

# 急性冠症候群の診療に関するガイドライン

Guidelines for Management of Acute Coronary Syndrome without Persistent ST Segment Elevation (JCS 2002)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本心血管インターベンション学会，日本冠疾患学会，  
日本胸部外科学会，日本心臓血管外科学会，日本集中治療医学会

班 長	山 口 徹	虎の門病院	協力員	浅 野 竜 太	榊原記念病院循環器内科
班 員	石 川 欽 司	近畿大学循環器内科		今 井 嘉 門	埼玉県立循環器・呼吸器病センター
	一 色 高 明	帝京大学内科		門 田 一 繁	倉敷中央病院循環器内科
	井 野 隆 史	自治医科大学附属大宮医療センター心臓血管外科		齊 藤 克 己	埼玉県立循環器・呼吸器病センター
	上松瀬 勝 男	日本大学内科学講座内科二部門		櫻 田 春 水	都立広尾病院循環器科
	北 村 惣一郎	国立循環器病センター		佐 藤 和 義	日本大学内科学講座内科二部門
	住 吉 徹 哉	榊原記念病院循環器内科		高 木 英 爾	国立病院東京医療センター循環器科
	高 野 照 夫	日本医科大学第一内科		高 山 守 正	日本医科大学第一内科
	茅 野 眞 男	国立病院東京医療センター循環器科		竹 下 聡	帝京大学内科
	野々木 宏	国立循環器病センター内科心臓血管部門		竹 澤 博 人	名古屋第二赤十字病院循環器センター内科
	延 吉 正 清	小倉記念病院循環器科		中 川 義 久	松戸市立病院内科
	平 山 治 雄	名古屋第二赤十字病院循環器センター内科		中 村 正 人	東邦大学大橋病院第三内科
	堀 江 俊 伸	埼玉県立循環器・呼吸器病センター		成 瀬 好 洋	虎の門病院循環器センター外科
	幕 内 晴 朗	聖マリアンナ医科大学心臓血管外科		林 孝 浩	近畿大学循環器内科
	光 藤 和 明	倉敷中央病院循環器内科		柳 瀬 治	都立大塚病院内科
	本 宮 武 司	大森赤十字病院循環器科		山 口 敦 司	板橋中央総合病院心臓血管外科
				楊 志 成	国立病院東京医療センター循環器科

## 外部評価委員

川 副 浩 平	岩手医科大学附属循環器医療センター	水 野 杏 一	日本医科大学千葉北総病院内科
白 土 邦 男	東北大学大学院医学系研究科循環器病態学	山 崎 力	東京大学薬剤疫学講座
藤 原 久 義	岐阜大学大学院医学研究科再生医科学再生応用(循環器内科学)		

## 目 次

### 総 論

1. ガイドラインの背景と目的
2. ガイドラインの対象
3. ガイドラインの作成
4. 本ガイドラインで使用した略語  
・ 診断およびリスク評価
1. 病歴と身体所見

- 1-1. 病 歴
- 1-2. 身体所見
- 1-3. 病歴と身体所見からみたりスク評価
2. 鑑別すべき疾患
3. 非観血的検査
- 3-1. 胸部 X 線検査と心電図検査
- 3-2. 心エコー図

- 3-3. 核医学検査
- 4. 血液生化学検査
- 5. 観血的検査
  - 5-1. 冠動脈造影と左室造影
  - 5-2. 血管内エコー法と血管内視鏡
- 6. リスク評価と院内および短期予後
  - 6-1. 院内予後ハイリスク患者
  - 6-2. 短期予後
- 治療
  - 1. リスク評価に基づいた治療指針
  - 2. 緊急入院と転院
  - 3. 初期治療
  - 4. 薬物治療
    - 4-1. 抗狭心症薬
    - 4-2. 抗血栓薬
    - 4-3. その他の薬物
  - 5. 薬物治療抵抗性狭心症
  - 6. 補助循環
    - 6-1. 経皮的治療
    - 6-2. 外科的治療
  - 7. 血行再建治療

