

## 研究報告

# 加熱式タバコ使用者を含む喫煙者の唾液 sIgA 分泌:分泌速度に基づく指標を用いた横断的研究

森幸弘<sup>1)</sup>、田中守<sup>2)</sup>、香西はな<sup>2)</sup>、青山友佳<sup>3)</sup>、伊藤守弘<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 中部大学生命健康科学部保健看護学科, <sup>2)</sup> 中部大学応用生物学部食品栄養科学科,

<sup>3)</sup> 中部大学生命健康科学部臨床工学科, <sup>4)</sup> 中部大学生命健康科学部スポーツ保健医療学科

## 要 旨

近年流行する加熱式 (Heat-not-burn: HNB)タバコを含む喫煙による免疫変調の理解は、将来的な治療戦略や予防医学の発展に寄与する重要な課題である。本研究の目的は、口腔免疫防御に対する HNB タバコ喫煙との関連を、唾液分泌型免疫グロブリン A (sIgA)分泌速度を指標として評価することであった。愛知県 A 市のエッセンシャルワーカーの男性 212 名 (非喫煙 149 名、喫煙 63 名 [HNB32 名、紙巻き 17 名、併用 14 名])を対象とした横断研究として、刺激唾液中 sIgA 濃度を ELISA で定量し、唾液分泌速度 (mL/min)を乗じて sIgA 分泌速度 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )を算出した。群間比較には Mann-Whitney U 検定および Kruskal-Wallis 検定を用いた。結果、本対象集団では、唾液分泌量を考慮した指標である sIgA 分泌速度において、HNB 喫煙との関連は認められなかった。本研究は、従来の濃度ベースの知見を再検討する上で重要な示唆を与える。今後はサンプル数および交絡を考慮した更なる検証が必要である。

キーワード: 喫煙、唾液、加熱式タバコ、分泌型免疫グロブリン A、分泌速度

## 1. はじめに

近年、従来の紙巻きタバコに対する規制強化や、健康的な代替品としてのマーケティング戦略により、加熱式 (Heat-not-burn: HNB)タバコは急速に普及している (1)。しかしながら、HNB タバコが人体、とりわけ免疫調節作用に与える影響に関する研究は依然として限られており、その実態は十分に解明されていない。HNB タバコを含む喫煙による免疫変調の理解は、将来的な治療戦略や予防医学の発展に寄与する可能性がある。

著者らは、先行研究において、HNB タバコ喫煙と口腔内の抗菌因子であるラクトフェリン(Lac)やリゾチーム(Lys) (2)、およびムチン 5B (Mucin5B) (3) との関連を報告してきた。この他に、唾液中の重要な免疫因子には分泌型免疫グロブリン A (secretory Immunoglobulin A: sIgA)が存在する。sIgA は、唾液、

鼻汁、汗、乳汁などに広く分布し、病原体の侵入阻止や毒素の中和といった粘膜防御に極めて重要な役割を果たしている (4, 5)。

先行研究における喫煙と sIgA 分泌との関連性に関する知見は一貫していない。ある研究では、喫煙が sIgA レベルを低下させるとの報告がある (5, 6)。一方で、非喫煙者と喫煙者間には有意な差が認められないという指摘もある (7)。さらに、禁煙直後に sIgA が急性減少する現象が観察されている (8)。このような結果の不一致について議論する際、唾液分泌流量が唾液中の sIgA 濃度に対して多大な影響を及ぼすことに特に留意すべきである。つまり、濃度の比較のみでは口腔表面に供給される sIgA の総量 (利用可能性)を適切に反映しない場合があり、こういった要因が研究間で見られる差異の一部を説明している可能性がある (4)。また、近年普及している HNB

タバコの使用と sIgA 分泌レベルとの関連についての研究がきわめて限られている点が課題である。

以上の背景を踏まえ、HNB タバコ喫煙群と非喫煙群間における唾液中の sIgA 分泌速度を比較検討することを目的として研究したため報告する。調べた限り、本研究は、以前から推奨された唾液分泌量を考慮した指標である“sIgA 分泌速度” (9) を用いて、HNB タバコ喫煙者を含む喫煙との関連を評価した新たな試みである。

