

日本の現状を踏まえた主幹部病変に対する治療戦略：DES vs OPCAB

清水 剛

Shimizu T: Revascularization strategy for left main coronary artery disease on the basis of the current status in Japan: drug-eluting stent versus off-pump coronary artery bypass. J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 230-238

I. はじめに

左冠動脈主幹部(LMT)病変に対する治療戦略は、PCIとCABGの間で、近年さらに議論が高まっている。Drug-eluting stent(DES)の登場によりステントの再狭窄率が減少し¹⁾、PCIの成績の向上が期待されて幾つかのrandomized control trial(RCT)が行われ、その結果に注目が集まっている。一方、CABGにおいても動脈グラフトの使用や、off-pump CABG(OPCAB)の普及にともない、手術成績の向上が期待されている²⁾。特に日本においてはCABGに対してPCIの施行率が高いこと、OPCABの施行率が全国でも60%を超えていることなど³⁾、欧米と異なる状況であることも考慮されなければならない。また、日本においては高齢化率の上昇から医療費に関心が高まる中、依然として大きい医療材料の内外価格差が問題視されている。これらの日本の現状を踏まえ、LMT病変に対する治療戦略に、外科医の立場から考察を加えた。

II. 最近のRCTより

DESの登場以後、LMT病変に対するPCIとCABGの治療成績を比較した報告は少なくない。これらの多くはPCIのほうが再血行再建率が高いが、生存率には統計学的に有意差がないというものが多い。SYNTAX試験の3年目の結果が報告されている⁴⁾。LMT/3枝病変(3VD)のpaclitaxel-eluting stent(PES)を用いたPCIとCABG(OPCAB 15%)のRCTだが、これによるとPCI群で再血行再建、心筋梗塞(MI)、主要心脳血管イベント(MACCE)が高率であったが、死亡/MI/strokeに差はなかったとしている。また、subgroupの解析で、LMT病変においては再血行再建術がPCIに高率であったが、MACCEに有意差はなかったという。3VDでは低SYNTAXスコア症例、LMTでは低および中SYNTAXスコア症例でMACCEに差がなかったことにも言及されている。韓国におけるPRECOMBAT試験で、LMTに対する1年後のMACCEにおいて、

PCI(300例、sirolimus-eluting stent; SES 100%)がCABG(300例、OPCAB 63.8%)に対して非劣性を示すことが報告された⁵⁾。ドイツにおけるRCTでは、1年後の心事故においてPCI(100例、SES 100%)はCABG(101例、OPCAB 46%)に対して非劣性を証明しえなかった⁶⁾。しかし、これらのRCTはPESあるいはSESといった、いわゆる第1世代のDESであり、現在主流の第2世代のDESによる結果に、より注目が集まっている。一方で、RCTではランダム化が可能な軽症例が対象となりやすく、real worldな治療成績を反映するものではないという意見も多いが、これまでの成績が考慮され、欧米のガイドラインの改訂がなされた。すなわち、LMTに対するPCIはあまねく禁忌ではないということである。

III. 本邦の臨床成績より

CREDO-Kyoto registryはbare metal stent(BMS)時代の日本を代表する多施設前向き観察研究である。Kimuraら⁷⁾はLMTを除く多枝病変の中間3.5年の成績で、調整後の生命予後に関して、PCI(3712例)と比べてCABG(1703例、OPCAB 43%)が良い傾向を示したと報告した。また最近Maruiら⁸⁾が、多枝/LMT病変に対するPCI(3877例、BMS 85%、DES 0%)とOPCAB(1069例)の成績を比較して、3年半の生存率でOPCABがより勝っていたと報告している。

我々は、2004年から約4年間に東大病院で行われた、LMT病変に対するDESを用いたPCI(64例、SES 95%、PES 5%)とCABG(89例、OPCAB 91%)の治療成績をretrospectiveに比較して報告した^{9, 10)}。治療成績では全原因死亡や死亡/MI/strokeには差がなかったが、再血行再建術およびMACCEはPCIに高率で、欧米からの報告と一致するものであった(図1)。PCIとCABGの振り分けは循環器内科によって行われ、CABG側に、よりeuroSCOREの高い、高リスクの患者が集まった(表1)。日本においてこの傾向は当施設に限ったことでないと思われるが、高リスク症例において、術後合併症の発生を抑えられるOPCABのメリットは大きいと思われる¹¹⁾。心停止下の

