

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大森久光

令和3年（2021年）3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発 ——1  
大森久光

### II. 分担研究報告

1. 研究①：紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者 ——9  
およびその家族を対象とした曝露の実態調査  
研究②：飲食店従業員（アルバイトを含む）を対象とした曝露の実態調査  
研究③：加熱式たばこ喫煙者およびその家族の1年後追跡調査  
大森久光 井上博雅 黒澤 一 樺田尚樹 尾上あゆみ 寒川卓哉 町田健太郎

2. 研究④：曝露マーカーによる評価方法の開発 ——14  
受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物の高感度分析の検討と日本人喫煙者  
のニコチン代謝物量とたばこ特異的ニトロソアミン代謝物量の分析  
稲葉洋平 大森久光 樺田尚樹 緒方裕光 尾上あゆみ

5. 研究⑤：呼吸機能、炎症などの臨床バイオマーカーの抽出・選定 ——20  
井上博雅 黒澤 一 大森久光 樺田尚樹 寒川卓哉 町田健太郎 緒方裕光

6. 受動喫煙の健康リスクに関するメタ・アナリシス ——24  
緒方裕光 水村綾奈 市村麻美

- (資料) 質問票 ——39

研究① 喫煙者および家族調査（本人、受動喫煙者（配偶者、子供））

研究② 飲食店調査（従業員本人のみ）

研究③ 追跡調査 対象① 紙巻たばこから加熱式たばこの変更  
（本人、受動喫煙者（配偶者、子供））

追跡調査 対象② 加熱式たばこから禁煙  
（本人、受動喫煙者（配偶者、子供））

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ——52

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
総括研究報告書

加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発

研究代表者 大森久光 熊本大学

研究要旨

本研究では、加熱式たばこを使用する家族における尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物（NNAL）の分析を基盤とし、分担者全員で新たにリクルートした対象者により、バイオマーカー特に曝露マーカーを用いた評価法を開発を行うとともに、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ついて結論を得ることを目的とし、以下の5つの研究を遂行中である。

研究①：紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族を対象とした曝露の実態調査（大森、尾上、井上、寒川、町田、黒澤）

研究②：飲食店従業員（アルバイトを含む）を対象とした曝露の実態調査（大森、尾上、井上、寒川、町田、黒澤）

研究③：加熱式たばこ喫煙者およびその家族の1年後追跡調査（大森、尾上、井上、寒川、町田、黒澤）

研究①②③の実施により、研究④⑤を導き出す。

研究④：曝露マーカーによる評価方法の開発（稲葉、大森、尾上、櫛田、緒方）

研究⑤：呼吸機能、炎症などの臨床バイオマーカーの抽出・選定（井上、寒川、町田、黒澤、大森、緒方）

さらに本研究では、メタ・アナリシスの手法を用いて解析した結果、受動喫煙と脳卒中、精神疾患、睡眠障害、肺がん、乳がん、COPDには正の関連が認められた。受動喫煙はこれらの健康影響のリスクを有意に高くし、罹患リスクの要因（危険因子）となることが示唆された。

現在、目標数を達成すべくそれぞれの対象者のリクルートおよび質問票の解析、尿中曝露マーカーの測定を順次行っている。先行研究である研究③（AMED研究）より、これまで加熱式たばこの受動喫煙を示唆する結果を得ている。

A. 研究目的

研究の目的は、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ついて結論を得るである。

加熱式たばこ使用者が増加しているが、その健康影響および受動喫煙等の周囲への影響については、我々の先行研究しかなく明らかでない。

加熱式たばこは、たばこ葉を使用したたばこ製品であり、たばこ葉を熱することによって発生する煙成分を吸引するものであり、たばこ煙にさらされることについて安全なレベルはないと考えられるため、健康へ悪影響を及ぼす可能性は高い。(樺田尚樹、他、喫煙と健康—喫煙の健康影響に関する検討会報告—、厚生労働省、2016)

改正健康増進法(2018年7月公布)において、加熱式たばこによる受動喫煙が人の健康に影響を及ぼす調査研究を一層推進し、可能な限り早期に結論を得るよう附帯決議がなされた。

申請者らは、日本医療研究開発機構(AMED)の「電気加熱式たばこ喫煙者および受動喫煙者の健康影響の評価法の開発研究」(2018-19年 代表者 大森久光)において、紙巻たばこ喫煙者家族、加熱式たばこ喫煙者家族および非喫煙者家族の尿中ニコチン代謝物(コチニン、3-ヒドロキシコチニン、Total Nicotine metabolites)およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物(NNAL)の分析値から、加熱式たばこによる受動喫煙を示唆する知見を得た。その結果、NNAL量はたばこ特異的な発がん物質の代謝物のため健康影響指標として重要と考えられた。

さらに喫煙者の有害化学物質の曝露量を評価することが可能となり、ニコチン代謝物、揮発性有機化合物の代謝物(3成分)、NNAL値の3つの分析結果から、使用たばこ製品が紙巻たばこか加熱式たばこなのかを判定することも可能となった。

本研究では、これらの曝露マーカーを用いた分析手法を中心基盤として、紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族(受動喫煙者)を

新たにリクルートし、加熱式たばこの新製品にも対応した尿中バイオマーカーの探索を行い、評価方法について年度毎に検討を行う。

これまで職場での加熱式たばこによる受動喫煙による曝露状況に関する報告はない。本研究では、2020年度より研究期間を通して、飲食店従業員(特に、加熱式たばこのみ喫煙可能な飲食店)に対して、勤務先の喫煙環境、受動喫煙の状況に関する調査および帰宅直後の尿を採取し、尿中ニコチン代謝物およびNNAL等を測定し、2020年度より早期に飲食店従業員に対する受動喫煙の状況を明らかにすることを目標とする。またAMED研究によりリクルートされた対象者の追跡調査を行う。

平成30年国民健康・栄養調査では、喫煙率の低下が報告された一方、受動喫煙率の減少はみられなかった。受動喫煙と脳卒中、精神疾患、睡眠障害、肺がん、乳がん、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の罹患との関連について、これまでに数多くの報告がなされているが、定量的に統合した報告は多くない。そこで本研究では、受動喫煙のリスクに関する研究をメタ・アナリシスの手法を用いて、解析、定量的に統合すること、リスクの高い疾患を明確にすることを目的とした。

## B. 研究方法

研究①：紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族(受動喫煙者)を対象とした曝露の実態調査

①-1. リクルート、質問票による調査および

## び生体試料（尿）の回収

	加熱式たばこ	紙巻たばこ	加熱式、紙巻たばこ併用
喫煙者	合計 50名 10→20→20名 (3カ年)	合計 50名 10→20→20名 (3カ年)	合計 50名 10→20→20名 (3カ年)
受動喫煙者 (家族を想定)	合計100名 20→40→40名 (3カ年)	合計100名 20→40→40名 (3カ年)	合計100名 20→40→40名 (3カ年)

紙巻たばこ喫煙者（50人）、加熱式たばこ喫煙者（50人）、紙巻たばこおよび加熱式たばこ併用者（デュアルユーザー）（50人）、非喫煙者とそれぞれの家族（受動喫煙者 100～150人）を新規にリクルートし、質問票および尿中曝露マーカーを測定する。

令和2年度は、本人10名ずつ、家族（配偶者、子供）20名ずつをリクルート目標とした。

### ①-2. 質問票の分析（各年度毎）

喫煙者：紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻と加熱式たばこの併用に関する使用状況（喫煙本数、たばこ銘柄、家庭での喫煙場所など）

その家族（受動喫煙者）の受動喫煙の状況（曝露場所、曝露時間など）を分析

### ①-3. 尿中曝露マーカーの分析（各年度毎）

ニコチン代謝物（3成分）、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物（たばこ特異的な発がん性物質）、揮発性有機化合物の代謝物17成分（発がん性物質）を分析

（国立保健医療科学院：稲葉洋平）

質問票とバイオマーカー分析値から日本人喫煙者と受動喫煙者の加熱式たばこ曝露実態を解明する。

## 研究②：飲食店従業員（アルバイト含む：非喫煙者であれば受動喫煙者）を対象とした曝露の実態調査

②-1. 紙巻たばこ可能な飲食店（100人）、加熱式たばこのみ可能な飲食店（100人）と全面禁煙店で働く非喫煙者（100名）をリクルートし、質問票による調査および尿を回収する。（研究期間内 令和5年3月までに）

令和2年度：それぞれ20人ずつ（合計60人）、令和3年度：それぞれ40人ずつ（合計120人）、令和4年度：それぞれ40人ずつ（合計120人）

②-2. 質問票の分析を完了する（各年度毎）

②-3. 尿中曝露マーカーを測定する。（各年度毎）

## 研究③：加熱式たばこ喫煙者およびその家族（受動喫煙者）の1年後追跡調査（コホート研究）

対象①：紙巻たばこ→加熱式たばこへ変更（本人、家族（配偶者、子供）、

対象②：加熱式たばこ→禁煙

（本人、家族（配偶者、子供））

対象③ 非喫煙者（コントロール）

（本人、家族（配偶者、子供））

下記対象者（表1）に対して、質問票（喫煙状況、受動喫煙状況等）および尿中代謝物の追跡調査を行っている（研究期間内 令和5年3月までに）。

表1：追跡対象者

	対象者①	対象者②	対象者③
本人(人)	30	20	34
家族(人)	52	46	67
全体(人)	82	66	101

研究①②③の実施により、研究④⑤を導き出す。

#### **研究④：曝露マーカーによる評価方法の開発**

喫煙者・受動喫煙者の生体試料（尿）に含まれているたばこ由来の有害化学物質の代謝物と影響マーカー（酸化ストレスマーカー）値から健康影響評価を行う。

今年度は、喫煙者のニコチン代謝物とたばこ特異的ニトロソアミン代謝物（NNK 代謝物）である 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) の分析を行った。

さらに、受動喫煙者のニコチン代謝物としてこれまで、ニコチンと 3-ハイドロキシコチニンを対象としてきたが、これに加えてグルクロン酸抱合体の分析を行い、分析感度向上に寄与できるかを評価した。

詳細に関しては、分担研究報告（国立保健医療科学院 稲葉洋平）を参照。

#### **研究⑤：呼吸機能、炎症などの臨床バイオマーカーの抽出・選定**

**臨床バイオマーカー：**循環器疾患関連のマーカー[メタボリックシンドロームの構成要因(血圧、脂質、血糖、腹囲)]、呼吸器疾患関連のマーカー [呼吸機能、呼気一酸化酸素 (Carbon monoxide: CO)、呼気一酸化窒素 (nitric oxide: NO))、炎症マーカー [白血球 (WBC)、高感度 CRP、Fibrinogen] の測定を行う。

提供された健康診断結果および来院時に実施された測定を基に、先行研究結果と合

わせて分析している。

#### **【目標サンプル数の設定に関して】**

先行研究がない状況であり、明確にサンプルサイズを説明することは困難な状況にあると考えられたため、サンプルサイズは、有意水準を両側で 5%、効果量は中の 0.5 で、目指す検出力を 0.8 とした場合で計算した 34 対を設定している。

同様に、臨床指標のバイオマーカーについても 1 群あたり 34 対のデータで解析可能と考えられる。

また、我々の先行研究（AMED 研究）では、加熱式たばこ喫煙者の家族の受動喫煙リスク検出に尿中ニコチン代謝物値での必要なサンプル数は、両側検定の場合両群 90 名、片側検定 75 名と推定された。

以上より、目標症例数を、喫煙者本人 50 人ずつ、家族（配偶者および子供が 2～3 人と仮定）は、100 人から 150 人と設定している。

以上に基づき、研究期間内に必要サンプル数の確保に努める。

本研究は、熊本大学倫理委員会の承認（第 1510 号）、国立保健医療科学院倫理委員会の承認（NIPH-IBRA#12317）を得て実施した。

#### **【受動喫煙の健康リスクに関するメタ・アナリシス】**

本研究では、受動喫煙と脳卒中、精神疾患、睡眠障害、肺がん、乳がん、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の罹患との関連について、定量的に統合することリスクの高い疾患を明確にすることを目的として、メタ・アナリシ

スの手法を用いて解析した。

詳細に関しては、分担研究報告（女子栄養大学 緒方裕光）を参照。

### C. 結果

#### 研究①：紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族（受動喫煙者）を対象とした曝露の実態調査

リクルートに関する体制づくりを、各協力機関と先行して実施した。倫理委員会承認後、すみやかにリクルートを開始した。

令和2年度は、リクルート目標（本人10名ずつ、家族（配偶者、子供）20名ずつに対して、紙巻たばこ喫煙者本人9名、その配偶者8名および子供11名、加熱式たばこ喫煙者本人7名、その配偶者5名および子供8名、紙巻たばこおよび加熱式たばこ併用者本人6名、その配偶者4名および子供14名、全体で本人22名、家族50名（配偶者17名、子供33名）をリクルートした。

コロナ禍の状況で、当初やや遅れを生じていたが、協力機関とともにリクルートを強化して、ほぼ目標に近い数のリクルート数を達成した。

#### 研究②：飲食店従業員（アルバイト含む：非喫煙者であれば受動喫煙者）を対象とした曝露の実態調査

令和2年度は、リクルートに関する体制づくりを、各協力機関と先行して実施した。倫理委員会承認後、すみやかにリクルートを開始した。

現在8名のリクルートが完了している。

また、研究協力機関とともに協力可能飲食店の選定を行っているが、令和2年度のコロナ禍の状況で遅れが生じた。

コロナ禍において、飲食店従業員のマスク着用、アクリル板の設置、換気の強化等飲食店における喫煙の状況の変化についても情報を収集している。現在の状況を反映した調査になるよう、より厳密に聞き取り等を行う。

今後の新型コロナウイルス感染症の流行状況に影響を受ける可能性があると考えられるが、可能な限りリクルートを試みる。

#### 研究③：加熱式たばこ喫煙者およびその家族（受動喫煙者）の1年後追跡調査（コホート研究）

倫理委員会承認後、すみやかにリクルートを開始している。

令和2年度は、本人15名、家族21名のリクルートが完了しており、引き続きリクルートを継続し、研究期間内にほぼ完了できる見込みである。質問票の分析も完了できる見込みである。

#### 研究④：曝露マーカーによる評価方法の開発

リクルートした喫煙者19名（紙巻たばこ喫煙者7名、加熱式たばこ喫煙者6名、紙巻たばこおよび加熱式たばこ併用者6名）の尿試料について、ニコチン代謝物とNNAL分析を行なった。

ニコチン代謝物量は、3区分に大きな違いは認められなかった。これは、加熱式たばこ主流煙の分析結果とも合致した。

NNAL量は、加熱式たばこ喫煙者が主流煙の分析値と同様の傾向ではなく、10倍以上

の濃度差は認められなかった。

詳細に関しては、分担研究報告（国立保健医療科学院 稲葉洋平）を参照。

#### 研究⑤：呼吸機能、炎症などの臨床バイオマーカーの抽出・選定

本年度は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の蔓延により、臨床の現場でのリクルートおよび呼気 CO 検査、呼気 NO 検査および呼吸機能検査の実施が困難であった。

本人および配偶者より、健診データを提供してもらっている。

AMED 研究からこれまでの知見として、現在までに以下の結果が得られている。

- 1) メタボリックシンドロームの構成要因（血圧、脂質、血糖）：有意な変化を認めなかった。
- 2) 呼吸器疾患関連（呼吸機能、呼気 CO、呼気 NO）：呼吸機能：有意な変化を認めなかった。  
呼気一酸化炭素（Carbon monoxide: CO）：紙巻たばこから加熱式たばこへの変更により、有意に低下を示した。  
呼気一酸化窒素（nitric oxide: NO）：有意な変化を認めなかった。
- 3) 炎症のバイオマーカー（白血球、高感度 CRP、Fibrinogen）：有意な変化を認めなかった。

