

## 【第4回禁煙推進セミナー】 〈禁煙外来の実際〉

### 1. 喫煙が循環系に及ぼす影響について

東海大学循環器内科学 はんだしゅんのすけ  
半田俊之介

#### はじめに

喫煙は循環系に急性および慢性の悪影響を及ぼす。急性効果は喫煙に伴う機能障害である。慢性の喫煙習慣は機能障害のみならず構造の異常として動脈硬化という重大な病理変化を発症する。潜在性および顕性の悪影響である。慢性病態に急性効果が重なり深刻な病状を呈する場合もある。虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症などである。

たばこの煙には3,000種類以上のさまざまな成分が含まれる。循環系に影響を及ぼす喫煙物質として、ニコチン、一酸化炭素、一酸化窒素、シアン化水素、活性酸素、二酸化炭素、二酸化窒素などをあげることができよう<sup>1)</sup>。このうち呼吸器系を介して吸入され循環系に悪影響を及ぼす主要な成分は、ニコチンおよび一酸化炭素である<sup>8,9)</sup>。

#### 急性効果

##### 1. ニコチン

喫煙に伴う血液中のニコチン濃度の推移がはじめて報告されたのは1975年である<sup>2)</sup>。核種 C-14 でラベルしたニコチンを含むタバコが作製され4名の被験者がこのタバコを喫煙した。喫煙1本によるニコチンの動脈血中濃度は10分後にピー

クとなり30~40 ng/lとなった。血液中のニコチン濃度に比例して心拍数は前値70拍/minから最大100拍/minにまで増加した。1976年には喫煙に伴いノルエピネフリン、エピネフリンの血液濃度が増加し、心拍数増加ばかりでなく収縮期および拡張期血圧も増加することが明らかにされている<sup>3)</sup>。このような変化は交感神経受容体遮断薬 propranolol および phentolamine の投与により抑制された。ニコチンが交感神経を刺激し血管を収縮させることを示した。

1964年、Kershbaum らは52歳の心筋梗塞後女性例にタバコ2本を喫煙させ血液中の遊離脂肪酸 (FFA) 濃度の推移を検討した<sup>4)</sup>。その濃度は喫煙後1時間以上にわたり高値を示した。総計56症例の検討でも同様の結果が得られている。遊離脂肪酸の上昇は LDL コレステロールの増加と HDL コレステロールの低下を招き、長期的に動脈硬化を促進する下地となる。あらかじめ交感神経節遮断薬 trimetaphan を投与すると遊離脂肪酸の上昇は抑止されることも示されている。

##### 2. 一酸化炭素 (CO)

循環系の一義的な役割は oxygen transport (図1)、肺が大気中から取り込んだ酸素を体内組織さらに細胞内ミトコンドリアまで送り届けること

[Key words] 喫煙, 循環系, 虚血性心疾患

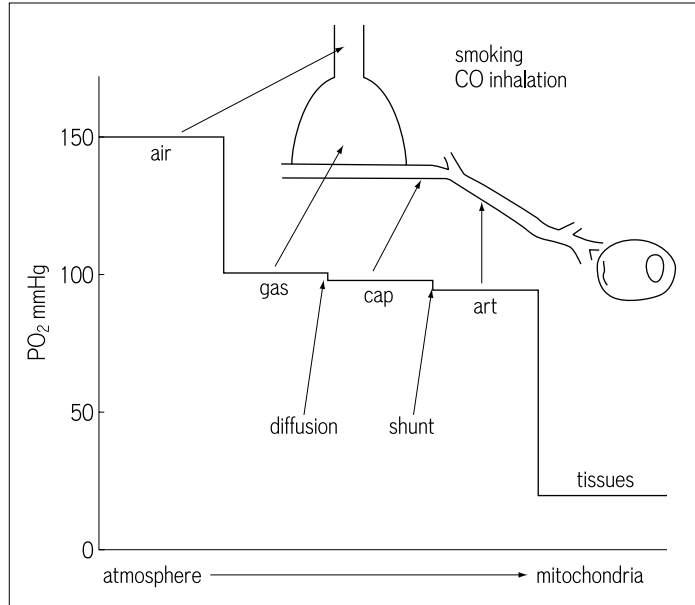


図1 oxygen cascade: oxygen transport と hemoglobin の役割  
(文献5より引用)

