

冠動脈造影による無症候性心筋虚血の検討

Angiography of silent myocardial ischemia

新藤 高士
野坂 秀行
木村 剛
横井 博厚
浜崎 直也
田中 誠
金 公宅
木村 一生
阿部 正幸
延吉 正清

Takashi SHINDO
Hideyuki NOSAKA
Takeshi KIMURA
Hiroatsu YOKOI
Naoya HAMASAKI
Makoto TANAKA
Koutaku KIM
Kazuo KIMURA
Masayuki ABE
Masakiyo NOBUYOSHI

Summary

From March 1986 through October 1987, elective diagnostic coronary angiography was performed in 1,542 consecutive patients. Among them, silent myocardial ischemia was investigated based on the histories in their medical questionnaires, the results of exercise stress tests and the presence of significant coronary artery stenosis. Exercise-induced silent myocardial ischemia was documented only in 3% in the non-infarction group, and in 2.1% of those with significant coronary stenosis. However, asymptomatic post-infarction patients comprised 33%. With regard to the extent of coronary artery disease in the non-infarction group, one-, two- and three-vessel disease accounted for 42%, 29% and 29%, respectively (NS). However, one-vessel disease was predominant among the asymptomatic post-infarction patients ($p < 0.01$). Among the non-infarction group, those with asymptomatic coronary stenosis had a relatively high incidence of diabetes mellitus ($p < 0.01$), but such a difference was not significant among the asymptomatic post-infarction patients. Among the post-infarction group, many of those who had chest pain during exercise showed redistribution on exercise thallium scintigraphy. Angioplasty was performed in most of the patients in the asymptomatic group, but its long-term effects are yet unknown.

Key words

Silent myocardial ischemia Coronary angiography

はじめに

無症候性心筋虚血、いわゆる silent myocardial

ischemia は、病態や診断方法などを含めた定義が明確でないため、各報告者により、その頻度や予後も異なると思われる。冠動脈造影により虚血

小倉記念病院 循環器科
北九州市小倉北区貴船町1-1(〒802)

Department of Cardiology, Kokura Memorial Hospital, Kifune-machi 1-1, Kokurakita-ku, Kitakyushu 802

Received for publication May 7, 1990; accepted November 6, 1990 (Ref. No. 36-332)

性心疾患と診断された症例をもとに、主として Cohn ら¹⁾の定義に基づいて、病歴、運動負荷試験、胸痛の有無からその頻度や臨床像について検討した。

対象と方法

1986年3月から1987年10月までの間に当院で診断的冠動脈造影を受けた症例のうち、急性心筋梗塞症例、PTCA や A-C バイパス手術など、以前になんらかの intervention を受けたことのある症例を除く連続1,542例(男性1,073例、女性469例、平均60.1歳)を対象とした。これらの症例を現病歴よりみた胸痛の有無(梗塞群では梗塞後胸痛の有無)と、運動負荷心電図の所見から、胸痛を有し、運動負荷試験陽性群(I群)、胸痛のない運動負荷陽性群(II群)、胸痛がない運動負荷陰性群(III群)、胸痛のある運動負荷陰性群(IV群)の4群に分類した。ここでいう運動負荷試験とは、症候限界法によるトレッドミル試験、またはMaster 2段階試験である。また、今回我々は無症候性虚血性心疾患として、Cohn らの定義を参考に冠動脈造影所見を加え、1) 狹心症状が全くないこと、梗塞群では梗塞後狭心痛がないこと、2) 冠動脈造影上、有意冠狭窄(AHA 分類で左主幹部75%以上、他の太い冠動脈の場合は90%以上)を有すること、3) 運動負荷心電図で虚血性変化を認めること、または、梗塞の既往を裏づけるような他覚的所見が得られていることにより、虚血の存在が証明されるという、3項目を同時に満たすものと定義した。

結果

診断的冠動脈造影1,542例の内訳は、Table 1に示すように、狭心症890例、心筋梗塞323例、心電図異常など虚血性心疾患を疑われたもの85例、弁膜疾患86例、不整脈などその他の心疾患158例であった。

