

喫煙の消化器疾患に及ぼす影響について

○江尻 豊 喜田栄作 岡井 研 松岡英彦 松橋暢生 市井 統
山崎雅弘 田井真弓 鈴木智浩
(労働者健康福祉機構 福島労災病院 消化器科)

緒 言

喫煙が呼吸器や循環器疾患を引き起こすことは、周知されている。しかし消化器系疾患への関与については、十分に理解されているとは言い難い。タバコは、約200種類の有害物質や40種類以上の発癌物質を含んでいる。消化管においては、有害物質が血液を介して臓器障害を引き起こすのみならず、唾液中に溶け込んだ有害物質が、消化管粘膜を直接障害する。

今回我々は、喫煙がもたらす消化器疾患への悪影響を検証する目的で、食道癌症例と C 型慢性肝炎症例において、後ろ向き調査を施行した。

I 対象と方法

1. 食道癌

2005年4月より2007年3月までに、消化器科で診療した食道癌47症例(男/女=40/7、年齢48~94歳、平均年齢70.2歳)を対象とした。

食道癌症例の喫煙状況を調査し、喫煙者と非喫煙者において比較検討した。食道癌症例における重複癌の既往歴を調査し、喫煙との因果関係を検討した。

2. C 型慢性肝炎

2005年4月より2007年3月までに、消化器科で診療したセログループ1かつ高ウイルス量(HCV 定量測定で100KIU/ml 以上)の C 型慢性肝炎23例(男性/女性=14/9、年齢26~70歳、平均年齢57.6歳)を対象とした。治療は、ペグインターフェロン(PEG-IFN) α -2b を週1回48週間皮下投与し、リバビリン(RBV)経口投与を併用した。各薬剤の投与量は、体重換算による推奨量とした。

C 型肝炎の治療効果に及ぼす喫煙の影響を検討するため、PEG-IFN α -2b+RBV 併用療法の治療効果について、喫煙と非喫煙群間で比較検討した。ウイルス学的効果は、治療終了後24週時点で、HCV-RNA 陰性が持続した症例を奏効例として、SVR(Sustained virological response: 持続的ウイルス学的奏効)率で判定した。また、本療法の遂行状況を調査し、喫煙が治療継続に及ぼす影響を検討した。

II 結 果

1. 食道癌

喫煙者は47例中28名(男性/女性=25/3)、喫煙率は全体で59.6%、性別では男性62.5%、女性42.9%であった。20年以上禁煙を継続している2名は、非喫煙者とした。

喫煙者と非喫煙者の年代別症例数を示す(Figure 1)。発症年齢は、喫煙者で平均 68.5 ± 11.2 歳、非喫煙者で平均 72.7 ± 9.4 歳であり、有意差は認められなかった($p=0.18$: Student's t-test)が、喫煙者では低い傾向を認めた。

食道癌の進行度(画像診断による評価)は、早期癌15例(喫煙者/非喫煙者=8/7)、進行癌32例(喫煙者/非喫煙者=20/12)であった。喫煙の有無と進行度には、有意な関連性は認められなかった($p=0.55$: Chi-square test)。

悪性腫瘍の既往を調査したところ、11例12病変を認めた(Table 1)。その内訳は、喫煙者では8例9病変、非喫煙者で2例2病変であった。発症の確認時期は、異時性6病変、同時性6病変であった。

2. C型慢性肝炎

喫煙者は23例中6名(男/女=3/3)、喫煙率は26.1%であった。なお、20年以上の禁煙継続1例は、非喫煙者とした。

PEG-IFN α -2b+RBV 併用療法による奏効例は23例中14例、SVR率は60.9%であった。喫煙者におけるSVR率は50%(3/6)、非喫煙者では64.7%(11/17)であり(Figure 2)、有意差は認められなかった(p=0.43:Fisher's exact test)。

