

201305015A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

無煙タバコ・スヌースに含まれる有害化学物質の

定量と健康影響評価に関する研究

H25-特別-指定-020

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻田 尚樹

平成 26 年 (2014) 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

無煙タバコ・スヌースに含まれる有害化学物質の定量と健康影響評価に関する研究 樺田尚樹	1
---	---

### II. 分担研究報告

1. 無煙タバコ銘柄中のニコチンおよびタバコ特異的ニトロソアミンの分析	9
稲葉洋平・内山茂久・大久保忠利・樺田尚樹	
2. 無煙タバコ中のグリセロール類の測定	16
稲葉洋平・内山茂久・大久保忠利・樺田尚樹	
3. 無煙タバコ中の重金属類の測定	21
稲葉洋平・内山茂久・大久保忠利・樺田尚樹	
4. 無煙タバコ製品のタバコ葉中ポロニウム-210の分析	26
稲葉洋平・内山茂久・小林明莉・樺田尚樹	
5. 無煙タバコに関連する文献的レビュー	30
樺田尚樹・稲葉洋平・内山茂久	
学会報告抄録	34

### III. 参考資料

厚生労働省・がん対策・健康増進課 無煙たばこ・スヌースの健康影響について H25年8月30日にホームページ掲載	39
日本学術会議健康・生活科学委員会・歯学委員会合同脱タバコ社会の実現分科会 無煙タバコ製品（スヌースを含む）による健康被害を阻止するための緊急提言 H25年8月30日発表	40

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
総括研究報告書

無煙タバコ・スヌースに含まれる有害化学物質の定量と健康影響評価に関する研究

研究代表者 樺田 尚樹 国立保健医療科学院

研究要旨

【目的】無煙タバコは、タバコ葉の燃焼を伴わずに使用するタバコ製品であり、EUでは販売が禁止されているものの他の諸外国では普及が進んでいる。また、この無煙タバコ製品は、幾つかの種類があり、我が国においてもこれまでにガムタバコの「ファイアー・ブレイク」や2010年に「かぎタバコ」製品が販売され、2013年8月には「SNUS」が販売開始された。スヌースは、タバコ葉を詰めたポーションと呼ばれる小袋を口腔内に含み使用する無煙タバコである。スヌースの使用は主に歯茎に挟むことでニコチンを吸収するが、同時に他の有害化学物質も吸収するため健康への影響が懸念される。

そこで本研究では、国産SNUSの2銘柄と海外産スヌースの3銘柄及び1銘柄のsnuff製品中の有害化学物質の分析を行った。あわせて文献的な考察を行った。

【方法】タバコ試料は、国産2製品及び海外産4製品とした。測定対象物質は、ニコチン、4種類のタバコ特異的ニトロソアミン（TSNA）、グリセロール類、9種類の重金属類及び自然放射性核種Polonium-210（Po-210）とし、それぞれ分析を行った。

【結果及び考察】

ニコチン含有量（mg/g）は、国産タバコ銘柄が6.4と9.2であり、海外産銘柄は9.1-15.6であった。次に4種類のTSNAの合計量（ng/g）は、国産タバコ銘柄が、4180と5230であり、海外産銘柄は、1120-8990となった。海外産Snuffが、8990 ng/g wetと高い含有量であったが、海外産Snusは国産銘柄よりも低値であった（1120-2390 ng/g wet）。重金属は6種（<sup>52</sup>Cr, <sup>55</sup>Mn, <sup>59</sup>Co, <sup>63</sup>Cu, <sup>64</sup>Zn, <sup>111</sup>Cd）が検出・定量できた。銘柄による差異は、カドミウムが国内製品で検出されなかったのを始め、亜鉛が海外製品で高値であったことが確認できた。Po-210量は葉g当たり海外産タバコ4銘柄の平均値は、6.0±1.1 mBq/gであった（濃度範囲は、5.0-7.2 mBq/g）。また、国産タバコ2銘柄の平均値は、8.5±0.9 mBq/g（ZSS MINTが8.8 mBq/g, ZSS REGが8.3 mBq/g）となり、若干ではあるが国産タバコ銘柄のPo-210が高値となった。

これらの成果の一部は既に、厚生科学審議会・地域保健健康増進栄養部会「たばこの健康影響評価専門委員会」に報告し情報公開したが、今後も新たな情報を提示していく。

上記のように約10年前に、ガムタバコが輸入販売され始めた際には、厚生労働省からも「注意喚起」が出され、販売中止になった経緯がある。今回もこれらの成果をもとに、厚生労働省から注意喚起が発出された。同時に、日本学術会議から緊急提言が出された。

【結論】紙巻きタバコと異なり燃焼を伴わない無煙タバコは、Harm reductionとして有害性が低いニコチン伝達手段との意見もあるが、禁煙意思のある喫煙者の禁煙機会を奪い、紙巻きタバコとの併用になる、あるいは非喫煙者のゲートウェイになる可能性など問題も大きい。さらに幼小児の誤飲の可能性も高い。このような点から、今後、国内においてSNUSを含めた無煙タバコ製品の規制枠組みを早急に決定し、施行する必要が急務である。

研究分担者 所属施設名  
樺田尚樹 国立保健医療科学院  
稲葉洋平 国立保健医療科学院  
内山茂久 国立保健医療科学院

研究協力者 所属施設名  
大久保忠利 国立保健医療科学院  
小林明莉 東京薬科大学生命科学部

## A. 研究目的

平成 15 年に施行された健康増進法において公共の場における受動喫煙の防止、平成 17 年にたばこの規制に関する世界保健機関枠組条約 (FCTC) が発効し、平成 22 年 2 月には「受動喫煙防止対策について」に関する健康局長通知が発出された。平成 22 年 10 月のたばこの値上げなどを機に、近年、わが国の喫煙率は、減少傾向にある。健康日本 21 (第二次) 及びがん対策推進基本計画では、「成人の喫煙率を平成 34 年度までに 12%」に低減など新たな数値目標が盛り込まれた。しかし我が国の喫煙率は先進諸国の中でいまだ高い方に属するのが現状である。2011 年 9 月の医学雑誌 Lancet の日本特集号の中で、日本の予防可能な最大の危険因子は「喫煙」であると示された。

そのような環境下において、若年層、女性をターゲットとした新たなタバコ製品の開発などが進められている。また受動喫煙防止対策が進む中、今回、口腔内に入れる無煙タバコ・スヌースが国内発売開始された (平成 25 年 8 月) (図 1-4)。

スヌースについては、これまで個人輸入の形では国内でも入手可能であったものの、今回の販売開始によって国内において本格的に販売が開始されることとなった。

スヌースの販売を禁止する法令は国内で現時点では無いが、スヌースの使用は、諸外国でも膀胱がんを初めとする種々のがんの誘発、子供の誤飲事故等、悪影響が報告され、WHO でも Technical Report Series, No. 955 「たばこ製品の規制に関する科学的な基礎についての報告書」において、製品の成分を管理することを勧告し、測定基準を設け、タバコ特異的ニトロサミンなどの濃度の上限値を設定するなど、その規制について推奨している<sup>1)</sup>。

