

令和 7 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)
分担研究報告書

尿中ニコチン代謝物を指標とした加熱式・紙巻たばこ使用者および受動喫煙者のニコチン曝露評価に
関する研究

研究分担者 稲葉洋平 国立保健医療科学院
研究分担者 溝上哲也 国立健康危機管理研究機構
研究分担者 牛山 明 国立保健医療科学院
研究協力者 三宅 遥 国立健康危機管理研究機構

加熱式たばこは 2014 年の発売以降急速に普及し、令和 6 年国民健康・栄養調査では喫煙者の約 4 割が加熱式たばこを使用している。「紙巻たばこより害が少ない」との認識が広く浸透している一方、依存性物質であるニコチンへの曝露実態は十分に解明されていない。本研究は、加熱式および紙巻たばこによるニコチン曝露量を客観的に比較することを目的とした。事業所の健康診断受診者 892 名（自己申告：喫煙者 146 名、受動喫煙者 79 名、非喫煙者 667 名）から同意を得て尿試料の提供を受け、LC/MS/MS を用いて Nicotine、(1'S,2'S)-Nicotine-1'-oxide、Cotinine、3-Hydroxycotinine、および各グルクロン酸抱合体の計 7 成分を定量し、その合計値を総ニコチン代謝物（Total Nicotine metabolites：TNM）と定義した。creatinine 補正值を群間で比較した。自己申告と実測値の乖離が多数認められたため、尿中 Nicotine・Cotinine 濃度に基づくカットオフ値で喫煙状況を再分類したうえで解析を行った。統計解析には Kruskal-Wallis 検定および Dunn 検定（Bonferroni 補正）を用い、 $p<0.05$ を有意とした。その結果、喫煙者・受動喫煙者・非喫煙者の各群間で TNM に有意差が認められた（中央値：1,982、4.50、2.04 ng/mg creatinine）。喫煙者間の比較では、紙巻たばこ喫煙者と加熱式たばこ喫煙者の間で TNM（中央値：紙巻 2,380、加熱式 2,333）および Cotinine のいずれにも有意差は認められず、加熱式たばこ喫煙者も紙巻たばこ喫煙者と同程度のニコチン曝露を受け、同等の依存リスクを有することが示唆された。加熱装置別では IQOS が glo・Ploom より有意に低値であり、主流煙中ニコチン含有量との関連が示唆された。受動喫煙者間でも紙巻・加熱式間に有意差は認められず、加熱式たばこの受動喫煙の影響も無視できないことが明らかとなった。「害が少ない」との認識には注意を要し、客観的指標に基づく正確な情報提供と、自己申告に依存しない曝露評価の継続的な実施が求められる。

A. 研究目的

令和6年国民健康・栄養調査によると、成人の喫煙率は14.8%であり、喫煙者の約4割が加熱式たばこを使用している[1]。加熱式たばこは2014年のIQOS発売以降急速に市場を拡大し、特に若年層や女性では加熱式が紙巻たばこの使用者を上回る年代も存在するなど、普及が進んでいる[1]。

一方で、加熱式たばこは発売から日が浅く、その健康影響については不明な点が多い。とりわけ、たばこ葉に含まれ強い依存性を有するニコチンへの曝露実態は十分に解明されていない。

喫煙者が加熱式たばこを使用する理由として、「紙巻たばこより害が少ない」「周囲の人への害が少ない」との認識が上位に挙げられている[2]。実際に、国内のインターネット調査(JASTIS 2020)では、現喫煙者、特に加熱式たばこ使用者は、非喫煙者に比べて加熱式たばこが「自分への害が小さい」「他人への害がない」と認識する傾向が強いことが、性別を問わず示されている[3]。こうした認識から、非喫煙者の同席下で加熱式たばこを使用する場面も増えていると考えられ、受動喫煙による健康影響の調査も求められている。加熱式たばこの受動喫煙では、非喫煙の家族の尿中総ニコチン代謝物が上昇することも報告されている[4]。