PEG-IFN α -2b+RBV 併用療法の完遂率は、78.3%(18/23)であった。治療中断5例の原因は、うつ傾向が3例、治療効果不良1例(24週でHCV消失なし)、血球系減少1例であった。治療中止例では、いずれもHCVウイルス消失には至らなかった。喫煙者において治療中止を2例で認めたが、その原因は、うつ傾向の出現および血球系減少が各1例であった。

喫煙者において、血球系減少により治療中止に至った症例を呈示する。

<患者> 55歳、男性。

主訴:肝機能障害。

既往歴:33歳、脳動静脈奇形で手術。生活歴:喫煙あり(15本/日×35年間)。飲酒なし

現病歴:2003年、C型慢性肝炎と診断された。肝機能の増悪が認められたため、2005年9月、当院消化器科で受診した。

身体所見:172cm、83kg。胸部、腹部に特記すべき所見なし。

血液検査:5600/mm³、RBC417万/mm³、Hb13.7 g/dl、PLT13万/mm³、TB1.05mg/dl、AST89 IU/l、ALT115IU/l、HCV量(1300KIU/ml:ハイレンジ法)。

臨床経過(Figure 3):2005年9月15日より、PEG-IFN α -2b 120 μ (週1回皮下投与)およびRBV 1000mg/日(連日内服投与)を開始した。治療開始1週後に血小板数が8万/mm³と急激な低下を認めた。減量基準に従いPEG-IFN α -2bを半量に変更し、血小板数は再増加したが、8週目より再低下を認め、15週目に血小板数は7万/mm³と、さらに低下した。脳動静脈奇形による脳出血の既往もあることから、治療を中止した。HCVは治療開始8週目には陰性化した。最終的には再陽性となり、ウイルス学的効果は不成功であった。喫煙は、治療中も継続していた。

III 考 案

喫煙が、多くの消化器疾患に悪影響を及ぼしていることが、明らかになってきている¹⁾。消化器系への影響は、タバコの含有物が呼吸器を通して血液を介する機序と、直接消化管粘膜に作用する機序がある。これらにより、消化器癌、消化性潰瘍、消化管運動機能異常、炎症性腸疾患、慢性肝炎、胆石や慢性膵炎など、様々な消化器疾患の発症における増悪因子と言われている。

食道癌発症における喫煙の関与について、平山²⁾は、非喫煙者と喫煙者の相対死亡率は2.2倍であり、明らかに喫煙が危険因子であると報告している。本邦における60歳以上の喫煙率(平

成17年度日本たばこ産業報告)は、男性で31.4%、女性で5.5%であり、今回の食道癌症例の喫煙率は、男女ともそれより高率であった。また、喫煙者では、非喫煙者と比較して、食道癌の発症年齢が低い傾向が見られた。以上の結果からも、食道癌発症と喫煙との因果関係が考えられた。Ishikawaら³⁾は、喫煙歴がない男性と比べて、一日20本以上喫煙している男性は、食道癌のリスクが5.09倍であると報告している。食道癌の発症要因として、アセトアルデヒドの関与が示唆されている。アセトアルデヒドは、タバコ煙に含まれる刺激性物質であり、強い粘膜障害作用を有している。また血液中のエタノールが、肝臓のアルコール脱水素酵素 (ADH) で分解された中間代謝産物でもある。Zeka⁴⁾らは、喫煙者における食道癌発症の相対危険度は、非喫煙者と比較して3.1倍であり、飲酒が加わると12.7倍に上昇すると報告している。アセトアルデヒドは、主流煙よりも副流煙に多く含まれていることから、受動喫煙による健康被害についても特に留意すべきである。近年、継続的な胃酸逆流が、食道腺癌発生の危険因子であることが明らかになっている⁵⁾。胃酸逆流の一因として、Kahrilas⁶⁾らは、慢性的な喫煙習慣により下部食道括約筋圧が低下し、胃酸の食道逆流が起りやすくなることを報告している。

