

## 綜 説

## 本邦における冠動脈疾患の長期予後

今 村 浩

信州大学医学部救急集中治療医学講座

## Long-Term Prognosis of Coronary Artery Disease in Japan

Hiroshi IMAMURA

*Department of Emergency and Intensive Care Medicine,  
Shinshu University School of Medicine*

**Key words** : coronary artery disease, prognosis, percutaneous coronary intervention (PCI),  
coronary artery bypass grafting (CABG)

冠動脈疾患, 予後, 経皮的冠動脈インターベンション, 冠動脈バイパス術

## I はじめに

冠動脈疾患は冠状動脈の粥状硬化を基本とし, 器質的狭窄による安定型狭心症, 冠動脈壁の粥腫破綻とそれに伴う血栓形成による急性冠症候群 (不安定狭心症, 急性心筋梗塞, 虚血性突然死), また陳旧性心筋梗塞や広範な心筋虚血による虚血性心不全や不整脈といった幅広い病像を呈する<sup>1)2)</sup>。本邦において従来その頻度は欧米に比較して低いといわれてきたが, 近年食生活や生活様式の欧米化に伴い患者数は増加傾向にある<sup>3)~5)</sup>。過去20年においてその治療は経皮的冠動脈インターベンション (Percutaneous coronary intervention, PCI)<sup>6)</sup>, 冠動脈バイパス術 (Coronary artery bypass grafting, CABG)<sup>7)</sup>といった血行再建術の普及や薬物療法の進歩により大きく変貌した。

冠動脈疾患の治療の目標は, 第一に狭心痛や息切れなどの症状を軽減させて運動耐容能を改善する, すなわち quality of life を改善することであり, 第二に突然死や心筋梗塞, 心不全, 不整脈発作といった心事故の予防, すなわち生命予後を改善することにある。治療効果の判定にあたってはこの二つの目標について達成の度合いを評価する必要があり, 第一の目標に関しては自覚症状の観察や運動負荷試験などにより評価可能となる。それでは第二の目標, 生命予後の改善についてはどうであろうか。一人の患者の治療選択, 特に

血行再建術の適応を決めるためには, その治療によって本当に患者の生命予後が改善するのか否かを予測する必要があるが, それは必ずしも容易なことではない。それを予測するためには, まず対照となるその疾患の自然歴, ないしは内科治療による長期予後を知る必要がある。

従来, 我が国においては欧米に比較して冠動脈疾患の程度は軽く, 予後も良好と考えられてきたが<sup>3)~5)</sup>, 実際に冠動脈疾患の自然歴に関して信頼に足る報告は少ない。本論文では欧米と比較した本邦の冠動脈疾患の予後について述べ, さらに各種治療法が予後に及ぼす影響と現状における問題点について概説する。

## II 欧米における成績

欧米では, CABG が普及する1980年代に内科治療とCABGの無作為比較試験が盛んに行われた。Coronary Artery Surgery Study (CASS)<sup>8)</sup>は, 心臓カテーテル検査により診断された冠動脈疾患患者を無作為に内科治療とCABGに割り付けして, 長期予後を検討したものである。内科治療に割り付けられた症例の成績をみると, 冠動脈に有意狭窄を有さない症例の4年生存率が97%であるのに対し, 一枝, 二枝, 三枝病変ではそれぞれ92%, 84%, 68%であった。また, 左室機能で層別化すると, 左室駆出率 $0.5 <$ ,  $0.5 \sim 0.35$ ,  $< 0.35$ 各群の4年生存率はそれぞれ92%, 83%, 58%であった。このように, 冠動脈疾患の予後を大きく規定する因子は冠動脈病変の罹患枝数と左室機能で

別刷請求先: 今村 浩 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部救急集中治療医学

あり、病変枝数が多ければ多いほど、また、左室機能が低下していればいるほど予後が悪い。病変枝数と左室機能とでは、後者の影響の方がより大きく、特に左冠動脈主幹部病変は予後が不良であることも報告されている。European Coronary Surgery Study<sup>9)</sup>, Veterans Administration (VA) Study<sup>10)</sup>においても同様の検討がなされているが、結果はほぼ同じであった。

