

環境たばこ煙の生体内指標

山 田 重 行 (生理衛生学部)

I. はじめに

たばこ煙粒子には多くの有害物質が含まれているため、受動喫煙の生体影響を考える場合、たばこ煙粒子の気道系沈着について理解しておくことは大切である。また、たばこ煙中有害物質やその代謝産物の測定は、各個人のたばこ煙曝露量や吸収量を推定するために必須のものである。本章では、呼吸器系における粒子沈着とたばこ煙曝露の生体内指標について概説する。

II. 吸入粒子の呼吸器系への沈着

1. 全呼吸器系への沈着

吸入された粒子が気道内に沈着するメカニズムは、気道系の解剖・生理や粒子の物理的・化学的性状と関係している。流体力学的観点からは、粒子は次の3つの機序によって気道粘膜に沈着する¹⁾。(1)衝突 気流が方向を変えるとき慣性が起こり衝突によって粒子が気道壁に付着する。この現象は空気粘度の高いところでみられ、鼻腔と肺上葉気管支における沈着はこの機序によることが多い。(2)沈降 粒子の重量効果によるもので、空気の粘度の低下している肺の末梢部に比較的大きな粒子が沈着する場合におこる。(3)ブラウン運動 微細粒子の熱運動によるもので、空気粘度が0である肺胞部でみられる。この運動は $0.5\mu\text{m}$ 以下の粒子の拡散において重要になってくる²⁾。副流煙の質量中央径 (mass median diameter) は $0.3\sim 0.5\mu\text{m}$ であるが、直径 $0.5\mu\text{m}$ 粒子の呼吸器系への沈着量は吸入量の10~30%程度といわれている。

気道の解剖学的構築からは、気管支が分岐を繰り返すにつれて空気が通過する部位の断面積は増大していく。即ち、気管では 2 cm^2 であるが、肺胞道では $8,000\text{ cm}^2$ になる³⁾。このような円錐状の構造は当然空気の流れに影響を与える。即ち、1秒間に 200 cm^3 の空気が通

過する場合には、気管ではその速度は 150 cm/秒 であり、肺胞道では 0.023 cm/秒 で遅くなる。このように肺胞嚢内の空気はほとんど静止している。そのため近位気道では乱流が生じ、末梢部では層流が生じる。また、気道の各部位により、吸気の通過時間が大きく異なってくる。即ち、第一気管支では 0.02 秒 、肺胞道では 1.2 秒 となる。

呼吸の周期で空気の流速の変動や呼気と吸気間の無呼吸時間の持続時間が異なり、それによって沈着の様子が異なる。ゆっくりした深い吸息や無呼吸時には沈着が増加する^{4,5)}。さらに、換気は逐次的に行われるので、吸気は肺胞嚢内に均一に分布しない。即ち、最初は肺上部のあまりガス交換が行われていない部分に入り、次に換気のよい下部で行われる。次の吸気中に、死腔の空気量は肺上部で再吸入され、下部には吸入したばかりの空気が送り込まれる。従って、たばこ煙中の粒子は下部に到達する前に上部に入る。次の呼気の後でも粒子は死腔中に滞留しており、その次の吸気によってたとえ清浄な空気を吸ったとしても粒子は肺上部に分布する。終末気道で気速は極端に遅くなり、次第に混合が行われるようになる。

荷電粒子の存在は沈着を増加させるといわれており、吸入粒子に陰陽いずれかの荷電粒子を加えると沈着が増加することが動物実験で示されている⁶⁾。ラットにおける実験では荷電粒子の中和により21%の沈着減少が認められている⁷⁾。

吸湿による粒子径の増大も気道沈着に影響を与えていると考えられている。数学的モデルによって得られた結果では、粒子が湿気の多い気道内を移動する間に吸湿により粒径の増大をきたすことが示されており^{8,9)}、こうした粒径変化によって沈着率が変化することが報告されている⁹⁾。

ヒト呼吸器への主流煙の沈着に関しては多くの報告があるが(表1)、副流煙の沈着に関しては知見が乏し

表1 主流煙及び副流煙の気道沈着

研究者 (報告年)	沈着率	1服吸煙容積 (Puff vol. ml)	1服吸煙時間 (Puff time sec.)	主流煙 希釈率	呼吸パターン
主流煙					
Baumberger (1923) ¹³⁾	88%			無希釈	吸入
Schmahl et al. (1954) ¹⁴⁾	98%				
Polydorova (1961) ¹⁵⁾	80% (22-89%)			無希釈	通常の任意 喫煙
Mitchell(1962) ¹⁶⁾	82% (70-90%)	45 ± 9.8 SD (33-65)	1.9 ± 0.6 SD	300:1	深い吸入
Dalhamn et al. (1968) ¹⁷⁾	93% ± 3.1 SD (86-98%)	35	2	無希釈	標準化喫煙 (詳細記載なし)
Hinds et al. (1983) ¹⁸⁾	47% (22-75%)	53		無希釈	通常の任意 喫煙
副流煙					
Binns et al. (1978) ¹⁹⁾	8%	不適用		30:1 (チェロ-内)	任意(ラット)
Hiller et al. (1982) ¹⁹⁾	11%	不適用		50-100 µg/m ³	1回換気量1ℓ 呼吸数12回/分

