

2017-2018 年度活動

# 安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018年改訂版)

JCS 2018 Guideline on Revascularization of Stable Coronary Artery Disease

## 合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本冠疾患学会 日本冠動脈外科学会  
日本胸部外科学会 日本心血管インターベンション治療学会  
日本心臓血管外科学会 日本心臓病学会

## 班長

中村 正人

東邦大学大学院医学研究科  
循環器内科学

夜久 均

京都府立医科大学大学院医学研究科  
心臓血管外科学

## 班員

阿古 潤哉

北里大学大学院医療系研究科  
循環器内科学

上野 高史

久留米大学病院  
循環器病センター

上妻 謙

帝京大学医学部  
内科

代田 浩之

順天堂大学大学院医学研究科  
循環器内科学

土井 潔

岐阜大学大学院医学系研究科  
高度先進外科学

福井 寿啓

熊本大学大学院生命科学研究部  
心臓血管外科学

浅井 徹

順天堂大学大学院医学研究科  
心臓血管外科学

大野 貴之

三井記念病院  
心臓血管外科

小林 順二郎

国立循環器病研究センター  
心臓血管外科

高梨 秀一郎

榊原記念病院  
心臓血管外科

中尾 浩一

済生会熊本病院  
心臓血管センター循環器内科

安田 聡

国立循環器病研究センター  
心臓血管内科

荒井 裕国

東京医科歯科大学大学院  
医歯学総合研究科 心臓血管外科学

尾崎 行男

藤田医科大学病院  
循環器内科

小宮 達彦

倉敷中央病院  
心臓血管外科

竹村 博文

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科  
先進総合外科学

中川 義久

滋賀医科大学  
循環器内科

横山 斉

福島県立医科大学大学院医学研究科  
心臓血管外科学

伊藤 敏明

名古屋第一赤十字病院  
心臓血管外科

門田 一繁

倉敷中央病院  
循環器内科

佐田 政隆

徳島大学大学院医薬学研究部  
循環器内科学

近森 大志郎

東京医科大学  
循環器内科学

新浪 博士

東京女子医科大学  
心臓血管外科学

協力員

**畝 大**  
国立病院機構岡山医療センター  
心臓血管外科

**笠井 督雄**  
新潟大学地域医療教育センター  
魚沼基幹病院 循環器内科

**島田 和典**  
順天堂大学大学院医学研究科  
循環器内科学

**高橋 政夫**  
平塚共済病院  
心臓血管外科

**中嶋 博之**  
埼玉医科大学国際医療センター  
心臓血管外科

**真鍋 晋**  
土浦協同病院  
心臓血管外科

**山口 浩司**  
徳島大学大学院医歯薬学研究所  
循環器内科学

**大竹 寛雅**  
神戸大学大学院医学研究科  
循環器内科学

**久保 隆史**  
和歌山県立医科大学  
循環器内科学

**下川 智樹**  
帝京大学医学部  
心臓血管外科

**田中 信大**  
東京医科大学八王子医療センター  
循環器内科

**沼田 智**  
京都府立医科大学大学院医学研究科  
心臓血管外科

**水野 友裕**  
東京医科歯科大学大学院  
医歯学総合研究科 心臓血管外科

**若狭 哲**  
KKR 札幌医療センター  
心臓血管外科

**大塚 文之**  
国立循環器病研究センター  
心臓血管内科

**香坂 俊**  
慶應義塾大学医学部  
内科学（循環器）

**新家 俊郎**  
昭和大学医学部  
循環器内科学

**恒吉 裕史**  
静岡県立総合病院  
心臓血管外科

**藤田 知之**  
国立循環器病研究センター  
心臓血管外科

**宮川 繁**  
大阪大学大学院医学系研究科  
最先端再生医療学

**小田 弘隆**  
新潟市民病院  
循環器内科

**佐々木 健一郎**  
久留米大学医学部  
心臓・血管内科学

**鈴木 友彰**  
滋賀医科大学  
心臓血管外科

**東條 大輝**  
北里大学大学院医療系研究科  
循環器内科学

**松本 直也**  
日本大学病院  
循環器内科

**本村 昇**  
東邦大学大学院医学研究科  
心臓・血管外科学

外部評価委員

**赤阪 隆史**  
和歌山県立医科大学  
循環器内科学

**木村 剛**  
京都大学大学院医学研究科  
循環器内科学

**松居 喜郎**  
北海道大学大学院医学研究院  
循環器・呼吸器外科学

**岡村 吉隆**  
誠佑記念病院  
心臓血管外科

**塩見 紘樹**  
京都大学大学院医学研究科  
循環器内科学

**宮崎 俊一**  
近畿大学医学部  
循環器内科学

**小野 稔**  
東京大学大学院医学系研究科  
心臓外科学

**種本 和雄**  
川崎医科大学  
心臓血管外科学

**David Taggart**  
Oxford University

**木村 一雄**  
横浜市立大学附属市民総合医療センター  
心臓血管センター

**平山 篤志**  
大阪警察病院  
循環器内科

（五十音順， 構成員の所属は 2019 年 3 月現在）

# 目次

## 改訂にあたって 11

表 1 推奨クラス分類 12

表 2 エビデンスレベル 12

## 第 1 章 診 断 13

1. 症候, 身体所見 ..... 13

表 3 胸痛に関するスコア 13

図 1 吹田スコアによる冠動脈疾患発症の予測モデル 14

2. 非侵襲的虚血評価 ..... 15

推奨・EL 表 4 血行再建のための非侵襲的虚血評価法 15

3. 侵襲的虚血評価 ..... 15

推奨・EL 表 5 FFR, iFR による虚血評価 15

4. 心筋バイアビリティの評価 ..... 16

## 第 2 章 ハートチームによる治療方針決定 17

1. チーム医療の必要性 ..... 17

2. ハートチームの役割 ..... 17

3. ハートチームの要件 ..... 17

表 6 ハートチームの構成とワークフロー 17

4. ハートチームで検討すべき事項 ..... 18

5. 地域におけるハートチーム ..... 18

## 第 3 章 optimal medical therapy 18

推奨・EL 表 7 optimal medical therapy 18

1. 一般療法 ..... 19

1.1 禁煙 ..... 19

表 8 禁煙治療の手順—5A アプローチ 19

1.2 体重管理 ..... 19

1.3 身体活動および運動療法 ..... 19

2. 薬物治療 ..... 19

2.1 目的 ..... 19

2.2 抗狭心症薬 ..... 20

2.3 冠危険因子に対する薬物治療 ..... 20

## 第 4 章 血行再建の準備 22

1. 血行再建の意義 ..... 22

1.1 血行再建の原則 ..... 22

1.2 血行再建の根拠 ..... 22

表 9 血行再建が臨床的意義を有する冠動脈病変の重症度 22

2. リスク評価指標 ..... 23

推奨・EL 表 10 血行再建の術前におけるリスク評価 23

2.1 PCI におけるリスク評価指標 ..... 23

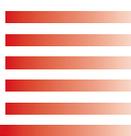
表 11 血行再建のリスク評価指標 23

図 2 危険度スコアにおける冠動脈のセグメント分類 24

表 12 血行再建のリスク評価指標の分類 24

図 3 SYNTAX スコア II の計算法 25

2.2 CABGにおけるリスク評価指標	25		
<b>3. 病変部位, 罹患枝数と治療方針</b>	26		
3.1 治療方針決定の要因	26	推奨・EL	表 13 安定冠動脈疾患の血行再建 27
3.2 1枝病変	28		
3.3 多枝病変	29		
3.4 左冠動脈主幹部病変	29		
3.5 完全血行再建	30	推奨・EL	表 14 完全血行再建 30
<b>4. 血行再建のタイミングと ad hoc PCI</b>	31		
4.1 ad hoc PCI	31		
4.2 staged PCI	31		表 15 ad hoc PCI が許容されるケース 31
<b>第 5 章 特殊な病態における血行再建 32</b>			
<b>1. 心不全例, 低心機能例</b>	32	推奨・EL	表 16 慢性心不全および左室収縮機能障害 (LVEF ≤ 35%) の症例に対する血行再建 32
1.1 慢性心不全例でのエビデンス	32		
1.2 PCI	33		
1.3 CABG	34		
1.4 左室形成術	34		
<b>2. 糖尿病合併例</b>	35		
2.1 糖尿病と冠動脈疾患	35		
2.2 PCI	35	推奨・EL	表 17 糖尿病合併例に対する PCI 35
2.3 CABG	36	推奨・EL	表 18 糖尿病合併例に対する CABG 36
<b>3. 慢性腎臓病合併例</b>	37		
3.1 腎機能障害の程度の評価	37		
3.2 腎機能低下の程度と血行再建の予後	37		
3.3 透析症例	38		
3.4 PCI	38	推奨・EL	表 19 CKD 合併例に対する PCI 38
3.5 CABG	39	推奨・EL	表 20 CKD 合併例に対する CABG 39
<b>4. 弁疾患合併例</b>	39		
4.1 治療方針	39		
4.2 PCI	39	推奨・EL	表 21 大動脈弁狭窄症手術前の PCI 39
		推奨・EL	表 22 僧帽弁閉鎖不全症手術前の PCI 40
4.3 CABG	40	推奨・EL	表 23 CABG 予定症例の大動脈弁狭窄症の治療 40
		推奨・EL	表 24 CABG 予定症例の僧帽弁閉鎖不全症の治療 41
<b>5. 末梢動脈疾患合併例</b>	41		
5.1 頸動脈病変	41	推奨・EL	表 25 CABG 予定症例の頸動脈病変の治療 42
5.2 その他の末梢動脈疾患	42		
<b>6. 再血行再建</b>	42		
6.1 PCI 後の再狭窄	42	推奨・EL	表 26 PCI 後の再狭窄例に対する再 PCI 43
6.2 スtent血栓症	43		表 27 stent血栓症の分類 44
6.3 CABG 後のグラフト不全	45	推奨・EL	表 28 CABG 後のグラフト不全の治療 45
<b>7. 心房細動合併例</b>	45		
7.1 PCI	45		
7.2 CABG	46	推奨・EL	表 29 心房細動合併例に対する CABG 46
7.3 外科的アブレーション	46		
7.4 左心耳閉鎖術	46		

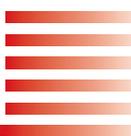


**第 6 章 CABG の手技** 47

1. 薬物治療およびPCI との比較	47		
1.1 治療効果とその大きさ	47	表 30 CABG による血行再建に適した病態	48
1.2 糖尿病を合併した 2 枝病変, 3 枝病変	48		
2. 術前のマネジメント	48		
2.1 全身状態の評価	48		
2.2 糖尿病	49		
2.3 術前の抗凝固療法, 抗血栓療法	49		
2.4 緊急 / 準緊急 CABG への対応	49		
2.5 心不全	49		
3. 血液マネジメント	49		
3.1 血液セービング戦略	49	推奨・EL 表 31 CABG 施行時の血液セービング	49
3.2 薬理的戦略	50	推奨・EL 表 32 CABG 施行時の薬物による血液セービング	50
3.3 輸血	50	推奨・EL 表 33 CABG 施行時の輸血	50
4. グラフト採取	51		
4.1 左内胸動脈	51	推奨・EL 表 34 左内胸動脈グラフト	51
4.2 右内胸動脈	52	推奨・EL 表 35 両側内胸動脈, 右内胸動脈グラフト	52
4.3 胃大網動脈	52	推奨・EL 表 36 胃大網動脈グラフト	52
4.4 橈骨動脈	53	推奨・EL 表 37 橈骨動脈グラフト	53
4.5 大伏在静脈	54	推奨・EL 表 38 大伏在静脈グラフト	54
5. びまん性狭窄病変	55		
5.1 血行再建の意義と on-lay patch grafting	55		
5.2 on-lay patch grafting の適応	56		
5.3 on-lay patch grafting の術式	56	図 4 左前下行枝のびまん性狭窄部に左内胸動脈グラフトを長く吻合	56
		図 5 内膜摘除術で摘出した冠動脈内膜	57
5.4 on-lay patch grafting の成績	57		
6. グラフト大動脈中枢吻合	57	推奨・EL 表 39 グラフト大動脈中枢吻合	57
6.1 大動脈操作に伴う脳卒中の回避	57		
6.2 適応と方法	58		
6.3 グラフト種と予後, 遠隔期開存性	58		
7. グラフトの使用法	58	推奨・EL 表 40 グラフトの使用法	58
7.1 材料の選択	59	表 41 橈骨動脈グラフトと大伏在静脈グラフトの比較	60
		表 42 右内胸動脈グラフトと橈骨動脈グラフトの比較	61
		表 43 両側内胸動脈グラフトと片側内胸動脈グラフトの比較, および第 2 のグラフト間の比較	62
7.2 グラフト形態の最適化	63		
8. オンポンプ手術とオフポンプ手術	64	推奨・EL 表 44 オフポンプ冠動脈バイパス術	64
8.1 RCT での手術成績	64		
8.2 OPCAB の volume-outcome relationship	65		
8.3 OPCAB の優位性	65		
8.4 脳梗塞の発症	65		
9. 術中グラフト評価	65		
9.1 術中蛍光イメージング	65	推奨・EL 表 45 術中蛍光イメージング	65
		図 6 ICG を用いた術中蛍光イメージング	66

9.2 トランジットタイム血流計	66	表 46 トランジットタイム血流計におけるグラフト血流量、拍動指数とその評価	67
10. 手術成績の登録	68		

<b>第7章</b>	<b>PCIの手技</b>		69
1. 予後改善のための治療戦略	69	推奨・EL 表 47 PCIの基本戦略	69
2. アクセス部位	70	推奨・EL 表 48 PCIのアクセス部位	70
3. 経皮的古典的バルーン血管形成術	70		
4. ベアメタルステント	71		
5. 薬剤溶出性ステント	71	推奨・EL 表 49 薬剤溶出性ステント	71
5.1 第1世代	71		
5.2 第2世代, 第3世代	71	表 50 本邦で使用可能な第2世代以降のDES (2018年10月現在)	72
6. 特殊バルーン	72		
6.1 薬剤塗布バルーン	72		
6.2 カットリングバルーン	73		
6.3 スコアリングバルーン	73		
6.4 パーフュージョン型バルーンカテーテル	73		
7. アテレクトミーカテーテル	73	推奨・EL 表 51 アテレクトミーカテーテル	73
7.1 ロータブレーター, オービタルアテレクトミーカテーテル	73		
7.2 方向性冠動脈粥腫切除術	74		
7.3 エキシマレーザー冠動脈形成術	74		
8. 生体吸収性スキャフォールド	74		
8.1 現状	74		
8.2 BRS (BVS) のエビデンス	74		
8.3 デバイス血栓症予防のための留置法	75		
9. 補助診断装置	76		
9.1 血管内エコー法	76	推奨・EL 表 52 PCIのガイダンスにおける血管内エコー法	76
9.2 光干渉断層法, 光周波イメージング	76	推奨・EL 表 53 PCIのガイダンスにおける光干渉断層法, 光周波イメージング	76
9.3 血管内視鏡	77	推奨・EL 表 54 PCIのガイダンスにおける血管内視鏡	77
10. 分岐部病変	78	推奨・EL 表 55 分岐部病変のPCI	78
10.1 病変の評価	78	図 7 冠動脈分岐部の Medina 分類	78
10.2 手技	78		
10.3 成績	79		
11. 入口部病変	79		
11.1 病変の評価	79		
11.2 手技	79		
11.3 成績	80		
12. 慢性完全閉塞病変	80	推奨・EL 表 56 慢性完全閉塞病変のPCI	80
12.1 病変の評価	80	表 57 J-CTO スコア計算法 (慢性完全閉塞病変の評価)	81
12.2 手技	80		
12.3 成績	80		



**第 8 章 造影剤腎症** 82

1. 診断	82		
2. リスク評価	82	表 58 造影剤腎症の危険因子	83
3. 予防法	82		
4. 発症後の治療	82		

**第 9 章 周術期の薬物療法** 83

1. PCI	83		
1.1 薬物併用療法	83	推奨・EL 表 59 PCI 施行時の薬物併用療法	83
1.2 抗血小板薬 2 剤併用療法	84	推奨・EL 表 60 PCI 施行時の抗血小板薬 2 剤併用療法	84
		図 8 PCI 後の抗血栓療法	85
		表 61 PRECISE-DAPT スコアと DAPT スコア	85
1.3 抗凝固薬服用例	85	推奨・EL 表 62 抗凝固薬服用例に対する PCI 施行時の抗血栓療法	85
		表 63 スtent 血栓症の予測因子	86
		表 64 抗凝固療法施行例に対する PCI 周術期の出血を考慮した処置	86
2. CABG	87		
2.1 抗凝固薬	87	推奨・EL 表 65 CABG 施行時の抗凝固薬	87
2.2 抗血小板薬	87	推奨・EL 表 66 CABG 施行時の抗血小板薬	87
2.3 脂質コントロール薬	88	推奨・EL 表 67 CABG/OPCAB 術後のスタチン	88
2.4 $\beta$ 遮断薬など, その他の薬物	89	推奨・EL 表 68 CABG 施行時の $\beta$ 遮断薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬	89

**第 10 章 本邦における volume-outcome relationship** 89

1. PCI	89
2. CABG	90

**第 11 章 費用に関する考察** 91

1. 費用対効果の概念と指標	91
2. PCI 対 薬物治療	91
3. ベアメタルステント 対 薬剤溶出性ステント	91
4. PCI 対 CABG (対 薬物治療)	92

**第 12 章 適切性基準の概念と Standardized PCI** 93

1. 適切性基準	93		
2. Standardized PCI	93	推奨・EL 表 69 Standardized PCI	93
		表 70 Standardized PCI における 7 つのパフォーマンス指標	94

**第 13 章 将来展望** 95

1. ロボット PCI	95
1.1 システムの概要と操作法	95

1.2 適応, 利点と課題	95		
<b>2. ハイブリッド冠動脈血行再建</b>	95		
2.1 現状	95	図 9 静脈グラフトと薬剤溶出性ステントの血行再建	96
2.2 適応	96	全	
2.3 施行順序	96	表 71 ハイブリッド冠動脈血行再建のための患者選択	96
2.4 治療成績と課題	97		
<b>3. 低侵襲 CABG</b>	97	推奨・EL 表 72 低侵襲 CABG	97
3.1 定義と利点	97		
3.2 完全内視鏡下冠動脈バイパス術, 覚醒下 OPCAB	98		
<b>4. 心筋再生</b>	98		
4.1 自己筋芽細胞シートの概要	98	図 10 心筋再生に用いる自己筋芽細胞シート	98
4.2 筋芽細胞シートの有効性	98		

**おわりに** 99

付表 1 PCI に関する本邦の施設基準	100
付表 2 安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン：班構成員の利益相反 (COI) に関する開示	101
文献	108

(無断転載を禁ずる)

推奨・EL 推奨とエビデンスレベル

略語一覧

AC	aorto-coronary	大動脈・冠動脈
ACC	American Collage of Cardiology	米国心臓病学会
ACCF	American College of Cardiology Foundation	米国心臓病学会財団
ACE-I	angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ACT	activated clotting time	活性化凝固時間
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AS	aortic stenosis	大動脈弁狭窄症
AUC	appropriate use criteria	適切性基準
AVR	aortic valve replacement	大動脈弁置換術
BARC	Bleeding Academic Research Consortium	
BITA	bilateral internal thoracic artery	両側内胸動脈
BMS	bare metal stent	ベアメタルステント
BRS	bioresorbable scaffold	生体吸収性スキャフォールド

CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CFVR	coronary flow velocity reserve	冠動脈血流速度予備能比
CIN	contrast induced nephropathy	造影剤腎症
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CTA	computed tomography angiography	コンピュータ断層血管造影
CTO	chronic total occlusion	慢性完全閉塞
DAPT	dual antiplatelet treatment	抗血小板薬 2 剤併用療法
DCA	directional coronary atherectomy	方向性冠動脈粥腫切除術
DCB	drug coated balloon	薬剤塗布バルーン
DES	drug eluting stent	薬剤溶出性ステント
DFI	diastolic filling index	拡張期フィリング指数
DM	diabetes mellitus	糖尿病
DOAC	direct oral anticoagulants	直接経口抗凝固薬

EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery	欧州胸部外科教会
EES	everolimus-eluting stent	エベロリムス溶出性ステント
ELCA	excimer laser coronary angioplasty	エキシマレーザー冠動脈形成術
EPA	eicosapentaenoic acid	エイコサペンタエン酸
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESVI	end-systolic volume index	収縮終期容積係数
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation	
FFR	fractional flow reserve	血流予備量比
GEA	gastroepiploic artery	胃大網動脈
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HCR	hybrid coronary revascularization	ハイブリッド冠動脈血行再建
HIT	heparin-induced thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
HR	hazard ratio	ハザード比
IABP	intra-aortic balloon pump	大動脈バルーンパンピング
ICER	incremental cost-effectiveness ratio	増分費用効果比
ICG	indocyanine green	インドシアニングリーン
IFI	intraoperative fluorescence imaging	術中蛍光イメージング
iFR	instantaneous wave-free ratio	瞬時血流予備量比
ITA	internal thoracic artery	内胸動脈
IVUS	intravascular ultrasound	血管内エコー法
LAD	left anterior descending coronary artery	左冠動脈前下行枝
LCA	left coronary artery	左冠動脈
LCX	left circumflex coronary artery branch	左冠動脈回旋枝
LGE	late gadolinium enhancement	遅延造影
LITA	left internal thoracic artery	左内胸動脈
LMT	left main coronary trunk	左冠動脈主幹部
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MACCE	major adverse cardiac or cerebrovascular event	主要脳心血管イベント
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MIDCAB	minimally invasive direct coronary artery bypass	

MR	mitral regurgitation	僧帽弁閉鎖不全症
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層法
OFDI	optical frequency domain imaging	光周波領域イメージング
OMT	optimal medical therapy	
ONCAB	on-pump coronary artery bypass	オンポンプ冠動脈バイパス術
OPCAB	off-pump coronary artery bypass	オフポンプ冠動脈バイパス術
PAD	peripheral artery disease	末梢動脈疾患
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PEEP	positive end expiratory pressure	呼吸終末陽圧
PES	paclitaxel-eluting stent	パクリタキセル溶出性ステント
PI	pulsatility index	拍動指数
POBA	percutaneous old balloon angioplasty	経皮的古典的バルーン血管形成術
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
QALY	quality-adjusted life year	質調整生存年
RA	radial artery	橈骨動脈
RCA	right coronary artery	右冠動脈
RCT	randomized controlled trail	ランダム化比較試験
RITA	right internal thoracic artery	右内胸動脈
SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Interventions	冠動脈造影インターベンション学会
SES	sirolimus-eluting stent	シロリムス溶出性ステント
SITA	single internal thoracic artery	片側内胸動脈
STS	Society of Thoracic Surgeons	米国胸部外科学会
SV	saphenous vein	大伏在静脈
SVG	saphenous vein graft	大伏在静脈グラフト
SVR	surgical ventricular reconstruction	左室形成術
TAVI	transcatheter aortic valve implantation	経カテーテル的大動脈弁留置術
TLR	target legion revascularization	標的病変再血行再建
TTFM	transit-time flowmetry	トランジットタイム血流計
VLST	very late stent thrombosis	超遅発性ステント血栓症

臨床研究の略語一覧

ABACAS	Adjunctive Balloon Angioplasty After Coronary Atherectomy Study
ABSORB	A Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold Versus a Metallic Everolimus-Eluting Stent
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AFIRE	Atrial Fibrillation and Ischemic Events with Rivaroxaban in Patients with Stable Coronary Artery Disease
ART	Arterial Revascularisation Trial
ARTS	Arterial Revascularization Therapies Study
ASCERT	American College of Cardiology Foundation and the Society of Thoracic Surgeons Collaboration on the Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
BARI (2D)	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (2 Diabetes)
BASKET-SMALL	Basel Kosten Effektivitäts Trial – Drug-Coated Balloons versus Drug-eluting Stents in Small Vessel Interventions
BCIS-I	Balloon Pump Assisted Coronary Intervention Study
BENESTENT	Belgium Netherlands Stent
BEST	Trial of Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Coronary Disease
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CASCADE	Clopidogrel after Surgery for Coronary Artery Disease
COAST	Heparin-Coated Stents in Small Coronary Arteries
CORONARY	CABG Off or On Pump Revascularization Study
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
CREDO	Clopidogrel for the Reduction of Events during Observation
CREDO-Kyoto	Coronary Revascularization Demonstrating Outcome Study-Kyoto
CTSN	Cardiothoracic Surgical Trials Network
CTT	Cholesterol Treatment Trialists
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
CVIT-DEFER	Cardiovascular Intervention Therapeutics-DEFER
DEFER	Deferral of Percutaneous Coronary Intervention
EMPA-REG	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose
ESTABLISH	Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis during Half a Year after Coronary Event Early Statin Treatment

EVERBIO	Comparison of Everolimus- and Biolimus-Eluting Stents with Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold Stents II
EXCEL	Evaluation of XIENCE Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization
FAME	Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk
FREEDOM	Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus
GISSI-Prevenzione	Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico
GOPCABE	German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
IONA	Impact of Nicorandil in Angina
ISAR-SAFE	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting
ITALIC	Is There a Life for DES after Discontinuation of Clopidogrel?
JAPAN-ACS	Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome
JCVSD	Japan Cardiovascular Surgery Database
J-CTO	Multicenter CTO Registry in Japan
JDCS	Japan Diabetes Complication Study
JELIS	Japan Eicosapentaenoic Acid Lipid Intervention Study
JOCRI	Japanese Off-Pump Coronary Revascularization Investigation
J-SAP	Japanese Stable Angina Pectoris Study
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
MASS	Medicine, Angioplasty, or Surgery Study
MATRIX	Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of Angio
NIPPON	Nobori Dual Antiplatelet Therapy as Appropriate Duration
NOBLE	Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study
OACIS	Osaka Acute Coronary Insufficiency Study
OARS	Optimal Atherectomy Restenosis Study
ORBIT	Oral Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade to Inhibit Thrombosis
PERFECT	PRE Rapamycin-Eluting Stent FIExi-CuT
PIONEER AF-PCI	Prevention of Bleeding in Patients with AF Undergoing PCI
Post CABG	Post Coronary Artery Bypass Graft Trial

PRECISE-IVUS	Plaque Regression with Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound
PREVAIL	Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin Therapy
PREVENT	Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial
PREVENT IV	Project of Ex-vivo Vein Graft Engineering via Transfection IV
PROactive	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
PROTECT AF	Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation
RAPCO	Radial Artery Patency and Clinical Outcomes
RAVEL	Randomised Study with the Sirolimus Eluting Bx Velocity Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions
ReACT	Randomized Evaluation of Routine Follow-up Coronary Angiography after Percutaneous Coronary Intervention Trial
REAL-CAD	Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease
RE-DUAL PCI	Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention
REDUCE	Restenosis Reduction by Cutting Balloon Angioplasty Evaluation
REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with EPA - Intervention Trial

RIVAL	Radial versus Femoral Access for Coronary Angiography and Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes
ROOBY	Randomized On/Off Bypass
SAVE-RITA	Saphenous Vein versus Right Internal Thoracic Artery as a Y-composite trial
SECURITY	Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by Six- versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy
SIRIUS	Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions
SMART	Surgical Management of Arterial Revascularization Therapies
SORT OUT IV	Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV
SPIRIT	Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with De Novo Native Coronary Artery Lesions
STARS	Stent Antithrombotic Regimen Study
Steno-2	Intensified Multifactorial Intervention in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
SURVIVE	Surgical Ventricular Reconstruction for Severe Ventricular Dysfunction
SWISSI	Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type
SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery
TVT	Transcatheter Valve Therapy
WOEST	What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting

## 改訂にあたって

冠動脈血行再建術の治療法・術式選択や施行に関する有益かつ普遍的な診療指針を作成，推奨することを目的とした日本循環器学会の合同ガイドラインは，2000年に「冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン（冠動脈バイパス術の適応を含む）—待機的インターベンション」として初めて公表され，2006年には「虚血性心疾患に対するバイパスグラフトと手術術式の選択ガイド

ライン」が公表された。この領域の変化，進歩は急速であり，2009年には冠動脈血行再建術（経皮的冠動脈インターベンション：PCI，冠動脈バイパス術：CABG）の進歩に照らした改訂作業が開始された。その過程で，冠動脈血行再建術を体系的に再構築したガイドラインとすることが提案されたが，2011年に公表された改訂版では治療法の実際は各論として個別のガイドラインで詳述されるという方

針に留まった。

そこで2017年に、PCIとCABGの併記を基本方針とした新たなガイドラインの改訂作業が開始された。冠動脈疾患の治療は単一の治療法により完結するものではなく、症例にとって最良の治療法を選択、実践する上でハートチームによるアプローチが必須であるという考え方が推奨され、これが世界標準となってきたためである。その改訂作業の成果が本ガイドラインである。

改訂のポイントは以下の5点である。いずれも日常診療に大きくかかわってくる改訂であるが、最新のエビデンスに立脚した重要な指針であり、冠動脈疾患の診療体系に組み込むことを強く推奨した。なお、本ガイドラインで取り上げるのは安定冠動脈疾患であり、急性期疾患は除外されている。

1. 至適薬物治療と生活習慣の是正を合わせた広義の optimal medical therapy (OMT) の概念が確立され、適切に症例を選択すれば冠動脈血行再建術に劣らない効果が期待できることを明記した。
2. 機能的狭窄度評価（虚血の評価）の有用性が確立され、中等度狭窄の評価において解剖学的狭窄度評価は標準ではなくなった。併せて、狭窄度ガイドの治療よりも虚血ガイドの治療を優先することを推奨した。
3. 冠動脈病変の複雑性の評価では冠動脈病変枝数と SYNTAX スコアを採用した。
4. リスク評価指標に基づく治療方針の決定が普遍的な成績を得るうえで有効であることが実証されていることから、第4章の「病変部位、罹患指数と治療方針」の項（P. 27）における推奨表（表13）でクラス IIb およびクラス III の症例についてのハートチーム・アプローチによる議論を推奨した。
5. 血行再建の意義を踏まえた PCI、CABG の適正化が求められていることに言及した。

真の治療効果の評価は RCT により可能であるが、実際の臨床現場における PCI と CABG の適応・治療成績の評価は RCT やメタ解析の結果のみからでは困難である。したがって多施設大規模レジストリー研究も重視した。また

本邦における実際の安定冠動脈疾患患者の病態、治療ならびに成績が欧米と異なることは知られているが、レベルの高いエビデンスの多くは欧米のものである。海外のエビデンスの外挿の妥当性を考察するため、本邦のエビデンスを可能な限り引用したが、このギャップは依然として小さくなかった。国家的プロジェクトとして、ギャップを補完する本邦のエビデンスの創出と蓄積が必要である。

さらに今後は、治療の適正化評価が医療の根幹となってくるであろうことは明らかである。これを見据えて、大規模データベースの構築やフィードバックシステムの運用など、従来とは異なる視点に基づいた解析、指針作成も必要になってくるであろう。

推奨クラス分類とエビデンスの採用基準、レベル付けは、表1、2に示すとおりである。これらはガイドラインの基本骨格を示すものであるため、採用したエビデンスは基本的にレベルの高いもの（レベル A、レベル B）を中心とした。

表1 推奨クラス分類

クラス I	手技・治療などが有効、有用であるという多くのエビデンスがあるか、またはそのような見解が広く一致している。
クラス II	手技・治療などが有効、有用であることについて、エビデンスまたは見解が一致していない。
クラス IIa	エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い。
クラス IIb	エビデンス、見解から有用性、有効性がそれほど確立されていない。
クラス III	手技・治療などが有効、有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがあるか、またはそのような否定的見解が広く一致している。

表2 エビデンスレベル

レベル A	複数のランダム化試験、またはメタ解析の結果による。
レベル B	単一のランダム化試験、または多施設大規模レジストリー研究の結果による。
レベル C	専門家間の一致した意見、または小規模臨床試験、サブ解析の結果などによる。

# 第1章 診断

## 1.

### 症候，身体所見

冠動脈疾患の中の慢性安定狭心症については，その特徴的な症候が250年前にWilliam Heberdenによって記載されたことに端を発している（労作によって誘発される胸骨下や前胸部を中心とした絞扼感で，上肢への放散痛を認め，安静にて軽快する．ときには不安感や発汗を伴うことがある<sup>1)</sup>）．以来，労作性狭心症（安定狭心症）の症状については種々のスコア化（表3）<sup>2)</sup>などにより，定型的狭心症（typical angina），非定型的狭心症（atypical angina）の区別，さらには非心臓性胸痛（non-cardiac chest pain）との鑑別がなされるようになっていく．その後，画像診断の進歩により，一部の症例では胸部症状を自覚しない無症候性心筋虚血や，臨床的に無症候でありながら陳旧性心筋梗塞を認めることが判明し，さらに薬物治療による狭心症の一般的な予後の改善も踏まえて，今日では安定狭心症をより広範囲に，「安定冠動脈疾患：stable coronary artery disease」あるいは「安定型虚血性心疾患：stable ischemic heart disease」などと規定する方向性もみられる<sup>3,4)</sup>．本ガイドラインでは原則として「安定狭心症」ではなく「安定冠動脈疾患」を用いることとする（他の文献に言及する場合はこの限りではない）．

診断において他に重要な点は，年齢・性別・喫煙・高血圧・糖尿病・脂質異常症などの冠危険因子に基づく冠動脈疾患罹患確率の推定であり，古典的にはFraminghamリスクスコアが知られている<sup>5)</sup>．本邦における類似の疫学調査としてはNIPPON DATA 80<sup>6)</sup>，吹田研究<sup>7)</sup>が報告されているが，「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」におけるリスクチャートはNIPPON DATA 2017から吹田研究に変更された<sup>8)</sup>．このリスク評価指標では，男性における高血圧と低HDLコレステロール血症，女性における糖尿病と喫煙の関与の強さに着目している（図1）<sup>8,9)</sup>．

安定冠動脈疾患の多くは理学所見では異常を認めない．しかし，頸動脈・大腿動脈などを中心とした動脈の触知と

血管雑音の有無は基本的診察項目であり，家族性高コレステロール血症に特徴的なアキレス腱の肥厚を見落とさないことが重要である<sup>10)</sup>．心臓の聴診についてもIV音などの過剰心音や心雑音などに関する丁寧な評価が重要となる．

表3 胸痛に関するスコア

部位	
胸骨の裏側	+3
前胸部	+2
頸部・顎・心窩部	+1
心尖部	-1
放散痛	
上肢（左右のいずれか）	+2
肩・背部・頸部・顎	+1
性状	
圧迫感・潰される感じ・絞扼感	+3
重圧感・締め付け感	+2
チクチク感・刺される感じ・引掻感	-1
強さ	
重度	+2
中等度	+1
症状への影響	
ニトログリセリン	+1
体位	-1
呼吸	-1
随伴症候	
呼吸困難	+2
吐き気・嘔吐	+2
発汗	+2
労作性狭心症の既往	+3

合計スコアが6以上の場合に冠動脈疾患の可能性が高いと判断．

（Geleijnse ML, et al. 2000<sup>2)</sup>より）

Reproduced and translated by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. OUP and ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Japanese Circulation Society is solely responsible for the translation in this publication/ reprint.

危険因子①～⑧の点数を合算する。

(点数)

①年齢(歳)		②性別	
35～44	30	男性	0
45～54	38	女性	-7
55～64	45	③喫煙*	
65～69	51	喫煙あり	5
70～	53	④血圧*	
至適血圧	<120かつ<80		-7
正常血圧	120～129かつ/または80～84		0
正常高値血圧	130～139かつ/または85～89		0
I度高血圧	140～159かつ/または90～99		4
II度高血圧	160～179かつ/または100～109		6
⑤HDL-C(mg/dL)		⑥LDL-C(mg/dL)	
<40	0	<100	0
40～59	-5	100～139	5
≥60	-6	140～159	7
		160～179	10
		≥180	11
⑦耐糖能異常		⑧早発性冠動脈疾患家族歴	
あり	5	あり	5

①～⑧の点数を合計 点

	①～⑧の合計得点	10年以内の冠動脈疾患発症確率	発症確率の範囲		発症確率の中央値	分類
			最小値	最大値		
吹田スコア(LDLモデル詳細)	35以下	<1%		1.0%	0.5%	低リスク
	36～40	1%	1.3%	1.9%	1.6%	
	41～45	2%	2.1%	3.1%	2.6%	中リスク
	46～50	3%	3.4%	5.0%	4.2%	
	51～55	5%	5.0%	8.1%	6.6%	高リスク
	56～60	9%	8.9%	13.0%	11.0%	
	61～65	14%	14.0%	20.6%	17.3%	
	66～70	22%	22.4%	26.7%	24.6%	
≥71	>28%	28.1%		28.1%以上		

図1 吹田スコアによる冠動脈疾患発症の予測モデル

\*高血圧で現在治療中の場合も現在の数値に入れる。ただし高血圧治療の場合は非治療と比べて同じ血圧値であれば冠動脈疾患のリスクが高いことを念頭に置いて患者指導をする。禁煙者については非喫煙として扱う。冠動脈疾患のリスクは禁煙後1年でほぼ半減し、禁煙後15年で非喫煙者と同等になることに留意する。

(Kinoshita M, et al. 2018<sup>9)</sup> および 日本動脈硬化学会 2017<sup>9)</sup> より)

Copyright © 2018 Japan Atherosclerosis Society. This article is distributed under the terms of the latest version of CC BY-NC-SA defined by the Creative Commons Attribution License. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

## 2.

## 非侵襲的虚血評価

表4 血行再建のための非侵襲的虚血評価法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠動脈疾患罹患の中等度リスクを有する症例に対する、非侵襲的検査（SPECT、負荷心エコー法、PET、パーフュージョンMRI）を用いた虚血の存在、虚血域の範囲の評価	I	A
冠動脈CTにおける中等度以上の狭窄に対する血流予備量比CT（FFR <sub>CT</sub> ）を用いた虚血評価	IIb	B

虚血の存在診断に関しては、運動が可能で心電図で虚血評価が可能な場合、運動負荷心電図検査が行われるが、感度60%台、特異度70%台程度と診断精度がやや低い<sup>11,12</sup>。そのためデュークスコアなどで総合的なリスク評価を行い、中等度リスクもしくは判定不能の場合は、冠動脈CTA（CT血管造影）もしくは運動負荷心筋SPECTを行う<sup>13</sup>。

運動が不可能または心電図で虚血評価が困難な場合、冠動脈CTAか薬物負荷心筋SPECT、薬物負荷心エコー法を行う<sup>13</sup>。冠動脈CTAの診断精度は感度85%、特異度90%、陰性的中率83%程度だが<sup>14</sup>、検査前確率が低い場合は陰性的中率が99%と高く<sup>15</sup>、除外診断に適している。CTパーフュージョン<sup>16</sup>や血流予備量比CT（FFR<sub>CT</sub>）<sup>17</sup>を加味すると特異度と正診率が向上するが、FFR<sub>CT</sub>が0.7～0.8の病変枝では正診率が46.1%と報告されており<sup>18</sup>、診断精度に不安が残る。そのため適正使用指針では、①左冠動脈主幹部（LMT）または2枝以上にステントを有する例、②CABG既往例、③発症30日以内の急性心筋梗塞例などを適応除外としている<sup>19</sup>。一方、胸痛を有する例に対しFFR<sub>CT</sub>を用いることにより、臨床イベントを増加させることなく不要な冠動脈造影検査を減らし<sup>20,21</sup>、医療費削減につながる可能性があることも報告されている<sup>22,23</sup>。

SPECTの診断精度は感度73～92%、特異度63～87%程度である<sup>24-27</sup>。冠動脈の石灰化が高度な（石灰化スコア>400）場合や、心房細動または期外収縮多発例、腎機能低下例で造影剤を使用しにくい場合などでは、SPECTが優先される。CT、SPECTの代わりにパーフュージョンMRIを考慮してもよい<sup>28</sup>。

## 3.

## 侵襲的虚血評価

表5 血流予備量比（FFR）、瞬時血流予備量比（iFR）による虚血評価の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
多枝病変例において、主病変以外の、非侵襲的検査で虚血が証明されていない中等度狭窄病変に対してPCIを行う場合	I	A
無症候例においてPCIの適応血管を決定する場合	IIa	B
左冠動脈主幹部（LMT）の中等度～高度狭窄病変に対してPCIを行う場合	IIa	B
多枝病変に対してPCIを行う場合	IIa	B
PCIの適応とならない小血管、分枝の病変	III	C

冠動脈造影での狭窄度と機能的狭窄度（虚血の程度）との関連にはある程度の解離が存在する。右冠動脈、左回旋枝や末梢病変では造影上の狭窄度を過大評価し、左冠動脈主幹部（LMT）や左冠動脈前下行枝（LAD）近位部の病変では狭窄度を過小評価しうることが報告されている<sup>29,30</sup>。そのため、冠動脈造影所見と非侵襲的負荷検査の結果や自覚症状などの臨床所見とが相反する結果を示す場合には、虚血評価のためにFFR計測が有用である。なお、FFRによる虚血の証明はその後の冠動脈血行再建の適応を判定するために行う。すなわちFFRガイドの対象となるのは、解剖学的にステント留置、バイパス吻合の対象となる血管であることが前提となるため、血行再建の適応とならない小血管、分枝においてはFFR計測自体の適応がないと考えるべきである。

冠動脈狭窄の非侵襲的負荷検査（運動負荷心電図、負荷心エコー法、負荷心筋シンチグラフィ）で虚血を示すFFRの閾値は0.75とする報告が多く、FFR 0.75～0.80は虚血の可能性を含む境界域として扱われている<sup>31,32</sup>。現在の薬剤溶出性ステント（DES）の適応閾値としては、その良好な成績に鑑みFFR 0.80が用いられている。FFRにより虚血陰性と判定された病変・患者の予後は良好で、少なくとも虚血陰性の病変に対するステント治療は内科治療と比べて予後を改善しないことが、DEFER試験<sup>33-35</sup>、FAME試験<sup>36-38</sup>、CVIT-DEFER試験<sup>39</sup>により示されている。逆に、

FFRにより虚血が証明された病変に対するPCIは、至適薬物治療単独よりも緊急血行再建のリスクを減らすことが、FAME 2試験により示されている<sup>40,41</sup>。

多枝病変例においては、冠動脈造影による病変枝数やSYNTAXスコアなどの解剖学的重症度評価は予後予測に有用であるが、造影による評価は過大評価となる。冠動脈造影上の3枝病変において、機能的狭窄度評価（虚血の評価）でも3枝病変であるものは2%程度にすぎず<sup>42</sup>、FFRを計測することにより約40%の症例で治療選択自体が変更となりうる<sup>43,44</sup>。また機能的狭窄度によりSYNTAXスコアを評価する機能的SYNTAXスコアでは、冠動脈造影上高リスク群の約30%は中等度リスク以下に分類される<sup>45</sup>。非侵襲的画像検査は多枝病変例での個々の病変ごとの虚血評価には限界があるため、FFRを用いた機能的狭窄度評価が推奨される。

正確なFFR計測においては、前処置としてカフェインカットが必要であり、確実な最大充血の惹起が必須である。アデノシン静注、パパベリン塩酸塩冠注、ニコランジル冠注が使用される。また、血管抵抗が最小となり安定している拡張期時相（wave-free period）の瞬間的圧較差比を瞬時血流予備量比（iFR）と呼ぶ。この指標は最大充血惹起を必要としないためFFRより簡便であり、PCIの適応閾値としてFFR 0.80に対応する値であるiFR 0.89が用いられている<sup>46,47</sup>。最近FFRとiFRを比較したRCTにより、iFRの診断的有用性に関してFFRに対する非劣性が実証された<sup>48,47</sup>。近年、最大充血を要しないその他の指標（diastolic pressure ratio: dPR, diastolic hyperemia-free ratio: DFR, resting full-cycle ratio: RFR）も提唱され、FFRとの良好な相関に加えてiFRと同様の臨床的有用性も示唆されており、iFRを含めてresting indexと総称されるようになってきている<sup>49-51</sup>。冠動脈血流速度予備能比（CFVR）はドプラフローワイヤーを冠動脈内に挿入し、負荷時冠血流速度/安静時冠血流速度の比として算出される。CFVRは心外膜冠動脈狭窄度のみならず冠微小循環も反映する虚血診断法であり、FFRとの相補的な役割も報告されている<sup>52,53</sup>。

#### 4. 心筋バイアビリティの評価

心筋バイアビリティは通常、心筋血流SPECTで虚血の有無や血流低下の程度により評価されており、<sup>201</sup>Tlでは細胞膜とNa/Kポンプの機能を、<sup>99m</sup>Tcではミトコンドリアの機能を評価している<sup>54</sup>。ドプタミン負荷エコー法に比較して心筋血流SPECTの診断感度は同等もしくはそれ以上、

特異度は劣るとされ、<sup>201</sup>Tl心筋血流SPECTでは感度86%、特異度59%と報告されている<sup>55</sup>。<sup>99m</sup>Tc心筋血流SPECTでは過小評価を予防するためにニトログリセリンの舌下も有効で<sup>56,57</sup>、感度81%、特異度66%と報告されている<sup>58</sup>。安静像における集積比（局所と健常部の集積度の比較）が50～60%以上みられる場合、「心筋バイアビリティあり」と判断される。

心筋負荷血流SPECTにおいて心筋バイアビリティ評価が不十分な場合、フッ素18標識フルオロデオキシグルコース（<sup>18</sup>F FDG）PETによる心筋バイアビリティ診断が有用である<sup>59</sup>。「血流・糖代謝ミスマッチ」は心筋バイアビリティの存在を示す所見（冬眠心筋）と判断され、低心機能例648例（LVEF 31 ± 12%）を対象とした観察研究では、早期血行再建による生存率は負荷安静<sup>82</sup>Rb/<sup>18</sup>F FDG PETによって血流・糖代謝ミスマッチを指摘された例においてのみ高く、特に心筋バイアビリティの範囲が10%を超える場合に血行再建の効果が大きかったと報告されている<sup>60</sup>。

腎性全身性線維症の発症予防の観点から、慢性腎臓病（CKD）ステージG3b以下（糸球体濾過量GFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）の例ではガドリニウム造影剤の使用は不可能であるが、造影心筋MRIによる遅延造影（LGE）も心筋バイアビリティ診断に有用である。心筋梗塞部位におけるLGEの深達度が心内膜側から50%以内であればバイアビリティありと判断される<sup>61</sup>。壁厚が5.5 mm未満と菲薄化した心筋であっても、LGEの深達度が壁厚の50%未満であれば、血行再建により壁運動が改善されることが報告されている<sup>62</sup>。

SPECT、<sup>18</sup>F FDG PET、またはドプタミン負荷エコー法により心筋バイアビリティが評価された低心機能の冠動脈疾患の3088例（LVEF 32 ± 12%）を対象としたメタ解析によると、PCIまたはCABGによる血行再建の生命予後改善効果は、心筋バイアビリティを有する例では認められたが、バイアビリティを認めない例ではみられなかった<sup>63</sup>。このため、低心機能例における心筋バイアビリティの評価は血行再建の適応を判断するうえできわめて重要な位置を占めるが、この情報のみでなく患者背景や病変特性などを含めた総合的な判断が重要である。

## 第2章 ハートチームによる治療方針決定

### 1.

### チーム医療の必要性

日本循環器学会の「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)」においても、第1章で適応決定プロセスにおける内科・外科の協力について言及し、左冠動脈主幹部(LMT)病変や多枝病変、特に糖尿病や低左心機能の多枝病変、弁膜症合併例などでは、内科医と外科医との共同討議を踏まえて、治療方針を患者に提案することが望ましいとされている。

しかし、冠動脈疾患の治療方針決定は内科医、外科医の共同討議だけで十分とはいえない。経カテーテル大動脈弁留置術(TAVI)の導入によってもたらされた新しいチーム医療は、冠動脈疾患におけるチーム医療にも再考を促しつつある。

### 2.

### ハートチームの役割

冠動脈血行再建が必要か否か、必要な場合にPCIとCABGのどちらが適しているかを判断し、方針を患者に提示することが、冠動脈疾患の治療におけるハートチームの一義的な役割である。超高齢社会を背景として、多くの合併症、複雑な社会的問題を有する症例が増加しており、多職種ハートチームによる集学的な治療方針検討の必要性が高まっている。

冠動脈病変の解剖学的特徴のみを評価するのではなく、弁膜症や低心機能、腎機能障害や糖尿病、全身血管病などの併存疾患を併せもつ「患者」を評価する必要がある。さら抗血小板薬の忍容性、心房細動や静脈血栓症など抗凝固薬内服継続の必要性の有無、出血リスクの程度、将来的な観血的治療の可能性なども考慮しなくてはならない。身体的・社会的・精神心理的なフレイル(脆弱性)、生活状況、患者・家族の希望なども治療方針の決定に大

きな影響を有する。

### 3.

### ハートチームの要件

ハートチームにおいては、①その構成メンバーが定められており、②治療方針決定プロセスが明示され、③治療アウトカムが測定され、かつ共有されていることが求められる。インターベンション医と心臓外科医による合同カンファレンスではなく、一般循環器科医、麻酔科医、合併疾患に関する専門医、全身状態や社会・家族背景を把握した看護師などを含めた構成が望ましい(表6)。

チームリーダーはバランスの取れた中立的な医師が担い、医師以外のメディカルスタッフも発言しやすいような環境づくりを心掛ける必要がある。お互いの信頼関係が重要であり、強制的、一方的な発言は厳に慎むべきである。活発な議論が患者に最適な医療の提示につながる。どのような症例をハートチームで検討し、どのような形で集学的検討を行い、その結果をいかに記録してインフォームドコ

表6 ハートチームの構成とワークフロー

構成
<ul style="list-style-type: none"> <li>● インターベンション医</li> <li>● 心臓外科医</li> <li>● 侵襲的医療に携わらない循環器科医(チームリーダー)</li> <li>● 麻酔科医</li> <li>● 合併症に関係する診療科の医師</li> <li>● 病棟看護師</li> <li>● 必要に応じてその他の職種</li> </ul>
ワークフロー
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 定期的に症例検討会が開催される。</li> <li>・ 症例検討会に提出する患者が定義され合意されている。</li> <li>・ 議事が構造化され、カルテに記録されている。</li> <li>・ 症例検討会に提出された患者の治療結果が共有されている。</li> <li>・ PCI、CABGの治療結果が全国データベースに登録され、共有されている。</li> <li>・ 死亡例、重篤な合併症事例の合同検討(M&amp;M検討会)を経て治療法の改善がなされている。</li> </ul>

ンセントに反映させるかというワークフローが、チームのメンバーで共有されていることが望ましい(表6)。

PCI, CABGいずれの治療法も、その成績は術者や医療チームの技量に依存するところが少なくないので、治療法を選択にあたってはこのことを十分勘案し、多面的な判断を行うことが必要である。自施設の治療アウトカムを測定(モニタリング)し、統計解析してチームメンバーに提示することにより、ハートチーム内での議論を深めることが可能となる。治療結果の全国データベースへの登録は必須である。

#### 4.

### ハートチームで検討すべき事項

多職種による濃密なディスカッションをすべての冠動脈疾患患者について行うことは困難であり、現実的ではない。実際、2018年のESC/EACTSのガイドラインでも、安定した多枝冠動脈病変では多職種ハートチームでの治療方針の検討が必要であるが、すでに治療プロトコルがハートチームで設定されている安定冠動脈疾患では、多職種での治療方針検討は必須ではないとしている<sup>64)</sup>。本ガイドライ

ンでも、第4章の「病変部位、罹患指数と治療方針」の項(P.27)における推奨表(表13)でクラスIIbおよびクラスIIIの症例に対してはハートチームによる治療方針決定を、クラスIで推奨している。

一方、症例検討会に提出しない患者の治療方針については、予め合意されていることが望ましい。待機的治療介入後に死亡または重篤な合併症を生じた症例に関しても、ハートチームでの検討が必要となる。いわゆるM&M(mortality and morbidity)カンファレンスを施設の協力を得て開催し、診療の質の改善を図るべきである。

#### 5.

### 地域におけるハートチーム

循環器内科でPCIは可能だが、心臓外科を開設していない施設は少なくない。心臓外科を有する施設との良好な連携が重要となるが、単なる患者紹介にとどまるのではなく、診断精度や治療成績についての相互評価を行い、地域におけるハートチームの形成、定期的な症例検討会の実施が望まれる。

## 第3章 optimal medical therapy

狭義のoptimal medical therapy(OMT)は至適な薬物治療を指すが、広義には適度な運動、食生活の見直し、適正体重の維持、禁煙など永続的な生活習慣の是正に加えた至適な薬物治療を意味する。単なる薬物治療にとどまることなく、包括的なOMTの実践が基本であり重要である。また、この意味におけるOMTは費用対効果に優れた方法であり、死亡率を低下させ症状を改善する。

表7 optimal medical therapyの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
血行再建の有無にかかわらずOMTでリスクを管理する。	I	A
虚血域が狭い症例や虚血が軽度の症例に対してOMTを優先する。	I	B

## 1. 一般療法

### 1.1 禁煙

喫煙の影響は、フィブリノーゲン産生増加<sup>65)</sup>、血小板凝集能亢進<sup>66)</sup>、血管内皮機能障害<sup>67)</sup>、低HDL-C血症<sup>68)</sup>、冠攣縮<sup>69)</sup>などと多面的であり、喫煙と心血管イベントリスクとの関係には量依存性が存在する<sup>70)</sup>。また、受動喫煙によっても心血管イベントリスクが上昇することが明らかである<sup>71)</sup>。RCTのエビデンスはないが、多くの観察研究やメタ解析により、禁煙が心血管イベントの予防に有効であることが示されている<sup>70,72)</sup>。完全な禁煙は喫煙の継続に比して死亡リスク、心筋梗塞リスクを30%低下させ<sup>73)</sup>、2~3年の禁煙であってもリスクは低減すると報告されている<sup>74)</sup>。

禁煙のためのアプローチには薬物による介入と非薬物による介入があるが、具体的には「5Aアプローチ」という5つのステップが推奨されている(表8)<sup>75)</sup>。禁煙治療としては、ニコチン依存に有効な禁煙補助薬(ニコチン貼付薬、ニコチンガム、バレニクリン)がある。禁煙補助薬が禁煙に有用であることは明らかであるが、禁煙補助薬と心血管イベントの関連を検討した臨床試験は少なく、エビデンスに乏しいのが現状である。

禁煙には医師による励ましが有益であり<sup>76)</sup>、職場のみならず家庭内においても継続した禁煙が達成できるように、医師患者関係を構築することが重要である。

### 1.2 体重管理

BMIと冠動脈イベントとの関連性は疫学研究から報告されており、年齢、性別、身体活動、喫煙などを補正後もBMIは冠動脈イベントの強い危険因子であることがメタ解析でも示されている<sup>77)</sup>。とくに内臓脂肪型肥満はリスクが

高いことが知られている<sup>78)</sup>。肥満症例は複数の古典的冠危険因子を有するのみでなく、交感神経緊張、血液凝固能亢進、炎症などとも関連している<sup>79)</sup>。本邦では、BMI(体格指数:体重[kg]/身長[m]<sup>2</sup>)=22を標準体重、BMI $\geq$ 25を肥満の定義とし、BMI $\geq$ 25の肥満者の中で肥満に関連する健康障害を併発するか内臓脂肪の過剰蓄積した高リスク症例を、肥満症の定義としている<sup>80)</sup>。内臓脂肪型肥満のスクリーニングとしてはウエスト周囲径(腹囲)が重要であり、本邦ではウエスト周囲径がメタボリックシンドロームの診断の必須項目として用いられている<sup>80)</sup>。体重や腹囲の減少は血糖や血圧・脂質などの危険因子を包括的に改善することが示されており<sup>80)</sup>、減量手術による20~32%の体重減少は死亡率の24%低下につながったという報告もある<sup>81)</sup>。3~6ヵ月の期間で体重や腹囲が3%以上減少することを管理目標として生活指導を行うことは必須である<sup>80,82)</sup>。

### 1.3 身体活動および運動療法

運動療法、心臓リハビリテーションの効能はRCT、メタ解析で実証されており<sup>83)</sup>、リスク管理の根幹的な役割を担う。運動療法は生命予後の改善のみでなく、運動耐容能の改善、虚血閾値の上昇に寄与する<sup>84,85)</sup>。また、禁煙促進効果も期待できる。このような運動療法の有効性は急性心筋梗塞のみでなく、安定した冠動脈疾患でも示されている<sup>86)</sup>。ほとんどの症例で推奨される運動は、1週間に5日以上、30~60分程度、中等度~強度の有酸素運動である<sup>87)</sup>。可能であれば運動負荷試験に基づいた運動処方箋が望ましく、低心機能、心不全症状、低運動閾値、高度残存虚血などを有する例では、監視下の運動プログラム実施が望ましい。運動療法と併せて、日常生活における身体活動を増やすなど生活習慣の改善・維持を勧め、励ます必要がある。

## 2. 薬物治療

### 2.1 目的

安定冠動脈疾患に対する薬物治療の目的は、虚血の改善と心血管イベントの予防により、QOLと予後を改善することである。実際、冠動脈狭窄を有していても適切に症例を選択すれば、至適薬物治療によって冠動脈血行再建に劣らない生命予後が期待できることが示されている<sup>35,88-90)</sup>。このため至適薬物治療は、血行再建術施行の有無にかか

表8 禁煙治療の手順—5A アプローチ

ステップ1	Ask	診察のたびに、喫煙状況を問う。
ステップ2	Advise	すべての喫煙者に禁煙の必要性を説く。
ステップ3	Assess	禁煙への意思を評価する。
ステップ4	Assist	禁煙希望がある患者を支援する。禁煙治療薬の導入、カウンセリングを行う。
ステップ5	Arrange	経過観察日を定める。

(Fiore M, et al. 2000<sup>75)</sup>より)

ならず、安定冠動脈疾患において必須の治療である（抗血小板薬や抗凝固薬については、第9章 周術期の薬物療法、P. 83～を参照）。

一方、実臨床において至適薬物治療の実践は必ずしも容易でないことが指摘されている<sup>91)</sup>。このため、薬物治療のアドヒアランス向上に常に努める必要がある。

## 2.2

### 抗狭心症薬

#### 2.2.1

##### 硝酸薬

硝酸薬は末梢静脈を拡張して前負荷を軽減、冠動脈を拡張、末梢動脈を拡張して後負荷を軽減する。安定冠動脈疾患に対する硝酸薬の有効性については十分な根拠となる大規模RCTがない。一方、硝酸薬が予後を悪化させるという報告は、ランダム化が十分でなく<sup>92)</sup>、また現在では冠動脈血行再建術や薬物治療がより進歩しているので、再検証が必要である。

#### 2.2.2

##### β遮断薬

β遮断薬は、陰性変時作用による心拍数抑制と、陰性変力作用による心筋収縮力抑制とにより、心筋酸素消費を軽減させ、抗狭心症効果を発揮する。急性心筋梗塞例に対するβ遮断薬の長期投与は退院後の死亡率を低下させることが、メタ解析により報告されている<sup>93,94)</sup>。個別評価では、心筋梗塞後のカルベジロール投与は、不整脈や突然死のリスクを低下させたとされる<sup>95)</sup>。一方、心筋梗塞既往や左室収縮能低下のない安定冠動脈疾患に対するβ遮断薬の予後改善効果については、十分なエビデンスが存在せず、現在検証が進められている。

#### 2.2.3

##### Ca拮抗薬

ジヒドロピリジン系と非ジヒドロピリジン系、ともに血管拡張作用による心筋虚血軽減効果を有する。アムロジピンにより心血管イベントが減少し<sup>96)</sup>、長時間作用型ニフェジピンによりPCI施行リスクが低下したとする報告もあるが、いずれも現行の血行再建術ならびに至適薬物療法が確立される前の臨床試験の結果である<sup>97)</sup>。本邦では欧米と比較して冠攣縮患者が多いことを反映し、β遮断薬の使用が少なく、代わりにCa拮抗薬が多く用いられる傾向がある<sup>98)</sup>。

#### 2.2.4

##### ニコランジル

ニコランジルは本邦で開発されたATP感受性Kチャネル開口薬であり、硝酸薬様作用、冠血管拡張作用による心

筋虚血の改善効果、心筋保護効果を有する。Ca拮抗薬と同様に21世紀初頭に行われたRCTであるが、IONA試験ではニコランジルにより心血管イベント発生率が17%低下したとされている<sup>99)</sup>。

## 2.2.5

### その他の薬物

海外では選択的洞結節抑制薬 ivabradine、遅延Na電流選択的阻害薬 ranolazine が臨床応用されているが、本邦では未承認である。

## 2.3

### 冠危険因子に対する薬物治療

#### 2.3.1

##### 高血圧

ACC/AHAによる2017年の高血圧ガイドラインでは、慢性冠動脈疾患合併高血圧患者の降圧目標値を130/80 mmHg未満とした<sup>100)</sup>。日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2014」では、冠動脈疾患合併患者の降圧目標値を140/90 mmHg未満とし、危険因子重複例では有意な冠動脈狭窄、心筋虚血や心電図変化がないことを確認したうえで130/80 mmHg未満を目標値とした<sup>101)</sup>。

高血圧合併慢性冠動脈疾患患者では抗狭心症効果を有するCa拮抗薬とβ遮断薬が第一選択薬になる。冠攣縮の関与が考えられる症例ではCa拮抗薬が第一選択である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)は心筋梗塞後の心血管合併症を減少させて生命予後を改善し、心機能障害のない冠動脈疾患に対しても予後改善効果が示されている<sup>102)</sup>。ASCOT試験とACCOMPLISH試験では、アムロジピンとACE-Iの併用により心血管イベントが減少した<sup>103,104)</sup>。一方、高血圧合併慢性冠動脈疾患患者に対し、アンジオテンシンII受容体拮抗薬の有用性を示した報告はない。アルドステロン拮抗薬であるスピロノラクトンとエプレレノン、腎機能低下や高カリウム血症のない心不全合併心筋梗塞例に対する投与が推奨される<sup>105,106)</sup>。

#### 2.3.2

##### 糖尿病

糖尿病合併心血管疾患患者の心血管イベント再発率や死亡率は高い<sup>107)</sup>。しかし、ACCORD試験では強化療法群において死亡率の上昇を認め<sup>108)</sup>、大血管障害のリスク低下に対する厳格な血糖コントロールの有用性は明らかでない。一方、早期からの血糖コントロールは長期の合併症や死亡のリスクを低下させることが報告されている（レガシー効果）。日本糖尿病学会の「糖尿病診療ガイドライン2016」では合併症予防のためHbA1cの目標値を7.0%未満としている<sup>109)</sup>。

糖尿病症例に対するメトホルミンや $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬の投与が大血管障害発症を抑制したとの報告はあるが、慢性冠動脈疾患患者を対象にそれらの有用性を示した報告はない。ピオグリタゾン<sup>110</sup>はPROactive試験の心筋梗塞既往例のサブ解析において心血管イベントを抑制した<sup>110</sup>。その一方、浮腫の増加と心不全症例には注意が必要である。心血管系の既往を有する糖尿病患者を多く含んだナトリウム・グルコース共役輸送体2阻害薬エンパグリフロジン<sup>111</sup>を投与したEMPA-REG OUTCOME試験では複合エンドポイントが有意に減少し、心血管死は38%減少した<sup>111</sup>。これに続いて、カナグリフロジンを投与したCANVAS Program試験と、グルカゴン様ペプチド1受容体作動薬リラグリチドを投与したLEADER試験では、ともに主要エンドポイントが有意に減少した<sup>112,113</sup>。

### 2.3.3 脂質異常症

CTTメタ解析はスタチンによるLDLコレステロール38.7 mg/dL低下により心血管イベントが21%減少することを示した<sup>114</sup>。急性冠症候群を対象としたESTABLISH試験<sup>115</sup>やJAPAN-ACS試験<sup>116</sup>、急性冠症候群と安定狭心症を対象としたPRECISE-IVUS試験<sup>117</sup>では、スタチンまたはスタチンとエゼチミブの併用により冠動脈プラークが退縮した。また、スタチンとエゼチミブ併用<sup>118</sup>、スタチンと前駆蛋白変換酵素サブチリシン/ケキシシン9 (PCSK9) 阻害薬エボロクマブを投与したFOURIER試験<sup>119</sup>、PCSK9阻害薬アリロクマブを投与したODYSSEY OUTCOMES試験では<sup>120</sup>、心血管イベントの有意な減少を認めた。ESCによる2017年のST上昇型急性心筋梗塞に対するガイドラインでは、「最大耐容量のスタチンを用いてLDLコレステロール値が70 mg/dL以上であれば、エゼチミブやPCSK9阻害薬併用を考慮する」と追記された<sup>121</sup>。

日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」では、二次予防目的の患者に対して100 mg/dL

未満を目標とし、管理が難しい場合には50%以上の低下を目標としている。一方、家族性高コレステロール血症、急性冠症候群、糖尿病などの心血管イベント高リスク例に対しては「LDLコレステロール70 mg/dL未満を考慮する」とした<sup>9</sup>。安定冠動脈疾患を対象としたREAL-CAD試験において、ピタバスタチン4 mg群は1 mg群に比較し心血管イベントが19%低かったことから、本邦の安定狭心症患者に対しても保険承認内最大用量のスタチンの投与が推奨される<sup>122</sup>。

エイコサペンタエン酸 (EPA) 製剤に関しては、JELIS試験ではスタチンとEPA製剤の併用により冠動脈イベントが19%低下した<sup>123</sup>。二次予防解析では冠動脈イベントが23%低下し、特に心筋梗塞とPCIの既往例では41%低下した<sup>124</sup>。GISSI-Prevenzione試験では、n-3系多価不飽和脂肪酸により心血管イベントリスクが有意に低下した<sup>125</sup>。脂質低下療法に関するメタ解析では、心臓死と総死亡の両イベントを低下させるのはn-3系多価不飽和脂肪酸とスタチンのみであった<sup>126</sup>。しかし、その後の臨床試験ではn-3系多価不飽和脂肪酸の有用性について一貫した結果が得られなかったが、LDLコレステロールがコントロールされた高中性脂肪血症を合併する心血管疾患既往または高リスクの症例を対象として高用量のEPA製剤を用いたREDUCE-IT試験では、一次複合エンドポイントが25%減少した<sup>127</sup>。今後、対象症例や投与量について検証が必要である。

低HDLコレステロール血症を伴う心筋梗塞と安定狭心症を対象としたBIP試験では、ベザフィブラートにより中性脂肪200 mg/dL以上の群で心筋梗塞の再発と突然死が減少し<sup>128</sup>、メタボリックシンドローム合併群で心筋梗塞の再発が減少した<sup>129</sup>。フィブラートと心血管イベントリスクに関するメタ解析では、フィブラートの心血管イベント抑制効果が示されている<sup>130</sup>。

## 第4章 血行再建の準備

### 1.

### 血行再建の意義

#### 1.1

#### 血行再建の原則

血行再建を考慮する場合の留意点を以下に要約する。

1. 虚血が証明された病変であり、臨床的意義を有する病変であることが必要条件である。
2. 血行再建の目的が何であるか、すなわち症状の改善、心血管イベント予防による予後改善のいずれであるか、または両方であるかを理解し、患者、医師の双方で認識が共有されている必要がある。
3. 患者のリスクは術前に評価されるべきである。この評価は病変のリスク評価と周術期リスク評価に分類される。SYNTAXスコアは冠動脈の重症度を示唆する病変リスクの合理的な代用指標であり、この指標を発展させたSYNTAXスコア IIはPCI、CABG後の4年予後を推測する指標である。両者は治療方針の決定において有益な情報を提供する。一方、周術期リスクとしてはSTSスコア、JapanSCOREが有益である。本ガイドラインではこれらの指標を用いて各症例のリスクを総合的に評価することを推奨する。
4. 左冠動脈主幹部 (LMT) 病変、3枝病変など重症冠動脈病変においてはハートチーム・アプローチによる決定を支持する。このため、重症冠動脈病変の冠動脈造影は診断にとどめ、ad hocでPCIを行うことなく、ハートチームでの議論を優先させることが望ましい。

#### 1.2

#### 血行再建の根拠

血行再建 (PCI/CABG) が適切に行われれば虚血の改善により、臨床徴候の改善、心筋梗塞・死亡のリスク低下などの予後改善が期待できる。この効果は多くの臨床試験で示されている (表9)<sup>64)</sup>。なお、生活習慣の永続的な是正に

表9 血行再建が臨床的意義を有する冠動脈病変の重症度

予後改善が目的
LMT, 狭窄度 > 50%* 近位部 LAD, 狭窄度 > 50%* 2枝または3枝, 狭窄度 > 50%*で LVEF < 40% 左室に10%以上の虚血域を有する。 多枝閉塞で唯一の残枝, 狭窄度 > 50%*
症状改善が目的
有意狭窄*で、薬物治療下でも生活が制限される狭心症症状を有する。

\*虚血が証明されていることが必要  
(Neumann FJ, et al. 2018<sup>64)</sup>を参考に作表)

加えて、薬物治療は血行再建時の短期リスクの軽減、血行再建後の長期的な予後改善の両面から重要である。本ガイドラインでも、血行再建に先んじる適切な薬物治療の導入、さらに血行再建後の薬物治療の維持は必須であることを強調した。このように血行再建と適切な薬物治療は相補的な役割を担っているものと捉えられている。

血行再建の有益性が薬物治療単独に勝る症例の存在はRCTで数多く示されているが<sup>131-133)</sup>、この結果を実臨床に応用するには多くの制限があることを認識する必要がある。例えば、RCTは通常、比較的若年で左室機能が保たれ血行再建の既往がない症例が対象となっている。また、薬物治療群であっても必要に応じて血行再建を受けることが可能である。このため純粋な薬物治療との比較試験は成立しえない。さらに、古典的なRCTの多くは造影ガイドで血行再建が実施されており、FFRや瞬時血流予備量比 (iFR) による虚血の証明が必須ではなかった点も留意が必要である。虚血ガイドによる血行再建は造影ガイドによる血行再建よりも有益であることが最近のRCTで示され<sup>37,39,134)</sup>、造影上の75%狭窄は虚血を示唆するとは必ずしもいえないからである<sup>29,30)</sup>。冠動脈病変の重症度は冠動脈CTや冠動脈造影で評価可能であるが、中等度狭窄においては他のモダリティで虚血の有無を検証することが必須である。その際、虚血の範囲の大きさは血行再建の意義を考慮するうえで重要な知見となる。最後に、多くのRCTの

観察期間は動脈グラフトを用いたCABGのメリットを評価するためには短すぎる点を考慮すべきである<sup>135-138</sup>。

血行再建の施行はメリットがリスクを上回ることが前提であり、実臨床で血行再建の必要性を考慮する場合にはリスク評価、ハートチームによる運用が重要な役割を担う。

## 2. リスク評価指標

表 10 血行再建の術前におけるリスク評価の推奨とエビデンスレベル

		推奨クラス	エビデンスレベル
外科手術リスクの評価	JapanSCORE, STS スコアを用いた, CABG による院内死亡率の推測	IIa	C
冠動脈病変の複雑性の評価	SYNTAX スコアを用いた, 左冠動脈主幹部 (LMT) 病変, 多枝病変の複雑性の評価	I	B
	SYNTAX スコアIIを用いた, 多枝病変に対する治療方針の決定	IIa	B

血行再建の治療法選択においては、治療で得られる利益が治療で被る損失を上回ることが必須である。このバランスによって薬物治療、PCI、CABGのいずれかが選択さ

れる。このため利益、損失を推測するリスク評価指標は治療方針決定の基本となる。

### 2.1 PCIにおけるリスク評価指標

リスク評価指標は短期予後リスクの指標と中・長期予後リスクの指標に大別される。代表的な指標を表11<sup>139</sup>)に示す。30日の短期予後指標にはSTSスコア、EuroSCORE IIなどがあるが、PCIの短期予後予想におけるこれらの指標の有用性は示されていない。これはPCIの初期成績が著しく向上したためである。したがってPCIの予後予測のためのリスク評価指標としては中期、長期予後の指標が該当する。この点はCABGにおけるリスク評価の位置づけとは全く異なっている。CABGでは長期的な予後の改善よりも周術期リスク回避にウェイトが置かれる。

#### 2.1.1 冠動脈造影による指標

冠動脈疾患の自然歴は罹患病変枝数により影響されることから、疾患の重症度は病変枝数で層別されてきた。この分類は最も簡単であるが、灌流域の広さを直接反映したものではない。そこで、各病変が占める虚血域を概算する「危険度スコア」(jeopardy score)が考案された。病変狭窄度を25%以下、25%、50%、75%、95%、100%の6段階に、また冠動脈を6つのセグメントに分類し(図2)<sup>140</sup>、75%以上の狭窄を2ポイントとしてセグメントごとにポイントを加算して求めることができる。簡単な指標であるが、

表 11 血行再建のリスク評価指標

指標	対象	アウトカム	CABG における有用性	PCI における有用性	
短期予後の指標	STS	100% CABG	入院または 30 日死亡, および院内死亡	◎	
	EuroSCORE II	47% CABG	院内死亡	○	△
	NCDR CathPCI	100% PCI	院内死亡		△
	EuroSCORE	64% CABG	術死亡	×	×
	JapanSCORE	100% CABG	術死亡	◎	
中・長期予後の指標	SYNTAX		主要脳心血管イベント	○	◎
	SYNTAX II	50% CABG	4 年死亡	○	○
	ASCERT CABG	100% CABG	2 年後以降に死亡		
	ASCERT PCI	100% PCI	1 年後以降に死亡		○
	Logistic Clinical SYNTAX	100% PCI	1 年主要心血管イベントおよび死亡		○

◎非常に有用, ○有用, △有用性は限定的, ×有用でない  
(Windecker S, et al. 2014<sup>139</sup>) を参考に作表)

従来の病変枝数による評価よりも冠動脈病変の重症度を正しく反映し、予後の推測にも有益であることが報告されている<sup>140)</sup>。

冠動脈造影に基づく指標はその後、危険度スコアにLMT病変やバイパスグラフト病変のスコアを加えたBritish Cardiovascular Intervention Society myocardial jeopardy score (BCIS-JS) や<sup>141)</sup>、病変形態の複雑性を加味したSYNTAXスコアへと発展した。