### III 本邦における冠動脈疾患の予後

我が国では、実際に冠動脈疾患の内科治療による予後を検討した報告は少ない<sup>11)-13)</sup>。今日ではPCI, CABGといった血行再建術が広く行われており、冠動脈疾患の自然歴を検討すること自体が困難である。治療方針を決めるにあたり、予後予測の参考として多くを欧米からのデータに頼っているのが実状であるが、人種や食習慣、ライフスタイルの違う欧米人の成績を日本人にそのまま適用して本当によいのかという問題がある。

図1は、我が国にまだPCIが普及する以前の1973年～1984年の間に心臓カテーテル検査にて器質的狭窄

を有する冠動脈疾患と診断され、少なくとも1年以上内科治療が行われた990症例の平均9.4年間の生存率を検討したものである<sup>14)-18)</sup>。全体の5年、10年生存率はそれぞれ92%、84%であり、一枝、二枝、三枝病変の5年生存率はそれぞれ96%、95%、81%、10年生存率は92%、87%、64%であった。左心機能別の予後を見ると、左室駆出率0.6<, 0.59~0.4, <0.40各群の5年生存率はそれぞれ95%、91%、72%であった。なお、非致死的心事故の頻度は、心筋梗塞が5%、心不全が2%、これに血行再建術を加えると全体で23%であった。これら生存率の値はいずれも前述のCASSをはじめとする欧米からの報告よりかなり高く、非致死的心事故の頻度は欧米に比べて低い。

表1は、経過中に起きた致死性、非致死的心事故の内訳を示したものである。一枝病変症例では平均9.4年間で心臓死の発生は8%、非心臓死8%であり、一枝病変においては死亡原因に占める心臓死の割合はそれほど高くないことがわかる<sup>15)16)</sup>。なお、非心臓死の内訳は脳血管障害と悪性腫瘍がほぼ同数であった。非致死的心事故の頻度は16%、その多くは血行再建術の

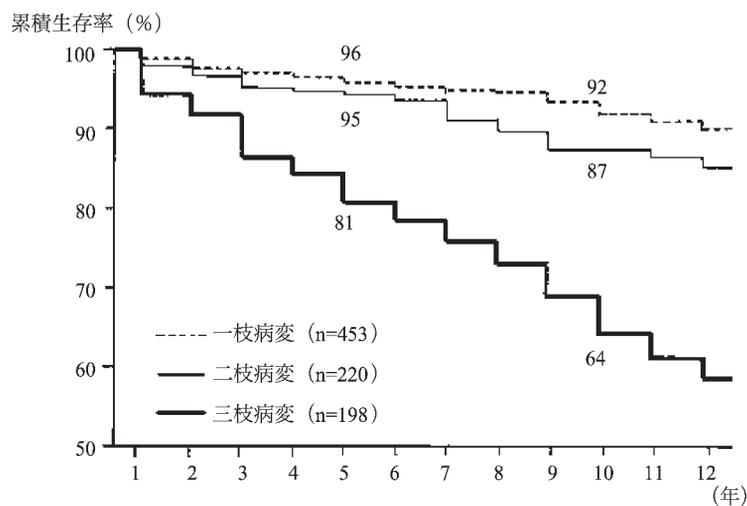


図1 本邦冠動脈疾患患者の罹患枝数別累積生存曲線

表1 本邦冠動脈疾患の罹患枝数別の臨床経過 (平均観察期間=9.4年)

	死亡 (%)			非致死的心事故 (%)				
	心臓死	非心臓死	計	心筋梗塞	心不全	PCI	CABG	計
一枝病変 (n=453)	8	8	16	4	0.7	5	9	16
二枝病変 (n=220)	14	9	23	7	2	4	18	27
三枝病変 (n=198)	37	12	49	3	5	1	24	30
計 (n=871)	16	9	25	4	2	4	15	22

非致死的心事故は発生数で表示し、計のみ症例数で表示した。PCI, percutaneous coronary intervention ; CABG, coronary artery bypass grafting

