

最近のエビデンスに基づいた冠動脈疾患の治療戦略： 血管内イメージングモダリティを用いた 冠動脈インターベンション

大倉 宏之

Okura H: Current percutaneous coronary intervention using intravascular imaging modalities: an evidence-based approach. J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 233-240

I. はじめに

薬剤溶出ステント(DES)の登場以来、その劇的な再狭窄抑制効果によって、実臨床における冠動脈インターベンションの適応範囲が拡大した。本来、冠動脈インターベンションの治療目標は心筋虚血の解除であり、虚血の存在しない、あるいは虚血が明らかではない病変に対するPCIの有用性は証明されていない。本稿では、内科治療と比較した場合の経皮的冠インターベンション(PCI)の位置づけを過去のエビデンスから再確認し、圧ガイドワイヤーや血管内超音波(IVUS)等の血管内イメージングモダリティを活用して、いかにPCIの効果を最大限に生かすべきかについて、最近のエビデンスに基づき述べていく。

II. 安定狭心症への治療戦略：内科療法かPCIか？

安定狭心症に対する治療戦略について、内科治療とPCIを比較した試験は数多くある。最近の報告ではClinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation(COURAGE)試験がある。COURAGE試験は心筋虚血が確認されている2,287例の安定狭心症例を対象に、PCI群(1149例)と至適内科治療群(OMT群, 1138例)にランダム化してその経過を比較したものである。フォローアップ期間中(中央値4.6年間)の一次エンドポイント(死亡、非致死性心筋梗塞)の発生はPCI群とOMT群の間に有意差を認めなかった(19.0%対18.5%, $P=0.62$) (図1)。

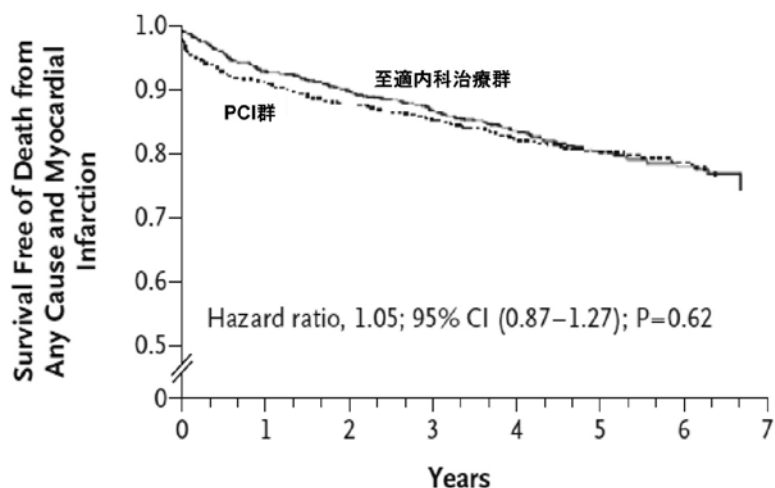
OCURAGE試験を含む内科治療とPCIを比較したランダム化試験のメタ解析¹⁾(合計7,513例)によると、PCI群で有意に全死亡と心臓死が少なかったが、非致死性心筋梗塞の発症については両者の間には差は認められなかったとのことである(図2)。つまり、PCIが心筋梗塞を予防

するとのエビデンスは得られなかったのである。

一方、別のメタ解析によると、狭心症状の寛解率は内科治療群(63.9%)と比較して、PCI群(73.0%)で有意に高率であった。すなわち、PCIは狭心症状を寛解する効果においては内科治療に勝るとのエビデンスが存在するわけである。ただし、最近の試験に限って解析すると、PCI群と内科治療群の間に狭心症状の寛解率に差を認めなかった²⁾。その理由として、最近の試験ではエビデンスに基づいた薬物治療がしっかりとなされているからであろうと考察されている。たとえばOCURAGE試験ではスタチンは90%以上の例に対して投与されている³⁾。一方、本邦におけるJapanese Stable Angina Pectoris(JSAP)試験では内科治療群のスタチン使用頻度は55.9%にとどまる⁴⁾。JSAP試験では安定狭心症例をPCI+内科治療群($n=192$)と内科治療先行群($n=192$)にランダム化し、平均3.3年間フォローしたものである。死亡率には両群間に差を認めなかったものの、急性冠症候群+死亡の複合エンドポイントはPCI+内科治療群で有意に低率であったと報告されている(7.9%対14.9%, $P=0.018$) (図3)⁴⁾。急性冠症候群のなかでも不安定狭心症の発症に有意差があったとのことである。