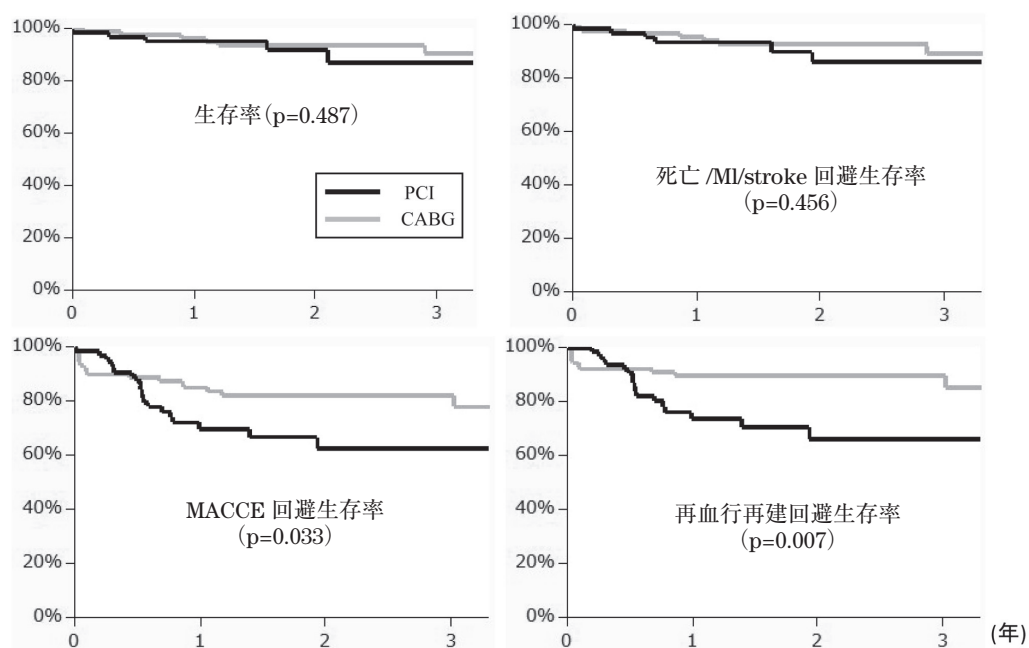


図1 LMT 病変に対する PCI vs CABG の Kaplan-Meier 曲線
全原因死亡，死亡／心筋梗塞／stroke には差がなかったが，心脳血管イベント，再血行再建術は PCI に高率であった (Log-rank 検定)。文献 9 より改変

表 1 LMT 病変に対する CABG vs PCI (文献 9, 10 にデータを加えて改変)

症例数	PCI 64	CABG 89	P 値
年齢	71±7	70±9	0.401
担癌患者	0 (0%)	8 (9%)	0.021
EuroSCORE			
EuroSCORE>10	4 (4%)	27 (30%)	0.0003
EuroSCORE>5	18 (20%)	42 (47%)	0.0172
中間値	2.7	4.9	0.001
平均	4.9±8.1	10.1±14.0	0.0091
SYNTAX スコア			
高スコア (32-)	16 (25%)	50 (56%)	0.0001
中スコア (23-32)	29 (45%)	27 (30%)	0.0578
低スコア (-22)	19 (30%)	12 (13%)	0.0139
平均	28±8	35±12	<0.0001
観察期間 (年)	1.6±0.8	2.2±1.1	<0.001
死亡	5 (7.8%)	6 (6.7%)	0.800
30 日死亡	1 (1.6%)	1 (1.1%)	0.999
入院死亡	1 (1.6%)	2 (2.2%)	0.736
入院外死亡	4 (6.3%)	4 (4.5%)	0.720
非心臓死	2 (3.1%)	3 (3.4%)	0.999
心筋梗塞	2 (3.1%)	0 (0.0%)	0.173
遅発性ステント血栓症	1 (1.6%)	n/a	
Stroke	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0.999
再血行再建術	15 (23.4%)	10 (11.2%)	0.014
PCI	15 (23.4%)	10 (11.2%)	0.014
CABG	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0.237

