

呼気中一酸化炭素濃度と血清アディポネクチン濃度との関連

鎌田 智仁・多賀谷真央・伊藤 丈浩・石黒 智也
山田 亮・良永真隆・奥村 聡・杉下 義倫
藤原 稚也・林 陸晴・井澤 英夫
(藤田保健衛生大学医学部・循環器内科学Ⅱ教室)

1. 緒 言

脂肪細胞から分泌される生理活性物質（アディポサイトカイン）の存在が近年明らかにされている。代表的な悪玉アディポサイトカインとして TNF- α (tumor necrosis factor- α) や、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) などがあるが、これらは肥満に伴い血中濃度が上昇する。TNF- α は炎症性サイトカインとして知られており、インスリンによる IRS-1 の活性化を抑制することでインスリン抵抗性を惹起し、耐糖能異常発症に関与している。また、TNF- α は動脈硬化の発症にも関わると考えられている。線溶阻害因子である PAI-1 の主な産生は肝臓であるが脂肪細胞からも分泌される。脂肪細胞から分泌される PAI-1 が線溶活性を低下させ、血栓形成を促進し心筋梗塞や深部静脈血栓などの血管病変の発症に促進的に働いていると考えられている¹。

一方、アディポネクチンは善玉アディポサイトカインと言われている。アディポネクチンは抗動脈硬化作用を有することが知られている。アディポネクチンは正常血管内皮には存在しないが、血管傷害時にはアディポネクチンが血管内皮細胞と単球の接着を阻害する。さらにアディポネクチンはマクロファージ泡沫化の抑制や、様々な増殖因子による血管平滑筋細胞の増殖を抑制することにより抗動脈硬化作用を有する²。また、アディポネクチンはインスリン感受性増強ホルモンとして知られている。アディポネクチンはインスリン抵抗性を惹起させる TNF- α の脂肪組織での分泌および筋肉でのインスリン感受性低下作用を抑制する。また、AMP-dependent protein kinase (AMPK) を活性化し、骨格筋において糖の取り込みを促進し、肝臓において糖の放出を抑制する。これらの機序によりアディポネクチンはインスリン感受性を増強すると考えられている¹。

アディポネクチンは内臓脂肪が増加すると分泌量はむしろ低下し、TNF- α 等の悪玉アディポサイトカインの分泌が増加するが、このアディポネクチンと悪玉アディポサイトカインとのバランスの破綻が耐糖能障害、糖尿病、動脈硬化症、高血圧、メタボリックシンドロームの進展に深く関わっていると考えられている^{3,4}。

一方、喫煙が心血管疾患の発症リスクを高めると多くの研究報告があるがその詳しいメカニズムは不明である⁵。

今回我々は喫煙により血中アディポネクチン濃度が影響を受けた結果、動脈硬化が進行し心血管疾患の発症リスクを高める可能性について検討した。このため、喫煙者の高血圧患者における血清アディポネクチン濃度と呼気中一酸化炭素 (CO) 濃度との関連を検討した。

2. 対象と方法

12名の本態性高血圧症患者で喫煙者の血清アディポネクチン濃度をラテックス免疫比濁法により測定した。採血後に、ポータブル CO 検出器で呼気中の CO 濃度を立位にて測定した。CO 検出器はピコスモーカーライザー（原田産業製）を使用した。

12名は全例男性で、年齢は43歳～83歳(平均62±13歳)だった。BMIは17.3～27.3(平均23.4±2.72)で、BMI 25kg/m²以上は4名いたがいずれも肥満度1 (BMI: 25～30kg/m²) の軽度の肥満者だった。喫煙本数は1～50本/日(平均17.8±16.4本/日)であった。

心エコー検査では、左室駆出率は61.5～73.9%(平均67.8±5.4%)で、左室拡張末期径は38～57mm(平均47.2±8.2mm)と全症例で有意な左室拡大なく、左室収縮能は正常であった。

喫煙本数の少ない群(19本以下/日)と喫煙本数の

多い群 (20 本以上/日) との呼気中 CO 濃度の比較, および呼気中 CO 濃度が低い群 (19ppm 以下) と呼気中 CO 濃度が高い群 (20ppm 以上) との血清アディポネクチン濃度や, 白血球数, 高感度 CRP の比較は unpaired t 検定にて評価した。p < 0.05 を統計学的有意とした。本研究は藤田保健衛生大学倫理委員会の承認を得ており, 患者から文書によるインフォームドコンセントを取得した。

