

は、沸点が低く抽出効率の高い溶媒や抽出・濃縮装置類が選ばれる。著者らは、ジクロロメタンで超音波抽出<sup>4)</sup>後ロータリーエバポレーター→窒素気流吹き付けによる濃縮で良好な結果を得ている<sup>5)</sup>。

PAHの分離には、過去にペーパークロマトグラフィーやカラムクロマトグラフィーが用いられたことがあるが、多種類のPAHの相互分離には2層2次元薄層クロマトグラフィーが用いられた<sup>6)</sup>。PAHの検出には、吸光光度測定が用いられたこともあるが、発がん性を示す5～6環のPAHは3環のPhenanthrene, Fluorantheneや4環のPyreneなどに比べて発生量が少ないため、吸光光度法より10～1000倍検出感度が高い蛍光光度法が用いられてきた。この蛍光光度法は選択性にも優れているため2層2次元薄層クロマトグラフィーで分離したPAHを手作業で回収・再溶解しこれを蛍光光度測定した報告例が多い<sup>6,7)</sup>。

最近では機器分析法の進歩により、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)やキャピラリーカラムを備えたガスクロマトグラフィー(GC)などの自動分析に適した分離法が用いられている。抽出溶液から夾雑物を除く固相抽出法が前処理で必要となるが、8～12種程度の発がん関連物質群を相互に分離し自動分析するためにHPLC/蛍光光度法やガスクロマトグラフィーと分子量測定を組み合わせた方法(GC/MS)が多用されている<sup>5,9)</sup>。HPLC/蛍光光度法では蛍光検出器を2台直列に使用して20種以上のPAH分析した報告もある<sup>10)</sup>。一方、多用されるようになってきたGC/MS分析では標準PAH溶液(U.S.Environmental Protection Agencyの16種)などが市販されるようになり、同定ばかりでなく定量の精度の向上も目立っている。なお、たばこ主流煙から測定された発がん関連PAH類の濃度は表1に示してある。

### 3. たばこ特異的ニトロソアミン類(TSNA)の分析法

たばこ特異的ニトロソアミン類(TSNA)は、たばこ葉中のアルカロイドと亜硝酸や硝酸が反

応して生成し<sup>11)</sup>、たばこ生育温湿度が高いほどTSNA量は増加するという報告がある<sup>12)</sup>。さらに、たばこの発酵、製造過程により生成されるものや、たばこの喫煙時に熱合成されるものもある<sup>13)</sup>。TSNAは各々、4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone(NNK)がニコチンから、*N'*-nitrosornicotine(NNN)がニコチン、nornicotineから、*N'*-nitrosoanatabine(NAT)がanatabineから、*N'*-nitrosoanabasine(NAB)がanabasineから生成される。4種のTSNAのうち、NNKとNNNはIARCの発がん性リスク一覧においてグループ1に、NATとNABはグループ3に分類されている。

これまでにたばこ主流煙中TSNAの測定についての報告は海外のものが多く、主にガスクロマトグラフィー/熱エネルギーアナライザ(GC/TEA)を用いて行われている<sup>14,15)</sup>。さらにこの手法は、カナダ法にも採用されている。近年では、検出感度が良く選択性の高い高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計(LC/MS/MS)を用いた報告がなされている<sup>13,16)</sup>。PAHの場合と同様TSNAは主に粒子成分に含まれるため、自動喫煙装置によって喫煙させて発生した煙をフィルターで採取する。この採取フィルターから振盪抽出後、濾液を分析に供する方法がある<sup>17)</sup>。しかし、溶液中の夾雑物がLC/MS/MSのイオン化を抑制したり、測定結果を高めてしまうこともあるため<sup>18)</sup>、液-液抽出法や固相抽出法を組み合わせることで夾雑物を除き分離測定精度を高める方法も検討されている<sup>19)</sup>。

これまでの日本産たばこのTSNA測定でもGC/TEAを使用した報告がほとんどである。厚生労働省は1999～2000年に国産たばこの測定を実施しており、その結果を表3に示してある<sup>20)</sup>。また、Hyodoらは、2004～2005年にかけて日本で販売されたたばこ106銘柄のTSNAについて報告している<sup>21)</sup>。喫煙法はISOで実施され、その濃度範囲はNNNが6.3～161.3 ng/cig., NNKが定量下限～102.9 ng/cig., NATが8.2～166.0 ng/cig.そしてNABが2.00～21.7 ng/cig.となっている。

表3 たばこ主流煙に含まれるニトロソアミン類 (TSNA) の測定結果<sup>26)</sup>

Cigarette Brands	Nicotine (mg/cig.)	Tar (mg/cig.)	NNN (ng/cig.)		NNK (ng/cig.)		NAT (ng/cig.)		NAB (ng/cig.)	
			mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
Frontier Lights	0.12	1.4	21.9 ± 1.56	N. D.	18.5 ± 1.97	N. D.				
Mild Seven Extra Lights	0.30	3.2	45.6 ± 3.16	27.7 ± 1.91	44.4 ± 3.49	9.9 ± 1.26				
Mild Seven Super Lights	0.44	5.2	47.8 ± 2.20	28.1 ± 4.13	55.5 ± 2.69	11.7 ± 1.62				
Marlboro Menthol Lights	0.60	7.5	125. ± 4.36	89.9 ± 5.61	120. ± 8.54	19.6 ± 0.45				
CABIN Mild	0.66	8.7	116. ± 6.94	52.8 ± 3.56	84. ± 3.86	15.7 ± 0.55				
Mild Seven	0.96	11.8	81. ± 4.28	47.7 ± 3.54	96.2 ± 6.51	15.9 ± 1.09				
Seven Stars	1.44	16.3	65. ± 6.07	40.3 ± 3.19	77.6 ± 4.58	13.1 ± 1.87				

Smoking protocol is ISO regimen.

#### 4. たばこ煙中のアルデヒド類の分析法

たばこ主流煙中に含まれるアルデヒド類のうち IARC で発がん性が評価されているものはホルムアルデヒドとアセトアルデヒドの2種類である。ホルムアルデヒドはグループ1に分類され主流煙中の濃度は10.3～25 $\mu$ g/cigであり、アセトアルデヒドはグループ2Bに分類され主流煙中のそれは770～864 $\mu$ g/cigと報告されている<sup>1)</sup>。

アルデヒド類やケトン類(カルボニル化合物)の分析方法として、最も広く使用されているのは2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH)による誘導体化法である。これは、DNPHがアルデヒド類やケトン類と選択的に反応し、対応する2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体を生成することを利用している。DNPH誘導体化法はAllenとBradyにより最初に報告された<sup>22,23)</sup>。この方法の特徴は、様々なアルデヒド類、ケトン類を同時に分析できることである。空気中のカルボニル化合物の捕集には、当初DNPHの酸性溶液のインピンジャー法が行われていたが<sup>24)</sup>、現在はDNPHを含浸させた担体を用いた固体捕集法が主流となっている。固体捕集法に用いられるDNPHの担体には、XAD-2<sup>25,26)</sup>、シリカゲル<sup>27,28)</sup>、ガラスビーズ<sup>29)</sup>、オクタデシルシラン結合シリカゲル<sup>30)</sup>、フロリジル<sup>31)</sup>、ガラスファイバーフィルター<sup>32)</sup>など多くの種類が使われてきたが、最近では、シリカゲルが最も多く使われており、DNPHを含浸させたDNPH-silicaが主流である。このDNPH-silicaを捕集剤とし、分

析には紫外吸収検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いる方法が、世界各国の公定法に採用されている<sup>33)</sup>。この方法で著者らはたばこ主流煙中のアルデヒド類を分析し、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒド以外8種類のアルデヒド類を測定している。環境たばこ煙(ETS)に含まれるアルデヒド類の分析にはDNPH-silicaを充填したカートリッジが使われるが、主流煙の分析にはDNPH酸性溶液のインピンジャー法が用いられている<sup>34)</sup>。この理由は、一般に、たばこ主流煙に含まれるアルデヒド類の濃度が非常に高く、通常のカートリッジ法で分析すると、DNPHを全て消費してしまい破過するためである。しかし、インピンジャー法は、操作が煩雑であるばかりでなく、感度が低いため、高濃度のアセトアルデヒド等は分析できるが、低濃度の物質は測定できない欠点がある。たとえ低濃度でも、毒性の高いアルデヒド類がたばこ煙に存在する可能性もあるので、今後、高感度分析法の開発が必要である。

#### 5. たばこ煙の変異原性試験法

たばこの煙中にはおびただしい種類の化学物質が混在しており、それらの全ての化学物質を分析し発がん性などを評価することは困難である。大量にたばこの煙を採取して発がん性を評価することは出来るが、比較的少ない試料でも遺伝子への影響を評価する手法があり、バクテリアを用いるAmesなどの変異原性試験法は感

