

禁煙による冠予備能の改善効果

Impaired Coronary Flow Reserve Due to Long-Term Smoking Recovers After Quitting

田中 茂博
岡 由紀子
俵 穆子
定 利勝
吉良 有二

Takahiro TANAKA, MD
Yukiko OKA, MD
Ineko TAWARA, MD
Toshikatsu SADA, MD
Yuji KIRA, MD

Abstract

Cigarette smoking is a major risk factor for coronary artery disease. The present study examined whether impaired coronary flow reserve by smoking can be recovered by quitting.

Coronary flow velocity was measured by Doppler guide wire during coronary angiography and coronary flow reserve was determined by injecting 10 mg intracoronary papaverine in 45 patients who were present or former smokers. Twenty-three patients were smoking more than 800 cigarettes/day×years and 22 patients less than 800, and 13 patients had smoked more than 800 but had quit smoking at least for 5 years. None of the patients had any significant coronary stenosis in the left anterior descending artery where the Doppler probe was positioned, nor any coronary risk factors except smoking. Twenty-six non-smokers served as control subjects. There was no difference in the coronary flow reserve between controls and light smokers (3.3 ± 0.7 vs 3.3 ± 1.0), but it was significantly reduced in heavy smokers (2.6 ± 0.8) compared to controls or light smokers ($p < 0.05$, $p < 0.05$, respectively). There was no significant difference in coronary flow reserve between controls, light smokers and ex-smokers (3.3 ± 1.2).

These results suggest that the deteriorating effect on the coronary flow reserve by smoking is corrected after its cessation.

J Cardiol 1998; 31 (6) : 337-341

Key Words

Smoking, Coronary circulation, Doppler ultrasound, Coronary heart disease

はじめに

冠動脈末梢機能を反映する冠予備能は、喫煙¹⁾、高脂血症²⁾、糖尿病³⁾、高血圧⁴⁾などの冠危険因子の存在により低下することが報告されており、虚血性心疾患において心筋虚血閾値を低下させることが知られている。そのうちでも喫煙は冠危険因子の特に重要なものの一つであり^{5,6)}、心筋梗塞、突然死の頻度が高く、禁煙はその予防として重要視されている⁷⁾。しかし、禁煙の冠動脈硬化病変、および冠血流に与える影響についての報告は少ない。近年、ドップラーガイドワイヤーで、

観血的ではあるが、冠血流速および冠予備能の直接測定が可能となり、冠危険因子と冠予備能の関係について報告されている。今回我々は、ドップラーガイドワイヤーを用い、喫煙者と禁煙者における冠予備能を比較検討し、禁煙による冠予備能の改善効果を検討した。

対象と方法

1. 対象

冠動脈造影上、左前下行枝に有意狭窄を認めず、喫煙以外に、高血圧、高脂血症、糖尿病などの冠危険因子を有さない喫煙者 45 例を対象とした。陳旧性心筋梗

公立昭和病院 循環器科：〒187-8510 東京都小平市天神町 2-450

Division of Cardiology, Showa General Hospital, Tokyo

Address for reprints: TANAKA T, MD, Division of Cardiology, Showa General Hospital, Tenjin-cho 2-450, Kodaira, Tokyo 187-8510

Manuscript received January 7, 1998; revised April 16, 1998; accepted April 17, 1998

Table 1 Clinical characteristics

	Heavy smoker	Light smoker	Ex-smoker	Control	<i>p</i> value
Number	23	22	13	26	
Gender(male/female)	19/4	19/3	12/1	20/6	NS
Age(yr)	65±11	66±12	68±13	66±9	NS
mBP(mmHg)	92±10	96±16	94±20	93±17	NS
Heart rate(beat/min)	68±11	66±9	62±16	67±12	NS
APV(cm/sec)	17.3±6.2	15.3±8.7	20.4±8.0	19.6±9.5	NS
CFR	2.6±0.8*	3.3±1.0	3.3±1.2	3.3±0.7	<0.05

**p*<0.05 vs light smoker, control, and ex-smoker.

mBP=mean blood pressure; APV=averaged peak velocity before intracoronary papaverine injection; CFR=coronary flow reserve.

