

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暴露することで生じ、正常に復すことのない気流閉塞で定義される疾患である。COPD の原因として、本邦ではたばこ煙の影響が大きいのはよく知られているが、最近市場に登場した加熱式たばこは、紙巻たばこに比べて有害成分が少ないと謳われてはいるが、発がん性物質をはじめ、多種の有害成分が含まれており、長期的な身体への影響については明らかになっていない。そこで今回、COPD 患者を対象とし、加熱式タバコの肺機能低下速度や急性増悪の頻度などへの影響について、また紙巻きたばこの継続喫煙者や禁煙者との差異について前向きに観察研究を行うこととした。

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あるいはその関連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 患者における肺機能（肺活量、努力肺活量、1 秒量、1 秒率）の推移である。

副次評価項目は、①増悪の割合と程度、②COPD の自覚症状（咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸部不快感・違和感・新規の併存症）、③臨床スコア：COPD アセスメントテスト（CAT）、mMRC、④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。

今回の結果：2024 年 3 月末の時点で、禁煙群 57 人、加熱式たばこ群 36 人、紙巻きたばこ群 44 人が登録された。患者背景としては、禁煙群は紙巻たばこ群より約 5 歳、加熱式たばこ群より約 12 歳高齢で、加熱式たばこ群は他の 2 群より女性の割合が多かった（約 2 割）。主要評価項目である 1 秒量の低下の推移に関しては、6 か月目の時点で禁煙群、加熱式たばこ群、紙巻たばこ群でそれぞれ、 $-4.7 \pm 111\text{ml}$ 、 $-7.6 \pm 83\text{ml}$ 、 $-42 \pm 162\text{ml}$ であった。

転帰としては、禁煙群で COPD 増悪が 1 名、紙巻たばこ群で死亡（大腸がん）1 例を認めた。

次年度：まだフォローアップ期間が短く、症例数も少ないため、データ自体のばらつきが多い結果であった。さらなる症例の集積とフォローアップが必要である。

研究分担者	
京都大学	平井豊博
東北大学	杉浦久敏
弘前大学	田坂定智
福島県立医科大学	柴田陽光
奈良県立医科大学	室繁郎
久留米大学	川山智隆
鹿児島大学	井上博雅
高知大学	高松和史

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ことで生じ、正常に復す事のない気流閉塞を来すことで定義される疾患である。日本で施行された COPD 患者の頻度を検討した NICE study では潜在性 COPD 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 2 1 (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たが、現在でも認知度は 30%前後と低いままである。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 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ョン製品になり得るとする意見もある¹⁾。し

かしながら、加熱式たばこにも発がん性物質をはじめ、多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、タバコ缶女性が高いと考えられる COPD 患者を対象として、肺機能や急性増悪の頻度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こととした。

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：当初は気管支拡張薬吸入後の 1 秒率が 70%未満のものだけを対象としていたが、このような患者は実際には極めてまれである。近年は COPD の早期診断が重視され、また診断基準の変更も考慮されており、対象を拡大し以下のように定めた。

- 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

(内訳 禁煙群：300 例、紙巻きタバコ群：150 例、加熱式タバコ群：150 例)

(研究スケジュール) 登録後 6 か月ごとに診察してもらい、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

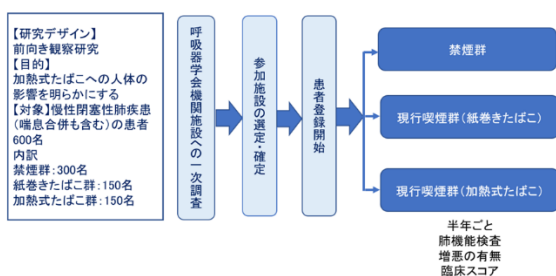


表 1 追跡項目

	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、1 秒量、1 秒率)

(副次評価項目)

- ① COPDの増悪の頻度や転帰 (新規発症疾患も含む)
- ② 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)
- ③ 臨床スコア：COPD アセスメントテスト (CAT)、mMRC
- ④ 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-108362）。

C. 研究結果

ここでは、2024年3月31日までに電子症例登録システムに入力されたデータをもとに検討を行った。（研究計画書に中間解析の規定をしていなかったため、今回の報告は統計学的な解析ではなく、現段階での検討内容の報告である）

① 累積症例登録数

2024年3月末までの喫煙群別の累積症例登録とフォローアップ経過を表2と表3に示す。

表2 累積登録者数

	禁煙群	加熱式たばこ群	紙巻たばこ群
人数	57人	36人	44人

表3 フォローアップ数

	登録時	6か月後	12か月後
禁煙群	57人	20人	4人
加熱式たばこ群	36人	21人	5人
紙巻たばこ群	44人	9人	2人

② 患者背景

患者背景を表4に示す。

加熱式たばこ群は他の群より年齢が若く、女性の割合も高い傾向であった。重症度に関しては紙巻たばこ群では約9割が重症度1、2であり、他の2群よりやや軽症の経口があった。