- 7-1. 血栓溶解療法
- 7-2. 冠動脈インターベンション治療
- 7-3. 冠動脈バイパス術
- 7-4. 血行再建治療に併用する薬物治療
- 8. 特殊な病態への対応
  - 8-1. 高齢者
  - 8-2. 腎機能障害
  - 8-3. 脳血管障害
  - 8-4. 低心機能
  - 8-5. 冠動脈バイパス術後
  - 8-6. 糖尿病
  - 8-7. その他
- 退院後管理
  - 1. 退院後のモニタリングと検査
  - 2. 薬物治療と冠危険因子の管理
  - 3. 治療後の長期予後
    - 医療費に関する考察
    - 今後の課題
- 文献

(無断転載を禁ずる)

## 総論

### 1 ガイドラインの背景と目的

循環器疾患の病態解明は急速に進歩しており、それに伴って治療法も大きく変化してきている。しかし最新の情報を主治医が逐次収集して自分の患者に速やかに適用してゆくことは容易ではない。そこで、疾患の診断、治療、管理に関するデータを専門家が厳しく評価、分析し、まとめた情報から指針を作成して公表することは、我が国の医療レベルを向上させ、患者の治療成績、予後を改善することに大きく寄与するものと考えられる。

日本循環器学会は、1998 年から心臓血管系疾患の診断、治療に関するガイドライン作成のために研究班を編成し、関連学会と合同でガイドライン作成に取り組んできた。その一環として 2000 年に本「急性冠症候群の診療に関するガイドライン」作成班が発足した。急性冠症候群は冠動脈粥腫破綻、血栓形成を基盤として急性心筋虚血を呈する臨床症候群であるが、急性心筋梗塞、不安定狭心症から心臓急死までを包括する広範な疾患概念である。急性心筋梗塞に関しては、平成 11 年度厚生科学研究費補助金による医療技術評価総合研究事業（主任研

究者：上松瀬勝男日本大学教授）として「急性心筋梗塞の診療エビデンス集 EBM より作成したガイドライン」が既に発表されている。従って本合同研究班の対象は、ST の持続的上昇を示さない非 ST 上昇型急性冠症候群である。この病態における心筋虚血は、破綻した粥腫と非閉塞性血栓による冠動脈狭窄が酸素供給減少の主因であり、また冠動脈トーンスの亢進も酸素供給の減少の一因となり得る。急性期治療の主な目的は、急性心筋梗塞への移行防止と心筋虚血の軽減による短期的な予後の改善である。

本ガイドラインの目指すところは、本疾患群の診断、治療、管理に関して一般に容認された方法をまとめ、医師が臨床上の決定を行うのに役立つ診療指針を作成し、根拠に基づく医療（EBM：Evidence-Based Medicine）を推進することにある。本ガイドラインは多くの状況下で、種々の患者に対応しうる普遍的な診療指針を作成することを目指している。しかし、個々の患者における最終判断は、当該患者の状況をもっともよく知る担当医師と患者の双方により総合的に下されるべきもので、本診療ガイドラインはそれを支援するものである。

### 2 ガイドラインの対象

本ガイドラインは、急性冠症候群のうち心電図 ST の持続的上昇を認めない非 ST 上昇型急性冠症候群の成人患者、あるいはその疑いのある患者を対象とする。急性

期の診断，短期的ならびに長期的なリスク評価，急性期不安定期の治療，安定後の亜急性期治療などが本ガイドラインの対象範囲であり，病態安定後の慢性期の患者は本ガイドラインの対象ではない．急性冠症候群の疑いがある患者も，評価の結果により虚血性心疾患である可能性が低く，非心臓性の原因が考えられる場合はガイドラインの対象外となる．

持続性の ST 上昇を示す急性心筋梗塞患者は対象外である．前述の「急性心筋梗塞の診療エビデンス集 EBM より作成したガイドライン」を参照されたい．しかし，急性心筋梗塞後に狭心症発作を有する患者は本ガイドラインの対象とする．安定労作狭心症は対象外であるが，急性冠症候群が疑われるが入院治療の必要がないと考えられる低リスク例は，安定狭心症との区別がしばしば困難であり，このような患者は本ガイドラインの範囲に含めた．

### 3 ガイドラインの作成

「急性冠症候群の診療に関するガイドライン」作成班は，非 ST 上昇型急性冠症候群の診断，治療に関する指針作成のため，日本心臓病学会，日本心血管インターベンション学会，日本冠疾患学会，日本胸部外科学会，日本心臓血管外科学会，日本集中治療医学会に協力を要請し，指名された内科医，外科医がガイドライン作成班に参加した．

