

冠動脈有意狭窄病変を有するが負荷心筋シンチグラフィ上虚血所見がない症例の予後

Outcome of Patients With Significant Coronary Stenosis but Without Ischemic Evidence on Exercise Myocardial Perfusion Scintigraphy

河 口 廉
外 山 卓二
関 口 誠
高 間 典明
安 達 仁
内 藤 滋人
星 崎 洋
大 島 茂
谷 口 興一

Ren KAWAGUCHI, MD
Takuji TOYAMA, MD
Makoto SEKIGUCHI, MD
Noriaki TAKAMA, MD
Hitoshi ADACHI, MD
Shigeto NAITO, MD
Hiroshi HOSHIZAKI, MD
Shigeru OSHIMA, MD, FJCC
Koichi TANIGUCHI, MD,

Abstract

Objectives. The rates of cardiac events and coronary revascularization were evaluated in patients with significant coronary stenosis of more than 75% by the American Heart Association (AHA) classification but no ischemic evidence by exercise myocardial perfusion scintigraphy.

Methods. Subjects were 171 patients (113 males, 58 females, mean age 66 ± 9 years) undergoing coronary angiography and without scintigraphic evidence of myocardial ischemia. They were divided into two groups according to the severity of coronary artery stenosis based on AHA classification. Group A was composed of 139 patients with more than 75% stenosis (101 patients with 75% stenosis and 38 patients with more than 90% stenosis), and Group B was composed of 32 patients with 50% stenosis. Cardiac events including angina pectoris ($n = 63$), myocardial infarction ($n = 1$), heart failure ($n = 2$) and cardiac death ($n = 0$), coronary revascularization and predictive factors were evaluated during follow-up of 34 ± 21 months. Furthermore, the interval between coronary revascularization and exercise myocardial perfusion scintigraphy was estimated.

Results. The rates of cardiac events (45%) and coronary revascularization (29%) in Group A were significantly higher than the rate of cardiac events (9%, $p < 0.05$) and coronary revascularization (6%, $p < 0.05$) in Group B. Only percentage stenosis and the number of diseased vessels affected the rates of cardiac event and coronary revascularization.

Conclusions. Patients with significant coronary stenosis, but without ischemic evidence by exercise myocardial perfusion scintigraphy, have a relatively high rate of cardiac event and coronary revascularization, especially in patients with severe stenosis or multivessel disease. However, coronary revascularization should not be performed in all patients with significant coronary stenosis.

J Cardiol 2001; 37(3): 151-156

Key Words

Angina pectoris
Radionuclide imaging

Angiocardiology
Revascularization

Coronary artery disease

群馬県立循環器病センター 循環器内科: 〒371-0004 群馬県前橋市亀泉町3-12

Cardiology Division, Gunma Prefectural Cardiovascular Center, Gunma

Address for correspondence: KAWAGUCHI R, MD, Cardiology Division, Gunma Prefectural Cardiovascular Center, Kameizumi-machi 3-12, Maebashi, Gunma 371-0004

Manuscript received November 8, 2000; revised January 4, 2001; accepted January 9, 2001

はじめに

^{201}Tl 心筋シンチグラフィにおける心筋虚血による負荷時欠損像の出現は、冠動脈造影上の病変検出率が感度80-90%、特異度80-90%と高い診断精度を有している¹⁾。しかしながら、冠動脈造影上有意狭窄 [American Heart Association (AHA) 分類: 75%以上] が認められても、負荷心筋シンチグラフィにおいては虚血所見を認めない症例を経験することがある。これらの症例の基本的な治療方針は保存的治療であるが、その場合の長期予後は十分に検討されていない。そこで本研究では、これら症例における遠隔期の心事故発生率、冠血行再建術施行頻度を調査するとともに、冠動脈狭窄度、病変枝数、左室駆出率、冠危険因子などとの関係を検討した。さらに、冠血行再建術を施行した症例では、施行までの期間を調査した。

