

たばこ煙曝露評価

嵐谷 奎一*、秋山 幸雄*

はじめに

受動喫煙 environmental tobacco smoke (ETS) 曝露で肺がんのリスクが高くなるという平山の報告¹⁾が出たことにより、受動喫煙について社会的に議論がなされてきた。1980年代より、受動喫煙による健康への影響について、大規模な疫学調査等がなされ²⁾、肺がん死亡以外に児童呼吸器感染症を起こす原因になるとの報告が出された。受動喫煙の健康への影響として、低出生体重、幼児突然死症候群、呼吸器への影響、発がん等が危惧され、社会的に関心が高まってきた。

非喫煙者の尿中ニコチン濃度は ETS の曝露量の増加に伴って増加するが³⁾、非喫煙者の尿中のニコチン類濃度は、喫煙者に比べ極めて低く、更に、ニコチンの半減期は 1-2 時間と短く、非喫煙者の尿中のニコチン及びその代謝物質を正確に定量することは難しいことが考えられ、非喫煙者の尿中のニコチンとその代謝物質濃度調査は余りなされていないのが現状である。しかし、受動喫煙の健康への影響を正しく評価するには、たばこ煙曝露指標として特異的な化学物質のニコチンの計測が必須である。このために最もよく用いられているのはたばこ特異性のニコチン及びその代謝物質のコチニン、3'-OH コチニンを指標とした調査である。なお、参考までにニコチンの生体内代謝経路を図-1 に示す。この調査のためには、尿中のニコチン及びその代謝物質の計測のための微量分析法の確立が必要で、橋本ら⁴⁾がこの目的に合った測定方法を確立し、報告した。そこで、ETS による非喫煙

者のたばこ煙曝露を評価するため、橋本らが確立した尿中のニコチン及びその代謝物質の測定方法を用いて、正確性、定量下限値、精度管理などを実施し、この方法を用いることによる妥当性を確認した。以下に、この測定方法を用いて、受動喫煙の影響を評価し、多くの知見を得たので、その結果について記述する。

受動喫煙によるたばこ煙曝露評価

1) 日常生活

ヒトは日常生活の中で意識するしないにかかわらずたばこ煙の曝露を受けている。そのたばこ煙曝露の影響を求めるため、ボランティア 10 名（非喫煙者）の協力を得て、6 ヶ月間に渡って採尿し、尿中のニコチン及びその代謝物質濃度を求めた。同時にたばこ煙の曝露の有無について調査した。10 人のそのアンケート結果より、採尿日前から、受動喫煙の影響のないのは 6 名、影響のあるのは 4 名であった。受動喫煙の自覚が無い群とある群の平均濃度比較を図-2 に示す。