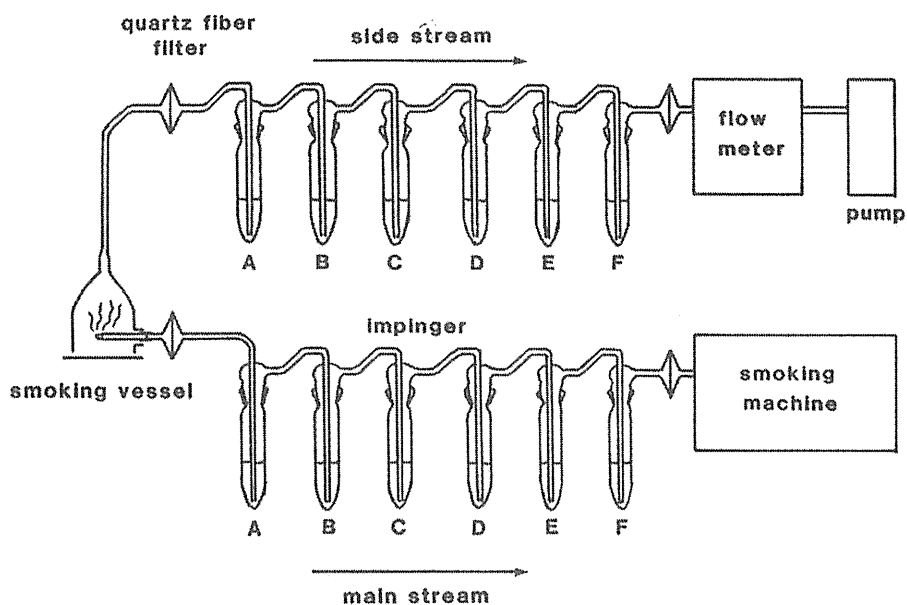


図1 インピンジャーを用いたタバコ煙中ガス状成分の変異原性簡易測定<sup>33)</sup>

表4 たばこ主流煙と副流煙の umu 試験結果の比較

Substance	$\beta$ -galactosidase activity (units / cig. x 10 <sup>3</sup> )			
	Mainstream		Sidestream	
	OY413	TA1535/pSK1002	OY413	TA1535/pSK1002
Gaseous	> 177	> 98	> 199	> 324
Particulate	487	479	699	1,243
Total	> 664	> 577	> 898	> 1,567

度や再現性も良く多方面で利用されている。筆者らも、たばこ煙やそれで汚染された室内空気(ETS)の変異原性測定に利用しており、室内の変異原性粒子汚染にたばこ喫煙が大きく影響することを明らかにしている<sup>35)</sup>。たばこの煙の変異原性測定では、粒子状物質よりもガス状物質の測定が難しい。あまりその報告はないが、筆者らは、たばこ副流煙を石英繊維フィルターで粒子状物質を採取しその溶媒抽出物を Ames 法で測定するとともに、ガス・蒸気状物質をガラス製曝露容器に導き、その中にセットした試験プレート表面に塗布した菌株に曝露して比較し、粒子状成分の変異原性と比較して、ガス・蒸気状成分も比較的高い変異原性を示すことを報告している<sup>36)</sup>。また、ガス・蒸気状物質を図1のように umu 試験菌株にバブリング曝露して、粒子状成分とガス・蒸気状成分が誘導した酵素活

性 ( $\beta$ -galactosidase activity) を比較した。その結果、表4のように、主流煙よりも副流煙のほうが変異原性が高くなることや、粒子状物質のほうがガス・蒸気状物質よりも変異原性が高くなることなどを認めている<sup>37)</sup>。

発がんに関連したバイオアッセイとして発がんプロモーター活性を測る方法が幾つか開発され、たばこの煙にも適用されている。ギャップジャンクションを介した細胞間連絡阻害作用<sup>38)</sup>やイニシエーションされた細胞を用いてがん化したコロニーを検出する Bhas assay でも測定されつつある。

## 6. まとめ

肺がん喫煙との関連性が見いだされてから様々なタイプの発がん物質がたばこの煙の中から検出され測定されてきた。本稿では、測定さ

れてきた様々な化合物のうち、有機物の不完全燃焼から発生する代表的な発がん関連物質として多環芳香族炭化水素類 (PAH)、たばこ煙中の特異的なニトロソアミン類 (TSNA) およびアルデヒド類を取り上げその測定法を概説したが、そのほかアザヘテロ環式化合物類、芳香族アミン類、ヘテロサイクリックアミン類、重金属類など幾多の発がん物質が測定されている。たばこの煙や環境たばこ煙 (ETS) を正確に評価するには個々の発がん関連物質を測定すると同時にバイオアッセイで評価することも重要である。さらに、熱分解物や不完全燃焼物として発生する成分は燃焼温度や酸素濃度などの喫煙条件に大きく依存するため、一般喫煙者の喫煙状況にフィットした喫煙モードを設定して当該試料を採取することなどが、喫煙の評価対策に極めて重要であると考えられる。

## 謝辞

この研究の一部は、厚生労働科学研究費および日本私立学校振興・共済事業団の私学助成金によりまかなわれた。関係各位に感謝いたします。

## ■文献

- IARC: Tobacco smoke and involuntary smoking (in IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.83) WHO, Lyon, France, 2004.
- 遠藤治, 鈴木元, 緒方裕光, 後藤純雄: たばこの煙の有害性と諸外国の動向: 日本禁煙医師連盟通信, **16**: 1-4, 2007.
- 松下秀鶴, 江角凱夫, 山田都夫: 大気汚染粉じん中に含まれる多環芳香族炭化水素の同定, 分析化学: **19**: 951-996, 1970.
- 松下秀鶴, 嵐谷恵一, 半田隆: 超音波抽出法を用いた大気浮遊粉じん中のベンゾ (a) ピレンの簡易微量分析法, 分析化学: **25**: 263-268, 1976.
- Mineki S, Kawakami Y, Nakajima D, Shiozaki T, Sugita K, Shiraishi F, et al.: Recovery rate in the concentration of semivolatle polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) solution, J Environ Chem, **18**: 43-50, 2008.
- Matsushita H, Suzuki Y: Two-dimensional dual-band thin-layer chromatographic separation of polynuclear hydrocarbons, Bull Chem Soc Jpn, **42**: 460-464, 1969.
- 松下秀鶴: 環境空気中の多環芳香族炭化水素の分析法, 大気汚染研究, **10**: 1-9, 1976.
- 菅邦子, 石黒辰吉, 松下秀鶴: 高速液体クロマトグラフによる大気浮遊粉じん中の多環芳香族炭化水素の迅速分析法, 大気汚染学会誌, **17**: 117-125, 1982.
- Arito H, Soda R, Matsushita H: Gas chromatographic determination of polynuclear hydrocarbons in particulate air pollutants, Ind Health, **5**: 243-259, 1967.
- 雨谷敬史, 大浦健: 高速液体クロマトグラフ (HPLC) を用いた室内空気中の粒子状多環芳香族炭化水素 (PAH) の多成分分析法: 生活環境中の汚染物質測定マニュアル改訂版, (独) 環境再生保全機構, P37-56, 2004.
- Anderson RA, Kasperbauer MJ, Burton HR, Hamilton JL, Yoder EE: Changes in chemical composition of homogenized leaf-cured and air-cured burley tobacco stored in controlled environments, J Agri Food Chem, **30**: 663-668, 1982.
- Burton HR, Childs GH, Anderson RA, Fleming PD: Changes in composition of burley tobacco during senescence and curing. 3. tobacco-specific nitrosamines, J Agri Food Chem, **37**: 426-430, 1989.
- Wu W, Zhang L, Jain R B, Ashley D L, Watson CH: Determination of carcinogenic tobacco-specific nitrosamines in mainstream smoke from U.S.-brand and non-U.S.-brand cigarettes from 14 countries, Nicotine Tob Res, **7**: 443-451, 2005.
- Counts ME, Hsu FS, Laffoon SW, Dwyer RW, Cox RH: Mainstream smoke constituent yields and predicting relationships from a worldwide market sample of cigarette brands: ISO smoking conditions, Regul Toxicol Pharmacol, **39**: 111-134, 2004.
- Fischer S, Castonguay A, Kaiserman M, Spiegelhalder B, Preussmann R: Tobacco-specific nitrosamines in Canadian cigarettes, Cancer Res Clin Oncol, **116**: 563-568, 1990.
- Rickert WS, Joza PJ, Sharifi M, Wu J, Lauterbach J H: Reductions in the tobacco specific nitrosamine (TSNA) content of tobaccos taken from commercial Canadian cigarettes and corresponding reductions in TSNA deliveries in mainstream smoke from such cigarettes, Regul Toxicol Pharmacol, **51**: 306-310, 2008.
- Wagner KA, Finkel NH, Fossett JE, Gillman IG: Development of a quantitative method for the analysis of tobacco-specific nitrosamines in mainstream cigarette smoke using isotope dilution liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry, Anal Chem, **77**: 1001-1006, 2005.
- Fernandez-Alba A R, Aguera A: NITROSAMINES,

