喫煙と下肢末梢動脈疾患に関する最近の知見

外田 洋孝^{*1}, 廣岡 茂樹^{*1}, 折田 博之^{*1}, 若林 一郎^{*2}

^{*1} 済生会山形済生病院心臓血管外科

^{*2} 兵庫医科大学環境予防医学

Recent Knowledge of Smoking and Peripheral Arterial Disease in Lower Extremities

Yoko SOTODA^{*1}, Shigeki HIROOKA^{*1}, Hiroyuki ORITA^{*1} and Ichiro WAKABAYASHI^{*2}

^{*1}Department of Cardiovascular Surgery, Yamagata Saisei Hospital

^{*2}Department of Environmental and Preventive Medicine, Hyogo College of Medicine

Abstract Peripheral arterial disease (PAD) is an atherosclerotic obstructive disease of the arteries in lower extremities. Patients with PAD show high rates of mortality from coronary artery disease (CAD) and stroke. Smoking as well as diabetes is an important risk factor for PAD. A lesion of PAD in the lower extremities tends to be more proximal in smokers than in nonsmokers and to be more distal in patients with diabetes than in nondiabetics. By a systematic review, the odds ratio for PAD of smokers vs nonsmokers has been reported to be in the range of 1.7–7.4. Previous epidemiological studies suggest a stronger association of smoking with PAD than that with CAD. Nitric oxide (NO) is an important molecule suppressing the progression of atherosclerosis, but this function is compromised by smoking. Smoking decreases the bioactivity of NO and the expression level of NO synthase. In addition, smoking results in deteriorations of risk factors for atherosclerosis such as decreases in blood HDL (high-density lipoprotein) cholesterol and tissue plasminogen activator levels and increases in the levels of blood triglycerides, LDL (low-density lipoprotein) cholesterol, fibrinogen and the von Willebrand factor. Thus, smoking increases blood coagulability and deteriorates the blood lipid profile, resulting in thrombogenic proneness and dyslipidemia. Smoking also increases the generation of atherogenic oxidized LDL in blood and decreases antiatherogenic prostacyclin production in the vascular endothelium. Smoking cessation is important for the prevention and therapy of PAD, and to this end, counseling by physicians and nicotine replacement therapy are useful and strongly recommended for patients with PAD.

Key words: PAD (末梢動脈疾患), smoking (喫煙), atherosclerosis (動脈硬化), cardiovascular disease (心血管疾患), oxidative stress (酸化ストレス)

1. はじめに

下肢の末梢動脈疾患 (Peripheral arterial disease, PAD) は動脈硬化を基盤として発症する下肢の血行障害であり, その有病率は加齢とともに増加する。これまでわが国では欧米諸国に比べて PAD の有病率は低かったが,

最近の急速な高齢化と生活習慣の欧米化に伴い, 今後わが国でも PAD 患者の急増が予想される。PAD 発症の危険因子として, 加齢, 喫煙, 糖尿病, 高血圧, 脂質代謝異常などがあげられるが, 中でも喫煙は PAD 発症とその病状悪化に強く関与する重要な危険因子であり, また禁煙により PAD の発症率が低下することが知られている。しかし, 本邦での PAD の疫学についての知見は限られており, また喫煙と PAD の病態生理についての報告も少ない。そこで, 本稿では PAD に関する最近の疫学的知見を紹介するとともに, 喫煙による PAD 発症の原因となる血管障害の分子レベルでのメカニズムおよび PAD 予防のために重要な禁煙対策について概説する。

受付 2014 年 12 月 9 日, 受理 2015 年 2 月 27 日

Reprint requests to: Ichiro WAKABAYASHI

Department of Environmental and Preventive Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya 663-8501, Japan

TEL: +81(798)45-6561, FAX: +81(798)45-6563

E-mail: wakabaya@hyo-med.ac.jp

2. PAD の定義

PAD 診療における国際的なガイドラインの 1 つである TASC (The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease) (1) によると, PAD はアテローム性動脈硬化症による下肢動脈の閉塞性疾患と定義されており, 閉塞性疾患の原因として稀である Buerger 病ならびに高安病や膠原病類縁疾患などの炎症性血管疾患は除外されている。このことから, TASC ガイドラインにおいて PAD は下肢の閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans, ASO) とほぼ同義として用いられている。一方 ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) のガイドライン (2013 年) では, PAD は冠動脈以外の大動脈ならびにその分枝動脈および下肢動脈における動脈硬化性, 血栓塞栓性の病変による狭窄・閉塞・瘤状病変と定義されている (2)。さらに胸部大動脈, 頸動脈および椎骨動脈, 上肢動脈についてはエビデンスが少なく同ガイドラインから除外されているため, ACC/AHA ガイドラインにおける PAD は下肢動脈 (lower extremity), 腎動脈 (renal artery), 腸管膜動脈 (mesenteric artery), 腹部大動脈 (abdominal aorta) の閉塞性あるいは拡張性病変に細分化されている。上記の概念が混在していることから, 本邦では PAD と ASO が同義語として取り扱われる場合もあれば, ACC/AHA ガイドラインの様に lower extremity PAD として表現される場合もある。以上の様に PAD の定義については国際的に混乱がみられるが, 本稿では, PAD をアテローム性動脈硬化症による下肢動脈の閉塞性疾患と定義して用いることとする。

