喫煙と心臓病

朔 啓二郎¹⁾ 張 波²⁾ 野田 慶太³⁾ 塚原ひとみ⁴⁾

要 旨

厚生労働省は、平成 22 年 11 月に実施した「国民健康・栄養調査」の結果を平成 24 年 1 月 31 日に発表 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb.html>) したが、成人男性の平均喫煙率は 32.2% で、昭和 41 年の 83.7% と比較し大幅に減少した。これに対し、成人女性の平均喫煙率は 8.4%、男女計の喫煙率は 19.5% (2009 年は 23.4%) と、初めて 20% を割り込んだ。喫煙率の低下にも関わらず、心筋梗塞、狭心症といわれたことがある者の割合は平成 12 年と比べて男女ともその割合は変わっていない。生活習慣の是正がもたらすものは健康改善、疾病予防のみならず経済効果は恐るべきものがある。喫煙と喫煙禁止法、冠動脈疾患や不整脈との関連、禁煙治療の日本での初の臨床研究 (The VN-SEESAW Study)、日本循環器学会での私達の活動 (アドボカシー) を紹介したい。

[日内会誌 101 : 779~786, 2012]

Key words 冠動脈疾患, 喫煙禁止法, 禁煙治療, 地域禁煙, MPOWER

はじめに

喫煙は予防できる死亡原因の一つであるが、世界では毎年 500 万人がタバコで死ぬ。発展途上国には安定的に喫煙者が増え、2030 年までに毎年 800 万人、今世紀末には 10 億人がタバコで死ぬ試算が既に報告¹⁾されている。2008 年の日本国内のタバコ関連死は男性が 16.3 万人、女性 3.3 万人である²⁾。WHO は「MPOWER」テクニカルアシスタンスパッケージ³⁾を公表したが、そこには 6 つのキーがある。①喫煙を Monitor する、②煙草の煙から人々を Protect する、③禁煙する援助を Offer する、④喫煙の危険性を Warn する、⑤

煙草広告やプロモーションの禁止運動を Enforce する、⑥煙草税を Raise する、この 6 つのポリシーとインターベンションが重要である。原子力発電所同様、禁煙への対処は日本の国の中や心臓病との関連のみで考えるものではなく、グローバルな視点でのタバココントロールを推進する必要がある。

1. 喫煙人口

世界中の男性の約 10 億人が喫煙し、発展途上国の男性は約 50% 喫煙する。一方、2 億 5,000 万人の女性が喫煙し、先進国の 22%、途上国の 9% と、女性は先進国の方が喫煙者が多い。喫煙

¹⁾ 福岡大学心臓・血管内科学, ²⁾ 同 生化学, ³⁾ 福岡大学病院臨床研究支援センター, ⁴⁾ 福岡大学看護学科

The Cutting-edge of Medicine ; Smoking and coronary artery disease.

Keihiro Saku¹⁾, Bo Zhang²⁾, Keita Noda³⁾ and Hitomi Tsukahara⁴⁾ ; ¹⁾ Department of Cardiology, Fukuoka University School of Medicine, Japan, ²⁾ Department of Biochemistry, Fukuoka University School of Medicine, Japan, ³⁾ Clinical Research Assist Center, Fukuoka University Hospital, Japan and ⁴⁾ School of Nursing, Fukuoka University School of Medicine, Japan.

