

13-3 医療施設受診喫煙者に対する禁煙誘導方法の確立に関する研究

主任研究者 名古屋大学大学院医学系研究科 浜 島 信 之

研究成果の要旨

浜島は某市職員に喫煙への感受性に関する遺伝子型を通知し、通知後3ヶ月の禁煙率が8.5%であるという結果を得ると共に遺伝子型を通知することで不安後悔等がほとんどないことを確認した。中村は健診の場での短時間の禁煙誘導を行い、対照群に比べ1.4倍禁煙率が高まることを見出した。田中はALDH2とCYP2E1の遺伝子型と喫煙との関連を、またALDH2とIL-1Bの遺伝子型と禁煙との関連を見出した。中川は外来で使用可能な5A禁煙誘導法を開発し、受診後6ヶ月の禁煙率は指導群の外科で37.0%、泌尿器科で33.3%、対照群の外科で27.9%、泌尿器科で28.0%という結果を得た。埴岡は歯科医師用の禁煙誘導プログラム実施教本を3種類と患者持ち帰り用カード24種類作成し、685名に介入し37名(5.4%)が禁煙したと推定した。伊藤はL-mycの遺伝子型を通知する介入試験を行い、参加から30ヶ月から40ヶ月後に郵送にて喫煙状況調査を行い、対照群14.5%、介入群で18.8%という禁煙率を得た。女性ではDRD2の遺伝子型と禁煙率との間に有意な関連を認めた。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
浜島信之	名古屋大学大学院医学系研究科 教授	遺伝子多型を用いての禁煙誘導
中村正和	大阪府立健康科学センター 部長	医療の場における禁煙指導法の開発とその普及に関する研究
田中英夫	大阪府立成人病センター 参事	医療施設受診喫煙者に対する禁煙指導法の確立に関する研究
中川雅史	自治医科大学 助手	術前喫煙者に対する禁煙誘導方法の確立に関する研究
埴岡 隆	福岡歯科大学 教授	歯科診療受診喫煙者に対する禁煙誘導プログラムの有効性に関する研究
伊藤秀美	愛知県がんセンター 研究員	遺伝子多型を用いての禁煙誘導

総括研究報告

1 研究目的

医療施設受診喫煙者を簡便短時間で禁煙に誘導する方

法を開発し、その効果を評価することが本研究班の目的である。禁煙誘導方法を開発するために禁煙行動の遺伝的背景、パーソナリティ等についても同時に探索する。

2 研究成果

浜島は、某市職員に対する禁煙健康研修に参加した新規採用職員63人と45パック年以上の喫煙者49人の計122人（男性108人、女性14人）に対して、GSTM1, GSTT1, NQO1 C609Tの遺伝子型無料検査と喫煙状況追跡調査を実施した。参加希望した喫煙者は107人（男性96人、女性11人）で、全員に遺伝子型を番号で匿名化し、番号を付した厳封した封筒で通知し、通知3ヵ月後の禁煙率を調査した。約3週間後の遺伝子型通知直前では、12人（11.3%）が禁煙しており、通知3ヵ月後では9人（8.5%）が禁煙していた。禁煙率は遺伝子型に関連せず、いずれの遺伝子型であっても同様に禁煙していた。「遺伝子多型検査の結果を聞いてどのように思いましたか？」という設問に対して、「安心した」と回答した者が18人（回答者104人の17.3%）、「何ともなかった」が40人（38.5%）、「多少不安になった」が37人（35.6%）、「とても不安になった」が2人（1.9%）、日常生活に差し支えがあるほど不安になった」は0人だった。「遺伝子多型検査について」「受けてよかった」と回答したものは67人（回答者104人の64.4%）、「どちらかと言えば受けてよかった」が34人（32.7%）、「どちらかに行けば受けなければよかった」が2人（1.9%）で、「受けなければよかった」は0人であった。「とても不安になった」と回答した者2名は20歳代と30歳代の男性で、遺伝子多型検査については「受けてよかった」と回答していた。共に一時的に禁煙し、3ヵ月後の調査の折には再喫煙していた。「どちらかと言えば受けなければよかった」と回答した者2名は共に50歳代の男性で、1人は「多少不安になった」と回答し、禁煙した。もう1人は「何ともなかった」と回答し、「関心はあるが禁煙する気はない」と回答した。遺伝子型通知に関しては、希望者であっても知った後に様々な問題を引き起こす可能性がある」と危惧されているが、遺伝子多型の遺伝子型については、特に問題となる例は観察されなかった。遺伝子型通知による禁煙の動機付けは、特に問題は生じておらず、禁煙を誘導するのに役に立つことが示された。

