血清 β -カロチン, レチノール濃度に及ぼす 喫煙, 飲酒, ビタミンA摂取量の影響

田 辺 直 仁*¹, 豊 嶋 英 明*¹, 林 千 治*¹,
宮 西 邦 夫*¹, 船 崎 俊 一*¹, 小 幡 明 博*¹,
若 井 静 子*², 榎 佐 和 子*³, 橋 本 修 二*⁴,
上 村 桂*⁵

*¹新潟大学医学部公衆衛生学教室, *²新潟県成人病予防協会,

*³エスアールエル臨床化学部, *⁴国立公衆衛生院保健統計学部, *⁵新潟県環境保健部

Effects of Smoking and Drinking Habits and Vitamin A Intake on Serum Concentrations of β -Carotene and Retinol

Naohito Tanabe*¹, Hideaki Toyoshima*¹, Senji Hayashi*¹,
Kunio Miyanishi*¹, Toshikazu Funazaki*¹, Akihiro Obata*¹,
Sizuko Wakai*², Sawako Enoki*³, Shuji Hashimoto*⁴
and Katsura Kamimura*⁵

*¹ Department of Public Health, Niigata University School of Medicine, Niigata

*² Niigata Association for Comprehensive Health Promotion and Research, Niigata

*³ Clinical Chemistry Division, SRL, Hachioji

*⁴ Department of Public Health Statistics, The Institute of Public Health, Tokyo

*⁵ Health and Environment Department, Niigata Prefectural Office, Niigata

Serum samples from 341 males aged 10 to 59 years were obtained and stored at -40°C until examined for retinol and β -carotene concentrations by HPLC, and their relationships to smoking habit, alcohol drinking habit and vitamin A intake were studied.

In univariate analysis the serum β -carotene level was significantly lower in the smokers than in the non-smokers (smokers: $4.6\mu\text{g/dl}$, non-smokers: $7.1\mu\text{g/dl}$, $p<0.01$) and lower in the drinkers than in the non-drinkers (drinkers: $4.6\mu\text{g/dl}$, non-drinkers: $7.3\mu\text{g/dl}$, $p<0.01$). The serum retinol level was not different by smoking habit but was higher in the drinkers than in the non-drinkers (drinkers: $80.4\mu\text{g/dl}$, non-drinkers: $67.0\mu\text{g/dl}$, $p<0.01$). Serum β -carotene was higher in the group with a greater intake of vitamin A of vegetable origin ($6.1\mu\text{g/dl}$) than in the group with a smaller intake of it ($4.7\mu\text{g/dl}$) ($p<0.01$), but serum retinol was not different by the amount of vitamin A intake of animal food origin.

To estimate the respective effects and interactions of the above factors on serum β -carotene and retinol levels by adjusting for the confounding effects of age, serum total cholesterol, HDL-cholesterol and triglyceride, analysis of covariance was performed. For serum β -carotene, smoking habit ($p<0.01$), drinking habit ($p<0.01$) and the amount of vitamin A intake of vegetable food origin ($p<0.05$) had significant main effects. Interaction by the smoking and drinking habits was shown to be of borderline significance ($p<0.10$) and adjusted mean levels showed that the decrease in serum β -carotene caused by both smoking and drinking habits was strengthened in the group which had both habits.

For serum retinol interaction of smoking and drinking habits was significant ($p<0.01$). The direction of the effect of the smoking habit on serum retinol was opposite in the drinkers and in the non-drinkers. On the other hand, the drinking habit resulted in an increase of serum retinol in both smokers and non-smokers, but

the increase was greater in the former than in the latter. The effect of the amount of vitamin A of animal food origin was not significant.

It was concluded that the effects of smoking and drinking habits on serum β -carotene and serum retinol levels became unpredictably strong when both habits coexisted.

Key words : β -Carotene, Retinol, Intake of vitamin A of vegetable origin, Smoking, Alcohol drinking

β -カロチン, レチノール, 植物性ビタミンA摂取量, 喫煙, 飲酒

はじめに

近年, レチノール, β -カロチンの発癌抑制について, 食品からの摂取量や血清濃度から検討した疫学調査成績が多く報告されており¹⁻⁷⁾, 癌の予防を考える上で興味をもたれている。そのため, 血清レチノール濃度, 血清 β -カロチン濃度に影響を与える因子に関する興味深い報告が多い⁸⁻¹⁴⁾。著者らも主に30歳以上の男性221名の検討から血清レチノール濃度は喫煙, 飲酒によって上昇するとの結果を得て報告した¹⁵⁾。

