

急性冠症候群における冠インターベンション後の ステント内再狭窄に対する脂質管理 およびスタチン・ARBの有用性

水野 幸一¹, 原田 智雄¹, 田中 修², 三宅 良彦³

【目的】PCIを施行したACS症例の再狭窄発症とLDL-C値の関連性, スタチン・ARBの有用性を検討する。
【方法】症例をPCI施行前と6カ月後のLDL-C値を100 mg/dl前後で分類し, さらにPCI施行6カ月後までのスタチン・ARB投与の有無により分類して再狭窄率を後ろ向きに検討した。**【結果】**全63例中15例に再狭窄を認めたが, 再狭窄の有無により, 臨床的背景, 血清脂質値, 冠動脈病変背景, 6カ月後の投薬内容に差はなかった。そして, LDL-C値100 mg/dl未満群が, 100 mg/dl以上群に比して, PCI施行前では有意に再狭窄率が低かったが, PCI施行6カ月後では同等であった。一方, スタチン投与例が, 非投与例に比して, 再狭窄率が有意に低かったが, ARB投与の有無では差はなかった。ただし, PCI施行6カ月後のLDL-C値100 mg/dl以上群では, ARB投与例が, 非投与例に比して, 有意に再狭窄率が低かった。**【結論】**LDL-C管理, ACS発症直後からのスタチン・ARB投与が, 再狭窄発症予防に貢献する可能性が示唆された。
KEY WORDS: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, lipid-management, statin, angiotensin II receptor blocker

Mizuno K, Harada T, Tanaka O, Miyake F: **The usefulness of lipid control, statin and angiotensin II receptor blocker to prevent in-stent restenosis in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention.** J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 1-7

I. はじめに

急性冠症候群(acute coronary syndrome; ACS)発症早期に経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)を施行することによって, 再灌流が得られれば, 心筋梗塞巣を縮小させて予後を改善する¹⁾。現在PCIは, 虚血性心疾患に対する不可欠な治療法として確立されているが, 遠隔期に発症する責任病変の再狭窄は, 今でも重要な問題である。PCI施行後の再狭窄率は, conventional balloonのみによる冠動脈形成術から, ステント植え込み術が導入されたことによって20~30%前後に減少してきたと報告された^{2,3)}が, その後, より複雑な冠動脈病変にステント植え込み術を施行した場合には, ステント内再狭窄率は増加することが報告されている⁴⁾。最近, 薬剤溶出性ステントが, 従来のステントより再狭窄を高率に予防する⁵⁾ことから本邦にも導入されているが, ACSへの使用に関しては, 現在も賛否両論があり, 安全性の面からは推奨されていない。一方,

ACSの二次予防に関して, 脂質管理や, 薬物療法の有用性に関して, 数多く報告されている。

近年, 脂質管理に関しては, L-CAD試験⁶⁾, MIRACL試験⁷⁾などの大規模臨床試験から, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A(HMG-CoA)還元酵素阻害薬, すなわちスタチン投与の有用性が明確にされている。しかしながら, これらの試験では, PCI施行の有無については検討されていない。ACSのPCI施行症例において積極的脂質低下療法によってプラーク容積が減少する結果を示したESTABLISH試験⁸⁾においても, PCI施行後の再狭窄の有無については検討されていない。すなわち, 脂質管理およびスタチン投与開始とPCI施行後の再狭窄予防については, 現時点で見解が一致していない。

さらに, スタチン以外の薬物療法として, 降圧薬であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker; ARB)の薬理学的特性の一つに血管平滑筋細胞の増殖を抑制するという報告^{9,10)}があり, ARB投与によるPCI後再狭窄予防へ有効性に関する報告¹¹⁾もあるが, こちらも見解が一致していない。

本研究の目的は, ACS発症早期の緊急PCI施行によって再灌流に成功し, 初回のステント植え込み術を施行した症例において, 6カ月後に冠動脈造影(coronary angiography; CAG)を追跡し, 責任病変の再狭窄発症にPCI施

¹川崎市立多摩病院指定管理者聖マリアンナ医科大学循環器科(〒214-8525 川崎市多摩区宿河原 1-30-37), ²聖マリアンナ医科大学東横病院心臓病センター, ³聖マリアンナ医科大学循環器内科(本論文の要旨は第19回日本冠疾患学会学術集会, 2005年12月・大阪にて発表した)
(2007.8.26 受付, 2008.9.5 受理)

