

## 喫煙と冠（動脈）攣縮—慢性炎症との関連—

泰江 弘文\*

### はじめに

狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患（冠動脈疾患）は欧米においては死因の第一位を占め、わが国においても第二次世界大戦後の経済の発展、それに伴う食習慣の欧米化、車を中心とする交通機関の発達などのための運動不足、それに伴う肥満や糖尿病、社会の複雑化によるストレスの増大などにより、増加の傾向をたどり、現在、がんについて死因の第二位を占めるに至っている。さらに、急速に進む人口の高齢化により、その出現頻度は、更に増加すると思われる。循環器疾患のなかでも、罹患率および死因の大部分を占めるのは、心筋表面を走行する比較的太い冠動脈が動脈硬化に陥ったために生ずる狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患（冠動脈疾患）である。虚血性心疾患とは、心筋が必要とするだけの血液（酸素や栄養分）が不足したために心筋が虚血、つまり酸素欠乏に陥ったために生ずる病気のことであり<sup>1)</sup>。心筋の虚血が一過性であれば狭心症、虚血が遷延して心筋が壊死に陥ったのが心筋梗塞である。狭心症には、冠動脈に広範かつ高度の器質的狭窄が存在するために労作によって生ずる心筋の酸素需要の増加に対して供給が追いつかなくて発生する器質性（安定労作）狭心症と、冠動脈が攣縮に陥ったために心筋への酸素の供給が急激に減少して生ずる冠攣縮性狭心症、ならびに冠動脈内に血栓が一過性に形成されて発生する冠血栓性狭心症に分けることが出来るが、後二者は急性心筋梗塞や突然死に至る危険が大であり、いわゆる不安定狭心症に属する。本邦においては欧

米と異なり虚血性疾患の中で冠動脈の攣縮（冠攣縮）の占める割合が高い<sup>2)</sup>。

### 冠攣縮と内皮機能

心筋表面を走行する冠動脈は、粥状動脈硬化の好発部位であるのみならず種々の刺激に反応して tonus を変化させその内径を変動させている。冠動脈の tonus の変化を調節するのに中心的な働きをしているのが内皮である。内皮は単なる血液と血管の間のバリアではなく、血流や血液成分の変化に応じて鋭敏に反応し血管の機能を調節する重要な働きをしている。内皮の機能の中心的な役割を果たしているのは内皮から産生される一酸化窒素（NO）であり、NO は平滑筋を弛緩させることにより血管の緊張度を調節すると共に血栓の形成、平滑筋の肥大・増殖、ならびに炎症性サイトカインや接着分子、増殖因子などの発現（炎症）などを抑制して、血管の機能を正常に保っている<sup>2)</sup>。内皮が傷害されると NO の活性が低下し、活性酸素は増加して、血管は収縮し易くなり、血栓形成や炎症および内膜肥厚などの動脈硬化病変が生ずる<sup>3)4)</sup>。筆者らは冠攣縮性狭心症の冠動脈においては内皮が傷害されて内皮由来の NO の活性が低下していることを明らかにしてきた<sup>2)5)</sup>。

### 喫煙と冠攣縮

喫煙が冠攣縮の修飾可能な最大の危険因子であることは筆者らを含めた多くの研究者によって明らかにされている<sup>1)2)6)</sup>。しかしながら喫煙がいかなる機序で冠攣縮の発生と結び付くかは不明であった。筆者らは、ウサギの大動脈を用いて、たばこの抽出液はアセチルコリンによる

