

《原 著》

タリウム運動負荷試験よりみた 無症候性心筋虚血の検討

松尾 仁司* 渡辺知郎* 西田 佳雄* 加納 素夫*
 松原 徹夫* 杉山 明* 松野由紀彦* 小田 寛*
 琴尾 泰典* 大橋 宏重* 後藤 明** 牧田 一成**
 渡辺 浩志** 三宅 浩** 石黒 源之***

要旨 安静時心電図において、異常Q波、左室肥大、脚ブロックを有さず、かつ負荷検査時冠動脈に75%以上の有意狭窄を有する連続100例の運動負荷タリウム心筋シンチグラフィ所見を検討し、無症候性心筋虚血の頻度と特徴を明らかにした。胸痛を呈した症例は33例、心電図上虚血陽性者は43例、タリウム上虚血陽性は65例であった。24例においては症候上、心電図上、シンチ上においても虚血は認められなかつた。無症候性心筋虚血を呈する43例中20例は心電図上有意な変化は認められずシンチ所見上においてのみ虚血と判定された。有痛性心筋虚血群と心電図陽性無痛性心筋虚血群、シンチ陽性心電図陰性無痛性心筋虚血群では、糖尿病等の冠危険因子、心筋梗塞既往の有無に有意差はなかった。負荷量は有痛群で有意に低かったが、シンチグラフィ上虚血の範囲、重症度に3群間に有意差は認めず、虚血の検出には負荷心筋シンチグラフィが必要不可欠であることが示された。

(核医学 29: 1269-1276, 1992)

I. 緒 言

虚血性心疾患における、無症候性心筋虚血の意義に関しては多くの報告が認められる¹⁻⁵⁾。心筋梗塞後や狭心症症例において、その予後は胸痛を有する症例と同様に悪いと考えられているが⁶⁻⁹⁾、無症候性心筋虚血の機序、関与する因子に関しては未だ一定の見解が得られていない。今回われわれは、運動負荷心筋シンチグラフィを施行した有意狭窄症例100例を検討し、無症候性心筋虚血の頻度、臨床的特徴および虚血の重症度に関し、胸

痛を有する群と対比検討し、若干の知見を得たので報告する。

II. 対 象

対象は平成2年1月より平成2年12月までに当院にて施行した運動負荷タリウムシンチグラフィ中、以下の条件を示す連続100例である。すなわち、1. 冠動脈造影上少なくとも1枝以上に75%以上の有意狭窄が認められる。2. 心電図上虚血判定が困難な症例を除外するため、安静時心電図において、異常Q波、QS波、左室肥大所見、脚ブロック所見、ペーシングリズムを認めない。3. 負荷量が十分である(終了基準を満足できた症例)。Table 1に対象のプロフィールを示す。

III. 方 法

1. 運動負荷法

負荷は全例午前中に行い、服薬下に施行した。

* 県立岐阜病院循環器科・腎臓科

** 同 放射線診断部

*** 平野総合病院内科

受付: 4年5月8日

最終稿受付: 4年7月7日

別刷請求先: 岐阜市野一色4-6-1 (〒500)

県立岐阜病院循環器科

松尾 仁司

Marquette 社製トレッドミルを用い、Bruce 変法にて運動負荷を行い、負荷終了1分前に塩化タリウムを111 MBq 静注した。運動終了基準は、胸痛、STの低下が3mm以上、心室性期外収縮の多発、最大予想心拍数の85%以上に達した時点とし、下肢疲労を訴え上記基準を満たさなかった症例は負荷量が十分でないと考え今回の検討から除外した。

2. タリウム SPECT

負荷終了10分後より運動負荷直後像を撮像、4

Table 1 Patients clinical characteristics

Age	60.1±8.8
Sex (M/F)	81/19
DM/HT/HL	16/36/18
Angina (E/R/E and R/A typical)	44/14/16/24
CAG (1V/2V/3V)	52/33/15
CPK elevation (+/-)	67/33

DM: Diabetes mellitus. HT: Hypertension. HL: Hyperlipidemia. E: Effort angina. R: Angina at rest. CPK elevation: History of CPK elevation ≥ 300 IU. 1V: 1 vessel disease. 2V: 2 vessels disease. 3V: 3 vessels disease.

