

## 冠動脈インターベンション前後での脂質管理の 再狭窄への有用性

水野 幸一<sup>1</sup>, 原田 智雄<sup>1</sup>, 田中 修<sup>1</sup>, 三宅 良彦<sup>2</sup>

【目的】冠動脈インターベンション(PCI)を施行した冠動脈疾患症例の6カ月以内の再狭窄発症に関して、PCI前後での脂質管理の有用性を検討する。【方法】初回PCIを施行した101症例(狭心症24例、急性心筋梗塞77例、平均年齢67.2±9.3歳)を対象とし、PCI施行前および6カ月後のLDL-C値により、100 mg/dl未満の管理良好群と、100 mg/dl以上の管理不良群に分類、さらにスタチン投与の有無により、投与群と非投与群に分類し、再狭窄率を後ろ向きに検討した。【結果】PCI施行前の管理良好群の再狭窄率が、管理不良群に比して有意に低値を示した(9.1% vs 32.9%, P=0.02)。一方、PCI施行6カ月後の管理良好群と管理不良群の再狭窄率(28.3% vs 27.1%, P=0.938)、およびスタチン投与群と非投与群の再狭窄率(25.0% vs 31.1%, P=0.628)は同等であった。【結論】PCI施行前のLDL-C値100 mg/dl未満の管理良好群では、再狭窄率が有意に低く、厳密に脂質管理されればPCI施行後の再狭窄を抑制し、二次予防に貢献する可能性が示唆された。

KEY WORDS: coronary intervention, coronary restenosis, lipid-management

Mizuno K, Harada T, Tanaka O, Miyake F: **Effectiveness of lipid-management before and after percutaneous coronary intervention on coronary restenosis.** J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 100-105

### I. はじめに

経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)は、conventional balloonによる冠動脈形成術にはじまり、デバイスの開発やステントの進歩によって成功率が向上し、より複雑な病変にも適応が拡張されて、冠動脈疾患に対して不可欠な治療法として確立された。しかしながら、責任病変のPCI後、再狭窄の発症が今日においても重要な予防すべき問題である。ステントの出現から、弾性リコイルや、陰性リモデリングが解消されて、再狭窄率が低減してきた<sup>1,2)</sup>といわれるが、完全に解決されたとはいえない。

一方、高脂血症治療に3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)還元酵素阻害薬すなわちスタチンが使用されて10年以上経過し、冠動脈疾患に対する脂質管理の重要性が認識されているものの、日常臨床での動脈硬化性疾患診療ガイドライン<sup>3)</sup>の目標値への達成率は十分とはいえない。脂質管理に関して、冠動脈疾患の二次予防に対するスタチン投与の有効性が、4S試験<sup>4)</sup>、CARE試験<sup>5)</sup>、LIPID試験<sup>6)</sup>などから明確にされている。さらに

LIPS試験<sup>7)</sup>では、PCI施行例にスタチンを投与した結果、心事故発生を有意に抑制したことを示しているが、冠動脈造影(coronary angiography: CAG)の追跡がなく、責任病変の再狭窄の有無に関して検討されていない。

PCIを施行した冠動脈疾患症例の再狭窄と、PCI施行前後の脂質値に注目した場合、スタチン投与の有無にかかわらず良好に脂質管理されていれば再狭窄が予防されるかどうかは、現時点で一致した見解がない。

本研究の目的は、冠動脈疾患(狭心症、急性心筋梗塞)で、ステント植込み術を施行した初回PCI症例において6カ月後にCAGを追跡し、責任血管の再狭窄発症にPCI施行前およびその後の脂質管理状態が、どのように影響を及ぼすかを検討することである。

### II. 対象と方法

2000年3月から2003年12月までに、当院でPCIを施行し成功した323例のうち、以下の条件を満たした101例(男性62例、女性39例、平均年齢は67.2±9.3歳)を対象患者とした。1)狭心症および急性心筋梗塞が初回発症の症例。2)血行再建術(PCIおよび冠動脈バイパス術)の既往がない症例。3)初回のPCIを施行してステント留置に成功した症例。4)PCI施行前1カ月以内に当院あるいは近医にて血清脂質を測定されており、PCI施行6カ月後にも追跡測定された症例。ただし、病変性状から再狭窄が高率と予想される慢性完全閉塞、血管径<2.5 mm、病変長>30 mm、分岐

