

厚生労働省行政推進調査事業補助金
循環器疾患・糖尿病など生活習慣病対策総合研究事業

「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」
令和6年度 総合研究報告書

研究代表者
高知大学 呼吸器・アレルギー内科学
横山彰仁

令和7（2025）年5月

目次

I. 総合研究報告

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（横山 彰仁） -----	1
--	---

II. 研究成果の刊行に関する一覧

研究要旨

目的：慢性閉塞性肺疾患（COPD）はタバコ煙を主とする有害物質を長期間暴露することで生じる疾患である。最近加熱式タバコや電子タバコのような新型タバコが流通しており、紙巻きたばこに比べて有害物質が少ないことが注目されている。しかしながら、加熱式タバコの長期暴露による健康被害はまだ明らかになっていない。そのため、本研究ではCOPD患者を対象に、加熱式タバコ群、紙巻きたばこ群、禁煙群の3群による健康状態の変化や推移について観察研究を行った。

対象と方法：全国の呼吸器主幹病院である21施設で多施設共同前向き観察研究を行った。対象はCOPD患者もしくはそれに準ずる患者で、肺機能検査やアンケートに回答できないものは除外した。令和5年1月から症例登録を開始した。症例は電子症例登録システムで登録、管理を行った。

結果：2025年2月まで患者の登録を行い、164名が解析対象となった。あらかじめアンケート調査を行い、対象例が十分得られるように計画を立てたが、実際にはリクルートが極めて困難で、予定した症例数をエントリーすることはできなかった。最終年までに、加熱式タバコは40名、紙巻きたばこは50名、禁煙群は74名が登録された。対象者の年齢（平均±SD）は、それぞれ63.7±7.3、71.0±7.9、75.4±7.5歳であった。登録時、6か月、12か月の3時点が揃っている対象者における経年的な一秒量の低下は、加熱式タバコ群で54.2±128ml、紙巻きたばこ群で48.5±107ml、禁煙群で35.6±113mlと加熱式タバコ群、紙巻きたばこ群で禁煙群より低下が大きい傾向であったが、統計学的には有意差は認めなかった。COPDの年間の増悪頻度は100人年あたり加熱式タバコ群で12.5回、紙巻きたばこ群で10.0回、禁煙群で4.1回であり、加熱式タバコ群と紙巻きたばこ群で増悪が多い傾向であった。加熱式タバコ群では1年間のフォローで悪性疾患1名、大動脈解離・大動脈瘤1名、高血圧1名、気管支喘息1名の新規の併存症が発生した。

結論：加熱式タバコを使用しているCOPD患者では経年的な一秒量の低下が禁煙群より大きく、またCOPD増悪の割合も高い傾向を認めた。CAT スコアや新規の併存症や気腫性変化が出現するには、時間経過を要する可能性があり、これらへの影響を検討するにはさらなるフォローが必要となる可能性がある。

研究分担者	弘前大学	田坂定智	
京都大学	平井豊博	高知大学	高松和史
奈良県立医科大学	室 繁郎		
東北大学	杉浦久敏	A. 研究目的	
鹿児島大学	井上博雅	慢性閉塞性肺疾患（Chronic	
久留米大学	川山智隆	Obstructive Pulmonary Disease:	
福島県立医科大学	柴田陽光	COPD）はタバコ煙を主とする有害物質を	
		長期暴露する事で生じ、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 study¹⁾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 において、COPD の国民への認知度の上昇や死亡率の減少が目標として掲げられているが、現在でも認知度は 30%前後と低く、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、医療だけでなく社会経済的にも重要な課題である。

最近では加熱式たばこや電子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いる。しかしながら、加熱式たばこにより人体へどのような影響が生じるかは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

- 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
- 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（加熱式たばこ群：150例、紙巻たばこ群：150例、禁煙群：300例）

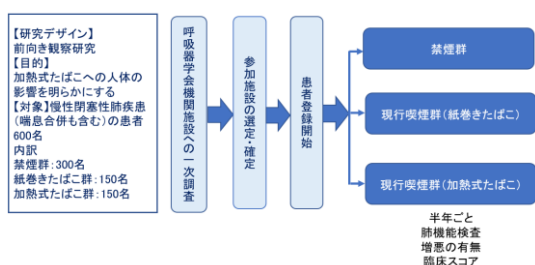
(研究スケジュール)

目標症例数を確保するため、最もエントリーが困難な加熱式たばこ喫煙COPD例数に関

して、日本呼吸器学会専門医制度の基幹施設および連携施設に対してアンケート調査を行い、充分数が得られるように施設選定を行った。のちに施設の拡充を行い、診療所を含む現在の21施設とした。

