

## 《原 著》

# 心筋梗塞症例における silent myocardial ischemia と予後との関連

—運動負荷心筋スキャンを用いて—

下永田 剛\* 西村 恒彦\* 植原 敏勇\* 汲田伸一郎\*

小川 洋二\* 大野 朗\* 野々木 宏\*\* 土師 一夫\*\*

**要旨** 梗塞症例の運動負荷心筋スキャン (EX-Tl) における silent myocardial ischemia (SMI) の予後を検討する目的で、EX-Tl の施行された発症 3か月以内の心筋梗塞 149 例にて 2年間の予後を検討した。SMI の判定は、胸痛を伴わない一過性欠損像とした。EX-Tl の結果にて、149 例は胸痛も一過性欠損像も出現しなかった 50 例 (対照群)、SMI 群 46 例および胸痛の出現した 53 例 (狭心症群) に分類された。2 年間の経過観察中、狭心症群は、SMI 群に比し有意に PTCA、CABG の施行頻度は高値を示したが、他の cardiac event の頻度に有意差はなかった。さらに、2 年間の cardiac event-free 曲線にて、SMI 群と狭心症群の CE の出現率は対照群に比し有意に高値を示したが、SMI 群と狭心症群間に有意差はなかった。以上より、SMI 群の予後は狭心症群と同様不良であり、SMI 症例に対して厳重な経過観察が必要であると考えられた。

## I. 緒 言

近年、心筋梗塞症例において無症候性心筋虚血 (Silent myocardial ischemia; SMI) を有する群と狭心症を有する群の予後を比較検討した多くの報告がある。しかし、両群の予後に関してなお一定の見解がない。その原因の一つとして従来の報告の多くが SMI の診断に心筋虚血の診断精度が必ずしも高くない心電図検査を用いていることが挙げられる。そこで、心筋虚血の診断精度が最も高いとされる運動負荷心筋スキャン<sup>1)</sup>を施行した心筋梗塞 149 例において、予後追跡調査を行い、SMI 群と狭心症を有する群との予後の比較検討を行った。

## II. 対 象

対象は、1986 年 5 月から 1988 年 5 月までの 2 年間に、有意の冠動脈狭窄を有し運動負荷心筋スキャンが施行された発症 3 か月以内の心筋梗塞 149 例である。心筋梗塞発症から運動負荷心筋スキャン施行までの期間は、平均  $34 \pm 19$  日と全例 3 か月以内であった。平均年令は  $60 \pm 10$  歳、男女比は 126 対 23 であり、初回梗塞 129 例、再梗塞 20 例である。

## III. 方 法

### 1. 運動負荷心筋スキャン

#### 1) 運動負荷法

運動負荷は、電気制御型自転車エルゴメーターを用いた漸増負荷法とした。負荷量は 3 分ごとに 25 watt ずつ増加させ、1 分ごとに血圧、心電図測定を行った。運動負荷の end point は、胸痛の出現、ST 降下、両下肢の疾労、予測最大心拍数の 85% とし、TlCl 111MBq (3 mCi) 静注後可能な限

\* 国立循環器病センター放射線診療部

\*\* 同 内科

受付：2年 8月 17日

最終稿受付：3年 2月 1日

別刷請求先：吹田市藤白台 5-7-1 (〒565)

国立循環器病センター放射線診療部

西 村 恒 彦

り1分間運動させ、運動終了後直ちに患者をシンチカメラ下に移動させ撮像を行った。

## 2) 撮像方法

撮像に用いた装置は汎用型コリメーターを装着したシンチカメラ(Ohio Nuclear 410 S)とオンラインで接続した RI データ処理装置(Gamma 11,128 Kw)である。初期分布像の撮像は正面、左前斜位45°、70°の3方向にて500 k カウントを収集し行った。ついで、再分布像の撮像は4時間後に、同3方向にて各症例の初期分布像の撮像に要した時間(プリセットタイム)にて行った。