表 1. 喫煙禁止法施行と急性心筋梗塞入院・死亡率との関連

スタ ディ	参考文献	地域	曝露人口	イベント	イベント発生率				AMI リスク
					禁煙法前 (/10万人・年)	禁煙法後 (/10万人・年)	追跡 期間	変化率	
1	Bruintjes et al. (2011) ⁵⁾	Greeley, USA		AMI入院	170	125	36 カ月	-26%	↓
2	Herman et al. (2011) ⁶⁾	Arizona, USA		AMI入院	148	124	13 カ月	-16%	↓
3	Trachsel et al. (2010) ⁷⁾	Graubunden, Switzerland	約 18.8 万	CAG施行 AMI	236	183	12 カ月	-22%	↓
4	Dove et al. (2010) ⁸⁾	Massachu- setts, USA	約 334 万	AMI死亡	109	83	約 1 年	-24%	↓
5	Villalbí et al. (2009) ⁹⁾	Barcelona, Spain		AMI入院 (男性)	175	156	1 年間	-11%	↓
				AMI入院 (女性)	76	69	1 年間	-9%	↓
6	Gasparrini et al. (2009) ¹⁰⁾	Tuscany, Italy	約 355 万	AMI入院/ 死亡	63	62	1 年間	-3%	↔
7	Juster et al. (2007) ¹¹⁾	New York State, USA		AMI入院	470	446	1 年間	-5%	↓
8	Bartecchi et al. (2006) ¹²⁾	Pueblo, Colorado, USA	約 14.8 万	AMI入院	257	187	1 年間	-27%	↓
9	Barone-Adesi et al. (2006) ¹³⁾	Piedmont, Italy	約 430 万	AMI入院 (<60 歳)	79	72	5 カ月	-9%	↓
				AMI入院 (≥60 歳)	461	473	5 カ月	3%	↔

は全体の 57% がアジア圏に圧倒的に多く、2007 年世界の 37% の喫煙者が中国にいて、2010 年は 1 分間に 1,200 万本のたばこが世界中で吸われている。喫煙による死亡の 34% は悪性新生物、29% は心・血管疾患、29% は呼吸器疾患である。

2. 喫煙禁止法と急性心筋梗塞の関係—社会実験から

喫煙禁止地域⁴⁾をみると、北欧が大変よく整備されており、欧州のレストランでは 17~23%、世界全体では 12.3% が禁煙にしている。一方、日本の居酒屋文化では多くが喫煙を容認している。表 1 に喫煙禁止法(禁煙法: smoke-free legislation)による急性心筋梗塞のイベント(入院および死亡)発症率^{5~13)}をまとめてみた。禁煙法前後で極めて短期間で 10 万人・年あたり 70 人~+12 人の減少、つまり -27% から +3% までの

減少がある。2010 年以降の報告では、確実に心筋梗塞発症は低下している。Bruintjesらの最新のデータ⁵⁾によると、非喫煙者に比較し主流煙と副流煙をより浴びている喫煙者の方が禁煙法で利益を受けやすいとあるが、従来、地域禁煙は非喫煙者に利益があるとする報告が多い。受動喫煙、青少年への影響との関連で、地域禁煙活動は国をあげて実施すべきであり、禁煙法が広い地域を包括すること、および、禁煙法の継続期間が長いほど¹⁴⁾、急性冠イベント抑制に効果的である。禁煙法は、日本では神奈川県でスタートしたが、その規制の強弱によらず、なにかしらの成果を上げるものと期待している。