表 1 再狭窄群と非再狭窄群の臨床的背景, PCI 施行前と 6 カ月後の脂質の推移

	再狭窄群 n=15	非再狭窄群 n=48
年齢(歳)	70.1±6.1	64.7±9.4
性別(男/女)	9(60.0)/6(40.0)	34(70.8)/14(29.2)
AMI/UAP	10(66.7)/5(33.3)	31(64.6)/17(35.4)
冠危険因子		
加齢	11(73.3)	32(66.7)
高血圧	11(73.3)	30(62.5)
糖尿病	8(53.3)	23(47.9)
喫煙	9(60.0)	23(47.9)
高脂血症	10(66.7)	34(70.8)
PCI 施行前・6 カ月後の血清脂質値(mg/dl)		
TC(前)	214.4±32.3	206.5±30.4
(6 カ月後)	179.1±45.0 **	181.3±69.5 *
TG(前)	125.6±51.8	130.8±72.8
(6 カ月後)	134.2±46.2	137.7±65.8
HDL-C(前)	54.7±12.8	52.3±16.5
(6 カ月後)	53.6±14.4	54.3±13.7
LDL-C(前)	137.6±29.5	130.8±32.7
(6 カ月後)	100.6±35.7 **	102.5±25.2 **

平均±標準偏差, n(%)

AMI: acute myocardial infarction, UAP: unstable angina pectoris, TC: total cholesterol, TG: triglycerides, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

* p<0.05 vs PCI 施行前, ** p<0.001 vs PCI 施行前

行前および6カ月後の低比重リポ蛋白コレステロール(low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C)値を指標とした脂質管理, そしてスタチンおよびARB投与開始, 継続の有用性を明らかにすることである。

II. 対象と方法

2002年4月～2005年5月に聖マリアンナ医科大学東横病院で, 初回PCI施行ステント植え込みに成功し, PCI施行前および6カ月後に血清脂質すなわち, 総コレステロール(total cholesterol; TC), 中性脂肪(triglycerides; TG), LDL-C, 高比重リポ蛋白コレステロール(high-density lipoprotein cholesterol; HDL-C)を測定し, 6カ月後に再びCAGを施行したACS症例を対象とした。症例の内訳は急性心筋梗塞41例, 不安定狭心症22例であり, 発症6時間以内に緊急CAGを施行し, 引き続きPCIを施行した63症例である。PCI施行前の脂質値は, ACS発症入院前1カ月以内の当院あるいは他院での測定値を用いた。

全対象で, PCI施行前および6カ月後のCAG所見を, 東芝社製DFP-2000Aを用いて, 冠動脈径, 病変長, 狭窄率を評価し, 6カ月後のPCI施行部の狭窄率50%以上を再狭窄発症と判定した。

なお, 今回の検討では, 陳旧性心筋梗塞, 冠動脈バイパス術(coronary artery bypass grafting; CABG)後状態, 病変長 ≥ 30 mm, 血管径 ≤ 2.5 mm, 複数ステント使用例, 分岐部複雑病変でkissing balloon technique(KBT)施行症例, PCI後早期(1カ月以内)の再狭窄・再閉塞症例は除外した。また, PCI施行前から, 高脂血症治療薬, ARBを投与されていた症例や, PCI施行後6カ月までに, スタチン, ARB投与を中止した症例も除外した。

対象を6カ月後のステント内再狭窄発症の有無から, 再狭窄群と, 非再狭窄群に分類し, おおのの臨床的背景, PCI施行前および6カ月後の血清脂質の推移, 冠動脈病変背景, PCI施行6カ月後の投薬内容を比較検討した。

そして対象を, PCI施行前および6カ月後の血清脂質値から, LDL-C値100 mg/dl未満群と100 mg/dl以上群に分類して, 6カ月後の再狭窄率を検討した。

さらにPCI施行直後より6カ月間, スタチンおよびARBを投与開始, 継続したスタチン投与群およびARB投与群と, おおのを投与しなかったスタチン非投与群およびARB非投与群に分類して6カ月後の再狭窄率を検討した。

