

〈特集：救急医療の最前線〉

救急現場で知っておきたい循環器疾患の基礎知識

成瀬 寛之、北川 文彦、久野 貴弘、藤田 孝、
石川 隆志、尾崎 行男、石井 潤一

Fundamental knowledge of acute coronary syndrome in emergency room

Hiroyuki Naruse, Fumihiko Kitagawa, Takahiro Kuno, Takashi Fujita,
Takashi Ishikawa and Junnichi Ishii

Summary Early revascularization for patients with acute coronary syndrome minimizes myocardial damage, reduces infarct size, and improves the prognosis, making early diagnosis critical in the clinical setting. With the recent introduction of high-sensitivity troponin assays, the diagnostic accuracy in the early phase of myocardial infarction has substantially improved. Drug eluting stents (DES) have reduced the risk of restenosis and target vessel revascularization compared with the bare metal stent, making DES a main option to treat coronary artery disease. However, stent thrombosis has emerged as a major safety concern, requiring prolonged dual antiplatelet therapy. The new technology such as bioabsorbable stent has been developing to overcome the drawback.

Key words: Acute coronary syndrome, Troponin, Drug eluting stent, Stent thrombosis, Dual antiplatelet therapy

I. はじめに

急性心筋梗塞、不安定狭心症と虚血性心臓突然死は、冠動脈のプラーク（粥腫）破綻と閉塞性血栓の形成という共通の機序により発生することから、これらを包括して急性冠症候群と呼ぶ。急性冠症候群の早期診断、梗塞サイズの評価および予後の推定に多くの心筋マーカーが用いられてきた。特にトロポニンは最も重要な心筋マーカーであり、救急現場では頻繁に使用さ

れている。近年、高感度トロポニンが臨床導入され、その重要性はさらに高まってきている。経皮的冠動脈インターベンション（Percutaneous coronary intervention; PCI）は虚血性心疾患に対する確立した治療である。バルーン拡張術から始まり、現在では薬剤溶出性ステント（drug eluting stent; DES）がPCIの中心であることに異論はない。本稿では救急現場で知っておきたいトロポニンおよびDESの基礎知識について述べる。

藤田保健衛生大学医学部臨床検査科
〒470-1192 愛知県豊明市掛針町田楽ヶ窪1-98

Department of Joint Research Laboratory of Clinical
Medicine, Fujita Health University,
Toyoake, Aichi 470-1192, Japan

II. 急性冠症候群の診断

1. クレアチンキナーゼアイソザイムから心筋トロポニン

クレアチンキナーゼ (CK) はアデノシン三リン酸 (ATP) のリン酸基をクレアチンに転移する反応 (高エネルギーリン酸の貯蔵) と、クレアチンリン酸のリン酸基をアデノシン二リン酸 (ADP) に転移する反応 (ATPの再産生) を触媒する酵素で、エネルギー代謝において重要な役割を果たしている。心筋、骨格筋および脳に多量に存在するため、これらの組織に細胞障害 (壊死) が生じると血中に流出し、血清CK活性は上昇する。CKはM型 (筋型) とB型 (脳型) の2種類のサブユニットからなる2量体であり、CK-MM、CK-MBおよびCK-BBの3つのアイソ

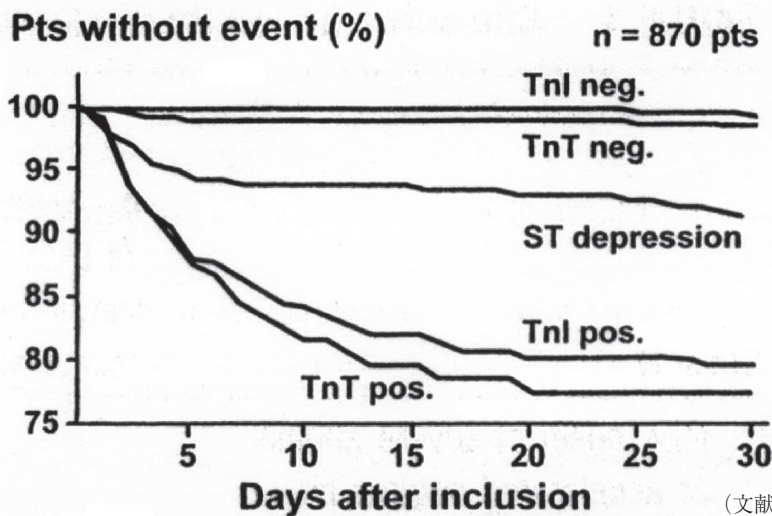
ザイムが存在する。CK-MBは骨格筋と比べて心筋に多く存在し、その高い心筋特異性から急性心筋梗塞の診断に使用されてきた。

