

II. 分担研究報告

加熱式タバコと燃焼式タバコの主流煙中に含まれる有害成分の比較

研究分担者 戸次 加奈江 国立保健医療科学院

研究分担者 稲葉 洋平 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

研究要旨：受動喫煙による健康影響が懸念される中、たばこ規制枠組条約（FCTC）締約国として我が国でもその対策が推進され、現在、2020年東京オリンピック・パラリンピックの開催に向けて、受動喫煙防止のための効果的な法の整備が国際オリンピック委員会（IOC）と世界保健機関（WHO）の要請のもと進められている。一方、Philip Morrisは、新型タバコとして、2015年より加熱式タバコ*iQOS*（Ver 2.2）の限定販売を日本で開始した。*iQOS*は、副流煙が低減化された新型タバコとして販売されているものの、受動喫煙や毒性に関しては限られた情報しかない。本研究では、科学的な観点から*iQOS*を評価するため、タバコ葉およびタバコ主流煙中の主成分であるタール、ニコチン、一酸化炭素およびタバコ特異的ニトロソアミン（TSNAs）の濃度レベルを従来の燃焼式タバコ（標準タバコ）と比較した。*iQOS*専用のタバコ葉および主流煙からは、標準タバコと同程度のニコチンが検出されたのに対して、TSNAsは、タバコ葉および主流煙のいずれも標準タバコの5分の1程度にまで濃度が低減され、燃焼マーカーとしても知られる一酸化炭素（CO）は、標準タバコの100分の1程度の濃度であった。しかしながら、このような有害成分は完全に除去されているわけではなく、少なからず主流煙に含まれていた。今後、*iQOS*の使用規制には、有害成分の情報に加え、受動喫煙や毒性などの情報から、総合的に判断していく必要がある。

A. 研究目的

近年、日本国内では、受動喫煙が及ぼす健康影響が注目され、禁煙の推進を始め、2020年の東京オリンピック、パラリンピックの開催に向けて、国際標準である屋内全面禁煙化を目指した本格的な喫煙対策が検討されている。しかしその一方では、たばこ会社の市場戦略の一つでもある、燃焼を伴わず、煙も出ないことで有害成分の排出抑制による、リスクの低減を謳い人気を集める電子たばこや加熱式の新型たばこが次々と販売されている。このような製品の一つである*iQOS*（Ver 2.2）（Fig.1）は、2015年9月に名古屋で限定販売されて以降、改良が加

えられた新型*iQOS*の販売も加え、使用者の数は急激に増加しており、今現在国内のみでも200万人を越える使用者が見込まれている。このような人気を集める理由の一つとして、*iQOS*は、副流煙を伴わず、有害成分も大幅に低減されていることから、喫煙者へのリスクの低減を目的とした、「ハームリダクション」の概念に基づく製品として販売されていることがある。今現在は、*iQOS*の使用範囲等に関する法規制も定められておらず、たばこ特有のにおいや灰を出さないことから、室内外の場所を問わず使用可能だという主張も非常に多いため、現状のままであると、今後益々の使用者の増加が予

想される。しかしながら、有害成分の低減が達成されたものの、健康リスク、疾病リスクの低減については明らかとされておらず、iQOSなどの新規たばこ製品の安全性に関する科学的な根拠は非常に乏しい。また、使用方法等に関する明確なルールも定められていない状況にあることから、政府を挙げてこれらの問題に早急に対応していくことが望まれている。そこで本研究では、たばこ由来の有害成分の中でも、特に、主流煙中の主要な発がん性物質としても知られるたばこ特異的ニトロソアミンを初め、タール、ニコチン、一酸化炭素について、その実態を把握すべく、販売開始当初の初代 iQOS (Ver 2.2) のヒートスティックに使用されるたばこ葉とその主流煙を対象に濃度調査を実施した。

B. 研究方法

B. 1 装置と試薬

たばこ主流煙及びたばこ葉中のニコチンは、水素炎イオン化型検出器 (FID) に接続したガスクロマトグラフィー (GC) により分析し、分離カラムは、HP-INNOWAX (30 m×0.25 mm i.d, 0.25 μm, アジレント社製を使用した。たばこ特異的ニトロソアミン (TSNAs) の分析には、ウォーターズ社製の液体クロマトグラフィータンデム四重極型質量分析計 (LC-MS/MS) を用い、分離カラムには Zorbax Eclipse XDB C-18 (2.1×150 mm, 3.5 μm, アジレント社製を用いた。一酸化炭素の測定には、非分散型赤外線分析計 (Non-dispersive infrared: NDIR, IR200, 横河電機製) を用いた。ニコチン (97%), 水酸化ナトリウム>97%, L-アスコルビン酸>99.6%, リン酸水素二カリウム (>99.0%), クエン酸 (>98%), n-ヘキサン (>96%), ジクロロメタン (>99%), ジメチルスルホキシド (>99.0%), 2-プロパノール (>99.7%), メタ

