

冠動脈血行再建術の生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果 に関するエビデンス収集とその解釈・適応

大野 貴之, 高本 眞一

Ohno T, Takamoto S: **Finding the evidences for the survival benefit of coronary revascularization.** J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 1-7

I. はじめに

冠動脈バイパス手術(CABG)とカテーテル治療(PCI)の成績を比較した試験はランダム試験であっても、どちらに割付られたかを知っているというオープンな状況下(CABGを受けたかPCIを受けたか医師・患者ともに知っている)にある。したがって死亡・心筋梗塞発症のように誰が判断しても同じ結果になるハードエンドポイントに関する結果は信憑性が高いが、狭心症による入院、心不全による入院、再血行再建術施行といった医師・患者の意思によって結果が変わるソフトエンドポイントの結果は信憑性が低いと考えられる。本論文ではCABG, PCIの生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果に関するエビデンス収集とその解釈・適応についてレビューする。

II. エビデンス収集：方法とレベル付け

エビデンス収集は解釈の混乱を避けるためにレベルAとBのものに限定した。レベルAは複数の大規模ランダム試験から得られたデータかメタ解析の結果によるエビデンス、レベルBは単一の大規模ランダム試験または、非ランダム試験の結果によるエビデンスとした。またエビデンスは国内のものを優先しようと試みた。例えば左冠動脈主幹部病変を除く多枝病変患者を対象としたCABGとPCIの比較試験としてはアメリカ・ニューヨーク州のレジストリーによる約6万人の大規模非ランダム試験が有名だが¹⁾、国内にも約5千人を対象とした大規模非ランダム試験(CREDO-Kyoto研究)が存在するため²⁾、CREDO-Kyoto研究のエビデンスを優先した。しかし国内に欧米と同じレベルのエビデンスが存在しない場合は、欧米のエビデンスを採用した。また大規模試験の厳密な定義は、1)解析するのに十分な症例数があること、2)単独施設ではなく多施設共同研究によること、とした。例

えば十分な症例数(n=722)がない(すなわちランダム誤差)のため有意差が検出されたが、症例数(n=3152)を増加することにより差はなくなった有名な試験としてELITE試験がある^{3, 4)}。十分な症例数としては1000人以上とした。したがって国内唯一のランダム試験であるJSAP studyは症例数が384人と少数であるためレベルBのエビデンスとしては採用しなかった⁵⁾。また左冠動脈主幹部病変・多枝病変に対するランダム試験であるSYNTAX Trialは1年目の結果は報告されているが、最終結果は未だ報告されていないため採用しなかった。

III. エビデンスの解釈と適応：治療効果のインパクト(NNT)

ある治療効果に対して異なる治療方法がある場合、統計学的有意差は症例数を増加すれば検出させることが可能である。しかしランダム試験により統計学的有意差が検出され治療効果を有することあるいは治療効果に差があることが証明されても、実際の臨床現場で患者に治療方法を適応とするとは限らない。エビデンスの解釈と適応に関してなるべく客観的に判断するために治療効果の有無(統計学的有意差)だけでなく治療効果のインパクト(臨床的有意差)を重要視した。治療効果のインパクトの指標としてはひとつのイベント発生を予防するのに治療しなければならぬ患者数、つまりNNT(number needed to treat=100人/リスク差)を使用した。NNTは小さいほどそのインパクトは大きく、症例数を増加させても変わらないため適応決定に有用な指標と考えられる。

例えば、一次予防としてのスタチンの治療効果に関しては10編のランダム試験を統合した70388人のメタ解析から生命予後改善効果を有することがレベルAのエビデンスとして証明された。平均観察期間4.1年間でスタチン投与群死亡率5.1%、コントロール群死亡率5.7%であるのでそのインパクトは $NNT=100/5.7\% - 5.1\% = 167$ と計算される⁶⁾。すなわちスタチンによる1人の救命は4年間167人に投与して初めて得られることになる。また同様に二

三井記念病院心臓血管外科(〒101-8643 東京都千代田区神田和泉町1)

次予防としてのスタチンの生命予後改善効果のインパクトは14編のランダム試験を統合した90056人のメタ解析から平均観察期間4.7年でNNT=83と算出され、一次予防効果として投与した場合の約2倍のインパクトをもつことがわかる⁷⁾。

