

心筋梗塞患者の予後に及ぼす無症候性心筋虚血の意義

Silent myocardial ischemia in myocardial infarction patients: Its prognostic significance

齊藤 勉
岸田 浩
山崎 佳子
安武 正弘
福間 長知
畑 典武
早川 弘一

Tsutomu SAITO
Hiroshi KISHIDA
Yoshiko YAMAZAKI
Masahiro YASUTAKE
Nagaharu FUKUMA
Noritake HATA
Hirokazu HAYAKAWA

Summary

To evaluate the prognostic and clinical significance of silent myocardial ischemia (SMI), we examined cardiac events in 160 patients with old myocardial infarction who underwent ambulatory Holter monitoring, treadmill exercise testing and coronary angiography. Using the Cox's proportional hazard regression model and the survival curves with the Kaplan-Meier method, we identified the predictors of cardiac events.

The incidence of cardiac events for all the patients during the 44-month follow-up period was 18%. The significant predictors of unfavorable outcomes were severe coronary lesions and SMI. The incidence of SMI was 38%. The cardiac event rate in patients with SMI was higher than in those without SMI (32 vs 9%, $p < 0.05$). The most frequent cardiac event in patients with SMI was re-infarction, and the significant predictors of cardiac events for these SMI patients were lower ejection fraction and maximum ST depression on Holter monitoring.

In conclusion, SMI proved to be a significant predictor of unfavorable outcome in patients with old myocardial infarction. It was, therefore, suggested that revascularization (PTCA/CABG) should be used as early as possible in patients with SMI whether anginal symptoms are present or not.

Key words

Old myocardial infarction
Holter monitoring

Silent myocardial ischemia

Prognosis

Prognostic prediction

日本医科大学 第一内科
東京都文京区千駄木 1-1-5 (〒113)

The First Department of Internal Medicine, Nippon
Medical School, Sendagi 1-1-5, Bunkyo-ku, Tokyo
113

Received for publication February 6, 1991; accepted August 8, 1991 (Ref. No. 37-89)

はじめに

狭心症では日常生活時の狭心症状が消失した後も, 治療効果評価のための運動負荷試験や, 日常生活での長時間ホルター心電図の記録では, 一過性無症候性 ST 偏位, すなわち無症候性心筋虚血が出現することが少なくない¹⁻⁴⁾. これらの無症候性心筋虚血発作の好発時間帯は急性心筋梗塞および心臓突然死のそれと一致することが知られている^{5,6)}. 無症候性心筋虚血を有する例では突然心事故を発生することが少なくない. しかし, 無症候性心筋虚血例の予後や遠隔期の心事故の予測因子に関する検討⁷⁻¹⁰⁾は, 本邦においては少ない.

本研究は冠動脈疾患患者, 特に陳旧性心筋梗塞患者における無症候性心筋虚血が予後に及ぼす臨床的意義を明らかにするために, 心事故の発生率およびその予測因子について, ホルター心電図所見, 運動負荷試験成績, および冠動脈造影所見を多変量解析を用いて検討した.

対象と方法

対象は 1975 年 1 月 1 日から 1988 年 7 月 31 日まで, 日本医科大学集中治療室へ収容された急性心筋梗塞連続 1,637 例中, ホルター心電図記録, トレッドミル運動負荷試験および左室冠動脈造影検査が施行され, 抗狭心症薬使用の有無にかかわらず, 検査時に狭心症状のなかった心筋梗塞例 160 例(男 134, 女 26, 年齢 55.3 ± 9.2 歳)である.

