

外的環境下における抗酸化剤の摂取が
循環器疾患予防に寄与する可能性に関する研究

令和元年度

徳島大学大学院総合科学教育部
博士論文

東 亜弥子

目次

第1章 序論

| | |
|--------------------------|---|
| 1.1 本研究の背景および目的 | 1 |
| 1.2 論文の構成 | 3 |
| 1.3 わが国で販売されているタバコ製品について | 4 |
| 1.3.1 喫煙用タバコ | 4 |
| 1.3.2 無煙タバコ | 4 |
| 1.3.3 加熱式タバコ | 4 |

第2章 若年成人男性の喫煙習慣が動脈機能に及ぼす影響

| | |
|-------------------------|----|
| 2.1 緒言 | 9 |
| 2.2 方法 | 10 |
| 2.2.1 被験者 | 10 |
| 2.2.2 測定項目および測定方法 | 11 |
| 2.2.2.1 安静時の血流依存性血管拡張反応 | 11 |
| 2.2.2.2 血圧および脈波伝播速度 | 11 |
| 2.2.3 統計解析 | 13 |
| 2.3 結果 | 13 |
| 2.4 考察 | 15 |
| 2.5 結語 | 16 |

第3章 ビタミンCが一過性の受動喫煙時の動脈機能に及ぼす影響

| | |
|-------------------|----|
| 3.1 緒言 | 17 |
| 3.2 方法 | 18 |
| 3.2.1 被験者 | 18 |
| 3.2.2 条件およびプロトコール | 18 |
| 3.2.3 測定項目および測定方法 | 19 |
| 3.2.4 統計解析 | 20 |
| 3.3 結果 | 20 |

| | |
|--------|----|
| 3.4 考察 | 23 |
| 3.5 結語 | 24 |

第4章 ビタミンCの摂取が一過性の加熱式タバコ喫煙後の動脈機能および酸化ストレスマーカーに及ぼす影響

| | |
|---------------------|----|
| 4.1 緒言 | 25 |
| 4.2 方法 | 27 |
| 4.2.1 被験者 | 27 |
| 4.2.2 条件およびプロトコール | 28 |
| 4.2.3 測定項目および測定方法 | 29 |
| 4.2.4 酸化ストレス度, 抗酸化力 | 29 |
| 4.2.5 統計処理 | 30 |
| 4.3 結果 | 31 |
| 4.4 考察 | 36 |
| 4.5 結語 | 38 |

第5章 一過性の短時間の騒音曝露が血管内皮機能に及ぼす影響

| | |
|-----------------------------------------|----|
| 5.1 緒言 | 39 |
| 5.2 方法 | 39 |
| 5.2.1 被験者 | 39 |
| 5.2.2 条件およびプロトコール | 40 |
| 5.2.3 測定項目および測定方法 | 41 |
| 5.2.3.1 血流依存性血管拡張反応, 収縮期血圧, 拡張期血圧および心拍数 | 41 |
| 5.2.3.2 快・不快尺度 | 41 |
| 5.2.4 統計処理 | 42 |
| 5.3 結果 | 42 |
| 5.4 考察 | 45 |
| 5.5 結語 | 46 |

| | |
|-----------------------------------------------|----|
| 第6章 ビタミンCの摂取が一過性の短時間の騒音曝露における動脈機能に及ぼす影響 | |
| 6.1 緒言 | 47 |
| 6.2 方法 | 48 |
| 6.2.1 被験者 | 48 |
| 6.2.2 条件およびプロトコール | 48 |
| 6.2.3 測定項目および測定方法 | 49 |
| 6.2.3.1 血流依存性血管拡張反応, 収縮期血圧, 拡張期血圧および心拍数 | 49 |
| 6.2.3.2 POMS検査 (Profile of Mood States, POMS) | 49 |
| 6.2.4 統計処理 | 50 |
| 6.3 結果 | 50 |
| 6.4 考察 | 55 |
| 6.5 結語 | 56 |
| 第7章 総括 | 57 |
| 参考文献 | 60 |
| 本論文の基礎となる論文 (主論文) | 73 |
| 本論文に関係のあるその他の論文 | 74 |
| その他の論文 | 75 |
| 謝辞 | 77 |

第1章 序論

1.1 本論文の背景および目的

わが国における心疾患および脳血管疾患などの循環器系疾患は、死因別死亡割合の約3割を占め、悪性新生物と同様に高い割合を示し、これらの疾患を予防することは重要な課題である。循環器疾患発症の危険因子には、大きく3つあり、加齢、遺伝からの因子、食習慣、身体活動、および運動習慣などを含める生活習慣などの因子、また、喫煙、騒音、断眠、およびストレスなどといった人に与える外的環境からくる因子が大きく関わることで知られている。動脈硬化の初期病変として、血管内皮機能低下が引き起こされ、高血圧、動脈硬化の進展に寄与することが明らかとなっており、血管内皮機能は形態的な血管障害の変化が生じる以前の機能的な障害ととらえることが可能である。これまで、喫煙、高血圧、脂質代謝異常など動脈硬化危険因子を有するものは、血管内皮機能が低下していることが報告されている。現代社会の人々が直面している生活環境に関連する因子は、循環器疾患のリスクと隣り合わせであり、これらについて一次予防に繋がるように考えていく必要がある。

生活習慣病に最も大きな影響を与える外的環境からくる因子の一つは、喫煙であることが知られている。能動・受動喫煙は、動脈硬化の発症、維持、および進行に深く関与し、喫煙自体が心血管イベント発症の独立した危険因子といわれており、循環器疾患のみならず、肺がん、閉塞性肺疾患等、多くの疾病発症と関連している。

わが国の成人喫煙率を見てみると、2016年で18.3%となっており、2009年のタバコ税増税以前と比較して減少傾向にあるが、ここ数年は定常状態となっている。2000年から健康日本21(第1次)以降、様々なタバコ規制・対策が実施されているが、2005年に発行されたWHO「タバコ規制枠組条約」においては、タバコ消費を減少させるための措置をとる必要性が示された。これにより、タバコ価格の上昇がタバコ消費を減少させる効果的および重要な手段であるとされ、わが国も批准国として、タバコ対策を強力に推進することが求められ、今後さらなる取り組みが必要であると指摘されている。

喫煙率の減少は、喫煙者に禁煙させることも重要であるが、喫煙するかしないかは個人の選択の問題だけにとどまらない。職場、公的場所を禁煙とする受動喫煙防止の法的規制を実施することで、非喫煙者の保護をするため環境づくりが必須とされている。2020年に開催される東京オリンピック・パラリンピック競技大会に先立ち、2018年7月に健康増進

法の一部改正する法律が成立し、受動喫煙の健康影響を防ぐための規制を定められた。しかし、これまでの喫煙対策、特に受動喫煙の防止の対策強化が進む中で、喫煙者が喫煙を容認されない環境でニコチンを入手するための代替品として、加熱式タバコ (Heat-Not-Burn Tobacco Devices: HNB) が、諸外国と比較してわが国において急速に販売速度が進んでいる。HNB は、紙巻きタバコ同様にニコチンを含む製品であるとされており、健康に対する人体への影響が同程度あると考えられるが、十分な検討がなされていない。

さらに、昨今地球環境に対する国際的な関心の高まりは、その問題の重大性によるものとなっている。従来、公害問題といわれていた地域的な環境問題は、相対的な比重が小さくなったという指摘はあるものの、依然として課題を多く持っている。外的環境からくる因子の一つでもある道路交通、鉄道、および航空機などの交通騒音は、環境要因の中で大気汚染の問題とともに、心血管疾患の発症、代謝性疾患のリスクを促進させることが、明らかになっている。2018年10月、健康を守るための騒音レベルの設定「環境騒音ガイドライン」が、WHO(世界保健機関) ヨーロッパ事務所から発表され、世界各国に採用するように求めているなかには、人々が様々なレジャー活動 (スポーツ観戦、コンサート・ライブ音楽を楽しむ、音響機器を用いて音楽を聴くなど) によって曝される騒音が、難聴のリスクを高めることも指摘している。私たちにとって騒音は身近な環境問題であり、一過性の短時間の騒音曝露においても動脈機能に影響を及ぼす可能性が推察されるが、この点については検討されていない。

一方、食物中に含まれる抗酸化物質の抗動脈硬化作用が注目されている。なかでも、天然に存在するビタミンCは、活性酸素種および反応性窒素種を除去する抗酸化物質として働き、ヒトを含めたその生合成ができない生物種において恒常性の維持を担い、食品添加物としても広く利用されている水溶性ビタミンである。外的環境 (能動・受動喫煙、騒音) は、循環器疾患を高める重要なリスク因子になり得ることが示唆される。これらに対し、抗酸化作用を持つビタミンCを経口摂取することにより、血管内皮機能の低下の抑制に繋がる可能性があると考えられる。

これらのことから、外的環境下 (能動・受動喫煙、騒音) における動脈機能についての影響を検討するとともに、抗酸化物質であるビタミンCを一定量摂取させることで、動脈機能への影響について主眼を置き検討する研究である。

1.2 本論文の構成

本論文は、以下の5つの研究から構成されている。第2章「若年成人男性の喫煙習慣が動脈機能に及ぼす影響」では、動脈硬化症の動脈スティフネスの指標である脈波伝搬速度 (Pulse Wave Velocity: PWV)、また、血管内皮機能の指標となる血流依存性血管拡張反応 (Flow-Mediated Vasodilation: FMD) を用いて、若年成人における非喫煙者と喫煙者との動脈機能を比較することで、若年成人の喫煙習慣が動脈機能に及ぼす影響について検討した。

また、第3章「ビタミンCが一過性の受動喫煙時の動脈機能に及ぼす影響」では、非喫煙者を対象とし、一過性の受動喫煙時に抗酸化剤であるビタミンCの経口摂取することで、血管内皮機能低下を抑制できるか否かを検討している。受動喫煙前にプラセボ条件および1000mgのビタミンC摂取を行うビタミンC条件をそれぞれ摂取し検討したところ、受動喫煙後、FMDは両条件ともに低下したが、プラセボ条件と比較してビタミンC条件では高値を示し、一過性の受動喫煙時におけるビタミンCを摂取することにより、血管内皮機能の低下が抑制される可能性を明らかにした。

第4章「ビタミンCの摂取が一過性の加熱式タバコ喫煙後の動脈機能及び酸化ストレスマーカーに及ぼす影響」では、喫煙者を対象に、わが国で販売されているHNBを用い、ビタミンCの経口摂取が、一過性のHNB喫煙後の動脈機能および酸化ストレスマーカーに及ぼす影響について述べている。プラセボ条件および1000mgのビタミンC摂取を行うビタミンC条件の2条件において、抗酸化剤であるビタミンCの経口摂取が、一過性のHNBの喫煙後の酸化ストレス度 (Diacron Reactive Oxygen Metabolites: d-ROMs)、抗酸化力 (Biological Antioxidant Potential: BAP)、および上腕のFMDに及ぼす影響について検討を行ったところ、FMDにおいては、プラセボ条件と比較して、ビタミンC条件において喫煙後の回復が促進された。このことから、一過性のHNB喫煙におけるビタミンC摂取は、血管内皮機能の回復を促進する可能性を明らかにした。

第5章「一過性の短時間の騒音曝露が血管内皮機能に及ぼす影響」では、一過性の短時間の騒音曝露が血管内皮機能に及ぼす影響について述べている。騒音曝露するノイズ条件と、騒音曝露を行わず15分間の安静にするコントロール条件の2条件を無作為に検討したところ、一過性の短時間の騒音曝露によっても、FMDの低下が示され、循環器疾患のリスクを高める可能性を明らかにした。このFMDの低下は、騒音によるストレス刺激によってアンギオテンシンIIのレベルが上昇することで、血管壁におけるニコチンアミドア

デニンジヌクレオチドリン酸 (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate : NADPH) オキシダーゼによる活性酸素種 (Reactive Oxygen Species, ROS) を介し、一酸化窒素 (Nitric Oxide : NO) を減少させ、このことが FMD の低下につながった可能性が考えられたため、抗酸化物質であるビタミン C を経口摂取することにより、血管内皮機能の低下を抑制させる可能性があった。その可能性を明確にするために、第 6 章「ビタミン C の摂取が一過性の短時間の騒音曝露における動脈機能に及ぼす影響」では、第 5 章で用いた騒音曝露の条件における、経口摂取によるビタミン C が動脈機能に与える影響について検討した。

第 7 章の総括では、各章で得られた知見を要約し、現代社会の人々が直面している生活環境に関連する因子について動脈機能からの検討を踏まえ、抗酸化剤の摂取が循環器疾患の一次予防へのアプローチになり得る可能性について提示している。

1.3 わが国で販売されているタバコ製品について

「タバコ製品」とは、「ナス科タバコ属の栽培種の葉 (葉タバコ) を加工し、含まれる成分 (依存性物質であるニコチンを含む) を体内に摂取するための製品」である。「体内に摂取する」方法の違いにより、従来のタバコ製品を含めて、大きく 3 つに分類される。

1.3.1 喫煙用タバコ

わが国で販売されているタバコの製品は、燃焼を伴うものが多く、乾燥させた葉に点火して発生した煙を吸い込み、煙に含まれた成分を主に肺胞粘膜から吸収させる「葉巻タバコ」「パイプタバコ」、「刻みタバコ」そして「紙巻きタバコ」である。特に、紙巻きタバコは、他のタバコ製品と違い、器具を使わず喫煙することが可能な製品であることから、わが国に広く普及した。紙巻きタバコは、毎年のように新しい銘柄が販売されており、吸い口部のフィルターに穴 (通気孔) 、活性炭、メンソールカプセルなど様々な加工がされている。

1.3.2 無煙タバコ

唾液、粘膜に成分を溶出させ、主に口腔ないし上気道粘膜から吸収させる「噛みタバコ」「嗅ぎタバコ」「口腔内タバコ」である。これらの無煙タバコの存在は、大衆にほとんど知られていなかった。

1.3.3 加熱式タバコ

喫煙対策、特に受動喫煙対策が進むにつれ、喫煙者が喫煙を容認されていない環境でニコ

チンを入手するための代替物として各種無煙タバコが国内でも販売され始めた。

加熱式タバコは「タバコ事業法」で認可された「製造タバコ」の一つある。加熱式タバコはタバコの加工物を加熱してエアロゾル (微細なミスト) を生じる。① 葉タバコの加工物を 200～350℃の高温で加熱して、エアロゾルを産生するタイプ (高温加熱式) と、② Eリキッドと呼ばれる溶液を 30～40℃の低温で加熱して産生したエアロゾルを葉タバコの加工物に通すタイプ (低温加熱式) の2種類がある (Document 1-1, 1-2, 1-3)。

加熱式タバコや電子タバコに関する日本呼吸器学会の見解と提言

(改定 2019-12-11)

日本呼吸器学会は、2017年10月31日に「非燃焼・加熱式タバコや電子タバコに関する日本呼吸器学会の見解」を発表しました。その後、非燃焼・加熱式タバコは加熱式タバコと呼ばれるようになり、国内外から加熱式タバコや電子タバコによる健康被害の報告も集積されつつあることから、改めて見解と提言を示します。

見解

1. 加熱式タバコや電子タバコが産生するエアロゾルには有害成分が含まれており、健康への影響が不明のまま販売されていることは問題である。
2. 加熱式タバコの喫煙者や電子タバコの使用者の呼気には有害成分が含まれており、喫煙者・使用者だけでなく、他者にも健康被害を起こす可能性が高い。

提言

1. 加熱式タバコや電子タバコが紙巻タバコよりも健康リスクが低いという証拠はなく、いかなる目的であってもその喫煙や使用は推奨されない。
2. 加熱式タバコの喫煙や電子タバコの使用の際には紙巻タバコと同様な二次曝露対策が必要である。

(解説)

加熱式タバコは「たばこ事業法」で認可された「製造たばこ」の一つです。加熱式タバコは葉タバコの加工物を加熱してエアロゾル(微細なミスト)を生じます。①葉タバコの加工物を200～350℃の高温で加熱してエアロゾルを産生するタイプ(高温加熱式)と、②Eリキッドと呼ばれる溶液を30～40℃の低温で加熱して産生したエアロゾルを葉タバコの加工物に通すタイプ(低温加熱式)の2種類があります(表)。加熱式タバコのエアロゾルにはニコチンや発がん物質などの有害成分が含まれており¹⁻³⁾、わが国においても加熱式タバコの数ヵ月間の喫煙で肺障害が生じた事例がすでに報告されています⁴⁾。加熱式タバコによる健康被害のリスクが紙巻きタバコに比べて低いとする根拠はなく、長期的な健康被害を明らかにするには今後数十年にわたる調査が必要です。いわゆる低タールの紙巻タバコが安全ではなかったことが2000年代になって証明されたこと⁵⁾と同様に、加熱式タバコも安全でないことが今後証明される可能性が高いと考えます。また、加熱式タバコはタバコ

Document 1-2

製品であり、紙巻きタバコから加熱式タバコに切り替えることは禁煙にはなりませんし、禁煙に役立つという証拠もありません⁶⁾。以上から、いかなる目的であっても加熱式タバコの喫煙は推奨できません。

電子タバコはEリキッドと呼ばれる溶液を加熱して気化させ、産生したエアロゾルを吸入します。タバコの葉を用いていないために家電製品として危険性の検証が不十分なまま販売されています。Eリキッドにはニコチンを含むものと含まないものがあります。日本ではニコチンを含む電子タバコの製造や販売は承認されていませんが、市販されている電子タバコからニコチンが検出されたとの報告もあります⁷⁾。海外ではニコチンを含む電子タバコが承認されています*。Eリキッドには様々な添加物や香料が加えられており、原材料は無害であっても加熱されることにより、発がん性のある有害物質が生じることが報告されています^{8),9)}。また電子タバコが紙巻きタバコの禁煙に役立つという明確な証拠もありません¹⁰⁾。ニコチンを含む・含まないにかかわらず健康への影響が懸念されることから、電子タバコの使用は推奨できません。

加熱式タバコは煙が見えにくいために受動喫煙は生じないように受け止めがちです。しかし、加熱式タバコ喫煙者の呼気には有害成分が含まれており¹¹⁾、2メートル以上の距離まで届くことが確認されています¹²⁾。健康に有害な微小粒子状物質(PM_{2.5})も2メートル地点に十分届くことが示されており、実際に加熱式タバコを近くで喫煙された場合、非喫煙者の37%に気分不良などの症状が発生したことすでに報告されています¹³⁾。加熱式タバコの長期間の受動喫煙による健康被害を科学的に明らかにするには今後の研究が必要ですが、加熱式タバコ喫煙者の呼気エアロゾルに有害物質が含まれていることから、受動喫煙を容認することはできません**。同様に、電子タバコの二次曝露も容認できません。

*：ニコチンを含む電子タバコ：欧米、特に米国ではニコチンを含む電子タバコが未成年者や若年者の間で急速に普及しています。ニコチンを含む電子タバコは未成年者や若年者に急性肺障害を引き起こし、数十例の死亡例が報告され、青少年の健康を守る上で大きな問題となっています¹⁴⁾。