中村は、健診の場での短時間の禁煙誘導（介入時間1～2分程度）の効果を調べるために、2001年7月から2004年12月の期間に大阪府立健康科学センターでの基本健診コースを連続して2年受診した者を対象に、健診時の問診票を用いて喫煙状況の変化を調べた。喫煙状況の比較は、禁煙誘導を実施する医師が診察を担当した受診者（禁煙誘導群）とその他の医師が診察を担当した受診者（対照群）との間で行った。禁煙誘導の方法は、まず、喫煙者に「禁煙についてはどうお考えですか」と尋ね、禁煙の

準備性をアセスメントした。次に、その結果に応じて禁煙のアドバイス、主にニコチンパッチについての情報を提供した。禁煙しようと思っているまたは関心がある場合は、「禁煙するならニコチンパッチを使うと楽に確実に、しかも体重があまり増えずにやめられますよ。私達は水曜日午後に禁煙外来を実施していますが、皆さんニコチンパッチを使ってうまく禁煙されていますよ。お知り合いの医療機関や産業医の先生に相談して処方してもらって下さい。」と説明した。一方、禁煙に関心がない場合は、「今後もし禁煙しようと思われた場合、ニコチンパッチを使うと、結構楽に禁煙できますよ。禁煙するなら是非使うといいですよ。私達は水曜日午後に禁煙外来を実施していますが、皆さんニコチンパッチを使ってうまく禁煙されていますよ。」と説明した。そのほか、禁煙誘導群に対しては、健診成績表のコメント欄の喫煙者に対する自動診断の禁煙メッセージを「タバコをひかえましょう」から「禁煙しましょう」に変更して結果通知を行った。2001年7月から2004年12月の期間に基本健診コースを受診した者は11,735名で、そのうち連続して2年以上受診した者は7,624名であった。観察期間中、3年連続して受診した者については、前半2年分と後半2年分のデータセットに分けて延べ2名分のデータとして解析に用いた。また、4年連続して受診した者についても同様に、1名のデータを延べ3名のデータとして扱った。その結果、期間中に2年連続して受診した者は延べ16,399名で、そのうち喫煙者は4,739名であった。4,739名の喫煙者の中で、介入群（禁煙誘導を実施した医師が診察を担当した者）は225名、対照群（その他の受診者）は4,514名であった。介入群と対照群の喫煙者のベースライン時点での特性を比較したところ、性、年齢、喫煙開始年齢については、有意差はみられなかった。しかし喫煙本数においては、介入群のほうが対照群に比べて平均本数で1.8本多く、有意差がみられた。受診1年後の禁煙率は介入群8.0%、対照群6.2%で、介入群の方が禁煙率が有意ではないものの1.3倍高かった。受診年度別にみると両群間の禁煙のオッズ比は1.3～1.5の範囲内にあり、ほぼ一定していた。喫煙本数、性別、年齢、喫煙開始年齢、生活習慣病のリスクの有無を補正した対照群に対する介入群の補正禁煙オッズ比は1.4倍（95%信頼区間0.9～2.4）であった。アメリカのAHRQが臨床禁煙治療ガイドラインを公表する際にエビデンスとして取りまとめた禁煙介入のRCT研究のメタアナリシスの成績によると、臨床医が診察の中で短時間（3分以内）の禁煙アドバイスをを行うと、何もしない場合に比べて、設定された禁煙開始日から少なくとも5ヵ月以

