

喫煙の血液検査への影響－喫煙は炎症性疾患－ (第三章 禁煙外来の実践)

熊本加齢医学研究所、熊本機能病院循環器内科 水野雄二、原田栄作、泰江弘文

要約

1. 近年、動脈硬化や冠動脈のれん縮(冠れん縮)は、炎症が主因であることが明らかになってきた。
2. 喫煙者では白血球数、リンパ球数、およびCRPが非喫煙者に比し有意に高く、炎症の存在が推測される。
3. CRPは主に炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL-6)の刺激によって肝臓から産生される。CRPの増加は炎症性サイトカインIL-6の増加を意味する。
4. 喫煙は、IL-6の発現を亢進させ、高中性脂肪血症、高レムナントリポ蛋白血症、低HDL(善玉)コレステロール血症などの脂質代謝異常、さらに血小板数などの血球成分の増加などを生じることにより、動脈硬化や血栓症を助長する。
5. 禁煙後12ヵ月目になると、高感度CRP(hsCRP)や炎症関連の指標が低下し、さらに血栓形成に関与するフィブリノーゲンも低下する。また、炎症の改善とともに栄養指標である血清アルブミン値は増加する。

キーワード 禁煙外来、外来指標、動脈硬化、冠れん縮、炎症

1. はじめに

禁煙外来を行う上で、重要なことは、1)禁煙の動機づけと継続性、2)再喫煙の予防対策である。具体的な管理、指導方法に関しては、「禁煙治療のための標準手順書第4版」(http://www.j-circ.or.jp/kinen/anti_smoke_std/anti_smoke_std_rev4.pdf)に記載されているのでご参照頂きたい。本項目では、これらに記載されていない禁煙外来の効果の指標を、特に喫煙が炎症性疾患であることに注目した研究をもとに、血液、生化学的指標に焦点を当てて示したい。これらは、客観的な指標であり、動機づけや禁煙外来治療効果の指標の点からも有用性があると考えられる。近年、臨床上重要視されている『炎症』に焦点を当てて我々の行った研究をもとに解説する。さらに、最後に、補足として、外来で重要な喫煙指標を簡単にまとめたい。



(オーストラリアの禁煙ポスター)

2. 喫煙の血液生化学へ及ぼす効果の研究（研究1および研究2）

（背景）

- 1) 喫煙は冠動脈硬化（心臓の栄養血管である冠動脈の動脈硬化）の危険因子としてよく知られているが、如何なる機序により冠動脈硬化を促進するかは十分には明らかではない。
- 2) 動脈硬化の発生には内皮（血管内表面の細胞）の傷害が必須であるとされており、動脈硬化の危険因子はいずれも内皮を傷害する¹⁾²⁾。
- 3) 我々はタバコに含まれる活性酸素種が内皮傷害を来す主要因子であり、喫煙者においては酸化ストレスが増加していることを示してきた³⁾⁻⁸⁾。
- 4) 酸化ストレスは内皮を傷害して血管収縮をきたすのみでなく、血小板凝集能や血液凝固の亢進、線溶能低下により血栓形成を促進し、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発現させて炎症反応を惹起させることが知られている⁹⁾。
- 5) 近年、動脈硬化は炎症であることが明らかにされた¹⁾²⁾。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。
- 6) 喫煙の血液生化学検査への影響がどのような形で認められるのか、禁煙外来の指標として有用性があるかは不明である。

（目的）

喫煙と炎症性疾患としての動脈硬化との関連を明らかにすることを研究1の目的とした。また、研究2では今後の禁煙外来への応用を期待し禁煙することによって、これらの問題点が改善できるかを目的とした。

（研究1：方法）冠動脈疾患を疑われて冠動脈造影法施行のために当施設に入院した男性438名（平均年齢65歳）を対象とした。対象例を現在喫煙者群（210名、年齢 61.8 ± 0.8 ）、過去喫煙者群（115名、年齢 67.1 ± 0.9 ）、および非喫煙者群（113名、年齢 68.2 ± 1.0 ）に分け、検血一般、CRP、フィブリノーゲン、血漿総脂質ならびに脂質分画、その他を測定し各群間で比較検討した（表1）。