- Encyclopedia of Analytical Science, P197-202, Elsevier Ltd, Amsterdam, 2005.
- 19) Wu W, Ashley D L, Watson C H: Simultaneous determination of five tobacco-specific nitrosamines in mainstream cigarette smoke by isotope dilution liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Anal Chem*, **75**: 4827-4832, 2003.
  - 20) 厚生労働省 HP : <http://www.mhlw.go.jp/topics/tobacco/houkoku/seibun.html>
  - 21) Hyodo T, Maruta Y, Itaya H, Mikita A, Kodera T, Meger M: Evaluation of functional relationships for predicting mainstream smoke constituent machine yields for conventional cigarettes from the Japanese market, *Regul Toxicol Pharmacol*, **48**: 194-224, 2007.
  - 22) Allen C F H: The identification of carbonyl compounds by use of 2,4-dinitrophenylhydrazine. *J Am Chem Soc*, **52**: 2955-2959, 1930.
  - 23) Brady O L: The use of 2,4-dinitrophenyl hydrazine as a reagent for carbonyl compounds, *J Chem Soc*, 756-759, 1931.
  - 24) Grosjean D: Formaldehyde and other carbonyls in Los Angeles ambient air. *Environ Sci Technol*, **16**: 254-262, 1982.
  - 25) Andersson G, Andersson K, Nilsson C A, Levin J O: Chemosorption of formaldehyde on Amberlite XAD-2 coated with 2,4-dinitrophenyl- hydrazine, *Chemosphere*, **8**: 823-827, 1979.
  - 26) Andersson K, Hallgren C, Levin JO, Nilsson CA : Solid chemosorbent for sampling sub-ppm levels of acrolein and glutaraldehyde in air, *Chemosphere*, **10**: 275-280, 1981.
  - 27) Beasley RK, Hoffmann CE, Rueppel ML, Worley, JW: Sampling of formaldehyde in air with coated solid sorbent and determination by high performance liquid chromatography, *Anal Chem*, **52**: 1110-1114, 1980.
  - 28) Guenier J P, Simon P, Delcourt J, Didierjean M F, Lefevre C, Muller J: Air-sampling of aldehydes - Application to chromatographic determination of formaldehyde and acetaldehyde, *Chromatographia*, **18**: 137-144, 1984.
  - 29) Grosjean D, Fung K: Collection efficiencies of cartridges and microimpingers for sampling of aldehydes in air as 2,4-dinitrophenylhydrazones, *Anal Chem*, **54**: 1221-1224, 1982.
  - 30) Kuwata K, Uebori M, Yamasaki H, Kuge Y, Kiso Y: Determination of aliphatic aldehydes in air by liquid chromatography, *Anal Chem*, **55**: 2013-2016, 1983.
  - 31) Lipari F, Swarin S J : 2,4-Dinitrophenyl- hydrazine-coated Florisil sampling cartridges for the determination of formaldehyde in air, *Environ Sci Technol*, **19**: 70-74, 1985.
  - 32) Levin JO, Andersson K, Lindahl R, Nilsson C A: Determination of sub-part-per-million levels of formaldehyde in air using active or passive sampling on 2,4-dinitrophenylhydrazine-coated glass fiber filters and high-performance liquid chromatography, *Anal Chem*, **57**: 1032-1035, 1985.
  - 33) U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development: Determination of formaldehyde in ambient air using adsorbent cartridge followed by high performance liquid chromatography (HPLC), Compendium method TO-11A: US EPA, Office of Research and Development: Research Triangle Park, NC, 1999.
  - 34) Method T-104: Determination of selected carbonyls in mainstream tobacco smoke, prescribed by Health Canada, dated Dec. 31, 1999.
  - 35) Lewtas J, Goto S, Williams K, Chuang JC, Petersen BA, Wilson NK: The mutagenicity of indoor air particles in a residential pilot field study: Application and evaluation of new methodologies, *Atmos Environ*, **21**: 443-449, 1987.
  - 36) 高木敬彦, 高橋清, 遠藤治, 後藤純雄, 高先研一, 松下秀鶴: タバコ副流煙の粒子状およびガス・蒸気状物質の変異原性, *日本獣医師会雑誌*, **49**: 661-665, 1996.
  - 37) 後藤純雄, 望月弘明, 遠藤治, 大久保忠利, 溝口次夫, 峯木茂 他: インピンジャーを用いたタバコ煙中ガス状成分の変異原性簡易測定法について, *環境化学*, **4**: 841-849, 1994.
  - 38) Goto S, Ezoe Y, Endo O, Machii K, Fukai F: Inhibition of intercellular communication in BALB/3T3 fibroblasts by cigarette smoke condensates, *J Environ Chem*, **14**: 307-315, 2004.

---

#### Measurement of the Carcinogenic Compounds in Tobacco Smoke

Sumio Goto\*, Osamu Endo\*, Shigehisa Uchiyama\*\*, Yohei Inaba\*\*

*\*School of Life and Environmental Science, Azabu University*

*\*\*Department of Environmental Health, National Institute of Public Health*

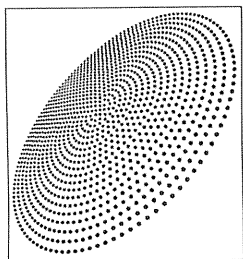
# 臨床化学

Vol.39 No.2 2010 別刷

特集

喫煙障害の尿中バイオマーカー

井埜利博



# 喫煙障害の尿中バイオマーカー

井埜利博\*

**Key words** : 喫煙, バイオマーカー, 受動喫煙, ニコチン, がん

## 1. はじめに

喫煙による健康障害は肺がんや慢性閉塞性肺疾患（慢性肺気腫）などの呼吸器疾患をはじめ、その他のがん・心筋梗塞や脳梗塞などの血管疾患などヒトに発症するほとんどの疾患の危険因子となる。そのため喫煙者の平均余命は非喫煙者のそれと比較すると約10年短いと報告されている<sup>1)</sup>。それらの事実があるにも係らず、喫煙者がタバコを止められない原因はタバコ煙に含まれるニコチンの作用による。ニコチンはアセチルコリン性ニコチン受容体と結合することにより、神経末端からドーパミンを放出し、脳内報酬系において快感をもたらす。禁煙によってニコチンが欠乏するとドーパミンが不足し、イライラ感、落ち着かない、不安などのいわゆるニコチン禁断症状が出現する<sup>2)</sup>。すなわちニコチン中毒である。一方、非喫煙者であっても喫煙者のタバコ煙による受動喫煙でリスク比は低いが、同様の疾患をもたらす<sup>3)</sup>。

それらの疾患と喫煙との関連性を医学的に研究する場合、喫煙の有無や喫煙本数などとの比較では必ずしも科学的であるとは言えない。喫

煙者における疾患においては喫煙本数や喫煙年数などと検討すべき対象疾患とのある程度の関連はあると思われる。しかし受動喫煙と対象疾患との関連性を検討する場合は時に方法論的な困難を生じ、正確さを欠くことになる<sup>4)</sup>。その場合にはタバコ煙によるバイオマーカー（生体内指標）を用いて検討しなければならない。本稿では現在、測定可能な喫煙障害の尿中バイオマーカーについて解説する。

## 2. タバコ煙に含まれる発がん物質と尿中バイオマーカー

タバコ煙には約4,000種類の化学物質が含まれており、その中に現在まで43種類の発がん物質が存在していることがわかっている<sup>5)</sup>。タバコ煙中に認められる主な発がん物質を表1に示す。これら物質の発がん性についてはHoffmannら<sup>6)</sup>によりInternational Agency for Research on Cancerに従って、動物およびヒトにおいて充分科学的なエビデンスを持つことが証明されていると述べられている。

タバコ煙中の発がん物質は体内へ入ると細胞内のDNAと結合しDNA付加体となる。DNA付加体は通常では細胞の修復機構により排除

\* 群馬パース大学保健科学部

表1 たばこ煙中の主な発がん物質

ガス相に含まれている物質

発癌物質名	紙巻たばこ1本あたりの含有量
Hydrazine	24~43 ng
Vinylchloride	1~16 ng
Urethane	10~35 ng
2-Nitropropane	0.73~120 μg
Quinoline	0.80~2.0 μg
Nitrosodimethylamine	4~180 ng
Nitrosoethylmethylamine	1~40 ng
Nitrosopyrrolidine	0~110 ng

発癌促進物質

発癌物質名	紙巻たばこ1本あたりの含有量
Pyrene	0.05~0.2 μg
Other PAH	0.5~1.0 μg
1-Methylindoles	0.8 μg~
9-Methylcarbazoles	0.14 μg~
4,4-Dichlorostilbene	0.5~1.5 μg
Catechol	200~500 μg
Alkylcatechols	10~30 μg

腫瘍イニシエーター

発癌物質名	紙巻たばこ1本あたりの含有量
Benzo (a) pyrene	0.01~0.05 μg
Other PAH	0.3~0.4 μg
Dibenz (a,j) acridine	0.003~0.01 μg
Other Aza Azrenes	0.01~0.02 μg
Urethane	0.035 μg

臓器特異性発癌性物質

発癌物質名	紙巻たばこ1本あたりの含有量
N'-Nitrosornicotine	0.14~3.70 μg
4-(N-Methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	0.11~0.42 μg
N'-Nitrosoanatabine	??
Polonium-210	0.03~0.07 pCi
Nickel compounds	0~5.8 μg
Cadmium compounds	0.01~0.07 μg
β-Naphthylamine	0.001~0.022 μg
4-Aminobiphenyl	0.001~0.022 μg
o-Toluidine	0.16 μg