PAD は症状の有無により無症候性 PAD と症候性 PAD に大別され, 後者はさらに下肢虚血の程度により間歇性跛行 (intermittent claudication, IC), 重症下肢虚血 (critical limb ischemia, CLI), 急性下肢虚血 (acute limb ischemia, ALI) に分類される。PAD の簡易的かつ非侵襲的診断方法として, 上下肢動脈の収縮期血圧比 (ankle-brachial systolic pressure index, ABI) の測定が用いられる。ABI が 0.9 以下の場合に PAD と診断され, ABI が 0.9 以下 0.7 以上で軽症, 0.7 未満 0.5 以上で中等症, 0.5 未満で重症と分類される。IC の典型的な症状は運動時に出現する下腿後面や大腿部の不快感と疼痛で, 数分の安静により消失する。一方 CLI では安静時疼痛や虚血性潰瘍あるいは壊疽を伴い, 発症後 10 年以内に下肢切断が必要となる可能性は 80 ~ 95% と高率である。ALI では局所のプラークの破裂および血栓による塞栓の結果, 急激に下肢血流が遮断されるため強い下肢の疼痛, 冷感, しびれが出現し, 救肢のためには迅速な血行再建が必要である。

3. PAD の疫学

高齢化と生活習慣の変化にともない, 先進国では冠動脈疾患や脳血管疾患をはじめとする動脈硬化性疾患によ

る死亡率は増加の一途をたどっている。近年, アテローム性動脈硬化に起因する polyvascular disease のひとつとして PAD が注目されている。2013 年に報告された PAD の有病率と危険因子に関するメタ分析によると, 世界中で PAD に罹患している人口は, 2000 年に 1.63 億人であったものが 2010 年には 2.02 億人と急増し, 10 年間に約 24% もの増加を認めた (3)。

米国での The National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2000 年) において実施された ABI を用いて診断された PAD の有病率は, 40 歳以上 70 歳未満の群では 4.3% であったのに対して, 70 歳以上では 14.5% と高率であった (4)。また前述の 2000 年から 2010 年までの期間に 34 カ国で行われた研究をまとめたメタ分析で, 29 歳から 99 歳の年齢を 5 歳毎に分類し, それぞれの群における PAD の有病率を比較した結果, PAD の有病率は加齢とともに漸増すると報告されている。図 1 に男女, 年齢および国の所得別に PAD の有病率を示す (3)。このうち, 高所得国では男女に有病率の差はなかったが, 低中所得国では 85 ~ 89 歳未満の群で女性の有病率が男性に比べて高く, その差は年齢とともに小さくなった。60 ~ 64 歳未満の女性では, 低中所得国での PAD 有病率は高所得国に比べやや高く, それ以上の年齢では逆に高所得国の方がやや高かった。一方, 男性では高所得国での PAD 有病率は低中所得国に比べて全年齢で高い傾向にあった (3)。この文献の著者らは, 国民の所得の違いによる PAD の有病率への影響については, 低中所得国では寿命が短く高齢の対象者数が不十分な場合がある上, 高所得国に比べて PAD 患者の予後が悪いことによる PAD 有病率の過小評価を考慮する必要があると指摘している。また, 低中所得国では合併する冠動脈疾患により早期に死亡する割合が, 女性に比べて男性でより高いため, 男性より女性での PAD 有病率が高くなっている可能性がある。さらに, 低中所得国での PAD 有病率については, 未知の危険因子が存在する可能性も指摘されている。

また, 冠動脈疾患や脳血管疾患と異なり, 先進国での PAD の有病率は男性と女性でほぼ同程度であるが, 80 歳以上の高齢者では男性よりむしろ女性での PAD 有病率が高いとの報告も散見される (5)。PAD 患者では冠動脈疾患ならびに脳血管疾患の合併頻度が高いことが知られている。非 PAD 群に比較した PAD 群の生命予後は悪く, 心脳血管疾患と関連した死亡の相対危険度 (relative risk, RR) は 1.9 ~ 6.6 とされ, PAD と心臓血管疾患, 特に冠動脈疾患との間に強い関連性が存在する (6)。

本邦での PAD の有病率は 1.7 ~ 5.0% と報告されており, 欧米諸国での PAD の有病率に比較して低い傾向が示されている (7–10)。40 歳から 93 歳の 2,402 人の男女を対象とした九州・沖縄地方での横断研究では, ABI により診断された PAD 患者数は, 2,402 人中 41 人 (1.71%) で, 男性および女性の PAD 有病率は, それぞれ 1.89%, 1.73% であり, 男女間で PAD 有病率に有意な差は認め