塞, 弁膜症, 拡張型・肥大型心筋症を有する症例は除外した。1日平均喫煙本数×喫煙年数を喫煙総量とし, 喫煙総量が800以上の23例(男性19例, 女性4例, 平均65±11歳)を多量喫煙群, 800未満の22例(男性19例, 女性3例, 平均66±12歳)を少量喫煙群とした。また, 喫煙総量が800以上で5年以上(平均7.3±1.7年)禁煙を継続している13例(男性12例, 女性1例, 平均68±13歳)を禁煙群, 冠危険因子を有さない非喫煙者26例(男性20例, 女性6例, 平均66±9歳)を対照群とした。

左前下行枝以外に有意狭窄を有する症例は, 上記4群でそれぞれ8例(35%), 10例(45%), 5例(38%)で, 対照群では0例であったが, いずれも左前下行枝から狭窄を有する冠動脈への側副血行は認めなかった。

途中で禁煙歴を有する症例, 紙巻以外の煙草, ニコチンカットフィルター使用例, 1日平均喫煙本数が10本以下の症例は除外し, 明らかに煙草1本当たりの吸煙量が少ない(いわゆる空ふかし)症例も除外した。検査について患者に説明し同意を得た。

2. 方 法

1) 冠予備能測定

通常の5F診断カテーテルによる冠動脈造影終了後, 左前下行枝に0.014インチのドップラーガイドワイヤー(Flowire: Cardiometrics, Mountain View, USA)を留置し, 冠血流速を連続記録した。血圧および心拍数も同時に記録した。塩酸パパペリン10mgを約10秒間で冠動脈に注入し, 冠予備能を測定した⁸⁾。冠予備能は塩酸パパペリン注入による最大冠動脈拡張時

の平均最大冠血流速(averaged peak velocity)を, 注入前のそれで除した値とした。

2) 血行動態測定

血圧は診断用カテーテルより冠動脈入口部の血圧を測定し, 平均血圧を求めた。血圧, 心拍数は塩酸パパペリン注入直前の安定した時点の値とした。

3) 検査前処置

検査24時間前より禁煙とし, 12時間前より硝酸薬, Ca拮抗薬は中止した。また, 検査前に鎮静剤は用いなかった。

4) 統計処理

値は全て平均±標準偏差で示した。群間の比較にはOne-way ANOVA検定を行い, Bonferroni処理を行った。*p*<0.05をもって有意差の判定とした。

結 果

塩酸パパペリン冠動脈内注入前の平均最大冠血流速は, 多量喫煙群, 少量喫煙群, 禁煙群, 対照群の順に, 17.3±6.2, 15.3±8.7, 20.4±8.0, 19.6±9.5 cm/secで, 各群間に有意差は認めなかった(Table 1)。塩酸パパペリンによる冠予備能はそれぞれ, 2.6±0.8, 3.3±1.0, 3.3±1.2, 3.3±0.7で, 多量喫煙群の冠予備能は他の3群に比し有意に低値であった(*p*<0.05)。また, 多量喫煙群以外の3群間には有意差は認めなかった(Fig. 1)。

年齢, 性差, および塩酸パパペリン冠動脈内注入前の平均血圧, 心拍数は, 多量喫煙群, 少量喫煙群, 禁煙群, 対照群の各群間に有意差は認めなかった。

一方, 喫煙総量と冠予備能の間には有意な負の直線

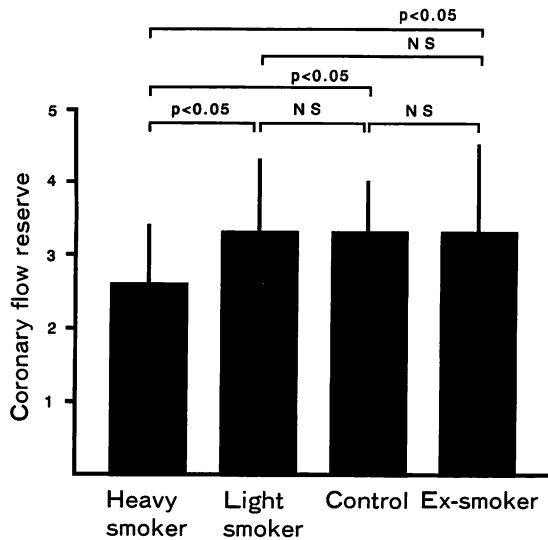


Fig. 1 Coronary flow reserve in four groups
 Coronary flow reserve in heavy smokers was significantly reduced compared with light smokers, controls and ex-smokers ($p < 0.05$, $p < 0.05$ and $p < 0.05$, respectively). However, there was no significant difference in coronary flow reserve between controls, light smokers and ex-smokers.