時間後に遅延像を撮像した。データ収集はシーメンス社製 ZLC-7500 シンチレーションカメラを用い、右前斜位30度より左後斜位150度までの180度を32方向、1方向30秒にて行った。エネルギーは71 KeV±10%に設定した。データ処理装置は島津社製 SCINTIPAC 7000 を用いて行った。すなわち原画像を Butterworth & Winner フィルター処理で2次元フーリエ変換し、Shepp & Logan フィルターをかけ重畠積分法により水平断層像、長軸断層像、短軸断層像を得た。初期像の各短軸断層像より極座標表示を作成し、さらに洗い出し率図表 (washout map) を作成した。また欠損の広がりの程度および重症度を正常例より作成した標準パターンから2SD以下の領域の広さ Extent score (ES), 2SD以下の領域の欠損の深さ Severity score (SS) として算出した (Fig. 1)。遅延像においても同様な処理を行い、欠損の縮小度の指標として、初期像の欠損程度から遅延像の欠損の程度の差 (Extent subtraction score: ES (EX) - ES (4h), Severity subtraction score: SS (EX) - SS (4h)) を算出した (Fig. 2)。

Table 2 Comparisons among groups 1, 2A, 2B, 3

	Angiographically documented coronary artery disease (n=100)			
	No symptom (n=67)		Symptom (+) (n=33)	
	Group 1 TI(-) ECG(-) Sx(-)	Group 2A TI(+) ECG(-)	Group 2B ECG(+)	Group 3 Sx(+)
N	24	20	23	33
Age	64.2±7.5	54.6±7.7*	62.2±8.4	58.9±9.0
Sex (M/F)	20/4	13/7	20/3	28/5
DM	4 (16.7%)	3 (15.5%)	5 (21.7%)	4 (12.1%)
HT	11 (45.8%)	3 (15.5%)	8 (34.8%)	6 (18.2%)
HL	3 (12.5%)	3 (15.5%)	3 (13.0%)	9 (27.3%)
CPK ↑	14 (58.3%)	16 (80.0%)	6 (26.1%)	24 (72.7%)
Ex profile				
peak HR	141±16	147±12	137±18	131±12**
DP	24008±6340	25118±3846	22701±4819	21499±4510**
CAG finding				
SVD/MVD	14/10	7/13	13/10	18/15
Culprit $\geq 99\%$	3 (12.5%)	8 (40.0%)	8 (34.8%)	18 (54.6%)

Values are expressed as mean±standard deviation or number of patients.

DM: Diabetes Mellitus. HT: Hypertension. HL: Hyperlipidemia. CPK ↑: History of CPK elevation ≥ 300 IU. HR: Heart rate at maximum exercise. DP: Double product at maximum exercise. SVD: Single vessel disease. MVD: Multivessel disease. Culprit: Percent stenosis of culprit lesion. *p<0.05 for Group 2A compared with Group 1, 2B, and Group 3. **p<0.05 for Group 3 compared with Group 1, 2A, and Group 2B.