である<sup>5)</sup>。ヘモグロビンの酸素結合能が重要である。喫煙により吸入された一酸化炭素はヘモグロビンと結合する。喫煙の程度にもよるが非喫煙者の2倍ないし6倍程度の一酸化炭素ヘモグロビンが形成される。酸素運搬能が低下することはいうまでもない。

壮年男性6名で自転車エルゴメータによる運動負荷を行い喫煙日と非喫煙日の差を検討した<sup>6)</sup>。all-out まで段階的な負荷試験である。負荷に伴う double product (心拍数×血圧)の増加には差がなかったが、負荷による血液中の乳酸濃度の増加は、喫煙日のほうが高いことが明らかにされた。さらに all-out までの運動遂行可能時間を比較すると喫煙日には短縮していた。

### 3. 冠循環への影響

ニコチンはカテコラミンの遊離を刺激し、血圧上昇と心拍数増加をきたし心筋酸素消費量を増大する。さらに冠血管のトーンを高め血流抵抗を増し、冠血流予備能も低下させる<sup>6)</sup>。タバコを1本

喫煙する前および直後の冠循環動態を検討した<sup>6)</sup>。非定型胸痛症候群などで冠動脈造影法を施行したが明らかな狭窄性病変のない患者11名を対象とした。心拍数の増大、血圧の上昇と冠動脈遠位部の血管径縮小を認めた。冠動脈内ドプラ血流速度計を用いて測定した冠血流予備能、すなわち coronary flow reserve (hyperemic flow velocity-resting flow velocity)/resting flow velocity は低下した(図2)。冠静脈洞の血流量から冠血流予備能を計測した成績もある<sup>7)</sup>。非喫煙者に比べ慢性喫煙者では冠血流予備能が低下している。喫煙量が多いほど低下することも示された。

喫煙が血小板凝集の亢進、フィブリノーゲン増加など血液凝固系に影響し血栓を形成する引き金となる可能性もある。プロスタグランジン系への関与も知られる<sup>6)</sup>。

## 喫煙習慣

喫煙習慣は冠動脈疾患の危険因子の一つであ

る<sup>8~11)</sup>。A Report Surgeon General #CDC 89-8411によれば、米国ではつい最近まで喫煙者5,000万人、関連した premature deaths は年間39万人と推定されていた。現在では大きな社会的、政治的な問題となり司法裁判にまで発展している。喫煙と関連した死亡は全世界で年間推定250万人にもなる。わが国総理府の統計によれば1990年代はじめには成人男性の喫煙率61%、近年でもなお50%を超える数字が報告されている。女性の喫煙率、とくに20代の女性のそれはむしろ増加の傾向にあり、ほぼ20%の数字が示されている。欧米におけるFRISC-2、TIMI-ⅢB、VANQWISHなどの無作為大規模臨床試験では参加症例の喫煙率が30~43%とされている<sup>12)</sup>。先進諸国の中でわが国における喫煙率は傑出して高い。喫煙がわが国における最大の冠危険因子であるといっても過言ではない。とくに若年発症の虚血性心疾患患者では高脂血症と並ぶ危険因子である (図1)<sup>6)</sup>。

