

分担研究報告書

入院患者における加熱式タバコの急性健康影響の分析

— 周産期における加熱式タバコの使用状況とその影響 —

分担研究者 財津 将嘉 産業医科大学、高年齢労働者産業保健研究センター、教授

研究要旨：加熱式タバコの急性健康影響は不明である。成人の入院患者を対象とした場合、加熱式タバコの販売開始時期からの期間が短く、がん・循環器疾患などの代表的な生活習慣病ではアウトカムの発症に時間がかかるため、急性影響の評価が困難であることがわかった。そこで、比較的短時間で加熱式タバコ関連アウトカムが評価できる周産期リスク、特に胎児成長に着目し、低出生体重児と在胎不当過小児（SGA児）との関連を分析した。また、その他の関連項目として、職場での加熱式タバコの使用実態なども調査した。

周産期リスクについては、2020年と2021年のJACSIS研究から産婦558名と5,647名をそれぞれ同定した。アウトカムは、2020年は低出生体重児、2021年はSGA児とした。加熱式タバコの曝露については、2020年はこれまで使用経験があるかどうか、2021年は妊娠中に使用したかどうかとした。その他の関連研究として、デパート健保の2018年の7,714名の調査データを用いて、office worker（管理職、専門職、事務職）とそれ以外の加熱式タバコ使用率を比較した。

周産期リスクについては、低出生体重児の割合は加熱式タバコ使用経験ありの方がなしと比べて高かった（18.5% vs. 8.9%、オッズ比2.36）。SGA児の割合も、妊娠中に加熱式タバコ使用した群の方が、喫煙歴が一度もない群と比べて高かった（5.9% vs. 2.7%、オッズ比2.50）。職場においては、office workerの方がその他と比べて、加熱式タバコの使用率が高かった（5.6% vs. 2.5%、オッズ比1.97）。

本研究により、加熱式タバコは周産期リスクにつながることを示唆された。また、職種によっても加熱式タバコの使用率が異なることも示唆された。

A. 研究目的

加熱式タバコ使用の世界的な広がりは公衆衛生上の新たな問題である。2014年に日本で販売が開始されて以来、加熱式タバコの使用率が増加している。日本では新型コロナウイルス感染症のパンデミック時においても20～39歳の人口では加熱式タバコの喫煙率が15%以上に達している（Odani and Tabuchi 2021）。

加熱式タバコは、紙巻きタバコと違って「健康的」という印象がタバコ企業の広告等にて促進さ

れている。しかし、その安全性は確立していない。我々が行った先行調査では、加熱式タバコの販売開始からの曝露期間が10年未満と短いため、成人、特に高齢者が多くを占める入院患者を対象とした場合、がんや循環器疾患などの50歳を超えて罹患率が上昇してくる代表的な生活習慣病では、アウトカムの発症に時間がかかり、研究デザインとして現時点では評価が困難であることがわかった。一方、加熱式タバコは若年層（すなわち再生産年齢人口）に多いことがわかっており、我々は周産期リス

クと加熱式タバコの関連を昨年度報告した(Zaitzu et al. 2021)。

今回は、研究デザインとして比較的短期間でアウトカムが評価できる周産期リスク、特に新生児への急性健康影響として胎児成長(低出生体重とSGA)と加熱式タバコ使用の関連に再度着目し分析した。また、今後、明らかになってくるとされる加熱式タバコ関連の健康影響の基礎資料として、現時点での職場における加熱式タバコ使用実態を調査した。また、予備的な研究として、日本の死因第1位であるがんについて、その予後について、現時点で職業間の差が存在するのか、存在するとすればがんステージの差でどれだけ説明できるのか(言い換えれば喫煙などの生活習慣等などのがんステージ以外が関わっている部分がどれだけあるのか)を検討した。

なお、本研究内容は論文で一部発表済みである(Zaitzu et al. 2021, Myagmar-Ochir et al. 2021, Zaitzu et al. 2022)。