図1 年齢、性、および所得別のPAD有病率。2000年から2010年までに34カ国で行われた研究をまとめたメタ分析の結果を示す。経済状況は地域により高所得国（オーストラリア、デンマーク、ドイツ、香港、日本、シンガポール、韓国、スペイン、スウェーデン、アメリカ）と低中所得国（ブラジル、中央アフリカ、中国、インド、メキシコ、コンゴ、南アフリカ、タイ）に分類した。文献(3)より筆者らが作成した。

られなかった(7)。さらに対象者を年齢別に分類してそれぞれの群におけるPAD有病率を評価した結果、男女ともに加齢とともにPADの有病率が増加する傾向が認められ、これまでの欧米からの報告と矛盾しない結果であった(7)。また、60歳から79歳の日本人男性1,219人を対象とした横断研究では、ABIにより診断されたPADの有病率は5%であった。同研究においてPADの危険因子について調査した結果、非喫煙者と比較した現喫煙者におけるPADのオッズ比(odds ratio, OR)は3.8(95%信頼区間: confidence interval (CI), 1.1~13.0)であり、PADの危険要因として喫煙が強く関与していることが示唆された(8)。

4. PADの危険因子

PADの危険因子として、喫煙をはじめ加齢、肥満、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病などが知られている(表1)。中でも加齢、喫煙、糖尿病のPAD発症に対するRRは、それぞれ1.69(95%CI, 1.50~1.92)、2.55(95%CI, 1.76~3.68)、4.05(95%CI, 2.78~5.90)と、若年、非喫煙、非糖尿病に対して有意に高く、これらの危険因子がPAD発症に深く関与していると考えられる(11)。さらに、遺伝的素因、人種、炎症性マーカーの上昇、血液凝固亢進状態、CKD(chronic kidney disease)、高ホモステイン血症などもPAD発症の危険因子であるとされ(12)、PAD発症機序解明のために分子レベルおよび遺伝子レベルでの研究が進められている。最近のゲノムワイド関連解析の結果を用いたメタ解析によると、染色体9p21のCDKN2B(cyclin-dependent kinase inhibitor 2B)遺伝子近傍のSNP(rs10757269)がABIとの間で最も強

表1 PADの危険因子

主要な危険因子
加齢
喫煙
糖尿病
他の心血管疾患の既往歴
血中脂質異常
高血圧
その他の危険因子
人種/民族
血中炎症マーカー(CRP, フィブリノーゲン, 白血球, サイトカインなど)の高値
CKD
遺伝的素因
血液凝固亢進状態
血中ホモシステイン高値
内臓肥満

CRP, C-reactive protein; CKD, chronic kidney disease; PAD, peripheral arterial disease.

い関連性を示し、他のSNPとABIおよびPADとの関係は有意でなかったと報告されている(13)。

5. PAD発症のメカニズム

動脈硬化症は、血管内膜の形態学的肥厚と中膜の弾力性低下を引き起こす血管病変の総称であり、主に粥状硬化症(atherosclerosis)、Monckeberg中膜石灰化硬化症、細動脈硬化症の3つの型に分類される。PADは全身性動脈硬化性疾患の一つであると考えられており、多くの場合粥状硬化症に起因して発症する。一方、透析症例ではMonckeberg中膜石灰化硬化症が多く、糖尿病においては細動脈硬化症に関連した糖尿病足病変の併存が知ら

れており、中膜石灰化硬化症や細動脈硬化症はそれぞれ透析症例や糖尿病における PAD の重症化に強く関与していると考えられている。PAD ではこれらのタイプの動脈硬化症が混在して下肢血行障害を生じるが、危険因子により好発する病変部位が異なることが知られている。喫煙や高血圧に関連した PAD では大動脈や大腿動脈などの中枢性の血管病変が多いが、糖尿病患者では鼠径靱帯以遠、特に膝下の末梢動脈に両側性、多発性に生じる病変が多い (14)。

PAD も他の動脈硬化性疾患と同様に血管内皮障害が発症の引き金となることが知られている。血管内皮障害は加齢や喫煙、糖尿病、高血圧などの種々の危険因子により惹起される。内皮の障害により血管内皮上において VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) や ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) などの接着因子が過剰に発現する結果、白血球の内皮細胞への接着と浸潤が惹起され粥腫の形成に至る。また内皮障害では、内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) の発現とその活性が低下するが、その結果として内皮由来の一酸化窒素 (nitric oxide, NO) の産生量が減少するため、内皮依存性血管弛緩反応が減弱し虚血の原因となる (15, 16)。

さらに糖尿病では、血管内皮細胞におけるエンドセリン-1 (endothelin-1, ET-1) やアンギオテンシン-II (angiotensin II, AT II) の産生増加が引き起こされる。これらの血管作動物質はそれぞれ ET-A 受容体および AT1 受容体を介して、血管収縮作用を示すとともに平滑筋細胞の増殖を促進し、動脈硬化症の発症や進行に関与している (17)。