#### 【受動喫煙の健康リスクに関するメタ・アナリシス】

受動喫煙と精神疾患，乳がん，肺がん，

睡眠障害，COPD，脳卒中との関連について述べられた論文は，それぞれ正の関連を示すもの，示さないものが混在していることが分かった．本研究の方法であるメタ・アナリシスにより統合した結果，本研究で対象とした6つの疾病において，全ての罹患リスクを上昇させるという結果となった．

詳細に関しては、分担研究報告（女子栄養大学 緒方裕光）を参照。

#### D. 考察

本研究の目的は、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ついて結論を得ることにある。

改正健康増進法（2018年7月公布）において、加熱式たばこによる受動喫煙が人の健康に影響を及ぼす調査研究を一層推進し、可能な限り早期に結論を得よう附帯決議がなされた。

2020年4月から完全施行された改正健康増進法は、望まない受動喫煙をなくすために施設の類型・場所ごとに対策を実施することで対応している。しかし、「加熱式たばこ」は経過措置として、飲食可能な喫煙室での使用が認められている。その理由として加熱式たばこは日本で販売が開始されてから期間も短く、喫煙者の健康影響、受動喫煙に関しても科学的な根拠の蓄積が少ない状況が上げられる。

本研究のバイオマーカー分析値によって、加熱式たばこによる受動喫煙の状況を客観的に評価することが可能となる。

紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族を対象として、尿中バイオマーカーの探索を行



い、評価方法の開発につながると期待される。

[1] 紙巻たばこ可能な飲食店、[2] 加熱式たばこのみ可能な飲食店、[3] 全面禁煙店で働く非喫煙者を対象として曝露マーカーの比較を行うことにより、受動喫煙の状況を評価することができると思う。

#### 【曝露マーカーによる評価方法の開発】

加熱式たばこ受動喫煙者の曝露量の高感度化は、受動喫煙の有無を曝露実態ベースで評価する上で欠かせない。本年度の研究では、加熱式たばこ受動喫煙者の曝露量を検出するためには、高感度分析が必要であることから、今後は尿試料を酵素処理した上で分析した。

これらの結果より、ニコチン代謝物に関しては、加熱式たばこを使用しても曝露量が低減されることはないと予想された。

今後、サンプル数が増えることによって、現在の日本人喫煙者のたばこ製品における曝露状況が判明すると考える。次年度は、この曝露マーカーに加えて酸化ストレスマーカーの分析も進めていく計画である。

詳細に関しては、分担研究報告(国立保健医療科学院 稲葉洋平)を参照。

#### 【研究①②③のリクルートに関して】

本年度コロナ禍の影響により、リクルートに遅れを生じたが、多数の協力機関に協力をお願いをしており、徐々にリクルート数が増加している。

対象者である本人および配偶者については、健康診断結果の提出もお願いしており、人間ドックを受診した場合は呼吸機能検査

を含んでおり、そのデータも活用している。

コロナ禍の影響を最も受けたのが、「研究②飲食店従業員における調査」であった。飲食店毎の従業員の喫煙状況および従業員の喫煙場所の設置の有無等について、質問票および口頭で確認しており、より厳密に調査実施が必要と考える。飲食店においては、調査対象者のマスク着用、アクリル版の設置、換気の強化等の変化を認める。現在の状況を反映した調査になるよう、より厳密に聞き取り等を行っている。

また、臨床の現場においてコロナ感染への危惧があり、「呼吸機能検査の実施、呼気CO検査の実施、呼気NO検査の実施」が困難であった。今後、コロナ禍で実施が困難な場合は、人間ドック健診を受診できた対象者よりのデータ提供で検討する予定である。

本研究は継続中であり、今回限られた人数での曝露マーカーに関する中間結果を示した。今後、測定例を増やして喫煙と受動喫煙の有無と曝露マーカーおよび臨床バイオマーカーとの関連について解析を進める。

#### 【受動喫煙の健康リスクに関するメタ・アナリシス】

受動喫煙と脳卒中、精神疾患、睡眠障害、肺がん、乳がん、COPDには正の関連が認められた。受動喫煙はこれらの健康影響のリスクを有意に高くし、罹患リスクの要因(危険因子)となることが示唆された。

疾病の罹患の危険因子は受動喫煙のみではなく、その他の危険因子の影響も複雑に絡み合っていることを考慮し、受動喫煙対策に取り組む必要がある。受動喫煙と疾病

罹患の用量反応関係を明らかにするのに十分な数の研究が行われておらず、今後さらなる研究が望まれる。

詳細に関しては、分担研究報告（女子栄養大学 緒方裕光）を参照。

#### **E. 結語**

本研究成果の発信により、「改正健康増進法」で経過措置として店内を喫煙可能としている施設において屋内禁煙化の選択を促すことにつながることを期待される。

最終的には、本研究の成果が、国民の受動喫煙に対する認知の向上、受動喫煙による疾病および喫煙関連疾患の予防に貢献することが期待される。

#### **F. 健康危険情報**

なし。

#### **G. 研究発表**

1. 論文発表（本研究に関連するもの）  
なし
2. 学会発表  
なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

この研究において、知的財産権に該当するものはなかった。

令和2年度 厚生労働科学研究費補助金

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

「加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発」

分担研究報告書

研究①：紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族を対象とした曝露の実態調査

研究②：飲食店従業員（アルバイトを含む）を対象とした曝露の実態調査

研究③：加熱式たばこ喫煙者およびその家族の1年後追跡調査

研究代表者	大森久光	熊本大学
研究分担者	井上博雅	鹿児島大学
研究分担者	黒澤 一	東北大学
研究協力者	樺田尚樹	産業医科大学
研究協力者	尾上あゆみ	熊本大学
研究協力者	寒川卓哉	鹿児島大学
研究協力者	町田健太郎	鹿児島大学

研究要旨

本研究では、加熱式たばこを使用する家族における尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物（NNAL）の分析を基盤とし、分担者全員で新たにリクルートした対象者により、バイオマーカー特に曝露マーカーを用いた評価法の実験の開発を行うとともに、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ついて結論を得ることを目的とした。

本研究では、研究①：紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族を対象とした曝露の実態調査、研究②：②飲食店従業員（アルバイトを含む）を対象とした曝露の実態調査、研究③：加熱式たばこ喫煙者およびその家族の1年後追跡調査（AMED 研究の3つの研究を通して対象者のリクルート、質問票による調査および生体試料（尿）を回収した。回収した尿サンプルは、国立保健医療科学院（分担研究者 稲葉洋平）にて、尿中バイオマーカーの測定を行っている。

現在、目標数を達成すべくそれぞれの対象者のリクルートおよび質問票の解析、尿中曝露マーカーの測定を順次行っている。先行研究である研究③より、これまで加熱式たばこの受動喫煙を示唆する結果を得ている。また、臨床バイオマーカーとの関連について検討している。最終的に、研究④：曝露マーカーによる評価方法の開発、研究⑤：呼吸機能、炎症などの臨床バイオマーカーの抽出・選定を目指す。

## A. 研究目的

本研究の目的は、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ついて結論を得ることにある。

本研究では、尿中ニコチン代謝物（コチニン、3-ハイドロキシコチニン、Total Nicotine metabolites）およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物（NNAL）の曝露マーカーを用いた分析手法を中心基盤として、紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族（受動喫煙者）を新たにリクルートし、加熱式たばこの新製品にも対応した尿中バイオマーカーの探索を行い、評価方法について年度毎に検討を行う。

これまで職場での加熱式たばこによる受動喫煙による曝露状況に関する報告はない。本研究では、2020年度より研究期間を通して、飲食店従業員（特に、加熱式たばこのみ喫煙可能な飲食店）に対して、勤務先の喫煙環境、受動喫煙の状況に関する調査および帰宅直後の尿を採取し、尿中ニコチン代謝物およびNNAL等を測定し、飲食店従業員に対する受動喫煙の状況を明らかにすることを目標とする。

さらに研究③（AMED研究）によりリクルートされた対象者の追跡調査（コホート研究）を行う。

## B. 研究方法

研究①：紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族（受動喫煙者）を対象とした曝露の実態調査

①-1. リクルート、質問票による調査および生体試料（尿）の回収

	加熱式たばこ	紙巻たばこ	加熱式、紙巻たばこ併用
喫煙者	合計 50名 10→20→20名 (3カ年)	合計 50名 10→20→20名 (3カ年)	合計 50名 10→20→20名 (3カ年)
受動喫煙者 (家族を想定)	合計100名 20→40→40名 (3カ年)	合計100名 20→40→40名 (3カ年)	合計100名 20→40→40名 (3カ年)

紙巻たばこ喫煙者（50人）、加熱式たばこ喫煙者（50人）、紙巻たばこおよび加熱式たばこ併用者（デュアルユーザー）（50人）、非喫煙者とそれぞれの家族（受動喫煙者 100～150人）を新規にリクルートし、質問票および尿中曝露マーカーを測定する。

令和2年度は、本人10名ずつ、家族（配偶者、子供）20名ずつをリクルート目標とした。

### ①-2. 質問票の分析（各年度毎）

喫煙者：紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻と加熱式たばこの併用に関する使用状況（喫煙本数、たばこ銘柄、家庭での喫煙場所など）

その家族（受動喫煙者）の受動喫煙の状況（曝露場所、曝露時間など）を分析

### ①-3. 尿中曝露マーカーの分析（各年度毎）

ニコチン代謝物（3成分）、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物（たばこ特異的な発がん性物質）、揮発性有機化合物の代謝物17成分（発がん性物質）を分析

（国立保健医療科学院：稲葉洋平）

質問票とバイオマーカー分析値から日本人喫煙者と受動喫煙者の加熱式たばこ曝露実態を解明する。

研究②：飲食店従業員（アルバイト含む）

## 非喫煙者であれば受動喫煙者)を対象とした曝露の実態調査

②-1. 紙巻たばこ可能な飲食店 (100人)、加熱式たばこのみ可能な飲食店 (100人) と全面禁煙店で働く非喫煙者 (100名) をリクルートし、質問票による調査および尿を回収する。(研究期間内 令和5年3月までに)

令和2年度:それぞれ20人ずつ(合計60人)、令和3年度:それぞれ40人ずつ(合計120人)、令和4年度:それぞれ40人ずつ(合計120人)

②-2. 質問票の分析を完了する(各年度毎)

②-3. 尿中曝露マーカーを測定する。(各年度毎)

## 研究③:加熱式たばこ喫煙者およびその家族(受動喫煙者)の1年後追跡調査 (コホート研究)

対象①:紙巻たばこ→加熱式たばこへ変更  
(本人、家族(配偶者、子供))、

対象②:加熱式たばこ→禁煙  
(本人、家族(配偶者、子供))

対象③ 非喫煙者(コントロール)  
(本人、家族(配偶者、子供))

下記対象者(表1)に対して、質問票(喫煙状況、受動喫煙状況等)および尿中代謝物の追跡調査を行っている(研究期間内 令和5年3月までに)。

表1:追跡対象者

	対象者①	対象者②	対象者③
本人(人)	30	20	34
家族(人)	52	46	67
全体(人)	82	66	101

研究①②③の実施により、研究④⑤を導き出す。

## 【目標サンプル数の設定に関して】

先行研究がない状況であり、明確にサンプルサイズを説明することは困難な状況にあると考えられたため、サンプルサイズは、有意水準を両側で5%、効果量は中の0.5で、目指す検出力を0.8とした場合で計算した34対を設定している。

同様に、臨床指標のバイオマーカーについても1群あたり34対のデータで解析可能と考えられる。

また、我々の先行研究(AMED研究)では、加熱式たばこ喫煙者の家族の受動喫煙リスク検出に尿中ニコチン代謝物値での必要なサンプル数は、両側検定の場合両群90名、片側検定75名と推定された。

以上より、目標症例数を、喫煙者本人50人ずつ、家族(配偶者および子供が2~3人と仮定)は、100人から150人と設定している。

以上に基づき、研究期間内に必要サンプル数の確保に努める。

本研究は、熊本大学倫理委員会の承認(第1510号)を得て実施した。

## C. 結果

研究①:紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族(受動喫煙者)を対象とした曝露の実態調査

リクルートに関する体制づくりを、各協力機関と先行して実施した。倫理委員会承

認後、すみやかにリクルートを開始した。

令和2年度は、リクルート目標（本人10名ずつ、家族（配偶者、子供）20名ずつに対して、紙巻たばこ喫煙者本人9名、その配偶者8名および子供11名、加熱式たばこ喫煙者本人7名、その配偶者5名および子供8名、紙巻たばこおよび加熱式たばこ併用者本人6名、その配偶者4名および子供14名、全体で本人22名、家族50名（配偶者17名、子供33名）をリクルートした。

コロナ禍の状況で、当初やや遅れを生じていたが、協力機関とともにリクルートを強化して、ほぼ目標に近い数のリクルート数を達成した。

#### **研究②：飲食店従業員（アルバイト含む：非喫煙者であれば受動喫煙者）を対象とした曝露の実態調査**

令和2年度は、リクルートに関する体制づくりを、各協力機関と先行して実施した。倫理委員会承認後、すみやかにリクルートを開始した。

現在8名のリクルートが完了している。また、研究協力機関とともに協力可能飲食店の選定を行っているが、令和2年度のコロナ禍の状況で遅れが生じた。

コロナ禍において、飲食店従業員のマスク着用、アクリル板の設置、換気の強化等飲食店における喫煙の状況の変化についても情報を収集している。現在の状況を反映した調査になるよう、より厳密に聞き取り等を行う。

今後の新型コロナウイルス感染症の流行状況に影響を受ける可能性があると考えられるが、可能な限りリクルートを試みる。

#### **研究③：加熱式たばこ喫煙者およびその家族（受動喫煙者）の1年後追跡調査**

##### **（コホート研究）**

倫理委員会承認後、すみやかにリクルートを開始している。

令和2年度は、本人15名、家族21名のリクルートが完了しており、引き続きリクルートを継続し、研究期間内にほぼ完了できる見込みである。質問票の分析も完了できる見込みである。

#### **D. 考察**

##### **【研究①②③のリクルートに関して】**

本年度コロナ禍の影響により、リクルートに遅れを生じたが、多数の協力機関に協力をお願いしており、徐々にリクルート数が増加している。

対象者である本人および配偶者については、健康診断結果の提出もお願いしており、人間ドックを受診した場合は呼吸機能検査を含んでおり、そのデータも活用している。

コロナ禍の影響を最も受けたのが、「研究②飲食店従業員における調査」であった。飲食店毎の従業員の喫煙状況および従業員の喫煙場所の設置の有無等について、質問票および口頭で確認しており、より厳密に調査実施が必要と考える。飲食店においては、調査対象者のマスク着用、アクリル版の設置、換気の強化等の変化を認める。現在の状況を反映した調査になるよう、より厳密に聞き取り等を行っている。

また、臨床の現場においてコロナ感染への危惧があり、「呼吸機能検査の実施、呼吸

CO 検査の実施、呼気 NO 検査の実施」が困難であった。今後、コロナ禍で実施が困難な場合は、人間ドック健診を受診できた対象者よりのデータ提供で検討する予定である。

本研究は継続中であり、今後、測定例を増やして喫煙と受動喫煙の有無と曝露マーカ―および臨床バイオマーカ―との関連について解析を進める。

#### **E. 結語**

本研究成果の発信により、「改正健康増進法」で経過措置として店内を喫煙可能としている施設において屋内禁煙化の選択を促すことにつながることを期待される。

最終的には、本研究の成果が、国民の受動喫煙に対する認知の向上、受動喫煙による疾病および喫煙関連疾患の予防に貢献することが期待される。

#### **F. 健康危険情報**

なし。

#### **G. 研究発表**

##### 1. 論文発表（本研究に関連するもの）

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

この研究において、知的財産権に該当するものはなかった。

令和2年度 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

「加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発」

分担研究報告書

研究④：曝露マーカーによる評価方法の開発

受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物の高感度分析の検討と日本人喫煙者のニコチン代謝物量  
とたばこ特異的ニトロソアミン代謝物量の分析

研究分担者	稲葉洋平	国立保健医療科学院
研究代表者	大森久光	熊本大学
研究分担者	樺田尚樹	産業医科大学
研究分担者	緒方裕光	女子栄養大学
研究協力者	尾上あゆみ	熊本大学

