

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23593359

研究課題名(和文)バイオマーカーを指標とした妊娠期・授乳期の長期的禁煙支援プログラムの開発と検証

研究課題名(英文)Development and validation of a biomarker-based long-term support program for smoking cessation during pregnancy/lactation period

研究代表者

塚原 ひとみ (TSUKAHARA, HITOMI)

国際医療福祉大学・保健医療学部・教授

研究者番号：20555403

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：20～30歳代女性への禁煙支援は、次世代を健全に育む重要な取り組みである。本研究は、妊産婦の禁煙しようという意志を喚起するために、喫煙の害を示すバイオマーカー指標の作成と検証を目的とした。禁煙補助薬比較試験における禁煙成功・不成功例の背景要因を解析した。次いで、能動・受動喫煙に伴う妊娠期から一か月検診までの母体血・尿・臍帯血のコチニン濃度と呼気中CO濃度、分娩状況に関する探索研究を行った結果、喫煙状況と母体血・尿・臍帯血のコチニン濃度には個人差があるため、個人別のバイオマーカー推移指標を作成した。妊娠前からの集団指導や喫煙者の個別指導に活用し、その効果を検証することが今後の課題である。

研究成果の概要(英文)：Smoking cessation support for women in their 20s and 30s is crucial for the optimal development of the next generation. The present study aimed to develop and validate biomarker indices of the ill effects of smoking to motivate expectant and nursing mothers to stop smoking. Exploratory study was conducted to evaluate the active/passive smoking-derived cotinine levels and breath CO concentration in maternal blood, urine, and umbilical cord blood between pregnancy period and one-month postpartum checkup. The conditions of labor and delivery were also explored. On the basis of the obtained results, personalized biomarker change indices were created because of the individual differences in the smoking status and cotinine levels in maternal blood, urine, and umbilical cord blood. Future studies should aim to use and validate the effects of these biomarkers for group guidance of women before pregnancy and for individual guidance of smokers.

研究分野：臨床看護学

キーワード：禁煙 妊産婦 コチニン 受動喫煙 バイオマーカー 能動喫煙

1. 研究開始当初の背景

喫煙は多くの疾病の発症および死亡原因の中で、防ぐことができる単一で最大なリスク因子である。日本人男性の喫煙率は、2010年「全国たばこ喫煙者率調査」では23.9%と欧米人に比較し高く、一方、日本人女性の喫煙率は低いが、20~30歳代の喫煙率が上昇傾向にある。この年代の女性への禁煙支援は、次世代を育むためにも重要な取り組みである。しかし、若年女性・妊娠可能女性の場合、2006年から保険適応されたニコチン依存管理料算定条件には該当しない対象がほとんどである。また、保険適応使用可能な経皮吸収薬であるニコチンパッチや $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬であるバレニクリンは、妊婦・授乳婦への使用の安全性は不明であるため禁忌である。

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禁煙治療の指導終了後9カ月の禁煙継続率は49.1%にとどまる(平成21年度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、2009.11)。禁煙持続率が低い原因は、禁煙時の離脱症状に耐えられないことによる場合が多い。禁煙によるストレスは、禁煙開始2週間がピークとする報告がある。喫煙をやめられない要因として、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の高低が「喫煙に成功するか」「喫煙を再開するか」の行動分岐点に関与しているとの報告もある。

妊婦への禁煙支援プログラム介入の効果についてはこれまでも報告があるが、米国での若年妊婦への禁煙支援プログラム比較試験では、禁煙介入の1年後の評価として、禁煙支援介入の有効性はなかったと報告している(Albrecht, S.A 2006)。

研究代表者は、禁煙支援に関する臨床研究「A Randomized Controlled Open Comparative Trial of Varenicline vs Nicotine Patch in Adult Smokers: Efficacy, Safety and Withdrawal Symptoms」を2010年Circulation Journalに発表した。この臨床研究は、日本人のニコチン依存症の成人を対象としたバレニクリンとニコチンパッチの無作為割付並行群間比較試験であり、バレニクリンとニコチンパッチの禁煙の有効性・安全性・ニコチン離脱症状を比較した、本邦初のトライアルである。

これまでの禁煙支援に関する報告では、禁煙実施中の対象者のストレスや禁煙効果の実感を経時的に分析し言及したものはない。また、ニコチンやニコチンの代謝産物であるコチニンの臍帯血中濃度、胎児や新生児への移行、初乳への移行についてはこれまでも

