

## 低ニコチンシガレットへの移行期にみられた喫煙者におけるニコチン動態の変動について

井谷 舜郎\*

### はじめに

わが国では、1988年（昭和63年）に初めて低タール低ニコチンシガレットが発売された。その後の数年間、特に1992年以降に、多くの喫煙継続者や新喫煙者はこの第2世代のニコチン摂取方法に切り替えたと推測されている。この新世代シガレットの喫煙では、表示を超える多量のニコチンが摂取されるという実験的研究が報告されているが、実際の喫煙者におけるニコチン動態変動の有無に関する報告は殆どない。筆者は、1994年から約9年間、機関誌「喫煙科学」に喫煙者、非喫煙者の血液と尿のニコチンとコチニンなどのデータ分析と私見を連載させて貰った<sup>1)</sup>が、その基資料は、1983年頃から1994年まで、第2世代への移行期前後に実施した同一職域における勤務者諸氏の協力による蓄積データで、血液と尿試料のニコチン・コチニンはFTD-GC法で、89年以降はルチンの臨床検査値も追加測定し、結果はその都度日本臨床病理学会などで発表した。今回は、以下に記載するように、喫煙者を年代順の3群に分け、喫煙と関連する指数の変動について改めて検証的な検討を試みた。

N1群：第1世代期；88年まで<sup>2)-4)</sup>

N2群：移行期；89年～91年<sup>5)-7)</sup>

N3群：第2世代定着期；92年～94年<sup>8)</sup>

### プロローグ

コチニン濃度は1日の喫煙本数（CPD）と相関があると言われている。一方、喫煙直後のニ

コチニン濃度（初期ピーク）はパフの仕方（パフモード）で決まるが、その後の持続濃度の高低は喫煙の頻度（本数）の影響を受けることを示唆する実験（図-1）を約18年前に行っていた。図の#1と#2はどちらも元喫煙者で、#3が現喫煙者である。#2は爽快感得られず摂取ニコチンの少ない例である。#1と#2の喫煙前（Bf）の血液と尿のコチニンは検出されず、現喫煙者で無いと判断でき、#3の喫煙前コチニン濃度（血中40 ng/ml、尿中250 ng/mgCr）から1日20本未満の現喫煙者と推測可能<sup>1)</sup>で、喫煙本数とコチニン値間の相関はかなり良い。一方、#3現喫煙者における喫煙前の血中ニコチン濃度は約20 ng/mlと高値であるのに、喫煙後の最高値（Cmax）の約40 ng/mlは日ごろ喫煙していない#1と#2の各最高値と殆ど変わらない。前回までの喫煙による血中ニコチンの累積濃度は、喫煙直後のニコチン急上昇に強い影響を及ぼさないことが示唆される。また、現喫煙者と#1の最高値は喫煙直後（\*）に高く鋭いピーク（初期ピーク）を造り、且つ尿中に顕著な高濃度ニコチン排出を伴っている。対照的に、#2では、血中ニコチン濃度の初期ピークが認められず最高値は喫煙後15分（\*\*）と遅れて出現し、且つ尿中ニコチン排出は極めて少ない。#2の場合は、ニコチン摂取量が著明に少ないにも拘らず尿中に排出されずその殆どが体内に高濃度で残留しコチニンに代謝されたと推測される。尿中にニコチンが高濃度で排出されるかどうかは、左心室から大動脈中に拍出されるニコチン塊拍出量のニコチン濃度の高低によって左右される。即ち、パフ中のニコチン量とその吸入速度、吸入

