

経皮的冠動脈ステント留置術施行後の再狭窄に影響を及ぼす臨床的因子の検討

佐藤(朝増)沙智子,^{a,b} 三田充男,^{*,b} 小川竜一,^b 井坂真人,^a 齋藤政樹^b

Analysis of Clinical Factors that Influence Re-stenosis after Percutaneous Coronary Stenting

Sachiko ASAMASU-SATO,^{a,b} Mitsuo MITA,^{*,b} Ryuichi OGAWA,^b
Mahito ISAKA,^a and Masaki SAITO^b^aDepartment of Pharmacy, Hiratsuka City Hospital, 1-19-1 Minamihara, Hiratsuka City 254-0065, Japan and^bCourse of Clinical Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Science, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan

(Received January 5, 2007; Accepted May 21, 2007)

Evidence has recently been accumulating that a sirolimus-eluting stent (DES) is superior to a bare-metal stent (BMS) in preventing restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI), and an increasing number of Japanese hospitals have been adopting DES. We conducted a retrospective study to identify clinical factors that influence the risk of restenosis after PCI, including stent types, by analyzing the data of 49 continuous patients who received PCI and follow-up coronary angiography in Hiratsuka City Hospital between March, 2004 and March, 2005. Age, sex, body mass index, smoking, complications, clinical diagnosis before PCI, the site and number of stenoses, implanted stent type (BMS or DES), the number of stents used, maximum inflating pressure and withdrawal of ticlopidine due to its adverse drug reactions were chosen as potential factors that may influence the risk of restenosis, and the correlation between these factors and restenosis was tested by Student's *t*-test or *chi*-square test. Coronary restenosis developed in 10 out of 49 patients, and factors having significant correlation with restenosis were age (73 ± 7 in the restenosis group (R) and 64 ± 12 in the non-restenosis group (N) ($p < 0.05$)) and the type of stent (DES used in only one of 10 cases in R whereas in 24 of 39 in N ($p < 0.001$)). Multivariate analysis showed older age (odds ratio (OR): 1.200 (95% CI: 1.038–2.823)) and the use of DES are independent predictors for restenosis (OR: 0.015 (95% CI: 0.001–0.249)). Our study further supports the efficacy of DES in PCI, but its long-term outcome is yet to be confirmed.

Key words—stent; percutaneous transluminal coronary angioplasty; coronary restenosis; ticlopidine; retrospective study

緒 言

経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) は、狭心症や心筋梗塞により狭窄・閉塞した冠動脈病変に対して、経皮的にカテーテルを挿入して病変部を拡張することにより血行を再建する治療法の総称であり、1977年に開始されて以来、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患の治療法として薬物療法と合わせて広く普及している。¹⁾ PCIにおける血行再建方法には大きく分けてバルーンの拡張のみによる方法とバルーンによる拡張後に冠動脈ステントを留置して持続的に病変部を拡張する方法が存在し、近年では後者のステン

ト留置術が長期的な再狭窄率の観点から広く用いられている。しかし、冠動脈ステント留置術を施行する際に生じる病変部の亀裂が原因で亀裂部位に血小板が付着・凝集して起こるとされる急性冠閉塞、術後2週間程度の期間にステント留置部位に血栓が付着し血管が閉塞してしまう現象である亜急性血栓性閉塞 (subacute thrombosis: SAT)、及び多くが6ヵ月以内に起こる拡張部位の再狭窄は冠動脈ステント留置後の患者管理において臨床的に重大な課題である。今日ではステント留置後の抗血小板・抗凝固療法が確立され、急性冠閉塞の問題はほぼ解決されており、また病変の形状にあわせたステントを選択することができるようになったことから、SATも減少傾向にある。そこで、長期に渡るステント内の再狭窄をいかに減らしていくかが現在における虚血性心疾患の大きな課題の1つとなっている。