このうち、運動負荷判定不能例や不十分負荷量のものを除き、前述の方法により4群に分類する

Table 1. Classification of underlying diseases based on the findings by consecutive diagnostic coronary angiography performed between March 1986 and October 1987

1. Typical chest pain for angina pectoris	890
2. Previous myocardial infarction	323
3. ECG abnormalities suspected of coronary artery sclerosis without chest pain	85
4. Valvular heart disease	86
5. Others	158
Total	1,542

Table 2. Classification of non-MI patients according to their chest pain and results of exercise (ex.) testing

Group	Chest pain on history	Positive ex. testing	No.	%
I	(+)	(+)	251	23
II	(-)	(+)	38	3
III	(-)	(-)	183	17
IV	(+)	(-)	629	57
Total			1,101	

Table 3. Classification of previous MI patients according to their chest pain and results of exercise (ex.) testing

Group	Chest pain on history	Positive ex. testing	No.	%
I	(+)	(+)	99	31
II	(-)	(+)	36	11
III	(-)	(-)	72	22
IV	(+)	(-)	116	36
Total			323	

と、非梗塞群1,101例、梗塞群323例で、それぞれ Tables 2, 3 に示すような症例数と百分率を示した。また、これら各群の有意狭窄病変罹患枝数を示したものが Figs. 1, 2 である。

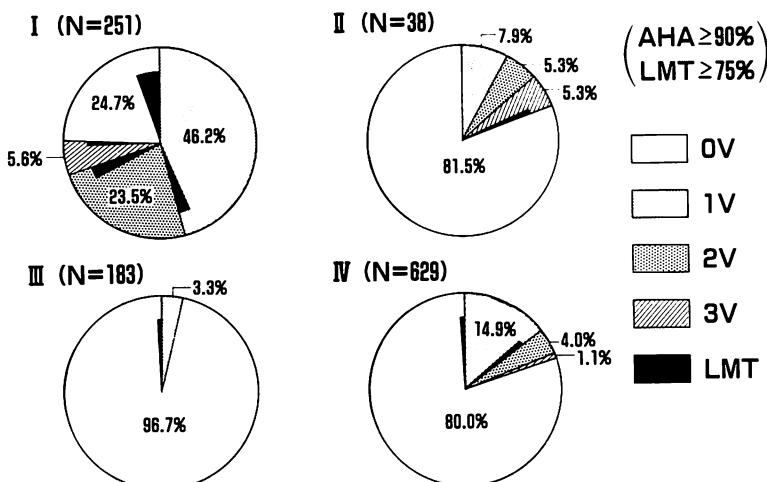


Fig. 1. Incidence of significant stenosis in non-MI patients.

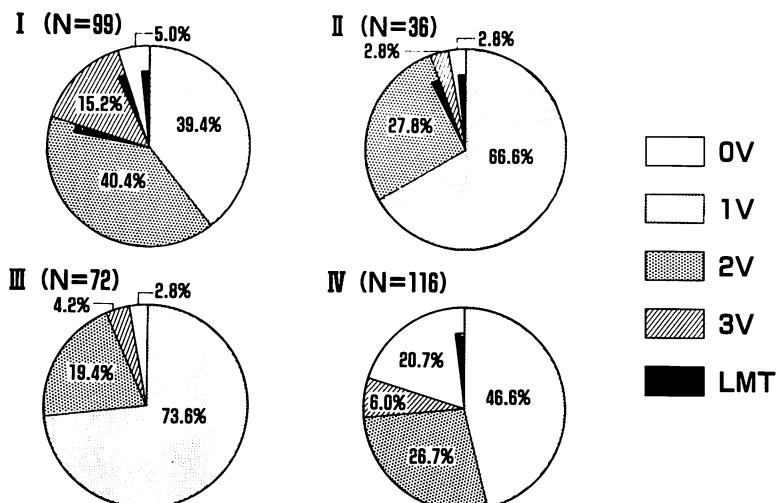


Fig. 2. Incidence of significant stenosis in MI patients.

