

直接冠動脈形成術後の急性心筋梗塞における喫煙の影響: Smoker's Paradox

"Smoker's Paradox" in Patients With Acute Myocardial Infarction Receiving Primary Coronary Intervention

片山 敏郎
 岩崎 義博
 山本 唯史
 吉岡 正人
 中嶋 寛^{*1}
 鈴木 伸^{*1}
 本田 幸治^{*1}
 矢野 捷介^{*2}

Toshiro KATAYAMA, MD
 Yoshihiro IWASAKI, MD
 Tadashi YAMAMOTO, MD
 Masato YOSHIOKA, MD
 Hiroshi NAKASHIMA, MD^{*}
 Shin SUZUKI, MD^{*1}
 Yukiharu HONDA, MD^{*1}
 Katsusuke YANO, MD, FJCC^{*2}

Abstract

Objectives. Smokers with acute myocardial infarction have lower mortality rates than non-smokers despite increased risk for coronary artery disease. This study assessed the effects of smoking on complications and outcomes after acute myocardial infarction, and investigated the relationship between the clinical factors and the paradoxical effects of smoking in patients receiving primary coronary intervention.

Methods. Subjects were 367 consecutive patients with acute myocardial infarction who were admitted within 24 hr of onset and underwent successful coronary intervention, 165 (45%) of whom were smokers.

Results. The smoking group contained significantly more male patients, and the smoking group was significantly younger than the non-smoking group ($p < 0.0001$). The value of acute phase brain natriuretic peptide (BNP) and atrial natriuretic peptide (ANP) were significantly lower (BNP: 250 ± 366 vs 448 ± 513 pg/ml, $p = 0.0002$; ANP: 48 ± 77 vs 74 ± 82 pg/ml, $p = 0.005$) in the smoking group. Peak creatine kinase time from onset was significantly earlier (12.9 ± 9.3 vs 16.1 ± 10.0 hr, $p = 0.049$) in the smoking group. Left ventricular ejection fraction in the chronic phase was significantly better in the smoking group ($58 \pm 13\%$ vs $52 \pm 14\%$, $p = 0.03$). The early ST-segment resolution rate was higher in the smoking group (81% vs 67% , $p = 0.003$), and there were significantly fewer patients with heart failure in the smoking group than in the non-smoking group (28% vs 41% , $p = 0.01$). The cardiac mortality rate during 6 months was significantly lower in the smoking group (3% vs 9% , $p = 0.01$). The beneficial effects of smoking on the prognosis were related with the differences in sex and age of the study group.

Conclusions. The reason why smokers with acute myocardial infarction have lower mortality rates than non-smokers, the "smoker's paradox", may be related to less damage to the microvascular function after primary coronary intervention, with lower BNP and better left ventricular ejection fraction.

J Cardiol 2006 Oct; 48(4): 193-200

Key Words

■Myocardial infarction, treatment ■Smoking ■Prognosis
 ■Ventricular function ■Natriuretic peptides, brain

光晴会病院 循環器センター循環器科: 〒852-8053 長崎県長崎市葉山1-3-12; ^{*1}長崎市民病院 循環器科, 長崎; ^{*2}長崎大学大学院医歯薬総合研究科 循環病態制御内科学, 長崎

Department of Cardiology, Kouseikai Hospital, Nagasaki; ^{*1}Department of Cardiology, Nagasaki Citizens Hospital, Nagasaki;

^{*2}Department of Cardiovascular Medicine and Course of Medical and Dental Science, Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki University, Nagasaki

Address for correspondence: KATAYAMA T, MD, Department of Cardiology, Kouseikai Hospital, Hayama 1-3-12, Nagasaki, Nagasaki 852-8053; E-mail: snowman-kt@syd.odn.ne.jp

Manuscript received May 1, 2006; revised May 31, June 29, and July 26, 2006; accepted July 26, 2006

はじめに

虚血性心疾患に対して、喫煙は主要な危険因子の一つである。しかしながら、他の冠危険因子とは異なり、急性心筋梗塞においては、喫煙患者のほうが生命予後が良好であるという、いわゆる“smoker's paradox”^{1,4)}が複数報告されている。急性心筋梗塞に対しては、近年、直接冠動脈形成術による再灌流療法が主流であるが、早期に同療法を行ってもやはり喫煙患者のほうが予後良好との報告¹⁾がある。