\* 元喫煙科学研究財団専務理事

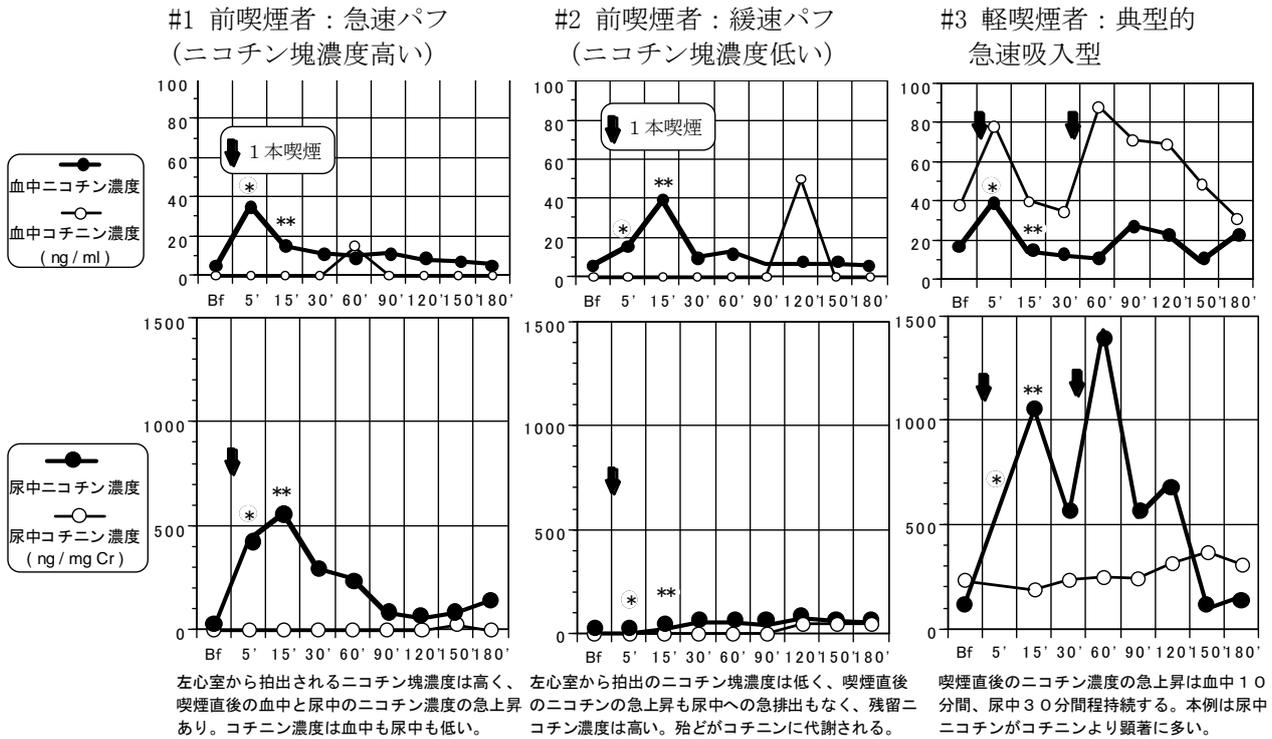


図-1 シガレットの喫煙による血中（上段）および尿中（下段）のニコチン・コチニン濃度の経時的変化<sup>4)</sup>

\* 喫煙後5分、\*\* 15分後のニコチン濃度（本文参照）

に要する時間によって異なり、同じ量のニコチンであっても短時間で吸入した方がニコチン塊濃度は高く、従って、静脈血中ニコチン濃度の初期ピークも高く、尿中濃度も高くなる<sup>1)</sup>と考える。逆に#1のように、高い初期ピークや尿中ニコチン濃度が高い場合、強く速いパフ吸入があったと推定可能と考えられる。一般に、パフに起因するニコチンの血中濃度は秒単位で変化し、尿中濃度は分単位で変化する。これに対してコチニンの血中濃度は時間単位で変わり、尿中濃度は日単位で変化する。つまり、時間差が顕著である。今回は、「尿中のニコチン濃度とコチニン濃度の比  $n/cR$  (n/cR)」をパフモードの推測手段として採用してみた。#3の喫煙者の日常では、 $n/cR$  は1を越えており、急速吸入型のパフモードと考えられる。

### 観測した喫煙者の数と年齢および1日喫煙本数の変化

平均年齢は、N1は35歳でN2とN3は約40歳と、少し年齢の差が認められた（表-1）。また、

男女差が著しくそれぞれ特徴がある（表-2、図-2）。

男性N1群では、2箱あるいはそれ以上の喫煙者がかなりみられたが、N2、N3と経過するに従い、1箱喫煙者が圧倒的に多くなった。女性では、1日30本を超える喫煙者は全群を通してみ

