

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Life Style Medicine (2010.04) 4巻2号:106～112.

【喫煙と生活習慣病のかかわりを探る】
喫煙が高血圧を招いているのか？

太田久宣, 長谷部直幸

喫煙が高血圧を招いているのか？

太田 久宣 長谷部 直幸

OTA Hisanobu, HASEBE Naoyuki

旭川医科大学内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

Summary

喫煙は心血管疾患発症の独立した危険因子であり、急性効果として交感神経系の活性化により血圧や脈拍の上昇をもたらすことが明らかである。一方、これまでの疫学的調査からは高血圧発症の危険因子とみなすか否かについて明確な結論は得られていない。喫煙は体重減少などの交絡因子により、疫学的には高血圧の危険因子として証明しにくい面がある。最近のコホート研究では、徐々に高血圧発症の危険因子であることを指摘する報告がなされている。また、動脈硬化や炎症、酸化ストレスを介した血管内皮機能障害などから、その急性効果だけではなく、長期的な血管系への構造的変化を介して高血圧の発症要因となる機序が考えられる。

はじめに

喫煙は心血管疾患発症の独立した危険因子であり、またその急性効果として、交感神経系の活性化などを介して血圧や脈拍の上昇をもたらすことが明らかにされている。しかし、これまでの疫学的調査からは高血圧発症の

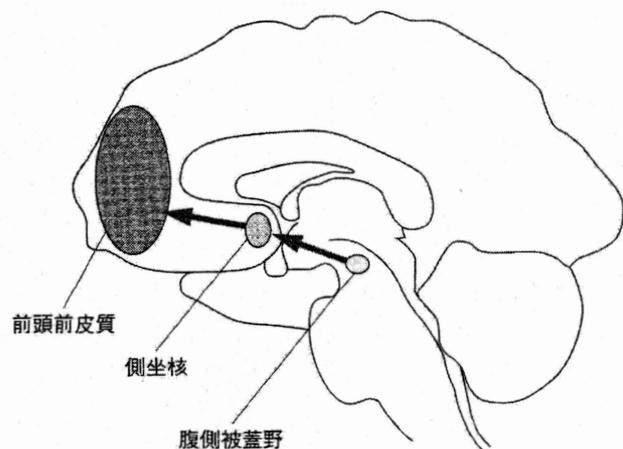
危険因子とみなすか否かについて明確なコンセンサスは得られていない。仮面高血圧に代表されるように、喫煙と高血圧のかかわりは徐々に明らかになりつつあり、本稿では最近の疫学調査の結果もふまえ、喫煙がもたらしうる酸化ストレス、インスリン抵抗性、低アディポネクチン血症、炎症などの要因と高血圧との関連性から、喫煙と高血圧発症のかかわりを検討し概説する。

Key Words

交感神経 酸化ストレス インスリン抵抗性
アディポネクチン 炎症

1. 喫煙による循環系への直接効果は何か？

タバコ煙に含まれる約4,000種もの化合物のなかで、喫煙による健康障害に寄与する成分として、一般的にニコチン、タール、一酸化炭素(CO)の3つが代表的で



図① 脳内報酬回路

あり、そのほかに一酸化窒素、スーパーオキシド (O_2^-)、ペルオキシナイトライト ($ONOO^-$) などの活性酸素種が含まれているといわれている¹⁾。これらの有害物質のうち、循環系への急性作用をもたらすものとして重要なものはニコチンである。ニコチンは脂溶性で、容易に血液-脳関門を通過するため、喫煙から20秒ほどで血流を介して脳に達するとされる。ニコチンはドーパミンの放出を介して依存性の形成に関与するほか(脳内報酬回路：図①)^{*1}、交感神経節への刺激作用、副腎髄質からのカテコールアミン遊離作用、交感神経終末からのノルアドレナリン遊離作用などにより、一過性の心拍数増加、血圧上昇を引き起こす。その持続は15～30分といわれているが、喫煙の反復により慢性的に血圧上昇が持続する可能性がある²³⁾。実際に24時間血圧測定による検討で、喫煙者における日中の平均血圧は非喫煙者より高値であることが示されている。Verdecchiaら⁴⁾は本態性高血圧を有する115人のヘビースモーカーと460人の非喫煙者に24時間血圧測定をおこない、診察室での平均血圧は両群間で差がないにもかかわらず、喫煙群で日中の血圧高値(150/97 vs 143/93mmHg)が認められたと報告し

