

Short-term Effects of Switching from Cigarette Smoking to Using Heated Tobacco Products on Cardiac Autonomic Regulation

Dong Kyu Kim¹ and Maeng Kyu Kim^{1,2*}

¹Sports Science Research Institute, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea

²Sports Medicine Lab. Department of Physical Education, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea

Received July 12, 2023 / Revised July 24, 2023 / Accepted July 25, 2023

The levels of harmful components in aerosols from heated tobacco products (HTPs) have been reported to be significantly lower than in cigarette smoke. However, it remains unclear whether the use of HTPs can mitigate the cardiovascular risks associated with cigarette smoking (CS). The objective of this study was to investigate the effects of a short-term switch from CS to HTP use on cardiac autonomic regulation (CAR). Seven healthy male smokers completed an open-label, randomized, cross-over trial consisting of five days of CS, use of three different HTPs (IQOS use, IQ; lil SOLID use, LS; lil HYBRID use, LH), or non-smoking (NS). Each session was separated by a one-week washout period, and levels of exhaled carbon monoxide (CO) and carboxyhemoglobin (COHb), systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), and heart rate variability (HRV) reflecting CAR were assessed before use of the product assigned to each session and at 24, 48, 72, 96, and 120 hr after use. Levels of exhaled CO and COHb were statistically significantly reduced only during NS. There were no statistical changes in SBP and DBP within any session. However, in HRV spectral analysis, log-transformed high frequency (lnHF) increased statistically significantly in IQ, LS, and NS, respectively. Normalized HF (HFnu) was significantly increased in NS and LH, respectively. lnHF and HFnu showed significant interaction effects. The findings of this study suggest that a short-term switch to HTPs instead of CS may lead to different distribution patterns of CAR, primarily driven by enhanced cardiac vagal tone.

Key words : Cardiac autonomic regulation, cardiovascular risk, cigarette smoking, heart rate variability, heated tobacco products

서 론

2020년 국내 19세 이상 흡연율은 20.6%로 보고되었으며(보건복지부·질병관리청, ‘국민건강통계-국민건강영양조사 제8기 2차년, 2020), 담배 흡연과 관련해 우려되는 문제는 지난 몇 년간 지역 금연 클리닉 내 금연 희망자수의 감소이다[14]. 이는 오늘날 담배시장을 빠르게 잠식하고 있는 가열담배(heated tobacco products, HTPs)의 가파른 수요 확대가 주요 원인으로 손꼽히고 있는데[14], 2019년 기준 한국은 일본에 이어 전 세계에서 두 번째로 큰 HTPs 시장이었다[18].

연소담배는 약 900°C에 이르는 온도로 연초를 연소하

여 흡입 가능한 연기를 생성한다[27]. 담배 연기는 강력한 중독물질인 니코틴을 필두로 일산화탄소(carbon monoxide, CO)를 포함한 수천 가지 유해하거나 잠재적으로 해로울 수 있는 성분들(harmful and potentially harmful constituents, HPHCs)을 함유하는데, 이 물질들의 상당수는 발암성으로 심각한 인체 부작용을 유발할 수 있다[26]. HTPs는 연초를 태우는 대신 연소가 일어나지 않는 낮은 온도로 가열하는 과정에서 담배 연기와 같이 사용자가 흡입할 수 있는 에어로졸을 생성한다[27]. 이 같은 작동 기전은 흔히 연초의 불완전 연소로 발생하는 미립자 물질(particulate matter)의 수준을 현저히 경감시키는 것으로 보고되었다[26]. PMI (Philip Morris International)와 같은 다국적 담배기업은 HTPs를 “위험” 완화 담배 제품(Modified Risk Tobacco Product, MRTP)으로 주장하고 있으며[4], 이를 뒷받침하기 위해 자사의 HTPs로부터 생성된 에어로졸이 담배 연기와 비교해 훨씬 낮은 수준의 미립자 물질을 함유하면서도 니코틴을 효과적으로 전달할 수 있다는 연구 결과들을 제시하고 있다[9, 26, 29]. 이러한 노력은 2020년 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration, FDA)이

*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.

HTPs를 MRTP로 승인하는 데 일조했다[24]. 그러나 FDA는 HTPs를 MRTP로 재가하면서 연소담배 대신 HTPs 사용이 담배 흡연과 연관된 질병 위험을 완화한다는 제조사의 주장은 금지하였다[24]. 즉, HTPs가 담배 흡연으로 초래되는 건강 문제를 해결할 수 있는 실질적 대안인지에 대해서는 여전히 의문을 제기하고 있는 것이다. 간과할 수 없는 사실은 HTPs의 물리·화학적 검증 혹은 임상병리적 시험들이 대개 개발기업의 재정지원 아래 수행되었다는 점이며[9, 26, 27, 29], 심지어 KT&G (Korea Tobacco & Ginseng)의 “lil” 계열 HTPs는 시장에서 높은 판매량을 차지하고 있으면서도[18] 그 위해성 및 안전성에 관한 검증이 이루어지지 않았다. 따라서 HTPs 사용에 따른 위험 완화효과의 검증은 계속해서 풀어나가야 할 난제이며, 이 해충들이 없는 객관적 주체의 참여가 필요하다.

현시점에서 HTPs의 위험 완화효과의 유효성을 판단하는 데 있어 절대적 한계가 존재한다. 담배 흡연과 연관된 인체 부작용은 수십 년에 걸쳐 검증되어왔으며, 오랜 기간 담배 연기 노출로 야기되는 병리적 진행 과정 또는 심혈관질환과 같은 임상적 위험 증점들(clinical risk endpoints)을 보고한 수많은 문헌이 존재한다[5, 17, 28]. 그러나 HTPs는 2014년 출시된 이래 2017년에야 대중화되었기 때문에[14], 잠재적 위험을 비롯해 장기적 사용에 따른 최종 건강 결과들을 설명할 수 있는 자료가 존재하지 않는다. 이러한 이유로 지금까지는 HTPs의 위험 완화효과를 정립하는 전략으로, 담배 흡연과 HTPs 사용 시 발현되는 인체 부작용을 직접 비교하는 무작위 통제시험(randomized controlled trial, RCT)이 우선 고려되어야 한다.

담배 흡연은 다방면으로 인체에 악영향을 미치지만, 특히 담배 연기 노출에 기인한 혈류역학적(hemodynamics) 부담 증가는 안정 시 심박수(heart rate, HR) 및 혈압(blood pressure, BP)의 상승을 유도한다[17]. 심장 자율신경조절(cardiac autonomic regulation, CAR)은 내·외부적 스트레스 요인에 대응하여 HR 및 BP를 조정하고 심혈관의 동적 항상성을 유지하는데[17], 담배 흡연자들에게서 흔히 관찰되는 급성 및 만성 CAR 저하는 심혈관질환을 포함한 총사망률 증가로 이어진다[16]. 담배 흡연에 의한 CAR 저하 메커니즘은 주로 담배 연기 내 미립자 물질과 니코틴으로 유도된 심장 미주신경 긴장도(cardiac vagal tone)의 하향 조절과 교감신경계(sympathetic nerve system)의 과도한 흥분도로 설명된다[17]. 심장 자율신경 불균형이라고도 불리는 CAR 저하는 비침습적으로 측정 가능한 HRV(heart rate variability)를 통해 추적될 수 있다[16, 17]. HRV는 연소담배의 심혈관 위험을 평가한 다수의 임상시험에서 활용되었으며[17], 담배 흡연의 대안으로 HTPs보다 먼저 출시된 액상형 전자담배(electronic cigarette, EC) 사용에서도 교감·미주신경 균형(sympatho-vagal balance)의 교란이 초래된다는 사실을 규명하는 데 이용되었다[2]. 이같

이 연소담배는 물론 EC와 같은 니코틴 함유 제품의 심혈관 효과에 대한 신뢰성 있는 정보를 도출한다는 점에서 HRV는 HTPs의 위험 완화효과를 탐지할 수 있는 적절한 수단이 될 수 있다.

