

要約

1. ニコチン依存症管理料の保険適用以後、多くの施設において禁煙外来が開設されたが、その業務の中の多くの項目で薬剤師の関与が十分可能である。
2. 薬剤師として特に注意を払いたいことは、化学物質としてのタバコと薬物の相互作用である。
3. 禁煙を実行する過程において、タバコ中の化学物質の影響から離脱するに伴い、定期的に服用している薬物の効力変化等が顕著に現れ、時として、治療上重大な影響を及ぼすことがある。
4. これらを未然に防止する、あるいは早期に発見することなど、薬剤師の役割は大きい。
5. 病院の禁煙外来で処方される以外に薬店で入手できる禁煙補助薬があり、これらを含めて患者が正しい知識を持って禁煙治療ができるように導くことも薬剤師の役割として重要である。

キーワード：禁煙指導・支援薬剤師、CYP1A2、薬物相互作用、禁煙補助薬、服薬指導

1. はじめに

平成18年度の診療報酬改訂において、ニコチン依存症管理料の保険適用が認められ、禁煙外来が様々な施設で行われるようになったが、その施設基準に「専任の看護師または准看護師」の配置を必須としながら、薬剤師が全く文言に入らなかったことは大いに残念であった。

医薬分業の進展によって病院薬剤師の配置は多くの施設で手薄になっており、禁煙外来へ関与するには厳しい人的状況になっているのが現実である。しかしながら、禁煙外来において薬物・化学物質への専門性が高い薬剤師の参画が望ましいことは言うまでもない。さらに、社会全体の禁煙に対する意識の向上に伴い、熱心な禁煙活動を行う薬剤師があらわれ、呼応して各地の薬剤師会や学会で禁煙指導・支援薬剤師等の認定制度も創設され、定期的な研修会等も開催されるようになった。このような背景・環境を考慮すると、禁煙外来において薬剤師は重要な役割を果たしうると考えられる。

2. 禁煙外来の業務と薬剤師の関与できる場面

禁煙治療のための標準業務手順書¹⁾によれば、その業務は概ね以下ようになる。

A：初回診察

- A-1. 問診（喫煙状況、禁煙意志確認、ニコチン依存症スクリーニング等）
- A-2. 呼気一酸化炭素濃度測定等を含む喫煙状況の客観的評価と結果説明
- A-3. 禁煙開始日の決定
- A-4. 禁煙にあたっての問題点の把握およびアドバイス
- A-5. 禁煙補助薬の選択と説明

B：再診

- B-1. 禁煙状況や離脱症状の問診
- B-2. 呼気一酸化炭素濃度測定等を含む禁煙状況の客観的評価と結果説明
- B-3. 禁煙継続のあたっての問題点の把握とアドバイス
- B-4. 禁煙補助薬の選択と説明

市中の禁煙補助薬を扱う薬局・薬店においては、呼気一酸化炭素濃度測定以外の部分で、同じような手順で禁煙指導を行っている事実から、A-1 から B-4 までの全ての業務を通じて、薬剤師は何らかの形で関与可能である。

禁煙補助薬の選定は医師、使用法の説明等は薬剤師が行うという分担は当然として、再診の際には、まず薬剤師による禁煙補助薬の副作用等の確認、および普段服用している薬剤との相互作用のチェック等を含めた禁煙状況の聞き取りを実施し、その後医師が診察を行うなど、各施設の薬剤師人員配置状況等に応じ、相応の業務分担や効率的業務手順の組み立てが可能である。

3. 禁煙外来における具体的な薬剤師の関与について

薬剤師の禁煙外来での仕事には、ニコチンパッチ等の禁煙補助薬に対する使用説明や副作用のモニターが基本にあるが、現在慢性疾患などで使用している薬剤との相互作用等の薬学的側面からのアプローチがより重要であると思われる。以下に「タバコとの相互作用」および「禁煙補助薬」に対する関与について述べてみたい。

