Analysis of Nicotine Content of Hair for Assessing Individual Cigarette-Smoking Behavior

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 水野, 淳宏 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1475

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第　１９８号	学位授与年月日	平成　７年　２月１７日
氏　　名	水　野　淳　宏		
論文題目	Analysis of Nicotine Content of Hair for Assessing Individual Cigarette-Smoking Behavior (喫煙歴推定のための毛髪内ニコチン濃度測定)		

博士(医学)　水 野 淳 宏

論文題目

Analysis of Nicotine Content of Hair for Assessing Individual Cigarette-Smoking Behavior

(喫煙歴推定のための毛髪内ニコチン濃度測定)

論 文 の 内 容 の 要 旨

【目的】喫煙は癌、心臓病などの慢性疾患の危険因子の一つである。妊婦の喫煙は胎児の発育障害を引き起こし、また、非喫煙者においても受動喫煙による健康障害のリスクが高くなることが知られている。一般に、喫煙者の喫煙状況の推定には喫煙量の自己申告と呼気一酸化炭素、血清チオシアネートなどのタバコ由来の化学物質の体液中濃度が指標として用いられている。しかし、喫煙者の自己申告は信頼性に乏しく、また指標薬物の体内での半減期は数時間から数日と短いため喫煙歴を正確に判断できない場合が多い。そこで、我々は喫煙歴を非侵襲的かつ簡便に推定する方法として、ガスクロマトグラフィーによる毛髪内ニコチン濃度測定法を開発した。毛髪は一定の速度で生長するため、毛髪の生長方向への濃度分布を単位長さ毎に分析することにより、喫煙者の過去数ヵ月にわたる喫煙状況の推定が可能である。本方法を禁煙補助剤ニコチンガムの臨床試験に応用し、その有用性についても検討した。

【方法】1．毛髪内ニコチン濃度測定：毛髪を1％界面活性剤と水で洗浄した後、2.5M水酸化ナトリウムで加温下に溶解し、エーテル抽出後、窒素・リン検出器付きキャピラリーガスクロマトグラフ（GC）で測定した。内標準物質としてN-メチルアナバシンを用いた。2．喫煙量と毛髪内濃度：喫煙歴が3年以上の喫煙者36名を対象とし、被験者の毛髪内ニコチン濃度とアンケートによる喫煙状況を比較した。3．毛髪分析の応用：被験者はニコチンガムの臨床試験に参加した14名を対象とした。試験終了後の追跡調査時に毛髪を数本採取し、毛根側より1cmづつに細断した後、毛髪内ニコチン濃度を測定した。毛髪の生長速度を1cm/月と仮定し、毛髪分布に基づく喫煙状況の推定結果と喫煙本数に関する自己申告とを比較した。

【結果】1.GC法によるニコチン濃度の測定は　1.5－100ng/mlの濃度範囲において良好な直線性（r＝0.99）と再現性（C.V.＜5.7）を示した。2．喫煙者の毛髪内ニコチン濃度と1日平均喫煙本数は有意な相関（r＝0.69）を示した。3．毛髪の生長速度を1cm/月と仮定した時、毛髪分析に基づく喫煙状況の推定結果と、被験者の自己申告による喫煙本数の変化は比較的よく一致した。

【結論】喫煙者の過去数ヵ月にわたる喫煙状況を推定する方法として、毛髪を利用した喫煙歴推定法を開発した。毛髪はほぼ一定の速度で生長し、毛髪に取り込まれた薬物は分解を受けないため、生長方向への濃度分布を解析することにより、喫煙状況をニコチンの摂取量の変化として長期間にわたり推測することが可能である。従来、毛髪内ニコチン量は放射酵素免疫法、ガスクロマトグラフィー/質量分析法により定性的、半定量的な測定が行われてきた。我々は内標準物質としてN-メチルアナバシンを用いることにより、簡便で汎用性の高いGC法による高感度な測定法を開発した。本方法を用いた喫煙者の毛髪分析において、毛髪内ニコチン濃度は1日の平均喫煙本数とよく相関した。またニコチンガム臨床実験において、毛髪分析に基づく喫煙状況の推定結果は、自己申告による喫煙本数の変化と比較的よく一致した。以上より、毛髪内ニコチン濃度を指標とした喫煙歴の推定法は、たった1回の非侵襲的な毛髪の採取で従来の喫煙指標薬物では推測できない過去数ヵ月間の喫煙歴が推定できる有用な方法である。