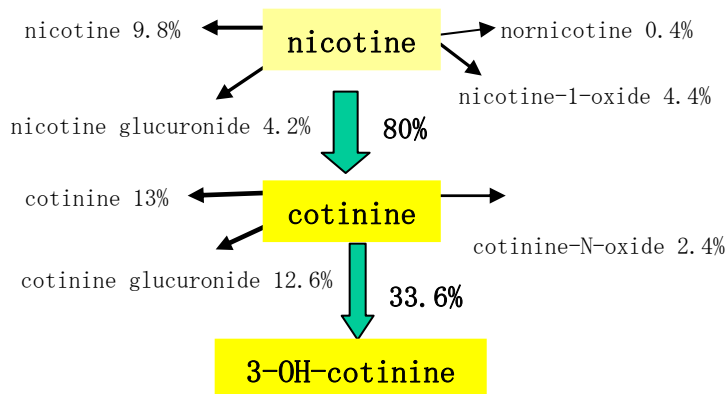


図-1 ニコチンの代謝経路⁴⁾

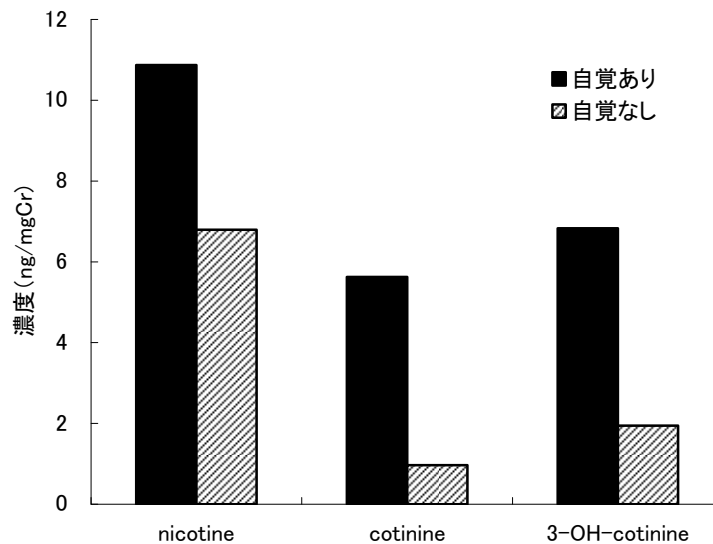


図-2 受動喫煙の自覚の有無による濃度比較

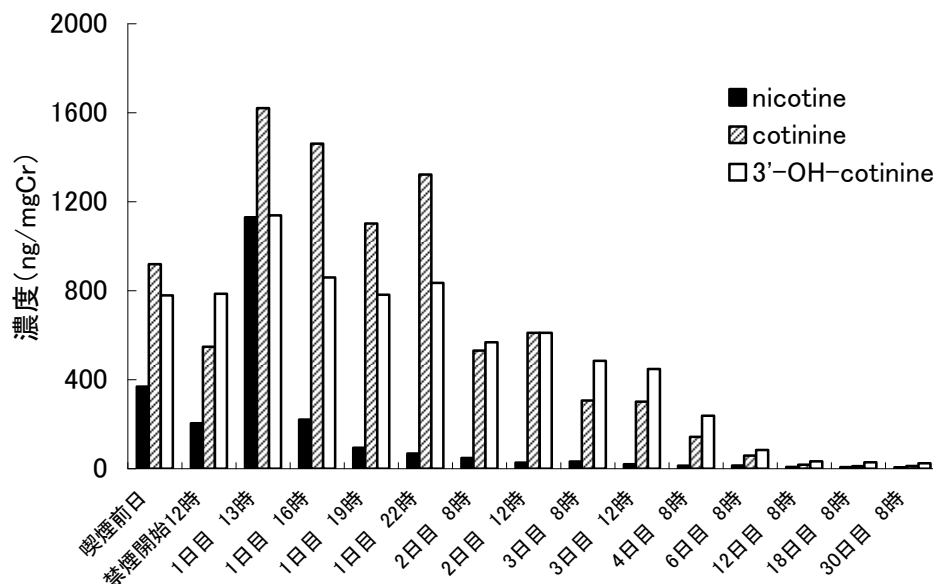


図-3 喫煙者4名の禁煙後の尿中ニコチン及びその代謝物質濃度の経時変化

本人がたばこ煙の曝露の自覚が無くても、ガスクロマトグラム質量分析法を用いて計測すると明らかにニコチン類のピークを検出し、定量可能であった。

受動喫煙曝露の自覚の無い群の尿中ニコチンは平均濃度約 6 ng/mgCr で、自覚のある群の尿中ニコチンの平均濃度は約 12 ng/mgCr と、自覚のある群が 2 倍程度高値、また自覚のある群の尿中コチニンと 3'-OH コチニン濃度は自覚の無い群に比べ 4 倍以上も高値であった。なお、非喫煙者の尿中のニコチン及びその代謝物質の排

泄パターンはニコチン > コチニン ≒ 3'-OH コチニンである。従って、受動喫煙の曝露の自覚の有無にかかわらず日常ヒト尿中のニコチン及びその代謝物質濃度は 20 ng/mgCr 以下のレベルであると考えられる。