B. 研究方法

(1) 成人の入院患者における加熱式タバコの急性健康影響の実態調査について：

加熱式タバコに関する問診が導入されている関東の病院1施設において、入院患者のカルテレビューを実施し、加熱式タバコ使用状況の予備調査を行った(2020年4月~10月入院患者200名)。その結果、181名については加熱式タバコ使用の有無の情報があるものの、全員未使用であった。高齢者が多くを占める入院患者においては、発売後10年に満たない加熱式タバコの使用は高齢者では極めて少なく、がん・循環器疾患などの代表的な生活習慣病の発症リスクの評価は、アウトカム発症までの時間がかかり、現時点では研究デザインの制約上加熱式タバコ使用が影響するかどうかを評価することが困難であることがわかった。

また、女性が多い小売産業で働く4,337人の労働者の2018年の喫煙状況と1年間分の入院レセプトデータを横断的分析したところ、加熱式タバコ使用中の労働者が158名存在し、そのうちがん・循環器疾患等の喫煙関連疾患を合算した新規入院レセプトの発生は1件/年であり、こちらもほぼ発生していないことが明らかになった。また、暫定的な検証として、全疾患による入院レセプト発症をアウトカムとした場合、7ヶ月間の観察期間により生存時間分析を行ったところ、紙巻きタバコ喫煙者(n=825)と比べて加熱式タバコ喫煙者(n=158)の入院レセプト発生率に有意差を認めなかった。

(2) 加熱式タバコ喫煙の周産期リスクについて：

本研究は、Japan COVID-19 and Society Internet Survey (JACSIS) 研究(<https://jacsis-study.jp/>)の2020年と2021年の横断調査データ

を用いた。JACSIS研究の詳細については、先行研究で報告されている(Zaitzu et al. 2021, Hosokawa et al. 2022, Okawa et al. 2022)。

分析対象は、2020年10月に研究に参加した産婦558名、2021年7月~8月に参加した産婦5,647名を、それぞれ個別に分析対象とした。

主評価項目は胎児成長の指標として、2020年は低出生体重児、2021年は在胎不当過小児(SGA児)とした。低出生体重児やSGA児は、母子健康手帳を参照して参加者(産婦)が自己申告で回答した新生児出生体重と身長の情報に基づいた。

加熱式タバコの曝露については、調査期間中に入手可能であった全加熱式タバコ製品(Ploom Tech、Ploom Tech plus、Ploom S、IQOS、glo、glo sens、PULZE)を対象として、ひとつでも使用経験がある場合には、加熱式タバコ使用ありとした。2020年は、産後のアンケート実施時点での生涯加熱式タバコ使用経験の有りと無しの2群に分けた。2021年は、妊娠中の喫煙状況を評価し、非喫煙群、喫煙をやめた群、妊娠中に加熱式タバコ使用を継続した群、妊娠中に紙巻きタバコ喫煙を継続した群の4群に分けた。

統計解析は、ロジスティック回帰分析を用いて、加熱式タバコ使用群の低出生体重児およびSGA児のオッズ比と95%信頼区間を推定した。年齢、学歴、職業、世帯収入、および併存疾患を調整した。さらに、2020年は紙巻きタバコの使用経験、2021年は妊娠中母体体重増加、妊娠前母体BMI、地域、出産時期を追加調整した。

さらに、予備的に小児の急性健康影響にも着目し、JACSIS研究の2021年横断データをもとに、妊娠中の加熱式タバコ使用が小児アレルギー全般(喘息、アレルギー性皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)の増加と関連するかを、47都道府県のクラスターを用いたマルチレベルポアソン回帰分析で同様に検証した(n=5,688)。

(3) その他の関連研究について：

職場における加熱式タバコの使用実態については、2018年のデパート健保7,714名の調査データを用いて、office worker(管理職、専門職、事務職)とそれ以外に職種を分けて、加熱式タバコ使用率を比較した。ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析では、office workerのそれ以外の職種に対する加熱式タバコのオッズ比を、年齢、性、雇用形態(フルタイム/パートタイム)、および喫煙関連健康知識を共変量として調整して推計した。なお、喫煙関連健康知識については、喘息・肺がん・脳卒中・狭心症/心筋梗塞・歯周病の5つの疾患がそれぞれ喫煙と関連しているかどうかを質問し、5点満点の連続変数(全て知らなければ0点、全て知っ