ている。またOnckenら⁵⁾は閉経後の喫煙女性における検討で、禁煙後に収縮期血圧の低下(3.6 ± 1.9 mmHg)がみられたことを報告している。最近、診察室での血圧は正常であるが、家庭での血圧が上昇している、いわゆる仮面高血圧が注目されている。一般住民の10～15%、コントロールされている高血圧患者の約30%にみられ、心血管イベントの発症リスクは持続性高血圧と同様とされている。この仮面高血圧の発症因子の一つとして喫煙の関与が指摘されている。Liuら⁶⁾は295人の正常血圧者と64人の持続性高血圧患者の検討から、真の正常血圧者にくらべ、仮面高血圧患者では喫煙者の割合が高い傾向にあることを示している(既往の喫煙者：正常血圧群29% vs 仮面高血圧群43%、現在の喫煙者：正常血圧群16% vs 仮面高血圧群23%)。ANBP2^{7)*2}においても、仮面高血圧の予測因子として喫煙があげられている。喫煙による交感神経系の活性化が日中、覚醒時の高血圧を生じ、慢性的に経過するなかで仮面高血圧を生じる可能性は十分に考えられる。

2. 喫煙は高血圧発症の危険因子なのか？

これまでの喫煙と血圧との関連に関する多くの疫学的検討では、喫煙者は非喫煙者にくらべて血圧は同等もしくは低値とされてきた。このため、喫煙が高血圧発症の明らかな危険因子か否かについては一定の見解が得られてこなかった。前述のように、喫煙は急性効果で一過性に血圧を上昇させるにもかかわらず、疫学的には高血圧との関連が明らかにされてこなかった理由としては、①喫煙による体重減少が血圧を低下させる交絡因子となっている可能性、②仮面高血圧のような、調査時の血圧と、実際の日常生活での血圧とのあいだで乖離がみられている可能性などが推察されている。しかし、最近の比較的大規模なコホート研究から、喫煙は高血圧発症の危険因子とみなすべきとする報告もいくつかみられる。2008

* 1 脳内報酬回路：ニコチンにかぎらず、コカインなどの依存性薬物は脳内報酬回路を活性化することで快感や覚醒、緊張の緩和といった効果をもたらす。なかでも中脳腹側被蓋野から辺縁系の側坐核、前頭前皮質に投射する中脳辺縁系ドーパミン作動性神経系が重要な領域とされている。ニコチンは腹側被蓋野などに存在するニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、ドーパミンの放出を刺激し、依存性の形成につながる。

* 2 ANBP2：Second Australian National Blood Pressure Study

年 Parikhら⁸⁾は、Framingham コホート研究にて1,717人の非高血圧患者について平均3.8年の追跡をおこなったところ、新たに796人に高血圧が発症し、喫煙が有意な予測因子の一つであると報告した。わが国においても最近、Dochiら⁹⁾が14年にわたる5,512人のコホート研究の結果、高血圧の新規発症に喫煙が関与すると報告している。

3. 喫煙による酸化ストレスや動脈硬化への影響は？

喫煙による活性酸素種への影響から、酸化ストレスの関与も指摘されている。生体内には本来、抗酸化酵素など活性酸素種による臓器への障害を防ぐシステムが存在するが、喫煙により体内の活性酸素種が過剰になると、このバランスが崩れ、脂質や蛋白質、遺伝子への障害をもたらす臓器障害へと至る。酸化ストレスは血管系に作用することにより血管内皮機能に障害をもたらすため、末梢血管抵抗を上昇させ、高血圧の発症、進展に影響を与える可能性が考えられる。Sakanoら¹⁰⁾は677人の日本人健常者を対象として、喫煙と、酸化ストレスの指標である尿中8-イソプロスタノール濃度との関連について検討をおこない、喫煙者は非喫煙者と比較して有意に高値(0.75 ± 0.02 vs 0.51 ± 0.02 ng/mg クレアチニン)となることを報告している。また、Rodrigoら¹¹⁾は31人の高血圧患者と35人の正常血圧者を対象に血圧と酸化ストレスの関係を検討し、血中および尿中8-イソプロスタノールが血圧と正の相関にあることを示している。

