

若年者における喫煙の血中ビタミンE濃度に及ぼす影響の性差

Sex Difference in Effects of Smoking on Serum Vitamin E Concentrations in a Young Population

三羽 邦久
藤田 正俊*Kunihisa MIWA, MD, FJCC
Masatoshi FUJITA, MD, FJCC***Abstract**

Objectives. Vitamin E (α -tocopherol) is a major endogenous, lipid-soluble antioxidant. Serum concentrations of both α -tocopherol and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) are decreased in smokers as well as in men. Effects of smoking on α -tocopherol and HDL-C may differ between men and women in a young population.

Methods. Serum levels of α -tocopherol and HDL-C were compared between smokers and nonsmokers among 126 apparently healthy subjects (< 50 years, mean age of 37 ± 8 years).

Results. Both α -tocopherol and HDL-C were significantly lower in men ($n = 48$) than in women ($n = 78$) (3.57 ± 0.47 vs 4.18 ± 0.65 mg/g lipids; 49.8 ± 10.6 vs 61.3 ± 13.4 mg/dl). α -tocopherol was significantly lower in smokers ($n = 29$, 3.65 ± 0.41 mg/g) than in nonsmokers ($n = 97$, 4.03 ± 0.69 mg/g), whereas HDL-C was not significantly different between smokers (53.4 ± 14.4 mg/dl) and nonsmokers (58.0 ± 13.2 mg/dl). α -tocopherol was significantly lower in smokers ($n = 10$, 3.79 ± 0.38 mg/g) than in nonsmokers ($n = 68$, 4.23 ± 0.66 mg/g) in women, but comparable between smokers ($n = 19$, 3.58 ± 0.42 mg/g) and nonsmokers ($n = 29$, 3.56 ± 0.50 mg/g) in men. HDL-C was comparable between smokers and nonsmokers in both men (49.6 ± 12.3 vs 49.9 ± 9.6 mg/dl) and women (60.7 ± 15.8 vs 61.4 ± 13.1 mg/dl). α -tocopherol was significantly positively correlated with HDL-C in both smokers ($r = 0.67$) and nonsmokers ($r = 0.60$) in men. α -tocopherol was significantly positively correlated with HDL-C in nonsmokers ($r = 0.42$) but not in smokers ($r = 0.16$) in women.

Conclusions. α -tocopherol was lower in smokers than in nonsmokers among younger women but not men. Higher HDL-C was preserved even in smokers among younger women. Positive correlation between α -tocopherol and HDL-C was preserved in male smokers but not in female smokers. These results suggest α -tocopherol exhaustion was exaggerated by smoking-induced oxidative stress in younger women.

J Cardiol 2006 Oct; 48(4): 201-207

Key Words

■Smoking

■Stress (oxidative, vitamin E, sex difference)

■Lipoproteins, HDL

はじめに

動脈硬化, 細胞の癌化, 変性, アポトーシス, 老化などの人類の生命を脅かす種々の過程の共通の仲介物として酸化ストレスの重要な役割が認識されてきた^{1,2)}. 酸化ストレスは喫煙, 高血圧, 脂質代謝異常, 糖尿病や肥満といった危険因子の存在下では増加することが示唆されている³⁻⁹⁾. 酸化ストレスの主要な源は若年者においては男女同じではない可能性がある.

内因性抗酸化物質, ビタミンE (α -トコフェロール) は脂質の酸化反応中に消費され, したがって, 酸化ストレスが増強すると消耗枯渇するので, 酸化ストレスの指標として考えられる¹⁰⁾. 最近, 我々は健康人において, 男, 年長, 喫煙者, 高低比重リポ蛋白コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C), 高トリグリセリド, 低高比重リポ蛋白コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C), 空腹時高血糖, 肥満である人では, そうでない人に比べて血

労働者健康福祉機構浜松労災病院 内科: 〒430-8525 静岡県浜松市将監町25; *京都大学医学部 保健学科, 京都 Division of Internal Medicine, Hamamatsu Rosai Hospital, Shizuoka; * School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