ていれば5点)とした(詳細はMyagmar-Ochir et al. 2021を参照)。

また、今後の増加が予測される加熱式タバコ関連のがんリスクについて、日本では全がんの予後の職業背景による差は明らかとなっていない。そのため、神奈川県地域がん登録(1992~2011年)の新規全がん患者で職業情報がある32,870名を5年間追跡した。5つの職種(upper non-manual[管理・専門職従事者]、lower non-manual[事務・販売・サービス職従事者]、manual[運搬輸送・生産工程・建設従事者]、farmer[農林水産業従事者]、others[分類不能・無職・主婦など])にグループ分けを行い、ポアソン回帰分析にてupper non-manualと比較した各職業別の5年全死亡の死亡率比を、性・年齢・診断年を調整して推計した。さらに、初診時がんステージの職業間の差によってどれだけ職業間の予後の差を説明できるかを、日本では殆ど実施されていないcausal mediation analysisの最新の手法である4-way decomposition(VanderWeele 2014, Discacciati et al. 2019)を用いて分析し、がんステージによるtotal indirect effectを求めた(Cox回帰分析使用、詳細についてはZaitzu et al. 2022を参照)。

(倫理面への配慮)

本研究は、関連する法律および機関のガイドラインを遵守し、研究倫理審査については、大阪国際がん研究所(研究番号20084)、獨協医科大学(27009、2020-004)で承認された。

C. 研究結果

(1) 成人の入院患者におけるがん・循環器疾患などの加熱式タバコの急性健康影響について：

前述した通り、加熱式タバコを使用している入院患者が極めて少なく、アウトカムも殆ど発症していないため、一定の結果や結論を得ることができなかった。

(2) 周産期リスクについて：

表1に示すように、加熱式タバコ使用経験ありの方がなしと比べて低出生体重児の発生割合が高かった(18.5% [12/65] vs. 8.9% [44/493])。単変量ロジスティック回帰分析では、加熱式タバコ使用経験ありの低出生体重児のオッズ比は2.31(95%信頼区間1.15-4.65)であった。多変量解析では、有意差は認めなかった(オッズ比2.08、95%信頼区間0.80-5.39)。

SGA児についても、表2に示すように妊娠中に加熱式タバコを使用した群の方が非喫煙群と比べて

高く(5.9% [6/102] vs. 2.7% [111/4,144])、多変量解析では妊娠中に加熱式タバコを使用した群のSGAのオッズ比は上昇していた(論文投稿中)。

小児アレルギー疾患全般について、妊娠中に加熱式タバコを使用した群で有病割合が101%増となった：罹患率比2.01、95%信頼区間1.31-3.08(論文投稿中)。

(3) その他の関連研究について：

図1に示すように、小売産業で働く労働者の加熱式タバコの喫煙率は3.0%(男性5.0%、女性2.2%)であり、職種で加熱式タバコの喫煙率が異なった(office worker 5.6%、その他2.5%、 $P<0.05$)。また、office workerの方がその他のグループと比べて加熱式タバコ喫煙率が高かった(調整済みオッズ比1.97、95%信頼区間1.40-2.77)。

神奈川県地域がん登録において、upper non-manualグループに対してlower non-manualグループの死亡率比は1.14(95%信頼区間1.05-1.24)、manualグループで1.40(95%信頼区間1.29-1.53)であった。また、manualグループはupper non-manualグループに対して、進行ステージのオッズが1.25倍高いものの、職業間のステージの差によりtotal indirect effectとして29%(4%のmediated interactionと25%のpure indirect effect)が説明された(詳細については図2およびZaitzu et al. 2022を参照)。