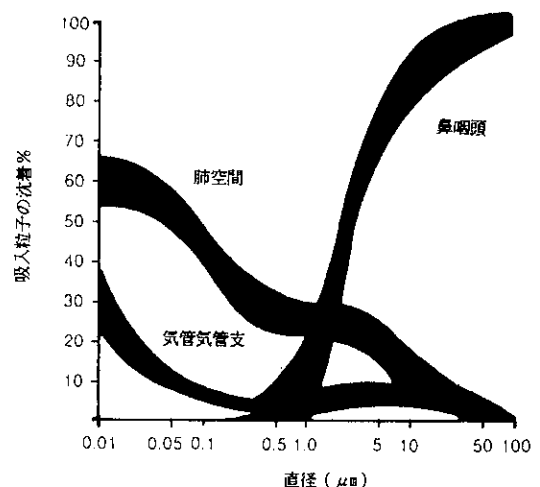
い、30倍希釈の主流煙をラットに吸入させた時(1回換気量1.5ml, 呼吸数85回/分)の全呼吸器系への沈着率は8.1%であり¹⁰⁾、ヒトにおいては副流煙11呼吸時の沈着率は11%で、副流煙と同じ粒系を有するポリスチレンラテックス粒子の沈着率にはほぼ等しかったとの報告がある¹¹⁾。環境たばこ煙曝露は、通常、経口よりは経鼻的になされることが多いが、環境たばこ煙の平均粒径(0.2~0.4µm)と同じ粒径を有する不活性粒子の沈着実験では、鼻を通過することによる粒子の減少はほとんど認められず、肺胞部への沈着率は口呼吸と鼻呼吸とではほぼ同じであったと報告されている¹²⁾。荷電あるいは活性粒子においても、環境たばこ煙中粒子の沈着率は、口呼吸と鼻呼吸とで大きく異なることはないと考えられている。

2. 気道系各部への沈着

呼吸器系への沈着は、上気道(咽頭より上)、気管気管支領域(気管から終末細気管支まで)、肺胞領域(呼吸細気管支より下)への沈着に分けられ、これらは領域沈着と称される。粒子径は、全呼吸器系沈着、領域

沈着のいずれをも決定づける重要な因子である。数学的予測モデルを用いて得られた多分散エアロゾルの領域沈着の結果²⁰⁾を図1に示す。

放射化1-ヨードヘキサデカンでラベルした紙巻た

図1 吸入粒子の気道系沈着²⁰⁾

ばこをヒトに喫煙させ、主流煙の領域沈着を検討した実験^{21,22)}では、吸入粒子の40%以下しか肺胞領域に沈着しないことが示されている。これは、主流煙中粒子は気道内で凝縮や吸湿によって粒径を増大し、肺胞領域沈着が減少している可能性を示している。同じ研究グループにより、タール含有量の異なる紙巻たばこを喫煙した場合の領域沈着が検討されているが²²⁾、タール含有量16~17mg/本の紙巻たばこでは、胸廓外沈着が全沈着量の14%、胸廓内沈着が86%で、86%のうち51%が気管気管支領域沈着、35%が肺胞領域沈着であった。タール含有量8~9 mg/本の紙巻たばこでは、全沈着量は高タールたばこの場合の74%であり、胸廓外沈着量は不変であった。気管気管支領域沈着量および肺胞領域沈着量は、それぞれ高タールたばこの場合の34~42%、18~25%であった。これらの結果は、数学的沈着モデルによる計算結果の質量中央径6.5 μm の沈着パターンに一致し、この粒径は報告されているたばこ煙質量中央径の10倍より大きい²¹⁾。

気道内の粒子沈着は均一ではなく、気道各部位の沈着量にはかなりの差があるが、肺癌などはたばこ煙高濃度沈着部位に好発すると考えられるので、高濃度沈着部位に関する問題は重要である。実験室で発生させた0.3 μm の安定なエアロゾルは、右肺上葉に沈着し易く、葉気管支における表面沈着密度が高いことが報告されている²³⁾。ヒトの第5次気管支モデルにおけるたばこ煙と実験用エアロゾルを用いた実験では、気管支分岐部に強い沈着が見られ、分岐嵴隆線に高濃度の沈着が見られると報告されている^{24,25)}。

