

喫煙と肥満の包括的心血管リスク評価法確立 —喫煙特異的酸化ストレス指標と肥満・インスリン抵抗性指標による 2元的評価法—

京都医療センター展開医療研究部

研究室長 和田 啓道

(共同研究者)

京都医療センター展開医療研究部

部長 長谷川 浩二

京都医療センター循環器科

診療科長 赤尾 昌治

京都医療センター循環器科

医長 阿部 充

はじめに

喫煙と肥満・メタボリックシンドローム (MetS) はそれぞれ独立した心血管病の危険因子であり、健康増進のために喫煙者においては禁煙が、メタボリックシンドローム患者においては減量が推奨されている。喫煙は急性心筋梗塞のリスクを上昇させ⁽¹⁾、禁煙後の心血管リスクは2年以内に低下する⁽²⁾。しかしながら、禁煙により少なくとも数年の間は肥満の割合が増えることについてはよく知られており^(3, 4)、MetS患者に禁煙療法を試みた際に肥満が増悪する可能性がある。喫煙は活性酸素種 (ROS) による酸化ストレスを増大させ、肥満・MetSにおける内臓脂肪増加は炎症増大を伴う。従って、禁煙実施の際には、喫煙特異的な酸化ストレスの軽減のみならず、体重増加が惹起する炎症についても把握する必要があり、各々を鋭敏に反映するバイオマーカー開発が極めて有効と考えられる。

新規酸化 LDL のひとつ、 α 1-Antitrypsin-LDL (AT-LDL) は酸化された α 1-Antitrypsin と LDL の複合体である。 α 1-Antitrypsin はセリン-プロテアーゼ阻害因子であり、プロテアーゼによる組織障害に対して保護的に働く。 α 1-Antitrypsin は喫煙により酸化され、その組織保護作用を失う。 α 1-Antitrypsin は酸化単球をリクルートし活性化させる他、慢性閉塞性肺疾患の病態にも関わっている。AT-LDL はヒト血清と動脈硬化プラークにも存在する⁽⁵⁾。しかしながら血清 AT-LDL レベルと喫煙を含む動脈硬化危険因子との関連は不明である。

最近、我々は可溶性血管内皮増殖因子 (VEGF) 受容体 soluble VEGFR-2 (sVEGFR-2) の血清レベルがメタボリックシンドローム患者において上昇していることを見出した。興味深いことに、血清 sVEGFR-2 レベルの最強の独立した規定因子はインスリン抵抗性の指標 HOMA-IR であった⁽⁶⁾。sVEGFR-2 は禁煙後の肥満に伴うインスリン抵抗性の増悪に関連している可能性がある。

本研究では、喫煙特異的な新規酸化ストレスマーカーと、禁煙に伴う体重増加・炎症増悪を検出する新しいバイオマーカーを開発し、両者を組み合わせることで、心血管疾患の総合的なリスク評価法確立を目指す。

方法

1) 横断研究

2007年4月から2010年2月までに、京都医療センター 禁煙外来、健診センター、循環器外来を受診して同意した連続する喫煙者163名と非喫煙者（過去1年以上喫煙していない方）80名を登録して横断研究を行った。血清を採取し、様々なバイオマーカーを測定した。除外基準は、急性冠症候群、3か月以内の心筋梗塞または脳梗塞、炎症性疾患、熱性疾患、重度の腎障害、重度の肝障害とした。

2) 禁煙介入研究

上記の喫煙者163名の内、156名が禁煙外来で3ヶ月間の標準的な禁煙治療を試み、67名が成功した。禁煙前後で様々なバイオマーカーを測定した。

結果

1) 喫煙者は、若く、男性の比率が高く、やや痩せており、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールが有意に低かった。しかし血圧に有意差はなかった（表1）。非喫煙者と比較して、喫煙者では高感度CRP（hsCRP）、血管内皮増殖因子（VEGF）が有意に高く、adiponectin、leptinは有意に低かった。しかしながら、可溶性VEGF受容体1（sVEGFR-1）、sVEGFR-2は両群間で有意差がなかった。AT-LDLともう一つの酸化LDLであるserum amyloid-A-LDL（SAA-LDL）は共に喫煙者において有意に上昇していた（図2）。