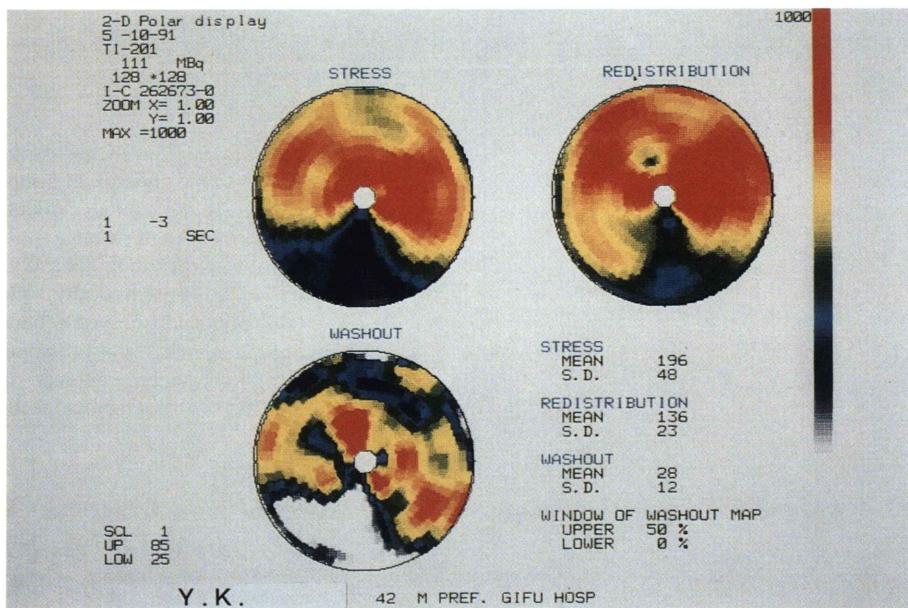


Fig. 1 Polar map display in representative patients with silent myocardial ischemia in inferior wall. Significant perfusion defect in inferior wall can be seen on exercise image (upper left), accompanying clear redistribution on delayed image (upper right) and slow washout (lower left) in the same region.

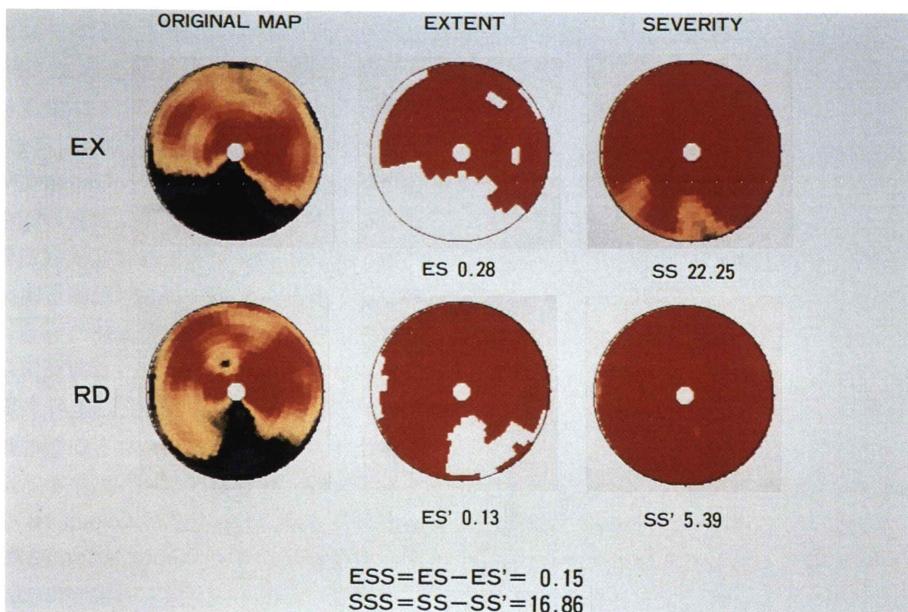


Fig. 2 Quantified perfusion defect standardized by normal perfusion pattern. The change of extent score and severity score between exercise image and delayed image were defined as extent subtraction score (ESS), and severity subtraction score (SSS) respectively. The same standard pattern was used in both images to clarify the difference of relative thallium uptake between initial and delayed image.

