

Pemirolast Potassium の経皮的冠動脈形成術後再狭窄抑制効果とその機序に関する検討: 冠動脈造影と血管内エコー法を用いた検討

Preventive Mechanisms and Effects of Pemirolast Potassium on Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: Serial Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Studies

吉沼 正喜

Masaki YOSHINUMA, MD

Abstract

Pemirolast potassium, an antiallergic agent, has preventive effects against restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). This study investigated the mechanism of the preventive effects of pemirolast on restenosis using serial intravascular ultrasound (IVUS).

Initial elective PTCA was performed in consecutive 106 patients from March 1996 through August 1997. Patients with type C lesions or graft stenosis were excluded from the study. A total of 97 patients with 110 lesions, 48 patients (56 lesions) in the pemirolast treated group and 49 patients (54 lesions) in the control group were analyzed. Restenosis was defined as a diameter stenosis of $\geq 50\%$ at follow-up study. Patients in the pemirolast group received 20 mg/day from the morning after angioplasty until the time of follow-up (mean 6 months). The lumen cross-sectional area, vessel area, plaque area, and % plaque area were measured by quantitative coronary ultrasound and compared after PTCA and at follow-up between the patients without restenosis in the pemirolast (28 lesions) and control (27 lesions) groups.

There was no significant change in baseline characteristics between the 2 groups. Restenosis rate per lesion was significantly lower in the pemirolast group than in the control group (23.2% vs 44.4%, $p < 0.05$, respectively). After angioplasty and at follow-up study, there was no difference in lumen and vessel cross-sectional areas between the 2 groups. However, plaque and % plaque area in the pemirolast group were smaller than in the control group at follow-up study (8.9 ± 2.3 vs 11.8 ± 3.5 mm², $p < 0.005$, $56.0 \pm 9.0\%$ vs $64.0 \pm 10.4\%$, $p < 0.005$, respectively).

These results suggest that suppression of neointimal hyperplasia is the preventive mechanism of pemirolast against restenosis after angioplasty. Pemirolast may be more effective against restenosis after coronary stenting.

J Cardiol 1999; 33(2): 81-88

Key Words

- Angioplasty (coronary)
- Coronary artery disease
- Restenosis
- Intravascular ultrasound
- Prevention (restenosis)
- Drug therapy (pemirolast potassium)

目 的

経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) は臨床応用されて以来約 20 年を経るが、再狭窄という大きな問題をかかえており、

いまだ根本的な解決はなされていない。近年、PTCA 後再狭窄予防に関する薬物療法の大規模試験が多数施行されたが、現在のところ確立された薬物はないといつてよい¹⁾。Pemirolast potassium (アレギサル®) は、肥満細胞や好酸球からの各種化学伝達物質の遊離を抑

東邦大学医学部附属佐倉病院 内科: 〒285-0841 千葉県佐倉市下志津 564-1

Department of Internal Medicine, Sakura Hospital, Toho University School of Medicine, Chiba

Address for reprints: YOSHINUMA M, MD, Department of Internal Medicine, Sakura Hospital, Toho University School of Medicine, Shimoshizu 564-1, Sakura, Chiba 285-0841

Manuscript received September 1, 1998; accepted November 18, 1998

制することから、抗アレルギー薬として繁用されている薬剤である。本剤の薬理学的作用機序は、細胞内情報伝達系の初期段階ともいえる細胞膜でのイノシトールリン脂質代謝活性の抑制と、それに伴う細胞内Caイオン濃度の上昇抑制にある²⁾。このイノシトールリン脂質代謝およびCaイオン動態は、血管平滑筋細胞の遊走・増殖過程におけるセカンドメッセンジャーとしても重要な役割を果たすとされており³⁾、それらを抑制することはPTCA後の再狭窄の抑制にもつながる可能性がある。当施設ではこれらの点に着目して基礎研究を行った結果、pemirolastがラットの培養血管平滑筋細胞の遊走および増殖を著明に抑制することを既に確認している⁴⁾。また、内膜肥厚モデルを用いた *in vivo* 実験においても本薬の内膜増殖抑制作用を認めている⁵⁾。これらの結果に基づいて、本剤のPTCA後再狭窄の防止効果を明らかにするため前向き無作為比較試験を施行し、再狭窄率および遠隔期心事故発生率からその臨床的有用性を示唆する結果を得た⁶⁾が、その機序は明らかではない。本研究ではpemirolastのPTCA後再狭窄抑制機序を、血管内エコー法 (intravascular ultrasound: IVUS) を用いて臨床的に検討した。