（結果）現在喫煙者群においては非喫煙者群に比し、正常範囲内であったが白血球数、リンパ球数、およびCRPが増加していた。これらの値の増加は炎症を意味するので、喫煙者は軽度ながら慢性炎症所見を呈していることが明らかとなった。また、血小板数も増加しており、血栓を形成し易い状態であることも示された。さらに脂質代謝では総コレステロールおよびLDLコレステロール値は増加していなかったが、中性脂肪が増加し、HDL（善玉）コレステロールは低下していた。これと関連してレムナントリポ蛋白は有意に高く、アポB蛋白が有意に高かった。過去喫煙者では喫煙者と非喫煙者との中間の所見が得られた。

（結論）喫煙者には脂質代謝異常が認められた（HDLコレステロール低値、中性脂肪レムナントリポ蛋白・アポB蛋白高値）。また軽度の慢性炎症反応を呈していると思われた（白血球、特にリンパ球、CRPおよび血小板数高値）。このことが、炎症による血管内皮障害から動脈硬化などの血管障害を喫煙が引き起こす機序の主因と考えられた¹⁰⁾。

表 1. 3 群間の臨床検査値の比較

項目	単位	非喫煙者 (113 例)	過去喫煙者 (115 例)	現喫煙者 (210 例)
年齢	歳	61.8±0.8	67.1±0.9	68.2±1.0**# #
BMI	kg/m ²	23.3±0.3	23.4±0.3	23.4±0.2
平均血圧	mmHg	95.1±3.2	95.1±1.3	96.4±1.0
T-cho	mg/dl	184.3±3.0	181.1±3.3	188.9±2.5
HDL-cho	mg/dl	50.6±1.5	48.9±1.3	45.2±0.9**# #
LDL-cho	mg/dl	113.6±2.9	110.5±2.9	117.3±2.5
中性脂肪	mg/dl	120.5±5.5	126.8±6.6	152.4±6.7**#
Lp(a)	mg/dl	26.3±2.0	26.8±2.2	26.2±1.7
遊離脂肪酸	mg/dl	430.7±26.0	428.9±30.0	427.8±27.9
RLP-cho	mg/dl	3.8±0.2	4.3±0.3	5.4±0.5*
apo A1	mg/dl	121.9±2.0	122.2±2.0	118.8±1.4
apo A11	mg/dl	22.9±0.5	24.1±0.6	25.6±1.0*
apo B	mg/dl	95.0±2.0	95.3±2.0	101.6±1.7*#
apo C11	mg/dl	3.4±0.2	3.6±0.2	4.3±0.3*
apo C111	mg/dl	8.3±0.2	8.6±0.3	9.8±0.8
apo E	mg/dl	4.0±0.1	4.0±0.1	5.0±0.7
フィブリノーゲン	mg/dl	314.7±7.8	315.7±9.2	334.2±6.5*
CRP	mg/dl	0.192±0.029	0.328±0.065*	0.350±0.034**
白血球	/μl	5638±125	5908±141**	6600 ±121.**
リンパ球	/μl	1646±64	1871±68*	2121±68**#
赤血球	×10 ⁴ /μl	414.4±4.8	419.7±5.5	422.8±3.9
ヘモグロビン	g/dl	13.1±0.2	13.0±0.2	13.5±0.1#
ヘマトクリット	%	100.8±3.1	38.3±0.5	39.4±0.3
MCV	fl	92.5±0.4	91.7±0.7	92.5±0.6
MCH	pg	31.4±0.2	30.9±0.3	31.7±0.1##
MCHC	g/dl	34.1±0.1	33.6±0.1*##	34.0±0.1
血小板	×10 ⁴ /μl	18.7±0.7	20.1±0.6*	22.7±0.5**##
空腹時血糖	mg/dl	100.8±3.1	97.6±2.0	97.6±1.7
インスリン値	μU/ml	8.3±0.4	8.6±0.5	8.9±0.4
冠動脈疾患数	n	1.1±0.1	1.01±0.1	0.9±0.1
アルブミン	mg/dl	3.92±0.04	3.99 ±0.04	3.95 ±0.03

