

喫煙、禁煙による心筋血流予備能、冠動脈内皮機能の検討

玉木 長良*、森田 浩一*

はじめに

喫煙は虚血性心疾患の危険因子のひとつである。その主たる原因は動脈硬化の進行、冠動脈血管内皮機能の低下、血流予備能の低下が考えられる。またさまざまな形で末梢動脈や冠動脈の血管内皮を障害することも知られている^{1)~5)}。これまで喫煙による末梢動脈の動脈硬化や血管内皮機能の障害についての検討には種々の非侵襲的計測法が利用されてきたが、冠動脈の循環障害については適当な非侵襲的計測法がなく、十分な検討がされていなかった。特に重症冠動脈疾患とは異なり、病気ではなく、経過観察のために繰り返し検査を行うことの多い喫煙者を対象とする場合には、非侵襲的でかつ高い精度の循環病態を把握できる検査が求められる。

ポジトロン断層撮影法 positron emission tomography (PET) は適切なトレーサを用いて臓器内の血流や代謝などを定量的に測定できる手法として注目されている^{6)~8)}。循環器領域のPETでは、安静時に対してATPやアデノシン負荷時の最大心筋血流量を測定し、安静時心筋血流量との比から心筋血流予備能を測定する。さらには寒冷刺激時の心筋血流量の反応性から冠動脈内皮機能を計測できるとされている。このようなPET計測を利用して、喫煙における心筋血流予備能の低下や冠血管内皮機能の障害についての報告が散見されるようになってきている⁹⁾¹⁰⁾。

我々は¹⁵⁰標識水を用いてPET検査を行なうことで、短時間に繰り返し心筋局所の血流量を計測する方法を応用した⁸⁾¹¹⁾¹²⁾。この方法を利用

してさまざまな虚血性心疾患例での心筋血流予備能と喫煙を含む冠動脈リスクとの関係を検討した。また慢性喫煙による冠動脈血管内皮機能の低下、さらには心筋血流予備能の定量的な解析を行い、禁煙効果の判定にも利用した。従って新しい角度から喫煙と虚血性心疾患へのリスクとの関連の模索や、適切な治療への指針にもなりうることを期待される。

PETによる計測法

前半の検討は虚血性心疾患が疑われて冠動脈造影検査を施行しえた74例を対象とした。またコントロールとして年齢の対応した健常人7例を対象とした。これらの症例については心筋血流予備能と定量的冠動脈造影所見、さらには種々の冠動脈リスク所見と対比した¹³⁾。

後半の検討では20-35歳の若年健常人の喫煙男性18名を対象とした。また非喫煙者12名はコントロール群として対象に加えた。被検者はあらかじめ検査の内容の説明を受けた後、北海道大学医学部医の倫理委員会で承認を受けた書類に文書で同意を得た上で検査を行なった。なお薬剤効果が十分あがるように、24時間以上カフェインを含む飲食を中止した。また喫煙者は喫煙による急性効果を除去するため、検査前最低4時間は禁煙とした¹⁴⁾¹⁵⁾。

まず安静時にPET検査台の上に上がり、吸収補正用のデータを得た。その後、¹⁵⁰標識一酸化酸素を吸入した後、血液プール像を得た。それに引き続いて¹⁵⁰標識水を静脈注射し、PET検査にて安静時心筋血流像を得た。前半の検討ではその後ATP 0.16 mg/kg/minを4分間かけて静脈内投与し、心筋血流が最大となる7分目に再度

PET 検査を施行した。また後半の検討では、安静時検査の後、冷水の水槽内に片足をつける寒冷刺激を行ない、その直後から再度 PET 検査を行なった。喫煙 14 例には禁煙前と禁煙 1 ヶ月と 6 ヶ月後の合計 3 回検査を行った。

以上の PET 検査より安静時心筋血流量、薬剤負荷時心筋血流量、および寒冷刺激時心筋血流量を各々算出した。安静時と薬剤負荷時の心筋血流量の比から心筋血流予備能を局所ごとに求めた。また安静時と寒冷刺激時心筋血流量の比から冠動脈血管内皮機能を定量的に測定した。なお、冠動脈血管内皮機能については健常者を対象としているため、左室心筋全体に関心領域をとり、左室平均心筋血流量を求めた。