III. 冠動脈造影の限界と血管内イメージングモダリティの活用

われわれは、PCIを行う際、冠動脈造影所見に基づき75%以上を有意狭窄と判断し、血行再建の適応と判断している。これは、あくまでも虚血の解除が目的であり、心筋梗塞発症の予防を目的としたものではない。急性心筋梗塞患者の発症以前の冠動脈造影所見を検討した報告によると、急性心筋梗塞を発症した病変の多くは50%未満の非有意狭窄病変からの発症であった^{5, 6)}。そこで、たとえ中等度狭窄で虚血が証明されない病変であっても、「将来心筋梗塞を起こさないために」ステント留置術を行



No. at Risk								
至適内科治療群	1138	1017	959	834	638	408	192	30
PCI群	1149	1013	952	833	637	417	200	35

図1 COURAGE 試験
一次エンドポイントには至適内科治療群と PCI 群の間に有意差はなかった。

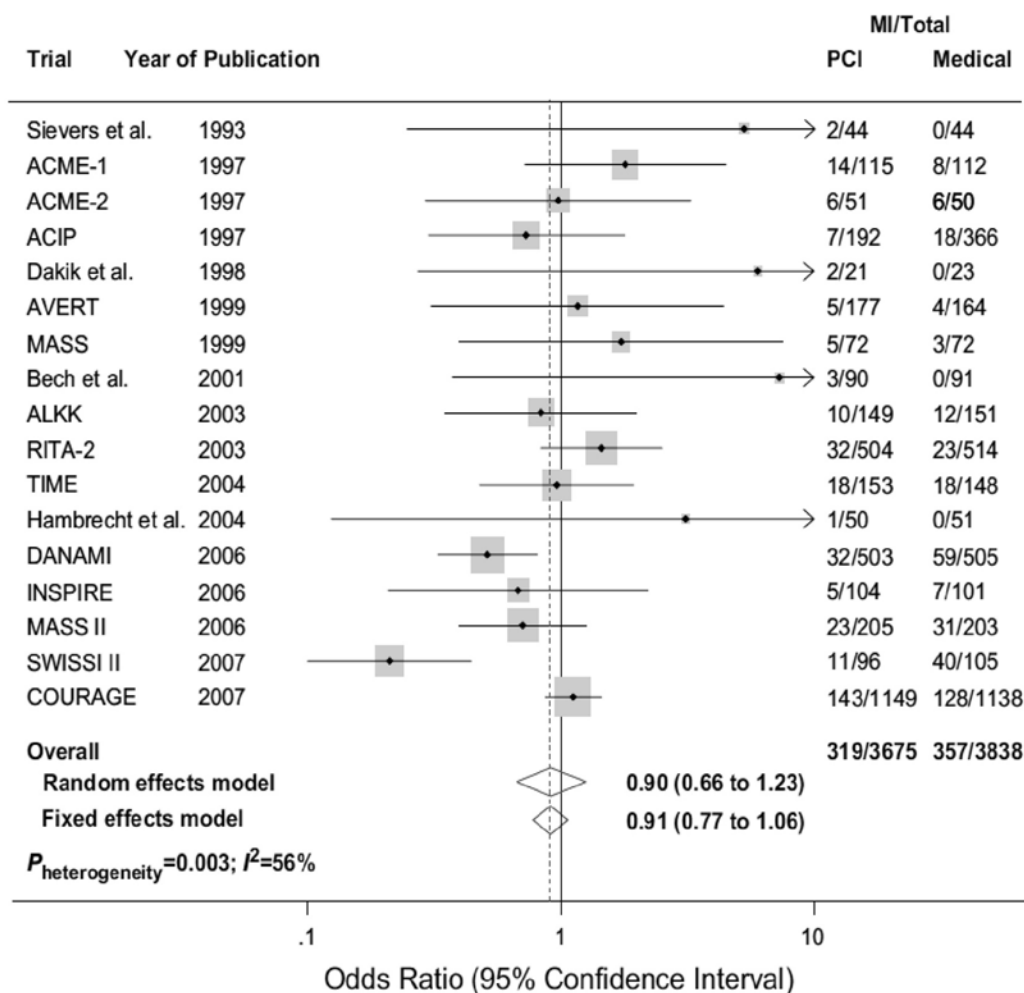
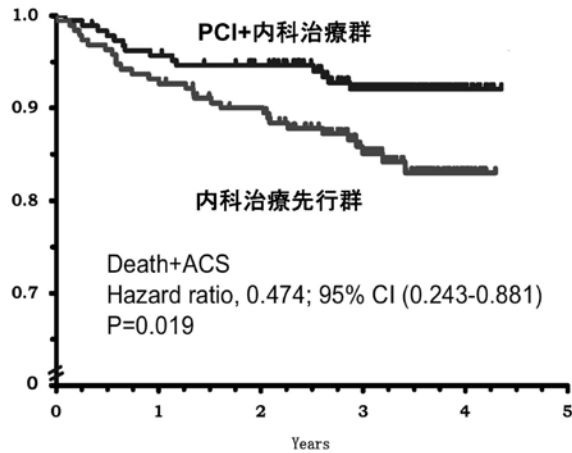