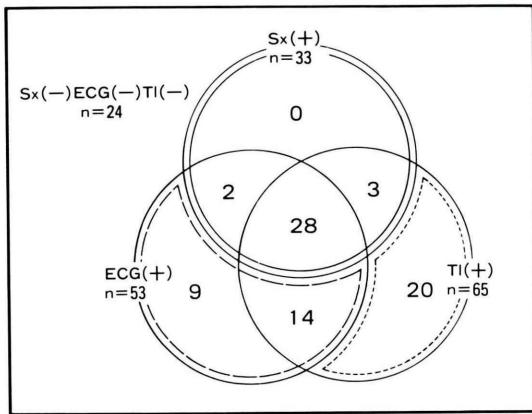


Fig. 3 Schematic representation of myocardial ischemia in relation to the presence of symptom and electrocardiographical change. Values are expressed as the number of patients. --- symptomatically electrocardiographically silent ischemia. —— symptomatically silent but electrocardiographically proved ischemia. —— symptomatic ischemia. $Sx(+)$: Symptomatic ischemia. $TI(+)$: Scintigraphical ischemia. $ECG(+)$: Electrocardiographical ischemia.

3. 胸痛, 心電図上虚血, シンチグラフィ上虚血の定義

胸痛は、前胸部、肩、咽頭部などの圧迫感、拘屈感、灼熱感などを示し、息切れ感、動悸などの非定型的症状は含まなかった。

心電図上虚血の定義は水平型、および下降型ST低下がJ点で0.1mV以上、Junctional typeでは0.15mV以上の低下が認められた場合を心電図上虚血陽性とした。

タリウム所見での虚血の定義は狭窄冠動脈灌流領域に視覚的判定にて明らかな再分布が認められ、かつタリウムの洗い出し率が30%以下に低下している場合虚血陽性と判定した。また灌流欠損が持続している場合を梗塞と判定した。

4. 統計処理

群間比較はnon-paired t testで危険率5%以下を有意差ありと判定した。

IV. 結 果

1. 無症候性心筋虚血の頻度

Figure 3に対象100例の運動負荷に対する症状、心電図、シンチ所見での虚血の有無の頻度を示す。100例中33例が胸痛を運動終点として負荷を終了した。また心電図所見にて虚血陽性と判定されたのは53例、シンチ所見では虚血陽性と判定された症例は65例であった。24例においては、冠動脈造影上は有意狭窄を有するにも関わらず、症状、心

電図所見、シンチ所見上の虚血は全く認められなかった。すなわち運動負荷100例中76例で虚血が誘発され、そのうち33例(43%)が有痛性であり、残りの43例(57%)は無症候性心筋虚血であった。

2. 有症候性と無症候性の臨床的特徴

有症候群(Group 3)に対し、無症候群を3群に分類した。すなわち虚血が心電図、シンチともに認められない群(Group 1)，シンチにおいてのみ虚血ありと判定され心電図上虚血(-)であった群(Group 2A)，心電図で虚血の認められた群の3群(Group 2B)である。Table 2には各群間の臨床的特徴を示す。年齢は、Group 2Aが他の3群に比し有意に若く、また負荷量の指標である心拍数、ダブルプロダクトは有症候群が無症候の3群に比し有意に低かった。冠動脈危険因子としては、糖尿病、高血圧、高脂血症の分布に4群間に有意差は認められなかった。また異常Q波は認めないが過去にCPK 300以上の上昇が認められ、心筋梗塞の既往が強く疑われる症例の頻度に関しても3群間に有意差は認められなかった。冠動脈造影所見では、3枝疾患がGroup 1Bで有意に多かった(40%)。またculprit lesion狭窄度では、有症候群において99%以上の重度狭窄が多い傾向にあった。

