

冠動脈疾患患者の交感神経活動に及ぼす喫煙の影響

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 篠崎, 法彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4567

冠動脈疾患患者の交感神経活動におよぼす喫煙の影響

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻がん遺伝子治療学

(旧講座名：内科学第一)

(主任：小林健一教授)

篠 崎 法 彦

若年健常者において、喫煙により動脈圧、心拍数は上昇し、筋交感神経活動(muscle sympathetic nerve activity, MSNA)は低下する。この喫煙によるMSNAの低下は、喫煙による昇圧効果に対する動脈圧受容器を介した反射性の交感神経抑制反応である可能性が示唆されている。そこで今回、動脈圧受容器機能が障害された冠動脈疾患患者では、喫煙によりMSNAは増加するとの仮説を立て、その検証を行った。14名の冠動脈疾患患者(平均年齢 59 ± 3 歳、平均 \pm 標準誤差; 疾患群)と、10名の若年健常者(23 ± 1 歳; 健常群)を対象に、喫煙が動脈圧、心拍数、前腕血流量(forearm blood flow, FBF)、前腕血管抵抗(forearm vascular resistance, FVR)およびMSNAにおよぼす影響を検討した。FBFは静脈閉鎖法を用いたストレインゲージ・プレチスモグラフにより、MSNAは微小神経電図法により測定し、喫煙にはニコチン含量1.1mgのフィルター付きタバコ2本を用いた。疾患群における動脈圧受容器感受性(baroreflex sensitivity, BRS)は 4.7 ± 0.8 ミリ秒/mmHgであり、健常群のBRS 15.1 ± 2.2 ミリ秒/mmHgより有意に低値であった($p < 0.01$)。喫煙後には、血漿ニコチン濃度は、疾患群では 17.0 ± 1.6 から 25.8 ± 2.2 へ、健常群では 21.8 ± 1.4 から 41.2 ± 3.2 $\mu\text{g/l}$ へといずれも有意に上昇した(それぞれ $p < 0.01$)。健常群、疾患群いずれも収縮期動脈圧、拡張期動脈圧、心拍数、FVRは有意(それぞれ $p < 0.01$)に増加し、FBFは有意($p < 0.01$)に低下した。しかし、これらの血行動態諸指標の変化の程度は、両群間で差はみられなかった。MSNAへの喫煙の影響は、健常群では 29.4 ± 4.9 から 19.6 ± 3.7 バースト/100心拍へ有意($p < 0.01$)に低下したのに対し、疾患群では 48.8 ± 5.4 から 57.3 ± 5.5 バースト/100心拍へ有意($p < 0.01$)に上昇した。また、BRSとバーストレート(バースト/分)の変化率との間には $r = -0.53$ ($p < 0.01$)の、バーストインシデンス(バースト/100心拍)の変化率との間には $r = -0.62$ ($p < 0.01$)の相関関係がみられた。これらの成績は、喫煙には中枢性交感神経刺激作用があり、動脈圧受容器機能が低下した冠動脈疾患患者においては、骨格筋への交感神経活動は亢進することを示唆している。

Key words cigarette smoking, muscle sympathetic nerve activity, baroreflex sensitivity, coronary artery disease

喫煙が虚血性心疾患の重要な危険因子であることは広く知られている^{1)~4)}。米国の5主要疫学研究を総括したPooling Project Research Groupの成績では、30から59歳の男性の10年間の虚血性心疾患の発症率は、他の危険因子を有していない場合でも非喫煙者に比べて喫煙者では2.3倍になることが示されている¹⁾。本邦でも、平山ら²⁾は26.5万人の40歳以上の成人における検討で、虚血性心疾患死亡の危険率は喫煙により男性で71%、女性で78%増加し、さらに1日50本以上の男性喫煙者の虚血性心疾患死亡率は非喫煙男性の2.8倍に増加すると報告している。喫煙が心血管疾患をもたらす機序としては、血管内皮機能の障害⁵⁾、動脈硬化の促進⁶⁾、血小板凝集能の亢進^{7,8)}、凝固能の亢進^{7,8)}、冠動脈収縮^{9)~12)}とともに交感神経系への影響^{13)~15)}が重要とされている。

しかし、交感神経系への喫煙の影響については、交感神経活動の評価法、対象とした患者の年齢などにより異なった成績が

報告され、一定の見解は得られていない。喫煙の血行動態におよぼす急性効果として、心拍数、血圧の上昇や冠動脈などの末梢動脈の収縮がみられる^{13)~19)}。喫煙による血圧の上昇や冠動脈の収縮が α 遮断薬により抑制され、心拍数の増加が β 遮断薬により減少すること^{15,16)}から、これらの喫煙による血行動態の変化には交感神経活動の亢進が関与するとされてきた。しかし、交感神経活動の指標である血漿ノルエピネフリン濃度の測定においては、喫煙により増加するとの報告^{13),20),21)}と不変との報告^{15),22),23)}がみられる。さらに、骨格筋への交感神経節後線維の活動である筋交感神経活動(muscle sympathetic nerve activity, MSNA)におよぼす喫煙の影響では、受動的喫煙においてMSNAが増加するとの報告²²⁾以外はすべて能動的喫煙によりMSNAは抑制されると報告されている^{20),21)}。このように、ヒトの交感神経系に対する喫煙の影響には一定の見解が得られていないが、この成因はニコチンの交感神経系への作用が、中枢作

平成13年7月16日受付、平成13年8月31日受理

Abbreviations : BI, burst incidence; BR, burst rate; BRS, baroreflex sensitivity; FBF, forearm blood flow; FVR, forearm vascular resistance; MSNA, muscle sympathetic nerve activity

用²⁴⁾²⁵⁾、交感神経終末におけるノルエピネフリン遊離促進作用^{26)~29)}、直接の血管作用による血圧上昇に対する反射性交感神経抑制作用²¹⁾など多岐にわたり複雑に作用するためと思われる。一方、近年喫煙のMSNAへの影響について、 α 交感神経受容体刺激薬であるフェニレフリンにより喫煙と同程度に血圧を上昇させたときMSNAの低下が喫煙より大きいこと²⁰⁾、ニトロプルシドにより喫煙に伴う血圧上昇を抑制したときMSNAは亢進すること²¹⁾、圧受容体に影響されない皮膚交感神経活動は喫煙により亢進すること²¹⁾が報告され注目される。これらの成績は、喫煙は中枢性には交感神経刺激作用を有するが、同時に血管収縮作用により血圧が上昇し反射性に交感神経活動が抑制され、若年健常者では後者の作用が強くMSNAが低下したことを示している。したがって、圧受容器機能が障害された症例では、反射性交感神経抑制作用が低下しており、中枢性交感神経刺激作用が顕在化しMSNAが亢進する可能性がある。