한편, 담배 흡연에 따른 CAR 저하는 흡연 중단 시 극적으로 역전될 수 있는데, 24시간 금연에서도 심장 미주신경 긴장도 증가와 함께 안정 시 HR의 감소가 관찰되었다[20]. 흥미롭게도 3일 동안 연소담배 대신 HTPs의 이전 모델(electrically heated cigarette smoking system, EHCSS)을 사용했을 때, 심장 미주신경 긴장도를 반영하는 HRV 지표들의 증가가 보고되었다[19]. 게다가 외부 출입이 차단된 5일 동안 PMI의 IQOS 사용으로 전환한 집단과 담배 흡연을 지속한 집단을 비교한 결과, CAR 항상성에 해로운 영향을 줄 수 있는 HPHCs 수준이 IQOS 사용 집단에서 현격히 감소했다[9]. 결국 이러한 결과들은 담배 연기 노출로 촉발된 심혈관 위험들이 단기간 중재 처치로 완화될 가능성이 있음을 시사한다.

본 연구는 IQOS 대상 연구의 시험 기간을 차용하여, 다음과 같은 가설을 세웠다. 첫째, 5일 동안 담배 연기 노출과 비교해 HTPs 에어로졸 노출 시 생체 이물 수준과 혈류역학적 부담이 감소할 것이다. 둘째, 담배 흡연에서 HTPs 사용으로의 단기간 전환 시 심장 미주신경 긴장도의 상향 조절과 교감신경 흥분도 감소가 유도될 것이다. 이러한 가설을 증명하기 위해, 현재 연구는 단기간(5일) 동안 담배 흡연, 세 가지 서로 다른 HTPs 사용 및 흡연 중단에서 나타나는 CO와 BP 수준의 변화를 비교 평가하였다. 궁극적으로 본 연구는 담배 흡연에서 HTPs 사용으로의 단기간 전환이 CAR에 미치는 영향을 탐색하기 위한 목적으로 수행되었다.

재료 및 방법

연구설계

최종 등록된 참여자들은 교차설계(cross-over design)로 구성된 개방 표지(open-label), 무작위 통제시험을 완료했다. 습관성 흡연자들을 대상으로 5일의 흡연 중단 혹은 연소담배에서 HTPs 사용으로의 전환 동안 생체 이물 수준, 혈류역학적 지표 및 CAR 변화를 평가하기 위해 각 세션에 할당된 제품들의 사용 전과 사용 후 24, 48, 72, 96 및 120시간째 각 측정 변인들을 평가했다. 구체적으로 참여자들은 5일 동안 i) 담배 흡연(cigarette smoking, CS), ii) HTP IQOS (PMI, NY, USA) 사용(IQ), iii) HTP lil SOLID (KT&G, Daejeon, South Korea) 사용(LS), iv) HTP lil HYBID (KT&G, Daejeon, South Korea) 사용(LH) 및 v) 흡연 중단(non-smoking, NS)으로 구성된 5부문의 실험 세션을 완료했으며, 각 세션은 이전 시험의 잔류 효과를 배제하기 위해 최소 1주 이상의 세척기간으로 분리되었다.

참여 순서는 맹검 조건에서 참여자 스스로 무작위로 선택한 순서에 따라 배정되었다. 각 세션 동안 첫 실험실 방문 최소 24시간 이전부터 최종 검사 종료 시(after 120 hr)까지 카페인 및 알코올 함유 음료의 섭취 및 격렬한 신체활동을 제한하였으며, 24시간 주기 리듬에 따른 변동을 최소화하기 위해 모든 세션에서 각 참여자의 매 실험실 방문은 동일 시간대로 유지하였다. 참여자들은 각 세션에 할당된 제품을 임의로 사용하되, 니코틴의 급성 효과를 배제하기 위해 각 변인의 측정 전 최소 6시간 동안 제품 사용을 자제했다. 시험제품 사용에 따른 심혈관 반응 외, 실험 결과에 영향을 줄 수 있는 요인들을 파악하기 위해 실험실 방문마다 전일 수면시간 등 생활습관 변화를 기록했다. 현재 연구의 모든 프로토콜은 경북대학교 생명윤리 위원회로부터 사전 승인되었으며(KNU-2021-0146), 참여자의 안전을 최우선으로 헬싱키 선언을 준수하여 수행되었다. 전체 실험 절차 및 설계는 Fig. 1과 같다.

연구대상

참여자들은 2022년 1월부터 4월까지 주관기관 홈페이지 게시판 및 학생 커뮤니티를 통해 모집되었다. 스스로 참여 의사를 표현한 개인들을 대상으로 전화 및 문자 메시지 등을 통해 실험실 방문을 요청했으며, 자가 보고식 문진과 인터뷰를 통해 만성질환이 없는 건강한 20대 남성들을 선별했다. CDS-12 (Cigarette Dependence Scale-12) 및 FTND (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence) 설문을 이용해 흡연의존도를 평가하고[13] 총 흡연 기간 및 일일 담배사용량을 기록하였다. 실험 참여 전 최소 3년 이상 상업적으로 판매되는 연소담배를 하루 10개비 이상 소비했던 습관성 흡연자들이 본 연구에 최종 등록되었다. 구체적인 제외기준은 다음과 같다. i) 심·뇌혈관 및 대사질환의 증상이나 징후, 병력이 있는 자, ii) 고도 비만 상태인 자[body mass index (BMI) >30 kg/m²], iii) 실험 참여 12개월 내 의사의 처방에 따른 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 CAR에 영향을 미치는 요인이 있거나 연구자가 부적절하다고 판단되는 자. 참여자들은 수개월 내 금연 계획이 없었으며, 5일의 흡연 중단 및 각 실험 제품 사용을 적극적으로 수용할 의사를 밝혔다. 연구자들은 연구 시작 전 중도 포기의 자유를 포함하여 연구의 목적, 내용, 참여 이점 및 잠재적 위험성을 충분히 설명하고, 참여자들로부터 자발적 참여를 명시하는 서명된 고지 동의서를 제출받았다.

시험제품

흡연 관련 연구에서 자주 활용된 3R4F 기준 담배(3R4F reference cigarette)는 국내 시판 담배, 특히 본 연구 참여자들의 선호 제품들보다 비교적 높은 농도의 유해 성분들(9.4 mg tar and 0.73 mg nicotine/cigarette)을 함유하고 있다. 따라서 HTPs와의 비교 시 실험 결과를 과대평가할 우려가 있었기 때문에, 본 연구에서는 상업용 연소담배(Marlboro Gold, PMI, NY, USA; 6 mg tar and 0.5 mg nicotine)를 내부 기준(internal reference)으로 활용했으며 실제 Marlboro Gold는 3R4F와 비교해 니코틴 농도는 낮았지만, 동등 수준의 미립자 물질을 함유하고 있다[5]. 시험대상 HTPs로는 국내 시장 점유율이 높은 IQOS와 lil 계열 제품들이 채택되었다. 가열기 형상이 다르지만 IQOS (blade geometry)와 lil SOLID (needle geometry)는 거의 비슷한 작동 방식을 취하며, lil HYBRID는 실린더 형상 가열기(cylinder geometry)로 별도의 액상 카트리지를 기화하면서 연초를 가열한다. 각각의 HTPs는 전용 연초 스틱[IQOS, HEETs (PMI, NY, USA); lil SOLID, Fiit (KT&G, Daejeon, South Korea); lil HYBRID, MiiX (KT&G, Daejeon, South Korea)]을 사용했으며, 모든 연초 스틱은 향미제가 없는 제품으로 선별했다. 단, Fiit 계열 연초 스틱들은 모두 향미제를 함유하고 있었기 때문에 Fiit 제품 중 향미제가 캡슐 형태로 밀봉된 제품을 선택했으며, 제품 사용 중 캡슐 속 향미제가 유출될 수 있는 행위를 절대 금지하였다. NS 동안 흡연 행태 유지 및 금연 보조를 위해 금연과이프(Nicotine-Free aroma stop smoking pipe, Mihyang Co. Ltd., Seoul, South Korea)를 활용했다.

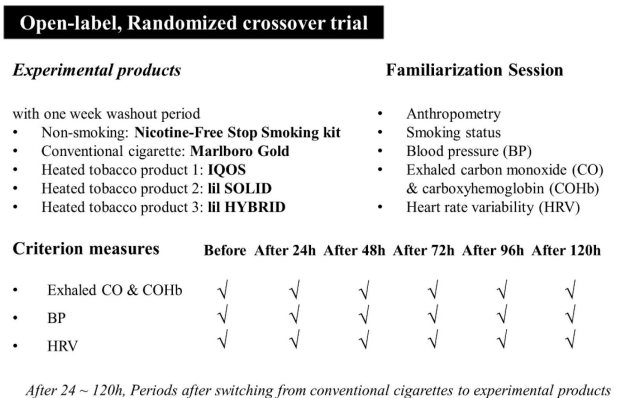


Fig. 1. Experimental Design.

