

Braunwald分類 -B型の不安定狭心症に対する早期経皮的冠動脈形成術の臨床的意義

Clinical Significance of Early Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Braunwald -B Type Unstable Angina Pectoris

野崎 勝宏
中尾 浩一
堀内 賢二
笠貫 宏*
本田 喬

Katsuhiko NOZAKI, MD
Koichi NAKAO, MD
Kenji HORIUCHI, MD
Hiroshi KASANUKI, MD, FJCC*
Takashi HONDA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. To assess the efficacy of early invasive strategy for the treatment of Braunwald -B type unstable angina pectoris.

Methods. This study included 573 consecutive patients of whom 267 underwent percutaneous coronary intervention(PCI)(312 lesions). The patients were divided into two groups, 95 treated with the early invasive strategy of coronary angiography within 24 hr of admission(Group PCI-I)and the remaining 172 treated with the early conservative strategy of coronary angiography 24 hr after admission(Group PCI-C).

Results. No significant differences were noted in the baseline characteristics of the two groups except for ST segment elevation on electrocardiography at presentation, which occurred significantly less frequently in Group PCI-C(36.8% vs 8.1%, $p < 0.0001$). The initial success rate of percutaneous coronary intervention was sufficiently high in both groups(Group PCI-I: 96.9% vs Group PCI-C: 97.7%, NS). Acute myocardial infarction occurred in six patients of Group PCI-C(3.5%)because of the side branch occlusion. There was no in-hospital death or emergent coronary artery bypass grafting. During the 6-month follow-up, there were no significant differences in the death rates(2.1% vs 1.7%), the death or myocardial infarction rates(5.3% vs 5.8%)and the target lesion revascularization ratio(26.0% vs 25.7%)between Group PCI-I and Group PCI-C.

Conclusions. The clinical outcomes of the early invasive strategy for unstable angina pectoris were almost equivalent to those of the early conservative strategy, despite more frequent ST segmental elevation at admission in Group PCI-I. These findings suggest that the early invasive strategy for unstable angina pectoris may be acceptable even in the current Japanese clinical setting without the use of GP b/ a receptor antagonist, low molecular weight heparin or clopidogrel.

J Cardiol 2003 Jun; 4(6): 263 - 270

Key Words

■Unstable angina ■Angiography ■Angioplasty ■Prognosis

はじめに

不安定狭心症に対する早期の経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI)は、薬剤によ

り安定化された時期のPCIに比べて合併症率、再狭窄率が高いという報告がある¹⁻⁶⁾。しかし、第二世代ステントの登場でPCIの高い初期成功が報告されるようになり^{7,8)}、GP b/ a受容体拮抗薬やクロピドグレル

済生会熊本病院心臓血管センター 循環器科: 〒861-4193 熊本県熊本市近見5-3-1; *東京女子医科大学日本心臓血管研究所 循環器内科, 東京

Division of Cardiology, Cardiovascular Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, Kumamoto; * Department of Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University, Tokyo

Address for correspondence: NAKAO K, MD, Division of Cardiology, Cardiovascular Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, Chikami 5-3-1, Kumamoto, Kumamoto 861-4193

Manuscript received November 15, 2002; revised February 25, 2003; accepted March 18, 2003

Table 1 Baseline clinical characteristics

	Group I□ (n = 144) □	Group C□ (n = 429) □	p value
Age(yr, mean ± SD) □	68.4 ± 10.2□	69.5 ± 9.8 □	NS□
Sex(male/female) □	91/53□	257/172□	NS□
Hypertension□	97(67.4) □	306(71.3) □	NS□
Hypercholesterolemia□	41(28.5) □	136(31.7) □	NS□
Diabetes mellitus□	62(43.1) □	150(35.0) □	NS□
Current smoker□	48(33.3) □	113(26.3) □	NS□
Hemodialysis□	4(2.8) □	17(4.0) □	NS□
Prior myocardial infarction□	37(25.7) □	116(27.0) □	NS□
Prior CABG□	4(2.8) □	23(5.4) □	NS□
Documentation of ST segment elevation	48(33.3) □	37(8.6)	< 0.0001

() %□

Group I = invasive group; Group C = conservative group; CABG = coronary artery bypass grafting.