発癌の促進因子と考えられる喫煙, 飲酒によって血清レチノール濃度が上昇することは, 血清レチノール濃度が低いことが発癌と関係するとの報告^{6, 7)}と矛盾する。最近の疫学調査成績では発癌抑制に対し, 血清レチノール濃度よりはむしろ血清 β -カロチン濃度の関与を示唆する報告が多い^{4, 5)}ことから, 今回, 1986年新潟県民栄養調査受診者のうち男性341名を対象とし, 喫煙習慣および飲酒習慣の有無が血清 β -カロチン濃度に与える影響を血清レチノール濃度への影響と対比させて検討した。また, ビタミンAの摂取量と血清 β -カロチン濃度, 血清レチノール濃度の関係についても検討を加えた。

対象と方法

対象は1986年11月に, 新潟県で行なわれた県民栄養調査の受診者から選定された。本調査は3年に一度国民栄養調査方式に準じて行なわれ, 世帯の栄養調査と, 身体測定を行う世帯調査(約600世帯)と, 世帯調査の対象者から抽出し, 採血調査をも併せて行なう個人別調査が行なわれる。個人別調査の対象者は新潟市の2保健所を除く新潟県内17保健所の管内から, 1保健所につき10~59歳の住民48~89名が各保健所によって選定された。なお各保健所は対象地域として, 平場農村, 山間地, 市街地, 家内工業地域, 漁村のいずれかを割り当てられており, 全体として対象者が特定の職種地域に偏らないように配慮された。従って本対象者は新潟県民の特性をほぼ代表

していると考えられた。今回個人別調査を受けた914名(男性430名)中, 血清が保存されていた男性は419名で, うち喫煙習慣, 飲酒習慣についての情報が得られたのは341名であった。このうち10歳代は2名含まれたが, 本論文ではこの341名を対象とした。

採血は栄養調査期間中に空腹時, 食後の区別なく行い, 血清分離後, 血清総コレステロール濃度(TC)および血清中性脂肪濃度(TG)を酵素法, 血清HDL-コレステロール濃度(HDLC)を沈澱法(リンタングステン酸Mg法), GOTおよびGPTを比色法にて測定した後余剰血清を-40℃で凍結保存した。血清レチノール濃度は凍結保存された血清を解凍し, 1987年8月~10月にかけて高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により測定した。血清レチノール濃度の測定法の詳細, 精度管理については既報に記した¹⁵⁾。

血清 β -カロチン濃度は再凍結した血清から1989年1月~3月にかけて72日間で, HPLC法にて測定した。カラムにはInertsil ODS-2, 移動相にはアセトニトリル:メタノール:クロロホルム(60:25:15)を流速1.8ml/minで用いた。血清 β -カロチン濃度は, UV検出器875-UV(日本分光)を使用し検出波長436nmで測定した。血清 β -カロチン濃度の精度管理には自家プール血清26本を用い, 平均値と日内変動及び日差変動の変動係数は各々25.0 μ g/dl, 3.8%, 2.9%であった。

喫煙習慣, 飲酒習慣, 一日の喫煙本数は栄養士が栄養調査時に面接により聞き取った。なお喫煙習慣は現在の喫煙習慣の有無で2群に分け, 禁煙中の者は非喫煙者に含めた。また飲酒習慣は本人の回答により習慣有り, 無しの2群に分類した。摂取栄養, 及びエタノール摂取量は栄養士による2日間の, 全摂取食品と飲酒量の聞き取り調査結果から, 四訂食品成分表に基き一日当りの平均摂取量として求めた。ビタミンA摂取量はカロチン, レチノールの摂取量をビタミンA効力に換算し, その合計を用いた。なお, 植物性食品と動物性食品から得られたビタミンAを各々植物性ビタミンA, 動物性ビタミンA

として区別した。

喫煙習慣の有無，飲酒習慣の有無，およびビタミンA摂取量の多少に伴う血清β-カロチン濃度，血清レチノール濃度の平均値の差，喫煙者の飲酒習慣別喫煙本数の差，並びに飲酒者の喫煙習慣別飲酒量の差の検定には対応の無いt-検定を用いた。さらに血清β-カロチン濃度，血清レチノール濃度に与える喫煙習慣，飲酒習慣，ビタミンA摂取量各々の影響を，三者間の交絡および年齢，TC，HDL-C，TGの交絡を同時に考慮して求めるため，年齢以下の変数を共変量として同時に組み込んだ共分散分析を用いた。本解析に於て交互作用は一次の項までを取り上げ，そのなかで影響の小さい項($p \geq 0.10$)を変数減少法により取り除いた。共変量はその影響を調整する事を目的として本解析モデルに採用したので，有意性に基づく変数の選択，および回帰直線の平行性の検定は行なわなかった。なお血清β-カロチン濃度，TGは低値に偏った分布を示したため，統計計算には自然対数に変換した値を用いた。

結 果

1. 対象者の属性

対象者の年齢，喫煙習慣を持つ者の割合，飲酒習慣を持つ者の割合，植物性ビタミンA摂取量，動物性ビタミンA摂取量，血清β-カロチン濃度，血清レチノール濃度，及び血清脂質濃度の平均値と標準偏差を表1に示した。栄養調査を受診せず植物性，および動物性ビタミンA摂取量が評価出来なかった者は11名(3.2%)であり，

