

## 喫煙の眼循環に与える影響

—第2報 長期吸入後の脈絡膜循環の変化—

原 和 之

岡山大学医学部眼科学教室

## 要 約

喫煙の脈絡膜循環に与える影響を検討する目的で、ラットに25週にわたり連日30分間、主流煙負荷を行い、脈絡膜循環の変化について検討した。水素クリアランス法により測定した脈絡膜組織血流量は25週後において変化がなかった。尾動脈収縮期血圧は、16週後、25週後ともに軽度上昇した。また光学顕微鏡並びに電子顕微鏡により組織学的観察を行なったが、16週後、25週後ともに網膜外層及び脈絡膜に異常所見を認めなかった。長期の主流煙負荷により、脈絡膜血管抵抗が増大することが示唆された。(日眼会誌 95:939-943, 1991)

キーワード：長期喫煙，脈絡膜循環，ラット

Effects of Cigarette Smoking on Ocular Circulation  
Chronic Effect on Choroidal Circulation

Kazuyuki Hara

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

## Abstract

The effects of long-term smoking on choroidal circulation were studied. For this purpose, Wistar rats were made to inhale mainstream smoke for 30 minutes daily. After periods of inhalation (16 weeks and 25 weeks), choroidal blood flow (CBF) was measured by the hydrogen clearance method and the index of choroidal vascular resistance (systolic tail arterial pressure/CBF) was calculated. There was no significant difference in CBF between either smoking group (16 weeks and 25 weeks) and controls. However the index of choroidal vascular resistance increased significantly after inhalation of smoke for 25 weeks. No histopathological abnormalities were detected in the choroid and outer layer of the retina. The results suggested that long-term smoking might induce disturbance of choroidal circulation. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95:939-943, 1991)

Key words: Long-term smoking, Choroidal circulation, Rat

## I 緒 言

喫煙が生体に対し有害であることは広く知られてい

るが、眼科領域においても、喫煙のもたらす障害に関して明らかにされているものは少ない。喫煙が強く関与している疾患として古くよりタバコ弱視が知られて

別刷請求先：700 岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学医学部眼科学教室 原 和之  
(平成2年10月12日受付，平成3年1月11日改訂受理)

Reprint requests to: Kazuyuki Hara, M.D. Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School.

2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

(Received October 12, 1990 and accepted in revised form January 11, 1991)

いるが、最近になり、そのモデルとして長期タバコ煙暴露を行なったラットを用いて喫煙による視覚毒性を明らかにする試みがみられる。難波<sup>1)</sup>、豊永ら<sup>2)</sup>は、長期にタバコ煙を吸入したラットにおいて、視覚誘発電位の潜時延長を報告し、また奥ら<sup>3)</sup>は視神経の脱髄性変化を報告した。

このように視神経に対する毒性は明らかにされつつある一方で、喫煙により多大な変化を示す循環動態の面よりその影響について検討したものは少ない。喫煙後の急性期には、全身的には血圧の上昇、心拍数の上昇がおこることが知られている。眼科領域においては脈絡膜組織血流量の減少<sup>4)</sup>が知られており、また筆者は前報において網膜平均循環時間の短縮を報告した<sup>5)</sup>。急性期の変化は比較的明瞭であるが、長期にわたる喫煙の循環系に与える影響は、不明な点が多い。井上<sup>6)</sup>は長期にニコチンを投与した白色家兎において、脈絡膜血管抵抗が上昇することを報告したが、長期にわたる喫煙負荷が脈絡膜循環に及ぼす影響について検討した報告はない。今回、実際に主流煙を吸入させ、ヒトの喫煙習慣により類似した実験系を用いて脈絡膜組織血流量を測定したので報告する。

## II 実験方法

### 1. 実験材料

実験材料として14週齢のWistar系ラット(平均体重413g)15匹を対照群とし、9匹を喫煙群とした。16週の喫煙負荷を行なった4匹をS-1群、25週の喫煙負荷を行なった5匹をS-2群とし、それに対応する対照群をそれぞれC-1群(9匹)、C-2群(6匹)と同様の環境及び飼料で飼育した。喫煙群、対照群ともに飼料及び水の制限は行なわなかった。

