

瞳孔に及ぼす喫煙の急性的影響

The Acute Effects on the Pupil Size  
due to Smoking

石垣尚男\* 宮尾 克\*\* 古田真司\*\*\*

Hisao.Ishigaki Masaru.Miyao Sinji.Furuta

Abstract

The purpose of this study was to investigate to acute effects on the pupil size due to smoking. Subjects were nine male students ( $3.7 \pm 1.74$  smoking exeperience year and  $17.2 \pm 9.46$  cigarettes/day). The smoking conditions were as follows: Subjects smoked every 30 seconds, and suction time was 2 secondes. Subjects smoked two cigarettes during ten minutes.

As a result, the pipil diameter reduced rapidly. The decreased size of pipil was approximatery 0.5~0.6mm (diameter). There were 7%~20% of individual difference among subjects as for reduction of pipil size, but the reduction were observed in all subjects. The pupil size did not recover to before smoking level during 20 minutes after smoking. The heart rate increased about 40% than before smoking level. The systolic blood pressure and the diastolic blood pressureincreased 10~5 mmHg respectively. The definit tendency,however,was not found in blood pressure result because of large individual difference. The peripheral blood flow volume decreased slightly and the peripheral skin temperature dropped about 0.6°C.

As a result of this study, it was speculated that the observation of pupil ronse is one of the effectual methods in acute effect due to smoking.

1. はじめに

喫煙による急性的な生理的機能変化には種々なものがある。なかでも最も顕著なものは心拍数の増加、血圧上昇などの循環器系の変化であり、主としてタバコ煙中に含まれるニコチンの薬理作用

によって生ずることがすでに浅野ら<sup>1)</sup>により明らかにされている。

喫煙が生体へさまざまな影響を及ぼすなかで、瞳孔への急性的影響の具体的な知見は明らかにされていない。ニコチンはコリン作動性に作用するので、瞳孔散大筋、括約筋への神経支配に及ぼす影響からみて、主として括約筋の収縮による縮瞳現象が推測される。

近年の瞳孔測定装置の進歩・開発で瞳孔反応は容易に観察できるようになった。本研究は、我々

\* 教養部

\*\* 名古屋大学（名古屋市）

\*\*\* 愛知教育大学（刈谷市）

が開発した瞳孔面積計を用いて、瞳孔に及ぼす喫煙の急性的な影響と、血中ニコチン濃度および循環器系の相互関係について明らかにし、瞳孔反応が喫煙の急性的影響の指標の一つとなり得るかを検討することが目的である。

## 2. 方法

### 2.1 被験者

フィルター付きシガレット（以下、タバコ）を喫煙（肺喫煙）する男子大学生9名である。被験者の平均年齢は $21.8 \pm 0.56$ 才、喫煙歴は $3.7 \pm 1.7$ 年、一日の喫煙本数は $17.2 \pm 9.46$ 本であった。常時、喫煙しているたばこの銘柄はマイルドセブンが3名、マイルドセブンライト2名、キャスター2名、ラーク1名、ラークマイルドが1名であった。

### 2.2 実験条件

実験開始に先立つ12時間以前から被験者に禁煙させた。実験室に入室後、30分以上の座位安静を保たせた。実験の順序はまず模擬喫煙、つづいて喫煙実験である。模擬喫煙は、点火していないマイルドセブンの10分間の吸引であり、その後、10分間の経過を観察した。

模擬喫煙の実験終了10分後から喫煙実験を開始した。喫煙はマイルドセブン2本（ニコチン量 0.9mg/本、タール量 14mg/本）を10分間吸引させ、その後の20分間の経過を観察した。吸引方法は座位安静の状態です30秒間に1回、吸引時間2秒のインターバルで、1本のタバコの2/3まで吸引させるものである。この方法で10分間に2本を吸引させた。吸引の深さは、各被験者が日常吸引している程度でおこなわせ、特に指定しなかった。模擬喫煙における吸引条件も喫煙実験と同様である。

