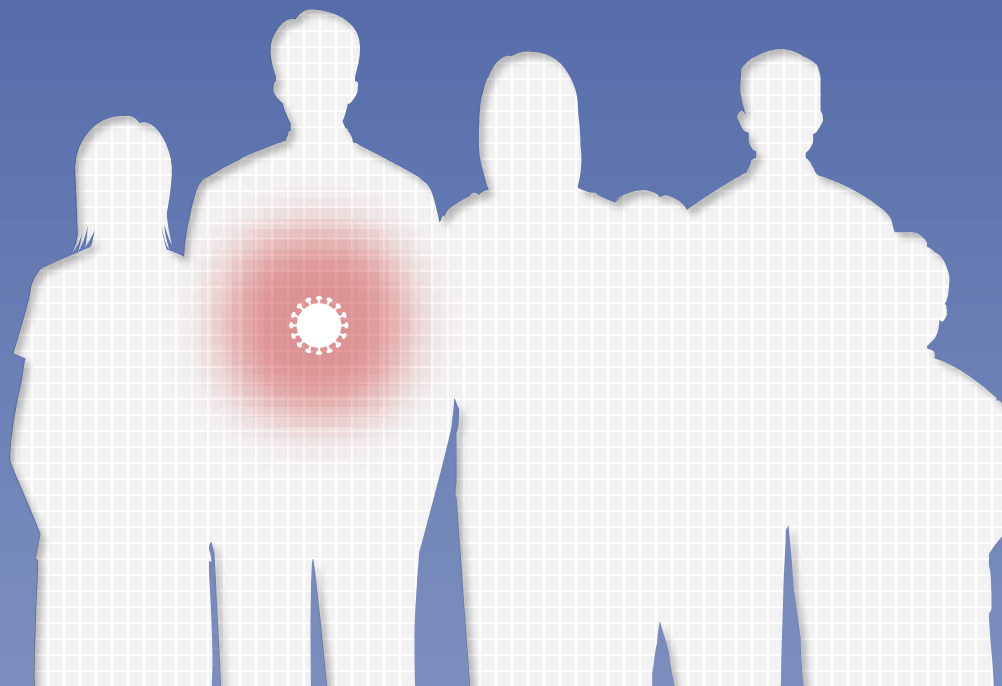


喫煙状況と新型コロナウイルス感染による 重症化リスク



国立国際医療研究センター
臨床研究統括部
教育研修室長

松下 由実

2022.1.18



目的

生活習慣と重篤化リスクの関係を調べることで、
日常生活の中での予防、重篤化予防につなげる

日常生活



日常生活のなかで

予防法



マスク



手洗い



うがい



ワクチン



三密を
避ける

上記以外の知見が少ない

①COVID-19の感染・重症化予防に
つながる生活習慣とは

発症

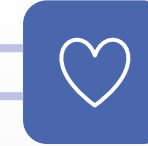


発症・重篤化した際の

治療法

バイオマーカー

CT



状態にあわせた治療

レントゲン

酸素透過度

治療法に関しては
知見が溜まりつつあるが…

②重症化予防に
つながる生活習慣とは

プロセスの構築

NCGMが「基礎データ収集」を行うレジストリの立ち上げをはじめプロセス全体を構築した。

データ収集

レジストリを作成



基礎データ感染時(全国)

将来の予防法・治療法の開発などに活用可能な基礎データ収集のために立ち上げ

調査票による追加調査

感染前の生活習慣データ(NCGMのみ)

NCGMで治療を受けた方へ調査票による追加調査

国民代表の公的データ

生活習慣データなど(全国)

政府の持っている調査データ

レジストリ研究の概要

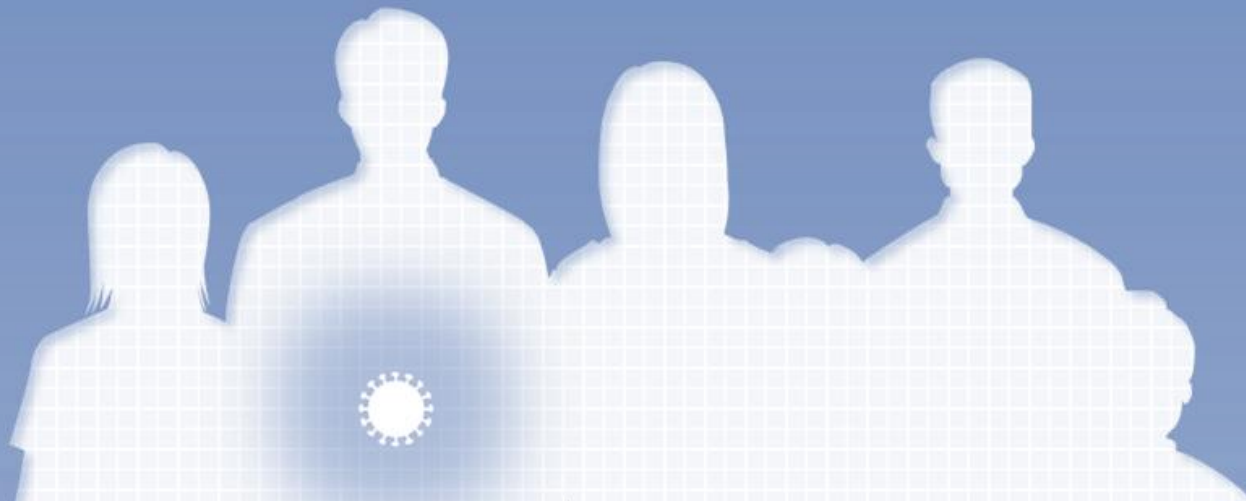
2022年1月11日時点

- 研究参加施設：742施設
- レジストリ登録症例数：56,659症例
初発からデータを収集している。

全国のCOVID-19に関する入院患者情報をデータベースに集めることで、重症化する人の特徴や薬剤投与後の経過など、COVID-19に関する様々な点について明らかにすることを目的とした研究



喫煙者のCOVID-19 感染リスク、重症化リスクについて



背景

- 諸外国からの既報では、喫煙者の重症化リスクについてはあり・なしの相反する結果が出ている。
- 過去喫煙者と現在喫煙者では重症化リスクが異なるとの報告がある。

背景

<喫煙状況とCOVID-19感染リスク・重症化リスクに関して一致した結果が得られていない理由>

- ・対象者数が少ない。
- ・ほとんどの研究では、現在喫煙と過去喫煙を分けて調査していない。
- ・性別、年齢、罹患（入院）時期、併存疾患などの交絡因子の調整が充分ではない。

目的

本研究は、COVIREGI-JPを使用して、喫煙状況がCOVID-19の重症化に及ぼす影響を調べることを目的として行いました。

COVID-19の患者を、喫煙状況で4つのグループ（非喫煙者、過去喫煙者、現在喫煙者、不明）に分けました。

性別、年齢、入院時期、併存疾患を考慮して、解析を行いました。

方法

本研究は、COVIREGI-JPを使用した観察研究です。

COVIREGI-JPの登録条件

- (1) SARS -CoV-2テストで陽性だった人
- (2) 医療施設での入院治療を行った人

対象者

2020年1月3日から2021年2月26日までに入院し、COVIREGI-JPに登録した人（29, 066人）を対象としました。

全国登録データの性・年齢分布

	男性	女性	計
計	16,017	11,737	29,066

以下を順番で除外

理由	人数
日本国籍なし	3,355
性別不明	22
年齢20-89歳以外	2,215
他院からの転送で入院	2,781
他院への転院	1,754
入院中または転帰不明	1,093
治療法不明	82
入退院日不明	98

解析対象者の人数

	男性	女性	計
計	10,250	7,416	17,666

本研究の解析対象の性・年齢階級別人数

年齢 (歳)	男性	女性	計
20-29	1,444	1,301	2,750
30-39	1,338	875	2,217
40-49	1,738	932	2,676
50-59	2,010	1,124	3,140
60-69	1,601	1,014	2,619
70-79	1,380	1,187	2,573
80-89	739	983	1,727
計	10,250	7,416	17,666

重症度の定義

入院中に受けた最も高度な治療により、COVID-19の重症度を以下のように分類しました。

重症度 0	酸素投与なし
重症度 1	非侵襲的な酸素投与
重症度 2	ハイフロー、NIPPV
重症度 3	侵襲的機械換気（ECMO以外）
重症度 4	ECMO
重症度 5	死亡（治療内容は問わず）