日本ではニコチンを含む電子タバコは販売されていませんが、インターネットなどの取引により海外から個人輸入し、使用している人たちが数多くいるとみられています。

**：加熱式タバコの受動喫煙対策：2018年7月に成立した改正健康増進法では「指定たばこ」に分類され、喫煙専用室、指定たばこ専用喫煙室、喫煙目的室、既存特定飲食提供施設の喫煙可能室以外での使用は認められていません¹⁵⁾。

Document 1-3

文献

- 1) Schaller JP, et al: *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81: S27-47
- 2) Simonavicius E, et al: *Tob Control* 2019; 28: 582-594
- 3) Uchiyama S, et al: *Chem Res Toxicol* 2018; 31: 585-593
- 4) Aokage T, et al: *Repir Med Case Rep* 2019; 26: 87-90
- 5) Harris JE, et al: *BMJ* 2004; 328: 72.
- 6) https://www.who.int/tobacco/global_report/en/
- 7) http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20100818_1.html
- 8) Bekki K, et al: *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 11192-200.
- 9) Roberts SM, et al eds. *Principles of Toxicology: Environmental and Industrial Applications*. 3rd ed. Hoboken (NJ): Wiley, 2015
- 10) Kalkhoran S, Glantz SA: *Lancet Respir Med* 2016; 4: 116-128
- 11) Cancelada L, et al. *Environ Sci Technol*. 2019; 53: 7866-7876
- 12) https://www.jmsf.or.jp/files/20180325sympo_03s.pdf
- 13) Tabuchi T, et al: *Tob Control* 2018; 27: e25-e33.
- 14) https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6841e3.htm?s_cid=mm6841e3_w
- 15) <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000340889.pdf>

表：新型タバコの分類と種類

| 分類 | 種類 | |
|------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|
| タバコ製品 | 加熱式タバコ | |
| | 高温加熱式 | IQOS [®] 、glo [®] 、プルーム・エス [®] |
| | 低温加熱式 | プルーム・テック [®] 、 プルーム・テック・プラス [®] |
| 非タバコ製品 (電化製品) | ニコチン非含有電子タバコ [#] | |

#：日本ではニコチン含有電子タバコの販売は許可されていません。

第2章 若年成人男性の喫煙習慣が動脈機能に及ぼす影響

2.1 緒言

本研究は、若年成人男性の喫煙習慣が動脈機能に及ぼす関係について明らかにする研究である。近年、健康増進運動の一環として、多くの公共施設においては、分煙・禁煙対策が実施されている。わが国の平成28年の成人喫煙率は18.3%であり、平成21年のタバコ税増税以前と比較して減少傾向にあるものの、喫煙の多くは、若年時に開始される習慣である。喫煙習慣を始めるかどうかは、主として20歳代前半までの若年者の問題とされ、日本では先進国の中でタバコの価格が安く、若年者にとって入手しやすい環境とされている。中尾らは、大学1,2年生を対象とする調査結果において、毎日タバコを吸うと回答した喫煙者のうち、18歳で習慣的喫煙を開始したものが最も多いことを、さらに開始年齢が低いことは、禁煙に成功しづらいとの報告している。このように、若い年齢で喫煙を開始したものは、1日の喫煙本数が多くなり、ニコチン依存度、タバコの煙を深く吸い込む割合が高くなる。喫煙は動脈硬化を促進させる危険因子であるために、動脈硬化症の危険因子の保有者がこの時期から増加する可能性が考えられる。

喫煙は、多種類の有害物質によって神経系、循環器系、呼吸器系および消化器系などに対して、急性および慢性の作用をもたらす。循環器系に対する急性作用としては、血管収縮、血圧上昇および心悸亢進などが、慢性作用としては、前腕動脈の内皮依存性血管拡張を障害し、動脈硬化の促進があげられる。これらの動脈硬化の初期段階である血管内皮機能障害を評価する指標として、血流依存性血管拡張反応 (Flow-Mediated Vasodilation: FMD) がある。FMD 検査は、非常に簡便かつ非侵襲的であり、より早期の段階で評価ができると考えられている。喫煙は、心拍数増加、末梢血管の収縮および血圧上昇をきたすことが報告されているが、習慣的な喫煙が血管内皮機能に及ぼす影響について、FMD との関連を検討することは重要である。

そこで第2章では、収縮期・拡張期血圧、動脈スティフネスの指標である脈波伝搬速度 (Pulse Wave Velocity: PWV)、また、血管内皮機能の指標となる血流依存性血管拡張反応から、男子大学生における非喫煙者と喫煙者との動脈機能を比較することで、若年成人の喫煙習慣が動脈機能に及ぼす影響について検討することを目的とした。

2.2 方法

2.2.1 被験者

被験者は、18～23歳の健常な男子大学生40名であり、彼らの身体特性はTable 2-1に示す通りである。厚生労働省の実施している国民健康・栄養調査に基づき、「全く吸ったことがない」または「吸ったことはあるが、合計100本未満で6ヶ月未満である」と回答した者を非喫煙者、これまで合計100本以上又は6ヶ月以上タバコを吸っている者のうち、「この1ヶ月間に毎日又は時々タバコを吸っている」と回答した者を喫煙者とした。非喫煙者20名および喫煙者20名で、それぞれ非喫煙群、喫煙群とし、前日の飲酒および当日のカフェイン摂取を控えることを指示、喫煙の急性効果をできるだけ少なくするために、検査2時間前より喫煙を禁止した。

なお、本研究は徳島大学総合科学部人間科学分野に帰属する研究倫理委員会の承認(承認番号：第150号)を得たものであり、被験者には事前に文書および口頭にて研究の目的・趣旨、参加の拒否・撤回・中断などについて説明し、承認を得たのちに研究を開始した。

Table 2-1. Physical characteristics of subjects.

| | Non smoking group (n=20) | Smoking group (n=20) |
|-----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Age (yrs) | 21.6 ± 0.7 | 21.4 ± 0.9 |
| Height (cm) | 170.2 ± 7.3 | 170.2 ± 4.9 |
| Weight (kg) | 63.9 ± 5.4 | 60.3 ± 5.5 * |
| Body mass index (kg · m ⁻²) | 14.5 ± 3.3 | 13.9 ± 2.8 |

Values are mean ± SD.

*:p<0.05

2.2.2 測定項目及び測定方法

2.2.2.1 安静時の血流依存性血管拡張反応

超音波画像診断装置 (ユネクス EF18G, ユネクス株式会社, 名古屋) を用いて, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数および上腕動脈の血流依存性血管拡張反応 (Flow-Mediated Vasodilation: FMD) を測定した. 被験者は, 仰臥位安静姿勢において, 右腕を体側方向肩の高さに伸ばし, その前方に置かれた肘置き台および手台に腕を固定し, 右腕前腕に駆血用カフを, 左腕上腕に血圧計測用カフを巻いた. 両手首に心電クリップを装着し心拍数 (heart rate : HR) を測定した. 計測にあたり, 右腕上腕の動脈走行を触診にて確認した後, プローブを血管と平行になる位置に設定し, ベースラインの動脈径を計測した (Fig. 2-1). 安静時動脈径を確認し, ベースライン上腕収縮期 (Systolic Blood Pressure : SBP) および拡張期血圧 (Diastolic Blood Pressure : DBP) を測定した後, 安静時上腕収縮期血圧値の+50 mmHg の圧で5分間駆血後に開放後し, 上腕動脈血管径を連続的に計測し, ベースライン時 (Di_{base}) およびカフ開放後最大血管径 (Di_{max}) を連続的に計測した. 血流依存性血管拡張反応 (FMD) は以下の式を用いて算出した.

$$FMD (\%) = (Di_{max} - Di_{base}) / Di_{base} \times 100$$

2.2.2.2 血圧および脈波伝播速度

血圧脈波検査装置 (form PWV/ABI:オムロンヘルスケア株式会社製) を用いて, 上腕収縮期血圧 (SBP), 拡張期血圧 (DBP), 心拍数 (HR) および上腕-足首動脈間の脈波伝播速度 (Brachial - Ankle Pulse Wave Velocity : baPWV) を測定した. 血圧脈波検査装置は, 四肢血圧, PWV, 心電図 (ECG) および心音図 (PCG) を同時に測定することにより, 動脈の伸展性 (硬化状態) を非侵襲的に測定することが可能である^{11, 12}. 被験者は, 仰臥位安静姿勢において四肢 (両上腕および両足首) に血圧測定用カフを巻き, 両手首に ECG クリップおよび第二肋間胸骨左縁に PCG センサーを装着した (Fig. 2-2). また, 動脈の硬化状態の指標である baPWV は, カフ内の容積脈波から四肢の脈波を得, 身長から算出した上腕から足首までの動脈距離 ($La - Lb$) を上腕から足首までの脈波の立ち上がり時間差 (DT) で除すことにより, コンピューターにより自動算出した. 算出式は以下に示すとおりである.

$$\text{脈波伝搬速度} = (La - Lb) / (DT)$$

すべての測定は、室温 23～25°Cに調整された部屋で、同一検者のもとで血圧脈波検査、血流依存性血管拡張反応検査をそれぞれ実施した。



Fig.2-1. FMD measurement scenery



Fig.2-2. PWV measurement scenery

2.2.3 統計処理

本研究の測定結果は、すべて平均値および標準偏差 (Standard Deviation:SD) で示した。統計学的検討は、各測定項目における群間比較には対応のない t 検定を用いた。なお、いずれの統計学処理も有意水準は5%未満とした。

2.3 結果

非喫煙群、喫煙群における FMD, baPWV, SBP, DBP および HR の結果は、Fig.2-3 に示すとおりである。非喫煙群および喫煙群の FMD は、 $10.1 \pm 1.9\%$ 、 $7.1 \pm 1.6\%$ 、baPWV は $1120.5 \pm 109.7 \text{cm} \cdot \text{sec}^{-1}$ 、 $1148.0 \pm 102.4 \text{cm} \cdot \text{sec}^{-1}$ 、SBP は $118.7 \pm 6.9 \text{mmHg}$ 、 $117.4 \pm 10.1 \text{mmHg}$ 、DBP は $66.8 \pm 4.9 \text{mmHg}$ 、 $68.9 \pm 5.6 \text{mmHg}$ 、および HR は $60.5 \pm 3.8 \text{b} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $63.1 \pm 5.3 \text{b} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、FMD についてのみ、両群間に有意な差が認められた。

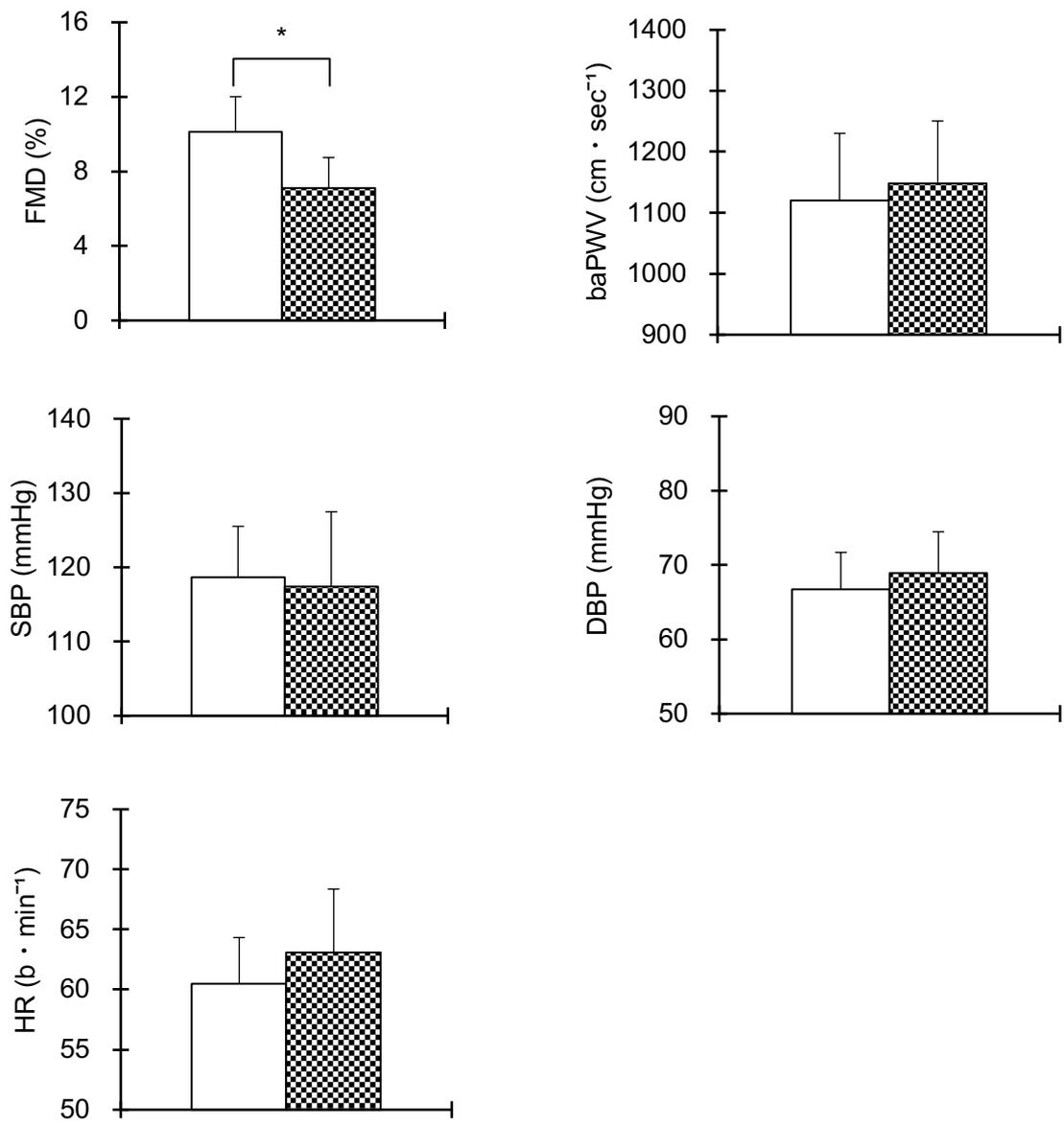


Fig.2-3 Comparison of arterial function in nonsmokers group (□) and smoking group (▣).

Value are mean ± SD.

*:p<0.05 significantly different from nonsmokers group

2.4 考察

本研究では、男子大学生における非喫煙者および喫煙者の動脈機能を比較することによって、若年成人の喫煙習慣が血管の内皮機能に及ぼす影響について検討しようとした。

本研究で得られた重要な結果として、動脈機能において血管内皮機能の指標である FMD について非喫煙群、喫煙群との間に有意な差が認められたことである。両群間において FMD に有意な差が認められたことから、若年成人の血管内皮機能の低下が示された。血流依存性血管拡張反応は、血流に起因するずり応力が加わることによって、一酸化窒素 (NO) が産生され、これが血管平滑筋に作用することで引き起こされる。これまで、喫煙による血管の内皮機能への影響として、ニコチンあるいは一酸化炭素よりも酸化ストレスが動脈硬化の進展に重要な役割を果たしていると考えられており、慢性的に酸化ストレスがかかることによって血管内皮機能障害、血管平滑筋細胞の活性化が起こると報告されている。また、NO 産生が抑制され減少することによって平滑筋の弛緩作用および血管拡張作用が低下し、生理的な血管拡張が抑制されることが明らかになっている。したがって、短期間であっても習慣的な喫煙は、血管拡張反応を低下させ、血管の内皮機能の低下を促す可能性が示された。

さらに、喫煙の循環器障害として、心拍数の増加、末梢血管の収縮および血圧上昇をきたすことが明らかになっているが、本研究では、SBP、DBP および HR について両群間にそれぞれ有意な差は認められなかった。その原因として以下のことが考えられる。喫煙が血行動態に及ぼす影響の持続は 15~30 分程度であるが、1 日に数 10 本の喫煙が繰り返されると、日中に持続的な血圧の上昇が生じることが報告されており、また、慢性的な血圧の上昇には 1 日の喫煙本数が関連することが示唆される。本研究では、1 日の喫煙本数を考慮しておらず、被験者によって 1 日の喫煙本数に個人差が生じたため、両群間の血圧および心拍数に大きな差をもたらさなかったと考えられる。

先行研究において、喫煙本数と年数を乗じた喫煙指数が 1000 以上の長年の喫煙者で、baPWV が有意に上昇することが報告されている。本研究では baPWV に差が生じなかった原因として、被験者が 10 代後半~20 代前半の若年成人が対象であり、喫煙年数が短かったためであると考えられる。また、PWV 検査は、血管内皮機能のみが傷害されている早期の動脈硬化段階では、異常を指摘できない可能性がある。これらのことから、本研究では血管内皮機能の指標である FMD のみに有意な差が認められ、baPWV においては有意な差が認められなかったものと考えられる。

本研究では、男子大学生において習慣的な喫煙による血管内皮機能の低下が認められた。現時点では血管内皮機能にのみ影響が出ているが、このまま喫煙を続けると慢性的な血圧の上昇、動脈硬化および循環器疾患へとつながる危険性が高くなると考えられる。このように、比較的喫煙期間の短い若年成人の喫煙による動脈機能への影響は大きく、禁煙による循環器疾患の一次予防の必要性は大きい。また、若年成人における早期の動脈硬化を評価する場合は、動脈硬化の初期段階である血管内皮機能の評価することのできる FMD 検査を実施することが望ましいと考えられる。本研究では、非喫煙群および喫煙群に分類し、動脈機能について比較検討したが、今後、喫煙年数および喫煙本数なども含めてさらに検討すべきであるとする。

2.5 結語

本研究では、若年成人の動脈機能を早期の段階で評価し、循環器系疾患の一次予防につなげるために、男子大学生における喫煙者と非喫煙者の動脈機能を比較することによって、喫煙習慣が動脈機能に及ぼす影響について検討しようとした。その結果、FMD について喫煙群および非喫煙群の間に有意な差が認められた。このことから、喫煙習慣は血管内皮機能を低下させる可能性が示唆された。

第3章 ビタミンCが一過性の受動喫煙時の動脈機能に及ぼす影響

3.1 緒言

第2章より、若年成人の喫煙者と非喫煙者の動脈機能を早期の段階で評価することは、循環器疾患予防の一次予防につなげる一因になると考えられる。2020年に開催される東京オリンピック・パラリンピック競技大会に先立ち、2018年7月に健康増進法の一部改正する法律が成立し、受動喫煙の健康影響を防ぐための規制を定められた。しかしながら、海外では屋内禁煙化が進む一方、日本では飲食店等の屋内において喫煙可能な店舗がいまだに多く、国民は受動喫煙のリスクにさらされている。

タバコの先端から立ち上がる副流煙、および喫煙者が吐き出す呼出煙の混合物である環境タバコ煙 (Environmental Tobacco Smoke: ETS) は、4000種類以上もの化学物質が含まれ、単位重量あたりの有害物質の含有量は、主流煙よりも多いといわれている。受動喫煙により、肺がん、循環器疾患、および乳児突然死症候群などが引き起こされることが指摘され、わが国における受動喫煙関連による年間死亡数は、15000人にも上ると推測されている。これまで、慢性的な喫煙者および受動喫煙者は、非喫煙者と比較して血管内皮機能が低いこと、また、30分の短時間であっても、受動喫煙は血管内皮機能、あるいは冠血流予備能を低下させることが報告されている。

一方、天然に存在するビタミンCは、活性酸素種および反応性窒素種を除去する抗酸化物質として働き、ヒトを含めたその生合成ができない生物種において恒常性の維持を担い、食品添加物としても広く利用されている水溶性ビタミンである。Stamatelopoulosらは、喫煙前に2000mgのビタミンCを摂取することで、喫煙後の血管内皮機能の低下を抑制することを報告している。

近年、分煙対策などにより、学校をはじめとした公共施設においては受動喫煙の対策に取り組んだことにより、受動喫煙に曝露することは少なくなったが、いまだに短時間であっても受動喫煙に曝される環境がある。ETSの曝露により、血漿中のビタミンCレベルが低下することについては明らかとなっている。ビタミンCの摂取により、血管内皮機能の低下の抑制に繋がる可能性が推察されるが、この点については検討されていない。そこで、第3章では、非喫煙者を対象に、一過性の受動喫煙時に抗酸化剤であるビタミンCの経口摂取が、血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。

3.2 方法

3.2.1 被験者

被験者は、服薬および喫煙習慣のない健康人男性7名であり、彼らの身体特性については、Table 3-1 に示す通りである。本研究は、徳島大学総合科学部人間科学分野に帰属する研究倫理委員会の承認を得たものであり（承認番号：第150号）、被験者には事前に文書および口頭にて研究の目的・趣旨、参加の拒否・撤回・中断などについて説明し、承認を得たのちに研究を開始した。

Table 3-1. Physical characteristics of subjects.

| Variable | |
|-----------------------------------------|-------------|
| Age (yrs) | 25.3 ± 6.6 |
| Height (cm) | 174.0 ± 4.0 |
| Weight (kg) | 67.5 ± 5.9 |
| Body mass index (kg · m ⁻²) | 22.3 ± 2.3 |

Values are mean ± SD.

