

慢性閉塞性肺疾患 患者における加熱式たばこの経年的な肺機能  
への影響に関する前向き観察研究

研究代表者 高知大学 横山彰仁

研究要旨

**目的：**慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD）はたばこ煙を主とする有害物質を長期曝露する事で生じ、正常に復す事のない気流閉塞を来す事で定義される疾患である。COPDの原因としてたばこ煙の影響が大きいのは知れ渡っているが、2013年頃から発売されている加熱式たばこは、紙巻たばこに比べて有害成分が少ないと謳われているが、発がん性物質をはじめ、多くの種類の有害成分が含まれており、長期的な曝露により身体へどのような影響をもたらすか明らかになっていない。そのため、今回、慢性閉塞性肺疾患の患者を対象に肺機能検査や急性増悪の有無などが加熱式タバコによりどのような影響を受けるか、また紙巻きたばこと比べて影響は異なるのかについて前向きに観察研究を行う事とする。

**対象と方法：**研究デザインは多施設共同前向き観察研究であり、対象はCOPDのため研究参加施設に通院中で同意の得られた患者とした。目標症例数は600例とした。（内訳 禁煙群：300例、紙巻きたばこ群：150例、加熱式たばこ群：150例）

主要評価項目はCOPD患者における気管支拡張薬吸入後の喫煙群別の肺機能（肺活量、努力性肺活量、一秒量、一秒率）の推移とCOPD増悪の割合と程度である。

副次評価項目は①自覚症状（咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸部不快感・違和感・新規の併存症）、②臨床スコア：COPDアセスメントテスト（CAT）、mMRC、③胸部CT：気腫化スコア（Goddardスコア）とした。

登録された患者は半年毎に外来を受診し、上記の項目についてフォローする。

**結果：**3年計画の1年目である令和4年度は倫理委員会承認後、COPDを多く診察している8大学とその関連施設において対象患者がどれくらいいるか調査した。COPD患者では禁煙が治療の基本であり、喫煙を継続している患者は少ないが、実際にさらに喫煙者でも紙巻たばこ使用者より加熱式たばこ使用者が非常に少ないことが分かった。施設によっては約1000人のCOPD患者のうち、加熱式たばこを使用している患者は3人程度であった。地域差もあるが、COPD患者の加熱式たばこ使用者は0.3%-2%程度であった。加熱式たばこ使用者150例の登録を目標としており、8施設およびその関連施設だけでは目標達成が困難と判断し、web会議など重ね日本呼吸器学会の協力を得て、20施設まで参加施設を増加させた。令和5年1月に倫理審査が終了し、4月末までに19症例（うち加熱式たばこ使用者11例）の登録を行った。

**次年度：**参加施設の増加とともに、さらにCOPDと病態が同じCOPD予備群を含めるプロトコールの改定で症例登録の促進を進めていく。

研究分担者

京都大学

東北大学

弘前大学

福島県立医科大学

奈良県立医科大学

久留米大学

鹿児島大学

高知大学

平井豊博

杉浦久敏

田坂定智

柴田陽光

室繁郎

川山智隆

井上博雅

高松和史

ン製品になり得るとする意見もある<sup>1)</sup>。しかしながら、加熱式たばこにおいても発がん性物質をはじめ、多くの種類の有害成分が含まれており、加熱式たばこにより人体へどのような長期的な健康影響が生じるかは明らかになっていない。そのため、今回、COPD患者を対象に、肺機能検査や急性増悪の有無などが加熱式たばこによりどのような影響を受けるか、また紙巻きたばこと比べて影響は異なるのかについて前向きに観察研究を行う事とする。

## B. 研究方法

(研究デザイン)

多施設共同前向き観察研究

(適格基準)

下記の①から③のいずれかを満たし、同意の得られた患者(②、③は2023年3月のプロトコール改訂による)

