

令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

電子タバコ E-リキッドの熱分解により発生するカルボニル化合物

内山茂久, 斎藤みのり, 稲葉洋平 (国立保健医療科学院)

研究要旨 電子タバコから発生するカルボニル化合物の生成メカニズムを検討した。電子タバコの E-リキッドは、主成分であるグリセロール (GLY) とプロピレングリコール (PG) にニコチンや香料を添加した溶液である。本研究では任意の比率の GLY と PG から構成される添加物を含まない純粋な E-リキッドを作製し、様々な電力におけるカルボニル化合物を定性・定量することで熱分解反応を考察した。電力 100W の時、PG 100%の E-リキッドから発生する粒子状物質 (煙) は GLY 100%のときの3倍程度多いが、反対にカルボニル化合物の発生量は少ない。PG は沸点が GLY より低く気化→凝縮→粒子化しやすいためと考えられる。PG 100%の時は、全体的に熱分解物質発生量は非常に少ないが、GLY の比率が高くなるにつれ発生量が増加した。また、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン、プロパナル、アクロレイン、アセトールはガス状で多く存在したが、グリオキサール、メチルグリオキサールは粒子状でも多く存在した。ガス状のホルムアルデヒド発生量は GLY 0%の時は 31 $\mu\text{g}/10\text{s}$ であるが、GLY 100%の時は 350 $\mu\text{g}/10\text{s}$ に達する。PG が 2 価アルコールであるのに対し GLY が 3 価であり水酸基が少ないことが原因と考えられる。一方、電力 200W の時は、熱分解物の発生量は極めて高く、ホルムアルデヒドが 22000 $\mu\text{g}/10\text{s}$ 発生する場合もあった。電力が高くなると E-リキッドの蒸発平衡が崩れるためコイルの温度が 600°C を超え熱分解反応が促進されることが推測される。

A. 研究目的

電子タバコとは、グリセロール (GLY) やプロピレングリコール (PG) を主成分とし香料を添加した E-リキッドを電氣的に加熱し、発生するエアロゾルを吸煙する喫煙具である。海外で販売されている電子タバコはニコチンを含んでいるが、日本では薬機法によりニコチンの使用が禁止されている。年々、電子タバコの大規模化に伴いエアロゾルの発生量が増大し、現在は電力可変型の、いわゆる“爆煙型”電子タバコが主流になりつつある。しかし、エアロゾル発生量の増大に伴い、呼吸器疾患の報告が急増し、2019 年から死亡事象まで発生するようになった¹。

我々は、電子タバコから GLY や PG の熱分解物として、炭素数が 3 以下のカルボニル化合物やオキシド類が発生することを報告している²⁻⁴。しかし、カルボニル化合物の中にはまだ未同定の物質がいくつか存在する。また、これらの熱分解物は加熱温度により発生量が異なると思われるが生成機構も解明されていない。

そこで、本研究では任意の比率の GLY と PG から構成される添加物を含まない純粋な E-リキッドを作製し、様々な電力におけるカルボニル化合物を定性・定量することで熱分解反応を考察した。また、電子タバコアトマイザー各所の温度を測定することにより熱分解のメカニズムを考察した。

B. 実験

B.1. 実験装置と捕集器具

B.1.1 装置

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、LC-20AD 送液ポンプを 2 台、SIL-20AC オートサンプラーと SPD M20A フォトダイオードアレー検出器を備えた島津製作所製 Prominence LC-20 を使用した。分離カラムは Ascentis RP-Amide (3 μm particle size, 150 mm \times 3 mm i.d., Supelco 社製) を用い、カラムオープン温度 30°C、注入量 10 μL とした。グラジエントモードの HPLC 分析には、移動相に 10 mmol/L の酢酸アンモニウムを含むアセトニトリル (50%) と水 (50%) の混合溶液 (A 溶液) と、アセトニトリル (80%) と水 (20%) の混合溶液 (B 溶液) を用いた。カラム流量 0.7 mL/min で A 溶液 100% を 5 分間保ち、50 分間で B 溶液を 100% にした後、10 分間 B 溶液 100% を保った。

温度の測定には Pico Technology 社製の TC-08 熱電対データロガーを使用した。熱電対はシース型 (1.0 mm ϕ , 50 mm) K タイプを用い、電子タバコのアトマイザー各所に設置し、500 ms 間隔でデータを採取した。

B.1.2 ガス状物質捕集用捕集管 (CX-572 カートリッジ) の作製

カーボンモレキュラーシーブス Carboxen 572 粒子

を ATD-tube に充填し窒素気流下で 380°C で 5 時間コンディショニングを行う。コンディショニングを終えた Carboxen 572 粒子 300 mg を 6 mL SPE-tube に充填し、CX-572 カートリッジ^{5,6} とした。