上の時点での禁煙率を1.3倍有意に高まることが報告されている。また2004年のCochrane Libraryのレビューでは、医師による簡易アドバイスはアドバイスがない場合に比べて初回指導後少なくとも6ヵ月以上の時点での禁煙率を1.7倍有意に高めることが報告されている。本研究はRCTのように、あらかじめ十分デザインされた研究ではなく、対照群についても通常の健診時の指導を受けた群を用いている。そのため対照群においても、担当医師によって差はあるものの、禁煙の介入が実施されている。しかし、それにもかかわらず、今回の成績で一定の方法で禁煙誘導を実施した介入群において、対照群に比べて有意ではないものの、禁煙率が1.3倍（補正オッズ比1.4倍）と高かったことは、生活習慣改善への動機が高まりやすい健診の場での1～2分程度の短時間の禁煙誘導が効果があることを示唆する成績といえる。

田中は、研究1として大阪府立成人病センターで全身麻酔下に手術を受けた1254人を対象に入院前の喫煙行動に関連する遺伝子多型の探索を行った。入院前の喫煙状況をnever smoker, ever smoker, current smoker（入院前60日以内に吸っていた者）の3つに分類し、OPRM1他15種類の遺伝子多型を測定した。never smokerに対するever smokerであることの性、年齢調整オッズ比はALDH2がAA型の者はGG型の者に比べ1.81倍と有意に高かった（95%信頼区間1.02-3.22）。また、CYP2E1がGC型の者はGG型の者に比べて1.76倍current smokerである確率が高かった（95%信頼区間1.05-2.95）。研究2として退院後の喫煙行動に関連する遺伝子多型の探索を同じ対象者について行った。1254人のうち、入院前60日以内に喫煙しており、かつ、生存退院し、かつ退院から4ヶ月後の郵送による喫煙行動調査に回答した者は245人であった。性、年齢調整オッズ比から、IL-1BがTC型の者はCC型に比べて2.41倍（95%信頼区間1.19-4.88）退院後4ヶ月時点で禁煙している確率が高いという結果を得た。TT型もCC型に比べて高かった（1.98、95%信頼区間0.93-4.24）。ALDH2がGA型、AA型の者は、GG型の者に比べてこの確率が高くなる傾向がみられた（1.71、0.99-2.94と1.40、0.53-3.71）。研究3として、初診時、入許時や入退院時等の節目に、個別指導の形式でパソコンの画面に用意されたコンテンツ約100種類の中から患者に合った内容を選択し、表出させて行える、「禁煙支援ソフト」を開発した。医療現場において患者への禁煙誘導が普及しにくい理由の1つに、患者の禁煙の準備性や病状等に応じたテイラーメイドの介入を医療従事者が簡便に行うツール（教材）が存在しなかったことがある。そこで、このソ

フトは誘導中に聞き出した患者の個人情報画面から入力することができる「電子カルテ」機能を有し、さらに、蓄積したデータを分析するための集計機能も付けた。大阪府立成人病センターで2004年4月から保健師による試験運用を開始し、05年1月末までに、52名の患者に対し、平均31分の個別指導を行った。