疫学的研究では幼若年者の受動喫煙の呼吸器に及ぼす影響が強調されてきたが²⁶⁾、幼若年者における気道内粒子沈着の研究は近年になるまでなされなかった。最近、11~21才までの幼若年者の肺の鋳型の形態計測がなされ、それを基に数学的成長モデルが計算されて、種々の年齢者における呼吸器内粒子沈着量が予測できるようになった。これらの予測結果を基に、安静時新生児の体重1 kg 当りの5 μm 粒子の気管気管支領域沈着量は、安静時成人のその6倍であることが推定された²⁷⁾。また、新生児における副流煙と同径のエアロゾルの気管気管支領域沈着率は成人の2~3倍高いことも報告されている²⁸⁾。

III. たばこ煙曝露の生体内指標

たばこ煙には多くの化学物質が含まれているが、このうちの数種類がヒト体液において測られているに過ぎない。ガス相成分では一酸化炭素とチオシアネイト(硫シアン酸塩)がたばこ煙曝露の生体内指標として測定されている。チオシアネイトは気体ではないが、シアン化水素ガスの代謝産物であるのでガス相成分吸収の指標とされている。ニコチンおよびその代謝産物であるコチニンは、ニコチン吸収の生体内指標として用いられている。ニコチンは、主流煙においては粒子相成分曝露を反映するが、環境たばこ煙においてはニコチンが揮発するのでガス相成分曝露を反映するとされている²⁹⁾。タールの吸収量については直接的定量が難しいので、尿の変異原活性が間接的生体内指標として用いられている。

1. 一酸化炭素

一酸化炭素は肺胞膜を拡散することによって吸収され、気道粘膜や細気管支から吸収されことはほとんどない^{30,31)}。体内では、酸素と同様ヘモグロビンと結合し、カルボキシヘモグロビンとなる。ミオグロビンやチトクロム酵素とも結合する。一酸化炭素は、主として呼吸によって呼出され、その排出量は呼吸量に影響される。睡眠時の一酸化炭素の半減期は8時間以上、安静時では3~4時間であるのに対し、運動時のそれは1時間以下であると推定されている³²⁾。

喫煙は一服ずつなされるので、たばこ煙の発生は連続的でなくパルス的である。一服した直後にカルボキシヘモグロビンレベルは僅かに上昇し、その後次の一服がなされるまで下降し、レベルの変動が起こる。しかし、こうした喫煙が数時間に渡って行われると、カルボキシヘモグロビンの基底レベルが上昇し、相対的にこのようなレベル変動は無視し得るようになる。そのため、1日の最後の喫煙を終えた直後のカルボキシヘモグロビンレベルが、喫煙者のその日の一酸化炭素曝露量を表わす指標として好ましいと考えられている。

一酸化炭素曝露は、能動喫煙時より環境たばこ煙曝露時においてより連続的になされるが、環境たばこ煙曝露の指標として一酸化炭素を用いることには問題がある。その理由は特異性に欠けることで、ヘモグロビ

ンの代謝過程において低レベル（1%未満）ではあるが内因性のカルボキシヘモグロビンが産生されることである^{30,31)}。また、ボイラー、ガスストーブなどの燃料あるいは自動車排ガスに由来する一酸化炭素も多く存在する。空気中の一酸化炭素レベルが10ppmの室内に1時間ないし8時間居ると、カルボキシヘモグロビンは0.4%ないし1.4%増加すると言われるが^{30,31)}、環境たばこ煙に起因する血中一酸化炭素の僅かな増加は、こうした内因性あるいはたばこに関係しない一酸化炭素に起因するものであるか否かを弁別できない。

一酸化炭素の測定は簡便で廉価である。肺泡一酸化炭素分圧は血中カルボキシヘモグロビン濃度に比例するので、呼気中の一酸化炭素分圧は血中カルボキシヘモグロビン濃度を正確に反映する³³⁾。呼気中の一酸化炭素測定にはエコライザーが用いられ、触媒を通した時の一酸化炭素の二酸化炭素への転換率を測定する。血中カルボキシヘモグロビンは、差分分光光計を用いて直指的かつ迅速に測定される。

2. チオシアネイト

吸収されたたばこ煙中のシアン化水素は、肝臓でチオシアネイトに代謝解毒され、細胞外液に分布して腎からゆっくり排出される。半減期はおおよそ7~14日である。唾液中にも排泄され、その濃度は血漿中濃度の約10倍である³⁴⁾。半減期が長いので試料採取時間の影響は少なく、その測定値は試料採取に先立つ数週間のシアン化水素曝露を反映する。常習喫煙者が禁煙した場合、血漿チオシアネイトレベルの低下は緩慢で3~6週間を経過して非喫煙レベルになる。

たばこ煙の他にも、食物中、特に葉野菜、ナッツ、ビールなどにはシアン化合物が含まれており、チオシアネイトはたばこ煙曝露の特異的な指標とはならない。能動喫煙者の血漿チオシアネイトレベルは非喫煙者の2~4倍となっているが^{35,36)}、少量喫煙者あるいは受動喫煙者ではレベル上昇がはっきりしない。数千人を対象にした調査では、受動喫煙者のチオシアネイトレベルがたばこ煙非曝露者より僅かに高いことが報告されているが³⁷⁾、少数例の非喫煙者における調査では、たばこ煙曝露者而非曝露者間のチオシアネイトレベルに差が認められていない³⁸⁾。