対象症例のうち, 梗塞発症後に狭心症状を有した症例には薬物治療を行ない, 狭心発作が消失した後にホルター心電図を 24 時間記録した. 薬物治療後も一過性無症候性 ST 下降(無症候性心筋虚血, SMI)が残存している場合は, さらに抗狭心症薬治療を追加するかまたは変更して十分な治療を施した後に, 再びホルター心電図を 24 時間記録した. SMI を有する症例(SMI 出現群)は 60 例(38%), 非出現例(SMI 非出現群)は 100 例であった. これらの症例にはホルター心電図記録と同時期に, トレッドミル運動負荷試験および左

室冠動脈造影法を施行した. 安静時標準 12 誘導心電図上, 左脚ブロックや WPW 症候群など, ST 偏位の評価に支障をきたす症例を対象から除外した.

ホルター心電図記録装置は, Avionics 製 445-B と Marquette 製 8500, 解析装置は Avionics 製 9500 と Marquette 製 8000/T を使用した. 電極誘導部位は原則として双極誘導電極による C5-C5R 誘導ならびに修正 II 誘導としたが, Q 波が存在している例では Q 波のない誘導部位, 12 誘導心電図で ST 下降が認められた場合は最も強い ST 下降が出現した誘導部位に装着した. 梗塞部位の一過性 ST 上昇に伴う対側性 ST 下降は負荷心筋シンチグラフィで該当域の欠損像が認められなかったり, 対側性の誘導域を灌流する冠動脈に有意病変が認められなければ, 虚血性 ST 下降とみなさなかった. ST 解析にはトレンドグラムを参考とし, 異常箇所を実時間心電図に再生して, J 点から 60 msec の時点で ST 偏位を測定した. 虚血発作陽性の判定は Tanabe らの基準¹¹⁾に従い, 虚血性 ST 下降(水平型もしくは下向き下降型)で, ST 下降が 1 mm 以上かつ 1 分間以上持続, 最大 ST 下降まで 1 分以上の 3 項目を満たすものとした. ホルター心電図の測定項目は, 一日当りの ST 下降回数, 最大 ST 下降度, 一日総 ST 下降度, 一日総 ST 下降持続時間の 4 項目である.

トレッドミル運動負荷試験を修正 Bruce 法または Alpern ら¹²⁾のプロトコールに従って実施し, 試験の終点は胸痛などの狭心症状, 下肢疲労, 息切れなどの自覚症状出現と 2 mm 以上の ST 下降, 20 mmHg 以上の血圧低下, 250 mmHg 以上の血圧上昇, 重篤な不整脈の出現, およびプロトコール完遂とした. ST 偏位度を J 点より 40 msec 後で測定し, 安静時に比べて負荷終了時または回復期に 0.1 mV 以上の虚血性 ST 下降が認められた場合を有意 ST 下降とした. 抗狭心症薬を服用している例では服薬のまま運動負荷試験を実施した. ST の判読に影響を及ぼすとさ

れるジギタリス服用例は3例(1.9%),心拍数に影響する β 遮断薬服用例は6例(3.8%)であった。負荷試験の測定項目は運動耐容能,最大心拍数, double product 増加率,最大 ST 下降度,狭心症状出現の有無,有意 ST 下降の有無の計6項目とした。

左室冠動脈造影法における有意冠動脈狭窄は American Heart Association (AHA) 基準に基づき,左主幹部は50%以上,その他の部位は75%以上とした。冠動脈造影所見では一枝病変79例,二枝病変49例,三枝病変32例であった。左室駆出分画は左室造影像から modified area-length 法によって求めた。左室壁運動異常は AHA 基準に基づいて分類し, normal が0点, reduced 1点, none 2点, dyskinesia 3点, aneurysmal 4点とスコア化し,7区分した左室壁のそれぞれの部位のスコアを合計し,各症例の asynergy score として算出した。

予後追跡調査方法:予後追跡調査は,当科外来に通院中の症例では外来診療録により,当科に通院しなかった症例は現在までの臨床経過および狭心症状の現況を,患者本人もしくは家族への手紙または電話によって調査した。追跡調査開始は梗塞発症日とし,調査終了は1989年2月1日の時点における心事故発生の有無,すなわち心臓死,非致死性心筋梗塞,非待機的冠動脈形成術(PTCA),冠動脈バイパス術(CABG)および入院を要する不安定狭心症の有無とした。なお,待機的 PTCA/CABG 施行例や心外死は心事故発生には含めなかった。平均追跡調査期間は 43.6 ± 31.5 ヶ月であった。