そこで今回、喫煙の交感神経活動におよぼす影響と動脈圧受容器機能の関係を明らかにするため、動脈圧受容器機能が低下している中年冠動脈疾患患者とその機能が正常である若年健常者を対象に喫煙が血行動態、交感神経活動におよぼす影響を検討した。

対象および方法

I. 対象

冠動脈疾患患者14名(疾患群)と若年健常者10名(健常群)を対象とした。全例男性で、常習喫煙者であった。年齢は、疾患群で34から72歳(59 \pm 3歳、平均 \pm 標準誤差)、健常群で20から28歳(23 \pm 1歳)であった。疾患群は陈旧性心筋梗塞4名、安定労作狭心症10名で、神経障害を伴った糖尿病、コントロール不良の高血圧、腎不全、心不全およびアンギオテンシン変換酵素阻害薬以外の自律神経機能に影響を与える薬剤を服用中の症例は除外した。また疾患群全例において、心エコー図、心ブールスキャン、左室造影のいずれかの方法において左室駆出分画50%以上であった。健常者は、心血管系疾患などの既往や加療中の疾患がないことを確認し、検査前の診察にて血圧135/85 mmHg以下で異常所見がなく、正常心電図の若年健常者とした。なお、被験者には検査施行前、検査内容を説明し全被検者より書面で承諾を得た。

II. 方法

検査は6時間以上の禁煙後に施行した。被験者を安静仰臥位とした後、胸部に心電図電極を装着しP波の明瞭な位置にて心電図を記録した。上腕動脈に22ゲージポリエチレン製カテーテルを挿入し、圧トランスデューサーUK1000(バクスター、東京)に接続し、直接動脈圧を心電図、MSNAとともにサーマルアレイレコーダーWS-682G(日本光電、東京)に検査中連続記録した。記録した心電図、動脈圧波形からRR間隔、収縮期動脈圧、拡張期動脈圧を10心拍以上測定し平均値を使用した。平均動脈圧は1/3(収縮期動脈圧+2 \times 拡張期動脈圧) mmHgの式により求めた。

前腕血流量(forearm blood flow, FBF)はストレーンゲージ・プレチスモグラフSPG-16(MedaSonics, California, USA)を用い、静脈閉鎖法により測定した³⁰⁾。すなわち、右上腕部に静脈閉鎖用カフを右前腕部の最も太いレベルにストレーンゲージを巻いた後、右前腕部を心臓レベルより受動的に挙上させ静脈を

虚脱状態にした。急速に静脈閉塞用カフを30 mmHgまで加圧した時の動脈流入曲線を記録し、その最大傾斜からFBFを求めた。FBFの記録は動脈流入曲線が安定した後、5回行いその中の最大、最小値を除いた3回の平均値を使用した。前腕血管抵抗(forearm vascular resistance, FVR)は平均動脈圧をFBFで除して求めた。

MSNAの記録は、微小神経電図法^{31)~33)}を用い左腓骨神経より行った。すなわち、筋電計JB-401B(日本光電)を用い1~5 mAの電気刺激で左腓骨神経の走行を同定した後、先端直径約1 μ m、軸直径約100 μ m、インピーダンス1~10 M Ω のタングステン微小電極(Brunswick, Maine, USA)を無麻酔下に経皮的に刺入した。タングステン微小電極より1~2 cm離れた部位に表面電極を置き不関電極とした。導出したMSNAは、神経活動解析装置ニューロパック4(日本光電)内の多用途プリアンプ装置RMP-6004(日本光電)にて70,000倍に増幅した。増幅した神経活動は、ローカットフィルター95.5 Hz、ハイカットフィルター5000 Hzのフィルターを通した後、0.1秒の時定数をもつ抵抗容量解析で積分した。MSNAは、ブラウン管オシロスコープ上で観察するとともに、ラウドスピーカーで音としてモニターした。MSNAは多線維性の複合遠心性インパルスによるバースト活動として記録されるため、それをアナログ積分器を用いて全波整流積分した平均電位神経図(mean voltage neurogram)を解析に用いた。MSNAの同定は心拍同期性、呼吸性変動がみられ、バルサルバ手技中のストレイン時に増加を示すこと、また感覚刺激により誘発されないことにより行った^{31)~33)}。なお、MSNAの評価は、1分間のバースト数(burst rate, BR)、100心拍あたりのバースト数(burst incidence, BI)により行った^{31)~35)}。

前腕筋群の静脈からのノルエピネフリン放出およびニコチン濃度を測定するため、20ゲージポリエチレン製カテーテルを肘静脈から末梢に向かって逆行性に前腕深部静脈に挿入した。ノルエピネフリン採血に際してはEDTA-Na₂入り試験管に、ニコチン採血に際してはヘパリン入り試験管に採取後、直ちに4 $^{\circ}$ C、3000 rpmで10分間遠心し血漿サンプルを得た。ノルエピネフリンの定量は高速液体クロマトグラフィー法を用いたカテコールアミン分析計HLC-8030(東ソー、東京)を用いて行った。ニコチンの定量はガスクロマトグラフィー法を用いた質量分析計測器QP-5050A(島津製作所、京都)を用いて行った。

動脈圧受容器反射機能の指標である動脈圧受容器感受性(baroreflex sensitivity, BRS)は、フェニレフリン法にて測定した³⁶⁾³⁷⁾。すなわち、動脈圧、心電図を100 mm/秒の速度で連続記録した上で、フェニレフリン(興和、名古屋)100 μ gを1回静注法にて静脈内投与して動脈圧を急速に上昇させた。上昇中の収縮期動脈圧に対する次の心電図RR間隔の関係を求め、単回帰分析を行い、この回帰直線の傾きをBRSとした。同様の測定を5分間以上の間隔を置き3回以上施行し、相関係数が0.70以上のものを採用し、その平均値を用いた。

被験者を10分間以上安静仰臥位とした後、心電図、動脈圧、MSNA、FBFを記録し、血漿ノルエピネフリン濃度およびニコチン濃度測定用の採血を行い、その後BRSを測定した。さらに10分間の安静仰臥位後1.1 mgのニコチンを含有したフィルター付きタバコ2本を5分間で喫煙し、喫煙終了10分後に再度血行動態、MSNAの記録と血漿ノルエピネフリン濃度およびニコチン濃度測定用の採血を行った。

Ⅲ. 統計学的検討

結果は平均±標準誤差($\bar{X} \pm \text{SEM}$)で示した。喫煙前後での心拍数、動脈圧、FBF、FVR、BR、BIの比較は、Wilcoxonの符号付き順位検定を用いて行った。各指標における疾患群と健常群との比較は、Mann-WhitneyのU検定を用いて行った。BRSとMSNAとの相関係数の算出は単回帰分析を用いて相関係数を求め評価した。なお、危険率が0.05未満を統計的に有意とした。