B.2. 電子タバコ主流煙の捕集と分析

電子タバコの吸煙口に Cambridge Filter Pad (CFP), CX-572 cartridge (CX-572) を取り付け、吸引ポンプを用いて 300 mL/min の流速で 10 秒間捕集を行った。捕集装置の概要を Fig. 1 に示す。捕集を終えた CFP と CX-572 カートリッジはアセトニトリルで溶出を行い、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン (DNPH) で誘導体化した後、ヒドラゾン誘導体を HPLC で分析した。分析のフローチャートを Fig. 2 に示す。

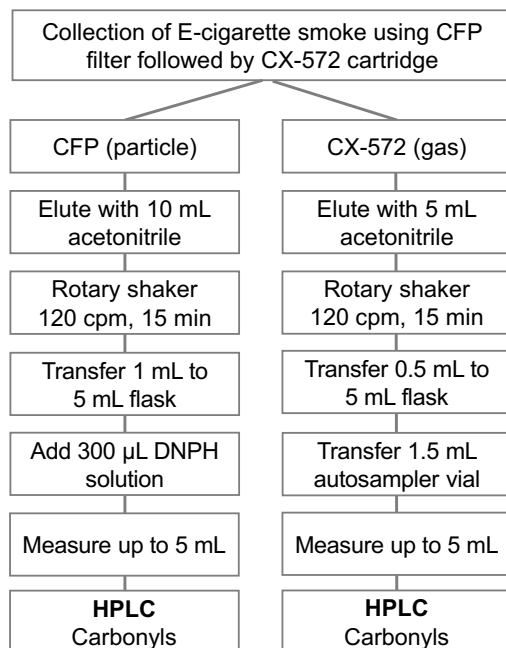
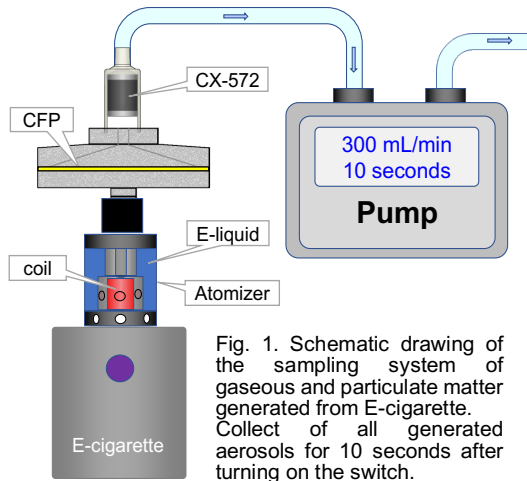


Fig. 2. Flowchart of the analysis of chemical compounds.

C. 結果と考察

C.1. GLY と PG の混合比による発生量の変化

前述したように電子タバコの E-リキッドの成分は GLY と PG であるが、市販されている E-リキッドの成分比は様々である。無作為に 14 製品の E-リキッドを GC/MS で分析したところ、グリセロールの比率は 14%~100%、平均 54% であった。

C.1.1. 粒子状物質発生量

E-リキッドの成分比による粒子状物質 (TPM) 発生量の変化を測定した。GLY と PG が様々な比率の E-リキッドを作製し、電子タバコに充填する。電子タバコの電力を 100 W 或いは 200 W に設定し、発生する粒子状物質を捕集した。Fig. 3 に様々な GLY と PG の比率による TPM 発生量の変化を示す。GLY の比率が高くなると TPM 発生量が減少した。PG 100% の時の発生量は GLY 100% の時の約 3 倍である。また、電子タバコの電力 100 W と 200 W では発生量に大きな差はなかった。

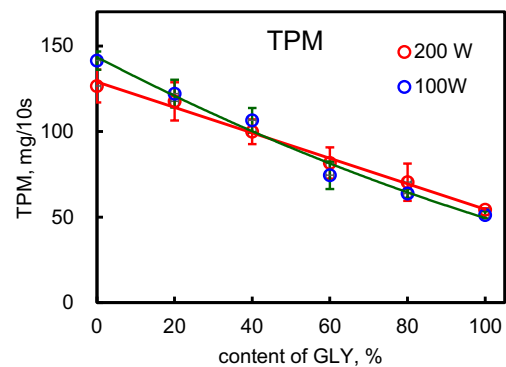
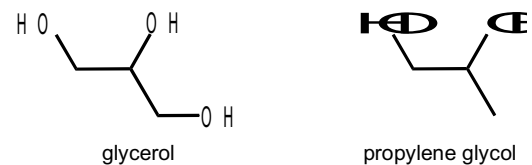


Fig. 3. Changed in the generation amount of TSP with ratio of GLY and PG.

