

喫煙と生活習慣病—消化器領域を中心として—

山科 俊平*、竹井 謙之*、佐藤 信紘*

はじめに

喫煙は生活習慣病の原因の一つであり、慢性の肝障害においては、生活習慣病の合併は肝障害増悪因子として重要である。一方、飲酒も生活習慣病の原因の一つであり、肝障害や肝発がんの原因として多くの報告がなされている。さらに、喫煙者は非喫煙者に比べて、アルコール消費量が多いことが疫学的に報告されていることから、飲酒と喫煙の合併がこれらの病態進展を一層促進させることが懸念される。アルコール性臓器障害に関する研究は多くの成果を生んでいるが、喫煙の肝障害発症・進展、発がん機序への関与についての詳細は明らかではない。本稿では、喫煙が消化器領域の生活習慣病とどのように関わるかというテーマのもと、これまでの研究成果をまとめることにする。

喫煙と肝微小循環障害

最近の研究により、アルコールは、肝微小循環に影響を与え肝障害を進展させることが明らかとなってきた。本 20 年誌でも、独協医大の米田政志が脳—肝血流相関を詳しく述べている。肝微小循環の制御機構上、中心的な役割を演じているのは、肝毛細血管系である類洞を構成する類洞内皮細胞、および、類洞の周細胞 pericyte と言うべき星細胞である。前者は病態刺激に応答して様々な血管作働性物質を産生し、それらは近接する肝星細胞を主要な作用点として、胞体の収縮・弛緩を引き起こす。エタノールは、肝類洞内皮細胞におけるエンドセリン 1 の発現増強をもたらすとともに、その放出のト

リガーとなり、星細胞の収縮を介して類洞狭小化を引き起こす結果、肝組織に低酸素状態をもたらす¹⁾。

喫煙も血流に影響を与えるという観察から²⁾、ニコチンも、エタノールと同様の機序により、肝微小循環障害を惹起するのではないかと推測された。ニコチンそのものは、類洞内皮細胞のエンドセリンや一酸化窒素 (NO) 産生に影響を与えなかったが、ニコチンの代謝産物であるコチニンは、比較的低濃度でエンドセリン 1 遺伝子発現を増強することが明らかになった。コチニンは、類洞内皮細胞の eNOS 発現には影響を及ぼさず、NO の産生には影響を与えない。これらのことより、飲酒と喫煙を同時に行った場合、コチニンによる類洞内皮細胞のエンドセリン 1 増強作用と、アルコールによるその放出促進とが相加して、アルコールによる微小循環障害が増悪する可能性が示唆される。このように大量飲酒と喫煙、言わば、負の生活習慣の重畳は肝障害の大きなリスクになりうる。

肝における酸化ストレスと喫煙

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は飲酒歴がないにもかかわらず、アルコール性肝炎の組織所見に類似した肝炎や線維化の出現を認め、進行性の経過をとる病態である³⁾。NASH は、高率にインスリン抵抗性や肥満を伴い、高脂血症、高血圧を合併しており、メタボリックシンドロームの基盤となりうる。NASH の発症機序は、未だ完全には明らかになっていないが、脂肪酸合成の亢進や脂肪酸燃焼などの障害により肝脂肪化を来たし (ファーストヒット)、酸化ストレスや脂質過酸化、エンドトキシンなどの因子