しかしながら、“smoker's paradox”の成因については、いまだ明らかであるとはいいがたい。そこで本研究では、発症早期に直接冠動脈形成術により再灌流を施行した急性心筋梗塞症例において喫煙の影響を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

対象は2001年10月 - 2005年9月の期間に当院に来院した急性心筋梗塞患者である。期間中の全急性心筋梗塞入院数は433例で、これらの症例より除外基準として、発症12時間以降の入院41例、腎機能不良12例、および緊急冠動脈造影非施行例13例の計66例を除外し、367例を対象とし、後ろ向きに検討を行った。急性心筋梗塞の診断基準としては、30分以上持続する胸痛、心電図上のST上昇、心筋逸脱酵素の一連の上昇とした。

方法は367例を発症時の年齢で喫煙群の165例(45%)と非喫煙群の202例(55%)に2分し、患者背景、急性期の血清生化学検査値、左心機能、6ヵ月間の臨床経過、生命予後を比較検討した。

左心機能については、再灌流療法直後の急性期および発症2 - 3週後の亜急性期に左室造影を右前斜位30度で行い、面積・長さ法を用いて左室駆出率を計測した。ただし、右前斜位30度では回旋枝領域の評価は困難なため、回旋枝梗塞の70例を除外して行った。

心電図の評価については、再灌流療法前後で12誘導を撮り、QRS直後より0.080秒後のST上昇度を計測した。前壁梗塞の場合は、 V_1, V_2, V_3 から V_6 のST上昇の総和、下後壁の場合は、 V_5, V_6 のST上昇および V_1, V_2 のST低下の総和をとり、それが50%以上減少を認めたものをST resolutionとした。

再灌流前後の冠動脈血流はThrombolysis in

Myocardial Infarction(TIMI)分類を用いて評価し、来院時の心不全の程度はKillip分類を用いた。

血液、生化学的データとしては、発症24時間後の急性期に脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)値、心房性ナトリウム利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide: ANP)値、高感度C反応性蛋白(high sensitive C-reactive protein: hsCRP)値、および血清アミロイドA蛋白値を測定し、クレアチンキナーゼ(creatin kinase: CK)値については、来院後、4時間おきに最高値まで測定し、そのCK最高値および発症 - CK最高値到達時間も計測した。

治療については、アスピリン200mgおよびチクロピジン200mg内服後に血栓溶解療法は行わず、全例直接冠動脈形成術により再灌流を行い、316例にステントを使用した。

追跡期間は6ヵ月間とし、合併症として心破裂、急性冠閉塞、亜急性ステント内血栓症、梗塞後狭心症、心室不整脈(3連発以上の心室頻拍もしくは心室細動)、心不全[New York Heart Association(NYHA)心機能分類 Ⅱ度以上]、心臓死を評価した。

統計解析としては数値は平均±標準偏差で表し、群間差はStudentのt検定および χ^2 検定を用いて、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。また、心臓死に対しての予後規定因子としてロジスティック回帰分析からの単変量および多変量解析を用いて検討した。解析を行う規定因子は、年齢、性別、糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙、多枝疾患、梗塞前狭心症、来院時Killip分類、梗塞部位、CK最高値、BNP値、CRP値、ANP値とした。

結 果

喫煙群、非喫煙群それぞれの患者背景をTable 1に示す。喫煙群において男性の割合が有意に高く(92% vs 50%, $p < 0.0001$)、発症年齢は有意に若年であった(64 ± 12 vs 73 ± 11 歳, $p < 0.0001$)。その他の冠危険因子には差異が認められなかった。陳旧性心筋梗塞の既往や、梗塞前狭心症の既往、発症 - 来院時間なども両群間に差はなかった。また、Table 2に示すように、生化学的データでは急性期のBNP値およびANP値が非喫煙群で有意に高値であり(BNP値: 250 ± 366 vs 448 ± 513 pg/ml, $p = 0.0002$; ANP値: 48 ± 77 vs 74 ± 82 pg/ml, $p = 0.005$)、逆にCK最高値、hsCRP値および血清アミロイドA蛋白値は喫煙群で有意に高値で

Table 1 Comparison of patient characteristics

	Smoker (n = 165)	Non smoker (n = 202)	p value
Age(yr)	64 ± 12	73 ± 11	< 0.0001
Sex(male)	152(92)	101(50)	< 0.0001
Hypertension	92(56)	115(57)	NS
Diabetes mellitus	53(32)	73(36)	NS
Hyperlipidemia	71(43)	87(43)	NS
Family history	53(32)	61(30)	NS
Within 24 hr angina pectoris	84(51)	97(48)	NS
Time from onset to arrival(hr)	4.7 ± 9.6	4.8 ± 9.9	NS
Time from onset to reperfusion(hr)	5.8 ± 9.7	6.1 ± 10.2	NS
Prior myocardial infarction	20(12)	31(15)	NS

Continuous values are mean ± SD. () %.