虚血性心疾患の心筋血流予備能と冠動脈リスクとの関係

健常例での心筋血流予備能は 4.06 ± 0.81 であったのに対し、74 例の冠動脈造影を施行しえた虚血性心疾患例での心筋血流予備能は非狭窄部で 2.99 ± 0.99 、狭窄部で 2.35 ± 0.89 と両者とも有意に低下したが、特に狭窄部での低下が著明であった。狭窄が著しいほど、心筋血流予備能は低下し、両者の間には有意に逆相関の関係が得られた ($r = -0.50, p < 0.01$)。50% 以上の狭窄のある領域では、心筋血流予備能と冠動脈リスク所見の有無の間には有意な関係はみられなかった。多変量解析を行ったところ、心筋血流予備能を規定する因子は冠動脈狭窄所見のみであった。

これに対して非狭窄領域で同様の検討をした

ところ、表-1 に示すように、糖尿病や喫煙の有無が心筋血流予備能を低下させる要因であることが明らかとなった。多変量解析を行っても、糖尿病と喫煙の有無が心筋血流量を規定する独立した危険因子であることが示された¹³⁾。

若年喫煙例における喫煙との関係

PET で算出された安静時心筋血流量は、喫煙群 (0.86 ± 0.11) と非喫煙群 (0.92 ± 0.14) で有意な差はなく、ATP 負荷時の心筋血流量は安静時に比べて著明に増加したが、両群で差はみられなかった (喫煙群: 3.20 ± 1.12 、非喫煙群: 3.69 ± 0.67)。従って安静時血流から ATP 負荷時の血流増加率 (心筋血流予備能) は、喫煙群で 3.67 ± 1.83 、非喫煙群で 4.03 ± 0.68 と喫煙群で若干低下傾向はあるものの、有意差検定では両群で差は認められなかった。他方血管内皮機能を示す寒冷刺激時の心筋血流量は喫煙群で 0.65 ± 0.12 であり、非喫煙群 (0.87 ± 0.12) に比べて有意に低下していた。従って安静時と寒冷刺激時の血流量の比も喫煙群 (0.77 ± 0.14) は非喫煙群 (0.96 ± 0.19) に比べて有意に低下し、冠動脈の血管内皮機能の低下が示唆された。また安静時と寒冷刺激時の血流量の比は pack-year との間に相関係数 -0.57 の有意な逆相関があり (図-1)、喫煙が長期におよぶほど、血管内皮機能の低下は著しくなることが示唆された¹⁴⁾。

禁煙前と禁煙開始 1 ないし 6 ヶ月後の血行動態の変化を表-2 に示す。寒冷刺激時にはそれぞれ血圧や心拍数の有意な増加が認められた。

表-1 非狭窄領域の心筋血流予備能と種々の冠動脈危険因子の有無との関係

冠血管危険因子	あり	なし	p 値
糖尿病	2.60 ± 0.83	3.19 ± 1.02	< 0.05
高血圧	2.88 ± 1.02	3.09 ± 0.98	0.38
高脂血症	2.90 ± 0.89	3.16 ± 1.18	0.31
喫煙	2.65 ± 0.70	3.17 ± 1.08	< 0.05
左室肥大 (心電図)	2.98 ± 0.95	2.99 ± 1.01	0.98