冠動脈血行再建術による生命予後改善効果・心筋梗塞発症に関するレベルの高いエビデンスを表1にまとめた。

1. 急性心筋梗塞(ST上昇型)に対するPCI

ST上昇型急性心筋梗塞においては(血栓溶解療法に対して)PCIは生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果を有することが23編のランダム試験を統合した7739人のメタ解析から証明された⁸⁾。そのインパクトは生命予後改善効果NNT=46、心筋梗塞発症予防効果NNT=23であった。

2. 慢性冠動脈疾患に対するPCI

慢性冠動脈疾患に対するPCIの治療効果に関して、11編のランダム試験を統合した2950人のメタ解析の結果では生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果は検出されなかった⁹⁾。その後2007年に発表された2287人を対象としたランダム試験でも冠危険因子・冠動脈疾患に対する積極的治療に加えPCIを施行しても生命予後改善効果、心筋梗塞発症予防効果を認めなかった¹⁰⁾。また22編のランダム試験を統合した9470人のメタアナリシスの結果でも薬剤溶出性ステント(DES)はベアメタルステント(BMS)と比較して生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果は検出されなかった¹¹⁾。

以下にPCIの治療効果に関するエビデンスをまとめる。

- ST上昇型急性心筋梗塞に対する早期PCIは生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果を認める。(レベルA)
- 慢性冠動脈疾患に対するPCIは生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果を認めない。(レベルA)
- DES留置はBMS留置と比較して生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果を認めない。(レベルA)

3. 慢性冠動脈疾患(左冠動脈主幹部病変を含む)に対するCABG

左主幹部を含む慢性冠動脈疾患では早期CABGは薬物治療と比較して(手術死亡も含め)統計学的有意差をもって生命予後良好であり、CABGは生命予後改善効果を有することが7編のランダム試験を統合した2649人のメタ解析から証明されている(図1)¹²⁾。CABG群の内胸動脈は使用率10%未満であり、薬物治療群の37.4%は経過観察中にCABGを施行している。CABGの生命予後改善効果のインパクトは観察期間5年間でNNT18、7年間でNNT17、10年間でNNT24である。

4. 慢性冠動脈疾患(左冠動脈主幹部病変を除く多枝病変)に対するCABG

左冠動脈主幹部病変を除く多枝病変・慢性冠動脈疾患に対するCABGの治療効果に関して、12編のランダム試験を統合した7812人のメタ解析の結果ではPCIと比較して生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果は検出されな

かった(図2)¹³⁾。しかしCABGとPCIの生命予後曲線は一致しておらず、症例数を増加すればPCIに対するCABGの生命予後改善効果の統計学的有意差は検出されることが予想される。しかしその場合でもCABGの生命予後改善効果のインパクトは観察期間5年間でNNT約63程度(100/[10.0%-8.4%])である。左冠動脈主幹部病変を含む慢性冠動脈疾患ではCABGの生命予後改善効果のインパクトは観察期間5年間でNNT18であった¹²⁾ことと比較すると、そのインパクトは小さい。PCIに生命予後改善効果はないことを考慮すると、CABGとPCIを比較した試験は全て「CABG+薬物治療による生命予後」と「PCI群薬物治療による生命予後」を比較した試験である可能性がある。したがって1994年のメタ解析¹²⁾と比較して2009年のメタ解析¹³⁾の報告で生命予後改善効果のインパクトが低下した理由はPCIのデバイスが進歩したためではなく薬物治療が進歩したことが原因の可能性はある。

5. 糖尿病・慢性冠動脈疾患(左冠動脈主幹部病変を除く多枝病変)に対するCABG

左冠動脈主幹部病変を除く多枝病変・慢性冠動脈疾患患者でも糖尿病患者に限ると生命予後に関してCABGはPCIと比較して統計学的有意差をもって生命予後良好で、その生命予後改善効果のインパクトは5年間でNNT13(=100/[20%-12.3%])である(図3)¹³⁾。また65歳以上の高齢者でもCABGにより生命予後が改善することが示され、そのインパクトは5年間でNNT27であった(図3)¹³⁾。

6. 内胸動脈使用したCABG

内胸動脈使用により生命予後がさらに改善することが、5637人の多施設・非ランダム試験により示された(図4)¹⁴⁾。内胸動脈を使用しないことによる死亡のリスク補正後ハザード比は1.37(95%CI=1.20-1.56, P<0.001)であった。

