

喫煙と COVID-19 との関連に関する文献レビュー等の紹介

研究協力者 大島 明 大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学教室特任教員

はじめに

COVID-19(新型コロナウイルス感染症)は pandemic としてますます猛威を振るいつつあり、世界の感染者数は 117,424,768 人 死者数は 2,608,231 人 (3月10日 12:57 時点) を数えている。日本国内では感染者数は 440,671 人、死亡者数は 8,299 人 (3月10日 12:57 時点) で、第1波、第2波に続いて 2019 年 12 月から第3波が押し寄せようやく新規感染者数のピークは過ぎたものの 2021 年 3 月 10 日新規感染者数は 679 人を数えている。また、ようやく開発されたワクチンは 2020 年 12 月 8 日に英国で接種が開始され、日本でも 2021 年 2 月 17 日からからまず医療従事者を対象として接種が開始されたが、全国民に行きわたるにはまだ相当の時間を要するため、マスク使用、手洗いやソーシャルディスタンスの徹底などの個人レベルでの予防対策は依然として重要である。

新型コロナウイルス感染症の重症化のリスク要因として高齢、基礎疾患が示されているが、喫煙が新型コロナウイルスの感染、発病、重症化、死亡とどのような関係があるのかについては、まだ明らかでない。そこで本稿では、これらの関連を調べた論文や公的機関の見解を調査して、2021 年 3 月時点での研究の現状を紹介する。

WHO と The Union Against Tuberculosis and Lung Disease の見解

● WHO の scientific brief¹⁾

WHO は、2020 年 5 月 26 日に Smoking and COVID-19 Scientific brief を公表し、6 月 30 日にはこの更新版を公表した¹⁾。ここでは、2020 年 5 月 12 日に査読付研究論文をレビューして、34 の研究論文 (26 の観察研究と 8 のメタアナリシス) について検討が行われた。その結果、COVID-19 に罹患した入院患者において喫煙が疾患の重症度および死亡の増加と関連していることを示唆しているとし、喫煙が重症化に関連している可能性が高いが、喫煙者の COVID-19 による入院リスクや SARS-CoV-2 による感染リスクを定量化したエビデンスは査読付文献には見当たらなかったとした。さらに、病院ベース(hospital-based)の研究の限界として、喫煙歴の正確な聴取は緊急時においては困難だと指摘し、人口集団ベース (population-based) の研究が必要だとした。

WHO では Scientific brief を受けて、Coronavirus disease (COVID-19); Tobacco のサイト²⁾ に Q&A を設けて、次の記載をしている。

Q: As a smoker, am I likely to get more severe symptoms if infected?

A: Smoking any kind of tobacco reduces lung capacity and increases the risk of many respiratory infections and can increase the severity of respiratory diseases. COVID-19 is an infectious disease that primarily attacks the lungs. Smoking impairs lung function making it harder for the body to fight off coronaviruses and other respiratory diseases. Available research suggests that smokers are at higher risk of developing severe COVID-19 outcomes and death.

厚生労働省でもこれを受けて、新型コロナウイルスに関する Q&A（一般の方向け）³⁾ の「新型コロナウイルス感染症の予防法」の「問1 感染を予防するために注意することはありますか。心配な場合には、どのように対応すればよいですか。」の回答の最後に喫煙に関する次の文章を掲載している。

「なお、喫煙に関しては、

- ・本年4月から、望まない受動喫煙を防止するための改正健康増進法が全面施行され、原則屋内禁煙となっています。事業者は、屋外喫煙所や屋内の喫煙専用室を設けることも可能ですが、これらの場所では距離が近づかざるを得ない場合があるため、会話や、携帯電話による通話を慎むようお願いします。

注) 詳しくはこちら

(<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000189195.html>)

- ・また、WHO のステートメントによれば、WHO が 2020 年 4 月 29 日に招集した専門家によるレビューにおいて、喫煙者は非喫煙者と比較して新型コロナウイルスへの感染で重症となる可能性が高いことが明らかになったことなどが報告されています (WHO statement: Tobacco use and COVID-19 (2020 年 5 月 11 日公表))。

(<https://www.who.int/news-room/detail/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19>)」

● The Union Against Tuberculosis and Lung Diseases による brief⁴⁾

国際結核肺疾患予防連合 (The Union Against Tuberculosis and Lung Diseases) は、2020 年 4 月 3 日に COVID-19 and TOBACCO: THE UNION'S BRIEF を公表、その後改訂を重ね、12 月 21 日に issue # 8 を公表、さらに 2021 年 3 月 1 日に更新版⁴⁾を公表した。

ここでは、WHO の声明や後述の Simons らのレビューに言及した上で、査読なしの研究も含めて、喫煙と COVID-19 に関する現在の科学的エビデンスから引き出すことの出来る一般的結論として次のように述べている。

ステージ 1 (新型コロナウイルスへの感染) :

喫煙と新型コロナウイルス感染との関連を明らかにするためには、人口集団の大きな標本に対して検査を実施し、無症状の症例や病院を訪れる必要がない軽微な症状の症例を把握する必要がある。これまでにこのリサーチクエスションに対して対応しようとした研究として、Israel, A.F., et al.(2020)の研究⁵⁾ と Almazeedi, S., et al.(2020)⁶⁾の 2 つを紹介して

いる。イスラエルで実施された Israel らの研究は、研究デザインがしっかりしており、喫煙が新型コロナウイルス感染リスクを軽減するというエビデンスを示していると評価した(後出の資料 1 参照)。一方、Almazeedi らの研究は、Kuwait の旅行者で外国からの帰国者に対する検査で把握されたすべての COVID-19 患者 1096 人に対する併存疾患や検査結果に関する広範で系統的な調査ではあるが、喫煙に関しては、調査対象の 1096 人中 44 人(4.0%)が喫煙者、1052 人(96.0%)が非喫煙者で、喫煙者 44 人中 5 人(11.4%)が ICU に入院、2 人(4.5%)が死亡していたことが示されているだけで、喫煙 COVID-19 患者が少数であったためかそれ以上の分析はなされていなかった。後述の Simons のレビューでは、Almazeedi らの研究の質は poor と評価された。

以上の点から、the Union は、現時点ではステージ 1 に関するエビデンスが少なく、喫煙と新型コロナウイルス感染との関連は明らかでないとして述べている。

ステージ 2 (新型コロナウイルス感染の発病：外来診療あるいは 24 時間以上の入院を要する症状の発現)：

喫煙とステージ 1 からステージ 2 への進展、すなわち感染から発病への進展との関連についても、まだ明らかでないとしている。理由は、エビデンスの少なさや研究方法上の問題をあげている。いくつかの研究では入院患者における喫煙率が一般人口における喫煙率よりも低いとしているが、この比較には重大な研究方法上の限界、すなわち selection bias(入院患者と一般人口の特性の違いによる喫煙率の差)があるとした。そして、このリサーチクエスチョンに答えるエビデンスとして、米国の退役軍人の医療保険データによる研究⁷⁾(資料 2 参照)、英国の一般医のネットワークによる研究⁸⁾(資料 3 参照)をあげた。この 2 つの研究では、後ろ向きコホートまたは断面調査による研究デザインを用いて、喫煙状況別に COVID-19 検査の陽性率や陽性者の入院率が比較検討された。

このほかに、デンマークの研究やメキシコの研究にも言及されていた。ただし、デンマークの研究⁹⁾は、ベースラインにおける soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR)の数値で COVID-19 の重症化の予測できるかどうかを検討した研究であって、喫煙に関しては、ベースラインにおける SARS-CoV-2 陽性者において現喫煙者の占める割合が小さいことが示されただけであった。一方、メキシコでの研究は 6 つが引用されていたが、いずれも、全国レベルでの SARS-CoV-2 検査報告システムによるデータ(性、年齢など 10 項目の人口統計学的データと喫煙歴や現病歴などを含む本人回答の 10 項目のデータを含む)を解析したものである。この中で、Gutierrez 論文¹⁰⁾では 2020 年 9 月 16 日までに報告された 654,858 人の陽性者のデータと 723,144 人の陰性者のデータを用いて解析された。COPD や喘息のない喫煙者の入院、挿管、死亡のリスクは、COPD や喘息のない非喫煙者に比して、各々、0.95(0.92-0.98)、1.03(0.98-1.08)、0.97(0.94-1.01)であった(資料 4 参照)。ただし、このデータベースには喫煙状況の誤分類(misclassification)という研究方法上の重大な限界があるとして、過去喫煙者に関する情報がないことを指摘し、過去喫煙者も非喫煙者と記録されているようだと述べている。

ステージ3 (ICU への入院や人工呼吸器の装着、あるいは死亡) :

2020年2月28日に New England Journal of Medicine 誌に発表された Guan らの研究¹¹⁾ (資料5)以降、これまでの多くの研究は、喫煙と COVID-19 の重症化との有意な関連を報告しているが、さらなる研究が必要とした。

