

Comparison of Acute Cardiovascular Effects of Using Heated Tobacco Products and Cigarette Smoking

Dong Kyu Kim^{1,2} and Maeng Kyu Kim^{1,2*}

¹Sports Medicine Lab. Department of Physical Education, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea

²Sports Science Research Institute, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea

Received May 3, 2024 / Revised May 13, 2024 / Accepted May 16, 2024

The aims of this study were to compare the differences in hemodynamics between cigarette smoking and using heated tobacco products (HTPs) and to determine the acute effects of using HTPs on cardiac autonomic regulation. Another goal was to examine the acute cardiac autonomic responses when using different tobacco sticks in HTPs. Sixteen healthy male smokers completed an open-label, randomized, crossover trial consisting of non-smoking (NS), cigarette smoking, and the use of two different HTPs (IQOS with HEETS; lil SOLID with Fiit). Sub-trials, which included NS, lil SOLID with Fiit, and lil SOLID with HEET, were performed on eight smokers among the total subjects. Hemodynamic variables, such as systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), and heart rate variability were measured before, during, and 30 minutes after using each tobacco product. Using HTPs resulted in a significant increase in both SBP and DBP, comparable to smoking cigarettes. Cardiac sympathetic activity significantly increased, and cardiac vagal tone (CVT) significantly decreased after acute exposure to HTP aerosol, similar to the effects of cigarette smoke exposure. Furthermore, differences in the withdrawal of CVT were observed when using different tobacco sticks in the same HTPs. The findings of this study indicate that acute exposure to HTP aerosol increases the hemodynamic burden and disrupts cardiac autonomic balance, similar to exposure to cigarette smoke. Moreover, depending on the type of tobacco stick inserted into the HTP device, acute withdrawal of CVT may have been enhanced.

Key words : Cardiac autonomic regulation, cardiac sympathetic nerve activity, cardiac vagal tone, heated tobacco products, hemodynamic variables

서 론

국내 연소담배(combustible cigarette) 판매량은 COVID-19 팬데믹 동안 소폭 증가가 있었지만[15], 2022년까지 감소 추세를 이어가고 있는 반면, 2019년 이후 전체 담배 제품의 총 소비량은 오히려 점점 더 증가하는 경향이다(기획재정부, 2022년 담배시장 동향). 이는 2017년 국내 시장에 도입된 가열담배(heated tobacco products, HTPs)의 시장 확대가 주요 원인으로 부각되고 있다[15]. 2020년 FDA (U.S. Food and Drug Administration)로부터 “MRTP (modified risk tobacco product)”로 승인된 “IQOS”의 제조사 PMI (Philip Morris International)는 HTPs를 통해 수많은

흡연자가 담배 흡연을 중지할 것이라 주장했다[26]. 하지만 국내 흡연자 중 96.3%가 연소담배와 HTPs의 이중 사용자였으며, 이탈리아 IQOS 사용자 중 45%는 과거 흡연 경험이 없었다는 결과가 보고되었다[8]. 게다가 젊은 성인, 심지어 청소년들이 이 제품의 주 소비층이라는 측면에서[16], HTPs의 사실상 역할이 연소담배의 보완 제품 혹은 흡연의 관문이라는 우려가 고조되고 있다.

HTPs를 향한 FDA의 MRTP 승인은 담배 연기와 비교해 HTPs 에어로졸 내 유해하거나 잠재적으로 해로울 수 있는 화학물질류(harmful and potentially harmful constituents, HPHCs)의 수준이 현저히 낮아지는 “노출 감소(reduced exposure)”를 근거로 이루어졌다[26]. 담배 연기에 비해 HTPs 에어로졸 내 HPHCs 수준은 90% 이상 감소하며, 국제 암 연구기관(International Agency for Research on Cancer)에서 규정한 1군 발암물질(Group 1 carcinogens)이 95% 이상 낮아진다는 결과는[30] HTPs 사용이 흡연 관련 질병의 “위험 감소(reduced risk)”로 이어질 수 있다는 합리적 추론을 가능하게 한다. 그러나 HTPs 사용에 따른 노출 감소와 위험 감소 간 명확한 인과관계는 아직 증명되지

*Corresponding author

Tel : +82-53-950-5937, Fax : +82-53-955-4235

E-mail : kimmk@knu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

않았다. FDA 또한 충분하고 유효한 임상 근거가 확립될 때까지 위험 감소를 시사하는 주장을 엄격히 금지하고 있는 상황으로[26], HTPs의 위험 감소 효과는 현재 기술적으로 가능한 모든 영역에서 철저히 조사, 규명되어야 할 시급한 과제로 남아있다.

HTPs 사용의 장기적 부작용을 확인할 자료가 없는 현 상황에서, 담배 흡연 대신 HTPs 사용으로 예견되는 위험 감소 효과를 조사한 다수의 생체 외 및 생체 내 임상연구들은 주로 급성 HTPs 에어로졸 노출 시 인체 반응에 주목했다[7, 18, 30]. 특히 담배 흡연이 해로운 심장독성을 발현하며 산화 스트레스, 염증 및 내피세포 장애와 같은 심혈관 질환(cardiovascular disease) 위험 인자에 악영향을 미친다는 맥락에서[16], HTPs의 급성 심혈관 효과는 이 분야 연구자들에게 흥미로운 주제가 되었다. 그러나 HTPs 사용으로 유도되는 급성 심혈관 결과들은 여전히 논쟁의 대상으로 남아있다[8, 30]. 연구들 간 상이한 결과들은 서로 다른 연구 프로토콜 외에도 담배 연기 내 심혈관 문제의 원인이 되는 대부분의 HPHCs가 연소과정의 산물이지만[30], 담뱃잎을 가열해 생성된 HTPs 에어로졸 또한 담배 연기와 물리화학적 속성을 공유한다는 사실에 기인할 수 있다[11]. 따라서 HTPs의 잠재적 이점을 입증하기 위해, 다각적 접근을 통한 급성 심혈관 효과의 규명이 요구된다.

장기간 담배 흡연과 고혈압(hypertension) 발생 간 연관성은 불분명하지만, 담배 연기에 급성 노출은 심박수(heart rate, HR)와 동시에 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)과 확장기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)의 현저한 증가를 유발한다[17]. 흡연자들에게서 증대된 혈액학적 부담(hemodynamic burden)은 신장혈관성(renovascular) 혹은 악성 고혈압(malignant hypertension) 발병 위험을 높인다[3]. 게다가 담배 연기와 HTPs 에어로졸 내 공존하는 니코틴(nicotine)과 미립자 물질(particulate matter, PM)에 급성 노출은 인체 동적 심혈관 항상성을 조절하는 심장 자율신경조절(cardiac autonomic regulation, CAR)의 심각한 교란을 초래한다[21]. 담배 흡연 시 심장 교감신경활동(cardiac sympathetic nerve activity, CSNA)의 과다 증가와 심장 미주신경 긴장도(cardiac vagal tone, CVT)의 극적 저하로 유발된 심장 자율신경불균형(autonomic imbalance)은 조기 사망의 위험을 고조시킨다[20]. 이상의 임상 결과들은 급성 HTPs 에어로졸 노출 시 CAR과 혈액학적 지표들의 변화들이 HTPs 사용에 따른 위험 감소의 검증 혹은 잠재적 심혈관 위험을 확인하는 데 핵심적 역할을 할 수 있음을 시사한다.

한편 담뱃잎을 낮은 온도로 가열하여 생성된 에어로졸 내 HPHCs 중 일부는 연소과정의 결과보다 오히려 더 높은 수준을 나타낸다[29]. 따라서 가열 온도에 영향을 줄 수 있는 서로 다른 구조의 HTPs 기기들은[28] HPHCs 조성과 발현 수준에서 서로 다른 양상을 나타낼 수 있다.

또한, HTPs 기기에 삽입되는 연초 스틱의 종류에 따라 에어로졸 내 PM의 종류와 수준에서 유의미한 차이가 있다[24]. 이렇듯 동형의 HTPs 기기 간 또는 연초 스틱 간 해로운 화학물질의 발현 차가 존재할 수 있다는 단서들은 연소담배와의 비교를 넘어 서로 다른 HTPs 기기 혹은 연초 스틱 간 비교 검증을 포함한 포괄적 급성 심혈관 평가의 필요성을 지적한다.

종합하여, 현재 연구는 다음과 같은 가설을 설정했다. 첫째, 연소담배 연기와 비교해 일과성 HTPs 에어로졸 노출 시 급성 심혈관 위험이 감소할 것이며, 서로 다른 HTPs 기기 간 급성 심혈관 효과에 차이가 있을 것이다. 둘째, HTPs에 삽입되는 연초 스틱의 종류에 따라 심혈관 반응에 차이가 있을 것이다. 위 가설을 증명하기 위해, 본 연구는 일과성 담배 흡연과 서로 다른 HTPs 사용에 따른 혈액학적 지표들의 변화를 비교하고, 담배 연기와 비교해 HTPs 에어로졸 노출이 CAR에 미치는 급성 효과를 규명하기 위한 목적으로 수행되었다. 나아가 서로 다른 연초 스틱 간 급성 심혈관 반응의 비교 검증을 목표로 하위연구를 설계했다.