### 2.1.2 SYNTAXスコア

SYNTAXスコアは今日最も汎用されているリスク評価指標である。左右冠動脈の優位性の評価、病変部位の評価、病変形態の評価の3ステップからなり、血管径2 mm以上で50%以上の狭窄病変はすべてが評価対象となる。この指標は過去の造影による評価を応用したもので、スコアの重みづけは厳格な統計的手法から導きだされたものではなく、専門家のコンセンサスによるものである。しかしながら、SYNTAX試験でPCI後の予後層別化に有益であることが示されたことから注目されるようになった<sup>142, 143)</sup>。その後多くの研究で3枝病変例や主幹部病変例におけるPCIのリスク評価としての臨床的有用性が確認されている。SYNTAXスコア $\leq 22$ は低リスク、23~32は中等度リスク、 $\geq 33$ は高リスクの3段階に分類される。なお、CABGにおいては周術期成績と長期予後の予測におけるSYNTAXスコアの臨床的意義は高くない<sup>144)</sup>。

### 2.1.3 解剖学的指標と患者背景因子を統合した指標

SYNTAXスコアは病変の解剖学的な複雑性や広がり

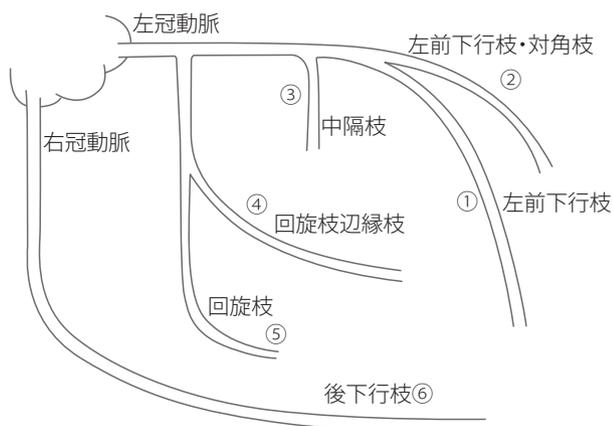


図2 危険度スコアにおける冠動脈のセグメント分類

(Califf RM, et al. 1985<sup>140)</sup> より)

Copyright (1985) by the American College of Cardiology Foundation, with permission from Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-the-american-college-of-cardiology>

表現した指標であり、リスク評価指標としての有益性が示されているが、長期予後は冠動脈病変の重症度のみで規定されるわけではなく、患者背景も重要な規定因子である。このため、SYNTAXスコアに患者背景を組み入れたいくつかの指標が提唱されている(表12)。

その代表がSYNTAXスコアIIである(図3)。SYNTAXスコアに加えて年齢、クレアチニンクリアランス、LVEF、非保護主幹部病変、閉塞性末梢動脈疾患、性別、慢性閉塞性肺疾患を因子として組み入れており<sup>145)</sup>、その有用性はPCI/CABG症例において検証されている<sup>146-149)</sup>。LMT病変を対象としたEXCEL試験はSYNTAXスコアIIを用いて対象をCABGとPCIに割り付けた比較試験であるが、術前の予測4年生存率と実際の予後はCABG、PCIともによく符合していた<sup>146)</sup>。そのうえで、臨床像において高齢、男性、慢性閉塞性肺疾患の症例ではPCI群で、若年、女性、腎機能障害、低左心機能の症例ではCABG群で、実際の生命予後が予測よりも良好であったと報告している<sup>146)</sup>。

本邦における検討としてはCREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2がある。PCIの2190例とCABGの1796例を対象とした検討で、両者の長期予後はSYNTAXスコアIIによって予測可能であり、リスク層別化においてSYNTAXスコアよりも有益であったと結論している<sup>147)</sup>。さらなる検証が必要であるが、SYNTAXスコアIIはCABG、PCI双方の4年生命予後が予測可能である点から、治療方針の決定においてより具体的かつ有益な臨床的指標になりうると考えられる。

### 2.1.4 まとめ

このように多くの指標が存在するが、個々のリスク評価指標どうしを比較した検討は少ない。また、超高齢社会を

表12 血行再建のリスク評価指標の分類

解剖学的病変評価
・ SYNTAXスコア
・ MSCT SYNTAXスコア
解剖学的病変評価 + 臨床評価
・ Global Risk Classification
・ 臨床SYNTAXスコア
・ ロジスティック臨床SYNTAXスコア
・ SYNTAXスコアII
機能的狭窄度評価(虚血の評価)
・ 機能的SYNTAXスコア
術後評価
・ 残存SYNTAXスコア
・ CABG SYNTAXスコア

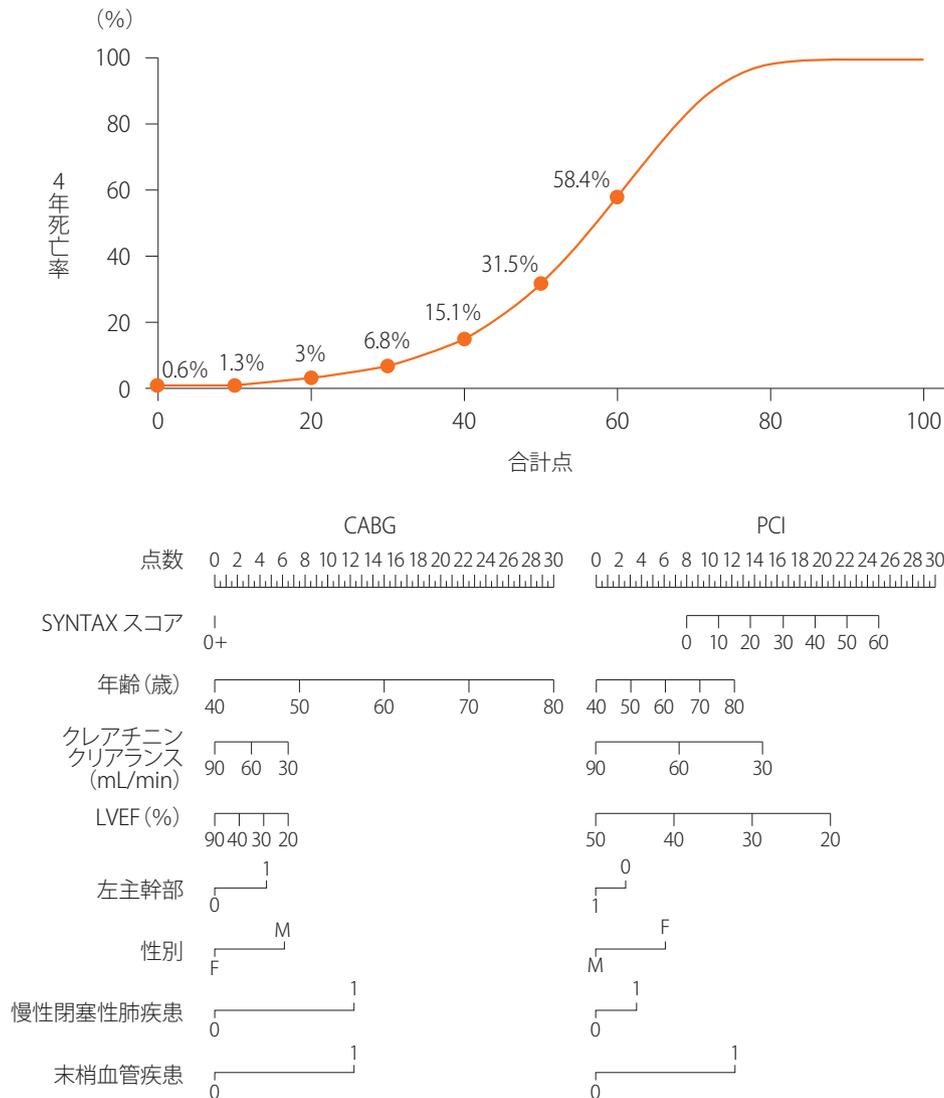


図3 SYNTAX スコア II の計算法

(Farooq V, et al. 2013<sup>145)</sup> より)

Copyright (2013), with permission from Elsevier. <https://www.thelancet.com/journals/lancet/>

迎えて重要となるフレイルや全周性大動脈石灰化 (porcelain aorta) などを加味した指標はなく、また PCI の短期ベネフィットと CABG の長期ベネフィットをともに考慮した指標もない。最後に、これらは QOL を予測するものではない点にも留意が必要である。

## 2.2

### CABGにおけるリスク評価指標

冠動脈血行再建領域でのリスク評価指標は、外科手術において海外では古くから欧米を中心に普及していた。古くは Parsonnet スコアが用いられたが<sup>150)</sup>、より簡便で比較

的正確な計算式である EuroSCORE が公表され<sup>151)</sup>、ネット上でも公開されたため、またたく間に世界中に広がった<sup>152)</sup>。本邦でも両者は早くから比較検討されたが、その後 EuroSCORE の優位性が明らかとなり、Parsonnet スコアは過去のものとなった。

一方、北米では米国 STS が中心となって STS National Cardiac Database を立ち上げ<sup>153)</sup>、データの蓄積をはかった。北米での CABG 件数は膨大であり、数年でリスクモデルを確立し、STS 式リスク計算式を公表した<sup>154)</sup>。STS では数年ごとにリスクモデルを更新し、これに従って STS リスク計算式も更新され<sup>155)</sup>、ウェブサイトで公開されている。さ

らには、CABG単独に加えてCABG+弁置換術（主に大動脈弁）も追加された<sup>156</sup>。2018年にはこれまで蓄積された膨大なデータをさらにアップデートして、心臓血管外科のさまざまな領域での分析に拡張している<sup>157,158</sup>。

欧州では簡便性の高いEuroSCOREが広く受け入れられ普及した。2012年には改訂版であるEuroSCORE IIが公開され、その正確性が向上した<sup>159</sup>。EuroSCORE IIは基盤となった患者データが43ヵ国154施設からの2万2381例であるが、その収集時期が2010年の5月～7月の12週間のみであるがためにバイアスがかかっているとの報告もある<sup>160</sup>。とはいえ、その簡便な入力方法のおかげで、いまだに本邦を含めて世界中で広く使用されている<sup>152</sup>。

本邦では2000年から全国規模のデータベース構築が開始された。日本心臓血管外科手術データベース（JCVSD）である。発端は1999年のアジア心臓血管胸部外科学会（ASCVTS）で、北米にはSTSリスクモデルがあり、欧州にはEuroSCOREがあるが、アジアにはないので新たに創ろうとの気運が高まった。しかし、いきなりアジア全体で始めるのは困難であるため、パイロットスタディとしてまずは本邦で始めてみようということになった。当初5施設で開始し、入力項目と定義はSTSデータベースの協力を得てほぼそのまま借用した。2004年には当時としては先駆的であったウェブベースの入力システムを導入し、参加施設も徐々に増加していった<sup>161</sup>。2008年には独自のリスクモデルが構築され、本邦初のオリジナルのリスク計算式、JapanSCOREが公表された<sup>162</sup>。2011年にはリスクモデルが更新され<sup>163</sup>、リスク計算式もJapanSCORE IIにアップデートされて、正確性が増した。2018年には汎用性拡大のためにスマートフォン（iOS、Android）のアプリも公開され、臨床現場で好評を得ている。

欧米のリスク計算式はその国の患者情報を使用しており、また国ごとの医療システムの違いにも影響を受けるため、計算結果がどの国でも同じように正しいとは限らない。STSリスク計算式とEuroSCOREとの比較も当初から行われている<sup>164</sup>。国が違えば正確性が鈍化するのはやむを得ないであろう<sup>165</sup>。STSとEuroSCORE II、そしてACEF（Age, Creatinine, Ejection Fraction）スコアの三者を比較検討したメタ解析があるが、ACEFスコアに比して前二者が優良であり、STSとEuroSCORE IIとの間には有意差が認められなかったと報告している<sup>166</sup>。しかしながら、質の高さからいえばSTSリスク計算式に一日の長があるといわざるを得ない。STSリスク計算式は活発に更新されているが、EuroSCORE IIは更新される様子がないからである。

本邦独自のリスク計算式であるJapanSCOREは本邦の患者情報を用いているがために、理論上は欧米のリスク計

算式よりも日本人への適合性が良いはずである。Kurazumiらは自施設の523例のデータを用いてEuroSCOREと比較検討した結果、全体の受信者動作特性曲線（ROC、C係数）はLogistic EuroSCOREが0.688、JapanSCOREが0.770であり、単独CABGに限れば0.564と0.790とJapanSCOREのほうが有意に（ $P=0.001$ ）優れていた<sup>167</sup>。梅原らは自施設の733例を用いて同様の検討を行い、Logistic EuroSCOREとJapanSCOREのC係数は0.740と0.806であったと報告した<sup>168</sup>。われわれの日常臨床現場で用いるのであれば、やはり本邦独自の計算式を用いることが科学的にも妥当と思われる。

心臓血管外科手術のデータは日進月歩であり、それに伴いデータベースも日々更新されるべきである。よりよい臨床結果を導くためにも、さらに質の高いデータベースを構築するべく努力を注いでいく必要があろう。

### 3. 病変部位、罹患枝数と治療方針

#### 3.1 治療方針決定の要因

冠動脈疾患の治療成績は薬剤溶出性ステント（DES）、至適薬物治療、内胸動脈グラフト、オフポンプ冠動脈バイパス術といった治療手段の進歩によって着実に改善されてきた<sup>169</sup>。そして、個々の治療手段の優劣はそれぞれの時代を反映した臨床試験によって検証されてきた。併せてリスク評価指標や治療法の選択のプロセスも大きく変わってきた。しかし、ガイドラインでカバーできる症例は全体の20～30%に限定されるといわれており、米国では実際のプラクティスを加味した意見の収束をシナリオごとに推奨で示した「適切性基準」（AUC）が導入されている。

そこで、今回の本ガイドライン改訂においても、最新のエビデンスに立脚しつつ、本邦の現況に鑑みて現実的かつ汎用性のある血行再建の指針作成を目指した。結果として、**表13**の病変分類の基本的な考え方は米国の2017年版AUCに類似したものとなった。本ガイドラインでは左冠動脈前下行枝（LAD）近位部に対するPCIをクラスIIaで推奨した。レジストリー以外の最近のエビデンスは不十分ではあるが、現場では有効と認識され標準的に施行されていることを考慮したものである。米国の2017年版AUCでも同様にappropriateとして推奨されている<sup>170</sup>。一方、LAD近位部病変以外の1枝病変に対する考え方は日米で大きく異なる。本邦ではJ-SAP試験の結果を受けて幅広くPCIが

実施されており、クラスIとした。

**表13**におけるその他のポイントは、病変の重症度評価、糖尿病 (DM) 合併、ハートチームの3点にある。

過去のエビデンスは一貫して、冠動脈病変の重症度評価が治療方針決定の重要な因子であることを示している。これまで冠動脈病変の重症度は病変枝数で評価され、この

分類がガイドラインでも多用されてきた。しかし、病変部位や病変形態をも加味したSYNTAXスコアが提案され、冠動脈病変の重症度を表す最も堅固な指標として認識されるようになった<sup>142-144)</sup>。

そこで本ガイドラインにおいても、多枝病変やLMT病変の重症度評価はSYNTAXスコアで統一することとした。

**表 13 安定冠動脈疾患の血行再建に関する推奨とエビデンスレベル**

		PCI		CABG		
		推奨クラス	エビデンスレベル	推奨クラス	エビデンスレベル	
本表で推奨クラス IIb/III の症例についてのハートチーム・カンファレンス		I	C	I	C	
リスク評価 (SYNTAX スコア, STS リスクモデル, JapanSCORE)		I	B	I	B	
ad hoc PCI		IIb	C	—	—	
1 枝病変	左前下行枝 (LAD) 近位部病変なし	I	C	IIb	B	
	LAD 近位部病変あり	IIa	C	I	C	
糖尿病を合併しない 2 枝病変 /3 枝病変	SYNTAX スコア ≤ 22	I	B	I	A	
	SYNTAX スコア 23 ~ 32	IIa	B	I	A	
	SYNTAX スコア ≥ 33	III	B	I	A	
糖尿病を合併する 2 枝病変 /3 枝病変	SYNTAX スコア ≤ 22	IIa	B	I	A	
	SYNTAX スコア 23 ~ 32	IIb	B	I	A	
	SYNTAX スコア ≥ 33	III	B	I	A	
非保護の左主幹部 (LMT) 病変	SYNTAX スコア ≤ 22	2 スtentを要しない 分岐部病変	I	B	I	A
		2 スtentを要する 分岐部病変	IIb	B		
	SYNTAX スコア 23 ~ 32	2 スtentを要しない 分岐部病変	IIa	B	I	A
		2 スtentを要する 分岐部病変	IIb	B		
	SYNTAX スコア ≥ 33		III	B	I	A
低心機能 (LVEF < 35%)		IIb	C	I	B	

ただし、LMT単独病変で2ステントを要する場合はSYNTAXスコアの値に関係なく別のカテゴリー（IIbに相当）に分類した。これは、LMTに対するPCIの成績は著しく改善されたものの、1つのステントによる治療例に比し2ステント例は再血行再建を含め死亡、血栓症のリスクが若干高率であり、同一とは考え難いことによる<sup>171)</sup>。

治療方針決定におけるもう一つの重要な因子はDMである。DM例におけるCABGの優位性は多くの臨床試験で示されているが<sup>144,171)</sup>、SYNTAXスコアとPCI、CABGの成績との関連を検討した研究はなかった。このような中、多枝病変とLMT病変に対する11の比較試験11,518例の個人データを用いたプール解析が2018年に発表された<sup>172)</sup>。その結果は、多枝病変例の5年生命予後は、非DM例ではCABGとPCIで差がないが、DM例ではCABGのほうが有意に良好であり、その差は冠動脈病変の複雑性が高いほどより顕著であった<sup>173)</sup>。他に同様のメタ解析はないが、本研究は質の高い主要な臨床試験がほぼ網羅された最大規模のプール解析であり、この成績を本ガイドラインに反映させることは妥当であると判断した。

本ガイドラインではこれらを総合的に勘案し、DM、冠動脈病変重症度の2因子を組み合わせた分類で層別化し、推奨クラスを作成した。なお、本邦におけるDM合併例に対するCABG、PCIの成績は、いずれも米国より良好という報告があるが<sup>174,175)</sup>、DMを有する低SYNTAXスコア病変例に対するPCIやCABGの成績はいまだ存在しない。今後はこのギャップを補完するエビデンスの蓄積が必須である。

なお、第2世代のDESによってPCIの成績は安定し、CABGに匹敵する成績が期待できることが多くの試験で示されているが、臨床試験で検証された症例は比較的均一な背景を有する症例に限定されている。また、治療方針は病変部位や形態のみによって決定されるものではない。例えば、多枝の複雑病変に対する治療法として、完全血行再建のためにはPCIよりもCABGが優れており、また生命予後改善のためにもCABGのほうが有利である。一方、80歳以上の高齢者では狭心症のコントロール改善が治療の主眼となる場合が多く、この際には侵襲性で勝るPCIが選択肢となる。

このように治療方針は、治療の目標、治療法が含有する潜在的なリスク、術者の技量、患者の意向などから総合的に決定されるべきものである。このため、冠動脈病変以外のリスク評価が必須である。また、エビデンスが不十分であるため表13で推奨クラスIIbまたはクラスIIIに分類される病変を有する症例については、各施設、地域での自施設の成績に準拠したハートチームによる有機的な議論が行

われるべきである。

## 3.2

### 1枝病変

1枝病変はLAD近位部病変とその他の1枝病変に大別される。

LAD近位部病変は予後に関係する高リスク病変であり、内胸動脈を用いたCABG、あるいは新世代のDESを用いたPCIが推奨される。古典的なメタ解析の結果によると、PCIの長期予後（死亡率、心筋梗塞・脳卒中発症率）はCABGと比べて遜色ないが、再血行再建率ではCABGに劣っている<sup>176,177)</sup>。しかし、メタ解析の対象となった臨床試験はベアメタルステント（BMS）時代のものであり、DESによって再血行再建率が著しく減じた今日<sup>178)</sup>、PCIの成績は著しく向上したと推測される。実際、シロリムス溶出性ステント（SES）の前向き登録試験j-Cypherレジストリーは481例のLAD入口部病変と5369例のLAD非入口部近位部病変の成績を比較し、3年間の再血行再建率、心筋梗塞/死亡リスクに差はなかったと報告している<sup>179)</sup>。また、ニューヨーク州レジストリーは、傾向マッチングさせた単独LAD近位部病変に対するCABGとPCI（それぞれ715例）の成績を比較し、3年予後に差はなかったと報告している<sup>180)</sup>。したがって、DESによるLAD入口部病変の治療は他のLAD病変の場合と比べて遜色ない成績を期待でき、多くのLAD入口部病変に対してPCIはCABGに代わる治療手段になりえると考えられる。

しかし、入口部完全閉塞病変や病変形態が複雑なLAD入口部病変では、依然として長期予後を考慮すべきであり、CABGが有力な選択肢となる。

LAD近位部病変以外の1枝病変に対する血行再建のメリットを示すエビデンスは不足しており、海外のガイドラインにおける推奨レベルは全く異なったものとなっている。2012年のACC/AHAのガイドラインでは予後改善の観点からはPCI、CABGともにクラスIIIに分類されている<sup>181)</sup>。これは、薬物治療を優先する治療戦略との比較で、PCIを優先する治療戦略の優位性が示されていないことを反映している<sup>88,89)</sup>。一方2018年のESC/EACTSのガイドラインでは、PCIはクラスI、CABGはクラスIIbである<sup>64)</sup>。虚血ガイドのPCIと薬物治療の比較試験では一貫してPCIの有用性が示されており<sup>36,40)</sup>、虚血に関するデータを有する3つの比較試験（COURAGE試験のサブ解析、FAME2、SWISSI）のメタ解析ではPCIが薬物治療よりも3年死亡率を低下させることが示されているからである<sup>182)</sup>。

本ガイドラインにおける推奨レベルは2018年のESC/EACTSのガイドラインと同一としたが、併せて、①虚血

の有無とその程度, ②心不全など予後規定因子の有無, ③狭心症症状の重症度, ④薬物治療の内容の4項目が方針決定のポイントであるとする米国のAUCの考え方を推奨する<sup>170)</sup>。なお, 理論的根拠は希薄であるが, 左冠動脈優位の回旋枝近位部病変はLAD近位部病変と同じ臨床的位置づけとされている<sup>170)</sup>。

### 3.3

#### 多枝病変

DMを合併する多枝病変例を対象とした研究にはBARI 2D試験, FREEDOM試験がある<sup>172), 183)</sup>。血行再建(CABGまたはPCI)を優先する戦略と至適薬物治療を優先する治療戦略を比較したBARI 2D試験では, CABGによる治療のみが薬物治療優先に比して心臓死, 心筋梗塞合併ともに低率であった<sup>183)</sup>。1900例がCABGとPCIに割り付けられ予後が比較されたFREEDOM試験では, CABG群の5年死亡率および心筋梗塞合併率は有意に低率(死亡10.9%対16.3%, 心筋梗塞6.0%対13.9%)で, 脳卒中合併率は有意に高率(5.2%対2.4%)であった。

冠動脈病変の複雑性評価の重要性を明らかにしたのがSYNTAX試験である。5年の総死亡率はCABG群9.2%対PCI群14.6%, 心筋梗塞発生率は3.3%対10.6%, 再血行再建率は12.6%対25.4%で, いずれのエンドポイントもCABG群のほうが有意に優れていた(それぞれ $P = 0.006$ ,  $P = 0.001$ ,  $P = 0.001$ )。SYNTAXスコアによる層別化のサブ解析では, 低スコア(0~22)例では複合エンドポイント(総死亡, 心筋梗塞, 再血行再建)に差を認めなかったが(26.8%対33.3%,  $P = 0.21$ ), 中等度スコア(23~32)例と高スコア( $\geq 33$ )例ではCABG群のほうが複合エンドポイントが有意に低率であった(それぞれ22.6%対37.9% :  $P = 0.0008$ , 24.1%対41.9% :  $P = 0.0005$ )<sup>143)</sup>。

その後報告された臨床試験の成績はSYNTAX試験とほぼ同様の成績である。たとえば, BEST試験では880例が第2世代のDESによるPCIとCABGの2群に割り付けられ, 4.6年の追跡で両群の死亡率には差はなかったが, PCI群で心筋梗塞合併, 再血行再建が有意に高率であった<sup>142)</sup>。IIの比較試験における3枝病変5054例のプール解析では, 非DM例ではCABGとPCIに成績の差を認めないが, DM例ではCABGのほうが5年死亡率は良好であり, この差異はSYNTAXスコアが高いほど顕著であった<sup>173)</sup>。

後ろ向き解析ではあるが, CREDO-Kyotoレジストリーでは3枝病変5651例の成績がCABGとPCIで比較され, CABG施行と脳卒中のリスクの上昇が関連したものの, 総合的な死亡リスクの低下との関連もみられた<sup>184)</sup>。さらにCREDO-Kyotoは同時期の米国レジストリーとの比較も

行っており, DM合併例では血行再建後の予後が両国において異なることも報告している<sup>174)</sup>。

ニューヨーク州レジストリーからはCABGと第1世代のDESによるPCIとの比較, および第2世代DESによるPCIと同時期CABGとの比較が報告されている<sup>185), 186)</sup>。2002年~2005年の8121例の検討ではCABG群のほうが5年生存率が有意に良好であったが<sup>185)</sup>。2015年の報告では死亡率には両群間で差が認められなかった(平均2.8年の観察, PCI群3.1%/年, CABG群2.9%/年,  $P = 0.50$ )。しかし, 依然として心筋梗塞合併(1.9%/年対1.1%/年,  $P < 0.001$ )と再血行再建(7.2%/年対3.1%/年,  $P < 0.001$ )はPCI群で高率であり, 逆に脳卒中のリスクはCABGで有意に高かった(0.7%/年対1.0%/年,  $P < 0.001$ )<sup>186)</sup>。

このように多枝病変の治療成績は病変の複雑性とDMの有無によって規定される。一般的にDMで病変の複雑性が高度であればあるほどCABGのほうが有利である。このため本ガイドラインでは, DM, 冠動脈病変重症度の2因子を組み合わせた分類で層別し, 推奨クラスを作成した。

### 3.4

#### 左冠動脈主幹部病変

1980年代の臨床試験で薬物治療に対するCABGの優位性が示されて以来<sup>187-189)</sup>。LMT病変はCABGによる血行再建の絶対的適応と考えられてきた。一方, PCIは遠隔期再狭窄率が高く, またLMT病変例の多くは多枝病変を合併していて, 生命予後の観点からもCABGのほうが有利であったことから<sup>190), 191)</sup>。不向きであるとされてきた。しかし最近では, 症例を選択すればDESによる治療は5年までの成績でCABGと遜色ないことが報告されている<sup>142), 192)</sup>。

SYNTAX試験では705例のLMT病変に対するCABGとPCIが比較され, 5年後の生存率(CABG群14.6%, PCI群12.8%,  $P = 0.53$ ), 心筋梗塞発症率(CABG群4.8%, PCI群8.2%,  $P = 0.10$ ), 複合エンドポイント(死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, 再血行再建)発生率(CABG群31.0%, PCI群36.9%,  $P = 0.12$ )に差を認めなかった。一方, 脳卒中はCABG群, 再血行再建はPCI群で有意に高率であった<sup>142), 192)</sup>。さらに本試験のサブ解析では, 複合エンドポイントの発生率がSYNTAXスコアによって異なることが示された。SYNTAXスコア0~22の低リスク例, 23~32の中等度リスク例ではCABG群とPCI群とで差はないが(それぞれ $P = 0.74$ ,  $P = 0.88$ ), 33以上の高リスク例ではPCI群のほうが有意に高率であった( $P = 0.003$ )<sup>192)</sup>。このサブ解析の結果はSYNTAXスコア32以下の症例に対しPCIを選択することの妥当性を示唆している。

この考え方は最近報告されたEXCEL試験で実証された。

SYNTAXスコア32以下のLMT病変1905例が、CABGと第2世代のDESによるPCIの2群に割り付けられ、3年間追跡された。総死亡、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントはPCI群15.4%、CABG群14.7%でPCI群の非劣性が示された<sup>193)</sup>。PCIの非劣性は一貫しており、DM、慢性腎臓病、分岐部病変などの因子による相互作用は認められなかった<sup>193)</sup>。NOBLE試験では、1201例がステントストラットの厚い初期のDESを用いたPCIとCABGに割り付けられ、5年間のMACCE発生率が比較された。PCIのCABGに対する非劣性が仮説であったが、29%対19% (P = 0.0066) で仮説は確認されなかった。周術期心筋梗塞がイベントとして評価されなかったこと、死亡率に差はなかったもののステント血栓症が過去の報告よりもPCI群で高率であったこと、遠隔期脳卒中合併がPCI群で高率であったことが要因であると指摘されている<sup>194)</sup>。

DESを用いたPCIとCABGによるこれらRCTのメタ解析が報告されているが、いずれも5年までの生命予後、心筋梗塞発症については、両群間に差は認められていない<sup>195-198)</sup>。また、4478例のプール解析ではDM例でもCABGとPCIで成績に差はなかったと結論している<sup>173)</sup>。

このようにPCIはLMT病変に対してCABGに代わる再血行再建術となりうる可能性が示唆されている。しかし、SYNTAXスコアの値によって成績は均一でないことや<sup>198)</sup>、短期的には安全性の面でPCIに、長期的には主として再血行再建のリスクの面からCABGにメリットがあることも指摘されている。最終的な結論を得るためにはより長期の追跡結果が必要であろう。

なお、本邦から、シングルステント例は分岐部LMTであっても非分岐部LMTと5年後の成績に差がないこと、2ステント例は生命予後で差はないものの再血行再建を含め死亡、血栓症のリスクが若干高率であることが報告されている<sup>171)</sup>。したがって、ほとんどの分岐部病変でPCIの成績はCABGと遜色ないものと考えられるが、すべてのLMT病変を一律に扱うことはできない。本ガイドラインでは2ステント留置を必要とする分岐部病変はSYNTAXスコアの値に関係なくクラスIIbとし、ハートチームによる議論を原則とした。複雑病変に対するPCIでは常に術者の技量、経験、患者背景などを勘案する必要がある。

### 3.5

## 完全血行再建

表 14 完全血行再建の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
多枝病変に対して行う。	I	A
機能的狭窄度評価（虚血の評価）に基づいて行う。	IIa	B

完全血行再建は一般的には血管造影所見により定義されている。すなわち、灌流域によらず、1.5 mm以上の枝が50%以上の狭窄を来して、それらの枝がすべて血行再建された場合に完全血行再建と判断される<sup>199)</sup>。この定義に基づいて完全血行再建、不完全血行再建が予後に及ぼす影響が検討されている。

不完全血行再建ではPCI、CABG後の長期成績が悪化したという報告がある<sup>199,200)</sup>。一方、CABG後では悪化がなかったがPCI後は悪化したという報告や<sup>201)</sup>、PCI後もCABG後も成績に影響しなかったという報告もある<sup>202)</sup>。CABGによる不完全血行再建はおもに吻合する冠動脈の径が小さいか、またはび慢性病変であることによると考えられ、PCIでの不完全血行再建は完全閉塞病変、高度石灰化病変など手技難易度、複雑性が原因として上記の要因に加わる。PCIによる近位部病変の不完全血行再建では末梢に重要な灌流域を残し、臨床的な影響を残しやすい可能性がある。

生命予後の観点から多枝病変では基本的には完全血行再建を心がけるべきであろうが、血管径など解剖学的な所見のみで完全血行再建を行うべきかどうかを決定することには限界がある。その枝の灌流域の広さや生存心筋量が血行再建後の予後に大きな影響を及ぼすことを考慮して血行再建を決定すべきであることは、論を待たない。心筋血流予備量比 (FFR) に基づく血行再建がグラフトの開存性を改善するという報告もあり<sup>203)</sup>、PCI、CABGともに虚血の評価に基づいた完全血行再建で、より長期成績の改善が見込まれると考えられる。さらには、治療の目標に基づいて血行再建の範囲が決定されるべきである。

## 4.

## 血行再建のタイミングと ad hoc PCI

血行再建の遅れは心筋梗塞合併などのリスクを伴うため、血行再建を行うことを決定した後ある一定期間内に行ったほうが安全である<sup>204-206</sup>。2018年のESC/EACTSのガイドラインではLMT病変例や、抗狭心症薬内服にても高頻度に狭心症症状を呈するような重症例では2週間以内、その他の安定狭心症で血行再建の適応がある症例は6週間以内に、血行再建を行うことを推奨している<sup>64</sup>。

## 4.1

### ad hoc PCI

冠動脈CTの普及によって術前に冠動脈病変の把握が可能となったため、診断のための冠動脈造影に引き続いてPCIを実施するad hoc PCIは一つの治療戦略となっている。この手法は簡便であり、費用や患者負担においてもメリットを有すると考えられる。実際、CREDO-Kyotoコホート2の検討では、ad hoc 1722例(24.8%)と非ad hoc 5221例(75.1%)で調整後5年生存率に差はなく(15%対15%,  $P=0.53$ )、ad hoc PCIはむしろ脳卒中リスクを軽減した(ハザード比0.78,  $P=0.06$ )<sup>207</sup>。このようにad hoc PCIの有用性は否定できないが、ad hoc PCIは適応が曖昧となりやすく、不要なPCIを増長させるリスクがある。インフォームドコンセントが不十分となりやすいなどのデメリットも内在する。このため本ガイドラインでは、**表15**の3項目を

**表15 ad hoc PCI が許容されるケース**

1. 虚血の証明がなされている。
2. 解剖学的にPCIを選択することをハートチームで決定している。
3. 患者への説明が十分になされている。

満たす場合に限り ad hoc PCI を許容し、ルーチンでの実践は推奨しないこととした。

## 4.2

### staged PCI

staged PCIは多枝病変における一つの治療戦略である。PCIを複数回に分けて実施することにより、1回の手技時間は短縮され、造影剤腎症のリスク、被曝に伴う障害が低減されるといったメリットが想定される。安全性、有効性の両面からstaged PCIは有益である可能性があるが、これらの点におけるstaged PCIの優位性は示されていない<sup>208</sup>。したがって、多枝病変例であっても一機的にPCIを計画するほうが妥当と考えられる。しかし、実際には多くの理由によってstaged PCIが選択されている。その理由は腎機能障害、造影剤使用量、病変の複雑性、急性冠症候群、被曝線量、年齢、低心機能、手技合併症など多岐にわたる<sup>209</sup>。

このような現況を踏まえ、米国SCAIでは2012年に合意文書としてstaged PCIについての考え方を提示している<sup>210</sup>。多枝病変に対し一機的にPCIを施行する条件としては、①機能的狭窄度(虚血の程度)が有意であることに加え、症状、予後の観点から主病変以外の病変に対するPCI施行の理由が明白であること、②合併症がなく、主病変の治療に成功し、造影剤、被曝の点でまだ十分に余裕があること、③患者からの要望があり、PCIの遅延は患者に不利益を生む可能性があること、などが挙げられている。

造影剤、被曝など安全性の観点でPCIには制限があるため、すべての術者は事前にどの病変に対し治療または虚血評価を行うか、その順番をどうするか、治療手技はどうか、そして治療のタイミングをどうするか(一機的に staged PCIか)について計画し、患者にインフォームしておくべきであり、予定と異なる事態に陥った場合には柔軟性をもって対応することが肝要である。

## 第5章 特殊な病態における血行再建

### 1. 心不全例，低心機能例

表 16 慢性心不全および左室収縮能障害 (LVEF ≤ 35%) の症例に対する血行再建の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
心筋バイアビリティを有する例に対する血行再建*	I	B
左冠動脈主幹部 (LMT) の有意狭窄病変および LMT 相当の病変 (左冠動脈前下行枝 LAD 近位部, 左冠動脈回旋枝 LCX 近位部双方の高度狭窄) を有する例に対する CABG	I	C
LAD の有意狭窄病変を有する例および多枝病変例に対する, 死亡または心疾患による入院の予防を目的とする CABG	I	B
冠動脈の解剖が PCI に適している例に対する PCI	IIa	C
内科治療が無効な巨大血栓や心室性不整脈を伴う左室瘤に対する左室形成術 (SVR)	I	C
前壁瘢痕組織を有する低左心機能例で, SVR 追加により術後左室の収縮終期容積係数 (ESVI) 40~80 mL/m <sup>2</sup> を期待できる場合の, CABG + 前壁切開 SVR	IIa	B
後壁瘢痕組織を有する低左心機能例に対する CABG + 後壁切開 SVR	IIb	C
SVR について高リスクが予測される例に対する SVR	III	B

\*第1章 診断-4. 心筋バイアビリティの評価, P. 16 参照

冠動脈疾患は慢性心不全の原因として最も大きな割合を占める。左室機能の低下した症例では、血行再建の有無にかかわらず心臓突然死のリスクを考慮する必要があり、植込み型除細動器 (ICD) による治療の適応に関しては常に評価されるべきである<sup>211)</sup>。

### 1.1 慢性心不全例でのエビデンス

虚血による心不全の患者に対する治療選択として、冠動脈血行再建は薬物治療単独の場合と比較し、遠隔期生存率が高いことから有効であり、推奨されている<sup>135, 211)</sup>。しかしながら、至適な血行再建の方法については未だ議論がなされている。

冠動脈血行再建と薬物治療とを比較した RCT としては、STICH 試験での CABG に関する研究がある<sup>211)</sup>。この試験での1つの解析では、LVEF < 35% の低左心機能例に対する CABG を行った場合の30日死亡率は5.1%で、許容しうるものであった<sup>212)</sup>。また、STICH 試験の観察期間をさらに延長させた STICH Extension 試験 (STICHES) では、薬物治療に加えて CABG を行った場合、薬物治療のみと比較して10年生存率が有意に高かったと報告している。この結果は、STICH 試験の結果をさらに後押ししているものといえる<sup>211)</sup>。

観察研究では本邦における CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 のデータがあり、心機能別にみた CABG の予後が報告されている。CABG 単独を施行された1877例が抽出され、心機能正常群 (LVEF > 50%, 心不全なし, 1489例)、収縮不全群 (LVEF ≤ 50%, 心不全あり, 236例)、拡張不全群 (LVEF > 50%, 心不全あり, 152例) における予後の比較が行われた<sup>213)</sup>。30日死亡率は正常群0.5%、収縮不全群3.0%、拡張不全群0.7%と収縮不全群で有意に高かったが (P = 0.003)、5年の総死亡率は正常群14%、収縮不全群27%、拡張不全群32%と拡張不全群で最も高率であった (P < 0.001)。また、交絡因子の調整後も拡張不全群の5年死亡率は正常群よりも高く、収縮不全群とはほぼ同等であった。

PCI に関しては、低心機能例を対象とした薬物治療との RCT は行われておらず、PCI 単独の治療成績はいくつかの観察研究に限られる。5377例 (70%以上の症例で DES を使用) を対象とした後ろ向き研究は、LVEF > 50%, 41~50%, 25~40%, < 25% の4群間で1年後の標的病変再血行再建 (TLR) に差はみられなかったが、LVEF > 50% の

群と比較して<25%および25~40%の群ではステント血栓症が有意に多かったと報告している<sup>214</sup>。一方、839例の慢性完全閉塞(CTO)病変例を対象とした前向き観察研究(93.6%でPCI手技成功)は、LVEF $\geq$ 50%、35~50%、 $\leq$ 35%の3群間で2年後の心血管イベントに差はなく、LVEF $\leq$ 35%のPCI成功例では平均LVEFが $29.1 \pm 3.4\%$ から $41.6 \pm 7.9\%$ へと改善されたと報告している<sup>215</sup>。PCI技術や薬物治療の進歩が臨床成績に影響を与えていることが推測されるが、低心機能例と正常心機能例では患者背景が大きく異なる場合も少なくないので、観察研究の結果は常に慎重に解釈する必要があることを示唆している。

低心機能例を対象としたPCIとCABGのRCTも行われていないが、他のRCTのサブ解析や観察研究のデータが報告されている。SYNTAXスコア32以下の左冠動脈主幹部(LMT)病変例における、第2世代のエベロリムス溶出性ステント(EES)によるPCIとCABGを比較したEXCEL試験のサブ解析では、LVEF<50%の症例(PCI群111例、CABG群115例)において一次エンドポイント(3年の総死亡、脳卒中、心筋梗塞)の発生率に、PCI群(20.4%)とCABG群(18.2%)とで有意差はみられなかった<sup>193</sup>。第1世代のDESによる観察研究としては、CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2の報告がある。初回血行再建を受けた15,939例中3枝病変またはLMT病変を有する3584例が抽出され、収縮能が保持された症例(LVEF>50%、2676例)では、傾向スコアで調整した5年の総死亡および心臓死はPCI群とCABG群で差がなかったが、収縮能の低下した症例(LVEF $\leq$ 50%、908例)ではPCI群の総死亡(ハザード比HR 1.49, 95%CI 1.04~2.14, P=0.03)および心臓死(HR 2.39, 95%CI 1.43~3.98, P<0.01)はCABG群よりも高率であった<sup>216</sup>。新世代DESによるPCIの観察研究としては、左室収縮能の低下した(LVEF $\leq$ 35%)多枝病変例における血行再建として、第2世代EESを用いたPCIとCABGとの比較を行ったニューヨーク州レジストリーの報告がある<sup>217</sup>。傾向スコアマッチングによる2126例(PCI、CABGそれぞれ1063例)の中央値2.9年の観察期間で、PCI群はCABG群と同等の総死亡率(HR 1.01, 95%CI 0.81~1.28, P=0.91)であった。PCIは遠隔期に心筋梗塞のリスクが高く、特に不完全血行再建に終わった症例や繰り返し血行再建を受けている症例ではその傾向が強かった。これに対してCABGは脳卒中のリスクが高かった。この研究では、完全血行再建が可能であれば低心機能の多枝病変であってもPCIは有意な選択肢かもしれないと結論付けている。

一般的には、LVEF<50%の中等度~重度低心機能例では、CABGはPCIより良好な遠隔期生存率を示しており、

遠隔期の心血管イベント発生率をより低下させることが示されているが<sup>213,218</sup>、CABGかPCIかの選択は、患者の臨床状態、冠動脈病変の解剖、どの程度まで血行再建できるか(完全血行再建が可能か)、心筋バイアピリティ、併存する弁膜症、そして他の合併症などを慎重に考慮し、ハートチームによって決定されるべきである。

## 1.2 PCI

新世代DESを用いたPCIによるレジストリーではPCIとCABGの間で生命予後には差がないことも示されているが、低心機能例におけるPCIと薬物治療・CABGとのRCTは行われていないため、エビデンスとしては不十分である。心筋バイアピリティが残存しており、患者背景などからCABGの適応と考え難く、冠動脈病変が解剖学的にPCIに適していると判断される場合に、PCIが考慮される(表16)。

なお、高リスク例に対するPCIにおける大動脈バルーンパンピング(IABP)の予防的使用は、救済のためのIABP使用と比較して死亡率の低下と主要合併症の減少をもたらすことが、観察研究により報告されている<sup>219,220</sup>。また、低心機能(平均LVEF 23.6%)で広範な冠動脈疾患を有する症例を対象としたRCTであるBCIS-1では、IABPの予防的使用を行う群と行わない群でPCI後のアウトカムに差はみられなかったが、予防的使用を行わない群でも12%の例でPCI中にIABPを必要とした<sup>221</sup>。したがって、低心機能例に対するPCIにおいてルーチンの予防的IABP使用は推奨されないが、高リスク症例ではIABPを直ちに使用できるように準備を整えておくことが重要と考えられる。

近年登場した補助循環用ポンプカテーテル(Impella<sup>®</sup>)は、カテーテル式の小型軸流ポンプ循環補助装置で、IABPよりも高流量の循環補助が可能であり、VA-ECMO(体外式膜型人工肺)で問題となる左室への後負荷を軽減することができるデバイスである。本邦では現在、心原性ショックを呈し、内科的治療抵抗性の急性左心不全症例が適応とされ、多施設後ろ向き研究では心原性ショックを呈する急性冠症候群症例(36例)の非保護LMT病変に対するPCIにおいて、Impella 2.5をPCI前に挿入した例のほうがPCI後に挿入した例よりも30日生存率が有意に高かったこと(48.1%対12.5%, P=0.004)が報告されている<sup>222</sup>。また、心原性ショックを呈する急性心筋梗塞例(48例)を対象としたImpellaとIABPのRCTでは、30日予後および6ヵ月予後は両群間で有意差が認められていない<sup>223</sup>。低心機能例に対する待機的PCIにおけるImpella使用に関するエビデンスは十分ではなく、今後のRCTの結果やレジス

トリーデータの集積が待たれる。

### 1.3 CABG

一般にCABGによる血行再建ではオフポンプ冠動脈バイパス術 (OPCAB) が広く行われているが、特に低心機能例に対しては、心臓脱転時に血行動態が不安定になることへの懸念から、オンポンプ冠動脈バイパス術 (ONCAB) も行われている。これらを比較した臨床試験の1つでは、LVEF  $\leq 30\%$  の低心機能例934例に対して行われた心停止下でのONCABとOPCABとを、術前背景をマッチさせて比較し、遠隔期まで追跡している。それによると、周術期の心筋梗塞発生率はONCAB群で高値であったが (3.8% 対 1.3%,  $P = 0.04$ )、周術期死亡率および脳梗塞を含めたその他の合併症発生率に有意差は認めなかった<sup>224)</sup>。遠隔期においてはOPCAB群で冠動脈再血行再建率が高値であったが、生命予後に有意差は認めなかった。

低心機能例では心筋保護を考慮して心拍動下ONCABが行われることもある。LVEF  $\leq 35\%$  の低心機能例を心拍動下ONCABとOPCABに割り付け、術後早期成績を比較したある試験では<sup>225)</sup>、心拍動下ONCAB群のほうが受けたバイパスの本数が有意に多く ( $3.7 \pm 0.8$  対  $2.8 \pm 0.6$ ,  $P < 0.001$ )、術前のLVEFは同程度であったにもかかわらず術後LVEFが有意に高値であった。両群間で周術期死亡や合併症に有意差は認めなかった。また多変量解析では、これら2つの手法は周術期死亡や合併症の予測因子とはならなかったと報告されている。別の試験では、平均LVEF 37% でEuroSCOREが12である高リスク患者群に対して、心拍動下ONCAB、OPCAB、および従来のCABGで成績を比較しているが、心拍動下ONCABは周術期の心臓合併症を抑制でき、安全で有用な方法であると述べている<sup>226)</sup>。ただ、これらの臨床研究では症例母数が小さく、遠隔期成績も調べられてはいないため、その臨床的意義は限定的である。

## 1.4 左室形成術

### 1.4.1 目的

冠動脈疾患に対する左室形成術 (SVR) の目的は、左室の縮小、瘢痕組織の除外、左室形態の改善の3点に要約できる。

心筋梗塞後のリモデリングにより左室が拡大すると生存率が低下するが<sup>227)</sup>、SVR後に一定以上の左室縮小 (ESVI  $< 60 \text{ mL/m}^2$ ) が得られる症例では、そうでない症例よりも予後が良好である<sup>228-230)</sup>。また、左室拡大症例では神経体

液性因子の活性化によりさらなるリモデリングが助長されるが<sup>231)</sup>、SVRによりこの活性は低下する<sup>232)</sup>。一方、SVRによる左室縮小は一回拍出量を減少させるため<sup>233)</sup>、瘢痕部位や左室収縮能に留意するとともに、過縮小を避ける必要がある。

また虚血心において、無収縮領域が一定以上を占めると心拍出量が低下し、これを維持するためには心拡大が必要となるが<sup>234, 235)</sup>、SVRにより瘢痕組織を除外することで、一回拍出量を損なうことなく左室縮小を得ることができ<sup>236)</sup>。

一方、心筋梗塞後の左室リモデリングにより左室の球状化が起こると左室収縮効率が低下するが<sup>237)</sup>、SVRの際に左室形態の回復に留意した症例では、そうでない症例に比して予後が良好である<sup>238)</sup>。

### 1.4.2 効果

虚血心に対するSVRの効果を検討したRCT (STICH試験) では、術前LVEF  $< 35\%$  を呈する単独CABG群499例とCABG+SVR群501例を比較し、CABGにSVRを追加することによる生命予後改善効果は認められないとの結論が示された<sup>239)</sup>。しかし、同試験は手術適応や術前評価、手術内容に問題があるとして、その結果を疑問視する向きもある<sup>240)</sup>。一方、本邦の後ろ向き多施設共同研究 (SURVIVE研究) は、術前LVEF  $< 40\%$  の冠動脈疾患患者293例を検討し、CABGに左室前壁切開を伴うSVRを追加することで、有意なESVI低下とLVEF改善が得られることを示した。さらに、術後LVEFが予後に影響することを示したうえで、SVRの追加はLVEFを改善し生命予後改善に寄与すると結論づけている<sup>241)</sup>。

### 1.4.3 適応

SVRの適応は左室リモデリングの程度、手術リスク、左室形態などを総合的に考慮して決定するべきである。

SVR追加により予後改善が期待できる症例 (レスポナー) は、ある程度の左室リモデリングを呈した症例であり、高度進行例やごく軽度のリモデリング例ではその効果は乏しいとされてきたが<sup>242)</sup>、これまでの研究結果はその上下限を術前左室ESVIから特定するには至っていない。一方STICH試験は、術後ESVI  $\leq 70 \text{ mL/m}^2$  となる症例では、単独CABG群に比してCABG+SVR群で予後が良好であるとして、術後左室容積の重要性を示している<sup>230)</sup>。またSURVIVE研究も、術後ESVIが  $40 \sim 80 \text{ mL/m}^2$  となる症例において、SVR追加によるLVEF改善が術後生存期間延長に寄与することを示し、同範囲の術後ESVIを得られる症例がSVRのレスポナーであるとしている。同研究で

はさらに、術前左室リモデリングの程度や術式などから術後ESVIを予測する式を示した上で、術後ESVIの予測によりSVRのレスポンスを同定可能であるとしている<sup>241)</sup>。

一方、SVRの追加によりある程度予後が改善されたとしても、長期生存が得られるとは限らない。SVRの適応を考えるうえで、リスク予測モデルを用いたSVR術後生存期間予測も考慮に入れるべきである<sup>243,244)</sup>。本邦で実施された後ろ向き研究(J-STICH研究)では、SVR施行の596例を検討した結果、INTERMACS分類、僧帽弁閉鎖不全の重症度、LVEF、年齢の4つの術前因子が術後予後予測因子として同定され、これらを用いて算出したリスクスコアから分類した低・中・高リスク群の術後3年生存率はそれぞれ93%、81%、44%であった<sup>243)</sup>。このように低～中リスク例では術後生存率は良好であり、レスポンスに対するSVR追加は十分有効であると考えられる。一方、高リスク例では良好な長期予後を期待することは難しく、緩和療法や補助人工心臓装着、心臓移植を考慮すべきと考えられる<sup>241)</sup>。

SVRは左室瘤に対する手術として始まり、その後、広範無収縮領域を主体とするいわゆる虚血性心筋症に応用されるに至った。左室瘤と虚血性心筋症ではSVR術後の生存期間が異なるとされてきたが<sup>245)</sup>、一方で左室形態はSVRの予後に影響しないという報告もあり<sup>246,247)</sup>、少なくとも術前の左室形態によりSVRの適応を制限する必要はないと考えられる。また、左室瘤などの瘢痕組織が巨大血栓形成や難治性不整脈の起源となっている場合には外科的介入を考慮すべきである。

心筋バイアビリティ残存の程度は血行再建術後の予後と相関するとされ<sup>248)</sup>、SVRの適応や予後を考えるうえで重要な因子とされてきたが、CABGとCABG+SVRの予後比較において心筋バイアビリティの程度は交互作用を有しないと報告もあり<sup>249)</sup>、一定の見解は得られていない。

#### 1.4.4 術式

SVRの術式にはパッチの使用、心筋切開の部位や心筋切除の有無、術後心室形態などにより特徴づけられる種々の方法が存在するが<sup>250-253)</sup>、どの術式が優れているかを結論づけるのに十分な比較検討はなされていない。瘢痕の部位に応じた左室切開<sup>254)</sup>、サイザーによる過縮予防<sup>255)</sup>、左室形態の回復などを考慮に入れ、それぞれの術式の特徴を理解したうえで、患者の状態に適した術式を選択することが肝要である。

## 2. 糖尿病合併例

### 2.1 糖尿病と冠動脈疾患

2016(平成28)年の厚生労働省の報告で、糖尿病(DM)が強く疑われる日本人は約1000万人、可能性を否定できない人も約1000万人で、合わせると国民の約24%にものぼる<sup>256)</sup>。冠動脈疾患はDM患者の主要な死亡原因であり<sup>257-259)</sup>、冠動脈疾患死亡率は非DM患者の場合の約3倍である。また冠動脈疾患既往がないDM患者でも、冠動脈疾患既往のない非DM患者に比べて心筋梗塞発症率が約6倍と報告されている<sup>260)</sup>。

DM患者は他の合併疾患が多く、び慢性、かつ小血管といった血行再建に不向きな病変を特徴とする。また、無症候性に経過することが少なくないため、血行再建のタイミングが遅れることもしばしば経験する。したがって、的確な診断が要求される。血行再建の際、DMはその手法を決定するうえで重要な規定因子であるが、DMの病態は個々の症例で差異が大きいため総合的な判断が求められる。

本邦の日常臨床において血行再建を要する患者のうち40%以上がDMを合併しており<sup>261)</sup>、欧米の20～30%に比べてかなり高率である<sup>262)</sup>。

### 2.2 PCI

表 17 糖尿病(DM)合併例に対するPCIに関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ステント留置では第2世代以降の薬剤溶出性ステント(DES)を選択する。	I	B
メトホルミン服用例ではPCI前後48時間休薬する。	I	C

DM例の冠動脈病変はLMT病変・多枝病変・び慢性病変が多く、血管径が細い・石灰化が強い・高血糖の血管内皮への影響など、PCIの適応あるいはデバイス選択において難しい点が多い。このため病変成功率や長期予後という点から高リスクの病変である。ベアメタルステント(BMS)時代にはステント再狭窄が高率であったが、薬剤溶出性ステント(DES)の登場によりDM例においても再狭窄率は

低下した。DESとBMSをDM例で比較した試験としてSIRIUS試験がある<sup>263</sup>。DMの279例に対しDESとしてシロリムス溶出性ステント (SES) を使用し、BMSに比して治療8ヵ月後のTLRが有意に低率であった。第2世代、第3世代のDESが開発され、第1世代に比べてDM例においても治療成績の向上は得られているが、その程度は大きなものではなく、DM例におけるPCIの難しさを示しているともいえる<sup>264-266</sup>。

とくに多枝病変をもつDM例において、CABGの優位性は多くの臨床試験で示されている<sup>144,172</sup>。BARI試験では、多枝病変に対しCABG群のほうがバルーンPCI群に比べて5.4年の心関連死亡率が有意に低率であり(5.8%対20.6%)<sup>267</sup>、この有効性は7年後、10年後も維持された<sup>131,268,269</sup>。また、FREEDOM試験では追跡期間5年時点の主要心血管イベント発生率は、PCI群で26.6%に対してCABG群で18.7%と有意に低率であった。両群間の差はPCI群で総死亡と心筋梗塞が多いことによるものであった<sup>172</sup>。2018年には多枝病変とLMT病変に対する11の比較試験のプール解析が発表された<sup>173</sup>。多枝病変例の5年生命予後は、非DM例ではCABG群とPCI群で差はないが、DM例ではCABG群のほうが有意に良好であった。さらに、左室機能不全のDM例ではPCI群よりCABG群のほうが予後良好であることも報告されている<sup>270</sup>。

DM例における冠動脈血行再建の目的は、狭心症の改善に加えて心筋梗塞発症と冠動脈疾患死の予防(二次予防)がとくに重要であることや、DMを有する多枝病変患者はCABGの生命予後改善効果を受容する可能性が高い患者群であることを考慮しつつ、ハートチームで治療適応を検討することが望ましい。

## 2.3

### CABG

表 18 糖尿病 (DM) 合併例に対する CABG に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
多枝病変に対しては CABG を第一選択とする。	I	A
術後の血糖値は 180 mg/dL 未満を管理目標とする。	I	B
skeletonized BITA (両側内胸動脈) グラフトを中心とした動脈グラフト再建を行う。	IIa	A
ITA (内胸動脈) グラフトに対し skeletonized harvest を行う。	IIa	A

### 2.3.1

#### 予後への影響

DM例のCABG後の予後は非DM例に比べて劣ることが知られている<sup>271-273</sup>。Herlitzらの報告では、CABG後2年間の調査で、非DM例では30日以内の死亡率は3%、30日から2年では3.6%であったのに対し、DM例ではそれぞれ6.7%、7.8%と2倍であった<sup>273</sup>。また、DM例は術後合併症の発症率が高く、特にインスリン治療は術後死亡、合併症の重要な危険因子である<sup>271,272,274-280</sup>。

### 2.3.2

#### オフポンプ手術の利点

オフポンプ冠動脈バイパス術 (OPCAB) の恩恵は重症度が高いDM例ほど大きいことが予想される。実際、体外循環を使用することの悪影響は非DM例に比べて大きい<sup>281</sup>。DM例に対しOPCABとオンポンプ冠動脈バイパス術 (ONCAB) を比較した研究がいくつかあり、OPCABが有利であるという報告<sup>282-284</sup>では短期有害事象(死亡、感染、心イベント、脳梗塞、腎不全)の改善や術後入院期間短縮などのメリットが示されている<sup>285,286</sup>。しかし、近年においても有益でないという報告も散見され<sup>287-289</sup>、結論はでていない。ただし、有益でないという結果は技術的問題に起因していることが多く、熟練度の高い施設からの報告は軒並みOPCABを推奨している。

### 2.3.3

#### 糖尿病例に対するグラフト選択

DMがグラフト開存率にどのような影響を与えるかを検討した報告のほとんどで、動脈グラフトであれば遠隔期の開存率はDMの影響を受けないことが示されている<sup>290-294</sup>。一方、大伏在静脈 (SV) グラフトはDM例では遠隔期開存率が低いという報告がある<sup>294</sup>。

グラフト選択に関しては一般に両側内胸動脈 (BITA) の良好な長期成績が示されており<sup>295,296</sup>、それはDM例に対しても当てはまる<sup>297</sup>。近年における動脈グラフト採用の世界的な傾向に伴い多くの研究がなされ、BITAを中心とした複数の動脈グラフト使用がDM例の予後改善に大きく寄与していることがわかってきている<sup>281-286,297-305</sup>。しかしDMではBITAを使用することによる縦隔炎の増加が懸念される<sup>306-309</sup>。この点に関してはskeletonized harvestを行えばBITAを使用しても縦隔炎は増加しないという報告が多くを占める<sup>281,298-301</sup>。2015年のKajimotoら<sup>281</sup>のメタ解析では、skeletonized harvestであれば縦隔炎発生率はBITAで1.4%、片側ITAで1.5%と全く違いがなかったと報告している。以上より、skeletonized BITA使用はDM例に対する重要なオプションである。しかし、肥満女性、COPDなどの危険因子が存在すると創部感染のリスクが増

加するので、症例ごとに検討されるべきである<sup>310</sup>。

### 2.3.4 術後の血糖コントロール

術後の合併症発症率と死亡率は術後高血糖と関連していることが多くの研究で示されている<sup>311-316</sup>、とくに術後2日間の高血糖が縦隔炎の単独独立危険因子と報告されている<sup>315,316</sup>。術後の最適な血糖値の指標を示す強固なエビデンスはまだ存在しないが、STSからの報告は、術後血糖値150 mg/dL以上は合併症発症率、死亡率の上昇と関連していることから、100～150 mg/dLを管理目標と提案していた<sup>317</sup>。しかし最近では、厳格な血糖コントロールよりも180 mg/dLまでの中等度コントロールのほうが、死亡率や合併症発症率が低いという報告も散見され<sup>318,319</sup>、術後の血糖コントロールは180 mg/dL未満が妥当と考えられる。

## 3. 慢性腎臓病合併例

慢性腎臓病（CKD）は本邦の成人人口の約13%にあたる1330万人が罹患し、新たな国民病ともいわれている。CKDは年齢とともに増加する<sup>320</sup>ため、超高齢社会を迎えた本邦における重要性はますます増大すると考えられている。CKD患者における冠動脈疾患の有病率は高く、冠動脈疾患発症の相対リスクは非CKD患者の1.9倍と報告されている<sup>321</sup>。透析に至る末期腎不全だけでなく、CKD初期の段階から心血管死亡の重要な危険因子となることが知られ<sup>322</sup>、むしろ末期腎不全よりも心血管疾患で死亡する確率が高い<sup>323</sup>。CKD患者の死因の約50%を心血管死が占め、血行再建を含め冠動脈疾患の管理を適切に行うことが重要である。しかしながら、CKD患者を対象としたRCTはほとんどなく、エビデンスの多くは観察研究や大規模RCTのサブ解析の結果に基づくものである。

### 3.1 腎機能障害の程度の評価

2002年に米国腎臓財団（K/DOQI）からCKDの定義と診断基準、病期分類が提唱されている<sup>324</sup>。CKDの具体的な診断基準には、①糸球体濾過量（GFR）の値にかかわらず、腎障害を示唆する所見（検尿異常、画像異常、血液異常、病理所見など）が3ヵ月以上存在すること、②GFR < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>が3ヵ月以上持続することの2項目があり、この片方または両方を満たす場合にCKDと診断される。

推算糸球体濾過量（eGFR）は、血清クレアチニン値

（Cr）、年齢、性別の3つのデータから計算される。本邦におけるCKDの日常診療において日本腎臓学会が推奨するeGFR推定式は以下である<sup>325</sup>。

$$eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times Cr - 1.094 \times \text{年齢} - 0.287$$

（女性はこれに×0.739）

### 3.2 腎機能低下の程度と血行再建の予後

冠動脈疾患患者においてCKDは血行再建の初期成績のみならず長期成績を規定する重要な因子であることが報告されている<sup>326,327</sup>。STSのNational Adult Cardiac Databaseに登録された、2000年から2003年間のCABG施行48万例の解析では、CABG術前のeGFRは周術期の死亡と最も関連の強い因子であった<sup>326</sup>。このようにCKD例では非CKD例に比べて、CABGの急性期予後は不良であるが、生存退院した症例の遠隔期生存率は良好であったことが報告されている<sup>328</sup>。またCKD例において、CABGはPCIに比べ、術後早期の透析導入や死亡のリスクは高いが、遠隔期生存率は同等もしくは上回ることも示されている<sup>329,330</sup>。

デューク大学病院で1995年から2000年の間に心臓カテーテル治療が実施され冠動脈に有意狭窄を認めた4584例を対象に、腎機能と予後の関係が解析されている<sup>331</sup>。腎機能正常～中等度低下の例では、薬物治療群に比較してPCI施行群で5年生存率が有意に高かったが、腎機能高度低下例ではPCIの予後改善効果は認めなかった。一方CABG施行群では、腎機能にかかわらず薬物治療群に比較して5年生存率が有意に高く、腎機能高度低下例ではPCI群に比較しても有意に長期成績が優れていた。このように、CKDは冠動脈疾患患者に高率に合併し、そのCKDの重症度は血行再建の予後規定因子であるのみならず、治療法の選択においても考慮しなければならない重要な因子である。

CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2に登録された全15,939例中、生存退院した患者のうち腎機能について評価可能であった14,706例が、血行再建前のeGFR値と透析の有無により4群に分類され、3年間の心血管イベント（心筋梗塞または死亡）発生率について検討された<sup>332,333</sup>。PCIを施行された12,588例中、腎機能正常の7899例と腎機能軽度低下の3780例における3年間の無イベント生存率はそれぞれ91.2%、85.3%と比較的良好であったが、腎機能高度低下の461例（eGFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）と透析下の448例ではそれぞれ66.7%、61.5%とかなり不良であった。一方、CABGを施行された2118例中、腎機能正常の1070例と腎機能軽度低下の787例における3年間の無イベント生存率はそれぞれ91.9%、87.1%でPCI群と同等で

あったが、腎機能高度低下の147例と透析下の124例でもそれぞれ75.9%、72.8%と、PCI群に比してCABG群で無イベント生存率が有意に高かった。また、中等度CKDを有する多枝病変例においてCABGはPCIに比べ再血行再建のリスクを下げる事が、ARTS試験のサブ解析において報告されている<sup>334)</sup>。このように、高度腎機能障害で冠動脈複雑病変の場合には、再血行再建の回避ならびに生命予後の観点からCABGの優位性が示されている。

### 3.3

#### 透析症例

CKD患者の中でも透析患者は特に予後不良で、一般人と比較して心血管死が10～20倍多い<sup>335)</sup>。その原因は冠動脈疾患を有することが多い点にあると考えられ<sup>336)</sup>、このため特別な病態として認識されるべきである。しかし、維持透析患者を対象とした血行再建についての報告は少なく、症例数も限られたものとなっている。

冠動脈疾患を有する透析患者のCABG、PCI後の予後を薬物治療と比較検討した報告では、CABGは薬物治療に比べ良好な長期予後を示した。また、PCIも薬物治療に比べ良好な成績であった<sup>337)</sup>。US Renal Data Systemのデータ解析では、1995年から1998年の間に米国で透析導入後にCABGまたはPCIによる血行再建を受けた患者(CABGが6668例、バルーン拡張術のみが4836例、ステント留置が4280例)の長期成績が比較検討された<sup>338)</sup>。2年生存率はCABG群で56.4%、バルーン拡張術群で48.2%、ステント留置群で48.4%と、CABG群が有意に優れていた。また、CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2でも、傾向マッチングした透析例のCABG群(130例)とPCI群(258例)を比較し、両者の遠隔期総死亡率に差はないが、PCI群で有意に心血管死亡や突然死の発生率が高いこと、再血行再建率はPCI群で有意に高いことが報告されている<sup>339)</sup>。

DESが普及した現在においても、CABGの治療効果がPCIを上回っていることが示されているが、維持透析患者は外科的治療の高リスク群でもあるため、個々の症例の全身状態や予測される生命予後に応じた治療方針の検討が必要である。

### 3.4

#### PCI

表 19 CKD 合併例に対する PCI に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
術前にGFRを計算して造影剤腎症のリスクを評価する。	I	C
造影剤腎症を考慮した造影剤使用量でPCIを施行する。	I	C

CKDに対するPCIにおいては、造影剤腎症や出血性合併症、アクセス部位に関する留意が必要となる。造影剤腎症は合併率が高く、合併するとCKDの予後を悪化させる(詳細は第8章 造影剤腎症, P. 82を参照)。また、CKDは抗血小板薬2剤併用療法による出血性合併症の危険因子である。併用薬の投与量、副作用に関する留意も必要である。CKDでは冠動脈の石灰化病変が多く、特に糖尿病合併症例では石灰化が高度である。したがって、PCIの際ステントの不十分拡張や血管壁との密着不良のリスクが高くなる。これらはステント再狭窄やステント血栓症の手技関連の危険因子である。シャント造影を考慮すべき症例では橈骨動脈以外のアクセスを選択せざるをえない。この場合は出血性合併症のリスクが高くなる。

使用デバイスに関しては、透析患者に対するベアメタルステント(BMS)(204例)とDES(301例)の成績を比較した研究で、6年間のTLR率がDES群で有意に低かった<sup>340)</sup>。しかしながら、非透析患者と比較すると、やはりDESを使用しても再狭窄率は高く、今後の課題と考えられる<sup>341)</sup>。透析患者では高度石灰化病変や長い病変など複雑病変が多く、ステント通過が困難な例や、ロータブレーター<sup>®</sup>の使用が必要となる例も多い。PCI施行にあたり高い技術が要求される点も、透析患者では注意が必要である。

なお、透析患者は非透析患者と比べて冠動脈疾患罹患率が高く、透析導入時から無症候性の冠動脈狭窄があることも少なくない。重篤な心イベントや心臓死につながる可能性もあるため、透析患者においては積極的な冠動脈疾患のスクリーニングを行い、早期発見、早期治療に努めることが重要と考えられる。

## 3.5

## CABG

表 20 CKD 合併例に対する CABG の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
多枝病変に対しては遠隔期予後改善の目的で、PCI ではなく CABG を選択する。	IIa	B
周術期リスクの軽減の目的でオフポンプ冠動脈バイパス術 (OPCAB) を行う。	IIb	B

## 3.5.1

## 術式選択

腎機能障害を有する症例に対してはオフポンプ冠動脈バイパス術 (OPCAB) により手術成績が向上することが報告されてきた<sup>342-344)</sup>。しかしながらCKD症例を対象とした多くの観察研究では、OPCABの優位性としては、術後ICU滞在時間や挿管時間、輸血量などに有意差を認めるのみであり、手術死亡や遠隔期死亡に有意差を認めた報告は少ない。また、中等度CKDの症例では、OPCABは術後の腎機能悪化や腎代替療法の回避にはつながらないとする報告<sup>345, 346)</sup>や、遠隔期の透析にも影響を及ぼさない<sup>347)</sup>といった懐疑的な報告が多い。

## 3.5.2

## グラフト選択

CABG 術後の遠隔期成績を語る上で、バイパスグラフトの開存率はきわめて重要である。ITAはその長期開存性から最も多用されるグラフトであり、CKD例や透析例においてもBITAの使用が予後を改善したとの報告がある<sup>348, 349)</sup>。一方、CKD例ではITAの内皮機能が損傷されているとの報告もある<sup>350)</sup>。また、特に透析患者においては術後の深部胸骨創感染 (DSWI) の発生が懸念されるため、BITAの使用がためらわれることがあるが、CKD例や透析例においてBITA使用の有無により創治癒やDSWIの発生に有意差がなかったとする報告もある<sup>348, 351)</sup>。胃大網動脈 (GEA) については、CKD例では内臓動脈に動脈硬化性変化をきたしている症例が多く、また腹膜透析を要する症例も存在するため、使用が好ましくない場合が少なくない。また、血液透析時のブラッドアクセスとして重要な橈骨動脈 (RA) は、一般にCKD例での使用は禁忌と考えるべき。透析患者においてはSVグラフトの劣化が速いことが知られており、動脈グラフトが好まれる傾向にあるものの、上記のごとく使用可能なバイパスグラフトに制限がある場合が多いので、個々の症例で使用するグラフトを十分に検討

する必要がある。

## 4.

## 弁疾患合併例

## 4.1

## 治療方針

弁膜症で手術適応のある患者に冠動脈病変がある場合と、冠動脈血行再建が必要な患者が弁膜症を合併している場合とでは、治療方針が若干異なる。まず、弁膜症の治療が主目的の場合の血行再建を考える。弁膜症が外科手術の適応で、リスクが許容範囲であればCABGを同時に行うことが一般的であるが、同時手術に関するエビデンスはきわめて少ない<sup>352)</sup>。一方、冠動脈血行再建が主目的で、弁膜症単独では手術適応でない場合は、基本的に冠動脈血行再建の治療方針に従うべきと考えられる。

## 4.2

## PCI

## 4.2.1

## 大動脈弁狭窄症

表 21 大動脈弁狭窄症 (AS) 手術前の PCI に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠動脈病変についてのハートチームによる術前ディスカッション	I	C
術前検査としての冠動脈造影 (若年者、閉経前の女性を除く)	I	C
経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) の適応がある主要冠動脈高度狭窄病変に対する PCI	IIb	A

大動脈弁狭窄症 (AS) はリウマチ性、炎症性の場合を除けば高齢化に伴う動脈硬化性および変性性疾患であり、冠動脈疾患の合併率が高い<sup>353)</sup>。特に高齢者の多い経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) 施行例では、米国STS/ACC TVTの大規模TAVIレジストリーをみると、冠動脈疾患を合併していない症例は37%にすぎなかった<sup>354)</sup>。本邦のTAVIのレジストリーでも冠動脈疾患は50%程度と報告されている<sup>355)</sup>。冠動脈疾患を合併した重症ASに対する大動脈弁置換術 (AVR) は、外科手術でもTAVIでも死亡リスクが高いことが示されている<sup>356-358)</sup>。したがって、TAVIを含めて大動脈弁手術を行う患者に対する術前評価としての

冠動脈造影が、若年者を除いて推奨されるのは、心臓血管外科手術の場合と同様である。

TAVIを行う患者に対し術前にPCIを行うべきかどうかは、今のところ意見が分かれている<sup>358-360</sup>。当初、単施設の成績では有効という報告が多かったが、2017年のメタ解析<sup>361</sup>では、TAVIの前に行うPCIに明らかな有用性は認められず、むしろ30日死亡と血管合併症の増加が認められた。症状がなければ、残存SYNTAXスコアや冠動脈疾患の重症度はTAVI後の予後と関係ないとの報告もある<sup>362,363</sup>。したがってTAVI前の血行再建をルーチンで行う必要はなく、虚血による症状に応じてPCIを考慮すべきと考えられている。

しかし、重症ASにおける虚血の評価は難しく、ASそのものによる左室内膜下虚血や左室の線維化、左室肥大の影響があるため、冠動脈狭窄の虚血への寄与度を評価できないことが多く、心筋血流予備量比 (FFR) などの機能的狭窄度評価も難しい。しかしFFRによって大動脈弁の手術が回避された、同時に行う血行再建が減少したとの報告もある<sup>364</sup>。少なくとも重症AS例においてFFRは安全に施行可能である<sup>365</sup>。

#### 4.2.2 僧帽弁閉鎖不全症

表 22 僧帽弁閉鎖不全症 (MR) 手術前のPCIに関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
経皮的僧帽弁クリップ術前の冠動脈病変に関するハートチームでのディスカッション	I	C
術前検査としての冠動脈造影 (若年者、閉経前の女性を除く)	I	C
虚血性MRで単独では手術適応とならない症例の、主要冠動脈高度狭窄病変に対するPCI	IIb	C

僧帽弁閉鎖不全症 (MR) 合併冠動脈疾患もASの場合と同様に、弁膜症が外科手術適応であれば同時にCABGを行うのが一般的である。MRが冠動脈疾患を合併する原因としては、いうまでもなく虚血性MRが主体をなす。虚血を改善することによりMRが改善される可能性もあり、ある程度までのMRは血行再建を優先するほうがよい可能性がある<sup>366</sup>。単施設の少数例ではあるが、PCI施行後に低侵襲の僧帽弁外科手術を行う可能性についての検討は、良好な成績を報告している<sup>367,368</sup>。