#### 研究要旨

2020年4月から完全施行された改正健康増進法は、望まない受動喫煙をなくするために施設の類型・場所ごとに対策を実施することで対応している。しかし、「加熱式たばこ」は経過措置として、飲食可能な喫煙室での使用が認められている。そこで本研究では、加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的として、喫煙者・受動喫煙者の生体試料（尿）に含まれているたばこ由来の有害化学物質の代謝物と影響マーカー（酸化ストレスマーカー）値から健康影響評価を行う。今年度は、喫煙者のニコチン代謝物とたばこ特異的ニトロソアミン代謝物（NNK代謝物）である4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol（NNAL）の分析を行なった。さらに、受動喫煙者のニコチン代謝物としてこれまで、コチニンと3-ヒドロキシコチニンを対象としてきたが、これに加えてグルクロン酸抱合体の分析も行い、分析感度向上に寄与できるかを評価した。加熱式たばこ受動喫煙者の曝露量の高感度化は、受動喫煙の有無を曝露実態ベースで評価する上で欠かせない。

ニコチン代謝物の合計値を算出したところ、酵素処理した条件においてニコチン代謝物量が高くなった。加熱式たばこ受動喫煙者の曝露量を検出するためには、高感度分析が必要であることから、今後は尿試料を酵素処理した上で分析することとした。日本人喫煙者19名の尿試料について、ニコチン代謝物とNNAL分析を行なった。喫煙者の内訳は、加熱式たばこ喫煙者が6名、紙巻たばこ喫煙者が7名そして併用者が6名であった。総ニコチン代謝物量（ng/mg creatinine）の範囲は、加熱しいたばこ喫煙者が6764から27026、紙巻たばこ喫煙者が58.9から19778、併用者が386から34808であった。ニコチン代謝物に関しては、加熱式たばこを使用しても曝露量が低減されることはない予想された。次に発がん性物質であるNNAL量（pg/mg creatinine）は、加熱式たばこ喫煙者が5.9から64.8、紙巻たばこ喫煙者が4から267、併用者が8.4から235であった。

#### A. 研究目的

たばこ煙には、多くの有害化学物質が含まれていることが報告されており、その生体への影

響が結論づけられている。2004年に世界保健機関（WHO）の附属機関である国際がん研究機関（IARC）は、発がん性の網羅的な分類において



「喫煙」、「たばこ煙」と「受動喫煙」は、分類最上位のグループ1の「発がん性がある」とした[1]。この喫煙とがんに関する問題は、たばこの煙に有害化学物質が数多く含まれていることに起因しており、現在までにたばこの主流煙には5,300種類以上の化学物質が含まれていると報告されている[2]。さらに主流煙は、IARCの発がん性リスク一覧のグループ1とされた「ヒトに対する発がん性が認められる」化合物が確認されている。このグループ1には、厚生労働省によって室内濃度指針値が定められているホルムアルデヒド、大気汚染物質として知られている多環芳香族炭化水素類のベンゾ[a]ピレンとたばこに特有の有害物質であるたばこ特異的ニトロソアミンであるN'-ニトロソノルニコチン(NNN)および4-(N-ニトロソメチルアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン(NNK)などが含まれている[1]。これら有害化学物質以外にもたばこの依存性に大きく関与する化学物質と

して「ニコチン」がある。ニコチンは、たばこ特異的な化学物質であり、現在では、依存症の原因物質として認識されている。このニコチンは、生体内に取り込まれるとコチニンまたは3-ヒドロキシコチニンやそのグルクロン酸抱合体などのニコチン代謝物に変換され、最終的には尿へ排泄される(Fig. 1)[3]。

2020年4月から完全施行された改正健康増進法は、望まない受動喫煙をなくするために施設の類型・場所ごとに対策を実施することで対応している。しかし、「加熱式たばこ」は経過措置として、飲食可能な喫煙室での使用が認められている。その理由として加熱式たばこは日本で販売が開始されてから期間も短く、喫煙者の健康影響、受動喫煙に関しても科学的な根拠の蓄積が少ない状況が上げられる。この加熱式たばこは、加工されたたばこ葉を携帯型の装置で加熱することによって発生する煙(エアロゾル)を吸引するたばこ製品である。このたばこ製品は、

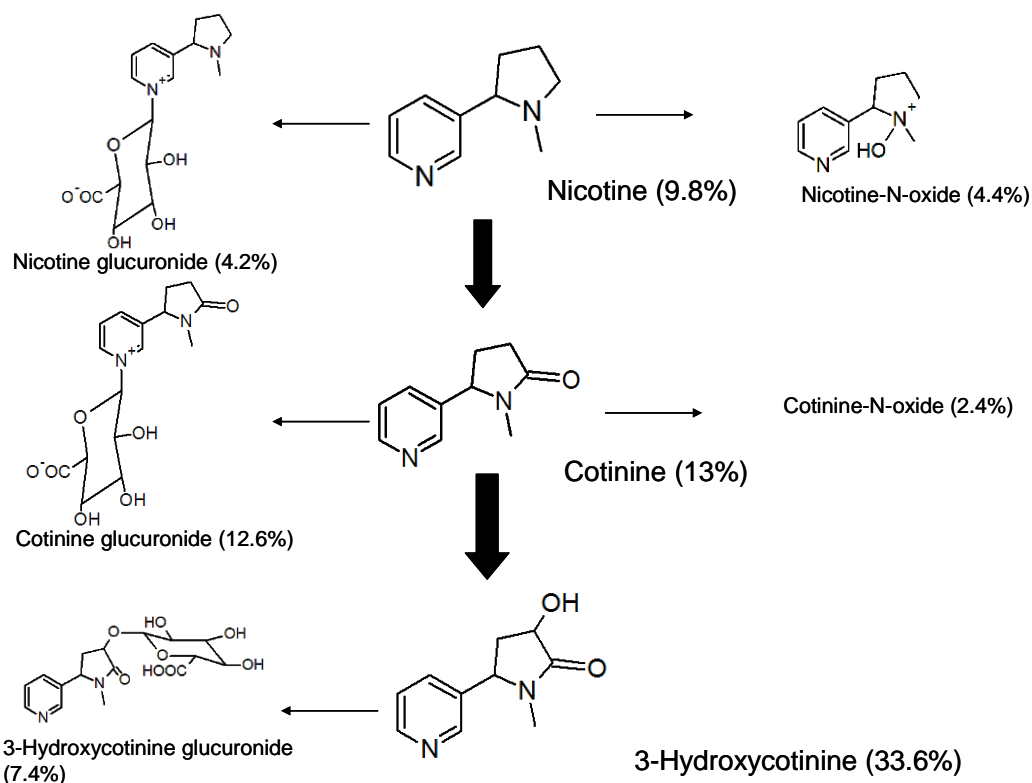


Fig.1 Quantitative scheme of nicotine metabolism, based on estimates of average excretion of metabolites as percent of total urinary nicotine [3].

燃焼を伴わないために紙巻たばこから発生する有害化学物質の発生を抑制する。

2014年に販売開始されたIQOSをはじめとする加熱式たばこの主流煙（エアロゾル）は、燃焼由来の有害化学物質が90%近く削減されている。しかし、低減されていない有害化学物質が存在している。特に加熱式たばこのエアロゾルの有害化学物質の数はそれほど低減されていないため、加熱式たばこを使用する限りは化学物質の複合曝露は継続されている。

そこで本研究では、加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的として、喫煙者・受動喫煙者の生体試料（尿）に含まれているたばこ由来の有害化学物質の代謝物と影響マーカー（酸化ストレスマーカー）値から健康影響評価を行う。今年度は、喫煙者のニコチン代謝物とたばこ特異的ニトロソアミン代謝物の分析を行い、受動喫煙者のニコチン代謝物としてこれまで、コチニンと3-ヒドロキシコチニンを対象としてきたが、これに加えてグルクロン酸抱合体の分析も行い、分析感度向上に寄与できるかを評価した。加熱式たばこ受動喫煙者の曝露量の高感度化は、受動喫煙の有無を曝露実態ベースで評価する上で欠かせない。尿中ニコチン代謝物の測定をすることによってたばこ煙の曝露評価が可能になってくる。また、これまで報告のあるニコチン代謝物測定法は、コチニンを目的対象物質とした報告が多いが、喫煙者の曝露状況を把握するには、コチニンばかりではなくニコチン、3-ヒドロキシコチニンとそのグルクロン酸抱合体を詳細に測定し、評価することが必要になると考える。

次に、今年度は喫煙者（紙巻たばこのみ、加熱式たばこのみ、両方を使用）のNNK代謝物である4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)の分析を行なった。

## B. 研究方法

### (1) 被験者

本研究の被験者は、今年度の本研究班の研究に参加した喫煙者・受動喫煙者の尿試料を使用した。本研究計画「加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発」（受付番号 倫理第2150号）は、熊本大学の倫理委員会で審査され、2020年11月12日付けで承認された。さらに本研究を実施するために、国立保健医療科学院においても倫理委員会で審査され、承認された（NIPH-IBRA#12317）。

### (2) クレアチニン測定

尿中クレアチニンの測定には、クレアチニン測定用キットである和光純薬製クレアチニン-テストワコー（Jaffé法）を適用した。

### (3) 尿中ニコチン代謝物の測定

尿中ニコチン代謝物の固相抽出には、ENVI-Carb (250 mg/6 mL; SUPELCO 社製) を用いた。また、受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物の高感度分析を評価するために、 $\beta$ -グルクロニダーゼ処理を行なったのちに、ENVI-Carb 処理を行う手法の検討も行なった。

ニコチン代謝物の分析は、高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS) を使用した。また、HILIC カラムを使用することで、移動相のアセトニトリル比率を70%あたりにすることで、成分の高感度化を行なった。なお、前処理時に、Nicotine- $d_4$ とCotinine- $d_4$ と3-Hydroxycotinine- $d_4$ を内標準物質として添加した。

### (4) NNAL 分析法

尿試料は、くえん酸緩衝液及び $\beta$ -グルクロニダーゼ溶液を添加し、脱抱合処理を行った。次に、得られた処理溶液は、ケイソウ土カラム、Envi-Carb, Oasis-MCXの順に処理し、LC/MS/MSに供して測定を行った。なお、前処理時に、NNAL- $d_4$

を内標準物質として添加した。

### C. 研究結果及び考察

#### (1) 受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析法の検討

本研究の測定対象物質であるコチニン、3-ヒドロキシコチニンは、尿中ではグルクロン酸抱合体としても存在している。尿試料には、グルクロン酸抱合されたコチニンが 12.6%、3-ヒドロキシコチニンが 7.4%と報告されていることから、 $\beta$ -グルクロニダーゼでコチニン、3-ヒドロキシコチニンへ変換することによって、分析値を上昇させることを検討した。Table1 は、紙巻たばこ喫煙者の家族の尿中ニコチン代謝物の分析結果を示す。また、今回の分析は、尿試料を酵素処理ありとなしの分析結果を比較した。その結果、コチニン分析値は酵素処理によって上昇した。一方で、3-ヒドロキシコチニンの分析値は低減する試料も確認された。これは、酵素処理済みの試料は、3-ヒドロキシコチニンのクロマトグラム上でいくつかの測定妨害ピークが確認され、3-ヒドロキシコチニンのピークにも重なり合う現象が認められた。その影響で、分析値が低減した結果と

なつたと考えられる。また、ニコチン代謝物の合計値を算出したところ、酵素処理した条件においてニコチン代謝物量が高くなった (1.24~1.85 倍の上昇)。加熱式たばこ受動喫煙者の曝露量を検出するためには、高感度分析が必要であることから、今後は尿試料を酵素処理した上で分析することとした。なお、ニコチン代謝物の定量下限値は、5 pg/mL (LC/MS/MS) であり、尿試料では 50 pg/mL であった。

#### (2) 喫煙者のニコチン代謝物と NNAL 濃度

日本人喫煙者 19 名の尿試料について、ニコチン代謝物と NNAL 分析を行なった (Table 2)。喫煙者の内訳は、加熱式たばこ喫煙者が 6 名、紙巻たばこ喫煙者が 7 名そして併用者が 6 名であった。総ニコチン代謝物量 (ng/mg creatinine) の範囲は、加熱しいたばこ喫煙者が 6764 から 27026、紙巻たばこ喫煙者が 58.9 から 19778、併用者が 386 から 34808 であった。ニコチン代謝物に関しては、加熱式たばこを使用しても曝露量が低減されることはないと思われた。次に発がん性物質である NNAL 量 (pg/mg creatinine) は、加熱しいたばこ喫煙者が 5.9 から 64.8、紙巻たばこ喫煙者が 4 か

**Table 1 受動喫煙者のニコチン代謝物の分析結果(未処理と酵素処理の比較)**

Sample name	処理法	Amounts (ng/mL)		
		Cotinine	3-Hydroxycotinine	Total Nicotine Metabolites
A	未処理	0.49	2.30	2.79
	$\beta$ -グルクロニダーゼ処理	1.99	2.41	4.40
B	未処理	0.98	1.43	2.41
	$\beta$ -グルクロニダーゼ処理	1.87	1.12	2.99
C	未処理	0.49	1.68	2.17
	$\beta$ -グルクロニダーゼ処理	1.54	1.15	2.69
D	未処理	0.59	1.20	1.79
	$\beta$ -グルクロニダーゼ処理	1.93	1.39	3.32
E	未処理	0.56	2.96	3.52
	$\beta$ -グルクロニダーゼ処理	1.91	3.39	5.30

ら 267, 併用者が 8.4 から 235 であった。各喫煙者の最大値と比較すると加熱式たばこ喫煙者の曝露量が低い結果であった。一方で、その曝露量は 3 倍程度の差であることから、紙巻たばこが加熱式たばこよりも健康影響が低いまで言及することが困難であることが分かった。なお、NNAL の定量下限値は、2pg/mL (LC/MS/MS) であり、尿試料では 0.08 pg/mL であった。

今回は、研究計画の喫煙者数よりも少ない喫煙者において初期検討を行なった。今後、サンプル数が増えることによって、現在の日本人喫煙者のたばこ製品における曝露状況が判明する。次年度は、この曝露マーカーに加えて酸化ストレスマーカーの分析も進めていく計画である。

#### D. 結論

本研究では、受動喫煙者のニコチン代謝物の高感度分析を目的としてβ-グルクロニダーゼ処理を行った分析法の検討を行なった。この酵素処理を行うことによって、分析結果が 1.5 倍程度は上昇することが確認された。次に、日本人喫煙者のニコチン代謝物と NNAL 分析を行なった。喫煙者を加熱式たばこ、紙巻たばこ併用者の 3 区分に分けて傾向を評価した。ニコチン代謝物量は、3 区分に大きな違いは認められなかった。これは、加熱式たばこ主流煙の分析結果とも合致した。NNAL 量は、加熱式たばこ喫煙者が主流煙の分析値と同様の傾向ではなく、10 倍以上の濃度差は認められなかった。

**Table 2 日本人喫煙者のたばこ製品使用状況ごとのニコチン代謝物とたばこ特異的ニトロソアミン代謝物量**

Smoker No.	Tobacco products		Amounts			
			ng/ mg creatinine			pg/ mg creatinine
			Cotinine	3-Hydroxycotinine	Total Nicotine metabolites	
1		○	4,780	18,356	23,136	15.4
2		○	1,998	8,395	10,393	39.1
3		○	17,559	9,647	27,206	64.6
4		○	2,291	4,938	7,228	5.9
5		○	5,113	1,651	6,764	9.4
6		○	4,069	3,021	7,090	22.9
7	○		737	1,036	1,773	13.9
8	○		1,560	960	2,520	266.6
9	○		49.6	9.3	58.9	4.0
10	○		5,112	14,666	19,778	112.2
11	○		3,609	11,482	15,091	139.4
12	○		2,152	8,609	10,761	83.0
13	○		2,691	2,643	5,333	24.7
14	○	○	1,234	34.7	1,268	175.9
15	○	○	8,158	26,650	34,808	165.4
16	○	○	4,319	14,238	18,557	34.1
17	○	○	3,132	21,379	24,511	8.4
18	○	○	89.3	297	386	15.9
19	○	○	6,090	17,472	23,562	235.2

[引用文献]

- [1] IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 83: 1-1438, 2004.
- [2] Rodgman A, Perfetti TA. Alphabetical Component Index. In: The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. Rodgman A, Perfetti TA, editors. Boca Raton, FL: CRC Press, 1483-1784, 2009.
- [3] Benowitz NL, Jacob P 3rd, Fong I, Gupta S. Nicotine metabolic profile in man: comparison of cigarette smoking and transdermal nicotine. J Pharmacol Exp Ther. 268, 296-303. 1994.