ノール (高速液体クロマトグラフ (HPLC) 用 (>99.9%), 酢酸 (>99.7%), 過酸化水素 (30%) は、(株) 和光純薬工業社製のものを使用した。アセトニトリル及び酢酸アンモニウム (≥99.99%) は、シグマアルドリッチ社製、n-ヘプタデカン は東京化成工業株式会社製のものを使用した。

N'-ニトロソノルニコチン (NNN), 4-メチルニトロソアミノ-1-β-ピリジル-1-β-ブタノン (NNK), N'-ニトロソアナタピン (NAT), N'-ニトロソアナバシン (NAB), NNN-d4, NNK-d3, NAT-d4, NAB-d4 は Tronto Research Chemicals 社製のものを使用した。

濃硝酸 (60%) は関東化学社製のものを使用した。本実験に使用した、試料調整用の純水は、Millipore 製 Milli-Q システムを使用した。

本実験では、TNCO に関して比較的発生量の多い標準たばこである 3R4F と、これらの発生量が比較的少ない 1R5F をケンタッキー大学から購入し使用した。加熱式たばこはフィリップモリス社製の iQOS (regular, menthol) を使用した。

B. 2 たばこ葉及び主流煙試料の調整

たばこ主流煙は WHO TobLabNet の標準手順書 (SOP) 01 [1] 及び、よりヒトの喫煙行動に近い喫煙法として、カナダ保健省が提唱する T-115 (Health Canada Intense; HCI) [2] に従い捕集した。具体的には、1puff あたり 55 ml の吸引量で、吸煙時の長さは 2 秒間、喫煙間隔は 30 秒である。また、iQOS の吸引口付近には通気孔が無いものの、セロハンテープで通気孔を 100 %ふさいだ状態で捕集した。さらに、本手法による紙巻たばこ 1 本あたりの吸煙回数は 9 回で、加熱式たばこ場合は 11 回である。紙巻たばこ及び加熱式たばこ、いずれもそれぞれの主流煙の捕集には、各たばこ 3 本を使用し、

主流煙 1 サンプルとして捕集した。

たばこ葉は、たばこ製品本体から分離し、ミル付ミキサー (TWINBIRD KC-4508 型, ツインバード工業製) で 1 分間粉碎し、粉末状とした。粉碎したたばこ葉試料は, ISO3402 [3] に準じ, 前処理操作前に温度 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, 湿度 $60\pm 3\%$ で 48 時間 (最低) から 10 日間 (最大) 恒温・恒湿化を行った後に各測定に供した。また, たばこ製品もたばこ葉と同様, 主流煙の捕集前にたばこ葉と同様に ISO3402 [3] に準じて恒温・恒湿化を行った。

B. 3 ニコチン, タール, CO, TSNA の分析

我々は, 世界的なたばこの規制を目的とし活動を進める WHO のたばこ研究室ネットワーク (TobLabNet) のメンバーとして, たばこ葉や紙巻たばこの構成成分の測定法に関する標準手順書の作成に携わってきた。本研究では, これらの方法を加熱式たばこである iQOS の評価方法として適用し, WHO TobLabNet の標準手順書 (SOP) 03 及び SOP10 [4, 5] に従い, 主な構成成分であるニコチン, タール, CO, TSNA の測定を行った。主流煙を捕集した後, ニコチン及び CO は, GC-FID 及び非分散型赤外線分析計 (Non-dispersive infrared: NDIR, IR200, 横河電機製) NDIR で, TSNA は, LC-MS/MS を用い分析した。たばこ葉中のニコチン及び TSNA は, SOP04 [6] 及び SOP03 に従い分析した。タールの測定は, 主流煙中のニコチン及び水分を定量した後, 全粒子量 (TPM) からニコチン及び水分量を差し引き算出した。