表4 登録者の喫煙群別患者背景

		禁煙群	加熱式たばこ群	紙巻たばこ群
n		57	36	44
年齢		76.00 [56.00, 90.00]	64.00 [49.00, 88.00]	71.00 [50.00, 86.00]
性別 (%)	女	3 (5.3)	7 (19.4)	4 (9.1)
	男	54 (94.7)	29 (80.6)	40 (90.9)
BM I		23.00 [15.50, 35.10]	22.90 [17.90, 34.60]	22.70 [11.70, 34.90]
重症度	1	21 (37.5)	13 (37.1)	14 (33.3)
	2	24 (42.9)	16 (45.7)	23 (54.8)
	3	10 (17.9)	6 (17.1)	3 (7.1)
	4	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (4.8)
喫煙本数 (1日平均)		20.00 [5.00,	20.00 [3.00,	20.00 [3.00,

	100.00]	40.00]	100.00]
喫煙開始	20.00	20.00	20.00
年齢	[15.00, 25.00]	[14.00, 70.00]	[13.00, 30.00]

*[]内は四分位

③ 加熱式たばこのデバイス

加熱式たばこで登録されている36人のうち、使用している加熱式たばこのデバイスが不明の1名を除いた35名で検討を行った。25名がIQOSであり、グローとプルームは5名ずつであった。低温加熱式といわれるデバイスはプルームテック2名のみで、その他は高温加熱式デバイスを使用していた。

④ 基礎疾患

基礎疾患に関して表5に示す。高血圧は最も多い基礎疾患であったが、加熱式たばこ群は他の2群より年齢が若い傾向があるためか、高血圧の割合は低い傾向を認めた。また、加熱式たばこ群では他の2群より気管支喘息の割合が多かった。

表5 喫煙群別の基礎疾患

基礎疾患	禁煙群	加熱式たばこ群	紙巻たばこ群
悪性腫瘍	8	4	5
心筋梗塞	3	1	3
アレルギー疾患	9	8	4

狭心症	2	4	2
不整脈	6	1	1
高血圧	23	12	19
脳卒中	2	1	1
脂質異常症	12	8	8
痛風	2	4	1
糖尿病	7	6	6
間質性肺炎	0	1	1
気管支喘息	6	14	6
慢性呼吸不全	1	0	0
骨粗しょう症	1	2	1
慢性腎不全	3	0	0
肝炎・肝硬変	3	1	2
膠原病	0	1	1
うつ病	0	3	1
不安神経症	1	0	0

⑤ 肺機能検査

登録時と6か月後の喫煙群別の肺機能検査の結果を表6に示す。肺機能検査値に関しては各群間で差を認めなかった。

表6. 喫煙群別の肺機能検査

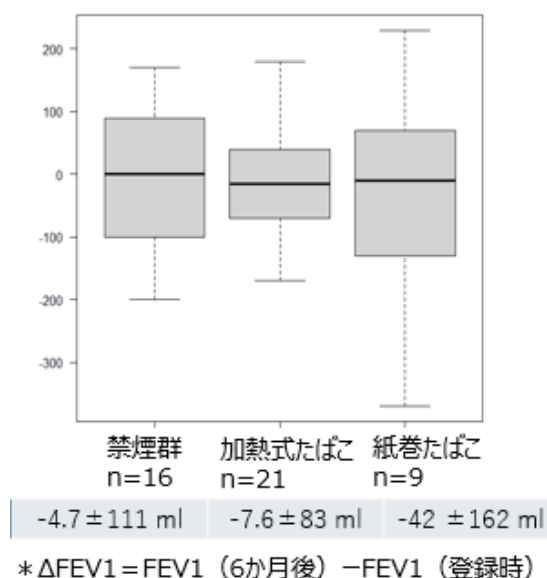
	禁煙群	加熱式たばこ	紙巻たばこ群
--	-----	--------	--------

		群	
%FVC	96.4 [54.8, 153.9]	99.5 [62.5, 146.0]	99.2 [56.9, 131.3]
FEV1 (ml)	1775 [680, 3150]	2000 [1010, 3720]	2000 [490, 3210]
%FEV1	74.20 [25.7, 109.8]	71.40 [36.3, 113.1]	72.80 [17.9, 104.2]
FEV1%	58.05 [23.1, 87.7]	60.00 [30.1, 79.7]	56.15 [22.2, 80.0]
6 か月 後			
%FVC	101.3 [52.6, 152.0]	99.2 [76.6, 132.4]	101.1 [88.0, 128.0]
FEV1 (ml)	1740 [690, 2730]	1860 [940, 3240]	1750 [1520, 2870]
%FEV1	67.0 [30.0, 97.7]	70.7 [45.1, 109.6]	71.4 [51.2, 99.7]
FEV1%	48.6 [24.3, 78.4]	59.6 [30.5, 81.0]	57.9 [37.6, 77.7]