C.1.2. 熱分解物質発生量

E-リキッドの主成分 GLY と PG は炭素数 3 の多価、低級アルコールである。従って、熱分解物は Fig. 4 に



示すような炭素数 3 以下のオキシド類、カルボニル化合物が推測される。Uchiyama ら^{2,4} はこれらの物質の中で、カルボニル化合物としてホルムアルデヒド (FA)、アセトアルデヒド (AA)、プロパナール (PA)、アセトン (AC)、アクロレイン (ACR)、グリオキサール (GO)、メチルグリオキサール (MGO) が、オキシド類としてプロピレンオキシド (PO)、グリシドール (GLD) が電子タバコから発生することを報告している。多価アルコールの熱分解では様々なカルボニル化合物

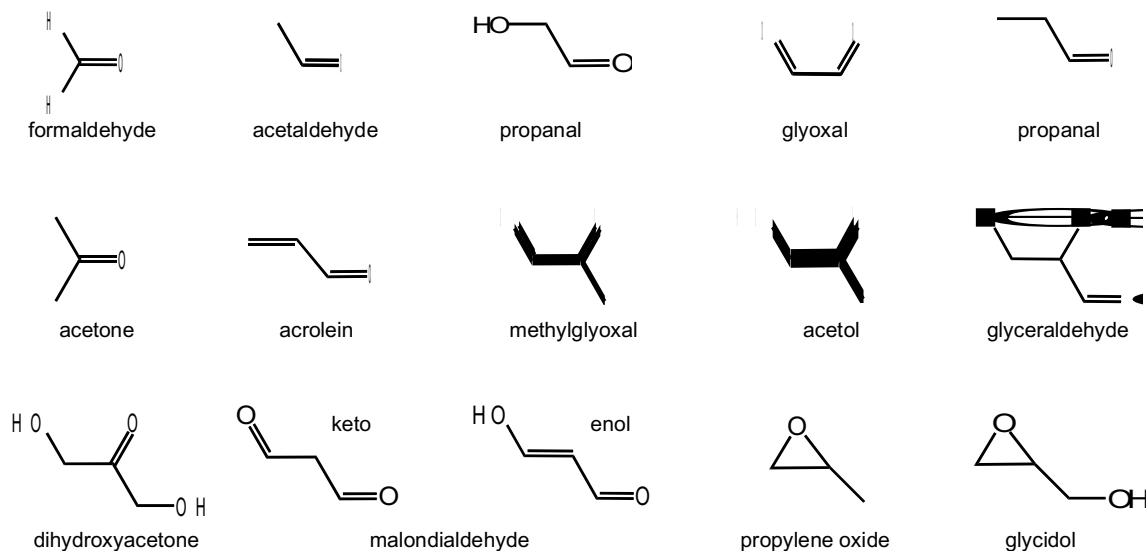


Fig. 4. Possible thermal decomposition compounds from glycerol and propylene glycol.

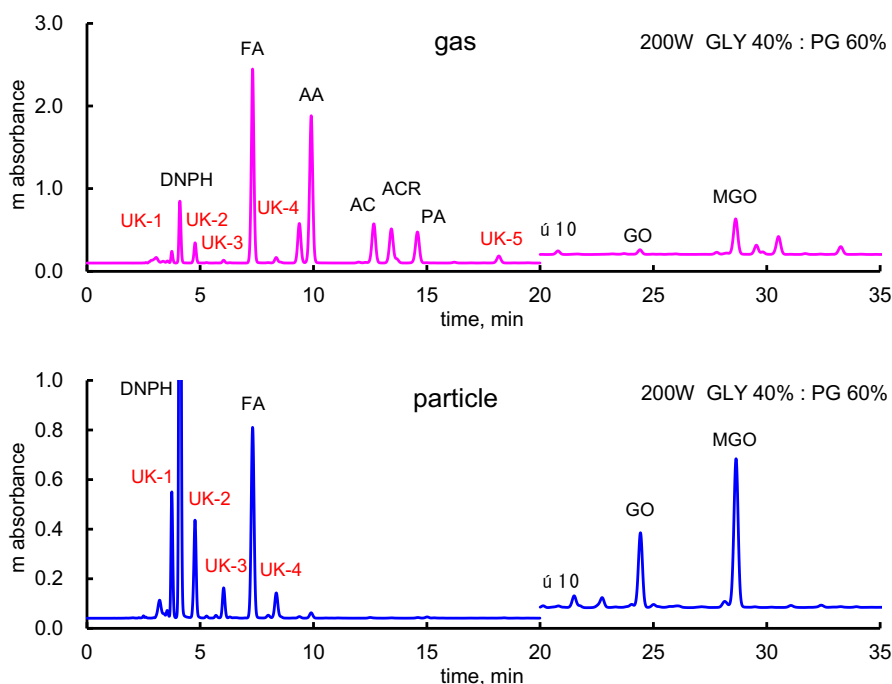


Fig. 5. Chromatographic profiles of DNP derivatives from glycerol and propylene glycol. FA, formaldehyde; AA, acetaldehyde; AC, acetone; ACR, acroleine; PA, propanal; GO, glyoxal; MGO, methylglyoxal; UK, unknown compound

が生成することが推測されるが、これらの物質は不安定であることが多い。そのため DNPH で誘導体化して分析する必要がある。Fig. 5 に電子タバコから発生したガス状、粒子状カルボニル化合物の典型的な HPLC クロマトグラムを示す。様々なピークが検出されているが、スペクトルから判断するとこれらのピークは全てカルボニル化合物の DNPH 誘導体、ヒドラゾン誘導体である。しかし、これらのピークは全ては同定されておらず UK-1, UK-2, UK-3, UK-4, UK-5 の 5 つのピーク