C. 結果及び考察

C. 1. たばこ葉及び主流煙中のタール, ニコチン, CO 濃度

iQOS のたばこ葉及び主流煙に含まれるター

ル, ニコチン, 一酸化炭素濃度について測定した結果を Table 1 に示す。iQOS の加熱専用たばこは, 紙巻たばこは異なり, たばこ葉をシート状に再形成したものからできている。この加熱専用たばこ葉に含まれるニコチンは, 15.7 mg/g (regular) 及び 17.1 mg/g (menthol) で, これらは標準たばこである 3R4F (17.2 mg/g) 及び 1R5F (15.9 mg/g) とほぼ同程度の濃度であった。

これに対して加熱式たばこの主流煙中のニコチンは, iQOS regular で 1.1 mg/cig, iQOS menthol で 1.2 mg/cig (Table 2) 検出され, これらは 1R5F (1.0 mg/cig) と同程度の濃度であったものの, 3R4F (1.7 mg/cig) よりも若干低濃度であった。これらの数値から, 加熱式たばこの葉から主流煙中へのニコチンの移行率を算出したところ, それぞれ 23.4 % (regular) 及び 23.5 % (menthol) であった (Table 2)。この結果より, 加熱式たばこは, 紙巻たばこ (3R4F : 11.3 %, 1R5F : 11.5 %) よりも, 効率良く主流煙へニコチンが移行されているものと推測された。一方, iQOS の主流煙中のタール量については, 紙巻たばこの半分またはそれ以下の濃度であった。本実験から得られたこれらの濃度は, Schaller らの報告ともほぼ同程度の濃度レベルであることを確認している [7]。

次に, たばこの燃焼マーカーの一つとしても報告される CO 濃度を測定した。その結果, 燃焼時の温度が約 900°C 程度に上昇する紙巻たばこの排出量が 3R4F : 33.0 mg/cig 及び 1R5F : 29.7 mg/cig であったのに対して, 加熱温度の最高値が 350°C である iQOS では, regular と menthol でそれぞれ 0.44 及び 0.43 $\mu\text{g}/\text{cig}$ と, 紙巻たばこの 100 分の 1 程度まで濃度が低減されていた。実際に, 紙巻たばこからの CO の発生原理については多くの研究報告があり [8, 9], 炭素の酸化反応において 350°C 以上の燃焼温度

の際に発生することが報告されている。よって、iQOS から発生する CO 濃度が紙巻たばこと比較して低かった要因として、加熱温度による影響があるものと考えられた。

C. 2. TSNA 濃度

TSNAs は、紙巻たばこに含まれる発癌性物質であり、たばこ葉の製造過程においてニコチンから産生されるものとして知られている。本研究では、たばこ煙に含まれる発がん性物質の中でも最も強い発癌性を示すたばこ特異的ニトロソアミン (TSNA) について、次の 4 種類 (NNN, NAT, NAB, NNK) を対象に、iQOS 及び紙巻たばこのたばこ葉及び主流煙中の濃度を調べることにした。また、*in vivo* 実験によるこれまでの研究報告によると、NNK 及び NNN は特に高い発がん性を示すことが知られており、IARC によりヒトへの発癌性があるもの (Group1) とされている [10]。一方で、NAT 及び NAB についての発癌性は高くないものとされている。

はじめに、iQOS 及び紙巻たばこの葉に含まれる 4 種類の TSNAs について測定したところ、これらの比は全ての銘柄においてほぼ同程度の割合であった。また、iQOS の NNN, NAT 及び NNK の移行率については、紙巻たばこよりも高い傾向にあったものの、iQOS のたばこ葉及び主流煙中の濃度は、紙巻たばこよりも低濃度であった。さらに、紙巻たばこに含まれる TSNAs の濃度レベルに関する長年の研究報告によると [11]、主流煙中の TSNAs 濃度が低下傾向にあることが示されているが、こうしたことについては、たばこ産業とたばこ葉の生産農家が共同で改良に取り組んだ上で達成されたものと主張されている。このことを考慮すると、本研究において iQOS の主流煙中において TSNAs が低濃度で検出されたことについても、

