

博士學位論文

内容の要旨

および

審査結果の要旨

平成30年度

和歌山県立医科大学
(保健看護学部)

目次

平成30年度

(学位記番号)	(氏名)	(論文題目)	(頁)
博(保)第4号	川村晃右	紙巻きタバコから加熱式タバコへの移行に伴う健康影響:ニコチン依存、ニコチン禁断症状と喫煙行動の変化について (Health effects accompanying the transition from cigarettes to heat-not-burn tobacco:Nicotine dependence,nicotine withdrawal symptoms and changes in smoking behaviors)	1
博(保)第5号	大西修平	肝疾患の治療歴のない高齢層の一般住民における肝の線維化と骨格筋量の減少との関連 (Liver fibrosis is associated with loss of skeletal muscle mass in community-dwelling older adults with)	3

学位記番号	博(保) 第4号
学位授与の日	平成31年3月15日
氏名	川村 晃右
学位論文の題目	紙巻きタバコから加熱式タバコへの移行に伴う健康影響： ニコチン依存、ニコチン禁断症状と喫煙行動の変化について (Health effects accompanying the transition from cigarettes to heat-not-burn tobacco: Nicotine dependence, nicotine withdrawal symptoms, and changes in smoking behaviors)
論文審査委員	主査 教授 宮井 信行 副査 教授 志波 充 教授 森岡 郁晴

論文内容の要旨

【背景と目的】

加熱式タバコは、禁煙目的で使用する者が多いため、今後、紙巻きタバコから加熱式タバコに移行する者が増加する可能性が高い。加熱式タバコに含有される有害物を検証した報告は少なく、移行に伴う健康影響を検証した報告はない。そのため、移行時の保健指導の確立が喫緊の課題となっている。

そこで本研究では、加熱式タバコの有害物の発散状況を確認するとともに、紙巻きタバコから加熱式タバコへの移行に伴う健康影響について検討することを目的とした。

【対象と方法】

1. 研究Ⅰ：加熱式タバコの有害物の発散状況

「iQOS 2.4 (Philip Morris International)」(以下、加熱式タバコ)と「Marlboro ヒートスティックレギュラー (Philip Morris International)」(以下、ヒートスティック)を用いて、実験室内で一酸化炭素、アンモニア、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドを検知管(光明理化学工業)で、粉じんをデジタル粉じん計(柴田化学)で測定した(ヒートスティック3本)。

2. 研究Ⅱ：紙巻きタバコから加熱式タバコへの移行に伴う健康影響

1) 対象者

20歳以上60歳未満の男性を機縁法により募集し、29名を対象者とした。そのうち、呼気・呼出煙中の有害物の調査(ID:1-11)、呼気一酸化炭素濃度と唾液中コチニン濃度の調査(ID:8-18)にはいずれも11名が参加し、ニコチン依存、ニコチン禁断症状、健康影響に関する質問紙調査(ID:5-29)には25名が参加した。

本研究は、和歌山県立医科大学倫理審査委員会の承認後に開始した。

2) 調査方法

呼気・呼出煙の有害物は、研究Ⅰと同様に測定した(3本/人)。

呼気一酸化炭素濃度はマイクロスモーカーライザー(原田産業)で、唾液中コチニン濃度はNicAlert Saliva Test (Nymox)で、加熱式タバコに移行して3日目以降に測定した(5日間/人)。

健康影響に関する質問紙調査は、調査開始時(以下、開始時)と移行2週間後(以下、終了時)におこない、精神的依存はTobacco Dependence Screener(以下、TDS)で、生理的依存はFagerström Test for Nicotine Dependence(以下、FTND)で、禁断症状はミネソタ式ニコチン禁断症状調査票日本語版(以下、MNWS)で測定した。いずれも合計点数が高いほど依存、禁断症状が強い。自覚症状と、開始時には紙巻きタバコの喫煙本数(以下、喫煙本数)、終了時には加熱式タバコの使用本数(以下、使用本数)、移行による印象を尋ねた。