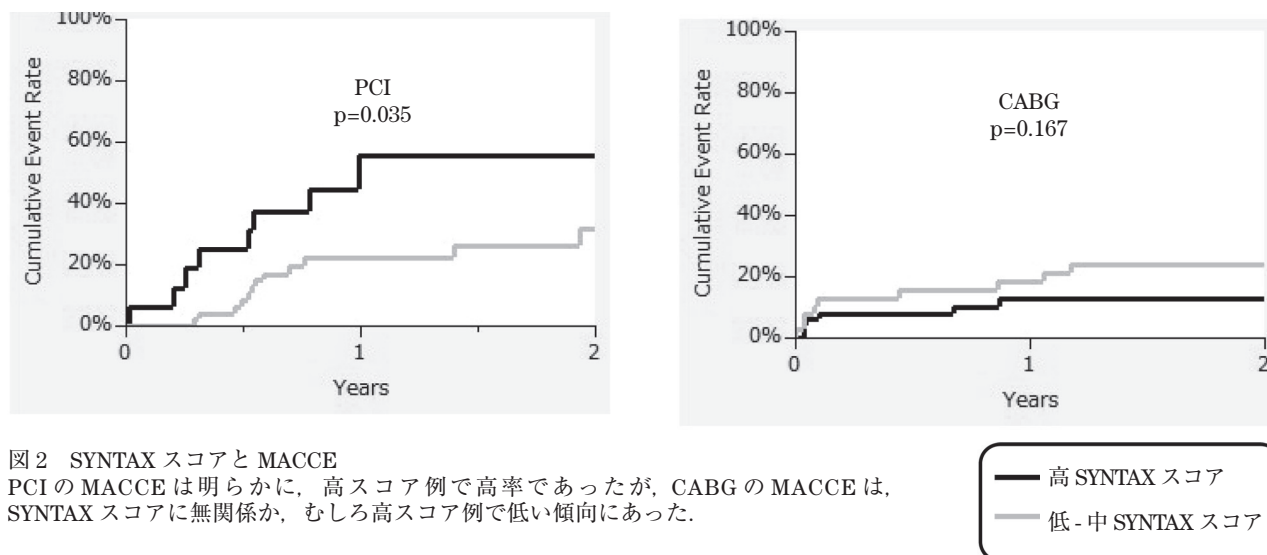


図2 SYNTAX スコアと MACCE
PCI の MACCE は明らかに、高スコア例で高率であったが、CABG の MACCE は、SYNTAX スコアに無関係か、むしろ高スコア例で低い傾向にあった。

CABG は 1 例のみで残りは on pump beating で行われており、これも良好な術後早期成績につながった要因と考えている¹²⁾。また、SYNTAX 試験の 1 年目の結果で、PCI に比べて CABG 術後に stroke の発生率が高いことが報告された¹³⁾。我々の検討では、stroke の発症率は 1% に抑えられ、OPCAB の効果であると推察された。もちろん、術後の stroke を回避するためにとられた対策はこれだけではない。

一方、OPCAB のデメリットとして、グラフト開存率や完全血行再建率の低下の報告がある¹⁴⁾。同様の報告は他にも散見されるが、すべて欧米のデータである。日本では、全国で単独 CABG の 3 分の 2 近くの症例が OPCAB で行われており、OPCAB が日本の標準術式といっても過言ではない。その日本におけるデータはかなり限られているが、Marui ら⁸⁾が OPCAB と人工心肺を用いた CABG を比較して、中間値 3 年半の生存率、再血行再建率に差はないが、stroke は OPCAB に少なかったと報告している。今後、より多くの日本からの臨床成績の報告が期待される。

IV. SYNTAX スコアおよび病変の狭窄率について

SYNTAX スコアは、冠動脈造影(CAG)の所見から、冠動脈病変の複雑性、PCI の難易度を点数化した画期的なスコアであるといえるが、計算が煩雑であり、験者により点数にばらつきがでるという¹⁵⁾。著者も実際に算出してみたが、複雑な病変では算出に 20~30 分以上を要した。しかし、症例毎にこの計算を行うことができなくても、ある程度経験すれば、CAG を見た時点で 33 点以上あるかどうかの見当は付けられる。自験例の SYNTAX スコアの集計を行ってみたところ、CABG 群に高スコア症例が多かった(表 1)。そして、PCI 群では高スコア例で明らかに MACCE が高率であったが、CABG 群ではスコアによる差

はなく、SYNTAX 試験と同様な結果を示した(図 2)。

CABG では冠動脈病変の末梢で、病変からある程度離れた、動脈硬化の少ない場所を選んで吻合が行われる。これが CABG が PCI と比べてより良い生命予後改善効果をもたらす所以と考えられている¹⁶⁾。したがって、病変自体の性状が悪くても、開存率に影響はない。しかし、CABG のバイパスグラフトの開存率は標的冠動脈の狭窄率の影響を受け、狭窄率が低いほど血流競合が起これ、その開存率は低下する¹⁷⁾。逆に、慢性冠動脈閉塞病変(CTO)や 90% 以上の狭窄病変では開存率が高い。また、グラフトの種類によりその影響は異なる¹⁸⁾。一方、PCI は CTO よりも単純な病変で成績が良く、CABG と逆の傾向をもつ。これらの傾向が SYNTAX スコアにも反映されていると思われる。また、PCI は ostium/shaft の病変では比較的成绩がよい。したがって、ostium/shaft の単独 LMT 病変で、特に狭窄率が 75% 以下の症例では、PCI のほうが成績が良い場合があるのではないかと考える(図 3)。

V. DES の遅発性ステント血栓症と担癌患者の冠血行再建術

日本人の死因の第一は悪性腫瘍によるものである。悪性腫瘍と冠動脈疾患の合併はまれでなく、このため、担癌患者に重症冠動脈病変がみとめられた場合の治療方針の決定に苦慮する場合がある。日本人では遅発性ステント血栓症(LST)は比較的少ないという報告もある¹⁹⁾。しかし、DES を留置した LMT に LST が発症すれば、これは致死的な合併症となるため²⁰⁾、その適応は慎重とならざるを得ない。このため、BMS を推奨する意見も少なくない²¹⁾。抗血小板剤は LST 症の予防に不可欠である。日本循環器学会および ACC/AHA ガイドラインでは、LST の発症を予防するために、2 剤による抗血小板療法を少なくとも 1 年の続けるように推奨し²²⁾、DES 留置後 1 年間は外科手術を避けるべきとしている²³⁾。BES においても 1 カ月は最低