動脈硬化巣において血管平滑筋細胞は収縮型から合成型へ形質転換し、中膜から内膜へ遊走し増殖する。合成型血管平滑筋はコラーゲンを分泌し脂肪線条の表面に線維被膜 (fibrin cap) を形成することによりプラークの安定化に関与している。種々の危険因子への曝露によって血管平滑筋細胞の機能障害が生じると、アポトーシスにより動脈硬化巣における血管平滑筋細胞数が減少し、さらに血管平滑筋でのコラーゲンの *de novo* 産生能が低下する。またコラーゲンの破壊を促進する matrix metalloproteinase (MMP) が増加する結果、プラークが不安定化しプラーク破裂が生じやすくなることが知られている (16, 17)。

血小板においても糖尿病をはじめとする動脈硬化症の危険因子の影響により、DAG-PKC (diacylglycerol-protein kinase C) 活性の亢進や血小板由来 NO の産生低下などが生じる。これらの機序を介して血小板内の Ca^{2+} 濃度の恒常性に異常をきたす結果、血小板の変形や凝集能亢進、トロンボキサン A_2 の分泌増加などの異常が惹起される。さらに、糖尿病では血小板表面の GpIb と GpIIb/IIIa の発現が増加しており、von Willebrand factor (vWF) を介した血小板のコラーゲンへの結合とその後のフィブリノーゲンとの結合が亢進する。また、プロスタサイクリンおよび NO は血小板機能を抑制するが、糖尿病では

血管内皮におけるプロスタサイクリンや NO 産生の低下により血小板凝集能はさらに亢進し、血栓形成が助長される (15, 16)。

上述のように、種々の危険因子により、下肢動脈の血管内皮細胞および血管平滑筋細胞、さらに血小板の機能障害が引き起こされる結果 PAD が発症すると考えられる。

6. 喫煙と PAD の疫学

喫煙は心血管疾患の重要な危険因子であり、特に PAD の発症と進行に深く関与する。スコットランドにおいて実施された PAD 発症に対する喫煙の影響を検討した前向き研究 (Edinburgh Artery Study) では、55 歳から 74 歳の男女 1,592 人を対象に 5 年間追跡したところ、PAD の発症率は 5.1% であった (18)。現喫煙者あるいは前喫煙者の占める割合は、非 PAD 群では 30.7% であったのに対して、PAD 群では 53.1% と現喫煙者および以前の喫煙者の割合が有意に高かった。また、喫煙量と PAD 発症率の関連を検討した結果、PAD 発症率は非喫煙者 (pack-year=0) での 2.6% に対して、中等度喫煙者 ($0 < \text{pack-year} \leq 25$) では 4.5%、高度喫煙者 ($\text{pack-year} > 25$) においては 9.8% と高く、喫煙量と PAD 発症率の間には明らかな用量-反応関係が認められた。非喫煙者に対する現喫煙者における PAD 発症の RR は、中等度喫煙者で 1.87 (95% CI, 0.91 ~ 3.85)、高度喫煙者で 3.94 (95% CI, 2.04 ~ 7.62) であった。喫煙量と PAD 発症との間の用量-反応関係に関しては、アイスランドで実施された前向き研究からも同様の結果が報告されている (19)。それによると 34 歳から 80 歳までの男性を対象として 19 年間追跡調査した結果、非喫煙者に比較した現喫煙者の PAD 発症の RR は、一日の喫煙量が 1 ~ 14 本の現喫煙者で 2.6 であったのに対して、15 ~ 25 本では 7.7 ($p < 0.001$)、さらに 25 本以上では 10.2 ($p < 0.001$) と喫煙量に依存して PAD 発症の RR は上昇したという。

一方、前喫煙者での PAD 発症率に関しては非喫煙者に比較して有意な差は報告されていない。40 歳から 78 歳の男女 2,327 人を対象として 7.2 年間追跡したオランダの研究では、現喫煙者における PAD 発症の OR は 4.3 (95% CI, 1.9 ~ 10.3) と高かったが、前喫煙者での OR は 1.4 (95% CI, 0.5 ~ 3.7) と有意でなかった (20)。前喫煙者で PAD 発症の OR が上昇しなかった原因として、喫煙量や喫煙期間あるいは禁煙後の期間などのばらつきが関与している可能性がある。

これまでに喫煙と PAD に関する横断研究の結果は数多く報告されているが、いずれの研究においても非喫煙者に比較して現喫煙者では PAD 有病率が高いことが示されている。2004 年に報告された喫煙と PAD に関するメタ分析によると、非喫煙者に比較した現喫煙者における PAD の OR は 1.7 ~ 7.4 で、その加重平均は 2.3 と報告されている (21)。スペインで実施された喫煙開始年齢と

PAD 発症について検討した横断研究ではおよそ 10% にあたる 573 人中 61 人に PAD を認め、そのうち 16 歳未満で喫煙を開始した症例は約 75% を占めていた。また、喫煙開始年齢が 16 歳未満の群における PAD の OR (喫煙開始年齢が 16 歳以降の群に対する) は 2.91 (95% CI, 1.15 ~ 4.15) であり、喫煙量を補正しても 16 歳以降に喫煙を開始した群と比較して PAD 有病率は有意に高かったと報告されている (22)。