Within 24 hr angina pectoris = presence of angina within 24 hr prior to onset of acute myocardial infarction.

Table 2 Laboratory findings

	Smoker (n = 165)	Non smoker (n = 202)	p value
BNP(pg/ml)	250 ± 366	448 ± 513	0.0002
ANP(pg/ml)	48 ± 77	74 ± 82	0.005
Peak CK(IU/l)	3,041 ± 3,153	2,139 ± 2,278	0.002
HsCRP(mg/dl)	3.99 ± 4.34	2.94 ± 3.50	0.01
SAA(μg/dl)	285 ± 404	178 ± 226	0.04
Norepinephrine(pg/ml)	1,812 ± 1,823	2,323 ± 1,357	NS
Epinephrine(pg/ml)	78 ± 144	154 ± 236	NS
Troponin T on admission(ng/ml)	0.45 ± 0.65	0.54 ± 0.73	NS
Total cholesterol(mg/dl)	204 ± 41	203 ± 39	NS
HDL(mg/dl)	48 ± 17	54 ± 15	0.007
Lipoprotein(a)(mg/dl)	24 ± 23	39 ± 43	NS
BUN(mg/dl)	16.8 ± 7.3	18.2 ± 8.4	NS
Creatinine(mg/dl)	0.9 ± 0.8	0.9 ± 0.6	NS
Peak CK time from onset(hr)	12.9 ± 9.3	16.1 ± 10.0	0.04

Values are mean ± SD.

BNP = brain natriuretic peptide; ANP = atrial natriuretic peptide; Peak CK = maximum value of creatine kinase; HsCRP = high sensitive C-reactive protein; SAA = serum amyloid A protein; HDL = high-density lipoprotein cholesterol; BUN = blood urea nitrogen on admission.

あった(CK最高値: 3,041 ± 3,153 vs 2,139 ± 2,278 IU/l, $p = 0.002$; hsCRP値: 3.99 ± 4.34 vs 2.94 ± 3.50 mg/dl, $p = 0.01$; アミロイド A 蛋白値: 285 ± 404 vs 178 ± 226 μg/dl, $p = 0.04$). また, 発症から CK 最高値までの時間は喫煙群で有意に短かった(12.9 ± 9.3 vs 16.1 ± 10.0 時間, $p = 0.049$).

来院時の血行動態の比較を Table 3 に示す. 心拍数, 収縮期血圧および Killip 分類における心不全の程度は

両群間に差は認められなかった.

血管造影による所見を Table 4 に示す. 責任冠動脈, 側副血行の存在, 自然再開通の頻度, スtent 使用頻度, 多枝病変の頻度などには両群間に差は認められなかった. しかしながら, 直接冠動脈形成術直後の TIMI grade は, 喫煙群で有意に良好であり($p = 0.03$), さらに ST resolution は喫煙群で有意に良好であった(81% vs 67%, $p = 0.003$). また, 左室造影による左

Table 3 Hemodynamic data on admission

	Smoker (n = 165)	Non smoker (n = 202)	p value
Heart rate(beats/min)	81 ± 21	82 ± 20	NS
Systolic BP(mmHg)	118 ± 35	121 ± 35	NS
Killip ⅓ classification			NS
	10(61)	105(52)	
	29(18)	38(19)	
	8(5)	2(13)	
	27(16)	33(16)	

Continuous values are mean ± SD. (): %.

BP = blood pressure.

室駆出率の比較では、急性期には有意差はないものの、亜急性期の左室駆出率を比較してみると、喫煙群のほうが有意に良好であった(58 ± 13% vs 52 ± 14%, $p = 0.03$).