資料1. Israel A, Feldhamer I, Lahad A, Levin-Zamir D, Lavie G. (2020) の研究⁵⁾ の概要
 イスラエルの最大の保健サービスのプロバイダーである Clalit Health Services (300 万人以上の成人をカバー)のデータを用いた population-based study である。COVID-19 の勃発から 2020 年 5 月 3 日までに 114,545 人が SARS CoV 2 の RT-PCR 検査を受け、このうち 4,537 人 (4.0%) が陽性であった。陽性者のうち 9.8% が現喫煙者、11.7% が前喫煙者で、これは Clalit Health Services の成人全数における各々 19.4%、13.9% より低かった。これらのデータセットから、SARS CoV 2 検査陽性者に対して 1:5 の比率でマッチした陰性者を選んで、case control study を実施した。4011 例の case と 20076 例の control が選ばれた。現喫煙者は case では 4011 人中 403 人 (10.0%) で control では 3711 人 (18.5%) であった。併存病変を調整した多変量解析の結果は下記の Table 2 に示すとおりで、現喫煙者では、非喫煙者に比して、SARS CoV 2 感染のリスクは 0.459 (95%信頼区間:0.408-0.516) で、有意に 1 より小さかった。

Table 2: Conditional logistic regression for estimating smoking and comorbidity effects on COVID-19 infection status among matched cohort (N = 24,087)

	(A) Conditional			(B) Adjusted for comorbidity		
	OR	CI (95%)	p-value	OR	CI (95%)	p-value
Past smoker	0.811	0.727-0.906	<0.001	0.814	0.728-0.910	<0.001
Current smoker	0.457	0.407-0.514	<0.001	0.459	0.408-0.516	<0.001
Chronic conditions:						
Hypertension				0.958	0.854-1.075	0.463
Obesity *				1.204	1.110-1.306	<0.001
Arrhythmia				0.902	0.755-1.079	0.260
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)				1.023	0.799-1.310	0.857
Asthma				0.775	0.659-0.911	0.002
Malignancy				0.821	0.707-0.954	0.010
Carotid artery disease				0.773	0.529-1.130	0.184
Peripheral vascular disease				0.949	0.701-1.284	0.733

Model (A) is based on a conditional logistic regression adjusted for age, gender and ethnicity/religion strata. Model (B) is based on multivariable logistic regression accounting for age, gender, ethnicity, and the assessed chronic conditions (Hypertension, obesity, arrhythmia, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, malignancy, carotid artery disease, peripheral vascular disease)

* Obesity is defined as presence of obesity diagnosis in the electronic medical record or last

(出典: Israel A, Feldhamer I, Lahad A, Levin-Zamir D, Lavie G. (2020))

さらに、SARS CoV 2 検査が陽性であったもの 4011 例の cohort のうち重症化した、あるいは致命的な経過をたどったものについて、喫煙の影響を性、年齢、併存病変を調整し

て解析した。Table 3 に示したとおり、現喫煙者では、非喫煙差に比して致命的経過をたどるリスクは 0.749(95%信頼区間：0.455-1,232)で有意差を認めなかった。

Table 3: Logistic regression for estimating smoking, demographic and comorbidity effects on fatal disease among Covid19 positive (N = 4011)

	(A) Adjusted for age, sex, and ethnic/religious sector			(B) Adjusted for comorbidity		
	OR	CI (95%)	P-value	OR	CI (95%)	p-value
Past smoker	1.277	0.933-1.747	0.127	1.112	0.803-1.541	0.523
Current smoker	0.803	0.496-1.298	0.370	0.749	0.455-1.232	0.255
Sex: female	0.578	0.446-0.750	<0.001	0.587	0.449-0.766	<0.001
Age groups:						
18-34	ref.			ref.		
35-54	4.469	2.556-7.816	<0.001	4.140	2.361-7.257	<0.001
55-74	19.502	11.651-32.641	<0.001	13.237	7.710-22.725	<0.001
75+	68.812	39.53-119.784	<0.001	34.340	18.645-63.248	<0.001
Ethnic/religious sector:						
General (Jewish)	ref.			ref.		
Arab	1.253	0.836-1.879	0.275	1.185	0.783-1.794	0.421
Jewish Orthodox	1.227	0.908-1.659	0.183	1.258	0.926-1.709	0.142
Chronic conditions:						
Hypertension				1.540	1.138-2.082	0.005
Obesity *				1.136	0.873-1.479	0.344
Arrhythmia				1.544	1.045-2.282	0.029
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)				1.121	0.641-1.963	0.689
Asthma				1.086	0.633-1.864	0.764
Malignancy				1.893	1.331-2.693	<0.001
Carotid artery disease				1.301	0.585-2.897	0.519
Peripheral vascular disease				2.019	1.082-3.769	0.027

Model (A) is based on a multivariable logistic regression adjusted for age, gender and ethnic/religious sector. Model (B) is based on multivariable logistic regression accounting for age, gender, ethnicity, and the assessed chronic conditions (Hypertension, obesity, arrhythmia, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, malignancy, carotid artery disease, peripheral vascular disease)

(出典: Israel A, Feldhamer I, Lahad A, Levin-Zamir D, Lavie G. (2020))

資料 2. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, et al. (2020) の研究⁷⁾

米国の退役軍人コホート (The VA cohort, 米国最大の保険医療システムである Veterans Administration が運営するデータベースで、COVID-19 流行の前年の 2019 年時点で 1945 年から 1965 年までに出生した退役軍人、2,026,277 人の医療保険データを含む) を用いた retrospective cohort study である。このコホートのうち 3789 人が 2020 年 2 月 8 日から 3

月 30 日までの期間に COVID-19 の検査を受けていた。そして、COVID-19 の検査が陽性であった患者 585 人のうち 297 人が入院し、122 人が Intensive care を受けていた。

COVID-19 の検査が陽性であったものを喫煙習慣別に見ると、非喫煙者では 1042 人のうち 216 人、20.7% (95%信頼区間：18.3–23.3)。前喫煙者では 883 人中 179 人、20.3% (95%信頼区間：17.3–23.1) に対して、現喫煙者では 1603 人中 159 人、9.9% (95%信頼区間：8.5–11.5) で、現喫煙者では COVID-19 検査の陽性率が低かった。性、年齢、併存病変、服用薬剤などの要因を調整したオッズ比は、現喫煙者ではそうでないものに比して 0.45 (0.35–0.57) で、有意に 1 より小さかった。

COVID-19 検査の陽性であったもので入院したものは現喫煙者では 159 人中 90 人 56.6% で、非喫煙者 216 人中 110 人、49.1%、前喫煙者 179 人中 89 人、49.7% で、喫煙習慣別に有意差は認めなかった。COVID-19 検査の陽性であったもので intensive care を受けたものは、現喫煙者で 159 人中 38 人、23.9%、非喫煙者で 216 人中 43 人、19.9%、前喫煙者で 179 人中 36 人、20.1% で有意差は認められなかった。

資料 3. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. (2020) の研究⁸⁾

英国の RCGP Research and Surveillance Centre primary care sentinel network の仕組みを利用して、2020 年 1 月 28 日から 2020 年 4 月 4 日までに SARS-CoV-2 の検査を受けた 3802 人の患者の検査結果 (陰性：3215 人、84.6%、陽性：587 人、15.4%) と性、年齢、人種、社会経済階層に関する情報 (5 段階の剥奪指標)、そして BMI、喫煙状況 (喫煙：1125 人、29.6%、現喫煙：413 人、10.9%、過去喫煙：1753 人 46.1%、不明：511 人、13.4%)、妊娠、高血圧、慢性腎疾患、冠動脈疾患、喘息と COPD を含む慢性呼吸器疾患、I 型および II 型糖尿病などの臨床情報を得て解析した cross sectional study 断面調査である。

SARS-CoV-2 の検査が陽性であったものは、非喫煙者では 17.5%、現喫煙者で 11.4%、前喫煙者で 17.3% であった。さらに性、年齢階級、社会経済階層や併存病変など多変量解析した結果によると、現喫煙者は、非喫煙者に対して、SARS-CoV-2 の検査が陽性のオッズは 0.49 (95%信頼区間：0.34-0.71) と有意に 1 より小さかった。

資料 4. Gutierrez, J.P.M., Stefano M. (2020) の研究¹⁰⁾

Gutierrez 論文では 2020 年 9 月 16 日までに登録された全国レベルでの SARS-CoV-2 検査報告システムによるデータ (性、年齢など 10 項目の人口統計学的データと喫煙歴や現病歴などを含む本人回答の 10 項目のデータで、654,858 人の陽性者のデータと 723,144 人の陰性者のデータを含む) を解析した。COPD や喘息のない喫煙者の入院、挿管、死亡のリスクは、COPD や喘息のない非喫煙者に比して、各々、0.95(0.92-0.98)、1.03(0.98-

1.08)、0.97(0.94-1.01)であった。

Table 2. Odds (95% confidence interval) of hospitalization, intubation and death for individuals with COVID-19 based on comorbidities, demographics and socio-economic indicators[†].

