

熊本市立熊本市民病院神経内科 橋本洋一郎

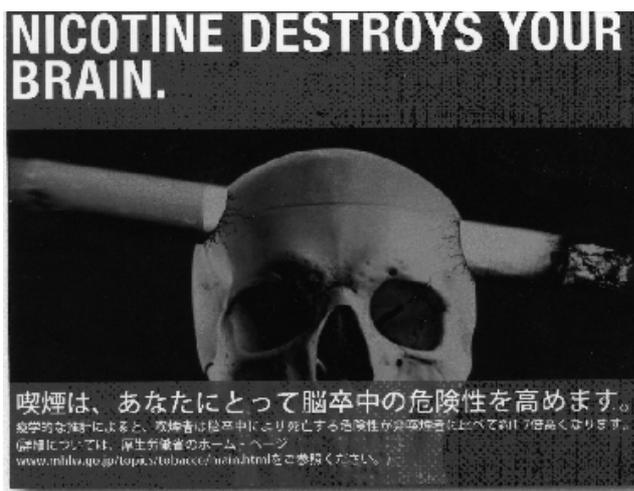
## 要約

1. 喫煙は脳梗塞とくも膜下出血の危険因子であり、用量依存性である。
2. 喫煙は脳出血とは弱い関連はあるが、リスクとしてはまだ確立していない。
3. 能動喫煙のみならず、受動喫煙も脳卒中の危険因子となる。
4. 禁煙により脳卒中発症リスクは低下する。
5. 脳梗塞の再発予防においても禁煙の効果は高い。
6. 75歳以上の高齢者の喫煙では脳卒中リスクは低い、認知症発症のリスクが増加するので、禁煙すべきである。脳卒中を発症したらなおさら禁煙は必要である。
7. 禁煙を中心とする多角管理で脳卒中の発症予防や再発予防を行わなければならない。

**キーワード：脳卒中、脳梗塞、くも膜下出血、脳出血、喫煙、禁煙**

### 1. はじめに

喫煙は、悪性腫瘍、呼吸器疾患や循環器疾患の発症と関連することはよく知られている。一方、脳領域では、喫煙によりアルツハイマー病やパーキンソン病の発症には抑制的に働くといわれていたが、認知症にならないためにタバコを吸うという神経内科医たちがいた。またわが国では欧米のように喫煙が脳卒中発症と関連するというデータがこれまではなかった。現在では**喫煙はアルツハイマー病の発症を促進**することが分かってきており、またわが国でも脳卒中の発症に大きく関わっていることもデータで示されている。