されるが、持続的に存在する場合は DNA の miscording が起こり、永続的な DNA 変異が生じる。DNA 変異が腫瘍促進遺伝子や抑制遺伝子の成長過程において臨界期に生じた場合には、正常細胞の成長が傷害され、結果としてがんが発症する。その意味では臓器の発がん喫煙の関係を検討する場合には発がん物質の DNA 付加体を測定することが直接的であり理論的には有用であると思われる。また、DNA 付加体の代わりにヘモグロビンやアルブミンなどの蛋白との結合体を測定することもあるが、あまり一般的ではない。最もよく用いられるのは尿中の発がん物質およびその代謝産物である。尿は検体としては最も対象者の負担が少なく、得られる検体量も充分入手できる利点がある。

表2は現在測定可能な18種類の尿中バイオマーカーについての文献的評価を示す<sup>7)</sup>。表の右欄に総合評価(%)を記載したが、その点数

が大きいほどバイオマーカーとしての信頼性が高いことを示している。これらのバイオマーカーは主に液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーなどの質量分析によって測定が可能である。総合評価が65%を超えているバイオマーカーは tt-MA, S-PMA および次に述べる NNAL+NNAL-Glu である<sup>8)</sup>。しかし測定感度の点では tt-MA, S-PMA とともに喫煙者と非喫煙者の区別は可能であるが、受動喫煙の評価に關しての微量な測定は困難である。

これらの中で受動喫煙の評価も含めて最も信頼できる尿中バイオマーカーは、

NNAL=4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol

および NNAL-Gluc=NNAL のグルクロン酸抱合物、すなわち、

NNAL-O-Gluc=4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-(O-β-D-glucopyranuronosyl)butane と、



表2 尿中バイオマーカーによるタバコ煙曝露の評価

バイオマーカー	測定法の精度	科学的特異性	曝露・非曝露の区別			タバコ煙特異性	総合評価(%)
			喫煙者	smokelessタバコ	受動喫煙		
tt-MA	○	△	○	NA	△	×	73*
s-PMA	△	○	○	NA	×	×	67*
ナフトール	△	○	○	NA	ND	×	60
フェナントレン代謝物	△	○	△	NA	×	×	60
1-HOP	○	○	○	NA	×	×	73
ベンゾピレン代謝物	×	○	ND	NA	ND	×	33
多環性芳香族アミン	△	○	×	NA	×	×	53
ヘテロ環芳香族アミン	△	○	×	NA	ND	×	47
N-ニトロソプロリン	○	○	△	△	ND	×	61
ニトロサミン	○	○	×	ND	ND	×	44
NNAL+NNAL/Glu	○	○	○	○	○	○	100**
8-oxo-dG	○	×	△	ND	×	×	44
チオエーテル	○	×	○	ND	×	×	50
メルカプト酸	△	△	△	ND	△	×	50
3-エチルアデニン	△	×	○	ND	×	×	44
3-水酸化プロピルメルカプト酸	△	×	△	NA	△	△	60

評価のランク: ○=高レベル, △=中等度レベル, ×=低レベル

ND =データなし, NA =適用なし

tt-MA=trans,trans-muconic acid, s-PMA=S-phenylmercapturic acid はベンゼン代謝物

1-HOP=1-hydroxypyrene はピレン代謝物

8-oxo-dG=8-oxodeoxyguanosine は酸化ストレスにより DNA が障害され尿中に排泄される物質

NNAL-N-Glu=4-(methylnitrosamino) -1-(3-pyridyl) -1- (N-β -D- glucopyranuronosyl) -1- butanolonium inner salt である。

NNK=4- (methylnitrosamino) -1- (3-pyridyl) -1-butanol はタバコ特異的ニトロサミンと呼ばれ、強力な肺がんの発症原因となることが知られている。NNAL+NNAL-Glu は NNK の代謝産物である。2002 年位からこれらを測定した論文は散見されるが、測定法の信頼性に関しては未知の部分がある。我が国からの報告は筆者らが調べた範囲では皆無である。筆者らはバイオマーカーについて厚生労働省研究班（稲葉班）の中で議論をしているが、やっと NNK 代謝物の測定が緒に就いたばかりで、実際に臨床的に応用するには現時点から 2~3 年程度かかる模様である。欧米では Hecht ら<sup>9-11)</sup> のグループが数多く報告しているが、中でも非喫煙（学童）の尿中の NNAL + NNAL-Glu を測定し、それらの尿中コチニン濃度と比較をした結果は興味深い。それによると学童では尿中コチニン濃度 ≥ 5 ng/mL の児童では 96% が NNAL + NNAL-Glu が陽性となり、< 5 ng/mL の低濃

度であっても約 50% で NNAL + NNAL-Glu が陽性となった。尿中のコチニンが検出されない場合でもたばこ特異的ニトロサミンが検出されることである。これらの事実は受動喫煙を濃厚にしかも長期に受けた子どもたちは、たとえ本人が喫煙しなくても将来、早期に肺がんを発症するリスクを抱えていると言えよう。

### 3. 受動喫煙の客観的評価に用いられるコチニン

発がん物質のマーカーについては前項で述べたように、受動喫煙によって起こる健康障害を検討する場合には、喫煙者の場合と比較するとニコチンや発がん物質の濃度が微量であるため、たばこ煙の曝露量を高感度で測定できるバイオマーカーによって客観的に調べる必要がある。今まで測定されているバイオマーカーでは一酸化炭素、一酸化炭素ヘモグロビン、ニコチン、コチニン、特異的たばこ煙中物質（前述した物質も含む）あるいは発癌物質の DNA 付加体などが挙げられるが、中でも現在まで最

もたばこ煙の曝露量の程度を客観的に表すことができるものはコチニンである<sup>12)</sup>。一酸化炭素濃度測定は最近導入されたニコチン依存症管理料を算定する場合に義務付けられた検査であるが、一酸化炭素濃度は能動喫煙の程度をよく反映するが、受動喫煙の場合はその程度が微量であるため不適切である。一方、コチニンはELISA法により測定感度が0.1 ng/mLまで測定することが可能になり、微量な受動喫煙の影響を調べるのに適している。コチニンはニコチンの代謝産物であり、肝臓で酸化され尿中へ排泄される。その生物学的性質はニコチンが半減期2時間で不安定であるのに対して、半減期は20～30時間であり、安定しているのが特徴である。したがって、受動喫煙の判定の場合には今のところニコチンを測定するより、コチニンの方が優れていると考えられる。またコチニンは唾液中や毛髪中にも含まれているため、それらのコチニン濃度も検討されている。いずれにしてもコチニンはたばこの曝露によって体内へニコチンがどの程度入っているかを表すもので、発がんとの関係を観察するには直接的ではないことは言うまでもない。

#### 4. 尿中コチニンの測定

尿中コチニンの測定はELISA法（競合ELISA法）が用いられている。現在まで使用された測定方

法は高感度ガスクロマトグラフィー；液体クロマトグラフィー、RIA、EIA、ELISAなどがあり、クロマトグラフィーがGolden standardとされている。しかしクロマトグラフィーでの測定は価格が高く、一度に多数の検体処理が困難であるなどの欠点がある。一方、筆者らが用いている方法は競合ELISA法で測定感度は0.1 ng/mLまで可能でかつ1検体700円前後（ガスクロでは1検体定価の価格は5,000～10,000円程度）である<sup>13)</sup>。処理時間も比較的短時間で検診などの多数検体を処理するには好都合であると言える。しかし後述するように競合ELISA法ではコチニン単独で測定しているのではなく、その他の代謝物との交差反応を示すことが報告されており、全てを合わせた総コチニン濃度を測定していると思われる。したがってそれぞれの代謝物間を媒介する酵素活性は個人差があるため、受動喫煙の評価を行う場合にはニコチンからの種々の代謝物を総合した総コチニン濃度がむしろ正確であると言える。