D. 考察

成人入院患者を対象とした場合、現時点では、加熱式タバコの市場販売開始からの期間が短いため、がん・循環器疾患などの生活習慣病リスクは評価が困難である。よって、加熱式タバコの急性健康影響については未だ結論は得られていない。しかし、視点を変えて、現時点で評価可能な周産期リスクに着目すると、特に新生児への急性健康影響として胎児成長に加熱式タバコ使用が悪影響を及ぼしている可能性が世界初で示唆された。

紙巻きタバコによる低出生体重児リスクは確立しているが(Abraham et al. 2017)は、今回の我々の研究結果により、加熱式タバコは紙巻きタバコと独立して周産期リスクと関連している可能性が示唆された。また、小児アレルギーとの関連も示唆されたことから、加熱式タバコはあくまで「タバコ」製品であり、決して健康的な商品ではなく、あくま

でもニコチンなどの吸入可能な有害化学物質を含み急性健康障害を引き起こす可能性が十分にある製品であることを啓発していく必要がある。

加熱式タバコに関するエビデンスは、特に再生産人口集団である若年集団でほとんどない。実際に、本研究で明らかになったように、office worker(いわゆるホワイトカラー職)の方が加熱式タバコの喫煙率が高いことが明らかとなった(Myagmar-Ochir et al. 2021)。一般的に、ホワイトカラー職種は、学歴が高く健康知識も高いとされている。そのため、社会疫学的視点から考察すると、office workerの方が加熱式タバコの喫煙率が男女共に低くなるはずであり、本研究の結果は一見これまでの社会疫学的コンセンサスと相反しているように見える。しかし、タバコ企業が促進する健康的な加熱式タバコの印象が、日本で既に広く浸透してしまっていると仮定すると、健康知識が高く教育歴が高いoffice workerで間違った加熱式タバコに関する健康知識が広まり、結果として使用率が増加してしまっている可能性がある。実際に、女性に関しては職業間の差が観察できなかった。よって、我々は更なる加熱式タバコの急性健康影響の研究を継続し、国民に広く啓発活動を行っていく必要がある。

また、国民皆保険が達成されている日本において、がん予後の社会格差(職業格差)について、約3分の1しかステージの差で説明できないことも分かった(Zaitzu et al. 2022)。つまり、喫煙行動を含む生活習慣リスクは、改めて強調されるべきであり、既に加熱式タバコの喫煙率が15%を超えているハイリスク集団である若年集団については、一般的な健康教育のみならず、職場などで産業医を中心とした産業保健の一環として更なる健康教育が必要となってくると思われる。

本研究の限界として、横断的デザインでは加熱式タバコ使用と周産期リスクの因果関係を結論づけることはできない。また、喫煙状況が自己申告に基づくため、喫煙者が非喫煙者に誤分類され、効果の推定は低く見積もられている可能性がある(Nishihama et al. 2020)。一方、強みとして、調

査期間中に利用可能なすべての加熱式タバコを網羅し、加熱式タバコが関連する胎児成長に関する悪影響の世界初の結果(Zaitzu et al. 2021)を、比較的大規模な研究により再現できたことである(論文投稿中)。さらに、これまでのヒトを対象とした研究で、母親の新型タバコ喫煙が子供の健康に直接悪影響を及ぼすことを示唆した研究は存在しない(Larcombe 2019)。よって、本研究は今後の加熱式タバコの急性健康影響を評価する疫学実証研究の重要な礎となる。

