

加熱式タバコに関する研究のレビューと今後の対策に関する考察

研究協力者 大島 明 大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学招聘教員

はじめに

非燃焼・加熱式タバコ(Heat-Not-Burn Tobacco, HNBT、以下加熱式タバコ)は、2014年11月フィリップモリス・ジャパンがIQOSをテスト販売して以来、ここ数年の間に日本において急速に普及しつつある。IQOS以外にもJTのPloom TECH、BATのgloも販売されるようになった。2003年中国の薬剤師 Hon Lik によって開発され実用化された電子タバコは、専用カートリッジ内の液体(ニコチン、プロピレングリコール、植物性グリセリン等)を熱して霧状化し、その微粒子のエアゾール(vapor)を吸引するのに対して、IQOSはプロピレングリコールなどに浸したタバコ葉を加熱ブレードで直接加熱してエアゾールを発生させる。日本において、ニコチンを含む電子タバコは医薬品として規制され、現時点で製造販売を認可されたものはなく、個人輸入の形でしか使用することができないのに対して、加熱式タバコは、たばこ事業法のもとで「パイプたばこ」として認可されている。フィリップモリス・ジャパンによると、「2016年4月にIQOSの全国販売を開始して以来、IQOSの販売台数は300万台を超え、IQOSに完全に移行したユーザーは約100万人を達成しました。(2016年12月現在) マールボロ・ヒートスティックのシェアは全国で7.6%、東京で約9.5%を記録しています。(2017年1月現在、小売販売ベース)」とのことである¹⁾。

電子タバコは英国や米国で広く普及し、その利害に関する研究と熱い議論がなされてきた²⁾。しかし、加熱式タバコは、英米ではそれほど普及していないため検討はあまりなされていない。加熱式タバコの利害に関する研究は、広く普及した日本でこそ実施し、今後の対策のあり方に関して検討し議論する必要がある。

小論では、加熱式タバコに関してこれまで行われた研究をレビューするとともに、英国や米国などで実施された電子タバコに関する研究や議論、そして対策を参考にして、日本において今後実施すべき調査と研究について検討し、さらに加熱式タバコなどの新型タバコに対してとるべき対策について考察する。なお、2005年2月27日に発効したWHOたばこ規制枠組み条約がWHO総会のコンセンサスで成立した2003年当時には新型タバコはまだ登場しておらず、その主な規制対象は紙巻きタバコであったこと、そして、“Smoking and Health 1964”出版50周年を記念して2014年に出版された米国公衆衛生長官の報告書“The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress”の主要な結論の9には、「米国におけるタバコ使用による死亡と疾病の負荷は、圧倒的に紙巻きタバコやその他の燃焼性タバコ製品によってもたらされたものであり、この使用の急速な除去により負荷は劇的に低減する」と記述されていた³⁾ことに留意することが必要である。

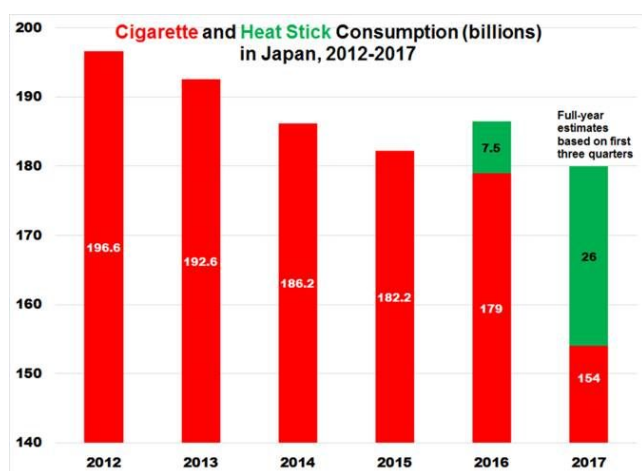
加熱式タバコの使用実態の把握

日本における喫煙行動の公的な調査としては、成人に関しては国民健康調査(1986年から2002年まで)と国民健康栄養調査(2003年以降)により、未成年者に関しては1996年から厚生労働科学研究として調査が実施されている。しかし、電子タバコや加熱式タバコに関する項目は設けられていないため、その使用実態を把握することができない。

このような中で、田淵らは、2015年1月31日から2月17日にかけて日本の一般住民を対象として「電子タバコ」(電子タバコおよび加熱式タバコ)に関するインターネット調査を実施した⁴⁾。その結果は、15-69歳の男女において48.0%が「電子タバコ」を知っており(男性53.2%、女性42.9%)、6.60%が使用経験あり(男性9.2%、女性4.1%)、1.29%は直近30日以内での使用あり(男性1.70%、女性0.88%)、1.33%は習慣的使用経験(約10分間で15puffを1ターンとして、50ターン以上の経験者を定義)あり、というものであった。なお、「電子タバコ」使用経験ありのものの内訳(重複回答あり)は、ニコチン含有電子タバコが33.4%、ニコチン非含有電子タバコが72.3%、ニコチン含有か非含有か不明の電子タバコが14.5%、Ploomが7.8%、IQOSが8.4%であった⁵⁾。

その後Tabuchiらは、2015年の調査対象に対して2016年、2017年にも追跡調査を行い、「電子タバコ」使用の推移を調べた⁶⁾。「電子タバコ」現在使用者の割合は2017年には4.7%に増加していた。狭義の電子タバコ(ニコチン含有および非含有)使用の割合は2015年には1.3%であったが2017年には1.9%に若干の増加をしていたが、加熱式タバコのIQOSは、2015年の0.3%から2017年には10倍の3.6%に増加していた。Ploomは0.7%から1.2%に増加、gloは2017年のみのデータで0.8%であった(これらは、インターネット調査への回答率および追跡調査における未回答率を調整した数値)。

ところで、Huffnettの2017年12月19日のニュース⁷⁾では、日本のたばこ消費量の推移を下記のように示している。



この推移から、2017年には加熱式タバコの消費量が増えたこととほぼ同じだけ紙巻きタバコの消費量が減少していたことがわかる。

製造事業場の男性職員3008人を対象に2016年12月IQOSの使用状況について調査したAMED大和班の調査研究(回収率100%)⁸⁾によると、IQOSの現使用者273人のうち

紙巻きタバコの非喫煙者 11 人、過去喫煙者 120 人、現喫煙者 138 人であった。また、国際疫学会 (IEA) の世界会議 (2017 年 8 月、埼玉) での Philip Morris International (以下 PMI) の発表⁹⁾によると、IQOS 現使用者 1000 人のうち 636 人が IQOS だけを使用し、203 人が紙巻きタバコと IQOS を併用していた (1000 人のうち 973 人は最初に経験したニコチン製品が紙巻きタバコ) とのことであった。これらのデータは断面調査によるものであって追跡調査ではないが、IQOS を使用した喫煙者のうちおよそ半数程度が紙巻きタバコをやめ IQOS にスイッチしたと推測される。

加熱式タバコが普及した現時点では、国民健康栄養調査における喫煙の項目や未成年に関する喫煙調査において、加熱式タバコなど新型タバコの使用実態も把握できるように、調査票を改定する必要がある。また、英国の Smoking Toolkit Study (STS)¹⁰⁾ や International Tobacco Control Policy Evaluation Project (ITC)¹¹⁾ のようにタバコに特化した調査を日本においても継続的に実施する必要があると考える。

加熱式タバコの使用者への害

IQOS の毒性評価に関しては、PMI の研究者が実施した Tobacco-Heating System (THS) 2.2 (IQOS の一般名) のエアゾールと標準的な紙巻タバコの主流煙との化学分析の比較や *in vitro* でのヒト気管支上皮細胞への影響の研究などの一連の研究によって IQOS のエアゾールは従来の紙巻きタバコの煙に比して 1 本 (スティック) 当たりの有毒物質が少なく、毒性が低いことが示されている¹²⁾。

国立保健医療科学院の Bekki らは、タバコ会社とは独立して IQOS の「主流煙」(エアゾール) の分析をおこない、1 本 (スティック) 当たり標準紙巻きタバコと同程度のニコチンが検出されたのに対して、IQOS では加熱温度が 300 付近で制御されているために、TSNAs (Tobacco-specific nitrosoamines、タバコ特異的ニトロソアミン) が 5 分の 1 程度にまで低減され、一酸化炭素も 100 分の 1 程度に低減されていたことを明らかにした¹³⁾。

また、Auer らもタバコ会社とは独立して、IQOS のエアゾールを分析し、紙巻タバコと比較して 1 本 (スティック) 当たり揮発性有機化合物 (8 種類) では 4 ~ 82% (アクロレインが 82%、フォルムアルデヒドが 74%)、多環芳香族炭化水素 (16 種類) ではアセナフテン以外は紙巻きタバコに比して 10% 以下であったが、アセナフテンは IQOS では紙巻タバコの約 3 倍検出されたことを示した¹⁴⁾。ただし、アセナフテンは、FDA が示したタバコ製品およびタバコ煙中の有害および有害性成分、HPHCs (Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke) のリストの 93 の化合物には含まれてはいない¹⁵⁾。なお、PMI の研究者は、mass spectrometry ではアセナフテンを検出しなかったとし、Auer らの調査結果は人工産物ではないかとの疑問を呈している。また、Auer ら用いた紙巻きタバコの主流煙の検査方法は HCI (Health Canada Intense) 法と ISO (International Organization for Standardization) 法とのハイブリッドであるが、この方法による紙巻きタバコの有害成分の分析結果は標準の HCI 法による分析結果に比し

て低いものが多かったとしている¹⁶⁾。

PMI の研究者である Lüdicke らは、さらに、東京の病院(大崎病院東京ハートセンター)で 160 人の日本人の成人喫煙者を対象としたトライアルを実施し、紙巻きタバコから IQOS (menthol Tobacco heating System 2.2, mTHS)にスイッチするものと、従来の紙巻きタバコ(mCC, menthol conventional cigarettes) を継続して使用するもの、禁煙するものとのランダムに割り付けて、血液と尿を検査し、スイッチ群では 5 日後に FDA が示した HPHCs のバイオマーカー¹⁷⁾である carboxyhemoglobin, 3-hydroxypropyl-mercapturic acid, monohydroxybutenyl mercapturic acid, S-phenylmercapturic acid が、各々 55%, 49%, 87%, 89% 低くなったことを示した¹⁸⁾。これらの減少は 90 日後も維持され、禁煙群とほぼ同様であった。また、TSNA のバイオマーカーである NNAL は 90 日後 77%低くなっていた。なお、90 日後の喫煙衝動、喫煙満足度は、両者の間で差を認めなかった。さらに、臨床的に関連のある酸化ストレス、血小板活性化、内膜機能、脂質代謝、肺機能などのバイオマーカーも、IQOS へのスイッチ群では紙巻きタバコ継続使用群に比して低く、禁煙群に近づいたことを示した¹⁹⁾。

上記の研究では、4 週間のスクリーニングの後 160 人の喫煙者をランダムに 3 群 (IQOS へのスイッチ群 : 78 人、mCC 継続喫煙群 : 42 人、禁煙群 : 40 人) に割りつけ 5 日間入院させて監視のもとに検査、その後 85 日間は外来でフォローし検査をおこなっていた。外来フォロー中のコンプライアンスは、各々 89.7% (70/78)、97.8% (41/42)、92.5% (37/40) と非常に高いとして per protocol 解析がなされていた。しかし、後述するように、コンプライアンスの基準が緩く、per protocol 解析をするというのであれば、完全に IQOS にスイッチしたものの、そして完全に禁煙したものに限った集計解析をするべきであったと考える。