6ヵ月間の経過観察期間における合併症の比較をTable 5に示す。心破裂、急性閉塞、亜急性血栓性閉塞、冠動脈バイパス術の施行、梗塞後狭心症、心室性不整脈の出現頻度に有意差は認められなかった。しかしながら、経過中の心不全(28% vs 41%, $p = 0.01$)、および心臓死(3% vs 9%, $p = 0.01$)の頻度が喫煙群で有意に良好であった。

また、年齢、性別による患者背景を一致させた52例で統計処理を行うと、喫煙の有無による死亡率や、CK最高値に有意差は認められなかった。心臓死に対する規定因子を単変量解析により解析し、そこで有意であった項目をさらに多変量解析により検討した結果をTable 6に示す。喫煙については多変量解析の結果、有意な心臓死の負の独立予測因子とはなりえなかった。

考 察

急性心筋梗塞において、冠危険因子である喫煙を患者背景に有する患者群がむしろ予後良好であるとの“smoker ⅓ paradox”が複数報告されている。その明らかな原因はいまだ不明であるが、原因の一つとして非喫煙群で高齢女性が多く、直接冠動脈形成術などによる積極的な再灌流療法を受ける頻度が少ないことも挙げられている³⁾。そこで本研究では、直接冠動脈形成術を施行した急性心筋梗塞患者を対象とし、喫煙の影響を検討した。その結果、早期に再灌流を行った症例

Table 4 Comparison of angiographical and electrocardiographic results

	Smoker (n = 165)	Non smoker (n = 202)	p value
Culprit vessel			NS
LMT	3(2)	4(2)	
LAD	75(45)	104(51)	
RCA	57(35)	54(27)	
LCX	30(18)	40(20)	
Spontaneous recanalization	58(35)	73(36)	NS
TIMI grade pre PCI			NS
TIMI 0	65(39)	93(46)	
TIMI 1	42(25)	36(18)	
TIMI 2	49(30)	62(31)	
TIMI 3	9(5)	11(5)	
TIMI grade post PCI			0.03
TIMI 0	1(1)	4(2)	
TIMI 1	3(2)	8(4)	
TIMI 2	4(2)	13(6)	
TIMI 3	157(95)	177(88)	
Multivessel disease	68(41)	91(45)	NS
Stent use	148(90)	168(83)	NS
LVEDP in the acute phase (mmHg)	15 ± 7	15 ± 7	NS
LVEDVI in the acute phase (ml/m ²)	66 ± 16	67 ± 20	NS
LVEF in the acute phase(%)	52 ± 11	50 ± 13	NS
LVEF in the sub-acute phase(%)	58 ± 13	52 ± 14	0.03
ST resolution	134(81)	136(67)	0.003

Continuous values are mean ± SD. (): %.

ST resolution: A reduction of at least 50% in the ST segment elevation between the pre- and post-PCI ECGs was considered significant ST segment elevation resolution.

Culprit vessel = culprit coronary artery of acute myocardial infarction; LMT = left main trunk coronary artery; LAD = left anterior descending coronary artery; RCA = right coronary artery; LCX = left circumflex coronary artery; PCI = percutaneous coronary intervention; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction classification; Spontaneous recanalization = presence of spontaneous recanalization(TIMI 2 or 3); Stent use = use of coronary stenting; LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure; LVEDVI = left ventricular end-diastolic volume index; LVEF = left ventricular ejection fraction.

においても、喫煙群で生命予後が良好であるとの“smoker ⅓ paradox”を認めた。

まず患者背景として、喫煙群は若年であり、男性の割合が高かった。このことは諸外国からの報告^{3,5)}と同様であり、日本においても喫煙の風習そのものが若年男性で多いためであろう。

Table 5 Comparison of major complications during 6 months follow-up

	Smoker (n = 165)	Non smoker (n = 202)	p value
Cardiac rupture	4(2)	5(2)	NS
Sub-acute thrombosis	6(4)	4(2)	NS
Acute closure	0	1(0.5)	NS
IABP use	12(7)	14(7)	NS
Post infarction angina	9(5)	14(7)	NS
Q wave infarction	105(64)	135(67)	NS
CABG	13(8)	20(10)	NS
VT and/or Vf	61(37)	69(34)	NS
Heart failure	46(28)	82(41)	0.01
Cardiac death	5(3)	19(9)	0.01

() %.

