

機関番号：17301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590704

研究課題名 (和文) 禁煙後に生じる体重増加が動脈硬化に及ぼす影響とその予測因子の解析

研究課題名 (英文) Effects of weight gain after smoking cessation on atherosclerosis and analysis of its predictive factor

研究代表者 竹島 史直 (TAKESHIMA FUMINAO)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：70284693

研究成果の概要 (和文)：50 人の男性喫煙者が禁煙治療を受け、28 人が禁煙を達成した。治療終了 9 週間後の BMI 増加率により体重増加群 (n=18)、体重維持群 (n=10) の 2 群に分け比較検討した。アディポネクチンは、体重増加群では治療終了 1 週間後から治療終了 9 週間にかけて有意に減少した。体重維持群では、徐々に増加した。インスリン抵抗性は、体重増加群では治療 9 週間後には有意差をもって増加した。体重維持群においては、変化が認められなかった。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。

研究成果の概要 (英文)：Fifty habitual male smokers were treated for 2 months, and the 28 subjects who successfully quit smoking were analyzed. Patients were divided into two sub-groups according to their weight change: weight maintainers (n=18) and weight gainers (n=10). In weight gainers, serum adiponectin levels were significantly decreased at 9 weeks after the end of treatment. In weight maintainers, adiponectin levels increased gradually after smoking cessation, but changes were not significant. In weight gainers, HOMA-R index was significantly increased at 9 weeks after the end of treatment, while in weight maintainers, HOMA-R index showed no differences throughout the study. Our findings suggest that the adverse effects of weight gain attenuate some of the beneficial effects of smoking cessation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 内科学一般（含心身医学）

キーワード：禁煙、体重増加、動脈硬化、アディポネクチン、インスリン抵抗性、血管内皮機能

1. 研究開始当初の背景

禁煙成功し得た喫煙経験者の多くに体重増加が見られることが知られており、このことが特に女性喫煙者において禁煙導入への妨げ、再喫煙への動機となることが日常多く経験される。これまでに我々は、禁煙後の体重増加のメカニズムを解析することを目的として喫煙者における禁煙前後の消化管機能、食欲関連ホルモンの各パラメーターの変化を前向きに検討し、禁煙2ヶ月後には平均1.7±2.4kgの体重増加と平均1.7±3.4cmの腹囲増加が認められること、さらに¹³C測定による胃排出能は亢進し、グレリンなどの食欲関連ホルモンは増加する一方、食欲を抑制するレプチンも増加することを明らかにした。一般に禁煙の健康に対する効果は体重増加の有害作用を凌駕すると考えられているが、Chinnら¹⁾は、禁煙後の体重増加が、肺機能の改善を抑制することを報告している。また和田ら²⁾は、喫煙者におけるメタボリックシンドローム発症のリスクは、喫煙量依存的に上昇し、禁煙後も5年以内ではさらに上昇することを報告している。禁煙後5年以内にメタボリックシンドロームの発症頻度が最も増加することは、禁煙推進の立場からは衝撃的な事実である。

一方、我々の検討においては、禁煙成功者の平均体重の増加は見られたが、約1/3の症例では全く体重の増加が認められなかった。この結果は、禁煙により一律に体重が増加するのではなく、増加する群と増加しない群の存在を示唆している。向精神薬の投与後に体重増加が認められることは、よく知られており、その機序として遺伝因子を含む生物学的感受性の関与が考えられている。その責任遺伝子としてこれまでにセロトニン2Cレセプター³⁾、シトクロームP4502D6⁴⁾、SNAP(synaptosomal-associated protein)25⁵⁾、レプチン遺伝子⁶⁾などいくつかの遺伝子多型の関与が示されている。禁煙に関しては、Munafora⁷⁾が、ドーパミンD4レセプター(DRD4)の遺伝子多型が禁煙後の体重増加に関与していることを報告しているのみである。

引用文献

- 1) Chinn S et al. Smoking cessation, lung function, and weight gain: a follow-up study. *Lancet* 2005; 365:1629-35
- 2) Wada T et al. Risk of metabolic syndrome persists twenty years after the cessation of smoking. *Int Med*

2007; 1079-82

- 3) Reynolds GP et al, Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002; 359: 2086-7
- 4) Ellingrod VL et al. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet* 2002; 12: 55-8
- 5) Muller DJ et al. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett* 2005; 379: 81-9
- 6) Kang SG et al. Possible association between the -2548A/G polymorphism of the leptin gene and olanzapine-induced weight gain. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007
- 7) Munafora MR et al. Smoking cessation, weight gain, and DRD4-521 genotype. *Am J Med Genet PartB* 2006; 141B: 398-402