を併用した TACTICS-TIMI 18⁹⁾ や PCI-CURE¹⁰⁾ では急性冠症候群に対する早期 PCI の優位性が示された。また, American College of Cardiology/American Heart Association(ACC/AHA) の診療ガイドラインでは, 急性冠症候群に対するより早期の侵襲的治療を推奨する方向に勧告が改訂されている¹¹⁾。しかし, 我が国において不安定狭心症を対象とした大規模比較試験はなく, また上述の薬剤は認可されていないため, その治療戦略には依然として議論がある。

本研究では, 第二世代ステント登場後の不安定狭心症(Braunwald 分類 -B 型)²⁾ に対する治療戦略をその急性期および遠隔期予後の視点から後ろ向きに検討した。

対象と方法

1. 対象

1998 年 1 月 - 2001 年 3 月に当院に入院し不安定狭心症(Braunwald 分類 -B 型) と診断された連続 573 例を対象とした。

禁忌を除き, 全例にヘパリン 8,000 - 20,000 U/day の持続点滴が少なくとも 2 日間行われた。冠動脈造影施行例では手技前にヘパリン 2,000 - 3,000 U を動脈内投与し, 引き続き PCI を施行する際にはヘパリン 2,000 - 3,000 U を追加投与し, 術中の活性化全血凝固時間が 250 秒以上を維持するように随時ヘパリンを投与した。さらに PCI 後よりヘパリン 10,000 - 20,000 U/day を静脈内投与し, 少なくとも 2 日間以上持続した。全例

に術前もしくは術直後よりアスピリン 81 mg/day あるいは 100 mg/day を投与し, ステント挿入例にはチクロピジン 200 mg/day もしくはシロスタゾール 200 mg/day を少なくとも 1 ヶ月間投与した。

2. 方法

対象を入院後 24 時間以内に冠動脈造影を施行した早期侵襲的治療(early invasive strategy)群(I 群) と, 24 時間は薬剤安定化療法を選択した早期保存的治療(early conservative strategy)群(C 群) に分類し, 両群の患者背景, 入院時状況, 院内予後を比較検討した。また, 各群の PCI 施行例を PCI-I 群, PCI-C 群とし, 6 ヶ月後の慢性期予後を含めて比較検討した。PCI 施行後 6 ヶ月の時点において, 冠動脈造影を再施行した。再狭窄は残存狭窄度(%) が 50% 以上とした。冠動脈造影を再施行しなかった症例では, 外来カルテおよび電話連絡により死亡, 心筋梗塞, 再血行再建術, 入院を必要とする虚血イベントなどの有無を確認した。

各値は平均 ± 標準偏差で表した。連続変数の検定には対応のない t 検定, 名義変数の分割表に関しては²⁾ 検定を用いて行い, $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 不安定狭心症の全体像

1) 患者背景(Table 1)

