

201439022A

厚生労働科学研究委託費

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

電子たばこにおける成分分析の手法の開発に関する研究

(課題番号：H26-循環器等実用化-一般-023)

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 櫻田尚樹

平成27(2015)年3月

厚生労働科学研究委託費

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

電子たばこにおける成分分析の手法の開発に関する研究

(課題番号：H26-循環器等実用化-一般-023)

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 櫻田尚樹

平成27(2015)年3月

本報告書は、厚生労働省の循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業による委託業務として、櫻田尚樹が実施した平成26年度「電子たばこにおける成分分析の手法の開発に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

# 目 次

## I. 委託業務成果報告（総括）

電子たばこにおける成分分析の手法の開発に関する研究 .....	1
樺田尚樹	

## II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 電子タバコから発生する化学物質の分析 .....	1 3
内山茂久, 妹尾結衣, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 樺田尚樹	
2. 電子たばこ充填液のニコチン分析 .....	2 5
稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久, 樺田尚樹	
3. 電子たばこ充填液のたばこ特異的ニトロソアミン類の分析 .....	3 2
稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久, 樺田尚樹	
4. 電子たばこ専用リキッドに含まれる重金属類の測定 .....	3 9
戸次加奈江, 稲葉洋平, 内山茂久	
5. 日本における電子タバコの認知および使用実態に関する研究 .....	4 5
田淵貴大, 清原康介	
6. 世界の電子たばこの規制に関する調査 .....	6 7
木村和子, 坪井宏仁, 吉田直子, 上田 香, Mohammad Sofiqur Rahman	
(資料1) カリフォルニア州保健衛生局による電子たばこに関する報告書（翻訳） .....	1 0 8
(資料2) 電子ニコチン送達システムに関する AACR/ASCO 共同声明 電子ニコチン送達システム：米国癌研究会議及び米国臨床腫瘍学会による政策綱領（翻訳） .....	1 3 0
(資料3) WHO 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（翻訳） .....	1 4 9
(資料4) FCTC/COP/6/10 WHO 報告書 電子ニコチン送達システム .....	1 5 7
(第5回たばこの健康影響評価専門委員会において望月委員より提出された参考資料)	

## III. 学会等発表実績 .....

## IV. 研究成果の刊行物・別冊（関連論文を含む） .....

1 6 5

## I. 委託業務成果報告（総括）

電子たばこにおける成分分析の手法の開発に関する研究

業務主任者 櫻田 尚樹 国立保健医療科学院

研究要旨

近年の受動喫煙対策の進展、成人喫煙率の低下の中にあつて、新たなたばこおよびたばこ関連商品の開発・販売が拡大してきている。その一つとして電子たばこの普及が国内外で急速に進み社会問題化してきている。本研究では、健康影響評価のもとになる、電子たばこの成分分析を進めるとともに、その使用実態を評価し、さらには国内外の規制の状況について整理した。

なお、現状として国内では、ニコチンを含有する電子たばこについては、ニコチンを含むカートリッジが医薬品医療機器等法上の医薬品に、カートリッジ中のニコチンを霧化させる装置が医薬品医療機器等法上の医療機器に該当するとして、医薬品医療機器等法で規制されている。しかし個人輸入サイトでは海外のニコチン含有製品が取り扱われている。一方、ニコチンを含まない電子たばこは、たばこ事業法のたばことして分類されない。そのため、未成年を含む若年者も購入できる。

1) 電子たばこにおける成分分析

我々は、WHO たばこ研究室ネットワーク(TobLabNet)の一員として、たばこ製品および主流煙中に含まれる有害化学成分の分析のラウンドロビン研究に参加してきた。それらの成果をベースに本研究では、電子たばこの成分分析のために、電子たばこ蒸気・ミストの捕集法を確立するとともに、市販電子たばこを購入し、カルボニル類を中心とした有害化学物質の分析を実施した。

その結果、電子たばこ蒸気・ミスト中に IARC 発がん性分類 Group1 に分類されるホルムアルデヒド、Group2B のアセトアルデヒド、さらに刺激性を有するアクロレインなどの発生するものがあることが確認された。測定した 10 銘柄の電子たばこから発生したカルボニル化合物量は、銘柄間および同銘柄内でもロット間のバラツキが大きいため、平均値で比較すると、通常のたばこより非常に低かった。しかし、通常のたばこと異なり上述のように発生量のバラツキが非常に大きく、特に、ホルムアルデヒド発生量が通常の紙巻きたばこの 10 倍に達する場合もあった。

また国内で流通する電子たばこ充填液 103 製品についてニコチン分析を行った結果、本研究班分析法の定量下限値以上（100 ng/mL）の充填液が 48 製品となり、ほぼ半数の製品にニコチンが含有されることが分かった。また、2010 年に国民生活センターが発表したニコチン下限値 1000 ng/mL 以上の充填液は 8 製品であった。さらに上記充填液のたばこ特異的ニトロソアミン類(TSNA)の分析を行ったところ、NNN は 4 製品で検出され、その濃度範囲は 0.08-0.88 ng/mL であった。NNK は 3 製品から検出され、濃度範囲は 0.19-1.25 ng/mL であった。ニコチン入り電子たばこ充填液からはすべての製品で TSNA が検出された。

充填液中の重金属は、ほとんどの元素は定量下限値以下であったものの、Ni のみが 2 銘柄（1.38 及び 14.84 µg/ml）について他の元素と比較して高濃度に検出された。

## 2) 日本における電子たばこの認知および使用実態に関する研究

日本における電子たばこの認知および使用の実態を明らかにすることを研究の目的とし、2015年1月31日～2月17日に日本の一般住民を対象として電子たばこに関するインターネット調査を実施した。その結果、15-69歳の男女において約半数（48%）は電子たばこを知っており、6.6%少なくとも4.8%は電子たばこを使用したことがあり（使用経験あり）、約1.3%は電子たばこを直近30日以内に使っていて（現在使用あり）、同じく約1.3%には電子たばこの50回以上の使用経験があった。特に若年層において現在使用が多く認められた。さらに電子たばこの使用は、喫煙者に高く、電子たばこ使用者の約4分の3が紙巻/手巻たばこの二重使用者であった。

## 3) 世界の電子たばこの規制に関する調査

ENDSの規制方法は以下の5つに分けて考えられる。すなわち、1) 消費者製品、2) たばこ製品または関連品、3) 医薬品・医療機器、4) 新たな規制、5) 禁止、である。

海外の電子たばこの規制実態については、ENDSはたばこ製品の規制をもとに、電子たばこの特性を踏まえた規制がEU諸国及び北米で実施または構築されようとしていた。ENNSはカナダ以外では積極的な規制の動きはない。欧米の裁判所の判決から医薬品・医療機器として規制するにはニコチン含有するだけでなく、治療効果を示す科学的データが必要とされた。

最後に、本研究では、電子たばこの規制を考慮するにあたって有用な情報が網羅されているWHO、学会、米国カリフォルニア州などの報告書、政策綱領文書を全訳し資料として提示した。

本研究を踏まえ、今後も日本における電子たばこの製品および使用実態を継続的にモニタリングし、日本の電子たばこに関する政策を適切に実施するために電子たばこに関する害とメリットの両方についてエビデンスを形成していく必要がある。