報告されているが、長期的に追跡した報告はない。したがって、妊娠期から授乳期の女性を対象とした禁煙支援には、対象の禁煙しようとする認識を喚起し、喫煙の害を表現する各種バイオマーカーを指標とし、それらを提示することにより、禁煙をより長期的に継続できるような禁煙支援プログラムの開発と検証が必要である。

禁煙補助薬を使用する禁煙支援でなく、妊娠・出産・育児の体験を「禁煙を実施する」という意志の原動力とするための支援や喫煙が子どもに及ぼす影響を禁煙支援教材として活用することは禁煙しようとする認識の強化につながる。

2. 研究目的

妊娠期から授乳期にある女性を対象とした禁煙支援では対象の禁煙しようとする認識を喚起する必要がある。禁煙成功・不成功事例を詳細に分析し、それぞれの傾向と背景要因を明らかにする。次いで、妊産婦の禁煙支援の基礎資料とするために、妊産婦の能動・受動喫煙に伴う母体・臍帯血のコチニン濃度の変化を探索し、喫煙の害を表現する各種バイオマーカー指標を作成し、長期的禁煙支援プログラムを開発するための示唆を得る。

3. 研究の方法

(1)禁煙支援に関する臨床研究「A Randomized Controlled Open Comparative Trial of Varenicline vs Nicotine Patch in Adult Smokers: Efficacy, Safety and Withdrawal Symptoms」のデータの詳細を分析した。

分析内容:禁煙治療開始後から12週間までを経時的に、①ストレス状況(SCL・STAI)の推移、②禁煙効果の実感の推移、③ニコチン離脱症状(ミネソタ式ニコチン禁断症状調査票:MNWS)の推移、④血液中精密酸化脂質の推移について分析し、禁煙補助薬比較試験における禁煙成功・不成功事例の背景要因を探索した。

(2)禁煙補助薬比較試験における喫煙状況と胃腸障害・禁煙効果の実感と体重増加との関連を明らかにする。

(3)ニコチンの代謝産物であるコチニンの母体血中、尿中、臍帯血中濃度を探索するために臨床研究を実施する。

被験者:能動あるいは受動喫煙妊産婦10名
調査内容:①能動・受動喫煙状況、②喫煙・禁煙状況、③TDS(Tabaco Dependence Screener)、ブリンクマン指数、④夫・家族の喫煙状況、⑤ストレス状況、⑥母体血中・尿中・臍帯血中コチニン濃度、⑦呼気中CO濃度、⑧妊娠・分娩経過。

探索時期:妊娠期、分娩時、分娩後1日目、退院時、1か月検診までを継続して探索する。

(4)バイオマーカー指標とたばこ暴露状況、分娩状況、新生児の関連を分析し、禁煙支援プログラム教材として個別データを用いた

バイオマーカー指標を試案する。

4. 研究成果

(1) 禁煙成功・不成功事例の分析

禁煙外来における薬剤選択の方針を探る目的で2008年～2009年に実施したバレニクリンとニコチンパッチの無作為割付並行群間比較試験(The VN-SEESAW Study)は、2剤の禁煙率の有効性を比較し、被験者のニコチン離脱症状やストレスとの関連を同時に検討した。この分析は、The VN-SEESAW Studyのエンドポイントである24週時の禁煙成功・不成功例の背景要因の差異を明らかにし、禁煙支援の示唆を得ることを目的とした。

禁煙成功事例と不成功事例の背景(年齢・喫煙開始年齢・喫煙本数・呼気中CO濃度・STAI・臨床所見など)について統計解析、SPSS16.0を用いMann-Whitney-U検定、 χ^2 検定を実施した。年齢、喫煙開始年齢、ブリンクマン指数では、有意差はなかった。禁煙開始時と12・24週後の呼気中CO濃度では、不成功群でCO濃度が有意に高かった(12週:P<0.001, P<0.005, 24週:P<0.05, P<0.01)。喫煙時の1日の喫煙本数、呼気中CO濃度で有意な差があり、不成功群の喫煙本数が多く(12週:P<0.01, 24週:P<0.005)、呼気中のCO濃度も高くなっている(表1)。

