喫煙による血液異常：骨髄異形成症候群との関連について

新潟大学医療技術短期大学部衛生技術学科
高橋　益広・寺尾亜陽佳・村田　真理・重野　直也

新潟大学医学部第一内科
高橋　英伸・黒羽　高志・増子　正義・鈴木　訓充
古川　達雄・成田美和子・小池　　正・相澤　義房

Hematological Abnormalities Caused by Smoking : the Association with Myelodysplastic Syndrome

Masuhiro TAKAHASHI, Ayaka TERAO, Mari MURATA and Naoya SHIGENO

Department of Medical Technology, College of Biomedical Technology, Niigata University

Hidenobu TAKAHASHI, Takashi KUROHA, Masayoshi MASUKO, Noriatsu SUZUKI, Tatsuo FURUKAWA, Miwako NARITA, Tadashi KOIKE and Yoshifusa AIZAWA

First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

The analysis on the association of smoking with hematological findings demonstrated remarkable increases of leukocyte counts, mean corpuscular hemoglobin, and mean corpuscular volume in smokers. Although it is believed that smoker's polycythemia is caused by oxygen-deficiency induced hypererythropoietinemia, an increase of erythrocyte counts was not demonstrated in the present study. Thinking our data together with the previous reports concerning the impairment of erythrocyte functions such as deformability in smokers, the appearance of macrocytosis was considered to be due to intrinsic abnormality of erythrocytes in smokers. The previous reports concerning abnormal leukocyte function in smokers

Reprint requests to: Masuhiro TAKAHASHI, Department of Medical Technology, College of Biomedical Technology, Niigata University, 2-746, Asahimachi, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通2-746
新潟大学医療技術短期大学部衛生技術学科
高橋益広

elicited the idea that increased leukocytes may be also involved in intrinsic abnormality. The abnormalities spreading to both erythrocytes and leukocytes in some of smokers were thought to be derived from pluripotent stem cells. Recent reports concerning high incidence of myelodysplastic syndrome in smokers and macrocytosis as the initial sign of myelodysplastic syndrome, together with our data of macrocytosis in smokers, suggest the progression of some smokers with macrocytosis to myelodysplastic syndrome.

Key words: smoking, leukocytosis, macrocytosis, myelodysplastic syndrome
喫煙，白血球増加症，大赤血球症，骨髄異形成症候群

はじめに

喫煙者は非喫煙者に比し，白血球数が増加するとともに，ヘマトクリット値が上昇し，動脈硬化を促進し，ひいては末梢血管の閉塞性病変の原因になると考えられている[1]．

最近 Nisse らは，骨髄異形成症候群（MDS）と関連する環境要因を分析したところ，喫煙者および喫煙既往者においてコントロール群に比し有意に高い MDS の発症が観察されたと報告している[2]．一方，Anttila らは，FAB 分類で MDS と診断できない老人の特発性大赤血球症（idiopathic macrocytosis）8例中7例において，遺伝子の過剰メチル化，染色体異常，赤芽球系前駆細胞のコロニー形成異常などの血液幹細胞の異常を示す所見が認められたと報告しており[3]，大赤血球症（macrocytosis）と血液細胞のクローナルな異常，ひいては腫瘍化との関連性を指摘している．Dohy らは，化学療法および放射線治療後に発症した13例の2次性 MDS 症例の発症様式を観察し，その6例においては初発所見として貧血の出現前に macrocytosis が認められ，また5例においては初発所見が大球性貧血であったと報告している[4]．これらの所見は，原因不明と考えられていた macrocytosis の一部に MDS ひいては急性骨髄性白血病に進展する症例が存在する可能性を示唆している．

今回我々は，白血球数，および赤血球数と赤血球恒数に対する喫煙の影響について検討した．白血球数は従来の報告のごとく喫煙者で増加し，1日当たりの喫煙本数，喫煙年数，喫煙係数（1日当たりの喫煙本数×喫煙年数）など喫煙の各要素と有意の正の相関を示した．一方，赤血球数については，有意差はないがむしろ負の相関を示す傾向が認められた．しかし，平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）と平均赤血球容量（MCV）の両者においては，喫煙の各要素とも有意な正の相関が認められ，喫煙により macrocytosis が引き起こされると考えられた．macrocytosis が造血異常の初発所見となりうることを考えれば，この成績は喫煙と MDS の発症を結びつける架け橋となる所見と考えられた．