適格基準を満たした患者にインフォームドコンセントを行い、同意が得られたら研究へ登録することとし、登録後は半年ごとに診察、問診、肺機能検査、胸部CT検査（年に1回）、質問票による問診を行った。2025年2月末までフォローを継続した。（図1）

図1 研究スケジュール



（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）

（COPD増悪の定義）

COPD診断と治療のためのガイドライン2022（第6版）に準じて、「増悪とは、息切れの増加、咳や痰の増加、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強などを認め、安定期の治療の変更が必要となる状態」と定義した。

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、それを用いて、対標準予測値を決定した。

（データ収集）

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）

（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には保全される。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-110656）。

C. 研究結果

まず、予めアンケート調査を行いそれを基に施設選定を行ったが、患者のリクルートが極めて困難であった。実際に高知大学での肺機能検査を行い、一秒率70%未満で加熱式たばこを使用している人数を検討した。2023年4月～2024年3月までの1年間において、5375名の肺機能検査対象者のうち、1268名（23.6%）が一秒率<70%であった。しかし、そのうち加熱式たばこを喫煙している患者さんは僅か17名（0.3%）であった。さらに本研究への説明同意を得られたのは僅か5名であった（術前検査であり禁煙された方が最も多く、ついで遠方で定期的来院に支障がある方が多かった）。

2023年1月から症例の登録を開始し、2025年2月28日までのデータを解析した。

症例登録がなされた施設：全国21施設

患者背景：2020年9月から2021年9月まで170名の登録がなされたが、同意取得の不備や重複症例など削除し、最終的に164名で解析を行った（データ未入力は欠損値として扱った）。

1) 患者背景

本研究における患者背景を表1に示す。加熱式たばこ群は40名、紙巻きたばこ群は50名、禁煙群は74名であった。年齢、男性の割合、ブリンクマン指数は禁煙群、紙巻きたばこ群、加熱式たばこ群の順で高かった。年齢は禁煙群で75.5±7.4歳、加熱式たばこ群で64.3±8.1歳と10歳ほどの開きがあった。また、加熱式たばこ群では女性が約15%と他の群より高い割合であった。COPDの重症度は、加熱式たばこ群と紙巻きたばこ群の重症者（重症と最重症）の割合はそれぞれ13%、14%であるのに対して、禁煙群では21%と重症度が高い傾向であった。

加熱式たばこ群のたばこの種類について表2に示す。加熱式たばこを吸っている40名のうち、IQOSが28名（70%）で、gloとプルームは6名ずつであった。低温式加熱式たばこが6名で、残りの34名（85%）が高温式加熱式たばこを使用していた。加熱式たばこ群と紙巻きたばこ群の平均喫煙本数はそれぞれ18.3±9.1本、22.1±15.0本とほぼ同等であった。禁煙群の禁煙年数は、10年以上が46名（62.2%）、5年以上10年未満が13名（17.6%）、1年以上5年未満が13名（17.6%）、1年未満は2名（2.7%）と約8割は5年以上禁煙されていた。

表3に登録時の併存症を示す。禁煙群で高血圧30名、脂質異常症16名、気管支喘息15例、アレルギー疾患13例と高い割合を認めたが、他の群より高齢で喫煙歴が長

いことが併存症に影響しているものと考えられる。

表4に登録時の治療内容について示す。禁煙群では1名以外何らかの吸入療法が投薬されていたのに対して、加熱式たばこ群は10名が無治療であった。

表5に経過における治療薬の変更について示す。治療変更があったのは、加熱式たばこで1名、紙巻たばこ群で4名、禁煙群で4名であった。吸入薬の治療を強化された症例は禁煙群の2名のみで、長時間作用型抗コリン薬（LAMA）の中止が5名、喀痰調整薬追加が1名、テオフィリンの追加が1名であった。

2) 経時的肺機能の推移

各群の経時的な一秒量（FEV₁）の推移を表6に示す。

加熱式たばこ群では、2112±592 ml→2090±600 ml→1993±595 mlと経時的に低下傾向を示したが、紙巻たばこ群、禁煙群では12か月目で微増を認めた。経時的に対象者が減っており、この影響によると考えられた。

表7、図1では上記の影響を抑えるために、登録時、6か月、12か月の3時点が揃っており、データの外れ値（FVCもしくはFEV₁が登録時より15%以上の変動）を除外した対象で経時的推移について検討した。各群でFEV₁と%FEV₁の低下傾向を認めた。また低下量としては加熱式たばこ群>紙巻たばこ群>禁煙群の順であったが、