재료 및 방법

연구설계

본 연구는 교차설계(cross-over design), 개방표지(open-label), 무작위 통제시험(randomized controlled trial)으로 실시되었다. 연소담배와 서로 다른 두 가지 HTPs 기기 사용에 따른 CAR과 혈액학적 지표들의 급성 변화를 추적하기 위해, 참여자들은 무작위 순서로 i) 비-흡연(non-smoking, NS; Nicotine-Free stop smoking pipe, Mihyang Co. Ltd., Seoul, South Korea) ii) 연소담배 흡연(cigarette smoking, CS; Marlboro Gold, PMI, NY, USA), iii) IQOS (PMI, NY, USA)와 HEETS 스틱(Amber Label, PMI, NY, USA) 사용(IQ 및 iv) lil SOLID (Korea Tobacco & Ginseng (KT&G), Daejeon, South Korea)와 Fiit 스틱(Fiit CHANGE, KT&G, Daejeon, South Korea) 사용(LS)으로 구성된 4부분의 실험을 완료했다. 이어서 연초 스틱 종류에 따른 급성 심혈관 반응을 비교 검증하기 위해, 연초 스틱의 호환 사용이 가능한 HTPs 기기를 활용해 i) NS, ii) LSF (lil SOLID with Fiit) 및 iii) LSh (lil SOILD with HEETS)의 3부분으로 설계된 하위연구(sub-trial)를 진행했다. 각 세션은 맹검 조건 아래 참여자의 무작위 선택 순서에 따라 배정되었으며, 각 측정변수들은 앉은 자세로 제품의 사용 전, 사용 중 그리고 사용 후 30분 동안 평가되었다. 전체 담배 제품 사용은 3초 동안 흡입하고, 호기 전 3초 추가 흡입 후 호기하는 과정을 30초마다 반복하는 총 10회 피우기로 실시되었다. 현재 흡연자인 한 명의 조사자가 부정확한 제품 사용 혹은 과호흡 방지를 위해 모든 세션을 감독했다. CAR

평가를 위해 r-r interval을 기록했으며, 이 기록은 심박변이도(heart rate variability, HRV) 단기 표준분석 프로토콜에 따라 5분 구획으로 분리되었다[13]. SBP, DBP 및 평균동맥압(mean arterial pressure, MAP)과 같은 혈액학적 지표들은 r-r interval과 동기화하여 5분 구획 내 3회 반복 측정되었다. 각 세션은 이전 시험의 잔류 효과 제거를 위해 최소 48시간 이상 세척기간으로 분리되었다[7]. 각 세션은 2시간 이상 공복 상태로 수행했으며, 세션 전 최소 24시간 전부터 카페인 또는 알코올 음료 섭취와 격렬한 신체활동을 제한하였다. 24시간 주기 리듬 변동을 최소화하기 위해, 각 참여자의 실험실 방문 시간은 일정하게 유지했다. 급성 니코틴 효과를 소거하기 위해, 세션 전 최소 12시간 흡연을 금지했으며[1], 흡연 중단의 준수 여부는 각 제품 사용 전 흡연측정기(piCO+Smokerlyzer, Bedfont Scientific Ltd., Kent, United Kingdom)를 이용해 호기 일산화탄소(carbon monoxide, CO)와 일산화탄소헤모글로빈(carboxy-hemoglobin, COHb) 수준을 측정하여 확인했다. 또한, 실험 처치에 따른 심혈관 반응 외, 실험결과에 영향을 줄 수 있는 외부적 요인을 파악하기 위해, 각 세션 방문마다 전일 흡연량 및 수면시간을 기록했다. 모든 연구 프로토콜은 경북대학교 생명윤리위원회로부터 사전 승인되었으며(KNU-2022-0312), 모든 실험 절차는 헬싱키 선언을 준수하여 실시되었다. 전체 실험 절차 및 설계는 Fig. 1과 같다.

연구대상

참여자들은 2022년 9월부터 12월까지 주관기관 홈페이지와 학생 커뮤니티를 통해 모집되었다. 수개월 내 금연

계획이 없으며 시험을 위해 준비된 각 담배 제품 사용을 적극적으로 수용할 의사가 있는 연소담배 흡연자로, 자가 보고식 문진과 인터뷰를 통해 만성질환이 없는 건강한 20대 남성을 연구대상으로 선정했다. 구체적 제외기준은 다음과 같다. i) 심·뇌혈관 및 대사질환의 증상이나 징후, 병력이 있는 자, ii) 고도 비만(body mass index (BMI) >30 kg/m²), iii) 실험 참여 12개월 내 처방 약물을 복용하는 자, iv) 실험 참여 12개월 내 담배 흡연 외 니코틴 대체 요법 또는 기타 니코틴 함유 제품을 사용하는 자, v) 실험 참여 12개월 내 불법적인 약물 사용자, vi) 기타 심혈관 반응에 영향을 미치는 내·외부적 요인이 있거나 연구자가 부적절하다고 판단되는 자. 참여 희망자의 흡연 상태 확인을 위해, 총 흡연 기간과 일일 담배 사용량을 기록하고, 호기 CO와 COHb의 측정 후 CDS-12 (Cigarette Dependence Scale-12) 및 FTND (Fagerström Test for Nicotine Dependence) 설문을 활용해 흡연의존도를 평가했다. 참여 의사를 밝힌 24명의 습관성 흡연자는 실험 전 상업용 연소담배를 최소 1년 이상, 하루 10개비 이상 소비했다. 이 가운데 중도포기(n=3), 지시사항 준수 위반(n=1), 서맥성 부정맥(bradyarrhythmia, n=1) 및 비정상 결과(제거 불가능한 이소성 비트(ectopic beats) 또는 이상치(outlier), n=3)를 제외한 16명이 통계 분석에 포함되었으며, 이들 중 8명은 하위연구에 추가 참여하였다. 연구자들은 연구 시작 전 중도 포기의 자유와 함께 연구의 목적, 내용, 참여 이점 및 잠재 위험을 충분히 설명하고, 참여자들로부터 자발적 참여를 명시하는 서명된 고지 동의를 제출받았다. 최종 등록된 참여자들의 임상적 특성과 흡연 상태는 Table 1에 제시되었다.

Open-label, Randomized crossover trial

- | | | |
|------------------------------|--------------------|--|
| Experimental products | Main trials | <ul style="list-style-type: none"> • Sham control: Nicotine-Free Stop Smoking kit • Conventional cigarette: Marlboro Gold (Philip Morris International, PMI) • Heated tobacco product (HTPs): IQOS with HEETS stick (PMI) • HTPs: Lil SOLID with Fiit stick (Korea Tobacco & Ginseng ,KT&G) (KT&G) |
| | Sub-study | <ul style="list-style-type: none"> • Sham control: Nicotine-Free Stop Smoking kit • Tobacco stick 1: HEETS stick with lil SOLID • Tobacco stick 2: Fiit stick with lil SOLID |
- with 48 hours washout period

Criterion measures

- Anthropometry
- Smoking status
- Carbon monoxide (CO) & Carboxyhemoglobin (COHb)
- Blood pressure (BP) & Heart rate (HR)
- Heart rate variability(HRV)

Experimental procedures

	Baseline (before use)	Smoking or Vaping	30-min Recovery				
	10-min	5-min	5-,	10-,	15-,	20-,	25-, and 30-min
CO & COHb	BP, HR & HRV	BP, HR & HRV	BP, HR & HRV				

Fig. 1. Experimental design.

Table 1. Clinical characteristics and smoking status of participants

Clinical characteristics	
Age (years)	22.44±0.59
Body mass index (kg/m ²)	24.15±0.74
Systolic blood pressure (mmHg)	114.00±2.77
Diastolic blood pressure (mmHg)	66.81±1.42
Mean arterial pressure (mmHg)	82.54±1.71
Mean heart rate (beats/min)	65.63±1.89
Smoking status	
Smoking duration (months)	48.13±5.65
Smoking intensity (cigarettes/day)	15.25±1.26
Cigarette dependence scale-12 (scores)	37.88±1.74
Fagerström test for nicotine dependence (scores)	3.00±0.45
Tar contents (own brand cigarettes, mg)	2.56±0.54
Nicotine contents (own brand cigarettes, mg)	0.23±0.04
Carbon monoxide (ppm)	8.56±1.77
Carboxyhemoglobin (%)	2.01±0.28

Values are presented as means ± SEM (n=16).

시험제품

3R4F 기준 담배(reference cigarette)는 비교적 유해 성분들의 농도가 높기 때문에(9.4 mg tar and 0.73 mg nicotine/cigarette), 현재 연구에서는 HEETS 스틱(0.5 mg nicotine)과 니코틴 수준이 유사한 상업용 연소담배(6 mg tar and 0.5 mg nicotine)를 활용했다. HTPs 기기는 선도적 브랜드 IQOS와 국내 시판 중인 lil SOLID로 채택했으며, 두 제품은 가열 온도에 영향을 줄 수 있는 가열기 형상에 차이가 있었다(IQOS, blade geometry; lil SOLID, needle geometry). 각 HTPs는 전용 연초 스틱(IQOS with HEETS; lil SOLID with Fiit)과 함께 사용되었으며, 모든 연초 스틱은 담배 향미 제품으로 선별했다. 단, Fiit 계열 제품들은 모두 다른 향미가 혼합되었기 때문에, Fiit 제품 중 이질적 향미가 캡슐로 밀봉된 제품을 선택했다. NS 동안 흡연 모사를 위해 금연파이프를 활용했다. 하위연구의 경우 NS와 함께, 연초 스틱 간 즉 HEET와 Fiit 스틱의 심혈관 반응 비교를 위해 두 제품의 호환 사용이 가능한 lil SOLID를 이용했다.