相関 ($r = -0.392$, $p < 0.01$) を認めた (Fig. 2)。また、喫煙年数と冠予備能の間には有意な負の直線相関 ($r = -0.413$, $p < 0.01$) を認めたが、1日平均喫煙本数と冠予備能の間には相関関係は認めなかった ($r = -0.078$, $p = NS$)。

以上より、喫煙総量が800以上の症例では、冠予備能は低下していたが、800未満の症例では低下していなかった。また、喫煙総量が800以上でも、5年以上禁煙した症例の冠予備能は、対照群と有意差は認めず、禁煙により冠予備能が改善する可能性が示唆された。

考 察

喫煙は冠動脈硬化の危険因子^{5,6)}であり、最近受動喫煙も冠動脈硬化を促進することが報告され⁹⁾、社会的問題として注目されている。超音波検査法で喫煙者の前腕動脈の内皮依存性血管拡張は障害され、特に喫煙総量が多いほど著明であることが報告されている¹⁰⁾。また、長期喫煙者において冠動脈の内皮障害を認め、冠動脈拡張障害をきたすことも報告されている¹¹⁾。一方、冠予備能は冠末梢動脈機能を反映し、その低下は末梢冠動脈拡張機能の低下を意味し¹²⁾、冠予備能の低下により虚血性心疾患では虚血閾値が低下する可能性が考えられる。以上より禁煙が冠予備能に与える影響

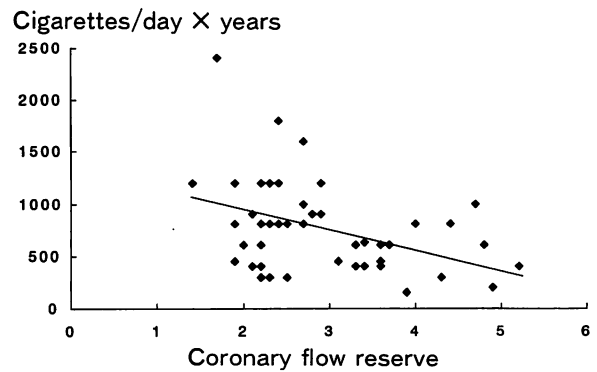


Fig. 2 Relationship between coronary flow reserve and history of cigarette smoking (cigarettes/day X years)
 There was a significant correlation between coronary flow reserve and history of smoking ($r = -0.392$, $p < 0.01$).

を検討することが重要と思われる、今回の研究を行った。今回の検討では対照群に比し、喫煙総量800未満の少量喫煙症例では冠予備能は変わらなかったが、800以上の多量喫煙症例での冠予備能は低下し、虚血閾値が低下する可能性が示唆された。一方、多量喫煙者でも、禁煙した症例の冠予備能は対照群と有意差がなく、冠予備能の改善が示唆された。これらの冠予備能の変化は、いずれの群においても塩酸パパベリン冠動脈内注入前の平均最大冠血流速、平均血圧、心拍数に有意差を認めず¹³⁾、また、冠動脈造影時に冠動脈内注入した硝酸薬により冠動脈は十分に拡張されていると考えられることから、塩酸パパベリンによる内皮非依存性の冠末梢動脈拡張障害が考えられた。

喫煙総量と冠予備能の間には負の直線相関を認め、冠予備能に有意差を認める喫煙総量のカットオフ値は800と考えられ、多量喫煙者と少量喫煙者を分類した。また、喫煙が冠予備能に与える影響として、1日の平均喫煙本数よりも、喫煙年数が重要な因子と考えられた。

今回の研究では5年以上(7.3 ± 1.7年)禁煙を続けた症例を対象としており、今後症例を増やし禁煙期間と冠予備能の関係についての検討が必要である。禁煙により冠予備能が改善する機序については詳細不明であるが、冠予備能の低下は、喫煙後に血中カテコールアミン^{14,15)}やニコチン^{16,17)}などの冠血管収縮物質が上昇することに起因し比較的早期に冠予備能が改善するのか¹⁸⁾、あるいは冠末梢血管の構築の変化などによる長期的変化なのかについては、今後検討する必要がある。

また、喫煙により冠動脈攣縮が誘発されるとの報告もあり¹⁹⁾、喫煙による冠予備能の低下が冠動脈攣縮によるものか、また禁煙により冠動脈攣縮が改善するかについても検討する必要がある。禁煙による内皮依存性の冠動脈拡張効果についても、アセチルコリン²⁰⁾などを用いた検討が必要と思われる。

喫煙は1回の吸入量、吸入回数といった喫煙方法が各個人ごとに異なることが考えられ、本研究では吸入量、吸入回数が明らかに少ない症例は除外してはいるが、本来の喫煙総量とは多少異なる可能性がある。また、受動喫煙が冠動脈硬化に影響を及ぼすことが報告されており⁹⁾、禁煙者においても、この影響について今後考慮する必要がある。

またドップラーガイドワイヤーは冠血流速の記録時、塩酸パパペリン冠注による冠拡張時に冠血流速のトレースが不十分で最大冠血流速の値が特定出来ないことがあるが、今回の検討では全例きれいにトレースされ、冠予備能値の信頼性は高いと思われる。

