

## 無症候性心筋虚血

—外科的立場から—

西田 博\* 八田光弘\*  
遠藤真弘\* 小柳 仁\*

## はじめに

Holter 心電図の普及などにより、無症候性心筋虚血 (silent myocardial ischemia: SMI) は狭心痛を伴う虚血 (API) より圧倒的に多く、全虚血の約3/4を占めることや、虚血性心疾患の予後に重要な意義をもつことは現在ではよく知られた事実である。心臓移植後の除神経心や、PTCA 中に狭心痛の生じる前に心電図に現れる虚血性変化にみられる医原性の SMI なども含め、その存在がより身近となった今日、虚血性心疾患の治療目的やその指標はもはや狭心痛のコントロールのみにとどまるのではなく狭心痛のあるなしにかかわらず虚血全体 (total ischemic burden) が予後に与える影響を正確に評価し行われる方向へ変化しつつある。本稿では、SMI と冠動脈バイパスなどの外科治療との関係について概説する。

## I. 無症候性心筋虚血の定義

冠動脈造影による冠動脈病変あるいはスパズムを有する症例で狭心痛を伴うことなく生じる客観的虚血所見 (心電図上の有意の一過性 ST 偏位、タリウムシンチでの再分布、運動負荷により生じる局所壁運動異常など) が、無症候性心筋虚血と定義されている。

## II. 無症候性心筋虚血の予後

SMI に対する治療効果は、患者には“狭心痛の消失”という形では認識されないわけであるから、その評価は虚血を治療することにより心臓死や心事故を減少させ予後が改善されたか否かでな

されることとなる。つまり、プロフェッショナルとしての医師側の一方的判断が非常に重要となるわけで、特に薬物治療と異なり最も侵襲的な外科治療を考慮するとなると SMI の予後に与える影響を正確に把握、認識することは極めて重要である。まず、混同してはならないのは有症状の虚血性心疾患と無症状の虚血性心疾患の予後の比較である。この場合は、Cohn (1981)<sup>43)</sup> らが、冠動脈病変を有する171例を狭心痛を有する127例と無症状の44例にかけて7年生存率を比較したところそれぞれ62%、81%で狭心痛を有する症例が有意に ( $p < 0.05$ ) 不良であったとしているが、本稿での検討の主眼は虚血の証明される症例のなかでの症状の有無が予後に影響を及ぼすか否かである。後述するように数多くの研究が報告されているがその解釈にあたって念頭におくべき問題点について最初にまとめてみる。

## 1) 虚血の検出方法による違い

- ① 運動負荷心電図 exercise ECG : 運動負荷をかけたある一時点でのみの虚血出現の有無が予後を正確に反映するか、症例によっては運動負荷が不十分で狭心痛あるいは虚血の生じない例もある、ST 低下のみでは偽陽性が多いなど。
- ② Holter (ambulatory) ECG : 24~48時間の長時間カバーでき SMI の不良な予後をよく反映するとされている。しかし、酸素消費の増えない安静時に生じる ST 変化が常に虚血といえるかなどが問題。
- ③ exercise or dipyridamole RI : exercise ECG より鋭敏で sensitivity, specificity とともに優れているとされており、specificity が劣る exercise

\*東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器外科

ECG(SMI の中に疑陽性の虚血が含まれることがありうる) に比べ SMI と API の予後の差がでやすい検査方法である。

2) どのような無症候性虚血を扱うか

Cohn はこの SMI を以下の3型に分類しているが、いかなる SMI を扱うかでその予後に与える影響は大きく異なってくることを認識せねばならない。

type 1: 完全に無症状の症例にみられる SMI ; 全く無症状の人に偶発的に、あるいは冠危険因子の濃厚な症例で行われるスクリーニングの結果虚血性変化が認められるといったこのグループは主に疫学的、内科的問題であり、まず冠動脈造影を施行するか否かなどの過程を経たのちで外科治療との接点が生ずる。

type 2: 心筋梗塞後の SMI (心筋梗塞をおこしたが今は無症状)

type 3: 冠動脈病変を有し有症状の人にみられる

SMI で、狭心症と SMI 両方が混在する。治療法の決定は API のみの人に準ずることとなり、無症状の type 2 ほどむずかしくない。

3) その他

- ある一時点で SMI と API を完全に分類してしまうことの問題。
- SMI であるがために内科治療が maximum までいっていない可能性が大。
- SMI の症例は狭心痛を有する症例のような労作の end point となる警報がない。
- 予後フォロー中に外科治療、PTCA などの interventional therapy (冠血行再建術) をうけるものがあり、一般的に狭心痛のあるものに多いなどである。

以下、SMI の予後に与える影響についての報告を5つのタイプにわけて概観する。

1. 全く無症状の症例における虚血の予後に与える影響 (表1)

表1 全く無症状の症例における虚血の予後に与える影響

報告者 (年)	症例数	虚血証明法	観察期間	予後
Hickman (1980) <sup>1)</sup>	78	exercise ECG and/or RI	3年	心事故 22 (29%) 死亡 3 (1%/year)
Langou (1980) <sup>2)</sup>	12	exercise ECG	57カ月	心事故 4 (33%) 死亡 0
Giagnoni (1983) <sup>3)</sup>	514 : I(+) 139 I(-) 379	exercise ECG	mean 6年 mean 6.4年	心事故 15.6% 3.4%
Bruce (1983) <sup>4)</sup>	3,611 : I(+) 498 I(-)3113	exercise ECG	mean 6.1年	心事故 1.53%/year 0.58%/year (p<0.001)
McHenry (1984) <sup>5)</sup>	894 : SMI 61 I(-) 833	exercise ECG	35カ月	心事故 34.4% 5.3%
MRFIT (1985) <sup>6)</sup>	6,024 : I(+) 734 I(-)5290 6,016 : I(+) I(-)	exercise ECG	mean 6年	死亡率 51.8 (per 1,000 pt-yrs.) 13.8 (冠危険因子治療群) 22.2 16.0
Rautaharju (1986) <sup>7)</sup>	I(+) 734 5,149 : I(-)4415	exercise ECG	mean 6年	冠疾患死 7.6 (per 1,000 pt-yrs.) 2.0
Gordon (1986) <sup>8)</sup>	3,178 : SMI185 I(-)2993	exercise ECG	mean 8.1年 8.6年	死亡率 11.9% 1.2%
Erikssen (1987) <sup>9)</sup>	50 : SVD : 15 DVD : 18 TVD : 17	exercise ECG	mean 12年	心事故 31 (62%) 死亡 12 (24%) 心事故 47%, 死亡 7% 心事故 55%, 死亡 22% 心事故 82%, 死亡 41%
Aronow (1988) <sup>10)</sup>	349 : SMI 51 I(-) 298	Holter ECG	mean 26カ月	心事故 33% 18% (p<0.02)