3. 有症候性と無症候性心筋虚血の重症度

Figure 4に各群のタリウム欠損程度の指標として、extent score(ES)、severity score(SS)の比較

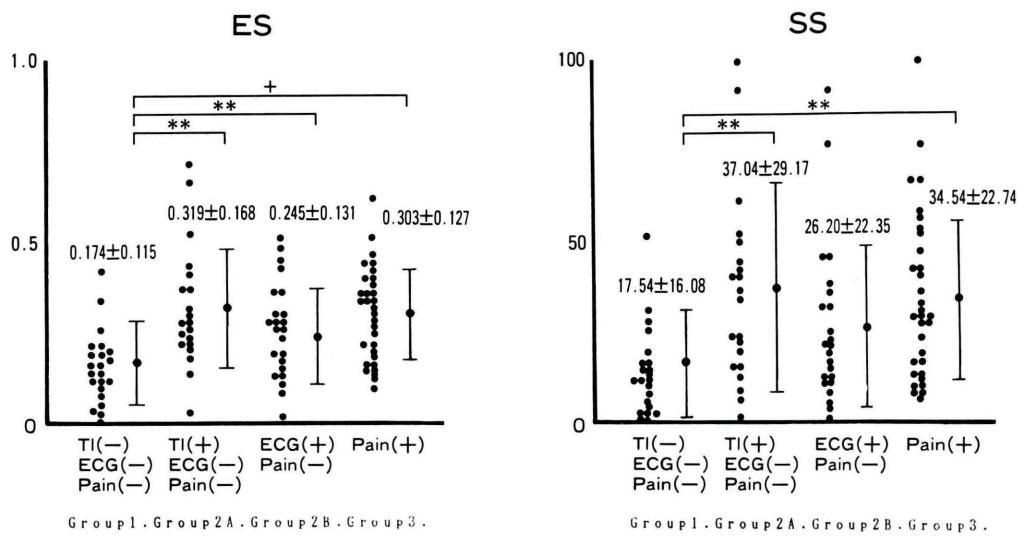


Fig. 4 Comparison of extent score and severity score on exercise image among groups 1, 2A, 2B, 3. *p<0.05, **p<0.01, +p<0.005

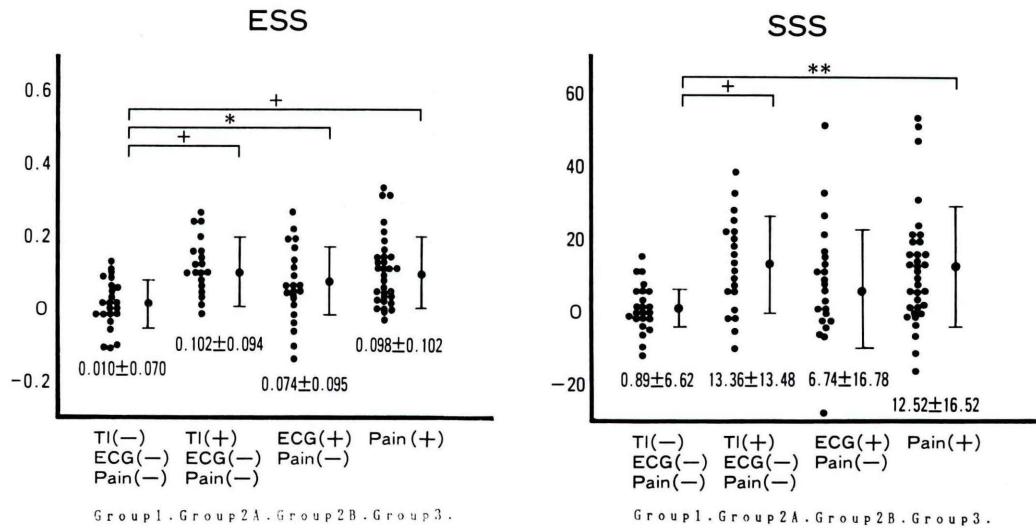


Fig. 5 Comparison of extent subtraction score (ESS) and severity subtraction score (SSS) among groups 1, 2A, 2B, 3. *p<0.05, **p<0.01, +p<0.005

を行った。また Fig. 5 に虚血指標としての extent subtraction score (ESS), severity subtraction score (SSS) の対比を示す。シンチ上の虚血が認められない Group 1 は他の 3 群と有意差を持つが、Group 2A, Group 2B, Group 3 の 3 群間においては、初期欠損の程度 (ES), 重症度 (SS), およ