統計解析:数値は平均値 \pm 標準偏差で表現し,離散変数の有意差検定には χ^2 test,連続変数の分析には Student's t-test を用い,危険率5%未満を有意とした。心事故発生率については生命表法の一つである Kaplan-Meier 法を用いて算出し,generalized Wilcoxon (Breslow) 法で比較検定した。予後規定因子の検定には Cox の proportional hazard regression model¹³⁾ を用いて重

回帰分析を行なった。重回帰分析解析項目は1)性(男,女),2)年齢,3)冠危険因子数(糖尿病,高血圧症,高脂血症,高尿酸血症,喫煙,肥満の6項目),4)梗塞前狭心症の有無,5)入院時 Killip 分類,6)下壁梗塞の有無,7)冠動脈病変枝数(0,一,二,三枝病変に分類),8)左室駆出分画,9) asynergy score,10) SMI の有無,11)トレッドミル運動負荷試験における有意 ST 下降の有無,12)トレッドミル運動負荷試験における狭心症状の有無,の計12項目を用いた。2,3,5,7-9)の連続変数を離散変数に変換して解析処理した。

さらに対象を SMI の有無により分類し,SMI 出現群における予後規定因子の分析には,10)の SMI の有無の項目を除外し,トレッドミル運動負荷試験の測定項目である運動耐容能,最大 ST 下降度,最大心拍数, double product 増加率(%RPP)の4項目と,ホルター心電図測定項目である一日 ST 下降回数,最大 ST 下降度,一日総 ST 下降度,一日総 ST 下降持続時間の4項目の計8項目を追加し,総計19項目を用いて検定した。上記の項目のうち,連続変数は上記と同様に離散変数へ変換して解析した。

結 果

1. 患者背景諸指標

対象の患者背景諸指標を Table 1 に示す。冠危険因子は糖尿病,高脂血症,高血圧症の順に高率にみられた。退院時服用中の抗狭心症薬は硝酸薬 31%,Ca拮抗薬 28%, β 遮断薬 4%であった。心筋梗塞部位は下壁梗塞,前壁梗塞,広範囲前壁梗塞の順で,入院時 Killip 分類ではクラス II 以上は6%のみであった。トレッドミル運動負荷試験による ST 下降出現頻度と冠動脈多枝病変例はそれぞれ 51%であり,左室駆出分画は $55.7 \pm 15.2\%$ であった。

2. 心事故発生とその内訳

心事故は28例(18%)に発生し,その内訳は非致死的心筋梗塞の再発が18例,心臓死3例,冠血行再建術(PTCA/CABG)4例,不安定狭心症

Table 1. Baseline characteristics of 160 patients

Variables	No. of patients (%)
Male gender	134 (84)
Age (yrs)	55.3±9.2
History of previous angina	89 (56)
Coronary risk factors* ¹⁾ ≥2	117 (73)
Complication	
Hypertension	60 (38)
Diabetes mellitus	91 (57)
Hyperlipidemia	75 (47)
Medical treatment* ²⁾	
Nitrates	49 (31)
Calcium antagonists	45 (28)
β-blockers	6 (4)
Site of infarction	
Anterior	42 (26)
Inferior	65 (41)
Extensive anterior	35 (22)
Others	18 (11)
Killip classification ≥II	10 (6)
Exercise-induced ST depression	82 (51)
Multi-vessel disease	81 (51)
Left ventricular ejection fraction (%)	55.7±15.2

*¹⁾ Coronary risk factors: diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, hyperuricemia, smoking, obesity.

*²⁾ Medical treatment at the time of discharge.