mean ± SD p<0.05, **p<0.01 vs. Never; # p<0.05, # #p<0.01 vs. Past by ANOVA

図 1. 炎症マーカーの比較

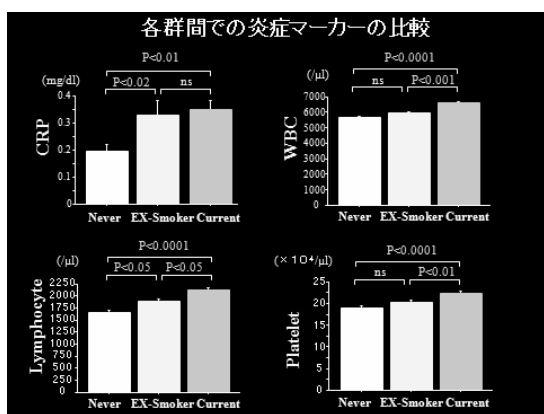
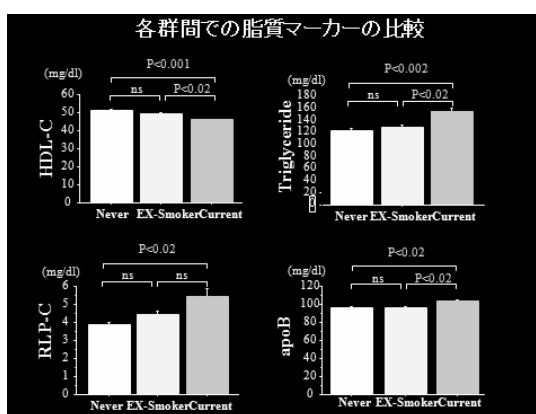


図 2. 脂質マーカーの比較



(研究2)

禁煙指導を行い、禁煙できた群と禁煙できなかった2群間での前向き臨床試験を行った。現在、禁煙成功群（13例）と禁煙不成功群（13例）の3ヵ月ごとに12ヵ月までのフォローを行った。禁煙指導成功率は50%であり、両群間で、前値においては各パラメーターに有意な差を認めなかったものの、12ヵ月間で、禁煙成功群は、禁煙失敗群に比較して血管内の炎症の反映と言われる高感度CRP（hsCRP）、フィブリノーゲンが低下しており、また、血清アルブミン値が高くなっていた。また、IL-6禁煙12ヵ月目には低下していた。