\* 熊本加齢医学研究所

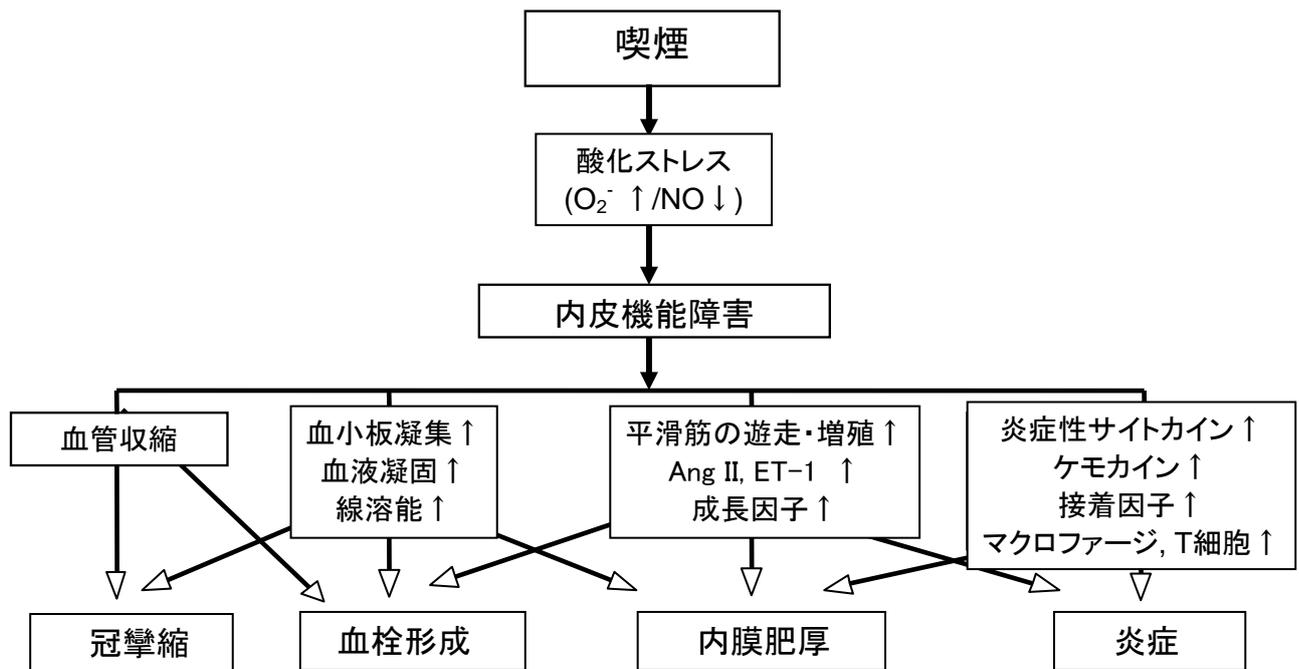


図-1 喫煙と動脈硬化ならびに冠攣縮との関係

用量依存性の弛緩反応を著明に抑制し内皮傷害を来すこと、ならびにこの内皮傷害は抗酸化薬により改善されることから、たばこに含まれる活性酸素種が内皮傷害を来す主要因子であることを証明した<sup>7)8)</sup>。また、喫煙者においては冠動脈ならびに腕動脈の内皮機能が低下していること、ならびにこの内皮機能障害は抗酸化薬であるビタミンCの静脈投与により改善されることを示し、喫煙者においては酸化ストレスが増加していることを明らかにした<sup>2)9)-11)</sup>。更に、筆者らは、冠攣縮の症例においても、ビタミンCの静脈投与が冠動脈ならびに腕動脈の内皮機能を改善させる知見を示している<sup>2)11)-13)</sup>。以上のことから喫煙は活性酸素種を介して冠動脈の内皮傷害を来すことにより冠攣縮の危険因子であることが明らかとなった。

### 喫煙と動脈硬化

動脈硬化の発生には内皮の傷害が必須であることが明らかにされており、喫煙を含め、すべての動脈硬化の危険因子は内皮を傷害することが明らかとなった<sup>2)-4)</sup>。筆者らの研究全体の概念