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

令和2年度 厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
「加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発」  
分担研究報告書

研究⑤：呼吸機能、炎症などの臨床バイオマーカーの抽出・選定

研究分担者	井上博雅	鹿児島大学
研究分担者	黒澤 一	東北大学
研究代表者	大森久光	熊本大学
研究分担者	樺田尚樹	産業医科大学
研究協力者	寒川卓哉	鹿児島大学
研究協力者	町田健太郎	鹿児島大学

研究要旨

本研究では、喫煙（紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻たばこと加熱式たばこ併用）の本人および受動喫煙者（配偶者）における臨床バイオマーカーとの関連について明らかにすることを目的とする。

対象者は、研究①「紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族を対象とした曝露の実態調査」および研究③「加熱式たばこ喫煙者およびその家族の1年後追跡調査（コホート研究）」である。同意の得られた対象者に対して、循環器疾患関連のマーカー[メタボリックシンドロームの構成要因(血圧、脂質、血糖、腹囲)]、呼吸器疾患関連のマーカー[呼吸機能、呼気一酸化炭素（Carbon monoxide: CO）、呼気一酸化窒素（nitric oxide: NO）、炎症マーカー[白血球（WBC）、高感度 CRP、Fibrinogen]の測定を行う。

研究③（AMED 研究）より現在までの分析結果では、メタボリックシンドロームの構成要因、呼吸器疾患関連（呼吸機能、呼気 NO）、炎症のバイオマーカーについては、非喫煙対照者と比べて有意な変化を認めていない。

本年度は、新型コロナウイルス感染症の蔓延により、臨床の現場でのリクルートおよび呼吸機能検査、呼気 CO 検査、呼気 NO 検査の実施が困難であったため、一部は人間ドック健診を受診できた対象者のデータを入手した。

今後、新型コロナウイルス感染症の流行状況に影響を受ける可能性があると考えられるが、可能な限りリクルートを試み、測定例を増やして喫煙（紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻たばこおよび加熱式たばこ併用）の本人および受動喫煙者（配偶者）における臨床バイオマーカーとの関連について検討する。

## A. 研究目的

本研究では、研究①「紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族（受動喫煙者）を対象とした曝露の実態調査」および研究③「加熱式たばこ喫煙者およびその家族（受動喫煙者）の1年後追跡調査（コホート研究）」の対象者に対して、同意の得られた対象者に対して以下の臨床バイオマーカーの検査を実施する。

喫煙（紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻たばこと加熱式たばこの併用）の本人と臨床バイオマーカーとの関連、受動喫煙者（配偶者）における臨床バイオマーカーとの関連について検討する。

## B. 研究方法

### 研究⑤：呼吸機能、炎症などの臨床バイオマーカーの抽出・選定

特に、研究①「紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族（受動喫煙者）を対象とした曝露の実態調査」および研究③「加熱式たばこ喫煙者およびその家族（受動喫煙者）の1年後追跡調査（コホート研究）」の対象者に対して、同意の得られた対象者に対して以下の臨床バイオマーカーの検査を実施する。

**臨床バイオマーカー：**循環器疾患関連のマーカー[メタボリックシンドロームの構成要因(血圧、脂質、血糖、腹囲)]、呼吸器疾患関連のマーカー [呼吸機能、呼気一酸化酸素 (Carbon monoxide: CO)、呼気一

酸化窒素 (nitric oxide: NO))、炎症マーカー [白血球 (WBC)、高感度 CRP、Fibrinogen] の測定を行う。

臨床のバイオマーカーの同意を得られない場合は、同年度に実施された健康診断結果および来院時に実施された測定を基に、先行研究結果と合わせて分析する。

### 【目標サンプル数の設定に関して】

先行研究がない状況であり、明確にサンプルサイズを説明することは困難な状況にあると考えられたため、サンプルサイズは、有意水準を両側で 5%、効果量は中の 0.5 で、目指す検出力を 0.8 とした場合で計算した 34 対を設定している。

同様に、臨床指標のバイオマーカーについても 1 群あたり 34 対のデータで解析可能と考えられる。

以上に基づき、研究期間内に必要サンプル数の確保に努める。

本研究は、熊本大学倫理委員会の承認 (第 1510 号) を得て実施した。

## C. 結果

### 研究⑤：呼吸機能、炎症などの臨床バイオマーカーの抽出・選定

本年度は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の蔓延により、臨床の現場でのリクルートおよび呼気 CO 検査、呼気 NO 検査および呼吸機能検査の実施が困難であった。

研究①および②の対象者である本人および配偶者より、健診データを取得した。

研究③ (AMED 研究) よりこれまでの知見として、現在までに以下の結果が得られている。

- 1) メタボリックシンドロームの構成要因 (血圧、脂質、血糖) : 有意な変化を認めなかった。
- 2) 呼吸器疾患関連 (呼吸機能、呼気 CO、呼気 NO) : 呼吸機能 : 有意な変化を認めなかった。  
呼気一酸化炭素 (Carbon monoxide: CO) : 紙巻たばこから加熱式たばこへの変更により、有意に低下を示した。  
呼気一酸化窒素 (nitric oxide: NO) : 有意な変化を認めなかった。
- 3) 炎症のバイオマーカー (白血球、高感度 CRP、Fibrinogen) : 有意な変化を認めなかった。

#### D. 考察

##### 【リクルートに関して】

臨床の現場においてコロナ感染への危惧があり、「呼吸機能検査の実施、呼気 CO 検査の実施、呼気 NO 検査の実施」が困難であった。今後、コロナ禍で実施が困難な場合は、人間ドック健診を受診できた対象者よりのデータ提供で検討する予定である。

##### 【AMED 研究からこれまでの知見より】

現在までの分析結果では、1) メタボリックシンドロームの構成要因 (血圧、脂質、血糖)、2) 呼吸器疾患関連 (呼吸機能、呼気 CO、呼気 NO)、3) 炎症のバイオマーカー (白血球、高感度 CRP、Fibrinogen) については、有意な変化を認めていない。

今後、新型コロナウイルス感染症の流行状況に影響を受ける可能性があると考えられるが、可能な限りリクルートを試みる。本研究は継続中であり、測定例を増やして喫煙 (紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻たばこと加熱式たばこの併用) の本人と臨床バイオマーカーとの関連、受動喫煙者 (配偶者) における臨床バイオマーカーとの関連について解析を進める。

#### E. 結語

現在までの分析結果では、1) メタボリックシンドロームの構成要因 (血圧、脂質、血糖)、2) 呼吸器疾患関連 (呼吸機能、呼気 CO、呼気 NO)、3) 炎症のバイオマーカー (白血球、高感度 CRP、Fibrinogen) については、有意な変化を認めていない。

今後、新型コロナウイルス感染症の流行状況に影響を受ける可能性があると考えられるが、可能な限りリクルートを試み、測定例を増やして喫煙 (紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻たばこと加熱式たばこの併用) と本人と臨床バイオマーカーとの関連、受動喫煙者 (配偶者) における臨床バイオマーカーとの関連について明らかにしていく。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表 (本研究に関連するもの)  
なし
2. 学会発表



なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

この研究において、知的財産権に該当するものはなかった。

## 受動喫煙の健康リスクに関するメタ・アナリシス

研究分担者 緒方裕光 女子栄養大学  
研究協力者 水村綾奈 女子栄養大学  
研究協力者 市村麻美 女子栄養大学

### 研究要旨

[目的]平成30年国民健康・栄養調査では、喫煙率の低下が報告された一方、受動喫煙率の減少はみられなかった。受動喫煙と脳卒中、精神疾患、睡眠障害、肺がん、乳がん、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の罹患との関連について、これまでに数多くの報告がなされているが、定量的に統合した報告は多くない。そこで本研究では、受動喫煙のリスクに関する研究をメタ・アナリシスの手法を用いて、解析、定量的に統合すること、リスクの高い疾患を明確にすることを目的とした。

[方法]「受動喫煙」「健康アウトカム」を示すキーワードを組み合わせて、Google Scholarから抽出した結果について、表題と抄録を精査し、本研究における採択基準(①原著論文、②1990年～2020年に発表、③対象者が受動喫煙に曝露している、あるいは曝露していた、④研究内容に受動喫煙に関する項目を含み、受動喫煙への曝露がない者のオッズ比が1.0、⑤研究内容に健康アウトカムに関する項目を含む、⑥統計的指標にオッズ比と95%信頼区間が示されている、⑦英語論文、⑧有料ではない、⑨基礎研究ではない、⑩システマティックレビューやメタ・アナリシスの文献ではない)を満たさない論文を除外し、最終的に採択した論文について、メタ・アナリシスによる解析を行った。

[結果]採択論文は、脳卒中=7件、精神疾患=28件、睡眠障害=11件、肺がん=13件、乳がん=12件、COPD=9件であった。定義や研究方法の違いにより、健康アウトカムと正の関連を示すものと示さないものがあつたが、メタ・アナリシスの結果、受動喫煙と6つの健康アウトカムには正の関連が認められた。さらに、受動喫煙曝露量と疾患罹患のリスクとの用量反応関係を示した論文があつた。

[考察]受動喫煙と脳卒中、精神疾患、睡眠障害、肺がん、乳がん、COPDには正の関連が認められた。疾病の罹患の危険因子は受動喫煙のみではなく、その他の危険因子の影響も複雑に絡み合っていることを考慮し、受動喫煙対策に取り組む必要がある。受動喫煙と疾病罹患の用量反応関係を明らかにするのに十分な数の研究が行われておらず、今後さらなる研究が望まれる。

### A. 研究目的

受動喫煙とは、「本人は喫煙していなくても身の回りのたばこの煙を吸わされてしまうこと」と厚生労働省により定義されており、先

行研究によりその危険性が示唆されている。平成30年国民健康・栄養調査では、受動喫煙の機会を有する者(現在喫煙者を除く)の割合が場所別に報告されているが、「飲食店」36.9%、

「路上」30.9%、「遊技場」30.3%、「家庭」男性 33.0%、女性 49.2%であり、いずれの場所においても 3 割を超えていた<sup>2)</sup>。平成 30 年 7 月に健康増進法の一部を改正する法律が成立、令和 2 年 4 月 1 日より全面施行となり、受動喫煙対策に力を入れる方針が強まっている一方、未だ受動喫煙の危険性の意識や対策の必要性・重要性が認識されておらず、さらなる意識づけが必要である。受動喫煙による精神疾患、乳がん、肺がん、睡眠障害、慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 以下 COPD)、脳卒中などの健康影響に関し、これまでに多くの研究報告がなされているが、それらを定量的に統合した報告はあまり多くない。よって本研究では、世界に現存する知見の対象者や受動喫煙の定義、具体的に明らかにされている知見を、メタ・アナリシスの手法を用いて解析、定量的に統合すること、リスクの高い疾患を明確にすることで、今後の受動喫煙対策へとつなげることを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 論文の検索方法

検索には Google scholar のデータベースを用いた。検索式は、表 1 に示す受動喫煙を示すキーワードと OR を示すキーワードを共通とし、各疾患を示すキーワードを掛け合わせ、1990 年から 2020 年に公表されている論文について文献検索を行った。

### 2. 論文の採択基準

論文の採択基準は以下の通りとした。1) 論文の種類は原著論文である。2) 1990 年～2020 年に発表された論文である。3) 研究対象は受動喫煙に曝露している、あるいは曝露していたヒトである。4) 研究内容に“受動喫煙”に関する項目を含む。受動喫煙への曝露がない者のオッズ比を 1.0 とし、受動喫煙への曝露がある者との比較がされている内容である。5) 研究内容に“精神疾患”、“乳がん”、“肺がん”、“睡眠障害”、“COPD”、“

脳卒中”に関する項目を含む。なお、精神疾患は“抑うつ”や“抑うつ症状”、睡眠障害は“睡眠不足”や“不眠症”を含めた。6) 研究に使われる統計的指標に“odds ratios”(以下 OR)が使われているものである、さらに OR とその 95%信頼区間(以下 95%CI)が示されているものである。7) 英語で書かれた論文である。8) フリーアクセスでき、有料でない論文である。9) 動物実験などの基礎研究でない。10) システマティックレビューやメタ・アナリシスの論文でない。

### 2. 論文採択のプロセス

論文採択のためのフローチャートを図 1-1 から図 1-6 に示す。データベース検索により抽出された論文について、前述の 10 の採択基準を用いてスクリーニングを行った。具体的には、タイトルおよび抄録から採択基準を満たしていないものを除外した。次に、本文を精読したのち、最終的に精神疾患 28 件、乳がん 12 件、肺がん 13 件、睡眠障害 11 件、COPD 9 件、脳卒中 7 件の論文を採択した。

最終的に採択された論文から、国、研究者、研究公開年、研究対象者、データの収集方法(受動喫煙の調査項目や定義、各疾患に関する調査項目や定義)、統計指標である OR と 95%CI の値の情報を得た。それらの情報についてエビデンステーブルを作成し、疾患別に整理した。(表 2-1 から 2-6)

表 1 検索キーワード

グループ	キーワード
共通— “受動喫煙” “オッズ比”	passive smoking second hand smoking third hand smoking environmental tobacco smoke odds ratio OR
“精神疾患” “うつ病” “抑うつ症状” “ストレス”	mental health poor mental health depressive disorder depressive symptoms psychiatric distress
“乳がん”	breast cancer
“肺がん”	lung cancer
“睡眠障害” “不眠症”	sleep disturbance sleep quality

“睡眠不足”	sleep outcomes insufficient sleep
“COPD”	chronic obstructive pulmonary disease/COPD
“脳卒中”	stroke