現喫煙者を対象として PAD の危険因子について検討した英国の症例対照研究の結果では、PAD 患者群では対照群に比較して高血圧と脂質代謝異常症の有病率が有意に高かった。一方、使用されたタバコの種類は約 75% が企業製のタバコで、15% が紙巻きタバコ、その他のパイプや葉巻はそれぞれ数% のみであり、PAD 群と対照群間で有意差を認めなかった。また、PAD 群における危険因子についてロジスティック回帰解析を行った結果、収縮期高血圧と高血圧の既往歴さらにアポリポ蛋白 B の高値が現喫煙者における PAD の有意な危険因子であったと報告されている (23)。

PAD の性差に関する疫学研究によると、男性と同様に女性においても喫煙は PAD 発症の有意な危険因子であると報告されている。米国での Women Health Study において、39,825 人の健康女性を対象として 12.7 年間におよぶ追跡調査を施行した結果、178 人に PAD が発症した (24)。喫煙習慣により非喫煙女性、前喫煙女性、現少量喫煙女性 (<15 本/日)、現多量喫煙女性 (≥15 本/日) に分類し、各群における PAD 発症率を比較した結果、それぞれ 0.12/1,000 人年、0.34/1,000 人年、0.95/1,000 人年、1.63/1,000 人年であり、現喫煙女性において PAD 発症率が有意に高い傾向が示された (24)。また女性の PAD においても男性と同様に喫煙量と PAD 発症率の間には用量-反応関係が認められたと報告されている (24)。

副流煙と PAD 発症の関連性について、米国、中国、スコットランドからの報告がある (25-27)。米国からの報告では副流煙と PAD の間に有意な関連は認められなかったとされるが (25)、中国およびスコットランドからの報告では、副流煙は PAD の有意な危険因子であり、副流煙への曝露量や曝露期間と PAD との間に用量-反応関係が認められたと報告されている (26, 27)。

韓国で施行された PAD への禁煙の影響を調査した横断研究の結果では、喫煙者における非喫煙者に対する PAD の OR は 4.3 (95% CI, 2.13 ~ 8.66) であったのに対して、禁煙後 11 年から 20 年経過した場合の OR (現喫煙者に対する) は 0.41 (95% CI, 0.19 ~ 0.86) と低下しており、10 年以上の長期禁煙による PAD 発症のリスク軽減の可能性が示された (28)。

7. PAD および CAD 発症におよぼす喫煙の影響の比較

55 歳から 74 歳の 1,592 人の男女を対象とした Edinburgh

Artery Study では、PAD および冠動脈疾患 (coronary artery disease, CAD) 発症と喫煙との関連性の強さについて、横断研究および 5 年間の追跡研究により比較検討がなされている (18, 29)。このうち横断研究では、PAD と CAD の有病者数はそれぞれ 131 人、169 人であり、現喫煙者の割合は、PAD 群では 44.5% であったのに対して、CAD 群では 26.6% であった (29)。このように PAD 群における喫煙者の割合が CAD 群より有意に高かった。さらに同研究では、非喫煙者と比較した現喫煙者における PAD の OR は、5.09 (95% CI, 2.97 ~ 8.72) と有意に高かったのに対して、現喫煙者における CAD の OR は 1.72 (95% CI, 0.98 ~ 2.33) であり、非喫煙者との間に有意な差が認められなかったと報告されている (29)。

また、Edinburgh Artery Study の対象者を 5 年間追跡した結果、PAD あるいは CAD の発症率はそれぞれ 5.1%、11.1% であった (18)。PAD 発症群における生涯喫煙量は平均で 4.46 pack-years であったのに対して、CAD 発症群では 3.41 pack-years であり、PAD 発症群において有意に喫煙量が多かった。さらに PAD 発症群における現喫煙者の割合は 53.1% で、CAD 発症群の 29.4% に比較して有意に高かったと報告されており、前述の横断研究 (29) の結果と矛盾しない結果であった。また、非喫煙者と比較した多量喫煙者の PAD の RR は 3.94 (95% CI, 2.04 ~ 7.62) であったが、CAD の RR は 1.66 (95% CI, 1.07 ~ 2.58) と前者より低かった (18)。以上の結果より、喫煙は CAD に比較して PAD の発症により強く関与していることが推測される。しかし、冠動脈や下肢動脈といった血管床によって喫煙による血管障害の程度が異なるメカニズムに関しては全く不明であり、今後さらなる研究が必要である。

8. 喫煙による動脈硬化促進のメカニズム

PAD の主な病態は下肢の動脈硬化であるが、喫煙はさまざまな機序を介して動脈硬化の進展を促進させる。血管内皮細胞の eNOS により産生される NO は動脈硬化の進展を抑制するが、喫煙による動脈硬化促進作用の中で重要な機序は、血管壁での NO 作用の減弱である。喫煙により活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) の産生が増加し、ROS により血管内皮細胞が障害されるとともに NO の生物活性が低下する (15)。NO の減少は、血管内皮依存性弛緩反応の減弱、炎症性サイトカイン放出の増加、血小板凝集の増強をもたらす。その結果、血管平滑筋細胞の増殖は促進され、動脈硬化が進行し、虚血が起こりやすくなる (30)。さらに喫煙者の血清やタバコ煙抽出物が構成型 NO 合成酵素の発現や活性を抑制することが報告されている (15, 31)。プロスタサイクリンは NO と同様に血管内皮細胞で産生され、動脈硬化の進展を抑制するが、喫煙により血管内皮でのプロスタサイクリン産生が低下することが知られている (32, 33)。

