

## 三枝病変陳旧性梗塞例の予後：完全閉塞枝数との関連

## *Prognosis of Patients With Triple Vessel Disease and Old Myocardial Infarction : Relationship to the Number of Total Coronary Occlusions*

矢部 敏和  
高田 淳  
近森大志郎  
瀬尾 宏美  
山田 光俊  
山崎 文靖  
土居 義典

Toshikazu YABE  
Jun TAKATA  
Taishiro CHIKAMORI  
Hiromi SEO  
Mitsutoshi YAMADA  
Fumiyasu YAMASAKI  
Yoshinori DOI

### Abstract

Patients with myocardial infarction (MI) and triple vessel coronary disease generally have poor prognoses. However, it is not known whether there are particular angiographic variables associated with the poor prognosis in MI patients with triple vessel disease. The angiographic variables for poor prognosis were investigated in 43 MI patients with triple vessel disease (32 men and 11 women, mean age  $63 \pm 9$  years) who were followed medically for a mean of  $32 \pm 28$  months. There were 13 cardiac deaths (30%) and 10 late-coronary artery bypass grafting (23%). Twenty patients were alive and well. The patients who died of cardiac causes had lower ejection fractions ( $42 \pm 18\%$  vs  $49 \pm 15\%$ ,  $p < 0.05$ ), a higher prevalence of two vessel occlusion (77% vs 40%,  $p < 0.05$ ), and a higher prevalence of coronary occlusion opposite the MI site (69% vs 25%,  $p < 0.01$ ) when compared to survivors, although there were no significant differences in age, MI sites, or the prevalence of occlusion in the infarct-related artery. Multivariate analysis with the Cox proportional hazards model revealed that coronary occlusion opposite the MI site (hazard ratio 16.36) and an age of  $\geq 65$  years (4.46) indicated a significantly high hazard ratio. The hazard ratio of the ejection fraction and two vessel coronary occlusion were not significant.

The poor prognosis of MI patients with triple vessel coronary disease may be related to impaired left ventricular function and to coronary occlusion opposite the MI site and greater age. This may have important clinical implications in the initial decision for interventional therapy.

### Key Words

triple vessel disease, myocardial infarction, prognosis, total coronary occlusion

### はじめに

冠動脈疾患の予後は冠動脈病変枝数および心機能障害の程度によって規定される<sup>1-3)</sup>。その意味において、三枝病変を有する陳旧性心筋梗塞 (old myocardial infarction : OMI) 例の予後は不良であるが、その中でも

どのような例がとくに予後不良であるかを明らかにすることは、より積極的な初期冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting : CABG) や経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty : PTCA) を考慮するうえで重要である。

そこで今回、初期内科治療を選択した三枝病変を有

高知医科大学 老年病科：〒783 南国市岡豊町小蓮

Section of Cardiology, Department of Medicine and Gerontology, Kochi Medical School, Kochi

Address for reprints : YABE T, MD, Section of Cardiology, Department of Medicine and Gerontology, Kochi Medical School, Oko-cho, Nankoku, Kochi 783

Manuscript received July 15, 1992; revised August 9, 1995; accepted August 15, 1995

する陳旧性心筋梗塞例について、経過中の心臓死例と生存例の臨床像を対比し、さらに冠動脈完全閉塞枝数や部位を含めてCox 比例ハザードモデル(単変量・多変量)による予後規定因子の検討を行った。

## 対象と方法

対象はわれわれの施設で初期内科治療を選択した三枝病変の陳旧性心筋梗塞 43 例(男 32 例, 女 11 例, 年齢 43–80 歳, 平均年齢  $63 \pm 9$  歳)である。初期内科治療が選択された理由は、心筋梗塞後無症状 20 例, CABG の同意が得られなかった 7 例, 冠動脈の性状が悪い 5 例, 高度心機能低下 4 例, 高度の他臓器障害 4 例, 高齢 3 例であり, 対象には本来手術に回るべき症例も多く含まれている。梗塞部位は前壁 14 例, 前壁 + 下壁 6 例, 下壁 23 例であり, 初回梗塞例は 15 例であった。観察期間は  $32 \pm 28$  カ月(1–106 カ月)で, 経過中の心臓死例(死亡群)は 13 例(30%), 晩期 CABG は 10 例(23%), 生存例(生存群)は 20 例(47%)であった。この死亡群(男 11 例, 女 2 例, 平均年齢  $65 \pm 11$  歳)と, 生存群(男 14 例, 女 6 例, 平均年齢  $62 \pm 8$  歳)について, 梗塞部位, 心機能, 冠動脈完全閉塞枝数・部位などについて対比検討した。さらに心臓死予測因子について単変量および多変量解析を行った。