## 本邦冠動脈疾患の予後

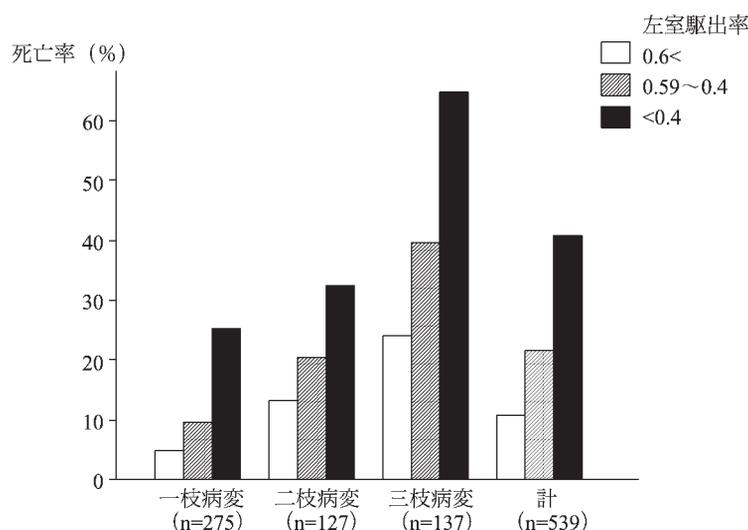


図2 心筋梗塞症例の左心機能、罹患枝数別の死亡率

施行であり、非致死的心筋梗塞は4%、心不全は0.7%と低頻度であった。また、狭心症例の自覚症状の程度は、カテーテル検査施行時CCS (Canadian Cardiovascular Society) 分類Ⅰ°15%、Ⅱ°50%、Ⅲ°26%、Ⅳ°9%であったものが、9.4年後にはそれぞれ82%、17%、1%、0と改善していた。一方、多枝病変例ではその予後は不良であり、特に三枝病変と心機能の低下した二枝病変の予後は極めて不良である<sup>17)18)</sup>。三枝病変例では、非致死的心筋梗塞の頻度が少ない一方心臓死が多く、これは三枝病変例では経過中にひとたび心筋梗塞を合併すると一枝病変と異なり生き延びることは難しく即心臓死につながるためと考えられる。また、死亡原因に占める心臓死の割合も、一枝病変が50%のみであるのに対し、二枝では61%、三枝病変では76%が心臓死である。図2に示す如く、欧米の成績と同様、病変枝数が多いほど、左心機能が悪いほど長期予後は不良である。

一方、Hosodaら<sup>19)20)</sup>は国内複数の施設において1973年～1985年の間に冠動脈疾患と診断されて内科治療を受けた491名の平均5年間の長期予後を報告している。それによれば5年間の心臓死は5.7%、非致死的心筋梗塞が3.7%であり、生命予後の予測因子としては罹患冠動脈枝数と左室駆出率に加えて他臓器障害の有無、心胸郭比と心不全の既往が有意であったとしている。

これらの成績をまとめると、本邦の冠動脈疾患の長期予後は生存率の面でも非致死的心事故の面でも欧米のそれに比較して良好であり、罹患冠動脈枝数、左室機能など長期予後を規定する因子は欧米と共通してい

ると考えられる<sup>21)</sup>。ただし、近年我が国では、糖尿病や高脂血症、肥満等動脈硬化危険因子の増加とそれに伴う冠動脈疾患の若年齢化が指摘されている<sup>22)23)</sup>。血行再建術や薬物療法の進歩による治療効果と相殺されて目立ってはいないものの、その自然歴は悪化して欧米並みになりつつあるという可能性は否定出来ない。

## IV 各種治療法による長期予後の改善

前述したように、冠動脈疾患の治療目標は症状の軽快および生命予後の改善であり、その治療法はこの二点から検証する必要がある。例えば、 $\beta$ 遮断薬は狭心症状を改善し、かつ生命予後を改善する効果も証明されているが<sup>24)</sup>、同じく狭心症の治療に広く用いられている硝酸剤には狭心症状を軽快する効果はあるものの長期予後改善効果はなく、むしろ予後を悪化させる可能性が、欧米<sup>25)</sup>のみならず我が国からも報告されている<sup>26)27)</sup>。カルシウム拮抗薬は欧米の研究では生命予後を改善せず、種類によっては悪化させるとされている<sup>28)</sup>が、日本人に使用した大規模研究では明らかな長期予後改善効果があり、その効果は $\beta$ 遮断薬をしのぐと報告された<sup>29)</sup>。また、抗血小板薬、スタチン系をはじめとする高脂血症治療薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬には直接虚血症状を改善する効果はないものの、長期予後改善には極めて有効であることが証明されている。非薬物療法である血行再建術も、こうした観点からその治療効果を検証する必要がある。

