

喫煙は肝臓に対して悪影響を与えるか？

米田 政志*

はじめに

喫煙が健康に悪影響を及ぼす事は一般に認知されていることであり、喫煙習慣が心・血管系および呼吸器系に対する作用に関する研究は長い間行われている¹⁾⁻³⁾。一方、喫煙の肝臓に対する影響は、最近になってようやく研究され始めたところである。それらの多くは疫学調査であるが、喫煙が、アルコール性肝硬変症発症の独立の危険因子であり⁴⁾⁵⁾、慢性肝炎の病理所見を増悪させることが明らかとなっている⁶⁾⁷⁾。さらに喫煙が肝がん発症の危険因子であることも示されている⁸⁾⁻¹³⁾。しかしながら、これらの報告は疫学調査によるもののみで、科学的かつ客観的データに乏しい現状にある。

一方、肝臓の生理機能および病態において、エンドセリンに代表される種々の神経ペプチドが関与していることが知られているが、喫煙とそれらの生理活性物質の相互関係に関する研究は限られている。喫煙の主産物であるニコチンは肺より速やかに吸収されて、その大部分が肝臓において代謝されることが知られている¹⁴⁾。本アルカロイドは、中枢神経系、自律神経系、免疫系を含む種々の生体調節系に影響を及ぼすことが確認されている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。ニコチンの消化管に対する影響も検討されており、慢性喫煙者では消化性潰瘍の発症率が高く、その治癒が遅延することが明らかになっている¹⁸⁾¹⁹⁾。最近では、ニコチンの肝障害に対する実験研究もあり、ラットにおける四塩化炭素肝障害がニコチンによって増悪することが示されている²⁰⁾。しかしながら、ニコチンによる肝循環に対する直接作用

に関しては今までに検討されていなかった。また、ニコチンの中枢神経系に対する効果は「多幸感」、「習慣性」といった特徴的な作用で知られているが、肝の生理作用も中枢神経系の制御を受けていることが明らかにされており、ニコチンが中枢神経系を介して肝に影響を及ぼすことも示唆される。我々はこれらの事実を元に「喫煙科学研究財団」より通算 6 年間にわたって研究助成を受け、ニコチンの肝血流に対する直接作用およびニコチン脳内投与による肝血流の変化を検討してきたので、ここに紹介する。

ニコチンの門脈投与による肝血流の変化

肝臓は肝動脈と門脈の二つの経路によって血液供給を受けているが、正常肝では門脈血流が 75% を占めている。ニコチンの肝血流への直接作用を検討するために、ラット門脈にニコチンを投与して肝血流の変化を観察した²¹⁾。実験はウィスター系雄性ラットを用い、ウレタン麻酔下で行った。麻酔導入後、気管にカニューレを挿入し、気道を確保して、門脈にカテーテルを挿入した。肝を露出し、肝表面に圧が加わらないように、マニピュレーターを用いて肝血流測定用のレーザドップラ血流計のプロープを固定した。さらに、頸動脈と門脈本幹にカニューレを挿入し、圧トランスデューサーに接続して持続的に血圧と門脈圧をモニターした。1 時間の安定化状態観察の後に経門脈的にニコチン 0.1-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の 10 分間持続投与を行い、肝血流の変化を観察した。さらに、ニコチンの経門脈投与 5 分前にエンドセリン-1 抗体、エンドセリン-A 受容体拮抗剤 (BQ-485, 3 mg/kg)、エンドセリン-B 受容体拮抗剤 (BQ-788, 0.5