#### 5. ニコチン代謝の個体差とバイオマーカーとしてのコチニン

図1はニコチンからコチニンへの代謝およびその代謝物の構造式を示す。

ニコチンは喫煙することにより肺から吸収され、そのうち70～80%は肝臓で肝チトクロ-

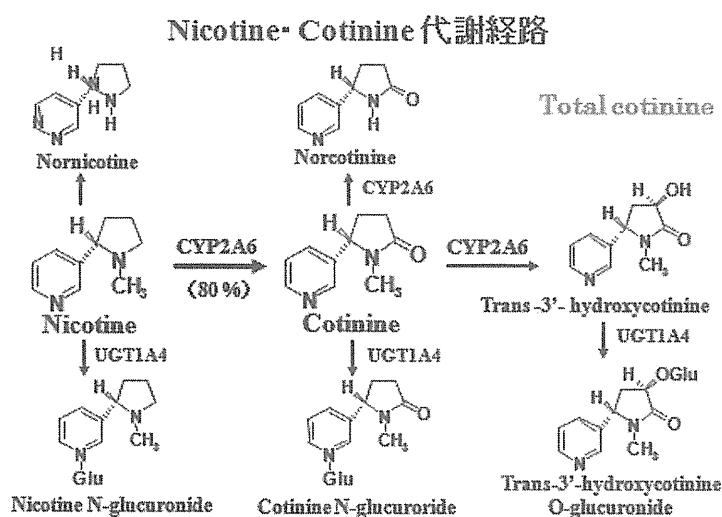


図1 ニコチン - コチニン代謝経路

ム P450 (CYP2A6) によって C-酸化されコチニンへ変換される。さらに最終的には CYP2A6 によって水酸化され trans-3'-hydroxycotinine へ変換される。ニコチン、コチニンおよび trans-3'-hydroxycotinine は肝臓内の UDP-グルクロン酸転移酵素である UGT4A によってそれぞれ nicotine-N-glucuronide, cotinine-N-glucuronide, trans-3'-hydroxycotinine O-glucuronine へ変換される。競合 ELISA 法では質量分析と異なり、コチニン単独の測定ではなく、trans-3'-hydroxycotinine, nicotine-N-glucuronide, cotinine-N-glucuronide, trans-3'-hydroxycotinine-O-glucuronine などとも交差反応を示す。したがってコチニンを含めた代謝産物の総濃度を測定していると思われる。CYP2A6 や UGT4A などの活性の個体差などを考えた場合、もしそれらの酵素活性が正常範囲であった場合には総コチニン量を測定した方が、むしろ好都合であるのではないであろうか。

最近、Nakajima ら<sup>14,15)</sup> は CYP2A6 遺伝子多型には個体差が高い頻度で見られ、それらの個体差によりニコチンの代謝過程に違いが見られることを報告した。CYP2A6 の代謝能の程度を簡易的にみる方法としてはコチニン/ニコチン血中濃度比が用いられている。図 2 に示すよう

に、遺伝子多型別にコチニン/ニコチン血中濃度比を検討すると CYP2A6\*4 のホモ接合体ではほとんど 0 で、ヘテロ接合体では低下している。17 種類以上明らかになっている CYP2A6 遺伝子多型の中で、日本人には CYP2A6\*1B, CYP2A6\*4, CYP2A6\*7, CYP2A6\*8, CYP2A6\*9, CYP2A6\*10, CYP2A6\*11 が認められている。特に CYP2A6\*4 と CYP2A6\*9 の遺伝子頻度は約 20% と高い。CYP2A6\*4, CYP2A6\*7, CYP2A6\*9 または CYP2A6\*10 の多型のホモ接合体、あるいは、いずれかを組み合わせのヘテロ接合体は代謝能が低くなることが示されている。また白人における遺伝子多型については、CYP2A6\*2 を持つ喫煙者では血中コチニン濃度が通常の喫煙者に比べて低い傾向を示し、CYP2A6\*1 のホモ接合体をもつ喫煙者は血中のコチニン濃度が高いことが報告されている。しかし、喫煙の指標となる一酸化炭素レベルも同様にそれぞれ低値および高値を示しているため、喫煙者におけるニコチン代謝能を評価する場合には、喫煙量または喫煙の深度が影響している可能性を考慮する必要があると示唆される。

筆者らは 2007 年から小学校 4 年生の学童に対して受動喫煙検診を行っている。この受動喫

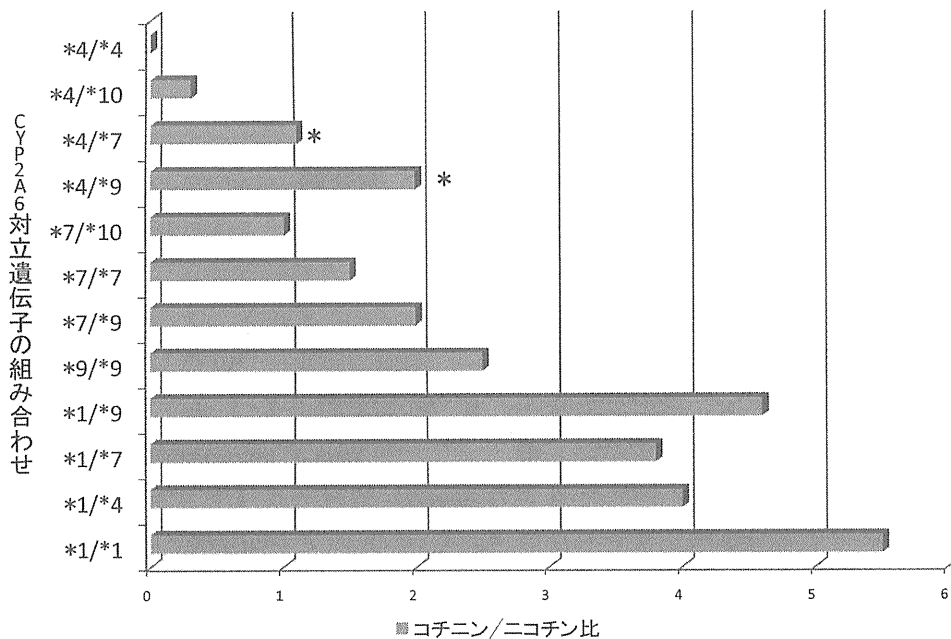


図 2 CYP2A6 対立遺伝子組み合わせ別のコチニン/ニコチン比 (文献 14 を改訂) \*は CYP2A6 \* 1 / \* 1 と比較した場合に p<0.05

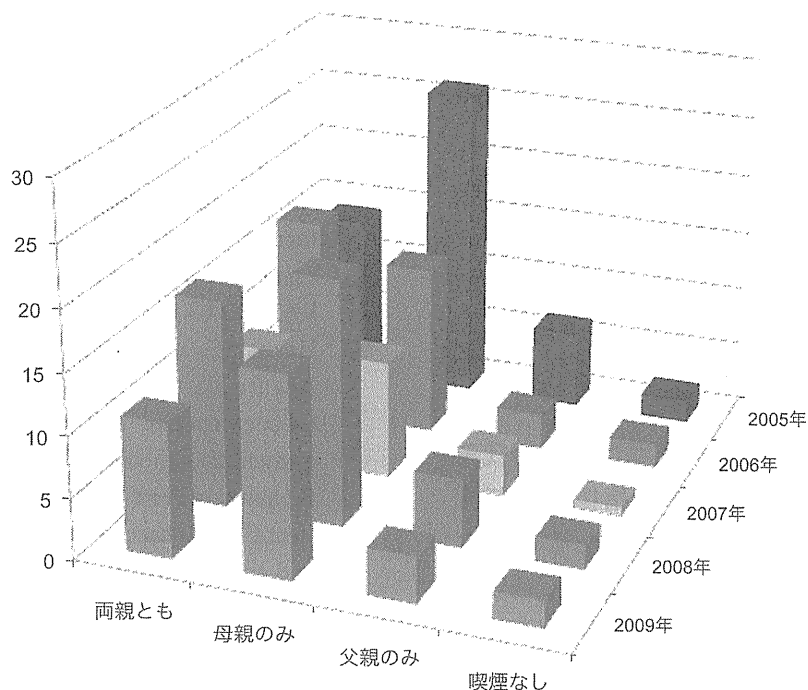


図3 両親の喫煙別平均尿中コチニン量 (ng/mL)

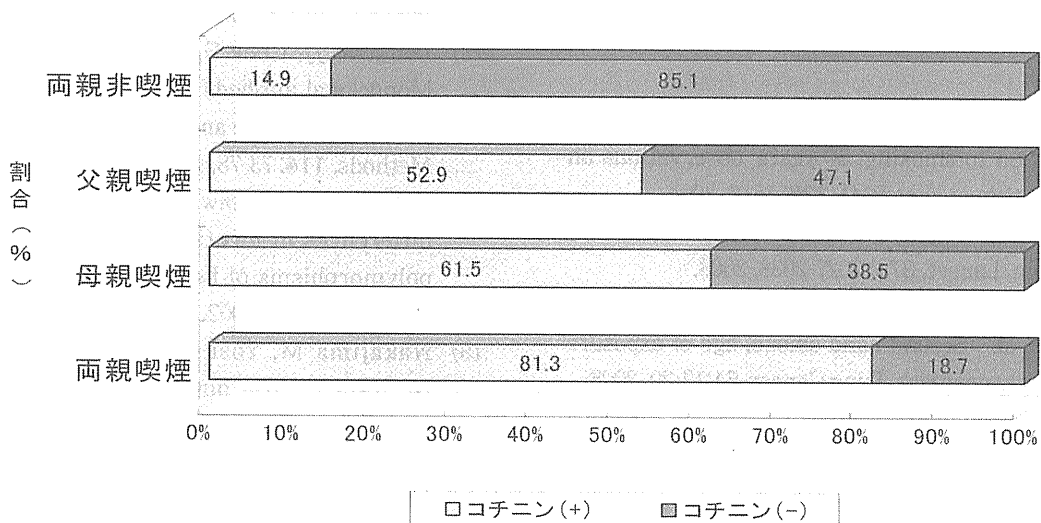


図4 受動喫煙検診におけるコチニン陽性/陰性 (0.5ng/mL以下) の比率

煙検診は両親の喫煙に関するアンケート調査および児の尿中コチニン濃度測定する検診で、熊谷市の事業として公費負担で希望者(毎年1,300~1,400名)に実施しているものである。詳細は過去の文献を参照して頂きたい<sup>16-18)</sup>が、両親の喫煙、特に母親の喫煙の有無および喫煙量と児の尿中コチニン濃度は良好に一致する。すなわち、両親および母親のみが喫煙している児の尿中コチニン濃度は父親のみが喫煙している児や両親ともに非喫煙者の児のコチニン濃度より