Matsushita Y et al. Int J Epidemiol. 2021

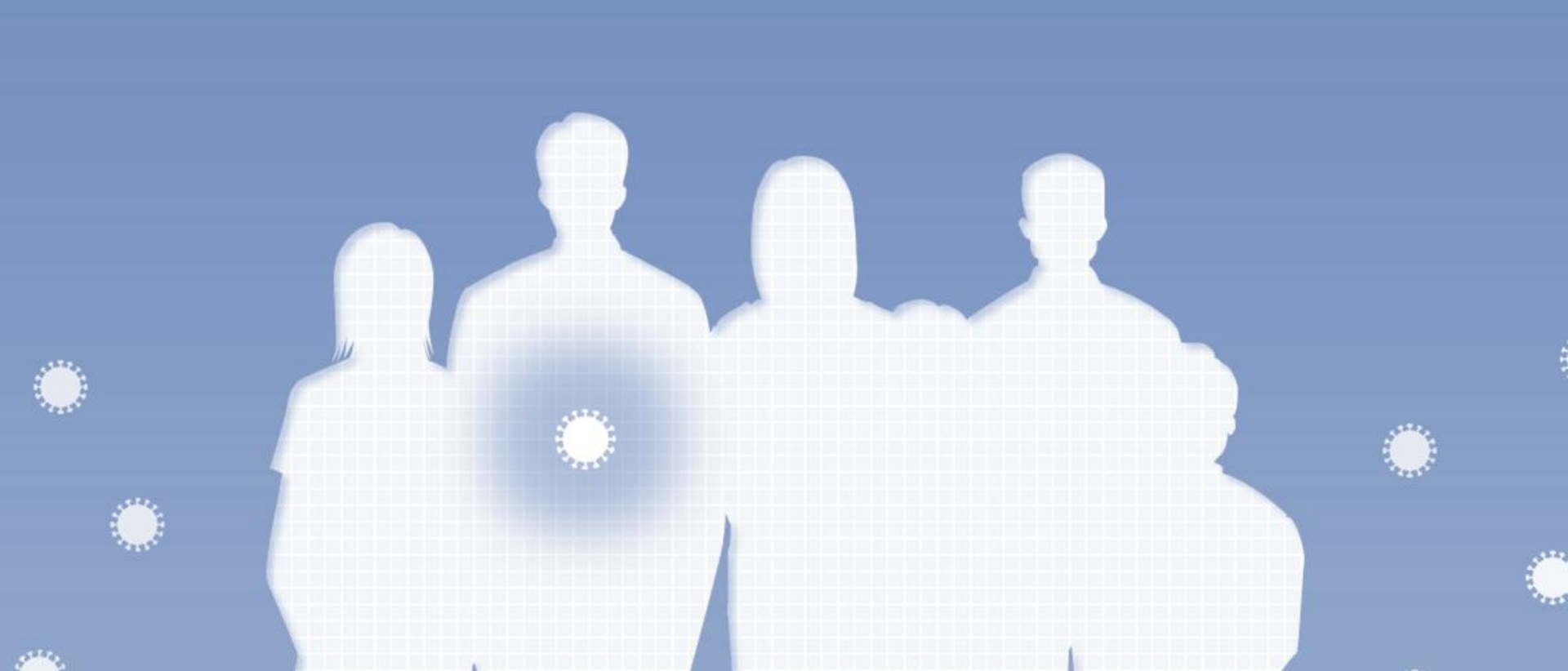
本研究では、重症度3、4、5を「**重症**」と定義して解析を行いました。

統計解析

喫煙状態と重症度（重症度3/4/5）との関連は、重症度0を対照群として多重ロジスティック回帰分析を用いて、年齢、入院時期、併存疾患を調整したオッズ比を計算しました。

$P < 0.05$ を統計的に有意としました。

すべての統計解析は、SASversion9.4で行いました。

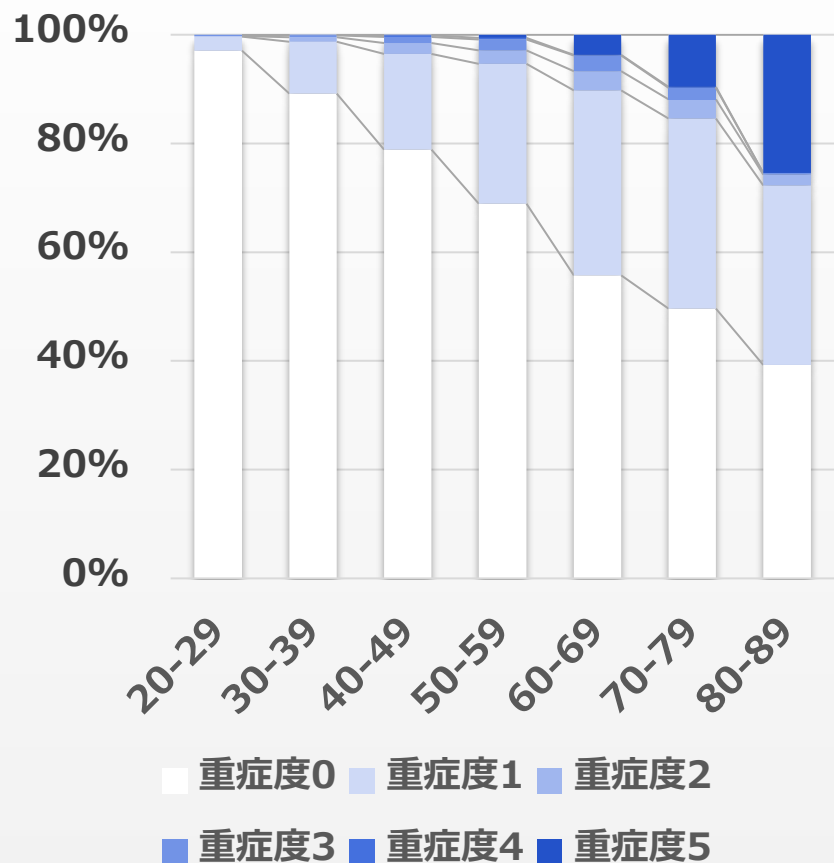


結果

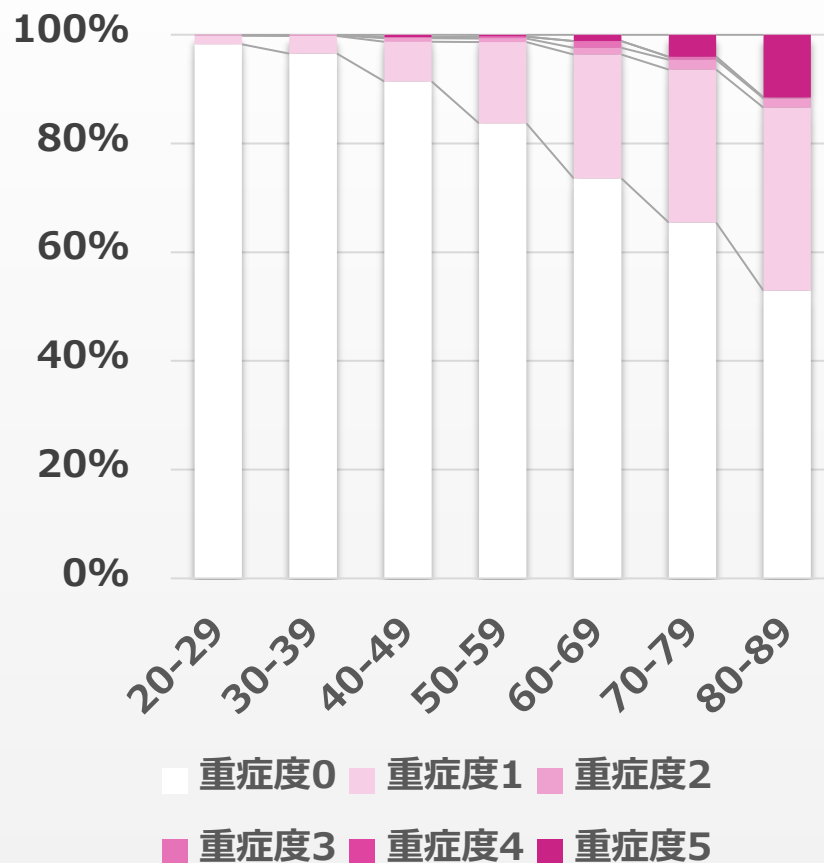
入院中の最も高度な治療等で定義した重症度と該当割合

年齢が上がると重症度も高くなっていた。

男性



女性

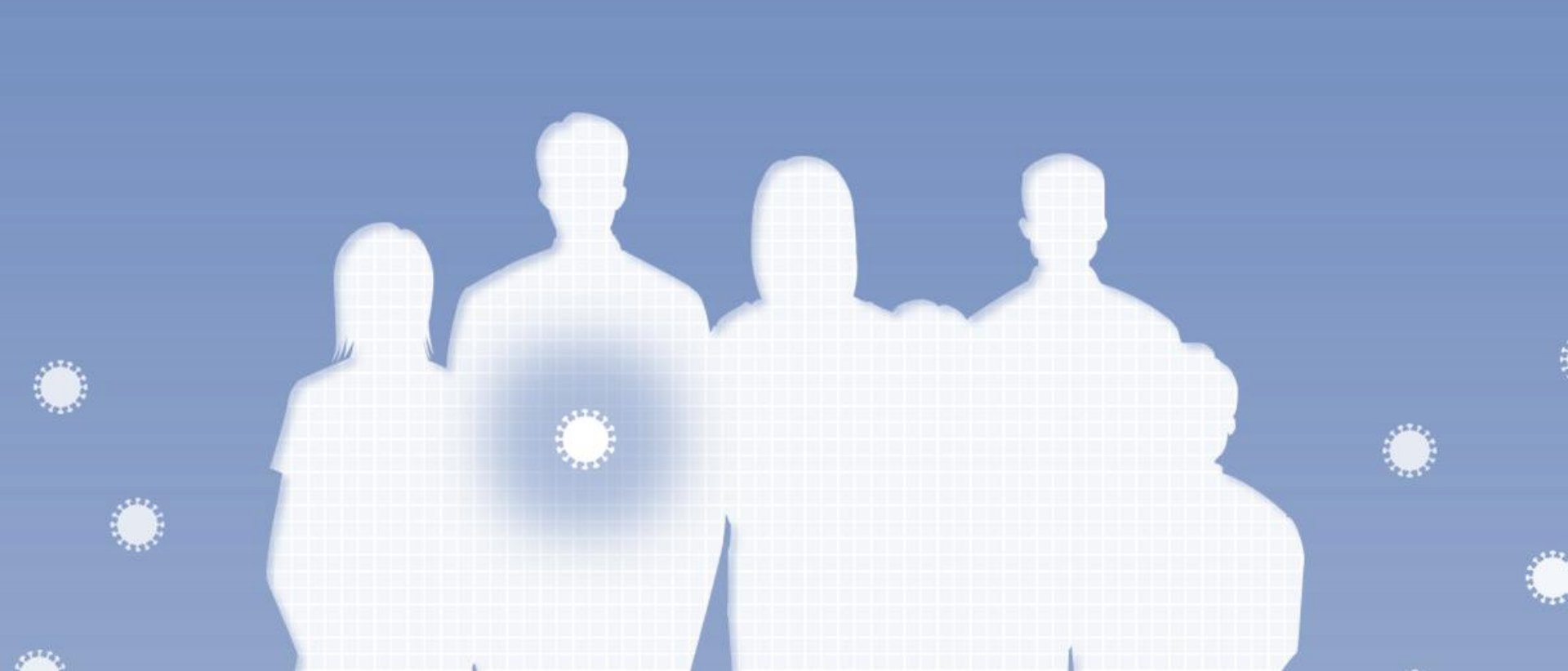


解析対象患者の特性

	男性 (n=10279)		女性 (n=7423)	
年齢 (20-89歳)				
平均±標準偏差	52.3±18.1		54.0±20.6	
BMI				
平均±標準偏差	24.9±4.4		22.8±4.5	
喫煙歴				
現在 (発症直前まで) 喫煙	2395	23.4%	784	10.6%
過去喫煙	2988	29.2%	771	10.4%
喫煙歴なし	3534	34.5%	4663	62.9%
不明	1333	13.0%	1198	16.2%
併存疾患				
高血圧	2690	26.2%	1710	23.1%
高脂血症	1341	13.1%	918	12.4%
糖尿病	1682	16.4%	720	9.7%
肥満	706	6.9%	281	3.8%