（1）化学物質としてのタバコに対する薬学的側面からのアプローチ

今から禁煙に臨む患者を薬学的に考えると、タバコからの離脱すなわち**ニコチン依存の状態から脱していく変化**と同時に、**タールと呼んでいる多数の化学物質の影響下からの離脱**という2つの側面を考慮しなければならない。

特に、依存性薬物であるニコチンについては、ニコチンパッチなどの禁煙補助薬の使用により離脱までのプロセスを上手くコントロールすることも可能となったが、タールの影響からは禁煙と同時に即座に開放される点が薬学的に重要である。

タールは有機物を熱分解した際に生ずるもので数千を超えるといわれる化学物質の集合

体とされ、これにより薬物代謝酵素の、特に CYP1A2 が誘導される。

すなわち、喫煙中には薬物代謝酵素誘導により薬物の代謝は亢進した状況下にあるので、通常状態より多い投与量が必要になっている場合も考えられる。この状態で禁煙を行い、タールの影響下から脱した場合、CYP1A2 の酵素誘導からの回復と同時に、薬効が強く現れる可能性があることが容易に想像される。

この点に関して、澤田らの興味深い症例報告²⁾がある。

【節煙により副作用を発現した症例】

25 歳男性。21 歳から双極性感情障害のため治療を受けている。数ヵ月前にオランザピン（商品名ジプレキサ）30mg/日による治療を開始したが、特にこれといった副作用は起きていなかった。その後、患者が突然、喫煙量をそれまでの 40 本/日から 10 本/日に減量した。すると、その 4 日後、患者はアカシジア（静座困難）を発現。その後、アキネジア（運動不能症）などが現れるようになった。

処方医がオランザピンの投与量を 20mg/日にしたところ、症状は改善した。

（日経 DI クイズ 服薬指導・実践篇 5. 16-17, 2004 より引用）

上記症例で重要な点は、節煙のわずか 4 日後に薬物代謝酵素誘導の回復による影響が現れている点である。また、澤田らの報告した別の症例では、長い期間で酵素誘導回復の影響が現れており、薬物代謝酵素誘導からの回復は個人差が大きいことが示唆される。

このように、タバコの吸引停止は、ニコチンだけではなくタールの影響下からの離脱についても臨床上で重要な変化を起こしうることで、さらに患者個別に十分な観察が必要であると考えられ、薬学的関与が必要な理由である。

このように薬物代謝酵素誘導が影響を及ぼすと考えられる薬剤例を表 1 に示す。

表 1. 喫煙の影響：CYP1A2 で代謝される薬剤³⁾⁻⁸⁾

薬効	一般名	喫煙による影響
気管支拡張薬	テオフィリン	クリアランスが非喫煙者比 58~100%増加 半減期 63%で薬効低下
頭痛薬等	アンチピリン、フェナセチン、カフェイン	クリアランス上昇（代謝されやすい）
ホルモン剤	エストラジオール	血中濃度の低下、クリアランス上昇
抗うつ薬 （三環系）	アミトリプチリン クロミプラミン イミプラミン	血中濃度の低下

抗うつ薬 (SSRI)	フルボキサミン	血中濃度の低下、AUC の減少
統合失調症治療薬	オランザピン	血中濃度の低下、クリアランス上昇
統合失調症治療薬	ハロペリドール	血中濃度の低下
麻酔薬	ロピバカイン	尿中排泄の増加
麻酔薬	リドカイン	クリアランスの上昇
抗不整脈薬	メキシレチン フレカイニド	クリアランスの上昇
β 遮断薬	プロプラノロール	クリアランスの上昇・AUC の減少
非麻薬性鎮痛薬	ペンタゾシン	クリアランスの上昇 (投与量の増量検討)
筋萎縮性側索硬化症治療薬	リルゾール	クリアランスの上昇
筋弛緩薬	チザニジン	血中濃度低下、半減期減少、AUC 減少
抗悪性腫瘍薬	エルロチニブ	AUC 減少