^a平塚市民病院薬局, ^b明治薬科大学大学院臨床薬学専攻

e-mail: mitsuom@my-pharm.ac.jp

Hoffmannらは慢性期のステント内狭窄は新生内膜の増殖（平滑筋細胞増殖と細胞外マトリックスの増生）により起こり、新生内膜は金属ステント（bare metal stent: BMS）の中心部からステント長を超えて分布することを報告している。²⁾このようなステント内の新生内膜増殖を抑制するため、新生内膜の増殖抑制作用を有する薬剤をBMS表面にコーティングした薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent: DES）が開発され、BMSと比べて低い再狭窄率が得られている。³⁾PCI後の再狭窄には、血管傷害から始まる血栓形成、炎症、内皮傷害、血管平滑筋細胞の遊走と増殖といった多彩な因子が関与しているため、⁴⁾それぞれの因子をターゲットにした薬剤のDESへの応用が試みられている。現在、欧米で臨床に使用されているDESにはシロリムス溶出ステント（CYPHER[®], Cordis Corporation）とパクリタキセル溶出ステント（TAXUS[®], Boston Scientific Corporation）があり、わが国においては2004年8月にCYPHER[®]が保険適用となり、積極的に使用されている。シロリムス（ラパマイシン）は免疫抑制薬として世界各国で使用されており、Tリンパ球のFK506結合タンパク-12（FKBP12）及びFKBP12-ラパマイシン関連タンパク（FRAP）のFKBP12-ラパマイシン結合（FRB）領域の両方に結合することで転写を調節し、血管傷害後の炎症反応を抑制し、新生内膜増殖を抑制することで奏功すると考えられている。⁵⁾欧米におけるDESを用いた大規模臨床試験では従来のBMSと比べて再狭窄予防効果が有意に高いことが示されており、⁶⁻⁹⁾このことは最近報告された海外のメタアナリシス¹⁰⁾からも強く証明されている。しかしながら、このDESの優れた再狭窄予防効果の一方で、DESを使用することに起因する遅発性血栓症が懸念される症例も報告されている。¹¹⁾

ステント内狭窄の予測因子及び危険因子については現在までに様々な研究が報告されており、糖尿病、¹²⁻¹⁵⁾ 高血圧、^{13,15-17)} 末梢血管障害、¹⁵⁾ 狭心症¹⁷⁾の既往や、ステント長、^{13,18)} 血管径、^{13,18)} 病変数¹²⁾の増加によってステント留置後のステント内狭窄のリスクが高まることが示されている。しかし、これらすべての因子は同時に検討されておらず、加えて、その多くは欧米の白人患者を対象としたものであり、日本人を対象としたステント留置後のステント

内再狭窄に影響する因子について検討した研究は限られており、筆者らが知る範囲では2報の研究があるのみである。^{19,20)}これらはDESの使用成績がBMSのそれに優れるとしているが、検討症例数は限られており、さらなる検討の余地が残されている。そこで本研究では、冠動脈ステント留置術を施行した患者を対象にカルテ調査を行うことにより、日本人においてステント内再狭窄に影響を及ぼす臨床的因子について検討した。

方 法

1. 対象患者 平塚市民病院の冠血管撮影室において作成している冠動脈インターベンション施行患者リストを用い、2004年3月から2005年3月の間に冠動脈ステント留置術が施行された患者のうち、ステント留置後6ヵ月前後にフォローアップの冠動脈造影検査が行われている連続した患者49名を対象とした。なお、本研究はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、倫理的に十分配慮された条件下に実施された。また、患者のプライバシーの保護には十分配慮し、患者氏名などの個人情報についても特定できない条件下で行った。

2. 調査方法 カルテより、年齢、性別、体格指数（body mass index: BMI）、喫煙歴、冠動脈疾患の家族歴、合併症（耐糖能異常、高血圧、脂質異常症）の有無、ステント留置前の診断名、冠動脈狭窄部位（右冠動脈 [right coronary artery: RCA]、左前下降枝 [left anterior descending coronary artery: LAD]、左回旋枝 [left circumflex coronary artery: LCX]）、冠動脈病変の数、留置したステントの種類（BMS又はDES）、一病変当たり用いたステント本数、ステント留置時の拡張最大加圧、ステント留置後6ヵ月前後に行われた冠動脈造影検査における狭窄率、及び副作用によるチクロピジン塩酸塩中止の有無の各項目についてレトロスペクティブに調査した。なお、耐糖能異常、高血圧、脂質異常症の有無はステント留置術施行時の臨床検査値を基に判定し、耐糖能異常は随時血糖200 mg/dl以上又はHbA_{1c} 5.8%以上、高血圧は降圧薬服用の有無にかかわらず血圧140/90 mmHg以上と定義した。また、各種高脂血症治療薬服用の有無にかかわらずLDLコレステロール値100 mg/dl以上、HDLコレステロール値40 mg/dl未満、及び中性脂肪値150