その他20疾患 (略)



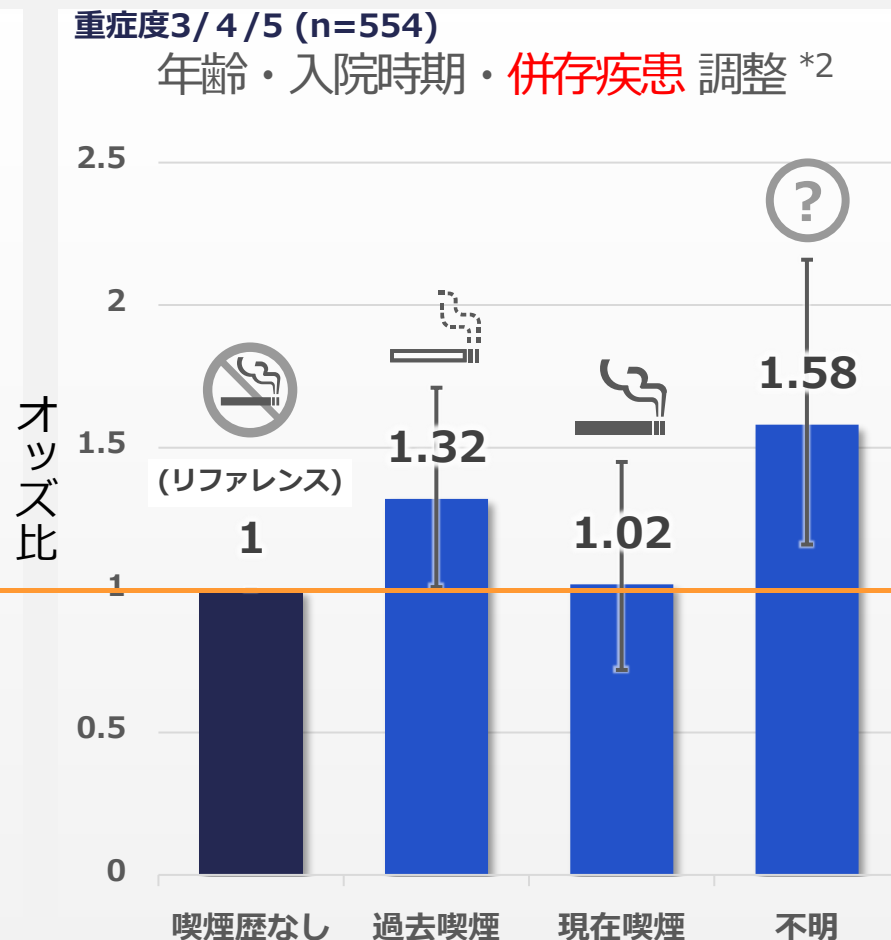
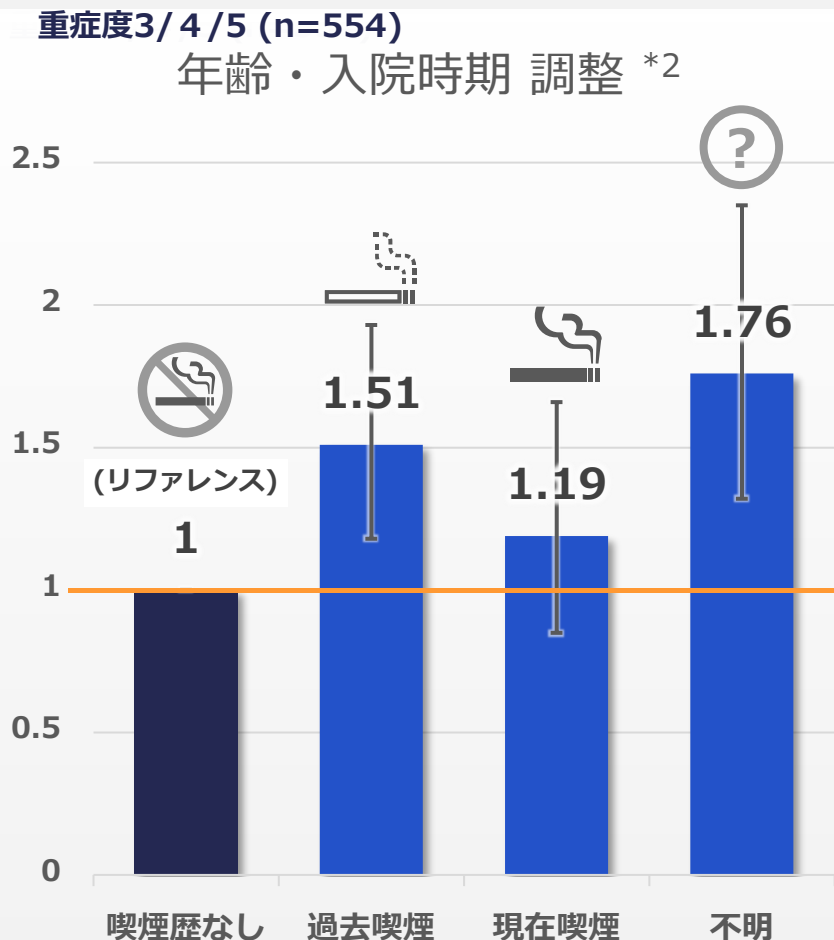


喫煙と重症度との関連

「重症度0」を対照群とした「重症度3/4/5」の、喫煙歴(基準=喫煙歴なし)によるオッズ比と95%信頼区間(ロジスティックモデル) *1 **男性**

過去の喫煙は重症化リスクが高い。

オッズ比

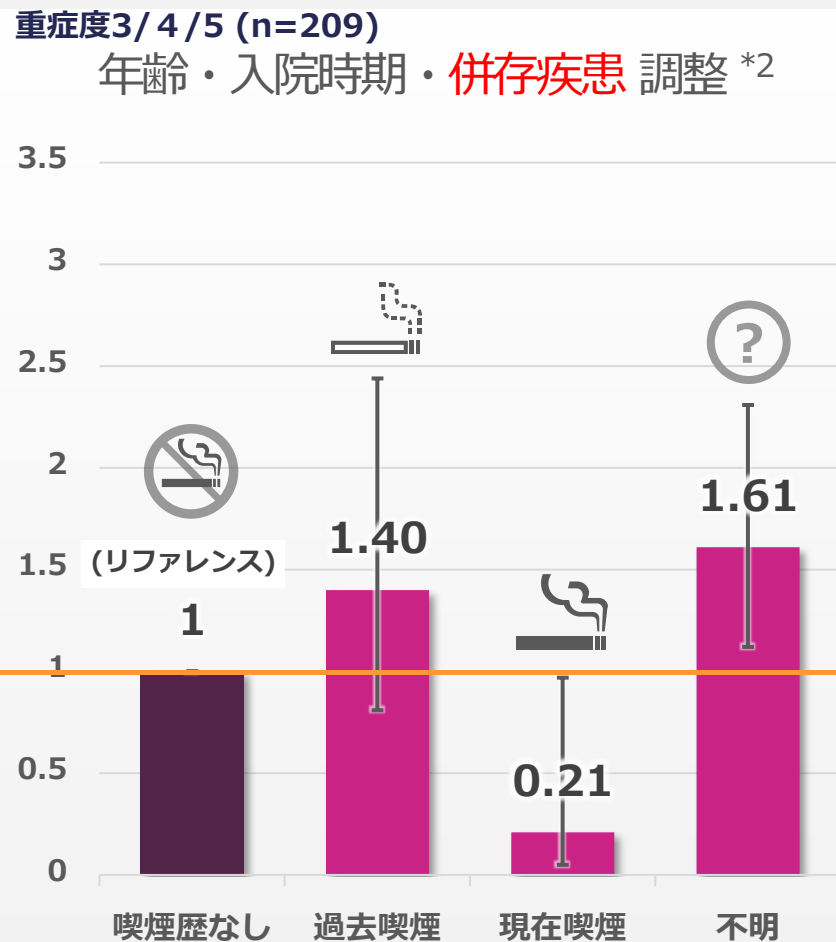
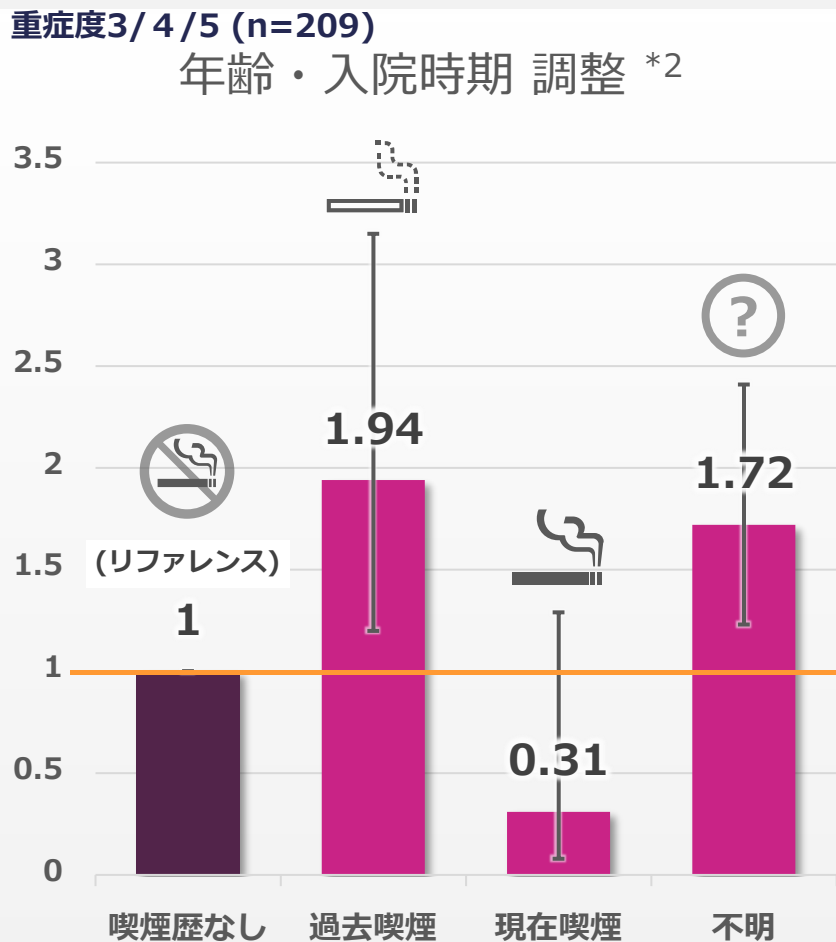