酸化ストレスにより生じる酸化LDLは血管内皮下のマクロファージに取り込まれ泡沫細胞を形成し、動脈硬化病変の初期病巣を形成する。動脈硬化の発症、進展に喫煙が関与していることは臨床的にも明らかであり、全身性の動脈硬化の進展が長期的に高血圧を発症する基盤となりうるほか、腎動脈の動脈硬化性狭窄を生じることにより、腎血管性高血圧の発症を惹起する可能性がある¹²⁾。また、喫煙は酸化ストレスや動脈硬化の進展を介し、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) を進行させる要因の一つにもあげられている¹³⁾。CKDの進行は高血圧とのあいだで悪循環をもたらす、更なる血圧

上昇をきたす原因となる。

このように、喫煙によって生じる酸化ストレスは、ニコチンによる交感神経系の活性化とあいまって高血圧発症や臓器障害のメカニズムに大きな影響を与えている可能性がある。

一般に、温浴や森林浴をおこなうことにより交感神経の活性が低下し、副交感神経の活性化がもたらされることが知られている。当教室¹⁴⁾では、温浴が傷害血管壁の酸化ストレスを減少させることを報告しているが、今後こうした非薬物治療による抗酸化作用を介した降圧療法の発展も期待したい。

4. 喫煙とインスリン抵抗性、アディポネクチンとの関連性は高血圧に寄与するのか？

肥満が生活習慣病を引き起こす要因として、インスリン抵抗性が寄与していることは論を待たない。その機序として近年、肥満状態では脂肪細胞から腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α などの炎症性サイトカインをはじめとするアディポサイトカインが分泌され、その一方、“善玉”アディポサイトカインであるアディポネクチンの分泌が低下し、インスリン抵抗性が惹起されることが明らかとなった。Yamauchiら¹⁵⁾はマウスによる実験で、低アディポネクチン血症の個体にアディポネクチンを補充するとインスリン抵抗性が改善し、アディポネクチンがインスリン感受性を増強させることを明らかにした。低アディポネクチン血症と高血圧の関連はすでにいくつか報告されており (Kazumiら¹⁶⁾, Furuhashiら¹⁷⁾, Leeら¹⁸⁾, Chowら¹⁹⁾, Imatohら²⁰⁾)、そのメカニズムについてはまだ不明な点が多いが、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や炎症、血管内皮機能障害²¹⁾の関与などが考えられている。

喫煙がインスリン抵抗性をもたらすことについてはすでに多くの報告がある。Facchiniら²²⁾は40人の経口糖負荷による検討で、血糖の反応は同様であるにもかかわらず、インスリン分泌量は喫煙者のほうが非喫煙者よりも有意に高いことを示している (図2)。Eliassonら²³⁾も肥満のない健常な61人の男性で、喫煙者は非喫煙者にくらべて空腹時の血中HDL-コレステロール (HDL-

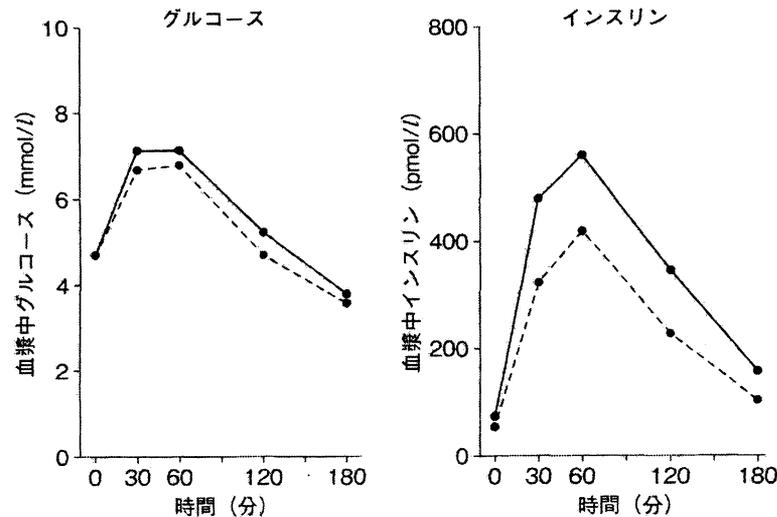


図2 非喫煙者 (---○) と喫煙者 (—●) における 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) での血漿中グルコースとインスリン濃度 (Facchini FS et al, 1992²²⁾より引用)