成 績

I. 臨床所見の比較

表1に両群の年齢、性別、喫煙期間、身長、体重、体格指数、高血圧および糖尿病の有病率、カルシウム拮抗薬およびアンギオテンシン変換酵素阻害薬の内服率の比較を示した。健常群に比較し疾患群で、年齢、喫煙期間、体格指数は有意(それぞれ $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$)に高値で、身長は有意($p<0.01$)に低値

であった。体重は両群間で差がなかった。疾患群における高血圧および糖尿病の有病者は、それぞれ14名中9名と5名であったが、検査時全例で血圧コントロールは良好であり、末梢神経障害を伴った糖尿病患者はみられなかった。カルシウム拮抗薬およびアンギオテンシン変換酵素阻害薬の投与は、それぞれ9名、5名に行われていた。

Ⅱ. 健常者群および疾患群の動脈圧受容器機能

動脈圧受容器反射機能の指標であるBRSの結果を図1に示す。BRSは健常者群 15.1 ± 2.2 ミリ秒/mmHg、疾患群 4.7 ± 0.8 ミリ秒/mmHgであり、疾患群で有意に低下していた($p<0.01$)。

Ⅲ. 喫煙前後の血漿ニコチン濃度

血漿ニコチン濃度は、喫煙により健常者群では 21.8 ± 1.4 から $41.2 \pm 3.2 \mu\text{g/l}$ へ、疾患群では 17.0 ± 1.6 から $25.8 \pm 2.2 \mu\text{g/l}$ へ有意に増加した(それぞれ $p<0.01$, 図2)。しかし、喫煙の

Table 1. Clinical characteristics

Variable	Young healthy subjects	Patients with CAD
No of subjects	10	14
Age (years)	23 ± 1	$59 \pm 3^{**}$
Gender (Male/Female)	10/0	14/0
Duration of smoking (years)	3.9 ± 0.7	$35.2 \pm 3.3^{**}$
Height (cm)	176 ± 3	$166 \pm 1^{**}$
Body weight (kg)	65 ± 2	65 ± 2
Body mass index (kg/m^2)	21.1 ± 0.6	$23.5 \pm 0.8^*$
Hypertension (%)	0	64
Diabetes mellitus (%)	0	36
Medication		
Ca antagonist (%)	0	64
ACE inhibitor (%)	0	36

Results are expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

Statistical difference between young healthy subjects and patients with coronary artery disease, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

ACE, angiotensin converting enzyme; CAD, coronary artery disease.

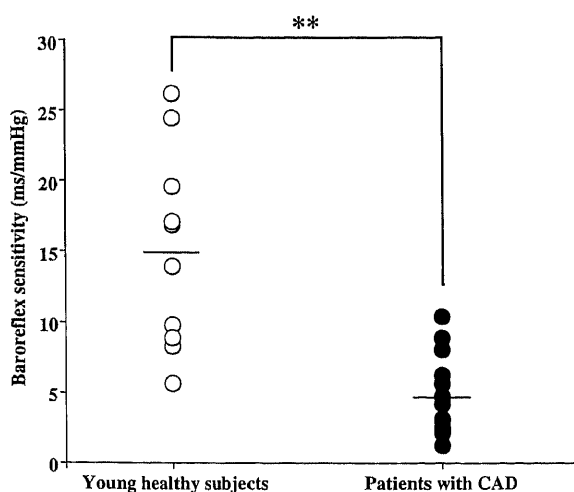


Fig.1. Baroreflex sensitivity in young healthy subjects and patients with CAD. Horizontal bars indicate the mean. ○, young healthy subjects; ●, patients with CAD. CAD, coronary artery disease. ** $p<0.01$.

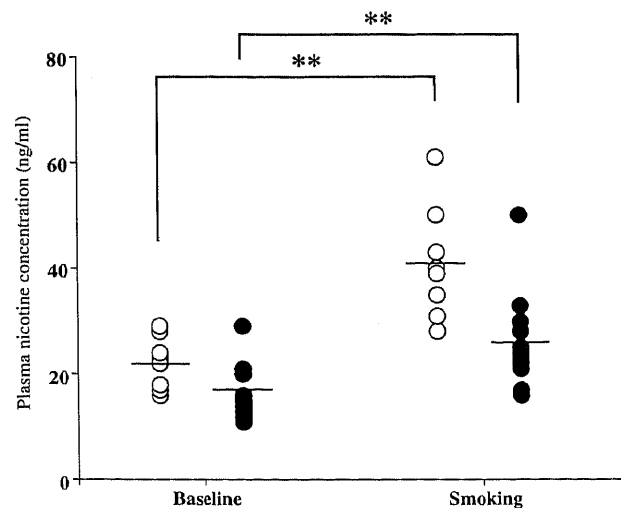


Fig.2. Plasma nicotine concentration at baseline and after cigarette smoking in young subjects and patients with CAD. Horizontal bars indicate the mean. ○, young healthy subjects; ●, patients with CAD. CAD, coronary artery disease. ** $p<0.01$.

Table 2. Hemodynamic effects of cigarette smoking in young subjects and patients with CAD

Hemodynamic parameters	Young subjects		Patients with CAD	
	Baseline	After smoking	Baseline	After smoking
Heart rate (beats/min)	64.0±1.7	85.9±2.3**	60.2±1.7	65.5±2.7**
Systolic blood pressure (mmHg)	106.3±3.6	118.2±2.9**	129.5±6.0	140.9±5.7**
Diastolic blood pressure (mmHg)	64.0±1.8	74.4±1.9**	65.0±2.8	72.1±2.7**
Mean blood pressure (mmHg)	78.1±2.3	89.0±2.1**	86.5±3.5	95.0±3.2**
Forearm blood flow (ml/100ml · min ⁻¹)	10.14±1.20	7.10±1.14**	7.90±1.19	5.27±0.50**
Forearm vascular resistance (units)	8.66±0.96	17.45±4.09**	13.55±1.75	20.35±2.22**

Results are expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

Statistical difference between baseline and after smoking, **P<0.01.

CAD, coronary artery disease.

Table 3. Effects of cigarette smoking on sympathetic nervous system in young subjects and patients with CAD

Variable	Young subjects		Patients with CAD	
	Baseline	After smoking	Baseline	After smoking
Burst rate (bursts/min)	22.2±1.9	20.0±2.6	29.7±3.7	37.5±4.3**
Burst incidence (bursts/100 heart beats)	35.2±3.5	23.5±3.2**	48.8±5.4	57.3±5.5**
Plasma norepinephrine concentration (ng/ml)	0.187±0.027	0.142±0.020	0.137±0.021	0.134±0.020
Plasma epinephrine concentration (ng/ml)	0.026±0.004	0.096±0.024	0.023±0.004	0.057±0.022

Results are expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

Statistical difference between baseline and after smoking, **P<0.01.