AUC: area under curve (薬物血中濃度-時間曲線下面積)

薬物代謝酵素だけでなく、ニコチン等の作用も含めて、喫煙により影響を受けやすい薬物例を表 2 に示す。

表 2. 喫煙の影響：その他 ³⁾⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾

薬品・薬効	喫煙による影響
経口避妊薬	経口避妊薬の添付文書：35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者は、心血管系に対する有害作用の相互の増強により、投与禁忌。喫煙者は慎重投与。
アドレナリン作動薬・遮断薬	ニコチンによるコルチゾール、カテコラミン（エピネフリン、ノルエピネフリン、ドパミン）分泌促進により、アドレナリン作動薬の効果増強、遮断薬の効果減弱。
ヘパリン	喫煙者では非喫煙者に比べ、半減期が短く、消失速度も速やか。機序は不明。クリアランス 36% 上昇、半減期 36% 減少というデータがある。
インスリン	ニコチンの末梢血管収縮作用により、皮下注射の際の吸収が平均 13% 減少し、インスリン投与必要量が平均 15~20% (文献により 30%) 多くなる。またニコチンによるカテコラミン放出による血糖上昇については、文献上、大きな影響があるとは見做されていないが、影響される恐れはある。

フロセミド	ニコチンによる抗利尿ホルモン分泌増加に伴う利尿作用の減弱。20%の尿量減少の報告がある。
ビタミン B6、ビタミン B12、ビタミン C、ミネラル等	ビタミン C はタバコ 1 本につき 25mg を消費するなどの数字もあるように、喫煙者は非喫煙者より、これらを多量に消費されると言われる。

表 1、表 2 を通して、喫煙と薬物の主な相互作用について示した。禁煙後には、タールやニコチンの影響から開放され、薬物の効果が強く現れるなどの問題を指摘したが、同時に、禁煙後の体重増加による血圧や血糖値の変動など、禁煙に付随する様々な体調・状態変化によっても、薬物の効果や副作用が変動する場合もある。

禁煙外来に係わる薬剤師は、これらを踏まえ、医師や禁煙外来スタッフや禁煙実施者およびその家族などと、薬学的知識に基づいた十分な情報提供、情報の交換を行うことが重要である。

(2) 禁煙補助薬に対する服薬指導のポイント

禁煙補助薬には、ニコチン含有製剤とニコチン以外の成分によるものが存在する。これらの詳細な説明は他章に譲るが、本章では、服薬指導・使用説明において特に重要なポイントに絞って薬剤師の立場から記しておきたい。

■ 口腔粘膜吸収ニコチン製剤

ニコチンガム（ニコレット[®]）は、ガム 1 個中にニコチン 2mg を含有し、使用感を良くするために、様々な味付けがなされている。1994 年には医療用医薬品であったが、2001 年に一般用医薬品となり、現在は第 2 類医薬品として、薬局・薬店で購入することができる。

禁煙外来の施設認可を受けている場合、ニコチンパッチが保険適応になるので、ニコチンガムは積極的には使用しないが、施設認可を受けていない施設や、禁煙を実施する患者のニコチン依存度が低い場合に使用を推奨する可能性があること、ニコチンガム使用履歴のある者の来院、あるいはニコチンガムによる有害事象の相談等が禁煙外来で行われる可能性がある。