不安定狭心症患者 (Braunwald分類ⅢB) 870例を対象とした検討では、心筋トロポニン陽性群の24時間後、30日後および6ヶ月後の死亡または急性心筋梗塞の発生率は、それぞれ5%、5~20%、25%であり、心筋トロポニン陰性群の<1%、<2%、<5%にくらべて高値であった (表1)。また心電図よりも予後と密接に関係していることが示された¹⁾ (図1)。これらは微小心筋障害を心筋トロポニンが検出していることが寄与していると考えられた。CK-MBは少量であるが骨格筋にも存在するため心筋トロポニンにくらべて心筋特異性は劣る。さらに心筋トロポニンはCK-MBよりも異常値を示す期間が長いことから心筋トロポニンが急性心筋梗塞

表1 トロポニンによる不安定狭心症のリスク評価

	リスク, %		
	24時間	30日	6ヶ月
トロポニン陽性	5%	15-20%	25%
トロポニン陰性	<1%	<2%	<5%

(文献1から引用)



(文献1より引用)

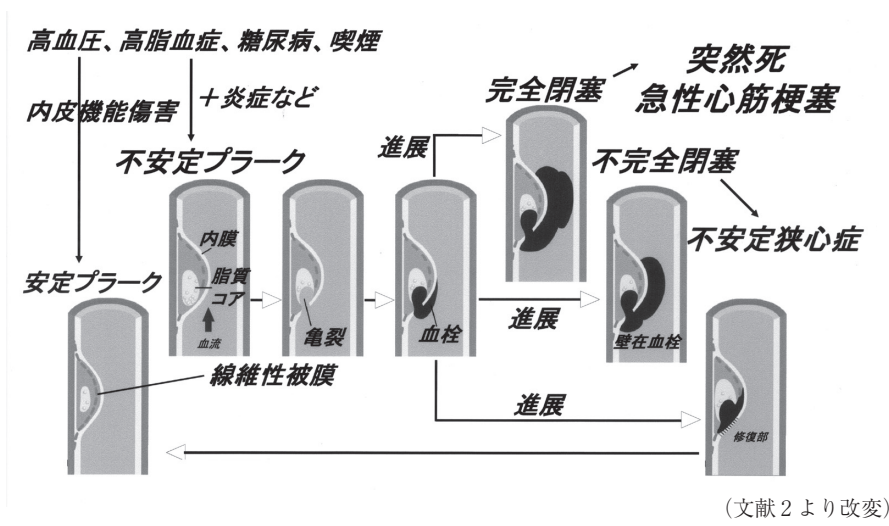
図1 不安定狭心症のリスク評価 (心筋トロポニンと心電図)
トロポニン陰性群は心電図変化群と比べて予後は良好であり、陽性群は不良であった。

の心筋マーカーとして推奨されるようになった。

2. 高感度心筋トロポニンの導入

急性心筋梗塞、不安定狭心症と虚血性心臓突然死は、冠動脈のプラーク（粥腫）破綻と閉塞性血栓の形成という共通の機序により発生することから、これらを包括して急性冠症候群と呼ぶ²⁾ (図2)。急性冠症候群は、広いスペクトラムをもつ病態である。その重症度は、すぐに侵襲的治療が必要となる重症例から保存的治療にて経過観察可能な軽症例まで様々であり、診断に難渋することも少なくない。心筋障害マーカーである心筋トロポニンは、心筋特異性が高く、異常値を示す期間が長い³⁾ため、CKやCK-MBなどの既存のバイオマーカーでは評価できなかった小さな心筋障害を診断できる。さらに心筋トロポニンが上昇している不安定狭心症は心臓死や急性心筋梗塞発生のリスクが高い。そのため2000年に発表されたヨーロッパ心臓病学会・米国心臓病協会 (ESC/ACC) による心筋梗塞の定義は、トロポニンが上昇している不安定狭心症を急性心筋梗塞に包括した⁴⁾。しかし、従来測定法によるトロポニンの検出感度は低いため、急性心筋梗塞発症後早期に血中濃度が上昇していない場合には、発症から6～9時間を経過した

