様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ５ 月 １３ 日現在

機関番号：３７１１６
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ０９１４７

研究課題名（和文）本邦の喫煙・禁煙及び継続禁煙指導が薬剤溶出性ステント留置後の血管機能に及ぼす効果

研究課題名（英文）Effect of smoking cessation guidance for smokers on coronary arterial function after drug-eluting stent implantataion

研究代表者
園田　信成（Sonoda, Shinjo）

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：９０２９９６１０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,700,000円

研究成果の概要（和文）：喫煙者に対する継続的な禁煙指導が喫煙再開を減らし、胸部症状の改善や血管内皮機能の改善をもたらすかどうか、薬剤溶出生ステント（DES）留置後の狭心症患者を対象として研究を行った。研究期間中に計48例がエントリーされたが、DESを留置後にフォローアップを行えたのは17例であった。継続的禁煙指導を行い禁煙継続は3例のみで、非禁煙が4例、喫煙既往があり禁煙継続出来たのが10例であった。経過中のイベントは少なく、DES留置後胸部症状は全例で改善した。対象症例は非常に少数であったが、禁煙群では冠動脈の血管内皮機能の改善傾向と光干渉断層法によるVasa Vasorumの増生抑制の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究は単施設前向き研究であったが、現状として喫煙者の研究へのエントリーが困難で、エントリーしても禁煙指導に対して前向きでない症例が半数以上となってしまい、喫煙者に対する禁煙指導の困難性が明らかとなった。薬剤溶出性ステントによる治療後は、経過中ほぼ全例で胸部症状改善が認められ、心血管イベント発症も殆ど認められなかった。しかしながら、禁煙継続群では、わずかながら冠動脈の血管内皮機能の改善傾向が認められ、光干渉断層法によるVasa Vasorumの増生抑制の可能性が示唆された。喫煙者に対する禁煙の取り組みは大変重要な課題であるものの、問題点が多く今後更なる研究が望まれる。

研究成果の概要（英文）：This study was conducted to determine whether continuous smoking cessation guidance for smokers reduces resume smoking, improves symptoms and vascular endothelial function in patients with angina following drug-eluting stent implantation (DES) . A total of 48 patients were enrolled during the study period. A total of 17 patients were able to follow-up after DES implantation. Continuous smoking cessation guidance was given, and only 3 cases of smoking cessation continued, 4 cases of non-smoking, and 10 cases of history of smoking cessation who were able to continue smoking cessation. There were few events during follow-up, and chest symptoms improved in all patients after DES placement. Although the number of entry cases was very small, it was suggested that the non-smoking group after continuous smoking cessation guidance was possible to improve coronary vascular endothelial function and it may suppress the growth of Vasa Vasorum by optical coherence tomography observation.

研究分野：冠動脈イメージング

キーワード：禁煙

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

我が国における喫煙率は高く、禁煙支援、指導は不十分であり、一旦禁煙してもその後の喫煙再開率は極めて高いことが問題である。現在、冠血行再建術後の喫煙は残余リスクの一端と考えられており、禁煙指導や支援を今後さらに充実･発展させていく必要性と考えられる。しかしながら、喫煙と冠血行再建術後の狭心症状の関連においてその根底となる病態生理の解明は不十分であり、また禁煙期間が冠動脈にどのような効果をもたらしているのか詳しく解っていないのが現状である。我々は、喫煙は DES-PCI 後の胸部症状と関連し血管内皮機能に悪影響を及ぼすのではないかとの仮説①と、DES-PCI 後の継続的な禁煙支援･指導は、喫煙再開率を減らし、狭心症症状を改善させ、その後の心血管イベントリスクを低下させる、との仮説②を立てそれらを検証する必要があると考えた。

２．研究の目的

本研究では、①喫煙は虚血性心疾患患者に対し薬剤溶出製ステントを用いた経皮的冠動脈形成術（DES-PCI）後の胸部症状と関連し、血管内皮機能に悪影響を及ぼすかどうか、②DES-PCI 後の継続的な禁煙支援･指導は、喫煙再開率を減らし狭心症症状を改善させ予後を改善させるかどうか、の 2 点を検証すること目的とした。