## 2. 材料と方法

### 2.1. 研究デザインと参加者

本横断的研究では、日本の愛知県 A 市で従事するエッセンシャルワーカー (消防士、救急救命士、救急隊員) から参加者を募集した。この集団は、感染症やその疑いのある患者に最前線で接触する可能性のあるファーストレスポnderであるため、唾液中の免疫因子評価が極めて重要であると考えられた。本研究で用いた対象集団および年齢、喫煙状況などの基本属性データは、著者らの先行研究 (2, 3) と共通するものである。参加者は合計 219 人であったが、うち女性 7 名は全員非喫煙者であったため、喫煙状況の偏りを避けるため、解析対象は男性 212 名に限定した。参加者の年齢層は、20 から 60 歳代に分かれていた。また、HNB タバコ喫煙者 32 人、紙巻きタバコ喫煙者 17 人、HNB と紙巻きタバコの両方を使用する喫煙者 14 人、非喫煙者 149 人で構成され、電子タバコ使用者はいなかった (表 1) (2, 3)。本研究では、「紙巻きタバコ」は従来の燃焼式紙巻きタバコと定義した。さらに、本研究における喫煙者は、少なくとも 6 ヶ月間継続して喫煙している者と定義した。

また、歯周病を有する者は歯科所見が結果に影響する可能性があるため事前に除外した (10, 11)。参加者に歯科的欠陥は認められなかった。

### 2.2. 唾液採取

唾液の採取には、次に述べる従来の統一された方法を用いた (2, 3)。唾液は午前 9 時から午前 12 時までの間、静かな部屋で均一に採取された。参加者に

は、次のような具体的な指示が与えられた。唾液採取前 60 分間は飲食、歯磨き、喫煙をしないこと。採取前に蒸留水で 3 回、口の中を十分にゆすぐこと。次に、静かに座った状態で 5 分が経過した後、口の中に唾液が溜まったら飲み込むこと。その後、タイマーをセットし、無味無臭の滅菌綿棒 (Salimetrics Oral SwabTM; Salimetrics, Carlsbad, CA, USA) を 1 秒に 1 回の頻度で 1 分間咀嚼するよう指示した。分泌された唾液は滅菌綿に吸収され、保存チューブ (Swab Storage TubeTM; Salimetrics) に採取された。採取後、保存チューブは 1400×g で 5 分間遠心分離され、綿棒から唾液を分離した上で、得られた唾液量を Saliva Secretion Rate (mL/min) として記録し、-30°C で保存した (2, 3)。検体は測定前に分注し、凍結融解は 1 回に限定した。

### 2.3. sIgA の評価

唾液中の sIgA 濃度は、酵素結合免疫測定法 (ELISA) により定量解析を行い、キットには Salimetrics sIgA Indirect Enzyme Immunoassay Kit (Salimetrics, Carlsbad, CA, USA) を使用した。本研究では、sIgA の濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) と唾液分泌量 (mL/min) を乗じることで、sIgA 分泌速度 ( $\mu\text{g/min}$ ) を算出し、これを主要評価指標とした。なお、これは前研究 (2, 3) の同一対象から採取・保存された唾液検体の一部を用いて sIgA 濃度を新たに測定し、唾液分泌速度を考慮した sIgA 分泌速度を算出したものである。

### 2.4. 調査項目

質問票で年齢、病歴、喫煙習慣などの情報を収集した。

### 2.5. 統計解析

数値データは中央値 (四分位範囲: IQR) で示した。Mann-Whitney U 検定を用いて、非喫煙群と喫煙群の各マーカーを比較した。非喫煙群、喫煙群のサブグループ (紙巻きタバコ喫煙群、HNB タバコ喫煙群、および両者の併用喫煙群) の群間比較には、Kruskal-Wallis 検定を実施し、必要に応じて

Bonferroni の多重比較補正を行った。統計学的有意水準は  $p < 0.05$  と設定し、IBM SPSS Statistics version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)を用いて解析を行った。

## 2.6. 倫理的配慮

本研究の参加者には、研究の目的、方法、試料採取の過程、試験における個人情報の管理について事前に詳細な説明を行い、書面によるインフォームドコンセントを取得した。本研究は、ヘルシンキ宣言の原則に基づき、中部大学倫理審査委員会(承認番号:20200081)の承認を得て実施された。

## 3. 結果

図表は本文末尾に一括して掲載する。

表 1 に示した参加者の基本特性に加え、既往歴として、高血圧症と高脂血症がそれぞれ 7 人 (3.3%)、糖尿病 1 人 (0.5%)、関節リウマチ 1 人 (0.5%)が含まれていた (2, 3)。年齢や既往歴に関しては、有意な関連は認められなかった。