C) の低下と中性脂肪の高値, C ペプチドの高値を認め、グルコースクランプ法による検討でインスリン抵抗性がみられることを報告している。喫煙と低アディポネクチン血症についてもすでに多くの報告があり、Miyazakiら²⁴⁾は127人の冠動脈疾患患者で非喫煙、既往の喫煙、現在の喫煙の3群に分けて血中のアディポネクチン濃度を検討し、それぞれ 7.7 ± 5.5 , 5.9 ± 2.7 , $5.0 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$ と現在の喫煙群で非喫煙群にくらべて有意に低値であることを示している。喫煙がもたらす低アディポネクチン血症とインスリン抵抗性の関連性はいまだ明確には証明されていないが、喫煙により生じるこれらの病態が血圧上昇や動脈硬化の進展、臓器障害の進行に影響する可能性が示唆されている。

5. 喫煙と COPD, 慢性炎症が血圧上昇に寄与する可能性は?

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) は、タバコ煙を主とする有害物質を長年にわたり吸入曝露することで生じる肺の炎症性疾患である。COPD では中枢気道から肺胞、肺血管に至るまでに特有の構造変化がみられ、慢性的な肺の炎症によるものと考えられている。COPD の炎症は肺にとどまらず全身性に波及し、安定期にあっても、血中の TNF-

α やインターロイキン-6 などの炎症性サイトカインや CRP の増加など全身性炎症を反映した所見が認められる。COPD は虚血性心疾患の独立した危険因子の一つであり、CRP の血中濃度の上昇が心血管疾患の合併と関連していることから、慢性的な全身性炎症がその原因の一つと考えられている²⁵⁾。

アンジオテンシン II は血中のレニン・アンジオテンシン系において強力な昇圧作用を有する生理活性物質である一方、血管などの組織レニン・アンジオテンシン系において炎症反応にかかわり、臓器障害をもたらす重要なメディエータである。炎症反応は①血管透過性の亢進、②白血球の遊走、③組織修復プロセスの活性化の3段階からなり、アンジオテンシン II は各種のサイトカイン、ケモカインを介してこのすべての段階に影響し、血管においては動脈硬化の進展や血管リモデリングを引き起こし、臓器障害の進行をもたらす。さらに、近年では組織のアンジオテンシン II が肺に対しても同様に炎症反応を惹起するキー・メディエータであることを示唆する報告がみられる²⁶⁾²⁷⁾。

全身性の炎症反応と高血圧の関連性については、すでに多くの報告があり、Sessoら²⁸⁾は20,525人の女性コホート研究で7.8年の観察により、CRP値が高血圧発症の危険因子であることを示している (図3)。また Niskanen

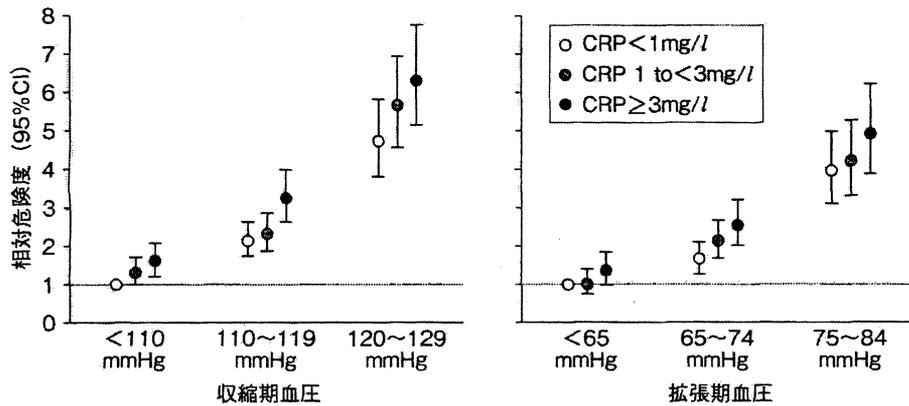


図3 CRP値の上昇と収縮期および拡張期血圧の関連 (Sesso HD *et al.*, 2003²⁸⁾より引用) 調査開始時のCRP<1mg/lかつ収縮期血圧<110mmHg, またはCRP<1mg/lかつ拡張期血圧<65mmHgを1.0とした場合における高血圧発症の相対危険度を示す。