数倍高い(図3)。この結果を見ると子どもの受動喫煙は両親の喫煙、特に母親の喫煙の影響を強く受けていることが分かる。しかし、その中で両親共に喫煙、母親のみ喫煙、父親のみ喫煙および両親共に非喫煙の児童を4群に分類し、尿中コチニン濃度を比較したところ両親共に喫煙者および母親が喫煙しているにもかかわらず、尿中コチニンがほとんど検出されない児童がそれぞれ18.7%および38.5%に存在した(図4)。筆者らはこれらの理由は、家内での両

親との接触時間の問題であると考えていた。しかし CYP2A6 の遺伝子多型の個体差, 特にニコチン代謝能の欠落した CYP2A6\*4 の頻度が 20% と高頻度であることを考えれば, 両親ともに喫煙している児童での尿中コチニンの検出頻度が 18.7% と高い理由は納得がいくのかも知れない。

## 6. まとめ

尿中のバイオマーカーの中でニコチンの代謝物であるコチニンは受動喫煙の指標として充分, 臨床的な使用が可能と考える。その場合にはニコチンからコチニンへ変換する CYP2A6 の遺伝子多型の多様性を常に考えておかなければならない。また今後, 臓器の発がんとの関連性をみる場合には, 尿中のたばこ特異的ニトロサミン代謝産物の正確な測定が必須であると思われる。

### ■文献

- 1) Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I :Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors *BMJ*, **328**: 1519, 2004.
- 2) Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC: Tobacco addiction, *Lancet*, **371**: 2027-2038, 2008.
- 3) Asomaning K, Miller DP, Liu G, Wain JC, Lynch TJ, Su L, et al. : Second hand smoke, age of exposure and lung cancer risk. *Lung Cancer*, **61**:13-20, 2008.
- 4) Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington (District of Columbia): Office of Health and Environmental Assessment and Office of Research and Development, 1992.
- 5) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. vol. 32. Lyon, FR: IARC; Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1. Chemical, Environmental and Experimental Data; p. 419-430, 1983.
- 6) Hoffmann D, Hecht SS: Nicotine-derived N-nitrosamines and tobacco-related cancer: current status and future directions, *Cancer Res*, **45**: 935-944, 1985.
- 7) Hecht SS: Human urinary carcinogen metabolites: biomarkers for investigating tobacco and cancer, *Carcinogenesis*, **23**, 907-922, 2002.
- 8) Stepanov I, Carmella SG, Han S, Pinto A, Strasser AA, Lerman C, et al.: Evidence for endogenous formation of N'-nitrosornicotine in some long-term nicotine patch users, *Nicotine Tob Res*, **11**: 99-105, 2009.
- 9) Hecht SS, Ye M, Carmella SG, Fredrickson A, Adgate JL, Greaves IA, et al.: Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in the urine of elementary school-aged children, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **10**: 1109-1116, 2001.
- 10) Hecht SS: Tobacco carcinogens, their biomarkers, and tobacco-induced cancer, *Nat Rev Cancer*, **3**: 733-744, 2003.
- 11) Hecht SS: Progress and challenges in selected areas of tobacco carcinogenesis, *Chem Res Toxicol*, **21**: 160-171, 2008.
- 12) Lodovici M, Bigagli E: Biomarkers of induced active and passive smoking damage. *Int J Environ Res Public Health*, **6**: 874-888, 2009.
- 13) Langone JJ, Cook G, Bjercke RJ, Lifschitz MH: Monoclonal antibody ELISA for cotinine in saliva and urine of active and passive smokers, *J Immunol Methods*, **114**: 73-78, 1988.
- 14) Nakajima M, Kuroiwa Y, Yokoi T: Interindividual differences in nicotine metabolism and genetic polymorphisms of human CYP2A6, *Drug Metab Rev*, **34**: 865-877, 2002.
- 15) Nakajima M, Yoshida R, Fukami T, McLeod HL, Yokoi T: Novel human CYP2A6 alleles confound gene deletion analysis. *FEBS Lett*, **569**: 75-81, 2004.
- 16) 井埜利博: 受動喫煙解体新書, 171p. 最新医学社, 大阪, 2008.
- 17) 井埜利博: 喫煙病学 (井埜利博監修), 321p. 最新医学社, 大阪, 2007.
- 18) Ino T, Shibuya T, Saito K, Ohshima J, Okada R: A passive smoking screening program for children. *Prev Med*, **42**: 427-429, 2006.

---

### Urinary Biomarkers for Tobacco-induced Diseases

Toshihiro Ino\*

\* Faculty of Health Science, Gunma Paz College

特集

たばこ対策の今

日本産たばこの主流煙の  
化学分析からみるたばこの害

稲葉 洋平    内山 茂久    櫻田 尚樹

保健師ジャーナル  
第67巻 第5号 別刷  
2011年5月10日 発行

医学書院

# 日本産たばこの主流煙の 化学分析からみるたばこの害

国立保健医療科学院生活環境研究部

稲葉洋平／内山茂久／櫻田尚樹



国立保健医療科学院が行った研究結果から、たばこの主流煙と副流煙がどのように測定されるのか、喫煙者の主流煙曝露量はたばこパッケージ表示量どおりなのかを紹介。また、電子たばこ蒸気中に含まれる有害物質や、医薬品として販売されているたばこに似た薬用吸煙剤についても解説する。

## はじめに

2005(平成17)年2月27日に、世界保健機構(WHO)の「たばこ規制に関する世界保健機関枠組条約」(FCTC)が発効されました。このFCTC第9条「たばこ製品の含有物に関する規制」と第10条「たばこ製品についての情報の開示に関する規制」にもとづき、たばこ製品の含有物(たばこ葉中の化学物質)および排出物(主流煙中の化学物質)の新しい国際標準化試験法を確立するWHOたばこ研究室ネットワーク(TobLabNet)が設立されています。

これまで、国立保健医療科学院は、この世界的たばこ研究グループTobLabNetに参画し、たばこの主流煙中の有害化学物質、たばこ葉に含有される化学物質の測定法の開発および国産たばこ銘柄の測定を実施してきました。そこで本論文では、これまでの研究によって得られた結果、情報などを利用してたばこの主流煙と副流煙がどのように測定されて、喫煙者の主流煙

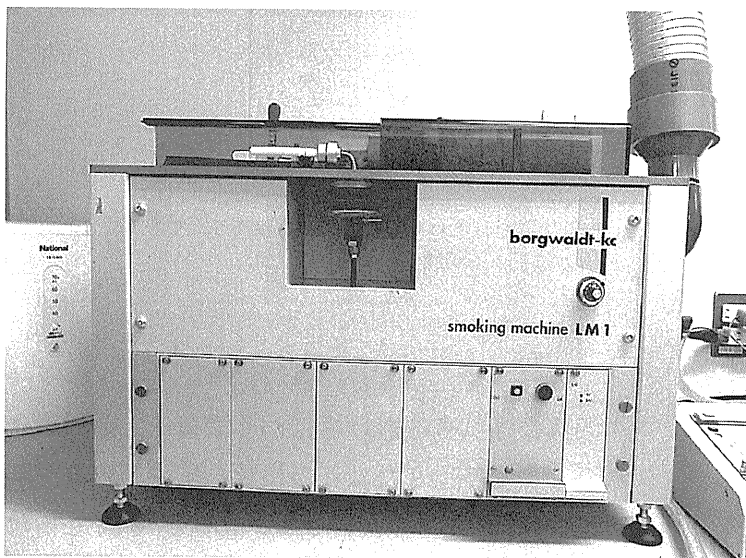
曝露量はたばこパッケージ表示量どおりなのかについて説明します。さらに、ここ1,2年急速に普及した電子たばこ蒸気中に含まれる有害物質について、また、医薬品として販売されているたばこに似た薬用吸煙剤についてもあわせて解説します。