CAD, coronary artery disease.

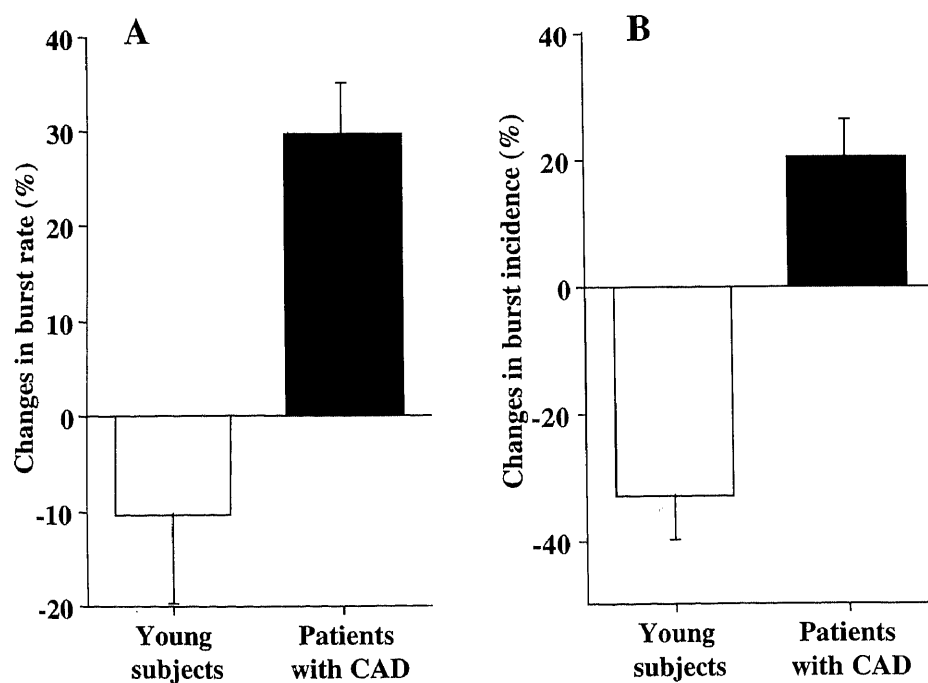


Fig.3. Percent change in burst rate (A) and burst incidence (B) after cigarette smoking. Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. Open bars indicate young subjects and closed bars denote patients with CAD. CAD, coronary artery disease.

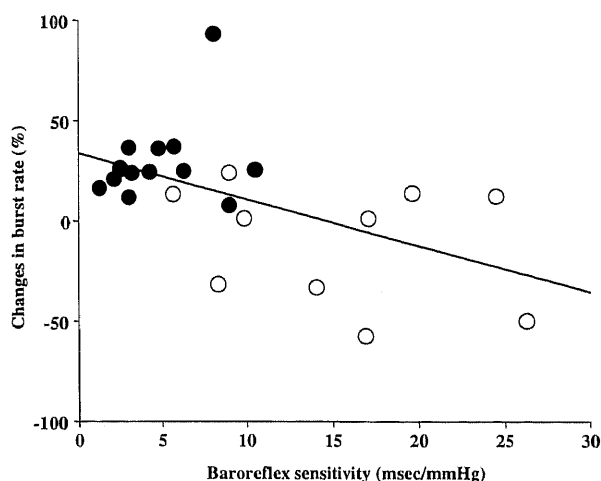


Fig.4. Relation between percent change in burst rate after cigarette smoking and baroreflex sensitivity. Baroreflex sensitivity was significantly correlated with percent changes in burst rate ($r=-0.53$, $p<0.01$).

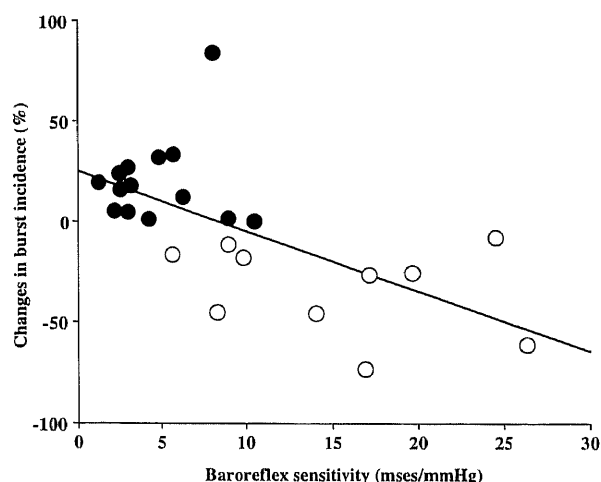


Fig.5. Relation between percent change in burst rate after cigarette smoking and baroreflex sensitivity. Baroreflex sensitivity was significantly correlated with percent changes in burst incidence ($r=-0.63$, $p<0.01$).

前後いずれにおいても、両群間の血漿ニコチン濃度には有意差はなかった。

IV. 血行動態におよぼす喫煙の影響

血行動態におよぼす喫煙の影響を表2に示す。喫煙により心拍数は、若年健常者群で $+21.9 \pm 2.3$ /分、疾患群では $+5.2 \pm 1.4$ /分といずれも有意に増加した(それぞれ $p<0.01$)。若年健常者群の収縮期動脈圧は $+11.9 \pm 2.3$ mmHg、拡張期動脈圧は $+10.5 \pm 1.0$ mmHg、疾患群ではそれぞれ $+11.4 \pm 2.0$ mmHg、 $+7.0 \pm 0.9$ mmHgといずれも有意に増加した(それぞれ $p<0.01$)。末梢循環への喫煙の影響では、FBFは若年健常者群で -3.1 ± 0.6 ml/100ml/分、疾患群で -2.6 ± 0.8 ml/100ml/分と両群とも有意(それぞれ $p<0.01$)に低下し、FVRは若年健常者群では $+8.8 \pm$

3.7単位、疾患群では $+6.8 \pm 1.1$ 単位と両群とも有意(それぞれ $p<0.01$)に増加した。

V. 交感神経活動におよぼす喫煙の影響

交感神経活動におよぼす喫煙の影響を表3に示す。MSNAへの影響では、若年健常者群のBRは -1.8 ± 1.6 バースト/分と有意な変化はなかったが、BIは -11.7 ± 2.6 バースト/100心拍と有意に低下した($p<0.01$)。喫煙により疾患群のBRは $+7.8 \pm 1.2$ バースト/分、BIは $+8.5 \pm 2.0$ バースト/100心拍といずれも有意に増加した(それぞれ $p<0.01$)。両群いずれにおいても、血漿ノルエピネフリン濃度、血漿エピネフリン濃度は喫煙前後で有意な変化はなかった。