## 2. Silent myocardial ischemia の判定

心筋虚血の判定は3人の医師により、得られた心筋シンチグラムの視覚的評価およびwashout rate 法による定量的評価を用いて行った。有意の心電図変化の有無に関わらず、負荷中の胸痛を伴わない一過性欠損像の出現を Silent myocardial ischemia (SMI) と定義した。

## 3. 心カテーテル検査

心カテーテル検査は運動負荷心筋スキャン施行3週間以内に Judkins 法を用いて全例施行した。有意冠動脈狭窄は75%以上とし、左室造影は右前斜位30°および左前斜位60°にて行い area length 法にて左室駆出分画(LVEF)を算出した。

## 4. 予後評価

各症例の入院カルテおよび退院後の外来カルテの記録を基に、cardiac event すなわち、運動負荷心筋スキャン施行後に出現した梗塞後狭心症、心不全への移行、PTCA、冠動脈バイパス手術施行、再梗塞および心臓死の有無、さらにベットサイド心電図モニター、ホルター心電図を用いたリハビリテーション中および退院後の日常生活における Low 分類3度以上の心室性不整脈の有無を検討した。次いで、Kaplan-Meier survival curve を用い、運動負荷心筋スキャン施行後2年間の cardiac event free 曲線を作成した。

## 5. 統計処理

各群の比較は、unpaired t-test および chi-square test を用いた。cardiac event free 曲線の有意差検定は Mantel-Cox test にて行い、 $p < 0.05$  を有意

差ありとした。

## IV. 結 果

### 1. SMI 症例の臨床像

運動負荷心筋スキャンの結果、149例は胸痛を示さなかった96例、胸痛を示した53例(狭心症群)に大別された。そこで、胸痛を示さなかった96例を一過性欠損像を示さなかった50例(対照群)と一過性欠損像を示した46例(SMI群)に三分し、狭心症群を加えた3群の臨床像の比較検討を行った(Table 1)。3群の年齢、性差、糖尿病およびQ波を伴う梗塞か伴わない梗塞かの頻度、さらに左室造影にて求めた左室駆出分画、運動負荷心筋スキャンにおける double product(最大心拍数 × 最大収縮期血圧)に有意差はなかった。しかし、狭心症群は対照群に比し梗塞発症前の狭心症、高血圧症の頻度および負荷心電図陽性率が有意に高値を示し、peak CPK 値が有意に低値を示

Table 1 Baseline characteristics of 149 patients with myocardial infarction

Variables	Asymptomatic (n=96)		Symptomatic (n=53)
	Control (n=50)	SMI (n=46)	
Age	61±10	59±9.4	58±9.0
Male/Female	42/8	39/7	45/8
AP prior to MI	29 (58%)	28 (61%)	45 (85%)**
Hypertension	13 (26%)	12 (26%)†	24 (45%)*
Diabetes mellitus	11 (22%)	14 (30%)	13 (25%)
Q wave MI	45 (90%)	42 (91%)	40 (80%)
Non Q wave MI	5 (10%)	4 (9%)	13 (25%)
Peak CPK	2,970±16,181	2,258±1,878†	1,499±1,251*
LVEF (%)	47±13	50±11	51±11
Double product ( $\times 10^3$ )	21±4.8	22±5.4	21±2.1
Positive ST change	7 (14%)	13 (28%)††	32 (60%)**

SMI; silent myocardial ischemia, AP; angina pectoris, MI; myocardial infarction, LVEF; left ventricular ejection fraction.