## たばこ主流煙とは

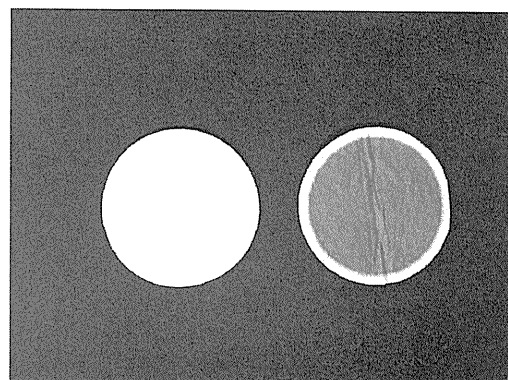
たばこ主流煙とは、喫煙者が喫煙時にたばこの末端(吸い口)から吸い込む煙をさします。この主流煙には、依存性のあるニコチン以外にも発がん性を有する有害化学物質が粒子・ガス成分に多数含有されています。たとえば、粒子成分には、国際がん研究機関(IARC)の発がん性リスク一覧においてグループ1(ヒトに対する発がん性が認められる)に分類されたたばこ特異的ニトロソアミン類と多環芳香族炭化水素なども含有されています。多環芳香族炭化水素としては、大気汚染物質で知られているベンゾ

図1 機械喫煙装置(主流煙用)とタール重量の計算

a. 機械喫煙装置



b. タール重量の計算方法



捕集前のフィルター (A)      捕集後のフィルター (B)

タール量を求める式

$$\text{タール量} = (\text{Bの重量} - \text{Aの重量}) - \text{Bの水分量} - \text{Bのニコチン量}$$

[a]ピレンなどがこれにあたります。また、ガス成分には、同じくグループ1に分類されたホルムアルデヒドをはじめとするアルデヒド類なども含まれます。ホルムアルデヒドとアセトアルデヒドは、国内では厚生労働省によって室内濃度指針値が定められている化学物質となっています。もちろんたばこ煙そのものもグループ1に分類されています。

次に、たばこのパッケージに表示されている値は、何を意味するものなのでしょうか？ これは、たばこ1本あたりを消費する際に発生する主流煙中のタール・ニコチン量となっています。

わが国では、たばこ事業法施行規則にもとづき「財務大臣の定める方法により測定したたばこ煙中に含まれるタール及びニコチン量」と定義されています。そして、これら成分の測定は国際標準化機構(International Organization for Standardization; ISO)の手法にもとづいています。その手順は、図1aに示す機械喫煙装置を用いてたばこの末端(吸い口)部より放出されるたばこ主流煙をガラスフィルターに捕集して(図1b)、分析装置によって測定します。

測定手順としては、まず捕集したフィルターの重さを測定し、次にフィルターの水分量、ニコチン量をそれぞれ測定し、最後にタール量を図1の式から求めます。

このときの重要なのが喫煙法です。ISOによる喫煙法は、吸煙量が35 mL、吸煙時間が2秒、吸煙間隔が60秒と指定されています。この喫煙法によるたばこ1本を消費する吸煙回数は、6~8回となります。そしてたばこ吸い口のフィルター部分に設けられた通気孔が開放と指定されています。

以上の手順によりたばこパッケージに表示されるタール・ニコチン量が決定されていますが、このたばこの表示量には、少し違和感を覚えませんか？ 多くの喫煙者で、たばこ1本あたりで曝露するタールとニコチン量が、パッケージの表示どおりになるのでしょうか？

## たばこパッケージ表示量の 問題点

これまでの研究では、喫煙者のたばこの吸い方は、上記ISOで定められた方法とは必ずし



図2 同銘柄たばこフィルター上部にある通気孔  
図中の数値はパッケージ表示タール量を示す。



も一致しないと報告されています<sup>1)</sup>。さらに、喫煙者が日常的に用いているたばこから低タール・低ニコチンのたばこに変更したとき、必要摂取量のニコチンを体内へ取り込もうとするため、喫煙行動パターンが変化することがわかっています。具体的には、吸煙回数が増加し、深く吸い込むといった変化が生じることが報告されています<sup>1,2)</sup>。

実は、たばこ会社のホームページを見ると、ISO法で捕集した主流煙のタール・ニコチン量が必ずしも喫煙者の曝露量と同じであるとは言いきれないと記述されています。そしてそこには、低タール・低ニコチンたばこに関する問題が存在しています。

2009年の日本たばこ協会の発表によると低タール・低ニコチンたばこは、とくにタール1 mg、ニコチン0.1 mgが国内における販売量の24.5%を占めるまでになっています。一方で、最近の私たちの研究成果では、燃焼する前のたばこの葉1 gあたりのニコチン量は、たばこ銘柄にかかわらずほぼ一定であることがわかっています。このような結果からISO法にもとづいたたばこパッケージ表示量は、たばこフィルター通気孔数に関係するのではないかと推測しています。現実には、同じブランドのたばこでも、表示ニコチン・タール量が低いものほど、より多くの通気孔があげられています(図2)。

表1 機械喫煙装置に利用する喫煙法の比較

項目	ISO	HCI
1回の吸煙量	35 mL	55 mL
吸煙時間	2秒	2秒
吸煙間隔	60秒	30秒
たばこフィルター		
通気孔の開閉	0%	100%

ISO法：たばこパッケージ表示に使用されている  
HCI法：人の喫煙行動に近いと考えられている

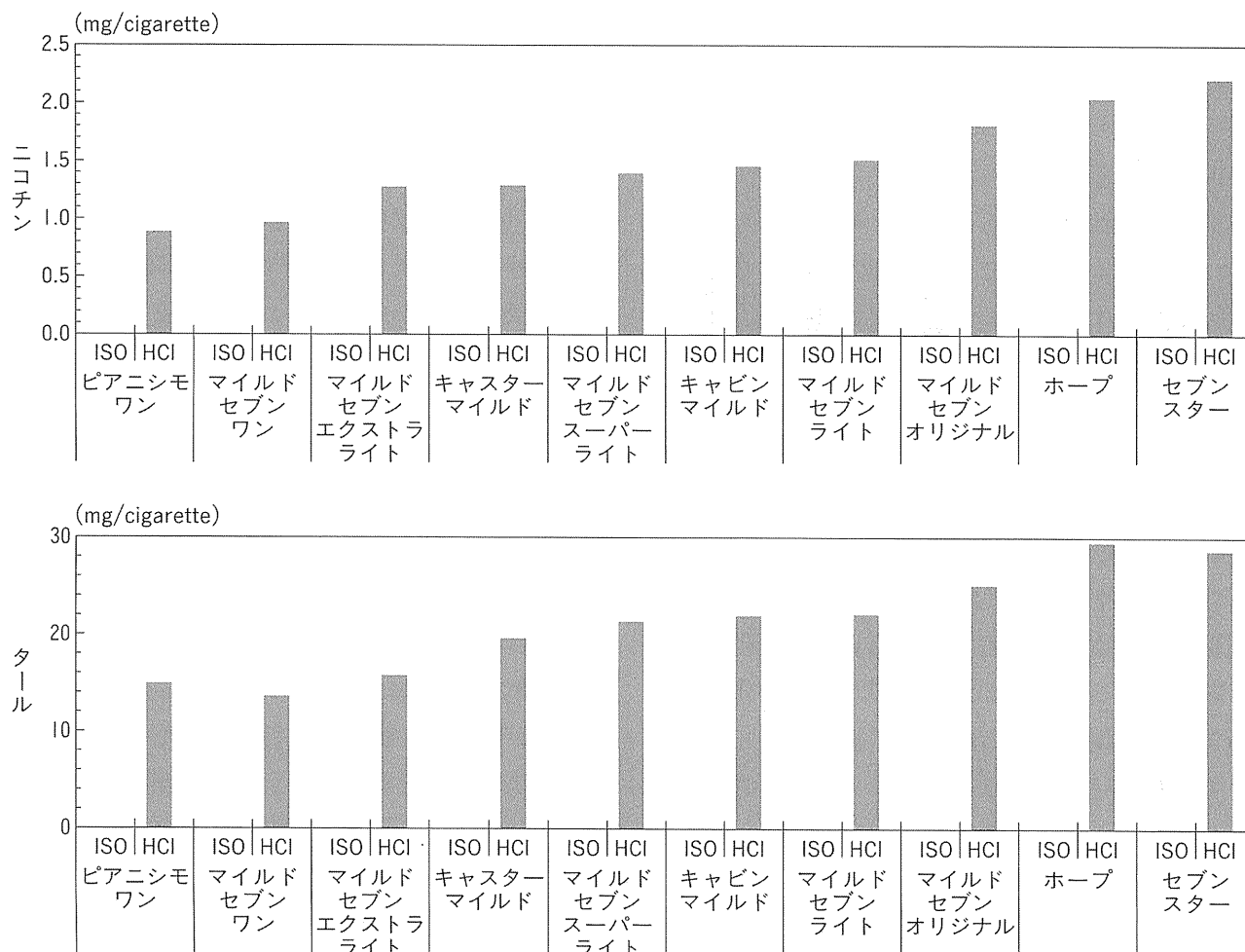
これまでたばこは、紙巻たばこのフィルター部分に通気孔を設けるばかりでなく、活性炭を織り交ぜるなどたばこの機能に工夫を加えてきました。その結果として、ISO法で測定した場合には、多種多様な主流煙タール・ニコチン量を有するたばこが開発・販売されていると考えられます。これらに対し、FCTCでは、マイルドやライトなど健康影響の軽減を連想させる表現について規制を設ける方向にあります。