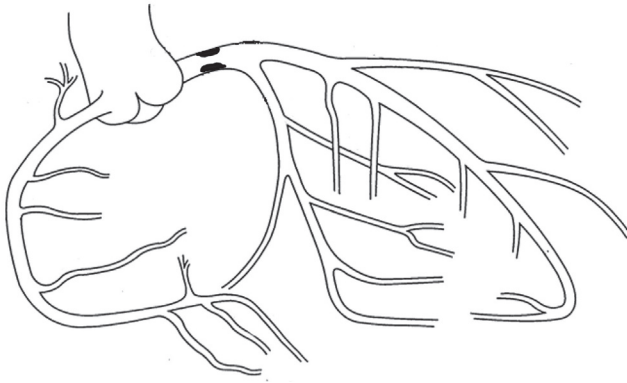


図3 LMT 単独病変

症例は56歳の男性、安定狭心症、LMT shaftの75%単独病変である。CABGであれば両側ITA？あるいはLITAとSVG？この症例はPCI/CABGどちらが適しているのだろうか。SYNTAXスコア10点、euroSCORE 0.88%

間隔をあけるようにとの推奨がある。一方、OPCABは、LMT病変を有する担癌患者の治療法となりうる。人工心臓が癌細胞の増殖や転移を促進するか否かについてはまだ明らかにされていないが、人工心臓がnatural killer cellなど細胞性免疫を抑制してしまうことが報告されており²⁴⁾、実際に担癌患者のCABGはOPCABで行われることが少なくない。OPCABと非心臓手術は同時手術や2期的手術も可能である。2期的手術の場合、OPCABの後、必要があれば2週間ほどの間隔で非心臓手術が可能場合もある²⁵⁾。

VI. 日本における冠血行再建術の費用対効果について

日本においては、諸外国と比較して高齢化率が高く、近い将来、医療費の増加をどのように国民が負担していくかは重大な関心事になっている。このため、治療効果を判定する場合、その臨床効果のみならず、治療に要する費用にも目を向けざるを得ない。仮に治療効果が同じであるとすれば、低コストの治療のほうが治療費を負担する側には歓迎されるはずである。

DESはBMSに比べて高額である。両者の費用対効果を比較すると、DESをあまねく乱用した場合、BESに比べて費用対効果が劣るが、BESの再狭窄率の高い症例に限定して用いれば、その効果が期待できるという諸外国から報告が多い^{26, 27)}。PCIとCABGの医療費の比較では、カナダで多肢病変に対する4つの血行再建術の1年間のコストを比較したところ、BMSによるPCI<OPCAB<DESによるPCI<on-pump CABGであった²⁸⁾。さらにDESを3.5本以上使用したり、DESを用いたPCIを2回以上に分けて施行した場合には、PCIが4つの中で最も高額となった。SYNTAX試験における治療費を比較した論文では²⁹⁾、米国のシステムに当てはめた1年間のコストはCABGのほうが高かったが、高SYNTAXスコア例では同等であったと報告

している。

これらは主に欧米でのデータであるが、医療費の扱いは各国独自のシステムがあり、一様ではない。前述した東大病院の検討では⁹⁾、LMT病変に対するDESによるPCIのほうが、OPCABを中心としたCABGよりも再入院も含めた総入院費が高額であった。また、LMT病変の有無にかかわらず、病変数が増えて留置されるDESの数やPCIの施行回数が増加すれば、PCI治療のコストは増大した(図4)。この原因の一つに、日本における医療材料の内外価格差が挙げられる。現在、日本におけるDESの償還価格は¥345100、BMSは¥230000である。図5はDESの価格を他の欧米諸国と比較したものである³⁰⁾。内外価格差はDESに限ったことではない。Eisensteinら³¹⁾によれば、米国におけるzotarolimus-eluting stentとBMSの平均単価はそれぞれ\$2100と\$900であったと報告している。Yasunaga³²⁾によると2006年における日本のBMSの市場価格は米国の1.6倍から2.2倍、PTCAカテーテルの市場価格は米国の4.1倍から5.1倍であったと報告しているが、その時の為替レートは1ドル=¥129で計算されている(現状では¥80弱)。このようにPCIが日本において高額なのは、医療材料費の内外価格差によるところが大きいと思われる(図6)。日本循環器学会の実態調査によれば2009年のPCIの施行件数はCABGの約12倍であった。一方、米国では同年で2倍程度との報告³³⁾がありかなり差がある。この原因には様々な要因が関与していると思われるが、この傾向は日本の医療費の増大の一因となりうるのではないだろうか。