表1. 背景分析

背景	禁煙成功 (n=19)	禁煙不成功 (n=9)	P value
年齢(歳)	47.89 ± 10.85	42.22 ± 13.13	0.301
性別	人数(%)		
男:女	15(78.9) : 4(21.1)	8(88.9) : 1(11.1)	
体重差(初回と12週経時の体重差)	2.04 ± 2.03	1.87 ± 2.12	1.000
Body mass index(Weeks 12)	24.66 ± 3.93	23.77 ± 2.47	0.605
喫煙開始年齢(歳)	18.21 ± 2.20	19.11 ± 2.713	0.340
喫煙年数(年)	28.16 ± 10.29	22.22 ± 11.99	0.168
1日の喫煙本数	23.68 ± 8.14	32.78 ± 9.59	0.003 **
ブリンクマン指数 ^①	675.53 ± 370.52	757.78 ± 519.39	0.961
TDS score	7.63 ± 1.54	7.71 ± 1.67	0.900
過去の禁煙歴 人数(%)	13 (68.4)	7 (77.8)	
ニコチンパッチ使用歴(%)	2 (10.5)	—	
ニコチンガム使用歴(%)	2 (10.5)	1 (11.1)	
呼気中CO濃度(禁煙開始時)(ppm)	23.84 ± 9.34	32.44 ± 13.15	0.038 *
(禁煙12週後)(ppm)	4.05 ± 1.87	13.89 ± 12.03	0.008 **
STAI 特性不安(禁煙開始時) ②	40.84 ± 8.01	43.56 ± 6.71	0.362
STAI 状態不安(禁煙開始時)	36.42 ± 5.81	40.56 ± 9.03	0.126
SCL (First visit) ③	4.89 ± 3.48	6.44 ± 4.77	0.338

Mann-Whitney Test † p ≤ 0.1 * p ≤ 0.05 ** p ≤ 0.01 *** p ≤ 0.001 Mean ± SD
^①Brinkman index = cigarettes per day × smoking history (years) ^②TDS: Tobacco Dependence Screener
^③STAI: State-trait anxiety inventory ^④SCL: Stress check list

STAI 日本語版 (STATE-TEST ANXIETY INVENTORY 日本語版) による臨床的に問題となる高不安状態とされている。高不安状態者(42点以上)の推移を比較すると、禁煙24週時の喫煙者において禁煙開始時の状態不安者が有意に多かった P=0.064, 6.8 (95% CI: 0.950~48.692) 禁煙効果の実感15項目の比較では、全ての項目で差はなかった(表2)。

本研究では、禁煙不成功群であっても、禁煙しようと努力し、1日の喫煙本数は減少あるいは、数日間は禁煙している状況があり、禁煙不成功者も全員が減煙に成功している。したがって、禁煙不成功者も禁煙効果を実感している状況があり、実感に差がなかったと考えられる。

酸化ストレス物質である尿中尿中8-OHdGと8-isoprostaneの禁煙開始時の測定値は、不成功群が有意に高かった(P<0.05, P<

0.05)。喫煙は、血清脂質やリポ蛋白に多くの変化をもたらす。特に、高比重リポ蛋白コレステロール(high density lipoprotein cholesterol: HDL-C)の低下は明らかで、HDL-Cの平均値は喫煙本数の増加に伴って減少する。喫煙による酸化ストレスは、内皮細胞の機能の低下を生じ、脂質代謝に影響を及ぼす。本研究でも、開始時のHDL-C値に有意な差はない。しかし、禁煙12週時のHDL-Cで、成功例で有意にHDL-Cが高値を示した(表3)。これは、禁煙の効果とも言える。

以上の結果より、禁煙不成功者は、禁煙開始時の不安が高い傾向にある。禁煙成功・不成功の背景には、喫煙開始年齢や喫煙年数より、1日の喫煙本数が多い特徴がある。このことは、禁煙開始時の呼気中CO濃度が高いことと一致する。喫煙に伴う酸化ストレス物質である尿中8-isoprostaneと尿中8-OHdGと禁煙の成功との関連が示唆された。また、日本の喫煙率は30歳代、40歳代が最も高く以後低下する。今回の分析結果では、禁煙成功者の年齢はやや高い傾向であり、健康志向や禁煙志向が高まる時期との関連で禁煙支援の効果的な導入を考えることも必要である。

表2. 禁煙成功・不成功の禁煙実感項目比較

禁煙実感項目	禁煙成功 n=19	不成功 n=9	P値
せきや痰が減った	9	6	0.435
呼吸が楽になった	9	6	0.435
歯を磨く時吐き気がなくなった	12	7	0.670
食べ物の味が良くなり、食欲が出てきた	14	8	0.630
胃の調子が良くなった	6	4	0.677
顔色が良くなった	8	3	1.000
肩こりが良くなった	4	2	1.000
花などの香りが良くなるようになった	10	8	1.000
小遣いの減り方が少ない	12	6	1.000
火事の心配がなくなった	6	4	0.677
家族が喜んでいる	15	7	1.000
禁煙で自信がついた	14	6	1.000
目覚めがさわやかになった	10	4	1.000
体が軽く感じるようになった	6	2	1.000
タバコの買い置きがあるか、心配しなくてよくなった	10	3	0.435