び再分布の指標と考えられる欠損の縮小度 (ESS, SSS) に有意差は認められなかった。

V. 考 案

虚血性心疾患を対象としたホルタ一心電図や運動負荷試験において、大部分の虚血発作は無痛性

であると報告されている^{10~13)}。このような無症候性心筋虚血によっても、心筋機能障害が発生し、しかも虚血性心疾患の予後は胸痛の有無に関わらず心筋虚血発作の和 (total ischemic burden) に関連すると考えられその臨床的意義は大きい。Cohn らは無症候性心筋虚血を臨床的に3型に分類した³⁾。すなわち心筋梗塞、狭心症の既往がなく全く無症状の心筋虚血(I型)、心筋梗塞後、症状を伴わない心筋虚血(II型)、狭心症状を示す患者における無症候性心筋虚血(III型)と分類しその各型において、その予後は良好とはいえない。今回のわれわれの検討は上記II, III型における無症候性心筋虚血の頻度と特徴を明らかにすることを目的とした。

1) 無症候性心筋虚血の頻度

今回の検討においても、有意狭窄を有する狭心症および軽症陳旧性心筋梗塞例100例中運動負荷にて胸痛が出現した症例はわずかに33例(33%)であった。タリウム所見、心電図所見とともに陰性であった症例に虚血が誘発されなかつたと考えても、無症候性心筋虚血の出現頻度は43例(57%)と高頻度に認められ、そのうちの20例(47%)は心電図変化を伴わず、シンチ上においてのみ虚血陽性であった。Hecht らは運動負荷タリウム心筋シンチグラフィを施行した112例中84例(75%)が無症候でその55例(65%)が心電図上虚血を認めなかつたと報告している¹³⁾。Mahmalian らも運動負荷心筋シンチグラフィを施行した356例を検討し83%が無症候性心筋虚血を要したと報告している¹²⁾。われわれの検討においてやや頻度が少ないのは心電図上虚血判定が困難なQS波を形成している陳旧性心筋梗塞症例を除外しているためと考えられる。以上より無症候性心筋虚血は非常に高い頻度で運動負荷時に認められ、しかもその予後は有痛性心筋虚血群と同様よくないという報告もあることより^{6~9)}、虚血性心疾患症例を評価する際には、たとえ症状が認められなくとも負荷シンチグラフィを施行し、無症候性心筋虚血の検出に努めるべきと考えられる。一方運動負荷が十分かかっているにも関わらず、症状、心電図、シン

チ上全く虚血が認められない症例が24例に認められた。冠動脈造影による%狭窄度が冠動脈の生理的狭窄重症度を必ずしも反映していないこと^{14,15)}、および患者の予後を最もよく反映するのは冠動脈有意狭窄枝数より、タリウム心筋シンチグラフィの虚血の有無であるという報告より¹⁶⁾、冠動脈病変の評価には冠動脈造影による解剖学的情報と各種運動負荷試験による生理学的重症度を組み合わせて評価する必要があることが再確認された。

2) 無症候性心筋虚血に関与する因子

狭心症状出現を規定する因子としては虚血重症度と痛覚域値が関与するといわれている。

疼痛域値に関し、Ambeityia らは糖尿病の自律神経、知覚神経異常と虚血痛覚域値との関連を報告している¹⁷⁾。また心筋梗塞巣や重度虚血領域では除神経され疼痛域値が低下するという報告もあり^{11,18)}、無症候性心筋虚血に関係すると考えられる。しかし本研究では症例の背景上、疼痛域値を上昇させると考えられる糖尿病、心筋梗塞の既往に差は認められなかつた。

無症候心筋虚血と虚血の程度に関し、負荷心筋シンチグラフィを用いた報告は数多く認められる。滝らは運動負荷心筋シンチグラフィ上の虚血程度が症状の有無に関連があることを、washoutの低下部位の範囲から示している¹⁹⁾。また Kurata らは、われわれと同様に安静時心電図所見より症例を選択し、有痛群、心電図陽性無痛性心筋虚血群、心電図陰性無痛性心筋虚血群では順に虚血の程度が低くなり、症状の有無と虚血の程度との強い関連を報告している²⁰⁾。しかし一方ではMahmalian, Hecht らの示すように、症状の有無、心電図変化の有無において虚血の程度に全く差は認められないとの報告もある^{12,13)}。本研究でも極座標表示を用い初期欠損像の程度、重症度、および遅延像での欠損改善度を有痛性群、心電図陽性無痛性心筋虚血群、心電図陰性無痛性心筋虚血群で比較したが虚血の程度に全く差はなく、3群とも同等のリスクエリアが認められ、Mahmalian, Hecht らの結果と一致した。従来、無症候性心筋虚血は心電図変化で定義されてきた、しかし本研究の結果よ