## 喫煙者の主流煙曝露量とは

ではどうすれば喫煙者の実際の曝露量を測定できるのでしょうか？ そのひとつの方法が、喫煙法を変えることです。カナダ保健省は、これまでのISOの機械喫煙法による評価に限界があることから、喫煙者の吸い方に近いヘルス・カナダ・インテンス(HCI)法を提案し、近年この喫煙法による機械喫煙評価が行われはじめています。カナダでは、ISO法とHCI法で捕集後、測定した値をタバコパッケージ表示に利用しています。この喫煙法は、1回の吸煙量が55 mLでそのときの吸煙時間が2秒、吸煙間隔が30秒、そしてたばこフィルター部分に設けられた通気孔を閉鎖すると指定されています(表1)。

これまでに私たちの研究グループは、日本人喫煙者を対象としてその吸煙量を調査したとこ

図3 喫煙法による国産たばこのタール・ニコチン量



(文献3)をもとに作成

ろ、ニコチン表示量が0.6 mg未満のたばこを吸う喫煙者は、平均で58.4 mLの吸煙量であり、0.6 mg以上の場合は、同値50.0 mLでした<sup>2)</sup>。この研究結果から日本人喫煙者は、ISO法よりもHCI法に近い喫煙行動を行うようです。これは、低タール・低ニコチンたばこを喫煙する喫煙者がより多くのニコチンを体内に取り込むためにたばこの煙をより多く吸い込む行動(「代償性補償喫煙」)を行ったと考えられます。

では、最後に国産たばこをISO法とHCI法の両喫煙法で捕集し、タール・ニコチンを測定した結果を図3に示します<sup>3)</sup>。このグラフから、喫煙法が変わるだけでタール・ニコチンの曝露量が大きく変わることがわかります。ISO法では、確かにパッケージ表示の値を示します

が、HCI法では、パッケージ表示と異なり各銘柄間の差異が小さいことがわかります。このことから、たばこの吸い方が喫煙者の主流煙曝露に重要であることがわかります。

## 副流煙とは

主流煙とともに問題となっている副流煙とは、主流煙同様に機械喫煙装置を用いてたばこを喫煙させ、たばこ先端から発生する煙をすべて回収したものの総称です。この副流煙には、主流煙と同様に多くの有害化学物質が含まれており、副流煙もIARCグループ1に分類されます。この副流煙を回収するために、主流煙と

異なった副流煙捕集用の機械喫煙装置を使用します。一般的に、副流煙は主流煙と比較すると有害化学物質量が3~10倍高いと報告されています。

現在、国産たばこの各喫煙法による副流煙の測定結果はわずかであるため、今後の研究が望まれています。一方で、受動喫煙に関する評価を行う際には、あくまでも副流煙は参考程度にとどめる方がよいと考えます。なぜならば受動喫煙による曝露量は、喫煙者の喫煙行動以上に評価が難しいと考えられているからです。それは受動喫煙では、受動喫煙者が副流煙をすべて吸い込むわけではなく、副流煙が外気で希釈されたものや空気中の化学物質が反応した二次生成物を吸い込むためです。このような受動喫煙の影響を測る方法の1つとして、生体影響指標となる体内から排出される化学物質の量を測定することで詳しいたばこの煙による健康影響がわかるようになってきました。

現在多くの研究で使用されている生体指標物質としては、ニコチンの代謝物であるコチニンがあり、この測定結果を用いてたばこ煙による健康影響が評価されつつあります。私たちの研究班の結果でも、小学生児童の尿中コチニン濃度を測定したところ、29.0%(カットオフ条件は、5 ng/mg Creatinineとした)の児童に受動喫煙の影響が認められ、家族の喫煙状況により大きく変動し、児童との接触時間の長い母親が喫煙する場合において、とくにコチニン濃度が高いことが観察されました<sup>4)</sup>。

## 最近のたばこの話

### ■電子たばこ

このところ、「電子たばこ」という製品の話を耳にする機会があると思います。電子たば

こは、専用カートリッジ内にたばこ味やフルーツ味に調製した香料を含んだ液体を電熱線によって蒸気化させ、この蒸気を直接口に吸入することでたばこのように使用することを目的とした製品です。受動喫煙防止の対策が進むなか、電子たばこの利用の増加が認められます。

2010年8月にいくつかの電子たばこのカートリッジにニコチンが含まれると国民生活センターから発表がありました。この発表の主旨は、人の健康への影響ではなく、該当する電子たばこ製品が薬事法違反の問題があるという点でした。しかしながら、私たちの研究では、電子たばこから発生する蒸気中にホルムアルデヒドをはじめとするアルデヒド類が含まれることを報告しています<sup>5)</sup>。現在、ホルムアルデヒドの発生には規制はありませんので、使用する際には気をつけて使用していただきたいと思えます。

### ■薬用吸煙剤

次に、薬局で販売されている薬用吸煙剤に「ネオシーダー」という薬があります。この薬は、喫煙者を対象としており、鎮咳・去痰を目的としています。この薬は、外観と使用法が、市販の紙巻たばこと同じとなっています。本剤は上記の目的のために、販売や使用がされてきたのですが、近年、本剤にニコチンが含まれているとの報告があり、たばこと同様の健康への影響も懸念されるようになってきました<sup>6)</sup>。そのためパッケージには、禁煙目的で使用しないように記載されています。

さらに、2010年10月からたばこは値上げとなりましたが、この製品はたばこより100円近く安く購入できる状況です。今回、私たちは、ネオシーダーをたばこ主流煙と同様の化学分析を行ったところ、たばこと同様の化学物質が検出されて、その量はたばこと同程度でした。

## ■無煙たばこ、飴たばこ

最後に、無煙たばこと Dissolvable Tobacco (飴たばこ)について紹介します。現在、FCTCを批准した国では、受動喫煙防止に向けた取り組みが進んでいます。わが国でも、2009年には、「受動喫煙防止対策のあり方に関する検討会報告書」がとりまとめられるなど受動喫煙に対する対策がまとまりつつあります。さらに神奈川県では、2010年4月より「神奈川県公共施設における受動喫煙防止条例」を施行するなど、受動喫煙に対する規制も行われています。

このような社会状況において2010年に無煙たばこ「ゼロスタイル・ミント」が発売されました。また現在、海外では Dissolvable Tobacco という、外見はキャンディーやドロップと同様で、たばこ葉の粉末を練りこみ香料が添加されたたばこが販売されています。この製品のパッケージは、一見するとタブレット型の食品と間違えるかもしれないぐらい魅力的です。この飴たばこは、非喫煙者の喫煙導入になるばかりでなく、赤ちゃんの誤飲事故が報告されています<sup>7)</sup>。今後、このような製品が少しずつ販売される可能性があるのではないのでしょうか？

## おわりに

本論文では、たばこの煙を科学的側面から紹介しました。現在、主流煙の化学分析データは、今回説明したタール・ニコチンばかりでなく他の有害化学物質についても蓄積されています。一方で、副流煙と受動喫煙に関する研究は、健康影響の評価が難しいために、これからさらなる発展が期待されています。また、最近のはたばこの増税と受動喫煙問題が出てきたために、新規のたばこ製品などが販売されるように

なりました。このような新規たばこ製品についても、研究・情報収集が必要になってきます。これからも、保健指導をするために必要な情報提供ができるように研究を進めていきたいと考えています。

### ●文献

- 1) Hammond D, et al.: Smoking topography, brand switching, and nicotine delivery: results from an in vivo study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14: 1370-1375, 2005.
- 2) 鈴木元: 日本人喫煙者の喫煙行動パターン及びバイオマーカーを用いた曝露評価. 平成20年度厚生労働省科学研究費補助金 第3次対がん総合戦略事業「たばこ規制枠組条約に基づく有害化学物質等の新しい国際標準化試験法に関する研究」平成20年度分担報告書(主任研究者: 遠藤治). 12-24, 2009.
- 3) Endo O, et al.: Nicotine, tar, and mutagenicity of mainstream smoke generated by machine smoking with International organization for standarzation and Health Canada intense regimens of major Japanese cigarette brands. *Journal of Health Science*, 55: 421-427, 2009.
- 4) 吉見逸郎ほか: 地域における受動喫煙曝露の実態に関する検討 第1報, 平成21年度厚生労働省科学研究費補助金 第3次対がん総合戦略事業「たばこ規制枠組条約に基づく有害化学物質等の国際標準化試験法及び受動喫煙対策を主軸とした革新的ながん予防に関する研究」平成21年度分担報告書(主任研究者: 稲葉洋平). 79-83, 2010.
- 5) Uchiyama S, et al.: Determination of acrolein and other carbonyls in cigarette smoke using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2, 4-dinitrophenylhydrazine. *Journal of Chromatography A*, 1217: 4383-4388, 2010.
- 6) 田中英夫ほか: ネオシーダーのニコチン含有状況から見た医薬品としての妥当性の検討. *日本公衛誌*, 49: 929-933, 2002.
- 7) Connolly G, et al.: Unintentional Child Poisonings Through Ingestion of Conventional and Novel Tobacco Products. *Pediatrics*, 125: 869-899, 2010.

稲葉洋平 ● いなば・ようへい

国立保健医療科学院 研究情報センター  
〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6