本研究では、スヌースに含まれるタバコ特異的ニトロサミンを初めとする発がん物質、重金属などの有害化学物質の含有量について化学分析にて評価する。なお、現行法 (たばこ事業法等) 下では、タバコの含有成分についてメーカーに開示を義務づける法令はなく、メーカーより含有成分および健康影響についての情報開示が行われることは期待できない状況にある。

あわせてスヌースの健康影響および国内

外の規制の動向についてレビューを行い、これらの情報を公開する。

以上より、無煙タバコ・スヌースの有害性を総合的に評価し、使用者および、乳幼児などの誤飲など使用者周辺を含めた健康リスクを回避するために健康影響評価、今後の対策の必要性について検討する基礎資料を提示し、スヌースによる健康被害拡大を防止・予防することを目的とした。

なお、我々のグループは、FCTC における第 9 条タバコ製品の含有物に関する規制に対応するために約 20 カ国、20 数研究室が参加する WHO タバコ研究室ネットワーク (TobLabNet) に参画し、タバコ煙中の有害化学物質の分析・測定を国内で唯一継続してきた。

## B. 研究方法

### B.1 スヌースに含まれる有害化学物質評価分析

我々は、前述のように WHO TobLab ネットと連携し、タバコ葉およびタバコ煙中の有害化学物質の分析評価の標準化に係わるとともに、その成果をベースとして国内流通紙巻きタバコ、および平成 22 年から販売されたたかぎタバコ、さらに各種電子タバコ類などの葉や煙に含まれる有害化学物質を国際規格に基づき国内で唯一測定評価を継続してきた。

これらの経験と技術を生かし、今回販売される無煙タバコ・スヌースに含まれる有害化学物質を測定分析する。対象化学物質としては、上記 WHO TobLabNet で測定標準化が進められ分析が実施されている化学物質、および米国 FDA がタバコ会社等に報告を求めた有害化学物質リストを参考に、依存性・発がん性が高い物質およびそれらの生体内吸収を高める可能性のある物質、前述の WHO Technical Report Series, No. 955 において上限値を推奨している物質などを次のように選択した。

- ①ニコチン
- ②タバコ特異的ニトロサミン
- ③重金属
- ④添加物
- ⑤放射性物質であるポロニウム

#### B.1.1 無煙タバコ銘柄中のニコチンおよ

## びタバコ特異的ニトロソアミンの分析

国産Snusの2銘柄と海外産Snusの3銘柄及び1銘柄のSnuff製品中(図5)のニコチン、4種類のタバコ特異的ニトロソアミン(TSNA)とpHの分析を行った。(分析法の詳細は分担研究報告書参照)

### B. 1. 2 無煙タバコ中のグリセロール類の測定

国産Snusの2銘柄と海外産Snusの3銘柄及び1銘柄のSnuff製品中の保湿成分であるグリセロール類の測定を実施した。

### B. 1. 3 無煙タバコ中の重金属類の測定

国産Snusの2銘柄と海外産Snusの3銘柄及び1銘柄のSnuff製品中の重金属類の測定を実施した。

### B. 1. 4 無煙タバコ製品のタバコ葉中ポロニウム-210の分析

国産Snusの2銘柄と海外産Snusの3銘柄及び1銘柄のSnuff製品中のPo-210の分析が可能な $\alpha$ 線スペクトロメトリー法を利用した分析を行った。タバコ葉中Po-210はマイクロウェーブ処理により有機物を分解し、Srレジンカラムにより単離した。得られた抽出液中のPo-210はステンレスプレートに電着し、これを $\alpha$ 線スペクトロメトリーで分析した。

## B. 2 無煙タバコに関連する文献的レビュー

国内外の研究者と情報交換を行いスヌースの規制の実態を把握するとともに、PubMedに収載されている論文を主対象に健康影響について文献的検討を実施する。

### (倫理面での配慮)

実験室における分析研究であり、特に倫理面への配慮を必要とする点はない。

## C. 研究結果

### C. 1. 1 無煙タバコ銘柄中のニコチンおよびタバコ特異的ニトロソアミンの分析

ニコチン含有量(mg/g wet)は、国産銘柄が6.4と9.2であり、海外産銘柄は9.1-15.6であった。海外産銘柄は、1gあたりのニコチン量が国産銘柄と比較すると高い結果となった。次に4種類のTSNAの合計量(ng/g)は、国産銘柄が4180と5230であり、海外産銘柄は1120-8990となった。海外産

Snuffが、8990 ng/g wetと高い含有量であったが、海外産Snusは国産銘柄よりも低値であった(1120-2390 ng/g wet)。また、WHO Technical Report Series 955では、発がん性が強く、既存の手法を用いて無煙タバコ中の濃度を実質的に削減できる可能性があることから、優先的に規制すべきであると提言された。無煙タバコ製品の2種類のTSNAであるN'-ニトロソノルニコチン(NNN)と4-(メチルニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン(NNK)の合計量が2000 ng/g乾燥重量と設定された。本研究の結果では、国産銘柄のNNN、NNK合計量(ng/g wet)が2840と3560であり、上限値を越えていた。

### C. 1. 2 無煙タバコ中のグリセロール類の測定

測定対象グリセロール類3種中propylene glycolとglycerolの2種が検出・定量でき、triethylene glycolはいずれの銘柄でも定量下限値以下であった。Propylene glycolの濃度範囲は4.83-54.15 mg/gであり、銘柄間の最小値及び最大値で10倍以上の顕著な差が認められた。また、Glycerolの濃度範囲は57.56及び57.46 mg/gとなり、国内向け製品である「ZERO STYLE SNUS」シリーズ2銘柄でのみ検出された。特にpropylene glycolは海外製品が国内向け製品より4-9倍の高値を示して、輸出先国を考慮しての製造が行われていることが推測された。

### C. 1. 3 無煙タバコ中の重金属類の測定

測定対象重金属類9種中6種が検出・定量できた。定量可能であった重金属のうち銘柄別では、カドミウム( $^{111}\text{Cd}$ )が国内向けのsnus製品であるZERO STYLE SNUSシリーズ2銘柄共に検出されず、海外銘柄は0.1-0.3  $\mu\text{g/g}$ の濃度範囲を示した。また亜鉛( $^{64}\text{Zn}$ )はZERO STYLE SNUSシリーズ2銘柄が5.0及び5.6  $\mu\text{g/g}$ と示したのに対し、海外銘柄は9.1-20.1  $\mu\text{g/g}$ の高い濃度範囲をであった。上記以外で定量可能であった重金属は、クロム( $^{52}\text{Cr}$ )、マンガン( $^{55}\text{Mn}$ )、コバルト( $^{59}\text{Co}$ )及び銅( $^{63}\text{Cu}$ )であり、濃度範囲はそれぞれ0.4-1.9  $\mu\text{g/g}$ 、30.5-53.1  $\mu\text{g/g}$ 、0.1-0.3  $\mu\text{g/g}$ 及び1.5-3.0  $\mu\text{g/g}$ であった。また紙巻きタバコとの比較では、検出可能な重金属の種類の違いや若干の濃度差なども示唆さ