り、有意冠動脈狭窄を有する症例の中には心電図所見が陰性であっても広い重度な灌流異常を呈する症例が、有症候群や心電図陽性群と同等に存在することが示され、心電図所見のみによる評価に疑問が投げかけられた。心電図陰性シンチ陽性無症候性心筋虚血群の自然予後に関する報告は未だなく、今後 *prospective* に検討を必要とする。

VI. 結論

安静時心電図において、異常Q波、左室肥大、脚ブロックを有さず、かつ負荷検査時冠動脈に75%以上の有意狭窄を有する連続100例の運動負荷タリウム心筋シンチグラフィ所見を検討して以下の結果を得た。

1. 有痛性心筋虚血は33例(47%)、心電図上およびシンチ所見上無痛性心筋虚血を呈した症例は43例(53%)に認められた。残りの24例においては症候上、心電図上、シンチ上においても虚血は認められなかった。
2. 無症候性心筋虚血を呈する43例中20例(47%)は心電図上有意な変化は認められずシンチ所見上においてのみ虚血と判定された。
3. 有痛性心筋虚血群、心電図陽性無痛性心筋虚血群、心電図陰性無痛性心筋虚血群間では、糖尿病等の冠危険因子、梗塞既往の有無に差は認めなかった。
4. 負荷量は有痛群で有意に低かったが、シンチグラフィ上虚血の範囲、重症度は3群間に有意差は認めなかった。

文 献

- 1) Pepine CJ: Is silent ischemia a treatable risk factor in patients with angina pectoris? *Circulation* **82**: II-135-II-142, 1990
- 2) Yeung AC, Barry J, Selwyn AP: Silent ischemia after myocardial infarction. Prognosis, Mechanism, and intervention. *Circulation* **82**: II-143-II-148, 1990
- 3) Cohn PF: Should silent ischemia be treated in asymptomatic individuals? *Circulation* **82**: II-149-II-154, 1990
- 4) Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, Becker LC, Weisfeldt ML, Costa PT, et al: Prevalence and prognostic significance of exercise induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* **81**: 428-436, 1990
- 5) Fox KM, Mulcahy DA: Therapeutic rationale for the management of silent ischemia. *Circulation* **82**: II-155-II-160, 1990
- 6) 下永田剛、西村恒彦、植原敏勇、汲田伸一郎、小川洋二、大野 朗、他:心筋梗塞におけるsilent myocardial ischemia と予後との関連——運動負荷心筋シンチグラフィを用いて——. *核医学* **28**(5): 455-460, 1991
- 7) Deedwania PC, Carbajal EV: Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation* **81**: 748-756, 1990
- 8) Mulcahy D, Keegan J, Sparrow J, et al: Ischemia in the ambulatory setting—the total ischemic burden: Relation to exercise testing and investigation and therapeutic implication. *J Am Coll Cardiol* **14**: 1166-1172, 1989
- 9) Gomes JA, Alexopoulos D, Winters SL, Deshmukh P, Fuster V, Suh K: The role of silent ischemia, the arrhythmic substrate and the short-long sequence in genesis of sudden cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* **14**(7): 1618-1625, 1989
- 10) Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Morris JJ, Sisson SD, McCants CB, et al: Painless exercise ST deviation on treadmill: Long term prognosis. *J Am Coll Cardiol* **14**(4): 885-892, 1989
- 11) Gasperetti CM, Burwell LR, Beller GA: Prevalence of and variables associated with silent myocardial ischemia on exercise thallium-201 stress testing. *J Am Coll Cardiol* **16**(1): 115-123, 1990
- 12) Mahmarian JJ, Pratt CM, Coanougher MK, Verani MS: Altered myocardial perfusion in patients with angina pectoris or silent ischemia during exercise as assessed by quantitative thallium-201 single photon emission computed tomography. *Circulation* **82**(4): 1305-1315, 1990
- 13) Hecht HS, Shaw RE, Bruce T, Myler RK: Silent ischemia: Evaluation by exercise and redistribution tomographic thallium-201 myocardial scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* **14**(4): 895-900, 1989
- 14) Feyter PJ, Serruys PW, Davies MJ, Richardson P, Lubsen J, Oliver MF: Quantitative coronary angiography to measure progression and regression of coronary atherosclerosis. *Circulation* **84** (1): 412-423, 1990
- 15) Gould KL, Kelley KO, Bolson EL: Experimental validation of quantitative coronary arteriography for determining pressure flow characteristics of coronary stenosis. *Circulation* **66**: 930-938, 1982