血清量が充分でなく，血清β-カロチン濃度を測定できなかった者は341名中4名(1.2%)，HDL-Cが測定できなかった者は2名(0.6%)であった。植物性ビタミンAと動物性ビタミンAの平均摂取量の合計は2207IU/dayであり，同年度の国民栄養調査で得られた日本国民の平均ビタミンA摂取量(2169IU/day)とはほぼ同値であった¹⁶⁾。一方，血清β-カロチン濃度は5.4μg/dlで他の報告^{3~5, 9, 11, 12, 14)}(10.4~29.5μg/dl)および，精度管理に使用した自家プール血清(25.0μg/dl, n=26)に比べ著しく低値であり，血清レチノール濃度は75.7μg/dlと他報告^{4, 5, 9, 11, 14)}(59.6~71.9μg/dl)よりやや高値であった。

2. 喫煙習慣，飲酒習慣と血清β-カロチン濃度，血清レチノール濃度の関係

対象者を喫煙習慣の有無により二分し，各群における血清β-カロチン濃度と血清レチノール濃度の平均値とその標準誤差を図1に示した。喫煙群は非喫煙群に比べ血清β-カロチン濃度の平均値は有意に低値(非喫煙群：7.1μg/dl，喫煙群：4.6μg/dl, $p < 0.01$)であったが(図1，左)，血清レチノール濃度の平均値には有意差を認めなかった(非喫煙群：73.3μg/dl，喫煙群：77.1μg/dl)(図1，右)。

同様に，飲酒習慣の有無により二分し，各群における血清β-カロチン濃度，血清レチノール濃度の平均値と標準誤差を図2に示した。飲酒群は非飲酒群に比べ血清β-カロチン濃度は有意に低値を示し(非飲酒群：7.3μg/dl，飲酒群：4.6μg/dl, $p < 0.01$)(図2左)，血清レチノール濃度は有意に高値を示した(非飲酒群：67.0μg/dl，飲

Table 1 Profile of the subjects: 341 men aged 10-59 years

Items	Mean	SD	Number of unknown responses (%)
Age(years)	39.1	10.5	0(0.0)
Current smokers (% of all subjects)	63.9		0(0.0)
Habitual drinkers (% of all subjects)	65.1		0(0.0)
Vitamin A intake			0(0.0)
Vegetable origin (IU/day)	1634	1054	11(3.2)
Animal food origin (IU/day)	573	356	11(3.2)
Serum β-carotene (μg/dl) ¹⁾	5.4	(2.4~12.3)	4(1.2)
Serum retinol (μg/dl)	75.7	20.9	0(0.0)
Serum total cholesterol (mg/dl)	177.1	37.5	0(0.0)
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	50.9	14.4	2(0.6)
Serum triglyceride (mg/dl) ¹⁾	143.3	(81.5~252.1)	0(0.0)

SD: Standard deviation, IU: International unit

1) Transformed back from ln-transformed values.

Values smaller and greater by one standard deviation than ln-transformed means were also transformed back and are shown in parentheses.

Fig. 1 Relationship between smoking habits and serum β-carotene (left panel) and serum retinol (right panel) levels shown by means and standard errors.

The serum β-carotene level was significantly lower in the current smokers than in the non-smokers. The serum retinol level was not different between the two groups. Figures in parentheses show the number of subjects.

酒群：80.4 μg/dl, $p < 0.01$) (図2右)。

3. ビタミンA摂取量と血清β-カロチン濃度、血清レチノール濃度との関係

植物性ビタミンA摂取量と血清β-カロチン濃度の両者が共に明かであった327名を植物性ビタミンA摂取量の中央値で分け、中央値に満たない者を少量摂取群(植物性ビタミンA摂取量57~1486IU/日)、他方を多量摂取群(植物性ビタミンA摂取量1497~7794IU/日)として両群の血清β-カロチン濃度を比較した(図3, 左)。その結果、血清β-カロチン濃度の平均値は植物性ビタミンA多量摂取群で有意に高値を示した(少量摂取群：4.7 μg/dl, 多量摂取群：6.1 μg/dl, $p < 0.01$)。同様に、動物性ビタミンA摂取量が明かな330名についても少量摂取群(動物性ビタミンA摂取量10~517IU/日)と多量摂取群(動物性ビタミンA摂取量528~2935IU/日)で血清レチノール濃度の平均値を比較した結果(図3, 右)、両群間で有意差を認めなかった(少量摂取群：75.8 μg/dl, 多量摂取群：75.9 μg/dl)。

血清β-カロチン濃度は喫煙習慣、飲酒習慣の有無、および、植物性ビタミンA摂取量の多少の全てで有意差が認められたため、植物性ビタミンA摂取量で二分した各群の対象者を喫煙習慣、飲酒習慣の有無によりさらに4群に分け、各群の血清β-カロチン濃度の平均値を比較した結果を図4に示した。植物性ビタミンA少量摂取群、多量摂取群のいずれにおいても喫煙習慣、飲酒習慣

Fig. 2 Relationship between drinking habits and serum β-carotene (left panel) and serum retinol (right panel) levels shown by means and standard errors.