Table 2. Incidence of cardiac events

(): percent

Cardiac events	Total	no SMI	SMI	p value
Nonfatal MI	18 (11)	5 (5)	13 (22)	
Cardiac death	3 (2)	2 (2)	1 (2)	
PTCA/CABG	4 (3)	2 (2)	2 (3)	
Unstable angina	3 (2)	0 (0)	3 (5)	
Total events	28 (18)	9 (9)	19 (32)	<0.05

SMI=silent myocardial ischemia; MI=myocardial infarction; PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty; CABG=coronary artery bypass grafting.

3例で, 再梗塞が多かった (Table 2). 累積心事故発生率は Fig. 1 に示すごとく, 1年目 4%, 3

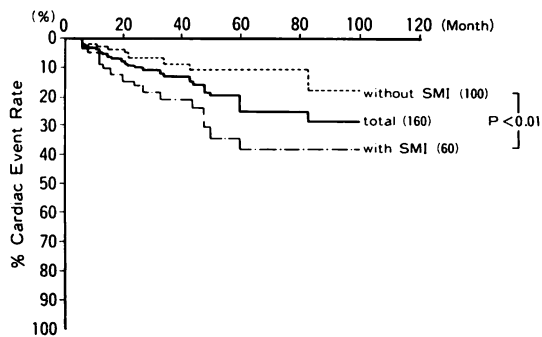


Fig. 1. Cumulative cardiac event rates in myocardial infarction patients with and without silent myocardial ischemia (SMI) using Kaplan-Meier method for 10 years.

(): cases.

Table 3. Multivariate analysis for predictors of cardiac events by Cox's regression model

Variables	chi-square	p value
Male gender	0.09	0.7587
Age	3.06	0.0800
Coronary risk factors* ≥2	1.69	0.1935
History of previous angina	1.81	0.1781
Killip classification ≥II	0.66	0.4165
Inferior infarction	0.05	0.8301
Multi-vessel disease	3.92	0.0477
Left ventricular ejection fraction	1.16	0.2821
Asynergy score	1.01	0.3143
Treadmill exercise test		
ST depression	0.98	0.3225
Chest pain	0.02	0.8870
Holter monitoring		
Asymptomatic ST depression	9.61	0.0019

* Coronary risk factors: diabetes mellitus, hypertension, smoking, hyperlipidemia, hyperuricemia, obesity.

年目 14%, 5年目 21% で, 経年的に増加した. 心事故に対する有意な予後規定因子は Table 3 に示すごとく, SMI (p=0.0019), 多枝病変 (p=0.0477) であった. 以上より, 狭心症状が認められない心筋梗塞患者における予後の予測因子としては, 多枝病変の他に, SMI の重要性が示唆さ

Table 4. Distribution of conventional risk factors, exercise test results, Holter monitoring and angiographic findings

Variables	no SMI (n=100)	SMI (n=60)	p value
Male gender	82(82)	52(87)	NS
Age (yrs)	55±9	57±9	NS
Coronary risk factors* ≥ 2	72(72)	45(75)	NS
History of previous angina	52(52)	37(62)	NS
Killip classification \geq II	8(9)	2(3)	NS
Inferior infarction	33(33)	32(53)	p<0.05
Multi-vessel disease	43(43)	38(63)	NS
Left ventricular ejection fraction (%)	54.3±15.2	58.4±14.3	NS
Asynergy score	3.8±2.8	3.5±2.6	NS
Treadmill exercise test			
ST depression	39(39)	43(72)	p<0.05
Chest pain	7(7)	9(15)	NS
Exercise tolerance (METs)	5.7±3.0	5.7±2.8	NS
Maximum ST depression (mm)	0.6±0.8	1.0±0.7	p<0.01
Maximum heart rate (beats/min)	129±21	126±19	NS
Increasing rate of RPP (%)	140±82	127±62	NS
Holter monitoring			
Frequency of ST depression (episodes/day)	—	2.9±1.9	—
Maximum ST depression (mm)	—	1.4±0.5	—
Total ST depression (mm/day)	—	3.6±2.9	—
Total duration of ST depression (min/day)	—	57.8±43.6	—

* Number of coronary risk factors: diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, hyperuricemia, smoking, obesity; (): percent.