喫煙前後における、MSNAの変化率を図3に示す。BRの変化率は若年健常者群では $-10.3 \pm 9.3\%$ 、疾患群では $+29.5 \pm 5.4\%$ と有意に疾患群で高値であった($p<0.01$)。BIの変化率は若年健常者群では $-32.8 \pm 7.0\%$ と低下したのに対し、疾患群では $+20.3 \pm 5.8\%$ と増加し、両群間の変化率には有意差がみられた($p<0.01$)。

VI. 喫煙によるMSNAの変化と動脈圧受容器機能との関係

喫煙による交感神経活動の変化を規定する因子として動脈圧受容器機能が関与しているか否かを検討するため、喫煙前後で得られたMSNAの変化率とBRSとの関係を検討した。図4に示すようにBRの変化率とBRSとの間には、 $r=-0.53$ ($p<0.01$)の有意な負の相関を認め、図5に示すようにBIの変化率とBRSとの間にも、 $r=-0.62$ ($p<0.01$)の有意な負の相関を認めた。

考 察

今回、喫煙の骨格筋への交感神経節後線維の活動におよぼす影響と動脈圧受容器機能との関係を検討し、以下の結果を得た。すなわち、動脈圧受容器機能が正常である若年健常者喫煙者では、喫煙により心拍数、動脈圧の上昇とともにMSNAは有意に抑制された。一方、動脈圧受容器機能が障害されている中・高年冠動脈疾患患者では、喫煙により心拍数、動脈圧は上昇にもかかわらずMSNAは亢進した。さらに、動脈圧受容器機能と喫煙によるMSNAの変化には負の相関がみられた。これらの成績は、喫煙の交感神経節後線維の活動におよぼす影響は、直接中枢神経系を刺激する作用と、喫煙に伴う血圧上昇に対し動脈圧受容器を介し、反射的に交感神経節後線維の活動を抑制する作用により規定されていることを示している。したがって、動脈圧受容器機能が障害された冠動脈疾患患者では、血圧の上昇に対する反射性の交感神経活動抑制が減弱しており、中枢神経系に対する刺激作用が顕在化しMSNAが亢進したのに対し、動脈圧受容器が正常な若年健常者では、直接の中枢交感神経刺激作用を反射性の交感神経活動抑制作用が上回ることでMSNAが抑制されたものと思われる。

喫煙の血行動態におよぼす急性効果として、心拍数、血圧の上昇や冠動脈などの末梢動脈の収縮がみられることは広く知られている^{13)~19)}。これらの血行動態の変化に交感神経系が関与するか否かについては、喫煙の血行動態変化におよぼす薬学的交感神経遮断による検討がみられる¹⁰⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。Groppelliら¹⁶⁾は、喫煙による心拍数、血圧の上昇に対する選択的 α_1 遮断薬ドキサゾシンと β 遮断薬アテノロールの影響を検討し、ドキサゾシンにより昇圧反応が60%減少し、アテノロールにより頻拍反応が50%抑制されることを報告した。また、冠動脈疾患患者

の喫煙による冠動脈収縮が、 α 遮断薬フェントラミンにより抑制されることが示されている¹⁰⁾。さらに、Cryerら¹³⁾は、喫煙により血漿カテコールアミン濃度の上昇とともに、心拍数、血圧、血中グリセオールおよび血中乳酸・ピルビン酸比が有意に増加し、これらの増加がフェントラミンとプロプラノロールによる薬学的交感神経遮断により抑制されることを報告した。これらの薬学的交感神経遮断の影響をみた報告からは、喫煙による心拍数、血圧の上昇や末梢血管の収縮に交感神経系の活動亢進が一部関与していることは明らかである。

一方、交感神経系への喫煙の影響を骨格筋への交感神経節後線維の活動の記録を用いて評価した報告においては、受動的喫煙によりMSNAが亢進したとの報告²³⁾以外はすべてMSNAは抑制されたと報告²⁰⁾²¹⁾されており、一見矛盾した成績となっている。これらの検討は、すべて若年健常者では喫煙によりMSNAが抑制された成績と一致する。薬学的交感神経遮断の喫煙時の血行動態への影響と、喫煙のMSNAへの影響が異なる成績を示した成因は、喫煙による交感神経系への影響が圧受容器、中樞、交感神経遠心路の反射弓の種々の部位にニコチンが作用するためと思われる。喫煙による交感神経系への影響としてこれまで報告されているものは、動脈圧受容器への作用³⁸⁾³⁹⁾、中樞神経への作用²⁴⁾²⁵⁾、交感神経節における神経伝達の促進作用²⁶⁾、交感神経終末や副腎でのカテコールアミン放出の促進作用^{26)~28)}、喫煙の直接の昇圧に対する反射性交感神経抑制作用²¹⁾などがある。これらの多岐にわたる作用のため、交感神経機能の評価法の違いも含めて、健常者と疾患群で交感神経反応の違いが出現するものと思われる。

ニコチンの交感神経終末でのノルエピネフリン放出促進作用については、動物実験モデルやヒトの検討においてすでに明らかにされている^{26)~28)}。ニコチン受容体は、最初に分子レベルでの性状が解明されたりガングリオン受容体であり、五角形の構造に陽イオンを通過させる中心孔を有し、その通過にはイオン選択性がみられる²⁹⁾。この受容体の細胞外結合部位にニコチンが結合すると、受容体が活性化され中心孔が開き、選択的にNaイオンとCaイオンの細胞内への流入がおこり、交感神経終末は脱分極する。この脱分極により電位依存性Caチャネル、特にN型Caチャネルが開き、さらにCaイオンが細胞内に流入し、興奮-放出連関によりノルエピネフリンの放出が起こるとされている²⁸⁾²⁹⁾。さらに、モルモット心筋およびヒト心筋において、虚血などの心筋のエネルギー枯渇状態では、ニコチンによる心臓交感神経終末でのノルエピネフリン放出作用が増強されることが報告されている⁴⁰⁾⁴¹⁾。ヒトにおけるニコチンの交感神経終末に対する作用は、Grassiら²⁰⁾により報告されている。彼らは、正常血圧の健常者を対象に血行動態、血漿ノルエピネフリン濃度およびMSNAにおよぼす喫煙の影響を検討し、喫煙により心拍数、血圧、血漿ノルエピネフリン濃度は上昇するが、MSNAは抑制されることを示した。この結果から、喫煙による交感神経活動の亢進は交感神経終末におけるノルエピネフリンの放出の亢進、またはクリアランスの低下によると結論している。今回の検討においても、前腕深部静脈より採血し血漿ノルエピネフリン濃度の測定を行った。しかし、喫煙によりMSNAは若年健常者では抑制され、疾患群においては亢進したにもかかわらず、両群とも血漿ノルエピネフリン濃度に有意な変化はみられなかった。この原因として、2つのことが考えら