対象と方法

1996年3月-1997年8月の初回連続待機的PTCA患者のうち、タイプC病変とグラフト狭窄を除き無作為にpemirolast投与群と非投与群(対照群)に振り分け、比較対照試験を行った。Pemirolastは抗アレルギー薬としての常用量である20mg/dayをPTCA施行の翌朝から平均6ヵ月後の追跡造影時まで投与した。両群に共通した併用薬は、術後24時間のheparin点滴静注(200IU/kg/day)と、aspirin 81mg/day、亜硝酸薬、Ca拮抗薬に統一し、合併疾患に対する併用薬は抗アレルギー薬を除いて任意とした。なお、投与群の患者には再狭窄予防のために本薬剤を試用すること、およびその副作用については口頭で説明し承諾を得た。PTCA後の追跡冠動脈造影は原則として6ヵ月後に施行したが、狭心症が早期に出現した場合にはその時点で施行した。

病変の計測は定量的冠動脈造影法(quantitative coronary angiography: QCA)で行い、初期成功の基準は最終バルーンより数分後において20%以上の内腔拡大かつ残存狭窄度が50%未満であることとし、再

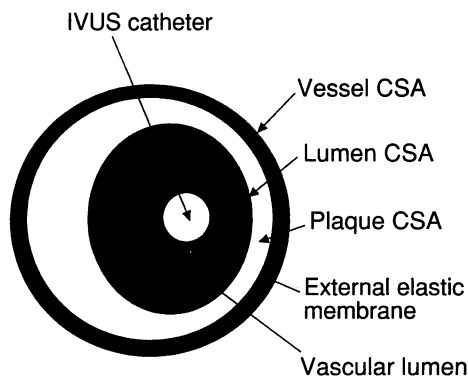


Fig. 1 Parameters of intravascular ultrasound (IVUS) measurements

Plaque CSA: vessel CSA - lumen CSA, % plaque CSA: plaque CSA/vessel CSA × 100%.
CSA = cross-sectional area.

狭窄の定義は遠隔期確認造影(平均6ヵ月)での狭窄度が50%以上とした。Boston-Scientific製(USA)3.5F, 30MHzのIVUSを用い、PTCA直後と追跡冠動脈造影時に冠動脈造影上の最小血管内腔径(minimal lumen diameter: MLD)の部位をマーカー付きガイドワイヤーを用いて観察した。定量的冠動脈超音波法(quantitative coronary ultrasound: QCU)による計測項目は下記の4項目とした。すなわち、1)血管内腔断面積(lumen cross-sectional area: lumen CSA), 2)血管断面積(vessel CSA), 3)vessel CSAとlumen CSAの差であるプラーク断面積(plaque CSA), 4)vessel CSAに対するplaque CSAの割合としたプラーク断面積(%plaque CSA)である(Fig. 1)。

上記パラメーターの術直後と遠隔期の値を両群間で比較検討した。統計学的処理はt検定および χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

術前登録された106例のうち、PTCA不成功や拡張不十分のため待機的冠動脈バイパス術もしくはステント留置となった6例、観察早期での服薬違反1例、および追跡造影未施行2例の計9例を脱落例として除外し、最終的に追跡造影を施行しえた97例110病変(投与群: 48例, 56病変, 対照群: 49例, 54病変)を検討対象とした。