PMI の研究者が実施した上記の 2 つの研究は、Nicotine & Tobacco Research 誌の 2018 年 2 月号に掲載された。この 2 月号には Richard Edwards による論評²⁰⁾も掲載されたが、Edwards は上記の研究に関して、次の 2 点を指摘して、その結果はそれほどクリアカットなものではないとしている。第 1 点は、IQOS へのスイッチ群では、第 90 日になってもなおニトロソアミン系の発がん物質のレベルが禁煙群の 2-5 倍と高かったこと (大島注 : Lüdicke 論文¹⁸⁾ の Table2 によると NNAL では 1.7 倍、NNN では 5.4 倍) である。そして、第 2 点は、禁煙群における COHb と尿中の NEQ (nicotine equivalent、ニコチン当量、nicotine と cotinine と trans-3'-hydroxycotinine およびこれらの glucuronide conjugates のモルの合計) は、入院 5 日後に大きく減少したが第 90 日には増加していたこと (大島注 : Lüdicke 論文¹⁸⁾ の Table2 によると NEQ はベースライン時点で 5.40、そして第 5 日の 0.16 から第 90 日の 0.37 に増加)、そして COHb の平均は第 90 日において非喫煙者の参照値の上限 (大島注 : Lüdicke 論文¹⁸⁾ の Table2 によるとベースライン時点で 5.15%、第 5 日で 2.50%、第 90 日のは 3.04%、一般に非喫煙者の基準値は通常 2%未満とされる) であったことである。Edwards は、これらは禁煙群の中に喫煙を継続したものがいることを示唆するものであるとし、もしこれが事実であれば、IQOS へのスイッチ群と禁煙群との比較の意

義は保証することができずとし、もともとの非喫煙者を参照群として追加した研究であればより決定的な証拠を得ることができたであろうとした。この第2点のCOHbに関する指摘は説得力があると考えられる。ただし、NEQに関しては、禁煙群では外来フォロー中はNRTの使用も可であったので、これも反映しているものと考えられる。

同様のことは、Public Health Englandの2018年2月の報告書“Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018”²¹⁾の第12章加熱式たばこ(12 Heated tobacco products)においても、「禁煙群の92.5%とスイッチ群の89.7%とのコンプライアンスの定義は、85日間の外来フォロー中の1日喫煙本数が2本以上を超えないことと平均喫煙本数が0.5本以上を超えないことと定義されており、さらに喫煙状況は自記式の日記形式の入力によるもので、呼気COは測定されたがその結果は報告されておらず、従って標準的な手続きに沿ってはいない」、「このことは禁煙群とスイッチ群の双方の参加者の中に喫煙したものがいたかもしれないことを示唆する」と指摘されており、今後の研究は、タバコ会社が行うものであり、タバコ会社とは独立して行うものであり、臨床試験のガイドラインに沿って、禁煙の定義をきちんと定義すること、intention-to-treat解析を行うこと、参加者の募集を行う前にトライアルのプロトコルを登録することなどが必要であるとしていた。そのうえで、Public Health Englandは、現時点で得られるエビデンスによれば、加熱式タバコは紙巻きタバコよりも相当程度害は少ないが(considerably less harmful)電子タバコよりは有害であると示唆されるとしたうえでさらなる研究が必要だとし、また、英国における多様で成熟した電子タバコのマーケットのもとでは、加熱式タバコがさらなるハームリダクションの製品として優位に立てるかどうかは不明だと結論していた。

なお、英国で市場に出回っている加熱式タバコはPMIのIQOSとBATのiFuseの2種であるが、2017年12月英国の機関であるCOT(Committee on Toxicity)は報告書“Toxicological evaluation of novel heat-not-burn tobacco products - non-technical summary”²²⁾を発表し、使用者へのHPHCsの暴露は紙巻きタバコに比してあるものでは約50%少なく、他のものでは約90%少ないが、健康への影響に関する疫学情報はまだ得られていないとし、結論として、加熱式タバコに関する毒性学的なリスクはあるが紙巻きタバコに比べると少ないと思われる、ただしそうだととしても完全に禁煙する方がよいとしていた。

Shahabらは、Cancer Research UKからの研究費を得て、6か月以上の電子タバコのみ、NRTのみ、紙巻きタバコと電子タバコのdual user、紙巻きタバコとNRTのdual user、紙巻きタバコのみ、5群各36人の計180人の唾液、尿の検査を行った結果、ニコチンレベルは電子タバコのみ使用者では他の4群と差はなかったが、TSNAsや揮発性有機化合物の代謝産物のレベルは、電子タバコのみ使用者とNRTのみ使用者で他の3群よりも低かったこと、そして紙巻きタバコと電子タバコのdual userでは低くはならなかったことを報告し²³⁾、この結果を受けて著者らは、電子タバコにスイッチした場合は害が軽減するという利益を受けるが電子タバコと紙巻きタバコとを併用す

る場合は利益を受けないであろうとしていた。Shahab らに倣って、実世界における 6 か月以上の IQOS のみの使用者を対象とし、実世界における紙巻タバコのみ使用者や紙巻タバコと IQOS の dual user、NRT のみの使用者、禁煙者、さらにはもともとの非喫煙者を比較対照として、唾液や尿の検査をする研究を日本において早急に実施することが必要だと考える。

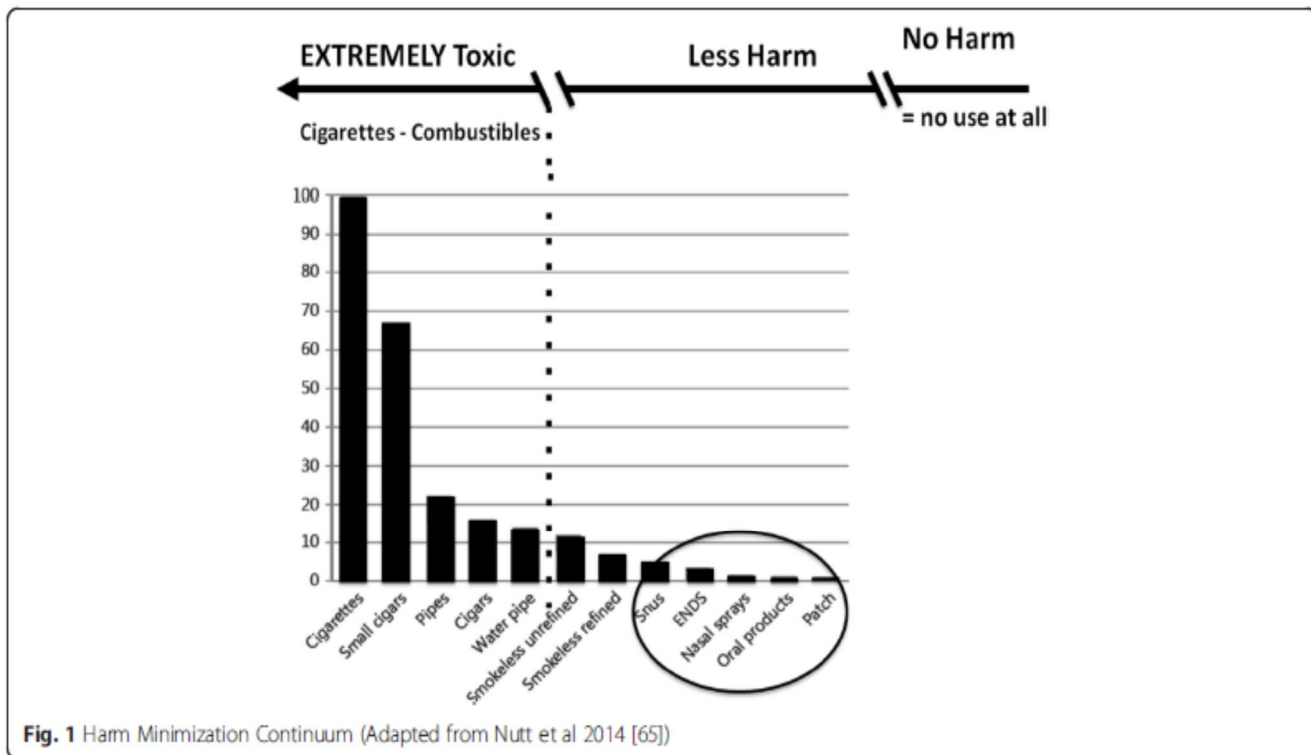
さらに、実際の死亡やがんの罹患をエンドポイントとしての追跡調査も今から計画しておかなければならない。このためには IQOS 使用者を、紙巻きタバコの喫煙者および非喫煙者を比較対照として、がん登録あるいは死亡情報と照合して長期に追跡する体制を整えておくことが必要である。ただし、このような研究は、タバコ会社である Philip Morris International に任せるのではなく、厚生労働科学研究費のような国レベルの公的な研究費で実施しなければならない。

追跡調査の結果を得るには今後 10 年以上の時間を要するが、スヌース(snus, moist snuff, 中に熱処理などをされたタバコ粉末が入っているティーバッグのようなものを上唇と歯茎の間に入れて使用する)に関しては、「スウェーデンの経験」がある。すなわち、男性においてスヌースが広く使用されているスウェーデンでは男性の喫煙率と肺がんなど喫煙関連疾患による死亡率が欧州の中で最も低くなっているという事実がある²⁴⁾。また、2016 年のスウェーデンにおける毎日喫煙率は男性で 8%、女性で 10%、30-44 歳の男性では 5%で、tobacco endgame における目標の 5%を達成していた。日本を含めて、スウェーデン以外の国では、規制や社会風習の違いのためもあって snus は広まらなかった。ハームリダクションの取り組みが実際に効果を生じるためには、人々に受け入れられる必要があるが、加熱式タバコのアイコスは、日本においてはすでにタバコ全体のシェアの約 10%強を占めており、この要件は満たしている。

