

虚血性心疾患患者追跡中の冠動脈 新規病変の出現について

New Coronary Artery Lesions in Patients With Ischemic Heart Disease

池 信平*
丸山 敦司
森田 孝
廣岡 慶治
陳 若富
浅生 雅人
林 亨
井上 通敏

Shinpei IKE, MD*
Atsushi MARUYAMA, MD
Takashi MORITA, MD
Keiji HIROOKA, MD
Wakatomi CHIN, MD
Masato ASAO, MD
Tohru HAYASHI, MD
Michitoshi INOUE, MD, FJCC

Abstract

The appearance of a new coronary artery lesion is important in patients with acute myocardial infarction or late coronary artery bypass grafting surgery, which sometimes lead to cardiac death. We studied coronary angiograms of 1,098 patients with coronary artery disease (from 1985 to 1996) and found new lesions in 94 patients (male 74, female 20; mean age 61.6 years). Mean observation period of all 1,098 patients was 50.1 ± 30.4 months, and that of patients with new lesions was 73.2 ± 31.2 months.

Clinical findings of the 94 patients were acute myocardial infarction ($n = 28$), recurrent angina ($n = 56$), and silent ischemia ($n = 10$). The appearance of a new coronary lesion was found in 2.4% (1992), 1.9% (1993), 2.3% (1994), 1.7% (1995) of all patients with ischemic heart disease per year. The new lesions were found more often in patients with non-significant stenotic lesions ($n = 74$) than in patients with lesions of $\geq 50\%$ stenosis ($n = 20$). Complex lesions were found in 56% of the recurrent angina group, and in 22% of the silent ischemia group.

In our study, the rate of appearance of new coronary artery lesions was much lower than in Europe or the United States of America. These results require careful consideration for coronary revascularization procedures in Japanese patients.

J Cardiol 1998; 32(5): 301-306

Key Words

- Coronary artery disease
- Follow-up studies
- Angiography
- New lesion
- Progression of coronary disease
- Recurrent angina

はじめに

虚血性心疾患患者の経過観察中、新規冠動脈病変の出現は心事故の一つとして極めて重要であり、長期予後の検討にあたってはしばしば取り上げられている。

しかし、我が国では長期的に一定数の患者を追跡した新規冠動脈病変についての報告は少なく¹⁻⁵⁾、その出現率、発症様式などについてはいまだ不明な点が多い。臨床の場合においても血行再建を選択すべきか否かの判断を迫られる状況で、新規病変の発症リスクがどの程

国立大阪病院 循環器科: 〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14; *(現)東大阪市立総合病院 循環器科: 〒578-8588 大阪府東大阪市西岩田3-4-5

Division of Cardiovascular Diseases, Osaka National Hospital, Osaka; *(present) Division of Cardiovascular Diseases, East Osaka City General Hospital, Osaka

Address for reprints: IKE S, MD, Division of Cardiovascular Diseases, East Osaka City General Hospital, Nishiiwata 3-4-5, Higashi-Osaka, Osaka 578-8588

Manuscript received March 24, 1997; revised July 11, 1997 and August 19, 1998; accepted August 20, 1998

度あるのかということをも正しく把握することは、治療方針を決定していく上でも極めて重要であると考えられる。本研究では、当院での症例をもとに新規冠動脈病変の出現について検討を加えた。

対象と方法

当院において初回冠動脈造影を施行後、6ヵ月以上(1996年4月1日現在)追跡中である虚血性心疾患患者1,098例において1995-1996年4月の新規冠動脈病変の出現につき調査した。初回造影後の確認造影については、経皮的冠動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA)施行患者中926例のうち853例に対し3-6ヵ月後に初回確認造影を施行(1991-1996年の再造影施行率92.1%)し、以後再狭窄に対して2回目の確認造影は366例、3回目以降の確認造影は89例に施行した。また経過中、胸部症状の出現の認められた131例、各年ごとの心電図検査およびマスターダブル、トレッドミル負荷心電図(1991-1996年の負荷試験施行率87.4%)において異常の認められた154例(うち104例は前記胸部症状例と重複)、また各年ごとの胸部X線写真にて異常が認められた14例にそれぞれ適時冠動脈造影を施行した。