統計学的には有意差を認めなかった。

COPDにおける一秒量の低下は個体間でばらつきがあることは以前から分かっており、各群の中でも一秒量の低下が大きいRapid declinerの存在も指摘されている。そのため、年間の一秒率低下が大きい群を多変量解析で検討した（表8）。多変量解析の結果、喫煙開始年齢がRapid Declinerに寄与する独立した因子であり、現在の喫煙（加熱式たばこもしくは紙巻たばこを吸っている事）は独立した因子ではなかった。

3) COPDの増悪について

年間のCOPDの増悪について表9、図2に示す。COPD増悪は加熱式たばこ群、紙巻たばこ群、禁煙群でそれぞれ、5名、5名、3名であった。1人あたりの年間の増悪率（回/100人年）はそれぞれ、12.5、10.0、4.1と加熱式たばこ群と紙巻たばこ群で多い傾向があったが、統計学的には有意差はなかった。

4) 新規発症の併存症について

各群別に新規に発症した併存症を表10に示す。加熱式たばこ群、紙巻たばこ群で新規に悪性腫瘍がそれぞれ、1名、3名発症した。加熱式たばこ群ではその他に高血圧、大動脈瘤・大動脈解離、痛風、気管支喘息、膠原病などを認めた。

5) 息切れ（修正MRCスコア）について各群別の修正MRCスコアの推移を表11に

示す。日常生活に支障をきたしうる呼吸困難の指標であるGrade 2以上の割合は、加熱式たばこ群で38%、紙巻たばこ群で56%、禁煙群で51%と加熱式たばこ群で低い傾向にあった。

修正MRCスコアの推移について比較するため、登録時、6か月、12か月の3時点が揃っている対象者について検討した(表12)。Grade2以上の割合の推移に関しては、加熱式たばこ群(37%→37%→35%)、禁煙群(49%→39%→42%)では増加傾向は認めなかった。紙巻たばこ群(57%→67%→57%)では6か月時点で上昇を認めたが、12か月では登録時と同様であった。

6) COPD Assessment Test (CAT)について

3時点揃った対象者における各群のCATスコアの推移について。表13に示す。CATスコアは紙巻たばこ群、禁煙群、加熱式たばこ群の順で悪い傾向であった。紙巻たばこ群、禁煙群は登録時、6か月、12か月でややスコアが上昇(悪化)を認めているが、加熱式たばこ群では登録時から12か月後でスコアは変動を認めなかった。

7) Goddardスコアについて

各群別のCTにおける気腫性変化の程度であるGoddardスコアについて、表14に示す。スコアは禁煙群、紙巻たばこ群、加熱式たばこ群の順で高値であった。また、どの群

も登録時から12か月ではスコアの増悪は認めなかった。

D. 考察

本研究はCOPD患者における加熱式たばこの影響について検討した多施設共同前向き観察研究である。加熱式たばこ群は紙巻たばこ群と同様に、禁煙群より経年的な一秒量の低下が大きく、またCOPD増悪が多い傾向であった。

既報では、イタリアの4つの病院・クリニックに通院中のCOPD患者において紙巻たばこから加熱式たばこへ切り替えた19人の健康状態を3年間フォローした少数例の観察研究²⁾のみである。既報は紙巻たばこ群を継続している群と紙巻たばこから加熱式たばこに切り替えた群の比較研究であるが、本研究は既に禁煙をした群もコントロールに加えて3群で検討している点が既報と異なる点である。

患者背景に関して、今回検討した3群間では偏りがあることは念頭において解析結果を解釈する必要がある。加熱式たばこ群は他の2群より10歳前後若く女性の割合が高い群であった。また、加熱式たばこ群と紙巻たばこ群のコントロール群として考えていた禁煙群は、加熱式たばこ群より12歳ほど高齢で約96%が男性で、ブリンクスマン指数も最も高いので、たばこを長期に吸った結果として、COPDが進行して最終的に重症度が高い群であると考えられる。