長さ1.5mのビニール管を用いて、ビニール管の一端にタバコを、もう一端にはガラス管をつなぎ、これに吸い口をつけた。被験者が直接タバコに触れないように、験者はビニール管の一端を被験者の口元まで運び、吸引させた。タバコは被験者から離れた位置におき、副流煙が直接被験者に影響しないように配慮した。

### 2.3 測定項目

瞳孔径：Auto-Refractometer AR-1100 (NIDEK) に写し出される被験者の左眼画像を、Area-Analyzer(浜松フォトニクス)のモニター画面に、瞳孔部分は白に、瞳孔以外は黒く写し出し、白くスライスされた瞳孔部分のpixelの数をpersonal computerで1秒間に30回のサンプリングタイムでカウントした。あらかじめ直径5mmの正円のpixelの数を算出し、これをもとに瞳孔直径に換算した。測定時間は5secである。計150のデータを単純平均し、瞳孔直径とした。

心拍数：全自動血圧計 BP-103 (Nippon Colin)で1分ごとにカウントした。

血圧：収縮期血圧、拡張期血圧を全自動血圧計 BP-103 (Nippon Colin)で1分ごとにカウントした。

指先血流量：左手を机上的にのせ、左手第3指の中節部手背側の末梢血流量を熱勾配式組織血流量モニターBTG-42型(ハイトテクノロジ・サイエンス社)で測定した。記録計のグラフから面積測定器により5分間ごとの面積をもとめ、血流量を算出した。

指先皮膚温：左手を机上的にのせ、左手第2指の先端手掌側の末梢皮膚温をThermistor温度計(TAKARA工業)で1分ごとに測定した。

血中ニコチン濃度：喫煙終了後20分の時点で、左腕静脈から採血し静脈血中ニコチン濃度を測定した。

### 2.4 実験環境

実験期間中の室温は $27.1 \sim 30.5^{\circ}\text{C}$ 、湿度60%前後であった。実験中の温度変化がないようにエアコンディショナーを用いて配慮した。机上の水平面照度は500 lxで一定であった。

## 3. 結果

血中ニコチン濃度

喫煙終了後20分の時点での血中ニコチン濃度の平均は $14.11 \pm 6.56$  (ng/ml)であった。最低値は6 ng/ml、最高値は24ng/mlで血中ニコチン濃度の個人差は大きかった。

瞳孔

図1は瞳孔直径の推移である。図中に模擬喫煙および喫煙前値と各測定値との有意差を記した。対応のあるT-testで差の検定をおこなった(\* P < 0.05 \*\* P < 0.01)。模擬喫煙開始前の9名の瞳孔直径の平均は6.06mmであった。模擬喫煙によって徐々に瞳孔は縮瞳し、模擬喫煙終了時(図中の10分)では5.66mmに有意に縮瞳した。その後の瞳孔の変化はほとんどなかった。模擬喫煙の実験終了10分後から喫煙実験を開始した。

喫煙前の瞳孔直径の平均は5.84mmであった。瞳孔は喫煙により急激に縮瞳し、喫煙開始2分の時点では5.38mmとなり、0.46mm縮瞳し、4分では0.56mm縮瞳した。喫煙終了後も縮瞳は続き、終了後20分の時点での直径は5.40mmで、前値に戻っていなかった。

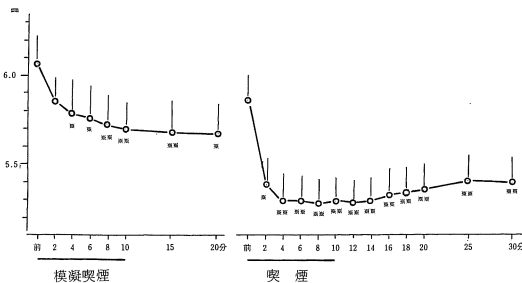


図1 瞳孔直径の推移 (9名の平均)