### 2. タバコ流煙吸入

主流煙による喫煙負荷を行なうにあたって、実験用喫煙装置Hamburg II®(HEINR. BORG WALDT, 三洋貿易)を使用した(Fig. 1)。これは、紙巻たばこを吸入して連続的に主流煙を作製し、ラットの鼻先のみ暴露する装置である。これにより市販紙巻タバコ約30本を燃焼させて主流煙を作製し、主流煙と空気を1:7の割合で混合し、1日1回約30分喫煙負荷を行なった。

### 3. 脈絡膜組織血流量の測定

脈絡膜組織血流量の測定には水素クリアランス法<sup>7)</sup>を用い、喫煙負荷終了5、6時間後に測定を行なった。実験装置の概略をFig. 2に示す。塩酸ケタミンを筋注

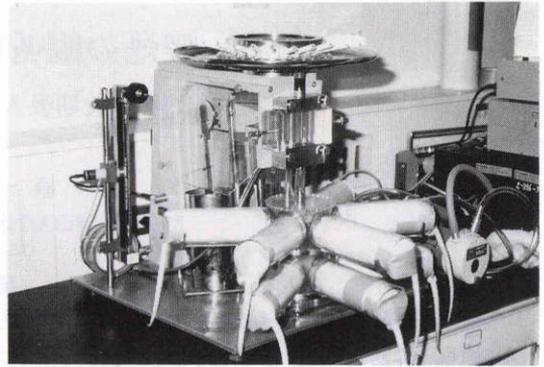


Fig. 1 Photograph of inhalation apparatus Hamburg II.

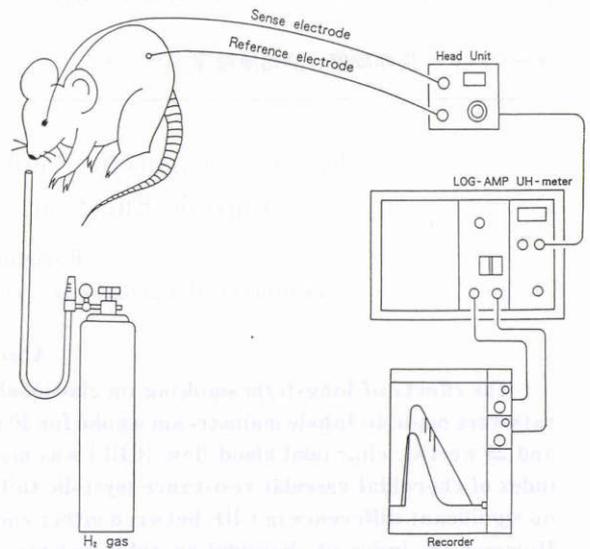


Fig. 2 A schematic diagram of the measurement of choroidal blood flow by hydrogen clearance method.

して、ラットを半覚醒の状態におき、背部皮下に血形電極(UHE-001, ユニークメディカル)を埋没させた。眼瞼を切除し結膜を切開後、上耳側と上鼻側の2本の渦静脈間の3カ所で経強膜的に眼球の接線方向に針状電極(OA84-1028-B, ユニークメディカル)を刺入し、輪部より約4mmの位置の脈絡膜内に留置し、水素ガスを開放的にまた経鼻的に吸入させた。水素クリアランス組織血流量計とUHメーター用LOG-AMPを使用し、水素クリアランス曲線と片対数処理をしたLOG-AMP出力を同時に記録した。組織血流量は、LOG-AMP出力の最も直線的に減少する部分から組織にお

ける水素濃度の半減時間を求め、Kety の理論式に代入することにより算出した。1カ所につき5回測定を行い、これを平均してその部位の脈絡膜組織血流量とし、さらにこれらの3カ所の血流量を平均して得られた値をその眼の脈絡膜組織血流量とした。

4. 血圧、心拍数の測定

ラットを固定後、無麻酔で、ラット用尾動脈血圧心拍数記録装置(PS-100, 東海医理科)を用いて tail cuff method にて尾動脈収縮期血圧を測定した。