れる。第一に、交感神経活動の指標としてMSNAに比較し血漿ノルエピネフリン濃度の測定は感受性が低い点^{42)~44)}である。今回の喫煙によるMSNAの変化は、若年健常者の亢進および疾患群の抑制いずれにおいても $\pm 33\%$ 以内の変化であり、この程度の交感神経節後線維活動の変化では、ノルエピネフリン濃度の有意な変化として検出できないものと思われる。第二に、今回の検討では骨格筋よりのノルエピネフリン放出をみるために、肘静脈より逆行性にカニューレを挿入し前腕深部静脈よりの採血を行った。これまでの、喫煙の血漿ノルエピネフリン濃度におよぼす影響をみた検討では、喫煙により上昇するとの報告¹³⁾²⁰⁾²¹⁾と不変との報告¹⁵⁾²²⁾²³⁾がみられるが、いずれの報告においても肘静脈より採血しており、骨格筋のみならず皮膚からのノルエピネフリン放出を測定している。若年健常者において喫煙によりMSNAは抑制されるが、皮膚交感神経活動は亢進することが報告²¹⁾されており、骨格筋からのみのノルエピネフリン放出の測定に比較し、骨格筋と皮膚からの放出を測定するほうが血漿ノルエピネフリン濃度が増加しやすいものと思われる。ニコチンの交感神経終末に対する作用は、喫煙の交感神経系への影響の重要な位置を占め、健常者でみられる喫煙によるMSNAの抑制と血漿ノルエピネフリン濃度の増加を説明するものである。

若年健常者で、喫煙によりMSNAが低下する機序については、Grassiら²⁰⁾は喫煙による平均血圧の上昇とMSNAの低下が負の相関を示すことを観察しており、喫煙の直接作用による血圧の上昇に対し動脈圧受容器を介し反射性にMSNAの抑制が起こるものと思われる。動脈圧受容器の制御を受けない皮膚交感神経活動が、若年健常者で喫煙により亢進するとの報告²¹⁾は、この仮説を支持するものである。

動物実験において、ニコチンは中枢神経作用や交感神経節における神経伝達の亢進作用が報告されている。一方、ヒトにおける喫煙の中枢神経系への作用は、血圧の上昇による反射性交感神経活動抑制により隠蔽され、直接的な証明はみられない。しかし、近年喫煙のMSNAへの影響について、Grassiら²⁰⁾は、 α 交感神経受容体刺激薬であるフェニレフリンにより喫煙と同程度に血圧を上昇させた時、MSNAの低下がフェニレフリンに比較し喫煙で少ないことを報告した。さらに、Narkiewiczら²¹⁾は、ニトロプルシドにより喫煙に伴う血圧上昇を抑制した時、喫煙によりMSNAは亢進すること、および動脈圧受容器に影響されない皮膚交感神経活動は喫煙により亢進することを報告し注目される。これらの成績は、喫煙は中枢性には交感神経刺激作用を有するが、同時に血管収縮作用により血圧が上昇し反射性交感神経活動が抑制され、若年健常者では後者の作用が強くMSNAが低下した可能性を示唆している。そこで今回の検討では、動脈圧受容器機能に障害のある中・高年冠動脈疾患患者では、喫煙による反射性交感神経抑制が起こりにくいため喫煙の中枢神経系への作用が出現し、MSNAが亢進するとの仮説を立て、その検証を行った。その結果、動脈圧受容器機能が正常である若年健常者では、従来の報告と同様に喫煙により心拍数、動脈圧の上昇とともにMSNAは有意に抑制された。一方、動脈圧受容器機能が障害されている中・高年冠動脈疾患患者では、喫煙により心拍数、動脈圧の上昇にもかかわらずMSNAは亢進した。この成績は、ヒトにおいて喫煙が中枢神経系に作用し骨格筋への交感神経節後線維の活動を亢進させることを初めて直接証明したものである。中枢におけるアセ

チルコリン受容体の血圧調節における役割については、ムスカリン受容体については多くの検討^{45)~47)}がみられ、中枢ムスカリン-1受容体の刺激により交感神経活動は亢進し、その遮断により交感神経活動が低下することが明らかとなっている。一方、中枢ニコチン受容体については、ニコチンの脳内局所注入により血圧の低下と徐脈がみられるとの報告⁴⁸⁾⁴⁹⁾があり、また血圧が上昇するとの報告²⁴⁾²⁵⁾があるが、一定の見解は得られていない。今後、中枢ニコチン受容体の血圧調節における役割についてさらに検討する必要がある。

今回の検討では、動脈圧受容器感受性をフェニレフリン法により測定した。喫煙が動脈圧受容器機能に影響するとの報告がみられ、頸部の吸引および加圧により評価した頸動脈内圧-RR間隔関係は、喫煙により右下方に偏位し、非観血的動脈圧の連続記録を用い系列法により評価した動脈圧受容器感受性も喫煙により低下するとされている²⁹⁾。さらに、Gerhardtら³⁹⁾は、フェニレフリン法により評価した動脈圧受容器感受性が、喫煙により有意に低下したことを報告している。これらの動脈圧受容器への喫煙の影響をみた報告はいずれも急性効果であり、Gerhardtら³⁹⁾の報告でも禁煙後の前値は 15.4 ± 1.0 ミリ秒/mmHgとこれまでの健常者の正常値と同様であった。今回、6時間以上禁煙後の動脈圧受容器感受性も高田⁵⁰⁾の報告した日本人若年健常者 16.4 ± 2.9 ミリ秒/mmHgと有意差はなく、6時間以上の禁煙により喫煙の動脈圧受容器機能への急性効果は消失したものと思われる。

今回の検討でみられた動脈圧受容器機能の障害された冠動脈疾患患者での喫煙によるMSNAの亢進は、臨床的に極めて重要な意味を持つ。喫煙が心血管疾患をもたらす機序としては、血管内皮機能の障害⁵⁾、動脈硬化の促進⁶⁾、血小板凝集能の亢進⁷⁾⁸⁾、凝固能の亢進⁷⁾⁸⁾、冠動脈収縮^{9)~12)}や交感神経活動の亢進^{13)~15)}などが関与するとされている。喫煙の交感神経系への影響は、若年健常者では中枢性の交感神経刺激作用は、反射性交感神経抑制により相殺され交感神経終末への作用のみみられる。しかし、冠動脈疾患患者では、喫煙により中枢性の交感神経刺激作用と交感神経終末への作用が相乗的に作用し、さらに心臓交感神経終末のノルエピネフリン放出は虚血下において増強すること⁴⁰⁾⁴¹⁾も加わり、健常者に比較し冠動脈疾患患者でより強い交感神経系の負荷が心血管系にかかるものと思われる。交感神経系の賦活化は、血圧の上昇、血管平滑筋や心筋の肥大、凝固能の亢進や脂質代謝の異常をもたらす動脈硬化に促進的に作用する⁵¹⁾とともに、急性ストレスによる交感神経活動の亢進がプラーク破綻を引き起こし急性冠症候群を発症したり³⁾⁵²⁾⁵³⁾、電気的不安定化をもたらす致死性不整脈の誘因となる⁵⁴⁾⁵⁵⁾ことはよく知られている。その急性ストレスをもたらす原因の一つとして喫煙は重要なものである。冠動脈疾患患者での喫煙による過度の交感神経活動亢進は、冠動脈の過度の収縮や凝固能の亢進によりプラークの破綻と冠動脈閉塞をもたらす。一方、致死性の心室性不整脈の易発生性をもたらす。臨床的に喫煙が動脈硬化の促進因子となる⁶⁾とともに、急性心筋梗塞や心臓性突然死の誘因となる³⁾⁵²⁾ことが明らかにされているが、喫煙の交感神経系への作用がその重要な要因になっているものと思われる。禁煙することにより、喫煙を続けたヒトよりも心血管事故の発症も再発も低率となることはすでに報告されており⁵⁶⁾⁵⁷⁾、今回の成績は、冠動脈疾患患者における禁煙の重要性を改めて示したものである。