* 順天堂大学消化器内科

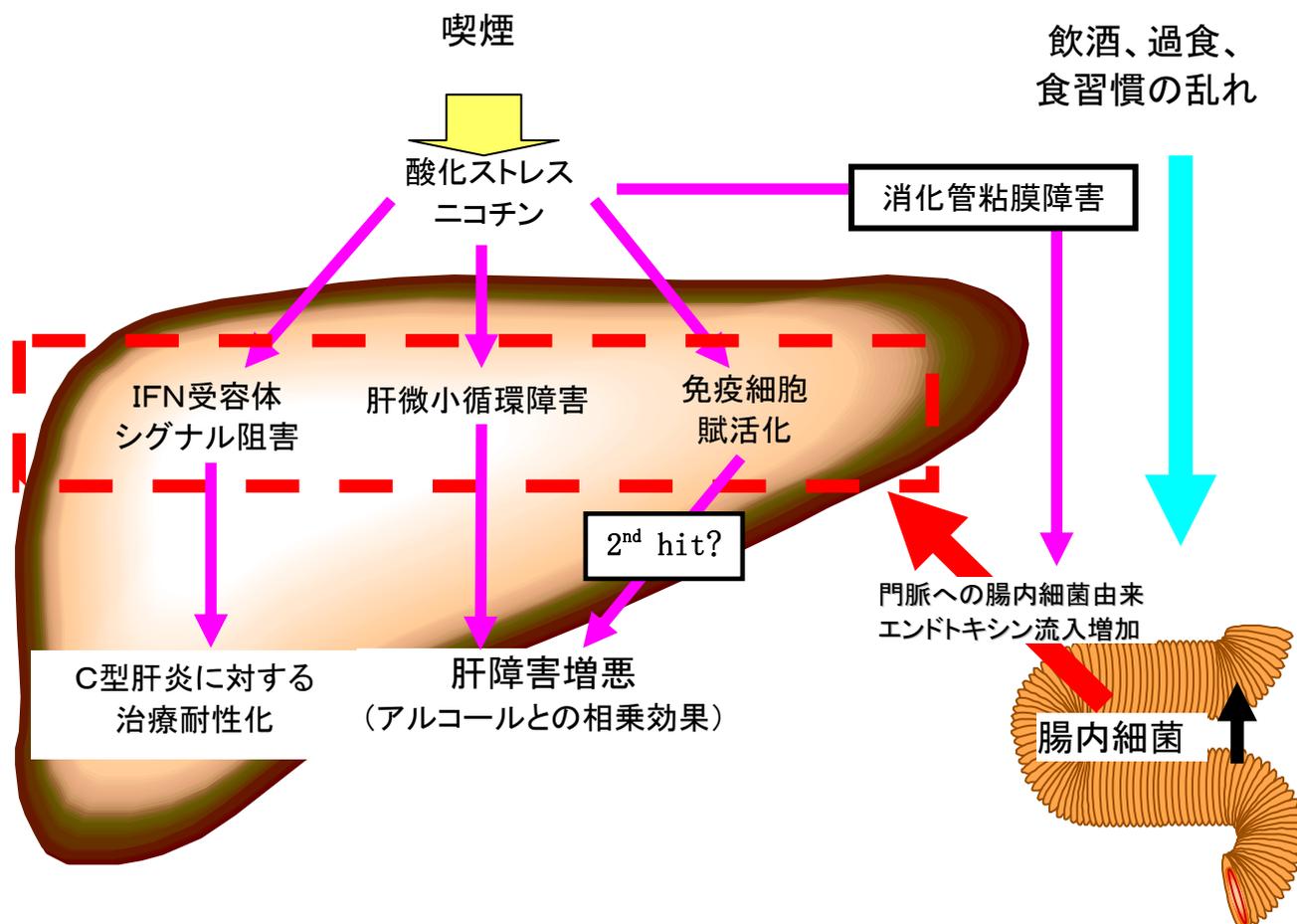


図-1 喫煙の消化器領域を中心とした臓器障害への関与

(セカンドヒット) が加わることにより、肝における炎症や線維化を引き起こすと考えられている。たばこ煙には、 O_2^- や H_2O_2 および $\cdot OH$ など生物活性の高い活性酸素種が多数含まれており⁴⁾、喫煙者の体内では、過剰の酸化ストレスが血管障害を惹起することが示されているが、これら活性酸素種が、脂肪肝から NASH 移行へのセカンドヒットとしても、作働する可能性は高いと思われる。

免疫学的側面からも、NASH の病態解明は進められ、過食・偏食を中心とする生活習慣要因が、腸内細菌の質的・量的な異常を引き起こして、グラム陰性菌（およびその菌体成分であるエンドトキシン）の門脈への移行を促進する結果、肝在住マクロファージ（クッパー細胞）主導の過剰な自然免疫応答が惹起され、肝障害進展に係わると説明される。また、肝脂肪化に伴う脂質・糖代謝の異常が、肝局所に、炎症促進性に