Fisher's exact test ns

表3. 禁煙成功・不成功者のコレステロール・酸化ストレス物質比較

背景	禁煙成功 (n=19)	禁煙不成功 (n=9)	p value
HDL-C (禁煙開始時)(mg/dl)	56.05 ± 14.20	51.56 ± 13.65	0.555
(禁煙12週後)(mg/dl)	57.79 ± 14.20	45.67 ± 9.00	0.033 *
LDL-C (禁煙開始時)(mg/dl)	110.37 ± 19.79	105.33 ± 26.52	0.468
(禁煙12週後)(mg/dl)	111.84 ± 24.55	108.67 ± 30.80	0.595
8-OHdG (禁煙開始時)(ng/dL)	3.90 ± 2.99	6.41 ± 3.50	0.035 *
(禁煙12週後)(ng/dL)	3.78 ± 1.76	5.78 ± 4.01	0.242
8-isoprostane (禁煙開始時)(pg/dL)	204.37 ± 153.57	354.22 ± 198.61	0.044 *
(禁煙12週後)(pg/dL)	180.63 ± 121.73	286.22 ± 164.82	0.089 †

Mann-Whitney Test † p ≤ 0.1 * p ≤ 0.05 ** p ≤ 0.01 *** p ≤ 0.001 Mean ± SD

(2) 禁煙補助薬比較試験における喫煙状況と胃腸障害・禁煙効果の実感と体重増加との関連

禁煙補助薬の無作為並行群間比較試験における有害事象(胃腸障害)・禁煙効果の実感と体重増加との関連を検討した。有害事象の発現件数は、バレニクリン群(VG)43件、ニコチンパッチ群(NG)23件で有意差があった(P=0.028)。特にVGの胃腸障害が高かった(VG; 87.5%, NG; 6.3%)。有害事象である胃腸障害の有害事象名と発現件数は、30件で、発現症例数13例であった。禁煙効果は2・4・8・12週に効果の実感の有

無を確認した結果、NGの実感項目数は禁煙経過とともに有意に上昇した(図1)。しかし、VGの実感項目数の推移に差はなかった。

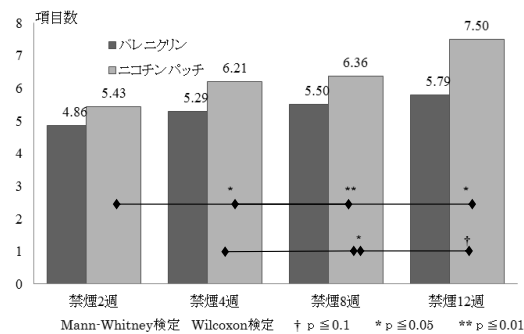


図1. 禁煙効果の実感項目数の推移(薬剤別)

禁煙効果実感全15項目と胃腸障害の有無についてFisher's exact testを行った。「食べ物の味が良くなり食欲が出てきた」(胃腸障害有群; 9, 無群; 13) P=0.372、「花の香りがよくわかるようになった」(胃腸障害有群; 4, 無群; 11)では、有意差があった(P=0.056)。その他の有効実感項目では有意差はなかった(表4)。

表4. 禁煙実感項目と胃腸障害との関連

禁煙実感項目	胃腸障害有 (n=13)	胃腸障害無 (n=15)	P値
せきや痰が減った	6	9	0.705
呼吸が楽になった	9	6	0.151
歯を磨く時吐き気なくなった	9	10	1.000
食べ物の味が良くなり、食欲が出てきた	9	13	0.372
胃の調子が良くなった	4	6	0.705
顔色が良くなった	4	7	0.460
肩こりが良くなった	2	4	0.655
花などの香りが良くなるようになった	4	11	0.056†
小遣いの減り方が少ない	9	9	0.705
火事の心配がなくなった	4	6	0.705
家族が喜んでいる	10	12	1.000
禁煙で自信がついた	9	11	1.000
目覚めがさわやかになった	7	7	1.000
体が軽く感じるようになった	3	5	0.686
タバコの買い置きがあるか、心配しないようになった	7	6	0.705