I:心筋虚血, SMI:無症候性心筋虚血, SVD: 1 枝病変, DVD: 2 枝病変, TVD: 3 枝病変

Cohn 分類の type 1 に近いタイプであるが、他のタイプより心事故の発生率は低頻度とはいえ虚血を有する症例では虚血なしの症例に比べて有意に高率で、予後不良といえる。冠危険因子の治療で予後の改善がみられ<sup>6)</sup>、また病変枝数が増すごとにその予後は不良となることも示されている<sup>9)</sup>。

## 2. 安定狭心症（心筋梗塞例を除外）における SMI の予後に与える影響（表 2）

SMI を認めた症例と虚血を認めない症例の比較では明らかに SMI が認められた症例の予後は不良である。また、虚血が認められた場合、SMI と API の予後を比較すると exercise ECG にお

ける SMI と API の比較では両者に差がないとするものがほとんどであり、本タイプにおいては運動負荷時に虚血が証明された場合に、狭心痛の有無が予後に与える影響は小さく、狭心痛が生じなかったから予後が良好であるとはいえないことがわかる。

## 3. 不安定狭心症における SMI の予後に与える影響（表 3）

不安定狭心症では、狭心痛を伴う発作の他に Holter ECG で高頻度に SMI が認められるとされている。Nademanee ら<sup>27)</sup> は、不安定狭心症例にみられる虚血の 91% は SMI であったとしており狭心痛をターゲットとした治療は全虚血の氷山

表 2 安定狭心症（心筋梗塞例を除外）における SMI の予後に与える影響

報告者（年）	症例数	虚血証明法	観察期間	予後		
Stern (1974) <sup>11)</sup>	80 : SMI	37	Holter ECG	6-12カ月	症状悪化 43%	
	I(-)	43				7%
Cole (1978) <sup>12)</sup>	1,402 : SMI	927	exercise ECG	7年	心事故 48%	
	API	475				76%
Reisman (1985) <sup>13)</sup>	160 : SMI	83	exercise	1年	心事故 8%	
	API	77				18%
DeWood (1986) <sup>14)</sup>	58 : SMI(+)	26	Holter ECG	3年	心事故 46%, 生存率23%	
	SMI(-)	32				9%, 6%
Walters (1986) <sup>15)</sup>	55 : SMI	28	exercise	1年	心筋梗塞 6 (死亡3)	
	API	27				1 (死亡0)
Gavish (1987) <sup>16)17)</sup>	145 : SMI	86	Holter ECG	2年	心事故 30%	
	I(-)	59				13% (p<0.025)
Detry (1987) <sup>18)</sup>	227 : SMI	89	exercise ECG	6年	生存率 82%	
	API	138				81%
Dagenalis (1987) <sup>19)</sup>	271 : SMI	106	exercise ECG	5年	生存率 90%	
	API	165				82% (NS)
Crawford (1987) <sup>20)</sup>	214 : SMI	121	exercise ECG	6年	生存率 92%	
	(SVD) API	93				91% (NS)
	125 : SMI	9				79%
	(DVD) API	116				83% (NS)
	175 : SMI	78				57%
Mark (1989) <sup>21)</sup>	(TVD) API	97	exercise ECG	5年	生存率 71% (p=0.02)	
	1,698 : SMI	242				86%
	API	600				73%
	I(-)	856				88%
Tzivoni (1989) <sup>22)</sup>	56 : SMI	24	Holter ECG	2年	心事故 62%	
	API	8				87%
	SMI+API	11				82% (NS)
	I(-)	13				0% (p<0.03)

I:心筋虚血, API:狭心痛を伴う心筋虚血, SMI:無症候性心筋虚血, TI:タリウム, SVD:1枝病変, DVD:2枝病変, TVD:3枝病変, NS:not significant difference

表3 不安定狭心症における SMI の予後に与える影響

報告者 (年)	症例数	虚血証明法	観察期間	予後
Johnson (1982) <sup>23)</sup>	72 : SMI(+) <sup>12</sup> SMI(-) <sup>60</sup>	Holter ECG	3 カ月	心事故 75% 17%
Butman (1984) <sup>24)</sup>	125 : SMI <sup>7</sup> API <sup>20</sup> AP only <sup>33</sup> I(-) <sup>65</sup>	exercise ECG	1 年	心事故 71% 100% 77% 29%
Gottlieb (1986) <sup>25)</sup>	70 : SMI(+) <sup>37</sup> SMI(-) <sup>33</sup> SMI(+)* <sup>17</sup> SMI(-)# <sup>20</sup>	Holter ECG	1 カ月	心事故 43% 12% (p=0.01) 60% 25% (p=0.04)
Gottlieb (1987) <sup>26)</sup>	70 : SMI(+) <sup>37</sup> SMI(-) <sup>33</sup>	Holter ECG	2 年	心事故 57% 18% (p<0.001)
Nademanee (1987) <sup>27)</sup>	52 : SMI(+)* <sup>18</sup> SMI(+)# <sup>11</sup> SMI(-) <sup>20</sup>	Holter ECG	6 カ月	心事故 94% 30% 5% (p<0.001)
Arnim (1988) <sup>28)</sup>	38 : I(+) <sup>16</sup> I(-) <sup>22</sup>	Holter ECG	30日	心事故 88% 45% (p<0.02)
Pozzati (1988) <sup>29)</sup>	88 : SMI(+) <sup>48</sup> SMI(-) <sup>40</sup>	Holter ECG	1 年	心事故 75% 35% (p<0.05)
Langer (1989) <sup>30)</sup>	135 : SMI <sup>61</sup> API <sup>5</sup> Both <sup>23</sup> I(-) <sup>46</sup>	Holter ECG	mean 4.5日	心事故 I(+) <sup>48%</sup> I(-) <sup>20%</sup> (p<0.005)

AP:狭心痛, \*:24時間記録で60分以上, #:24時間記録で60分未満, †:82%が SMI

の一角をみているにすぎないこととなる。予後の検討は運動負荷をかけられない場合が多くほとんどの研究は Holter ECG を用いて行われているが不安定狭心症の治療中に SMI を認めた症例では短期間の観察期間中にも心事故の発生率が非常に高率で、予後改善のためには積極的に冠動脈バイパス術などの冠血行再建術を考慮すべきである。狭心痛がコントロールされたからといって安心せず心電図のモニターや Holter ECG による監視をしっかりと行い、虚血のコントロール状態を客観的に評価することが非常に重要であるといえよう。

4. 心筋梗塞急性期 (退院前) 症例の SMI の予後に与える影響 (表4)