組織因子 (tissue factor, TF) は血液凝固の引き金とな

図2 喫煙による動脈硬化促進のメカニズム。喫煙による血管内皮細胞、血小板、血液凝固系、脂質代謝などの異常を介する動脈硬化促進のメカニズムを示す。NO, nitric oxide; MMP, matrix metallo protease; P4H, prolyl-4-hydroxylase; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; t-PA, tissue-plasminogen activator; vWF, von Willebrand factor; PGI₂, prostaglandin I₂; TF, tissue factor; TFPI-1, tissue factor pathway inhibitor-1; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; TG, triglycerides.

る因子であり、通常は血管内皮細胞には存在しない。しかし、喫煙や種々の炎症性サイトカインによる刺激により、内皮細胞における TF の産生が誘導されることが知られている (34)。一方、組織因子経路阻止因子 (tissue factor pathway inhibitor-1, TFPI-1) は血管内皮細胞において産生され、凝固活性を阻害するが、喫煙により内皮細胞からの TFPI-1 の産生は低下する (35)。このように喫煙者では TF の増加と TFPI-1 の減少により血液凝固能が亢進するとされ、これらの機序としても血管内皮障害が関与していると考えられている。また、喫煙により動脈硬化の危険因子が促進される。すなわち、喫煙者では血中 HDL コレステロールが低下し、中性脂肪と LDL コレステロールは増加する (15)。さらに、喫煙による ROS の増加は酸化 LDL の増加をきたし、アテロームの形成を促進させる (15)。喫煙により血中フィブリノーゲン、vWF、フィブリン D ダイマーが増加し、組織プラスミノゲン活性化因子が低下する結果、血液凝固が促進され、血栓形成が助長される (15)。さらに喫煙により、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞、マクロファージなどにおいて MMP の産生が増加することが知られている (36)。また、prolyl-4-hydroxylase (P4H) は動脈壁のコラーゲンの代謝に寄与しているが、喫煙の影響によって、血管内皮細胞における P4H の発現が低下すると報告されている (37)。喫煙による MMP の増加と P4H の減少は、プラーク表面の fibrin cap の菲薄化や脆弱性を惹起することによりプラークの不安定化や破綻に関与していると考えられる。喫煙による動脈硬化促進のメカニ

ズムを図2にまとめる。

一方、さまざまな疾患の遺伝子と喫煙との間の相互作用が報告されているが、動脈硬化に関連する遺伝子と喫煙との間の相互作用も知られている。例えば、アポリポ蛋白 E の ε4 遺伝子を有する喫煙者では非喫煙者に比べて心血管疾患のリスクが大きく増加する (38)。さらに喫煙がエピジェネティクスに影響を及ぼし、DNA のメチル化を介して動脈硬化の進展を修飾する可能性が最近指摘されている。protein-activated receptor-4 (PAR4) は血小板や血管内皮細胞および平滑筋細胞に発現している G 蛋白質共役受容体であり、動脈硬化の病態に深く関与するこれらの細胞の機能を調節しているが、PAR4 の遺伝子である F2RL3 の喫煙によるメチル化と冠動脈疾患の予後との関連性が報告されている (39)。

9. PAD の予防と禁煙指導

前述のように喫煙は生体内の酸化ストレスを増加させ、血管内皮障害や脂質代謝異常、凝固系、線溶系の異常などを惹起し、PAD の発症や病状悪化に深く関与している。さらに、喫煙者では偏食や喫煙による抗酸化物質の消耗によって、ビタミン C やビタミン E などの抗酸化ビタミンの血中濃度が有意に低下していることが知られており、PAD をはじめとする動脈硬化性疾患の発症に影響を与えていると考えられる (18)。