	%	(1)	(2)	(3)
		Hospitalization	Intubation	Death
Sex (Male = 1)	49.02 (48.60–49.44)	1.66*** (1.63–1.68)	1.26*** (1.23–1.30)	1.77*** (1.74–1.81)
Age 20 to 29	15.83 (15.42–16.26)	1.00	1.00	1.00
Age 30 to 39	23.13 (22.85–23.42)	1.53*** (1.48–1.58)	1.30*** (1.17–1.44)	2.11*** (1.95–2.28)
Age 40 to 49	22.37 (22.14–22.60)	2.99*** (2.90–3.08)	1.73*** (1.57–1.91)	5.52*** (5.13–5.94)
Age 50 to 59	18.38 (18.12–18.65)	5.64*** (5.47–5.82)	2.21*** (2.00–2.43)	12.27*** (11.42–13.18)
Age 60 to 69	11.53 (11.29–11.78)	10.95*** (10.59–11.32)	2.71*** (2.46–2.98)	26.06*** (24.25–28.00)
Age 70 to 79	6.06 (5.86–6.27)	17.40*** (16.76–18.07)	2.77*** (2.51–3.06)	43.48*** (40.40–46.79)
Age 80+	2.69 (2.57–2.81)	22.55*** (21.51–23.64)	2.20*** (1.98–2.44)	60.53*** (56.02–65.42)
Indigenous Speaker = 1	1.01 (0.84–1.19)	1.64*** (1.52–1.76)	0.89* (0.79–1.01)	1.43*** (1.32–1.55)
Neither obese, diabetic nor hypertensive	61.33 (60.48–62.18)	1.00 (1.00–1.00)	1.00 (1.00–1.00)	1.00 (1.00–1.00)
Neither obese nor diabetic. Hypertensive	8.10 (7.85–8.35)	1.42*** (1.39–1.46)	1.16*** (1.11–1.21)	1.39*** (1.35–1.44)
Neither obese nor hypertensive. Diabetic	5.71 (5.56–5.87)	2.28*** (2.22–2.34)	1.10*** (1.05–1.15)	1.82*** (1.76–1.88)
Not obese. Diabetic & hypertensive	5.98 (5.74–6.21)	2.36*** (2.30–2.43)	1.09*** (1.05–1.14)	1.93*** (1.87–1.99)
Obese; neither diabetic nor hypertensive	10.91 (10.57–11.25)	1.62*** (1.59–1.66)	1.30*** (1.23–1.36)	1.68*** (1.62–1.73)
Obese & hypertensive. Not diabetic	3.35 (3.21–3.48)	1.86*** (1.80–1.93)	1.40*** (1.31–1.48)	1.95*** (1.87–2.03)
Obese & diabetic. Not hypertensive	1.68 (1.62–1.74)	2.85*** (2.72–2.98)	1.32*** (1.22–1.43)	2.44*** (2.30–2.58)
Obese, diabetic & hypertensive	2.76 (2.63–2.88)	2.82*** (2.71–2.92)	1.34*** (1.27–1.42)	2.48*** (2.38–2.59)
Neither asthma, COPD, nor smoker	89.90 (88.54–89.47)	1.00 (1.00–1.00)	1.00 (1.00–1.00)	1.00 (1.00–1.00)
Smoking. Neither asthma nor COPD	6.97 (6.49–7.44)	0.95*** (0.92–0.98)	1.03 (0.98–1.08)	0.97 (0.94–1.01)
COPD. Neither asthma nor smoker	1.14 (1.08–1.21)	1.42*** (1.34–1.50)	1.07* (0.99–1.16)	1.38*** (1.27–1.42)
Smoking & COPD. Not asthma	0.27 (0.24–0.30)	1.43*** (1.27–1.61)	0.96 (0.83–1.11)	1.12** (1.01–1.26)
Asthma. Neither COPD nor smoker	2.28 (2.12–2.44)	0.94*** (0.89–0.98)	1.01 (0.92–1.12)	0.90*** (0.84–0.96)

(Continued)

(出典: Gutierrez, J.P.M., Stefano M. (2020))

ただし、the Union のレビューには、このデータベースには重要な限界があるとして、過去喫煙者に関する情報がないことを指摘し、過去喫煙者も非喫煙者と記録されているようだとしている。

資料 5. Guan, W.J., et al.(2020)の研究¹¹⁾

中国の 30 省、自治区、直轄市の 552 病院から検査で確認した 1099 人の COVID-19 患者のデータを集めて ICU 入院、人工呼吸器の装着、死亡のリスク要因について調査した。その結果は、下記の Table に示すとおりで、重症化したものにおける現喫煙者の割合は 16.9%で、重症化しなかったものにおける現喫煙者の割合 11.3%よりも高かった。後になって、このデータから、喫煙者は非喫煙者に比して 2.4 倍重症化することが示された。

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Patients, According to Disease Severity and the Presence or Absence of the Primary Composite End Point.*

Characteristic	All Patients (N=1099)	Disease Severity		Presence of Primary Composite End Point†	
		Nonsevere (N=926)	Severe (N=173)	Yes (N=67)	No (N=1032)
Age					
Median (IQR) — yr	47.0 (35.0–58.0)	45.0 (34.0–57.0)	52.0 (40.0–65.0)	63.0 (53.0–71.0)	46.0 (35.0–57.0)
Distribution — no./total no. (%)					
0–14 yr	9/1011 (0.9)	8/848 (0.9)	1/163 (0.6)	0	9/946 (1.0)
15–49 yr	557/1011 (55.1)	490/848 (57.8)	67/163 (41.1)	12/65 (18.5)	545/946 (57.6)
50–64 yr	292/1011 (28.9)	241/848 (28.4)	51/163 (31.3)	21/65 (32.3)	271/946 (28.6)
≥65 yr	153/1011 (15.1)	109/848 (12.9)	44/163 (27.0)	32/65 (49.2)	121/946 (12.8)
Female sex — no./total no. (%)	459/1096 (41.9)	386/923 (41.8)	73/173 (42.2)	22/67 (32.8)	437/1029 (42.5)
Smoking history — no./total no. (%)					
Never smoked	927/1085 (85.4)	793/913 (86.9)	134/172 (77.9)	44/66 (66.7)	883/1019 (86.7)
Former smoker	21/1085 (1.9)	12/913 (1.3)	9/172 (5.2)	5/66 (7.6)	16/1019 (1.6)
Current smoker	137/1085 (12.6)	108/913 (11.8)	29/172 (16.9)	17/66 (25.8)	120/1019 (11.8)
Exposure to source of transmission within past 14 days — no./total no.					
Living in Wuhan	483/1099 (43.9)	400/926 (43.2)	83/173 (48.0)	39/67 (58.2)	444/1032 (43.0)
Contact with wildlife	13/687 (1.9)	10/559 (1.8)	3/128 (2.3)	1/41 (2.4)	12/646 (1.9)
Recently visited Wuhan‡	193/616 (31.3)	166/526 (31.6)	27/90 (30.0)	10/28 (35.7)	183/588 (31.1)
Had contact with Wuhan residents‡	442/611 (72.3)	376/522 (72.0)	66/89 (74.2)	19/28 (67.9)	423/583 (72.6)
Median incubation period (IQR) — days§	4.0 (2.0–7.0)	4.0 (2.8–7.0)	4.0 (2.0–7.0)	4.0 (1.0–7.5)	4.0 (2.0–7.0)
Fever on admission					
Patients — no./total no. (%)	473/1081 (43.8)	391/910 (43.0)	82/171 (48.0)	24/66 (36.4)	449/1015 (44.2)
Median temperature (IQR) — °C	37.3 (36.7–38.0)	37.3 (36.7–38.0)	37.4 (36.7–38.1)	36.8 (36.3–37.8)	37.3 (36.7–38.0)
Distribution of temperature — no./total no. (%)					
<37.5°C	608/1081 (56.2)	519/910 (57.0)	89/171 (52.0)	42/66 (63.6)	566/1015 (55.8)
37.5–38.0°C	238/1081 (22.0)	201/910 (22.1)	37/171 (21.6)	10/66 (15.2)	228/1015 (22.5)
38.1–39.0°C	197/1081 (18.2)	160/910 (17.6)	37/171 (21.6)	11/66 (16.7)	186/1015 (18.3)
>39.0°C	38/1081 (3.5)	30/910 (3.3)	8/171 (4.7)	3/66 (4.5)	35/1015 (3.4)
Fever during hospitalization					
Patients — no./total no. (%)	975/1099 (88.7)	816/926 (88.1)	159/173 (91.9)	59/67 (88.1)	916/1032 (88.8)
Median highest temperature (IQR) — °C	38.3 (37.8–38.9)	38.3 (37.8–38.9)	38.5 (38.0–39.0)	38.5 (38.0–39.0)	38.3 (37.8–38.9)
<37.5°C	92/926 (9.9)	79/774 (10.2)	13/152 (8.6)	3/54 (5.6)	89/872 (10.2)
37.5–38.0°C	286/926 (30.9)	251/774 (32.4)	35/152 (23.0)	20/54 (37.0)	266/872 (30.5)
38.1–39.0°C	434/926 (46.9)	356/774 (46.0)	78/152 (51.3)	21/54 (38.9)	413/872 (47.4)
>39.0°C	114/926 (12.3)	88/774 (11.4)	26/152 (17.1)	10/54 (18.5)	104/872 (11.9)

(出典: Guan, W.J., et al.(2020))

これまでに公表された喫煙と新型コロナとの関連に関する主要なレビューの概要

これまでに公表された喫煙と新型コロナとの関連に関する重要なレビューを 2 つ紹介することとする。

● Simons らによるレビュー¹²⁾

Simons らは、出版された論文を Medline で検索するだけでなく、まだ出版されていない preprint の査読なしの論文も medRxiv で検索してレビューした Living rapid review を Qeios のサイトに公表し、更新してきた。Version 1 は 2020 年 4 月 23 日に公表され、最新版は 2021 年 2 月 16 日までに公表された 1133 編の論文をレビューして 405 編の論文を

narrative synthesis し研究の質が good あるいは fair とされた 62 の研究をメタアナリシスした結果を 2021 年 3 月 2 日に version 11 として公表した。