食道癌に、重複癌が多いことは、1977年の全国実態調査からも既知の通りである⁷⁾。幕内ら⁸⁾の報告では、食道癌350例において、約30%に重複癌が認められ、癌腫は頭頸部癌40%、胃癌26%、大腸癌11%の順であった。自験例においても47例中11例(23.4%)で重複癌が認められ、胃癌が最多であった(Table 1.)。喫煙者の非喫煙者に対する相対死亡率²⁾は、腹部臓器においても、胃癌1.4、膵癌1.6、膀胱癌1.6、肝癌3.1と高率であり、喫煙者が多い食道癌症例では重複癌の増加が懸念される。本検討でも重複癌11例中8例が喫煙者であった。また、本検討では非喫煙者であったが、悪性リンパ腫においても喫煙との因果関係が指摘されている⁹⁾。

C型慢性肝炎において、喫煙が組織学的にも炎症を悪化させることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。C型慢性肝炎に対するPEG-IFN+RBV併用療法において、脂肪肝とインスリン抵抗性が治療効果を減弱させることが示唆されている¹²⁾。タバコに含まれるニコチンは、インスリン抵抗性を生じさせて高インスリン血症をもたらす。これは脂質代謝に悪影響を及ぼして中性脂肪を増加させ、結果的に肝臓の脂肪化を惹起させる。今回の検討では、症例数が少ないこともあり、喫煙がPEG-IFN α -2b+RBV併用療法の治療効果を減弱させることを言及するには至らなかった。

PEG-IFN α -2b製剤には用量依存性に血小板減少や白血球減少が認められ¹³⁾、RBVには貧血作用もあることから¹⁴⁾、両薬剤の減量・中止基準が規定されている。PEG-IFN α -2b+RBV併用療法においては、血球減少を考慮しながら、治療を可能な限り継続することが重要である¹⁵⁾。今回、喫煙者において血小板低下により治療中止に至った症例を経験した(Figure 3.)。本例では治療開始8週目で、すでにHCVウイルスは陰性化しており、治療が完遂されれば著効例に至った可能性が高い。正常人の血小板寿命は 8.2 ± 0.4 日である(日本輸血・細胞治療学会)が、喫煙による血小板寿命の短縮や機能低下が指摘されている¹⁶⁾。本例における過度の血小板減少に、喫煙が関与した可能性は否定出来ない。

C型慢性肝炎において、喫煙が肝癌発症を高めることが示唆されている¹⁷⁾¹⁸⁾。Chibaら¹⁹⁾は、15年間の肝癌発生率は、非喫煙者は40.9%なのに対し、ブリンクマン指数(1日の喫煙本数

×年数)400以上の喫煙者では、79.8%であったと報告している。Kobayashiら²⁰⁾は、C型肝炎に対するインターフェロン治療著効例において、肝癌発症を3.5%に認めたことから、治療後10年以上の経過観察が必要であることを報告している。今回の検討では、肝癌発症を認めていないが、これは治療終了後の観察期間が3.5年未満であることも要因と考えられる。

以上より、C型慢性肝炎の診療に際しては、禁煙指導下での治療と経過観察が重要と考えられた。

禁煙指導に際して、タバコの害を周知徹底することは言うまでもないが、禁煙の意欲を維持するためには、禁煙効果を理解させることも大切である。American Cancer Society-Guide to Quitting Smokingでは、経時的な禁煙効果を具体的に呈示している(Table 2)。例えば、10年間の禁煙を継続することで、肺癌の危険性は半減し、食道癌、肺癌、口腔癌、膵癌や膀胱癌なども同様であることを報告している。禁煙治療に健康保険が適用され、ブリンクマン指数200以上を含む一定の条件を満たした喫煙者なら、誰でも受診可能となっている。これは喫煙がニコチン依存症という病気であることを理解させ、それを治癒させるために必要な治療を行うことを意味している。今後は、消化器疾患における喫煙の悪影響を啓蒙すると同時に、禁煙指導にも積極的に取り組むことが重要と考えられた。