統計学的解析は, カテゴリーデータは χ^2 検定で, 数量データはunpaired t検定で行った。いずれの場合もp<0.05を有意差の判定とした。

III. 結 果

1. 再狭窄群と非再狭窄群の臨床的背景, PCI施行前と6カ月後の血清脂質値の推移, 冠動脈病変背景

PCI施行6カ月後で, 全63病変中15病変に再狭窄を認め, 再狭窄率は23.8%であった。

表1上段に再狭窄群と非再狭窄群のPCI施行前の臨床的背景を示した。両群間で年齢, 性別, 急性心筋梗塞および不安定狭心症の頻度, 冠危険因子の保有率に差は認められなかった。

表1下段に両群のPCI施行前と6カ月後の脂質の推移を示した。両群共にTCとLDL-CがPCI施行6カ月後で, PCI施行前に比して有意に低下していたが, TGとHDL-Cは有意な変化は認められなかった。

表2に再狭窄群と非再狭窄群の冠動脈病変背景および経過を示した。病変枝数, 病変分布, 病変形態に差は認められず, CAG所見でのPCI施行6カ月後の狭窄率のみ再狭窄群で有意に高かった(p<0.001)。

なお, 今回の検討症例で使用されたステントは, NIR Elite stent 6例(再狭窄0例), MULTI-LINK RX TRISTAR stent 8例(再狭窄3例), Bx VELOCITY stent 7例(再狭窄2例), MULTI-LINK RX PENTA stent 10例(再狭窄3例), EXPRESS[®] stent 8例(再狭窄2例), Tsunami stent 14例(再狭窄3例), MULTI-LINK RX ZETA stent 4例(再狭窄0例), Driver stent 6例(再狭窄1例)と多岐

表 2 再狭窄群と非再狭窄群の冠動脈病変背景および経過

	再狭窄群 n=15	非再狭窄群 n=48
病変枝数		
1	7(46.7)	25(52.1)
2	6(40.0)	16(33.3)
3	2(13.3)	7(14.6)
責任病変		
RCA	4(26.7)	15(31.3)
LAD	8(53.3)	23(47.9)
LCX	3(20.0)	10(20.8)
病変形態(ACC/AHA)		
A/B1	0(0)/6(40.0)	0(0)/21(43.8)
B2/C	7(46.7)/2(13.3)	23(47.9)/4(8.3)
対照血管径(mm)	3.29±0.18	3.36±0.30
最小血管径(mm)	0.45±0.38	0.41±0.28
病変長(mm)	16.1±8.2	14.8±8.5
狭窄率(%)		
PCI前	92±7	94±8
PCI直後	8±11	11±12
PCI 6カ月後	64±22*	14±18

平均±標準偏差, n(%)

RCA: right coronary artery, LAD: left anterior descending artery, LCX: left circumflex artery, ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association

* p<0.01 vs 非再狭窄群

にわたっていた。

2. 再狭窄群と非再狭窄群のPCI施行6カ月後の投薬

表3に再狭窄群と非再狭窄群のPCI施行6カ月後の投薬を示したが、統計学的に投薬率に差は認められなかった。スタチン投与例は、再狭窄群で少ない傾向にあったが(p=0.066)、ARB投与例は、両群で同等であった(p=0.124)。

表4に再狭窄群と非再狭窄群に投薬されたスタチンおよびARBを示したが、両群に差は認められなかった。

3. PCI施行前および6カ月後のLDL-C値別の再狭窄率

図1および図2にPCI施行前および6カ月後のLDL-C値別の再狭窄率を示した。PCI施行前にはLDL-C 100 mg/dl未満群が、100 mg/dl以上群に比して有意に再狭窄率が低かった(p<0.05)。一方、PCI施行6カ月後にはLDL-C 100 mg/dl未満群と、100 mg/dl以上群では、再狭窄率に差は認められなかった(p=0.26)。

4. PCI施行後スタチン投与開始、継続の有無別での再狭窄率

図3にPCI施行6カ月後におけるスタチン投与群およびスタチン非投与群での再狭窄率を示したが、スタチン投与群が、スタチン非投与群に比して有意に低かった(p<0.05)。