친숙화(familiarization) 세션

모든 참여자는 각 담배 제품의 사용법을 숙지하고 전체 실험 절차의 이해를 위해, 첫 세션 2-3일 전 실험실을 방문했다. 친숙화 세션 동안 전일 공복 후 속옷 착용의 맨발 상태로 자동신장-체중측정기(Model GL-150; G-Tech International, South Korea)를 이용해 신장과 체중을 측정하고, 측정치를 이용해 BMI를 계산했다.

측정항목

호기 CO 및 COHb

CO와 COHb는 연구대상 선정과정을 포함해 각 세션 전과 제품 사용 30분 후 측정되었다. 참여자들은 흡연측정기 디스플레이로 표시되는 15초 동안 최대 흡기 후 일회용 마우스피스와 연결된 측정기 내로 호흡을 부드럽게 불어넣었다[2].

혈압 수준

연속 측정이 가능한 다기능 전자혈압계(Microlife Watch BP Office AFIB, Microlife AG, Widnau, Switzerland)를 이용해 약 1분 간격으로 SBP와 DBP를 3회 반복 측정했다. 측정값 중 오차가 낮은 2개 값의 평균을 통계 분석에 이용하고, MAP [MAP = 1/3(SBP) + 2/3(DBP)]를 산출했다.

HRV 측정 및 분석

각 시험제품 사용에 따른 CAR 변화를 추적하기 위해, 1,000 Hz로 설정된 무선심박계 Polar RS800CX (Polar Electro Oy, Kempele, Finland)를 활용했다[12]. 온습도와 소음 및 조명이 조절된 측정실에서, 앉은 자세로 20분 이상 안정 후 0.25 Hz의 호흡 빈도를 유지하는 동안 연속적인 r-r interval을 기록했다. 모든 원시데이터는 Pro-trainer Polar 5 software (version 5.40.171, Electro)를 이용해 text file (.hrm)로 추출 후, HRV전용 소프트웨어 Kubios (premium version 3.5.0, 2021, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, University of Kuopio, Finland, MATLAB)를 통해 분석되었다[14]. HRV 분석 전 이소성 비트를 제거한 연속적인 r-r interval을 탈경향화(detrending) 하기 위해 사전 평활(smoothness priors (Lambda 500)) 옵션을 적용했다. HRV시간 영역 지표로써 rMSSD (root mean square of successive RR interval differences)와 pNNS50 (relative number of successive RR interval pairs that differ more than 50 msec) 등을 계산하고, 스펙트럼의 저주파(low frequency) 대역(0.04-0.15 Hz), 고주파(high frequency, HF) 대역(0.15-0.4 Hz) 및 총 파워(total power)를 추출했다[13]. 추가로 비침습적 생체신호의 비정상성(non-stationary)을 고려해, Poincaré plot의 SD2/SD1 ratio (ratio between SD2 (the standard deviation along the line-of-identity) and SD1 (the standard deviation perpendicular to the line-of-identity))를 산출했다. pNNS50 외, 비정상 시계열의 표준화 및 정규화를 위해 산출된 지표들의 절댓값은 자연로그 변환(log transformation, Ln) 후 평가되었다.

자료처리

G*power 통계프로그램(version 3.1.9.2 for Windows; Heinrich Heine University, Dusseldorf, Germany)으로 총 표본 크기(total sample size)를 산출했다. 세션 간 HRV와 혈역

학적 지표들의 차를 검증하기 위해 반복측정분산분석(repeated measures ANOVA (analysis of variance), rANOVA) 모형을 적용했다. 중간 효과 크기(effect size = 0.25)에서 4개 세션, 8회 측정 시기로 계산한 결과[9], 총 표본 크기는 24였다. 16명이 4개 세션에 참여함에 따라 총 표본은 64명으로, 5%의 알파 수준과 80% 검정력(α err prob = 0.05; $1-\beta$ err prob = 0.8)에서 0.80의 “actual power”로 세션 내-세션 간 상호작용(within-between interaction)을 설명할 수 있다. 세션 간 호기 CO와 COHb 변화를 비교하기 위한 rANOVA 모형은 2회 측정 시기와 4개 세션으로 계산되었으며, 0.80의 “actual power”로 세션 내-세션 간 상호작용을 설명할 수 있는 표본 크기는 48이었다. 호기 CO와 COHb의 변화는 64명의 표본에서 분석되었다. 하위연구에서 HRV와 혈액학적 지표들의 통계 분석을 위해, 3회 세션과 8회 측정 시기에서 중간 효과 크기로 산출한 총 표본 크기는 21이었다. 8명이 3회 세션에 참여한 하위 연구의 표본 수는 24명으로 0.82의 “actual power”를 확보했다. 통계 분석은 SPSS 통계 프로그램(Statistical Package for the Social Sciences Software, Version 26.0, Chicago, IL, USA)으로 수행되었다. 모든 자료는 평균±표준오차(mean ± SEM (standard error of the mean))로 제시했으며, Shapiro-Wilk test로 표본의 정규 분포를 확인했다. 각 세션 내, CO와 COHb 차이는 Wilcoxon signed-rank test를 통해, HRV와 혈액학적 지표들의 변화는 Bonferroni's *post-hoc* test (for equal variance) 또는 Dunnett's T3 *post-hoc* test (for unequal variance)를 포함한 일원분산분석(one-way ANOVA)을 통해 검증했다. 세션 내-세션 간 상호작용 효과는 Bonferroni's *post-hoc* test와 함께 rANOVA를 활용해 확인하였으며, 모든 통계적 유의수준 $\alpha = 0.05$ 미만으로 설정했다.

결 과

세션 간 수면 패턴 및 흡연 행태

세션 간 전일 수면시간, 전일 흡연량 및 흡연 중단 시간에서 유의한 차이는 없었다(data not shown).

세션 내-세션 간 호기 CO와 COHb의 변화

적절한 세척기간과 흡연 중단 준수로, 세션 전 호기 CO와 COHb에서 세션 간 통계적 차는 없었다(CO, $p=0.991$; COHb, $p=0.993$). 두 지표 모두 CS와 IQ에서 각각 유의하게 증가했지만, 세션 전후 NS와 LS에서 호기 CO와 COHb의 통계적 차는 없었다(Table 2). 호기 CO와 COHb는 각각 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용효과를 나타냈으며, 사후분석 결과 두 지표 모두 CS는 NS, IQ 및 LS와 각각 통계적 차를 나타냈지만, NS, IQ 및 LS 간 유의한 차이는 없었다(Table 2).

세션 내-세션 간 혈액학적 지표들의 변화

NS 외, 모든 담배제품 사용에 따라 SBP, DBP 및 MAP는 각각 세션 내 통계적으로 증가했으며, 각각 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용효과를 나타냈다(Fig. 2). 사후분석 결과 SBP, DBP 및 MAP 각각의 변화량에서 NS는 CS, IQ 및 LS와 각각 통계적 차를 나타냈지만, 모든 혈액학적 지표에서 담배 제품 간 유의한 차이는 없었다(Fig. 2).

하위연구 내 DBP와 MAP는 각각 Lsf 및 LSh에서 각각 통계적으로 증가했으며, 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용 효과가 있었다(Fig. 3B, 3C). 사후분석 결과, DBP 및 MAP 각각의 변화량에서 NS는 Lsf 및 LSh와 각각 통계적 차를 나타냈지만(Fig. 3B, 3C), 두 지표 모두 연초 스틱 간 유의한 차이는 없었다. 반면, 하위연구 동안 SBP 변화량은 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용 효과가 없었지

Table 2. Changes in exhaled carbon monoxide and carboxyhemoglobin

		Before	After	p-value	Interaction	
CO (ppm)	NS*	7.00±0.70	6.88±0.63	0.497	Time	0.000
	CS	6.81±0.72	16.63±1.23	0.000	Group	0.001
	IQ*	7.13±0.79	7.75±0.80	0.008	Time × Group	
	LS*	7.19±1.23	7.56±0.94	0.143	0.000	
COHb (%)	NS*	1.75±0.11	1.74±0.10	0.708	Time	0.000
	CS	1.74±0.12	3.31±0.20	0.000	Group	0.001
	IQ*	1.78±0.13	1.89±0.13	0.011	Time × Group	
	LS*	1.79±0.20	1.86±0.15	0.100	0.000	

Values are presented as means ± SEM (n=16).

Abbreviations: CO, carbon monoxide; COHb, carboxyhemoglobin

p values were calculated using paired-samples t-test or Wilcoxon's signed-ranks test.

Repeated measures ANOVA was used to calculate the interaction effect.

*($p<0.01$), Statistically significant differences between CS and other sessions calculated by repeated measures ANOVA with Bonferroni's *post-hoc* test.