が不明であった。そこで推定される標準物質を DNPH で誘導体化し HPLC で分析したところ UK-2 はヒドロキシアセトン (アセトール), であることが明らかになった。アセトールは GC/MS でも分析可能であるが、不安定な物質なので DNPH で誘導体化して HPLC で分析した方が精度が高い。

電力 100 W の時の様々な GLY : PG 割合におけるカルボニル化合物発生量の変化を Fig. 6 に示す。なお、UK-1, UK-3, UK-4, UK-5 は GLY, PG の熱分解物質

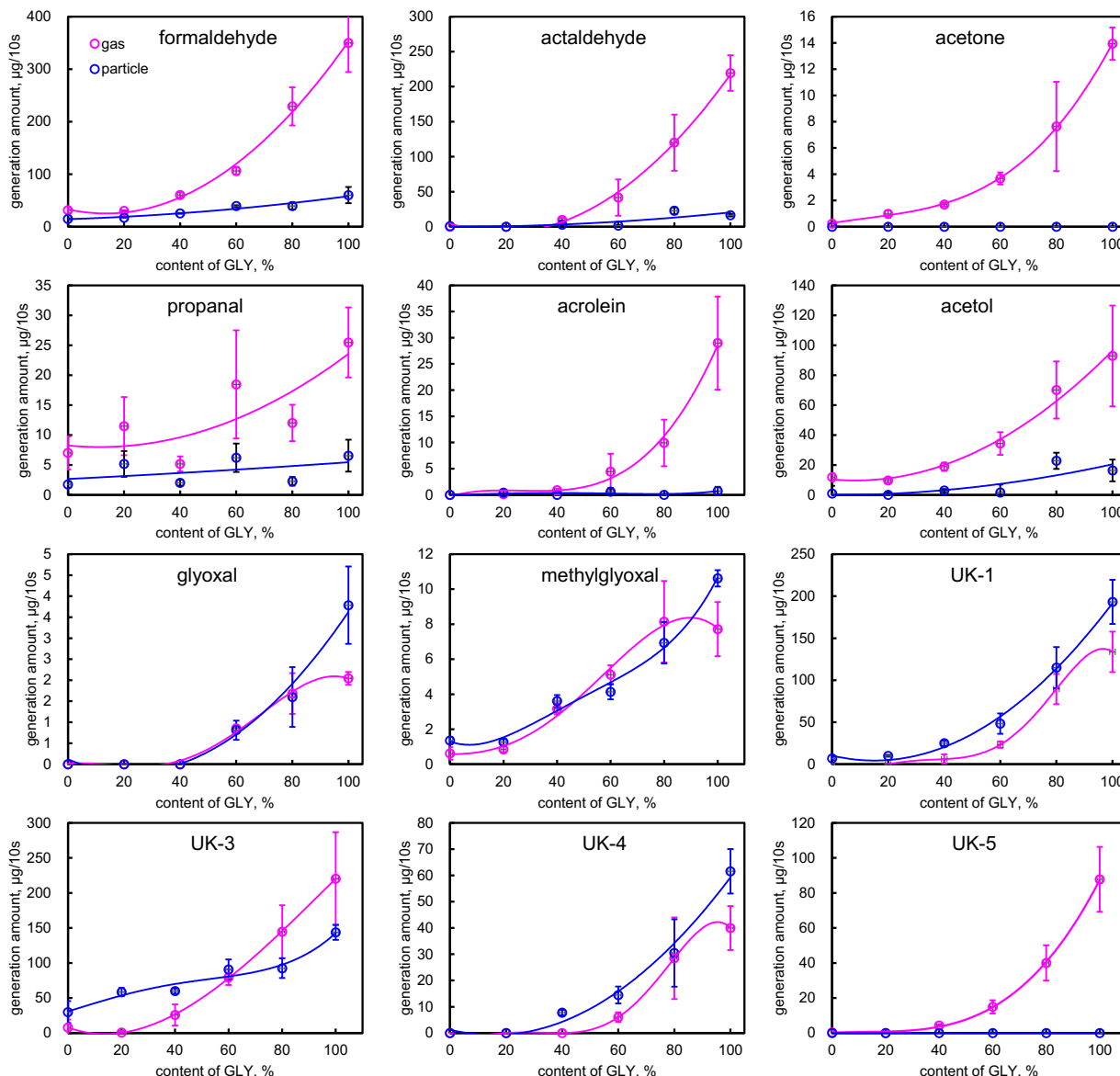


Fig. 6. Changes in the generation amounts of carbonyl compounds from various contents of GLY to in the E-liquid at 100W. (n = 5)

