

禁煙維持10名、禁煙失敗2名、不明2名であった。52週目まで追跡が終了している症例は現時点で2名であり、禁煙失敗2名であった。

D. 考察

研究参加の同意を表明した被験者のうち約95%が CYP2A6 遺伝子多型判定結果の通知を希望しており、被験者が遺伝子情報に興味を示していると考えられる。

CYP2A6 遺伝子多型判定結果の通知を希望した群での 12 週目の禁煙維持率は 86.5%と、バレニクリン国内後期第Ⅱ相試験での 65.4%よりも高い結果になった。禁煙維持不明が 58 名存在するが、不明例が全員禁煙失敗であったとしても $(205/295) \times 100\% = 69.5\%$ となり、CYP2A6 遺伝子多型判定結果通知が禁煙維持率の上昇に寄与する可能性が高いと考えられる。さらに、52 週目の禁煙維持率は CYP2A6 遺伝子多型判定結果通知群で 77.8%とバレニクリン国内後期第Ⅱ相試験での 34.6%よりもかなり高い値を示した。これについては、52 週目まで追跡が終了していない被験者が約 8 割を占めることから、更なる追跡を行い 52 週目での追跡終了例を増加させることが必要である。

E. 結論

研究参加の同意を表明した被験者のうち約95%がCYP2A6遺伝子多型判定結果の通知を希望した。

CYP2A6遺伝子多型判定結果を通知する方が、禁煙維持率が上昇する可能性が示唆された。今後、更なる追跡調査を行い、52週目の禁煙状況を明らかにしていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

Washio I, Maeda M, Sugiura C, Shiga R, Yoshida M, Nonen S, Fujio Y, Azuma J. Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane receptor in hepatocytes. Drug Metab Dispos. 2011 Jan;39(1):1-3.

2. 学会発表

黒瀬光一、西川潤、石渡和也、南畝晋平、東純一、奥川学、加藤正樹、木下利彦、伊藤継孝、黒沢亨、長谷川隆一、斎藤嘉朗、平塚一幸。抗うつ薬SSRI、SNRIによる嘔気の発現に関する遺伝子マーカーの探索 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会 2010年12月7日～10日

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

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-4

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

昨年度より、禁煙補助剤を用いた禁煙治療において、ニコチン依存度および禁煙達成度、さらに副作用発現と遺伝子多型との関連性を解析するため、大規模臨床試験を実施している。本臨床試験において、本年度は統括支援業務を実施した。本臨床試験を円滑かつ効率的に進めるため、昨年度に引き続き、患者登録書類および採血管を参加各医療機関に送付し、血液試料および同意書の回収を行った。また、本年度は、症例報告書の回収方法を検討し、医療機関との緊密な連絡をとりながら回収を開始した。さらに、データベースの作成およびデータベースへの入力作業の支援を行った。昨年度から引き続き、新規参加医療機関の募集への対応も支援した。現在、本臨床試験の登録症例は700例を超えた。

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。

今年度も、昨年度に引き続き、この大規模臨床試験を円滑かつ効率的に実施するため、臨床試験コーディネーター養成および統括支援業務を行う。

B. 研究方法

昨年度、本臨床試験の実施体制を確立したが、本年度は、昨年度に引き続き以下の事務局業務について実施する：① 患者登録書類（説明文書および同意書を含む）および採血管の協力医療機関への送付；② 血液試料および同意書の回収の手配。

バレニクリンの登録症例数は順調に増加しているが、それに比べニコチンパッチ製剤の症例の登録が進まないため、血液試料採取とレトロスペクティブなカルテ調査が可能な症例について症例報告書を回収するサブ試験を開始する。

このサブ試験のための患者登録書類と採血管を別途準備し、協力可能な医療機関に送付する。

さらに、本年度は、各協力医療機関において作成された症例報告書の回収を開始する。回収された症例報告書から、解析のためのデータベースの作成およびデータベースへの入力作業を支援する。

また、登録被験者数を増やすことを目的として協力医療機関を募集するため、各医療機関への種々対応を図る。

C. 研究結果

本臨床試験では、個人情報保護の観点から、あらかじめ症例番号を付与した1症例ごとの患者登録書類および採血管を10症例分セットにして、宅配業者を利用して各医療機関に送付している。禁煙外来に来院する患者数が増加することに対応し、できる限り円滑に患者登録を進め得るように、各医療機関の登録進捗状況の把握に努めながら本業務を実施した。

本臨床試験のサブ試験として実施するニコチンパッチ製剤によるレトロスペクティブな試験について、主試験の書類と容易に識別可能な患者登録書類および採血管のセットを別途作成した。現在、参加医療機関に対して、サブ試験に協力可能な医療機関を募り、この患者登録書類および採血管を送付した。

各医療機関において、上記症例番号を用いて登録患者から採取された血液試料は、登録時に入手した

同意書と合わせ、宅配業者を利用して兵庫医療大学まで回収し、さらに当該大学の個人情報管理者が匿名化したうえで、遺伝子解析を行っている。本臨床試験では、解析の予定日を各医療機関に事前通知することにより、効率的に血液試料を回収することが可能となった。現在までに700症例を超える血液試料を回収した。

本年度は、各医療機関において記録された症例報告書の回収を開始した。まずは、中間遺伝子解析の対象となった初期の157例について保険診療期間(3ヶ月間分)の症例報告書を回収することとした。確実性と迅速性が高い回収方法を検討した結果、治験責任医師およびそのスタッフの負担が軽減できるよう、レターパックによる郵送、FAX、PDFのいずれかを選択するように依頼し、回収を行った。各医療機関と緊密な連絡をとりながら、対象分の回収を完了した。

引き続き、1年間の追跡が終了した患者および試験から脱落した患者についての症例報告書原本の回収も開始し、この場合は、ポストへの投函が可能なレターパックを利用することとした。合わせて、最終的な解析を目標としたデータベースの作成およびデータベースへの症例報告書の入力を開始した。

昨年度から引き続き、本年度も、協力医療機関を増やす努力を続けている。参加している責任医師からの紹介および日本禁煙学会における募集により、医療機関から参加希望を募り、連絡し、対応を図った。現在の参加医療機関は20ヶ所となった。

また、2011年1月末に、本臨床試験に参加している責任医師および事務局スタッフにより中間報告会を開催し、本試験の現状報告と今後の体制確認を行った。

D. 考察

本臨床試験は、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、2009年7月にスタートした。実質的な実施体制の確立とともに順調に患者登録が進み、ポスター等の啓発活動、加えて日常生活における一般的な禁煙意識の向上、禁煙外来の周知により、参加医療機関は20ヶ所となり、700症例を超える血液試料を回収した。今後も、順調に症例数を増やせるものと考えている。

禁煙外来を受診する喫煙者のニコチン依存度は比較的高く、禁煙補助剤チャンピックスの使用が増加したが、それに比べニコチンパッチ使用例が少ないことから、血液試料採取とカルテ調査の可能な症例について、レトロスペクティブなサブ試験を開始することとなった。このサブ試験は、兵庫医療大学の研究倫理審査委員会の承認を受けている。今後、このサブ試験を充実させるため、医療機関への働きかけを積極的に行う。

症例報告書の回収を開始した。既に、レターパックにより症例報告書原本が回収されているが、今後も各医療機関と緊密な連絡をとりながら、参加責任医師およびそのスタッフの負担を軽減した効率的な回収を目指したいと考えている。これにより、高い品質のデータベース作成が可能となると考えている。

E. 結論

一般的に、医師主導の臨床試験では、実施に際しマンパワーが不足することが多いため、試験を円滑かつ効率的に進め、参加している責任医師および医療機関スタッフの負担をできる限り軽減するための支援体制が求められている。本臨床試験において、試験の倫理性維持および品質管理を目的とし、より充実した臨床試験実施体制を維持していくうえで、これらの課題に取り組む臨床試験コーディネーター養成は重要であり、OJTを含め積極的な対応を図る。