図2は9名の被験者の瞳孔の推移をそれぞれ前値を100%としたときの変化率で表したものである。図で明らかなように、模擬喫煙に比較して喫煙による変動のほうが個人間のバラツキが大きい。また、喫煙によって開始2分(4服)の時点では9名中、8名が縮瞳し、4分(8服)では全員が縮瞳した。縮瞳は全員喫煙終了後20分の時点まで続いた。もっとも縮瞳率が大きかった被験者は約20%、少なかったものは約7%で、喫煙による縮瞳には個人差が大きかった。

縮瞳率を、 $100 - (\text{前値を100\%としたときの実験開始から終了までの12回の変化率の平均})$ とし

て求め(以下の求め方も同じ)、血中ニコチン濃度との相関をみたものが図3である。血中ニコチン濃度と縮瞳率との間には $R=0.510$ の相関があったが、統計的に有意ではなかった。

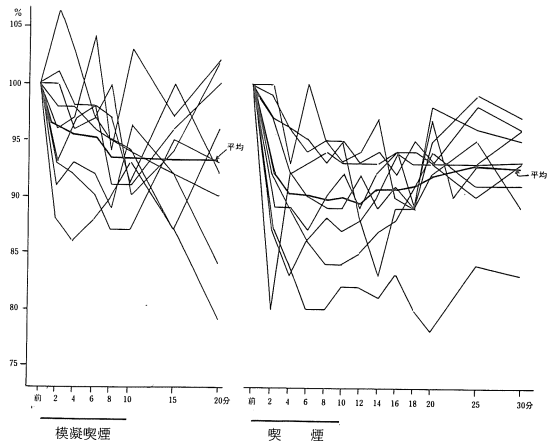


図2 模擬喫煙、喫煙の前値を100%としたときの瞳孔直径の個人差

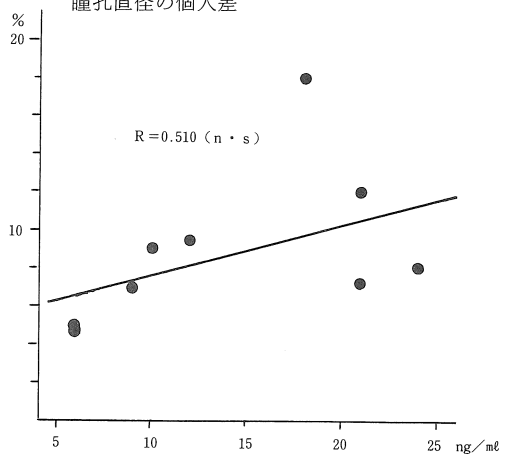


図3 血中ニコチン濃度と瞳孔縮瞳率の相関  
心拍数

図4は心拍数の推移である。模擬喫煙開始前の心拍数の平均は75.0拍/分であった。模擬喫煙によって心拍数はやや増加したが、増加は最大で8拍/分であった。喫煙開始前の心拍数は74.6拍/分であった。喫煙によって心拍数は急激に増加し、開始2分で93.1拍/分、4分で102.0拍/分となった。増加率はそれぞれ24.5%、36.8%であった。喫煙後、心拍数はやや減少したが、喫煙終了後20分の時点でも92.3拍/分であり、喫煙前に回復していなかった。また、血中ニコチン濃度と心拍数増加率の相関は $R=0.655$ であったが有意ではなかった。