3.2.2 条件およびプロトコール

全ての被験者は、プラセボ (P) 条件およびビタミンC (VC) 条件を、無作為にクロスオーバー試験にて実施した。P 条件は、プラセボとして乳糖 (バブルスター (株), 神奈川) を、VC 条件は、ビタミンC 原末 (小林薬品工業 (株), 東京) を、それぞれにカプセルに入れて使用し、ミネラルウォーターにて経口摂取させた。すべての被験者には、実験前日から、飲酒、カフェイン摂取、激しい運動を制限すると同時に、ビタミンC を含有する栄養機能食品、健康食品、医薬品を原則として摂取しないように指示した。ビタミンC は食品摂取が基本であるとされ、サプリメント類からの 1000mg/day 以上の摂取は推奨されていないことから、本研究では 1000mg を経口摂取量として設定した。また、経口摂取による血漿中のビタミンC 濃度は、約 120 分後に最大限になることから、摂取のタイミングを受動喫煙の 120 分前とした。

各被験者は、それぞれを経口摂取し、120分間の座位安静後、15分間の受動喫煙を同姿勢で行なった。ウォッシュアウト期間として、少なくとも1週間以上の間隔を空けて、ほぼ同一時刻に実験を実施した。なお、本研究で使用したタバコは、Seven Stars (日本タバコ産業 (株), 東京, タール 14mg) であり、受動喫煙の環境を作り出すために、喫煙者1名を被験者の90°の角度に約1.5m離して配置し、15分間で3本喫煙することにより受動喫煙環境を作り出した (Fig.3-1)。



Fig. 3-1 Experimental environment in a passive smoking environment

3.2.3 測定項目および測定方法

超音波画像診断装置 (ユネクス EF18G, ユネクス株式会社, 名古屋) を用いて、収縮期血圧 (Systolic Blood Pressure : SBP), 拡張期血圧 (Diastolic Blood Pressure : DBP), 心拍数 (Heart Rate : HR) および上腕動脈の血流依存性血管拡張反応 (Flow-Mediated Dilatation : FMD) を測定した。被験者は、仰臥位安静姿勢において、右腕を体側方向肩の高さに伸ばし、その前方に置かれた肘置き台および手台に腕を固定し、右腕前腕に駆血用カフを、左腕上腕に血圧計測用カフを巻いた。両手首に心電クリップを装着し、HR を測定した。初めに、右腕上腕の動脈走行を触診にて確認した後、プローブを血管と平行になる

位置に設定し、ベースラインの動脈径 (Brachial Artery Baseline Diameter : Di_{base}) を計測した。次いで、SBP および DBP を測定して SBP 値の +50 mmHg の圧で 5 分間駆血した後、解放後の動脈径を連続的に計測し、その最大値 (Brachial Artery Maximal Diameter : Di_{max}) を得た。FMD は、以下の式を用いて算出した。

$$FMD (\%) = (Di_{max} - Di_{base}) / Di_{base} \times 100$$

すべての測定は、室温 23~25°C に設定された体積 59.2m³ の部屋で、同一検者のもとで実施した。なお、FMD 検査は 120 分間の座位安静後 (Pre)、15 分間の受動喫煙直後 (Post 0)、30 分後 (Post 30)、および 60 分後 (Post 60) にそれぞれ測定が行われた。

3.2.4 統計処理

本研究の結果は、平均値および標準偏差で示した。受動喫煙下における 2 群間の比較には、ビタミン C 摂取の有無 (P 条件および VC 条件) と経時変化を主効果として、2 要因の反復測定分散分析を行った。交互作用および主効果が認められた場合には、Bonferroni 法を用いて多重比較検定を行った。なお、統計処理は IBM SPSS Statistics Ver.24.0 を用いて行い、いずれの統計処理も有意水準は 5% 未満とした。

3.3 結果

各条件における受動喫煙前後の SBP、DBP、HR、 Di_{base} 、および Di_{max} の変化については、Table 3-2 に示す通りであり、各条件間および条件内に有意な主効果および交互作用は認められなかった。

各条件の Pre、Post 0、Post 30、および Post 60 の FMD の変化については Fig. 3-2 に示す通りである。P 条件での FMD は、 $9.0 \pm 1.0\%$ 、 $5.0 \pm 0.6\%$ 、 $5.9 \pm 0.6\%$ および $7.0 \pm 1.3\%$ 、VC 条件では $8.9 \pm 1.0\%$ 、 $6.0 \pm 0.8\%$ 、 $6.9 \pm 1.0\%$ および $7.8 \pm 1.0\%$ であり、有意な交互作用が認められ ($F_{(3, 18)} = 4.156$, $p < 0.05$, Fig.1)、Post 0 と Post 30 において、条件間に有意な差が認められた ($p < 0.05$)。また、Pre と比較して両条件ともに、Post 0 と Post 30 では有意な低下が認められた ($p < 0.05$)。

Table 3-2. Changes in SBP, DBP, HR, Di_{max}, Di_{base}, before and after passive smoking.

| | P trial | | | | VC trial | | | |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Pre | Post 0 | Post 30 | Post 60 | Pre | Post 0 | Post 30 | Post 60 |
| SBP (mmHg) | 115.6 ± 9.0 | 118.1 ± 6.0 | 115.7 ± 5.3 | 114.7 ± 4.7 | 115.3 ± 4.8 | 116.4 ± 7.3 | 114.3 ± 6.2 | 114.3 ± 5.7 |
| DBP (mmHg) | 63.9 ± 7.1 | 65.6 ± 5.1 | 65.4 ± 6.2 | 64.0 ± 8.4 | 64.9 ± 5.8 | 64.9 ± 6.3 | 65.3 ± 6.0 | 64.3 ± 6.8 |
| HR (b·min ⁻¹) | 57.9 ± 7.7 | 54.1 ± 6.8 | 56.0 ± 5.9 | 55.1 ± 1.1 | 60.9 ± 8.6 | 56.3 ± 8.6 | 55.3 ± 8.7 | 55.6 ± 9.1 |
| Di _{base} (mm) | 3.9 ± 0.2 | 4.0 ± 0.2 | 4.0 ± 0.2 | 3.9 ± 0.2 | 4.0 ± 0.1 | 4.0 ± 0.1 | 4.0 ± 0.1 | 3.9 ± 0.2 |
| Di _{max} (mm) | 4.3 ± 0.2 | 4.2 ± 0.2 | 4.2 ± 0.2 | 4.2 ± 0.2 | 4.3 ± 0.2 | 4.2 ± 0.1 | 4.2 ± 0.2 | 4.2 ± 0.2 |

Values are mean ± SD.

P trial, placebo ; VC trial, 1000mg of ascorbic acid

SBP, systolic blood pressure ; DBP, diastolic blood pressure ; HR, heart rate ;

Di_{base}, brachial artery baseline diameter ; Di_{max}, brachial artery maximal diameter

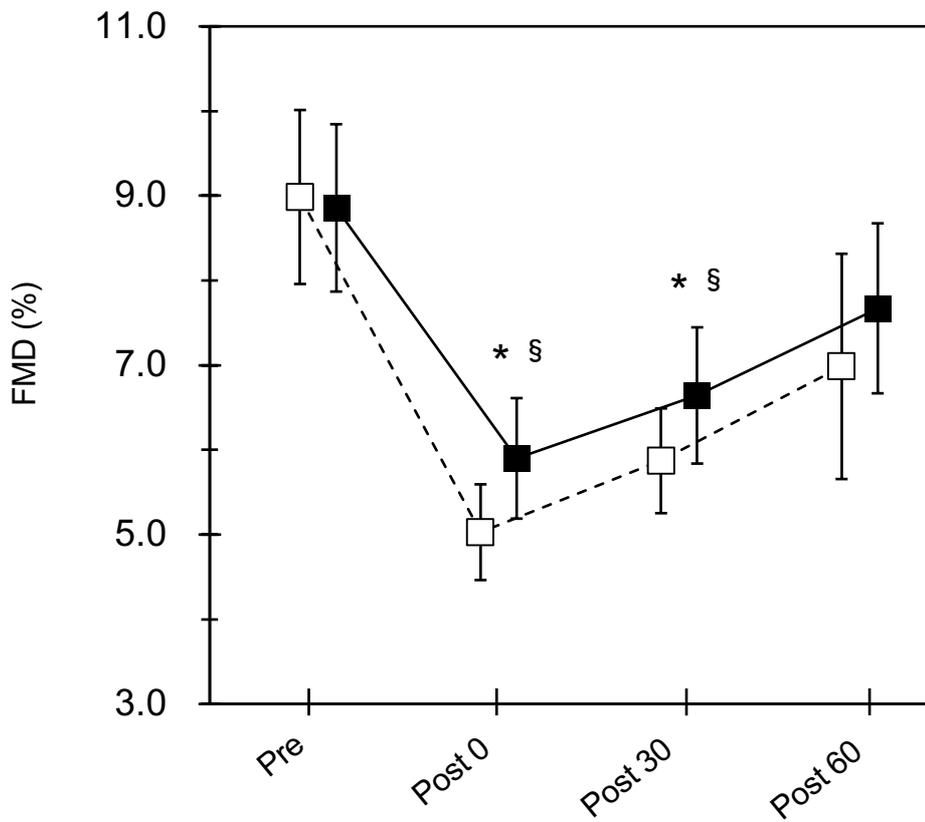


Fig.3-2. Comparison of the change of flow-mediated dilatation (FMD) after transient passive smoking between vitamin C trial (■) and placebo trial (□).

Values are mean ± SD.

* (p < 0.05) : significantly different from placebo trial.

§ (p < 0.05) : vs. Pre value.

3.4 考察

本研究では、非喫煙者を対象に、一過性の受動喫煙時に抗酸化剤であるビタミンCの経口摂取が、血管内皮機能の指標であるFMDに及ぼす影響を検討したところ、受動喫煙により両条件ともに有意な低下が認められ (Fig.3-2)、この結果は、従来の報告と同様であった。タバコの煙を吸い込むことにより、これらに含まれる酸化剤、活性化された好中球から放出されるフリーラジカルにより、酸化ストレスが誘発される。酸化ストレスの亢進により、一酸化窒素 (Nitric Oxide : NO) を合成する血管内皮型一酸化窒素合成酵素 (Endothelial Nitric Oxide Synthase : eNOS) は、電子の一部が漏出するアンカップリング反応によって、活性酸素を生成する。また、受動喫煙への曝露は、血小板活性の増加、低密度リポタンパク質 (Low-Density Lipoprotein : LDL) コレステロールの酸化、インスリン抵抗性の増加により内皮細胞の損傷を引き起こし、血管内皮機能を慢性喫煙者に近いレベルにまで低下させることが報告されている。受動的および能動的な喫煙は、NOの生物学的利用能の低下によりNOの供給を減少させ、炎症が促進することによって血管内皮に影響を及ぼすことが明らかになっている。これらのことが、本研究において、受動喫煙によりFMDが有意に低下した要因ではないかと考えられる。

本研究での重要な所見は、受動喫煙前に1000mgのビタミンCを摂取することで、受動喫煙後のFMDの低下が抑制された点である (Fig.3-2)。同量のビタミンCを摂取すると、受動喫煙者は血漿中のビタミンC濃度が、非喫煙者と能動喫煙者の中間であることが報告されている。タバコの煙成分であるスーパーオキシド、過酸化水素、および肺内で二次的に生じるヒドロキシラジカルは、タンパク質、DNAを切断する。また、受動的および能動的な喫煙のいずれにおいても、血漿中の脂質過酸化物は増加し、生体膜の損傷などを引き起こすといわれている。これに対し、ビタミンCは、血漿中の強力な水溶性抗酸化物質であり、自らが酸化されることでラジカルの連鎖反応を防ぐ。経口摂取により体内に取り込まれたビタミンCは、消化管から吸収され速やかに血中に送られ、細胞のコラーゲン合成、骨形成、および炎症性サイトカイン産生抑制などの生理作用を示し、LDLの酸化およびFMDの低下を抑制する。本研究において、受動喫煙前のビタミンC摂取が、体内で増加した活性酸素を捕捉することで、NOと相互作用し、FMDの低下が抑制されたのではないかと考えられる。しかしながら、1000mgのビタミンCの経口摂取では、受動喫煙によるFMD低下を完全に抑制することができなかった。これは、受動喫煙によってヒトの血漿中ビタミンCが優先的に利用されること、さらに、ビタミンA、C、およびEといったヒト

の抗酸化能力が枯渇することが原因であると考えられる。したがって、今後は経口摂取の量、他の抗酸化物質との組み合わせなども検討しながら、能動および受動喫煙への対策を進めることも重要であると考えられる。

本研究で得られた知見は、健常な若年成人男性が一過性の受動喫煙時に 1000mg のビタミン C を摂取した場合に限定されるために、女性、中高齢者、有疾患者などを対象にした検討や、ビタミン C の摂取量が異なる場合についての検討が必要である。また、栄養状態の正確な把握に加え、生体指標 (血液, 尿) を用いて総合的にビタミン C 摂取の効果を評価することも必要である。さらに、本研究では、1000mg のビタミン C の摂取が一過性の受動喫煙時に動脈機能に与える影響について明らかにしてきたが、今後、慢性的な受動喫煙による FMD の低下にビタミン C 摂取が及ぼす効果も検討していく必要がある。

3.5 結 語

本研究では、非喫煙者を対象とし、一過性の受動喫煙時に抗酸化剤を経口摂取することで、血管内皮機能低下を抑制できるか否かを検討した。その結果、FMD は受動喫煙直後に両条件とも低下したが、P 条件と比較し、VC 条件では高値を示し、受動喫煙直後および受動喫煙 30 分後に両条件間に有意な差が認められた。このことから、一過性の受動喫煙時にビタミン C を摂取することにより、FMD の低下が抑制されることが示唆された。

第4章 ビタミンCの摂取が一過性の加熱式タバコ喫煙後の動脈機能および酸化ストレスマーカーに及ぼす影響

4.1 緒言

第3章では、非喫煙者を対象に、一過性の受動喫煙時に抗酸化剤であるビタミンCの経口摂取が、血管内皮機能の指標であるFMDに及ぼす影響を検討したところ、FMDは受動喫煙直後に両条件とも低下したが、プラセボ条件と比較し、ビタミンC条件では高値を示し、このことから、一過性の受動喫煙時にビタミンCを摂取することにより、FMDの低下が抑制されることを明らかにした。

喫煙対策、特に受動喫煙防止対策が進むにつれ、喫煙者が喫煙を容認されない環境でニコチンを摂取するための代替品として、目立たずに使用することが可能である各種無煙タバコ、加熱式タバコ (Heat-Not-Burn Tobacco Devices : HNB)、あるいは電子タバコなどの関連製品が販売されている。わが国で販売されているHNB製品には「Ploom」、 「IQOS」、 「glo」などがある。これらは、タバコの葉を物理的・化学的に加工し、直接加熱、または加熱した霧状の液体・気体の混合物を通過させることにより、タバコの葉から遊離させた成分を含むエアロゾルを発生させて吸引する装置である。HNBの市場シェアは、諸外国と比較して急速に拡大しており、タバコ製品に占めるHNBの割合は、2018年には20%を超えると推定されている。

HNBの主流煙中には、紙巻きタバコとほぼ同レベルのニコチン、揮発性化合物 (アクロレイン、ホルムアルデヒド)、多環芳香族炭化水素、および揮発性化合物等の有害物質が含まれ、ラットを対象にHNBによるエアロゾルの吸引を行った研究では、紙巻きタバコと同程度の血管内皮機能の低下がみられたことが報告されている。紙巻きタバコ1本の喫煙で、血中ニコチン濃度は数分で最高値に達し、吸い込まれる煙によって、これらに含まれる酸化剤、活性化された好中球から放出されるフリーラジカルにより、酸化ストレスマーカーの上昇、血小板凝集能の亢進などが引き起こされる。HNBの喫煙においても、体内の酸化ストレス度、抗酸化力、および血管内皮機能に、紙巻きタバコと同様の影響を及ぼすことが考えられる。

一方、抗酸化物質の一つであるビタミンCは、活性酸素種 (Reactive Oxygen Species : ROS) および活性窒素種 (Reactive Nitrogen Species : RNS) を消去する強力なスカベンジャー (遊離基捕捉剤) として働き、ヒトを含めたその生合成ができない生物種において恒

常性の維持を担い、食品添加物としても広く利用されている水溶性ビタミンである。これまで、喫煙前に 2000mg のビタミン C を摂取することで、喫煙後の血管内皮機能の低下を抑制することが報告されている。これらのことから、ビタミン C の摂取は HNB 喫煙後の酸化ストレス亢進と抗酸化力および血管内皮機能の低下を抑制する可能性が推察されるが、その点については十分に検討されていない。

そこで本研究では、若年成人男性の喫煙者を対象に、抗酸化剤であるビタミン C の経口摂取が、一過性の HNB の喫煙後の酸化ストレス度、抗酸化力、および上腕の血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。

4.2 方法

4.2.1 被験者

被験者は、健常成人男性 12 名の喫煙者 (21 歳~30 歳) であり、彼らの身体特性および喫煙指数 (Brinkman Index : BI) = 1 日の喫煙本数×喫煙年数については、Table 4-1 に示す通りである。本研究は、徳島大学総合科学部人間科学分野に帰属する研究倫理委員会の承認を得たものであり (承認番号 : 第 150 号)、被験者には事前に文書および口頭にて研究の目的・趣旨、参加の拒否・撤回・中断などについて説明し、承認を得たのちに研究を開始した。

Table 4-1. Physical characteristics of subjects.

| Variable | |
|------------------------------------------------|-------------|
| Age (yrs) | 22.8 ± 3.2 |
| Height (cm) | 172.5 ± 4.6 |
| Weight (kg) | 67.2 ± 9.2 |
| Body mass index (kg · m ⁻²) | 22.6 ± 2.8 |
| Number of smoking (piece · day ⁻¹) | 13.3 ± 6.9 |
| Smoking years (yrs) | 4.2 ± 2.9 |
| Brinkman index (a.u.) | 55.1 ± 43.2 |

Values are mean ± SD.