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

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-5

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。

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り、ニコチン依存形成過程に関与する遺伝子とその遺伝子型による影響については様々な報告がなされている。しかし、日本人を対象とした研究報告は少ない。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, *7, *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。CYP2A6 の遺伝子型の頻度については、人種差が存在することが知られている。本研究の目的には、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、ニコチン依存の他に副作用、離脱症状に関与する新たな遺伝子多型の探索を日本人対象として行うこととした。

また、本研究では、日本人を対象としたバレニクリンとニコチンパッチによる臨床成績の比較試験を行うことも目的としている。しかしながら、エントリーされる症例は、バレニクリン処方例が圧倒的に多いことより、ニコチンパッチによる治療例については、これまでにニコチンパッチで禁煙治療をされた喫煙者および前喫煙者を対象に retrospective study を計画することとし、

追加調査研究のための準備を行った。

B. 研究方法

① 副作用発現状況

2011年3月末日の時点で、エントリーされた症例数は746例であった。その内、3カ月（12週間）の治療期間を終えている症例数は602例、1年間の追跡期間が終了した症例数は204例であった。

本年度の報告書作成のため、3カ月間の治療期間が終了した症例（602例）のうち、途中経過報告書の提出を研究協力者に依頼したところ、325例については、途中経過報告書を入手することができた。1年間の追跡調査期間を終えた症例（204症例）については、76例の症例報告書を回収することができた。

以上のことより、本報告では、報告書提出のあった症例を対象とする。尚、最終報告は、本研究にエントリーされた全症例の追跡期間終了後（2012年12月末）に症例検討会を行い、脱落症例・中止症例などを討議することが、2011年1月30日に開催された班会議で決定されたことより、本報告は、途中経過の段階にあるものであることを追記する。

② ニコチン依存、副作用および離脱症状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がある多型、
- 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に委託した。

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。

③ ニコチンパッチ使用症例の追跡調査

ニコチンパッチ処方症例数が少ないことより、これまでにニコチンパッチで禁煙治療をされた患者さんを対象に、禁煙治療による禁煙達成率の後ろ向き調査を実施することを計画し、新たに追跡調査研究のための試験計画書を作成した(資料1)。

C. 研究結果

① 副作用発現状況および副作用発現に関連する遺伝子多型の探索

途中経過報告のあった329例中ニコチンパッチ処方症例数は33例、バレニクリン処方症例数は、296例であった。ニコチンパッチが処方された33症例中2例(かぶれ; 2例)、バレニクリン処方症例296例中11例(嘔気; 10例、発赤; 1例)は、

副作用が原因で投薬が中断されていた。治療が継続された症例を対象に投薬期間に報告のあった症状は、ニコチンパッチ処方群で、紅斑(17.6%)、そう痒(11.7%)、異常な夢(11.7%)、嘔気(8.8%)、便秘(8.8%)、不眠(5.9%)、頭痛(5.8%)、倦怠感(5.8%)、胸やけ(2.9%)、心窩部違和感(2.9%)、肩凝り(2.9%)、うつ症状(2.9%)、イライラ感(2.9%)などの報告があった。一方、バレニクリン処方群では、嘔気(33.4%)、便秘(17.2%)、異常な夢(15.1%)、不眠(13.4%)、胃もたれ(9.0%)、頭痛(5.8%)、腹部膨満感(5.5%)、眠気(5.2%)、イライラ感(3.7%)、下痢(2.4%)、紅斑(2.1%)、倦怠感(1.7%)、腹痛(1.7%)、胸やけ(1.7%)、味覚障害(1.4%)、胃痛(1.3%)、そう痒(1.3%)、心窩部違和感(0.3%)、肩凝り(0.3%)、肌荒れ(0.3%)、うつ症状(0.3%)、幻覚(0.3%)などの訴えがあった。特に、バレニクリン処方群では、ニコチンパッチ処方群と比較して、嘔気の副作用を訴える割合が有意に多かった($P = 0.003$, χ^2 test)。

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*)

またこれらの内で、バレニクリン服用時に発現した副作用との関連傾向が認められた遺伝子多型は、以下の5遺伝子12遺伝子多型であった。

- ・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*)
- ・GABA受容体(*rs1537959*, *rs3750344*)

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、現段階では、解析するのに十分なデータが集積されていないため、追跡期間終了後の症例数が増えた段階で、臨床データとの関連解析を行う。

③ ニコチンパッチ使用症例の追跡調査

平成23年1月30日開催の班会議で、プロトコール「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—ニコチンパッチ使用経験調査—」（資料1~3）を完成させた。平成23年3月25日、兵庫医療大学の倫理委員会にて承認を得た。来年度より、開始予定である。

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23年度は、薬物による治療経過の過程で認められている副作用についてまとめた。各薬剤のインタビューフォームに記載されている主な副作用として、ニコチンパッチでは、不眠（承認前；6.8%、市販後；5.9%）、紅斑（承認前；20.7%、市販後6.9%）、そう痒（承認前；18.2%、市販後；5.8%）が記載されている（ニコチネルTTS®インタビューフォーム、p.23）。一方、バレニクリンでは、国内後期第Ⅱ相用量反応試験、国内再投与試験、外国後期第Ⅱ相用量反応試験、外国第Ⅲ相比較検証試験及び外国禁煙維持療法試験において報告のあった主な副作用は、嘔気（28.5%）、不眠症（16.3%）、異常な夢（13.0%）、頭痛（11.6%）及び鼓腸（8.3%）であった（チャンピックス®インタビューフォーム、p.42）。いずれの報告も今回の調査報告結果との間に有意な差は認められてはいない。バレニクリンのインタビューフォームの結果は、日本人のみを対象とした試験結果でないことより、今後、回収されたCRFの結果に基づき、更なる解析を実施し、日本における市販後調査結果との比較を行う。

1年間の追跡調査が終了した症例記録用紙が回収され、脱落・除外症例などの検討を行った後、副作用発現に加え、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、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を行い、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ている。

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

- ① Ikumi Washio, Makiko Maeda, Chika Sugiura, Ryota Shiga, Mitsuhiro Yoshida, Shinpei Nonen, Yasushi Fujio, Junichi Azuma. Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane receptor in hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition* **39**, 1-3 (2010)
- ② 前田真貴子、東 純一. ニコチン依存に関連する遺伝子は？ 肥満と糖尿病（真興社）. Vol. 9. No.5: 705-707 (2010)
- ③ 前田真貴子、東 純一. ニコチン受容体とタバコ依存. 専門医のための精神科臨床リュミエール（中山書店） Vol.16. p.236-238. (2010)

2. 学会発表

国内発表

- ④ 第131回日本薬学会年会 2011年3月28~31日（静岡；東日本大震災のため開催中止）ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 4$ サブユニット遺伝子多型 *rs2273504* とニコチン依存度との関連について. 前田 真貴子, 杉浦知佳, 志賀 遼太, 藤尾 慈, 東 純一
- ⑤ 第32回日本臨床薬理学会年会, 2010年12月1日~12月3日（京都）. 喫煙による薬物代謝酵素CYP2B6誘導に対する核内レセプターCARの関与. 志賀遼太, 杉浦知佳, 鷺尾育美, 前田真貴子, 吉田光宏, 南畝晋平, 藤尾慈, 東 純一
- ⑥ 第5回日本禁煙学会学術総会, 2010年9月19日~20日（愛媛）. 【禁煙学会認定研究】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）研究の進捗状況. 前田真貴子, 藪はじめ, 藪 潤, 杉浦知佳, 志賀直哉, 今本千衣子, 加藤正隆, 木下正治, 竹本恭彦, 田那村雅子, 内藤毅郎, 西 耕一, 能登啓文, 船本全信, 松岡 宏, 村松弘康, 森田純二, 山田修久, 藤尾 慈, 東 純一

F. 研究発表 (つづき)

国際発表

- ⑦ The American Heart Association Scientific Sessions 2010, November -7, 2010 (Chicago, IL, USA). The Gene Polymorphisms of CYP2A6 and the Nicotinic Acetylcholine Receptor $\alpha 4$ Subunit Influence Nicotine Dependence, which is one of the cardiovascular risk factors, In Japanese Smokers. **Makiko Maeda**, Chieko Nakajima-Taniguchi, Masanobu Funamoto, Genta Miura, Tomoko Kubota, Chika Sugiura, Ryota Shiga, Yasushi Fujio, Junichi Azuma