非梗塞群において、II群には胸痛を伴わない虚血の考えられる群、すなわち無症候性虚血症例が含まれると考えられるが、II群38例中の7例に有意狭窄病変が存在し、これに該当すると思われる。非梗塞群1,101例中に有意狭窄病変が存在したのは332例で、この中の無症候性虚血例の頻度は2.1% (7/332例)であった。III群は狭心痛の既往がなく、運動負荷試験陰性群であるが、こ

れら183例中に有意冠狭窄を有するものが8例あり、これらも無症候性の冠動脈硬化症と考えられる。このII群7例、III群8例の各症例をTables 4, 5に提示した。

梗塞群におけるII群とIII群は、梗塞後狭心痛をもたない症例であるが、II群36例、III群72例の108例(33%)にみられた。また、この両群の中で梗塞発症前を含めた全経過において狭心痛

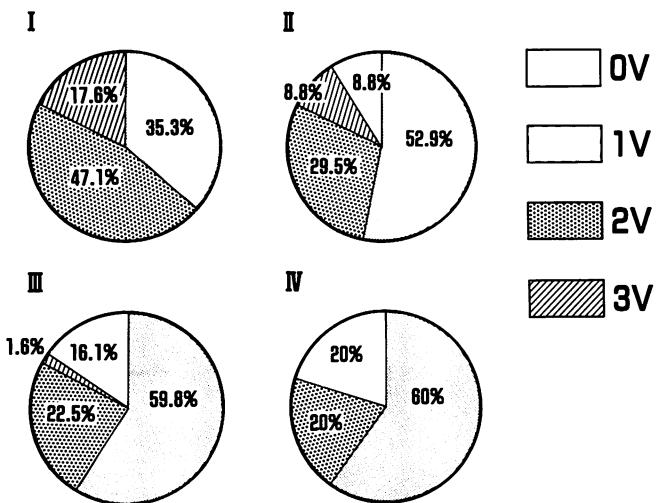


Fig. 3. Incidence of significant stenosis in MI patients by Tl-201 scintigraphy.

Table 4. Data of patients with silent ischemia (no chest pain with positive exercise testing: Group II)

	Age (yrs)	Sex	Symptoms	DM	Extent of CAD	Treatment	Prognosis
1.	68	F	(-)	(+)	1V	PTCA	Alive
2.	80	F	Dyspnea	(+)	3V	PTCA	Alive
3.	62	F	(-)	(+)	2V	PTCA	Alive
4.	58	F	(-)	(-)	2V	PTCA	Alive
5.	71	M	Vomiting	(-)	LMT + 3V	Surgical	Alive
6.	61	M	Orthopnea	(-)	1V	PTCA	Alive
7.	72	M	(-)	(-)	1V	PTCA	Alive

DM=diabetes mellitus; CAD=coronary artery disease; LMT=left main trunk; 1V, 2V, 3V=one-, 2-, 3-vessel disease, respectively; PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty.

の既往をもたないものは各群5例、計10例存在した (Table 6).

罹患枝数と無症候性虚血症例との関係についてみると、非梗塞群では半数以上に多枝疾患がみられ、梗塞群ではII群で66.6%が一枝疾患で、III群ではさらに一枝疾患が高率を占めた。

冠危険因子のうち、胸痛の有無と関連があるといわれる糖尿病の合併について検討した。非梗塞群で有意狭窄を有する332例において、胸痛がなく有意冠狭窄をもつ15例の糖尿病合併率は、胸

痛を有する317例に比べ有意に高率であり(26.7%対10.7%, p<0.01), 無症候性虚血と考えられる7例だけをとると、さらに高率となった(42.9%対10.8%, p<0.01)。梗塞群の中で有意狭窄をもつ293例については、全臨床経過中に狭心痛を示さなかった10例は、全病歴のどこかで胸痛を有したことのある283例に比べ、糖尿病の合併は有意に高率であった(60.0%対11.7% p<0.01)。また、梗塞前に狭心痛のあった群となかった群を比較すると、梗塞前狭心痛のなかった群で

Table 5. Data of patients with asymptomatic coronary stenosis (no chest pain with negative exercise testing: Group III)