<sup>1</sup> 聖マリアンナ医科大学東横病院内科・循環器科(〒211-0063 川崎市中原区小杉3-435)、<sup>2</sup> 聖マリアンナ医科大学循環器内科(〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1)(本論文の要旨は第18回日本冠疾患学会学術集会、2004年12月・熊本で発表した)(2005.9.2 受付、2006.1.20 受理)

部複雑病変で kissing balloon technique (KBT) 施行症例と、PCI 不成功と判断される PCI 施行後早期 (1 カ月以内) 閉塞症例は今回の検討から除外した。

以上の症例で、PCI 施行 6 カ月後に CAG を追跡し、CAG 所見は東芝社製 DFP-2000A を用いて、冠動脈径、病変長、狭窄率を評価し、PCI 責任血管の再狭窄 (狭窄度 >50%) 発症の有無を確認し、PCI 施行前および 6 カ月後の血清脂質値、スタチン投与の有無から後ろ向きに検討した。血清脂質は、総コレステロール (total cholesterol: TC)、中性脂肪 (triglycerides: TG)、低比重リポ蛋白コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C) が空腹時に直接測定された。

対象を 6 カ月以内の再狭窄発症の有無から、再狭窄群と非再狭窄群に分類し、臨床的背景、PCI 施行後の内服薬、PCI 施行前および 6 カ月後での血清脂質を検討した。

脂質管理状況を PCI 施行前および 6 カ月後各々で、LDL-C 値を指標として、100 mg/dl 未満の管理良好群と、100 mg/dl 以上の管理不良群に分類して、6 カ月以内の再狭窄発症の有無を検討した。さらに、PCI 施行 6 カ月後までのスタチン投与の有無により、スタチン投与群と非投与群に分類して、6 カ月以内の再狭窄発症の有無を検討した。

統計処理された数値は平均 ± 標準偏差 (SD) により示した。統計学的解析は、 $\chi^2$  検定および paired t 検定を用い、いずれも  $P < 0.05$  を有意差ありと判定した。

### III. 結 果

#### 1. 再狭窄群と非再狭窄群の比較

##### a. 臨床的背景および経過

PCI 施行 6 カ月後で、全 101 例中 28 例に再狭窄を認め、再狭窄率は 27.7% であった。

両群の PCI 施行前の臨床的背景では、年齢、性別、緊急 PCI の頻度、冠危険因子の保有率、BMI、血圧、空腹時血糖値、血清脂質値には差は認められなかった (表 1)。

両群の病変背景では、病変枝数、病変分布、病変形態に差は認められず、CAG 所見で PCI 施行 6 カ月後の狭窄率以外には差が認められなかった (表 2)。

両群の PCI 施行前および 6 カ月後の投与薬にも差は認められなかった (表 3)。

なお、今回の対象には、スタチン、フィブラート以外の高脂血症治療薬を投与された症例は含まれていなかった。

##### b. 血清脂質平均値の推移

再狭窄群と非再狭窄群の脂質平均値の推移は、両群ともに TC と LDL-C が PCI 施行前から 6 カ月後で有意に低下していたが、TG と HDL-C に有意な変化は認められなかった (図 1)。

##### c. LDL-C 管理不良群 ( $\geq 100$ mg/dl) の頻度

再狭窄群と非再狭窄群で、PCI 施行前の LDL-C 管理不良群の頻度は、再狭窄群で有意に高かった (92.9% vs

表 1 再狭窄群と非再狭窄群の臨床的背景

	再狭窄群 n=28	非再狭窄群 n=73	P 値
年齢 (歳)	66.4±8.5	67.5±9.6	0.595
性別 (男 / 女)	18 / 10	44 / 29	
基礎疾患 (AP / AMI)	9 / 19	15 / 58	
緊急 PCI	20 (71)	57 (78)	0.434
冠危険因子			
喫煙	9 (32)	32 (44)	0.306
高血圧	20 (71)	61 (84)	0.217
糖尿病	15 (54)	32 (44)	0.468
高脂血症	20 (71)	50 (68)	0.671
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1±2.0	23.6±3.7	0.285
SBP (mmHg)	133.0±6.8	125.0±12.3	0.100
DBP (mmHg)	76.5±6.7	73.8±6.5	0.339
FPG (mg/dl)	112.5±21.5	108.2±18.6	0.785
PCI 施行前, 血清脂質値 (mg/dl)			
TC	221.0±46.0	208.7±49.0	0.236
TG	123.1±51.3	152.2±80.9	0.063
HDL-C	56.1±20.7	52.6±14.6	0.216
LDL-C	140.2±35.7	125.1±44.0	0.102