図2 内科治療と PCI を比較したランダム化試験のメタ解析結果
非致死性心筋梗塞発症率には差を認めなかった。



Initial-Medical	184	178	167	116	18
PCI+Medical	183	179	171	124	16

図3 JSAP 試験
PCI+内科治療群は内科治療先行群と比較して、死亡+急性冠症候群の複合エンドポイントは少なかった。

う、いわゆる“plaque sealing”という概念が生まれた。この考えは妥当であろうか？

中等度狭窄病変に対するステント留置後の成績については4つのDESのランダム化試験をまとめたものが報告されている⁷⁾。これらの試験に登録された2,478病変中、QCAで50%以下であった167病変において、DESによる治療を受けた例とベアメタルステント(BMS)による治療を受けた例との間には1年間フォローアップ中の心臓死(0% vs. 2.7%, P=0.11)、心筋梗塞(3.4% vs. 5.4%, P=0.49)に差はなかったが、標的血管再血行再建率(3.4% vs. 20.3%, P=0.0004)や心イベント(心臓死、心筋梗塞、

標的血管再血行再建、ステント血栓症)(5.6% vs. 25.4%, P=0.0003)はDES例で有意に低率であった。したがって、BMSと比較してDESによる中等度狭窄病変の治療は安全で再狭窄の少ない治療であると結論されている。ただし、この成績が中等度狭窄病変を保存的に治療した場合と比較して良好かどうかは不明である。

本来は、中等度狭窄病変に対する血行再建の適応も、虚血の有無により決定されるべきであるが、待機的PCI例のうち事前に負荷試験による虚血の評価が行われていたのはわずか44.5%であったとの報告もあり⁸⁾、実臨床では多くの例が造影所見のみに基づいて治療されている。

そこで、カテ室において虚血を評価する手段として、冠血流予備量比(fractional flow reserve; FFR)が用いられている。FFRとは冠動脈狭窄下に維持される最大充血時の血流量の、狭窄のない冠動脈での最大反応性充血時の血流量に対する比である。圧ガイドワイヤーで測定した、最大充血時の狭窄遠位部の平均圧(Pd)をカテーテルで測定した冠動脈入口部の圧(Pa)で除した値、Pd/Paで算出される。正常は1.0であり、0.75以下が有意狭窄、0.8以上が非有意狭窄、0.75-0.80がグレーゾーンとされている。FFRガイドにより虚血を有する病変のみにPCIを行うことにより良好な成績が報告されている^{9, 10)}。

DEFER試験では、事前に虚血が証明されていない冠動脈造影上50%以上の狭窄病変を有する325例に対してFFR計測を行い、FFR \geq 0.75であった場合にPCIを施行する群と施行しない群にランダム化した⁹⁾。なお、いずれの群であっても、FFR<0.75であった場合にはPCIを施行した(対照群)(図4)。5年間のフォローアップにおいて、FFR \geq 0.75でPCIを回避した群(PCI回避群：n=91)とPCI