mg/dl 以上のうち、いずれか 1 つ以上を満たす場合をいずれも心血管イベント発症に対して危険度の高い患者とし、総称して脂質異常症と定義した。

3. 再狭窄の有無の評価 冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン²¹⁾に基づき、ステント留置後 6 ヶ月前後に行われた冠動脈造影検査の結果より、ステント留置部位の狭窄率が 50% 以上であった症例を「再狭窄あり」、50% 未満の症例を「再狭窄なし」と判定した。

4. 統計解析 患者背景の二群比較にはスチューデントの *t* 検定 (若しくはマン-ホイットニーの *U* 検定) 又は χ^2 検定 (若しくはフィッシャーの直接確率計算法) を用いた。また、多変量解析は再狭窄の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析により行い、説明変数には単変量解析にて $p < 0.10$ 未満の因子を採用した。統計解析には Stat View® 日本語版 (version 5.0, HULINKS) を用い、 $p < 0.05$ の場合を統計学的に有意差ありと判定した。データは平均値 ± 標準偏差 (standard deviation; SD) [レンジ] で示した。

結 果

1. 対象患者 調査対象期間にステント留置術が施行され、6 ヶ月前後の造影検査が行われていた 49 名の対象患者の特徴を Table 1 に示す。対象患者の平均年齢は 66 ± 11 [31–84] 歳であり、ステント留置術施行時点で耐糖能異常、高血圧及び脂質異常症を治療中の患者はそれぞれ 29%、53% 及び 78

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients in Present Study ($n=49$)

Characteristics	Means ± SD [range] or number of patients (%)
Age at coronary stenting (years)	66 ± 11 [31–84]
Body mass index (kg/m ²)	25 ± 3 [17–30]
Male sex (%)	84 (41)
Current smoking (%)	23 (47)
Family history of CVD (%)	6 (12)
Diabetes mellitus (%)	14 (29)
Hypertension (%)	26 (53)
Dyslipidemia (%)	38 (78)
Past history of myocardial infarction (%)	25 (51)
Past history of angina pectoris (%)	24 (49)

Abbreviations: SD: standard deviation, CVD: cardiovascular disease.

% であった。また、対象患者の約半数は、過去に心筋梗塞や狭心症を罹患している患者であった。ステント留置後から造影検査を行うまでの平均フォローアップ期間は 210 ± 58 [92–393] 日であり、すべての症例において、抗血小板療法としてアスピリン 100 mg/日がステント留置後から投与開始されていた。チクロピジン塩酸塩 200 mg/日の併用は BMS 留置患者 1 名を除いてすべての患者で行われていたが、留置したステントの種類によりその投与期間は異なり、BMS では平均 127 ± 87 [6–283] 日、DES では平均 228 ± 81 [44–393] 日であった。BMS 留置患者のうちチクロピジン塩酸塩の投与が行われなかった 1 名は留置後からシロスタゾールが投与されていた。

2. 再狭窄群と非再狭窄群の背景比較 再狭窄群と非再狭窄群の背景を比較した結果を Table 2 に

Table 2. Characteristics of Patients and Quantitative Coronary Angiography

Characteristics	Restenosis ($n=10$)	No restenosis ($n=39$)	<i>p</i> value
Age (years) ^{a)}	73 ± 7	64 ± 12	0.050
Male sex (%)	9 (90)	32 (82)	0.346
Body mass index (kg/m ²) ^{a)}	23 ± 2	25 ± 3	0.266
Current smoking (%)	5 (50)	18 (46)	0.852
Family history of CVD (%)	1 (10)	5 (13)	0.891
Diabetes mellitus (%)	1 (10)	13 (34)	0.259
Hypertension (%)	7 (70)	19 (49)	0.303
Dyslipidemia (%)	6 (60)	32 (82)	0.286
Clinical diagnosis before PCI			
Myocardial infarction (%)	7 (70)	18 (46)	0.178
Angina pectoris (%)	3 (30)	21 (54)	0.178
Targeted coronary artery			
RCA (%)	1 (10)	10 (26)	0.290
LAD (%)	6 (60)	23 (59)	0.953
LCX (%)	3 (30)	7 (18)	0.399
Number of stenosis ^{a)}	4 ± 2	4 ± 2	0.589
Implanted stent type			
BMS/DES	9/1	15/24	0.004
Number of indwelling stents ^{a,b)}	1 ± 0	1 ± 0	0.177
Maximal inflating pressure (atm) ^{a)}	14 ± 4	15 ± 4	0.231
Withdrawal of ticlopidine (%)	5 (50)	7 (18)	0.121