れた。

#### C.1.4 無煙タバコ製品のタバコ葉中ポロニウム-210の分析

海外産タバコ4銘柄の平均値は、 $6.0 \pm 1.1$  mBq/gであった（濃度範囲は、 $5.0$ – $7.2$  mBq/g）。また、国産タバコ2銘柄の平均値は、 $8.5 \pm 0.9$  mBq/g（ZSS MINTが $8.8$  mBq/g, ZSS REGが $8.3$  mBq/g）となり、若干ではあるが国産タバコ銘柄のPo-210が高値となった。無煙タバコのPo-210は、国産紙巻きタバコ銘柄と比較すると低値であることが分かった。しかし、紙巻きタバコ主流煙中のPo-210と比較すると同等の曝露量であると推測された。

#### C.2 無煙タバコに関連する文献的レビュー

近年の国内における無煙タバコの流れを見ると、2003年にガムタバコ的一种「ファイヤーブレイク」をスウェーデンから輸入販売され始めた。その際には、厚生労働省・健康局総務課生活習慣病対策室から、「ガムたばこと健康に関する情報について」と題して注意喚起が出され、その後販売中止になった経緯がある。しかし、その後喫煙対策、特に受動喫煙対策が進むにつれ、喫煙者が喫煙を容認されない環境でニコチンを手に入れるための代替物として無煙タバコを開発宣伝し売り込み、目立たずに使用することが可能である各種無煙タバコが国内でも販売され始めた（図1）。その中で、今回スヌースの販売が開始され、さらには2013年末には、全く新しい形体の無煙タバコ「ブルーム」の販売が開始された（図1,6）。

また今回販売が開始されたスヌースは、スウェーデンで独自の拡大が進められてきた。その流れの中で、スヌースを推進する欧州無煙たばこ協議会(ESToC)が、2007年に国内で、有害性が低減された無煙タバコ製品として喫煙による健康被害と関連疾患を低減できるとの主張からハームリダクションの考え方に基づく無煙タバコ製品とりわけスウェーデン型スヌースの特徴をアピールする講演会を開催している<sup>2)</sup>。

一方、これらの流れに対し、WHO Technical Report Series No. 955の中で、「無煙タバコ中の発がん性物質に対する規制値の設定に関する報告」において、

・無煙タバコの成分は、燃焼させるタバコ製品の排泄する物質に比べ単純である。

・「タバコ製品規制に関する研究部会」WHO TobReg会議（2008年11月12～14日、南アフリカ・ダーバン）において、選定した発がん物質の濃度の規制値を設定することにより無煙タバコを規制することが妥当かつ実行可能である。と、結論付けている<sup>1)</sup>。

さらに規制者は、紙巻タバコと同様、安全基準を満たしている無煙タバコ製品の方が有害性が低いわけではないことを消費者に知らせるべきであり、使用者の行動に影響を与えて被害をもたらす製品のランキングや検査結果の公表を禁ずるべきであるとしている<sup>1)</sup>。ドイツがんセンターからも同様な警告が発せられている<sup>3)</sup>。

最近のアメリカにおける青少年を対象とした調査<sup>4)</sup>において、スヌースなどの新しい無煙タバコ製品の使用者のほとんどは同時に燃焼性タバコ製品も吸っていることが改めて確認されている。

また無煙タバコの使用は、すべてのタバコ製品が有害であるという認識の低さ、および社会的なタバコを支持する環境が影響していることが示された。このことは、すべてのタバコ製品が有害であるという認識を周知させ、無煙タバコだけでなくすべてのタバコ製品の使用についての若者の認識を変える必要があるとしている。

これらの調査結果は概して無煙タバコ製品をハームリダクションの手段として支持する前述の欧州無煙たばこ協議会(ESToC)のような立場とは食い違っている。スヌースなどの新しい無煙タバコ製品に含まれるタバコ特異的ニトロソアミンは、燃焼性タバコ製品や従来の無煙タバコ製品よりも低レベルである。しかし、紙巻きタバコと併用者が多いということは、ハームリダクションはこれらの低ニトロソアミンの新しい無煙タバコ製品とは関連性があるかもしれないが、新しい無煙タバコ製品が従来のタバコ製品と併用されることが多いという調査結果は、どのようなハームリダクションも有効でない可能性があるとしている<sup>4)</sup>。

さらに、無煙タバコ製品の包装は非常にカラフルであることより、文字のみの警告レベルの視認性が薄れ影響力が薄まるということを示唆しており、無煙タバコ製品にも

(画像の警告と文字の警告の組み合わせなど) より強力な健康被害警告および無煙タバコの広告に対する警告または規制が必要であることを強調している<sup>4)</sup>。

#### D. 結論

紙巻きタバコと異なり燃焼を伴わない無煙タバコは、Harm reduction として有害性が低いニコチン伝達手段との意見もあるが、禁煙意思のある喫煙者の禁煙機会を奪い、紙巻きタバコとの併用になる、あるいは非喫煙者のゲートウェイになる可能性など問題も大きい。さらに幼小児の誤飲の可能性も高い。

#### 参考文献

- 1) WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. WHO Technical Report Series, No. 955, Report on the Scientific Basis of Tobacco Product Regulation, 2010.  
WHO たばこ製品の規制に関する研究部会. WHO 技術報告書 シリーズ 955. たばこ製品の規制に関する科学的な基礎についての報告書 (厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)平成24年度総括研究報告書 たばこ規制枠組条約に基づいた有害化学物質の規制によるたばこ対策研究(研究代表者 稲葉洋平)に全訳掲載)
- 2) 欧州無煙たばこ協議会. 第一回喫煙対策シンポジウム「喫煙者へのもうひとつの選択肢」2007年9月13日, スウェーデン大使館(東京都港区)  
[http://www.batj.com/group/sites/bat\\_7ybm2.nsf/vwPagesWebLive/DO7ZMDKQ/\\$FILE/medMD7YM5WE.pdf?openelement](http://www.batj.com/group/sites/bat_7ybm2.nsf/vwPagesWebLive/DO7ZMDKQ/$FILE/medMD7YM5WE.pdf?openelement)
- 3) Dr. Katrin Schaller、他 (翻訳:北田雅子):《報告》科学的見地から-政策のために:ドイツがん研究センター、ハイデルベルグ 有害なタバコ製品スヌース 無煙タバコは非常に有害なタバコ製品である. 日本禁煙学会雑誌 2011; 6(4): 57-61.
- 4) Israel T. Agaku, Olalekan A. Ayo-Yusuf, Constantine I. Vardavas, Hillel R. Alpert and Gregory N.