表2 禁煙指導12ヵ月前後による臨床指標の変化

	単位	禁煙指導前			禁煙指導12ヵ月目		
		12ヵ月禁煙群 (n=13)	喫煙群 (n=13)	P 値	12ヵ月禁煙群 (n=13)	喫煙群 (n=13)	P 値
年齢	years	57.9±4.0	54.6±3.0	0.51			
性別	male/female	11/2	12/1				
体重	kg	65.2±2.7	63.1±5.1	0.74			
身長	cm	163.9±3.0	164.3±2.7	0.92			
喫煙年数	years	33.0±3.6	34.5±2.9	0.75			
喫煙本数	本	20.5±2.7	21.5±3.0	0.79	0	19.6±2.8	<0.01
収縮期血圧	mmHg	124.5±4.8	120.5±5.1	0.57	120.2±4.4	112.4±5.3	0.27
拡張期血圧	mmHg	71.8±4.1	70.6±3.1	0.82	72.2±3.9	69.4±5.3	0.67
白血球	/μl	6827.3±747.9	6923.1±512.3	0.91	6220.0±493.7	6838.5±352.9	0.31
リンパ球	%	31.2±2.4	28.2±3.2	0.47	33.8±2.9	26.4±2.8	0.08
リンパ球数	/μl	2046.4±175.4	1868.4±198.8	0.52	2066.4±189.0	1787.4±199.7	0.33
好中球	%	58.4±2.5	56.7±3.7	0.73	56.2±2.8	63.9±3.4	0.11
赤血球	×10 ⁴ /μl	453.2±14.3	458.8±11.6	0.76	468.3±16.0	462.1±12.0	0.75
Hb	g/dl	14.1±0.5	14.6±0.4	0.43	15.1±0.6	15.1±0.4	0.90
Ht	%	41.9±1.3	43.2±1.1	0.44	43.5±1.5	43.8±1.1	0.89
MCV	fl	92.5±1.3	91.1±3.8	0.75	93.0±1.0	94.8±1.3	0.29
MCH	pg	31.0±0.6	31.9±0.3	0.18	32.1±0.5	32.7±0.3	0.27
血小板	×10 ⁴ /μl	29.2±4.8	24.0±1.1	0.27	28.0±5.3	22.6±1.2	0.28
T-cho	mg/dl	214.6±12.8	192.0±15.3	0.30	205.7±8.0	202.7±16.4	0.88
HDL-cho	mg/dl	58.9±6.6	52.2±3.4	0.34	60.2±4.8	52.8±3.2	0.20
LDL-cho	mg/dl	126.6±12.4	103.3±9.4	0.15	117.0±9.4	108.7±14.3	0.65
中性脂肪	mg/dl	145.7±41.4	201.8±64.7	0.51	142.1±23.8	185.6±28.0	0.26

RLP-cho	mg/dl	4.5±1.2	6.5±1.1	0.35	6.0±1.1	7.2±1.2	0.47
アルブミン	mg/dl	4.0±0.1	3.9±0.1	0.66	4.2±0.1	3.9±0.1	0.02
血糖	mg/dl	99.0±7.0	136.0±23.5	0.24	107.6±3.7	138.8±20.6	0.24
CRP	mg/dl	0.19±0.0	0.2±0.0	0.93	0.1±0.0	0.3±0.1	0.01
BNP	pg/ml	56.7±38.0	33.8±18.5	0.56	47.7±21.4	78.5±40.5	0.54
LP(a)	mg/dl	26.4±4.9	11.4±2.7	0.02	18.6±3.8	12.7±2.0	0.16
フィブリノーゲン	mg/dl	289.0±16.5	291.9±19.5	0.93	224.8±25.6	294.2±16.7	0.03
IL6	pg/ml	1.9±0.4	2.7±0.6	0.24	1.3±0.2	3.2±0.8	0.03
尿酸		5.4±0.5	5.5±0.5	0.89	13.5±8.2	5.2±0.3	0.26
γ-GTP		25.2±1.8	28.3±5.8	0.70	59.7±22.3	33.6±4.2	0.27
T-Bil		0.7±0.1	0.6±0.0	0.64	0.7±0.1	0.6±0.1	0.33