CABGの治療効果に関するエビデンスをまとめる。

- CABGは生命予後改善効果を有する。(レベルA)
- 内胸動脈使用によりCABGの生命予後改善効果はさらに大きくなる。(レベルB)
- CABGの生命予後改善効果のインパクトが最も大きいことが判明している患者は糖尿病患者グループである。(レベルB)となる。

各冠動脈疾患治療法の生命予後改善効果のインパクトを表2にまとめた。それぞれ対象患者の背景が異なるため単純な比較はできない。しかし急性心筋梗塞における(血栓溶解療法に対する)PCIですらNNT46であることを考慮すると、CABGは適応患者を適切に選択すればNNTは十分に小さく二次予防効果としてはかなり有効な治療法であると解釈することができる。

IV. 欧米のエビデンスが国内でも通用するか?

冒頭で「エビデンスは国内のものを優先しようと試みる」と記載したが、実際にはレベルAのエビデンスは国内

表1 冠動脈血行再建術による生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果に対するレベルの高いエビデンス

Reference	Study Design	Patients	Patients number	Duration of follow-up, year	End points	Treatment modality	Events, n (%)	Risk (95% CI)	P value	Evidence level
Keeley EC et al Lancet 2003; 361: 13-20	Meta-analysis	STEMI	7739	short-term	Death	thrombolytic therapy primary PCI	360 (9.3) 270 (7.0)	Odds ratio: 0.73 (0.62-0.86)	0.0004	Level A
					Nonfatal re-MI	thrombolytic therapy primary PCI	80 (2.5) 222 (6.8)	0.35 (0.27-0.45)	<0.0001	Level A
Katrītis DG et al Circulation 2005; 111: 2906-2912	Meta-analysis	Nonacute CAD	2950		Death	conservative medical treatment	101	Hazard ratio: 0.94 (0.72-1.24)	0.68	Level A
					Nonfatal MI	PCI PCI	95 66	1.28 (0.94-1.75)	0.12	Level A
Boden WE et al N Engl J Med 2007; 356: 1503-1516	RCT	Stable CAD	2287	4.6 (median)	Death and nonfatal MI	initial optimal medical therapy initial PCI strategy	202 (18.5) 211 (19.0)	Hazard ratio: 1.05 (0.87-1.27)	0.62	Level B
					Death	initial optimal medical therapy initial PCI strategy	95 (8.3) 85 (7.6)	0.87 (0.65-1.16)	0.38	Level B
Kirtane AJ et al Circulation 2009; 119: 3198-3206	Meta-analysis	Stable CAD (LMT 病変含む)	8867	2.9 (median)	Death	BMS DES	135 (10.2)	Hazard ratio: 0.97 (0.81-1.15)	0.72	Level A
					MI	BMS DES	8850	0.94 (0.78-1.13)	0.54	Level A
Yusuf S et al Lancet 1994; 344: 563-570	Meta-analysis	Stable CAD (LMT 病変含む)	2649	5 yr mortality	5 yr mortality	initial medical treatment initial CABG	210 (15.8) 135 (10.2)	Odds ratio: 0.61 (0.48-0.77)	<0.0001	Level A
					7 yr mortality	initial medical treatment initial CABG	288 (21.7) 209 (15.8)	0.68 (0.56-0.83)	<0.001	Level A
	Subgroup analysis	3VD	1341	2.9 (median)	10 yr mortality	initial medical treatment initial CABG	404 (30.5) 350 (26.4)	0.83 (0.70-0.98)	<0.03	Level A
					5 yr mortality	initial medical treatment initial CABG	189 (14.0)	0.58 (0.42-0.80)	<0.001	Level B
	Pooled analysis	MVD (LMT 病変除外)	7812	16.8 (mean)	5 yr mortality	initial medical treatment initial CABG	228 (14.7)	0.58 (0.43-0.77)	0.001	Level B
					Death	initial medical treatment initial CABG	228 (10.9)	0.61 (0.46-0.81)	<0.001	Level B
Hlatky MA et al Lancet 2009; 373: 1190-1197	Subgroup analysis	DM	1233	5.9 (median)	Death	PCI CABG	628 (16%) 575 (15%)	Hazard ratio: 0.91 (0.82-1.02)	0.12	Level A
					Death or MI	PCI CABG	NA	0.97 (0.88-1.02)	0.47	Level A
Cameron A et al N Engl J Med 1996; 334: 216-219	Observational study	Patients undergoing 1st CABG	8271	3.6 in CABG group and 3.4 in PCI group	Death	PCI CABG	179 (25.0) 143 (23.3)	0.70 (0.56-0.87)		Level B
					Death	PCI CABG	319 (23.8) 267 (19.8)	0.82 (0.70-0.97)		Level B
Kimura T et al Circulation 2008; 118 [suppl. S199-S209]	Observational study	MVD (LMT 病変除外)	5420	16.8 (mean)	Death	PCI CABG	151 (24.6) 126 (22.9)	0.93 (0.73-1.18)	NS	Level B
					Death	PCI CABG	253 (18.4) 248 (16.8)	0.91 (0.77-1.09)	NS	Level B
	Observational study	Patients undergoing 1st CABG	8271	3.6 in CABG group and 3.4 in PCI group	Death	PCI CABG	268 (15.9) 249 (14.6)	0.90 (0.75-1.07)	NS	Level B
					Death	SVG ITA	NA	Adjusted hazard ratio: 0.73 (0.64-0.83)	<0.001	Level B
	Observational study	MVD (LMT 病変除外)	2416	16.8 (mean)	Death	CABG BMS	181 (10.6) 423 (11.4)	Adjusted hazard ratio: 1.23 (0.85-1.41)	0.06	Level B
					Death	CABG BMS	95 (11.5) 227 (14.3)	1.38 (1.02-1.86)	0.003	Level B

STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; BMS, bare metal stents; DES, drug-eluting stents; ITA, internal thoracic artery; SVG, saphenous vein graft; LMT, left main trunk; VD, vessel disease; LAD, left anterior descending; LV, left ventricular; MVD, multivessel disease; DM, diabetes mellitus

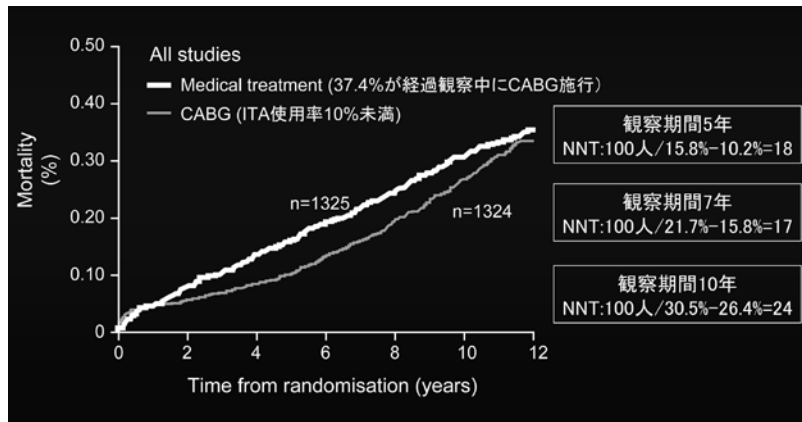


図1 CABGは生命予後改善効果を有する¹²⁾
7編 RCT(2649人)のメタアナリシス(エビデンスレベル A)

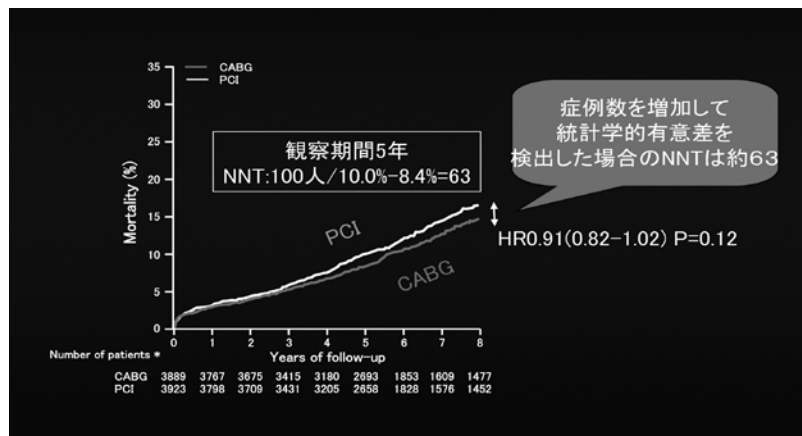


図2 左冠動脈主幹部病変を除外した多枝病変患者全体ではCABGはPCIと比較して生命予後に有意差を認めなかった¹³⁾
12編 RCT(7812人)のメタアナリシス(エビデンスレベル A)