Connolly. Use of Conventional and Novel Smokeless Tobacco Products Among US Adolescents, PEDIATRICS 132(3), 1-9. 2013, DOI: 10.1542/peds.2013-0843.

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 稲葉洋平, 内山茂久, 樺田尚樹. 国産たばこ製品の有害性の評価. 日本小児禁煙研究会雑誌; 2013; 3(2):31-9.
  - 2) 樺田尚樹. 新公衆衛生概論 健康で快適な社会のために(最終回) 近年のたばこ対策および特集のまとめ. 生活と環境. 2014;59(6):印刷中.
2. 学会発表
  - 1) 樺田尚樹, 稲葉洋平, 大久保忠利, 内山茂久, 浅野牧茂. 国産無煙たばこ製品(SNUS)に含まれる有害化学物質第23回日本禁煙推進医師歯科医師連盟総会学術大会; 2014. 2. 22; 福岡, 第23回日本禁煙推進医師歯科医師連盟総会学術大会プログラム・抄録集. 2014. p. 36.
  - 2) 稲葉洋平, 大久保忠利, 内山茂久, 樺田尚樹. 無煙たばこ製品に含まれるニコチン, TSNA及びグリセロール類の分析. 第84回日本衛生学会学術総会, 2014, 5月, 岡山
  - 3) 大久保忠利, 稲葉洋平, 内山茂久, 樺田尚樹. 無煙たばこ(snuff及びsnus)に含まれる金属及び放射性物質の測定. 第84回日本衛生学会学術総会, 2014, 5月, 岡山
  - 4) 小林明莉, 稲葉洋平, 内山茂久, 太田敏博, 樺田尚樹. 国産たばこ8銘柄のたばこ葉中Po-210とPb-210の分析. 第84回日本衛生学会学術総会, 2014, 5月, 岡山