冠動脈造影は Sones 法または Judkins 法を用いて行い, AHA 基準 75% 以上を有意病変と判定した。なお梗塞の対側冠動脈としては, 前壁梗塞の対側冠動脈は右冠動脈(right coronary artery: RCA) または左回旋枝(left circumflex artery: LCX) のいずれか, 下壁梗塞の対側冠動脈は左前下行枝(left anterior descending artery: LAD) と定義した。また今回は亜完全閉塞(99%)については完全閉塞枝数に含めて検討し, 前壁 + 下壁梗塞例は前壁梗塞例として検討した。

統計学的検討は, 2 群間の平均値の差は非対称性  $t$  検定, 比率の差は  $\chi^2$  検定を用いて検討し,  $p < 0.05$  を有意差の判定とした。さらに心臓死予測因子については Cox 比例ハザードモデルによる単変量および多変量解析を用いて検討した。

## 結 果

### 1. 臨床像

死亡群 13 例と生存群 20 例の臨床像を **Table 1** に示す。

**Table 1** Basic characteristics

	Dead (Group D) (n=13)	Alive (Group A) (n=20)	p value
Age (yrs)	65 ± 11 (43–80)	62 ± 8 (47–79)	NS
Male gender	11 (85%)	14 (70%)	NS
OMI site			
Anterior	8 (62%)	9 (45%)	NS
Inferior	5 (38%)	11 (55%)	NS
EF (%)	42 ± 18 (24–79)	49 ± 15 (22–70)	<0.05
Total coronary occlusion			
LAD	7 (54%)	7 (35%)	NS
LCX or RCA	12 (92%)	13 (65%)	NS
Double vessel occlusion	10 (77%)	8 (40%)	<0.05
Total occlusion, opposite to OMI	9 (69%)	5 (25%)	<0.01

A=alive; D=dead; OMI=old myocardial infarction; EF=ejection fraction; LAD=left anterior descending coronary artery; LCX=left circumflex coronary artery; RCA=right coronary artery; NS=not significant.

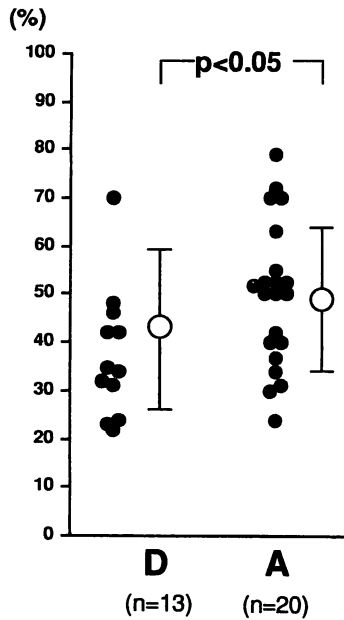
年齢は死亡群 43–80 歳(平均年齢  $65 \pm 11$  歳), 生存群 47–79 歳(平均年齢  $62 \pm 8$  歳)で, 有意差はみられなかった。男性の頻度は死亡群 11 例(85%), 生存群 14 例(70%)と, 両群とも男性が高頻度であったが, 両群間には性差を認めなかった。梗塞部位については死亡群は前壁 8 例(62%), 下壁 5 例(38%), 生存群は前壁 9 例(45%), 下壁 11 例(55%)で, 両群間に有意差を認めなかった。

### 2. 左室機能

左室駆出率は死亡群  $42 \pm 18\%$  (24–79%), 生存群  $49 \pm 15\%$  (22–70%) と両群とも低下し, さらに生存群に比し死亡群がより低値を示した( $p < 0.05$ ) (**Table 1, Fig. 1**)。

### 3. 冠動脈完全閉塞枝

左前下行枝の閉塞は死亡群 7 例(54%), 生存群 7 例(35%)と死亡群でやや多い傾向がみられたが, 両群間で有意差はみられなかった (**Table 1**)。右冠動脈または左回旋枝の閉塞は死亡群 12 例(92%), 生存群 13 例(65%)と死亡群でやや多い傾向がみられたが, 両群間に有意差はみられなかった。二枝完全閉塞は死亡群 10 例(77%), 生存群 8 例(40%)にみられ, 死亡群で高頻度であった( $p < 0.05$ ) (**Fig. 2-A**)。



**Fig. 1** Ejection fraction  
 Mean EF was  $42 \pm 18\%$  in group D and  $49 \pm 15\%$  in group A ( $p < 0.05$ ).  
 Abbreviations as in Table 1.