また、統計学的有意差の検討は Student-t 検定により行なった。

5. 組織学的観察

実験の終了後、眼球を摘出し、Zenker 液に固定後、パラフィンに包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色及び、マッソン染色を行い光学顕微鏡にて観察した。

また、S-2群については2.5%グルタルアルデヒドにて浸漬固定後、1%四塩化オスミウムにて後固定し、エタノール系列にて脱水、エポン包埋した。超薄切片作製後、酢酸ウラニル、クエン酸鉛で二重染色を行ない透過型電子顕微鏡で観察した。

III 結果

1. 脈絡膜組織血流量の変化 (Fig. 3)

脈絡膜組織血流量は C-1群、C-2群それぞれ305.2±40.9ml/min/100g (平均値±標準偏差)、305.9±9.2 ml/min/100g であり、それに対し S-1群、S-2群は 311.3±20.8ml/min/100g、311.2±10.7ml/min/100g であり、いずれの群の間にも有意差はなかった。

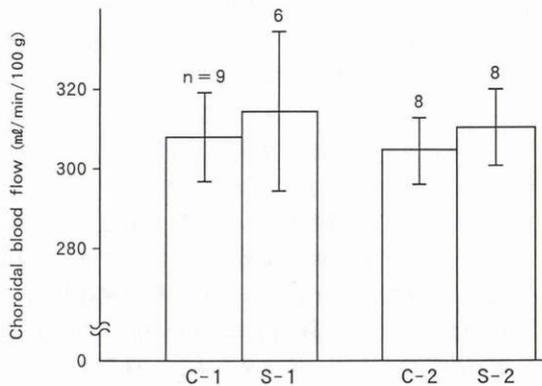


Fig. 3 Choroidal blood flow in the four groups. S-1: Inhalation of smoke for 16 weeks, S-2: Inhalation of smoke for 25 weeks, C-1, C-2: Control of the same age as each smoking group

2. 血圧の変化 (Fig. 4)

尾動脈収縮期血圧は C-1群、C-2群それぞれ115.2±10.8mmHg、112.5±9.9mmHg であり、これに対し S-1群、S-2群は139.1±12.2mmHg、124.2±11.1mmHg であり、16週群、25週群ともに喫煙群は対照群に比べて有意の血圧上昇を認めた (p<0.05)。

3. 組織学的観察

光学顕微鏡では S-1群、S-2群ともに網膜、脈絡膜に異常所見を認めなかった (Fig. 5)。また S-2群に対しては、透過型電子顕微鏡にて観察を行なったが、網膜外層、及び毛細血管板に異常所見を認めなかった。また脈絡膜の細動脈においても異常所見を認めなかった (Fig. 6)。

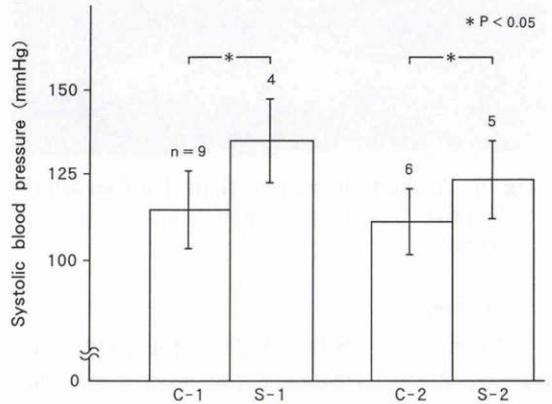


Fig. 4 Systolic tail arterial pressure in four groups. Other explanations are the same as in Fig. 3.