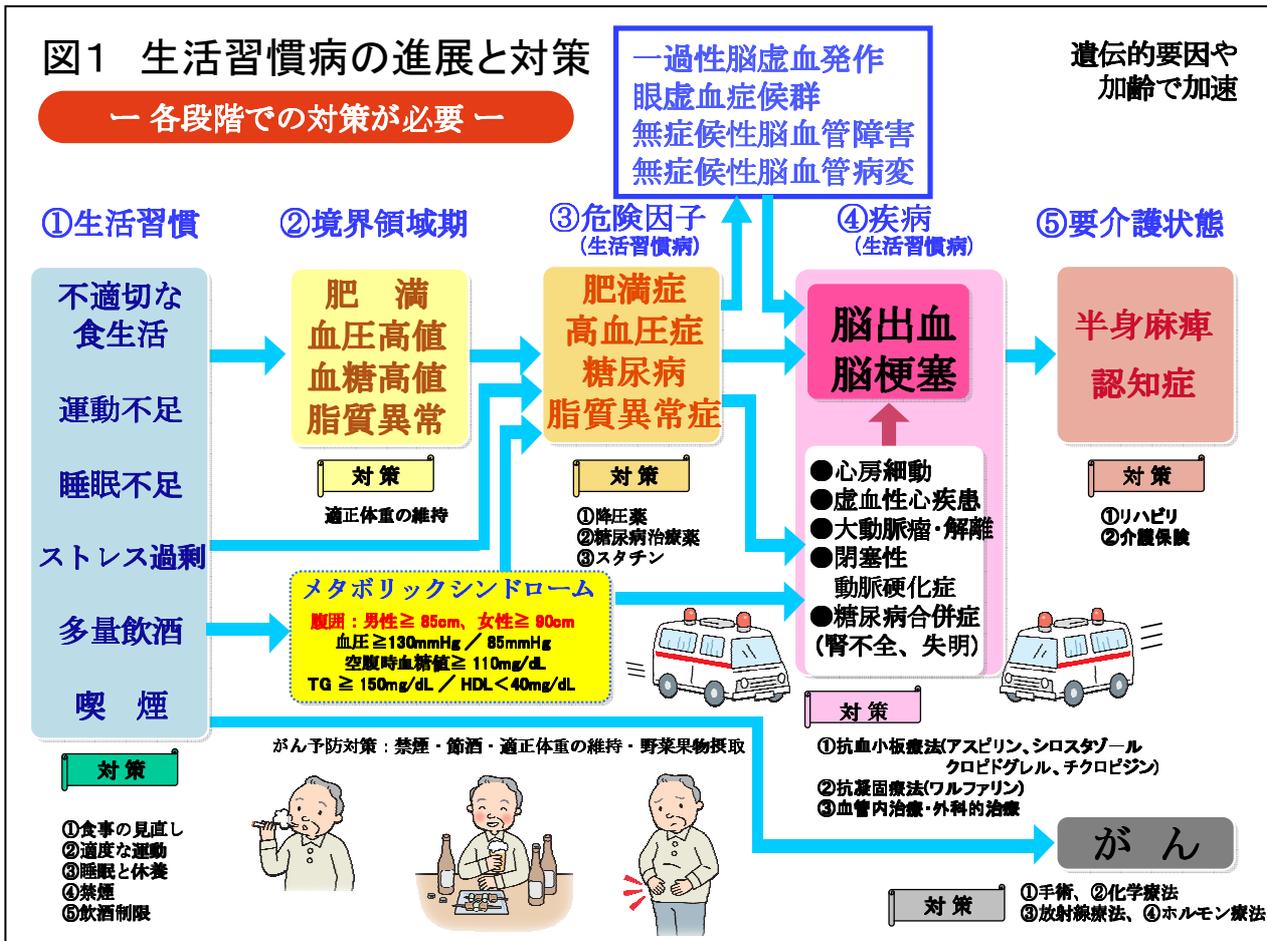


挿絵：2007年日本禁煙学会 健康警告デザイン

現在では、喫煙は、①**能動喫煙も受動喫煙も脳卒中の危険因子となり、用量に依存して増加する**、②**脳梗塞とくも膜下出血では明らかな危険因子となっているが、脳出血に関してはまだ危険因子としては確立されていない**、③**脳卒中に関して喫煙は中年層で最大の相対危険度を示し、高齢者では危険度は低下する**、④**経口避妊薬使用や前兆のある片頭痛などの危険因子を持つ女性喫煙者では、その毒性は高くなる**といわれている<sup>1)</sup>。本項では喫煙と脳卒中の関連について述べる。

