シガレット喫煙アカゲザルおよびヒトの 血清 Nicotine 濃度

沼田 弘明* 柳田 知司*

(受付: 1979 年 4 月 28 日)

Serum Nicotine Levels in Cigarette Smoking Monkeys and Humans

Hiroaki NUMATA* and Tomoji YANAGITA*

* Department of Pharmacology, Preclinical Research Laboratories, Central Institute for Experimental Animals.

Nicotine levels in four cigarette smoking rhesus monkeys were measured by gas-liquid chromatography and compared with levels similarly obtained for two human smokers.

A range of 18.9-39.1 ng/ml was achieved by the monkeys during smoking, higher than that of the human smokers after smoking a cigarette.

Key Words : Cigarette smoking, Serum level of nicotine, Rhesus monkey, Human

緒 言

喫煙の精神薬理学的効果ならびに生体に及ぼす影響を、ヒトの喫煙モデルとして実験動物を用いて検討するためには、タバコの煙に含まれる nicotine をはじめとする多くの成分の吸収経路をヒトに近い条件にそろえることが重要と思われる。しかし動物にタバコを喫煙されることは極めて難しい問題とされていた。

安東ら¹⁾は砂糖水の味覚を強化刺激としてアカゲザルにタバコの煙を吸わせるように訓練した後に、砂糖水を取り去ることによりサルに長期的に

吸煙行動を形成維持させることを試みて成功している。これらの実験ではサルがただ単に煙をふかすだけではなく、実際に煙を肺まで吸い込んでいるか否か、すなわち、サルにおいてもヒト喫煙者におけると同様にある量の nicotine が体内に吸収されるような吸い方で喫煙が行われているか否かが実験モデルとしての妥当性を左右する重要なポイントであった。そこでこれらのアカゲザルおよびヒト喫煙常習者の喫煙時における血清 nicotine 濃度を測定し、両者の値を比較検討した。

実験方法

1. アカゲザルにおける喫煙

砂糖水の味覚を強化刺激として吸煙行動が条件づけられている 2 頭のオスのアカゲザルに安東ら

* 実験動物中央研究所・前臨床医学研究所・薬理部
〒213 川崎市高津区野川 1433

の方法¹⁾により自動喫煙装置を用いてロングピースを任意に 1 hr (13 時 40 分から 14 時 40 分) 喫煙させ、喫煙終了後、直ちに股静脈より採血し、遠心分離により血清を得た。また、喫煙前および喫煙実験の翌朝にも採血し、nicotine の定量を行った。同様に、砂糖水による強化を中止しても数カ月以上にわたって吸煙行動が維持されている 2 頭のアカゲザルについて、13 時から翌朝 9 時までの定時のロングピース自発喫煙において、頻回に喫煙がみられた際に採血した。実際の採血時刻は 20 時 30 分であった。この血清を喫煙開始前および翌朝の喫煙終了後に採血して得た血清とともに nicotine の定量に供した。

2. 喫煙常習者における喫煙

健康なる男子喫煙常習者を対象としてピース 1 本分を約 5 min で喫煙させた。喫煙前、喫煙終了直後、更にその 15 min 後に前腕正中静脈より採血し nicotine の定量に供した。

3. Nicotine の定量

血清 nicotine の定量は Feyerabent らの方法²⁾に準じて以下のように行った。2.0 ml の血清に 1 ml の 5 N・NaOH 溶液を加えて、ethylether で 3 回抽出を行い、ethylether 層を併せて N₂ 気流下で 1 ml に濃縮した。この濃縮液を 100 μ l の 2 N・HCl 溶液で振とう抽出し、HCl 層をとり 0.5

ml の ethylether で洗ったのち、内部標準物質として 100 ng の quinoline を加えてから、pH を 5 N・NaOH 溶液でアルカリにして 50 μ l の n-heptane で抽出した。その n-heptane 抽出液の一部を下記の条件下でガスクロマトグラフィーにかけた。

装置：Shimazu GC-6 A

検出器：KBr を用いたフレイムサミオニック
ディテクター (FTD)

カラム：ガラスカラム (3 ϕ ×200 cm)

担体：10% Aziezone L 含有, 10% KOH 処理
chromosorb W (80~100 mesh)

温度：カラム 170°C, 注入口および検出器 210°C

キャリアガス：ヘリウム

結 果

砂糖水により強化しているアカゲザルの 1 本のタバコの喫煙時間は、No. 182 では 7~8 min, No. 562 では 9~11 min とほぼ一定で、1 hr の喫煙実験におけるタバコの消費本数は No. 182 では 8 本, No. 562 では 6 本であった。その間における吸煙回数は No. 182 で 1,667 回, No. 562 で 342 回と両者に大きな開きがみられた。他方砂糖水強化なしで自発喫煙させた No. 496 では、17 時 00 分、