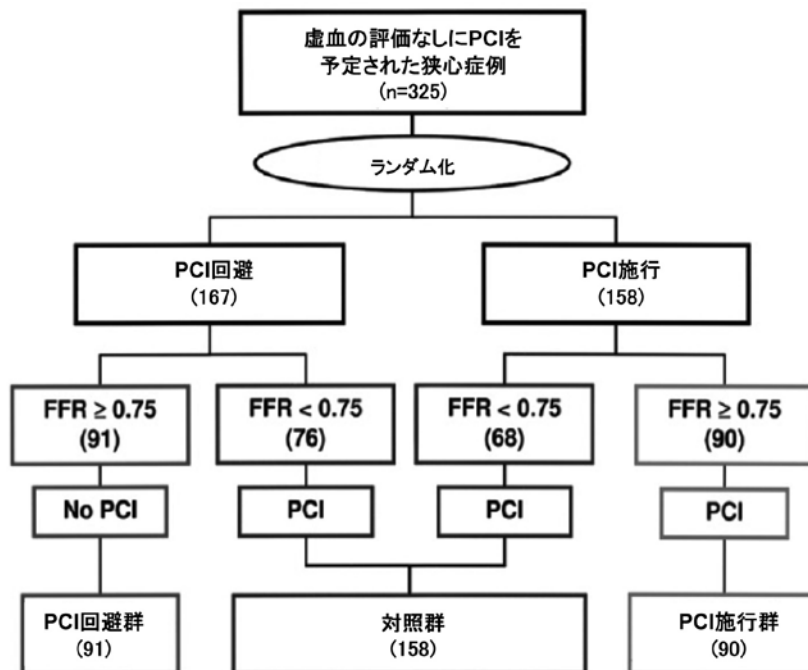
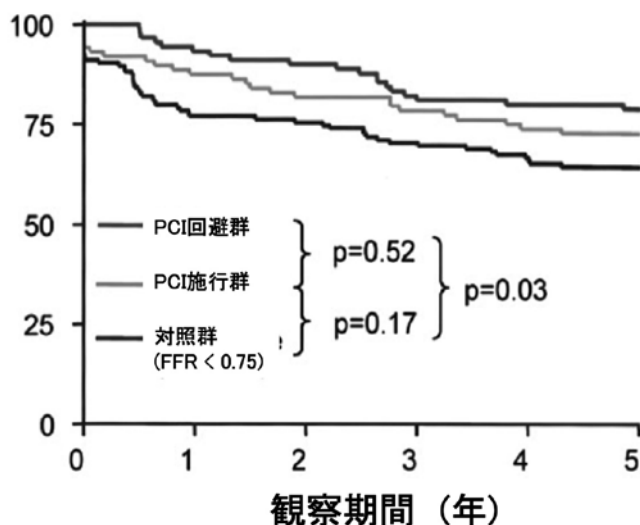


図4 DEFER 試験のフローチャート



No. at risk							
PCI回避群		91	85	80	74	73	72
PCI施行群		90	80	75	70	67	64
対照群		144	116	106	96	90	88

図5 DEFER 試験5年間でのイベント回避生存率
PCI回避群とPCI施行群の間には差を認めなかった。

を施行した群(PCI施行群：n=90)の間には、イベント(死亡、心筋梗塞、冠動脈バイパス術、PCI)回避生存率に差は認めず(図5)、心臓死+心筋梗塞の発生率にも有意差はなかった(図6)¹¹⁾。本研究の結果からいえることは、機能的に有意ではない狭窄病変に対してステント留置を行っても5年間の予後を改善しないということである。

先に述べたとおり、心筋梗塞を発症した病変の過去の造影所見を振り返ると、その多くは非有意狭窄からの発症である^{5, 6)}。それでは、非有意狭窄の方が心筋梗塞を発症するリスクが高いのだろうか？答えはNoである。5年間の経過中に、50%未満の非有意狭窄から閉塞に至る割合は実は1%未満にすぎない^{5, 6, 12)}。一方、50%以上の有意狭窄病変ではその6.7~10.8%が閉塞もしくは心筋梗塞となる(図7)。なお、DEFER試験のPCI回避群での5年間のフォロー中における心筋梗塞発症は0%であった¹¹⁾。

多枝病変に対する外科治療においては、完全血行再建がすすめられている。PCIではどうだろうか。FAME試験¹³⁾では、多枝病変を有する1,005例を対象に、FFRガイド群(FFR 0.80以下の病変のみを治療)とアンギオガイド群(造影上50%以上の病変をすべて治療)とにランダム化したところ、1年間の心イベント(死亡、非致死性心筋梗塞、再血行再建)はFFRガイド群で有意に低率であった(13.2% vs. 18.3%, P=0.02)。この、FAME試験の2年間フォローアップにおいても心イベント回避生存率はFFRガイド群で良好であった(図8)。また、FFR>0.80によりPCIを回避した病変に起因する心筋梗塞発症率は2年間で0.2%、血行再建率は3.2%と低率であった¹³⁾。した

