

喫煙と循環器系

細田 瑛一*

はじめに

たばこ煙中には4000種以上の化合物があり、この中で循環機能に最も大きな影響を与えるのがニコチンである。ニコチンの薬理作用は多様で、循環器系への薬理学的影響の多くは、交感神経節、副交感神経節を介するものであるが、その神経作用には興奮と麻痺の段階があり、血管と心筋への直接作用も明らかにされている。ニコチン以外の比較的多量にふくまれる化合物で同定されているものは、一酸化炭素 (CO)、一酸化窒素 (NO)、シアンガス (HCN)、スーパーオキシド (O_2^-)、その他のラジカル H_2O_2 、 $\cdot OH$ 、 ROO^- などがあげられ、特に心血管障害の原因として大きくとりあげられている酸化ストレス (活性酸素種) の多くが含まれている。活性酸素種は生体にある消去系 (superoxide dismutase や catalase など) によって還元されるが、組織内で蓄積されたり過剰に産生されると、脂質、蛋白質、核酸などの細胞膜構成基本物質と反応して酵素活性の変化や消失、又は過酸化脂質を生じ、核酸の断裂まで生じて遺伝子情報伝達系に影響を与え、MAP キナーゼ系、nuclear factor kappa B、activator protein などの転写因子への影響が生じて、組織の構造変化と機能障害の原因となる。

活性酸素の障害機序については古くから推定されていたが、近年それぞれの物質の測定精度が向上すると共に、多くの研究者によって細胞膜、細胞内更に核内の各種代謝機構と、組織の機能と障害・防御機構が明らかにされてきた。

喫煙科学研究財団の助成研究でも循環領域での多くの業績が示されているが、この記念誌では4人の主任研究者によって、ニコチンと動脈収縮の多様性 (倉橋和義)、冠動脈疾患 (泰江弘文)、ニコチンの心機能への影響 (堀正二)、心筋血流予備能と冠動脈内皮機能への影響 (玉木長良) の四編の報告が収録されている。本稿では循環器機能と循環器疾患に関する業績を概説する。

循環器機能への影響

喫煙の影響としてニコチンの急性薬理作用は詳細に明らかにされている。交感神経節及び副交感神経節への刺激及び抑制作用、副腎髄質からのカテコールアミン遊離作用、交感神経終末からのノルエピネフリン遊離作用、また中枢神経を介する作用などが明らかにされており、心拍数、心収縮亢進のみならず、動脈の化学受容体への刺激もあって血圧、血流への影響が認められ、反復慢性の効果は更に複雑である。喫煙の害が強調される中で、たばこ煙抽出液の中に血管拡張作用のある物質を見出す努力も続けられているが、CO、 O_2^- 、 $\cdot OH$ など、血管傷害や炎症の原因となる物を除いて、NO など二面性のある物質に関しても総合的効果として血流維持や臓器保護的に作用する物質は認められていない。

新鮮血漿リン脂質の系統的測定によって、喫煙直後の新鮮血漿では、喫煙による酸化ストレスでPAF様酸化リン脂質量が増加し、血管内皮細胞を障害することが示された (徳村)。健常成人で凝固関連因子を検討した研究でも、喫煙後10分を頂値として、心拍数、血中アドレナリン値が上昇し、P-selectin、PAC-1 (activated GP

* (財)日本心臓血圧研究会附属榊原記念病院
顧問

IIb/IIIa)、tPA 抗原値が上昇し、血液凝固線溶能の活性化が認められ、血小板凝集能も亢進する（稲田、細田）。

これらの血管傷害動脈硬化促進作用の抑制に関する実験では、ニコチンが虚血心筋でアデノシン産生酵素賦活作用を示して低灌流心での収縮改善や血管収縮抑制が示され（堀）、ニコチンによる血管収縮は 5-LOX 関連の LTB₄ 拮抗薬や LTC₄ 拮抗薬で抑制され、また心筋からの Umcotin の分泌によってニコチンの DNA 傷害は抑制されることなど、ニコチンの心血管への直接作用の軽減される条件が示されている（池田）。また PPAR γ リガンドであるフェノフィブラートは内皮障害、特に中性脂肪の影響を抑制した（荒井）。