であり、炭素数 3 以下の物質と思われる。DNPH 誘導体のモル吸光係数はほぼ同じことから UK-1, UK-3, UK-4, UK-5 の分子量を 50 g/mole と仮定し、それぞれの濃度を算出した。

E-リキッドが PG だけの時は、全体的に熱分解物質発生量は非常に少ないが、GLY の比率が高くなるにつれ発生量が増加した。また、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アセトン、プロパナール、アクロレイン、アセトール、UK-5 はガス状で多く存在したが、グリオキサール、メチルグリオキサール、UK-1, UK-3, UK-4 は粒子状でも多く存在した。ガス状のホルムアルデヒド発生量は、GLY 0%の時は 31 µg/10s であるが、GLY 100%の時は 350 µg/10s に達する。アセトアルデヒドも同様に GLY 0%の時は 0 µg/10s であるが、

GLY 100%の時は 220 µg/10s に増大する。これらの分析結果から、GLY 100%の E-リキッドからは TPM の発生量は少ないが、カルボニル化合物が多く発生することが明らかになった。PG が 2 価アルコールであるのに対し GLY が 3 価アルコールであることが原因であると考えられる。

電力 200 W の時の様々な GLY : PG 割合におけるカルボニル化合物量の変化を Fig. 7 に示す。各比率における発生量は大きくばらつき、異常な高濃度を示した。100 W の時は GLY 比率の増加に対応してカルボニル化合物生成量が上昇したが、200 W の時は GLY 比率 20 ~80%の時に高濃度になった。ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレイン、UK-4 に関しては GLY, PG のみの時は発生量が低いという異様な現象である。

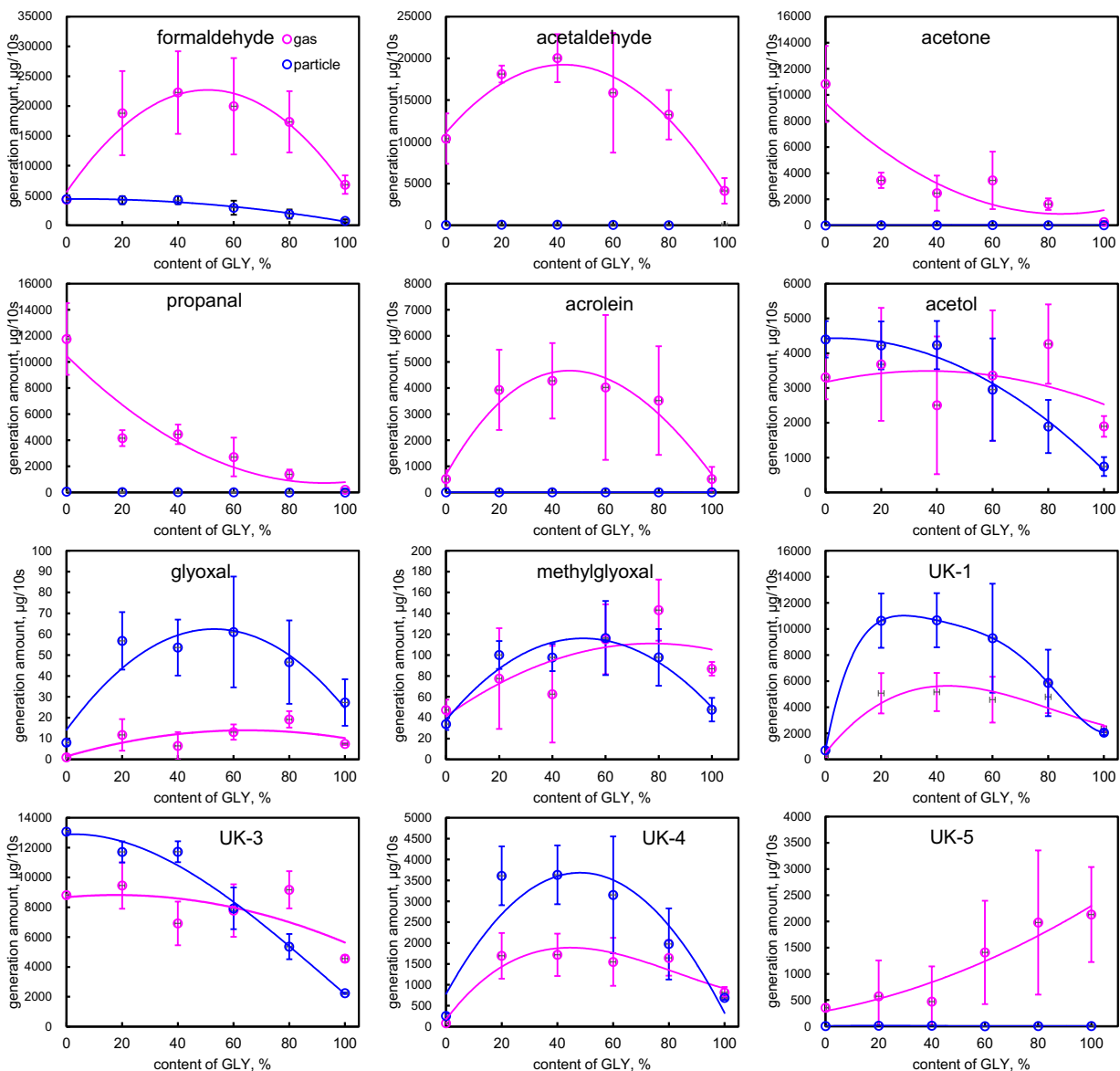


Fig. 7. Changes in the generation amounts of carbonyl compounds from various contents of GLY to in the E-liquid at 200W. (n = 5)