1. 患者背景と標的病変背景

Table 1に両群の患者背景を示す。両群間において、

Table 1 Baseline clinical characteristics

	Pemirolast group (n=48)	Control group (n=49)	p value
Male sex (%)	81.3	79.6	NS
Age (mean ± SD, yr)	63.7 ± 7.7	62.7 ± 12.2	NS
Unstable angina (%)	85.4	81.6	NS
History of myocardial infarction (%)	20.8	18.4	NS
Hyperlipidemia (%)	47.9	53.1	NS
Hypertension (%)	62.5	53.1	NS
Current smoker (%)	56.3	55.1	NS
Obesity (%) * ¹	43.8	46.9	NS
Diabetes mellitus (%)	33.3	32.7	NS
Hyperuricemia (%)	22.9	18.4	NS
Concomitant drugs (%)			NS
Nitrates	87.5	85.7	
Antiplatelet agent * ²	95.8	98.0	
Calcium channel blockers	85.4	73.3	
β-blockers	35.4	40.5	
ACE inhibitors	18.8	14.3	
Antilipemic drugs * ³	29.2	20.0	
No. of target lesions per patient (%)			NS
1	68.8	69.4	
2	20.8	14.3	
3	2.1	4.1	
Mean ± SD	1.6 ± 0.7	1.4 ± 0.4	NS

%: percentage of patients. *¹ Body mass index ≥ 24. *² Aspirin 81 mg. *³ Pravastatin or simvastatin. ACE = angiotensin converting enzyme.

男女比, 年齢, 病型, 心筋梗塞の既往率, 各種冠危険因子の保有頻度, 患者当たりの標的病変数に有意差を認めなかった. なお併用薬としてのアンジオテンシン変換酵素阻害薬, hydroxymethylglutaryl-CoA還元酵素阻害薬 (pravastatin または simvastatin) および β 遮断薬があるが, 両群間に差異はなかった.

標的病変の背景を Table 2 に示す. 両群間において, 標的血管および梗塞責任病変の比較, American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 分類による病変形態別頻度⁷⁾, 病変長, 側副血行路の保有率に差異を認めなかった. なお, バルーン血管径比, 拡張回数, 最大拡張圧, 総拡張時間などの手技的背景も両群間で差異を認めなかった.

2. 冠動脈造影所見の解析データ

投与群, 対照群において, レファレンス径, 術前狭

Table 2 Baseline angiographic characteristics

	Pemirolast group (n=56)	Control group (n=54)	p value
Target vessel (%)			
LAD	41.1	37.0	NS
LCX	25.0	31.5	
RCA	33.9	31.5	
Collateral (+) (%)	19.6	18.5	NS
OMI-related site (%)	17.9	20.4	NS
ACC/AHA class (%)			NS
Type A	26.8	22.2	
Type B	73.2	77.8	
Lesion length (mean ± SD, mm)	7.7 ± 2.2	7.5 ± 2.2	NS
Lesion characteristics (%)			NS
Concentric	26.8	22.2	
Eccentric	73.2	77.8	
Major branch involved	23.2	22.2	
Irregularity	16.1	13.0	
Calcification	10.7	9.3	
Ulceration	5.4	3.7	

%: percentage of lesions.

LAD = left anterior descending artery; LCX = left circumflex artery; RCA = right coronary artery; OMI = old myocardial infarction; ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association.

窄度, 術前後のMLD, 術直後狭窄度, および術直後内腔獲得径 (acute gain = 術直後MLD - 術前MLD) は Table 3 に示すように, いずれも有意差を認めなかった. 一方, 追跡造影時での狭窄度はそれぞれ投与群で有意に低値であった. また, 追跡後MLDも投与群のほうが有意に大であった. すなわち, 遠隔期内腔損失径 (late loss = 術直後MLD - 遠隔期MLD) は投与群で有意に低値を示し, 最終内腔獲得径 (net gain = 遠隔期MLD - 術前MLD) も投与群で有意に高値を示した (Table 3).