### 研究分担者 所属機関名・職名

内山 茂久	国立保健医療科学院生活環境研究部・客員研究員 (千葉大学大学院工学研究科・特任研究員)
稲葉 洋平	国立保健医療科学院生活環境研究部・主任研究官
戸次 加奈江	国立保健医療科学院生活環境研究部・研究員
緒方 裕光	国立保健医療科学院研究情報支援研究センター・センター長
田淵 貴大	大阪府立成人病センター がん予防情報センター 疫学予防課・課長補佐
木村 和子	金沢大学医薬保健研究域薬学系国際保健薬学・教授

### 研究協力者 所属機関名・職名

妹尾 結衣	千葉大学大学院工学研究科
清原 康介	東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座・助教
坪井 宏仁	金沢大学医薬保健研究域薬学系・准教授
吉田 直子	金沢大学医薬保健研究域薬学系・助教
上田 香	金沢大学医薬保健学域・薬学類
Mohammad Sofiqur Rahman	金沢大学医薬保健学総合研究科・博士後期課程

## A. 研究目的

電子たばこの問題に関しては、国内では、ニコチンの有無が当時の薬事法（現「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」、医薬品医療機器等法）との関連で問題視され、平成22年に国民生活センター、厚生労働省、消費者庁でも対応が取られたことがある。厚生労働省では、ニコチンを含有する禁煙補助薬は「第2類医薬品」として承認している。一方上記の問題の際には、平成22年8月18日、薬食監麻発0818第5号において、「ニコチンを含有する電子タバコに関する薬事監視の徹底について（依頼）」を發出し、その中で「ニコチンは、ニコチンが霧化されて吸入されるなど、経口的に摂取される場合、「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」（昭和46年6月1日付け厚生省薬務局長通知）の別紙「医薬品の範囲に関する基準」における別添2の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に掲載されていることから、原則として、ニコチンを含むカートリッジは薬事法第2条第1項に規定される医薬品に、当該カートリッジ中のニコチンを霧化させる装置は薬事法第2条第4項に規定される医療機器に、それぞれ該当します。」（下線は筆者付記）と示した。

同時期に我々は、ニコチンの有無とは別に、電子たばこの構造上、カートリッジ液中グリコール類が加熱され蒸気・ミストとなる際に、発がん化学物質であるホルムアルデヒドをはじめ各種有害化学物質が、非意図的に産生され曝露される可能性について警告してきた(1-3)。

最近改めて電子たばこの普及が急速に進んでいるが、ニコチンを含む電子たばこが禁止されている日本においても、1) 医薬品医療機器等法未承認、2) 個人輸入が可能、3) ニコチン以外の有害成分の報告がある、といった点が課題としてあげられる。

平成26年の労働安全衛生法の改正議論の際に、柚木衆議院議員より「電子タバコの規制並びに分類に関する質問主意書」が提出され、さらに、松沢成文参議院議員より「電子たばこに関する質問主意書」が提出された。これらを受けた平成26年6月24日および27日の答弁書において「未成年の使用等が問

題として指摘されており、厚生労働省において、その健康影響について有識者による調査及び検証を行うとともに、関係省庁で連携して今後の規制の在り方について検討してまいりたい。」と答弁されている。本研究成果は、これら懸念される電子たばこによる健康影響を評価する基礎資料を提示するものとなり、行政施策への活用が考えられる。

海外においても近年急速に対応が検討されているところである(4-7)。WHOでは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」(6)において、電子たばこの規制に関し、大半の国では医薬品およびたばこ両面の規制の網から抜け落ちており、これら製品の安全性、ならびに安全性と有効性に関する主張の裏付けデータを評価することは喫緊の課題であると述べている。

さらにFCTC第6回締結国会議(COP6)が2014年10月にモスクワで開催された際にも、電子たばこ規制が一つのトピックスとして議論された(7)。

一方、たばこ対策に係る研究者においても、欧米で使用されているニコチン入りの電子たばこは、従来の紙巻きたばこ喫煙に伴うタール成分をはじめとする有害な化学物質の曝露を低減し、Harm reductionとして、紙巻きたばこに置き換わるニコチン送達システムとしてたばこ影響を軽減するものである、また禁煙効果が認められるとして推進する声がある。その一方で、未規制の電子たばこは、各種フレーバーの添加利用を含め若年者などの喫煙開始のゲートウェイになる可能性、喫煙できない環境での喫煙代替法として電子たばこと喫煙の併用となる dual useを引き起こし、禁煙機会を奪う可能性がある、などの議論が交わされている。

これらの問題を解決するためにも、1) 電子たばこのカートリッジ液、および蒸気・ミストに含まれる有害化学成分の捕集と分析法の確立を行い市場で流通している製品について実測する、2) 国内の使用実態を評価する、3) 国内外の規制のあり方について調査する、さらには4) 文献的な情報を整理し、これらに基づく規制のあり方の整理を行うことを目的とする。



## B. 研究方法

### B-1. 電子たばこにおける成分分析

#### B-1-1. 電子たばこから発生する化学物質の分析

我々は、WHO たばこ研究室ネットワーク (TobLabNet) の一員として、たばこ製品および主流煙中に含まれる有害化学成分の分析のラウンドロビン研究に参加してきた。特にその中でも、ガス状成分の分析法確立のリーダーラボを務めている。本研究では、電子たばこの成分分析のために、電子たばこ蒸気・ミストの捕集法を確立するとともに、市販電子たばこを購入し、カルボニル類を中心とした有害化学物質の分析を実施した。

電子たばこ蒸気・ミストは、自動機械喫煙装置を用いて、TobLabNet が人の喫煙行動に近いとして推奨する H C I (Health Canada Intensive) 法に準拠して捕集した。捕集は、粒子状物質とガス状物質に分けて分析を行った。電子たばこミストの粒子状物質を Cambridge filter pad で捕集した後、カーボンモレキュラーシーブス Carboxen572(CX-572) を吸着剤とした固体捕集法により揮発性有機化合物 (VOCs) とカルボニル化合物を捕集し同時分析を行った。Cambridge filter pad はメタノールを加え浸透溶出した。CX-572 はまず二硫化炭素で無極性の VOCs を溶出後、ついでメタノールを加え極性の高い VOCs やカルボニル類を溶出した。溶出液中の VOCs は GC/MS で、カルボニル類はさらに DNPH で誘導体化後 HPLC を用いて分析した。

本法を用いて国内で市販されている 10 銘柄の電子たばこから発生するカルボニル化合物、揮発性有機化合物 (VOC) を分析した。

#### B-1-2. 電子たばこ充填液のニコチン分析

海外では、充填液にニコチンを含有する製品が広く販売されている。一方、我が国ではニコチンを含む電子たばこは、2010 年に厚生労働省が薬事法(現・医薬品医療機器等法)に違反するとして通知した。現在も我が国において電子たばこが継続的に販売されており、それに伴って電子たばこ充填液は様々な種類が販売されている。しかしながら、その充填液中ニコチン分析の報告は少ない。そのため充填液のニコチン前処理法を開発し、国内で販売される電子た