5. PCI施行後ARB投与開始、継続の有無別での再狭窄率

図4にPCI施行6カ月後におけるARB投与群と、非投

表 3 再狭窄群と非再狭窄群のPCI施行6カ月後の投薬

	再狭窄群 n=15	非再狭窄群 n=48	p値
抗血小板薬	14(93.3)	47(97.9)	0.377
硝酸薬	12(80.0)	33(68.8)	0.400
β遮断薬	7(46.7)	17(35.4)	0.434
Ca拮抗薬	8(53.3)	19(39.6)	0.348
ACEI	1(6.7)	5(10.4)	0.666
ARB	6(40.0)	30(62.5)	0.124
スタチン	5(33.3)	29(60.4)	0.066
n(%)			
ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin II receptor antagonist			

表 4 再狭窄群と非再狭窄群に投薬されたスタチンおよびARB

	再狭窄群 n=15	非再狭窄群 n=48
スタチン	5(33.3)	29(60.4)
Pravastatin(5-10 mg)	0(0)	4(8.3)
Simvastatin(5-10 mg)	1(6.7)	4(8.3)
Atorvastatin(10-20 mg)	1(6.7)	7(14.6)
Fluvastatin(20-30 mg)	2(13.3)	5(10.4)
Pitavastatin(2-4 mg)	1(6.7)	9(18.8)
ARB	6(40.0)	30(62.5)
Losartan(25-50 mg)	2(13.3)	11(22.9)
Valsartan(40-80 mg)	2(13.3)	9(18.8)
Candesartan(4-8 mg)	1(6.7)	5(10.4)
Telmisartan(20-40 mg)	1(6.7)	2(4.2)
Olmesartan(10-20 mg)	0(0)	3(6.3)
n(%)		

与群での再狭窄率を示したが、ARB投与群16.7%で、非投与群33.3%に比して再狭窄率が低い傾向にあったが有意差は認められなかった(p=0.11)。そこで、PCI施行6カ月後のLDL-C値別に検討すると、PCI施行6カ月後でLDL-C 100 mg/dl未満群では、図5に示すように、ARB投与群と非投与群で、再狭窄率が同等であったが(p=0.57)、100 mg/dl以上群では、図6に示すように、ARB投与群が、非投与群に比して有意に再狭窄率が低かった(p<0.05)。

IV. 考 察

PCI後の再狭窄の発症機序に関して、ステントを使用しないconventional balloonのみの冠動脈形成術後では、慢性期リコイル(chronic recoil)と陰性リモデリング(negative remodeling)の関与が大きいとの報告^{12, 13)}がある。これに対して、ステント植え込み術の場合は、より大きな血管径を獲得できるため、chronic recoilとnegative remodelingは抑制され、新生内膜増殖(neointimal hyper-

