

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

本研究は、加熱式たばこ使用およびその受動喫煙の健康影響を評価することを目的として、使用者および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（曝露マーカー）等のバイオマーカーを用いた評価法の開発を行う。

まず、父親の加熱式たばこ使用と非喫煙家族（配偶者、子供）における曝露マーカーである尿中ニコチン代謝物（Total Nicotine metabolites : TNM）との関連について検討した。その結果、加熱式たばこ使用者の非喫煙家族（配偶者、子供）の尿中 TNM 値は、非喫煙・非使用者の非喫煙家族の尿中 TNM 値に比べて有意に高値を示し、受動喫煙による曝露の実態が明らかとなった。

また、父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況（質問票による分析）と尿中ニコチン代謝物との関連について検討した結果、「受動喫煙有」の配偶者および子供の尿中 TNM 値は「受動喫煙なし」の配偶者および子供と比べて有意に高値を示した。

本研究成果は、加熱式たばこ使用による受動喫煙を曝露マーカーにより明らかにした最初の報告として、*International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19, 6275. に掲載された。

さらに、受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物の高感度分析の検討と日本人喫煙者及び受動喫煙者のニコチン代謝物量とたばこ特異的ニトロソアミン（4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol : NNAL）代謝物量の分析より、ニコチン代謝物と NNAL 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思われた。

喫煙者を加熱式たばこ、紙巻たばこ、紙巻と加熱式たばこ併用者の3群に分けて傾向を評価した結果、ニコチン代謝物量は、喫煙者、受動喫煙者ともに3群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、加熱式たばこ使用者が主流煙の分析値と同様の1/10の曝露量ではなく、紙巻たばこ、併用者の50%程度の曝露差であった。

以上の研究は、国民の加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響に関する認知の向上および今後のわが国における屋内禁煙化の推進に寄与すると考えられた。今後本研究を発展させることで、加熱式たばこ使用による健康影響が明らかとなり、その結果、加熱式たばこの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。

A. 研究目的

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。

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である。

我が国において、近年、加熱式たばこ使用者が特に若い世代を中心に増加している。国民健康栄養調査（2019年）によると、加熱式たばこ使用者の割合は20歳以上男女全体で26.7%と報告されている。20歳代は38.4%、30歳代は48.1%、40歳代は36.5%、50歳代は29.0%、60歳代は15.9%、70歳以上は6.1%と若い世代での使用率が高い。紙巻たばこと加熱式たばこ併用者の割合は、全体で6.4%と報告されている。加熱式たばこの新製品が発売されており、それらに対する評価も必要となっている。

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。

そこで本研究では、加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的として、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。

本研究では、加熱式たばこ使用による受動喫煙の影響を評価するため、本年度は以下の検討を行った。

1. 父親の加熱式たばこ使用とその非喫煙家族（配偶者および子供）における尿中ニコチン代謝物の評価
2. 父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況（質問票による分析）と尿中ニコチン代謝物との関連
3. 受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物の高感度分析の検討と日本人喫煙者及び受動喫煙者のニコチン代謝物量とたばこ特異的ニトロソアミン代謝物量の分析

B. 研究方法

1. 父親の加熱式たばこ使用とその非喫煙家族（配偶者および子供）における尿中ニコチン代謝物の評価
2. 父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況（質問票による分析）と尿中ニコチン代謝物との関連

（大森班員、井上班員、黒澤班員、緒方班員、樺田班員、稲葉班員、尾上協力者、町田協力者、寒川協力者）

- ・これまでリクルートした41家族、129名を対象として、加熱式たばこ使用による受動喫煙の影響を曝露マーカーである尿中ニコチン代謝物（Total Nicotine metabolites : TNM）により評価した。
- ・父親の加熱式たばこ使用と非喫煙家族（配偶者、子供）における尿中ニコチン代謝物(TNM)との関連について検討した。

・父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況（質問票による分析）と尿中ニコチン代謝物との関連について検討した。

・目標サンプル数の設定

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、Cohen の計算法に従って算出した。

Cohen の計算法によると、ANOVA が主の解析方法であることより、有意水準を両側で5%、効果量は0.4で、目指す検出力を0.8とした場合、それぞれのグループでサンプル数21以上が必要と設定された。

紙巻たばこ受動喫煙家族が27名、加熱式たばこ受動喫煙家族66名、非喫煙家族（コントロール）36名をリクルートできしており、基準を満たしているものと考えられた。

Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd Edition.; Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. 1988.