3. 冠動脈疾患罹患後と禁煙

喫煙と冠疾患発症の関連は上記エビデンスが示す通りであるが、一方、冠動脈疾患発症後、

図 1. 心筋梗塞後患者の罹患後の喫煙状況での総死亡¹⁷⁾

禁煙する事で再発のリスクを軽減させ生命予後を改善する報告も多い。米国で心筋梗塞に罹患した2,619名(平均年齢:63.9歳 女37.7%)を対象に予後を喫煙状況に分類して調査した。心筋梗塞罹患者は、非喫煙者(33.6%)、過去の喫煙者(35.5%)、喫煙者(30.9%)であった。冠動脈疾患再発のリスクを非喫煙者と比較すると、過去の喫煙者、喫煙継続者で、1.17倍、1.51倍だった。また、罹患後禁煙した場合、禁煙の期間による再発リスクを非喫煙者と比較すると、6カ月以内、6~18カ月、18~36カ月、36カ月以上で、それぞれ1.62倍、1.60倍、1.48倍、1.02倍、つまり、罹患後3年以上禁煙を継続すると、再発のリスクは非喫煙者と同等になる¹⁵⁾。国内でのOACIS研究では、心筋梗塞に罹患した4,035例中で喫煙状況を調査できた2,579例で罹患後の予後について検討した。罹患後禁煙群と喫煙継続群では死亡リスクはそれぞれ3.0% vs 5.2%と、後群で高かった¹⁶⁾。また、The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)研究は、左室機能低下した(EF:40%以下)高リスクな心筋梗塞罹患後を対象としている。924例中6カ月後まで追跡できた731例のうち罹患後禁煙者463例(63%)、罹患後喫煙継続者268例(37%)だった。

た。2群でのイベント発生率は全死亡(8.9% vs 16.4%)、死亡または心筋梗塞再発(14.9% vs 22.8%)、心不全再入院(11.7% vs 13.8%)と、いずれも罹患後禁煙者が低かった¹⁷⁾(図1)。

4. 喫煙と心房細動

Prospective population-based cohort studyとしてオランダで行われているRotterdam Studyがあるが、5,668名の喫煙に関する結果が報告¹⁸⁾された。平均7.2年の追跡で371例が新規に心房細動を発症した。様々な因子を補正すると、過去全く喫煙しない人に比較し、心房細動の相対リスクは現在喫煙者で1.51(95%CI:1.07~2.12)、過去喫煙者で1.49(95%CI:1.14~1.97)と同等で、有意に高かった。現在喫煙者の喫煙歴は平均で45年、喫煙数は15本/日、過去喫煙者はそれぞれ28年と15本である。性別は関係なく、現在喫煙者は死亡率が高いが、心房細動の発症にdose-responseはなく、禁煙しても変動しないのである。また、喫煙は脳海馬の萎縮を起こし認知機能を傷害するため、総合的にはやはり完全禁煙(never start smoking)をめざす必要があり、ここには莫大な経済的利点がある。

表 2. 2009 年日本循環器学会のアンケート調査の結果の一部²⁰⁾

問 20. 患者に禁煙指導を行うときの障害は何ですか。 (複数回答可)	
①時間がかかる	495 人
②カウンセリングが診療報酬で保障されていない	256 人
③喫煙問題は自分には関係ない	9 人
④喫煙問題について十分な教育を受けていない	140 人
⑤無駄である	26 人
⑥患者がはじめから指導を拒否している	248 人
⑦その他	57 人

5. 禁煙治療の実際

日本では、ニコチン代替療法としてニコチンガムは 1996 年、ニコチンパッチは 1999 年から使用が許可され、2006 年 4 月からニコチンパッチによる保険診療が新設された。2008 年 5 月に禁煙治療薬として $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬であるバレニクリンが国内承認・販売された。禁煙薬剤の有効性として、プラセボに比較し、オッズ比でニコチン製剤 1.77 倍、ブプロピオン 2.06 倍、バレニクリン 3.22 倍との報告がある。ブプロピオンとは、ノルアドレナリンおよびドパミン再取り込み阻害薬として作用するアミノケトン類の抗うつ薬で、ニコチン拮抗薬で禁煙補助剤としての効果があるが、国内未承認薬である。禁煙には、対象者自身の「禁煙する」という強固な意志が大切である。しかし、この意志を確認した上で実施したこれまでの禁煙治療の禁煙継続率は約 30% にとどまる¹⁹⁾。禁煙持続率が低い原因は、禁煙時の離脱症状によるが、禁煙によるストレスは禁煙開始 2 週間がピークである。また、喫煙をやめられない要因として、過去の禁煙経験の有無による比較を行い、①禁煙成功群は喫煙以外にストレスの発散方法をより多く有すること、②問題解決パターンとして、主成分分析で、「解決への努力」「転換」「相談」「逃避」があり、喫煙以外のストレス発散法をより

