

●同居されているご家族(成人)の喫煙について(同居者2)

*あなたとの続柄に○をつけて下さい。(夫、父、母、義父、義母、その他(____))

*喫煙しますか?(いいえ、はい→1日で____本。そのうち自宅で____本)

・自宅の喫煙場所に○をつけて下さい。複数回答可。

(家族と同じ部屋、別室、ベランダ等の屋外)

・自宅での喫煙状況に○をつけて下さい。複数回答可。

(特別気にしていない、空気清浄機の近く、換気扇の近く、窓を開ける、屋外)

・あなたと一緒に車に乗るとき、車内でタバコを吸いますか?(はい、いいえ)

*あなたとレストラン等に行くとき、どちらを選びますか?(喫煙席、禁煙席)

●同居されているご家族(成人)の喫煙について(同居者3)

*あなたとの続柄に○をつけて下さい。(夫、父、母、義父、義母、その他(____))

*喫煙しますか?(いいえ、はい→1日で____本。そのうち自宅で____本)

・自宅の喫煙場所に○をつけて下さい。複数回答可。

(家族と同じ部屋、別室、ベランダ等の屋外)

・自宅での喫煙状況に○をつけて下さい。複数回答可。

(特別気にしていない、空気清浄機の近く、換気扇の近く、窓を開ける、屋外)

・あなたと一緒に車に乗るとき、車内でタバコを吸いますか?(はい、いいえ)

*あなたとレストラン等に行くとき、どちらを選びますか?(喫煙席、禁煙席)

承諾書

札幌市衛生研究所長宛

私は、喫煙に関するアンケート調査と、唾液中ニコチン代謝物の測定を承諾します。

*測定結果の送付を(希望する、希望しない)。

平成19年____月____日

住所____市____区

氏名_____

※唾液の測定結果の送付を希望されない場合は、無記名でかまいません

1歳6か月児健診：ご家庭の喫煙状況のアンケート調査

●お母様の年齢 歳 お父様の年齢 歳

●お子様についてお教え下さい。

- * お子様の生年月日：平成 年 月 日 （男・女）
- * 出生時体重： g
- * 何人目のお子さんですか？（第1子、第2子、第3子、第 子）
- * 現在、母乳を飲んでいますか？（いいえ・はい）
- * 中耳炎になったことはありますか？（いいえ・はい）
- * 喘息あるいは気管支炎といわれたことはありますか？
（いいえ・はい）
- * アトピー性皮膚炎と言われたことはありますか？
（いいえ・はい）
- * タバコを誤飲したことはありますか？（いいえ・はい）

●お子様のお母様の喫煙について当てはまるもの1つに○および本数を記入してください。

- () 毎日喫煙：妊娠前と同じく吸っている。
1日 本(そのうち自宅で 本)。
- () 毎日喫煙：妊娠して減らした。
妊娠前 本 → 妊娠後 本
- () 毎日喫煙：妊娠中は禁煙したが出産後再開。
1日 本(そのうち自宅で 本)。
- () 毎日ではないが時々喫煙している。
- () 妊娠前は喫煙していたが、妊娠が分かってからはずっと禁煙している。
- () 妊娠前から喫煙していないし、今も吸っていない。

* 現在、喫煙している方は下記にもお答えください
何歳から吸い始めましたか？（ 歳）

- ・自宅の喫煙場所に○をつけて下さい。複数回答可。
（ お子様と同じ部屋・別室・ベランダ等の屋外 ）
- ・自宅での喫煙状況に○をつけて下さい。複数回答可。
（特別気にしていない・空気清浄機の近く・換気扇の近く
・窓を開ける・ベランダ等の屋外・子どもが居る時は吸わない）
- ・お子様と一緒に車に乗るとき、車内でタバコを吸いますか？
（ はい・いいえ ）
- ・お子様とレストラン等に行くとき、どちらの席を選びますか？
（ 喫煙席・禁煙席 ）
- ・子育てに関して○をつけて下さい。複数回答可。
（ 楽しい・不安が強い・ストレスはあまり感じない・
ストレスを強く感じる ）

（アンケートは裏面につづきます）

承諾書	
札幌市衛生研究所長宛	
私は、子どもの小児がん検査のために提出したる紙尿を用いてニコチン代謝物を測定することを承諾します。	
* 測定結果の送付を（希望します・希望しません）。	
平成 19 年 <u> </u> 月 <u> </u> 日	
保護者 氏名	お子さん の氏名
住所	〒 <u> </u> - <u> </u> 札幌市 <u> </u> 区

（アンケートのみご記入いただく場合は、上記の承諾書への記入は不要です。）

1歳6か月児健診：ご家庭の喫煙状況のアンケート調査

お母様以外の同居のご家族の喫煙状況について、お1人ずつお答え下さい。

(同居者1)

* お子様との続柄に○をつけて下さい。
(父 ・ 祖父 ・ 祖母 ・ その他())

* 喫煙状況についてお伺いします

・ 喫煙しますか

(いいえ ・ はい → 1日 ___本。

そのうち自宅で ___本)

* 喫煙の場合は下記の質問にもお答えください
・ 自宅での喫煙場所に○をつけて下さい。複数回答可。
(お子様と同じ部屋 ・ 別室 ・ ベランダ等の屋外)

・ 自宅での喫煙状況に○をつけて下さい。複数回答可。

(特別気にしていない ・ 換気扇の近く

・ 空気清浄機の近く ・ 窓を開ける ・

ベランダ等の屋外 ・ 子どもが居る時は吸わない)

・ お子様と一緒に車に乗るとき、車内でタバコを吸いますか ? (はい ・ いいえ)

・ お子様とレストラン等に行くときどちらの席を選びますか ? (喫煙席 ・ 禁煙席)

(同居者2)

* お子様との続柄に○をつけて下さい。
(父 ・ 祖父 ・ 祖母 ・ その他())

* 喫煙状況についてお伺いします

・ 喫煙しますか

(いいえ ・ はい → 1日 ___本。

そのうち自宅で ___本)

* 喫煙の場合は下記の質問にもお答えください
・ 自宅での喫煙場所に○をつけて下さい。複数回答可。
(お子様と同じ部屋 ・ 別室 ・ ベランダ等の屋外)

・ 自宅での喫煙状況に○をつけて下さい。複数回答可。

(特別気にしていない ・ 換気扇の近く

・ 空気清浄機の近く ・ 窓を開ける ・

ベランダ等の屋外 ・ 子どもが居る時は吸わない)

・ お子様と一緒に車に乗るとき、車内でタバコを吸いますか ? (はい ・ いいえ)

・ お子様とレストラン等に行くときどちらの席を選びますか ? (喫煙席 ・ 禁煙席)

(同居者3)