E. 結論

日本では、加熱式タバコが周産期リスクにつながることを示唆された。さらには職場での加熱式タバコの喫煙状況の実態も明らかとなった。現時点では、生活習慣病に関する加熱式タバコの急性健康影響について結論は得られていないが、今後も加熱式タバコ使用のリスクを評価する努力が一層必要である。また、製品の種類にかかわらず、禁煙を推進する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Zaitzu M, Hosokawa Y, Okawa S, Hori A, Kobashi G, Tabuchi T. Heated tobacco product use and hypertensive disorders of pregnancy and low birth weight: analysis of a cross-sectional, web-based survey in Japan. *BMJ Open*. 2021 Sep 21;11(9):e052976.
- 2 Myagmar-Ochir E, Kaneko M, Tomiyama K, Zaitzu M, Watanabe S, Nishino Y, Takahashi K, Haruyama Y, Kobashi G. Occupational difference in use of heated tobacco products: a cross-sectional analysis of retail workers in Japan. *BMJ Open*. 2021 Aug 24;11(8):e049395.
- 3 Zaitzu M, Kobayashi Y, Myagmar-Ochir E, Takeuchi T, Kobashi G, Kawachi I.

Occupational disparities in survival from common cancers in Japan: Analysis of Kanagawa cancer registry. *Cancer Epidemiol.* 2022 Apr;77:102115. doi: 10.1016/j.canep.2022.102115. Epub 2022 Jan 29.

2. 学会発表

- 1 財津將嘉、Enkhtuguldur Myagmar-Ochir、小橋元、小林廉毅. 職業によるがん全体の予後の差: 神奈川県地域がん登録を用いた分析. 第80回日本公衆衛生学会総会, 東京 (日本), 2021年.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(引用文献)

- 1 Abraham, M., Alramadhan, S., Iniguez, C., Duijts, L., Jaddoe, V.W., Den Dekker, H.T., Crozier, S., Godfrey, K.M., Hindmarsh, P., Vik, T., Jacobsen, G.W., Hanke, W., Sobala, W., Devereux, G. & Turner, S. (2017) A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. *PLoS One*, 12, e0170946.
- 2 Discacciati A, Bellavia A, Lee JJ, Mazumdar M, Valeri L. Med4way: a Stata command to investigate mediating and interactive mechanisms using the four-way effect decomposition. *Int J Epidemiol.* 2019;48(1):15-20.
- 3 Hosokawa Y, Okawa S, Hori A, Morisaki N, Takahashi Y, Fujiwara T, Nakayama SF, Hamada H, Satoh T, Tabuchi T. The Prevalence of COVID-19 Vaccination and Vaccine Hesitancy in Pregnant Women: An Internet-based Cross-sectional Study in Japan. *J Epidemiol.* 2022 Apr 5;32(4):188-194.
- 4 Larcombe, A.N. (2019) Early-life exposure to electronic cigarettes: cause for concern. *Lancet Respir. Med.*, 7, 985-992.
- 5 Myagmar-Ochir E, Kaneko M, Tomiyama K, Zaitso M, Watanabe S, Nishino Y, Takahashi K, Haruyama Y, Kobashi G. Occupational difference in use of heated tobacco products: a cross-sectional analysis of retail workers in Japan. *BMJ Open.* 2021 Aug 24;11(8):e049395.
- 6 Nishihama, Y., Nakayama, S.F., Tabuchi T., Isobe, T., Jung, C.R., Iwai-Shimada, M., Kobayashi, Y., Michikawa, T., Sekiyama, M., Taniguchi, Y., Nitta, H. & Yamazaki, S.; Japan Environment and Children's Study Group (2020) Determination of urinary cotinine cut-off concentrations for pregnant women in the Japan environment and children's study (JECS). *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17, 5537.
- 7 Odani S, Tabuchi T. Prevalence of heated tobacco product use in Japan: the 2020 JASTIS study. *Tob Control.* 2021 Mar 11: tobaccocontrol-2020-056257. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056257. Epub ahead of print.
- 8 Okawa S, Hosokawa Y, Nanishi K, Zaitso M, Tabuchi T. Threatened abortion, threatened premature labor, and preterm birth during the first state of emergency for COVID-19 in 2020 in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022 Feb 25. doi: 10.1111/jog.15203. Epub ahead of print.
- 9 VanderWeele TJ. A unification of mediation and interaction: a 4-way decomposition. *Epidemiology.* 2014 Sep;25(5):749-61.
- 10 Zaitso M., Hosokawa Y, Okawa S, Hori A, Kobashi G, Tabuchi T. Heated tobacco product use and hypertensive disorders of pregnancy and low birth weight: analysis of a cross-sectional, web-based survey in Japan. *BMJ Open.* 2021 Sep 21;11(9):e052976.
- 11 Zaitso M, Kobayashi Y, Myagmar-Ochir E, Takeuchi T, Kobashi G, Kawachi I.