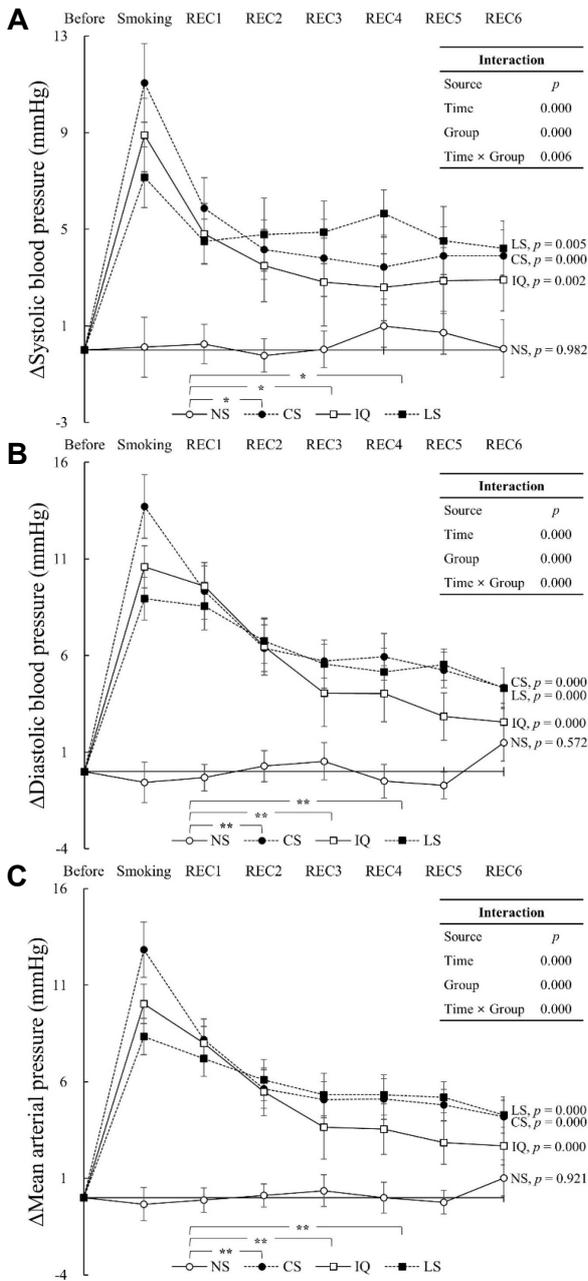


Fig. 2. Variances of hemodynamic variables. Abbreviations: NS, non-smoking; CS, cigarette smoking; IQ, IQOS with HEETS; LS, lil SOLID with Fiit; REC (recovery)1, 0–5 min after smoking; REC2, 5–10 min after smoking; REC3, 10–15 min after smoking; REC4, 15–20 min after smoking; REC5, 20–25 min after smoking; REC6, 25–30 min after smoking. *p* values were calculated using one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's *post-hoc* test (for equal variance) or Dunnett's T3 *post-hoc* test (for unequal variance). Repeated measures ANOVA was used to calculate the interaction effect. * (*p*<0.01) and ** (*p*<0.001), statistically significant differences between NS and other sessions calculated by repeated measures ANOVA with Bonferroni's *post-hoc* test.

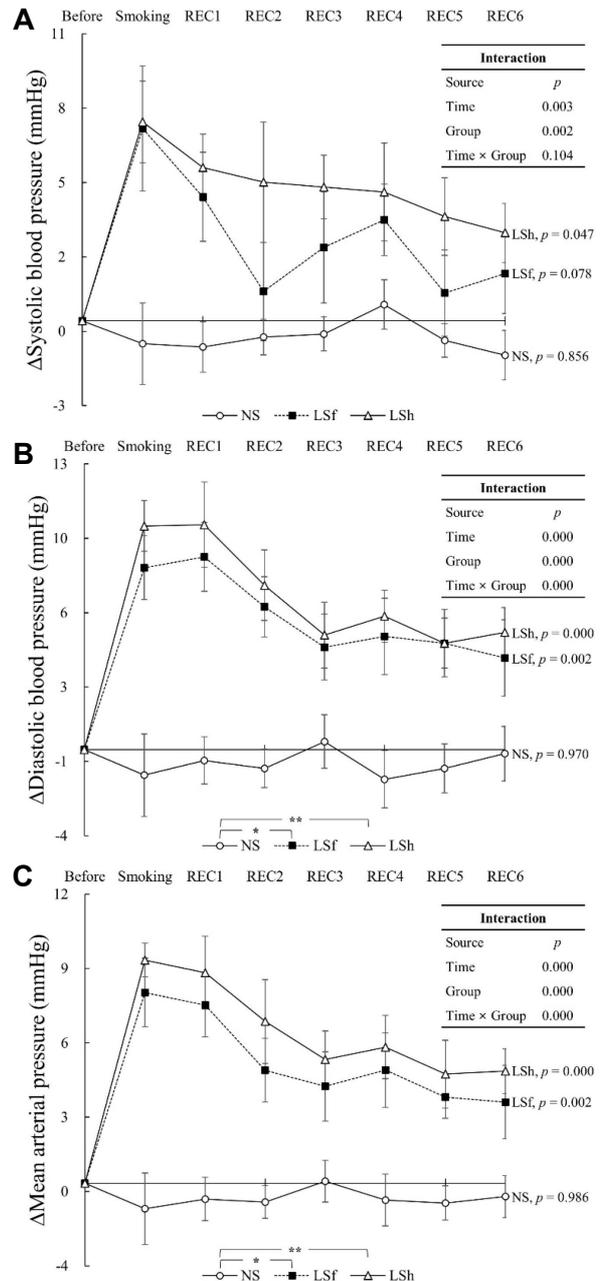


Fig. 3. Variances of hemodynamic variables in sub-trials. Abbreviations: NS, non-smoking; Lsf, lil SOLID with Fiit; LSh, lil SOLID with HEETS; REC (recovery)1, 0–5 min after smoking; REC2, 5–10 min after smoking; REC3, 10–15 min after smoking; REC4, 15–20 min after smoking; REC5, 20–25 min after smoking; REC6, 25–30 min after smoking. *p* values were calculated using one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's *post-hoc* test (for equal variance) or Dunnett's T3 *post-hoc* test (for unequal variance). Repeated measures ANOVA was used to calculate the interaction effect. * (*p*<0.01) and ** (*p*<0.001), statistically significant differences between NS and other sessions calculated by repeated measures ANOVA with Bonferroni's *post-hoc* test.

Table 3. Changes in mean heart rate and heart rate variability

		Before	Smoking	REC1	REC2	REC3	REC4	REC5	REC6	p-value
Mean HR (bpm)	NS	71.27±2.68	72.12±2.69	70.37±2.73	68.94±2.67	69.75±2.67	68.50±2.38	70.06±2.47	70.85±2.51	0.982
	CS**	70.25±2.24	94.41±2.19	93.13±2.62	88.40±2.35	85.31±2.33	83.40±2.31	81.79±2.25	80.86±2.18	0.000
	IQ**	71.05±2.42	89.47±1.98	91.49±2.23	85.92±1.78	81.79±2.05	79.73±1.88	79.56±1.62	78.43±2.01	0.000
	LS**	71.96±2.32	90.81±2.30	93.86±2.26	88.68±2.04	85.86±2.14	83.65±2.16	82.72±2.07	80.64±2.20	0.000
Interaction	Time	0.000	Group	0.000	Time × Group		0.000			
Time-domain analysis										
Ln SDNN	NS	3.66±0.12	3.92±0.09	3.65±0.14	3.76±0.13	3.84±0.12	3.85±0.11	3.81±0.11	3.79±0.10	0.713
	CS**	3.79±0.11	3.42±0.09	3.10±0.12	3.20±0.10	3.21±0.10	3.30±0.11	3.35±0.11	3.34±0.11	0.001
	IQ**	3.64±0.12	3.50±0.08	3.09±0.11	3.21±0.09	3.35±0.09	3.42±0.07	3.28±0.10	3.33±0.08	0.004
	LS*	3.65±0.11	3.54±0.08	3.12±0.10	3.22±0.11	3.32±0.10	3.31±0.12	3.36±0.11	3.38±0.11	0.017
Interaction	Time	0.000	Group	0.002	Time × Group		0.000			
pNN50 (%)	NS	24.15±5.78	26.17±5.09	25.21±6.03	28.68±6.92	26.26±5.95	27.53±6.09	25.31±5.17	23.15±5.15	0.999
	CS**	24.94±5.24	4.15±0.91	2.29±1.00	2.94±0.93	3.58±1.09	5.57±1.35	6.81±1.62	7.32±2.07	0.000
	IQ**	21.27±5.34	4.35±0.90	1.94±0.82	2.79±1.04	4.57±1.69	6.63±2.36	5.49±2.20	6.07±2.02	0.000
	LS**	18.60±5.21	5.60±1.43	1.58±0.58	3.23±1.13	4.52±1.62	5.87±2.25	6.32±2.12	9.07±3.13	0.000
Interaction	Time	0.000	Group	0.000	Time × Group		0.000			
Spectral analysis										
Ln LF	NS	6.64±0.20	7.13±0.16	6.42±0.29	6.61±0.28	6.81±0.28	7.05±0.23	6.91±0.22	6.98±0.20	0.383
	CS*	6.74±0.25	5.87±0.23	5.64±0.28	5.77±0.28	5.58±0.23	6.00±0.25	6.24±0.25	6.16±0.23	0.028
	IQ	6.43±0.21	6.27±0.18	5.60±0.24	5.84±0.25	6.16±0.22	6.28±0.20	6.08±0.26	6.02±0.20	0.195
	LS	6.42±0.23	6.35±0.24	5.75±0.23	5.94±0.26	6.08±0.23	6.14±0.24	6.17±0.24	6.08±0.23	0.579
Interaction	Time	0.000	Group	0.014	Time × Group		0.018			
Ln TP	NS	7.31±0.23	7.76±0.18	7.21±0.29	7.37±0.30	7.57±0.25	7.72±0.24	7.53±0.23	7.61±0.20	0.708
	CS**	7.51±0.23	6.34±0.22	6.10±0.23	6.27±0.25	6.17±0.21	6.55±0.23	6.78±0.23	6.72±0.21	0.000
	IQ**	7.24±0.23	6.69±0.17	6.08±0.21	6.36±0.21	6.65±0.20	6.79±0.17	6.56±0.23	6.60±0.18	0.010
	LS*	7.12±0.26	6.87±0.20	6.17±0.22	6.50±0.22	6.62±0.19	6.64±0.23	6.69±0.23	6.72±0.21	0.150
Interaction	Time	0.000	Group	0.002	Time × Group		0.000			
Non-linear analysis										
Ln SD1	NS	3.24±0.16	3.35±0.14	3.26±0.18	3.37±0.18	3.36±0.16	3.42±0.14	3.32±0.15	3.29±0.14	0.993
	CS**	3.31±0.14	2.57±0.12	2.28±0.15	2.47±0.13	2.55±0.13	2.67±0.14	2.73±0.14	2.77±0.12	0.000
	IQ**	3.19±0.17	2.68±0.10	2.29±0.13	2.50±0.11	2.66±0.10	2.77±0.10	2.66±0.11	2.75±0.11	0.000
	LS**	3.14±0.15	2.67±0.12	2.27±0.14	2.46±0.14	2.60±0.14	2.65±0.14	2.71±0.13	2.81±0.13	0.002
Interaction	Time	0.000	Group	0.001	Time × Group		0.000			
Ln SD2	NS	3.87±0.11	4.17±0.08	3.85±0.13	3.95±0.12	4.05±0.11	4.07±0.10	4.04±0.10	4.02±0.10	0.442
	CS*	4.01±0.10	3.71±0.09	3.39±0.11	3.48±0.10	3.47±0.10	3.56±0.11	3.61±0.11	3.59±0.10	0.002
	IQ*	3.85±0.11	3.79±0.08	3.37±0.10	3.49±0.09	3.63±0.09	3.68±0.07	3.54±0.10	3.59±0.08	0.009
	LS*	3.87±0.10	3.84±0.08	3.41±0.10	3.50±0.11	3.59±0.10	3.58±0.11	3.62±0.11	3.63±0.11	0.027
Interaction	Time	0.000	Group	0.005	Time × Group		0.000			