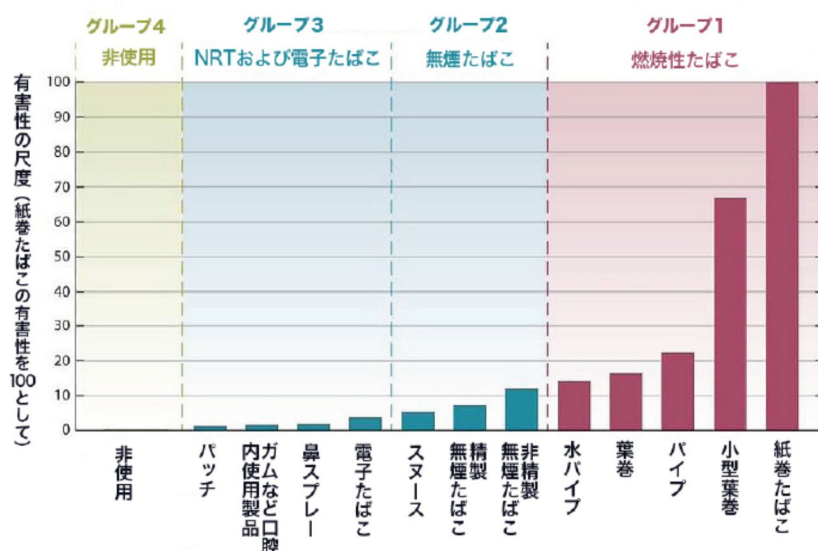
なお、Stephens が Tobacco Control 誌電子版 2017 年 8 月 4 日号に、電子タバコと加熱式タバコと紙巻きタバコの発がん能力(potency)を、公表された各タバコからの放出物の化学分析データと各々を吸入した場合のがんリスクデータとを用いた数学モデルにより推定した結果を発表したが²⁵⁾、その結果は、平均生涯発がんリスクは、紙巻きタバコ 1 日 15 本の場合は 2.4×10^{-2} 、非燃焼加熱式タバコ 1 日 15 スティックの場合は 5.7×10^{-4} 、電子タバコ 1 日 30L では 9.5×10^{-5} で、加熱式タバコの平均生涯発がんリスクは、電子タバコの発がんリスクよりは大きい、紙巻きタバコに比して 2 桁近く少ないとするものであった。

下記の図は、Multi-criteria decision analysis model の手法により各種のニコチン送達システム(Nicotine Delivery System)を評価した Nutt の論文²⁶⁾を引用して Kozlowski が作成したもので²⁷⁾、最も有害な紙巻きタバコから最も害の少ないニコチンパッチまでが continuum of risk として示されている。丸で囲んだ snus から patch までが、紙巻きタバコの、より害の少ない代替のニコチン送達システム(Alternative Nicotine Delivery System)として用いられる。Nutt らが研究した当時加熱式タバコはまだ市場に出ていなかったため、加熱式タバコを評価していないが、電子タバコ (Electronic Nicotine Delivery System,

ENDS)よりは有害で、snusの近辺に位置するものとする。



また、下図は Abrams らの論文²⁸⁾中の Figure1. Products along the harm minimization continuum から引用して作成したものである²⁹⁾。右端のグループ 1 は紙巻タバコなどの燃焼性のタバコ、隣のグループ 2 は非燃焼性の無煙タバコで、ここにスヌースが入っているがスヌースは精製・非精製の無煙タバコに比べると有害性は少ない。なお、加熱式タバコもグループ 2 に含まれる。グループ 3 はタバコ葉を用いないもので、電子タバコやニコチンガムやパッチなどのニコチン置換療法の薬剤 (NRT) が含まれる。左端のグループ 4 は非使用である。



(図1)各種タバコ製品の害の程度=Annual review of Public Health, 2017のAbramsらの論文から引用

一方、Levyらは、米国のデータを用いて、電子タバコは現在の使用状況と最もありそうなシナリオのもとで、21%の喫煙関連疾患による死亡の減少と20%の生存年数の増加をもたらすと推計した³⁰⁾。しかし、電子タバコの使用率が80%と非常に高い場合、また、電子タバコの害が紙巻タバコの害の25%とした場合には、社会への利益は小さくなった。なお、Levyらは、電子タバコに限定せず加熱式タバコも含めて vaporized nicotine products (VNP)とまとめてシミュレーションをおこなっていた。さらに、Levyらは、シミュレーションモデルを用いて、今後10年間に紙巻きタバコが電子タバコにとってかわられるシナリオと現状のままのシナリオとを比較して、楽観的な仮定の下では2016年から2100年間に660万人の早期死亡が回避できること、悲観的な仮定の下でも160万人の早期死亡が回避できると推計した³¹⁾。日本においても、加熱式タバコのいくつかのシナリオのもとでシミュレーションモデルを用いて喫煙関連疾患による死亡を推計する研究がおこなわれることを期待する。

ところで、慢性のニコチン暴露による循環器疾患への影響に関して Timberlakeらは、National Longitudinal Mortality Study (NLMS)の仕組みにより、1985 - 2011年の Tobacco Use Supplement to the Current Population Survey (CPSTUS、1985、1992-1993、1995-1996、1998-1999、2000、2001-2002、2003、2006-2007年および2010-2011年に調査)データを死亡データとリンクし、さらに死因を National Death Index で把握して、このうち100本以上の紙巻タバコを吸ったことがあるもの及び葉巻やパイプを使用したことがあるものは除外し、タバコ非使用者:340,622人、smokeless tobacco (SLT)の過去使用者:3741人、SLTの現在使用者:4919人(ここで smokeless tobacco (SLT)とは snuff (嗅ぎタバコ)あるいは chewing tobacco (噛みタバコ))を追跡した。追跡期間の中央値は8.8年、最大26.3年であった。そして、年齢、性、人種/民族、教育、世帯収入を調整したSLT現在使用者の死亡リスクは、タバコ非使用者に比べて coronary heart disease が1.24

(95%信頼区間:1.05-1.46)で、cerebrovascular diseaseが0.92(0.67-1.27)であることを示した³²⁾。Boffettaらのレビュー論文³³⁾では、米国における過去の3つのコホート研究を総合して、SLT使用のfatal myocardial infarctionのRRは1.11(1.04-1.19)、fatal strokeのRRは1.39(1.22-1.60)としていたので、Timberlakeらの研究でのfatal myocardial infarctionのRRはこれよりもやや大きい。紙巻タバコの喫煙による心筋梗塞死亡のRRは2倍強であるのでSLTの場合のRRはこれよりは小さいものの、リスクを増加させるものと思われる。従って、IQOSなど加熱式タバコ使用者における循環器疾患死亡のリスクの調査も実施する体制を整えておく必要がある。

加熱式タバコの使用者周囲のものへの害

紙巻タバコは、主流煙に加えて副流煙を生じるため、喫煙者の周囲に居るものに対して害を及ぼすが、加熱式タバコの場合は電子タバコと同様、副流エアゾールはほとんど生じない。そして、使用者が吸入したエアゾールは、上に述べたとおり、紙巻タバコに比べてニコチン以外の有害物質は少ない。このため、加熱式タバコの使用者から吐出されるエアゾールが周囲のものに与える害は、紙巻タバコに比してはるかに少ないと考えられるが、ニコチンと微小粒子状物質(PM2.5)などが含まれており、害がゼロだということはない。

加熱式タバコによる禁煙効果

加熱式タバコによる禁煙効果は、電子タバコの禁煙効果と同様、きちんとしたRandomized Controlled Trial (RCT)によって検証することが必要である。2016年に公表された電子タバコの禁煙効果に関するコクランレビュー³⁴⁾では、2つのRCTを統合して、ニコチンを含む電子タバコでは、ニコチンを含まないプラセボの電子タバコに比して、6か月間の禁煙成功率は有意に高い一方(RR 2.29, 95% CI 1.05 to 4.96; プラセボでの禁煙成功率 4%に対して電子タバコでは 9%; RCT参加者数; 662人. GRADE: low)、ニコチンパッチと比較して禁煙成功率の有意差はなかった(RR 1.26, 95% CI 0.68 to 2.34; 参加者数 584人. GRADE: very low)としている。ここでGRADEがlow、あるいはvery lowと評価されているのは、参加者数が少ないため禁煙成功のRRの信頼区間の幅が大きい、あるいはRRの推定値が不確かであるためである。また、これらのRCTで用いられた電子タバコは初期の、ニコチン量が十分に送達されないものであるため、新しい世代の電子タバコを用いてのRCTが必要との指摘もなされている。なお、ニュージーランドの臨床試験では6か月後の禁煙割合は電子タバコ群で7.3%(289人中21人)、ニコチンパッチ群で5.8%(295人中17人)で、有意差はなかったものの電子タバコがやや効果的と示唆する結果だった³⁵⁾。ニュージーランドでは現在新たな臨床試験を実施中である。

実世界での電子タバコの禁煙効果に関しては、英国でのSmoking Toolkit Studyの仕組みを活用したBrownらの研究がある³⁶⁾。彼らは、過去12か月間に喫煙していて少なくとも

も1回は禁煙しようとした5863人の禁煙方法別の禁煙成功率を調査して、電子タバコを用いたものの調整禁煙オッズ比は薬店薬局で購入したNRTに比して1.63倍(95%信頼区間:1.17 2.27)高く、自力で禁煙しようとしたものに比し禁煙オッズ比は1.61倍(95%信頼区間:1.19 2.18)高かったことを示した。

なお、同じ実世界での電子タバコの禁煙効果を調査したものとして、Kalkhoranらのレビュー³⁷⁾がnegativeな結果を報告しているが、このレビューに含まれた観察的研究では喫煙者を対象として電子タバコ使用の有無別に追跡しており、電子タバコによりすでに禁煙していたものが除外され電子タバコによる禁煙に失敗したものが多く含まれるという偏りがあることが指摘されている³⁴⁾。

また、2017年2月、Hiranoらは、p.2に示した田淵らのインターネット調査のデータを用いて、「電子タバコ」(電子タバコおよび加熱式タバコ)の禁煙効果は認められなかったと報告したが³⁸⁾、これは断面調査であって追跡調査ではないためリコールバイアスが入り込むという方法論上の問題点に加えて、先に示した通り、ここでの「電子タバコ」には雑多なものが含まれていることなどの問題点を指摘しなければならない。なお、2017年12月12日に国立がん研究センターは、Hirano論文の公表に関して「紙巻タバコの禁煙方法と有効性を調査 電子タバコでの禁煙は有効性が低い」とするプレスリリース³⁹⁾を行ったが、ここには、「なお、この研究にはいくつかの限界があります。例えば、禁煙方法の選択は、各参加者の禁煙意欲とタバコへの依存度合いにもよりますが、本研究では、電子タバコの使用が喫煙の失敗を引き起こしたのか、逆に禁煙が困難な人が電子タバコを使用する可能性が高いのかは評価できていません。電子タバコあるいは他の禁煙方法を禁煙歴中のどこで使用されたのかも解析が行っていません。また、**電子タバコには様々な種類がありますが、種類別の分析や評価までは至っていません。海外ではニコチン入りの電子タバコが中心ですが、わが国ではニコチン入りの電子タバコが規制対象となっているためにニコチンを含まない電子タバコが主となっている市場環境の違いもあります。これらの課題については今後の研究が待たれています。**」とHirano論文には示されていない問題点(ゴチックで示した)も指摘していた。Tabuchiらは、先に示した2017年の論文⁶⁾の中で、「電子タバコ」(電子タバコおよび加熱式タバコ)現在使用者4.7%のうち3.6%、すなわち76.5%のものがIQOS使用者であること、そして「電子タバコ」現在使用の72.3%が燃焼性タバコとのdual userであることを示したが、今後このデータセットを追跡して、IQOSの禁煙効果を調べる予定としていたので、今後の研究の進捗に期待したい。