ばこ充填液 103 製品の分析を行なった。

電子たばこ充填液中ニコチン分析法は固相抽出とガスクロマトグラフィー/質量分析装置を組み合わせで確立した。定量下限値は 100 ng/mL であり、検出下限値は 10 ng/mL であった。分析法の同時再現性 (n=5) は 5.1-7.9% であり、添加回収率は 88-110% と良好な結果が得られた。

#### B-1-3. 電子たばこ充填液のたばこ特異的ニトロソアミン類の分析

たばこ特異的ニトロソアミン (Tobacco-specific nitrosamine; TSNA) は 4 種類存在し、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer ; IARC) ががん性リスク一覧において分類最上位のグループ 1 と 3 に分類される。これら TSNA は、電子たばこ充填液からも検出されると報告がある。ここでは、我が国で販売される電子たばこ充填液中 TSNA 分析を行い我が国における実態調査を目的とした。本分析法は、固相抽出と高速液体グラフィー/四重極型質量分析装置を組み合わせで実施した。4 種類の TSNA 定量下限値は、0.05 ng/mL に設定した。国内で流通する電子たばこ充填液 103 製品の TSNA 分析を Oasis-MCX 処理と LC/MS/MS によって行った。

#### B-1-4. 電子たばこ専用リキッドに含まれる重金属類の測定

紙巻たばこ主流煙中の有害成分でもある重金属は、近年、電子たばこから発生するエアロゾル中でも比較的高濃度検出されているが、その明確な発生機序は明らかでない。そこで本研究では、有害性が懸念される以下の重金属について (Cr, Mn, Co, Ni, Cu, As, Cd, Pb), エアロゾルの発生源となる電子たばこ充填液 (e-リキッド) を対象とし、分析には誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP/MS/MS) (Agilent 8800) を用い、絶対検量線法により定量した。

### B-2. 日本における電子たばこの認知および使用実態に関する研究

これまで日本においては電子たばこの普及の実態に関する調査が実施されてこなかった。そこで、われわれは日本における電子たばこの認知および使用の実態を明らかにすることを本研究の目的とし、2015 年 1 月 31 日~2 月 17 日に日本の一般住民を対

象として電子たばこに関するインターネット調査を実施した。ここでは、電子たばこの認知および使用割合を知るための調査（調査①）と、電子たばこの使用実態を知るための調査（調査②）の2つの調査を同時に実施した。

調査①では、アンケートの回答者（n=9055）のうち、不正回答の認められた者（n=815）を除外した15-69歳の男女8240人が分析の対象者である。電子たばこの認知および使用の割合（%）を、性・年齢階級・喫煙状況別に計算した。インターネット調査データと一般住民を対象に実施した調査（国民生活基礎調査）データを併合して共変量調整する方法により、インターネット調査データの偏りを補正した。

調査②では、アンケートの回答者（n=3201）のうち、電子たばこの使用経験がない者（n=800）、直近30日間に電子たばこを使用していない者（n=1068）、および不正回答の認められた者（n=608）を除外した、電子たばこ現在使用者748人が分析対象者とした。

### B-3. 世界の電子たばこの規制に関する調査

欧米を中心とする先進諸国の電子たばこの規制状況を調査し、今後の対策の参考に資するために、質問紙調査（11か国2州の保健衛生担当政府機関へ送付）、訪問面接調査（ドイツ医薬品医療機器研究所、ベルギー医薬品健康製品庁、EU、WHO）並びに文献検索・情報収集を行った。

#### （倫理面への配慮）

本研究の多くは、実験室内での化学分析、および文献等からの情報収集であるが、本研究・調査におけるWEBアンケート調査に関しては、厚生労働省・文部科学省の「疫学研究の倫理指針」にもとづき、倫理委員会に申請・承認を得た上で実施することとした。すなわちインターネット調査の実施に当たり、あらかじめ調査会社が加盟している日本マーケティングリサーチ協会による綱領およびガイドラインに従い、本調査の実施に関して調査会社から承認を得た。さらに本研究における調査では、「アンケート調査対象者への説明文」を調査参加者全員に対して必ず提示することとした。調査で得られた情報は個人を特定できない形でしか発表されないことや調査の

目的以外には利用しないことを対象者に伝えた。本研究に関して大阪府立成人病センターの倫理審査委員会からの承認を得て研究を実施した。

## C. 研究結果

### C-1. 電子たばこにおける成分分析

#### C-1-1. 電子たばこから発生する化学物質の分析

一部の電子たばこミストから、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン、アクロレイン、プロパナール、グリオキサール、メチルグリオキサールが検出された。これらのカルボニル化合物は全て炭素数が3以下であること等から、電子たばこのリキッド成分であるグリセロール、プロピレングリコールが熱分解して生成したことが推測される。特に、メチルグリオキサールは濃度差があるものの10銘柄全てから検出された。また、これらのカルボニル化合物の発生量は銘柄によって大きく異なるばかりでなく、同一銘柄5本について、日を変えて3回測定した場合でも、同一銘柄間、測定日で大きなバラツキが認められた。電子たばこはリキッドを電熱コイルで加熱して蒸気・ミストを発生させる器具である。印加電圧が4Vを超えるとカルボニル化合物の発生量は急増する傾向が認められたが、市販の電圧調整可能な電子たばこ製品の電源部を用い最高電圧である5.1Vでもカルボニル化合物をほとんど発生しない製品も存在した。この他、電子たばこミストの発生量が多い方がカルボニル化合物の発生量が少なくなる傾向も認められた。

今回測定した10銘柄の電子たばこから発生したカルボニル化合物量は、銘柄間および同銘柄内でもロット間のバラツキが大きいため、平均値で比較すると、通常のたばこより非常に低かった。しかし、通常のたばこと異なり上述のように発生量のバラツキが非常に大きく、特に、ホルムアルデヒド発生量が通常の紙巻きたばこの10倍に達する場合もあった。

#### C-1-2. 電子たばこ充填液のニコチン分析

確立した電子たばこ充填液中ニコチン分析法を使用して、国内で流通する103製品についてニコチン分析を行った結果、本分析法の定量下限値以上

(100 ng/mL) の充填液が 48 製品となり、ほぼ半数の製品にニコチンが含有されることが分かった。また、2010 年に国民生活センターが発表したニコチン下限値 1000 ng/mL 以上の充填液は 8 製品であった。最も高いニコチン量は、15,300 ng/mL であった。

### C-1-3. 電子たばこ充填液のたばこ特異的ニトロソアミン類の分析

NNN は 4 製品で検出され、その濃度範囲は 0.08-0.88 ng/mL であった。NNK は 3 製品から検出され、濃度範囲は 0.19-1.25 ng/mL であった。NAT と NAB は 5 製品と 2 製品で検出され、それぞれの濃度範囲は 0.11-1.11 ng/mL と 0.07, 0.10 ng/mL となった。さらにニコチン入り電子たばこ充填液の TSNA 分析を行ったところ、すべての製品で TSNA が検出された。