血清あるいは血漿中のチオシアネイト濃度の測定には、分光光度計やガスクロマトグラフィーが用いられ

る。

3. ニコチン

ニコチンは、肺泡毛細血管および口腔、気管支粘膜から吸収される。粘膜からの吸収はたばこ煙のpHに影響される。アルカリ性の葉巻たばこ煙からは口腔粘膜を通しての吸収が認められるが、酸性である紙巻たばこの主流煙からは僅かな吸収しか認められない³⁹⁾。

吸収されたニコチンは、急速に体組織に分布し、速やかに肝臓で代謝される。未代謝のニコチンの尿中排泄は、尿量の影響を受けるが、アルカリ性尿では全尿中排泄量の2%、酸性尿では25%と報告されている⁴⁰⁾。環境たばこ煙曝露、能動喫煙、あるいは無煙たばこの使用により、唾液中ニコチンは、血清中および尿中レベルに相関して一時的に顕著に上昇する⁴¹⁾。ニコチンは母乳中にも存在し⁴²⁾、その濃度は母親の血清中濃度のおおよそ3倍と報告されている⁴³⁾。

ニコチンの代謝速度にはかなりの変動が認められ、非喫煙者より喫煙者における方が速いことが報告されている⁴⁴⁾。喫煙者間でも代謝速度の速い者と遅い者とは4倍の差があると言われる⁴⁵⁾。

ニコチンの血中濃度減衰曲線は多項指数型である。紙巻たばこの一服あるいはニコチン静脈注射後のニコチン血中濃度は、組織への急速な吸収のため半減期5~10分で減衰する。ニコチンの持続注入や喫煙が反復された場合には、組織は飽和され、排出半減期はおおよそ2時間になる^{45,46)}。ニコチンは、組織へ急速かつ広範に分布するため、喫煙時や喫煙後のニコチンレベルはかなり変動する。2時間という半減期から予想されるように、6~8時間の常習喫煙の間に血中ニコチン濃度は累進的に増加し、その後はプラトーになる⁴⁷⁾ので、能動喫煙時のニコチン吸収に関する研究⁴⁸⁾では、採血は午後に行われており、この採血時刻は、作業場などにおける持続的環境たばこ煙曝露時のプラトーレベルを評価する場合に適用できる。

体液中に存在するニコチンは、能動、受動喫煙に高度に特異的であり、その濃度は、速くて広範な組織分布と速やかな代謝の故に最近のたばこ煙曝露を反映する。環境たばこ煙曝露に関する多くの研究においては、尿中ニコチン濃度が測定されている。尿のpHや尿量の影響を受けはするが、尿中へのニコチン排泄量は尿採取期間中の血中ニコチン濃度を反映する。また、尿

中ニコチン排泄量は、環境たばこ煙曝露量とよく相関すると言われる^{41,49)}。唾液中のニコチンレベルは、副流煙曝露により急激に上昇し、曝露が終了すると速やかに下降する⁴¹⁾。こうしたタイムコースは、吸収あるいは嚥下される口腔ニコチン量を反映していると考えられる。

血中、尿中および唾液中のニコチン濃度は、ガスクロマトグラフィー、ラジオイムノアッセイあるいは高速液体クロマトグラフィーにより測定される。体液中のニコチン濃度は非常に低いので、試料採取や測定操作中の汚染には細心の注意が必要とされる。

4. コチニン

ニコチンの主要代謝産物であるコチニンは、ニコチンよりずっと低い濃度で体組織に分布している。コチニンの大半は代謝されて排泄されるが、15~20%は未変化のまま尿中に排泄される⁵⁰⁾。尿のpHはコチニンの尿中排泄に影響するが、その程度はニコチンにおける程強くない。コチニンの腎臓清掃率 (renal clearance) はニコチンのそれより変動が少ないので、尿中コチニンレベルは、ニコチンの尿中レベルが血中ニコチンレベルを反映するより以上によく血中コチニンレベルを反映する。血漿、尿および唾液中のコチニン濃度は、相互に強く相関している^{34,38)}。

コチニンの排出半減期は、10~37時間で平均20時間であり⁵⁰⁾、この長い半減期の故に、常習喫煙者の血中コチニン濃度は一日を通してほぼ安定しており、就寝時に示されるその日の最高値近くにある。1回の喫煙によるコチニンレベルの上昇は僅かであるので、試料採取に際して喫煙の有無に関することはそれ程重要でない。たばこ煙曝露が経目的になされると仮定すると、午後3~6時頃のレベルが平均コチニンレベルを反映していると考えられる。