RPP=rate-pressure product; SMI=silent myocardial ischemia.

れた。

3. SMIを有する心筋梗塞患者の心事故発生とその規定因子

心筋梗塞患者における SMI 出現群と SMI 非出現群の背景因子を **Table 4** に示す。年齢、性、梗塞前狭心症の頻度、Killip 分類、冠危険因子は両群間に有意差はなかった。下壁梗塞の占める割合は SMI 出現群が 32 例(53%)であるのに対し、SMI 非出現群 33 例(33%)で、前者が有意に多かった ($p<0.05$)。運動負荷試験による ST 下降出現の頻度は SMI 出現群が 72%、SMI 非出現群が 39% で、SMI 出現群が有意に多く ($p<0.05$)、最大 ST 下降度も SMI 出現群が高度であった

($p<0.01$)。

心事故発生率は **Table 2** に示すごとく、SMI 出現群が 32%、SMI 非出現群が 9% で、前者で有意に高かった ($p<0.05$)。内訳をみると、再梗塞は SMI 出現群が 13 例(22%)に対し、SMI 非出現群では 5 例(5%)であり、前者に多く出現したのに対し、心臓死は両群で同率(2%)であった。

累積心事故発生率を **Fig. 1** に示す。その発生率は SMI 出現群が 1 年目 9%、3 年目 21%、5 年目 39% であったのに対し、SMI 非出現群はそれぞれ 3、9、9% と、SMI 出現群が有意に高かった ($p<0.01$)。SMI 出現群の心事故発生に対する有意な規定因子は **Table 5** に示すごとく左室駆

Table 5. Multivariate analysis for predictors of cardiac events in myocardial infarction patients with silent myocardial ischemia by Cox's regression model

Variables	chi-square	p value
Male gender	1.16	0.2046
Age	1.18	0.2782
Coronary risk factors ≥ 2	0.59	0.4437
History of previous angina	0.21	0.6491
Killip classification $\geq II$	—	—
Inferior infarction	0.21	0.6436
Multi-vessel disease	0.81	0.3670
Left ventricular ejection fraction (%)	5.21	0.0225
Asynergy score	3.26	0.0710
Treadmill exercise test		
ST depression	0.00	0.9841
Chest pain	1.21	0.2714
Exercise tolerance (METs)	0.10	0.7506
Maximum ST depression (mm)	0.20	0.6513
Maximum heart rate (beats/min)	1.25	0.2643
Increasing rate of RPP (%)	1.78	0.1817
Holter monitoring		
Frequency of ST depression (episodes/day)	1.75	0.1857
Maximum ST depression (mm)	4.11	0.0427
Total ST depression (mm/day)	3.04	0.0813
Total duration of ST depression (min/day)	0.29	0.5896

RPP=rate-pressure product.

出分画 ($p=0.0225$), ホルター心電図における最大 ST 下降度 ($p=0.0427$) の順であった. 累積非致死性再梗塞発生率は **Fig. 2** に示すごとく, SMI 出現群では 1 年目 4%, 3 年目 15%, SMI 非出現群ではそれぞれ 0, 6% で, SMI 出現群では有意に高率であったが ($p<0.01$), 再梗塞に対する有意な規定因子は存在しなかった.