- 16) Brown KA: Prognostic significance of thallium-201 myocardial perfusion imaging—A diagnostic tool comes of age—. *Circulation* **83** (2): 363-381, 1991
- 17) Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD: Exertional myocardial ischemia in diabetes: A quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* **15** (1): 72-77, 1990
- 18) 両角隆一, 石田良雄, 谷 明博, 田内 潤, 堀 正二, 北畠 顯, 他: I-123 MIBG シンチグラフィーにより, 非梗塞心筋虚血による交感神経 denervation が示唆された 1 例. *核医学* **27** (7): 735-740, 1990
- 19) 滝 淳一, 村守 朗, 中嶋憲一, 松成一朗, 分校久志, 南部一郎, 他: Tl-201 負荷心筋シンチグラフィーによる有痛性および無痛性心筋虚血の評価. *核医学* **26** (5): 611-616, 1989
- 20) Kurata C, Tawarahara K, Sakata K, Taguchi T, Fukumoto Y, Kobayashi A, et al: Electrocardiographically and symptomatically silent myocardial ischemia during exercise testing. *Jpn Circ J* **55** (9): 825-834, 1991

Summary

The Prevalence and the Clinical Characteristics of Silent Myocardial Ischemia Detected by Stress Thallium Scintigraphy

Hitoshi MATSUO*, Sachiro WATANABE*, Yoshiro NISHIDA*, Motoo KANOH*, Tetsuo MATSUBARA*, Akira SUGIYAMA*, Yukihiko MATSUNO*, Hiroshi ODA*, Yasunori KOTO*[†], Hiroshige OOHASHI*, Akira GOTOH**, Kazunari MAKITA**, Hiroshi WATANABE**, Hiroshi MIYAKE** and Motoyuki ISHIGURO***

*Division of Cardiology and Nephrology, **Division of Radiology, Prefectural Gifu Hospital

***Department of Internal Medicine, Hirano General Hospital

The prevalence of silent myocardial ischemia was retrospectively assessed in a group of 100 consecutive patients with angiographically proved coronary artery disease, and diagnostic ECG, by symptom-limited exercise thallium-201 scintigraphy. Twenty-four patients had no evidence of ischemia despite adequate exercise level. So among 76 patients with exercise induced ischemia, only 33 patients (43%) stopped exercise due to anginal pain (symptomatic ischemia: Group 3). And 43 patients with asymptomatic ischemia composed of 23 patients (30%) with ECG change (Group 2B) and 20 patients (26%) without ECG change (Group 2A). Patients background including the

history of old myocardial infarction and diabetes mellitus, were similar among Group 2A, 2B, and Group 3. And our major observation was that the extent and severity of quantified SPECT perfusion defects was nearly identical between 3 groups

Thus in this study group, there was a rather high prevalence rate of silent ischemia (57%) by exercise thallium-201 criteria. Patients with silent ischemia, associated with positive and negative exercise ECG findings, and those with exercise angina had similar background and comparable amount of jeopardized myocardium.

Key words: Silent myocardial ischemia, Stress thallium scintigraphy, Stress electrocardiography.