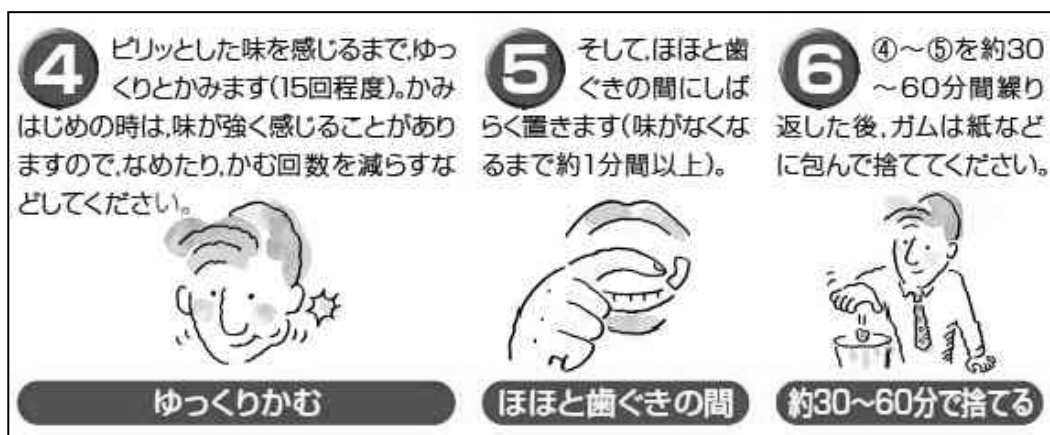
表 3. ニコチンガムの使用量の目安と使用方法¹⁰⁾

1 回量	1 日最大 使用個数	使用開始時の 1 日の使用個数の目安	
		禁煙前の 1 日の喫煙本数	1 日の使用個数
1 個	24 個	20 本以下	4～6 個
		21～30 本	6～9 個
		31 本以上	9～12 個

タバコを吸いたいと思ったとき、1回1個をゆっくりと間をおきながら、30～60分間かけてかむ。1日の使用個数は表を目安とし、通常、1日4～12個から始めて適宜増減するが、1日の総使用個数は24個を超えないこと。禁煙になれてきたら（1ヵ月前後）、1週間ごとに1日の使用個数を1～2個ずつ減らし、1日の使用個数が1～2個となった段階で使用をやめる。なお、使用期間は3ヵ月を目処とする。

【ニコチンガム服薬指導のポイント】

禁煙実行者からの一般的な質問には、ニコレット HP (<http://www.nicorette-j.com>) は充実しており、ニコチンガム使用での血中濃度推移や禁煙成功率等のデータ、あるいは、禁煙スタートカレンダーやパンフレット等のツール、禁煙に成功するコツなどの記述等、様々なコンテンツがある。また、ニコレット禁煙支援センター(0120-250103)などもある。さて、ニコチンガムの使用指導の最もポイントとなる部分は、かみかたである。



添付文書の上図の説明で示される使用法の遵守が、ニコチンの吸収や血中濃度変動の大きなファクターであることから、極めて重要である。また、ニコチン刺激が強いようならばかむ回数を減らす（1回3秒など）ことや、ガムを半分に切って使う、使用後にうがいをするなどの対処法も伝えておく必要がある。

通常のガムのように、**激しくかんで味が抜ければ捨てる**といった使い方をしてしまった場合、吸収が促進され、**血中ニコチン濃度は急激に上昇**することになる。これは、ニコチン過量による有害事象発生（めまいや吐き気、動悸など）も容易に引き起こしてしまう上に「**ニコチンガム依存**」を形成する恐れがある。

ニコレット[®] 添付文書には、「長期・大量使用によりニコチン依存が本剤に引き継がれることがある」とされているが、依存が形成された結果として長期・大量使用に陥っている場合もあり、実際に禁煙外来診療を行っている医師から、ニコチンガム依存症の患者の治療経験を聞くこともある。従ってニコチンガムの使用を勧める場合には、最初に十分に正しい使用法の徹底について指導を行うことが肝要である。

ニコチンガム依存に陥った場合は、喫煙からの離脱と同様、ニコチンパッチやバレニクリンによる治療が奏効するようだが、保険適応とはならない（喫煙者ではないため自費に

よる治療となる)。

■ 経皮吸収ニコチン製剤

医療用のニコチネル[®]TTS[®]にはニコチン含有量が17.5mg、35mg、52.5mgの3種があり、1日1回の貼付により、24時間の安定したニコチンの放出がなされる。このためニコチンガムを激しくかんだ場合のようなニコチン血中濃度の急激な立ち上がりもなく依存も形成されにくい。ニコチンガムは工作中や歯の状態が悪い場合には向かないなどの問題があったが、本剤は貼るだけなので比較的簡便に使用できる。