以上のように、1,098例のうち過去約11年間に再造影した988例(うち512例は3回以上、158例は4回以上造影)の冠動脈造影フィルムを再検討した結果、冠動脈新規病変の出現は94症例に確認された。なお観察期間は全て初回造影時からの期間とし、新規病変の発症率は造影の回数に関係なく、各年1月1日現在で初回造影より6ヵ月以上経過している症例を取り上げて年末までの発症率を解析した。

新規病変については、PTCAの際のワイヤーやバルーンの物理的接触が新規病変形成の誘因になりうるとの報告⁶⁾もあり、PTCA施行枝に出現した新規病変は除外した。また新規病変については、米国心臓学会(American Heart Association)の造影報告形式に従い左右冠動脈を区域分類し、狭窄度分類に基づき造影フィルムを検討し、90%以上の狭窄度へ進展が認められたものを取り上げた。狭窄進行の検討にあたっては、上記狭窄度分類に基づき、初回造影時において25%以下と50%以上の部位からの進展に分けて検討した。

これらの症例をもとに、冠動脈新規病変の発症率、発症様式などにつき検討を加え、また冠動脈新規病変

の出現は患者の予後にどのような影響を与えるか、94症例のその後の生存率をKaplan-Meier法を用いて検討を加えた。発症率の検討にあたっては、再造影の有無、回数に関係なく、各年ごとに再造影にて確認されたものを取り上げて検討した。

統計学的処理としては、数値は平均±標準偏差で示し、Studentのunpaired *t*検定、比率は χ^2 検定(Fisherの直接確率法を併用)により検討し、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

母集団1,098例の内訳は男性912例、女性186例で、初回冠動脈造影からの観察期間は6-132ヵ月で、母集団全体の平均観察期間は50.1±30.4ヵ月(約4年)であった(Fig. 1)。なお観察期間の設定については、初回冠動脈造影施行日から最終来院日までとした。この観察期間中に母集団全体の8.6%にあたる94症例(101病変部位)に新規冠動脈病変の出現を確認した。94症例の内訳は、男性74例、女性20例、平均年齢61.6±10.2歳、初回冠動脈造影施行よりの平均観察期間は73.2±31.2ヵ月(約6年)であった。

1. 発症率(Table 1)

前述のごとく、全体としては約4年間で母集団全体の8.6%に新規病変の出現をみたが、各年ごとの発症率は1992-1995年までそれぞれ2.4%、1.9%、2.3%、1.7%であり、平均すると年間2.0%であった。

2. 新規病変の発症様式(Fig. 2)

急性心筋梗塞による発症が全体の29.8%を占めた。また狭心症の再発という再発性狭心症(recurrent angina)の形で不安定狭心症となり発症したものが59.6%を占めた。また、明らかな心事故発生を示唆する胸部症状は自覚されず、いわゆる無症候性に、心電図変化(負荷心電図など)を契機に発見されたり、PTCA後の確認造影時に偶然に病変の進展が確認された症例が10.6%を占めた。

3. 狭窄進展様式(Fig. 3)

50%以上の狭窄部位から高度狭窄(90%以上)に進展した症例は全体の21.3%にとどまり、残りは非(ないし軽度)狭窄部位からの発症が確認された。発症様式

Table 1 Appearance of new lesions

Year	Total (n)	No. of events (n)	(%)
1992	758	18	(2.4)
1993	844	16	(1.9)
1994	926	21	(2.3)
1995	938	16	(1.7)

別にみても、急性心筋梗塞により発症した症例においては、非狭窄部位からの発症が82.1%と高率であり、同様に狭心症による発症した症例においても非狭窄部位からの発症が82.1%と高率を占めた。一方、無症候性に発見された症例においては、50%以上の狭窄からの進展と非狭窄部位からの進展が半数ずつを占めた。非狭窄部位からの進展の割合は狭心症での発症群において、無症候性発症群に比し、有意に高率に認められた。

4. 病変形態

複雑病変は狭心症により発症した症例の56%、無症候性に発見された症例の22%に確認され、有意に狭心症による発症例で高率であった。

5. 病変発症までの期間(Fig. 4)

初回冠動脈造影施行後、新規病変確認までの期間は、最短2ヵ月から最長121ヵ月まで分布が認められ、平均すると初回冠動脈造影から35.4±24.7ヵ月であった。急性心筋梗塞で発症する患者の割合は、ほぼ全期間を通じて平均して認められた。