3. 結 果

呼気中 CO 濃度は 0 ~ 46ppm (平均 19.2±13.1ppm) だった。図 1 に示すように, 喫煙本数 19 本/日以下の患者 7 名の呼気中 CO 濃度は 0 ~ 46ppm (平均 14.7±

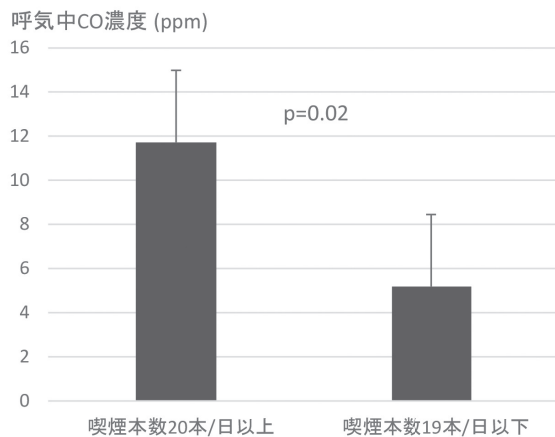


図 1 喫煙本数の少ない群 (19 本以下/日) と, 喫煙本数の多い群 (20 本以上/日) での呼気中 CO 濃度の比較

15.0ppm), 喫煙本数 20 本/日以上 of 患者 5 名の呼気中 CO 濃度は 19 ~ 33ppm (平均 25.4±6.8ppm) と, 喫煙本数が多い群で呼気中 CO 濃度が有意に高かった。呼気中 CO 濃度と喫煙本数との間には正の相関を認めた (図 2 a)。

血清アディポネクチン濃度は 2.5 ~ 17.6µg/ml (平均 9.5±4.9µg/ml) だった。呼気中 CO 濃度が 19ppm 以下の患者 8 名の血清アディポネクチン濃度は 5.2 ~ 17.6µg/ml (平均 11.7±4.4µg/ml) で, 呼気中 CO 濃度が 20ppm 以上の患者 4 名の血清アディポネクチン濃度は 2.5 ~ 7.9µg/ml (平均 5.2±2.2µg/ml) と, 呼気中 CO 濃度が低い群で血清アディポネクチン濃度が高値であり, p = 0.02 と 2 群間に有意差を認めた。呼気中 CO 濃度は血清アディポネクチン濃度と負の相関を示した (r = -0.64, 図 2 b)。

白血球数は 5,100 ~ 12,500/µl (平均 7,875±2,302.5/µl) だった。呼気中 CO 濃度が 19ppm 以下の患者 8 名の白血球数は 5,100 ~ 9,400/µl (平均 7,250±1,480.3/µl) で, 呼気中 CO 濃度が 20ppm 以上の患者 4 名の白血球数は 6,800 ~ 12,500/µl (平均 9,125±2,628.5/µl) で, 呼気中 CO 濃度が高い群で白血球数が高い傾向にあったが, 2 群間に有意差は認めなかった。呼気中 CO 濃度は白血球数と正の相関を示した (r = 0.68, 図 2 c)。

高感度 CRP は 92 ~ 2,450mg/l (平均 739±723.5mg/l) だった。呼気中 CO 濃度が 19ppm 以下の患者 8 名の高感度 CRP は 0.95 ~ 2.45mg/l (平均 0.67±0.75mg/l) で, 呼気中 CO 濃度が 20ppm 以上の患者 4 名の高感度 CRP は 0.92 ~ 1.6mg/l (平均 0.88±0.75mg/l) で, 呼