図は図-1 に示している。近年、動脈硬化は炎症であることが示されている。すなわち、内皮が傷害されると接着因子が発現して、流血中の単球を接着させて内皮下に潜り込ませる。内皮下に至ると単球はマクロファージに変換されるが、マクロファージは種々の炎症性サイトカインや接着因子、活性酸素種などを産生放出し、低比重リポ蛋白 LDL を酸化して酸化 LDL として取り込み、更に、これが多くの単球およびマクロファージを引き寄せると共に、ついには、泡沫細胞に変質して蓄積し、動脈硬化巣（プラーク）を形成するにいたる。一方、中膜からは平滑筋が内膜へ侵入して増殖しコラーゲンなどの基質を形成して内膜の肥厚を増大させ、プラーク形成や内膜肥厚に関与する。さらに、内皮が傷害されると血小板の凝集、血液凝固能の亢進、および線溶能の低下を来し血栓が形成されやすくなる。喫煙は、酸化ストレスを介して内皮の傷害をきたし血管を収縮するのみならず、血小板凝集能や血液凝固能を亢進させ、線溶能を低下させて血栓形成を促進し、接着分子や白血球遊走因子、および種々の炎症性サイトカインを

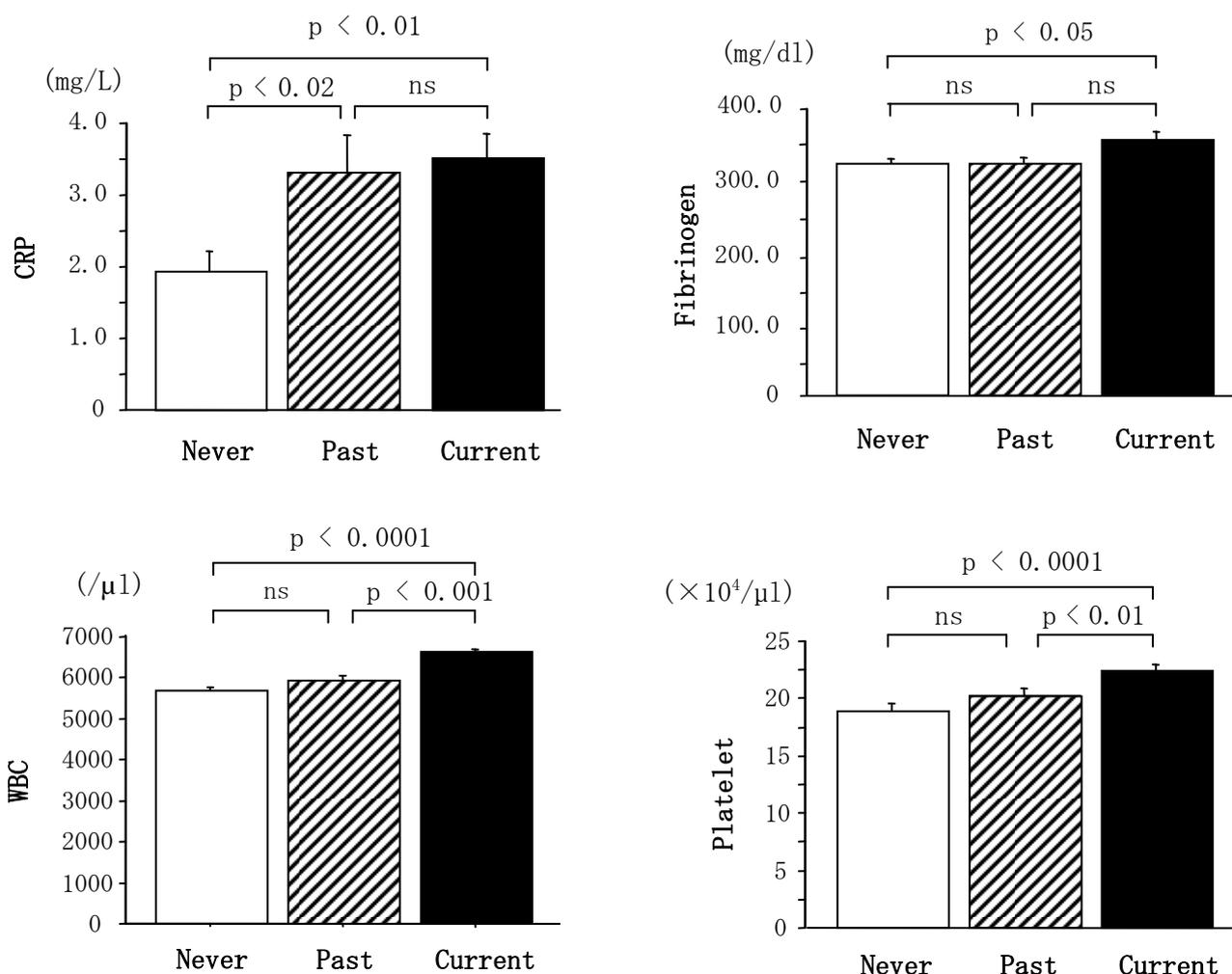


図-2 喫煙者と炎症性マーカーとの関係<sup>18)</sup>

発現させて炎症反応を惹起させると考えられる<sup>2)-4)</sup>。炎症は免疫系のみでなく内分泌・代謝系とも密接な関係がある。

### 喫煙と慢性炎症

喫煙が炎症、血栓形成、ならびに脂質代謝異常などの動脈硬化促進因子とどのような関係にあるかは十分に明らかではない。筆者らは喫煙と動脈硬化との関連を明らかにすることを目的として、冠動脈造影法施行のために入院した男性を対象として、現在喫煙者群、過去喫煙者群および非喫煙者群に分け臨床所見ならびに検査所見を比較した。その結果、喫煙者に於いては、非喫煙者に比し、正常範囲内ではあるが白血球数、リンパ球数、hs-CRP 値、血小板数、フィブリノーゲン値、中性脂肪、レムナントリポ蛋白、および apo B リポ蛋白が増加し、逆に HDL 値は