573 例中 144 例(25.1%) は 24 時間以内に冠動脈造影が施行され, 残り 429 例(74.9%) が保存的に治療され

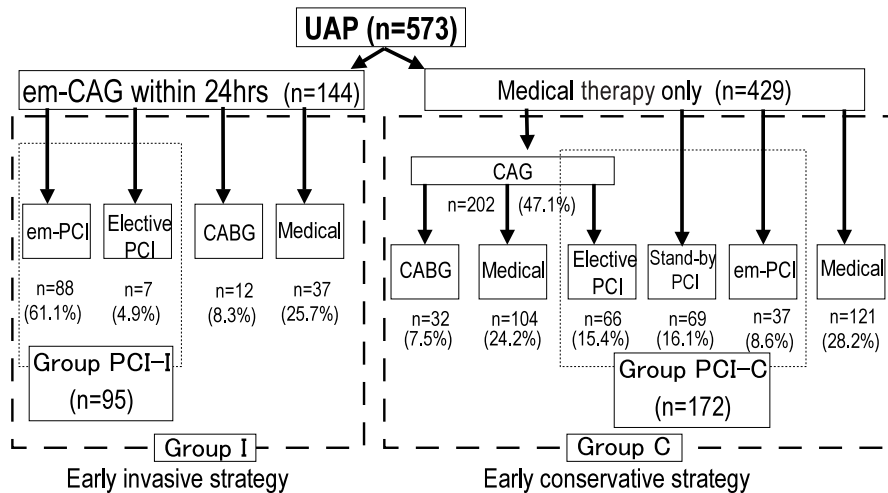


Fig. 1 Overview of the treatment protocol for unstable angina

UAP = unstable angina pectoris; em = emergency; CAG = coronary angiography; PCI = percutaneous coronary intervention. Other abbreviations as in Table 1.

た。両群間で平均年齢，性別，冠動脈危険因子，心筋梗塞の既往，冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting: CABG) の既往に有意差は認められなかった。I群で入院時に心電図上のST上昇が1/3の症例で認められており，C群に比べて有意に高率であった。時間外入院 (休診日入院 + 夜間入院) の割合は両群間で有意差はなかった。

2) 治療経過 (Fig. 1)

I群中の最終治療法は，薬剤単独治療が37例 (25.7%)，PCI施行が95例 (66.0%)，CABG施行が12例 (8.3%)であった。C群では，薬剤単独治療が225例 (52.4%)，PCI施行が172例 (40.1%)，CABG施行が32例 (7.5%)であった。C群中121例 (28.2%)は冠動脈造影を施行することなく退院となった。造影非施行の理由としては，主に主治医の判断が88例 (72.7%)，患者・家族の拒否が33例 (27.3%)であった。主治医の判断理由としては，冠動脈造影のリスクの観点から，1) 高齢31例 (35.2%)，2) 腎機能障害18例 (20.5%)，3) 痴呆や日常生活動作量が極端に低い13例 (14.8%)であり，冠動脈造影の必要性の観点からでは，4) 臨床徴候から冠攣縮性狭心症と診断された26例 (29.5%)，5) 運動負荷心電図や心筋シンチグラフィ検査で虚血所見が乏しい24例 (27.3%)であり，6) その他が9例 (10.2%)であった。

退院時，冠攣縮性狭心症と診断された例はI群14%，C群29%であり，C群で有意に高率 ($p < 0.001$)であった。

た。

3) 院内予後

退院時の死亡はI群で1例 (0.7%)，C群で7例 (1.6%)であったが，有意差はなかった。I群の死亡はCABG後の肺炎であった。C群では2例がPCI症例の肺炎，敗血症であり，3例がCABG後の敗血症，悪性リンパ腫，気管内出血であった。残る2例は高齢，慢性腎不全のため冠動脈造影を施行せず，薬物治療のみを行った症例で，死因はそれぞれ心不全と肺炎であった。

2. 初期治療戦略と経皮的冠動脈形成術の治療成績

初期治療戦略がPCIの結果に与える影響を検討するため，両群でPCIが選択された症例を抽出し，冠動脈造影所見および慢性期予後を検討した。

1) 患者背景 (Table 2)

I群中95例，98病変 (PCI-I群)，C群中172例，214病変 (PCI-C群)にPCIが施行された。両群で平均年齢，性別，冠危険因子に有意差は認められなかった。入院時ST上昇が認められた症例がPCI-I群で35例 (36.8%)あり，PCI-C群の14例 (8.1%)に比べて有意に高率であった。時間外緊急入院例の割合は両群間で有意差はなかった。