2) 禁煙後の濃度推移

喫煙者の尿中のニコチン及びその代謝物質濃度レベルと、禁煙を実行した場合の尿中のニコチン及びその代謝物質濃度の推移を調べた。

この調査は喫煙者 (4 名、喫煙歴は 3 年以内)

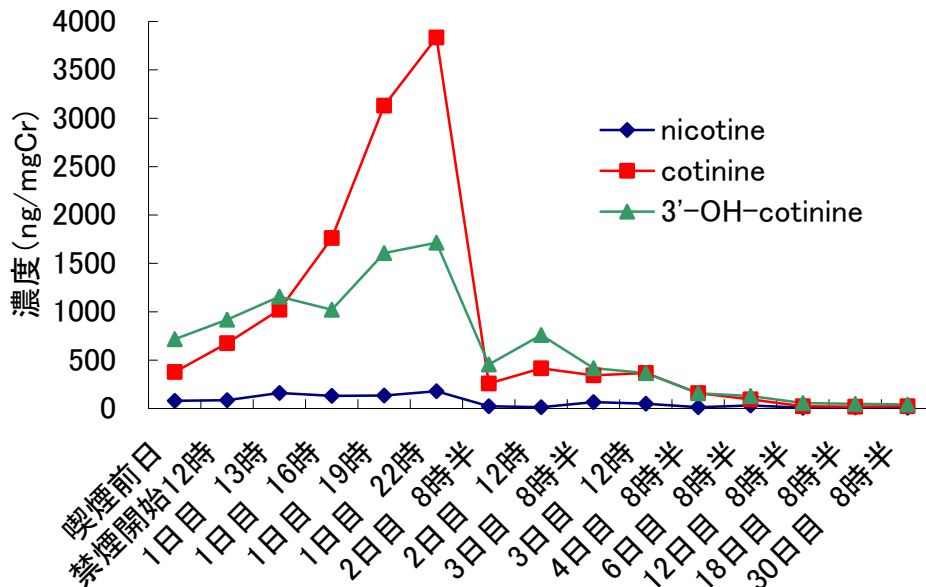


図-4 尿中のニコチン及びその代謝物質の排泄パターン

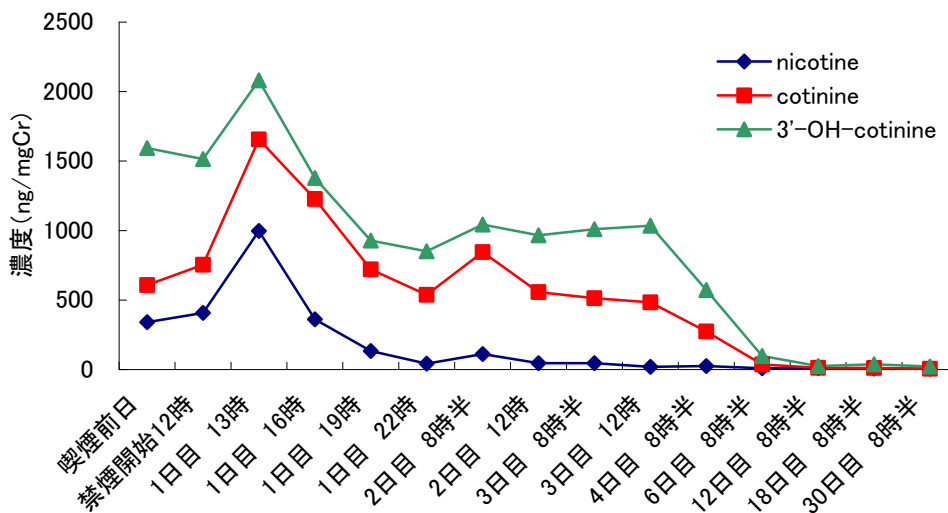


図-5 尿中のニコチン及びその代謝物質の排泄パターン

が禁煙を始めてから1ヶ月間の尿中のニコチン及びその代謝物質濃度の推移を求めたものである(図-3)。

禁煙を開始する1日前の喫煙者4人の尿中のニコチン濃度は44-1012 ng/mgCr、コチニン濃度は189-2506 ng/mgCr、3'-OHコチニン濃度は354-1594 ng/mgCrで、非喫煙者の尿中のニコチン及びその代謝物質濃度に比べ10-100倍以上の高値であった。

禁煙開始後、1日以内のニコチン及びその代謝物質濃度が最も高値(ニコチン: 123-3240 ng/mgCr、コチニン: 1656-3835 ng/mgCr、3'-OH