結 語

喫煙は、消化器疾患に悪影響を及ぼすと考えられた。消化器疾患においても喫煙による健康障害は、喫煙者のみならず、受動喫煙者でも甚大であると言える。今後さらに多方面から、喫煙の害について周知を計り、禁煙指導と対策を推進することが大切であると考えられた。

謝辞

稿を終えるあたり、本研究が、財団法人福島県労働保健センター「産業医学・産業保健調査研究助成制度」により行われましたことを深謝いたします。

文献

- 1) 森 朱夏、横山 顕:喫煙と消化器疾患. 診断と治療 97 ; 1371-1374 : 2009
- 2) 平山雄 : 喫煙と死亡率. 病態生理 7 ; 695-705 : 1988
- 3) Ishikawa A, Tsubono Y, Fukao A, et al : Smoking, Alcohol Drinking, Green Tea Consumption and the Risk of Esophageal Cancer in Japanese Men. J Epidemiol 16 ; 185-192 : 2006
- 4) Zeka A, Gore R, Kiebel D: Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks : a meta-regression analysis. Cancer Causes Control 14 ; 897-906 : 2003
- 5) 下田忠和、九嶋亮二、瀧沢 初:食道胃接合部腺癌の病理学的特性. 胃と腸 44 ; 1083-1094 : 2009
- 6) Kahrilas P J : Cigarette smoking and gastroesophageal reflux disease. Dig Dis 10 ; 61-71 : 1992
- 7) 阿保七三郎、三浦秀男、工藤 保、他:日本における食道と他臓器の重複癌について. 日消外会誌 13 ; 377-381 : 1980
- 8) 幕内博泰、島田英男、千野 修、他:食道癌と他臓器重複癌. 胃と腸 38 ; 317-330 : 2003
- 9) 松尾恵太郎 : 悪性リンパ腫のすべて、リンパ腫の発病機序、遺伝子多型、環境的要因. 血液・腫瘍科 49 ; 118-122 : 2004
- 10) Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, et al : Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. Gut 52 ; 126-129 : 2003
- 11) Pessione F, Ramond M J, Njapoum C, et al : Cigarette smoking and hepatic lesion in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 34 ; 121-125 : 2001
- 12) 野ッ俣和夫、富田俊二、真田 拓、他:C型慢性肝炎に対する Peginterferon alfa-2b,Ribavirin 併用療法における肝脂肪変性の関与について. 肝臓 49 ; 183-191 : 2008
- 13) Glue P, Frang J W, Rouzie-Panis R, et al : Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin Pharmacol Ther 68 ; 556-567 : 2000
- 14) De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al : Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection : role of membrane oxidative damage. Hepatology 31 ; 997-1004 : 2000
- 15) 狩野吉康、豊田成司、荒川智宏、他:PEG-IFN α -2b とリバビリン併用療法において血小板数および好中球数の最低値は投与1週目値から予測可能である—有効性の向上をめざして. 肝臓 49 ; 39—247 : 2008
- 16) Mustard J F, Murphy E A : Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in man. Brit Med J 1 ; 846-849 : 1963

- 17) Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, et al : Cigarette Smoking and Liver Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among Japanese Jpn J Clin Oncol 36 ; 445-456 : 2006
- 18) Mori M, Hara M, Wada I, et al : 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 151 ; 131-139 : 2000
- 19) Chiba T, Matuszaki Y, Abei M, et al : The role of previous Hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus- related hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 91 ; 1195-1203 : 1996
- 20) Kobayashi S, Takeda T, Enomoto M, et al : Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy : a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. Liver Int 27 ; 186-191 : 2007

Figure and Table

Figure 1. 食道癌における喫煙者と非喫煙者の年代別症例数

Figure 2. PEG-IFN α -2b+RBV 併用療法における喫煙者と非喫煙者の SVR 率

Figure 3. 臨床経過

Table 1. 食道癌症例における重複癌の発症状況

Table 2. When smokers quit -- What are the benefits over time?