非喫煙群と比較した場合、喫煙群では唾液分泌速度が有意に低かった ( $p < 0.001$ )。また、喫煙の種類別に解析した結果、HNB タバコ喫煙群 ( $p = 0.010$ ) および紙巻きタバコ喫煙群 ( $p = 0.045$ )ともに、非喫煙群と比較して有意に低い唾液分泌速度を示していた (表 2) (2, 3)。

非喫煙群と喫煙群の唾液中 sIgA 濃度の比較では、有意な差を認めなかった ( $p = 0.215$ )。喫煙具別では、併用群の sIgA 濃度中央値が最も低かったが、統計学的に有意な差ではなかった ( $p = 0.074$ ) (表 2)。

唾液分泌速度で補正した sIgA 分泌速度の比較結果を図 1 に示す。非喫煙群の sIgA 分泌速度は  $404.6$  ( $198.8\text{--}803.6$ )  $\mu\text{g}/\text{min}$ 、喫煙群は  $333.7$  ( $206.0\text{--}746.5$ )  $\mu\text{g}/\text{min}$  であったが、両群に有意な差があるとは言えなかった ( $p = 0.707$ )。喫煙具サブグループ別では、HNB タバコ喫煙群が  $498.8$  ( $228.4\text{--}945.1$ )  $\mu\text{g}/\text{min}$ 、紙巻きタバコ群が  $326.7$  ( $227.3\text{--}724.5$ )  $\mu\text{g}/\text{min}$ 、および併用群が最も低い  $200.2$  ( $146.9\text{--}427.2$ )  $\mu\text{g}/\text{min}$  であった。しかし、非喫煙群を含めた 4 群間比較では、有意

差には達しなかった ( $p = 0.180$ )。

## 4. 考察

本研究では非喫煙群と HNB タバコを含めた喫煙群との間に唾液 sIgA 分泌速度には有意な差を認めない結果を示した。

一部の研究では、喫煙者の sIgA 分泌が非喫煙者よりも低下することが報告されている (5, 6)。さらに、加熱式タバコの使用が特に女性において唾液中の sIgA 濃度の有意な低下と関連しているといった結果も示されている (12)。一方で、他の研究では非喫煙者と喫煙者間で有意な差を認めていない (7)。ただし、これらの先行研究では、評価指標が sIgA の“濃度”に限定されており、唾液分泌量 (分泌速度)を考慮した“sIgA 分泌速度”を用いて検討されていなかった。実際、唾液の流量は口腔病原体に対する防御に影響力のある要因であると考えられるため、口腔表面での sIgA の総利用可能性を反映させるべく、sIgA を分泌速度として報告することが推奨される (13)。従来、唾液中 sIgA の定量はこういった方法論的な課題に直面しており、標準化が困難であるとされている (14)。したがって、本研究は、HNB タバコ喫煙者を含めた検討に加え、推奨された評価手法を適用したことに、先行研究の不一致を再考する上で臨床的意義があると考えられる。

HNB タバコを含む喫煙と sIgA 分泌レベルとの関連性を示すメカニズムの解明はあまり進んでいない。本研究で sIgA 分泌速度に明確な群間差が認められなかった理由として、喫煙の慢性曝露が免疫系に及ぼす影響は単純な一方向の抑制ではなく、炎症性活性化と防御免疫の抑制が併存し得るため、sIgA 分泌速度のような総合指標では関連が打ち消される可能性がある (15)。加えて、sIgA は測定時点の曝露状況により変動し得る。実際、禁煙 (喫煙中断) 直後に sIgA が急性に低下する現象が報告されており (8)、採取時点における「直近の喫煙」情報は結果解釈として重要である。しかしながら、本研究ではこういった情報を詳細に得られていない点に課題がある。さらに、喫煙関連曝露を評価する際、喫煙歴や使用状況

などの変数設定自体が結果に影響し得るが (16)、本研究のように詳細な喫煙本数・使用頻度・使用年数等の客観的曝露指標を取得できてない場合、曝露の不均一性により関連が過小評価される可能性がある。