作働する Th1 優位の免疫環境を誘導することも明らかになった。

喫煙は、肺胞マクロファージによる自然免疫応答を変化させ、サイトカインネットワークのゆがみや NK 細胞機能障害を招来することが明らかにされている。また、ニコチンの交感神経刺激によるエピネフリン・ノルエピネフリン遊離を介した、肝免疫および脂肪代謝への作用も合わせて考慮すると、ニコチンやその代謝産物が、クッパー細胞の自然免疫調節機能をはじめ、多様な経路で肝免疫に影響を与え、NASH の進展に寄与すると想定される。今後の研究の進展を待ちたい。

C 型慢性肝炎と喫煙

C 型慢性肝炎においては、喫煙は肝線維化進展や肝発がんに関与することが報告されている⁵⁾⁶⁾。また、C 型慢性肝炎では、肝脂肪化が病態

の進展に係わる因子であること、インターフェロン（IFN）感受性を低下させることなどが示され、いまや、C型肝炎は生活習慣病やメタボリックシンドロームと不可分の関係にあることが明らかとなった。ニコチンの血中コレステロール、中性脂肪増加作用を鑑みると、喫煙は、ウイルス性肝炎の増悪因子としての作用のみならず、IFNの効果を減弱させる作用も併せ持つ可能性がある。

一方、飲酒はC型慢性肝炎の肝硬変への進展のリスクファクターであることが証明されているが、*in vitro*のC型肝炎ウイルス（HCV）複製モデルとしてのHCVレプリコン導入細胞（HCV構造蛋白領域を抗生物質耐性遺伝子に置換したHCV部分遺伝子レプリコンの自己複製が維持された培養細胞株）を用いた検討では、アルコール添加によりHCV複製が抑制されるという一見矛盾した結果が報告されている⁷⁾。アルコール添加によるHCV複製抑制の機序としてはアルコールによりストレス・免疫応答や細胞増殖・分化、アポトーシスと深く関与する細胞内シグナル伝達系であるMAPキナーゼの一つのp38活性化が惹起され、IFN受容体の下流シグナル伝達系の一分子であるSTAT1を活性化するためと説明されている⁷⁾。

ニコチンも、MAPキナーゼ系を活性化することが、さまざまな実験系で報告されている⁸⁾⁹⁾。実際に、HCVレプリコン導入細胞を用いた検討を行ったところ、ニコチンは、エタノールと同様に、ERK-1/2活性化およびp38活性を介した機序でIFN受容体下流シグナル分子の活性化を惹起し、HCVレプリコン複製抑制効果を有することが判明した。一方で、ニコチンは、IFN α 添加時には、別のMAPキナーゼであるPI-3K/Akt活性化を介した経路でIFNの抗ウイルス効果を強く阻害した。

喫煙がC型慢性肝炎の進展因子であることを考慮すると、ニコチンの抗ウイルス作用の意義付けは慎重でなければならない。ニコチンそれ自身のHCV増殖抑制作用は強力なものではなく、通常の喫煙で摂取されるニコチン量では、抗ウ

イルス作用は前面に出ないのかもしれない。少なくとも、喫煙による抗ウイルス効果を期待すべきではなく、インターフェロン療法にあたっては喫煙は避けるべきであろう。

以上、IFNの抗ウイルス効果をニコチンが抑制することから、喫煙は、免疫監視機構の減弱や免疫寛容の増長により、ウイルス感染に有利な環境をもたらす可能性が示唆される。さらに、C型肝炎においては、肥満や肝脂肪化なども病態進展の重要なリスクファクターであるが、ニコチンの交感神経節刺激によるエピネフリン・ノルエピネフリン遊離促進を介した直接的な肝免疫への影響、あるいは脂肪代謝の変化を介した間接的な作用を考えても、C型肝炎における喫煙の作用は、多岐で複雑な機序が関与しており、さらなる検討が必要と思われる。