このような認識が形成された背景の一つに、日本のたばこ広告が法的規制ではなく自主規制に委ねられている点がある。加熱式たばこの発売当初、たばこ産業は、加熱式たばこの主流煙(エアロゾル)中の有害化学物質量が標準紙巻たばこと比較して約90%削減されたとする広告やパンフレットを展開した[5]。しかし、この削減はWHOが指定する一部の有害成分についての「量」の比較であって、「有害性(疾病や死亡のリスク)」そのものの低減を意味するものではない。さらに重要なことに、依存性物質であるニコチンはこの削減の対象に含まれ

ておらず、加熱式たばこにも紙巻たばこと同等量のニコチンが含まれることが報告されている[5]。それにもかかわらず「9割削減」という表現が強調されたことで、「加熱式たばこは害が少ない」「ニコチン依存になりにくい」という誤った認識が広まった可能性がある。

ニコチンは体内で多様な経路を経て代謝され、尿中に複数の代謝物として排泄される[6]。そのため、尿中ニコチン代謝物を測定することで、各個人の実際のニコチン曝露量を客観的に評価することができる[7]。ただし、ニコチン代謝酵素CYP2A6には遺伝子多型があり、日本人ではその活性が低下・欠損する者が一定の割合で存在するため、尿中ニコチン代謝物の濃度には大きな個人差が生じる[8,9]。本研究で複数の代謝物を合算した総ニコチン代謝物(TNM)を指標とするのは、こうした代謝の個体差の影響を低減するためである。また、喫煙状況の把握は自己申告に依存することが多く、申告と実態の乖離が評価精度に影響する課題がある。

そこで本研究は、加熱式および紙巻たばこによるニコチン曝露の実態を比較検討することを目的とし、喫煙者・受動喫煙者・非喫煙者の尿中ニコチン代謝物を分析した。あわせて、自己申告に依存しない客観的指標に基づく分類を試み、より正確な曝露量評価を目指した。

B. 研究方法

1. 分析対象物質

体内に入ったニコチンは様々な経路で代謝され、尿中に複数のニコチン代謝物として存在する。本研究ではNicotine、(1'S,2'S)-Nicotine-1'-oxide、Cotinine、3-Hydroxycotinine、およびこれらのグルクロン酸抱合体であるNicotine glucuronide、Cotinine glucuronide、3-Hydroxycotinine glucuronideの計7成分を対象とした。グルクロン酸抱合体は後述の酵素処理により抱合前の物質へ変換されるため、分析はNicotine、(1'S,2'S)-Nicotine-1'-oxide、

Cotinine、3-Hydroxycotinine の 4 成分について実施した。これら 7 成分の合計値を総ニコチン代謝物 (TNM) と定義した。

2. 前処理および分析法

MilliQ 水で希釈した尿 500 μ L (喫煙者は 100 倍、受動喫煙者・非喫煙者は 2 倍希釈) に 100 mM 酢酸緩衝液 (pH 4.50) 2 mL、 β -グルクロニダーゼ (from *Helix pomatia*) 500 U を加え、37°C で 6 時間酵素処理を行った。酵素処理後、内部標準物質 (Nicotine-d3・Cotinine-d3・3-Hydroxycotinine-d3 混合液および (1'S,2'S)-Nicotine-1'-oxide-d3、各 1 μ g/mL) を 5 μ L ずつ、2N NaOH 65 μ L を加え、20 分間氷冷後、遠心分離 (4°C、3,000 rpm、10 分) を行った。ENVI-Carb (Supelco 社製) で固相抽出を行い、MilliQ 水 2 mL・20% MeOH 3 mL で洗浄後、アセトニトリル 2.5 mL で溶出した。なお、酵素処理条件は 0 U・500 U・1,000 U、処理時間 3 時間・6 時間の組合せで検討した結果、特に Cotinine において処理時間による差が認められ、グルクロン酸抱合体を持たない (1'S,2'S)-Nicotine-1'-oxide では酵素処理の影響がないことを確認した。これらより、最適条件を 500 U 添加・37°C・6 時間処理と決定した。

3. LC/MS/MS 分析条件

分析装置には LC/MS/MS (Waters 製 Xevo TQ-S micro)、分析カラムには ACQUITY™ Premier BEH HILIC (1.7 μ m、2.1×100 mm、VanGuard™ FIT 付、Waters 社) を使用した。