6. 予 後

新規冠動脈病変の発症をみた94症例の予後をKaplan-Meier法により求めると、5年生存率は93.5%であり、比較的良好な結果となった(Fig. 5)。

考 察

1. 患者背景

通院患者層が都市型か農村型かにより、ストレスや食事内容などの面で冠動脈硬化の進展に影響を及ぼしている可能性があるが^{7,8)}、当院では大阪市内もしくは東大阪市内からの患者が大半を占め典型的な都市型患者層を示している。

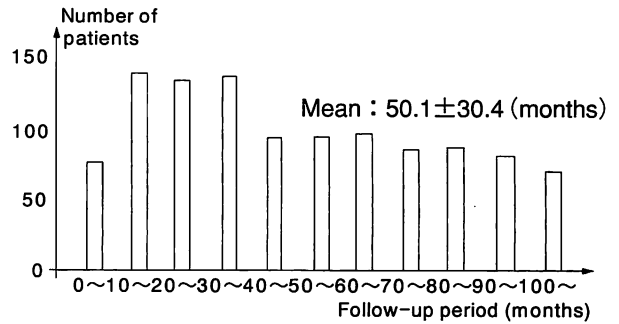


Fig. 1 Distribution of follow-up period (n = 1,098)
Follow-up period: From initial coronary angiography to April 1, 1996.

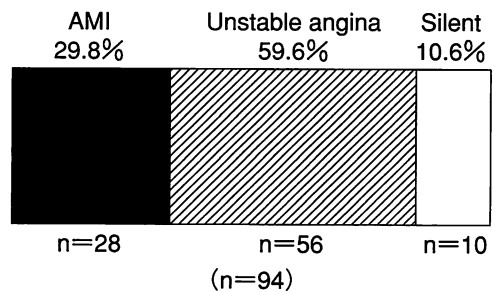
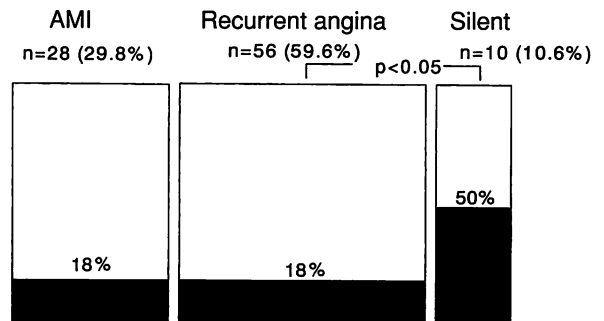


Fig. 2 Clinical findings
AMI = acute myocardial infarction.



□ : Progression of non-significant stenosis (less than 50%).
■ : Progression site of more than 50% stenosis.

Fig. 3 Progression of coronary artery disease: Origins of new lesions
Abbreviation as in Fig. 2.

2. 新規病変発症率

欧米では従来より、心事故発生率や心筋梗塞発症率につき、特に高脂血症などとの関連から大規模な追跡調査がなされている⁹⁻¹²⁾。我が国においても心筋梗塞発症について厚生省を中心に調査が進められている

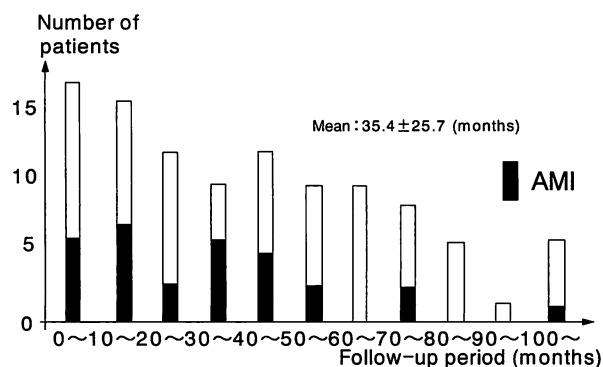


Fig. 4 Interval to the appearance of the new lesions
Abbreviation as in Fig. 2.

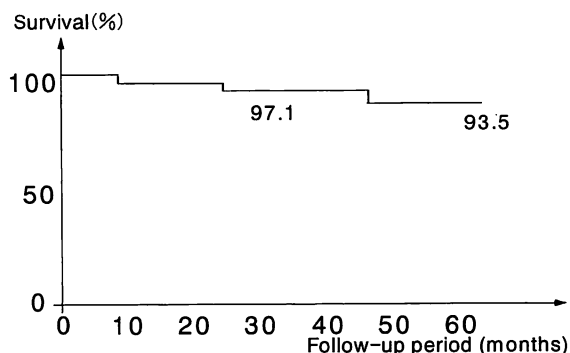


Fig. 5 Survival curve of cardiac death
Analysis by Kaplan-Meier method.