3. 再狭窄率

患者再狭窄率は投与群 25.0%, 対照群 44.9% と, 投与群で有意に低率であった. 病変再狭窄率も 23.2% vs 44.4% と, 投与群で有意に低かった. ACC/AHA 分類による病変形態別にみると, タイプA病変の再狭窄率は投与群 13.3%, 対照群 33.3% であり, 有意差は認めなかったが, タイプB病変ではそれぞれ 26.8%,

Table 3 Results of quantitative angiographic analysis in the pemirolast group and control group

	Pemirolast group (n=56)	Control group (n=54)	p value
Reference diameter (mm)	2.78±0.64	2.83±0.54	NS
% diameter stenosis (%)			
Pre PTCA	72.6±9.6	73.2±9.4	NS
Post PTCA	20.2±8.2	21.8±8.5	NS
Follow-up	32.9±20.0	44.2±19.5	<0.001
Minimal lumen diameter (mm)			
Pre PTCA	0.75±0.28	0.77±0.34	NS
Post PTCA	2.17±0.51	2.11±0.42	NS
Follow-up	1.98±0.80	1.63±0.74	<0.01
Acute gain (mm)	1.43±0.50	1.33±0.40	NS
Late loss (mm)	0.20±0.61	0.45±0.55	<0.005
Net gain (mm)	1.23±0.78	0.87±0.67	<0.0005

Values are expressed as mean±SD.

Acute gain refers to the minimal lumen diameter (MLD) immediately after the procedure minus the diameter before the procedure. Late loss refers to the MLD immediately after the procedure minus the MLD at follow-up. Net gain refers to the MLD at follow-up minus the MLD before the procedure. PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty.

47.6%を示し、投与群で有意に低率であった(Fig. 2).

4. IVUSによる計測

術直後、遠隔期ともにIVUSを施行しえたのは、遠位部病変、屈曲蛇行血管、高度再狭窄などの理由で施行不可能な例があるため、投与群では56病変中31病変、対照群では54病変中30病変であった。再狭窄例での観察は両群ともにそれぞれ3例と少ないため、本研究ではIVUSを施行しえたQCA解析での非再狭窄例(投与群28例、28病変;対照群27例、27病変)のみを対象に両群を比較検討した。

患者・病変背景では両群間で有意差は認めなかった(Table 4)。両群における各パラメーターの推移をFigs. 3, 4に示す。1) Lumen CSAは両群間で、術直後と遠隔期において有意差を認めず(投与群vs対照群:術直後7.7±2.1 vs 7.1±2.1 mm², 遠隔期7.1±2.4 vs 6.7±2.6 mm²)、両群内においても有意な変化は認めなかった(Fig. 3)。2) Vessel CSAも両群間で、術直後と遠隔期において有意差を認めなかった(投与群vs対照群:術直後17.7±5.4 vs 17.7±3.6 mm², 遠隔期16.0±

3.8 vs 18.5±4.7 mm²)が、投与群においては術直後から遠隔期にかけて有意に縮小した(術直後17.7±5.4 mm², 遠隔期16.0±3.8 mm², $p < 0.05$; Fig. 3)。3) Plaque CSAは両群間で、術直後では有意差を認めなかったが、遠隔期では投与群で有意に小であった(8.9±2.3 vs 11.8±3.5 mm², $p < 0.005$)。また、投与群では術直後から遠隔期にかけて有意な変化は示さなかったが、対照群においては術直後から遠隔期にかけて有意に増大した(術直後9.9±3.0 mm², 遠隔期11.8±3.5 mm², $p < 0.05$; Fig. 4)。4) %plaque CSAも同様に両群間で、術直後では有意差を認めなかったが、遠隔期では投与群のほうがより小さくなった(56.0±9.0% vs 64.0±10.4%, $p < 0.005$)。また投与群では術直後から遠隔期にかけて有意な変化は示さなかったが、対照群では術直後から遠隔期にかけて拡大した(術直後57.9±11.0%, 遠隔期64.0±10.4%, $p < 0.05$; Fig. 4)。

5. Pemirolastの安全性の検討

投与群(48例)の観察期間中において、本剤に起因する随伴症状および身体的異常所見の発現はみられなかった。また臨床検査値でも、pemirolastに起因すると思われる異常値を示す症例はなかった。

考 案

当施設では、金井⁴⁾の基礎研究に続くOhsawaら⁶⁾の臨床応用(無作為対照比較試験)により、pemirolastのPTCA後再狭窄抑制作用を確認した。そして今回の検討でも再現性をもって本剤の再狭窄防止効果が確認された。しかし冠動脈造影では、血管内腔の径の変化のみしか観察出来ず、臨床レベルでの検討としてはおのずと限界がある。そこで今回、pemirolastのPTCA後再狭窄抑制作用が内膜増殖の抑制であることを明らかにするため、IVUSを用いることによって冠動脈造影では得られなかった内膜の変化や血管径の変化を観察し、下記の知見を得た。