心筋梗塞急性期に梗塞後狭心症を有する症例の予後が不良なことは周知の事実であるが梗塞後の SMI の予後も虚血を認めない例に比べて不良である。つまり、梗塞後狭心痛がなくとも退院前には運動負荷のかけられる症例では exercise ECG もしくは exercise タリウムスキャン、十分な運動負荷のかけられない症例では Holter ECG や

dipyridamole 負荷タリウムスキャンなどによる虚血の客観的評価が外科治療の適応の決定にあたって重要である。梗塞後 API と梗塞後 SMI の比較では exercise ECG による研究では両者間の予後に差を認めない報告が多いのに対し、exercise タリウムスキャンを用いた研究では API の方が SMI よりやや予後不良とする結果が得られている。心筋梗塞後急性期の虚血の残存は狭心痛であろうがなかろうが予後不良<sup>78)</sup>で嚴重な対応が必要ということになる。

5. 陈旧性心筋梗塞を含む安定狭心症例における SMI の予後に与える影響 (表5)

最も多数例を集めやすいタイプであり数多くの研究が行われている。SMI の有無で比較すると有意に SMI の存在は予後に悪影響をおよぼしている。SMI と API の比較では、Falcone ら<sup>45)</sup>は API で CABG に移行する症例が有意に多いとしているが、生存率、心事故からみた予後の面では両者に差がないとする報告が多い。Weiner ら<sup>44)</sup>は、SMI と API の間に差がないことや SMI 例

表4 心筋梗塞後急性期(退院前)症例のSMIの予後に与える影響

報告者(年)	症例数	虚血証明法	観察期間	予後
Theroux (1979) <sup>31)</sup>	210 : SMI37 API27 I(-)146	exercise ECG	1年	死亡率 27% 26% 2%
Davidson (1980) <sup>32)</sup>	180 : SMI13 API10 AP only22 I(-)150	exercise ECG	mean 26ヵ月	CABG 38% 20% 18% 5%
Corbett (1981) <sup>33)</sup>	18 : SMI12 6	exercise ECG	6ヵ月	心事故 83% 100%
Gibson (1983) <sup>34)</sup>	163 : SMI47 API11 AP22 I(-)83	exercise TI-scan	15ヵ月	心事故 49% 73% 59% 26%
Gibson (1984) <sup>35)</sup>	205 : SMI43 API21 AP only47 I(-)104	exercise TI-scan	mean 2年	心事故 23% 52% 40% 19% (p<0.05)
Leppo (1984) <sup>36)</sup>	51 : SMI33 I(-)18	dipyridamole TI-scan	19ヵ月	心事故 33% 6%
Waters (1985) <sup>37)</sup>	225 : I(+ )97 I(-)128	exercise ECG	1年	死亡率 22% 3%
Gibson (1986) <sup>38)</sup>	214 : SMI99 API43 I(-)99	exercise TI-scan	27ヵ月	心事故 SMI, API>I(-) (p=0.0001) API>SMI (p=0.0036)
Gottlieb (1988) <sup>39)</sup>	103 : SMI(+ )30 SMI(-)73	Holter ECG	1年	死亡率 30% 11% (p<0.01)
Ouyang (1988) <sup>40)</sup>	59 : SMI(+ )27 SMI(-)32	Holter ECG	入院中	心事故 52% 22% (p<0.02)
de Belder (1988) <sup>41)</sup>	228 : SMI67 API38 I(-)123	exercise ECG	1年	死亡率 9.4%, CABG 14% 5.4%, 30% 0.9%, (NS) 死亡率 SMI vs. I(-) (p<0.005)
Fukami (1988) <sup>42)</sup>	525 : SMI59 AP157 I(-)309	—	mean 5.5年	年次心臓死亡率 10% 8% 1%

の予後も病変枝数で影響されることを示し安定狭心症の予後は狭心痛の有無ではなく冠動脈病変のひろがり左右されるとしている。また、Deanfiledら<sup>91)</sup>はHolter心電図による観察により安定狭心症例において狭心痛の増加なく心筋梗塞発症1カ月前からSMIの頻度と持続期間が増加し心筋梗塞発症に至った症例を呈示しSMIの重要性を述べている。

Ⅲ. 無症候性心筋虚血と致死的心室性不整脈の関係(表6)<sup>76)92)</sup>  
虚血性心疾患で最初にとらえられる臨床像の約

50%は急性心筋梗塞, 10~20%は突然死とされており, SMIとその予後, 外科的治療の関係, 適応を考慮する際には心筋梗塞の防止に加え, 致死的心室性不整脈への対応を忘れてはならない。表6に示すようにSMIと致死的心室性不整脈の関係は必ずしも明確ではないがその関係が明らかに証明された症例では抗不整脈薬による治療よりも虚血に対する冠血行再建術が積極的に考慮されるべきである。

Ⅳ. 無症候性心筋虚血に対する外科治療の適応  
一旦虚血が証明されれば, 狭心痛の有無によっ

表5 陳旧性心筋梗塞を含む安定狭心症例における SMI の予後に与える影響

報告者 (年)	症例数	虚血証明法	観察期間	予後
Weiner (1987) <sup>44)</sup>	2,982 : SMI424	exercise ECG	7年	生存率 76%
	OVD			98%
	SVD			86%
	DVD			73%
	TVD			57%
	API456			78%
	AP only232			77%
	no AP, no I471			88%
Falcone (1987) <sup>45)</sup>	573 : SMI204	exercise ECG	45カ月	CABG 24%
	API269		36カ月	45% (p<0.05)
(内科治療の)	312 : SMI156		5年	生存率 90%
	API156			92% (NS)
				3枝病変でも差ない、
				死亡率 13%
Bonow (1987) <sup>46)</sup>	59 : SMI16	exercise ECG		7%
	API43	& RI angio		
Assey (1987) <sup>47)48)</sup>	55 : SMI27	exercise	30カ月	心筋梗塞 22%
	API28	Tl-scan		4% (p=0.05)
Gavish (1987) <sup>16)17)</sup>	211 : SMI76	Holter ECG	2年	心事故 30%
	I(-)135			9% (p<0.05)
Weiner (1988) <sup>49)</sup>	1,899 : SMI424	exercise ECG	7年	心事故 26%
	API456			23%
	no CAD1,019			2% (p<0.001)
Rocco (1988) <sup>50)</sup>	86 : SMI49	Holter ECG	12.5カ月	心事故 41%
	I(-)37			3%
Tzivoni (1988) <sup>51)</sup>	224 : SMI44	Holter ECG	mean 28カ月	心事故 45%
	API14			64%
	SMI+API16			56% (NS)
	I(-)150			12% (p<0.0001)
Aronow (1988) <sup>10)</sup>	185 : SMI(+)+62	Holter ECG	mean 26カ月	心事故 65%
	SMI(-)123			32% (p<0.001)
Callahan (1989) <sup>52)</sup>	1773 : SMI317	exercise ECG	2年	死亡率 5.0%
	API167			6.6%
	AP only159			1.9%
	I(-)1130			3.6%
				SMI, API vs. AP only, I(-) ; p=0.02
Weiner (1989) <sup>53) #</sup>	404 : SMI121	exercise ECG	7年	生存率 55%
	API124			60%
	I(-)159			73%
Younis (1989) <sup>54)</sup>	107 : SMI71	dipyridamole	mean 14カ月	心事故 13
	I(-)36	Tl-scan		0 (p<0.01)
Breitenbucher (1990) <sup>55)</sup>				心筋梗塞, 心臓死
	140 : SMI84	exercise	5年	22%
	API56	RI-angio		9% (p<0.05)
Deedwania (1990) <sup>56)</sup>	107 : I(+)+46**	Holter ECG	mean 27カ月	心臓死 24%
	I(-)61			8% (p=0.023)
Weiner (1991) <sup>57) *</sup>	113 : SMI45	exercise ECG	6年	生存率 59%
	API37			66%
	I(-)31			93%