が¹³⁾、人口10万対約24人/年と欧米各地域と比較すると、梗塞発症率は約1/4-1/8と著しく低い。これに準じて、経過観察中である虚血性心疾患患者における新規冠動脈病変の出現についても、我が国において幾つかの施設からの報告があるが¹⁻⁵⁾、年間発症率で見るとおよそ2-3%程度であり、当院での過去4年間の平均出現率2.0%にほぼ一致し、これは欧米の報告^{6,14-16)}に比べると心筋梗塞発症率同様に低出現率であった。

3. 新規病変進展および発症様式

従来より不安定狭心症や急性心筋梗塞の病変はその多くが、中等度以下の狭窄からの進展であるという報告¹⁷⁻¹⁹⁾が多数を占め、最近ではacute coronary syndromeの概念で説明されている。我々の検討においても、約8割は50%未満の狭窄からの進展によるものであった。

発症様式については急性心筋梗塞による発症が約3割と比較的少なかった。無症候性の病変については、全例に対し、例えば5年、10年ごとの確認造影はしておらず、無症状で安静時および負荷心電図変化も認めない症例については、見落としている可能性も否定出来ない。しかし他施設での10年後の確認造影の結果¹³⁾の比較や、急性心筋梗塞で発症する新規病変患者の割合⁹⁻¹¹⁾を比較すると、ほぼ当院の結果に一致している。

4. 予 後

新規冠動脈病変の出現は、心事故の一つとして取り上げられてきたが、我が国では新規病変の症例数が限られており、統計学的に予後を検討することは困難であった。新規病変の出現は、少なくとも2回目の心事故となり、予後は総じて不良となることが予想されるが、今回の我々の検討においては、新規病変出現後の5年生存率は93.5%と比較的良好であった。この理由としては、次の2つが考えられる。1つは新規病変の発症様式において心筋梗塞による発症は約3割にとどまり、残りは約6割が狭心症の段階で収容されたことである。もう1つは、患者が一度疾患を経験しており、新規病変が生じた際の対応(医師への報告、医療機関への来院、心臓カテーテル検査の受け入れなど)が早かったためと考えられる。

欧米の疫学では、高血圧、肥満、高脂血症、糖尿病などの冠危険因子が重複するに従い心事故率が増加するとの報告^{20,21)}があり、ハワイの日系人男性の調査でも同様の結果²²⁾が出ている。これに対し我が国では冠危険因子の存在は心筋梗塞既往者の突然死の頻度には有意に影響しなかったとの報告²³⁾もあり、種々の危険因子の予後への関与についてはいまだ不明な点が多い。今回の検討では、危険因子個々の検討はしていないが、冠疾患患者全体の新規病変出現率は欧米に比しはるかに低値であり、出現後の予後も比較的良好であることから、患者の長期予後を踏まえた治療法を選択(冠血行再建術対薬物療法など)する際には、慎重な配慮を要すると考えられた。

要 約

虚血性心疾患患者追跡中の冠動脈新規病変の出現は、患者の予後を左右する心事故の一つとして極めて重要である。我々は1985-1996年まで、延べ1,098名の患者の経過を追跡し(平均観察期間50.1±30.4ヵ月)、94症例に新規病変の出現を確認した(平均年齢61.6歳, 男性74例, 女性20例, 平均観察期間73.2±31.2ヵ月)。

発症様式は急性心筋梗塞(28例), 狭心症再発(56例), 無症候性(10例)であった。虚血性心疾患患者全体に占める年間新規病変発症頻度は1992-1995年までそれぞれ2.4%, 1.9%, 2.3%, 1.7%であり, 病変進展様式は50%未満の狭窄部位からの進展が多数を占めた(74例)。複雑病変は, 狭心症で発症した群の56%, 無症候性に発症した群の22%に認められた。