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし





図1 我が国の無煙タバコ販売の流れ



図2 国内販売が開始されたスヌース

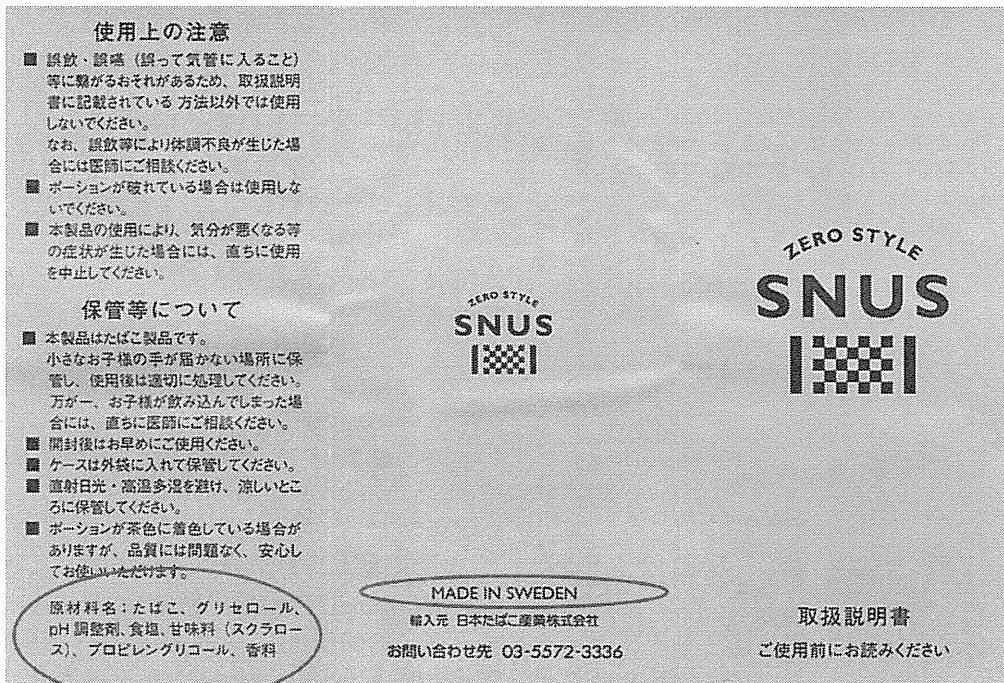


図3 スヌース製品に添付の説明書（1）

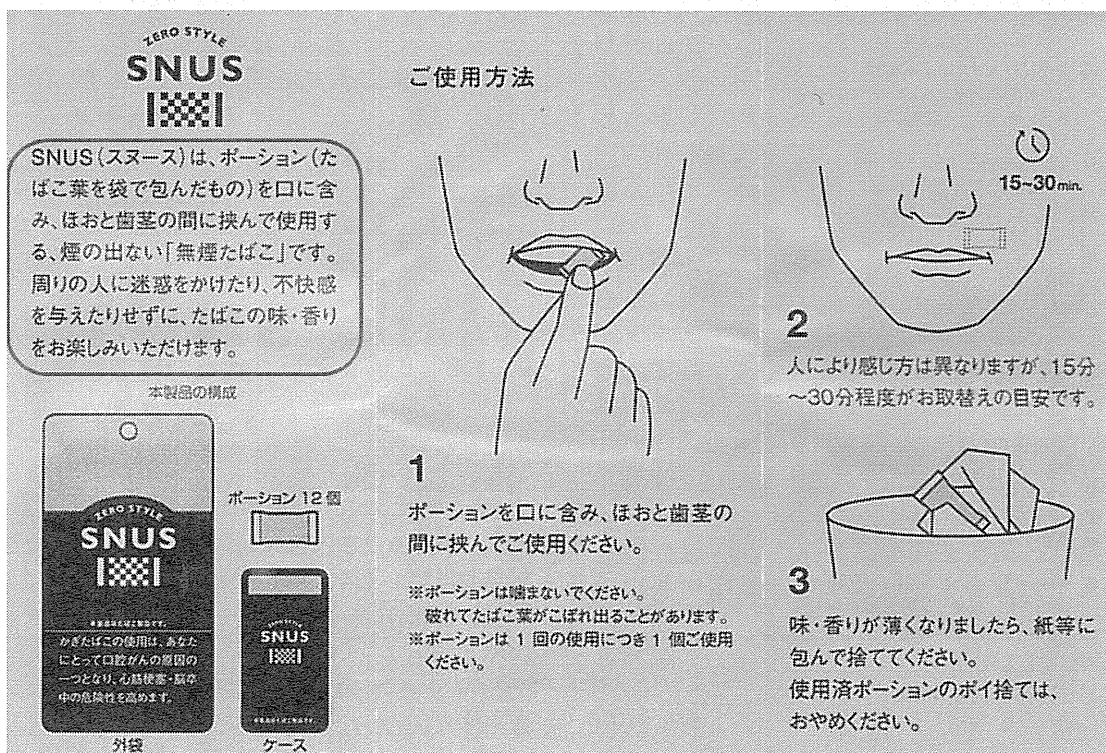


図4 スヌース製品に添付の説明書（2）



図5 分析対象とした国内外のスヌース製品および海外産 Snuff

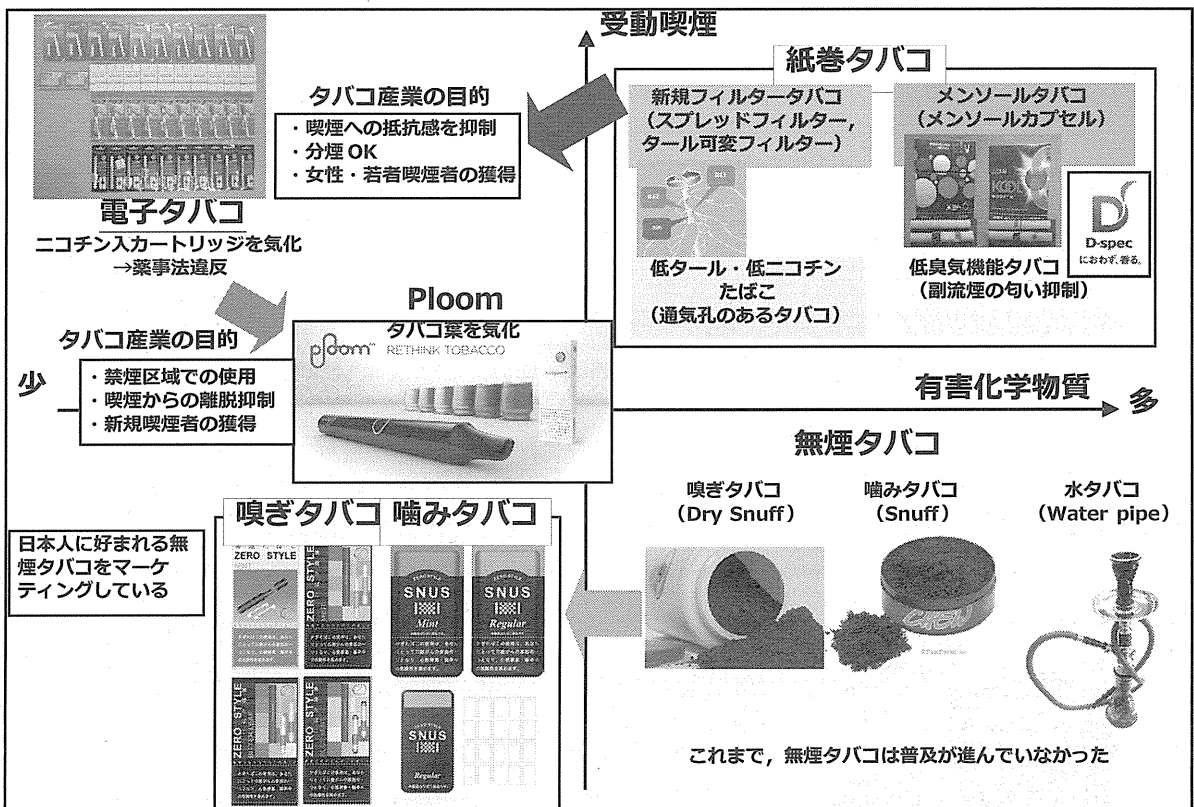


図6 スヌースを含む無煙タバコ等、新規タバコ関連商品の展開

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働特別研究事業）  
分担研究報告書

無煙タバコ銘柄中のニコチンおよびタバコ特異的ニトロソアミンの分析

研究分担者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院  
研究分担者 内山 茂久 国立保健医療科学院  
研究分担者 樺田 尚樹 国立保健医療科学院  
研究協力者 大久保忠利 国立保健医療科学院

研究要旨

無煙タバコはタバコ葉の燃焼を伴わずに使用するタバコ製品であり、EUでは販売が禁止されているが、他の諸外国では普及が進んでいる。この無煙タバコは有害化学物質を含有し、国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer ; IARC）の発がん性リスク一覧において Group 1（Carcinogenic to humans, ヒトに対する発がん性が認められる）に分類されている。Snus は、タバコ葉を詰めたポーションと呼ばれる小袋を口腔内に含み使用する無煙タバコであり、2013年8月に我が国において販売開始された。Snusの使用は主に歯茎に挟むことでニコチンを吸収するが、同時に他の有害化学物質も吸収するため健康への影響が懸念される。そこで本研究では、国産 Snus の2銘柄と海外産 Snus の3銘柄及び1銘柄の Snuff 製品中のニコチン、4種類のタバコ特異的ニトロソアミン（TSNA）と pH の分析を行った。ニコチン含有量（mg/g wet）は、国産銘柄が 6.4 と 9.2 であり、海外産銘柄は 9.1–15.6 であった。海外産銘柄は、1gあたりのニコチン量が国産銘柄と比較すると高い結果となった。次に4種類の TSNA の合計量（ng/g）は、国産銘柄が 4180 と 5230 であり、海外産銘柄は 1120–8990 となった。海外産 Snuff が、8990 ng/g wet と高い含有量であったが、海外産 Snus は国産銘柄よりも低値であった（1120–2390 ng/g wet）。また、WHO Technical Report Series 955 では、発がん性が強く、既存の手法を用いて無煙タバコ中の濃度を実質的に削減できる可能性があることから、優先的に規制すべきであると提言された。無煙タバコ製品の2種類の TSNA である N'-ニトロソノルニコチン（NNN）と 4-(メチルニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン（NNK）の合計量が 2000 ng/g 乾燥重量と設定された。本研究の結果では、国産銘柄の NNN, NNK 合計量（ng/g wet）が 2840 と 3560 であり、上限値を越えていた。

A 研究目的

無煙タバコはタバコ葉の燃焼を伴わずに使用するタバコ製品であり、EUでは販売が禁止されているが、他の諸外国では普及が進んでいる。この無煙タバコは有害化学物質を含有し、国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer ; IARC）の発がん性リスク一覧において Group 1（Carcinogenic to humans, ヒトに対する発がん性が認められる）に分類されている。この無煙タバコ製品は、幾つかの種類があり、我が国においてもこれまでにガムタバコの「ファイアー・ブレイク」や2010年に「かぎタバコ」製品が販売され、2013年8月には「Snus」が販売開始された。Snusは、タバコ

葉を詰めたポーションと呼ばれる小袋を口腔内に含み使用する無煙タバコである。Snusの使用は主に歯茎に挟むことでニコチンを吸収するが、同時に他の有害化学物質も吸収するため健康への影響が懸念される [1, 2]。この有害化学物質の中には、発がん関連物質であるタバコ特異的ニトロソアミン類（tobacco specific N'-nitrosamines, TSNA）が存在する。TSNAはタバコ葉のアルカロイドである nicotine, normicotine, anatabine, anabasine がニトロソ化することで生成される。TSNAには4種あり、上記アルカロイドと亜硝酸や硝酸が反応して、各々 4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butano ne ( NNK ) が nicotine から、