考 察

1. SMI の出現頻度

冠動脈疾患における SMI の出現頻度は, これまでの欧米での報告によれば, 対象が心筋梗塞の

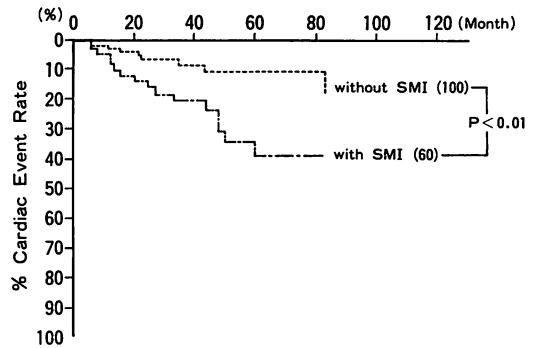


Fig. 2. Cumulative re-infarction rates in myocardial infarction patients with and without silent myocardial ischemia (SMI) using Kaplan-Meier method for 10 years.

(): cases.

既往のない例を含んだ場合, トレッドミル運動負荷試験では 17-58% (平均 34%)¹⁴⁾, ホルター心電図では 22-58% (平均 35%)¹⁴⁻¹⁸⁾ と, ほぼ類似した頻度を示している. 心筋梗塞のみを対象とした報告では, 運動負荷試験が 14-43% (平均 25%)¹⁹⁻²²⁾, ホルター心電図法は Gottlieb ら²³⁾ によれば 19%, Tzivoni ら²⁴⁾ によれば 33% であり, 我々の成績はこれらの報告より幾分か高かった.

2. SMI と心事故発生の関係

本研究における心筋梗塞患者の遠隔期の心事故発生は SMI 出現例が非出現例よりも多く, その内訳は再梗塞が高率であった. 再梗塞が多かった理由は冠血行再建術が適応できない例が含まれていることもあるが, 無症状に経過するために冠血行再建術の実施時期が遅れたことが最大の原因と考えられる. 近年, 再梗塞の責任冠動脈病変は初回梗塞時の狭窄病変部位と異なる例が少なくなく, その中には狭窄病変が軽度であったため, 再梗塞の予知の難しい例のあることが指摘されている²⁵⁾. しかし, 本研究では再梗塞が生じた 18 例中, 初回梗塞時の責任冠動脈病変と一致しなかったのは 4 例であった. このことより, 心筋梗塞患者における SMI 出現は予後不良を意味するため, 心筋虚血が検出されれば, 早期に冠血行再建

術を行なうべきであることが示唆された²⁵⁾。

近年、SMI が冠動脈疾患の予後を予測する重要な因子であることが、心筋梗塞や無症候性の虚血発作を併せもつ狭心症を対象とした報告で指摘されている^{20-23,26-30)}。本研究におけるホルター心電図所見のうちで有意な予後規定因子は最大 ST 下降度であったが、Mody ら³¹⁾、Gottlieb ら²³⁾、Nademanee ら²⁷⁾は ST 下降持続時間が最も重要であり、60 分以上の持続例は 60 未満の群に比べて予後が不良であると述べており、我々の成績とは異なった結果であった。その理由としては、Mody ら³¹⁾の対象例には左冠動脈主幹部および三枝病変などの重症例が多く含まれ、Gottlieb ら²³⁾ Nademanee ら²⁷⁾の場合でも不安定狭心症を対象としており、いずれも我々の対象例よりも重症例が多かったことがその原因の一つと考えられる。

心筋虚血発作のうち、有症候性と無症候性発作の機序の相違についてはまだ十分に解明されていないが、心筋梗塞例における狭心痛知覚神経系は梗塞部位において障害を受けており、虚血が出現しても狭心症例より無症候性となりやすく、心事故が発生しやすいと言えよう。したがって、本研究の結果に示されたように、心筋梗塞例における SMI の対策が今後の重要な課題であると結論される。

結 論

心筋梗塞発症後に胸痛発作が認められなかった 160 例の長期予後と予後規定因子について解析し、ホルター心電図で検出された無症候性心筋虚血 (SMI) の臨床的意義を検討し、以下の成績を得た。

1. 心事故発生率は 18% で、有意の独立した予後規定因子として、SMI、多枝病変が検出された。
2. SMI を有する心筋梗塞例の頻度は 38% で、諸家の報告とほぼ同頻度であった。
3. 心事故発生率は SMI 出現群が非出現群に比べて有意に高く、心事故には再梗塞が多かった。