表-1 喫煙者数と年齢

	例数	平均	p 値
N1	85	34.8 ± 8.8	} 0.0044 S } 0.0091 S
N2	124	39.1 ± 10.8	
N3	169	38.5 ± 11.1	

表-2 男女別1日の喫煙本数

	例数		平均		p 値
	男	女	男*	女*	
N1	63	22	35.1 ± 16.1	11.8 ± 4.5	} < 0.001 } < 0.001
N2	82	42	25.8 ± 12.1	12.4 ± 6.2	
N3	87	82	25.1 ± 12.0	13.9 ± 6.6	

\* 男女間 p < 0.001

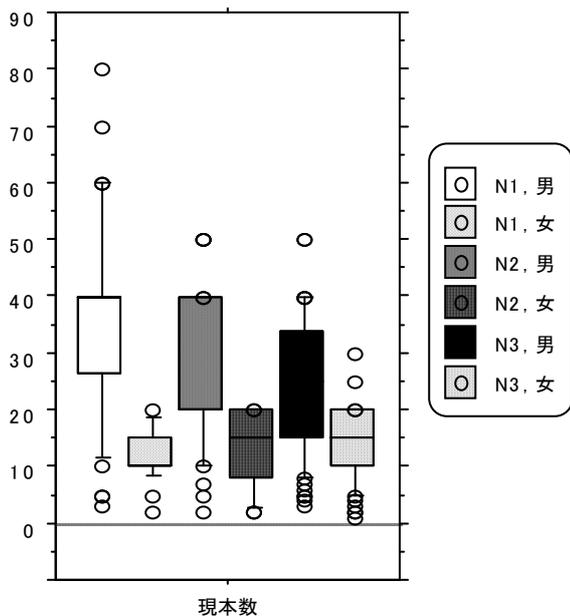


図-2 3群における1日の喫煙本数 (男女別)

られなかった。殆どが1日10本前後、N2、N3と経過するに従い本数の増加傾向がみられ、N3では人数の増加も認められた。時代の流れに従ってか、喫煙においても男女の差が随分薄れてきたようである。今回はこの男女差がどのような分布で示されるかを把握するため可能な限り全例を対象として検討することにした。

### 喫煙本数との相関

各濃度間に尿中コチニン > 血中コチニン >> 尿中ニコチン > 血中ニコチンという安定度の差(時間差)が顕著である。N1では、1日喫煙本数との相関は当然この順序に従っていた。しかし、N2、N3では、相関は低下の傾向がみられた。ニコチン濃度との相関は弱く、特に、尿中濃度とは殆ど相関がみられなくなった。パフモードに変動があった可能性が示唆される。

### 尿中のニコチン：コチニン濃度比

n/cRは、N1と比較して、N2では全般に高くなったが、N3ではN1の近傍値まで復帰した。第1世代期と比べて、移行期のパフモードは全般に強く速く吸入して動脈血中ニコチン塊濃度をより高く、従って尿中ニコチン濃度も上昇したが、定着期には第1世代のモードに復帰の傾向が認

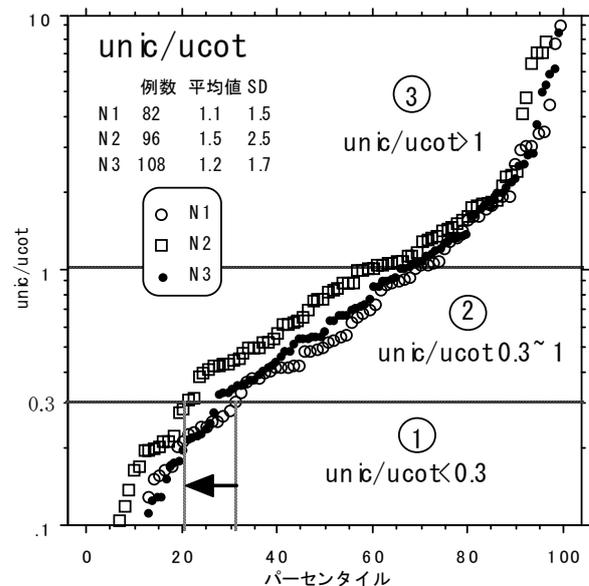


図-3 尿中のニコチン：コチニン比 (unic/ucot)