Values are presented as means ± SEM (n=16).

Abbreviations: NS, non-smoking; CS, cigarette smoking; IQ, IQOS with HEETS; LS, lil SOLID with Fiit; REC (recovery)1, 0–5 min after smoking; REC2, 5–10 min after smoking; REC3, 10–15 min after smoking; REC4, 15–20 min after smoking; REC5, 20–25 min after smoking; REC6, 25–30 min after smoking; HR, heart rate; Ln, log-transformed data; SDNN, standard deviation of normal-to-normal RR intervals; pNN50, relative number of successive RR interval pairs that differ more than 50 msec; LF, low frequency band (0.04–0.15 Hz); TP, total spectral power; SD1, in Poincaré plot, the standard deviation perpendicular to the line-of-identity; SD2, in Poincaré plot, the standard deviation along the line-of-identity

p values were calculated using one-way analysis of variance (ANOVA).

Repeated measures ANOVA was used to calculate the interaction effect.

*(p<0.05) and **(p<0.01), Statistically significant differences between NS and other sessions calculated by repeated measures ANOVA with Bonferroni's *post-hoc* test.

만, 세션 내 SBP의 통계적 증가는 LSh에서만 나타났다 (Fig. 3A).

HR은 CS, IQ 및 LS에서 각각 세션 내 통계적으로 증가했으며, 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용 효과를 나타냈다(Table 3). 사후분석 결과, HR변화량에서 NS는 CS, IQ 및 LS와 각각 통계적 차를 나타냈지만, 담배 제품 간 유의한 차이는 없었다(Table 3).

하위연구에서 HR은 NS ($p=0.998$)를 제외한 Lsf ($p<0.001$)와 LSh ($p<0.001$)에서 각각 세션 내 통계적으로 증가했으며, 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용 효과를 나타냈다($p<0.001$). 사후분석 결과, HR 변화량에서 NS는 Lsf ($p=0.043$) 및 LSh ($p=0.032$)와 각각 통계적 차를 나타냈으나, 담배 제품 간 유의한 차이($p=1.000$)는 없었다.

세션 내-세션 간 HRV 지표 변화

HRV의 전형적인 시간, 주파수 및 비선형 지표들의 변화는 Table 3에 제시되었다. HRV의 CVT 지표 Ln rMSSD와 Ln HF는 각각 CS, IQ 및 LS에서 각각 유의하게 감소했지만, CSNA 지표 SD2/SD1 ratio는 CS, IQ 및 LS에서 각각 통계적으로 증가했다(Fig. 4). Ln rMSSD, Ln HF 및 SD2/SD1 ratio 변화량은 각각 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용효과가 있었으며, 사후분석 결과 Ln rMSSD, Ln HF 및 SD2/SD1 ratio 각각의 변화량에서 NS는 CS, IQ 및 LS와 각각 통계적 차를 나타냈지만, 위 지표 각각에서 담배 제품 간 유의한 차이는 없었다(Fig. 4).

하위연구 결과, Ln rMSSD와 Ln HF는 각각 Lsf 및 LSh에서 각각 통계적으로 감소했으며, 각각 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용 효과를 나타냈다(Fig. 5A, 5B). 사후분석 결과, Ln rMSSD와 Ln HF 각각의 변화량에서 NS는 Lsf 및 LSh와 각각 통계적 차를 나타냈다(Fig. 5A, 5B). Ln rMSSD와 Ln HF는 각각 Lsf와 비교해 LSh에서 더 감소한 경향이 있었지만, Ln rMSSD 변화량에서 담배 제품 간 유의한 차이가 없었다. 반면, Ln HF 변화량의 경우 Lsf와 LSh 간 통계적 차가 있었다(Fig. 5A, 5B). SD2/SD1 ratio는 모든 세션에서 유의한 변화를 나타냈으며 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용 효과가 있었지만, 사후분석 결과, 세션 간 통계적 차는 없었다(Fig. 5C).

고찰

현재 연구는 담배 흡연으로 촉발되는 급성 심혈관 반응에 주안점을 두고, HTPs의 위험 감소 효과와 잠재적 위해성을 검증했다. 본 연구의 주요 결과는 다음과 같다. 첫째, 호기 CO는 담배 연기 노출 시 확연히 증가하며, HTPs의 사용 또한 호기 CO의 급성 증가를 유도했다. 둘째, 급성 HTPs 에어로졸 노출에 따라 연소담배와 대등한 수준의 혈역학적 부담이 발생했으며, 이 같은 결과는 사용 기기

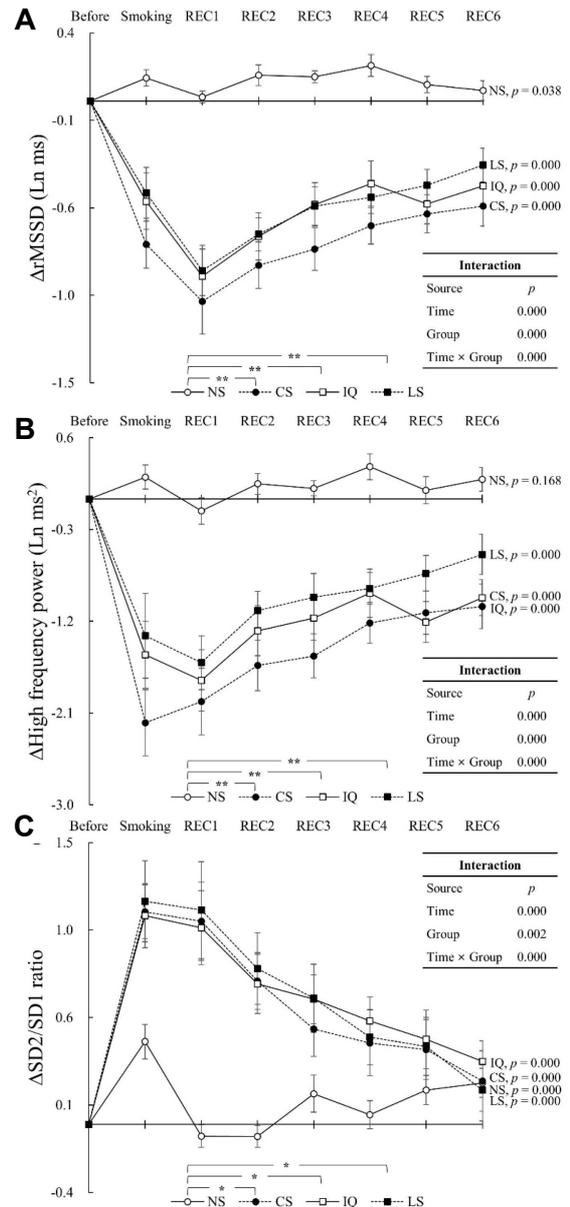


Fig. 4. Variances of heart rate variability indices. Abbreviations: NS, non-smoking; Lsf, lil SOLID with Fiit; LSh, lil SOLID with HEETS; REC (recovery)1, 0–5 min after smoking; REC2, 5–10 min after smoking; REC3, 10–15 min after smoking; REC4, 15–20 min after smoking; REC5, 20–25 min after smoking; REC6, 25–30 min after smoking; Ln, log-transformed data; rMSSD, root mean square of successive RR interval differences; SD2/SD1 ratio, ratio between SD2 (in Poincaré plot, the standard deviation along the line-of-identity) and SD1 (in Poincaré plot, the standard deviation perpendicular to the line-of-identity). *p* values were calculated using one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's *post-hoc* test (for equal variance) or Dunnett's T3 *post-hoc* test (for unequal variance). Repeated measures ANOVA was used to calculate the interaction effect. * ($p<0.01$) and ** ($p<0.001$), statistically significant differences between NS and other sessions calculated by repeated measures ANOVA with Bonferroni's *post-hoc* test.