冠動脈疾患のうちでも急性冠症候群 (不安定狭心症、急性心筋梗塞、虚血性突然死) はその内科治療による予後は不良であり、一部の症例を除いて積極的な血行

再建術が短期ならびに長期の予後を改善することは明らかである<sup>30)</sup>。しかし、病状が安定している慢性期の冠動脈疾患の治療法選択はそれほど単純ではない。冠動脈造影上狭窄度の高い病変は狭心症の責任病変ではあっても、必ずしもその部位が将来急性冠症候群の責任病変になるとは限らないことが問題を複雑にしている要因である<sup>31)32)</sup>。現在いくつかの未解決の問題があるが、ここでは第一に一枝病変例に対する治療法を選択、第二に多枝病変例に対する血行再建術式を選択、第三に薬物療法の問題を取り上げる。

まず第一に、心機能の良好な一枝病変症例に対する治療法を選択であるが、薬物療法とCABGいずれかの選択肢しかなかった時代には、予後良好とされる一枝病変は前述のCASS研究等<sup>8)-10)</sup>において薬物療法とCABGの長期予後が同等であったことから、薬物療法が治療の基本とされてきた。その後、より侵襲の小さいPCIが登場し安全かつ簡便な治療法として確立して、現在では虚血症状を有する一枝病変に対して広く行われている。一枝病変に対するPCIと薬物療法の無作為比較対象試験では薬物療法群に比較してPCI群では狭心症消失例が多く、運動耐容時間が有意に改善し、この効果は3年後もほぼ持続していた<sup>33)-36)</sup>。しかし3年間の心筋梗塞発症率と死亡率には両群間に差はなく、さらにPCI群では6カ月間の再PCIとCABGが多かったとしている。本邦での成績としては、後ろ向き研究ではあるものの、主要冠動脈枝に75%以上の狭窄を有する一枝病変で、薬物療法453例とPCI356例の長期予後改善効果を比較している<sup>37)</sup>。その結果、5年生存率(96% vs 99%)、心臓死発生率(3.8% vs 1.9%)、非致死的心筋梗塞発症率(2.5% vs 1.8%)には差がなかった。血行再建術を含む非致死的心事故発生率は6% vs 36%とPCI群で有意に高いが、これはほとんどPCI後の再狭窄によるものであった。これらの研究の結果からは、一枝病変例へのPCIは薬物療法に比べて狭心症状と運動耐容能をより改善する効果はあるものの、心筋梗塞発症率や生命予後改善効果は同等であるということになる。これらの研究は、バルーンによる冠インターベンションの成績でありステントは使用されていないが、現在までのところステントを使用したPCIが薬物療法に比べて生命予後を改善したとする報告はない。心機能の保たれた一枝病変例の自然歴は良好であるため、血行再建術を行って予後が改善する症例があったとしても、大規模試験で統計学的な有意差をもたらすには至