* お子様との続柄に○をつけて下さい。
(父 ・ 祖父 ・ 祖母 ・ その他())

* 喫煙状況についてお伺いします

・ 喫煙しますか

(いいえ ・ はい → 1日 ___本。

そのうち自宅で ___本)

* 喫煙の場合は下記の質問にもお答えください
・ 自宅での喫煙場所に○をつけて下さい。複数回答可。
(お子様と同じ部屋 ・ 別室 ・ ベランダ等の屋外)

・ 自宅での喫煙状況に○をつけて下さい。複数回答可。

(特別気にしていない ・ 換気扇の近く

・ 空気清浄機の近く ・ 窓を開ける ・

ベランダ等の屋外 ・ 子どもが居る時は吸わない)

・ お子様と一緒に車に乗るとき、車内でタバコを吸いますか ? (はい ・ いいえ)

・ お子様とレストラン等に行くときどちらの席を選びますか ? (喫煙席 ・ 禁煙席)

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

小児気管支喘息として長期追跡中患児の乾燥濾紙尿中コチニン濃度と受動喫煙に関する研究

分担研究者	原田 正平	国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部
	矢野 公一	札幌市衛生研究所
研究協力者	赤澤 晃	国立成育医療センター総合診療部
	福家 辰樹	国立成育医療センター第一専門診療部
	堀向 健太	国立成育医療センター第一専門診療部
	福士 勝	札幌市衛生研究所

研究要旨

小児期の受動喫煙が気管支喘息の増悪などに関与しているか否かの検討のために、乾燥濾紙尿中のコチニン濃度測定を行った。コチニン濃度は対象患児の受動喫煙の程度により変動し、非受動喫煙児では成人の非喫煙群のコチニン濃度の範囲を示したことから、乾燥濾紙尿中コチニン濃度は受動喫煙の客観的指標となり得るものと考えられた。引き続き、受動喫煙の程度と病状の関連性について解析を進める予定である。

A. 研究目的

小児期の受動喫煙が気管支喘息の発症、増悪に関与しているという報告がなされているが、多数例の喘息患児のコホートにおいて、その長期経過に受動喫煙がどのように影響を与えるかについてわが国での研究は無い。日本小児アレルギー学会会員施設で管理されている小児気管支喘息患児のコホートについて、国立成育医療センターが中心となって長期追跡（予定では40年間）を行っていることから、その群を対象にして、受動喫煙の程度と病状の関連を明らかにするための研究を行った。

B. 研究方法

1. 対象

2004年2月から2006年5月まで、日本小児アレルギー学会会員施設を中心に約100施設を対象として、以下の条件の児の登録を依頼した。1) 喘鳴を伴う乳児群：これまで気管支喘息と診断さ

れず、過去1年以内に1回以上の喘鳴のエピソードがあり、その発症が6歳未満のもの、2) 気管支喘息群：登録時4歳未満、もしくは気管支喘息を発症してから1年以内で発症年齢が20歳未満のもの（気管支喘息の診断基準は、繰り返し喘鳴を伴う呼吸困難発作があり、気管支拡張薬が有効で、他の喘鳴を伴う疾患が除外されること）。

最終的に喘鳴乳児群335名（男198名、女137名。登録時の平均年齢2.12歳：0歳1か月～7歳10か月）、喘息群787名（男535名、女252名。平均年齢3.18歳：0歳4か月～15歳2か月）が登録された。

今回はその後の長期追跡中の児全員に、採尿容器、後述する濾紙、説明文、返信用封筒を送り、594名から乾燥濾紙尿とアンケート結果が返送され、それらを研究対象とした。

2. 受動喫煙の程度の判定

1) アンケート調査

父親、母親、その他の同一世帯の喫煙の有無、

喫煙する場合の場所（居間、自室、台所、換気扇の下、その他の屋内、屋外（ベランダなど））

2) 乾燥濾紙尿中コチニン濃度測定

測定法の詳細は本研究報告書で研究協力者の矢野らが報告している（「乾燥濾紙尿中コチニン測定に関する研究」）。

まず対象者の尿を採取し、その一部を神経芽細胞腫スクリーニング用濾紙（東洋濾紙 No. 327）に滴下、室温で自然乾燥後、国立成育医療センターを経由して札幌市衛生研究所に送り、測定まで 20°C で保存した。

測定に当たっては、乾燥濾紙尿からコチニンとクレアチニンを精製水で抽出し、コチニン測定試薬は受動喫煙用コチニン測定 ELISA キット（コスミック社製）、クレアチニンは Jaffe 法により測定して、コチニン・クレアチニン比（ ng/mgCre ）で表示した。

矢野らの検討では、成人の非喫煙群で $10\text{ng}/\text{mgCre}$ 以下であった。

（倫理面への配慮）

本研究の対象者は、「小児気管支喘息の長期経過・予後に関する研究」として2003年10月に国立成育医療センターの倫理委員会で承認を受けた研究に参加しており、追跡中の種々のアンケート調査や検査についてインフォームド・コンセントが得られている。また今回の尿採取による対象者への侵襲は極軽微であり、研究への参加は乾燥濾紙尿の返送により承諾が得られ、十分倫理的に配慮されている。札幌市衛生研究所への検体送付にあたっては、連結可能匿名化がなされており、個人情報も保護されている。

C. 結果

1. アンケート調査による受動喫煙の状況把握

1) 父母の喫煙

対象の594名中父母共に非喫煙355名（59.8%）、母のみ喫煙17名（2.9%）、父のみ喫煙186名（31.3%）、父母とも喫煙36名（6.1%）。

2) 喫煙場所

居間で喫煙あり26名（4.4%）、居間以外の屋内106名（17.8%）、屋外のみ93名（15.7%）、屋内外禁煙369名（62.1%）。

2. 喫煙場所と尿中コチニン濃度測定結果

図1に示すように、喫煙場所を居間・居間以外・屋外・禁煙に区分すると、尿中コチニン濃度は居間受動喫煙群で最も高く、他の3群との間で有意差（ $p<0.01$ ）を認めた。

また屋外受動喫煙群と非受動喫煙群には有意差は認めなかったが、他の2群の組み合わせでは、いずれも有意差（ $p<0.01$ ）を認めた。

D. 考察

小児の受動喫煙の程度の評価について従来は、質問紙による周囲の喫煙者の喫煙状況調査により行われてきたが、わが国においても井埜ら（小児保健研究、66(2): 225-227、2007）は、ニコチンの代謝産物であるコチニンの尿中濃度を測定することで、より客観的な指標となることを報告している。しかし、尿検体は対象者に対し非侵襲的であるが、生尿を検体とした場合は、測定までの保存体制や輸送条件など様々な障害があり、多くの地域で多数例を対象に受動喫煙の程度を判定する方法としては、わが国で広く活用されてこなかった。