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
藪はじめ	特集「禁煙外来の扉をたたこう～最も有効な禁煙成功法～」		食生活	株式会社サガン	東京	2010	36-43
前田真貴子	ニコチン依存に関連する遺伝子は？		肥満と糖尿病	丹水社	東京	2010	705-707
前田真貴子	ニコチン受容体とタバコ依存.	神庭重信 加藤忠史	専門医のための精神科臨床リュミエール 脳科学エッセンシャル	中山書店	東京	2010	236-238

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
藪はじめ	女性はタバコ会社のターゲット～タバコフリーで美と健康と命を守れ～」	食物と健康	冬号	3-5	2010
藪はじめ	禁煙普及はライフワーク:クリニック経営は在宅でカバー	TKC医療経営情報	189	9-11	2010
前田真貴子 南畝晋平 藤尾 慈 東 純一	Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane receptor in hepatocytes.	Drug Metabolism and Disposition	39	1-3	2010

禁煙外来の扉をたたこう！ 最も有効な禁煙成功法

近年「禁煙外来」のある病院が増えています。喫煙の本能は「ニコチン依存症」という病気であり、麻薬や覚醒剤の依存症同様やめられなくて苦しんでいる人が大勢います。ここでは、最も効果的で、保険も使える「禁煙外来」での治療方法を紹介します。栄養士・管理栄養士の皆さんも、ぜひ参考してください。



菌(石川)はじめ [その(い)しかわ]・はじめ]

1986年国際基督教大学 教育学部 心理学科 卒業。94年筑波大学 医学専門学群 卒業。2000年筑波大学大学院 医学研究科 環境生体系 卒業。94年より内科医、精神科医を勤め、04年菌はじめクリニック開院。08年兵庫医科大学 非常勤講師、兵庫医科大学 非常勤医師。日本禁煙学会 評議員、兵庫県喫煙問題研究会 運営委員、日本禁煙学会 禁煙指導専門医、平沢敬義タバコフリースタッフ 運営委員を務める。

吸われては、 栄養指導も水の泡

健康的な食生活の重要性についての認識が高まるなか、栄養士・管理栄養士の皆さんのもとには、健康に関心のある方々が日々訪れているこ

とでしょう。一方で、日本はタバコ対策が遅れており、喫煙者のタバコ問題への認識、禁煙治療の認知はまだまだです。しかし喫煙や、受動喫煙環境による曝露があつては、健康への努力はすべて水の泡といつても過言ではありません。健康意識を持

ちはじめた人が接する窓口である栄養指導で、タバコ問題の啓発と禁煙支援をしていただくことは非常に重要です。多くの職種がかかわることにより禁煙成功率が向上することも知られており、栄養士・管理栄養士の皆さんにも、禁煙支援の担い手と

しての期待が高まっています。皆さんがその専門性を生かして、禁煙指導に取り組んでくださる際の一助となればとの期待を込めて、禁煙外来について述べたいと思います。

禁煙外来は 禁煙への早道

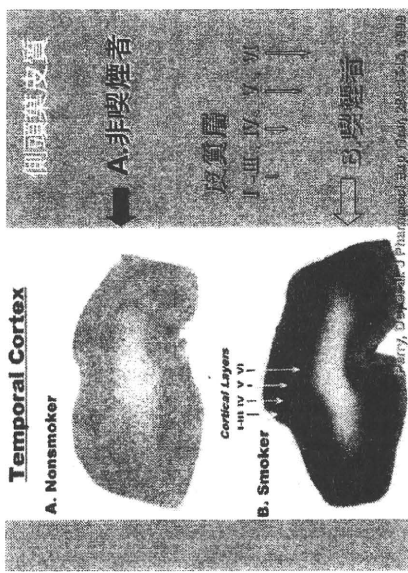
ニコチン依存症には大きく2つの依存がかかわっています。ニコチンは脳に効いてニコチン濃度を保つ行動(喫煙)をさせる薬物です。喫煙は決して「嗜好」と表現されるような、人としての高次の営みではありません。脳への薬物の作用による行動であることは、実験的に猿やねずみにニコチン依存を起こせる事実からも明らかです。どんなに意志の強い人でも睡眠薬を飲んだら眠ってしまうのと同様、ニコチンの慣習性が身につけてしまつたら、どんなに意志の強い人でも、簡単にやめること

はできません。長年吸い続けると、脳のニコチンの受容体が増加することもわかっています(写真1)。喫煙者は長年この薬物にさらされたことで、脳の構造自体が変わつてしまつているため、吸わなかつたところにリセットすることが難しいのです。

ニコチンの濃度が下がると、人によって程度の差こそあれ、イライラ、集中力低下、ニコチン渴望などの精神症状や、除脈、便秘、空腹感などの身体症状が現れ、日常生活を妨げます。これを「身体的依存」といいます。一方で、ニコチンは代謝が早く、血中濃度を長時間保つことが難

しい薬物です。そのため、一定時間に補給して血中濃度を保とうとする行動が習慣として身につけてしまいます。また、ストレス解消や気分転換など、喫煙時に起こる錯覚によって、実際にはないタバコの効用をあるものと勘違いしてしまう心のあり

写真1 長年の喫煙によるニコチンレセプター増加

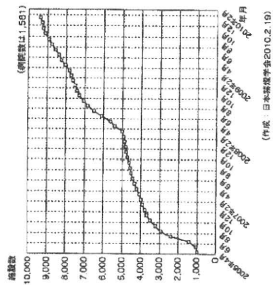


脳のニコチンの受容体(レセプター)を染める染料で、非喫煙者と喫煙者の脳を染めた。喫煙者の脳はニコチンのレセプターが増えているため、濃く染まっている。
Perry DC et al. "Increased nicotine receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies" J Pharmacol Exp Ther. 199 Jun; 289 (3):1545-52より

方もあります。さまざまな修正情報
を聞きながらもなお喫煙を続けるた
めに、物事を都合の良いように解釈
して喫煙を正当化する心の動きも関
与しています。このような心理的要
因も喫煙継続にかかわっており、そ
れが理由でやめられない状態を「心
理的依存」といいます。この二つの
依存が喫煙者を禁煙から遠ざけるの
です。

「身体的依存」による離脱（禁断）
症状は、薬物療法でつらさをかなり
緩和することができます。また、カ
ウンセリング、認知行動療法、啓発

図1 日本禁煙学会禁煙治療の保
険適用施設数の推移



http://www.eonet.net/~tobaccofree/
hoken/suu.htm

などの働きかけにより、「心理的依
存」を克服することもできます。禁
煙のさまざまなステージでその人に
合った薬物療法、カウンセリングに
よる支援が禁煙成功のために非常
に有効です。この両方を担うことが
できるのが、禁煙外来なのです。そ
のため、最も有効な禁煙成功法は禁煙
外来への受診であることが、医学的
に証明されています。いまや禁煙外
来数も1万施設に手が届かんという
状況です（図1）。費用負担も減り
ましたが、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¹⁾
もあり、まだまだ周知啓発を要しま
す。

禁煙外来の流れ

カウンセリングには時間がかかる
ため、多くの医療機関が予約診療を
行っています。初診時は問診票の記

入、検査、治療法の選択、治療法の
説明、禁煙日の設定を行います。再
診時は、「禁煙の経過」「禁煙補助剤
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
して良くなったこと」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
励まします。

受診者の多くは、「禁煙したい」
と受診され、初診時は不安そうです
が、2回目からは「意外と吸わない
でいられた」とはにかみながら喜び
の表情を浮かべ、3回目には、「で
きそうな気がしてきた」と自信に満
ちた表情になります。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す。