血管新生への影響

近年再生医療に関連して、ES 細胞や骨髄由来幹細胞を用いた血管新生の研究が進んでいる。1995 年以来、血管前駆細胞などを用いて培養実験が行なわれ、ニコチン及びたばこ主流煙水溶液の影響も検討されている。たばこ主流煙水溶液は、FLK-1+細胞の VEGF による内皮細胞への分化増殖を著明に抑制した。ラット平滑筋細胞の培養でも細胞死が増加し細胞障害を促進させる。一方ニコチンは直接培養系では増殖乃至分化には明らかな影響を示さなかった（斎藤、中尾、渡邊）。

喫煙者に関しては末梢血中の血管内皮前駆細胞が減少しており、2~4 週間の禁煙で回復して増加し、喫煙を再開すると再び血管内皮前駆細胞が減少する。また上腕動脈の血流依存性内皮拡張能や PET を用いた冠動脈内皮機能測定で、喫煙と禁煙による内皮機能の低下、回復が報告されており、血管内皮前駆細胞数が内皮機能と血管障害リスクを反映しているという報告もあるので、今後の血管再生療法の実用化と合わせて研究の進展が期待される（室原）。

動脈攣縮への影響

動脈攣縮は、冠動脈でも脳動脈でもわが国の重要課題の一つである。動脈攣縮は多因子によ

る現象であり、一つの遺伝子で左右されるものではないが、冠動脈血栓と共に関連遺伝子の多型が検討されている。助成研究でも glutamate-cysteine ligase の catalytic subunit (GCLC) におけるプロモーター領域の 129T 遺伝子多型で酸化ストレスに対する GCLC の発現が低下し、内皮機能が低下して冠動脈攣縮を生じ易く、喫煙によって起こる酸化ストレスを介する冠動脈攣縮の感受性を亢進することが報告された（久木山、泰江、小川）。脳底動脈の収縮についての報告では、内皮細胞依存性のニコチンによる収縮がみられるが、膜リン脂質から PLA₂ によって切り出されたアラキドン酸の 5-LOX 代謝物が関与しており、5-LOX 代謝物拮抗薬により抑制される。ニコチンの作用は直接作用よりも収縮の増強に関与することが示されている（倉橋、山浦）。

動脈硬化の促進

動脈硬化の進展の機序を分子生物学的に検討する方法の一つとして、酸化ストレスを介した血管平滑筋細胞 (VSMC) の増殖をとりあげた研究では、細胞増殖に重要な転写因子 cMyb のコアクチベータ P100 が誘導され、これが Pim-1 と協同して転写活性を促進するので血管壁 Pim-1 動脈硬化促進への役割を検討し、ラットのバルーン障害内膜とヒト冠動脈壁で Pim-1 を確認し、これが細胞周期の進展を介して動脈硬化の進展に関与することを示唆した。このシステムで今後動脈硬化、特に平滑筋増殖の研究を進める可能性がある（山崎）。

動脈硬化は加齢によって進行する血管障害で、脂質による内皮障害、高血圧、血流動態の変化、血栓などの危険因子によって促進されるが、喫煙も重要な要因とされている。人間で動脈硬化性疾患の発症前に全身の動脈硬化の程度を精度良く測定することは容易でなく、好発部の局所的な観察評価、即ち血管の X 線 CT、MRI、超音波検査、または各種血流乃至器官機能検査が臨床的に実用されている。

超音波検査で頸動脈や大腿動脈を中心に動脈

硬化を狭窄度、plaque score や内膜中膜厚計測により評価して、危険因子の意義を検証する研究は多い。最近厚労省でも取りあげているメタボリックシンドロームと喫煙の関係を検討した報告では、喫煙と超音波計測値は有意に関連し、喫煙群ではメタボリックシンドロームの要因数と年齢が超音波各計測と相関するなど、動脈硬化の程度と喫煙を含む各リスク要因とが関連していることが明らかにされている（松本、今泉）。また頸動脈プラークの輝度の定量的計測から、不安定プラーク即ちプラーク輝度の低下した症例では炎症マーカーの上昇が認められ、両者は関連しているとの成績も示され、スタチンによる炎症マーカー低下と輝度上昇が禁煙群で認められている（北川）。