Cardiac rupture = patients with cardiac rupture; Sub-acute thrombosis = patients with re-occlusion by sub-acute thrombosis; Acute closure = patients with abrupt vessel closure; IABP = intraaortic balloon pumping; CABG = patients required coronary artery bypass grafting; VT and/or Vf = patients with ventricular tachycardia (≥ 3 consecutive beats) and/or ventricular fibrillation; Heart failure = patients with heart failure, New York Heart Association classification \geq

急性期の臨床検査値では、喫煙群でBNP値、ANP値が有意に低値で、hsCRP値、血清アミロイドA蛋白値が有意に高値であった。全身性の炎症が急性心筋梗塞の発症、経過に深い関連を有し、また急性期のCRP値、血清アミロイドA蛋白値が高値であると予後不良になることも、我々を含めて複数の報告がされている⁶⁻⁸⁾。今回の検討で喫煙群で発症急性期の炎症性マーカーが高値であった理由としては、喫煙がサイトカイン産生を促進し^{9,10)}、炎症反応を引き起こし^{11,12)}、CRPなどを上昇させる¹³⁾との報告もあることから、発症前より炎症所見が高度であったとも推測され、喫煙が急性心筋梗塞発症のトリガーとなっている可能性も考えられる。また、喫煙は血管内皮機能を傷害し^{14,15)}、血小板凝集を促進し¹⁴⁾、冠攣縮を誘発しやすい¹⁵⁾ことも報告されている。すなわち、喫煙者では冠動脈の動脈硬化自体は軽度であっても急性心筋梗塞を発症しやすい^{16,17)}と考えられ、この点が動脈硬化の軽度な若年者に多い一因と思われる。

また喫煙群でCK最高値が有意に高値で、CK最高値到達時間は有意に短かった。急性心筋梗塞におけるCK最高値は一般に、梗塞サイズを反映する^{18,19)}といわれ、CK最高値と左心機能は負の相関があるとの報

Table 6 Predictors of cardiac death by multivariate analysis during 6 months follow-up

	Odds ratio	95% CI	p value
Killip \leq classification on admission	8.2	1.7 - 28.6	0.009
H-peak CK	5.9	1.2 - 29.7	0.03
H-BNP	3.4	1.0 - 1.8	0.04
H-CRP	1.2	0.9 - 1.8	0.06
Diabetes mellitus	1.2	0.9 - 1.8	0.07
Female	1.1	0.7 - 1.4	NS
H-Age	1.1	0.8 - 1.5	NS
H-ANP	1.2	0.8 - 1.9	NS
Multivessel disease	1.1	0.7 - 2.6	NS
Poor LV contraction	1.2	0.8 - 3.9	NS
Within 24 hr angina pectoris	0.6	0.3 - 1.2	NS
Smoker	0.7	0.3 - 1.3	NS
Anterior myocardial infarction	1.1	0.6 - 2.5	NS

H: Above the median value of the parameters.

CI = confidence interval; Poor LV contraction = low ejection fraction ($< 45\%$) on acute phase. Other abbreviations as in Tables 1, 2.

告²⁰⁾もある。一方、以前我々はCK最高値到達時間が早期の症例ほど冠動脈形成術後の微小循環障害が少なく、予後が良好であることを報告した²¹⁾。本研究ではCK最高値到達時間において喫煙群が有意に短かった。つまり、喫煙群ではCK最高値は高いものの、最高値到達時間が短く、心筋障害の程度としては必ずしも大きくない可能性が考えられる。このことは、喫煙者の急性心筋梗塞にシンチグラフィを用いて、梗塞サイズが小さいとの報告²²⁾があることから推測される。

BNPについては、我々も以前本誌に報告しているように、急性心筋梗塞急性期に高値であるものほど主要合併症が多く、生命予後も不良である²³⁻²⁶⁾。本研究でも、喫煙群ではBNP値が低値であり、心機能および予後が良好であった。BNP値が非喫煙群で高値であった背景として、非喫煙者で高齢者が多く加齢によるBNP値の上昇も一因と考えられるが、泰江ら²⁷⁾は、非心疾患患者においてはBNP値は年齢による差異はないと報告している。

本研究では、急性期、再灌流直後の左室駆出率は同等であったにもかかわらず、慢性期の左室駆出率が喫煙群で有意に良好であった。急性心筋梗塞における左心機能の保持改善には当然再灌流時間が強く影響する²⁸⁾が、本研究においては両群間に差は認められな