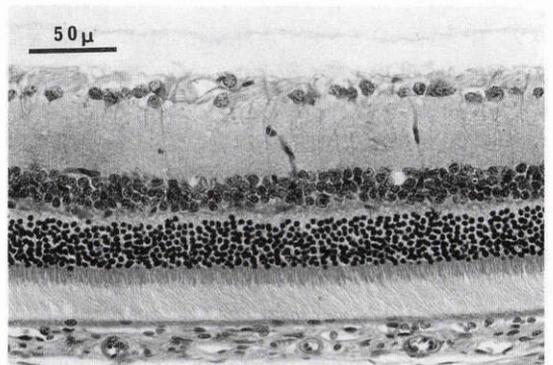


Fig. 5 A light micrograph of the retina and the choroid after period of 25 weeks inhalation. (Hematoxylin and eosin stain, ×220)

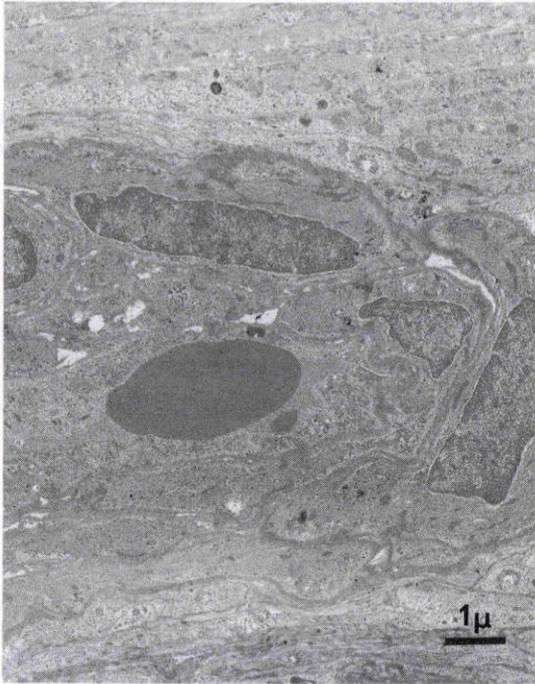


Fig. 6 An electron micrograph of choroidal arteriole after period of 25 weeks inhalation. ( $\times 7,000$ )

#### 4. その他

体重については、S-1群、S-2群の体重は $419 \pm 18g$ 、 $444 \pm 24g$ であり、対照群のC-1群、C-2群の $516 \pm 36g$ 、 $544 \pm 40g$ に比べて有意に体重が少なかった ( $p < 0.001$ )。

### IV 考 按

喫煙は動脈硬化の有力なリスクファクターとされており、中大動脈のアテローム性硬化を介して脳血管障害、虚血性心疾患と深く関連している。細小血管に対してその影響は明らかではないが、長期喫煙が気管、食道、膵臓などの器官の細動脈壁の線維性肥厚を促進する<sup>8)</sup>ことが知られ、また喫煙習慣のある母親から生まれた新生児の臍帯動脈には血管内皮の障害が認められており<sup>9)</sup>、脈絡膜血管のような細動脈においても喫煙の動脈硬化への関与が疑われる。

今回の実験では実験用吸入装置 Hamburg II<sup>®</sup>の使用により、タバコを間歇的に吸入して新鮮な主流煙を連続的に作り出すことが可能になり、またラットの鼻先のみに主流煙を暴露させて吸入させることができた。難波、奥ら<sup>13)</sup>の報告においてはタバコ煙は副流煙

であり、今回はヒトの喫煙状態により類似したタバコ煙暴露を行なうことができたと考える。しかし、脈絡膜血流量に有意の変化を認めなかったこと、また脈絡膜に組織学的変化を認めなかったことより、喫煙が脈絡膜の循環障害を惹起することは明らかにすることはできなかった。しかし血圧の軽度の上昇を認めたことより、血流量は維持されているが血管抵抗は増大していることが推測された。

この抵抗の増大の原因として血管収縮、また血液成分の変化などが考えられる。まず血液成分の変化であるが、長期にわたる喫煙の影響として多血症、赤血球変形能の低下、血小板の凝集能の上昇といった血液成分の変化が知られている。動脈硬化のような血管自体の変化だけでなく、このような変化も循環障害を来す要因の一つであり<sup>10)</sup>、今回の実験でも血管抵抗の上昇に寄与している可能性があると思われた。