	Age (yrs)	Sex	Associated disease	DM	Significant stenosis	Treatment	Prognosis
1.	63	M	Aortic aneurysm	(-)	LAD 90%	PTCA	Alive
2.	57	F	SSS	(+)	LAD 90%	DDD, PTCA	Alive
3.	84	F	Complete AV block	(-)	CX 90%	Medical	Alive
4.	66	F	VHD	(-)	LMT 90%	Medical	Deceased
5.	70	M	ECG abnormality	(-)	CX 90%	PTCA	Alive
6.	71	M	SSS	(-)	LMT 75% RCA 75%	Surgery	Alive
7.	57	M	SSS	(-)	D ₁ 90%	DDD, medical	Alive
8.	40	M	VSA	(-)	D ₁ 90%	Medical	Alive

LAD=left anterior descending artery; CX=left circumflex artery; RCA=right coronary artery; D₁=diagonal branch; DDD=DDD pacemaker; SSS=sick sinus syndrome; VHD=valvular heart disease; VSA=vasospastic angina. Others: see Table 4.

Table 6. Clinical data of patients who had no chest pain throughout the clinical course (previous MI group)

	Age (yrs)	Sex	Symptoms	DM	LVWM	Collaterals	RD Ex./rest	Stenosis	Treatment	Prognosis
II	1.	74	M	Orthopnea	(+)	Diffuse	#	nd/+	LMT 99%	Shock →PTCA
	2.	51	M	Orthopnea	(+)	Aneurysm	#	nd/+	RCA 90% LAD 99% LMT 90%	PTCA
	3.	58	M	(-)	(+)	Reduced	#	+/nd	RCA 100% LAD 99%	PTCA
	4.	60	M	(-)	(-)	None	#	+/nd	LAD 99%	PTCA
	5.	59	M	Dyspnea	(+)	Reduced	#	-/nd	RCA 99%	Medical
III	6.	73	M	(-)	(+)	None	(-)	-/nd	LAD 99% CX 90%	PTCA
	7.	58	M	(-)	(+)	Reduced	#	nd/nd	CX 100%	PTCA
	8.	66	M	(-)	(-)	None	#	nd/nd	LAD 99% CX 90% RCA 99%	PTCA
	9.	74	M	(-)	(-)	None	#	nd/nd	RCA 99% LAD 90%	PTCA
	10.	58	F	(-)	(-)	None	#	+/nd	CX 100%	PTCA

LVWM=left ventricular wall motion (ventriculography); RD=redistribution of Tl-201 scintigraphy; Ex.=exercise; nd=not done. Others: see Tables 4, 5.

Table 7. Chest pain and incidence of overt diabetes mellitus (non-MI group)

	Incidence of diabetes mellitus (%)
Chest pain (+)	34/317 (10.7)] p<0.01
Chest pain (-)	4/15 (26.7)]
Painless ischemia (II)	3/7 (42.9)] p<0.01
Others	35/325 (10.8)]

Table 8. Chest pain and incidence of overt diabetes mellitus (previous MI group)

	Incidence of diabetes mellitus (%)
Chest pain (+)	25/187 (13.4)] NS
Chest pain (-)	14/106 (13.2)]
Painless MI (II, III)	6/10 (60.0)] p<0.01
Others	33/283 (11.7)]
Pre MI-AP (-)	11/50 (22.0)] p<0.05
Pre MI-AP (+)	28/243 (11.5)]

AP=angina pectoris.

Table 9. Classification of previous MI patients (chest pain during exercise and redistribution on Tl-201 scintigraphy)

Chest pain on Ex·RD	Positive redistribution	No. (%)
I (+)	(+)	17 (14.4)
II (-)	(+)	34 (28.8)
III (-)	(-)	62 (52.5)
IV (-)	(+)	5 (4.2)
Total		118
Chest pain during exercise		
RD (+)	17/51 (33.3%)]	p<0.01
RD (-)	5/67 (7.5%)]	

RD=redistribution of Tl-201 scintigraphy; Ex·RD=redistribution exercise.