4. 研究参加者

尿試料は事業所の健康診断受診者から同意を得て提供された計 892 名分を用いた。本人へのアンケートに基づき喫煙者・受動喫煙者・非喫煙者に分類 (自己申告) し、喫煙者には喫煙方法 (紙巻・加熱式・併用)、加熱装置の種類 (IQOS・glo・Ploom)、1 日当たりの喫煙本数を、受動喫煙者に

は受動喫煙しているたばこの種類を質問した。自己申告による分類の内訳を Table 1 に示す。

5. 統計解析

解析ソフトは IBM SPSS Statistics 31 を使用した。尿中ニコチン代謝物濃度は右に大きく歪んだ分布を示したため、群間比較にはノンパラメトリックな Kruskal-Wallis 検定を用い、検定が有意であった場合には、Dunn 検定 (Bonferroni 補正) による多重比較を行った。結果の要約には中央値を用いた。有意水準は $p < 0.05$ をもって統計学的に有意と判定した。

6. 倫理面への配慮

本研究は国立健康危機管理研究機構における倫理審査委員会の承認 (承認番号: JIHS-S-001140-27) を得た多機関共同研究である。承認後、国立保健医療科学院において実施許可を得て実施した。尿試料は健康診断受診者から文書による同意を得て提供されたものを使用した。

C. 研究結果及び考察

(1) 喫煙・受動喫煙の有無による比較とカットオフ値の検討

自己申告による受動喫煙者および非喫煙者の中に、喫煙者に匹敵する曝露量を示す例が多数確認された (Fig. 1 左)。これは自己申告の不正確さに起因すると考えられたため、先行研究に基づき以下のカットオフ値を設定して再分類を行った。

- ① 喫煙者への再分類 (隠れ喫煙の除外): 受動・非喫煙者のうち Nicotine ≥ 36.8 ng/mg Cr. または Cotinine ≥ 36.8 ng/mg Cr. を満たす者を喫煙者と定義 (該当: 受動喫煙者 13 名、非喫煙者 79 名)。
- ② 受動喫煙者への再分類: 非喫煙者のうち Cotinine ≥ 0.17 ng/mL かつ ≥ 0.31 ng/mg Cr. を共に満たす者を受動喫煙者と定義 (該当: 非喫煙者 93 名)。

再分類後の解析では、喫煙者（中央値 1,982）と受動喫煙者（4.50）、喫煙者と非喫煙者（2.04）の各群間でそれぞれ有意差が認められた（Fig.1 右）。喫煙者の定義をニコチン曝露量の分析値をもとに算出すると、喫煙率が自己申告結果の 16.4%から 26.7%へ変わることが確認された。

(2) 喫煙者間の比較

紙巻たばこと加熱式たばこの喫煙者間において、総ニコチン代謝物（中央値：紙巻 2,380、加熱式 2,333）および Cotinine（紙巻 550、加熱式 571）のいずれも有意差は認められなかった（Fig. 2）。この結果から、加熱式たばこの使用においても紙巻たばこと同程度のニコチン曝露が生じ、同等の依存リスクを有する可能性が示唆された。

加熱式たばこのデバイス別比較では、IQOS（中央値 2,163）が Ploom（3,258）および glo（3,020）と比較して有意に低値であった（図 3）。一方、主流煙中のニコチン量を比較したところ全群間で有意差が認められ（glo 1.55 mg/stick > Ploom 1.09 > IQOS 0.77）、主流煙中のニコチン含有量と喫煙者の実曝露量が相関していることが推察された。

(3) 受動喫煙者間の比較

紙巻たばこ（中央値 4.58）と加熱式たばこ（3.08）の受動喫煙者間に有意差は認められなかった（Fig. 4）。「紙巻たばこの曝露量が高い」とする先行研究とは異なる結果であるが、これは加熱式たばこの普及や加熱装置の性能向上に伴い、受動喫煙による曝露量が紙巻と同程度まで達している現状を反映している可能性がある。ただし、自己申告に基づく分類のため、曝露源となったたばこ種の誤認が影響した可能性も否定できない。

D. 考察

尿中ニコチン代謝物 7 成分の合計値（TNM）において、紙巻たばこと加熱式たばこの喫煙者間に有意な曝露量の差は認められなかった。加熱式た

ばこにおいても紙巻と同程度のニコチン曝露が生じており、ニコチン依存形成のリスクは同等であると推察される。これは、喫煙者が加熱式たばこを使用する理由として挙げる「加熱式たばこは紙巻たばこより害が少ない」という認識と相反する結果である。