加熱式たばこの種類に関してはIQOSが

70%と大多数で、また高温式が85%と大多数であった。加熱式たばこの高温式と低温式の違いは、たばこ葉を加熱する温度と方式によって大きく異なるとされている。高温式は、たばこ葉を直接高温で加熱して蒸気を吸うため、紙巻たばこに近い吸い心地と味を感じられるが、においも強めになる傾向がある。一方、低温式は、リキッドを加熱して蒸気を発生させ、タバコカプセルを通過させて吸うため、低温加熱によりにおいを抑え、周囲に配慮できるメリットがあるが、たばこを吸った際の高揚感はやや低めであるとされている。日本たばこ協会のデータ（2023年8月日本経済新聞 <https://www.nikkei.com/article/DGXZQOUC312KC0R30C23A8000000/>）では、IQOSやグローなどの高温式加熱式たばこの使用が日本の市場の約8割であり、本研究の患者背景と近いものとする。加熱式たばこに切り替えることで喫煙本数を押さえることが出来るといった意見がある一方で、喫煙本数も紙巻たばこ群と加熱式たばこ群は20本前後で同等であった。紙巻たばこから有害物質の少ない加熱式たばこに切り替えて禁煙を目指していくという禁煙目的の使用をしているという意見もあるが、本結果からは紙巻たばこと同等のニコチン依存性を示しているものとする。

登録時の治療内容に関して、加熱式たばこ群は25%（40名中10名）が無治療であったのに対して、喫煙歴が長く高齢で重症度が高い禁煙群では98.6%で何らかの治療

が開始されていた。フォロー期間中における治療内容の変更は主要評価項目である経時的な肺機能（一秒量）にも影響を与えた可能性がある。治療内容の変更は9例（加熱式：1名、紙巻たばこ群：4名、禁煙群：4名）であったが、治療の強化（気管支拡張薬の追加）は2名のみで、変更の大多数は長時間作用型抗コリン薬（LAMA）の中止であった。おそらく、尿閉などの副作用のために、LAMAが中止された可能性が推察されるが、一秒量は改善した群も低下した群もあり、治療変更による主要評価項目への影響は大きくないと考える。

主要評価項目である各群における一秒量（FEV1）に関して表6、表7に示した。各群においてFEV1の絶対値、対標準予測値の低下を認めた。加熱式たばこでは平均値で2112mlから1993mlと119mlの年間低下、紙巻たばこ群で184mlの年間低下に対して、コントロールである禁煙群では1791mlから1776mlと15mlの低下であった。加熱式たばこ群、紙巻たばこ群でコントロール群（禁煙群）より大きい傾向にあることが分かったが、経時的に対象者数が変化するため、登録時、6か月、12か月の3時点揃った対象者を表7、図1で検討した。加熱式たばこ群、紙巻たばこ群でそれぞれ54.2ml、48.5mlであったのに対して、禁煙群では35.6mlであり、nが少なく統計学的に有意ではなかったが、何らかの喫煙をしている群で年間の一秒率が少ない傾向にあり、加熱式たばこも肺機能に悪影響を与え

ている可能性が示唆された。米国の人口ベースコホート6つのデータを使用した NHLBI コホート研究において約 25,000 人の肺機能検査を解析した結果、非喫煙者の年間の一秒率の低下が 31.01ml、過去喫煙者（禁煙群）は 34.97ml、現行喫煙者は 39.92ml であった。非喫煙者と比べて、過去喫煙者では禁煙後数十年経過している症例、現行喫煙者では累積喫煙量が少ない（10 pack・year 未満）で急激な一秒量の低下があったと報告している³⁾。また、日本で行われた北海道 COPD コホート研究⁴⁾において、適切な薬物治療が行われている COPD 患者において、年間の一秒量の低下は個体間のばらつきが大きく、約 25%では一秒量の維持されている群、別の 25%は急速な一秒量低下（60 ml/年）群が存在することが明らかになり、全体として年間の一秒量の低下は 31 ml/年であったと報告している。その他、欧米を中心に行われた ECLIPSE 試験⁵⁾でも同様の結果であり、気腫性変化の程度や末梢血好酸球なども一秒率の低下に寄与する因子として挙がっている。

既報より、コントロールである禁煙群の年間の一秒率の低下は 30-35ml と考えられ、本研究と同様で、現行喫煙群が禁煙群より進行が速い点も同様であった。

COPD 患者に対する加熱式たばこの影響を検討した論文は現在のところ、前述のイタリアの報告のみである。この報告では紙巻たばこから加熱式たばこに切り替えた 19 例の

報告であるが、加熱式たばこ群では 1270 ml→1330 ml と低下を認めておらず、紙巻たばこ群では 1460 ml→1410 ml と低下を認めた。この結果、加熱式たばこは COPD 増悪の減少や肺機能の悪化を抑制して、リスクリダクションになりうると論じている。

このイタリアからの報告では少数例であることや加熱式たばこ群に一定数（19名中8名）が紙巻きたばこも吸っている人（Dual-smoker）が混ざっており、加熱式たばこの影響を評価することが難しいと考える。加熱式たばこに関して既報と本研究の比較はできないもの、当研究では紙巻きたばこと同様の一秒量の低下を示した初めての報告である。