高齢者などの手術高リスクMR例に対する経皮的僧帽弁クリップ術による低侵襲カテーテル治療が2018年に保険

承認され、本邦でも臨床応用が始動した。実際の対象患者は冠動脈疾患による機能性MRが多いが、僧帽弁に対するカテーテル治療前の血行再建の有効性については、症例報告<sup>369</sup>があるのみでエビデンスはない。経皮的僧帽弁クリップ術前の冠動脈病変重症度をSYNTAXスコアIIで評価することの有用性が検討された報告もあり<sup>370</sup>、ガイドラインとして一般化できるものではないが、ハートチームの議論の参考となる。血行再建と弁膜症治療については個別にディスカッションしていくことが重要であろう。

### 4.3 CABG

#### 4.3.1 大動脈弁狭窄症

表 23 CABG 予定症例の大動脈弁狭窄症 (AS) の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
重度ASに対する大動脈弁置換術 (AVR)	I	C
中等度ASに対するAVR	IIa	C

本邦においてCABGの症例数が減少する傾向の中、弁膜症に対する手術数は増加している。2015年の単独大動脈弁手術は8561例で、そのうち2492例 (28.8%) にCABGが併施され<sup>371</sup>、2005年の16%に比べて大きく増加している<sup>372</sup>。患者の高齢化、動脈硬化の重症化が原因と考えられている。CABG+大動脈弁置換術 (AVR) の死亡率は1.3~14.1%と成績はさまざまであるが<sup>373</sup>、単独CABGの死亡率よりは高い (2015年本邦の単独AVRの死亡率は2.0%)<sup>374,375</sup>。

初回CABG時に放置したnon-significant ASに対して、その後に施行したdelayed AVRでの高い手術死亡率 (14~24%) が報告されて以来<sup>376,377</sup>、中等度ASに対してもAVRが推奨されてきたが、2017年のECC/EACTSガイドラインではこの記述は削除された。近年のTAVIの発展、普及とその良好で安定した成績を考慮すると、中等度ASは経過観察として将来TAVIで対応するなどの、新たな治療戦略も許容できると考えているからであろう<sup>378</sup>。

## 4.3.2

## 僧帽弁閉鎖不全症

表 24 CABG 予定症例の僧帽弁閉鎖不全症 (MR) の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
重度二次性 MR に対する僧帽弁手術の同時施行	IIa	B
中等度二次性 MR に対する僧帽弁手術の同時施行	IIb	C

重度の僧帽弁閉鎖不全症 (MR) を伴う例に対する CABG 時の僧帽弁手術の適応は、MR に関するガイドラインに準じる<sup>379-385</sup>。冠動脈疾患と MR に対する治療の併施の適応で問題になるのは虚血性 MR である。虚血性 MR の定義は、①冠動脈疾患が原因の二次性閉鎖不全症、②リウマチ性心疾患のないこと、③変性性弁膜症がないこと、④先天性心疾患がないこととされる。基本的には、乳頭筋の側後方への変異により腱索が牽引されることによる機能的閉鎖不全症である<sup>386,387</sup>。理論的には、虚血が改善されれば二次性である機能的 (虚血性) MR は改善されるか消失するが、左室リモデリングが不可逆である場合は僧帽弁への介入が必要になる。

CABG 術後の MR 改善の予測に関しては、術中の経食道心エコーで MR がたとえ中等度であっても、予後が不良になることがあったという報告や<sup>388</sup>、麻酔導入後の経食道心エコーは MR を過小評価する危険性があるといった報告がある<sup>389</sup>。このように、弁下部組織まで介入すべき虚血性 MR 例で CABG 施行により MR が改善されるか否かの予測は困難であり、術前の十分な検討が必要である。

中等度 MR に対する治療方針に関しては、積極的に手術を行い良好な成績を取ったとの報告<sup>390,391</sup>もあるが、生存率に差がなかったとの報告も散見される<sup>392,393</sup>。逆に、中等度 MR 例に対し CABG のみ行った場合も、術後早期に MR が一時的に改善されても多くの患者で再増悪するとの報告<sup>394-396</sup>や、MR 自体が術後生存における危険因子であったという報告もあるが<sup>397</sup>、一方で CABG 単独で MR が改善されたとの報告もある<sup>398</sup>。このように賛否両論がある中で行われた CTSN 試験でも決着はつかず、CABG に僧帽弁手術を加えても生存率、心イベント回避率、左室リモデリングに差は認められなかった<sup>399,400</sup>。本邦においては近年、CABG 単独であればオフポンプ手術 (OPCAB) が多く行われ、僧帽弁介入への閾値が高くなっていることは否めない。

## 5.

## 末梢動脈疾患合併例

## 5.1

## 頸動脈病変

## 5.1.1

## 合併率と脳梗塞発症の機序

冠動脈疾患に対する PCI および CABG において、周術期に発症する脳梗塞は重大な合併症の一つである。PCI 周術期の脳梗塞発症率が 0.3~0.4% 程度であるのに対し<sup>172,401</sup>、日本冠動脈外科学会による全国アンケートの結果をみても、CABG 周術期の脳梗塞発症率は 1.1% 程度と高いため<sup>402</sup>、CABG 周術期の脳梗塞予防に関する議論は古くからなされてきた。この CABG 周術期脳梗塞発症の危険因子として、心房細動、上行弓部大動脈の粥状硬化病変、低左室機能などに加えて頸動脈病変が指摘されている<sup>403</sup>。そして CABG の術前に頸動脈病変のスクリーニングを行った場合、70% 以上の高度狭窄の合併率は約 5% と報告されている<sup>404</sup>。

頸動脈病変が原因となって脳梗塞を発症するメカニズムには、狭窄による直接的な脳血流量低下と、不安定プラークの破綻に起因する塞栓症があるが、大部分は後者と考えられている<sup>405-407</sup>。頸動脈の狭窄度は必ずしも病変 (プラーク) の不安定と相関するわけではない<sup>408,409</sup>。プラークの不安定性を評価する方法として、頸動脈エコーや MRI でのプラーク内出血や潰瘍形成などの所見が有用と報告されている<sup>410</sup>。しかし、一般的には「無症候性=安定」および「症候性=不安定」として治療方針を決定している。「無症候性」とは、過去に有症状の脳梗塞・一過性脳虚血発作 (TIA) の既往がないか、既往があっても 6 ヶ月前より以前の場合、一方「症候性」とは、6 ヶ月前以降に有症状の脳梗塞・TIA の既往がある場合と定義される<sup>411,412</sup>。

### 5.1.2 頸動脈病変の治療方針

表 25 CABG 予定症例の頸動脈病変の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
症候性の頸動脈高度狭窄病変に対する頸動脈内膜剥離術 (CEA) または頸動脈ステント留置術 (CAS)	I	C
無症候性の両側高度狭窄病変, または無症候性で対側の閉塞を合併している片側高度狭窄病変の治療	IIb	C
無症候性の片側頸動脈高度狭窄病変の治療	III	B

PCI周術期の脳梗塞発症率は低いため、一般的にはCABGを施行する症例に合併した頸動脈病変に対する治療適応が問題となる。治療適応の有無を判断するためには、頸動脈病変に起因する周術期脳梗塞のリスクの程度、また治療によってそのリスクをどれだけ軽減できるかを、評価する必要がある。このため、両側頸動脈の高度狭窄が懸念される場合は脳血流シンチグラフィを行う<sup>407)</sup>。頸動脈エコーやMRIを用いた病変の性状の評価も参考となる<sup>409)</sup>。頸動脈内膜剥離術 (CEA) /頸動脈ステント留置術 (CAS) を行う脳外科チームの技量も、治療適応を決定するうえでの重要な要素であり、周術期脳梗塞・死亡のリスクが脳梗塞既往のない患者で3%未満、既往のある患者で6%未満であることが望ましい<sup>139,413)</sup>。

治療適応の判断や治療時期の決定に際しては、心臓外科・循環器内科・脳外科・神経内科を含む横断的チームで協議が行われるべきである<sup>139,411-415)</sup>。しかしながら、頸動脈の治療をCABGと一期的に行うかあるいは二期的に行うかに関しては、CEA/CASともに十分なエビデンスが得られていない。なお、CASの後にCABGを行う場合には抗血小板薬2剤を4週間投与後に行うことが望ましい<sup>416,417)</sup>。頸動脈病変に対する薬物治療、CEA、CASの詳細は「脳卒中治療ガイドライン2015」<sup>418)</sup>を参照のこと。

## 5.2 その他の末梢動脈疾患

下肢の末梢動脈疾患 (PAD) を合併する患者は、下肢症状の有無にかかわらず、心血管疾患の罹患率および死亡率が高く<sup>419)</sup>、心筋梗塞既往例、PCI施行例、CABG施行例において下肢PADの合併は主要心血管イベント (心血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合) の危険因子である<sup>420,421)</sup>。このため、冠動脈疾患が疑われ冠動脈造影検査を行う際

には、足関節上腕血圧比 (ABI) 検査で下肢PAD合併を評価することが推奨されている<sup>412,422)</sup>。また、下肢PAD合併例のPCIにおいて、長期の抗血小板薬2剤併用療法 (DAPT) (24週) は短期DAPT (6週) よりも出血性合併症を増加させることなく複合心血管イベント (死亡、心筋梗塞、脳血管イベント) を有意に減少させることが報告されている<sup>423)</sup>。なお、下肢PAD合併例に冠動脈造影検査やPCIを実施する場合には橈骨動脈アプローチが推奨される<sup>422)</sup>。

## 6. 再血行再建

### 6.1 PCI後の再狭窄

#### 6.1.1 フォローアップ冠動脈造影の意義

PCI後のフォローアップ冠動脈造影は、さまざまな治療成績の比較や再狭窄の過程などを理解するうえで有用な検査であり、PCI後6~8ヶ月で認められた造影上の無症候性再狭窄は4年後の死亡に関連したという観察研究もある<sup>424)</sup>。このためルーチンでのフォローアップ冠動脈造影を実施することの意義がReACT試験で検証されている。PCI後の700例がフォローアップ冠動脈造影施行群と未施行追跡群のいずれかに割り付けられ、複合エンドポイント (総死亡、心筋梗塞、急性冠症候群による緊急入院、脳卒中、心不全による入院) の発症率が比較された。結果は、5年後の複合エンドポイントに両群間で差はなく、ルーチンでのフォローアップ冠動脈造影は早期の再血行再建を増加させるというものであった<sup>425)</sup>。その他のRCTの事後解析でも、虚血の証明がない症例に対しルーチンでフォローアップ冠動脈造影を実施することの臨床的意義は明らかではないとする報告が多く、むしろ遠隔期血行再建を増やす (oculo-stenotic reflex) ことが指摘されている<sup>426,427)</sup>。

これらを受けて、2018年のESC/EACTSのガイドラインでは推奨レベルはIIbの位置づけとなっており<sup>64)</sup>、本ガイドラインにおいてもルーチンでのフォローアップ冠動脈造影は推奨しない。原則としてフォローアップ冠動脈造影は有症候例、虚血の徴候がある症例に限定されるべきであろう。左主幹部病変など再狭窄が致死的事件に直結する可能性を有する症例におけるフォローアップ冠動脈造影は一定の意義を有すると考えられるが、いわゆる高リスク例におけるフォローアップ冠動脈造影に関するエビデンスは欠如しており、冠動脈CTなど非侵襲的な検査による代替

を常に念頭におくべきであろう。

### 6.1.2 DES時代のステント再狭窄

「PCIのアキレス腱」といわれた再狭窄はDESの導入によってほぼ解決され、再狭窄率は5%前後にまで低下している。また、ステント再狭窄病変や小血管、さらには分岐部病変での側枝病変など、DES留置が困難な病変には薬剤塗布バルーン (DCB) が使用可能となり、再狭窄予防効果が確認されてきている。このように、DESやDCBによってPCI全体での再狭窄は減少してきているが、再狭窄病変が再々狭窄をきたす確率は必ずしも低下しておらず、再狭窄に対する対応は依然として重要な課題の一つである。

BMSは通常、留置後6～8ヵ月前後に再狭窄をきたすことが多く、この時期を過ぎるとむしろ狭窄度が軽減すると報告されている。一方、DESでは遅発性の再狭窄をきたす場合があり、注意が必要である<sup>428)</sup>。また、DESによる再狭窄予防効果はすべての病変で同じではなく、高度石灰化病変や右冠動脈入口部病変、2ステント留置を行った分岐部病変、透析患者は、新しい世代のDESでも再狭窄予防効果が不十分である。

### 6.1.3 ステント再狭窄の機序

血管の収縮性リモデリングと新生内膜の肥厚がステント再狭窄の主要な機序であり、前者はBMSでコントロール可能となったが、後者はバルーンによる拡張よりもむしろBMSで高度であった。DESの導入により2つの機序がいずれもコントロール可能となった。DESで生じる再狭窄の機序としては、機械的な要因、手技的な要因、新生内膜増殖が挙げられる。

初期のDESでは物理的なストレスに基づくステント破損やステントリコイル (弾性反跳) を機序とする再狭窄をしばしば経験したが<sup>429, 430)</sup>、薄くて血管追従性が向上したDESの開発によりこの機序による再狭窄は減少している<sup>431)</sup>。手技的要因としてはステントの拡張不良やステントエッジの残存狭窄がある。

### 6.1.4 PCIによる再血行再建

表 26 PCI後の再狭窄例に対する再PCIの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ベアメタルステント (BMS) または薬剤溶出性ステント (DES) 内再狭窄に対する新たなDESの留置	I	A
BMSまたはDES内再狭窄に対する薬剤塗布バルーン (DCB) による拡張	I	A
ステント再狭窄の機序を評価する目的での血管内エコー法 (IVUS) または光干渉断層法 (OCT)・光周波領域イメージング (OFDI) の使用	IIa	C

現在、ステント再狭窄病変に対するDCBの有用性が確認されている<sup>432)</sup>。BMSまたはDESの再狭窄に対して、DCBはバルーンによる拡張よりも有効で、その効果はBMS再狭窄でより高かった<sup>433)</sup>。DES再狭窄に対するDCBでは遅発性の再々狭窄も報告されているが<sup>434)</sup>、最近の検討ではステントの種類を問わず、DCBと新世代DESの成績には差がないと報告されている<sup>435, 436)</sup>。なお、DCBでは治療の前にスコアリングバルーンで拡張を行ったほうが良好な血管造影所見が得られると報告されており<sup>437)</sup>、病変部位を十分にカバーするように拡張を行わないと再狭窄をきたしやすい<sup>438)</sup>。DCBにおける重要な手技上の留意点である。DES再狭窄の治療を行う場合に、その機序を踏まえた対応が重要である。血管内エコー法 (IVUS) や光干渉断層法 (OCT)、光周波領域イメージング (OFDI) を用いることにより、ステントの拡張不良や内膜増殖の程度、その進展の状態を評価しうる。また、ステントの破損やリコイルなどの評価も容易である。再狭窄病変のOCT (OFDI) 所見から組織性状をある程度予測でき、イメージング所見と再々狭窄との関連も報告されている<sup>439)</sup>。

## 6.2 ステント血栓症

### 6.2.1 現状と分類

ステント留置後2週間以内に起こる (亜急性) ステント血栓症は、ステントを高圧で拡張することと、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の2剤を用いること (DAPT) で解決したが、第1世代のDESが導入され、1年後以降に起こる超遅発性ステント血栓症 (VLST) が問題となった。このため、より長期のDAPTが考慮されることになったが、

表 27 スtent血栓症の分類

発症時期による分類
1. 早期stent血栓症 (early stent thrombosis: EST) : stent留置後1ヵ月以内 2. 遅発性stent血栓症 (late stent thrombosis: LST) : stent留置後1ヵ月～1年 3. 超遅発性stent血栓症 (very late stent thrombosis: VLST) : stent留置後1年以後
確からしさによる分類
1. 明らかな (definite) stent血栓症 <ul style="list-style-type: none"> <li>① 血管造影所見による確認 stent留置部位とstentの近位部または遠位部5 mm以内の血栓像、かつ発症48時間以内の急性の心筋虚血を示す症状または所見 (症状、心電図異常、心筋逸脱酵素の変化のいずれかで確認)</li> <li>② 病理学的確認 剖検または血栓除去術でのstent血栓症の確認</li> </ul> 2. おそらく (probable) stent血栓症 <ul style="list-style-type: none"> <li>③ 30日以内の説明できない死亡</li> <li>④ 血管造影でstent血栓症が確認できていないstent留置血管領域の心筋梗塞</li> </ul> 3. もしかしたら (possible) stent血栓症 <ul style="list-style-type: none"> <li>⑤ 30日以降の説明できない死亡</li> </ul>

(Cutlip DE, et al. 2007<sup>441)</sup>を参考に作表)

現在用いられている新世代DESにおけるVLSTの発症率は第1世代のDESよりも低く<sup>440)</sup>、結果として短期DAPTへと移行してきている。

stent血栓症の定義は一律でなく、その発症率も低いことから、正確な比較が困難であった。このため、医師、行政およびメーカー合同の学術研究コンソーシアムにより、発症時期と確からしさに基づいてstent血栓症が表27<sup>441)</sup>のように分類された。

### 6.2.2 原因とVLSTの発症率

stent血栓症の原因は発症時期によって異なる。早期のstent血栓症では拡張不良や抗血小板薬の効果不十分などの関与が大きい。遅発性stent血栓症 (LST) あるいはVLSTでは、①溶出薬剤の効果に伴う再内皮化の遅延や被覆されないストラット<sup>442,443)</sup>、②stentの構成要素に対する局所の慢性炎症や過敏性反応などの異常血管反応<sup>444)</sup>、③stent留置時には適切に密着していたstentが慢性期に密着不良となる遅発性の不完全密着<sup>445)</sup>、④新生内膜の増殖とは異なる新規の動脈硬化性病変の進行 (neoatherosclerosis)<sup>446)</sup>、⑤stent破損やstentリコイルなどの物理的現象に伴う血流障害、などの病態が考えられる<sup>430,447)</sup>。過敏性反応に伴う血管反応に対応する所見として、血管造影上でstent周囲に造影剤が浸出するperi-stent contrast staining (PSS)<sup>448)</sup>や、OCTでstentストラットの間に複数のくぼみを認めるmultiple interstrut hollows (MIH)<sup>449)</sup>、あるいは冠動脈外転 (evagination)<sup>450)</sup>が該当する。また、これらの病態を評価するにはIVUS、OCTあるいはOFDIが有用である<sup>451)</sup>。

第1世代のDESでは1年後以降に発症するVLSTの発症率は経年的に低下することなく、同様の率で起こり続けるとされるが、きわめて長期の追跡結果は限られている。10年間の観察から、5年前後で発症率は低下傾向を認めるとする報告があるが<sup>452)</sup>、1年後以降10年間にわたりほぼ同じ発症率という報告もある<sup>453)</sup>。なお、第2世代DESでは第1世代に比べ、VLSTの発症率はかなり低下している。

### 6.2.3 予防と予後

stent留置後に投与する抗血小板薬とその投与期間は病態や留置stentの種類によって異なるが、stent血栓症の予防には良好なstent留置と適切な抗血小板療法が重要である。

抗血小板薬の中止には、医師の判断で中止する場合、手術などで中止する場合、合併症のために中止する場合、自己判断で中止する場合などがある。合併症や自己判断で中止した場合はstent血栓症などのイベント発生率が高くなるため<sup>454)</sup>、このような中止は避けるべきである。stent破損やPSSはstent血栓症と関連する冠動脈造影所見であり、第1世代のSESでこのような所見を認めた場合にはDAPTの継続が推奨される<sup>455)</sup>。

stent血栓症に対する治療の予後を見ると、その発症時期によって成績は異なる。早期のstent血栓症では治療後に再度stent血栓症をきたす可能性が高く、また遠隔期の再血行再建率も高い。それに対してVLSTでは再発や再血行再建率が低いと報告されている<sup>456,457)</sup>。

## 6.3

## CABG後のグラフト不全

表 28 CABG後のグラフト不全の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
内胸動脈 (ITA) グラフトによる再 CABG	I	B
左内胸動脈 (LITA) による左前下行枝 (LAD) バイパスグラフトが開存している症例で左回旋枝 (LCX), 右冠動脈 (RCA) に虚血が存在し, 解剖学的に PCI が適切でないと判断される場合の, 症状改善を目的とする再 CABG	IIa	B

2004年から2014年までの日本胸部外科学会の調査によれば<sup>458)</sup>, 単独冠動脈バイパスに占める再冠動脈バイパス術の割合は1.3~2.4%で, 2004年には2.4%であったが2011年1.6%, 2014年1.3%と減少傾向にあるようである。54~62%でオフポンプ冠動脈バイパス術 (OPCAB) が行われており, この割合は初回手術とあまり変わらない。30日死亡率は予定手術では2.1~4.5%であったが, 緊急手術では9.1~18.5%と, 初回手術に比べると比較的高値であった。

米国 STS データベースを用いた報告<sup>459)</sup>では, 2000年~2009年の間で CABG 再手術の割合は6.0%から3.4%に減少しており, 手術死亡率も6.1%から4.6%に改善されていた。しかし, 同じ期間の初回 CABG の手術死亡率は2.4~1.9%であり, 手術成績が向上していても再 CABG の手術死亡率は依然として初回手術よりも有意に高率である。このように再 CABG の手術死亡率は一貫して初回 CABG より不良である<sup>460)</sup>。しかし, 再手術症例は合併疾患が多く, リスクを調整して初回手術と比較すると初回手術との差は縮まる傾向にあることが示されている<sup>459)</sup>。

OPCAB が早期成績の改善に有効であったという報告や<sup>461)</sup>, 長期成績が OPCAB とオンポンプ冠動脈バイパス術 (ONCAB) では同等であったという報告がある<sup>462)</sup>。その優劣について依然として結論は得られていないが, 米国においても OPCAB の割合は微増の傾向にある。

初回 CABG 後における再 CABG と PCI を比較したランダム化試験によると, 早期死亡は再 CABG で有意に高かったが, 3年までの追跡では両群間で生存率, 再血行再建率に有意差を認めていない<sup>463)</sup>。また左内胸動脈 (LITA) が開存しており LCX や RCA に狭窄病変が存在する患者に対して, 再 CABG, PCI, 薬物治療を比較した試験では, 1年

生存率に差を認めなかった<sup>464)</sup>。すなわち, LITA が開存している場合にその他の枝への治療介入は, 症状を改善することのみを目的とするべきであって, 生存率を改善する効果は示されていない。

グラフト選択に関して, LAD には LITA を使用したほうが早期, 長期成績ともに向上することが示されている<sup>465)</sup>。また, すでに使用されている ITA を使用して吻合箇所を変更し, 両側内胸動脈 (BITA) を使用したグラフトデザインに変更することも報告されている<sup>466)</sup>。

## 7. 心房細動合併例

## 7.1 PCI

PCI 施行予定患者が心房細動を合併することはまれではない。その合併率は, 欧米の報告によると5~10%で<sup>467)</sup>, 本邦の CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 によると約8%であった。また, CHADS<sub>2</sub> (Congestive heart failure/LV dysfunction, Hypertension, Age ≥ 75y, Diabetes mellitus, Stroke/TIA) の頭文字を取った脳梗塞発症リスクを評価するスコア (合計0~6点) スコア<sup>468)</sup> 2点以上の割合は約75%に達した<sup>469)</sup>。同研究において心房細動合併例では非合併例に比べて, 最長7年の追跡期間における脳卒中中のリスクは約2倍, 総死亡のリスクは約2倍, 大出血のリスクは約1.5倍高かった。また, PCI を施行した急性心筋梗塞患者における心房細動の影響を検討した OACIS 研究によると, 心房細動の合併率は12%で, 心房細動は入院中の死亡とは関連しなかったが, 1年後死亡の有意な予測因子であった<sup>470)</sup>。このように心房細動合併例の PCI では出血リスク, 死亡リスクのいずれも高い。

一方, PCI 施行直後に新たに心房細動を発症することはまれである。EXCEL 試験によると, PCI から平均3日以内の心房細動発症率は0.1%であり, CABG 後の心房細動発症率の18%に比べて有意に低率である<sup>471)</sup>。

心房細動合併例に PCI を施行する場合, 塞栓症予防のための抗凝固薬と冠動脈イベント (特にステント血栓症) 予防のための抗血小板薬の併用が必要となるため, 出血リスクが著しく増大する。このため, 出血リスクを考慮した PCI 手技, 薬物治療が求められる (詳細は第9章 周術期の薬物療法の1.3「抗凝固薬服用例」, P. 85を参照)。PCI では長期の DAPT を要しない DES 留置を心掛けるべきであり, 出血リスクを考慮して薬物治療, CABG という選択肢

との優劣を十分に考慮すべきである。出血リスクが著しく高い場合や抗凝固療法下に塞栓症を発症する場合には、リスク低減のために経皮的左心耳閉鎖術が考慮される<sup>472)</sup>。経皮的左心耳閉鎖術 (Watchman デバイス) に関しては、ワルファリンとの2つの大規模 RCT (PROTECT AF 試験<sup>473)</sup>, PREVAIL 試験<sup>474)</sup> が実施されており、5年間の経過で経皮的左心耳閉鎖術はワルファリンに比べ、脳梗塞全体の発症率に差はないものの、出血性脳梗塞、心血管死亡、総死亡を有意に軽減することが示されている<sup>475)</sup>。

## 7.2

### CABG

表 29 心房細動合併例に対する CABG に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心房細動合併例に対する CABG 施行時の、洞調律復帰を目的とした外科的アブレーションの併施	IIa	B
心房細動合併例に対する CABG 施行時の、脳梗塞予防を目的とした左心耳閉鎖術または切除術の併施	IIb	C

CABG 施行症例においては、術前からの心房細動合併が周術期と遠隔期の予後不良因子であることが示されている。米国 Medicare に基づく検討で、術前の心房細動合併は CABG 後の遠隔期死亡率のみならず、遠隔期の脳梗塞と全身塞栓症の発症率を有意に上昇させると報告している<sup>476)</sup>。また、心房細動の合併例と非合併例を比較した12の後ろ向き観察研究のメタ解析でも、心房細動の合併は周術期死亡を64%、周術期脳梗塞を50%、遠隔期死亡率を74%上昇させると報告している<sup>477)</sup>。これらの結果から、術前に心房細動を合併している CABG 症例においては、塞栓症予防を念頭に心房細動への積極的な治療介入を追加する必要性が検討されている。

## 7.3

### 外科的アブレーション

僧帽弁手術時における心房細動に対する外科的アブレーションの追加手術は、洞調律復帰率を有意に高めるので有用であることが RCT で示されている<sup>478)</sup>。しかしながら、僧帽弁手術は左房切開が必須であるのに対し、CABG や大動脈弁置換術 (AVR) は本来左房切開を伴わない。特に本邦では体外循環を用いない OPCAB が普及しており、これらの手術に外科的アブレーションを追加した場合の手術侵襲の増大を、僧帽弁手術と同等に扱うことはできない

と考えられる。ところが、CABG や AVR に外科的アブレーションを追加しても手術リスクは必ずしも増大しないことが、複数の後ろ向き比較研究で報告されており、単施設の比較研究ではあるが単独 CABG または AVR 群と外科的アブレーション追加群の間で手術死亡率に差がみられないことが報告されている<sup>479, 480)</sup>。さらに、Medicare を用いた解析では単独 CABG 群と外科的アブレーション追加群は、術後90日の死亡率に有意な差がないばかりでなく、術後90日以降の死亡率が外科的アブレーション実施群のほうで低いことが示されている<sup>481)</sup>。このように、CABG 後に外科的アブレーションを追加しても手術死亡リスクの増大とはなっていない。

CABG に外科的アブレーションを追加することの実際の効果に関する検討は、対照群のない観察研究や規模の小さな比較研究に限られる。このため十分なエビデンスとはいえないが、有効性が示唆されている。Damiano らは CABG を施行した47例 (7例の僧帽弁同時手術例を含む) にメイズ III 手術を実施し、平均5.7年の追跡期間で心房細動回避率が98%であったと報告している<sup>482)</sup>。CABG では左房切開を回避できる肺静脈隔離術によってもメイズ手術に近い治療効果が得られることが、複数の小規模 RCT で示されていることは特筆すべきである。95例の CABG 症例を肺静脈隔離術 + CABG, 縮小メイズ手術 + CABG, 単独 CABG の3群に割り付け、植込み型心電ループレコーダーを用いて検証した RCT において、肺静脈隔離術の心房細動回避率は縮小メイズ手術と同等 (80% 対 86.2%) であった<sup>483)</sup>。35例を対象に単独 CABG と肺静脈隔離術 + CABG を比較した RCT では、肺静脈隔離術の追加により心房細動回避率が上昇したと報告している<sup>484)</sup>。また、OPCAB に肺静脈隔離術を追加した33例の1年後の心房細動回避率は71%であったとの報告がある<sup>485)</sup>。これらの成績を受け、2017年の STS のガイドラインでは、CABG 施行時における洞調律復調のための外科的アブレーションをクラス I で推奨している<sup>486)</sup>。

## 7.4

### 左心耳閉鎖術

心臓手術時に追加で行う外科的左心耳閉鎖術は、以前から広く行われているが、その有用性に関しては十分なエビデンスが確立されていない。2つの RCT と5つの観察研究を統合したメタ解析では、周術期脳梗塞を54%、遠隔期脳梗塞を52%、総死亡率を62%軽減することが示されている<sup>487)</sup>。さらに Medicare に基づく2つの後ろ向き観察研究でも、脳梗塞と総死亡を有意に軽減することが示されている<sup>488, 489)</sup>。一方で、CABG 症例を対象にした他の大規

模レジストリー (Nationwide Inpatient Sample) に基づく検討では、左心耳閉鎖術により入院中の脳血管障害の発症率が低下するが、出血イベント、心嚢水貯留、心タンポナーデが増加し、院内死亡率はむしろ高くなると報告している<sup>490)</sup>。これらの所見から、CABGに左心耳閉鎖術を追加することの安全性に関しては今後さらなる検証が必要と考えられる。

外科的左心耳閉鎖術の問題点として、外科的な縫合閉鎖ではしばしば閉鎖が不完全となることが指摘されてきた。経食道心エコーを用いた解析では遺残血流が全体の60%にみられ<sup>491)</sup>。こうした不完全閉鎖例では脳梗塞の発症率が有意に高いことが報告されている<sup>492)</sup>。心外膜側から左心耳を挟み込む外科的閉鎖デバイス (Atriclip<sup>®</sup>) が本邦でも使用可能となった。CTを用いた解析で左心耳閉塞

率が98%以上と高く<sup>493)</sup>、291例の開心術症例を対象とした初期治療成績では、平均3年の観察期間で脳梗塞発症は5例 (1.7%) と少ないなど、いずれも成績は許容できるものであった。今後はさらにエビデンスレベルの高い検証、大規模RCTの成績が待たれる。一般的な外科的左心耳閉鎖術後の抗凝固療法の是非に関しては、いまだ十分な検証がなされていない。ただし、Atriclipに関しては、術後に抗凝固療法を行わずアスピリンのみ投与した場合でも、1年あたりの脳梗塞発症率は0.5%と低く、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアから算出される予測脳梗塞発症率から87.5%の相対的リスク軽減効果が得られたと報告されている<sup>493)</sup>。以上に鑑み、2017年のSTSガイドラインでは心房細動例の開心術実施時における血栓塞栓症予防のための左心耳手術をクラスIIAで推奨しているが、本邦ではIIbとした。

## 第6章 CABGの手術

### 1. 薬物治療およびPCIとの比較

#### 1.1 治療効果とその大きさ

CABGによってもたらされる真の治療効果は薬物治療と比較したRCTによって評価可能である。なかでも総死亡はかなり客観的なエンドポイントである。またRCTにより統計学的有意差が検出されCABGが治療効果を有することが確認できても、実際の臨床現場で手術適応とする価値があるか否か (手術するかいがあるか否か) は別の問題である。この考え方は、治療効果発現必要症例数 (number needed to treat: NNT) という概念を用いて一部は説明することができる。NNTとは、ある期間に1つのイベント発生を予防するのに治療する必要のある患者数であり、数値が小さいほどその治療効果が大きい。

1994年 Yusufらによる安定冠動脈疾患患者2649例 (主

幹部病変6.6%、左冠動脈前下行枝近位部病変59.4%、1枝病変10.2%、2枝病変32.4%、3枝病変50.6%、糖尿病合併例9.6%) を対象としたメタ解析で、CABGは当時の初期薬物治療群と比較して5年目から生存率に有意差を認めるようになり、その差は10年目まで持続することが報告された<sup>133)</sup>。生命予後改善効果の大きさは5年間でNNT = 18、7年間でNNT = 17であるが、10年間でNNT = 24とその効果は小さくなってしまっている。CABGは生命予後改善効果を有するというこの事実が (当時は発見であったかもしれない)、安定冠動脈疾患に対する積極的薬物治療やPCIの出現と進歩にもかかわらず、CABGがクラスIとして推奨され続けていることの主たる根拠となっている。この1994年のYusufらの報告に対しては、①当時はスタチンが投与されていなかったが、今日におけるCABGにはもはや生命予後改善効果はないのではないかの意見がある一方で、②7年目以降に治療効果が小さくなっていくのは90%の患者で静脈グラフトしか使用されていなかったからで、今日では原則ITAを使用しているため効果はもっと長期間持続するはずである<sup>494)</sup>という意見もある。

スタチンとITAグラフトが使用される時代における薬物

治療とCABGを比較したRCTとしては、MASS II試験<sup>495)</sup>、STICH試験<sup>212)</sup>、BARI 2D試験<sup>183)</sup>がある。MASS II試験は主幹部病変、低心機能例を除いた比較的 low リスクの単純な病変(2枝病変42%、3枝病変58%)を対象とし、症例数も少ない。追跡期間5年では有意差を認めなかったが、10年では心臓死は薬物治療群20.7%、CABG群10.8%( $P=0.019$ )、心筋梗塞は薬物治療群20.7%、CABG群10.3%( $P=0.010$ )と、いずれもCABG群で低率であった<sup>495)</sup>。STICH試験はLVEF $\leq 35\%$ の低心機能を伴う安定冠動脈疾患に対する治療として、薬物治療(602例)とCABG(610例)を比較した。追跡期間5年では有意差を認めなかったが、10年では総死亡が薬物治療群66.1%、CABG群58.9%( $P=0.02$ )で、生命予後改善効果の大きさは10年間でNNT=14である<sup>212)</sup>。BARI 2D試験(糖尿病患者763例)では強力な脂質低下療法が施行されたが、CABGを先行させることにより追跡期間5年の心筋梗塞発症率(積極的薬物治療群17.6%、CABG群10.0%)をさらに下げることができ、心筋梗塞の二次予防効果の大きさは5年間でNNT=13である<sup>183)</sup>。

これらのエビデンスから「積極的薬物治療が施行されている状況でも内胸動脈を使用したCABGは生命予後改善効果と心筋梗塞二次予防効果を有し(エビデンスレベルA)、その治療効果は10年目以降も持続する」ことがわかる。ただし、薬物治療の進歩により、特に単純な病変ではYusufらの時代よりもCABGの治療効果の顕在化に必要な年数は長くなっている可能性がある(表30)。

## 1.2

### 糖尿病を合併した2枝病変, 3枝病変

CABGとPCIを比較した本邦唯一の前向きコホート研究であるCREDO-Kyotoレジストリーの報告では、2枝病変と3枝病変(5420例)を対象とした場合、PCI(BMSによる)がCABGよりも3年死亡率が有意に高率であったグループは、3枝病変ではなくむしろ糖尿病合併群(調整後ハザード比HR 1.38,  $P=0.003$ )であった<sup>496)</sup>。また、2枝病変・3枝病変・主幹部病変(3982例)を対象とした報告でも、非糖尿病患者ではPCI(DESによる)の5年死亡率はCABGと差を認めなかったのに対して、糖尿病患者では高率(調整後HR 1.31,  $P=0.04$ )であった<sup>497)</sup>。

2018年2月22日「Lancet」オンライン上でHeadらは、

表 30 CABG による血行再建に適した病態

- ・糖尿病合併
- ・低心機能 (LVEF  $\leq 35\%$ )
- ・SYNTAXスコア $\geq 23$ の多枝病変, 主幹部病変

2枝病変・3枝病変・主幹部病変を対象とした11のRCTの主事者とコンタクトを取り、合計11,518例の患者データを解析した結果を報告した<sup>173)</sup>。追跡期間は平均3.8年、5年死亡率はCABG群9.2%、PCI群11.2% ( $P=0.0038$ )とCABG優位ではあるが、生命予後改善効果は5年間でNNT=50と大きくはない。そしてサブグループ解析で、量的交互作用(treatment interaction)があるのは糖尿病だけであった。特に糖尿病を合併した2枝病変・3枝病変では5年死亡率はCABG群10.0%、PCI群15.5% ( $P=0.00037$ )であり、CABGの生命予後改善効果の大きさは5年間でNNT=18であった。逆に非糖尿病患者ではCABGとPCIはほぼ同等であった。SYNTAXスコアでは交互作用はなかったが、高点数になるほどCABGの生命予後改善効果が大きくなる傾向にあった。

## 2.

### 術前のマネジメント

#### 2.1

#### 全身状態の評価

術前に冠動脈造影だけでなく、残存心筋、弁膜症などの心機能とともに各臓器の機能、動脈硬化性病変、合併疾患の程度など全身状態の評価を行うことは、術後合併症を予防するために選択すべきCABG手術手技、術中・術後管理の注意点を知らうで重要である。また、合併疾患の状況を把握し、手術に臨める状態にあるかどうかを検討する。

- ・血液検査：貧血、腎機能・肝機能の評価、感染・糖尿病・凝固線溶系異常・甲状腺機能障害・電解質異常の有無、既存疾患の状態などを評価する必要がある。
- ・CT：頭部：脳疾患の有無、無症候性脳梗塞の程度などを評価する。  
胸部：大動脈の動脈硬化性変化を評価し、オンポンプかオフポンプか、大動脈遮断、大動脈中枢吻合の可否など、術式の選択に大きく関わる情報を収集する。  
腹部：腹部大動脈から腸骨動脈にかけて動脈瘤の有無を確認し、また末梢側は大腿動脈レベルまで閉塞性動脈硬化症の有無を確認する。
- ・心エコー検査：心機能、左室拡大の程度、弁膜症の評価とともに、心筋虚血領域の評価に有効である。
- ・MRI：心臓MRIでは左室機能の正確な評価、遅延造影MRIでは心臓バイアビリティの評価が可能である。
- ・心筋シンチグラフィ：心筋バイアビリティを評価する。
- ・頸動脈エコー検査：頸動脈に狭窄病変や可動性プラーク

の有無を評価し、周術期脳合併症のリスクを評価する。

- 呼吸機能検査：閉塞性肺機能障害の有無や程度を評価する。

## 2.2

### 糖尿病

糖尿病合併例に対してはPCIに比べてCABGがより有効であることが報告されている<sup>498)</sup>。しかし、糖尿病はCABG術後の生命予後や心血管合併症だけでなく、術後感染、術後呼吸器合併症、入院期間延長などの危険因子でもある。HbA1cが6.5%以上、あるいは7.0%以上がCABG術後の手術部位感染 (surgical site infection: SSI)、胸骨創感染の強力な危険因子であるとの報告が多いことから、HbA1c<6.5%が術前糖尿病管理の目標といえる<sup>499-501)</sup>。しかし、HbA1cは測定2~3ヵ月前の糖尿病コントロール状態の指標であり、術前HbA1cが目標値に下がるまでCABG施行を延期する余裕がない症例も多い。術前2週間の血糖のコントロールにより術後感染リスクが下がるという報告もあることから、HbA1cが高いまま手術に臨む必要のある症例では、周術期SSI、胸骨創感染のリスクを下げるためにも、周術期の血糖コントロールが必須である<sup>502, 503)</sup>。

また、糖尿病性網膜症のある患者では、強力なインスリン治療により網膜症を悪化させる可能性があるため、過度にHbA1cを下げないよう注意が必要である。

## 2.3

### 術前の抗凝固療法、抗血栓療法

CABG周術期における抗凝固療法、抗血小板療法は、術前の狭心症への対応とともに、術後の血小板機能活性の亢進に起因する周術期のグラフト閉塞や塞栓症などのリスクを減少させるためにも有効と考えられるが、一方で周術期の出血、輸血量増加などのリスクも高める<sup>504)</sup>。そのなかで、低用量アスピリンは出血のリスクを大きく高めることなく術後急性期のグラフト閉塞の予防にもつながる可能性があることから、CABG術前の継続内服が推奨される<sup>505)</sup>。抗血小板薬2剤併用療法 (DAPT) としてクロピドグレルも内服している場合、出血のリスクは単剤継続で20%増、2剤継続で50%増といわれているので、アスピリンを継続しつつクロピドグレルを手術の5~10日前に中止すべきである<sup>506, 507)</sup>。

近年では緊急/準緊急CABGを施行する場合、緊急PCIを想定して、プラスグレルを内服させて行っていることも多い。プラスグレルは内服から効果発現までが数時間といわれ、緊急PCIにおいては効果的とされるが、緊急CABG

となった場合、手術開始前後にその薬効が出現してくるため出血のリスクが高いと考えられる。したがって、出血のコントロールのため血小板製剤を準備しておくことは妥当である。

## 2.4

### 緊急/準緊急CABGへの対応

緊急、準緊急CABGが必要と判断された際の術前における最重要事項は、血行動態の維持、安定化である。ほとんどの場合、大動脈バルーンパンピング (IABP) が行われているが、心筋虚血の進行を抑えるために手術までできるだけ血圧を高く維持し、心筋壊死の程度を可能な限り少なくすることが、術後の早期回復にも重要と思われる。心室不整脈が頻発している場合や血圧低下がみられる場合、経皮的循環呼吸補助を追加することは麻酔導入時のリスクを回避する効果もあるので、躊躇すべきではない。

## 2.5

### 心不全

緊急/準緊急CABGの適応となる患者では、急性心筋梗塞や心筋虚血により心機能が低下して急性心不全を併発していることも多い。重度肺うっ血をきたしている場合、心不全の治療を数日間行った後のCABG施行を考慮することは、理にかなった判断である。この場合、虚血がいったん解除されていることが重要と思われ、冠動脈閉塞後の早期再疎通のために経皮的古典的バルーン血管形成術 (POBA) などで最低限の冠血流を確保しておくべきである。逆に、心筋虚血が持続している例では、重度の心不全状態であっても、冠動脈の解剖学的形態からPCIの適応がない場合はCABGに踏み切る必要がある<sup>64)</sup>。

## 3.

### 血液マネジメント

## 3.1

### 血液セービング戦略

表 31 CABG 施行時の血液セービングの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
輸血量を減らす目的での、回収式自己血輸血システム (セルセーバー) の術中使用 (悪性腫瘍患者や感染症患者を除く)	I	A

血液希釈を抑制して輸血を最少限に抑えることを目的とした、人工心肺使用時の閉鎖型回路の使用	I	A
人工心肺への移行やバイパス閉塞のリスクを高めない場合での、出血量・輸血量の減少を目的としたオフポンプ冠動脈バイパス術 (OPCAB) 施行	IIa	A
術後ドレーンからの出血量が多い症例に対する、止血を目的とした呼気終末陽圧 (PEEP) の使用	IIb	B
術後ドレーンからの出血量の減少を目的とした、高圧の PEEP の使用	III	B

回収式自己血輸血システムは術中出血量を減らし使用輸血量を減らすという報告が多数あり、多くの施設で禁忌を除く全ての CABG/オフポンプ手術 (OPCAB) 症例に対して使用されている<sup>508-510)</sup>。回収式自己血輸血システム使用により炎症反応抑制や脂肪除去が可能で、感染が増えないなど安全性も十分サポートされている<sup>511-513)</sup>。

人工心肺を使用しない OPCAB は人工心肺使用下の CABG (オンポンプ手術: ONCAB) に比較して出血が少ないことが報告されており<sup>514, 515)</sup>、グラフト閉塞や人工心肺への移行 (conversion) のリスクが低い場合には OPCAB を考慮してもよい。

開放型静脈リザーバーを排してプライミングを最小限にした人工心肺回路 (閉鎖型回路) は、通常の人工心肺回路と比較して、血液希釈を抑えて輸血量を減らすこと、血液の空気への接触を減らし炎症反応を抑えることを目的としている。多数の RCT が閉鎖型回路の血液保持に対する有用性を報告しており、広く認められている<sup>516-519)</sup>。とくに宗教的理由などによる輸血拒否例に対する人工心肺使用手術を施行する際には有用となる<sup>520, 521)</sup>。

200 mL/h 以上の術後ドレーン出血に対して術後の呼気終末陽圧 (PEEP) 5~20 cmH<sub>2</sub>O が止血に有効であったという 1980 年代の報告がある<sup>522, 523)</sup>。エビデンスとしては弱いですが、PEEP は出血が多い症例では有効かもしれない。これに対して、出血量に関係なく全症例に PEEP をかけることは出血量に影響がなく推奨しないという報告が、前向き研究の中でなされている<sup>524-526)</sup>。

### 3.2

## 薬理的戦略

表 32 CABG 施行時の薬物による血液セービングの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT) 継続中の場合、術後の出血を防ぐためアスピリン以外の抗血小板薬を中止する。	I	B
術後の出血量の減少を目的としたリジン類似体 (トラネキサム酸など) の投与	I	A
術後の出血量の減少を目的としたアプロチニンの投与	III	A

本邦ではエリスロポエチン製剤の使用が術前自己血貯血を行う場合以外は保険適用外で、術前貧血例や輸血拒否例に海外で推奨されているような、自己血貯血なしでエリスロポエチン製剤+鉄剤を術前投与する使用法は認められていない<sup>527)</sup>。しかし、術前貧血患者対象のメタ解析において、自己血貯血の有無にかかわらずエリスロポエチン+鉄剤の術前投与が術後他家血輸血のリスクを有意に減少させることが報告されている<sup>528)</sup>。

OPCAB か ONCAB かを問わず、術前にアスピリンに加えてクロピドグレルを内服すると術後出血量、輸血使用量が増えることが以前より報告されており、推奨されない<sup>529, 530)</sup>。メタ解析の中で術前 5 日以内に抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT) を行っていた場合は出血再開胸と死亡が有意に多いこと、周術期の心筋梗塞や主要心血管イベント (MACE) の発生率は変わらないことが報告されている<sup>531)</sup>。

アプロチニンは術後止血効果に優れると従来報告されていたが、リジン類似体 (トラネキサム酸、アミノカプロン酸) と比較して有意に周術期の死亡率が高いことから使用が薦められなくなった<sup>532-535)</sup>。これに対してリジン類似体は有意な止血効果が認められ、副作用も比較的少ないことから使用が推奨されている<sup>535, 536)</sup>。

### 3.3

## 輸血

表 33 CABG 施行時の輸血の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
Hb 7 g/dL 以下の例への赤血球輸血	I	C

Hb 9 g/dL 以下 7 g/dL 以上の例への赤血球輸血	IIa	C
脳虚血のリスク、高齢、低心機能などを認める例への赤血球輸血	IIa	C
凝固異常を認めない例への、出血量減少を目的とした新鮮凍結血漿の投与	III	A

術中および術後にどの程度の貧血なら赤血球輸血を行うべきかは、きわめて重要な問題であるが、答えは明確ではない。欧米のガイドラインではヘモグロビン (Hb) 6 g/dL が生命維持のための絶対適応で、7 g/dL 以下でも合理的とされている<sup>527)</sup>。一般的に Hb 6 g/dL は組織への酸素運搬を安全に行える限界レベルであり<sup>537, 538)</sup>、心血管系疾患である CABG/OPCAB 適応例では 7 g/dL が最低限必要なレベルだと考えられている<sup>539)</sup>。最近では開心術 5243 例を対象とした RCT で、Hb 7.5 g/dL での輸血施行群と 9.5 g/dL での輸血施行群に分けて比較し、両群間で周術期死亡率に有意差はなかったと報告され、7.5 g/dL 程度あればそれ以上は必要ないと解釈できる<sup>540)</sup>。一方で日本輸血・細胞治療学会のガイドラインでは心臓外科手術後の至適 Hb 値として 9~10 g/dL が推奨されている<sup>541)</sup>。9~10 g/dL 程度の Hb 高値群では低値群と比較して死亡率が有意に低いという報告が、メタ解析を含めて多数あることがその根拠である<sup>542-545)</sup>。

ヘマトクリット値についての報告は少なく、Wuらは65歳以上の急性心筋梗塞入院患者において、ヘマトクリット値30%以下では輸血を行ったほうが行わないよりも死亡率が有意に低いと報告している<sup>546)</sup>。

新鮮凍結血漿の予防的投与は心臓手術後の術後出血量に影響を与えないとの報告が多く、推奨されない<sup>547-550)</sup>。

## 4. グラフト採取

### 4.1 左内胸動脈

表 34 左内胸動脈 (LITA) グラフトの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
LITA グラフトによる左冠動脈前下行枝 (LAD) のバイパス	I	B

LITA グラフトによる回旋枝のバイパス	IIa	B
LITA グラフト採取における、グラフト長、流量の増加を目的とした skeletonization	IIa	B
LITA グラフト採取における、縦隔炎予防を目的とした skeletonization	IIa	A

左冠動脈前下行枝 (LAD) への左内胸動脈 (LITA) を用いた血行再建 (LITA-LAD) は、静脈グラフトと比較して短期・長期開存を保ち、生存率・心イベント回避率においても優れた成績をもたらす<sup>551-560)</sup>。術後5年以降、静脈グラフトの開存率は低下するが、LITAは90%以上の開存率を保ち<sup>551)</sup>、生存率、心イベント回避率も10年から20年にわたって静脈グラフトより明らかに優れることが報告されている<sup>552, 553)</sup>。本邦においても LITA-LAD の術後10年での良好な成績の報告があり<sup>554)</sup>、LADではLITAを第一とする選択に疑問の余地はない。LADに対して右内胸動脈 (RITA) を用いる RITA-LAD でも LITA-LAD と同等の成績を示すとの報告もあるが<sup>561-563)</sup>、その他のグラフトで LITA を凌駕するものはなく、LITA-LAD は CABG におけるゴールドスタンダードといえる。

LITA を LAD 以外に使用した際の成績の報告は少ない<sup>561, 564)</sup>。LITA を用いた 1482 例の検討で、術後平均 79 ヶ月で LITA-LAD の開存率が 97.2% であったのに対し、LITA による左冠動脈回旋枝 (LCX) の開存率は 91.0% と低く、LCX への吻合は LITA 閉塞の危険因子であると報告されている<sup>561)</sup>。したがって、LITA を LCX など、LAD 以外へのグラフトとして用いる際は、単独ではなく RITA-LAD と併せて用いれば有用であると考えられている<sup>564)</sup>。

近年、LITA の採取法としての skeletonization は標準手法として推奨されている<sup>139)</sup>。連続 200 例の検討で、skeletonized LITA は、長さが 4 cm、流量が 30% 増加し、早期開存率も 99.6% ときわめて良好な成績が報告されている<sup>565)</sup>。さらに本法は、従来の有茎 (pedicle) 法で LITA を採取する方法と比較して縦隔炎の予防に有用であると報告されている<sup>566-569)</sup>。本法で最も懸念されるグラフト損傷や攣縮に関しても、従来の採取法と有意差がないとされ<sup>570)</sup>、特に超音波メス (harmonic scalpel) を用いた採取法の安全性は広く認識されている<sup>571, 572)</sup>。また、skeletonization 法で採取した LITA で LCX 領域にシーケンシャルバイパス (sequential bypass) を行うことにより有用性を高めることができるとの報告もある<sup>573, 574)</sup>。今後、動脈グラフトの多様化を考慮した場合、シーケンシャルバイパスグラフトの必要性は高まり、skeletonization 法による LITA 採取は安全性を担保しつつグラフト長を確保する意味できわめて有

用と思われる。

## 4.2

### 右内胸動脈

表 35 両側内胸動脈 (BITA), 右内胸動脈 (RITA) グラフトの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
術後遠隔期の死亡率とイベント発生率の低下を目的として BITA グラフトを用いる。	IIa	B
同所 RITA グラフトの吻合部位として左冠動脈領域を優先する。	IIa	B
BITA グラフト採取における、縦隔炎予防を目的とした skeletonization	IIa	B
RITA グラフトによる左冠動脈前下行枝 (LAD) のバイパス	IIb	B

LITA の使用例の好成績を受け、右内胸動脈 (RITA) も加えた両側内胸動脈 (BITA) の使用が普及し、中～長期成績の後ろ向き検討によれば、若年症例<sup>575-585)</sup>はもとより高齢症例<sup>586-589)</sup>においても死亡率とイベント発生率を低下させることが報告されている。また、片側 ITA に対する BITA 使用の生命予後に関する優位性は、術後 20 年以上にわたって上昇し続けることが示されている<sup>590)</sup>。

BITA を使用した場合、LITA-LAD がゴールドスタンダードであることは確立されているが、近年 RITA-LAD も LITA-LAD と比べて遜色がないと報告されている<sup>591, 592)</sup>。術後グラフト開存率について、RITA-LAD は LITA-LAD と同等<sup>554, 593, 594)</sup>、RITA を回旋枝に用いる場合についても LITA-LAD と同等<sup>593, 595-597)</sup>であることが、エビデンスとしてほぼ確立されているのに比し、RITA の右冠動脈への使用では、報告例は少ないものの、開存率は約 80% と低く、術後のイベント発生率も高いという報告がある<sup>561, 587, 598, 599)</sup>。BITA を使用する際に RITA を左冠動脈領域に使用するほうが、右冠動脈領域に使用するよりも生命予後がよいと報告されている<sup>575)</sup>。

動脈グラフトの多様化に伴い、RITA はフリーグラフトとしての使用が増加しており、大動脈中枢吻合部としては通常の上行大動脈<sup>561, 600)</sup>の他に、LITA<sup>601-606)</sup>との複合 (composite) グラフトとして用いられ、良好な開存率に加えてグラフト到達距離の拡大が報告されている。一方、BITA グラフトの構成の差異は生命予後に影響しない<sup>607)</sup>との報告もあり、BITA を同所 (in situ) で使用するか複合グラフトで使用するべきかについて、一定の見解はない。

BITA 使用時の術後合併症として縦隔炎を考慮する必要

があり、高リスク群は糖尿病 (特に肥満女性)<sup>310, 608-610)</sup>、閉塞性肺疾患合併例<sup>561, 593-606)</sup>であるが、ITA の skeletonization により縦隔炎のリスクが低下するという報告がある<sup>310, 569, 611-615)</sup>。ITA 採取の際、両側を skeletonization 法で採取した場合と片側を有茎で採取した場合とで術後の縦隔炎発生率に差がなかったと報告されている<sup>616)</sup>。

## 4.3

### 胃大網動脈

表 36 胃大網動脈 (GEA) グラフトの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
右 GEA グラフトによる右冠動脈領域のバイパス	IIa	B
右 GEA または大伏在静脈 (SV) グラフトによる、長期予後改善を目的とした右冠動脈領域のバイパス	IIa	B
右 GEA グラフトによる、右冠動脈の高度狭窄病変に対するバイパス	IIa	C
右 GEA グラフト採取における、攣縮の予防を目的とした skeletonization	IIb	C

CABG における第 3 の同所動脈グラフトとしての右の胃大網動脈 (GEA) は 1987 年に初めて報告された<sup>617, 618)</sup>。同所 GEA グラフトはどの領域にも吻合可能であるが、主要な標的冠動脈は右冠動脈 (RCA) である。標的冠動脈ごとの系統的な長期成績の報告はない。GEA グラフト使用の術後早期・長期成績は、GEA グラフト吻合部位の大多数が RCA 領域である報告から得られたものだが、術後早期開存率は 88～100% と良好な成績が報告されている<sup>578, 619-636)</sup>。3 年以上の長期開存率の検討は少なく、3 年で 91.1～96.0%<sup>629, 636)</sup>、5 年で 80.5～94.7%<sup>624, 627, 629)</sup>、10 年で 62.5～66.5%<sup>627, 634)</sup>と報告されている。

RCA 領域へのバイパスにおいて、RITA の 5 年開存率は 83%<sup>637)</sup>との報告がある一方、開存率は示されていないが、RITA と RCA 末梢分枝との吻合は避けるべきとの報告もあり<sup>638)</sup>、RITA と GEA の比較について見解は一致していない。橈骨動脈 (RA) グラフトは、5 年開存率が 73～83%<sup>637, 639, 640)</sup>と報告され、RA と GEA は同等の成績と考えられる。GEA は大伏在静脈 (SV) グラフトに 5 年開存率で勝ると報告されている<sup>624)</sup>。RCA に吻合した SV の 10 年開存率は 56% と報告されているが<sup>294)</sup>、10 年開存率を GEA と SV とで比較した報告では SV が若干勝っていた<sup>627)</sup>。また、GEA の選択には臨床上的優位性がなかったとの報告もある<sup>642, 643)</sup>。SV と GEA の長期成績比較についても見解は一

致していない。

冠動脈病変の狭窄度はGEAの開存に影響を与える。これは、GEAは腹部大動脈の第3分枝で、ITAに比べて血圧が10～15 mmHg低いいため、冠動脈の狭窄が中等度である場合には、グラフトからの血流と冠動脈からの血流の競合 (competitive flow) が起こりやすいためとされている。このとき、GEAのずり応力が低下し、一酸化窒素などの血管拡張因子放出が減少することによりグラフト不全をきたす可能性が指摘されている<sup>644, 645)</sup>。一方で、標的冠動脈の狭窄度が高度であれば血流競合が起こりにくく、良好なグラフト機能とスムーズな内腔が維持され、グラフト開存率が良好であると報告されている<sup>624, 636, 646)</sup>。

GEAはITAとは異なり収縮性に富み、攣縮を起こしやすいという欠点がある。超音波メスを用いた skeletonization 法によるGEA採取は、攣縮を軽減し、グラフトの長さをより長く確保でき、大きな血管径を有する部位の吻合を可能にする、安全な方法である<sup>647-649)</sup>。さらにGEAの動脈周囲神経叢を取り除くことにより攣縮を抑制でき、skel-tonization 法により血管周囲結合組織を除去することで除神経効果を期待できるとの報告がある<sup>650)</sup>。GEAを skeletonization 法で採取することにより、血流競合を回避してGEAの長期開存率の向上に寄与する可能性がある<sup>634-636, 651)</sup>。同所GEAについて、複合グラフトの血流源としての成績<sup>621, 652-655)</sup>やフリーグラフトとして使用した場合の開存性<sup>628, 656, 657)</sup>については、一致した見解には至っていない。

## 4.4

### 橈骨動脈

表 37 橈骨動脈 (RA) グラフトの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
左冠動脈前下行枝 (LAD) の高度狭窄病変に対するバイパスに、左内胸動脈 (LITA) の次のグラフトとして RA を用いる。	IIa	B
大動脈・冠動脈 (AC) に加えて RA の複合グラフトでの使用、およびシーケンシャルでの吻合	IIa	C
RA グラフト使用時の、攣縮予防を目的とした薬物治療	IIa	B

#### 4.4.1

#### RA グラフトの用途と利点

橈骨動脈 (RA) は多枝疾患の治療において、ITAの使用に次いで第2、第3の動脈グラフトとして使用されることが

多く、完全血行再建などの目的で選択される。大動脈・冠動脈 (AC) バイパスや、ITAとの複合で用いることが可能で、手術のバリエーションは広がる<sup>658, 659)</sup>。複合で用いた場合、オフポンプでの手術をより容易にし、大動脈に触らない (大動脈ノータッチ) バイパスが可能となる。大動脈ノータッチ法では脳梗塞の発生率が人工心肺を用いる CABG や大動脈を触る OPCAB と比較して有意に低いことがメタ解析により示されており、その他の心臓関連合併症も発生率が低い<sup>660)</sup>。ITA と異なり、採取が縦隔炎を惹起するなどの正中創への影響はない。

RA グラフトに対する理解が深まったことにより、最近では良好な成績が示され、場合によっては第2の動脈グラフトとして用いられることも多くなっている。特に留意すべき点は、遠隔期成績が標的病変の狭窄度に左右されうること、攣縮を予防するための使用前薬物投与が重要であることなどである。

#### 4.4.2

#### グラフト採取

RA は上腕から走行する腕頭動脈から分岐し (分岐したもう一方は尺骨動脈)、橈骨に沿って走行する。採取可能かどうかの判定では、手掌の虚血を防止できることが大切で、アレンテストやドブラ検査を行い、動脈の性状を確認し、また手掌での尺骨動脈との交通を確認する必要がある<sup>661-663)</sup>。皮膚切開は通常、肘から手首まで行う。採取時は外側前腕皮神経と橈骨神経浅枝に注意する必要がある。内視鏡的に RA を採取する方法については、切開して採取する方法と比べて開存率が同等で、術後創部痛や痺れ感などは抑制されたとの報告がある<sup>664-668)</sup>。

#### 4.4.3

#### 薬物治療

薬物治療には、①採取した RA への薬物投与、②術後の患者への薬物投与がある。RA は ITA と異なり、平滑筋が豊富で攣縮が起こりやすいため、RA 採取後はすみやかに血管拡張薬に浸す必要がある<sup>669-673)</sup>。よく用いられるのは、塩酸パルパベリン溶液、ミルリノン、またはベラパミルとニトログリセリンの混合液 (VG solution) であり、文献的には VG solution がより有用であるとの報告が多い<sup>669-673)</sup>。周術期の薬物治療は Ca 拮抗薬を静注で投与し、内服が可能となった時点から Ca 拮抗薬を長期内服することが多い<sup>674)</sup>。

#### 4.4.4

#### 使用方法と成績

過去の多くの RCT とメタ解析が示すように、RA グラフトの術後開存率は、短期では RA 特有の索状サイン (string sign) を呈する症例があるため SV とほぼ同等であるが、遠隔期では SV に比べて有意に開存率が高いことが示されて

いる<sup>675-683</sup>。string signとはRAグラフトの全長または長い距離にわたって狭くなるか、または局所的に攣縮が起こる状態で、最大7%の症例にみられたとの報告がある<sup>675</sup>。最近のRCTにおいてもRAは遠隔期ではSVよりはるかに開存率が高く、ITAとほぼ同等であることが示された<sup>684</sup>。ただし、RAを用いた吻合を長期に開存させるためには、標的となる冠動脈の中樞狭窄が90%以上である必要がある<sup>658, 659, 684</sup>。90%以下の中等度の狭窄であれば、血流競合となりやすく、長期開存率はSVとほぼ同等となる<sup>684</sup>。また、高齢者(75歳または78歳以上)ではRAの優位性が消失するとの報告もあり、年齢もグラフト選択の重要な要素である<sup>684, 685</sup>。

LITA-LADが基本術式であるとするれば、第2の動脈グラフトとしてRITAかRAが選択される。これら2つのグラフトの大規模比較研究は少ないが、開存率に関してはRITAのほうがやや優れるか、またはほぼ同等との報告が多い<sup>678, 686-688</sup>。ただし縦隔炎の影響が少ないRAの使用は高齢者や糖尿病患者においては有利である<sup>684, 689</sup>。BITAに加えてのRAの使用に関しては、手術リスクを増加させることなく、糖尿病や性別にかかわらず生命予後を改善するとの報告もあり、考慮すべき選択である<sup>690</sup>。

#### 4.4.5

#### グラフトデザイン

RAの利点は、複合グラフトで用いることができる点であり、これによりシーケンシャルでの吻合も可能となる。複合グラフトで用いるよりACバイパスで使用したほうが短期、長期の開存率が高いとの報告もあるが、同等との報告もある<sup>640, 691-695</sup>。シーケンシャルでの吻合は単独吻合より開存率が高いとの報告もあるが、ほぼ同等との報告もある<sup>696-698</sup>。すなわち、少なくとも流入路を大動脈にしてもITAにしてもそれほど差異はないと考えられる。また吻合数が増えても開存率に変わりはないという報告もあり、完全血行再建をめざす場合は有効なグラフト選択肢・デザイン選択肢となる<sup>658, 659, 695-697</sup>。

### 4.5

## 大伏在静脈

表 38 大伏在静脈 (SV) グラフトの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
創部合併症や感染の減少を目的とした内視鏡的 SV グラフト採取	IIa	A

#### 4.5.1

#### 採取法による違い

CABGにおいて大伏在静脈 (SV) は今日でも重要なグラフト材料である。SVの採取には切開して採取する方法と内視鏡的に採取する方法があり、最近では静脈周囲に脂肪組織を付けたまま採取する方法(ノータッチ大伏在静脈グラフト: no-touch SVG)も報告されている。

採取方法の違いがCABGの成績を左右する可能性があることが示唆された報告として、PREVENT IV試験のサブ解析がある<sup>699</sup>。内視鏡採取でのSVを用いることにより、切開採取法に比べてグラフト開存率が有意に低下し、その後の心筋梗塞発症率や遠隔期再血行再建率、そして遠隔期死亡率までもが上昇したと報告された。その後、この臨床試験に対しては、採取する外科医のレベルが一定ではなくバイアスも多いとの批判的な意見もあり、いくつかのRCTや多施設研究などが行われた<sup>700-703</sup>。最終的には内視鏡採取SVが切開採取と比べて臨床成績で劣っていないとの結論になった。しかし、内視鏡採取には明らかな習熟曲線があり<sup>704</sup>、慣れていない外科医では過度の牽引、電気メスによる熱傷害、枝の引き抜けなどが生じやすい。また内視鏡採取ではSVの血管内皮傷害が通常よりも強いとの報告<sup>705, 706</sup>もある。

一方、内視鏡採取の最大の利点は、患者の美容上の満足度と創部感染の軽減である。いくつかのRCT<sup>707-709</sup>で内視鏡的SV採取により採取部位の感染を軽減しようと報告されている。採取部位感染を生じると明らかに入院期間が延長することは多施設研究でも証明されており<sup>710</sup>、創部感染による入院延長により病院収益が大きく左右される米国ではSVグラフトを用いたCABGの70%以上で内視鏡採取が行われている<sup>155, 707, 709</sup>。2014年のESC/EACTSガイドライン<sup>139</sup>では内視鏡によるSV採取は創部感染を減少させるとの理由で、クラスIIaに分類されている。

現在のところ内視鏡によるSV採取は、このように創部トラブルの軽減の点でメリットがあるといえるが、長期の開存率などに関してはさらなる検討を要する。

#### 4.5.2

#### no-touch SVG

切開でのSVグラフト (SVG) 採取法の一つとして no-touch SVG (NT-SVG) が1990年代に提唱され始めた<sup>711</sup>。NT-SVGとは、SVを周囲の脂肪組織を付けた茎 (pedicle) として採取し、シリンジによる拡張も行わない採取方法である。

最近のRCTでは、NT-SVGの術後16年の開存率は83%と、通常採取法のSVよりも有意に高く、比較対象のLITAグラフトの16年開存率88%に匹敵すると報告された<sup>712</sup>。

NT-SVGの臨床成績はSAVE-RITA試験のサブ解析でも報告されており<sup>713</sup>、NT-SVGの早期開存率は100%、術後1年の開存率も97.4%と、通常採取のSVより有意に高かった。

NT-SVGではシリンジによる拡張を行わないため、血管内皮および静脈壁の破壊、過進展を生じないというメリットがある。通常SVは大動脈に吻合され、静脈が動脈圧に晒されることにより内皮細胞がある程度損失するが、SVをシリンジで過度に伸展することによりSV内の内皮細胞の欠落が有意に大きくなると報告されている<sup>714</sup>。NT-SVGの病理学的、生理学的利点が多く報告されており<sup>715-719</sup>、SV周囲のvasa vasorum（脈管のための脈管）の温存による静脈壁への血流維持がグラフトの長期開存率の向上に寄与する可能性もある<sup>720-723</sup>。

NT-SVGのデメリットとして、採取部位の治癒遅延が懸念されるが、皮膚のスキップ切開やドレーンの使用により、通常採取と比べて創部合併症の発生率に差がないとされている<sup>713</sup>。皮膚感覚異常に関しても、NT-SVG採取1年後では通常採取法と比べて差がないと報告されている<sup>724</sup>。現時点で、NT-SVGは長期開存に関してメリットがありそうであるが、特定の施設でのみ使用されており、エビデンスが十分とはいえない。

#### 4.5.3

##### 採取部位による違い

SVは大腿あるいは下腿からの採取が行われているが、開存率はどちらが優れているかについて明確な結論はない。しかし、一般的にSVは下腿部分のほうが大腿部分よりも細いが、SVの太さが開存率に関係するとの報告がある。20年以上にわたってSV遠隔期開存率を評価した検討では、手術時のSVが太いほど閉塞のリスクが高かったと報告されている<sup>725</sup>。またCASCADE試験のサブ解析<sup>726</sup>でも、術後1年のSV内膜肥厚の程度はSV径が太いほど有意に強いと報告されている。

これらを踏まえると、SV採取は細めのグラフトを採取できる下腿からが良いと推測される。

#### 4.5.4

##### 外ステント

最近、SV周囲に金属の外ステント（external stent）を留置することにより、開存率を向上させる試みがなされている<sup>727, 728</sup>。外ステント留置によるメリットとして、静脈の過拡張の予防、静脈内腔の壁不整の軽減、冠動脈とSVのサイズミスマッチの軽減などが挙げられ、術後1年の血管内エコー法（IVUS）によるグラフト内の内膜肥厚が外ステント留置により抑制されたとの報告もある<sup>729, 730</sup>。

外ステントのアイデアは50年以上前からあり<sup>731</sup>、近年になってCABGでSVに臨床応用され始めた。初期の臨床

成績はきわめて悪く、術後早期の開存率が0～34%と報告されていた<sup>732-734</sup>。その後、ステントの形状や材質の変更により開存率が向上しつつあるものの、まだ満足できる結果が得られているとはいえない。

## 5.

### び慢性狭窄病変

#### 5.1

##### 血行再建の意義とon-lay patch grafting

超高齢社会となり動脈硬化性疾患が増加している中で、冠動脈病変もより複雑化する傾向にある。その中には多枝病変、左冠動脈主幹部病変のみならず、末梢病変部がび慢性に狭窄している症例も含まれる。

び慢性狭窄病変は、病変部が長いステントをいくつも挿入する必要があったり、石灰化が強いためステント挿入が困難であったりするため、カテーテル治療では難渋することがある。Tsagalouら<sup>735</sup>は長い病変に対するステント治療で16.6%の症例に周術期心筋梗塞を認め、6ヵ月以内に19.6%の症例に再狭窄を認めたとしている。Sharpら<sup>736</sup>は617例の60 mm以上の長い病変に対しフルメタルジャケット法でステントを挿入したところ、平均38.9ヵ月の経過観察で心臓死3.6%、周術期心筋梗塞9.5%であったが、標的病変再血行再建（TLR）は23.4%と高率であった。また、Shiraiら<sup>737</sup>は病変が長ければ長いほどTLR率が高くなると報告している。以上のように、長い病変に対するステント治療では周術期心筋梗塞やTLRが問題となっている。特に左前下行枝（LAD）の長い病変に対するステント治療では多くの側枝を閉塞することが最大の問題となる。

一方、び慢性狭窄病変に対する外科的治療も難渋することが多い。血管性状が不良であるため通常の吻合法では不可能であったり、たとえ末梢に吻合が可能であっても側枝への血行再建が不完全となることがある。しかし、特にLADの不完全血行再建は患者の予後を大きく左右する因子とされている<sup>738</sup>ため、できるだけ良好な血流を確保する必要がある。

び慢性狭窄病変に対する手術術式としてon-lay patch grafting法があげられる<sup>739-741</sup>。これはび慢性に狭窄した病変部を長く切開し、同長に切開したグラフトで吻合する術式である。狭窄部の動脈硬化病変が吻合の外側に排除されることにより完成した血管内腔のほとんどがグラフトの正常内膜で覆われることとなる。また、側枝の内腔も直接確認できるため確実な血行再建が可能である。病変部内

膜の性状が特に悪い症例には内膜摘除術を追加で行う。内膜摘除術は1950年代から行われてきた術式であったが、当時の成績は不良であった<sup>742-744</sup>。しかし、術式の変更とともに近年その成績が向上してきたため、より複雑な病変に対して行われている。

## 5.2

### on-lay patch graftingの適応

LADのび慢性狭窄病変に対するon-lay patch graftingの最大の目的は、末梢側の血行再建のみでなく、広範囲に及ぶ狭窄病変により虚血に陥っている側枝への血行再建を行うことである。び慢性狭窄病変では、末梢側に通常のグラフトの吻合が可能であってもその中枢側に狭窄が存在するため、側枝（特にLADでは対角枝や中隔枝）に対する血流は十分にならない。このような症例では側枝を含めた長い血行再建が必要となる。すなわち本法は、広範囲の側枝への血行再建のため、できるだけ長くグラフトを吻合する必要がある症例に対して、行う術式である。

また、冠動脈末梢に病変が連続して存在する症例で、遠位部の病変より中枢側で吻合すると末梢側の狭窄を残す結果となる場合にも、on-lay patch graftingが必要である。末梢まで連続した石灰化病変のため通常の吻合が不可能な場合は、最終的に内膜摘除術を含めたon-lay patch graftingが必要となる。しかし、このような症例では前壁中隔の陳旧性心筋梗塞をきたしていることが多く、術前にLAD支配領域のバイアビリティを心筋シンチグラフィやMRI、心エコー法などで評価しておく必要がある。バイアビリティに乏しく、血行再建を行っても虚血の改善が見込めない症例では、本術式を行う意義が小さいからである。

## 5.3

### on-lay patch graftingの術式

#### 5.3.1

##### 対象と使用グラフト

基本的にはび慢性狭窄病変部を長く切開し、その切開長に合わせて吻合する方法である。

対象とする冠動脈はLADが多い。LADから分岐する血管（対角枝や中隔枝）は多数存在し、その灌流する領域が広いからである。LADの場合、再建に使用するグラフトは内胸動脈（ITA）を使用する。一般的にバイパスグラフトとしては静脈グラフトより動脈グラフトのほうが開存率が良好で、特にITAは10年後の開存率が90%を超え、最良のグラフトとされている<sup>552</sup>。LADに対してITAグラフトを使用することで生命予後も改善されるが、これはon-lay patch graftingでも同様と考えられる。ITAの採取は

skeletonization法で行ったほうが長くて太いグラフトが得られるため、広範囲の吻合には適している。

#### 5.3.2

##### on-lay patch grafting法

on-lay patch grafting法（図4）はび慢性病変部位の全長を切開し、動脈硬化内膜を摘出せずに血管を再建する方法である<sup>740</sup>。末梢側に切開を進め、正常内膜に近い部位に到達した時点で切開を終了する。グラフトを同じ長さで切開し、長い吻合を行う。8-0か7-0のポリプロピレンを数本継ぎ足しながら吻合を行う。側枝の入口部を直接確認しながら、閉塞しないよう注意して縫合する。切開、吻合する長さは2～10 cmとなる。