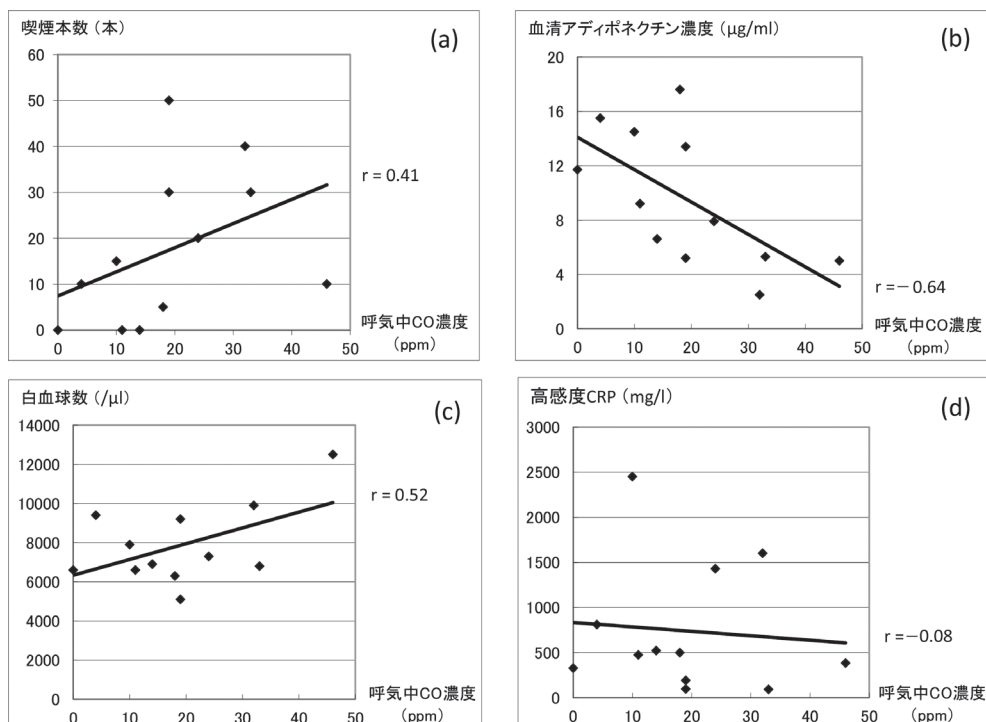


図 2 呼気中 CO 濃度と (a) 喫煙本数, (b) 血清アディポネクチン濃度, (c) 白血球数, (d) 高感度 CRP との関係

気中 CO 濃度が高い群で高感度 CRP が高い傾向にあったが、2 群間に有意差は認めず有意な相関も認めなかった (図 2 d)。

4. 考 察

今回我々は高血圧患者の喫煙者では呼気中 CO 濃度と血清アディポネクチン濃度との間で負の相関があることを明らかにした。以前にも喫煙本数と血清アディポネクチン濃度が負の相関にあることが報告されている⁶。しかしながら呼気中 CO 濃度と血清アディポネクチン濃度との相関は今回我々が初めて報告した。

喫煙および組織低酸素が TNF- α を上昇させることが知られている^{7,8}。TNF- α は強力な炎症性サイトカインであり、アディポサイトカインを低下させることが知られているため慢性的なタバコの煙の曝露によって TNF- α が誘導され、低アディポネクチン血症の発症を促進する可能性が考えられる。今回の結果から喫煙による CO の曝露により TNF- α を上昇させ酸化ストレスが起こることで血清アディポネクチン濃度が低下し、炎症性サイトカインが優勢になり動脈硬化の促進が誘発されることが予想される。そして結果的に心血管疾患の発症に影響している可能性が示唆された。したがって高血圧患者の重篤な心血管疾患の合併を防ぐためには厳格な禁煙への取り組みを行う必要があると考える。

総 括

今回我々は喫煙者の高血圧患者における血清アディポネクチン濃度と呼気中 CO 濃度との関連を検討した。その結果、喫煙による CO の曝露により血清アディポネクチン濃度が低下するため動脈硬化が進行し心血管疾患を発症する可能性があることを明らかにした。

文 献

- 1) 田村信司：V. 肥満をめぐる進歩 1. アディポサイトカインの概念. 日内会誌. 2006 ; 95 : 87-93.
- 2) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. : Novel modulator for endothelial adhesion molecules adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999 ; 100 : 2473-2476.
- 3) 前田法一, 船橋 徹 : 低アディポネクチン血症. メタボリックシンドローム 病態の分子学. 下村伊一郎, 松澤佑次編. 初版, 南山堂, 東京. 2005 ; pp.15-27.
- 4) Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al : Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003 ; 107 : 671-674.
- 5) 中村正和 : 喫煙とメタボリックシンドローム発症の関係についての文献的考察. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「たばこに関する科学的知見の収集に係る研究」平成 18 年度 総括・分担研究報告書 (主任研究者 : 祖父江友孝). 2007 ; 59-66.
- 6) Yoshio I, Tomohiro K, Kazuhiko I, et al : Association of Hypoadiponectinemia With Smoking Habit in Men. *Hypertension*. 2005 ; 45 : 1094-1100.
- 7) Szaflarski J, Burtrum D, and Silverstein FS : Cerebral hypoxia-ischemia stimulates cytokine gene expression in perinatal rats. *Stroke*. 1995 ; 26 : 1093-1100.
- 8) Churg A, dai J, Tai H, Xie C, and Wright JL : Tumor necrosis factor- α is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002 ; 166 : 849-854.

(平成 29 年 4 月 17 日受理)