n (%), 平均 ± 標準偏差

AP: 狭心症, AMI: 急性心筋梗塞, BMI: body mass 指数, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧, FPG: 空腹時血糖, TC: 総コレステロール, TG: 中性脂肪, HDL-C: HDL コレステロール, LDL-C: LDL コレステロール

表 2 再狭窄群と非再狭窄群の病変背景および経過

	再狭窄群 n=28	非再狭窄群 n=73
病変枝数		
1	13 (46)	37 (51)
2	10 (36)	21 (29)
3	5 (18)	15 (21)
責任病変		
RCA	8 (29)	17 (23)
LAD	15 (54)	35 (48)
LCX	5 (18)	21 (29)
病変形態 (ACC/AHA)		
A/B1	4 (14) / 9 (32)	9 (12) / 31 (42)
B2/C	12 (43) / 3 (11)	29 (40) / 4 (6)
対照血管径 (mm)	3.27±0.28	3.34±0.31
最小血管径 (mm)	0.44±0.32	0.42±0.28
病変長 (mm)	16.3±7.3	14.4±8.3
狭窄率 (%)		
PCI 施行前	88±11	91±7
PCI 施行直後	9±11	7±12
PCI 施行 6 カ月後	63±24*	12±18

n (%), 平均 ± 標準偏差, \*  $P < 0.001$  vs 非再狭窄群

RCA: 右冠動脈, LAD: 左前下行枝, LCX: 左回旋枝, ACC/AHA: American College Cardiology / American Heart Association

72.6%, P=0.027). 一方, PCI 施行 6 カ月後では同等であった(46.4% vs 47.9%, P=0.891)(表 4).

2. LDL-C 管理状況別の再狭窄率の比較

PCI 施行前には, LDL-C が 100 mg/dl 未満の管理良好群が, 100 mg/dl 以上の管理不良群に比して有意に再狭窄率が低かった(9.1% vs 32.9%, P=0.02)(図 2).

一方, PCI 施行 6 カ月後には, 管理良好群と管理不良群とでは再狭窄率に差は認められなかった(28.3% vs 27.1%, P=0.938)(図 3).

表 3 再狭窄群と非再狭窄群の PCI 施行前および 6 カ月後の内服薬

	再狭窄群 (n=28) PCI 施行前 / 6 カ月後	非再狭窄群 (n=73) PCI 施行前 / 6 カ月後
抗血小板薬	8(29)/25(89)	17(23)/72(99)
硝酸薬	7(25)/21(75)	15(21)/58(79)
β 遮断薬	7(25)/ 8(29)	23(32)/21(29)
Ca 拮抗薬	12(43)/14(50)	34(47)/31(42)
ACEI/ARB	10(36)/16(57)	23(32)/37(51)
スタチン	6(21)/14(50)	13(18)/42(58)
フィブラート	1( 4)/ 1( 4)	2( 3)/ 1( 1)

n(%)

ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

3. PCI 施行後, スタチン投与の有無別の再狭窄率の比較

スタチン投与群と非投与群とでは, 再狭窄率に差は認められなかった(25.0% vs 31.1%, P=0.628)(図 4).

IV. 考 察

冠動脈疾患における PCI 施行後の冠動脈イベントの再発は, 約 3 カ月から 6 カ月後に生じてくる責任血管の再狭窄か, 一定期間に限らずに生じてくる非責任血管の新規病変かに分類され, CAG の追跡によって詳細が判明する.