C.2. アトマイザー各部の温度

電子タバコは GLY や PG から構成される E-リキッドをニクロム線等の発熱体で加熱することにより、エアロゾルを発生させ、これを吸煙する喫煙具である。従って加熱温度がエアロゾル発生に大きく関与する。

エアロゾルは電子タバコのアトマイザーで発生させる。アトマイザーは Fig. 8 のような構造であり、大きく分けて発熱体のコイル、E-リキッドを浸透するコットン、E-リキッドから構成される。そこで、熱電対を E-リキッドが浸透したコットン部 (A, cotton)、コイル外側 (B, outside)、コイル内側 (C, inside) 発煙部 (C, mist) に設置し、各部の温度を測定した。様々な GLY, PG 比率に対する電力 20W, 50W, 100W, 150W, 200W, 230W の時のアトマイザー各部の温度変化を Fig. 9 に示

す。電力が 50W 以下の時はコイルの温度が GLY の沸点 (290℃), PG の沸点 (188℃) 共沸点を超えることがなく蒸発平衡が成立している。しかし、100W から蒸発平衡が崩れ始め 150W 以上では 600℃にまで上昇する。

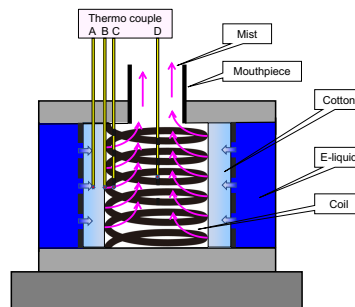


Fig. 8. Schematic of the atomizer of E-cigarette.