められた(図-3)。

### 喫煙本数と n/cR の関係

結果をまとめると、以下ようになる(表-3)。

1) 喫煙で吸入したニコチンの殆どはコチニンに代謝されると考えている専門家が現在でも多いが、尿中ニコチン濃度が尿中コチニン濃度の30%以下(n/cR < 0.3)というコチニン排出優勢型の喫煙者数の頻度は、N1で約30%と意外に少ない。平均本数は34本と最多であったがバラつきが大きく、本数とn/cRは逆相関するとは言いきれない。次のN2では人数の頻度は更に減少して20%まで落ち込み、N3では25%近くに

表-3 n/cR < 0.3 と n/cR > 1 の亜群間における例数頻度と1日喫煙本数の比較

	例数	現本数(平均)	最小	最大
尿中ニコチンがコチニンの30%未満				
N1	25	34.4 ± 14.4	10	60
N2	20	23.6 ± 13.8	3	50
N3	29	21.3 ± 11.7	4	40
尿中ニコチンがコチニンより多い				
N1	26	26.3 ± 21.3	5	80
N2	42	24.3 ± 10.3	6	50
N3	38	21.7 ± 9.8	5	40

復帰したが最小群のままで本数が多いという特異性も消失した。

2) 中間の n/cR が 0.3-1 という喫煙者が最大多数派で、N1 では約 40% であったが、N2 45% と増え、N3 40% となった。

3) 尿中ニコチンが多い n/cR > 1 というニコチン排出優勢型の喫煙者数は、N1 20% と最小群であったが、N2 40% と第 2 位になり N3 35% でも第 2 位をキープした。n/cR と喫煙本数との相関は時代と共に薄れてきたようである。

### 男女別 n/cR と pack years との関係

Pack years (PY) は (本数×喫煙年数) ÷ 20 で計算する。N2 と N3 について、ベテランと新人の喫煙者間や性によって n/cR に差異がみいだせるかを検討する (図-4)。一筆書きの内側が女性喫煙者のプロット域である。

女性では、PY 30 を超える喫煙者は少ないこと、n/cR 0.3 以下のニコチン排出優勢型も少ないことが特徴で、男性に比べ本数が少なく、それだけ急速パフ傾向になる可能性が考えられる。最も顕著な n/cR の変動は、PY 30 以上の男性ベテラン喫煙者に認められる。N2 ではかなりのニコチン排出優勢型が認められたのに、N3 ではこの型が減少し中間型が増加したという違いが認