### C-1-4. 電子たばこ専用リキッドに含まれる重金属類の測定

ほとんどの元素は各銘柄で定量下限値以下であったものの、Ni のみが 2 銘柄 (1.38 及び 14.84 µg/ml) について他の元素と比較して高濃度に検出された。

### C-2. 日本における電子たばこの認知および使用実態に関する研究

調査①では、15-69 歳の男女において約半数 (48%) は電子たばこを知っており、6.6%、少なくとも 4.8% は電子たばこを使用したことがあり (使用経験あり)、約 1.3% は電子たばこを直近 30 日以内に使っていて (現在使用あり)、同じく約 1.3% には電子たばこの 50 回以上の使用経験があった (習慣的使用経験あり)。特に若年層において現在使用が多く認められた。現在喫煙者で特に使用の割合が高い傾向を認めた一方、非喫煙者 (never smoker) においても男性で 3.5%、女性で 1.3% に電子たばこの使用経験を認めた。調査②では、紙巻きまたは手巻きたばこを併用している電子たばこ現在使用者が 75.3% と多かった。電子たばこ現在使用者のうち、17.8% が毎日電子たばこを使用していた。「おおよそ 15 回ほど吸って吐いてを繰り返す 10 分程度のひとまとまりの行為を 1 ターンとみなします。あなたはこれまでに合計何ターン、電子たばこを使いましたか。」の質問に対して累計 50 ターン以上と回答した者を電子たばこの習慣的使用経験者と定義したところ、半数以上 (53.8%) が習慣的

使用経験者であった。1 日の使用ターン数の中央値は 3 ターンであったが、20 ターン以上使用する者も 21.7% いた。使用したことのあるリキッドの種類が 1 種類だけの者は 32.4% であったが、10 種類以上使用したことがある者も 10.7% いた。主な電子たばこの使用場所は、自宅の屋内が半数以上 (57.6%) と最も多かった。職場が主な使用場所だったのは計 10.0% (仕事をする場所：4.8%、屋内喫煙所：2.8%、屋外喫煙所：2.4%) であった。

### C-3. 世界の電子たばこの規制に関する調査

調査に対して 9 か国 9 機関 (豪、カナダ、ベルギー、仏、独、シンガポール、スイス、英、米) から何らかの回答を得た。質問紙を用いた回答は 3 か国のみであり、他は政府のプレスリリースや通達、議会による文書が提供された。

その結果規制の枠組は、ニコチン含有電子たばこ (ENDS)、ニコチン非含有電子たばこ (ENNDS) について、それぞれ以下のようにまとめられた。

#### C-3-1 ニコチン含有電子たばこ (ENDS)

電子たばこに使用されているニコチンはたばこ抽出物がほとんどである。

ENDS の規制方法は 5 つに分かれた。

- 1) 消費者製品
- 2) たばこ製品または関連品
- 3) 医薬品・医療機器
- 4) 新たな規制
- 5) 禁止

#### 1) 消費者製品

フランスでは、医薬品でないものは消費者製品として一般的な安全要件を満たす必要がある。

スイスでは ENDS は食品法で消費者製品として規制され、販売禁止である。

英国では、医薬品に該当しないものは消費者製品である。

#### 2) たばこ製品またはたばこ関連品

ENDS はたばこ製品のの一つとして、たばこ同様の規制を行うことを米国とスイスが提案した (米国 2014、スイスは 2018 年以降施行)。たばこ関連品として電子たばこの特性を踏まえた規制を新設した

(EU たばこ製品指令 2014)。シンガポールは禁煙補助表示医薬品として承認取得したもの以外はたばこ類似品として禁止していた。

米国連邦高等裁判所は電子たばこは医薬品ではなく、たばこ類似製品であり、ニコチンを摂取するための嗜好品と判断した (2010)。

### 3) 医薬品、医療機器

ニコチンを含有し、または禁煙補助などの健康表示を行うことにより、医薬品・医療機器とされ医薬品・医療機器の法規制に従わなければならない。ニコチン溶液を医薬品、それを霧化して吸引に導く器具を医療機器であった。ベルギー、フランス、ドイツ、英国、カナダ、オーストラリア、シンガポールで医薬品医療機器の規制対象だったが承認されたものはなかった。

規制に影響を及ぼした判決が出た。一つは、欧州司法裁判所が「生理活性を有しても健康に有益な作用を持たない物質 (カンナビノイド) は酩酊を生じるだけで有害であり、医薬品ではないとした (2014 リーガルハイ判決)」。もう一つはドイツ連邦行政裁判所がニコチン溶液を霧化し吸引する電子たばこは医薬品ではなく刺激物であり、禁煙補助作用も科学的に立証できていないとした判決である (2014)。ベルギー (2010 通達) とドイツ (2008) は医薬品・医療機器としていたが両国とも執行を 2014 年以降停止した。ベルギーは医療機器として I での分類を検討しドイツは IIa または IIb だが、承認を受けたものはない。

フランスでは次の何れかに該当するものは医薬品とされた。①禁煙補助製品の表示、②カートリッジに含まれるニコチン量が 10 mg 以上、③詰め替え液のニコチン濃度が 20mg/ml 以上。英国ではニコチン中毒の治療や禁煙補助作用を標ぼうするものは医薬品・医療機器であるが、個別に判断された。いずれの EU 加盟国もたばこ製品指令 2014/40/EU に 2016 年 5 月 20 日までに近似化しなければならず、電子たばこ規制も第 20 条として含まれており、上述した医薬品医療機器としての規制は EU 加盟国では修正される。

カナダではニコチン含有品は医薬品であるが、無

承認品が出回っている。

オーストラリアでも健康表示するものは治療製品法により承認が必要であった。

シンガポールは薬事法の承認を得た禁煙補助表示製品以外はたばこ類似製品に該当し、販売は禁止されている。

これらの国で電子たばこを医薬品・医療機器として承認取得したものはなかった。

### 4) 新たな規制の枠組み

カナダでは下院厚生委員会で、タバコ製品、医薬品医療機器、消費者製品以外の規制法を構築することが勧告された (2015 年 3 月)。

### 5) 禁止

スイスでは ENDS は販売禁止である。オーストラリアではニコチンは医薬品・毒物統一リストで危険毒物に指定されており、州・準州当局の許可がない限り小売は違法であった。現在許可された製品はない。シンガポールもたばこ類似品として禁止されていた。

### C-3-2 ニコチン非含有電子たばこ (ENNDS)

ニコチンを含有しない電子たばこ (ENNDS) は、健康表示するものは医薬品・医療機器の承認が必要である。健康関連表示がなければ消費者製品または無規制であった。

ドイツ (消費者製品・食品・飼料法)、ベルギー (消費者法)、英国、オーストラリア (連邦競争消費者法 2010)、フランス (消費者法) で、一般的な安全要件を満たすことが求められていた。