Table Serum Nicotine Levels in Cigarette Smoking Rhesus Monkeys and Humans

	Monkey number	Body weight (kg)	Serum nicotine (ng/ml)		
			Before smoking	During smoking	Next morning after smoking
Schedule maintain smoking monkeys	182	7.1	2.19	31.5	7.54
	562	7.9	trace	18.9	trace
Voluntary smoking monkeys	496	6.7	1.74	39.1	2.14
	661	7.1	trace	30.4	2.62

	Subject	Body weight (kg)	Serum nicotine (ng/ml)		
			Before smoking	Soon after smoking one cigarette	At 15 min after smoking
Regular smokers	T. Y.	70	1.97	12.1	8.36
	A. S.	53	1.91	18.5	16.3

18時00分, 19時55分, 18時21分に1本ずつのタバコの喫煙がみられ, その間の吸煙回数は455回であった. また No. 661 では, 17時以降から急激に吸煙回数がふえ, 1hr に6~7本のタバコを消費し, 喫煙実験開始から採血までの消費本数は32本, その間の吸煙回数は5,550回であった. このように個体により喫煙状態の異なった4頭のアカゲザルの血清 nicotine 濃度を測定した結果を Table に示した. 喫煙実験開始前では4頭とも2.19 ng/ml 以下であったのに対し, 喫煙時では砂糖水強化喫煙サルの No. 182 と No. 568 はそれぞれ31.5 ng/ml, 18.9 ng/ml で, 両者間に1.6倍の開きがみられた. 他方自発喫煙サルの No. 490 では39.1 ng/ml, No. 661 では30.4 ng/ml であった. これら4頭のアカゲザルは, タバコ1本分を喫煙した直後のヒト喫煙常習者よりも, いずれも高い nicotine 濃度を示した. 特に No. 496 では2~3倍高い濃度であった.

考 案

喫煙による nicotine の吸収を支配する因子としては吸煙の深さ, 煙の酸塩基度および湿度ならびに煙粒子の大きさなどがあるといわれている. この中で最も大きな因子は吸煙の深さである. 煙中の nicotine はある程度口鼻腔および気管などからも吸収されるが, 煙が肺胞に至るまで吸い込まれると煙と生体との接触面積は急激に拡大され, nicotine の吸収率は著しく増大する. したがって喫煙時の血中 nicotine 量を測定することにより通常の吸煙か, あるいは口腔喫煙かの鑑別が可能であると考えられる. ところがサルの喫煙は外見上ヒトと異なり頻回な口腔喫煙の型を示すものが多く, これらのサルでは果たして十分な量の nicotine が体内に吸収されているかどうか疑問であった. そこで血清 nicotine 濃度を測定したところ, 個々のサルによる喫煙条件の相違はあっても Table にみられるとおり血清濃度は一様にヒトの場合より高いことが判明し, サルにおいても十分な nicotine 量が吸収されるような喫煙が行われていることが確認された.

Feyerabent ら²⁾は1本のタバコを喫煙したときの血清 nicotine 濃度は喫煙開始から次第に上昇し, 喫煙終了直後に最高に達すると報告している. また, Isaac ら³⁾は5本のタバコを30min 間隔で喫煙させたときの喫煙常習者の nicotine 濃度は, 1本のタバコを喫煙した直後に急激に上昇し, その後減少するパターンをくりかえすが, 喫煙本数がふえるに従ってニコチンの血中からの消失速度は遅くなる傾向がみられたと報告している. アカゲザルの喫煙時の血清 nicotine 濃度がヒトに比べて高いのは吸煙のくりかえしによる蓄積効果も関与しているものと思われる.

砂糖水強化喫煙ザルでは, タバコの消費本数および吸煙回数の多い No. 182 が No. 562 より高い nicotine 濃度を示しているのに対して, 自発喫煙ザルでは消費本数で4倍, 吸煙回数で12倍多い No. 661 のほうが No. 496 よりも血清濃度は低かった. このように消費本数および吸煙回数と血清ニコチン濃度がかならずしも比例しなかった理由としては, 主として吸煙の深さ, 採血直前の喫煙状態, および代謝, 排泄速度などが個々のサルによって異なったためと考えられる.

本実験にご協力頂いた当研究室三ツ木真理子氏に感謝いたします.

本研究は日本専売公社昭和52年度喫煙と健康に関する委託研究費により実施された.

文 献

- 1) Ando, K. and Yanagita, T. : Cigarette smoking in rhesus monkeys (Personal communication, Psychopharmacologia 投稿中).
- 2) Feyerabent, C., Levitt, T. and Russel M. A. H. : A rapid gas-liquid chromatographic estimation of nicotine in biological fluids. J. Pharm. Pharmac., 27 : 434-436 (1975).
- 3) Isaac, P. F. and Rand, M. J. : Cigarette smoking and plasma levels of nicotine. Nature, 236 : 308-310 (1972).