平成19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^{2), 3)}による

と、5回終了した受診者の割合は
30・0%と低いのですが、5回終了
時に1カ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
す。自力のみ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
かります。指導終了9カ月後も一本
も吸わない人の割合も回を重ねるこ
とに成功率が上がることから、禁煙
成功のためには、より多くの医療サ
ポートを受けることが効果的であ
り、治療の中断を防ぐ工夫の重要性
がわかります。

【待合室のレイアウト】

待合室は、タバコの問題の啓発に
重要な空間で、患者さんや来訪者に
伝えたいタバコの真実を掲示するの
が効果的です。タバコの危険を写真
で警告している海外のタバコのバッ
ケージ、禁煙関連の書籍や動画など

が活用できます（写真2）。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」という気持ちを高め、
再発を防ぐ取り組みです。

これらは、栄養指導を行う施設で
も掲示できます。食の情報に加え、
タバコ問題の啓発や禁煙治療につ
いての資料の掲示を心がけていただ
けたらと思います。

【問診】

問診では、過去の喫煙習慣、禁煙
する理由、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
ます。保険診療の場合は、保険適用
となる患者要件と費用と標準的治療
法を説明のうえ、約3カ月間に5回
の診療を受けていただくことへの同
意を書面で確認します。



写真2 海外のタバコのパッケージ
で警告している。

【検査】

呼気中一酸化炭素濃度検査（写真
3、P40）は禁煙の経過を客観的に
知るために最も有用な検査です。
保険診療の施設基準でも呼気中一酸
化炭素測定機械の設置が義務づけら
れています。持ち運びも便利で手軽
に測定でき、啓発イベントでも利用
できます。マイクロスモークライザ
1など4機種あり、9万円台から16

サポートすることを伝えます。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年間ニコチン依存症の保険診療はできません。しかし、全額自費負担の自由診療に切り替えてカウンセリングと処方薬を継続したり、保険による外来再診で禁煙指導を行いながら、OTCでニコチン製剤を購入することで、より長期にわたる治療継続も可能です。

禁煙のための生活上の工夫を例示し、吸わない練習を促します。タバコを吸いそうな場面での対処法を考えておき、スリッパ（ついまた吸ってしまうこと）を防ぎます。「一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」「昔の喫煙友たちから今だけ共に吸うことを期待される」などの場面は要注意であることも伝えます。

禁煙中の方を周りで支える場合に

もこれらのサポートは可能です。「禁煙外来に行かれてどうでしたか」「治療を続けるうえで何か心配なことがあれば、クリニックにお電話してみたいかがですか」「禁煙続いているのですね。すごいですね。辛い時期を乗り越えたら、あとは、一本に手を出さないよう、気をつけてくださいね」など、適切なお声がけをすることも大きな助けになります。

【再発の歯止め】

禁煙治療を中断しないため、医療機関も、治療中断時や失敗時の電話かけなどの努力をしています。「吸いたくなると、先生の顔が浮かんで吸えなくなる」と笑う患者さんもおられ、良好な医療従事者との関係が励みになる部分も大きいのですが、診療期間に、「タバコにも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決意を強

めていくこと、危険な場面への対処法を準備することが再発の歯止めになります。

禁煙に成功した方は、顔色が改善し、イライラや自己嫌悪や罪悪感から解き放たれることで、表情が柔らかくなります。本院では、約7割の受診者が5回の診療を終え、その約9割が1カ月以上の禁煙継続に成功しています。

本院では、禁煙で若返った美しい顔写真と修了証を用意し、禁煙成功を讃える表彰状授与式を行つています。1年後、希望者には1年継続の表彰状をお送りしています。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たのだ」という代理体験を示し、新たな挑戦者に勇気を与えます。禁煙成功者の体験談を掲示するのも良い方法です。再喫煙時は、なるべく早く医療機関に相談するように促すお声がけもぜひお願いしたいと思います。

万円台と高価ですが、喫煙の有無を確実にチェックできます。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、栄養指導の現場にも備え、来談者の禁煙への動機づけに活用していただきたい測定機器です。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、禁煙の効果を実感することもできます。保険診療に必須ではありませんが、尿中のニコチン代謝物であるコチニンを検出するキットもあります。

【診断】

ニコチン依存症の重症度やタイプ、保険診療の可否を診断し、薬物療法の選択、治療法や薬剤投与量を決定します。禁煙補助薬が禁煙を助ける仕組みと副作用、費用の比較な

どを説明し、患者さんと相談しながら、適切な治療法を選択します。

【治療】

診断にもとづいて治療を開始します。最も重要なのはラポール（信頼関係）の形成です。初めて禁煙外来を受診する方は不安気な表情です。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の軽蔑や非難の的になる心配、自嘲的な気持ちや自信のなさが表情からみえ隠れすることもあります。まずは、禁煙の決意をした患者さんの第一歩を微笑みと最高の賛美で迎えます。つい吸ってしまったことも、タバコへの未練の気持ちも素直に口にできるような、良好なラポールの形成により、患者さん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ます。

ニコチンパッチ、ニコチンガムなどのニコチン製剤や、飲む禁煙薬、ヤンピックスなどの薬物療法により、身体的依存の離脱症状が緩和されれば、禁煙は容易になります。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のです。

禁煙外来では必ず禁煙できるまで



写真3 呼気中一酸化炭素濃度検査機（マイクロスモーカーライザー）

栄養士・管理栄養士の使命

喫煙者は心のどこかで常に禁煙のきっかけを探しています。しかも、栄養指導実施時は、健康上の悩みや疾病予防、健康増進への興味を持って訪れ、易指導性(素直に学ぶ心)が高まっている状態です。禁煙への働きかけはためらうことなく、すべての喫煙者にきつぱりと行っていただきたいと思います。「タバコを控える(本数を減らす)」、「軽いタバコに変える」、「電子タバコに変える」などはすべて、禁煙よりつらく禁煙にもつながらなければかりか、危険で健康上のメリットもないので、禁句です。

禁煙に際して、体重増加を示すことがあります。日本では、「男性禁煙成功者の80%が平均1.5kgの体重増加を示したが、6kg以上増える人は

全体の2.8%に過ぎない」というデータがあります⁴⁾。また海外では、禁煙の効果は45kgの体重増加があつたとしても相殺するほど大きいと指導されています⁵⁾。

喫煙者はほかの不健康生活習慣と結びつきやすく、実際は喫煙者のほうが肥満者が多いのですが、一方で禁煙後の味覚・嗅覚の回復やニコチンの離脱症状としての食欲亢進や、喫煙による脂肪の病的代謝が正常化されることなどがあり、禁煙後に体重が増えやすくなります。禁煙が落ち着くとともに元に戻ることも多いので、心配は必要ありませんし、禁煙による健康改善効果ははるかに上回るのが事実です。

体重増加を避けなければいけない糖尿病でさえ、合併症予防のために禁煙は最優先課題ですし、実は喫煙はインスリン感受性を低下させ耐糖能の低下を招く糖尿病の原因の一つでもあります。喫煙しない人が糖尿

病になる確率を1とすると、1日20本以内の喫煙者が糖尿病になる確率は2.12倍、1日21〜30本で3.43倍、31本以上で4.42倍にも上昇することが明らかになっています⁶⁾。

しかし、健康上の心配はさておいても、美容的な問題や服が着られなくなるなどの経済的問題があると、禁煙への導入を困難にし、体重増加は再喫煙への引き金になることもあり、要注意です⁷⁾。欧米ではHow to quit smoking and not gain weight cookbook(体重を増やさず禁煙できる料理本)がありました⁸⁾。最近、日本でも禁煙指導専門医と栄養士さんとのコラボで、「禁煙ごはん」(阿部眞弓・弥富秀江著)が出ました⁹⁾。禁煙してスタミナの回復した体でエクササイズの習慣を取り入れることも重要です。体重増加が気になって禁煙に踏み切れない方への禁煙導入や、禁煙後の体重増加対策については、まさに、栄養士の皆さん