친숙화(familiarization) 세션

모든 참여자는 할당된 시험제품의 사용법 숙지 및 전체 측정 절차를 이해를 위해 각 제품을 사용하기 2~3일 전 실험실을 방문했다. 이 시기 동안 인체측정학적 변수들을 산출하고, 국제신체활동설문(international physical activity questionnaire, IPAQ)을 통해 신체활동량을 기록했다[15].

측정항목

인체계측(anthropometry)

전일 공복 후 속옷 착용의 맨발 상태로 자동신장-체중

측정기(Model GL-150; G-Tech International, South Korea)를 이용해 신장과 체중을 측정하고, 측정치를 이용해 BMI를 계산했다. 미국스포츠의학회(American college of sports medicine) 지침서를 참조하여 허리 및 엉덩이 둘레를 측정하여 허리-엉덩이 둘레 비(waist to hip ratio, WHR)를 구하고, 3-point skinfold 프로토콜을 따라 아날로그식 스킨 폴드 캘리퍼(skinfold caliper, Dynatronics Co., Salt Lake City, USA)로 가슴, 복부, 대퇴 부위를 측정 후 Jackson & Pollock 공식에 대입하여 체지방률을 산출했다[23].

호기 CO 및 COHb

시험제품 사용 전과 5일 세션 동안 연초 스틱 또는 연초담배 일일 사용량과 측정 전 마지막 사용 시간을 기록하고, 사전 보정된 흡연측정기(piCO+Smokerlyzer, Bedfont Scientific Ltd., Kent, United Kingdom)로 CO와 COHb(carboxyhemoglobin)를 측정했다[1]. 참여자들은 측정기 디스플레이로 표시되는 15초 동안 최대한 호흡을 들이마신 상태로 유지한 후 일회용 마우스피스와 연결된 측정기로 호흡을 천천히 부드럽게 불어넣었다[1].

혈류역학적 지표

시험제품 사용 전과 5일 세션 동안 식사 최소 2시간 후, 20분 이상 안정을 취하고 혈류역학적 지표를 평가했다. 앉은 자세로 자동BP측정기(Beurer BM16®, Beurer GmbH, Ulm, Germany)를 이용해 수축기(systolic BP, SBP) 및 확장기 BP(diastolic BP, DBP)를 측정하고, 평균동맥압[mean arterial pressure (MAP); $MAP = 1/3(SBP) + 2/3(DBP)$]을 계산했다.

HRV 측정 및 분석

시험제품 사용 전과 5일 세션 동안 CAR 평가를 위해 1,000 Hz로 설정된 무선심박계 Polar RS800CX (Polar Electro Oy, Kempele, Finland)을 활용했다[11]. 온습도와 소음 및 조명이 제어된 측정실에서 앉은 자세로 20분 이상 안정 후 0.25 Hz의 호흡 빈도를 유지하는 동안 10분에 걸쳐 연속적인 r-r intervals가 기록되었다. 획득한 r-r intervals 기록 중 비트 소실이 없는 5분 구간을 선별하여 표준단기 HRV 분석 프로토콜에 따라 CAR 반영지표들을 산출했다[11]. 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. HRV 분석 전 이소성 비트를 제거한 최소 256 points/Hz의 연속적인 r-r intervals를 탈경향화(detrending) 하기 위해 smoothness priors (Lambda 500) 옵션이 적용되었다. HRV 시간 영역 지표로서 rMSSD (root mean square of suc-

cessive RR interval differences)와 pNN50 (relative number of successive RR interval pairs that differ more than 50 msec)을 계산하고 HRV 스펙트럼의 저주파(low frequency) 대역(0.04-0.15 Hz) 및 고주파(high frequency, HF) 대역(0.15-0.4 Hz)을 추출했다[12]. 또한, 비침습적 생체신호의 비정상성(non-stationary)을 고려하여 비선형 영역 지표들을 분석했다.

주관적 흡연 욕구

각 세션의 마지막 날, 10개 항목을 1(강력히 동의하지 않음)에서 7(강력하게 동의)까지 척도 범위로 선택하는 QSU-brief (10-item brief version of the Questionnaire of Smoking Urges)를 활용해 주관적 흡연 욕구를 평가했다[13].

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. 반복측정분산분석[repeated measures ANOVA (analysis of variance)] 모형을 적용해 중간크기의 효과 크기(effect size=0.25)를 계산한 결과[10], 총 표본 크기는 35였다. 참가를 희망한 총 13명 중 중도 포기 3명, 고도 비만 1명 및 비정상적으로 신체활동 폭이 불규칙한 2명을 제외하고 총 7명이 통계 분석에 이용되었다. 총 7명이 5회 세션에 참여함에 따라 총 표본은 35로, 5%의 알파 수준에서 80% 검정력(α err prob = 0.05; $1-\beta$ err prob = 0.8)과 함께 0.86의 “actual power”로 세션 내-세션 간 상호작용(within-between interaction)을 설명할 수 있는 표본 크기를 충족했다. 통계 분석은 SPSS 통계 프로그램(Statistical Package for the Social Sciences Software, Version 26.0, Chicago, IL, USA)으로 수행되었다. 모든 자료는 평균 \pm 표준오차[mean \pm SEM (standard error of the mean)]로 제시되었으며, Shapiro-Wilk test로 표본의 정규분포를 확인하였다. 각각의 세션 내, 세션 간 모든 종속변수의 차는 Levene's test를 이용한 분산 동질성(homogeneity of variance) 확인 후, 일원분산분석(one-way ANOVA)과 함께 Bonferroni's *post-hoc* test (for equal variance) 또는 Dunnett's T3 *post-hoc* test (for unequal variance)로 식별되었다. 세션 내-세션 간 상호작용 효과는 반복측정분산분석을 통해 확인되었다. 모든 통계적 유의수준 $\alpha = 0.05$ 미만으로 설정했다.

결 과

참여자들의 임상적 특성

참여자들은 평균 23.86세(0.46; SEM)로 하루 평균 15.43 (1.94)개비를 평균 90(9.53)개월 흡연했던 습관성 흡연자들이었다(Table 1). 제품 사용 전 세션 간 신체 활동량 및

BMI를 포함한 체지방률 및 WHR (data not shown)과 같은 신체조성 지표에서 유의한 차이는 없었다. 마찬가지로 제품 사용 전 세션 간 혈류역학적 변인 및 HRV 지표에서 통계적 차이는 없었다(Table 1).

지 않았으며(data not shown), 연초 제품 사용 동안 연초 스틱 혹은 담배 개수의 일일 사용량에서 세션 내, 세션 간 유의한 차이는 없었다(data not shown).

수면 패턴 및 흡연 행태

세션 내, 세션 간 수면 시간에서 통계적 차이는 나타나

호기 CO와 COHb 수준

제품 사용 전, 호기 CO 및 COHb 수준에서 세션 간 유의한 차이는 없었다(CO, $p=0.853$; COHb, $p=0.856$). CS와 모