医療用のニコチンパッチ製剤添付文書における一般的な使用方法では、52.5mg製剤(ニコチネル[®]TTS[®]30)のものを4週間、続いて35mg製剤(ニコチネル[®]TTS[®]20)を2週間、17.5mg製剤(ニコチネル[®]TTS[®]10)を2週間と漸減しながら計8週間で終了する。また10週間を超えて使用しないこととされている。使用者の状態・副作用などによっては、開始用量の調整や、減量の調整が必要である。

病院の禁煙外来で処方される医療用の他に、薬剤師のいる薬局で買える第1類医薬品として市販されたニコチンパッチ製剤も複数存在している。

【ニコチンパッチ服薬指導のポイント】

一般的な注意事項や禁忌事項などについては、添付文書の記載や患者指導ツールに従って十分な服薬指導をする必要があるが、指導上で最もポイントとなるのは、発生頻度の高い「貼付部位の皮膚炎」と「悪夢・不眠」である。

パッチによる皮膚炎は、水疱を形成するほどの状態も珍しくなく、かなり強い痒みの訴えもある。従って、毎日貼付部位を変えろという、最も基本的な指導は絶対忘れてはならない。また、皮膚炎に対して、ステロイド外用薬(strong、very strong)や抗ヒスタミン薬等の投与により数日で回復する¹¹⁾ので、皮膚炎の症状等が出現した場合には、速やかに来院するように指導を行う。

悪夢・不眠については、添付文書上でも5%以上に発現している有害事象である。ニコチンにより発現している作用であるから、剥ぐことで対処は可能である。夜間のニコチン濃度を下げることで対処することを考え、①夕方や夜の貼り替えとせずに、**基本的に朝・起床時の貼り替え**とする、②朝の貼り替えでも不眠が出るならば、**寝る前にパッチを剥がす**ことで対応する。

また、皮膚を清浄にしてからパッチを貼るという意味で、夕方の入浴後の貼り替えからパッチの使用を開始する場合もあることから、このような指導を薬剤交付時に十分に行っておくと良いと思われる。ちなみに一般用の製剤では不眠等の有害事象の回避のため、**起床時に貼り就寝前に剥がす**約16時間使用を前提としている。

ニコチンパッチ製剤は、安定的に一定量のニコチンを放出することが特徴であり、血中濃度ベースラインを作る製剤である。一方で突出したニコチン欲求に対し、レスキューとしてニコチンガムによるニコチン補充を行う方法も試みられていると聞く。ニコチン製剤

同士は併用しないことが原則であるが、もしこのような治療法を行う場合には、各製剤の使用法・有害事象について十分な説明を行うと同時に、薬店等でのトラブルを避けるため、医師の指示がわかるような書面等を発行するとよい。

■ バレニクリン製剤

ニコチン $\alpha_4\beta_2$ 受容体部分作動薬としてチャンピックス[®]錠（0.5mg・1mg）が市販されており、保険適応となっているので、用法用量等について添付文書¹²⁾に従って簡単に紹介する。

患者が禁煙を開始する日を設定し、その日から1週間前に投与を開始、第1～3日目は0.5mgを1日1回食後に経口投与、第4～7日目は0.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与、第8日目以降は1mgを1日2回朝夕食後に経口投与し、投与期間は12週間とする。

12週間の禁煙治療後、患者の希望と投薬の必要性に応じて、さらに12週間投与期間を延長することもできる（但し自費）。副作用等により忍容性に問題がある場合には、0.5mg 1日2回に減量するなどとなっている。