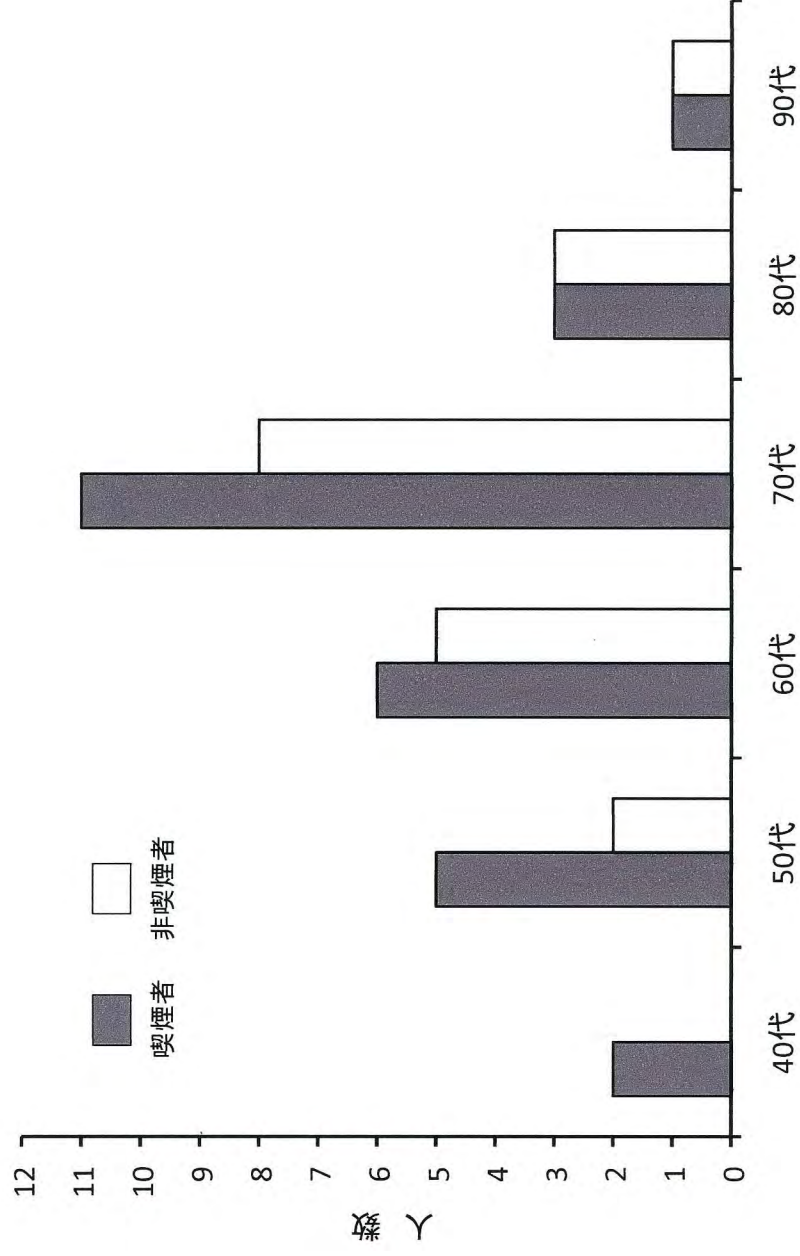


Figure 1.