多く有していることや逃避傾向にあることが、再喫煙行動の分岐点になる。表 2 に示すように、2009 年循環器学会禁煙推進委員会実施アンケート調査²⁰⁾によると、患者の禁煙指導の障害は時間がかかるのみならず、患者がはじめから指導を拒否するところにも問題がある。

6. 禁煙治療薬による禁煙治療介入の有効性比較試験：The VN-SEESAW Study²¹⁾

The VN-SEESAW Study²¹⁾は、私たちが実施した市販薬のチャンピックス錠[®]0.5 mg/1 mg (一般名：バレニクリン酒石酸塩)とニコチネル TTS30[®](ニコチン 52.5 mgを含有)、ニコチネル TTS20[®](ニコチン 35 mgを含有)、ニコチネル TTS10[®](ニコチン 17.5 mgを含有)を用いた、日本で初めての保険適用 2 薬剤の無作為割付並行群間比較試験である。主要評価項目は、禁煙開始 12 週間後とさらに、24 週後の禁煙率とした。12 週後の禁煙の定義は、12 週の治療が終了した時点でさかのぼって、4 週間以上、タバコを 1 本も吸わずに禁煙を継続していると自己申告し、かつ、呼気一酸化炭素濃度が 8 ppm以下の者とした。24 週後の禁煙の定義は、治療が終了した 12 週時点で禁煙に成功しており、24 週後までタバコを 1 本も吸わずに禁煙を継続していると自己申告する者とした(図 2)。副次評価項目として、ニコチン離脱症状(Minnesota Nicotine Withdrawal Scale : MNWS)の発現、ストレス対処行動[SCL(ストレスチェックリスト)、STAI(状態-特性不安検査)日本語版]の変化、投薬後 12 週間の有害事象の発現とした。両群間(それぞれ 14 名)に身体所見、喫煙状況に有意差はなかった。禁煙率は、12 週後においてバレニクリン群で 71.4%、ニコチンパッチ群で 78.6%、24 週後においてバレニクリン群で 64.3%、ニコチンパッチ群で 71.4%であった。両期間とも両群におい

図2. The VN-SEESAW Studyの試験スケジュール²¹⁾

図3. バレニクリンとニコチンパッチの禁煙成功率²¹⁾

て禁煙率に有意差はなかった(図3)。ニコチン離脱症状の発現は、2週目で「集中できない」、「眠っても途中で目がさめる」症状がバレニクリン群で有意に高かった。加えて、4週目と8週目で「集中できない」症状がバレニクリン群で有

表3. バレニクリンとニコチンパッチの安全性に関して²¹⁾

自覚症状 他覚所見	Varenicline		Nicotine patch	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現症例数	14	13	13	11
発現件数	43*	29	23	16
臨床 検査値	Varenicline		Nicotine patch	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現症例数	5	5	6	4
発現件数	11	7	6	4

* : $p < 0.05$ vs. Nicotine patch

意に高い傾向であった。短期的不安状態を示すSTAI A-stateは、バレニクリン群で経時的に減少したのに対し、ニコチンパッチ群ではほぼ変化なかった。試験薬による副作用は、バレニクリン群で29件(13例)、ニコチンパッチ群で16件(11例)とバレニクリン群で多い傾向があっ

た。ただし、臨床検査値においては両群に差はなかった(表3)。有害事象の内訳は、両群で極端に異なっており、バレニクリン群では、胃腸障害が87.5%の被験者に認められ、不眠を含めた精神障害が50%と多かった。一方、ニコチンパッチ群では掻痒感を含めた皮膚症状が56.3%の被験者に見られ、不眠を含めた精神障害が18.8%、胃腸障害は3.6%であった²¹⁾。