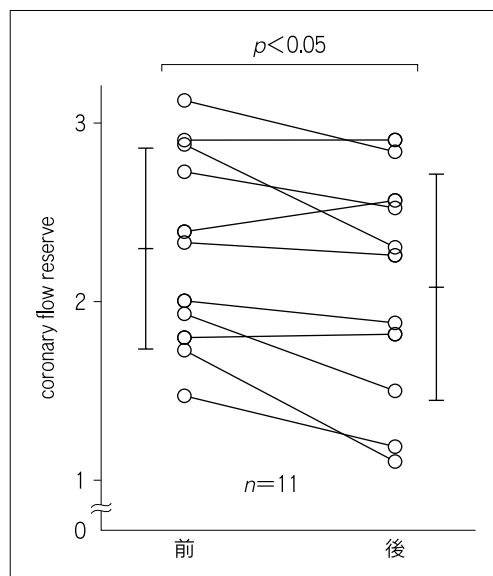


図2 喫煙による冠血流予備能の低下 (冠動脈疾患のない11症例における検討) (文献6より引用)

## 慢性病態と急性効果

### 1. 動脈硬化と心筋虚血

近年、動脈硬化の生成機序が解明されつつある<sup>12)</sup>。喫煙習慣に伴うニコチン摂取は動脈硬化を促進し、ときに冠動脈内腔を狭窄する。喫煙により血圧が上昇し心拍数が増加すると心筋酸素消費量は増大する。冠狭窄症例では心筋虚血発生の閾値、いわゆる冠血流予備能がさらに低下する。タバコ狭心症と呼ばれる病態がみられるように喫煙が狭心痛発作を誘発しやすくすることも知られる。心筋虚血はときに致死的不整脈を惹起し突然死の原因となることもある<sup>9,13)</sup>。

### 2. 急性冠症候群

最近、急性冠症候群の病態が詳細に解明されてきた<sup>14)</sup>。発症の基盤として動脈硬化巣の存在が重要である。動脈硬化に伴うプラークの発生と破裂、血栓発症の機序も分子生命科学のレベルで解明されてきた<sup>15,16)</sup>。動脈硬化プラークの安定性を規定する因子、プラーク破裂に伴う血栓形成を規

定する因子も整理されている<sup>17)</sup>。

喫煙とこれら要因がどのように関わるのか臨床例で直接証明した成績はない。しかし喫煙との関連を推測することは可能である。プラークの安定性に及ぼす悪影響は血圧上昇、心拍数増大である<sup>6)</sup>。血圧は収縮期および拡張期ともに増大する。プラーク破裂に伴う血栓形成については、血小板凝集の亢進、フィブリノーゲン増加を助長する。冠動脈内の血小板血栓の形成<sup>15)</sup>には、動脈壁の内皮、コラーゲンと血漿中の von Willebrand factor の相互作用が重要な役割を担う。血小板の活性化に糖蛋白 GP II b/Ⅲa, GPIbなども関わる事が明らかにされている<sup>15,16)</sup>。

喫煙は動脈硬化を促進し、プラーク破裂に際して血小板血栓の形成を促進する。急性冠症候群を惹起する長期および急性期の要因として重要である。冠閉塞の度合いは血栓の大きさなどにより変化するが、いずれにせよ血流を阻害する。心筋虚血の閾値が変化し運動耐容能に影響を及ぼす。不安定狭心症と呼ばれるごとく、安静時、労作時さまざまな状況で容易に狭心痛が誘発される。完全