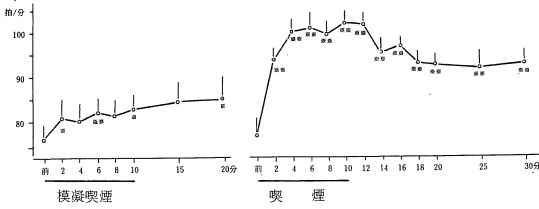


図4 心拍数の推移（9名の平均）

血圧

図5は収縮期血圧、拡張期血圧の変動である。模擬喫煙開始前の収縮期血圧は136.0 mmHg、拡張期血圧は78.0 mmHgであった。模擬喫煙によって、両血圧とも徐々に低下する傾向を示した。喫煙前の収縮期血圧の平均は128.2 mmHgであった。喫煙によって収縮期血圧は最大で10 mmHg程度上昇する傾向を示したが有意な差ではなかった。喫煙前の拡張期血圧は75.8 mmHgであった。収縮期血圧と同様に上昇する傾向があった。喫煙開始6分で85.9 mmHgとなり、約10 mmHgの有意な上昇を示した。しかし、喫煙中の両血圧の変動には個人差が大きく、被験者間に一定の傾向はみられなかった。また、血中ニコチン濃度と血圧増加率の相関は収縮期血圧  $R=-0.633$ 、拡張期血圧  $R=-0.416$ の相関があったが有意ではなかった。

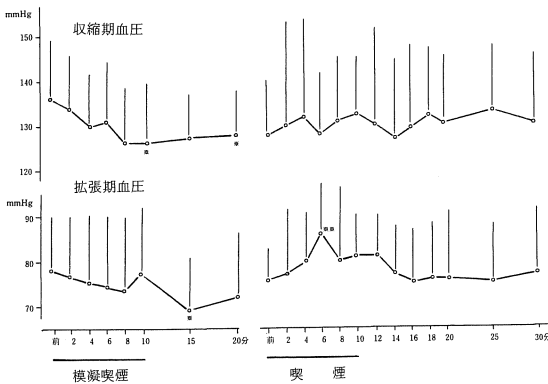


図5 収縮期血圧，拡張期血圧の推移（9名の平均）

指先血流量

模擬喫煙開始前の指先血流量（図6）の平均は19.56 ml/min/100gであった。模擬喫煙により指先血流量はわずかに増加した。喫煙前の血流量は20.83 ml/min/100gであった。喫煙によりごくわ

ずかに減少した。喫煙終了時点では19.9 ml/min/100gとなり、0.93 ml/min/100g減少したが、この差は有意ではなかった。終了後、血流は増加に転じ、喫煙終了後5分の血流量は20.32 ml/min/100gであり、この状態が実験終了まで持続した。血中ニコチン濃度と血流量減少率の相関は $R=0.074$ で相関はなかった。

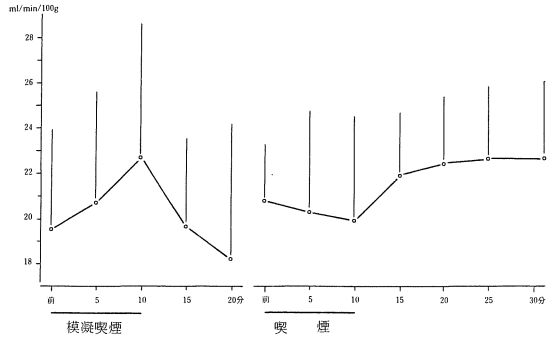


図6 指先血流量（左手第3指，中節部手背側）の推移（9名の平均）

指先皮膚温

図7は指先皮膚温の推移である。模擬喫煙前の皮膚温の平均は34.7℃であった。模擬喫煙によって皮膚温は徐々に上昇した。喫煙開始前の皮膚温の平均は35.2℃であった。喫煙開始によって皮膚温は低下し、2分では34.6℃となり0.6℃の有意な低下を示した。その後も喫煙中は徐々に低下した。喫煙終了後はやや上昇に転じたが、上昇はわずかであった。喫煙終了後10分の時点の皮膚温は34.7℃、20分でも34.7℃でともに前値に回復していなかった。血中ニコチン濃度と皮膚温低下率の相関は $R=0.141$ で有意な相関はなかった。