対象と方法

1. 対象

1994年1月-1998年12月に当院で、狭心症の確定診断のために冠動脈造影を施行し、かつ負荷心筋シンチグラフィ上虚血所見を認めなかった171例(男性113例, 女性58例, 平均年齢は 66 ± 9 歳)を対象とした。AHA分類に基づき, 75%以上狭窄の139例をA群, 50%狭窄の32例をB群とした。さらにA群を75%狭窄の101例と90%以上狭窄を有する38例に分類した (Table 1)。病変枝数別では, 0枝病変が32例, 一枝病変が86例, 二枝病変が41例, 三枝病変が12例であった。

2. 方法

1) 心臓カテーテル検査

冠動脈造影により, AHA分類に基づいて75%以上の病変を有意狭窄病変と判定した。病変狭窄度ならびに病変枝数を評価した。同時に施行した左室造影により左室駆出率を計測した。

2) 負荷心筋シンチグラフィ

心臓カテーテル検査施行数日以内に自転車エルゴメーターによる多段階運動負荷心筋シンチグラフィを施行した。運動負荷困難な症例に対してはジピリダモール(0.56mg/kg)単独負荷または25Wの低強度負荷を加えた。負荷の終点としては, 1)胸痛出現, 2)心電

Table 1 Patient characteristics and lesion characteristics

No. of patients	171
Male/female	113/58
Mean age(yr)	66 ± 9
Follow-up time(months)	34 ± 21
AHA lesion percentage stenosis	
$\geq 90\%$ stenosis	38
75% stenosis	101
50% stenosis	32

Continuous values are mean \pm SD.

AHA = American Heart Association.

図上虚血性ST低下1mm以上, 3)ダブルプロダクト25,000以上または目標心拍数以上, 4)血圧低下, 5)不整脈出現, 6)疲労とした。使用したアイソトープは主に ^{201}Tl (111 MBq), または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識血流製剤 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxy-isobutyl isonitride (MIBI) か $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin] を負荷時370 MBq, 安静時740 MBqを静注し, 1日法で施行した。すべてのsingle photon emission computed tomography (SPECT) 像はPRISM 3000 (PICKER製)を用い, 360°カメラ回転法で72ステップ(1ステップ40秒)でデータ収集した。エネルギーピークは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 血流製剤では140 keV, 15% ウィンドウに, ^{201}Tl では72 keV, 30% ウィンドウに設定し撮像した。データ収集はODYSSEY-VX (PICKER製)を用いランプフィルターによりノイズカットし, 心筋垂直像, 心筋水平長軸像を表示した。心筋SPECTによる虚血評価について, 心筋SPECTを短軸3スライス6区域および垂直長軸像の心尖部2区域の20区域に分割した。アイソトープの集積程度を視覚的に4段階(0: 正常, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 重度ないしは灌流欠損)の欠損スコアで評価した。負荷像および後期像(または安静時像)ともに20区域すべての領域に明らかな欠損がないこと(欠損スコア=0)をもって虚血なしと判定した。

3) 検討項目

追跡期間 34 ± 21 ヵ月中の両群の心事故の発生率と後の冠血行再建術の施行頻度を両群間において比較検討した。心事故の定義は狭心症増悪, 心筋梗塞発症, 心不全発症および心臓死とした。ただし, 狭心症増悪はニトログリセリンが有効な典型的な胸痛発作の頻度増加, または経過観察中の負荷心筋シンチグラフィ

Table 2 Demography of coronary risk factors for cardiac events and requirement for coronary revascularization

	Cardiac event			Coronary revascularization		
	(+)	(-)	<i>p</i> value	(+)	(-)	<i>p</i> value
Ejection fraction(%)	65 ± 11	67 ± 11	NS	65 ± 10	66 ± 11	NS
Diabetes mellitus(%)	24.8	23.8	NS	25.0	24.2	NS
Hypertension(%)	39.7	43.6	NS	43.5	37.5	NS
Total cholesterol(mg/dl)	198 ± 34	203 ± 34	NS	202 ± 32	200 ± 35	NS
HDL-cholesterol(mg/dl)	46 ± 11	46 ± 12	NS	44 ± 10	38 ± 11	NS
Smoking(%)	20.6	23.8	NS	22.5	22.6	NS

Continuous values are mean ± SD.
HDL = high-density lipoprotein.