Fisher's exact test † p ≤ 0.1

禁煙開始12週後の体重はVG・NGともに禁煙治療開始時に比べ有意に増加した(VG; 1.89±2.10kg, NG; 2.08±2.00kg) (Hitomi T, 2010)。胃腸障害発現者の体重増加は、2.38±1.94 kg、未発現者は、1.63±2.09 kgで有意な差はなかった(P=0.333)。禁煙効果の実感項目「食べ物の味が良くなり食欲が出た」の有無別体重増加は、有; 2.05±2.234kg、無; 1.76±0.88 kgで有意差はなかった(P=0.933)。喫煙を回避する手段として「飴やガムを摂取した」などの訴えがあった。

本研究では、VGで胃腸障害を訴えるものが多かったにもかかわらず、禁煙効果の実感として「食べ物の味が良くなり食欲が出てきた」と自覚する症例は多く、「胃腸の調子が良くなった」と実感する者と有害事象である胃腸障害の発現との関連はない。VGでは胃腸障害の中でも、吐気・胃痛・腹部膨満・嘔吐・胃もたれ感・胸やけなどを自覚する者が9名(64.3%)を占めるにもかかわらず、有害事象である胃腸障害は禁煙に伴う体重増加に影響を及ぼさないことが示唆された。しかし、NGでは禁煙週数が進行すると実感項目は増

加する。VGでは禁煙効果の実感項目数の増加がなく有害事象との関連も考えられる。

禁煙は、生活習慣病予防にとって重要な生活スタイルの改善である。その一方で、望まない体重増加がある。日本人男性を対象とした禁煙と肥満度(BMI)の調査(Kawada T, 2004)による平均BMIは、非喫煙者23.5、喫煙者23.2、禁煙者23.4~24.9であり、禁煙期間0~1年24.8、禁煙期間5~7年24.9で、喫煙者は非喫煙者に比し有意に高値を示した。BMI ≥ 25を示す者の頻度は、非喫煙者27.5%、喫煙者23.3%、禁煙者(禁煙期間0~1年37.5%、禁煙期間5~7年43.2%)であった。喫煙者の肥満傾向が低いことの原因の一つは、ニコチンには代謝を上げ、食事摂取量を低下させる作用がある(Filozof C, 2004)。禁煙に伴う体重増加の要因としては、タバコを吸えないことによる回避行動として、ガムや飴などの禁煙回避のための摂取に加え、食事の味が分かるようになった・食欲が増すといった食欲増進による摂食量の増加が体重増加の主な原因と考えられる。今後の支援として禁煙の長期的な体重管理のためには、禁煙後の運動・食生活の改善を含めた生活スタイル維持・改善が重要である。

(3) 母体の能動・受動喫煙によるニコチンの探索試験

① 被験者の背景

被験者10名で、臨床研究登録時、能動喫煙妊産婦は6名で、妊娠診断直後の禁煙した妊婦は3名、妊娠30週時に禁煙した妊産婦が1名であった。対象者全員の夫が喫煙者であり、妻の妊娠後も喫煙を継続している。しかし、妻が妊娠診断直後禁煙した夫は、すべて戸外で喫煙しており、同室での喫煙ではなく、暴露を低減する喫煙方法をとっていた。反面、喫煙継続者の夫は、全員同室での喫煙を継続しており、妊産婦は能動喫煙に加え受動喫煙の暴露の環境で生活していた。

喫煙開始年齢は、17.4±4.65歳で、10歳代が70.0%(7名)であった。喫煙年数は13.5±6.65年、平均1日の喫煙本数は17.0±4.22本、ブリンクマン指数は、242.5±152.74であった。ブリンクマン指数200以上は6名で、喫煙を継続している妊産婦のTDS5点以上は5名であり、日本におけるニコチン依存症患者の診断基準とされるブリンクマン指数200以上かつTDS5点以上を満たす妊産婦は、3名であった(表5)。