## 2. 生活習慣病の5段階

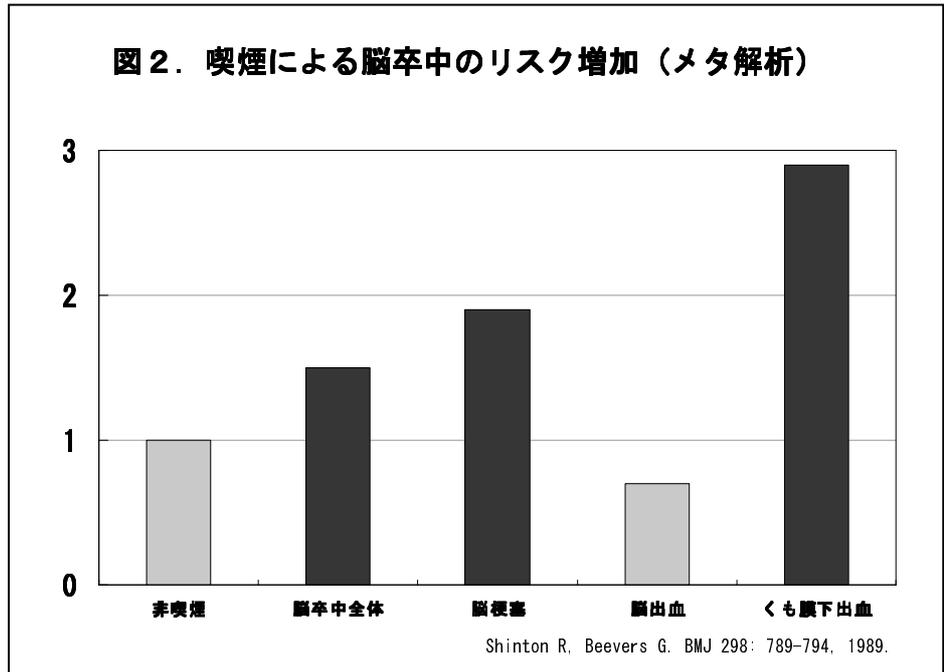
生活習慣病の進展と対策は5段階に分けて考えられる(図1)。第1段階が「不適切な生活習慣」、第2段階は「境界領域」、第3段階は「危険因子としての生活習慣病」、第4段階は「疾病としての生活習慣病」となるが、心疾患が脳梗塞の原因となり得るので、脳卒中は4.5段階とも考えられる。生活習慣病の行き着くところは半身麻痺(寝たきり)や認知症といった「要介護状態」の第5段階となる。脳卒中専門医は4.5段階から5段階の厳しいところで診療をしており、予防に勝る治療法はないということを実感している。



生活習慣病対策の標語として『1に運動、2に食事、しっかり禁煙、最後にクスリ』、日本脳卒中協会の脳卒中予防十か条に「予防にはタバコを止める意志を持って」がある。脳卒中を発症しても禁煙が困難な症例が多いが、病院が禁煙となっていることが多いので、脳卒中で入院した場合、入院期間中は禁煙せざるを得ず、禁煙の最大のチャンスである。しかし脳卒中になって禁煙するよりも、早く禁煙して脳卒中にならないようにしたほうが絶対に得である。

### 3. 欧米の報告

喫煙は脳梗塞とくも膜下出血の危険因子である。Framingham Heart Study では、他の脳卒中の危険因子をコントロール後でリスクは 1.8 倍である<sup>2)</sup>。Shinton らの 32 の研究のメタアナリシスでは、喫煙者は非喫煙者に比べて 1.5 倍の相対危険度であり、病型別では脳梗塞 1.9 倍、脳出血 0.7 倍、くも膜下出血 2.9 倍で、喫煙量が多いほどリスクが大きかった(図 2)<sup>3)</sup>。年齢別では 55 歳未満では 2.9 倍、55~74 歳では 1.8 倍、75 歳以上では 1.1 倍であり、**若年者ほど相対危険度が高い**。なお経口避妊薬内服・喫煙の両者なし女性と比べると、喫煙で 1.3 倍、経口避妊薬で 2.1 倍、両者のある場合は 7.2 倍の脳梗塞のリスクとなり、相乗効果がある<sup>3)</sup>。



脳出血は高血圧が原因であることが多く、喫煙は脳出血の危険因子とはなっていない報告が多いが、日系アメリカ人を追跡した Honolulu Heart Study では喫煙で脳出血が 2.8 倍と発症危険度が増加することが報告されている<sup>5)</sup>。米国男性医師 22,022 人を対象とした Physicians' Health Study(17.8 年追跡)では脳出血は 20 本/日未満で 1.60 倍、20 本/日以上で 2.06 倍であると報告された<sup>6)</sup>。また米国女性看護師 39,783 人を

図 3-1. 喫煙による脳卒中死亡リスク (男性: NIPPON DATA 80)

喫煙状況	相対危険度 (非喫煙者基準)
非喫煙	1.0
過去喫煙	1.6
現喫煙1日20本以下	1.6
現喫煙1日20本以上	2.1

Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, et al. Stroke 35: 1836-1841, 2004.