*1 重症度0を対照群とした各重症度の、喫煙歴(基準=喫煙歴なし)ごとのオッズ比と95%信頼区間(多重ロジスティックモデル)

*2 ステップワイズ法でP<0.10で選択された併存疾患で調整

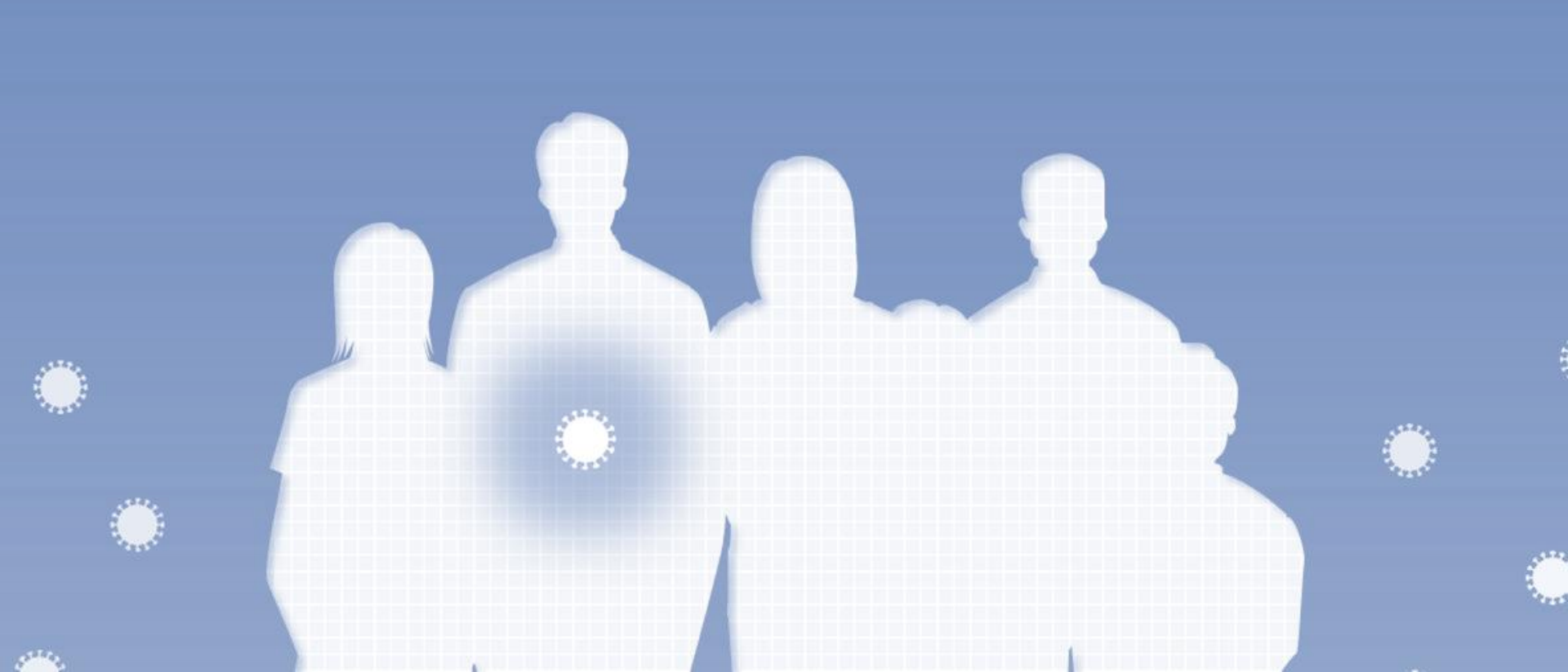
「重症度0」を対照群とした「重症度3/4/5」の、喫煙歴(基準=喫煙歴なし)によるオッズ比と95%信頼区間(ロジスティックモデル) *1 **女性**

過去の喫煙は重症化リスクが高い。



*1 重症度0を対照群とした各重症度の、喫煙歴(基準=喫煙歴なし)ごとのオッズ比と95%信頼区間(多重ロジスティックモデル)

*2 ステップワイズ法でP<0.10で選択された併存疾患で調整



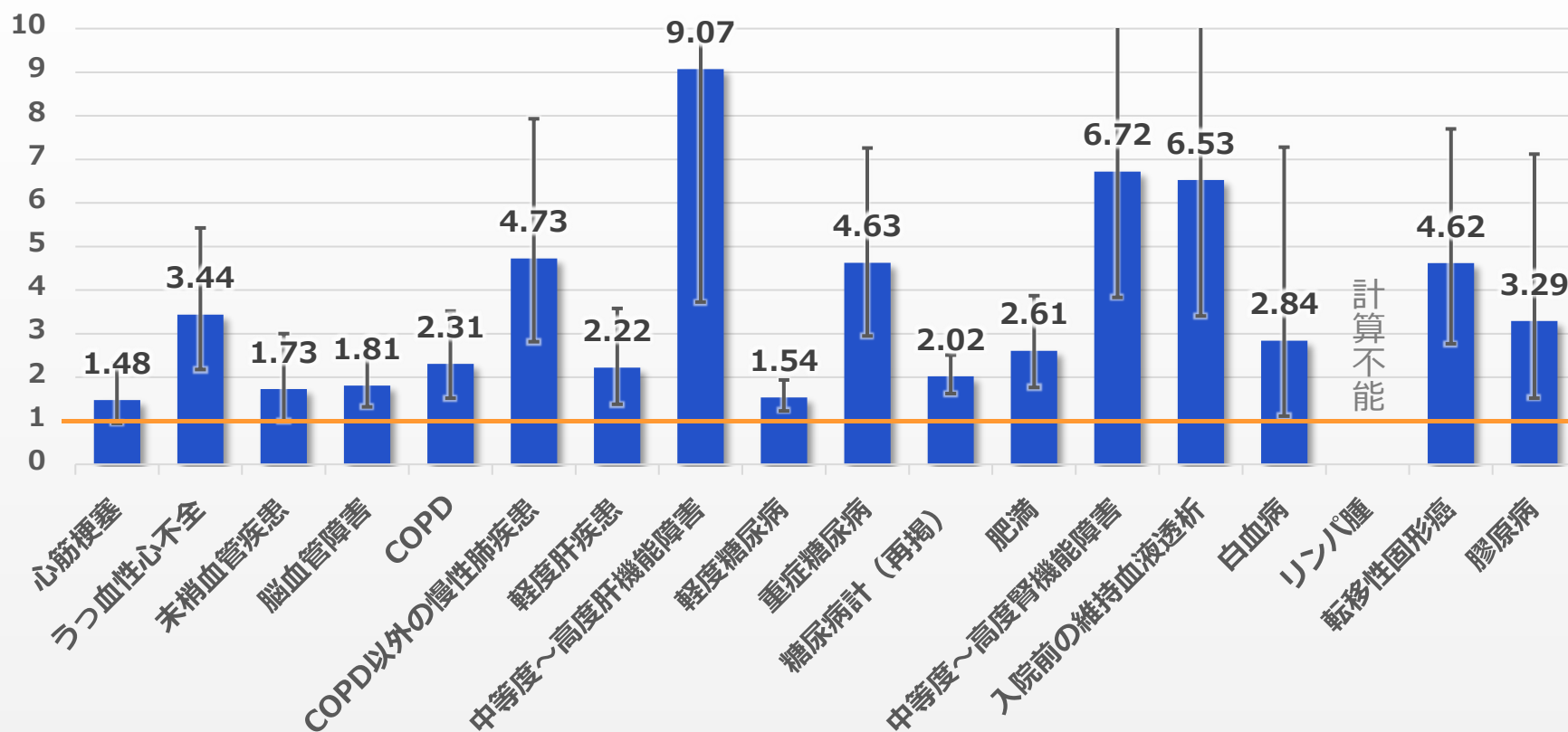
併存疾患と重症度の関連

「重症度0」を対照群とした「重症度3/4/5」の
併存疾患によるオッズ比と95%信頼区間(ロジスティックモデル) *1 **男性**

併存疾患がある場合は、重症化のリスクが高い。

重症度3/4/5 (n=559)