レビューの結果は、現喫煙者の SARS-CoV-2 感染リスクは非喫煙者に比して低く (RR = 0.71, 95% Credible Interval (CrI) = 0.61-0.82, $\tau = 0.34$)、現喫煙者の COVID-19 による入院リスク (RR = 1.1, 95% CrI = 0.99-1.21, $\tau = 0.15$)、重症化リスク (RR = 1.26, 95% CrI = 0.92-1.73, $\tau = 0.32$)、死亡リスク (RR = 1.12, 95% CrI = 0.84-1.47, $\tau = 0.42$) は非喫煙者に比して有意な増加は認められなかった。ただし、重症化リスクの RR はどの研究においても 1 より高く、統合 RR は 1.26 で、1 よりやや高い傾向が認められた。これらの結果から、喫煙者では非喫煙者に比して SARS-CoV-2 感染リスクが低いと結論づけている。

下記の図は、解析に用いた 30 論文 (喫煙と SARS-CoV-2 感染との関連を調査した 76 論文をレビューして、研究の質が good であった 3 論文と fair であった 27 論文の合計 30 論文) の各研究における現喫煙者の SARS-CoV-2 感染リスク (非喫煙者のリスクを 1 とした) の forest plot である。大部分の研究で、現喫煙者の感染リスクは 1 より小さく、統合リスクは 0.71 (95%信頼区間:0.61-0.82) と有意に 1 より小さかった。

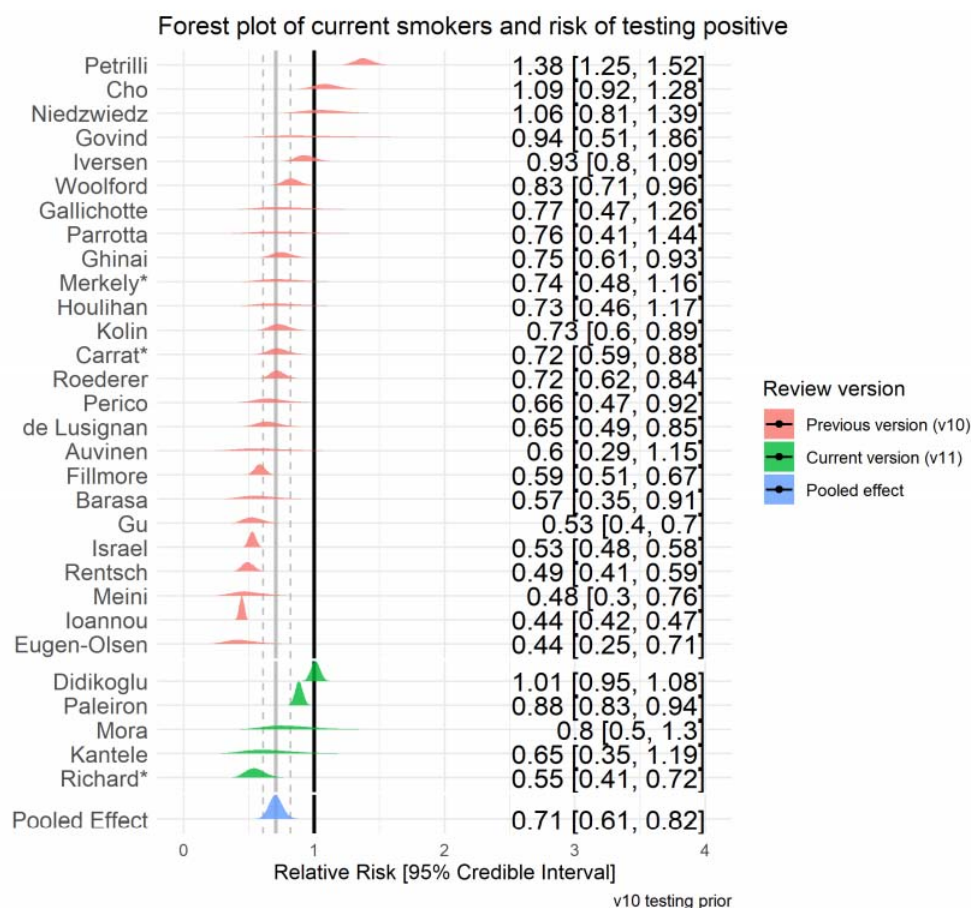


Figure 3. Forest plot for risk of testing positive for SARS-CoV-2 in current vs. never smokers. * Indicates 'good' quality studies. The prior from the previous review version (v10) was RR = 0.69.

(出典 : Simons D, Shahab L, Brown J, and Perski O ¹²⁾)

下記の図は、SARS-CoV-2 感染者における現喫煙者の入院リスク(非喫煙者のリスクを1とした)を見た研究の forest plot である。対象は、研究の質が fair とされた 16 論文で、ほとんどの研究(16 論文中 11 論文)において、現喫煙者のリスクは非喫煙者と有意差がなく、統合リスクは 1.1(95%信頼区間:0.99-1.21)であった。

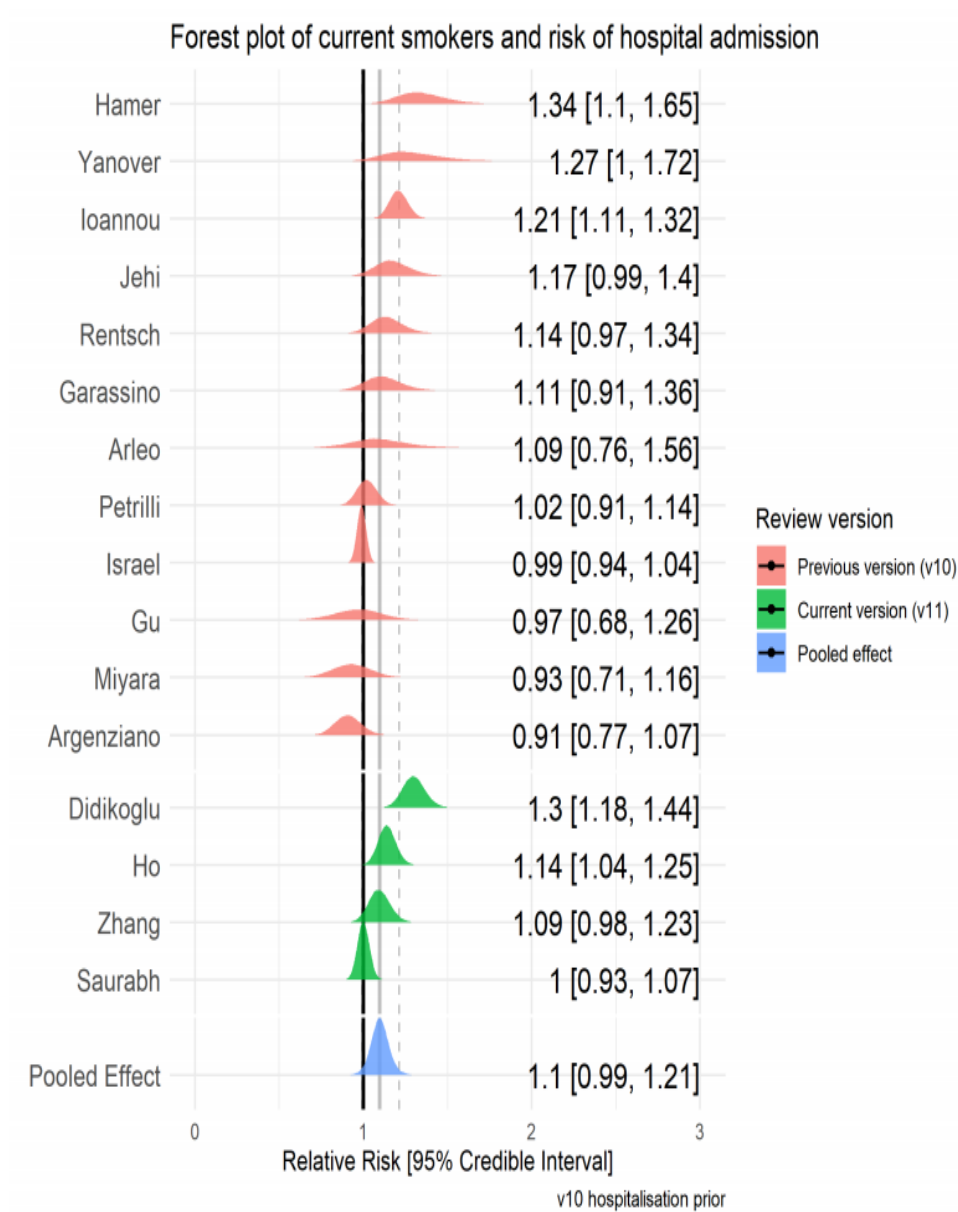
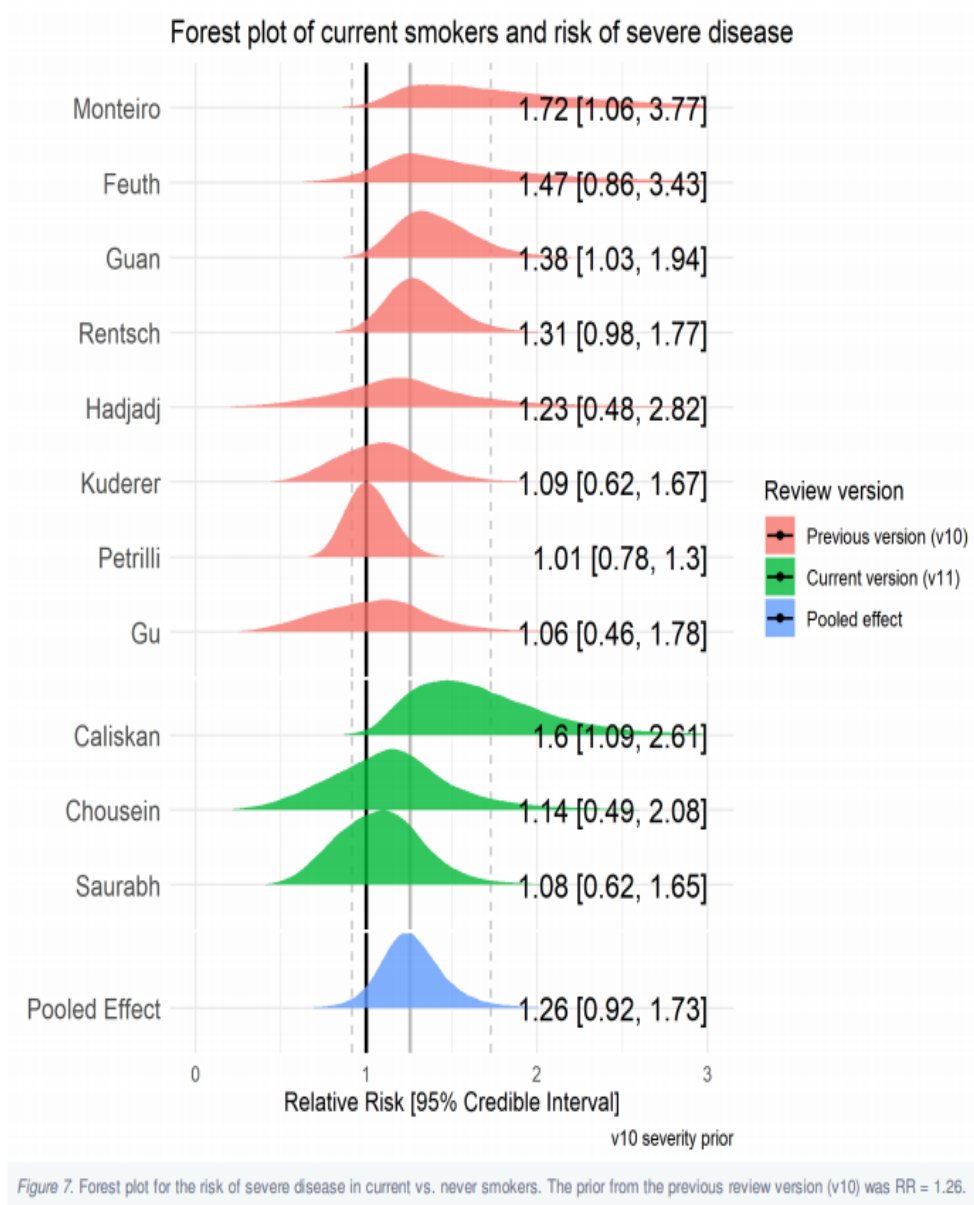