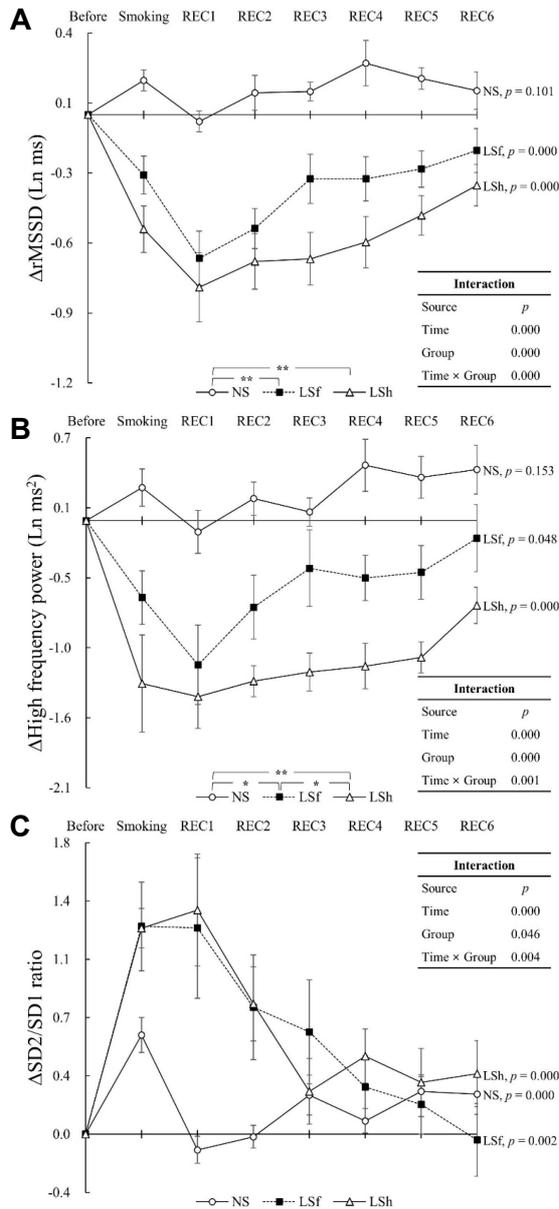


Fig. 5. Variances of heart rate variability indices in sub-trials. Abbreviations: NS, non-smoking; CS, cigarette smoking; IQ, IQOS with HEETS; LS, lil SOLID with Fiit; REC (recovery)1, 0–5 min after smoking; REC2, 5–10 min after smoking; REC3, 10–15 min after smoking; REC4, 15–20 min after smoking; REC5, 20–25 min after smoking; REC6, 25–30 min after smoking; Ln, log-transformed data; rMSSD, root mean square of successive RR interval differences; SD2/SD1 ratio, ratio between SD2 (in Poincaré plot, the standard deviation along the line-of-identity) and SD1 (in Poincaré plot, the standard deviation perpendicular to the line-of-identity). *p* values were calculated using one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's *post-hoc* test (for equal variance) or Dunnett's T3 *post-hoc* test (for unequal variance). Repeated measures ANOVA was used to calculate the interaction effect. * (*p*<0.01) and ** (*p*<0.001), statistically significant differences between NS and other sessions calculated by repeated measures ANOVA with Bonferroni's *post-hoc* test.

의 종류와 독립적이었다. 셋째, 일과성 HTPs 사용은 사용 기기와 관계없이 현저한 CSNA 증가와 급격한 CVT 저하를 유발했으며, 이러한 급성 CAR 반응은 담배 흡연과 유사한 수준이었다. 반면, HTPs 에어로졸 노출에 따른 급성 CVT 저하는 연초 스틱의 종류에 따라 유의한 차이를 나타냈다.

HTPs 사용 동안 배출되는 CO 수준은 연소담배의 1/100[5], 혹은 담배연기와 비교해 40-60배 더 낮다고 보고 되었으며[29], 실제 12시간 금연 후 IQOS 에어로졸 노출에 따른 호기 CO의 급성 증가는 담배 연기보다 매우 낮은 수준이었다[1]. 그러나 HTPs 사용 직후 호기 CO는 2 ppm 이상 증가할 수 있으며[23], 본 연구 결과에서도 IQOS 사용 30분 후 호기 CO는 사용 전과 비교해 소폭이지만 유의하게 증가한 수준이었다. 또한, 통계적 유의성은 없었지만 LS에서도 다소 증가한 수준을 나타냈다. 그러나 담배 제품 사용에 따른 세션 간 호기 CO의 수준 차는 CS와 다른 세션 사이에만 나타났다. 이와 같은 결과들은 담배 흡연 대신 HTPs 사용에 따라 CO 수준이 현저히 감소할 수 있지만, HTPs 역시 인체 CO 노출 사유가 될 수 있음을 암시한다.

습관성 흡연자 20명을 대상으로 본 연구와 동종의 연소담배(Marlboro Gold) 및 HEETS 스틱(Amber Label), 그리고 니코틴 액상 전자담배(electronic vaping cigarettes)의 급성 심혈관 반응을 비교한 연구는 모든 담배 제품 사용 후 SBP, DBP 및 MAP의 현저한 증가를 보고했다[6]. 이러한 변화들은 전자담배와 연소담배 간 혹은 전자담배와 HTPs 간 통계적 차가 없었지만, 급성 HTPs 에어로졸 노출 후 SBP, DBP 및 MAP 증가는 연소담배보다 유의하게 더 낮았다[6]. 대조적으로 또 다른 연구는 니코틴 없는 전자담배와 비교해 IQOS (2.2 version)와 연소담배가 SBP, MAP 및 HR의 유의한 증가를 유도했지만, 혈압과 HR 증가에서 HTPs와 연소담배 간 직접적 차이가 없다는 사실을 확인했다[7]. 일치하는 결과로, 빈 종이 튜브로 흡연을 모사한 대조군과 함께 연소담배와 IQOS (2.4 version)의 사용 전후 그리고 사용 30분 후 HR, SBP 및 DBP의 급성 변화를 조사한 연구에서, 혈액학적 지표들은 연소담배와 HTPs 사용에 따라 유의하게 증가했지만, 두 제품 간 차이는 식별되지 않았다[18]. 본 연구 결과에서도 사용 기기 간 차이는 없었지만, 서로 다른 두 가지 HTPs 에어로졸에 대한 급성 노출은 각각 담배 연기와 동등한 혈액학적 변화들을 유도했다. 결과적으로 대조군 설정처럼 서로 다른 연구 프로토콜이 일부 일치하지 않은 결과들을 산출할 수 있지만, 일과성 HTPs 에어로졸 노출은 사용 기기와 독립적으로 담배 연기에 상응하는 급성 혈액학적 반응을 초래할 가능성이 높다. 따라서 이전 임상 결과들은 물론 현재 연구의 결과는 일과성 HTPs 사용과 급성적인 혈액학적 위험 감소 간 관련성을 설명할 수 없으며, 일관된

결론을 위한 추가 연구가 계속되어야 한다.