1. Plaque CSAと%plaque CSAの変化

Plaque CSAは術直後より遠隔期において対照群で有意に増加したが、投与群では有意ではないが減少傾向を示した。%plaque CSAも同様に投与群では遠隔期において有意に増大したが、対照群では不変であった。これらの所見は本剤がPTCA後の新生内膜の増殖に対

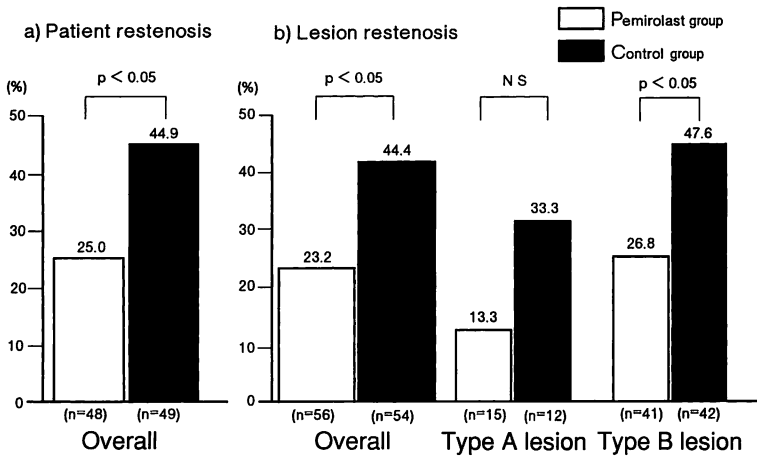


Fig. 2 Comparison of restenosis rates between the pemirolast and control groups

して抑制的に作用しているためと考えられ, pemirolastのPTCA後再狭窄予防のメカニズムは新生内膜増殖の抑制であることが示唆された。

2. 対照群における vessel CSA の変化

対照群での vessel CSA に関しては, 術直後より遠隔期において有意ではないが拡大傾向が認められた。これは血管リモデリングと考えられ, Glagovら⁸⁾の提唱する compensatory enlargement をみている可能性が示唆された。Mintzら⁹⁾はIVUSによりPTCA後の約22%に同様の現象を認めている。Nishiokaら¹⁰⁾も, IVUSにより生体において血管拡大を示す病変を認めている。

3. 投与群における vessel CSA の変化

投与群に関しては vessel CSA は有意に縮小し, 再狭窄までは至らないものの, PTCA後から慢性期にかけての血管全体の縮小(収縮)と考えられた。Mintzら⁹⁾, Di Marioら¹¹⁾, Lafontら¹²⁾は, PTCA後の再狭窄の機序として新生内膜の増殖よりもむしろ血管全体の狭小化が大きく関与していると報告しており, chronic recoil, geometric remodeling, shrinkage, pathologic remodeling, negative remodeling などと呼ばれている。動物実験モデルでも, PTCA後の内腔損失は血管リモデリングが主因であるという報告^{13,14)}がある。最近施行されたIVUSを用いた大規模臨床試験(SURE trial)¹⁵⁾とそれをまとめたKimuraら¹⁶⁾の報告により, 現時点ではPTCA後再狭窄の要因としては新生内膜増殖よりも血管縮小が主因であるとの考えが支配的である。し

Table 4 Baseline clinical and angiographic characteristics in patients without angiographic restenosis

	Pemirolast group (n=28)	Control group (n=27)	p value
Male/female	24/4	23/4	NS
Age (mean ± SD, yr)	61.7 ± 10.1	62.0 ± 10.0	NS
Diagnosis (%)			NS
Stable angina	60.7	74.1	
Unstable angina	39.3	25.9	
Prior myocardial infarction (%)	25.0	18.5	NS
Coronary risk factors (%)			NS
Hyperlipidemia	53.6	48.1	
Hypertension	53.6	40.7	
Current smoker	39.3	33.3	
Obesity*	25.0	33.3	
Diabetes mellitus	25.0	25.9	
Hyperuricemia	14.3	14.8	
Target vessel (%)			NS
LAD	39.3	44.4	
LCX	39.3	40.1	
RCA	21.4	14.8	
Lesion length (mm)	6.9 ± 3.4	6.5 ± 3.3	NS
Lesion characteristics (%)			NS
Concentric	25.0	33.3	
Eccentric	75.0	74.1	
Calcification	32.1	40.7	
Dissection	7.1	7.4	

* Body mass index ≥ 24.