上記は、個人レベルでのエビデンスであるが、これに加えて電子タバコの流行が人口集団レベルにおいてどのようなインパクトを有するかを検討することが、タバコ規制の政策決定をするうえで重要であるとBullenはその論評⁴⁰⁾の中で述べ、英国のBeardらの研究⁴¹⁾と米国のZhuらの研究⁴²⁾を紹介している。Beardらは、英国におけるSmoking Toolkit Surveyのデータ(4半期ごと、約1200人)の電子タバコの使用と禁煙企図、禁煙企図の成功との関連を、時系列データとしてARIMAX (Autoregressive integrated moving average

with exogenous input) モデルを用いて解析して、電子タバコ使用の増加が禁煙企図の増加と関連してはいないようであるが、電子タバコの使用の増加は禁煙企図における禁煙成功と関連していること、禁煙における電子タバコの使用の増加は、処方による NRT の減少と関連するが、他の禁煙支援の使用とは関連していなかった、と結論した。Zhu らは、The US Current Population Survey-Tobacco Use Supplement (CPS-TUS) の 5 つの調査(2001-02、2003、2006-07、2010-11 および 2014-15 年)データを用いて、2014-15 年調査では、2010-11 年までの 4 回の調査に比べて、禁煙企図率や禁煙率が高く、これは電子タバコの使用率が高かったことで説明できるとした(電子タバコ使用者の禁煙率は 8.2%、非使用者での禁煙率は 4.8%)。この調査は時系列調査であって RCT ではないため、喫煙率に影響を与える他の要因、特に 2009 年の連邦政府のタバコ税の引き上げ、そして 2012 年から毎年の全国レベルのマスメディアキャンペーンである TIPS from Former Smokers との関連をあわせて検討することが重要であるとしたうえで、タバコ規制のキャンペーンが喫煙者の禁煙への願望を高め、電子タバコが動機づけられた喫煙者が禁煙を企図し、禁煙のままにいる確率を高めたと結論していた。

以上のことから、電子タバコには禁煙効果があるものとする。加熱式タバコにも同様に禁煙効果があるものと予測するが、これをきちんと検証するためには、加熱式タバコと NRT とを比較するきちんとしたデザインの RCT を計画し、実現することが必要である。また、英国や米国に倣って、加熱式タバコの使用と禁煙企図、禁煙企図の成功のデータを定期的に調査する仕組みを用意することも必要である。なお、紙巻きタバコから加熱式タバコへのスイッチはゴールではなく一つのステップである。加熱式タバコに含まれる有害成分には安全域はないと考えるべきであり、加熱式タバコをやめるための支援方法の開発と評価、そして普及が次の課題である。

加熱式タバコの gateway 効果

加熱式タバコの gateway 効果に関する研究はまだ発表されていないが、加熱式タバコは、あくまで禁煙したくてもなかなか禁煙できない喫煙者やたばこの害は知りながらも禁煙するつもりのない喫煙者に対して「よしましな」代替として提示するものであって、まだ喫煙していない青少年や非喫煙者を喫煙に導く gateway となることは防止しなければならない。ここでは、米国で多くの議論がなされてきた電子タバコの gateway 効果に関する議論をまず、紹介することとする。

青少年の電子タバコ使用状況別にその後の紙巻タバコの使用状況を調査した追跡調査は、2015、16 年に米国で 4 つ実施されている⁴³⁻⁴⁶。Leventhal ら⁴³は「ロサンジェルスの高校生ではベースラインで電子タバコを使用したことがあるものは使用したことがないものに比して、1 年後燃焼性タバコ使用を開始するものが多い」と結論しているが、この研究に対しては、電子タバコを 1 回だけ試したものを電子タバコ使用者というべきではないし紙巻タバコを 1 本ふかしてみただけのものを喫煙者というべきではない、この研究は紙巻

タバコと電子タバコはリスクなことを試みるのが好きな同じ種類の人間をひきつけるということを確認したにすぎなく、電子タバコ使用と燃焼性タバコ使用との関係は双方向であると考えるべきだとする、説得力のある批判がなされた⁴⁷⁾。同様の批判は、他の研究にも当てはまると考える。

2015年のNational Youth Tobacco Survey⁴⁸⁾によると、高校生の過去30日間におけるタバコ製品の使用割合は電子タバコが16.0%、紙巻タバコが9.3%で、タバコ製品合計では25.3%であった。2011年には各々1.5%、15.8%、24.2%であった。このことは、紙巻タバコが電子タバコにとってかわられただけであることを示している。

2015年10月に発表された米国National Health Interview Surveyにおける成人に対する電子タバコに関する調査⁴⁹⁾によると、電子タバコを試みたことのあるものは現喫煙者で47.6%、1年以内の禁煙者で55.4%であったのに対して非喫煙者では3.2%であった。また、現在電子タバコを使用しているものは、現喫煙者で15.9%、1年以内禁煙者で22.0%であったのに対して非喫煙者で0.4%であった。さらに、Miechらは、米国の青少年の使用する電子タバコの多くがニコチンを含まない、フレーバーのみのものであることを示し、電子タバコの使用すなわちニコチンの摂取であってニコチン依存につながるという構図に疑問を呈した⁵⁰⁾。他方、Bauldらは、英国における調査で、電子タバコの試みの大半は規則的な使用にはつながらないこと、喫煙したことのない青少年における電子タバコの規則的な使用は非常に少ないことを示した⁵¹⁾。以上から、電子タバコが非喫煙者に対して紙巻タバコのゲートウェイとなる明確な証拠はないと考える。

日本では、加熱式タバコはタバコ事業法のもとで紙巻きタバコと同様の規制を受けているが、米国ではこれまで電子タバコは一般消費財と位置付けられてきた。このため、紙巻きタバコのCMは1971年から禁止されているが、電子たばこのCMは可能である。米国のテレビには、過去の紙巻きタバコのCMを彷彿させるような電子タバコのCM⁵²⁾が多く流され、青少年もこのCMに暴露されていたことが報告されている⁵³⁾。日本では先に述べたように電子タバコは実質上禁止されているものの個人輸入は可能であり、インターネット等で電子タバコの情報を入手することはできる。加熱式タバコに関しては、IQOSが2016年のヒット商品ランキング3位になるなどの話題となっており、青少年も加熱式タバコの情報に暴露されている。前述の田淵らの調査によると、15-19歳の未成年で、「電子タバコ」を知っているものは55.9%、使用したことがあるものは5.75%、現在使用しているものは2.59%であった。また、15-19歳の未成年に限って「電子タバコ」使用経験ありのものの内訳（重複回答あり）をみると、ニコチン含有電子タバコが27.7%、ニコチン非含有電子タバコが89.7%、ニコチン含有か非含有か不明の電子タバコが4.3%、Ploomが18.0%、IQOSが19.8%であった^{4、5)}。

加熱式タバコについても、紙巻タバコと同様に、未成年への販売と流通の禁止、未成年による所持の禁止、広告、販売促進、後援の禁止などの政策の強化と監視が必要である。そして、監視のためには、未成年に関する喫煙調査における喫煙の項目において、電子タ

タバコと加熱式タバコの使用実態が把握できるように、調査票を早急に改定しなければならない。

英国および米国における電子タバコを含む新型タバコ規制の動き

電子タバコの最大の消費国である英国と米国では、これまで電子タバコは一般消費財として位置づけられてきたが、2016年になってタバコ製品として規制が強化されることとなった。この規制強化の動きに対しては、公衆衛生の向上の立場から多くの批判が寄せられた。これらは、日本の今後の規制のあり方を検討するうえで参考になると考えるので、これを概観することとする。

英国では、2014年に改正されたEU Tobacco Control Directive (欧州連合タバコ規制指令⁵⁴⁾)のもとで、2016年5月から電子タバコは医薬品として認可を受けるもの以外はタバコ関連製品とされ、広告の規制とともに、電子タバコのタンク容量は2ml以下、詰め替え用のe溶液の容器の容量は10ml以下、e溶液のニコチン濃度は20mg/ml以下に制限されるなどの規制を受けることとなった。EU Tobacco Control Directiveの規制は、非喫煙者、特に青少年が電子タバコを使用してニコチン依存症を経て紙巻タバコなどの燃焼性タバコの使用につながらないようにすることを目的としているものとする。

これに対して、英国保健省の機関であるPublic Health Englandは、2014年5月に“Electronic cigarettes”⁵⁵⁾を公表、さらに2015年8月には“Electronic cigarettes: an evidence update”⁵⁶⁾を公表して、非喫煙の青少年による電子タバコの使用は稀であることを示すとともに、NuttらのMulti-criteria decision analysis modelによる研究²⁶⁾を引用して、電子タバコによる害は紙巻タバコに比して95%少ないとした。そして、適正な規制とモニタリングとリスク管理のもとで電子タバコによる害を最小にし、電子タバコ使用による利益を最大にすることにより公衆の健康向上をはかるべきであるとした。また、1962年に画期的な報告書“Smoking and Health”を公表したことで有名なRoyal College of Physiciansは2016年4月に“Nicotine without smoke Tobacco harm reduction”⁵⁷⁾を公表し、電子タバコに対する心配事(喫煙よりも安全か、禁煙に役立つか、喫煙へのゲートウェイになるかなど)について丁寧に議論したうえで、電子タバコの利害は紙巻タバコとの比較において論ずべきだとし、喫煙の代替として電子タバコの使用を普及することが公衆の利益の観点から重要であると結論した。さらに2016年7月には、Public Health Englandは、Royal College of Physicians, Cancer Research UK, Royal Society for Public Health, Action on Smoking and Healthなどの組織との連名で、“E-cigarettes: a developing public health consensus”とする合同の声明⁵⁸⁾を公表した。

英国は、2016年6月国民投票にてEUからの離脱を決定したが、正式の離脱まではEU Tobacco Control Directiveの制約の下にあり、これを受けての国内法Tobacco and related productions 2016⁵⁹⁾のPart 6(電子タバコ)の規制を現在は受けているが、今後英国における電子タバコの規制がどうなっていくかに注視する必要がある。なお、英国における喫煙

者および前喫煙者に対する 2 度のインターネット調査⁶⁰⁾(2013 年の回答者 1848 人、2014 年の回答者 1431 人)によると、電子タバコは伝統的な紙巻タバコと同様あるいはそれ以上に利用しやすくすべきだとしたものは 2013 年 79%、2014 年 76%で、電子タバコの広告は許可すべきだとしたものとしないものが 2013 年 66%、2014 年 56%で、禁煙場所における電子タバコの使用を支持したものが 2013 年 55%、2014 年 45%であった。電子タバコの利用者や、電子タバコは紙巻タバコよりも害が少ないと知っているもの、ニコチンに関する正確な知識をもつものでは、電子タバコへの制約を除くことに賛成するものが多かった。

2017 年の NHS の禁煙キャンペーンの Stoptober (10 月 1 日から 28 日間禁煙しようというキャンペーン)においては、禁煙の手段として Stop Smoking Services(禁煙外来)の利用や NRT・処方薬の禁煙補助薬とともに、電子タバコも示された⁶¹⁾。

さらに、英国では、2018 年 2 月に Public Health England が新しい報告書 Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products²¹⁾を発表した。この報告書では、2015 年の報告書からさらに踏み込んで、英国における若者の喫煙率の低下を電子タバコが妨害しているエビデンスはない、喫煙者が電子タバコに完全にスイッチすれば健康上の利益は大きいとして、電子タバコのあるものは医薬品として規制すべきだとし、さらに NHS の病院に対して売店で NRT の薬品と並べて電子タバコを売るようにすべきだとしている。