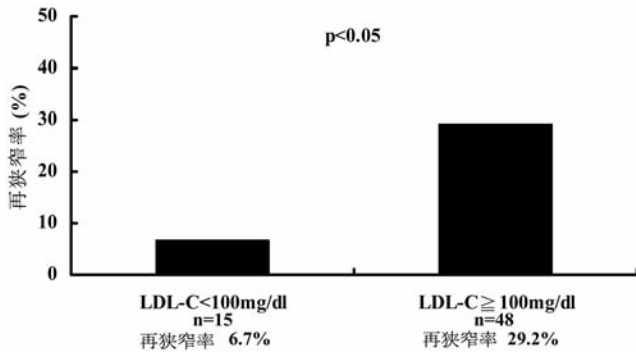


図1 PCI 施行前の LDL-C 値と再狭窄率

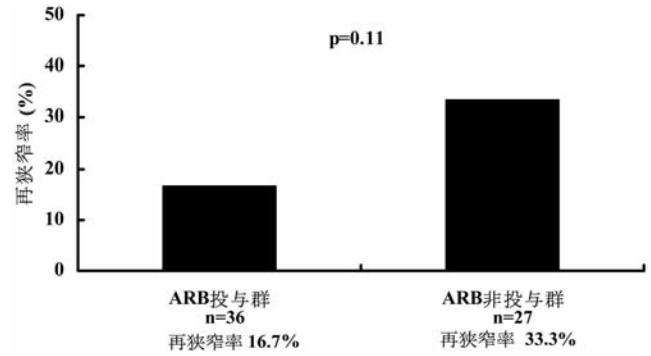


図4 PCI 施行後の ARB 投与の有無と再狭窄率

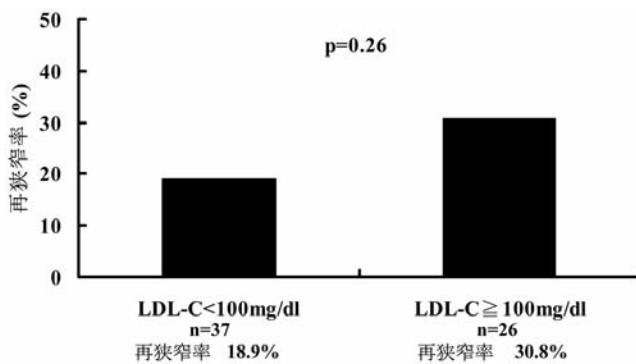


図2 PCI 施行 6 カ月後の LDL-C 値と再狭窄率

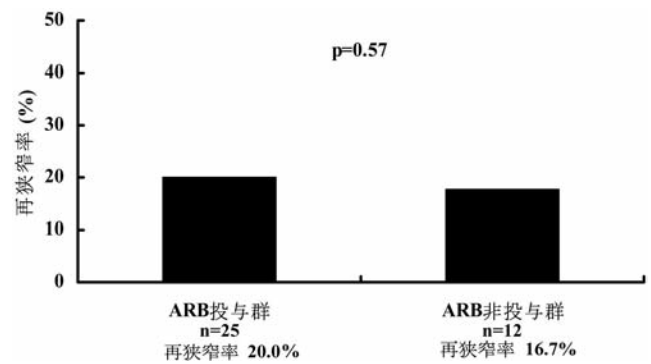


図5 PCI 施行 6 カ月後の LDL-C 100 mg/dl 未満群での PCI 施行後の ARB 投与の有無と再狭窄率

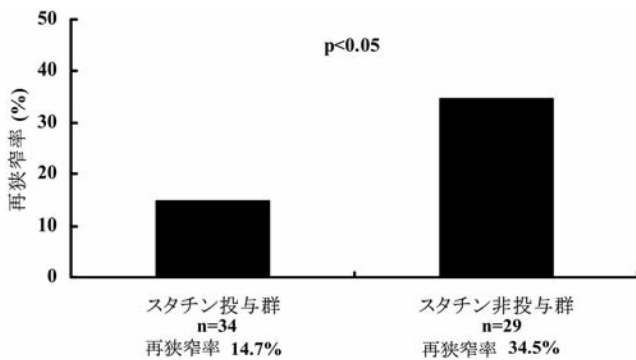


図3 PCI 施行後のスタチン投与の有無と再狭窄率

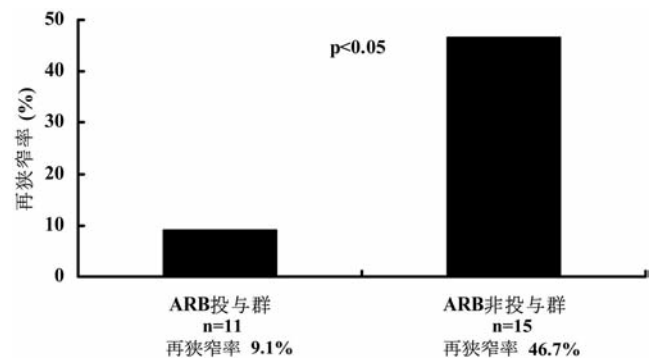


図6 PCI 施行 6 カ月後の LDL-C 100 mg/dl 以上群での PCI 施行後の ARB 投与の有無と再狭窄率

plasia)すなわち血管平滑筋細胞増殖と細胞外マトリックスの増生が中心的に関与しているものと言われている。今回の研究目的は、脂質管理、スタチンや ARB の投与開始がステント内再狭窄発症にどのように影響しているかを検討することであった。

