

## 受動喫煙の生体影響に関する研究 —受動喫煙の曝露量評価に関する研究— (1997-2001)

松下 秀鶴\*

### はじめに

1962年、英国王立内科医学会が「喫煙と健康」に関する報告書を公表して以来、英国、米国、日本およびWHO等から数多くの報告書が出され、長期にわたる多量の喫煙は健康に悪影響をもたらすことが知られている。

一方、室内環境空気などに含まれるたばこ煙 Environmental Tobacco Smoke (ETS) を吸入する、いわゆる受動喫煙に関する関心は1970年代より高まってきた。これは当時2回にわたって発生したオイルショックに対するエネルギー節約対策の一環として各国が室内の気密化を進めたため、室内空気の質が低下してシックビルディング症候群などが頻発し、その一因としてETSが注目されたことが大きいと考えられる。このETSに対する関心は1981年、日本とギリシャでの受動喫煙と肺がんに関する疫学調査結果が発表されてからさらに高まり、世界各国でETSと肺がんに関する疫学調査が数多くなされた。これらの調査結果は必ずしも一致しておらず、交絡因子も種々あり、またETSへの曝露量推定も喫煙本数を指標としてなされている研究が殆どであることなどの理由により、受動喫煙の肺がん発生に関するリスクの有意性は、現在のところ全面的には受け入れられていないものの、米国、英国及び日本等で危惧の念が表明され、また、更なる研究が必要であるとされている。

ETSは喫煙にともなって室内に放出されるたばこ副流煙と喫煙者が吐き出す煙とが室内で混ざり合い、移流拡散と化学反応を受けたものであり、そこに含まれる化学物質は数千種類と推定されている。そして、ETS中の有害化学物質の濃度は主流煙中のそれより著しく低く、しかも室内の換気条件によって大きく変化することが知られている。また、室内発生源からの放出物や大気汚染物のなかにはETS中の有害化学物質と同一のものが多数含まれている。このため、受動喫煙の健康影響を明らかにするためには、まず、よりの確な曝露指標の検索と曝露量を簡便かつ正確に測定する方法の確立が必要である。また、受動喫煙対策として分煙対策が多くの場所で採られているが、その効果の監視や、より良い分煙対策をつくるためにも、ETSの簡易計測システムの確立が必要である。このような観点の下に、受動喫煙の生体影響に関する本研究プロジェクトが組織された。

本研究プロジェクトは個別研究と共同研究とに大別される。個別研究では次の4つの研究、すなわち、ETS室内汚染の鋭敏なモニタリング方法の開発と高効率な分煙手法に関する研究、発がん物質の肺内蓄積量評価に関する研究、尿中発がん物質および尿中変異原物質を指標とする受動喫煙の生体影響に関する研究、および受動喫煙による吸入ニコチンおよびその代謝に関する研究をおこなった。

また、共同研究では所属を異にする4名の研究者とそれらの研究協力者が、京都薬科大学の

\* 静岡県立大学名誉教授

橋本博士により開発された尿中ニコチンとその代謝物測定法の信頼性の検討を橋本博士と協力して行い、測定法のマニュアル化を図るとともに、受動喫煙による個人曝露調査を行った。以下、本研究プロジェクトの成果を個別研究と共同研究とにわけて総括する。

### 個別研究の研究成果

1) 喫煙による室内汚染の鋭敏なモニタリング方法の開発および効果の高い空間分煙の方法に関する研究

大和博士（産業医科大学）は、ETS への曝露量を評価する方法として、レーザー粉塵計を喫煙場所、禁煙区域および両者の境界部分に設置し、その出力をアナログ・デジタル変換器を介してノート型パソコンに入力し、データを表計算ソフトによりグラフ化するリアルタイムモニタリング法を開発した。

また、喫煙室内の空気環境改善には、空気清浄機より排気装置の方が有効であり、喫煙室から ETS が漏出しないためには 0.2-0.3 m/秒程度の内向き風速が必要で、また排気される空気のみあった空気取り入れ口を確保し、空気取り入れ口、喫煙場所、排気装置を直線上に配置することが好ましいことを、開発したモニタリング装置を用いて実証した。

レーザー粉塵計のピーク感度粒径は ETS 粒径分布のピーク粒径に近いので ETS モニタリングには好都合である。今回は喫煙室のモニタリングシステム確立がおもな研究課題であったが、今後この方法を個人曝露モニタリングにも発展されることを望みたい。