また、

米国においては、2009 年に成立した Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act (家族喫煙防止及びタバコ規制法)⁶²⁾により、FDA に「タバコ製品」の規制権限を付与したが、2010 年電子タバコ輸入差し止めに関する連邦高裁の判決は、電子タバコは医薬品ではなくニコチンを摂取するための嗜好品の「タバコに類似する製品」であるとして、医薬品であるとする FDA の主張は退けられた。これをうけて、FDA は 2014 年 4 月タバコ製品の定義に該当するものとして判断する規則 (deeming rule) 案を公表し、パブリックコメントを経て、2016 年 5 月 20 日にこの規則⁶³⁾は公示され、2016 年 8 月 8 日から施行された。この規則により電子タバコは「タバコ製品」とみなされ、紙巻タバコなどの燃焼性タバコと同列に扱われることとなった。そして、2016 年 8 月 8 日以降、FDA の認可を受けていないタバコ製品は 2 年の猶予のもと販売禁止となるとされた。2007 年 2 月 15 日から 2016 年 8 月 8 日の期間に販売されていた既存製品であっても、非常に煩雑なタバコ製品申請(Premarket Tobacco Applications, PMTA)と有害成分 (Harmful and Potentially Harmful Constituents, HPHCs)の報告をして審査を受けなければならない。2007 年 2 月 15 日以前から販売されているものは適用除外とされたものの、ほとんどすべての電子タバコは、2007 年 2 月 15 日時点では存在しなかったため、この申請と報告は必須となる。この報告と申請には、非常に高価につく調査に基づくデータが求められているので、電子タバコメーカーを買収した巨大タバコ会社を除き、弱小の電子タバコメーカーには大きな負担となる。一方、多くのブランドの紙巻タバコは 2007 年 2 月 15 日の時点で既に存在していたので、このような手続きは適用除外される。その結果、電子タバコに狙い撃ちした形

での厳しい扱いとなっていた。

米国では、American Cancer Society や American Lung Association などの組織が、青少年における電子タバコの流行を危惧して上記のFDAによる厳しい規制に賛成していた点が英国と大きく異なる⁶⁴⁾。これには、米国においてはタバコ会社による低タール紙巻タバコ・フィルター付き紙巻タバコなどの「より安全な」紙巻タバコの開発と虚偽の宣伝に懲りた苦い経験を有するためと考えられる。このため、米国では少しでも害のあるものは排除する予防原則(Precautionary principles)が採用される傾向がある。また、米国には、英国と異なり、薬物依存や HIV 対策においてハームリダクションに基づく対策が受け入れられてこなかったという歴史的文化的な背景も関係しているようだ。もちろん、当然のことながら、米国にもハームリダクションの観点から電子タバコに賛成する Kozlowski²⁶⁾ や Siegel⁶⁵⁾ のような研究者も多くいる。

しかし、2017年7月28日FDAは新しい声明をおこない、紙巻きタバコのニコチン量を減らして青少年が使用しても依存症に陥らないようにするとともに、電子タバコに対して厳しいと議論のあった PreMarket Tobacco Applications (PMTA) と Modified Risk Tobacco Product (MRTP) の申請の提出期限を2018年8月8日から2022年8月8日まで延長するなどの緩和措置をとる方針を示した⁶⁶⁾。これによって、まだ喫煙していない青少年が喫煙を開始しても依存症に陥らない一方、すでにニコチン依存症に陥っている成人喫煙者が害の少ない電子タバコにスイッチすることができるようになることが期待される⁶⁷⁾。米国においても、ハームリダクションの考えが受け入れられつつあるとの印象を筆者はもっている。

2017年1月26日 National Academy of Sciences, Engineering and Medicine は、電子タバコの健康影響と今後の研究に関する勧告に関する包括的な報告書(現時点では未修正の校正刷りを入手することができる)を公表した⁶⁸⁾。FDAの委託を受けて作成されたこの報告書では、電子タバコの健康へのリスクは従来の燃焼性の紙巻きタバコに比して大いに低いと考えられる、燃焼性タバコから電子タバコに完全にスイッチすれば短期の健康への悪影響は減少する、しかし青少年における電子タバコの使用はその後の燃焼性タバコ試験的使用のリスクを増大させることを示唆する重大なエビデンスがあるとし、今後、電子タバコの短期的及び長期的影響とネットの公衆衛生の害と利益のバランスに関する研究する必要があるとしている。

この報告書の16章 Combustible Tobacco Cigarette Smoking Among Youth and Young Adults には、青少年における電子タバコの使用は非喫煙者に多く、成人における電子タバコの使用が喫煙者に多く禁煙目的であるのと対照的だとして、その後の燃焼性タバコ試験使用(try)のリスクを増大させることを問題だとしているが、青少年の電子タバコ使用と紙巻きたばこの喫煙との間に関連があることは事実であるものの電子タバコ使用と燃焼性タバコ使用との関係は双方向であると考えべきだとする議論⁴⁷⁾や青少年が使用する電子タバコはニコチン含有でないものが多く青少年はフレーバーに惹かれているだけだとする

議論⁵⁰⁾もあわせを考えて、筆者はこの結論には納得できなかった。Lancet の 2018 年 2 月 17 日号には、Making sense of the latest evidence on electronic cigarettes とのタイトルの John N Newton らのコメント⁶⁹⁾が掲載されたが、ここでは、「青少年における電子タバコの試験的使用は喫煙を増加させるか」との設問に対して、電子タバコを使用する青少年はその後紙巻きタバコを喫煙する可能性が高いという追跡調査があるが、青少年のあるものはどちらのたばこ製品も試す傾向があるという共通傾向理論(common liability theories)で説明できるとしたうえで、英国など多くの国で電子タバコが青少年における喫煙率の減少を妨害していることはないとし、英国や米国では電子タバコの規則的使用(少なくとも週に1度)は過去に喫煙していたものに限られる^{51、70)}と反論していた。筆者はこれに賛成する。

なお、日本で流行している IQOS に関して Philip Morris International (PMI) は FDA に対して 200 万ページ以上に及ぶ MRTP の申請書⁷¹⁾を作成して 2016 年 12 月に提出した。PMI は、MRTP として、(1)紙巻きタバコから IQOS に完全にスイッチすると喫煙関連疾患のリスクが減少する、(2)IQOS に完全にスイッチすると紙巻きタバコの喫煙を継続するよりも害が軽減する、(3)紙巻きタバコから IQOS に完全にスイッチすると有害物質への暴露が有意に減少するとの 3 つのメッセージの承認を求めた。これに対して、2018 年 1 月 24、25 日に FDA の Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC)が開催され、諮問委員会では、議論の結果、(3)には賛成としたものの、(2)には 5 : 4 で否決、(1)には 0 : 8 (1 人は棄権)で否決という結果であった。この諮問委員会の結果に FDA は必ずしも拘束はされないが、これを踏まえて審査結果を出すこととなる。なお、この MRTP の申請とは別に、PMI が 2017 年 3 月に提出した PMTP の申請は近く審査結果が出されるものと思われる。

2014 年 6 月に Swedish Match が提出した general snus の MRTP の申請に対して FDA は 2016 年 12 月に一部(歯肉疾患や歯の喪失の警告の除去)の却下、一部(口腔がんの警告の除去と喫煙の安全な代替ではないとの警告の除去)は審査延期・申請の再提出という審査結果であった⁷²⁾。MRTP の申請に対する FDA の審査のハードルは非常に高いようである。

なお、2018 年 2 月には、アメリカがん協会が FDA に引き続き、タバコハームリダクションに理解を示した新しい声明を出した⁷³⁾。米国における電子タバコへの対応に関する今後の推移に注目する必要がある。

さらに、2018 年 3 月には、Apelborg らが、米国 FDA による紙巻きタバコのコチン量減量政策による公衆衛生上の効果に関してモデルをまわして推定した研究論文を発表した⁷⁴⁾。8 人の専門家のパネルによる紙巻きタバコ使用、非燃焼性タバコ(無煙タバコ、電子タバコ)使用、紙巻きタバコと無煙タバコとの 2 重使用、いずれかのタバコ使用の prevalence の将来予測は、次ページの Figure 1 の通りであった。そして、紙巻きタバコの累積新規使用者数の将来予測は Table 2 の通りとなった。そして、タバコ関連死亡の累積回避数は

Table3 の通りと推測された。

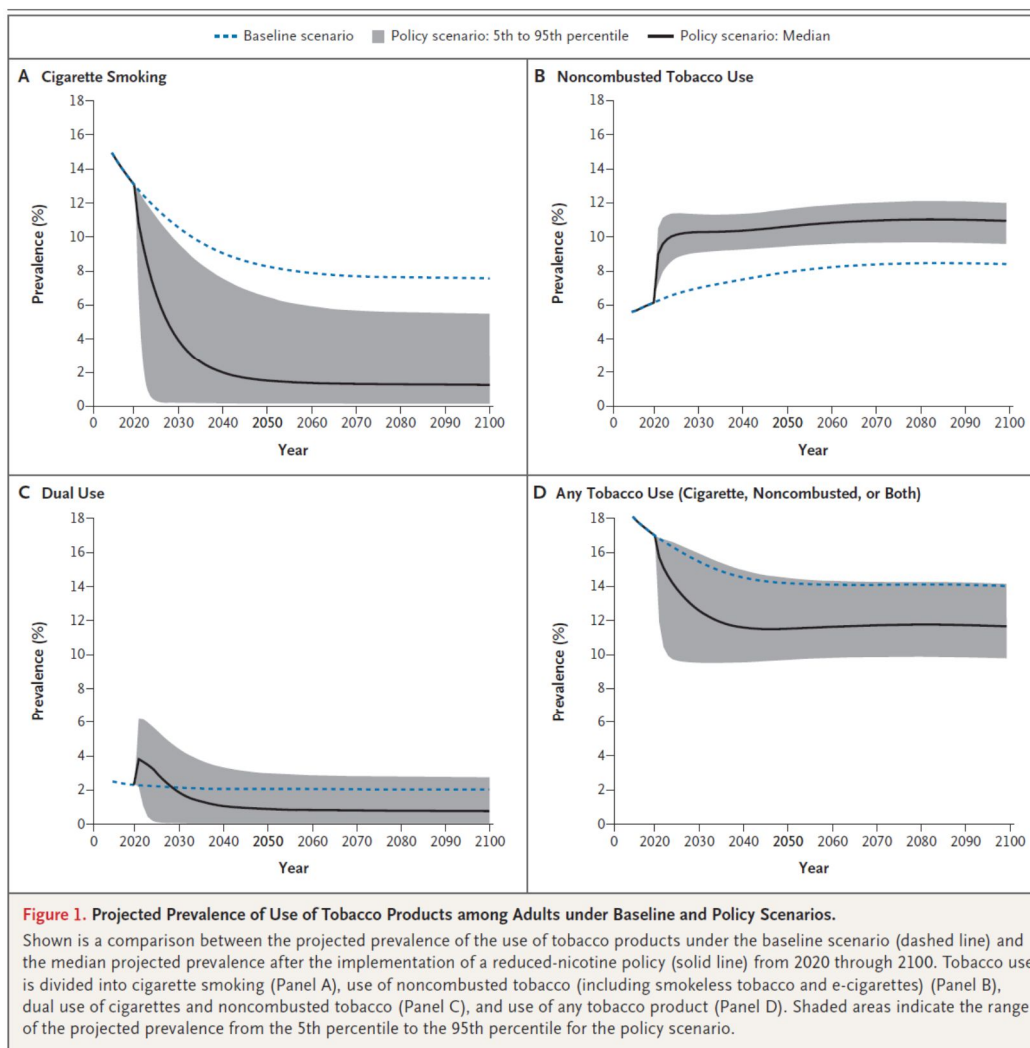


Table 2. Projected Cumulative Number of Smokers in the Baseline Scenario Who Would Not Initiate Smoking in the Policy Scenario.*

Year	Cumulative Reduction in Number of New Smokers		
	5th Percentile	Median	95th Percentile
	<i>millions of persons</i>		
2025	0.6	2.4	4.5
2030	1.1	4.3	8.2
2040	2.0	8.1	15.6
2050	2.9	12.0	23.2
2060	3.9	16.0	31.0
2070	4.9	20.2	39.0
2080	5.9	24.4	47.2
2090	7.0	28.7	55.6
2100	8.0	33.1	64.1

* The projected outcomes are based on the implementation of a nicotine-reduction policy in 2020. Estimates have been rounded to the nearest 100,000.