最近、より高感度なコチニン測定系がわが国で太田らにより開発され（医学と薬学、58(4): 589-594、2007）、その原理による受動喫煙用コチニン測定 ELISA キットが利用可能となっていることから、わが国で神経芽細胞腫スクリーニングに用いられてきた乾燥濾紙尿を用いて、受動喫煙の客観的指標（biomarker、バイオマーカー）としての尿中コチニン濃度測定が可能かどうかを検討すると共に、気管支喘息小児の症状の変化と受動喫煙の程度との関連性の検討を試みた。

今回、喘息の小児について、自宅で尿を採取し、それを測定用濾紙に滴下して作成した「乾燥尿濾紙」を検査機関に郵送して、高感度 ELISA（酵

素免疫測定法)によるコチニン測定用キットで尿中コチニン濃度を測定したところ、コチニン濃度と受動喫煙の程度に関連性が認められた。

とくに同居者が居間で喫煙する場合、ほぼ全例で、成人の非喫煙群の値から非受動喫煙の上限とされた 10ng/mgCre を明らかに超えており、受動喫煙による尿中コチニン濃度の上昇と判断された。

気管支喘息小児の症状の変化と受動喫煙の程度との関連性については、現在解析を進めているが、少なくとも乾燥尿濾紙中コチニン濃度測定は、受動喫煙の評価のバイオマーカーとして十分利用できることが明らかとなった。

E. 結論

自宅で採取した乾燥尿濾紙を検査機関に郵送し、そこで測定したコチニン濃度が、受動喫煙のバイオマーカーとして有用であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当なし。

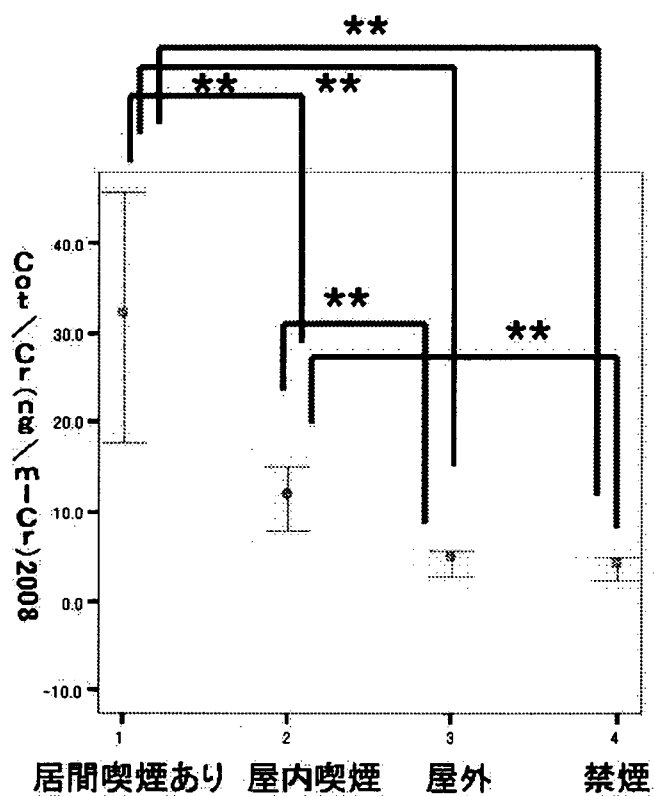
G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1 喫煙場所と尿中コチニン濃度



厚生労働科学研究補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

乾燥濾紙尿中コチニン測定に関する研究

分担研究者	矢野 公一	札幌市衛生研究所
研究協力者	福士 勝	札幌市衛生研究所保健科学課
	吉永美和	札幌市衛生研究所保健科学課
	田上泰子	札幌市衛生研究所保健科学課
	藤倉かおり	札幌市衛生研究所保健科学課
	阿部敦子	札幌市衛生研究所保健科学課
	野町祥介	札幌市衛生研究所保健科学課
	太田紀之	札幌市衛生研究所保健科学課

研究要旨

札幌市で行っている1歳6か月児対象の神経芽細胞腫スクリーニングで使用している濾紙尿を用いてコチニンを測定するため、市販の受動喫煙用コチニン測定ELISAキットによりその基礎的検討を行った。測定感度はサンプル量25 μ lで0.1ng/ml、測定範囲は10ng/mlまで測定可能であった。測定範囲内での同時再現性及び測定間再現性は変動係数でそれぞれ5~15%及び10~20%であった。濾紙からのコチニン及びクレアチニンの溶出は振とう1時間で最大となり、コチニンの絶対量は5mmディスク2枚を精製水150 μ lで溶出すると原尿の1/15程度の濃度となった。濾紙尿コチニンの安定性の検討では室温で2週間までは95%以上保存されていた。さらに、原尿と濾紙尿コチニンには良好な相関関係が得られ、クレアチニン補正によりほぼ一致する値が得られた。また、非喫煙者のコチニン濃度は尿で10~20ng/mgCre以下であった。濾紙尿中コチニンの測定は、検体の採取が容易であること、郵送が可能であること、尿による測定値と同じ結果が得られること、大量検体処理が容易なこと等から大規模集団を対象とした受動喫煙の実態調査に有用な方法である。

A. 研究目的

受動喫煙のバイオマーカーであるコチニンを神経芽細胞腫スクリーニングに用いられている乾燥濾紙尿を用いて測定法する方法を確立し、乳幼児の受動喫煙の実態調査に応用することを目的として、市販の受動喫煙用コチニン測定ELISAキットにより測定感度、測定精度、乾燥濾紙尿中でのコチニンの保存安定性、原尿と濾紙尿コチニンの相関を検討する。

B. 研究方法

1. 対象

検討には喫煙及び非喫煙の当所職員の尿を採取し、その一部を神経芽細胞腫スクリーニング用濾紙(東洋濾紙No.327)に滴下、乾燥後-20 $^{\circ}$ Cで保存した。

2. コチニン測定試薬

コチニン測定試薬は受動喫煙用コチニン測定ELISAキット(コスミック社製)を使用した。

3. コチニン測定方法

1) 尿コチニンの測定はキットのプロトコールに準じて行ったが、サンプル量は感度を上げる

ため 10 μ l を用いた。

2) 濾紙尿コチニンの測定は直径 5mm ディスク 2枚を精製水 150 μ l で 1 時間振とう溶出し、その溶液 25 μ l を用いて尿と同様に行った。

4. 尿クレアチニン測定

尿クレアチニンは Jaffe 法により、原尿では 10 倍から 20 倍希釈した尿及び濾紙尿では上記 2) の溶出液で測定した。

C. 結果

1. 測定感度及び測定範囲

サンプル量 10、25 μ l での測定感度はそれぞれ 0.5、0.1ng/ml となり、測定可能範囲はそれぞれ 30、10ng/ml であった。

2. 再現性

10 μ l を用いた場合の同時再現性は変動係数で 4.7% から 15.9%、測定間再現性は 12.5% から 20.0% であり、濾紙尿溶出液 25 μ l を用いた場合の同時再現性は変動係数で 14.7% から 16.2%、測定間再現性は 16.9% から 17.5% であった。