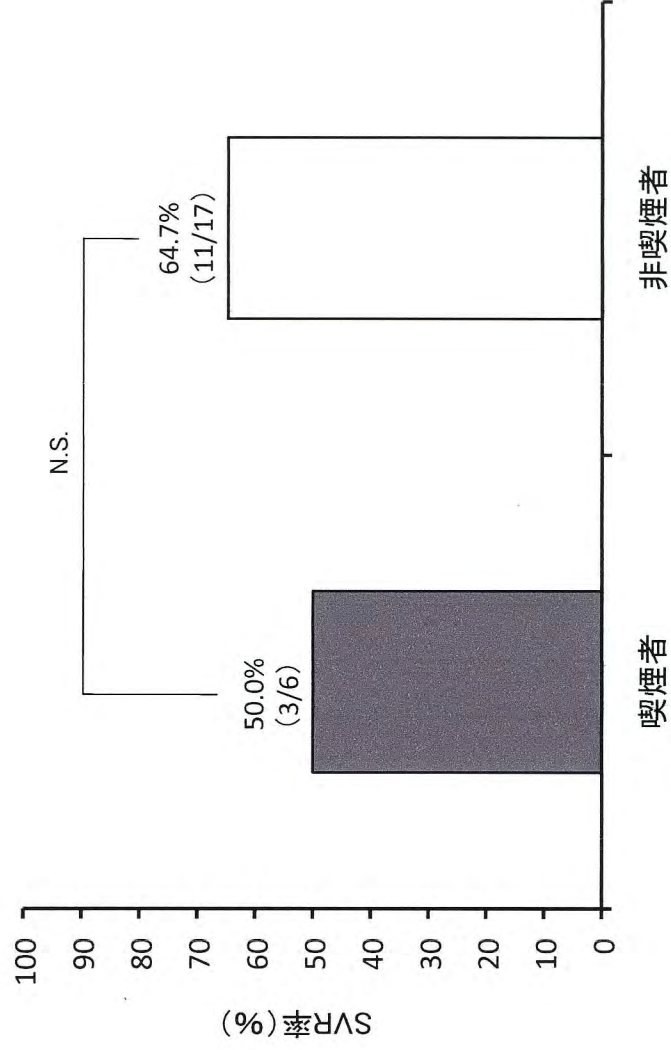


Figure 2.