4.2.2 条件およびプロトコール

すべての被験者は、プラセボ (P) 条件およびビタミン C (VC) 条件を、ランダムにクロスオーバー試験にて実施した。P 条件は、プラセボとして乳糖 (バブルスター (株), 神奈川県) を、VC 条件は、ビタミン C 原末 (小林薬品工業 (株), 東京) を、それぞれにカプセルに入れて使用し、ミネラルウォーターにて経口摂取させた。すべての被験者には、実験実施の 12 時間前から、喫煙、飲酒、カフェイン摂取、および激しい運動を制限すると同時に、抗酸化物質の影響を除去する目的で、ビタミン C を含有する栄養機能食品、健康食品、医薬品を原則として摂取しないように指示した。ビタミン C は食品摂取が基本であるとされており、サプリメント類からの 1000mg/day 以上の摂取は推奨されていないことから、本研究でのビタミン C の経口摂取量は、1000mg とし、20 分間の座位安静の開始直前に摂取することとした。

各被験者は、ビタミン C またはプラセボを経口摂取し、20 分間の座位安静後、同姿勢で 1 本の加熱式タバコの葉 (ケント・ネオスティック・ブライト・タバコ) を、glo™ (British American Tobacco, 日本) (Fig.4-1) を用いて喫煙した。また、被験者の喫煙量を統一するため、1 本の喫煙につき 15 呼吸とし、3 分以内に喫煙を終了した。P 条件と VC 条件の実験は、1 週間以上の間隔を空けて、ほぼ同一時刻に実施した。



Fig.4-1. Heat-not-burn tobacco devices: glo™ (British American Tobacco)

4.2.3 測定項目および測定方法

超音波画像診断装置 (ユネクス EF18G, ユネクス株式会社, 名古屋) を用いて, 収縮期血圧 (Systolic Blood Pressure : SBP), 拡張期血圧 (Diastolic Blood Pressure : DBP), 心拍数 (Heart Rate : HR), および上腕動脈の血流依存性血管拡張反応 (Flow-Mediated Dilation : FMD) を測定した. 被験者は, 仰臥位安静姿勢において, 右腕を肩関節外転の角度を 90 度に設定し, 肘関節を軽度屈曲位に保ち, 肘置き台および手台に腕を固定し, 右前腕に駆血用カフを, 左上腕に血圧計測用カフを巻いた. 両手首に心電クリップを装着し, HR を測定した. 初めに, 右上腕の動脈走行を触診にて確認した後, プローブを血管と平行になる位置に設定し, ベースラインの動脈径 (Brachial Artery Baseline Diameter : Di_{base}) を計測した. 次いで, SBP および DBP を測定して SBP 値の +50 mmHg の圧で 5 分間駆血した後, 駆血解放後の上腕動脈径を連続的に計測し, その最大値 (Brachial Artery Maximal Diameter : Di_{max}) を得た. FMD は, 以下の式を用いて算出した.

$$FMD (\%) = (Di_{max} - Di_{base}) / Di_{base} \times 100$$

4.2.4 酸化ストレス度, 抗酸化力

血清から酸化ストレス度, 抗酸化力を評価するために, 指先部に穿刺器 (セーフティプロプラス, ロシュ DC ジャパン株式会社, 日本) を用いて, 200 μ L/回の血液を自己採血にて採取した後, 血液を遠心分離し, 血清状態で冷凍保存した. 血清における酸化ストレス度 (Diacron -Reactive Oxygen Metabolites : d-ROMs) および抗酸化力 (Biological Antioxidant Potential : BAP) の評価には, 妥当性および再現性が報告されているフリーラジカル解析装置 (FRAS4, ウィスマー株式会社, 東京) (Fig.4-2) を使用した.

d-ROMs は, 任意の単位 CARR.U (Carratelli Units) で表され, 1CARR.U は 0.08 mg/dl の過酸化水素に相当するとされ, 正常値は, 250~300 CARR.U である. また, BAP は血中の抗酸化物質の鉄イオン還元に伴う色の変化によって抗酸化力を評価するもので, 2200 μ mol/l 以上は抗酸化力が高いとみなされる.

FMD, d-ROMs, および BAP の測定は, 20 分間の座位安静後 (Pre), HNB 喫煙直後 (Post 0), 60 分後 (Post 60), および 120 分後 (Post 120) に行った. なお, 自己採血はそれぞれ FMD 検査の後に行った. これらすべての測定は, 室温 23~25°C に設定された体積 59.2m³ の部屋で, 同一検者のもとで実施した.



Fig.4-2. FREE CARRIO DUO (FRAS4, Wismerll)

4.2.5 統計処理

本研究の結果は、すべて平均値および標準偏差で示した。HNB 喫煙下における 2 条件の比較には、ビタミンC摂取の有無 (P 条件および VC 条件) と経時変化を主効果として、2 要因の反復測定分散分析を行った。交互作用または主効果が認められた場合には、Bonferroni 法を用いて多重比較検定を行った。なお、統計処理は IBM SPSS Statistics Ver.25.0 を用いて行い、いずれの統計処理も有意水準 5% をもって統計学的有意とした。

4.3 結果

HNB 喫煙前後の SBP, DBP, HR, Di_{base} , および Di_{max} の変化については, Table 4-2 に示す通りである. SBP, DBP では, 有意な交互作用は認められなかったが, 時間において有意な主効果は認められた ($F_{(3, 33)} = 10.77, p < 0.05, F_{(3, 33)} = 2.97, p < 0.05$). HR, Di_{base} , および Di_{max} の変化については, 交互作用および有意な主効果が認められなかった.

Table 4-2. Changes in cardiovascular variable before and after HNB tobacco smoking.

| | P trial | | | | VC trial | | | |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Pre | Post 0 | Post 60 | Post 120 | Pre | Post 0 | Post 60 | Post 120 |
| SBP (mmHg) | 116 ± 5 | 123 ± 8* | 117 ± 6 | 117 ± 6 | 117 ± 7 | 122 ± 6* | 118 ± 8 | 117 ± 8 |
| DBP (mmHg) | 68 ± 6 | 72 ± 6* | 70 ± 5 | 69 ± 9 | 67 ± 5 | 70 ± 4* | 68 ± 7 | 68 ± 7 |
| HR (b·min ⁻¹) | 61 ± 8 | 62 ± 9 | 56 ± 7 | 55 ± 6 | 59 ± 9 | 60 ± 10 | 55 ± 6 | 55 ± 5 |
| Di _{base} (mm) | 3.8 ± 0.1 | 3.8 ± 0.1 | 3.8 ± 0.1 | 3.8 ± 0.1 | 3.8 ± 0.1 | 3.8 ± 0.1 | 3.8 ± 0.1 | 3.8 ± 0.1 |
| Di _{max} (mm) | 4.2 ± 0.1 | 4.0 ± 0.1 | 4.1 ± 0.1 | 4.1 ± 0.1 | 4.2 ± 0.1 | 4.1 ± 0.1 | 4.1 ± 0.1 | 4.2 ± 0.1 |

Values are mean ± SD.

P trial, placebo ; VC trial, 1000mg of ascorbic acid

SBP, systolic blood pressure ; DBP, diastolic blood pressure ; HR, heart rate ;

Di_{base}, brachial artery baseline diameter ; Di_{max}, brachial artery maximal diameter

* (p <0.05) : vs. Pre value.

各条件の Pre, Post 0, Post 60, および Post 120 の FMD の変化については Fig. 1 に示す通りである。FMD は P 条件で, $8.8 \pm 0.8\%$, $5.7 \pm 0.7\%$, $6.9 \pm 0.6\%$ および $7.8 \pm 0.6\%$, VC 条件で $8.8 \pm 0.9\%$, $5.7 \pm 0.9\%$, $7.8 \pm 1.0\%$ および $9.1 \pm 1.0\%$ であり, 有意な交互作用が認められ ($F_{(3, 33)} = 10.26$, $p < 0.05$, Fig.1), P 条件と比較し, VC 条件では Post 60, および Post 120 において高値を示し, 条件間に有意な差が認められた ($p < 0.05$). また, Pre と比較して両条件ともに, Post 0 と Post 60 においても有意な低下が認められた ($p < 0.05$). しかし, Pre に比べて Post 120 の FMD は, P 条件では低値であったが, VC 条件では同等であった。

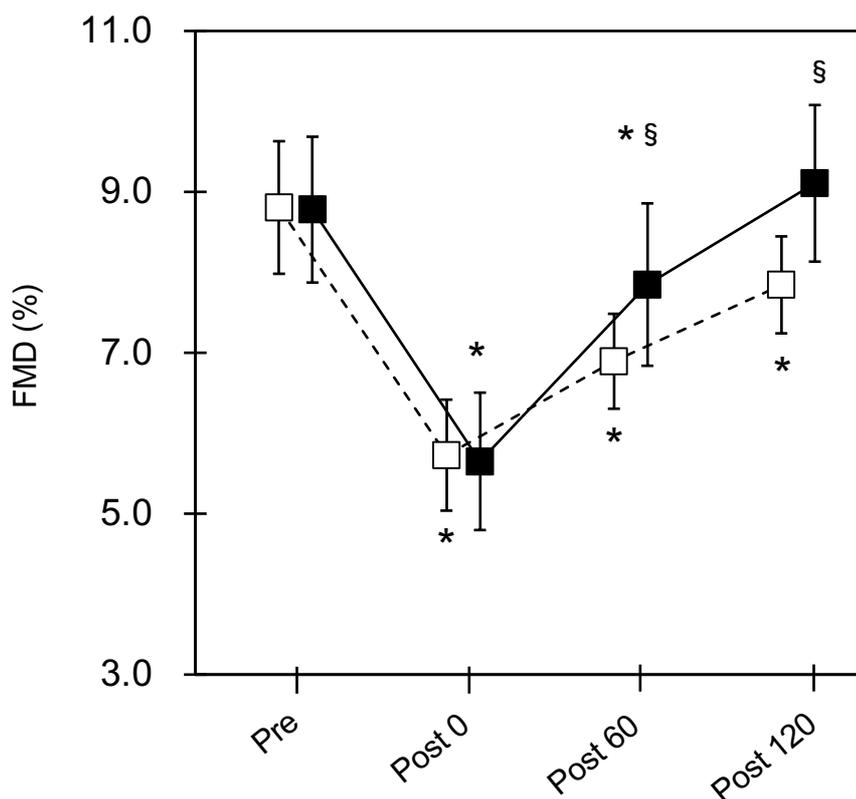


Fig.4-3. Comparison of the change of flow-mediated dilatation (FMD) after transient heat-not-burn tobacco smoking between placebo trial (□) and vitamin C trial (■).

Values are mean \pm SD.

* ($p < 0.05$) : vs. Pre value.

§ ($p < 0.05$) : significantly different from placebo trial.

各条件の Pre, Post 0, Post 60, および Post 120 の d-ROMs, BAP のそれぞれの変化については Fig. 4-4 に示す通りである. d-ROMs は, P 条件で 282 ± 41 CARR.U, 274 ± 28 CARR.U, 275 ± 29 CARR.U, および 283 ± 36 CARR.U, VC 条件で 280 ± 22 CARR.U, 265 ± 20 CARR.U, 274 ± 29 CARR.U, および 268 ± 24 CARR.U であり, 交互作用および有意な主効果は認められなかった. BAP は, P 条件で 1885 ± 201 $\mu\text{mol/l}$, 1913 ± 193 $\mu\text{mol/l}$, 1910 ± 186 $\mu\text{mol/l}$, および 1906 ± 165 $\mu\text{mol/l}$, VC 条件で 1894 ± 153 $\mu\text{mol/l}$, 1903 ± 186 $\mu\text{mol/l}$, 2007 ± 201 $\mu\text{mol/l}$, および 1974 ± 142 $\mu\text{mol/l}$ であり, 有意な交互作用が認められ ($F_{(3, 33)} = 3.67$, $p < 0.05$, Fig. 4-4), Post 60, Post 120 において条件間に有意な差が認められた ($p < 0.05$).

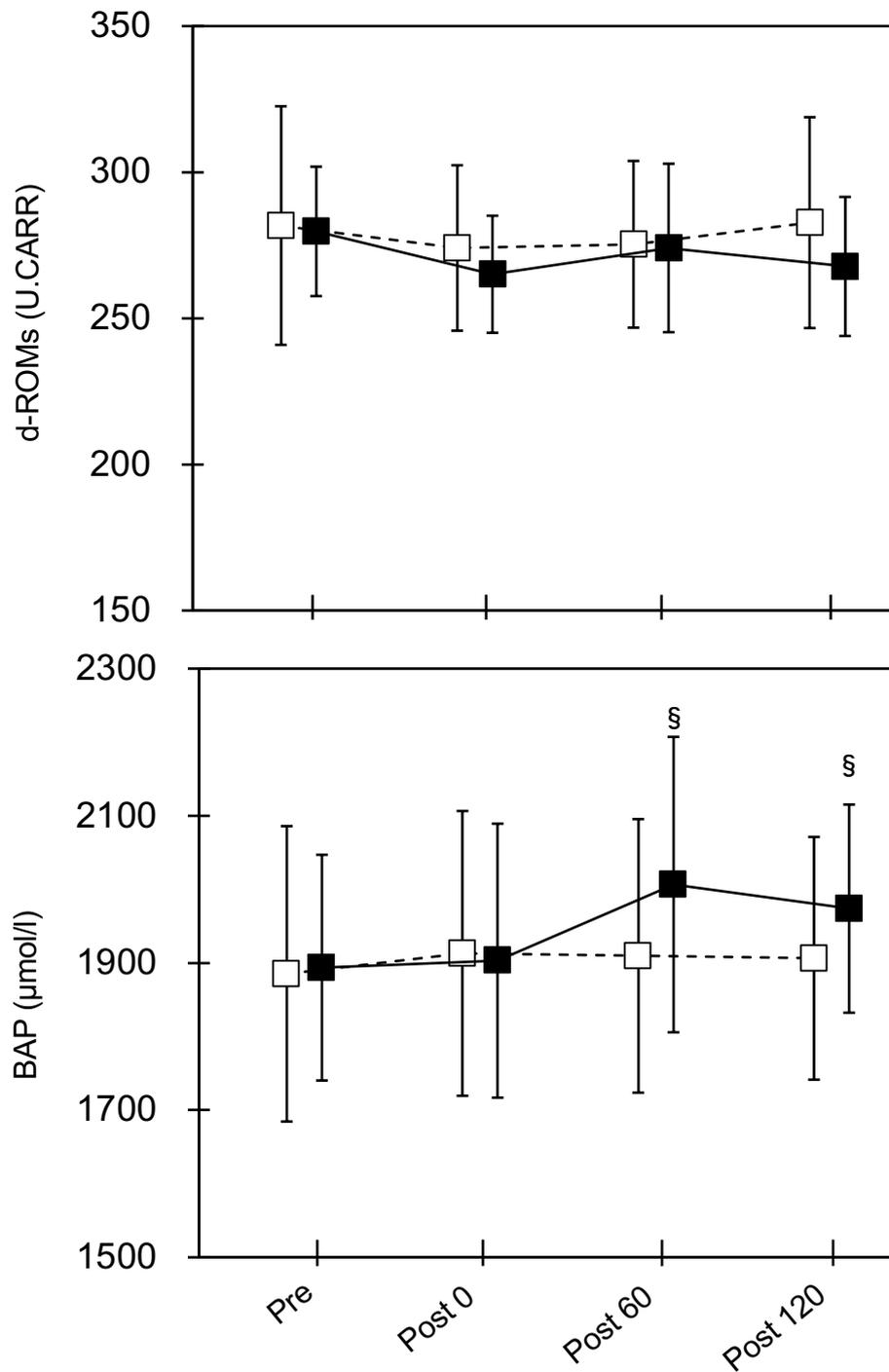


Fig.4-4. Comparison of the change of reactive oxygen metabolites (d-ROMs) and biological antioxidant potential (BAP) levels after transient heat-not-burn tobacco smoking between placebo trial (□) and vitamin C trial (■).

Values are mean ± SD.

§ (p <0.05) : significantly different from placebo trial.