３．研究の方法

当院にて虚血性心疾患の疑いにて冠動脈造影検査目的で入院し、虚血を有する冠動脈狭窄病変に対して DES-PCI 治療を行った患者を対象とした。対象は、現喫煙群、喫煙既往群、非喫煙群に分類し、禁煙支援・指導を行った。禁煙支援・指導においては継続的に禁煙支援・指導を行う群（継続的禁煙指導群）と入院時のみ禁煙指導を行う群（非継続的禁煙指導群）の 2 群にランダム化する予定であったが、対象が少なかったためランダム化は行わず、全例で継続的に禁煙支援・指導を行った。DES-PCI 治療予定であったが、狭窄病変の虚血が証明されず治療に至らなかった症例もコントロール群として対象に加えた。

①入院時と 6 ヶ月後の喫煙状況と狭心症状について評価を行った。

②DES-PCI 施行例では、入院時と 6 ヶ月後のフォローアップ時において血管内皮機能を評価した。評価方法として、冠動脈造影検査時に低容量アセチルコリン負荷試験（Ach 試験）を施行し内皮機能障害の有無を確認した。検査方法としては、control として生理食塩水を投与した時の対象血管の冠動脈径（ステント留置遠位部 10㎜ の対照部位）を計測後に、Ach を 18μg/L（2 分間）投与し定量的冠動脈造影による内腔変化率（%DC）を算出した。入院時とフォローアップ時においてそれらの比較を行った。

③冠動脈造影時に光干渉断層法（OCT）を行い、冠動脈外膜の Vasa Vasorum の増生について評価を行った。DES-PCI 施行例では入院時と 6 ヶ月後のフォローアップ時において OCT を施行し、Vasa Vasorum の増生の程度を比較した。
副次評価として、フォローアップ時のイベント発生（全死亡、心臓死、心筋梗塞、狭心症増悪による再入院）についても評価を行った。

４．研究成果

これまでに、計 48 例が本研究にエントリーされた。冠動脈造影上有意狭窄があるも冠血流予備量比の計測で虚血陽性ではないため、DES-PCI 施行に至らなかったコントロール群が 31 例であった。

喫煙状況について：
DES-PCI を施行した症例は現在計 17 例がエントリーされ、内訳は現喫煙群が 7 例、喫煙既往群が 10 例であった。現喫煙群は全例が継続的禁煙指導群として、研究期間中に継続的に主治医から禁煙指導を受けた。喫煙既往群は全例継続的に禁煙が可能であったが、現喫煙群においては、継続的禁煙指導にも関わらず、禁煙出来たのが（禁煙群）3 例（43%）と 50%以下であり、禁煙に失敗したのが（非禁煙群）4 例（57%）であった。

狭心症状について：
狭心症状に関しては、全例で PCI 後に胸部症状は改善したが、非禁煙群の内 1 例（25%）では症状改善が乏しく胸部症状が残存した。喫煙既往群では禁煙は継続できていたものの、1 例で症状が残存していた（10%）。

血管内皮機能について：
血管内皮機能評価の結果を示す。ステント留置血管の対照部位における Ach 試験による径変化率（%DC）は、喫煙群において、%DC は-11±17.1%であったが、喫煙既往群では、-6.1±6.3%と、喫煙群において内皮機能は悪化傾向であった（対象が少数のため統計学的処理は未施行）。

6ヶ月フォローアップ時には禁煙群で-3.1±11.8%と経時的に改善傾向を認めたが、喫煙既往群では-10.6±8.0%とやや悪化していた（対象が少数のため有意差検定は未施行）。今後症例数を増やして更なる検討が必要である。

OCTの結果について：
OCTにより冠動脈外膜のVasa Vasorumの増生について定性評価のみ施行した。現喫煙で禁煙が出来た禁煙群では、禁煙により3例2例（67%）においてVasa Vasorumの増生抑制（改善傾向）が認められた（対象が少数のため統計学的処理は未施行）。今後症例を増やして詳細な検討が必要と考えられる。

単施設での検討では限界があり、今後は多施設での検討により症例数を増やして行く必要がある。また、禁煙指導法については禁煙外来にて継続的に支援を行ったが、禁煙継続は不十分であり、今後改善が必要であると考えられた。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計0件

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	荻ノ沢　泰司 (Oginosawa Yasushi) (20596720)	産業医科大学・医学部・助教 (37116)	
研究分担者	荒木　優 (Araki Masaru) (20620553)	産業医科大学・医学部・講師 (37116)	
研究分担者	尾辻　豊 (Otsuji Yutaka) (30264427)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	
研究分担者	宮本　哲 (Miyamoto Tetsu) (30611305)	産業医科大学・大学病院・准教授 (37116)	
研究分担者	村岡　秀崇 (Muraoka Yoshitaka) (80749317)	産業医科大学・医学部・非常勤医師 (37116)	