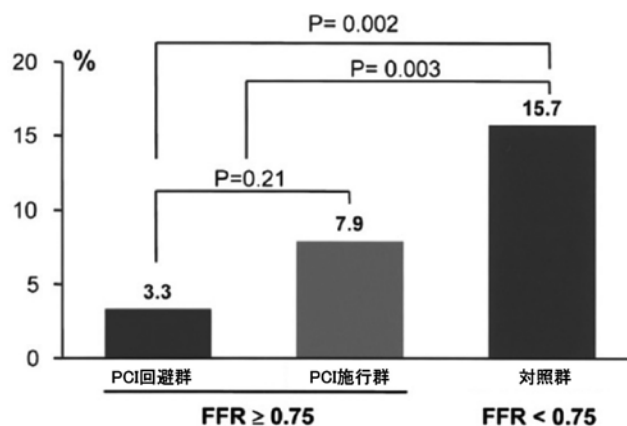


図6 DEFER 試験5年間での心臓死+急性心筋梗塞発症率
PCI回避群では心臓死+急性心筋梗塞発症率は5年間で3.3%と低率であった。

がって、多枝病変においても、FFRで機能的に有意狭窄でない診断された病変の予後はきわめて良好であることがわかる。参考までに、日本のj-Cypherレジストリーでは2年間のフォローアップ期間中に、Cypherステントで治療を行った病変において、ステント血栓症に起因する心筋梗塞は0.7%に発症し、再血行再建は10.2%に行われている¹⁴⁾。

それでは、すべての病変に対して、FFRを測定したうえでPCIの適応を決定すべきであろうか？確かに、血管造影による狭窄度とFFRによる評価とは必ずしも一致しないのだが、血管造影上91-99%の病変に限ると、FFR

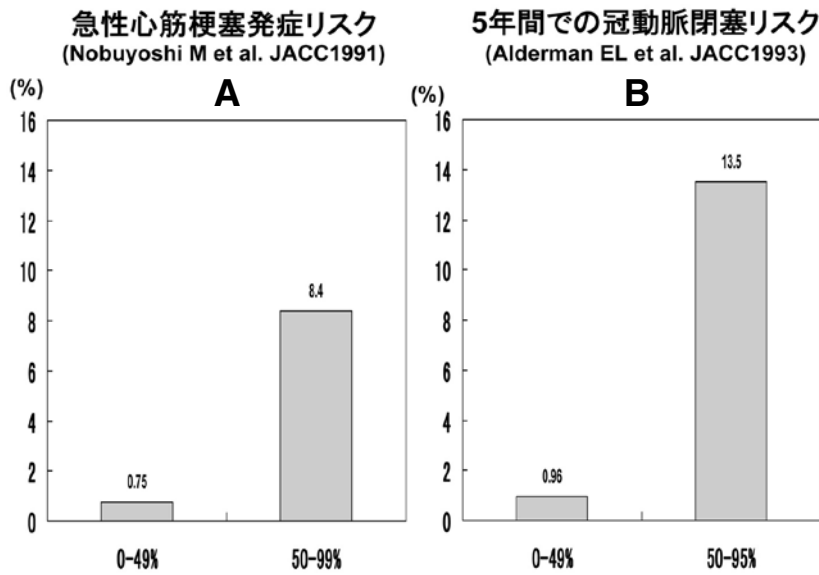


図7 冠動脈造影所見と急性心筋梗塞発症リスク
 (A) Nobuyoshi らによると、冠動脈造影で狭窄度50%未満の病変のうち、0.75%が急性心筋梗塞を発症したが、50%以上の病変では8.4%であったとのことである。
 (B) Alderman らによると、狭窄度50%未満の病変は5年間のフォローアップ期間中、0.96%が閉塞していたのに対して、狭窄度50-95%の病変では13.5%が閉塞していたとのことである。