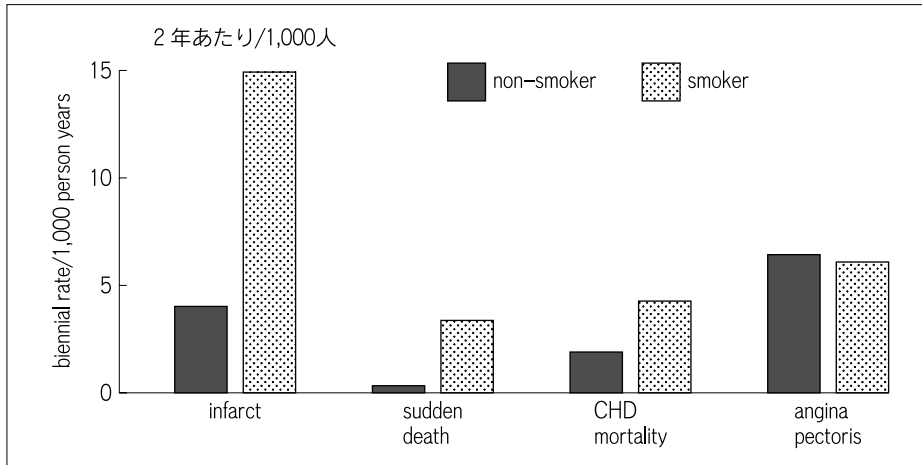


図3 Framingham Study における喫煙と虚血性心疾患の発症頻度 (男性)  
(文献9より引用)

閉塞は急性心筋梗塞を惹起する。

### 虚血性心疾患に関わる EBM

冠動脈造影法により虚血性心疾患を確定診断した連続1,000症例について喫煙歴を20歳代から70歳代まで年齢で層別化した<sup>6)</sup>。若年症例ほど喫煙者の割合が大きく、高齢者ではその頻度が低下する。若年者ほど喫煙は重要な危険因子である。高齢者では喫煙ばかりでなくそのほかの危険因子や加齢が関与する割合が高い。厚労省研究班による40~50歳代4万人を10年間追跡調査した成績では、喫煙者の循環器疾患による死亡頻度が非喫煙者に比べ、男性1.4倍、女性2.7倍であることを明らかにした<sup>18)</sup>。

米国の Framingham Study (1984年) による疫学調査の成績<sup>9)</sup>では、喫煙者の心筋梗塞発症頻度は非喫煙者に比べ3倍以上、突然死は7倍以上、虚血性心疾患による死亡頻度は2倍以上であった。しかし狭心症の発症頻度には差がなかった。虚血性心疾患による死亡、突然死の頻度は喫煙量が多いほど増加した<sup>19)</sup>。スウェーデンの中年男性7,495人を対象とした喫煙者、非喫煙者の比較試験 Goeteborg Study (1988年) でも類似の成績

が得られている<sup>10)</sup>。20歳代から30歳代の若者3,366人について心臓超音波検査法により心臓の機能と喫煙の関連を検討した CARDIA Study (1995年) では、非喫煙者に比べ喫煙者では安静時の心拍数が高く左室心筋 mass の大きいことが示されている<sup>20)</sup>。動脈波形の解析からタバコ1本を吸うと血管の stiffness が増大することも示されている<sup>21)</sup>。さらに喫煙者と非喫煙者の血管内皮機能を前腕血流量により比較検討した成績では、喫煙者で acetylcholine に対する血流量増加反応が低下していること、allopurinol による xanthine oxidase の阻害により血管内皮機能が回復することが明らかにされている<sup>22)</sup>。

### 禁煙とその臨床成績

喫煙習慣の虚血性心疾患に関わる害は広く知られる<sup>23)</sup>。喫煙本数と疾患頻度のあいだには相関がある。さらに他の冠疾患危険因子を伴うか否かで頻度は異なる。白人男性の場合、危険因子をもたない場合に比べ、喫煙者では2倍、喫煙に加え高コレステロール血症または高血圧のある者では4倍、さらに喫煙、高血圧、高コレステロール血症のすべてをもつ者では10倍の危険率となる。