Occupational disparities in survival from common cancers in Japan: Analysis of Kanagawa cancer registry. *Cancer Epidemiol.* 2022 Apr;77:102115. doi: 10.1016/j.canep.2022.102115. Epub 2022

Jan 29.

表 1. JACSIS 研究 2020 における産婦 558 名の加熱式タバコ使用と低出生体重児の関連

加熱式タバコ使用経験	低出生体重児の割合	オッズ比 (95%信頼区間)	
		単変量	多変量 ¹
なし	8.9% (44/493)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
あり	18.5% (12/65)	2.31 (1.15-4.65)	2.08 (0.80-5.39)

¹年齢、紙巻きタバコの使用経験、学歴、職業、世帯収入、併存疾患を調整

表 2. JACSIS 研究 2021 における産婦 5,647 名の妊娠中の喫煙状況と SGa 児の関連

妊娠中の喫煙状況	SGa 児の割合	オッズ比 (95%信頼区間)	
		単変量	多変量 ¹
なし	2.7% (111/4,144)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
禁煙した	3.1% (40/1,274)	1.18 (0.82-1.70)	1.23 (0.84-1.79)
加熱式タバコ継続	5.9% (6/102)	2.27 (0.97-5.29)	2.50 (1.03-6.05)
紙巻きタバコ継続	4.7% (6/127)	1.80 (0.78-4.18)	1.95 (0.81-4.67)

¹年齢、学歴、職業、世帯収入、併存疾患、妊娠中母体体重増加、妊娠前母体 BMI、地域、出産時期を調整

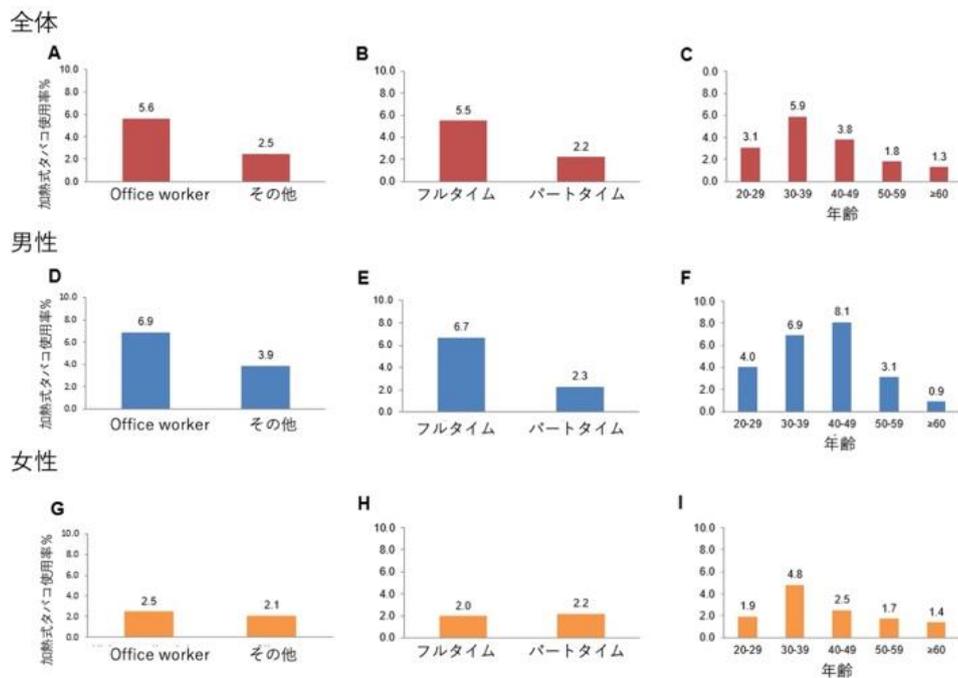


図 1. 小売産業における加熱式タバコの喫煙率の実態 (Myagmar-Ochir et al. Occupational difference in use of heated tobacco products: a cross-sectional analysis of retail workers in Japan. BMJ Open. 2021 Aug 24;11(8):e049395 より抜粋・改変)。Office worker は管理職、専門職、事務職を含む。