\*;  $p < 0.05$ , \*\*;  $p < 0.01$  vs control, †;  $p < 0.05$ , ††;  $p < 0.01$  vs symptomatic

した。一方、SMI 群は狭心症群に比し、高血圧症の頻度、負荷心電図陽性率は有意に低く、peak CPK 値は有意に高値を示した。ついで、3 群の冠動脈造影所見を比較したが、罹患冠動脈枝数および梗塞責任冠動脈枝に有意差はなかった (Table 2)。

## 2. Cardiac event の出現率

3 群の運動負荷心筋スキャン施行後の cardiac event の出現率を比較したところ、心臓死、再梗塞および慢性心不全への移行の出現率に有意差はなかった。しかし、狭心症群は、対象群に比し、梗塞後狭心症、PTCA および CABG の頻度が有

Table 2 Results of coronary arteriogram in 149 patients with myocardial infarction

	Asymptomatic (n=96)		Symptomatic (n=53)	p value
	Control (n=50)	SMI (n=46)		
<b>CAD</b>				
SVD	22 (44%)	17 (37%)	21 (40%)	ns
DVD	22 (44%)	17 (37%)	18 (34%)	ns
TVD	6 (12%)	12 (26%)	14 (26%)	ns
<b>IRA</b>				
LAD	29 (58%)	25 (54%)	29 (55%)	ns
LCX	13 (26%)	10 (22%)	9 (17%)	ns
RCA	8 (16%)	11 (24%)	15 (28%)	ns

SMI: silent myocardial ischemia, CAD: coronary artery disease, IRA: infarcted-related artery.

意に高値を示した。一方、SMI 群は狭心症群に比し、PTCA、CABG の施行頻度が有意に低値を示したが、対象群に比し梗塞後狭心症および Lown 分類 3 度以上の心室性不整脈の出現頻度は有意に高値を示した (Table 3)。

## 3. Cardiac event free 曲線

Kaplan-Meier 法を用いて 2 年間に渡る cardiac

Table 3 Incidence of cardiac events in 149 patients with myocardial infarction

	Asymptomatic (n=96)		Sympto- matic (n=53)
	Control (n=50)	SMI (n=46)	
Cardiac death	0 ( 0%)	2 ( 4%)	1 ( 2%)
Recurrent MI	3 ( 6%)	3 ( 7%)	6 (11%)
Chronic heart failure	2 ( 4%)	6 (13%)	8 (15%)
Post MI AP	8 (16%)	19 (41%)**	26 (40%)**
PTCA	3 ( 6%)	7 (15%)†	18 (34%)**
CABG	1 ( 2%)	2 ( 4%)††	21 (40%)**
Malignant ventricular arrhythmia (PVC, VT, Vf)	5 (10%)	13 (28%)*	11 (21%)

SMI: silent myocardial ischemia, MI: myocardial infarction, AP: angina pectoris, PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty, CABG: coronary artery bypass graft.

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 vs control

†: p<0.05, ††: p<0.01 vs symptomatic

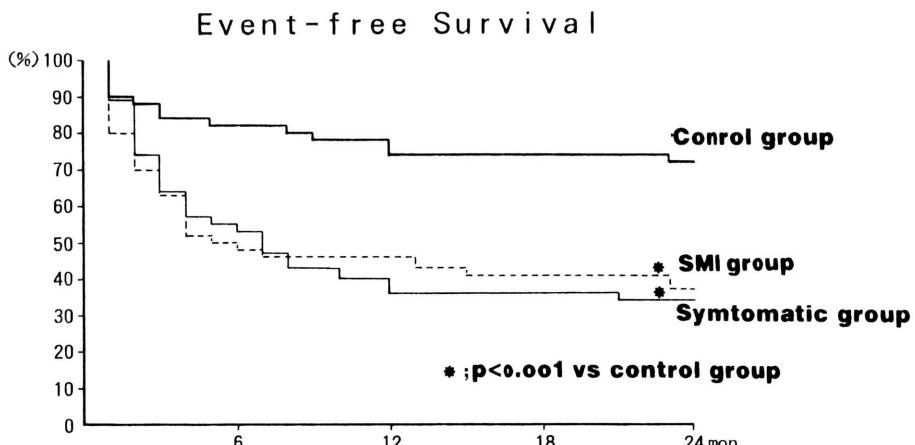


Fig. 1 Event-free survival curves in 149 patients with myocardial infarction.