と手を携えて取り組んでいくべき大事な課題でしょう。

2006年のノバルティスのインターネット調査¹⁰⁾によると、今まで禁煙外来を受診しなかった理由に、「高額そうであること」を上げています。禁煙治療に保険がきくという情報が、禁煙のきっかけとなることも少なくありません。栄養指導でも積極的に啓発資料を置き、地域のなかで保険診療ができる医療機関¹¹⁾や、日本禁煙学会禁煙指導専門医¹²⁾のいる施設などの情報提供をお願いできたらと思います。タバコ規制枠組み条約¹³⁾発効から5年が経過しても、いまだに罰則規定付き例外なき全面禁煙の受動喫煙対策も実現せず、タバコ税の値上げも小幅に留まり、パッケージの写真警告も実現していない「禁煙鎖国日本」の現状において、予防医学の窓口として、栄養士・管理栄養士の皆さんにますますのご貢献を心から期待しています。

参考文献

- 1) ノバルティスファーマ禁煙成功者vs失敗者 意識と行動の追跡調査2006 p9 「禁煙外来・ニコチンパッチの保険適用に対する認知」 http://www.mylifenote.net/2006/12/07/20061207_novartis.pdf
- 2) 診療報酬改訂結果検証に係る特別調査平成19年度調査「ニコチン依存症管理料算定医療機関における禁煙成功率の実態調査報告書」 p25 図表28 「ニコチン依存症指導中止時の状況」 [http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/a5507773c7871a254925748200010188/\\$FILE/20080711_1shiryu4_8.pdf](http://www.wam.go.jp/wamappl/bb11GS20.nsf/0/a5507773c7871a254925748200010188/$FILE/20080711_1shiryu4_8.pdf)
- 3) 同上 p28 図表29 「ニコチン依存症指完了時・3ヵ月後・9ヵ月後の禁煙(喫煙)の状況」
- 4) 佐藤真一他「患者教育禁煙指導13禁煙による体重増加とその対処法」循環科学18(1) 76-79, 1998
- 5) Glynn H. J. et al : How to help your patients stop smoking-A national cancer institute manual for physicians U.S. Department of Health and human services, NIH Publication 89-3064, Washington, D.C., 1989
- 6) 中西寛幸他「喫煙が糖尿病発症に及ぼす影響：壮年男子勤労者における検討：厚生指針第47巻第11号p28-33, 2006
- 7) 肥満対策に先駆けて行われるべき禁煙指導(禁煙に伴い肥満の起こる仕組みと対策)石川はじめ(蘭はじめ) 診療研究第36号 2000年4月
- 8) "How to quit smoking and not gain weight cookbook", Mary Donkersloot, Linda Hyder

Ferry, 1999, Three Rivers Press, NY.

- 9) 「禁煙ごはん」阿部眞弓、弥富秀江著、実業之日本社、2010年4月
- 10) ノバルティスファーマ禁煙成功者vs失敗者 意識と行動の追跡調査2006 p9 「禁煙外来の利用を控えていない理由」 http://www.mylifenote.net/2006/12/07/20061207_novartis.pdf
- 11) 日本禁煙学会「禁煙治療に保険が使える医療機関情報」 <http://www.nosmoke55.jp/nicotine/clinic.html>
- 12) 日本禁煙学会「禁煙専門・認定指導者リスト」 <http://www.eonet.ne.jp/~tobaccofree/hoken/index.html>
- 13) タバコ規制枠組み条約国内実行ガイド(日本語版) <http://www.nosmoke55.jp/data/0605fctcguide.pdf>



Question

ニコチン依存に関連する遺伝子は？

ニコチン依存に遺伝子は関係していますか。

前田真貴子, 東 純一

兵庫医療大学薬学部 医療薬学科 臨床ゲノム薬理学分野

Answer

1. はじめに

喫煙は、がん、肺・循環器疾患の発症と深く関わっていることが知られています。禁煙を希望する喫煙者は多いのですが、ニコチン(薬物)依存症に陥り、禁煙達成が困難なケースが多々見受けられます。ニコチン依存と遺伝子との関係を考えるためには、ニコチン依存形成メカニズムを理解する必要があります。

2. ニコチン依存形成メカニズム

ニコチンは肺から吸収され、直接、体循環系に入り全身へ運搬されます。全身に取り込まれたニコチンは、主に肝臓の代謝酵素 Cytochrome P450 (CYP) 2A6 で代謝を受

け、代謝物のコチニンへと変化します(図1)。一方、体循環から血液脳関門を通過し中枢神経系へ移行したニコチンは、中枢系に分布するニコチン性アセチルコリン受容体(nicotinic acetylcholine receptor: nAChR)と結合し、ドパミン、ノルエピネフリンなどの神経伝達物質を放出させ、脳内で表に示すような作用を発現します。特に、中脳の腹側被蓋野や側坐核などのnAChRにニコチンが結合すると、ドパミン神経系の報酬回路を刺激し快感を与えます。ニコチン濃度が低下すると脳へのこれらの直接的刺激が減少し、不快感、苛立ち、睡眠障害などの離脱症状が引き起こされるため、再度、刺激を得るためにニコチンを強く欲求するように

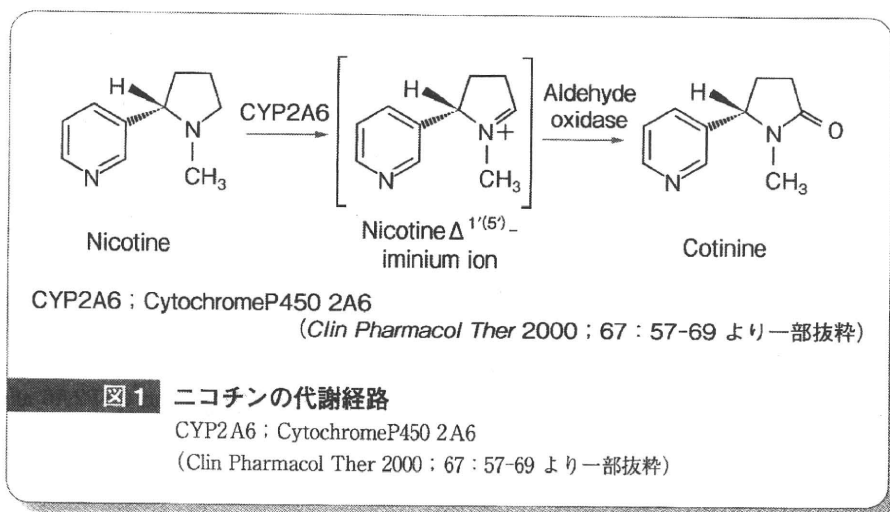


図1 ニコチンの代謝経路

CYP2A6; CytochromeP450 2A6

(Clin Pharmacol Ther 2000; 67: 57-69 より一部抜粋)

表 ニコチンによって分泌される
神経伝達物質とその作用

ニコチンによって分泌される神経伝達物質	作用
ドパミン	快感覚, 食欲抑制
ノルエピネフリン	興奮, 食欲抑制
アセチルコリン	興奮, 認知力向上
セロトニン	気分変化, 食欲抑制
β -エンドルフィン	不安と緊張の緩和

なります。

すなわち、ニコチン依存形成には、体内のニコチン量とニコチンが受容体と結合した後に薬物として発現する作用の強さとの両者が関わります。

3. ニコチン依存に関連する遺伝子

CYP2A6 遺伝子型が喫煙に与える影響について白人を対象に行った研究では、CYP2A6 無活性遺伝子を持つことで代謝能が低い喫煙者のほうが、1 週間あたりの喫煙本数が有意に少ないことが示されています(図 2)¹⁾。さらに、日本人を対象とした研究では、CYP2A6 遺伝子多型の存在により CYP2A6 の酵素活性が低下している喫煙者よりも、CYP2A6 の酵素活性が高い喫煙者で強いニコチン依存を示す傾向があることが報告されています²⁾。これらは、CYP2A6 の酵素活性が低下することで、ニコチンが比較的長時間血中に留まり、ニコチンを脳内に供給するための喫煙本数が少なくなることによると考えられます。また、nAChR の遺伝子多型とニコチン依存との関連についても多数報告されています³⁾。このような報告から、ニコチン依存には遺伝子が関係していると考えられます。