3. 濾紙尿からのコチニン及びクレアチニンの溶出時間

直径 5mm ディスク 2枚に精製水 150 μ l を加えて 5 分間 2000 回転で遠心後、30 分、1 時間、2 時間、4 時間震蕩してその溶出液のコチニン及びクレアチニンを測定したところ、いずれも 1 時間で最大となった(図 1)。

4. 濾紙尿中コチニン及びクレアチニンの保存安定性

成人の尿を濾紙に滴下、乾燥した検体を 4 $^{\circ}$ C、25 $^{\circ}$ C、37 $^{\circ}$ C で保存して 1 週目と 2 週目にコチニンとクレアチニンを測定したところ、いずれの保存温度でも 95% 以上の値が測定された(図 2)。

5. 尿及び濾紙尿中のコチニンの比較

喫煙及び非喫煙の成人尿及び喫煙者の希釈尿 72 検体とそれらを濾紙に滴下、乾燥した濾紙尿のコチニン測定値には相関係数 $r=0.9678$ と良好な相関が認められた。また、回帰式 $Y(\text{濾紙尿}$

コチニン) $=0.0535X(\text{尿コチニン})+0.0898$ となった(図 3)。

さらに、クレアチニン補正後の尿及び濾紙尿では、 $r=0.9739$ 、回帰式 $Y=0.826X+1.5128$ と良好な相関が認められ、コチニン 15ng/mgCre 以下の低濃度域でも $r=0.9523$ と同様に良好な相関が認められた(図 4)。

6. 非喫煙群、受動喫煙群、喫煙群の尿中コチニン濃度

非喫煙群 14 例、受動喫煙群 2 例、喫煙群で喫煙本数 20 本以下群 2 例、21 本以上群 4 例のクレアチニン補正コチニン濃度は非喫煙群で 10ng/mgCre 以下、受動喫煙群で 10 から 20ng/mgCre、喫煙群 20 本以下で 100 から 200ng/mgCre、21 本以上では 1000ng/mgCre 以上であった。

D. 考察

乳幼児での受動喫煙の実態調査を行う場合、アンケート調査とともに喫煙及び受動喫煙のバイオマーカーである尿中コチニン測定が可能であれば、より正確な受動喫煙の実態を明らかにすることができる。札幌市では、平成 15 年まで全国的に実施されていた生後 6 か月乳児対象の神経芽細胞腫スクリーニングが中止された後の平成 16 年以降も 1 歳 2 ヶ月児から 1 歳 6 か月児を対象とした神経芽細胞腫スクリーニングを実施しており、この濾紙尿を用いてコチニン測定が可能になれば保護者のインフォームドコンセントを得ることにより、新たに検体を採取することなく大規模な調査が可能となる。

そこで、高感度コチニン測定 ELISA キットによる濾紙尿コチニン測定の基礎的検討を行ったところ、直径 5mm ディスク 2 枚の濾紙尿で十分な感度と良好な再現性が得られた。また、濾紙尿中のコチニンは室温でも 2 週間は安定であり、家庭で採取後、郵送された神経芽細胞腫スクリーニングの検体でも利用可能である。さらに、原尿と濾紙尿との比較においてもクレア

チニン補正をすることによりほぼ一致する値が得られたことから、神経芽細胞腫スクリーニングに用いられている濾紙尿によるコチニン測定が可能となった。濾紙尿は検体としての取扱いが容易であり、検査室での大量検体の処理にも適していることから大規模な受動喫煙実態調査に利用可能と考えられた。

E. 結論

濾紙尿を用いたコチニンの測定が可能であり、検体の採取が容易であること、郵送が可能であること、尿による測定値と同等の結果が得られること、大量検体処理が容易なこと等から大規模集団を対象とした受動喫煙の実態調査に有用

である。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

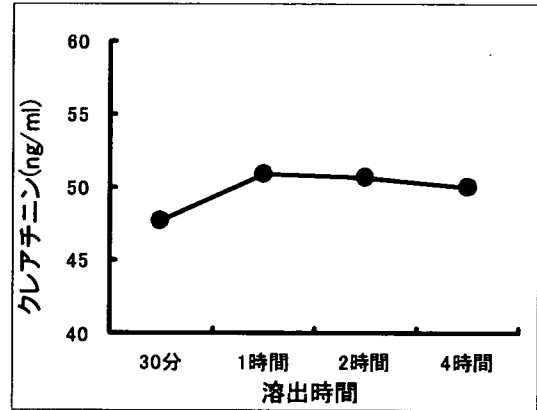
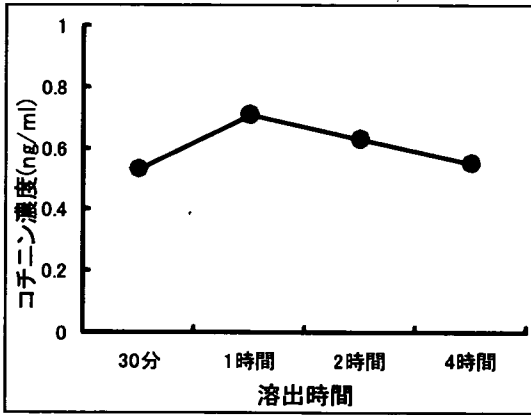


図1 溶出時間に濾紙からのコチニン及びクレアチニンの溶出の変化

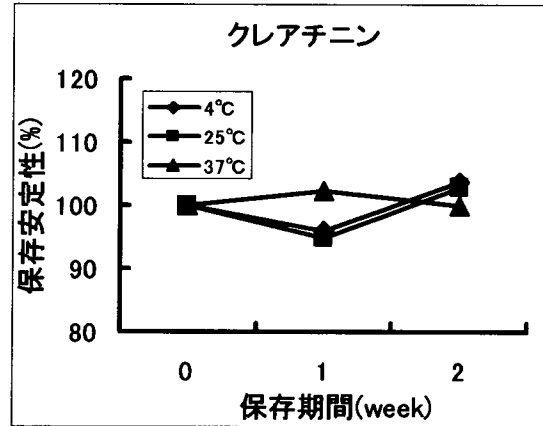
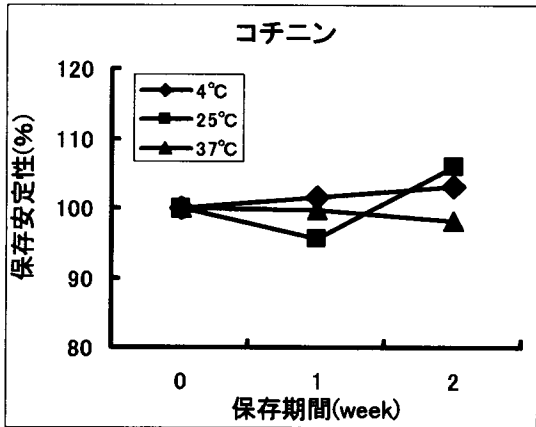