梗塞部位との関係では、梗塞責任冠動脈の閉塞は死亡群 10 例 (77%)、生存群 15 例 (75%) にみられたが、両群間で有意差を認めなかった。梗塞の対側冠動脈の閉塞は死亡群 9 例 (69%)、生存群 5 例 (25%) にみられ、死亡群で有意に高頻度であった ( $p < 0.01$ ) (Fig. 2-B)。

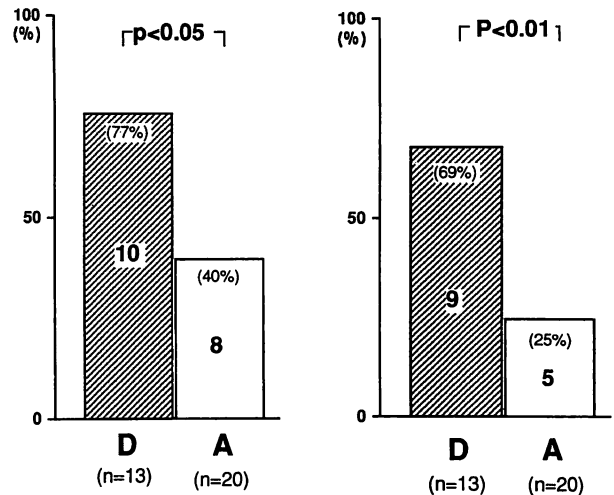
4. 心臓死予測因子

1) 単変量解析 (Table 2-A)

心臓死の予測因子を単変量解析により検討すると、年齢 70 歳以上ではハザード比 12.54 ( $p < 0.0001$ ) と大きな値を示し、年齢 65 歳以上もハザード比 4.11 ( $p < 0.01$ ) であった。梗塞部位、駆出率、完全閉塞枝などの検討では、駆出率 (ハザード比 5.32,  $p < 0.05$ )、二枝完全閉塞 (ハザード比 3.82,  $p < 0.05$ )、梗塞の対側冠動脈閉塞 (ハザード比 3.19,  $p < 0.05$ ) が比較的高い値を示した。前壁梗塞のハザード比は 1.37 と低値であった。

2) 多変量解析

単変量解析で年齢がとくに高いハザード比を示すため、年齢 65 歳以上および 70 歳以上を指標とした多変量解析とともに、年齢を除いた多変量解析も行った。年齢 65 歳以上を指標に含めて検討した場合、年齢 65 歳以上 (ハザード比 4.46,  $p < 0.05$ ) とともに梗塞の対側冠動脈閉塞 (ハザード比 16.36,  $p = 0.07$ ) がとくに高いハ



**Fig. 2** Number and site of total occlusion  
 A. Double Vessel Occlusion B. Occlusion, Opposite to OMI

The prevalence of double vessel occlusion was significantly higher in group D than that in group A (77% vs 40%;  $p < 0.05$ ).  
 The prevalence of coronary occlusion opposite the MI site was significantly higher in group D than that in group A (69% vs 25%;  $p < 0.01$ ).  
 Abbreviations as in Table 1.

ザード比を示した (Table 2-B)。駆出率や前壁梗塞のハザード比は低値であった。年齢 70 歳以上を指標に加えて検討すると、この年齢 70 歳以上の年齢のみが高いハザード比 (33.73,  $p < 0.01$ ) を示した (Table 2-C)。年齢を指標から除外して解析すると、梗塞の対側冠動脈閉塞がとくに高いハザード比 (29.8,  $p < 0.05$ ) を示した。駆出率および前壁梗塞のハザード比は低値であった (Table 2-D)。