費用対効果はしばしばQOLを加味して検討されるが、SYNTAX試験における1年間のQOLをPCIとCABGで比較した報告では³⁴⁾、一般健康状態は治療後1カ月においてはPCIが勝ったものの、6カ月後および1年後では両者に差はほとんどみとめられなかった。一方、狭心症の改善度では6カ月後および1年後でCABGがわずかに勝っていたと報告されている。もちろんCABGは美容的な効果ではPCIにかなうものではないが、PCIによる低侵襲性のメリットの持続は半年未満であるといってもよいのかもしれない。また、DESに対する2剤の抗血小板療法の必要性を考慮すれば、外来通院コストはPCIが高額になることが予想される²⁷⁾。したがって、日本においては生存率やMACCE回避生存率をみるとCABGのほうが費用対効果の面で優れていると考えられる。ただし、日本では患者が負担する医療費はごく一部であることから、患者自身が費用対効果を実感することは難しいと思われる。

VII. 最近のガイドラインより

日本循環器学会の(非ST上昇型)急性冠症候群の診療に関するガイドライン(2007年改訂版)において、胸痛や血行動態が薬物治療によって安定化が困難と考えられるLMT病変に対するPCIはIIB C、安定化が可能であれば

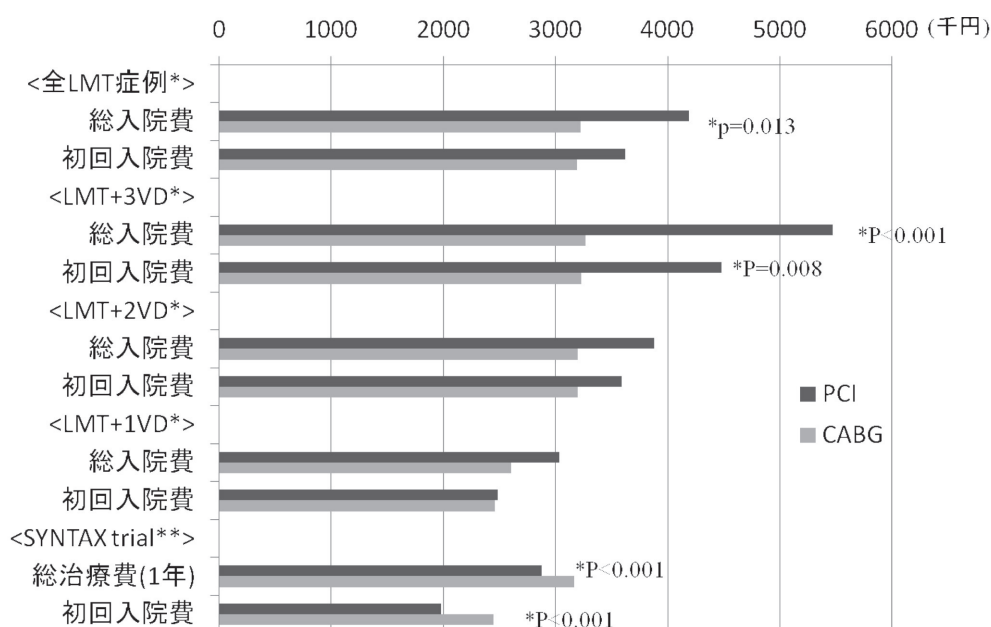


図4 LMT病変に対するPCI(DES)とCABGの治療費の比較(データは中央値で表示)

*: 東大病院のデータ, 文献9より改変, 総入院費は初回入院費とそれ以降の入院費の合計. 日本ではPCIの総入院費がCABGより高額となる. LMT+3VDでは初回入院費のみでPCIが高額, LMT+1VDでも初回入院費はほぼ同額であった.