Table 3. Projected Cumulative Number of Tobacco-Related Deaths Averted and Life-Years Gained after the Implementation of a Nicotine-Reduction Policy in 2020.*

Year	Tobacco-Related Deaths Averted			Life-Years Gained		
	5th Percentile	Median	95th Percentile	5th Percentile	Median	95th Percentile
	<i>millions</i>					
2025	0	0.1	0.1	0.2	0.4	0.7
2030	0.1	0.3	0.5	0.8	1.6	2.7
2040	0.3	0.9	1.4	2.5	6.8	11.5
2050	0.5	1.7	2.8	4.8	17.0	28.9
2060	0.7	2.8	4.3	7.8	33.1	53.9
2070	0.9	4.2	6.2	11.6	54.4	84.7
2080	1.3	5.6	7.9	16.5	79.6	118.0
2090	1.7	7.1	9.6	23.3	106.7	150.8
2100	2.2	8.5	11.2	31.6	134.4	183.0

* Estimates have been rounded to the nearest 100,000.

この推測結果は、FDA の新しい政策により多くのタバコ関連死亡が回避できることを示唆するものであるが、ここで、上記の Figure 1 の B に示されたように、電子タバコなどの非燃焼タバコが重要な役割を果たしていることに注目する必要がある。

日本におけるタバココントロールと加熱式タバコの位置付け

これまで述べてきたところから、禁煙するつもりのないものや禁煙したいのにできないものに対して、「よしましな」代替として加熱式タバコを積極的に提示し、提供することはハームリダクションの観点から十分ありうると考える。

ただし、日本のタバコ規制の取組みは、2004年6月にFCTCを批准したにもかかわらず、極めて低調なままにとどまっております。日本のMPOWERの各分野における評価は、2008年の第1版以降、2017年の第6版に至るまで不変のままで全く進展は認められていない⁷⁵⁾。「平成34年(2022年)に喫煙率12%」(健康日本21、第2次)との数値目標を設定したにもかかわらず、最近では喫煙率の減少は停滞している。喫煙による死亡数は、男性では2012年まで、女性では2013年まで増加し、その後いまだ明確な減少傾向は認められてはいない⁷⁶⁾。喫煙による死亡数を確実に早く減少させるためには日本においても英国や米国、フランスなどに倣って早急にタバコ規制枠組条約に盛り込まれた各条項を試実に履行すること、すなわち、受動喫煙防止の法的規制の強化、タバコ税・価格の大幅引き上げ、タバコパッケージへの画像入り警告表示、反タバコのメディアキャンペーンの実施などの環境改善に取り組む必要がある。そのような環境改善が実現することにより、禁煙したいものが増加して、現状の禁煙治療や禁煙支援のもとでは禁煙できないものが加熱式タバコにスイッチし禁煙するようになれば、喫煙による死亡数は低減していくと期待する。

2017年12月14日に与党税制改正大綱⁷⁷⁾が公表され、8年ぶりにたばこ税が増税されることとなった。紙巻きタバコは、現在1本あたり約12.2円の税額が4年かけて計3円引き上げられる。1箱(20本入り)あたりでは、計60円の増税になる。前回の2010年10

月に1本あたり3.5円(1箱あたり70円)増税されたときには、主要銘柄で1箱110~140円値上げされており、今回も値上げにつながる可能性が高い。加熱式タバコは、現在はタバコ葉の重量に基づき課税されているが、製品重量と小売価格をもとに税額を計算する新たな課税方式が導入され、2018年10月から2022年10月まで毎年段階的に増税される。現在の小売価格を前提にすると、紙巻きの7~9割程度の税額になる見込みだ。しかし、シン・タックス(悪行税)であるたばこ税は、害の程度に応じたものでなければならない⁷⁸⁾。紙巻きタバコの税は加熱式タバコよりも重税で当然だと考える。そもそも、最も売れ筋の紙巻きタバコ1箱の価格は現時点では日本がG7の中で最も安く、お隣の韓国よりも安い(英国11.98国際ドル、日本4.30国際ドル、韓国5.38国際ドル、2016年)⁷⁹⁾。まずなすべきは、紙巻きタバコの税、価格の継続的な大幅引き上げであり、加熱式タバコの増税は控えるべきだと考える。

なお、日本では、「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)」(平成22年8月18日、薬食監麻発0818号第5号)が発出され、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り締まりについて』(昭和46年6月1日付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項第4項に規定される医薬機器に、それぞれ該当します」と示されている。これに対して木村和子は、欧米の裁判所の判決から医薬品・医薬機器として規制するには、「単に生理活性物質であるニコチンを含有するだけではなく、積極的な健康への影響を科学的に証明することが求められていると考えられる」と述べている⁸⁰⁾。単に生理活性物質であるニコチンを含有するだけの理由で電子タバコを医薬品として規制するのは、紙巻きタバコの扱いに比して如何なものであろうか。米国や欧州での規制の動きに倣って、日本でも電子タバコを医薬品と位置付けるのをやめ、「たばこ製品」の一つとして電子タバコを利用できるようにするべきでだと考える。

受動喫煙防止のための法規制における加熱式タバコの規制のあり方

第193通常国会(会期:2017年1月20日~6月18日)に向けて、受動喫煙防止強化のための健康増進法改正厚生労働省案の基本的な考え方が2017年3月1日に発表されたが、自民党との調整がつかず、改正案の上程は見送られた。厚生労働省案では、燃焼以外の方法による「製造たばこ(電気加熱式たばこ等)」は、現時点では、法案が規制対象とする「たばこ」の概念に含めるとしていたが⁸¹⁾、これに対して、自民党たばこ議連は規制対象外とするとの対案を出していた。

一方、東京都は2017年9月8日「東京都受動喫煙防止条例(仮称)の基本的な考え方」⁸²⁾を公表して、飲食店などを原則禁煙とし罰則を設けるとし、「一般的な紙巻きたばこの

ほか、葉巻、加熱式たばこなど喫煙に用いられるもの」を規制対象とするとしていた。なお、11月27日に公表された「基本的な考え方」に対する都民の意見募集の集計結果⁸³⁾は、「一部反対」「反対」が計8192件で「賛成」の6464件を上回った。ただし、これは、「基本的な考え方」に対する意見募集に対して意見を寄せた5085人（メール2541人、郵送・FAXなど2544人）の意見の、のべ集計結果であること、意見を寄せたもののうち喫煙者が2034人、非喫煙者が2766人（無回答が285人）であり、都民を代表した意見ではなく偏ったものであることを考慮に入れる必要がある。その後、小池東京都知事は、近く提出するとされる国の法案との調整の必要があるとして、2018年2、3月の東京都議会への条例案の提出は見送られた。

他方、第196回国会（常会）（平成30年1月22日～平成30年6月20日）への上程に向けて厚生労働省では、再度受動喫煙の防止を図るため健康増進法の一部を改正する法律案を作成し、2018年2月22日に自民党の厚生労働部会にて了承を得て、2018年3月9日閣議決定された。法案における「原則屋内禁煙と喫煙場所を設ける場合のルール」は下記の図に示す通りである⁸⁴⁾。

学校、病院、児童福祉施設等に加えて、国の官公庁を含めた行政機関が禁煙とされることは一歩前進ではある。しかし、既存特定飲食提供施設（個人又は中小企業（資本金又は出資の総額5000万円以下かつ客席面積100m²以下）は経過措置として標識の掲示により喫煙可とされたが、東京都の調査によるとこれに該当するものは過半数を超えることが示されており、過半数を超えるものを「原則屋内禁煙」の例外扱いにするのは全く評価できない。また、飲食店の経営に配慮するなら、例外を設けるべきではないと考える。

2. 多数の者が利用する施設等における喫煙の禁止等

- (1) 多数の者が利用する施設等の類型に応じ、その利用者に対して、一定の場所以外の場所における喫煙を禁止する。
 (2) 都道府県知事（保健所設置市区にあっては、市長又は区長。以下同じ。）は、(1)に違反している者に対して、喫煙の中止等を命ずることができる。

【原則屋内禁煙と喫煙場所を設ける場合のルール】

		経過措置	
A 学校・病院・児童福祉施設等、行政機関 旅客運送事業自動車・航空機	禁煙 (敷地内禁煙 ※1)	当分の間の措置	
B 上記以外の多数の者が利用する施設、 旅客運送事業船舶・鉄道	原則屋内禁煙 (喫煙専用室(喫煙のみ)内での喫煙可)	【加熱式たばこ ※2】	別に法律で定める日までの間の措置
飲食店		原則屋内禁煙 (喫煙室(飲食等も可)内での喫煙可)	既存特定飲食提供施設 (個人又は中小企業(資本金又は出資の総額5000万円以下 ※3)) かつ 客席面積100m ² 以下の飲食店 標識の掲示により喫煙可

※1 屋外で受動喫煙を防止するために必要な措置がとられた場所に、喫煙場所を設置することができる。

※2 たばこのうち、当該たばこから発生した煙が他人の健康を損なうおそれがあることが明らかでないたばことして厚生労働大臣が指定するもの。

※3 一の大規模会社が発行済株式の総数の二分の一以上を有する会社である場合などを除く。

注：喫煙をすることができる場所については、施設等の管理権原者による標識の掲示が必要。

注：公衆喫煙所、たばこ販売店、たばこの対面販売（出張販売によるものを含む。）をしていることなどの一定の条件を満たしたバーやスナック等といった喫煙を主目的とする施設について、法律上の類型を設ける。

- (3) 旅館・ホテルの客室等、人の居住の用に供する場所は、(1)の適用除外とする。
 (4) 喫煙をすることができる室には20歳未満の者を立ち入らせてはならないものとする。
 (5) 屋外や家庭等において喫煙をする際、望まない受動喫煙を生じさせることがないように周囲の状況に配慮しなければならないものとする。