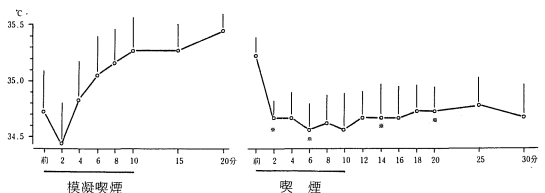


図7 指先皮膚温（左手第2指先端手掌側）の推移（9名の平均）

#### 4. 考察

タバコ煙に含まれる物質は口腔、気道、胃腸などの粘膜から吸収されるが、この際、肺胞内での吸収が最大である<sup>2)</sup>。タバコ煙中物質であるニコチンは血液を介してほとんどの臓器・組織に分布すると考えられている。喫煙時のニコチンの吸収はきわめて迅速で、Issac<sup>3)</sup>らによれば、喫煙（肺喫煙）開始第1服の30秒後にはすでに静脈血中のニコチンレベルの上昇が認められ、1本のたばこを吸引した後、10分以内にニコチンレベルはピークに達するという。これに対して、ニコチンの静脈血中半減期は約30分以内であると推定<sup>3)</sup>されており、急激な吸収にくらべ血中からの消失は徐々である。

通常の紙巻タバコ1本の血中ニコチン濃度は10~50 ng/mlにあるとされている<sup>3)4)</sup>。本実験でのタバコはマイルドセブン（ニコチン量 0.9mg/本、タール量 14mg/本）でこれを10分間に2本吸引するものであった。その結果、喫煙終了20分後の静脈血中のニコチン濃度は $14.11 \pm 6.56$  (ng/ml)であった。Issac<sup>3)</sup>、Armitage<sup>4)</sup>の結果、および半減期を勘案すると、得られたニコチン濃度はほぼ妥当なものと考えられる。しかし、最低値は6ng/ml、最高値は24ng/mlで個人差が大きかった。これは、吸引の深さや強さが被験者間で異なるためであろうと考えられる。

ニコチンの薬理作用によってさまざまな生理機能の変化が生じる。ニコチンは末梢自律神経の神経節に作用し、その末梢の支配臓器に刺激効果を起こし、末梢自律神経系に対し初期興奮、ついで抑制という二相性の効果がある<sup>5)</sup>。具体的な現象としてもっとも顕著なものは循環器への影響である。循環器系への影響はすでに浅野<sup>6)</sup>、Herxheimer<sup>7)</sup>によって明らかにされおり、本実験で得られた結果はこれまでの研究とほぼ同様の結果となっている。

浅野<sup>6)</sup>、Herxheimer<sup>7)</sup>によれば、心拍数の増加は喫煙1服後からすでに認められており、心拍数の増加率は10~40%の範囲である<sup>8)</sup>。本実験でも心拍数の急激な増加が全員に認められ、増加率の最大は約40%であった。また、有意ではなかったが、血中ニコチン濃度と心拍数の増加には正の相関が認められた。

収縮期血圧、拡張期血圧へ与える影響は明確ではなかった。喫煙による血圧上昇は、収縮期、拡張期それぞれ、10 mmHg前後および5 mmHg前後、率で10%前後、および5%前後上昇するとされている<sup>9)</sup>。本実験でもほぼ同じ程度の血圧上昇が認められた。しかし、喫煙による血圧上昇には個人差が大きかった。収縮期血圧が喫煙前より上昇し、しかも喫煙中、前値より高い血圧を持続した被験者は9名中3名で、他の6名は喫煙前より上昇、低下が交互に表れるなどの現象が認められ、反応は一定していない。これは拡張期血圧でも同様である。また、有意ではなかったが、血圧の上昇と血中ニコチン濃度には中等度の相関が認められ、心拍と同様に血圧の上昇の程度はニコチン濃度に依存していることが推測される。

末梢血流量は喫煙によって徐々に減少する経過をたどった。喫煙時の末梢血管収縮は微小循環系血管網における血行障害をもたらすことが観察されている<sup>9)</sup>。通常の紙巻タバコにより手指および足指への血流量は40~50%減少するという報告があり<sup>10)</sup>、これに較べ、本実験で得られた血流量の減少は最大で0.93 ml/min/100g、減少率は約5%で少なかった。また、被験者間の反応は一定せず、喫煙により血流量が減少したものは4名、不変2名で、3名はむしろ増加している。