再狭窄の機序としては, バルーンのみ血管形成術では, 平滑筋細胞増殖, 新生内膜増殖のほか, 弾性リコイルや陰性リモデリングによる総血管断面積の減少が大きく関与しているとの報告がある<sup>8,9)</sup>. これに対してステント植込み術は, バルーン治療に比べてより大きな血管内腔を獲得して, 陰性リモデリングを抑制することによって再狭

表 4 再狭窄群と非再狭窄群の LDL-C 管理不良群(≥100 mg/dl)の頻度

	再狭窄群 n=28	非再狭窄群 n=73	P 値
PCI 施行前	26(93)	53(73)	0.027*
PCI 施行 6 カ月後	13(46)	35(48)	0.891

n(%), \*P<0.05

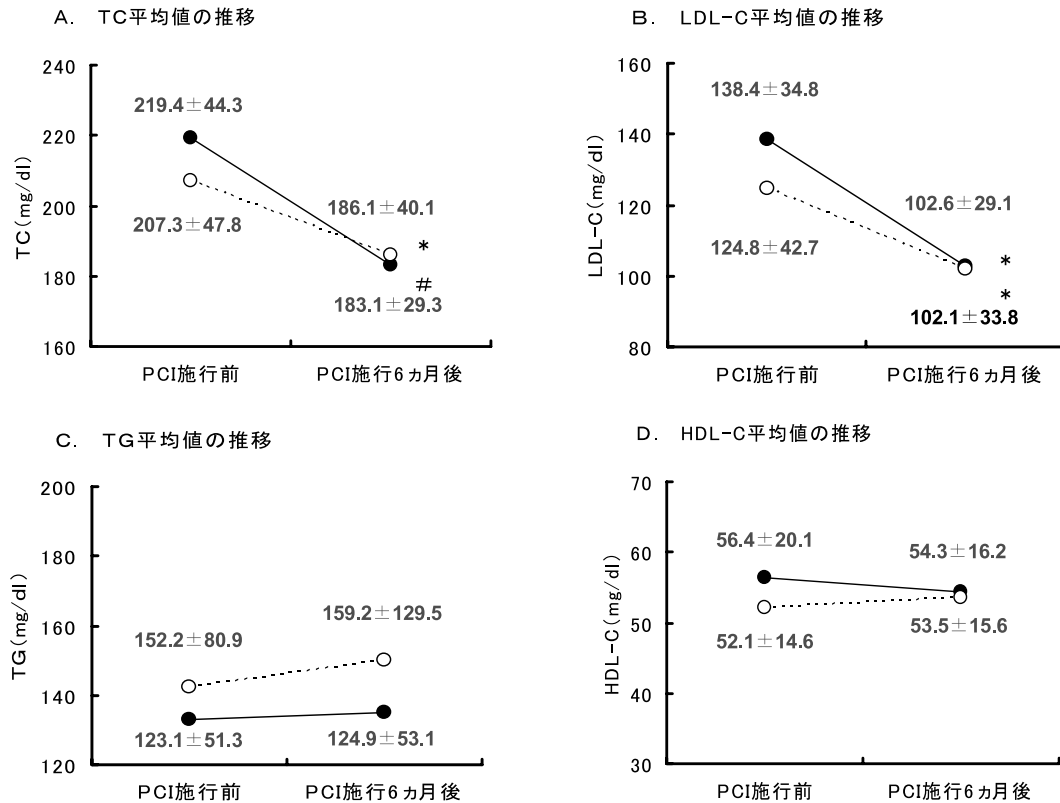


図 1 PCI 施行前, 6 カ月後の血清脂質平均値の推移

●再狭窄群, ○非再狭窄群, \* P<0.001, # P<0.01

TC: 総コレステロール, LDL-C: LDL コレステロール, TG: 中性脂肪, HDL-C: HDL コレステロール

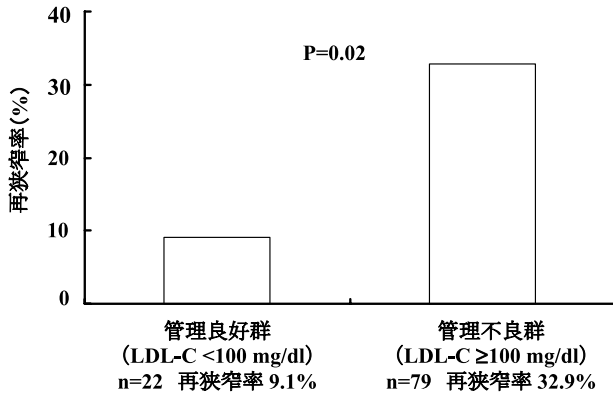


図2 PCI施行前のLDL-C値と再狭窄率

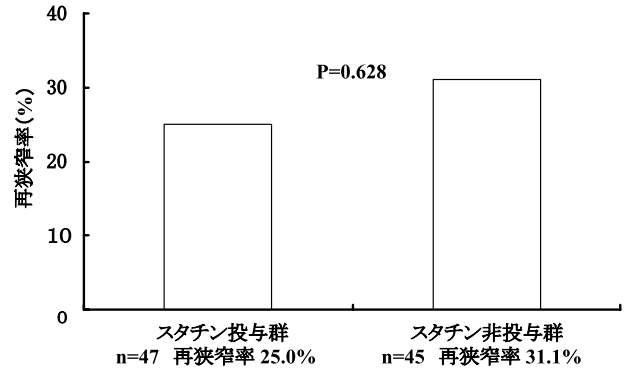


図4 PCI施行6カ月後のスタチン投与の有無と再狭窄率

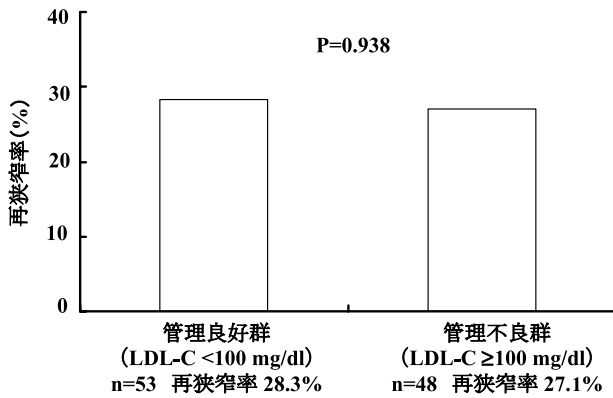


図3 PCI施行6カ月後のLDL-C値と再狭窄率

率を減少させることが大規模臨床試験において証明されている<sup>1,2)</sup>。