検討に入る前の背景として、脂質値およびスタチン投与と、PCI 後再狭窄予防に関する従来の報告であるが、近年も意見が一致していない。

例えば、急性心筋梗塞の PCI 施行例で、脂質管理に

よって再狭窄率、再 PCI 施行率、死亡率が低下して左室機能が改善したという報告¹⁴⁾、狭心症の PCI 施行例の 2 年間の追跡で、スタチン投与群の再狭窄率が低かったという報告 (REGRESS 試験)¹⁵⁾がある一方で、再狭窄発症には影響しなかったものの、脂質管理が心臓死を予防したという報告¹⁶⁾、全死亡と心筋梗塞発症には有用であったという報告 (FLARE 試験)¹⁷⁾がある。

今回の検討では、PCI 施行前の LDL-C 100 mg/dl 未満群が LDL-C 100 mg/dl 以上群に比して、再狭窄率が有意

に低かった。これに対して、PCI施行6カ月後のLDL-C 100 mg/dl未満群とLDL-C 100 mg/dl以上群の再狭窄率には有意差は認められなかった。すなわち、PCI施行前にLDL-C 100 mg/dl未満であったことがPCI施行6カ月後にLDL-C 100 mg/dl未満であったこと以上に再狭窄発症に関しては重要であった可能性が考えられる。

このようにPCI施行前のLDL-C 100 mg/dl未満群で再狭窄率が低下していたという結果については、以下のように推察する。すなわち、ACS症例を血管内視鏡で観察した場合に黄色プラークが高頻度に認められる¹⁸⁾。このプラークは、脂質に富み、脂質コアの増大によって線維性被膜が次第に薄くなり、易破裂性のプラークと密接に関連し、血栓形成しやすい状態となっている¹⁹⁾。そして、白色プラークに比較すると、有意にLDL-CやTCが高値であるという報告²⁰⁾もある。このような黄色プラークに、ステント植え込み術を施行すると、機械的血管外傷を生じて、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、ステント内再狭窄を生じる機序が推測される。結局、PCI施行前からスタチン投与の有無に関係なくLDL-Cが低値であれば、黄色プラークを呈しにくくなり、ひいては再狭窄発症頻度が低くなるものと思われる。一方で、PCI施行前のLDL-C 100 mg/dl未満群は、発症頻度が少なく、再狭窄率も低かったもののACSを生じていた点については、高LDL-C血症以外の危険因子にも着目する必要があると思われる。最近では、メタボリックシンドロームというインスリン抵抗性を基盤とした高LDL-C血症以外の危険因子の重複によって動脈硬化が進行して、心血管イベントを生じることが明らかにされている。すなわち、このメタボリックシンドロームの状態に対して、ライフスタイルの改善、食事療法、運動療法などを含め加療することがACSの予防につながる可能性が考えられる。そして、不幸にもACSを発症した際には、LDL-Cを100 mg/dlよりもさらに積極的に低下させることがプラークの安定化や縮小化のためには必要と考えられている⁸⁾。今回、PCI施行6カ月後のLDL-C 100 mg/dl未満群とLDL-C 100 mg/dl以上群の再狭窄率には有意差は認められなかったが、積極的にスタチンを投与してLDL-C 70 mg/dl以下などに管理することで、再狭窄発症を予防するかどうかは明らかではないが、少なくともプラークコントロールにつながれば、二次予防になる可能性が高まるものと思われる。

さらに、PCI施行6カ月後のLDL-C管理状況が再狭窄群と非再狭窄群とで同等でありながらも、スタチン投与群が非投与群に比して、再狭窄率が有意に低かったという結果に関しては、スタチンのもっているコレステロール合成阻害によるLDL-C低下作用以外のいわゆる多面的作用が関与していた可能性が考えられる。この点に関しては、スタチンがLDL-C低下を介さずにCRPを低下さ

せるという報告(PRINCE試験)²¹⁾があり、マクロファージやTリンパ球の増殖を抑制し、炎症性サイトカインの放出を抑制したり、血管平滑筋細胞の増殖抑制、マトリックスメタプロテアーゼ分泌阻害などの作用が明らかにされてきている²²⁾。ただし、この多面的作用については、多くの基礎研究が行われて、メカニズムが次第に明らかにされつつあるが、臨床的意義については、まだまだ議論すべき点が多い。