3) 分析方法

中央値の比較にはMann-WhitneyのU検定、Wilcoxonの符号付順位検定あるいはKruskal-Wallis検定を用いた。多重比較検定にはBonferroni補正を用いた。

変数間の相関の検討には、Spearmanの順位相関係数(r_s)を求めた。

喫煙本数と使用本数の差に影響する要因には、その差を従属変数とし、喫煙本数、開始時のTDS・FTND・MNWSを独立変数とした重回帰分析(強制投入法)を用いた。

【結果】

1. 研究Ⅰ：加熱式タバコの有害物の発散状況

主流煙では、一酸化炭素、アンモニア、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、粉じんが検出された。副流煙では、ホルムアルデヒドと粉じんが検出された。

2. 研究Ⅱ：紙巻タバコから加熱式タバコへの移行に伴う健康影響

1) 呼気・呼出煙中の有害物の調査

対象者 11 人の平均年齢は 32.9 歳であった。

呼気、呼出煙とも、主流煙より低濃度であったが、一酸化炭素、粉じんが検出された。その他の有害物は検出されなかった。

2) 呼気一酸化炭素濃度と唾液中コチニン濃度の調査

対象者 11 人の平均年齢は 36.4 歳であった。

5 日間の使用本数は 3-35 本であった。呼気一酸化炭素濃度は、55 回中 6 回 (10.9%) で喫煙者と同等であった。唾液中コチニン濃度は、55 回中全てで喫煙者と同等であった。

3) 健康影響に関する質問紙調査

対象者 25 人の平均年齢は 36.4 歳であった。

開始時と終了時で、喫煙本数と使用本数、TDS、FTND、MNWS を比較すると、終了時の TDS が開始時より有意に低かった。その他の変数に有意な差はなかった。

喫煙本数は、開始時の FTND ($r_s=.64$) にのみ有意な正の相関があった。使用本数は、終了時の FTND ($r_s=.68$)、MNWS ($r_s=.41$) に有意な正の相関があった。

喫煙本数に比べ使用本数が減少した 9 名を減少群、変わらなかった 6 名を不変群、増加した 10 名を増加群に分類すると、増加群では減少群より喫煙本数が有意に少なく、MNWS が有意に高かった。

重回帰分析では、使用本数に対して喫煙本数が負の影響 ($\beta=-.46$) を、開始時の MNWS が正の影響 ($\beta=.48$) を示す変数であった。

また、増加群では、自覚症状が出現した者がみられ、「1 回の使用では満足しない」「周りに気を使わなくなった」などの記述があった。

【考察】

1. 加熱式タバコの有害性

研究Ⅰの結果を許容濃度と直接的に比較することはできないが、主流煙では一酸化炭素、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、粉じん、副流煙ではホルムアルデヒドで許容濃度を超えており、加熱式タバコであっても高濃度の有害物を発散していることが示された。研究Ⅱの呼出煙中に検出された一酸化炭素、粉じんは主流煙中より濃度が低く、その他の物質は呼出煙中に検出されなかったことから、吸入した有害物は体内に取り込まれている可能性があり、健康への影響に留意する必要があると推察された。

2. 加熱式タバコによるニコチン依存、ニコチン禁断症状への影響

喫煙本数では FTND のみに正の相関があったが、使用本数では FTND に加え、MNWS にも有意な正の相関があった。唾液中コチニン濃度が喫煙者と同等であった結果と考え合わせると、加熱式タバコに移行すると使用本数に応じて生理的依存、禁断症状が出現する可能性が高いことが示唆された。

3. 禁煙補助の可能性と使用本数増加の危険性

喫煙本数が多く、ニコチン禁断症状が低い者には、ニコチンパッチと同様に禁煙補助としての活用できる可能性がある。一方、喫煙本数が少ないが、禁断症状が強い者では、使用本数が多くなる可能性が示された。