により虚血所見ありと判定された場合と定義した。心事故発生に寄与する因子として病変狭窄度、病変枝数、左室駆出率、冠危険因子(糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙歴)との関係を検討した。

4) 統計処理

データは平均 ± 標準偏差で表示し、統計解析は分散分析法の*t*検定を用い、*p* < 0.05を有意差の判定とした。さらに冠血行再建術を必要とした症例については、初回シンチグラフィ施行からの期間を累積加算曲線を用いて検討した。

結 果

1. 心事故発生率および冠血行再建術

総数 171 例中 66 例(38.6%)に心事故が出現し、41 例(23.9%)に冠血行再建術を必要とした。A 群と B 群の比較において、心事故発生率は B 群が 9%(すべて狭心症増悪)であったのに対して、A 群では 45% と有意に高率であった (*p* < 0.05)。冠血行再建術施行率も B 群は 6% であったのに対して、A 群は 29% と有意に高率であった (*p* < 0.05; Fig. 1)。

2. 心事故発生に寄与する因子

心事故発生に寄与する因子の検討では、Table 2 に示した指標では有意なものは認められなかった。一方、狭窄度別の検討では心事故発生率、冠血行再建術ともに 50% 狭窄群で 9%、6% であるのに対して、75% 狭窄群では 40%、24%、さらに 90% 狭窄以上の群では 58%、42% と有意に高率であった (*p* < 0.05; Fig. 2)。

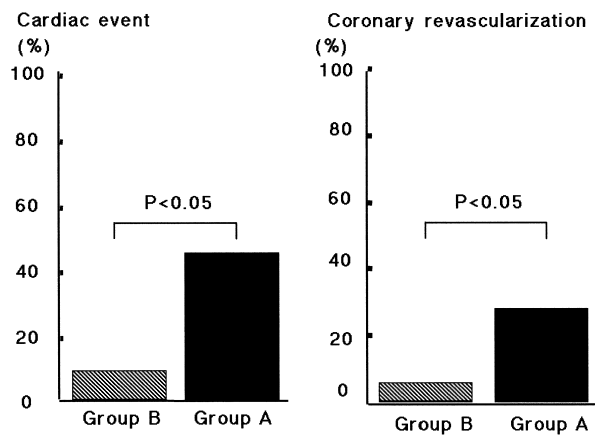


Fig. 1 Comparison of cardiac event rate and incident rate of coronary revascularization between Groups A and B

The rates of cardiac events and coronary revascularization were significantly lower in Group B compared with Group A.

Group A: ≥ 75% stenosis lesion group. Group B: 50% stenosis lesion group.

3. 病変枝数別の検討

また、病変枝数別の検討(0枝病変 32 例、一枝病変 86 例、二枝病変 41 例、三枝病変 12 例)では、一枝病変と二枝病変の比較においては有意差を認めなかったものの、三枝病変では心事故発生率、冠血行再建術ともに一枝病変、二枝病変に比較して有意に高率であった (*p* < 0.05; Fig. 3)。

後に冠血行再建術を必要とした症例の 8 割は、初回負荷心筋シンチグラフィから 2 年以内であった (Fig. 4)。

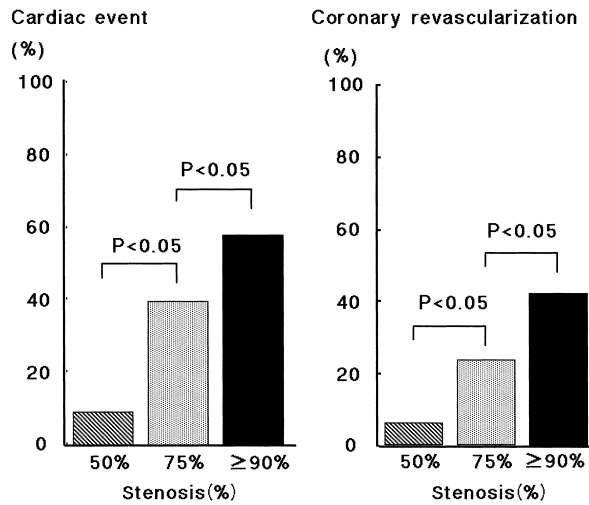


Fig. 2 Comparison of cardiac event rate and incidence of coronary revascularization with lesion percentage diameter stenosis

The rates of cardiac events and coronary revascularization were significantly lower in the 50% stenosis group.