The serum β-carotene level was significantly lower in the habitual drinkers than in the non-drinkers, and the serum retinol level was significantly higher in the habitual drinkers than in the non-drinkers.

のいずれかをもった群(各々■印, □印)の血清β-カロチン濃度が、非喫煙・非飲酒群(○印)より低値で、両習慣が重なった場合(●印)に低値が著明であった。

4. 共分散分析結果

表2に示すごとく血清β-カロチン濃度に対しては喫煙習慣の主効果($p < 0.01$)、飲酒習慣の主効果($p < 0.01$)、及び植物性ビタミンA摂取量($p < 0.05$)の主効果が有意で、喫煙習慣と飲酒習慣の間に交互作用がある傾向が認められた($p < 0.10$)。血清β-カロチン濃度は喫煙習慣、飲酒習慣の両者のいずれも持たない者(非喫煙・非飲酒群：7.5 μg/dl)、一方のみ持つもの(喫煙・非飲酒群：6.5 μg/dl, 非喫煙・飲酒群：6.4 μg/dl)、両者共に持つもの(喫煙・飲酒群：4.0 μg/dl)の順で低値となった。また、植物性ビタミンA多量摂取群(6.5 μg/dl)が少量摂取群(5.4 μg/dl)より高値を示した。また血清β-カロチン濃度は共変量として取り上げた項目の内、血清総コレステロール濃度のみと有意に正相関した($p < 0.01$)。

血清レチノール濃度に対しては飲酒習慣の主効果($p < 0.01$)、喫煙習慣と飲酒習慣の交互作用($p < 0.01$)が有意で、喫煙習慣のみを持つ者(喫煙・非飲酒群：69.5 μg/dl)、喫煙習慣、飲酒習慣のいずれも持たない者(非喫煙・非飲酒群：71.4 μg/dl)、飲酒習慣のみを持つ者(非喫煙・飲酒群：73.5 μg/dl)、両習慣を併せ持つもの(喫煙・飲酒群：81.8 μg/dl)の順に高値となった。動物性ビタミンA摂取量の主効果は有意でなかった。な

Fig.3 Relationships between vitamin A intake of vegetable origin and serum β-carotene level (left panel) and between vitamin A intake of animal food origin and serum retinol level (right panel).

Means and standard errors are shown. The serum β-carotene level was significantly higher in the group with greater intake, but the serum retinol level was not different between the two groups.

Fig.4 Serum β-carotene levels (means and standard errors) in the groups classified by smoking habit, drinking habit and intake of vitamin A of vegetable origin.

The groups which had either a smoking or a drinking habit showed a lower level of serum β-carotene than the group which had neither habit in both the group with a smaller intake and in that with a greater intake of vitamin A of vegetable origin. The group which had both habits showed the lowest level.

Table 2 Results of analysis of covariance

Items	Serum β-carotene ¹⁾		Serum retinol	
	n ²⁾	Mean ³⁾	n ²⁾	Mean ³⁾
All subjects	325	5.3	328	76.1
Main effect of smoking habit		**		
Non-smokers	116	7.0	119	72.5
Smokers	209	5.1	209	75.7
Main effect of drinking habit		**		**
Non-drinkers	113	7.0	115	70.5
Drinkers	212	5.1	213	77.7
Main effect of vitamin A intake ⁴⁾		*		
The group with smaller intake	163	5.4	164	73.4
The group with greater intake	162	6.5	164	74.7
Interaction of smoking and drinking habits		+		**
Non-smokers among non-drinkers	48	7.5	50	71.4
Smokers among non-drinkers	65	6.5	65	69.5
Non-smokers among drinkers	68	6.4	69	73.5
Smokers among drinkers	144	4.0	144	81.8
Standardized coefficient of covariates				
Age (years)		-0.04		0.10*
Serum total cholesterol (mg/dl)		0.24**		0.11*
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)		-0.10		0.15*
Serum triglyceride (mg/dl)		-0.07		0.30**

Probability by analysis of covariance + : p<0.10 * : p<0.05 ** : p<0.01

1) Ln-transformed values were used for the analysis. 2) Number of subjects in each subgroup.

3) Mean values (μg/dl) adjusted by analysis of covariance are shown. Values of serum β-carotene were transformed back from ln-transformed values.

4) Vegetable origin for serum β-carotene and animal food origin for serum retinol.