本研究症例は、ステント植込み術施行症例であり、再狭窄の機序は新生内膜増殖が中心と考えられ、この病態を抑制するために脂質管理がどのように影響しているかを検討した。その結果、PCI施行前のLDL-C管理状況では、再狭窄群は非再狭窄群に比較して有意にLDL-C管理不良群が高頻度であり、LDL-C管理不良群は管理良好群に比較して有意に再狭窄率が高かった。これに対して、PCI施行6カ月後のLDL-C管理状況では、PCI施行前のような差は認められなかった。

しかし、これまでPCI施行例でのスタチン投与を中心とした脂質管理の再狭窄への影響に関しては、意見が一致していない。

脂質管理が再狭窄発症予防に有用であったという意見としては、ステント植込み術後の再狭窄率が有意に低かったという報告<sup>10)</sup>、狭心症症例での2年間の追跡で、スタチン投与群で再狭窄率が低かったという報告 (REGRESS試験)<sup>11)</sup>、急性心筋梗塞症例でのPCI施行例で、再狭窄率、再PCI施行率、死亡率が低下し左室機能を改善したとの報告<sup>12)</sup>がある。さらに、スタチン投与にて、PCI施行全例では再狭窄率に影響しなかったものの、99%以上の高度狭窄

に限ると、再狭窄発症が低下したとの報告<sup>13)</sup>がある。

一方、脂質管理が再狭窄発症には影響しなかった報告としては、心臓死亡は予防できたという報告<sup>14)</sup>、全死亡および心筋梗塞発症には有用な可能性があったという報告 (FLARE試験)<sup>15)</sup>、新規病変発症の抑制には寄与したとの報告<sup>16)</sup>、などがある。