Address for correspondence: MIWA K, MD, FJCC, Division of Internal Medicine, Hamamatsu Rosai Hospital, Shogencho 25, Hamamatsu, Shizuoka 430-8525; E-mail: ku-miwa@hamamatsuh.rofuku.go.jp

Manuscript received March 29, 2006; revised July 6, 2006; accepted August 11, 2006

清 α -トコフェロール濃度が有意に低いことを報告した¹¹⁾。また、血中HDL-C濃度は、男性は女性より、喫煙者は非喫煙者より低値であるという¹²⁻¹⁶⁾。HDL-C値は男性では加齢の影響を受けない¹⁷⁾。一方、女性では閉経期頃より徐々にHDL-C値は低下し、男性の値に近づくという¹⁷⁾。血中HDL-C濃度と α -トコフェロール濃度に対する喫煙の影響には若年者では男女差があるかもしれない。本研究では喫煙による酸化ストレス効果の性差を明らかにするために、健常若年者において喫煙者と非喫煙者でHDL-Cと α -トコフェロールの血清濃度を比較した。

対象と方法

1. 対象

50歳未満の三重県大王町(当時)職員で2002年度の定期健診を受診し、本研究に同意した健常に見える126例(男性48例、女性78例、平均年齢 37 ± 8 歳)を対象とした。 α -トコフェロール、抗酸化薬、脂質低下薬の服用者、ヘモグロビンA_{1c} > 6.5%の人はあらかじめ除外した。高血圧者は合併症がなければ対象に含めた。全対象者より承諾を得た。研究プロトコルはあらかじめ大王町国民健康保険病院(当時)倫理委員会の承認を得た。

2. 方法

1) 血液検査

前日より絶食後、空腹時静脈血を採取し、血清を数

週間 -70℃に保存した。血清 α -トコフェロール濃度は高速液体クロマトグラフィー法により定量し、総脂質(総コレステロール+トリグリセリド)値で補正し、mg/g lipidsで表した。LDL-C濃度はFriedewaldの式により算出した¹⁸⁾。

2) 冠危険因子の評価

喫煙状況は自己申告により情報を得た。過去3年間に平均5本/日の喫煙歴があれば喫煙者とした。過去2年間以上禁煙している場合は非喫煙者に分類した。高血圧は収縮期血圧140 mmHgまたは拡張期血圧90 mmHg以上とした。Body mass index(BMI)は体重(kg)身長(m)²として算出した。

3) 統計解析

数値は平均 \pm 標準偏差で表した。グループ間の α -トコフェロールおよびHDL-C濃度の比較には対応のないStudentの*t*検定を用いた。性別、LDL-C、トリグリセリドおよびHDL-C濃度、空腹時血糖値、高血圧、BMIを含めた全危険因子それぞれの有無に対する多変量ロジスティック回帰解析にはDr. SPSS II for Windows(SPSS Japan Inc)を用いた。

結果

男女間および男女おのおのにおける喫煙者と非喫煙者との間のHDL-Cおよび α -トコフェロール濃度の比較をFigs. 1-4に示す。血清 α -トコフェロール濃度は、男性(48例)は女性(78例)より有意に低値であった(3.57 ± 0.47 vs 4.18 ± 0.65 mg/g, $p < 0.001$; Fig. 1-右)。

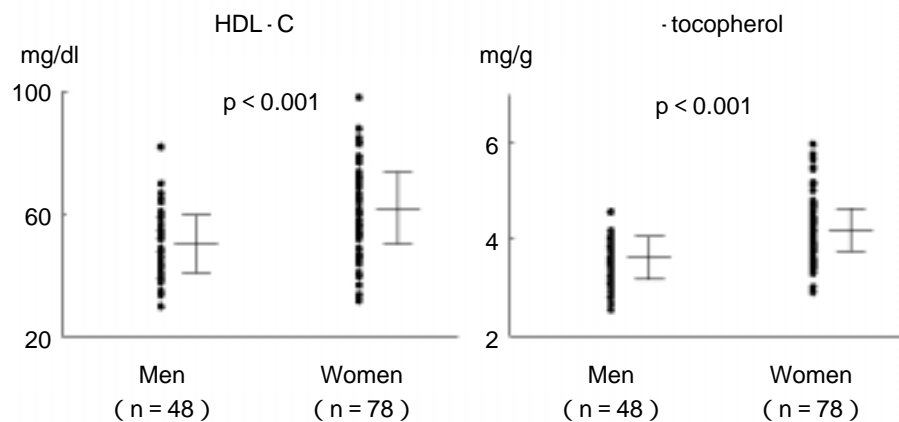


Fig. 1 Sex differences in serum HDL-C (left) and α -tocopherol (right) concentrations
Both concentrations were significantly higher in women than in men.
HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol.

