

論 文 内 容 要 旨

Smoking status and endothelial function in
Japanese men

(日本人男性における喫煙状況と血管内皮機能)
Scientific Reports, in press.

主指導教員：中野 由紀子教授
(医系科学研究科 循環器内科学)

副指導教員：東 幸仁教授
(原爆放射線医科学研究所ゲノム障害病理)

副指導教員：栗栖 智准教授
(医系科学研究科 循環器内科学)

橋本 東樹

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【目的】

これまでの研究で、喫煙により low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) の上、high-density lipoprotein cholesterol の低下、カテコラミンの上昇、フィブリノーゲンの増加、血小板凝集能の増強、活性酸素の増加、インスリン抵抗性の増加、Rho キナーゼの活性化を引き起こしアテローム性動脈硬化症の発症に重要な役割を果たしていると考えられている。また、血管内皮機能障害は、動脈硬化発症の第一段階であることが知られている。Flow-mediated vasodilation (FMD) は、血管内皮機能を非侵襲的に評価する方法として確立しており、心血管病発症の独立した予測因子であると報告されている。喫煙者では、FMD が低下しており、喫煙自体が血管内皮機能障害の独立した危険因子であることも確認されている。

しかし、喫煙の程度と血管内皮障害の関連は明らかでない。今回、FMD を用いて喫煙状況と血管内皮機能との関連を検討した。

【方法】

Flow-mediated vasodilatation Japan Registry からの 4161 人と Hiroshima University Registry の 1989 人の合計 6150 人を対象とした。エストロゲンの値によって血管内皮機能が変化すること、さらに、月経周期が聴取されていないことより、本研究では、女性 (1387 人) を除外した。また、これまでの研究において、禁煙により血管内皮機能が改善することが示されており、今回の研究の対象者は禁煙期間が不明であったため、過去喫煙者 (1442 人) も除外した。FMD が正確に計測できなかった 226 人、喫煙状況が不明である 886 人を除外し、最終的に 2209 人を対象とした。対象者は、pack-year によって、以下の 5 群に分類された： never smoker 群 (0)、light smoker 群 ($0 < \text{pack-year} \leq 10$)、moderate smoker 群 ($10 < \text{pack-year} \leq 20$)、heavy smoker 群 ($20 < \text{pack-year} \leq 30$)、excessive smoker 群 ($30 \leq \text{pack-year}$)。各群の患者背景と FMD を比較し、さらに、FMD が全体の lower quartile である 4.08%未満となるオッズ比を分析し、年齢、body mass index、収縮期血圧、LDL-C、血糖値、募集期間を調整して、多変量解析を行った。

【結果】

2209 人中、973 人 (44.1%) が高血圧、1059 人 (47.9%) が脂質異常症、262 人 (11.9%) が糖尿病で、250 人 (11.3%) に心血管病の既往があった。平均年齢は、 48 ± 14 歳であった。単変量解析では FMD と pack-year は有意な負の相関を認めた ($r = -0.16$, $P < 0.001$)。多変量解析では、リスク因子を調整すると、FMD と pack-year の関連は有意であった。FMD 値は、never smoker 群で $6.6 \pm 3.4\%$ 、light smoker 群で $6.8 \pm 3.0\%$ 、moderate smoker 群で $6.5 \pm 2.9\%$ 、heavy smoker 群で $5.9 \pm 2.9\%$ 、excessive smoker 群で $4.9 \pm 2.7\%$ であり、heavy smoker 群と excessive smoker 群では、never smoker 群に比し、有意に低値であった (それぞれ $P = 0.02$ と $P < 0.001$)。また、FMD 値は、light smoker 群で、heavy smoker 群と excessive smoker 群に比し、有意に高値であった (それぞれ $P = 0.04$ と $P < 0.001$)。FMD が全体の lower quartile である 4.08%未満となるオッズ比を分析した多変量解析では、リスク因子を調節すると、excessive

smoker 群でのオッズ比が有意に高値であった（オッズ比：1.95、95%信頼区間：1.42-2.67; $P<0.001$ ）。

【考察】

本研究では excessive smoker 群の FMD は非喫煙者群の FMD よりも約 1%減少した。以前報告されたメタアナリシスにより、FMD 値が 1%減少すると、リスク因子とは無関係に、心血管イベントのオッズ比が約 13%増加すること知られており、実際に本研究では excessive smoker グループの脳心血管イベントの既往は非喫煙者群よりも高いものであった。

また、喫煙が血管内皮機能を障害するメカニズムは複雑で多因子的であるが、喫煙によって血管内皮障害を引き起こすメカニズムの仮説がいくつか報告されている。それらの報告を元によると、酸化ストレスの活性化と抗酸化システムの減衰の両方が作用し、NO のバイオアベイラビリティの低下をもたらし、喫煙者の血管内皮機能障害を引き起こすことを示唆している。

喫煙量の増加に伴い血管内皮機能が障害されていること示された。リスク因子の調整後、軽度・中等度・重度の喫煙は、血管内皮障害と関連していなかった。喫煙とリスク因子が互いに関連する交絡因子であることはよく知られているが、リスク因子を調整した後でも、過度の喫煙は、血管内皮障害と関連していることが認められた。