SMI:無症候性心筋虚血, API:狭心痛を伴う心筋虚血, CAD:冠動脈病変, \*:糖尿病症例のみ, #:左室機能不全例のみ, \*\*:うち87%が SMI

表6 致死的心室性不整脈（あるいは突然死）と SMI の関係

報告者（年）	
Sharma (1987) <sup>58)</sup>	院外の Vf の生存者の15例中6例に SMI+
Carboni (1988) <sup>59)</sup>	虚血性不整脈と虚血の程度は相関—虚血性不整脈には抗不整脈薬よりも虚血の治療がより有効であろう
Morady (1987) <sup>60)</sup>	冠動脈病変を有する心停止の生存例における心室頻拍の誘発には虚血の存在が必要な症例も少なくない
Hong (1987) <sup>61)</sup>	SMI と致死的心室性不整脈が密接な関連を有していた3例の報告
Weiner (1988) <sup>49)</sup>	3枝病変では SMI は API に比して心筋梗塞の発生頻度は有意差ないが、突然死の頻度は優位に高い
Turitto (1989) <sup>62)</sup>	心室性不整脈は Holter ECG にて虚血の程度、持続が大なものが多い。また、SMI より API に多い。(13% vs. 39%)
Gomes (1989) <sup>63)</sup>	SMI と心室性不整脈は無関係
Hausmann (1990) <sup>64)</sup>	SMI と API で心室性不整脈の発生頻度に差はない

て予後に有意の差が生ずることはなく SMI も重要な意義をもつことは以上の検討より明らかである。くりかえしの Holter 心電図や運動負荷により虚血を客観的に評価しつつ慎重におこなう内科治療も有効ではあるが、狭心痛がないからという理由のみでハイリスク例や虚血が遷延する例に内科治療を漫然と選択したり継続することは控えるべきである。従って SMI に対する外科治療の適応は、その目的が“狭心症状の除去ではなく心不全の改善からくる quality of life の向上はともかくとして虚血の除去により生命予後を改善することに尽きる”ことを念頭においたうえで API に対する外科治療の適応に準ずることとなる。狭心痛を有しない安定狭心症例の SMI は通常の適応つまり、重症多枝病変、低左心機能例、左冠動脈主幹部病変、PTCA 施行不可能な大きな左前下行枝の近位部病変などでは外科治療の適応が積極的に考慮されるべきである。また、軽労作で severe な虚血のおこるものや、不安定狭心症例や、心筋梗塞後急性期に頻発する SMI に対しては狭心痛の有無にかかわらず積極的に外科治療を考慮すべきである。

#### V. 無症候性心筋虚血に対する外科治療の効果 (表7)

狭心症を有する症例を含む虚血性心疾患に対する外科治療と内科治療の controlled randomized study による比較は、米国の CASS study, VA study や欧州共同研究など数多く報告されている

が、その結果が SMI の治療成績にそのままあてはまるとは言いきれない。表7に SMI に対する外科と内科の治療成績の比較をまとめた。まず、虚血の有無からではなく、狭心症状からみて無症候状態あるいはほとんど無症状という症例<sup>65)-67)</sup>においても、3枝病変や低左心機能例で外科治療の成績がよい傾向が認められている<sup>65)67)</sup>。一方で、運動負荷心電図において狭心痛を生じた症例では外科治療の優位性が認められたものの狭心痛を認めない症例では全体としては全く差を認めなかったとする報告もある<sup>68)</sup>。SMI として確実に虚血が証明された症例での検討では、全体としてみた場合には外科、内科に有意差がない<sup>45)52)</sup>ものの、3枝病変<sup>20)53)57)69)</sup>や低左心機能例<sup>69)</sup>では有意に外科治療例の予後が良好であり、API を含む虚血性心疾患全体での randomized study と同様の結果が報告されている。このことは、API と SMI の予後に与える影響に差がないということを裏付ける結果ともいえよう。また、PTCA の適応となりうる1枝病変や2枝病変、あるいは心機能の良好な症例では内科治療との間に予後に有意の差を認めないことや、PTCA と内科治療との予後に与える効果についての比較研究も行われていないことから、SMI に対する血行再建法として単に侵襲が少ないという理由で安易に PTCA の適応を拡大し採用することは慎むべきであろう。

#### VI. 低左心機能例の手術予後と狭心痛の有無の関係

表7 SMI に対する外科と内科の治療成績の比較

報告者 (年)	症例数	虚血証明法	観察期間	予後
I. asymptomatic or minimally symptomatic				
Hammermeister (1981) <sup>65)</sup>	617 : 外科392 内科227	(冠動脈造影)	5年	3枝病変と LVEF 30-50%で 外科優る
Norris (1981) <sup>66)</sup>	100 : 外科 50 内科 50	(冠動脈造影)	54カ月	死亡 6 5
CASS (1984) <sup>67)</sup>	780 : 外科390 内科390	(冠動脈造影)	5年	死亡率 5%, 心筋梗塞 14% 8%, 11%
(NS)				
病変枝数, 心機能を考慮しても外科, 内科で有意差なし (低心機能 p=0.11, 3枝病変 p=0.16 で外科が良い傾向のみ)				
II. exercise ECG				
Ryan (1985) <sup>68)</sup>	317 : 外科187 (AP+) 内科130 354 : 外科164 (AP-) 内科170	(exercise ECG)	7年	生存率 94% 87% (p=0.007) 86% 88% (NS)
III. silent myocardial ischemia				
Falcone (1987) <sup>45)</sup>	204 : 外科 内科	exercise ECG	5年	生存率 52% 54%
Crawford (1987) <sup>20)</sup>	157 : 外科 36 (SVD) 内科121 69 : 外科 60 (DVD) 内科 9 165 : 外科 87 (TVD) 内科 78	exercise ECG	6年	生存率 100% 92% 91% 79% 85% 57%
Weiner (1988) <sup>69)</sup>	692 : 外科268 内科424	exercise ECG	7年	生存率 (3枝病変) 外科 85%, 内科 58% (左室機能不全例) 外科 90%, 内科 50%
Weiner (1989) <sup>53) #</sup> (3枝病変のみ)	91 : 外科 内科	exercise ECG	7年	生存率 83% 37% (p<0.0001)
Callahan (1989) <sup>52)</sup>	317 : 外科 44 内科273	exercise ECG	2年	死亡率 9% 4.4%
Breitenbuche (1990) <sup>55)</sup>	140 : 外科 25 内科115	exercise RI-angio	5年	心事故 4% 28% (p<0.02)
Weiner (1991) <sup>57) *</sup>	73 : 外科 28 内科 45	exercise ECG	6年	生存率 94% 66% (3枝病変) 外科 85%, 内科 52% 外科 100%, 内科 32%