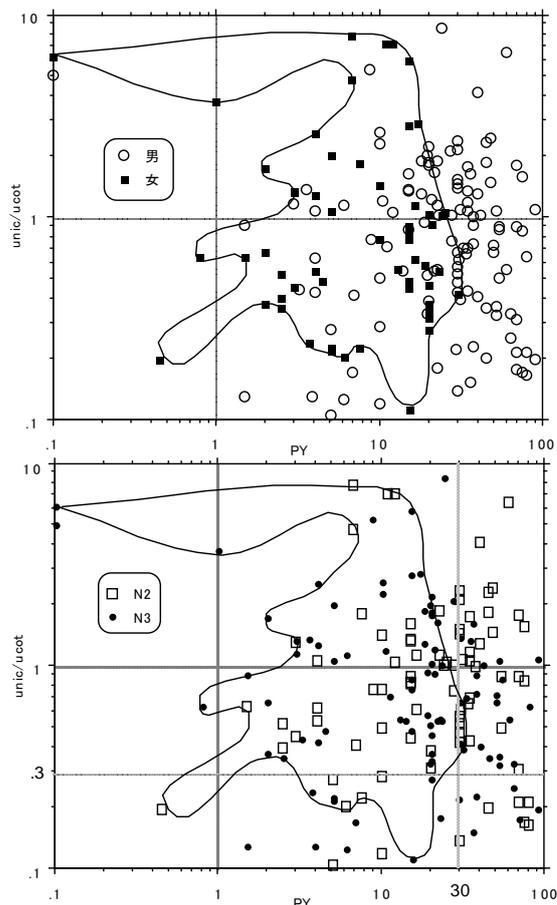


図-4 尿中のニコチン:コチニン比と PY  
上段: 男女比較、下段: N2 と N3 の比較

められ、長期間継続の重喫煙者の方がパフモードの変動は顕著であったことを推測させる。

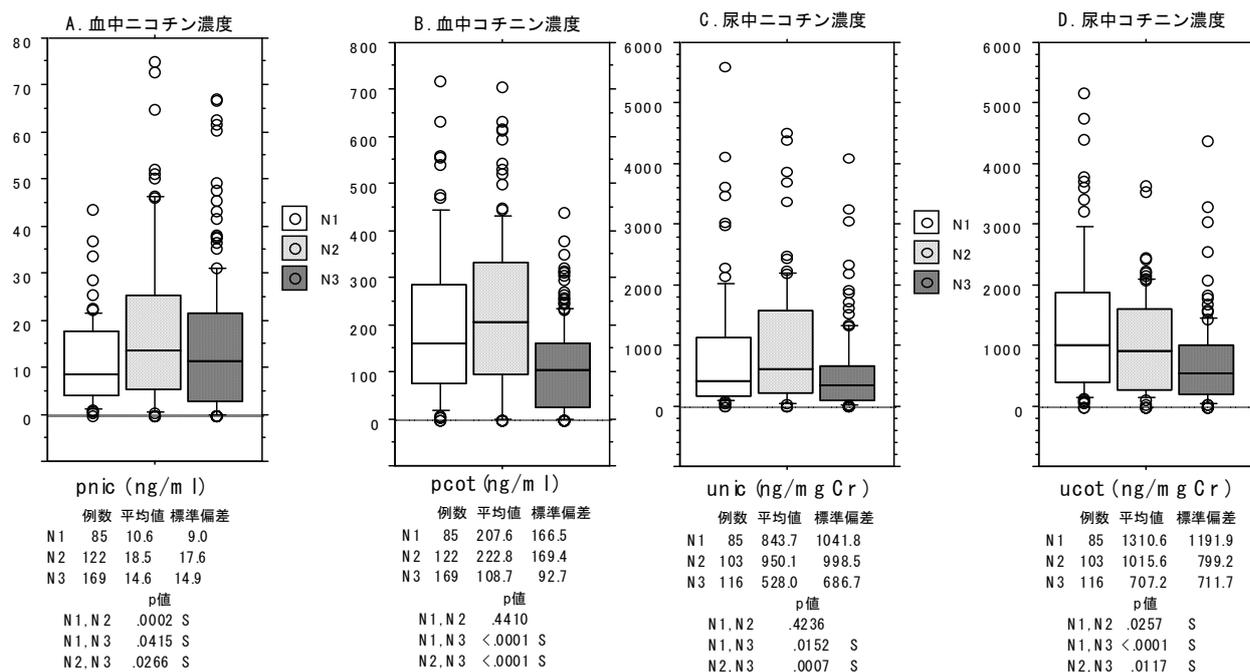


図-5 血中および尿中のニコチン、コチニン濃度 (3群の比較)

## ニコチン・コチニン濃度の統計的検討

喫煙者3群間における血中と尿中のニコチンとコチニンの濃度変動を統計的に検討する(図-5)。

血中濃度の平均値は、ニコチンもコチニンもN2で上昇し、N3で低下した。

一方、尿中濃度では、ニコチンは同じくN2で上昇、N3で低下したが、コチニンはN2で低下、N3は更に低下と乖離が認められた。N1に比べN2では、血中ニコチン値は有意に上昇し値のバラツキがより激しくなり尿中ニコチン値も高い。パフモードがより多様化し、過量ニコチンを急速吸入する喫煙者の急増が示唆される。N2では喫煙本数が相対的に減少した(1箱喫煙者の増加!)ので、それに対応して尿中コチニンの平均値は下降したが、血中コチニンの平均値は上昇を示すという乖離が認められた。パフモード不安定の喫煙者が相対的に増加したことが示唆され、第2世代シガレットへの移行期を反映した特異な現象と考えられる。