【バレニクリン製剤服薬指導のポイント】

この薬剤で最も重要な点は、精神関連副作用である。近年、警告も追記され有害事象症例も公表されたが、国内での自殺既遂も含む攻撃衝動や破壊衝動、暴力衝動、自殺念慮、抑うつなど、様々な症状が起こりうる。

添付文書では「禁煙自体で様々な症状が起こりうる」としており、読み方によっては禁煙が大変危険な行為に感じられるような記載となっているが、いずれにせよ、禁煙を勧めることにより自殺や他害行為が発生しては本末転倒である。これら有害事象については、場合によっては自他の生命や人生に係わる重大事項であるから、服用者が十分に理解できるように説明を行っておくことが重要である。

ただ単に「さまざまな気分の変動」といった伝え方では、漠然として伝わりにくいので、**実例（自殺関連、傷害関連、興奮、抑うつ等）を含めて明確に説明し**、中止判断等も含めた医師の指示を明確に伝える必要がある。処方時には、精神疾患等の既往歴なども十分に確認しておく必要がある。

バレニクリンは、ニコチンパッチ製剤などが有害事象等の理由で使用できないときには重要な選択肢になり得ると考えられるが、使用後の1年継続禁煙率も他の禁煙補助薬と大差ないデータであることから、処方する際には有害事象と有効性を十分秤にかけて選択することが重要と考えられる。

4. おわりに

近年、敷地内禁煙となっている医療施設も増え、入院患者も入院を期に禁煙に取り組むなどの場面も増えていることと思われる。この際に、禁煙と薬物代謝の変化等について気づかずに見過ごしている場合もあるかもしれないし、退院後に喫煙を再開した場合に、薬

物代謝酵素誘導やニコチン作用により、薬効が減弱するなどの変化が起こっているかもしれない。あるいは禁煙補助薬の誤使用、十分な服薬指導を受けなかったばかりに有害な作用に苦しんでいる場合もあるかもしれない。

こういった不都合の防止や有害事象への速やかな対処のため、薬剤師は、その薬学的知識を生かし、禁煙外来への関与のみならず、一般の入院患者・外来患者に対しても、タバコという依存薬物と上手に縁が切れるような働きかけを行いながら、治療薬・禁煙補助薬に関わる有害事象回避を実現し、無煙社会を実現するための一助となる活動を展開することが必要であり、このような活動が、薬剤師職能を生かした社会への貢献のひとつの形であらうと思われる。このすばらしい社会貢献を行うためにも、薬局の禁煙化と薬剤師の禁煙が大切な要素であると考えている。

参考文献

- 1) 日本循環器学会、日本肺癌学会、日本癌学会編：禁煙治療のための標準手順書（第4版），2010.
- 2) 澤田康文ら：クイズ服薬指導・実践篇5. 日経DI. 16-17, 2004.
- 3) 熊谷芳樹：タバコと薬物. 臨床と薬物治療 10(1):65-70, 1991.
- 4) 堀美智子ら：禁煙に伴う服薬指導の注意点、血中濃度が変化する薬剤も. 日経メディカル. 33(7):91-92, 2004.
- 5) 浦江明憲・他：薬物動態に及ぼす喫煙の影響. 月刊薬事 42(4):333-338, 2000.
- 6) ニコチネル[®]TTS[®]添付文書
- 7) 山下徹：喫煙のリスク，医薬品との相互作用. 薬局 60(5):65-69, 2009.
- 8) 橋田亨，乾賢一：病院薬局における禁煙支援のポイント，禁煙指導・支援者のための禁煙科学，日本禁煙科学会編 247-251，文光堂，2008
- 9) 藤井憲一郎，大井一弥：禁煙指導の周辺知識. 医薬ジャーナル 41(3):1036-1040, 2005.
- 10) ニコレット[®]添付文書
- 11) Smoke Free VIEWS No.6, 2008.
- 12) チャンピックス[®]添付文書