後に再測定することが推奨されていた。急性心筋梗塞早期診断の診断感度を改善するため、トロポニン測定⁵⁾の感度の向上が強く望まれた。2009年にトロポニンIおよびトロポニンTの高感度測定が臨床導入された。測定感度が10倍以上改善された高感度測定はトロポニン値の低濃度域を正確に測定でき、従来測定では評価できなかった微細な心筋障害の診断が可能となった。さらに高感度測定は従来測定にくらべて、超急性期心筋梗塞の診断精度を高めることが示され、救急外来を中心とする多くの臨床現場で使用されるようになった^{4), 5)} (図3)。2012年に欧米合同 (ESC/ACCF/AHA/WHF) のタスクフォースから発行された“Third Universal Definition of myocardial Infarction”では、①トロポニン値の上昇と低下が確認され、心筋マーカー (心筋トロポニンが望ましい) が99パーセントイル値を超えること、②心電図や画像検査等による虚血所見が確認できること、をとともに満たすことが心筋梗塞の定義要件とされた⁶⁾。また急性心筋梗塞を発症機序により5つのタイプに分類し (血栓性閉塞、冠血流の需要と供給のアンバランス、冠血行再建術後など)、トロポニン値の上昇を臨床症状や他の画像診断などと合わせて評価することを同時に推奨している。早期に急性心筋



(文献2より改変)

図2 急性冠症候群の病態生理
急性冠症候群は、冠動脈のプラーク（粥腫）破綻と閉塞性血栓の形成という共通の機序により発生する。

梗塞を診断するために高感度トロポニンを用いたフローチャートが作成され、急性心筋梗塞の超急性期における診断精度の向上について報告されている⁷⁾ (図4)。現在、特徴が異なる多くの高感度トロポニン測定用アッセイが存在する。99パーセンタイル値の%CV (10%以下：ガイドライン上、許容可能) や99パーセンタイル値未満の測定可能な健常人の割合 (レベル1～4に分類) を用いて高感度の基準が設定されるよう

になった⁸⁾ (図5)。自施設の高感度トロポニンアッセイの特徴を把握し使用することが望ましい。

3. Door to balloon time

急性心筋梗塞は、致死的不整脈 (心室細動) や心不全・心原性ショックにより死に至ることが多い。早期に再灌流療法を開始することが死亡率の減少に繋がり、その有効性は時間とともに

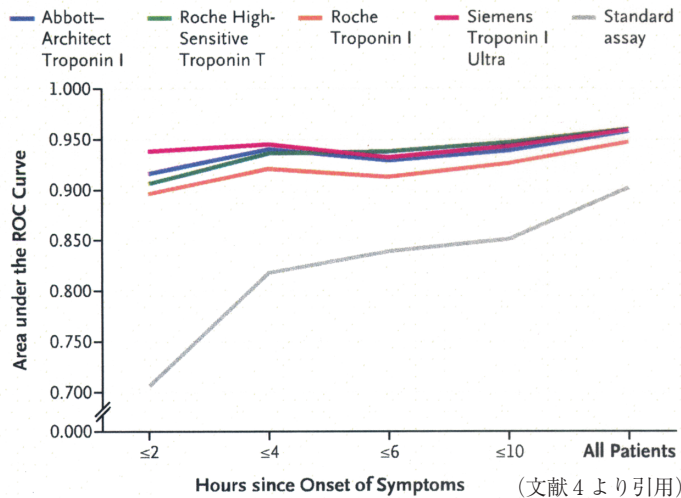


図3 高感度および従来トロポニン測定による発症時間別の診断精度
高感度測定は従来測定にくらべてROC曲線から算出したAUCは高値であり、超急性期 (発症6時間以内) の急性心筋梗塞の診断精度は優れていた。