4. おわりに

ニコチン依存には身体的依存と精神的依存との 2 つのタイプが存在します。また、ニコチン依存の程度は、身近な人の喫煙習慣、受動喫煙などの環境要因と喫煙者本人の遺伝要因とが相

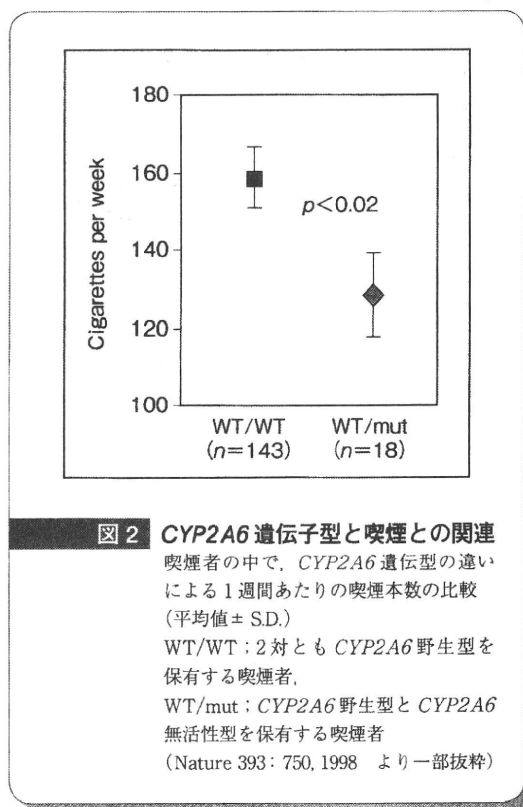


図 2 CYP2A6 遺伝子型と喫煙との関連

喫煙者の中で、CYP2A6 遺伝子型の違いによる 1 週間あたりの喫煙本数の比較 (平均値 \pm S.D.)
WT/WT: 2 対とも CYP2A6 野生型を保有する喫煙者,
WT/mut: CYP2A6 野生型と CYP2A6 無活性型を保有する喫煙者
(Nature 393: 750, 1998 より一部抜粋)

互に影響することで、個人差が生じます。個人のニコチン依存形成過程が正しく理解され、今後、喫煙者の生活環境、喫煙習慣に加え、遺伝的要因などを取り入れた効果的な禁煙指導法により、禁煙達成率が向上することが期待されます。

文献

- 1) Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF: Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* **393**: 750, 1998
- 2) Kubota T, Taniguchi-Nakajima T, Fukuda T, Funamoto M, Maeda M, Tange E, Ueki R, Kawashima K, Hara H, Fujio Y, Azuma J: CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. *The Pharmacogenomics Journal* **6**: 115-119, 2006
- 3) Thorgeirsson TE, et al.: Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nat Genet* **42** (5): 448-453, 2010

 KEY WORD

薬物依存：依存性薬物（ニコチン、コカイン、ヘロインなど）の摂取により快感を体験するため、薬物摂取を強く欲求し、その薬物を摂取せずにはいられない状態をさします。

薬物代謝酵素 Cytochrome P450 (CYP)：脂溶性の高い薬物は、CYPによって化学変化を受け、体外へ排出されやすい水溶性の高い代謝物へ変えられます。すなわち、CYPは外来の異物から生体を守る働きを担っています。現在、CYP1A、2A、2C、3Aなど、多数の分子種が存在し、アミノ酸配列の相同性から分類され、これらの酵素活性は、遺伝子多型の存在によって遺伝的に代謝能が異なることが知られています。

CYP2A6：ニコチン以外に、クマリン、テガフルなどがCYP2A6によって代謝されます。CYP2A6の遺伝子を2対とも無活性型を示す遺伝子変異を有するヒトでは、ニコチン代謝物のコチニンの血中濃度が極めて低いことが報告されています。

 ADVICE

喫煙は「ニコチン依存」によって引き起こされる疾患とされ、医療保険による治療を受けることができます。また、一部の禁煙治療薬は、薬局で入手できます。なかなか禁煙できない人は、医師・薬剤師による適切な指導の下、禁煙治療を受けてみてください。

13. ニコチン受容体とタバコ依存

はじめに

喫煙関連疾患の予防や治療に禁煙は必須であり、禁煙支援に取り組むことは国民の健康維持の観点から重要な課題である。わが国の喫煙者数は年々減少しているものの、2007年度厚生労働省調査によると推計2,600万人、喫煙率は男性約40%、女性約10%と報告されている。年代別には、現在習慣的に喫煙している者の割合が、男女ともに30歳代の喫煙率がいちばん高く、男性約50%、女性約20%となっている。一方、禁煙を望む喫煙者は、男性26.0%、女性38.6%とされているが、タバコによる身体的および精神的依存によって惹起される喫煙習慣を脱却するのに困難を伴うのが実情である。

本項では、タバコ依存に関与するニコチン受容体、喫煙によるニコチン受容体への影響、タバコ依存形成のメカニズムについて概説する。

ニコチン受容体

神経性ニコチン性アセチルコリン受容体 (nicotinic acetylcholine receptor : nAChR) は、 α サブユニットと β サブユニットから構成される五量体のイオンチャネル型受容体であり、現在、9種類の α サブユニット ($\alpha_2 \sim \alpha_{10}$) と3種類の β サブユニット ($\beta_2 \sim \beta_4$) の遺伝子が同定されている。これらのサブユニットの結合の多様性が神経性 nAChR の薬物への応答性の違いを惹起する。脳内では、 $\alpha_4\beta_2$ サブユニット複合型 nAChR が最も優位に、次に α_7 単一サブユニットから成る nAChR が多く存在することが報告されている¹⁾ (図1)。

喫煙が及ぼす 脳内ニコチン受容体への影響

喫煙により、タバコの主成分であるニコチンは肺から吸収され、直接、体循環系 (左心系) に入り全身へ運搬される。取り込まれた

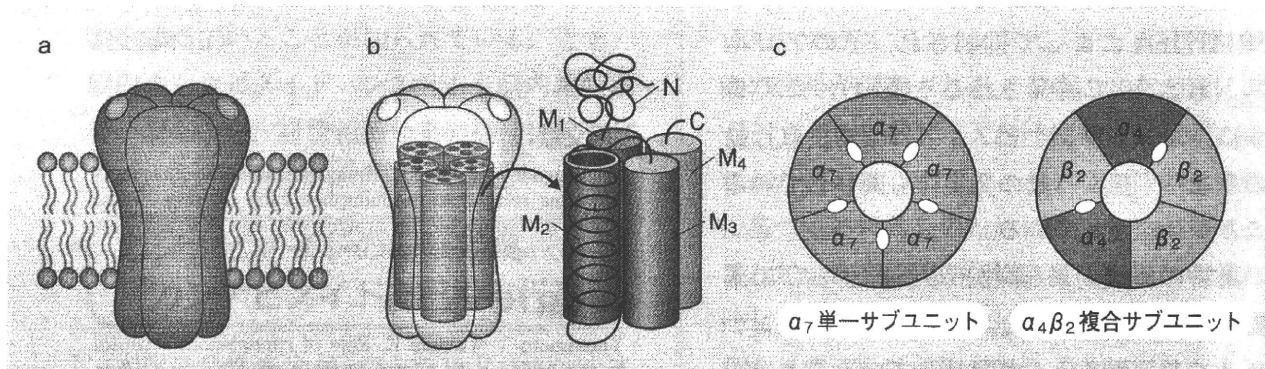


図1 ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の構造

- a: 全体の構造. 5つのサブユニットから成り、細胞膜を貫通する形で存在する。
 - b: 各サブユニットの構造. 親水性のN末端ドメインに続き、疎水性の4回膜貫通 α ヘリックス領域 (M1~M4) から成る膜貫通蛋白質となっている。
 - c: サブユニットの組み合わせ. α_7 単一サブユニットから成る nAChR と $\alpha_4\beta_2$ (2:3の割合) から構成される nAChR. α サブユニットと β サブユニットの構成比は存在部位によって異なる。
- (a, b: 清野 裕 (日本語版監修). 病態生理に基づく臨床薬理学. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2006²⁾. p97 / c: Gotti C, et al. Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. *Prog Neurobiol* 2004; 74: 363-396)