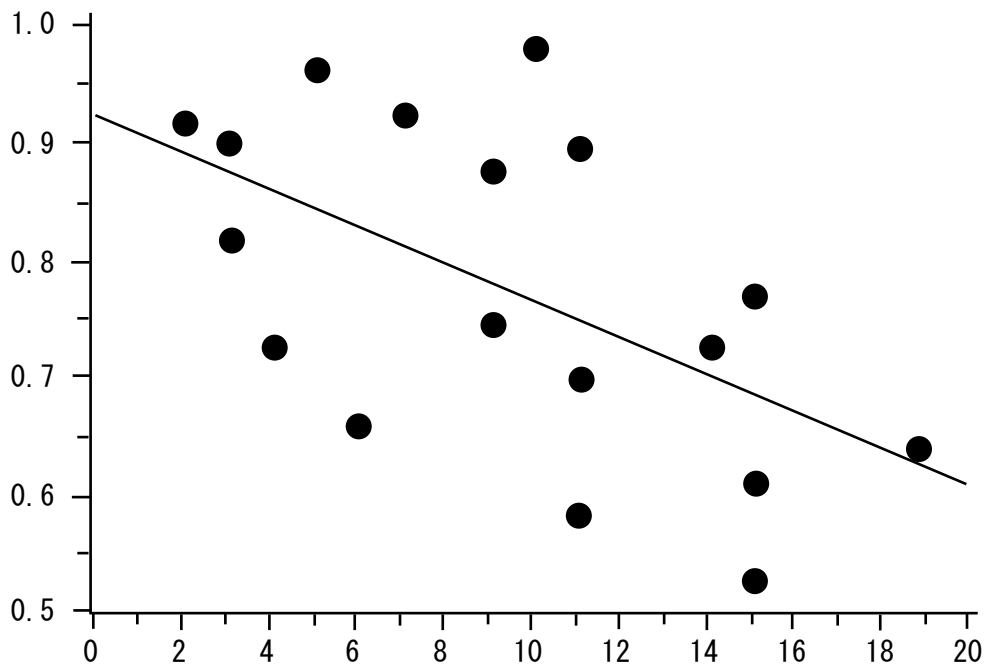


図-1 喫煙例での寒冷刺激時と安静時の血流量の比と喫煙歴 (pack-year) との関係

Rate pressure product (RPP) を算出すると、寒冷刺激時には禁煙前で $74 \pm 45\%$ 、禁煙開始1ヶ月で $58 \pm 21\%$ 、6ヶ月後には $72 \pm 38\%$ のそれぞれ増加が見られた。ただ血行動態の有意な変化は3群間で有意な差はみられなかった。

PET で算出された心筋血流量を図-2 に示す。安静時心筋血流量は喫煙群 (0.72 ± 0.14 ml/g/min) と非喫煙群 (0.80 ± 0.14 ml/g/min) で両方で差はなかった。他方血管内皮機能を示す寒冷刺激時の心筋血流量は喫煙群で 0.87 ± 0.19 ml/g/min であり、非喫煙群 (1.12 ± 0.28 ml/g/min) に比べて有意に低下

した ($p < 0.05$)。他方喫煙群では1ヶ月の禁煙で寒冷刺激時の心筋血流量は有意に改善し (1.07 ± 0.26 ml/g/min)、非喫煙群と有意な差がないほど改善していた ($p = ns$)。さらには禁煙6ヶ月後の寒冷刺激時の心筋血流量は 1.08 ± 0.20 ml/g/min と禁煙1ヶ月後と同様に高い値を維持していた。なお寒冷刺激時と安静時の血流量の比は禁煙前 1.23 ± 0.21 から禁煙1ヶ月後 1.56 ± 0.22 、禁煙6ヶ月後 1.47 ± 0.16 に有意に上昇した (各々、 $p < 0.05$)。他方血流予備能は喫煙群で低下せず、禁煙6ヶ月後変化はなかった¹⁵⁾。

表-2 禁煙前と禁煙開始1ないし6ヶ月後の血行動態の変化

	禁煙前		禁煙1ヶ月後		禁煙6ヶ月後	
	安静時	寒冷刺激時	安静時	寒冷刺激時	安静時	寒冷刺激時
SBP (mmHg)	106 ± 8	139 ± 16	116 ± 8	141 ± 15	109 ± 8	146 ± 11
DBP (mmHg)	52 ± 7	77 ± 18	61 ± 7	79 ± 11	59 ± 8	80 ± 8
HR (bpm)	61 ± 10	82 ± 17	65 ± 11	84 ± 16	61 ± 7	79 ± 18
RPP	6673 ± 1195	11462 ± 3033	7581 ± 1753	11921 ± 3161	6701 ± 986	11522 ± 3234
Increase of RPP (%)		74 ± 45		58 ± 21		72 ± 38