長い半減期とたばこ煙特異性の故に、能動、受動喫煙におけるニコチン吸収の評価にコチニンが広く用いられるようになっている。健康成人における4日間の継続的ニコチン静脈注射では、ニコチン投与量と血漿コチニンレベルとの間に1次の相関関係が認められると報告されている⁵¹⁾。しかし、ニコチンで認められたような代謝速度の差がコチニンにも認められ、喫煙者の半減期の方が非喫煙者より短いために⁴⁴⁾、こうした結果をそのまま外挿して用いるのには問題がある。

コチニンは、ラジオイムノアッセイ、ガスクロマトグラフィーあるいは高速液体クロマトグラフィーを用いて測定される。

5. 尿中変異原性物質

たばこ煙凝縮物は、細菌試験 (Ames test) において強力な変異原性を示す⁵²⁾。これには、多環芳香族炭化水素を始め多くの化学物質が関与している。

喫煙者の尿には変異原性が認められ、テストプレート当たりの変異細菌の数は、1日の喫煙本数に相関することが報告されている⁵³⁾。しかし、芳香族炭化水素や他の変異原性物質の代謝速度には個人差があること、吸収された物質の僅かな部分しか変異原性物質として尿中に排出されないこと、変異原性物質に対する細菌試験の感受性はそれぞれの物質で異なっていること、喫煙者の尿にはたばこ煙以外の他の環境曝露に由来する多くの変異原性物質が含まれていることがあるなどの理由から、尿の変異原活性の測定結果からターム吸収量の正確な予測はできない。

尿の変異原活性試験は、受動喫煙のような低濃度曝露の場合には感度が低く適用が難しいが、たばこ煙曝露後の非喫煙者の尿の変異原活性が僅かに増加していたという報告がある⁵⁴⁾。

IV. 環境たばこ煙曝露とたばこ煙からの有害物質の吸収

集団の63%が何らかのたばこ煙曝露を受けていることを示唆する報告があり³⁷⁾、また、569名の非喫煙児童の唾液中ニコチン濃度の測定結果の変動幅は大きく、親の喫煙習慣に強く影響されている⁵⁵⁾。即ち、中央値と25および75パーセンタイル値 (ng/ml) は、両親が非喫煙者、父親のみ喫煙者、母親のみ喫煙者、両親とも喫煙者の各々において、0.2 (0~0.5), 1.0 (0.4~1.8), 1.35 (0.7~2.7), 2.7 (1.5~4.4) であった。

上述の如く、環境たばこ煙曝露の評価には、呼気中一酸化炭素、カルボキシヘモグロビン、血漿中チオシアネイト、血漿・尿・唾液中ニコチン、血漿・尿・唾液中コチニンなどが用いられているが、曝露の定量的評価のためにはその特異性の故にニコチンとコチニンが広く用いられている。例えば、100名の非喫煙者と94名の喫煙者の血漿・尿・唾液中のニコチン、コチニン濃度を測定した結果³⁸⁾では、喫煙者の値に対する非喫

表2 環境たばこ煙曝露および能動喫煙後の体液中ニコチンおよびコチニンレベル

研究者 (報告年)	被験 者数	被験者の 特 性	曝露レベル	平均濃度あるいは中央値とレンジ (ニコチン)						平均濃度あるいは中央値とレンジ (コチニン)					
				血漿(ng/ml)		尿(ng/ml)		唾液(ng/ml)		血漿(ng/ml)		尿(ng/ml)		唾液(ng/ml)	
				前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
Feyersabend et al.(1982) ⁵⁹⁾	26	非喫煙者	曝露なし	-	-	-	7.5	-	5.9	-	-	-	-	-	-
	30	非喫煙者	仕事場曝露	-	-	-	21.6	-	10.1	-	-	-	-	-	-
	6	喫煙者	肺吸入なし	-	-	-	397	-	152	-	-	-	-	-	-
	15	喫煙者	軽度肺吸入	-	-	-	1261	-	421	-	-	-	-	-	-
	32	喫煙者	中程度肺吸入	-	-	-	1349	-	454	-	-	-	-	-	-
	27	喫煙者	高度肺吸入	-	-	-	1527	-	905	-	-	-	-	-	-
Jarvis et al. (1983) ⁶⁰⁾	7	前, 11:30a.m. 後, 酒場に2時間		0.8	2.5	10.5	92.6	1.9	43.6	1.1	7.3	4.8	12.9	1.5	8.0
Hoffmann et al. (1984) ⁶¹⁾	10	非喫煙者	チャンパー実験 紙巻たばこ2本燃焼 紙巻たばこ3本燃焼 紙巻たばこ4本燃焼	1.1 ND 0.2	1.1 1.3 0.5	24 ¹ 20 17	51 ¹ 94 100	8 1 3	427 893 730	1.7 1.0 0.9	2.6 3.0 3.3	14 14 14	21 38 55	1.2 1.7 1.0	2.3 2.5 1.4
Jarvis et al. (1984) ⁶²⁾	46	非喫煙者	曝露なし	-	1.0	-	3.9	-	3.8	-	0.8	-	1.5	-	0.7
	27	非喫煙者	少量曝露	-	0.8	-	12.2	-	4.8	-	1.8	-	8.5	-	2.2
	20	非喫煙者	中量曝露	-	0.7	-	11.9	-	4.4	-	2.5	-	8.6	-	2.8
	7	非喫煙者	大量曝露	-	0.9	-	12.2	-	12.1	-	1.8	-	9.4	-	2.6
	94	喫煙者		-	14.8	-	1750	-	672	-	275	-	1391	-	310
Greenberg et al. (1984) ⁶³⁾	32	乳児	母親が喫煙者	-	-	-	53 ¹ (0-370)	-	12.7(0-166)	-	-	-	351 ¹ (41-1885)	-	9(0-25)
	19	乳児	母親が非喫煙者	-	-	-	0(0-50)	-	0(0-17)	-	-	-	4(0-125)	-	0(0-3)
Luck and Nau (1985) ⁴³⁾	10	新生児	曝露なし	-	-	-	0 ¹ (0-14)	-	-	-	-	-	0 ¹ (0-56)	-	-
	10	新生児	母親喫煙者で哺乳し 曝露はなし	-	-	-	14(5-110)	-	-	-	-	-	100(10-555)	-	-
	10	乳児	母親喫煙者で哺乳せず	-	-	-	35(4-218)	-	-	-	-	-	327(117-780)	-	-
	9	乳児	母親喫煙者で哺乳し かつ、曝露あり	-	-	-	12(3-42)	-	-	-	-	-	550(225-870)	-	-