・質問票による受動喫煙の分析

質問票には、喫煙者に対する質問として、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（配偶者、子供）（受動喫煙者）に対して、受動喫煙の状況（父親の喫煙状況、曝露場所、曝露時間など）を含む。

【父親の喫煙状況に対する質問項目】

1) 喫煙ご主人に対して：

「あなたは配偶者の前で吸いますか？」

2) 非喫煙家族の配偶者に対して：

「ご主人はあなたの目の前で吸いますか？」

3) 喫煙ご主人に対して：

「あなたは子供の前で吸いますか？」

4) 非喫煙家族の子供に対して：

「お父さんはあなたの前で吸いますか？」

以上の質問より、1)または3)で「はい」と回答した場合「配偶者に対して受動喫煙有」、2)または4)で「はい」と回答した場合「子供に対して受動喫煙有」と判定した。

家族（配偶者および子供）の受動喫煙の有無と尿中TNMとの関連を検討した。

・尿中曝露マーカーの分析

尿中ニコチン代謝物として、コチニンと3-ヒドロキシコチニンを合計した Total nicotine metabolites : TNM を、liquid chromatography [LC] / mass spectrometry [MS] / [MS] (LC-MS/MS)を用いて測定した。Total Nicotine metabolites : TNM の単位は、nmol/mg creatinine で表記した。

その他、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）:4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)、揮発性有機化合物の代謝物17成分（発がん性物質）を分析中である。

（分担者：国立保健医療科学院 稲葉）

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。

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。

3. 受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物の高感度分析の検討と日本人喫煙者及び受動喫煙者のニコチン代謝物量とたばこ特異的ニトロソアミン代謝物量の分析

（稲葉班員、大森班員、樺田班員、緒方班員、尾上協力者）

- ・加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的として、加熱式たばこと紙巻たばこ併用者を含む「喫煙者本人」および「受動喫煙者」について分析をおこなった。
- ・本年度は喫煙者及び受動喫煙者（紙巻たばこのみ、加熱式たばこのみ、両方を使用）の NNK 代謝物である 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) とニコチン代謝物の分析を行った。
- ・研究対象者
 - ・喫煙者本人の分析
加熱式たばこ喫煙者が 8 名、紙巻たばこ喫煙者が 13 名そして併用者が 11 名であった。
 - ・受動喫煙者の分析
加熱式たばこ受動喫煙者が 15 名、紙巻たばこ受動喫煙者が 23 名、併用者の受動喫煙者が 25 名であった。
- ・尿中曝露マーカーの分析
測定については、1. 2. と同様である。

C. 結果

1. 父親の加熱式たばこ使用とその非喫煙家族（配偶者および子供）における尿中ニコチン代謝物の評価

2. 父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況（質問票による分析）と尿中ニコチン代謝物との関連

- ・対象家族の内訳は、紙巻たばこ喫煙者（9 家族）の非喫煙配偶者（9 名）および子供（18 名）（合計：27 名）、加熱式たばこ使用者（22 家族）の非喫煙配偶者（22 名）および子供（44 名）（合計：66 名）、コントロールとして非喫煙者（10 家族）の非喫煙配偶者（10 名）および子供（26 名）（合計：36 名）である。

本検討では、紙巻たばこおよび加熱式たばこの併用者は、除外した。

- ・加熱式たばこ喫煙者の非喫煙家族の尿中 TNM の値は、非喫煙・非使用者の非喫煙家族の尿中 TNM の値に比べて、有意に高値を示した。
- ・加熱式たばこ喫煙者の非喫煙家族の TNM の値は、紙巻たばこ喫煙者の非喫煙家族と比べて、有意な低値を示したが、非喫煙・非使用者の非喫煙家族に比べて、有意に高値を示した。
- ・父親からの「受動喫煙有」の配偶者および子供の尿中 TNM 値は、「受動喫煙なし」と比べて有意に高値を示した。
- ・さらに、紙巻たばこ喫煙に比べて、加熱式たばこ使用者の方が、家族の前で喫煙している割合が高いことがわかった。

3. 受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物の

高感度分析の検討と日本人喫煙者及び受動喫煙者のニコチン代謝物量とたばこ特異的ニトロソアミン代謝物量の分析

・喫煙者本人の分析

総ニコチン代謝物量 (ng/mg creatinine) の中央値は、加熱式たばこ使用者が 7160, 紙巻たばこ喫煙者が 7928, 併用者が 9423 であった。

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。

発がん性物質である NNAL 中央値 (pg/mg creatinine) は、加熱式たばこ喫煙者が 19.1, 紙巻たばこ喫煙者が 38.2, 併用者が 36.1 であった。

・受動喫煙者の分析

総ニコチン代謝物量 (ng/mg creatinine) の中央値は、加熱式たばこ受動喫煙者が 4.53, 紙巻たばこ受動喫煙者が 4.02, 併用者の受動喫煙者が 3.50 であった。