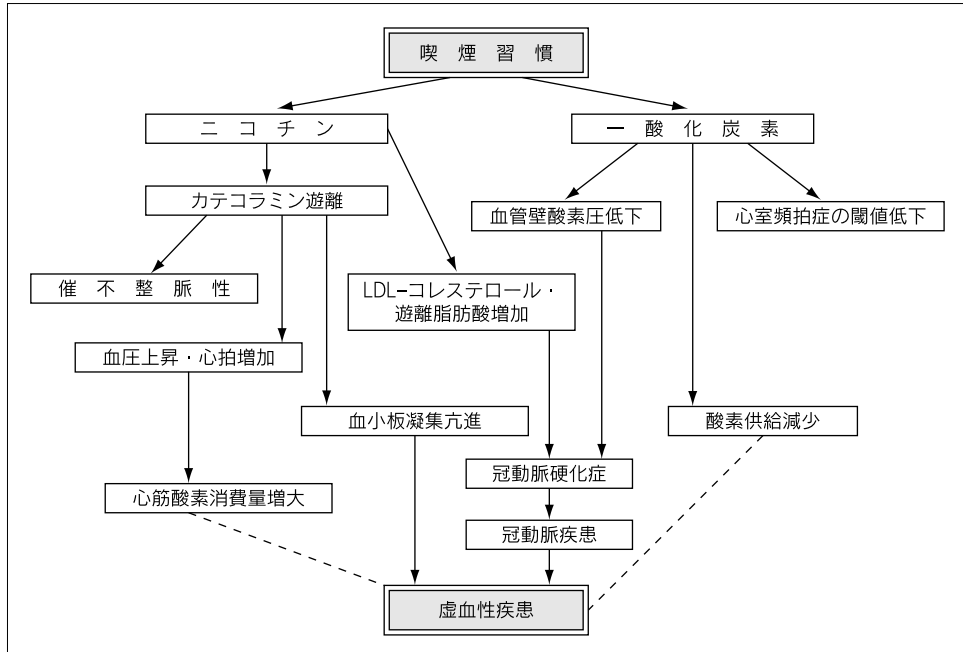


図4 循環系に及ぼす喫煙の急性効果と喫煙習慣  
 ----：症候の誘発要因となる  
 (文献30より引用)

ひとたび心筋梗塞を発症した症例で二次予防の観点から、喫煙を中止した場合のメリットについて検討した成績もある<sup>24)</sup>。CASS Registryの登録患者のうち55歳以上の非禁煙者1,086例と禁煙者807例の6年間の比較では、非禁煙者の死亡頻度は1.7倍(95%信頼限界1.4~2.0)、梗塞再発および死亡のリスクは1.5倍(1.2~1.7)であった。年齢が高くなっても禁煙の効果は同様であった。禁煙のコストと効果についても検討され、禁煙プログラムを実行することにより費用の節減も可能と結論されている<sup>25)</sup>。禁煙による危険率低下は若年例ほど顕著であり、65~74歳では非禁煙例と喫煙中止例に差がないとの成績もある<sup>26)</sup>。

単に active smoker 自身ばかりでなく周辺の passive smoker にまで悪影響の及ぶことが指摘されている。しかし喫煙習慣を止めるについては、もっぱら喫煙者自身の自覚あるいは努力によっている。禁煙の困難な者も多い。教育啓蒙によりどのくらいまで禁煙効果が期待できるのかを示

唆する成績として、日本胸部疾患学会会員のアンケート調査成績(1990年)がある<sup>27)</sup>。会員の喫煙率は総理府統計による日本人の喫煙率の約半数であった。喫煙の弊害を十二分に承知している集団でも30%前後が喫煙し続けているとの結果である。この成績は「教育による禁煙」とは別の禁煙手段の必要性を示している。

具体的方法として、近年禁煙後しばらくのニコチン禁断症状を緩和するため、ニコチンを含んだガムやパッチなどが試みられてきた<sup>28)</sup>。皮膚に貼付するニコチンパッチを用いた禁煙の試みでは有用性が二重盲検法により示された。わが国でも次第に普及している。