図2 濾紙尿中のコチニン及びクレアチニンの保存安定性

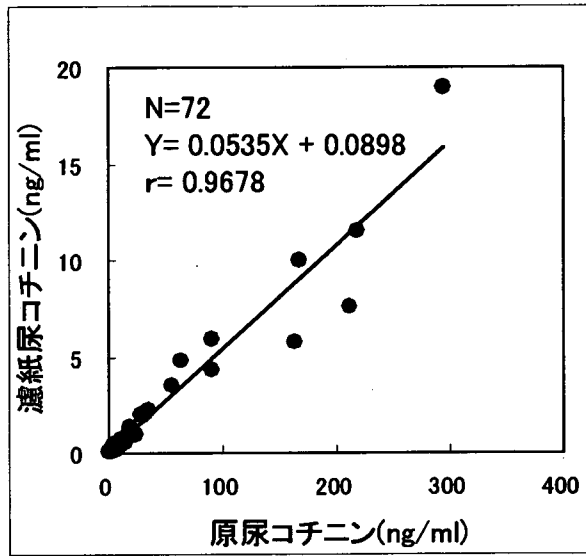


図3 尿と濾紙尿コチニンの相関

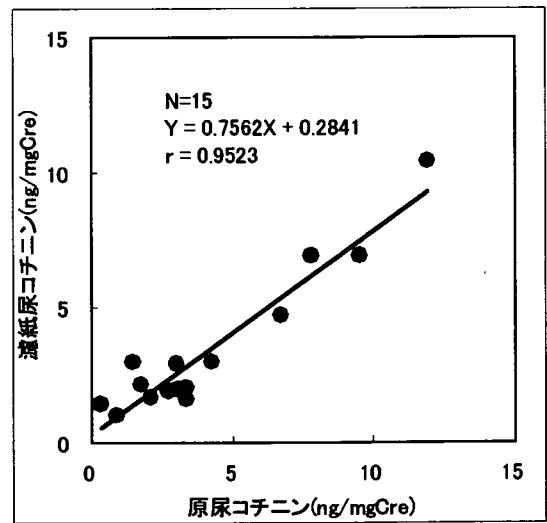
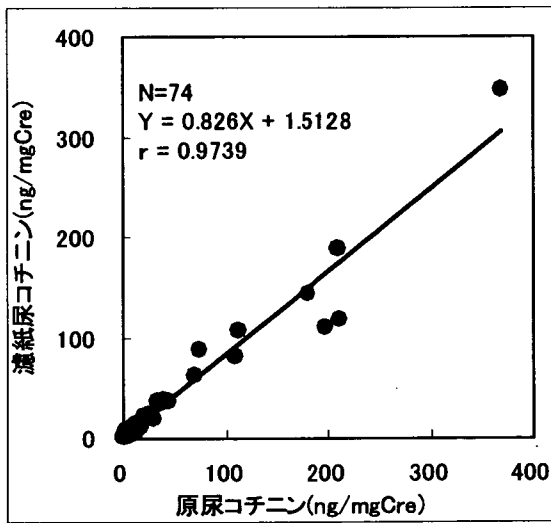


図4 クレアチニン補正コチニンの尿と濾紙尿との相関(右図は低濃度域を示す)

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

喫煙・受動喫煙のバイオリジカルモニタリングに関する研究

研究協力者 松本 明子 佐賀大学医学部社会医学講座環境医学分野
主任研究者 原 めぐみ 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野

研究要旨

現在、禁煙・受動喫煙外来でのタバコ煙曝露のバイオリジカルモニタリングとして主に ELISA 法による尿中コチニン (Ct) 濃度の定量が行われているが HPLC 法、GC-MS 法などとの比較検討などは十分行われていない。また、ニコチン(Nc)の主要代謝酵素である CYP2A6 には遺伝子多型が存在し、日本人の約 5%が CYP2A6 の活性を持たないと考えられており、この場合尿中 Ct 濃度は検出されずタバコ煙曝露量を反映しないという問題点がある。本研究ではより適切な生物学的指標を検討するため GC-MS による尿中の Ct、Nc、Ct グルクロニド(Ct-G)、Nc グルクロニド(Nc-G)の定量を行った。尿検体は本学医学部学生の 28 検体（うち喫煙者 7 名、Ct、Nc のみ測定）と佐賀市内製造会社員のべ 36 検体（禁煙中もしくは禁煙を検討中）を測定した。非喫煙者のうち、受動喫煙を自覚している者と自覚していない者では尿中 Ct 量に有意差がみられた。非喫煙学生のうち、一名は尿中 Ct 濃度が検出限界以下 (0.2ng/ml) であったにもかかわらず、Nc が 1.3ng/ml 程度検出され、CYP2A6 が低活性であることが疑われた。これにより、Nc の同時定量の有用性が示唆された。佐賀市会社員の尿中 Ct 濃度は最小 0.4 ng/ml、脱グルクロン酸抱合処理をした総 Ct 濃度の最小値は 1.5 ng/ml であった。また、尿 Ct、Nc、Ct-G、Nc-G はそれぞれの濃度をモル換算し、合計を Nc 当量として算出し禁煙後の日数と比較した。Nc 当量は Ct 濃度と比較して絶対量が多いため検出しやすく、禁煙後の経過を追うのも容易と思われた。今後 ELISA 法との比較検討や血清を用いた検討、受動喫煙量との相関関係の検討などを行う予定である。

A. 研究目的

現在、禁煙外来や受動喫煙外来でのタバコ煙曝露のバイオリジカルモニタリングとして主に ELISA 法による尿中コチニン濃度の定量が行われている。ELISA 法は少量のサンプルで低濃度まで分析が可能であり汎用されているが、HPLC 法、GC-MS 法などとの比較検討などは十分行われていない。また、ニコチンの主要代謝酵素である CYP2A6 には遺伝子多型が存在し、日本人の約 5%が CYP2A6 の活性を持たないと考えられており、この場合尿中コチニン濃度は検出されずタバ

コ煙曝露量を反映しないという問題点がある。さらに、ニコチンの代謝物にはコチニンのほかに、3 ヒドロキシコチニンなど様々なものが知られており、これらを用いた適切なバイオリジカルモニタリングを検討する必要がある。