1.60 倍、20 本/日以上で 2.06 倍であると報告された<sup>6)</sup>。また米国女性看護師 39,783 人を

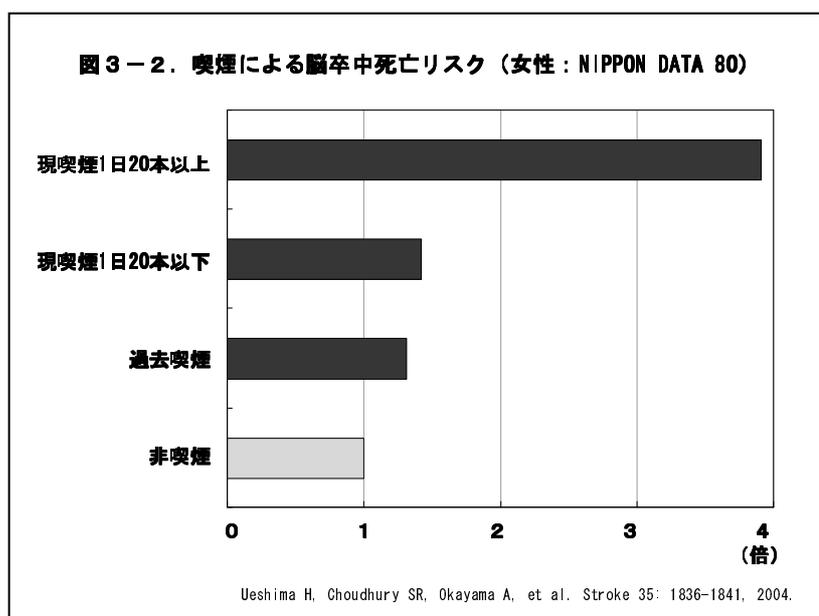
対象とした Womens' s Health Study(9年の追跡)でも非喫煙者と過去喫煙者では脳出血やくも膜下出血の発症に差はないが、現在喫煙者では15本/日未満で2.15倍、15本/日以上で2.67倍の脳出血の相対危険度が上昇した<sup>7)</sup>。

#### 4. わが国やアジアの報告

以前の広島・長崎の研究では、男性の喫煙と脳梗塞の関連はなかった<sup>8)</sup>。Shibata Studyで喫煙が脳梗塞の危険因子(男性2.81倍)であることが示された<sup>9)</sup>。20本/日以上男性喫煙者の脳梗塞リスクは20本/日未満に比べて2.2倍であった。久山町のデータでは、喫煙がラクナ梗塞の危険因子であると報告されている<sup>10)</sup>。

NIPPON DATA 80によると、男性では過去喫煙者では1.56倍、20本以下の現喫煙者では1.60倍、21本以上の現喫煙者では2.17倍と脳卒中による死亡が増えることが示されている(図3-1)<sup>11)</sup>。女性では、各々1.31倍、1.42倍、3.91倍である(図3-2)<sup>11)</sup>。脳出血では喫煙の影響はなかった。

JPHC(The Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease) Study Cohort Iでは、40歳から59歳の男性19,782人と女性21,500人の住民を平均11年追跡し、喫煙の脳卒中に対するリスクを検討している<sup>12)</sup>。喫煙が全脳卒中発症の相対危険度は男性1.27倍、女性1.98倍



であった。病型別では、男性では脳梗塞1.66倍、脳出血0.72倍、くも膜下出血3.60倍、女性では脳梗塞1.57倍、脳出血1.53倍、くも膜下出血2.70倍であった。男性では喫煙本数が増えると脳梗塞の発症が増える用量依存性がみられ、ラクナ梗塞(1.54倍)とアテローム血栓性脳梗塞(2.16倍)の発症リスクとなることが分かったが、塞栓性梗塞では有意ではなかった<sup>12)</sup>。

Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC study)では、喫煙は脳出血と有意ではないものの関連が認められ<sup>13)</sup>、またわが国のメタアナリシスでも脳出血の相対危険度は1.24倍であった<sup>14)</sup>。さらにアジア人を対象とした Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC)では脳出血の相対危険度は1.19倍で冠動脈疾患や脳梗塞と比べると影響は小さいものの喫煙が脳出血の危険因子となっている<sup>15)</sup>。なお韓国の648,346人の男性を10年追跡した研究では脳梗塞1.58倍やくも膜下出血1.91倍は喫煙