Table 1. Clinical characteristics of participants

| | CS | NS | IQ | LS | LH | <i>p</i> |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------|
| Clinical characteristics | | | | | | |
| Age (years) | | | | | | |
| Smoking duration (months) | | | | | | |
| Smoking intensity (cigarettes/day) | | | | | | |
| Cigarette Dependence Scale-12 (scores) | | | | | | |
| Fagerström test for nicotine dependence (scores) | | | | | | |
| IPAQ (scores) | 1041.43±449.79 | 1611.29±426.33 | 1089.14±439.15 | 1241.71±356.18 | 1047.86±427.90 | 0.858 |
| BMI (kg/m ²) | 24.13±0.81 | 24.06±0.84 | 24.06±0.80 | 24.10±0.76 | 24.18±0.86 | 1.000 |
| Hemodynamic indices | | | | | | |
| SBP (mmHg) | 110.86±5.89 | 112.86±6.68 | 108.86±6.58 | 109.7±5.91 | 112.57±7.13 | 0.990 |
| DBP (mmHg) | 64.29±2.70 | 67.00±2.87 | 65.29±2.76 | 64.00±1.38 | 65.71±2.50 | 0.919 |
| MAP (mmHg) | 79.81±3.41 | 82.29±4.11 | 79.81±3.73 | 79.24±2.65 | 81.34±3.79 | 0.972 |
| Heart rate variability | | | | | | |
| Time domain measures | | | | | | |
| Mean HR (bpm) | 71.48±3.72 | 78.45±3.77 | 74.14±2.85 | 75.01±3.87 | 75.22±3.62 | 0.746 |
| rMSSD (ms) | 34.23±4.66 | 26.89±6.14 | 25.57±4.98 | 27.15±4.10 | 26.94±2.70 | 0.700 |
| pNN50 (%) | 14.94±5.36 | 8.66±4.57 | 8.77±5.53 | 9.20±5.06 | 7.69±2.12 | 0.821 |
| Frequency domain measures | | | | | | |
| LF (ms ²) | 495.94±61.11 | 649.74±188.05 | 425.09±87.77 | 356.61±66.12 | 614.26±173.69 | 0.453 |
| HF (ms ²) | 509.23±109.56 | 384.93±158.75 | 334.53±122.92 | 330.10±81.86 | 337.39±60.48 | 0.764 |
| TP (ms ²) | 1043.11±86.16 | 1095.19±324.47 | 786.57±158.03 | 735.39±32.45 | 1013.82±226.98 | 0.603 |
| lnLF (ln ms ²) | 6.16±0.14 | 6.14±0.37 | 5.92±0.21 | 5.70±0.28 | 6.20±0.26 | 0.641 |
| lnHF (ln ms ²) | 6.05±0.27 | 5.54±0.36 | 5.43±0.36 | 5.64±0.23 | 5.65±0.28 | 0.675 |
| LFnu | 52.11±8.09 | 62.63±7.16 | 61.46±7.24 | 53.24±9.97 | 62.54±5.54 | 0.763 |
| HFnu | 47.85±8.09 | 37.34±7.16 | 38.52±7.24 | 46.73±9.97 | 37.45±5.53 | 0.764 |
| LF/HF ratio | 1.65±0.60 | 2.43±0.69 | 2.06±0.46 | 1.74±0.52 | 2.01±0.40 | 0.863 |
| Nonlinear indices | | | | | | |
| SD1 (ms) | 24.24±3.30 | 19.04±4.35 | 18.11±3.52 | 19.23±2.91 | 19.07±1.92 | 0.700 |
| SD2 (ms) | 42.63±1.47 | 40.75±6.07 | 36.87±3.32 | 36.28±1.89 | 43.21±5.87 | 0.674 |
| SD1/SD2 | 0.56±0.06 | 0.46±0.07 | 0.48±0.07 | 0.53±0.09 | 0.47±0.06 | 0.775 |
| SD2/SD1 | 1.92±0.21 | 2.44±0.30 | 2.29±0.25 | 2.09±0.24 | 2.30±0.24 | 0.618 |

Values are presented as means ± SEM (n=7).

Abbreviations: CS, cigarette smoking; NS, non-smoking; IQ, IQOS use; LS, lil SOLID use; LH, lil HYBRID use; IPAQ, international physical activity questionnaire; BMI, body mass index; HR, heart rate; bpm, beats per minute; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; rMSSD, root mean square of successive RR interval differences; pNN50, relative number of successive RR interval pairs that differ more than 50 msec; LF, low frequency band (0.04-0.15 Hz); HF, high frequency band (0.15-0.4 Hz); TP, total spectral power; lnLF, natural logarithm transformed values of absolute power of LF; lnHF, natural logarithm transformed values of absolute power of HF; LFnu, LF band in normalised units; HFnu, HF band in normalised units; LF/HF ratio, ratio between LF and HF band powers; 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; SD1/SD2, ratio between SD1 and SD2; SD2/SD1, ratio between SD2 and SD1

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

Table 2. Changes in exhaled carbon monoxide (CO) and carboxyhemoglobin (COHb) during each session

| | Before | 24 hr | 48 hr | 72 hr | 96 hr | 120 hr | p-value | Interaction |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|---------|-------------|
| Carbon monoxide (ppm) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Time |
| CS | 9.86±2.69 | 11.86±1.93 | 14.86±2.76 | 14.86±3.48 | 13.57±2.74 | 12.29±3.18 | 0.798 | p<0.001 |
| NS | 12.86±2.97 | 8.00±2.02 | 5.86±1.26 | 5.71±1.21 | 4.57±0.72* | 6.00±1.31 | 0.024 | Group |
| IQ | 14.00±4.27 | 8.93±2.27 | 7.50±2.15 | 5.57±0.90 | 7.29±1.63 | 6.00±1.07 | 0.150 | p=0.106 |
| LS | 10.76±1.81 | 5.43±1.04 | 6.14±0.99 | 6.21±1.25 | 7.57±1.41 | 7.14±1.37 | 0.101 | Time×Group |
| LH | 11.29±1.97 | 7.14±1.65 | 6.57±1.04 | 6.57±1.07 | 8.43±1.38 | 7.29±1.15 | 0.182 | p=0.002 |
| Carboxyhemoglobin (%) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Time |
| CS | 2.23±0.43 | 2.53±0.31 | 3.01±0.44 | 3.00±0.56 | 2.80±0.44 | 2.61±0.51 | 0.817 | p<0.001 |
| NS | 2.70±0.48 | 1.93±0.32 | 1.59±0.20 | 1.56±0.20 | 1.39±0.10* | 1.61±0.21 | 0.026 | Group |
| IQ | 2.89±0.69 | 2.06±0.36 | 1.84±0.34 | 1.51±0.14 | 1.80±0.26 | 1.60±0.17 | 0.141 | p=0.109 |
| LS | 2.36±0.29 | 1.51±0.16 | 1.61±0.16 | 1.63±0.21 | 1.87±0.23 | 1.79±0.22 | 0.104 | Time×Group |
| LH | 2.44±0.32 | 1.79±0.27 | 1.69±0.16 | 1.69±0.17 | 1.97±0.21 | 1.83±0.18 | 0.183 | p=0.003 |

Values are presented as means ± SEM (n=7).

Abbreviations: CS, cigarette smoking; NS, non-smoking; IQ, IQOS use; LS, lil SOLID use; LH, lil HYBRID use.

p values were calculated using one-way analysis of variance followed by Bonferroni's *post-hoc* test (for equal variance) or Dunnett's T3 *post-hoc* test (for unequal variance).

Repeated measures analysis of variance was used to calculate the interaction effect.

*(p<0.05), Significant differences between before and other time courses.

든 HTPs 사용 동안 호기 CO 및 COHb 수준에서 세션 내 유의한 차이는 없었다(Table 2). 반면, NS 동안 호기 CO 및 COHb 수준은 세션 내 유의한 감소를 나타내었으며, 호기 CO 및 COHb 수준에서 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용효과가 있었다(Table 2).

혈류역학적 지표 및 CAR 변화

혈류역학적 지표에서 세션 간, 세션 내 통계적 차이는 나타나지 않았다(data not shown). 5분의 연속적인 r-r 간격을 바탕으로 산출된 평균 HR 변화량에서 CS와 모든 HTPs 사용 동안 세션 내 유의한 차이는 없었다(Table 3). 반면, NS의 경우, 평균 HR 변화량은 세션 내 통계적 차이가 있었으며, 평균 HR 변화량에서 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용 효과가 나타났다(Table 3).

HRV의 시간, 주파수 및 비선형 영역에서 각각 미주신경 긴장도를 반영하는 rMSSD, HF 및 SD1의 절댓값 변화량을 평가한 결과, 세 지표 모두 각 세션의 5일 동안 NS를 포함한 모든 HTPs 사용 동안 증가 경향이였다(Table 3). 그러나 rMSSD, HF 및 SD1 절댓값 변화량에서 통계적 차이는 NS에서만 각각 나타났으며, 기술된 지표들의 절댓값 변화량에서 세션 간 시간에 따른 상호작용 효과는 나타나지 않았다(Table 3). 교감신경 흥분도를 반영하는 비선형 지표 SD2/SD1 ratio 변화량에서 세션 내 통계적 차이는 NS에서만 나타났으며, 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용 효과가 있었다(Table 3).

반면 표본의 정규분포를 확보하기 위해 로그 변환(log-transformation)으로 표준화한 HF (lnHF) 변화량을 평가한 결과, lnHF 변화량은 NS, IQ 및 LS에서 세션 내 통계적

차이가 있으며, 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용 효과가 나타났다(Fig. 2).

정규화 HF (normalized HF, HFnu) 변화량은 IQ, LS 및 CS에서 세션 내 통계적 차이가 없었다(Fig. 3). 그러나 HFnu 변화량에서 NS와 LH 동안 세션 내 유의한 차이가 있으며, 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용 효과가 있었다(Fig. 3).