N3に至ると、ニコチンの平均値は中等度に低下したが値のバラツキは大きく残り、一方コチニンの平均値とバラツキは著明に低下した。

比較的少量のニコチンを急速吸入するというパフモードに変更した喫煙者が増加し、その結果、体内のニコチン貯留が減少し、血中と尿中のコチニンの顕著な低下に繋がったと考えられる。

## 2箱喫煙者に関する検討

2箱喫煙者はN1では過半数を占め(表-4)、200 ng/ml以上の著高血中コチニン値の頻度は約70%にみられた(図-6の1、2域)。

A. 30 CPD ≤ 喫煙者における血中のニコチン・コチニン濃度

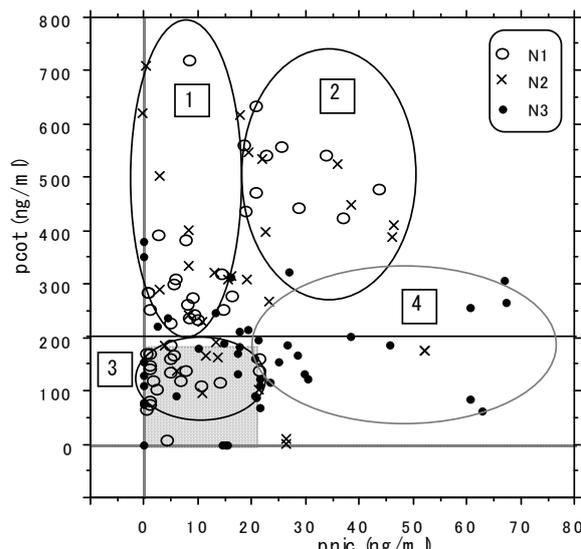


図-6 1日30本以上の喫煙者の血中ニコチン・コチニン濃度

N2、N3と経年に従い重喫煙者の頻度は約1/4に減少し、著高血中コチニン値の頻度もそれぞれ約50%、約30%と下降した。N2はN1と略同じように1、2、3域に分布したが、N3は1域の下部、3域と新たに著高血中ニコチン濃度の4域に多数分布した。なお、3域はN3の全喫煙者値の75%域に略一致した域である。尿中のニコチン濃度とコチニン濃度の分布は群により特徴がある(図-7)。N1の分布は1域のコチニンの著高値、2域と3域のニコチンとコチニンの著高値(図-8、pcot > 300)が目立ち、コチニン排出優勢型の重喫煙者が主体であったことを裏付けている。N2になると1域と2域のコチニンの著高値は全くみられず、替わって3域のニコチン著高値が目立ち、ニコチン排出優勢型が主体となり、パフモードが急速吸入型に替わったことが示唆される。注目すべきはN2で血中コチニン値300以上の著高値喫煙者は少なくないのに、その尿中コチニン値は2500以下と著高値者は皆無で血中値と尿中値に乖離がみられた。過

表-4 1日30本以上の喫煙者の喫煙本数、血中、尿中ニコチン、コチニン濃度(平均値)

	例数 (%)	喫煙本数	最大値	pnic (ng/ml)	pcot (ng/ml)	unic (ng/mgCr)	ucot (ng/mgCr)
N1	47 (55)	42.3	80	11.0	273.8	1100.5	1853.8
N2	32 (26)	38.5	50	19.4	314.6	1320.7	1377.3
N3	44 (26)	35.5	50	21.4	160.9	658.5	1060.7