^{a)} Data represent means ± S.D., ^{b)} Number of stents/Number of stenosis. Abbreviations: CVD: cardiovascular disease, PCI: percutaneous coronary intervention, RCA: right coronary artery, LAD: left anterior descending coronary artery, LCX: left circumflex coronary artery, BMS: bare-metal stent, DES: drug-eluting stent (*i.e.*, sirolimus-eluting stent), SD: standard deviation.

示す。調査対象となった全患者 49 例のうち、6 ヶ月前後のフォローアップ期間で狭窄率 50%以上の再狭窄を認めた患者は 10 例 (20%)、認めなかった患者は 39 例 (80%) であった。患者背景、病変部位、治療法の各因子について二群間の比較を行った結果、再狭窄群では非再狭窄群と比べて平均年齢が有意に高い傾向にあり (73±7 対 64±12 歳: $p=0.050$)、DES の使用症例が有意に少なかった (1/10 [10%] 対 24/39 [62%]: $p=0.004$)。しかしながら、従来から再狭窄の危険因子と報告されている高血圧 ($p=0.303$)、耐糖能異常 ($p=0.259$)、脂質異常症 ($p=0.286$)、心筋梗塞の既往 ($p=0.178$) 及び狭心症の既往 ($p=0.178$) について統計学的な有意差は認められなかった。また、副作用のためチクロピジン塩酸塩の投与中止を余儀なくされた患者の割合も、両群で有意な差を認めなかった ($p=0.121$)。

3. 再狭窄に関与する臨床的諸因子の検討 単変量解析の結果から、 $p<0.10$ であった因子として年齢及びステントの種類が認められ、これらの因子間には有意な関連性を認めなかったことから、これら 2 つの因子を説明変数として組み込んだ多変量解析の結果を Table 3 に示す。多変量解析の結果、ステント留置時の年齢及び DES の使用が再狭窄リスクに与えるオッズ比とその 95% 信頼区間 (confidence interval; CI) は、それぞれ 1.200 [95% CI: 1.038–2.823]、0.015 [95% CI: 0.001–0.249] と計算された。このことより、ステント留置後の再狭窄のリスクは、ステント留置術施行時の年齢が 1 歳高齢である毎に平均的に 1.2 倍 (5 歳高齢で約 2.5 倍) 高まり、また DES は BMS に比べて再狭窄のリスクを平均的に 0.015 倍 (約 70 分の 1) まで低下させることが示された。なお、これら 2 要因間においては明らかな交互作用は認められず、独立した危険因子であった (data not shown)。

Table 3. Result of Multivariate Analysis in Relation to Restenosis after Coronary Stenting

	Regression coefficient	Adjusted OR	95% CI	<i>p</i> value
Age (per year)	0.182	1.200	[1.038–2.823]	0.014
Use of DES	−4.185	0.015	[0.001–0.249]	0.003

Abbreviations: OR: odds ratio, CI: confidence interval, DES: drug-eluting stent (i.e., sirolimus-eluting stent).