らないものと思われる。

第二に、多枝病変例に対する血行再建術の選択の問題である。多枝病変例の内科治療による予後は不良であり、多くは血行再建術の適応となる<sup>8)-10)</sup>。従来その多くはCABGが選択され<sup>38)</sup>、本邦の成績でも、多枝病変においては内科治療に比べてCABG施行例は有意に生命予後が良好であると報告されている<sup>39)</sup>。その一方、PCIは技術や器具の進歩とともにその適応が拡大されて多枝病変にも施行されるようになって来た。そこで近年、多枝病変例に対してCABGとPCIのどちらを選択するのが妥当か議論されるようになった<sup>40)-42)</sup>。アメリカ、カナダで行われたBARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) 研究<sup>43)</sup>は多枝病変患者をCABG群とPCI群に無作為に割り付け、その臨床経過を平均5.4年追跡調査したものである。結果は在院中の死亡率に差はなく、5年生存率でもCABG群89.3%、PCI群86.3%で有意差はなかった。入院中のQ波心筋梗塞はCABG群の方が高率である一方、5年間の再血行再建術の施行率はCABG群の8%に比較してPCI群では54%と高率であった。また、糖尿病症例ではCABGの方が有意に生存率が高かった。この研究においてステントは用いられておらず、Serruysら<sup>44)</sup>はステントを用いたPCIとCABGにおいて予後の比較を行っているが、上記とほぼ同様の結果であった。結論として、多枝病変症例に対しCABGを選択した場合、初期治療時の心筋梗塞合併や入院日数が多い一方、その後の再治療は通常不要であり、狭心症発作の治癒率も高い。一方、PCIでは初期治療時の心筋梗塞合併、入院期間が少なく、何より大きな手術を受けなくてすむという一方、経過中に再PCIやCABGが必要となる率が高い。このような差はあるものの、5年後の生命予後は同等であり糖尿病を有さない多枝病変患者にPCIを行うことは容認される、というものである。ただしこの結果を実際の臨床に応用する場合、見落としはならない重要な事項がいくつか存在する。まず、このような臨床研究が対象としているのは多枝病変患者のごく一部であるということである。BARI研究の著者らは、多枝病変患者のうち本研究のentry criteriaに適合する患者は12%と述べている。多枝病変症例では慢性完全閉塞病変や左冠動脈主幹部病変を有することが多いが、それらの病変はPCIに適しにくいいため、こうした臨床研究では除外される。研究対象から除外された患者の多くに対してはCABGが選択されているのが現実

である。次に、こうした研究の多くはせいぜい5年間の追跡調査であり、当然のことながらさらに長期の予後に関しては不明である。また、近年の冠血行再建術に関する進歩にはめざましいものがある。CABGは、最近では人工心肺を用いない off-pump CABG が広く行われるようになり、より低侵襲で手術が行われるようになった<sup>45)</sup>。一方、PCIの最大の問題点は再狭窄の発生であったが<sup>46)</sup>、最近登場した薬剤溶出ステントにより今後再狭窄率は激減すると思われる<sup>47)48)</sup>。このようにCABG、PCIそれぞれの治療成績は日々変化しつつあり、数年前のデータを必ずしもそのまま使えるとは限らない。さらには、多枝病変の治療に関する無作為試験は全て外国からの報告であり、日本人にその結果が適用できるかは不明である<sup>49)</sup>。

第三の問題として、薬物療法がある。近年、様々な薬物について大規模試験で冠動脈疾患の長期予後改善効果が証明された。高コレステロール血症を有する冠動脈疾患患者に対してコレステロール低下療法を行うことにより長期予後が著明に改善することが以前から知られていたが<sup>50)51)</sup>、近年ではスタチン系薬剤はコレステロール正常の症例においても生命予後を改善すると報告されており<sup>52)53)</sup>、今後、正コレステロール血症患者に対してもスタチン系薬剤が適応になる可能性がある。また、アンジオテンシン変換酵素阻害薬ならびにアンジオテンシンII受容体拮抗薬は、従来、心筋梗

塞後の低左心機能例に対して主に心不全治療目的に用いられてきたが<sup>54)</sup>、近年、冠動脈疾患を初めとする動脈硬化性疾患の二次予防および予後改善効果が認められ<sup>55)56)</sup>、今後は心機能低下や高血圧がない症例にも適応となる可能性がある。アスピリンをはじめとする抗血小板薬<sup>57)</sup>と $\beta$ 遮断薬<sup>24)</sup>の長期予後改善効果は古くから証明され、既に広く用いられているが、このように多数の薬剤に効果が認められたとなると、無症状で冠危険因子もコントロールされている冠動脈疾患患者に予後改善の目的で果たして何種類の薬剤を投与するのが適当か、ということが医療経済の面からも将来的には課題になるとと思われる。

## V 結 語

本邦における冠動脈疾患の長期予後と、それに関する問題点について概説した。一人の患者の治療法を選択するにあたっては、大規模臨床試験の結果を常に適用できるとは限らない。しかしその一方で、科学的によくデザインされた大規模臨床試験の結果を無視するわけにはいかない。根拠に基づく医療の重要性が叫ばれる昨今である。人種やライフスタイルが大きく影響する冠動脈疾患の治療成績をさらに向上させるためには、今後は欧米からの報告のみに頼るのではなく、日本人における長期予後を検証しデータを蓄積してゆく必要があると思われる。