かった。また、糖尿病を合併した急性心筋梗塞において慢性期の左心機能が不良であるとの報告^{29, 31}も認められるが、その頻度にも有意差はなかった。また再灌流療法前のTIMI flowには差がなかったにもかかわらず、再灌流療法後のTIMI flowは喫煙群で有意に良好であり、またST resolutionは喫煙群で有意に良好であった。つまり、喫煙群がより直接冠動脈形成術によって良好な再灌流を獲得しえたといえることができる。さらにST resolutionは冠動脈における微小循環障害の指標となりうる^{32, 33}。つまり、喫煙群で慢性期の左室駆出率が良好であった背景には、再灌流療法後の微小循環障害が軽微であった可能性も考えられる。また、今回の検討では両群間で発症 - 再灌流時間にも差は認められなかったにもかかわらず、喫煙群で慢性期の左室駆出率が良好であった。このことは急性心筋梗塞急性期の直接冠動脈形成術による再灌流療法が、喫煙群では左室機能保持の点からもより有用である可能性が示唆された。また本研究では喫煙群の急性期BNP値が有意に低く、左室リモデリングに抑制的に作用した可能性もある。

今回の研究では発症早期に冠動脈形成術により再灌流を行った症例を対象としたが、そのため対象外の症例において心原性ショックなどの状態不良例や、冠動脈形成術施行前の死亡などの重症例が喫煙群に多い可能性も考えられる。そこで除外前の全症例433例でも検討してみたが、喫煙群195例中で心臓死は10例、非喫煙群238例中で心臓死は25例と、やはり非喫煙群において死亡率は有意に高値であった。ただし、多変量解析では喫煙は心臓死の有意な負の独立予測因子とはなりえなかった。

本研究では6カ月の経過観察において発症早期に冠動脈形成術により再灌流を行った急性心筋梗塞症例において、心不全および心臓死の出現頻度が喫煙群で有意に低い、いわゆる“smoker's paradox”を認めた。その原因として、喫煙は全身性炎症を引き起こし、動脈硬化の軽度な若年者にも発症しやすくするものの、再灌流療法後の微小循環障害が少なく、BNP上昇も抑制され、心機能が保持されやすく、そのために心不全の出現も少なく、ひいては生命予後が良好となると推定された。しかしながら、喫煙そのものは有意な心臓死の負の予測因子とはなりえず、喫煙群が若年男性に多いという患者背景の影響も少なからず関与してい

ると考えられ、“smoker's paradox”のメカニズムについて今後さらに多数の症例をもとにした詳細な検討が必要である。

本研究の限界と今後の課題

本研究における限界点を以下に示す。1) 後ろ向き研究である。2) 対象とした症例数が少数であり、小規模研究である。3) 半年間の経過観察であり、長期予後が不明である。4) 心機能評価については前壁梗塞と下壁梗塞が混在している。5) 入院後、冠動脈形成術により再灌流を行った症例を対象としているので、突然死など来院前の死亡例が除外されており、バイアスとなっている可能性がある。

上記のように今回の研究は症例数、観察期間ともに十分とはいえず、今後症例を重ねるとともに、長期予後についても検討する必要がある。

さらに本研究において、喫煙群は予後が良好であったが、患者背景として有意に若年であり、男性の割合が高かった。急性心筋梗塞においては一般的に、男性は死亡率が低く、高齢者が予後不良であることより、この患者背景の差が結果に影響を及ぼしている可能性があり、補正を行って解析をしてみたところ、喫煙の有無による死亡率に有意差は認められなかった。この結果は喫煙女性の患者数が13例と非常に少数であったことより、そこに年齢、性別をマッチさせた52例で統計処理をせざるをえなかったことも一因と考えられる。また、CK最高値についても同様であり、上記の補正を行うと、喫煙群と非喫煙群間で有意差は認められなかった。そこで男女差のみで解析すると、男性で有意に高値であった。つまり、男女の体格差がCK最高値に影響している可能性も考えられる。また、心臓死に対しても、多変量解析の結果、喫煙は有意な負の予測因子とはならなかった。これらより、“smoker's paradox”は、喫煙そのものの影響のみでなく、患者背景に依存している可能性は否定できない。“smoker's paradox”が、喫煙そのものの影響であることを証明するには、より多くの症例で年齢、性別など患者背景を補正して判断する必要があり、今後の課題と考えられる。

結 論

本研究では、再灌流療法を行った急性心筋梗塞発症

後6カ月の経過観察において心不全および心臓死の出現頻度が喫煙群で有意に低い、いわゆる“smoker's paradox”を認めた。その原因として、喫煙は全身性炎症を引き起こし、動脈硬化の軽度な若年者にも発症