この術式で重要なのは動脈硬化病変を縫合ラインの外に排除することである。グラフト吻合による新しい内腔のほとんどは正常な内膜のみとなるため、長期開存を期待できる。

#### 5.3.3

##### 内膜摘除術

内膜摘除術で1950年代から行われてきた術式は、冠動脈切開部から内膜をけん引して引き抜く方法（クローズド法）であったが、開存率が悪く、現在行っている施設は少ない。一方、長い切開の後、直視下に内膜を剥離・摘出し同一長に切開したグラフトで再建する術式（オープン法）のほうが、開存性は高い。これは基本的にはon-lay patch grafting法と同様の概念であり<sup>740</sup>、再建された血管の内腔のほとんどはグラフトの正常内膜となる。

内膜摘除術はon-lay patch grafting法の延長線上にあり、内膜の性状がより悪い症例で行う術式である。摘除は末梢側まで行い（図5）、正常内膜に近いと思われる部位に到達した時点で切開を終了し、正常内膜部位で後壁内膜を固定する。摘除された面は外膜のみとなり、外膜面に残存した



図4 左前下行枝のび慢性狭窄部に左内胸動脈グラフトを長く吻合

断片を丁寧に洗浄し摘出する。

### 5.3.4 術後抗凝固療法

on-lay patch grafting 術後の抗凝固療法は重要である。特に内膜摘除を行った部分は血栓形成傾向が強く、早期血栓閉塞のリスクが大きいので、術後早期に抗凝固療法を開始する必要がある。術後出血が安定した時点でヘパリンの静脈内投与を開始し、経口が可能になれば抗血小板薬とワルファリンの内服に切り替える。

## 5.4 on-lay patch grafting の成績

on-lay patch grafting 法では早期血栓閉塞の影響が少ないため、開存率を含めた成績は良好である。BarraらはLADにITAを使用し、開存率は95%と報告している<sup>739)</sup>。Fukuiらも内膜摘除を伴わないon-lay patch grafting法で開存率98%と報告している<sup>740)</sup>。

一方、内膜摘除後の開存率は、使用するグラフト、施行した方法（クローズド法かオープン法か）、施行した血管部位などによりさまざまである。クローズド法とオープン法を比較した研究では、オープン法の遠隔期開存率は89%、クローズド法では81%と、オープン法が有意に良好であった<sup>745)</sup>。Schwannら<sup>746)</sup>は使用するグラフトで開存率が異なるかどうかを遠隔期の造影で比較し、動脈グラフト（ITAとRA）のほうが静脈グラフトより良好であったとしている。これは、一般的にCABGにおいて静脈グラフトより動脈グラフトのほうが開存率が良いことと同じ意味と判断できる。摘除部位に関してはほぼ差はないとする報告<sup>747)</sup>があるが、一定した見解はない。Erdilら<sup>748)</sup>はクローズド法で右冠動脈に施行し、遠隔期に全て開存していたと報告している。Nishigawaら<sup>749)</sup>はオープン法でLADにITAを吻合することで90%以上の開存率を得ている。



図5 内膜摘除術で摘出した冠動脈内膜

## 6. グラフト大動脈中枢吻合

表39 グラフト大動脈中枢吻合に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
オフポンプ冠動脈バイパス術（OPCAB）時の脳梗塞のリスク軽減のための大動脈ノータッチ法（サイドクランプ法より有用）	I	B
大動脈壁評価、大動脈中枢吻合の可否とその部位、遮断部位、送血部位の判断のための経大動脈壁心エコー法	IIa	B
中等度以上の大動脈硬化がある場合の、サイドクランプに代わる大動脈中枢吻合補助デバイスの使用	IIa	B
遊離内胸動脈（ITA）グラフトを用いる際、他グラフトをカフとする（有茎グラフトと同等）。	IIa	B
橈骨動脈（RA）グラフトの直接大動脈中枢吻合（ITAグラフトを流入路とするY/Iグラフトと開存性同等）	IIa	B

グラフト大動脈中枢吻合において考慮すべきは次の3点である。①大動脈操作に伴う動脈硬化片の遊離やガスの迷入による脳卒中の回避、②長期開存性の良好なグラフトデザインの中での、大動脈中枢吻合の適応と技術的側面、③大動脈・冠動脈（AC）吻合に用いた場合のグラフト種類の遠隔期開存性。

### 6.1 大動脈操作に伴う脳卒中の回避

#### 6.1.1 大動脈壁性状の評価

経大動脈壁心エコー法のルーチン施行は大動脈壁評価のために推奨される。大動脈中枢吻合の可否とその部位、遮断部位、送血部位の判断のために推奨される<sup>750-752)</sup>。

#### 6.1.2 オンポンプ冠動脈バイパス術（ONCAB）時

ONCABにおいて、1回のクロスクランプ中に大動脈中枢吻合まですべて終了するシングルクランプ法は、クロスクランプ解除後にあらためてサイドクランプをかけるダブルクランプ法に対し、理論的には大動脈操作が減るため脳梗塞のリスク軽減が期待される。しかし、シングルクラン

ブ法による脳梗塞リスク低減効果は明らかでない<sup>753)</sup>。

### 6.1.3

#### オフポンプ冠動脈バイパス術 (OPCAB) 時

サイドクランプ法を対照とした場合、大動脈ノータッチ法は脳梗塞発症リスクを軽減する<sup>754)</sup>。血管性状が良好な場合、吻合補助デバイス (Heart String, Enclose II) のサイドクランプ法に対する優位性は明らかでない (クラス IIb, レベル B)。経大動脈壁心エコー所見により中等度以上の大動脈硬化病変が認められる場合、吻合補助デバイスはサイドクランプより脳梗塞リスクを軽減する可能性がある<sup>752, 754-757)</sup>。

したがって、OPCABにおいてグラフトの大動脈中枢吻合は、ノータッチ法と比較して血流競合の回避または完全血行再建のためにより有用である場合に、脳梗塞発症リスクの上昇程度を評価検討したうえで、適応となる。

## 6.2

### 適応と方法

#### 6.2.1

##### SVグラフト

大動脈壁性状がきわめて悪い場合を除き、大動脈への吻合が望ましい (クラス I, レベル C)。端側吻合を行い、グラフトのねじれが起きないように、吻合部位と走行に注意を払う。

#### 6.2.2

##### RAグラフト

中枢吻合部位を有茎 ITA グラフトとした、Y または I 複合グラフトとしての使用と大動脈直接吻合との間で、長期開存性に差はなく、必要に応じて大動脈中枢吻合を行ってよい<sup>758)</sup>。SV グラフトと同様、端側吻合を行う。

#### 6.2.3

##### 遊離 ITA グラフト

ITA グラフトを遊離グラフトとして使用した場合、シーケンシャル吻合により多くの冠動脈の血行再建が可能となる (クラス IIb, レベル B)<sup>759, 760)</sup>。直接上行大動脈に吻合する場合、特に内胸動脈が細い日本人では技術的困難、吻合部狭窄の懸念がある。上行大動脈に吻合された SV グラフト、RA グラフトの吻合部直上に遊離 ITA を大動脈中枢吻合する piggyback 法、V グラフト法は有茎グラフトと比較して少なくとも同等の長期開存を期待できる<sup>759, 760)</sup>。有茎グラフトが標的血管に届かない、シーケンシャル吻合を要する、または末梢吻合部の太さに懸念があるなどの場合、ITA を遊離グラフトとして Y グラフトとする他に、piggyback、V グラフト法により AC グラフトとして使用できる。

### 6.2.4

#### その他のグラフト

遊離胃大網動脈 (GEA) を AC 吻合で用いることは可能である (クラス IIb, レベル C)<sup>761)</sup>。

## 6.3

### グラフト種と予後、遠隔期開存性

RA グラフトは ITA グラフトに次ぐ第 2 のグラフトとして使用された場合、SV グラフトよりも遠隔期開存性に優れ、心イベント発生率、再血行再建率の低減が期待される (クラス IIa, レベル B)<sup>684, 762, 763)</sup>。ただし、BITA グラフト使用下で第 3 の動脈グラフトとして使用した場合に SV グラフトより遠隔期成績がよいかどうかは明らかでない (クラス IIb, レベル C)<sup>764)</sup>。

SV グラフトと比較して AC 吻合遊離 ITA グラフトは開存性に優れる (クラス IIa, レベル B)<sup>759, 760, 763)</sup>。

直接 AC 吻合した遊離 RITA と RA グラフトは遠隔期心イベント回避率、開存性において同等である (クラス IIb, レベル B)。ただし、AC 吻合に限定せず第 2 の動脈グラフトとして用いた場合、遠隔期成績は RITA グラフトが優れる可能性があるが、早期合併症が増加する可能性がある (クラス IIb, レベル B)<sup>687, 763, 765-767)</sup>。

## 7.

### グラフトの使用法

表 40 グラフトの使用法に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
左冠動脈前下行枝 (LAD) への同所 (左) 内胸動脈 (ITA) グラフトの使用	I	B
上行大動脈高度石灰化例に対する同所動脈グラフト、もしくは複合グラフトを用いたオフポンプ手術 (OPCAB)	I	B
第 2 の動脈グラフト (橈骨動脈 RA もしくは右 (対側の) ITA) の使用	IIa	B
第 2 の動脈グラフトの左冠動脈領域への使用	IIa	C
胸骨創感染の危険因子のない例に対する両側内胸動脈 (BITA) グラフトの使用	IIa	B
70 歳未満の症例に対する BITA グラフトの使用	IIa	B

危険因子がなく長期予後が期待できる例に対する第3の動脈グラフトの使用	IIb	C
高度狭窄(90%以上)を有しrun-offの良好な右冠動脈、回旋枝領域へのskeletonized右胃大網動脈(GEA)グラフトの使用	IIb	C
適切な位置関係にある複数の高度狭窄枝(90%以上)に対する動脈グラフトを用いた連続バイパス	IIb	C

## 7.1

### 材料の選択

#### 7.1.1

##### 第1の動脈グラフト

左冠動脈前下行枝(LAD)へのバイパスには原則として内胸動脈(ITA)グラフトを用いる。長期開存率はきわめて良好で、大伏在静脈(SV)グラフトとの比較において心イベント回避率が高く、生命予後を改善する<sup>494)</sup>。原則としてこのITA-LADバイパスは同所(in situ)ITAを使用するのが適切である。

#### 7.1.2

##### 第2の動脈グラフト

1990年代までは、片側内胸動脈(SITA)をLADに吻合し、そのほかの対角枝、回旋枝(LCX)や右冠動脈(RCA)の標的枝に対しては、SVグラフトを使用することが標準的な選択であった。両側内胸動脈(BITA)の使用による胸骨創感染の増加などが動脈グラフトの使用を躊躇させる要因の一つであったが、橈骨動脈(RA)に対するCa拮抗薬による攣縮予防の確立や、skeletonization法によるITAや胃大網動脈(GEA)の採取による胸骨血流の維持・保護効果や径の拡大、到達距離の延長により、近年、第1の動脈グラフト(ITA-LAD)に次ぐ第2の動脈グラフトを使用した手術術式のエビデンスが蓄積されてきた。

#### a. 標的枝

第2の動脈グラフトとして右内胸動脈(RITA)、RA、GEAが候補となる。使用方法としては一般的に、左冠動脈(LCA)領域への使用を第一に考慮すべきとされる<sup>295, 575, 638, 768, 769)</sup>。Karangelisらのメタ解析でも第一にLCXを考慮すべきとされている<sup>771)</sup>。これは、動脈グラフトの開存率はRCA領域よりLCA領域で高く<sup>772)</sup>、生命予後への影響が大きいことなどによる。しかし、LAD以外の最大の枝に対するバイパスグラフトとしてRAとSVを比較したRAPCO試験で、回旋枝への使用は70%であった<sup>678)</sup>ことから、LCXへの使用を第一に考慮しながら、LADの次に重要な枝がRCA枝であると判断されるときには、RCA

への使用も妥当な例が少なくない。

#### b. グラフトの比較と選択

RAをSVと比較したRCTの結果を表41<sup>675-679, 682-684, 773-775)</sup>に示す。SVと同様の使用ができる動脈グラフトとしてRAが比較対象となっている。これらを臨床に適用する際には、単純にどちらのグラフトが優れているかだけでなく、どこに吻合され、どのように使用されたかを理解することにより、試験結果の解釈に違いがでてくる。多くのRCTでACバイパスとして使用され、標的はLCX領域が50~70%となっている。RAのグラフト開存率はSVよりおおむね良好で、SVでは自己冠動脈の狭窄度に影響されないのに対し、RAは狭窄度が90%未満であると、閉塞や機能的な閉塞(索状サイン string sign)のリスクが高まる<sup>675)</sup>。また、SVではグラフトの中腹に、RAでは大動脈との吻合部に、狭窄をきたしやすいことを念頭におく必要がある<sup>675)</sup>。

第2の動脈グラフトとして、RITAをRAと比較したRCTの結果を表42<sup>678, 681, 687, 776-781)</sup>に示す。一部の試験でRITAがRCAへ使用されている例も含まれているものの、LCA領域への使用を主体としたものが多い。結果として、RAとRITAとでグラフト開存率に差はなく、RITAには胸骨創感染のリスクがあり、心イベント回避率や生存率などの臨床的な成績ではRAが優位とする結果とRITAが優位とする結果の両方が報告されている。SVと比較するとRITAは、開存性とイベント回避に有効であり、RAとRITAは第2の動脈グラフトとして同等の重要な位置を占めている。

#### c. 両側内胸動脈(BITA)

本来、ITAは動脈硬化への耐性が強く、攣縮や血栓形成もまれである。同じ動脈グラフトでも、RAやGEAよりバイパスグラフトとして優れた血管であることから、BITAの使用による遠隔期成績の向上も期待しうる。しかしながら、2016年に報告されたART試験の結果では、術後5年間の総死亡、心イベント(死亡、心筋梗塞、脳梗塞)回避において、BITAの優位性は示されなかった<sup>689, 782)</sup>(表43)。この理由付けとして、ランダム化後のBITA群からSITA使用への術式変更例が14%あり、SITA群でもRAなどの複数の動脈グラフト使用が22%含まれており、これらが大きなバイアスになっていると考えられた。これらの背景としては、参加施設や参加術者の経験のバラツキが予後に多大な影響を及ぼすことが挙げられる。したがって、ある程度の経験を有する術者により適切に採取され使用されたBITAであれば、SITAと比較して優位性が保たれ、BITAグラフトは好ましいグラフトであると考えてよい。

ART試験のサブ解析によると、BITAの採取方法と胸骨創感染の関係については、non-skeletonized法のSITAに

表 41 橈骨動脈 (RA) グラフトと大伏在静脈 (SV) グラフトの比較

文献	著者・研究、報告年	比較	研究方法	例数	主な結果、所見	観察期間	グラフトの使用方法、標的など	流入路
11 12	RAPS 2004, 2012	SV対RA	RCT	561	RA：開存良い	7.7年	狭窄度>70%、径1.5mm以上のRCAまたはLCXで、どちらにRAとSVを使うかをランダム化	ACB
13	RSVP 2008	SV対RA	RCT	142	RA：開存良い	5年	側壁(主にLCX)に使用するグラフトをランダム化	ACB
14	RAPCO 2010 (Group 2)	SV対RA	RCT	225	開存率同等、MACE同等	5.5年	LAD以外で最大の標的へのグラフトをランダム化。LCX：RCA：DxはRAで70：25：5、SVで60：37：3	ACB
15	Goldman 2011	SV対RA	RCT	733	開存率同等	1年	LAD：LCX：RCAはSVで14：59：27、RAで14：55：31	ACB：SVで99%、RAで92%
16	Petrovic 2015	SV対RA	RCT	200	開存率、イベント発生率に差がない	8年	RA：LCXへ74%、Dxへ9%、RCAへ17%	ACB
17	Cao 2013	SV対RA	メタ解析	1708	RA：開存良い(中期まで)	4年以上		
18	Zhang 2014	SV対RA	メタ解析		RA：開存良い、再血行再建少ない	1～8年		
19	Gaudino 2018	SV対RA	メタ解析		RA：5年間の開存良い、心イベント少ない	60ヵ月		
20	Athanasiou 2011	SV対RA	メタ解析		RA：開存良い(中・長期)			
21	Benedetto 2010	SV対RA	メタ解析		開存率同等			

ACB: 大動脈・冠動脈バイパス, Dx: 対角枝, LAD: 左前下行枝, LCA: 左冠動脈, LCX: 左回旋枝, RCA: 右冠動脈

比べて、skeletonized法のBITA使用のリスクは同等で、non-skeletonizedのBITAではリスクが1.8倍であった<sup>616)</sup>。また、インスリン治療の糖尿病、女性、BMI高値は胸骨創感染の独立した危険因子であった<sup>616)</sup>。リスク回避の目的で、仮にskeletonized法のSITAの使用にとどめても、non-skeletonized SITAのリスクと有意差はなかった<sup>616)</sup>。さらに、胸骨創感染発生後の治療成績は、陰圧補助閉鎖治療や感染対策チームの成果により治療法が確立されたため、死亡率が数%～10%台に低下している<sup>783, 784)</sup>。したがって、年齢や合併疾患を考慮したうえでBITAの適用を適切に判断することが推奨される。

#### d. グラフト戦略の比較と選択

SITA + SVとSITA + 第2の動脈グラフトとの比較試験は比較的多く報告されている(表43)<sup>296, 590, 651, 690, 763, 785-797)</sup>。いずれも第2の動脈グラフト使用群の予後が良好との結果になっている。Schwannらの多施設共同研究では、RITA複数動脈(MAG)群とRAMAG群では予後に差はなく、どちらもSITA群より良好であった<sup>763)</sup>。また、全動脈グラ

フト(TAR)群はSITA + SV群より予後良好であったとしている<sup>794)</sup>。

PCIの成績向上も動脈グラフトの使用を後押ししている。SITA + SVによるCABGは、薬剤溶出性ステントによるPCIと比較して長期的優位性に乏しく<sup>798)</sup>、これからのCABGで第一に考慮する術式として、複数の動脈グラフトの使用が標準的であるべきといえる。

手術後の寿命を考慮して、年齢により動脈グラフトの使用を判断することもありうるが、たとえ80歳以上であっても、ITAとRAの複数動脈グラフト使用により、短期的・長期的メリットが得られるとする報告もある<sup>799)</sup>。

GEAも、第2の動脈グラフトとして考慮されうるが、GEAはRCAが主な標的となるグラフトであり、現状ではあくまで「第3の動脈グラフト」とされることが多い。

### 7.1.3 第3の動脈グラフト

第3の動脈グラフトが予後の改善に有効であるとの報告は、限定的ながら複数存在する。LCAにBITAを使用した

表 42 右内胸動脈 (RITA) グラフトと橈骨動脈 (RA) グラフトの比較

文献	著者・研究、報告年	比較	研究方法	例数	主な結果、所見	観察期間	グラフトの使用方法、標的など	流入路
14	RAPCO 2010 (Group 1)	RITA対RA	RCT	394	開存率同等, RA: 6年後の臨床経過良い	5.5年	LAD以外で最大の標的へのグラフトをランダム化. LCX: RCA: LAD は RA で 62: 35: 3, RITA で 69: 25: 6	ACB
22	Caputo 2003	RITA対RA	リスク調整比較	661	RA: イベント回避生存率高い	1.79年, 1.54年	LAD: LCX: RCAは RITA で 16: 31: 53, RAで 4: 58: 38	RITA: 同所 94%, ACB 6% RA: A C B 78%, 複合グラフト22%
23	Tranbaugh 2014	RITA対RA	傾向マッチング	1056	RA: 主要有害事象少ない, 開存率は RITA と同等, 高齢患者と COPD 合併例で生存率高い	9年, 8.5年	RA, RITA, LCXのいずれかのみ	ACB
24	Ruttmann 2011	RITA対RA	傾向マッチング	554	RITA: 心イベント回避率と生存率高い	57.7カ月	RA: LCXへ94% BITA: LCAへ97% SITA+RA: LCAへ94%	同所 RITA: LCX 5.8%, フリー RITA 18%
25	Raja 2015	第2 RITA 対RA	傾向マッチング	1020	RITA: 生存率高い, 再血行再建少ない	8.0年	同所 RITA: LCXへ61% Y: LCXへ90, RCAへ39 RA: LCXへ458, RCAへ283, Dxへ38	RITA Y: LCX へ 90, RCA へ 39 RA Y: LCX へ 96, RCA へ 23
26	Tranbaugh 2017	RITA対RA対SV	後ろ向きリスク調整 Cox解析	13,324	70歳未満でSVよりRA, RITAが良い 70歳以上で RA・RITA はSVと有意差なし	8.8年, 8.9年, 9.1年	RITA: LCXへ, RA: LCXへ	RITA: 同所またはフリー
27	Hu 2011	RITA対RA対SV	メタ解析		RA: RITAより心臓関連イベント少ないが生存率同等, SVより開存良く創感染少ない			
28	Hwang 2013	RITA対GEA	傾向マッチング	210	5年で開存率, 臨床アウトカム同等	中央値 80カ月		Y複合グラフト100%, フリーGEA 対フリーRITA
29	Benedotto 2015	RITA対RA対GEA対SV	メタ解析		RITAとRAはSVより開存良い, GEAはSVより開存悪い			

ACB: 大動脈・冠動脈バイパス, Dx: 対角枝, GEA: 胃大網動脈, LAD: 左前下行枝, LCA: 左冠動脈, LCX: 左回旋枝, RCA: 右冠動脈, SV: 大伏在静脈

うえでの, RCAへのグラフトの種類による予後への影響が検討されている. 特に10年前後の長期では, BITAに加えて第3の動脈グラフトにより予後の改善が認められるとしている<sup>651, 690, 790-793</sup>. 一方Luthraらは, 第3の動脈グラフト使用の8年までの成績は, RAなど動脈グラフトとSVで差がなかったとしている<sup>788</sup>. Hiroseらによれば, GEAとRAでは差はなかった<sup>789</sup>. 10年を超える超長期ともいべき研究でも統計学的な優位性が認められているため, 現時点では一部の症例または適切に選択された症例に対して有

効な術式といえる.

GEAは第3の動脈グラフトの筆頭候補である. Hwangらは, フリー RITAと同一の使用法で同等の開存と予後が得られ, グラフト素材としてのGEAの可能性に問題はないと結論している<sup>780</sup>. さらに, 同所 (in situ) での使用は, 独立した流入路となり大動脈の手術操作を回避できることが大きなメリットである. 一方で同所グラフトとしての使用では, 解剖学的な理由によりグラフト内圧が内胸動脈より10%, 大動脈より20%ほど低いとされ<sup>800</sup>, とくに中

表 43 両側内胸動脈 (BITA) グラフトと片側内胸動脈 (SITA) グラフトの比較, および第 2 のグラフト間の比較

文献	著者・研究, 報告年	比較	研究方法	例数	主な結果, 所見	観察期間	グラフトの使用方法, 標的など	流入路
30	ART 2016	BITA対SITA	RCT	3102	5年イベント回避生存率は同等	10年	BITAは左側へ, ITAはRCA以外へ	BITA複合グラフトを含む
34	Iribarne 2017	BITA対SITA	傾向マッチング	2779	BITA:再血行再建少ない	13.2年		
35	Lytle 2004 ATS	BITA対SITA	傾向マッチング	2304	BITA:長期生存率高い	16.2年		
36	Lytle 1999 JTCVS	BITA対SITA	後ろ向き	10,124	BITA:長期手術回避生存率高い	10年	LAD+LCXへ61%, LAD+RCAへ23%	1同所1フリーITAが12%, 2同所ITAが87%
37	Rubino 2018	BITA対SITA (70歳以上)	傾向マッチング	1608	BITA:緊急例ではSWI多い	早期		
38	DeSimone 2018	BITA対SITA	傾向マッチング	2594	BITA:生存率高い	長期		
39	Luthra 2018	BITA+SV対BITA+動脈 (ITAまたはRA)	傾向マッチング	334	8年までSVと動脈で有意差なし	85ヵ月, 51ヵ月	RAがほとんど, RITAの8.3%はRCAへ	
40	Gaudino 2018	3動脈グラフト対2動脈グラフト	メタ解析, 傾向マッチング		3動脈グラフト:生存率高い			
41	Hirose 2002	BITA+RA対BITA+GEA	後ろ向き	96対123	RAとGEAで開存率, 臨床アウトカム同等	2.3年	吻合数:GEAの92%とRAの48%がRCAへ	同所GEA, RA, ACBまたは複合グラフト
42	Di Mauro 2009	BITA SV対BITA RA対BITA GEA	後ろ向き	1015	RCA狭窄度<80%, SVはGEAに勝る	97ヵ月	GEAとRAはRCAへ, BITAはLCAへ	同所GEA
43	Pevni 2005	BITA SV対BITA Y対BITA GEA	後ろ向き	619	RITA, SV, GEAで臨床結果は同等	67ヵ月	SV・GEA・RITAはRCAへ, BITAはLCAへ	RITA:Yの複合, 同所GEA, SV:ACB
44	Grau 2015	BITA SV対BITA RA	傾向マッチング	366	全体としては有意差はないが, 10年後以降ではRAで生存率高い	10年~	RAをRCAへ48%, SVをRCAへ54%, 標的は混在	
45	Gillineur 2012	BITA SV対BITA GEA	後ろ向き, 傾向マッチング	297	GEA:生存率高い	16.1年	GEAはRCAへ, SVGはRCAへ	
46	Suzuki 2011	BITA+SV対BITA+GEA skel-etonized	傾向マッチング	170	GEA:生存率と心イベント回避率高い	5.1年	同所GEAはRCA±後側壁枝へ, SVはRCA±LCXへ, BITAはLCAへ	同所GEA:ACB, SV
47	Schwann 2015	RA-MAG対RITA-MAG対SAG	多施設, 傾向マッチング	1653	SAG:RITA-MAGおよびRA-MAGより予後不良, SWIはRITA-MAGで多い	3~189ヵ月		フリーRITA 68%, 全ACB 32%, 同所RITA・RAは主にACB
48	Buxton 2014	TAR対SITA-SV	傾向マッチング	768	TAR:SITA-SVより予後良好	10.0年	RITAの標的LAD:LCX:Dx:RCAは22:34:12:36, TARの36%でBITA	RITAの49%はフリー, RA:主にACBで複合を含む

表 43 (続き)

文献	著者・研究、報告年	比較	研究方法	例数	主な結果、所見	観察期間	グラフトの使用方法、標的など	流入路
49	Tatoulis 2015	TAR対SITA-SV	多施設、傾向マッチング	12,464	TAR: 非TARより早期死亡少なく、遠隔期生存率高い	4.5年	BITAの19%はRITAで大部分はLCXへ、RAはRCAへ	Yが18%
50	Glineur 2016	同所BITA対Y	RCT	304	Y: 心血管・脳血管イベント、MI+PCI、MI+PCI+脳卒中の発生率低い	3.4±2.1年	Yまたは同所ITAをLCXへ(YのほうがITAでの吻合数多い)、残りはSVまたはGEA	ACBなし
51	Gatti 2018	同所BITA対BITA-Y	傾向マッチング	80	生存率・ストレス試験成績・開存性いずれも同等	5.9年	Yまたは同所ITAをLCXへ	ACBなし

ACB: 大動脈・冠動脈バイパス, Dx: 対角枝, GEA: 胃大網動脈, LAD: 左前下行枝, LCA: 左冠動脈, LCX: 左回旋枝, MAG: 多数の動脈グラフト, MI: 心筋梗塞, RA: 橈骨動脈, RCA: 右冠動脈, RITA: 右内胸動脈, SAG: 1動脈グラフト, SV: 大伏在動脈, SWI: 胸骨創感染, TAR: 全動脈再建血行再建

等度狭窄の標的冠動脈への使用に際しては、グラフトの血流と開存性について懸念が生じうるため、標的冠動脈を適切に選択する必要がある。Glineurらは、SVとGEAを比較したRCTの結果から、自己冠動脈枝の狭窄度が80%以下の場合にはSVより機能的開存率が有意に劣ると報告した<sup>801)</sup>。Sumaらは狭窄度90%以上がGEAの適応であるとし<sup>634)</sup>、また、狭窄度80%以上との意見や<sup>801,802)</sup>、狭窄部位が#3までのRCA近位部で灌流域が十分にある場合が良い適応であるとするもの<sup>803)</sup>、狭窄部の最小内腔径が1.1mm以上には不適であるとするもの<sup>804)</sup>など、さまざまな条件での適応の選択が報告されている。

GEAは中等度狭窄などに起因するグラフト流量不足により機能的閉塞が起りやすいことなどから、推定される予後、狭窄度と灌流域などからグラフト開存性と効果を予測し、一定の条件を満たす症例に限定するほうがよい。

#### 7.1.4 静脈グラフト

静脈グラフトは通常は中枢側を上行大動脈に吻合して使用するが、グラフト内腔圧が十分で血流が豊富であることが長所である。一方で、上行大動脈の手術操作は脳梗塞の危険因子となるほか、動脈グラフトに比べて血管内皮機能が低く、血栓形成や過形成による比較的早期の閉塞や、静脈壁の硬化による遠隔期の閉塞も起きやすく、開存率も一般に動脈グラフトより低いと考えられている。こういったことを総合すると、全動脈グラフトと比較して、SVを使用すること自体が危険因子であるとの解釈もありうる<sup>805)</sup>。

動脈グラフトと異なり、静脈グラフトは自己冠動脈病変枝の狭窄度の影響を受けにくいいため、動脈グラフトでは血流競合のリスクが高いとされる中等度狭窄のRCAは静脈グラフトの最も良い適応である<sup>801,806)</sup>。また、ITAでは十分

なバイパス血流が得られない、心筋梗塞急性期など血管抵抗が上昇している状態も、適応と考えられる。

## 7.2 グラフト形態の最適化

前述のART試験での5年の経過観察においてBITAとSITAで差がなかったことの考察の中で、静脈グラフトの閉塞やそれに伴う心筋梗塞などが多くないことのほかに、外科医の習熟度に関連して、動脈グラフトの使用法や形態が一律でなく、これがバイアスとなっている可能性に触れている<sup>689)</sup>。また、グラフト血流の評価からも、グラフトの形態が冠動脈への血流分布に影響し、ときに閉塞の原因となりうる<sup>807)</sup>。すなわち、選択したグラフト材料を、どのような形態に配置しどのように吻合するかが、グラフトの開存と予後に影響する。

### 7.2.1 シーケンシャル・グラフティング

糖尿病や慢性腎臓病(CKD)などに伴う冠動脈のび慢性の狭小化や、特に本邦ではカテーテル治療の影響などにより、1つの冠動脈枝領域でも複数の枝への吻合を要する場面がある。また、OPCABでは心臓の形態が維持されるため、吻合の角度やグラフトの経路などの調整が容易である。動脈グラフトには限りがあり、いずれも採取に伴う合併症の懸念もあるため、最大限に活かすことが求められる。DionらはITAによるシーケンシャル吻合の平均約10年の経過観察で、良好な開存と再血行再建が少ないことを報告し<sup>808)</sup>、ITAの恩恵を複数の枝に提供できることを報告している。シーケンシャル吻合は1本のグラフトで複数の吻合を可能とし、現在の冠動脈手術には欠かせない技法であるが、技術的に熟練を要するだけでなく、吻合手技が適切で

あっても生じる、シーケンシャル吻合ならではのグラフト障害がある。

グラフトの全長にわたる開存のためには、グラフト末梢端で吻合されている標的冠動脈まで、十分な順行性の血流を確保する必要がある。グラフト自体の抵抗を最小限とするために、グラフトをできるだけ最短の経路となるように吻合位置と角度を調整するが、ダイヤモンド吻合を適切に使用することにより、最終的にグラフト末梢端の吻合までの開存が得られやすくなる<sup>573)</sup>。また、同所ITAもしくは同所ITAを流入路とするシーケンシャル吻合では、グラフトの末梢端で吻合される標的冠動脈の狭窄度が中等度であると、順行性の血流が得られる確率が下がるため、狭窄度がおおむね90%以上の枝をグラフト末梢端の標的冠動脈枝とすることが望ましい<sup>659, 809)</sup>。適切な狭窄度の枝がない例では、別のグラフト形態も考慮するべきである。流入路を上行大動脈とするグラフトでは、血流予備能が豊富で内腔圧が高く、特に静脈グラフトは狭窄度の影響を受けにくい。そのため、標的枝の狭窄度が中等度であっても問題なく適用することができる。

### 7.2.2

#### 複合グラフト (同所動脈グラフトとフリーグラフトの組合せ)

上行大動脈の石灰化が著明な症例では大動脈への手術操作を避けるべきである。多枝バイパスの適応であれば、より完全な血行再建と脳合併症回避の両立を目指すうえで、複合グラフトは有用な選択肢となりうる。一方で、シーケンシャル吻合と同様に、単一のグラフトから複数の冠動脈枝すべてに順行性の血流を確保するためには、適切な症例および標的冠動脈枝の選択が重要である。

特に、Y型(もしくはT型)と呼ばれる側枝をもつ複合グラフトでは、吻合された複数の標的枝の狭窄度などが複雑に関係しているが、複合グラフト両端への順行性の血流のためには、それぞれ高度な狭窄を有する枝と吻合することが必要であり、特にITA-LADバイパスの血流や開存性を阻害しないことが必須の要件となる<sup>810)</sup>。

これまでにグラフト形態について検討したRCTは多くない。Glineurらは、BITAをともに同所グラフトとして使用するグラフト形態と、RITAをフリーグラフトとしてLITAの中腹に側枝としてY型複合グラフトを作製し、LCA領域に吻合するグラフト形態とを比較した結果、複合グラフトではシーケンシャル吻合が容易で、より多くの枝にITAでのバイパスが可能となり、そのため心イベント回避に有効であったと報告している<sup>796)</sup>。MagruderらはBITAを使用したCABGの成績の比較で、グラフトの形態は予後に影響しなかったと報告しているが<sup>607)</sup>、この研究は、個々の

症例に対して術者の判断で最善の形態を選択した結果を比較し、差がなかったというものだが、どのように最適化したかは明らかとなっていない。

今後はグラフトの使用方法の中でも、グラフトの選択だけでなく、個々の症例の特徴に合わせてどのようなルールでグラフト形態を最適化するかといった議論が深まることが期待される。

## 8.

### オンポンプ手術とオフポンプ手術

表 44 オフポンプ冠動脈バイパス術 (OPCAB) の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
経験豊富な術者、施設において施行する。	I	B
高リスク例に対して行う。	I	B
大動脈ノータッチ法で行う。	I	B

### 8.1

#### RCTでの手術成績

現在までに多くのRCTによりオフポンプ手術 (OPCAB) とオンポンプ手術 (ONCAB) が比較されている。

ROOBY試験<sup>811)</sup>は初めての大規模多施設試験で、死亡、心筋梗塞、再血行再建の複合エンドポイントは30日では差がなかったが、1年ではOPCAB群で高かった。計画していたグラフト本数より実際の本数が少なかった症例はOPCAB群で多く、また1年後のグラフト開存率はOPCAB群で有意に低かった。そして5年でも死亡率はOPCAB群で有意に高かった<sup>812)</sup>。この試験への批判としては、OPCABの術者に経験が少ない外科医が含まれていたこと、比較的若い男性患者がエントリーされていたことが挙げられる。CORONARY試験<sup>813)</sup>はOPCAB経験豊富な外科医が術者として選ばれたが、OPCAB群とONCAB群とで主要エンドポイント(死亡、心筋梗塞、脳梗塞の複合)は30日、1年、5年のいずれでも同等であった。30日での再血行再建はOPCAB群で多い傾向にあったが、5年では差がなかった<sup>814)</sup>。GOPCAB試験は75歳以上の患者を対象にしたOPCAB経験豊富な外科医による試験であるが、30日、12ヵ月で死亡、脳梗塞、心筋梗塞の複合エンドポ

イントは OPCAB と ONCAB で差を認めなかった<sup>815)</sup>。SMART 試験<sup>816)</sup> は1人の経験豊富な OPCAB 外科医が行った RCT で、OPCAB 群と ONCAB 群とで1年後の生存率とグラフト開存率に差がなかった。遠隔期平均7.5年でもグラフト開存率に差はなかった。生存率に関しては3年から5年で OPCAB 群で高くなるが、7年に向けてやや差が小さくなるという結果であった<sup>817)</sup>。

本邦からも経験豊富な外科医の参加による RCT (JOCRI 試験<sup>818)</sup>) が施行され、早期成績が検討された。それによると手術死亡、術後合併症に差は認められなかった。グラフト開存率についても差がなかった。

これらの前向き試験の結果から、経験豊富な外科医によって施行された OPCAB の成績は、術後5年前後まででは ONCAB のそれと同等であるといえる。

## 8.2

### OPCAB の volume-outcome relationship

Benedetto ら<sup>819)</sup> は米国のデータベース Nationwide Inpatient Sample を用いて、外科医の年間症例数あるいは施設の年間症例数が手術成績にどう影響するかを、OPCAB と ONCAB とで比較した。2枝以上の CABG 患者において、年間29例未満の施設、年間19例未満の外科医による OPCAB は、ONCAB に比較して手術死亡率が高かった。逆に年間164例以上行っている施設、年間64例以上を行っている術者では、OPCAB で手術死亡率がより低いことを示した。

## 8.3

### OPCAB の優位性

#### 8.3.1 高リスク群での成績

Puskas らの報告では<sup>820)</sup>、STS スコアでの予測死亡率が2.5%以上であれば、OPCAB の実際の死亡率は予測死亡率を下回り、予測死亡率が高いほどこの傾向は顕著であった。STS データベースを用いた大規模レジストリーでも同様のことが証明され<sup>821)</sup>、また最近の RCT のメタ解析で<sup>822)</sup>、OPCAB での手術死亡、心筋梗塞、脳梗塞の発生率は、リスクプロファイルが高くなるほど著明に低下することが示された。

#### 8.3.2

#### 大動脈ノータッチの影響

大動脈中枢吻合法別の OPCAB、ONCAB を比較したメタ解析<sup>660)</sup>によると、大動脈ノータッチ OPCAB が脳梗塞、総死亡、腎不全、出血、心房細動、ICU 滞在を減少させる

のに最も効果的であった。本邦の心臓血管外科データベースを用いた検討では<sup>757)</sup>、OPCAB における吻合デバイス使用とサイドクランプ施行とが比較され、早期成績には差を認めなかったが、サイドクランプ群で一過性の神経学的異常が多かった。

#### 8.3.3

#### 腎機能への影響

STS データベースを使用した傾向スコアマッチング分析では、術前腎機能低下例では OPCAB で術後院内死亡や血液透析施行の発生率が低下した<sup>823)</sup>。この傾向は術前腎機能がより大きく低下している例でより顕著であった。本邦の心臓血管外科データベースを用いた検討でも、eGFR (糸球体濾過量) が30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>を下回る症例では新規の血液透析への移行が OPCAB 群で有意に少なかった<sup>824)</sup>。

## 8.4

### 脳梗塞の発症

RCT のメタ解析では OPCAB は脳梗塞の発症率を低下させた<sup>825)</sup>。

## 9.

### 術中グラフト評価

#### 9.1

#### 術中蛍光イメージング

表 45 術中蛍光イメージング (IFI) の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
インドシアニングリーン (ICG) を用いた IFI による CABG 術中のグラフト開存性評価	IIa	B

#### 9.1.1

#### 準定量的造影法としての利点

近赤外線照射装置と併用して用いられるインドシアニンググリーン (ICG) は、1955年に Kodak 研究所によって開発され、1956年から臨床で使用されている。さまざまな外科領域で ICG を用いた造影による手術の論文が報告された<sup>826)</sup>。

心臓血管外科においては2002年に、ICG を用いた術中蛍光イメージング (IFI) が初めて報告されている<sup>827)</sup>。その後 Taggart, Reuchebuch, Takahashi, Balacumaraswami らが次々と IFI によるグラフト評価について報告してい

る<sup>828-831</sup>。2005年には米国FDAがICGを用いた冠動脈造影を認可している。それ以前は、CABG術中のグラフト評価法としてはトランジットタイム血流計(TTFM)による定量評価法しかなかったが、IFIを用いることにより、手術中に開胸したままの状態バイパスグラフトと自己の冠動脈の血流状態をリアルタイムで動画にて観察できるようになった(図6)。

CABGにおいて、吻合グラフトの技術的なエラーを術中に確実に確認することは、術後の成績向上につながる。現在実施されている術中グラフト評価法の中で、IFIは最も感度が高く、CABGの評価デバイスとしてふさわしい<sup>826</sup>。グラフトへのカテーテルの挿入も不要で、ヨード造影剤も用いないため腎機能に影響せず、X線被曝もないことから、低侵襲の術中グラフト評価法である<sup>832-834</sup>。

本邦のCABG施行例の60%以上で行われているオフポンプ手術(OPCAB)は<sup>835</sup>、高度な技術を必要とし、グラフト開存率が低下する恐れがある。このため、TTFM血流計に加え、なんらかの映像によるグラフト評価法を加えることにより、質の高い結果を得ることができる。2011年のACCF/AHAガイドライン<sup>836</sup>でも、IFIはICGの蛍光を利用してCABGの際の吻合グラフトの性状を画像化することにより「準定量的」にグラフトの開存評価を行うことができる評価法であるとされている。

### 9.1.2 臨床成績

2009年に米国の公的医療保険センター(CMS)が、ICG

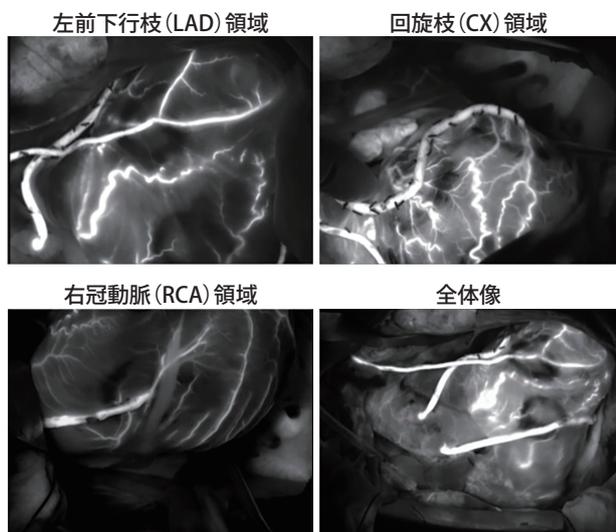


図6 ICGを用いた術中蛍光イメージング  
LAD, RCA, CXの各領域のグラフトイメージと全体像を鮮明に撮影できる。

を用いた術中蛍光血管造影(IFVA)を行った群は、行わなかった群よりも在院日数が平均1日短く医療費も少ないことを明らかにし、非冠動脈と冠動脈に対するICGを用いたIFI(IFVA)を保険適用とした<sup>837</sup>。また、英国国立医療技術評価機構(NICE)の2004年のガイドラインでは、CABGにおけるIFIは安全かつ有効なグラフト評価方法であるとされている<sup>838</sup>。

Balacumaraswamiら<sup>839</sup>は、266本のCABGの吻合グラフトのうち、3%(8本)が血流不全であることをIFIで認め、再吻合を行った。TTFMでは10例の患者(グラフト10本)で血流不全が示唆されたが、IFIで明らかな血流を確認したため再吻合は行わなかった。グラフト開存性の評価の正確さにおいてIFIはTTFMよりも優れているとしている。Wasedaら<sup>840</sup>は、CABGを施行された137例(グラフト507本)を対象に、IFIとTTFM、術後冠動脈造影を比較した。IFIにて6例でグラフトの吻合不良が示唆されたが、TTFMでは確認されなかった。一方、21本のグラフトで、IFIでは良好とされたが、TTFMでは要再吻合が示唆された。IFIは吻合グラフトの開存を術中に評価できる有用な方法であり、初期の技術的なエラーによるグラフト不良を回避できるとしている。Desaiらは106例を対象としたRCTで、IFIとTTFMの両方を行い、術後冠動脈造影と比較した<sup>841</sup>。その結果、IFIはTTFMより感度で有意に優れ(P=0.023)、グラフト不全診断の正確性において優れているとした。

## 9.2 トランジットタイム血流計

CABG術中のグラフト評価は、CABGの質の向上、維持のために重要であることが、多くの論文で報告されている。術中評価法として冠動脈造影、ICGによるIFIや超音波画像などの形態評価法と、グラフト流量を測定する量的評価法とがある。冠動脈造影は侵襲的で時間も要するので、術中評価としては不向きである。IFIは比較的容易に行える検査で、有用との報告があるが、現状ではまだ普及していない<sup>826</sup>。超音波画像は心表面用プローブがあれば可能だが、評価範囲が狭く、2次元画像による評価が難しいこともある<sup>842</sup>。それに比べてトランジットタイム血流計(TTFM)は簡便で再現性のある検査法であり、もっとも普及している術中グラフト評価法である<sup>843</sup>。評価項目は平均グラフト流量、拍動指数(PI)、拡張期フィリング指数(DFI)が多く用いられ、心電図同期によりPIやDFIが自動計測される。これら3つの指標から、グラフト、吻合に問題がないか、再吻合すべきかを術中に評価する。

### 9.2.1 平均グラフト流量

冠動脈血流は他の臓器血流と異なり、拡張期に優位に流れるため、グラフト血流も問題がない場合は拡張期の血流が確認できる。しかし、グラフト血流量の絶対量が少ない場合や拡張期血流が十分確認できない場合は、血流競合、攣縮や解離などのグラフト不全、吻合部狭窄などの吻合不全を疑う必要がある。

OPCABにおいては、冠動脈の再建が1本ずつ終わるたびにTTFMによる評価を行うことができる。吻合に際して標的血管吻合予定部位の中樞と末梢に血流遮断用の把持糸を掛けておくと、吻合後に標的血管の、①遮断なしの状態のグラフト血流量、②中樞側を遮断したときのグラフト血流量、③末梢側を遮断したときのグラフト血流量を測定することにより、吻合部の中樞端と末梢端に狭窄や閉塞などの問題がないか、また、標的冠動脈血流とグラフト血流が競合 (competitive flow) していないか、などを評価できる (表46)。

ONCABでは、すべての吻合が終わって、心収縮力が回復し収縮期血圧が認められる状態となってから、正確なグラフト血流を評価することが可能となる。

### 9.2.2 拍動指数と拡張期フィリング指数

拍動指数PIは「 $PI = (\text{最大流量} - \text{最小流量}) / \text{平均血流量}$ 」で算出される。PIによりフローパターンと抵抗性が表現されるため、高値がでた場合はグラフト血流に関して高い抵抗性があると考えられ、標的冠動脈の狭窄の残存、グ

ラフトの攣縮や狭窄などのトラブル、末梢側吻合端のトラブルを考える。

拡張期フィリング指数DFIは「 $DFI = 100 \times \text{拡張期流量} / (\text{拡張期流量} + \text{収縮期流量})$ 」で計算される (単位は%)。心電図でR波のピークからT波のピークまでを収縮期として、収縮期流量と拡張期流量を計測する。DFIはグラフト血流量に対する拡張期流量の割合を表現するため、高値ほど拡張期流量が多く、冠動脈血流としての妥当性が高いと考えられる。

### 9.2.3 再吻合の基準

TTFMによるグラフト不全の判断基準は、術後造影結果と照らし合わせた検討により、急性期グラフト不全の可能性が高くなるカットオフ値として、平均グラフト血流量に関しては15 mL/min、20 mL/min、動脈グラフトでは11.5 mL/min、左冠動脈系は15 mL/min、右冠動脈系は20 mL/minなどが提案されている<sup>843-846)</sup>。PIにおいては5未満、DFIは50%が目安という報告が多い。一般的にグラフト血流量で20 mL/min以上、PIで5未満がカットオフ値として推奨される。

測定値がこのカットオフ値から逸脱する場合、TTFMの異常が、グラフトの問題なのか、吻合の問題なのか、それとも標的冠動脈の病変なのかを検討して、再吻合の必要性の有無を考慮すべきである。TTFMによる量的評価とともに、形態評価が可能なモダリティとの併用が、グラフト評価の精度を高め、CABGの質の維持には効果的である<sup>847)</sup>。

表46 トランジットタイム血流計 (TTFM) におけるグラフト血流量、拍動指数とその評価

	現象	検討事項
平均グラフト流量 (Qm)	20 mL/min 以上	問題ない可能性が高いが、PIが高い場合は吻合部に問題がある可能性
	20 mL/min 未満	グラフト、吻合部、標的冠動脈に何らかの問題がある可能性を考慮
標的冠動脈中樞側遮断	Qm維持 + 拡張期血流良好	血流競合、吻合部中樞端の狭窄
	Qm低下 + 拡張期血流低下	末梢側冠動脈に異常、吻合部末梢端の狭窄、吻合部末梢灌流域が小さい
	Qm増加	血流競合、吻合部末梢に問題なし
標的冠動脈末梢側遮断	Qm低下	吻合部末梢に問題なし、血流競合、吻合中樞端の狭窄
拍動指数 (PI)	5未満	グラフト血流の抵抗性が低い
	5以上	吻合部狭窄、吻合部末梢側の狭窄残

## 10.

## 手術成績の登録

冠動脈血行再建の手術成績登録は海外では古くから欧米を中心に普及していた。

本邦では全国規模のデータベース構築が遅れたため、当初は施設別に登録を行い、海外のリスク計算式の妥当性を検討するのみであった<sup>848)</sup>。全国的には日本胸部外科学会がアンケート形式で全国の90%以上の施設から手術症例と手術死亡例を収集し、全国統一のデータとして毎年報告してきた<sup>458)</sup>。この報告は1986年から行われ、本邦の心臓血管外科手術の統計としてきわめて重要な意味をもつ。一方で、術前情報を持ち合わせていないため、症例の重症度が考慮されない粗死亡率が得られるのみである。CABGの登録数は2003年頃をピークとして、ここ数年は減少傾向にある。

日本冠動脈外科学会は2002年から、冠動脈手術に特化してより詳細な全国アンケート調査を行い、冠動脈外科手術を施行している約300の施設からの回答をまとめており、回収率は約6割である。その結果は同学会のウェブサイト<sup>849)</sup>で公開されている。全例登録には至っていないが、本邦の冠動脈手術に関する詳細を知るうえで貴重な情報といえる。2017年の調査によると、OPCABの割合は64%、死亡率は単独CABGで1.52%、初回の待機的CABGで0.81%、人工心肺への移行(conversion)を除いた初回の

待機的OPCABでは0.61%であった<sup>849)</sup>。

欧米での全国規模のデータベースの存在に加えて、心臓外科領域での医療事故が社会問題となったことも背景となり、本邦でも心臓血管外科領域における術前重症度を加味した全国データベース設立の気運が高まった。そして2000年に日本心臓血管外科手術データベース(JCVSD)がスタートし、CABG手術成績登録も開始された。参加施設は当初5施設であったが、その後徐々に増加していった。

日米の国家規模のデータベースからはその膨大な情報を基に年次報告も行われている。2018年の米国STSの報告によると、2016年には156,931例のCABGが登録され、手術死亡率(30日死亡+院内死亡)が2.2%で、OPCABの割合は約13%であった<sup>850)</sup>。本邦ではJCVSDから2年まとめて(2013~2014年)の報告が2018年になされており、この2年間でCABGは約32,000件、全体の手術死亡率は3.0%、OPCABの割合は55%であった<sup>851, 852)</sup>。手術死亡率は範囲を待機的CABGに限ると2.0%、さらに待機的OPCABに絞ると1.1%となる。日本冠動脈外科学会のアンケート調査ではこれよりも良い数値が掲げられているが、データ収集の悉皆性、正確性を考慮すると、JCVSD報告のほうが事実により近いと推察される。

CABGの手術成績登録は、外科医として侵襲的治療を遂行する際に自らの成績を客観的に評価するために、必要不可欠のものである。これは外科医のみならず内科医にも通じるものであり、内科・外科のみならず医療の全ての領域で質の高い成績登録システムが構築されることを望むものである。

# 第7章 PCIの手技

## 1.

### 予後改善のための治療戦略

表 47 PCIの基本戦略に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
機能的狭窄度評価（虚血の評価）に基づくPCI	I	A
イメージングガイドでのステントの最適化	I	A
灌流域、虚血域を考慮した完全血行再建	I	A
出血性合併症、造影剤腎症に留意したPCI	I	B
至適薬物治療と生活習慣の是正	I	A

世界で初めてのPCIは1977年9月16日、Gruntzigらによるバルーンを用いた拡張術（経皮的古典的バルーン血管形成術：POBA）で幕を開けた<sup>853</sup>。その10年後の1986年にはSigwartやSerruysらによりベアメタルステント（BMS）留置が導入され、特にバルーン拡張後の急性冠閉塞に効果を発揮することが明らかとなり、急速に普及した<sup>854-856</sup>。一方、当時BMS留置例の30%前後に発生していたステント再狭窄は「PCIのアキレス腱」と称され、大きな問題であった<sup>857, 858</sup>。これを克服するため、ステントをプラットフォームとした薬剤溶出技術が開発され、1999年にはSousaらにより世界初の薬剤溶出性ステント（DES）の留置が行われた<sup>859</sup>。このようにPCIはおよそ10年ごとに大きな進歩を遂げてきた。

第1世代DESには超遅発性ステント血栓症（VLST）という課題があったが、第2世代のDESによって解決され、あらゆる病態・病変でDESが第一選択の治療となっている。このため、今日BMSの役割はきわめて限定的である。実際、2018年ESC/EACTSのガイドラインでは、すべての

PCIで新世代のDESが第一選択として推奨されている<sup>64</sup>。

このようにデバイスの進化によってPCIは安定した成績が得られるようになったが、多枝病変例や糖尿病合併例の複雑病変ではCABGに匹敵する予後改善効果が示されていない。そこで、成績向上のためのさまざまな検討が進められており、予後改善に立脚した5つのPCI基本的治療戦略が推奨されている（表47）。今日のPCIの要といえる。

1つ目は機能的狭窄度評価（虚血の評価）に基づいたPCIである。従来、目視による狭窄度の評価に基づいて（すなわち造影ガイドで）PCIが施行されてきたが、血流予備量比（FFR）に基づいて（すなわち虚血ガイドで）PCIを実施することの有用性が、DEFER試験、FAME試験、FAME 2試験により相次いで報告された<sup>34, 36, 134</sup>。DEFER試験は15年の追跡結果も報告されており、至適薬物治療の実践により虚血ガイドでPCIを延期することの安全性が示された<sup>35</sup>。造影ガイドPCIと薬物治療とを比較したCOURAGE試験とBARI 2D試験では、心血管イベント抑制に関するPCIの優位性は示されていないが<sup>88, 89</sup>、虚血ガイドPCIと薬物治療とを比較したFAME 2試験の5年の追跡では、心筋梗塞の抑制におけるPCIの優位性が示された<sup>860</sup>。

2つ目は、血管内エコー検査（IVUS）によるステントの最適化である。IVUSの効用に関するエビデンスは左冠動脈主幹部（LMT）病変など複雑病変におけるPCIに限定されていたが、造影ガイドのステント留置とIVUSガイドのステント留置のall comers RCTが行われ、DES時代であってもIVUSガイドのステント留置はさらに成績を向上させる可能性があることが示された<sup>861</sup>。

3つめは、完全血行再建である。SYNTAX試験においてPCIはCABGよりも遠隔期死亡率、心筋梗塞合併率が高かったが、完全血行再建の割合の違いが一因であると考察されている<sup>862</sup>。不完全血行再建の主たる理由は慢性完全閉塞（CTO）病変や小血管病変であるが、CTOに対するPCIの成績は近年飛躍的に向上した<sup>863</sup>。また、小血管に対する薬剤塗布バルーン（DCB）はDESに匹敵する成績が期待できることがBASKET-SMALL試験で明らかになった<sup>864</sup>。したがって、虚血域の大きさを考慮したうえで完全

血行再建を目指すべきである。

予後改善のためにはこの3つの治療戦略を、個別にはなく統合して実践することが重要である。瞬時血流予備量比 (iFR) ガイドで適応を決定し、IVUSガイドでステントを留置し、高率にCTOの手技成功を得たSYNTAX II試験は、まさに最新の治療戦略を具現した臨床研究であり、この試験においてPCIはSYNTAX試験のCABG群に匹敵する成績を得ることに成功した<sup>865)</sup>。それとともに、成熟期を迎えたといわれるPCIの成績にはまだ改善の余地があることが示唆された。また、SYNTAX II試験はSYNTAX試験に比較して症例あたりの治療病変数が4.0病変から2.6病変に、3枝病変と判断された症例は83.3%から37.2%に減じたと報告している。適切に診断し、最適なPCIを行うことは、予後改善に寄与するのみでなく、医療経済的な観点からも合理的な治療戦略であると結論できる。

4つ目の治療戦略は、出血性合併症と造影剤腎症を考慮したPCIである。周術期の出血性合併症と造影剤腎症の合併は予後規定因子であることが報告されている。橈骨動脈アプローチは出血性合併症のみならず造影剤腎症の予防の観点からも、大腿動脈アプローチに優ることがメタ解析で示されている<sup>866, 867)</sup>。また、腎機能に応じた造影剤使用量で手技を完結する工夫が肝要である。

そして最後は、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙といった古典的冠危険因子の管理を含めた至適薬物治療に加え、禁煙、食事療法などの生活習慣の是正や運動習慣の獲得の実践である。血行再建後の長期予後は至適薬物治療の有無で大きく異なることが示されており、積極的にリスクを管理するとともに、虚血イベント抑制と出血性合併症リスクのバランスを考慮した抗血栓療法が重要となる<sup>868, 869)</sup>。

## 2.

### アクセス部位

表 48 PCIのアクセス部位に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
橈骨動脈アプローチを優先する。	I	A

診断造影時とPCI時のアクセス部位として大腿動脈アプローチと橈骨動脈アプローチの優劣がRCTで検証されている。その代表は、RIVAL試験とMATRIX試験であ

る<sup>870, 871)</sup>。

RIVAL試験では7201例が登録され、30日予後(死亡、心筋梗塞、脳卒中またはCABGに関係しない大出血)は大腿動脈アプローチ群と橈骨動脈アプローチ群で差はなかったが、橈骨動脈アプローチは穿刺部合併症を有意に減少させた(ハザード比 HR 0.30, 95%CI 0.13~0.71, P = 0.006)。

MATRIX試験では急性冠症候群の8404例が登録され、出血性合併症を加味した30日のnet adverse clinical event(主要心血管イベント(MACE)または大出血)ならびにBARC 3または5の大出血は、橈骨動脈アプローチ群で有意に低率であった(大出血1.6%対2.3%, 相対リスク0.67, 95%CI 0.49~0.92, P = 0.013)。また、橈骨動脈アプローチは総死亡率の低下に関係する危険因子であった(1.6%対2.2%, 相対リスク0.72, 95%CI 0.53~0.99, P = 0.045)。

観察研究とRCTを併せた60万例以上のメタ解析では、橈骨動脈アプローチは大腿動脈アプローチに比して出血性合併症を78%減らし、手技後の輸血を80%減らすと報告している<sup>866)</sup>。また、橈骨動脈アプローチは腎機能障害のリスクを低下させることも報告されている<sup>867, 872)</sup>。

以上から、一般的なPCI治療手技においては橈骨動脈アプローチを標準とすることが推奨される。

## 3.

### 経皮的古典的バルーン血管形成術

1977年チューリヒで始まったバルーンによるPCI(経皮的古典的バルーン血管形成術:POBA)には当初、多くの反対意見があった。それでもその低侵襲性は魅力であり、そのため普及していった<sup>853)</sup>。当時PCIは経皮的経管的冠動脈形成術(PTCA)と呼ばれ、percutaneous(経皮的:経皮的な穿刺法によりカテーテルを体内に挿入すること)、transluminal(経管的:動脈の内側から行われる手技)、coronary(冠動脈:手技が行われる標的血管)、angioplasty(血管形成術:バルーンカテーテルを用いて血管を形成する手技)の頭文字をとったものであった。

PTCAのおもな作用機序は粥腫および血管壁の亀裂形成(disruption)であり、粥腫の圧排効果はきわめて小さい。このため、バルーンによる拡張のみでは血管壁の解離、リコイル(弾性反跳)を防ぐことはできず、高率に発生する急性冠動脈閉塞や慢性期再狭窄が問題であった。適切なバルーンサイズや拡張方法の工夫などさまざまな議論がなされたが、臨床成績の大きな向上には至らなかった<sup>873, 874)</sup>。

## 4.

## ベアメタルステント

バルーンによる拡張術の機序に基づく限界をクリアするため、冠動脈内腔を支えてリコイルを抑制する手段として、冠動脈ステントの開発が進められた。ベアメタルステント (BMS) の歴史は Sigwart や Serruys らによる Wallstent™ によって幕を開け、特にバルーンによる拡張後の冠動脈解離による急性冠閉塞の回避に効果を発揮した<sup>854-856</sup>。その後1994年には Serruys らにより、PalmaZ-Schatz ステントを用いた世界で初めてのRCTである BENESTENT 試験が施行された<sup>858</sup>。対象は安定狭心症の516例で、慢性期の心イベント、脳血管障害はバルーン群の76例(30%)に対しステント群では52例(20%)と有意に低率で ( $P=0.017$ )、また定量的冠動脈造影で評価した再狭窄もバルーン群の32%に対しステント群では22%と有意に低率であった ( $P<0.05$ )<sup>858</sup>。バルーンに対するステントの優位性はこの BENESTENT 試験により確立された<sup>858</sup>。

安定冠動脈疾患に対する BMS 留置後の DAPT は最低1ヵ月とされており、何らかの理由で1ヵ月後以降の抗血小板薬併用が不可能と判断される症例に対して BMS を選択することは合理的といえる。しかし、手術などのため DAPT を中止しなければならない状況であっても、あるいは出血リスクが高い患者に対し DAPT 期間1ヵ月で RCT を行っても、BMS に新世代の薬剤溶出性ステント (DES) を上回るメリットが1つもないことが示されており<sup>454, 875-878</sup>、2018年のESC/EACTSのガイドライン<sup>139</sup>)では新世代DESをすべての状況で推奨している。このため、BMSは新世代のDESの出現以降、臨床の場で使用される機会はきわめて少なくなっている。

## 5.

## 薬剤溶出性ステント

表 49 薬剤溶出性ステント (DES) の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
すべてのPCIにおいてDESを第1選択とする。	I	A

PCI後の再狭窄率は、BMSにより20~30%程度までに

低下したが、依然としてPCIのアキレス腱であることに変わりはなかった<sup>857, 858</sup>。再狭窄を克服することによってPCIの中心となったのが薬剤溶出性ステント (DES) である<sup>859</sup>。内膜増殖を抑制する薬剤の局所投与によって慢性期の再狭窄が大幅に低減され、再血行再建率が劇的に低下した。

## 5.1

## 第1世代

世界で初めて臨床応用されたDESは、イースター島の土壌から発見された免疫抑制薬であるシロリムスを用いたシロリムス溶出性ステント (SES) であった<sup>879</sup>。

ヒトでの最初の (the first in men: FIM) DES留置の臨床試験では、6ヵ月後の再狭窄は0%で、3年後に30例中1例に遅発性再狭窄を認めたのみであった<sup>859</sup>。Serruysらは238例を対象とした多施設共同研究RAVEL試験で、6ヵ月後の再狭窄率0%、1年後のMACE発生率5.8%と驚異的な成績を報告した<sup>880</sup>。同時期にSESを用いたさらに大規模なSIRIUS試験が米国で、安定狭心症あるいは不安定狭心症患者1058例を対象として行われ、SESの圧倒的な優位性が示された ( $P<0.001$ )<sup>881</sup>。

これらの結果を背景に本邦では2004年からSESの使用が可能となった。SESの発売後、免疫抑制薬のみでなく、細胞増殖抑制作用のあるパクリタキセルにも注目が集まり、パクリタキセルを生体親和性の高いポリマーに染み込ませてコーティングしたパクリタキセル溶出性ステント (PES) が開発された。PESは本邦でも2007年から使用可能となった<sup>882</sup>。

しかしDESは、その優れた再狭窄抑制効果とは裏腹に、超遅発性ステント血栓症 (VLST) など、DES特有の問題があることが明らかとなった。その発生率は、Rotterdamからの報告では年に0.6%程度、本邦におけるSES留置5078例の7年間の追跡では1.43%であった<sup>883, 884</sup>。VLST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、ステントポリマーに対する炎症の関与などが示唆されているが、正確な機序は不明である<sup>885-887</sup>。また、現実的な問題として、10年前に第1世代のDESであるSES、PESを植え込んだ患者はきわめて多いので、VLSTの発生率は低いとはいえ、過去の事象としてではなく、今日においてもVLSTの可能性は常に念頭におくべきである。

## 5.2

## 第2世代、第3世代

第1世代の問題点を解決すべく、新世代DESでは薬剤を徐放するポリマーに生体適合性の改良が加えられ、ステントの材質や厚みとともに安全性が大きく向上した。新世

代の耐久性ポリマー DESではBMSと比べて中～長期の死亡率や心筋梗塞発症率に差はないが、亜急性～遅発性のステント血栓症は有意に少なく、またVLSTについてはBMSと同等以下であると報告されている<sup>888, 889</sup>。本邦で生体適合性の高いポリマーを使用した第2世代DESであるエベロリムス溶出性ステント (EES) は2010年から使用されている。

第3世代DESは生体吸収性ポリマーを使用し、一定期間に薬剤の徐放とポリマーの生体吸収を終えた後はBMSと同様となる。2015年以降、ストラットが薄く生体吸収性ポリマーを使用した第3世代DESが登場している (Ultimaster<sup>TM</sup>, Synergy<sup>TM</sup>, Osiro<sup>TM</sup>)。この生体吸収性ポリマーDESと耐久性ポリマーDESの優劣は大きな関心事で、さまざまな臨床研究が実施されている<sup>890, 891</sup>。この中では唯一BIOFLOW V試験が<sup>8</sup>、12ヵ月後の標的病変不全に関して耐久性ポリマーDESに対する生体吸収性ポリマーDESの優位性を報告している (P = 0.0399)<sup>892</sup>。しかしながら、SORT OUT IVでは一貫した結果は認められていない<sup>893</sup>。一方、短期DAPT (安定狭心症では1ヵ月、急性冠症候群では6ヵ月) を併せて行ったSENIOR試験では、生体吸収性ポリマーDESはBMSに対し安全性における同等性と、有効性における優位性を示している<sup>877</sup>。

このように第2世代のDESと第3世代のDESにクラス効果として真の意味での差があるのか、あるとすればどのような臨床的背景、病変形態でみられるのかといった問題は、今後の検討課題である。現在臨床使用されているDESを表50に示した。

これら新世代のDESの登場によって、高い再狭窄率が問題となっていた、び慢性病変、多枝病変、小血管、CTO病変、ステント内再狭窄 (ISR) 病変などに対する再狭窄低減効果 (全体的にみても再狭窄率は10%以下) が報告されたことにより、PCIの適応は従来、治療困難あるいは禁忌とされていたLMT病変へとさらに広がってきている。同時に急性冠症候群、とりわけST上昇型心筋梗塞 (STEMI) においても、近年BMSに対するDESの優位性が示され、DESが標準治療となっている<sup>894</sup>。

## 6. 特殊バルーン

### 6.1 薬剤塗布バルーン

薬剤塗布バルーン (DCB) は脂溶性の高い薬物 (パクリタキセル) をバルーン表面から血管壁への短時間の接着により浸透させるデバイスである。バルーンの種類によって成績に差はあるものの、ステント内再狭窄には有効であるとの報告が多い。BMSの再狭窄に対する有効性はPOBAより高く、新世代DESのステント内ステント留置と同等であるが、冠動脈造影上の遠隔期内腔損失 (late lumen loss) についてはDESには及ばないと報告されている<sup>435, 895</sup>。一方、DES留置後の再狭窄に対するDCBの有用性は一様ではなく、少なくとも遠隔期内腔損失に関してDCBが新世

表 50 本邦で使用可能な第2世代以降のDES (2018年10月現在)

	ステントのプラットフォーム	ポリマーコーティング	使用薬物	リンク数
二重ポリマーコーティング				
Promus Premier	プラチナ・クロム	PBMA, PVDF-HFP	エベロリムス	2~4
Resolute	コバルト合金	PBMA, PHMA, PVP, PVA	ゾタロリムス	1.5~2.5
Xience	コバルト・クロム	PBMA, PVDF-HFP	エベロリムス	3
生体吸収性ポリマーコーティング				
Nobori	ステンレススチール	PDLLA	バイオリムスA9	2
Orsiro	コバルト・クロム	PLLA	シロリムス	3~4
Synergy	プラチナ・クロム	PLGA	エベロリムス	2~4
Ultimaster	コバルト・クロム	PDLLA, PCL	シロリムス	2
ポリマーなし				
BioFreedom	ステンレススチール	-	バイオリムスA9	2~3

代DESよりも優れるという報告はない。予後に関しても、観察期間や症例数の点から十分な統計学的検出力を有する研究は存在しないが、ネットワークメタ解析によって、新世代DESおよびDCBは再血行再建に関して同等であったと報告されている<sup>896,897)</sup>。DCBの小血管に対する有効性も示唆されており、3 mm未満の小血管新規冠動脈病変に対してもDCBの使用が可能である。

## 6.2

### カッティングバルーン

カッティングバルーンカテーテルは通常のPOBAで拡張しにくい部分の血管内狭窄部の拡張を行うことを目的として使用される。バルーン表面にはバルーンの長軸方向に平行にブレード(刃)が3枚または4枚取り付けられている。バルーンを加圧・拡張するとバルーンの中に折り込まれているブレードが表面に現れ、プラークに押し付けられて切り込みを入れることが可能となる。このため低圧力で標的の病変を拡張することができる。大きな冠動脈解離を作ることなく狭窄部を開大しうが、冠動脈穿孔のリスクがある。解離が生じた場合に内膜を切断し、偽腔から真腔へのリエントリーを作製することも可能である。

本邦のエビデンスにはBMS留置前のカッティングバルーン使用の意義を検討したREDUCE III試験がある<sup>898)</sup>。IVUSガイドでカッティングバルーンを使用後にBMSを留置した群の再狭窄率は6.6%で、造影ガイドでカッティングバルーン使用後にBMSを留置した群の再狭窄17.9%、IVUSガイド下バルーン血管拡張後のBMS群の19.8%、造影ガイド下バルーン血管拡張後BMS群の18.2%に対し、著しく良好であった。このようにIVUSガイド下カッティングバルーンによる病変前処置の有用性が示されている。

## 6.3

### スコアリングバルーン

スコアリングバルーン(アンジオスカルプト<sup>®</sup>バルーンカテーテル、ラクロスNSE<sup>®</sup>バルーンカテーテル)は、冠動脈穿孔のリスクを軽減しつつカッティングバルーンと同じ機能をもたせるように、表面にブレードではなくワイヤーなどのエレメントを装着したバルーンである。通常型バルーンカテーテルでは拡張時にスリッピングなどを起こして十分な拡張が得られないと想定される病変に対し、良好な拡張が期待できる。

## 6.4

### パーフュージョン型バルーンカテーテル

パーフュージョン型バルーンカテーテルは、バルーン開大時にも冠血流を確保し、長時間の病変開大を可能にしたバルーンである。冠動脈穿孔時に冠血流を保ちながら止血するとき用いる。パーフュージョンマーカーまでガイドワイヤーを抜去しておくバルーン先端部への血流維持効果が大きくなる。

## 7.

### アテレクトミーカテーテル

表51 アテレクトミーカテーテルの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
石灰化病変に対するロータブレード使用	IIa	B
分岐部病変に対する方向性冠動脈粥腫切除術(DCA)	IIb	C

再狭窄を克服するために数多くのデバイスが開発され、1990年代前半にはアテレクトミーシステム、レーザーシステムなど、ニューデバイスと呼ばれるデバイスが次々と市販された。しかしBMSに比較して再狭窄率を有意に改善するものではなく、導入された初期こそ注目されたが、広く一般的に使用されるに至らなかったものが多い。

## 7.1

### ロータブレード、オービタルアテレクトミーカテーテル

ロータブレード<sup>®</sup>(高速回転式経皮経管アテレクトミーシステム)の使用が本邦で承認されたのは1997年で、その当時は再狭窄抑制に有効なデバイスという位置づけではなかった<sup>899-902)</sup>。しかし、高度石灰化病変は現在もおPCIの成績を低下させる病変の代表であり、ロータブレードは透析患者をはじめとした高度石灰化病変に対して必要であるという点では、一定の地位を確立している<sup>903)</sup>。CVITレジストリー研究から成績が発表されているが<sup>904)</sup>、2014年、2015年のPCIのうちロータブレード使用は3.2%で、主要合併症は1.3%、心タンポナーデは0.6%の発生率であった。

2017年には石灰化病変用のオービタルアテレクトミーシ

ステム<sup>®</sup>というデバイスが新たに保険承認されている。高度石灰化病変に対し十分な拡張を得て成功率を高めることが目的で、ORBIT II試験とCOAST試験で、石灰化病変の拡張を助けるデバイスとしての有効性は示されたが<sup>905)</sup>、まだ十分なエビデンスが得られているとはいえない。今後のデータと使用のノウハウの集積が重要であろう。

## 7.2

### 方向性冠動脈粥腫切除術

方向性冠動脈粥腫切除術 (DCA) デバイスは2008年に販売中止となっていたため、前回のガイドラインからは削除されていたが、本邦のメーカーによって復活し、2015年から再度市販されている。当初はBMSに対する優位性を示せなかったが、IVUSにて方向を確認して行うようになったOARS試験<sup>906)</sup>、ABACAS試験<sup>907)</sup>などではBMSと比較しても良好な再狭窄率を示していた。しかし、その頃にDESが登場したことにより、世界的には使用されなくなっていた。