表5. 被験者の背景

開始年齢(歳)	喫煙歴(年)	過去の喫煙本数/日	TDS	ブリンクマン指数	喫煙状況	受動喫煙の状況				
						登録時の喫煙本数	喫煙者	暴露状況		
NO1	13	26	20	-	520	妊娠30週-禁煙	-	夫・家族	同室	毎日
NO2	28	7	20	-	140	妊娠診断後禁煙	-	夫	戸外	毎日
NO3	14	15	20	4	300	喫煙	20	夫	同室	毎日
NO4	15	15	15	5	225	喫煙	10-15	夫	同室	毎日
NO5	15	7	10	7	70	喫煙	5-7	夫・家族	同室	毎日
NO6	20	6	15	-	90	妊娠診断後禁煙	-	夫	戸外	毎日
NO7	15	22	20	8	440	喫煙	10	夫	同室	毎日
NO8	15	11	20	-	220	妊娠診断後禁煙	-	夫	戸外	毎日
NO9	21	16	20	9	320	喫煙	20	夫・家族	同室	毎日
NO10	18	10	10	6	100	喫煙	5	夫	同室	毎日

帝王切開術による分娩は6例であった。また、分娩時週数は、妊娠33週から妊娠36週までの早産が3例（喫煙者2例、妊娠30週からの禁煙者1例）であった。双胎を含む11名の新生児の内、2500g以下の新生児が7名であった。SGA (small for gestational age) 4例、LGA (light for gestational age) が1例であった(表6)。

表6. 被験者の分娩状況

No.	喫煙状況	分娩週数	分娩状況	新生児 生下時体重	Apgarスコア		
					1分	5分	
No.1	妊娠3週-禁煙	33W	帝王切開	LGA	低出生体重児	8	8
No.2	妊娠3週-禁煙	37W	双胎 帝王切開	SGA AGA	低出生体重児 低出生体重児	8 8	9 9
No.3	喫煙	33W	帝王切開	SGA	低出生体重児	8	9
No.4	喫煙	36W	双胎 帝王切開	SGA AGA	低出生体重児 低出生体重児	8 8	9 9
No.5	喫煙	38W	正常分娩	AGA		9	9
No.6	妊娠3週-禁煙	39W	正常分娩	SGA		9	9
No.7	喫煙	37W	正常分娩	AGA	低出生体重児	8	10
No.8	妊娠3週-禁煙	37W	帝王切開	HFD		8	9
No.9	喫煙	38W	帝王切開	AGA		9	9

②妊娠中のたばこ暴露状況

妊娠中のたばこの暴露状況を表7に示す。受動喫煙妊産婦の場合は、夫が戸外で喫煙しており、3時間前、16時間前それぞれ戸外で夫が喫煙していたが、双方のコチニンは検出されなかった(0.005以下 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。登録時より2名の妊産婦が入院しており、全く暴露環境になくコチニンは検出されなかった(0.005以下 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。呼気中CO濃度は3ppm以下であった。

喫煙妊産婦の自己申告による喫煙本数は、5~15本であった。測定時までの喫煙経過時間は30分から7.5時間であり、血中コチニン濃度0.37 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と最も高かったのは、No.3で1時間前に喫煙していた。尿中コチニン濃度2.451 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と最も高かったのは、No.4で2.3時間前に喫煙していた。No.9は、30分前に喫煙し1日の喫煙本数が15本と最も多かったが、血中コチニン濃度0.112 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、尿中コチニン濃度0.725 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でNo.3、No.4より低値であった。

表7. 妊娠中のたばこ暴露状況と所見

No.	検査時の 妊娠週数	喫煙本数	呼気中 CO濃度 (ppm)	コチニン濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		検査時の 暴露経過時間
				血中	尿中	
No.1	33W	0	3	0.005以下	0.005以下	—
No.2	26W	0	3	0.005以下	0.005以下	3h前戸外で 夫が喫煙
No.3	29W	10	16	0.37	0.993	1.0h前喫煙
No.4	30W	10	15	0.225	2.451	2.3h前喫煙
No.5	26W	5~7	6	0.061	0.796	2.5h前喫煙
No.6	37W	0	1	0.005以下	0.005以下	—
No.7	35W	10	5	0.033	0.325	CO: 4.2h前喫煙 採血: 7.5h前喫煙
No.8	36W	0	2	0.005以下	0.005以下	16h前戸外で 夫が喫煙
No.9	37W	15	7	0.112	0.725	0.5h前喫煙

③臍帯血のたばこ暴露状況

臍帯血中のたばこの暴露状況を表8に示す。臍帯血中コチニンが検出された妊産婦は、2名で陣痛開始し入院直前に喫煙していた。No.5は、7.1時間前に喫煙し、臍帯血中コチニン濃度0.054 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、No.7は、10時間前に喫煙し、臍帯血中コチニン濃度0.023 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。その他の喫煙妊産婦は、

分娩前に予定入院しており入院に伴い禁煙できていたためコチニンは検出されなかった(0.005以下 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