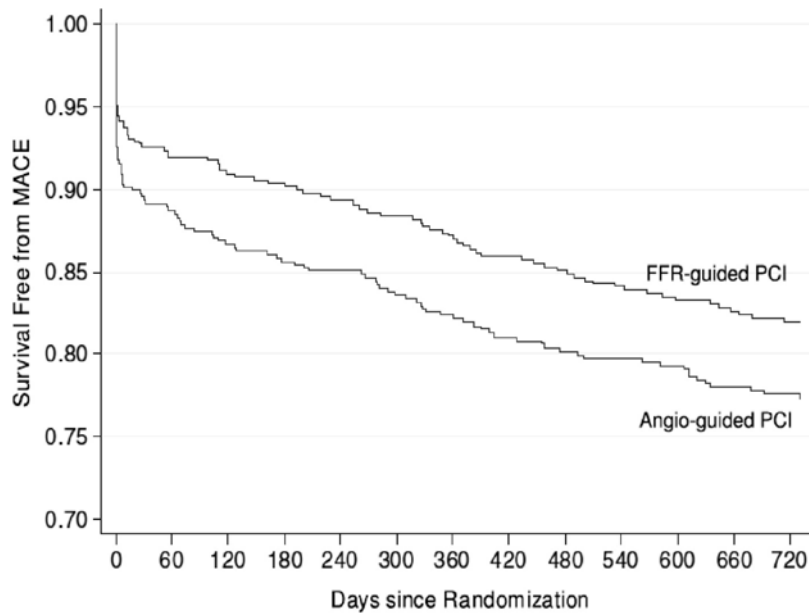


図8 FAME試験2年間のイベント回避生存率
 FAME試験ではFFRガイドでPCIを行った群では、アンギオガイド群と比較してイベント回避生存率は有意に高かった。

により虚血陽性(0.80以下)とよく一致する¹⁵⁾(図9)。したがって、高度狭窄(91%以上)病変については必ずしもFFRによる評価を行わなくても有意と考えてよいということになる。

IV. IVUSによるハイリスク病変の診断

非有意狭窄病変が心筋梗塞になる例は平均すると5年間で1%未満であることはすでに述べた。では、その1%未満のハイリスク病変を事前に診断する方法はないのだろうか？ IVUSを用いることによってそれが可能かもしれない。Gray scale IVUS所見では(1)最小内腔断面積(MLA)、(2)Plaque burden(=プラーク面積/血管面

積)、(3)陽性リモデリングがその後のイベントと関連していることが示唆されている(表1)¹⁶⁻¹⁸⁾。また、組織性状診断では(1)integrated backscatter (IB)-IVUSでのlipid plaque(>65%)、(2)virtual histology (VH)-IVUSでのnecrotic core(>10-20%) (もしくはthin-cap fibroatheroma [TCFA]所見)がそれぞれイベントと関連しているとされる¹⁶⁻¹⁸⁾。

ただし、これらの、いわゆる「脆弱なプラーク(vulnerable plaque)」に対する血行再建がその自然歴を変えることができるかについての報告はない。ここにいくつかの興味深いデータがある。組織性状診断において、IB-IVUSによるlipid plaqueが多い病変ではステント留置時に微小

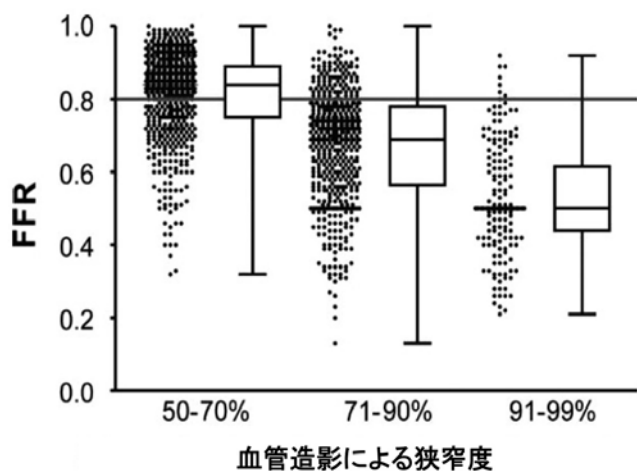


図9 血管造影による狭窄度とFFRとの比較：FAME試験より
血管造影での狭窄度とFFRの間にはいずれの狭窄度であってもばらつきが大きい。91%以上の狭窄度であった196病変中189病変(96%)ではFFRは0.80以下であった。

な心筋ダメージをきたしやすいとされている¹⁹⁾。一方、VH-IVUSによるnecrotic coreの多い病変もやはりPCI時の微小塞栓や、slow flow/no reflowをきたしやすいとの報告がある²⁰⁻²²⁾。つまり、自然歴からvulnerable plaqueと予想される病変は、実はPCIを行う際にもハイリスクな病変なのである。治療後の予後についても同様である。陽性リモデリング病変はPCI後の再狭窄、再インターベンション、心イベントが多いことが報告されており²³⁻²⁶⁾、VH-IVUSによるTCFAを有する病変の治療後の予後も不良であることが示唆されている²²⁾。したがってIVUS上、vulnerable plaqueであるからといって、か