低下していることが明らかとなった (図-2)。白血球数、リンパ球数、および CRP 値の増加は何れも炎症の存在を意味する<sup>14)</sup>ので、喫煙者に於いては軽度の炎症が存在することが強く示唆された。また、CRP は急性期反応蛋白であり、炎症性サイトカイン IL-6 の刺激によって肝臓から産生されることが知られている<sup>15)16)</sup>ので、CRP の増加はとりもおさず炎症性サイトカイン IL-6 の増加を意味する。喫煙者に於いては、HDL コレステロール値が低く、中性脂肪及びレムナントリポ蛋白値が増加しており、これと連動して apo B 値が高かった。IL-6 は脂肪酸の合成を促進し、またリポ蛋白リパーゼの活動を抑制する<sup>15)16)</sup>ので、中性脂肪やレムナントリポ蛋白の増加は IL-6 の増加に因るものと考えられる。また、喫煙者に於いては血小板数も増加しているが、これも IL-6 の作用と考えられ<sup>15)16)</sup>、喫

煙者において血栓形成が形成され易い事実と関係があると思われる。以上のことから、喫煙は酸化ストレスを増加させて炎症性サイトカイン、特に IL-6 の発現を亢進させ、白血球数、特にリンパ数、および CRP などの炎症マーカーを増加させるとともに、高中性脂肪血症、高レムナントリポ蛋白血症、高 apo B リポ蛋白、低 HDL コレステロール血症などの脂質代謝異常と血小板数の増加などを来し、動脈硬化を促進すると考えられる。喫煙者と非喫煙者間では冠動脈の病変数に差は見られなかったが、冠動脈造影法は必ずしも動脈壁の病変（動脈硬化）を描写するものではなく、また、喫煙以外の因子も動脈硬化を促進するので、このことは上記の考えと矛盾しない。筆者らは本邦で比較的高頻度に認められる冠攣縮性狭心症と喫煙とは極めて関連が深いことに注目し、冠攣縮は冠動脈の器質的狭窄度とは無関係に出現し、しかも冠攣縮症例は軽度の炎症に陥っていることを報告した<sup>17)</sup>が、更に、高感度炎症マーカーである血清 hs-CRP を測定することにより喫煙者が軽度の慢性炎症に陥っていることを確認した<sup>18)</sup>。しかしながら、以上の研究は横断的研究であり、喫煙とこれらの所見の変動との因果関係は明らかにはされていない。そこで禁煙によるこれらの値の変化を前向きに検討中であるが、12 ヶ月の禁煙により hs-CRP、IL-6 およびフィブリノーゲン値が有意に減少し、アルブミン値は有意に増加することが明らかとなった。従って、この結果は禁煙により炎症ならびに易血栓形成状態が改善されることをしめし、喫煙が炎症ならびに易血栓形成性と因果関係にあることを強く示唆している<sup>18)</sup>。