考 察

ステント内狭窄に影響を及ぼす因子については様々な研究がなされており、糖尿病、¹²⁻¹⁵⁾ 高血圧、^{13,15-17)} 末梢血管障害、¹⁵⁾ 狭心症、¹⁷⁾ ステント長及び血管径、^{13,18)} 病変数¹²⁾などがリスク因子として挙げられている。今回のカルテ調査の結果では、ステント留置後の再狭窄に影響を与える因子として、年齢とステントの種類が示唆され、再狭窄のリスクは 5 歳高齢で約 2.5 倍となり、また DES は BMS に比べて再狭窄のリスクを約 1/70 に低下させることが示された。

ステントの種類については、欧米人を対象とした海外の臨床試験のメタ解析の結果において、DES を用いることによって有害イベントや再狭窄のリスクが大幅に低下 (相対リスク減少=75–92%) することが示されており、¹⁰⁾ 今回のわれわれの結果 (DES の使用により再狭窄リスクが約 70 分の 1 へ低下; Table 3) は DES による再狭窄リスクの低下が日本人において日常診療下の条件でも同様に認められることを示している。この結論の確かさは、本研究のサンプルサイズにおける DES 使用率についての検出力が 90% 以上であることから支持される。また、BMS を留置した患者では 10–53% の患者において再狭窄が生じることが報告されているが、^{3,10)} 今回の調査結果においても BMS を留置した患者では 38% に再狭窄がみられており (Table 2)、われわれの対象患者が再狭窄のリスクという観点ではこれまでの報告と同様の集団であったことが推測される。ステント留置 1 年後においても血栓症などのイベント発症率は DES の方が低いという報告²²⁾はあるものの、今回のカルテ調査では患者追跡期間の平均が 7 ヶ月程度であったことより、今後は長期予後や有害事象の発生の有無についても検討を加えていく必要があると考える。

ステント内再狭窄に影響を与えると考えられている因子のうち、特に糖尿病は比較的多くの研究で再狭窄のリスク因子として挙げられている。再狭窄率は非糖尿病患者と比較して糖尿病患者において高いことが示されており、^{12,14,15,23)} Takagi らは新生内膜増殖に高インスリン血症が関与していること、及び年齢が糖尿病患者における再狭窄の発生に大きく影響していることを報告している。²⁴⁾ また、最近のメタ

解析によっても糖尿病患者，特にインスリン投与患者における再狭窄のリスクが増加していることが示されている。²⁵⁾ 今回のカルテ調査では耐糖能異常の有無にかかわらず DES の使用が再狭窄率を有意に低下させることについては示唆されたが，耐糖能異常を合併している患者で有意に再狭窄率が増加する傾向は認めず (Table 2)，今後症例を蓄積し，耐糖能異常ではなく糖尿病としての確定診断下における検討を行うこと，及び糖尿病の治療法 (インスリン療法施行の有無) を考慮した上で DES の使用及び年齢で調整した検討が必要であろう。

PCI 後の新生内膜増殖と組織損傷の程度には相関があり，ステント留置後拡張バルーン径と拡張圧を大きくすると内膜増殖が増加することが報告されている。²⁾ しかしながら，今回の結果において拡張圧は再狭窄の予測因子とはならないという結果が得られた。また，Kasaoka ら¹⁸⁾ はステント長が長く，血管径が小さく，最終ステント内腔面積が小さいものがステント内再狭窄の予測因子となることを報告しているが，今回のカルテ調査ではステントの長さ及びステント径を調査しておらず，この点についても今後の検討課題として残されている。

年齢，BMI，性別，高コレステロール血症及び喫煙は再狭窄に影響を与えないことが示唆されている。¹⁵⁾ しかし一方では，再狭窄率は年齢の増加にしたがって増加すること^{25,26)} も報告されている。今回の結果では，年齢は再狭窄率発生のリスク因子として挙げられることが示されたが，この違いは，調査した患者の年齢の幅にも左右されるかもしれない。年齢が再狭窄に影響する詳細な機序については不明であるが，今回の調査対象患者の年齢は 31-84 歳と年齢分布が広いため，年齢による再狭窄リスクの増加が検出されたものと考えられる。ただし，本研究のサンプルサイズでは年齢の相違についての検出力は約 60% であり，今回の研究条件における結論の再現性は低い可能性も考えられる。よって，加齢が再狭窄に影響するか否かの結論を導くためには，広域の年齢分布において，より多くの症例を対象とした検討を行う必要がある。また，Watanabe らは血管形成術を受けた患者において，ステントの留置の有無にかかわらず女性の方が男性と比べて約 2 倍死亡率が高いことを報告²⁷⁾ しており，他の研究からも再狭窄には性差が存在していると報告されてい