スタチン以外の脂質低下療法として、冠動脈疾患を伴った家族性高コレステロール血症を中心にLDLアフェレーシスが施行されるが、この治療をPCI前後で施行し、スタチン投与以上にLDL-Cを低下させることで再狭窄率が低下したとの報告がある<sup>17,18)</sup>。本治療によるLDL-C値低下から、不安定プラークから脂質が取り除かれてコラーゲン線維による置換が進行していくことで、プラークが安定化される。不安定プラークを血管内視鏡で観察すると、黄色を呈している場合が多く、黄色プラークの特徴としては、コレステロールに富み、脂質コアの増大によって線維性被膜が薄くなり、プラークの破綻や血栓形成が生じやすくなることである<sup>19)</sup>。こうしたプラークは、PCIという機械的血管外傷後に、血栓形成や脂質コアからの炎症反応を介してトロンビンや血小板由来増殖因子が新生内膜増殖を促進して、再狭窄を生じさせることが推測される。いずれの方法でも、PCI施行前からLDL-Cを十分に低下させておけば、黄色プラーク (不安定プラーク) を形成しにくくなり、PCIを施行しても再狭窄発症が予防される可能性が高まると考えられる。

今回の検討結果で、LDL-C値を指標とした脂質管理状況で、PCI施行前に100 mg/dl未満に管理されていれば再狭窄率が有意に低下していたが、PCI施行6カ月後では、100 mg/dl未満に管理されていても再狭窄率に影響がなかった。すなわち、PCI施行前から良好に脂質管理することで、ステント植込み後の再狭窄率を低下させる可能性が示唆されたものの、PCI施行後から脂質管理を開始して、6カ月後にLDL-C値が100 mg/dl未満に低下していても、100 mg/dl以上の群と再狭窄率が同等であった。このことは、日常診療におけるPCI施行前のLDL-Cの厳格な管理が重要であり、可能な限り早期からLDL-Cを低下さ

せることが再狭窄発症予防に大切であり、PCI 施行後には 100 mg/dl 未満では脂質管理としては不十分である可能性が示唆される。

近年、動脈硬化性疾患を予防するための理想的な LDL-C 値は 50~70 mg/dl であるとの報告<sup>20)</sup>がある。とくに、very high risk group という概念<sup>21)</sup>が生まれて、これまで以上に強力な脂質低下療法の重要性が強調されている。ただし、PCI を施行後に、LDL-C 値を 70 mg/dl 未満に管理すると再狭窄率が低下するかどうかは、現時点では明らかではない。

再狭窄発症予防に対する高脂血症治療薬については、今回の検討では、スタチン投与群と非投与群とでは再狭窄率に有意差はなかった。しかし、スタチンによる積極的脂質低下療法によって、血管内視鏡にて冠動脈黄色プラークが白色化して安定化したという報告<sup>22)</sup>や、スタチンとその他の高脂血症治療薬にて、LDL-C を同レベルに管理した場合の血管内皮機能への影響の比較では、スタチンがより有用であるとの報告<sup>23)</sup>をみると、やはり、高脂血症治療薬では pleiotropic 効果を期待したスタチンを第一選択とするのが妥当と思われる。

以上のように、冠動脈疾患発症以前からの脂質管理の重要性を認識できたが、一方で、生活習慣の改善も大切と思われる。実際に今回の検討では、再狭窄群および非再狭窄群に、スタチンもフィブレートも投与されていない症例が 40~50% 存在していたにもかかわらず、両群の TC, LDL-C 平均値が 6 カ月間で有意に低下していた。冠動脈疾患を患い、入院加療時から食事療法が始まり、生活習慣の改善、冠危険因子の管理を進めていった過程で、脂質代謝が改善したことで、高脂血症治療薬未投与でも TC, LDL-C 値が低下傾向を示した症例が、対象には含まれていたものと思われる。

このように、生活習慣の改善に始まり、厳格に脂質管理する目的でスタチンやその他の高脂血症治療薬を投与して治療していくことが、冠動脈疾患の二次予防にも貢献することになるものと思われる。

## V. 本研究の限界

後ろ向きの研究であり、対象が PCI 施行前の血清脂質値が測定されていた症例に限られているため症例数が少なく、偏りを生じた可能性がある。再狭窄群と非再狭窄群との比較では、LDL-C 管理不良群の頻度以外に、臨床的背景、冠動脈病変背景、そして内服薬には差がなかった。こうした対象で、LDL-C 管理状況や、スタチン投与の有無別からの再狭窄率の解析を行ったが、他の因子の影響が存在した可能性もあり、この点については今回は検討していない。また、高感度 C 反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) を測定しておらず、PCI 施行部を含めた冠動脈病変の炎症性変化の評価がなされていないこと、全例で血管内超音波検査を施行しておらず、PCI 施行前のプラークの性