年齢・入院時期 調整

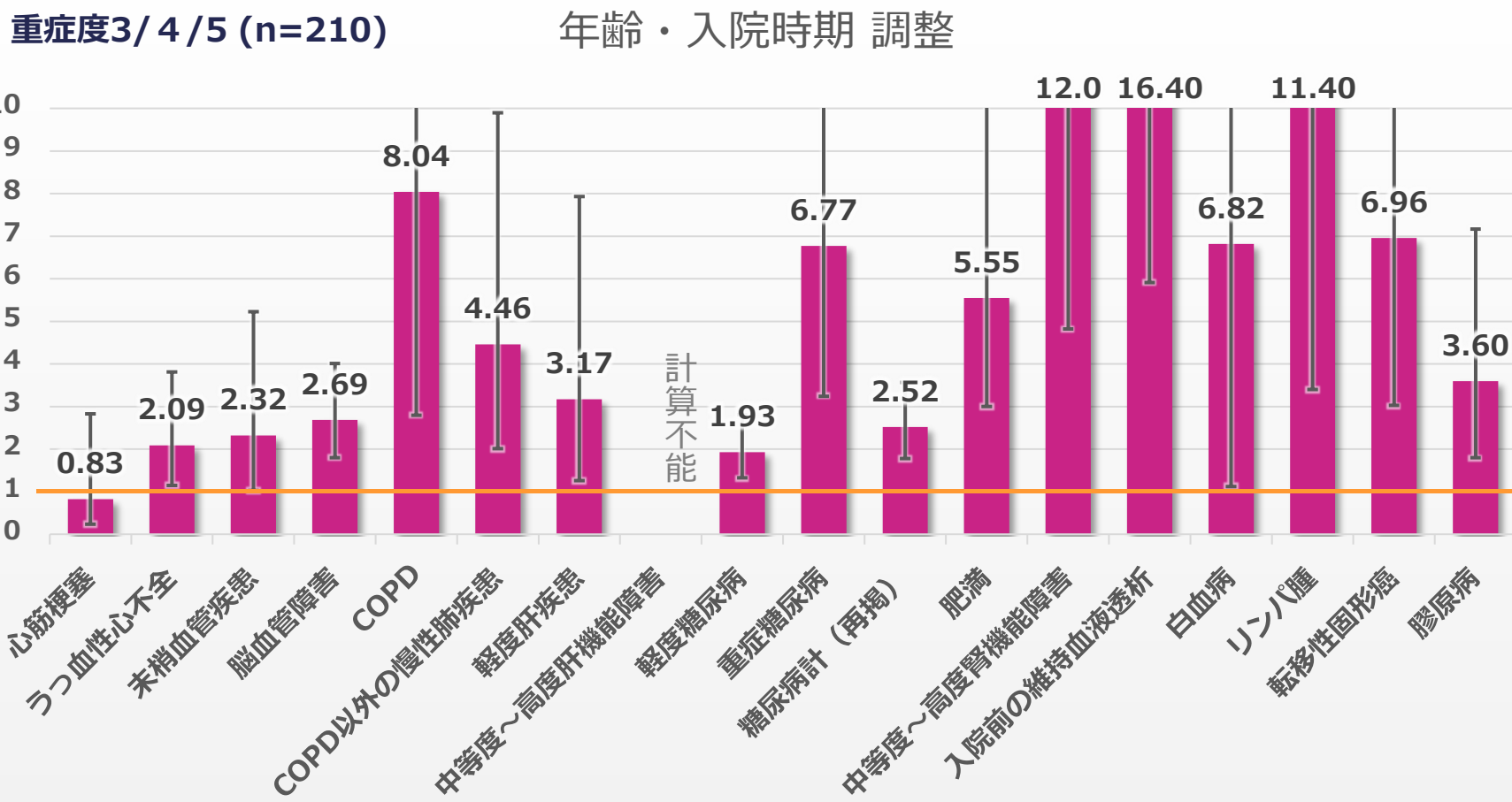


*1 重症度0を対照群とした重症度3/4/5の併存疾患のオッズ比と95%信頼区間 (多重ロジスティックモデル)

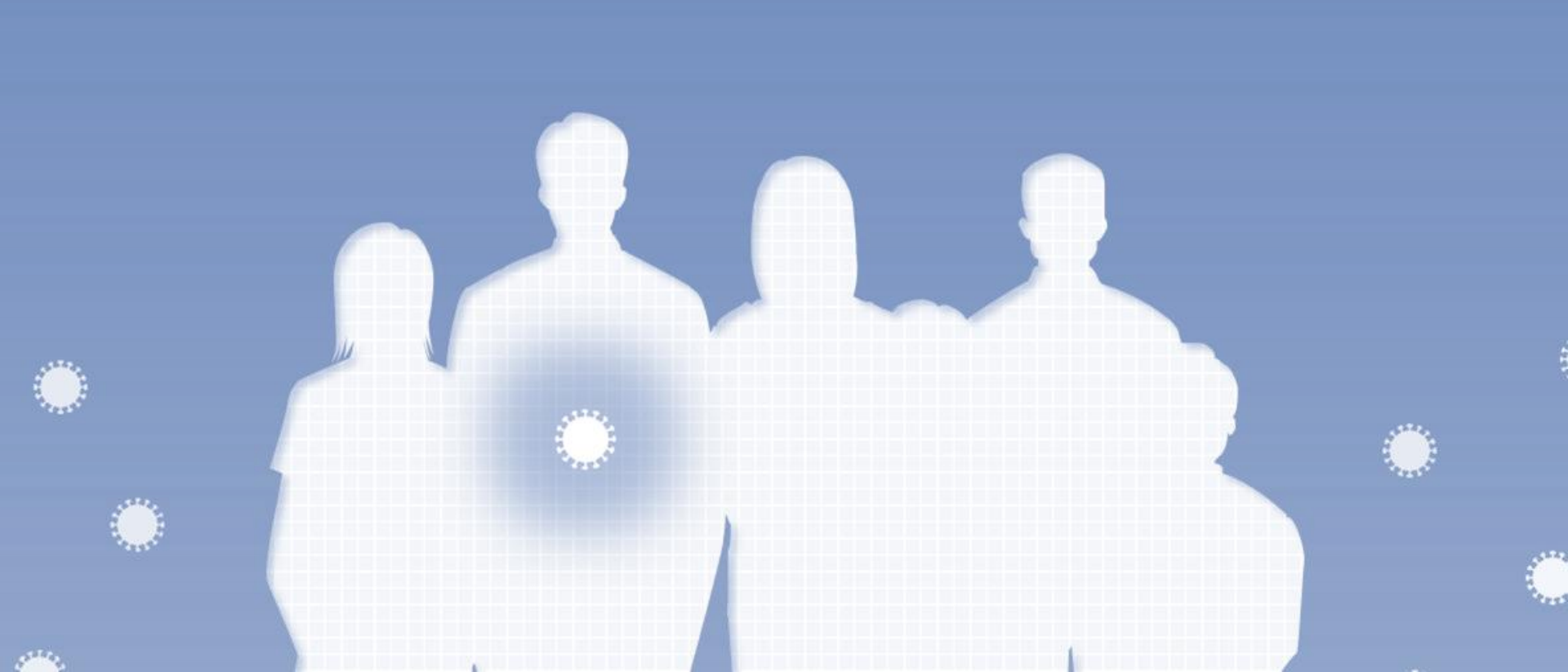
「重症度0」を対照群とした「重症度3/4/5」の併存疾患によるオッズ比と95%信頼区間(ロジスティックモデル)^{*1} **女性**

併存疾患がある場合は、重症化のリスクが高い。

オッズ比



*1重症度0を対照群とした重症度3/4/5の併存疾患のオッズ比と95%信頼区間 (多重ロジスティックモデル)



喫煙と併存疾患との関連

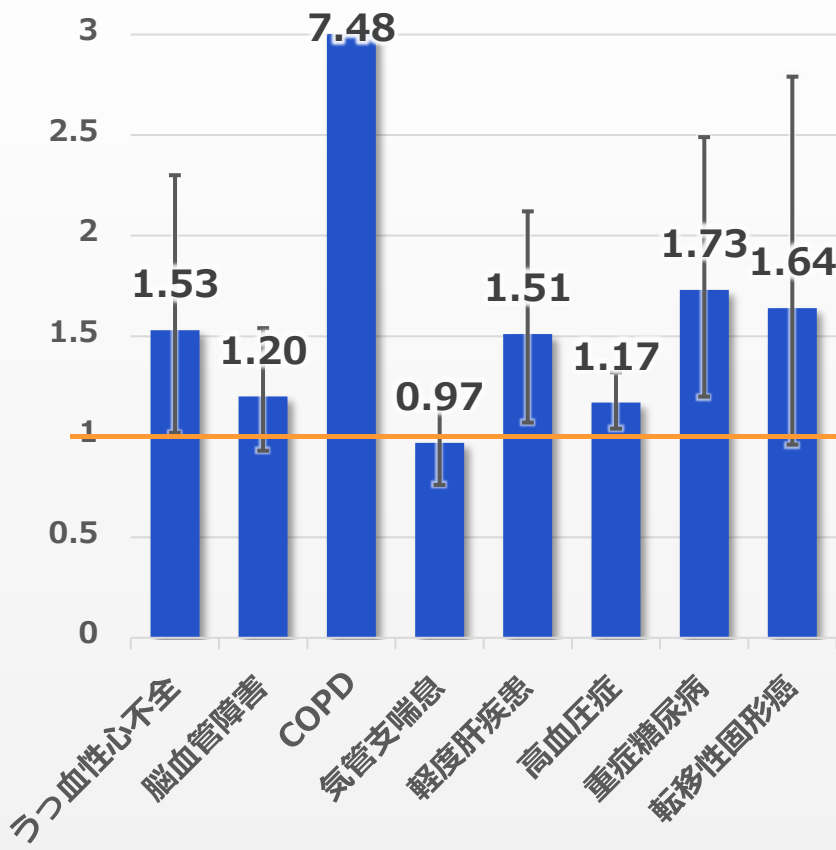
非喫煙者を基準としたときの過去・現在喫煙による併存疾患のオッズ比と95%信頼区間(ロジスティックモデル) *1 男性