肺機能の低下（年間 100ml 以上）に影響する因子について多変量解析で検討した。対象者の数が多くないため、多くの説明変数を入れられなかったが、年齢、性別、BMI、喫煙開始年齢、現在の喫煙（加熱式もしくは紙巻たばこ）を説明変数として検討したところ、喫煙開始年齢が肺機能の低下に有意に寄与する独立した因子であった。現在の喫煙（加熱式たばこもしくは紙巻たばこを吸っている事）は独立した因子ではなかった。前述のように COPD 患者の経年的な一秒量の低下は個体差があるヘテロ集団であり、対象者数が増えれば、層別化やカテゴリー化して、群別に評価する必要があると考えられる。

COPD 増悪に関して、加熱式たばこ群と紙巻たばこ群では、それぞれ 0.125 回/人年、

0.1 回/人年であり、禁煙群 (0.04 回/人年) より多い結果であった。もともと日本人は COPD 増悪が少ないことが指摘されており、対象が少ないため有意差は認めなかった。

加熱式たばこ使用者の新規の併存症として、悪性疾患、高血圧や大動脈瘤・大動脈解離、気管支喘息などの併存症が出現した。加熱式たばこの主流煙には、ニコチン、グリセリン、プロピレングリコール、ジアセチル、アセトアルデヒド、グリシドールなど数多くの有害物質や発がん物質が含まれていることが指摘されているが、紙巻たばこと比べて、主要な発がん物質などの量は少ないと言われている。しかしながら、加熱式たばこの喫煙者自身や周囲の受動喫煙の発がんリスクを評価できる臨床的なデータや知見がなく明らかになっていない。本研究では1年間のフォローで悪性疾患が1名発症したが、COPD のない健康ボランティアであっても自然発生的に悪性疾患が発症することもありうるため、加熱式たばこの影響と断定はできず、更なるフォローが必要である。米国においてニコチン含有電子タバコ吸入開始 90 日以内に肺障害・過敏性肺炎を認めた症例⁶⁾ や加熱式たばこによる急性好酸球性肺炎の報告^{7)・9)} が数多く報告されており、有害物質による肺胞の破壊や気道病変のみでなく、有害物質に対する過剰な免疫反応・アレルギーが引き起こされる可能性が考慮され、本研究においてもアレルギー疾患である気管支喘息の新規発症を認めた点は理解しうる結果であ

ると考える。

COPD の健康病状やコントロール状態を評価する CAT スコアに関しては、紙巻きたばこ群、禁煙群、加熱式たばこ群の順で悪い傾向であった。前述のイタリアからの既報¹⁾ でも紙巻たばこから加熱式たばこへの切り替えで CAT スコアは低下していた。紙巻たばこより有害物質が減る分、咳や痰などの症状が減った可能性はあるが、本研究でも年齢や喫煙本数・喫煙期間は異なっており、最も年齢が若い加熱式たばこ群で CAT スコアが軽くなった可能性がある。

CT における気腫性変化の程度を示した Goddard スコアに関しては禁煙群、紙巻たばこ群、加熱式たばこ群の順で気腫化が強い結果であった。またどの群においても経時的に Goddard スコアの進行は認めなかった。日本からの報告で IQOS エアロゾルを 6 か月暴露させたマウスにおいて、紙巻たばこ暴露と同様の気腫性変化を認め、アポトーシス誘導する遺伝子発現レベルが上昇していたと報告している¹⁰⁾。今回の結果は年齢やブリンクスマン指数が高い群で Goddard スコアが高い傾向であったことから、加熱式たばこで気腫化が起こりにくいというわけではないと考えられ、さらなるフォローが必要である。

本研究のリミテーションとして、症例の登録者数が目標より少なかったことが挙げられる。北海道 COPD コホート研究などの既報から、主要評価項目の評価に必要な症

例は加熱式たばこ群、紙巻たばこ群で 100 例～150 例と見込んでいた。主要評価項目である肺機能の低下はたばこに感受性を示す群（いわゆる COPD 患者）で認めるものであり、本研究の対象を COPD 患者とした。しかしながら、全国の呼吸器疾患の主幹病院において、COPD 患者に対する禁煙指導は徹底されており、対象患者の探索やリクルートに難渋した。また、COPD 患者は高齢者が多く、加熱式たばこではなく、従来からの紙巻たばこを吸っている人が多い。厚生労働省の国民健康・栄養調査¹¹⁾で加熱式たばこの使用は 60 歳代で 15.9%、70 歳代で 6.1%であった。COPD 患者において喫煙者は各施設 10%以下であることを考えると、COPD 患者で加熱式たばこを使用している患者は 0.6%～1.5%未満と推定される。COPD 患者に対する加熱式たばこの影響を検討した研究は、世界でも前述のイタリアからの 1 報のみで、対象者は 19 例（8 名は紙巻たばこの併用）である。本研究は加熱式たばこの対象者数や禁煙群のコントロール群を置いている研究は世界でも認めない事は評価されうる点である。