状、PCI 施行後のステントの拡張状態、6 カ月後の新生内膜増殖を十分に把握できていないことは、検討結果を評価する上で注意を要するものと思われた。

## VI. 結 論

PCI 施行前に LDL-C 100 mg/dl 以上の症例の頻度は、PCI 施行 6 カ月後の再狭窄例で、非再狭窄群に比較して有意に高かった。

再狭窄率は、PCI 施行前に LDL-C 100 mg/dl 未満の症例は、LDL-C 100 mg/dl 以上の症例に比較して有意に低かった。

日常診療での厳格な脂質管理こそが、冠動脈疾患の一次予防につながり、不幸にして発症しても PCI 施行後の再狭窄を抑制し、二次予防に貢献する可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) 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 M, 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
- 2) 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, 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
- 3) 日本動脈硬化学会(編): 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版, 日本動脈硬化学会, 東京, 2002
- 4) The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-1389
- 5) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1001-1009
- 6) 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* 1998; **339**: 1349-1357
- 7) Serruys PWJC, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B, for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators: Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **287**: 3215-3222

- 8) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong SC, Hong MK, Kovach JA, Leon MB: Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; **94**: 35–43
- 9) 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
- 10) Walter DH, Schächinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM: Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000; **85**: 962–968
- 11) Mulder HJGH, Bal ET, Jukema JW, Zwinderman AH, Schalij MJ, van Boven AJ, Bruschke AVG: Pravastatin reduces restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS Trial). *Am J Cardiol* 2000; **86**: 742–746
- 12) Hong YJ, Jeong MH, Hyun DW, Hur SH, Kim KB, Kim W, Lim SY, Lee SH, Hong SN, Kang DG, Yun KH, Kim KH, Lee YS, Park HW, Kim JH, Ahn YK, Cho JG, Park JC, Kang JC: Prognostic significance of simvastatin therapy in patients with ischemic heart failure who underwent percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; **95**: 619–622
- 13) Yui Y, Kawai C, Hosoda S: Pravastatin (Mevalotin) restenosis trial after percutaneous transluminal coronary angioplasty: cholesterol reduction rate determines the restenosis rate. *Ann N Y Acad Sci* 1995; **748**: 208–216
- 14) Bunch TJ, Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Bair TL, Jackson JD, Li Q, Lappe DL: Effects of statins on six-month survival and clinical restenosis frequency after coronary stent deployment. *Am J Cardiol* 2002; **90**: 299–302
- 15) Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, Branzi A, Shepherd J, Suryapranata H, de Feyter PJ, Melkert R, van Es GA, Pfister PJ, on behalf of the FLARE study group: A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999; **20**: 58–69
- 16) Katayama N, Nakao K, Horiuchi K, Ogawa H, Honda T: Early initiation of statin therapy in patients with acute coronary myocardial infarction after successful percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2004; **44**: 131–140 (in Japanese)
- 17) Adachi H, Niwa A, Shinoda T: Prevention of restenosis after coronary angioplasty with low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1995; **19**: 1243–1247
- 18) Miyamoto T, Niwa A, Sinoda T: State of percutaneous transluminal coronary artery angioplasty and effectiveness of low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 2001; **5**: 226–231
- 19) 酒井俊太, 水野杏一: 血管内視鏡による急性冠症候群責任病変の観察. *Ischemic Heart Disease (IHD) Frontier* 2004; **5**: 61–65
- 20) O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R: Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 2142–2146
- 21) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; **110**: 227–239
- 22) Takano M, Mizuno K, Yokoyama S, Seimiya K, Ishibashi F, Okamatsu K, Uemura R: Changes in coronary plaque color and morphology by lipid-lowering therapy with atorvastatin: serial evaluation by coronary angioscopy. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 680–686
- 23) Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, Manes C, Fischer D, de Groot K, Fliser D, Fauler G, März W, Drexler H: Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; **111**: 2356–2363