また、自己申告では非喫煙者・受動喫煙者であっても、実測値では喫煙者に匹敵する曝露を示す例が多数認められた。このことから、受動喫煙の自覚がなくてもニコチンに曝露されている可能性があり、自己申告に依存した分類の限界が示された。本研究ではカットオフ値による客観的再分類を導入することで、この問題に一定程度対応した。

受動喫煙においても加熱式たばこの影響は無視できず、加熱式たばこ使用者の家族で尿中総ニコチン代謝物の上昇が認められるとの報告 [4] ととも一致する。「紙巻より害が少ない」という認識には注意を要し、喫煙者・非喫煙者を問わず、加熱式たばこの健康影響および受動喫煙に関する正しい認識の普及が必要である。

E. 結論

尿中ニコチン代謝物 7 成分の合計値（TNM）を指標として、加熱式・紙巻たばこによるニコチン曝露の実態を比較した結果、喫煙者間・受動喫煙者間のいずれにおいても両者に有意な曝露量の差は認められなかった。加熱式たばこは紙巻たばこと同程度のニコチン曝露・依存リスクを有すると考えられる。今後は、自己申告に頼らない客観的分類を用いた、より多角的な有害物質の曝露および生体影響の評価が求められる。

[引用文献]

- [1] 厚生労働省. 令和 6 年国民健康・栄養調査.
(https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_66279.html)
2026 年 5 月 1 日接続
- [2] 田極春美ほか. 加熱式たばこ使用者を対象と

したインターネット調査（定量調査）．厚生労働科学研究費補助金 特別研究報告書, p.115-140.

[3] Yuri K, Higashiyama A, Takemura S, et al. Do perceptions of the harm of heated tobacco products differ by smoking status? A cross-sectional analysis of the Japan Society and New Tobacco Internet Survey (JASTIS) 2020 in Japan. *BMJ Public Health*. 2025;3:e002516. doi:10.1136/bmjph-2024-002516.

[4] Onoue A, Inaba Y, Machida K, et al. Association between fathers' use of heated tobacco products and urinary cotinine concentrations in their spouses and children. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):6275. doi:10.3390/ijerph19106275.

[5] 稲葉洋平, 牛山明. 加熱式たばこ製品の有害性について. *保健医療科学*. 2020;69(2):144-152.

[6] 中島美紀ほか. CYP2A6 遺伝子多型がニコチン代謝の個体差に与える影響. *日本薬物動態学会年会講演要旨集*. 2009, 第 17 回, p.96-97.

[7] Matsumoto A, Ichiba M, Payton NM, et al. Simultaneous measurement of urinary total nicotine and cotinine as biomarkers of active and passive smoking among Japanese individuals. *Environ Health Prev Med*. 2013;18(3):244-250. doi:10.1007/s12199-012-0307-5.

[8] Nagano T, Shimizu M, Kiyotani K, et al. Biomonitoring of urinary cotinine concentrations associated with plasma levels of nicotine metabolites after daily cigarette smoking in a male Japanese population. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(7):2953-2964. doi:10.3390/ijerph7072953.

[9] Yang M, Kunugita N, Kitagawa K, et al. Individual differences in urinary cotinine levels in Japanese smokers: relation to genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(6):589-593.

F. 研究発表

1. 論文発表

稲葉洋平. 国際保健の視点から見たたばこ対策. 特集 公衆衛生における国際保健. *公衆衛生* 2026;90(2):143-152.

2. 学会発表

1. 稲葉洋平、伊原圭祐、内山茂久、牛山明. 尿中 DNA/RNA 損傷体の分析法の確立. 日本分析化学会第 74 年会. 北海道. 2025.9.24-26. Web 要旨集.

2. 稲葉 洋平、内山 茂久、戸次加奈江、楠瀬 翔一、牛山 明. 加熱式たばこはニコチン依存性が低いのか？たばこ葉から主流煙への移行率からの評価. 第 84 回日本公衆衛生学会総会. 静岡. 2025.10.29-31.講演集 p585.