E. 結論

加熱式たばこを使用している COPD 患者では経年的な一秒量の低下が禁煙群より大きく、また COPD 増悪の割合も高い傾向を認めた。CAT スコアや新規の併存症や気腫性変化が出現するには、時間経過を要する可能性があり、さらなるフォローが必要と

なる可能性がある。

(参考文献)

- 1) Fukuchi Y, et al. COPD in JAPAN: Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology*. 2004;9:458-465
- 2) Polosa R et al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: 3-year follow-up. *Internal and Emergency Medicine* 2021;16:687-696
- 3) Oelsner EC, et al. Lung function decline in former smokers and low-intensity current smokers: a secondary data analysis of the NHLBI Pooled Cohorts Study. *Lancet respir med* 2020;8:34-44
- 4) Nishimura M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:44-52.
- 5) Vestbo J, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second overtime in COPD. *N Engl J Med* 2011;365: 1184-1192.
- 6) Layden JE et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1911614
- 7) Sakao S. Acute Eosinophilic Pneumonia and Heated Tobacco Products. *Intern Med* 2020;59:2807
- 8) Kamada T, et al. Acute eosinophilic pneumonia following heat-not-burn cigarette smoking. *Respirol Case*

- Rep. 2016 ; 4: e00190. 8.pdf
- 9) Tajiri T, et al. Acute Eosinophilic Pneumonia Induced by Switching from Conventional Cigarette Smoking to Heated Tobacco Product Smoking. Respiratory Medicine Case Reports 2019;26 : 87-90
- 1 0) Nitta N, et al. Exposure to the heated tobacco product IQOS generates apoptosis-mediated pulmonary emphysema in murine lungs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2022;322:L699-L711.
- 1 1) 厚生労働省 令和元年国民健康・栄養調査 :
<https://www.mhlw.go.jp/content/00071100>
- 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 未定
 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

表1 患者背景（登録時）

	加熱式たばこ群 (n=40)	紙巻たばこ群 (n=50)	禁煙群 (n=74)
年齢	63.7±7.3	71.0±7.9	75.4±7.5
男性	32 (84.2)	43 (89.6)	69 (95.8)
BMI	23.9±4.06	22.65±4.46	23.26±3.78
ブリンクマン指数	375±200	392±226	552±294
COPD 重症度			
1 (軽症)	16 (42%)	15 (31%)	25 (35%)
2 (中等症)	17 (45%)	26 (54%)	31 (43%)
3 (重症)	5 (13%)	4 (8%)	15 (20%)
4 (最重症)	0	3 (6%)	1 (1%)

表2. 加熱式たばこの種類

種類	
IQOS	28 (イルマテリアレギュラー:18,イルマプライム:4, イルマワン:5, マルチ:1)
glo	6 (ハイパー:3, ハイパー+1:2, pro slim:1)
プルーム	6 (エックス:4, テック:1, テックプラス:1)

表3. 登録時の併存症

	加熱式たばこ群 (n=40)	紙巻たばこ群 (n=50)	禁煙群 (n=74)
悪性腫瘍	4	7	10
心筋梗塞	1	5	3
アレルギー疾患	8	5	13
狭心症	3	2	4
不整脈	1	2	8
高血圧	13	18	30
脳卒中	1	2	2

大動脈瘤.大動脈解離	0	0	1
脂質異常症	7	9	16
痛風	3	1	5
糖尿病	6	6	7
間質性肺疾患	1	1	1
気管支喘息	14	9	15
慢性呼吸不全	0	0	1
骨粗鬆症	2	1	2
慢性腎不全	0	1	3
肝炎.肝硬変	1	2	3
膠原病	1	1	0
うつ病	3	3	0
不安症	2	0	1
その他	13	19	21

表4. 登録時の治療薬

	加熱式たばこ 群 (n=40)	紙巻たばこ群 (n=50)	禁煙群 (n=74)
薬物療法			
ICS	2	0	2
LAMA	2	9	7
LABA	3	4	6
LAMA+LABA	10	14	22
ICA+LAMA+LABA	10	15	28
ICS+LABA	5	4	10
テオフィリン	1	2	2
喀痰調整薬	3	6	14
マクロライド	1	1	1
治療なし	10	5	1
非薬物療法			
呼吸リハビリテーション	0	0	1