- ① COPD(気管支拡張薬吸入後の1秒率が70%未満もしくはLower Limit of normal未満)で通院中の患者(気管支喘息合併も含む)
- ② PRISM(1秒率70%以上、%FEV1<80%)の患者
- ③ 気管支拡張薬吸入後の1秒率が70-75%であっても、喫煙歴があり下記の条件を満たせばCOPDとして登録可
  - ・慢性気管支炎症状もしくはCAT10点以上
  - ・胸部CTによる気腫性変化(Goddard 1点以上)

(除外基準)

以下の基準のいずれかに該当する場合は本研究から除外する。

- ① 肺機能検査、アンケートなどに回答できない患者
- ② 気管支喘息以外の肺疾患がある患者(肺癌、間質性肺炎など)
- ③ 主治医が不適格と判断した患者
- ④ 同意が得られなかった患者  
設定根拠

## A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患(Chronic

Obstructive Pulmonary Disease:COPD)はたばこ煙を主とする有害物質に長期曝露する事で生じ、正常に復す事のない気流閉塞を来す事で定義される疾患である。日本で施行されたNICE studyでは潜在性患者数は530万人と見積もられているが、実際の受診患者は30万人程度で初期には症状が軽度な事から発見に至らない患者が大多数いると考えられている。また健康日本21(第二次)において、COPDの国民への認知度の上昇が目標として掲げられているが、現在でも認知度は30%前後と低い。また、日本において年間16000人ほどがCOPDで亡くなっており、喫煙やそれに伴って生じるCOPDへの課題はまだ多く残っている。

COPDの原因としては前述のようにたばこ煙による影響が大きいと考えられているが、喫煙による経済損失は1.8兆円に上るという試算(平成30年度厚生労働科学研究補助金 受動喫煙防止などたばこ対策の推進に関する研究報告書より)もあり、たばこ対策は、医療だけでなく社会経済的にも重要な課題である。

最近加熱式たばこのような新しいたばこも出現してきている。加熱式たばこは、紙巻きたばこに比べて有害成分量が少ないとして、加熱式たばこはハームリダクシヨ

- ① ④ 倫理的配慮のため
- ② 他疾患による肺機能検査への影響のため
- ③ アンケート等が実施できない等評価への影響のため

(目標症例数) 600例

(内訳 禁煙群：300 例、紙巻きたばこ群：150 例、加熱式たばこ群：150 例)

(研究スケジュール) 登録後 6 か月ごとに診察、問診 (症状や増悪の有無や新規併存症の出現の有無)、肺機能検査、胸部CT検査 (1年ごと)、質問票を行う。(図1、表1))

図1 研究スケジュール

表1

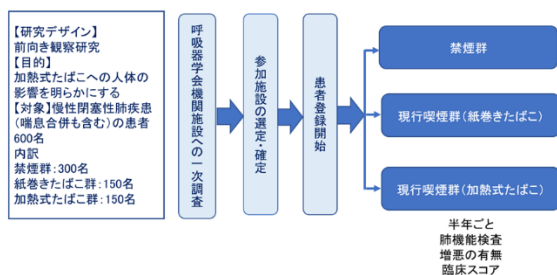


表1 追跡項目

	登録時	追跡時 ※a
同意取得	○	
研究対象者背景情報	○	
肺機能検査	○ (気管支拡張薬吸入後)	○ (気管支拡張薬吸入後)
COPD 増悪歴※		○
自覚症状	○	○
アンケート調査	○	○
胸部 CT	○	○ (年に1度)
予約外受診の有無※		○

転帰※		○
-----	--	---

(主要評価項目)

COPD 患者における気管支拡張薬吸入後の喫煙群別の肺機能の推移 (肺活量、努力肺活量、一秒量、一秒率) と COPD 増悪の割合と程度

(副次評価項目)

- ① 自覚症状 (咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸部不快感・違和感・新規の併存症)
- ② 臨床スコア：COPD アセスメントテスト (CAT)、mMRC
- ③ 胸部 CT：気腫化スコア (Goddard スコア)