次に血管収縮についてであるが、長期間の喫煙の冠循環器系に与える影響は主にニコチンによるものとされている<sup>11)</sup>。今回血流量の測定は、喫煙負荷終了5、6時間後に行なっており、喫煙により摂取されるニコチンの半減期は約40分であるので、測定時には喫煙による急性期の影響は無視できると考えられ、血管収縮による慢性的な抵抗の増大があることが疑われる。喫煙負荷後の急性期にみられる脈絡膜組織血流量の一過性の減少は、交感神経を介しての血管収縮によると考えられている<sup>4)</sup>が、今回の実験においても急性期と同様に交感神経の関与により血管収縮が起こっている可能性は否定できない。高血圧自然発症ラットにおいて、高血圧発症初期には血管抵抗は増大しても血流量は保たれているが、高血圧発症後長期になると血流量が減少する事が証明されている<sup>12)</sup>。また高血圧の発症初期においては交感神経因子が関与しているが、血管壁の器質的変化が進行すると、神経の関与は少なくなり組織学的変化により高血圧が維持されると考えられている<sup>13)</sup>。今回の実験では血圧の上昇は軽微であり、このような高血圧モデルを適用するのは困難であるが、今回の実験モデルの変化は血流量減少の前段階であったと考えることも可能である。今後より長期の喫煙負荷、また他の動脈硬化の危険因子の負荷を併せて行なえば、器質的変化を認め、血流量の減少を確認することができるかもしれない。

以上、今回の実験で脈絡膜血流量の減少は認められなかった。しかし、喫煙と動脈硬化は深く関連しており、循環障害の誘因となることは強く疑われる。今後、

ヒトの喫煙状態により類似した長期のモデルの作製、循環動態の評価方法の検討により喫煙の眼循環に与える影響が更に明らかにされると思われる。

稿を終えるにあたり御懇意なる御指導と御校閲をいただきました松尾信彦教授に深謝致します。また御協力いただいた教室の諸兄姉に感謝致します。

本研究には文部省科学研究費補助金(課題番号62480364)、研究代表者松尾信彦の補助を受けた。付記して感謝の意を表する。

本論文の要旨は第94回日本眼科学会総会で報告した。

#### 文 献

- 1) 難波龍人: 長期タバコ喫煙のラット視覚毒性. 日眼会誌 91: 801-806, 1987.
- 2) 豊永直人, 安達恵美子, エリーゼ中内, 他: 煙草煙暴露の視覚に対する影響. あたらしい眼科 4: 669-672, 1987.
- 3) 奥 英弘, 福島一哉, 佐古博恒, 他: タバコ喫煙の視覚毒性. 日眼会誌 93: 617-624, 1989.
- 4) 井上 康: 喫煙の脈絡膜循環に及ぼす影響. 第1報. 吸入直後の変化. 日眼会誌 89: 1236-1241, 1985.
- 5) 原 和之: 喫煙の眼循環に与える影響. 第1報. 吸入直後の網膜循環の変化. 眼紀 42: 263-267, 1991.
- 6) 井上 康: 喫煙の脈絡膜循環に及ぼす影響. 第3報. ニコチン長期投与後の変化. 日眼会誌 90: 1356-1360, 1986.
- 7) 高橋節夫: 脈絡膜組織血流量に関する研究. 第1報. 正常眼について. 眼紀 32: 510-519, 1981.
- 8) Auerbach O, Hammond C, Garfinkel L: Thickening of walls of arterioles and small arteries in relation to age and smoking habits. N Engl J Med 287: 980-984, 1968.
- 9) Asmussen I, Kjeldsen K: Intimal ultrastructure of human umbilical arteries. Observation on arteries from newborn children of smoking and nonsmoking mothers. Circ Res 36: 579-589, 1975.
- 10) 堀内二彦: 微小循環とは. 眼科 31: 1177-1181, 1989.
- 11) Su C: Actions of nicotine and smoking on circulation. Pharmacol Ther 17: 129-141, 1982.
- 12) 藤本伸一: 実験的高血圧における脈絡膜循環の研究. 第2報. 高血圧ラットの脈絡膜組織血流量. 日眼会誌 90: 1203-1210, 1986.
- 13) Yamori Y: Neural and non-neural mechanisms on spontaneous hypertension. Clin Sci Mol Med 51: 431-434, 1976.