なお、今回の研究結果では、非喫煙群を含めた4群間比較において、併用群 (紙巻き+HNB タバコ)が有意な差ではないが sIgA 分泌速度が最も低い傾向を示していた。複数の喫煙具を併用することによる免疫機構への影響に関する知見は、まだ十分に解明されていないため、さらなる検討の余地を残した。さらに、HNB タバコは加熱によりニコチンを吸入させる点で紙巻きと異なる一方、主流エアロゾルにはニコチンに加えて複数の有害成分が含まれることが報告されている (17, 18)。したがって、曝露が一様に低いとは断定できず、低リスクとも一概には結論づけられない。今後は成分プロファイルや使用様式および併用などを踏まえた評価枠組みが必要である。

この他に、本研究における制限事項として、横断的デザインによる因果関係解明の困難さや、対象集団の性別や職業の偏り、及び喫煙量・依存期間の詳細な評価が十分ではない点が挙げられる。次に、喫煙者のサンプル数が限られていることや、各サブグループの人数の偏りといった限界がある。加えて、本研究は主として群間比較に基づく解析であり、あらゆる潜在的交絡因子を同時に調整した多変量解析を実施していないため、残余交絡の影響を完全には排除できない。さらに、参加者の勤務体制による概日リズムの乱れ (19)や脱水傾向 (20)など、唾液分泌に影響を与える潜在的交絡因子のコントロールも十分ではなかった。これらの点は、今後の研究において改善が求められる。

結論として、唾液分泌速度を考慮した本研究条件下では、HNB タバコ喫煙と唾液中の sIgA 分泌速度との関連が明確ではない可能性を示した。しかしながら、既存の文献における自然免疫成分へのネガティブな関連の指摘 (2)や、評価指標の選定、本研究の限界を踏まえると、今後もさらなるサンプル数の拡充および標準化された分析方法による検証が不可欠で

ある。

## 5. 謝辞

本研究にご協力いただいたすべての消防士、救急救命士、および救助隊員の皆様に深く感謝申し上げます。

**資金提供：** 本研究は、喫煙科学研究財団 (No. 2022G039)の助成を受けて実施された。

## 引用文献

1. Aoike M, Mori Y, Aoyama Y, Tanaka M, Kozai H, Shigeno Y, Kawamura H, Tsurudome M, Ito M. Nicotine Dependence among College Students Uninterested in Smoking Cessation during the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20.
2. Mori Y, Tanaka M, Kozai H, Aoyama Y, Shigeno Y, Hotta K, Aoike M, Kawamura H, Tsurudome M, Ito M. Effects of Heat-Not-Burn Cigarette Smoking on the Secretion of Saliva and Its Innate Immune System Components. *Healthcare (Basel)*. 2022; 11.
3. Mori Y, Tanaka M, Kozai H, Aoyama Y, Ito M. Comparison of salivary Mucin 5B (MUC5B) secretion between heat-not-burn tobacco users and non-smokers. *Drug Discov Ther*. 2026; 20:85-90.
4. Brandtzaeg P. Do salivary antibodies reliably reflect both mucosal and systemic immunity? *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1098:288-311.
5. Golpasand Hagh L, Zakavi F, Ansarifard S, Ghasemzadeh O, Solgi G. Association of dental caries and salivary sIgA with tobacco smoking. *Aust Dent J*. 2013; 58:219-223.
6. Giuca M, Pasini M, Tecco S, Giuca G, Marzo G. Levels of salivary immunoglobulins and periodontal evaluation in smoking patients. *BMC Immunol*. 2014; 15:5.
7. Nakonieczna-Rudnicka M, Bachanek T, Piekarczyk W, Kobylecka E. Secretory immunoglobulin A