【結語】

加熱式タバコでも一酸化炭素、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、粉じんが発散されていた。しかし、呼出煙中にはほとんど検出されなかった。

使用本数では FTND と、喫煙本数では相関がなかった MNWS に有意な正の相関があった。

喫煙本数と使用本数で見ると、増加群で喫煙本数が減少群より有意に少なく、開始時の禁断症状が有意に高かった。また、喫煙本数と使用本数の差に関連する要因として、喫煙本数が負の影響を、禁断症状が正の影響を示す変数であった。

学位記番号	博(保) 第5号
学位授与の日	平成31年3月15日
氏名	大西 修平
学位論文の題目	肝疾患の治療歴のない高齢層の一般住民における肝の線維化と骨格筋量の減少との関連 (Liver fibrosis is associated with loss of skeletal muscle mass in community-dwelling older adults with no history of liver diseases)
論文審査委員	主査 教授 森岡 郁晴 副査 教授 上松 右二 教授 宮井 信行

論文内容の要旨

【背景と目的】

近年、健康寿命の延伸や介護予防の視点から、高齢者のフレイル（虚弱）またはサルコペニアの対策が公衆衛生上の課題になっている。サルコペニアを予防するには加齢とともに進行する骨格筋量の過度の減少を抑制する必要がある。肝機能の喪失は骨格筋量の減少とも密接に関係することが示されており、その機序も徐々に解明されつつある。しかし、これらの知見の多くは、慢性肝炎または肝硬変の患者を対象とする臨床研究によるものであり、一般集団において、肝機能の低下が骨格筋量の減少を招くかどうかを疫学的に検討した研究はみられない。

そこで本研究では、高齢層の一般住民を対象に、肝の線維化と骨格筋量の減少との関連、ならびに低栄養や身体不活動との重複による複合的な影響を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

1. 対象者

和歌山県内の某地域に在住する一般住民のうち、年齢が60歳未満または90歳以上の者、BMIが30kg/m²以上の者、肝疾患または血液疾患の治療歴がある者、データの欠損または測定不備がある者を除外した2028名（年齢70±5歳）を対象として、肝の線維化と骨格筋量との関係を横断的に検討した。さらに、複数年にかけて筋肉量を継続して測定した262名（年齢67±4歳）を対象に、肝の線維化が骨格筋量の経年的な変化に及ぼす影響を検討した。

2. 臨床検査

身体計測は、身長、体重、BMI (kg/m²)、腹囲を測定した。空腹状態で上腕静脈より採血し、肝機能の指標として、AST、ALT、 γ -GTP、血小板数を測定した。栄養状態は、アルブミン、総コレステロール、総タンパクで評価した。対象者の基本属性、疾患の治療歴、服薬の状況、喫煙、飲酒、身体活動量の情報は自記式質問票または問診によって収集した。

3. 骨格筋量

生体電気インピーダンス法（BIA法）による高精度筋量計（Physion MD, フィジオン社製）を使用して身体各部の筋肉量を測定した。上肢と下肢の筋肉量の合計を四肢骨格筋量（ASM）、これに体幹部の筋肉量を加えたものを全身骨格筋量（SM）とした。さらに、ASMとSMを身長²で除し、四肢骨格筋指数（ASM index : kg/m²）と全身骨格筋指数（SM index : kg/m²）を算出した。

4. 肝の線維化

肝線維化の進行度はFib4 indexを指標として評価した。Fib4 indexは年齢、AST、ALT、血小板数から計算式を用いて算出した。Fib4 indexが1.30（肝線維化陰性）と2.67（肝線維化陽性）を基準として肝線維化のレベルを階層化した。

5. 分析方法

群間の比較は χ^2 検定、一元配置分散分析、Kruskal-Wallis検定、共分散分析を行った。多重比較検定にはHochbergのGT2検定を使用した。また、群間の差の程度を標準化するために効果量（ES）を