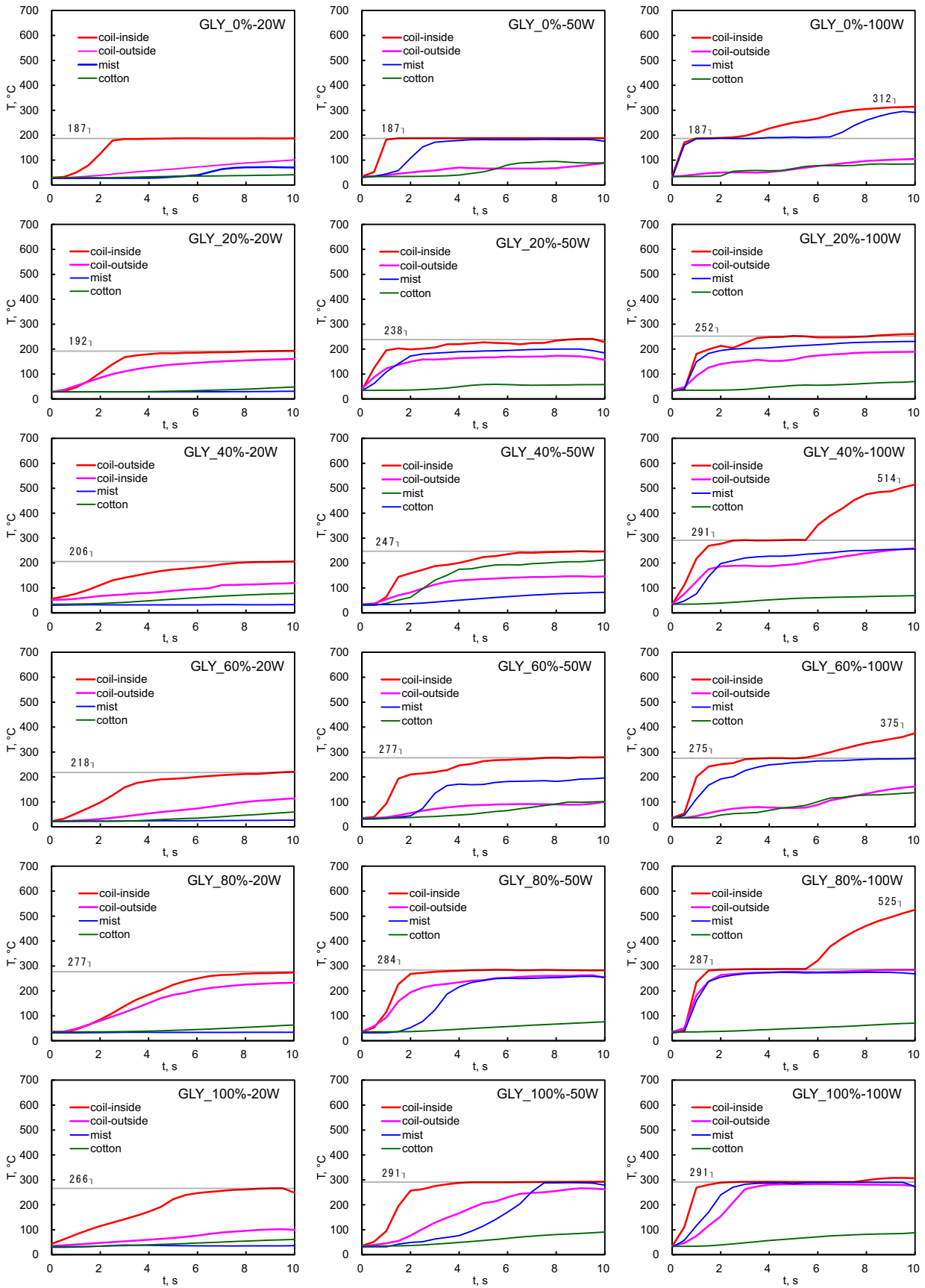


Fig. 9-1. Changes in temperature of atomizer with time under the conditions of various contents of GLY and various electric power. 20W-100W

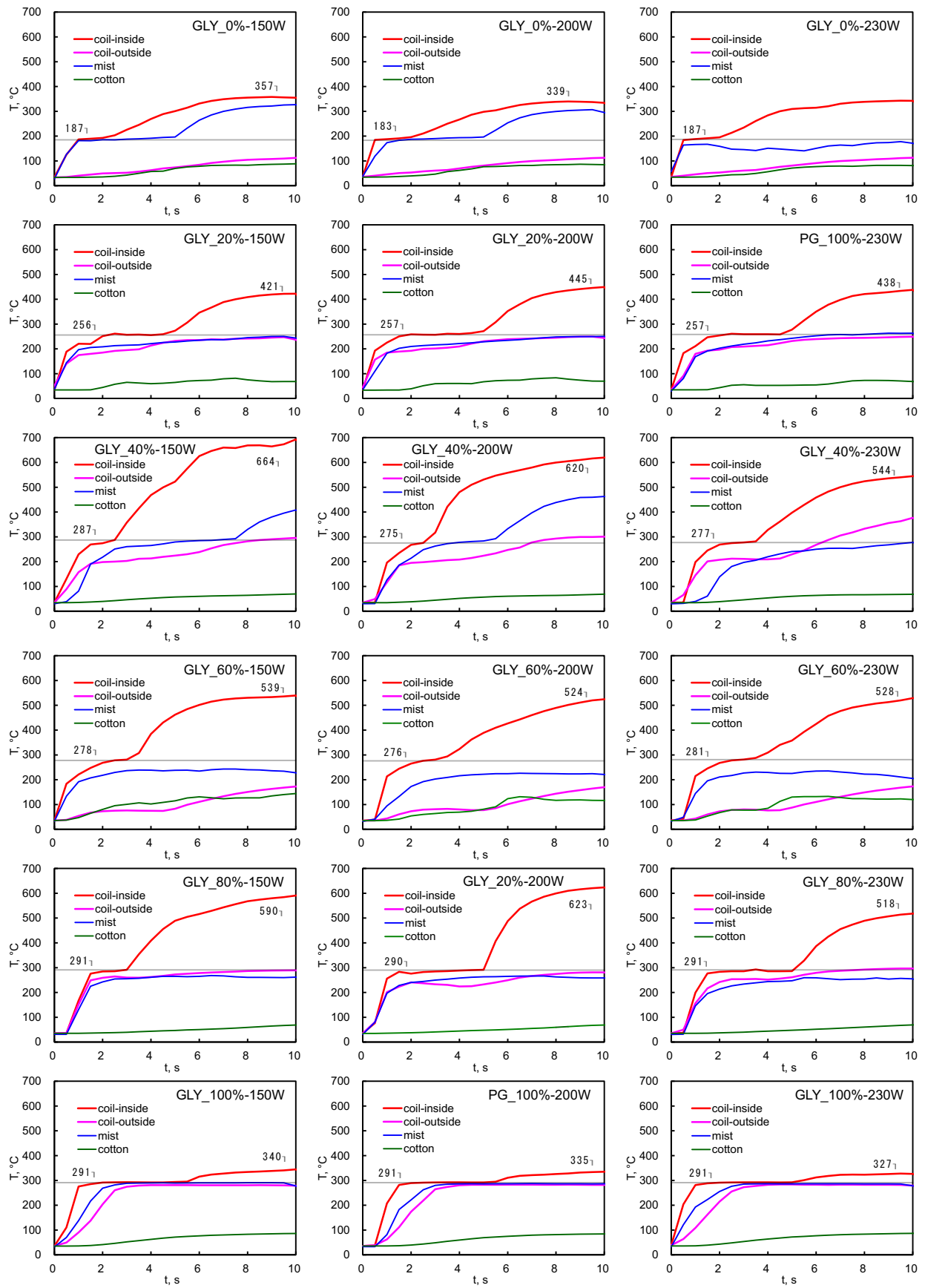


Fig. 9-2. Changes in temperature of atomizer with time under the conditions of various contents of GLY and various electric power. 150W-230W