コチニン: 701-2080 ng/mgCr)で、禁煙開始2日目に入ると急激に濃度は減少し、約10日過ぎると非喫煙者と同程度の排出濃度となった。喫煙者の尿中のニコチン及びその代謝物質の濃度はヒトにより異なるが、コチニン > 3'-OHコチニン > ニコチン(図-4)と3'-OHコチニン > コチニン > ニコチン(図-5)のパターンがあり、いずれもニコチンが最も低い濃度レベルであった。

実験的受動喫煙の曝露評価

受動喫煙の曝露評価を求めるため、健全な非

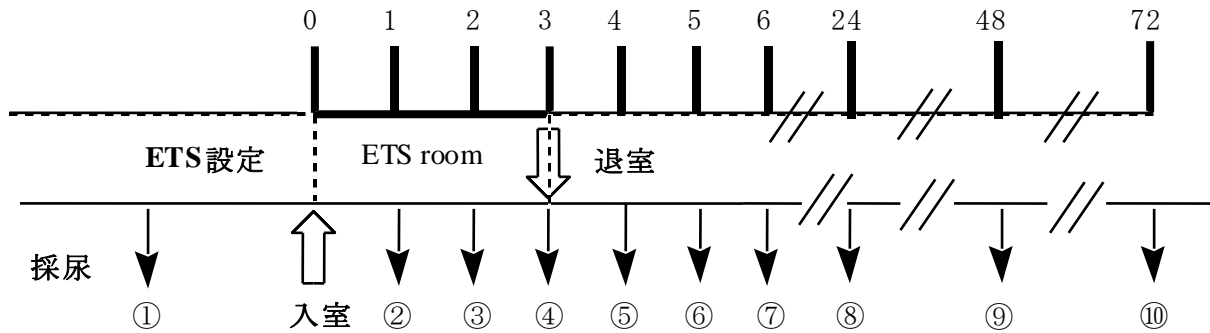


図-6 たばこ煙曝露実験と採尿スケジュール

喫煙者で、かつこの調査の主旨を理解し、同意したヒトにたばこ煙を曝露後、尿中のニコチン及びその代謝物質を測定し、たばこ煙吸入の評価を行った。

この調査に使用した居室（容積 $40.2 \text{ m}^3 = 3.9 \times 4.3 \times 2.4 \text{ m}$ ）は気密性が高い部屋を選び、かつドアの内側にはビニールカーテンを設置するなど工夫した。