より適切な喫煙・受動喫煙のバイオリジカルモニタリング手法を確立するため、GC-MS による尿中のニコチン、コチニンの同時定量を行い、コチニンについては ELISA 法との比較検討を行う。ニコチンについてはその測定意義などを検討する。また、ニコチンのその他の主要代謝物である

ニコチンについてはその測定意義などを検討する。また、ニコチンのその他の主要代謝物である3HC、ニコチングルクロニド、コチニングルクロニドの定量法とその意義を検討する

B. 研究方法

尿中ニコチン、コチニンの抽出、測定法は Manら (2006) の方法を一部改変して行った。グルクロニド抱合体の加水分解は Benowitz ら (1993) の方法に従って行い、加水分解処理のありなしでそれぞれ測定を行った。3HC の検討は今回十分行うことができなかつた。また、血清の抽出方法も検討中である。

尿検体は本学医学部学生の 28 検体 (うち喫煙者 7 名、ニコチン、コチニンのみ測定) と佐賀市内製造会社員のべ 36 検体 (禁煙中もしくは禁煙を検討中) を測定した。

(倫理面への配慮)

医学部生の尿検体は尿中ニコチン代謝物を測定することを了承の上匿名で集められた。会社員の尿検体はニコチン代謝物ほかタバコ煙のバイオマーカーを測定することを同意の上収集された。検体は ID 管理されている。

C. 結果

尿中ニコチン、コチニンは低濃度域 ($<10\text{ng/ml}$) でも良好な直線性と精度が確認された。

医学部生の喫煙者では著明な量のニコチン、コチニンが検出された (図 1)。

非喫煙者のうち、受動喫煙を自覚している者と自覚していない者では尿中コチニン量に有意差がみられた。

非喫煙学生のうち、一名は尿中コチニン濃度が

検出限界以下 (0.2ng/ml) であったにもかかわらず、ニコチンが 1.3ng/ml 程度検出された (コチニン/ニコチン <0.15)。

佐賀市会社員の尿中コチニン濃度は最小 0.4ng/ml 、脱グルクロン酸抱合処理をした総コチニン濃度の最小値は 1.5ng/ml であった。また、尿中ニコチン、コチニン、ニコチングルクロニド、コチニングルクロニドはそれぞれの濃度をモル換算し、合計をニコチン当量として算出し禁煙後の日数と比較した (図 2)。コチニン/ニコチン比は最小で 0.24 であった。

D. 考察

コチニンが検出されず、ニコチンのみ検出された検体では CYP2A6 が低活性であることが疑われる。これにより、ニコチンの同時定量の有用性が示唆された。ニコチン当量はコチニン濃度に比較して絶対量が多いため検出しやすく、禁煙後の経過を追うのも容易と思われた。

E. 結論

コチニンとニコチンの同時定量や、ニコチングルクロニド、コチニングルクロニドを含めたニコチン当量の測定が喫煙・受動喫煙のバイオロジカルモニタリングとして有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表 特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

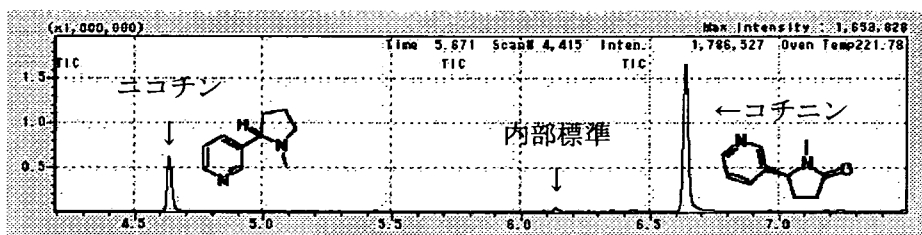


図1 喫煙者尿のクロマトグラム

表 非喫煙学生の尿中ニコチン、コチニン量

	中央値 (4分位幅)	最大値	検出限界以下 (検体数)
ニコチン	0.0 (0.0) ng/ml	4.6 ng/ml	17/21
コチニン	0.5 (1.5) ng/ml	9.0 ng/ml	4/21
合計 (モル換算値)	4.3 (10.1) nM	50.9 nM	3/21