Figure 5. Forest plot for risk of hospitalisation in current vs. never smokers. The prior from the previous review version (v10) was RR = 1.08.

(出典 : Simons D, Shahab L, Brown J, and Perski O¹²⁾)

下記の図は、SARS-CoV-2 感染者における喫煙者の重症化リスク(非喫煙者のリスクを1とした)を示した forest plot である。対象は、研究の質が fair とされた 11 論文で、統合リスクは、1.26 (95%信頼区間:0.92-1.73)で、有意差を認めなかった。ただし、喫煙者における重症化リスクは、検討した 11 論文のうち 3 論文で有意に 1 よりも大きく、残りの 8 論文で有意差を認めないものの、1 よりやや大きかった。



(出典 : Simons D, Shahab L, Brown J, and Perski O ¹²⁾)

下記の図は、SARS-CoV-2 感染者における現喫煙者の死亡リスク(非喫煙者 1 とした)を示した forest plot である。対象は、研究の質が fair とされた 19 論文で、統合リスクは、1.12 (95%信頼区間:0.84-1.47)で、有意差を認めなかった。

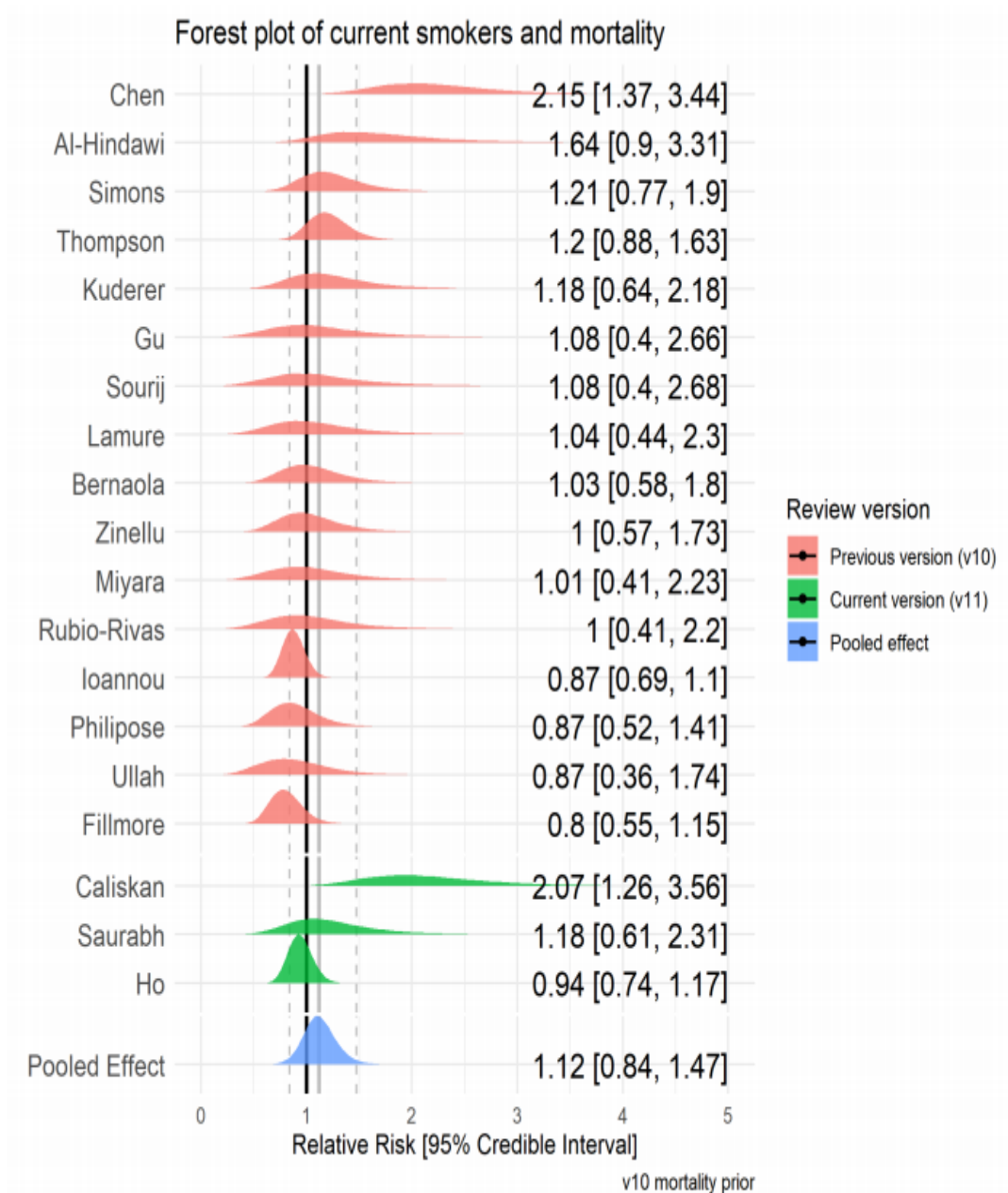


Figure 9. Forest plot for the risk of mortality in current vs. never smokers. The prior from the previous review version (v10) was RR = 1.05.

(出典 : Simons D, Shahab L, Brown J, and Perski O ¹²⁾)

次に、禁煙者の SARS-CoV-2 感染リスク、SARS-CoV-2 感染者における禁煙者の入院リスク、重症化リスク、死亡リスクの forest plot を示す。禁煙者の SARS-CoV-2 感染リスクは、非喫煙者に比べて有意差がなく (RR = 1.03, 95% CrI = 0.95-1.11, $\tau = 0.17$)、入院リスク (RR = 1.19, CrI = 1.1-1.29, $\tau = 0.13$)、重症化リスク (RR = 1.8, CrI = 1.27-2.55, $\tau = 0.46$) と死亡リスク (RR = 1.56, CrI = 1.23-2, $\tau = 0.43$) は、非喫煙者に比して有意に高かった。