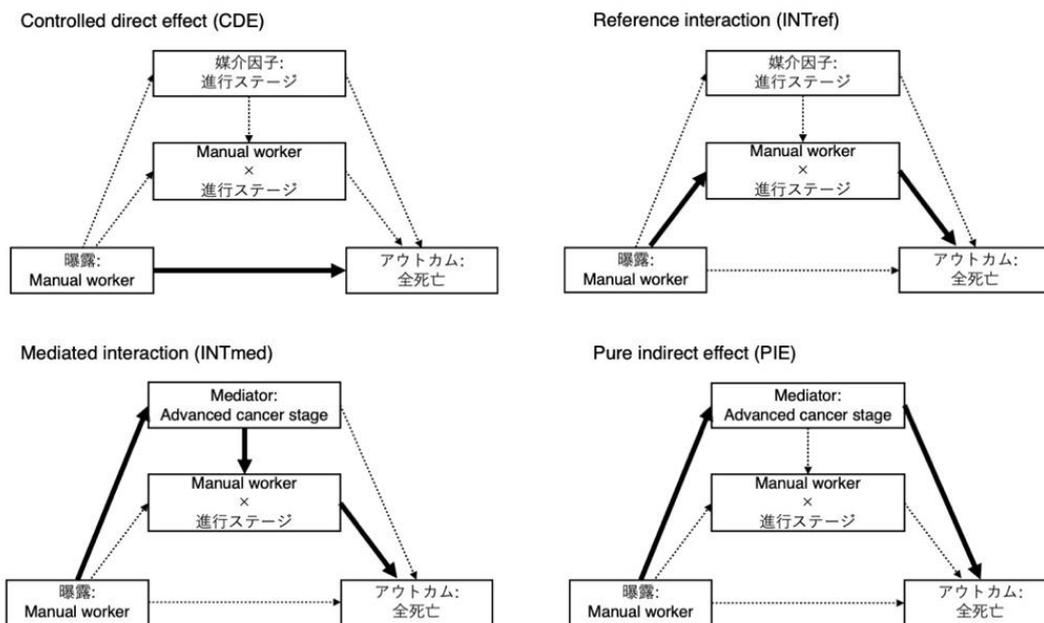


図2. 4-way decompositionにおける4つの経路 (Zaitzu et al. Occupational disparities in survival from common cancers in Japan: Analysis of Kanagawa cancer registry. Cancer Epidemiol. 2022 Apr;77:102115 より抜粋・改変)。曝露 (manual worker) と媒介因子 (進行ステージ)、交絡因子 (性、年齢、診断年)、アウトカム (全死亡) を定義した。4-way decomposition では、Cox 分析をアウトカムに対する回帰モデル (曝露、媒介因子、曝露と媒介因子の交互作用、交絡因子の関数) とロジスティック分析を媒介因子に対する回帰モデル (曝露と交絡因子の関数) として用いた。アウトカムに対する曝露の Total effect (TE) は上記の4つの経路に分類される: 純粋な媒介経路 (pure indirect effect, PIE)、曝露と媒介因子による交互作用 (reference interaction, INTref)、媒介因子を経由した交互作用 (mediated interaction, INTmed)、媒介因子も交互作用も経由しない経路 (controlled direct effect, CDE)。結果として、 $TE = CDE + INTref + INTmed + PIE$ が成立する。この4つの因子を求めて、アウトカムに対する曝露全体の効果のうち (TE)、媒介因子が関与する全体の効果 (total indirect effect = $[INTmed + PIE]/TE$) を算出した。