考 察

三枝病変を有する陳旧性心筋梗塞の予後は不良である<sup>4,7)</sup>。その中でもどのような例がとくに予後不良であるかを明らかにすることは、CABG、PTCA の適応を含めて初期治療計画を決定するうえで極めて重要な問題である。冠動脈疾患患者の予後は多くの因子によって規定されるが、一般に冠動脈病変枝数および左室機能障害の程度がとくに重要であるといわれている<sup>1-5)</sup>。

CASS (Coronary Artery Surgery Study) の長期予後に関する報告の中で、Weiner らは心筋梗塞後に内科治療で経過観察した患者の 7 年間の死亡率は三枝病変例で最も高いと報告している<sup>6)</sup>。Kent らは、この三枝病変例のうち運動耐容能低下、高度 ST 低下、運動負荷時駆出率低下などを示す例では、経過観察中の心臓死の

**Table 2** Prediction of cardiac death**A. Univariate analysis**

	Hazards ratio	p value
Sex	1.55	NS
(age $\geq$ 65 yrs)	4.11	<0.01
(age $\geq$ 70 yrs)	12.54	<0.0001
EF	5.32	<0.05
Anterior MI	1.37	NS
LAD occlusion	1.58	NS
RCA or LCX occlusion	4.47	NS
Double vessel occlusion	3.82	<0.05
Occlusion, opposite to OMI	3.19	<0.05

**B. Multivariate analysis (age  $\geq$  65 yrs)**

Sex	0.80	NS
(age $\geq$ 65 yrs)	4.46	<0.05
EF	3.39	NS
Anterior MI	0.30	NS
LAD occlusion	0.10	NS
RCA or LCX occlusion	0.36	NS
Double vessel occlusion	3.51	NS
Occlusion, opposite to OMI	16.36	NS (0.07)

**C. Multivariate analysis (age  $\geq$  70 yrs)**

Sex	1.53	NS
(age $\geq$ 70 yrs)	33.73	<0.01
EF	2.29	NS
Anterior MI	2.20	NS
LAD occlusion	0.29	NS
RCA or LCX occlusion	0.57	NS
Double vessel occlusion	3.49	NS
Occlusion, opposite to OMI	2.46	NS

**D. Multivariate analysis (excluding age)**

EF	2.37	NS
Anterior MI	0.20	NS
LAD occlusion	0.12	NS
RCA or LCX occlusion	0.41	NS
Double vessel occlusion	4.61	NS
Occlusion, opposite to OMI	29.80	<0.05

Univariate and multivariate analyses with Cox proportional hazards model.

Abbreviations as in Table 1.

危険性が高いことを報告している<sup>7)</sup>。一方、CASSの内科治療例 20,088 人の予後を検討した Mock らは冠動脈病変枝数と左室機能障害の程度を対比し、予後を予測するうえで左室機能障害の程度がより重要であること

を報告している<sup>3)</sup>。最近の CASS 10 年間の経過観察でも、三枝病変を有し駆出率 50% 未満の内科治療例の予後は外科治療例よりも不良であることが報告されている<sup>8)</sup>。

今回、この2つの予後規定因子のうち冠動脈病変枝数を三枝に限定したため、当然心機能障害の程度が予後に大きく影響することが予測される。すなわち左室駆出率は死亡群で生存群に比し低値を示し、Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析でも、年齢や完全閉塞枝数などの指標とともに比較的高いハザード比を示した。しかし多変量解析では駆出率のハザード比は低く、年齢や完全閉塞枝数・部位がより重要な予後規定因子であることが示された。三枝病変例の中では、心機能低下よりも冠動脈完全閉塞の有無が予後を大きく左右することは興味深い点である。しかし今回は、症例数が少ないこと、高齢者が多いこと、完全閉塞の頻度が比較的高いことなど多少の問題が残るため、左室駆出率の重要性については、今後さらに症例数を増やして検討する必要があるものと思われる。

梗塞部位も予後に影響することが知られている<sup>9-12)</sup>。従来から前壁梗塞の予後は下壁梗塞に比し不良であると報告されているが<sup>11,12)</sup>、これが梗塞部位そのものによるものか、前壁梗塞では梗塞量や左室機能障害の程度が大きいためであるかは明らかではなかった。しかし最近 Stone らは、梗塞サイズを一定にして対比しても前壁梗塞例の予後が不良であることを報告している<sup>13)</sup>。今回の検討では、死亡群で前壁梗塞の頻度が高いものの、症例数が少ないためか生存群との間に有意差はみられなかった。単変量・多変量解析でも、梗塞部位(前壁)は他の指標に比しあまり高いハザード比を示さず、今回の検討では重要な予後規定因子とはなりえなかった。この理由としては、対象が三枝病変のみであること、前壁+下壁梗塞は前壁梗塞と一括して検討したこと、前壁梗塞自身の頻度が低かったことなどが関係していると思われる。