*N*'-nitrosornicotine (NNN) が nicotine と nornicotine から、*N*'-nitrosoanatabine (NAT) が anatabine から、*N*'-nitrosoanabasine (NAB) が anabasine から生成される[3,4]。TSNA 4種は、NNKとNNNがIARCのGroup 1に分類されて、NATとNABがGroup 3 (Not classifiable as to its carcinogenicity to humans, ヒトに対する発がん性が分類できない) に分類されている。そこで本研究では、国産Snusの2銘柄と海外産Snusの3銘柄及び1銘柄のSnuff製品中のニコチン、4種類のTSNAとpHの分析を行った。

## B 研究方法

### (1) 無煙タバコ試料

Snus及びsnuff試料は、上記国産2製品及び海外4製品の合計6製品とした (Table 1)。

### (2) TSNA及び各種試薬

ニコチン、TSNAの標準品及び試薬調製には以下の薬品を用いた。*N*'-nitrosornicotine ( NNN ) , 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone ( NNK ) , *N*'-nitrosoanatabine ( NAT ) と *N*'-nitrosoanabasine (NAB) およびTSNAの重水素体 (NNN-*d*4, NNK-*d*3, NAT-*d*4, NAB-*d*4) はToronto Research Chemicals製を使用した。ニコチン、水酸化ナトリウム (NaOH), L-アスコルビン酸, リン酸水素二カリウムとクエン酸は、和光純薬工業製の試薬特級を使用した。メタノールおよび酢酸は和光純薬工業製のLC/MS用を、*n*-ヘキサンとジクロロメタンは和光純薬工業製の残留農薬・PCB試験用を、ジメチルスルホキシドはダイオキシン類分析用を、そして2-プロパノールは和光純薬工業製の精密分析用を使用した。アセトニトリルはSigma-Aldrich製のHPLC用を、*n*-ヘプタデカン は東京化成製を使用した。なお、HPLCと試薬調製用の純水にはMillipore製のMilli-Qシステムを使用した。

### (3) タバコ葉のニコチン測定

タバコ葉のニコチン測定は、CORESTAの手法[5]を若干改良し行った。タバコ葉1.5 gを200 mL容の共栓付三角フラスコに入れた。次に、Milli-Qを20 mLと2MのNaOHを10 mLを加えた。さらに、*n*-ヘプタデカンを0.5

mg/mLになるように溶解した*n*-ヘキサン溶液を40 mLを加えた後に振とう抽出を60min行った。遠心分離後 (3,500 rpm, 10 min), 有機層を回収し、2-プロパノールで2,000倍希釈し、ガスクロマトグラフ/質量分析計 (GC/MS) へ供した。GC/MSは、アジレントテクノロジー製6890/5973型を使用し、カラムはアジレントテクノロジー製HP-INNOWAX (0.25 mm i.d.×30 m, 0.25  $\mu$  m) を用いた。測定条件はカラム温度50°C (2 min保持) -50 °Cから180 °C (昇温速度15°C/min) -180°Cから190°C (昇温速度5°C/min) -190°Cから250°C (昇温速度30°C/min) -250°C (1 min保持) とした。質量分析条件は選択イオン測定 (SIM) で行い、ニコチンの質量電荷比 (m/z) が84, *n*-ヘプタデカンを57とした。GCとMSのインターフェイス温度は280°C, イオン源温度は230 °C, 電子イオン化 (EI) 電圧は70eV, 注入条件はスプリットレスとした[6]。

### (4) タバコ葉のTSNA測定

タバコ葉のTSNA抽出は、カナダ保健省が作成したタバコ葉中TSNA測定法 (T-309) [7]に改良を加えた手法で行った。まずタバコ葉1.0 gを200 mL容の共栓付三角フラスコに入れた。次にTSNA-*d*溶液0.5 mLを添加した後、クエン酸-リン酸緩衝液 (pH 4.3) 50 mLと1Mアスコルビン酸溶液1 mLを加えた。三角フラスコをアルミホイルで遮光し、振とう抽出を180 rpm, 60 minで行った。振とう終了後、濾過を行い、この抽出液10 mLを珪素土カラム (K-Solute, 10 mL容, GLサイエンス製) に供した。抽出液導入後5分間静置し、ジクロロメタン/2-プロパノール (95/5) 30 mLで溶出を行った。溶出液はエバポレータで減圧濃縮後、窒素気流下で溶媒留去した。溶媒留去後、10 %メタノール溶液1 mLで再溶解したものを高速液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計 (LC/MS/MS) に供し、TSNAの測定を行った[6]。

## C 結果及び考察

無煙タバコ葉中のニコチン含有量 (mg/g wet) は、国産銘柄のゼロスタイル・スヌース・ミント (ZSS MINT) が6.4±0.3であり、ゼロスタイル・スヌース・レギュラー (ZSS REG) は9.2±0.1であり、海外産銘柄は9.1

−15.6であった。海外産銘柄は、1 gあたりのニコチン量が国産銘柄と比較すると高い結果となった (Table 2)。なお、ニコチン濃度は、内部標準 (I.S) のm/zが84であり、ニコチン分子量が84の条件を採用した。次に4種類のTSNAの合計量 (ng/g wet) は、国産銘柄のZSS MINTが5240±53となり、ZSS REGは4180±35であり、海外産銘柄は1120−8990となった。海外産Snuffが、8990 ng/g wetと高い含有量であったが、海外産Snusは国産銘柄よりも低値であった (1120−2390 ng/g wet)。また、WHO Technical Report Series 955では、発がん性が強く、既存の手法を用いて無煙タバコ中のTSNA濃度を実質的に削減できる可能性があることから、優先的に規制すべきであると提言された[8]。無煙タバコ製品の2種類のTSNAであるN'-ニトロソノルニコチン (NNN) と4-(メチルニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン (NNK) の合計量が2000 ng/g乾燥重量と設定された。本研究の結果では、国産銘柄のNNN, NNK合計量 (ng/g wet) が2840と3560であり、上限値を越えていた。一方で、海外産Snusは、320−1510 ng/g wetと上限値以下であった (Figure 1)。次に、喫煙者は、ニコチン吸収を目的として喫煙するため、ニコチンあたりの総TSNA量 (ng/mg nicotine) を算出したところ、国産銘柄が、450と810となり、海外産タバコと比較して高値であった (Figure 2)。最後に、pHを分析したところ、海外産銘柄は5.4−7.0であったのに対し、国産銘柄では、7.9と8.1とアルカリ性であった。今後は、WHO Technical Report Series 955で上限値が提案されたベンゾ[a]ピレンについても実態調査を進める計画である。