たばこ産業等が駆使する特別な技術により達成されたものと推測される。

D. 結論

本研究結果より、加熱式たばこ iQOS において使用されるたばこ葉の成分は、標準たばこ 3R4F とほぼ同様の構成成分及び濃度であったものの、主流煙中では、殆どの成分が 3R4F よりも低減された状態にあることが確認された。また、本研究で得られたデータは、カナダ保健省が提唱する喫煙方法であるヘルスカナダ法による測定データを示したものであるが、日本では、たばこ事業法に基づき、たばこ外箱には ISO 方式に準拠した方法で測定したタール・ニコチン量を包装に表示することが義務付けられていることから、ISO 法による測定データについても示す必要がある。また、実際の喫煙者の呼気中にはニコチンやアセトアルデヒドの有害成分が検出されていることなどから (文献)、受動喫煙の観点から見ると、飲食店などの閉鎖された環境下では、これらの成分による非喫煙者への影響も無視できないものと考えられ、これら化合物はたばこ煙中において、特にガス相に存在する可能性が高いことから、今後、ガス状の有害成分についても測定方法を確立させ、有害性を詳細に調べていく必要があると考えられる。さらに、本研究では測定の対象としていない、多環報告族炭化水素類などの発がん性物質など、主流煙中には未測定の様々な有害成分が含まれる可能性も考えられる。今後これらの物質にも着目し、より詳細な調査研究を実施し、加熱式たばこの有害性について明らかにする必要があると思われる。

E. 参考文献

1. World Health Organization (WHO) (2012): Standard operating procedure for intense

- smoking of cigarettes. WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) Official Method SOP 01. WHO, Geneva pp 1 - 7
2. Health Canada (1999): Official method T-115, determination of “Tar”, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke. Health Canada, Ottawa pp 1 - 6
 3. International Organization for Standardization (ISO) (1999): Tobacco and tobacco products-atmosphere for conditioning and testing. ISO 3402, Geneva pp 1 - 3
 4. World Health Organization (WHO) (2014): Standard operating procedure for determination of tobacco-specific nitrosamines in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions. WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) Official Method SOP 03. WHO, Geneva pp 1 - 22
 5. World Health Organization (WHO) (2016): Standard operating procedure for determination of nicotine and carbon monoxide in mainstream cigarette smoke under intense smoking conditions. WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) Official Method SOP10. WHO, Geneva pp 1 - 21
 6. World Health Organization (WHO) (2014): Standard operating procedure for determination of nicotine in cigarette tobacco filler. WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) Official Method SOP04. WHO, Geneva pp 1 - 15
 7. Schaller JP, Pijnenburg JP, Ajithkumar A & Tricker AR (2016): Evaluation of the tobacco heating system 2.2. part 3: Influence of the tobacco blend on the formation of harmful and potentially harmful constituents of the tobacco heating system 2.2 aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol* 81: S48 - S58
 8. Baker RR (2006): Smoke generation inside a burning cigarette: modifying combustion to develop cigarettes that may be less hazardous to health. *Prog Energy Combust Sci* 32: 373 - 385.
 9. Djulančić N, Radojičić V & Srbinovska M (2013): The influence of tobacco blend composition on carbon monoxide formation in mainstream cigarette smoke. *Arh Hig Rada Toksikol* 64: 107 - 113.
 10. Hecht SS (1996): Recent studies on mechanisms of bioactivation and detoxification of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NKK), a tobacco-specific lung carcinogen. *Crit Rev Toxicol* 26: 163-181
 11. Appleton S, Olegario RM & Lipowicz PJ (2013): TSNA levels in machine-generated mainstream cigarette smoke: 35 years of data. *Regul Toxicol Pharmacol* 66: 197 - 207.
- F. 研究発表
論文発表
- 1) Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J. UOEH.* 39, 201-207, 2017.



Fig. 1 iQOS (Ver 2.2) 及びヒートスティック
(レギュラー (上), メンソール (下))

Table 1. Concentrations of tar, nicotine, CO and TSNAs in tobacco fillers of iQOS (regular and menthol) and conventional combustion cigarettes (3R4F and 1R5F).