喫煙なし群に比べて過去喫煙者は併存疾患の保有率が高い

過去喫煙者 (n=2988) vs 非喫煙者
年齢・入院時期 調整



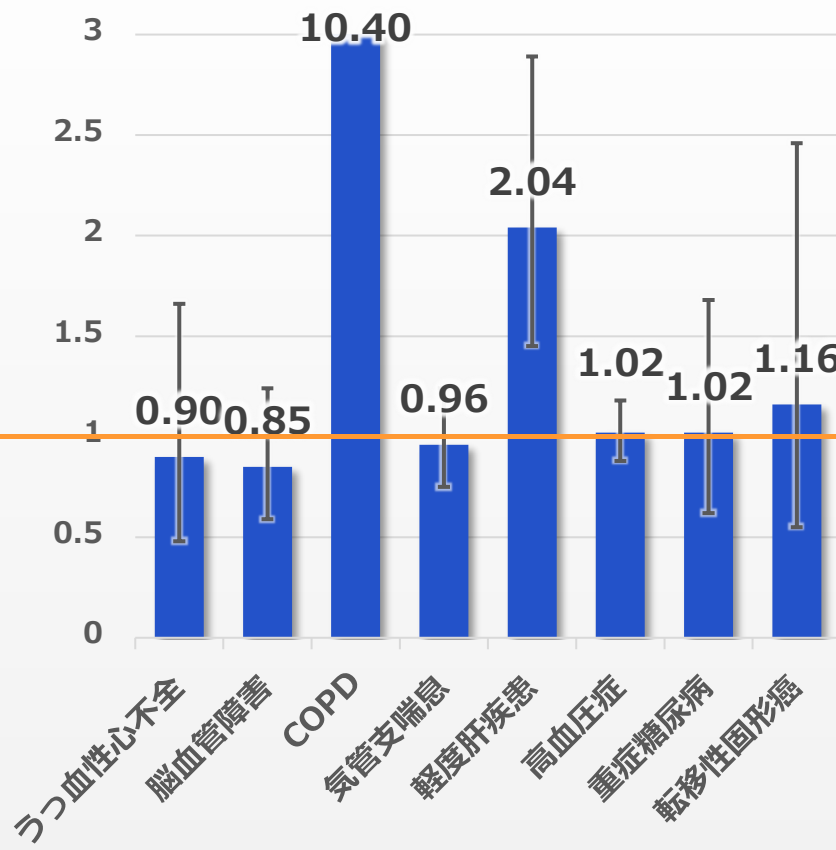
オッズ比



現在喫煙者 (n=2395) vs 非喫煙者
年齢・入院時期 調整



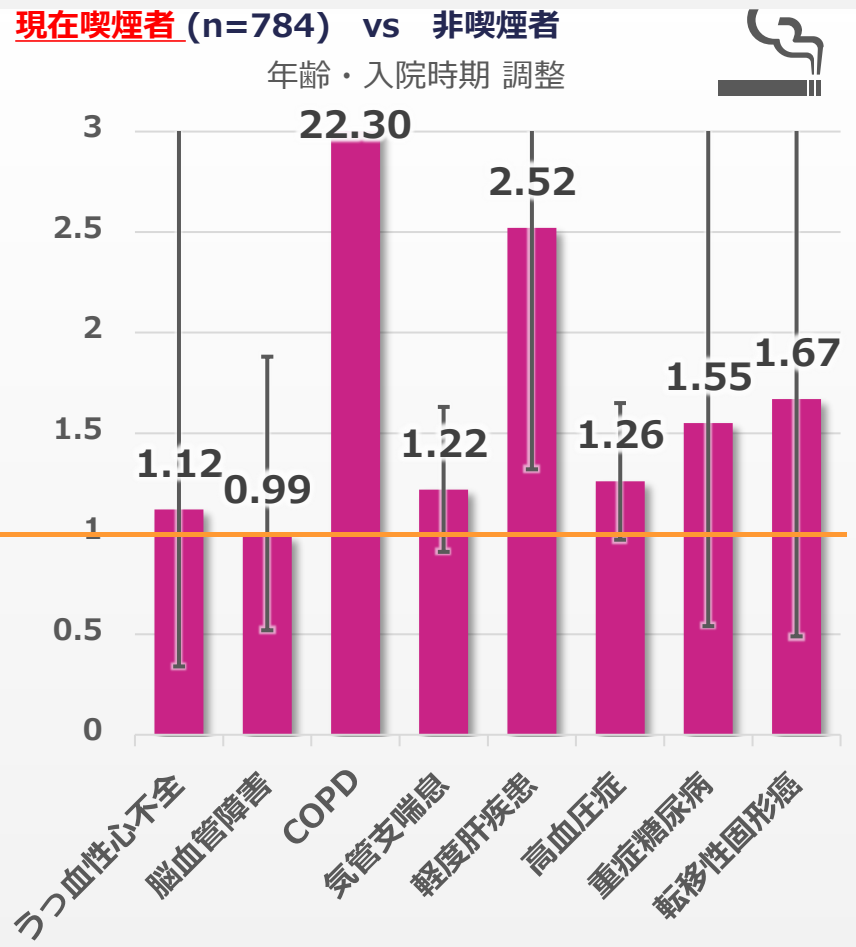
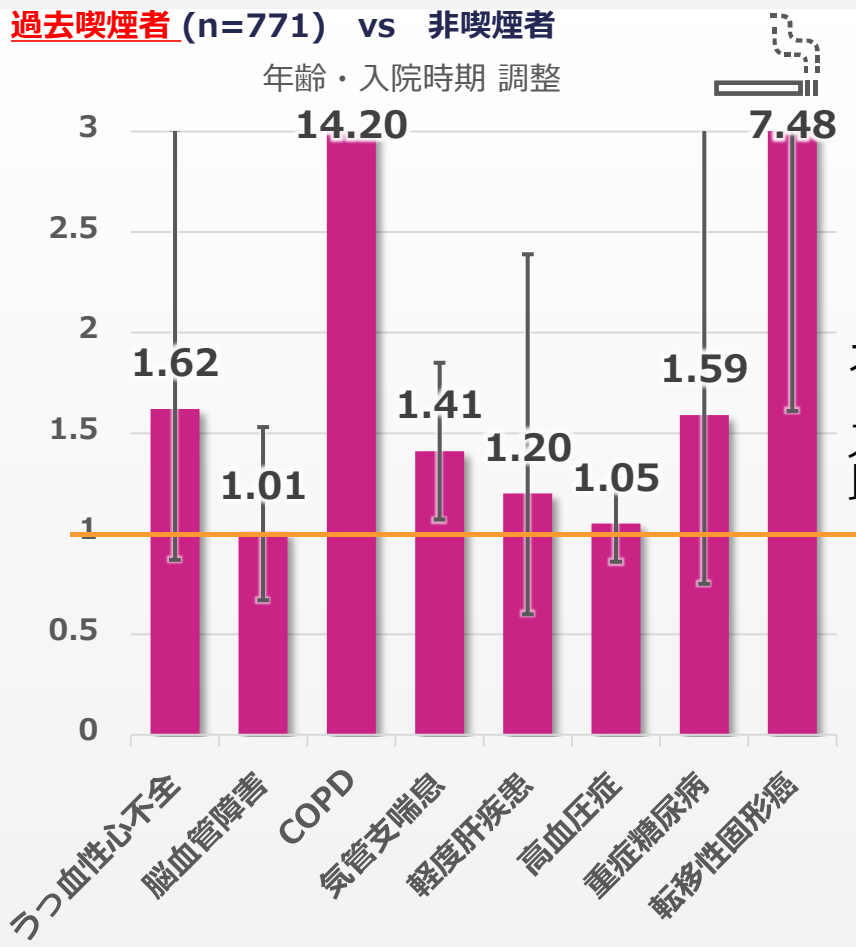
オッズ比



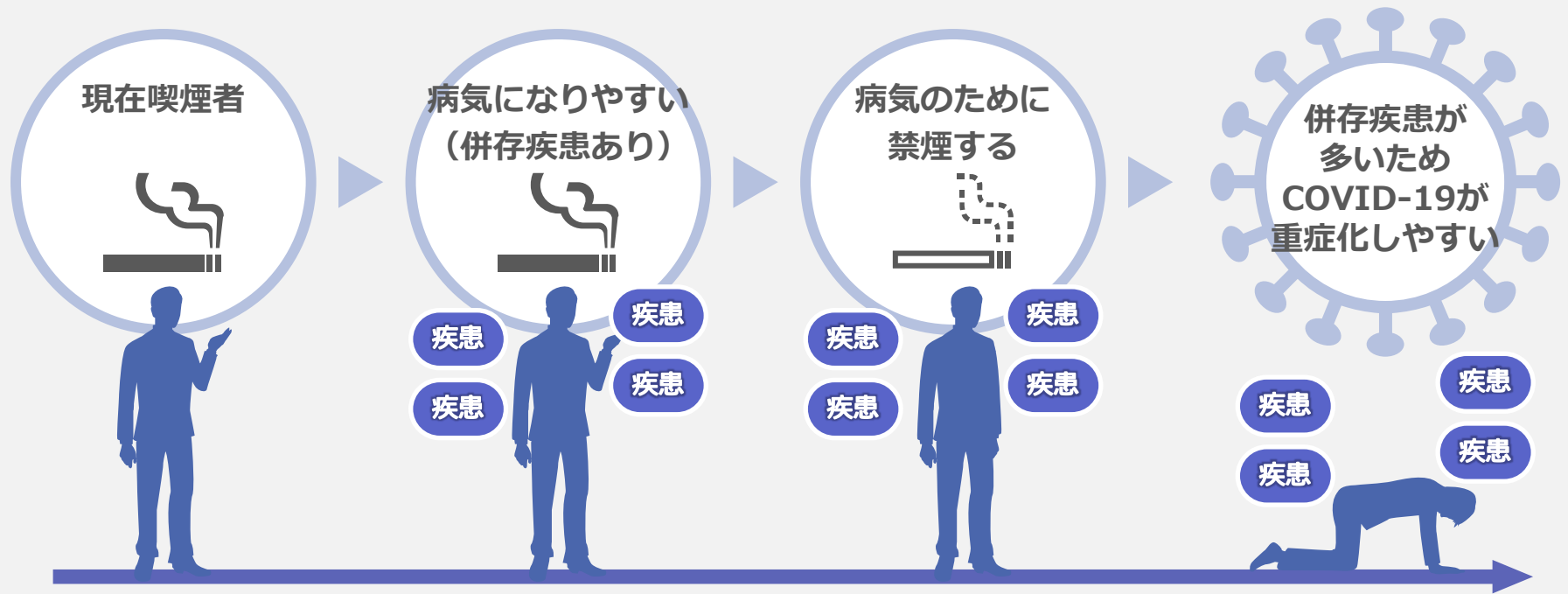
*1 非喫煙者を基準としたときの過去・現在喫煙による併存疾患のオッズ比 (多重ロジスティックモデル)