1ng/kg creatinine.

煙者の値の比率は平均で、血漿中コチニン、0.5%、尿中コチニン、0.4%、唾液中コチニン、0.5%、尿中ニコチン、0.5%、唾液中ニコチン、0.7%であった。これらの結果は、非喫煙者のニコチン吸収量は平均で喫煙者吸収量の0.5%であり、喫煙者の1日平均ニコチン吸収量を30mgと仮定すると、⁴⁸⁾ 非喫煙者では1日0.15mgの吸収のあることを示し、これは、1日に紙巻たばこを1/6本喫煙することに相当することを示す。表2に記載された結果においても、これとほぼ類似の比率が示されている。

参 考 文 献

- 1) Mitchel, R. I.: Retention of aerosol particles in the respiratory tract. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **82**, 627-632, 1960.
- 2) Hinds, W. C., *Aerosol Technology*, John Wiley and Sons, New York, pp. 113-119, 143-148, 1982.
- 3) Weibel, E. R., *Morphometry of the Human Lung*. Vol. 1, Springer, Berlin, Göttingen, 1963.
- 4) Altshuler, B., Yarmus, L., Palmes, E. D., Nelson, N.: Aerosol deposition in the human respiratory tract: 1. Experimental procedures and total deposition. *A. M. A. Arch. Ind. Health*, **15**, 293-303, 1957.
- 5) Palmes, E. D., Altshuler, B., Nelson, N.: Deposition of aerosols in the human respiratory tract during breath holding. *In Inhaled Particles and Vapors II*, Davies, C. N., ed., Pergamon Press, Oxford, pp.339-349, 1961.
- 6) Fraser, D. A.: The deposition of unipolar charged particles in the lungs of animals. *Arch. Environ. Health*, **13**, 152-157, 1966.
- 7) Ferin, J., Mercer, T. T., Leach, L. J.: The effect of aerosol charge on the deposition and clearance of TiO₂ particles in rats. *Environ. Res.*, **31**, 148-151, 1983.
- 8) Ferron, G. A.: The size of soluble aerosol particles as a function of the humidity of the air: Application to the human respiratory tract. *J. Aerosol Sci.*, **8**, 251-267, 1977.
- 9) Cocks, A. T., Fernando, R. P.: The growth of sulphate aerosols in the human airways. *J. Aerosol Sci.*, **13**, 9-19, 1982.
- 10) Binns, R., Lugton, W. G. D., Wilton, L. V., Dyas, B. J.: Inhalation toxicity studies on cigarette smoke: 5. Deposition of smoke particles in the respiratory system of rats under various exposure conditions.

