

# (井上 圭太) 論文内容の要旨

主 論 文

## Early effects of smoking cessation and weight gain on plasma adiponectin levels and insulin resistance

(禁煙とそれに伴う体重増加が血漿アディポネクチンとインスリン抵抗性におよぼす早期の影響)

井上圭太、竹島史直、門田耕一郎、依田彩文、龍田洋一、長浦由紀、  
吉岡寿麻子、中道聖子、中尾一彦、大園恵幸

Internal Medicine : in press, 2010

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻  
(主任指導教員：大園恵幸教授)

### 緒 言

喫煙は、心血管疾患を含む様々な疾病の主要因子であり、インスリン抵抗性の増大や、血管炎、脂質過酸化、血管内皮機能障害などを通じて動脈硬化を進展させる。一方、抗動脈硬化作用、抗炎症作用、インスリン感受性亢進作用に参与している物質として、アディポサイトの一種であるアディポネクチンが動脈硬化抑制に作用する物質として注目されている。喫煙者では非喫煙者と比べ分泌が低下していると報告されており、禁煙により低下したアディポネクチン分泌が改善され、動脈硬化を抑制することが期待される。

しかし一方で、禁煙は体重増加を来すことが様々な研究で報告されており、体重増加は、脂質や血圧、インスリン抵抗性などの悪化に関連し動脈硬化進展に作用し心血管疾患発症のリスクになり得る。そこで本研究では、禁煙による動脈硬化抑制の効果と、禁煙に伴う体重増加による動脈硬化進展の影響について、動脈硬化に関連する因子であるアディポネクチンとインスリン抵抗性を中心に検討を行った。

### 対象と方法

禁煙治療を希望する男性の禁煙外来受診者 50 名を対象とした。著明な肥満、コントロール不良の高血圧、糖尿病などの動脈硬化に関する疾患の罹患者は除外した。

研究参加に同意を得た喫煙者に対し、ニコチンパッチ(ニコチネル TTS)による 8 週間のニコチン代替療法による治療を行った。治療開始前、治療終了 1 週間後、治療終了 9 週間後に、以下の項目について測定した。臨床項目検査として、喫煙量、身長、体重、Body mass index (BMI)、血清脂質、アディポネクチンおよびインスリン抵抗性

指標として Homeostasis model assessment ratio (HOMA-R) 等を測定した。動脈硬化検査として、頸動脈内膜中膜複合体 (C-IMT: Carotid Intima-Media Thickness) ・ 心臓足首血管指数 (CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index) ・ 足関節上腕血圧比 (ABI: Ankle Brachial Index) ・ 血流依存性血管拡張反応 (FMD: Flow Mediated Dilatation) による比較検討を行った。統計学的分析は、student's t-test にて  $p < 0.05$  を統計学的有意差ありと判定した。

## 結 果

50 人の男性喫煙者が禁煙治療を受け、28 人が禁煙治療終了 9 週間後まで禁煙を達成したため、その 28 人について検討を行った。禁煙治療前と比べ、BMI が治療終了 1 週間後に有意に増加し ( $0.7 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ ,  $P < 0.001$ )、その後治療終了 9 週間までにさらに有意に増加した ( $0.2 \pm 0.4 \text{ kg/m}^2$ ,  $P = 0.005$ )。アディポネクチンは、治療前と比べ治療終了 1 週間後には増加したが有意差は認めなかった。治療終了 1 週間後と治療終了 9 週間後の比較では、有意に減少した ( $0.4 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ ,  $P = 0.02$ )。HOMA-R においては、治療前と比べ治療終了 1 週間後・9 週間後と徐々に増加したが、有意差は認めなかった。動脈硬化検査では、有意差は認めなかった。

次に、28 人を治療前と比べ治療終了 9 週間後の BMI 増加率を 3% で区切り、体重増加群 ( $n = 18$ )、体重維持群 ( $n = 10$ ) の 2 群に分け比較検討した。アディポネクチンにおいては、体重増加群では治療前から治療終了 1 週間後では有意差はないが増加し、治療終了 1 週間後から治療終了 9 週間後にかけては有意に減少した ( $0.8 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ ,  $P = 0.002$ )。一方で体重維持群では、有意差は認めないが治療前と比べ、治療終了 1 週間後・9 週間後と徐々に増加した。HOMA-R においては、体重増加群では治療前と比べ、治療終了 1 週間後・9 週間後と徐々に増加を認め、治療 9 週間後には有意差をもって増加した ( $0.4 \pm 0.7$ ,  $P = 0.01$ )。一方で体重維持群においては、治療前と比べ、治療終了 1 週間後、9 週間後ともにほとんど変化が認められなかった。

## 考 察

本研究において禁煙により治療終了 1 週間後にはアディポネクチンが有意差は認めないが増加し、その後治療終了 9 週間後には有意に減少していることからアディポネクチン低下の要因が働いていることが示唆された。その要因として禁煙後の体重増加の影響を検討するために体重増加群と維持群に分け比較検討を行った。その結果、体重維持群では、アディポネクチン、HOMA-R とともに横ばいであるのに対し、体重増加群で治療終了 1 週間後から 9 週間後にかけてアディポネクチンが有意に減少し、HOMA-R も増加傾向にあった。

これらのことから禁煙によりアディポネクチンおよびインスリン抵抗性が改善し動脈硬化抑制効果が期待されたが、体重増加を来すことによりこれらの指標が悪化し、逆に動脈硬化進展の結果をもたらす可能性が示唆された。以上により禁煙による動脈硬化抑制の効果を最大限に得るためには、禁煙に併せて体重増加を抑えることが重要であることが示唆された。