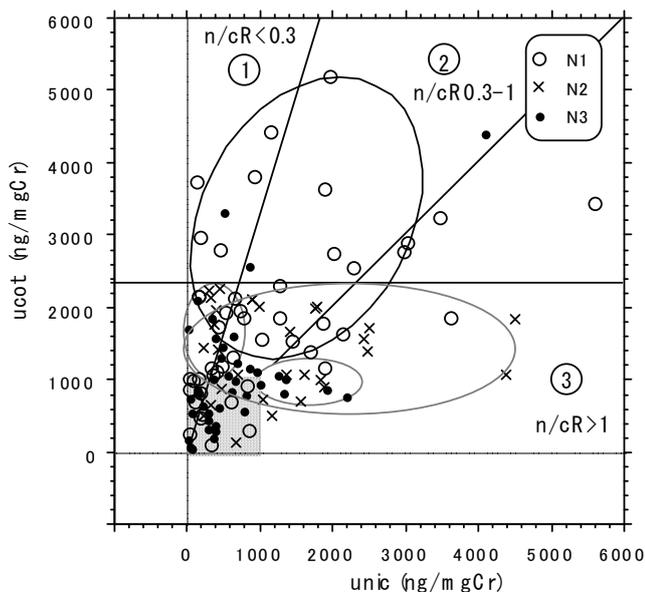


図-7 1日30本以上喫煙者の尿中のニコチン・コチニン濃度

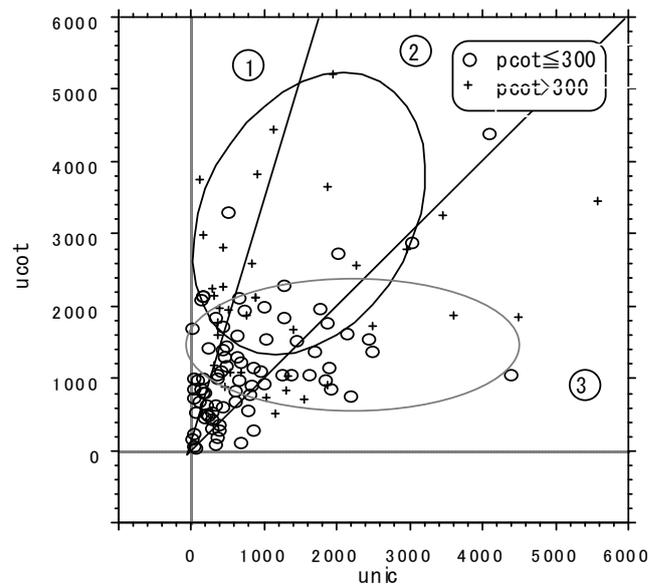


図-8 血中コチニン濃度で群別した尿中のニコチン・コチニン濃度

渡期でパフモード不安定であった証左と考える。N3になると図-6の4域のように喫煙本数依存による血中コチニン濃度著高喫煙者の増加も認められたが、尿中値はニコチンもコチニンも殆どが2000以内と著高値は減少し、パフモードは略安定し過量ニコチン摂取者も減少したと考えられる。平均値の推移では、N2で尿中コチニンだけが減り他は増加し、N3では血中ニコチンだけが高値を維持し他は著減した。

#### まとめと今後の課題

基データで「シガレット銘柄」は調査しなかったため、N2、N3で第2世代へ変更があったかは確定は出来ない。観測データでニコチン・コチニン値の変動が大きいことは当時から気付いており、再現性などに問題がないかを再三チェックしたが異常は見出せず、喫煙者自体のニコチン動態に変化をもたらした原因を検討すべきと考えていた。シガレット喫煙によるニコチン動態解明にはコチニンだけでは不十分でニコチン測定も必要と考えるが文献はない。例えば、ニコチン補償仮説 nicotine-compensation hypothesis というのがある。Pritchard と Robinson (1996)<sup>9)</sup>は、平均的喫煙者はこの仮説で補償される血中コチニン濃度の約50% 低値

をとり完全補償ではないと報告した。我々のデータでは残りの50% 近くはニコチンのまま排出されたと推測可能である。Scherer (1999)<sup>10)</sup>は喫煙補償に関して文献レビューを行った。第2世代へ切り替えるとより強く喫煙されること、パフ容量が増える可能性があることなどを指摘し、尿中ニコチン排出増加についても言及している。Jarvis ら (2001)<sup>11)</sup>は唾液中のコチニンを測定し、第2世代喫煙者では表示値の約8倍量のニコチンを摂取したがコチニンは低値を示したと報告したが、どうして低いのかは言及していない。これらの報告から「第1から第2世代へ切り替えると、より強く喫煙しパフ容量が増え、血中ニコチン濃度はより高くなるが、コチニン濃度は逆により低くなる」のが低ニコチンシガレットの共通した特徴と考えられる。今回の検討では、N2で血中ニコチン濃度は顕著に上昇したのに、尿のコチニンは却って低下し、更にN3では血中ニコチンは高値を維持しているのに、尿中ニコチンや血中・尿中のコチニンはより低値になった。文献の特徴と一致しており、殆どの喫煙者が早々に第2世代シガレットへ切り替えたこと示唆される。ニコチン値の変動から、強いパフモードで強く吸入すると血中ニコチン濃度がより高くなり、即刻、高濃度のニ