| Element | Tobacco filler (concentration per gram) | | | | Tobacco filler (concentration per cigarette) | | | |
|-----------------|---|--------------|---------------|----------------|--|--------------|---------------|---------------|
| | iQOS regular | iQOS menthol | 3R4F | 1R5F | iQOS regular | iQOS menthol | 3R4F | 1R5F |
| Tar | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Nicotine (mg/g) | 15.7 ± 0.2 | 17.1 ± 0.6 | 19.7 ± 0.2 | 15.9 ± 0.3 | 4.7 ± 0.1 | 5.1 ± 0.2 | 15.0 ± 0.1 | 8.7 ± 0.1 |
| TSNAs (ng/g) | (ng/cig) | | | | | | | |
| NNN | 314.7 ± 4.8 | 336.7 ± 9.3 | 2477.0 ± 86.0 | 3067.0 ± 122.0 | 94.4 ± 1.4 | 101.0 ± 2.8 | 1889.0 ± 66.0 | 1691.0 ± 67.0 |
| NAT | 332.5 ± 5.2 | 315.0 ± 6.8 | 1758.0 ± 56.0 | 1656.0 ± 55.0 | 99.8 ± 1.6 | 94.5 ± 2.0 | 1341.0 ± 43.0 | 913.0 ± 30.0 |
| NAB | 18.5 ± 2.5 | 17.2 ± 1.2 | 85.0 ± 1.0 | 84.0 ± 2.0 | 5.6 ± 0.8 | 2.6 ± 0.4 | 65.0 ± 1.0 | 46.0 ± 1.0 |
| NNK | 170.4 ± 1.0 | 194.1 ± 2.0 | 697.0 ± 31.0 | 747.0 ± 19.0 | 51.1 ± 0.3 | 58.2 ± 0.6 | 532.0 ± 24.0 | 412.0 ± 10.0 |
| Total of TSNA | 836.1 ± 9.1 | 863.0 ± 13.4 | 5018.0 ± 83.0 | 5554.0 ± 167.0 | 250.8 ± 2.7 | 258.9 ± 4.0 | 3826.0 ± 63.1 | 3061.0 ± 92.0 |
| CO | — | — | — | — | — | — | — | — |

Values are mean ± SD, 3R4F and 1R5F are conventional combustion cigarettes. TSNAs: Tobacco specific nitrosamines, NNN: *N*-nitrosornicotine, NAT: *N*'-nitrosoanatabine, NAB: *N*-nitrosoanabasine, NNK: Nicotine-derived nitrosamine ketone, CO: Carbon monoxide.

Table 2. Concentrations of tar, nicotine, CO and TSNAs in mainstream cigarette smoke and transfer rates of each component in iQOS (regular and menthol) and conventional combustion cigarettes (3R4F and 1R5F).

| Element | Mainstream cigarette smoke | | | | Transfer rate (%) | | | |
|-------------------|----------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|------|------|
| | iQOS regular | iQOS menthol | 3R4F | 1R5F | iQOS regular | iQOS menthol | 3R4F | 1R5F |
| TPM (mg/cig) | 44.0 ± 11.4 | 49.9 ± 8.6 | 36.9 ± 1.9 | 28.9 ± 2.3 | — | — | — | — |
| Water (mg/cig) | 33.1 ± 10.2 | 35.3 ± 8.3 | 10.1 ± 0.9 | 8.8 ± 1.1 | — | — | — | — |
| Tar (mg/cig) | 9.8 ± 3.0 | 13.4 ± 2.2 | 25.2 ± 1.5 | 19.2 ± 1.3 | — | — | — | — |
| Nicotine (mg/cig) | 1.1 ± 0.1 | 1.2 ± 0.1 | 1.7 ± 0.1 | 1.0 ± 0.1 | 23.4 | 23.5 | 11.3 | 11.5 |
| CO (mg/cig) | 0.44 ± 0.04 | 0.43 ± 0.04 | 33.0 ± 1.8 | 29.7 ± 1.7 | — | — | — | — |
| TSNAs (ng/cig) | | | | | | | | |
| NNN | 19.2 ± 2.1 | 24.9 ± 3.5 | 311.1 ± 24.3 | 240.7 ± 6.6 | 20.3 | 24.7 | 16.4 | 14.2 |
| NAT | 34.0 ± 3.1 | 37.2 ± 3.9 | 246.4 ± 16.9 | 183.1 ± 6.0 | 34.1 | 39.4 | 18.3 | 20.1 |
| NAB | 4.5 ± 0.5 | 5.5 ± 0.6 | 30.4 ± 2.0 | 26.2 ± 0.5 | 80.3 | 211.5 | 46.8 | 57.0 |
| NNK | 12.3 ± 1.5 | 13.8 ± 2.6 | 250.4 ± 13.7 | 107.0 ± 5.0 | 24.1 | 23.7 | 47.1 | 26.0 |
| Total of TSNA | 70.0 ± 7.2 | 81.4 ± 10.4 | 838.2 ± 53.7 | 557.1 ± 15.7 | 27.9 | 31.4 | 21.9 | 18.2 |

Values are mean ± SD, TPM: Total particulate matter, TSNAs: Tobacco specific nitrosamines, NNN: *N*-nitrosornicotine, NAT: *N*'-nitrosoanatabine, NAB: *N*-nitrosoanabasine, NNK: Nicotine-derived nitrosamine ketone, CO: Carbon monoxide.