¹⁵O 標識水を用いた PET による心筋血流量、冠動脈予備能、および血管内皮機能を寒冷刺激に対する反応で調べた研究では、若年喫煙者で心筋血流予備能は低下していないが内皮機能の低下を認め、この異常は1ヶ月程度の禁煙で回復し、可逆的である（玉木）。

受動喫煙の影響

喫煙が悪性腫瘍や各種動脈硬化性疾患の危険因子にあげられ、上部気道感染や呼吸器急性疾患の原因となる大気汚染の一つとして重視されており、臨床的にニコチン或いはニコチン代謝物の血中濃度も測定されて疾患との関連が検証されてくると、環境としての受動喫煙或いは副流煙の影響も検討されるようになった。

喫煙習慣が主要危険因子の一つとしてあげられる急性冠症候群や急性心筋梗塞では、喫煙者では非喫煙者の2倍前後の発症率を示す。薬物動態学的検討ではニコチンの血中濃度は半減期 ($t_{1/2}$) がわずか2時間であるのに対して、代謝物コチニンの血中濃度半減期は14時間と長いことに注目し、健康成人の血中及び尿中コチニン濃度と喫煙本数の相関を調査し、能動喫煙者から得られた血中コチニン濃度が本数と有意に関連し、この関係式から受動喫煙者のニコチン累積曝露量を定量的に表現した喫煙当量範囲は

一日あたり0.28~0.88本であった（緒方）。急性冠症候群では発病急性期には喫煙を一時中止することが多いので、急性冠症候群の入院時血中コチニン濃度を能動喫煙者、受動喫煙者に分けて測定したところ、能動喫煙者でも23例中7例ではコチニンが検出されなかった。健康成人と比較して喫煙本数が同じでも血中濃度の低い例が少なくなく、コチニン代謝関連酵素であるCYP2A6の活性によるもので、その欠損例（遺伝子多型）では特に低値を示した。受動喫煙者でもコチニンは検出され、喫煙当量の推定値は健康受動喫煙者よりも2.5倍多い結果となっている。例数が少なく、代謝酵素の遺伝子多型や肝機能、腎排泄能、年齢などの差もあるので、結論を明らかにすることはできないが、今後検出精度を高めて更に検討すべきであろう（長山）。

喫煙による一酸化炭素ヘモグロビン濃度 (COHb) の問題も取り上げられ、急性心筋梗塞の発症直後に測定されており、非喫煙者（受動喫煙者）で、急性心筋梗塞発症時に健康ボランティア喫煙者よりも高値で、健康ボランティア非喫煙者で得られた数値の約2倍であった（楠岡）。

調律への影響

心臓の調律には、ニコチンによる交感神経及び副交感神経に対する刺激によって、心拍増加或いは各種不整脈が誘発される。

高齢社会になり心房細動がいわゆる健常者にも生じる最も高頻度の不整脈で、60歳以上で5%、80歳以上では15%に達する。心房細動でも他の心疾患があつたり著しい頻拍が持続しなければ、心機能は比較的よく保たれ心不全に陥ることも少ないが、動脈硬化が進行すると共に脳塞栓の頻度が高くなり、日常生活の不利が生じるので重大な問題となっている。

助成研究でもこの問題を取り上げて、ラットに対してニコチンを慢性投与し、心房の線維化と心房性不整脈の頻発、心房頻拍を生じ、心房細動の発症、固定についての新しいモデルを提供している（宮内）。

おわりに

循環器系への喫煙の影響は詳細に検討されてきたが、動脈硬化関連病態について慢性的影響を考えると、障害危険要因と判断されるものが少なくない。酸化ストレスの要因、内皮障害、動脈硬化促進など動脈硬化性疾患危険因子の一つである。また再生医学の立場から再生修復を抑制する可能性も指摘されている。しかしながら H. J. Eysenck¹⁾らの指摘にもあるように、著しい障害要因だけとは言えない。障害の進行を抑制する手段や遺伝子多型などによっては、障害の程度が軽くなることも見出されているので、今後種々の視点から障害抑制、疾患予防などの研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Eysenck HJ. *Smoking, Personality, and Stress : Psychosocial Factors in the Prevention of Cancer and Coronary Heart Disease*. Springer-Verlag New York Inc, New York, 1991.