2) 経皮的冠動脈形成術のタイミングと冠動脈造影所見

PCI-I群中，88例 (92.6%)で24時間以内の冠動脈造影に引き続きただちにPCIが施行されたが，残りの7

Table 2 Baseline clinical characteristics of the patients treated with percutaneous coronary intervention

	Group PCI-I (n = 95)	Group PCI-C (n = 172)	p value
Age(yr, mean \pm SD)	68.9 \pm 9.9	68.8 \pm 9.8	NS
Sex(male/female)	58/37	112/60	NS
Hypertension	67(70.5)	139(80.8)	NS
Hypercholesterolemia	27(28.4)	64(37.2)	NS
Diabetes mellitus	43(45.3)	78(45.3)	NS
Current smoker	32(33.7)	41(23.8)	NS
Hemodialysis	2(2.1)	10(5.8)	NS
Prior myocardial infarction	23(24.2)	55(32.0)	NS
Prior CABG	3(3.2)	13(7.6)	NS
Documentation of ST segment elevation	35(36.8)	14(8.1)	< 0.0001

() %.

Abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

Table 3 Comparison of angiographic findings and treatments

	Group PCI-I (n = 95; 98 lesions)	Group PCI-C (n = 172; 214 lesions)	p value
Timing of PCI(hospital days, mean \pm SD)	1.5 \pm 2.5	6.9 \pm 6.6	< 0.0001
Target vessel			NS
Left anterior descending coronary artery	58(59.2)	96(44.9)	
Left circumflex coronary artery	14(14.3)	43(20.1)	
Right coronary artery	21(21.4)	73(34.1)	
Left main trunk	1(1.0)	1(0.5)	
Bypass graft	3(3.1)	1(0.5)	
Type B2/C lesion	56(57.1)	142(66.4)	NS
Number of diseased vessels			NS
One	42(42.9)	83(38.8)	
Two	32(32.7)	73(34.1)	
Three	24(24.5)	58(27.1)	
Intravenous thrombolysis	3(3.2)	1(0.6)	NS
Stent use	65(66.3)	134(62.6)	NS

() %.

Abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

例(7.4%)では薬剤による症状の安定化が選択された。この7例中はThrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 3度の血流が認められていた。このうち4例は時間外入院であり、2例は冠動脈の石灰化が著明のためロータブレーターによるPCIが適切と判断された。

PCI-C群中、薬剤抵抗性のために緊急PCIが37例に施行された(C群全体の8.6%、PCI-C群の21.5%)。

PCI施行時期は、PCI-I群で入院後1.5 \pm 2.5日、PCI-

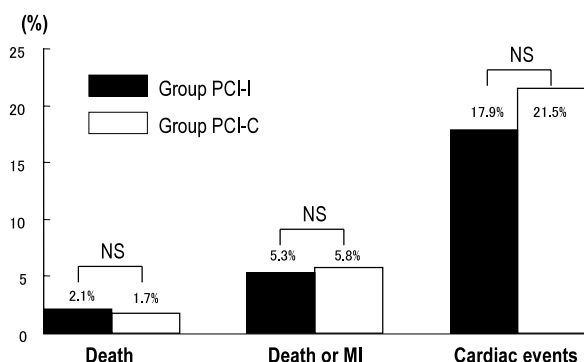
C群で6.9 \pm 6.6日であり、ステントはPCI-I群で66.3%に、PCI-C群で62.6%に使用された。冠動脈造影所見をTable 3に示した。標的病変の分布に有意差はなく、左主幹部病変に対するPCIはすべてバイパスや側副血行路により保護された左主幹部病変であった。タイプB2/C病変の頻度、病変枝数に有意差は認められなかった。

Table 4 Procedural outcome and clinical events

	Group PCI-I (n = 95; 98 lesions)	Group PCI-C (n = 172; 214 lesions)	p value
Initial success rate	95 (96.9)	207 (97.7)	NS
Adverse coronary events			
Death	0	0	NS
Emergent CABG	0	0	NS
Nonfatal myocardial infarction	0	6 (3.5)	NS
Subacute thrombosis	0	1 (0.6)	NS

() %.

Abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

**Fig. 2 Incidence of death, death or myocardial infarction, and re-admission due to cardiac events during 6 months follow-up in the patients treated with PCI by the early invasive strategy (PCI-I) or the early conservative strategy (PCI-C)**

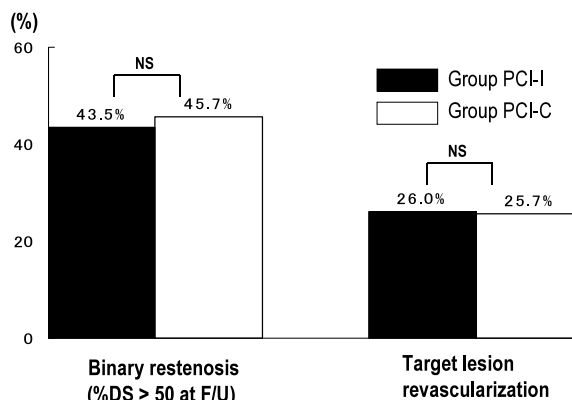
MI = myocardial infarction. Other abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

3) 初期成績および合併症

両群とも良好な初期成功(残存狭窄50%以下の拡張に成功)が得られ、死亡、緊急CABG症例は認められなかった。PCI-C群の6例に心筋梗塞(最大クレアチンキナーゼ値が正常上限の3倍以上)が合併したが、このうち5例がステント挿入による側枝閉塞のためであった(最大クレアチンキナーゼ値 856 ± 265 IU/l)。急性冠閉塞がPCI-C群で1例発生し、Q波心筋梗塞を発生した(最大クレアチンキナーゼ値 $5,807$ IU/l; Table 4)。

4) 院内予後と医療資源利用

院内死亡はPCI-I群ではなく、PCI-C群で2例(1.2%)に発生したが、有意差はなかった。PCI-C群の死亡例は肺炎、敗血症であり、心臓死はなかった。

**Fig. 3 Rates of binary restenosis and target lesion revascularization at 6 months after PCI in the early invasive strategy group (PCI-I) and the early conservative strategy group (PCI-C)**

%DS = percentage residual stenosis; F/U = follow-up. Other abbreviations as in Table 1, Fig. 1.

PCI-I群での入院期間は 14.2 ± 9.2 日、PCI-C群では 12.7 ± 7.1 日であり、両群間に有意差はなく、入院費用もPCI-I群で $1,993 \pm 725 (\times 10^3$ 円)、PCI-C群で $1,929 \pm 808 (\times 10^3$ 円)と、ほぼ同等であった。

5) 慢性期予後

6カ月後の追跡調査結果をFigs. 2, 3に示した。PCI-I群、PCI-C群の両群間で死亡、死亡または心筋梗塞、心事故による再入院の割合に有意差はなく、死因は脳血管疾患、敗血症であり、心臓死はなかった。両群の再狭窄率、再冠血行再建率に有意差は認められなかった。

考 察

不安定狭心症に対するPCIの初期成績は、安定狭心症に比べて心筋梗塞の発症や緊急CABG術などの合併症が多いとの報告^{3,5,13}がある。この視点から、可及的に薬物治療により活動性プラークを安定化させてから冠動脈造影検査を行い、その後にPCIを含めた治療を決定する戦略が強調されてきた。しかし、プラークの安定化を非侵襲的に確認する方法は確立されておらず、どの程度の薬物治療を行えば妥当であるかの理論的根拠は示されていない。また、薬物療法だけでは心筋梗塞への進展を予防できない重症狭心症が存在する事実もあり、いたずらに薬物治療で不安定狭心症の安定化を図ることは、急性心筋梗塞への進展への危険性が増すとの報告もある。野々木¹⁴⁾の報告では24%、