Values are expressed as mean ± SD. *: P<0.05

図3. 禁煙による経時的変化

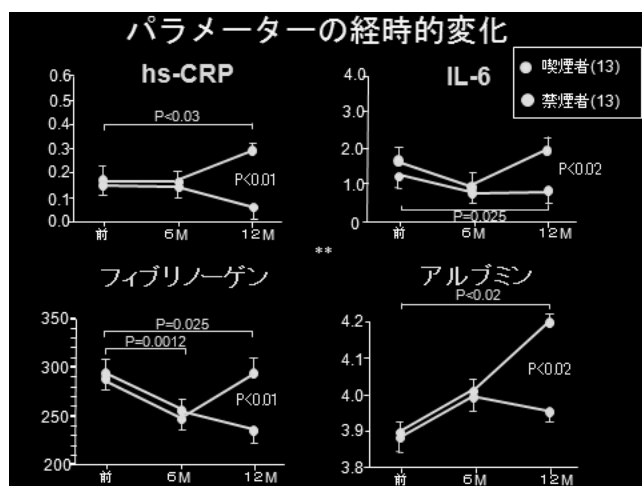
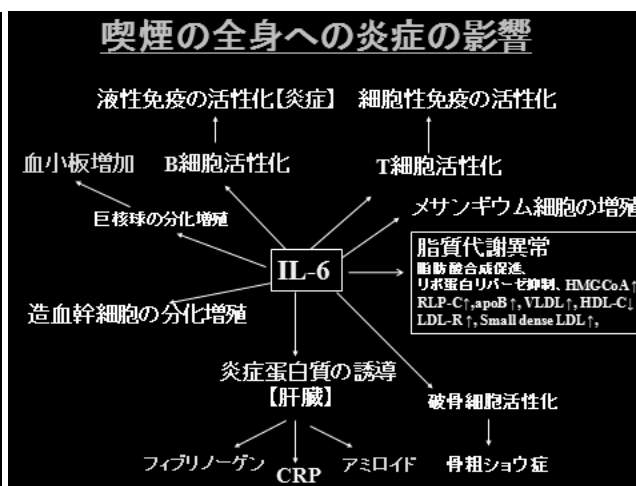


図4. 喫煙の全身への影響



3. 考察

喫煙は冠動脈硬化の危険因子の一つであり、特に本邦に多く見られる冠れん縮の最大の危険因子である¹¹⁾。近年、動脈硬化は慢性炎症疾患であることが明らかにされつつある¹⁾²⁾。我々はタバコの煙には活性酸素種が含まれており、これが内皮傷害を惹起することを示してきた³⁾⁻⁸⁾。本研究の結果から喫煙者に於いては白血球数、リンパ球数、およびCRPは非喫煙者に比し有意に高いことが示された。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ので¹²⁾、このことは喫煙者において、軽度の炎症が存在することを強く示唆する。また、CRPは急性期反応蛋白であり主として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ので¹³⁾、CRPの増加はとりもなおさず炎症性サイトカインIL-6の増加を意味する。喫煙者においてはHDL コレステロール値が低

く、中性脂肪およびレムナントリポ蛋白値が増加しており、これと連動してアポ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ので¹⁴⁾、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。喫煙者では、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、血栓が形成され易い。

以上のことから、喫煙は酸化ストレスや炎症マーカーを増加させるとともに、脂質代謝異常、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。

4. 禁煙外来の指標の補足－その他の一般的禁煙外来の指標－

(1) 比較的短期間に改善する自覚症状

■ 呼吸器症状

痰の減少、息切れの改善、これらが、通常禁煙の2週間目位から認められることが多い。運動対応能の改善として自覚されることもある。

■ 口臭、タバコ臭の改善

禁煙によりタバコの臭いが徐々に除去され、口腔内の違和感とともに口臭の消失を自覚することが多い。また、非喫煙者にとって、嫌なタバコの臭いも数週間から徐々に改善してくる。

■ 味覚の改善

物の味がわかるようになることが多い。これを機会に、食べ物そのものの味を楽しむよう促し、減塩や味の濃い食べ物を控えるなどを指導し、生活習慣病の改善も説明することが望ましい。

■ 嗅覚の改善

味覚と同時に嗅覚も正常に戻る。人のタバコの臭いに対して敏感になり、自分がこれまで発していた臭いに思いを致す禁煙成功者も多い。他人のタバコの臭いに誘われるような感覚を持っている人は再喫煙しないような目配りが必要である。