また、他人の健康をそこなうおそれがあることがあきらかでないことを理由に、加熱式たばこ専用の喫煙室での飲食を可として、加熱式タバコの規制を紙巻きタバコより緩めた点については、たとえ軽度であっても従業員が有害物質に暴露される可能性があることを考慮すれば、納得できない。2017年8月にU Aゼンセン総合サービス部門フードサービス部会が行った外食産業で働く3000人に対して実施したアンケート調査（回答率：69.2%）⁸⁵によると、お客の喫煙による受動喫煙があるとしたもののが62.8%で、「食事を提供する場においては原則全面禁煙」（ただし喫煙専用室の設置は認める）とする政策に賛成のものは70.1%であった。

閣議決定された上記の健康増進法改正案に対して、東京都は、2018年4月20日に受動喫煙防止条例（仮称）骨子案を公表した⁸⁶。この骨子案の内容は下記のとおりで、受動喫煙を防ぎにくい従業員の立場を守ることを明確に打ち出したことをポイントとして挙げている。東京都の調査によると、この条例の規制対象となる飲食店は83.7%とのことである。

対象となる施設と喫煙禁止場所の範囲（案）	
施設の類型	喫煙禁止場所の範囲
下記以外の多数の者が利用する施設等 （例）老人福祉施設・運動施設・ホテル・ 事務所・船舶・鉄道	原則屋内禁煙 （喫煙専用室内でのみ喫煙可）
飲食店	客席面積100㎡以下で、個人又は中小企業 （資本金5千万円以下）が経営 <u>かつ従業員を使用していない場合は、</u> 禁煙・喫煙を選択することができる。
病院・児童福祉施設・行政機関・ バス・タクシー・航空機	敷地内禁煙 （屋外喫煙場所設置可）
幼稚園・保育所・小学校・ 中学校・高等学校	敷地内禁煙 （屋外喫煙場所設置不可）

なお、加熱式タバコの扱いに関しては、次のように示されている。

たばこについては、一般的な紙巻たばこのほか、葉巻、加熱式たばこなど喫煙に用いられるものを対象とします。受動喫煙を防止することが目的であることから、煙を出さない「かみたばこ」及び「かぎたばこ」は対象外とします。

加熱式たばこについては、加熱式たばこによる受動喫煙が人の健康に及ぼす影響に関する科学的知見が明らかになるまでの間、罰則に関する規定は適用しないこととします。

筆者は、たばこハームリダクションの立場から、禁煙したいのに禁煙できない喫煙者や喫煙の害を知りながらも禁煙しようとはしない喫煙者に対して「よしましな」代替として加熱式タバコを提示することはありうると考えるものであるが、紙巻きタバコの使用が禁じられている公共の場所での加熱式タバコの使用は、同様に禁止するべきであると考え。加熱式タバコ使用者が吐出するエアゾールの有害成分は紙巻きタバコに比較するとはるか

に少ないがニコチンや微小粒子状物質（PM2.5）が含まれており、有害成分がゼロであるということではできないため、ここでは予防原則(precautionary principle)を適用するのが適切である。また、禁止しなければ、長年かかって日本においてもようやく「人前ではタバコを吸わないのが当たり前」との社会規範が確立しつつあるのに、公共の場における「喫煙」が再正規化され、これまでの努力が無駄になることにつながりかねないからである。さらに、紙巻きタバコの使用が禁じられている公共の場所で使用できるという理由で加熱式タバコを使用する dual user の場合には、喫煙による害の減少は期待できない。Doll and Peto⁸⁷⁾によると、肺がん罹患リスクは、喫煙期間の4~5乗、1日喫煙本数の2乗程度で推定されるとしており、1日喫煙本数よりも喫煙期間のほうがはるかに重要なリスク要因であるとしている。従って、加熱式タバコを使用しながら紙巻きタバコをも本数は減らしても使用し続ける dual user の肺がん罹患リスクは大きくは減少しない。

従って、健康増進法改正案よりも東京都の条例骨子案の方が適切な扱いであると評価する。この骨子案に沿った条例案が作成され、6月の東京都定例議会で成立することを期待する。また、東京都近隣の自治体や大阪府、大阪市などの自治体においても同様の条例が制定されることを期待する。

なお、日本では、ニコチンを含む電子タバコは医薬品として規制され、現時点では医薬品として認可を受けたものはなく、製造販売は禁止されているが、個人輸入して使用することは可能である。個人輸入した電子タバコの公共の場所における使用を禁止するためにも、最近の欧米の動きにならって電子タバコも「たばこ」として規制したうえで、使用できるようにするべきであると考えられる。

まとめと今後必要な研究

1. 加熱式タバコからのエアゾールには紙巻きタバコの主流煙に比べて、有害・有害性成分、HPHC が少なく、使用者への健康リスクは紙巻きタバコに比して小さいと考えられる。従って、喫煙の害を知りながらも禁煙しようとは思わない喫煙者に対して、「よりましな」代替として加熱式タバコを提示することは十分ありうると考える。ただし、紙巻きタバコから加熱式タバコへのスイッチは、完全な禁煙に至る1つのステップと考えるべきである。
2. 加熱式タバコ使用者の周囲の者に与える害は、紙巻きタバコに比してはるかに小さいがゼロということではできない。従って、受動喫煙防止の取り組みにおいては、紙巻きタバコと同様の規制をするべきである。
3. 加熱式タバコの gateway 効果は、英米における電子タバコの経験から少ないものと考えられるが、青少年における使用の規制と監視は必要である。
4. 最後に、今後加熱式タバコに関して必要だと考える調査研究を示す。ここに示した調査は、国の公的調査として実施し、研究は公的な研究費で実施するべきであり、早急な対応が求められる。

- 成人における加熱式タバコ使用の実態調査
- 青少年における加熱式タバコの実態調査
- 実世界における加熱式タバコの有害性に関する研究：使用者の尿・唾液における有害物質のバイオマーカーの調査
- 実世界における加熱式タバコの有害性に関する研究：使用者の長期追跡調査
- 加熱式タバコの禁煙効果に関する RCT
- 加熱式タバコを止めるための支援方法の開発と評価

参考文献

1. フィリップモリス・ジャパン プレスリリース 企業ビジョン「煙のない社会を、ここ日本で」を発表 2017年3月2日
http://www.pmi.com/ja_jp/media_center/press_releases/pages/20170302BusinessTransformation.aspx
2. 大島 明．電子タバコの規制をめぐる世界の動きと日本のとるべき対応．日本医事新報．2017年4月22日;No.4852:18-21.
3. 2014 Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress
https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/50th-anniversary/index.htm
4. 平成26年度厚生労働科学研究費201439022A 電子タバコにおける成分分析の手法の開発に関する研究（研究代表者 櫻田尚樹(国立保健医療科学院生活環境研究部) 分担研究報告書 日本における電子タバコの認知と使用実態に関する研究(分担研究者 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)
5. Tabuchi T, Kiyohara K, Hoshino T, Bekki K, Inaba Y, Kunugita N. Awareness and use of electronic cigarettes and heat-not-burn tobacco products in Japan. *Addiction*. 2016 Apr;111(4):706-13.
6. Tabuch T, Gallus S, Shinozaki T, Nakaya T, Kunugita N, Colwell B. Heat-not-burn tobacco product use in Japan: its prevalence, predictors and perceived symptoms from exposure to secondhand heat-not-burn tobacco aerosol. *Tob Control*. 2017 Dec 16 Published Online First.
7. U.S., FDA Can Learn from Japan How to Reduce Smoking 12/19/2017 02:19 pm ET
By Brian Fojtik and Dr. Brad Rodu
https://www.huffingtonpost.com/entry/us-fda-can-learn-from-japan-how-to-reduce-smoking_us_5a395a92e4b0c12e6337b182
8. Ying Jiang. The awareness, usage and regulation of heat-not-burn tobacco products in Japan. The 48th Union World Conference on Lung Health, 11-14 October 2017, Guadalajara, Mexico.

9. A van der Plas, L Prieto, D Skiada, M Dobrynina, G Baker, F Ludicke PMI R&D, Philip Morris Products S.A. Analysis and Evaluation of a Cross-Sectional Study IEA World Congress of Epidemiology –20th August –Saitama, Japan
https://www.pmiscience.com/system/files/publications/wce_2017_van_der_plas_prevalence_and_patterns_of_tobacco_use_in_japan_after_the_commercialization_of_a_heat-not-burn.pdf
10. STS documents <http://www.smokinginengland.info/sts-documents/>
11. International Tobacco Control Policy Evaluation Project (ITC)
<http://www.itcproject.org/>
12. Gonzalez-Suarez, I, Martin F, Marescotti D, Guedj E, Acali S, Johne S, Dulize R, Baumer K, Peric D, Goedertier D, Frentzel S, Ivanov NV, Mathis C, Hoeng J and Peitsch MC. In vitro systems toxicology assessment of a candidate modified risk tobacco product shows reduced toxicity compared to a conventional cigarette. *Chem Res Toxicol* 2016;29 (1): 3-18.
13. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J UOEH.* 2017;39(3): 201-207.
14. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I et al. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes. Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern Med.* Published online May 22, 2017.
<http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2628970>
15. Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke: Established List
<https://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/RulesRegulationsGuidance/ucm297786.htm>
16. Serge Maeder & Manuel C. Peitsch Philip Morris International R&D. Review of the article entitled “Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name”
https://www.pmiscience.com/system/files/publications/review_of_auer_et_al._-_jama_2017_-_final.pdf
17. Chang CM, Edwards SH, Araba A, Arseima Y, Valle-Pinero D, Yang L and and Hatsukami DK. Biomarkers of Tobacco Exposure: Summary of an FDA-Sponsored Public Workshop. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Mar;26(3):291-302
<http://cebp.aacrjournals.org/content/26/3/291.long>
18. Lüdicke F, Picavet P, Baker G, Haziza C, Poux V, Lama N, Weitkunat R. Effects of Switching to the Tobacco Heating System 2.2 Menthol, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Biomarkers of Exposure: A Randomized,

- Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 1). *Nicotine Tob Res.* 2018;20(2):161–172.
<https://academic.oup.com/ntr/article-lookup/doi/10.1093/ntr/ntw287>
19. Lüdicke F, Picavet P, Baker G, Haziza C, Poux V, Lama N, Weitkunat R. Effects of Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Clinically Relevant Risk Markers: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 2). *Nicotine Tob Res.* 2018;20(2):173–182.
<https://academic.oup.com/ntr/article-lookup/doi/10.1093/ntr/ntx028>
 20. Edwards R. Lest We Forget: Harm-Reduction Research is Important and Increasing, but Other Facets of Tobacco Control Research Remain a High Priority. *Nicotine & Tobacco Research* 2018, 20(2):145–146
 21. McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L & Robson D (2018). Evidence review of ecigarettes and heated tobacco products 2018. A report commissioned by Public Health England. London: Public Health England.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/679262/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf
 22. COMMITTEES ON TOXICITY, CARCINOGENICITY AND MUTAGENICITY OF CHEMICALS IN FOOD, CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT (COT, COC and COM). Statement on the toxicological evaluation of novel heat-not-burn tobacco products. COT 2017/04; December 2017
https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/heat_not_burn_tobacco_statement.pdf
 23. Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, Brown J, McNeill A, Alwi KU, Feng J, Wang L, West R. Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users: A Cross-sectional Study. *Annals of Internal Medicine* 2017 Mar 21;166(6):390-400.
<http://annals.org/aim/article/2599869/nicotine-carcinogen-toxin-exposure-long-term-e-cigarette-nicotine-replacement>
 24. Foulds J, Ramstrom L, Burke M, Fagerstrom K. Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tobacco Control* 2003;12:349–359
 25. Stephens WE. Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. *Tob Control.* 2017 Aug 4.
 26. Nutt DJ, Phillips LD, Balfour D et al., Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. *European addiction research*, 2014; 20(5): 218-225.