PAD 発症に対する禁煙の効果を調査した横断研究の結果によると、10 年以上の長期禁煙群における PAD 発

表 2 PAD の予防対策

禁煙
(1) 全ての PAD 患者に対し禁煙指導を繰り返し実施するべきである。(Grade B)
(2) 全ての喫煙患者は医師の指示に基づいた適切な禁煙指導やグループカウンセリング、ニコチン置換療法を受けるべきである。(Grade A)
(3) 抗うつ薬の追加やニコチン置換療法で禁煙の成功率が上がる。(Grade A)
抗血小板療法
(1) 全ての症候性 PAD 患者に対して心血管死亡率の軽減のために長期的な抗血小板剤の投与が推奨される。(Grade A)
(2) 間歇性跛行を有する PAD 患者に対する初期治療として cilostazol の投与は歩行距離の改善ならびに QOL の改善の点において有効である。(Grade A)
降圧療法
(1) 症候性 PAD 患者では 140/90 mmHg 未満の血圧管理が推奨される。さらに糖尿病あるいは腎機能障害を有する場合は 130/80 mmHg 未満の血圧管理が推奨される。(Grade A)
(2) Angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害剤は PAD 患者における心血管イベント回避の目的で、降圧療法の導入薬剤として推奨される。(Grade B)
脂質代謝異常の是正
(1) 全ての症候性 PAD 患者における血中 LDL-cholesterol の推奨値は 100 mg/dl 未満である。(Grade A)
(2) 他の心血管疾患の既往歴を有する PAD 患者における血中 LDL-cholesterol の推奨値は 70 mg/dl 未満である。(Grade B)
(3) 他の心血管疾患の既往歴を有さない無症候性 PAD 患者における血中 LDL-cholesterol の推奨値は 100 mg/dl 未満である。(Grade C)
糖尿病治療
(1) 糖尿病を合併した PAD 患者の血糖管理は、HbA1c<7.0% を目標としてコントロールするかあるいは可及的に HbA1c<6.0% に近い値でコントロールすることが推奨される。(Grade C)

PAD 予防対策の TASC II ガイドラインにおける推奨レベルを下に示す。TASC II Working Group. J Vasc Surg (2007)。

Grade A : 少なくとも 1 つのランダム化比較研究を含む、良質で一貫性を有する多数の論文に基づいた推奨事項 ; Grade B : 良質なランダム化比較研究には基づいていないが、良く管理された臨床研究の結果に基づいた推奨事項 ; Grade C : 専門家委員会の報告や意見や権威者の臨床経験から得たエビデンスに基づいた推奨事項。

症の OR (現喫煙群に対する) は有意に低かったと報告されており、長期禁煙による PAD 発症のリスク軽減の可能性が示されている (28)。また禁煙による PAD 患者での間歇性跛行の症状軽減や、虚血性潰瘍の改善などの効果が報告されており (40, 41), PAD 患者における禁煙の重要性が示唆されている。その他に PAD の 2 次予防として、抗血小板療法や降圧療法、血中脂質代謝異常の是正などが有効であることが知られている (1, 2)。抗血小板療法は、cilostazol の投与による PAD 症状の改善と aspirin/acetylsalicylic acid (ASA) あるいは clopidogrel による心血管疾患イベント予防に伴う生命予後改善を目的としている。一方、PAD の 2 次予防における高血糖治療薬やインスリン抵抗性改善薬の効果に関しては、現時点では明らかなリスク軽減効果は報告されていない (42)。PAD の予防対策を表 2 に示す。喫煙習慣を有する PAD 患者に対する禁煙指導は、PAD の治療ならびに予防医学的観点から非常に重要であると考えられる。確実な禁煙を達成するためには、医師の指示のもとに実施されるカウンセリングやニコチン置換療法などを併用した禁煙指導を長期間に繰り返し実施していくことが重要である (43)。

10. ま と め

PAD はアテローム性動脈硬化症による全身性動脈硬化性疾患の一つであり、PAD 患者では冠動脈疾患や脳血管疾患の合併により心血管死亡率が高い。喫煙は酸化

ストレスの増大や炎症反応の亢進によって、血管内皮細胞をはじめとする細胞障害や血液凝固異常、脂質代謝異常などを惹起し PAD の発症に強く関与している。禁煙は PAD の予防および治療に有効であり、そのためにはカウンセリングやニコチン置換療法などの医師による禁煙指導が必要である。わが国では高齢化の進行や生活習慣の欧米化により、PAD 有病率のさらなる増加が予想される。PAD 予防としての食事内容には低脂肪が含まれるが (44)、生活習慣の欧米化により、わが国での脂質エネルギー比率は、適正とされる基準レベルの 25% を平成以降では超えている (45)。また、運動不足は PAD のリスク要因である糖尿病、高血圧、血中脂質異常の原因となる。PAD の発症機序解明のための研究とエビデンスに基づいた危険因子改善による PAD およびその合併症の予防法の確立が必要である。