次に、ARBの投与開始によるステント植え込み術後再狭窄予防への有用性に関する報告も、さまざまである。例えば、ACC/AHAのtype B2およびCといった複雑病変へのステント植え込み術後に、ARBが再狭窄予防効果を認めたという報告(Val-PREST試験)¹¹⁾や、初発のACSにおいてangiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI)に比べてARBが再狭窄予防効果を認めたという報告(VALVACE試験)²³⁾、スタチンとARBを併用することによって、再狭窄予防効果に結び付いたという報告²⁴⁾、probucolとARBの併用によって新生内膜増殖を抑制したが、再狭窄予防効果は認めなかったという報告(ISHIN試験)²⁵⁾、抗血小板療法にARBあるいはACEを併用しても再狭窄予防効果は認めなかったという報告²⁶⁾などがある。

今回の検討では、再狭窄率は、全症例およびPCI施行6カ月後のLDL-C 100 mg/dl未満群においては、ARB投与群とARB非投与群とで同等であったが、PCI施行6カ月後のLDL-C 100 mg/dl以上群に限ると、ARB投与群で再狭窄率が有意に低かった。この結果の解釈としては、PCI施行6カ月後のLDL-C 100 mg/dl未満群は、PCI施行前からLDL-C 100 mg/dl未満であったか、スタチン投与を開始した例であり、ARB投与の有無と関係なく、再狭窄率が低くなっていたものと思われた。これに対して、LDL-C 100 mg/dl以上群では、ARBの投与開始、継続がステント内の新生内膜増殖の抑制に結び付いて再狭窄率を低下させていたものと思われた。

PCI施行ステント植え込み後の新生内膜増殖は、主として平滑筋細胞の中膜から内膜への遊走と増殖および線維性マトリックスの合成亢進などがその本態であるとされており、局所で産生されるアンジオテンシンIIが病態生理の中核をなしているものと考えられる。そして、アンジオテンシンII受容体は、薬理学的特性の異なるサブタイプが存在するが、心血管系においては、アンジオテンシンIIの生理作用は、ほとんどアンジオテンシンIIタイプ1受容体(AT1)を介している²⁷⁾。さらにAT1はPCI後の新生内膜内の収縮型平滑筋細胞に高度かつ長期に発現していることが明らかにされており、ARB投与により新生内膜増殖が抑制されるものと思われる。これが、PCI施行後の再狭窄に対するARBの抑制作用機序と推測される。

以上から、ACSにおいてPCI施行後の再狭窄を予防するためには、第一に日常臨床において、厳格な脂質管理

を行うことが重要で、おそらく ACS 発症の一次予防につながり、不幸にも ACS を生じてしまっても再狭窄の予防に貢献する可能性が示唆された。第二に PCI 後からスタチン・ARB を投与することで、さらに再狭窄の予防に貢献する可能性が示唆された。

V. 本研究の限界

今回の検討は、ACS を発症、PCI 施行以前にスタチンおよび ARB を服用されておらず、さらに脂質値が測定されていた対象に限られているため、症例数が少なく、偏りを生じている可能性がある。また、血管内超音波検査を全例で施行しておらず、PCI 施行前の器質狭窄の程度やプラークの性状、PCI 施行後のステントの拡張状態や 6 カ月後の新生内膜増殖の程度を把握できていない点が課題として残された。

VI. 結 論

ACS 症例で、PCI 施行前の LDL-C 100 mg/dl 未満群は、100 mg/dl 以上群に比較して再狭窄率が有意に低かった。このことから日常診療からの厳密な脂質管理は、ACS の一次予防のみならず、PCI 施行後の再狭窄発症予防に貢献する可能性が示唆された。