DCAは分岐部病変において側枝へのカーリーナシフトやブラークシフトを減少させる効果があり、分岐部病変を対象としたDCA + DES (SES) 治療の多施設レジストリー研究であるPERFECTでは標的的病変再血行再建 (TLR) が1%という成績を残し、さらにLMTのサブグループではTLRが0であった<sup>908)</sup>。このようにステントとの組み合わせの有効性も期待されていた<sup>909)</sup>。

再上市されてからのエビデンスは今のところないが、分岐部病変の成績向上のためにDESやDCBとともに用いる補助デバイスとしての期待が大きい。

## 7.3

### エキシマレーザー冠動脈形成術

エキシマレーザー冠動脈形成術 (ELCA) によるPCIは歴史が古く、1992年に始まった。しかし穿孔、解離などの合併症の発生率が高く、普及しないまま長年が経過していた。その後技術の改良が進み、安全性は向上したが、有用性はあまり見いだされていなかったため、ごく一部の施設で先進医療の枠組み内で使用されてきたのみであった。ところが、ペースメーカーのリード抜去のために使用されて再度脚光を浴び、2012年に本邦でも冠動脈インターベンションが適応を取得した。

本法の主な機序はレーザーによる焼灼と蒸散であり、急性心筋梗塞の冠動脈病変、大伏在静脈 (SV) グラフト内の血栓やステント内再狭窄の新生内膜などの柔らかい組織を減量する効果が期待されているが、エビデンスとしては未だ少数例のデータのみである<sup>910-912)</sup>。

## 8.

### 生体吸収性スキャフォールド

#### 8.1

##### 現状

PCIの術後に血管内に異物が存在することが血栓形成や炎症の原因となることから、冠動脈内に異物を残さないようにすることが重要と考えられるようになってきた。その一つとして、生体吸収性スキャフォールド (BRS) が脚光を浴びてきた。完全に溶出するため、遠隔期の異物反応による新規動脈硬化がなくなり、DAPTも不要になることが期待されるデバイスである。しかし実際には、性能が向上した第2世代以降のDESに比べて早期のみならず遅発性の血栓症の発症率も高く、むしろDAPTを長期必要とすることが強調されるようになった。

臨床使用が最も先行していた Absorb GT1<sup>®</sup> (Abbott Vascular社) が本邦で承認されたものの、血栓症のリスクの点から欧州で使用に制限がかかったため、世界的に販売中止となった。現在は一部の小規模メーカーが小規模の臨床研究として開発を続けているのみである。しかし、異物が一生残る金属ステントに比べて最終的にはメリットがあるはずであり、冠動脈の局所治療の理想的なデバイスとなる可能性がある。

現時点では本邦で使用できる見込みがないため、ここではBRSの留置法と現在までのエビデンスを概説するととどめる。

#### 8.2

##### BRS (BVS) のエビデンス

Absorb GT1 (Abbott Vascular社では Bioresorbable Vascular Scaffold: BVS) はこれまで早期の安全性試験である ABSORB コホート B、EXTEND 試験に始まり、数多くの RCT (ABSORB II, ABSORB III, ABSORB Japan, ABSORB China, EVERBIO II, TROFI II) とレジストリー研究が行われてきた。欧州では2011年に市販されて6年近くが経過しており、初期の安全性試験やピボタル試験について多くのメタ解析も行われており、再狭窄に対する再血行再建に関しては金属DESとほぼ同等で、対照である第2世代DESのEESと比較してデバイス血栓症が多いとされている<sup>913,914)</sup>。個別の試験の成績では差がなくても、メタ解析で2年以降の成績をみると、BRSのほうがEESよりも再血行再建率も高いとの報告もある<sup>915)</sup>。

しかし、これらの比較で常に対照群となっているのは、未だにステント血栓症も最も少なく、臨床成績においてこれに優るものはないといわれているEESである。そのEESと同等の成績を第1世代のBRSが達成するのは困難であったともいえる。

BRSのメリットは完全に溶出する5年後以降に現れるはずで、そのデータがまだ乏しい現状であるが、ABSORBコホートBの72ヵ月後のマルチスライスCTによるデータでは内腔の拡大も認められており<sup>916)</sup>、今後5年を超える長期成績がでてくると期待感が変化してくる可能性もある。

### 8.3

#### デバイス血栓症予防のための留置法

BRSは強度を保つためにステントストラットが厚いが、構造破損を防ぐため過拡張は禁止であり、(金属ステントと比較すると)放射支持力が強くないなどの構造上の問題があり、金属ステントにおいても血栓症のリスクを高めるとされる不十分拡張となりやすい。血栓症を減らしてBRSの成績を向上させるにはこれらを理解したうえでの留置技術が必要であるが、こういった技術的な問題で解決する血栓症は主として早期血栓症で<sup>917)</sup>、問題となっているのは1年から4年で生じる超遅発性の血栓症である。その原因として、ストラットの不完全密着(malapposition)が残存した症例で、溶出とともにストラットが折れて落ち込んでくることや<sup>918, 919)</sup>、新規の冠動脈瘤が形成されることが想定されている<sup>920)</sup>。

血栓症のなかでもとくに早期血栓症の原因として、金属ステントと同様にエッジの解離、拡張不足などの技術的問題のほかに、脱水や急性冠症候群で血栓量が多いなど患者・病変側の状況、抗血小板薬の作用不足など、多くの因子が絡んでくる。特に留置のテクニックとして、PSP (pre-dilatation: 十分な前拡張, sizing: 適切なサイズ選択, post-dilatation: 高圧での後拡張) に留意することが必要といわれている。後ろ向きの解析ではあるが、PSPを達成した症例ではイベントが少ないことが示されている<sup>921)</sup>。これまでの臨床試験からわかっているのは、小血管に不適切に大きなBRSが留置されると、ストラットの表面積の割合(footprint)とストラットの突出量が多くなり、最小血管内径が小さくなることで、特に参照血管径2.25 mm未満の小血管は血栓症のリスクが高いとされている。またストラットが血管壁にどれだけ埋め込まれるか(embedment)が早期の新生内膜での被覆と血流の乱流を防ぐ面で重要である。本邦の治験データではそのembedmentの深さは平均50 μm程度で、金属ステントの80 μm程度とは差があり、ストラットが血管内腔にかなり突出した状態となる<sup>922)</sup>。石

灰化病変ではそのembedmentが十分にとれず、不完全密着、ひいては血栓症のリスクを高める可能性が示唆されている<sup>923)</sup>。これを少しでも回避するためにはPSPが重要である。

抗血小板薬の作用不足は積極的に介入できる部分である。初期の効果発現に時間がかかったりバラツキがあったりするクロピドグレルではなく、プラスグレルやチカグレロルなど新規のADP受容体拮抗薬が、作用不足の心配も少なく適している可能性があるが、未だエビデンスはなく、スキヤフォールド血栓症の発症後にクロピドグレルからチカグレロルに切り換えたという症例報告<sup>924)</sup>のみである。

1年後に新生内膜で被覆されていれば、それ以降に血栓症が発症することはないはずであるが、1年後以降の超遅発性血栓症の報告が相次ぎ、問題となっている。原因がこれ1つのみとはいえないが、DAPTを2剤とも中止して発症している例が多い<sup>915, 925, 926)</sup>。ロッテルダムのB-SEARCH試験で超遅発性血栓症症例のリストをみると、術直後の不完全密着例が目立つ<sup>927)</sup>。少なくとも留置直後にストラットの密着がうまくいかなかった症例については、3~4年の長期DAPTが必要と考えられる。また、アスピリンとプラスグレルのDAPT継続中にもかかわらず発症している例も報告されており<sup>919)</sup>、ストラットが崩れてきて発症する例(光干渉断層法OCTでのscaffold discontinuity)では、DAPTの効果だけで予防できるとは限らない。こういった症例を見かけた場合は金属ステントでのカバーを必要とする可能性がある。

したがって、超遅発性血栓症を防いで良好な長期予後を目指すためには、術直後に確実な密着が得られるように、適切な病変選択と留置テクニックが最も重要である。すなわち超遅発性血栓症予防の観点でも、PSPが重要と考えられる。

## 9. 補助診断装置

### 9.1 血管内エコー法

表 52 PCIのガイドランスにおける血管内エコー法 (IVUS) の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
左冠動脈主幹部 (LMT) 病変, 慢性完全閉塞 (CTO) 病変, び慢性病変などの複雑病変での使用	I	A
ステントの最適な留置を目的とした使用	IIa	B
入口部病変, 分岐部病変, 石灰化病変での使用	IIa	C
ステント血栓症と再狭窄の予防を目的とした使用	IIa	C
最小血管内腔断面積やプラーク量によるPCIの適応決定を目的とした使用	III	C

血管内エコー法 (IVUS) はカテーテルを用いた血管内画像診断法である。IVUSカテーテルを血管内に挿入することにより、冠動脈の内腔と血管壁の断面像を即時に観察することができる。IVUSでは冠動脈造影に比べて、血管内腔の径や断面積、プラークの大きさ・組織性状・分布、血管リモデリング様式、冠動脈解離、ステント血栓症、再狭窄を正確に評価できる。IVUSは、現在臨床使用が可能な血管内画像診断法のなかで、最も確立された標準的な手法である<sup>928)</sup>。PCIのガイドランスにおいて、IVUSはPCI前の病変性状の評価、ステントサイズの決定、そしてステントの最適化のために使用され、これにより個々の病態に即したより適切な治療方針を立てることが可能となる。

本邦ではPCIのガイドランスにおけるIVUSの使用率が欧米に比べて著しく高い。これまでの臨床研究では、すべてのPCIでルーチンにIVUSを使用することの有用性に関しては相反する結果が示されており、未だ結論はない<sup>929-931)</sup>。一方で、いくつかの特定の病変に対するPCIでの選択的なIVUS使用に関しては、有用性が示されている。LMT病変・CTO病変・び慢性病変など複雑病変に対するPCIでは、IVUSガイドにより成績が向上し予後が改善されることが、メタ解析でも示されている<sup>931-937)</sup>。分岐部病変、石灰化病変、入口部病変に対するPCIのガイドランスとしても

IVUSは有用性が示唆されている<sup>938, 939)</sup>。

IVUSはPCI手技に伴う合併症、血栓症、再狭窄の原因究明に役立つ可能性がある。ステント留置直後の最小ステント断面積やステントエッジのプラーク断面積は血栓症や再狭窄と関連する<sup>940, 941)</sup>。なお、IVUSで評価した病変部の血管内腔断面積やプラーク量は血行再建の適応を決定するための指標とはならない。

一方、IVUSにはさまざまな問題点もある。IVUSカテーテルは屈曲病変、石灰化病変、高度狭窄病変、閉塞病変を通過させることが困難な場合があり、適応病変や費用対効果を考慮しながら使用する必要がある。また、IVUSの画像読影には知識と訓練が必要で、IVUSによるPCIのガイドランスは共通の基準にもとづいて行われなければならない。

virtual histology IVUS, integrated backscatter IVUS, near-infrared spectroscopy IVUSは、プラーク組織性状の自動診断を可能にする。PCIのガイドランスにおけるこれらの有用性は今後RCTでの検証が必要である。

### 9.2 光干渉断層法, 光周波イメージング

表 53 PCIのガイドランスにおける光干渉断層法 (OCT), 光周波イメージング (OFDI) の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ステントの最適な留置を目的とした使用	IIa	B
分岐部病変, 石灰化病変の責任病変, ステント再狭窄病変での使用	IIa	C
ステント血栓症, 再狭窄の予防を目的とした使用	IIa	C
慢性腎臓病 (慢性透析を除く) 例での使用	IIb	C
冠動脈入口部病変, 閉塞病変に対する使用	III	C
最小血管内腔断面積やプラーク組織性状診断によるPCIの適応決定を目的とした使用	III	C

光干渉断層法 (OCT), 光周波イメージング (OFDI) は近赤外線と光学技術を応用した血管内画像診断法である<sup>942)</sup>。OCT/OFDI装置は高い解像度を有し、血管造影やIVUSよりも正確に血管内腔径や病変長を計測できる。組織性状診断も可能であり、脂質、線維、石灰化を鑑別することができる。動脈硬化病変においてはプラーク破裂、び

らん、石灰化結節、アテローマの線維性被膜、マクロファージ、コレステロール結晶、血管壁内血管、血栓を同定できる。PCIではステントサイズの決定において重要な情報を提供し、ステントの拡張不全、ステント不完全密着、組織逸脱、解離をIVUSより正確に検出できる。さらにOCT/OFDIは、自動計測機能、血管造影とのコレジストレーション（位置合わせ）、三次元画像構築、ステント不完全密着の自動検出など、IVUSにはない機能を有し、PCIのガイダンスを支援する。

PCIにおいてOCT/OFDIによるガイダンスが臨床的予後に及ぼす影響は、冠動脈造影によるガイダンスに比べて良好で、IVUSによるガイダンスと同等である可能性がある<sup>931,943-948</sup>。IVUSと同様、すべてのPCIでルーチンにOCT/OFDIを使用することは適切でないが、いくつかの特定の病変に対するPCIで選択的にOCT/OFDIを使用することは有益である。分岐部病変では側枝閉塞の予測、側枝への至適なワイヤー通過に有用である可能性がある。石灰化病変では、バルーンやロータブレーター<sup>®</sup>による前処置の効果を評価するのに有用とされている。急性冠症候群の責任病変では、OCT/OFDIによる脂質に富んだプラークや血栓の評価がno reflow（再灌流しても心筋への血流が回復しない現象）や周術期心筋梗塞の予測に有用であることが、またステント再狭窄病変では、OCT/OFDIによる新生内膜の組織性状診断がDCBの効果予測に有用であることが、推測されている。

OCT/OFDIはPCI手技に伴う合併症、血栓症、再狭窄の原因究明に役立つ可能性がある。ステント留置直後の最小ステント断面積やステントエッジの脂質に富んだプラークは、慢性期再血行再建の予測因子になるという報告や、DESを用いたPCIの慢性期における、ステントの新生内膜の被覆率、遅発性ステント不完全密着、新生内膜の新規動脈硬化は、VLSTと関連するといった報告がある。

一方、OCT/OFDIには固有の問題がいくつかある。撮像にあたっては造影剤や低分子デキストランを冠動脈内に注入して血液を除去する必要があるが、冠動脈入口部や閉塞病変では血液除去が困難なため、OCT/OFDIによる観察は適さない。特発性冠動脈解離では造影剤の注入に伴う冠動脈内圧の上昇に注意する必要がある。造影剤を用いたOCT/OFDIでは撮像に伴い造影剤投与量が増加する。慢性腎臓病（慢性透析を除く）ではその適応を慎重に判断するとともに、腎機能悪化を予防するための対策を講じなければならない。OCT/OFDIの可視深度はIVUSより浅く、観察はプラーク表層に限定される。したがって、血管径、プラーク面積、血管リモデリング様式の評価には適さない。IVUSと同様、OCT/OFDIカテーテルは高度屈曲病変、石

灰化病変では通過させることが困難な場合がある。また、OCT/OFDIの撮像手技や画像読影に習熟し、適応病変や費用対効果を考慮しながら使用する必要がある。

### 9.3

## 血管内視鏡

表 54 PCIのガイダンスにおける血管内視鏡の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ステント血栓症・再狭窄の予防を目的とした使用	IIb	C
PCI手技に伴う合併症の予防を目的とした使用	IIb	C
プラーク組織性状診断によるPCIの適応決定を目的とした使用	III	C

血管内視鏡は1980年代にMizunoらにより原型が開発された後、カテーテルが改良、細径化され、現在は比較的末梢の冠動脈の観察も可能となっている<sup>949</sup>。血管内視鏡の特徴は血管内腔面をフルカラー、高解像度、3次元の直視に近い画像として捉え、肉眼的病理診断を可能にするという点である。本邦では、血管内視鏡は2000年に保険適用となり、日常臨床で使用可能である。

歴史的には冠動脈疾患の病態解明において血管内視鏡が果たした役割は大きい。急性冠症候群など各種病態の観察が行われ、血栓や動脈硬化性の黄色プラークの検出において、血管内視鏡が優れていることが報告されている<sup>950</sup>。また、ST上昇型急性冠症候群の症例でフィブリンと赤血球主体の赤色血栓が認められること、非ST上昇型急性冠症候群で心筋トロポニン高値の症例では血小板主体の白色血栓が存在すること<sup>951</sup>、柔らかくきわめて脆い黄色のプラークが破綻して内容物が内腔へ突出し、血栓とともに大きな塊となって血管内腔を狭小化している病態が急性冠症候群の多くを占めていることを、血管内視鏡は示した<sup>951</sup>。急性冠症候群のみならず、安定労作性狭心症の責任病変にも同様の像を認めることがある。このような病変に対してPCIを施行すると、血栓や脂質に富んだプラーク内容物が末梢血栓を起こし、slow flow/no reflow現象、周術期心筋梗塞を引き起こすリスクが高くなるため、血管内視鏡所見から末梢保護デバイスの必要性を判断できる可能性がある<sup>951</sup>。また、新世代のDESは第1世代のDESとは遠隔期の血管内視鏡像が異なることも報告されており、血管内視鏡はDES留置後の病態解明に関する新たな知見を提供している<sup>952</sup>。なお、血管内視鏡も撮像手技や画像読影に関

する習熟が必要である。

## 10. 分岐部病変

表 55 分岐部病変のPCIに関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
分岐部病変に対して本幹のみステント留置を基本とする。	I	A
分岐部病変に対するPCIにおける血管内エコー法(IVUS)または光干渉断層法(OCT)・光周波領域イメージング(OFDI)の使用	IIa	B
側枝の角度や灌流域から側枝確保の困難が予想される場合の2ステント治療	IIb	B

PCIの対象としての分岐部病変は複雑病変の中でも最も多い病変である。分岐部病変に対するPCIで良好な成績を得るためには、病変の適切な評価と分岐部特有の手技が重要である。

### 10.1 病変の評価

分岐部病変の分類として最も汎用されているのはMedina分類である<sup>953)</sup>。この分類では分岐部病変を本幹の近位部、本幹の遠位部、側枝の3つの部位に分け、それぞれ狭窄の有無により1あるいは0として分類する(図7)<sup>953)</sup>。

このような病変形態による分類に加え、分岐部病変の部位の違いも重要である。左冠動脈主幹部(LMT)遠位部の分岐部病変とその他の分岐部病変とでは灌流域、血管径、分岐角度に違いがあり、それぞれに対して適切な手技を考慮する必要がある。また、LMT遠位部と他の部位とでは初期成績、中長期成績にも違いがある<sup>954)</sup>。

### 10.2 手技

#### 10.2.1 側枝へのガイドワイヤー

側枝へのガイドワイヤーの選択において、側枝の分岐角度が反転しているような場合には、通常のガイドワイヤーの操作では選択が難しい。このような場合にあらかじめガイドワイヤーを屈曲させて、遠位部より側枝を選択する逆行性ワイヤー(reverse wire)法が有用である<sup>955)</sup>。手技がより容易な二重内腔カテーテルを用いた逆行性ワイヤー法

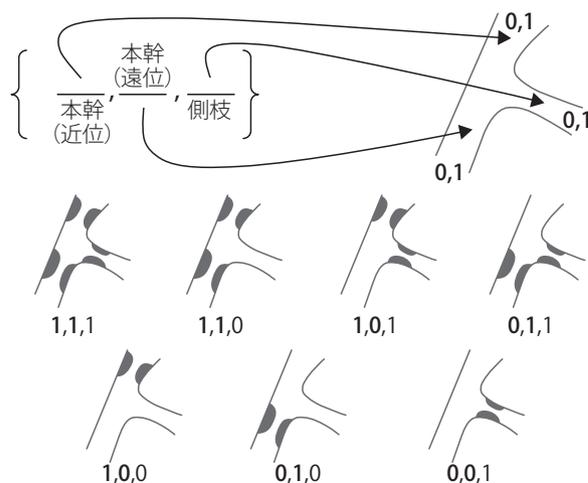


図7 冠動脈分岐部のMedina分類

(Medina A, et al. 2006<sup>953)</sup> より)

© 2006 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

も報告されている<sup>956)</sup>。

#### 10.2.2 病変の前処置

分岐部病変においてカーリーナシフト、プラークシフトをきたして、側枝に追加のステント留置が必要となることがあるが、改良された方向性冠動脈粥腫切除術(DCA)にてプラークを切除して側枝のステント留置を回避する手技も行われている<sup>957)</sup>。

#### 10.2.3 ステント留置術

分岐部病変のステント留置術としては、本幹のみのステント留置法(1ステント法)が本幹・側枝ともにステントを留置する方法(2ステント法)よりも、良好な成績が得られることがRCT<sup>958)</sup>やメタアナリシス<sup>959,960)</sup>で報告されており、できるだけ本幹のみの手技で終えるようにする。しかし、側枝の血管径が大きく(2.75 mm以上)、高度狭窄病変を認め、灌流域が大きく、側枝の病変の病変長が長い場合(5 mm以上)などでは、2ステント法が必要となることがある。2ステント法には、初めから側枝にステントを入れる方法と、手技の途中でステントを留置する方法とがある。前者の主なものとして、クラッシュステントやTAP(T-and-protrusion)ステントなどがあり、後者としてはTステントやキュロットステントなどがある。各種2ステント法の長期成績については、DKCRUSH試験でLMT病変に対してprovisional Tステントよりも良好と報告<sup>961)</sup>されているが、血管内画像診断での評価など、追加の検証が必要と思われる。

本幹にステントを留置した後、側枝にさらなる治療を行

う必要があるかどうかを、造影所見のみから判断するのは難しい場合があるが、側枝での血流予備量比 (FFR) の結果から判断するのが有用とされている<sup>962, 963</sup>。

#### 10.2.4 proximal optimization technique: POT

POTは、本幹の遠位部から分岐部をまたいで近位部までステントを留置した後に、本幹の近位部をその部位の血管径に合ったサイズのバルーンで拡張する手技である<sup>964</sup>。この手技により、本幹近位部のステントの近位部のストラットを血管壁に密着させることができ、より遠位部のストラットから側枝のガイドワイヤーを通過させることが容易になる。また、近位部から側枝のガイドワイヤーを選択する場合に、そのガイドワイヤーがストラットの外側を通過するリスクが低くなるという利点がある。さらにLMT病変では、ステントを入口部まで留置していると、POTを行うことにより、ガイディングカテーテルによるステントの変形をきたすリスクが低くなる。

#### 10.2.5 側枝のガイドワイヤーの再選択

側枝のガイドワイヤーの再選択部位はその後のステントの拡張に影響を与える可能性がある。基本的にはワイヤーでストラットをできるだけ遠位側で通過させることにより、分岐部にストラットが残存せず、良好な拡張を得られる可能性が高い。側枝のワイヤーが遠位部にあることを確認するために、血管内エコー法 (IVUS) や OCT (OFDI) が有用である。OCTでは3次元画像を得ると、より適切なワイヤー選択部位を認識することができる<sup>965</sup>。ワイヤー再選択に際して、モノレールルーメンとガイドワイヤールーメンのあるカテーテルを用いると、側枝の選択を安全かつ確実に行える。

#### 10.2.6 側枝閉塞の予防

分岐部にステントを留置すると側枝が閉塞する可能性がある。側枝閉塞のリスクを減らす方法として、側枝にあらかじめバルーンを入れる方法 (jailed balloon)<sup>966, 967</sup> や、そのほかに貫通用のカテーテル (Corsair™) を入れる方法<sup>968</sup> が報告されている。

#### 10.2.7 薬剤塗布バルーン (DCB)

2ステントの長期成績が必ずしも良好でないために、側枝に対し再狭窄予防効果を期待してDCBを用いる治療が行われているが<sup>969</sup>、長期的有用性について結論は得られていない。

#### 10.2.8 血管内画像診断の意義

分岐部病変のPCIでより良好な初期成績と長期成績を得るためには血管内画像診断が有用で、血管径やプラークの分布、石灰化の程度など、多くの情報が得られる。LMT分岐部でDCAによる治療を行う場合にはIVUSによる評価が必須である。また、ステント留置との関連で、LMT病変においては至適ステント拡張サイズが報告されている。左冠動脈回旋枝 (LCX) が $5 \text{ mm}^2$ 、左冠動脈前下行枝 (LAD) が $6 \text{ mm}^2$ 、分岐部が $7 \text{ mm}^2$ 、LMTが $8 \text{ mm}^2$ で、このサイズを得られれば慢性期の再狭窄率は低いと報告されている<sup>970</sup>。

### 10.3 成績

分岐部病変に対するPCIの長期成績は、第2世代の薬剤溶出性ステント (DES) が使用可能になったことにより、第1世代のDESに比べて向上している。観察研究ではあるが、第1世代DESでは1ステント法に比べて2ステント法で予後不良であったが、第2世代DESでは2ステント法が1ステント法よりも予後良好とする報告もある<sup>971, 972</sup>。薄くなったステントストラットやステントデザインの改良が影響している可能性がある。

## 11. 入口部病変

冠動脈入口部病変に対するPCIでは、狭窄度の評価、手技、長期成績において特殊性があり、それらの点を踏まえた対応が重要である。

### 11.1 病変の評価

入口部病変の狭窄度は冠動脈造影のみでは正確な評価が困難なことがあり、その場合はIVUSを用いることが有用である<sup>973</sup>。また、右冠動脈 (RCA) 入口部病変ではカテーテルによる冠攣縮をきたすことがあり、冠血管拡張薬を十分に投与したうえで狭窄度を評価する必要がある。入口部病変が75%前後の中等度狭窄の場合には、FFRや瞬時血流予備量比 (iFR) による心筋虚血評価も有用である。

### 11.2 手技

RCA入口部病変に対するPCIの手技では、ステント留

置に際してステントの位置決めがきわめて重要である。入口部が十分に評価される適切な造影角度を用いたり、IVUSでステント留置部位をマーキングしたりすることにより、適切な位置でのステントが容易になる。また、IVUSを用いて病変性状を把握し、病変に応じたデバイス選択と至適サイズのステント留置を心がける必要がある<sup>973)</sup>。

### 11.3 成績

入口部病変のPCI後慢性期の再狭窄は、RCAでより高いことが報告されている。再狭窄の原因として、ステント破損やステントリコイルなどのメカニカルストレスが関与している場合がある<sup>430,974)</sup>。RCAのステント再狭窄の治療ではその後の再々狭窄率も高く<sup>975)</sup>、できるだけ再狭窄をきたさないような初回の手技が重要である。LMT入口部ではその他の病変に比べて再狭窄率が低い。

なお、第1世代のDESに比べて第2世代DESでは再狭窄率が低下している<sup>976,977)</sup>。

## 12. 慢性完全閉塞病変

表 56 慢性完全閉塞 (CTO) 病変の PCI に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
J-CTO スコアを用いた CTO 病変に対する PCI の難易度評価	IIa	B
薬物治療によっても狭心症が残存し、灌流域にバイアピリティが存在する場合の、CTO 病変に対する PCI	IIb	B
灌流域が狭い CTO 病変に対する PCI	III	C

慢性完全閉塞 (CTO) は「TIMI 血流分類 0 で、閉塞期間が 3 ヶ月以上または不明」と定義され<sup>978,979)</sup>、冠動脈疾患で冠動脈造影を行った患者の約 20% に認められる<sup>980,981)</sup>。

### 12.1 病変の評価

薬物治療にても CTO が関与する狭心症症状が残存し、CTO 領域に残存心筋・虚血心筋を証明できる場合に、PCI の適応が考慮される。CTO 病変に対する PCI は難度が高く、手技成功には病変の正確な評価や高い技術が大きく関与する<sup>982)</sup>。難易度は 5 つの予測因子の合計点数で評価す

る J-CTO スコアを用いて事前に予測できる (表 57)<sup>983)</sup>。

### 12.2 手技

ワイヤー通過法には以下のものがある。①順行性アプローチでワイヤー先端の硬さを段階的に上げる方法、②本のワイヤーを用いるパラレルワイヤー法、③IVUSガイド、④逆行性アプローチでの直接的逆行性ワイヤー通過、⑤両方向性アプローチでの kissing wire 法、⑥controlled antegrade and retrograde tracking (CART)、⑦reversed CART など。

手技選択は、CTO 病変の長さ、CTO 中枢端の位置と形態、CTO 病変末梢血管の性状 (血管径、狭窄の有無、石灰化の有無、CTO 末梢端部の側枝の有無)、逆行性アプローチが可能な側副血行路の有無により決定される。選択した手技が困難と術中に判断した場合は、成功の可能性がある手技に変更することにより成功率は高くなり、また合併症が少なくなると報告されている<sup>984)</sup>。しかしながら、重度石灰化病変では依然として成功率が低い<sup>984)</sup>。

### 12.3 成績

#### 12.3.1 短期成績

報告されている院内死亡は 0.2~0.9%、重篤な冠動脈穿孔を含む MACCE は 2~7.0% である<sup>863,985,986)</sup>。CTO 病変に対する PCI 成功例と不成功例の予後の比較では、院内死亡が 0.5% 対 1.4%<sup>987)</sup>、MACCE が 2.4~5.7% 対 7.7~10.2%<sup>985-987)</sup> と、成功例で有意に良好である。

合併症の予測因子としては、逆行性アプローチ、高齢、複雑病変 (J-CTO スコア) があげられており<sup>986,988)</sup>、逆行性アプローチは順行性アプローチに比して症候性虚血の発生と無症候性心筋障害が有意に多く (13.8% 対 6.7%)、これらが発生した症例では 2.3 年間の追跡で有意に MACE が多かったと報告されている<sup>989)</sup>。

また、CTO 病変に対する PCI はそれ以外の PCI に比して、造影剤使用量、X 線被曝量 (空気カーマ)、手技時間、透視時間が多く、CTO 病変に対する PCI 全体の中央値はそれぞれ 270 mL、2.9 Gy、123 分、47 分であるが<sup>986)</sup>、成功例と不成功例を比べると全て不成功例で有意に多かった点に留意が必要である<sup>985)</sup>。

#### 12.3.2 長期成績

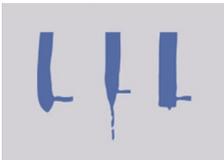
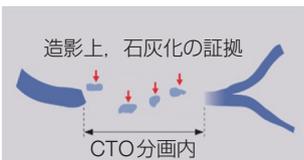
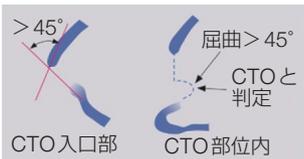
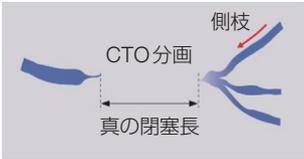
CTO の存在は PCI で不完全血行再建となる原因の一つであり、不完全血行再建が予後に影響することが多くの報

告で示されている<sup>199)</sup>。このため、CTO病変へのPCIに成功すると総死亡率とMACE発生率を低下させ<sup>990-992)</sup>、LVEFの改善と左室収縮末期容積の減少がみられると報告されている<sup>993,994)</sup>。一方、PCIでは至適薬物治療と比較して術後3年までの狭心症症状、運動制限、QOLは改善されたものの、死亡、心筋梗塞、脳卒中、再血管治療には差

がなく、予後改善効果は示されていない<sup>995)</sup>。

このように治療手技の進歩によりCTO病変に対するPCIの成功率は著しく向上したが、成績は依然として術者の経験に依存する。また、他の治療法との比較試験が少なく、その適応と有効性に関して結論は得られていない。

表 57 J-CTO スコア計算法（慢性完全閉塞〔CTO〕病変の評価）

変数と定義			
<b>先細り</b> 	<b>先細りナシ</b> 	先端が先細りとなっている。または、閉塞端に真腔への連続性が示唆される凹みを認める。	入口部の形状 <input type="checkbox"/> 先細り (0) <input type="checkbox"/> 先細りナシ (1)
			点
<b>石灰化</b> 		石灰化の程度にかかわらず、慢性完全閉塞（CTO）分画内に石灰化の明らかな兆候があれば1点とする。	石灰化 <input type="checkbox"/> なし (0) <input type="checkbox"/> あり (1)
			点
<b>屈曲&gt;45°</b> 		CTO分画内に45°超の屈曲があれば1点とする。CTOに関係のない部位の屈曲蛇行はこれに含めない。	屈曲>45° <input type="checkbox"/> なし (0) <input type="checkbox"/> あり (1)
			点
<b>閉塞長</b> 		側副路により末梢の造影が明瞭な画像を用いて閉塞の「真の」長さ（第一印象よりも短い傾向にある）を計測すること。	閉塞長 <input type="checkbox"/> < 20 mm (0) <input type="checkbox"/> ≥ 20 mm (1)
			点
<b>再施行病変</b> 再度施行する（以前に施行して失敗している）病変か。			再施行病変 <input type="checkbox"/> いいえ (0) <input type="checkbox"/> はい (1)
			点
難しさの分類（合計点） <input type="checkbox"/> 容易 (0) <input type="checkbox"/> 普通 (1) <input type="checkbox"/> 難しい (2) <input type="checkbox"/> きわめて難しい (≥3)			合計  点

(Morino Y, et al. 2011<sup>963)</sup> より)

Copyright (2011) by the American College of Cardiology, with permission from Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/journal/jacc-cardiovascular-interventions>

## 第8章 造影剤腎症

### 1. 診断

造影剤腎症 (CIN) は「ヨード造影剤投与後72時間以内に血清クレアチニン (SCr) 値が前値より0.5 mg/dL以上または25%以上増加した場合」<sup>996)</sup>に診断されるが、急性腎障害の診断基準 (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury)<sup>997, 998)</sup>を用いることもある。留意点としては、①造影前にできるだけ直近のSCr値を用いて腎機能の評価すること、②検査前の腎機能評価はeGFRで行うが、造影剤腎症の診断はSCr値の変化で評価することが挙げられる。

### 2. リスク評価

CABGまたはPCI後のCIN発症に関する複数のリスク評価指標が報告されているが、十分な検証がされていないわけではない<sup>999)</sup>。したがって、絶対リスクとしてではなく相対的なリスク評価にとどめておくのが妥当である。表58に日本腎臓学会ほかによる「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2018」に記載されているCINの危険因子を抜粋した<sup>1000)</sup>。

CINの原因として造影剤の浸透圧がしばしば議論になるが、等浸透圧造影剤と低浸透圧造影剤でCINの発症率に差はみられていない。また、低浸透圧造影剤どうしの間における相違もない。なお、経動脈投与は経静脈投与と比較してCIN発症率が高い傾向にあると報告されている。

PCI自体が慢性腎臓病 (CKD) の予後を悪化させるというエビデンスはないが、造影剤の投与量は必要最少限とすることが推奨される。また、短期間に反復してPCI手技を行うことは推奨されない。

### 3. 予防法

CINを発症した患者では心血管イベント発生率が高いことが報告されており、CINの予防はPCIにおいて必須の重要事項であるが、エビデンスがあり推奨される方法は輸液のみである<sup>1001, 1002)</sup>。

待機的PCIの症例では、生理食塩液を造影開始6時間前から1 mL/kg/hで輸液し、造影終了後は1 mL/kg/hで6～12時間輸液する。輸液時間が限られる場合には炭酸水素ナトリウム液の投与も推奨されている。緊急症例では炭酸水素ナトリウム液を造影開始1時間前から3 mL/kg/hで輸液し、造影終了後は1 mL/kg/hで6時間輸液する。飲水のみによる水分補給は推奨されず、輸液による十分な対策を講じることが推奨される。

N-アセチルシステイン、h-ANP、アスコルビン酸、スタチンなどさまざまな薬物治療の報告があるが、CINを予防するという十分なエビデンスはなく、推奨されない。

血液透析がしばしば施行されているが、有効性は明らかではなく、施行すべきではない<sup>1003, 1004)</sup>。

### 4. 発症後の治療

CIN発症後の治療としてループ利尿薬、低用量ドパミン、hANPの有効性は実証されていない。また、輸液療法は有効循環血漿量の低下がみられない場合は推奨されない。血液浄化療法は乏尿を伴うような全身状態不良の患者には推奨されるが、腎機能改善を目的とした使用には推奨されていない。

なお、詳細は日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会により編集された「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2018」<sup>1000)</sup>を参照のこと。

表 58 造影剤腎症（CIN）の危険因子

項目	指針
CKD	CIN発症の危険因子である。
加齢	CIN発症の危険因子である。
糖尿病	CKDを伴う場合は危険因子であるが、伴わない場合は危険因子であるか明らかではない。
RAS阻害薬使用	リスクを増加させるエビデンスは明らかではない。
利尿薬使用継続	リスクを増加させるかは明らかではない。
予防的利尿薬使用	使用を推奨しない。
NSAIDs	使用を推奨しない。
ビグアナイド系糖尿病薬	一時的に休薬するなど、適切な処置を行うことを推奨する。
腹膜透析患者	残存腎機能低下の危険因子となる可能性がある。
片腎	CIN発症リスクを増加させるというエビデンスは明らかではない。

(日本腎臓学会ほか, 2018<sup>1000</sup>) より)

## 第9章 周術期の薬物療法

### 1. PCI

#### 1.1 薬物併用療法

表 59 PCI 施行時の薬物併用療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
PCI 施行時に未分画ヘパリンを投与し、活性化凝固時間（ACT）を 250～400 秒にコントロールする。	I	B
ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）に対しアルガトロパンを投与する。	I	B

PCI時には血栓性合併症の予防を目的とした抗凝固薬の投与が必須であるが、本邦では抗凝固薬は未分画ヘパリン

に限定される。この点において直接型抗トロンビン薬の bivalirudin や、低分子ヘパリンである enoxaparin などの選択肢がある欧米とは大きく異なる。また、静脈投与が可能な抗血小板薬グリコプロテイン IIb/IIIa 阻害薬も本邦では未承認である。

#### 1.1.1 未分画ヘパリン

ヘパリンの効果の判定には活性化凝固時間（ACT）が用いられている。ACTを250秒以上に保つように、モニタリングしながら適宜追加投与を考慮することが推奨されている<sup>1005, 1006</sup>。また、ACTが400秒以上になると出血性合併症が増加することが報告されており<sup>1007</sup>、PCI施行中はACTを250～400秒にコントロールすることが望ましい。初回投与量として70～100 IU/kgを動脈シース挿入後にボース投与し、ACTの目標値に到達しない場合は2000～5000 IUのヘパリンを追加投与する。

副作用として、出血の他にヘパリン起因性血小板減少症（HIT）が知られている。ヘパリン投与中や投与後の原因が明確でない血栓塞栓症については、HITを疑う必要がある。

### 1.1.2 アルガトロバン

アルガトロバンはHITに対する有用性が報告されており<sup>1008, 1009</sup>、本邦ではHITに対する治療薬として保険承認されている。HITまたはHITを疑う場合は100 µg/kgを3～5分かけてボラス投与し、その後6 µg/kg/minで持続投与する。投与開始から10分ほど経過したらACTを測定し、250～400秒となるように適宜調節する。PCI後も抗凝固療法の継続が望ましい場合は、0.7µg/kg/minに減量し、APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）が基準値の1.5～3倍となるように適宜調節する。アルガトロバンは肝代謝であるため、肝機能障害のある患者では投与量の減量を考慮する。

## 1.2 抗血小板薬2剤併用療法

表 60 PCI 施行時の抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT) の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
アスピリン未服用例にはPCI前にアスピリン 162～200 mg を投与し、その後 81～100 mg/ 日を継続的に投与する。	I	A
ステント留置後、アスピリンとADP 受容体 P2Y <sub>12</sub> 阻害薬の 2 剤併用療法を、少なくとも 6 ヶ月継続する。	I	A
P2Y <sub>12</sub> 阻害薬未服用例にはステント留置時にプラスグレル 20 mg またはクロピドグレル 300 mg を負荷投与する。	IIa	C
出血リスクが高い場合、DAPT を 3 ヶ月以内に短縮する。	IIa	B
虚血イベントのリスクが高く、6 ヶ月の DAPT で出血性イベントがなかった出血低リスク例では、DAPT を 30 ヶ月まで継続する。	IIb	B
アスピリン禁忌例にはチエノピリジン系抗血小板薬を単剤投与する。	IIb	B
クロピドグレルまたはプラスグレルを投与できない場合に、チカグレロルとアスピリンを併用投与する。	IIb	B

STARS 試験<sup>1010</sup>に代表されるいくつかの臨床試験において、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の内服がステント血栓症の予防に有効性を示して以来、抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)はステント留置後の標準治療となった。

### 1.2.1 DAPTの期間と使用薬物

第1世代のDESを用いたPCI後は、ステント留置部の治療・安定化が遅れるのではないかと懸念から、DAPT継続期間は長期化する傾向にあった。その後、本邦におけるj-Cypherレジストリー研究において、6ヵ月以内のチエノピリジン系抗血小板薬の投与中止はステント血栓症のリスクを高めるものの、6ヵ月後以降にチエノピリジン系抗血小板薬を中止しても2年間の心イベントのリスクは上昇しないことが報告された<sup>1011</sup>。さらに、1年以上チエノピリジン系抗血小板薬を継続しても、5年間の超遅発性ステント血栓症(VLST)や心血管イベントのリスク軽減効果が認められなかった<sup>1012</sup>。6ヵ月と12または24ヵ月のDAPT期間を比較検討したISAR-SAFE試験<sup>1013</sup>、ITALIC試験<sup>1014</sup>、SECURITY試験<sup>1015</sup>、また本邦で行われたNIPPON試験<sup>1016</sup>などでは、いずれも長期DAPTの有効性が証明されなかった。さらに第2世代以降のDESにおいては、第1世代のDESに比べて明らかにステント血栓症のリスクが低いことが明らかになったこと<sup>1017</sup>から、DAPTの期間は総じて短期化の傾向にある。

2012年のACC/AHAおよび2018年のESC/EACTSのガイドラインでは、ステント留置後のステント血栓症予防のため、出血リスクの低い安定冠動脈疾患患者にはアスピリンに加えて少なくとも6ヵ月間のクロピドグレル併用を、出血リスクの高い安定冠動脈疾患患者に対しては1～3ヵ月のクロピドグレル併用を推奨している<sup>1018, 1019</sup>。本邦におけるNIPPON試験やSTOPDAPT試験<sup>1020</sup>においても、DAPT期間の短縮はステント血栓症や心血管イベントのリスク上昇に関与していない。一方で1年以上のDAPTの心イベント抑制効果は、糖尿病や心筋梗塞の合併、高度冠動脈複雑病変で層別化しても認められず<sup>1021, 1022</sup>、本邦の観察研究ではむしろ輸血を必要とする中等度以上の出血リスクが上昇することが報告されている<sup>1023</sup>。出血リスクの高い患者には長期のDAPT投与を避け、3ヵ月以内の短期化も検討するというように、出血事象を考慮した処方望ましい。また抗血小板療法の至適投与期間は、人種差や新たに開発されるDESの使用薬剤により異なる可能性がある。

以上を考慮し、安定冠動脈疾患に対する出血リスクに基づくDAPT期間の欧米ガイドラインにおける推奨は、本邦においても外挿可能と判断した(図8)。

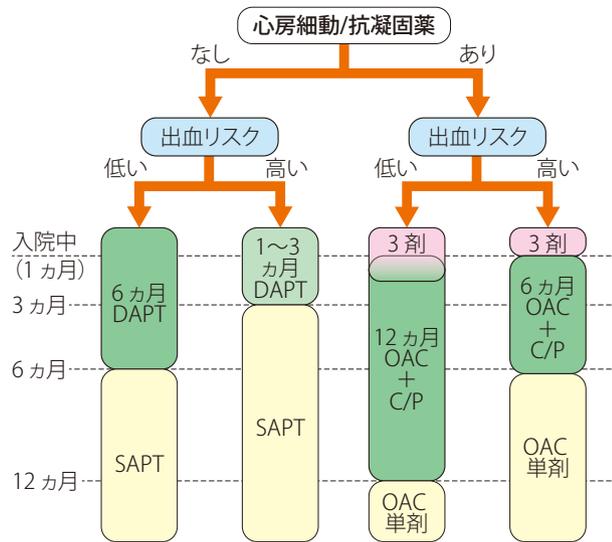
### 1.2.2 出血リスクの評価指標

海外においては、DAPT継続期間を総合的に判断するツールが作成されている(表61<sup>1024, 1025</sup>)。RECISE-DAPTスコアは、年齢、出血の既往の有無、白血球数、ヘモグロ

表 61 PRECISE-DAPT スコアと DAPT スコア

	PRECISE-DAPT スコア	DAPT スコア
評価時期	ステント留置時	DAPT12 ヶ月継続後
DAPT 継続期間	短期間 (3~6 ヶ月) 対 標準/長期間 (12~24 ヶ月)	標準 (12 ヶ月) 対 長期間 (30 ヶ月)
スコア化因子	ヘモグロビン, 白血球数, 年齢, クレアチニンクリアランス, 出血の既往	年齢, 喫煙, 糖尿病, 心筋梗塞に対する PCI, PCI または心筋梗塞の既往, パクリタキセル溶出性ステント, ステント径 3 mm 未満, 心不全または LVEF 30% 未満, 静脈グラフトステント
スコア範囲	0~100 点	-2~10 点
推奨されるカットオフ値	25 点以上→短期間 DAPT 25 点未満→標準/長期間 DAPT	2 点以上→長期間 DAPT 2 点未満→標準 DAPT
ウェブカリキュレーター	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

(Costa F, et al. 2017<sup>1024)</sup> および Yeh RW, et al. 2015<sup>1025)</sup> を参考に作表)



C/P: クロピドグレル/プラスグレル  
DAPT: 抗血小板薬2剤併用療法  
SAPT: 抗血小板薬単剤療法  
OAC: 経口抗凝固薬

図 8 PCI 後の抗血栓療法

ビン値, クレアチニンクリアランスから PCI 施行後の DAPT 期間中の出血リスクを予測する指標である<sup>1024)</sup>。一方, DAPT スコアは慢性期の出血リスクの指標で, 喫煙, 糖尿病合併, 心筋梗塞の既往, PCI の既往, パクリタキセル溶出性ステント留置, ステント径 3 mm 未満, 心不全または LVEF < 30%, 静脈グラフトステントなどで点数が上がり, 年齢が高いと点数が下がる。DAPT スコアが高い患者においては DAPT の継続により, 出血リスクを高めることなく, 死亡, 心筋梗塞, 脳卒中などの心血管イベントを

抑制することが示されている<sup>1024, 1025)</sup>。これら指標をそのまま本邦の臨床で使用することには注意が必要である。

本邦でも最近 CREDO-Kyoto レジストリーの解析から出血, 虚血イベントのリスク評価指標が報告された<sup>1026)</sup>。しかし, これらの指標を用いても判別率は 0.7 以下である<sup>1024-1026)</sup>。また, 出血の危険因子と虚血イベントの危険因子は共通のものが多いため, ステント血栓症の危険因子などを加味した担当医による個別化の対応が必要である。

### 1.3 抗凝固薬服用例

表 62 抗凝固薬服用例に対する PCI 施行時の抗血栓療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ステント留置時の 3 剤併用療法	I	C
虚血イベントのリスクが高い症例に対するステント留置後 3~6 ヶ月の 3 剤併用療法	IIa	B
出血リスクの高い症例に対するステント留置後 1 ヶ月未満の 3 剤併用療法	IIa	B
抗凝固薬選択においてワルファリンよりも DOAC を優先する。	IIa	B
ステント留置 1 年後以降は抗凝固薬単剤に変更する。	IIa	B
ワルファリンではプロトロンビン時間 (PT-INR) の目標値を低めに設定し, 至適範囲内時間 (TTR) を 65% 以上とする。	IIb	C

持続性または発作性の心房細動を合併する患者に対しては抗凝固療法が必要である<sup>1027)</sup>。近年、高齢化の進行に伴い心房細動を合併する患者にPCIを施行する機会が増え、現在10%前後と報告されている<sup>1028,1029)</sup>。ステント留置後の早期であれば、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬のDAPTのほかに、ワルファリンや直接経口抗凝固薬(DOAC)などの抗凝固薬が必要になり(3剤併用療法)、出血リスクと血栓塞栓リスクのバランスを考慮する必要がある。

### 1.3.1 欧米のエビデンスと推奨

WOEST試験では経口抗凝固薬を必要とするPCI施行患者における2剤併用療法(ワルファリン+抗血小板薬単剤)と3剤併用療法(ワルファリン+抗血小板薬2剤)の安全性と有効性の比較が行われた。2剤併用療法群では3剤併用療法群よりも出血イベントが少なく、心血管イベントの複合発生率も低かった<sup>1030)</sup>。さらにPIONEER AF-PCI試験においては、リバーロキサバン15mg+クロピドグレルの2剤併用群と、従来のワルファリン+DAPTの3剤併用群との比較が行われ、リバーロキサバン15mg+クロピドグレルの2剤併用療法群では3剤併用群と比べて出血イベントが有意に減少し、有効性エンドポイントは同程度であった<sup>1031)</sup>。同様の傾向はダビガトランを用いたRE-DUAL PCI試験でも示されている<sup>1032)</sup>。

このようにDOACとクロピドグレルの2剤併用療法は、従来のワルファリン+DAPTの3剤併用療法と比較して、血栓イベントと再血行再建の増加を伴わずに出血イベントを有意に抑制している。2018年のESC/EACTSガイドラインでは、3剤併用療法は虚血リスクが懸念される場合は6ヵ月、出血リスクが懸念される場合は、低リスク例で1ヵ月、高リスク例では初めからDOACとクロピドグレルの2剤併用療法が推奨されている<sup>1019)</sup>。またAHAからの最新のエキスパート勧告では、DOACとDAPTの3剤併用は周術期1ヵ月以内とされている<sup>1033)</sup>。European Heart Rhythm Association (EHRA)では、待機的PCIで最新のDESを用いた場合は、入院期間のみ3剤併用として退院時からDOACとクロピドグレルの2剤併用療法とすること、急性冠症候群に対するPCIの場合は3剤併用を3ヵ月以内としてDOACとクロピドグレルの2剤併用療法へ減量することを推奨している<sup>1034)</sup>。

### 1.3.2 本邦での推奨と注意事項

以上より、臨床的に広く行われている3剤併用療法を一定期間行うことの有効性は否定しないが、デバイスの進歩や高齢者を中心とした心房細動治療を考慮し、欧米からの

勧告と同様に、3剤投与は1ヵ月以内で、原則として入院期間に限定することとした(図8)。血栓症のリスクが高い場合は3剤併用療法を3~6ヵ月、逆に出血リスクが高い場合は2剤併用療法を6ヵ月に短縮することを推奨する。

ESC/EACTSのガイドラインではステント血栓症のリスクのため3剤併用療法の早期中断が困難となる複雑なPCI治療手技を示しており、本邦においてもこの考え方は3剤併用療法の期間決定において参考となる(表63)<sup>1035,1036)</sup>。また、PCI施行時にはDAPTの長期継続が必要な手技にならないように心掛け、出血性合併症を回避する治療方針を講じるべきである(表64)<sup>1019)</sup>。

本邦で安定冠動脈疾患を合併した非弁膜症性心房細動患者を対象に、リバーロキサバン単剤とリバーロキサバン+抗血小板薬単剤の併用を比較するAFIRE試験が現在行われている。エキスパートオピニオンとしてステント留置後12ヵ月以降の慢性期においては抗凝固薬単独療法を考慮してもよいこととした(図8)。

抗凝固療法と併用するプラスグレルは本邦での保険承認用量が低用量であり、海外と同等に扱うことはできない。現状を重視してプラスグレルの併用を許容するが、現時点でのエビデンスは不十分であり、今後のデータ集積が必要である。

表 63 ステント血栓症の予測因子

十分な抗血小板療法下でのステント血栓症の既往
第1世代DES
非ST上昇型またはST上昇型心筋梗塞
complex PCI (3本以上のステント留置, 3病変以上の治療, 分岐部2ステント, 総ステント長60 mm以上, 慢性完全閉塞)
糖尿病合併例のびまん性病変
慢性腎臓病

(Roffi M, et al. 2016<sup>1035)</sup> およびGiustino G, et al. 2016<sup>1036)</sup> を参考に作表)

表 64 抗凝固療法施行例に対するPCI周術期の出血を考慮した処置

虚血/出血リスクを評価する。
3剤併用期間を可能な限り短くし、PCI後は2剤併用を考慮する。
ワルファリン服用中の場合、PT-INR目標値を治療域の低めに設定し、TTRを65%以上にするように考慮する。
プロトンポンプ阻害薬を可能な限り併用する。
可能であれば橈骨動脈からPCIを施行する。

(Valgimigli M, et al. 2018<sup>1019)</sup> を参考に作表)

## 2. CABG

### 2.1 抗凝固薬

表 65 CABG 施行時の抗凝固薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
術前心房細動や塞栓症の既往など術前より認める抗凝固薬の適応例に対し、術後出血リスクがなくなった時点で未分画ヘパリン/低分子ヘパリンおよび経口抗凝固薬の投与開始	I	C
術後の心房細動が12時間以上継続する例への未分画ヘパリン/低分子ヘパリンおよび経口抗凝固薬の投与開始	I	B
抗凝固薬の適応がない場合、CABG/OPCAB（オフポンプ）術後のグラフト開存率向上を目的とした抗凝固薬投与	III	A

抗凝固薬は、心房細動など他の抗凝固薬の適応がなければ、CABG術後の内服薬として推奨されない。CABG術後患者へのワルファリンのルーチン投与の効果を評価したRCTにおいて、術後出血のリスクが有意に高いことが示された。しかし、同時に静脈グラフト開存率のワルファリンによる改善効果については、結果が分かれた<sup>1037-1039</sup>。これらを含むメタ解析では、ワルファリン単独でもグラフト開存率が有意に改善されること、効果はアスピリンと同程度であることが報告された<sup>1040</sup>。しかしながら、出血リスクが少ない点でアスピリンのほうが優れているため、グラフト開存を目的としたCABG術後の第一選択薬としてアスピリンが選ばれてきた。

アスピリンへのワルファリンの追加投与の効果を調べたRCT（Post CABG試験）では、1351例をアスピリン+ワルファリンとアスピリン+プラセボの2群に分け、グラフト開存率に有意な影響がないことが示され<sup>1041</sup>。これによりアスピリンへのワルファリン追加投与は推奨されていない。このPost CABG試験では平均PT-INRが1.4とワルファリンが低用量であり、PT-INR 1.6~2.6あるいは2.0以上といった使用でのワルファリンの効果は不明なままである。心筋梗塞後のアスピリン+ワルファリン対アスピリン単独の比較においてPT-INR 2.0以上のワルファリン追加投与群で脳梗塞、心筋梗塞ともに有意に発症率が低かったという報告もあり、アスピリン+ワルファリンの併用療法には

研究の余地が残されている<sup>1042</sup>。

DOACのCABG術後における効果を検討するRCTはまだ少なく、今後待たれる。

術後心房細動に対しては脳梗塞予防のため抗凝固薬の投与が望ましい<sup>1043</sup>。発症の何時間後からヘパリンや経口抗凝固薬を開始すべきかについてはエビデンスが乏しい。症例ごとに異なる出血リスクと塞栓症リスクを考慮して投与開始が決められるが、12~48時間後に開始されることが多い。

### 2.2 抗血小板薬

表 66 CABG 施行時の抗血小板薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
CABG/OPCAB 術後 48 時間以内にアスピリン（81~162 mg/日）の内服を開始	I	A
急性冠症候群患者に対する CABG/OPCAB の術後の DAPT	I	A
労作性狭心症に対する OPCAB 術後における静脈グラフト開存率の改善を目的とする DAPT	IIa	B
CABG/OPCAB 術前の待機患者に対しアスピリン内服を継続または開始	IIa	C
術後のグラフト開存を含む予後改善を目的として、術前からアスピリンに加えて他の抗血小板薬を併用	III	B

多数の報告から、CABG術後のアスピリン内服は多岐にわたって有益である<sup>1044-1047</sup>。静脈グラフト開存率の改善、CABG術後の生存率改善、術後イベント発生率低下の報告から、アスピリンの生涯内服が薦められている。407例を対象とするRCTにおいて、アスピリン+ジピリダモール内服により非内服に比べて静脈グラフトの1年開存率が改善されることが報告された（89%対77%）<sup>1047</sup>。これに対して、内胸動脈グラフトでは元々の開存率自体が高いため、開存率に対するアスピリンの効果はないと報告されている<sup>1048</sup>。しかし、アスピリン内服により生存率が68%、心筋梗塞発症率が48%改善されることも報告されており<sup>1049</sup>、自己冠動脈病変への効果も含めて、CABG術後の二次予防目的としてアスピリンは必須となっている。

アスピリンの内服開始時期に関しても多数の報告がある。術前からの内服により周術期の合併症や死亡が減少したと報告されており、CABG/OPCABの術前からのアスピリン内服が薦められている<sup>1050</sup>。術後は3日以上経って内服開始した場合はグラフト開存率が改善されないことが報

告され<sup>1037, 1038, 1051</sup>、一方、術後7時間以内や6時間以内に開始した場合は改善されると報告されている<sup>1047, 1052</sup>。術後48時間以内にアスピリンを開始すると術後出血リスクは変わらず、術後早期死亡、心筋梗塞、脳卒中、腎不全が有意に改善されると報告されている。これらから術後48時間以内での内服が推奨されてきた<sup>1049</sup>。投与量についてはFremesらがメタ解析で、アスピリン975 mg/日投与に比して100～325 mg/日投与でグラフト開存率が高く出血も少ないと報告している<sup>1040</sup>。このため欧米では低用量アスピリン(81～325 mg/日)が推奨されている<sup>1053</sup>。慢性狭心症における心筋梗塞再発予防目的に81～162 mg/日が推奨されていることに加えて、日本人の体格や易出血性を考慮し、本ガイドラインでは81～162 mg/日を推奨量とした。

アスピリンに他の抗血小板薬を追加する抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)は、CABG/OPCAB術前に行うと、術後MACEを減らさずに術後出血を有意に増やすことが報告されている<sup>529-531</sup>。急性冠症候群に対するCABG/OPCABの術後にはDAPTが推奨される。急性冠症候群患者へ血行再建を行った際のアスピリン単独とアスピリン+クロピドグレルを比較したRCT(CURE試験, CREDO試験)においてDAPTの有益性が示されている<sup>1054, 1055</sup>。CABG施行例を含むCURE試験ではDAPT群において、心血管死、心筋梗塞、脳卒中が有意に少なかったと報告されている。これらより、急性冠症候群に対するCABG/OPCAB術後にはDAPTが推奨されている。安定狭心症に対するCABG/OPCAB術後のDAPTの有効性を検討するRCTもいくつか行われてきた<sup>1056-1058</sup>。これらに対するメタ解析が行われ、アスピリン単独と比較して有意に静脈グラフト開存率が改善されること、OPCAB時にはさらに有効性が高まることが報告された<sup>1059, 1060</sup>。DAPTは自己冠動脈病変の進行を防ぐという報告もあり、今後も研究の余地が残されている<sup>1061, 1062</sup>。

### 2.3

## 脂質コントロール薬

表 67 CABG/OPCAB 術後のスタチンの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
スタチン禁忌例を除く、スタチン投与	I	A
スタチン単独投与にてLDL値をコントロールできない場合、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬の併用	IIa	B

LDLコレステロール高値例では、アテローム硬化病変およびCABG/OPCAB術後静脈グラフトの内膜肥厚が進行することが広く報告されている<sup>1063, 1064</sup>。HMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチンはCABG/OPCAB術後の静脈グラフト閉塞、内膜肥厚を抑える効果に加えて<sup>726, 1041, 1065-1067</sup>、心血管イベント発生率および生存率の改善、自己冠動脈病変の進行抑制効果も示され、CABG術後における必須薬となっている<sup>1068-1071</sup>。術後早期での内服再開が有効と報告され、推奨されている<sup>1072-1074</sup>。スタチンを内服できない症例では代替薬としてフィブラート系薬が薦められる。HDL-C値や中性脂肪値への効果を有するフィブラート系薬のCABG術後におけるエビデンスは乏しいが、スタチンを併用しない単独投与により静脈グラフト病変が改善されたという報告もある<sup>1075</sup>。スタチンのほうがこれを上回る効果があるため第一選択薬となり、その後もスタチン側にエビデンスが積み上げられて使用されてきた。スタチン+フィブラート系薬の併用療法では合併症(横紋筋融解症やミオパチーなど)が増えることが報告されており、併用療法は推奨されておらず、CABG術後への効果も不明のままである<sup>1076, 1077</sup>。LDL-C値のコントロールを介さないスタチンの効果も多岐にわたり報告され、血管内皮機能の改善、平滑筋増殖抑制、プラーク安定化、炎症反応や血小板凝集の抑制などがある<sup>1078-1082</sup>。海外ではCABG/OPCAB術後に75歳以下で高用量スタチン、具体的にはアトルバスタチン40～80 mg/日またはロスバスタチン20～40 mg/日が推奨されている<sup>1053</sup>。75歳以上では中用量スタチン処方推奨されているが、これらの用量は本邦では過剰投与と考えられ、より少ない量で処方されている。

LDL-Cの至適コントロール値については、より低い方が自己冠動脈病変を確実に抑制できると報告されており、CABG術後のような高リスク例での二次予防においては70 mg/dL以下が推奨されてきている<sup>1083-1085</sup>。CABG術後グラフト開存率へのLDL-C値の効果に焦点を当てたRCTは比較的少ない。Post CABG試験では、ロスバスタチン40～80 mg/日と2.5～5 mg/日に対象をランダム化し、スタチン高用量投与の効果を検討し<sup>1041</sup>、高用量投与群においてLDL-C値は有意に低かったこと(93～97 mg/dL対132～136 mg/dL, P<0.001)、4年後のグラフト造影検査において静脈グラフト閉塞が有意に少なかったこと(10%対21%, P<0.001)、病変を有するグラフト数も少なかったことを報告した(27%対39%, P<0.001)。心血管イベントも高用量投与群において少なかったという結果から、LDL-C<100 mg/dLという値および高用量投与が支持された。HataらはLDL-C<80 mg/dL群で静脈グラフト内の黄色プラークがより少ないことを報告しており、さらに低

いLDL-C値を推奨した<sup>1086)</sup>。最近では静脈グラフト以外の自己冠動脈病変への効果も含めて、心臓関連のイベント発生率がさらなるLDL-C低値で有意に抑えられるため、LDL-C値は70 mg/dL以下が目標値として推奨されている<sup>1083-1085)</sup>。

小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼミチブをスタチンに併用することにより、スタチン増量よりもLDL-C低下効果と血管イベント抑制効果があることが報告されており、スタチン単独でLDL-Cを十分に低下させられない場合には併用処方が推奨されている<sup>118, 1087)</sup>。前駆蛋白変換酵素サブチリシン/ケキシン9 (PCSK9) 阻害薬であるエボロクマブの使用も開始され、スタチンとの併用による動脈硬化性疾患抑制効果が報告されており、CABG術後使用でのエビデンスが待たれる<sup>119)</sup>。

なお、HDL-C低値例や中性脂肪高値例でも自己冠動脈疾患の進行が認められ<sup>1088)</sup>、禁煙、運動療法、食事療法が推奨されている。

## 2.4

### β遮断薬など、その他の薬物

表 68 CABG 施行時のβ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
術後の心房細動予防目的でのβ遮断薬の投与	I	A
低心機能例や心筋梗塞既往例に対するβ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与	I	B

β遮断薬内服は周術期の心房細動予防を目的として、術前およびCABG術後に推奨されている<sup>1089-1093)</sup>。その他に、低心機能例や心筋梗塞既往例に対してβ遮断薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬が推奨されている。これは遠隔期に死亡率や心不全発症率が改善されるとの報告が多数あることによる<sup>1094-1097)</sup>。

# 第10章 本邦における volume-outcome relationship

医療現場での「経験」は診療における重要な要素と認識されてきた。このことは外科系の治療手技については特に顕著と想定され、手術の経験数はその成績に大きく影響すると考えられてきた。

## 1. PCI

PCIの症例数と結果の量的な関係 (volume-outcome relationship) については、2011年に改訂されたACCF/AHA/SCAIのガイドラインで初めて明確な術者・施設経験基準が設けられた (術者の年間経験数75例以上、施設の年間経験数400例以上：クラスI, エビデンスレベルC)<sup>1098)</sup>。その後、PCIの安全性の向上やデバイスの進化に伴い、基準の緩和に向けての動きがみられた。2013年にACCF/AHA/

SCAIは「Update of the Clinical Competence Statement on Coronary Artery Interventional Procedures」<sup>1099)</sup>をまとめ、「施設経験は年間200例以上、術者経験は年間50例以上 (2年以上の平均)」と改訂している。実際、かつては症例数の増加が院内予後の改善に結びつくとする研究が多数を占めていたものの、近年の研究ではそうした傾向は薄れてきている<sup>1100-1102)</sup>。

本邦でも National Clinical Database (NCD) の J-PCI 2014年と2015年データを用いて、625施設4211例の術者により施行された323,322症例が検討され、2017年に報告された<sup>1103)</sup>。本邦の特徴としてPCI施行可能施設数が国土面積の割りに多く、施設あたりの症例が欧米と比較した場合に少ないことが、以前から指摘されていた。実際と同報告においても、上記米国基準にあたる年間200例以上のPCIを施行している施設は、全体の約半分にすぎなかった。

そうした状況下で施行された volume-outcome 解析で

あったが、まず施設のPCI施行件数そのものはやはり院内死亡率、合併症発症率と関連しており、年間PCI施行件数が150例未満の施設はそれ以上の施設と比較して有意に院内死亡率、合併症発症率が高値であった。さらに同報告では施設PCI年間施行件数のカットオフ値についても言及されており、年間PCI施行件数が100症例を超えたあたりから院内死亡率および合併症発症率が均一化されることが報告されている。これは従来、欧米から報告されていたカットオフ値よりも低く、本邦における施設基準は欧米の基準よりも異なる可能性が示唆されている。また、術者のPCI施行件数はこれらのアウトカムとは関連を認めなかったことも記載されている。

## 2. CABG

本邦におけるCABGでのvolume-outcome効果は、当初は重症度による調整がなされていない、いわゆる生データ(non-adjusted data)を用いて解析されてきた。日本胸部外科学会(JATS)の学術調査データに基づいて2007年に公表された分析によると、CABGでは30日死亡率は少数例施設(年間24例以下)で3.4%、多数例施設(年間100例以上)では1.3%で、少数例施設のオッズ比は2.40であった<sup>1104)</sup>。このように数値上は大きな差があるように見えるが、少数例施設でも良好な成績を示す場合が多く、そうした少数例施設でのバラツキが大きいいため、実情を正しく反映しているかは疑問であるとの考察がなされた。2012年には2005～2009年のデータを用いて更新され<sup>1105)</sup>、CABGでの

30日死亡率は少数例施設で2.72%、多数例施設で1.00%(オッズ比2.52)であった。5年の経過で全体の成績は向上しているが、volume-outcome効果は依然として認められ、さらに少数例施設でのバラツキも再確認された。

本邦で重症度調整のデータ(risk adjusted data)が使用可能となったのは日本心臓血管外科手術データベース(JCVSD)の解析が開始されてからである<sup>162)</sup>。2008年に公開された解析結果では、30日手術死亡率は、年間CABGが16～30例の少数例施設(バラツキを排除するために15例以下の施設を除いた)での4.1%、中間施設(31～50例)では2.8%、多数例施設(51例以上)では1.6%であった<sup>1106)</sup>。JCVSDでは外科医ごとの情報も抽出可能であったが、PCIと同様に外科医個人の症例数に関するvolume-outcome効果については否定的な結果が得られ、CABGの手術成績は外科医個人の力ではなく施設全体の力を反映していることが示唆された。

さらに、施設での症例数と外科医の症例数を掛け合わせてリスク調整死亡率を計算すると、少数例施設(施設の年間CABGが16～30例)でのベテラン外科医(外科医の年間CABGが16例以上)では2.05%であり、一方、多数例施設(施設の年間CABGが51例以上)での若手外科医(外科医の年間CABGが15例以下)では1.70%であった。若手外科医であっても多数例施設であれば比較的良好な成績を示すことが明らかとなり、研修施設要件としての症例数は重要であることが示唆された。また、少数例施設での成績のバラツキも確認されたが、年間40例を越えると希薄化され、成績安定化のラインはおおむね40例であることが示された<sup>1106)</sup>。

# 第11章 費用に関する考察

## 1.

### 費用対効果の概念と指標

高齢化や医療技術の進歩などに伴う医療費の高騰は、本邦の健康保険制度における財政逼迫の一因となっている。医療費の削減は重要な課題であるが、それを実現するうえで、医療の価値や効率を適正に評価することが求められている。

医療の価値の評価においては、「質調整生存年」(QALY)という概念が用いられることがある。QALYは生存年数と生活の質(QOL)を併せて表現する1つの指標で、1 QALYは完全に健康な状態での1年間の生存に相当する。そして医療の効率は、しばしば費用対効果分析によって評価され、一般的にある医療技術によって増加した費用がそれに見合う効果をもたらしているかを意味する「増分費用効果比」(ICER)として表される。ICERは1 QALY伸ばすための費用とされることが多く、このICERが一定の値よりも小さければ、その医療が効率的であると解釈される。効率を判断するうえでのICERの明確な上限値は定められていないが、米国では5万ドルという閾値が用いられることが多い。

近年の薬物治療やPCI技術の進歩は目覚ましく、また薬剤や医療機器の価格は変動を続けているため、過去の費用対効果に関する検討結果をそのまま今日の医療に適用できるわけではない。さらに本邦と異なる医療制度を有する諸外国での検討結果を、そのまま本邦の医療に適用することも困難である。血行再建の費用対効果に関する検討の大部分は諸外国からの報告であり、以下にそれらのデータに基づく考察を行うが、本邦でもPCI前後の効用指数を算出するという手法でQALYを推測できる可能性が提唱されており<sup>1107)</sup>、本邦の医療経済に関するさらなるエビデンスの集積が待たれる。

## 2.

### PCI 対 薬物治療

COURAGE 試験では、安定冠動脈疾患に対して至適薬物治療にPCIを加えても生命予後の改善は得られず、一方で費用は1万ドル増加し、PCIによって1 QALYを得るための生涯ICERは168,019ドルと高額であることが示された<sup>88,1108)</sup>。しかし、COURAGE 試験では虚血の評価に基づいたPCIは施行されておらず、またPCI手技も古いものであった。

FAME 2 試験では安定冠動脈疾患に対して、FFRの結果に基づき第2世代薬剤溶出性ステント(DES)を用いて行われたPCIが、薬物治療単独と比較して心血管イベント(特に緊急血行再建)を減少させることが示され、その効果は3年間追跡のデータでも追認された<sup>40,41,134)</sup>。FAME 2 試験では初期治療に要した平均費用はPCIのほうが高額であったが(PCI 9944ドル、薬物治療単独4440ドル、 $P < 0.001$ )、3年の段階で両群の費用は同等であった(PCI 16,792ドル、薬物治療単独16,737ドル、 $P = 0.94$ )<sup>41)</sup>。薬物治療単独と比較したFFRガイド下PCIの費用対効果は、1 QALY得るためのICERが2年の段階で17,300ドル、3年の段階ではさらに低額となる1600ドルであり、いずれも一般的な上限値とされる5万ドルを下回る額であった。FFRによる虚血評価に基づいたPCIは、薬物治療単独と比較して長期アウトカムを改善するだけでなく、経済面でも有利な治療戦略であることが示唆される。

## 3.

### ベアメタルステント 対 薬剤溶出性ステント

ベアメタルステント(BMS)が近年のPCIで用いられる機会は少なくなっているが、RCTのメタ解析に基づいて第2世代の薬剤溶出性ステント(DES)であるコバルトクロム・エベロリムス溶出性ステント(CoCr-EES)とBMSの

費用対効果を比較した結果が報告されている<sup>1109)</sup>。それによると、BMSと比較しCoCr-EESの使用によって1症例あたりQLAYが0.018長期化し、また1症例あたり236ドルの費用削減が達成され、99%以上の確率で良好な費用対効果(1 QALYを得るための費用が5万ドル以下)となることが示された。

第1世代DESと第2世代DESの比較に関しては、SPIRIT IV試験のデータに基づく検討が報告されている<sup>1110)</sup>。第2世代DESであるEESは第1世代DESであるバクリタキセル溶出性ステント(PES)と比較して標的病変不全を有意に減少させることが示されたが<sup>1111, 1112)</sup>、2年間の追跡でEESはPESと比較して1症例あたり273ドルの費用削減をもたらした<sup>1110)</sup>。また費用対効果に関しても、85.7%の確率で1 QALYを得るためのICERが5万ドル以下となることが示された。第2世代以降の新世代DESは、BMSおよび第1世代DESと比較してより良好な臨床転帰をもたらすだけでなく、費用対効果の面でも優れていることが示唆される。

#### 4.

### PCI 対 CABG (対 薬物治療)

DESを用いたPCIとCABGの比較として広く知られるSYNTAX試験では、左冠動脈主幹部(LMT)病変または3枝病変を有する症例において、PESによるPCIと比較してCABGが優れた成績を示すことが報告された<sup>142, 1113)</sup>。SYNTAX試験では、PCIに比してCABGのほうが初回の手術費用は1症例あたり3415ドル低額であったが、入院費用は10,036ドル高額であった<sup>1114)</sup>。その後の5年間の追跡では、CABGに比してPCIは頻回の入院、再血行再建、薬物治療の費用の影響で医療費が高額であったものの、生涯費用ではPCIよりもCABGのほうが高額であった。PCIと比較したCABGの費用対効果は、1 QALYを得るためのICERとして16,537ドルであった。一方、LMT病変例、SYNTAXスコア $\leq 22$ の例、さらにSYNTAXスコアIIによって算出された4年の予測死亡率がCABGよりもPCIのほうが良好(低値)であった例では、PCIのほうが優れた費用対効果を示すことも報告された<sup>1114, 1115)</sup>。

糖尿病を有する多枝病変例を対象として行われたFREEDOM試験では、積極的薬物治療に追加したPCI(大部分は第1世代DESを使用)とCABGによる血行再建の

比較が行われ、中央値3.8年の観察期間においてCABG群はPCI群に比しイベント発生率が有意に低かった<sup>172)</sup>。SYNTAX試験と同様に、初期費用はCABGのほうが低額であったが、初回の入院に要した総費用はCABGのほうが1症例あたり8622ドル高額であった<sup>1116)</sup>。その後の5年間は、CABGに比しPCIのほうが再入院と薬物治療の費用の影響で高額な医療費を要したが、初期治療からの累積費用はやはりCABGのほうが3641ドル高額であった。5年の累積QALYはCABG群のほうが0.0312長く、PCIと比較したCABGの費用対効果は、1 QALY得るためのICERとして8132ドルで、99.2%の確率でICER/QALYは5万ドル以下となることが示された。