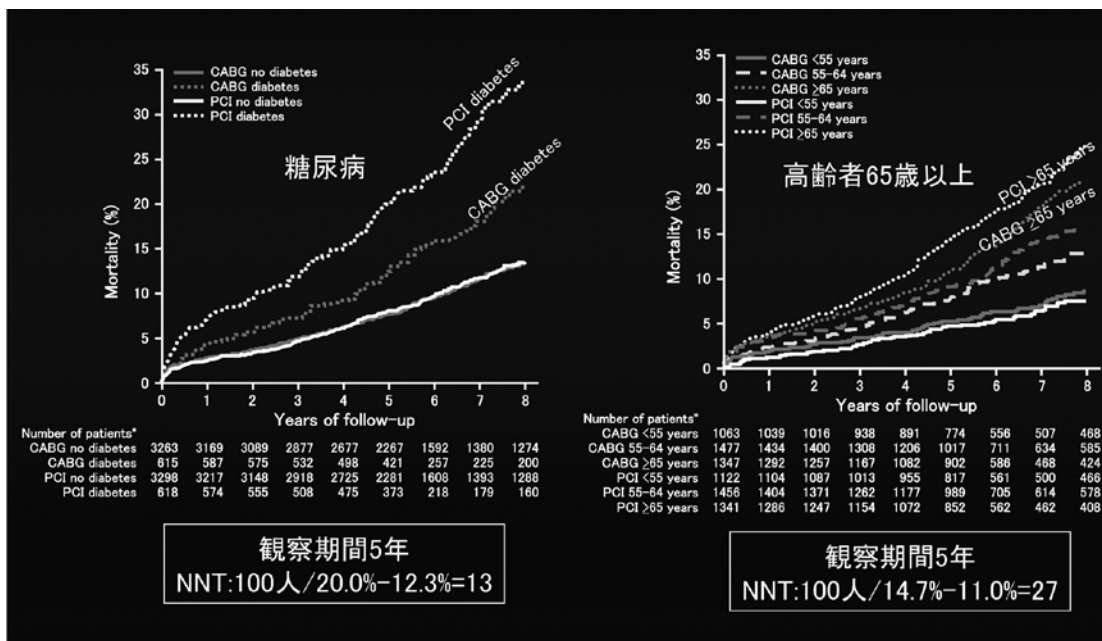


図3 糖尿病患者・高齢者(65歳以上)ではCABG生命予後改善効果のインパクトは大きい¹³⁾
(エビデンスレベル B)

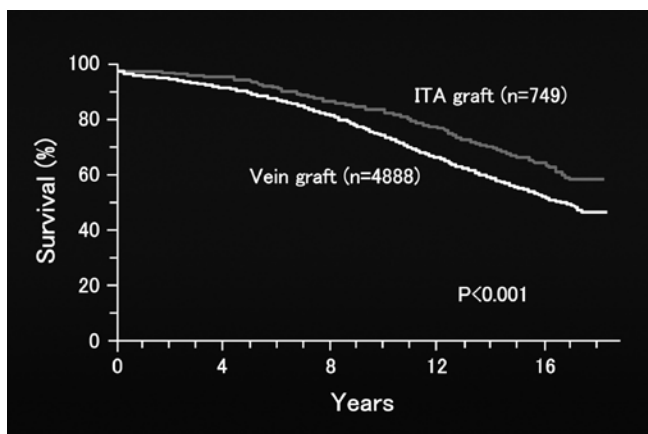


図4 内胸動脈使用により生命予後改善効果はさらに大きくなる¹⁴⁾
多施設・大規模非ランダム試験(エビデンスレベル B)

表2 各冠動脈疾患治療法による生命予後改善効果のインパクト(NNT)

Reference	Patients characteristics	Risk of death without statin	Risk of death with statin	NNT
The impact of survival benefit of statin				
Brugts JJ et al ⁶⁾ CTT collaborators ⁷⁾	without established cardiovascular disease	5.7% at 4.1 yr	5.1% at 4.1 yr	167
	with established cardiovascular disease	9.7% at 4.7 yr	8.5% at 4.7 yr	83
The impact of survival benefit of PCI				
Keeley EC et al ⁸⁾	AMI	7% at short-term	5% at short-term	46
The impact of survival benefit of CABG				
Yusuf S et al ¹²⁾	non-acute CAD including LMT disease	15.8% at 5 yr	10.2% at 5 yr	18
	non-acute CAD including LMT disease	21.7% at 7 yr	15.8% at 7 yr	17
	non-acute CAD including LMT disease	30.5% at 10 yr	26.4% at 10 yr	24
Hlatky MA et al ¹³⁾	non-acute MVD excluding LMT disease, Diabetes	20.0% at 5 yr	12.3% at 5 yr	13
	non-acute MVD excluding LMT disease, Old age (>65)	14.7% at 5 yr	11.0% at 5 yr	27