Abbreviations as in Table 2.

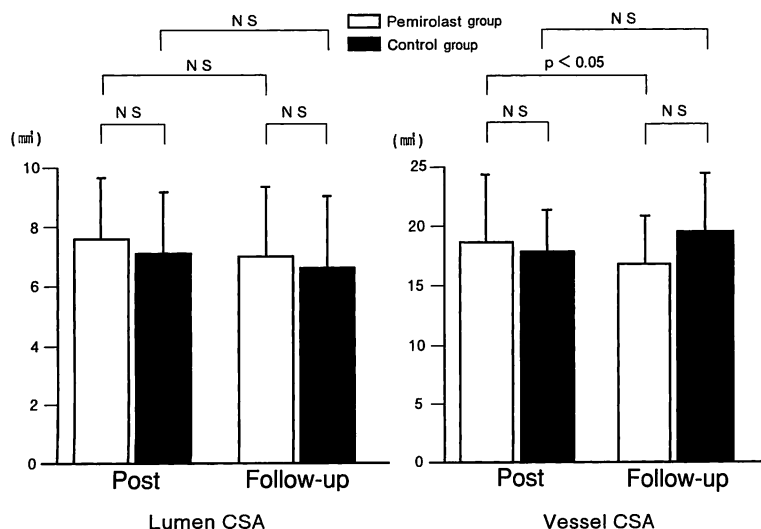


Fig. 3 Lumen CSA and vessel CSA in patients without angiographic restenosis
Abbreviation as in Fig. 1.

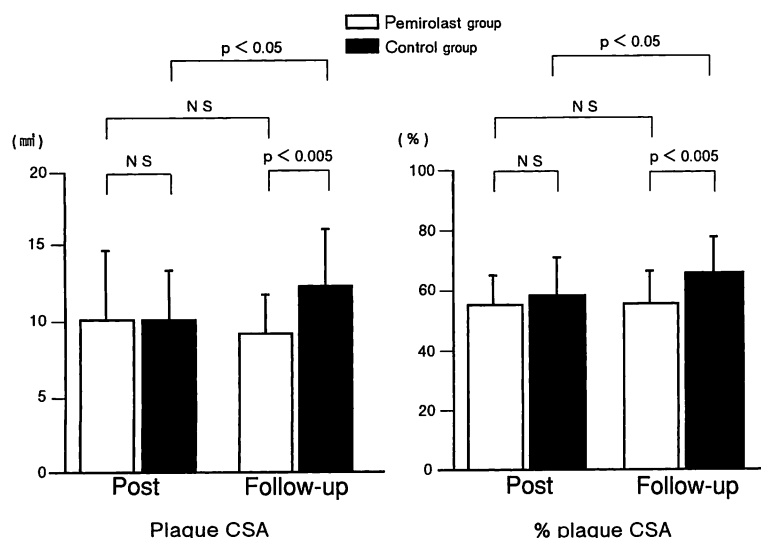


Fig. 4 Plaque CSA and % plaque CSA in patients without angiographic restenosis
Abbreviation as in Fig. 1.