冠動脈完全閉塞の予後に及ぼす影響についての報告は少ない。今回の検討では梗塞責任冠動脈の完全閉塞の有無には、死亡群・生存群間で有意差はみられなかったが、二枝完全閉塞や梗塞の対側冠動脈閉塞は死亡群で有意に高頻度であった。Cox 比例ハザードモデルの単変量解析では二枝完全閉塞および梗塞の対側冠動脈閉塞はともに高いハザード比を示したが、多変量

解析では年齢とともに梗塞の対側冠動脈閉塞のみが高いハザード比を示した。また年齢を除いた多変量解析では、梗塞の対側冠動脈閉塞はハザード比 29.8 を示した。これは梗塞の対側冠動脈閉塞例では、それ以外の例に比し、心臓死の危険性が約 30 倍であることを意味し、独立した予後規定因子として極めて重要であるものと思われる。これまでは病変枝数と予後を検討した報告がほとんどであり、病変枝数を一定にして、おのおの病変の狭窄度や完全閉塞枝数別の詳細な検討はなされていない。同じ三枝病変でも、積極的な CABG の適応決定には血管造影所見のより詳細な検討が重要であると思われる。

Schuster および Bulkley は梗塞後狭心症を有する患者の予後を検討し、梗塞部位に虚血性変化を示す例に比し、梗塞対側の ST 変化を示す例の予後が不良であることを示した<sup>14)</sup>。今回の検討でも梗塞の対側冠動脈閉塞による非梗塞部の虚血が三枝病変を有する梗塞例の

予後に大きく影響したものと推定される。ただし今回は、運動負荷心電図や心筋シンチグラムによる虚血の直接的な評価は行っておらず、今後さらに検討を必要とする。

一方、梗塞責任冠動脈の閉塞の有無については、今回の検討では死亡群・生存群間に有意差はみられなかった。しかし、近年の心筋梗塞急性期におけるインターベンションの普及により、梗塞責任冠動脈の開存している例では責任冠動脈閉塞例に比し予後が良好である可能性が示されている<sup>15-18)</sup>。すなわち、Stadius らは梗塞責任冠動脈開存例と閉塞例の 1 年間の経過観察を行い、両群間の心機能に差異を認めないにもかかわらず、梗塞責任冠動脈開存例の予後が閉塞例に比し良好であったと報告している<sup>15)</sup>。その一方で、梗塞責任冠動脈開存の有無は予後にあまり関与しないとの報告もみられる<sup>19)</sup>。今後さらに多数例での検討が必要な課題と思われる。

## 要 約

三枝病変陳旧性心筋梗塞例の予後は不良である。その中でもどのような症例がとくに予後不良であるかを明らかにすることは、より積極的な初期冠動脈バイパス術 (CABG)、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) を考慮するうえでも重要である。今回とくに冠動脈完全閉塞枝数と予後との関連を明らかにするため、初期内科治療を選択した三枝病変梗塞 43 例 (男 32 例, 女 11 例, 平均年齢 63±9 歳) について、32±28 ヶ月の経過中の心臓死 (死亡群) 13 例と生存 (生存群) 20 例の冠動脈所見や心機能を対比検討した。なお経過中に晩期 CABG を 10 例に施行した。

両群間には年齢や性別に差がなく、前壁梗塞の頻度にも有意差を認めなかったが、左室駆出率は有意に死亡群が低値であった (死亡群 42±18%, 生存群 49±15%;  $p<0.05$ )。一方、冠動脈完全閉塞の頻度では、左前下行枝の完全閉塞や右冠動脈または左回旋枝の完全閉塞には差を認めなかったが、二枝完全閉塞は死亡群が高率であった [死亡群 10 例 (77%), 生存群 8 例 (40%);  $p<0.05$ ]。さらに梗塞の対側冠動脈閉塞の有無も死亡群がより高率であった [死亡群: 9 例 (69%), 生存群 5 例 (25%);  $p<0.01$ ]。年齢・性・冠動脈所見の多変量解析から梗塞の予後規定因子を検討すると、65 歳以上の年齢 (ハザード比 4.46) と梗塞の対側冠動脈閉塞の有無 (16.36) が有意に高いハザード比を示した。