event free 曲線を作成したところ、全追跡期間において SMI 群と狭心症群は対象群に比し cardiac event の出現率が有意に高値を示した ( $p < 0.001$ )。しかし、SMI 群と狭心症群にて 2 群間に有意差はなかった (Fig. 1)。

## V. 考 案

近年、心筋梗塞症例における無症候性心筋虚血 (silent myocardial ischemia; SMI) と予後との関係について多くの報告がなされている。従来、SMI の判定に各種心電図検査を用いた報告が多い。しかし、心電図検査は心筋虚血の判定において必ずしも診断精度が高くなく、SMI 症例の予後は胸痛を有する症例に比し不良とする報告<sup>2)</sup>、逆に予後はむしろ良好とする報告<sup>3,4)</sup>もあり明確でない。その理由として、心筋虚血の判定方法の他、同一症例において胸痛を有する時期と有さぬ時期の両者が存在すること、さらに対象とする梗塞症例の発症からの経過時間が報告により異なることが考えられる。近年、心筋虚血の診断精度が最も高いとされる運動負荷心筋スキャンを用いた SMI 症例の予後の検討が報告されているが<sup>5~7)</sup>、未だ十分に検討されつくしたとは言えない。われわれは、運動負荷心筋スキャンを用いた梗塞症例の検討により、梗塞部位の心筋性状には経時的变化が存在し、発症 3か月以内の症例は梗塞部に可逆性を有する viable な心筋細胞を多く有するとともに、胸痛発作を伴わない一過性欠損像を最も多く示すことを報告した<sup>8)</sup>。そこで、今回われわれは、運動負荷心筋スキャンを用い、発症 3か月以内の梗塞症例を対象とし、運動負荷心筋スキャン施行時における SMI 症例と胸痛発作を有する症例との予後の比較検討を行った。

虚血性心疾患における SMI 症例の臨床像の特徴として従来より糖尿病<sup>9)</sup>、多枝病変例<sup>10)</sup>等の関与が指摘されているが、否定的な報告もある<sup>11,12)</sup>。今回の検討では、SMI 群は狭心症群に比し、虚血性心疾患のリスクファクターである高血圧症の頻度が有意に低値を示した。しかし、SMI 症例にこれら諸因子がどのように関与するかは、今後さ

らに検討する必要があると考えられた。一方、SMI 群は狭心症群に比し peak CPK 値は有意に高値を示したが、対象群に比し低値を示した。したがって、SMI 群の心筋障害の程度は狭心症群に比し強いが、対象群に比し軽度であり、心筋虚血を生じうる viable な心筋細胞を多く有していると考えられた。

運動負荷心筋スキャン施行後の cardiac event の検討において、SMI 群は対象群に比し、梗塞後狭心症および low 分類 3 度以上の心室性不整脈の頻度は有意に高値を示した。

一方、SMI 群は狭心症群に比し、PTCA、CABG の施行頻度は有意に低値を示したが、他の cardiac event の出現頻度に有意差はなかった。さらに、2 年間の cardiac event-free 曲線の検討にて、SMI 群と狭心症群は対照群に比し有意に cardiac event 出現率は高値を示したが、SMI 群と狭心症群間に有意差はなかった。したがって、SMI 群と狭心症群の予後に有意差はないと考えられた。Gibson らの運動負荷心筋スキャンを用いた梗塞症例における検討では、SMI 群の cardiac event 出現率は狭心症群に比し有意に低いとしており<sup>6,7)</sup>、今回のわれわれの結果とは異なる。その原因として、Gibson らの検討は発症 2 週間以内の梗塞症例を対象としており、われわれの対象とは梗塞発症からの経過時間が異なること、さらに Gibson らは cardiac event として心臓死、再梗塞さらに不安定狭心症のみを取りあげていることが考えられる。