しやすくするものの、再灌流療法後の微小循環障害が少なく、BNP上昇も抑制され、心機能が保持されやすく、そのために心不全の出現も少なく、ひいては生命予後が良好となると推定された。

要 約

目 的: 急性心筋梗塞において、喫煙者は非喫煙者に比べて生命予後が良好であるという、いわゆる“smoker's paradox”が知られているが、その成因についてはいまだ明らかではない。そこで本研究では急性心筋梗塞を発症した喫煙群を非喫煙群と比べて、喫煙の急性心筋梗塞に対する影響を明らかにする。

方 法: 対象は発症24時間以内に直接冠動脈形成術により再灌流療法を施行した急性心筋梗塞患者連続367例である。喫煙群(165例)、非喫煙群(202例)の2群間で患者背景、臨床検査値、合併症、左心機能、生命予後を比較検討した。

結 果: 患者背景として、喫煙群では有意に若年であり、男性の割合が高かった($p < 0.0001$)。急性期の臨床検査値では、喫煙群で脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値と心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)値が有意に低値であった(BNP: 250 ± 366 vs 448 ± 513 pg/ml, $p = 0.0002$; ANP: 48 ± 77 vs 74 ± 82 pg/ml, $p = 0.005$)。喫煙群でクレアチンキナーゼ最高値到達時間が有意に短かった(12.9 ± 9.3 vs 16.1 ± 10.0 時間, $p = 0.049$)。平均6ヵ月後の慢性期左室駆出率が喫煙群で有意に良好であった($58 \pm 13\%$ vs $52 \pm 14\%$, $p = 0.03$)。冠動脈形成術後のST resolutionは喫煙群で有意に良好であり(81% vs 67% , $p = 0.003$)、6ヵ月の経過観察において、喫煙群で心不全(28% vs 41% , $p = 0.01$)、心臓死(3% vs 9% , $p = 0.01$)の頻度が有意に低かった。年齢、性別による患者背景を一致させた52例で統計処理を行うと、喫煙の有無による死亡率や、クレアチンキナーゼ最高値に有意差は認められなかった。

結 論: 喫煙群で生命予後が良好である原因として、若年男性が多いという患者背景以外に、冠動脈形成術後の微小循環障害が少なく、左心機能が保持され、BNP上昇も抑制され、心不全も起こりにくいことが示唆された。

J Cardiol 2006 Oct; 48(4): 193-200

文 献

- 1) Weisz G, Cox Da, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey TD, Rutherford BD, Mehran R, Aymong E, Lansky A, Grines CL, Stone GW: Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction: The smoker's paradox revisited. *Am Heart J* 2005; **150**: 358-364
- 2) Angeja BG, Kermgard S, Chen NS, McKay M, Murphy SA, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM: The smoker's paradox: Insights from the angiographic substudies of the TIMI trials. *J Thromb Thrombolysis* 2002; **13**: 133-139
- 3) Andrikopoulos GK, Richter DJ, Dilaveris PE, Pipilis A, Zaharoulis A, Gialafos JE, Toutouzas PK, Chimonas ET: In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction: The “smoker's paradox” in a countrywide study. *Eur Heart J* 2001; **22**: 776-784
- 4) Barbash GI, Reiner J, White HD, Wilcox RG, Armstrong PW, Sadowski Z, Morris D, Alyward P, Woodlief LH, Topol EJ: Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Mechanism of the “smoker's paradox” from the GUSTO-I trial, with angiographic insights: Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1222-1229
- 5) Gourlay SG, Rundle AC, Barron HV: Smoking and mortality following acute myocardial infarction: Results from the National Registry of Myocardial Infarction (NRMII 2). *Nicotine Tob Res* 2002; **4**: 101-107
- 6) Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P: C-reactive protein in acute myocardial infarction: Association with heart failure. *Am Heart J* 2003; **145**: 1094-1101
- 7) Sano T, Tanaka A, Namba M, Nishibori Y, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukada D, Shimada K, Yoshikawa J: C-reactive protein and lesion morphology in patients with

- acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; **108**: 282 - 285
- 8) Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Iwasaki Y, Yano K: Prognostic value of serum amyloid A protein in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; **69**: 1186 - 1191
 - 9) Karimi K, Sarir H, Mortaz E, Smit JJ, Hosseini H, De Kimpe SJ, Nijkamp FP, Folkerts G: Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages. *Respir Res* 2006; **7**: 66
 - 10) Reynolds PR, Cosio MC, Hoidal JR: Cigarette Smoke-induced Egr-1 Upregulates Pro-inflammatory Cytokines in Pulmonary Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006 Apr 6; [Epub ahead of print]
 - 11) Boulet LP, Lemiere C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F: Smoking and asthma: Clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest* 2006; **129**: 661 - 668
 - 12) Mascitelli L, Pezzetta F: Tobacco smoke, systemic inflammation and the risk of type 2 diabetes. *J Intern Med* 2006; **259**: 332
 - 13) Yasue H, Hirai N, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Yoshimura M, Kugiyama K, Ogawa H: Low-grade inflammation, thrombogenicity, and atherogenic lipid profile in cigarette smokers. *Circ J* 2006; **70**: 8 - 13
 - 14) Nowak J, Murray JJ, Oates JA, FitzGerald GA: Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987; **76**: 6 - 14
 - 15) Choudhury M, Marsh JD: Myocardial infarction in young patients. *Am J Med* 1999; **107**: 254 - 261
 - 16) Hoit BD, Gilpin EA, Henning H, Maisel AA, Dittrich H, Carlisle J, Ross J Jr: Myocardial infarction in young patients: An analysis by age subsets. *Circulation* 1986; **74**: 712 - 721
 - 17) Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G: Myocardial infarction in young adults: Angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 654 - 661
 - 18) Sobel BE, Bresnahan GF, Shell WE, Yoder RD: Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation* 1972; **46**: 640 - 648
 - 19) Norris RM, Whitlock RM, Barrat-Boyes C, Small CW: Clinical measurement of myocardial infarct size: Modification of a method for the estimation of total creatine phosphokinase release after myocardial infarction. *Circulation* 1975; **51**: 614 - 620
 - 20) Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR: Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 1978; **61**: 1048 - 1056
 - 21) Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Iwasaki Y, Yamamoto T, Yoshioka M, Yano K: Prognostic significance of time-delay to peak creatine kinase after direct percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients. *Int Heart J* 2005; **46**: 771 - 781
 - 22) Yamagishi H, Akioka K, Shirai N, Yoshiyama M, Teragaki M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Ochi H: Effects of smoking on myocardial injury in patients with conservatively treated acute myocardial infarction: A study with resting ¹²³I-15-iodophenyl 3-methyl pentadecanoic acid/²⁰¹Tl myocardial single photon emission computed tomography. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 769 - 774
 - 23) Katayama T, Nakashima H, Yonekura T, Honda H, Suzuki S, Yano K: Clinical significance of acute-phase brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction treated with direct coronary angioplasty. *J Cardiol* 2003; **42**: 195 - 200
 - 24) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; **93**: 1963 - 1969
 - 25) Omland T, Persson A, Ng L O, Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Karford M, Caidahl K: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; **106**: 2913 - 2918
 - 26) Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K: Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1656 - 1661
 - 27) 泰江弘文: 健常者および心不全症例における血漿BNP濃度の検討: Immunoradiometric assay(IRMA)法による測定. *ホルモンと臨* 1993; **41**: 397 - 403
 - 28) Bonnevie L, Stratiev V, Tarragano F, Karlillon G, Saidi A, Fressonnet R, Azancot I, Beaufiles P, Henry P: Procedural characteristics of primary coronary angioplasty in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Metab* 2002; **28**: 405 - 410
 - 29) Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Kouno Y, Umemura T, Nakamura S, Sato H: Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 1007 - 1011
 - 30) Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Iwasaki Y, Yano K: Clinical outcomes and left ventricular function in diabetic patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Int Heart J* 2005; **46**: 607 - 618
 - 31) Katayama T, Nakashima H, Furudono S, Honda Y, Suzuki S, Yano K: Predictive factors of deteriorating left ventricular function after direct percutaneous coronary intervention for acute anterior myocardial infarction. *J Cardiol* 2004; **43**: 205 - 213 (in Jpn with Eng abstr)
 - 32) Matetzky S, Novikov M, Gruberg L, Freimark D, Feinberg M, Elian D, Novikov I, Di Segni E, Agranat O, Har-Zahav Y, Rabinowitz B, Kaplinski E, Hod H: The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1932 - 1938
 - 33) Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H, Vrints CJ: Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: Importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999; **99**: 1972 - 1977