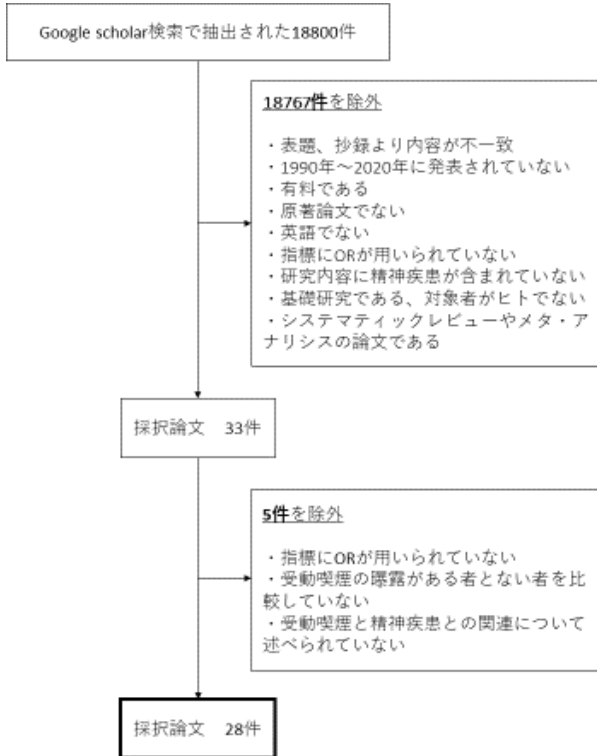


図1-1 論文採択におけるフローチャート—精神疾患

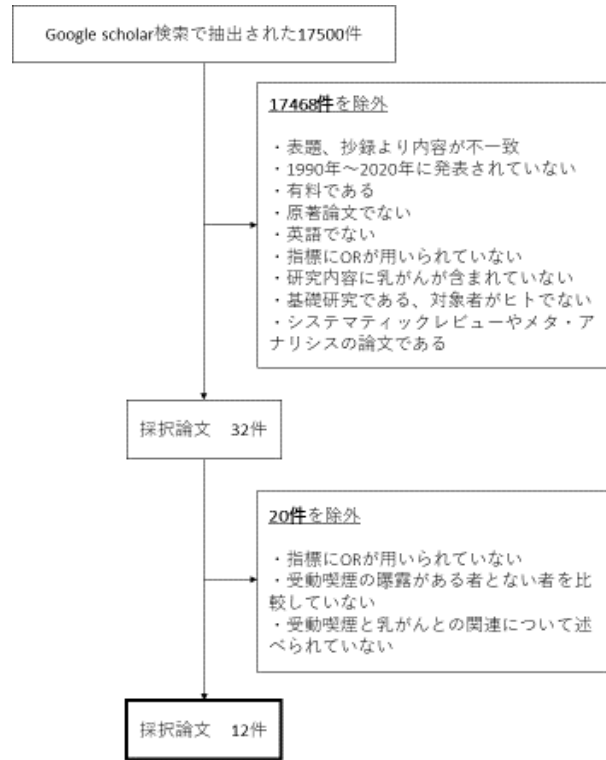


図1-2 論文採択におけるフローチャート—乳がん

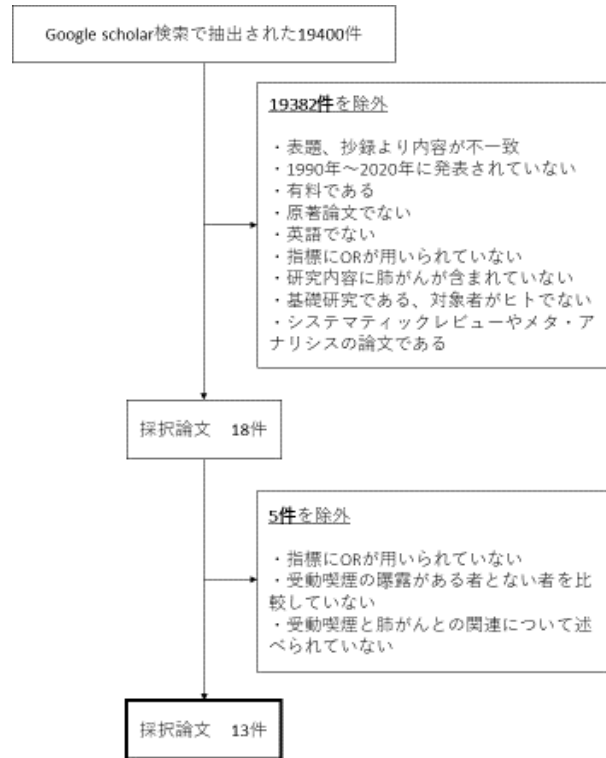


図1-3 論文採択におけるフローチャート—肺がん

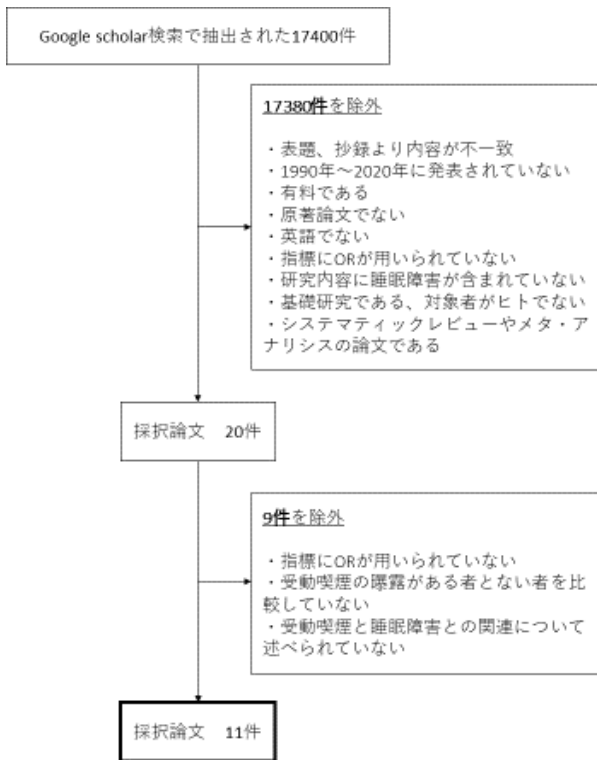


図1-4 論文採択におけるフローチャート—睡眠障害

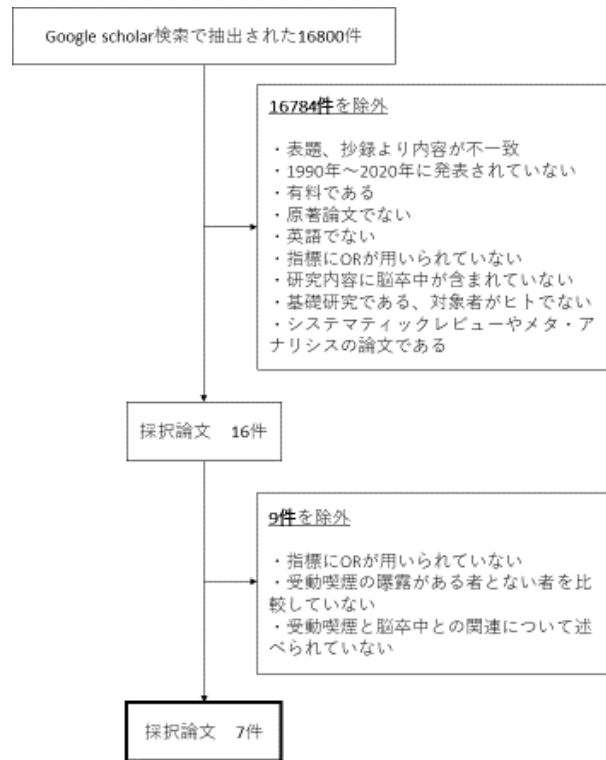


図1-6 論文採択におけるフローチャート—脳卒中

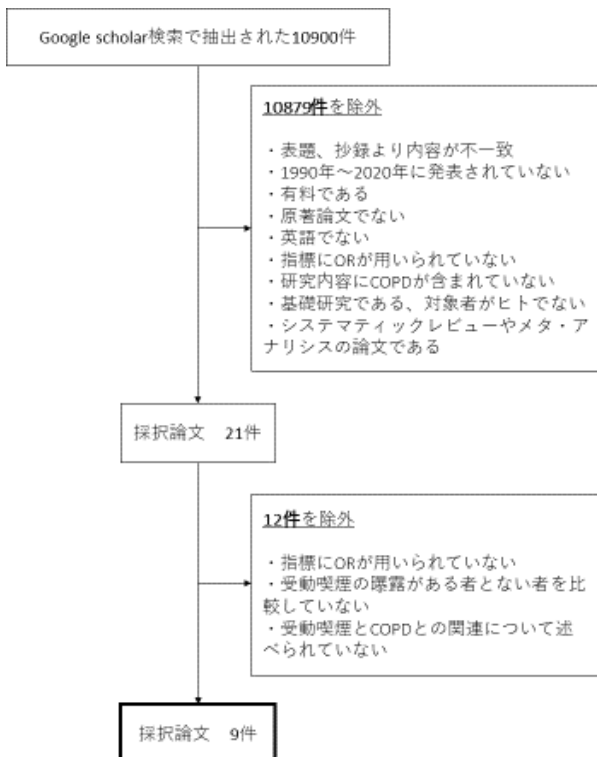


図1-5 論文採択におけるフローチャート—慢性閉塞性肺疾患(COPD)

表2-1 受動喫煙と精神疾患との関連についてのエビデンステーブル

国	著者	発行年	文献番号	サンプル	OR ± 95%CI
中国	Wanら	2016	3	n=12987	1.24 (1.12, 1.37)
韓国	Bangら	2017	4	n=62708	1.34 (1.29, 1.40)
韓国	Hamerら	2010	5	n=123665	1.44 (1.14, 1.82)
スコットランド	Hamerら	2010	6	n=8155	1.62 (1.23, 2.13)
日本	Kawasakiら	2017	7	n=1745	1.51 (1.00, 2.30)
中国	Huangら	2018	8	n=3657	1.27 (1.00, 1.64)
アメリカ	Jacobら	2020	9	n=37505	1.63 (1.44, 1.86)
韓国	Gimら	2015	10	n=6043	1.21 (0.93, 1.48)
韓国	Kimら	2015	11	n=989	1.24 (1.12, 1.37)
韓国	Jungら	2015	12	n=34693	1.43 (1.04, 1.96)
アメリカ	Khanら	2015	13	n=6884	1.49 (1.23, 1.80)
スロバキア	Sevcikovaら	2018	14	n=1478	1.00 (0.58, 1.71)
中国	Yangら	2015	15	n=11206	1.24 (1.12, 1.37)
台湾	Wengら	2016	16	n=3867	1.55 (1.20, 2.01)
韓国	Kyung-Jaeら	2014	17	n=75634	1.26 (1.21, 1.31)
韓国	Kimら	2015	18	n=1201	1.70 (1.25, 2.33)
中国	Wangら	2018	19	n=973	1.70 (1.12, 2.60)
日本	Nakataら	2008	20	n=2770	1.43 (0.82, 2.47)
韓国	Heeら	2019	21	n=3417	1.34 (0.93, 2.00)
アメリカ	Tahaら	2014	22	n=2357	1.32 (0.61, 2.87)
韓国	Kimら	2015	23	n=33728	1.44 (1.33, 1.57)
韓国	Seong-Jinら	2016	24	n=19879	1.59 (1.42, 1.79)
中国	Wangら	2019	25	n=17571	1.63 (1.47, 1.81)
アメリカ	Sobotovaら	2011	26	n=18180	0.89 (0.80, 0.99)
アメリカ	Bauerら	2015	27	n=2441	2.00 (0.60, 6.80)
イラン	Kelishadiら	2015	28	n=13486	1.39 (1.28, 1.52)
タイ	Tranら	2015	29	n=40874	1.29 (1.10, 1.52)
スコットランド	Shiue	2014	30	n=27998	1.12 (0.97, 1.29)

表2-2 受動喫煙と乳がんとの関連についてのエビデンステーブル

国	著者	発行年	文献番号	サンプル	OR ± 95%CI
中国	Chang-Mingら	2013	31	n=1351	1.47 (1.18, 1.84)
アメリカ	Lashら	1999	32	n=765	2.00 (1.10, 3.70)
ドイツ	Kroppら	2002	33	n=1093	1.61 (1.08, 2.39)
スイス	Morabiaら	1996	34	n=1276	2.30 (1.50, 3.70)
アメリカ	Gammonら	2004	35	n=2736	1.04 (0.81, 1.35)
ドイツ	Chang-Claudeら	2002	36	n=1309	2.02 (0.99, 4.10)
ドイツ	Lillaら	2005	37	n=1309	1.69 (0.89, 3.21)
中国	Liuら	2000	38	n=372	2.14 (0.88, 5.25)
中国	Shrubsoleら	2004	39	n=2350	0.70(0.40, 1.20)
中国	Liら	2015	40	n=1851	1.35(1.11, 1.65)
リトアニア	Strumylaitėら	2017	41	n=1379	3.02(1.89, 4.84)
マレーシア	Zahaliら	2020	42	n=161	1.22(1.02, 1.48)

表2-3 受動喫煙と肺がんとの関連についてのエビデンステーブル

国	著者	発行年	文献番号	サンプル	OR ± 95%CI
アメリカ	Bennettら	1999	43	n=106	2.60 (1.10, 6.10)
アメリカ	Fonthamら	1994	44	n=1906	0.99 (0.73, 1.35)
独/英/伊/瑞/西/仏/葡	Boffettaら	1998	45	n=2192	1.16 (0.93, 1.44)
瑞/仏/露/羅/伊/独/伯/波	Pursiainenら	2000	46	n=157	2.00 (0.50, 8.70)
ドイツ	Kreuzerら	2000	47	n=1630	0.99 (0.73, 1.34)
アメリカ	Millerら	2003	48	n=2200	1.38 (0.78, 2.43)
ロシア	Zaridzeら	1998	49	n=547	1.53 (1.06, 2.21)
カナダ	Johnsonら	2001	50	n=832	1.63 (0.80, 3.50)
アメリカ	Kabatら	1995	51	n=414	1.08 (0.60, 1.94)
中国	Wangら	2000	52	n=1765	1.19 (0.70, 2.00)
中国	Kim	2016	53	n=28730	1.31 (1.17, 1.47)
中国	Liangら	2019	54	n=3258	2.33 (1.99, 2.72)
アメリカ	Butlerら	2018	55	n=562	1.53 (1.00, 2.36)

表2-4 受動喫煙と睡眠障害との関連についてのエビデンステーブル

国	著者	発行年	文献番号	サンプル	OR ± 95%CI
日本	Ohidaら	2007	56	n=35782	1.31 (1.20, 1.43)
カナダ	Schwartzら	2014	57	n=1592	2.51 (1.59, 3.98)
カナダ	Zandyら	2020	58	n=10806	1.41 (1.02, 1.95)
カナダ	Changら	2018	59	n=12174	2.54 (1.25, 5.16)
中国	Zhouら	2018	60	n=1630	1.34 (1.00, 1.79)
中国	Xuら	2017	61	n=2345	1.43 (1.10, 1.86)
BRFSS調査	Sabanayagamら	2011	62	n= 83,072	1.29 (1.02, 1.63)
アメリカ	Davilaら	2010	63	n=4123	1.03 (0.83, 1.26)
イラン	Khorasanchiら	2019	64	n=940	1.70 (1.20, 2.30)
オーストラリア	O'Callaghanら	2019	65	n=7223	1.23 (1.04, 1.46)
アメリカ	Bauerら	2015	27	n=2441	3.40 (0.80,14.8)

表2-5 受動喫煙とCOPDとの関連についてのエビデンステーブル

国	著者	発行年	文献番号	サンプル	OR ± 95%CI
中国	Yinら	2007	66	n=20430	0.88 (0.72, 1.08)
シリア	Mohammadら	2013	67	n=788	3.20 (1.11, 9.23)
トルコ	Yildizら	2010	68	n=348	5.37 (2.86,10.0)
アメリカ	Eisnerら	2005	69	n=2113	1.88 (1.35, 2.61)
中国	Zhouら	2009	70	n=13459	1.31 (1.06, 1.61)
韓国	Leeら	2015	71	n=3473	1.10 (0.70, 1.70)
スウェーデン	Hagstadら	2013	72	n=2118	2.03 (1.23, 3.34)
ノルウェー	Johannessenら	2012	73	n=758	1.38 (0.84, 2.25)
イングランド	Jordanら	2011	74	n=27653	1.25 (0.90, 1.72)

表2-6 受動喫煙と脳卒中との関連についてのエビデンステーブル

国	著者	発行年	文献番号	サンプル	OR±95%CI
アメリカ	Bonitaaら	1999	75	n=521	1.82 (1.34, 2.49)
中国	Zhangら	2005	76	n=60377	1.47 (1.22, 1.78)
中国	Heら	2008	77	n=1209	1.65 (1.17, 2.32)
中国	Houら	2017	78	n=16205	1.11 (1.04, 1.19)
アメリカ	Linら	2016	79	n=27836	1.21 (0.82, 1.78)
オーストラリア	Youら	1999	80	n=452	1.70 (0.98, 2.92)
スコットランド	Shiue	2014	81	n=27998	1.53 (0.41, 5.66)

### 3. 分析方法（統計解析）

最終的に採択されたそれぞれの疾患に関する論文について、論文で明らかにされたORと95%CIを整理した。それらのデータをメタ・アナリシスにより統合し、受動喫煙による疾患別のORとその95%CIを算出した。ORと95%CIは小数点以下第3位を四捨五入し、小数点以下第2位までとした。