在宅酸素療法	0	1	2
ハイフローセラピー	0	0	0

*ICS：吸入ステロイド、LAMA：長時間作用性抗コリン薬、LABA：長時間作用性 β 刺激薬

表 5. 経過中の治療薬の変更について

	変更前	変更後
加熱式たばこ群		
	LAMA+LABA	LABA
紙巻たばこ群		
	ICS+LAMA+LABA	ICS+LABA
	LAMA	治療無し
禁煙群	LAMA+LABA	LAMA
	ICS+LAMA+LABA	ICS+LAMA+LABA+ 喀痰調整薬
	LABA	LAMA+LABA
	ICS+LAMA+LABA	ICS+LAMA+LABA+ テオフィリン
	ICS+LAMA+LABA	ICS+LABA
	LAMA	LAMA+LABA

表 6. 各群における一秒量 (FEV₁) と対標準一秒量 (%FEV₁) の推移

FEV ₁ (ml)	登録時	6 か月	1 2 か月	n の推移
加熱式たばこ群	2112±592	2090±600	1993±595	40→35→29
紙巻たばこ群	1837±660	1746±713	1753±745	50→42→31
禁煙群	1791±647	1745±654	1776±647	74→65→50
				(mean±SD)
%FEV ₁ (%)	登録時	6 か月	1 2 か月	n の推移
加熱式たばこ群	74.8±17.4	73.8±17.4	71.1±16.7	40→35→29
紙巻たばこ群	68.4±20.7	65.7±22.4	65.8±23.1	50→42→31
禁煙群	68.8±21.1	66.9±21.9	67.8±21.2	74→65→50

表 7. 各群における 3 時点（登録時、6 か月、1 2 か月）そろった対象者の FEV₁ と %FEV₁ の推移

FEV ₁ (ml)	n	登録時	6 か月	1 2 か月
加熱式たばこ群	26	2078.8 ± 584.0	2078.8 ± 612.9	2024.6 ± 606.8
紙巻たばこ群	27	1769.6 ± 668.8	1736.2 ± 692.9	1721.1 ± 694.1
禁煙群	43	1797.9 ± 623.3	1760.2 ± 597.9	1762.3 ± 623.2
%FEV ₁ (%)	n	登録時	6 か月	1 2 か月
加熱式たばこ群	26	73.4 ± 16.9	73.2 ± 16.9	71.4 ± 17.0
紙巻たばこ群	27	67.1 ± 20.3	65.8 ± 21.1	65.1 ± 21.0
禁煙群	43	69.5 ± 20.7	68.1 ± 20.4	68.1 ± 21.1
				(mean ± SD)

図 1. 各群における年間の一秒量の低下

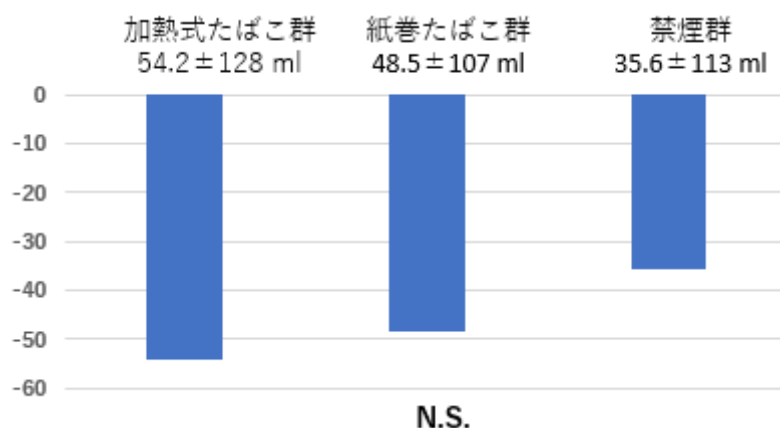


表 8. 年間一秒量の低下に寄与する因子について（多変量解析）

	オッズ比	95%CI	P 値
年齢	0.97	0.913 - 1.02	0.26
性別(男性)	2.38	0.53 - 10.8	0.26
BMI	0.92	0.82 - 1.03	0.16
喫煙開始年齢	1.30	1.0 - 1.6	0.04
現在の喫煙（加熱式もしくは紙巻たばこ）	0.83	0.32 - 2.2	0.70