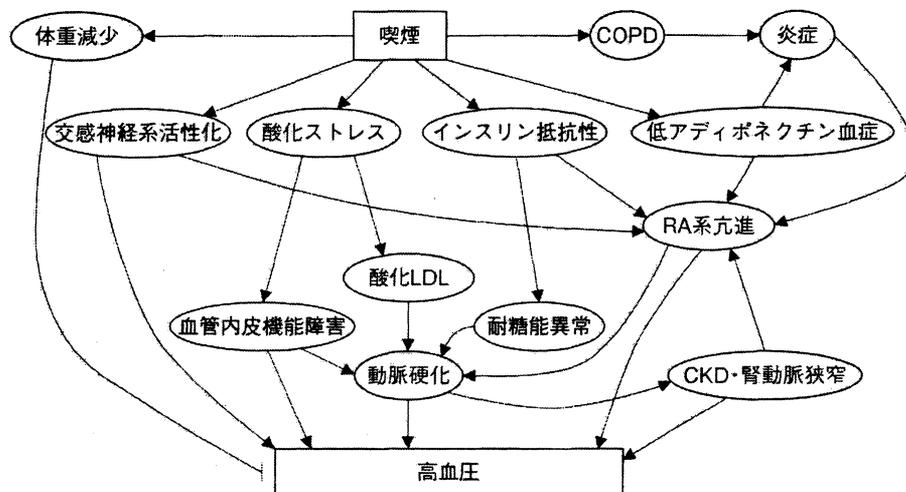


図4 想定される喫煙と高血圧発症のメカニズム

ら²⁹⁾は379人の男性コホート研究で、11年の観察で高感度CRP、腹部肥満、喫煙が高血圧発症の予測因子であると報告している。Johnsonら³⁰⁾は最近のレビューで、本態性高血圧の発症機序について、腎に関連した3つの経路を提示しており、その一つに交感神経系やレニン・アンジオテンシン系の亢進による腎の血管収縮、組織アンジオテンシンIIの発現、酸化ストレスの関与があると述べている。これらの機序を介して腎における局所的な虚血状態が生じ、とくにアンジオテンシンIIや酸化ストレスなどにより腎内の動脈における内皮機能障害や間質における炎症反応が惹起されることにより、腎動脈の収縮・拡張バランスがナトリウム貯留の方向に変化すると考え

られている。

このように、喫煙を契機に生じた炎症反応の持続は全身に波及し、さらに血管や腎などの組織レベルのレニン・アンジオテンシン系の活性化をもたらす。動脈硬化の進展、動脈ステイフネスの上昇、末梢血管抵抗の増大や腎におけるナトリウム貯留などの機序を介して血圧を上昇させ、高血圧を引き起こす可能性が考えられる。しかしながら、喫煙を契機としたこのような機序についてはまだ不明な点もあり、またこのような病態に対しアンジオテンシンII受容体拮抗薬などのレニン・アンジオテンシン系阻害薬が有用か否かといった点も含めて検討すべき余地が残されている。今後のこの分野の研究の進展に期

待したい。

おわりに

喫煙と高血圧について想定される発症メカニズムを図④に示す。喫煙は体重減少をはじめとする交絡因子との関係で、疫学的には高血圧の直接的な危険因子として証明しにくい面があるが、最近のコホート研究では徐々に高血圧発症の危険因子であることが明らかにされつつある。また、動脈硬化や酸化ストレスを介した血管内皮機能障害などから、急性効果だけではなく、長期的にも血管系への構造的な変化をもたらす、高血圧の発症要因となるものと考えられる。また喫煙は、高血圧患者における臓器障害を促進するものと考えられ、高血圧を有する症例においては積極的な禁煙支援への取り組みが必要である。しかし、生活習慣病の改善の観点からは禁煙の指導のみでは不十分であり、最終的に血圧上昇を抑制し、心血管疾患の発症を抑えるためには、禁煙後の体重増加を予防するなどの食事指導や運動療法も含めた包括的な生活習慣への介入が重要である。