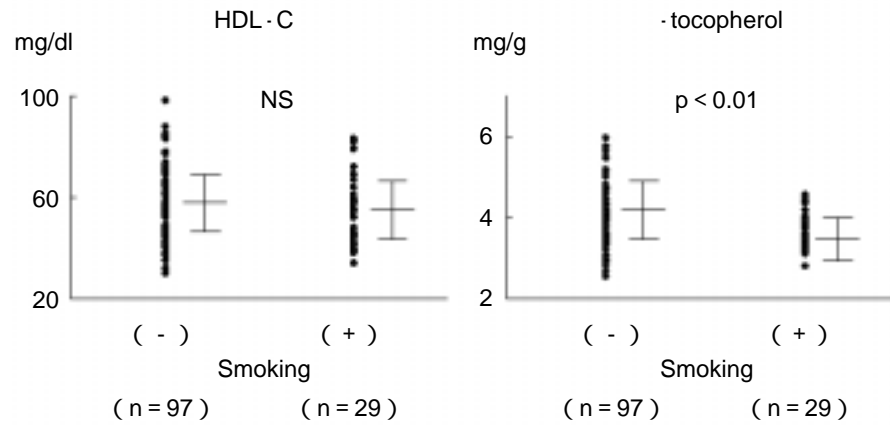


Fig. 2 Comparisons of serum HDL-C (left) and α -tocopherol (right) concentrations between smokers and nonsmokers

No significant difference was found in HDL-C concentrations whereas α -tocopherol concentrations were significantly lower in smokers than in nonsmokers. Abbreviation as in Fig. 1.

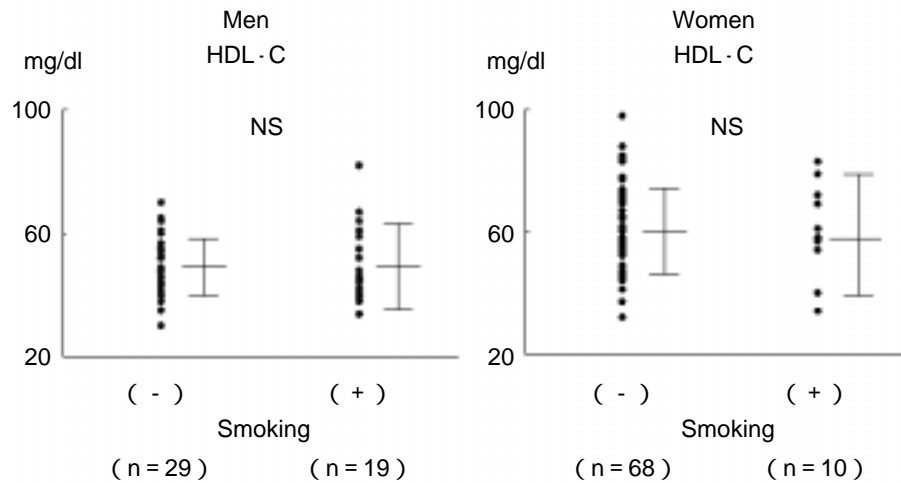


Fig. 3 Comparisons of serum HDL-C concentrations between smokers and nonsmokers among men (left) and women (right)

No significant differences were found between smokers and nonsmokers among either men or women. Abbreviation as in Fig. 1.