SMI 群の予後を左右する因子を考えた場合、SMI 群に梗塞後狭心症と low 分類 3 度以上の心室性不整脈の出現率が高いことが注目される。従来より、梗塞症例における重症心室性不整脈の発生メカニズムに関しては、虚血細胞内でのリエンタリーが主たる原因とされるが<sup>13,14)</sup>、ホルター心電図を用いた検討により SMI 症例において虚血性 ST 低下と致死性不整脈出現との密接な関係が指摘されている<sup>15~18)</sup>。さらに、従来より、重症心室性不整脈の発生原因に自律神経も関与するとされるが<sup>19,20)</sup>、近年、<sup>131</sup>I-MIBG を用いた検討により、梗塞発症早期に交感神経能異常の存在する

ことが判明している<sup>21)</sup>。したがって、SMI症例においては、心筋虚血のみならず交感神経機能障害が重症心室性不整脈の出現に強く関与していると考えられ、さらには、交感神経機能障害が胸痛認識のいき値を変化させ、胸痛出現を妨げていると考えられる。以上より、SMI症例に対しては、重症心室性不整脈への対策のみならず、狭心症を有する症例に対すると同様、胸痛を示さずとも退院前に可能な限りPTCA、CABG等の積極的治療を行なっておくことが、予後改善のうえで重要と考えられた。

## VI. 結 論

1. 心筋梗塞症例における silent myocardial ischemia と予後との関連を検討した。

2. SMI群と胸痛群の cardiac event の出現率に差はなく、SMI群の予後は胸痛群と同等と考えられた。

3. SMI症例には、可能な限り早期にPTCA、CABG等の積極的治療を行うべきであり、退院後厳重な経過観察が必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) 西村恒彦、植原敏勇、林田孝平、他：運動負荷心筋シンチグラフィー—その実際と臨床的意義—。呼と循 **31**: 1343-1349, 1987
- 2) Ouayang P, Chandra NC, Gottlieb SO: Frequency and importance of silent myocardial ischemia identified with ambulatory electrocardiographic monitoring in the early in hospital period after acute myocardial infarction. Am J Cardiol **65**: 267-270, 1990
- 3) Cohn PF, Harris P, Barry WH, et al: Prognostic importance of anginal symptoms in angiographically defined coronary artery disease. Am J Cardiol **47**: 233-237, 1981
- 4) Opasich C, Cobelli F, Assandri J, et al: Incidence and prognostic significance of symptomatic and asymptomatic exercise-induced ischemia in patients with recent myocardial infarction. Cardiology **71**: 284-291, 1984
- 5) Beller GA: Myocardial perfusion imaging for detection of silent myocardial ischemia. Am J Cardiol **61**: 22F-26F, 1988
- 6) Gibson RS, Sayre SL, Kaiser DL, et al: The prevalence and prognostic significance of silent post-infarction ischemia. Circulation **74** (Suppl): II-58
- 7) Gibson RS, Beller GA, Kaiser DL: Prevalence and clinical significance of painless ST segment depression during early postinfarction exercise testing. Circulation **75** (Suppl): II36-II39, 1987
- 8) 下永田剛、西村恒彦、植原敏勇、他：梗塞部位再分布様式の経時的变化に関する検討—circumferential profile analysisによる心筋虚血の量的評価を用いて。Jpn Circ J (abstract II), 1990
- 9) Murry DP, O'Brien T, O'Sullivan DJ: Silent myocardial ischemia in diabetes mellitus (abstr). J Am Coll Cardiol **11**: 23A, 1988
- 10) Cohn PF: Silent myocardial ischemia: Classification, prevalence, and prognosis. Am J Med **79** (Suppl 3A): 2-6, 1985
- 11) Callaham PR, Froelicher VF, Klein J, et al: Exercise-induced silent ischemia: diabetes mellitus, previous myocardial infarction and prognosis. J Am Coll Cardiol **14**: 1175-1180, 1989
- 12) Ouayang P, Shapiro EP, Chandra NC, et al: An angiographic and functional comparison of patients with silent and symptomatic treadmill ischemia early after myocardial infarction. Am J Cardiol **59**: 730-734, 1987
- 13) Kaplinsky E, Ogawa S, Balke W, et al: Role of endocardial activation in malignant ventricular arrhythmia associated with acute ischemia. J Electrocardiol **12**: 299-306, 1979
- 14) El-Sheif N, Scherlag BJ, Lazzara R, et al: Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. I. Conduction characteristics in the infarction zone. Circulation **55**: 686-702, 1977
- 15) Grandman AH, Bell PA, DeBusk RF: Sudden death during ambulatory monitoring. Clinical and electrocardiographic correlations. Report of a case. Circulation **55**: 210-211, 1977
- 16) Savage DD, Castelli WP, Anderson SJ, et al: Sudden death during ambulatory electrocardiographic monitoring: the Framingham study. Am J Med **74**: 148-152, 1983
- 17) Hohnloser SH, Kasper W, Zehender M, et al: Silent myocardial ischemia as a predisposing factor for ventricular fibrillation. Am J Cardiol **61**: 461-463, 1988
- 18) Hoberg E, Schuler G, Kunze B, et al: Silent myocardial ischemia as a potential link between lack of premonitoring symptoms and increased risk of cardiac arrest during physical stress. Am J Cardiol **65**: 583-589, 1990
- 19) James RG, Arnold JMO, Allen JD, et al: The effects of heart rate, myocardial ischemia and vagal