2) 発がん物質の肺内蓄積量評価

嵐谷博士ら（産業医科大学）は、ヒト剖検肺 68 例に含まれる化学物質を測定し、その特徴や化学物質相互の関連性から受動喫煙の生体影響を調べた。測定項目は肺内の粉塵量、炭素量、各種の元素および多環芳香族炭化水素（PAH）であった。その結果、総粉塵含有量と炭素含有率はそれぞれ、0.4-6.6%、0.25-2.4% の範囲に、

またフィルターの黒色度は 0.05-1.48 の範囲にあることを認めた（フィルター未使用時の値：0.03、純黒の値：1.9）。総粉塵含有量、炭素含有率、およびフィルターの黒色度はともに加齢とともに増加し、40 歳過ぎ頃より高度汚染肺の出現が認められている。喫煙指数（B. I.）とこれらの汚染指数との間に有意の相関をみとめなかった。

また、肺内の元素約 20 種類を分析し、これらは平均濃度で、Ca, Fe, Zn, Sn などの高濃度群（100  $\mu\text{g/g}$ , dry）、Cu, Cd, Cr, Ni などの中濃度群（2-20  $\mu\text{g/g}$ , dry）、および V, Co, Pb などの低濃度群（1  $\mu\text{g/g}$ , dry 以下）に大別されることを認めた。しかし、喫煙指数とこれらの元素濃度との間に有意の相関をみとめなかった。PAH は発がん性物質 3 種（benzo[a]pyrene、benzo[k]fluoranthene、および benz[a]anthracene）、発がん促進物質 3 種（benzo[ghi]perylene、fluoranthene および pyrene）を分析した結果、これら 6 種の PAH 間には有意の相関が認められるものの、喫煙指数と PAH 濃度との間には有意の相関を認めなかった。

本調査では肺内有害物質と喫煙挙動との間に有意の相関をみとめなかったが、この結果が普遍的な事実であるか否かについてはさらに検討する必要がある。いずれにしても、本研究で肺内の有害成分の微量分析法が確立されたことは評価できると思われる。

3) 尿中発がん物質および尿中変異原性物質を指標として

受動喫煙の生体影響指標として、従来、呼吸機能検査、血中 CO-Hb 濃度などが検討されてきたが、特異性や感受性に問題があった。そこで本研究では ETS 中の代表的がん変異原物質である若干の PAH のヒドロキシ体に着目し、それらの尿中含量の測定法を確立するとともに、環境調査に適用することがなされた。

すなわち、松木博士（東海大学）は尿中の 1-hydroxypyrene, 3-hydroxybenzo[a]pyrene および 3-hydroxyphenanthrene を高感度に簡易分

析する方法を開発し、これらの方法を用いて大和地区と開成地区の小学校 5-6 年生、各 223 名と 256 名の調査をおこなった。その結果、両地区とも児童の尿中 cotinine/creatinine は受動喫煙本数が増加するにつれて有意に増加することを認めた。

一方、尿中 1-hydroxypyrene/creatinine は両地区とも受動喫煙本数が増えたと増加する傾向が僅かに窺えるものの有意性が認められたのは大和地区の非喫煙家庭群と 21 本以上の喫煙家庭群との間のみであった。これに対して尿中 hydroxypyrene 含量は焼き魚や焼肉の摂取回数と有意の相関を示し、また自動車交通量とも有意の相関を示した。このことは 3-hydroxylbenzo[a]pyrene 含量や 3-hydroxyphenanthrene 含量でも同様であった。数量化 I 類による解析の結果、これら PAH ヒドロキシ体の尿中含量に対する寄与は食事や自動車がほぼ同等で、受動喫煙が僅かに少ないことが示唆された。これらの成果は受動喫煙の曝露評価を行う上で貴重な情報である。

#### 4) 受動喫煙による吸入ニコチンおよびその代謝に関する研究

ニコチンはたばこの指標物質である。したがって、受動喫煙による曝露評価を血中または尿中のニコチンやその代謝物測定にもとづいて行うことができるならば、より正確な評価が可能と考えられる。しかしながら、尿や血液中の含量はきわめて低いため、従来、正確な測定は困難であった。この問題を解決するために、橋本博士ら（京都薬科大学）は尿中ニコチンとその代謝物の高感度・簡易測定法の検討を、尿試料の前処理法ならびに液体クロマトグラフ質量分析計法、キャピラリーGC/SIM-MS（化学イオン化および電子イオン化）、およびガスクロマトグラフ-FTD についておこなった。

その結果、尿試料の前処理としては Extrelut NT20 カラム処理を含む方法が有効であること、検討した 4 つの分離分析法はすべて良好な感度と再現性をあたえることが判った。そして、多