消化管粘膜と喫煙

消化管粘膜上皮は、細菌などの病原微生物の侵入を防ぐ防御機構を有しているが、生態侵襲時や多量飲酒などにより消化管透過性が亢進すると防御機構が破綻し、門脈血中をはじめとする腸管外へのbacterial translocationやエンドトキシンの流入により肝障害が誘発されると考えられており、さまざまな慢性肝疾患の病態形成において、消化管粘膜の防御機構は非常に重要であるといえる⁸⁾。

消化管粘膜の潰瘍形成は、攻撃因子と防御因子のバランスの上に成立すると考えられている。喫煙が消化性潰瘍の発生や難治化に深く関わる事は古くから指摘されているが詳細は不明な点が多い。ラット初代培養胃粘膜上皮のmono-layer cell sheetに2 mm²損傷を作成し、その修復を経時的に観察する、人工的胃粘膜損傷モデルを用いた消化管上皮損傷修復能の定量的解析では、ニコチン添加は粘膜細胞遊走や増殖には影響を与えないが、壁細胞の空胞化を生じ、胃酸分泌機能に影響を与えることが示された。また、消化性潰瘍の治癒には損傷部位の血管新生が必須であるが、ニコチンは、血管内皮細胞の増殖を抑制し、apoptosis誘導作用を有して

いた。以上を総合すると、ニコチンは消化管粘膜への直接障害作用は持たないものの、血管新生抑制による消化管粘膜創傷治癒を遅延させると想定される。

アルコールは、消化管粘膜上皮の細胞遊走や増殖を抑制するという結果が得られており、飲酒と喫煙の重複により、消化管粘膜における粘膜上皮、微小循環のそれぞれにおいて、攻撃因子と防御因子のバランス破綻が生じ、粘膜障害が一層増強されるのではなかろうか。

最後に

喫煙と飲酒は、それぞれが代表的な負の生活習慣因子であるが、慢性肝障害や消化管粘膜障害において、両者が複合することにより相加・相乗効果をもたらされ、生活習慣病を一層促進する多くの示唆が得られてきた(図-1)。一方で、喫煙の消化管や肝臓疾患に及ぼす影響をまとめてみて、その多様性や、臨床と基礎研究のギャップが浮き彫りにされた感を強くする。実際、喫煙は消化器疾患において「悪」であろうという仮説のもと行われた臨床研究報告では、negative data に終わったとする報告も散見される。喫煙はニコチン以外のたばこ煙中のいろいろな成分が体内で複雑に関与すると想定されるが、これらの相互作用についてさらに研究を進展させることにより、喫煙が消化器疾患に及ぼす作用の全体像がより明らかになることを期待したい。

文 献

- 1) Oshita M, Takei Y, Kawano S, Yoshihara H, Hijioka T, Fukui H, Goto M, Masuda E, Nishimura Y, Fusamoto H, Kamada T. Roles of endothelin-1 and nitric oxide in the mechanism for ethanol-induced vasoconstriction in rat liver. *J Clin Invest* 1993; 91: 1337-42.
- 2) 三須良実、久保孝夫. 喫煙ならびにニコチンの心臓・血管系薬理作用に関する文献調査研究. 日本専売公社委託研究 1984; 1-59.
- 3) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
- 4) Nakayama T, Kodama M, Nagata C. Generation of

hydrogen peroxide and superoxide anion radical from cigarette smoke. *Gann* 1984; 75: 95-8.

- 5) Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavier JP, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 126-9.
- 6) Fernandez-Rodriguez CM, Gutierrez ML, Serrano PL, Lledo JL, Santander C, Fernandez TP, Tomas E, Cacho G, Nevado M, Casas ML. Factors influencing the rate of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1971-6.
- 7) Plumlee CR, Lazaro CA, Fausto N, Polyak SJ. Effect of ethanol on innate antiviral pathways and HCV replication in human liver cells. *Virology* 2005; 2: 89.
- 8) Enomoto N, Ikejima K, Bradford B, Rivera C, Kono H, Brenner DA, Thurman RG. Alcohol causes both tolerance and sensitization of rat Kupffer cells via mechanisms dependent on endotoxin. *Gastroenterology* 1998; 115: 443-51.