Morrisonら¹⁵⁾の報告では22%の症例が薬剤抵抗性の不安定狭心症であったと述べている。本研究でも、早期薬剤治療選択を選択したものの、薬剤抵抗性のため緊急PCIを施行した症例が37例であり、それはC群中の8.6%、PCI-C群中の21.5%であった。

最近では急性冠症候群の治療としての冠動脈ステント留置は急性期合併症を減少させる手段として広く普及してきており^{16,17)}、とくに第二世代ステントは柔軟性、血管追従性、放射状支持力が改良された。加えてアスピリンとチクロピジンもしくはシロスタゾール併用投与によるステント内血栓性閉塞の予防が確立され、より良好な初期成績が得られている¹⁸⁾。

そこで、本研究ではステント使用が一般的になった時期における不安定狭心症を、入院24時間以内に冠動脈造影を施行したI群と、入院後24時間は病状の安定化を試みたC群の2群を後ろ向きに検討した。

PCI-I群の初期成功率は96.9%と、PCI-C群の97.7%と比べても同等に高率であり、主要合併症はPCI-I群には認められなかった。また、慢性期予後についても死亡率は2.1%であったが、心臓死はなく、そのほか心筋梗塞3.2%、再血行再建術26.0%と早期保存的治療群やTIMI B試験、FRISC試験など海外の報告と比べても良好な結果が得られた^{3,5)}。しかし、慢性期再狭窄率が両群で43.5%、45.7%とやや高値であった。6ヵ月後のカテーテル検査施行率がそれぞれ64.9%、78.0%に止まったことが、見かけ上高値を示した一つの原因であったと考えられる。しかし、いわゆる活動性プラークにPCIを加えることが、高い再狭窄率に関与している可能性は否定できない。

入院期間の検討で、PCI-I群の入院期間が短縮しなかった理由として、PCI-I群には施術後クレアチンキナーゼ上昇が認められなかった症例でも、その病態から再開塞のリスクが高いと考慮され、軽症心筋梗塞に準じて安静度が拡大されたことによると思われた。また、保険請求ベースの入院費用はPCIの手技に関わるものが大部分であり、両群間に差はなかった。

当初保存的治療が選択された症例において、薬剤抵抗性のために緊急PCIを施行した症例は37例(21.5%)であった。これら37例とその他の早期保存的治療が行われ、その後にPCIが施行された症例と比較したが、患者背景、入院時ST上昇の頻度、入院時C反応性蛋白値、クレアチンキナーゼ値、クレアチンキナーゼ-

MB値には有意差がなかった。すなわち、入院時点において薬剤抵抗性で緊急冠動脈造影/PCIが必要になるか否かを判断することは、一般的臨床背景からは困難であった。しかし、TACTICS TIMI 18試験の分析でトロポニンIが短期予後を予測しうる独立した因子であることが報告され¹⁹⁾、OPUS-TIMI 16試験の分析^{20,21)}ではトロポニンI、C反応性蛋白、脳性Na利尿ペプチドが短期・長期の心血管イベントの危険度を層別化することができる因子であると報告された。短期予後と薬剤抵抗性とは同義ではないが、トロポニンI、トロポニンT、心筋型脂肪酸結合蛋白などを含めた調査をしていくことが初期の不安定狭心症の治療を決定するうえで重要な情報をもたらすと考えられ、当院でも現在前向きに調査が進行中である。