で有意に増加していたが、脳出血の増加はなかった<sup>16)</sup>。

## 5. 受動喫煙

受動喫煙者は非喫煙者と比べると 1.82 倍脳卒中のリスクが増加し、男女とも有意であるという<sup>17)</sup>。非喫煙者の約 90%は、血清でニコチンが検出され、受動喫煙していることが示唆される<sup>18)</sup>。仮に受動喫煙による脳卒中のリスク増加が軽度でも、日本の現状は受動喫煙の頻度が高いのでリスクは非常に大きくなる。受動喫煙は冠動脈疾患のリスクを 20～70%増加する<sup>17)</sup>。アテローム硬化は、脳卒中と冠動脈疾患の両者を引き起こすので受動喫煙が脳卒中の原因となることが示唆される。現在喫煙は 18%、過去喫煙 6%、受動喫煙 12%が、脳卒中の人口寄与リスクである<sup>19)</sup>。さらに、配偶者が喫煙者である非喫煙者・過去喫煙者では、配偶者に喫煙歴がない場合に比べて、脳卒中リスクがそれぞれ 1.42 倍・1.72 倍高まる<sup>20)</sup>。喫煙者がタバコをやめないと家族も脳卒中に罹患することになる。受動喫煙を避けることにより脳卒中発症のリスクは減少する<sup>21)22)</sup>。

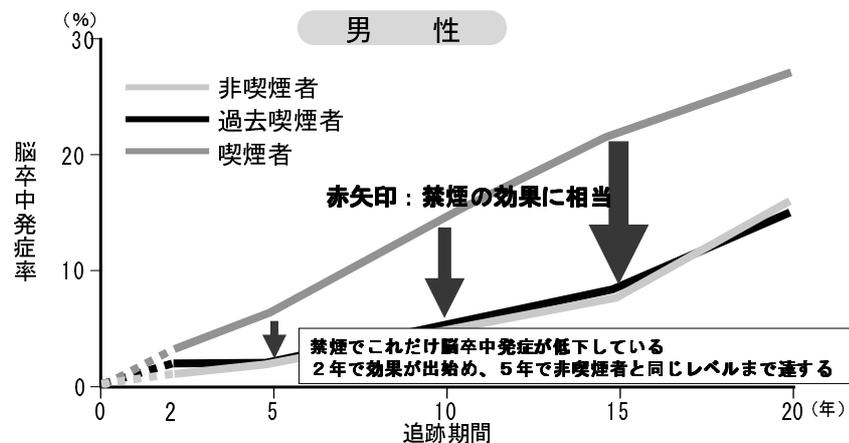
## 6. 喫煙の脳卒中発症メカニズム

喫煙の病態生理学的効果は、多因子的で、全身血管や血液レオロジーの両者を障害する。喫煙で動脈壁の硬度増加による伸展性とコンプライアンスの低下、フィブリノーゲン上昇、血小板凝集能亢進、ヘマトクリット値と血液粘度の上昇、HDL コレステロール低下、酸化 LDL の増加、単球の血管内皮への接着促進などが起こる。ニコチンは交感神経系を刺激して血管収縮と血圧上昇、心拍数増加、さらに冠動脈収縮や末梢血管収縮などの急性効果を来す。喫煙は 2 型糖尿病の発症リスクを高め、また喫煙者は脂質異常を呈する場合が多く、メタボリック症候群の頻度も高いといわれている。

## 7. 禁煙の効果

喫煙は、すべての動脈硬化性疾患に対する独立した主要な危険因子であり、心血管死ならびに総死亡のリスクを有意に増加させる<sup>23)</sup>。一方、禁煙は冠動脈疾患