27. Kozlowski LT , Abrams DB. Obsolete tobacco control themes can be hazardous to public health: the need for updating views on absolute product risks and harm reduction BMC Public Health BMC series 2016;16:432
28. Abrams DB, Glasser AM, Pearson JL, Villanti AC, Collins LK, Niaura RS. Harm Minimization and Tobacco Control: Reframing Societal Views of Nicotine Use to Rapidly Save Lives. *Annu Rev Public Health*. 2018 Jan 11. doi: 10.1146/annurev-publhealth-040617-013849. [Epub ahead of print] <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-publhealth-102417-124810>
29. 大島 明 . たばこにも「ハームリダクション (害の軽減)」を 禁煙できない人たちを非難せず、害の少ないものに誘導する考え方 . 朝日新聞 WEBRONZA 2018 年 2 月 5 日
30. Levy D, Borland R, Villanti A, Niaura R, Yuan Z, Zhang Y et al. The Application of a Decision-Theoretic Model to Estimate the Public Health Impact of Vaporized Nicotine Product Initiation in the United States. *Nicotine & Tobacco Research*. 2016;;:ntw158.
31. Levy DT, Borland R, Lindblom EN, et al. Potential Deaths Averted in USA by Replacing Cigarettes with E-cigarettes. *Tobacco Control* Published Online First: 02 October 2017
32. Timberlake DS et al. A longitudinal study of smokeless tobacco use and mortality in the United States . *Int J Cancer* 2017; 141(2):264–270. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30736/full#references>
33. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2009;339: b3060. <http://tobaccocontrol.bmj.com/content/early/2017/08/04/tobaccocontrol-2017-053808>
34. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Can electronic cigarettes help people stop smoking, and are they safe to use for this purpose? *The Cochrane Library* First published: 13 September 2016 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010216.pub3/full>
35. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9905):1629-37
36. Brown, J.; Beard, E.; Kotz, D.; Michie, S.; West, R. Real-world effectiveness of e-cigarette when used to aid smoking cessation: A cross-sectional population study. *Addiction* 2014, 109, 1531–1540.
37. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and

clinical settings: a systematic review and meta-analysis *Lancet Respir Med* 2016
Published Online January 14, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00521-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00521-4)

38. Hirano T, Tabuchi T, Nakahara R, Kunugita N and Mochizuki-Kobayashi Y. Electronic Cigarette Use and Smoking Abstinence in Japan: A Cross-Sectional Study of Quitting Methods. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017, 14(2), 202
39. 国立研究開発法人 国立がん研究センタープレスリリース . 紙巻タバコの禁煙方法と有効性を調査 電子タバコでの禁煙は有効性が低い。2017年12月12日
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2017/1212/index.html
40. Bullen C. Editorials: Rise in e-cigarette use linked to increase in smoking cessation rates. *BMJ* 2017; 358 (Published 26 July 2017)
41. Beard E, West R, Michie S, Brown J. Association between electronic cigarette use and changes in quit attempts, success of quit attempts, use of smoking cessation pharmacotherapy, and use of stop smoking services in England: time series analysis of population trends. *BMJ*2016; 354 (Published 13 September 2016)
42. Zhu S-H, Zhuang Y-L, Wong S, Cummins SE, Tedeschi GJ. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys. *BMJ* 2017; 358 (Published 26 July 2017)
43. Leventhal A, Strong D, Kirkpatrick M, Unger J, Sussman S, Riggs N et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA*. 2015; 314(7):700.
44. Primack B, Soneji S, Stoolmiller M, Fine M, Sargent J. Progression to Traditional Cigarette Smoking After Electronic Cigarette Use Among US Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(11):1018.
45. Wills T, Knight R, Sargent J, Gibbons F, Pagano I, Williams R. Longitudinal study of e-cigarette use and onset of cigarette smoking among high school students in Hawaii. *Tobacco Control*. 2016; tobaccocontrol-2015-052705.
46. Barrington-Trimis J, Urman R, Berhane K, Unger J, Cruz T, Pentz M et al. E-Cigarettes and Future Cigarette Use. *Pediatrics*. 2016;.138(1):e20160379
47. Rigotti NA. e-Cigarette Use and Subsequent Tobacco Use by Adolescents. New Evidence About a Potential Risk of e-Cigarettes. *JAMA*. 2015;314(7):673-674.
48. Tobacco Use Among Middle and High School Students - United States, 2011-2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. April 15, 2016; 65(14):361-367
49. Schoenborn CA and Gindi RM. Electronic Cigarette Use Among Adults: United States, 2014. *NCHS Data Brief No. 217*, October 2015
50. Miech R, Patrick ME, O'Malley PM, Johnston LD. What are kids vaping? Results

- from a national survey of US adolescents. *Tob Control*. 2017 Jul;26(4):386-391.
51. Bauld, L, MacKintosh, AM, Eastwood, B et al. Young people's use of e-cigarettes across the United Kingdom: findings from five surveys 2015–2017. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14: E973
 52. 米国での電子たばこ blu eCigs のテレビ CM
<https://www.youtube.com/watch?v=A5rBDwliN8E>
 53. CDC Vital Signs. E-cigarette Ads and Youth.
<https://www.cdc.gov/vitalsigns/ecigarette-ads/index.html>
 54. DIRECTIVE 2014/40/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 3 April 2014 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products and repealing Directive 2001/37/EC http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/dir_201440_en.pdf
 55. Britton J and Bogdanovica I. Electronic cigarettes. A report commissioned by Public Health England, Public Health England, May 2014
 56. McNeill A, Brose LS Calder R et al, E-cigarettes: an evidence update - A report commissioned by Public Health England, Public Health England, August 2015
 57. Royal College of Physicians. Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction. London:RCP, 2016
 58. E-cigarettes: a developing public health consensus. April 2016
<https://www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-a-developing-public-health-consensus>
 59. The Tobacco and Related Productions 2016
<http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2016/507/contents/made>
 60. Brose LS, Partos TR, Hitchman SC and McNeill A. Support for e-cigarette policies: a survey of smokers and ex-smokers in Great Britain. *Tob Control*. Published Online First 16 June 2016.
 61. Soptober home
<https://www.nhs.uk/oneyou/stoptober/home#ZIGwP3swDwuUdgOM.97>
 62. Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/tobaccocontrol/index.cfm>
 63. Deeming Tobacco Products To Be Subject to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as Amended by the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act; Restrictions on the Sale and Distribution of Tobacco Products and Required Warning Statements for Tobacco Products.
<https://www.federalregister.gov/documents/2016/05/10/2016-10685/deeming-tobacco>

[products-to-be-subject-to-the-federal-food-drug-and-cosmetic-act-as-amended-by-the](#)
[e](#)

64. 31 Leading Health Groups Urge President Obama to Issue Final Rules Regulating All Tobacco Products, Including E-Cigarettes and Cigars. Apr. 28 2015
https://www.tobaccofreekids.org/press_releases/post/2015_04_28_obama
65. Siegel. The rest of the story: Tobacco news analysis and commentary.
<http://tobaccoanalysis.blogspot.jp/>
66. FDA News Release: FDA announces comprehensive regulatory plan to shift trajectory of tobacco-related disease, death July 28, 2017
<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm568923.htm>
67. Gottlieb S and Zeller M. Nicotine-Focused Framework for Public Health. N Engl J Med 2017; 377:1111-1114
68. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2018. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press.
<https://doi.org/10.17226/24952>
69. Newton JN, Dockrell M, Marczylo T. Making sense of the latest evidence on electronic cigarettes. Lancet. 2018 Feb 5. pii: S0140-6736(18)30202-2
70. Polosa, R, Russell, C, Nitzkin, J, and Farsalinos, KE. A critique of the US Surgeon General's conclusions regarding e-cigarette use among youth and young adults in the United States of America. Harm Reduct J. 2017; 14: 61
71. Philip Morris Products S.A. Modified Risk Tobacco Product (MRTP) Applications
<https://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/MarketingandAdvertising/ucm546281.htm>
72. Swedish Match North America, Inc., MRTP Applications
<https://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/MarketingandAdvertising/ucm533454.htm>
73. American Cancer Society Position Statement on Electronic Cigarettes
<https://www.cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco/e-cigarette-position-statement.html>
74. Apelberg BJ, Feirman SP, Salazar E, Corey CG, Ambrose BK, Paredes A, Richman E, Verzi SJ, Vugrin ED, Brodsky NS, Rostron BL. Potential Public Health Effects of Reducing Nicotine Levels in Cigarettes in the United States. N Engl J Med. 2018 Mar 15.
75. 大島 明 . WHO report on the global tobacco epidemic, 2015 を読んで . 日本禁煙推進医師歯科医師連盟ホームページ 2015.7.17 掲載
http://www.nosmoke-med.org/wp/pdf/2015_oshima_who_report.pdf

76. 大島 明．日本における喫煙による死亡数の推移．厚生指標 63(12)：21-26、2016
77. 自由民主党、公明党．平成 30 年度税制改正大綱、平成 29 年 12 月 14 日
https://jimin.ncss.nifty.com/pdf/news/policy/136400_1.pdf
78. Chaloupka FJ, Swenor D and Warner KE. Differential Taxes for Differential Risks — Toward Reduced Harm from Nicotine-Yielding Products. N Engl J Med 2015; 373:594-597
79. Tobacco taxes and prices. Appendix IX: WHO report on the global tobacco epidemic 2017 http://www.who.int/tobacco/global_report/2017/appendix-ix/en/
80. 木村和子他．世界の電子たばこの規制に関する調査．平成 26 年度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分担研究報告書（業務主任者 櫻田尚樹）pp.67-164.
81. 厚生労働省.受動喫煙防止対策の強化について（基本的な考え方案）2017 年 3 月 7 日
http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-1090_4750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000153435.pdf
82. 東京都受動喫煙防止条例（仮称）の基本的な考え方
http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kensui/tokyo/kangaekata_public.html
83. 東京都受動喫煙防止条例（仮称）の基本的な考え方の意見募集結果及び受動喫煙防止関連の各種調査結果について 東京都福祉保健局 2017 年 11 月 27 日
<http://www.metro.tokyo.jp/tosei/hodohappyo/press/2017/11/27/18.html>
84. 健康増進法の一部を改正する法律案（平成 30 年 3 月 9 日閣議決定）概要
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000189195.html>
85. UA ゼンセン 総合サービス部門 外食産業における受動喫煙に関するアンケート（概要）<https://uazensen.jp/wp-content/uploads/2018/01/外食・受動喫煙アンケート概要%EF%BC%882017年8月%EF%BC%89.pdf>
86. 東京都受動喫煙防止条例（仮称）骨子案について
<http://www.metro.tokyo.jp/tosei/hodohappyo/press/2018/04/20/19.html>
87. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. J Epidemiol Community Health. 1978 Dec;32(4):303-13.