4.4 考察

本研究では、健常成人男性の喫煙者を対象とし、抗酸化剤であるビタミンCの経口摂取が、一過性のHNB喫煙後の上腕FMD、d-ROMs、およびBAPに及ぼす影響について検討した。その結果、1本のHNBの喫煙がd-ROMs、およびBAPに影響を与えることなく、FMDは喫煙前と比較して喫煙直後において有意な低下が認められた (Fig.4-3)。

本研究において、HNBの喫煙でも従来の紙巻きタバコによる急性および慢性的な能動・受動喫煙への曝露と同様に、FMDの有意な低下が認められた。HNBの喫煙においても、紙巻きタバコと同様に酸化ストレスが誘発されることで血管内皮機能に障害が生じ、動脈機能の低下に繋がる可能性があるかと仮定し、d-ROMsを用いて検討を行った。先行研究において、喫煙者が10時間以上禁煙した場合においても、1本の紙巻きタバコの喫煙によって、血漿中の酸化された低比重リポタンパク質 (Low-Density Lipoprotein: LDL) 濃度が、喫煙前に比べて増加することが確認されていることから、血液の酸化ストレス度を評価するd-ROMsは、喫煙による酸化ストレスを評価する上で適切なシステムであると考えられる。しかしながら、HNB喫煙前後においてd-ROMsでは有意な差は認められず、血清レベルに大きな影響を及ぼさなかった。

紙巻きタバコ、電子タバコ、およびHNBの単回使用による急性的な効果について比較検討を行った先行研究は、いずれの製品の使用も、酸化ストレス、FMD、血小板の活性化、抗酸化力、および血圧に影響することを明らかにしている。また、マウスとヒトにおいて、血中のニコチンおよびコチニン濃度の上昇は、HNB喫煙の方が紙巻きタバコ喫煙に比べて有意に高かったことが報告されている。HNB製品による主流煙を吸引することで起こる急性的な影響は、少なくとも部分的にはニコチンの曝露によって引き起こされている可能性が高く、このことが、HNBの喫煙においてFMDが有意に低下した要因の一つではないかと考えられる。HNB製品は、構造上タバコの葉を燃焼しないため、煙ではなく、エアロゾルが放出される。葉タバコの成分を抽出する溶剤として、プロピレングリコール、グリセリンが使用され、これらに葉タバコの成分が溶け出した細かい粒子を含むエアロゾルには、ニコチンだけでなく、タバコ特異的ニトロソアミン、ホルムアルデヒドなどを含む。しかしながら、これらはいくまでも既知の有害化学物質であり、実際にiQOSのエアロゾル分析においては、82種類の未知の化学物質が検出されている。これらがFMDの低下に繋がるかどうかについては、現在の時点では科学的な結論、推論を導き出すことはできない。

本研究での重要な所見は、喫煙前に 1000mg のビタミン C を経口摂取することで、FMD は P 条件と比較し、VC 条件では Post 60、および Post 120 において高値を示したことである。さらに、Post 120 において、P 条件は Pre よりも低値のままであったが、VC 条件では Pre の水準にまで回復した (Fig.4-3)。ビタミン C の抗酸化活性は、血漿、細胞外液に限定されず、細胞内の酸化還元および抗酸化防御機構の主な決定因子となっている。タバコ煙を吸い込むことで、ガス相に含まれるアクロレイン、クロトンアルデヒドが、利用可能なグルタチオン貯蔵を枯渇させてしてしまう。これに対し、ビタミン C 経口摂取の約 60 分後に、その血漿濃度は上昇し始め、細胞内の還元型グルタチオン濃度の枯渇が抑制される。これらにより、Post 120 において VC 条件での FMD が Pre の水準まで回復したのではないかと考えられる。また、本研究での被験者は、若年成人であることから BI 指数は低かったが、BAP の値から日常的な喫煙により、慢性的に抗酸化力が低下すると考えられた (Fig.4.4)。しかしながら、1000mg のビタミン C の経口摂取では、Post 60 において FMD 低下を Pre の水準まで回復させることができなかった。これは、喫煙においてヒトの血漿中ビタミン C が優先的に利用されること、さらに、喫煙による血中ニコチン濃度の上昇は、非喫煙者と比較して血中ビタミン C 濃度を維持するために、ビタミン C の代謝回転率が約 1.4 倍早くなることから、経口摂取では効果的に影響するまでの濃度に至っていないのではないかと考えらえる。

次に、SBP、DBP については、両条件ともに Pre と比較して Post 0 で有意な増加が認められた。紙巻きタバコと同様に HNB にも含まれるとされるニコチンは、動脈圧受容器、中枢神経に作用することで交感神経を賦活化させ、副腎からカテコールアミンの分泌を亢進する。その結果、血管収縮、血圧上昇および脈拍増加をもたらす。さらに、強力な内皮由来血管収縮物質である、トロンボキサン A₂ を遊離させることが知られている。これらのことから、SBP、DBP において有意な増加が認められたのではないかと考えらえる。

本研究の限界として、喫煙量を統一するため呼吸数を規定したが、ニコチン摂取量、およびニコチン濃度を把握できなかったことがある。また、被験者が健常な若年成人男性に限られていることから、女性、中高齢者、生活習慣病などの有病者でも同様の結果が得られるとは限らない。

なお、喫煙本数が 1 日 1 本以上の場合には、その都度、1000mg のビタミン C を摂取すると耐容上限量を超えてしまうことから、本研究の知見をそのまま臨床に当てはめることは難しい。抗酸化剤を摂取しての喫煙を推奨する意図はないが、HNB の能動・受動喫煙下で

の抗酸化剤の経口摂取量，タイミング，および他の抗酸化剤との組み合わせなども検討しながら，慢性的な影響についてもさらに研究を重ねていく必要がある。

4.5 結語

本研究では，若年成人男性の喫煙者を対象に，一過性の HNB の喫煙時に抗酸化剤を経口摂取することで，上腕の血管内皮機能，および体内の酸化ストレスマーカーの動態に及ぼす影響を検討した。その結果，FMD は喫煙直後に低下したが，P 条件と比較して，VC 条件において 60 分後および 120 分後に高値を示し，両条件間に有意な差が認められた。また，VC 条件においては喫煙 120 分後の FMD が喫煙前の水準に回復した。これらのことから，一過性の HNB の喫煙時におけるビタミン C の経口摂取は FMD の回復を促進する可能性が示唆された。

第5章 一過性の短時間の騒音曝露が血管内皮機能に及ぼす影響

5.1 緒言

昨今、地球環境に対する国際的な関心の高まりは、その問題の重大性によるものとなっている。従来、公害問題といわれていた地域的な環境問題は、相対的な比重が小さくなったという指摘はあるものの、依然として課題を多く持っている。近年、工業化、グローバル化に伴い、大気汚染、騒音といった新しい物理化学的環境因子が、心血管疾患の発症、代謝性疾患のリスクを促進させることも、明らかになっている。

騒音は、振動、悪臭と並んでいわゆる「感覚公害」に属し、その影響は日常に密着した公害である。これらによる影響は、不快感、生活妨害などの感覚的被害に限定されると考えられているが、交通騒音が心血管疾患および代謝性疾患のリスク増加に関連していることが明らかとなっている。

高血圧のリスクと騒音曝露量との関係において、嘉手納・普天間飛行場を対象に行った調査では、低曝露地域と比較して、高曝露地域で航空機騒音による高血圧のリスクが約1.3倍有意に高いことが、また、長期間の航空機および交通騒音に曝露されている被験者は、騒音曝露と高血圧発症との間に有意な相関関係があることも報告されている。

高血圧、動脈硬化といった病態が直接血管内皮機能を障害すること、あるいは血管内皮障害そのものが血管機能障害を引き起こし、高血圧、動脈硬化の進展に寄与することが明らかとなっている。これまで、一過性の騒音曝露と動脈機能との関係を検討した研究においては、30分～60分間と比較的長時間の騒音曝露環境条件で設定され、血管内皮機能が低下することが報告されている。一方、一過性の短時間の騒音曝露においても血管内皮機能に障害が生じる可能性が推察されるが、この点については検討されていない。

そこで第5章では、一過性の短時間の騒音曝露においても血管内皮機能に障害が生じ、動脈機能の低下に繋がる可能性があるかと仮定し、これらについて検討することとした。

5.2 方法

5.2.1 被験者

被験者は、喫煙習慣および聴覚異常のない、健常な成人男性10名(年齢 21.2 ± 0.9 歳、身長 171.7 ± 8.3 cm、体重 64.5 ± 9.2 kg)を対象とした。本研究は、徳島大学総合科学部人間科学分野に帰属する研究倫理委員会の承認を得たものであり(受付番号:第150号)、被

験者には事前に文書および口頭にて研究の目的・趣旨，参加の拒否・撤回・中断などについて説明し，承認を得たのちに研究を開始した。

5.2.2 条件およびプロトコール

すべての被験者には，実験前日の飲酒および実験当日のカフェイン摂取，激しい運動を控えるよう指示した。被験者はノイズ (N) 条件，およびコントロール (C) 条件を，無作為にクロスオーバー試験にて，それぞれの条件を1回ずつ行い，ウォッシュアウト期間として1週間以上の間隔を空け，ほぼ同時刻に実験を実施した。N 条件は，仰臥位で10分間の安静の後，15分間の騒音曝露，その後30分間の安静を実施した。本研究で使用する騒音は，日常的に耳にする機会が多い工事現場の音とし，ヘッドフォンを装着した状態で平均90dBA (As one 社デジタル騒音計 SL8850) 以上で騒音曝露させた (Fig.5-1)。C 条件は，仰臥位で，10分間の安静の後，N 条件で行った騒音曝露を行わず15分間安静に，その後30分間の安静を実施した。なお，日内変動を考慮した上で，原則として同じ時間帯に実験を行い，室温を23~25℃，部屋のdBAは平均40dBAに設定した。

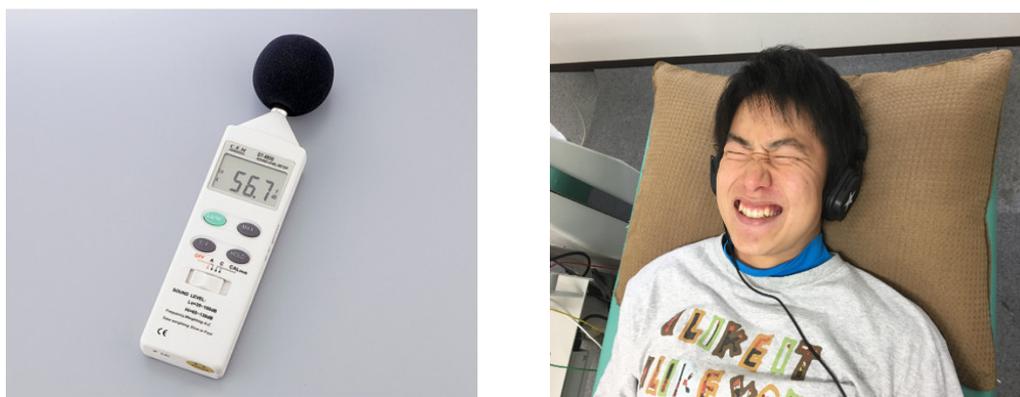


Fig.5-1. Digital sound level meter SL8850 (left picture)
Noise exposure experiment (right picture)

5.2.3 測定項目および測定方法

5.2.3.1 血流依存性血管拡張反応, 収縮期血圧, 拡張期血圧および心拍数

収縮期血圧 (Systolic Blood Pressure : SBP), 拡張期血圧 (Diastolic Blood Pressure : DBP), 心拍数 (Heart Rate : HR) および上腕動脈の血流依存性血管拡張反応は, 超音波画像診断装置 (ユネクス EF18G : ユネクス株式会社) を用いて, 測定を開始した. 本研究で用いた超音波画像診断装置のプロローブは, 短軸像を捉える 2 列の超音波探触子と長軸像を捉える超音波探触子から構成されており, 血管の位置を的確に捉えることが可能である. また, アームによりプロローブが固定されているために, 計測位置を保持することができ, 再現性の高い血流依存性血管拡張反応検査が可能である. 被験者は, 仰臥位安静姿勢で, 右腕を体側方向肩の高さに伸ばし, その前方に置かれた肘置き台および手台に腕を固定し, 右腕前腕に駆血用カフを, 左腕上腕に血圧計測用カフを巻いた. 両手首に心電クリップを装着し, HR を測定した. 計測にあたり, 右腕上腕の動脈走行を触診にて確認した後, プロローブを血管と平行になる位置に設定し, ベースラインの動脈径を計測した. 安静時動脈径を確認し, ベースライン上腕 SBP および DBP を測定した後, 安静時上腕 SBP 値の +50mmHg の圧で 5 分間駆血後に解放した. その際に, 上腕動脈血管径を連続的に計測し, ベースライン時 (Brachial Artery Baseline Diameter : Di_{base}) およびカフ解放後最大血管径 (Brachial Artery Maximal Diameter : Di_{max}) を連続的に計測した. 血流依存性血管拡張反応 (Flow-Mediated Dilatation : FMD) は, 以下の式を用いて算出した.

$$FMD (\%) = (Di_{max} - Di_{base}) / Di_{base} \times 100$$

なお, 各条件の条件実施前 (Pre), 終了直後 (Post 0) および終了 30 分後 (Post 30) に FMD 検査を, それぞれ同一検者のもとで実施した.

5.2.3.2 快・不快尺度

騒音曝露終了直後に被験者の気分を調査するために, 主観的な痛みの強さの評価スケールの一つである VAS (Visual Analogue Scale) を応用した. VAS とは, 白紙に 100mm の線を引き, 水平な直線上に痛みの程度を被験者が印をつけ, その長さをもって痛みの程度を数値化する方法であり, 今回はこの尺度を不快の程度の評価としたものに変更して用いた.

5.2.4 統計処理

各条件の比較には、騒音曝露の有無 (N条件およびC条件) と経時変化を主効果として、2要因の反復測定分散分析を行った。交互作用および主効果が認められた場合には、Bonferoniを用いて多重比較法を行なった。また、騒音曝露によって快・不快尺度で調査した不快の程度の差があるかについて、対応のあるt検定を、N条件のPost 0のFMDと不快の程度との関連の検討には、Pearsonの相関分析を用いた。本研究の結果はすべて平均値 (Mean) および標準偏差 (Standard Deviation: SD) で示した。統計処理は、IBM SPSS Statistics Ver.24.0を用いて行い、いずれの統計処理も有意水準は5%未満とした。

5.3 結果

各条件におけるSBP, DBP, HR, Di_{base} , および Di_{max} の変化については、Table 5-1 に示す通りであり、各条件間および条件内に有意な主効果および交互作用は認められなかった。

Table 5-1. Changes in SBP, DBP, HR, Di_{max}, Di_{base}, before and after each trial.

| | C trial (n=10) | | | N trial (n=10) | | | F, d.f. and p-value |
|---------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------------|--------------|-------------|------------------------|
| | Pre | Post 0 | Post 30 | Pre | Post 0 | Post 30 | |
| SBP (mmHg) | 115.9 ± 9.4 | 115.9 ± 9.2 | 115.2 ± 9.7 | 120.8 ± 10.1 | 115.8 ± 10.6 | 116.1 ± 9.0 | F (2, 18) =2.40 p=0.12 |
| DBP (mmHg) | 64.7 ± 7.8 | 65.9 ± 5.4 | 66.9 ± 9.6 | 66.7 ± 6.8 | 67.0 ± 10.8 | 69.6 ± 7.8 | F (2, 18) =0.13 p=0.88 |
| HR (b·min ⁻¹) | 60.4 ± 8.7 | 57.7 ± 7.7 | 56.7 ± 7.5 | 59.3 ± 5.6 | 58.2 ± 5.9 | 57.7 ± 4.4 | F (2, 18) =0.94 p=0.49 |
| Di _{base} (mm) | 3.5 ± 0.3 | 3.6 ± 0.3 | 3.5 ± 0.3 | 3.5 ± 0.4 | 3.6 ± 0.3 | 3.5 ± 0.4 | F (2, 18) =0.30 p=0.75 |
| Di _{max} (mm) | 3.9 ± 0.3 | 3.9 ± 0.4 | 3.8 ± 0.4 | 3.9 ± 0.4 | 3.9 ± 0.4 | 3.9 ± 0.4 | F (2, 18) =1.22 p=0.32 |

Values are mean ± SD.

C trial, control ; N trial, noise

SBP, systolic blood pressure ; DBP, diastolic blood pressure ; HR, heart rate ;

Di_{base}, brachial artery baseline diameter ; Di_{max}, brachial artery maximal diameter

一方、各条件の Pre, Post 0, および Post 30 の FMD の比較については、Fig.5-2 に示す通りである。N 条件での FMD は、 $10.4 \pm 1.1\%$ 、 $9.0 \pm 0.7\%$ 、および $10.0 \pm 0.5\%$ 、C 条件では $10.4 \pm 1.1\%$ 、 $10.2 \pm 1.5\%$ 、および $9.9 \pm 1.3\%$ であり、有意な交互作用が認められ ($F_{(2, 18)} = 10.493$, $p < 0.05$, Fig.2), 終了直後において、条件間に有意な差が認められた ($p < 0.05$)。また、快・不快尺度である VAS の値は、条件間に有意な差が認められたが ($t_{(9)} = -11.52$, $p < 0.01$), 被験者の不快度および騒音曝露直後に測定した FMD との間に、有意な相関関係は認められなかった ($r = 0.11$, $p = 0.76$)。

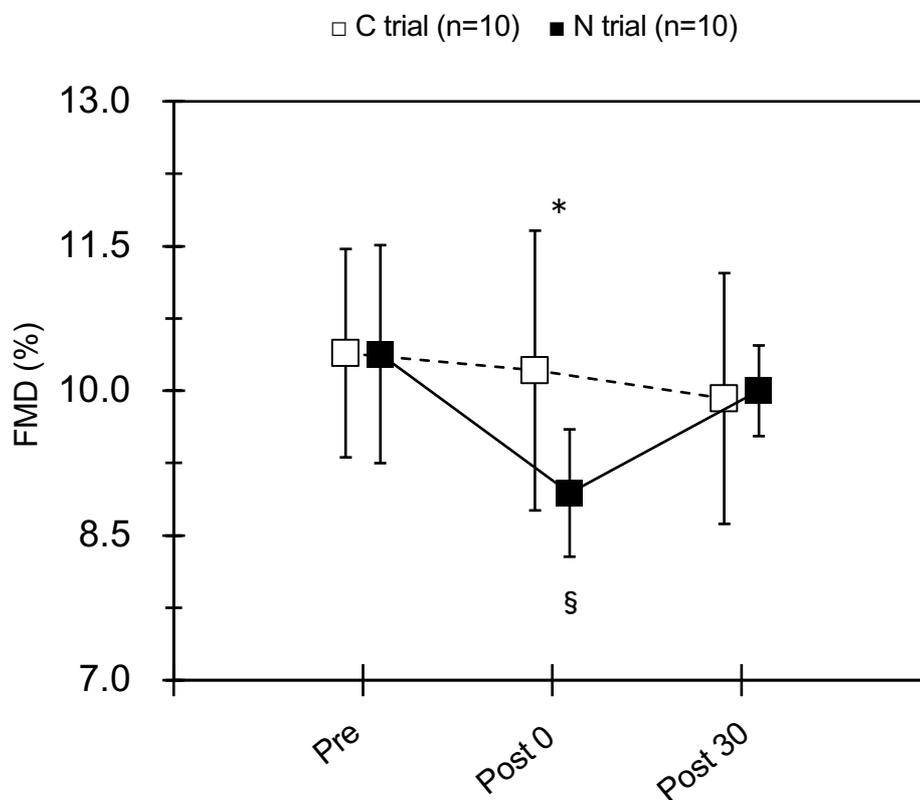


Fig. 5-2. Changes in flow-mediated dilatation (FMD) before and after each trial.

Values are mean \pm SD.

* ($p < 0.05$) : significantly different from N trial.

§ ($p < 0.05$) : vs. Pre value.