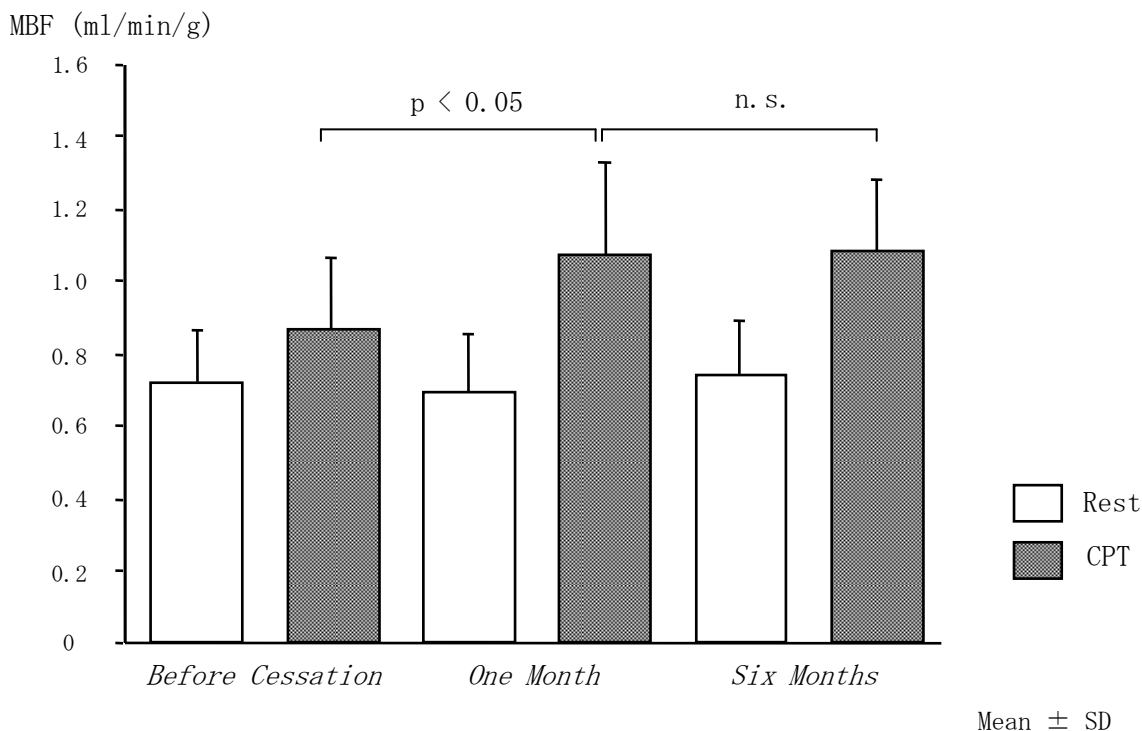


図-2 禁煙前、禁煙1ヶ月後、および6ヶ月後の安静時 (Rest) および寒冷刺激時 (CPT) の心筋血流量

今後の展開

虚血性心疾患をはじめ、種々の冠動脈リスクを有する症例での心筋血流予備能の低下が示されている。ここに提示したPETを用いた検討でも、種々の要因で心筋血流予備能の低下が報告されている¹⁶⁾⁻²⁰⁾。今回の検討では比較的コントロールされた慢性虚血性心疾患で検討したところ、やはり冠動脈狭窄が著しいほど、心筋血流予備能が低下している。しかし、狭窄がない領域での心筋血流予備能の低下も指摘されており、このような低下は動脈硬化に伴う微小循環障害を示すものと考えられる。今回対象とした症例では、糖尿病や喫煙が非狭窄領域の心筋血流予備能を低下させる独立した危険因子であることが示された。その他の要因でも、これまでの多くの報告と同様、心筋血流量を低下させる要因となるはずである。しかし今回対象とした症例は高血圧や高脂血症のコントロールされた症例が多く、他の要因での関係が見られなかった。逆に糖尿病や喫煙はコントロールが難しいこと、また仮にコントロールされていても、心筋血流

予備能を低下させる極めて大きな要因と考えられる。今後このような症例での治療やリスク管理後の心筋血流予備能の改善の有無について検討を加える必要がある。

これらのことに基づいて、まだ動脈硬化の進行していない若年例での喫煙の冠循環に与える影響について検討を行った。その結果、動脈硬化のあまり進んでいない若年例での検討では心筋血流予備能の低下は明らかではなかった。ただ今回対象とした若年喫煙例においても寒冷刺激に見られる血管内皮機能の低下が示唆された。また喫煙が長期におよぶほど、血管内皮機能の低下が著しくなることも示唆された。これまでの報告では慢性喫煙例では血管内皮機能の障害だけでなく、心筋血流予備能の低下も伴うことが報告されている²⁾⁻⁵⁾。おそらく喫煙歴が長くなると動脈硬化も進行し、心筋血流予備能の低下を示すことが予想される。今回の症例のように若年の喫煙例では心筋血流予備能がほとんど低下していない状態であったが、寒冷刺激に対する反応性のあきらかな低下があり、血管内皮機能が喫煙による冠循環障害の早期の指標になり