ニコチンが血液中に存在することができる時間はそれほど長くなく、約1時間で摂取されたニコチンの半分が代謝物（コチニン）へと変化していく（血中半減期は約1時間）。一方で、ニコチンは中枢神経系へ移行しやすい低分子であることより²⁾、体循環系に入るとすみやかに血液脳関門を通過し、中枢系に広範囲に分布している nAChR と結合する。受容体と結合したニコチンは、さまざまな神経伝達物質の分泌に働きかけ、脳内での作用を発現する（表1）。ニコチンの受容体への結合率は、タバコを1~2口吸うごとに約50%とされ、タバコを1本吸うと nAChR の約90%がニコチンと結合、占拠されてしまう。しかし、約3時間後には結合したニコチンのほとんどが受容体から離れ、ニコチンの薬理作用も消失する³⁾。

タバコ依存のメカニズム

タバコ依存には、①身体的依存と、②精神的依存との2つの側面がある。身体的依存は、中脳の腹側被蓋野、側坐核などの nAChR にニコチンが結合し、中脳辺縁系のドーパミン神経系の報酬回路を刺激し、快感を与えることにより形成される（図2）。このメカニズムは、他の依存性薬物（コカイン、ヘロインなど）と同じで、タバコへの渴望は血中の

表1 ニコチンによって分泌される神経伝達物質とその作用

ニコチンによって分泌される神経伝達物質	作用
ドーパミン	快感、食欲抑制
ノルエピネフリン	興奮、食欲抑制
アセチルコリン	興奮、認知力向上
セロトニン	気分変化、食欲抑制
β-エンドルフィン	不安と緊張緩和

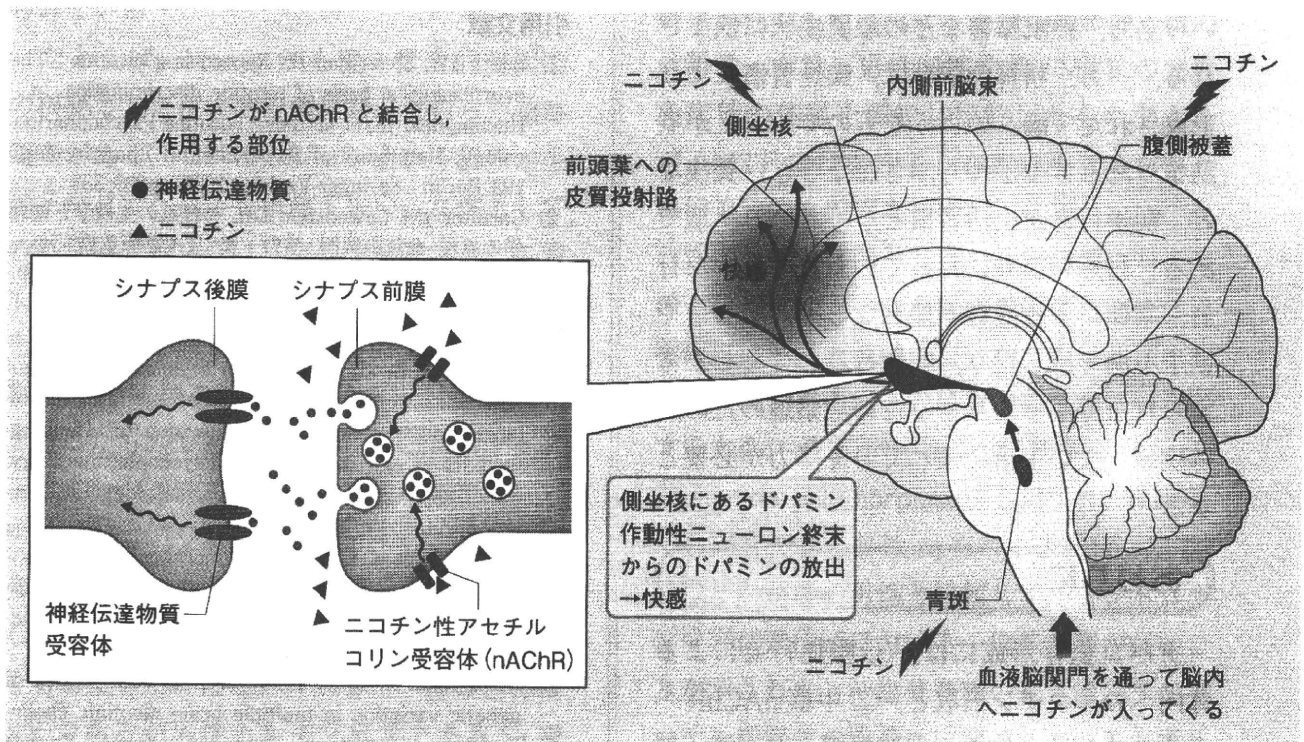


図2 ニコチンによる脳内報酬回路の活性化

脳内報酬回路は、中脳（大脳と脊髄、小脳を結ぶ伝導路）の腹側被蓋野から視床下部（辺縁系）の側坐核、さらに前頭葉に至る神経系で、ドーパミンなどを神経伝達物質としている。ニコチンは、側坐核などにあるシナプス前膜のニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）と結合し、ドーパミンなどの神経伝達物質の過剰放出を引き起こす。また、直接シナプス後膜にも作用し、過剰興奮を引き起こす。

（「ニコチネル[®]TTS[®]禁煙治療チャートII」およびノバルティスHP）

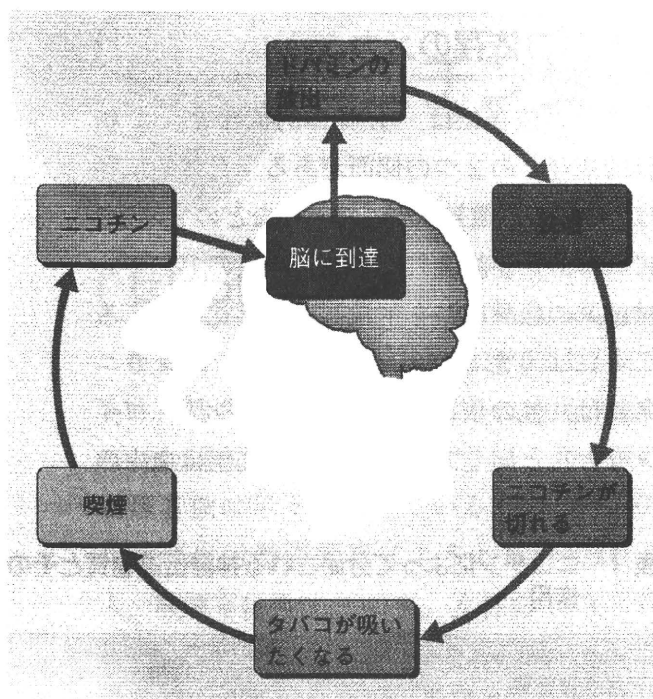


図3 ニコチン依存形成のメカニズム

(「ニコチネル®TTS®禁煙治療チャートII」)

ニコチン濃度低下とそれによる報酬伝達回路への直接的刺激が減少することによって惹起される(図3)。そして、禁煙時には不快感、いら立ち、睡眠障害などの離脱症状に悩まされる。一方、精神的依存は、喫煙習慣により形成された「癖」のようなもので、考えが煮詰まったときや手持ちぶさたなとき、食後など、喫煙行為が生活習慣となっている状態である。当然のように行っていたこのような行為が禁煙により遂行不能となると、寂しさや欲求不満を感じたり、喫煙行為のことしか考えられなくなったりするため、禁煙のためには喫煙しない生活に慣れていく努力が必要となる。