このように2剤を直接比較した試験は海外にも2試験^{22, 23)}しかない。特に、禁煙方法のデザインが日本の保険適用と類似しており、禁煙率の評価期間が同じ比較研究は、Aubinらの多国籍共同試験²²⁾のみである。この多国籍共同研究での12週後の禁煙率は、バレニクリンで55.9%、ニコダームCQ[®]で43.2%とバレニクリンで有意に高かった。本試験との主な方法論の違いは、被験者背景とニコチン代替療法の用量と期間である。本試験では、禁煙補助療法の経験者は7.1%と低率であるが、多国籍共同試験ではニコチン代替療法経験者は約50%、ブプロピオン(国内未承認)経験者を約20%含む。本試験で使用されたニコチネルTTS[®]は、52.5 mgを4週間、35 mgを2週間、17.5 mgを2週間と計8週間で高用量から漸減するのに対し²¹⁾、ニコダームCQ[®]では21 mgを6週間、14 mgを2週間、7 mgを2週間と計10週間で低用量から漸減している。推察するに、バレニクリンとニコチンパッチとの禁煙率に差はないと考える。2009年のFDAの報告²⁴⁾によるとバレニクリンの離脱症状は、バレニクリンそのものによる精神障害の副作用の可能性を示唆している。本試験の有害事象の発生率においてもFDAが指摘する精神障害はバレニクリンで高い。一方、ニコチンパッチでは56.3%に皮膚障害を認めており、バレニクリンでは0%であった。日本における保険制度を用いた禁煙補助療法のバレニクリンとニコチンパッチの12週、24週の禁煙率は同等であり、副作用による治療中止例はなく、その選択は患者のニーズと

図4. 日本循環器学会初めてのマスコット「禁煙すわん君」の携帯ストラップ

状況によって決めて良いものと考えられる。ただし、既存の精神的障害や皮膚過敏性、治療期間の長短、前治療の有無を専門医と事前に相談することは大切である。最近、禁煙治療薬バレニクリンのメタ解析は、プラセボに比較して重篤な心血管イベントリスクが高いと報告²⁵⁾され、FDAからもDrug Safety Communication²⁶⁾がでたばかりであるが、リスクに見合う価値もあるとの議論もある。

7. 日本循環器学会禁煙推進委員会の活動

日本循環器学会は他学会との共同で禁煙治療のための標準手順書第4版を発行¹⁹⁾した。禁煙宣言、研修施設敷地内禁煙の推進、アンケート調査²⁰⁾、禁煙セミナーの開催、禁煙ムービーの作成、教材の紹介、禁煙推進学術ネットワークとの共同でタバコ税の大幅引き上げ要望、市民公開講座の開催等、行ってきた。日本循環器学会始まって100年経過して初めてのマスコット「禁煙すわん君」の携帯ストラップができたので紹介したい(図4)。循環器専門医更新Webサイトには、更新条件に「自らが禁煙し、且つ禁煙の啓発に努める」をクリックしなければ更新はできない。心臓超音波やカテーテル検査ができることが義

務づけられるのではなく、禁煙の啓発が循環器専門医更新の必須条件である。

おわりに

禁煙は最も確実に各種疾病の発症・進展を予防でき、喫煙者のみならず非喫煙者の健康維持につながる。禁煙推進は実施されているが、まだまだ改善の余地がある。ニコチン依存症は、「完治しうる慢性疾患」と捉えられており、循環器専門医は、自ら禁煙指導に邁進するミッションがある。さらに、経口の禁煙補助薬の処方、どの様に禁煙治療を実施するか等、正確な知識を得る必然性はさらに高くなっている。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：朔啓二郎：研究費・助成金（ファイザー）、寄付金（ファイザー）、野田慶太：研究費・助成金（ヒューマラボ）