また、PCI 施行直後からのスタチン投与群は、非投与群に比較して再狭窄率が有意に低かった。そして、全症例では、ARB 投与群が、非投与群と比較して、再狭窄率が低い傾向にあり、PCI 施行 6 カ月後の LDL-C 100 mg/dl 以上群の中では、ARB 投与群が、非投与群と比較して、再狭窄率が有意に低かった。すなわち、ACS 発症直後からスタチンおよび ARB の投与を開始することで PCI 施行後の再狭窄発症予防に貢献する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ: Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet* 2002; **360**: 743-751
- 2) 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: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *Benestent Study Group*. *N Engl J Med* 1994; **331**: 489-495
- 3) 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, Goldberg S: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *Stent Restenosis Study Investigators*. *N Engl J Med* 1994; **331**: 496-501
- 4) di Mario C, Reimers B, Almagor Y, Moussa I, Di Francesco L, Ferraro M, Leon MB, Richter K, Colombo A: Procedural and follow up results with a new balloon expandable stent in unselected lesions. *Heart* 1998; **79**: 234-241
- 5) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1315-1323
- 6) Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, Schultheiss HP: Beneficial effects of pravastatin (\pm colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol* 2000; **86**: 1293-1298
- 7) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; **285**: 1711-1718
- 8) Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, Daida H: Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; **110**: 1061-1068
- 9) Wilson DP, Saward L, Zahradka P, Cheung PK: Angiotensin II receptor antagonists prevent neointimal proliferation in a porcine coronary artery organ culture model. *Cardiovasc Res* 1999; **42**: 761-772
- 10) Herbert JM, Delis e C, Dol F, Schaeffer P, Cazaubon C, Nisato D, Chatelain P: Effect of SR 47436, a novel angiotensin II AT1 receptor antagonists, on human vascular smooth muscle cells in vitro. *Eur J Pharmacol* 1994; **251**: 143-150
- 11) Peters S, G tting B, Tr ummel M, Rust H, Brattstr om A: Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the VAL-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 2001; **13**: 93-97
- 12) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB: Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; **94**: 35-43
- 13) 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
- 14) 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

- 15) Mulder HJ, Bal ET, Jukema JW, Zwinderman AH, SchaliJ MJ, van Boven AJ, Bruschke AV: Pravastatin reduces restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS trial). *Am J Cardiol* 2000; **86**: 742–746
- 16) Bunch TJ, Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Bair TL, Jackson JD, Li Q, Lappé DL: Effects of statins on six-month survival and clinical restenosis frequency after coronary stent deployment. *Am J Cardiol* 2002; **90**: 299–302
- 17) 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: 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
- 18) Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, Kurita A, Arai T, Sakurada M, Yanagida S, Nakamura H: Angioscopic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991; **337**: 809–812
- 19) Thieme T, Wernecke KD, Meyer R, Brandenstein E, Habedank D, Hinz A, Felix SB, Baumann G, Kleber FX: Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1–6
- 20) Kitamura K, Mizuno K, Miyamoto A, Nakamura H: Serum lipid profiles and the presence of yellow plaque in coronary lesions in vivo. *Am J Cardiol* 1997; **79**: 676–679
- 21) Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; **286**: 64–70
- 22) Rosenson RS, Tangney CC: Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; **279**: 1643–1650
- 23) Peters S, Trümmel M, Meyners W, Koehler B, Westermann K: Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation—results of the VALVACE trial. *Int J Cardiol* 2005; **98**: 331–335
- 24) Nishikawa H, Miura S, Shimomura H, Tsujita K, Okamura K, Zhang B, Iwata A, Shirai K, Matsuo K, Arai H, Saku K: Combined treatment with statin and angiotensin-receptor blocker after stenting as a useful strategy for prevention of coronary restenosis. *J Cardiol* 2005; **45**: 107–113 (in Japanese)
- 25) Wakeyama T, Ogawa H, Iida H, Takaki A, Iwami T, Mochizuki M, Tanaka T: Effects of candesartan and probucol on restenosis after coronary stenting: results of insight of stent intimal hyperplasia inhibition by new angiotensin II receptor antagonist (ISHIN) trial. *Circ J* 2003; **67**: 519–524
- 26) Ujiiie Y, Hirotsuka A, Mitsugi M, Ohwada T, Igarashi M, Kijima M, Komatsu N, Hisa S, Abe Y, Tsuda T, Yaoita H, Maehara K, Maruyama Y: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors or an angiotensin receptor blocker in combination with aspirin and cilostazol on in-stent restenosis. *Int Heart J* 2006; **47**: 173–184
- 27) de Gasparo M, Husain A, Alexander W, Catt KJ, Chiu AT, Drew M, Goodfriend T, Harding JW, Inagami T, Timmermans PB: Proposed update of angiotensin receptor nomenclature. *Hypertension* 1995; **25**: 924–927