欧米の報告に比べ, 新規病変出現率ははるかに低値であり, 予後を踏まえた血行再建の適用にあたっては慎重な配慮を要すると考えられた。

J Cardiol 1998; 32(5): 301-306

文 献

- 1) 鈴木 紳: 長期予後・冠状動脈造影所見よりの検討: 狭心症のPTCA. *Jpn J Intervent Cardiol* 1989; 4(Suppl): 189-197
- 2) 山口 徹, 中村正人, 阿部純一, 石坂信和, 塩島一郎, 竹下 聡, 古田祐子, 田口淳一, 板岡慶憲, 佐伯文彦, 一色高明: 長期予後・狭心症に対するPTCAの長期予後調査成績: 狭心症のPTCA. *Jpn J Intervent Cardiol* 1989; 4(Suppl): 180-188
- 3) 大沢秀文, 矢部喜正: 長期予後・アンケート調査およびfollow-up angiographyによる検討: 狭心症のPTCA. *Jpn J Intervent Cardiol* 1989; 4(Suppl): 168-179
- 4) 野坂秀行, 延吉正清: 待機的PTCAの長期予後に及ぼす危険因子. *Jpn J Intervent Cardiol* 1994; 9(Suppl): 155(abstr)
- 5) 坂井秀章, 延吉正清, 野坂秀行, 木村 剛: 1982-1984年までの初回PTCA成功後10年間の追跡調査. *Jpn J Intervent Cardiol* 1994; 9(Suppl): 155(abstr)
- 6) Hwang MH, Sihdu P, Pacold I, Johnson S, Scanlon PJ, Loeb HS: Progression of coronary artery disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1988; 115: 297-301
- 7) Konishi M, Iso H, Iida M, Naito Y, Sato S, Komachi Y, Shimamoto T, Doi M, Ito M: Trends for coronary heart disease and its risk factors in Japan: Epidemiologic and pathologic studies. *Jpn Circ J* 1990; 54: 428-435
- 8) Yutani C, Ishibashi-Ueda H, Konishi M, Shibata J, Arita M: Histopathological study of acute myocardial infarction and pathoetiology of coronary thrombosis: A comparative study in four districts in Japan. *Jpn Circ J* 1987; 51: 352-361
- 9) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
- 10) Shepherd J, Stuart SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307
- 11) The Committee of Principal Investigators: WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 1984; II: 600-604
- 12) Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Maenpaa H, Malkonen M, Manttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkarainen J, Romo M, Sjoblom T, Nikkila EA: Report of Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245
- 13) 厚生省循環器病研究委託班: 循環器疾患の長期フォローシステムの研究: 地域ベースの長期フォローシステムの研究. 厚生省循環器病研究委託: 平成5年度報告. 1994; 19-28
- 14) Talley JD, Hurst JW, King SB III, Douglas JS Jr, Roubin GS, Gruntzig AR, Anderson HV, Weintraub WS: Clinical outcome 5 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 427 patients. *Circulation* 1988; 77: 820-829
- 15) Cequier A, Bonan R, Crepeau J, Cote G, De Guise P, Joly P, Lesperance J, Waters DD: Restenosis and progression of coronary atherosclerosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 49-55
- 16) Hirzel HO, Eichhorn P, Kappenberger L, Gander MP, Schlumpf M, Gruentzig AR: Percutaneous transluminal coronary angioplasty: Late results at 5 years following intervention. *Am Heart J* 1985; 109: 575-581
- 17) Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ: Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-1791
- 18) Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K: Progression of coronary atherosclerosis: Is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 904-910
- 19) Taeymans Y, Theroux P, Lesperance J, Waters D:

- Quantitative angiographic morphology of the coronary artery lesions at risk of thrombotic occlusion. *Circulation* 1992; **85**: 78–85
- 20) Kannel WB, Thomas HE Jr: Sudden coronary death: The Framingham Study. *Ann NY Acad Sci* 1982; **382**: 3–21
- 21) May GS, Eberlein KA, Furberg CD, Passamani ER, DeMets DL: Secondary prevention after myocardial infarction: A review of long-term trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; **24**: 331–352
- 22) Kagan A, Yano K, Reed DM, MacLean CJ: Predictors of sudden cardiac death among Hawaiian-Japanese men. *Am J Epidemiol* 1989; **130**: 268–277
- 23) Kambara H, Kinoshita M, Nakagawa M, Sakurai T, Kawai C, KYSMI Study Group: Sudden death among 1,000 patients with myocardial infarction: Incidence and contributory factors. *J Cardiol* 1995; **25**: 55–61 (in Jpn with Eng abstr)