* 獨協医科大学消化器内科

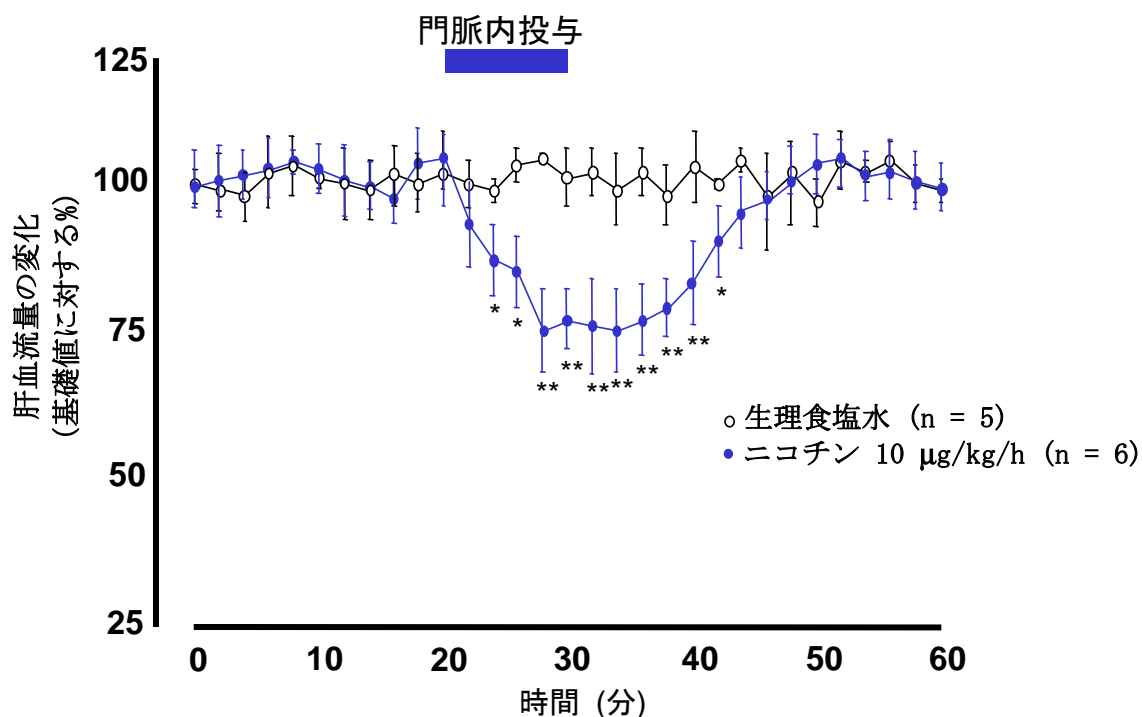


図-1 ニコチンの門脈内投与が肝血流に及ぼす効果²¹⁾

**p < 0.01、基礎値と比較して (平均 ± SE)

mg/kg) あるいは BQ-485 (3 mg/kg) + BQ-788 (0.5 mg/kg) を門脈内に前投与してエンドセリン門脈内投与による肝血流の変化を観察した。全実験経過を通して、動脈血圧および心拍数も同時に観察した。

その結果、生理食塩水を門脈に持続投与しても心拍数、動脈血圧および肝血流に変化を及ぼさなかったが、ニコチン (10 µg/kg/h) を投与すると、肝血流は、投与開始数分後より減少し始め、投与終了 10 分後まで効果が持続した (図-1)。本効果は、ニコチン 0.5-10 µg/kg/h の範囲で用量依存性を示した。一方、門脈圧はニコチン (10 µg/kg/h) 投与により上昇し、肝血流と同様の用量依存性を示した。なお、ニコチンの門脈投与は心拍数および動脈血圧に変化を及ぼさなかった。

ニコチン (10 µg/kg/h) 門脈内持続投与による肝血流減少作用は、エンドセリン-1 抗体の前投与によって消失し、エンドセリン-A 受容体拮抗剤およびエンドセリン-B 受容体拮抗剤前投与によって部分的に消失した。さらに、エンドセリン-A 受容体拮抗剤とエンドセリン-B 受容

体拮抗剤を同時に前投与することによって、ニコチンの門脈内投与による肝血流減少作用は完全に消失した。

ニコチンの脳内投与による肝血流の変化

ニコチンの生理作用の多くは中枢神経系を介することがわかっている。代表的なものとしては喫煙の際の「多幸福感」や「喫煙行動の習慣性」などであり、その中枢神経系の作用部位およびメカニズムに関する研究が進んでいる。一方、我々は以前より脳内の神経ペプチドが特定の神経核に作用して、肝血流をはじめとする種々の肝臓機能に影響することを見出してきた²²⁾⁻³¹⁾。そこでニコチンの脳内投与が肝血流に及ぼす効果をラット実験にて検討した。実験方法の概要はニコチン門脈投与実験とほぼ同様であるが、脳内投与法は脳槽投与とし、ラットを定位脳手術装置に固定の上、マイクロインジェクターを使用して脳槽内にニコチン (0.01-10 µg) を投与した。中枢性ニコチンの肝血流および門脈圧に対する効果の機序を明らかにするために、迷走神経肝臓枝切断術 (2時間前)、アトロピン