シンガポールは、健康表示がなければ、たばこ類似品となり販売禁止であった。

スイス、カナダでは特に規制はなく年齢に関わらず使用可能であった。カナダは ENDS とともに規制が検討される。

米国と EU たばこ製品指令はニコチン非含有品への言及はない。

## D. 考察

近年の受動喫煙対策の進展、成人喫煙率の低下の中にあつて、電子たばこの普及が国内外で急速に進み社会問題化してきている。本研究では、健康影響

評価のもとになる、電子たばこの成分分析を進めるとともに、国内外の規制の状況について整理した。

電子たばこ製品の構造等については、資料として巻末に提示した翻訳文書を参照されたい(4-6)。

国内では、ニコチンを含有する電子たばこについては、ニコチンを含むカートリッジが医薬品医療機器等法上の医薬品に、カートリッジ中のニコチンを霧化させる装置が医薬品医療機器等法上の医療機器に該当するとして、医薬品医療機器等法で規制されている。一方、ニコチンを含まない電子たばこは、たばこ事業法のたばことして分類されない。そのため、未成年を含む若年者も購入できる。現状では国内では、以上のようにニコチンの有無が医薬品医療機器等法との関連で問題視され、平成 22 年に国民生活センター、厚労省、消費者庁でも旧・薬事法をもとに対応が取られたことがある。

ところで、電子たばこ(Electronic cigarette; E-cig)という名称はたばこ産業が意図して命名したものであり、WHO FCTC COP6 は Electronic nicotine delivery systems (ENDS) and electronic non-nicotine delivery systems (ENNDS)(WHO 2014)とすることを決めた。省略した表記は ENDS/ENNDS としている。

電子たばこの成分分析の結果からは、一部の電子たばこミストから、炭素数が 3 以下のカルボニル化合物が検出された。すなわち IARC 発がん性分類 Group1 に分類されるホルムアルデヒド、Group2B のアセトアルデヒド、さらに刺激性を有するアクロレインなどの発生が確認された。粒子状物質としてホルムアルデヒド、グリオキサール、メチルグリオキサールが、ガス状物質としてホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン、アクロレイン、プロパナールが多く検出された。ホルムアルデヒドは約 80%、アセトアルデヒドは 100%、アクロレインは 100%がガス中に存在したが、グリオキサールは約 90%、メチルグリオキサールは約 70%が粒子中に存在した。

これらの発生メカニズムを探るためにニクロム線と乾電池からなる模擬的な電子たばこを作成し、電子たばこリキッドの主成分であるグリコール類を

塗布し荷電したところ、3Vを超えて印加するとカルボニル類の発生が電圧依存的に増加し、炭素数が 2 のエチレングリコールからはホルムアルデヒド、グリオキサールが多く発生したが、炭素数が 3 以上のアクロレイン、メチルグリオキサールの発生はほとんど無かった。一方、炭素数 3 のプロピレングリコールからはホルムアルデヒド、アセトアルデヒドのほかに、メチルグリオキサールが多く発生した。これに対し、同じ炭素数 3 のグリセロールからはホルムアルデヒド、グリオキサール、アクロレインが多く発生したが、アセトアルデヒド、メチルグリオキサールの発生は少なかった(1-3)。

カルボニル化合物の発生メカニズムとして、以上のように電子たばこのリキッド成分であるグリセロール、プロピレングリコールが熱分解して生成したことが推測されるが、特に、メチルグリオキサールは濃度差があるものの 10 銘柄全てから検出された。電子たばこはリキッドを電熱コイルで加熱してミストを発生させる器具であることから、印加電圧の上昇に伴いカルボニル化合物の発生量も増加した。しかし、最高電圧である 5.1 V でもカルボニル化合物をほとんど発生しない製品も存在した。

今回測定した 10 銘柄の電子たばこから発生したカルボニル化合物量は、通常のたばこ平均値と比較すると、非常に低かった。しかし、通常のたばこと異なり発生量のバラツキが非常に大きく、ホルムアルデヒド発生量が通常のたばこの 10 倍に達する場合もあった。また、グリオキサールとメチルグリオキサールは通常のたばこ主流煙にはほとんど含まれておらず、電子たばこ特有の物質である。これらの物質の有害性に関して精査することが必要である。

電子たばこ充填液には、その濃度は低い但未だニコチンが含まれる製品が多く検出され、医薬品医療機器等法に抵触する恐れがあると考えられた。

我が国で販売される電子たばこ充填液は、上記のようにニコチン含有は認められていない。よって TSNA の含有量は低い傾向にあると考えられた。TSNA は発がん性物質である点から考慮すると、今後もこの政策を維持する必要が求められる。

重金属については、食事などの摂取量と比較した場合、人体において有害性のない濃度レベルであると推測された。

電子たばこの国内における使用実態を今回初めて系統的に調査した結果、15-69歳の男女において約半数（48%）は電子たばこを知っており、6.6%少なくとも4.8%は電子たばこを使用したことがあり（使用経験あり）、約1.3%は電子たばこを直近30日以内に使っていて（現在使用あり）、同じく約1.3%には電子たばこの50回以上の使用経験があった。特に若年層において現在使用が多く認められた。これらの数値は決して低いものでなく、アメリカにおける2010年頃の数値と同様であり、このままでは今後日本においてもさらに電子たばこが普及する可能性が考えられる。さらに電子たばこの使用は、喫煙者に高く、電子たばこ使用者の約4分の3が紙巻/手巻たばこの二重使用者であった。

日本の非喫煙者（never smoker）において男性で3.5%、女性で1.3%が電子たばこの使用経験があるというデータは、電子たばこが禁煙することを目的として使用されるだけでなく、非喫煙者において新しい生活習慣として電子たばこの蒸気を吸うこと（vaping）が普及してきていることを示しているのかもしれない。従来からの紙巻きたばこは違う集団が電子たばこにおけるマーケティングの対象として設定されていることも想像できる。

ニコチン含有電子たばこは、燃焼系の紙巻きたばこに比し害が少ない harm reduction としての利点があるとの意見もある。一方で不適切な使用からニコチン溶液の誤飲や皮膚からの吸収といったインシデントの急増が報告されてきている。電子たばこのリキッドには各種のフレーバーが添加され幼児も好む香付けがされているが、ニコチン濃度20mg/mlのリキッドが販売されているが、幼児が誤飲した場合には1mlで致死量になりうる。実際に大人の自殺企図も含め中毒事例の報告が増えている。また電子たばこが禁煙に有効であるとの報告もあるが、十分なエビデンスが揃っていないのが現状である。またある程度喫煙率が低下した環境において、禁煙の

ために新たなデバイスを導入するより、適切な禁煙支援を実施することが求められる。むしろ、電子たばこの導入は、受動喫煙対策が進む中で、紙巻きたばこと電子たばこの dual use を誘発し、禁煙意志のあるものの禁煙機会を減じる効果が懸念される。

ニコチン非含有電子たばこにおいても、構造的にリキッドより発がん性物質を含む種々の有害化学物質の発生が確認され、販売の規制が求められるべきである。

これらの課題に対して、本研究では、電子たばこの規制を考慮するにあたって有用な情報が網羅されているWHO、学会、米国カリフォルニア州などの報告書、政策綱領文書を全訳し資料として提示した(4-7)。

これらの中でも、常に以下のような点が述べられている。すなわち、ENDSには、高度に常習性・神経毒性を示すニコチンが含まれている。さらには、若人の関心を引きやすく魅惑性を高める各種の香料が添加されていること、またリキッドが漏れやすいなど製品の安全管理が不十分なため使用者だけでなく、子どもも誤って皮膚や眼に付着する、あるいは、誤飲による中毒事例に対する警告が記されている。