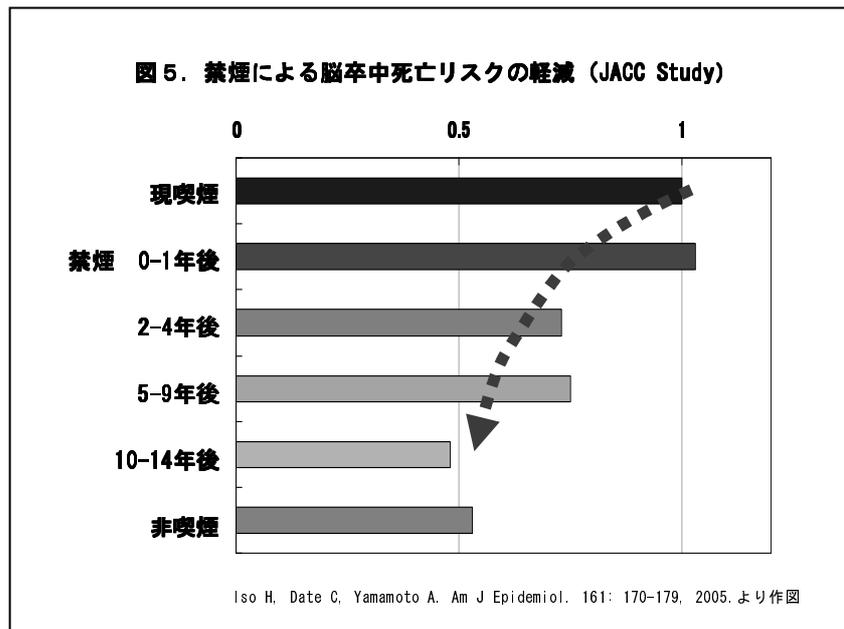
図 4. 禁煙による脳卒中発症率の低下 (Framingham研究)



対象：Framingham研究のコホートである脳卒中、一過性脳虚血発作 (TIA) の既往がない男女 4,255例  
方法：前向きコホート調査。26年にわたり追跡し、喫煙が脳卒中発症リスクに与える影響を検討

Wolf, P.A. et al.: JAMA. 259:1025, 1988 より改変

の既往の有無にかかわらず死亡や心血管リスクの低下をもたらし、その効果は年齢や性別を問わない。また、**禁煙の効果は、その開始とともに速やかに現れ、禁煙期間が長くなるほどリスクはさらに低下することが知られている。**Framingham 研究では、**禁煙すると脳卒中発症率は2年間で低下し始め、5年で非喫煙者と同じレベルまで達する**（図4）<sup>24)</sup>。わが国の報告(JACC study)でも、**禁煙すると脳卒中リスクは2~4年で低下していき、10~14年経つと非喫煙者と同等になる**（図5）<sup>13)</sup>。



## 8. 禁煙補助薬

日本で使用することができる禁煙補助薬には、ニコチンガム(ニコレット®)、ニコチンパッチ(ニコチネル®TTS®、ニコチネルパッチ®、ニコレットパッチ®、シガノン®CQ)のようなニコチン製剤とバレニクリン(チャンピックス®)がある。ニコチン製剤は、脳梗塞急性期や回復期初期には禁忌となっている。タバコにも「脳梗塞の方は禁忌」と是非、記載して欲しいものである。バレニクリンは脳梗塞急性期にも使えると考えられるが、入院患者には保険適応がないので、使用不可能である。

## 9. 問題点：高齢脳卒中者の禁煙は必要か？

脳卒中予備軍あるいは脳卒中症例での禁煙は非常に困難である。特に高齢者では「最大で唯一の楽しみである喫煙を奪って欲しくない、あるいは奪うべきではない」という話がでてくる。75歳以上では喫煙は脳卒中の相対危険度は低くなる<sup>3)</sup>ので、75歳以上生き延び脳卒中に罹患していない高齢者では無理に禁煙する必要はないかもしれないと思ってしまう。しかし一度、脳卒中を来した場合、最初の1年で10%、10年間で50%が再発するといわれている。再発した場合には入院しなければならず敷地内禁煙のため喫煙はできないという苦しみを味わうことになる。禁煙は再発予防効果が絶大である(表2)ので、やはり禁煙させるべきである。病気以外の視点でも、「タバコをやめずに病気を悪化させて亡くなっていく祖父母の姿」を見せることより、禁煙する努力をした祖父母の姿を見せることで、生き方を後の世代に残してはどうかと思う。