Table 3 Comparison of cigarette consumption by drinking habits in the smokers

	n ¹⁾	Mean±SD of Cigarette consumption (Number/day)
Non-drinkers among smokers	64	22.4±10.9
Drinkers among smokers	144	23.2±12.5

1) Subjects were those used for analysis of covariance.

The data of one subject in the group of non-drinkers among smokers were not available.

Table 4 Comparison of ethanol intake by smoking habits in the drinkers

	n ¹⁾	Mean±SD of Ethanol intake (g/day)
Non-smokers among drinkers	69	27.7±26.3
Smokers among drinkers	144	31.5±29.9

1) Subjects were those used for analysis of covariance for serum retinol.

お、表には示していないが、動物性ビタミンAの代わりに植物性ビタミンAと動物性ビタミンAを合計した総ビタミンA摂取量を導入しても、摂取量の主効果は有意にならず、他の分析結果にも大きな変化はなかった。また血清レチノール濃度は共変量として取り上げた年齢($p<0.05$), TC($p<0.05$), HDLC($p<0.05$), TG($p<0.01$)のいずれとも有意に正相関した。

なお、共分散分析に用いた対象集団における、喫煙者の喫煙本数は飲酒習慣の有無により有意差がなく($p>0.1$, 表3), 飲酒者のエタノール摂取量も喫煙習慣の有無により有意差がなかった($p>0.1$, 表4)。

考 察

今回得られた血清β-カロチン濃度、血清レチノール濃度の平均値を他の報告^{3-5, 9, 11, 12, 14})と比較すると、血清β-カロチン濃度の平均値は極めて低値を示した。血清は-40℃という比較的高い温度で長期間保存されていたが、Waldらは-40℃の保存による血清β-カロチン濃度の力価の低下は1年に5%程度と評価している³⁾。今回の血清β-カロチン濃度の低値は著しく、保存期間も約2年であることから保存の影響のみでは説明できない。血清レチノール濃度測定に際し一度解凍したことも力価の低下に関与したと推測される。そのため血清β-カロチン濃度の絶対値について考察する事はできない。しかし全検体は同じ条件下で保存されており、かつ共分散分析で血清β-カロチン濃度はTCと正の相関関係を示したこと、並びにビタミンA摂取量が多い者で高かったこと

は過去の報告と一致していた^{9-11, 14, 27)}。従って、血清β-カロチン濃度を、その高低を示す相対的な指標として用いることは可能と考えた。

一方、血清レチノール濃度の平均値はやや高値であったが、標準偏差を考慮するとその差は大きいとはいえなかった。-20℃以下の冷凍保存による血漿レチノール濃度の安定性は確認されている²⁸⁾ことから、この差は測定法の違い、人種、生活習慣の違い等に基づくものであろう。

レチノール、β-カロチンの摂取量と血清濃度の関係を検討するにあたり、本調査では各摂取量を直接算定できなかった。しかし主として、β-カロチンは植物性食品、レチノールは動物性食品に含まれているので、植物性ビタミンA摂取量、動物性ビタミンA摂取量を各摂取量の指標として用いた。

血清β-カロチン濃度は、喫煙^{9, 11-14)}、飲酒⁹⁻¹²⁾により低下し、β-カロチン摂取量の増加に伴ない上昇する^{9-11, 14)}ことは多くの研究で一致しており、本調査でも単変量解析で喫煙者、飲酒者では各々非喫煙者、非飲酒者より有意に低値であった。共分散分析で血清β-カロチン濃度に与える喫煙習慣と飲酒習慣の影響に交互作用がある傾向が示されたが、補正された平均値をみると非飲酒者内、飲酒者内のいずれに於いても喫煙者は非喫煙者より低値を示し、非喫煙者内、喫煙者内のいずれに於いても飲酒者は非飲酒者より低値を示していた。さらに両者が重なった場合に低値が著明であった事から、両習慣には血清β-カロチン濃度を低下させる作用があり、両者が重なっ

た場合その作用を互いに増強する可能性が考えられた。

表3、表4に示した如く、喫煙者の喫煙本数は飲酒習慣の有無により差がなく、飲酒者のエタノール摂取量も喫煙習慣の有無により差がなかったことから、交互作用は喫煙・飲酒群で喫煙、飲酒の程度が、強いための見かけ上の現象ではないと考えられた。

β -カロチンは強力な抗酸化物質であり^{18,19)}、この働きによって発癌抑制に関与するとの仮説がある¹⁾。一方、タバコの煙中には多量の活性酸素が含まれている^{20,21)}とともに、喫煙、飲酒は生体における活性酸素の産生に関与していることが示唆されている²²⁻²⁶⁾。従ってこの活性酸素の消去に β -カロチンが消費されて血清濃度が低下した可能性が考えられる。また、 β -カロチンの吸収が喫煙、飲酒によって妨げられる可能性と、後述のごとく血清レチノール濃度は飲酒によって上昇することを考慮すると、 β -カロチンからレチノールへの転換が促進されている可能性も考えられよう。なお、交互作用とこれら機序との関連性は今後の検討課題であろう。