表 9. 各群別の COPD 増悪の頻度

	年間発生回数	n	回/100人年
加熱式たばこ群	5	40	12.5
紙巻たばこ群	5	50	10.0
禁煙群	3	74	4.1

図 2. 各群別の年間の増悪

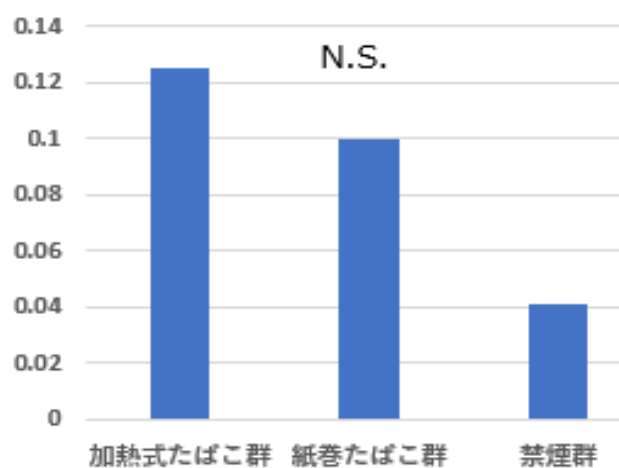


表 10. 各群別の新規に発症した併存症

	加熱式たばこ群	紙巻たばこ群	禁煙群
悪性腫瘍	1	3	0
心筋梗塞・狭心症	0	0	1
大動脈瘤・大動脈解離	1	0	0
不整脈	0	0	0
高血圧	1	0	1
脳卒中	0	0	1
痛風	1	0	0
糖尿病	0	0	0
間質性肺炎	0	0	0

気管支喘息	1	0	0
慢性呼吸不全	0	0	0
肺血栓塞栓症	0	0	0
慢性腎不全	0	0	1
膠原病	1	0	0

表 11. 各群における修正 MRC スコアの推移

加熱式たばこ群	登 録 時 (n=35)	6 か 月 (n=38)	1 2 か月 (n=31)
0	11 (31%)	8 (21%)	8 (26%)
1	11 (31%)	16 (42%)	12 (39%)
2	9 (26%)	12 (32%)	10 (32%)
3	1 (3%)	2 (5%)	1 (3%)
4	3 (9%)	0	0
紙巻たばこ群	登 録 時 (n=46)	6 か 月 (n=43)	1 2 か月 (n=32)
0	3 (7%)	2 (5%)	2 (6%)
1	17 (37%)	12 (28%)	13 (41%)
2	20 (43%)	21 (49%)	13 (41%)
3	5 (11%)	4 (9%)	1 (3%)
4	1 (2%)	4 (9%)	3 (10%)
禁煙群	登 録 時 (n=70)	6 か 月 (n=63)	1 2 か月 (n=49)
0	9 (13%)	9 (14%)	5 (10%)
1	25 (36%)	26 (41%)	22 (45%)
2	24 (34%)	16 (25%)	13 (27%)
3	7 (10%)	7 (11%)	5 (10%)
4	5 (7%)	5 (8%)	4 (8%)

表 12. 各群における3時点（登録時、6か月、12か月）そろった対象者の修正 MRC スコアの推移

加熱式たばこ群	登録時 (n=24)	6か月 (n=24)	12か月 (n=24)
0	6(25%)	5(21%)	7(26%)
1	9(38%)	10(42%)	8(39%)
2	7(29%)	7(32%)	8(32%)
3	0	2(5%)	1(3%)
4	2(8%)	0	0
紙巻たばこ群	登録時 (n=28)	6か月 (n=28)	12か月 (n=28)
0	0	1(4%)	0
1	12(43%)	8(29%)	12(43%)
2	11(39%)	13(46%)	12(43%)
3	4(14%)	2(7%)	1(4%)
4	1(4%)	4(14%)	3(11%)
禁煙群	登録時 (n=45)	6か月 (n=45)	12か月 (n=45)
0	6(13%)	6(13%)	5(11%)
1	17(38%)	21(47%)	21(47%)
2	18(40%)	10(22%)	12(27%)
3	4(9%)	6(13%)	5(11%)
4	0	2(4%)	2(4%)

表 13. 各群別の CAT スコアの推移

	登録時	6か月	12か月	n
加熱式タバコ群	9.5±6.3	8.4±5.7	9.7±6.6	27
紙巻タバコ群	12.6±7.8	13.6±8.5	13.4±7.8	31
禁煙群	10.3±6.8	10.9±6.7	12.1±7.3	48

表 14. 各群別の Goddard スコアの推移

	登録時	12 か月	n
加熱式たばこ群	6.0±5.3	6.1±5.3	28
紙巻たばこ群	6.9±5.0	7.3±4.4	29
禁煙群	9.2±6.3	9.3±6.2	35