

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。