\*: 糖尿病症例のみ, #: 左室機能不全症例のみ, !: CABG, PTCA 両者を含む冠血管再建例, NS: not significant difference

低左心機能例の治療法の違いによる予後の比較に際しては、一般に狭心痛が強いほど外科治療に、心不全症状が主体であれば内科治療というふりわけがすでになされていることを念頭におく必要がある。虚血が認められれば狭心痛があるなしにかかわらず外科治療が予後を良好にすることは前

述のように明らかであるが、狭心痛のみならず虚血の存在もはっきりせず心不全症状が優位の症例では内科治療に対する外科治療の優位性は明らかではない<sup>77)</sup>。Bounous ら<sup>78)</sup> は、左室駆出率40%以下の710症例 (内科治療301例, 外科治療409例) の検討で5年後の生存率は内科60%, 外科80%で

外科治療が良好であったが、狭心痛の程度を mild, moderate, severe の3段階にわけて検討すると狭心痛の程度が強いほど外科治療の優位性が明らかであったとしている。また, Ryan ら<sup>68)</sup> は、低左心機能例において exercise ECG で狭心痛を有する場合は7年生存率において外科治療が内科治療に優る (100% vs. 69%,  $p < 0.0004$ ) が、狭心痛の認められない場合には外科, 内科で有意差を認めなかったとしている。以上より、低左心機能例の SMI に対しては明らかな虚血が存在する場合には手術適応となりうるが、改善の幅は狭心痛を有するものに比べて小さいことを充分念頭においておくこと、手術の目的が主に生命予後の改善にあることを説明しておくことなどが重要といえよう。

#### Ⅶ. 冠動脈バイパス術前, 術後の無症候性心筋虚血<sup>79)</sup> (表8) (表9)

Knight ら<sup>82)</sup> は最大限の内科治療にても計画的 CABG 症例の術前の Holter 心電図による検討で SMI は42%, Mulcahy ら<sup>83)</sup> の検討でも32%の症

例に SMI が認められたとしておりその頻度は高い。また, Plawes ら<sup>75)</sup> は早期の手術室への搬送時に多く注意が必要であるとしている。手術成績に与える影響としては全く悪影響は及ぼさないとするものもあるが, Janosi ら<sup>81)</sup> は, SMI の多い例に perioperative myocardial infarction (PMI) が多かったとしており、麻酔導入時など術直前、術中の各種ストレスには十分な配慮が必要である。

表8に冠動脈バイパス術後の虚血の頻度を示す。CABG による狭心痛減少 (その機序としては血行再建による虚血の消失, PMI の発生, API の SMI への移行の3者が考えられる) 効果は明らかで、ほとんどの症例で術後は狭心痛は消失するが、SMI は20%前後 (13~50%<sup>79)</sup>) の症例に認められるのも事実で、症状の改善のみで満足することなく虚血の消失の有無もチェックすべきである。術後 SMI の原因としては、グラフトの閉塞あるいは狭窄や末梢病変による不完全血行再建, PMI などの問題例の他に、冠微小循環の血管抵抗や flow reserve の異常, vasospasm などに関

表8 冠動脈バイパス術後の虚血の頻度

報告者 (年)	症例数	虚血証明法	術前			術後	
						3 週後	6 週後
Droste (1988) <sup>70)</sup>	80	exercise	API	53%	5%	10%	
		ECG	SMI	25%	16%	25%	
		Holter	API	15	0%	2%	
		ECG	SMI	39	3%	30%	
Weiner (1991) <sup>71)</sup>	174	exercise	API	52%	6% ( $p < 0.001$ )		
		ECG	SMI	30%	29%		

表9 冠動脈バイパス術後の無症候性心筋虚血の予後

報告者 (年)	症例数	虚血証明法	観察期間	予後	
Egstrup (1988) <sup>72)</sup>	36 : SMI 12	Holter ECG (術後3カ月)	9カ月	心事故	6 (50%)
	I(-) 24				2 (8%) ( $p = 0.005$ )
Dubach (1989) <sup>73)</sup>	296 : SMI 50	exercise ECG (術後4.2年)	2年	心事故	5 (10%)
	API 60				13 (22%)
	I(-) 151				17 (11%)
Kennedy (1990) <sup>74)</sup>	257 : SMI 19	Holter ECG (術後1~3カ月)	48±11カ月	心事故	2 (11%)
	I(-) 67				14 (21%)
	SMI 50				5 (10%)
Weiner (1991) <sup>71)</sup>	I(-) 121	(術後12カ月)	12年	生存率	15 (12%)
	174 : SMI 51	exercise			68%
	API 11	ECG			45%
	I(-) 112	(術後6カ月)			80%

与していると推測されている。次に、その診断については、狭心痛そのものが術後の疼痛との overlap により不確かなうえに、客観的検査である Holter ECG, 運動負荷心電図ともに術後は安静時の心電図そのものが手術の影響により変化していることや、患者の運動レベルが低いことからその診断精度、能力には限界があり<sup>70)</sup>、CABG 後の不完全血行再建に対する運動負荷試験の sensitivity はわずか45~60%とされている<sup>72)</sup>。術後 SMI の残る症例では冠動脈およびグラフト造影による詳細な評価が不可欠であろう。SMI の有無が予後にどれほどの影響を与えるか(表9)は、悪影響をおよぼすとする<sup>72)</sup>ものから何ら影響しない<sup>71)</sup>とするものまで様々<sup>80)</sup>であるが、もとより一律に論ぜられるものではなく、術後造影などの所見から個々の症例での判断が重要となろう。

PTCA 後の SMI は1枝病変が大半を占めることなどからその頻度は CABG 後に比べるとかなり少ない<sup>84)</sup>ものの、予後に対してもつ影響は CABG 後の SMI に比べてはるかに大きく予後不良の予測因子となる<sup>85)</sup>とされている。