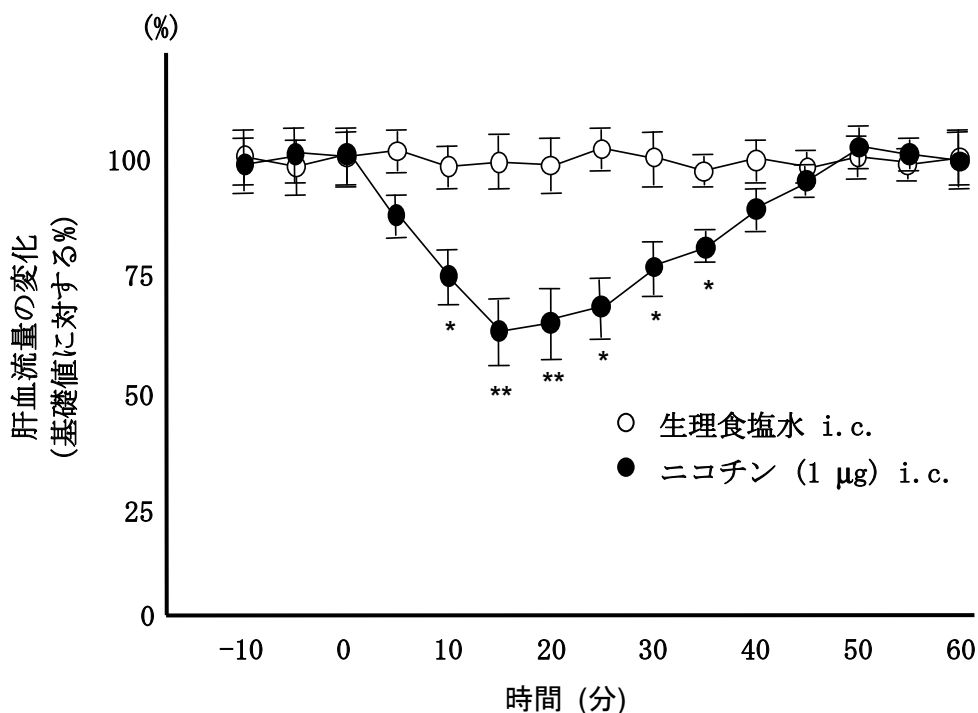


図-2 ニコチンの脳槽内投与が肝血流に及ぼす効果

atropine methyl nitrate 前投与 (0.15 mg/kg、i. p. 15 分前)、85% フェノールによる肝交感神経除去 (10-14 日前)、および 6-OHDA によるノルアドレナリン作働性神経除去 (100 mg/kg、s. c. 14 日前) も加えて行った。

その結果、生理食塩水を脳槽内に投与しても肝血流に対して何ら影響を与えなかったが、ニコチン 1 µg を脳槽内に投与すると、投与後 15 分をピークとした肝血流量の減少が観察された (図-2)。このニコチン脳槽内投与による肝血流量減少作用は 0.03-1 µg の範囲において用量依存性であった。一方、生理食塩水を脳槽内に投与しても門脈圧に対して何ら影響を与えなかったが、ニコチン 1 µg を脳槽内に投与すると、15 分後をピークとした門脈圧の上昇が観察された。このニコチンによる門脈圧上昇作用も、肝血流と同様に、0.03-1 µg の範囲において用量依存性であった。ニコチンの脳槽内投与による門脈圧上昇および肝血流減少作用は、迷走神経肝臓枝切断術、アトロピン前投与では影響を受けなかったが、フェノールによる交感神経の除去および 6-OHDA によるノルアドレナリン作働性除去にて消失した。また、5 µg のニコチン