非喫煙者を基準としたときの過去・現在喫煙による併存疾患のオッズ比と95%信頼区間(ロジスティックモデル) *1 女性

喫煙なし群に比べて過去喫煙者は併存疾患の保有率が高い



*1 非喫煙者を基準としたときの過去・現在喫煙による併存疾患のオッズ比 (多重ロジスティックモデル)

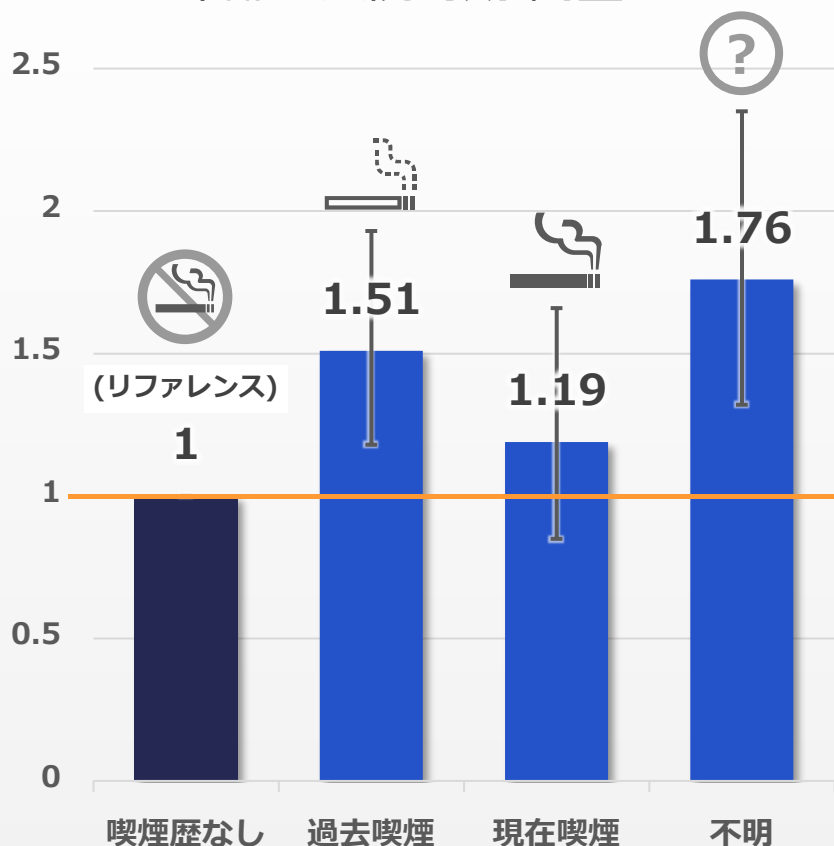


「重症度0」を対照群とした「重症度3/4/5」の、喫煙歴(基準=喫煙歴なし)によるオッズ比と95%信頼区間(ロジスティックモデル) *1 **男性**【再掲】

過去の喫煙は重症化リスクが高い。

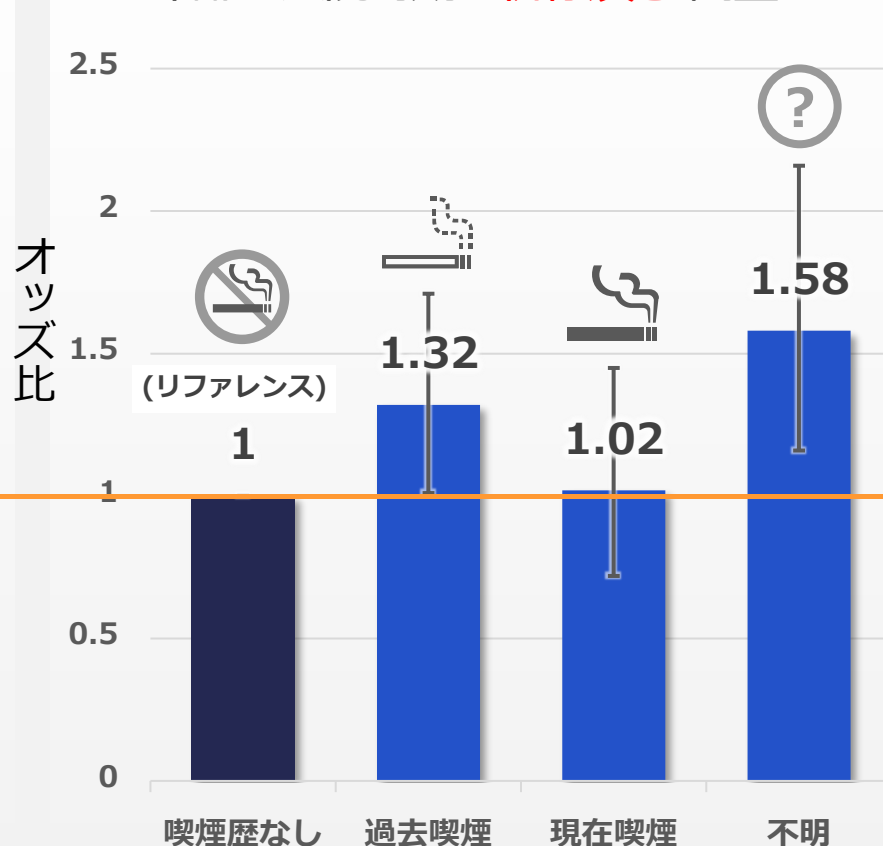
重症度3/4/5 (n=554)

年齢・入院時期 調整 *2



重症度3/4/5 (n=554)

年齢・入院時期・併存疾患 調整 *2



*1 重症度0を対照群とした各重症度の、喫煙歴(基準=喫煙歴なし)ごとのオッズ比と95%信頼区間(多重ロジスティックモデル)

*2 ステップワイズ法でP<0.10で選択された併存疾患で調整

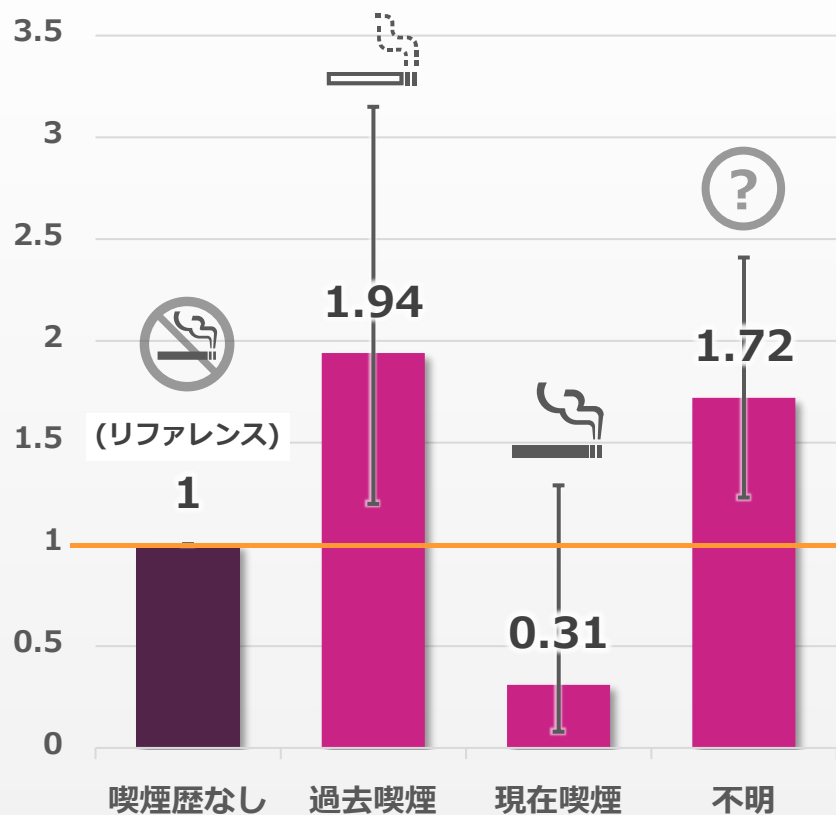
Matsushita Y et al. Int J Epidemiol, 2021