また電子たばこの禁煙補助効果について、紙巻きたばこの喫煙者が電子たばこを使用することで、紙巻きたばこの使用を止めることができるといった科学的証拠はほとんど示されていない。喫煙者は、まず既に承認されている治療法の組み合わせでニコチン依存を断ち禁煙を実施することが求められる。

専門家の中にも、ENDSをたばこの喫煙を低減するための一手段として歓迎する者もいるが、ENDSはたばこの使用を常態化しないようにする努力を台無しにしかねない製品だとみなす者もいる。従って、ENDSはたばこ規制に対する期待と脅威に満ちた、進展途上の未研究分野であるとしている(7)。

さらに電子たばこの広告は、明らかに規制される前の紙巻きたばこの広告をまねたものが出回っている。社会的に容認されるものであるというだけでなく、社会的に優れたものであるとして宣伝し安全性と禁煙効果をうたっているものも出てきている。

国内においても、先進諸外国に遅れはしたがようやく、たばこ規制枠組条約 FCTC の原則に則った種々のたばこ対策が実施される環境が整いつつあり、喫煙率が低下傾向に有るところである。このような中、電子たばこの奨励やその使用拡大は、これまでの取組みに対して大いなる脅威である。また、今後、規制のない電子たばこの使用や販売が継続されると、新しい世代の若者のニコチン依存やこどもの中毒事故も引き起こしかねず、さらには、非意図的な電子たばこエアロゾルへの受動的な曝露が公衆衛生上の問題となる可能性も考えられる。

今後、日本において ENDS/ENNDS をどのように規制していくべきかに関して、本研究における一連の成果をもとにして、電子たばこの法規制に関して、諸外国の実情も鑑み、たばこ事業法、医薬品医療機器等法、未成年者喫煙禁止法等との規制体系を整理し、エビデンスベースで検討・企画立案していくことが重要である。

## E. 結論

本研究において改めて電子たばこリキッド中に医薬品医療機器等法の違反となるニコチンが含有されたりキッドが販売されていること、および電子たばこ蒸気・ミスト中に IARC 発がん性分類 Group1 に分類されるホルムアルデヒド、Group2B のアセトアルデヒド、さらに刺激性を有するアクロレインなどの発生するものがあることが確認された。電子たばこの市場参入は比較的最近のため、がんのような長期的な影響についてはまだ関連性は示されない。

現在市場に流通している電子たばこは、変霧器アトマイザー、バッテリー部が各社のものを相互に利用できるようになってきているものがほとんどである。加えて膨大な種類のリキッドが次々と販売されている。これら選択の自由度が高いことが、利用者の利便性とマッチし急速な普及を押し進めていると同時に、さらに非意図的な化学物質生成の機会を高めていると思われる。このような環境下では、違法性の高いものも出てくる可能性が高まる。現状国内ではニコチンを含まない ENNDS を消費者製品として販売されているところであるが、その中から上述のよ

うに非意図的に発がん物質が発生するものも確認された。これらに対応するためには規制基準を作り、製造元に製品保証を求めることも必要と思われる。さらにその状況を中立公正な立場で継続モニタリングできるような制度および環境形成が求められる。

海外の電子たばこの規制実態については、ENDS はたばこ製品の規制をもとに、電子たばこの特性を踏まえた規制が EU 諸国及び北米で実施または構築されようとしていた。ENNDS はカナダ以外では積極的な規制の動きはない。欧米の裁判所の判決から医薬品・医療機器として規制するにはニコチンを含むするだけでなく、治療効果を示す科学的データが必要とされた。

今回の化学成分の評価、国内における電子たばこの使用実態調査の結果を踏まえ、今後も日本における電子たばこの製品品質、使用に関する認知および使用の動向についてモニタリングを継続実施し、日本の電子たばこに関する政策を適切に実施するために電子たばこに関する害とメリットの両方についてエビデンスを形成していく必要がある。

本研究成果の一部は、「第5回たばこの健康影響評価専門委員会」に既に報告したが、懸念される電子たばこによる健康影響を評価する基礎資料を提示するものとして、今後も同・専門委員会等に報告していくことにより行政施策への活用が考えられる。

## 参考文献

- 1) 太田和司, 内山茂久, 稲葉洋平, 中込秀樹, 樺田尚樹: ハイドロキノンと 2,4-ジニトロフェニルヒドラジンを含浸させた二連シリカカートリッジを用いる電子タバコから発生するカルボニル化合物の分析. 分析化学 2011;60(10):791-797.
- 2) Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Kunugita N: Determination of carbonyl compounds generated from the E-cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by high-performance liquid chromatography.

Anal Sci. 2013;29(12):1219-22.

- 3) Bekki K, Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N: Carbonyl Compounds Generated from Electronic Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(11):11192-11200.
- 4) Ron Chapman, Edmund G. Brown Jr., Diana S. Dooley, State Health Officer's Report on E-Cigarettes, 2015 (カリフォルニア州保健衛生局による電子たばこに関する報告書: 資料1として全訳掲載)
- 5) Electronic Nicotine Delivery Systems: A Policy Statement from the American Association for Cancer Research and the American Society of Clinical Oncology. *Clin Cancer Res*; 21(3) February 1, 2015 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2544 (電子ニコチン送達システムに関する AACR/ASCO 共同声明; 電子ニコチン送達システム: 米国癌研究会議及び米国臨床腫瘍学会による政策綱領: 資料2として全訳掲載)
- 6) WHO Technical Report Series, No. 955 Report on the Scientific Basis of Tobacco Product Regulation, 2010 (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: 資料3として全訳掲載)
- 7) WHO, Electronic nicotine delivery systems, FCTC/COP/6/10, 2014 (WHO 報告書 電子ニコチン送達システム: 資料4として全訳掲載)

## F. 健康危険情報

本研究において改めて電子たばこリキッド中に医薬品医療機器等法の違反となるニコチンが含有されたリキッドが販売されていること、および電子たばこ蒸気・ミスト中に IARC 発がん性分類 Group1 に分類されるホルムアルデヒド、Group2B のアセトアルデヒド、さらに刺激性を有するアクロレインなどの発生するものがあることが確認された。これらの情報については既に文献等で報告されているところもあるが、今回さらに詳細に検討されたところであ