喫煙者と非喫煙者で有意差のあった年齢、性別、BMI、拡張期血圧、HDL-C、leptin、adiponectin、VEGF、SAA-LDL、AT-LDL、Brinkmann indexを含む、多重ロジスティック回帰分析を行った。LDL-CとhsCRPはAT-LDL、SAA-LDLと相関が非常に強く、多重共線性の問題から除外した。その結果、喫煙と独立して関連しているのは、AT-LDLレベル（OR: 16, 95% CI: 4-47, $p < 0.0001$ ）、年齢（OR: 0.92, 95% CI: 0.87-0.96, $p = 0.0001$ ）、HDL-C（OR: 0.94, 95% CI: 0.89-0.98, $p = 0.004$ ）、Brinkmann index（OR: 1.003, 95% CI: 1.001-1.004, $p < 0.0001$ ）であった⁽⁷⁾。

2) 禁煙成功によりBMIとHDL-Cは有意に上昇した（表2）。禁煙前後でhsCRP、adiponectin、

表1. 患者背景

	非喫煙者	喫煙者	P
Number of patients, n	80	163	-
Age, y	65±1	59±1	0.002
Male gender, %	51	75	0.0002
BMI, kg/m ²	24.3±0.4	23.4±0.4	0.047
Systolic blood pressure, mmHg	125±2	128±1	0.2
Diastolic blood pressure, mmHg	70±1	74±1	0.01
Hemoglobin A1c, %	5.4 [5.3-5.8]	5.5 [5.2-6.2]	0.3
LDL-C, mg/dL	119±4	96±2	<0.0001
HDL-C, mg/dL	62±2	49±1	<0.0001
Brinkman index	277±55	1,074±159	<0.0001

図1. 喫煙者と非喫煙者における血清hsCRP, adiponectin, leptin, VEGF, sVEGFR-1, and sVEGFR-2 レベルの比較

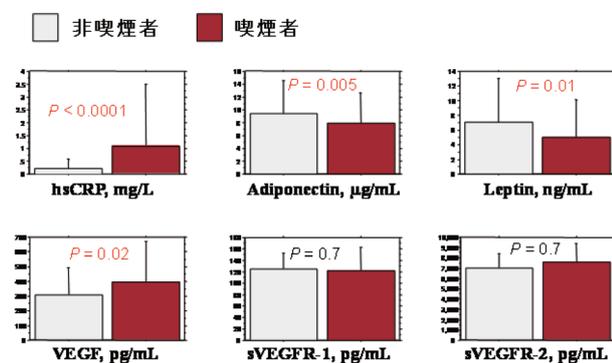
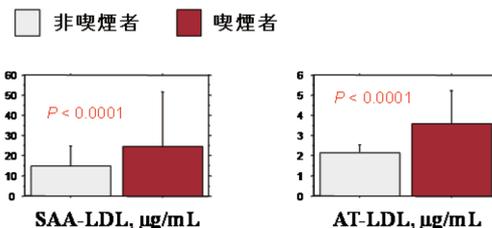


図2. 喫煙者と非喫煙者における血清AT-LDL、SAA-LDLレベル



sVEGFR-1 は有意な変化がなかった。しかしながら、肥満、インスリン抵抗性に関連する leptin、VEGF、sVEGFR-2 は禁煙後に有意に上昇していた (図3)。

興味ぶかいことに、禁煙前後で SAA-LDL は有意差がなかったが、AT-LDL は有意に低下していた (図4)。

考察

新規酸化 LDL のひとつ AT-LDL は喫煙者で上昇しており、禁煙により比較的速やかに低下した。すなわち、AT-LDL は喫煙に密接に関連した酸化 LDL である。しかしながら、炎症指標である hsCRP は有意な低下を示さなかった。禁煙後に CRP が正常化するには 5 - 10 年かかると言われている。この機序については不明であるが、禁煙後の肥満に伴う炎症が原因の一つと考えられている。しかしながら、禁煙後に急性冠症候群のリスクは速やかに低下することが知られている。AT-LDL は禁煙後の心血管リスクを反映した喫煙特異的な酸化ストレスマーカーとして役立つかもしれない。

禁煙後の肥満は 2 型糖尿病の発症率上昇につながる。今回我々は禁煙後に BMI と共に、leptin、VEGF、sVEGFR-2 が有意に上昇することを示した。VEGF は肥満の病態に不可欠であり、内臓脂肪の増大を反映しているかもしれない。Leptin、sVEGFR-2 は共にインスリン抵抗性に関連しており、禁煙後の糖尿病発症を予測する指標として有用である可能性がある。今後の長期間のフォローアップ研究が必要である。

最後に、本研究で新規酸化 LDL のひとつ AT-LDL が喫煙特異的な酸化ストレスマーカーであることを示した。またインスリン抵抗性に関連している leptin や sVEGFR-2 が禁煙後の肥満に伴って上昇していることを見出した。これらの喫煙と肥満に関連した二元的なバイオマーカーを活用することで、禁煙後の心血管リスクと糖尿病発症リスクを包括的に管理出来る可能性が示唆された。