対象と方法

対象は同じ職場の非喫煙者98名と喫煙者136名の男性である．この136名は，質問用紙への記載，問診，診察，検尿，血液検査，生化学検査，胸部および胃十二指腸レ線，心電図などにより病気が明かとなった場合は除外した後での対象者数である．年齢は非喫煙者24～59歳（平均：45.3才，中央値46才），喫煙者21～57才（平均：42.9才，中央値43.5才）であった．喫煙者の1日当たりの喫煙本数は5～60本（平均：21.8本，中央値20本）であった．喫煙期間は2～40年（平均：22.5年，中央値22年）であった．喫煙係数は25～1,600（平均：505，中央値445）であった．非喫煙者と喫煙者において，自動血球計数器 E-3000（東亜―シスメックス，神戸）により白血球数，赤血球数，ヘモグロビン値（SLS 法），ヘマトクリット値を算定し，赤血球恒数として MCH，MCV を求めた．喫煙者で白血球の増加した8例においては，自動白血球像分析装置マイクロックス（オムロン，東京）を用いて白血球分画を算定した．非喫煙者および喫煙者における白血球数，赤血球数，ヘモグロビン値，ヘマトクリット値，MCH，および MCV の有意差検定は Student's t-test で行った．喫煙に関する各項目と白血球数，赤血球数，ヘモグロビン値，ヘマトクリット値，MCH，および MCV の間の相関関係については散布図より相関係数（r）と危険率（p）を求めた．Student's t-test および相関関係においては，$p<0.05$ を有意とした．

結　　果

白血球数については非喫煙者の平均±標準偏差は 5,440±970/μl，喫煙者では 6,890±1,820/μl であり，明か

な有意差が認められた（p<0.001）．赤血球数については非喫煙者の平均±標準偏差は $4.89\times10^6\pm0.37\times10^6/\mu l$，喫煙者では $4.88\times10^6\pm0.34\times10^6/\mu l$，であり，差は認められなかった．ヘモグロビン値については非喫煙者の平均±標準偏差は 15±0.9 g/dl，喫煙者では 15.4±0.9 g/dl であり，明かな有意差が認められた（p=0.001）．ヘマトクリット値については非喫煙者の平均±標準偏差は 45.7±2.6％，喫煙者では 47.4±2.6％であり，明かな有意差が認められた（p<0.001）．MCH については非喫煙者の平均±標準偏差は 30.6±1.7 pg，喫煙者では 31.9±1.6 pg であり，明かな有意差が認められた（p<0.001）．MCV 値については非喫煙者の平均±標準偏差は 93.4±4.7 g/dl，喫煙者では 97.6±4.3 g/dl であり，明らかな有意差が認められた（p<0.001）（**表 1**）．

白血球数に対する 1 日当たりの喫煙本数，喫煙期間および喫煙係数の相関関係については，喫煙本数とは r=0.505（p<0.001），喫煙期間とは r=0.456（p=0.001），

表 1　非喫煙者，喫煙者における各検討項目の平均，標準偏差，中央値と Student's t-test による有意差検定

検討項目	統計	非喫煙者	喫煙者	Student's t-test
対象者（人）		98	136	
年令（才）	範囲	24～59	21～57	
	平均±標準偏差	45.3±7.9	42.9±8.1	p=0.019
	中央値	46	43.5	
喫煙本数/日	範囲	0	5～60	
	平均±標準偏差	0	21.8±8.9	
	中央値	0	20	
喫煙期間（年）	範囲	0	2～40	
	平均±標準偏差	0	22.5±8.2	
	中央値	0	22	
喫煙係数	範囲	0	25～1,600	
	平均±標準偏差	0	505±301	
	中央値	0	445	
白血球数（/μl）	範囲	3,600～7,900	3,600～12,500	
	平均±標準偏差	5,440±980	6,890±1,820	p<0.001
	中央値	5,300	6,500	
赤血球数（$\times10^6/\mu l$）	範囲	4.22～6.18	4.14～5.67	
	平均±標準偏差	4.89±0.37	4.88±0.34	p=0.838
	中央値	4.84	4.83	
Hb（g/dl）	範囲	13.4～17.4	13.4～17.8	
	平均±標準偏差	15±0.9	15.4±0.9	p=0.001
	中央値	14.9	15.3	
Ht（%）	範囲	41.1～54.2	41.4～54.2	
	平均±標準偏差	45.7±2.6	47.4±2.6	p<0.001
	中央値	45.6	46.9	
MCH（pg）	範囲	25.4～34.5	28～37.1	
	平均±標準偏差	30.6±1.7	31.9±1.6	p<0.001
	中央値	30.7	31.8	
MCV（fl）	範囲	80.3～105	4.14～5.67	
	平均±標準偏差	93.4±4.7	97.6±4.3	p<0.001
	中央値	93.8	97.5	