り、健康危険情報グレード B 判定として報告する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 稲葉洋平, 内山茂久, 樺田尚樹. 我が国におけるたばこ規制枠組み条約第 9, 10 条「たばこ製品の成分規制とたばこ製品の情報開示に関する規制」に基づいたたばこ対策の必要性 *日本衛生学雑誌* 2015; 70(1):15-23
- 2) 戸次加奈江, 稲葉洋平, 樺田尚樹. FCTC 第 11 条「たばこ製品の包装及びラベル」. *日本衛生学雑誌* 2015; 70(1):24-32
- 3) Bekki K, Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N: Carbonyl Compounds Generated from Electronic Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(11):11192-11200.
- 4) 富澤卓弥, 内山茂久, 稲葉洋平, 樺田尚樹, 太田敏博. イオン液体を脱離溶媒とするヘッドスペース GC/MS による空气中揮発性有機化合物の分析. *分析化学* 2014;63:727-734.
- 5) 伊豆里奈, 内山茂久, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 中込秀樹, 樺田尚樹: 固体捕集管を用いた国産タバコ主流煙中の揮発性有機化合物, カルボニル化合物の同時捕集と GC/MS, HPLC 分析. *分析化学* 2014;63(11):885-893.
- 6) 稲葉洋平, 内山茂久, 樺田尚樹. タバコ煙の化学的組成. *日本小児科医会会報*, 2014; 47, 19-26
- 7) 稲葉洋平. タバコ対策. 鳩野洋子, 島田美喜 編. 公衆衛生実践キーワード. 医学書院, 158-159
- 8) Tabuchi T, Fujiwara T, Nakayama T, Miyashiro I, Tsukuma H, Ozaki K, et al. Maternal and paternal indoor or outdoor smoking and the risk of asthma in their children: A nationwide prospective birth cohort study. *Drug Alcohol Depend*. 2015;147C:103-8.
- 9) Tabuchi T, Fujiwara T. Are secondhand smoke-related diseases of children associated with parental smoking cessation?



Determinants of parental smoking cessation in a population-based cohort study. *Prev Med.* 2015;73C:81-7.

- 10) 田淵貴大, 中村正和. 日本における年齢階級・学歴・医療保険別の受動喫煙格差. *JACR Monograph.* 2014;20:39-48.
2. 学会発表
- 1) 内山茂久, 妹尾結衣, 伊豆里奈, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 中込秀樹, 樺田尚樹. 電子タバコから発生するカルボニル化合物の分析-1, 日本薬学会第135年会, 2015.3.25-28
  - 2) 妹尾結衣, 内山茂久, 伊豆里奈, 太田和司, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 中込秀樹, 樺田尚樹. 電子タバコから発生するカルボニル化合物の分析-2, 日本薬学会第135年会, 2015.3.25-28
  - 3) 樺田尚樹, 稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久. たばこ規制枠組み条約に基づくたばこ製品の含有物に関する規制と情報開示, 第73回日本公衆衛生学会総会, 2014.11.5-7
  - 4) 伊豆里奈, 内山茂久, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 中込秀樹, 樺田尚樹. タバコ主流煙に含まれる有害ガス状物質の分析, 第73回日本公衆衛生学会総会, 2014.11.5-7
  - 5) 妹尾結衣, 内山茂久, 稲葉洋平, 樺田尚樹, 中込秀樹. 電子タバコから発生する有害なアルデヒド類の分析, 第73回日本公衆衛生学会総会, 2014.11.5-7
  - 6) Kunugita N, Inaba Y, Bekki K, Uchiyama S. The tobacco control measures through the effective implementation of the FCTC articles 9 and 10, 第73回日本癌学会学術総会, 2014.9.25-27
  - 7) Inaba Y, Utsugi R, Ohkubo T, Uchiyama S, Suzuki G, Kunugita N. Relationship between Smoking Topography and Biomarkers in Japanese Smokers, 26th Annual Conference International Society for Environmental Epidemiology 2014, 2014.8.24-28
  - 8) 稲葉洋平, 大久保忠利, 内山茂久, 樺田尚樹.
- 9) 伊豆里奈, 内山茂久, 稲葉洋平, 中込秀樹, 樺田尚樹. タバコおよびタバコ関連製品から発生する揮発性有機化合物とカルボニル化合物の分析, 第23回環境化学討論会, 2014.5.14-16
  - 10) 稲葉洋平, 大久保忠利, 内山茂久, 樺田尚樹. 国産無煙たばこと海外産無煙たばこに含まれる有害化学物質の比較, 第23回環境化学討論会, 2014.5.14-16
  - 11) 田淵貴大. 健康格差是正の観点からみたたばこ規制のあり方. 第73回日本公衆衛生学会総会シンポジウム; 2014年11月5日; 宇都宮市.
  - 12) 田淵貴大, 中村正和. 日本における年齢階級・学歴・医療保険別の受動喫煙格差. 第24回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術集会. 2015年3月1日; 東京.
  - 13) Tabuchi T, Fujiwara T. Are secondhand smoke-related diseases of children associated with parental smoking cessation? Determinants of parental smoking cessation in a population-based cohort study. *The World Conference on Tobacco or Health.* 21 March 2015; Abu Dhabi
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## II. 委託業務成果報告（業務項目）

## 電子タバコから発生する化学物質の分析

分担研究者 内山茂久，戸次加奈江，稲葉洋平，樺田尚樹（千葉大学，国立保健医療科学院）  
研究協力者 妹尾結衣（千葉大学）

**研究要旨** 国内で市販されている 10 銘柄の電子タバコから発生するカルボニル化合物，揮発性有機化合物（VOC）を固体捕集 / 二段階溶出法により分析を行った。その結果，一部の電子タバコミストから，ホルムアルデヒド，アセトアルデヒド，アセトン，アクロレイン，プロパナール，グリオキサール，メチルグリオキサールが検出された。これらのカルボニル化合物は全て炭素数が 3 以下であること等から，電子タバコのリキッド成分であるグリセロール，プロピレングリコールが熱分解して生成したことが推測される。特に，メチルグリオキサールは濃度差があるものの 10 銘柄全てから検出された。また，これらのカルボニル化合物の発生量は銘柄によって大きく異なるばかりでなく，5 本の同一銘柄について，日を変えて 3 回測定した場合でも，同一銘柄間，測定日で大きなバラツキが認められた。電子タバコはリキッドを電熱コイルで加熱してミストを発生させる器具である。印加電圧が 4 V を超えるとカルボニル化合物の発生量は急増する傾向が認められたが，最高電圧である 5.1 V でもカルボニル化合物をほとんど発生しない製品も存在した。この他，電子タバコミストの発生量が多い方がカルボニル化合物の発生量が少なくなる傾向も認められた。

今回測定した 10 銘柄の電子タバコから発生したカルボニル化合物量は，通常のタバコと平均値で比較すると，非常に低かった。しかし，通常のタバコと異なり発生量のバラツキが非常に大きく，特に，ホルムアルデヒド発生量が通常のタバコの 10 倍に達する場合もあった。また，グリオキサールとメチルグリオキサールは通常のタバコ主流煙にはほとんど含まれておらず，電子タバコ特有の物質である。これらの物質の有害性に関して精査することが必要である。

### A. 研究目的

電子タバコは充電電池を備えた電源部，電熱コイルを備えた蒸発ユニット（アトマイザー），香料等を含む液体（リキッド）で構成され「煙草」に模した気体吸引機である。実際に吸引することで，液体カートリッジに入れられたリキッドがアトマイザーにより霧状の煙（ミスト）となりそれを吸引する仕組みである。しかし，世界保健機関 WHO は，2008 年 9 月に海外で販売されているニコチン入り電子タバコの利用について，「安全性は確認されておらず，禁煙療法とは考えられない」と警鐘を鳴らし，2009 年に Technical Report Series 955[1]を発行している。