「重症度0」を対照群とした「重症度3/4/5」の、喫煙歴(基準=喫煙歴なし)によるオッズ比と95%信頼区間(ロジスティックモデル) *1 **女性** 【再掲】

過去の喫煙は重症化リスクが高い。

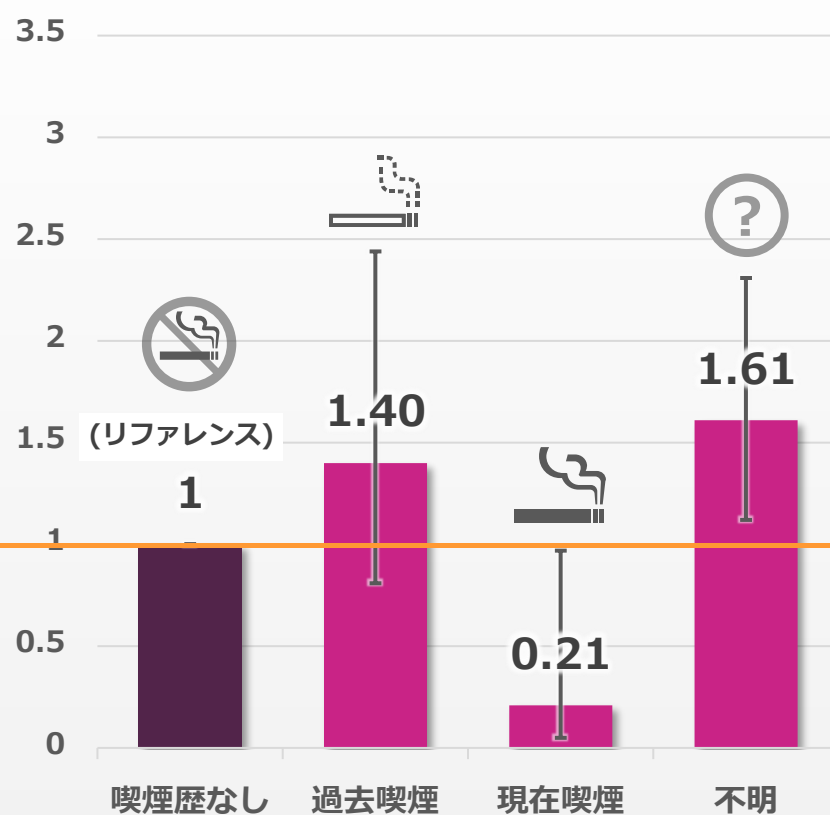
重症度3/4/5 (n=209)

年齢・入院時期 調整 *2



重症度3/4/5 (n=209)

年齢・入院時期・併存疾患 調整 *2



*1 重症度0を対照群とした各重症度の、喫煙歴(基準=喫煙歴なし)ごとのオッズ比と95%信頼区間(多重ロジスティックモデル)

*2 ステップワイズ法でP<0.10で選択された併存疾患で調整

結果の総括

1. 過去喫煙者はCOVID-19の重症化リスクが高い。
2. 併存疾患はCOVID-19の重症化リスクを高める。
3. 併存疾患で調整するとCOVID-19重症化のオッズ比は弱まる。

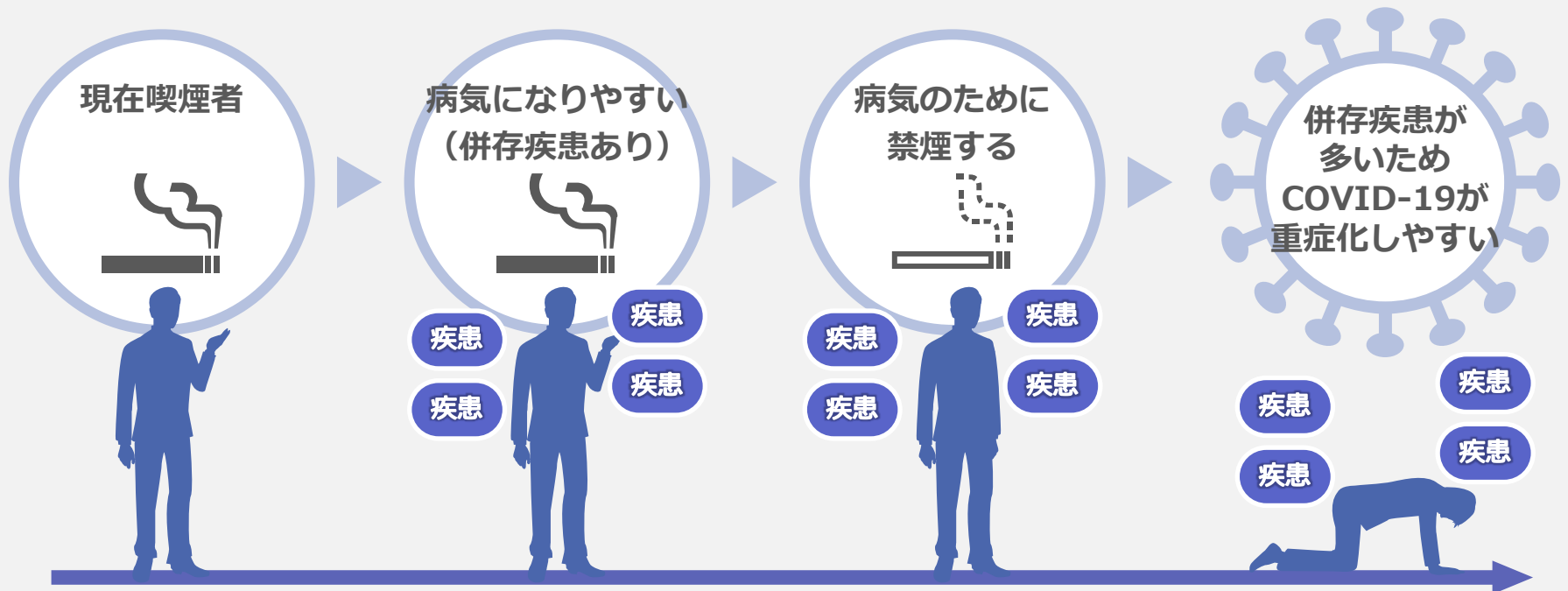


喫煙による併存疾患がCOVID-19の重症化リスクを高めていたと考えられる。

考察

本研究では、SARS-CoV-2陽性の入院患者を対象に、入院中に受けた最も高度な治療によりCOVID-19の重症度を定義し、性別・年齢・入院時期・併存疾患の影響を考慮して、喫煙状況とCOVID-19重症化リスクとの関連を検討しました。

喫煙歴とCOVID-19の重症度との関連では、**併存疾患が媒介因子**となっていました。



*現在喫煙者のCOVID-19の重症化リスクは、過去喫煙者ほど高くはありませんでした。

➡現在喫煙者が、過去喫煙者がすでに抱えていた併存疾患に「まだ罹患していないため」と考えられます。

現在の喫煙自体がCOVID-19の重症度の現在のリスクに直接関係しているかどうかに関わらず、喫煙は、心血管疾患、がん、呼吸器疾患など、COVID-19の重症化リスクを増加させる様々な疾患の確立された危険因子であるため、将来的にCOVID-19の重症化リスクが増加すると考えられます。

*喫煙状況が「不明」なグループは、非喫煙者と比較して、COVID-19の重症化リスクが有意に高くなっていました。

➡入院後早期にすでに重症のCOVID-19に罹患していた患者の喫煙習慣に関する情報が得られなかったため、「不明」グループの重症化リスクが高かったと考えられます。

喫煙状況とCOVID-19との関連を検討する場合、3つの状況が考えられます。

A：感染することのリスクをみた研究

感染した人 / (感染した人 + 感染しない人)

B：入院を伴うような重症化をみた研究

入院を伴うような重症化の人 / COVID-19に感染した人

③: COVID-19で入院した人を対象として、入院後の悪化をみた研究

入院後に悪化した人 / 入院した人

今回の研究では、入院患者のCOVID-19の予後の悪化（状況C）に喫煙歴が関係していたが、そもそも喫煙歴がSARS-CoV-2感染のリスクに關係しているかどうか（状況A）は不明でした。

そこで、**状況A**の探索的解析を追加で行いました（**症例対照研究**）。

今回のCOVID-19患者の喫煙状況を、日本人の代表的な調査である「国民健康・栄養調査（2018年）」のデータと比較しました。

2020年11月13日以前にSARS-CoV-2が陽性となった患者は、ほぼ全員入院していたため、この日以前に入院した患者（喫煙状況「不明」を除く男性2,819人、女性3,067人）のデータを用いて**感染リスク**を評価しました。

COVID-19による入院時の年齢および都道府県調整済みオッズ比（95%CI）：非喫煙者を基準とした時

過去喫煙者 男性5.64（4.86-6.55） 女性3.67（2.95-4.58）

現在喫煙者 男性1.40（1.24-1.57） 女性1.70（1.43-2.02）

* 質問の仕方が、2つの調査で異なるので、解釈には注意が必要です。

結論

過去喫煙者はCOVID-19の重症化リスクが高くなっていました。

この関連性は次のように説明できます。

- 1) 喫煙者は、心血管疾患、がん、呼吸器疾患などの喫煙関連疾患を患いやすい。
- 2) これらの疾患を患った喫煙者は、これらの疾患を患ったために禁煙した可能性が高い。
- 3) 併存する疾患はCOVID-19の重症度を高める。

COVID-19の重症度3/4/5のリスク（年齢・入院時期で調整したオッズ比）

	男性	女性		男性	女性
糖尿病	2.02	2.52	COPD	2.31	8.04
肥満	2.61	5.55	脳血管疾患	1.81	2.69

*** COVID-19の重症化予防のためには、喫煙は、併存疾患の発症前にやめましょう。**

COVID-19が重症化する理由は、禁煙そのものではなく、**COVID-19を重症化させる喫煙関連疾患の存在が禁煙の動機になっていた可能性がある**と考えられます。このように、**現在喫煙は**、COVID-19の重症化リスクを高める様々な異なる疾患の確立された危険因子であるため、**現在喫煙者は将来的にCOVID-19の重症化リスクを高めると考えられます。**

禁煙は、喫煙に関連する疾患を予防し、それによって**COVID-19の重症化リスクを低減するための重要な要素であると考えられます。**

COVID-19 重症化予防のためのメッセージ

- 1) 喫煙歴があり持病のある人は感染予防を徹底する（個人）
- 2) 上記のCOVID-19入院患者は注意深く観察する（メディカルスタッフ）
- 3) COVID-19重症化のリスクを高めるたばこ関連疾患を予防する（公衆衛生）