くの試験機関の機器整備状況を考えると、キャピラリーGC/EIMS が実際的と判断された。そして、この方法によるニコチンの検出限界は 4 pg、コチニンのそれは 2.5 pg、3-ヒドロキシコチニンのそれは 6 pg であることをしめした。また、室内空気中のニコチンを XAD-4 樹脂カラムに捕集しその抽出液を本法で分析した結果、喫煙室と非喫煙室では大きく異なることなどを認めた。また、得られた分析方法を日常生活環境における受動喫煙調査に適用し種々の興味ある知見を得ている。

### 共同研究の成果

受動喫煙の健康影響に関する研究、特に疫学研究での受動喫煙曝露評価は喫煙本数に基づいてなされているのが殆どである。受動喫煙の程度は喫煙本数、喫煙者数のほか、喫煙空間の大きさ、窓やドアの開閉頻度、換気装置などの稼働状況、生活行動様式等によって大きく変わる。したがって、ETS への個人曝露をより正確に評価するためには、生体試料、特に試料採取が比較的容易な尿中のニコチンまたはその代謝物を用いた評価が好ましい。しかしながら、受動喫煙者の尿中ニコチン等の含量は能動喫煙者の 100 分の 1 程度とかなり低いため、正確な分析が困難であり、分析法も規格化されているとはいいがたい状況にあった。

受動喫煙の健康影響調査のためには、数多くの研究者が規格化された同一の分析方法を用いて曝露評価等を行うことが望ましい。そこで本研究では、橋本博士による高感度分析法を中心に関係者が種々検討と共同実験を繰り返し、分析方法の規格化に関する研究をおこなった。

その結果、尿中ニコチンとその代謝物の測定に必要な試薬・器具・装置、標準液の調製法、尿試料の採取・保存・輸送、尿試料の前処理法、GC/MS 測定条件と定量法、尿中クレアチニンの定量法について合意を得、測定方法の信頼性を標準未知試料液によるクロスチェックで調べた結果、かなり良好な成績を与えたこと、感度も尿中のニコチン、コチニン、および 3-ヒドロキ

シコチンを定量するに十分であることが確認された。

また、室内空気中のニコチン測定法として、サンプリングは米国 NIOSH のマニュアルを準用した XAD-4 カートリッジに 1 l/min で 1 時間程度吸引捕集する方法をもちい、0.001% トリエチルアミンで抽出した液を GC/MS で分離分析する方法も提案した。これら尿中および室内空気中のニコチン等の分析法は受動喫煙の調査にきわめて有効であると考えられる。

一方、受動喫煙によって体内に取り込まれたニコチンの挙動については不明な点が多い。そこで本研究では統一した曝露方法を非喫煙者に対して行うことを、3 大学がそれぞれ独立して行い、尿分析の結果を総合的に評価した。その結果、尿中に排泄される量、代謝速度は、ニコチン、コチニン、3-ヒドロキシコチニンの順になることや、ニコチンの半減期は 8.3 時間、コチニンのそれは 14.6 時間、3-ヒドロキシコチニンのそれは 62.8 時間であったこと、さらには尿

中排泄パターンに個人差が認められたことなど、種々貴重な知見が得られた。今後さらに調査を推し進め、受動喫煙の生体影響評価に資する研究成果が生み出されることが強く望まれる。

### おわりに

ETS の化学組成はきわめて複雑であるばかりでなく、その濃度は種々の条件により大きく変化し、しかも主流煙にくらべて著しく低いため、受動喫煙の曝露実態を正確に把握することはきわめて困難である。さらに、生活環境中には ETS 中の有害成分と同一の成分を排出する発生源が種々存在する。このことが受動喫煙の生体影響評価をさらに難しくしている。しかし受動喫煙の影響が社会的問題となっている今日、科学的知見を蓄積し、適切な対応をとることが強く求められている。本研究の成果が受動喫煙の評価や対策に役立つことを心から期待する。

## 総括検討会発表課題

(2002 年 1 月 24 日 開催)

発表課題名	機関	発表研究者
喫煙による室内汚染の鋭敏なモニタリング方法の開発および効果の高い空間分煙の方法に関する基礎的研究	産業医科大学	大和 浩
発がん性物質の肺内蓄積量評価	産業医科大学	嵐谷 奎一
尿中発がん物質及び尿中変異原性物質を指標として	東海大学	松木 秀明
受動喫煙による吸入ニコチン及びその代謝に関する研究	京都薬科大学	橋本 圭二
尿中ニコチンとその代謝物の測定方法の確立ならびに受動喫煙による個人曝露モデル実験に関する研究	京都薬科大学 東海大学 産業医科大学 静岡県立大学	橋本 圭二 松木 秀明 嵐谷 奎一 雨谷 敬史