주관적 흡연 욕구

각 세션 마지막 날 측정된 QSU-brief 점수는 NS 세션에서 평균 50.29(4.67)점으로 가장 높았으며, 세션 간 통계적 차이가 있었다(p=0.034). 그러나 CS, IQ, LS 및 LH에서 QSU-brief 점수는 각각 37.57(1.48), 41.14(2.16), 43.00(3.67) 및 36.86(2.50)으로 연소담배와 세 가지 HTPs 간 유의미한 차이는 없었다(p>0.05).

고 찰

현재 연구는 담배 흡연에서 HTPs 사용으로의 전환에 따른 심혈관 위험 완화효과를 검증하기 위해, 단기간(5일) 담배 흡연과 서로 다른 세 가지 HTPs 사용 간 생체 이물 및 혈류역학적 변수들의 차이를 평가하였다. 궁극적으로 담배 연기 내 총 미립자 물질과 니코틴이 흡연자들에게 급성 및 만성 CAR 붕괴를 초래한다는 사실에 초점을 두고, 담배 흡연 지속과 비교해 HTPs 사용으로의 단기간 전환이 CAR에 미치는 영향을 규명하기 위한 목적으로 수행되었다.

현재 연구의 주된 결과는 다음과 같다. 첫째, 담배 흡연

Table 3. Variances in heart rate and heart rate variability during each session

| | Before | 24 hr | 48 hr | 72 hr | 96 hr | 120 hr | p-value | Interaction |
|-------------------------------|--------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|---------|-------------|
| Time domain measures | | | | | | | | |
| Δ Mean heart rate (beats/min) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Time |
| CS | - | 2.91±2.79 | 5.40±2.67 | 4.46±2.91 | 5.83±3.02 | 3.74±4.98 | 0.798 | p=0.044 |
| NS ^{&} | - | -8.83±1.83* | -9.65±2.05* | -10.59±2.85 | -11.07±2.31* | -10.04±2.48 | 0.007 | Group |
| IQ | - | -3.96±1.79 | -3.70±2.59 | -1.42±1.86 | -0.66±2.66 | -3.72±3.05 | 0.682 | p=0.005 |
| LS | - | -0.96±2.77 | -0.33±1.98 | -3.15±2.98 | -3.48±2.81 | -1.02±3.32 | 0.892 | Time×Group |
| LH | - | -3.80±2.65 | -5.16±2.42 | -5.09±1.92 | -4.50±3.47 | -2.88±3.59 | 0.738 | p=0.010 |
| Δ rMSSD (ms) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Time |
| CS | - | -1.68±4.43 | -3.26±2.32 | -5.60±4.84 | -6.84±4.30 | -5.77±6.33 | 0.847 | p=0.001 |
| NS | - | 10.90±1.81* | 15.86±3.59* | 15.50±4.52 | 17.51±4.37 | 14.51±3.81 | 0.010 | Group |
| IQ | - | 8.76±3.25 | 6.60±2.88 | 7.57±2.83 | 5.40±3.31 | 11.90±4.60 | 0.184 | P=0.002 |
| LS | - | 3.65±3.32 | 6.85±4.95 | 7.39±3.53 | 6.27±2.57 | 7.64±2.86 | 0.529 | Time×Group |
| LH | - | 5.50±1.12 | 12.38±4.35 | 9.76±5.22 | 7.52±3.43 | 11.49±6.30 | 0.298 | p=0.099 |
| Frequency domain measures | | | | | | | | |
| Δ HF (ms ²) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Time |
| CS | - | -55.19±50.00 | -72.52±76.93 | -157.28±90.16 | -118.37±125.95 | -122.83±83.39 | 0.783 | p=0.001 |
| NS | - | 238.06±81.74 | 577.11±131.77* | 606.65±207.34 | 368.95±139.75 | 590.11±184.88 | 0.025 | Group |
| IQ | - | 221.75±127.60 | 176.62±73.04 | 196.38±79.56 | 176.96±70.53 | 271.31±109.06 | 0.358 | p=0.001 |
| LS | - | 153.95±82.62 | 240.41±78.08 | 339.68±115.14 | 351.05±175.33 | 311.91±95.82 | 0.166 | Time×Group |
| LH | - | 225.10±56.36 | 272.03±63.84 | 311.29±154.23 | 226.89±78.24 | 350.11±162.93 | 0.238 | p=0.071 |
| Nonlinear indices | | | | | | | | |
| Δ SD1 (ms) | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Time |
| CS | - | -1.19±3.14 | -2.31±1.64 | -3.97±3.43 | -4.84±3.04 | -4.09±4.49 | 0.846 | p=0.001 |
| NS | - | 7.72±1.28* | 11.24±2.54* | 10.98±3.20 | 12.40±3.10 | 10.28±2.70 | 0.010 | Group |
| IQ | - | 6.21±2.30 | 4.67±2.04 | 5.36±2.00 | 3.82±2.34 | 8.43±3.26 | 0.184 | p=0.002 |
| LS | - | 2.59±2.35 | 4.85±3.50 | 5.24±2.50 | 4.44±1.82 | 5.41±2.02 | 0.529 | Time×Group |
| LH | - | 3.90±0.79 | 8.77±3.08 | 6.92±3.70 | 5.32±2.43 | 8.13±4.46 | 0.299 | p=0.098 |
| Δ SD2/SD1 ratio | | | | | | | | |
| | | | | | | | | Time |
| CS | - | 0.06±0.12 | 0.29±0.08 | 0.26±0.25 | 0.30±0.16 | 0.25±0.19 | 0.648 | P<0.001 |
| NS ^{&} | - | -0.60±0.16 | -0.58±0.17 | -0.66±0.16 | -0.71±0.15* | -0.55±0.16 | 0.017 | Group |
| IQ | - | -0.25±0.16 | -0.22±0.15 | -0.16±0.16 | -0.15±0.12 | -0.45±0.18 | 0.380 | p=0.002 |
| LS | - | -0.13±0.12 | -0.20±0.12 | -0.22±0.15 | -0.23±0.11 | -0.30±0.09 | 0.497 | Time×Group |
| LH | - | -0.27±0.18 | -0.30±0.20 | -0.47±0.12 | -0.36±0.17 | -0.32±0.17 | 0.412 | p=0.002 |

Values are presented as means ± SEM (n=7).

Abbreviations: CS, cigarette smoking; NS, non-smoking; IQ, IQOS use; LS, lil SOLID use; LH, lil HYBRID use; rMSSD, root mean square of successive RR interval differences; HF, high frequency band (0.15-0.4 Hz); SD1, in Poincaré plot, the standard deviation perpendicular to the line-of-identity; SD2/SD1 ratio, ratio between SD1 and SD2 (in Poincaré plot, the standard deviation along the line-of-identity).

p values were calculated using one-way analysis of variance followed by Bonferroni's *post-hoc* test (for equal variance) or Dunnett's T3 *post-hoc* test (for unequal variance).

Repeated measures analysis of variance was used to calculate the interaction effect.

* (p<0.05), Significant differences between before and other time courses.

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

과 비교해 HTPs 사용 동안 호기 CO 및 COHb 수준은 감소하는 경향을 나타냈지만, 호기 CO 및 COHb 수준에서 유의한 감소는 흡연 중단을 통해서만 달성되었다. 둘째, 혈액역학적 변수들은 모든 세션 내 유의미한 변화가 없었으나, 5일 동안의 담배 흡연과 비교해 흡연 중단을 포함한

IQOS와 lil SOLID 사용은 미주신경 긴장도의 통계적 상승을 유도했다. 또한, 흡연 중단과 lil HYBRID 처치 동안 담배 흡연과 비교해 교감-미주신경 균형에서 미주신경의 지배적 활동이 유의하게 증가되었다. 그러나 안정 시 HR 및 교감신경 흥분도의 유의미한 감소는 흡연 중단에서만