要約

新規酸化 LDL のひとつ、 α 1-Antitrypsin-LDL (AT-LDL) は喫煙者血清で上昇しており、多変量解析でも喫煙と密接に関連していることが明らかとなった。また AT-LDL は禁煙により速やかに低下し

表2. 禁煙の効果

	Baseline	After 3 M	P
Age, y	64±1	-	-
Male/Female, n	60/7	-	-
BMI, kg/m ²	23.5±0.4	23.8±0.4	0.006
Systolic blood pressure, mmHg	129±2	128±2	0.5
Diastolic blood pressure, mmHg	74±1	73±1	0.2
Hemoglobin A1c, % ^a	5.8±0.1	5.8±0.1	0.9
LDL-C, mg/dL	111±3	116±3	0.052
HDL-C, mg/dL	51±2	54±2	0.0007

図3. 禁煙成功前後のhsCRP, leptin, adiponectin, VEGF, sVEGFR-1, and sVEGFR-2 レベル

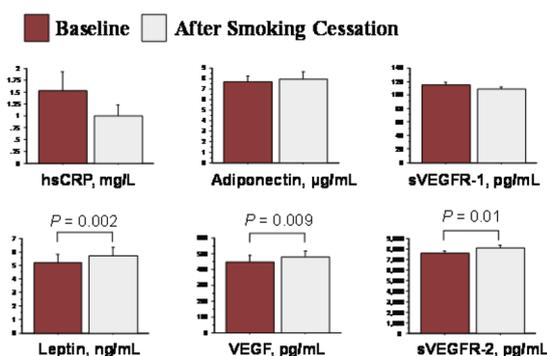
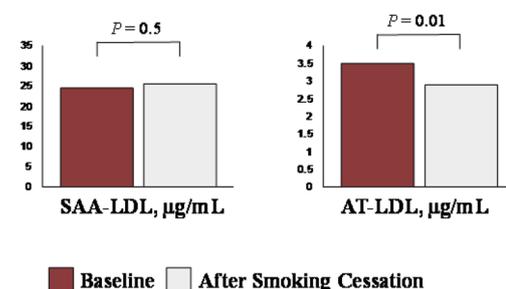


図4. 禁煙前後の血清AT-LDL、SAA-LDLレベル



た。すなわち、AT-LDLは喫煙特異的酸化ストレスマーカーとして、禁煙後の心血管リスク評価に有用である可能性が示唆された。禁煙後の肥満は糖尿病発症のリスク上昇につながっている。禁煙後にBMIと共にインスリン抵抗性に関連したleptin、sVEGFR-2が有意に上昇した。これらのバイオマーカーは禁煙後の糖尿病発症予知に役立つ可能性がある。AT-LDLとleptin/sVEGFR-2を用いた二元的リスク管理法は喫煙患者の禁煙指導後の心血管リスクおよび糖尿病発症リスクを低下させるのに有効である可能性がある。

文 献

1. Kawano H, Soejima H, Kojima S, Kitagawa A, Ogawa H; Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J.* 2006; 70: 513-7.
2. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol.* 2005; 161: 170-9.
3. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med.* 1991; 324: 739-45.
4. Kadowaki T, Watanabe M, Okayama A, Hishida K, Okamura T, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kita Y, Ueshima H. Continuation of smoking cessation and following weight change after intervention in a healthy population with high smoking prevalence. *J Occup Health.* 2006; 48: 402-6.
5. Mashiba S, Wada Y, Takeya M, Sugiyama A, Hamakubo T, Nakamura A, Noguchi N, Niki E, Izumi A, Kobayashi M, Uchida K, Kodama T. In vivo complex formation of oxidized α 1-antitrypsin and LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1801-8.
6. Wada H, Satoh N, Kitaoka S, Ono K, Morimoto T, Kawamura T, Nakano T, Fujita M, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K. Soluble VEGF receptor-2 is increased in sera of subjects with metabolic syndrome in association with insulin resistance. *Atherosclerosis.* 2010; 208: 512-7.
7. Wada H, Ura S, Satoh-Asahara N, Kitaoka S, Mashiba S, Akao M, Abe M, Ono K, Morimoto T, Fujita M, Shimatsu A, Takahashi Y, Hasegawa K. α 1-Antitrypsin Low-Density-Lipoprotein Serves as a Marker of Smoking-Specific Oxidative Stress. *J Atheroscler Thromb* 2011 published online Oct 26.