3. 稲葉洋平、大和浩、緒方裕光、楠瀬翔一、戸次加奈江、牛山明. 「有害物質 90%削減」とニコチン依存の乖離— 加熱式たばこ主流煙ニコチン量と喫煙者曝露の実測評価 — 第 35 回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会. 沖縄. 2026.2.14-15. 同抄録集. P24.

4. 稲葉洋平、大和浩、大森久光、中田光紀、緒方裕光、牛山明. 尿中ニコチン・VOC 代謝物による製品別曝露評価. 第 96 回日本衛生学会学術総会. 栃木. 2026.3.20-21. 同公演集. S224.

5. 岡野有紗、稲葉洋平、三宅遥、溝上哲也、牛山明. 加熱式・紙巻たばこによるニコチン曝露の比較: 尿中ニコチン代謝物 7 成分を用いた評価. 日

本薬学会第 146 年会. 大阪. 2026.3.27-29. Web
講演集.

6. 伊原圭祐、稲葉洋平、戸張裕子、三宅遙、溝上
哲也、堀祐輔、牛山明. メチル化・酸化ストレス
損傷体を用いた喫煙関連リスク評価：尿中バイ
オマーカー測定法の検討. 日本薬学会第 146 年
会. 大阪. 2026.3.27-29. Web 講演集.

7. 稲葉洋平. 成分分析から考える加熱式タバコ
ー 見かけの低減と依存の継続. 薬剤師委員会
セッション「新型タバコと禁煙支援 ～薬剤師
の視点で考える～」第 19 回日本禁煙学会学術
総会. 大宮. 2025.11.29-30. PDF 抄録集 p52.