血清HDL-C濃度も、男性(48例)は女性(78例)より有意に低値であった(49.8 ± 10.6 vs 61.3 ± 13.4 mg/dl, $p < 0.001$; Fig. 1 -左)。血清 α -トコフェロール濃度は喫煙者(29例)で非喫煙者(97例)より有意に低値であったが(3.65 ± 0.41 vs 4.03 ± 0.69 mg/g, $p < 0.01$)、HDL-C濃度は喫煙者と非喫煙者の間で有意差を認めなかった(53.4 ± 14.4 vs 58.0 ± 13.2 mg/dl; Fig. 2)。男女別でもHDL-C濃度は男女いずれも喫煙者と非喫煙者の間で差を認めなかった(男性: 49.6 ± 12.3 vs

49.9 ± 9.6 mg/dl; 女性: 60.7 ± 15.8 vs 61.4 ± 13.1 mg/dl; Fig. 3)。一方、血清 α -トコフェロール濃度は、女性では喫煙者(10例)で非喫煙者(68例)より有意に低値であったが(3.79 ± 0.38 vs 4.23 ± 0.66 mg/g, $p < 0.05$)、男性では喫煙者(19例)と非喫煙者(29例)の間に有意差を認めなかった(3.58 ± 0.42 vs 3.56 ± 0.50 mg/g; Fig. 4)。

男性では喫煙者($r = 0.67$)、非喫煙者($r = 0.60$)ともに血清 α -トコフェロール濃度はHDL-C濃度と良好な



Fig. 4 Comparisons of serum α -tocopherol concentrations between smokers and nonsmokers among men (left) and women (right)

No significant difference was found between smokers and nonsmokers among men whereas the concentration was significantly lower in smokers than in nonsmokers among women.

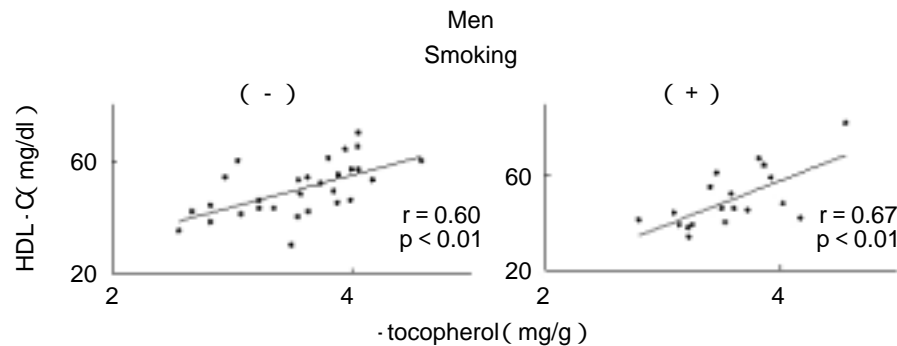


Fig. 5 Correlations between α -tocopherol and HDL-C concentrations in nonsmokers (left) and smokers (right) among men

Significant positive correlations were found in both nonsmokers and smokers.
Abbreviation as in Fig. 1.

正相関を示した (Fig. 5)。一方、女性では非喫煙者では血清 α -トコフェロール濃度はHDL-C濃度と有意な正相関 ($r = 0.42$) を示したが、喫煙者では相関しなかった ($r = 0.16$; Fig. 6)。

50歳未満の女性 (78例) で α -トコフェロール値が下位 1/3 に入ることを予測させる因子の多変量ロジスティック回帰解析では、喫煙 (10例) がオッズ比 10.7 (95% 信頼区間 1.9 - 60.2, $p = 0.007$) で、高 LDL-C (≥ 160 mg/dl; 9例) がオッズ比 51.4 (95% 信頼区間 3.2 - 822.5, $p = 0.005$) で有意であった (Table 1)。他の因子、高齢 (> 40 歳; 35例)、高血圧 (5例)、肥満 ($BMI \geq 25$ kg/m²; 11例) は有意ではなかった。なお、

高トリグリセリド (≥ 150 mg/dl; 3例)、低 HDL-C (< 40 mg/dl; 3例)、高空腹時血糖値 > 110 mg/dl; 1例) は例数が少なく解析不能であった。なお、男性では低 HDL-C が、 α -トコフェロールが下位 1/3 に入ることを予測させる唯一の因子であった (オッズ比 28.3, 95% 信頼区間 1.6 - 501.0, $p = 0.023$; Table 2)。