および喫煙係数とは r=0.507（p<0.001）とすべての項目について，相関係数0.5前後で，有意な正の相関が認められた（**図 1**）．赤血球数との相関関係については，1日当たりの喫煙本数とは r=0.065（p=0.350），喫煙期間とは r=0.118（p=0.089），および喫煙係数とは r=0.132（p=0.057）であり，有意差はないが喫煙係数との関係で弱い負の相関傾向を示した（**図 2**）．ヘモグロビン値との相関関係については，1日当たりの喫煙本数とは r=0.172（p=0.013），喫煙期間とは r=0.177（p=0.011）および喫煙係数とは r=0.104（p=0.136）であり，喫煙本数と喫煙期間においては相関係数0.172～0.177と相関は弱いが正の相関関係を示した（**図 3**）．ヘマトクリット値との相関関係については，1日当たりの喫煙本数では r=0.232（p=0.001），喫煙期間とは r=0.228（p=0.001），および喫煙係数とは r=0.171（p=0.015）であり，喫煙本数と喫煙期間および喫煙係数のいずれにおいても，相関係数は0.171～0.232と相関は弱いが有意な正の相関を示した（**図 4**）．MCH との相関関係については，1日当たりの喫煙本数とは r=0.328（p<0.001），喫煙期間とは r=0.356（p<0.001），および喫煙係数とは r=0.338（p<0.001）であり，喫煙本数と喫煙期間および喫煙係数のいずれにおいても，相関係数0.328～0.356で有意な正の相関を示した（**図 5**）．MCV との相関関係については，1日当たりの喫煙本数とは r=0.405（p<0.001），喫煙期間とは r=0.456（p<0.001），および喫煙係数とは r=0.418（p<0.001）であり，喫煙本数と喫煙期間および喫煙係数のいずれにおいても，相関係数0.405～0.456で有意な正の相関を示した（**図 6**）．8人の白血球増加症（平均±標準偏差：10,725±819/μl）を示した喫煙者において白血球分画を検討したところ，桿状核球2.4±1.5％，分節核球46±4.6％，リンパ球44±2.9％，単球4.9±1.7％，好酸球2.6±2.3％，好塩基球0.3±0.5％であり，特定の分画の増減は認められなかったが，このことは分画の割合の多い分節核球とリンパ球の両分画の増加が示唆された（**表 2**）．

考　　察

我々は，喫煙と血液検査所見との関連について，同一職場の男性を対象として，質問用紙への記載，診察，血液検査などを行い解析した．喫煙の内容については質問用紙への記載により情報を得たが，回答についての不完全さは否定できない．しかし，職場の男性全体としては6割以上が喫煙者であり，禁煙の働きかけが乏しい職場環境であるため，喫煙を過小評価して記載する傾向は少ないと考えられた．また，喫煙既往者については特別な扱いをしなかったために，非喫煙者として処理されている．それにも関わらず，白血球数，ヘモグロビン値，ヘマトクリット値，MCH，MCV においては明かな相関が認められた．

従来の報告と同様，喫煙により白血球数は有意に増加した．喫煙による白血球増加症の詳しい機序については明かでない．一部には喫煙が誘因となった慢性気管支炎の存在が想定されているが，今回の検討では問診，診察により明かな気管支炎を有する例は含まれていない．喫煙の気相成分に含まれるニトロサミンなどの有害物質や粒子相成分に含まれるベンゾピレン，ニコチンなどの有害物質などによる白血球造血もしくは体内の白血球分布に対する直接作用や，ニコチンのカテコールアミン遊離作用による白血球の辺縁プールから循環プールへの移動などが白血球増加の原因として考えられる．また喫煙は，白血球数を増加するだけでなく，白血球の変形能を阻害するとともに[5]，白血球の凝集能を亢進することが報告されており[6]，動物実験では白血球の血管内皮細胞への粘着を引き起こすことが明らかにされている[7]．これらの所見は，喫煙による白血球の増加とともに，喫煙が誘因となる動脈硬化症および末梢血管の閉塞性病変の発症に深く関与しているものと考えられる．また喫煙者では，白血球遊走能の低下が認められることより[8]，非喫煙者に比し易感染性があるのかもしれない．