結 論

ヒトにおいて喫煙と交感神経活動の関係におよぼす動脈圧受容器機能の影響を明らかにするため、中・高年冠動脈疾患患者と若年健常者を対象に喫煙による血行動態、交感神経活動の変化を検討し、以下の結論を得た。

1. 疾患群の動脈圧受容器機能は、健常群に比較して有意に低下していた。
2. 両群とも、喫煙により血漿ニコチン濃度は有意に上昇した。
3. 健常群においては、これまでの報告と同様に喫煙後に動脈圧、心拍数、FVRは有意に上昇し、FBF、MSNAは有意に低下した。
4. 疾患群においては、喫煙後に動脈圧、心拍数、FVRは有意に上昇し、FBFは有意に低下した。しかし、健常群とは異なり、MSNAは喫煙後に有意に増加した。
5. BRSと喫煙によるBR、BIの変化率との間には、有意な負の相関関係がみられた。

以上より、喫煙による中枢からの交感神経活動の流出は、直接の交感神経刺激作用と血圧の上昇による動脈圧受容器を介した交感神経抑制作用により規定され、動脈圧受容器機能が正常な若年健常者ではMSNAの抑制が、一方、動脈圧受容器機能に障害のある冠動脈疾患患者ではMSNAの亢進が起こることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御検閲を賜りました恩師小林健一教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行に際し終始、御指導、御助言をいただきました金沢大学医学部保健学科高田重男教授、金沢大学医学部第一内科湯淺豊司博士および金沢大学医学部第一内科循環器科の諸先生方に深謝いたします。

なお、本論文の一部は、第64回日本循環器学会総会・学術集会(2000年4月、大阪)およびAmerican Heart Association 73rd Scientific Sessions 2000(Nov. 2000, New Orleans, USA)において発表した。

参 考 文 献

- 1) The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the pooling project. *J Chron Dis* 31: 201-306, 1978
- 2) 平山 雄. 喫煙と動脈硬化との関係に関する疫学的研究: 約27万人の40才以上の成人の13年間継続観察成績を中心に. *最新医学* 36: 798-809, 1981
- 3) Wilhelmsen L. Coronary heart disease: Epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 115: 242-249, 1988
- 4) Kannel W, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 8(suppl 5): S3-S5, 1990
- 5) 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 dilatation in healthy young adults. *Circulation* 88: 2149-2155, 1993
- 6) Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Smoking in relation to atherosclerosis of the coronary arteries. *N Engl J Med*

273: 775-779, 1965

- 7) Benowitz NL. Nicotine and coronary heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 1: 315-321, 1991
- 8) Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 17: 1318-1330, 1988
- 9) Klein LW, Ambrose J, Pichard A, Holt J, Gorlin R, Teichholz LE. Acute coronary hemodynamic response to cigarette smoking in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 3: 879-886, 1984
- 10) Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, Ugolini V, van den Berg E. Jr, Niggemann EH, Jansen DE, Hillis LD. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: Evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 73: 662-667, 1986
- 11) Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 87: 76-79, 1993
- 12) Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glamann DB, Landau C, Rossen JD, Winniford MD, Hillis LD. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *N Engl J Med* 330: 454-459, 1994
- 13) Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 295: 573-577, 1976
- 14) Baer L, Radichevich I. Cigarette smoking in hypertensive patients. *Am J Med* 78: 564-568, 1985
- 15) Trap-Jensen L, Carlsen JE, Svendsen TL, Christensen NJ. Cardiovascular and adrenergic effects of cigarette smoking during immediate non-selective and selective beta adrenoceptor blockade in humans. *Eur J Clin Invest* 9: 181-183, 1979
- 16) Groppelli 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* 8(suppl 5): S35-S40, 1990
- 17) Groppelli A, Giorgi DMA, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 10: 495-499, 1992
- 18) Trap-Jensen J. Effect of smoking on the heart and peripheral circulation. *Am Heart J* 115: 258-263, 1988
- 19) Benowitz NL, Porchet H, Scheiner L, Jacob PIII. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: Comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 44: 23-28, 1988
- 20) Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 90: 248-253, 1994
- 21) Narkiewicz K, Van de Borne PJH, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 98: 528-534, 1998
- 22) Hausberg M, Mark AL, Winniford MD, Brown RE, Somers VK. Sympathetic and vascular effects of short-term passive