#### Ⅷ. 心臓移植後症例における無症候性心筋虚血に対する外科治療

心臓移植後の移植心に発生する冠動脈硬化症は移植後4年では約30%の症例に発生するとされ、術後1年以上生存例の主要死因のひとつとされており、本邦においても心臓移植の再開後には的確な対応が必要となろう。例外的には reinnervation<sup>86)87)</sup>が生じ狭心痛を伴う症例もあるとされているが、除神経心である移植心では当然のことながら無症候性心筋虚血状態を呈するのが一般的であり、定期的な虚血の他覚的検査や冠動脈造影は心臓移植後症例の管理の重要なテーマのひとつとなっている。また、拒絶反応がみられないにもかかわらず心機能不全が認められるような場合には虚血の存在を疑うことも重要である。移植心に生じる冠動脈硬化は瀰慢性で進行も早いこと、心筋内の末梢血管から始り、冠血行再建術のターゲットとなるような中枢部の epicardial vessel は最後におかされることが多い<sup>88)</sup>ことなどから、再移植術<sup>89)</sup>が唯一の interventional therapy とされてきたが、etiological には必ずしも単一の疾患ではないことなどから近年では冠動脈造影所見などにより適応のある症例に対しては、

PTCA<sup>90)91)</sup> や冠動脈バイパス術<sup>92)93)</sup>などの血行再建術も施行されるようになってきている。また、冠動脈造影所見上も silent な血管病変の進行を冠動脈内超音波法で検出する試みも始っている<sup>94)</sup>。

#### まとめ

従来、外科的治療も含め虚血性心疾患の治療は一般的に狭心症を最大の指標として行われてきた。虚血診断法の進歩や多数例の検討を通じて虚血性心疾患の予後が狭心痛の強さよりも虚血そのものに左右されることが明らかとなってきた今日、外科治療のターゲットも冠動脈病変のひろがり左室機能を念頭においたうえで“狭心痛から虚血へ”という展開をとげる時期にあると考える。

#### 文 献

- 1) Hickman, J. R., Uhl, G. S., Cook, R. L., et al.: A natural history study of asymptomatic coronary disease. *Am. J. Cardiol.* 45:422, 1980.
- 2) Langou, R. A., Huang, E. K., Kelley, M. J., et al.: Predictive accuracy of coronary artery calcification and abnormal exercise test for coronary artery disease in asymptomatic men. *Circulation* 62:1196-1203, 1980.
- 3) Giagnoni, E., Secchi, M. B., Wu, S. C., et al.: Prognostic value of exercise testing in asymptomatic normotensive subjects. A prospective study. *N. Engl. J. Med.* 309:1085-1089, 1983.
- 4) Bruce, R. A., Hossack, K. F., DeRouen, T. A., et al.: Enhance risk assessment for primary coronary heart disease events by maximal exercise testing: 10 years' experience of Seattle Heart Watch. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2:565-573, 1983.
- 5) McHenry, P. L., O'Donnell, J., Morris, S. N., et al.: The abnormal exercise electrocardiogram in apparently healthy men: a predictor of angina pectoris as an initial coronary event during long-term follow-up. *Circulation* 70:547-551, 1984.
- 6) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Exercise electrocardiogram and coronary heart disease mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am. J. Cardiol.* 55:16-24, 1985.
- 7) Rautaharju, P. M., Prineas, R. J., Eifler, W. J., et al.: Prognostic value of exercise electrocardiogram in men at high risk of future coronary heart disease: multiple risk factor intervention trial experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 8:1-10, 1986.
- 8) Gordon, D. J., Ekelund, L. G., Karon, J. M., et al.: Predictive value of the exercise tolerance test for mortality in North American men: The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up study. *Circulation* 74:252-261, 1986.
- 9) Erikksen, J., Thaulow, E., Cohn, P. F., et al.:

- Long term prognosis of fifty totally asymptomatic middle-aged men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease. *Circulation* 76(suppl IV):IV-77, 1987.
- 10) Aronow, W. S., Epstein, S.: Usefulness of silent myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiographic monitoring in predicting new coronary events in elderly patients. *Am. J. Cardiol.* 62:1295-1296, 1988.
  - 11) Stern, S., Tzivoni, D.: Early detection of silent ischaemic heart disease by 24-hour electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br. Heart J.* 36:481-486, 1974.
  - 12) Cole, J. P., Ellestad, M. H.: Significance of chest pain during treadmill exercise: correlation with coronary events. *Am. J. Cardiol.* 41:227-232, 1978.
  - 13) Reisman, S., Ladenheim, M., Stanlioff, H., et al.: Asymptomatic patients with exercise TL-201 hypoperfusion: identification of a high-risk subset. *Circulation* 72(suppl III):III-445, 1985.
  - 14) DeWood, M. A., Rozanski, A.: Long-term prognosis of patients with and without silent ischemia. *Circulation* 74(suppl II):II-59, 1986.
  - 15) Walters, G. L., Assey, M. E., Hendrix, G. H., et al.: Increased incidence of myocardial infarction in patients with exercise induced silent myocardial ischemia. *Circulation* 74(suppl II):II-58, 1986.
  - 16) Gavish, A., Tzivoni, D., Zin, D., et al.: Prognostic significance of ischemic episodes on Holter monitoring during daily activities. 2 years follow-up of 356 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 9:240A, 1987.
  - 17) Stern, S., Gavish, A., Zin, D., et al.: Clinical outcome of silent myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 61:16F-18F, 1988.
  - 18) Detry, J. M. R., Luwaert, R. J., Melin, J. A., et al.: Prognostic importance of silent exertional myocardial ischemia in coronary patients without previous myocardial infarction. *Circulation* 76(suppl IV):IV-78, 1987.
  - 19) Dagenalis, G. R., Rouleau, J. R., Hochart, P., et al.: Survival of patients with strongly positive exercise electrocardiogram without chest pain. *Circulation* 76(suppl IV):IV-502, 1987.
  - 20) Crawford, W., Cain, K. C., Rogers, W. J., et al.: Comparison of outcome of patients with ST depression during exercise testing with and without chest pain—a CASS registry study. *Circulation* 76(suppl IV):IV-501, 1987.
  - 21) Mark, D. B., Hlatky, M. A., Califf, R. M., et al.: Painless exercise ST deviation on the treadmill: long-term prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 14:885-892, 1989.
  - 22) Tzivoni, D., Weisz, G., Gavish, A., et al.: Comparison of mortality and myocardial infarction rates in stable angina pectoris with and without ischemic episodes during daily activities. *Am. J. Cardiol.* 63:273-276, 1989.
  - 23) Johnson, S. M., Mauritson, D. R., Winniford, M. D., et al.: Continuous electrocardiographic monitoring in patients with unstable angina pectoris: identification of high-risk subgroup with severe coronary artery disease, variant angina, and/or impaired early prognosis. *Am. Heart J.* 103:4-12, 1982.
  - 24) Butman, S. M., Olson, H. G., Gardin, J. M., et al.: Submaximal exercise testing after stabilization of unstable angina pectoris. *J. Am. Coll. Cardiol.* 4:667-673, 1984.
  - 25) Gottlieb, S. O., Weisfeldt, M. L., Ouyang, P., et al.: Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 314:1214-1219, 1986.
  - 26) Gottlieb, S. O., Weisfeldt, M. L., Ouyang, P., et al.: Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 10:756-760, 1987.
  - 27) Nademanee, K., Intarchot, V., Josephson, M. A., et al.: Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 10:1-9, 1987.
  - 28) Arnim, T. H. V., Gerbig, W., Krawietz, W., et al.: Prognostic implications of transient—predominantly silent—ischæmia in patients with unstable angina pectoris. *Eur. Heart J.* 9:435-440, 1988.
  - 29) Pozzati, A., Bugiardini, R., Borghi, A., et al.: Prognostic significance of myocardial ischemia refractory to maximal medical therapy in unstable angina. *Circulation* 78(suppl II):II-421, 1988.
  - 30) Langer, A., Freeman, M. R., Armstrong, P. W.: ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 13:1495-1502, 1989.
  - 31) Theroux, P., Waters, D. D., Halphen, C., et al.: Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 301:341-346, 1979.
  - 32) Davidson, D. M., DeBusk, R. F.: Prognostic value of a single exercise test 3 weeks after uncomplicated myocardial infarction. *Circulation* 61:236-242, 1980.
  - 33) Corbett, J. R., Dehmer, G. J., Lewis, S. E., et al.: The prognostic value of submaximal exercise testing with radionuclide ventriculography before hospital discharge in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 64:535-544, 1981.
  - 34) Gibson, R. S., Watson, D. D., Craddock, G. B., et al.: Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing pre-discharge exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation* 68:321-326, 1983.
  - 35) Gibson, R. S., Beller, G. A.: Prevalence and clinical significance of exercise induced painless ST segment depression two weeks post-infarction. *Circulation* 70(suppl II):II-60, 1984.
  - 36) Leppo, J. A., O'Brien, J., Rothendler, J. A., et al.: Dipyridamole-thallium-201 scintigraphy in the