不安定狭心症(Braunwald分類 -B型)に対する積極的早期冠動脈造影は、引き続きPCIを誘導する要因ではあったが、その初期成功率は高く、慢性期予後も早期保存的治療群に比べて同等に良好であった。早期保存的治療法を選択した群では薬剤抵抗性のため緊急冠動脈造影/PCIを必要とした症例があり、その予測は困難であった。さらに早期冠動脈造影を選択された群に、一過性ST上昇を示す比較的重症の症例が多く含まれていたことを合わせて考慮すれば、いたずらに冠動脈造影施行の時期を延ばすことは避けるべきである。上述の結果は早期侵襲的治療の有用性を示唆すると考えられた。

本研究の限界と意義

本研究は診療録から後ろ向きに検討した結果である。したがって、個々の症例において治療選択の際の臨床判断根拠を明示するのが困難である。すなわち、1)それぞれの治療方法の選択は主治医に委ねられており、積極的冠動脈造影の割り付けは無作為化されていない。さらに、2)冠動脈造影に引き続きPCIを施行するか否かの判断が術者によりされたことが、結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。加えて、3)薬剤抵抗性の診断基準は原則として経静脈的薬剤投与によっても発作が生じるものとしたが、使用薬剤は厳密には規定されておらず、緊急冠動脈造影に踏み切るタイミングはそれぞれの主治医に任された。

一方で、本研究では期間内の不安定狭心症全症例が登録されており、無作為比較研究にみられる登録バイ

アスはなく、より現実的な母集団とその治療状況 (real world) を反映していると考えてよい。我が国の現状において不安定狭心症の院内予後が比較的良好であり、早期侵襲的治療群のPCI成功率が極めて高いことは注目に値する。

結 論

不安定狭心症 (Braunwald分類 -B型) に対する早期

積極的PCIの初期成功率は極めて高く、慢性期予後も早期保存的治療群と同様に良好であった。これは不安定狭心症の早期積極的治療が我が国の現状においても十分容認できることを示したものである。医療資源の効率的利用が求められる現代において、不安定狭心症例に対する早期侵襲的治療は入院期間を短縮しようとする動きに、一定の根拠を与えられた。

要 約

目的: 不安定狭心症における早期冠動脈形成術 (PCI) は、薬剤により安定化された時期のPCIに比べて、高い合併症率、再狭窄率の報告があるが、第二世代ステント導入後での検討は少ない。不安定狭心症 (Braunwald分類 -B) の診断で入院24時間以内に冠動脈造影を施行した早期侵襲的治療群 (I群) と、入院後24時間は薬剤安定化治療を選択した早期保存的治療群 (C群) の初期および遠隔期成績を比較検討した。

方 法: 対象は1998年1月 - 2001年3月に当院に入院した不安定狭心症 (Braunwald分類 -B) 連続573例である。I群144例とC群429例との間で、患者背景、入院時状況、院内予後を比較検討した。また、両群でのPCI施行症例 [PCI-I群 (95例) vs PCI-C群 (172例)] について、慢性期予後を含め比較検討した。

結 果: 入院時ST上昇例がI群で有意に多かった (36.8% vs 8.1%, $p < 0.001$)。PCI施行率はI群で66.0%、C群で40.1%、CABG施行率はI群で8.3%、C群で7.5%であった。I群で入院当日にPCIが施行された症例は88例 (61.1%) であり、PCI施行は入院後PCI-I群で平均 1.5 ± 2.5 日、PCI-C群で平均 6.9 ± 6.6 日であった。両群で良好なPCIの初期成功率 (PCI-I群96.9% vs PCI-C群97.7%) が得られた。PCI-C群での薬剤抵抗性による緊急PCI例は21.5%であった。両群での在院日数 (14.2 ± 9.2 vs 12.7 ± 7.1) に差はなかった。PCIに伴う心筋梗塞合併をPCI-C群6例 (3.5%) に認めた。6ヵ月後の死亡率 (2.1% vs 1.7%)、死亡または心筋梗塞発症率 (5.3% vs 5.8%) はPCI-I群とPCI-C群間に差はなく、再狭窄率 (43.5% vs 45.7%)、再冠血行再建率 (26.0% vs 25.7%) もいずれも両群間に有意差はなかった。