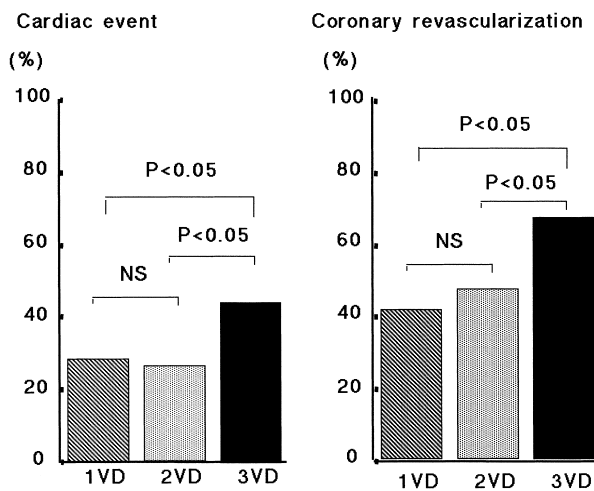


Fig. 3 Comparison of cardiac event rate and incidence of coronary revascularization with number of diseased vessels

The rates of cardiac events and coronary revascularization were significantly greater in patients with three vessel disease.

VD = vessel disease.

4. 心事故の内訳

心事故の大部分は後の負荷心筋シンチグラフィの虚血陽転化を含む狭心症増悪であり、心臓死はなく、急性心筋梗塞が1例であった(Table 3).

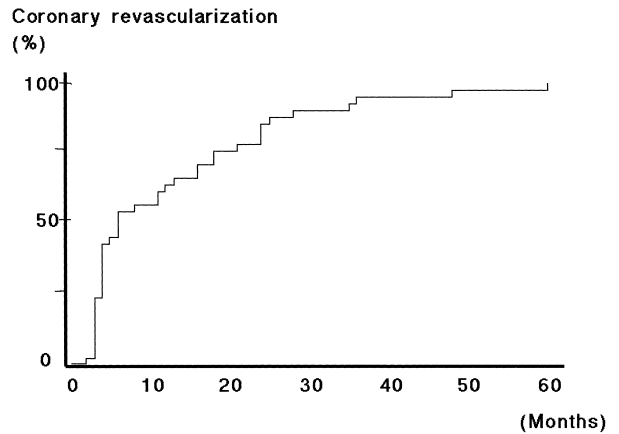


Fig. 4 Accumulated additional curve for coronary revascularization

Eighty percent of patients who required coronary revascularization were treated within 24 months after first exercise-scintigraphy examination.

Table 3 Cardiac events during follow-up

Acute myocardial infarction	1
Congestive heart failure	2
Angina pectoris	22
Negative to positive change at follow-up scintigraphy	41

考 察

心事故を心臓死、非致死性心筋梗塞と定義した場合、負荷心筋シンチグラフィにおいて心筋虚血所見がなければ、冠動脈造影上有意狭窄が認められても予後が極めて良好との報告が散見される²⁻⁶⁾。Brown²⁾の報告では、有意冠動脈狭窄を有するが負荷心筋シンチグラフィで心筋虚血がなかった症例の1年間における心事故の発生確率は0.9%と極めて低く、この頻度は冠動脈造影上有意狭窄がなかった症例の1年間の心事故発生率の0.7%とほぼ同等であった。

病変枝数からみた検討では、小林⁷⁾は負荷心筋シンチグラフィで虚血が認められない場合、一枝病変、二枝病変はもちろんのこと、三枝病変であっても心事故発生率は極めて低いことを報告している。