る。²⁵⁾ しかしながら，これらは女性の方が心血管疾患の好発年齢が高いことや血管径が細いことと交絡している可能性が考えられる。高コレステロール血症については，Agema らの報告¹⁵⁾ の一方で，プラバスタチンによる再狭窄予防効果や，LDL コレステロール値に依存した冠動脈プラークの進展についての報告も存在している。^{28,29)} 本研究の脂質異常症患者のうち，薬物による脂質低下療法が行われていた患者は，1 例を除き全例で HMG-CoA 還元酵素阻害薬が投与されており，加えて，脂質異常症患者のなかでもステント留置術施行時の LDL-C 値が 104-225 mg/dl と大きなばらつきがあったことから，脂質低下療法の種類やステント留置術施行時及び再狭窄評価時点における LDL-C 値を加味した検討も，今後さらに症例を蓄積して検討すべき課題である。

今回の調査では 1 例を除いたすべての患者において，ステント留置術施行後からアスピリンとチクロピジン塩酸塩の併用投与を開始されていた。観察期間中にチクロピジン塩酸塩の投与が中止された例は再狭窄群で 5 例 (50%)，非再狭窄群で 7 例 (18%) 認め (Table 2)，各群とも中止理由の不明なものが 1 例ずつ存在していたが，その他はすべて肝機能障害が中止理由であった。これら中止例のうち 1 症例 (シロスタゾールとサルボグレラート塩酸塩の併用へ変更) を除いた全例において，チクロピジン塩酸塩に替わってシロスタゾールの投与が行われていた。統計学的な有意性は認められないものの，強力な再狭窄予防薬であるチクロピジンの中止例が再狭窄群で多く認められた結果となり，このチクロピジン塩酸塩投与継続率の違いが再狭窄の発生に影響している可能性は否定できない。また，DES の導入後には BMS 導入後よりもより長期に渡るチクロピジン塩酸塩の投与が行われているため，今回の検討で認められた DES における強力な再狭窄抑制効果にはチクロピジン塩酸塩の長期投与に起因する再狭窄抑制効果が一部加味されている可能性がある。

冠動脈ステント留置術の普及によって冠動脈疾患患者の急性冠閉塞や SAT の発生は激減しているが，遅発性の再狭窄はいまだ重要な課題である。そのため，遅発性の再狭窄に影響する臨床的諸因子を明らかとし，患者の背景に応じて再狭窄のリスクを評価し，個別化した治療方針を決定していくこと