## まとめ

本研究により、喫煙者では白血球数、CRP や IL-6 などの値が正常範囲内でありながら非喫煙者のそれに比し増加しており、喫煙者は軽度の炎症反応に陥っていること、禁煙によりこれらの炎症反応は低下する傾向があることが明らかにされた。また、喫煙者はフィブリノーゲン

や血小板値が上昇しており、血栓形成を来しやすきこと、ならびに HLD コレステロールの低下、中性脂肪とレムナントリポ蛋白の増加が認められ、動脈硬化惹起性脂質代謝異常を来していることも明らかにされた。従って、本研究により、喫煙がいかなる機序により動脈硬化を促進し、冠攣縮を含めた冠動脈疾患などの心血管病変の危険因子となる機序が明らかになると共に、禁煙により動脈硬化への危険度が軽減することが示された。本研究の結果は、禁煙による心血管疾患の予防が証拠に基づくものであることを喫煙者に納得させ、禁煙指導の根拠となるものと期待される。

## 文献

- 1) 泰江弘文. 喫煙と循環器疾患. 喫煙科学研究 10 年の歩み, 喫煙科学研究財団, 東京, pp50-61, 1996.
- 2) Yasue H. Coronary artery spasm. In *Acute Coronary Syndromes*, P Theroux, Ed, Saunders, Philadelphia, pp574-87, 2003.
- 3) Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- 4) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- 5) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996; 94: 266-71.
- 6) Takaoka K, Yoshimura M, Ogawa H, Kugiyama K, Nakayama M, Simasaki Y, Mizuno Y, Sakamoto T, Yasue H. Comparison of the risk factors for coronary artery spasm with those for organic stenosis in a Japanese population: role of cigarette smoking. *Int J Cardiol* 2000; 72: 121-6.
- 7) Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, Yasue H. Cigarette smoke extract contracts isolated porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation of EDRF. *Am J Physiol* 1994; 266: H874-80.
- 8) Ota Y, Kugiyama K, Sugiyama S, Ohgushi M, Matsumura T, Doi H, Ogata N, Oka H, Yasue H. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract - role of free radicals and attenuation by captoril. *Atherosclerosis* 1997; 131: 195-202
- 9) Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, Motoyama T, Kawano H, Inobe Y, Hirashima O, Sugiyama S.

Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1161-7.

- 10) Sumida H, Watanabe H, Kugiyama K, Ohgushi M, Matsumura T, Yasue H. Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary arterial dilation in women? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 811-5.
- 11) Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Yoshimura M, Ogawa H, Yasue H. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. *Am J Physiol* 1997; 273: H1644-50.
- 12) Hirai N, Kawano H, Hirashima O, Motoyama T, Moriyama Y, Sakamoto T, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Insulin resistance and endothelial dysfunction in smokers: effects of vitamin C. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H1172-8.
- 13) Kugiyama K, Motoyama T, Hirashima O, Ohgushi M, Soejima H, Misumi K, Kawano H, Miyao Y, Yoshimura M, Ogawa H, Matsumura T, Sugiyama S, Yasue H. Vitamin C attenuates abnormal vasomotor reactivity in spasm coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 103-9.
- 14) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
- 15) Kishimoto T, Akira S, Tanga T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992; 258: 593-7.
- 16) Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-37.
- 17) Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, Sakamoto T, Suefuji H, Sumida H, Okumura K. Soluble P-selectin is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation* 1995; 92: 1726-30.
- 18) Yasue H, Hirai N, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Yoshimura M, Kugiyama K, Ogawa H. Low-grade inflammation, thrombogenicity, and atherogenic lipid profile in cigarette smokers. *Circ J* 2006; 70: 8-13.