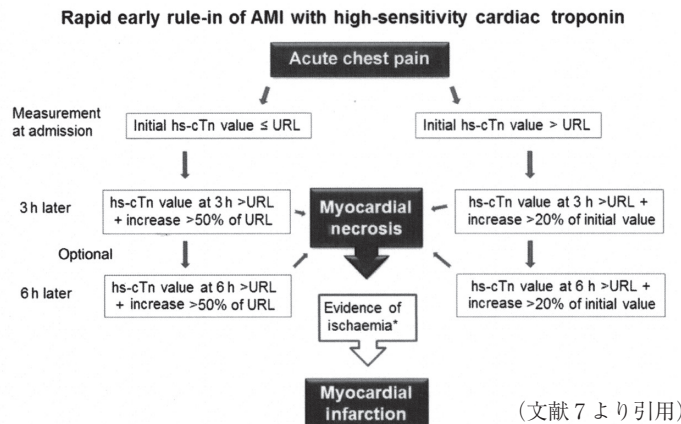


図4 高感度心筋トロポニンによる診断フローチャート
入院時のトロポニン値と3～6時間後の変化率を組み合わせることにより更なる診断精度の改善が見られる。

に急速に減弱することが示されている。再灌流療法の基本はPCIである。本邦のガイドラインでは、発症12時間以内で、医療チームと最初に接触してから責任病変をバルーンなどのデバイスで再疎通するまでの時間をdoor-to-balloon timeあるいはfirst medical contact timeと呼んでおり、その時間を90分以内にするのが推奨されている⁹⁾ (図6)。90分以内が困難な場合は、血栓溶解療法も考慮すべきとされている。さらに平成26年から診療報酬の改定が行われ、心筋トロポニンの上昇が確認された急性心筋梗塞に対するdoor-to-balloon time90分以内の経皮的冠動脈ステント留置術の診療報酬点数が90分以降に行われた症例にくらべて引き上げられた (34,380点 vs

24,380点)。そのため救急現場において、心筋トロポニンを用いて急性心筋梗塞を迅速かつ正確に診断し速やかにPCIによる治療介入を行うことは、医療経済的観点からも重要と思われる。

Ⅲ. 虚血性心疾患の治療

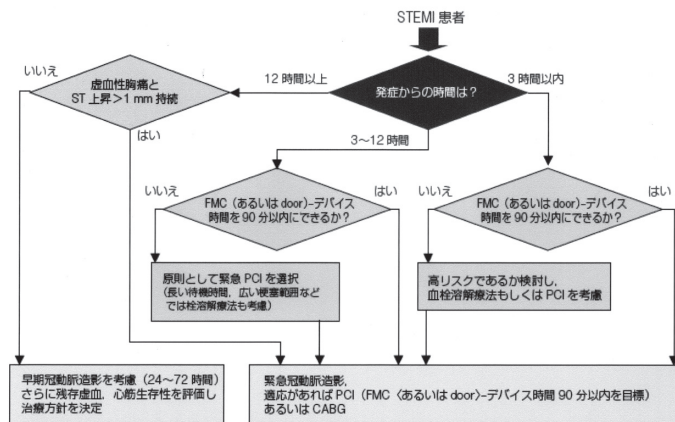
1. バルーン形成術から冠動脈ステント

PCIは1977年にアンドレアス グリェンチッヒらによりバルーンを用いて始められ、虚血性心疾患に対する有効かつ簡便な治療法として急速に普及していった。しかし、バルーンのみによるPCIは、冠動脈の拡張直後に冠動脈解離を起こし、急性冠閉塞に陥るなどの合併症が約5%に発生することや、半年後の慢性期に拡張した病変部位が再度狭窄してくる再狭窄という現象が40%前後に発生するという問題点が明らかとなった。これらの問題を克服するため、冠動脈ステントと呼ばれるメッシュ状の金属性のチューブが開発された。これは病変部位でステントバルーンを拡張することにより、ステントを血管壁に圧着させ、持続的に冠血流を確保する仕組みであった。虚血性心疾患患者520例を無作為にステントとバルーン拡張術に割り付けた多施設共同研究、BENESTENT試験は、定量的冠動脈造影上、慢性期の病変部の最小血管内径はステント群で有意に大きく、慢性期のステント群の再狭窄率はバルーン群より有意に低くなることを示し、臨床現場におけるステントの普及に繋がっていった¹⁰⁾。

Scorecard designations of cTn assays.	
Acceptance designation	Total imprecision at the 99th percentile, CV%
Guideline acceptable	≤10
Clinically usable	>10 to ≤20
Not acceptable	>20
Assay designation	Measurable normal values below the 99th percentile, %
Level 4 (third generation, hs)	≥95
Level 3 (second generation, hs)	75 to <95
Level 2 (first generation, hs)	50 to <75
Level 1 (contemporary)	<50

(文献8より引用)

図5 高感度トロポニンの基準。



(文献9より引用)