表1 IVUSによるvulnerable plaqueの特徴

・ Gray scale
Plaque burden 多い
MLA 小さい (<4.0 mm ²)
陽性リモデリング
・ VH-IVUS
Necrotic core が多い (>10~20%)
・ IB-IVUS
Lipid が多い (>65%)

ならずとも治療した方が予後がよいともいえないさそうである。治療適応は、将来のイベント発症のリスクと治療に伴う合併症とを天秤にかけて決定されるべきである。

V. FFR, IVUS を活用した PCI の実際

最後に、FFRを活用した安定狭心症に対するPCIのアルゴリズムについてまとめる(図10)。事前に虚血の評価がなされていない安定狭心症において、冠動脈造影で50%未満の狭窄であれば、非有意狭窄として内科治療を選択する。50%未満でも疑わしい時には、他枝を治療した後であれば、そのときに使用したプレッシャーワイヤーを用いてFFRを測定したり、IVUSを使用して狭窄の評価を行う場合があるかもしれない(点線)。91%以上の高度狭窄であれば、FFRを測定することなくPCIを行うことは理にかなっている。50~90%の場合は、FFRを測定して0.75未満であればPCIを行う。0.80以上であれば内科治療を選択する。0.75-0.80のグレイゾーンであればいずれを選択するかは臨床症状や場合によってはIVUS所見に基づいて決定されるかもしれない。DEFER試験や

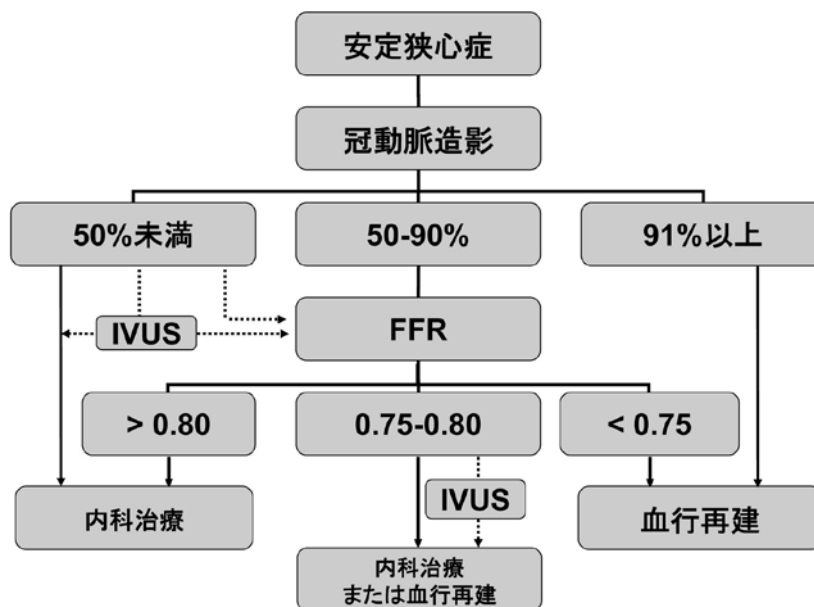


図10 FFRを活用した安定狭心症に対する治療アルゴリズム

FAME 試験に基づいて決定するならば、一枝病変ならば内科治療を、多枝病変であればPCIを選択するという決め方でもいいかもしれない。多枝病変や左主幹部病変では、血行再建の方法として、冠動脈バイパス術とPCIのいずれかを選択することになる。本稿ではバイパス術とPCIの比較に関するエビデンスについては触れなかったが、過去のランダム化試験のメタ解析²⁷⁾、日本(CREDO-Kyoto)²⁸⁾や韓国(MAIN-COMPARE)²⁹⁾のレジストリーデータ、最近のランダム化試験(SYNTAX 試験)³⁰⁾等の結果も踏まえて血行再建の方法を検討することになるであろう。

VI. おわりに

最近のエビデンスに基づき、FFRやIVUSなどの血管内イメージングモダリティをいかに冠動脈疾患の治療戦略に生かすかについて解説した。内科治療、PCI、外科治療はいずれも進歩し続けており、過去のエビデンスが実臨床に適用できないことも多々ある。われわれは、常に最新のエビデンスを考慮にいれながら、その時々で最良の治療を目指すべきである。