謝 辞

本研究は、科学研究費補助金 (課題番号 24390171) の助成を受けた。

利益相反なし

文 献

- (1) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society

- Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45:Suppl S:S5–67.
- (2) Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:1425–1443.
 - (3) Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329–1340.
 - (4) Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004;110:738–743.
 - (5) Vavra AK, Kibbe MR. Women and peripheral arterial disease. *Womens Health* 2009;5:669–683.
 - (6) Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006;114:688–699.
 - (7) Ohnishi H, Sawayama Y, Furusyo N, Maeda S, Tokunaga S, Hayashi J. Risk factors for and the prevalence of peripheral arterial disease and its relationship to carotid atherosclerosis: the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *J Atheroscler Thromb* 2010;17:751–758.
 - (8) Cui R, Iso H, Yamagishi K, Tanigawa T, Imano H, Ohira T, et al. Ankle-arm blood pressure index and cardiovascular risk factors in elderly Japanese men. *Hypertens Res* 2003;26:377–382.
 - (9) Hozawa A, Ohmori K, Kuriyama S, Shimazu T, Niu K, Watando A, et al. C-reactive protein and peripheral artery disease among Japanese elderly: the Tsurugaya Project. *Hypertens Res* 2004;27:955–961.
 - (10) Ishida A, Miyagi M, Kinjo K, Ohya Y. Age- and sex-related effects on ankle-brachial index in a screened cohort of Japanese: the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study (OPADS). *Eur J Prev Cardiol* 2012;21:712–718.
 - (11) Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation* 1993;88:837–845.
 - (12) Sotoda Y, Wakabayashi I. Peripheral arterial disease. In: Wakabayashi I, Groschner K (ed), *Interdisciplinary Concepts in Cardiovascular Health, Volume III, Cardiovascular Events*. Wien: Springer-Verlag, 2013, 115–145.
 - (13) Murabito JM, White CC, Kavousi M, Sun YV, Feitosa MF, Nambi V, et al. Association between chromosome 9p21 variants and the ankle-brachial index identified by a meta-analysis of 21 genome-wide association studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:100–112.
 - (14) Menzoian JO, LaMorte WW, Paniszyn CC, McBride KJ, Sidawy AN, LoGerfo FW, et al. Symptomatology and anatomic patterns of peripheral vascular disease: differing impact of smoking and diabetes. *Ann Vasc Surg* 1989;3:224–228.
 - (15) Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731–1737.
 - (16) Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1460–1467.
 - (17) Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570–2581.
 - (18) Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20:344–353.
 - (19) Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968–1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol—the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1237–1243.
 - (20) Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2001;153:666–672.
 - (21) Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004;40:1158–1165.
 - (22) Planas A, Clará A, Marrugat J, Pou JM, Gasol A, de Moner A, et al. Age at onset of smoking is an independent risk factor in peripheral artery disease development. *J Vasc Surg* 2002;35:506–509.
 - (23) Powell JT, Edwards RJ, Worrell PC, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR. Risk factors associated with the development of peripheral arterial disease in smokers: a case-control study. *Atherosclerosis* 1997;129:41–48.
 - (24) Conen D, Everett BM, Kurth T, Creager MA, Buring JE, Ridker PM, et al. Smoking, smoking cessation and risk for symptomatic peripheral artery disease in women: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:719–726.
 - (25) Agarwal S. The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999–2004. *Angiology* 2009;60:335–345.
 - (26) He Y, Lam TH, Jiang B, Wang J, Sai X, Fan L, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked. *Circulation* 2008;118:1535–1540.
 - (27) Lu L, Mackay DF, Pell JP. Secondhand smoke exposure and intermittent claudication: a Scotland-wide study of 4231 non-smokers. *Heart* 2013;99:1342–1345.
 - (28) Lee YH, Shin MH, Kweon SS, Choi JS, Rhee JA, Ahn HR, et al. Cumulative smoking exposure, duration of smoking cessation, and peripheral arterial disease in middle-aged and older Korean men. *BMC Public Health* 2011;11:94.
 - (29) Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, Housley E. The

- relationship between cigarette smoking and cardiovascular risk factors in peripheral arterial disease compared with ischaemic heart disease. The Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1995;16:1542–1548.
- (30) Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87:840–844.
- (31) Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension* 2006;48:278–285.
- (32) Busacca M, Balconi G, Pietra A, Vergara-Dauden M, de Gaetano G, Dejana E. Maternal smoking and prostacyclin production by cultured endothelial cells from umbilical arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1127–1130.
- (33) Reinders JH, Brinkman HJ, van Mourik JA, de Groot PG. Cigarette smoke impairs endothelial cell prostacyclin production. *Arteriosclerosis* 1986;6:15–23.
- (34) Matetzky S, Tani S, Kangavari S, Dimayuga P, Yano J, Xu H, et al. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000;102:602–604.
- (35) Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. *Circulation* 2002;106:905–908.
- (36) Perlstein TS, Lee RT. Smoking, metalloproteinases, and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26: 250–256.
- (37) Raveendran M, Senthil D, Utama B, Shen Y, Dudley D, Wang J, et al. Cigarette suppresses the expression of P4Halpα and vascular collagen production. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:592–598.
- (38) Talmud PJ, Stephens JW, Hawe E, Demissie S, Cupples LA, Hurel SJ, et al. The significant increase in cardiovascular disease risk in APOEε4 carriers is evident only in men who smoke: potential relationship between reduced antioxidant status and ApoE4. *Ann Hum Genet* 2005;69: 613–622.
- (39) Breitling LP, Salzmänn K, Rothenbacher D, Burwinkel B, Brenner H. Smoking, F2RL3 methylation, and prognosis in stable coronary heart disease. *Eur Heart J* 2012;33:2841–2848.
- (40) Quick CR, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982;69 Suppl:S24–26.
- (41) Lambert MA, Belch JJ. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? *J Intern Med* 2013;274:295–307.
- (42) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
- (43) Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2105–2112.
- (44) Nosova EV, Conte MS, Grenon SM. Advancing beyond the “heart-healthy diet” for peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2015;61:265–274.
- (45) 厚生労働統計協会. 国民衛生の動向・厚生指標, 61 巻 9 号, 2014.