末梢血流量の減少により、末梢の皮膚温が低下する。浅野<sup>6)</sup>は7服の喫煙により、指先皮膚温の3℃前後の低下を観察している。また村松<sup>11)</sup>はセブンスター2本の吸引によって1.9℃の低下を報告している。本実験での皮膚温低下は0.6℃程度の低下であり、これらに比較して少ない。喫煙による指先皮膚温の低下はニコチンに依存しており、その低下は吸入する深さが深いほど顕著である<sup>6)</sup>ことから、この得られた結果の違いは吸引の強さ・深さにも関係していることが考えられる。しかし、本実験で得られた血流量および皮膚温の低下率とニコチン濃度とは無相関であった。血流量の低下や皮膚温の低下の多少がニコチン濃度と量-反応関係があるかは今後の検討課題であろう。皮膚温の低下は喫煙後20分を経過しても前値に回復しておらず、長く持続することはこれまでの研究結果とほぼ同様であった。

さて、ニコチンの瞳孔への影響には異なる知見がある。Schaepi<sup>12)</sup>はブタの虹彩で、同じくS

chaepiら<sup>13)</sup>はネコの虹彩でニコチンによる縮瞳を報告している。一方、Jerryら<sup>14)</sup>はヒトの瞳孔が喫煙により約0.8mm散瞳したと報告している。また、Atkinsonら<sup>15)</sup>はネコの虹彩でニコチンによる散瞳を報告している。

虹彩には瞳孔括約筋 *M.sphincter pupillae*と散大筋 *M.dilatator pupillae*があり、括約筋は副交感神経、散大筋は交感神経支配で瞳孔の変動はこれらのバランスで決定される<sup>16)</sup>。また、近年、アドレナリン作動性神経の興奮により瞳孔散大筋の収縮と括約筋の弛緩が生じる結果、散瞳がおこり、一方、縮瞳は主にコリン作動性神経の興奮で括約筋が収縮することによりおこり、このとき同時に散大筋が弛緩し縮瞳を補助すると考えられている<sup>16)</sup>。また、ニコチンは自律神経系のうちコリン作動性に作用する。コリン作動系の伝達物質であるアセチルコリンは、その奏効する部位によってニコチン様作用とムスカリン様作用の両方を示す。ニコチンはニコチン様作用のみならずムスカリン様作用も示すとされている。ニコチンはコリン作動性に働くので基本的に瞳孔へは縮瞳作用を及ぼすと考えられる。

しかし、これまで喫煙によるヒトの瞳孔反応への具体的な知見はJerryら<sup>14)</sup>以外にはみあたらない。本実験結果は喫煙によって瞳孔は著明な縮瞳反応を示した。喫煙実験に先立つ模擬喫煙によっても瞳孔は縮瞳した。これは吸引動作の継続によって副交感神経支配が優位となり、その結果、括約筋の収縮が主となって縮瞳したものと考えられる。喫煙による縮瞳は急激で、喫煙開始から2分の時点(4服)で約0.5mm縮瞳し、4分(8服)では約0.6mmの縮瞳である。縮瞳反応は全員に認められ、しかも、喫煙終了後20分を経過しても全員、喫煙前に回復しないという持続性の強いものである。この縮瞳がニコチンの作用によることは、有意差はなかったが血中ニコチン濃度と縮瞳率に相関があったことから明らかであるが、その機序についてはここでは明らかにできない。

本実験で、縮瞳反応は全員に認められ、かつ持続時間が長く、血中ニコチン濃度と量-反応関係の傾向があったことから、瞳孔反応の観察は喫煙の急性影響の指標として有効と考えられる。