採択論文の公表バイアスの有無については、funnelプロットを用いて検討を行った。

## C. 研究結果

採択論文のメタ・アナリシスによる統合の結果とfunnelプロットを図2～7に示す。

### 1. 精神疾患

研究地域は、韓国10件<sup>4)5)10)-12)17)18)21)23)24)</sup>、中国5件<sup>3)8)15)19)25)</sup>、アメリカ5件<sup>9)13)22)26)27)</sup>、スコットランド2件<sup>6)30)</sup>、日本(九州・沖縄1件、東京1件)<sup>7)20)</sup>、スロバキア1件<sup>14)</sup>、台湾1件<sup>16)</sup>、イラン1件<sup>28)</sup>、タイ1件<sup>29)</sup>だった。研究方法は、コホート研究が2件<sup>7)13)29)</sup>、基幹統計調査が1件<sup>12)</sup>、横断研究が9件<sup>3)5)9)10)15)22)24)26)28)30)</sup>、症例対象研究が16件<sup>4)6)8)11)14)16)-21)23)25)27)</sup>だった。対象者については、成人が18件<sup>3)5)-7)10)12)13)15)16)18)-21)23)-26)29)30)</sup>、そのうち女性のみが6件<sup>7)13)16)18)19)26)</sup>だった。未就学児や学生が9件<sup>4)8)9)11)14)17)22)27)28)</sup>だった。受動喫煙の曝露状況については、自宅・同居者の喫煙によ

るものが20件<sup>3)4)8)10)12)-14)16)-23)25)-27)29)30)</sup>、職場の者の喫煙によるものが14件<sup>3)7)10)12)15)16)18)-21)23)24)29)30)</sup>だった。精神疾患について、うつ病が9件<sup>4)5)12)17)18)21)22)27)28)</sup>、精神的苦痛が3件<sup>3)6)30)</sup>、抑うつ症状が6件<sup>7)-11)20)</sup>、ストレスが2件<sup>23)29)</sup>、精神障害・心理的健康状態は2件<sup>24)25)</sup>、産後うつ病は3件<sup>13)16)19)</sup>、その他(自殺念慮、自殺計画、自殺企画が1件<sup>4)</sup>、感情的および行動的機能障害が1件<sup>14)</sup>だった。精神疾患の評価に用いられたモデルについて、独自の質問紙が12件<sup>4)5)9)10)12)14)17)20)-23)26)</sup>、GHQ-12(General Health Questionnaire-12)が4件<sup>3)6)15)30)</sup>、GES-Dが2件<sup>7)8)</sup>、BDI(Beck Depression Inventory)が2件<sup>11)18)</sup>、エジンバラ産後うつ病スケール(EPDS)が2件<sup>16)19)</sup>、PPDS(Pachinko-Pachislot Playing Disorder Scale)が1件<sup>13)</sup>、SDQ(Strength and Difficulties Questionnaire:子どもの強さと困難さアンケート)が1件<sup>25)</sup>、WHO-Five Well-Being Indexが1件<sup>24)</sup>、CHICAが1件<sup>27)</sup>、WHOグローバルスクールベースの学生健康調査が1件<sup>28)</sup>、ケスラー6(K6)が1件<sup>29)</sup>だった。用量反応関係がみられたものは12件<sup>3)-5)8)12)13)15)17)-20)25)</sup>で、そのうち疾病のリスクの有意な増加を認めたものは11件<sup>4)5)8)12)13)15)17)-20)25)</sup>だった。これらの文献より得られたORおよび95%CIを統合した値は、1.32(1.29,1.35)となり、受動喫煙に曝露していない者と比較して、曝露のある者のほうが1.32倍の精神疾患罹患リスクがあることを示した。(図2)

### 2. 乳がん

研究地域は、中国4件<sup>31)38)-40)</sup>、ドイツ3件<sup>33)36)37)</sup>、アメリカ2件<sup>32)35)</sup>、スイス1件<sup>34)</sup>、リトアニア1件<sup>41)</sup>、マレーシア1件<sup>42)</sup>だった。研究方法は、症例対象研究が12件(全て)だった。対象者については、成人が12件(全て)、そのうち女性のみが11件<sup>31)-42)</sup>だった。小児期の受動喫煙曝露

歴を含むものが3件<sup>33)36)37)</sup>だった。受動喫煙の曝露状況については、自宅・同居者の喫煙によるものが11件<sup>31)-33)35)36)-42)</sup>、そのうち配偶者(夫)によるものが5件<sup>31)33)36)37)39)</sup>だった。職場の者の喫煙によるものが8件<sup>33)36)-42)</sup>だった。これらの文献より得られたORおよび95%CIを統合した値は、1.51(1.25,1.81)となり、受動喫煙に曝露していない者と比較して、曝露のある者のほうが1.51倍の乳がん罹患リスクがあることを示した。(図3)

### 3. 肺がん

研究地域は、多数の国や都市による合同研究が2件<sup>45)46)</sup>、アメリカ5件<sup>43)44)48)51)55)</sup>、中国3件<sup>52)-54)</sup>、ドイツ1件<sup>47)</sup>、ロシア1件<sup>49)</sup>、カナダ1件<sup>50)</sup>だった。研究方法は、症例対象研究が12件<sup>43)-51)53)-55)</sup>、横断研究が1件<sup>52)</sup>だった。対象者については、女性のみが4件<sup>43)44)49)50)</sup>だった。小児期の受動喫煙曝露歴を含むものが8件<sup>43)-47)49)51)52)</sup>だった。受動喫煙の曝露状況については、自宅・同居者の喫煙によるものが11件<sup>43)45)-52)54)55)</sup>、職場の者の喫煙によるもの9件<sup>43)45)-51)54)</sup>だった。これらの文献より得られたORおよび95%CIを統合した値は、1.44(1.34,1.55)となり、受動喫煙に曝露していない者と比較して、曝露のある者のほうが1.44倍の肺がん罹患リスクがあることを示した。(図4)

### 4. 睡眠障害

研究地域は、カナダ3件<sup>57)-59)</sup>、アメリカ2件<sup>63)25)</sup>、中国2件<sup>60)61)</sup>、日本1件<sup>56)</sup>、イラン1件<sup>64)</sup>、オーストラリア1件<sup>65)</sup>、BRFSS調査が1件<sup>62)</sup>だった。研究方法は、コホート研究が2件<sup>57)65)</sup>、横断研究が6件<sup>27)56)58)62)-64)</sup>、症例対象研究が3件<sup>59)-61)</sup>だった。対象者については、成人が4件<sup>58)-60)62)</sup>、そのうち女性および妊婦が3件<sup>56)61)64)</sup>だった。未就学児や学生が4件<sup>25)57)64)65)</sup>だった。受動喫煙の曝露状況については、自宅・同居者の喫煙による

ものが6件<sup>56)59)62)-65)</sup>、職場の者の喫煙によるものが3件<sup>56)62)63)</sup>だった。睡眠障害について、睡眠時間の不足が9件<sup>25)56)-59)61)-63)65)</sup>、寝つきの悪さ・睡眠の質が1件<sup>60)</sup>、不眠症が1件<sup>64)</sup>だった。睡眠障害の評価に用いられたモデルについて、独自の質問紙が5件<sup>56)57)61)62)65)</sup>、ガイドラインの推奨睡眠時間と比較したものが2件<sup>58)59)</sup>、PSQI(ピッツバーグ睡眠品質指数)が1件<sup>60)</sup>、ISI(不眠症重症度指数)が1件<sup>64)</sup>、YSR(Youth Self-Report)が1件<sup>25)</sup>、医師の診断が1件<sup>63)</sup>だった。用量反応関係がみられたものは1件<sup>57)</sup>で、疾病のリスクの有意な増加を認めた。これらの文献より得られたORおよび95%CIを統合した値は、1.38(1.23,1.55)となり、受動喫煙に曝露していない者と比較して、曝露のある者のほうが1.38倍の睡眠障害罹患リスクがあることを示した。(図5)

### 5. COPD

研究地域は、中国2件<sup>66)70)</sup>、シリア1件<sup>67)</sup>、トルコ1件<sup>68)</sup>、アメリカ1件<sup>69)</sup>、韓国1件<sup>71)</sup>、スウェーデン1件<sup>72)</sup>、ノルウェー1件<sup>73)</sup>、イングランド1件<sup>74)</sup>だった。研究方法は、コホート研究が3件<sup>66)67)72)</sup>、横断研究が2件<sup>73)74)</sup>、症例対象研究が4件<sup>68)-71)</sup>だった。対象者については、成人が5件<sup>66)68)69)71)74)</sup>、そのうち女性のみが1件<sup>67)</sup>、男性のみが2件<sup>68)74)</sup>だった。小児期の受動喫煙曝露歴を含むものは3件<sup>69)72)73)</sup>だった。受動喫煙の曝露状況については、同居者の喫煙によるものが6件<sup>66)69)-73)</sup>、職場の者の喫煙によるものが6件<sup>66)69)-73)</sup>、その他(カフェ)が1件<sup>68)</sup>だった。これらの文献より得られたオッズ比および95%CIを統合した値は、1.29(1.16,1.44)となり、受動喫煙に曝露していない者と比較して、曝露のある者のほうが1.29倍のCOPD罹患リスクがあることを示した。(図6)

### 6. 脳卒中



研究地域は、中国 3 件<sup>76)-78)</sup>、オークランド 1 件<sup>79)</sup>、アメリカ 1 件<sup>75)</sup>、オーストラリア 1 件<sup>80)</sup>、スコットランド 1 件<sup>81)</sup>だった。研究方法は、コホート研究が 1 件<sup>76)</sup>、横断研究が 1 件<sup>75)</sup>、症例対象研究が 5 件<sup>77)-81)</sup>だった。対象者については、成人が 7 件(全て)で、そのうち女性のみが 2 件<sup>76)77)</sup>だった。受動喫煙の曝露状況については、同居者の喫煙によるものが 7 件(全て)で、そのうち配偶者によるものに限定しているものが 3 件<sup>76)78)80)</sup>あった。職場の者の喫煙によるものが 3 件<sup>75)77)81)</sup>あった。これらの文献より得られた OR および 95%CI を統合した値は、1.42(1.16,1.73)となり、受動喫煙に曝露していない者と比較して、曝露のある者のほうが 1.42 倍の脳卒中罹患リスクがあることを示した。(図 7)

#### D. 考察

本研究の目的は以下であった。1) 世界に現存する受動喫煙と健康影響へのエビデンスを、メタ・アナリシスの手法を用いて解析・統合すること。2) 受動喫煙によりリスクの高まる疾病を明らかにし、今後の受動喫煙対策へとつなげること。

1) 受動喫煙と精神疾患、乳がん、肺がん、睡眠障害、COPD、脳卒中の関連について述べられた研究論文のうち、正の関連を示すものも示さないものも存在していた。メタ・アナリシスによる統合の結果、これらの疾病は受動喫煙により有意に罹患のリスクが上昇することが明らかとなった。またこれらの採択論文の公表バイアスの有無について検討した結果、採択論文はほぼ左右にプロットされたことから、今回の研究では公表バイアスが少なかったといえる。

受動喫煙における健康リスクを数値化して示すことで、漠然とした危険性を伝えるより、危機感を持ってもらうことができると考えられる。特

に精神疾患や睡眠障害は、人間の内部に潜む心の病であり、罹患していても顕在化されにくく、他の疾患と比べると疾患そのものの数値化が難しい。また日常的に受動喫煙に曝露されている人でも、受動喫煙そのものが精神の不安定さや睡眠の障害を引き起こしていると思う人は多くはおらず、仕事や人間関係などのよく言われているストレス要因を心当たりを感じる人が多いのではないかと考える。確かに様々な要因が重なることで病を発症していることは変わらないが、本研究結果より、受動喫煙がメンタルヘルスに悪い影響を有意に与えることが示唆された。よって、受動喫煙に少量曝露されただけでも、実はメンタルヘルスに与える影響はそれ以上に大きいのではないかと考える。ただし、受動喫煙による影響といえど、受動喫煙に対する嫌悪感の有無が影響しているのか、副流煙に含まれる成分が脳やホルモンバランスへ影響を与えているのかなど、様々な背景が考えられ、本研究ではその点までは明らかにすることができていない。しかし、受動喫煙がメンタルヘルスに与える影響を数値化することができ、受動喫煙とメンタルヘルスとの関連を示す一つの結果となったといえる。

2) 6 つの健康アウトカムは、受動喫煙の曝露がない者と比較して、曝露のある者のほうがそれぞれ 1 ~ 2 倍の罹患リスクがあることが分かった。先に述べたように、受動喫煙だけが要因(危険因子)となりこれらの疾患に罹患することは考えにくいだが、本研究からは受動喫煙が要因(危険因子)の一つとなり得るといえる。これらの疾患は、受動喫煙以外の要因にも強い影響を受けていると考えられる。そのため、受動喫煙とその他の危険因子とを同時に考えながら対策へつなげていくことが、最終的に疾患の罹患を減らすことと

なると考えられる。

受動喫煙の定義、期間・回数・本数、場所などが研究により異なり、受動喫煙の曝露を一定の基準で測定することができなかった。受動喫煙の定義を1年以上の曝露とするもの、1ヶ月以上の曝露とするもの、2週間の曝露とするものなど様々であった。また場所に関しても、家庭、職場、その両方、公共の場などばらつきがあった。これらを一定にしてもなお疾患罹患のリスクがあると示すことができると、より良いと考える。さらに、用量反応関係について示した研究論文が少なく、曝露量の増加に伴い罹患リスクも増加するのかどうかまで、本研究で明らかにすることはできなかった。受動喫煙に関する研究が増えるとともに、今後は用量反応関係まで検討された研究が活発に行われる必要があるといえる。

#### E. 結語

受動喫煙と精神疾患、乳がん、肺がん、睡眠障害、COPD、脳卒中との関連について述べられた論文は、それぞれ正の関連を示すもの、示さないものが混在していることが分かった。本研究の方法であるメタ・アナリシスにより統合した結果、本研究で対象とした6つの疾病において、全ての罹患リスクを上昇させるという結果となった。よって、受動喫煙はこれらの健康影響のリスクを有意に高くし、罹患リスクの要因（危険因子）となることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

#### I. 参考文献

- 1) 厚生労働省:なくそう！望まない受動喫煙(<https://jyudokitsuen.mhlw.go.jp/>), 2020/11/2 アクセス可能
- 2) 厚生労働省:平成 30 年国民健康・栄養調査結果の概要(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000688863.pdf>) 2020/11/23 アクセス可能
- 3) Wang R, Zhang P, Lv X, Gao C, Song Y, Li Z, Yu Y, Li B; Association between passive smoking and mental distress in adult never smokers: a cross-sectional study, *BMJ Open*, 6(7), 1-6(2016)
- 4) Bang I, Jeong Y, Park Y, Moon N, Lee J and Jeon T; Secondhand Smoking Is Associated with Poor Mental Health in Korean Adolescents, *Tohoku J. Exp. Med*, 242(4), 317-326(2017)
- 5) Kim NH, Choi H, Kim NR, Shim JS, Kim HC; Secondhand smoke exposure and mental health problems in Korean adults, *Epidemiology and Health*, 38, 1-12(2016)
- 6) Hamer M, Stamatakis E; Batty GD; Objectively Assessed Secondhand Smoke Exposure and Mental Health in Adults Cross-sectional and Prospective Evidence From the Scottish Health Survey, *Archives of General Psychiatry (ARCH GEN PSYCHIAT)*, 67(8): 850-855(2010)
- 7) Kawasaki Y, Miyake Y, Tanaka K, Furukawa S and Arakawa M; Smoking and secondhand smoke exposure and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study, *Tobacco Induced Diseases*, 15(34), 1-7(2017)
- 8) Huang J, Xu B, Guo D, Jiang T, Huang W, Liu G and