- concentration in non-stimulated and stimulated saliva in relation to the status of smoking. *Przegl Lek.* 2016; 73:704-707.
8. Ussher M. Acute reduction in secretory immunoglobulin A following smoking cessation. *Psychoneuroendocrinology.* 2004; 29:1335-1340.
  9. Akimoto T, Kumai Y, Akama T, Hayashi E, Murakami H, Soma R, Kuno S, Kono I. Effects of 12 months of exercise training on salivary secretory IgA levels in elderly subjects. *Br J Sports Med.* 2003; 37:76-79.
  10. Glimvall P, Wickström C, Jansson H. Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis? *J Periodontal Res.* 2012; 47:655-660.
  11. Cichońska D, Kusiak A, Kochańska B, Ochocińska J, Świetlik D. Influence of Electronic Cigarettes on Selected Antibacterial Properties of Saliva. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16:4433.
  12. Pavlov N, Popova-Sotirova I, Musurlieva N, Raycheva R, Trifonov K, Atanasova M, Cholakova R. Influence of Ordinary Cigarettes and Their Substitute IQOS((R)) on Secretory Immunoglobulin A in Unstimulated Saliva. *Dent J (Basel).* 2025; 13.
  13. Phillips AC, Carroll D, Drayson MT, Der G. Salivary Immunoglobulin A Secretion Rate Is Negatively Associated with Cancer Mortality: The West of Scotland Twenty-07 Study. *PLoS One.* 2015; 10:e0145083.
  14. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J Oral Microbiol.* 2013; 5.
  15. Qiu F, Liang C-L, Liu H, Zeng Y-Q, Hou S, Huang S, Lai X, Dai Z. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget.* 2017; 8:268-284.
  16. McGrath JJC, Rebuli ME, Cass SP, Loeb M, Jaspers I. Smoking and e-cigarette use: key variables in testing IgA-oriented intranasal vaccines. *Lancet Respir Med.* 2022; 10:822-824.
  17. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern Med.* 2017; 177:1050-1052.
  18. Upadhyay S, Rahman M, Johanson G, Palmberg L, Ganguly K. Heated Tobacco Products: Insights into Composition and Toxicity. *Toxics.* 2023; 11.
  19. Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol.* 1972; 220:529-545.
  20. Walsh NP, Montague JC, Callow N, Rowlands AV. Saliva flow rate, total protein concentration and osmolality as potential markers of whole body hydration status during progressive acute dehydration in humans. *Arch Oral Biol.* 2004; 49:149-154.
- Title:** Salivary sIgA secretion in smokers, including users of heated tobacco products: A cross-sectional study using an indicator based on secretion rate
- Author(s):** Yukihiro Mori <sup>1)</sup>, Mamoru Tanaka <sup>2)</sup>, Hana Kozai <sup>2)</sup>, Yuka Aoyama<sup>3)</sup>, Morihiro Ito <sup>4)</sup>
- Address(es):** <sup>1)</sup> Department of Nursing, College of Life and Health Science, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan; <sup>2)</sup> Department of Food and Nutritional Sciences, College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University; <sup>3)</sup> Department of Clinical Engineering, College of Life and Health Sciences, Chubu University; <sup>4)</sup> Department of Lifelong Sports and Health Sciences, College of Life and Health Science, Chubu University.
- Keywords:** Smoking, Saliva, Heat-not-burn tobacco, Secretory immunoglobulin A, Secretion rate
- Abstract:** Understanding the immunomodulatory effects of smoking, including that of heat-not-burn (HNB) tobacco, is critical for the development of future treatment strategies

and preventive approaches. This cross-sectional study involved 212 male essential workers in City A, Aichi Prefecture (149 non-smokers and 63 smokers [32 HNB users, 17 cigarette smokers and 14 dual users]). Stimulated salivary sIgA concentrations were quantified using ELISA and sIgA secretion rates ( $\mu\text{g}/\text{min}$ ) were calculated by multiplying these concentrations by the salivary flow rate ( $\text{mL}/\text{min}$ ). Intergroup comparisons were performed using the Mann–Whitney U test and the Kruskal–Wallis test (with post hoc comparisons as needed). As a result, this study population showed no association between HNB smoking and sIgA secretion rate, which is an indicator of saliva secretion volume. These findings provide important insights for re-examining conventional concentration-based research. Further validation is required, taking into account sample size and potential confounders.

表 1. 参加者の特性

|              | <i>n</i> | %     |
|--------------|----------|-------|
| 年齢層          |          |       |
| 20歳代         | 67       | 31.6  |
| 30歳代         | 75       | 35.4  |
| 40歳代         | 52       | 24.5  |
| 50歳代         | 15       | 7.1   |
| 60歳代         | 3        | 1.4   |
| 性別           |          |       |
| 男性           | 212      | 100.0 |
| 喫煙習慣         |          |       |
| 非喫煙者         | 149      | 70.3  |
| 現喫煙者         | 63       | 29.7  |
| 喫煙具          |          |       |
| HNBタバコ喫煙者    | 32       | 51.0  |
| 紙巻きタバコ喫煙者    | 17       | 27.0  |
| 併用者(HNB+紙巻き) | 14       | 22.0  |

HNB: Heat-not-burn.