** : 文献29より引用し \$1=¥80で換算, 総治療費(1年)は入院・外来の医療費を含む. 欧州のコストは米国のシステムに換算. 米国ではCABGの総治療費がPCIより高額となる

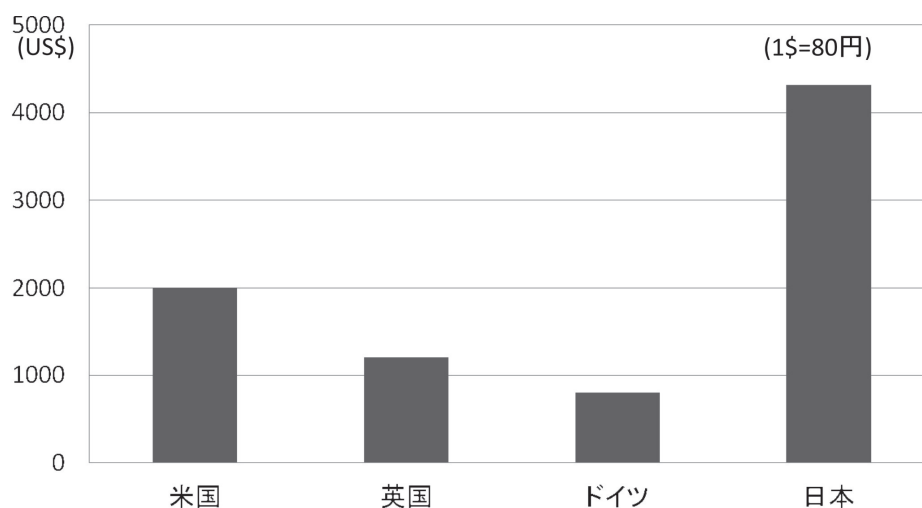


図5 DES 1本の価格の国際比較

諸外国の価格(2006年当時)は文献30より引用, 日本の価格は2011年7月現在の再狭窄抑制型ステントの償還価格を1=¥80円で換算

III Cである. 一方, CABGは上記如何にかかわらずI Cとしている. 日本のPCIやCABG適応ガイドラインは長らく改訂されていないが, 現在作成中であると聞く. 2009年のACC/AHA³⁵⁾, 2010年のESC/EACTS³⁶⁾のガイドラインでは, 安定狭心症のLMT病変に対するCABGはともにI Aであることに変わりはない. また, ACC/AHAでは不安定狭心症や非ST上昇型心筋梗塞のLMT病変でもI A

である. 一方, LMT病変に対するPCIは, ESC/EACTSではSYNTAXスコアの低いostium/shaftの単独あるいは1枝病変がIIa B, LMT+多枝病変でSYNTAXスコアが33以上の症例ではIII Aである. また, ACC/AHAでは緊急・準緊急を要するCABGが不向きな症例のPCIはIIa B, 安定狭心症でCABGの適応がある場合のPCIはIII Cである.

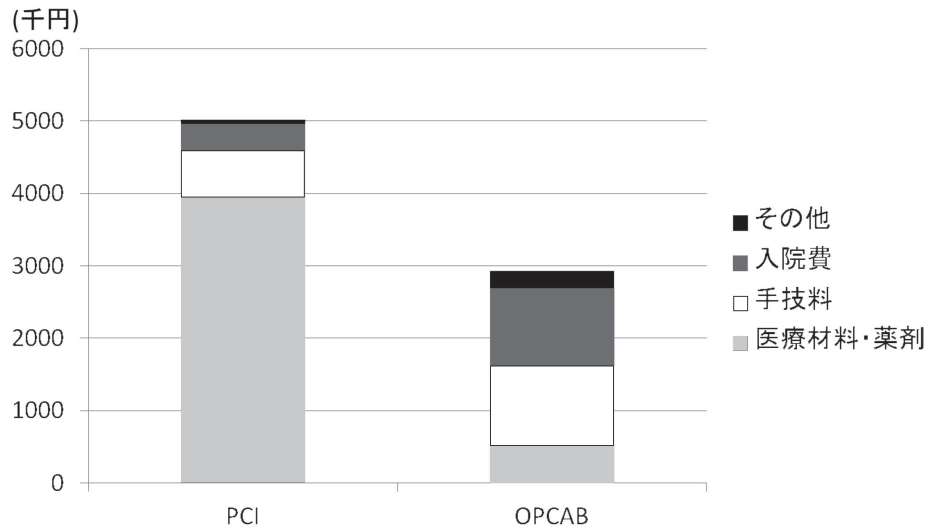


図6 LMT+3VDに対するPCIとOPCABのコストの内訳(例)
東大病院の診療報酬明細書(2005～6年)からDPC(病名はともに狭心症)に基づき算出。入院期間はPCI 15日、OPCAB 21日(ICU 3日)。PCIは3回に分けて施行(手技料は1回につき22万円)、1回目LCXにDES 2本、2回目LMTとLADにDES 2本、3回目RCAにBMS 2本留置した。OPCAB×3の手技料は手術料・麻酔料を含む。

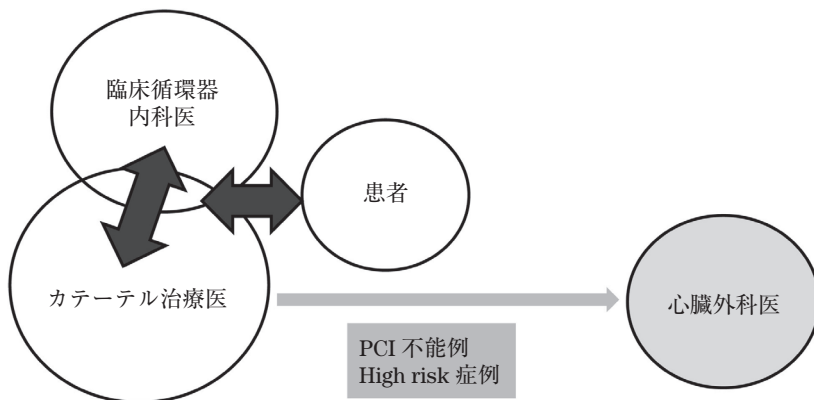


図7 日本における冠動脈疾患の治療方針決定のプロセスの一例

冠動脈造影検査を行い、カテーテル治療医と循環器内科医(主治医)が協議し治療方針が決められ、患者の同意をとる。多くはPCI不能例がCABGの適応となり、心臓外科医にコンサルトとなる。外科医が手術不能とすることは稀である。