一回の調査は被験者 10 名で行い、室内のたばこ煙濃度は 3 段階で行った。

使用したたばこはロングピースで、これを燃焼させて目的の粉じん濃度を作った。

たばこ煙曝露と採尿のタイムスケジュールは以下の通りである（図-6）。

被験者にはこの実験の前日よりたばこ煙曝露開始後から 72 時間後まで、出来るだけたばこ煙の曝露を受けないよう指導した。

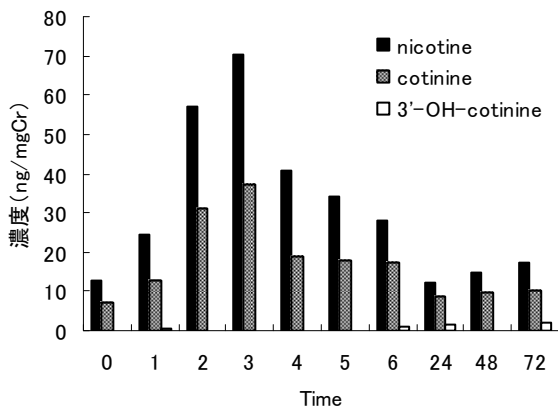


図-7 被験者 10 名の尿中ニコチン及びその代謝物質濃度経時変化

1) 高濃度曝露試験

室内のたばこ煙濃度を、粉じん濃度が $0.6\text{--}0.8 \text{ mg/m}^3$ となるように設定し、被験者（非喫煙者 10 名）を入室させて 1 時間の曝露を 3 回繰り返して、尿中のニコチン及びその代謝物質濃度推移を求めた（図-7）。この時の室内ニコチン濃度は $100\text{--}400 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ であった。尿中ニコチンとコチニン濃度はたばこ煙曝露と共に上昇し、3 回目のたばこ煙曝露後が最も高い値で、それ以後は緩やかに減少し、たばこ煙曝露後 72 時間まで、わずかではあるが尿中に両化学物質は排出されている。なお、3'-OH コチニンはたばこ煙曝露開始 7 時間後よりわずかに上昇するのみであった。尿中のニコチンとコチニンの最高値は 3 回目の曝露後でそれぞれ平均 70 ng/mgCr と平均 37 ng/mgCr であり、また 3'-OH コチニンは平均 3 ng/mgCr であった。尿中のニコチン、コチニン濃度は、たばこ煙曝露を受けない状態に比べ、5-6 倍と高値である。

2) 中濃度曝露試験

粉じんの室内環境基準 (0.15 mg/m^3) で 1 日 8 時間作業を行ったと仮定したときの曝露濃度とほぼ等しくなる様に、入室時の粉じん濃度の平均を約 0.5 mg/m^3 に設定し、被験者（非喫煙者 10 名）に 1 時間曝露を 3 回繰り返す（図-8）、尿中のニコチン及びその代謝物質濃度推移を求めた（図-9）。なお、室内ニコチン濃度は $23\text{--}45 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ であった。尿中のニコチン及びコチニン濃度は、たばこ煙曝露開始と共に上昇し、2 回

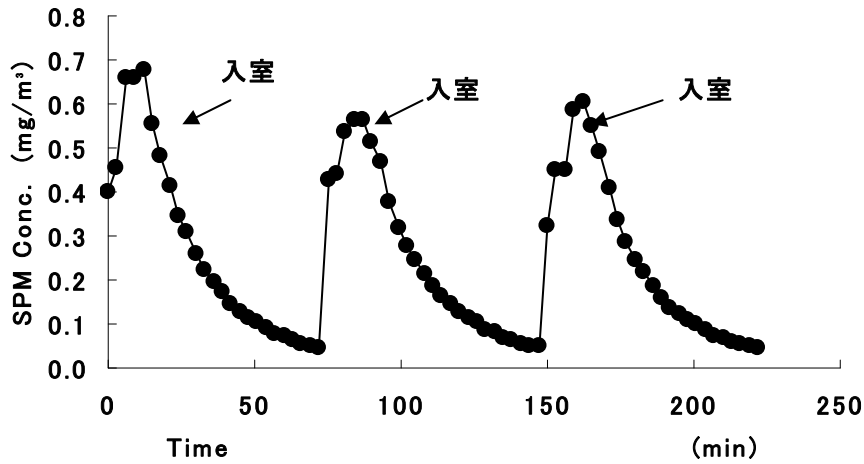


図-8 粉じん濃度 (SPM) 推移

目の曝露後が最も高値であり、ニコチンは6時間後には半減し、48時間後にはほとんど曝露前と同程度の濃度レベルまで減少したが、コチニンは72時間後も比較的高い濃度レベルであった。3'-OHコチニンは3回目の曝露後尿中に検出し、72時間後までも検出された。