文献

- 禁煙治療マニュアル，日本呼吸器学会喫煙問題に関する検討委員会編，メディカルレビュー社，大阪，2009，pp.7-15
- 高血圧治療ガイドライン2009，日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編，日本高血圧学会，東京，2009，p.35
- Kaplan NM : Treatment of hypertension : nondrug therapy. *Clinical Hypertension*, 7th ed, Williams and Wilkins, Baltimore, 1998, pp.161-162
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C *et al* : Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 13 : 1209-1215, 1995
- Oncken CA, White WB, Cooney JL *et al* : Impact of smoking cessation on ambulatory blood pressure and heart rate in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 14 : 942-949, 2001
- Liu JE, Roman MJ, Pini R *et al* : Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 131 : 564-572, 1999
- Wing LM, Brown MA, Beilin LJ *et al* : 'Reverse white-coat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens* 20 : 639-644, 2002
- Parikh NI, Pencina MJ, Wang TJ *et al* : A risk score for predicting near-term incidence of hypertension : the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 148 : 102-110, 2008
- Dochi M, Sakata K, Oishi M *et al* : Smoking as an independent risk factor for hypertension : a 14-year longitudinal study in male Japanese workers. *Tohoku J Exp Med* 217 : 37-43, 2009
- Sakano N, Wang DH, Takahashi N *et al* : Oxidative stress biomarkers and lifestyles in Japanese healthy people. *J Clin Biochem Nutr* 44 : 185-195, 2009
- Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W *et al* : Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res* 30 : 1159-1167, 2007
- Tobe SW, Burgess E, Lebel M : Atherosclerotic renovascular disease. *Can J Cardiol* 22 : 623-628, 2006
- CKD 診療ガイド，日本腎臓学会編，東京医学社，東京，2007，pp.59-61
- Okada M, Hasebe N, Aizawa Y *et al* : Thermal treatment attenuates neointimal thickening with enhanced expression of heat-shock protein 72 and suppression of oxidative stress. *Circulation* 109 : 1763-1768, 2004
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H *et al* : The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 7 : 941-946, 2001
- Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K *et al* : Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 25 : 971-976, 2002
- Furuhashi M, Ura N, Higashiura K *et al* : Low adiponectin level in young normotensive men with a family history of essential hypertension. *Hypertens Res* 28 : 141-146, 2005
- Lee HS, Lee M, Joung H : Adiponectin represents an independent risk factor for hypertension in middle aged Korean women. *Asia Pac J Clin Nutr* 16 : 10-15, 2007
- Chow WS, Cheung BM, Tso AW *et al* : Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension : a 5-year prospective study. *Hypertension* 49 : 1455-1461, 2007
- Imatoh T, Miyazaki M, Momose Y *et al* : Adiponectin levels associated with the development of hypertension : a prospective study. *Hypertens Res*

- 31 : 229-233, 2008
- 21) Ouchi N, Ohishi M, Kihara S *et al* : Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* **42** : 231-234, 2003
- 22) Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J *et al* : Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* **339** : 1128-1130, 1992
- 23) Eliasson B, Mero N, Taskinen MR *et al* : The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* **129** : 79-88, 1997
- 24) Miyazaki T, Shimada K, Mokuno H *et al* : Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease. *Heart* **89** : 663, 2003
- 25) COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第3版, 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会編, メディカルレビュー社, 大阪, 2009, pp.2-29
- 26) Mancini GB : The 'double dip' hypothesis : simultaneous prevention of cardiovascular and pulmonary morbidity and mortality using angiotensin II type I receptor blockers. *Can J Cardiol* **21** : 519-523, 2005
- 27) Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T *et al* : Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease : a randomised controlled trial. *Eur Respir J* **27** : 972-979, 2006
- 28) Sesso HD, Buring JE, Rifai N *et al* : C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* **290** : 2945-2951, 2003
- 29) Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssönen K *et al* : Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* **44** : 859-865, 2004
- 30) Johnson RJ, Feig DL, Nakagawa T *et al* : Pathogenesis of essential hypertension : historical paradigms and modern insights. *J Hypertens* **26** : 381-391, 2008

Profile

太田 久宣

旭川医科大学内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野診療助教

1995年 旭川医科大学第一内科入局.

1996年 旭川厚生病院循環器内科.

1997年 名寄市立総合病院第一内科.

2000年 国立札幌病院循環器内科.

2001年 網走厚生病院循環器内科.

2002年 市立旭川病院循環器内科.

2005年 旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科, 現在に至る.
専門 : 循環器内科.

研究テーマ : 虚血性心疾患と血管内皮前駆細胞.

趣味 : 旅行.