主要評価項目である現時点での6か月目での一秒率の低下量について図2に示す。6か月目のフォローができていない症例が少ないため、ばらつきが多いデータではあるが、紙巻たばこ群、加熱式たばこ群、禁煙群の順で一秒量の

低下量が多い傾向であった。

図2. 喫煙群別の一秒量の低下



⑥ 臨床転帰

副次評価項目である臨床転帰に関しては、6か月時点で禁煙群にCOPD増悪が1例、紙巻たばこ群に死亡（癌死：大腸がん）を認めた。

⑦ 自覚症状・臨床症状

副次評価項目である自覚症状について表7に示す。呼吸困難感の指標である修正MRCスコアに関しては、COPDでは一般に2点以上が強い呼吸困難とされるが、禁煙群、加熱式たばこ群、紙巻たばこ群の順で登録時のmMRC2点以上は51%、39.3%、56.5%であったが、6か月後では35%、40.9%、56.5%となった。

表7. 喫煙群別のCAT、mMRCスコア

	禁煙群	加熱式	紙巻き

		たばこ 群	たばこ 群
CAT (登録時)	10.7 ± 7.3	9.7 ± 6.5	12.4 ± 8.0
CAT (6か月 後)	12.6 ± 7.2	9.3 ± 6.4	11.5 ± 8.3
mMRC (登録時)			
0	8 (14.5)	6 (21.4)	2 (5.1)
1	19 (34.5)	11 (39.3)	15 (38.5)
2	21 (38.2)	7 (25.0)	17 (43.6)
3	4 (7.3)	1 (3.6)	4 (10.3)
4	3 (5.5)	3 (10.7)	1 (2.6)
mMRC (6か月 後)			
0	1 (5.0)	6 (27.3)	2 (22.2)
1	12 (60.0)	7 (31.8)	2 (22.2)
2	3 (15.0)	8 (36.4)	3 (33.3)
3	1 (5.0)	1 (4.5)	1 (11.1)
4	3 (15.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

*CAT: 平均±SD

⑧ Goddard スコア

胸部 CT による気腫性病変の評価として Goddard 法にてスコア化した。(表 8)

禁煙群、紙巻たばこ群、加熱式たばこ群の順で Goddard スコアが高い傾向があった。

表 8. 喫煙群別の Goddard スコア

	禁煙群	加熱式 たばこ 群	紙巻た ばこ群
Goddard スコア	8.9 ± 6.5	6.3 ± 5.2	7.0 ± 4.5

D 考察

これまで集まっているデータを用いて、COPD 患者に対する加熱式たばこの影響について検討したところ、紙巻たばこ群と加熱式たばこ群では禁煙群より 6 か月後における 1 秒量の低下量が大きい傾向があった。北海道 COPD コホート²⁾における 1 年あたりの 1 秒量の減少は $-32 \pm 24 \text{ml}$ (平均±SD) であり、Rapid decliner 群では $-63 \pm 2 \text{ml}$ であった。また、1 秒量の低下は胸部 CT での気腫の程度と相関していたと報告している。中間報告の現時点では $-6.0 \pm 123 \text{ml}/6$ か月と既報よりは低下量が少ないものの、標準偏差がなどからはばらつきの大きいデータであるため、さらなる症例登録・集積が必要である。

また、北海道 COPD コホートでは現喫煙者、過去喫煙者（当研究では禁煙群）、間欠喫煙者が混ざった解析となっており、喫煙群別で解析をしているわけではない点や 5 年間のフォローアップされている点は本研究と異なっており、単純に比較はできない。

イタリアで施行された少数例（19 例）の加熱式たばこを使用している COPD 患者を 3 年間フォローアップした研究¹⁾では、気管支拡張薬吸入後の一秒量の低下は認めなかった（登録時 1.27L→36 か月後 1.30L）と報告されている。また、COPD 増悪に関しても喫煙群よりは少ないものの、年間 1.2 回～2.1 回は増悪していた。本研究はまだフォローアップ期間が短く、中間報告であるため、既報とも十分に比較はできない。さらなる症例集積と長期のフォローアップが必要である。

また、本研究の Limitation として、加熱式たばこ患者は他の 2 群より若年であることが影響していると考えられる結果を認めた。症例数が増えることで、患者背景が均一化する、もしくは症例数が増えることでプロペンシティブスコアによりマッチさせたデータの検討もできるようになるかもしれない。

結論として、COPD 患者においては加熱式たばこで経年的な一秒率が低下する可能性が示唆された。症例登録数の増加やフォローアップ期間の延長が

必須であると考えられた。今後はさらなる COPD 例の集積と同時に、本研究において別に行うとしていた一部後ろ向きの肺機能データを用いて、加熱式たばこの影響を検討する必要がある。

(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) Nishimura M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:44-52

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