5.4 考察

本研究では、一過性の短時間の騒音曝露が血管内皮機能障害を発生させると仮定をして、短時間の騒音曝露が、血管内皮機能に及ぼす影響について検討した。その結果、SBP および DBP には実施前後で有意な差は認められなかったものの、N 条件の FMD は、条件実施前と比較して、終了直後に有意な低下が認められた (Fig.5-2)。

15 分間という短時間の騒音曝露においても、条件実施前後に FMD に有意な低下が認められた。これらの原因の一つとして、交感神経系の活性化による酸化ストレスの産生が関係していると考えられる。騒音曝露による外部からのストレスは、感覚器を通じて大脳皮質に伝えられ、さらにその情報は大脳辺縁系－視床下部に伝達される。視床下部は、自律神経系および内分泌系の中枢であり、騒音によるストレス刺激によって交感神経系の活性が引き起こされ、続発的にカテコールアミン、コルチゾール、およびアンギオテンシン II (Angiotensin II : Ang II) のレベルが上昇することで、ストレス応答を誘導する。これら Ang II の作用は、血管壁におけるニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate : NADPH) オキシダーゼによる活性酸素種 (Reactive Oxygen Species : ROS) を介することが報告されている。産生された ROS は、一酸化窒素 (Nitric Oxide : NO) を減少させ、このことが FMD の低下に繋がった可能性が考えられる。

本研究では、SBP および DBP については、条件実施前後に有意な差は認められなかった。しかし、騒音曝露は交感神経系の構造変化の進行を加速させ、最終的に血圧の持続的な上昇を誘導することが明らかになっている。2012 年に行われたメタ解析では、交通騒音が 5dBA 上昇することで、高血圧となるオッズ比が 1.034 と関連していることが示され、慢性的な騒音曝露は、血管機能に影響を及ぼし、心血管疾患のリスクを高めることにつながると思われる。ストレス反応による Ang II により誘導された ROS は、NO の生物学的利用能を低下させ、血管弛緩反応を阻害することにより、血圧上昇につながり、さらに動脈硬化を促進する可能性が示唆されている。これらのことから、騒音と高血圧には関連があることが明らかとなっているが、本研究では一過性および短い騒音曝露だったことから FMD に影響は出たものの、血圧には影響を及ぼさなかったと考えられる。

わが国では、騒音性難聴防止のために、平成 4 年に「騒音障害防止のためのガイドライン」が策定され、作業環境騒音は等価騒音レベルで 85dBA 未満を目標に管理し、年 2 回の聴力検査を行い有所見者の早期発見に努めること、耳栓等の防音保護具を適切に使用する

こと等が定められている。しかし、ガイドラインの認知度は必ずしも高くなく、特に小規模事業者における対策は十分とは言えない状況である。また、大音量の騒音に曝露する機会は、工場、重機を扱う現場で働く労働者に限らず、近年はポータブルミュージックプレーヤーなどの普及に伴い、若者だけでなく多くの人で増加している。本研究において、短時間の騒音曝露でも FMD の低下が認められ、このような社会的な背景からも、今後は食事、運動不足、喫煙のような生活習慣からだけでなく、環境因子である騒音の対策および社会に向けての予防啓発も、心血管疾患のリスクを低下させるために必要があると考えられる。

本研究では、短時間の騒音曝露に工事現場の音を使用したのが、動脈機能に影響を及ぼしたと考えられる。今後さらに曝露時間、音量だけでなく、個々人の感覚を考慮する必要があるとされる音の高さ (周波数)、音色 (波形) についても、設定および調査し、検討していく必要がある。

5.5 結語

本研究では、健康な成人男性を対象に、一過性の短時間の騒音曝露が血管内皮機能に及ぼす影響について検討した。その結果、N 条件の FMD が騒音曝露実施前より、実施直後において有意な低下が認められた。このことから一過性の短時間の騒音曝露であっても血管内皮機能が低下するため、騒音曝露が繰り返されることによって、循環器疾患のリスクを高める可能性が示唆された。

第6章 ビタミンCの摂取が一過性の短時間の騒音曝露における動脈機能に及ぼす影響

6.1 緒言

第5章では、一過性の短時間の騒音曝露においても血管内皮機能に及ぼす影響について、健康成人男性を対象に検討した結果、ノイズ条件のFMDが騒音曝露実施前より、実施直後において有意な低下が認められた。騒音におけるストレス刺激によって、交感神経系の活性が引き起こされ、続発的にカテコールアミン、コルチゾール、およびAng IIのレベルが上昇することで、ストレス応答を誘導し、血管壁におけるNADPHオキシダーゼによってROSが産生することによりNOを減少させることで、FMDの低下に繋がった可能性が示唆された。

一方、天然に存在するビタミンCは、活性酸素種、ビタミンEラジカルおよび反応反応性窒素種を除去、還元する抗酸化物質として働き、その生合成できない生物種において恒常性の維持を担う水溶性ビタミンの1種である。モルモットを使った実験において、ビタミンCは騒音曝露後の一酸化窒素(NO)産生を抑制したとの報告がされている。

これらのことから、騒音による血管内皮機能および精神的ストレスの、低下・促進についても、ビタミンCを摂取することにより血管内皮機能の低下の抑制に繋がる可能性が示唆されるが、この点についてはまだ十分に検討されていない。そこで本研究では、一過性の騒音曝露時における抗酸化物質の経口摂取が、動脈機能および精神的機能に及ぼす影響について検討することとした。

6.2 方法

6.2.1 被験者

被験者は服薬および喫煙習慣のない健康成人男性 10 名とし、彼らの身体特性については Table 6-1 に示す通りである。本研究は、徳島大学総合科学部人間科学分野に所属する研究倫理委員会の承認を得たものであり (受付番号：第 150 号)、被験者には事前に文書および口頭にて研究の目的・趣旨、参加の拒否・撤回・中断などについて説明し、承認を得たのちに研究を開始した。

Table 6-1. Physical characteristics of subjects.

| Variable | |
|-----------------------------------------|-------------|
| Age (yrs) | 21.7 ± 0.8 |
| Height (cm) | 173.5 ± 5.0 |
| Weight (kg) | 62.0 ± 6.4 |
| Body mass index (kg · m ⁻²) | 20.6 ± 1.7 |

Values are mean ± SD.

6.2.2 条件およびプロトコール

被験者は、プラセボ (P) 条件およびビタミン C (VC) 条件を、無作為にクロスオーバー試験にて実施した。P 条件は、プラセボとして乳糖 (バブルスター (株), 神奈川) を、VC 条件は、ビタミン C 原末 (小林薬品工業 (株), 東京) を、それぞれカプセルに入れて使用し、ミネラルウォーターにて経口摂取させた。すべての被験者には、実験前日から、激しい運動、飲酒、カフェイン、ビタミン C を含む、栄養機能食品、医薬品を控えるのと同時に、ヘッドフォン・イヤフォン等による音量機器の使用を制限するよう指示した。

各被験者は、それぞれを経口摂取し、120 分間の座位安静後、15 分間のヘッドフォンによる騒音曝露を仰臥位にて行なった。P 条件と VC 条件の実験は、1 週間以上の間隔を空け、ほぼ同一時刻にて実施した。なお、本実験にて使用する音は、社会産業において、日常的に耳にする工事現場において発生する音を採用した。また、騒音規制法によると、指定地域内で行われる特定建設作業に伴って発生する騒音は 85dbA を超えないよう定めら

れている。したがって、音の大きさはその基準値を超えないよう、騒音計 (デジタル騒音系 AS804 アズワン (株), 大阪) を用いて測定・調節し、平均 85dBA の大きさに被験者にヘッドフォンにて曝露させた。

6.2.3 測定項目および測定方法

6.2.3.1 血流依存性血管拡張反応, 収縮期血圧, 拡張期血圧および心拍数

収縮期血圧 (Systolic Blood Pressure: SBP), 拡張期血圧 (Diastolic Blood Pressure: DBP), 心拍数 (Heart Rate: HR) および上腕動脈の血流依存性血管拡張反応は, 超音波画像診断装置 (ユネクス EF18G: ユネクス株式会社) を用いて, 測定を開始した。本研究で用いた超音波画像診断装置のプロローブは, 短軸像を捉える 2 列の超音波探触子と長軸像を捉える超音波探触子から構成されており, 血管の位置を的確に捉えることが可能である。また, アームによりプロローブが固定されているために, 計測位置を保持することができ, 再現性の高い血流依存性血管拡張反応検査が可能である。被験者は, 仰臥位安静姿勢で, 右腕を体側方向肩の高さに伸ばし, その前方に置かれた肘置き台および手台に腕を固定し, 右腕前腕に駆血用カフを, 左腕上腕に血圧計測用カフを巻いた。両手首に心電クリップを装着し, HR を測定した。計測にあたり, 右腕上腕の動脈走行を触診にて確認した後, プロローブを血管と平行になる位置に設定し, ベースラインの動脈径を計測した。安静時動脈径を確認し, ベースライン上腕 SBP および DBP を測定した後, 安静時上腕 SBP 値の +50mmHg の圧で 5 分間駆血後に解放した。その際に, 上腕動脈血管径を連続的に計測し, ベースライン時 (Brachial Artery Baseline Diameter: Di_{base}) およびカフ解放後最大血管径 (Brachial Artery Maximal Diameter: Di_{max}) を連続的に計測した。血流依存性血管拡張反応 (Flow-Mediated Dilatation: FMD) は, 以下の式を用いて算出した。

$$FMD (\%) = (Di_{max} - Di_{base}) / Di_{base} \times 100$$

6.2.3.2 POMS 検査 (Profile of Mood States, POMS)

POMS 検査 (Profile of Mood States, POMS) は McNair らにより米国で開発された, 感情状態を測定する自己評価式質問紙法である。この検査は, 「怒り-敵意 (A-H)」 「混乱 (C)」 「抑うつ-落ち込み (D)」 「疲労 (F)」 「緊張-不安 (T-A)」 および 「活気 (V)」 の 6 つの感情尺度が同時に測定でき, 一時的な感情状態を評価できるという特徴がある。また医

療・福祉領域だけでなく、産業・環境保健領域においても、産業ストレス等のメンタルヘルス評価にも用いられている。本研究では、短期間での繰り返しの測定となるため、被験者の負担を減らすために日本語版 POMS 短縮版 (金子書房) を用いた。

すべての測定は室温 24~26°C、湿度 55~65% に設定された部屋で、同一検者のもとで実施した。なお、FMD および POMS の検査は、120 分間の安静後 (Pre)、15 分間の騒音直後 (Post 0)、30 分後 (Post 30)、および 60 分後 (Post 60) にそれぞれ測定が行われた。

6.2.4 統計処理

本研究の結果は、すべて平均値 \pm 標準偏差で示した。騒音曝露下における 2 群間の比較には、ビタミン C 摂取の有無 (P 条件および VC 条件) と経時変化を主効果として、2 要因の反復測定分散分析を行った。交互作用および主効果が認められた場合には、Bonferoni 法を用いて多重比較検定を行った。すべての統計処理は有意水準 5% 未満とした。

6.3 結果

各条件における SBP, DBP, HR, Di_{base} , および Di_{max} の変化については、Table 6-2 に示す通りであり、各条件間および条件内に有意な主効果および交互作用は認められなかった。

Table 6-2. Changes in SBP, DBP, HR, Di_{max}, Di_{base}, before and after each trial.

| | P trial | | | | VC trial | | | |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Pre | Post 0 | Post 30 | Post 60 | Pre | Post 0 | Post 30 | Post 60 |
| SBP (mmHg) | 109.6 ± 4.3 | 115.1 ± 4.8 | 115.4 ± 7.6 | 114.6 ± 9.7 | 119.3 ± 5.6 | 110.6 ± 6.7 | 112.8 ± 6.1 | 112.9 ± 7.8 |
| DBP (mmHg) | 64.5 ± 4.9 | 67.5 ± 7.9 | 67.4 ± 8.3 | 68.9 ± 5.9 | 70.7 ± 7.1 | 65.1 ± 5.6 | 65.7 ± 5.4 | 68.2 ± 6.5 |
| HR (b·min ⁻¹) | 56.2 ± 7.8 | 56.9 ± 7.6 | 52.6 ± 7.4 | 55.5 ± 6.9 | 57.2 ± 8.1 | 55.7 ± 6.9 | 56.6 ± 6.4 | 57.1 ± 5.6 |
| Di _{base} (mm) | 3.7 ± 0.2 | 3.6 ± 0.1 | 3.6 ± 0.1 | 3.6 ± 0.1 | 3.6 ± 0.1 | 3.7 ± 0.2 | 3.8 ± 0.2 | 3.7 ± 0.2 |
| Di _{max} (mm) | 3.9 ± 0.2 | 3.9 ± 0.1 | 3.9 ± 0.1 | 3.9 ± 0.1 | 3.9 ± 0.1 | 4.0 ± 0.2 | 4.0 ± 0.2 | 3.9 ± 0.2 |

Values are mean ± SD.

C trial, control ; N trial, noise

SBP, systolic blood pressure ; DBP, diastolic blood pressure ; HR, heart rate ;

Di_{base}, brachial artery baseline diameter ; Di_{max}, brachial artery maximal diameter

各条件における Pre, Post0, Post30, および Post60 の FMD の変化については, Fig.6-1 に示す通りである. P 条件での FMD は, $7.8 \pm 0.4\%$, $7.0 \pm 0.3\%$, $7.8 \pm 0.4\%$, および $7.7 \pm 0.4\%$, VC 条件では, $7.9 \pm 0.4\%$, $7.5 \pm 0.6\%$, $7.9 \pm 0.5\%$, および $7.7 \pm 0.4\%$ であり, 有意な交互作用が認められ, Pre と Post0 において条件間に有意な差が認められ ($F_{(3,27)} = 13.703$, $p < 0.05$), 終了直後において, 条件間に有意な差が認められた ($p < 0.05$).

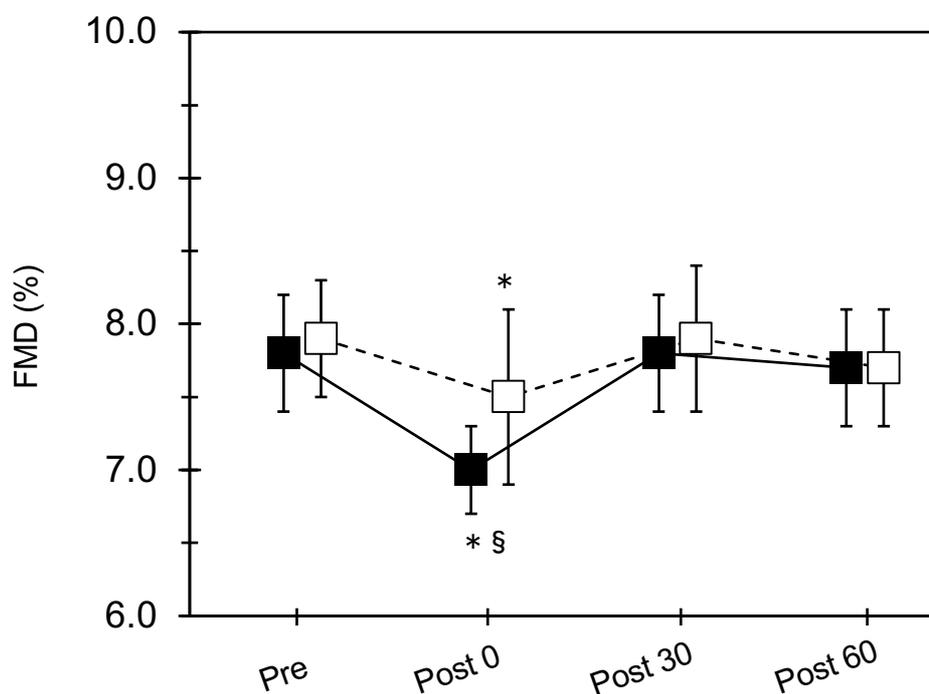


Fig.6-1. Changes in FMD after noise expose between vitamin C trial (■) and placebo trial (□).

Values are mean \pm SD.

* ($p < 0.05$) : vs. Pre value.

§ ($p < 0.05$) : significantly different from VC trial.

一方、POMSにおいても、Fig. 6-2 に示す通りである。P条件での「怒り-敵意 (A-H)」は、 1.0 ± 1.7 点、 2.0 ± 2.4 点、 1.0 ± 1.1 点、および 0.0 ± 0.9 点、VC条件では、 0.0 ± 0.9 点、 0.0 ± 0.9 点、 0.0 ± 0.6 点、および 0.0 ± 0.0 点であった。「混乱 (C)」は、P条件では、 3.0 ± 1.1 点、 4.0 ± 1.4 点、 3.0 ± 1.3 点、および 3.0 ± 1.2 点、VC条件では、 2.0 ± 1.5 点、 3.0 ± 2.0 点、 3.0 ± 1.6 点、および 3.0 ± 1.7 点であった。「抑うつ-落ち込み (D)」は、P条件では、 1.0 ± 2.6 点、 1.0 ± 1.0 点、 1.0 ± 1.4 点、および 1.0 ± 3.2 点、VC条件では、 1.0 ± 0.8 点、 1.0 ± 0.8 点、 1.4 ± 0.3 点、および 3.2 ± 1.8 点であった。「疲労 (F)」は、P条件では、 2.0 ± 4.0 点、 4.0 ± 3.5 点、 4.0 ± 3.9 点、および 3.0 ± 3.2 点、VC条件では、 2.0 ± 1.5 点、 4.0 ± 2.9 点、 2.0 ± 2.2 点、および 2.0 ± 1.8 点であった。「緊張-不安 (T-A)」は、P条件では、 1.0 ± 2.0 点、 3.0 ± 2.9 点、 1.0 ± 1.0 点、および 1.0 ± 1.0 点、VC条件では、 0.0 ± 0.9 点、 2.0 ± 3.3 点、 0.0 ± 0.0 点、および 0.0 ± 0.3 点であった。「活気 (V)」は、P条件では、 6.0 ± 4.5 点、 4.0 ± 5.0 点、 4.0 ± 5.7 点、および 6.0 ± 6.2 点、VC条件では、 7.0 ± 6.3 点、 5.0 ± 6.5 点、 5.0 ± 5.9 点、および 5.0 ± 6.6 点であった。

全ての項目において、条件間および条件内に有意な主効果および交互作用は認められなかった。

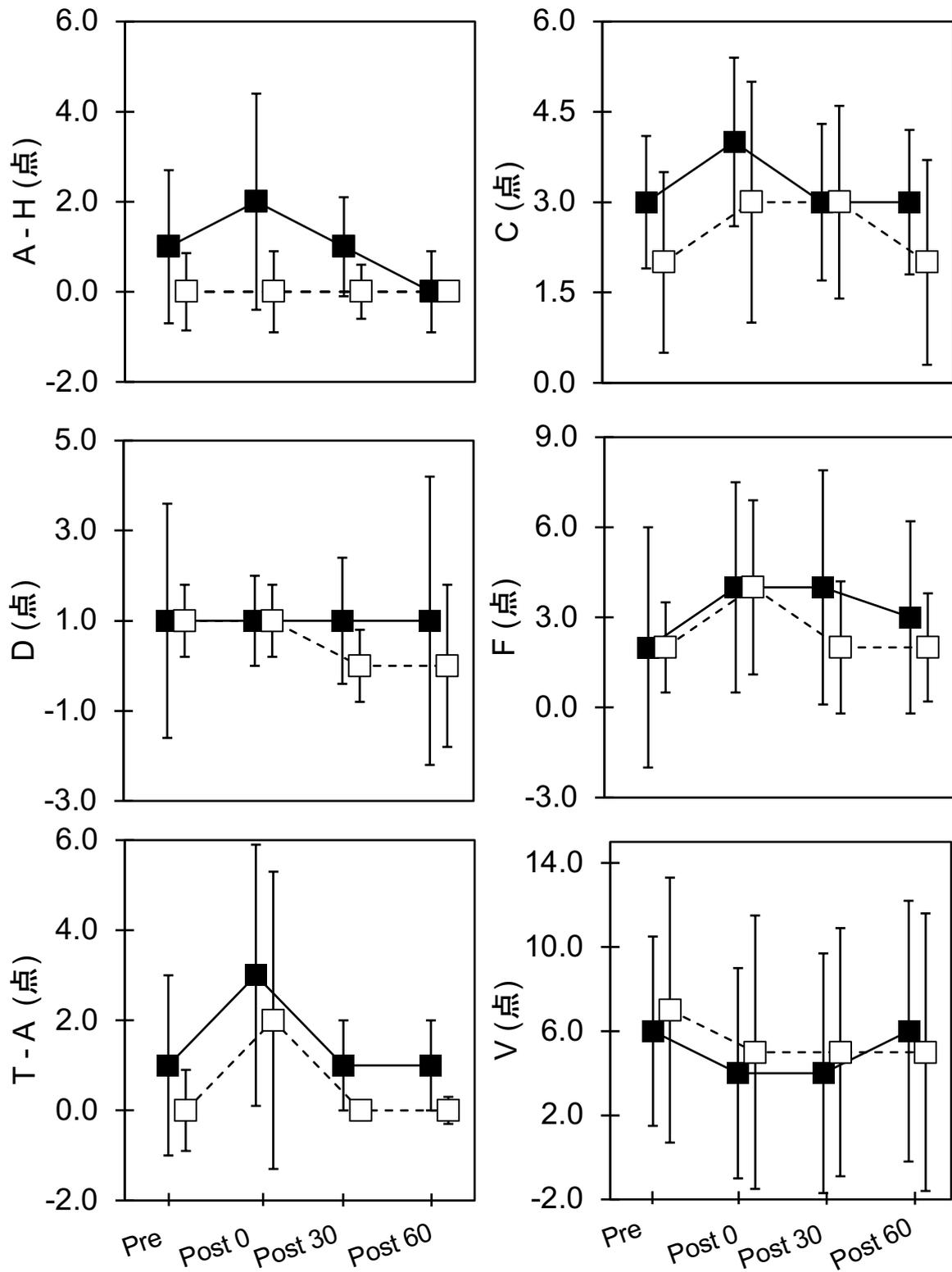


Fig.6-2. Changes in POMS after noise expose between vitamin C trial (■) and placebo trial (□). Values are mean \pm SD.