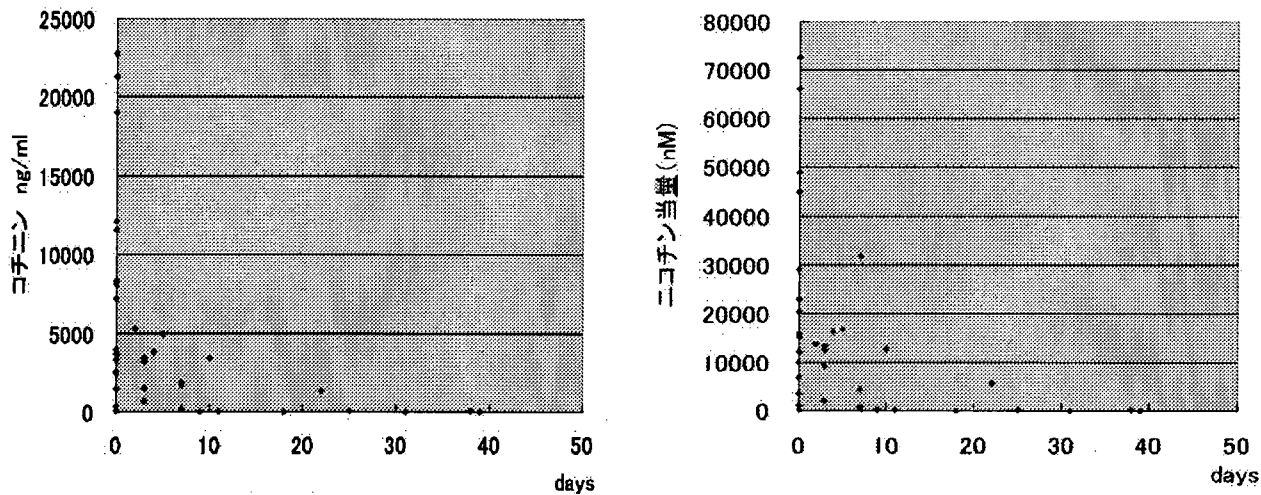


図2 禁煙後のニコチン代謝物量の変化

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

未成年者等を対象とした効果的な禁煙支援、受動喫煙防止対策の確立に関する研究
「未成年者・妊産婦への禁煙支援に関するガイドライン作成」

主任・分担研究者

(会長)	加治 正行	静岡市保健福祉子ども局保健衛生部
(副会長)	原田 正平	国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部
	稲垣 幸司	愛知学院大学短期大学部歯科衛生学科
	井埜 利博	群馬パース大学保健科学部看護学科
	大谷 哲也	群馬大学大学院医学系研究科生体情報学
	兼板 佳孝	日本大学医学部社会医学講座公衆衛生学部門
	谷畑 健生	国立保健医療科学院疫学部
	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野
	矢野 公一	札幌市衛生研究所
研究協力者	伊藤 善也	日本赤十字北海道看護大学基礎科学講座
	岩本 充	NTT 東日本東北病院産婦人科
	上松 あゆ美	静岡県立こども病院内分泌代謝科
	岡本 まさ子	山梨県中北保健所峡北支所
	家曾 美里	老木レディースクリニック
	カルデナス 暁東	園田学園女子大学人間健康学部看護学科
	工藤 里香	埼玉県立大学 保健医療福祉学部看護学科
	児玉 豊彦	佐賀大学医学部地域・国際看護学講座
	小濱 守安	沖縄県立中部病院 小児科
	小山 恵実	大阪府立大学看護学部看護学科
	西頭 知子	大阪府立大学看護学部看護学科
	斉藤 麗子	東京都町田保健所
	佐伯 しのぶ	大阪府八尾保健所地域保健課
	渋谷 克彦	麻生飯塚病院
	島本 太香子	大阪府八尾保健所 地域保健課
	末原 紀美代	大阪府立大学 看護学部
	鈴木 史明	谷口病院
	鈴木 修一	国立病院機構 下志津病院 小児科・アレルギー科
	高橋 健郎	群馬県健康福祉局保健予防課
	高橋 裕子	奈良女子大学保健管理センター
	田原 卓浩	たはらクリニック
	中川 恒夫	青山病院 小児科
	中村 靖	順天堂大学医学部附属練馬病院産科・婦人科
	橋本 洋之	市立貝塚病院 産婦人科
	埴岡 隆	福岡歯科大学口腔保健学講座
	萩原 聡子	神奈川県立こども医療センター（母性）内科
	馬場 一徳	青梅市立総合病院 小児科
	馬場 幸子	大阪大学予防環境医学専攻 公衆衛生学
	原田 久	藤沢保健所保健予防課
	藤野 百合	大阪樟蔭女子大学人間児童学科
	藤原 芳人	ふじわら小児科
	古山 美穂	大阪府立大学看護学部看護学科
	松岡 貴子	藤枝市立総合病院 小児科
	松田 淳	中通総合病院 小児外科

松本 明子	佐賀大学医学部社会医学講座 環境医学分野
三原 華子	国立がんセンター がん情報対策センター
森岡 聖次	和歌山県湯浅保健所
森川 香織	元大阪府立大学看護学部看護学科
吉見 逸郎	国立保健医療科学院研究情報センターたばこ政策情報室
和栗 雅子	大阪府立母子保健総合医療センター母性内科
渡辺 博	獨協医科大学病院 総合周産期母子医療センター

研究要旨

世界各国の文献から未成年者、妊産婦への禁煙治療・禁煙支援に関するエビデンスを集め、わが国の未成年喫煙者、妊産婦喫煙者に対する禁煙治療・禁煙支援のガイドラインを作成する作業に着手した。喫煙の疫学関連情報、禁煙治療関連、未成年、妊産婦、胎児、周産期をキーワードとして、Medline および Cochrane Central データベースより 1995 年以降の論文 3308 件を、医学中央雑誌より 1991 年以上の論文 710 件を検索し、合計 4018 件の医学論文を抽出し、分担研究者および研究協力者 50 人がペアを作り選択文献の 1 次チェックを行い約 500 件の論文が選択された。現在、臨床医 3 人、疫学者 3 人で二次採択を行っており、今後、構造化抄録の作成、個別研究の評価を勧めていく予定である。

A. 研究目的

わが国の未成年者の喫煙率は、昨今やや低下傾向にあるものの、依然として高値で推移している。

たとえば高校 3 年生の男子では、喫煙経験のある者が 37.0%、毎日喫煙する者が 11.7%にのぼり、高校 3 年生の女子では、それぞれ 23.4%、3.9%となっている（2005 年度厚生労働省研究班調査）。

未成年者は一旦喫煙を始めると、成人に比べて短期間でニコチン依存状態になりやすいため、叱責や謹慎処分等によって禁煙させることは困難なことが多い。そのため、ニコチン代替療法をはじめとする禁煙治療が必要とされることが多いが、わが国においては、未成年者への禁煙治療に関するエビデンスやガイドラインがまだないのが現状である。

また、妊産婦の喫煙は胎児、新生児への悪影響が大きいいため、その防止対策が重要であるが、妊婦、授乳婦にはニコチン製剤の使用が認められていないため、禁煙支援が困難なことが多い。

そこで、未成年者や妊産婦への禁煙治療・禁煙支援に関する世界各国の報告からエビデンスを集め、わが国の未成年者、妊産婦に対する禁煙治療・禁煙支援のガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

未成年（小・中・高・女子・その他など）や、周産期（妊婦・授乳婦・その家族）などごとに、禁煙支援・禁煙治療の具体的な方法と、禁煙率について短期と長期についてのエビデンスとその質に関する評価が必要であるというリサーチクエスションのもと、Analytic Framework (AF) を作成し（別紙）た。喫煙の疫学関連情報、禁煙治療関連、未成年、妊産婦、胎児、周産期をキーワードとして、Medline および Cochrane Central データベースより 1995 年以降の論文 3308 件を、医学中央雑誌より 1991 年以上の論文 710 件を検索し、合計 4018 件の医学論文を抽出した。AF のリサーチクエスションに該当する論文かどうかについての一次チェックを 1 人

100 篇前後の論文を 2 人ずつのペアで担当し、クロスチェックを行い、一次選択文献を決定した。一次選択文献に含まれなかった文献のうち、1991 年以降 2007 年 12 月までの範囲で、リサーチクエスチョンに対して必要と思われる文献を治療経験者、疫学者が選択・追加した。（本報告書作成時はここまで終了）

これらの選択されたすべての論文に関して、文献内容について要約した構造化抄録を作成する。構造化抄録はその文献内容についての目的、研究デザイン、研究施設、対象患者、介入、統計学的手法、結果、結論などの必要項目を記載したもので、単純な要約とは異なる。その後、査読担当者が構造化抄録と原文献とを参照・評価して、ガイドラインに必要なエビデンスとなる文献をエビデンスレベルの高い文献から順に選択する。そして個別研究評価の総括（証拠のまとめ）、推奨の翻訳を行い、ガイドラインドラフトを作成する予定である。

C. 結果

分担研究者および研究協力者 50 人がペアを作り選択文献の 1 次チェックを行い約 500 件の論文が選択された。現在、臨床医 3 人、疫学者 3 人で二次採択を行っており、今後、構造化抄録の作成、個別研究の評価を勧めていく予定である。