2007年のメタ解析(平均年齢74歳対象)でも現在喫煙者では非喫煙者に比べ相対危険度はアルツハイマー病1.79倍、血管性認知症1.78倍で、また過去喫煙者に比べアルツハイマー病1.70倍であるが、血管性認知症は差がない<sup>25)</sup>。また喫煙者では経年的にMMSEの点数が大きく低下していく。このように高齢者の喫煙では認知症や認知機能低下が増加することが示されており<sup>25)</sup>、脳卒中を発症していない高齢者でも認知予防の観点からも禁煙すべきである。

**禁煙が困難なのは、ニコチンが思考を支配する薬物であり、ニコチン依存症(タバコ病)になっているからである。基本的な質問をして喫煙者が抱いている歪んだ認知を正していき、「タバコをやめないと損をする」と思ってもらう必要がある。**

## 10. 私たちがとるべき解決法

American Heart Association(AHA)・American Stroke Association(ASA)の脳梗塞の一次予防のガイドライン(2006年)で示されている危険因子の一部を表1<sup>26)</sup>、2002年のJAMAに掲載された脳卒中予防戦略の効果について表2に示す<sup>27)</sup>。発症予防と再発予防におけるRRR(relative risk reduction:相対的危険率減少)とNNT(number needed to treat:治療必要数)について記載されている。再発予防における禁煙のNNTは抗血小板薬よりも少なく、再発予防において大変重要であることが分かる。

脳梗塞予防のために抗血小板薬や抗凝固薬が使用される場合があるが、頭蓋内出血や消化管出血などの出血合併症が問題となる。出血リスクを高めず、脳・心血管イベントの発症リスクをさらに低下させる1つの方法として危険因子の「**多角管理**」が挙げられる。多角管理とは種々の危険因子を包括的に管理することで、相加・相乗的発症抑制を目指す戦略である。脳・心血管イベントの危険因子は高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満、喫煙、多量飲酒など多岐にわたる。**運動、適正体重維持や禁煙などの生活習慣の修正と、個々の危険因子の厳格な管理**を包括的に行うことが重要だと考えられる。まずは医療従事者が禁煙を実践し、目の前の患者にまずは禁煙指導を始めることが脳梗塞予防の第一歩である。

## 11. おわりに

脳卒中予防の観点からも、未成年者の喫煙防止と受動喫煙防止を含めて、社会全体での禁煙推進が必要である。

表 1 脳梗塞の危険因子<sup>26)</sup>

項目	Relative risk	治療によるリスク低減効果
冠動脈疾患 男性	1.73	
女性	1.55	
高血圧 50 歳	4.0	38%
60 歳	3.0	
70 歳	2.0	
80 歳	1.4	
90 歳	1.0	
喫煙	1.8	1 年以内に 50%、5 年でベースライン
糖尿病	1.8~6	血糖の厳格なコントロールによる脳卒中低減効果？ 血圧コントロールで低下。スタチンで低減。
無症候性頸動脈狭窄	2.0	~50% (他の血管危険因子の積極的治療)
心房細動 50 歳台	4.0	コントロールに比し適切なワルファリンコントロールで 62%、アスピリンでは 22%のリスク低減。 アスピリンに比し適切なワルファリンコントロールで 45%のリスク低減。
60 歳台	2.6	
70 歳台	3.3	
80 歳台	4.5	
脂質異常症 TC	2.0(男性、55 歳 未満女性)	高リスク患者(冠動脈疾患、高血圧、糖尿病)で 27~32% 低減、低用量に対して高用量スタチンで 25%
LDL-C	1.5~2.5(男性)	
肥満	1.75~2.37	不明
身体不活動	2.7	不明
閉経後ホルモン療法	1.4	
飲酒 ≥ 5 杯/日	1.6	不明
中等度以上	1.8	
高ホモシスチン血症	1.3~2.3	不明
薬物乱用	6.5	不明
経口避妊薬	2.8	
片頭痛	2.1	
睡眠時無呼吸	1.2%/年	不明