心機能の保持された(LVEFが平均67%)多枝病変例を対象とし、薬物治療、PCI(バルーンによる形成術またはステント留置術)、CABGの3群の比較が行われたMASS II試験では、5年後と10年後のいずれにおいても、CABG群に比して薬物治療群とPCI群でイベントが多いことが示された<sup>495, 1117, 1118)</sup>。MASS II試験において、5年間イベントなく経過するために必要な費用は、薬物治療群で9071ドル、PCI群で19,967ドル、CABGで18,263ドルであり、費用対効果は薬物治療がPCIおよびCABGよりも優れ、またCABGはPCIよりも優れることが示された<sup>1119)</sup>。

大規模観察研究に基づくデータとしては、多枝病変を有する安定冠動脈疾患に対するPCIとCABGの4年超の長期成績を比較したASCERT研究の報告がある<sup>1120)</sup>。ACCとSTSのデータベースをCenters for Medicare and Medicaid Servicesのデータとリンクさせ、CABG施行例(86,244例)とPCI施行例(103,549例)における費用対効果の比較が行われた。傾向スコアマッチングで調整された費用は、初回入院(CABGが24,290ドル、PCIが13,620ドル)、観察期間中(2004~2008年)(63,785ドル対55,640ドル)、生涯(184,933ドル対173,358ドル)のいずれでも、CABGのほうが高額であった。一方、QALYはCABGのほうが良好(観察期間中で0.2525延長、生涯では0.3801延長)であり、PCIと比較したCABGの費用対効果は、1 QALY得るための生涯ICERとして30,454ドルであった。

このように、CABGはPCIと比較して優れた費用対効果を示すことが多くの研究結果から示されているが、これらの試験におけるPCIでは大多数の症例で新世代DESは使用されていない。今日のPCIの費用対効果を適正に評価するためには、本邦における検討も含め、さらなるエビデンスの集積が必要である。

# 第12章 適切性基準の概念と Standardized PCI

## 1. 適切性基準

大規模 RCT などのデータに基づいて提示される診療ガイドラインの「推奨」は、永らく EBM の根幹をなすものとされてきた。しかし、一般的に診療ガイドラインの推奨でカバーできる症例は全体の 20～30% にすぎないともいわれており、診療現場での運用の限界について早い時期から指摘を受けてきた。そこで近年考え出されたのが、本ガイドライン第4章の3.1「治療方針決定の要因」(P. 26)でも言及している「適切性基準」(AUC)である。

一般的に診療ガイドラインにおける推奨は、エビデンスのレベルに応じて強弱がつくが、AUC ではより実践的に病変部や虚血、さらに投薬内容などの項目を組み合わせ、Delphi 法により意見の収束が図られたシナリオに限定した個別の推奨を行う。この AUC は、特に COURAGE 試験の発表以降、再灌流療法の適応を決定するにあたっての実務的なツールとして存在感を増しており、各施設の医療チームが日常の診療の現場での判断を振り返るため、積極的に用いられている<sup>1121)</sup>。

米国における再灌流療法の AUC は 2009 年に初版が発表され、2012 年に最初の改訂、2017 年に 2 度目の改訂がなされている<sup>170, 1122-1124)</sup>。こうした AUC を、実臨床の場から抽出されてきたレジストリーデータなどに適用することも行われており、緊急時においてはほぼ適切な適応のもとで PCI が施行されていることが知られている。一方で、待機的な PCI の 10% 程度が「不適切」な適応に該当すると考えられ(米国)、さらにアップデートされた 2012 年版の AUC の適用では 25% 以上が不適切な適応に該当するとの報告もある<sup>1125, 1126)</sup>。

本邦においても待機的な PCI に関しては同様の報告がなされ、2009 年の基準では 15%、2012 年の基準では 30% もの PCI が不適切であると判定された。ただし、米国の AUC では術前検査として負荷検査のみを想定しており、本邦で広く行われている冠動脈 CT は術前検査と認識され

ていない。また FFR に関しても、使用が想定された臨床シナリオが限定されており、これらのモダリティを用いて評価された症例に関しては、その適応が評価できないという問題点があるとの指摘もなされた<sup>1127, 1128)</sup>。その点で、2017 年に改訂された最新版の AUC では、多くの臨床シナリオに対して造影 CT や FFR の使用が考慮されており、本邦においても受け入れやすい内容となっている。

また、左冠動脈前下行枝 (LAD) 近位部を含まず虚血の程度も低リスクの症例に対しても、日米両国の考え方の隔たりが顕著である<sup>1129)</sup>。米国ではこうした症例に対して薬物治療を優先させることが明記されているが、本邦では J-SAP 試験の結果をもって、薬物治療と PCI のいずれもが第一選択の治療法と認識されている<sup>1130, 1131)</sup>。そのため、本邦では低リスク症例に対して PCI が多く施行される傾向にある。

AUC の普及と実践は、米国においては不適切な PCI の割合が半分に減少し、待機的な PCI の症例数も全米で 30% 減少するという多大な影響を及ぼした<sup>1132)</sup>。米国の AUC をそのまま本邦に適用することは難しいが、本邦においても PCI の過剰施行が存在することは事実であり、引き続き手術手技の適正化に向けてこうした形での自発的努力を示していくことは必要であろうと考えられる。

## 2. Standardized PCI

表 69 Standardized PCI に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
全国成績を尺度とし、PCI、CABG の質と成績を管理する。	I	C
学会自らデータベースを構築し、質の管理に関与する。	I	C
自施設の成績を各施設にフィードバックする。	I	C

PCIが冠動脈疾患の治療に革命的な変化をもたらし、急性冠症候群患者の予後を著しく改善したことは論を俟たない。しかしながら、その技術の巧拙が患者の予後に直結する場合が少なくないことから、冠動脈疾患の急性期診療に携る医師にとっては、標準的な技能を獲得し、維持することがきわめて重要である。そのためには一定の治療実績（施術数）が必要であり、その専門家で構成する本邦の学術団体（日本心血管インターベンション治療学会：CVIT）の認定医、専門医の資格要件にも、主術者としてのPCI実施数が取り入れられている。

一方で、PCIの適応の有無については、外部からの客観的評価が困難なこともあり、治療医や所属施設の判断におおむね任せられてきた。しかし、待機的治療、とりわけ無症候患者の治療においては、事前の心筋虚血評価の実施割合に施設間で大きなバラツキがあることなどから、その適切性、すなわちエビデンスに基づき標準的な治療がなされているかどうかについて、疑問が投げかけられる事態となっている。

ほとんどの医療が公的保険の対象（国民皆保険）であり、その維持に保険料のみならず税が投入されている本邦では、不適正な医療、とりわけ過剰医療（overuse）は重大な経済的懸念となる。実際、2018年度（平成30年度）診療報酬改定では、「実態を踏まえた医療技術などの評価の適正化」を行うとの方針が示されており<sup>1133)</sup>、待機的PCIについては、原則として術前の検査などにより「機能的虚血」の存在が示されていることを算定要件とする項目が追加された。虚血を生じない程度の冠動脈狭窄に対するPCIの有用性は一般に認められていないので、いわば常識的な要件であるが、この記載が過剰医療の抑制を求めるものであることは自明である。

こうした社会の要請に呼応する形で、CVITでは「Standardized PCI」と銘打った学術団体としての自律（オー

トノミー）を示す活動を開始している。同学会の専門医制度は、その研修施設あるいは研修関連施設となる条件として実施PCIの全例登録（J-PCIレジストリー）を課しているが、このデータベースをもとに各施設の治療の実情について全国との比較が可能なシステムとなっている。すなわち、**表70**に示す7項目（日本心血管インターベンション治療学会J-PCIレジストリーのフィードバックシステム）<sup>1134)</sup>について、自施設が全体の中でどの位置にあるのかを確認することにより、自らの立ち位置を自律的に評価するシステムである。J-PCIレジストリーへの登録に際して入力項目は比較的少ないので、前述のAUCに匹敵するほど直ちにPCIの適切性に評価を与えるものではないが、それでも、例えば事前の虚血評価率や側枝への施術率にはPCIの適応に関する施設の考え方が反映されるので、そのフィードバックは自己評価や改善の原資となろう。

測定できなければ評価できず、評価できなければ改善できない。Standardized PCIの取り組みは緒についたばかりであるが、「医療資源の適正な配分」という社会の要請の下、学術団体としての意義ある一歩であり、今後の展開が期待される。

**表 70 Standardized PCIにおける7つのパフォーマンス指標**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 急性冠症候群（項目11）の割合</li> <li>2. 緊急症例（項目19）の割合</li> <li>3. 術前抗血小板薬使用の割合（項目13-3）</li> <li>4. 非緊急例における虚血評価例の割合（項目13-1）</li> <li>5. ST上昇型急性心筋梗塞例におけるDTB（door to balloon）時間（項目19-1）</li> <li>6. 橈骨動脈によるアクセスの割合（項目121）</li> <li>7. 非緊急例における主幹（segment 1-3, 5-7, 11）以外へのPCIの割合（項目24以降）</li> </ol>
--

項目番号はJ-PCIレジストリー項目と対応  
（中尾浩一、2018<sup>1134)</sup>より）

# 第13章 将来展望

## 1. ロボットPCI

### 1.1 システムの概要と操作法

PCIロボットはPCI補助ロボットであり、2018年に本邦でも使用が承認された。現行のシステムはベッドサイドユニットと操作コックピットで構成される。

術者はカテ台から離れた場所にあつて放射線を遮断した操作コックピット内で、座位で操作を行う。X線透視・撮影用モニターを見ながら、ジョイスティックを用いてガイドワイヤーの前進・後退と左右方向への回転を、別のジョイスティックでバルーンカテーテルやステントの前進・後退を操作し、3番目のジョイスティックでエンゲージされたガイドカテーテルの前進・後退を行う。この操作に応じてベッドサイドユニットがガイドワイヤーの挿入から血管の選択、バルーン挿入と位置決め、ステント挿入と位置決めを行う。通常は術者が手でを行う部分をこのベッドサイドユニットが行うことになるが、PCIに必要なシースの挿入、ガイドカテーテルの挿入から位置決め、ガイドカテーテルへのバルーンやステントの取り付け挿入はマニュアル操作で行う必要がある。ガイドカテーテルは6~7Fに対応し、側枝をガイドワイヤーで保護した状態で本幹の治療も可能である。特別なガイドワイヤー、バルーン、ステントは必要とされず、橈骨動脈または大腿部からのアプローチが可能である。

### 1.2 適応、利点と課題

当初の推奨病変は1ステントで病変長24 mm以内のものであったが<sup>1135)</sup>、AHA分類のタイプB2/Cに相当する複雑病変も治療可能であり<sup>1136, 1137)</sup>、慢性完全閉塞(CTO)病変に対してはガイドワイヤーが病変通過するまでをマニュアルPCIで、その後バルーン拡張からステント留置までをロ

ボットPCIでという、いわゆるハイブリッドPCIも行われている。

手技時間はマニュアルPCIよりセッティング時間の分、若干長くなる可能性があるが、透視時間には差がないと報告されている。

利点の一つとして、マニュアルPCIよりステント留置の際の長軸方向の位置決めのミスが有意に少ないことが挙げられる<sup>1138)</sup>。このため造影剤の使用量を減らせる可能性がある。最大のメリットは放射線防御にあり、主術者の被曝線量はテーブル周囲の術者に比して90%以上少ない。欧米では被曝に伴う医療者被害が問題視されており、病院管理の観点からも注目を集めている。また、将来的には遠隔地医療に応用可能ではないかと期待されている。一方、現状の問題点としては、使用できる血管内イメージング手段が電子操作式血管内エコー法(IVUS)に限定されることである。

## 2. ハイブリッド冠動脈血行再建

### 2.1 現状

ハイブリッド冠動脈血行再建(HCR)とは多枝病変に対する治療でCABGとPCIを組み合わせで行う治療である。その定義は、①左内胸動脈(LITA)-左冠動脈前下行枝(LAD)による低侵襲冠動脈バイパス手術(MIDCAB, ロボットを含む)、②薬剤溶出性ステント(DES)を用いたPCI、③一次的あるいは60日以内の段階的施行、とされることが多い<sup>1139)</sup>。

LITAを用いたCABGは優れた長期成績をもたらし、重症多枝病変を有する多くの症例で標準的治療となっている。しかしながら、静脈(大伏在静脈:SV)グラフトの長期開存率は未だ満足できるものではなく、ステント血栓症発症率や再狭窄率の低下というステント技術の革新によりPCIの開存率がSVグラフトを凌駕している(図9)<sup>1140)</sup>。

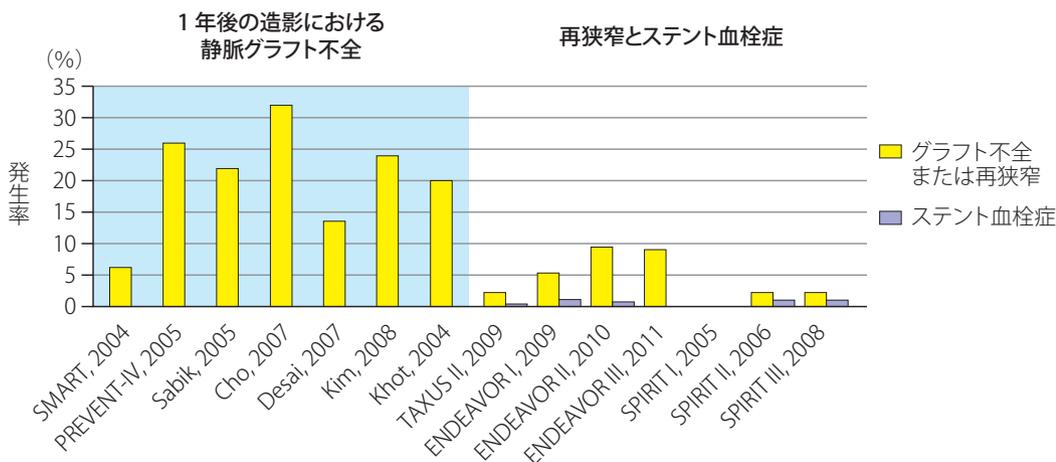


図9 静脈グラフトと薬剤溶出性ステントの血行再建不全

(Harskamp RE, et al. 2013<sup>1139</sup>) より)

Copyright (2013) by the Society of Thoracic Surgeons, with permission from Elsevier. <https://www.annalsthoracicsurgery.org/>

HCRはこれら2つの血行再建術の欠点を可及的に回避し、利点を生かして、遠隔期成績を保持しつつ手術侵襲を減少させることを目的としている。現在、米国で全CABGに占める割合は0.5%とされる<sup>1141</sup>。

## 2.2 適応

HCRの適応(表71)を考えるためには、PCIとCABGの最新のエビデンスを把握しておく必要がある。本ガイドラインでも随所で紹介しているが、DES対CABGのRCTであるSYNTAX試験<sup>142</sup>、FREEDOM試験<sup>172</sup>、EXCEL試験<sup>193</sup>、NOBLE試験<sup>194</sup>、11のRCTをまとめた統合解析<sup>173</sup>、米国のデータベースをまとめたASCERT研究<sup>1142, 1143</sup>などが重要である。

2012年のACC/AHAのガイドライン<sup>181</sup>ではHCRの適応について、①上行大動脈高度石灰化や標的血管が細いなどのCABG困難症例、②CABGのグラフト血管が性状不良な症例、③LADがPCI不適応の高度屈曲または完全閉塞病変を有する症例とされている(クラスIIa)。この他、高齢者、悪性疾患を含む重症併存疾患やフレイルを有し手術リスクの高い症例、開心術や胸部放射線治療の既往がある症例ではHCRを考慮する<sup>1144, 1145</sup>。

これに対し、抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)が困難な症例、手術が必要な弁疾患を有する症例、アクセス血管に乏しい症例、LAD以外が複雑病変でPCI困難な症例ではCABGを、重症閉塞性肺疾患、内胸動脈グラフト性状不良の症例ではPCIを考慮する<sup>1146, 1147</sup>。

表71 ハイブリッド冠動脈血行再建のための患者選択

適応
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CABGが困難(上行大動脈, 大動脈弁, 僧帽弁高度石灰化)</li> <li>・ 内胸動脈以外のグラフトの性状不良</li> <li>・ 左冠動脈前下行枝(LAD)がPCI不適応(完全閉塞, 高度石灰化, 分岐部)で末梢がバイパス可能</li> <li>・ LAD以外の病変がPCIの適応</li> <li>・ CABGの既往あり</li> <li>・ 胸部放射線治療の既往あり</li> <li>・ 急性冠症候群例でのPCI後のLADを含む残枝病変</li> </ul>
禁忌
<p>患者因子</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)が困難</li> <li>・ 重症閉塞性肺疾患, 左開胸の既往あり</li> <li>・ 手術が必要な弁疾患</li> <li>・ 不安定狭心症</li> </ul> <p>解剖因子</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ LAD以外が複雑病変</li> <li>・ 内胸動脈の性状不良</li> </ul>

## 2.3 施行順序

最近のメタ解析では、HCRの一次的施行と段階的施行とで成績(病院死亡, 周術期の心筋梗塞・脳梗塞・再血行再建, 1年生存率)に差はないと報告されている<sup>1148</sup>。外科的術式は低侵襲治療という点から左開胸小切開, オフポンプ手術が標準である。

一次的に行う場合はハイブリッド手術室で先にMIDCABを行ってからPCIを行うのが標準的で、外科医

と内科医のより強固な協力が必要である。段階的に行う場合は、CABG先行が標準的で、LAD以外の重症病変がある場合には早めにPCIを行う必要がある。PCI先行は急性冠症候群で責任病変がLAD以外の場合に有効であるが、この場合DESの使用については議論がある<sup>1149, 1150)</sup>。

## 2.4

### 治療成績と課題

HCRの治療成績は単施設からの短期報告がほとんどである。CABGと比較して30日死亡率、1年生存率、MACCE発生率には差がなく、周術期合併症(再開胸、腎不全、人工呼吸器装着時間)や輸血量、入院日数、ICU滞在期間が少なくなるとされる<sup>1151, 1152)</sup>。退院後6週でのQOLはHCRのほうがより保たれている<sup>1148)</sup>。メタ解析では概してMACCEはCABGと同等であるが、再血行再建率はHCRのほうが高いとの報告が多い<sup>1148, 1151, 1153)</sup>。唯一のRCTでは5年成績でCABGと同等であることが示されている<sup>1154, 1155)</sup>。多枝病変例に対するPCIとの比較では、多施設共同試験で1年のMACCE発生率は同等であるとの報告<sup>1156)</sup>があるが、エビデンスが少なく、PCI自体も血流予備量比(FFR)測定による治療選択へと変化していることから、今後の課題である。

HCR後のステント再狭窄と血栓症は、それぞれ9～13%、2.2～3.7%と報告されている<sup>1157-1159)</sup>。PCI先行例においてCABG施行時のDAPT中止がステント血栓症のリスクを高めるとされるが、その発症率はSYNTAX試験における1年での3.3%と同等である<sup>1113)</sup>。

このようにHCRは適切な患者選択により安全に施行でき、その中期成績もCABGと同程度であることが示されている。しかしながら現在、PCIとCABGそれぞれ単独による冠動脈疾患治療も確立されており、これを凌駕するHCRの方法と手技の確立が必要である。本邦ではCABGにおいて両側内胸動脈(BITA)の使用が多く、その有効性は片側ITAに比べて10年前後で現れることから、さらなる遠隔期の比較が必要であり、BITAを用いたHCRも選択肢になると思われる。

## 3.

### 低侵襲CABG

表 72 低侵襲 CABG に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
低侵襲 CABG は人工心肺使用心停止下冠動脈バイパス術 (ONCAB) に比較して、縦隔炎発症と輸血量が少ない。	IIb	C

## 3.1

### 定義と利点

狭義の低侵襲 CABG は胸骨正中切開を避けて左肋間小切開で多枝バイパスのオフポンプ手術(OPCAB)を行う手術である。LITAを剥離してLADに吻合する一枝バイパス術はMIDCABと呼ばれる<sup>1160)</sup>。

LITA-LAD吻合に加えて他のグラフトも用いて多枝バイパスを行う低侵襲 CABG は、胸骨正中切開の OPCAB と同様、出血・輸血量の減少、心房細動の減少、強心薬使用の減少、呼吸器感染の減少、早期抜管およびICU早期退室、病院滞在日数の減少が可能と考えられる。胸骨正中切開を避けることによる利点として、縦隔炎の回避、出血・輸血量のさらなる減少が期待される。慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者へのMIDCABでは術後合併症のさらなる減少が報告されている<sup>1161)</sup>。

一方、低侵襲 CABG の欠点として、胸骨正中切開の OPCAB と同様、バイパス本数が通常の CABG と比べて少なく、心拍動下のために吻合の質の低下を招き、グラフト狭窄あるいは閉塞による遠隔期成績不良が危惧される<sup>1162-1165)</sup>。このため、右冠動脈(RCA)領域へのバイパスの困難さから、ハイブリッド治療としてPCIを行う方法も提唱されている<sup>1147, 1166-1168)</sup>。

「低侵襲 CABG とは胸骨正中切開を避けて左肋間小切開で行う多枝バイパスの CABG であり、人工心肺の使用の有無を問わない」とする考え方もあり、この場合は人工心肺を使用しない利点が消えることとなる。しかしながら、全体の約20%の症例で人工心肺を使用しても早期の社会復帰と縦隔炎のないことが利点であるとする考えもある<sup>1164)</sup>。

OPCABに習熟していない心臓外科医にとって、人工心肺を使用する低侵襲 CABG やハイブリッド治療は導入しやすい術式である。人工心肺の使用の有無にかかわらず上行大動脈にサイドクランプを掛けてグラフトを吻合する方法は、アテローム脳梗塞の発症を増加させることがわかっ

ているので<sup>116)</sup>、上行大動脈の性状が悪い場合には同所グラフトと複合グラフトで末梢吻合を行う必要がある。

### 3.2

## 完全内視鏡下冠動脈バイパス術、覚醒下OPCAB

低侵襲CABGの究極の形である完全内視鏡下冠動脈バイパス術(TECAB)には、手術支援ロボット da Vinci Surgical Systemが使用されているが<sup>1170, 1171)</sup>、人工心肺を使用しないで行うためには特殊な吻合器具が必要不可欠である。人工心肺を用いたTECABは比較的容易と考えられるが、人工心肺を使用しない利点が消える。

覚醒下OPCABは高位硬膜外麻酔を使用する自発呼吸完全覚醒下の胸骨正中切開によるOPCABである<sup>1172, 1173)</sup>。挿管全身麻酔を避けることにより早期の離床、退院が可能である。また、心拍数が減少し冠血流が増加する結果、不整脈の発生が抑制され、吻合が容易とされる。

## 4.

### 心筋再生

重症心不全の最も重要な治療法である心臓移植は、きわめて深刻なドナー不足の状況であり、新しい移植法案が可決されたものの、欧米レベルの汎用性の高い治療法としての普及には困難が予想される。一方、左室補助人工心臓(LVAD)については、本邦では移植待機期間が長期であるため、感染症や脳血栓などの合併症が成績に大きく影響している。このような状況を克服するため、世界的に再生医療への期待が高まっているが、重症心不全を治癒させるまでに至らず、心臓移植やLVADを基盤とした重症心不全治療をサポートするような新しい治療法の開発が急務である。

このような現状のなか、重症心不全においては細胞移植、組織移植、また再生医療的手法を用いた再生創薬の研究が行われ、臨床応用が進んでいる。

### 4.1

## 自己筋芽細胞シートの概要

筋芽細胞シート移植は重症心不全に対する細胞治療の一種で、 $6 \times 10^7$ 個の筋芽細胞からなるシート(図10)を5枚、左側方開胸にて、左室前壁から側壁に広範囲に、心外膜に移植する治療である。大腿の内側広筋から5~10g程度の骨格筋を採取して筋芽細胞を抽出、培養し、所定の細胞数がそろったら冷凍保存する。手術日が決定したら細胞を解凍し、温度応答性培養皿にて、筋芽細胞シートを作成

し、移植する。

移植した筋芽細胞シートが移植後虚血状態になり、HIF-1遺伝子が発現し、これに誘発されて肝細胞増殖因子(HGF)、血管内皮増殖因子(VEGF)、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)、ストローマ細胞由来因子1(SDF-1)などのサイトカインが分泌され、これらサイトカインの血管新生、幹細胞誘導、線維化抑制などの作用による心機能の改善が期待される。移植された筋芽細胞シートは数ヶ月で消失するが、移植後1ヶ月以内に新生血管が構築され、また分泌されたSDF-1により骨髄間葉系幹細胞が移植部位に誘導され、同細胞がさらに血管新生を促し、新生血管の構成細胞になりうる事が基礎研究で明らかにされている<sup>1174)</sup>。

細胞培養室にてクリーンな状況下で細胞を培養するため、HIVや肝炎などのウイルスに感染している患者には禁忌である。これまでの心不全モデル動物を用いた基礎研究にて、心機能の改善、生命予後の延長効果が認められている。

### 4.2

## 筋芽細胞シートの有効性

これまでLVADを装着した拡張型心筋症患者4例に自己筋芽細胞シートが移植され、2例で心機能の改善が確認され、この2例は人工心臓から離脱している<sup>1175)</sup>。また、虚血性心筋症において、臨床研究<sup>1176)</sup>、多施設企業治験<sup>1177)</sup>を経て、同治療法の安全性と有効性が確認され、同治療法は早期承認制度の下、心不全に対する世界初の再生医療等製品「ハートシート」として保険承認された。今後、本格承認を得るため60例の虚血性心筋症患者に移植すると同時に、対照群を設定し、最終的に有効性の推定が検証された後、本格承認を得る予定である。

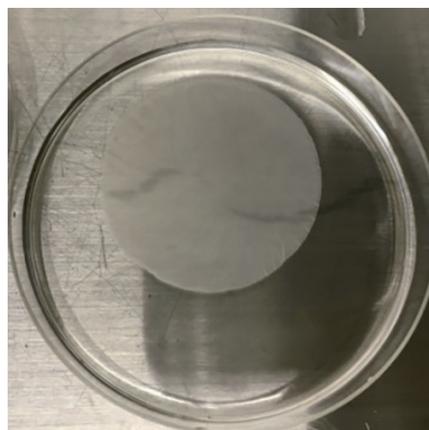


図10 心筋再生に用いる自己筋芽細胞シート

単群試験において、虚血性心筋症患者に本治療を行うことにより、症状、心機能の改善、心不全症状の軽減を認め、BNP、肺動脈圧、肺動脈血管抵抗の有意な低下を認めている<sup>1176)</sup>。また小児および成人の拡張型心筋症に対しても適応拡大を得るための医師主導型治験が終了し、適応拡大に関して現在検討中である。

現在、筋芽細胞シートは重症心不全患者すべてに有効

性が検証されているわけではなく、今後は同治療法に反応する患者群の選定が必須である。

また、より有効性が高いことが予測されるiPS細胞由来心筋細胞移植<sup>1178)</sup>の臨床研究が、厚生科学審議会再生医療等評価部会にて承認され、first in human試験が開始される予定である。

## おわりに

治療ガイドラインは誰のためにあるのか？——これはいつも議論になるところである。もちろんガイドラインには法的拘束力はない。現在までに積み重ねられたエビデンスに基づいて、さまざまな病態に対して何が標準治療かを示すものである。ただ、前提となるのは、どの医療施設においても専門の手技を伴う侵襲的治療が標準的なレベルで行われていることである。このためには、内科も外科もそれぞれの専門医制度の枠組みの中で、専門的技術の質の確保が重要な役割を果たす。そして、本ガイドラインでも組み込まれたように、ハートチームが今後、治療方針の決定に重要な役割を果たしていくが、ハートチームが有効に機能するためには、各施設において治療成績に関する情報が共有されていることが大前提となる。

ガイドラインはあくまでも治療を行うための指針であって、各施設においては推奨クラスⅠの治療ではなく推奨クラスⅢbもしくはⅢの治療法さえも用いられる場合があるであろう。それも状況によっては容認されることである。

ただ、その場合には、より推奨クラスの低い治療法を用いる理由がハートチーム・ディスカッションの中で明確に示される必要があり、また何よりも患者に対する説明が必要である。そして治療ガイドラインを発行する学会の責任としては、実臨床において治療ガイドラインがどの程度遵守されているのか(guidelines adherence)、またその結果としての治療成績がどうなのかを、把握する必要がある。

最近の医療訴訟事例では、治療ガイドラインを鑑みた説明義務違反、また発行主体である学会に対する監督義務違反を問う訴訟案件も散見される。2002年に発表された「新ミレニアムにおける医のプロフェッショナリズム：医師憲章」の中で、プロフェッショナルとしての一連の債務の一つとして、科学的根拠に基づいた医療を行うことを謳っている<sup>1179)</sup>。われわれ医療に携わる者は、職能集団としてそのプロフェッショナリズムを発揮することがますます重要であり、そのことがわれわれを守り、ひいては患者を守ることになるかと思われる。

## 付表 1 PCIに関する本邦の施設基準

PCIにおいては5年以上経験のある心臓血管外科医の常勤と心臓血管外科の標榜、またはこの条件を有する他の医療機関との密接な連携体制が施設基準とされ、地方厚生(支)局長に対して届け出が必要であったが、届出の必要性は削除された。

なお、高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーテル(ロータブレーター<sup>®</sup>)についてはいまままでおり施設基準に係る届出の提出が求められる。

### 保医発0305 第3号 平成30年3月5日〔2018〕

#### 第62の3 経皮的冠動脈形成術

##### 1 経皮的冠動脈形成術に関する施設基準

当該手術について、前年(1月から12月まで)の以下の手術件数を院内掲示すること。

- (1) 急性心筋梗塞に対するもの
- (2) 不安定狭心症に対するもの
- (3) その他のもの

##### 2 届出に関する事項

経皮的冠動脈形成術の施設基準に係る取扱いについては、当該基準を満たしていればよく、特に地方厚生(支)局長に対して、届出を行う必要はないこと。

#### 第63の2 経皮的冠動脈ステント留置術

##### 1 経皮的冠動脈ステント留置術に関する施設基準

当該手術について、前年(1月から12月まで)の以下の手術件数を院内掲示すること。

- (1) 急性心筋梗塞に対するもの
- (2) 不安定狭心症に対するもの
- (3) その他のもの

##### 2 届出に関する事項

経皮的冠動脈ステント留置術の施設基準に係る取扱いについては、当該基準を満たしていればよく、特に地方厚生(支)局長に対して、届出を行う必要はないこと。

### 保医発0305 第3号 平成22年3月5日〔2010〕

#### 第63 経皮的冠動脈形成術(高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーテルによるもの)

##### 1 経皮的冠動脈形成術(高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーテルによるもの)に関する施設基準

- (1) 循環器科及び心臓血管外科を標榜している病院であること。
- (2) 開心術又は冠動脈、大動脈バイパス移植術を年間30例以上実施しており、かつ、経皮的冠動脈形成術を年間200例以上実施していること。
- (3) 5年以上の循環器科の経験を有する医師が1名以上配置されており、5年以上の心臓血管外科の経験を有する常勤の医師が1名以上配置されていること。

##### 2 届出に関する事項

経皮的冠動脈形成術(高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーテルによるもの)の施設基準に係る届出は、別添2の様式52及び様式59を用いて提出すること。

付表2 安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン:班構成員の利益相反(COI)に関する開示(2016年1月1日~2018年12月31日)

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項(参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合)	
	顧問	株保有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班長: 中村 正人				サノフィ テルモ 第一三共	第一三共	サノフィ 第一三共								
班長: 夜久 均				日本メドトロニック アボットジャパン										
班員: 阿古 潤哉				MSD アステラス製薬 アステラス・アムジェン・バイオファーマ アステラス製薬 アストラゼネカ アボットジャパン アボットバスキュラージャパン 日本イーライリリー サノフィ テルモ バイエル薬品 プリストル・マイヤーズスクイブ 興和創薬 小野薬品工業 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業			アステラス製薬 アボットバスキュラージャパン ニプロ バイエル薬品 ファイザー 興和創薬 持田製薬 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 朝日インテック 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業							
班員: 荒井 裕国			住友 ベーク ライト											
班員: 伊藤 敏明									エドワーズ ライフ サイエンス 日本メドトロニック					
班員: 上野 高史				アステラス製薬 サノフィ バイエル薬品 ボストン・サイエンティフィック ジャパン 持田製薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム	第一三共 JIMRO	ボストン・サイエンティフィック ジャパン	アボットバスキュラー ジャパン							
班員: 尾崎 行男							第一三共 武田薬品工業 大日本住友製薬							
班員: 門田 一繁				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アボットバスキュラー ジャパン サノフィ ボストン・サイエンティフィック ジャパン 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム										

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 上妻 謙				アボットバスキュラー エドワーズライフサイエンス サノフィ テルモ バイエル薬品 ブリistol・マイヤーズスクイブ ボストン・サイエンティフィック ジャパン 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム		アボットバスキュラー エドワーズライフサイエンス ボストン・サイエンティフィック メディコスヒラタ	アステラス製薬 アボットバスキュラー ファイザー ボストン・サイエンティフィック 第一三共								
班員： 小宮 達彦				アボットジャパン エドワーズライフサイエンス ジョンソン・エンド・ジョンソン セント・ジュード・メディカル 日本メドトロニック 日本ライフライン											
班員： 佐田 政隆				アステラス製薬 アステラス・アムジェン・バイオファーマ バイエル薬品 ブリistol・マイヤーズスクイブ 興和創薬 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業		サントリーウエルネス バイエル薬品 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム	武田薬品工業 田辺三菱製薬 アステラス製薬	日本ベーリンガーインゲルハイム							
班員： 代田 浩之				MSD アステラス・アムジェン・バイオファーマ アステラス製薬 アストラゼネカ サノフィ バイエル薬品 興和創薬 第一三共 武田薬品工業		IQVIA サービシーズ セント・ジュード・メディカル 興和 三和化学 第一三共 東芝メディカルシステムズ 日本メジフィジックス	MSD アクテリオン ファーマシューティカルズ アステラス製薬 アボットバスキュラー サノフィ セント・ジュード・メディカル ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ファイザー 塩野義製薬 興和創薬 大塚製薬 大日本住友製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業	フィリップス・レスピロニクス フクダ電子 レスメド							

氏名	参加者自身の申告事項											配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）		
	顧問	株保有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金			
班員： 高梨 秀一郎	エドワーズライフサイエンス 日本ライフラインテルモ			日本メドトロニック アボットジャパン エドワーズライフサイエンス													
班員： 近森 大志郎				田辺三菱製薬		小野薬品工業 日本メドトロニック	MSD バイエル薬品 大日本住友製薬 第一三共 田辺三菱製薬 富士フイルム RI ファーマ 武田薬品工業	セント・ジュード・メディカル									
班員： 土井 潔							コヴィディエン ジャパン ジョンソン・エンド・ジョンソン タナック 泉工医科工業 大鵬薬品工業 日本イーライリリー 日本ゴア										
班員： 中尾 浩一				エドワーズライフサイエンス サノフィ バイエル薬品 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム													
班員： 中川 義久				アボットバスキュラージャパン サノフィ バイエル薬品 プリストル・マイヤーズスクイブ ボストン・サイエンティフィック ジャパン 興和創薬 第一三共													
班員： 新浪 博士	エドワーズライフサイエンス			テルモ セント・ジュード・メディカル													
班員： 安田 聡				バイエル薬品 プリストル・マイヤーズスクイブ 武田薬品工業 サノフィ アストラゼネカ 第一三共		IQVIA サービシースジャパン JSR アクテリオン ファーマ シューティカルズジャパン アボットバスキュラージャパン クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン	バイエル薬品 武田薬品工業 第一三共										

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 安田 聡 (続き)						テルモ バイエル薬品 武田薬品工業									
協力員： 畝 大				アボットジャパン CSL ベーリング 大塚製薬											
協力員： 大竹 寛雅				アボットバスキュ ラージャパン グッドマン サノフィ テルモ ニプロ ハートフロー・ジャ パン マイクロン											
協力員： 大塚 文之				アボットバスキュ ラージャパン テルモ ボストン・サイ エンティフィック ジャパン											
協力員： 笠井 督雄							日本メジフィジッ クス								
協力員： 久保 隆史				MSD アステラス製薬 アステラス・ア ムジェン・バイオ ファーマ アストラゼネカ アボットジャパン アボットバスキュ ラージャパン グッドマン サノフィ ゼオンメディカル セント・ジュード・ メディカル テルモ ニプロ ノバルティス ファーマ ハートフロー・ジャ パン バイエル薬品 ブリistol・マイ ヤーズスクイブ ボストン・サイ エンティフィック ジャパン 興和創薬 持田製薬 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム 日本メドトロニック 日本ライフライン											
協力員： 香坂 俊				アストラゼネカ バイエル薬品 ファイザー ブリistol・マイ ヤーズスクイブ		バイエル薬品 第一三共									

氏名	参加者自身の申告事項											配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項	所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株			特許
協力員： 島田 和典				武田薬品工業 第一三共			第一三共							
協力員： 下川 智樹							アボットバスキュ ラージャパン エドワーズライフ サイエンス テルモ 日本ライフライン							アボットバスキュ ラージャ パン エドワーズラ イフサイエ ンス テルモ 日本ライフラ イン
協力員： 新家 俊郎				アボットバスキュ ラージャパン グッドマン サノフィ バイエル薬品 第一三共		第一三共								フィリップス フクダ電子 ボストン・サイ エンティフィ ックジャ パン 日本ライフラ イン
協力員： 鈴木 友彰							エドワーズライフ サイエンス							
協力員： 高橋 政夫				Novadaq Corpo ration										
協力員： 田中 信大				アボットバスキュ ラージャパン セント・ジュード・ メディカル ボストン・サイ エンティフィック ジャパン ボルケーノ・ジャ パン 第一三共										
協力員： 藤田 知之				アボットジャパン エドワーズライフ サイエンス 日本メドトロニック		センチュリー メディカル エドワーズラ イフサイエン ス ニプロ 帝人メディ カルテクノロ ジー 日本メドトロ ニック								
協力員： 松本 直也				日本メジフィジッ クス 富士フィルム RI ファーマ			富士フィルム RI ファーマ							
協力員： 宮川 繁				テルモ									テルモ	テルモ
協力員： 山口 浩司													バイエル 薬品 第一三共 日本ベー リンガー インゲル ハイム サント リーウエ ルネス	武田薬品工業 田辺三菱製薬 アステラス製 薬
協力員： 若狭 哲				エドワーズライフ サイエンス セント・ジュード・ メディカル テルモ	テルモ									

氏名	参加者自身の申告事項											配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金		
協力員： 若狭 哲 (続き)				泉工医科工業 大塚製薬 第一三共 日本メトロニック 日本ライフライン												
外部評価委員： 赤坂 隆史				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アボットバスキュラージャパン セント・ジュード・メディカル 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム	第一三共 Infraredx	アシスト・ジャパン アステラス製薬 セント・ジュード・メディカル ノバルティスファーマ ハートフロー・ジャパン バイエル薬品 ファイザー 第一三共	アボットバスキュラージャパン テルモ グッドマン・セント・ジュード・メディカル ボストン・サイエンティフィックジャパン									
外部評価委員： 小野 稔				サンメディカル技術研究所 ニプロ	河野製作所	アステラス製薬 エドワーズライフサイエンス エーザイ サンメディカル技術研究所 セント・ジュード・メディカル テルモ							河野製作所			
外部評価委員： 木村 一雄				アストラゼネカ サノフィ プリストル・マイヤーズスクイブ 日本ベーリンガーインゲルハイム 第一三共	大塚製薬 バイエル薬品 生産開発科学研究所 日本医療研究開発機構 サノフィ 日本医師会	武田薬品工業 小野薬品工業 MSD バイエル薬品 ファイザー 第一三共										
外部評価委員： 木村 剛				アボットバスキュラージャパン サノフィ プリストル・マイヤーズスクイブ 興和創薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム	EP クルーズ IQVIA サービス シーズジャパン 大塚製薬 イーピーエス	アステラス製薬 ボストン・サイエンティフィック ジャパン エムアイディ 大塚製薬 大日本住友製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業										
外部評価委員： 塩見 紘樹													EP クルーズ IQVIA サービス シーズ ジャパン 大塚製薬	アステラス製薬 エムアイディ ボストン・サイエンティフィック ジャパン 大塚製薬 大日本住友製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業		

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項	所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）				
	顧問	株所有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問			株	特許	研究費	奨学寄附金
外部評価委員： 平山 篤志				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アステラス製薬 アストラゼネカ サノフィ トーアエイヨー バイエル薬品 ブリistol・マイヤーズスクイブ 大日本住友製薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム				アクティブメディカル アボットメディカル セント・ジュード・メディカル フクダ電子 ホクシンメディカル ボストン・サイエンティフィック フィックジャパン 栗原医療器械店 大塚製薬 日本メドトロニック 日本ライフライン						バイエル薬品 ブリistol・マイヤーズスクイブ 第一三共		
外部評価委員： 松居 喜郎							アボットジャパン エドワーズライフサイエンス サノフィ セント・ジュード・メディカル 泉工医科工業 日本ライフライン									
外部評価委員： 宮崎 俊一							MSD バイエル薬品 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業									

\* 法人表記は省略

\* 以下の構成員については特に申告事項なし

- 班 員：浅井 徹
- 班 員：大野 貴之
- 班 員：小林 順二郎
- 班 員：竹村 博文
- 班 員：福井 寿啓
- 班 員：横山 斉
- 協力員：小田 弘隆
- 協力員：佐々木 健一郎
- 協力員：恒吉 裕史
- 協力員：東條 大輝
- 協力員：中嶋 博之
- 協力員：沼田 智
- 協力員：真鍋 晋
- 協力員：水野 友裕
- 協力員：本村 昇
- 外部評価委員：岡村 吉隆
- 外部評価委員：種本 和雄

## 文献

- Osler W. The Lumleian lectures on angina pectoris. *Lancet* 1910; 175: 973-977.
- Geleijnse ML, Elhendy A, Kasprzak JD, et al. Safety and prognostic value of early dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with spontaneous chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram. *Eur Heart J* 2000; 21: 397-406. PMID: [10666354](#)
- Cohn PF. Asymptomatic coronary artery disease. Pathophysiology, diagnosis, management. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1981; 50: 55-60. PMID: [6974822](#)
- Medalie JH, Goldbourt U. Unrecognized myocardial infarction: five-year incidence, mortality, and risk factors. *Ann Intern Med* 1976; 84: 526-531. PMID: [132128](#)
- Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 20-24. PMID: [15219502](#)
- NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006; 70: 1249-1255. PMID: [16998254](#)
- Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, et al. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study. *J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 784-798. PMID: [24671110](#)
- Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 846-984. PMID: [30135334](#)
- 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. 日本動脈硬化学会 2017.
- Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989; 79: 225-232. PMID: [2914343](#)
- 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告): 慢性虚血性心疾患の診断と病態把握のための検査法の選択基準に関するガイドライン (2010年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010\\_yamagishi\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_yamagishi_h.pdf)
- Kwok Y, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999; 83: 660-666. PMID: [10080415](#)
- 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007-2008年度合同研究班報告): 冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン. *Circ J* 2009; 73 Suppl III. [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010\\_yamashina\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_yamashina_h.pdf)
- Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008; 359: 2324-2336. PMID: [19038879](#)
- Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1724-1732. PMID: [19007693](#)
- Magalhães TA, Kishi S, George RT, et al. Combined coronary angiography and myocardial perfusion by computed tomography in the identification of flow-limiting stenosis - The CORE320 study: An integrated analysis of CT coronary angiography and myocardial perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015; 9: 438-445. PMID: [25977111](#)
- Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomical CT angiography. *JAMA* 2012; 308: 1237-1245. PMID: [22922562](#)
- Cook CM, Petraco R, Shun-Shin MJ, et al. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve: A Systematic Review. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 803-810. PMID: [28538960](#)
- Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, et al. PLATFORM Investigators. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J* 2015; 36: 3359-3367. PMID: [26330417](#)
- Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, et al. PLATFORM Investigators. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 435-445. PMID: [27470449](#)
- Hlatky MA, Saxena A, Koo BK, et al. Projected costs and consequences of computed tomography-determined fractional flow reserve. *Clin Cardiol* 2013; 36: 743-748. PMID: [24114863](#)
- Kimura T, Shiomi H, Kuribayashi S, et al. Cost analysis of non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomographic angiography in Japan. *Cardiovasc Interv Ther* 2015; 30: 38-44. PMID: [25030180](#)
- 日本循環器学会. FFR<sub>CT</sub>の適正使用指針. 2018. [http://www.j-circ.or.jp/topics/FFRCT\\_tekisei\\_shishin.pdf](http://www.j-circ.or.jp/topics/FFRCT_tekisei_shishin.pdf)
- Kubo S, Tadamura E, Toyoda H, et al. Effect of caffeine intake on myocardial hyperemic flow induced by adenosine triphosphate and dipyridamole. *J Nucl Med* 2004; 45: 730-738. PMID: [15136619](#)
- Elhendy A, Bax JJ, Poldermans D. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1634-1646. PMID: [12468513](#)
- Travaini MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 298-318. PMID: [10534233](#)
- He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 101: 244-251. PMID: [10645919](#)
- Kamiya K, Sakakibara M, Asakawa N, et al. Cardiac magnetic resonance performs better in the detection of functionally significant coronary artery stenosis compared to single-photon emission computed tomography and dobutamine stress echocardiography. *Circ J* 2014; 78: 2468-2476. PMID: [25109426](#)
- Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, et al. Prevalence of visual-functional mismatch regarding coronary artery stenosis in the CVIT-DEFER registry. *Cardiovasc Interv Ther* 2014; 29: 300-308. PMID: [24664513](#)
- Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, et al. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1029-1036. PMID: [23078732](#)
- Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 1354-1367. PMID: [8462157](#)
- Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-1708. PMID: [8637515](#)
- Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103: 2928-2934. PMID: [11413082](#)
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally non-significant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105-2111. PMID: [17531660](#)
- Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 3182-3188. PMID: [26400825](#)
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-224. PMID: [19144937](#)
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. FAME Study Investigators. 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. PMID: [20537493](#)
- van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1853-1860. PMID: [26333474](#)
- Tanaka N, Nakamura M, Akasaka T, et al. CVIT-DEFER Registry Investigators. One-Year Outcome of Fractional Flow Reserve-Based Coronary Intervention in Japanese Daily Practice - CVIT-DEFER

- Registry. *Circ J* 2017; 81: 1301-1306. PMID: [28450667](#)
40. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1208-1217. PMID: [25176289](#)
  41. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: Three-year follow-up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation* 2018; 137: 480-487. PMID: [29097450](#)
  42. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. 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. PMID: [20579537](#)
  43. Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, et al. Modification of treatment strategy after FFR measurement: CVIT-DEFER registry. *Cardiovasc Interv Ther* 2015; 30: 12-21. PMID: [24816634](#)
  44. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, et al. Investigators of the Registre Français de la FFR-R3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation* 2014; 129: 173-185. PMID: [24255062](#)
  45. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, et al. FAME Study Investigators. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1211-1218. PMID: [21903052](#)
  46. Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1392-1402. PMID: [22154731](#)
  47. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med* 2017; 376: 1824-1834. PMID: [28317458](#)
  48. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. iFR-SWEDE-HEART Investigators. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med* 2017; 376: 1813-1823. PMID: [28317438](#)
  49. Svenerud J, Ahn JM, Jeremias A, et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention* 2018; 14: 806-814. PMID: [29790478](#)
  50. Van't Veer M, Pijls NHJ, Hennigan B, et al. Comparison of Different Diastolic Resting Indexes to iFR: Are They All Equal? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 3088-3096. PMID: [29268922](#)
  51. Lee JM, Park J, Hwang D, et al. Similarity and Difference of Resting Distal to Aortic Coronary Pressure and Instantaneous Wave-Free Ratio. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2114-2123. PMID: [29050558](#)
  52. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001; 103: 184-187. PMID: [11208673](#)
  53. Lee JM, Choi KH, Hwang D, et al. Prognostic Implication of Thermomodulation Coronary Flow Reserve in Patients Undergoing Fractional Flow Reserve Measurement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1423-1433. PMID: [30093048](#)
  54. Allman KC. Noninvasive assessment myocardial viability: current status and future directions. *J Nucl Cardiol* 2013; 20: 618-637. PMID: [23771636](#)
  55. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001; 26: 147-186. PMID: [11276916](#)
  56. Sciagrà R, Bisi G, Santoro GM, et al. Comparison of baseline-nitrate technetium-99m sestamibi with rest-redistribution thallium-201 tomography in detecting viable hibernating myocardium and predicting postrevascularization recovery. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 384-391. PMID: [9247509](#)
  57. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. Comparison of resting scintigraphy with <sup>201</sup>Tl and <sup>99m</sup>Tc-sestamibi. *Circulation* 1994; 89: 2552-2561. PMID: [8205664](#)
  58. Patel P, Ivanov A, Ramasubbu K. Myocardial Viability and Revascularization: Current Understanding and Future Directions. *Currtheroscler Rep* 2016; 18: 32. PMID: [27115143](#)
  59. Matsunari I, Tamaki N, Ikeda M, et al. A Post-marketing Clinical Study to Confirm the Efficacy of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose for the Diagnosis of Myocardial Viability: A Prospective Multicenter Study in Patients with Ischemic Heart Disease. *Ann Nucl Cardiol* 2016; 2: 9-20.
  60. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 363-372. PMID: [23595888](#)
  61. Rischpler C, Langwieser N, Souvatzoglou M, et al. PET/MRI early after myocardial infarction: evaluation of viability with late gadolinium enhancement transmurality vs. <sup>18</sup>F-FDG uptake. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 661-669. PMID: [25680385](#)
  62. Shah DJ, Kim HW, James O, et al. Prevalence of regional myocardial thinning and relationship with myocardial scarring in patients with coronary artery disease. *JAMA* 2013; 309: 909-918. PMID: [23462787](#)
  63. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151-1158. PMID: [11923039](#)
  64. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165. PMID: [30165437](#)
  65. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006-1010. PMID: [3565227](#)
  66. Davis JW, Hartman CR, Lewis HD, et al. Cigarette smoking-induced enhancement of platelet function: lack of prevention by aspirin in men with coronary artery disease. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 479-483. PMID: [3884719](#)
  67. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1094-1100. PMID: [7648652](#)
  68. Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease. A position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. *Circulation* 1992; 86: 699-702. PMID: [1638735](#)
  69. Shimbo D, Child J, Davidson K, et al. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002; 89: 331-333. PMID: [11809437](#)
  70. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987; 317: 1303-1309. PMID: [3683458](#)
  71. Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 482-491. PMID: [18669427](#)
  72. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; 2: 1525-1536. PMID: [1009386](#)
  73. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003041. PMID: [14583958](#)
  74. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking. A report from the Framingham study. *Lancet* 1974; 304: 1345-1348. PMID: [4143310](#)
  75. Fiore M, Bailey W, Cohen S, et al. Treating tobacco use and dependence. U.S. Department of Health and Human Services. 2000.
  76. Gorin SS, Heck JE. Meta-analysis of the efficacy of tobacco counseling by health care providers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2012-2022. PMID: [15598756](#)
  77. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogveen RT, et al. BMI-CHD Collaboration Investigators. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1720-1728. PMID: [17846390](#)
  78. McTigue K, Larson JC, Valoski A, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006; 296: 79-86. PMID: [16820550](#)
  79. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res* 2002; 10 Suppl: 97S-104S. PMID: [12490658](#)
  80. 日本肥満学会肥満症診療ガイドライン作成委員会. 肥満症診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス出版 2016.
  81. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-752. PMID: [17715408](#)
  82. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2985-3023. PMID: [24239920](#)
  83. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation

- for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682-692. PMID: [15121495](#)
84. Froelicher V, Jensen D, Genter F, et al. A randomized trial of exercise training in patients with coronary heart disease. *JAMA* 1984; 252: 1291-1297. PMID: [6381770](#)
  85. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 468-477. PMID: [8335816](#)
  86. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994; 89: 975-990. PMID: [8124838](#)
  87. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1081-1093. PMID: [17671237](#)
  88. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-1516. PMID: [17387127](#)
  89. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-2515. PMID: [19502645](#)
  90. Ahn JM, Park DW, Shin ES, et al. IRIS-FFR Investigators. Fractional Flow Reserve and Cardiac Events in Coronary Artery Disease: Data From a Prospective IRIS-FFR Registry (Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve). *Circulation* 2017; 135: 2241-2251. PMID: [28356440](#)
  91. Bangalore S. Applicability of the COURAGE, BARI 2D, and FREEDOM Trials to Contemporary Practice. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 996-998. PMID: [27585502](#)
  92. Ishikawa K, Kanamasa K, Ogawa I, et al. Secondary Prevention Group. Long-term nitrate treatment increases cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1996; 60: 779-788. PMID: [8933241](#)
  93. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371. PMID: [2858114](#)
  94. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 8-16. PMID: [2894312](#)
  95. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 525-530. PMID: [15708698](#)
  96. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-2225. PMID: [15536108](#)
  97. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-857. PMID: [15351192](#)
  98. Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 2004; 93: 969-973. PMID: [15081437](#)
  99. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-1275. PMID: [11965271](#)
  100. Whelton PK, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71: e13-e115. (Erratum in *Hypertension*. 2018; 71: e140-e144. PMID: [29743247](#)) PMID: [29133356](#)
  101. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会 2014.
  102. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1576-1583. PMID: [16630993](#)
  103. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906. PMID: [16154016](#)
  104. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428. PMID: [19052124](#)
  105. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717. PMID: [10471456](#)
  106. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321. PMID: [12668699](#)
  107. Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, et al. J-LIT Study Group. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002; 66: 1096-1100. PMID: [12499612](#)
  108. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559. PMID: [18539917](#)
  109. 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2016. 南江堂 2016.
  110. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al. PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772-1780. PMID: [17466227](#)
  111. Zimman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. PMID: [26378978](#)
  112. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657. PMID: [28605608](#)
  113. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. PMID: [27295427](#)
  114. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278. PMID: [16214597](#)
  115. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. 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. PMID: [15326073](#)
  116. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 293-302. PMID: [19608026](#)
  117. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. PRECISE-IVUS Investigators. Impact of Dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495-507. PMID: [26227186](#)
  118. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397. PMID: [26039521](#)
  119. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722. PMID: [28304224](#)
  120. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES

- Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107. PMID: [30403574](#)
121. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119-177. PMID: [28886621](#)
122. Taguchi I, Imuro S, Iwata H, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation* 2018; 137: 1997-2009. PMID: [29735587](#)
123. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-1098. PMID: [17398308](#)
124. Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, et al. JELIS Investigators. Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circ J* 2009; 73: 1283-1290. PMID: [19423946](#)
125. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455. PMID: [10465168](#)
126. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165: 725-730. PMID: [15824290](#)
127. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22. PMID: [30415628](#)
128. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 21-27. PMID: [10880410](#)
129. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1154-1160. PMID: [15911729](#)
130. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875-1884. PMID: [20462635](#)
131. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. 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. PMID: [19303634](#)
132. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, et al. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med* 2009; 122: 152-161. PMID: [19185092](#)
133. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-570. PMID: [7914958](#)
134. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991-1001. PMID: [22924638](#)
135. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-1616. PMID: [21463150](#)
136. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation* 2012; 125: 1870-1879. PMID: [22441935](#)
137. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 331-341. PMID: [18216353](#)
138. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995; 91: 2335-2344. PMID: [7729019](#)
139. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS 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). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-2619. PMID: [25173339](#)
140. Califf RM, Phillips HR 3rd, Hindman MC, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1055-1063. PMID: [3989116](#)
141. De Silva K, Morton G, Sicard P, et al. Prognostic utility of BCIS myocardial jeopardy score for classification of coronary disease burden and completeness of revascularization. *Am J Cardiol* 2013; 111: 172-177. PMID: [23102883](#)
142. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381: 629-638. PMID: [23439102](#)
143. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 2821-2830. PMID: [24849105](#)
144. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, et al. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 130-140. PMID: [21168023](#)
145. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381: 639-650. PMID: [23439103](#)
146. Campos CM, van Klaveren D, Farooq V, et al. EXCEL Trial Investigators. Long-term forecasting and comparison of mortality in the Evaluation of the Xience Everolimus Eluting Stent vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL) trial: prospective validation of the SYNTAX Score II. *Eur Heart J* 2015; 36: 1231-1241. PMID: [25583761](#)
147. Campos CM, van Klaveren D, Iqbal J, et al. Predictive performance of SYNTAX Score II in patients with left main and multivessel coronary artery disease-analysis of CREDO-Kyoto registry. *Circ J* 2014; 78: 1942-1949. PMID: [24998278](#)
148. Sotomi Y, Cavalcante R, van Klaveren D, et al. Individual long-term mortality prediction following either coronary stenting or bypass surgery in patients with multivessel and/or unprotected left main disease: an external validation of the SYNTAX Score II Model in the 1,480 patients of the BEST and PRECOMBAT Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1564-1572. PMID: [27491605](#)
149. Campos CM, Garcia-Garcia HM, van Klaveren D, et al. Validity of SYNTAX score II for risk stratification of percutaneous coronary interventions: A patient-level pooled analysis of 5,433 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *Int J Cardiol* 2015; 187: 111-115. PMID: [25828327](#)
150. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989; 79: 13-112. PMID: [2720942](#)
151. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. EuroSCORE study group. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9-13. PMID: [10456395](#)
152. EuroSCORE Study Group. EuroSCORE II. <http://www.euroscore.org/calc.html>
153. Clark RE. It is time for a national cardiothoracic surgical data base. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 755-756. PMID: [2596910](#)
154. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1856-1865. PMID: [12822628](#)
155. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88 Suppl: S2-S22. PMID: [19559822](#)
156. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88 Suppl: S43-S62. PMID: [19559824](#)
157. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1-Background, Design Considerations, and Model Development. *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 1411-1418. PMID: [29577925](#)
158. Jacobs JP, Shahian DM, D'Agostino RS, et al. The Society of Thoracic Surgeons National Database 2018 Annual Report. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 1603-1611. PMID: [30326235](#)
159. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 734-745. PMID: [22378855](#)
160. Poullis M, Fabri B, Pullan M, et al. Sampling time error in EuroSCORE II. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 640-641.

- PMID: [22350775](#)
161. 本村昇, 高本真一. 心臓血管外科データベースの現状. 山口徹 編. Annual Review 循環器 2009. 中外医学社 2009: 348-354.
  162. Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, et al. 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. PMID: [19021998](#)
  163. Miyata H, Motomura N, Tsukihara H, et al. Japan Cardiovascular Surgery Database. Risk models including high-risk cardiovascular procedures: clinical predictors of mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 667-674. PMID: [21050770](#)
  164. Mandel M, Simchen ES, Zitser-Gurevich Y. Does the EuroSCORE perform well on the STS population? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 336-337. PMID: [12895645](#)
  165. Borde D, Gandhe U, Hargave N, et al. The application of European system for cardiac operative risk evaluation II (EuroSCORE II) and Society of Thoracic Surgeons (STS) risk-score for risk stratification in Indian patients undergoing cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2013; 16: 163-166. PMID: [23816669](#)
  166. Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing established risk prediction models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for perioperative mortality during cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2016; 118: 1574-1582. PMID: [27687052](#)
  167. Kurazumi H, Mikamo A, Fukamitsu G, et al. Validation of the JapanSCORE versus the logistic EuroSCORE for predicting operative mortality of cardiovascular surgery in Yamaguchi University Hospital. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 599-604. PMID: [22231786](#)
  168. 梅原伸, 齊藤聡, 津久井宏, 他. JapanSCORE の有用性の検討— Logistic EuroSCORE との比較を含めて. 日心臓血管外会誌 2013; 42: 94-102.
  169. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012; 366: 54-63. PMID: [22216842](#)
  170. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2212-2241. PMID: [28291663](#)
  171. Ohya M, Kadota K, Toyofuku M, et al. AOI LMCA Stenting Registry Investigators. Long-term outcomes after stent implantation for left main coronary artery (from the multicenter assessing optimal percutaneous coronary intervention for left main coronary artery stenting registry). *Am J Cardiol* 2017; 119: 355-364. PMID: [27887688](#)
  172. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-2384. PMID: [23121323](#)
  173. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018; 391: 939-948. PMID: [29478841](#)
  174. Kohsaka S, Goto M, Nagai T, et al. Impact of diabetes among revascularized patients in Japan and the U.S. *Diabetes Care* 2012; 35: 654-659. PMID: [22301120](#)
  175. Inohara T, Kohsaka S, Goto M, et al. Hypothesis of long-term outcome after coronary revascularization in Japanese patients compared to multiethnic groups in the US. *PLoS One* 2015; 10: e0128252. PMID: [26023784](#)
  176. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 483-491. PMID: [19463349](#)
  177. Aziz O, Rao C, Panesar SS, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularization for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007; 334: 617. PMID: [17337458](#)
  178. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J* 2015; 36: 2608-2620. PMID: [26071600](#)
  179. Kishi K, Kimura T, Morimoto T, et al. j-Cypher Registry Investigators. Sirolimus-eluting stent implantation for ostial left anterior descending coronary artery lesions: three-year outcome from the j-Cypher Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 362-370. PMID: [21712527](#)
  180. Hannan EL, Zhong Y, Walford G, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus drug-eluting stents for patients with isolated proximal left anterior descending disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2717-2726. PMID: [25541122](#)
  181. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44-e164. PMID: [23182125](#)
  182. Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, et al. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1194-1199. PMID: [25759103](#)
  183. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120: 2529-2540. PMID: [19920001](#)
  184. Yamaji K, Shiomi H, Morimoto T, et al. Effects of age and sex on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention relative to coronary artery bypass grafting in patients with triple-vessel coronary artery disease. *Circulation* 2016; 133: 1878-1891. PMID: [27009629](#)
  185. Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, et al. Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1500-1511. PMID: [19699048](#)
  186. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1213-1222. PMID: [25775087](#)
  187. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 1984; 311: 1333-1339. PMID: [6333636](#)
  188. CASS principal investigators and their associates. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 68: 939-950. PMID: [6137292](#)
  189. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 2: 1173-1180. PMID: [6128492](#)
  190. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 1718-1727. PMID: [21463149](#)
  191. Taggart DP, Kaul S, Boden WE, et al. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 885-892. PMID: [18308155](#)
  192. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation* 2014; 129: 2388-2394. PMID: [24700706](#)
  193. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2223-2235. PMID: [27797291](#)
  194. Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. NOBLE study investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 388: 2743-2752. PMID: [27810312](#)
  195. Testa L, Latib A, Bollati M, et al. Unprotected left main revascularization: Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass. An updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2017; 12: e0179060. PMID: [28658308](#)
  196. De Rosa S, Polimeni A, Sabatino J, et al. Long-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus stent-PCI for unprotected left main disease: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 240. PMID: [28877676](#)
  197. Khan MR, Kayani WT, Ahmad W, et al. Meta-Analysis of Comparison of 5-Year Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Unprotected Left Main Coronary Artery in the Era of Drug-eluting Stents. *Am J Cardiol* 2017; 120: 1514-1520. PMID: [28886851](#)
  198. Palmerini T, Serruys P, Kappetein AP, et al. Clinical outcomes with

- percutaneous coronary revascularization vs coronary artery bypass grafting surgery in patients with unprotected left main coronary artery disease: A meta-analysis of 6 randomized trials and 4,686 patients. *Am Heart J* 2017; 190: 54-63. PMID: [28760214](#)
199. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 282-294. PMID: [23265332](#)
  200. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1421-1431. PMID: [23747787](#)
  201. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR, et al. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 535-541. PMID: [22219412](#)
  202. Kim YH, Park DW, Lee JY, et al. Impact of angiographic complete revascularization after drug-eluting stent implantation or coronary artery bypass graft surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2011; 123: 2373-2381. PMID: [21576650](#)
  203. Toth G, De Bruyne B, Casselman F, et al. Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2013; 128: 1405-1411. PMID: [23985788](#)
  204. Sobolev BG, Fradet G, Kuramoto L, et al. The occurrence of adverse events in relation to time after registration for coronary artery bypass surgery: a population-based observational study. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 74. PMID: [23577641](#)
  205. Graham MM, Knudtson ML, O'Neill BJ, et al. Canadian Cardiovascular Society Access to Care Working Group. Treating the right patient at the right time: Access to cardiac catheterization, percutaneous coronary intervention and cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2006; 22: 679-683. PMID: [16801998](#)
  206. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, et al. Predictors and outcomes of ad hoc versus non-ad hoc percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 350-356. PMID: [19463449](#)
  207. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Ad hoc vs. non-ad hoc percutaneous coronary intervention strategies in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 2017; 81: 458-467. PMID: [28179612](#)
  208. Shah M, Gajanana D, Wheeler DS, et al. Effects of staged versus ad hoc percutaneous coronary interventions on renal function-Is there a benefit to staging? *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18: 344-348. PMID: [28285786](#)
  209. Dangas GD, George JC, Weintraub W, et al. Timing of staged percutaneous coronary intervention in multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1096-1099. PMID: [20965476](#)
  210. Blankenship JC, Moussa ID, Chambers CC, et al. Staging of multivessel percutaneous coronary interventions: an expert consensus statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79: 1138-1152. PMID: [22072562](#)
  211. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-1847. PMID: [22611136](#)
  212. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 1511-1520. PMID: [27040723](#)
  213. Marui A, Nishiwaki N, Komiya T, et al. CREDO-Kyoto CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of 5-year outcomes after coronary artery bypass grafting in heart failure patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction (from the CREDO-Kyoto CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol* 2015; 116: 580-586. PMID: [26092271](#)
  214. Sardi GL, Gaglia MA, Maluenda G, et al. Outcome of percutaneous coronary intervention utilizing drug-eluting stents in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2012; 109: 344-351. PMID: [22112742](#)
  215. Galassi AR, Boukhris M, Toma A, et al. Percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions in patients with low left ventricular ejection fraction. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 2158-2170. PMID: [29055762](#)
  216. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions  $\leq 50\%$  versus  $>50\%$  (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol* 2014; 114: 988-996. PMID: [25124184](#)
  217. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2016; 133: 2132-2140. PMID: [27151532](#)
  218. Velazquez EJ, Williams JB, Yow E, et al. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting versus medical therapy. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 523-530. PMID: [22269720](#)
  219. Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, et al. Elective versus provisional intra-aortic balloon pumping in high-risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 2003; 145: 700-707. PMID: [12679768](#)
  220. Mishra S, Chu WW, Torguson R, et al. Role of prophylactic intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 98: 608-612. PMID: [16923445](#)
  221. Perera D, Stables R, Thomas M, et al. BCIS-1 Investigators. Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 867-874. PMID: [20736470](#)
  222. Meraj PM, Doshi R, Schreiber T, et al. Impella 2.5 initiated prior to unprotected left main PCI in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock improves early survival. *J Interv Cardiol* 2017; 30: 256-263. PMID: [28419573](#)
  223. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 278-287. PMID: [27810347](#)
  224. Attaran S, Shaw M, Bond L, et al. Does off-pump coronary artery revascularization improve the long-term survival in patients with ventricular dysfunction? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11: 442-446. PMID: [20621997](#)
  225. Xia L, Ji Q, Song K, et al. Early clinical outcomes of on-pump beating-heart versus off-pump technique for surgical revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction: the experience of a single center. *J Cardiothorac Surg* 2017; 12: 11. PMID: [28231841](#)
  226. Munos E, Calderon J, Pillois X, et al. Beating-heart coronary artery bypass surgery with the help of mini extracorporeal circulation for very high-risk patients. *Perfusion* 2011; 26: 123-131. PMID: [21242193](#)
  227. White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51. PMID: [3594774](#)
  228. Di Donato M, Castelvich S, Menicanti L. End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 375-381. PMID: [20185429](#)
  229. Witkowski TG, ten Brinke EA, Delgado V, et al. Surgical ventricular restoration for patients with ischemic heart failure: determinants of two-year survival. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 491-498. PMID: [21256300](#)
  230. Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR, et al. STICH Trial Investigators. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 1139-1145.e6. PMID: [23111018](#)
  231. Latini R, Masson S, Staszewsky L, et al. Neurohormonal modulation in heart failure of ischemic etiology: correlates with left ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep* 2006; 3: 157-163. PMID: [17129508](#)
  232. Schenk S, McCarthy PM, Starling RC, et al. Neurohormonal response to left ventricular reconstruction surgery in ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 38-43. PMID: [15224019](#)
  233. Di Donato M, Fantini F, Toso A, et al. Impact of surgical ventricular reconstruction on stroke volume in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1325-1331.e2. PMID: [20381078](#)
  234. Klein MD, Herman MV, Gorlin R. A hemodynamic study of left ventricular aneurysm. *Circulation* 1967; 35: 614-630. PMID: [6024006](#)
  235. Kitamura S, Kay JH, Krohn BG, et al. Geometric and functional abnormalities of the left ventricle with a chronic localized noncontractile area. *Am J Cardiol* 1973; 31: 701-707. PMID: [4706727](#)
  236. Tulner SA, Steendijk P, Klautz RJ, et al. Surgical ventricular restoration in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: evaluation of systolic and diastolic ventricular function, wall stress, dyssynchrony, and mechanical efficiency by pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 610-620. PMID: [16935117](#)

237. Adhyapak SM, Parachuri VR. Architecture of the left ventricle: insights for optimal surgical ventricular restoration. *Heart Fail Rev* 2010; 15: 73-83. PMID: [19757029](#)
238. Calafiore AM, Iacò AL, Amata D, et al. Left ventricular surgical restoration for anteroseptal scars: volume versus shape. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1123-1130. PMID: [20412951](#)
239. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. STICH Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1705-1717. PMID: [19329820](#)
240. Buckberg GD, Athanasuleas CL. The STICH trial: misguided conclusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1060-1064.e2. PMID: [19837213](#)
241. Wakasa S, Matsui Y, Kobayashi J, et al. Estimating postoperative left ventricular volume: Identification of responders to surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: 2088-2096.e3. PMID: [30195600](#)
242. Suma H, Anyanwu AC. Current status of surgical ventricular restoration for ischemic cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 24: 294-301. PMID: [23465678](#)
243. Wakasa S, Matsui Y, Isomura T, et al. Risk scores for predicting mortality after surgical ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy: results of a Japanese multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1868-1874.e2. PMID: [23968870](#)
244. Castelvechio S, Menicanti L, Ranucci M. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Development and validation of a risk score for predicting operative mortality in heart failure patients undergoing surgical ventricular reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: e199-e205. PMID: [25691068](#)
245. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, et al. Surgical ventricular restoration: the RESTORE Group experience. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 287-297. PMID: [15886974](#)
246. Di Donato M, Castelvechio S, Kukulski T, et al. Surgical ventricular restoration: left ventricular shape influence on cardiac function, clinical status, and survival. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 455-461. PMID: [19161759](#)
247. Wakasa S, Matsui Y, Isomura T, et al. Impact of left ventricular remodeling on outcomes after left ventriculoplasty for ischaemic cardiomyopathy: Japanese surgical ventricular reconstruction group experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 785-791. PMID: [23475121](#)
248. Senior R, Kaul S, Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long-term survival after revascularization in patients with ischemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1848-1854. PMID: [10362184](#)
249. Holly TA, Bonow RO, Arnold JM, et al. Myocardial viability and impact of surgical ventricular reconstruction on outcomes of patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass surgery: results of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 2677-2684.e1. PMID: [25152476](#)
250. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, et al. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinesic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 50-59. PMID: [9671897](#)
251. Isomura T, Horii T, Suma H, et al. RESTORE Group. Septal anterior ventricular exclusion operation (Pacopexy) for ischemic dilated cardiomyopathy: treat form not disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29 Suppl: S245-S250. PMID: [16567109](#)
252. Matsui Y, Fukada Y, Suto Y, et al. Overlapping cardiac volume reduction operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 395-397. PMID: [12167802](#)
253. Yaku H, Ohira S, Yamazaki S, et al. Endocardial linear infarct exclusion technique for infarcted lateral wall. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 24: 460-461. PMID: [28040767](#)
254. Isomura T, Notomi Y, Hoshino J, et al. Indication of posterior restoration and surgical results in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 171-175. PMID: [20194031](#)
255. Menicanti L, Castelvechio S, Ranucci M, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 433-441. PMID: [17662785](#)
256. 厚生労働省. 平成28年国民健康・栄養調査報告. 2017. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h28-houkoku.html>
257. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J* 2013; 34: 2444-2452. PMID: [23625211](#)
258. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1001-1010. PMID: [25240454](#)
259. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, et al. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Lippincott-Raven 1996: 327-359.
260. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234. PMID: [9673301](#)
261. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40-50. PMID: [28437734](#)
262. Gregg EW, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States. *N Engl J Med* 2014; 371: 286-287. PMID: [25014698](#)
263. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109: 2273-2278. PMID: [15123524](#)
264. Park GM, Lee SW, Park SW, et al. Comparison of Zotarolimus-Eluting stent versus Sirolimus-Eluting stent for de novo coronary artery disease in patients with diabetes mellitus from the ESSENCE-DIABETES II trial. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1565-1570. PMID: [24063840](#)
265. Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, et al. Outcome of sirolimus-eluting versus zotarolimus-eluting coronary stent implantation in patients with and without diabetes mellitus (a SORT OUT III Substudy). *Am J Cardiol* 2011; 108: 1232-1237. PMID: [21864817](#)
266. de Waha A, Stefanini GG, King LA, et al. Long-term outcomes of biodegradable polymer versus durable polymer drug-eluting stents in patients with diabetes a pooled analysis of individual patient data from 3 randomized trials. *Int J Cardiol* 2013; 168: 5162-5166. PMID: [23993323](#)
267. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-225. PMID: [8657237](#)
268. BARI Investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1122-1129. PMID: [10758950](#)
269. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1600-1606. PMID: [17433949](#)
270. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, et al. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 819-827. PMID: [29471931](#)
271. Holzmans MJ, Rathsman B, Eliasson B, et al. Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1644-1652. PMID: [25908069](#)
272. Minakata K, Bando K, Takanashi S, et al. JMAP Study Investigators. Impact of diabetes mellitus on outcomes in Japanese patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Cardiol* 2012; 59: 275-284. PMID: [22459591](#)
273. Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H, et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996; 19: 698-703. PMID: [8799622](#)
274. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, et al. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 418-423. PMID: [12142105](#)
275. Luciani N, Nasso G, Gaudino M, et al. Coronary artery bypass grafting in type II diabetic patients: a comparison between insulin-dependent and non-insulin-dependent patients at short- and mid-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1149-1154. PMID: [14530003](#)
276. Szabó Z, Håkanson E, Svedjeholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 712-719. PMID: [12238829](#)
277. Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, et al. Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1570-1576. PMID: [15854935](#)
278. Wit MA, de Mulder M, Jansen EK, et al. Diabetes mellitus and its impact on long-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Acta Diabetol* 2013; 50: 123-128. PMID: [20857149](#)
279. Miyazaki S, Yoshitani K, Miura N, et al. Risk factors of stroke and delirium after off-pump coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 379-383. PMID: [21148261](#)
280. Deaton C, Thourani V. Patients with type 2 diabetes undergoing coro-