著者らはすでに30歳以上の男性による検討から喫煙により血清レチノール濃度は上昇する傾向を示すこと¹⁵⁾を報告したが、今回30歳未満の男性も含めて検討した結果、単変量解析で喫煙習慣の有無により有意差を認めなかった。また、共分散分析でも喫煙者は非喫煙者より非飲酒者内では低値を、飲酒者内では高値を示し、一定の傾向を認めなかった。喫煙期間が短い若年者では喫煙の効果がまだ充分現われていない可能性があり、そのため今回の若年者を加えた検討では喫煙の影響が既報より弱く評価された可能性はある。しかし他の報告では喫煙は血清レチノール濃度の上昇⁹⁾、並びに低下^{13,14)}をもたらすとの各結果が示されている。更にNierenbergらの報告¹⁴⁾では、喫煙者は非喫煙者より血清レチノール濃度が低値であったにもかかわらず、喫煙者のなかでは喫煙量が増えると上昇する矛盾した結果であった。これらのことから、血清レチノール濃度に対する喫煙習慣の影響は、一定の方向性を持っていない可能性が考えられた。

一方、血清レチノール濃度は飲酒により上昇することが示されており^{9,15)}、今回の著者らの分析でも、既報¹⁵⁾と同様に単変量解析では飲酒者が非飲酒者より有意に高値だった。また共分散分析でも飲酒者は、喫煙習慣の有無によらず非喫煙者より高値だった。動物実験で、アルコールによる血清レチノール濃度の上昇は肝臓からのレチノールの誘出による機序が示唆されている¹⁷⁾。このようにアルコール自体による上昇作用は認められており、本調査結果も飲酒の血清レチノール濃度上昇作用の反映

と考えられる。

また喫煙習慣と飲酒習慣の血清レチノール濃度に対する影響に有意な交互作用が認められ、飲酒習慣による血清レチノール濃度の高値が喫煙習慣の存在下で著しかった。先に血清レチノール濃度に対する喫煙習慣の影響には一定の方向性がないことを考察したが、本分析結果から喫煙習慣は飲酒習慣の影響を増強する修飾因子として働いているか、両習慣が重なった場合に飲酒習慣単独の場合とは異なった機序の血清レチノール上昇作用が生ずる可能性が示唆された。

血清 β -カロチン濃度は植物性ビタミンA摂取量が多い群で高値を示したが、血清レチノール濃度は動物性ビタミンA摂取量に影響されなかった。植物性ビタミンAの主要成分である β -カロチンの多くは体内でレチノールに変換される。従って血清レチノール濃度に対する共分散分析において動物性ビタミンA摂取量のかわりに、植物性ビタミンAも含む総ビタミンA摂取量を導入した検討も行なったが、摂取量の影響は認められなかった。レチノールの誘導体を多量に含むビタミン剤の服用は血清レチノール濃度を上昇させるが、通常食餌より摂取される範囲内では血清濃度に影響を与えないと報告^{8,9)}されており、本調査の結果もこれらを支持していた。

血清 β -カロチン濃度に関しては、発癌促進要因である喫煙、飲酒が発癌抑制物質の血清濃度を低下させるといった、受け入れ易い結果であった。一方血清レチノール濃度は、先に考察したごとく飲酒によって上昇すると考えられ、発癌促進要因が発癌抑制物質を上昇させる一見矛盾した結果であった。実際最近の疫学調査では血清レチノール濃度と発癌抑制との関係に否定的な報告が多い^{4,5)}。しかし、組織中と血清中のレチノール濃度の動きは必ずしも一致しないため²⁶⁾、組織におけるレチノールの発癌抑制作用を必ずしも否定するものではない。今後喫煙、飲酒の影響に関して組織中のレチノール濃度を考慮に入れた実験、研究が必要であろう。

共分散分析で得られた血清脂質濃度の標準化係数をみると、TCのみ血清 β -カロチン濃度に対して有意な正の影響を示し、HDL-C、TGは影響していなかった。これは、 β -カロチンは血清中では主にLDL中に存在することと一致する²⁷⁾。近年、酸化LDLが動脈硬化の発生に関与していることを示唆する報告が多くみられるが^{29,30)}、LDL中の β -カロチンがLDLの酸化抑制に働くとしたら、 β -カロチンは動脈硬化の抑制に関与していることも推測される。従って、発癌抑制のみならず、動脈硬化との関係についての研究も重要と思われる。