中川は、昨年度、外来で使用可能な5A（Ask, Advice, Assess, Assist, Arrange）禁煙誘導法を開発し、外科初診および泌尿器科術前検査説明時にてその使い勝手、効果の検討を行った。患者登録を平成15年4月より平成16年3月まで行い、本年度は、その術前、初診6ヵ月後、12ヵ月後の追跡調査を行った。消化器・一般外科では、外来初診の受付時にアンケートを用いて喫煙者を把握し、泌尿器科では、術前検査説明時に口頭で喫煙者を把握した。喫煙者に対し、本開発研究への参加のインフォームドコンセントを得て、受診曜日により割付を行った。その後、外来看護師により禁煙誘導を行った。指導群に対しては、今回開発した5A禁煙誘導法を行い指導を行い、対照群には、「一般的な喫煙の害のパンフレット」を渡し、「たばこは、よくないので手術までに禁煙してください」とだけ説明した。手術直前は、術前回診時に、麻酔の担当医が喫煙状況を問診票（術前調査票）を用いて、調査した。外来初診から6ヶ月後、12ヶ月後の喫煙状況調査は、郵送にて調査した。返信のなかった患者に対しては、翌月に再度調査依頼をし、それでも返信が無い場合は、喫煙者として扱った。その期間の外科外来初診の患者は、男性676名、女性1518名でうち、喫煙者は、男性235名（外来受診者に対する割合34.8%）、女性179名（外来受診者に対する割合11.8%）であった。研究参加承諾が得られたのは、男性118名、女性89名であった。泌尿器科は、男性54名であった。指導群、対照群間での背景比較では、外科において指導群の年齢が対照群より高かった以外、両群とも、2群間に有意な差は認めなかった。登録患者のうち手術を行った患者は、外科69名（指導群42名、対照群27名）、泌尿器科54名（指導群28名、対照群26名）であった。手術1週間前の禁煙率は、指導群の外科で66.7%、泌尿器科で25.0%、対照群の外科で66.7%、泌尿器科で19.2%と群間において有意な差は認めなかった。外来受診後6ヶ月の追跡調査では、死亡追跡不能者を除いて、外科186名（指導群100名、対照群86名）、泌尿器科52名（指導群27名、対照群25名）であった。受診後6ヶ月の禁煙率は、指導群の外科で37.0%、泌尿器科で33.3%、対照群の外科で27.9%、泌尿器科で28.0%と群間において有意な差は認めなかった。平成17年2月末までに外来受診後12ヶ月の追

跡調査の対象になったのは、死亡追跡不能者を除いて、外科169名（指導群93名、対照群76名）、泌尿器科44名（指導群23名、対照群21名）であった。受診後6ヶ月の禁煙率は、指導群の外科で26.9%、泌尿器科で34.8%、対照群の外科で26.3%、泌尿器科で28.6%と群間において有意な差は認めなかった。更に術前だけでなく退院時に禁煙継続を目指した指導が行えるよう5Aに基づく退院時用禁煙継続誘導法を開発し、その効果の検討を開始した。平成17年2月末日までに外来にて禁煙指導を行った患者は、69名（男性53名、女性16名）でその内、現在までに入院したのは、39名（男性29名、女性10名）であった。ICが取得できたのが37名（男性29名、女性8名）で指導群17名（男性13名、女性4名）、対照群（男性16名、女性4名）に割り付けた。手術8日前に禁煙していた患者は、25名（67.6%）であった。手術前日には、36名（97.3%）が禁煙していた。

埴岡は、禁煙誘導プログラム実施に必要な教本を3種類作成した。教本は、①指導学習同時使用、②指導者学習用、③患者指導用であり、日常診療への円滑な導入を図るために、介入を行いながら知識を蓄積し、最終的に教材なしに日常的に会話ができるように工夫した。指導者教本の構成を、禁煙誘導の重要なツールになると思われる持ち帰りカードの内容にしたがって検討した。その結果、指導者教本は12ページ、持ち帰り用カードは6診療場面で4枚ずつ用いるように合計24種類となり、文献検索と抽出、写真選定、グラフ作成、ICDコード検索、指導文言制作を行い、最終のプログラム構築作業を行った。禁煙誘導プログラムの効果を調べる方法として、禁煙介入に意識が高い歯科医療者による有効性の評価を行うこととし、対象施設の選定を行った。研究開始に先立って、まず、福岡歯科大学疫学研究倫理専門委員会の承認を得た。禁煙介入に意識が高い歯科医師として、日本禁煙推進医師歯科医師連盟の会員名簿の歯科医師（約208名）に対して、対象施設募集の案内を行った（8月）。研究に関心を寄せた歯科医師に対して、さらに詳細な研究の説明書を郵送し、研究協力の回答を得た43施設に禁煙誘導のための研究セットを郵送した。29施設が研究を開始し、さらに、研究開始機関から紹介された8施設に対して研究セットを郵送した（11月）。介入終了を3月末日とした。51施設のうち、33施設（60%）から研究カードを回収した。回収されたカードは合計2345枚であり、1施設あたり71±76枚であった。介入対象者は685名、1施設あたり21±19名であった。2345枚の研究カードに記載された禁煙のステージの内訳は「禁煙に関心がない」