4. SMI 出現群の予後規定因子は左室駆出分画の低下、ホルター心電図における最大 ST 下降度であった。

以上より、SMI は冠動脈疾患における心事故発生の重要な規定因子であり、SMI 出現例の心事故発生率は非出現例に比べて高かった。したがって心筋梗塞後の SMI 例に対しては、積極的に冠血行再建術が施行さるべきであると考えられる。

要 約

心筋梗塞患者における無症候性心筋虚血 (SMI) の臨床的意義を評価するために、薬物治療によって狭心症状が消失した心筋梗塞患者の遠隔期における心事故の発生とその規定因子を検討した。

対象はホルター心電図記録、トレッドミル運動負荷試験ならびに冠動脈造影検査が施行された心筋梗塞 160 例で、その心事故を追跡調査した。心事故は心臓死、非致死的心筋梗塞、非待機的冠血行再建術適用、入院を要する不安定狭心症の発生とした。SMI はホルター心電図によって診断した。心事故発生率は Kaplan-Meier 法で算出し、予後規定因子はホルター心電図所見、トレッドミル運動負荷試験成績、ならびに冠動脈造影所見より、Cox の重回帰分析法を用いて解析した。

心事故発生率は 18% で、予後規定因子は冠動脈病変枝数と SMI であった。SMI の頻度は 38% であった。SMI を有する群の心事故発生率 32% はそれを有さない群の 9% に比べて高率であり、心事故の内訳は再梗塞が多かった。SMI を有する群の有意な予後規定因子は左室駆出分画、ホルター心電図における最大 ST 下降度であった。

以上より、SMI は陳旧性心筋梗塞患者における有意で独立した予後規定因子であり、心事故発生率が高く、したがって冠血行再建術が積極的に施行さるべきであると結論される。

文 献

- 1) Schang SJ Jr, Pepine CJ: Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity.