- Toxicology*, **9**, 87-102, 1978.
- 11) Hiller, F. C., Mazumder, M. K., Wilson, J. D., McLeod, P. C., Bone, R. C.: Human respiratory tract deposition using multimodel aerosols. *J. Aerosol Sci.*, **13**, 337-343, 1982.
 - 12) Raabe, O. G.: Size-selective sampling criteria for the thoracic and respirable mass fractions. *Ann. Am. Conference Govern. Ind. Hygienists*, **11**, 53-65, 1984.
 - 13) Baumberger, J. P.: The amount of smoke produced from tobacco and its absorption in smoking as determined by electrical precipitation. *J. Pharm. Exp. Therap.*, **21**, 47-57, 1923.
 - 14) Schmahl, D., Consbruch, U., Druckrey, H.: Fluoreszenzmessungen an Zigarettenrauch. *Arzneimittel-Forschung*, **4**, 71-75, 1954.
 - 15) Polydorova, M.: An attempt to determine the retention of tobacco smoke by means of membrane filters. In *Inhaled Particles and Vapors II*, Davies, C. N., ed., Pergamon Press, Oxford, pp. 142-147, 1961.
 - 16) Mitchell, R. I.: Controlled measurement of smoke-particle retention in the respiratory tract. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **85**, 526-533, 1962.
 - 17) Dalhamn, T., Edfors, M. L., Rylander, R.: Retention of cigarette smoke components in human lungs. *Arch. Environ. Health*, **17**, 746-748, 1968.
 - 18) Hinds, W. C., First, M. W., Huber, G. L., Shea, J. W.: A method for measuring respiratory deposition of cigarette smoke during smoking. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **44**, 113-118, 1983.
 - 19) Hiller, F. C., McCusker, K. T., Mazumder, M. K., Wilson, J. D., Bone, R. C.: Deposition of sidestream cigarette smoke in the human respiratory tract. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **125**, 406-408, 1982.
 - 20) International Committee on Radiation Protection, Task Group on Lung Dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Physics*, **12**, 173-207, 1966.
 - 21) Black, A., Pritchard, J.N.: A comparison of the regional deposition and short-term clearance of tar particulate material from cigarette smoke, with that of 2.5 μ m polystyrene microspheres. *J. Aerosol Sci.*, **15**, 224-227, 1984.
 - 22) Pritchard, J.N., Black, A.: An estimation of the tar particulate material depositing in the respiratory tracts of healthy male middle- and low-tar cigarette smokers. In *Aerosols: Science, Technology, and Industrial Applications of Airborne Particles*, Liu, B.Y.H., Pui, D.Y.H., Fissan, H.J., eds, Elsevier Science Publishing Company, Inc., New York, pp. 989-992, 1984.
 - 23) Schlesinger, R.B., Lippmann, M.: Selective particle deposition and bronchogenic carcinoma. *Environ. Res.*, **15**, 424-431, 1978.
 - 24) Martonen, T.B., Lowe, J.E.: Assessment of aerosol deposition patterns in human respiratory tract casts. In *Fundamentals and Status. Aerosols in Mining and Industrial Work Environments*, Vol.1, Marple, V.A., Liu, B.Y.H., eds, Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, pp.151-164, 1983.
 - 25) Martonen, T.B., Lowe, J.E.: Cigarette smoke patterns in a human respiratory tract model. In *Fundamentals and Status. Aerosols in Mining and Industrial Work Environments*, Vol.1, Marple, V.A., Liu, B.Y.H., eds, Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, pp.171, 1983.
 - 26) Weiss, S.T., Tager, I.B., Schenker, M., Speizer, F. E.: The health effects of involuntary smoking. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **128**, 933-942, 1983.
 - 27) Phalen, R.F., Oldham, M.J., Beaucage, C.B., Crocker, T.T., Mortensen, J.D.: Postnatal enlargement of human tracheobronchial airways and implications for Particle deposition. *Anatomical Record*, **212**, 368-380, 1985.
 - 28) Xu, G.B., Yu, C.P.: Effects of age on deposition of inhaled aerosols in the human lung. *Aerosol Sci. Technology*, **5**, 349-357, 1986.
 - 29) Eudy, L.W., Thome, F.A., Heavner, D.L., Green, C. R., Ingebrethsen, B.J.: Studies on the Vapor-Particulate Phase Distribution of Environmental Nicotine. Paper presented at the 39th Tobacco Chemists' Research Conference, Montreal, Canada, November 1985.
 - 30) Stewart, R.D.: The effect of carbon monoxide on humans. *Ann. Rev. Pharmacol.*, **15**, 409-423, 1975.
 - 31) Lawther, P.J.: Carbon monoxide. *Brit. Med. Bull.*, **31**, 256-260, 1975.
 - 32) Castleden, C.M., Cole, P.V.: Variations in carboxyhaemoglobin levels in smokers. *Brit. Med. J.*, **4**, 736-738, 1974.
 - 33) Jarvis, M.J., Russell, M.A.H.: Expired air carbon monoxide: A simple breath test for tobacco smoke intake. *Brit. Med. J.*, **281**, 484-485, 1980.
 - 34) Haley, N.J., Axelrad, C.M., Tilton, K.A.: Validation of self-reported smoking behavior: Biochemical