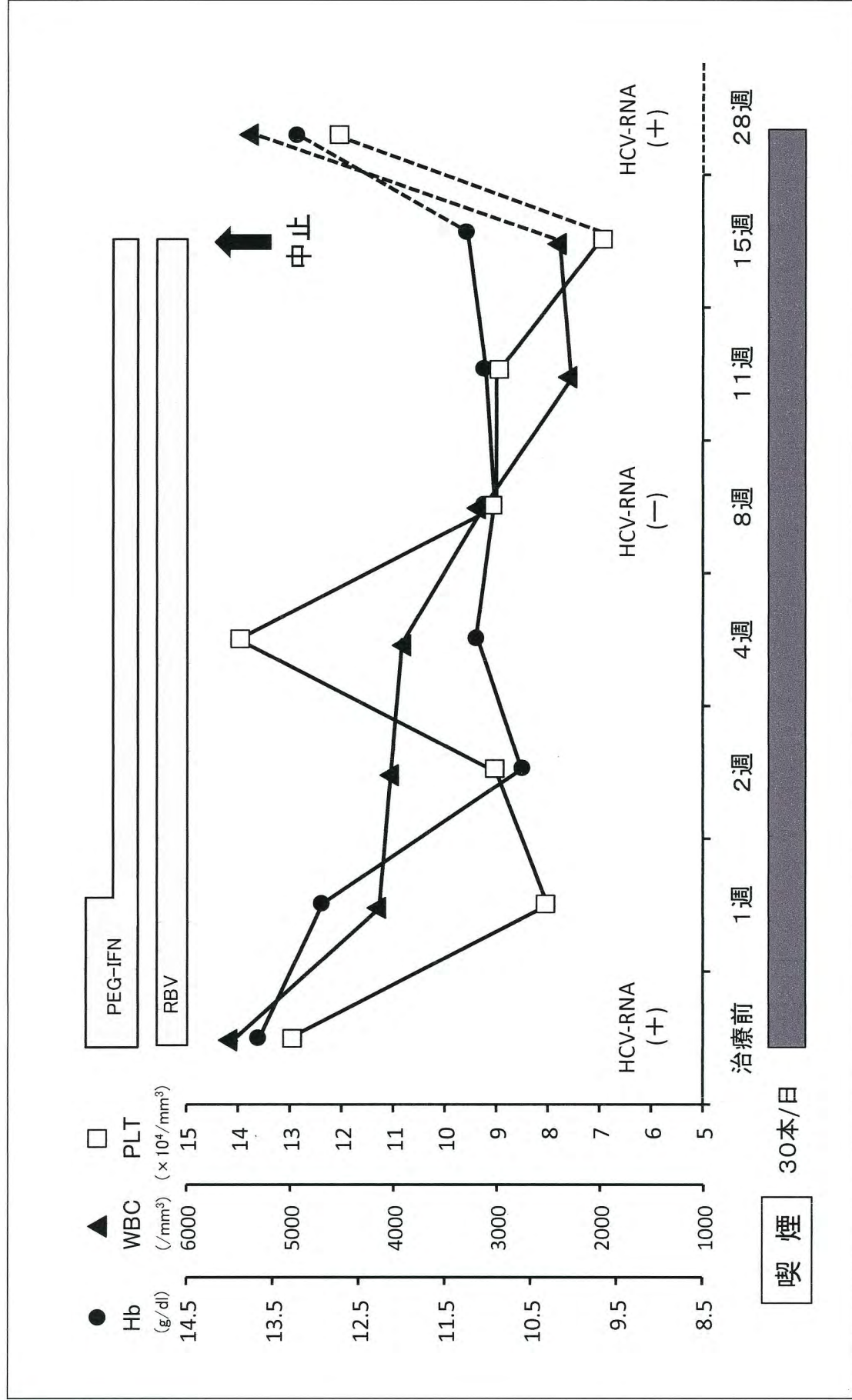


Figure 3.

公益財団法人福島県労働保健センター
「産業医学・産業保健に関する調査研究に対する助成制度」による研究結果報告

症例	年齢	性別	食道癌 (進行度)	喫煙の有無	重複癌種	発症時期
1	77	男	早期	有	胃癌	異時(7年前)
2	67	男	進行	有	胃癌	異時(2年前)
3	49	男	早期	有	胃癌	異時(2年前)
4	63	男	早期	有	胃癌/咽頭癌	異時(7ヶ月前/6ヶ月前)
5	77	男	進行	有	膀胱癌	異時(7年前)
6	77	男	進行	有	膵癌	同時
7	82	男	早期	有	直腸癌	同時
8	73	男	進行	有	胃癌	同時
9	76	男	早期	無	胃癌	同時
10	76	男	進行	無	胃癌	同時
11	57	女	早期	無	悪性リンパ腫	同時

Table 1.

公益財団法人福島県労働保健センター
「産業医学・産業保健に関する調査研究に対する助成制度」による研究結果報告

Period after quitting	Benefits
20 minutes	Your heart rate and blood pressure drops
12 hours	The carbon monoxide level in your blood drops to normal
2 weeks to 3 months	Your circulation improves and your lung function increase
1 to 9 months	Coughing and shortness of breath decrease; cilia return normal function in the lung, increase the ability to handle mucus, clean the lung, and reduce the risk of infection
1 year	The excess risk of coronary heart disease is half that of a smoker's.
5 years	Your stroke risk is reduced to that of a non-smoking 5 to 15 years after quitting.
10 years	The lung cancer death rate is about half that of a person who continues smoking. The risk of cancer of the mouth, throat, esophagus, bladder, cervix, and pancreas decrease, too.
15 years	The risk of coronary heart disease is the same as a non-smoker's.

(American Cancer Society ホームページより引用、一部改変)

Table 2.