## 文 献

- 1) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 326: 242-250, 1992
- 2) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 326: 310-318, 1992
- 3) Nishigaki K, Yamazaki T, Fukunishi M, Tanihata S, Fujiwara H: Assessment of acute myocardial infarction in Japan by the Japanese Coronary Intervention Study (JCIS) Group. *Circ J* 68: 515-519, 2004
- 4) Ministry of Health and Welfare: Vital statistics of Japan 1993, vol 1. The Ministry, Tokyo, 1995
- 5) Health and Welfare Statistics Association: Main health indices. In: Annual statistical report of national health conditions. pp 48-57, The Association, Tokyo, 1997
- 6) Gruntzig A: Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1: 263, 1978
- 7) Favoloro RG: Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 5: 334-339, 1968
- 8) Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RJ, Mullin S, Fray D, Killip T3: Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 66: 562-568, 1982
- 9) Varnauskas E: Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 319: 332-337, 1988

- 10) The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group : Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 311 : 1333-1339, 1984
- 11) Osugi J, Takatsu F : Prognosis of medically treated coronary artery disease ; correlation with angiographic findings. *Coronary* 1 : 186-192, 1984
- 12) Saito M, Fukami K, Hiramori K, Haze K, Sumiyoshi T, Kasagi H, Horibe H : Long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction : is mortality and morbidity as low as the incidence of ischemic heart disease in Japan. *Am Heart J* 113 : 891-897, 1987
- 13) Chino M, Yoshino H, Tani M : Prognosis of medically treated coronary artery disease. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 76 : 1033-1038, 1987
- 14) Nishiyama S, Kato K, Nakanishi S, Seki A, Yamaguchi H : Long-term prognosis in 990 medically treated Japanese patients with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 34 : 539-550, 1993
- 15) Nishiyama S, Imamura H, Iwase T, Nishi Y, Ishiwata S, Komiyama N, Yanagishita Y, Nakanishi S, Seki A : Long-term outcome in single-vessel coronary artery disease in Japanese patients. *Jpn Heart J* 37 : 165-175, 1996
- 16) Imamura H, Nishiyama S, Nakanishi S, Seki A : Influence of residual antegrade coronary blood flow on the long-term prognosis of medically treated patients with myocardial infarction and single-vessel disease. *Jpn Heart J* 38 : 27-38, 1997
- 17) Nishiyama S, Iwase T, Nishi Y, Ishiwata S, Komiyama N, Yanagishita Y, Nakanishi S, Seki A : Long-term outcome in double-vessel coronary artery disease in Japanese patients. *Jpn Heart J* 38 : 181-189, 1997
- 18) Nishiyama S, Iwase T, Nishi Y, Ishiwata S, Komiyama N, Yanagishita Y, Nakanishi S, Seki A : Long-term outcome in triple-vessel coronary artery disease in medically treated Japanese patients. *Jpn Heart J* 39 : 67-77, 1998
- 19) Hosoda S, Iino T, Yasuda H, Takishima T, Ito Y, Kimata S, Mizuno Y, Inoue M, Kuzuya T, Kajiya F, Nakamura M : Long-term follow-up of medically treated patients with coronary artery disease-- I. Incidence of major cardiac events and its risk factors in Japanese with coronary artery disease. *Jpn Circ J* 54 : 231-240, 1990
- 20) Hosoda S, Iino T, Yasuda H, Takishima T, Ito Y, Kimata S, Mizuno Y, Inoue M, Kuzuya T, Kajiya F, Nakamura M : Long-term follow-up of medically treated patients with coronary artery disease-- II. Unstable angina pectoris, asymptomatic periods, and sudden unexpected cardiac events. *Jpn Circ J* 54 : 241-248, 1990
- 21) Hosoda S, Kimata S, Tamura K, Nakamura M, Toshima H, Shibata J, Minamino R, Takano T, Hiramori K, Yaginuma T, Hayasaki K, Komatsu Y, Takahashi S : Follow-up of 2,733 Japanese patients with myocardial infarction. *Jpn Circ J* 59 : 121-129, 1995
- 22) 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* 54 : 428-435, 1990
- 23) Imamura H, Izawa A, Kai R, Yokoseki O, Uchikawa S, Yazaki Y, Kinoshita O, Hongo M, Kubo K : Trends over the last 20 years in the clinical background of young Japanese patients with coronary artery disease. *Circ J* 68 : 186-191, 2004
- 24) Goldman L, Sia ST, Cook EF, Rutherford JD, Weinstein MC : Costs and effectiveness of routine therapy with long-term beta-adrenergic antagonists after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 319 : 152-157, 1988
- 25) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico : GISSI-3 : effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343 : 1115-1122, 1994
- 26) Ishikawa K, Kanamasa K, Ogawa I, Takenaka T, Naito T, Kamata N, Yamamoto T, Nakai S, Hama J, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Aso N, Arai M, Yabushita H, Katori Y : Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. Secondary Prevention Group. *Jpn Circ J* 60 : 779-788, 1996