- stimulation on the threshold for ventricular fibrillation. *Circulation* **55**: 311-317, 1977
- 20) Corr PB, Gillis RA: Autonomic neural influences on the dysrhythmias resulting from myocardial infarction. *Circulation Res* **43**: 1-9, 1978
- 21) 西村恒彦, 植原敏勇, 岡尚嗣, 他:  $^{123}\text{I}$ -MIBG (metaiodobenzylguanidine) を用いた急性心筋梗塞における経時的観察. 核医学 **27**: 709-718, 1990

## Summary

### Prognostic Significance of Scintigraphic Silent Myocardial Ischemia Detected by Stress Thallium Scan in Patients with Recent Myocardial Infarction

Tsuyoshi SHIMONAGATA, Tsunehiko NISHIMURA, Toshiisa UEHARA, Shin-ichiro KUMITA, Youji OGAWA, Akira OHNO, Seiki HAMADA, Hiroshi NONOGI and Kazuo HAZE

*National Cardiovascular Center, Osaka, Japan*

To evaluate the prognostic significance of scintigraphic silent myocardial ischemia (SMI) detected by stress thallium scan in patients with myocardial infarction (MI), we performed a retrospective investigation on cardiac events (CE) during a two-year follow-up period in 149 patients with MI within three months of onset ( $34 \pm 19$  days). SMI was defined as asymptomatic redistribution (RD) in the infarcted area. The patients were divided into three groups based on results of stress thallium scan as follows: 50 patients with neither chest pain nor RD (Group A), 46 patients with SMI (Group B) and 53 symptomatic patients (Group C). In comparison of the incidence of CE, which included cardiac death, recurrent MI, chronic heart failure, angina pectoris, PTCA,

CABG and severe ventricular arrhythmia (low grade  $\geq 3$ ) during two-year follow-up, Group C had significantly higher incidence of PTCA and CABG than Group B ( $p < 0.01$ ), but there was no significant difference of other CE between groups B and C except PTCA and CABG. In addition, Groups B and C had a significantly higher incidence of CE than Group A in cardiac event-free curves, but there was no significant difference for Groups B and C.

We conclude that patients with SMI are associated with unfavorable prognosis as symptomatic patients and that these patients should undergo careful follow-up.

**Key words:** Silent myocardial ischemia, Myocardial infarction, Stress thallium scan.