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

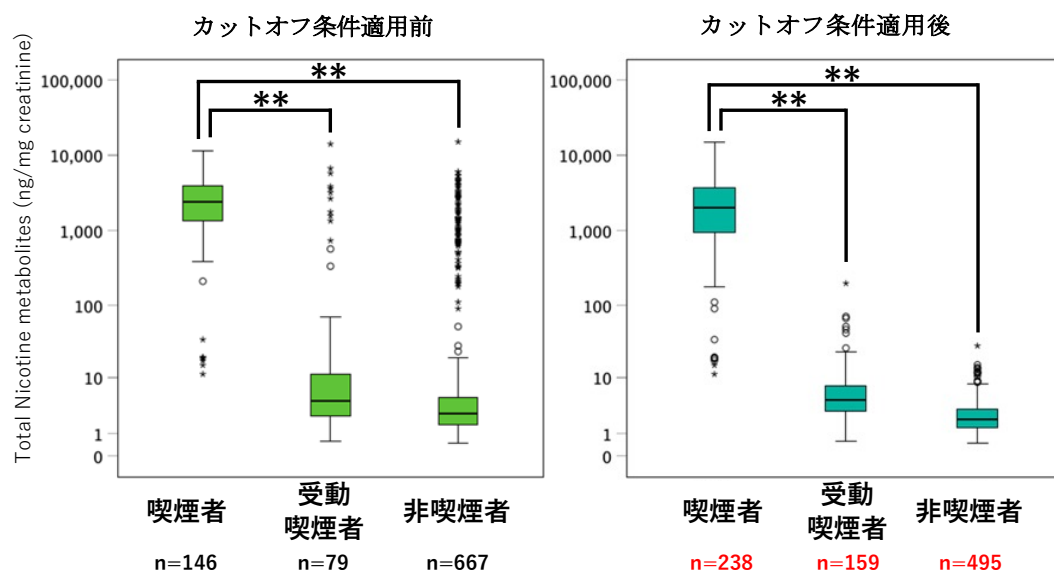


Fig. 1 参加者の総ニコチン代謝物分析結果

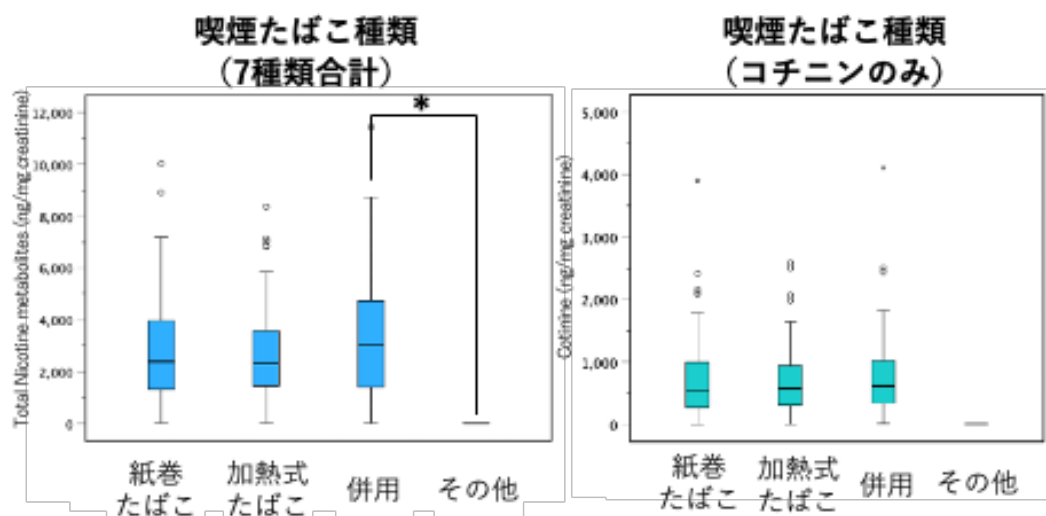


Fig. 2 喫煙者のニコチン代謝物分析結果

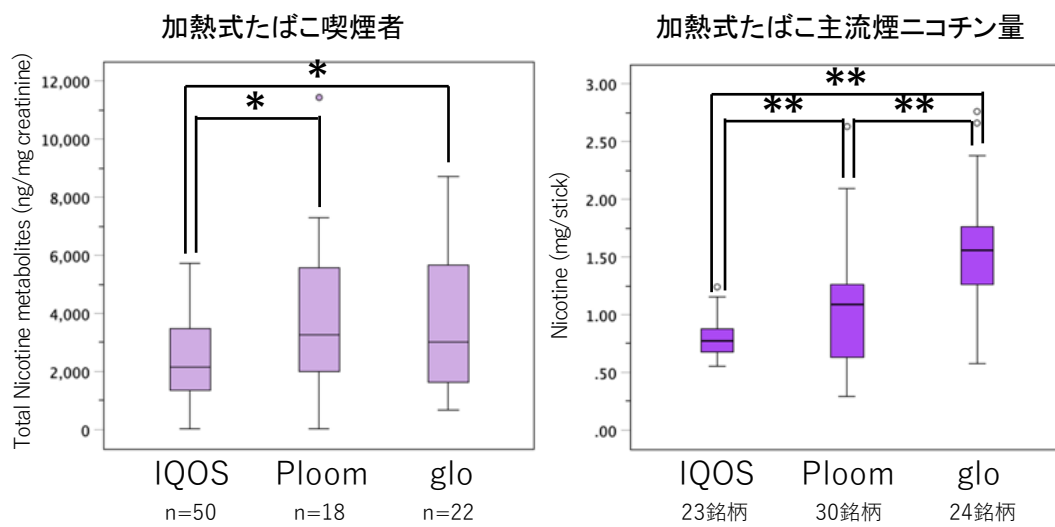


Fig. 3 加熱式たばこ喫煙者の製品別ニコチン代謝物量と加熱式たばこ製品別の主流煙ニコチン量

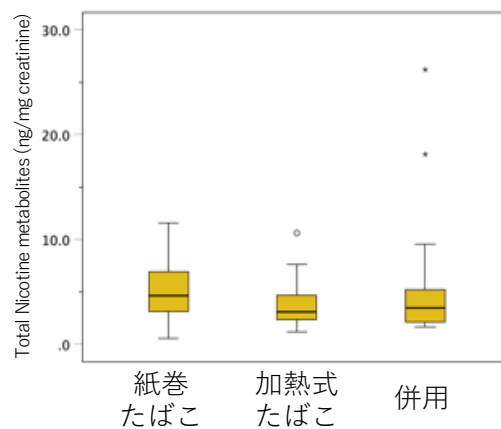


Fig. 4 尿中ニコチン代謝物量からみる受動喫煙の曝露原因 (使用たばこタイプ別比較)