電子タバコのリキッドに含まれる成分に関しては比較的多くの報告[2-5]があるが，電子タバコから発生する電子タバコ煙（電子タバコミスト）に含まれる化学物質に関する詳細な報告[6,7]は少ない。

我々はヒドロキノン（HQ）を含浸させたシリカカートリッジと 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン

（DNPH）を含浸させたカートリッジによる二連カートリッジ法[8]を開発し，電子タバコミストに含まれるカルボニル化合物の分析を行った[7-9]。そして，一部の電子タバコから，リキッドの成分であるグリセロール，プロピレングリコールが酸化され，カルボニル化合物が発生することを明らかにした。この時被験体としたのは，いわゆる“第一世代電子タバコ”で，現在普及している“第二世代電子タバコ”より小さく，煙の発生量も少ないものであった。その後，我々はタバコ主流煙を分析する新しい方法として，固体捕集 / 二段階溶出法[10]を開発した。この方法は，タバコ主流煙を一旦カーボンモレキュラーシーブスに捕集した後，二硫化炭素で無極性物質を，メタノールで極性物質を順次溶出する方法であり，カルボニル化合物及び揮発性有機化合物（VOC）を，粒子状物質とガス状物質に分け分析できる利点がある。

そこで本研究では第二世代電子タバコから発生する化学物質を固体捕集 / 二段階溶出法で測定を行った。

## B. 研究方法

### B.1. 装置と試薬

カルボニル化合物の分析には高速液体クロマトグラフ (HPLC) を使用した。装置は島津製作所製の LC-20AD 送液ポンプを二台, SPD M20A フォトダイオードアレー検出器を備えた Prominence LC-20 を使用し, 分離カラムは Ascentis RP-Amide (3  $\mu\text{m}$  particle size, 150 mm  $\times$  4.6 mm i.d., Supelco 社製) を用い, カラムオープン温度を 30°C, 注入量を 10  $\mu\text{L}$  とした。グラジェントモードの HPLC 分析には, 移動相に 10 mmol/L の酢酸アンモニウムを含むアセトニトリル (50%) と水 (50%) の混合溶液 (A 溶液) と, アセトニトリル (80%) と水 (20%) の混合溶液 (B 溶液) を用いた。カラム流速 0.8 mL/min で A 溶液 100 % を 5 分間保ち, 50 分間で B 溶液 100 % にした後, 10 分間 B 溶液 100% を保った。

揮発性有機化合物 (VOCs) の分析にはガスクロマトグラフ/質量分析計 (GC/MS) を使用した。装置は, 島津製作所製 QP2010 Ultra を使用し, 分離カラムはジーエルサイエンス社製 InertCap AQUATIC-2 (60 m  $\times$  0.25 mm i.d., 1.4  $\mu\text{m}$ ) を用い, カラム温度は, 40°C を 6 分間保持した後, 250°C まで 35 分間で昇温 (6°C/min) した。キャリアガスにはヘリウムを用い 0.61 mL/min の流速で分析した。注入量は 1  $\mu\text{L}$  (スプリット比 10 : 1) で, インジェクター温度は 240°C に設定した。

自動喫煙装置は Borgwaldt Technik GmbH 社製 model LM1/PLUS を使用した。喫煙方法は基本的に Canadian Intensive 法[11]に準拠して, 一回の吸煙量を 55 mL, 吸煙時間を 2 秒, 吸煙間隔を 28 秒に設定した。また, 装置周辺の温度を 25  $\pm$  1°C に設定した。

HPLC 及び試料調整用の純水は Millipore 社製 Milli-Q システムを使用した。カーボンモレキュラーシーブス Carboxen 572 (20/45 mesh) は Sigma-Aldrich 社製, 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン塩酸塩は東京化成工業製, 二硫化炭素 (作業環境測定用, 99.9%), リン酸 (85%), メタノール (99.7%) エタノール (99.5%), グリセロール (99%), エチレングリコール (99.5%), プロピレングリコール (99%) は和光純薬工業製を使用した。

CX-572 カートリッジ: Carboxen 572 を 300 mg ガラスチューブに充填し, チューブコンディショナー (TC-20, Markes Int. Ltd., Mid-Glamorgan, UK) を用い, 純窒素ガスを 50 mL/min の流量で流しながら, 380°C で 5 時間加熱し, コンディショニングを行う。室温まで冷却した後, Carboxen 572 粒子をポリエチレ

ン製のカートリッジ (Rezorian tube, 1 mL, Supelco Inc, Bellefonte, PA) に充填して CX-572 カートリッジ [10] とした。

濃縮DNPH溶液: 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン塩酸塩 1 g とリン酸 10 mL をメスフラスコに入れ, アセトニトリルで 50 mL に希釈する。

### B.2. 電子タバコから発生する化学物質の捕集と分析

電子タバコから発生する煙 (電子タバコミスト) の捕集は, 粒子状物質とガス状物質に分けて分析を行った。実際に電子タバコを使用する状況を考慮し, 被験用の電子タバコを 30 度の角度で自動喫煙装置に設置した。電子タバコミストの粒子状物質を Cambridge filter pad で捕集した後, CX-572 カートリッジでガス状物質を捕集する。なお, 電子タバコのスイッチは吸煙開始 3 秒前にオンにし, 吸煙終了 3 秒後にオフにした。測定方法の概要を Fig. 1 に示す。

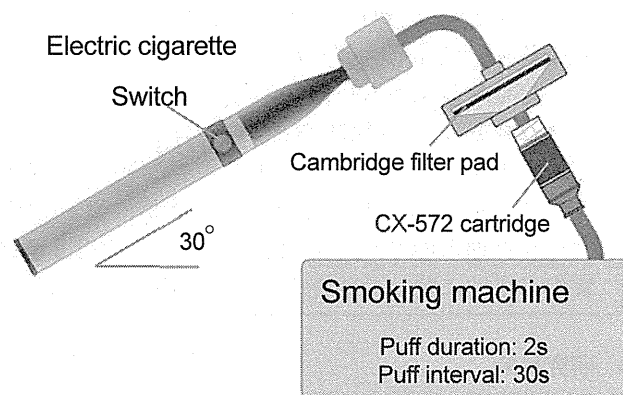


Fig. 1. Schematic drawing of the collection system for electric cigarette smoke.

粒子状物質の分析: 捕集を終えた Cambridge filter pad を 50 mL の三角フラスコに入れ, 10 mL のメタノールを加える。120 cpm で 30 分間振とうした後, この溶出液から 1 mL を 5 mL メスフラスコに分取し, 濃縮 DNPH 溶液を 200  $\mu\text{L}$  添加する。5 分間静置した後, エタノールで 5 mL に定容してからオートサンプラーのバイアルに移し, HPLC で分析する。

ガス状物質の分析: 捕集を終えた CX-572 カートリッジは, Carboxen 572 粒子をセプタム付きの 15 mL バイアルに移し, 針付きガラス製シリンジを用いセプタムを通して 1 mL の二硫化炭素を添加する。5 分間静置した後, 4 mL のメタノールを添加し攪拌する。5 分間静置した後, カルボニル化合物を分析する際には, 0.5 mL を 5 mL メスフラスコに分取し, 濃縮 DNPH