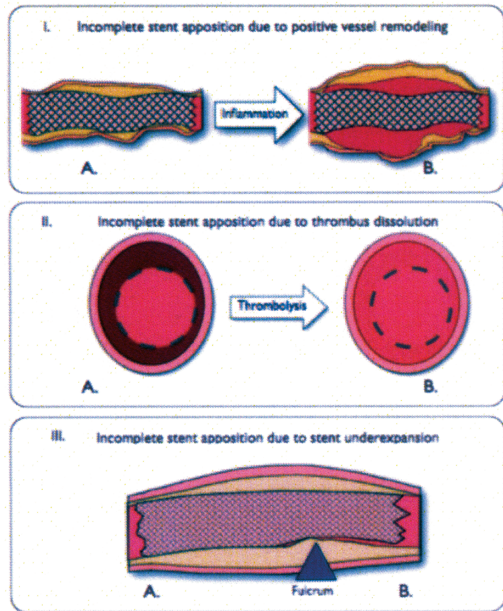
図6 緊急PCIが施行可能な施設におけるSTEMIへの対応アルゴリズム。

2. 薬剤溶出性ステントの臨床応用

BENESTENT試験により単純病変ではバルーン治療よりもステント治療が優れていることが示された。しかし、複雑病変ではステント再狭窄の頻度は依然として高く、一度ステント再狭窄に陥ると、再狭窄を繰り返す場合が多く、患者の肉体的、精神的および経済的負担が大きな問題となっていた。この難治性ステント再狭窄は新生内膜の増殖が主な原因であり、冠動脈内放射線療法に期待が集まったが、ステント辺縁の再狭窄、数年後の再々狭窄および1ヶ月以降の血栓閉塞などの問題点が指摘され、一般には普及しなかった。

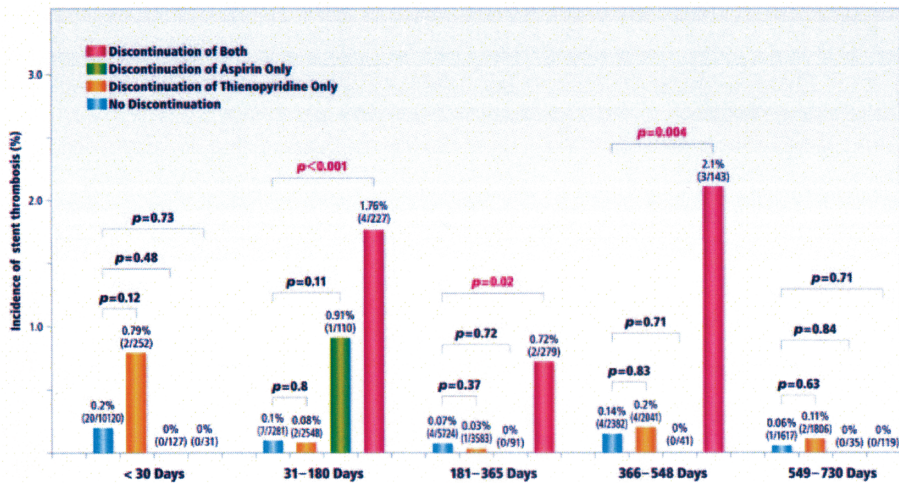
再狭窄の原因となる新生内膜増殖を抑制する薬剤の局所濃度を上昇させる目的で、ステントを薬剤のプラットフォームとして用いる薬剤溶出性ステントの技術が開発された。1999年に世界で初めてのシロリムス溶出性ステント (sirolimus-eluting stent; SES) の植え込みの有用性を検討した臨床試験が行われ、the first in men study (FIM) と呼ばれた。6ヶ月後の再狭窄は認めず、3年後に30例中1例にlate restenosisを認めたのみであった¹¹⁾。その後、多施設共同無作為試験で、SES群の再狭窄率は通常のスチント (bare metal stent; BMS) に比べて有意に低いことが次々に報告され^{12), 13)}、DESの使用率は爆発的に上昇した。シロリムス溶出ステント

(第1世代ステント) は製造中止となったが、現在、パクリタキセル溶出ステント (第1世代ステント)、エベロリムス溶出ステント (第2世代ステント)、ゾタロリムス溶出ステント (第2世代ステント) およびバイオリムス溶出



(文献17より引用)

図7 Incomplete stent appositionの発症機序



(文献19より引用)

図8 抗血小板薬の継続期間とステント血栓症の関係

1年以降も抗血小板療法中止にてステント血栓症は発症した。

ステント（生分解性ポリマーステント）が主に使用されている。

3. 薬剤溶出性ステントの問題点

DESの高い再狭窄抑制効果が表示され、DESの使用頻度は増加し適応も拡大していった。多くの症例にDESが留置されるに伴いBMS時代では認めなかった新たな問題が指摘されるようになった。

