

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、樺田、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-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-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。