smoke exposure in healthy nonsmokers. *Circulation* 96: 282-287, 1997

- 23) Niedermaier ON, Smith ML, Beightol LA, Zukowska-Grojec Z, Goldstein DS, Eckberg DL. Influence of cigarette smoking on human autonomic function. *Circulation* 88: 562-571, 1993.
- 24) Brezenoff HE, Jenden DJ. Changes in arterial blood pressure after microinjections of chloralal into the medulla and IV the ventricle of the rat brain. *Neuropharmacology* 9: 340-348, 1970
- 25) Tseng CJ, Appalsamy M, Robertson D. Nicotine elicits hypertension in the ventral lateral medulla of the rat. *Pharmacology* 29: 115-120, 1987
- 26) Haass M, Kubler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther* 10: 657-665, 1996
- 27) Changeux J-P. The TiPS lecture. The nicotinic acetylcholine receptor: An allosteric protein prototype of ligand-gated ion channels. *Trends Pharmacol Sci* 11: 485-492, 1990
- 28) Karlin A. Structure of nicotinic acetylcholine receptors. *Curr Opin Neurobiol* 3: 299-309, 1993
- 29) Unwin N. Neurotransmitter action: Opening of ligand-gated ion channels. *Cell* 72(suppl): 31-41, 1993
- 30) Mason DT, Braunwald E. A simplified plethysmographic system for the measurement of systemic arterial pressure and peripheral blood flow. *Am Heart J* 64: 796-804, 1962
- 31) Delius W, Hagbarth K-E, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 84: 65-81, 1972
- 32) Vallbo AB, Hagbarth K-E, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 59: 919-957, 1979
- 33) 間野忠明, 岩瀬 敏. 筋交感神経活動. *神経進歩* 33: 346-356, 1989
- 34) Scherrer U, Vissing SF, Victor RG. Effects of lower-body negative pressure on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. Microneurographic evidence against cardiac baroreflex modulation of the exercise pressor reflex. *Circulation* 78: 49-59, 1988
- 35) Sundlof G, Wallin BG. Effect of lower body negative pressure on human muscle nerve sympathetic activity. *J Physiol* 278: 525-532, 1978
- 36) Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflexes in humans. In Shepherd JT, Abboud FM (eds), *Handbook of Physiology, Section 2. The Cardiovascular System, Vol III, 1st ed*, p755-793, American Physiological Society, Maryland, 1983
- 37) Mary DASG, Hainsworth R. Methods for the study of cardiovascular reflexes. In Hainsworth R, Mark AL (eds), *Cardiovascular Reflex Control in Health and Disease, 1st ed*, p1-34, WB Saunders Comp Ltd, London, 1993
- 38) Mancia G, Groppelli A, Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol* 273: H1555-H1560, 1997
- 39) Gerhardt U, Vorneweg P, Riedasch M, Hohage H. Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function. *J*

- Auton Pharmacol 18: 105-108, 1999
- 40) Kruger C, Haunstetter A, Gerber S, Serf C, Kaufmann A, Kubler W, Haass M. Nicotine-induced exocytotic norepinephrine release in guinea-pig heart, human atrium and bovine adrenal chromaffin cells : Modulation by single components of ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 27: 1491-1506, 1995
- 41) Richardt G, Brenn T, Seyfarth M, Haass M, Schomig E, Schomig A. Dual effect of nicotine on cardiac noradrenaline release during metabolic blockade. *Basic Res Cardiol* 89: 524-534, 1994
- 42) Seals DR, Victor RG, Mark AL. Plasma norepinephrine and muscle sympathetic discharge during rhythmic exercise in humans. *J Appl Physiol* 65: 940-944, 1988
- 43) Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranchi A, Mancia G. Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci* 92: 285-289, 1997
- 44) Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 17: 719-734, 1999
- 45) Brezenoff HE, Giuliano. Cardiovascular control by cholinergic mechanisms in the central nervous system. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 22: 341-381, 1982
- 46) Brezenoff HE. Cardiovascular regulation by brain acetylcholine. *Fed Proc* 43: 17-20, 1984
- 47) Medina A, Bodick N, Goldberger AL, Mahon MM, Lipsitz LA. Effects of central muscarinic-1 receptor stimulation on blood pressure regulation. *Hypertension* 29: 828-834, 1997
- 48) Armitage AK, Hall GH. Further evidence relating to the mode of action of nicotine in the central nervous system. *Nature* 214: 977-979, 1967
- 49) Robertson D, Tseng CJ, Appalsamy M. Smoking and mechanisms of cardiovascular control. *Am Heart J* 115: 258-263, 1988
- 50) 高田重男. 若年本態性高血圧患者の圧受容体反射を介する心拍数調節に関する研究. *十全医会誌* 93: 655-667, 1984
- 51) Julius S. Coronary disease in hypertension: A new mosaic. *J Hypertens (suppl)* 15: S3-10, 1997
- 52) Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 29: 1422-1431, 1997
- 53) 篠崎法彦, 高田重男. 情動とプラーク破綻. *Prog Med* 20: 49-53, 2000
- 54) Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation* 82: 1095-1105, 1990
- 55) Euler DE, Nattel S, Spear JF, Moore EN, Scanlon PJ. Effect of sympathetic tone on the ventricular arrhythmias during circumflex coronary occlusion. *Am J Physiol* 249: H1045-1050, 1985
- 56) Gordon T, Kannel WB, McGee D, Dawber TR. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking : A report from the Framingham study. *Lancet* 2: 1345-1348, 1974
- 57) Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Engl J Med* 314: 271-275, 1986

Effects of cigarette smoking on sympathetic nerve activity in patients with coronary artery disease. Norihiko Shinozaki, Department of Cancer Gene Regulation, Gastroenterology and Nephrology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — *J. Jusen Med Soc.*, **110**, 263-272 (2001)

Key words cigarette smoking, muscle sympathetic nerve activity, baroreflex sensitivity, coronary artery disease

Abstract

Cigarette smoking is associated with increases in arterial pressure and heart rate, and a reduction in muscle sympathetic nerve activity (MSNA) in young healthy smokers. It has been assumed that a reduction in MSNA after cigarette smoking is mediated by increased baroreceptor activity triggered by arterial pressure elevation. The purpose of this study was to test the hypothesis that cigarette smoking increases MSNA in patients with coronary artery disease and impaired arterial baroreflex function. We examined the effects of cigarette smoking on arterial pressure, heart rate, forearm blood flow (FBF), forearm vascular resistance (FVR) and MSNA in 14 patients with coronary artery disease (mean age, 59 ± 3 years; group CAD) and 10 healthy subjects (23 ± 1 years; group C). FBF was measured by strain-gauge plethysmography using venous occlusion technique and MSNA was recorded using microneurography. The patients were asked to smoke two cigarettes of a filter type with a nicotine content of 1.1mg. The arterial baroreflex sensitivity (BRS) in group CAD was 4.7 ± 0.8 msec/mmHg, which was significantly lower than that in group C (15.1 ± 2.2 msec/mmHg, $p < 0.01$). After smoking, plasma nicotine concentrations were significantly increased from 17.0 ± 1.6 to 25.8 ± 2.2 in group CAD, and from 21.8 ± 1.4 to 41.2 ± 3.2 μ g/l in group C ($p < 0.01$, respectively). In two groups, cigarette smoking significantly increased systolic and diastolic arterial pressure, heart

rate, and FVR ($p < 0.01$, respectively), but significantly decreased FBF ($p < 0.01$, respectively). However, changes in hemodynamic parameters were similar among two groups. Cigarette smoking significantly attenuates MSNA from 29.4 ± 4.9 to 19.1 ± 3.7 bursts/100 beats ($p < 0.01$). In contrast with group C, smoking significantly augmented MSNA from 48.8 ± 5.4 to 57.3 ± 5.5 bursts/100 beats in group CAD ($p < 0.01$). There was significant correlation between BRS and changes in burst rate ($r = -0.53$, $p < 0.01$), or burst incidence ($r = -0.62$, $p < 0.01$). These results suggest that cigarette smoking has a direct effect on the central nervous system and augments sympathetic nerve traffic to muscle in patients with coronary artery disease and impaired baroreflex function.