NNT, number needed to treat; PCI, percutaneous coronary intervention; AMI, acute myocardial infarction; CABG, coronary-artery-bypass grafting; CAD, coronary artery disease; LMT, left main trunk; MVD, multivessel disease

に存在しなかった。レベルBのエビデンスはCREDO-Kyoto研究のみであった²⁾。欧米人におけるCABGの生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果のインパクトが同程度に日本人にも通用するか否かについてもNNTの概念を使用し客観的に考察する。NNTに影響する因子としては、1)患者群のベースラインリスク(CABGの場合は手術施行しない群の死亡・心筋梗塞発症リスク)、2)治療の副作用(CABGの場合は手術死亡率)、3)治療効果の大きさ(CABGの場合は内胸動脈使用率、グラフトの短期・長期開存率、冠動脈硬化性病変の進行)の3つがある。例えば仮に日本人がCABG施行しない場合の死亡・心筋梗塞発症リスクが欧米人の半分なら手術死亡率と治療効果の大き

さが同じでもNNTは2倍となり治療効果のインパクトは半減する。

V. 日本人の冠動脈イベントリスク

日本人は世界中でも冠動脈イベントリスクの低い民族であることが知られている¹⁵⁾。特にCABGの生命予後改善効果のインパクトが最も大きいと考えられる糖尿病患者の死因は欧米人では冠動脈疾患が1位であるのに対し、日本人では悪性新生物、感染症について第3位である¹⁶⁾。また2009年のJDCS(Japan Diabetes Complications Study)の中間報告でも2型糖尿病患者の冠動脈疾患発症率は9.58/1000人/年で、英国糖尿病患者の心筋梗塞発症

率 17.4/1000 人/年と比較すると約 2 分の 1 である¹⁷⁾。これは冠動脈疾患合併の有無と関係なく糖尿病患者全体で調査した結果ではあるが日本人糖尿病患者では欧米人糖尿病患者における CABG の生命予後改善効果と同程度のインパクトが期待できない可能性がある。日本人における適切な CABG 適応の構築のためには糖尿病患者の中でもさらに冠動脈イベントリスクの高いサブグループの同定が必要である。糖尿病患者における心筋梗塞発症・冠動脈死のリスクは網膜症の発症・重症化とともに増すことが多数の海外の疫学調査から報告されている。網膜症発症前の糖尿病患者をコントロール群とした場合、非増殖網膜症患者の冠動脈イベントのハザード比は約 2-3、増殖網膜症患者では約 3-4 であることが報告されている¹⁸⁾。糖尿病網膜症患者では CABG の生命予後改善効果のインパクトは特に大きいことが予想される¹⁹⁾。

また一方で日本人でも冠動脈狭窄病変を合併するとその後の冠動脈イベントリスクは欧米人と比較して低くないことがわかってきた²⁰⁾。その場合は国内での CABG の手術死亡率、内胸動脈使用率、グラフトの短期・長期開存率が欧米と同じなら治療効果のインパクトも同じであると考えられる。

VI. 国内のエビデンス

日本成人心臓血管外科データベースよると国内の単独 CABG の手術死亡率は 2.72% (緊急手術も含む) であり、米国の national database の成績と比較して遜色ないことがわかっている^{21, 22)}。左冠動脈主幹部病変を除く多枝病変・慢性冠動脈疾患患者 5420 人を対象にして CABG と PCI の生命予後を比較した国内唯一の多施設・大規模非ランダム (レジストリー) 試験が木村らによる CREDO-Kyoto 研究である²⁾。結果は患者全体としては統計学的有意差が検出されなかったが、生命予後は CABG で有利である傾向にあった (リスク補正後ハザード比 1.23, 95% CI 0.99-1.53, P=0.06)。また糖尿病患者 (n=2416) (リスク補正後ハザード比 1.38, 95% CI 1.02-1.86, P=0.04)、低心機能患者 (n=468) (リスク補正後ハザード比 1.94, 95% CI 1.12-3.34, P=0.02) では生命予後は有意に CABG 施行群で良好であった。非ランダム試験であるため日本人糖尿病患者における CABG の生命予後改善効果のインパクトは正確には算出はできないが、糖尿病患者で CABG の生命予後改善効果のインパクトが大きいという点は欧米のエビデンスと一致している。