考 案

1. α -トコフェロール濃度の性差と喫煙の影響

若年者の血清 α -トコフェロール濃度には有意な性差があることが明らかになった。血清 α -トコフェロール濃度は女性より男性で有意に低値であった。性

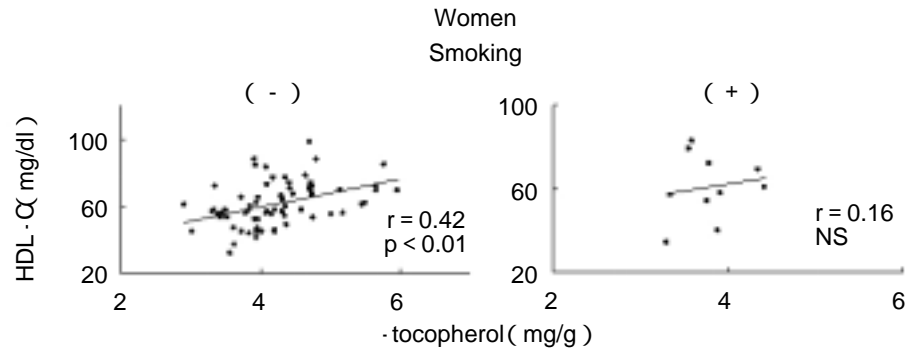


Fig. 6 Correlation between α -tocopherol and HDL-C concentrations in nonsmokers (left) and smokers (right) among women

Significant positive correlation was found in nonsmokers but not in smokers.
Abbreviation as in Fig. 1.

Table 1 Odds ratios derived from logistic regression analysis for the lowest tertile of α -tocopherol concentration adjusted for age and all risk factors among 78 younger females

	n	Odd ratio(95% CI)	p value
Older age(> 40 yr)	35		NS
Smoking	10	10.7(1.9 - 60.2)	0.007
Elevated LDL-C	9	51.4(3.2 - 822.5)	0.005
Elevated triglyceride	3		ND
Low HDL-C	3		ND
Fasting hyperglycemia	1		ND
Hypertension	5		NS
Obesity	11		NS

CI = confidence interval ; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol ; ND = not done . Other abbreviation as in Fig. 1.

Table 2 Odds ratios derived from logistic regression analysis for the lowest tertile of α -tocopherol concentration adjusted for age and all risk factors among 48 younger males

	n	Odd ratio(95% CI)	p value
Older age(> 40 yr)	27		NS
Smoking	19		NS
Elevated LDL-C	11		NS
Elevated triglyceride	11		NS
Low HDL-C	7	28.3(1.6 - 501.0)	0.023
Fasting hyperglycemia	6		NS
Hypertension	9		NS
Obesity	14		NS

Abbreviations as in Fig. 1, Table 1.

差はエストロジェンの効果に関係したものかもしれない^{19,20}。興味深いことに喫煙の血清 α -トコフェロール濃度に対する影響には性差が認められた。若年女性では喫煙者が非喫煙者より有意に血清 α -トコフェロール濃度が低値であったが、男性ではほとんど差がなかった。男性に比べて女性で喫煙に対する α -トコフェロール消費の感受性の亢進の理由は不明であり、さらなる研究の必要がある。一因として男性では喫煙以外に低HDL-C、高トリグリセリドのような危険因子の頻度が女性より高いことが挙げられる。

2. 血清HDL-C濃度の性差と喫煙の影響

血清HDL-C濃度は予想通り男性より女性で有意に高値であった。一方、男女別の喫煙者と非喫煙者間の

比較では、喫煙者でやや低値の傾向はあるものの、有意差はなかった。喫煙者でHDL-C濃度が有意に低値でないのは検索対象数が少なすぎるためかもしれない。血清HDL-C濃度に対してエストロゲンホルモンは上昇作用を²¹、蛋白同化ホルモンは低下作用を有する²¹。エストロゲンステロイドによる肝性トリグリセリドリパーゼの抑制およびアンドロゲンステロイドによる同酵素の活性化に起因するものかもしれない^{12,19-22}、性ホルモンがどのような機序によって肝性トリグリセリドリパーゼ活性を制御しているかはよくわかっていない。いずれにせよ、本研究の結果は、若年女性の喫煙者は血中 α -トコフェロール濃度が低下するのに対して、非喫煙者とほぼ同程度に高いHDL-C値が保たれることを示した。