おわりに

タバコ依存形成には、①喫煙行為による体内へのニコチン摂取と、②中枢nAChRへのニコチン結合による直接作用、とが深く関与することを概説した。現在、喫煙行為に代

わり、薬剤としてニコチンを摂取するニコチン代替薬(ニコチンガム、ニコチンパッチ)と、nAChRに結合することで報酬回路を刺激しニコチンを摂取したかのように感じさせる経口薬(バレニクリン)とが禁煙治療薬として発売されており、どちらも禁煙時のニコチン離脱症状を緩和するために用いられる。また、ニコチン摂取後の血中ニコチン濃度には、薬物代謝酵素のチトクロームP450(CYP)2A6が関与しており、喫煙者個々のCYP2A6遺伝子のタイプがタバコ依存度やこれら薬剤の有効性などに関与する可能性が考えられる⁴⁾。また、多くの遺伝子研究により、nAChRの複数のサブタイプの遺伝子多型とタバコ依存が関連していることが確認されている⁵⁾。タバコ依存形成過程が正しく理解され、環境要因や遺伝的要因などにも配慮した効果的な禁煙支援により、多くの喫煙者の禁煙達成の一助となることを期待する。

(前田真貴子, 東 純一)

引用文献

- 1) Smith JW, Stolerman IP. Recognising nicotine : The neurobiological basis of nicotine discrimination. In : Henningfield JE, et al (eds). Nicotine Psychopharmacology, Handbook of Experimental Pharmacology 192. Berlin : Springer-Verlag ; 2009. pp295-333.
- 2) Galanter JM, Lowenstein DH. 神経系の生理学と薬理学の原理-血液脳関門. 清野 裕(日本語版監修). ハーバード大学テキスト 病態生理に基づく臨床薬理学. 東京 : メディカル・サイエンス・インターナショナル ; 2006. pp87-88.
- 3) Sharma A, Brody AL. In vivo brain imaging of human exposure to nicotine and tobacco : The neurobiological basis of nicotine discrimination. In : Henningfield JE, et al (eds). Nicotine Psychopharmacology, Handbook of Experimental Pharmacology 192. Berlin : Springer-Verlag ; 2009. pp295-333.
- 4) Kubota T, et al. CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. *Pharmacogenomics J* 2006 ; 6 : 115-119.
- 5) Greenbaum L, Lerer B. Differential contribution of genetic variation in multiple brain nicotinic cholinergic receptors to nicotine dependence : Recent progress and emerging open questions. *Mol Psychiatry* 2009 ; 14 : 912-945.

女性はタバコ会社のターゲット タバコフリー(禁煙)で美と健康と命を守れ

1999年、女性と子どもがタバコ会社の販売ターゲット
になっていることを受け、彼らをタバコの被害から守る国際会
議がポートピアホテルで開催された。シンポジストとして参加



図1 FCTC設立に寄与した元WHO事務局長ブルントランド博士

した私は、当時のWHO事務局長グロブルントランド

博士の「Tobacco Kills(タバコは人殺しである)」という言葉で始まった演説に大きな衝撃を受けた(図1)。世界では6秒に一人、タバコの被害で命を落としている。日本だけでも、タバコ関連死は年間20万人、受動喫煙死は2〜3万人と試算されている。会議から11年経過した今も、タバコの消費を減らし、タバコをなくすための包括的な国際条約である「タバコ規制の実施(I)」は、FCTC締約国会議(COP2)で交わされた約束

制枠組み条約(FCTC)は、日本ではほとんど報道されない。「罰則規定付きで例外のない実効性のある法律による全面的な屋内喫煙規制の実施(I)」は、FCTC締約国会議(COP2)で交わされた約束

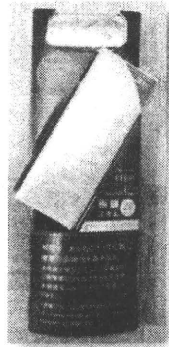


図2

の期日2010年2月を過ぎても、遅々として進まず、パッケージの写真入警告もままならない。11月には明らかに女性を狙ったピアニツモスーパースリム(図2)が発売された。

文字による警告は、金色のデザインに一体化し、全く目立たない。チャームやライターなどのプレミア付でコンビニに並べられている。この10月にアジア太平洋タバコ対策会議(APACT)で訪れたオーストラリアでも、2年前の2008年に訪れたタイでも、箱の写真警告はもろろん、タバコはすでに、客の目に触れる所では売れない商品になっていた(図3)。APACTでは、意匠を一切許さないブレンパッケージ採用の議論がなされていた。日本はまさにタバコ対策鎖国状態といえよう。



菌はじめクリニック院長
菌 はじめ



図3 酒は展示可能だが、タバコはこのブースに入らないと買えない。



図4 受動喫煙は乳がんを引き起こすというタバコの箱の写真警告案(カナダ)

10月のAPACTで話題にされ、印象深かったのは、カナダで受動喫煙による乳がんの危険を国民に周知するためにパッケージの警告表示への採用する予定であると報告されていたことだ(図4)。日本でも、「余命1ヶ月の花嫁」(図5)

という若く美しい乳がん患者の闘病

が、ドキュメンタリー、本、映画で紹介されたが、愛する娘さんを乳がんで失い、悲しみに打ちひしがれていた心優しい父親が喫煙者だったことの悲劇は指摘されていない。タバコは受動喫煙により周りの人を巻き込んで致命的な被害を及ぼす。すでに世界で乳がんは受動喫煙疾患としてもとらえられ、そのリスクは2倍にまで高まる。受動喫煙被害は、空気を共有する場での喫煙に留まらず、衣服への残り香、呼気からの悪臭、部屋に残った異臭からさえ、深刻であることがサードハンドスモーク(残留タバコ煙)の被害として問題視されている。

女性の喫煙はかつて、性を売り物にする特殊な職業の人などに限られていた。ところがタバコ会社は、「我々は消費者の半分を見失っていた」と、1920年代から、水着の女性や女性の顔の後ろに肥満の女性や二重顎の女性のシルエットを重ね(図6)、サブリミナル効果を利用して、「喫煙で肥満を防げる」という誤ったメッセージで女性たちを洗脳した。



図5 書籍 余命1ヶ月の花嫁

ウーマンリブのパレードでタバコを吸わせ、おしゃれなしくさでタバコを吸う吸い方の講習会が開かれた。タバコ会社は、「口のあるものには吸わせろ」という戦略を打ち出し、女性にマーケティングの焦点を移した結果、女性の喫煙者が増加した。

性がないことが指摘されている。また、タバコは明らかに女性の若さ美しさを阻害する要因である。私達禁煙指導専門医は、喫煙者を顔で見分けることができる。しわ、しみ、肌のくすみ、歯肉や唇の着色など、「スモーカーズフェイス」という医学的所見で判別がつく。低い声、かすれ声などの「スモーカーズボイス」や独特の悪臭なども判定に役立つ。肌の若さを保つ仕組みがタバコによって阻害され、紫外線と双壁をなす老化原因となっている。平賀典子氏のサイト「タバコは美容の大敵」(2)は、美容への悪影響や海外のタバコの写真警告など貴重な情報が得られるので、ご参照されたい。

今年10月1日からのタバコの値上げは、喫煙者に禁煙を決意させる大きなきっかけとなった。禁煙補助剤の欠品(図7)で氣勢をそがれたものの、稼働している禁煙外来を求めて禁煙難民が

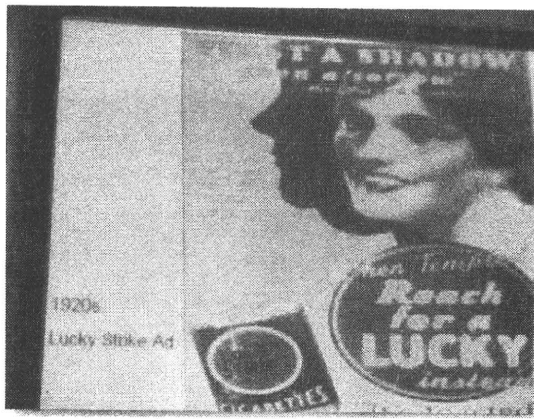


図6 女性を狙ったラッキーストライクの広告(二重顎の女性のシルエット付)