論文審査の結果の要旨

喫煙はガン、心臓病など多様な慢性疾患の危険因子の一つであり、喫煙者の喫煙状況を正確に把握することは、その治療や予防のために必要である。申請者らは薬物の服薬状況を知る一つの方法として毛髪が利用できることに着目し、各種薬剤に関して研究を行い報告してきた。毛髪を試料として用いる利点としては、1）毛髪内薬物はかなり長期間保存される。2）毛髪の採取は容易であり被験者への侵襲も少ない。3）毛髪のセグメント分析を行うことにより、服薬期間や服薬量を推定できることがあげられる。本研究では喫煙の指標としてニコチンの毛髪内での存在に注目した。

まず、毛髪からのニコチンの抽出法、窒素・リン検出器付きキャピラリーガスクロマトグラフ（GC）による高感度定量法の詳細を確立設定した。申請者の方法によれば、ニコチンは毛髪のアルカリ処理でも分解されず、1.5－100ng/mlの濃度範囲において良好な直線性と再現性を示した。GCのクロマトグラムでも、分析に妨害となるようなピークの存在はなく、喫煙者の少量の毛髪からニコチンの検出が可能であった。

以上の基礎実験をふまえた上で、喫煙歴が3年以上の被験者36名を対象に、アンケートによる喫煙状況の調査と毛髪分析を行い、ニコチンの毛髪移行性について検討した結果、毛根側より3㎝の部分のニコチン濃度と一日平均喫煙本数の間に相関が見られた（r＝0.685）。しかし、白髪内のニコチンは黒髪内の1／3～1／10程度であり、ニコチンの毛髪への移行にはメラニンの関与が考えられた。

さらに申請者はニコチンガム臨床試験（禁煙教室）に参加した被験者14名を対象に本法の有用性を確かめた。試験終了後、被験者より採取した毛髪（5－6本）を毛根側より1㎝毎に切断し、各セグメント内のニコチン濃度を測定したところ、毛髪分析から推察された過去数ヵ月間の喫煙状況と自己申告による喫煙本数の変化は比較的よく一致し、毛髪分析の信頼性を支持する結果が得られた。

以上の結果より、ニコチンは喫煙量に応じて毛髪内に蓄積され、数ヵ月後にも分解することなく該当毛髪部位に保持されたまま検出でき、さらにセグメント分析をおこなうことで喫煙状況の推定が比較的長期にさかのぼって行えることが明らかになった。毛髪内ニコチンを喫煙の指標薬物として定量的に解析した研究報告は本研究が最初のものであり、ニコチンの毛髪分析は臨床薬理学上有用であるのみならず、公衆衛生学、精神神経医学の分野で応用が期待できるものとして高く評価された。

申請者の発表に対し、次のような質疑が行われた。

1）毛乳頭から毛髪内へのニコチンの移行形式と移行時間について
2）毛髪内でニコチンは変性しないか
3）ニコチンとニコチンの代謝物であるコチニンの毛髪移行性について
4）喫煙者と一緒にいる非喫煙者の毛髪内ニコチン量について
5）タバコ煙中のニコチンによる毛髪の汚染について
6）内部標準物質を用いた理由と測定時のS/N比について
7）休止期毛髪の混入の影響について
8）喫煙をやめても毛髪内ニコチン量が直ちにゼロにならない理由
9）散発的喫煙の場合の毛髪内ニコチン量について
10）血中ニコチンの存在様式について
11）メラニンとニコチンの結合様式について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査胃全員一致で評価した。

論文審査担当者　主査　教授　瀧川雅浩
副査　教授　菅野剛史　副査　教授　橋本久邦
副査　助教授　藤本忠藏　副査　助教授　宮里勝政