高率に合併 (22.0% 対 11.5% p<0.05) していたが、梗塞後胸痛の有無による比較では有意差は認めなかった (13.4% 対 13.2% NS) (Tables 7, 8).

Tl-201 シンチグラムを用いて、胸痛と運動負

荷後再分布 (Ex·RD) との関係をみた。この際の運動負荷はすべて内服治療下での症候限界法によるトレッドミル法を用いた。梗塞既往のある群で Tl-201 運動負荷心筋シンチグラムを行ない得た 118 例について、運動負荷時の胸痛の有無とタリウムの再分布から判定した虚血の有無とから、前述の方法で 4 群に分類した (Table 9).

胸痛がなく、かつ虚血の存在したものの頻度は 28.8% であり、有意狭窄を有する 98 例中でのその頻度は 35.4% であった。冠動脈所見では I 群に多枝疾患が多く過半数を占めたが、各群間に有意差はなく、罹患枝数上の特徴はみられなかつた (Fig. 3).

考 按

1. 頻度および罹患枝数

今回我々の検討では、非心筋梗塞症例では有意冠狭窄患者の 2.1% に無症候性心筋虚血を認めた。相澤²⁾は Cohn I 型に相当する無症候性心筋虚血を 0.6% に認め、Eriksson ら³⁾は 2.8%，Diamond & Forrester⁴⁾の検討では 4%，Langou ら⁵⁾は 9% と報告している。また Cohn⁶⁾は剖検結果も踏まえて約 5% と論じているが、諸家の報告によって対象となる母集団や冠狭窄度の取り方が一定でないため、多少のばらつきがみられる。一方、心筋梗塞後の無症候性心筋虚血の頻度は、我々の検討では、運動負荷試験では 33%，Tl-201 シンチグラフィーでは約 35% で、Cohn⁶⁾の約 1/3 という見解にほぼ一致する結果であった。

罹患枝数については、非心筋梗塞群では、一枝よりも多枝の方が多いが、何枝疾患に無症候性虚血が多いというような有意な結論は得られなかつた。これは Uhl ら⁷⁾，Samek ら⁸⁾，Kent ら⁹⁾の報告と同様であった。

心筋梗塞群では IV 群に冠動脈狭窄を伴わない症例が多くみられ、この群の心筋梗塞の原因として、冠攣縮の関与が示唆された。梗塞後狭心痛がなく、運動負荷陰性の III 群は一枝疾患が約 3/4 を占め、他群に比べて有意 (p<0.01) であり、ま

た運動負荷陽性の I, II 群を比較すると、梗塞後狭心痛のない II 群において有意 ($p < 0.01$) に一枝疾患が多くみられ、梗塞後の無症候群には一枝疾患が多いという結論が得られた。

2. 糖尿病の関与

Nesto ら¹⁰⁾は運動負荷と Tl-201 シンチグラフィーを用いた検討で、虚血が証明された状況下で非糖尿病患者の 34% が有症候性であったが、糖尿病患者は 14% のみであったとし、また Chiariello¹¹⁾らは Cohn III 型についての検討ではあるが、糖尿病患者では非糖尿病患者の 2 倍 (35% 対 17%) の頻度の無症候性虚血がみられたとしている。

梗塞群においては、Bradley & Schonfeld¹²⁾ は糖尿病患者の 42% に無痛性の梗塞をみ、非糖尿病患者は 6% であったと報じた。また、Cabin & Roberts¹³⁾ の剖検による検討でも、無症候性の梗塞の既往は糖尿病患者に多い。我々の検討でも、非心筋梗塞群の無症候性症例および梗塞群の梗塞に到るまでの間が無症候性であった症例に、糖尿病の合併を多く認めた。