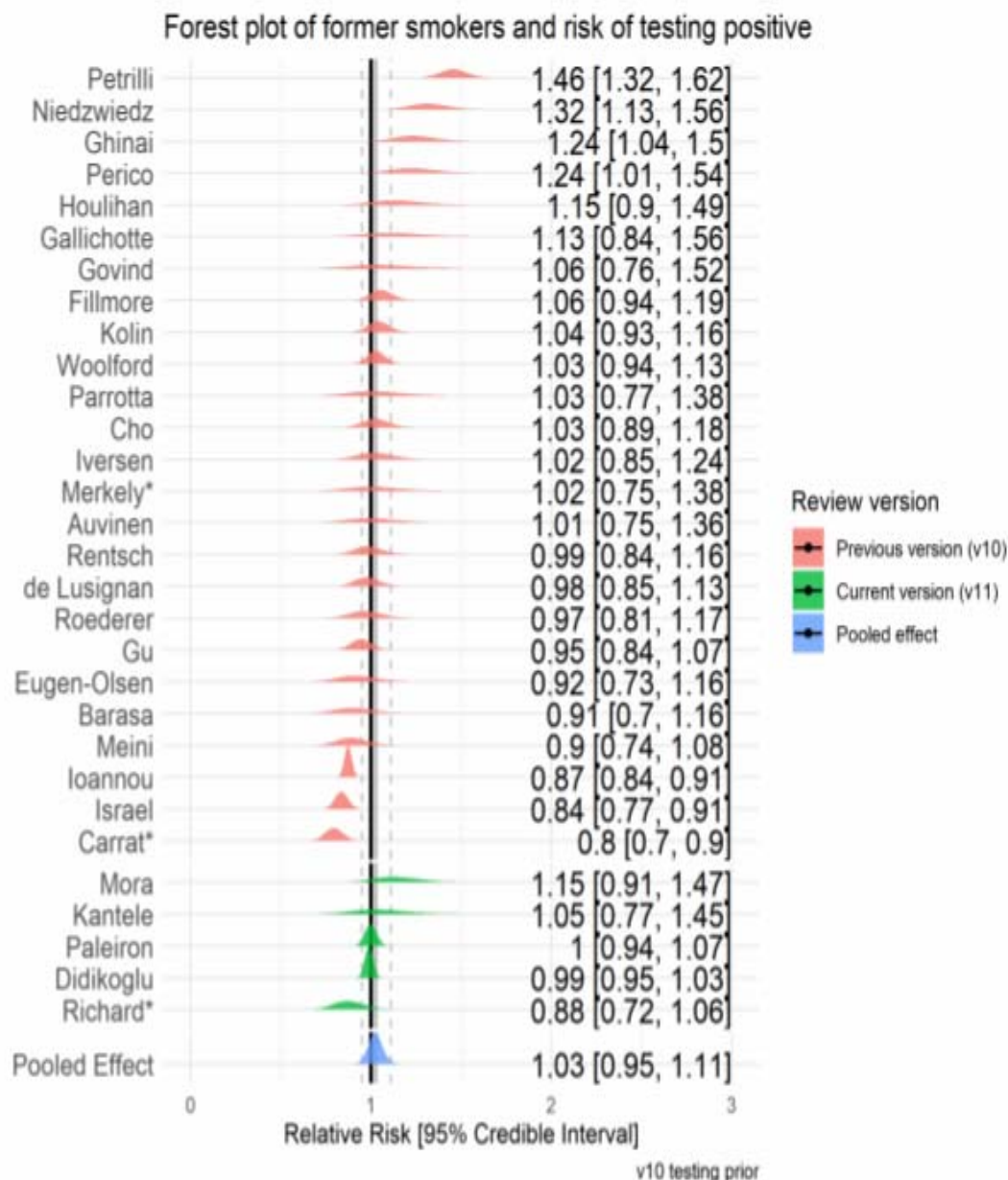


Figure 4. Forest plot for risk of testing positive for SARS-CoV-2 in former vs. never smokers. * Indicates 'good' quality studies. The prior from the previous review version (v10) was RR = 1.02.

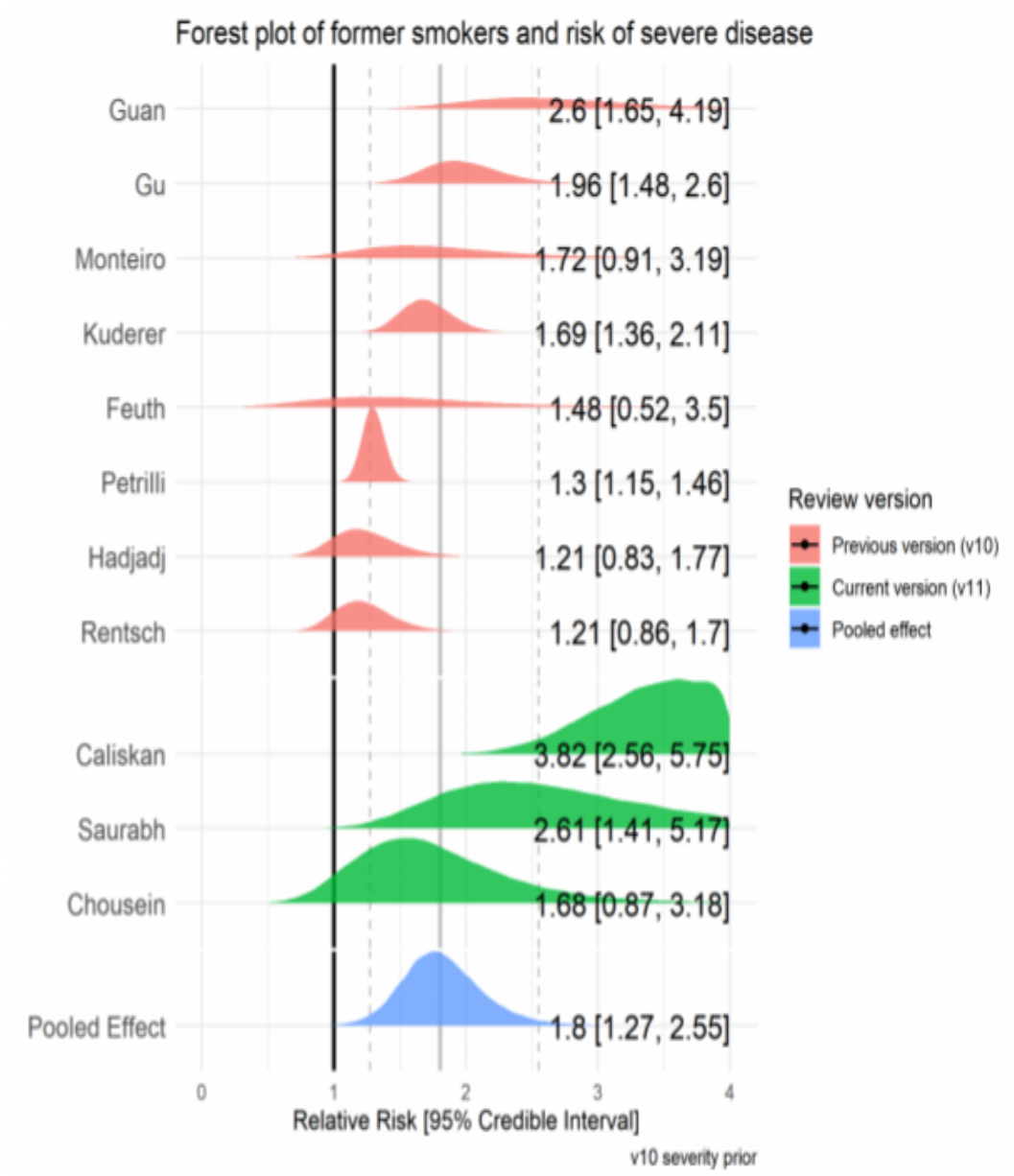


Figure 8. Forest plot for the risk of severe disease in former vs. never smokers. The prior from the previous review version (v10) was RR = 1.52.