## まとめ

喫煙習慣は急性および慢性の影響により虚血性心疾患の原因となる(図4)<sup>29,30)</sup>。とくに急性冠症候群や突然死を惹起する危険要因と位置づける

ことができよう。喫煙された成分の中でニコチンおよび一酸化炭素が主たる作用物質である。

## 文 献

- 1) 喫煙と健康問題に関する検討会：たばこ煙の成分。喫煙と健康，保健同人社，東京，2002，p37-50
- 2) Armitage AK, Dollery CT, George CF et al: Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. *Br Med J* 1975; **4**: 313-316
- 3) Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV et al: Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976; **295**: 573-573
- 4) Kershbaum A, Bellet S: Cigarette smoking and blood lipids. *JAMA* 1964; **187**: 132-136
- 5) West JW: Respiratory physiology, 4th Ed, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1990, p55
- 6) 半田俊之介, 山崎 元, 大西祥平ほか：喫煙と Cardiovascular diseases の関連。日胸疾会誌 1991; **29**: 206-210
- 7) Klein LW, Pichard AD, Holt J et al: Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1983; **1**: 421-426
- 8) Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D et al: Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for MRFIT. *Am Heart J* 1986; **112**: 825-836
- 9) Kannel WB: Latest perspective on cigarette smoking and cardiovascular disease: The Framingham Study. *J Cardiac Rehabil* 1984; **4**: 267-277
- 10) Wilhelmsen L: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988; **115**: 242
- 11) Mulcahy R: Influence of cigarette smoking on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Br Heart J* 1983; **49**: 410-415
- 12) Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; **340**: 115-126
- 13) Wilhelmsen L: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988; **115**: 242-249
- 14) Verheugt FWA: Acute coronary syndromes: interventions. *Lancet* 1999; **353** [Suppl II]: 16-19
- 15) Goto S, Handa S: Coronary thrombosis: effects of blood flow on the mechanism of thrombus formation. *Jpn Heart J* 1998; **39**: 579-596
- 16) Goto S, Sakai H, Goto M et al: Enhanced shear-induced platelet aggregation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; **99**: 608-613
- 17) Libby P, Ganz P, Frederick J et al: Vascular biology of the acute coronary syndromes. *Acute Coronary Syndromes*, ed by Topol EJ, Marcel Dekker Inc, New York, 1998, p1-20
- 18) 厚生労働省調査研究班：喫煙者の死亡率。日本経済新聞，夕刊，2002/2/7
- 19) Kannel BW: Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1981; **101**: 319-328
- 20) Gidding SS, Xie X, Liu K et al: Cardiac function in smokers and nonsmokers: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 211-216
- 21) Muhumud A, Feely J: Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003; **41**: 183-187
- 22) Guthikonda S, Sinkey C, Barenz T et al: Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers. *Circulation* 2003; **107**: 416-421
- 23) Holbrook JH, Grundy SM, Hennekens CH et al: Cigarette smoking and cardiovascular diseases: a statement for health professionals by a task force appointed by the steering committee of the American Heart Association. *Circulation* 1984; **70**: 1114A-1117A
- 24) Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA et al: Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease, results from CASS registry. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1365-1369
- 25) Krumholz HM, Cohen BJ, Tsevat J et al: Cost-effectiveness of a smoking cessation program after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 1697-1702
- 26) Inter-society commission for heart disease resources report: Incidence of coronary attacks among cigarette smokers according to subsequent cigarette habit. *Circulation* 1984; **70** [Suppl A]: 176A-177A
- 27) パネルディスカッション「喫煙習慣をどう判断するか」：胸部疾患学会会員のアンケートによる喫煙率調査成績。日胸疾会誌 1991; **29**: 182-185
- 28) Hurt RD, Lauger GG, Offord KP et al: Nicotine-replacement therapy with use of a transdermal nicotine patch: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; **65** (12): 1529-1537
- 29) 半田俊之介：心梗塞の再発・進行防止，生活指導。心筋梗塞リハビリテーションマニュアル，日本医師会・厚生省（監），第一法規，東京，1992，p99-114
- 30) 半田俊之介，阿部純久：喫煙とプラーク破綻。Prog Med 2000; **20**: 60-63