総 括

10～59歳の男341名につき、血清 β -カロチン濃度、血清レチノール濃度と喫煙習慣、飲酒習慣、ビタミンA摂取量の関係を検討した。

単変量解析では、喫煙群と飲酒群で血清 β -カロチン濃度は低値を示し(喫煙群: $4.6\mu\text{g}/\text{dl}$, 非喫煙群: $7.1\mu\text{g}/\text{dl}$, $p<0.01$)(飲酒群: $4.6\mu\text{g}/\text{dl}$, 非飲酒群: $7.3\mu\text{g}/\text{dl}$, $p<0.01$)、飲酒群で血清レチノール濃度は高値を示した(飲酒群: $80.4\mu\text{g}/\text{dl}$, 非飲酒群: $67.0\mu\text{g}/\text{dl}$, $p<0.01$)。血清 β -カロチン濃度は植物性ビタミンA少量摂取群($4.7\mu\text{g}/\text{dl}$)より多量摂取群($6.1\mu\text{g}/\text{dl}$)で高値であったが($p<0.01$)、血清レチノール濃度は動物性ビタミンA摂取量の多少により有意差がなかった。

交絡要因の影響を補正するため、年齢、TC、HDL-C、TGを共変量とした共分散分析を行なった。その結果、血清 β -カロチン濃度に対しては喫煙習慣($p<0.01$)、飲酒習慣($p<0.01$)、植物性ビタミンA摂取量($p<0.05$)各々の主効果が有意であった。更に喫煙習慣と飲酒習慣に交互作用のある傾向があり($p<0.10$)、血清 β -カロチン濃度の低値が両習慣が重なった場合に著明であることが示された。

血清レチノール濃度に対しては喫煙習慣と飲酒習慣の交互作用が有意であり($p<0.01$)、喫煙習慣の影響の方向性は飲酒習慣の有無で異なっていた。一方、飲酒習慣の影響は喫煙習慣の有無によらず血清レチノール濃度の高値をもたらしたが、それは特に喫煙習慣の存在下で著明であった。動物性ビタミンA摂取量の主効果は有意ではなかった。

以上から、喫煙習慣と飲酒習慣が重なることにより、血清 β -カロチン濃度と血清レチノール濃度に対し各々単独の影響からは予測できない強さの影響が生ずることが示された。

謝 辞

本研究は新潟県成人病予防協会の平成元年度成人病調査研究事業補助金、財団法人千代田生命健康開発事業団の第35回(1988年度)社会厚生事業助成金、1989年度文部省科学研究費補助金(課題番号01570309)、およびエーザイ株式会社の援助により行なわれたこと、並びに熊谷秀子氏他、新潟県栄養士会の皆様に問診調査で御協力頂いたことをここに記し、謝意を表します。

文 献

- 1) Peto, R., Doll, R., Buckley, J.D. and Sporn, M.B.: Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rate? *Nature*, **290**, 201-208 (1981).
- 2) 平山雄: がんと食習慣に関する大規模コホート研究、癌の臨床, **32**, 610-622 (1986).
- 3) Wald, N.J., Thompson, S.G., Densem, J.W., Boreham, J. and Bailey, A.: Serum beta-carotene and subsequent risk of cancer, Results from the BUPA Study, *Br. J. Cancer*, **57**, 428-433 (1988).
- 4) Nomura, A.M.Y., Stemmermann, G.N., Heilbrun, L.K., Salkeld, R.M. and Vuilleumier, J.P.: Serum vitamin levels and the risk of cancer of specific sites in men of Japanese ancestry in Hawaii, *Cancer Res.*, **45**, 2369-2372 (1985).
- 5) Connett, J.E., Kuller, L.H., Kjelsberg, M.O., Polk, B.F., Collins, G., Rider, A. and Hulley, S.B.: Relationship between carotenoids and cancer, The multiple risk factor intervention trial (MRFIT) study, *Cancer*, **64**, 126-134 (1989).
- 6) Wald, N., Idle, M. and Boreham, J.: Low serum-vitamin-A and subsequent risk of cancer, *Lancet*, **ii**, 813-815 (1980).
- 7) Kark, J.D., Smith, A.H. and Hames, C.G.: Serum retinol and the inverse relationship between serum cholesterol and cancer, *Br. Med. J.*, **284**, 152-154 (1982).
- 8) Wald, N.J., Cuckle, H.S., Barlow, R.D., Thompson, P., Nanchahal, K., Blow, R.J., Brown, I., Harling, C.C., McCulloch, W.J., Morgan, J. and Reid, A.R.: The effect of vitamin A supplementation on serum retinol and retinol binding protein levels, *Cancer Lett.*, **29**, 203-213 (1985).
- 9) Roidt, L., White, E., Goodman, G.E., Wahl, P.W., Omenn, G.S., Rollins, B. and Karkeck, J.M.: Association of food frequency questionnaire estimates of vitamin A intake with serum vitamin A levels, *Am. J. Epidemiol.*, **128**, 645-654 (1988).
- 10) Costantino, J.P., Kuller, L.H., Begg, L., Redmond, C.K. and Bates, M.W.: Serum level changes after administration of a pharmacologic dose of β -carotene, *Am. J. Clin. Nutr.*, **48**, 1277-83 (1988).