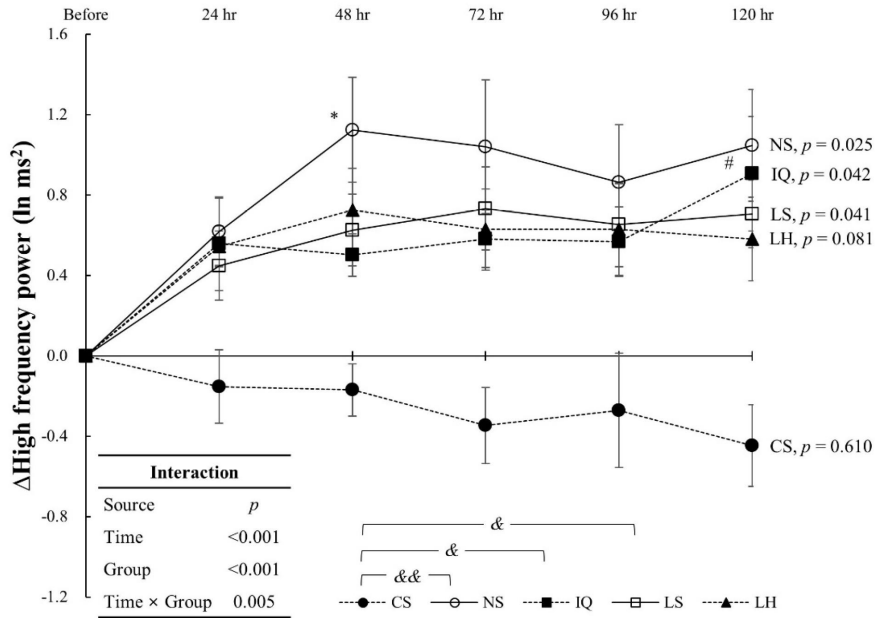


Fig. 2. Variance in log-transformed high frequency power (lnHF) during each session. Abbreviations: CS, cigarette smoking; NS, non-smoking; IQ, IQOS use; LS, lil SOLID use; LH, lil HYBRID use. *p* values were calculated using one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's *post-hoc* test (for equal variance) or Dunnett's T3 *post-hoc* test (for unequal variance). Repeated measures ANOVA was used to calculate the interaction effect. * (*p*<0.05), Statistically significant differences between before and follow up periods by NS condition. # (*p*<0.05), Statistically significant differences between before and follow up periods by IQ condition. & (*p*<0.01) and && (*p*<0.001), Statistically significant differences between CS and other sessions calculated by repeated measures ANOVA with Bonferroni's *post-hoc* test.

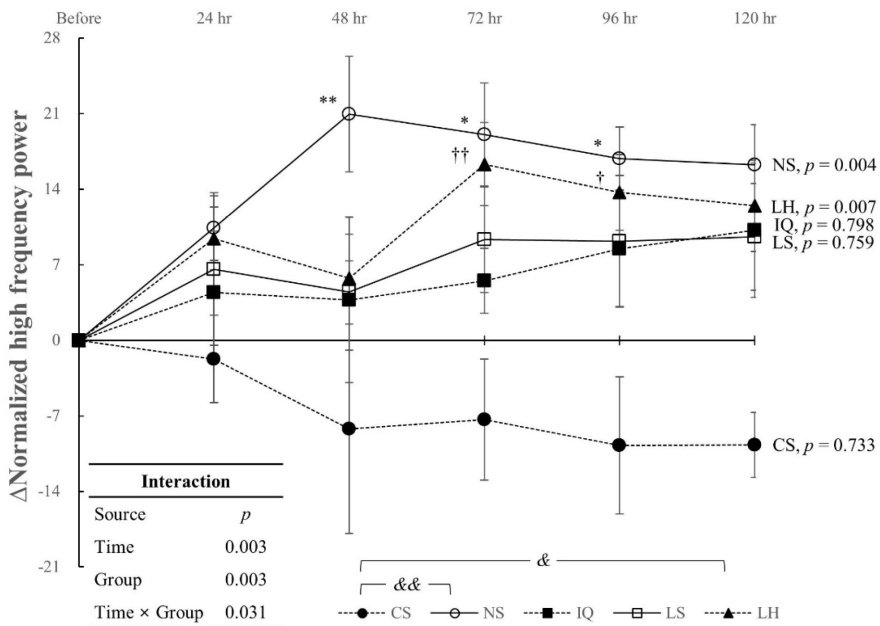


Fig. 3. Variance in normalized high frequency power (HFnu) during each session. Abbreviations: CS, cigarette smoking; NS, non-smoking; IQ, IQOS use; LS, lil SOLID use; LH, lil HYBRID use. *p* values were calculated using one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's *post-hoc* test (for equal variance) or Dunnett's T3 *post-hoc* test (for unequal variance). Repeated measures ANOVA was used to calculate the interaction effect. * (*p*<0.05) and ** (*p*<0.01), Statistically significant differences between before and follow up periods by NS condition. † (*p*<0.05) and †† (*p*<0.01), Statistically significant differences between before and follow up periods by LH condition. & (*p*<0.05) and && (*p*<0.01), Statistically significant differences between CS and other sessions calculated by repeated measures ANOVA with Bonferroni's *post-hoc* test.

나타났다.

담배 연기를 통해 인체로 유입되는 대표적 생체 이물인 CO의 독성으로 인해 흡연자들은 두통, 실신 및 운동실조(ataxia)를 경험할 수 있다[8]. 특히, CO는 산소보다 60배 더 큰 친화력으로 미오글로빈(myoglobin)에 직접 결합함으로써 심근 손상, 심장 기능장애 및 심근 경색을 유발하는 것으로 보고되었다[25]. CO는 불완전 연소의 산물로 알려졌지만, 제조사의 재정지원 연구에서도 IQOS로부터 생성된 에어로졸 내 CO의 존재가 확인되었다[26]. 물론 담배 연기와 비교했을 때 HTPs 에어로졸 내 CO는 훨씬 낮은 수준이었다[26]. 실제 외부 접촉이 차단된 5일 동안 IQOS를 사용한 흡연자들의 COHb 수준은 연소담배를 흡연한 집단과 비교해 77%까지 감소한 것으로 보고되었다[9]. 현재 연구에서도 담배 흡연과 비교해 HTPs 사용으로 전환 시 호기 CO 및 COHb 수준은 즉각적으로 감소하는 경향을 나타냈다. 그러나 흡연 중단만이 호기 CO 및 COHb 수준을 유의하게 감소시켰으며, 상반된 결과는 연구 환경에 기인할 수 있다. 본 연구에서도 CO 수준에 영향을 줄 수 있는 외부 요인을 최소화하기 위해 참여자들에게 HTPs 사용 동안 간접적인 담배 연기 노출을 피하도록 지시했으나, 국내 법규상 지정 흡연 구역에서만 연초 제품을 사용할 수 있어 환경적 요인에 의한 CO 흡입을 완벽히 차단할 수 없었다. 따라서 HTPs 사용에 따른 CO의 인체 수준을 정확히 평가하고자 할 때, 엄격한 통제조건이 필요할 것으로 사료된다.

현재 연구에서, 5일의 HTPs 사용 혹은 흡연 중단에 따른 혈류역학적 변화는 관찰되지 않았다. 담배 흡연은 현저하고 장시간 지속하는 HR 및 BP의 증가를 유도하지만, BP 변동을 조절하는 교감신경계와 압력반사(baroreflex) 간 음성 피드백 고리(negative feedback loop)가 온전한 젊고 건강한 흡연자들에게서 담배 흡연의 혈류역학적 효과는 흡연 5~10분 후 빠르게 안정되거나 감소한다[17]. 20대 남성을 대상으로 담배 흡연의 혈류역학적 효과를 검증한 연구에서도, 흡연집단과 비흡연집단 간 안정 시 SBP와 DBP에서 차이가 없었으며 혈류역학적 변동은 담배 흡연 후 10분째 나타났다[22]. 결국 연구 참여자들이 동맥 압력 수용체의 온전성이 유지되는 건강한 20대 남성이었다는 점, 그리고 측정 시 니코틴의 급성 심혈관 효과를 배제하기 위해 6시간 동안 연초 제품 사용을 중단했던 실험 프로토콜로 인해 세션 간, 세션 내 혈류역학적 변화가 없었던 것으로 판단된다.