- Am J Cardiol **39**: 396-402, 1977
- 2) Cecchi AC, Dovellini EV, Marchi F, Pucci P, Santoro GM, Fazzini F: Silent myocardial ischemia during ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with effort angina. *J Am Coll Cardiol* **1**: 934-939, 1983
 - 3) Bagini A, Massei MG, Carpeggiani C, Testa R, Antonelli B, Michelassi C, L'Abbate A, Masseri A: Vasospastic ischemic mechanism of frequent asymptomatic transient ST-T changes during continuous electrocardiographic monitoring in selected unstable angina patients. *Am Heart J* **103**: 13-20, 1982
 - 4) Deanfield JE, Shea M, Ribiero P, deLandsheere CM, Wilson RA, Horlock P, Selwyn AP: Transient ST segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol* **54**: 1195-1200, 1984
 - 5) Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole K, Passamani E, Roberts R, Robertson T, Sobel RE, Willerson JT, Braunwald E, Milis Study Group: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **313**: 1315-1322, 1985
 - 6) Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE: Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham heart study population. *Am J Cardiol* **60**: 801-806, 1987
 - 7) Erikssen 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
 - 8) Froelicher VF, Thomas MM, Pillow C, Lancaster MC: Epidemiologic study of asymptomatic men screened by maximal treadmill testing for latent coronary artery disease. *Am J Cardiol* **34**: 770-776, 1974
 - 9) Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, Becker LC, Weisfeldt ML, Costa PT Jr, Lakatta EG: Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* **81**: 428-436, 1990
 - 10) Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Grace NG, Chaitman BR, Sheffield LT, Tristani FE, Fisher LD: Risk of developing an acute myocardial infarction or sudden coronary death in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia: A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Am J Cardiol* **62**: 1155-1158, 1988
 - 11) Tanabe T, Honma Y, Kanemoto N, Hinohara S, Goto Y: Studies on discrimination between ischemic and postural ST-T changes in ambulatory electrocardiographic monitoring. *J Jpn Soc Intern Med* **73**: 323-340, 1985
 - 12) Alpern HL, Mickle EM: Function testing in the cardiac patients. *in* Postmyocardial Infarction Management and Rehabilitation (ed by Vyden JK). Marcel Dekker, New York, 1983, pp 315-328
 - 13) Kalbfleisch JD, Prentice RL: The statistical analysis of failure time data. John Wiley & Sons, New York, 1980, pp 70-117, 163-189
 - 14) Rozanski A, Berman DS: Silent myocardial ischemia. *Am Heart J* **114**: 615-638, 1987
 - 15) Tzivoni D, Gavish A, Benhorin J, Keren A, Stern S: Myocardial ischemia during daily activities and stress. *Am J Cardiol* **58**: 47B-50B, 1986
 - 16) Carboni GP, Lahiri A, Cashman PM, Raftery EB: Ambulatory heart rate and ST-segment depression during painful and silent myocardial ischemia in chronic stable angina. *Am J Cardiol* **59**: 1029-1034, 1987
 - 17) Cohn PF, Vetrovec GW, Nesto R, Gerber FR, the Total Ischemia Awareness Program Investigators: The nifedipine-total ischemia awareness program: A national survey of painful and painless myocardial ischemia including results of antiischemic therapy. *Am J Cardiol* **63**: 534-539, 1989
 - 18) Stern S, Gavish A, Weisz G, Benhorin J, Keren A, Tzivoni D: Characteristics of silent and symptomatic myocardial ischemia during daily activities. *Am J Cardiol* **61**: 1223-1228, 1988
 - 19) Gottlieb SH, Gertenblith G, Achuff SC, Mellits ED, Gottlieb SO: Ischemic ST segment changes by ambulatory Holter predict one year mortality in high risk postinfarct patients. *Circulation* **74** (Suppl II): 58, 1986 (abstr)
 - 20) Theroux P, Waters DD, Halphen C, Debaisieux JA, Mizgala HF: Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* **301**: 341-345, 1979
 - 21) Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Luk S, Chaitman BR, Sheffield LT, Tristani F, Fisher LD: Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* **59**: 725-729, 1987
 - 22) Falcone C, deServi S, Poma E, Campana C,

- Scire A, Montemartini C, Specchia G: Clinical significance of exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **9**: 295-299, 1987
- 23) Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gertenblith G: Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* **314**: 1214-1219, 1986
- 24) Tzivoni D, Gavish A, Zin D, Gottlieb S, Moriel M, Keren A, Banai S, Stern S: Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* **62**: 661-664, 1988
- 25) Coplan NL, Fuster V: Limitation of the exercise test as a screen for acute cardiac events in asymptomatic patients. *Am Heart J* **119**: 987-990, 1990
- 26) Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, Fisher LD, Tristani F: Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **3**: 772-779, 1984
- 27) Nademanee K, Intarachot V, Josephson MA, Rieders D, Mody FV, Singh BN: Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* **10**: 1-9, 1987
- 28) Rocco MB, Nabel EG, Campbell S, Goldman L, Barry J, Mead K, Selwyn AP: Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* **78**: 877-884, 1988
- 29) Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, LaFreniere RL, Epstein SE: Prognostic implications of symptomatic versus asymptomatic (silent) myocardial ischemia induced by exercise in mildly symptomatic and in asymptomatic patients with angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* **60**: 778-783, 1987
- 30) Heller LI, Tresgallo M, Scicca RR, Blood DK, Seldin DW, Johnson LL: Prognostic significance of silent myocardial ischemia on a thallium stress test. *Am J Cardiol* **65**: 718-721, 1990
- 31) Mody FV, Nademanee K, Josephson VM, Singh HB: Severity of silent myocardial ischemia on ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with stable angina pectoris: Relation to prognostic determinants during exercise stress testing and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* **12**: 1169-1176, 1988