表8. たばこ暴露状況と臍帯血中コチニン濃度

No.	分娩週数	臍帯血中コチニン濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		暴露経過時間
		第1児	第2児	
No.1	33W	0.005以下		—
No.2	37W	第1児: 0.005以下 第2児: 0.005以下		—
No.3	33W	検体量不足、測定不能		10日前喫煙
No.4	36W	第1児: 0.005以下 第2児: 0.005以下		14日前喫煙
No.5	38W	0.054		7.1h前喫煙
No.6	39W	0.005以下		—
No.7	37W	0.023		10.0h前喫煙
No.8	37W	0.005以下		—
No.9	38W	0.005以下		48h前喫煙

④産褥早期のたばこ暴露状況

産褥早期のたばこの暴露状況を表9に示す。全員が入院中であり分娩後に喫煙はしていない。臍帯血中コチニンが検出された2名で、血中コチニンが検出された。No.5は分娩前の喫煙が最終であり22時間後の血中コチニン濃度0.015 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、No.7は分娩前の喫煙が最終であり36時間後の血中コチニン濃度0.007 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

その他の妊産婦に血中コチニンは検出されなかった(0.005以下 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。No.1は、妊娠期より長期入院中で、禁煙継続できているが、呼気中CO濃度測定時に喫煙直後の夫が同室しており呼気中CO濃度7ppmとやや高かった。

表9. 産褥早期のたばこ暴露状況と血中コチニン濃度

No.	喫煙 本数	血中コチニン濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	採血時の 暴露経過時間	呼気中 CO濃度 (ppm)	濃度測定時の
					暴露経過時間
No.1	0	0.005以下	—	7	喫煙直後の 夫と同室時
No.2	0	0.005以下	—	2	—
No.3	0	0.005以下	11日前喫煙	3	11日前喫煙
No.4	0	0.005以下	16日前喫煙	1	16日前喫煙
No.5	0	0.015	22.0h前喫煙	1	30.6h前喫煙
No.6	0	0.005以下	—	1	—
No.7	0	0.007	36.0h前喫煙	1	40.5h前喫煙
No.8	0	0.005以下	—	3	—
No.9	0	0.005以下	60h前喫煙	1	3日前喫煙

⑤1ヶ月健診時のたばこ暴露状況

1ヶ月健診時のたばこ暴露状況を表10に示す。妊娠中より喫煙していた妊産婦は、1ヶ月健診時も喫煙していた。1日の喫煙本数も10~20本と2名が増加していた。測定までの喫煙経過時間は2.2時間から5時間であり、No.4は、血中コチニン濃度0.345 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、尿中コチニン濃度2.273 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、呼気中CO濃度14ppmと最も高く5時間前に喫煙していた。

表10. 1ヶ月健診時のたばこ暴露状況

No.	喫煙 本数	呼気中 CO濃度 (ppm)	コチニン濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		暴露経過時間
			血中	尿中	
No.1	0	4	0.005以下	0.005以下	2.0h前車内
No.2	0	1	0.005以下	0.005以下	15.5h前 夫戸外喫煙
No.3	20	8	0.262	1.344	3.5h前
No.4	喫煙	14	0.345	2.273	5.0h前
No.5	10	11	0.179	1.333	1.25h前
No.6	0	1	0.005以下	0.005以下	1.9h前 夫戸外喫煙
No.7	10	7	0.042	0.284	2.2h前
No.8	0	2	0.005以下	0.005以下	3日前同室で家族喫煙

⑥不安状況の変化

STAI 日本語版 (STATE-TEST ANXIETY INVENTORY 日本語版) による妊産婦の不安状況は、状態不安の推移の結果を図 2 に示す。42 点以上の高不安状態で推移する妊産婦が 6 名 (66.7%) であった。特に非常に高い群で推移する 2 名は、登録時より長期入院中であり、妊娠分娩への不安が高かったと考えられる。分娩を終了した産褥早期では 7 名 (77.8%) の状態不安が低下し、高不安状態は 3 名 (33.3%) であった。しかし、退院時は状態不安得点が軽度上昇し高不安状態は 6 名 (66.7%) であった。1 ヶ月健診時には高不安状態は 5 名 (55.6%) であった。得点が最も高値であった No.7 は、生来持っている不安である特性不安が非常に高い傾向を示した。