(2) 月から年単位で改善する指標

■ 胸部症状の改善

即効性はないが、狭心症（特に冠れん縮性狭心症）発作の管理がしやすくなり、胸部症状の改善が認められる。（冠れん性狭心症の項参照）

■ 感染予防効果

呼吸器感染症を中心に感染に侵される可能性が低くない、具体的には、感冒や喘息発作にかかりにくくなる（喫煙者はインフルエンザにも罹患しやすい）。

■ 呼気中一酸化炭素濃度

ガイドラインでも組み込まれ、禁煙外来の条件にもなっている。喫煙状態を比較的簡単に数値で表現できる。喫煙しているときにはおよそ10～40ppm程度であるが、禁煙後1ヵ月目では正常化する。患者のモチベーションを確保するのに有用である。

- (測定結果の解釈)** ¹⁶⁾ 0-7ppm: ノンスモーカー (%COHb : 0-1.12)
8-14ppm: ライトスモーカー (%COHb : 1.28-2.24)
15-24ppm: ミドルスモーカー (%COHb : 2.4-3.84)
25-34ppm: ヘビースモーカー (%COHb : 4.0-5.44)
35ppm以上: 超ヘビースモーカー (%COHb : 5.6以上)

(3) 周囲の対応の改善

受動喫煙やタバコの臭いが消失し、遠ざかっていた家族（娘や孫など）が以前より接近してきて、家族の距離が近くなるケースが多い。また、職場でも禁煙できたことへ評価がなされ、対人関係の改善や昇進が認められることがある。これらは、最終的に本人のモチベーションの向上にもつながる。

5. まとめ

喫煙が、慢性の炎症を引き起こしており、このことは血液生化学検査の指標でも確認できた。さらに、禁煙によって、これらの炎症に関連する多くの指標は、およそ1年で改善していた。喫煙は、全身性に炎症を惹起して、主に血管障害や臓器障害も引き起こしていると考えられた。また、いくつかの血液生化学検査の指標は、禁煙の外来の指標としても有用性があると考えられた。これらを指標にして、喫煙者の禁煙への継続意識を高めることは重要と考えられた。

参考文献

- 1) Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126, 1999.
- 2) Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-1143, 2002.
- 3) Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, et al: Cigarette smoke extract contracts isolated porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation of EDRF. *Am J Physiol* 266:H874-880, 1994.
- 4) Ohta Y, Kugiyama K, Sugiyama S, et al: Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract: role of free radicals and attenuation by captoril. *Atherosclerosis* 131:195-202, 1997.
- 5) Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, et al: Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of smokers. *J Am Coll Cardiol* 28:1161-1167, 1996.
- 6) Sumida H, Watanabe H, Kugiyama K, et al: Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary arterial dilation in women? *J Am Coll Cardiol* 31:811-815, 1998.

- 7) Motoyama Y, Kawano H, Kugiyama K, et al: Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. *Am J Physiol* 273:H1644-1650, 1998.
- 8) Hirai N, Kawano H, Hirashima O, et al: Insulin resistance and endothelial dysfunction in smokers: effects of vitamin C. *Am J Physiol* 279:H1172-1178, 2000.
- 9) Collins T, Cybulsky MI: NF- κ B: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest* 107:255-264, 2001.
- 10) Yasue H, Hirai N, Mizuno Y, et al: Low-grade inflammation, thrombogenicity, and atherogenic lipid profile in cigarette smokers. *Circ J* 70:8-13, 2006.
- 11) Takaoka K, Yoshimura M, Ogawa H, et al: 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* 72:121-126, 2000.
- 12) Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH: C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 97:1813-1818, 1998.
- 13) Kishimoto T, Akira S, Taga T: Interleukin-6 and its receptor: a paradigm shift for cytokines. *Science* 258:593-597, 1992.
- 14) Papanicolaou DA, Wilder R, Manolagas SC, et al: The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 128:127-137, 1998.
- 15) 中村正和, 増居志津子, 大島明: 個別健康教育禁煙サポートマニュアル[改訂版]. 法研(東京), 2002, pp83-85.