Chipkin ら¹⁴⁾ のように反対の結果の報告もみられるが、多くの報告は非心筋梗塞患者において無症候性であるものに、糖尿病の関連を有意に認めている。

しかし梗塞後の胸痛の有無だけをとってみると、両群間における糖尿病の合併率には有意差を認めず、梗塞後胸痛の有無には糖尿病以外の因子の関与が考えられた。梗塞既往群の中で運動負荷心筋シンチグラフィーを行なった 118 例中 22 例に運動時の胸痛を認めたが、シンチグラム上でタリウムの再分布を認める群の中に胸痛のある症例が多く含まれ、心筋の viability の有無が梗塞後胸痛に関与することが示唆された。

心筋梗塞の際には痛みを伝える侵害受容器が破壊される¹⁵⁾といわれており、viability の低下した領域では痛みを感じる閾値も高くなっていることが推定される。梗塞後の無症候性虚血症例に一枝疾患が多いのは、このことも原因の 1 つと考えられ、逆に多枝疾患では viability が十分にある他

領域の虚血に対して有症候性であると考えることができる。

3. 予後と治療

非梗塞症例の予後に対する前向き調査は少なく、Eriksson ら¹⁶⁾の報告では 8 年の追跡でその死亡率を年率 1% としている。しかしこの中には追跡中にバイパス手術を受けたものも含まれており、観察中に心筋梗塞や突然死などの心事故が起こることが予測される。

梗塞の既往のある群では、Duke-Harvard collaborative coronary artery disease data bank¹⁷⁾によると、7 年の追跡で無症候性群は年率 2.7%，有症候性群で 5.4% の死亡率を示し、特に三枝疾患では各々 4.7%，8.7% と極めて悪い予後である。無症候性群の方が有症候性群よりも予後が良好であるという報告が多いが、三枝疾患^{17,9)}や運動耐能の低下症例⁹⁾、運動負荷時に狭心症状なしに ST 低下のみられる症例¹⁸⁾などは、無症候性であっても予後が悪い。このため無症状であっても定期的な経過観察を含めた治療が必要であると思われる。

当院では、無症候性の症例に対しても、冠動脈の解剖学的形態や、年齢、合併症その他の患者背景を考慮して、適応と考えられるものに対しては積極的に PTCA を行なっているが、Tables 4～6 に示すように、概ね良好な結果を得ている。

Finci ら¹⁹⁾は PTCA 後の無症候性虚血群で運動負荷や Tl-201 シンチグラフィーによる他覚的虚血の改善を認めており、また当院の検討^{20,21)}でも PTCA によって無症候性虚血群の運動耐能が改善されていることが知られている。このように PTCA は無症候性虚血群に対してもその短期予後は良好であり、有効である。Anderson ら²²⁾は平均 43 ± 20 カ月の追跡で、5 年生存率を 100% と報告しており、今後当院でも長期的予後の検討を加える予定である。

結語

診断的冠動脈造影をもとに、無症候性虚血症例

の頻度、罹患枝数、胸痛の有無に関連する因子、予後について検討し、若干の文献的考察を加えた。

要 約

1986年3月から1987年10月迄に行なった冠動脈造影連続1,542例について、既往歴、運動負荷テスト、および有意な冠動脈狭窄に基づいて、無症候性心筋虚血の検討を加えた。

運動負荷の結果、非梗塞症例の3%に無症候性心筋虚血例があり、また有意な冠動脈狭窄例での無症候性心筋虚血は2.1%であった。一方、無症候性の梗塞後患者は33%であった。

非梗塞症例中で冠動脈罹患枝数別の頻度は、一枝、二枝および三枝疾患でそれぞれ42, 29および29%で、有意差はなかった。しかし無症候性梗塞後患者では有意に一枝狭窄の症例が多かった($p<0.01$)。無症候性例には糖尿病患者が多いが($p<0.01$)、梗塞後の無症候性例ではその差はなかった。後者で運動負荷により胸痛を生じた例では、Tl-201シンチグラフィーで再分布を示すものが多くいた。このような無症候性例の多くは冠動脈形成術の対象となつたが、その長期の効果は不明である。