文 献

- Schomig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A: A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 894-904
- Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT: Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med* 2010; **152**: 370-379
- 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, Speritus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1503-1516
- 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: 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
- Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K: Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; **18**: 904-910
- Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; **92**: 657-671
- Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, Mintz GS, Dangas G, Grube E, Ellis SG, Lansky AJ, Weisz G, Fahy M, Na Y, Russell ME, Donohoe D, Leon MB, Mehran R: Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2164-2171
- Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF: Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2008; **300**: 1765-1773
- Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W: Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; **103**: 2928-2934
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 177-184
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B: Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 2105-2111
- Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, Killip T, Sosa JA, Bourassa MG: Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *CASS Participating Investigators and Staff. J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 1141-1154
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; **360**: 213-224
- Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, Nishikawa H, Hiasa Y, Muramatsu T, Meguro T, Inoue N, Honda H, Hayashi Y, Miyazaki S, Oshima S, Honda T, Shiode N, Namura M, Sone T, Nobuyoshi M, Kita T, Mitsudo K: Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; **119**: 987-995
- Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, Maccarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH: Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 2816-2821
- Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, Abizaid A, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, Wu H, Pappas C, Kent KM, Leon MB: Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimen-

- sions. *Circulation* 1999; **100**: 256–261
- 17) Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, Bruyne BD, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Mintz GS, Cristea E, Templin B, Parise H, Fahy M, Serruys PW: PROSPECT: A Natural History Study of Atherosclerosis Using Multimodality Intracoronary Imaging to Prospectively Identify Vulnerable Plaque. *Am J Cardiol* 2009; **104**: 18
 - 18) Sano K, Kawasaki M, Ishihara Y, Okubo M, Tsuchiya K, Nishigaki K, Zhou X, Minatoguchi S, Fujita H, Fujiwara H: Assessment of vulnerable plaques causing acute coronary syndrome using integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 734–741
 - 19) Uetani T, Amano T, Ando H, Yokoi K, Arai K, Kato M, Marui N, Nanki M, Matsubara T, Ishii H, Izawa H, Murohara T: The correlation between lipid volume in the target lesion, measured by integrated backscatter intravascular ultrasound, and post-procedural myocardial infarction in patients with elective stent implantation. *Eur Heart J* 2008; **29**: 1714–1720
 - 20) Kawamoto T, Okura H, Koyama Y, Toda I, Taguchi H, Tamita K, Yamamuro A, Yoshimura Y, Neishi Y, Toyota E, Yoshida K: The relationship between coronary plaque characteristics and small embolic particles during coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 1635–1640
 - 21) Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ko JS, Lee MG, Kang WY, Lee SE, Kim SH, Park KH, Sim DS, Yoon NS, Youn HJ, Kim KH, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Cho JG, Park JC, Kang JC: Impact of plaque components on no-reflow phenomenon after stent deployment in patients with acute coronary syndrome: a virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *Eur Heart J* 2009; Epub ahead of print
 - 22) Yamada R, Okura H, Kume T, Neishi Y, Kawamoto T, Miyamoto Y, Imai K, Saito K, Tsuchiya T, Hayashida A, Yoshida K: Target lesion thin-cap fibroatheroma defined by virtual histology intravascular ultrasound affects microvascular injury during percutaneous coronary intervention in patients with angina pectoris. *Circ J* 2010; **74**: 1658–1662
 - 23) Dangas G, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Kornowski R, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Stone GW, Leon MB: Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary intervention: an analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1999; **99**: 3149–3154
 - 24) Okura H, Morino Y, Oshima A, Hayase M, Ward MR, Popma JJ, Kuntz RE, Bonneau HN, Yock PG, Fitzgerald PJ: Preintervention arterial remodeling affects clinical outcome following stenting: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1031–1035
 - 25) Okura H, Taguchi H, Kubo T, Toda I, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K: Impact of arterial remodeling and plaque rupture on target and non-target lesion revascularisation after stent implantation in patients with acute coronary syndrome: an intravascular ultrasound study. *Heart* 2007; **93**: 1219–1225
 - 26) Okura H, Kobayashi Y, Sumitsuji S, Terashima M, Kataoka T, Masutani M, Ohyanagi M, Shimada K, Taguchi H, Yasuga Y, Takeda Y, Ohashi Y, Awano K, Fujii K, Mintz GS: Effect of culprit-lesion remodeling versus plaque rupture on three-year outcome in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009; **103**: 791–795
 - 27) Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler 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
 - 28) 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**: S199–S209
 - 29) Park DW, Seung KB, Kim YH, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Yun SC, Gwon HC, Jeong MH, Jang YS, Kim HS, Kim PJ, Seong IW, Park HS, Ahn T, Chae IH, Tahk SJ, Chung WS, Park SJ: Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 117–124
 - 30) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; **360**: 961–972