- Ye X; Dose–Response Relationships between Second-Hand Smoke Exposure and Depressive Symptoms among Adolescents in Guangzhou, China, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(5), 985(2018)
- 9) Jacob L, Smith L, Jackson SE, Haro JM, Shin JI, Koyanagi A; Secondhand Smoking and Depressive Symptoms Among In-School Adolescents, *American Journal of Preventive Medicine*, 58(5): 613-621(2020)
- 10) Gim W, Yoo JH, Shin JY, Goo AJ; Relationship between Secondhand Smoking with Depressive Symptom and Suicidal Ideation in Korean Non-Smoker Adults: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2012, *Korean Journal of Family Medicine*, 37, 97-104(2016)
- 11) Kim NH, Park JH, Choi DP, Lee JY, Kim HC; Secondhand Smoke Exposure and Depressive Symptoms among Korean Adolescents: JS High School Study, *The JS High School study (JSHS)*, 30; 11(12), 1-11(2016)
- 12) Jung SJ, Shin A and Kang D; Active smoking and exposure to secondhand smoke and their relationship to depressive symptoms in the Korea national health and nutrition examination survey(KNHANES), *BMC Public Health*, 15(1053), 1-11(2015)
- 13) Khan S, Arif AA, Laditka JN, Racine EF; Prenatal exposure to secondhand smoke may increase the risk of postpartum depressive symptoms, *Journal of Public Health*, 37(3), 406–411(2015)
- 14) Sevcikova L, Babjakova J, Jurkovicova J, Samohyl M, Stefanikova Z, Machacova E, Vondrova D, Janekova E, Hirosova K, Filova A, Weitzman M, Argalasova L; Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Effects on Physical and Mental Health of Slovak School Children, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(1374), 1-25(2015)
- 15) Yang T, Cao C, Cottrell RR, Wu D, Yu L, Lin H, Jiang S and Young KJ; Second hand smoke exposure in public venues and mental disorder: a representative nationwide study of China, *Tobacco Induced Diseases*, 13(18), 1-8(2015)
- 16) Weng SC, Huang JP, Huang YL, Lee TS and Chen YH; Effects of tobacco exposure on perinatal suicidal ideation, depression, and anxiety, *BMC Public Health*, 16(623), 1-9(2016)
- 17) Lee KJ; Current smoking and secondhand smoke exposure and depression among Korean adolescents: analysis of a national cross-sectional survey, *BMC Public Health*, 4(2), 1-7(2014)
- 18) Kim NH, Kim HC, Lee JY, Lee J, Suh I; Association between environmental tobacco smoke and depression among Korean women, *BMC Public Health*, 5(6), 1-8(2015)
- 19) Wang L, Fu K, Li X, Kong B, Zhang B; Exposure to third-hand smoke during pregnancy may increase the risk of postpartum depression in China, *Tobacco Induced Diseases*, 16(17), 1-7(2018)
- 20) Nakata A, Takahashi M, Ikeda T, Hojou M, Nigam JA, Swanson NG; Active and passive smoking and depression among Japanese workers, *Preventive Medicine*, 46, 451–456(2008)
- 21) Jung S, Lee IS, Kim SB, Moon CS, Jung JY, Kang YA, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, Kim EY; Urine Cotinine for Assessing Tobacco Smoke Exposure in Korean: Analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 73(4), 210-218(2012)
- 22) Taha F, Goodwin RD; Secondhand smoke exposure

- across the life course and the risk of adult-onset depression and anxiety disorder, *Journal of Affective Disorders*, 168, 367–372(2014)
- 23) Kim SJ, Han KT, Lee SY, Chun SY and Park EC; Is secondhand smoke associated with stress in smokers and non-smokers? , *BMC Public Health*, 15(1249),1-10(2015)
- 24) Kim SJ, Lamichhane DK, Park SG, Lee BJ, Moon SH, Park SM, Jang HS and Kim HC; Association between second-hand smoke and psychological well-being amongst nonsmoking wageworkers in Republic of Korea, *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 28(49), 1-9(2016)
- 25) Wang H, Li F, Zhang Y, Jiang F and Zhang J; The association between exposure to secondhand smoke and psychological symptoms among Chinese children, *BMC Public Health*, 19(923), 1-7(2019)
- 26) Sobotova L, Liu YH, Burakoff A, Sevcikova L and Weitzman M; Household exposure to secondhand smoke is associated with decreased physical and mental health of mothers in the USA, *Matern Child Health J*, 15(1), 128-137(2011)
- 27) Bauer NS, Anand V, Carroll AE and Downs SM; Secondhand smoke exposure, parental depressive symptoms and preschool behavioral outcomes, *Journal of Pediatric Nursing*, 30(1), 227–235(2015)
- 28) Roya K, Amir ESB, Mostafa Q, Zeinab A, Ramin H, Mohammad EM, Gelayol A, Asal AJ, Hamid A, Rasool M; Joint Association of Active and Passive Smoking with Psychiatric Distress and Violence Behaviors in a Representative Sample of Iranian Children and Adolescents: the CASPIAN-IV Study, *International Journal of Behavioral Medicine*, 22(5), 652-61(2015)
- 29) Tran TT, Yiengprugsawan V, Chinwong D, Seubsman SA and Sleight A; Environmental tobacco smoke exposure and health disparities: 8-year longitudinal findings from a large cohort of Thai adults, *BMC Public Health*, 15(1217), 1-11(2015)
- 30) Shiue I; Modeling the Effects of Indoor Passive Smoking at Home, Work, or Other Households on Adult Cardiovascular and Mental Health: The Scottish Health Survey, 2008–2011, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11, 3096-3107(2014)
- 31) Gao CM, Ding JH, Li SP, Liu YT, Qian Y, Chang J, Tang JH, Tajima K; Active and Passive Smoking, and Alcohol Drinking and Breast Cancer Risk in Chinese Women, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (APJCP)*, 14 (2), 993-996(2013)
- 32) Lash TL and Aschengrau A; Active and Passive Cigarette Smoking and the Occurrence of Breast Cancer, *American Journal of Epidemiology*, 149(1), 5-12(1999)
- 33) Kropp S and Chang-Claude J; Active and Passive Smoking and Risk of Breast Cancer by Age 50 Years among German Women, *American Journal of Epidemiology*, 156(7), 616-626(2002)
- 34) Morabia A, Bernstein M, Heritier S and Khatchatrian N; Relation of Breast Cancer with Passive and Active Exposure to Tobacco Smoke, *American Journal of Epidemiology*, 143(9), 918-928(1996)
- 35) Gammon MD, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Kabat GC, Hatch M, Paykin AB, Neugut AI and Santella RM; Environmental tobacco smoke and breast cancer incidence, *Environmental Research*, 96, 176–185(2004)
- 36) Chang-Claude J, Kropp S, Jager B, Bartsch H and Risch A; Differential Effect of NAT2 on the Association between Active and Passive Smoke Exposure and Breast Cancer Risk, 11, 698–704(2002)
- 37) Lilla C, Risch A, Kropp S and Chang-Claude J; SULT1A1 genotype, active and passive smoking, and

- breast cancer risk by age 50 years in a German case-control study *Breast Cancer Research*, 7 (2), 229-237(2005)
- 38) Liu L, Wu K, Lin X, Yin W, Zheng X, Tang X, Mu L, Hu Z, Wang J; Passive Smoking and Other Factors at Different Periods of Life and Breast Cancer Risk in Chinese Women who have Never Smoked - A Case-control Study in Chongqing, People's Republic of China, *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 1(2), 131-137(2000)
- 39) Shrubsole MJ, Gao YT, Dai Q, Shu QO, Ruan ZX, Jin F and Zheng W; Passive Smoking and Breast Cancer Risk Among Non-Smoking Chinese Women, *International Union Against Cancer*, 110, 605-609 (2004)
- 40) Li B, Wang L, Lu MS, Mo XF, Lin FY, Ho SC, Zhang CX; Passive Smoking and Breast Cancer Risk among Non-Smoking Women: A Case- Control Study in China, *PLOS ONE*, 10(4), 1-14(2015)
- 41) Strumylaite L, Kregzdyte R, Poskiene L, Bogusevicius A, Pranys D, Norkute R; Association between lifetime exposure to passive smoking and risk of breast cancer subtypes defined by hormone receptor status among non-smoking Caucasian women, *Plos One*, 12(2), 1-16(2017)
- 42) Zahali Z, Mitra AK, Abd Rashid AA, Jan Mohamed HJ; Serum Cotinine and Passive Smoking Status Associated with Non-Smoking Newly Diagnosed Women with Breast Cancer in Malaysia, *Middle East journal of Cancer*, 12(1-45), 87-96(2020)
- 43) Bennett WP, Alavanja MCR, Blomeke B, Vahakangas KH, Castren K, Welsh JA, Bowman ED, Khan MA, Flieder DB, Harris CC; Environmental Tobacco Smoke, Genetic Susceptibility, and Risk of Lung Cancer in Never-Smoking Women, *journal of the National Cancer Institute*, 1; 91(23), 2009-2014 (1999)
- 44) Fontham E, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, Chen VW, Alterman T, Boyd P, Liff DFAJ; Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer in Nonsmoking Women, *JAMA*, 8; 271(22), 1752-9(1994)
- 45) Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Darby SC, Ferro G, Fortes C, Gonzalez CA, Jokel KH, Krauss M, Kreienbrock L, Kreuzer M, Mendes A, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabein H, Riboli E, Schmid G, Simonato L, Tredaniel J, Whitley E, Wichmann HE, Winck C, Zambon P, Saracci R; Multi-center Case-Control Study of Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer in Europe, *Journal of the National Cancer Institute*, 90(19),1440-1450(1998)
- 46) Husgafvel-Pursiainen K, Boffetta P, Kannio A, Nyberg F, Pershagen G, Mukeria A, Constantinescu V, Fortes C and Benhamou S; p53 Mutations and Exposure to Environmental Tobacco Smoke in a Multicenter Study on Lung Cancer, *Cancer Research*, 60, 2906-2911(2000)
- 47) Kreuzer M, Krauss M, Kreienbrock L, Jockel KH and Wichmann EH; Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer: A Case-Control Study in Germany, *American Journal of Epidemiology*, 151(3), 241-250(2000)
- 48) Miller DP, Vivo ID, Neuberger D, Wain JC, Lynch TJ, Su L and Christiani DC; Association between Self-Reported Environmental Tobacco Smoke Exposure and Lung Cancer: Modification by GSTP1 Polymorphism, *International Union Against Cancer*, 104, 758-763(2003)
- 49) Zaridze D, Maximovitch D, Yanaya GZ, Aitakov ZN and Boffetta P; Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Risk of Lung Cancer in Non-Smoking Women from Moscow, Russia, *International Union Against Cancer*, 75, 335-338 (1998)
- 50) Johnson KC, Hu J, Mao Y and The Canadian Cancer

- Registries Epidemiology Research Group; Lifetime Residential and Workplace Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer in Never-Smoking Women, Canada, 1994–97, *International Union Against Cancer*, 93, 902–906 (2001)
- 51) Kabat GC, Stellman SD and Wynder EL; Relation between Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer in Lifetime Nonsmokers, *American journal of epidemiology*, 142(2), 141-148(1995)
- 52) Wang L, Lubin JH, Zhang SR, Metayer C, Xia Y, Brenner A, Shang B, Wang Z and Kleinerman RA; Lung Cancer and Environmental Tobacco Smoke in a Non-Industrial Area of China, *International Union Against Cancer*, 88, 139–145 (2000)
- 53) Kim CH; Environmental Tobacco Smoke, Genetic Susceptibility, and Lung Cancer among Never Smokers, *UCLA Electronic Theses and Dissertations*, National Cancer Institute, 1-109(2016)
- 54) Liang D, Wang J, Li D, Shi J, Jing J, Shan B and He Y; Lung Cancer in Never-Smokers: A Multicenter Case-Control Study in North China, *Frontiers in Oncology*, 9(1354), 1-9(2019)
- 55) Butler KM, Huntington-Moskos L, Rayens MK, Wiggins AT, Hahn EJ; Access to Free Home Test Kits for Radon and Secondhand Smoke to Reduce Environmental Risks for Lung Cancer, *Journal of Environmental Health*, 81(3),1-6(2018)
- 56) Ohida T, Kaneita Y, Osaki Y, Harano S, Tanihata T, Takemura S, Wada K, Kanda H, Hayashi K, Uchiyama M; Is Passive Smoking Associated With Sleep Disturbance Among Pregnant Women?, *SLEEP*, 30(9), 1155-1161 (2007)
- 57) Schwartz J, Bottorff JL and Richardson CG; Secondhand Smoke Exposure, Restless Sleep, and Sleep Duration in Adolescents, *Sleep Disorders*, 1-7 (2014)
- 58) Zandy M, Chang V, Rao DP, Do MT; Tobacco smoke exposure and sleep: estimating the association of urinary cotinine with sleep quality, *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada*, 40(3) 70-80(2020)
- 59) Chang VC, Chaput JP, Roberts KC, Jayaraman G, Do MT; Factors associated with sleep duration across life stages: results from the Canadian Health Measures Survey, *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada*, 38(11), 404-418(2018)
- 60) Zhou B, Ma Y, Wei F, Zhang L, Chen X, Peng S, Xiong F, Peng X, NiZam B, Zou Y, Huang K; Association of active/passive smoking and urinary 1-hydroxypyrene with poor sleep quality: A cross-sectional survey among Chinese male enterprise workers, *Tobacco Induced Diseases*,16(23), 1-10(2018)
- 61) Xu X, Liu D, Zhang Z, Sharma M and Zhao Y; Sleep Duration and Quality in Pregnant Women: A Cross-Sectional Survey in China, *Environmental Research and Public Health*, 14(7), 817-831(2017)
- 62) Sabanayagam C and Shankar A; The association between active smoking, smokeless tobacco, secondhand smoke exposure and insufficient sleep, *Sleep Medicine*, 12(1), 7–11(2011)
- 63) Davila EP, Lee DJ, Fleming LE, LeBlanc WG, Arheart K, Dietz N, Lewis JE, McCollister K, Caban-Martinez A, Bandiera F; Sleep disorders and secondhand smoke exposure in the U.S. population, *Nicotine & Tobacco Research*, 12(3), 294–299(2010)
- 64) Khorasanchi Z, Bahrami A, Avan A, Jaber N, Rezaey M, Bahrami-Taghanaki H, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M; Passive smoking is associated with cognitive and emotional impairment in adolescent girls, *General Psychology*, 146 (1), 68-78(2019)

- 65) O'Callaghan F, O'Callaghan M, Scott JG, Najman J and Mamun AA; Effect of maternal smoking in pregnancy and childhood on child and adolescent sleep outcomes to 21 years: a birth cohort study, *BMC Pediatrics*, 19:70,1-12(2019)
- 66) Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, Zhang WS, Thomas GN, Adab P; Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study, *THE LANCET*, 370: 751–757(2007)
- 67) Mohammad Y, Shaaban R, Al-Zahab BA, Khaltaev N, Bousquet J, Dubaybo B; Impact of active and passive smoking as risk factors for asthma and COPD in women presenting to primary care in Syria: first report by the WHO-GARD survey group, *International Journal of COPD*, 2013:8 473–482(2013)
- 68) Yildiz T, Topcu F, Celik Y, Akyildiz L, Ates G, Durak D; Effect of passive smoking on the development of chronic obstructive pulmonary disease in southeastern Turkey, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 40 (3): 349-355(2010)
- 69) Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH and Blanc PB; Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease, *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 4:7, 1-8(2005)
- 70) Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, Chen B, Wang C, Ni D, Wang X, Wang D, Liu S, Lu J, Zheng J, Zhong N and Ran P; COPD in Chinese nonsmokers, *European Respiratory Journal*, 33(3), 509–518(2009)
- 71) Lee SJ, Kim SW, Kong KA, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH; Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease among never-smokers in Korea, *International Journal of COPD*, 2015:10 497–506(2015)
- 72) Hagstad S, Bjerg A, Ekerljung L, Backman H, Lindberg A, Rönmark E and Lundbäck B; Passive Smoking Exposure Is Associated with Increased Risk of COPD in Never Smokers, *CHEST*, 145(6), 1298-1304 (2014)
- 73) Johannessen A, Bakke PS, Hardie JA and Eagan TML; Association of exposure to environmental tobacco smoke in childhood with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in adults, *Respirology*, 17, 499–505(2012)
- 74) Jordan RE, Cheng KK, Miller MR, Adab P; Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease: cross-sectional analysis of data from the Health Survey for England, *BMJ Open* 2011;1,1-9(2011)
- 75) Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R; Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke, *Tobacco Control* ,8,156-160(1999)
- 76) Zhang X, Shu XO, Yang G, Li HL, Xiang YB, Gao Y, Li Q and Zheng W; Association of Passive Smoking by Husbands with Prevalence of Stroke among Chinese Women Nonsmokers, *American Journal of Epidemiology*, 161, 213–218(2005)
- 77) He Y, Lam TH, Jiang B, Wang J, Sai X, Fan L, Li X, Qin Y, Hu FB; Passive Smoking and Risk of Peripheral Arterial Disease and Ischemic Stroke in Chinese Women Who Never Smoked, *Circulation*, 118,1535-1540(2008)
- 78) Hou L, Han W, Jiang J, Liu B, Wu Y, Zou X, Xue F, Chen Y, Zhang B, Pang H, Wang Y, Wang Z, Hu Y and Li J; Passive smoking and stroke in men and women: a national population based case-control study in China, *Scientific Reports*,7(1),1-9(2017)
- 79) Lin MP, Ovbiagele B, Markovic D, Towfighi A; Association of Secondhand Smoke With Stroke Outcomes, *Stroke*, 47,2828-2835(2016)