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。

発がん性物質である NNAL 中央値 (pg/mg creatinine) は、加熱式たばこ受動喫煙者が 4.07, 紙巻たばこ受動喫煙者が 1.12, 併用者の受動喫煙者が 1.26 であった。

喫煙者を加熱式たばこ、紙巻たばこ、併用者の 3 群に分けて傾向を評価した。

ニコチン代謝物量は、喫煙者、受動喫煙者ともに 3 群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、加熱式たばこ使用者が主流煙の分析値と同様の 1/10 の曝露量ではなく、紙巻たばこ、併用者の 50%程度の曝露差であった。

D. 考察

我々の知るところでは、本研究が加熱式たばこ使用による受動喫煙を曝露マーカーにより明らかにした最初の報告である。

父親の加熱式たばこ使用による非喫煙家族 (配偶者および子供) の受動喫煙の実態が明らかとなった。特に、我々の調査で「一緒にいる時に使用する。目の前で使用する。」割合が、紙巻たばこ喫煙の場合に比べて、高いこと、その場合「受動喫煙有」の配偶者および子供の尿中 TNM 値は、「受動喫煙なし」の場合に比べて有意に高値であることが明らかとなった。

この背景には、紙巻たばこ喫煙に比べて、加熱式たばこ使用の方がより安全であるとの認識があるものと考えられた。

また、新型コロナウイルス感染症の拡大により、在宅勤務が増加しており、家庭内において、加熱式たばこによる非喫煙家族への受動喫煙の影響が懸念される。詳細については、今後の質問票の調査で明らかにする予定である。

これらの科学的根拠は、2020 年 4 月から完全施行された改正健康増進法において、経過措置として定められている飲食可能な喫煙室での使用可能の場合、同室で飲食する非喫煙者に対する望まない受動喫煙の危険性を示唆するものと考えられた。

- ・曝露マーカーによる評価方法の開発

本研究における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った。

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、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、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のリクルートを増加し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全体の曝露状況が判明すると考える。

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、ニコチン代謝物 (TNM) および NNAL などの曝露マーカーに加えて影響マーカー (酸化ストレスマーカー) の分析も進めており、新たな評価方法の開発につながると期待される。

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。

- ・ 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

[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考える。

令和 3 年度は、新型コロナウイルス感染防止の緊急事態宣言が令和 3 年 4 月～9 月に発令され、飲食店の営業制限等の影響で実地調査が出来ない状況にあったため、リクルートに遅れを生じている。

コロナ感染による制限が一部緩和されている現在、リクルートを再開し徐々にリクルート数が増加している。コロナ前と比べて、アクリル板の設置、換気設備の充実等の変化を考慮した調査を実施している。令和 4 年度も引き続きリクルートを継続し、目標数のリクルートの完了を目指す。

- ・ 加熱式たばこ喫煙者およびその家族 (受動喫煙者) の追跡調査 (コホート研究)

本研究は継続中であり、順次リクルート中であり、分析中である。令和 3 年 4 月～9 月のコロナ禍による緊急事態宣言による制限のため遅れを生じたが、今後、測定例を増やして喫煙と受動喫煙の有無と他の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。

E. 結語

加熱式たばこ使用による受動喫煙を曝露マーカーにより明らかにした。父親の加熱式たばこ使用による非喫煙家族 (配偶者および子供) の受動喫煙の実態が明らかとなった。

加熱式たばこ喫煙者の非喫煙家族の尿中 TNM の値は、非喫煙・非使用者の非喫煙家族の尿中 TNM の値に比べて、有意に高値を示

した。父親からの「受動喫煙有」の配偶者および子供の尿中 TNM 値は、「受動喫煙なし」と比べて有意に高値を示した。

さらに、紙巻たばこ喫煙に比べて、加熱式たばこ使用者の方が、家族の前で喫煙している割合が高いことがわかった。

本研究成果の発信により、国民の加熱式たばこによる受動喫煙防止に対する認知の向上に寄与すると考えられる。

さらに、「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推進に寄与するとともに、望まない受動喫煙を防止することにつながることを期待される。

今後本研究を発展させることで、加熱式たばこ使用による健康影響が明らかとなり、その結果、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）

- 1) Onoue A, Inaba Y, Machida K, Samukawa T, Inoue H, Kurosawa H, Ogata H, Kunugita N, Omori H. Association between Fathers' Use of Heated Tobacco Products and Urinary Cotinine Concentrations in Their Spouses and Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.

2022, 19, 6275.

2. 学会発表

- 1) 稲葉洋平, 尾上あゆみ, 緒方裕光, 井上博雅, 黒澤一, 寒川卓哉, 町田健太郎, 樺田尚樹, 大森久光.

たばこ製品喫煙者の有害化学物質の曝露量評価の検討.

第 92 回日本衛生学会学術総会
(オンライン) 2022.3.21-23.

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。