から吸うことを期待される」場面は要注意であることもしっかり伝える。

再診継続への努力

キャンセル時には速やかに医療機関から電話を入れ、再度予約を入れる必要がある。禁

煙成功後も、再発時には必ず早めに受診することもくり返し伝える。禁煙に失敗したときこそ、禁煙外来を思い出して欲しい。「吸いたくなると、医師の顔が浮かんで吸えなくなる」と笑う方もいる。良好な医療従事者との関係が励みになる部分も大きいですが、関係が切れた後も、喫煙を再開しないよう、診療が行われている間にタバコにメリットがあるという誤解を解き、タバコという依存性の毒物に対する認識を深め、二度と手を出さないという気持ち強めていくこと、危険な場面への対処法を前もってシュミレーションしておくことが再発の歯止めになる。禁煙成功者は、顔色が改善し、イライラや自己嫌悪や罪悪感から解放されたれ、やわらかい表情になるが、当院では、禁煙で若返った患者の美しい顔写真と修了証を用意し、禁煙成功を讃える授与式を行っている。また当院では、約7割の受診者が5回の診療を終え、その約9割が1ヵ月以上の禁煙継続に成功している。1年後希望者には1年継続の表彰状をお送りする。1年禁煙成功者からのメッセージは、自分と同じような人も成功しているという「代理体験」を示し、新たな挑戦者に勇気を与える。

併用療法

わが国では、複数の禁煙補助薬は併用禁忌になっているが、海外では貼付剤とガムはもちろん、スプレーや吸入薬も併用されている。タバコを吸いたい衝動が単剤で抑えられない場合や、治療初期に貼付剤とガム、バレニクリンとニコチン製剤などの併用療法を勧める場合があるが、薬局では併用禁忌の薬なので、判断に迷うことになる。医師の裁量で併用療法を勧めたことを、薬局に一報入れることも連携をスムーズに行ううえで必要だろう。