심혈관 자율신경 불균형을 유도하는 미주신경 긴장도의 하향 조절과 교감신경 과흥분은 주로 담배 연기 내 미립자 물질들과 니코틴에 기인한 것으로 알려져 있다[17]. HTPs 에어로졸은 담배 연기와 비교해 서로 다른 조성을 나타내는 훨씬 낮은 수준의 미립자 물질을 생성하지만, 연소담배의 대체재로서 도입될 잠재력을 갖추기 위해

니코틴의 효율적 전달을 목적으로 설계되었다[27]. 현재 연구는 HTPs 내 미량이나 실질적으로 존재하는 미립자 물질과 니코틴의 심혈관 효과에도 불구하고, 담배 흡연에서 HTPs사용으로의 단기간 전환이 심장 미주신경 긴장 강화에 도움이 될 수 있다는 사실을 입증했다. 3일 동안 담배 흡연, HTP 사용 및 흡연 중단이 CAR에 미치는 영향을 조사한 Munjal 등의 결과에서도[19], 담배 흡연과 비교해 흡연 중단은 물론 HTP 사용 동안 심장 미주신경 긴장도를 반영하는 HRV 시간 영역지표의 유의한 증가가 보고되었다. 이전 연구와 현재 연구는 각각 장기간과 단기간 HRV 측정 프로토콜을 사용하였기 때문에, 시간 영역[19] 또는 스펙트럼 분석을 통해 서로 다른 CAR 해석 지표들을 제시하고 있지만, 두 연구의 결과는 공통적으로 담배 흡연을 지속하는 대신 HTPs 사용으로의 단기간 전환이 심장 미주신경 긴장의 상향조절을 통해 CAR 개선을 유도한다는 사실을 뒷받침한다. 흥미롭게도 연소담배, EC (59 mg/ml nicotine) 및 IQOS의 약리학적(pharmacokinetic) 분석 결과 각 제품 사용 후 30분 동안[21] 연소담배 심지어 EC와 비교했을 때도 IQOS 사용 후 체내 니코틴 수준은 더 낮았다. 3일 동안 연초 제품 사용 간 CAR을 비교한 Munjal 등[19]의 연구에서는 하루 최대 30개로 제품 사용을 제한하였는데, 각 노출 시기의 종료 후 혈중 니코틴 농도는 담배 흡연과 비교해 HTP 사용 후 유의하게 낮았다. 대조적으로 Haziza 등[9]의 연구에서 외부 출입이 차단된 5일 동안 담배 흡연과 IQOS사용을 비교했을 때 체내 니코틴 수준은 두 제품 간 동등한 수준을 나타냈지만, 4일 및 5일째 참여자들이 사용한 연초 스틱 수는 연소담배보다 유의하게 많았다. 현재 연구에서는 참여자들에게 각 제품의 임의 사용을 허용했지만, 소비한 담배 또는 각 HTPs 연초 스틱의 일일 사용량에서 유의한 차이는 없었다. 이 결과들은 일회성 HTP 사용이 담배 흡연과 비교해 더 적은 니코틴을 인체에 전달하기 때문에[21], 연초 스틱 혹은 담배 수의 일일 소비량이 동등할 경우 체내 니코틴 농도는 HTPs 사용 동안 담배 흡연에 비해 감소할 수 있다는 사실을 암시한다. 결론적으로, 현재 연구에서 5일 동안 연소담배 대신 HTPs 사용으로의 전환 시 관찰되는 CAR 개선은 심장 미주신경 긴장도 강화가 주도하며, 이 결과는 담배 연기와 비교해 HTPs 에어로졸 내 현저하게 낮은 미립자 물질 수준과 약화된 니코틴의 심혈관 효과에 기인한 것으로 해석될 수 있다. 본 연구의 결과에서 간과할 수 없는 또 다른 중요 정보는 흡연 중단만이 안정 시 HR과 HRV의 교감신경 흥분도 지표의 유의한 감소를 유도했다는 사실이다. 시간 영역 분석에 한정하여 교감신경관련 지표들을 평가하지 않았지만, Munjal 등[19]의 연구에서도 담배 흡연과 비교해 HTP 사용은 HR의 감소를 유도하지 못했던 반면, 흡연 중단 시 HR은 통계적으로 감소했다. HR이 교감-미주신경 균형으로 조정된다는 사실을 감안할 때, 이

같은 결과들은 HTPs 사용으로의 전환이 흡연 중단만큼 완전한 심혈관 위험 완화효과를 유도하지 못한다는 사실을 뒷받침한다.

현재 연구는 칼날, 침 혹은 실린더 형상의 가열기 또는 액상의 첨가 등 설계상 차이가 있는 세 가지 HTPs를 시험 제품으로 활용했다. HTPs에 적용된 액상은 EC 액상에 주입되는 프로필렌글리콜(propylene glycol)과 글리세롤(glycerol)로, 이 물질들은 뚜렷한 심혈관 효과를 유발하지 않는다[2]. 따라서 연소 없이 연초를 가열하여 인체 위해성을 낮춘다는 HTPs의 근본적 도입 배경에서 알 수 있듯이 연초의 가열 온도가 HTPs로 유도되는 심혈관 효과의 중요한 결정인자일 수 있다. 그러나 현재 연구에서 CAR 개선에 있어서 HTPs 간 우열을 가릴 수 있는 결과는 찾을 수 없었다. 연초 내 자연적으로 존재하는 니코틴은 약 300 °C에서 기화되기 때문에[7], 현재 연구에서 시험된 세 가지 HTPs는 니코틴의 효율적 전달을 위해 대략 300 °C 이상으로 연초를 가열할 것으로 예측된다. 실제 IQOS 가열기 작동온도는 350 °C 범위로 연초 스틱에서 측정된 온도는 약 300 °C이다[27]. 본 연구에서 각 HTPs 사용에 따른 통계적 변화가 확인된 HRV 스펙트럼 지표들은 모두 미주 신경 긴장도를 반영하는 HF 유래 지표들이었다는 점에서, 시험된 HTPs 제품 간 가열 온도는 심혈관 위험 완화효율에 영향을 미칠 만큼 현저한 차이가 없는 것으로 가정되지만, 각각의 연초 스틱 성분들의 분석과 함께 인체 위해성 저감을 위한 최적 가열 온도의 탐색은 여전히 해결되지 않은 과제로 남아있다.

본 연구는 몇몇 제한점을 내포하고 있다. 현재 연구는 짧은 기간 동안 담배 흡연에서 HTPs 사용으로의 전환에 따른 CAR 변화를 추적한 결과로써, HTPs의 장기간 사용에 따른 심혈관 안전성은 여전히 검증의 대상으로 남아있다. 현재까지 HTPs 이전에 연소담배의 대안으로 도입된 EC초차 장기간 심혈관 안전성에 관한 증거가 부족한 상황으로, 심지어 HTPs의 경우 급성 인체 반응에 대한 검증조차 초기 단계에 있다. 이러한 배경으로 본 연구는 HTPs의 단기간 사용에 따른 CAR 변화를 추적하여 HTPs의 장기간 심혈관 효과를 예측할 수 있는 새로운 단서를 제공했다. 본 연구는 상대적으로 작은 표본 크기의 건강한 20대 남성 흡연자만을 연구대상으로 설정했기 때문에 성, 나이 및 만성질환이 있는 집단들에게 일반화될 수 없다. 그러나 현재 연구는 동질의 인구통계학적 특성을 나타내는 습관성 흡연자들을 선별하고 무작위 교차설계를 통해 통계적 검정력을 충족한 표본 수를 확보함으로써, HTPs 사용에 따른 심혈관 효과를 과학적으로 설명하고 있다.

결론적으로 현재 연구는 습관성 흡연자들에게서 흡연 중단만큼 완전하지는 않지만, 담배 흡연 대신 HTPs 사용으로의 단기간 전환이 주로 심장 미주신경 긴장도 강화로 주도되는 CAR 개선에 도움이 될 수 있다는 사실을 규명

했다. 그러나 5일 시험에서 흡연 중단만이 안정 시 HR과 교감신경 흥분도를 유의하게 감소시켰으며, HRV의 미주신경 긴장도 관련 지표들의 일관된 증가를 유도했다는 점을 주지할 필요가 있다. 나아가 논쟁의 여지가 있지만 니코틴의 심혈관 안전성에 관한 문제가 끊임없이 제기되고 있다는 점[3]을 고려할 때, 니코틴 함유 제품의 장기간 사용은 권장될 수 없다. 특히, 일회성 노출 후 체내 니코틴 농도에서 알 수 있듯이[21], HTPs의 니코틴 효율성은 연소담배 수준에 미치지 못할 수 있다는 점에 주의해야 한다. 흡연 욕구를 자극하는 니코틴의 비효율적 전달은 결국 HTPs의 일일 사용량을 증가시켜, 본 연구에서 도출된 심혈관 위험의 완화효과를 상쇄시킬 수 있다. 따라서 담배 흡연으로 야기되는 심혈관 문제를 완화하기 위한 대안으로 HTPs의 활용은 연소담배의 일상 소비량을 초과하지 않는 범위 내 사용을 권고할 수 있다. 또한, 장기적 사용에 대한 안전성이 확보되지 않는 한, HTPs가 흡연자들에게 담배 흡연과 연관된 건강 문제를 완화할 수 있는MRTP로 인식되어서는 안 될 것이다.