VII. まとめ

レベルの高いエビデンスに限定して収集し、NNT という概念を用いて客観的に解釈し冠動脈血行再建術の適応について述べた。結果を以下にまとめた。

1. ST 上昇型急性心筋梗塞に対する早期 PCI は生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果を有する (レベル A)。

2. 慢性冠動脈疾患に対する PCI に生命予後改善効果・心筋梗塞発症予防効果はなく、DES 留置により再狭窄率を改善してもそれらの効果はない (レベル A)。もし症例数を増加して統計学的有意差を検出しても NNT はかなり大きくなる。したがって生命予後改善・心筋梗塞発症予防を目的とした PCI は適応にならない。

3. 慢性冠動脈疾患に対する CABG は生命予後改善効果を有し (レベル A)、内胸動脈使用によりその効果はさらに大きくなる (レベル B)。

4. CABG の生命予後改善効果のインパクトが大きいことが証明されている患者群は糖尿病患者 (NNT=13) である (レベル B)。

5. 日本人においても CABG により生命予後が改善される患者群は糖尿病患者であることを強く示唆している (レベル B)。

この総説を執筆する機会を与えてくださった榊原記念病院 高梨秀一郎先生、内容についてアドバイスをいただいた京都大学 坂田隆造先生、日本医科大学 落雅美先生、東京女子医科大学 西田博先生にお礼を申し上げます。

文 献

- Hannan E, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom W, Gold JP, Rose EA: Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2174-2183
- Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Ehara N, Taniguchi R, Doi T, Nishiyama K, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Mitsuoka H, Abe M, Toma M, Tamura T, Haruna Y, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T: Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. *Circulation* 2008; **118** [suppl]: S199-S209
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowly AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI, on behalf of ELITE Study Investigators: Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; **349**: 747-752
- Pitt B, Pool-Wilson PA, Segal R, Martines FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B, on behalf of the ELITE II Investigators: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; **355**: 1582-1587
- Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H; Japanese Stable Angina Pectoris Study Investigators: Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients

- with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; **1**: 469-479
- 6) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW: The benefits of statins in people without established cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; **338**: b2376
 - 7) CTT collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; **366**: 1267-1278
 - 8) Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; **361**: 13-20
 - 9) Katritsis DG, Ioannidis JPA: Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: A meta-analysis. *Circulation* 2005; **111**: 2906-2912
 - 10) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1506-1516
 - 11) Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brondie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW: Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: Comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; **119**: 3198-3206
 - 12) Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, Morris C, Mathur V, Varnauskas V, Chalmers TC: Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; **344**: 563-570
 - 13) Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrié D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kähler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ: Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009; **373**: 1190-1197
 - 14) Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV: Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts--effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996; **334**: 216-219
 - 15) Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S; REACH Registry Investigators: One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; **297**: 1197-1206
 - 16) 堀田 饒, 中村二郎, 岩本安彦, 大野良之, 春日雅人, 吉川隆一, 豊田隆謙: アンケート調査による日本人糖尿病の死因 1991~2000年の10年間, 18,385名での検討. 学会誌糖尿病 2007; **50**: 46-61
 - 17) UKPDS group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837-853
 - 18) Ohno T, Takamoto S, Motomura N: Diabetic retinopathy and coronary artery disease: From the cardiac surgeon's perspective. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 681-689
 - 19) Ohno T, Ando J, Ono M, Morita T, Motomura N, Hirata Y, Takamoto S: The Beneficial effect of coronary-artery-bypass surgery on survival in patients with diabetic retinopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; **30**: 881-886
 - 20) JCAD Study Investigators: Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J* 2006; **70**: 1256-1262
 - 21) Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, Okada M, Takamoto S, and the Japan Cardiovascular Surgery Database Organization: First report on 30-day and operative mortality in risk model of isolated coronary artery bypass grafting in Japan. *Ann Thorac Surg* 2008; **86**: 1866-1872
 - 22) Miyata H, Motomura N, Ueda Y, Matsuda H, Takamoto S: Effect of procedural volume on outcome of coronary artery bypass graft surgery in Japan: implication toward public reporting and minimal volume standards. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **135**: 1306-1312