

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	橋本 東樹
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1、2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査	教授 吉 栖 正 生	印	
審査委員	教授 田 中 純 子		
審査委員	准教授 高 崎 泰 一		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>これまでの研究で，喫煙により low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) の上昇，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 dilation (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。</p> <p>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。</p> <p>Flow-mediated 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，2209 人を最終的な対象とした。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。</p> <p>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</p>			

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； $P<0.001$ ）。

本研究では、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が示された。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。

以上の結果から、喫煙量の多い男性において、喫煙は、血管内皮機能障害に関与していることが示唆された。本論文は、禁煙は、心血管病あるいは心血管イベント発症抑制に重要であるが、喫煙量が多いほど、心血管病あるいは心血管イベントを惹起するリスクがより高まることを示した臨床的意義の極めて高い研究である。審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。