- 27) Kanamasa K, Hayashi T, Kimura A, Ikeda A, Ishikawa K : Long-term, continuous treatment with both oral and transdermal nitrates increases cardiac events in healed myocardial infarction patients. *Angiology* 53 : 399-408, 2002
- 28) Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH : A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 82 : 1954-1961, 1990
- 29) Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators : Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 93 : 969-973, 2004
- 30) Rentrop KP : Restoration of anterograde flow in acute myocardial infarction : the first 15 years. *J Am Coll Cardiol* 25 (7 Suppl) : 1S-2S, 1995
- 31) Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl MC, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, Fuster V : Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 12 : 56-62, 1988
- 32) Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP : Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease ? *Circulation* 1157-1166, 1988
- 33) Parisi AF, Folland ED, Hartigan P : A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 326 : 10-16, 1992
- 34) Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F : The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS) : a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 26 : 1600-1605, 1995
- 35) RITA-2 trial participants : Coronary angioplasty versus medical therapy for angina : the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 350 : 461-468, 1997
- 36) Hartigan PM, Giacomini JC, Folland ED, Parisi AF : Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. Angioplasty Compared to Medicine. *Am J Cardiol* 82 : 1445-1450, 1998
- 37) Nishiyama S, Iwase T, Ishiwata S, Komiyama N, Yanagishita Y, Nakanishi S, Seki A : Comparison of long-term efficacy of medical treatment versus percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) in single-vessel disease. *Jpn Heart J* 36 : 565-572, 1995
- 38) Myers WO, Davis K, Foster ED, Maynard C, Kaiser GC : Surgical survival in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Ann Thorac Surg* 40 : 245-260, 1985
- 39) Nishiyama S, Iwase T, Ishiwata S, Komiyama N, Kobayashi T, Naruse Y, Yanagishita Y, Makuuchi H, Nakanishi S, Seki A : Comparison of long-term efficacy of medical treatment versus coronary artery bypass grafting (CABG) in multivessel coronary artery disease. *Jpn Heart J* 36 : 709-717, 1995
- 40) RITA Trial Participants : Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery : the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 341 : 573-580, 1993
- 41) Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W : A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 331 : 1037-1043, 1994
- 42) King S3, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ : A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 331 : 1044-1050, 1994
- 43) The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators : Comparison of coronary bypass

- surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 335 : 217-225, 1996
- 44) Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA : Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 344 : 1117-1124, 2001
  - 45) Diegeler A, Falk V, Matin M, Battellini R, Walther T, Autschbach R, Mohr FW : Minimally invasive coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass : early experience and follow-up. *Ann Thorac Surg* 66 : 1022-1025, 1998
  - 46) Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB : Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 94 : 1247-1254, 1996
  - 47) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW : Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries : a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 103 : 192-195, 2001
  - 48) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R : A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346 : 1773-1780, 2002
  - 49) Hara K, Suma H, Kozuma K, Horii T, Wanibuchi Y, Yamaguchi T, Tamura T : Long-term outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Jpn Circ J* 60 : 940-946, 1996
  - 50) Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P : Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 260 : 641-651, 1988
  - 51) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group : Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344 : 1383-1389, 1994
  - 52) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E : The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335 : 1001-1009, 1996
  - 53) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group : Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339 : 1349-1357, 1998
  - 54) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM : Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 327 : 669-677, 1992
  - 55) Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B : Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 90 : 2056-2069, 1994
  - 56) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342 : 145-153, 2000
  - 57) Antiplatelet Trialists' Collaboration : Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-- I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308 : 81-106, 1994

(H 16. 9. 24 受稿)