うる可能性が示唆された。

さらには 1 ヶ月の禁煙によりこのような血管内皮機能の低下が改善すること⁹⁾、また 6 ヶ月の禁煙期間まで経過観察したところ、血管内皮機能は引き続き持続することが確認された。このことから若年者喫煙例の血管内皮機能の低下は機能的な変化であり、1 ヶ月間の禁煙で血管内皮機能は正常化し、6 ヶ月まで持続することが確認できた。今後はこれらの研究成果と、中年の長期喫煙例との対比を行うことで、血流予備能の低下の有無、血管内皮機能の異常の程度や喫煙による回復の程度の差などについてさらなる検討を進める予定である。

¹⁵O 標識水を用いた PET 検査は心筋血流量の定量的測定では信頼性の高い検査である⁴⁾⁵⁾。特に¹⁵O の物理的半減期は 2 分と極めて短く、短時間で繰り返し検査ができる。特に今回は ATP 負荷による心筋血流予備能に加えて、寒冷刺激による血管内皮機能の定量的測定を短時間に行えるプロトコールを利用した。定量的解析ソフトウェアも完成し⁸⁾、高い精度で心筋血流予備能や冠動脈内皮機能の測定が可能である。

今後種々の症例での血流予備能や血管内皮機能の評価を行い、冠疾患の予防に役立てたい。

文 献

- 1) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-55.
- 2) Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1094-100.
- 3) Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 93: 1346-53.
- 4) Czernin J, Waldherr C. Cigarette smoking and coronary blood flow. *Prog Cardiovas Dis* 2003; 45: 395-404.
- 5) Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45: 443-58.
- 6) Iida H, Rhodes CG, de Silva R et al. Use of the

left ventricular time-activity curve as a noninvasive input function in dynamic oxygen-15-water positron emission tomography. *J Nucl Med* 1992; 33: 1669-77.

- 7) Iida H, Yokoyama I, Agostini D et al. Quantitative assessment of regional myocardial blood flow using oxygen-15-labelled water and positron emission tomography: a multicentre evaluation in Japan. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 192-201.
- 8) Katoh C, Morita K, Shiga T, Kubo N, Nakada K, Tamaki N. Improvement of algorithm for quantification of regional myocardial blood flow using ¹⁵O-water with PET. *J Nucl Med* 2004; 45: 1908-16.
- 9) Kaufmann PA, Gneocchi-Ruscione T, Terlizzi M et al. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* 2000; 102: 1233-8.
- 10) Campisi R, Czernin J, Schoder H et al. L-Arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers. *Circulation* 1999; 99: 491-7.
- 11) Yoshinaga K, Katoh C, Noriyasu K et al. Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemia on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a study using oxygen 15-labeled water PET. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 275-83.
- 12) Furuyama H, Odagawa Y, Katoh C et al. Assessment of coronary function in children with a history of Kawasaki disease using ¹⁵O-water positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2878-84.
- 13) Tsukamoto T, Morita K, Naya M et al. Myocardial flow reserve is influenced by both coronary artery stenosis and coronary risk factors in patients with suspected coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 2006; 33: 1150-6.
- 14) Iwado Y, Yoshinaga K, Furuyama H, Ito Y, Noriyasu K, Katoh C, Kuge Y, Tsukamoto E, Tamaki N. Decreased endothelium-dependent coronary vasomotion in healthy young smokers. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 984-90.
- 15) Morita K, Noriyasu K, Tsukamoto T, Katoh C, Mabuchi M, Kageyama H, Shiga T, Nakada K, Tamaki N. Reversible endothelial dysfunction after one month smoking cessation in healthy young smokers. *J Nucl Med* 2004; 45: 3P.
- 16) Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1472-7.
- 17) Opherck D, Mall G, Zebe H et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial

hypertension and normal coronary arteries.
Circulation 1984; 69: 1-7.

- 18) Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H et al. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 147-53.
- 19) Dayanikli F, Grambow D, Muzik O et al. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. Circulation 1994; 90: 808-17.
- 20) Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S et al. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. Circulation 1996; 94: 3232-8.