赤血球に対しては，喫煙により有意差はないが低下する傾向が認められた．一方，ヘモグロビン値とヘマトクリット値は，従来の報告の如く，喫煙により有意に増加が認められた．当然の如く，MCH，MCV は喫煙により明らかな増加を示し，喫煙により赤血球数は低下傾向を示すものの，1つ1つの赤血球は明らかに大型化し，ヘモグロビン含量も増加した．喫煙によるヘマトクリットの上昇は，喫煙により CO が血中に取り込まれ，Hb-CO の割合が上昇するためにヘモグロビンの酸素運搬が障害され，そのため組織が酸素欠乏の状態となり，腎からのエリスロポエチン産生が亢進することにより，赤芽球造血が刺激されることに加え，喫煙により循環血漿量が減少することの組み合わせで生じると考えられている[9]．この機序が正しいとすれば，組織の酸素欠乏によりエリスロポエチンの産生が亢進し，増加したエリスロポエチンが骨髄の赤芽球造血を刺激することになり，ビタミン B12 や葉酸欠乏のない通常の状態であれば，むしろ赤血球数の増加が表面に出て，経過とともに鉄欠乏状態となり MCH や MCV は低下するはずである．しかし実

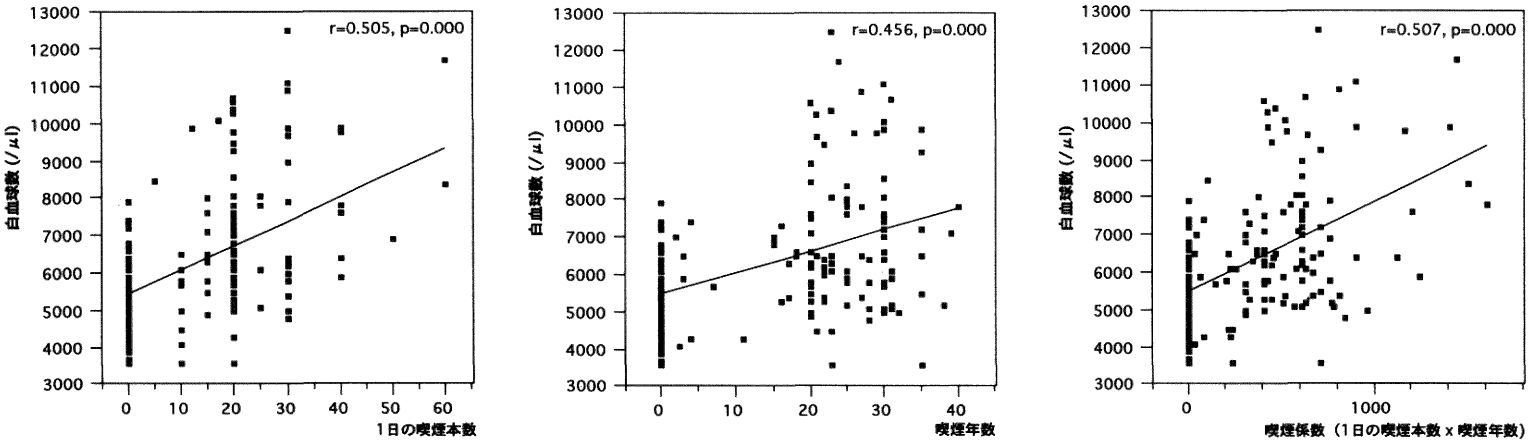

図 1　1日の喫煙本数，喫煙年数，喫煙係数（1日の喫煙本数×喫煙年数）と白血球数の散布図　r：相関係数，p：危険率

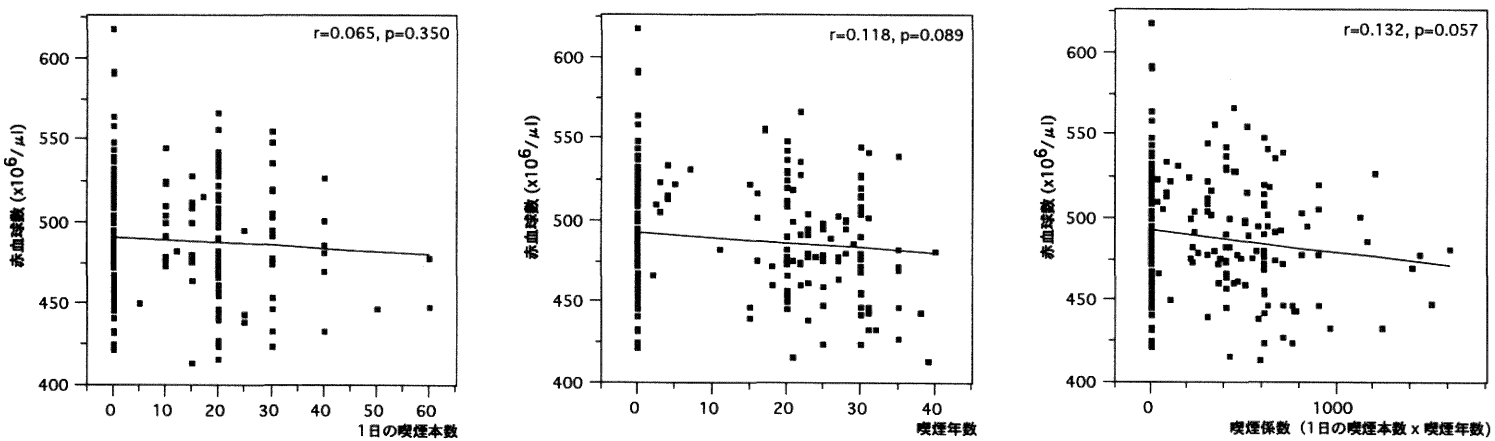

図 2　1日の喫煙本数，喫煙年数，喫煙係数（1日の喫煙本数×喫煙年数）と赤血球数の散布図　r：相関係数，p：危険率

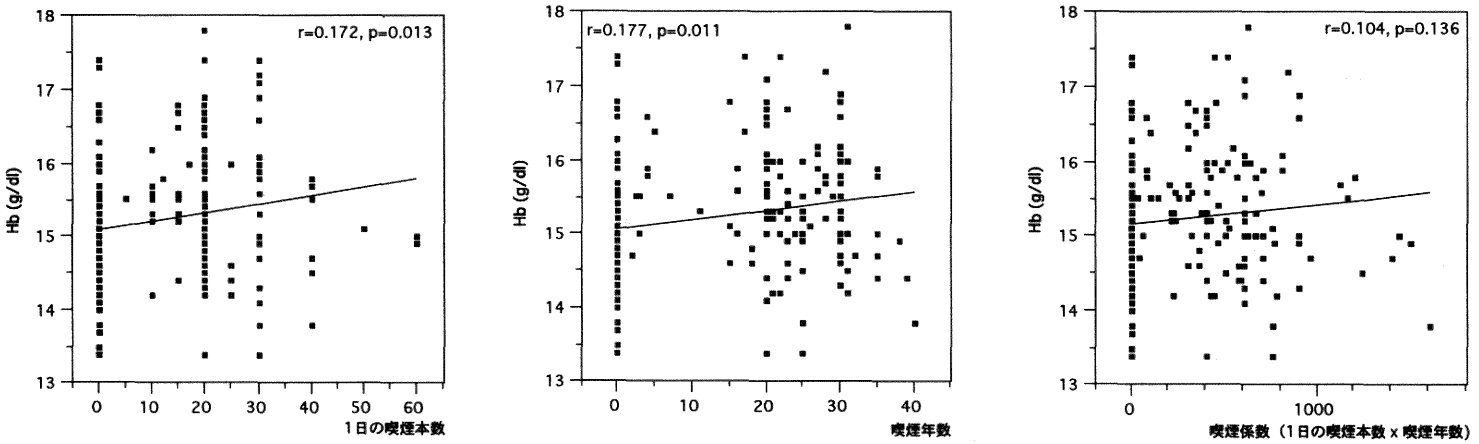

図 3　1日の喫煙本数，喫煙年数，喫煙係数（1日の喫煙本数×喫煙年数）とヘモグロビン値（Hb）の散布図　r：相関係数，p：危険率

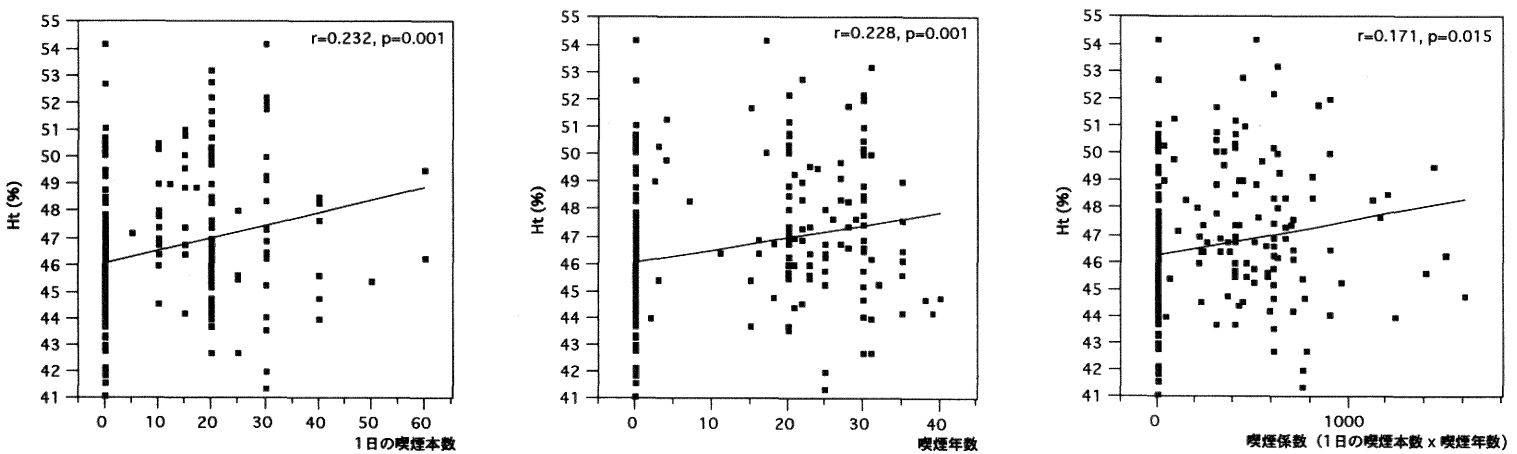

図 4　1日の喫煙本数，喫煙年数，喫煙係数（1日の喫煙本数×喫煙年数）とヘマトクリット値（Ht）の散布図　r：相関係数，p：危険率

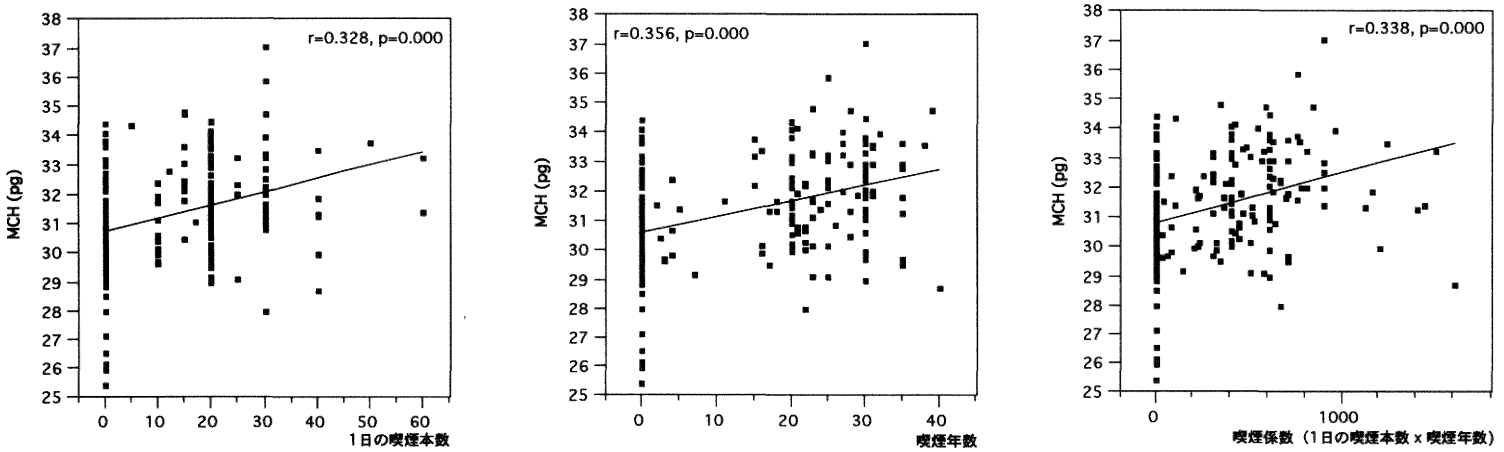

図 5　1日の喫煙本数，喫煙年数，喫煙係数（1日の喫煙本数×喫煙年数）と平均赤血球ヘモグロビン量（HCH）の散布図　r：相関係数，p：危険率