気体と接触しているコイル外側温度の蒸発平衡温度 (20 W-230 W 平均値) と GLY 比率の関係を図 10 に示す。コイル外側温度は GLY と PG の共沸点と思われる値を示した。GLY の比率が高いほどコイルが高温になり熱分解物生成量が多くなることが推測される。

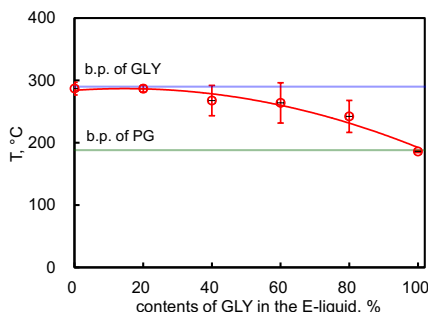


Fig. 10. Changes in temperature of the coil-inside with contents of GLY in the E-liquid.

4. 結論

GLY と PG だけから構成される E-リキッドを使用し電子タバコから発生するカルボニル化合物の発生メカニズムを検討した。市販されている E-リキッドに占める GLY の比率は 14%~100%, 平均 54% であり, PG のみの製品はなかった。PG 100% の時の TPM (煙) 発生量は GLY 100% の時の約 3 倍である。

PG 100% と GLY 100% の E-リキッドから発生する熱分解物質の種類と発生量にはかなり差が認められた。PG 100% の E-リキッドから発生する総粒子状物質 (TPM) は GLY 100% の E-リキッドの発生量の約 3 倍であった。しかし熱分解物質においては圧倒的に GLY 100% からの発生が多いことが明らかになった。熱源であるコイルは E-リキッドの成分の沸点まで上昇する。GLY の沸点は PG より 100°C 高いため, 酸化脱水反応が進行しやすい。また, GLY は OH 基を 3 つ有するので, OH 基が 2 つの PG より多くのカルボニル化合物を生成することが考えられる。

ハームリダクションとして, 紙巻きタバコから新型タバコに移行する喫煙者が増加しているが, 電子タバコは熱分解物質の発生量が紙巻きタバコと比べても圧倒的に多い場合もある。特に GLY の比率が高い E-リキッド使用時には発ガン性のある有害な熱分解物質も大量に発生するため危険である。

文献

1. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. 2019:[Epub ahead of print] Nov 30, 2019.
2. Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba

Y, Kunugita N. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-Cigarettes. *Chemical Research in Toxicology*. 2020;33(2):576-583.

3. Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Kunugita N. Determination of Carbonyl Compounds Generated from the E-cigarette Using Coupled Silica Cartridges Impregnated with Hydroquinone and 2,4-Dinitrophenylhydrazine, Followed by High-Performance Liquid Chromatography. *Anal Sci*. 2013;29(12):1219-1222.
4. Uchiyama S, Senoo Y, Hayashida H, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Determination of Chemical Compounds Generated from Second-generation E-cigarettes Using a Sorbent Cartridge Followed by a Two-step Elution Method. *Analytical Sciences*. 2016;32(5):549-555.
5. Uchiyama S, Hayashida H, Izu R, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Determination of nicotine, tar, volatile organic compounds and carbonyls in mainstream cigarette smoke using a glass filter and a sorbent cartridge followed by the two-phase/one-pot elution method with carbon disulfide and methanol. *Journal of Chromatography A*. 2015;1426:48-55.
6. Uchiyama S, Tomizawa T, Inaba Y, Kunugita N. Simultaneous determination of volatile organic compounds and carbonyls in mainstream cigarette smoke using a sorbent cartridge followed by two-step elution. *Journal of Chromatography A*. 2013;1314(0):31-37.

本研究に関する研究発表

論文発表

内山茂久 新型タバコから発生する有害物質 公衆衛生情報, 2022, 52(5), 17-19.

学会発表

内山茂久 タバコ製品から発生する有害化学物質の分析 令和 4 年度地方衛生研究所全国協議会 関東甲信静支部理化学研究部会総会 特別講演 2022 年 2 月 (Web 開催)

齋藤みのり, 清水萌花, 内山茂久, 櫻田尚樹, 稲葉洋平, 牛山明, 小倉裕直 加熱式タバコ主流煙の化学物質発生量に及ぼす加熱温度の影響 環境化学物質 3 学会合同大会, 2022 年 6 月, 富山

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 杉田和俊, 鳥羽 陽, 牛山明 加熱式たばこ製品の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素類の捕集及び分析法の確立

稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久, 牛山明 加熱式たばこ副流煙の捕集・分析法の確立 2022 年室内環境学会, 2022 年 12 月東京