13.4%、「関心はあるが半年以内にやめるつもりはない」54.3%、「半年以内にやめるつもりであるが、1か月以内にやめる予定はない」21.3%、「1か月以内にやめる予定である」8.2%、「禁煙している」2.8%であった。禁煙ステージの調査は、このカードのほかに、初診時の介入群と非介入群の振り分けを行うために、別に質問表を用意しており、この結果を分析することが必要である。この質問表は、研究最終日に回収することになっており、本結果には反映されない。しかしながら、「禁煙している」との記載が37枚に見られたことから、685名のうち37名（5.4%）が介入期間中に禁煙を実行したものと思われる。

伊藤は、昨年度に食道がんおよび肺がんで喫煙の相対危険度に差が認められたがん遺伝子*L-myc* L/S型（LL型ではリスクの上昇が小さく、LS型およびSS型においてリスクの上昇が顕著）を用いて、医療施設受診喫煙者において遺伝子型を知ることが喫煙行動にどのように影響するかを検討するため無作為化介入試験を行った。その結果は、対照群、介入群の9ヶ月後の禁煙率はそれぞれ8.4%、12.7%と介入群の禁煙率は高い傾向を示し、介入群のうち実際に遺伝子型を通知された群（ $n=156$ 人）の9ヶ月後の禁煙率は17.8%と対照群に比べて統計学的有意に高く、禁煙誘導を目的とした遺伝子型通知は有効であることを報告した。本年度は、本対象者の長期的効果について検討するために追加で行った喫煙状況追跡調査を行った。介入試験参加30ヶ月から40ヶ月後に郵送にて再度喫煙状況調査を行った。参加者494名中、229名（46.3%）から回答があり、介入群（ $n=245$, 49.4%）は対照群（ $n=289$, 43.3%）に比べて回答率がやや高かったが、両群間に統計学的有意差を認めなかった。禁煙率は、対照群14.5%、介入群で18.8%と介入群で高い傾向を示したが、両群間に有意差を認めなかった（ $p=0.197$, χ^2 検定）。参加9ヶ月後の喫煙率に比べて、両群とも約6%上昇していた。男性の禁煙率は、対照群18.5%、介入群15.2%で、両群に統計学的有意差を認めなかった（ $p=0.466$ ）。一方、女性では、対照群10.3%、介入群24.0%と介入群で有意に禁煙率が高かった（ $p=0.009$ ）。介入群でLL型51名中、10名（19.6%）、LS/SS型158名中31名（19.6%）が禁煙したと回答し、両群間の禁煙率に差を認めなかった。男性の禁煙率は、LL型20.7%、LS/SS型16.7%とLL型でやや高い傾向を示したが、有意差を認めなかった（ $p=0.618$ ）。一方女性では、LL型18.2%およびLS/SS型24.2%とLS/SS型で禁煙率が高かったが、統計学的有意差を認めなかった（ $p=0.563$ ）。MAO-A 4-repeat(-)群と(+)群の禁煙率は、男性でそれぞれ36.5%と31.2%（ $p=0.377$ ）、女性でそれぞれ28.1%と