## 5. 要約

日常、タバコを喫煙する大学男子学生9名(喫煙歴 3.7±1.74年、喫煙本数 17.2±9.46/日)を対象にして、タバコ(マイルドセブン)を10分間で2本を吸引させ、瞳孔直径の変化を観察した。その他、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、末梢血流量、末梢皮膚温を観察した。その結果、瞳孔は喫煙により全員縮瞳した。縮瞳は9名の平均で約0.5~0.6mmで喫煙2分(4服)ですでに観察された。縮瞳は個人差が大きく、縮瞳率で7%~20%の範囲であった。縮瞳は喫煙後20分を経過しても持続していた。血中ニコチン濃度と縮瞳率には量-反応関係の傾向が認められた。

心拍数は喫煙により約40%増加した。また、収縮期血圧、拡張期血圧もこれまでの報告とほぼ同様の経過を示した。末梢血流量は喫煙によりわずかに減少し、喫煙終了後、増加に転じた。末梢皮膚温は低下した。皮膚温の低下は約0.6℃で、これまでの報告と較べて少なかった。

これらの結果から、瞳孔反応は喫煙による急性影響の有効な指標となり得るものと考えられた。

## 引用文献

- 1) 浅野牧茂 他: 喫煙の生理学的研究 - 喫煙による血液中 Nicotine量、血圧および心拍の変化、ならびにそれらにおよぼす治験薬GTの影響-、日新医学、48(1)、35-43、1961
- 2) Dalman, T., Edofors, M and Rylander, R.: Retention of cigarette smoke component in human lungs. Arch. Environ. Health, 17, pp746-748, 1968
- 3) Issac, P.F and Rand, M.J.: Cigarette smoking and plasma levels of nicotine. Nature, 236 pp308-310, 1972
- 4) Armitage, A.K., Dollery, C.T., George, C.F., Houseman, T.H., Lewis, P.J., and Turner, D.M.: Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. Brit. Med. J., 8, pp313-316, 1975
- 5) 柳田知司: ニコチンおよび喫煙の薬理、診断と

- 治療、Vol 46, No6, pp979-983, 1971
- 6) 浅野牧茂、大久保千代次、宮崎蔵敏：喫煙の健康青年男子心臓機能に及ぼす影響、日胸疾会誌、Vol 15, pp603-610
- 7) Herxheimer, A., Griffith, R.L., Hamilton, B and Wakefield, M : Circulatory effects of nicotine aerosol inhalation and cigarette smoking. *Lancet*, 7, pp754-755, 1967
- 8) 浅野牧茂：たばこ「環境大気汚染研究のための吸入実験」、河合清之・横山栄二編、ソフトサイエンス社、東京、1979
- 9) Asano, M and Branemark, P : Cardiovascular and microvascular responses to smoking in man. *Adv. Microcirc.* 3, pp125-158, 1972
- 10) Allison, R.D and Roth, G.M: Central and peripheral vascular effects during cigarette smoking. *Arch. Environ. Health*, 19, pp189-198, 1969
- 11) 村松常司ら：喫煙の循環器系の及ぼす急性影響について、愛知教育大学研究報告 Vol 36, pp123-131, 1987
- 12) Schaeppi, U and Dodd, M : Non-canglionic effects of nicotine in the pig iris sphincter. *Life sciences*, 4, pp1157-1160, 1965
- 13) Schaeppi, U., Dennison, B.L., Dodd, M : Non-ganglionic parasymphomimetic action of nicotine upon the isolated cat iris. *J. Pharmac and experimental Therap* 154, 2, pp216-223, 1966
- 14) Jerry, D., Anthony, J and Adams, B: The short term effects of smoking on ocular accommodation and pupil size. *J. American optometric association* 40, 5, pp528-53, 1969
- 15) Atkinson, R., Witt, D and Long, J.P : Mechanism of the sympathomimetic response of the cat iris. *J. Pharmac and experimental therapeutic* 147, 2, pp172-180, 1965
- 16) 岩崎雅行、猪俣 孟、吉富健志、伊藤祐之：虹彩および瞳孔の解剖と機能、神経進歩、Vol 29, No5, pp710-719, 1985  
(受理 平成3年3月20日)