만성적인 담배 흡연과 고혈압 발생 간 인과관계는 불분명하지만[3], 담배 제품에 급성 노출은 혈액학적 부담을 증가시키며[6, 7, 18], 이 같은 급성 심혈관 반응은 주로 니코틴에 기인한 교감신경 흥분효과(symptathomimetic effects)로 해석된다[22]. HTPs 사용과 연소담배 흡연 간 니코틴 대사산물인 코티닌(cotinine) 수준에 유의미한 차이가 없다는 결과[6] 또한 HTPs 사용이 연소담배에 상응하는 급성적인 니코틴 유도성 교감신경 흥분효과를 일으킬 수 있다는 가설을 뒷받침한다. HTPs와 연소담배의 대등한 급성 혈액학적 효과를 입증한 현재 연구 결과 또한 이 가설을 지지하며, 이러한 결과들은 HTPs가 연소담배와 유사한 수준의 니코틴을 함유하거나, 혹은 HTPs 에어로졸 내 니코틴의 약동학적(pharmacokinetic) 효율성이 담배 연기에 상응할 수 있다는 점을 시사한다. HTPs의 급성적인 니코틴성 교감신경 흥분효과는 본 연구 결과 중 사용 기기와 독립적으로, HTPs 사용에 따라 연소담배와 동등하게 증가한 HRV CSNA 반영지표 SD2/SD1 ratio의 변화에서도 확인된다. 장기간 흡연만이 아니라 담배 연기에 급성 노출은 CSNA 증가와 CVT 저하로 정의되는 심장 자율신경불균형을 촉발한다[4, 21, 22]. 저자들이 아는 한 현재까지 HTPs 에어로졸에 급성 노출 시 HRV 변화를 평가한 연구는 거의 없다. 그러나 담배 흡연자들에게서 고조된 CSNA와 CVT 억제로 감소한 HRV는 심근경색(myocardial infarction)에 기인한 사망률 증가의 강력한 독립적 예측 인자이다[21]. HRV를 이용한 CSNA 평가의 타당성에 있어 일부 논쟁이 있지만, CVT 관련 HRV 지표들은 높은 신뢰성을 나타내며[19], HTPs 이전 도입된 전자담배의 만성 및 급성 베이핑과 연관된 CAR 반응 또한 HRV의 시간, 주파수 및 비선형 지수들을 통해 평가되었다[4, 21, 22]. CSNA로 지배되는 CAR은 상대적으로 CVT 저하를 동반하며, CVT의 급성 저하는 연소담배를 포함한 니코틴 함유 제품 사용에서 뚜렷하게 나타난다[10, 12]. 현재 연구 결과, 구조상 차이가 있는 서로 다른 기기의 사용과 관계없이 HTPs 에어로졸에 대한 급성 노출이 연소담배와 대등한 수준으로 HRV 시간(Ln rMSSD), 주파수(Ln HF) 및 비선형 영역(Ln SD1)의 CVT 지표들을 감소시켰으며, CVT 저하는 모든 담배 제품 사용 후 30분 이상 지속되었다. 종합적으로 본 연구 결과는 사용 기기와 독립적으로 HTPs가 연소담배만큼 강력한 CAR 교란 요인이며, 연소담배 대신 HTPs 사용이 심장 자율신경불균형을 완화할 가능성이 낮다는 점을 지적한다.

본 연구에서 주목되는 또 하나의 결과는 일과성 HTPs 사용 동안 삽입된 연초 스틱의 종류에 따라 상이한 심혈관 효과가 나타났다는 사실이다. 니코틴 외 담배의 유래 부산물들은 전자담배 베이핑과 비교해 담배 흡연 시 혈액학적 부담과 CSNA를 강화할 수 있지만[4], 담배 제품 사

용에 따른 급성 심혈관 반응은 대개 니코틴이 원인이며[22], 사실상 고농도 니코틴을 함유한 전자담배는 연소담배만큼 강력한 심혈관 반응을 촉발한다[6]. 더욱이 니코틴은 급성 CAR 붕괴의 주요 원인인자, 담배 성분 내 HPHCs 생성을 촉발하는 매개인자이다[16]. 대표적으로 전자담배의 순환 매체이자, HTPs 연초 스틱에도 존재하는 프로필렌 글리콜(propylene glycol)은 그 자체로 심혈관 반응을 일으키지 않지만, 니코틴과 함께 열 열화(thermal degradation)될 경우 카보닐류(carbonyls)의 일종인 아크롤레인(acrolein)을 생성한다[16]. 아크롤레인은 CSNA를 자극하여 혈관을 수축시키고, 결국 급성적인 혈압 증가를 유발한다[8]. 본 연구 하위분석에서 혈액학적 지표들의 급성 변화는 서로 다른 두 가지 연초 스틱에서 통계적 차이가 없었지만, SBP의 유의한 증가는 HEETS 스틱에서만 나타났다(Fig. 3A). 게다가 본 연구의 결과는 삽입된 연초 스틱의 종류에 따라 CVT의 급성 저하가 악화될 수 있음을 암시한다. 이 같은 결과들은 연초 스틱 간 존재할 수 있는 니코틴 함유량 차이로 추정될 수 있는데, 실제 HCI (Health Canada Intense) 기계식-흡연 프로토콜로 추출한 배기물을 평가한 PMI 연구는 서로 다른 2가지 레귤러 형 연초 스틱과 서로 다른 2가지 멘톨 형 연초 스틱에서 배출된 니코틴 함량이 각각 서로 다르다는 사실을 보고했다[27]. 안타깝게도 국내 HTPs 연초 스틱에 대한 니코틴 함량 표지가 시행되고 있지 않으며, 심지어 전자담배의 예와 같이, 설정 표지가 된 경우라도 연소담배와 달리 상대적으로 최근에 도입된 신종 담배 제품류의 니코틴 함량은 상당 부분 오차가 있을 수 있다[25]. 따라서 HTPs 사용에 따른 급성 심혈관 효과에 관한 더 나은 이해를 제공하기 위해, 다양한 연초 스틱 내 니코틴과 같은 유해한 화학물질류의 수준을 정확히 판별하는 노력이 필요하다.

현재 연구는 몇몇 제한점을 내포한다. 건강한 20대 흡연자로 연구대상을 제한했으며, 통계적 검정력을 확보했지만 하위연구에서 상대적으로 작은 표본 크기는 연구 결과의 일반화를 어렵게 할 수 있다. 나이와 함께 증가할 수 있는 흡연 이력은 담배 흡연 시 급성 심혈관 반응을 둔화할 수 있으며[21], 심근 괴사 및 세포사멸을 동반한 비가역적 심장 손상[16]은 연소담배 대신 HTPs 사용에 따른 잠재적 이점의 확인을 어렵게 할 수 있다. 이에 따라 본 연구는 니코틴 함유 담배 제품에 대한 급성 심혈관 반응이 온전하게 표현될 수 있는 20대 성인을 대상으로 연구를 진행하였다. 또한, 인구통계학적 특성과 일일 흡연량이 유사한 동질 집단 내 HTPs의 급성 심혈관 효과를 검증함으로써, 잠재적 공변량(covariate)의 영향을 최소화했다. 또 다른 제한점은 급성 심혈관 효과 규명에 목적을 두었기 때문에, HTPs의 장기간 심혈관 문제를 확인할 수 없다는 것이다. 수십 년에 걸친 조사에도 불구하고 만성적인 담배 흡연과 심혈관 위험의 연관성은 비선형이지만

[25], 일과성 흡연의 반복된 혈역학적 효과는 심장 사고를 포함한 심혈관 사망의 명확한 위험요인이며[4], 담배 흡연으로 초래되는 급성 또는 만성적 CAR교란은 조기 유병률 및 사망률을 유발한다[20]. 현재 연구는 HTPs의 장기적 부작용을 확인할 수 없는 현실적 한계를 고려해, HTPs의 급성 심혈관 문제를 입증함으로써, 불안정한 위험 감소 효과 주장에 비판적 이의를 제기할 수 있는 과학적 근거를 도출하였다.

결론적으로 현재 연구는 20대 젊은 현재 흡연자들에게서 HTPs 에어로졸에 급성 노출이 담배 흡연으로 유발되는 급성적인 혈류역학적 부담 증가와 CAR 교란에 따른 심혈관 위험을 경감할 수 없다는 사실을 규명했다. 또한, 더 많은 제품의 시험이 요구되지만, 상업적으로 이용할 수 있는 HTPs 기기들이 구조상 차이와 관계없이 연소담배와 동등한 급성 심혈관 효과를 나타낸다는 결과들은 심혈관 위험 감소에 있어서 HTPs 사용 시 기기 선택의 실익이 없을 수 있음을 지적한다. 그러나, HTPs 사용 시 삽입되는 연초 스틱에 따라 급성 CAR 교란이 심화될 수 있다는 사실에서, 니코틴을 포함한 연초 스틱 내 유해성분의 정확한 판별인식을 위해 담배 제조사들에게 표시 의무를 부과할 필요가 있다. 연초 스틱 내 해로운 화학물질류의 함량 표시는 급성 심혈관 효과의 해석과 더불어 소비자들이 HTPs 사용에 따른 부작용을 인지하고 현명한 제품 선택을 하는데 도움이 될 수 있다.

감사의 글

이 논문은 2021년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2021R1A6A3A01086508).