80) You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM and Donnan GA; Ischemic Stroke Risk and Passive Exposure to Spouses' Cigarette Smoking, *American Journal of Public Health*, 89, 572-575 (1999)

81) Shiue I; Modeling the Effects of Indoor Passive Smoking at Home, Work, or Other Households on Adult Cardiovascular and Mental Health: The Scottish Health Survey, 2008–2011, *Environmental Research and Public Health*, 11, 3096-3107(2014)



Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					

ふりがな \_\_\_\_\_

名前 \_\_\_\_\_、年齢（ \_\_\_\_\_ 歳）、性別（ 男性 ・ 女性 ）

<p>問1. <u>現在の喫煙状況</u>についてお尋ねします。</p>	<p>1. 同じ銘柄の加熱式たばこを継続して吸っている。                  2. 違う銘柄の加熱式たばこを吸っている。                  3. 複数の加熱式たばこを吸っている。                  4. 加熱式たばこと紙巻たばこを両方吸っている。                  5. その他（ _____ ）を吸っている。</p>
<p>問2. <u>問1で1～4と答えた方</u>にお尋ねします。                  現在吸っている加熱式たばこまたは紙巻たばこの種類は何ですか？                  （当てはまるものに「O」印）</p>	<p>1. IQOS（アイコス）                  2. PloomTECH（プルーム・テック）                  3. glo（グロー）                  4. 紙巻きたばこ（銘柄： _____）</p>
<p>問3. <u>問1で1～4と答えた方</u>にお尋ねします。</p> <p>① 加熱式の場合                  1日何本または何カプセル、何年間吸っていますか？  <u>IQOS（アイコス）やglo（グロー）の場合：</u>                  1日平均のカートリッジの本数を記入。</p> <p>それ以前に吸っていたものがあればお答えください。</p> <p><u>PloomTECH（プルーム・テック）の場合：</u>                  1日平均のカプセルの個数を記入。</p> <p>それ以前に吸っていたものがあればお答えください。</p> <p>② 紙巻たばこの場合</p> <p>それ以前に吸っていたものがあればお答えください。</p>	<p><u>IQOS（アイコス）やglo（グロー）</u>                  1日（ _____ ）本、（ _____ ）年間</p> <p>銘柄（ _____ ）                  1日（ _____ ）本、（ _____ ）年間</p> <p><u>PloomTECH（プルーム・テック）</u>                  1日（ _____ ）カプセル、（ _____ ）年間</p> <p>銘柄（ _____ ）                  1日（ _____ ）本、（ _____ ）年間</p> <p>紙巻たばこ                  1日（ _____ ）本、（ _____ ）年間</p> <p>銘柄（ _____ ）                  1日（ _____ ）本、（ _____ ）年間</p>

問4. 朝起きて、最初の <u>たばこ</u> を吸うのは何分後ですか？	1. 5分以内 2. 6~30分 3. 31~60分 4. 60分以降
問5. <u>自宅</u> での喫煙場所についてお尋ねします。 (当てはまるものに「○」印、複数回答可)	1. 居間 2. 台所 3. 自分の部屋 4. 寝室 5. 換気扇の下 6. ベランダ 7. 屋外 8. 家庭では全く吸わない 9. その他 ( )
問6. <u>配偶者</u> の目の前で <u>たばこ</u> を吸っていますか？ (当てはまるものに「○」印)	1. はい 2. ときどき目の前で吸っている 3. いいえ
問7. <u>子供</u> の目の前で <u>たばこ</u> を吸っていますか？ (当てはまるものに「○」印)	1. はい 2. ときどき目の前で吸っている 3. いいえ
問8. <u>職場</u> での喫煙環境はどれですか？ (当てはまるものに「○」印)	1. 完全禁煙 2. 分煙 3. 自由に吸える
問9. あなたの <u>自覚症状</u> についてお尋ねします。(複数回答可)	1. 咳 2. 痰 3. 息切れ 4. その他 ( ) 5. 特にない
問10. ここ1ヶ月以内に、 <u>たばこ臭い場所</u> に行くことはありましたか？	1. ない 2. ある ( パチンコ・居酒屋・レストラン・バー・同伴者が喫煙するカラオケ ) ( ) 回程度/月 ・ ( ) 回程度/年

ご協力ありがとうございました。

研究① 配偶者

帰入日 (                      年                      月                      日)

ふりがな \_\_\_\_\_

名 前 \_\_\_\_\_、年齢 (                      歳)、性別 ( 男性 ・ 女性 )

問1. あなたは喫煙していますか？	1. はい                      2. いいえ
問2. 問1で「はい」と答えた方 喫煙している種類は何ですか？	1. 紙巻たばこ 2. 加熱式たばこ 3. その他 (                      )
問3. 問1で「いいえ」と答えた方 あなたは受動喫煙を受けているとお考えですか？	1. はい 2. いいえ
問4. 問3で、「はい」と答えられた方は、 どこで、約何年くらい受動喫煙を受けているとお考えですか？	どこで (                      ) 何 年 (                      )
問5. 配偶者の方は、あなたの目の前で「たばこ等」を吸っていますか？ (当てはまるものに「○」印)	1. はい 2. ときどき目の前で吸っている 3. いいえ
問6. 現在「働いている方」はお答えください。 職場での喫煙環境はどれですか？ (当てはまるものに「○」印)	1. 完全禁煙 2. 分煙 3. 自由に吸える 4. 仕事はしていない
問7. 現在「働いている方」はお答えください。 職場において、この1ヵ月間に、自分以外の人が吸っていたたばこの煙を吸う機会がありましたか？ (当てはまるものに「○」印)	1. ほぼ毎日 2. 週に数回程度 3. 週に1回程度 4. 月に1回程度 5. 全くなかった
問8. あなたの自覚症状についてお尋ねします。 (複数回答可)	1. 咳                      2. 痰                      3. 息切れ 4. その他 (                      ) 5. 特にない
問9. 加熱式たばこの健康影響についてご存じのことを記入下さい。	(                      )
問10. ここ1ヶ月以内に、たばこ臭い場所に行くことはありましたか？	1. ない 2. ある ( パチンコ ・ 居酒屋 ・ レストラン ・ バー ・ 同伴者が喫煙するカラオケ ) (                      ) 回程度/月 ・ (                      ) 回程度/年

ご協力ありがとうございました。





<p>問7. 職場以外で、あなたは受動喫煙を受けているとお考えですか？</p>	<p>1. はい 2. いいえ</p>
<p>問8. 問7で、「はい」と答えられた方は、どこで、約何年くらい受動喫煙を受けているとお考えですか？</p>	<p>どこで ( ) 何 年 ( )</p>
<p>問9. あなたはたばこ臭い場所に行くことはありましたか？</p>	<p>1. ない 2. ある ( パチンコ・居酒屋・レストラン・バー・同伴者が喫煙するカラオケ ) ( ) 回程度/月 ・ ( ) 回程度/年</p>
<p>問10. あなたの自覚症状についてお尋ねします。 (複数回答可)</p>	<p>1. 咳                    2. 痰                    3. 息切れ 4. その他 ( ) 5. 特にない</p>
<p>問11. 加熱式たばこの健康影響についてご存じのことを記入下さい。</p>	<p>( )</p>
<p>問12. 職場における新型コロナウイルス感染対策についてお尋ねします。 (複数回答可)</p>	<p>1. 新型コロナ対策として、従業員とお客様の間にアクリル板等が設置してある 2. 新型コロナ対策として、お客様の間にアクリル板が設置してある 3. 常に窓が開けられ換気されている 4. 従業員の休憩場所に、従業員の間アクリル板が設置してある 5. その他 ( )</p>

ご協力ありがとうございました。







研究③ 対象者① 紙巻たばこ→加熱式たばこ (配偶者 変更後 1年後)

記入日 ( 年 月 日)

ふりがな \_\_\_\_\_

名前 \_\_\_\_\_、年齢 ( 歳)、性別 ( 男性・女性 )

問1. あなたは喫煙していますか？	1. はい 2. いいえ
問2. 問1で「はい」と答えた方 喫煙している種類は何ですか？	1. 紙巻たばこ 2. 加熱式たばこ 3. その他 ( )
問3. 問1で「いいえ」と答えた方 あなたは受動喫煙を受けているとお考えですか？	1. はい 2. いいえ
問4. 問3で、「はい」と答えられた方は、 どこで、約何年くらい受動喫煙を受けているとお考えですか？	どこで ( ) 何年 ( )
問5. <u>職場での喫煙環境</u> はどれですか？ (当てはまるものに「○」印)	1. 完全禁煙 2. 分煙 3. 自由に吸える 4. 仕事はしていない
問6. 配偶者の方は、 <u>あなたの目の前で「加熱式たばこ」</u> を吸っていますか？ (当てはまるものに「○」印)	1. はい 2. ときどき目の前で吸っている 3. いいえ
問7. 現在「働いている方」はお答えください。 職場において、この1ヵ月間に、自分以外の人が吸っていた <u>たばこの煙を吸う機会</u> がありましたか？ (当てはまるものに「○」印)	1. ほぼ毎日 2. 週に数回程度 3. 週に1回程度 4. 月に1回程度 5. 全くなかった
問8. あなたの <u>自覚症状</u> についてお尋ねします。(複数回答可)	1. 咳 2. 痰 3. 息切れ 4. その他 ( ) 5. 特にない
問9. <u>加熱式たばこの健康影響</u> についてご存じのことを記入下さい。	( )
問10. 配偶者の方が <u>加熱式たばこに変更後、1年の間に、あなたはたばこ臭い場所</u> に行くことはありましたか？	1. ない 2. ある ( パチンコ・居酒屋・レストラン・バー・同伴者が喫煙するカラオケ ) ( )回程度/月 ・ ( )回程度/年

ご協力ありがとうございました。

研究③ 対象者① 紙巻たばこ→加熱式たばこ (子供 変更後 1年後)

記入日 ( 年 月 日)

ふりがな \_\_\_\_\_

名前 \_\_\_\_\_、年齢 ( \_\_\_\_\_ 歳)、性別 ( 男性・女性 )

問1. あなたは喫煙していますか？	1. はい 2. いいえ
問2. 問1で「はい」と答えた方 喫煙している種類は何ですか？	1. 紙巻たばこ 2. 加熱式たばこ 3. その他 ( )
問3. 問1で「いいえ」と答えた方 あなたは受動喫煙を受けているとお考えですか？	1. はい 2. いいえ
問4. 問3で、「はい」と答えられた方は、 どこで、約何年くらい受動喫煙を受けているとお考えですか？	どこで ( ) 何年 ( )
問5. 職場での喫煙環境はどれですか？ (当てはまるものに「○」印)	1. 完全禁煙 2. 分煙 3. 自由に吸える 4. 仕事はしていない
問6. 保護者の方は、あなたの目の前で「加熱式たばこ」を吸っていますか？ (当てはまるものに「○」印)	1. はい 2. ときどき目の前で吸っている 3. いいえ
問7. 現在「働いている方」はお答えください。 職場において、この1ヵ月間に、自分以外の人が吸っていたたばこの煙を吸う機会がありましたか？ (当てはまるものに「○」印)	1. ほぼ毎日 2. 週に数回程度 3. 週に1回程度 4. 月に1回程度 5. 全くなかった
問8. あなたの自覚症状についてお尋ねします。(複数回答可)	1. 咳 2. 痰 3. 息切れ 4. その他 ( ) 5. 特にない
問9. 加熱式たばこの健康影響についてご存じのことを記入下さい。	( )
問10. あなたと接する時間が長い保護者(父、母、その他)の方はどなたですか？	1. 父 2. 母 3. その他 ( )

ご協力ありがとうございました。





研究③ 対象者② 加熱式たばこ → 禁煙 (子供 変更後 1 年後)

記入日 (            年            月            日 )

ふりがな \_\_\_\_\_

名 前 ( \_\_\_\_\_ )、年齢 ( \_\_\_\_\_ 歳)、性別 ( 男性 ・ 女性 )

問 1. あなたの保護者は、禁煙を継続していますか？	1. はい 2. いいえ
問 2. あなたは現在、喫煙していますか？	1. はい 2. いいえ
問 3. あなたは受動喫煙を受けているとお考えですか？	1. はい 2. いいえ
問 4. 問 3 で、「はい」と答えられた方は、どこで、約何年くらい受動喫煙を受けているとお考えですか？	どこで (            ) 何 年 (            )
問 5. 職場での喫煙環境はどれですか？ (当てはまるものに「○」印)	1. 完全禁煙                      2. 分煙 3. 自由に吸える              4. 仕事はしていない
問 6. 問 1 で「いいえ」と答えた方にお尋ねします。保護者の方は、あなたの目の前で「紙巻たばこや加熱式たばこ」を吸っていますか？ (当てはまるものに「○」印)	1. はい 2. とくとき目の前で吸っている 3. いいえ
問 7. 現在「働いている方」はお答えください。 職場において、この 1 カ月間に、自分以外の人が吸っていたたばこの煙を吸う機会がありましたか？ (当てはまるものに「○」印)	1. ほぼ毎日 2. 週に数回程度 3. 週に 1 回程度 4. 月に 1 回程度 5. 全くなかった
問 8. あなたの自覚症状についてお尋ねします。(複数回答可)	1. 咳            2. 痰            3. 息切れ 4. その他 (            ) 5. 特にない
問 9. 加熱式たばこの健康影響についてご存じのことを記入下さい。(複数回答可)	(            )
問 10. あなたと接する時間が長い保護者 (父、母、その他) の方はどなたですか？	1. 父 2. 母 3. その他 (            )

ご協力ありがとうございました。

2021年4月28日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小川 久雄

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発 (20FA1004)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 熊本大学大学院生命科学研究部・教授  
(氏名・フリガナ) 大森 久光・オオモリ ヒサミツ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 5 月 6 日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人 鹿児島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 佐野 輝

次の職員の令和 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発 (20FA1004)
- 研究者名 (所属部局・職名) 学術研究院医歯学域医学系 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 井上 博雅 ・ イノウエ ヒロマサ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人 鹿児島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和3年 4月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発
- 研究者名 (所属部局・職名) 事業支援機構・教授  
(氏名・フリガナ) 黒澤 一・クロサワ ハジメ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

研究準備段階のため

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年 4月 28日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 女子栄養大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 香川 明夫

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発 (20FA1004)
- 研究者名 (所属部局・職名) 栄養学部 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 緒方 裕光 ・ オガタ ヒロミツ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 産業医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 尾辻 豊 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発
- 研究者名 (所属部局・職名) 産業保健学部・教授  
(氏名・フリガナ) 櫻田 尚樹・クヌギタ ナオキ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。