2. 研究の目的

喫煙者において禁煙前後の体重の変化と動脈硬化への影響を前向きに検討することで禁煙後の体重増加が動脈硬化のリスクとなりうるかどうかを明らかにする。

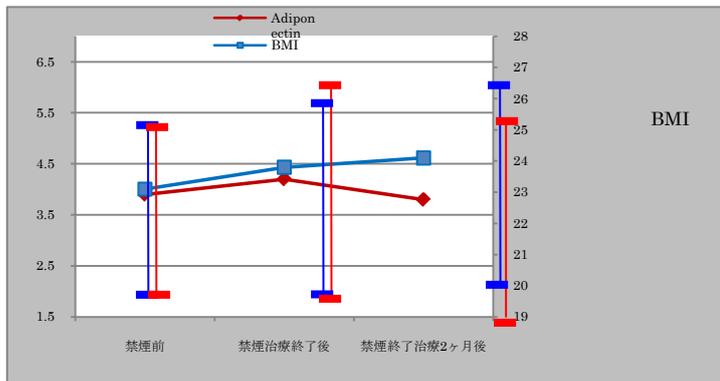
3. 研究の方法

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

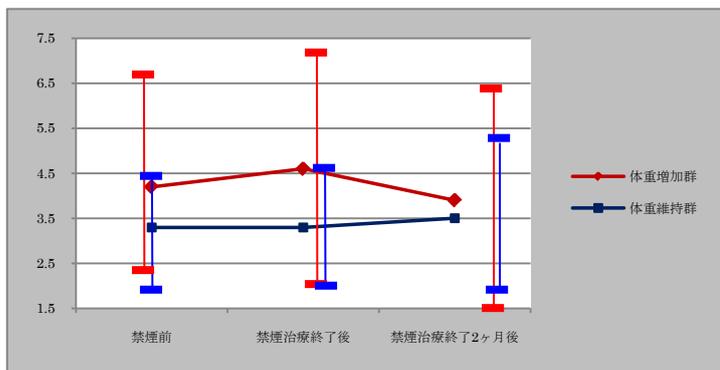
管拡張反応(FMD:Flow Mediated Dilatation)による比較検討を行った。統計学的分析は、student's t-testにて $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

4. 研究成果

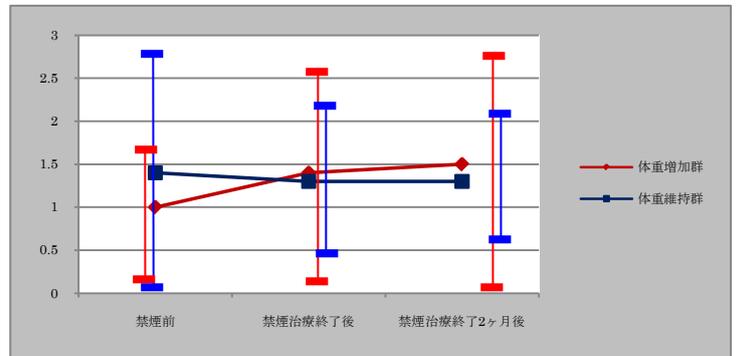
50人の男性喫煙者が禁煙治療を受け、28人が禁煙治療終了9週間後まで禁煙を達成したため、その28人について検討を行った。禁煙治療前と比べ、BMIが治療終了1週間後に有意に増加し($0.7 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$, $P < 0.001$)、その後治療終了9週間までにさらに有意に増加した($0.2 \pm 0.4 \text{ kg/m}^2$, $P = 0.005$)。アディポネクチンは、治療前と比べ治療終了1週間後には増加したが有意差は認めなかった。治療終了1週間後と治療終了9週間後の比較では、有意に減少した($0.4 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$,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



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。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

1. Keita Inoue, Fuminao Takeshima, Koichiro Kadota, Aya Yoda, Yoichi Tatsuta, Yuki Nagaura, Sumako Yoshioka, Seiko Nakamichi, Kazuhiko Nakao, and Yoshiyuki Ozono. Early effects of smoking cessation and weight gain on plasma adiponectin levels and insulin resistance. Internal Medicine. 2011

50(7):707-12.

2. Koichiro Kadota, Fuminao Takeshima, Keita Inoue, Ken-ichi Takamori, Sumako Yoshioka, Seiko Nakayama, Koh Abe, Yohei Mizuta, Shigeru Kohno, and Yoshiyuki Ozono. Effects of smoking cessation on gastric emptying in smokers. Journal of Clinical Gastroenterology. 2010 44(4):e71-5.
査読あり

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 井上圭太、禁煙後に生じる体重増加が動脈硬化に及ぼす影響の解析、第 1 回 日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、2010.4.22、東京
2. 門田耕一郎、禁煙後の消化管運動変化と食欲関連ホルモンの解析、第 96 回日本消化器病学会総会、2010.4.22、新潟

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹島 史直 (FUMINAO TAKESHIMA)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号：70284693

(2) 研究分担者

中道 聖子 (SEIKO NAKAMICHI)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・講師
研究者番号：60457520

井上 圭太 (KEITA INOUE)

長崎大学・大学病院・助教
研究者番号 20515829

(3) 連携研究者

()

研究者番号：