3) 低濃度曝露試験

粉じんの室内基準値の0.15 mg/m³濃度をたばこ煙(ロングピース)でこの濃度になる様に設定し、被験者(非喫煙者38人)の尿中ニコチン及びその代謝物質濃度を計測した。なお、モデルルームの粉じん濃度は実験開始後約10分で1/2、40分後には1/10に減衰した。

被験者38人の尿中のニコチン、コチニン及び3'-OHコチニンの平均濃度推移を示す(図-10)。たばこ煙吸入と同時に、ニコチン、コチニン濃度が上昇し、曝露2回目の直後に尿中ニコチン濃度は最も高値を示し、その後、たばこ煙曝露開始から6時間後までゆるやかに減少し、24時間後は曝露前の尿中濃度とほぼ等しいレベルとなった。コチニンはたばこ煙曝露と同時に上昇し、曝露開始5時間後(曝露終了2時間後)が最も高く、それ以降は緩やかに減少し、曝露開始24時間後からは曝露前の約2倍の値で推移した。

3'-OHコチニン濃度レベルは、曝露24時間後より認められ、緩やかに上昇し、72時間後も曝

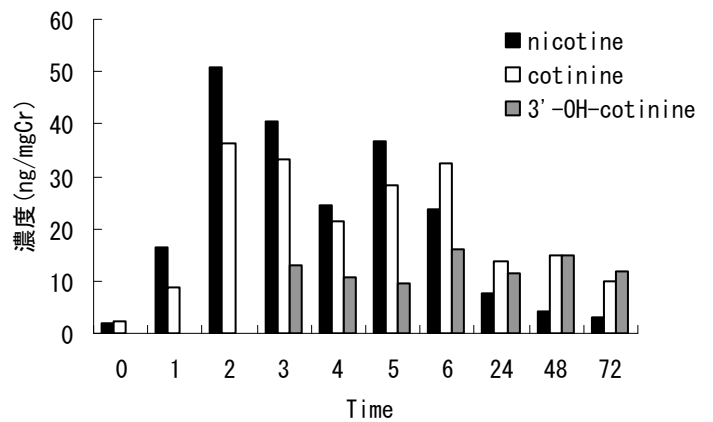


図-9 被験者10名の尿中ニコチン及びその代謝物質濃度の経時変化

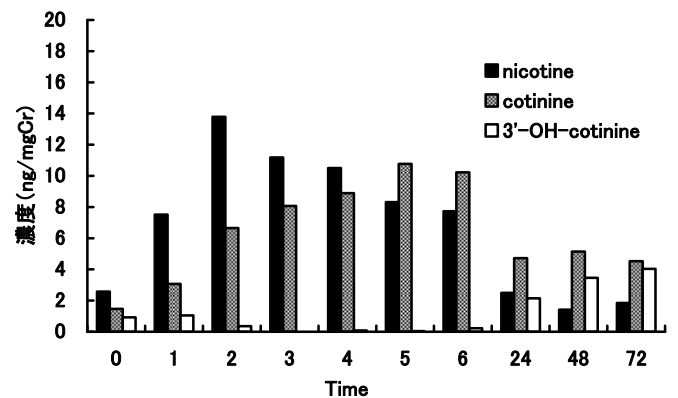


図-10 被験者38名の尿中ニコチン及びその代謝物質濃度の経時変化

露前の約3倍のレベルであった。

以上、たばこ喫煙をしないヒトでも、日常生活で受動喫煙の曝露を受けていることを確認できた。喫煙者でも、禁煙後尿中のニコチン及び

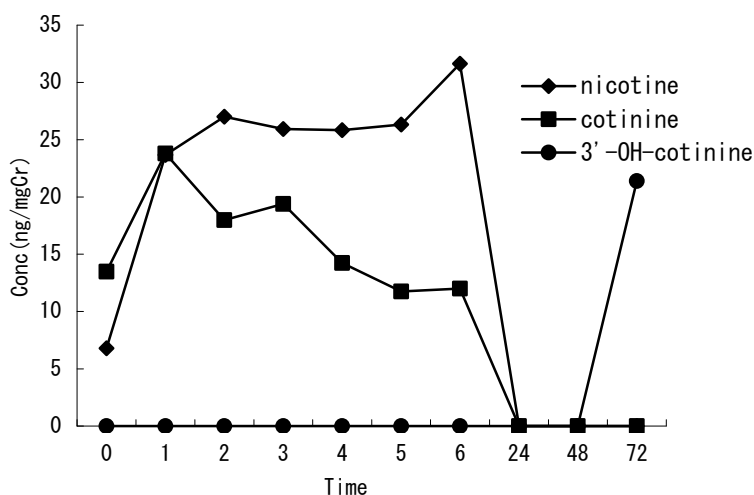


図-11 尿中ニコチン及び代謝物質濃度の経時変化

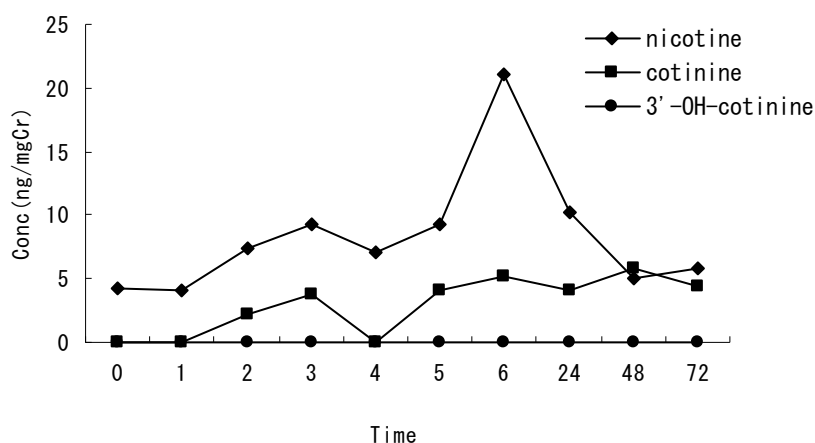


図-12 尿中ニコチン及び代謝物質濃度の経時変化

その代謝物質濃度が速やかに減少することを確認した。また室内のたばこ煙曝露濃度を3段階にして行った結果、尿中のニコチン及びその代謝物質濃度は室内たばこ煙曝露濃度に依存する事を明らかにした。

尿中ニコチン及びその代謝物質排出パターンは、被験者それぞれの特徴があるが、基本的にはニコチン→コチニン→3'-OH コチニンへの代謝パターン(図-11)と3'-OH コチニンが検出されないパターンが認められた(図-12)。このことは明らかに、ニコチン代謝に及ぼす酵素活性の関与が示唆された⁵⁾。

文献

1) 平山 雄. がんの疫学と臨床—総括的考察. 日本臨床 1968; 26: 1867.

- 2) Environmental Protection Agency for Research on Cancer (IARC). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol 83, *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*, WHO/IARC, Lyon, pp1-1452, 2004.
- 3) *Environmental Tobacco Smoke*, Proceeding of the International Symposium at McGill University, DJ Ecobichen, Ed, Lexington Books, Lexington, Massachusetts, pp1-389, 1989.
- 4) 橋本圭二, 隅田芳男. 受動喫煙の生体影響に関する研究. 平成 16 年度喫煙科学研究財団研究年報 2004; 864-9.
- 5) Nakajima M, Yamamoto T, Nunoya K et al. Characterization of CYP2A6 involved in 3'-hydroxylation of cotinine in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277: 1010-5.