1) 遅発性ステント血栓症

1年以内のステント血栓症の発生頻度は、十分な抗血小板薬が投与されていれば、DESとBMSは同等と報告されている。しかし、DES留置後3ヶ月から1年の間でticlopidineなどの抗血小板薬を中止しなければならない場合もある。外科的処置や内視鏡検査・治療などの理由により抗血小板薬を中止した後に遅発性ステント血栓症を生じた4症例が報告され¹⁴⁾、その後も同様の報告がされた。746例をDESとBMSの無作為に割りつけ、6ヶ月でclopidogrelを中止し予後を検討したBASKET-LATE trialでは、clopidogrelを中止後、DESの心臓死および非致死性心筋梗塞の発症率は4.9%とBMSの1.3%にくらべて高率であり、遅発性ステント血栓症も2.6%とBMSの2倍であった¹⁵⁾。また、Bavryらのメタ解析でも、DESの1年以降の超遅発性ステント血栓症の発生頻度は、BMSより高いことが報告された¹⁶⁾。

ステント血栓症の原因として、ステント表面の再内皮化の遅延、不完全な内皮形成およびステントポリマーに対する炎症の関与などが考えられている。Cookらは超遅発性ステント血栓症症例でincomplete stent apposition (ISA) が多く認められ、ISAは様々な機序で起こることを報告した¹⁷⁾ (図7)。我々の施設でも光干渉断層像(OCT)を用いてISAと冠動脈内血栓の関係を報告している¹⁸⁾。本邦で行われたJ-Cypher研究では抗血小板療法を中止した1年以降もステント血栓症は発症し、抗血小板療法の長期投与の重要性が改めて確認された¹⁹⁾ (図8)。ステント血栓症の発生頻度はそれほど高くないものの、ひとたび発生すれば致死的心筋梗塞を引き起こすことも稀ではなく、DESのデメリットと考えられる。

2) 長期抗血小板療法の必要性

DESはBMSにくらべて高い再狭窄抑制効果を有する一方で、ステント血栓症が大きな問題となった。DES留置後のステント血栓症の発症を防ぐため、抗血小板薬の長期投与の必要性が強調されるようになっていった。現在、冠動脈ステント植込み後の抗血小板療法として標準となっているのがアスピリンとチエノピリジン系薬剤の2剤併用療法で、これをdual antiplatelet therapy (DAPT)と呼んでいる。わが国のガイドラインでは、DAPTの継続期間は、BMS1ヶ月間に対してDES留置後は少なくとも12ヶ月程度とされており²⁰⁾、DESでは抗血小板薬の長期投与が問題となる。2014年欧州心臓病学会ガイドラインでは、安定冠動脈疾患患者であればBMSのDAPT継続期間は1ヶ月間で問題ないとしているが、DESは原則6ヶ月間を推奨している。また、6ヶ月以内に、DAPTを中断しなければならない侵襲的あるいは外科的処置を必要とする患者に対するDESの留置はクラスⅢとされている²⁰⁾。したがって外科的手術などの観血的処置が予定される症例や出血のリスクが高いことが予測される症例に対するDES留置は望ましくない。特に患者背景が十分に把握できない緊急症例に対してDESを留置する場合には、既往歴など詳細な問診を行う必要がある。第一世代DESは、1年以降もステント血栓症が発症し続けていることが示されおり、症例によってはより長期間(12ヶ月以上)のDAPTが必要かもしれない。またDAPTの出血性合併症発生率は約0.6%とされている。そのためDESを留置する際、長期間のDAPTについて患者本人にインフォームド・コンセントを行うことが必要である。

3) 抗凝固療法患者への薬剤溶出性ステント留置

近年、高齢化に伴い心房細動患者が急増している。心房細動による脳梗塞(脳塞栓症)は死亡率が高く、患者の生活の質(QOL)を著しく損なうため、適正な抗凝固療法を行い脳梗塞の発症を予防することが重要である。抗凝固療法中の心房細動症例に対してDESを留置した場合、現行のガイドラインでは抗凝固療法にDAPTが追加され抗血小板薬を3剤投与しなければならない

い。WOEST試験では抗凝固療法中の573例に対してPCIを行い、クロピドグレルのみ投与群（2剤群）と、クロピドグレルおよびアスピリン投与群（3剤群）に無作為に割り付け検討した²⁰⁾。3剤群の出血性合併症発生率は44.4%であり、2剤群の19.4%にくらべて有意に高値であ