脳槽内投与は動脈血圧を上昇させたが、0.01-1 µg では変化を与えなかった。

まとめとこれからの展望

我々のこれらの検討から、たばこの主成分であるニコチンは、肝臓の血流に対して、直接に、さらには、中枢神経系を介して間接的にも、門脈抵抗を増大させることにより、肝微小循環を障害することが明らかとなった (図-3)。これまでの欧米での疫学調査より、アルコール性肝障害や慢性肝炎の増悪因子として喫煙が取り上げられており、我々のデータはこれらの疫学調査を科学的かつ客観的に支持するものである。肝臓の機能を保つためには、その血流は非常に重要な役割を演じ、肝障害時に血流が低下することは更なる肝障害を喚起する原因になると考えられる。したがって、肝障害患者に関しては、喫煙習慣があるならば、禁煙を薦めることが肝障害の悪化や肝硬変への進展を防ぐ手だてになる可能性がある。また、肝硬変の合併症として致命的になりうる食道静脈瘤にしても、本合併症は門脈圧の上昇がその主因であることを考えると、出血の危険性のある食道静脈瘤患

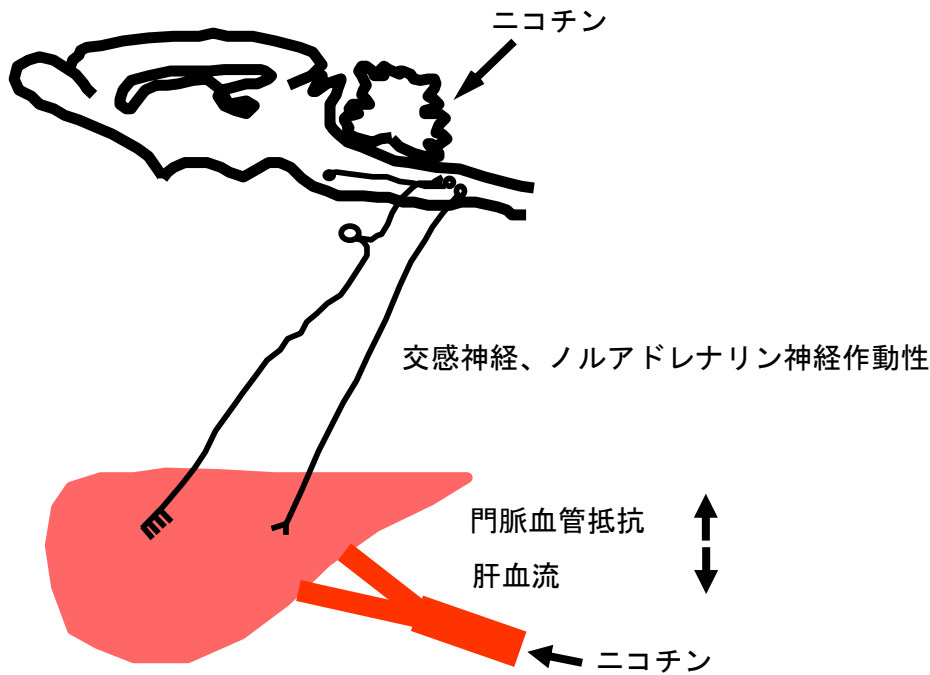


図-3 ニコチンの肝循環に及ぼす影響

者や既に出血の既往のある患者に対しては積極的に禁煙を指導することが望ましい。また、最近話題になっているメタボリックシンドロームと深い関わりがあるとされている非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）についても、その進展原因に肝類洞の血流障害があると推定されている。つまり、脂肪肝を有する患者に関しても NASH への進展を予防するという観点から、禁煙することが望ましいと推測される。以上のように、喫煙行動が肝疾患に対して悪影響を及ぼしている可能性が、我々の検討より示唆されるが、今後は、肝疾患モデルを用いて直接的に検討してその関係を証明することが肝要と思われる。

文献

- 1) Baggio B, Budakovic A, Gambaro G. Cardiovascular risk factors, smoking and kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 7: 2-5.
- 2) Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer* 1997; 17: 1-60.
- 3) Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002; 62 (Suppl 2): 1-9.
- 4) Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, Arico S, di Orio F. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. *Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. Eur J Epidemiol* 1994; 10: 657-64.
- 5) Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1248-57.
- 6) Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavrier JP, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 126-9.
- 7) Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, Rueff B, Valla DC, Degos F. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 121-5.
- 8) Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990; 348: 730-2.
- 9) Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998; 15: 1-8.
- 10) Kew MC, Dibisceglie AM, Paterson AC. Smoking as a risk factor in hepatocellular carcinoma. A case-control study in southern African blacks. *Cancer* 1985; 56: 2315-7.