3. 血清 α -トコフェロールとHDL-C濃度の相関関係の性差と喫煙の影響

血清 α -トコフェロール濃度は女性で喫煙者が非喫煙者より有意に低値であったが、男性ではそうではなかった。 α -トコフェロール濃度とHDL-C濃度との間の正相関は男性喫煙者では認められたが、女性喫煙者では認められなかった。若年女性では喫煙が α -トコフェロール濃度の最低 1/3 に入ること予測させる最も有意な危険因子であることが示された。以上の結果は、若年女性におけるタバコ由来の酸化ストレスによる過剰な α -トコフェロールの消耗を示唆する。タバコ煙は大量の酸素およびCOフリーラジカルを含んで

いる。タバコ煙由来の酸化ストレス^{23,24}はビタミンCやEのような抗酸化ビタミンの消費の原因となる。

なお、全体的な限界として、女性の喫煙者数が少ないことから、今後、さらに対象数を増やして検討を深める必要がある。

結 語

若年(50歳未満)女性では男性とは異なり、喫煙者是非喫煙者と比較してHDL-C値には差を認めないが、 α -トコフェロール値の低下が著明である。若年女性では喫煙による酸化ストレスが顕著に現れることが示唆される。

要 約

目的: 血中ビタミンE (α -トコフェロール)濃度および高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)濃度はともに性別で異なり、喫煙によって影響されることが知られている。喫煙の酸化ストレスとしての強さには若年者では性差があるかもしれないと考え、若年者男女における喫煙の α -トコフェロールとHDL-Cに及ぼす影響の性差を検索した。

方法: 50歳未満の健常成人126例(平均年齢 37 ± 8 歳)において定期健康診断時に施行した採血より血清HDL-C(mg/dl)を測定した。 α -トコフェロールは凍結保存後、高速液体クロマトグラフィー法により測定し、総脂質(総コレステロール+トリグリセリド)値で補正し、mg/g lipidsで表した。

結果: α -トコフェロール、HDL-Cともに男性(48例)は女性(78例)より有意に低値であった(3.57 ± 0.47 vs 4.18 ± 0.65 mg/g; 49.8 ± 10.6 vs 61.3 ± 13.4 mg/dl)。 α -トコフェロールは喫煙者(29例)で非喫煙者(97例)より有意に低値であったが(3.65 ± 0.41 vs 4.03 ± 0.69 mg/g), HDL-Cは喫煙者と非喫煙者の間で有意差を認めなかった(53.4 ± 14.4 vs 58.0 ± 13.2 mg/dl)。女性では α -トコフェロールは喫煙者(10例)で非喫煙者(68例)より有意に低値であったが(3.79 ± 0.38 vs 4.23 ± 0.66 mg/g), 男性では喫煙者(19例)と非喫煙者(29例)の間に有意差を認めなかった(3.58 ± 0.42 vs 3.56 ± 0.50 mg/g)。HDL-Cは男女いずれも喫煙者と非喫煙者の間で有意差を認めなかった(男性: 49.6 ± 12.3 vs 49.9 ± 9.6 mg/dl; 女性: 60.7 ± 15.8 vs 61.4 ± 13.1 mg/dl)。男性では喫煙者($r = 0.67$)、非喫煙者($r = 0.60$)ともに α -トコフェロールはHDL-Cと良好な正相関を示した。一方、女性では非喫煙者では α -トコフェロールはHDL-Cと有意な正相関($r = 0.42$)を示したが、喫煙者では相関しなかった($r = 0.16$)。

結論: 若年女性では非喫煙者に比べて喫煙者におけるHDL-Cの低下は明らかではなかった。一方、若年女性の α -トコフェロールは男性とは異なり、喫煙者が非喫煙者より有意に低値であった。 α -トコフェロールとHDL-Cの良好な相関は男性喫煙者では保たれていたが、女性喫煙者では相関を失った。以上より、若年女性では喫煙による酸化ストレスが男性より強く働き、ビタミンEの消耗がより激しいことが示唆される。