本研究においても心事故のうち心臓死、急性心筋梗塞などの重症心事故発生は急性心筋梗塞の1例のみであり、生命予後は従来との検討と矛盾しなかった。本研

究においてはさらに生活の質(quality of life)に与える影響を考慮して、心事故の定義に狭心症増悪を含めて検討した。その結果、生命予後には影響を与えないものの、37%の症例に経過観察中に狭心症が増悪し、24%の症例は冠血行再建術を必要とした。とくに75%狭窄以上の有意冠動脈狭窄病変をもつ症例においては45%に心事故の出現を認め、29%の症例に冠血行再建術を施行した。この値は50%狭窄病変の症例における狭心症出現率の9%、および冠血行再建術施行率6%に比べて有意に大($p < 0.05$)であった。しかし、これらの数値は決して有意冠動脈狭窄病変であれば冠血行再建術の適応があることを示唆してはいない。理由として、本症例の75%以上の有意冠動脈狭窄病変の症例の70%においては冠血行再建術を施行せずにすんでいる。全例に冠血行再建術を施行したとしても約30%の症例に再狭窄をきたし、12-24%に再冠血行再建術が必要になる⁸⁾。さらに医療費の高騰、患者侵襲を考慮しなければならない。また、造影上、冠動脈狭窄が有意であっても必ずしも心筋虚血を生じるとは考えられない。とくに視覚的判定においてはその可能性が高い。定量的冠動脈造影解析を用いた冠動脈狭窄度と心筋血流予備量比(myocardial fractional flow reserve)との関係においても相関はあるものの、狭窄度が心筋血流予備量比を密接反映しているわけではない⁹⁾。もちろん、負荷量不十分、多枝症例があること、側副血行路が存在する症例があることなどの要素も考慮する必要はあるが、心筋虚血の存在の有無の評価においては冠動脈造影より負荷心筋シンチグラフィのほうが優れていると考えられる。以上のことから有意冠動脈狭窄病変であっても、最初から冠血行再建術を施行すべきではない。

心事故発生の要因の検討では、冠危険因子(糖尿病、高血圧症、高脂血症、喫煙歴)、左室駆出率に明らかなものはないが、狭窄重症度と病変枝数は心事故発生に有意に関連していた。しかし、負荷心筋シンチグラフィでの陽転化、心事故発生率、冠血行再建術施行頻度は追跡期間が長くなるほど増加しており、このことは病変の狭窄度の悪化が大きく関与していると考えられる。そのため、ある一時点での負荷心筋シンチグラフィの評価での長期予後判定には限界があ

り、過去の冠動脈造影所見と併せて定期的な経過観察が必要になると考えられる。

一方、冠血行再建術の8割は初回負荷心筋シンチグラフィ施行から2年以内に施行された。早期に冠動脈再建術を必要とした症例の中には、狭窄病変部のプラークが安定していない症例が含まれていた可能性が考えられる。また、本研究では冠動脈造影上有意狭窄を有するが心筋シンチグラフィ上虚血がなく、内服加療とした症例の45%に心事故の出現を認めたと、この値は新規冠動脈病変に冠血行再建術を施行したのちの狭心症出現率23-26%⁸⁾に比べて高率である。このことから今後、血管内超音波、血管内視鏡、プレッシャーワイヤーなどでプラークの性状、活動性および予後の評価が可能になれば、負荷心筋シンチグラフィが陰性であっても、積極的に冠血行再建術の適応となる症例が検出されると考えられる。

さらに病変枝数が遠隔期の心事故発生、冠血行再建術施行頻度に有意に関連していたことに関しては、負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィの検出能が多枝病変例において一枝病変に比較して劣ること¹⁰⁾や運動負荷量の限界により検出能が低下すること、側副血行路の存在などが関与している可能性が考えられ、今後の負荷心筋シンチグラフィの評価上の問題点と考えられる。

結 論

冠動脈造影で有意狭窄が認められる症例では、負荷心筋シンチグラフィが陰性でも心事故発生率、冠血行再建術施行率は低率でなく、とくに高度狭窄病変、多枝病変例ではその傾向が大であった。しかし、心事故発生率は有意狭窄を有する症例が非有意狭窄例に比べて高率であったが、主な心事故は負荷心筋シンチグラフィ陽転化を含む狭心症の増悪であり、生命予後への影響は少なかった。また、冠血行再建術施行例の8割は初回負荷心筋シンチグラフィより2年以内であり、その間の厳重なフォローが必要である。