コチンが尿中に排出され、残留ニコチン量が減り、従ってコチニン濃度はより低下するという機序がより明快となったと考える。最近、第3世代のニコチン投与方法であるニコチン・パッチやガムが公認された。尿中へのニコチン排出が少なく殆どがコチニンに変換される。Hurtら(2005)<sup>12)</sup>によると、血中コチニン濃度でみて、200 ng/ml以下の禁煙希望の喫煙者は1日22 mg、200-300は33 mg、300以上は44 mgのパッチを貼付するという。第2世代定着期になると200 ng/mlを超える喫煙者の頻度は10%以下と非常に少なくなってきた。代替療法では未変化ニコチンの尿中排出は少ないので、シガレット喫煙時よりも多量のニコチン貯留(=コチニン著高)を来す可能性も考えられ要注意である。最近の喫煙者のニコチン動態はどうなっているのかと併せて検討が望まれる。

#### 文 献

- 1) 井谷舜郎. 喫煙とニコチンとコチニンと. Smoking Science (SRF 機関誌) 1994-2003; 38-71: 34回連載.
- 2) Muranaka H, Higashi E, Itani S et al. Evaluation of nicotine, cotinine, thiocyanate, carboxyhemoglobin, and expired carbon monoxide as biochemical tobacco smoke uptake parameters. Int Arch Occup Environ Health 1988; 60: 37-41.
- 3) Itani S, Higashi E et al. Simultaneous nicotine and cotinine levels in plasma and urine as an index of environmental tobacco smoke uptake, In *Indoor and Ambient Air Quality*, R Perry, P Kirk, Eds, Selper Ltd, London, pp259-66, 1988.
- 4) Itani S, Higashi E et al. A Comparison of plasma and urinary nicotine and cotinine levels in smokers and nonsmokers: nicotine excretion pathways are possibly differential according to the dosage of tobacco smoke uptake. In *Indoor Air Quality*, H Kasuga, Ed, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, pp202-12, 1990.
- 5) 井谷舜郎、東栄吾 他. 喫煙者と非喫煙者におけるたばこ煙由来ニコチンの処理様式. 臨床病理 1989; 37(補冊): 194.
- 6) 井谷舜郎、東栄吾 他. たばこ煙の影響検索におけるニコチン濃度測定の有用性. 臨床病理 1990; 38(補冊): 43.
- 7) 井谷舜郎、東栄吾 他. 喫煙者、非喫煙者における血中、尿中ニコチン、コチニン値とルチン臨床検査値の比較検討. 臨床病理 1991; 39(補冊): 229.
- 8) 井谷舜郎、東栄吾、石井美香. 血中ニコチン異常高値を示す喫煙者に関する検討. 臨床病理 1993; 41(補冊): 380.
- 9) Pritchard WS, Robinson JH. Examining the relation between usual-brand nicotine yield, blood cotinine concentration and the nicotine-“compensation” hypothesis. Psychopharmacology (Berl) 1996; 124: 282-4.
- 10) Scherer G. Smoking behaviour and compensation: a review of the literature. Psychopharmacology (Berl) 1999; 145: 1-20.
- 11) Jarvis MJ, Boreham R et al. Nicotine yield from machine-smoked cigarettes and nicotine intakes in smokers: evidence from a representative population survey. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 134-8.
- 12) Hurt RD, Patten CA et al. Treating nondepressed smokers with alcohol dependence in sustained full remission: nicotine patch therapy tailored to baseline serum cotinine. J Stud Alcohol 2005; 66: 506-16.