各施設で行った検査は匿名化リスト (対応表) を使用し匿名化され、電子症例登録システム (EDC) にて登録を行った (データセンター：高知大学医学部附属病院 次世代医療創造センター)

\* 肺機能検査：2014年に日本呼吸器学会からLMS法による日本人の肺機能検査予測値 (JRS2014) が報告されており、%FVCや%FEV1の値はその予測値に対する割合を使用した。

(倫理面への配慮)

研究責任者もしくは研究分担者は、患者に対して十分な理解が得られるように必要事項を記載した説明文書を提供し、内容を文書および口頭で説明を行った。プライバシーの保護として研究対象者の個人を特定する情報はe-CRF(EDCを介した症例報告

書)には一切記載せず、各施設にて作成する匿名化リストを用いて研究対象者を識別する。なお、匿名化リストは研究責任者が施錠できる場所に厳重に保管をする。

本研究の実施に係る原資料の直接閲覧があった場合や、医学雑誌への発表などの場合でも研究対象者の個人情報 は保全される。本研究は倫理委員会に申請し承認後に研究を開始した(研究主幹施設である高知大学倫理委員会申請書登録番号 ERB-10836 2)。

### C. 研究結果

#### ①COPD患者における加熱式たばこの使用率の検討

厚労省による国民健康・栄養調査<sup>2)</sup>ではCOPDの後発年齢である60歳以降では喫煙者の中の加熱式たばこ使用者は6.1%-15.9%と報告されている。これらの使用者は元紙巻きたばこ喫煙者であり、COPD合併率も高いと考えられた。

対象患者を把握するために、共同研究機関内でCOPD患者における喫煙歴(加熱式たばこもしくは紙巻たばこの使用者)の数を調査した。(カルテ情報や担当者情報を含む)

	加熱式たばこ使用者	紙巻たばこ使用者	COPD患者数
高知大学	2-3		100-150

弘前大学	2	3	
東北大学(関連施設も含む)	3	47	1013
福島県立医科大学	1	1	
京都大学	3		
奈良県立医科大学	0-1		
久留米大学	3		
鹿児島大学	0-2		
計	14-18人		

正確な人数ではない可能性があるものの、各施設におけるCOPD患者における加熱式たばこ使用者の数は0.3%-2%であることが推測された。以上より、地域差はあるものの、COPD患者1000人あたり3人から20人程度しか対象患者がいない事が判明した。

COPDとの診断を受ければ、治療の第一として禁煙を基本的に指導されている。COPD患者では仮に10%前後が喫煙者であると推定すれば、上記加熱式たばこ使用者割合から、0.61%-1.59%の頻度が加熱式たばこ喫

煙者であると推定され、1000人当たり3-20人は推定値に相当するものと考えられた。

該当患者の集積が極めて重要であり、さらに対象施設を拡大するため、日本呼吸器学会閉塞性部会等の協力を得た。その結果、参加施設を8施設（およびその関連施設）から計20施設まで増やした。

令和5年4月末時点で18症例（うち加熱式たばこは11例）登録が進んでいる。しかし、今後さらに大幅な症例登録が必要であるため、2023年3月、対象者にCOPDと同じ病態を持つCOPD予備群（上記対象者の②、③）を含めることを決定し。これによって今後登録増加を図る予定である。

もともと経時的な肺機能や増悪の有無や併存症を前向き観察していく研究であり、最終結果については、さらに時間を要する。

#### (参考文献)

1. Riccardo Polosa et al. 「Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up」 Internal and Emergency Medicine. 2021;16:687-696. (doi: 10.1007/s11739-021-02674-3. Epub 2021 Mar 23.)
2. [令和元年国民健康・栄養調査報告 | 厚生労働省 \(mhlw.go.jp\)](https://www.mhlw.go.jp)

#### F. 健康危険情報

安全性を疑う報告はない。

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 予定なし
2. 実用新案登録 予定なし