った。（図9）。日本人は出血傾向が強い人種とされており、さらには出血性合併症は虚血性心疾患の予後に影響を与えることから抗凝固療法中の症例に対するDESの留置は慎重に判断すべきである。最近、ワルファリンに代わる新規経口抗凝固薬（novel oral anticoagulants; NOAC）と

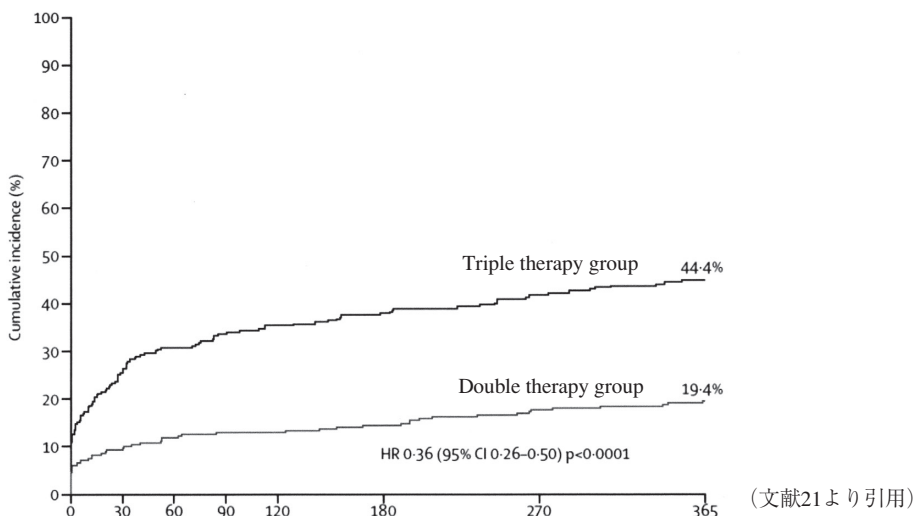


図9 3剤群と2剤群の出血性合併症発生率の比較
3剤群は、2剤群に比べて出血性合併症は増加した。3剤群（Triple therapy）：ワーファリン+バイアスピリン+プラビックス、2剤群（Double therapy）：ワーファリン+プラビックス。

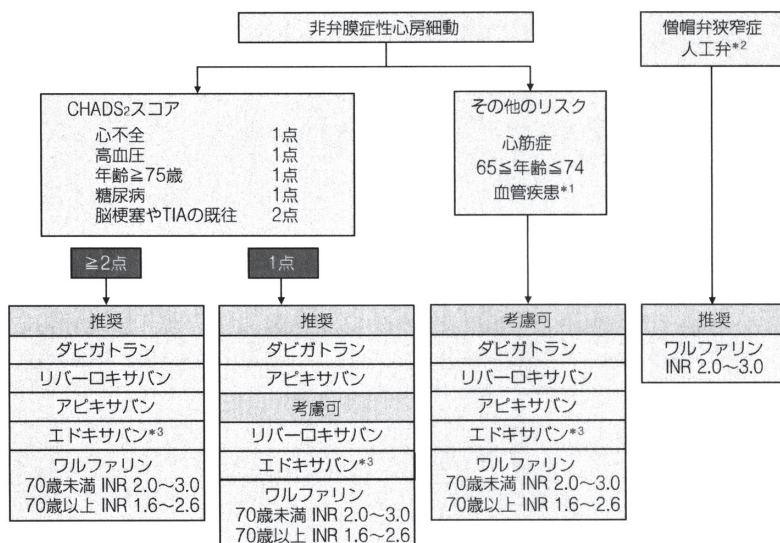


図10 心房細動における抗血栓療法。（文献22より引用）

して直接型トロンビン阻害剤とXa因子阻害剤が使用されるようになった。NOACは、第Ⅲ相試験でワルファリンと比較して脳梗塞予防効果は同等かそれ以上、重大な出血発症率は同等かそれ以下、頭蓋内出血が大幅に低下することが示され、ガイドラインでその使用が推奨されている²³⁾ (図10)。今後、NOACを使用する症例の増加が予想され、心房細動患者に対するDAPTに関しては更なる検討が必要となるかもしれない。