これまで、毎年多くの紙巻タバコ銘柄が新発売・リニューアルを行ってきた。今回、新たに無煙タバコ製品が販売されたが、販売にあたり有害性評価の審査は存在しない。無煙タバコは、紙巻きタバコと比較して有害化学物質が削減されたタバコ製品として販売されている。しかし、健康に及ぼす影響について調査研究が進んでいない。2010年にドイツがん研究センターは、「snusが及ぼす損害」として以下のような提言を行った。1. snusは健康へ有害である。2. 依存症を引き起こす。3. 若者を魅惑する。

4. 全体的なタバコ製品の消費を増大させる。5. 禁煙にとって有効である科学的根拠はない[9]。本研究結果及び無煙タバコに関する報告書をもとに、今後、国内においてsnusを含めた無煙タバコ製品の規制枠組みを早急に決定し、施行する必要が急務である。

#### [引用文献]

- [1] 日本学術会議 無煙タバコ製品 (スニースを含む) による健康被害を阻止するための緊急提言 2013年8月30日 (<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t177-1.pdf> 2014年3月19日接続)
- [2] 厚生労働省 無煙たばこ・スニースの健康影響について (<http://www.mhlw.go.jp/topics/tobacco/muen/> 2014年3月19日接続)
- [3] Anderson, R. A.; Kasperbauer, M. J.; Burton, H. R.; Hamilton, J. L.; Yoder, E. E. Changes in chemical composition of homogenized leaf-cured and air-cured burley tobacco stored in controlled environments, *Journal of agricultural and food chemistry*, 30, 663-668, 1982.
- [4] Burton, H. R.; Childs, G. H.; Anderson, R. A.; Fleming, P. D. Changes in composition of burley tobacco during senescence and curing. 3. tobacco-specific nitrosamines, *Journal of agricultural and food chemistry*, 37, 426-430, 1989.
- [5] CORESTA RECOMMENDED METHOD N° 62. Determination of nicotine in tobacco and tobacco products by gas chromatographic analysis. 2005.
- [6] 稲葉洋平, 大久保忠利, 内山茂久, 樺田尚樹. 国産たばこ銘柄のたばこ葉に含有されるニコチン, たばこ特異的ニトロソアミンと変異原性測定. *日本衛生学雑誌* 2013;68:46-52.
- [7] Health Canada Test Method T-115. Determination of nitrosamines in whole tobacco. 1999.
- [8] WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Report on the scientific basis of tobacco product

regulation: third report of a WHO  
Study Group. 2009;955:1-41.

- [9] German Cancer Research Center.  
Snus, a harmful tobacco product. 2010.  
([http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/  
download/Publikationen/AdWfP/AdWf  
dP\\_Snus\\_en.pdf](http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/AdWfP/AdWfdP_Snus_en.pdf) 2014年3月19日 接  
続)

E 研究発表

統括報告書に一括記載した。

F 知的財産権の出願・登録状況

なし



Table 1 無煙タバコ6銘柄

Brands	Abbreviation	Type	Manufacturer
ZERO STYLE SNUS MINT	ZSS MINT	SNUS	JTI Sweden (sale only in Japan)
ZERO STYLE SNUS REGULAR	ZSS REG	SNUS	JTI Sweden (sale only in Japan)
Marlboro MINT	Marlboro MINT	SNUS	Philip Morris USA
Marlboro ORIGINAL	Marlboro ORG	SNUS	Philip Morris USA
CAMEL ORIGINAL PORTION	CAMEL	SNUS	JTI Sweden
COPENHAGEN SNUFF	COPENHAGEN	SNUFF	U.S. Smokeless Tobacco Company

Table 2 無煙タバコ葉中のニコチン濃度

Sample	Nicotine				
		Peak ratio (IS, m/z = 57)		Peak ratio (IS, m/z = 84)	
		m/z = 84	m/z = 161	m/z = 84	m/z = 161
COPENHAGEN	AVG	15.1	15.3	15.0	15.2
	SD	0.3	0.3	0.3	0.4
	CV	1.7	2.2	1.7	2.6
CAMEL	AVG	9.2	9.4	9.1	9.3
	SD	0.2	0.2	0.2	0.2
	CV	1.6	1.9	2.5	2.3
Marlboro MINT	AVG	15.1	16.1	15.0	16.0
	SD	0.2	0.4	0.2	0.4
	CV	1.2	2.7	1.3	2.8
Marlboro ORIGINAL	AVG	15.6	15.9	15.6	15.9
	SD	0.3	0.8	0.3	0.8
	CV	2.1	5.2	2.0	4.9
ZSS MINT	AVG	6.5	6.6	6.4	6.6
	SD	0.3	0.5	0.3	0.5
	CV	4.7	8.1	4.3	8.0
ZSS REG	AVG	9.3	9.7	9.2	9.5
	SD	0.2	0.9	0.1	0.8
	CV	2.5	9.8	1.6	8.7

Table 3 無煙タバコ葉中のタバコ特異的ニトロソアミン濃度

Sample	Concentration (ng/g, wet)					Total of TSNA
	NNN	NNK	NAT	NAB		
COPENHAGEN	Mean	3010	955	4350	672	8990
	SD	95	55	334	48	519
	CV	3.2	5.8	7.7	7.2	5.8
CAMEL	Mean	1250	304	690	145	2390
	SD	16	8	10	2	14
	CV	1.3	2.5	1.4	1.7	0.6
Marlboro MINT	Mean	582	275	476	58	1390
	SD	11	12	3	2	21
	CV	1.8	4.4	0.7	2.9	1.5
Marlboro ORIGINAL	Mean	514	163	391	53	1120
	SD	12	4	6	2	12
	CV	2.4	2.5	1.5	3.5	1.1
ZSS MINT	Mean	2680	881	1340	334	5240
	SD	25	25	22	6	53
	CV	0.9	2.8	1.7	1.9	1.0
ZSS REG	Mean	2150	691	1010	324	4180
	SD	28	12	22	10	35
	CV	1.3	1.8	2.1	3.0	0.8