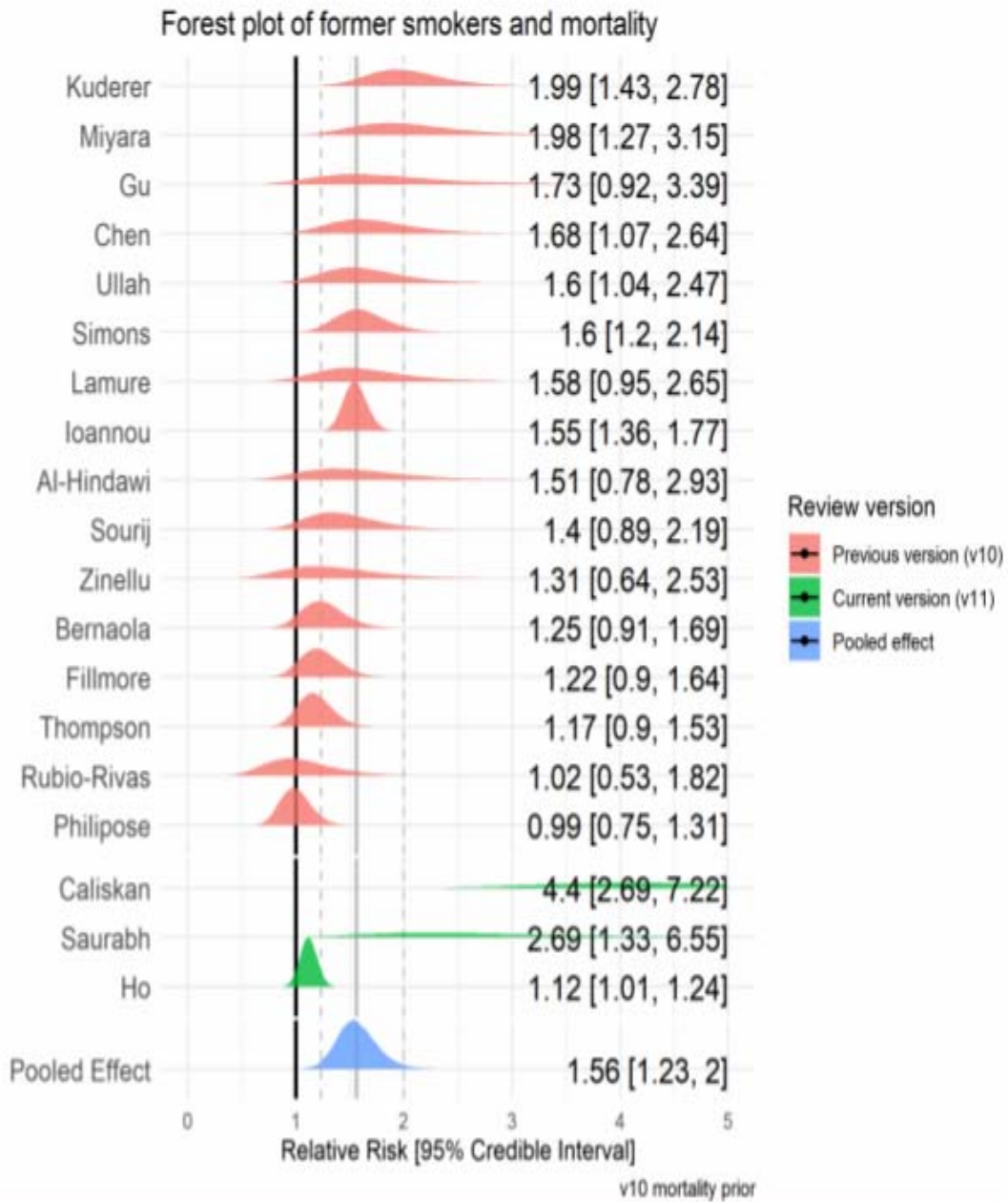


Figure 10. Forest plot for the risk of mortality in former smokers vs. never smokers. The prior from the previous version (v10) was RR = 1.40.

● Umnuaypornlert らによるレビューとメタアナリシス¹³⁾

Umnuaypornlert らは 1248 論文をレビューして、40 編の研究をメタアナリシスした結果を Tobacco, Induced Diseases の 2021 年 2 月 4 日号に報告した。次ページの図に示すように、非喫煙者に対する現喫煙者の COVID-19 重症化リスクも死亡リスクも、有意に 1 よりも大きかった。これらの結果を、Simons のメタアナリシスの結果と比較すると、重症化リスクと死亡リスクの大きさがやや大きく、有意差を認めたという点で食い違っている。喫煙と COVID-19 重症化との関連に関する 2 つのレビューではいずれも hospital-based の研究も対象に含めているが、この場合、研究の場となる個々の病院で扱われる COVID-19 患者は、患者全体から見て偏りのあるものとならざるを得ないし、個々の病院で把握される喫煙習慣に関する情報は標準化されたものではないという問題もある。両者の食い違いは、hospital-based の研究をどのように含めたかの違いによるものと考えられる。

Figure 2. Forest plots showing odds ratio of disease severity (A) and death (B) among younger smokers (≤65 years)

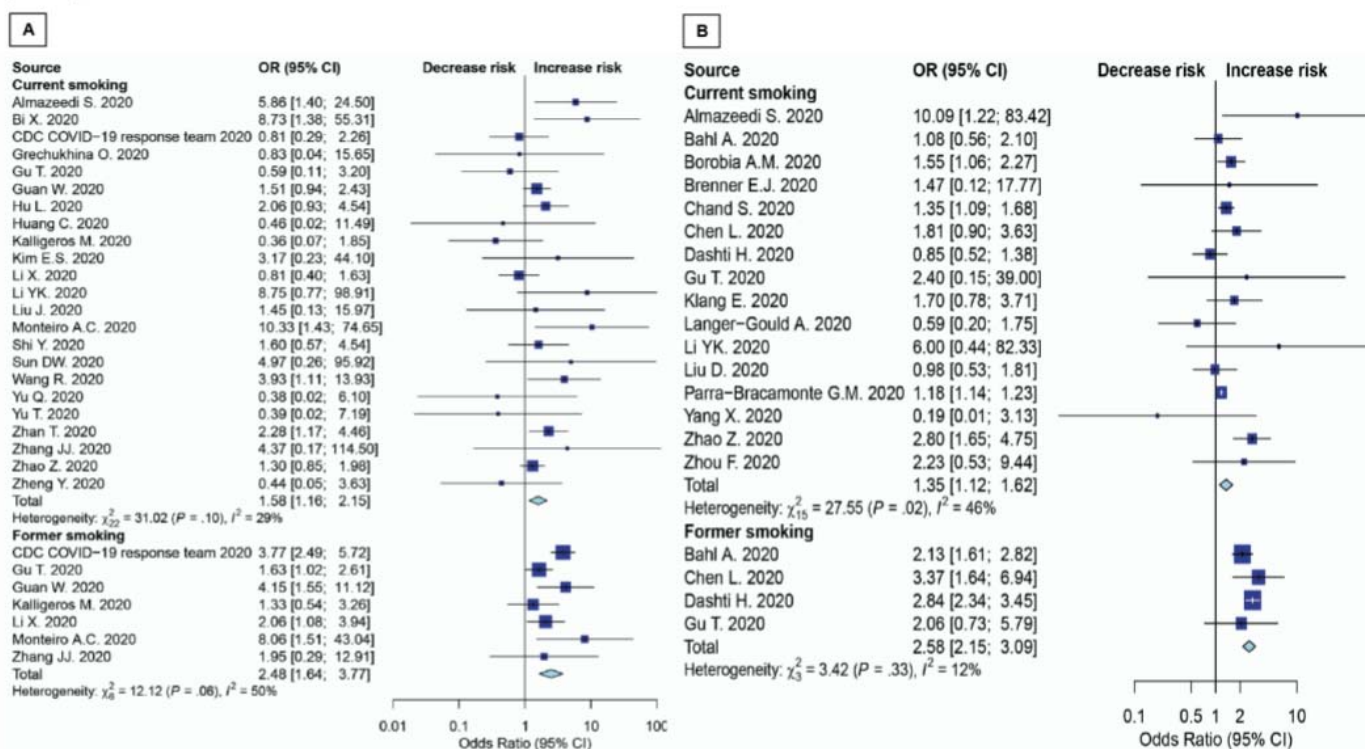
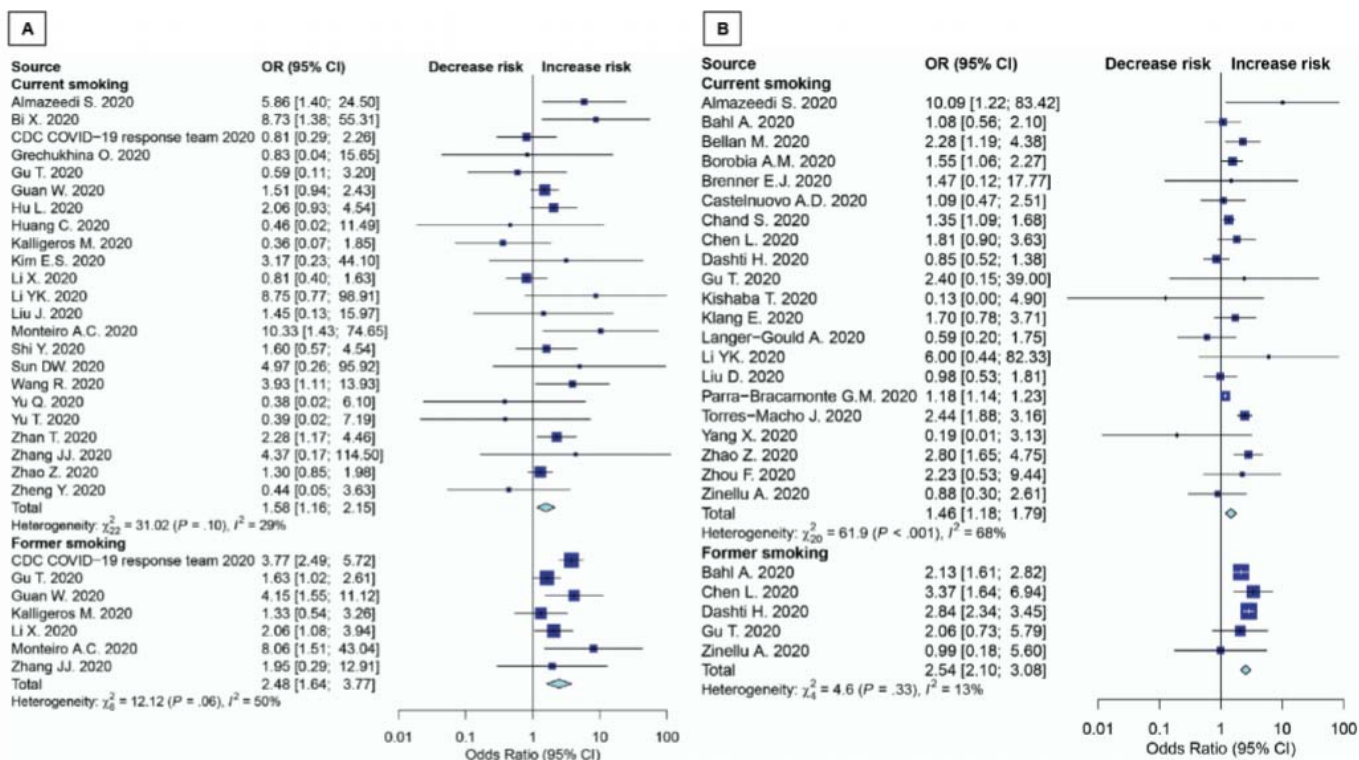