- nary artery bypass graft surgery: predictors of outcomes. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009; 8: 48-56. PMID: [18511343](#)
281. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, et al. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33: 1257-1267. PMID: [21987177](#)
282. Benedetto U, Caputo M, Vohra H, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery in patients with actively treated diabetes and multivessel coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 1321-1330.e12. PMID: [27496617](#)
283. Cavallaro P, Itagaki S, Seigerman M, et al. Operative mortality and stroke after on-pump vs off-pump surgery in high-risk patients: an analysis of 83,914 coronary bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 159-164. PMID: [23671201](#)
284. Marui A, Okabayashi H, Komiya T, et al. CREDO-Kyoto Investigators. Benefits of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Circulation* 2012; 126 Suppl: S151-S157. PMID: [22965976](#)
285. Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in diabetic patients: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1604-1609. PMID: [15511441](#)
286. Magee MJ, Dewey TM, Acuff T, et al. Influence of diabetes on mortality and morbidity: off-pump coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 776-781. PMID: [11565657](#)
287. Singh A, Schaff HV, Mori Brooks M, et al. BARI 2D Study Group. On-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery among patients with type 2 diabetes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 406-416. PMID: [25968885](#)
288. Emmert MY, Salzberg SP, Seifert B, et al. Is off-pump superior to conventional coronary artery bypass grafting in diabetic patients with multivessel disease? *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 233-239. PMID: [21167727](#)
289. Renner A, Zittermann A, Aboud A, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: off-pump versus on-pump surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 528-534. PMID: [23791161](#)
290. Taggart DP, Benedetto U. Diabetes Status and Graft Patency After Coronary Bypass Surgery: Is There a Diabetes Paradox? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 525-526. PMID: [28750694](#)
291. Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, et al. Influence of Diabetes on Long-Term Coronary Artery Bypass Graft Patency. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 515-524. PMID: [28750693](#)
292. Deb S, Singh SK, Moussa F, et al. Radial Artery Patency Study Investigators. The long-term impact of diabetes on graft patency after coronary artery bypass grafting surgery: a substudy of the multicenter Radial Artery Patency Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1246-1253. PMID: [25109754](#)
293. Ayan M, Saurav A, Kabach A, et al. TCT-280 impact of diabetes mellitus on graft patency following coronary artery bypass graft surgery: a propensity score analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 Suppl: B110.
294. Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. VA Cooperative Study Group #207/297/364. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2149-2156. PMID: [15582312](#)
295. Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery. Risk-adjusted survival. *Circulation* 1998; 98 Suppl: I11-I16. PMID: [9852872](#)
296. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 855-872. PMID: [10220677](#)
297. Stevens LM, Carrier M, Perrault LP, et al. Influence of diabetes and bilateral internal thoracic artery grafts on long-term outcome for multivessel coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 281-288. PMID: [15691683](#)
298. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 710-716. PMID: [22677228](#)
299. Raza S, Sabik JF, Masabni K, et al. Surgical revascularization techniques that minimize surgical risk and maximize late survival after coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1257-1266.e9. PMID: [25260269](#)
300. Iribarne A, Westbrook BM, Malenka DJ, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Should diabetes be a contraindication to bilateral internal mammary artery grafting? *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 709-714. PMID: [29223418](#)
301. Hemo E, Mohr R, Uretzky G, et al. Long-term outcomes of patients with diabetes receiving bilateral internal thoracic artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 586-592. PMID: [22920596](#)
302. Yi G, Shine B, Rehman SM, et al. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: a meta-analysis approach. *Circulation* 2014; 130: 539-545. PMID: [24916209](#)
303. Takagi H, Goto SN, Watanabe T, et al. A meta-analysis of adjusted hazard ratios from 20 observational studies of bilateral versus single internal thoracic artery coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1282-1290. PMID: [24521973](#)
304. Suzuki T, Asai T, Nota H, et al. Similar outcome in insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetic patients after off-pump coronary artery bypass grafting with multiple skeletonized arterial conduits. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1562-1567. PMID: [25707586](#)
305. Suzuki T, Asai T, Kinoshita T. Total arterial off-pump coronary artery bypass grafting was not associated with inferior outcomes for diabetic when compared with non-diabetic patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 21: 705-711. PMID: [26346230](#)
306. Dai C, Lu Z, Zhu H, et al. Bilateral internal mammary artery grafting and risk of sternal wound infection: evidence from observational studies. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1938-1945. PMID: [23453745](#)
307. Benedetto U, Amrani M, Gaer J, et al. Harefield Cardiac Outcomes Research Group. The influence of bilateral internal mammary arteries on short- and long-term outcomes: a propensity score matching in accordance with current recommendations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 2699-2705. PMID: [25256082](#)
308. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, et al. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 862-869. PMID: [23352296](#)
309. Gansera B, Schmidler F, Gillrath G, et al. Does bilateral ITA grafting increase perioperative complications? Outcome of 4462 patients with bilateral versus 4204 patients with single ITA bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 318-323. PMID: [16829096](#)
310. Matsa M, Paz Y, Gurevitch J, et al. Bilateral skeletonized internal thoracic artery grafts in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 668-674. PMID: [11279406](#)
311. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Hyperglycemia: a predictor of mortality following CABG in diabetics. *Circulation* 1999; 100 suppl: I-591.
312. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, et al. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1392-1399. PMID: [12735552](#)
313. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 352-360. PMID: [10197653](#)
314. McAlister FA, Man J, Bistriz L, et al. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1518-1524. PMID: [12716815](#)
315. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, et al. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 356-361. PMID: [9033300](#)
316. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1007-1021. PMID: [12771873](#)
317. Edwards FH, Ferraris VA, Shahian DM, et al. Gender-specific practice guidelines for coronary artery bypass surgery: perioperative management. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2189-2194. PMID: [15919346](#)
318. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 663-669. PMID: [19161815](#)
319. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 543-551. PMID: [21163498](#)
320. 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド 2012. 東京医学社 2012.
321. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68: 228-236. PMID: [15954912](#)
322. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28. PMID: [21150873](#)
323. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663. PMID: [15037495](#)

324. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266. PMID: [11904577](#)
325. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992. PMID: [19339088](#)
326. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006; 113: 1063-1070. PMID: [16490821](#)
327. Best PJ, Berger PB, Davis BR, et al. PRESTO Investigators. Impact of mild or moderate chronic kidney disease on the frequency of restenosis: results from the PRESTO trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1786-1791. PMID: [15519008](#)
328. Charytan DM, Yang SS, McGurk S, et al. Long and short-term outcomes following coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3654-3663. PMID: [20551089](#)
329. Ashrith G, Lee VV, Elayda MA, et al. Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2010; 106: 348-353. PMID: [20643244](#)
330. Charytan DM, Li S, Liu J, et al. Risks of death and end-stage renal disease after surgical compared with percutaneous coronary revascularization in elderly patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2012; 126 Suppl: S164-S169. PMID: [22965978](#)
331. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2373-2380. PMID: [12937316](#)
332. Komiya T, Ueno G, Kadota K, et al. CREDO-Kyoto Investigators. An optimal strategy for coronary revascularization in patients with severe renal dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 293-300. PMID: [25416698](#)
333. Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, et al. Impact of diabetes on cardiovascular outcomes in hemodialysis patients undergoing coronary revascularization. *Circ J* 2011; 75: 1616-1625. PMID: [21532182](#)
334. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, et al. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J* 2005; 149: 512-519. PMID: [15864241](#)
335. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 Suppl: S16-S23. PMID: [11443763](#)
336. Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: a cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1516-1523. PMID: [11423581](#)
337. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, et al. Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1890-1895. PMID: [15451786](#)
338. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002; 106: 2207-2211. PMID: [12390949](#)
339. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease requiring dialysis (5-year outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol* 2014; 114: 555-561. PMID: [24996550](#)
340. Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, et al. Percutaneous coronary intervention with bare metal stent vs. drug-eluting stent in hemodialysis patients. *Circ J* 2012; 76: 1609-1615. PMID: [22484980](#)
341. Otsuka Y, Ishiwata S, Inada T, et al. Comparison of haemodialysis patients and non-haemodialysis patients with respect to clinical characteristics and 3-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: insights from the Japan multi-centre post-marketing surveillance registry. *Eur Heart J* 2011; 32: 829-837. PMID: [21196442](#)
342. Hirose H, Amano A, Takahashi A, et al. Coronary artery bypass grafting for patients with non-dialysis-dependent renal dysfunction (serum creatinine  $\geq 2.0$  mg/dl). *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 565-572. PMID: [11509280](#)
343. Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, et al. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 2020-2025. PMID: [11789787](#)
344. Tashiro T, Nakamura K, Morishige N, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Card Surg* 2002; 17: 377-382. PMID: [12630533](#)
345. Chukwuemeka A, Weisel A, Maganti M, et al. Renal dysfunction in high-risk patients after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2148-2153. PMID: [16305860](#)
346. Sajja LR, Mannam G, Chakravarthi RM, et al. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 378-388.e3. PMID: [17258568](#)
347. Yu HY, Li JY, Sun S, et al. Late dialysis rate for coronary artery bypass grafting patients with moderate-to-severe renal impairment: comparison between off-pump and conventional method. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 364-369. PMID: [18249555](#)
348. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T. Off-pump bilateral skeletonized internal thoracic artery grafting in patients with chronic kidney disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 315-321.e3. PMID: [26142149](#)
349. Kai M, Okabayashi H, Hanyu M, et al. Long-term results of bilateral internal thoracic artery grafting in dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1666-1671. PMID: [17462376](#)
350. Kinoshita T, Tawa M, Suzuki T, et al. Endothelial dysfunction of internal thoracic artery graft in patients with chronic kidney disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153: 317-324.e1. PMID: [27771030](#)
351. Nakayama Y, Sakata R, Ura M. Bilateral internal thoracic artery use for dialysis patients: does it increase operative risk? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 783-787. PMID: [11269451](#)
352. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告): 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012\\_ookita\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_ookita_h.pdf)
353. Rapp AH, Hillis LD, Lange RA, et al. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1216-1217. PMID: [11356405](#)
354. Holmes DR, Nishimura RA, Grover FL, et al. Annual outcomes with transcatheter valve therapy: from the STS/ACC TVT Registry. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 789-800. PMID: [27175453](#)
355. Takimoto S, Saito N, Minakata K, et al. Favorable clinical outcomes of transcatheter aortic valve implantation in Japanese patients-- First report from the Post-Approval K-TAVI Registry. *Circ J* 2016; 81: 103-109. PMID: [27916776](#)
356. Verheul HA, van den Brink RB, Bouma BJ, et al. Analysis of risk factors for excess mortality after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1280-1286. PMID: [7594044](#)
357. Fremes SE, Goldman BS, Ivanov J, et al. Valvular surgery in the elderly. *Circulation* 1989; 80: 177-190. PMID: [2788532](#)
358. Gautier M, Pepin M, Himbert D, et al. Impact of coronary artery disease on indications for transcatheter aortic valve implantation and on procedural outcomes. *EuroIntervention* 2011; 7: 549-555. PMID: [21930458](#)
359. Masson JB, Lee M, Boone RH, et al. Impact of coronary artery disease on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 165-173. PMID: [20665855](#)
360. Dewey TM, Brown DL, Herbert MA, et al. Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 758-767. PMID: [20172123](#)
361. Kotronias RA, Kwok CS, George S, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation With or Without Percutaneous Coronary Artery Revascularization Strategy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005960. PMID: [28655733](#)
362. Paradis JM, White JM, G n reux P, et al. Impact of Coronary Artery Disease Severity Assessed With the SYNTAX Score on Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005070. PMID: [28219920](#)
363. Chauhan D, Thawabi M, Haik N, et al. Impact of coronary artery disease on postoperative outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR): Is preoperative coronary revascularization necessary? *J Invasive Cardiol* 2016; 28: E179-E184. PMID: [27922809](#)
364. Di Gioia G, Pellicano M, Toth GG, et al. Fractional flow reserve-guided revascularization in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1511-1515. PMID: [26976789](#)
365. Stanojevic D, Gunasekaran P, Tadros P, et al. Intravenous adenosine infusion is safe and well tolerated during coronary fractional flow reserve assessment in elderly patients with severe aortic stenosis. *J Invasive Cardiol* 2016; 28: 357-361. PMID: [27315577](#)
366. Yousefzai R, Bajaj N, Krishnaswamy A, et al. Outcomes of patients

- with ischemic mitral regurgitation undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1011-1017. PMID: [25118123](#)
367. Santana O, Xydas S, Williams RF, et al. Hybrid approach of percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive mitral valve surgery: a 5-year single-center experience. *J Thorac Dis* 2017; 9 Suppl: S595-S601. PMID: [28740712](#)
368. Mihos CG, Xydas S, Williams RF, et al. Staged percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive mitral valve surgery versus combined coronary artery bypass graft and mitral valve surgery for two-vessel coronary artery disease and moderate to severe ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Dis* 2017; 9 Suppl: S563-S568. PMID: [28740708](#)
369. Perl L, Vaturi M, Assali A, et al. Percutaneous coronary intervention of the left main artery before MitraClip implantation. *Cardiovasc Revasc Med* 2014; 15: 51-53. PMID: [23830743](#)
370. Obeid S, Attinger-Toller A, Taramasso M, et al. SYNTAX score II in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous mitral repair with the MitraClip. *Int J Cardiol* 2017; 236: 375-380. PMID: [28283362](#)
371. Masuda M, Endo S, Natsugoe S, et al. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2015 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 66: 581-615. PMID: [30076512](#)
372. Kazui T, Wada H, Fujita H. Japanese Association for Thoracic Surgery Committee of Science. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2003: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53: 517-536. PMID: [16200897](#)
373. Hilton TC. Aortic valve replacement for patients with mild to moderate aortic stenosis undergoing coronary artery bypass surgery. *Clin Cardiol* 2000; 23: 141-147. PMID: [10761799](#)
374. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, et al. GARY-Executive Board. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J* 2014; 35: 1588-1598. PMID: [24022003](#)
375. Beach JM, Mihaljevic T, Svensson LG, et al. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 837-848. PMID: [23428216](#)
376. Collins JJ, Aranki SF. Management of mild aortic stenosis during coronary artery bypass graft surgery. *J Card Surg* 1994; 9 Suppl: 145-147. PMID: [8186555](#)
377. Odell JA, Mullany CJ, Schaff HV, et al. Aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1424-1430. PMID: [8893579](#)
378. Yamashita K, Fujita T, Hata H, et al. Long-term outcome of isolated off-pump coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease and mild to moderate aortic stenosis. *J Cardiol* 2017; 70: 48-54. PMID: [27856132](#)
379. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1125-1141. PMID: [11726887](#)
380. Miller DC. Ischemic mitral regurgitation redux--to repair or to replace? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1059-1062. PMID: [11726880](#)
381. Filsoufi F, Aklog L, Byrne JG, et al. Current results of combined coronary artery bypass grafting and mitral annuloplasty in patients with moderate ischemic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 747-753. PMID: [15473474](#)
382. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, et al. Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1989-1997. PMID: [15172252](#)
383. Grossi EA, Goldberg JD, LaPietra A, et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1107-1124. PMID: [11726886](#)
384. Diiodato MD, Moon MR, Pasque MK, et al. Repair of ischemic mitral regurgitation does not increase mortality or improve long-term survival in patients undergoing coronary artery revascularization: a propensity analysis. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 794-799. PMID: [15336993](#)
385. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-2791. PMID: [28886619](#)
386. Magne J, Sénéchal M, Dumesnil JG, et al. Ischemic mitral regurgitation: a complex multifaceted disease. *Cardiology* 2009; 112: 244-259. PMID: [18758181](#)
387. Levine RA, Hung J, Otsuji Y, et al. Mechanistic insights into functional mitral regurgitation. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 125-129. PMID: [11827635](#)
388. Schroder JN, Williams ML, Hata JA, et al. Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112 Suppl: I293-I298. PMID: [16159834](#)
389. Goland S, Czer LS, Siegel RJ, et al. Coronary revascularization alone or with mitral valve repair: outcomes in patients with moderate ischemic mitral regurgitation. *Tex Heart Inst J* 2009; 36: 416-424. PMID: [19876417](#)
390. Braun J, Bax JJ, Versteegh MI, et al. Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 847-853. PMID: [15848325](#)
391. Prifti E, Bonacchi M, Frati G, et al. Should mild-to-moderate and moderate ischemic mitral regurgitation be corrected in patients with impaired left ventricular function undergoing simultaneous coronary revascularization? *J Card Surg* 2001; 16: 473-483. PMID: [11925028](#)
392. Wong DR, Agnihotri AK, Hung JW, et al. Long-term survival after surgical revascularization for moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 570-577. PMID: [16039207](#)
393. Trichon BH, Glower DD, Shaw LK, et al. Survival after coronary revascularization, with and without mitral valve surgery, in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2003; 108 Suppl: II103-II110. PMID: [12970217](#)
394. Lam BK, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Importance of moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 462-470. PMID: [15680815](#)
395. Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, et al. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation* 2001; 104 Suppl: I68-I75. PMID: [11568033](#)
396. Mallidi HR, Pelletier MP, Lamb J, et al. Late outcomes in patients with uncorrected mild to moderate mitral regurgitation at the time of isolated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 636-644. PMID: [15001891](#)
397. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-1764. PMID: [11282907](#)
398. Tolis GA, Korkolis DP, Kopf GS, et al. Revascularization alone (without mitral valve repair) suffices in patients with advanced ischemic cardiomyopathy and mild-to-moderate mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1476-1481. PMID: [12440595](#)
399. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, et al. Cardiothoracic Surgical Trials Network Investigators. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014; 371: 2178-2188. PMID: [25405390](#)
400. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2016; 374: 1932-1941. PMID: [27040451](#)
401. Didier R, Gaglia MA, Koifman E, et al. Cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions from 2002 to 2014: Incidence, outcomes, and associated variables. *Am Heart J* 2016; 172: 80-87. PMID: [26856219](#)
402. 日本冠動脈外科学会. 2017年度全国アンケート結果. <http://www.jacacs.org/enquete/2017.html>
403. Stamou SC, Hill PC, Dangas G, et al. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke* 2001; 32: 1508-1513. PMID: [11441193](#)
404. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med* 2009; 38: 977-986. PMID: [19376684](#)
405. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation* 2004; 109: 3158-3163. PMID: [15184282](#)
406. Imasaka K, Yasaka M, Tayama E, et al. Obstructive carotid and/or intracranial artery disease rarely affects the incidence of haemodynamic ischaemic stroke during cardiac surgery: a study on brain perfusion single-photon emission computed tomography with acetazolamide. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 739-746. PMID: [25549991](#)
407. Toyama S, Matsuoka K, Tagaito Y, et al. Retrospective evaluation of the effect of carotid artery stenosis on cerebral oxygen saturation during off-pump coronary artery bypasses grafting in adult patients. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 180. PMID: [26667409](#)
408. Altaf N, Daniels L, Morgan PS, et al. Detection of intraplaque hemorrhage by magnetic resonance imaging in symptomatic patients with mild to moderate carotid stenosis predicts recurrent neurological events. *J Vasc Med Biol* 2008; 20: 337-342. PMID: [18164171](#)
409. Brinjikji W, Huston J, Rabinstein AA, et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg*

- 2016; 124: 27-42. PMID: [26230478](#)
410. Salem MK, Bown MJ, Sayers RD, et al. Identification of patients with a histologically unstable carotid plaque using ultrasonic plaque image analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 118-125. PMID: [24947079](#)
411. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2011; 124: e54-130. PMID: [21282504](#)
412. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39: 763-816. PMID: [28886620](#)
413. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65: 794-801. PMID: [16186516](#)
414. Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41: 607-624. PMID: [21396854](#)
415. Weimar C, Bilbilis K, Rekowski J, et al. CABACS Trial Investigators. Safety of simultaneous coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy versus isolated coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *Stroke* 2017; 48: 2769-2775. PMID: [28916664](#)
416. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851-2906. PMID: [21873417](#)
417. Ziada KM, Yadav JS, Mukherjee D, et al. Comparison of results of carotid stenting followed by open heart surgery versus combined carotid endarterectomy and open heart surgery (coronary bypass with or without another procedure). *Am J Cardiol* 2005; 96: 519-523. PMID: [16098304](#)
418. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2015 (追補2017対応). 協和企画 2017.
419. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116: 1509-1526. PMID: [25908725](#)
420. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2719-2728. PMID: [27046162](#)
421. Berger JS, Abramson BL, Lopes RD, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with symptomatic peripheral artery disease and prior coronary artery disease: Insights from the EUCLID trial. *Vasc Med* 2018; 23: 523-530. PMID: [29992857](#)
422. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e726-e779. PMID: [27840333](#)
423. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, et al. Prolonged vs short duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease: a subgroup analysis of the PRODIGY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 795-803. PMID: [27572001](#)
424. Cassese S, Byrne RA, Schulz S, et al. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *Eur Heart J* 2015; 36: 94-99. PMID: [25298237](#)
425. Shiomi H, Morimoto T, Kitaguchi S, et al. ReACT Investigators. The ReACT Trial: Randomized Evaluation of Routine Follow-up Coronary Angiography After Percutaneous Coronary Intervention Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 109-117. PMID: [28040445](#)
426. Uchida T, Popma J, Stone GW, et al. The clinical impact of routine angiographic follow-up in randomized trials of drug-eluting stents: a critical assessment of "oculostenotic" reintervention in patients with intermediate lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 403-411. PMID: [20398868](#)
427. Stone GW, Parise H, Witzensichler B, et al. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic follow-up: 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1597-1604. PMID: [20888162](#)
428. Kuriyama N, Kobayashi Y, Nakama T, et al. Late restenosis following sirolimus-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 123-128. PMID: [21251639](#)
429. Aoki J, Nakazawa G, Tanabe K, et al. Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 380-386. PMID: [17195199](#)
430. Ohya M, Kadota K, Kubo S, et al. Incidence, predictive factors, and clinical impact of stent recoil in stent fracture lesion after drug-eluting stent implantation. *Int J Cardiol* 2016; 214: 123-129. PMID: [27060271](#)
431. Omar A, Pendyala LK, Ormiston JA, et al. Review: Stent fracture in the drug-eluting stent era. *Cardiovasc Revasc Med* 2016; 17: 404-411. PMID: [27499060](#)
432. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 149-154. PMID: [21349452](#)
433. Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J* 2013; 166: 527-533. PMID: [24016503](#)
434. Habara S, Kadota K, Shimada T, et al. Late Restenosis After Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty Occurs in Patients With Drug-Eluting Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 14-22. PMID: [26139053](#)
435. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. RIBS V Study Investigators, under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1378-1386. PMID: [24412457](#)
436. Baan J Jr, Claessen BE, Dijk KB, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for the treatment of any in-stent restenosis: The DARE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 275-283. PMID: [29413242](#)
437. Koiwaya H, Watanabe N, Kuriyama N, et al. Predictors of recurrent in-stent restenosis after paclitaxel-coated balloon angioplasty. *Circ J* 2017; 81: 1286-1292. PMID: [28450676](#)
438. Kufner S, Joner M, Schneider S, et al. ISAR-DESIRE 4 Investigators. Neointimal modification with scoring balloon and efficacy of drug-coated balloon therapy in patients with restenosis in drug-eluting coronary stents: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1332-1340. PMID: [28683939](#)
439. Tada T, Kadota K, Hosogi S, et al. Association between tissue characteristics assessed with optical coherence tomography and mid-term results after percutaneous coronary intervention for in-stent restenosis lesions: a comparison between balloon angioplasty, paclitaxel-coated balloon dilatation, and drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 1101-1111. PMID: [25762559](#)
440. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 1267-1274. PMID: [24355117](#)
441. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-2351. PMID: [17470709](#)
442. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193-202. PMID: [16814667](#)
443. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothe-

- lialization. *Circulation* 2007; 115: 2435-2441. PMID: [17438147](#)
444. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701-705. PMID: [14744976](#)
445. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006; 113: 414-419. PMID: [16432073](#)
446. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoath-erosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1314-1322. PMID: [21376502](#)
447. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1924-1931. PMID: [19909872](#)
448. Imai M, Kadota K, Goto T, et al. Incidence, risk factors, and clinical sequelae of angiographic peri-stent contrast staining after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2011; 123: 2382-2391. PMID: [21576652](#)
449. Tada T, Kadota K, Hosogi S, et al. Optical coherence tomography findings in lesions after sirolimus-eluting stent implantation with peristent contrast staining. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 649-656. PMID: [23011265](#)
450. Radu MD, Räber L, Kalesan B, et al. Coronary evaginations are associated with positive vessel remodelling and are nearly absent following implantation of newer-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 2014; 35: 795-807. PMID: [24132187](#)
451. Yamaji K, Räber L, Zanchin T, et al. Ten-year clinical outcomes of first-generation drug-eluting stents: the Sirolimus-Eluting vs. Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization (SIRTAX) VERY LATE trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 3386-3395. PMID: [27578808](#)
452. Alfonso F, Dutary J, Paulo M, et al. Combined use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging in patients undergoing coronary interventions for stent thrombosis. *Heart* 2012; 98: 1213-1220. PMID: [22826559](#)
453. Miura K, Kadota K, Habara S, et al. Ten-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: Impact of an in-stent restenosis target lesion. *Am Heart J* 2016; 175: 47-55. PMID: [27179723](#)
454. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382: 1714-1722. PMID: [24004642](#)
455. Fuku Y, Kadota K, Amano H, et al. Impact of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year on Clinical Outcomes of Patients With Stent Fracture or Peri-Stent Contrast Staining After Sirolimus-Eluting Stent Implantation. *Circ J* 2017; 82: 211-217. PMID: [28855451](#)
456. Kubo S, Kadota K, Ichinohe T, et al. Comparison of long-term outcome after percutaneous coronary intervention for stent thrombosis between early, late, and very late stent thrombosis. *Circ J* 2014; 78: 101-109. PMID: [24189504](#)
457. Armstrong EJ, Feldman DN, Wang TY, et al. Clinical presentation, management, and outcomes of angiographically documented early, late, and very late stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 131-140. PMID: [22361596](#)
458. Masuda M, Okumura M, Doki Y, et al. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64: 665-697. PMID: [27590348](#)
459. Ghanta RK, Kaneko T, Gammie JS, et al. Evolving trends of reoperative coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 364-372. PMID: [23321128](#)
460. Yap CH, Sposato L, Akowuah E, et al. Contemporary results show repeat coronary artery bypass grafting remains a risk factor for operative mortality. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1386-1391. PMID: [19379870](#)
461. Dohi M, Miyata H, Doi K, et al. Japan Cardiovascular Surgery Database. The off-pump technique in redo coronary artery bypass grafting reduces mortality and major morbidities: propensity score analysis of data from the Japan Cardiovascular Surgery Database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 299-308. PMID: [24623172](#)
462. Bruno VD, Zakkar M, Rapetto F, et al. Early health outcome and 10-year survival in patients undergoing redo coronary surgery with or without cardiopulmonary bypass: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 945-951. PMID: [28505298](#)
463. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation. Percutaneous coronary inter-vention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1951-1954. PMID: [12475454](#)
464. Subramanian S, Sabik JF, Houghtaling PL, et al. Decision-making for patients with patent left internal thoracic artery grafts to left anterior descending. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1392-1400. PMID: [19379872](#)
465. Sabik JF, Raza S, Blackstone EH, et al. Value of internal thoracic artery grafting to the left anterior descending coronary artery at coronary reoperation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 302-310. PMID: [23328610](#)
466. Dohi M, Doi K, Okawa K, et al. Upgrading redo coronary artery bypass graft by recycling in situ arterial graft. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 311-314. PMID: [24996709](#)
467. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103: 13-28. PMID: [20062939](#)
468. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870. PMID: [11401607](#)
469. Goto K, Nakai K, Shizuta S, et al. CREDO-Kyoto Registry Cohort-2 Investigators. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 114: 70-78. PMID: [24925801](#)
470. Kinjo K, Sato H, Sato H, et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1150-1154. PMID: [14609587](#)
471. Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, et al. New-onset atrial fibrillation after PCI or CABG for left main disease: The EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 739-748. PMID: [29447735](#)
472. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013; 127: 720-729. PMID: [23325525](#)
473. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 1988-1998. PMID: [25399274](#)
474. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1-12. PMID: [24998121](#)
475. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2964-2975. PMID: [29103847](#)
476. Malaisrie SC, McCarthy PM, Kruse J, et al. Burden of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 2358-2367.e1. PMID: [29523404](#)
477. Saxena A, Virk SA, Bowman S, et al. Preoperative atrial fibrillation portends poor outcomes after coronary bypass graft surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 1524-1533.e2. PMID: [29554786](#)
478. Gillinov AM, Gelijs AC, Parides MK, et al. CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015; 372: 1399-1409. PMID: [25853744](#)
479. Al-Atassi T, Kimmaliardjuk DM, Dagenais C, et al. Should we ablate atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting and aortic valve replacement? *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 515-522. PMID: [28262298](#)
480. Ad N, Henry L, Hunt S, et al. Do we increase the operative risk by adding the Cox Maze III procedure to aortic valve replacement and coronary artery bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 936-944. PMID: [22244503](#)
481. Rankin JS, Lerner DJ, Braid-Forbes MJ, et al. One-year mortality and costs associated with surgical ablation for atrial fibrillation concomitant to coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 471-477. PMID: [28472412](#)
482. Damiano RJ, Gaynor SL, Bailey M, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 2016-2021. PMID: [14688721](#)

483. Cherniavsky A, Kareva Y, Pak I, et al. Assessment of results of surgical treatment for persistent atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting using implantable loop recorders. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18: 727-731. PMID: [24572769](#)
484. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. Benefit of ablation of first diagnosed paroxysmal atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 556-560. PMID: [22219409](#)
485. Akpınar B, Sanisoglu I, Guden M, et al. Combined off-pump coronary artery bypass grafting surgery and ablative therapy for atrial fibrillation: early and mid-term results. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1332-1337. PMID: [16564266](#)
486. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 clinical practice guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 329-341. PMID: [28007240](#)
487. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, et al. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 847-854. PMID: [25064051](#)
488. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, et al. Association between left atrial appendage occlusion and readmission for thromboembolism among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *JAMA* 2018; 319: 365-374. PMID: [29362794](#)
489. Yao X, Gersh BJ, Holmes DR, et al. Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery. *JAMA* 2018; 319: 2116-2126. PMID: [29800182](#)
490. Elbadawi A, Ogunbayo GO, Elgendy IY, et al. Impact of left atrial appendage exclusion on cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery bypass grafting (from the National Inpatient Sample Database). *Am J Cardiol* 2017; 120: 953-958. PMID: [28754565](#)
491. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, et al. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 924-929. PMID: [18772063](#)
492. Aryana A, Singh SK, Singh SM, et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1431-1437. PMID: [25998141](#)
493. Caliskan E, Sahin A, Yilmaz M, et al. Epicardial left atrial appendage AtriClip occlusion reduces the incidence of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *Europace* 2018; 20: e105-e114. PMID: [29016813](#)
494. Cameron A, Davis KB, Green G, et al. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts--effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996; 334: 216-219. PMID: [8531997](#)
495. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122: 949-957. PMID: [20733102](#)
496. Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, et al. 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. PMID: [18824755](#)
497. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Five-year outcomes of percutaneous versus surgical coronary revascularization in patients with diabetes mellitus (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol* 2015; 115: 1063-1072. PMID: [25733384](#)
498. Ariyaratne TV, Ademi Z, Yap CH, et al. Prolonged effectiveness of coronary artery bypass surgery versus drug-eluting stents in diabetics with multi-vessel disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014; 176: 346-353. PMID: [25127976](#)
499. Narayan P, Kshirsagar SN, Mandal CK, et al. Preoperative Glycosylated Hemoglobin: A Risk Factor for Patients Undergoing Coronary Artery Bypass. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 606-612. PMID: [28274522](#)
500. Nicolini F, Santarpino G, Gatti G, et al. Utility of glycosylated hemoglobin screening in patients undergoing elective coronary artery surgery: Prospective, cohort study from the E-CABG registry. *Int J Surg* 2018; 53: 354-359. PMID: [29665452](#)
501. Finger B, Brase J, He J, et al. Elevated hemoglobin A1c is associated with lower socioeconomic position and increased postoperative infections and longer hospital stay after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 145-151. PMID: [27553502](#)
502. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, et al. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med* 2016; 164: 542-552. PMID: [26928912](#)
503. Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978; 27: 677-681. PMID: [658613](#)
504. Kremke M, Tang M, Bak M, et al. Antiplatelet therapy at the time of coronary artery bypass grafting: a multicentre cohort study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44: e133-e140. PMID: [23660554](#)
505. Chassot PG, Marcucci C, Delabays A, et al. Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician* 2010; 82: 1484-1489. PMID: [21166368](#)
506. Leiva-Pons JL, Carrillo-Calvillo J, Leiva-Garza JL, et al. Importance of the time for stopping the combined use of aspirin and clopidogrel in patients undergoing coronary artery by-pass graft surgery. [Article in Spanish] *Arch Cardiol Mex* 2008; 78: 178-186. PMID: [18754409](#)
507. Ferrandis R, Llau JV, Mugarra A. Perioperative management of antiplatelet-drugs in cardiac surgery. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5: 125-132. PMID: [20436853](#)
508. Lee J, Ikeda S, Johnston MF. Efficacy of intraoperative blood salvage during coronary artery bypass grafting. *Minerva Cardioangiol* 1997; 45: 395-400. PMID: [9436350](#)
509. Winton TL, Charrette EJ, Salerno TA. The cell saver during cardiac surgery: does it save? *Ann Thorac Surg* 1982; 33: 379-381. PMID: [6803690](#)
510. Hall RI, Schweiger IM, Finlayson DC. The benefit of the Hemonetics® cell saver apparatus during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1990; 37: 618-623. PMID: [2119900](#)
511. Amand T, Pincemail J, Blaffart F, et al. Levels of inflammatory markers in the blood processed by autotransfusion devices during cardiac surgery associated with cardiopulmonary bypass circuit. *Perfusion* 2002; 17: 117-123. PMID: [11958302](#)
512. Jewell AE, Akowuah EF, Suvarna SK, et al. A prospective randomised comparison of cardiomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 633-636. PMID: [12694789](#)
513. 石田徹, 中野清治, 中谷速男, 他. 開心術における洗浄回収式自己血輸血と術後感染合併症の関連. *胸部外科* 2002; 55: 763-767. PMID: [12174620](#)
514. Pandey R, Grayson AD, Pullan DM, et al. Total arterial revascularisation: effect of avoiding cardiopulmonary bypass on in-hospital mortality and morbidity in a propensity-matched cohort. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 94-98. PMID: [15621478](#)
515. Bainbridge D, Martin J, Cheng D. Off pump coronary artery bypass graft surgery versus conventional coronary artery bypass graft surgery: a systematic review of the literature. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 9: 105-111. PMID: [15735848](#)
516. Huybregts RA, Morariu AM, Rakhorst G, et al. Attenuated renal and intestinal injury after use of a mini-cardiopulmonary bypass system. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1760-1766. PMID: [17462395](#)
517. Ohata T, Mitsuno M, Yamamura M, et al. Beneficial effects of mini-cardiopulmonary bypass on hemostasis in coronary artery bypass grafting: analysis of inflammatory response and hemodilution. *ASAIO J* 2008; 54: 207-209. PMID: [18356657](#)
518. Remadi JP, Rakotoarivelo Z, Marticho P, et al. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 2006; 151: 198.e1-198.e7. PMID: [16368318](#)
519. Biancari F, Rimpiläinen R. Meta-analysis of randomised trials comparing the effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Heart* 2009; 95: 964-969. PMID: [19342377](#)
520. Just SS, Müller T, Albes JM. Minimized closed circuit/centrifugal pump extracorporeal circulation: an effective aid in coronary bypass operations in Jehovah's Witnesses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 124-125. PMID: [17669788](#)
521. Brest van Kempen AB, Gasiorek JM, Bloemendaal K, et al. Low-prime perfusion circuit and autologous priming in CABG surgery on a Jehovah's Witness: a case report. *Perfusion* 2002; 17: 69-72. PMID: [11822354](#)
522. Ilabaca PA, Ochsner JL, Mills NL. Positive end-expiratory pressure in the management of the patient with a postoperative bleeding heart. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 281-284. PMID: [7000013](#)
523. Hoffman WS, Tomasello DN, MacVaugh H. Control of postcardiotomy bleeding with PEEP. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 71-73. PMID: [7046661](#)
524. Zurick AM, Urzua J, Ghattas M, et al. Failure of positive end-expiratory pressure to decrease postoperative bleeding after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 608-611. PMID: [6756327](#)
525. Collier B, Kolff J, Devineni R, et al. Prophylactic positive end-expiratory pressure and reduction of postoperative blood loss in open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1191-1194. PMID: [12400767](#)

526. Murphy DA, Finlayson DC, Craver JM, et al. Effect of positive end-expiratory pressure on excessive mediastinal bleeding after cardiac operations. A controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 864-869. PMID: [6343729](#)
527. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 944-982. PMID: [21353044](#)
528. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, et al. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2006; 21: 320-326. PMID: [16684074](#)
529. Haydar AA, Abchee AB, El-Hajj II, et al. Bleeding post coronary artery bypass surgery. Clopidogrel—cure or culprit? *J Med Liban* 2006; 54: 11-16. PMID: [17044627](#)
530. Vaccarino GN, Thierer J, Albertal M, et al. Impact of preoperative clopidogrel in off pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 309-313. PMID: [19185143](#)
531. Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, et al. Impact of preoperative use of P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017; 6: 753-770. PMID: [25943554](#)
532. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, et al. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006; 354: 353-365. PMID: [16436767](#)
533. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, et al. Investigators of The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2007; 297: 471-479. PMID: [17284697](#)
534. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al. BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 2319-2331. PMID: [18480196](#)
535. Henry D, Carless P, Fergusson D, et al. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 183-193. PMID: [19050037](#)
536. Santos AT, Kalil RA, Bauemann C, et al. A randomized, double-blind, and placebo-controlled study with tranexamic acid of bleeding and fibrinolytic activity after primary coronary artery bypass grafting. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 63-69. PMID: [16400465](#)
537. Weisel RD, Charlesworth DC, Mickleborough LL, et al. Limitations of blood conservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 26-38. PMID: [6376959](#)
538. van Woerkens EC, Trouwborst A, van Lanschot JJ. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992; 75: 818-821. PMID: [1416137](#)
539. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001; 29: 227-234. PMID: [11246298](#)
540. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. TRICS Investigators and Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 2017; 377: 2133-2144. PMID: [29130845](#)
541. 日本輸血・細胞治療学会. 科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン. 2016. <http://yuketsu.jstmct.or.jp/medical/guidelines/>
542. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al. TITRE2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 372: 997-1008. PMID: [25760354](#)
543. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013; 165: 964-971.e1. PMID: [23708168](#)
544. Wang Y, Shi X, Wen M, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 761-768. PMID: [28067544](#)
545. Patel NN, Avlonitis VS, Jones HE, et al. Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2015; 2: e543-e553. PMID: [26686409](#)
546. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1230-1236. PMID: [11680442](#)
547. Consten EC, Henny CP, Eijssman L, et al. The routine use of fresh frozen plasma in operations with cardiopulmonary bypass is not justified. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 162-167. PMID: [8691863](#)
548. Kasper SM, Giesecke T, Limpers P, et al. Failure of autologous fresh frozen plasma to reduce blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2001; 95: 81-86. PMID: [11465588](#)
549. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004; 126: 139-152. PMID: [15198745](#)
550. Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, et al. The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review. *Anaesthesia* 2004; 59: 550-558. PMID: [15144294](#)
551. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, et al. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 248-258. PMID: [2857209](#)
552. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986; 314: 1-6. PMID: [3484393](#)
553. Boyle MJ, Lytle BW, Loop FD, et al. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis. Comparison of left internal mammary artery and venous autograft at 18 to 20 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 657-662. PMID: [8127094](#)
554. Kitamura S, Kawachi K, Taniguchi S, et al. Long-term benefits of internal thoracic artery-coronary artery bypass in Japanese patients. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 1-10. PMID: [9513518](#)
555. Cameron AA, Green GE, Brogno DA, et al. Internal thoracic artery grafts: 20-year clinical follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 188-192. PMID: [7798499](#)
556. Zeff RH, Kongthaworn C, Iannone LA, et al. Internal mammary artery versus saphenous vein graft to the left anterior descending coronary artery: prospective randomized study with 10-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 533-536. PMID: [3259128](#)
557. Dabal RJ, Goss JR, Maynard C, et al. The effect of left internal mammary artery utilization on short-term outcomes after coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 464-470. PMID: [12902086](#)
558. Grover FL, Johnson RR, Marshall G, et al. Impact of mammary grafts on coronary bypass operative mortality and morbidity. Department of Veterans Affairs Cardiac Surgeons. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 559-569. PMID: [8147622](#)
559. Hlatky MA, Boothroyd DB, Reitz BA, et al. Adoption and effectiveness of internal mammary artery grafting in coronary artery bypass surgery among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 33-39. PMID: [24080110](#)
560. Sabik JF, Blackstone EH, Gillinov AM, et al. Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 90-98. PMID: [16399299](#)
561. Shah PJ, Durairaj M, Gordon I, et al. Factors affecting patency of internal thoracic artery graft: clinical and angiographic study in 1434 symptomatic patients operated between 1982 and 2002. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 118-124. PMID: [15200989](#)
562. Shah PJ, Bui K, Blackmore S, et al. Has the in situ right internal thoracic artery been overlooked? An angiographic study of the radial artery, internal thoracic arteries and saphenous vein graft patencies in symptomatic patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 870-875. PMID: [15848328](#)
563. Kawata T, Taniguchi S, Nishioka H, et al. Benefits accruing to grafting of the right internal thoracic artery to the left anterior descending artery in coronary artery bypass grafting. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 388-393. PMID: [10496063](#)
564. Mert M, Yildiz CE, Arat-Ozkan A, et al. Mid to long-term results of circumflex coronary artery revascularization with left internal thoracic artery grafts. *Jpn Heart J* 2004; 45: 23-30. PMID: [14973347](#)
565. Higami T, Yamashita T, Nohara H, et al. Early results of coronary grafting using ultrasonically skeletonized internal thoracic arteries. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1224-1228. PMID: [11308164](#)
566. Sá MP, Ferraz PE, Escobar RR, et al. Skeletonized versus pedicled internal thoracic artery and risk of sternal wound infection after coronary bypass surgery: meta-analysis and meta-regression of 4817 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 849-857. PMID: [23446674](#)
567. Kamiya H, Akhyari P, Martens A, et al. Sternal microcirculation after skeletonized versus pedicled harvesting of the internal thoracic artery: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 32-37. PMID: [18179915](#)
568. Sá MP, Soares EF, Santos CA, et al. Skeletonized left internal thoracic artery is associated with lower rates of mediastinitis in diabetic patients. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; 26: 183-189. PMID: [21894407](#)
569. Kieser TM, Rose MS, Aluthman U, et al. Toward zero: deep sternal wound infection after 1001 consecutive coronary artery bypass procedures using arterial grafts: implications for diabetic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1887-1895. PMID: [24613159](#)
570. Wendler O, Tscholl D, Huang Q, et al. Free flow capacity of skeletonized versus pedicled internal thoracic artery grafts in coronary artery

- bypass grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 247-250. PMID: [10333017](#)
571. Higami T, Maruo A, Yamashita T, et al. Histologic and physiologic evaluation of skeletonized internal thoracic artery harvesting with an ultrasonic scalpel. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 1142-1147. PMID: [11088039](#)
572. Kieser TM, Rose MS, Aluthman U, et al. Quicker yet safe: skeletonization of 1640 internal mammary arteries with harmonic technology in 965 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: e142-e150. PMID: [24574446](#)
573. Ohira S, Doi K, Okawa K, et al. Safety and efficacy of sequential left internal thoracic artery grafting to left circumflex area. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 766-773. PMID: [27154154](#)
574. Ji Q, Xia L, Shi Y, et al. Sequential grafting of in situ skeletonized left internal mammary artery to the left coronary system. *Int Heart J* 2018; 59: 727-735. PMID: [29794393](#)
575. Schmidt SE, Jones JW, Thornby JI, et al. Improved survival with multiple left-sided bilateral internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 9-15. PMID: [9236328](#)
576. Ioannidis JP, Galanos O, Katritsis D, et al. Early mortality and morbidity of bilateral versus single internal thoracic artery revascularization: propensity and risk modeling. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 521-528. PMID: [11216973](#)
577. Tector AJ, McDonald ML, Kress DC, et al. Purely internal thoracic artery grafts: outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 450-455. PMID: [11515881](#)
578. Nishida H, Tomizawa Y, Endo M, et al. Coronary artery bypass with only in situ bilateral internal thoracic arteries and right gastroepiploic artery. *Circulation* 2001; 104 Suppl: 176-180. PMID: [11568034](#)
579. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, et al. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2001; 104: 2164-2170. PMID: [11684625](#)
580. Berreklouw E, Rademakers PP, Koster JM, et al. Better ischemic event-free survival after two internal thoracic artery grafts: 13 years of follow-up. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1535-1541. PMID: [11722039](#)
581. Hirotsani T, Shirota S, Cho Y, et al. Feasibility and suitability of the routine use of bilateral internal thoracic arteries. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 511-515. PMID: [11845866](#)
582. Ura M, Sakata R, Nakayama Y, et al. Bilateral pedicled internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 1015-1019. PMID: [12048079](#)
583. Sauvage LR, Rosenfeld JG, Roby PV, et al. Internal thoracic artery grafts for the entire heart at a mean of 12 years. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 501-504. PMID: [12607661](#)
584. Calafiore AM, Di Giammarco G, Teodori G, et al. Late results of first myocardial revascularization in multiple vessel disease: single versus bilateral internal mammary artery with or without saphenous vein grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 542-548. PMID: [15302049](#)
585. Stevens LM, Carrier M, Perrault LP, et al. Single versus bilateral internal thoracic artery grafts with concomitant saphenous vein grafts for multivessel coronary artery bypass grafting: effects on mortality and event-free survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1408-1415. PMID: [15116000](#)
586. Kramer A, Mastsa M, Paz Y, et al. Bilateral skeletonized internal thoracic artery grafting in 303 patients seventy years and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 290-297. PMID: [10917945](#)
587. Jones JW, Schmidt SE, Miller CC, et al. Bilateral internal thoracic artery operations in the elderly. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000; 41: 165-170. PMID: [10901516](#)
588. Gurevitch J, Matsa M, Paz Y, et al. Effect of age on outcome of bilateral skeletonized internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 549-554. PMID: [11235704](#)
589. Hirotsani T, Nakamichi T, Munakata M, et al. Extended use of bilateral internal thoracic arteries for coronary artery bypass grafting in the elderly. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 488-495. PMID: [14621008](#)
590. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, et al. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 2005-2014. PMID: [15561021](#)
591. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. The right internal thoracic artery: the forgotten conduit--5,766 patients and 991 angiograms. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 9-17. PMID: [21718825](#)
592. Raja SG, Benedetto U, Husain M, et al. Harefield Cardiac Outcomes Research Group. Does grafting of the left anterior descending artery with the in situ right internal thoracic artery have an impact on late outcomes in the context of bilateral internal thoracic artery usage? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1275-1281. PMID: [24495902](#)
593. Lev-Ran O, Pevni D, Matsa M, et al. Arterial myocardial revascularization with in situ crossover right internal thoracic artery to left anterior descending artery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 798-803. PMID: [11565661](#)
594. Al-Ruzzeah S, George S, Bustami M, et al. Early clinical and angiographic outcome of the pedicled right internal thoracic artery graft to the left anterior descending artery. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1431-1435. PMID: [12022528](#)
595. Ura M, Sakata R, Nakayama Y, et al. Analysis by early angiography of right internal thoracic artery grafting via the transverse sinus: predictors of graft failure. *Circulation* 2000; 101: 640-646. PMID: [10673256](#)
596. Ura M, Sakata R, Nakayama Y, et al. Technical aspects and outcome of in situ right internal thoracic artery grafting to the major branches of the circumflex artery via the transverse sinus. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1485-1490. PMID: [11383787](#)
597. Bonacchi M, Prifti E, Battaglia F, et al. In situ retrocaval skeletonized right internal thoracic artery anastomosed to the circumflex system via transverse sinus: technical aspects and postoperative outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1302-1313. PMID: [14666000](#)
598. Buxton BF, Ruengsakulrach P, Fuller J, et al. The right internal thoracic artery graft--benefits of grafting the left coronary system and native vessels with a high grade stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 255-261. PMID: [10973532](#)
599. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, et al. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 544-551. PMID: [15680832](#)
600. Shin H, Yozu R, Hashizume K, et al. Free right internal thoracic artery as a second arterial conduit: modification of proximal anastomosis for improvement of graft patency. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 155-158. PMID: [11481021](#)
601. Wendler O, Hennen B, Demertzis S, et al. Complete arterial revascularization in multivessel coronary artery disease with 2 conduits (skeletonized grafts and T grafts). *Circulation* 2000; 102 Suppl: III79-III83. PMID: [11082367](#)
602. Calafiore AM, Contini M, Vitolla G, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting: long-term clinical and angiographic results of in situ versus Y grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 990-996. PMID: [11044326](#)
603. Fukuda I, Osaka M, Unno H, et al. Bilateral internal thoracic artery T grafting for coronary artery revascularization. Angiographic assessment and mid-term outcome. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 160-164. PMID: [11305055](#)
604. Pevni D, Kramer A, Paz Y, et al. Composite arterial grafting with double skeletonized internal thoracic arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 299-304. PMID: [11463547](#)
605. Hosono M, Shimizu Y, Takanashi S, et al. Early angiographic and clinical results of branch conduits attached proximally to left internal thoracic arteries. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8: 145-150. PMID: [12472396](#)
606. Lev-Ran O, Paz Y, Pevni D, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting: midterm results of composite versus in situ crossover graft. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 704-711. PMID: [12238828](#)
607. Magruder JT, Young A, Grimm JC, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting: Does graft configuration affect outcome? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 120-127. PMID: [27343909](#)
608. Grossi EA, Esposito R, Harris LJ, et al. Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 342-347. PMID: [1881174](#)
609. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. J. Maxwell Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 179-187. PMID: [2306138](#)
610. Lev-Ran O, Mohr R, Pevni D, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting in diabetic patients: short-term and long-term results of a 515-patient series. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1145-1150. PMID: [15052215](#)
611. Peterson MD, Borger MA, Rao V, et al. Skeletonization of bilateral internal thoracic artery grafts lowers the risk of sternal infection in patients with diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1314-1319. PMID: [14666001](#)
612. Lytle BW. Skeletonized internal thoracic artery grafts and wound complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 625-627. PMID: [11279400](#)
613. Hirose H, Amano A, Takanashi S, et al. Skeletonized bilateral internal mammary artery grafting for patients with diabetes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2: 287-292. PMID: [17670049](#)
614. De Paulis R, de Notaris S, Scaffa R, et al. The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: The role of skeletonization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 536-543. PMID: [15746736](#)
615. Saso S, James D, Vecht JA, et al. Effect of skeletonization of the in-

- ternal thoracic artery for coronary revascularization on the incidence of sternal wound infection. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 661-670. PMID: [20103378](#)
616. Benedetto U, Altman DG, Gerry S, et al. Arterial Revascularization Trial investigators. Pedicled and skeletonized single and bilateral internal thoracic artery grafts and the incidence of sternal wound complications: Insights from the Arterial Revascularization Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 270-276. PMID: [27112712](#)
617. Suma H, Fukumoto H, Takeuchi A. Coronary artery bypass grafting by utilizing in situ right gastroepiploic artery: basic study and clinical application. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 394-397. PMID: [3499126](#)
618. Pym J, Brown PM, Charrette EJ, et al. Gastroepiploic-coronary anastomosis. A viable alternative bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 256-259. PMID: [3497309](#)
619. Nakao T, Kawauye Y. Effect of coronary revascularization with the right gastroepiploic artery. Comparative examination of angiographic findings in the early postoperative period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 149-153. PMID: [8320993](#)
620. Suma H, Wanibuchi Y, Terada Y, et al. The right gastroepiploic artery graft. Clinical and angiographic midterm results in 200 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 615-623. PMID: [7993384](#)
621. Nishida H, Endo M, Koyanagi H, et al. Coronary artery bypass grafting with the right gastroepiploic artery and evaluation of flow with transcutaneous Doppler echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 532-539. PMID: [8078346](#)
622. Pym J, Brown P, Pearson M, et al. Right gastroepiploic-to-coronary artery bypass. The first decade of use. *Circulation* 1995; 92 Suppl: II45-II49. PMID: [7586453](#)
623. Grandjean JG, Voors AA, Boonstra PW, et al. Exclusive use of arterial grafts in coronary artery bypass operations for three-vessel disease: use of both thoracic arteries and the gastroepiploic artery in 256 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 935-942. PMID: [8873719](#)
624. Voutilainen S, Verkkala K, Järvinen A, et al. Angiographic 5-year follow-up study of right gastroepiploic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 501-505. PMID: [8694613](#)
625. Uchida N, Kawauye Y. Flow competition of the right gastroepiploic artery graft in coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1342-1346. PMID: [8893566](#)
626. Albertini A, Locheignes A, El Khoury G, et al. Use of the right gastroepiploic artery as a coronary artery bypass graft in 307 patients. *Cardiovasc Surg* 1998; 6: 419-423. PMID: [9725523](#)
627. Suma H, Isomura T, Horii T, et al. Late angiographic result of using the right gastroepiploic artery as a graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 496-498. PMID: [10962410](#)
628. Ochi M, Bessho R, Saji Y, et al. Sequential grafting of the right gastroepiploic artery in coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1205-1209. PMID: [11308160](#)
629. Hirose H, Amano A, Takanashi S, et al. Coronary artery bypass grafting using the gastroepiploic artery in 1,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1371-1379. PMID: [12022520](#)
630. Ishida T, Kurosawa H, Nishida H, et al. Sequential bypass using the right gastroepiploic artery for coronary artery bypass grafting. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 277-281. PMID: [12892457](#)
631. Takemura H, Watanabe G, Takahashi M, et al. Beating heart coronary artery bypass grafting: results from 402 patients and the usefulness of gastroepiploic artery composite grafting. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 173-177. PMID: [12776947](#)
632. Kamiya H, Watanabe G, Takemura H, et al. Skeletonization of gastroepiploic artery graft in off-pump coronary artery bypass grafting: early clinical and angiographic assessment. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 2046-2050. PMID: [15172262](#)
633. Fukui T, Takanashi S, Hosoda Y, et al. Total arterial myocardial revascularization using composite and sequential grafting with the off-pump technique. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 579-585. PMID: [16039209](#)
634. Suma H, Tanabe H, Takahashi A, et al. Twenty years experience with the gastroepiploic artery graft for CABG. *Circulation* 2007; 116 Suppl: II88-II91. PMID: [17846302](#)
635. Suma H, Tanabe H, Yamada J, et al. Midterm results for use of the skeletonized gastroepiploic artery graft in coronary artery bypass. *Circ J* 2007; 71: 1503-1505. PMID: [17895540](#)
636. Suzuki T, Asai T, Nota H, et al. Early and long-term patency of in situ skeletonized gastroepiploic artery after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 90-95. PMID: [23731609](#)
637. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 93-101. PMID: [14726042](#)
638. Dietl CA, Benoit CH, Gilbert CL, et al. Which is the graft of choice for the right coronary and posterior descending arteries? Comparison of the right internal mammary artery and the right gastroepiploic artery. *Circulation* 1995; 92 Suppl: II92-II97. PMID: [7586469](#)
639. Maniar HS, Sundt TM, Barner HB, et al. Effect of target stenosis and location on radial artery graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 45-52. PMID: [11782755](#)
640. Maniar HS, Barner HB, Bailey MS, et al. Radial artery patency: are aortocoronary conduits superior to composite grafting? *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1498-1504. PMID: [14602275](#)
641. Deleted in proof.
642. Lev-Ran O, Mohr R, Uretzky G, et al. Graft of choice to right coronary system in left-sided bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 88-92. PMID: [12537198](#)
643. Esaki J, Koshiji T, Okamoto M, et al. Gastroepiploic artery grafting does not improve the late outcome in patients with bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1024-1029. PMID: [17307452](#)
644. Shimizu T, Suesada H, Cho M, et al. Flow capacity of gastroepiploic artery versus vein grafts for intermediate coronary artery stenosis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 124-130. PMID: [15975353](#)
645. Shimizu T, Ito S, Kikuchi Y, et al. 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. PMID: [15037275](#)
646. Hashimoto H, Isshiki T, Ikari Y, et al. Effects of competitive blood flow on arterial graft patency and diameter. Medium-term postoperative follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 399-407. PMID: [8583813](#)
647. Gagliardotto P, Coste P, Lazreg M, et al. Skeletonized right gastroepiploic artery used for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 240-242. PMID: [9692472](#)
648. Amano A, Li R, Hirose H. Off-pump coronary artery bypass using skeletonized gastroepiploic artery, a pilot study. *Heart Surg Forum* 2004; 7: 101-104. PMID: [14980856](#)
649. Asai T, Tabata S. Skeletonization of the right gastroepiploic artery using an ultrasonic scalpel. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1715-1717. PMID: [12440647](#)
650. Yokoyama Y, Matsushita S, Iesaki T, et al. Denervation of gastroepiploic artery graft can reduce vasospasm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 951-955. PMID: [23477688](#)
651. Suzuki T, Asai T, Matsubayashi K, et al. In off-pump surgery, skeletonized gastroepiploic artery is superior to saphenous vein in patients with bilateral internal thoracic arterial grafts. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1159-1164. PMID: [21440138](#)
652. Leyh RG, Fischer S, Harringer W, et al. Intraoperative acute type A dissection caused by an intra-aortic filter (EMBOL-X®) in a patient undergoing mitral valve re-replacement for acute endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 100-101. PMID: [11788272](#)
653. Ryu SW, Ahn BH, Choo SJ, et al. Skeletonized gastroepiploic artery as a composite graft for total arterial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 118-123. PMID: [15975352](#)
654. Sato T, Isomura T, Suma H, et al. Coronary artery bypass grafting with gastroepiploic artery composite graft. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 65-69. PMID: [10654488](#)
655. Kamiya H, Watanabe G, Takemura H, et al. Total arterial revascularization with composite skeletonized gastroepiploic artery graft in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1151-1157. PMID: [15052216](#)
656. Beretta L, Lemma M, Vanelli P, et al. Gastroepiploic artery free graft for coronary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 323-327. PMID: [2361021](#)
657. Matsuura A, Yasuura K, Yoshida K, et al. Transplantation of the en bloc vascular system for coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 520-525. PMID: [11241087](#)
658. Shimahara Y, Fujita T, Kobayashi J, et al. Optimal target vessel selection for composite and sequential radial artery grafting with an in situ internal thoracic artery. *J Card Surg* 2017; 32: 613-620. PMID: [28901634](#)
659. Nakajima H, Kobayashi J, Toda K, et al. Angiographic evaluation of flow distribution in sequential and composite arterial grafts for three vessel disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 763-769. PMID: [22219402](#)
660. Zhao DF, Edelman JJ, Seco M, et al. Coronary artery bypass grafting with and without manipulation of the Ascending Aorta: a network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 924-936. PMID: [28231944](#)
661. Ronald A, Patel A, Dunning J. Is the Allen's test adequate to safely confirm that a radial artery may be harvested for coronary arterial bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4: 332-340. PMID: [17670425](#)

662. Meharwal ZS, Trehan N. Functional status of the hand after radial artery harvesting: results in 3,977 cases. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1557-1561. PMID: [11722043](#)
663. Holman WL, Davies JE, Lin JY, et al. VA CSP 474 Investigators. Consequences of radial artery harvest: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *JAMA Surg* 2013; 148: 1020-1023. PMID: [24068158](#)
664. Bleiziffer S, Hettich I, Eisenhauer B, et al. Patency rates of endoscopically harvested radial arteries one year after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 649-656. PMID: [17723813](#)
665. Patel AN, Henry AC, Hunnicutt C, et al. Endoscopic radial artery harvesting is better than the open technique. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 149-153. PMID: [15223420](#)
666. Connolly MW, Torriello LD, Stauder MJ, et al. Endoscopic radial artery harvesting: results of first 300 patients. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 502-506. PMID: [12173836](#)
667. Kim G, Jeong Y, Cho Y, et al. Endoscopic radial artery harvesting may be the procedure of choice for coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2007; 71: 1511-1515. PMID: [17895542](#)
668. Bleiziffer S, Hettich I, Eisenhauer B, et al. Neurologic sequelae of the donor arm after endoscopic versus conventional radial artery harvesting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 681-687. PMID: [18805272](#)
669. Dipp MA, Nye PC, Taggart DP. Phenoxybenzamine is more effective and less harmful than papaverine in the prevention of radial artery vasospasm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 482-486. PMID: [11306317](#)
670. Mussa S, Guzik TJ, Black E, et al. Comparative efficacies and durations of action of phenoxybenzamine, verapamil/nitroglycerin solution, and papaverine as topical antispasmodics for radial artery coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1798-1805. PMID: [14688690](#)
671. Harrison WE, Mellor AJ, Clark J, et al. Vasodilator pre-treatment of human radial arteries; comparison of effects of phenoxybenzamine vs papaverine on norepinephrine-induced contraction in vitro. *Eur Heart J* 2001; 22: 2209-2216. PMID: [11913483](#)
672. Yoshizaki T, Tabuchi N, Toyama M. Verapamil and nitroglycerin improves the patency rate of radial artery grafts. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; 16: 396-400. PMID: [18812349](#)
673. He GW, Yang CQ. Use of verapamil and nitroglycerin solution in preparation of radial artery for coronary grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 610-614. PMID: [8572775](#)
674. Myers MG, Fremes SE. Revision of radial artery graft spasm: a survey of Canadian surgical centres. *Can J Cardiol* 2003; 19: 677-681. PMID: [12772018](#)
675. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, et al. Radial Artery Patency Study Investigators. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 2004; 351: 2302-2309. PMID: [15564545](#)
676. Deb S, Cohen EA, Singh SK, et al. RAPS Investigators. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 28-35. PMID: [22742399](#)
677. Collins P, Webb CM, Chong CF, et al. Radial Artery Versus Saphenous Vein Patency (RSVP) Trial Investigators. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation* 2008; 117: 2859-2864. PMID: [18506009](#)
678. Hayward PA, Gordon IR, Hare DL, et al. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 60-67. PMID: [20106358](#)
679. Goldman S, Sethi GK, Holman W, et al. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 167-174. PMID: [21224458](#)
680. Benedetto U, Angeloni E, Refice S, et al. Radial artery versus saphenous vein graft patency: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 229-231. PMID: [19880145](#)
681. Hu X, Zhao Q. Systematic comparison of the effectiveness of radial artery and saphenous vein or right internal thoracic artery coronary bypass grafts in non-left anterior descending coronary arteries. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011; 12: 273-279. PMID: [21462382](#)
682. Athanasiou T, Saso S, Rao C, et al. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition--which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 208-220. PMID: [21167726](#)
683. Cao C, Manganas C, Horton M, et al. Angiographic outcomes of radial artery versus saphenous vein in coronary artery bypass graft surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 255-261. PMID: [22871565](#)
684. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. RADIAL Investigators. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2018; 378: 2069-2077. PMID: [29708851](#)
685. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Second arterial versus venous conduits for multivessel coronary artery bypass surgery in California. *Circulation* 2018; 137: 1698-1707. PMID: [29242351](#)
686. Fukui T, Tabata M, Manabe S, et al. Graft selection and one-year patency rates in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1901-1905. PMID: [20494046](#)
687. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Lucido DJ, et al. The second best arterial graft: a propensity analysis of the radial artery versus the free right internal thoracic artery to bypass the circumflex coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 133-140. PMID: [24100104](#)
688. Cho WC, Yoo DG, Kim JB, et al. Left internal thoracic artery composite grafting with the right internal thoracic versus radial artery in coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 2011; 26: 579-585. PMID: [21972985](#)
689. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. ART Investigators. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med* 2016; 375: 2540-2549. PMID: [27959712](#)
690. Gaudino M, Puskas JD, Di Franco A, et al. Three arterial grafts improve late survival: a meta-analysis of propensity-matched studies. *Circulation* 2017; 135: 1036-1044. PMID: [28119382](#)
691. Jung SH, Song H, Choo SJ, et al. Comparison of radial artery patency according to proximal anastomosis site: direct aorta to radial artery anastomosis is superior to radial artery composite grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 76-83. PMID: [19577060](#)
692. Gaudino M, Alessandrini F, Pragliola C, et al. Effect of target artery location and severity of stenosis on mid-term patency of aorta-anastomosed vs. internal thoracic artery-anastomosed radial artery grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 424-428. PMID: [15019672](#)
693. Iacò AL, Teodori G, Di Giammarco G, et al. Radial artery for myocardial revascularization: long-term clinical and angiographic results. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 464-468. PMID: [11515883](#)
694. Carneiro LJ, Platania F, Dallan LA, et al. Coronary artery bypass grafting using the radial artery: influence of proximal anastomosis site in mid-term and long-term graft patency. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24: 38-43. PMID: [19504017](#)
695. Onorati F, Rubino AS, Cristodoro L, et al. In vivo functional flow-metric behavior of the radial artery graft: is the composite Y-graft configuration advantageous over conventional aorta-coronary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 292-297.e2. PMID: [20038473](#)
696. Schwann TA, Zacharias A, Riordan CJ, et al. Sequential radial artery grafts for multivessel coronary artery bypass graft surgery: 10-year survival and angiography results. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 31-39. PMID: [19559184](#)
697. Oz BS, Iyem H, Akay HT, et al. Mid-term angiographic comparison of sequential and individual anastomosis techniques for diagonal artery. *J Card Surg* 2006; 21: 471-474. PMID: [16948758](#)
698. Emir M, Kunt AG, Çiçek M, et al. Sequential radial artery for coronary artery bypass grafting: five-year follow-up and evaluation with multi-detector row computed tomography. *Cardiovasc Revasc Med* 2012; 13: 272-276. PMID: [22889883](#)
699. Lopes RD, Hafley GE, Allen KB, et al. Endoscopic versus open vein-graft harvesting in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 235-244. PMID: [19605828](#)
700. Deppe AC, Liakopoulos OJ, Choi YH, et al. Endoscopic vein harvesting for coronary artery bypass grafting: a systematic review with meta-analysis of 27,789 patients. *J Surg Res* 2013; 180: 114-124. PMID: [23218736](#)
701. Ouzounian M, Hassan A, Buth KJ, et al. Impact of endoscopic versus open saphenous vein harvest techniques on outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 403-408. PMID: [20103309](#)
702. Zenati MA, Shroyer AL, Collins JF, et al. Impact of endoscopic versus open saphenous vein harvest technique on late coronary artery bypass grafting patient outcomes in the ROOBY (Randomized On/Off Bypass) Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 338-344. PMID: [21130476](#)
703. Williams JB, Peterson ED, Brennan JM, et al. Association between endoscopic vs open vein-graft harvesting and mortality, wound complications, and cardiovascular events in patients undergoing CABG surgery. *JAMA* 2012; 308: 475-484. PMID: [22851114](#)
704. Desai P, Kiani S, Thiruvanthan N, et al. Impact of the learning curve for endoscopic vein harvest on conduit quality and early graft patency. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1385-1392. PMID: [21524447](#)
705. Rousou LJ, Taylor KB, Lu XG, et al. Saphenous vein conduits harvested by endoscopic technique exhibit structural and functional damage. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 62-70. PMID: [19101270](#)

706. Cheng DC, Martin J, Ferdinand FD, et al. Endoscopic vein-graft harvesting: balancing the risk and benefits. *Innovations (Phila)* 2010; 5: 70-73. PMID: [22437352](#)
707. Puskas JD, Wright CE, Miller PK, et al. A randomized trial of endoscopic versus open saphenous vein harvest in coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1509-1512. PMID: [10543556](#)
708. Kiaii B, Moon BC, Massel D, et al. A prospective randomized trial of endoscopic versus conventional harvesting of the saphenous vein in coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 204-212. PMID: [11828277](#)
709. Allen KB, Griffith GL, Heimansohn DA, et al. Endoscopic versus traditional saphenous vein harvesting: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 26-31. PMID: [9692434](#)
710. Gulack BC, Kirkwood KA, Shi W, et al. Cardiothoracic Surgical Trials Network (CTSNet). Secondary surgical-site infection after coronary artery bypass grafting: A multi-institutional prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 1555-1562.e1. PMID: [29221750](#)
711. Souza D. A new no-touch preparation technique. Technical notes. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 30: 41-44. PMID: [8727856](#)
712. Samano N, Geijer H, Liden M, et al. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency, after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 880-888. PMID: [26282605](#)
713. Kim YH, Oh HC, Choi JW, et al. No-touch saphenous vein harvesting may improve further the patency of saphenous vein composite grafts: early outcomes and 1-year angiographic results. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 1489-1497. PMID: [27916241](#)
714. Stigler R, Steger C, Schachner T, et al. The impact of distension pressure on acute endothelial cell loss and neointimal proliferation in saphenous vein grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: e74-e79. PMID: [22906599](#)
715. Liu Y, Sinha S, McDonald OG, et al. Kruppel-like factor 4 abrogates myocardium-induced activation of smooth muscle gene expression. *J Biol Chem* 2005; 280: 9719-9727. PMID: [15623517](#)
716. Miano JM, Long X, Fujiwara K. Serum response factor: master regulator of the actin cytoskeleton and contractile apparatus. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C70-C81. PMID: [16928770](#)
717. Dreifaldt M, Souza D, Bodin L, et al. The vasa vasorum and associated endothelial nitric oxide synthase is more important for saphenous vein than arterial bypass grafts. *Angiology* 2013; 64: 293-299. PMID: [22569406](#)
718. Hinokiyama K, Valen G, Tokuno S, et al. Vein graft harvesting induces inflammation and impairs vessel reactivity. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1458-1464. PMID: [16996954](#)
719. Gür Ö, Gürkan S, Özkaramanlı Gür D, et al. Comparison of vasospasm and vasodilatation response of saphenous vein grafts harvested by conventional and no-touch techniques. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 20: 510-514.
720. Ritman EL, Lerman A. The dynamic vasa vasorum. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 649-658. PMID: [17631284](#)
721. Lescafé F, Germouty I, Chevalier JM, et al. Extrinsic arterial supply of the great saphenous vein: an anatomic study. *Ann Vasc Surg* 1986; 1: 273-277. PMID: [3504339](#)
722. Crotty TP. The path of retrograde flow from the lumen of the lateral saphenous vein of the dog to its vasa vasorum. *Microvasc Res* 1989; 37: 119-122. PMID: [2921946](#)
723. Dreifaldt M, Souza DS, Loesch A, et al. The "no-touch" harvesting technique for vein grafts in coronary artery bypass surgery preserves an intact vasa vasorum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 145-150. PMID: [20381817](#)
724. Verma S, Lovren F, Pan Y, et al. Pedicled no-touch saphenous vein graft harvest limits vascular smooth muscle cell activation: the PAT-ENT saphenous vein graft study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 717-725. PMID: [24327455](#)
725. Shah PJ, Gordon I, Fuller J, et al. Factors affecting saphenous vein graft patency: clinical and angiographic study in 1402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1972-1977. PMID: [14688715](#)
726. Une D, Kulik A, Voisine P, et al. Correlates of saphenous vein graft hyperplasia and occlusion 1 year after coronary artery bypass grafting: analysis from the CASCADE randomized trial. *Circulation* 2013; 128 Suppl: S213-S218. PMID: [24030409](#)
727. Mawhinney JA, Mounsey CA, Taggart DP. The potential role of external venous supports in coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 1127-1134. PMID: [29228235](#)
728. Taggart DP, Amin S, Djordjevic J, et al. A prospective study of external stenting of saphenous vein grafts to the right coronary artery: the VEST II study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51: 952-958. PMID: [28379404](#)
729. Taggart DP, Ben Gal Y, Lees B, et al. A randomized trial of external stenting for saphenous vein grafts in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 2039-2045. PMID: [25886810](#)
730. Meirson T, Orion E, Di Mario C, et al. Flow patterns in externally stented saphenous vein grafts and development of intimal hyperplasia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 871-878. PMID: [26242834](#)
731. Parsonnet V, Lari AA, Shah IH. New stent for support of veins in arterial grafts. *Arch Surg* 1963; 87: 696-702. PMID: [14056256](#)
732. Murphy GJ, Newby AC, Jeremy JY, et al. A randomized trial of an external Dacron sheath for the prevention of vein graft disease: the Extent study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 504-505. PMID: [17662798](#)
733. Schoettler J, Jussli-Melchers J, Grothusen C, et al. Highly flexible nitinol mesh to encase aortocoronary saphenous vein grafts: first clinical experiences and angiographic results nine months postoperatively. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13: 396-400. PMID: [21724659](#)
734. Rescigno G, Aratari C, Matteucci SM, et al. Saphenous vein graft wrapping by nitinol mesh: a word of caution. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 292-297. PMID: [25361016](#)
735. Tsagalou E, Chieffo A, Iakovou I, et al. Multiple overlapping drug-eluting stents to treat diffuse disease of the left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1570-1573. PMID: [15893168](#)
736. Sharp AS, Latib A, Ielasi A, et al. Long-term follow-up on a large cohort of "full-metal jacket" percutaneous coronary intervention procedures. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 416-422. PMID: [20031751](#)
737. Shirai S, Kimura T, Nobuyoshi M, et al. j-Cypher Registry Investigators. Impact of multiple and long sirolimus-eluting stent implantation on 3-year clinical outcomes in the j-Cypher Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 180-188. PMID: [20170875](#)
738. Kleisli T, Cheng W, Jacobs MJ, et al. In the current era, complete revascularization improves survival after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1283-1291. PMID: [15942568](#)
739. Barra JA, Bezon E, Mondine P, et al. Surgical angioplasty with exclusion of atheromatous plaques in case of diffuse disease of the left anterior descending artery: 2 years' follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 509-514. PMID: [10814911](#)
740. Fukui T, Tabata M, Taguri M, et al. Extensive reconstruction of the left anterior descending coronary artery with an internal thoracic artery graft. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 445-451. PMID: [21256288](#)
741. Myers PO, Tabata M, Shekar PS, et al. Extensive endarterectomy and reconstruction of the left anterior descending artery: early and late outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 1336-1340. PMID: [22502972](#)
742. Bailey CP, May A, Lemmon WM. Survival after coronary endarterectomy in man. *J Am Med Assoc* 1957; 164: 641-646. PMID: [13428537](#)
743. Effler DB, Groves LK, Sones FM Jr, et al. Endarterectomy in the treatment of coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 47: 98-108. PMID: [14113179](#)
744. Wang J, Gu C, Yu W, et al. Short- and long-term patient outcomes from combined coronary endarterectomy and coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 63,730 patients (PRISMA). *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1781. PMID: [26469920](#)
745. Nishi H, Miyamoto S, Takanashi S, et al. Optimal method of coronary endarterectomy for diffusely diseased coronary arteries. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 846-852. PMID: [15734391](#)
746. Schwann TA, Zacharias A, Riordan CJ, et al. Survival and graft patency after coronary artery bypass grafting with coronary endarterectomy: role of arterial versus vein conduits. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 25-31. PMID: [17588376](#)
747. Marinelli G, Chiappini B, Di Eusanio M, et al. Bypass grafting with coronary endarterectomy: immediate and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 553-560. PMID: [12202872](#)
748. Erdil N, Cetin L, Kucuker S, et al. Closed endarterectomy for diffuse right coronary artery disease: early results with angiographic controls. *J Card Surg* 2002; 17: 261-266. PMID: [12546069](#)
749. Nishigawa K, Fukui T, Yamazaki M, et al. Ten-year experience of coronary endarterectomy for the diffusely diseased left anterior descending artery. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 710-716. PMID: [28168963](#)
750. Zingone B, Rauber E, Gatti G, et al. The impact of epiaortic ultrasonographic scanning on the risk of perioperative stroke. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 720-728. PMID: [16522368](#)
751. Ikram A, Mohiuddin H, Zia A, et al. Does epiaortic ultrasound screening reduce perioperative stroke in patients undergoing coronary surgery? A topical review. *J Clin Neurosci* 2018; 50: 30-34. PMID: [29398195](#)