かし延吉¹⁷⁾は、外膜の収縮も確かに再狭窄の一因ではあるが、現在再狭窄に関与する重要な因子が内膜増殖であることに変わりはないと述べている。また動物実験モデルでも内膜増殖が主因であるという報告¹⁸⁾がある。そして今回の検討で pemirolast 投与群が対照群より病変再狭窄率において、絶対値として約 20% (相対的には 50%) の減少を認めたことは、PTCA 後再狭窄の機序として新生内膜増殖も依然として重要な位置を占めていることを示唆するものである。今回の検討では再狭窄例が少数例であったため、その詳細な機序は不明である。ごく少数例ではあるが、IVUS で観察しえた再狭窄 6 病変のうち、対照群の 3 例中 1 例と投与群の 3 例中 2 例に chronic recoil とされる血管面

積の減少を認めた。

4. 本研究の限界: 問題点と今後の展望

再狭窄機序を IVUS により検討する上での限界は、冠動脈造影法のように全ての対象病変に対し IVUS の観察が可能とは限らないことである。今回の検討では、IVUS の追跡率が投与群 55.4% (31/56 例)、対照群 55.6% (30/54 例) とともに低率である。これは今回の検討では IVUS の施行が困難である屈曲・蛇行した末梢側の血管も含まれており、IVUS が施行可能な血管だけを対象にしていないためであり、再狭窄が高度な病変では IVUS の施行が物理的に困難であったことも要因となっている。最近、Palmaz-Schatz 冠動脈内ステ

ントがPTCAと比較して再狭窄率が低値であったという報告がなされた^{19,20)}。しかし、PTCAが施行可能な血管が全てステント挿入可能なわけではない。またステント使用の増加に伴いステント再狭窄が問題となってきた。その点、新生内膜の増殖が主因であるステント再狭窄に対して、本剤はより有用性があると考えられ、現在ステント植え込み例に対しても今回と同様の臨床試験を施行中である。しかし、インターベンションにおけるPTCAの位置付けはまだまだ重要であるが、pemirolast投与群の再狭窄例にchronic recoilが関与している例を認めたことより、内膜増殖の抑制のみでは再狭窄の予防という点では不十分であると思われる。現在、血管リモデリングの起こる機序²¹⁾には多くの説があり、詳細な機序の解明は今後の課題である。よって、今後PTCA施行時に発生する血管リモデリン

グ(特にchronic recoil)についての更なる検討が必要と思われる。

結 語

IVUSによる臨床的検討の結果、pemirolastによるPTCA後再狭窄抑制の機序は新生内膜増殖の抑制であることが示唆され、新たな課題となっているステント再狭窄の防止策として期待される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜った富岡玖夫教授、直接ご指導いただいた大沢秀文助教教授ならびに野池博文講師に深謝する。

なお、本論文の要旨の一部は第45回日本心臓病学会学術集会、第61回日本循環器学会学術集会にて発表した。

要 約

以前我々は、抗アレルギー薬のpemirolast potassiumが経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄を防止することを無作為比較対照試験により確認したが、その再狭窄抑制機序ははまだ明らかではない。今回、本薬剤のPTCA後の再狭窄抑制機序について、血管内エコー法を用いて臨床的に検討した。

1996年3月-1997年8月に施行した初回待機的PTCA成功106例のうち、ACC/AHA分類によるタイプC病変とグラフト狭窄を除外して無作為にpemirolast投与群と対照群に振り分けた。最終的な対象は、97例、110病変(追跡造影率98.0%)で、投与群(48例、56病変)、対照群(49例、54病変)である。再狭窄の定義は遠隔期確認造影(平均6ヵ月)での狭窄度が50%以上とした。PemirolastはPTCA後、翌朝より1日20mgを遠隔期まで投与した。定量的冠動脈超音波法により、血管内腔断面積、血管断面積、プラーク断面積、%プラーク断面積を求め、非再狭窄病変(投与群28病変、対照群27病変)のみを対象に、形成術直後から遠隔期における各指標の経緯を両群間で比較検討した。

両群間において患者背景、病変背景、併用薬の種類に差はなかった。病変再狭窄率は対照群の44.4%に対し、投与群では23.2%と有意に低率であった($p < 0.05$)。血管内エコー法による検討では、術直後、遠隔期ともに血管内腔断面積、血管断面積は、両群間で有意差は認めなかったが、プラーク断面積および%プラーク断面積は遠隔期において投与群で有意に小さくなった(投与群 8.9 ± 2.3 vs 対照群 11.8 ± 3.5 mm², $p < 0.005$, 投与群 $56.0 \pm 9.0\%$ vs 対照群 $64.0 \pm 10.4\%$, $p < 0.005$)。