文献

- 1) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL: Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; **320**: 915 - 924
- 2) Jialal I, Devaraj S: Antioxidants and atherosclerosis: Don't throw out the baby with the bath water. *Circulation* 2003; **107**: 926 - 928
- 3) Meagher EA: Antioxidant vitamins and atherosclerotic vascular disease: A 1999 perspective. *ACC Current Journal Review* September/October 1999: 22 - 25
- 4) Salonen JT, Salonen R, Ihanainen M, Parviainen M, Seppanen R, Kantola M, Seppanen K, Rauramaa R: Blood pressure, dietary fats, and antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1988; **48**: 1226 - 1232
- 5) Tesfamariam B, Cohen RA: Role of superoxide anion and endothelium in vasoconstrictor action of prostaglandin endoperoxide. *Am J Physiol* 1992; **262**: H1915 - H1919
- 6) Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG: Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; **91**: 2546 - 2551
- 7) Lacy F, O'Connor DT, Schmid-Schonbein GW: Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J Hypertens* 1998; **16**: 291 - 303
- 8) Inoue N, Ohara Y, Fukui T, Harrison DG, Nishida K: Probucol improves endothelial-dependent relaxation and decreases vascular superoxide production in cholesterol-fed rabbits. *Am J Med Sci* 1998; **315**: 242 - 247
- 9) Vaziri ND, Wang XQ, Oveisi F, Rad B: Induction of oxidative stress by glutathione depletion causes severe hypertension in normal rats. *Hypertension* 2000; **36**: 142 - 146
- 10) Packer L: Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr* 1991; **53**(Suppl): 1050S-1055S
- 11) Miwa K, Okinaga S, Fujita M: Low serum α -tocopherol concentrations in subjects with various coronary risk factors. *Circ J* 2004; **68**: 542 - 546
- 12) Gambrell RD Jr, Teran A: Changes in lipids and lipoproteins with long-term estrogen deficiency and hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; **165**: 307 - 317
- 13) Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, Mishkel M, Schonfeld G, Jones GT: Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980; **62**(Suppl): IV70 - IV76
- 14) Berg K, Borresen AL, Dahlen G: Effect of smoking on serum levels of HDL apoproteins. *Atherosclerosis* 1979; **34**: 339 - 343
- 15) Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M, Castelli WP, McNamara PM, Padgett SJ: Cigarette smoking and HDL cholesterol: The Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 1978; **30**: 17 - 25
- 16) Stamford BA, Matter S, Fell RD, Sady S, Cresanta MK, Papanek P: Cigarette smoking, physical activity, and alcohol consumption: Relationship to blood lipids and lipoproteins in premenopausal females. *Metabolism* 1984; **33**: 585 - 590
- 17) Jensen J, Nilas L, Christiansen C: Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990; **12**: 321 - 331
- 18) Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**: 499 - 502
- 19) Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, Sipinen SU: High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: Reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; **54**: 1113 - 1117
- 20) Urabe M, Yamamoto T, Kashiwagi T, Okubo T, Tsuchiya H, Iwasa K, Kikuchi N, Yokota K, Hosokawa K, Honjo H: Effect of estrogen replacement therapy on hepatic triglyceride lipase, lipoprotein lipase and lipids including apolipoprotein E in climacteric and elderly women. *Endocr J* 1996; **43**: 737 - 742
- 21) Furman RH, Howard RP, Norcia LN, Keaty EC: The influence of androgens, estrogens and related steroids on serum lipids and lipoproteins. *Am J Med* 1958; **24**: 80 - 97
- 22) Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, Sipinen S: Effects oestradiol and levonorgestrel on lipoprotein lipids and post-heparin plasma lipase activities in normolipoproteinaemic women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; **99**: 630 - 635
- 23) Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, Yasue H: Cigarette smoke extract contracts isolated porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation of EDRF. *Am J Physiol* 1994; **266**: H874 - H880
- 24) Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, Strauss WE, Oates JA, Roberts LJ: Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers: Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1198 - 1203