752. Halkos ME, Anderson A, Binongo JNG, et al. Operative strategies to reduce cerebral embolic events during on- and off-pump coronary artery bypass surgery: A stratified, prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154: 1278-1285.e1. PMID: [28728785](#)
753. Araque JC, Greason KL, Li Z, et al. On-pump coronary artery bypass graft operation: Is one crossclamp application better than two? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: 145-149. PMID: [25963439](#)
754. Pawliszak W, Kowalewski M, Raffa GM, et al. Cerebrovascular events after no-touch off-pump coronary artery bypass grafting, conventional side-clamp off-pump coronary artery bypass, and proximal anastomotic devices: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002802. PMID: [26892526](#)
755. Akpınar B, Guden M, Sagbas E, et al. Clinical experience with the Novare Enclose II manual proximal anastomotic device during off-pump coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 1070-1073. PMID: [15896619](#)
756. Thourani VH, Razavi SA, Nguyen TC, et al. Incidence of postoperative stroke using the Heartstring device in 1,380 coronary artery bypass graft patients with mild to severe atherosclerosis of the ascending aorta. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 2066-2072. PMID: [24726605](#)
757. Saito A, Kumamaru H, Ono M, et al. Propensity-matched analysis of a side-clamp versus an anastomosis assist device in cases of isolated coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54: 889-895. PMID: [29726986](#)
758. Watson RA, Hamza M, Tsakok TM, et al. Radial artery for coronary artery bypass grafting: does proximal anastomosis to the aorta or left internal mammary artery achieve better patency? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 1020-1024. PMID: [23975715](#)
759. Fukui T, Tabata M, Morita S, et al. Sequential free right internal thoracic artery grafting for multivessel coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 824-829. PMID: [22169447](#)
760. Hayashi Y, Ito T, Maekawa A, et al. Effect of modified proximal anastomosis of the free right internal thoracic artery: piggyback and fold-back techniques. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22: 265-272. PMID: [26657002](#)
761. Eda T, Matsuura A, Miyahara K, et al. Transplantation of the free gastroepiploic artery graft for myocardial revascularization: long-term clinical and angiographic results. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 880-884. PMID: [18291162](#)
762. Cao C, Ang SC, Wolak K, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials on mid-term angiographic outcomes for radial artery versus saphenous vein in coronary artery bypass graft surgery. *Ann Cardiothorac Surg* 2013; 2: 401-407. PMID: [23977615](#)
763. Schwann TA, Hashim SW, Badour S, et al. Equipoise between radial artery and right internal thoracic artery as the second arterial conduit in left internal thoracic artery-based coronary artery bypass graft surgery: a multi-institutional study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 188-195. PMID: [25762396](#)
764. Mohammadi S, Dagenais F, Voisine P, et al. Impact of the radial artery as an additional arterial conduit during in-situ bilateral internal mammary artery grafting: a propensity score-matched study. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 913-918. PMID: [26576749](#)
765. Buxton B, Hayward PA, Matalanis G, et al. 10-year endpoint of RAP-CO is reached: Clinical and angiographic results of a randomised trial of radial artery versus right internal thoracic artery or saphenous vein for the second graft. Presented at: 96th Annual Meeting of the American Association for Thoracic Surgery. May 14-18, 2016, Baltimore, MD, USA.
766. Benedetto U, Gaudino M, Caputo M, et al. Right internal thoracic artery versus radial artery as the second best arterial conduit: Insights from a meta-analysis of propensity-matched data on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 1083-1091.e15. PMID: [27342731](#)
767. Tsuneyoshi H, Komiya T, Shimamoto T, et al. The second best arterial graft to the left coronary system in off-pump bypass surgery: a propensity analysis of the radial artery with a proximal anastomosis to the ascending aorta versus the right internal thoracic artery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 335-342. PMID: [25836326](#)
768. Pick AW, Orszulak TA, Anderson BJ, et al. Single versus bilateral internal mammary artery grafts: 10-year outcome analysis. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 599-605. PMID: [9307445](#)
769. Lytle BW, Loop FD. Superiority of bilateral internal thoracic artery grafting: It's been a long time comin'. *Circulation* 2001; 104: 2152-2154. PMID: [11684622](#)
770. Deleted in proof.
771. Karangelis D, Mazine A, Roubelakis A, et al. What is the optimal target for the second arterial graft in patients undergoing coronary bypass surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 27: 543-547. PMID: [29659840](#)
772. Pinho-Gomes AC, Azevedo L, Antoniades C, et al. Comparison of graft patency following coronary artery bypass grafting in the left versus the right coronary artery systems: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54: 221-228. PMID: [29506201](#)
773. Petrovic I, Nezcic D, Peric M, et al. Radial artery vs saphenous vein graft used as the second conduit for surgical myocardial revascularization: long-term clinical follow-up. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10: 127. PMID: [26466996](#)
774. Zhang H, Wang ZW, Wu HB, et al. Radial artery graft vs. saphenous vein graft for coronary artery bypass surgery: which conduit offers better efficacy? *Herz* 2014; 39: 458-465. PMID: [23784362](#)
775. Benedetto U, Angeloni E, Refice S, et al. Radial artery versus saphenous vein graft patency: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 229-231. PMID: [19880145](#)
776. Caputo M, Reeves B, Marchetto G, et al. Radial versus right internal thoracic artery as a second arterial conduit for coronary surgery: early and midterm outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 39-47. PMID: [12878937](#)
777. Ruttman E, Fischler N, Sakic A, et al. Second internal thoracic artery versus radial artery in coronary artery bypass grafting: a long-term, propensity score-matched follow-up study. *Circulation* 2011; 124: 1321-1329. PMID: [21900082](#)
778. Raja SG, Benedetto U, Jothidasan A, et al. Harefield Cardiac Outcomes Research Group. Right internal mammary artery versus radial artery as second arterial conduit in coronary artery bypass grafting: a case-control study of 1526 patients. *Int J Surg* 2015; 16: 183-189. PMID: [25153938](#)
779. Tranbaugh RF, Schwann TA, Swistel DG, et al. Coronary artery bypass graft surgery using the radial artery, right internal thoracic artery, or saphenous vein as the second conduit. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 553-559. PMID: [28215422](#)
780. Hwang HY, Cho KR, Kim KB. Equivalency of right internal thoracic artery and right gastroepiploic artery composite grafts: five-year outcomes. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 2061-2068. PMID: [24035298](#)
781. Benedetto U, Raja SG, Albanese A, et al. Searching for the second best graft for coronary artery bypass surgery: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 59-65. PMID: [24686003](#)
782. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, et al. Arterial Revascularization Trial Investigators. Bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts at 10 years. *N Engl J Med* 2019; 380: 437-446. PMID: [30699314](#)
783. Yu AW, Rippel RA, Smock E, et al. In patients with post-sternotomy mediastinitis is vacuum-assisted closure superior to conventional therapy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 861-865. PMID: [23912622](#)
784. Lonie S, Hallam J, Yui M, et al. Changes in the management of deep sternal wound infections: a 12-year review. *ANZ J Surg* 2015; 85: 878-881. PMID: [26331481](#)
785. Iribarne A, Schmoker JD, Malenka DJ, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Does use of bilateral internal mammary artery grafting reduce long-term risk of repeat coronary revascularization? A multicenter analysis. *Circulation* 2017; 136: 1676-1685. PMID: [29084776](#)
786. Rubino AS, Gatti G, Reichart D, et al. Early outcome of bilateral versus single internal mammary artery grafting in the elderly. *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 1717-1723. PMID: [29410264](#)
787. DeSimone JP, Malenka DJ, Weldner PW, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Coronary revascularization with single versus bilateral mammary arteries: Is it time to change? *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 466-472. PMID: [29550203](#)
788. Luthra S, Leiva-Juárez MM, Matuszewski M, et al. Does a third arterial conduit to the right coronary circulation improve survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 855-860.e2. PMID: [29248279](#)
789. Hirose H, Amano A, Takahashi A. Triple arterial coronary revascularization using the radial artery and bilateral internal mammary arteries versus the gastroepiploic artery and bilateral internal mammary arteries. *Circ J* 2002; 66: 544-548. PMID: [12074269](#)
790. Di Mauro M, Contini M, Iacò AL, et al. Bilateral internal thoracic artery on the left side: a propensity score-matched study of impact of the third conduit on the right side. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 869-874. PMID: [19327510](#)
791. Pevni D, Uretzky G, Yosef P, et al. Revascularization of the right coronary artery in bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 564-569. PMID: [15680836](#)
792. Grau JB, Kuschner CE, Johnson CK, et al. The effects of using a radial artery in patients already receiving bilateral internal mammary arteries during coronary bypass grafting: 30-day outcomes and 14-year survival in a propensity-matched cohort. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 203-210. PMID: [26003960](#)

793. Glineur D, D'hoore W, Price J, et al. Survival benefit of multiple arterial grafting in a 25-year single-institutional experience: the importance of the third arterial graft. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 284-291. PMID: [22290925](#)
794. Buxton BF, Shi WY, Tatoulis J, et al. Total arterial revascularization with internal thoracic and radial artery grafts in triple-vessel coronary artery disease is associated with improved survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1238-1244. PMID: [25131165](#)
795. Tatoulis J, Wynne R, Skillington PD, et al. Total arterial revascularization: achievable and prognostically effective—a multicenter analysis. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 1268-1275. PMID: [26190390](#)
796. Glineur D, Boodhwani M, Hanet C, et al. Bilateral internal thoracic artery configuration for coronary artery bypass surgery: a prospective randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003518. PMID: [27406988](#)
797. Gatti G, Castaldi G, Morosin M, et al. Double versus single source left-sided coronary revascularization using bilateral internal thoracic artery graft alone. *Heart Vessels* 2018; 33: 113-125. PMID: [28801799](#)
798. Habib RH, Dimitrova KR, Badour SA, et al. CABG Versus PCI: Greater benefit in long-term outcomes with multiple arterial bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1417-1427. PMID: [26403338](#)
799. Habib RH, Schwann TA, Engoren M. Late effects of radial artery versus saphenous vein grafting in patients aged 70 years or older. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1478-1484. PMID: [22771490](#)
800. Tedoriya T, Kawasuji M, Sakakibara N, et al. Pressure characteristics in arterial grafts for coronary bypass surgery. *Cardiovasc Surg* 1995; 3: 381-385. PMID: [7582991](#)
801. Glineur D, Hanet C, Poncelet A, et al. Comparison of saphenous vein graft versus right gastroepiploic artery to revascularize the right coronary artery: a prospective randomized clinical, functional, and angiographic midterm evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 482-488. PMID: [18692661](#)
802. Kim KB, Cho KR, Choi JS, et al. Right gastroepiploic artery for revascularization of the right coronary territory in off-pump total arterial revascularization: strategies to improve patency. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 2135-2141. PMID: [16731142](#)
803. Nakajima H, Iguchi A, Tabata M, et al. Predictors and prevention of flow insufficiency due to limited flow demand. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 188. PMID: [25471304](#)
804. Glineur D, D'hoore W, de Kerchove L, et al. Angiographic predictors of 3-year patency of bypass grafts implanted on the right coronary artery system: a prospective randomized comparison of gastroepiploic artery, saphenous vein, and right internal thoracic artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 980-988. PMID: [22014339](#)
805. Royse A, Pawanis Z, Canty D, et al. The effect on survival from the use of a saphenous vein graft during coronary bypass surgery: a large cohort study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54: 1093-1100. PMID: [29893823](#)
806. Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, et al. Competitive flow in arterial composite grafts and effect of graft arrangement in Off-Pump coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 481-486. PMID: [15276502](#)
807. Nakajima H, Kobayashi J, Toda K, et al. A 10-year angiographic follow-up of competitive flow in sequential and composite arterial grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 399-404. PMID: [21236696](#)
808. Dion R, Glineur D, Derouck D, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 407-414. PMID: [10773563](#)
809. Nakajima H, Kobayashi J, Toda K, et al. Determinants for successful sequential radial artery grafting to the left circumflex and right coronary arteries. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 125-129. PMID: [21044973](#)
810. Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, et al. Functional angiographic evaluation of individual, sequential, and composite arterial grafts. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 807-814. PMID: [16488677](#)
811. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 1827-1837. PMID: [19890125](#)
812. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, et al. Veterans Affairs ROOBY-FS Group. Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary-artery bypass. *N Engl J Med* 2017; 377: 623-632. PMID: [28813218](#)
813. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012; 366: 1489-1497. PMID: [22449296](#)
814. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. CORONARY Investigators. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 2016; 375: 2359-2368. PMID: [27771985](#)
815. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, et al. GOPCABE Study Group. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 1189-1198. PMID: [23477657](#)
816. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA* 2004; 291: 1841-1849. PMID: [15100202](#)
817. Puskas JD, Williams WH, O'Donnell R, et al. Off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and freedom from reintervention: long-term follow-up of a randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1836-1843. PMID: [21619980](#)
818. Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, et al. Japanese Off-Pump Coronary Revascularization Investigation (JOCRI) Study Group. Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation* 2005; 112 Suppl: I338-I343. PMID: [16159843](#)
819. Benedetto U, Lau C, Caputo M, et al. Comparison of outcomes for off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in low-volume and high-volume centers and by low-volume and high-volume surgeons. *Am J Cardiol* 2018; 121: 552-557. PMID: [29291888](#)
820. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, et al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1142-1147. PMID: [19766798](#)
821. Polomsky M, He X, O'Brien SM, et al. Outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: Impact of preoperative risk. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1193-1198. PMID: [23597624](#)
822. Kowalewski M, Pawlitzak W, Malvindi PG, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 60-77.e58. PMID: [26433633](#)
823. Chawla LS, Zhao Y, Lough FC, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1389-1397. PMID: [22595302](#)
824. Ueki C, Miyata H, Motomura N, et al. Japan Cardiovascular Surgery Database. Off-pump technique reduces surgical mortality after elective coronary artery bypass grafting in patients with preoperative renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: 976-983. PMID: [29753505](#)
825. Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, et al. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke* 2006; 37: 2759-2769. PMID: [17008617](#)
826. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012; 2012: 940585. PMID: [22577366](#)
827. Rubens FD, Ruel M, Fremes SE. A new and simplified method for coronary and graft imaging during CABG. *Heart Surg Forum* 2002; 5: 141-144. PMID: [12114127](#)
828. Taggart DP, Choudhary B, Anastasiadis K, et al. Preliminary experience with a novel intraoperative fluorescence imaging technique to evaluate the patency of bypass grafts in total arterial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 870-873. PMID: [12645709](#)
829. Reuthebuch O, Häussler A, Genoni M, et al. Novadaq SPY: intraoperative quality assessment in off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 2004; 125: 418-424. PMID: [14769718](#)
830. Takahashi M, Ishikawa T, Higashidani K, et al. SPY™: an innovative intra-operative imaging system to evaluate graft patency during off-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004; 3: 479-483. PMID: [17670291](#)
831. Balacumaraswami L, Abu-Omar Y, Choudhary B, et al. A comparison of transit-time flowmetry and intraoperative fluorescence imaging for assessing coronary artery bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 315-320. PMID: [16077393](#)
832. 高橋政夫, 益田宗孝. V. 脈管造影—冠動脈造影: ICG蛍光SPY intraoperative imaging system を用いた術中冠動脈バイパスグラフト造形法の意義. 草野満夫監修・編集. ICG蛍光Navigation Surgery のすべて. インターメディカ 2008: 176-197.
833. 小梶清和, 四津良平. V. 脈管造影—冠動脈造影: ICG蛍光法を用いた赤外線観察カメラによる術中グラフト評価. 草野満夫監修・編集. ICG蛍光Navigation Surgery のすべて. インターメディカ 2008: 176-197.
834. 高橋政夫. 術中のグラフト評価: SPY intraoperative imaging system. 高本真一監修, 坂田隆造編. 冠動脈外科の要点と盲点. 第2版. 文光堂 2012: 237-242.
835. 日本冠動脈外科学会. 冠動脈外科全国アンケート2016年調査結果. [http://www.jacas.org/data/pdf/slide\\_2016\\_e.pdf](http://www.jacas.org/data/pdf/slide_2016_e.pdf)

836. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: e652-e735. PMID: [22064599](#)
837. Federal Register. 2009: 24106-24107.
838. National Institute for linical Excellence (NICE). Intraoperative fluorescence angiography for the evaluation of coronary artery bypass graft patency. Interventional procedures guidance [IPG98] 2004. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg98>
839. Balacumaraswami L, Taggart DP. Intraoperative imaging techniques to assess coronary artery bypass graft patency. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 2251-2257. PMID: [17532450](#)
840. Waseda K, Ako J, Hasegawa T, et al. Intraoperative fluorescence imaging system for on-site assessment of off-pump coronary artery bypass graft. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 604-612. PMID: [19442948](#)
841. Desai ND, Miwa S, Kodama D, et al. A randomized comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 585-594. PMID: [16935114](#)
842. Di Giammarco G, Marinelli D, Foschi M, et al. The procedure for intraoperative graft verification in coronary surgery: Is high resolution epicardial imaging useful in addition to Transit-Time flow measurement to reduce postoperative failures? *J Cardiothorac Surg* 2015; 10 Suppl 1: G1068A279. PMID: [26906618](#)
843. Ohmes LB, Di Franco A, Di Giammarco G, et al. Techniques for intraoperative graft assessment in coronary artery bypass surgery. *J Thorac Dis* 2017; 9 Suppl: S327-S332. PMID: [28540076](#)
844. Kim KB, Kang CH, Lim C. Prediction of graft flow impairment by intraoperative transit time flow measurement in off-pump coronary artery bypass using arterial grafts. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 594-598. PMID: [16039211](#)
845. Oshima H, Tokuda Y, Araki Y, et al. Predictors of early graft failure after coronary artery bypass grafting for chronic total occlusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23: 142-149. PMID: [27030683](#)
846. Tokuda Y, Song MH, Ueda Y, et al. Predicting early coronary artery bypass graft failure by intraoperative transit time flow measurement. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1928-1933. PMID: [18036908](#)
847. Kassimis G, Krasopoulos G. False positive transit time flowmetry graft failure in multivessel coronary spasm following off-pump coronary artery bypass grafting. *Case Rep Cardiol* 2017; 2017: 3186047. PMID: [28634554](#)
848. Kawachi Y, Nakashima A, Toshima Y, et al. Risk stratification analysis of operative mortality in heart and thoracic aorta surgery: comparison between Parsonnet and EuroSCORE additive model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 961-966. PMID: [11675181](#)
849. 日本冠動脈外科学会. 冠動脈外科全国アンケート 2017年調査結果. [http://www.jacas.org/data/pdf/slide\\_2017\\_e.pdf](http://www.jacas.org/data/pdf/slide_2017_e.pdf)
850. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 update on outcomes and quality. *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 15-23. PMID: [29233331](#)
851. Saito A, Hirahara N, Motomura N, et al. Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2013 and 2014: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database 3. Coronary artery bypass surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 66: 8-12. PMID: [29134536](#)
852. Saito A, Hirahara N, Motomura N, et al. Correction to: Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2013 and 2014: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery database 3. Coronary artery bypass surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 66: 182-183. PMID: [29344799](#)
853. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-68. PMID: [449946](#)
854. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-706. PMID: [2950322](#)
855. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991; 324: 13-17. PMID: [1984159](#)
856. Ozaki Y, Keane D, Ruygrok P, et al. Six-month clinical and angiographic outcome of the new, less shortening Wallstent in native coronary arteries. *Circulation* 1996; 93: 2114-2120. PMID: [8925579](#)
857. Strauss BH, Serruys PW, de Scheerder IK, et al. Relative risk analysis of angiographic predictors of restenosis within the coronary Wallstent. *Circulation* 1991; 84: 1636-1643. PMID: [1914103](#)
858. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495. PMID: [8041413](#)
859. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007-2011. PMID: [11673337](#)
860. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018; 379: 250-259. PMID: [29785878](#)
861. Zhang J, Gao X, Kan J, et al. Intravascular Ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: The ULTIMATE trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3126-3137. PMID: [30261237](#)
862. Milojevic M, Head SJ, Parasca CA, et al. Causes of death following PCI versus CABG in complex CAD: 5-year follow-up of SYNTAX. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 42-55. PMID: [26764065](#)
863. Suzuki Y, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Outcomes of percutaneous coronary interventions for chronic total occlusion performed by highly experienced Japanese specialists: the first report from the Japanese CTO-PCI Expert Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 2144-2154. PMID: [29055764](#)
864. Jeger RV, Farah A, Ohlow MA, et al. BASKET-SMALL 2 Investigators. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 392: 849-856. PMID: [30170854](#)
865. Escaned J, Collet C, Ryan N, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J* 2017; 38: 3124-3134. PMID: [29020367](#)
866. Bertrand OF, Bévilacqua P, Joyal D, et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J* 2012; 163: 632-648. PMID: [22520530](#)
867. Ando G, Cortese B, Russo F, et al. MATRIX Investigators. Acute kidney injury after radial or femoral access for invasive acute coronary syndrome management: AKI-MATRIX. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2592-2603. PMID: [28528767](#)
868. Iqbal J, Widmer R, Gersh BJ. State of the art: optimal medical therapy - competing with or complementary to revascularisation in patients with coronary artery disease? *EuroIntervention* 2017; 13: 751-759. PMID: [28844035](#)
869. Kocas C, Abaci O, Oktay V, et al. Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy--the other side of the coin: medication adherence. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 476-479. PMID: [23992279](#)
870. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377: 1409-1420. PMID: [21470671](#)
871. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015; 385: 2465-2476. PMID: [25791214](#)
872. Ando G, Gragnano F, Calabró P, et al. Radial vs femoral access for the prevention of acute kidney injury (AKI) after coronary angiography or intervention: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; 92: E518-E526. PMID: [30244540](#)
873. Roubin GS, Douglas JS, King SB 3rd, et al. Influence of balloon size on initial success, acute complications, and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A prospective randomized study. *Circulation* 1988; 78: 557-565. PMID: [2970337](#)
874. Ozaki Y, Violaris AG, Serruys PW. New stent technologies. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 39: 129-140. PMID: [8841007](#)
875. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013; 310: 1462-1472. PMID: [24101118](#)
876. Bangalore S, Silbaugh TS, Normand SL, et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents prior to noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85: 533-541. PMID: [25059742](#)
877. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018; 391: 41-50. PMID: [29102362](#)
878. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. LEADERS FREE Investigators. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015; 373: 2038-2047. PMID: [26466021](#)
879. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999; 99: 2164-2170. PMID: [10217658](#)
880. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. RAVEL Study Group. Randomized study with the sirolimus-coated Bx velocity balloon-expand-

- able stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780. PMID: [12050336](#)
881. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. 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. PMID: [14523139](#)
882. Wu K, Leighton JA. Images in clinical medicine. Paclitaxel and cell division. *N Engl J Med* 2001; 344: 815. PMID: [11248157](#)
883. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369: 667-678. PMID: [17321312](#)
884. Natsuaki M, Morimoto T, Furukawa Y, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2 investigators. Late adverse events after implantation of sirolimus-eluting stent and bare-metal stent: long-term (5-7 years) follow-up of the Coronary Revascularization Demonstrating Outcome study-Kyoto registry Cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 168-179. PMID: [24550439](#)
885. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007; 115: 2426-2434. PMID: [17485593](#)
886. Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, et al. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation* 2014; 129: 211-223. PMID: [24163064](#)
887. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, et al. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: an optical coherence tomography-based natural history study. *Eur Heart J* 2010; 31: 1470-1476. PMID: [20363765](#)
888. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1242-1252. PMID: [27572953](#)
889. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2496-2507. PMID: [26065988](#)
890. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, et al. NEXT Investigators. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 181-190. PMID: [23684673](#)
891. Saito S, Valdes-Chavarrí M, Richardt G, et al. CENTURY II Investigators. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 2021-2031. PMID: [24847155](#)
892. Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, et al. BIOFLOW V Investigators. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomised trial. *Lancet* 2017; 390: 1843-1852. PMID: [28851504](#)
893. Jensen LO, Thaysen P, Christiansen EH, et al. SORT OUT IV Investigators. 2-year patient-related versus stent-related outcomes: the SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IV) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1140-1147. PMID: [22958957](#)
894. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1482-1490. PMID: [22951305](#)
895. Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, et al. Comparison of the efficacy of paclitaxel-eluting balloon catheters and everolimus-eluting stents in the treatment of coronary in-stent restenosis: the Treatment of In-Stent Restenosis Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003316. PMID: [27069104](#)
896. Siontis GC, Stefanini GG, Mavridis D, et al. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet* 2015; 386: 655-664. PMID: [26334160](#)
897. Giacoppo D, Gargiulo G, Aruta P, et al. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ* 2015; 351: h5392. PMID: [26537292](#)
898. Ozaki Y, Yamaguchi T, Suzuki T, et al. Impact of cutting balloon angioplasty (CBA) prior to bare metal stenting on restenosis. *Circ J* 2007; 71: 1-8. PMID: [17186970](#)
899. Safian RD, Niazi KA, Strzelecki M, et al. Detailed angiographic analysis of high-speed mechanical rotational atherectomy in human coronary arteries. *Circulation* 1993; 88: 961-968. PMID: [8353923](#)
900. Radke PW, Klues HG, Haager PK, et al. Mechanisms of acute lumen gain and recurrent restenosis after rotational atherectomy of diffuse in-stent restenosis: a quantitative angiographic and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 33-39. PMID: [10399989](#)
901. Kishi K, Hiasa Y, Ogata T, et al. Comparison of results of rotational atherectomy for diffuse coronary artery disease in diabetics versus nondiabetics. *Am J Cardiol* 2001; 87: 894-896. PMID: [11274947](#)
902. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002; 105: 583-588. PMID: [11827923](#)
903. Aoki J, Ikari Y, Sugimoto T, et al. Clinical outcome of percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy in patients with end-stage renal disease. *Circ J* 2003; 67: 617-621. PMID: [12845186](#)
904. Sakakura K, Inohara T, Kohsaka S, et al. Incidence and determinants of complications in rotational atherectomy: insights from the national clinical data (J-PCI Registry). *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e004278. PMID: [27974432](#)
905. Chambers JW, Feldman RL, Himmelstein SI, et al. Pivotal trial to evaluate the safety and efficacy of the orbital atherectomy system in treating de novo, severely calcified coronary lesions (ORBIT II). *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 510-518. PMID: [24852804](#)
906. Simonton CA, Leon MB, Baim DS, et al. 'Optimal' directional coronary atherectomy: final results of the Optimal Atherectomy Restenosis Study (OARS). *Circulation* 1998; 97: 332-339. PMID: [9468206](#)
907. Suzuki T, Hosokawa H, Katoh O, et al. Effects of adjunctive balloon angioplasty after intravascular ultrasound-guided optimal directional coronary atherectomy: the result of Adjunctive Balloon Angioplasty After Coronary Atherectomy Study (ABACAS). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1028-1035. PMID: [10520785](#)
908. Tsuchikane E, Aizawa T, Tamai H, et al. PERFECT Investigators. Pre-drug-eluting stent debulking of bifurcated coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1941-1945. PMID: [17996557](#)
909. Tanaka N, Terashima M, Kinoshita Y, et al. Unprotected left main coronary artery bifurcation stenosis: impact of plaque debulking prior to single sirolimus-eluting stent implantation. *J Invasive Cardiol* 2008; 20: 505-510. PMID: [18829993](#)
910. Niccoli G, Belloni F, Cosentino N, et al. Case-control registry of excimer laser coronary angioplasty versus distal protection devices in patients with acute coronary syndromes due to saphenous vein graft disease. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1586-1591. PMID: [23993124](#)
911. Shishikura D, Otsuji S, Takiuchi S, et al. Vaporizing thrombus with excimer laser before coronary stenting improves myocardial reperfusion in acute coronary syndrome. *Circ J* 2013; 77: 1445-1452. PMID: [23535196](#)
912. Nishino M, Lee Y, Nakamura D, et al. Differences in optical coherence tomographic findings and clinical outcomes between excimer laser and cutting balloon angioplasty for focal in-stent restenosis lesions. *J Invasive Cardiol* 2012; 24: 478-483. PMID: [23043029](#)
913. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, et al. Very late scaffold thrombosis of bioresorbable vascular scaffold: systematic review and a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 27-37. PMID: [28057284](#)
914. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 43-54. PMID: [25230593](#)
915. Collet C, Asano T, Miyazaki Y, et al. Late thrombotic events after bioresorbable scaffold implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2017; 38: 2559-2566. PMID: [28430908](#)
916. Onuma Y, Collet C, van Geuns RJ, et al. ABSORB Investigators. Long-term serial non-invasive multislice computed tomography angiography with functional evaluation after coronary implantation of a bioresorbable everolimus-eluting scaffold: the ABSORB cohort B MISC substudy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 870-879. PMID: [28329198](#)
917. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, et al. Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, Mechanisms, and Predictors. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 921-931. PMID: [26916481](#)
918. Meincke F, Spangenberg T, Heeger CH, et al. Very late scaffold thrombosis due to insufficient strut apposition. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1768-1769. PMID: [26476613](#)
919. Räber L, Brugaletta S, Yamaji K, et al. Very late scaffold thrombosis: intracoronary imaging and histopathological and spectroscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1901-1914. PMID: [26493663](#)

920. Gargiulo G, Mangiameli A, Granata F, et al. New-onset coronary aneurism and late-acquired incomplete scaffold apposition after full polymer jacket of a chronic total occlusion with bioresorbable scaffolds. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: e41-e43. PMID: [25703870](#)
921. Ortega-Paz L, Capodanno D, Gori T, et al. Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention* 2017; 12: 2110-2117. PMID: [28246060](#)
922. Onuma Y, Sotomi Y, Shiomu H, et al. Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention* 2016; 12: 1090-1101. PMID: [27597270](#)
923. Sotomi Y, Onuma Y, Dijkstra J, et al. Impact of implantation technique and plaque morphology on strut embedment and scaffold expansion of polylactide bioresorbable scaffold - Insights From ABSORB Japan Trial. *Circ J* 2016; 80: 2317-2326. PMID: [27725525](#)
924. Ho HH, Er Ching M, Ong PJ, et al. Subacute bioresorbable vascular scaffold thrombosis: a report of 2 cases. *Heart Vessels* 2015; 30: 545-548. PMID: [24756232](#)
925. Timmers L, Stella PR, Agostoni P. Very late bioresorbable vascular scaffold thrombosis following discontinuation of antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 2015; 36: 393. PMID: [25336226](#)
926. Yahagi K, Virmani R, Kesavamoorthy B. Very late scaffold thrombosis of everolimus-eluting bioresorbable scaffold following implantation in STEMI after discontinuation of dual antiplatelet therapy. *Cardiovasc Interv Ther* 2017; 32: 53-55. PMID: [26521263](#)
927. Karanasos A, Van Mieghem N, van Ditzhuijzen N, et al. Angiographic and optical coherence tomography insights into bioresorbable scaffold thrombosis: single-center experience. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002369. PMID: [25969547](#)
928. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1478-1492. PMID: [11300468](#)
929. Fröhlich GM, Redwood S, Rakhit R, et al. Long-term survival in patients undergoing percutaneous interventions with or without intracoronary pressure wire guidance or intracoronary ultrasonographic imaging: a large cohort study. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1360-1366. PMID: [25055138](#)
930. Witzenbichler B, Maehara A, Weisz G, et al. Relationship between intravascular ultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPT-DES) study. *Circulation* 2014; 129: 463-470. PMID: [24281330](#)
931. Buccheri S, Franchina G, Romano S, et al. Clinical outcomes following intravascular imaging-guided versus coronary angiography-guided percutaneous coronary intervention with stent implantation: a systematic review and bayesian network meta-analysis of 31 studies and 17,882 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 2488-2498. PMID: [29153502](#)
932. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. MAIN-COMPARE Investigators. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 167-177. PMID: [20031713](#)
933. Kim BK, Shin DH, Hong MK, et al. CTO-IVUS Study Investigators. Clinical impact of intravascular ultrasound-guided chronic total occlusion intervention with zotarolimus-eluting versus biolimus-eluting stent implantation: randomized study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002592. PMID: [26156151](#)
934. Hong SJ, Kim BK, Shin DH, et al. IVUS-XPL Investigators. Effect of intravascular ultrasound-guided vs angiography-guided everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 2155-2163. PMID: [26556051](#)
935. Hibi K, Kozuma K, Sonoda S, et al. VAMPIRE 3 Investigators. A randomized study of distal filter protection versus conventional treatment during percutaneous coronary intervention in patients with attenuated plaque identified by intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1545-1555. PMID: [30077678](#)
936. Bavishi C, Sardar P, Chatterjee S, et al. Intravascular ultrasound-guided vs angiography-guided drug-eluting stent implantation in complex coronary lesions: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2017; 185: 26-34. PMID: [28267472](#)
937. Wang Y, Mintz GS, Gu Z, et al. Meta-analysis and systematic review of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug eluting stent implantation in left main coronary disease in 4592 patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18: 115. PMID: [29898668](#)
938. Patel Y, Depta JP, Patel JS, et al. Impact of intravascular ultrasound on the long-term clinical outcomes in the treatment of coronary ostial lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87: 232-240. PMID: [23728924](#)
939. Legutko J, Yamawaki M, Costa RA, et al. IVUS in bifurcation stenting: what have we learned? *EuroIntervention* 2015; 11 Suppl: V55-V58. PMID: [25983172](#)
940. Gomez-Lara J, Salvatella N, Gonzalo N, et al. IVUS-guided treatment strategies for definite late and very late stent thrombosis. *EuroIntervention* 2016; 12: e1355-e1365. PMID: [26690318](#)
941. Doi H, Maehara A, Mintz GS, et al. Impact of post-intervention minimal stent area on 9-month follow-up patency of paclitaxel-eluting stents: an integrated intravascular ultrasound analysis from the TAXUS IV, V, and VI and TAXUS ATLAS Workhorse, Long Lesion, and Direct Stent Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 1269-1275. PMID: [20129555](#)
942. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1058-1072. PMID: [22421299](#)
943. Prati F, Di Vito L, Biondi-Zoccai G, et al. Angiography alone versus angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: the Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CLI-OPCI) study. *EuroIntervention* 2012; 8: 823-829. PMID: [23034247](#)
944. Kubo T, Shinke T, Okamura T, et al. OPINION Investigators. Optical frequency domain imaging vs. intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention (OPINION trial): one-year angiographic and clinical results. *Eur Heart J* 2017; 38: 3139-3147. PMID: [29121226](#)
945. Otake H, Kubo T, Takahashi H, et al. OPINION Investigators. Optical frequency domain imaging versus intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention (OPINION trial): results from the OPINION Imaging Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 111-123. PMID: [28917678](#)
946. Kim IC, Yoon HJ, Shin ES, et al. Usefulness of frequency domain optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound as a guidance for Percutaneous Coronary Intervention. *J Interv Cardiol* 2016; 29: 216-224. PMID: [26927366](#)
947. Ali ZA, Maehara A, Généreux P, et al. ILLUMIEN III: OPTIMIZE PCI Investigators. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILLUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 2618-2628. PMID: [27806900](#)
948. Kuku KO, Ekanem E, Azizi V, et al. Optical coherence tomography-guided percutaneous coronary intervention compared with other imaging guidance: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34: 503-513. PMID: [29151138](#)
949. Mizuno K, Arai T, Satomura K, et al. New percutaneous transluminal coronary angioscope. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 363-368. PMID: [2521505](#)
950. Siegel RJ, Ariani M, Fishbein MC, et al. Histopathologic validation of angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991; 84: 109-117. PMID: [2060087](#)
951. Mizote I, Ueda Y, Ohtani T, et al. Distal protection improved reperfusion and reduced left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction who had angiographically defined ruptured plaque. *Circulation* 2005; 112: 1001-1007. PMID: [16103254](#)
952. Sotomi Y, Suzuki S, Kobayashi T, et al. Impact of the 1-year angiographic findings on long-term clinical events in 504 patients treated with first-generation or second-generation drug-eluting stents: The DESNOTE-X Study. *EuroIntervention* 2018 Nov 6. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00660. [Epub ahead of print] PMID: [30398964](#)
953. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. [Article in Spanish] *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 183. PMID: [16540043](#)
954. Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T, et al. j-Cypher Registry investigators. Comparison of target-lesion revascularisation between left main coronary artery bifurcations and left anterior descending coronary artery bifurcations using the one and two stent approach with sirolimus-eluting stents. *EuroIntervention* 2011; 7: 796-804. PMID: [22082575](#)
955. Kawasaki T, Koga H, Serikawa T. New bifurcation guidewire technique: a reversed guidewire technique for extremely angulated bifurcation--a case report. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 73-76. PMID: [17932888](#)
956. Nomura T, Higuchi Y, Kato T. Successful percutaneous coronary in-

- tervention for complex bifurcated lesions with combination of "Reverse wire technique" and "Reverse bent wiring with the crusade catheter" novel wire manipulation technique. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87: 920-925. PMID: [26490073](#)
957. Habara M, Tsuchikane E, Nasu K, et al. The first clinical experience with a novel directional coronary atherectomy catheter: Preliminary Japanese multicenter experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 880-887. PMID: [27404656](#)
958. Hildick-Smith D, Behan MW, Lassen JF, et al. The EBC TWO Study (European Bifurcation Coronary TWO): A randomized comparison of provisional T-stenting versus a systematic 2 stent culotte strategy in large caliber true bifurcations. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003643. PMID: [27578839](#)
959. Nairouz R, Saad M, Elgendy IY, et al. Long-term outcomes of provisional stenting compared with a two-stent strategy for bifurcation lesions: a meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2017; 103: 1427-1434. PMID: [28314731](#)
960. Ford TJ, McCartney P, Corcoran D, et al. Single- versus 2-stent strategies for coronary bifurcation lesions: a systematic review and meta-analysis of randomized trials with long-term follow-up. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008730. PMID: [29802145](#)
961. Chen SL, Zhang JJ, Han Y, et al. Double kissing crush versus provisional stenting for left main distal bifurcation lesions: DKCRUSH-V randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2605-2617. PMID: [29096915](#)
962. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 633-637. PMID: [16098427](#)
963. Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2008; 29: 726-732. PMID: [18308689](#)
964. Darremont O, Leymarie JL, Lefèvre T, et al. Technical aspects of the provisional side branch stenting strategy. *EuroIntervention* 2015; 11 Suppl: V86-V90. PMID: [25983180](#)
965. Okamura T, Onuma Y, Yamada J, et al. 3D optical coherence tomography: new insights into the process of optimal rewiring of side branches during bifurcational stenting. *EuroIntervention* 2014; 10: 907-915. PMID: [24531393](#)
966. Burzotta F, Trani C, Sianos G. Jailed balloon protection: a new technique to avoid acute side-branch occlusion during provisional stenting of bifurcated lesions. Bench test report and first clinical experience. *EuroIntervention* 2010; 5: 809-813. PMID: [20142195](#)
967. Saito S, Shishido K, Moriyama N, et al. Modified jailed balloon technique for bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; 92: E218-E226. PMID: [29205789](#)
968. Numasawa Y, Sakakura K, Yamamoto K, et al. A novel side branch protection technique in coronary stent implantation: Jailed Corsair technique. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18: 295-298. PMID: [28119044](#)
969. Cortese B, Piraino D, Buccheri D, et al. Treatment of bifurcation lesions with drug-coated balloons: A review of currently available scientific data. *Int J Cardiol* 2016; 220: 589-594. PMID: [27390995](#)
970. Mintz GS, Lefèvre T, Lassen JF, et al. Intravascular ultrasound in the evaluation and treatment of left main coronary artery disease: a consensus statement from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention* 2018; 14: e467-e474. PMID: [29688182](#)
971. Lee JM, Hahn JY, Kang J, et al. Differential prognostic effect between first- and second-generation drug-eluting stents in coronary bifurcation lesions: patient-level analysis of the Korean Bifurcation Pooled Cohorts. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1318-1331. PMID: [26315734](#)
972. Grundeken MJ, Wykrzykowska JJ, Ishibashi Y, et al. First generation versus second generation drug-eluting stents for the treatment of bifurcations: 5-year follow-up of the LEADERS all-comers randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87: E248-E260. PMID: [26649651](#)
973. Rubinshtein R, Ben-Dov N, Halon DA, et al. Geographic miss with aorto-ostial coronary stent implantation: insights from high-resolution coronary computed tomography angiography. *EuroIntervention* 2015; 11: 301-307. PMID: [24694540](#)
974. Tsunoda T, Nakamura M, Wada M, et al. Chronic stent recoil plays an important role in restenosis of the right coronary ostium. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 39-44. PMID: [15201619](#)
975. Lam MK, Sen H, Tandjung K, et al. Clinical outcome of patients with implantation of second-generation drug-eluting stents in the right coronary ostium: insights from 2-year follow-up of the TWENTE trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85: 524-531. PMID: [24753036](#)
976. Mitomo S, Jabbour RJ, Watanabe Y, et al. Comparison of mid-term clinical outcomes after treatment of ostial right coronary artery lesions with early and new generation drug-eluting stents: Insights from an international multicenter registry. *Int J Cardiol* 2018; 254: 53-58. PMID: [29407132](#)
977. Watanabe Y, Takagi K, Naganuma T, et al. Independent predictors of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation for ostial right coronary artery lesions. *Int J Cardiol* 2017; 240: 108-113. PMID: [28476515](#)
978. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, et al. J-CTO Registry Investigators. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 143-151. PMID: [20170870](#)
979. Carlino M, Magri CJ, Uretsky BF, et al. Treatment of the chronic total occlusion: a call to action for the interventional community. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85: 771-778. PMID: [25382239](#)
980. Azzalini L, Jolicoeur EM, Pighi M, et al. Epidemiology, Management strategies, and outcomes of patients with chronic total coronary occlusion. *Am J Cardiol* 2016; 118: 1128-1135. PMID: [27561190](#)
981. Fefer P, Knudson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 991-997. PMID: [22402070](#)
982. Galassi AR, Sianos G, Werner GS, et al. Euro CTO Club. Retrograde recanalization of chronic total occlusions in Europe: procedural, in-hospital, and long-term outcomes from the multicenter ERCTO Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2388-2400. PMID: [26046732](#)
983. Morino Y, Abe M, Morimoto T, et al. J-CTO Registry Investigators. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 213-221. PMID: [21349461](#)
984. Christopoulos G, Karpaliotis D, Alaswad K, et al. Application and outcomes of a hybrid approach to chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in a contemporary multicenter US registry. *Int J Cardiol* 2015; 198: 222-228. PMID: [26189193](#)
985. Sapontis J, Salisbury AC, Yeh RW, et al. Early procedural and health status outcomes after chronic total occlusion angioplasty: a report from the OPEN-CTO Registry (outcomes, patient health status, and efficiency in chronic total occlusion hybrid procedures). *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1523-1534. PMID: [28797429](#)
986. Tajti P, Karpaliotis D, Alaswad K, et al. The hybrid approach to chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: update from the PROGRESS CTO Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1325-1335. PMID: [29706508](#)
987. Khan MF, Brilakis ES, Wendel CS, et al. Comparison of procedural complications and in-hospital clinical outcomes between patients with successful and failed percutaneous intervention of coronary chronic total occlusions: a meta-analysis of observational studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85: 781-794. PMID: [25338948](#)
988. Riley RF, Sapontis J, Kirtane AJ, et al. Prevalence, predictors, and health status implications of periprocedural complications during coronary chronic total occlusion angioplasty. *EuroIntervention* 2018; 14: e1199-e1206. PMID: [29808821](#)
989. Lo N, Michael TT, Moin D, et al. Periprocedural myocardial injury in chronic total occlusion percutaneous interventions: a systematic cardiac biomarker evaluation study. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 47-54. PMID: [24332422](#)
990. Gao L, Wang Y, Liu Y, et al. Long-term clinical outcomes of successful revascularization with drug-eluting stents for chronic total occlusions: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 574-581. PMID: [28318134](#)
991. Pancholy SB, Boruah P, Ahmed I, et al. Meta-analysis of effect on mortality of percutaneous recanalization of coronary chronic total occlusions using a stent-based strategy. *Am J Cardiol* 2013; 111: 521-525. PMID: [23375252](#)
992. Khan MF, Wendel CS, Thai HM, et al. Effects of percutaneous revascularization of chronic total occlusions on clinical outcomes: a meta-analysis comparing successful versus failed percutaneous intervention for chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: 95-107. PMID: [23413111](#)
993. Hoebbers LP, Claessen BE, Elias J, et al. Meta-analysis on the impact of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions on left ventricular function and clinical outcome. *Int J Cardiol* 2015; 187: 90-96. PMID: [25828320](#)
994. Megaly M, Saad M, Tajti P, et al. Meta-analysis of the impact of successful chronic total occlusion percutaneous coronary intervention on left ventricular systolic function and reverse remodeling. *J Interv Cardiol* 2018; 31: 562-571. PMID: [29974508](#)
995. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. EUROCTO trial

- investigators. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J* 2018; 39: 2484-2493. PMID: [29722796](#)
996. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999; 9: 1602-1613. PMID: [10525875](#)
997. AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン作成委員会, 日本腎臓学会, 日本集中治療医学会, 他. AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン 2016. <https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/419-533.pdf>
998. Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1-138. <http://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/01/KDIGO-AKI-Guideline.pdf>
999. Silver SA, Shah PM, Chertow GM, et al. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. *BMJ* 2015; 351: h4395. PMID: [26316642](#)
1000. 日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2018. 東京医学社 2018.
1001. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-336. PMID: [11822926](#)
1002. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-2334. PMID: [15150204](#)
1003. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, et al. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med* 2012; 125: 66-78.e3. PMID: [22195531](#)
1004. Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-698. PMID: [11747848](#)
1005. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, et al. Adequate heparinization during PTCA: assessment using activated clotting times. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 206-209. PMID: [2605621](#)
1006. Narins CR, Hillegeass WB, Nelson CL, et al. Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. *Circulation* 1996; 93: 667-671. PMID: [8640994](#)
1007. Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, et al. Vascular complications after balloon and new device angioplasty. *Circulation* 1993; 88: 1569-1578. PMID: [8403304](#)
1008. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. ARG-911 Study Investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; 103: 1838-1843. PMID: [11294800](#)
1009. Suzuki S, Sakamoto S, Koide M, et al. Effective anticoagulation by argatroban during coronary stent implantation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 1997; 88: 499-502. PMID: [9610961](#)
1010. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671. PMID: [9834303](#)
1011. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. j-Cypher Registry Investigators. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; 119: 987-995. PMID: [19204304](#)
1012. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Antiplatelet therapy and long-term clinical outcome after sirolimus-eluting stent implantation: 5-year outcome of the j-Cypher registry. *Cardiovasc Interv Ther* 2012; 27: 181-188. PMID: [22695921](#)
1013. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) Trial Investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015; 36: 1252-1263. PMID: [25616646](#)
1014. Didier R, Morice MC, Barragan P, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: final results of the ITALIC Trial (Is there a life for DES after discontinuation of clopidogrel). *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1202-1210. PMID: [28641840](#)
1015. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2086-2097. PMID: [25236346](#)
1016. Nakamura M, Iijima R, Ako J, et al. NIPPON Investigators. Dual antiplatelet therapy for 6 versus 18 months after biodegradable polymer drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1189-1198. PMID: [28641838](#)
1017. Smits PC, Vlachojannis GJ, McFadden EP, et al. Final 5-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice: The COMPARE Trial (a trial of everolimus-eluting stents and paclitaxel stents for coronary revascularization in daily practice). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1157-1165. PMID: [26210806](#)
1018. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2016; 134: e123-e155. PMID: [27026020](#)
1019. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213-260. PMID: [28886622](#)
1020. Natsuaki M, Morimoto T, Yamamoto E, et al. One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPTIMAL duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. *Cardiovasc Interv Ther* 2016; 31: 196-209. PMID: [26518420](#)
1021. Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, et al. Dual antiplatelet therapy for more than 12 months after percutaneous coronary intervention: insights from the Guthrie PCI Registry. *Heart* 2009; 95: 1579-1586. PMID: [19549619](#)
1022. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362: 1374-1382. PMID: [20231231](#)
1023. Tada T, Natsuaki M, Morimoto T, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Duration of dual antiplatelet therapy and long-term clinical outcome after coronary drug-eluting stent implantation: landmark analyses from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 381-391. PMID: [22619260](#)
1024. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025-1034. PMID: [28290994](#)
1025. Yeh RW, Secemsky E, Kereiakes DJ, et al. 2015 late-breaking clinical trial abstracts: individualizing treatment duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: an analysis of the DAPT study. *Circulation* 2015; 132: 2272. PMID: [26644250](#)
1026. Natsuaki M, Morimoto T, Yamaji K, et al. CREDO - Kyoto PCI/CABG Registry Cohort 2, RESET, and NEXT trial investigators. Prediction of thrombotic and bleeding events after percutaneous coronary intervention: CREDO-Kyoto thrombotic and bleeding risk scores. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008708. PMID: [29789335](#)
1027. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962. PMID: [27567408](#)
1028. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, et al. Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J Arrhythm* 2017; 33: 289-296. PMID: [28765759](#)
1029. Sutton NR, Seth M, Ruwende C, et al. Outcomes of patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 895-904. PMID: [27561762](#)
1030. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. 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* 2013; 381: 1107-1115. PMID: [23415013](#)
1031. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-2434. PMID: [27959713](#)
1032. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-1524. PMID: [28844193](#)
1033. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation un-

- dergoing percutaneous coronary intervention. A north american perspective—2018 update. *Circulation* 2018; 138: 527-536. PMID: [30571525](#)
1034. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-1393. PMID: [29562325](#)
1035. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315. PMID: [26320110](#)
1036. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1851-1864. PMID: [27595509](#)
1037. Pantely GA, Goodnight SH, Rahimtoola SH, et al. Failure of antiplatelet and anticoagulant therapy to improve patency of grafts after coronary-artery bypass: a controlled, randomized study. *N Engl J Med* 1979; 301: 962-966. PMID: [386118](#)
1038. McEnany MT, Salzman EW, Mundth ED, et al. The effect of anti-thrombotic therapy on patency rates of saphenous vein coronary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 81-89. PMID: [7033673](#)
1039. Gohlke H, Gohlke-Bärwolf C, Stürzenhofecker P, et al. Improved graft patency with anticoagulant therapy after aortocoronary bypass surgery: a prospective, randomized study. *Circulation* 1981; 64: II22-II27. PMID: [6972824](#)
1040. Fremes SE, Levinton C, Naylor CD, et al. Optimal antithrombotic therapy following aortocoronary bypass: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 169-180. PMID: [8481254](#)
1041. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-162. PMID: [8992351](#)
1042. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143: 241-250. PMID: [16103468](#)
1043. Anderson E, Dyke C, Levy JH. Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation. *Clin Lab Med* 2014; 34: 537-561. PMID: [25168941](#)
1044. Special Writing Group. Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, et al. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1993; 87: 659-675. PMID: [8425313](#)
1045. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86. PMID: [11786451](#)
1046. Kulik A, Chan V, Ruel M. Antiplatelet therapy and coronary artery bypass graft surgery: perioperative safety and efficacy. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 169-182. PMID: [19309245](#)
1047. Chesebro JH, Clements IP, Fuster V, et al. A platelet-inhibitor-drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. *N Engl J Med* 1982; 307: 73-78. PMID: [7045659](#)
1048. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Internal mammary artery and saphenous vein graft patency. Effects of aspirin. *Circulation* 1990; 82 Suppl: IV237-IV242. PMID: [2225410](#)
1049. Mangano DT. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309-1317. PMID: [12397188](#)
1050. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112 Suppl: I286-I292. PMID: [16159833](#)
1051. Sharma GV, Khuri SF, Josa M, et al. The effect of antiplatelet therapy on saphenous vein coronary artery bypass graft patency. *Circulation* 1983; 68: II218-II221. PMID: [6347428](#)
1052. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988; 77: 1324-1332. PMID: [3286040](#)
1053. Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 927-964. PMID: [25679302](#)
1054. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502. PMID: [11519503](#)
1055. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the reduction of events during observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420. PMID: [12435254](#)
1056. Sun JC, Teoh KH, Lamy A, et al. Randomized trial of aspirin and clopidogrel versus aspirin alone for the prevention of coronary artery bypass graft occlusion: the Preoperative Aspirin and Postoperative Antiplatelets in Coronary Artery Bypass Grafting study. *Am Heart J* 2010; 160: 1178-1184. PMID: [21146675](#)
1057. Gao G, Zheng Z, Pi Y, et al. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1639-1643. PMID: [21050973](#)
1058. Kulik A, Le May MR, Voisine P, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial. *Circulation* 2010; 122: 2680-2687. PMID: [21135365](#)
1059. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2013; 28: 109-116. PMID: [23488578](#)
1060. Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1576-1579. PMID: [24035160](#)
1061. Une D, Al-Atassi T, Kulik A, et al. Impact of clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone on the progression of native coronary artery disease after bypass surgery: analysis from the Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease (CASCADE) randomized trial. *Circulation* 2014; 130 Suppl: S12-S18. PMID: [25200049](#)
1062. Hage A, Voisine P, Erthal F, et al. Eight-year follow-up of the Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease (CASCADE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 212-222.e2. PMID: [28734623](#)
1063. Daida H, Yokoi H, Miyano H, et al. Relation of saphenous vein graft obstruction to serum cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 193-197. PMID: [7798501](#)
1064. Campeau L, Enjalbert M, Lespérance J, et al. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous-vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation. A study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1984; 311: 1329-1332. PMID: [6333635](#)
1065. Kulik A, Voisine P, Mathieu P, et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1284-1291. PMID: [21958773](#)
1066. Yang Z, Kozai T, van der Loo B, et al. HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1691-1697. PMID: [11079678](#)
1067. Indolfi C, Cioppa A, Stabile E, et al. Effects of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin on smooth muscle cell proliferation in vitro and neointimal formation in vivo after vascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 214-221. PMID: [10636283](#)
1068. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681. PMID: [21067804](#)
1069. Kulik A, Brookhart MA, Levin R, et al. Impact of statin use on outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2008; 118: 1785-1792. PMID: [18852363](#)
1070. Aihara K, Miyauchi K, Kasai T, et al. Long-term efficacy of pravastatin therapy in diabetic patients undergoing complete coronary revascularization. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 350-355. PMID: [20154448](#)
1071. Gan HL, Zhang JQ, Bo P, et al. Statins decrease adverse outcomes in coronary artery bypass for extensive coronary artery disease as well as left main coronary stenosis. *Cardiovasc Ther* 2010; 28: 70-79. PMID: [20398095](#)
1072. Collard CD, Body SC, Shernan SK, et al. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (MCSPI) Research Group, Inc. and the Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 392-400.e1. PMID: [16872968](#)

1073. Billings FT, Pretorius M, Siew ED, et al. Early postoperative statin therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 913-920. PMID: [20599398](#)
1074. Le Manach Y, Godet G, Coriat P, et al. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2007; 104: 1326-1333. PMID: [17513620](#)
1075. Frick MH, Syväne M, Nieminen MS, et al. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. *Circulation* 1997; 96: 2137-2143. PMID: [9337181](#)
1076. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120-122. PMID: [15619408](#)
1077. Bortorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol* 2006; 97 Suppl: S27-S31. PMID: [16581325](#)
1078. Lazar HL. Role of statin therapy in the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 730-740. PMID: [15276569](#)
1079. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, et al. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1451-1458. PMID: [11932263](#)
1080. Werba JP, Tremoli E, Massironi P, et al. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2132-2140. PMID: [14667669](#)
1081. Cimino M, Gelosa P, Gianella A, et al. Statins: multiple mechanisms of action in the ischemic brain. *Neuroscientist* 2007; 13: 208-213. PMID: [17519364](#)
1082. Merla R, Daher IN, Ye Y, et al. Pretreatment with statins may reduce cardiovascular morbidity and mortality after elective surgery and percutaneous coronary intervention: clinical evidence and possible underlying mechanisms. *Am Heart J* 2007; 154: 391-402. PMID: [17643594](#)
1083. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058. PMID: [27567407](#)
1084. Shah SJ, Waters DD, Barter P, et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1938-1943. PMID: [18482661](#)
1085. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405. PMID: [25579834](#)
1086. Hata M, Takayama T, Sezai A, et al. Efficacy of aggressive lipid controlling therapy for preventing saphenous vein graft disease. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1440-1444. PMID: [19853088](#)
1087. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-2415. PMID: [12719279](#)
1088. Seo SM, Choo EH, Koh YS, et al. Catholic University of Korea, Percutaneous Coronary Intervention Registry investigators. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of clinical outcomes in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol targets with statins after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011; 97: 1943-1950. PMID: [21665885](#)
1089. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003611. PMID: [15495059](#)
1090. Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of post-coronary artery bypass grafting (CABG) atrial fibrillation: efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern era: a meta-analysis of latest randomized controlled trials. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; 18: 58-68. PMID: [23347027](#)
1091. Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A, et al.  $\beta$ -Blocker Length Of Stay (BLOS) study. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: the  $\beta$ -Blocker Length Of Stay (BLOS) study. *Am Heart J* 2003; 145: 226-232. PMID: [12595838](#)
1092. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD004476. PMID: [25233038](#)
1093. Brinkman W, Herbert MA, O'Brien S, et al. Preoperative  $\beta$ -blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: national database analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1320-1327. PMID: [24934977](#)
1094. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658. PMID: [11386263](#)
1095. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390. PMID: [11356434](#)
1096. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. The SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677. PMID: [1386652](#)
1097. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302. PMID: [2057034](#)
1098. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e44-122. PMID: [22070834](#)
1099. Harold JG, Bass TA, Bashore TM, et al. ACCF/AHA/SCAI 2013 update of the clinical competence statement on coronary artery interventional procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 357-396. PMID: [23665367](#)
1100. Post PN, Kuijpers M, Ebels T, et al. The relation between volume and outcome of coronary interventions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1985-1992. PMID: [20511324](#)
1101. Badheka AO, Patel NJ, Grover P, et al. Impact of annual operator and institutional volume on percutaneous coronary intervention outcomes: A 5-year United States experience (2005-2009). *Circulation* 2014; 130: 1392-1406. PMID: [25189214](#)
1102. O'Neill D, Nicholas O, Gale CP, et al. Total center percutaneous coronary intervention volume and 30-day mortality: a contemporary national cohort study of 427467 elective, urgent, and emergency cases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e003186. PMID: [28320707](#)
1103. Inohara T, Kohsaka S, Yamaji K, et al. J-PCI Registry Investigators. Impact of Institutional and operator volume on short-term outcomes of percutaneous coronary intervention: a report from the Japanese Nationwide Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 918-927. PMID: [28473114](#)
1104. Committee for Scientific Affairs. Kazui T, Osada H, Fujita H. An attempt to analyze the relation between hospital surgical volume and clinical outcome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 483-492. PMID: [18066639](#)
1105. Sakata R, Kuwano H, Yokomise H. Hospital volume and outcomes of cardiothoracic surgery in Japan: 2005-2009 national survey. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 625-638. PMID: [22907200](#)
1106. Miyata H, Motomura N, Ueda Y, et al. 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. PMID: [18544377](#)
1107. Takura T, Tachibana K, Isshiki T, et al. Preliminary report on a cost-utility analysis of revascularization by percutaneous coronary intervention for ischemic heart disease. *Cardiovasc Interv Ther* 2017; 32: 127-136. PMID: [27230087](#)
1108. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program No. 424 (COURAGE Trial) Investigators and Study Coordinators. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 12-20. PMID: [20031783](#)
1109. Ferko N, Ferrante G, Hasegawa JT, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with cobalt-chromium everolimus eluting stents versus bare metal stents: Results from a patient level meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 994-1002. PMID: [27527508](#)
1110. Amin AP, Reynolds MR, Lei Y, et al. Cost-effectiveness of everolimus- versus paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization (from the SPIRIT-IV Trial). *Am J Cardiol* 2012; 110: 765-770. PMID: [22651880](#)
1111. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1663-1674. PMID: [20445180](#)

1112. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, et al. SPIRIT IV Investigators. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 19-25. PMID: [21514084](#)
1113. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-972. PMID: [19228612](#)
1114. Cohen DJ, Osnabrugge RL, Magnuson EA, et al. SYNTAX Trial Investigators. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with 3-vessel or left main coronary artery disease: final results from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2014; 130: 1146-1157. PMID: [25085960](#)
1115. Osnabrugge RL, Magnuson EA, Serruys PW, et al. SYNTAX trial investigators. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention versus bypass surgery from a Dutch perspective. *Heart* 2015; 101: 1980-1988. PMID: [26552756](#)
1116. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, et al. FREEDOM Trial Investigators. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: results from the FREEDOM trial. *Circulation* 2013; 127: 820-831. PMID: [23277307](#)
1117. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1743-1751. PMID: [15145093](#)
1118. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 1082-1089. PMID: [17339566](#)
1119. Vieira RD, Hueb W, Hlatky M, et al. Cost-effectiveness analysis for surgical, angioplasty, or medical therapeutics for coronary artery disease: 5-year follow-up of medicine, angioplasty, or surgery study (MASS) II trial. *Circulation* 2012; 126 Suppl: S145-S150. PMID: [22965975](#)
1120. Zhang Z, Kolm P, Grau-Sepulveda MV, et al. Cost-effectiveness of revascularization strategies: the ASCERT study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1-11. PMID: [25572503](#)
1121. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. COURAGE Trial Investigators. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1937-1946. PMID: [26559572](#)
1122. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 appropriateness criteria for coronary revascularization: a report by 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. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 530-553. PMID: [19195618](#)
1123. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 857-881. PMID: [22296741](#)
1124. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 570-591. PMID: [28012615](#)
1125. Chan PS, Patel MR, Klein LW, et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011; 306: 53-61. PMID: [21730241](#)
1126. Desai NR, Bradley SM, Parzynski CS, et al. Appropriate use criteria for coronary revascularization and trends in utilization, patient selection, and appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2015; 314: 2045-2053. PMID: [26551163](#)
1127. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H, et al. Appropriateness ratings of percutaneous coronary intervention in Japan and its association with the trend of noninvasive testing. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1000-1009. PMID: [25234672](#)
1128. Inohara T, Kohsaka S, Ueda I, et al. Application of appropriate use criteria for percutaneous coronary intervention in Japan. *World J Cardiol* 2016; 8: 456-463. PMID: [27621773](#)
1129. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H, et al. Appropriateness of coronary interventions in Japan by the US and Japanese standards. *Am Heart J* 2014; 168: 854-861. PMID: [25458648](#)
1130. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, et al. 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. PMID: [19463347](#)
1131. JCS Joint Working Group. Guidelines for elective percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease (JCS 2011) published in 2012--digest version. *Circ J* 2013; 77: 1590-1607. PMID: [23657129](#)
1132. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1115-1123. PMID: [23991625](#)
1133. 厚生労働省保険局医療課. 平成30年度診療報酬改定の概要 医科II. 2018. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000197984.pdf>
1134. 中尾浩一. 血行再建を考える上での適切性評価. 日本冠疾患学会雑誌 2018; 24: 84-88.
1135. Weisz G, Metzger DC, Caputo RP, et al. Safety and feasibility of robotic percutaneous coronary intervention: PRECISE (Percutaneous Robotically-Enhanced Coronary Intervention) Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1596-1600. PMID: [23500318](#)
1136. Mahmud E, Naghi J, Ang L, et al. Demonstration of the Safety and Feasibility of Robotically Assisted Percutaneous Coronary Intervention in Complex Coronary Lesions: Results of the CORA-PCI Study (Complex Robotically Assisted Percutaneous Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1320-1327. PMID: [28683937](#)
1137. Kapur V, Smilowitz NR, Weisz G. Complex robotic-enhanced percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83: 915-921. PMID: [24167108](#)
1138. Bezerra HG, Mehanna E, W Vetrovec G, et al. Longitudinal geographic miss (LGM) in robotic assisted versus manual percutaneous coronary interventions. *J Interv Cardiol* 2015; 28: 449-455. PMID: [26489972](#)
1139. Harskamp RE. Current state and future direction of hybrid coronary revascularization. *Curr Opin Cardiol* 2015; 30: 643-649. PMID: [26447502](#)
1140. Harskamp RE, Zheng Z, Alexander JH, et al. Status quo of hybrid coronary revascularization for multi-vessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 2268-2277. PMID: [24446561](#)
1141. Gosev I, Leacche M. Hybrid coronary revascularization: the future of coronary artery bypass surgery or an unfulfilled promise? *Circulation* 2014; 130: 869-871. PMID: [25055813](#)
1142. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012; 366: 1467-1476. PMID: [22452338](#)
1143. Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S, et al. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). *Circulation* 2012; 125: 1491-1500. PMID: [22361330](#)
1144. Bonatti J, Lehr E, Vesely MR, et al. Hybrid coronary revascularization: which patients? When? How? *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 568-574. PMID: [20885316](#)
1145. Repossini A, Tespili M, Saino A, et al. Hybrid coronary revascularization in 100 patients with multivessel coronary disease. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 574-581. PMID: [24968765](#)
1146. Avgerinos DV, Charitakis K. Hybrid coronary revascularization: present and future. *Hellenic J Cardiol* 2015; 56: 193-196. PMID: [26021239](#)
1147. Harskamp RE, Puskas JD, Tijssen JG, et al. Comparison of hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting in patients ≥65 years with multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014; 114: 224-229. PMID: [24878119](#)
1148. Harskamp RE, Bagai A, Halkos ME, et al. Clinical outcomes after hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of 1,190 patients. *Am Heart J* 2014; 167: 585-592. PMID: [24655709](#)

1149. Panoulas VF, Colombo A, Margonato A, et al. Hybrid coronary revascularization: promising, but yet to take off. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 85-97. PMID: [25572514](#)
1150. Saha T, Naqvi SY, Goldberg S. Hybrid Revascularization: A Review. *Cardiology* 2018; 140: 35-44. PMID: [29734170](#)
1151. Harskamp RE, Vassiliades TA, Mehta RH, et al. Comparative Effectiveness of Hybrid Coronary Revascularization vs Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 326-334.e1. PMID: [25899734](#)
1152. Rosenblum JM, Harskamp RE, Hoedemaker N, et al. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery with bilateral or single internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 1081-1089. PMID: [26687889](#)
1153. Phan K, Wong S, Wang N, et al. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 179: 484-488. PMID: [25465811](#)
1154. Gaşior M, Zembala MO, Tajstra M, et al. POL-MIDES (HYBRID) Study Investigators. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1277-1283. PMID: [25459040](#)
1155. Tajstra M, Hrapkowitz T, Hawranek M, et al. POL-MIDES Study Investigators. Hybrid coronary revascularization in selected patients with multivessel disease: 5-year clinical outcomes of the prospective randomized pilot study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 847-852. PMID: [29680218](#)
1156. Puskas JD, Halkos ME, DeRose JJ, et al. Hybrid coronary revascularization for the treatment of multivessel coronary artery disease: a multicenter observational study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 356-365. PMID: [27443431](#)
1157. Ejiofor JI, Leacche M, Byrne JG. Robotic CABG and hybrid approaches: the current landscape. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 58: 356-364. PMID: [26319496](#)
1158. Adams C, Burns DJ, Chu MW, et al. Single-stage hybrid coronary revascularization with long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 438-443. PMID: [23956269](#)
1159. Kiaii B, McClure RS, Stewart P, et al. Simultaneous integrated coronary artery revascularization with long-term angiographic follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 702-708. PMID: [18805275](#)
1160. Calafiore AM, Giammarco GD, Teodori G, et al. Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1658-1665. PMID: [8651765](#)
1161. Güler M, Kirali K, Toker ME, et al. Different CABG methods in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 152-157. PMID: [11216737](#)
1162. McGinn JT, Usman S, Lapierre H, et al. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: dual-center experience in 450 consecutive patients. *Circulation* 2009; 120 Suppl: S78-S84. PMID: [19752390](#)
1163. Chan V, Lapierre H, Sohmer B, et al. Handsewn proximal anastomoses onto the ascending aorta through a small left thoracotomy during minimally invasive multivessel coronary artery bypass grafting: a stepwise approach to safety and reproducibility. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 24: 79-83. PMID: [22643668](#)
1164. Lapierre H, Chan V, Sohmer B, et al. Minimally invasive coronary artery bypass grafting via a small thoracotomy versus off-pump: a case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 804-810. PMID: [21393011](#)
1165. Ruel M, Shariff MA, Lapierre H, et al. Results of the minimally invasive coronary artery bypass grafting angiographic patency study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 203-208. PMID: [24183338](#)
1166. Halkos ME, Walker PF, Vassiliades TA, et al. Clinical and angiographic results after hybrid coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 484-490. PMID: [24140212](#)
1167. Harskamp RE, Walker PF, Alexander JH, et al. Clinical outcomes of hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 2014; 168: 471-478. PMID: [25262256](#)
1168. Zhou S, Fang Z, Xiong H, et al. Effect of one-stop hybrid coronary revascularization on postoperative renal function and bleeding: a comparison study with off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1511-1516.e1. PMID: [23879931](#)
1169. Boivie P, Edström C, Engström KG. Side differences in cerebrovascular accidents after cardiac surgery: a statistical analysis of neurologic symptoms and possible implications for anatomic mechanisms of aortic particle embolization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 591-598. PMID: [15746743](#)
1170. Gao C, Yang M, Wu Y, et al. Early and midterm results of totally endoscopic coronary artery bypass grafting on the beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 843-849. PMID: [21388642](#)
1171. Bonaros N, Schachner T, Wiedemann D, et al. Closed chest hybrid coronary revascularization for multivessel disease - current concepts and techniques from a two-center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 783-787. PMID: [21459599](#)
1172. Karagoz HY, Sönmez B, Bakkaloglu B, et al. Coronary artery bypass grafting in the conscious patient without endotracheal general anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 91-96. PMID: [10921688](#)
1173. Karagoz HY, Kurtoglu M, Bakkaloglu B, et al. Coronary artery bypass grafting in the awake patient: three years' experience in 137 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1401-1404. PMID: [12830060](#)
1174. Sawa Y, Miyagawa S. Present and future perspectives on cell sheet-based myocardial regeneration therapy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 583912. PMID: [24369013](#)
1175. Yoshikawa Y, Miyagawa S, Toda K, et al. Myocardial regenerative therapy using a scaffold-free skeletal-muscle-derived cell sheet in patients with dilated cardiomyopathy even under a left ventricular assist device: a safety and feasibility study. *Surg Today* 2018; 48: 200-210. PMID: [28821963](#)
1176. Miyagawa S, Domae K, Yoshikawa Y, et al. Phase I Clinical Trial of Autologous Stem Cell-Sheet Transplantation Therapy for Treating Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e003918. PMID: [28381469](#)
1177. Sawa Y, Yoshikawa Y, Toda K, et al. Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease. *Circ J* 2015; 79: 991-999. PMID: [25912561](#)
1178. Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, et al. Building a new treatment for heart failure-transplantation of induced pluripotent stem cell-derived cells into the heart. *Curr Gene Ther* 2016; 16: 5-13. PMID: [26785736](#)
1179. Medical Professionalism Project. Medical professionalism in the new millennium: a physicians' charter. *Lancet* 2002; 359: 520-522. PMID: [11853819](#)