- predischARGE of future cardiac events after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **310**: 1014-1018, 1984.
- 37) Waters, D. D., Bosch, X., Bouchard, A., et al.: Comparison of clinical variables and variables derived from a limited predischARGE exercise test as predictors of early and late mortality after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **5**: 1-8, 1985.
  - 38) Gibson, R. S., Sayre, S. L., Kaiser, D. L.: The prevalence and prognostic significance of silent postinfarction ischemia. *Circulation* **74(suppl II)**:II-58, 1986.
  - 39) Gottlieb, S. O., Gottlieb, S. H., Achuff, S. C., et al.: Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high-risk postinfarction patients. *JAMA* **259**:1030-1035, 1988.
  - 40) Ouyang, P., Chandra, N. C., Gottlieb, S. O.: Incidence and importance of early postinfarction silent ischemia on ambulatory monitoring. *Circulation* **78(suppl II)**:II-469, 1988.
  - 41) de Belder, M. A., Skehan, J. D., Pumphrey, C. W., et al.: Incidence and significance of silent ischaemia following myocardial infarction. *Circulation* **78(suppl II)**:II-469, 1988.
  - 42) Fukami, K., Hiramori, K., Haze, K., et al.: Clinical and prognostic significance of silent myocardial ischemia in survivors after acute myocardial infarction. *Circulation* **78(suppl II)**:II-468, 1988.
  - 43) Cohn, P. F., Harris, P., Barry, W. H., et al.: Prognostic importance of anginal symptoms in angiographically defined coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* **47**:233-237, 1981.
  - 44) Weiner, D. A., Ryan, T. J., McCabe, C. H., et al.: Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* **59**:725-729, 1987.
  - 45) Falcone, C., de Servi, S., Poma, E., et al.: Clinical significance of exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **9**:295-299, 1987.
  - 46) Bonow, R. O., Bacharach, S. L., Green, M. V., et al.: 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.
  - 47) Assey, M. E., Walters, G. L., Hendrix, G. H., et al.: Incidence of acute myocardial infarction in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* **59**:497-500, 1987.
  - 48) Assey, M. E.: Prognosis in stable angina pectoris and silent myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* **61**:19F-21F, 1988.
  - 49) Weiner, D. A., Ryan, T. J., McCabe, C. H., et al.: Risk of developing an acute myocardial infarction or sudden cardiac 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.
  - 50) Rocco, M. B., Nabel, E. G., Campbell, S., et al.: Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with coronary disease. *Circulation* **78**:877-884, 1988.
  - 51) Tzivoni, D., Gavish, A., Zin, D., et al.: Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **62**:661-664, 1988.
  - 52) Callahan, P. R., Froelicher, V. F., Klein, J., et al.: Exercise-induced silent ischemia: age, diabetes mellitus, previous myocardial infarction and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **14**: 1175-1180, 1989.
  - 53) Weiner, D. A., Ryan, T. J., McCabe, C. H., et al.: The role of exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with abnormal left ventricular function. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am. Heart J.* **118**:649-654, 1989.
  - 54) Younis, L., Byers, S., Shaw, L., et al.: Prognostic importance of silent myocardial ischemia detected by intravenous dipyridamole thallium myocardial imaging in asymptomatic patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **14**: 1635-1641, 1989.
  - 55) Breitenbucher, A., Pfisterer, M., Hoffmann, A., et al.: Long-term follow-up of patients with silent ischemia during exercise radionuclide angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **15**:999-1003, 1990.
  - 56) Deedwania, P. C., Carbajal, E. V.: Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation* **81**: 748-756, 1990.
  - 57) Weiner, D. A., Ryan, T. J., Parsons, L., et al.: Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus: A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Am. J. Cardiol.* **68**: 729-734, 1991.
  - 58) Sharma, B., Asinger, R., Francis, G. S., et al.: Demonstration of exercise-induced painless myocardial ischemia in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *Am. J. Cardiol.* **59**:740-745, 1987.
  - 59) Carboni, G. P., Lahiri, A., Cashman, P. M. M., et al.: Mechanisms of arrhythmias accompanying ST segment depression on ambulatory monitoring in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* **60**: 1240-1253, 1987.
  - 60) Morady, F. V., DiCarlo, L. A., Krol, R. B., et al.: Role of myocardial ischemia during programmed stimulation in survivors of cardiac arrest with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **9**: 1004-1012, 1987.
  - 61) Hong, R. A., Bhandari, A. K., McKay, C. R., et al.: Life-threatening ventricular tachycardia and fibrillation induced by painless myocardial