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Adriaens, K., Van Gucht, D. and Baeyens, F. 2018. IQOSTM vs. e-cigarette vs. tobacco cigarette: a direct comparison of short-term effects after overnight-abstinence. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **12**, 2902.
- Al-Sheyab, N., Kheirallah, K. A., Mangnall, L. J. T. and Gallagher, R. 2015. Agreement between exhaled breath carbon monoxide threshold levels and self-reported cigarette smoking in a sample of male adolescents in Jordan. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **12**, 841-854.
- Appel, L. J., Kathuria, H. and Forman, J. P. 2022. Smoking and hypertension. UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/smoking-and-hypertension>. [Accessed 09 September 2022].
- Arastoo, S., Haptonstall, K. P., Choroomi, Y., Moheimani, R., Nguyen, K., Tran, E., Gornbein, J. and Middlekauff, H. R. 2020. Acute and chronic sympathomimetic effects of e-cigarette and tobacco cigarette smoking: role of nicotine and non-nicotine constituents. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **319**, H262-H270.
- Bekki, K., Inaba, Y., Uchiyama, S. and Kunugita, N. 2017. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J. UOEH.* **39**, 201-207.
- Biondi-Zoccai, G., Sciarretta, S., Bullen, C., Nocella, C., Violi, F., Loffredo, L., Pignatelli, P., Perri, L., Peruzzi, M., Marullo, A. G. M., Falco, E. D., Chimenti, I., Cammisotto, V., Valenti, V., Coluzzi, F., Cavarretta, E., Carrizzo, A., Prati, F., Carnevale, R. and Frati, G. 2019. 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.
- Franzen, K. F., Belkin, S., Goldmann, T., Reppel, M., Watz, H., Mortensen, K. and Droemann, D. 2020. The impact of heated tobacco products on arterial stiffness. *Vasc. Med.* **25**, 572-574.
- Fried, N. D. and Gardner, J. D. 2020. Heat-not-burn tobacco products: an emerging threat to cardiovascular health. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **319**, H1234-H1239.
- Kang, H. 2015. Sample size determination for repeated measures design using G Power software. *Anesth. Pain Med.* **10**, 6-15.
- Karakaya, O., Barutcu, I., Kaya, D., Esen, A. M., Saglam, M., Melek, M., Onrat, E., Turkmen, M., Ozlem Batukan Esen, O. B. and Kaymaz, C. 2007. Acute effect of cigarette smoking on heart rate variability. *Angiology.* **58**, 620-624.
- Kärkelä, T., Tapper, U. and Kajolinna, T. 2022. Comparison of 3R4F cigarette smoke and IQOS heated tobacco product aerosol emissions. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **29**, 1-19.
- Kim, C. S. and Kim, M. K. 2018. Influence of electronic-cigarette smoke on cardiac autonomic nerve responses in comparison with conventional-cigarette smoke. *J. Life Sci.* **28**, 587-596.
- Kim, C. S., Kim, M. K., Jung, H. Y. and Kim, M. J. 2017. Effects of exercise training intensity on cardiac autonomic regulation in habitual smokers. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **22**, e12434.
- Kim, D. K. and Kim, M. K. 2023. Short-term effects of switching from cigarette smoking to using heated tobacco products on cardiac autonomic regulation. *J. Life Sci.* **33**, 639-650.
- Kim, J. and Lee, S. 2022. Impact of the COVID-19 pandemic on tobacco sales and national smoking cessation services in Korea. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **19**, 5000.
- Luca, A. C., Curpăn, A. Ş., Iordache, A. C., Mîndru, D.

- E., Țarcă, E., Luca, F. A. and Pădureț, I. A. 2023. Cardio-toxicity of electronic cigarettes and heat-not-burn tobacco products—a problem for the modern pediatric cardiologist. *Healthcare (Basel)*. **11**, 491.
17. Luehrs, R. E., Zhang, D., Pierce, G. L., Jacobs Jr, D. R., Kalhan, R. and Whitaker, K. M. 2021. Cigarette smoking and longitudinal associations with blood pressure: the CARDIA study. *J. Am. Heart Assoc.* **10**, e019566.
 18. Majek, P., Jankowski, M. and Brożek, G. M. 2023. Acute health effects of heated tobacco products: comparative analysis with traditional cigarettes and electronic cigarettes in young adults. *ERJ. Open Res.* **9**, 00595-2022.
 19. Michael, S., Graham, K. S. and Davis, G. M. 2017. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals—a review. *Front. Physiol.* **8**, 259883.
 20. Middlekauff, H. R. 2020. Cardiovascular impact of electronic-cigarette use. *Trends Cardiovasc. Med.* **30**, 133-140.
 21. Middlekauff, H. R., Park, J. and Moheimani, R. S. 2014. Adverse effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the autonomic nervous system: mechanisms and implications for cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* **64**, 1740-1750.
 22. Moheimani, R. S., Bhetratana, M., Peters, K. M., Yang, B. K., Yin, F., Gornbein, J., Araujo, J. A. and Middlekauff, H. R. 2017. Sympathomimetic effects of acute e-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. *J. Am. Heart Assoc.* **6**, e006579.
 23. Pataka, A., Kotoulas, S., Chatzopoulos, E., Grigoriou, I., Sapalidis, K., Kosmidis, C., Vagionas, A., Perdikouri, E. I., Drevelegas, K., Zarogoulidis, P. and Argyropoulou, P. 2020. Acute effects of a heat-not-burn tobacco product on pulmonary function. *Medicina* **56**, 292.
 24. Peruzzi, M., Cavarretta, E., Frati, G., Carnevale, R., Miraldi, F., Biondi-Zoccai, G., Sciarretta, S., Versaci, F., Cammalleri, V., Avino, P., Protano, C. and Vitali, M. 2020. Comparative indoor pollution from Glo, Iqos, and Juul, using traditional combustion cigarettes as benchmark: evidence from the randomized SUR-VAPES AIR trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**, 6029.
 25. Qasim, H., Karim, Z. A., Rivera, J. O., Khasawneh, F. T. and Alshbool, F. Z. 2017. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J. Am. Heart Assoc.* **6**, e006353.
 26. Robichaud, M. O., Puryear, T., Cohen, J. E. and Kennedy, R. D. 2023. How media stories in low-and middle-income countries discussed the US Food and Drug Administration's modified risk tobacco product order for IQOS. *Nicotine Tob. Res.* **25**, 1659-1666.
 27. Schaller, J. P., Keller, D., Poget, L., Pratte, P., Kaelin, E., McHugh, D., Cudazzo, G., Smart, D., Tricker, A. R., Gautier, L., Yerly, M., Pires, R. R., Bouhellec, S. L., Ghosh, D., Hofer, I., Garcia, E., Vanscheeuwijck, P. and Maeder, S. 2016. Evaluation of the tobacco heating system 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **81**, S27-S47.
 28. Sussman, R. A., Sipala, F., Emma, R. and Ronsisvalle, S. 2023. Aerosol emissions from heated tobacco products: a review focusing on carbonyls, analytical methods, and experimental quality. *Toxics* **11**, 947.
 29. Upadhyay, S., Rahman, M., Johanson, G., Palmberg, L. and Ganguly, K. 2023. Heated tobacco products: insights into composition and toxicity. *Toxics* **11**, 667.
 30. Zimlichman, R., Scotti, E. and Plebani, G. 2022. Heated tobacco products and cardiovascular disease: a narrative review of peer-reviewed publications. *EMJ.* **10**, 2-10.

초록 : 가열담배 사용과 연소담배 흡연의 급성 심혈관 효과 검증

김동규^{1,2} · 김맹규^{1,2}

(¹경북대학교 사범대학 체육교육과 스포츠의학실, ²경북대학교 스포츠과학연구소)

본 연구는 연소담배와 비교해 서로 다른 가열담배(heated tobacco products, HTPs) 사용 시 혈액학적 지표들의 급성 반응을 비교하고, 급성 HTPs 에어로졸 노출이 심장 자율신경조절(cardiac autonomic regulation, CAR)에 미치는 영향을 탐색하려는 목적으로 수행되었다. 또한, 서로 다른 연초 스틱 간 급성 심혈관 효과의 비교 검증을 목표로 하위연구를 설계했다. 외관상 건강한 남성 흡연자 16명은 개방표지, 무작위 교차시험으로, 최소 48시간 세척기간과 함께 비-흡연(non-smoking, NS), 담배 흡연 및 서로 다른 두 가지 HTPs 사용 세션을 각각 수행했다. 하위연구는 NS와 함께 서로 다른 두 가지 연초 스틱 간 급성 심혈관 효과를 비교하기 위해, 참여자 중 8명을 대상으로 실시되었다. 수축기와 확장기 혈압 및 CAR을 반영하는 심박변이도(heart rate variability, HRV)가 각 세션 시작 전, 제품 사용 중 그리고 사용 후 30분까지 평가되었다. NS 동안 혈액학적 변화는 통계적 차가 없었으나, HTPs 에어로졸에 급성 노출은 담배 연기와 상응하는 수축기와 확장기 혈압의 유의한 증가를 초래했으며, 이들 지표에서 HTPs 기기 간 통계적 차는 없었다. 연소담배와 HTPs 사용 후 통계적으로 유의한 심장 교감신경활동(cardiac sympathetic nerve activity, CSNA)의 급성 증가와 심장 미주신경 긴장도(cardiac vagal tone, CVT)의 급격한 저하가 나타났다. 사용 기기와 독립적으로 HTPs 사용에 따른 CSNA와 CVT 반응은 연소담배와 통계적 차가 없었다. 서로 다른 두 가지 연초 스틱은 NS와 비교해 혈액학적 지표들의 유의한 증가를 유도했으나, 연초 스틱 간 통계적 차는 없었다. CVT는 두 가지 연초 스틱 사용에 따라 유의하게 감소했으며, 연초 스틱의 종류에 따라 CVT 저하에 통계적 차가 있었다. 이상의 결과들은 HTPs 에어로졸 노출이 사용 기기와 독립적으로 연소담배와 동등한 급성 심혈관 효과를 유도할 수 있으며, 연초 스틱의 종류에 따라 급성 CAR 저하가 강화될 수 있음을 시사한다.