本表に示す参加者背景データの一部は、先行研究(引用文献番号2および3)のデータを用いている。

表 2. 非喫煙群と喫煙群、および喫煙具別各群における唾液分泌速度と sIgA 濃度の比較

|              | 唾液分泌速度<br>(mL/min) | <i>p</i> 値 | sIgA 濃度<br>(μg/mL)  | <i>p</i> 値 |
|--------------|--------------------|------------|---------------------|------------|
| 非喫煙群         | 1.4 (0.9–2.2)      |            | 287.2 (130.5–808.9) |            |
| 喫煙群          | 1.0 (0.7–1.4)      | <0.001 †   | 321.9 (181.8–943.3) | 0.215 †    |
| HNB タバコ喫煙群   | 1.0 (0.7–1.5)      | 0.010 ‡    | 428.8(251.0–978.9)  | 0.074 §    |
| 紙巻きタバコ喫煙群    | 1.1 (0.6–1.3)      | 0.045 ‡    | 496.8 (182.5–875.6) |            |
| 併用群(HNB+紙巻き) | 1.1 (0.7–1.5)      | 0.100 ‡    | 177.2 (84.7–741.6)  |            |

唾液分泌速度、sIgA 濃度の数値は、全て中央値 (四分位範囲)。†: Mann-Whitney U 検定による *p* 値 ‡: Kruskal-Wallis 検定後の事後比較 (非喫煙群 vs 各喫煙群) における多重比較補正後の数値 (Kruskal-Wallis 検定 (全体) の *p* 値は 0.012 であった)。§: Kruskal-Wallis 検定による *p* 値 (4 群間)。HNB: Heat-not-burn, sIgA: Secretory Immunoglobulin A. 本表におけるデータの一部は、先行研究(引用文献番号2および3)のデータを用いているが、sIgA 濃度は本研究の新規解析に基づき作成したものである。

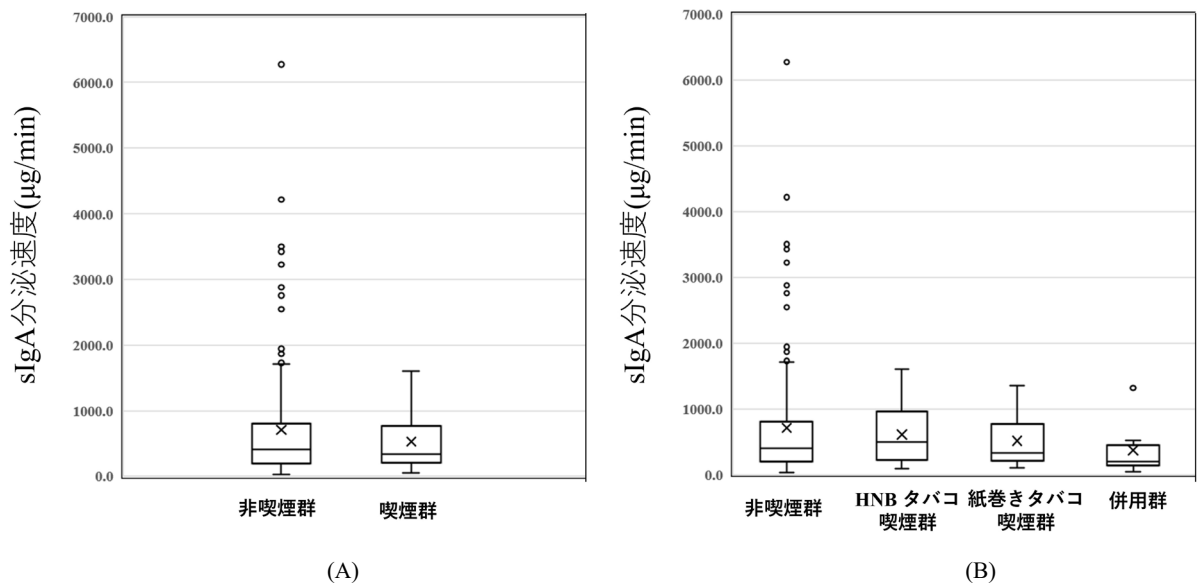


図 1.

(A) 非喫煙群と喫煙群における sIgA 分泌速度の比較

(B) 非喫煙群および喫煙具別各群における sIgA 分泌速度の比較

2 群間比較には Mann-Whitney U 検定、4 群間比較には Kruskal-Wallis 検定を実施した。全ての群間において有意差を認めなかった。HNB: Heat-not-burn.