しかし、約6割の症例は有意狭窄を有しながらもその後心事故が発生せずに経過しており、早急な冠血行再建術は慎むべきであると考えられる。

要 約

目的: 冠動脈造影で有意狭窄(AHA分類: 75%以上)を有し, 負荷心筋シンチグラフィで虚血所見のない(シンチグラフィ陰性)症例の心事故発生率, 冠血行再建術施行率を検討した。

方法: 対象は冠動脈造影を施行し, かつ負荷心筋シンチグラフィ上虚血所見が認められなかった171例(男性113例, 女性58例, 平均年齢 66 ± 9 歳)である。対象を冠動脈造影上AHA分類で狭窄度75%以上の139例(A群)を75%狭窄の101例と90%狭窄以上の38例に分け, 50%狭窄32例(B群)と比較した。34 ± 21カ月の追跡期間中, 心事故(狭心症増悪63例, 心筋梗塞発症1例, 心不全発症2例, 心臓死0例)の発生率, 追跡期間中の冠血行再建術施行率ならびにその予測因子を検討した。さらに, 遠隔期に冠血行再建術を必要とした症例について初回心筋シンチグラフィ施行からの期間を調査した。

結果: 1) A群の心事故発生率(45%), 冠血行再建術施行率(29%)はともにB群(おのおの9%, 6%, $p < 0.05$)に比較して有意に高値であった。2) A群の55%は心事故がなく, 71%は冠血行再建術を必要としなかった。3) 予測因子の検討では冠危険因子に有意なものはなく, 狭窄重症度と多枝病変が有意に関与していた。4) 遠隔期に冠血行再建術を必要とした症例の8割は, 初回シンチグラフィから2年以内であった。

結論: 冠動脈造影で有意狭窄を有し, シンチグラフィ陰性の症例でも心事故発生率, 冠血行再建術は低率でなく, とくに高度狭窄, 多枝病変ではその傾向が大であったが, 早急な冠血行再建術も慎むべきと考えられる。

J Cardiol 2001; 37(3): 151 - 156

文 献

- 1) 西村恒彦: 心筋血流の診断. *in* 心臓核医学検査, 改訂版. メジカルビュー社, 東京, 1998; pp 20 - 23
- 2) Brown KA: Prognostic value of myocardial imaging: State of the art and new developments. *J Nucl Cardiol* 1996; **3**: 516 - 537
- 3) Fagan LF Jr, Shaw L, Kong BA, Caralis DG, Wiens RD, Chaitman BR: Prognostic value of exercise thallium scintigraphy in patients with good exercise tolerance and a normal or abnormal exercise electrocardiogram and suspected or confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; **69**: 607 - 611
- 4) Brown KA, Rowen M: Prognostic value of a normal exercise myocardial perfusion imaging study in patients with angiographically significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 865 - 867
- 5) Abdel Fattah A, Kamal AM, Pancholy S, Ghods M, Russell J, Cassel D, Wasserleben V, Heo J, Iskandrian AS: Prognostic implications of normal exercise tomographic thallium images in patients with angiographic evidence of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; **74**: 769 - 771
- 6) Doat M, Podio V, Pavin D, Rutishauser W, Righetti A: Long term prognostic significance of normal or abnormal exercise Tl-201 myocardial scintigraphy in patients with or without significant coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**(Special Issue): 158A(abstr)
- 7) 小林秀樹: 虚血性心疾患: 重症度判定, 予後判定. *in* 心臓核医学の基礎と臨床(玉木長良監修). メジカルセンス, 東京, 1998; pp 73 - 76
- 8) Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernandez-Aviles F, Gimeno F, Colman, T, Zueco J, Delcan JL, Garcia E, Calabuig J: Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions(START): A four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1498 - 1506
- 9) Pijls NHJ, Bruyne BDE: Introduction to invasive assessment of the coronary circulation. *in* Coronary Pressure. Kluwer Academic Publ, Bordrecht, 1997; pp 25 - 47
- 10) 勝賀瀬 貴: タリウムによる診断. *in* 心臓核医学の基礎と臨床(玉木長良監修). メジカルセンス, 東京, 1998; pp 61 - 64