Pemirolastの形成術後再狭窄予防作用は再現性をもって確認され、その機序は新生内膜増殖の抑制であると考えられた。よって、近年問題となっているステント再狭窄に対する本剤の有用性が期待される。

J Cardiol 1999; 33(2): 81-88

文献

- 1) Popma JJ, Califf RM, Topol EJ: Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1991; **84**: 1426-1436
- 2) Fujimiya H, Nakashima S, Miyata H, Nozawa Y: Effect of a novel antiallergic drug, pemirolast, on activation of rat peritoneal mast cells: Inhibition of exocytotic response and membrane phospholipid turnover. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; **96**: 62-67
- 3) Fujimiya H, Nakashima S, Kumada T, Nakamura Y, Miyata H, Nozawa Y: An antiallergic drug, pemirolast potassium, inhibits inositol 1, 4, 5-triphosphate production and Ca^{2+} mobilization in antigen-stimulated rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells. *Jpn J Allergol* 1994; **43**: 142-151
- 4) 金井正仁: 培養ラット血管平滑筋細胞の遊走と増殖におよぼす抗アレルギー薬 pemirolast の抑制効果. *動脈硬化* 1996; **23**: 707-713
- 5) Miyazawa N, Uemura K, Mizuno A, Kondo K, Nakashima M: Inhibitory effect of pemirolast, anti-allergic drug, on neointimal thickening after arterial injury in the rat. *Jpn J Pharmacol* 1996; **71** (Suppl I): I-233 (abstr)
- 6) Ohsawa H, Noike H, Kanai M, Yoshinuma M, Mineoka K, Hitsumoto T, Aoyagi K, Sakurai T, Sato S, Uchi T, Kawamura K, Tokuhiko K, Uchida Y, Tomioka H: Preventive effects of an antiallergic drug, pemirolast potassium, on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1998; **136**: 1081-1087
- 7) Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 529-545
- 8) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteritis. *N Engl J Med* 1987; **316**: 1371-1375
- 9) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wongs SC, Hong MK, Kovach JA, Leon MB: Arterial remodeling after coronary angioplasty: A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; **94**: 35-43
- 10) Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim C-J, Siegel RJ: Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: An in vivo intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1571-1576
- 11) Di Mario C, Gil R, Camenzind E, Ozaki Y, von Birgelen C, Umans V, de Jaegere P, de Feyter PJ, Roelandt JRTC, Serruys PW: Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 1995; **75**: 772-777
- 12) Lafont A, Guzman LA, Whitlow PL, Goormastic M, Cornhill JF, Chisolm GM: Restenosis after experimental angioplasty: Intimal, medial, and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res* 1995; **76**: 996-1002
- 13) Post MJ, Borst C, Kuntz RE: The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty: A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* 1994; **89**: 2816-2821
- 14) Andersen HR, Maeng M, Thorwest M, Falk E: Remodeling rather than neointimal formation explains luminal narrowing after deep vessel wall injury: Insights from a porcine coronary (re)stenosis model. *Circulation* 1996; **93**: 1716-1724
- 15) Kimura T, Kaburagi S, Tashima Y, Nobuyoshi M, Mintz GS, Popma JJ: Geometric remodeling and intimal regrowth as mechanism of restenosis: Observations from serial ultrasound analysis of restenosis (SURE) trial. *Circulation* 1995; **92** (Suppl I): I-76 (abstr)
- 16) Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M, Mintz GS, Popma JJ, Leon MB: Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation* 1997; **96**: 475-483
- 17) 延吉正清: PTCA 後の再狭窄: 自験例における臨床的考察. *血管と内皮* 1996; **6**: 11-22
- 18) Braden GA, Young TM, Utley L, Kutcher MA, Applegate RJ, Herrington DM: Fibro-intimal hyperplasia is the predominant mechanism of late lumen loss in symptomatic patients with coronary restenosis. *Circulation* 1995; **92** (Suppl I): I-148 (abstr)
- 19) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Heuvel P, Delcan J, Morel M, Benestent Study Group: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; **331**: 489-495
- 20) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S, Stent Restenosis Study Investigators: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; **331**: 496-501
- 21) Gibbons GH, Dzau VJ: The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1431-1438