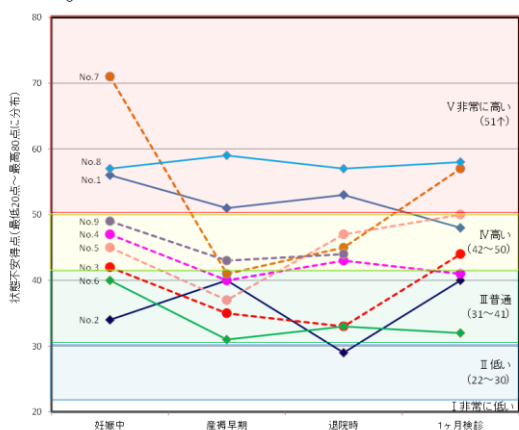


図 2. STAI 状態不安の変化

(4) 長期的禁煙支援プログラムの教材として活用できるバイオマーカー指標の作成

症例によっては、喫煙からの経過時間・喫煙本数が同程度であっても母体血中コチニン濃度、尿中濃度には個人差があり、個人の代謝時間の差などの影響も考えられる。

そこで、今回得られたバイオマーカーを平均として示すのではなく、個々の症例を詳細に示すことに注目した。妊娠中から 1 ヶ月健診までに得られたバイオマーカーと喫煙からの経過、喫煙本数、家族周囲の喫煙状況の変化、分娩や新生児の状況を、症例ごとに詳細に示す資料として禁煙支援に活用することが重要であると示唆された。禁煙支援プログラムに活用できる、喫煙者 5 名の喫煙からの経過時間別の血中・尿中コチニン濃度と呼気中 CO 濃度の測定値の個人差が大きいことを示すバイオマーカー指標の禁煙教育資料を作成した(図 3)。

本研究で作成したバイオマーカー指標を用いて、妊娠初期からの集団指導、あるいは喫煙者の個別指導に活用しその成果を検証することが今後の課題である。喫煙妊産婦全例で、妊娠中よりも 1 ヶ月健診時のコチニン濃度が高値を示したことは禁煙支援の課題といえる。また、喫煙継続妊婦の夫は同室内喫煙を継続しており、能動喫煙に加え受動喫煙のリスクも大きいことが示唆された。

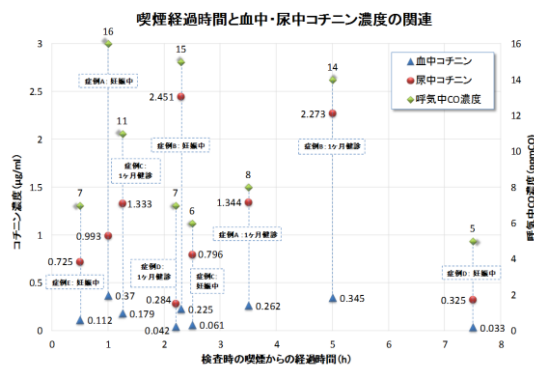


図 3. 喫煙経過とコチニン濃度・呼気中 CO 濃度の変化

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 4 件)

- ① 塚原ひとみ、佐久間良子、中嶋恵美子、母体の能動喫煙状況とニコチン代謝産物(コチニン)濃度の実態、第 34 回日本看護科学学会 2014 年 11 月 30 日、名古屋国際会議場、名古屋
- ② 塚原ひとみ、佐久間良子、中嶋恵美子、母体の能動・受動喫煙による母体と臍帯血中のコチニン濃度の実態～妊娠中・分娩時の状況分析～、第 33 回日本看護科学学会 2013 年 12 月 6 日、大阪国際会議場、大阪
- ③ 塚原ひとみ、野田啓太、朔啓二郎、禁煙補助薬比較試験における禁煙成功・不成功事例の背景要因、日本循環器心身医学会、平成 2012 年 11 月 18 日、福岡大学病院メディカルホール、福岡
- ④ 塚原ひとみ、中嶋恵美子、佐久間良子、嶋松陽子、禁煙補助薬バレニクリンとニコチンパッチ比較試験における胃腸障害・禁煙効果の関連の実感と体重増加との関連、第 31 回日本看護科学学会学術集会、2011 年 12 月 3 日、高知市文化プラザかるぼーと、高知

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塚原ひとみ (TSUKAHARA HITOMI)
国際医療福祉大学・保健医療学部・教授
研究者番号: 2055403

(2) 研究分担者

中嶋恵美子 (NAKASIMA EMIKO)
国際医療福祉大学・保健医療学部・教授
研究者番号: 30461536
佐久間良子 (SAKUMAYOSHIKO)
福岡大学・医学部・准教授
研究者番号: 80554758