が、有効かつ安全な医療を提供する上で必要である
と考える。

REFERENCES

- 1) Shihara M., Tsutsui H., Tsuchihashi M., Shigematsu H., Yamamoto S., Koike G., Kono S., Takeshita A., The Japanese Coronary Intervention Study (JCIS) Group, *Circ. J.*, **66**, 10–19 (2002).
- 2) Hoffmann R., Mintz G. S., Mehran R., Kent K. M., Pichard A. D., Satler L. F., Leon M. B., *Am. J. Cardiol.*, **83**, 1170–1174 (1999).
- 3) Bhargava B., Karthikeyan G., Abizaid A. S., Mehran R. *BMJ*, **327**, 274–279 (2003).
- 4) Fattori R., Piva T., *Lancet*, **361**, 247–249 (2003).
- 5) Ye S., Cole–Strauss A. C., Frank B., Kmiec E. B., *Mol. Med. Today*, **4**, 431–437 (1998).
- 6) Morice M. C., Serruys P. W., Sousa J. E., Fajadet J., Ban Hayashi E., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G., Molnar F., Falotico R., RAVEL Study Group, *N. Engl. J. Med.*, **346**, 1773–1780 (2002).
- 7) Moses J. W., Leon M. B., Popma J. J., Fitzgerald P. J., Holmes D. R., O’Shaughnessy C., Caputo R. P., Kereiakes D. J., Williams D. O., Teirstein P. S., Jaeger J.L., Kuntz R. E., SIRIUS Investigators, *N. Engl. J. Med.*, **349**, 1315–1323 (2003).
- 8) Schofer J., Schluter M., Gershlick A.H., Wijns W., Garcia E., Schampaert E., Breithardt G., E–SIRIUS Investigators, *Lancet*, **362**, 1093–1099 (2003).
- 9) Schampaert E., Cohen E. A., Schluter M., Reeves F., Traboulsi M., Title L. M., Kuntz R. E., Popma J. J., C-SIRIUS Investigators, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **43**, 1110–1115 (2004).
- 10) Serruys P. W., Kutryk M. J., Ong A. T., *N. Engl. J. Med.*, **354**, 483–495 (2006).
- 11) McFadden E., Stabile E., Regar E., Cheneau E., Ong A. T., Kinnaird T., Suddath W. O., Weissman N. J., Torguson R., Kent K., Pichard A. D., Satler L. F., Waksman R., Serruys P. W., *Lancet*, **364**, 1519–1521 (2004).
- 12) Kastrati A., Schomig A., Elezi S., Schuhlen H., Dirschinger J., Hadamitzky M., Wehinger A., Hausleiter J., Walter H., Neumann F. J., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **30**, 1428–1436 (1997).
- 13) Mehilli J., Kastrati A., Bollwein H., Dibra A., Schuhlen H., Dirschinger J., Schomig A., *Eur. Heart J.*, **24**, 1523–1530 (2003).
- 14) Mercado N., Boersma E., Wijns W., Gersh B. J., Morillo C. A., De Valk V., Van Es G. A., Grobbee D. E., Serruys P. W., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **38**, 645–652 (2001).
- 15) Agema W. R. P., Monraats P. S., Zwinderman A. H., De Winter R. J., Tio R. A., Doevendans P. A. F. M., Waltenberger J., De Maat M. P. M., Frants R. R., Atsma D.E., Van Der Laarse A., Van Der Wall E. E., Jukema J. W., *Eur. Heart J.*, **25**, 1163–1170 (2004).
- 16) Weintraub W. S., Kosinski A. S., Brown 3rd. C. L., King 3rd. S. B., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **21**, 6–14 (1993).
- 17) Cutlip D. E., Chauhan M. S., Baim D. S., Ho K. K., Popma J. J., Carrozza J. P., Cohen D. J., Kuntz R. E., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **40**, 2082–2089 (2002).
- 18) Kasaoka S., Tobis J. M., Akiyama T., Reimers B., Di Mario C., Wong N. D., Colombo A., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **32**, 1630–1635 (1998).
- 19) Gaku N., Kengo T., Aoki J., Onuma Y., Yamamoto H., Higashikuni Y., Nakajima H., Hara K., *Circ. J.*, **70**, 1367–1371 (2006).
- 20) Nakamura M., Wada M., Hara H., Kozuma K., Otsuka Y., Miyazaki S., *Circ. J.*, **69**, 1196–1201 (2005).
- 21) Japanese Circulation Society (JCS) Task Force Committee on Guidelines for Elective Coronary Intervention Therapy and Bypass Surgery (JCS2000), *Jpn. Circ. J.*, **64** (Suppl. IV), 1009–1022 (2000).
- 22) Sousa J. E., Sousa A. G., Costa M. A., Abizaid A. C., Feres F., *Transplant Proc.*, **35**, 165S–170S (2003).
- 23) Mak K. H., Faxon D. P., *Eur. Heart J.*, **24**, 1087–1103 (2003).
- 24) Takagi T., Yoshida K., Akasaka T., Kaji S., Kawamoto T., Honda Y., Yamamuro A., Hozumi T., Morioka S., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **36**, 731–738 (2000).
- 25) Gilbert J., Raboud J., Zinman B., *Diabetes Care*, **27**, 990–994 (2004).
- 26) Chauhan M. S., Kuntz R. E., Kalon H. K. L.,

- Cohen D. J., Popma J. J., Carrozza J. P., Baim D. S., Cutlip D. E., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **37**, 856–862 (2001).
- 27) Watanabe C. T., Maynard C., Ritchie J. L., *Am. J. Cardiol.*, **88**, 848–852 (2001).
- 28) Mulder H. J., Bal E. T., Jukema J. W., Zwinderman A. H., Schalij M. J., van Boven A. J., Bruschke A. V., *Am. J. Cardiol.*, **86**, 742–746 (2000).
- 29) Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K., Shimada K., Kurata T., Sato H., Daida H., *Circulation*, **110**, 1061–1068 (2004).