D. 考察

わが国において、科学的根拠に基づく未成年者、妊産婦に対する禁煙治療・禁煙支援が行われる資料となると考えられる。

E. 結論

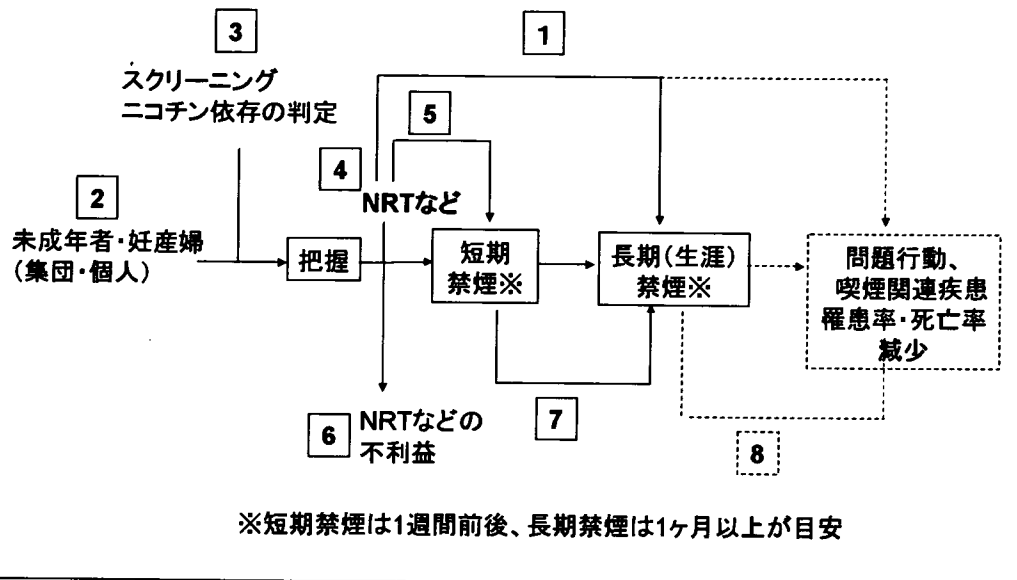
世界各国の文献から未成年者、妊産婦への禁煙治療・禁煙支援に関するエビデンスを集め、わが国の未成年喫煙者、妊産婦喫煙者に対する禁煙治療・禁煙支援のガイドラインを作成する。

F. 研究危機情報 なし

G. 研究発表 論文発表、学会発表無し

H. 知的財産の出願・登録状況（予定も含む） 特になし

Analytic Framework



各段階における検討課題

1. NRTなどにより、長期の禁煙(生涯禁煙)を達成できるか
2. 対象集団における喫煙に関する実態把握
3. NRTなど対象者のスクリーニング
 - 1)ニコチン依存症スクリーニングの種類とその精度(感度・特異度)はどの程度か。どのように算出されているか。
 - 2)ニコチン依存度の分布
 - 3)禁煙の意志や実行段階の評価方法とその分布
4. NRTなど
 - 1)対象者の特性、禁煙の意志や実行段階、ニコチン依存度に応じた適正なNRTなどは(用法、用量など)
 - 2)NRTと行動療法の短期および長期禁煙達成率の比較
5. NRTなどにより、短期の禁煙を達成できるか
- 6.NRTなどの不利益
 - 1)有害事象
 - 2)禁忌
- 7.短期禁煙が長期禁煙につながるか
 - 1)禁煙を継続させるのに有効な支援方法はあるか
 - 2)喫煙再開防止のための支援方法
- 8.長期禁煙により問題行動や喫煙関連疾患の罹患率・死亡率が減少するか

卒煙外来受診者を対象とした未成年喫煙者のニコチン依存度評価に関する研究

分担研究者 大谷 哲也 群馬大学大学院医学系研究科生態情報学
研究協力者 高橋 健郎 群馬県健康福祉部保健予防課
水野 隆久 群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学

研究要旨

わが国では、未成年喫煙禁止法により、未成年に喫煙させないようにになっているが、実際は、常習的に喫煙している未成年も存在する。そのような喫煙未成年に対し、禁煙治療を提供するいわゆる卒煙外来が少なからず開設されている。群馬県では平成 19 年度に、卒煙外来を受診した際の治療費を助成し、その後の禁煙支援を行うモデル事業の実施を決定した。そのモデル事業を推進しつつ、卒煙外来受診者を対象に、受診時のニコチン依存度を評価し、その後の禁煙継続および再喫煙等の情報と合わせることで、そのニコチン依存度評価の予測妥当性を検討するのが、本研究の目的である。また、ニコチン依存度の調査票データのみで、検討できる妥当性研究も同時に行う。対象は、群馬大学医学部附属病院小児科で開設されている卒煙外来受診者で、研究参加に同意が得られた者である。ニコチン依存度を評価するアンケートは、各種ニコチン依存度質問票を未成年でも回答できるよう修正したものである。すなわち、ファガストローム式ニコチン依存度テスト（FTND）未成年版、タバコ依存度スクリーニング質問票（TDS）未成年版、および加濃式社会的ニコチン依存度調査票（KTSND）小学校高学年版である。依存度得点と禁煙継続割合、再喫煙割合との関連性によって予測妥当性を検討する。また、それぞれの質問票データを用いて、内的整合性をクロンバック α 係数で、構成概念妥当性を因子分析の結果の潜在因子解釈によって、それぞれ妥当性の検討を行う。結果としては、ポスター・リーフレット等で、卒煙外来および治療費助成を宣伝したにもかかわらず、卒煙外来受診者は現れず、助成を申請した者もいなかった。喫煙未成年は少なからず存在し、未成年のニコチン依存を評価する方法の整備は急務である。今後は、喫煙が発覚しやすい学校や、街頭での喫煙を発見しやすい警察などとも連携し、一人でも多くの喫煙未成年が卒煙外来を受診できるよう進めていきたい。また、そのうえで、未成年ニコチン依存の評価研究が成り立つと考える。

A. 研究目的

わが国には、未成年に喫煙させないように、未成年喫煙禁止法が存在するが、実際は、年齢によって数%から十数%の範囲で、常習的に喫煙をしている。「未成年は喫煙すべきでなく喫煙しないように指導（叱責）するのが原則で、禁煙外来などとんでもない」という規範的な通念にとらわれることなく、喫煙未成年の存在を直視し、常習的

に喫煙している、つまり、ニコチン依存に陥っている未成年を救う治療を広めるべきである。群馬県は平成 19 年度において、全国でも珍しく、卒煙外来（そつえんがいらい：未成年の禁煙外来）の診療・治療に対し、治療費の助成を行い、その後の禁煙継続支援を行うという一連のモデル事業を決定した。そのモデル事業を推進するとともに、卒煙外来を受診した未成年を対象にして、ニ