三枝病変梗塞の予後は、心機能低下や年齢とともに二枝完全梗塞 (とくに対側冠動脈の閉塞) の有無にも影響される。この点は初期 CABG, PTCA の適応決定に際して留意すべきである。

*J Cardiol* 1995; 26: 281-286

## 文 献

- 1) European Coronary Surgery Study Group: Prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris: A progress report on survival. *Circulation* 1982; **65** (Suppl II): II-67-II-71
- 2) Takaro T, Hultgren HN, Detre KM, Peduzzi P: The Veterans Administration Cooperative Study of Stable Angina: Current status. *Circulation* 1982; **65** (Suppl II): II-60-II-67
- 3) Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO, Mullin S, Fray D, Killip T III: Survival of medically treated pa-

- tients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1982; **66** : 562-568
- 4) Sanz G, Castaner A, Betriu A, Magrina J, Roig E, Coll S, Pare JC, Lopez FN : Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction : A prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 1982; **306** : 1065-1070
  - 5) DeFeyer PJ, vanEenige MJ, Dighton DH, Visser FC, DeJong J, Roos JP : Prognostic value of exercise testing, coronary angiography and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. *Circulation* 1982; **66** : 527-536
  - 6) 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* 1987; **59** : 725-729
  - 7) Kent KM, Rosing DR, Ewels CJ, Lipson L, Bonow R, Epstein SE : Prognosis of asymptomatic or mildly symptomatic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1982; **49** : 1823-1831
  - 8) Chaitman BR, Ryan TJ, Kronmal RA, Foster ED, Frommer PL, Killip T : Coronary Artery Surgery Study (CASS) : Comparability of 10-year survival in randomized and randomizable patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16** : 1071-1078
  - 9) Isomaki H, Takala J, Rasanen O : Influence of the site of myocardial infarction on mortality rate. *Acta Med Scand* 1969; **185** : 227-230
  - 10) Geltman EM, Ehsani AA, Campbell MK, Schechtman K, Roberts R, Sobel BE : The influence of location and extent of myocardial infarction on long-term ventricular dysrhythmia and mortality. *Circulation* 1979; **60** : 805-814
  - 11) Maisel AS, Gilpin E, Hoit B, LeWinter M, Ahnve S, Henning H, Collins D, Ross J Jr : Survival after hospital discharge in matched populations with inferior or anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6** : 731-736
  - 12) Hands ME, Lloyd BL, Robinson JS, De Klerk N, Thompson PL : Prognostic significance of electrocardiographic site of infarction after correction for enzymatic size of infarction. *Circulation* 1986; **73** : 885-891
  - 13) Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, Gustafson N, Muller JE, Turi ZG, Rutherford JD, Poole WK, Passamani E, Willerson JT, Sobel BE, Robertson T, Braunwald E : Prognostic significance of location and type of myocardial infarction : Independent adverse outcome associated with anterior location. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11** : 453-463
  - 14) Schuster EH, Bulkley BH : Early post-infarction angina, ischemia at a distance and ischemia in the infarct zone. *N Engl J Med* 1981; **305** : 1101-1105
  - 15) Stadius ML, Davis K, Maynard C, Richie JL, Kennedy W : Risk stratification for 1 year survival based on characteristics identified in the early hours of acute myocardial infarction : The Western Washington Intracoronary Streptokinase Trial. *Circulation* 1986; **74** : 703-711
  - 16) Braunwald E : Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; **79** : 441-444
  - 17) Dalen JE, Gore LM, Braunwald E, Borer J, Goldberg RJ, Passamani ER, Forman S, Knatterud G : Six- and twelve-month follow-up of the phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *Am J Cardiol* 1988; **62** : 179-185
  - 18) Califf RM, Topol EJ, Gersh BJ : From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction : The role of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 1989; **14** : 1382-1388
  - 19) Wilson WW, Gibson RS, Nygaard TW, Craddock GB Jr, Watson DD, Crampton RS, Beller GA : Acute myocardial infarction associated with single vessel coronary artery disease : An analysis of clinical outcome and the prognostic importance of vessel patency and residual ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11** : 223-234