表2 脳卒中予防戦略の効果<sup>27)</sup>

		RRR	NNT
1) 発症予防戦略	降圧薬 (HT)	42%	7937
	スタチン (TC↑)	25%	13333
	抗血小板療法		
	アスピリン RR increase	7%	—
	アスピリン (MI 後)	36%	400
	ACE-I	30%	11111
	CEA (無症候) RR increase	423%	—
2) 再発予防戦略	降圧薬 (HT)	28%	51
	スタチン (TC↑)	25%	57
	ワルファリン (NVAf)	62%	13
	禁煙	33%	<b>43</b>
	抗血小板薬		
	アスピリン	28%	<b>77</b>
	チエノピリジン系 (vs aspirin)	13%	64
	CEA (症候性)	44%	26

RRR : relative risk reduction

NNT : 1 回の脳卒中 (1 年間) を予防するために必要な人数 (number needed to treat)

(例) 禁煙の場合、43 名禁煙することができれば、年間 1 名の脳卒中を予防できる計算。

再発予防の必須薬であるアスピリンと比較しても、禁煙の効果が高いことがわかる。

## 参考文献

- 1) Girot M: Smoking and stroke. Presse Med 38: 1120-1125, 2009.
- 2) Wolf PA, D' Agostino RB, Belanger AJ, et al: Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. Stroke 22: 312-318, 1991.
- 3) Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 298: 789-794, 1989.
- 4) WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study. Lancet 348:498-505, 1996.
- 5) Abbott RD, Yin Y, Reed DM, et al: Risk of stroke in male cigarette smokers. N Engl J Med 315:717-720, 1986.
- 6) Kurth T, Kase CS, Berger K, et al: Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. Stroke 34: 1151-1155, 2003.
- 7) Kurth T, Kase CS, Berger K, et al: Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in women. Stroke 34: 2792-2795, 2003.
- 8) Takeya Y, Popper JS, Shimizu Y, et al: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men in living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. Stroke 15: 15-23, 1984.

- 9) Nakayama T, Date C, Yokoyama T, et al: A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city: The Shbita Study. *Stroke* 28: 45-52, 1997.
- 10) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato S, et al: Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: The Hisayama Study. *Stroke* 31: 2616-2622, 2000.
- 11) Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, et al: Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke* 2004; 35:1836-1841.
- 12) Mannami T, Iso H, Baba S, et al: Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women. The JPHC Study Cohort I. *Stroke* 35: 1248-1253, 2004.
- 13) Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, et al: JACC Study Group: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 161:170-179, 2005.
- 14) Katanoda K, Marugame T, Saika K, et al: Population attributable fraction of mortality associated with tobacco smoking in Japan: a pooled analysis of three large-scale cohort studies. *J Epidemiol* 18: 251-264, 2008.
- 15) Woodward M, Lam TH, Barzi F, et al (Asian Pacific Cohort Studies Collaboration): Smoking, quitting, and the risk of cardiovascular disease among women and men in the Asia-Pacific region. *Int J Epidemiol* 34: 1036-1045, 2005.
- 16) Lawlor DA, Song YM, Sung J, et al: The association of smoking and cardiovascular disease in a population with low cholesterol levels: a study of 648 346 men from the Korean National Health System Prospective Cohort Study. *Stroke* 39: 760-767, 2008.
- 17) Bonita R, Duncan J, Truelsen T, et al: Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 8: 156-160, 1999.
- 18) Wells AJ: Passive smoking as a cause of heart disease. *J Am Coll Cardiol* 24: 546-554, 1994.
- 19) Goldstein LB, Adams R, Becker k, et al: Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 32: 280-299, 2001.
- 20) Glymour MM, Defries TB, Kawachi I, et al: Spousal smoking and incidence of first stroke the health and retirement study. *Am J Prev Med* 35:245-248, 2008.
- 21) Fagerstrom K: The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drug* 62 (Suppl2): 1-9, 2002.
- 22) Robbins AS, Manson JE, Lee IM, et al: Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 120: 458-462, 1994.
- 23) 日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版. 日本動脈硬化学会、株式会社協和企画制作、東京、2007.
- 24) Wolf PA, D'agostino RB, Kannel WB, et al: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham study. *JAMA* 259: 1025-1029, 1988.
- 25) Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, et al: Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 166: 367-378, 2007.
- 26) Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al: Primary prevention of ischemic stroke. A guideline from the American heart Association/ American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. The American Academy of Neurology affirms the value of this guidelines. *Stroke* 37: 1583-1633, 2006.
- 27) Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 288: 1388-1395, 2002.