- 11) Stryker, W.S., Kaplan, L.A., Stein, E.A., Stampfer, M.J., Sober, A. and Willett, W.C.: The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels, *Am. J. Epidemiol.*, **127**, 283-296 (1988).
- 12) Aoki, K., Ito, Y., Sasaki, R., Ohtani, M., Hamajima, N. and Asano, A.: Smoking, alcohol drinking and serum carotenoids levels, *Jpn. J. Cancer Res.*, **78**, 1049-1056 (1987).
- 13) Davis, C., Brittain, E., Hunninghake, D., Graves, K., Buzzard, M. and Tyroler, H.: Relation between cigarette smoking and serum vitamin A and carotene in candidates for the Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial, *Am. J. Epidemiol.*, **118**, 445 (1983).
- 14) Nierenberg, D.W., Stukel, T.A., Baron, J.A., Dain, B.J., Greenberg, E.R. and The skin cancer prevention study group: Determinants of plasma levels of beta-carotene and retinol, *Am. J. Epidemiol.*, **130**, 511-521 (1989).
- 15) 豊嶋英明, 林千治, 宮西邦夫, 若井静子, 榎佐和子, 熊谷秀子, 上村桂: 血清ビタミンA, E濃度に対する血清脂質, 喫煙, 飲酒の影響, *日衛誌*, **44**, 659-666 (1989).
- 16) 厚生省保健医療局健康増進栄養課編: 昭和63年度版国民栄養の現状 昭和61年国民栄養調査成績, p.63, 第一出版株式会社, 東京(1988).
- 17) Clausen, S.W., Baum, W.S., McCoord, A.B., Rydeen, J.O. and Breese, B.B.: Mobilization of vitamin A from its stores in the tissues by ethyl alcohol, *Science*, **91**, 318-319 (1940).
- 18) Burton, G.W. and Ingold, K.U.: β -carotene: An unusual type of lipid antioxidant, *Science*, **224**, 569-573 (1984).
- 19) Krinsky, N.I. and Deneke, S.M.: Interaction of oxygen and oxy-radicals with carotenoids, *J. Natl. Cancer Inst.*, **69**, 205-209 (1982).
- 20) Nakayama, T., Kodama, M. and Nagata, C.: Generation of hydrogen peroxide and superoxide anion radical from cigarette smoke, *Gann*, **75**, 95-98 (1984).
- 21) Nakayama, T., Kaneko, M., Kodama, M. and Nagata, C.: Cigarette smoke induces DNA single-strand breaks in human cells, *Nature*, **314**, 462-464 (1985).
- 22) Ludwig, P.W. and Hoidal, J.R.: Alterations in leukocyte oxidative metabolism in cigarette smokers, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **126**, 977-980 (1982).
- 23) Reitz, R.C.: A possible mechanism for the peroxidation of lipids due to chronic ethanol ingestion, *Biochim. Biophys. Acta*, **380**, 145-154 (1975).
- 24) Di Luzio, N.R. and Hartman, A.D.: Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of the ethanol-induced fatty liver, *Fed. Proc.*, **26**, 1436-1442 (1967).
- 25) Rouach, H., Clément, M., Orfanelli, M., Janvier, B., Nordmann, J. and Nordmann, R.: Hepatic lipid peroxidation and mitochondrial susceptibility to peroxidative attacks during ethanol inhalation and withdrawal, *Biochim. Biophys. Acta*, **753**, 439-444 (1983).
- 26) Suematsu, T., Matsumura, T., Sato, N., Miyamoto, T., Ooka, T., Kameda, T. and Abe, H.: Lipid peroxidation in alcoholic liver disease in humans, *Alcoholism*, **5**, 427-430 (1981).
- 27) Bjornson, L.K., Kayden, H.J., Miller, E. and Moshell, A.N.: The transport of α -tocopherol and β -carotene in human blood, *J. Lipid Res.*, **17**, 343-352 (1976).
- 28) Craft, E.N., Brown, E.D. and Smith, J.C. Jr.: Effects of storage and handling conditions on concentrations of individual carotenoids, retinol and tocopherol in plasma, *Clin. Chem.*, **34**, 44-48 (1988).
- 29) Steinbrecher, U.P., Parthasarathy, S., Leake, D.S., Witstum, J.L. and Steinberg, D.: Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **81**, 3883-3887 (1984).
- 30) Kita, T., Nagano, Y., Yokode, M., Ishii, K., Kume, N., Ooshima, A., Yoshida, H. and Kawai, C.: Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **84**, 5928-5931 (1987).

(受付 1990年8月7日 受理 1992年4月6日)