- analyses of cotinine and thiocyanate. *Am. J. Public Health*, **73**, 1204-1207, 1983.
- 35) Jacob, P.III, Wilson, M., Benowitz, N.L.: Improved gas chromatographic method for the determination of nicotine and cotinine in biologic fluids. *J. Chromato.*, **222**, 61-70, 1981.
 - 36) Vogt, T.M., Selvin, S., Hulley, S.B.: Comparison of biochemical and questionnaire estimates of tobacco exposure. *Prev. Med.*, **8**, 23-33, 1979.
 - 37) Friedman, G.D., Pettiti, D.B., Bawol, R.D.: Prevalence and correlates of passive smoking. *Am. J. Public Health*, **73**, 401-405, 1983.
 - 38) Jarvis, M.J., Tunstall-Pedoe, H., Feyerabend, C., Vesey, C., Salloojee, Y.: Biochemical markers of smoke absorption and self-reported exposure to passive smoking. *J. Epidemiol. Commun. Health*, **38**, 335-339, 1984.
 - 39) Armitage, A.K., Turner, D.M.: Absorption of nicotine in cigarette and cigar smoke through the oral mucosa. *Nature*, **226**, 1231-1232, 1970.
 - 40) Rosenberg, J., Benowitz, N.L., Jacob, P.III, Wilson, K.M.: Disposition kinetics and effects of intravenous nicotine. *Clin. Pharmacol. Therap.*, **28**, 517-522, 1980.
 - 41) Hoffmann, D., Haley, N.J., Adams, J.D., Brunemann, K.D.: Tobacco sidestream smoke: Uptake by nonsmokers. *Prev. Med.*, **13**, 608-617, 1984.
 - 42) Luck, W., Nau, H.: Nicotine and cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers. *J. Pediatr.*, **107**, 816-820, 1985.
 - 43) Luck, W., Nau, H.: Nicotine and cotinine concentrations in serum and milk of nursing mothers. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **18**, 9-15, 1984.
 - 44) Kyerematen, G.A., Damiano, M.D., Dvorchik, B.H., Vesell, E.S.: Smoking-induced changes in nicotine disposition: Application of a new HPLC assay for nicotine and its metabolites. *Clin. Pharmacol. Therap.*, **32**, 769-780, 1982.
 - 45) Benowitz, N.L., Jacob, P.III, Jones, R.T., Rosenberg, J.: Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **221**, 368-372, 1982.
 - 46) Feyerabend, C., Ings, R.M.J., Russell, M.A.H.: Nicotine pharmacokinetics and its application to intake from smoking. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 239-247, 1985.
 - 47) Benowitz, N.L., Kuyt, F., Jacob, P.III: Circadian blood nicotine concentrations during cigarette smoking. *Clin. Pharmacol. Therap.*, **32**, 758-764, 1982.
 - 48) Benowitz, N.L., Jacob, P. III: Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin. Pharmacol. Therap.*, **35**, 499-504, 1984.
 - 49) Russell, M.A.H., Feyerabend, C.: Blood and urinary nicotine in nonsmokers. *Lancet*, **1**, 174-181, 1975.
 - 50) Benowitz, N. L., Kuyt, F., Jacob, P. III, Jones, R. T., Osman, A. L.: Cotinine disposition and effects. *Clin. Pharmacol. Therap.*, **34**, 604-611, 1983.
 - 51) Galeazzi, R. L., Daenens, P., Gugger, M.: Steady-state concentration of cotinine as a measure of nicotine-intake by smokers. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **28**, 301-304, 1985.
 - 52) Kier, L. D., Yamasaki, E., Ames, B. N.: Detection of mutagenic activity in cigarette smoke condensates. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **71**, 4159-4163, 1974.
 - 53) Yamasaki, E., Ames, B. N.: Concentration of mutagens from urinary by adsorption with the nonpolar resin XAD-2: Cigarette smokers have mutagenic urine. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **74**, 3555-3559, 1977.
 - 54) Bos, R. P., Theuvs, J. L. G., Henderson, P. T.: Excretion of mutagens in human urine after passive smoking. *Cancer Letters*, **19**, 85-90, 1983.
 - 55) Jarvis, M. J., Russell, M. A. H., Feyerabend, C., Eiser, J. R., Morgan, M., Gammage, P., Gray, E. M.: Passive exposure to tobacco smoke: Saliva cotinine concentrations in a representative population sample of nonsmoking school children. *Brit. Med. J.*, **291**, 927-929, 1985.
 - 56) Feyerabend, C., Higenbottam, T., Russell, M. A. H.: Nicotine concentrations in urine and saliva of smokers and nonsmokers. *Brit. Med. J.*, **284**, 1002-1004, 1982.
 - 57) Jarvis, M. J., Russell, M. A. H., Feyerabend, C.: Absorption of nicotine and carbon monoxide from passive smoking under natural conditions of exposure. *Thorax*, **38**, 829-833, 1983.
 - 58) Greenberg, R. A., Haley, N. J., Etzel, R. A., Loda, F. A.: Measuring the exposure of infants to tobacco smoke: Nicotine and cotinine in urine and saliva. *N. Eng. J. Med.*, **310**, 1075-1078, 1984.