いずれにせよ、LMT病変を有する場合には、まずCABGの適応があるかを判断するところから始めるべきと考えられる。PCIが困難な症例をCABGの適応としては、CABGのメリットを十分に生かすことができない(図7)。一方、外科側も、PCIで良好な成績が期待できる場合には、症例によっては外科医がPCIを薦めることも必要となる。ECS/EATCSガイドラインでは臨床循環器内科医、カテーテル治療医、心臓外科医がheart teamを作ってPCIとCABGの適応を十分検討すべきであると提唱している。また、非緊急のハイリスクPCI(distal LMTやCTOなど)は心臓外科医が施設内に待機していることを条件とすべきとしている。これは、現実にはかなり難しい面もあるが、内科医、外科医双方の努力が必要であろう(図8)。治療方針の決定前に患者が直接外科医から話を聞く機会を求められることにも、対応していかなければ

ならない。本邦では心臓外科のない施設でPCIが行われることも多く、課題が残る。

VIII. 終わりに

LMT病変に対する血行再建術は、未だCABGが第一選択であることに間違いはない。しかしながら、症例によってはPCIも良好な成績が期待できる症例があり、治療方針決定の過程において、より一層の患者、内科医、外科医のコミュニケーションが必要となるであろう。このまま内外価格差が是正されなければ、日本においては複雑病変に対するPCIはかなり高額な治療となることも考慮に入れざるを得ない。日本においては、冠動脈疾患、患者背景や治療手技、合併症の頻度、医療システムや医療を取り巻く環境など欧米と異なる点も多い。日本独自の臨床データの収集と解析、およびその対応が急がれる。

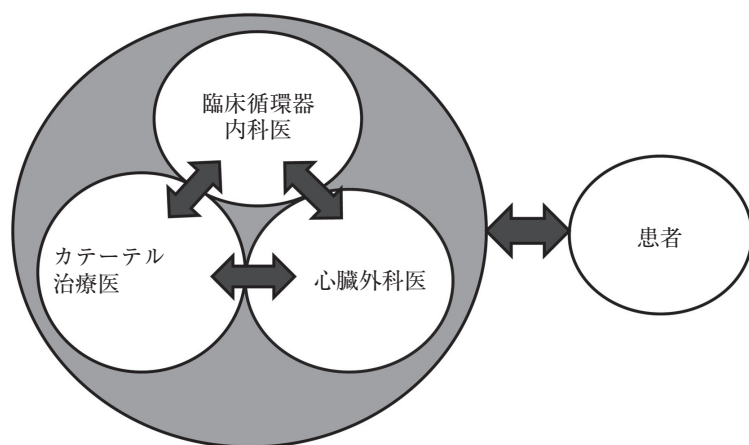


図8 理想的な治療方針の決定のプロセス
ESC/EACTS ガイドラインでは、臨床循環器内科医とカテーテル治療医、心臓外科医がチームをつくり、安定した症例では、LMTや多枝病変について協議を行った上でPCIとCABGの適応を十分検討すべきであると提唱している。

文 献

- 1) Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, Hopkins R, Tarride JE, Blackhouse G, Lazzam C, Cohen EA, Goeree R: Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1393–1402
- 2) Puskas JD, Kilgo PD, Lattouf OM, Thourani VH, Cooper WA, Vassiliades TA, Chen EP, Vega JD, Guyton RA: Off-pump coronary bypass provides reduced mortality and morbidity and equivalent 10-year survival. *Ann Thorac Surg* 2008; **86**: 1139–1146
- 3) Sakata R, Fujii Y, Kuwano H: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2008: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **58**: 356–383
- 4) Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Ståhle E, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW, Colombo A: Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011; **32**: 2125–2134
- 5) Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Chung CH, Lee JW, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB: Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1718–1727
- 6) Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, Reichart B, Mudra H, Beier F, Gansera B, Neumann FJ, Gick M, Zietak T, Desch S, Schuler G, Mohr FW: Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 538–545
- 7) 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 multi-vessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. *Circulation* 2008; **118**: S199–S209
- 8) Marui A, Kimura T, Tanaka S, Furukawa Y, Kita T, Sakata R; the CREDO-Kyoto Investigators: Significance of off-pump coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention: a propensity score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; in press
- 9) Shimizu T, Ohno T, Ando J, Fujita H, Nagai R, Motomura N, Ono M, Kyo S, Takamoto S: Mid-term results and costs of coronary artery bypass vs drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *Circ J* 2010; **74**: 449–455
- 10) Shimizu T, Ono M; Drug-eluting stents vs bypass surgery for unprotected left main disease —reply—. *Circ J* 2010; **74**: 2245
- 11) Stamou SC, Jablonski KA, Hill PC, Bafi AS, Boyce SW, Corso PJ: Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass versus the conventional approach in high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2005; **79**: 552–557
- 12) Mizutani S, Matsuura A, Miyahara K, Eda T, Kawamura A, Yoshioka T, Yoshida K: On-pump beating-heart coronary artery bypass: a propensity matched analysis. *Ann Thorac Surg* 2007; **83**: 1368–1373
- 13) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; **360**: 961–972
- 14) Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Jones RH: Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007; **116**: 1145–1152
- 15) Garg S, Girasis C, Sarno G, Goedhart D, Morel MA, Garcia-Garcia HM, Bressers M, van Es GA, Serruys PW:

- The SYNTAX score revisited: a reassessment of the SYNTAX score reproducibility. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; **75**: 946–952
- 16) Gersh BJ, Frye RL: Methods of coronary revascularization—things may not be as they seem. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2235–2237
- 17) Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Khan M, Houghtaling PL, Cosgrove DM: Does competitive flow reduce internal thoracic artery graft patency? *Ann Thorac Surg* 2003 Nov; **76**: 1490–1496; discussion 1497
- 18) Shimizu T, Ito S, Kikuchi Y, Misaka M, Hirayama T, Ishimaru S, Yamashina A: Arterial conduit shear stress following bypass grafting for intermediate coronary artery stenosis: a comparative study with saphenous vein grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; **25**: 578–584
- 19) 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, j-Cypher Registry Investigators: Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; **119**: 987–995
- 20) Takahashi S, Kaneda H, Tanaka S, Miyashita Y, Shiono T, Taketani Y, Domae H, Matsumi J, Mizuno S, Minami Y, Sugitatsu K, Saito S: Late angiographic stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J* 2007; **71**: 226–228
- 21) Kaneko H, Kijima M: Role of bare-metal stents for left main coronary artery disease in the era of drug-eluting stents. —Which coronary stent should be used for left main trunk disease? BMS or DES? (BMS-side)—. *Circ J* 2011; **75**: 1243–1249
- 22) King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, 2005 WRITING COMMITTEE MEMBERS, Feldman TE, Kern MJ, O’Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW: 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; **117**: 261–295
- 23) Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O’Gara P, Whitlow P, American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, American Dental Association, American College of Physicians: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; **115**: 813–818
- 24) Tønnesen E, Brinkløv MM, Christensen NJ, Olesen AS, Madsen T: Natural killer cell activity and lymphocyte function during and after coronary artery bypass grafting in relation to the endocrine stress response. *Anesthesiology* 1987; **67**: 526–533
- 25) Nurözler F, Kutlu ST, Küçük G: Off-pump coronary bypass for patients with concomitant malignancy. *Circ J* 2006; **70**: 1048–1051
- 26) Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, Zellweger MJ, Jeger R, Buser PT, Osswald S, Pfisterer M, BASKET Investigators: Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet* 2007; **370**: 1552–1559
- 27) Filion KB, Roy AM, Baboushkin T, Rinfret S, Eisenberg MJ: Cost-effectiveness of drug-eluting stents including the economic impact of late stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; **103**: 338–344
- 28) Wang X, Rokoss M, Dyub A, Gafni A, Lamy A: Cost comparison of four revascularisation procedures for the treatment of multivessel coronary artery disease. *J Med Econ* 2008; **11**: 119–134
- 29) Cohen DJ, Lavelle TA, Van Hout B, Li H, Lei Y, Robertus K, Pinto D, Mahoney EM, McGarry TF, Lucas SK, Horwitz PA, Henry CA, Serruys PW, Mohr FW, Kappetein AP: Economic outcomes of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with left main or 3-vessel coronary artery disease: One-year results from the SYNTAX trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011
- 30) Cohen DJ, Lavelle TA, Serruys PW, Mohr FW, Li H, Lei Y, Wang K, Robertus K, Mahoney EM, Zhu Y, Dawkins KD, Kappetein AP, investigators obotS: Health related quality of life and U.S. economic outcomes of pci with drug-eluting stent vs. bypass surgery: 1-year results from the syntax trail. *ACC*, 2009
- 31) Eisenstein EL, Wijns W, Fajadet J, Mauri L, Edwards R, Cowper PA, Kong DF, Anstrom KJ: Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor drug-eluting stent versus the driver bare-metal stent: 4-year results from the ENDEAVOR II trial (Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2009; **2**: 1178–1187
- 32) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K: Price disparity of percutaneous coronary intervention devices in Japan and the United States in 2006. *Circ J* 2007; **71**: 1128–1130
- 33) Riley RF, Don CW, Powell W, Maynard C, Dean LS: Trends in coronary revascularization in the United States from

- 2001 to 2009: recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; **4**: 193–197
- 34) Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, Mohr FW, Macaya C, den Heijer P, Vrakking MM, Wang K, Mahoney EM, Audi S, Leadley K, Dawkins KD, Kappetein AP, Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery Investigators: Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1016–1026
 - 35) Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA: ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology: Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Circulation* 2009; **119**: 1330–1352
 - 36) European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, EACTS Clinical Guidelines Committee, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Kearney P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M: Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; **31**: 2501–2555