- ischemia during exercise testing. *J. Am. Med. Assoc.* 257:1937-1940, 1987.
- 62) Turitto, G., Zanchi, E., Maddaluna, A., et al.: Prevalence, time course and malignancy of ventricular arrhythmia during spontaneous ischemic ST segment depression. *Am. J. Cardiol.* 64: 900-904, 1989.
  - 63) Gomes, J. A., Alxopoulos, D., Winter, S. L., et al.: The role of silent ischemia, the arrhythmic substrate and the short-long sequence in the genesis of sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 14:1618-1625, 1989.
  - 64) Hausmann, D., Nikutta, P., Trappe, H. J., et al.: Incidence of ventricular arrhythmias during transient myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 16: 49-54, 1990.
  - 65) Hammermeister, K. E., DeRouen, T. A., Dodge, H. T.: Effect of coronary surgery on survival in asymptomatic and minimally symptomatic patients. *Circulation* 62(suppl I):I-98-I-102, 1981.
  - 66) Norris, R. M., Agnew, T. M., Brandt, P. W. T., et al.: Coronary surgery after recurrent myocardial infarction: progress of a trial comparing surgical with nonsurgical management for asymptomatic patients with advanced coronary disease. *Circulation* 63:785-792, 1981.
  - 67) CASS principal investigators and their associates: Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N. Engl. J. Med.* 310:750-758, 1984.
  - 68) Ryan, T. J., Weiner, D. A., McCabe, C. H., et al.: Exercise testing in the Coronary Artery Surgery Study randomized population. *Circulation* 72(suppl V):V-31-V-38, 1985.
  - 69) Weiner, D. A., Ryan, T. J., McCabe, C. H., et al.: Comparison of coronary artery bypass surgery and medical therapy in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12:595-599, 1988.
  - 70) Droste, C., Lemmen, R., Nitsche, R., et al.: ST segment monitoring before, three weeks and six months after aortocoronary bypass surgery. *Eur. Heart J.* 9(suppl N):169-175, 1988.
  - 71) Weiner, D. A., Ryan, T. J., Parsons, L., et al.: Prevalence and prognostic significance of silent and symptomatic ischemia after coronary bypass surgery: A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) randomized population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 18:343-348, 1991.
  - 72) Egstrup, K.: Asymptomatic myocardial ischemia as a predictor of cardiac events after coronary artery bypass grafting for stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 61:248-252, 1988.
  - 73) Dubach, P., Froelicher, V., Klein, J., et al.: Use of the exercise test to predict prognosis after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 63: 530-533, 1989.
  - 74) Kennedy, H. L., Seiler, S. M., Sprague, M. K., et al.: Relation of silent myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting to angiographic completeness of revascularization and long-term prognosis. *Am. J. Cardiol.* 65:14-22, 1990.
  - 75) Plawes, S., Charlap, S., Greengart, A., et al.: Anticipation of bypass surgery: Can it induce silent myocardial ischemia? *Ann. Thorac. Surg.* 47: 586-588, 1989.
  - 76) Amsterdam, E. A.: Silent myocardial ischemia, arrhythmias and sudden death: are they related? *Am. J. Cardiol.* 59:919-920, 1987.
  - 77) Alderman, E. L., Fisher, L. D., Litwin, P., et al.: Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 68:785-795, 1983.
  - 78) Bounous, E. P., Mark, D. B., Pollock, B. G., et al.: Surgical survival benefits for coronary disease patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 78(suppl I):I-151-I-157, 1988.
  - 79) Kennedy, H. L.: Silent myocardial ischemia after coronary artery bypass graft surgery. *Adv. Cardiol.* 37:261-269, 1990.
  - 80) Gohlke, C., Droste, C., Roskamm, H.: Silent myocardial ischemia after bypass surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Adv. Cardiol.* 37:288-296, 1990.
  - 81) Janosi, A., Hankoczy, J., Vertes, A., et al.: Preoperative silent myocardial ischemia. Has it prognostic significance? *Cardiology* 78:95-98, 1991.
  - 82) Knight, A. A., Hollenberg, M., London, M. J., et al.: Myocardial ischemia in patients awaiting coronary artery bypass grafting. *Am. Heart J.* 117: 1189-1195, 1989.
  - 83) Mulcahy, D., Keegan, J., Lindsay, D., et al.: Silent myocardial ischaemia in patients with referred for coronary bypass surgery because of angina: a comparison with patients whose symptoms were well controlled on medical treatment. *Br. Heart J.* 61:496-501, 1989.
  - 84) Josephson, M. A., Nademanee, K., Intarachot, V., et al.: Abolition of Holter monitor-detected silent myocardial ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 10:499-503, 1987.
  - 85) Deligonul, U., Vandormael, M. G., Younis, L. T., et al.: Prognostic significance of silent myocardial ischemia detected by early treadmill exercise after coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 64: 1-5, 1989.
  - 86) Rowan, R. A., Billingham, M. E.: Myocardial innervation in long-term heart transplant survivors: a quantitative ultrastructural survey. *J. Heart transplant.* 7:448-452, 1988.
  - 87) Fallen, E. L., Kamath, M. V., Ghista, D. N., et al.: Special analysis of heart rate variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation. *J. Auton. Nerv. Syst.* 233:199-206, 1988.
  - 88) Gao, S. Z., Alderman, E. L., Schroeder, J. S., et al.: Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic

- findings. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12:334-340, 1988.
- 89) Gao, S. Z., Schroeder, J. S., Hunt, S., et al.: Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients. *Am. J. Cardiol.* 62:876-881, 1988.
- 90) Vetrovec, G. W., Cowley, M. J., Newton, C. M., et al.: Applications of percutaneous transluminal coronary angioplasty in cardiac transplantation. *Circulation* 78(suppl III):III-83-III-86, 1988.
- 91) Avedissian, M. G., Bush, H. S., Leachman, D. R., et al.: Percutaneous transluminal coronary angioplasty after cardiac transplantation. *Texas Heart Institute J.* 16:288-291, 1989.
- 92) Frazier, O. H., Vega, J. D., Duncan, J. M., et al.: Coronary artery bypass two years after orthotopic heart transplantation: a case report. *J. Heart Lung Transplant.* 10:1036-1040, 1991.
- 93) Copeland, J. G., Butman, S. M., Sethi, G.: Successful coronary artery bypass grafting for high-risk left main coronary artery atherosclerosis after cardiac transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 49:106-110, 1990.
- 94) Goar, F. G., Pinto, F. J., Alderman, E. L., et al.: Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening. *Circulation* 85:979-987, 1992.
- 95) Deanfield, J. E., Maseri, A., Selwyn, A. P., et al.: Myocardial ischaemia during life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 2:753-758, 1983.
- 96) Podrid, P. J.: Silent ischemia, ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 16:55-56, 1990.