- 11) Mori M, Hara M, Wada I, Hara T, Yamamoto K, Honda M, Naramoto J. Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 131-9.
- 12) Mukaiya M, Nishi M, Miyake H, Hirata K. Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases. *Hepatology* 1998; 45: 2328-32.
- 13) Yu MW, Chiu YH, Yang SY, Santella RM, Chern HD, Liaw YF, Chen CJ. Cytochrome P450 1A1 genetic polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers. *Br J Cancer* 1999; 80: 598-603.
- 14) Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse, In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed, AG Gilman, TW Rall, AS Niess, P Taylor, Eds, Pergamon, New York, pp522-73, 1990.
- 15) Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. *Ann Rev Med* 1986; 37: 21-32.
- 16) McAllister-Sistilli CG, Caggiula AR, Knopf S, Rose CA, Miller AL, Donny EC. The effects of nicotine on the immune system. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 175-87.
- 17) Sopori ML, Kozak W, Savage SM, Geng Y, Soszynski D, Kluger MJ, Perryman EK, Snow GE. Effect of nicotine on the immune system: possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 189-204.
- 18) Korman MG, Hansky J, Eaves ER, Schmidt GT. Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1983; 85: 871-4.
- 19) Rosenstock S, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut* 2003; 52: 186-93.
- 20) Yuen ST, Gogo AR Jr, Luk IS, Cho CH, Ho JC, Loh TT. The effect of nicotine and its interaction with carbon tetrachloride in the rat liver. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77: 225-30.
- 21) Hashimoto T, Yoneda M, Shimada T, Kurosawa M, Terano A. Intraportal nicotine infusion in rats decreases hepatic blood flow through endothelin-1 and both endothelin A and endothelin B receptors. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 196: 1-10.
- 22) Tamori K, Yoneda M, Nakamura K et al. Effect of intracisternal thyrotropin-releasing hormone on hepatic blood flow in rats. *Am J Physiol* 1998; 274: G277-82.
- 23) Yoneda M, Hashimoto T, Nakamura K, Tamori K, Yokohama S, Kono T et al. Thyrotropin-releasing hormone in the dorsal vagal complex stimulates hepatic blood flow in rats. *Hepatology* 2003; 38: 1500-7.
- 24) Yoneda M, Tamori K, Sato Y, Yokohama S et al. Central thyrotropin-releasing hormone stimulates hepatic DNA synthesis in rats. *Hepatology* 1997; 26: 1203-8.
- 25) Sato Y, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Protective effect of central thyrotropin-releasing hormone on carbon tetrachloride-induced acute hepatocellular necrosis in rats. *J Hepatol* 2003; 39: 47-54.
- 26) Yoneda M, Kono T, Watanobe H, Tamano M, Shimada T, Hiraishi H, Nakamura K. Central thyrotropin-releasing hormone increases hepatic cyclic AMP through vagal-cholinergic and prostaglandin-dependent pathways in rats. *Peptides* 2005; 26: 1573-9.
- 27) Yoneda M, Nakamura K, Nakade Y, Tamano M, Kono T, Watanobe H, Shimada T, Hiraishi H, Terano A. Effect of central corticotropin releasing factor on hepatic circulation in rats: the role of the CRF₂ receptor in the brain. *Gut* 2005; 54: 282-8.
- 28) Yokohama S, Yoneda M, Nakamura K et al. Effect of central corticotropin-releasing factor on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Am J Physiol* 1999; 276: G622-8.
- 29) Nakade Y, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Involvement of endogenous CRF in carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R1782-8.
- 30) Yoneda M, Tamasawa N, Takebe K et al. Central neuropeptide Y enhances bile secretion through vagal and muscarinic but not nitric oxide pathways in rats. *Peptides* 1995; 16: 727-32.
- 31) Yoneda M, Nakamura K, Yokohama S, Tamori K et al. Neuropeptide Y stimulates bile secretion via Y1 receptor in the left dorsal vagal complex in rats. *Hepatology* 1998; 28: 670-6.