6.4 考察

本研究では、一過性の短時間の騒音曝露においても血管内皮機能に及ぼす影響について、第5章で検討したプロトコールを使用して、一過性の騒音曝露時における抗酸化物質の摂取が、動脈機能の指標である FMD および精神機能検査として一時的な感情状態を評価する POMS について検討した。その結果、POMS には各条件間および条件内に有意な差は認められなかったものの、騒音曝露により両条件ともに有意な低下が認められた (Fig.6-1)。

一方で、精神機能検査として用いた POMS については、各条件間および条件内において有意な差は認められなかった。POMS は、主症状に関わる感情状態を反映することができるだけでなく、主症状以外の症例に特徴的な随所に現れる症状に関わる感情状態も反映することが示唆されている。精神医学の分野のみに関わらず、スポーツ、リラクセーションの分野においても、その一時的かつ変動的な気分、精神状態を評価でき客観的に判断することが可能であるという特徴から用いられることも多く、これまでの研究では、音楽における心理学的指標、運動時における心理的コンディションといった場面で採用されている。騒音をはじめとした物理的ストレスの影響は、心理的、情動的ストレスとなって不安を生ずることが明らかになっており、実際に騒音が、怒り・苛立ちの感情を誘発すること⁹⁾から、これら精神的ストレスとの関連があることは明らかになっていることを踏まえると、POMS においても同様の影響が及ぶことが考えられたが、本研究においては、一過性および短時間の騒音曝露であったこと、また採用した騒音が、日常的に耳にする工事現場において発生する音であり、一定のリズムを刻んでいることから「慣れ」が生じた可能性があること、被験者の性格特性により、POMS の点数の差が大きく生まれたことが、結果に差が生じなかった原因であると考えられる。

本研究の重要な所見は、騒音曝露前に 1000mg のビタミン C を摂取した結果、騒音曝露後の FMD の低下が抑制された点である。これまでの研究で、2000mg のビタミン C を一過性の航空機騒音にさらされた被験者に摂取させたところ、摂取していない被験者に比べて FMD が改善されたことを報告している。天然に存在するビタミン C には、低分子化合物が多く存在し、生体はこれらを生合成、もしくは食物から取り込むことによって活性酸素による酸化障害から生体を防御している。さらに経口摂取により、腸管上部より吸収され、コラーゲン、L-カルニチンおよび神経伝達物質を生合成し、フリーラジカルの損傷効果を制限することで、心血管疾患および酸化ストレスが原因となる疾患の発症を予防または、遅延する効果が示唆されている。本研究において、騒音曝露前のビタミン C の摂取が、

体内で増加した活性酸素を補足したことで、FMD の低下の抑制に繋がったのではないかと考えられる。しかしながら、1000mg のビタミン C の経口摂取では、騒音曝露による FMD の低下を完全に抑制することはできなかった。加えて、騒音曝露時において、活性酸素を補足するビタミン C、ビタミン A およびビタミン E といった抗酸化能力の枯渇も原因であると考えられる。したがって、今後はビタミン C の経口摂取量、ビタミン C とは別の抗酸化物質を組み合わせながら騒音曝露時における FMD の低下について検討していく必要がある。

本研究で得られた知見は、健常な若年成人男性が一過性の短時間の騒音曝露時に 1000mg のビタミン C を摂取した場合に限定されるため、女性、高齢者、騒音曝露の環境下にさらされている労働者など対象を広げていく必要がある。また、被験者の数をより多く設定することで、本研究で採用した POMS をはじめ、騒音が及ぼす精神的影響についてその傾向を明らかにしていくこと、また、栄養状態の正確な把握に加え、生体指標（血液、尿）を用いて、総合的にビタミン C の効果を評価していくことも必要であると考えられる。本研究では、一過性の騒音曝露時における抗酸化物質の摂取が動脈機能および精神機能に与える影響について明らかにしてきたが、今後は、音量、高さ（周波数）、音色といった個々の感覚も考慮に入れて設定し、さらに検討していく必要がある。

6.5 結語

本研究では、健康な若年成人男性を対象に、一過性の騒音曝露時のける抗酸化物質の摂取が動脈機能および精神機能に及ぼす影響について検討した。その結果、POMS については有意な差は認められなかったが、FMD は両条件とも低下し、P 条件に比べ VC 条件では高値を示し、騒音直後において両条件間に有意な差が認められた。このことから一過性の騒音曝露時においてビタミン C を摂取することで FMD の低下が抑制されることが示唆された。

第7章 総括

本研究で得られた結論を、地域科学の観点から以下にまとめる。生活習慣病に最も大きな影響を与える外的環境因子は喫煙であり、これらの習慣は主として 20 歳代前半までに開始されるとされている。2005 年に発行された WHO「タバコ規制枠組条約」においては、タバコ消費を減少させるための措置をとる必要性が示され、タバコ価格の上昇が消費を減少させる効果的および重要な手段であると指摘されている。しかしながら、日本は、先進国の中でタバコの価格が安いことから、若年者にとって入手しやすい環境にあり、低年齢からの喫煙開始により 1 日の喫煙本数の増加、ニコチン依存度、およびタバコの煙を深く吸い込む割合を高くする。これらのことは、動脈硬化を促進させる危険因子へとつながることから、若年時からの喫煙は動脈硬化症の危険因子の保有者を増加させる可能性が考えられる。第 2 章の 10 代後半～20 代前半の若年成人男性を対象に行った研究においても、習慣的な喫煙は FMD の低下を認めた。このことは、比較的喫煙年数が短い若年成人の喫煙でも、動脈機能への影響が大きいことを示しており、今後、喫煙を継続することによって、慢性的な血圧の上昇、動脈硬化および循環器疾患へとつながる危険性が高くなると考えられる。若年成人であっても動脈機能を早期の段階で評価することの大切さ、さらには禁煙による循環器疾患の一次予防の必要性が大きいと言える。

このように喫煙率の減少を促していくには、若年時からの喫煙を開始させない、さらには喫煙者に禁煙させることも重要であるが、喫煙を取り巻く影響については、喫煙者だけの問題だけではない。タバコから立ち昇る煙、喫煙者が吐き出す煙を吸い込む受動喫煙は、喫煙者本人と比較して、曝露時間の時間が短い、直接的でないことなどから身体への影響は、能動喫煙よりも少ないと考えられていた。しかし、受動喫煙においても、総死亡リスク、脳卒中、大動脈疾患、末梢動脈疾患も含めた心血管疾患イベント発症リスクと関連することが確認され、さらに家庭、職場の受動喫煙のみならず、小児期の受動喫煙、さらには胎児期の両親の喫煙が将来における心房細動の発症と関連することも明らかにされている。2018 年 7 月に健康増進法の一部改正する受動喫煙をめぐる法律が成立し、健康影響を防ぐための規制を定められた。わが国における習慣的に喫煙している成人の割合は、徐々に低下傾向を示し、ここ数年は定常状態になっているものの、飲食店等の屋内において喫煙可能な店舗がいまだに多く、国民は受動喫煙のリスクにさらされている。これらの喫煙対策、特に受動喫煙防止対策が進むなかで、喫煙者が喫煙を容認されない環境でニコチン

を摂取するための代替品として、タバコの葉を直接加熱、または加熱したエアロゾルを発生させて吸引する HNB 製品が 2013 年頃より登場している。これらは、喫煙者本人および周囲への健康影響、臭いなどが紙巻きタバコより少ないという期待から、使い始める人が多く、わが国では諸外国と比較して市場シェアが、2018 年に 20% を超えるまで急速に拡大しているといった現状がある。

第 3 章で作りに出した、紙巻きタバコによる 15 分の短時間の受動喫煙環境下、第 4 章における 1 本の HNB の喫煙によっても、FMD の低下が認められた。受動喫煙環境下である状況において、紙巻きタバコの煙を吸い込むことにより、体内で酸化ストレスが誘発、亢進することで NO を合成する eNOS によって、活性酸素を生成する。このことが NO の生物学的利用能の低下を引き起こし、NO の供給を減少させることによって、FMD の低下につながったと考えられる。第 4 章で使用した 1 本の HNB の喫煙においても同様に、体内での酸化ストレスの増加によって FMD の低下が引き起こされることが考えられたが、酸化ストレスの上昇が認められないなかで、FMD の低下が引き起こされた。HNB は、燃焼しないため出てくるものは煙ではなく、エアロゾルであり、これらにはニコチンだけでなく、タバコ特異的ニトロソアミン、ホルムアルデヒドなどの発がん物質が含まれていることも報告されている。しかしながら、IQOS エアロゾルの分析では、82 種類の未知の化学物質が検出されており、HNB のエアロゾルに含まれる成分が FMD にどのような影響を与えているかについては、現在の時点では科学的な結論、推論を導き出すことはできない。

また、環境は、良好な地域社会および個人の健康の基盤となるものであり、環境決定因子に起因する疾病の負荷を減らすために、早期に着手できる対策が多い。騒音は日常に密着した公害であり、心血管疾患の発症、代謝性疾患のリスクを促進させることが報告されている。長時間の騒音曝露における動脈機能への影響は明らかであったが、第 5 章、第 6 章で行った研究において、ヘッドフォン装着による 15 分間という短時間の騒音曝露においても同様に FMD の低下が認められた。2018 年 10 月に WHO ヨーロッパ事務局から発表された、人々が様々なレジャー活動によって曝される環境騒音が見直され、「環境騒音ガイドライン」が発表されているように、本研究の結果は、労働者に限らず、若者など多くの人に対して環境騒音への対策が必要であることを示す研究であると言える。

さらに、外的環境因子 (能動・受動喫煙、騒音) における動脈機能についての影響に対し、活性酸素種および反応性窒素種を除去する抗酸化物質として働くビタミン C を 1000mg 経口摂取することにより、循環器疾患への一次予防につながるのではないかと仮

説を立て、第3章、第4章、第6章にて検討を行った。すべての研究において、FMDの低下抑制にはつながったものの、完全にFMDを抑制するまでには至らなかった。第3章、第4章の能動・受動喫煙下では、タバコのガス相に含まれるアクロレイン、クロトンアルデヒドが、体内にある利用可能なグルタチオン貯蔵を枯渇させることが考えられる。これに加え、騒音曝露下においても、ヒトの血漿中のビタミンCが優先的に利用されること、ビタミンA、C、およびEといったヒトの抗酸化力が枯渇することが原因と考えられ、1000mgのビタミンCの経口摂取からでは、FMDが完全に抑制されるまで、血漿濃度が高まらなかったことが要因ではないかと示唆される。

ビタミンCの摂取は、日本人の食事摂取基準2015年版において、食品からの摂取を基本とし、栄養補助食品等のサプリメント類からは1000mg/day以上の摂取は推奨されていない。これまで行ってきた外的環境因子下を日常に落とし込んだ状況から考えると、その都度1000mgのビタミンCを経口摂取することは、1日の耐容上限量を超えてしまうことから、これらの知見をそのまま臨床に当てはめることは難しいと考えられる。抗酸化剤を摂取しての、能動・受動喫煙、騒音曝露を推奨する訳ではないが、ビタミンCのだけでなく、その他の抗酸化剤の検討、経口摂取量、タイミング、および組み合わせなどについても、さらに一次予防に繋げていけるように研究を重ねていく必要がある。

本研究で行った紙巻きタバコ、加熱式タバコ、および騒音曝露のそれぞれの研究において、FMDの低下が認められた。これらの結果は、「騒音曝露」、タバコを取り巻く「喫煙」そのものが、動脈硬化症疾患を含め様々な循環器疾患に及ぼす重大な影響、さらに環境騒音ガイドライン、受動喫煙防止条例施行による医学的インパクトにつながることは明らかである。今後、健康寿命を目指すためにも、本研究の結果が社会的な喫煙率の低下、禁煙活動、および受動喫煙防止、さらに環境騒音への関心に対する積極的な取り組みの一助となるものであると考えられる。

参考文献

Adams T, Wan A, Wei Y, Wahab R, Castagna F, Wang G, Emin M, Russo C, Homma S, Le Jemtel TH, Jelic S. Secondhand smoking is associated with vascular inflammation. *Chest* 148: 112-119, 2015.

Aiken, L.R. Stress and anxiety as homomorphisms: *Psychological record* 11: 365-372, 1961.

Akira A, Kazuhito Y, Shun-ichi A, Kyoko S. Clinical Applications of the Japanese Edition of Profile of Mood States (POMS). *Shinshin-Igaku* 31: 577-582, 1991.

Amano A, Tsunoda M, Aigaki T, Maruyama N, Ishigami A. Effect of ascorbic acid deficiency on catecholamine synthesis in adrenal glands of SMP30/GNL knockout mice. *Eur J Nutr* 53: 177-185, 2014.

Anazawa T, Dimayuga PC, Li H, Tani S, Bradfield J, Chyu KY, Kaul S, Shah PK, Cercek B. Effect of exposure to cigarette smoke on carotid artery intimal thickening: the role of inducible NO synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 1652-1658, 2004.

安藤譲二, 是永理佐: NO とシェアストレス. *医学のあゆみ* 172: 540-543, 1995.

Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-not-burn tobacco cigarettes: Smoke by any other name. *JAMA Intern Med* 177: 1050-1052, 2017.

Babisch W. Cardiovascular effects of noise. *Noise Health* 13: 201-204, 2011.

Babisch W. Stress hormones in the research on cardiovascular effects of noise. *Noise Health* 5: 1-11, 2003.

Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 111: 2684-2698, 2005.

Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J UOEH* 39: 201-207, 2017.

Bendich A, Machlin LJ, Scandurra O, Burton GW, Wayner DDM. The antioxidant role of vitamin C. *Adv Free Radical Biol Med* 2: 419-444, 1986.

Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, Nocella C, Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, Perri L, Peruzzi M, Marullo AGM, De Falco E, Chimenti I, Cammisotto V, Valenti V, Coluzzi F, Cavarretta E, Carrizzo A, Prati F, Carnevale R, Frati G. Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the sapienza university of rome-vascular assessment of proatherosclerotic effects of smoking (sur-vapes) 2 randomized trial. *J Am Heart Assoc* 8: e010455, 2019.

防衛省・自衛隊. 厚木飛行場周辺住民意識調査 報告書ダイジェスト 現状の航空機騒音に対する評価

<https://www.mod.go.jp/j/approach/agenda/meeting/kondankai/atsugi/3.html>

Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 334: 150-154, 1996.

Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 24: 1468-1474, 1994.

Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 88: 2149-2155, 1993.

Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39: 257-265, 2002.

Dainoff MJ, Happ A, Crane P. Visual fatigue and occupational stress in VDT operators. *Human Factors* 23: 421-438, 1981.

Davis B, Williams M, Talbot P. iQOS: evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tob Control* 28: 34-41, 2019.

Dixit S, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Secondhand smoke and atrial fibrillation: Data from the Health eHeart Study. *Heart Rhythm* 13: 3-9, 2016.

Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 309: 901-911, 1994.

海老名俊明: 循環器系への影響. *治療* 87: 1889-1903, 2005.

Environmental Noise Guidelines for the European Region 2018.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/383921/noise-guidelines-eng.pdf

Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 11: 81-128, 1991.

Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce blood plasma: protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 277: 133-138, 1991.

福井敏樹, 桃井篤子, 安田忠司. 喫煙の影響は脈波伝播速度で検出可能か. *人間ドック* 21: 58-62, 2006.

Fuller CJ, Grundy SM, Norkus EP, Jialal I. Effect of ascorbate supplementation on low density lipoprotein oxidation in smokers. *Atherosclerosis* 119: 139-150, 1996.

Goldenberg H, Schweinzer E. Transport of vitamin C in animal and human cell. *J Bioenerg Biomembr* 26: 359-367, 1994.

Harats D, Ben-Naim M, Dabach Y, Hollander G, Stein O, Stein Y. Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages. *Atherosclerosis* 79: 245-252, 1989.

東幸仁. 血管内皮機能と生活習慣病, *分子心血管病*9: 141-146, 2008.

東幸仁, 吉栖正生: 血管内皮機能改善におけるマーカーとしての意義. 西沢良記監. *Arterial Stiffness の臨床動脈硬化とPWV*, メディカルレビュー社, 大阪: 65-70, 2002.

Heinrich UR, Fischer I, Brieger J, Rümelin A, Schmidtmann I, Li H, Mann WJ, Helling K. Ascorbic acid reduces noise-induced nitric oxide production in the guinea pig ear. *Laryngoscope* 118: 837-842, 2008.

Heiss C, Amabile N, Lee AC, Real WM, Schick SF, Lao D, Wong ML, Jahn S, Angeli FS, Minasi P, Springer ML, Hammond SK, Glantz SA, Grossman W, Balmes JR, Yeghiazarians Y. Brief secondhand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: sustained vascular injury and blunted nitric oxide production. *J Am Coll Cardiol* 51: 1760-1771, 2008.

Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 94: 6-9, 1996.

Howard DJ, Ota RB, Briggs LA, Hampton M, Pritsos CA. Environmental tobacco smoke in the workplace induces oxidative stress in employees, including increased production of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7: 141-146, 1998.

Iamele L, Fiocchi R, Vernocchi A. Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum. *Clin Chem Lab Med* 40: 673-676, 2002.

Iida M, Iida H, Dohi S, Takenaka M, Fujiwara H. Mechanisms underlying cerebrovascular effects of cigarette smoking in rat in vivo. *Stroke* 29: 1656-1665, 1998.

市来俊弘. アンジオテンシンⅡは血管における炎症反応と動脈硬化を促進する. *脈管学*49: 287-292, 2009.

飯田真美, 藤原久義: 喫煙と末梢循環. *Angiology Frontier* 3 (1) : 41-46, 2004.

井埜利博, 澤田只夫: 喫煙による健康障害-特に動脈硬化との関係. *群馬バース学園短期大学紀要* 5: 207-213, 2003.

石光俊彦: 生活習慣の修正による高血圧の抑制. *Dokkyo Journal of Medical Sciences* 30: 285-296, 2003.

岩本 陽子, 久保 潤二郎, 伊藤 雅充, 竹宮 隆, 浅見 俊雄. 月経周期に伴う等尺性随意最大筋力の変動. *体力科学* 51: 193-202, 2002.

Kallner AB, Hartmann D, Homig DH. On the requirements of ascorbic acid in man; steady-state turnover and body pool in smokers. *Am J Clin Nutr* 34: 1347-1355, 1981.

片野田耕太 : 受動喫煙と肺がんについての包括的評価および受動喫煙起因死亡数の推計, 厚生労働省科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活週間病対策総合研究事業 分担研究報告書: 6-14, 2016.

Kato T, Inoue T, Morooka T, Yoshimoto N, Node K. Short-term passive smoking causes endothelial dysfunction via oxidative stress in nonsmokers. *Can J Physiol Pharmacol* 84: 523-529, 2006.

Kato T, Inoue T, Morooka T, Yoshimoto N, Node K. Short-term passive smoking causes endothelial dysfunction via oxidative stress in nonsmokers. *Can J Physiol Pharmacol* 84: 523-529, 2006.

神崎仁, 増田正次. 聴覚に関わる社会医学的諸問題「ストレスと感音難聴に関する考察—特に突発性難聴との関係について—」 *Audiology Japan* 56: 137-152, 2013.

Kerns E, Masterson EA, Themann CL, Calvert GM. Cardiovascular conditions, hearing difficulty, and occupational noise exposure within US industries and occupations. *Am J Ind Med* 61: 477-491, 2018.

Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi Y, Nakamura M, Konishi K, Shimamoto T, Iida M, Komachi Y. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol* 52: 71-79, 2008.

Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, Nakamura H, Okubo K, Iida M, Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *Stroke* 34: 2349-2354, 2003.

航空機騒音による健康への影響に関する調査報告書の概要. 1999,
<http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/hygiene/okinawa/summaryj.pdf>

厚生労働省健康局健康課. 平成 28 年国民健康・栄養調査結果の概要, 2017.
https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/kekkagaiyou_7.pdf

厚生労働省健康局健康課. 平成 29 年国民健康・栄養調査結果の概要, 2018.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf>

厚生労働統計協会. 国民衛生の動向・厚生指標, 奥村印刷株式会社, 東京, 62-70, 2014.

厚生労働省人口動態・保健社会統計室. 平成 30 年 (2018) 人口動態統計月報年計 (概数) の概況, 10 頁, 2018.

<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/dl/gaikyou30-190626.pdf>

樺田尚樹, 内山茂久, 戸次加奈江, 稲葉洋平: 無煙たばこ, 電子たばこ等新しいたばこおよび関連商品をめぐる課題. *保健医療科学* 64: 501-510, 2015.

Lars J, Wolfgang B, Danny H, Göran P, Klea K, Ennio C, Marie-Louise D, Pauline S, Ingeburg S, Wim S, Oscar Bs, Gösta B, Jenny S, Alexandros H, Konstantina D, Panayota S, Manolis V, and Federica VT, on behalf of the HYENA study team. Hypertension and Exposure to Noise Near Airports: the HYENA Study. *Environ Health Perspect* 116: 329-333, 2008.

Lassegue B, San Martin A, Griendling KK. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Circ Res* 110: 1364-1390, 2012.

Levin GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF Jr, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 15: 1107-1113, 1996.

Levine M, Conry-CC, Wang Y, Welch WR, Washko WP, Dhariwal RK, Park BJ, Lazarev A, Graumlich JF, King J, Cantilena LR. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 3704-3709, 1996.

Levine M, Wang Y, Padayatty SJ, Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 9842-9846, 2001.

Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr* 137: 2171-2184, 2007.

Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danael G. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380: 2224-2260, 2012.

Liu X, Lugo A, Spizzichino L, Tabuchi T, Pacifici R, Gallus S. Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. *Tob Control* 28: 113-114, 2019.

Matsui. Y, Kario K, Ishikawa J, Eguchi K, Hoshide S, Shimada K. Reproducibility of arterial stiffness indices (pulse wave velocity and augmentation index) simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients. *Hypertension Research* 27: 851-857, 2004.

前田清司, 宮内卓. 高血圧と血管内皮障害. *糖尿病* 2005 ; 48 : 829-831.

養輪眞澄, 尾崎米厚. 若年における喫煙開始がもたらす悪影響. *保健医療科学* 54: 262-277, 2005.

美濃眞, 五十嵐脩, 糸川嘉則, 西川 善之, 重岡 成, 舩重 正一, 湯川 進, 大塚 恵, 杉山 みち子, 安田 和人. ビタミンCの安全性. *ビタミン*72: 19-24, 1998.

McNair DM, Lorr M, Droppleman LF: Profile of Mood State. Educational and Industrial Testing Service, San Diego, 1971.

Meister A. Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. *J Biol Chem* 269: 9397-9400, 1994.

Melethil S, Mason WD, Chang CJ. Dose-dependent absorption and excretion of vitamin C in humans. *Int J Pharm* 31: 83-89, 1986.

Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, Bahrami H, El-Chami MF, Bhakta S, Winchester DE, Al-Mallah MH, Sanchez Shields M, Deedwania P, Mehta LS, Phan BA, Benowitz NL. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 66: 1378-1391, 2015.

森下晶代. 安静臥床を強いられた健康な女子学生のストレス反応と音楽の効果. *日本看護科会誌* 23: 36-45, 2003.

森下雄太, 田井 章博: ビタミンC再生経路と酸化ストレス, *ビタミン*90: 398-401, 2016.

Münzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J* 35: 829-836, 2014.

Münzel T, Sorensen M, Gori T, Schmidt FP, Rao X, Brook J, Chen LC, Brook RD, Rajagopalan S. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part I-epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies. *Eur Heart J* 38: 550-556, 2017.

村田晃. ビタミンCの多様な作用と作用機作. *日本農芸化学会誌* 64: 1843-1845, 1990.

Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, Ibrahim S, Derakhshandeh R, Jacob Iii P, Springer ML. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control* 27: 13-19, 2018.

Nakajima M, Yamagishi S, Yamamoto H, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Yokoi T. Deficient cotinine formation from nicotine is attributed to the whole deletion of the CYP2A6 gene in humans. *Clin Pharmacol Ther* 67: 57-69, 2000.

中尾理恵子, 田原靖昭, 石井伸子, 門司和彦:「未成年期に喫煙開始した若者の喫煙に関する認識とニコチン依存度 -大学生の質問紙調査から-」 *保健学研究*20: 59-65, 2007.

中村成夫. 活性酸素と抗酸化物質の科学. *日本医科大学医学会雑誌* 9: 164-169, 2013.

Nakayama K, Terawaki H, Nakayama M, Iwabuchi M, Sato T, Ito S. Reduction of serum antioxidative capacity during hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 11: 218-224, 2007.

日本医学会連合. 加熱式タバコと健康-使用実態・科学的評価の現状と今後の課題-, 2018.
<https://www.jmsf.or.jp/files/20180325sympo.pdf>

日本禁煙推進医師歯科医師連盟. 加熱式タバコに対する運営委員会緊急声明 (改訂版), 2017.
http://www.nosmoke-med.org/wp/wp-content/uploads/2015/11/171101_運営委員会緊急声明_v2.pdf

日本呼吸器学会. 加熱式タバコや電子タバコに関する日本呼吸器学会の見解と提言, 2019.
https://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/citizen/hikanetsu_kenkai_kaitei.pdf

錦見盛光, 堀尾文彦. ビタミン総合辞典, 朝倉書店, 東京, 400-404, 2010.

Ohgami N, Kondo T, Kato M. Effects of light smoking on extra-high-frequency auditory thresholds in young adults. *Toxicol Ind Health* 27: 143-147, 2011.

Oreopoulos DG, Lindeman RD, VanderJagt DJ, Tzamaloukas AH, Bhagavan HN, Garry PJ. Renal excretion of ascorbic acid : effect of age and sex. *J Am Coll Nutr* 12: 537-542, 1993.

Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 286: 436-441, 2001.

尾崎米厚: 青少年の喫煙行動, 関連要因, および対策, *保険医療科学* 54 (4) : 262-277, 2005.

Papamichael C, Karatzis E, Karatzi K, Aznaouridis K, Papaioannou T, Stamatelopoulos K, Zampelas A, Lekakis J, Mavrikakis M. Red wine's antioxidants counteract acute endothelial dysfunction caused by cigarette smoking in healthy nonsmokers. *Am Heart J* 147: E5, 2004.

Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 27: 386-392, 2006.

Rigotti NA, Pasternak RC. Cigarette smoking and coronary heart disease: risks and management. *Cardiol Clin* 14: 51-68, 1996.

斎藤重幸. 高血圧とその管理 2017. *冠疾患誌* 23 : 103-107, 2017.

Schmidt FP, Basner M, Kroger G, Weck S, Schnorbus B, Muttray A, Sariyar M, Binder H, Gori T, Warnholtz A, Münzel T. Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. *Eur Heart J* 34 : 3508-3514a, 2013.

千先康二: たばこの急性作用と慢性作用. *治療* 82 (2): 231-234, 2000.

騒音規制法の概要, 環境省. <https://www.env.go.jp/air/noise/souonkiseih-pamphlet.pdf>

Stait SE, Leake DS. The effects of ascorbate and dehydroascorbate on the oxidation of low-density lipoprotein. *Biochem J* 320: 373-381, 1996.

Stamatelopoulos KS, Lekakis JP, Papamichael CM, Papaioannou TG, Cimboneriou A, Stamatelopoulos SF. Oral administration of ascorbic acid attenuates endothelial dysfunction after short-term cigarette smoking. *Int J Vitam Nutr Res* 73: 417-422, 2003.

杉野恵, 三浦哉, 原陵子: 一過性の受動喫煙が成人の血管内皮機能に及ぼす影響, *保健の科学*, 55: 485-489, 2013.

鈴木敬一郎. 5. 身体に役立つ活性酸素. 活性酸素の本当の姿, ナップ, 東京, 81-106, 2014.

鈴木幸男. 3. 受動喫煙による疾患と対策 B. 化学物質過敏症, 禁煙学 (改訂 3 版), 南山堂, 東京, 85-89, 2014.

武石容子. 埼玉県における騒音職場の管理の実態—騒音性難聴をめぐる労働衛生の問題と対策—. *日耳鼻* 112: 480-486, 2009.

Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 97: 22-28, 1996.

Tomas M, Tommaso G, Wolfgang B, Mathias B. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J* 35: 829-836, 2014.

東條 美奈子. 血管内皮機能を診る, 南山堂, 東京, 13, 2015.

Tribble DL, Giuliano LJ, Fortmann SP. Reduced plasma ascorbic acid concentrations in nonsmokers regularly exposed to environmental tobacco smoke. *Am J Clin Nutr* 58: 886-890, 1993.

United States Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: A report of the surgeon general , 2006.

Valkonen M, Kuusi T. Passive smoking induces atherogenic changes in low-density lipoprotein. *Circulation* 97: 2012-2016, 1998.

van Kempen E, Babisch W. The quantitative relationship between road traffic noise and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 30: 1075-1086, 2012.

van der Toorn M, Smit-de Vries MP, Slebos DJ, de Bruin HG, Abello N, van Oosterhout AJ, Bischoff R, Kauffman HF. Cigarette smoke irreversibly modifies glutathione in airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293: 1156-1162, 2007.

和田哲郎, 鈴鹿有子, 井之口順, 大氣 誠道, 大山 孜郎, 岡本 和人, 杉原 三郎, 鳥居 浩, 牧嶋 和見, 村井 和夫, 調所 廣之, 原 晃, 小宗 静男, 志多 享. 職場騒音と騒音性難聴の実態について 特に従業員数 50 人未満の小規模事業所における騒音の現状と難聴の実態調査. *Audiology Japan* 51: 83-89, 2008.

Whaley L, Wong D. *Nursing Care of Infants and Children*. 3rd ed. Mosby, St. Louis ; 1987.

山科 章, 脈派速度測定法, 小澤利男, 増田善昭 (編): “脈派速度”, メジカルビュー社, 東京, 26-34, 2002.

Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka Y, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest* 35: 186-193, 2005.

Yilmaz G, Isik Agras P, Hizli S, Karacan C, Besler HT, Yurdakok K, Coskun T. The effect of passive smoking and breast feeding on serum antioxidant vitamin (A,C,E) levels in infants. *Acta Paediatr* 98: 531-536, 2009.

本論文の基礎となる論文 (主論文)

- ・主論文 1: 東亜弥子, 三浦哉, 石川みづき, 田村靖明, 島谷真弥, 豊田真実. 一過性の騒音暴露が血管内皮機能に及ぼす影響. *四国公衆衛生学会雑誌* 64: 51-56, 2019.

[第 5 章に関連]

- ・主論文 2: 東亜弥子, 三浦哉, 石川みづき. ビタミン C が一過性の受動喫煙時の動脈機能に及ぼす影響. *体力科学* 68: 153-157, 2019.

[第 3 章に関連]

- ・主論文 3: 東亜弥子, 三浦哉, 石川みづき, 田村靖明. ビタミン C の摂取が一過性の加熱式タバコ喫煙後の動脈機能および酸化ストレスマーカーに及ぼす影響. *体力科学* 69: 2020. (頁については編集集中につき確定していない)

[第 4 章に関連]

本論文に関係のあるその他の論文

- ・東亜弥子, 三浦哉, 石川みづき, 平原有紗. 若年成人男性の喫煙習慣が動脈機能に及ぼす影響について. *四国大学人間生活科学研究所年報*, Vol.66, 1-6, 2016.

[第2章に関連]

- ・東亜弥子, 三浦哉, 石川みづき, 田村 靖明, 遠藤 光優. ビタミンCが一過性の短時間の騒音曝露が動脈機能に及ぼす影響. (未投稿論文)

[第6章に関連]

その他の論文

- Mizuki Ishikawa, Ryosuke Muraguchi, Ayako Azuma, Shogo Nawata, Tetsuya Katsuur, Mutsumi Miya, Tohru Naito and Yasuo Oyama. Cytotoxic actions of 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamide, a biocide in hydraulic fracturing fluids, on rat thymocytes. *Toxicology Research*, Vol.5, 1329-1334, 2016.
- 田村靖明, 三浦哉, 橋本祐司, 石川みづき, 東亜弥子. 地域在住中高齢者が動脈スティフネスに及ぼす影響. *体力科学* 65: 533-538, 2016.
- 田村靖明, 三浦哉, 出口憲市, 東亜弥子, 橋本祐司, 石川みづき. レペティション形式の有酸素性運動が血管内皮機能に及ぼす影響. *体力科学* 66: 437-444, 2017.
- Yurie Funakoshi, Ayako Azuma, Mizuki Ishikawa, Satoru Itsuki, Yasuaki Tamura, Kaori Kanemaru, Shogo Hirai and Yasuo Oyama. Cytometrical analysis of the adverse effects of indican, indoxyl, indigo, and indirubin on rat thymic lymphocytes. *Toxicology Research*, Vol.7, 513-520, 2018.
- 東亜弥子, 三浦哉, 石川みづき, 田村靖明. 一過性の加熱式たばこの喫煙が動脈機能および酸化ストレスマーカーに及ぼす影響について. *四国大学人間生活科学研究所年報* 12: 25-30, 2019.
- 田村靖明, 三浦哉, 出口憲市, 橋本祐司, 東亜弥子, 石川みづき. 持続的運動と比較して仕事量を減少させたレペティション運動が血管内皮機能に及ぼす影響. *体力科学* 68: 199-206, 2019.
- 石川みづき, 三浦哉, 東亜弥子, 田村靖明, 豊田真実, 島谷真弥. 長時間財行動時の休憩時に行う運動頻度の違いが血管内皮機能に及ぼす影響. *保健の科学* 61: 281-285, 2019.
- 石川みづき, 三浦哉, 東亜弥子, 出口憲市, 田村靖明. 一過性の上肢の有酸素性運動と骨格筋電気刺激の併用が動脈スティフネスに及ぼす影響. *体力科学* 68: 183-190, 2019.

- 石川みづき, 三浦哉, 東亜弥子, 出口憲市, 田村靖明. 一過性の上肢の有酸素性運動と骨格筋電気刺激の併用が血管内皮機能に及ぼす影響. *理学療法学*, 2019. (現在編集集中のため, 号, 頁は確定していない)

謝 辞

本論文をまとめるにあたり，終始あたたかい激励とご指導，ご鞭撻をいただきました徳島大学大学院社会産業理工学部 三浦 哉 教授には，心より感謝申し上げます．研究を遂行する上での心構え，方向性，また論文作成に向けたご指導以外にも，学会発表での発表の仕方，プレゼンテーションの作成方法に至るまで，時に応じて，厳しくご指導いただき，心折れそうなときには，優しく励ましてくださったからこそ，博士前期課程を含めた5年間乗りこえてくることが出来ました．この場を借りて，厚くお礼を申し上げ，感謝の意を表します．

徳島大学応用生理学研究室の博士前期課程，後期課程の皆さまには，多くの支援を頂きました．特に博士後期課程の同期である田村 靖明 氏，石川 みづき 氏には，日々より心の支えになっていただき，学位論文提出まで相互に協力いただきましたことに，心より感謝申し上げます．

また，徳島大学応用生理学研究室博士前期課程の修了生である橋本 裕司 氏，徳島大学総合科学部社会総合学科の卒業生である平原 有紗 氏，豊田 真実 氏，島谷 真弥 氏，遠藤 光優 氏には，実験にあたり熱心にご協力頂きました．心からお礼申し上げます．

学位論文審査において，ご丁寧なご指導とご助言を賜りました，浜野 龍夫 教授，掛井 秀一 教授，真壁 和裕 教授，松尾 義則 教授に心より感謝申し上げます．

最後に，両親，家族には，永年にわたり私の研究活動を理解し，応援していただきました．この場を借りて，感謝の意を表します．