結 論: 不安定狭心症に対する早期冠動脈造影は高率に早期PCIを誘導したが、その成功率は極めて高く、慢性期予後も早期保存的PCIと同様に良好であった。この結果は、不安定狭心症に対する早期積極的PCIの妥当性を示したものである。

J Cardiol 2003 Jun; 41(6): 263 - 270

文 献

- 1) de Feyter PJ, Suryapranata H, Serruys PW, Beatt K, van Domburg R, van den Brand M, Tijssen JJ, Azar AJ, Hugenholtz PG: Coronary angioplasty for unstable angina: Immediate and late results in 200 consecutive patients with identification of risk factors for unfavorable early and late outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 324 - 333
- 2) Hermans WR, Foley DP, Rensing BJ, Serruys PW, on behalf of the Multicenter European Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) study group: Morphologic changes during follow-up after successful percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty: Quantitative angiographic analysis in 778 lesions: Further evidence for the restenosis paradox. *Am Heart J* 1994; **127**: 483 - 494
- 3) The TIMI - B Investigators: Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI - B trial. *Circulation* 1994; **89**: 1545 - 1556
- 4) Williams DO, Braunwald E, Thompson B, Sharaf BL, Buller CE, Knatterud GL, for the TIMI - B Investigators: Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction:

- Observations from the TIMI B Trial. *Circulation* 1996; **94**: 2749 - 2755
- 5) FRagmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC) Investigators: Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC prospective randomised multicenter study. *Lancet* 1999; **354**: 708 - 715
 - 6) The PURSUIT Trial Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein b/ a with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; **339**: 436 - 443
 - 7) Saito S, Hosokawa FG, Kim K, Tanaka S, Miyake S: Primary stent implantation without coumadin in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 74 - 81
 - 8) Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Morice MC, Costantini C, St Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Stent Pilot Trial Investigators: Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: In-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 23 - 30
 - 9) Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E, for the TACTICS 18 Investigators: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein b/ a inhibitor tirofiban (TACTICS-TIMI 18). *N Engl J Med* 2001; **344**: 1879 - 1887
 - 10) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; **358**: 527 - 533
 - 11) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Swith SC Jr: ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002; **106**: 1893 - 1900
 - 12) Braunwald E: Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; **80**: 410 - 414
 - 13) Myler RK, Shaw RE, Stertzer SH, Bashour TT, Ryan C, Hecht HS, Cumberland DC: Unstable angina and coronary angioplasty. *Circulation* 1990; **82** (Suppl): 88 - 95
 - 14) 野々木 宏: 不安定狭心症に対する治療. *日内会誌* 2000; **89**: 68 - 73
 - 15) Morrison DA, Sacks J, Grover F, Hammermeister KE: Effectiveness of percutaneous transluminal coronary angioplasty for patients with medically refractory rest angina pectoris and high risk of adverse outcomes with coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1995; **75**: 237 - 240
 - 16) 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, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA, for the 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
 - 17) 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, Shakhovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldbergs, for the 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
 - 18) Almagor Y, Feld S, Kiemeneij F, Serruys PW, Morice MC, Colombo A, Macaya C, Guernonprez JL, Marco J, Erbel R, Penn IM, Bonan R, Leon MB: First international new intravascular rigid-flex endvascular stent study (FINESS): Clinical and angiographic results after elective and urgent stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 847 - 854
 - 19) Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E, for the TACTICS 18 Investigators: Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: Results from a randomized trial. *JAMA* 2001; **286**: 2405 - 2412
 - 20) Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, Lopez-Sendon J, Toman J, Charlesworth A, Anders RJ, Alexander JC, Skene A, Braunwald E, for the OPUS-TIMI 16 Investigators: Oral glycoprotein b/ a inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trials. *Circulation* 2000; **102**: 149 - 156
 - 21) Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E: Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; **105**: 1760 - 1763