감사의 글

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

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with no financial or proprietary interests in any material discussed in this article.

References

1. 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.
2. 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.
3. Benowitz, N. L. and Burbank, A. D. 2016. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc. Med.* **26**, 515-523.
4. Berg, C. J., Romm, K. F., Bar-Zeev, Y., Abroms, L. C., Klinkhammer, K., Wysota, C. N., Khayat, A., Broniatowski, D. A. and Levine, H. 2023. IQOS marketing strategies

- in the USA before and after US FDA modified risk tobacco product authorisation. *Tob. Control* **32**, 418-427.
5. Braun, M., Koger, F., Klingelhofer, D., Muller, R. and Groneberg, D. A. 2019. Particulate matter emissions of four different cigarette types of one popular brand: Influence of tobacco strength and additives. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **16**, 263.
 6. Chang, J. T., Anic, G. M., Rostron, B. L., Tanwar, M. and Chang, C. M. 2021. Cigarette smoking reduction and health risks: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob. Res.* **23**, 635-642.
 7. Cozzani, V., Barontini, F., McGrath, T., Mahler, B., Nordlund, M., Smith, M., Schaller, J. P. and Zuber, G. 2020. An experimental investigation into the operation of an electrically heated tobacco system. *Thermochim. Acta* **684**, 178475.
 8. Dorey, A., Scheerlinck, P., Nguyen, H. and Albertson, T. 2020. Acute and chronic carbon monoxide toxicity from tobacco smoking. *Mil. Med.* **185**, e61-e67.
 9. Haziza, C., de La Bourdonnaye, G., Skiada, D., Ancerewicz, J., Baker, G., Picavet, P. and Ludicke, F. 2016. Evaluation of the tobacco heating system 2.2. part 8: 5-day randomized reduced exposure clinical study in Poland. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **81**, S139-S150.
 10. Kang, H. 2015. Sample size determination for repeated measures design using G Power software. *Anesth. Pain Med.* **10**, 6-15.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Kim, M. S. and Paek, Y. J. 2008. Psychometric tools related to the assessment of nicotine dependence and withdrawal symptoms. *Kor. J. Fam. Med.* **29**, 315-324.
 14. Lee, C. M. 2020. The impact of heated tobacco products on smoking cessation, tobacco use, and tobacco sales in South Korea. *Kor. J. Fam. Med.* **41**, 273-281.
 15. Lorensia, A., Muntu, C. M., Suryadinata, R. V. and Septiani, R. 2021. Effect of lung function disorders and physical activity on smoking and non-smoking students. *J. Prev. Med. Hyg.* **62**, E89.
 16. Makhoul, N., Avivi, I., Barak Lanciano, S., Haber Kapsnel, E., Bishara, H., Palacci, H., Chaiat, C., Jacob, G. and Nussinovitch, U. 2020. Effects of cigarette smoking on cardiac autonomic responses: a cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**, 8571.
 17. 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.
 18. Miller, C. R., Xu, S. S., Smith, D. M., Sutanto, E., Goniewicz, M. L., Quah, A. C. and Fong, G. T. 2022. Assessing use of inhalable nicotine products within complex markets: the dilemma of heated tobacco products. *Tob. Control* **0**, 1-7
 19. Munjal, S., Koval, T., Muhammad, R., Jin, Y., Demmel, V., Roethig, H. J., Mendes, P. and Unverdorben, M. 2009. Heart rate variability increases with reductions in cigarette smoke exposure after 3 days. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* **14**, 192-198.
 20. Ohta, Y., Kawano, Y., Hayashi, S., Iwashima, Y., Yoshihara, F. and Nakamura, S. 2016. Effects of cigarette smoking on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in treated hypertensive patients. *Clin. Exp. Hypertens.* **38**, 510-513.
 21. Phillips-Waller, A., Przulj, D., Pesola, F., Smith, K. M. and Hajek, P. 2021. Nicotine delivery and user ratings of IQOS heated tobacco system compared with cigarettes, Juul, and refillable e-cigarettes. *Nicotine Tob. Res.* **23**, 1889-1894.
 22. Ragueneau, I., Michaud, P., Démolis, J. L., Moryusef, A., Jaillon, P. and Funck-Brentano, C. 1999. Effects of cigarette smoking on short-term variability of blood pressure in smoking and non-smoking healthy volunteers. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **13**, 501-507.2300
 23. Riebe, D., Ehrman, J. K., Liguori, G. and Magal, M. eds. 2017. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, pp. 61-65, 10th ed., PA: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA
 24. Robichaud, M. O., Puryear, T., Cohen, J. E. and Kennedy, R. D. 2023. How media stories in low-and middle-income countries (LMICs) discussed the US Food and Drug Administration's (FDA's) modified risk tobacco product (MRTP) order for IQOS. *Nicotine Tob. Res.* ntd092.
 25. Rose, J. J., Wang, L., Xu, Q., McTiernan, C. F., Shiva, S., Tejero, J. and Gladwin, M. T. 2017. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **195**, 596-606.
 26. 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.
 27. Smith, M. R., Clark, B., Ludicke, F., Schaller, J. P., Vanscheeuwijck, P., Hoeng, J. and Peitsch, M. C. 2016. Evaluation of the tobacco heating system 2.2. Part 1: description of the system and the scientific assessment program. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **81**, S17-S26.
 28. Soleimani, F., Dobaradaran, S., De-la-Torre, G. E., Schmidt, T. C. and Saeedi, R. 2022. Content of toxic components of cigarette, cigarette smoke vs cigarette butts: a comprehensive systematic review. *Sci. Total Environ.* **813**, 152667.
 29. Wong, E. T., Kogel, U., Veljkovic, E., Martin, F., Xiang,

Y., Boue, S., Vuillaume, G., Leroy, P., Guedj, E., Rodrigo, G., Ivanov, V. I., Hoeng, J., Peitsch, M. C. and Vanscheeuwijck, P. 2016. Evaluation of the tobacco heating system 2.2. part 4: 90-day OECD 413 rat inhalation study with

systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects compared with cigarette smoke. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **81**, S59-S81.

초록 : 담배 흡연에서 가열담배 사용으로의 단기간 전환에 따른 심장 자율신경 반응

김동규¹ · 김맹규^{1,2*}

(¹경북대학교 스포츠과학연구소, ²경북대학교 사범대학 체육교육과 스포츠의학실)

가열담배(heated tobacco products, HTPs) 에어로졸 내 유해 성분들의 수준은 담배 연기와 비교해 현저히 낮은 것으로 보고되었지만, HTPs 사용이 담배 흡연과 연관된 심혈관 위험을 완화할 수 있는지는 불분명하다. 현재 연구는 습관성 흡연자들을 대상으로 담배 흡연에서 HTPs 사용으로의 단기간 전환이 심장 자율신경 조절(cardiac autonomic regulation, CAR)에 미치는 영향을 탐색하기 위한 목적으로 수행되었다. 건강한 20대 남성 흡연자 7명은 5일 동안 담배 흡연(cigarette smoking, CS), 3가지 서로 다른 HTPs 사용(IQOS use, IQ; lil SOLID use, LS; lil HYBID use, LH) 혹은 흡연 중단(non-smoking, NS)으로 구성된 개방표지, 무작위 교차설계 시험을 완료했다. 각 세션은 1주의 세척 기간으로 분리되었으며, 세션당 할당된 제품 사용 전과 사용 후 24, 48, 72, 96 및 120시간에서 생체 이물[CO (carbon monoxide) and COHb (carboxyhemoglobin)], 혈류역학적 변인(systolic and diastolic blood pressure) 및 CAR 조절을 반영하는 HRV (heart rate variability) 지표들의 수준이 평가되었다. 호기 CO 및 COHb 수준은 NS에서만 통계적으로 유의하게 감소했다. 모든 세션 내 혈류역학적 변인에서 통계적 변화는 없었다. 그러나 HRV 스펙트럼 분석에서 lnHF (log-transformed high frequency, lnHF)는 NS를 포함한 IQ와 LS에서 유의하게 증가하였으며, HFnu (normalized HF)는 NS와 LH에서 통계적으로 증가하였다. lnHF와 HFnu는 각각 세션 간 시간에 따른 유의한 상호작용효과를 나타냈다. 현재 연구는 습관성 흡연자들에게서 HTPs 사용으로의 단기간 전환이 담배 흡연에 의한 심장 미주신경 긴장도 저하를 개선하여 CAR에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.