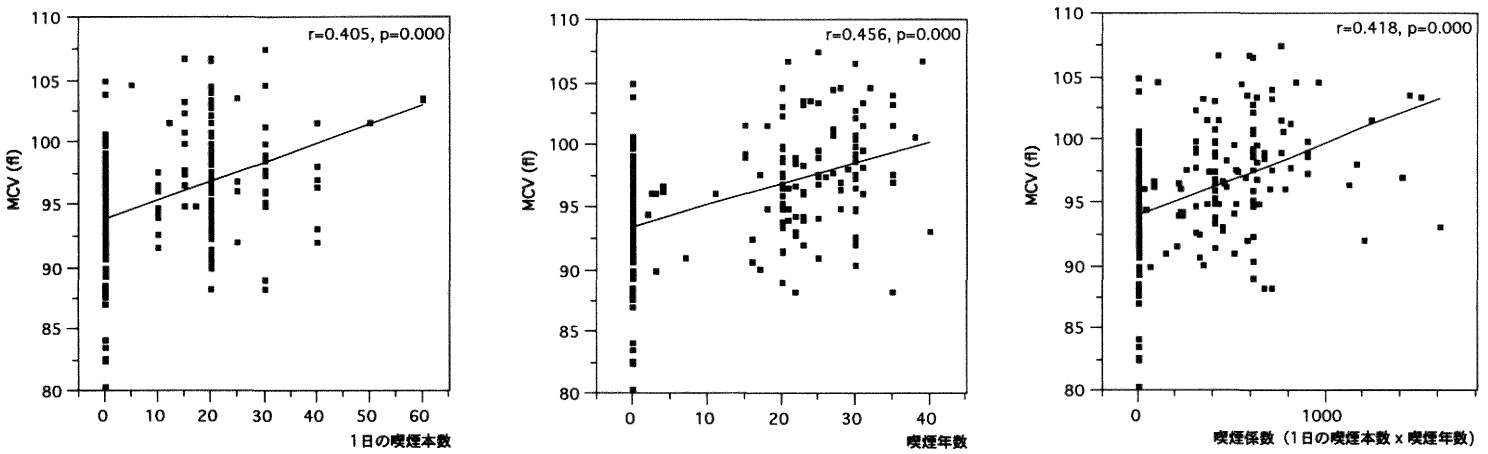

図 6　1日の喫煙本数，喫煙年数，喫煙係数（1日の喫煙本数×喫煙年数）と平均赤血球容積（HCV）の散布図　r：相関係数，p：危険率

表 2　白血球増加症がみられた8例の喫煙者における白血球分画

喫煙者	年令	喫煙本数	喫煙年数	喫煙係数	白血球数	桿状核球	分節核球	リンパ球	単球	好酸球	好塩基球
1	46	20	20	400	10,600	1	54	43	2	0	0
2	44	20	23	460	10,400	1	38	50	4	7	0
3	49	30	30	900	11,100	1	48	42	8	1	0
4	55	17	30	510	10,100	2	47	42	6	2	1
5	53	40	35	1,400	9,900	2	44	47	5	2	0
6	41	20	21	420	10,300	3	48	43	5	2	0
7	44	30	23	690	12,500	4	43	42	5	5	1
8	46	30	27	810	10,900	5	45	44	4	2	0
平均±標準偏差					10,725±819	2.4±1.5	46±4.6	44±2.9	4.9±1.7	2.6±2.3	0.3±0.5

際は，赤血球数はむしろ低下傾向にあり，MCH と MCV が明らかに増加する．従来の報告においても，喫煙によるヘモグロビン値やヘマトクリット値の上昇は記載されているが，赤血球数についてはほとんど言及されていない．すなわち，喫煙による赤血球の異常は，エリスロポエチンなどの造血因子のみが関与する量的な赤血球の異常ではなく，数は増えずに MCH や MCV が増加するという質的（内因的）な異常と考えられる．また喫煙は，赤血球のフィルター通過能（変形能）を障害することが明らかにされており[10]，これも赤血球の質的異常を示唆する所見である．喫煙の赤血球異常を内因的異常ととらえることにより，喫煙による白血球の増加および変形能の障害また凝集能や粘着能の亢進は単なる外因的な異常ではなく，喫煙により白血球の質的異常が引き起こされたものと考えることができる．このように，喫煙による血液障害においては，少なくとも赤血球系と白血球（顆粒球系）にまたがる質的異常が存在することは，多能性血液幹細胞の異常が関連していることが想定される．