算出した。骨格筋量に対する肝の線維化の影響を検討するために、SM index または ASM index を従属変数、Fib4 index を独立変数とする重回帰分析を行った。初回検査時と追跡検査時の比較には対応のある t 検定、Wilcoxon の符号付順位検定、McNemar 検定を使用し、相関関係は Pearson の積率相関係数により検討した。統計学的有意水準は 5%とした。

【結果】

Fib4 index のカットオフ値に基づいて、対象者を低値群 (1.30 未満：線維化陰性)、中間値群 (1.30～2.66)、高値群 (2.67 以上：線維化陽性) に階層化して比較した結果、SM index と ASM index は低値群>中間値群>高値群の順に連続的に低値となった。

肝の線維化と低栄養または身体不活動との重複による複合的な影響を検討するために、アルブミンが 4.0g/dl 未満を低栄養、座位行動時間が 8 時間以上を身体不活動と定義し、その有無で対象者を分類して比較した結果、低栄養または身体不活動の群の方がそれ以外の群に比べて、Fib4 index の上昇に伴う SM index と ASM index の低下の程度が大きかった。

SM index または ASM index を従属変数とする重回帰分析において、Fib4 index は、性、年齢、アルブミン、座位行動時間、糖尿病の治療歴、アルコール摂取量、喫煙の影響を補正した後も有意な独立の規定因子となった。

骨格筋量を複数回測定できた集団を対象に、SM index と ASM index の変化量 (追跡検査時の値－初回検査時の値) を算出し、Fib4 index の 3 群で比較した結果、交絡因子を補正した後も群の主効果が有意となり、低値群から高値群になるにつれて変化量が大きくなる変化がみられた。

【考察】

Fib4 index は交絡因子の多変量補正後も SM index や ASM index の有意な規定因子となり、肝の線維化の進行が骨格筋量の減少をもたらす要因であることが明らかになった。また、アルブミンが 4.0g/dl 未満かつ Fib4 index が 2.67 以上の群では、SM index や ASM index が最も低値となり、低栄養と肝の線維化の併存によって骨格筋量の減少リスクが高まることが示された。低栄養で蛋白質やアミノ酸の供給が不足すると蛋白質の合成が抑制される。さらに、低栄養の状態が持続すると、蛋白質を分解してエネルギーに変換する働きが亢進する。肝障害は肝臓のグリコーゲンの貯蔵量の減少や蛋白質同化作用の低下を招いて筋細胞での蛋白質の分解を促進させることから、これらが複合的に影響して骨格筋量の減少に繋がった可能性がある。

身体活動の低下も蛋白質の合成と分解のアンバランスから、筋蛋白質の不足を招いて骨格筋量を減少させる。本研究でも、座位行動時間が 8 時間以上の群で SM index や ASM index が一貫して低値であったことから、身体不活動は骨格筋量の減少に強く関与するものと考えられる。また、肝の線維化との重複による相乗的な影響も示唆された。肝の線維化の進行が筋細胞中の蛋白質の合成能に影響を与え、身体不活動による骨格筋量の減少を増大させたと推察される。

骨格筋量を複数回測定できた集団を対象に、肝の線維化が骨格筋量の経年的変化に及ぼす影響を検討した結果、Fib4 index の高値群では低値群に比べて、初回検査時から追跡検査時にかけての SM index の低下量が有意に大きくなっていった。このことは、肝の線維化が骨格筋量の減少を招く要因として重要であることをさらに支持するものと考えられる。

【結語】

慢性肝炎や肝硬変の患者のみならず、一般集団でも肝の線維化の潜在的な進行が骨格筋量の減少に関連することが明らかになった。また、低栄養や身体不活動の状態に肝機能の低下が併存することで骨格筋量の減少のリスクがさらに高まる可能性も示された。これらは、高齢者における骨格筋量の過度の減少を抑制するうえで肝機能を正常に維持することの重要性を示唆するもので、サルコペニアやフレイルの予防対策に貢献できる有益な知見となると考えられる。