IV. 今後の薬剤溶出性ステント

DESにおけるステント血栓症は正常な内皮にステントが覆われないことが原因であることから、CD-34抗体をステント表面に接合させた Endothelial progenitor cell (EPC) capture coating stentが臨床応用され、良好な成績が報告されている²³⁾。EPC capture coating stentではDESのステント表面が、健全な内皮細胞によって覆われ、ステント血栓症の解決策に繋がる可能性も示唆されている。最近、薬剤 (エバロリムス) が溶出後にステントが吸収される生体吸収性ステント (bioabsorbable stent) の開発が行われ、ヨーロッパで臨床応用されている²⁴⁾。本邦でも臨床試験が終了し、再狭窄抑制効果に加え、遅発性ステント血栓症の予防効果にも期待が集まっている。

V. まとめ

心筋トロポニン_Tは、CK-MBにくらべて高い心筋特異性と異常値を示す期間が長いことから、救急現場における急性心筋梗塞の診断に不可欠な生化学マーカーになった。近年、高感度トロポニン_Tが臨床導入され、超急性期の診断も可能となった。経皮的冠動脈インターベンションは虚血性心疾患に対する確立した治療であり、高い再狭窄抑制効果から薬剤溶出性ステントが中心である。しかし、ステント血栓症、長期間の抗血小板療法および抗凝固療法患者への適応など解決すべき問題が存在する。今後、新しいデバイスの臨床応用が望まれる。

文献

1) Hamm CW, Braunwald E: A Classification of Unstable

Angina Revisited. *Circulation*, 102: 118-122, 2000.

- 2) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 326(4): 242-450, 1992.
- 3) The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee: Myocardial Infarction Redefined—A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Amer Coll Cardio*, 36: 959-969, 2000.
- 4) Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig CM, Hartwiger S, Biedert SM, Schaub N, Buergle C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R and Mueller C: Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med*, 361: 858-867, 2009.
- 5) Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyn E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Fröhlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Münzel TF and Blankenberg S: Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 361: 868-77, 2009.
- 6) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 33: 2551-2567, 2012.
- 7) Mueller M, Vafaie M, Biener M, Giannitsis E, Katus HA: Cardiac Troponin T —From Diagnosis of Myocardial Infarction to Cardiovascular Risk Prediction—. *Circ J*, 77: 1653-1661, 2013.
- 8) Apple FS: A New Season for Cardiac Troponin Assays: It's Time to Keep a Scorecard. *Clin Chem*, 55: 1303-1306, 2009.
- 9) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012年度合同研究班報告): ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン(2013年改訂版).
- 10) Serrys PW, Jaegere PD, kiemeneji F, Macaya G, Rutsch W Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Heuvel PVD, Delcan J, Morei MA: A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angiography in Patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 331: 489-495, 1992.

- 11) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IMF, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa A. G.M.R., Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW: Lack of Neointimal Proliferation After Implantation of Sirolimus-Coated Stents in Human Coronary Arteries A Quantitative Coronary Angiography and Three-Dimensional Intravascular Ultrasound Study. *Circulation*, 103: 192-195, 2001.
- 12) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Hayashi EB, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F and Falotico R, for THE RAVEL STUDY GROUP: A Randomized Comparison of a Sirolimus-eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *N Engl J Med*, 346: 1773-1780, 2002.
- 13) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, and Kuntz RE, for the SIRIUS Investigators: Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med*, 349: 1315-23, 2003.
- 14) McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 364: 1519-1521, 2004.
- 15) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C: Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 48(12): 2584-2591, 2006.
- 16) Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL: Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med*, 119(12): 1056-1061, 2006.
- 17) Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, Vogel R, Hess O, Meier B, Windecker S: Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*, 115(18): 2426-2434, 2007.
- 18) Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, Naruse H, Hattori K, Kan S, Ishikawa M, Kawai T, Takagi Y, Ishii J, Prati F, Serruys PW: The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: an optical coherence tomography-based natural history study. *Eur Heart J*, 31: 1470-1476, 2010.
- 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, for the j-Cypher Registry Investigators: Antiplatelet Therapy and Stent Thrombosis After Sirolimus-Eluting Stent Implantation. *Circulation*, 119: 987-995, 2009.
- 20) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン: 安定冠動脈疾患における待機的PCIのガイドライン(2011年改訂版).
- 21) Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, Smet BJGL De, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AACM, Vis MM, Tijssen JGP, van't Hof AW, Berg JMT: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 381: 1107-1115, 2013.
- 22) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版).
- 23) Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, Regar E, de Feyter PJ, Davis HR, Rowland S, Kutryk MJ: Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 45(10): 1574-1579, 2005.
- 24) Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S: A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*, 371: 899-907, 2008.