喫煙による血液異常を有する例の一部においては，この段階で遺伝子や染色体の異常が存在しているのかもしれない．これらの例においては，macrocytosis を初発所見として造血障害が進行し[4]，結果的に MDS の病像をとるに至り，最終的には明かな急性白血病にまで進展するものがあるのかもしれない．実際既に，喫煙者では MDS の発症が有意に高いとの報告は[2]，この仮説を支持している．

ま　と　め

喫煙の血液検査所見に及ぼす影響を検討したところ，喫煙は白血球数を有意に増加するとともに，MCH，MCV の明らかな増加が認められた．赤血球数は有意ではないが，喫煙により減少傾向が認められた．喫煙によるヘモグロビン値やヘマトクリット値の増加は，喫煙による酸欠状態によりエリスロポエチンが産生され赤芽球造血を刺激するためとされている．しかし，エリスロポエチンによる刺激状態では，赤血球数の増加が前面に現れ，経過とともに鉄欠乏により小球性となるはずである．喫煙により白血球や赤血球の機能異常が引き起こされるとする報告がみられることもあり，喫煙による白血球増加と macrocytosis の出現は，白血球と赤血球に共通する血液幹細胞の異常に由来する可能性が考えられた．喫煙者における骨髄異形成症候群の発症率が有意に高いとする報告と，macrocytosis が骨髄異形成症候群の初発所見になりうるとの報告を考え合わせると，喫煙による造血障害を示す例の一部が骨髄異形成症候群へ進展する可能性が示唆された．

参　考　文　献

1) **Helman, N. and Rubenstein, L.S.**: The effects of age, sex, and smoking on erythrocytes and leukocytes. Am. J. Clin. Pathol., **63**: 35～44, 1975.

2) **Nisse, C., Lorthois, C., Dorp, V., Eloy, E., Haguenoer, J.M. and Fenaux, P.**: Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study. Leukemia, **9**: 693～699, 1995.

3) **Anttila, P., Ihalainen, J., Salo, A., Heiskanen, M., Juvonen, E. and Palotie, A.**: Idiopathic macrocytic anaemia in the aged : molecular and cytogenetic findings. Bri. J. Haematol., **90**:

797～803, 1995.

4) **Dohy, H., Genot, J.Y., Imbert, M., D'Agay, M.F. and Sultan, C.**: Myelodysplasia and leukaemia related to chemotherapy and / or radiotherapy—a heamatological study of 13 cases. Value of macrocytosis as an early sign of bone marrow injury. Clin. Lab. Haematol., **2**: 111～119, 1980.

5) **Drost, E.M., Selby, C., Bridgeman, M.M. and MacNee, W.**: Decreased leukocyte deformability after acute cigarette smoking in humans. Am. Rev. Resp. Dis., **148**: 1277～1283, 1993.

6) **Galante, A., Pietroiusti, A., Polucci, C., Carta, S., Benincasa, E., Magrini, A. and Domenici, B.**: Influence of acute and chronic smoking on leukocyte aggregation. Clinical Physiol. Biochem., **10**: 33～35, 1993.

7) **Lehr, H.A., Kress, E., Menger, M.D., Friedl, H.P., Hubner, C. and Arfors, KE. Messmer, K.**: Cigarette smoke elicits leukocyte adhesion to endothelium in hamsters : inhibition by CuZn-SOD. Free Radical Biol. Med., **14**: 573～581, 1993.

8) **Noble, R.C. and Penny, B.B.**: Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking young men. Infect. Immun., **12**: 550～555, 1975.

9) **Erslev, A.J.**: Secondary polycythemia. In : Beutler, E., Lichtman, M.A., Coller, B.S. and Kipps, T.J.(eds) Williams Hematology, 4th edition., New York : McGraw-Hill, Inc. 1995

10) **Landgraf, H., Ehrly, A.M., Saeger-Lorenz, K. and Fischer, G.**: Erythrocyte filtration and smoking. Scand. J. Clin.Lab. Inv. (Suppl), **156**: 199～201, 1981.

（平成９年２月６日受付）