23.5% (p=0.542)であった。*MAO-B 644G*(+)群と(-)群の禁煙率は、男性でそれぞれ37.5%と33.5% (p=0.598)、女性でそれぞれ34.1%と21.4% (p=0.109)であった。またDRD2 A1 allele (-)と(+)群での禁煙率はそれぞれ、男性で32.0%, 35.7 (p=0.543)、女性で35.0%, 20.0% (p=0.024)であった。交絡因子を調整しても男女とも傾向は変わらなかった。今回の調査では、これまでに報告されてきた禁煙に影響を及ぼすがんの既往や禁煙に対する関心度などの方が、MAOやDRD2などドーパミン代謝関連酵素多型より、禁煙成功に強く関連していた。

3 倫理面への配慮

遺伝子多型を検査することについては、名古屋大学大学院医学系研究科、愛知県がんセンターおよび大阪府立成人病センターの倫理委員会の承認を得ている。同意には、遺伝子多型検査を行うことが明記されている文書を用いた。他の調査についても介入研究については実施施設で倫理審査を受け、参加者の同意を得た上で行っている。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Hamajima, N., Ito, H., et al., A pilot study on genotype announcement to induce smoking cessation by Japanese smokers. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 5: 409-413, 2004.
2. Nishio, K., Hamajima, N., et al., Genotype announcement in a genetic polymorphism study for health checkup examinees at Nagoya University Hospital. *Nagoya J. Med. Sci.* 67: 45-49, 2004.
3. Mizuno, S., Ito, H., Hamajima, N., et al., Association between smoking habits and tryptophan hydroxylase gene C218A polymorphism among the Japanese population. *J. Epidemiol.*, 14: 94-99, 2004.
4. Nakamura, M., et al., Effects of stage-matched repeated individual counseling on smoking cessation: a randomized controlled trial for the high-risk strategy by lifestyle modification (HISLIM) study. *Environ. Health Prev. Med.*, 9: 152-160, 2004.
5. Nakamura, M., Effective Intervention for Smoking Cessation -Practical guidance for medical facilities including smoking cessation clinics-

JMAJ., 47: 97-104, 2004.

6. Ito, H., Hamajima, N., et al., Gene-environment interactions between the smoking habit and polymorphisms in the DNA repair genes, *APE1* Asp148Glu and *XRCC1* Arg399Gln, in Japanese lung cancer risk. *Carcinogenesis*, 25: 1395-1401, 2004.

日本語論文

1. 中村正和, 禁煙治療の制度化の必要性と欧米の動向. *公衆衛生*, 68: 948-952, 2004.
2. 木下朋子、中村正和、他、通信制禁煙プログラム「禁煙コンテスト」の評価、*日本公衛誌*、51: 357-370, 2004.
3. 大石剛子、中村正和、他、禁煙に関する調査票の日本語版の開発. *薬理と治療*, 33: 141-156, 2005.
4. 蓮尾聖子、田中英夫、他、入院喫煙患者に対する退院後の電話による禁煙支援とその効果、*日本公衛誌*、51: 403-412, 2004.
5. 蓮尾聖子、田中英夫、他、看護師に対する禁煙指導強化のための取り組みとその効果. *日本公衛誌*, 51: 496-506, 2004.
6. 中川雅史、田中英夫、他、術前喫煙対策の充実に向けてー第2報：術前の禁煙行動に対する院内全館禁煙の効果ー、*麻酔*、53: 438-442, 2004.
7. 埴岡隆、喫煙は歯科疾患最大のリスク因子、*日本歯科医学会雑誌*、23: 19-23, 2004.
8. 埴岡隆、歯肉メラニン色素沈着と喫煙の関係、*歯界展望*、103: 807-812, 2004.
9. 埴岡隆、口腔保健医療におけるタバコ対策ーこれからの日本口腔衛生学会の役割、*日本口腔衛生学誌*（印刷中）.