Figure 3. Forest plot showing odds ratio of disease severity (A) and death (B) among all age smokers



喫煙と新型コロナとの関連に関する日本発の研究

喫煙と新型コロナとの関連に関する日本発の研究は少ない。Simons のレビューにおいては Higuchi 論文¹⁴⁾ (fair)、Kurashima 論文¹⁵⁾ (poor)、Yao 論文¹⁶⁾ (poor)がレビューの対象とされていた(カッコ内は、前述の Simons による研究の質の評価)。

Higuchi 論文¹⁴⁾では、2020年2月20日から6月10日までに市立豊中病院に入院した COVID-19 患者を対象として予後要因を調査した。57人のうち7人が重症化し2人が死亡したが、50人は安定していた。重症化した7人の患者の喫煙歴は、非喫煙2人、過去喫煙3人、現喫煙2人であったのに対して、安定していた患者50人では、非喫煙31人、過去喫煙14人、現喫煙5人であった。

Kurashima 論文¹⁵⁾では、埼玉県立循環器・呼吸器病センターに入院した COVID-19 肺炎患者53人の喫煙状況を調査して、喫煙歴ありのものが軽度/中等症では10人中3人(30.0%)に対して、重症(ICUなし)32人中17人(57.8%)、重症 (ICU) 11人中7人(63.4%)であったことを示した。

Yao 論文¹⁶⁾では、東京都立多摩総合医療センターに入院した COVID-19 患者101人の喫煙歴を調べ、重症化しなかった78人では喫煙歴あるものが17人、21.8%であったのに対して重症化した23人では喫煙歴あるものが12人、52.25%であったことを示した。

Umnuaypornlert らによるレビューでは、Kishaba 論文¹⁷⁾ (Umnuaypornlert による研究の質の評価は9点満点で6点) がレビューに含まれていた。Kishaba 論文では、沖縄県立中央病院に入院した7人の重症 COVID-19 患者7人の喫煙歴を調べ、生存者4人では、喫煙歴あり3人、なし1人であったのに対して、死亡者では喫煙歴あり0人、なし3人であったことを示した。

以上示したように、日本発の研究は hospital-based の少数例での検討でしかなかった。筆者はこのことを残念に思っていたのであるが、2021年1月に開催された第31回日本疫学会学術総会のシンポジウム2「新型コロナウイルスが変えた社会 タバコ対策の視点から」において、大曲 貴夫国立国際医療研究センター 国際感染症センター長が「喫煙者は感染リスク、重症化リスクが高いか？」の演題で講演されたことが報道された¹⁸⁾。論文発表が待たれるところであるが、解析対象は、国立国際医療研究センターが中心となり日本全国の施設から COVID-19 入院症例を登録するレジストリ研究 COVIREGI-JP

([URL:https://covid-registry.ncgm.go.jp/](https://covid-registry.ncgm.go.jp/)) で、2021年1月12日時点で、872施設から2万4,017例が登録されていたが、このうち、日本国籍を有し、転院・転送例を除く20～89歳の患者1万853例が解析対象とされた¹⁸⁾。

重症度は入院中の治療等により0～5の6段階で定義された(重症度0:酸素投与なし、重症度1:非侵襲的な酸素投与、重症度2:ハイフロー・NIPPV、重症度3:侵襲的機械換気[ECMO以外]、重症度4:ECMO、重症度5:死亡[治療内容は問わず])。重症度0を対照群、喫煙歴なしを基準とした年齢・併存疾患調整後オッズ比は、男性では、

[重症度1 (1,186例)]

現在喫煙者:年齢調整後0.88 (95%信頼区間:0.73～1.07)、0.84 (0.69～1.03)

過去喫煙者:年齢調整後1.28 (1.09～1.52)、年齢・併存疾患調整後1.23 (1.04～1.46)

[重症度2 (132例)]

現在喫煙者:年齢調整後0.62 (0.36～1.07)、年齢・併存疾患調整後0.60 (0.35～1.04)

過去喫煙者:年齢調整後1.14 (0.76～1.71)、年齢・併存疾患調整後1.08 (0.72～1.64)

[重症度4/5 (248例)]

現在喫煙者:年齢調整後0.97 (0.55～1.69)、年齢・併存疾患調整後0.88 (0.48～1.62)

過去喫煙者:年齢調整後1.61 (1.11～2.33)、年齢・併存疾患調整後1.29 (0.86～1.93)

であった。これらの結果から、大曲氏は喫煙歴と COVID-19 重症化リスクについて、下記のように考察した。

1. 過去喫煙者は何らかの疾患に罹患したことで禁煙した可能性がある

2. 過去喫煙者は禁煙したものの、併存疾患により重症化リスクが高いのではないか
3. 現在喫煙者はまだこれらの疾患に罹患していないために、重症化リスクが上がらないのではないか
4. 現在の喫煙そのものは現在の重症化リスクとは直接関係しないが、他の疾患に罹患することで将来 COVID-19 に罹患した場合には重症化リスクが高まるのではないか

喫煙と COVID-19 との関連に関する日本発の hospital-based での研究は上記の通りであるが、それでは population-based の日本発の研究の現状は如何であろうか。実は、日本には、SARS-CoV-2 検査を受けたものは、HERSYS というデータベース

(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00129.html) に登録され、検査結果に加えて、陽性者についてはその後の経過(入院、重症化、死亡)の情報が入力されている。そして、性、年齢に加えて、基礎疾患と喫煙の情報も入力されている。従って、喫煙による発病や重症化のリスクを計測することが可能である。現在のところ、喫煙に関する情報は必須項目とは位置づけられていないが、喫煙に関する情報が入力されたものだけに限って解析するか、あるいは入力されていないものは不明扱いとして解析し、国内のデータを用いて、喫煙による新型コロナの発病や重症化のリスクの関係を検討する必要がある。

まとめ

本稿では、喫煙と新型コロナウイルスの感染、発病、重症化、死亡の関係についての論文や公的機関の見解を調査して、2021年3月時点での研究の現状を紹介した。現段階では、質の高い研究数が限られており、これらの関係について結論づけることはできない。今後、研究対象の偏りが少なく、かつデータの質の高い population-based あるいは community-based の研究論文を中心に両者の関係を検討する必要がある。

なお、本報告書は 2021年3月13日に作成されたものである。

引用文献

1. World Health Organization. Smoking and COVID-19 Scientific Brief. 30 June 2020
https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Smoking-2020.2
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Tobacco. 27 May 2020 | Q&A
<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-tobacco>.
3. 厚生労働省 新型コロナウイルスに関する Q&A (一般の方向け) 3. 新型コロナ

ウイルス感染症の予防法

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/dengue_fever_ga_00001.html#Q3-1

4. INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE (THE UNION). COVID-19 and TOBACCO: THE UNION'S BRIEF (Last update: 1 March2021)
https://theunion.org/sites/default/files/2021-03/Master%20Brief%201%20March%202021_0.pdf
5. Israel A, Feldhamer I, Lahad A, Levin-Zamir D, Lavie G. Smoking and the risk of COVID-19 in a large observational population study. medRxiv 2020; : 2020.06.01.20118877.
6. Almazeedi, S., et al., Characteristics, risk factors and outcomes among the first consecutive 1096 patients diagnosed with COVID-19 in Kuwait. EClinicalMedicine, 2020; p. 100448. 1-s2.0-S2589537020301929-main.pdf
7. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years. medRxiv 2020; : 2020.04.09.20059964.
8. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis 2020; : S1473309920303716.
9. Eugen-Olsen, J.A., Izzet; et al. Low levels of the prognostic biomarker suPAR are predictive of mild outcome in patients with symptoms of COVID-19 - a prospective cohort study. MedRxiv, 2020.
10. Gutierrez, J.P.M., Stefano M. Non-communicable diseases and inequalities increase risk of death among COVID-19 patients in Mexico. MedRxiv, 2020.
11. Guan, W.J., et al., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine, 2020. 382(18): p. 1708-1720.
12. Simons D, Shahab L, Brown J, and Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 11). Qeios ID: UJR2AW.11
<https://www.qeios.com/read/UJR2AW.13/pdf>
13. Umnuaypornlert A, Kanchanasurakit S, Lucero-Prisno DEI, Saokaew S. Smoking and risk of negative outcomes among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Tob Induc Dis. 2021 Feb 4;19:09.
14. Higuchi T, Nishida T, Iwahashi H, et al. (2020) Early Clinical Factors Predicting the

- Development of Critical Disease in Japanese Patients with COVID-19: A Single-Center Retrospective, Observational Study. medRxiv: 2020.07.29.20159442.
15. Kurashima K, Kagiya N, Ishiguro T, et al. (2020) IgG antibody seroconversion and the clinical progression of COVID-19 pneumonia: A retrospective, cohort study. DOI: 10.1101/2020.07.16.20154088.
 16. Yao K, Hasegawa S, Tagashira Y, et al. (2021) Experience of 101 patients with coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19) at a tertiary care center in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* 27(2): 413–417. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.11.024
 17. Kishaba T, Maeda A, Nabeya D, Nagano H. Potential Predictors of Poor Prognosis among Critical COVID-19 Pneumonia Patients Requiring Tracheal Intubation. *Tohoku J Exp Med.* 2020;252(2):103-107
 18. 遊佐 なつみ. COVID-19 の重症度、現在より過去の喫煙が関連か／日本疫学会. CareNet. 公開日：2021／02／19
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/51696>