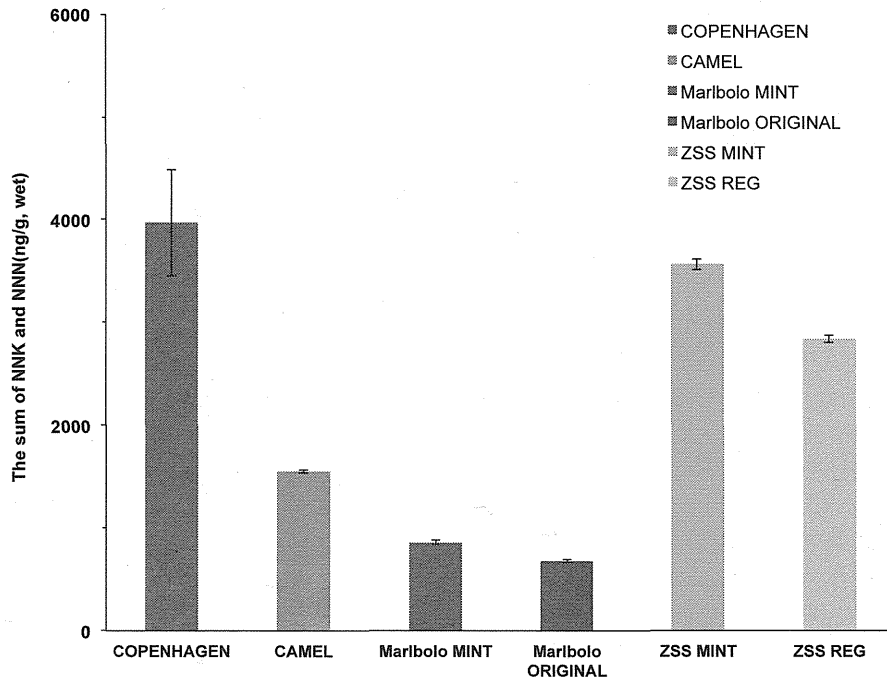


Figure 1 無煙タバコ葉中のNNNとNNKの合計濃度

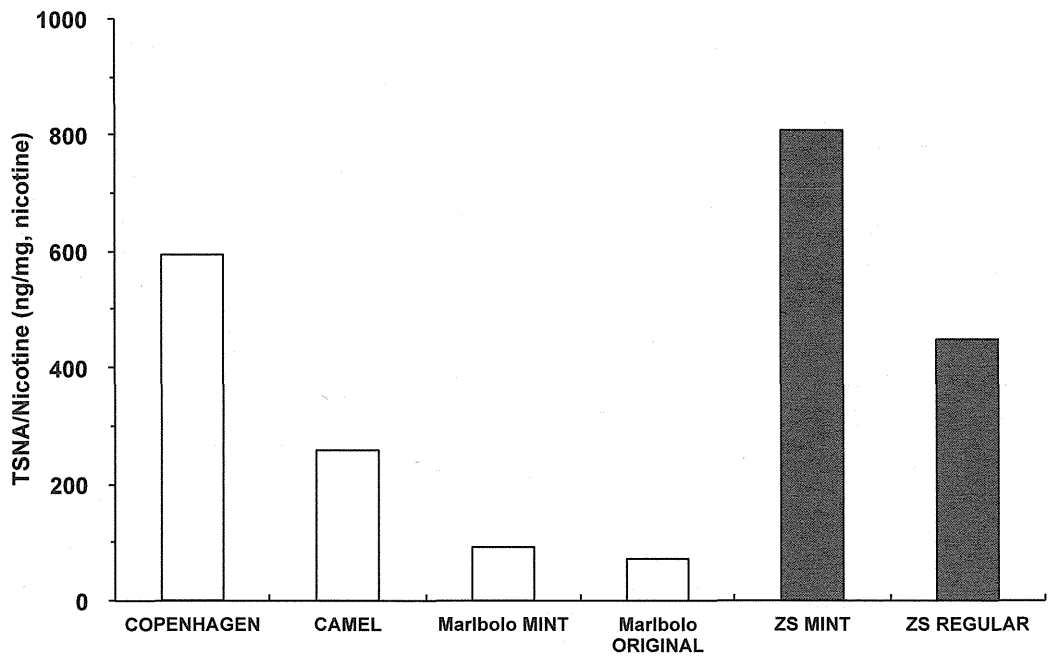


Figure 2 無煙タバコ葉中のニコチンあたりのTSNA濃度

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働特別研究事業）  
分担研究報告書

無煙タバコ中のグリセロール類の測定

研究分担者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院  
研究分担者 内山 茂久 国立保健医療科学院  
研究分担者 樺田 尚樹 国立保健医療科学院  
研究協力者 大久保忠利 国立保健医療科学院

要旨

2013年8月に国内初となる無煙タバコ製品（snus）が正式発売となった。そこで今回、上記製品を含む国内で購入可能な無煙タバコ6銘柄（snus製品5銘柄及びsnuff製品銘柄1柄）の保湿成分であるグリセロール類の測定を実施した。その結果、測定対象グリセロール類3種中propylene glycolとglycerolの2種が検出・定量でき、triethylene glycolはいずれの銘柄でも定量下限値以下であった。Propylene glycolの濃度範囲は4.83–54.15 mg/gであり、銘柄間の最小値及び最大値で10倍以上の顕著な差が認められた。また、Glycerolの濃度範囲は57.56及び57.46 mg/gとなり、国内向け製品である「ZERO STYLE SNUS」シリーズ2銘柄でのみ検出された。特にpropylene glycolは海外製品が国内向け製品より4-9倍の高値を示して、輸出先国を考慮しての製造が行われていることが推測された。今後は、グリセロール類以外の成分も測定することで、国内向け及び海外製品の比較検討を引き続き行う予定である。

A 目的

無煙タバコは、口腔内にタバコ葉のペーストを直接含むsnuffと、これをポーションと呼ばれる小袋に詰めたsnusがある。Snusは主にスウェーデン及び米国で販売されているが、欧州では上記スウェーデンを除く各国での取り扱いが禁止されている。一方国内ではsnus製品が2013年8月より「ZERO STYLE SNUS」シリーズとして販売された[1]。Snus製品はタバコ葉以外に、主に水、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、保湿剤及び香料で構成されている[2]。またSnus製品の健康影響については、妊婦が本製品を使用している場合に胎児の出生体重の減少に繋がることが報告されている[3]。そこで本研究では、snus製品の主構成化合物中の保湿成分である代表的なグリセロール類3種（propylene glycol, glycerol, triethylene glycol, 図1）について、国内で購入した無煙タバコ6銘柄を対象に測定し、各種比較・検討を行った。

B 方法

(1) 無煙タバコ試料

Snus及びsnuff試料は、上記国産2製品及び海外4製品の合計6製品とした（表1）。

(2) ガスクロマトグラフィー／質量分析（GC/MS）機器の構成及び測定条件

GC/MS機器の構成及びグリセロール類測定条件は表2に示す[4, 5]。

(3) グリセロール類及び各種試薬類

グリセロール類の標準品及び試薬調製には以下の薬品を用いた。1,3-Butanediol（特級，和光純薬工業製），glycerol（特級，和光純薬工業製）及びpropylene glycol（特級，和光純薬工業製），triethylene glycol（99%，sigma-aldrich製），メタノール（LC/MS用，和光純薬工業製）。

(4) 内部標準及び抽出溶液の作成

内部標準溶液及び抽出溶液は、1,3-butanediol 20 g（±0.05 gで秤取）を100 mL容メスフラスコにてメタノールで定容し原液（200 mg/mL）とした。この原液20 mLは2 L容メスフラスコにてメタノールで定容し、内部標準及び抽出溶液（2 mg/mL）