文 献

- 1) WHO Report on the Global Tobacco Epidemic. <http://www.who.int/tobacco/mpower/2009/qanda/en/>. accessed Oct 30, 2011.
- 2) Katanoda K, et al: Population attributable fraction of mortality associated with tobacco smoking in japan: A pooled analysis of three large-scale cohort studies. *J Epidemiol* 18: 251-264, 2008.
- 3) Who report on the global tobacco epidemic, 2008-the mpower package (<http://www.who.int/tobacco/mpower/en/>). accessed Oct 30, 2011.
- 4) Shafey O, et al. http://www.tobaccoatlas.org/download/s/tobaccoatlas_sm.pdf. accessed Sep 17, 2011.
- 5) Bruintjes G, et al: Reduction in acute myocardial infarction hospitalization after implementation of a smoking ordinance. *Am J Med* 124: 647-654, 2011.
- 6) Herman PM, Walsh ME: Hospital admissions for acute myocardial infarction, angina, stroke, and asthma after implementation of arizona's comprehensive statewide smoking ban. *Am J Public Health* 101: 491-496, 2011.
- 7) Trachsel LD, et al: Reduced incidence of acute myocardial infarction in the first year after implementation of a public smoking ban in graubuenden, switzerland. *Swiss Med Wkly* 2010.
- 8) Dove MS, et al: The impact of massachusetts' smoke-free workplace laws on acute myocardial infarction deaths. *Am J Public Health* 100: 2206-2212, 2010.
- 9) Villalbi JR, et al: Acute myocardial infarction hospitalization statistics: Apparent decline accompanying an increase in smoke-free areas. *Rev Esp Cardiol* 62: 812-815, 2009.
- 10) Gasparrini A, et al: On the relationship between smoking bans and incidence of acute myocardial infarction. *Eur J Epidemiol* 24: 597-602, 2009.
- 11) Juster HR, et al: Declines in hospital admissions for acute myocardial infarction in new york state after implementation of a comprehensive smoking ban. *Am J Public Health* 97: 2035-2039, 2007.
- 12) Bartecchi C, et al: Reduction in the incidence of acute myocardial infarction associated with a citywide smoking ordinance. *Circulation* 114: 1490-1496, 2006.
- 13) Barone-Adesi F, et al: Short-term effects of italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 27: 2468-2472, 2006.
- 14) Mackay DF, et al: Republished paper: Meta-analysis of the effect of comprehensive smoke-free legislation on acute coronary events. *Postgrad Med J* 87: 311-316, 2011.
- 15) Rea TD, et al: Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 137: 494-500, 2002.
- 16) Kinjo K, et al: Impact of smoking status on long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 69: 7-12, 2005.
- 17) Shah AM, et al: Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 106: 911-916, 2010.
- 18) Heeringa J, et al: Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Am Heart J* 156: 1163-1169, 2008.
- 19) 禁煙治療のための標準手順書第4版. http://www.j-circ.or.jp/kinen/anti_smoke_std/anti_smoke_std_rev4.pdf. accessed Oct 30, 2011.
- 20) 新谷 理, 室原豊明: 研修施設における禁煙化・禁煙治療の現状—2009年日本循環器学会禁煙推進委員会実施アンケート結果より—. *循環器専門医* 18: 348-351, 2010.
- 21) Tsukahara H, et al: A randomized controlled open comparative trial of varenicline vs nicotine patch in adult smokers: Efficacy, safety and withdrawal symptoms (the vn-seesaw study). *Circ J* 74: 771-778, 2010.
- 22) Aubin HJ, et al: Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised open-label trial. *Thorax* 63: 717-724, 2008.
- 23) Stapleton JA, et al: Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: A pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those

- with mental illness. *Addiction* 103 : 146–154, 2008.
- 24) Kuehn BM : Varenicline gets stronger warnings about psychiatric problems, vehicle crashes. *JAMA* 302 : 834, 2009.
- 25) Singh S, et al : Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline : A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 183 : 1359–1366, 2011.
- 26) U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm259161.htm>. accessed Sep 17, 2011.
-