文 献

- 1) Cohn JK, Cohn PF: Silent myocardial ischemia: Classification, prevalence and prognosis. Am J Med **79** (Suppl 3A): 2, 1985
- 2) 相澤忠範: 無症候性虚血性心疾患と心筋虚血. *in* Silent Myocardial Ischemia (細田義一, 岸田 浩編). 羊土社, 東京, 1989, pp 57-64
- 3) Eriksson J, Enge I, Forfang K, Storstein O: False positive diagnostic tests and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. Circulation **54**: 371-376, 1976
- 4) Diamond GA, Forrester JS: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. N Engl J Med **300**: 1350-1358, 1979
- 5) Langou RA, Huang EK, Kelley MJ, Cohen LS: Predictive accuracy of coronary artery calcification and abnormal exercise test for coronary artery disease in asymptomatic men. Circulation **62**: 1196-1203, 1980
- 6) Cohn PF: Prevalence of silent myocardial ischemia. *in* Silent Myocardial Ischemia and Infarction (ed by Cohn PF). Marcel Dekker, Inc, 1986, pp 71-80
- 7) Uhl GS, Hopkirk JAC, Hickman CJR, Fischer J, Medina A: Predictive implications of clinical and exercise variables in detecting significant coronary artery disease in asymptomatic men. J Cardiac Rehabil **4**: 245-252, 1984
- 8) Samek L, Beta P, Roskamm H: ST-segment depression during exercise without angina pectoris in postinfarction patients: Angiographic findings and prognostic relevance. *in* Silent Myocardial Ischemia (ed by Rutishauser W, Roskamm H). Springer, Berlin, 1984, pp 170-175
- 9) Kent KM, Rosing DR, Ewels CJ, Lipson L, Bonow RO, Epstein SE: Prognosis of asymptomatic or mildly symptomatic patients with coronary artery disease. Am J Cardiol **49**: 1823-1831, 1982
- 10) Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E, Leland S Jr: Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: Assessment by exercise thallium scintigraphy. Ann Int Med **108**: 170-175, 1988
- 11) Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M, Condorelli M: Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. Am Heart J **110**: 529-534, 1985
- 12) Bradley RF, Schonfeld A: Diminished pain in diabetic patients with myocardial infarction. Geriatrics **17**: 322-326, 1962
- 13) Cabin HS, Roberts WC: Quantitative comparison of extent of coronary narrowing and size of healed myocardial infarct in 33 necropsy patients with clinically recognized and in 28 with clinically unrecognized ("silent") previous acute myocardial infarction. Am J Cardiol **50**: 677-681, 1982
- 14) Chipkin SR, Frid D, Albert JS, Baker SP, Dalen JE, Aronin N: Frequency of painless myocardial ischemia during exercise tolerance testing in patients with and without diabetes mellitus. Am J Cardiol **59**: 61-65, 1987
- 15) Droste C, Roskamm H: Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol **1**: 940-945, 1983
- 16) Eriksson J, Thaulow E: Follow-up of patients with asymptomatic myocardial ischemia. *in* Silent

- Myocardial Ischemia (ed by Rutishauser W, Roskamm H). Springer, Berlin, 1984, pp 156–164
- 17) Cohn PF, Harris P, Barry WH, Rosati RA, Rosenbaum P, Waternaux C: Prognostic importance of anginal symptoms in angiographically defined coronary artery disease. Am J Cardiol **47**: 233–241, 1981
- 18) Theroux P, Waters DD, Halphen C, Debaisieux JC, Mizgala HF: Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. N Engl J Med **301**: 341–345, 1979
- 19) Finci L, Meier B, Roy P, Righetti A, Rutishauser: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with silent myocardial ischemia during exercise testing. Herz **12**: 392–397, 1987
- 20) 延吉正清, 福沢 茂, 田中雅寛: 無症候性心筋虚血とPTCA. Therap Res **8**: 1252–1256, 1988
- 21) 延吉正清, 神畠 宏: 冠動脈血行再建術(PTCA). *in* Silent Myocardial Ischemia (細田達一, 岸田 浩編). 羊土社, 東京, 1989, pp 133–145
- 22) Anderson HV, Talley JD, Black AJR, Roubin GS, Douglas JS Jr, King SB: Usefulness of coronary angioplasty in asymptomatic patients. Am J Cardiol **65**: 35–39, 1990