結 論

多量喫煙群では冠予備能は低下していたが、喫煙総量が多くても、禁煙群では対照群と冠予備能に有意差を認めず、禁煙による冠予備能の改善が示唆された。

虚血性心疾患において、喫煙総量が多い喫煙者では、冠予備能の低下により心筋虚血閾値を低下させる可能性があるが、禁煙によりその改善が期待された。

要 約

喫煙は冠動脈疾患の重要な危険因子の一つであり、禁煙はその予防として重要視されている。また喫煙により冠予備能が低下すると報告されているが、喫煙者の禁煙による冠予備能の変化について、十分な検討はなされていない。今回我々は、ドップラーガイドワイヤーを用いて喫煙者と禁煙者の冠予備能を測定し、禁煙による冠予備能の改善効果を検討した。

冠動脈造影上有意狭窄を認めず、喫煙以外に冠危険因子を有さない喫煙者45例を対象とし、1日平均喫煙本数×喫煙年数(喫煙総量)が800以上を多量喫煙群(23例)、800未満を少量喫煙群(22例)とした。喫煙総量が800以上で、5年以上禁煙した13例を禁煙群、また非喫煙者26例を対照群とした。通常の冠動脈造影終了後、左前下行枝にドップラーガイドワイヤーを留置し、塩酸パパペリン10mg冠注により冠予備能を測定した。

多量喫煙群、少量喫煙群、対照群、禁煙群の冠予備能はそれぞれ 2.6 ± 0.8 、 3.3 ± 1.0 、 3.3 ± 0.7 、 3.3 ± 1.2 であり、少量喫煙群、対照群、禁煙群に比べ多量喫煙群の冠予備能は有意に低値であったが($p < 0.05$)、禁煙群、少量喫煙群、対照群間には有意差を認めなかった。

喫煙総量が多い多量喫煙群では冠予備能は低下していたが、過去の喫煙総量が多くても、禁煙群では対照群と冠予備能に有意差を認めず、禁煙による冠予備能の改善が示唆された。

— J Cardiol 1998; 31 (6) : 337-341 —

文 献

- 1) Czernin J, Sun K, Brunken R, Böttcher M, Phelps M, Schelbert H: Effect of acute and long-term smoking on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1995; **91**: 2891-2897
- 2) Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M: Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996; **94**: 3232-3238
- 3) Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD: Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995; **91**: 635-640
- 4) 濱田希臣, 原 裕二, 重松裕二: 虚血性心疾患: 高血圧治療によりどこまで防げるか. *Cardiologist* 1996; **1**: 964-968
- 5) Weintraub WS, Klein LW, Seelaus PA, Agarwal JB, Helfant RH: Importance of total life consumption of cigarettes as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985; **55**: 669-672
- 6) Kannel WB: Contributions of the Framingham study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; **62**: 1109-1112
- 7) Lightwood JM, Glantz SA: Short-term economic and health benefits of smoking cessation: Myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1997; **96**: 1089-1096
- 8) Wilson RF, White CW: Intracoronary papaverine: An ideal coronary vasodilator for studies of the coro-

- nary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986; **73**: 444-451
- 9) Steenland K, Thun M, Lally C, Heath C Jr: Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996; **94**: 622-628
 - 10) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; **88**: 2149-2155
 - 11) Zeiher AM, Schächinger V, Minners J: Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; **92**: 1094-1100
 - 12) Klocke FJ: Measurements of coronary flow reserve: Defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation* 1987; **76**: 1183-1189
 - 13) Jones CJ, Kuo L, Davis MJ, Chilian WM: Regulation of coronary blood flow: Coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains. *Cardiovasc Res* 1995; **29**: 585-596
 - 14) Zhu BQ, Parmley WW: Hemodynamic and vascular effects of active and passive smoking. *Am Heart J* 1995; **130**: 1270-1275
 - 15) Gropelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G: Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after β -blockade and selective α_1 inhibition. *J Hypertens* 1990; **8**(Suppl 5): S35-S40
 - 16) Benowitz NL: Drug therapy: Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1318-1330
 - 17) Kaijser L, Berglund B: Effect of nicotine on coronary blood-flow in man. *Clin Physiol* 1985; **5**: 541-552
 - 18) 半田俊之介, 山崎 元, 大西祥平, 阿部純久, 石川士郎: 喫煙と Cardiovascular Disease の関連. *日胸疾会誌* 1991; **29**: 206-210
 - 19) 田辺直仁, 渡辺賢一, 草野頼子, 宮島静一, 鷲塚 隆, 堺 勝之, 柴 正美, 落合幸江, 佐藤 匡, 関 奈緒, 林 千治, 柴田 昭, 鈴木 宏: 冠攣縮性狭心症の危険因子としての喫煙, マグネシウム欠乏の意義について. *呼と循* 1996; **44**: 1293-1297
 - 20) Kelm M, Schrader J: Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Circ Res* 1990; **66**: 1561-1575