作成班は，英語，日本語で発表された 1990 年以降の研究論文についてコンピューターによる文献検索を 2000 年に行い，選択された論文を批判的に吟味し，予め定められたチェック項目について抄録表を作成した．このガイドラインは，これらのエビデンスに基づいて指針を作成，クラス分けし，作成班内における討議の結果で意見の一致をみた点についても指針に加えた．それ以後の論文については必要な論文について同様の吟味，選択を行った．

原則としてガイドラインは，1) クラス分けした指針およびそのエビデンスレベル，2) ガイドラインの根拠と解説，の順で記載した．

エビデンスと専門家の意見を集約した指針はクラス  
， ， の形で呈示した．

クラス : 手技，治療が有効，有用であるというエビデンスがあるか，あるいは見解が広く一致している

クラス : 手技，治療の有効性，有用性に関するエビ

デンスあるいは見解が一致していない

クラス a: 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 a': エビデンスは不十分であるが，手技，治療が有効，有用であることに本邦の専門医の見解が一致している

クラス b: 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 : 手技，治療が有効，有用でなく，ときに有害であるというエビデンスがあるか，あるいは見解が広く一致している

エビデンスとなる臨床試験成績は不十分であるが，本邦では広く専門家の意見が一致しているものは，クラス a' として指針に入れた．本邦で未だ使用できない手技，治療法，治療薬で，有効性，有用性について十分なエビデンスがあるか，見解が広く一致しているものについては，指針解説の末尾に別途に記載した．また本邦の保険医療で認められていない適応や用法，用量についても解説の中で言及した．なお本文中において，本邦で認可されている薬剤はカタカナ表示で，認可されていない薬剤は英語で表記した．

各ガイドラインについてはエビデンスのレベル（以下レベル）も明示した．以下の 3 レベルに分類した．

レベル A: 400 例以上の症例を対象とした複数の多施設無作為介入臨床試験で実証された，あるいはメタ解析で実証されたもの

レベル B: 400 例以下の症例を対象とした多施設無作為介入臨床試験，良くデザインされた比較検討試験，大規模コホート試験などで実証されたもの

レベル C: 無作為介入試験はないが，専門医の意見が一致したもの

本ガイドラインは外部評価委員による評価を受けた．日本循環器学会および合同研究班参加学会の承認を得て，日本循環器学会雑誌に掲載，公表される．また，ダイジェスト版を作成し，本ガイドライン普及の一助とする．本ガイドラインは多くの臨床試験のエビデンスに基づいているが，ほとんどの優れた臨床比較試験は欧米人を対象として行われたものであり，また特定の限定された患者群を対象としたものであり，本邦の日常診療で遭遇する臨床例と異なる可能性を否定できない．またこの分野は新たな知見により病態，診断，治療に関する知識が急

速に変化しつつある点も忘れてはならない。従って、明らかに変更すべき点が生じた場合は年単位で改訂してホームページ上に示し、原則として本ガイドライン発表 3 年毎に内容の全面的な見直し改訂が必要と考える。

## 4 本ガイドラインで使用した略語

本文中に用いられる略語は以下の通りである。

PCI：percutaneous coronary intervention

ACC：American College of Cardiology

AHA：American Heart Association

CCU：coronary care unit

QOL：quality of life

## 診断およびリスク評価

### 1 病歴と身体所見

#### 1-1 病歴

胸痛を訴える患者に対しては詳細に病歴を聴取することが非常に大切である。とくに胸痛の性質、部位、持続時間、胸痛の誘発、経時的変化、胸痛の消失、随伴症状などに注意する。胸痛に対する病歴を詳細に聴取した後で家族歴や冠危険因子についても聴取する。

##### 1) 胸痛

急性冠症候群における胸痛の性質は重苦しい、圧迫される、締め付けられる、息がつまる、焼けるようなという表現が多く、痛みというより不快感として訴えることもある。刺されるような痛みやチクチクする痛みは狭心痛ではない。通常、呼吸や咳、体位変換の影響を受けない。

胸痛の部位は前胸部、胸骨下が多く、放散痛は下顎、頸部、左腕、心窩部に出現する。

胸痛の持続時間は数分程度が多く、長くても 15～20 分である。30 分以上持続する場合は重症の急性冠症候群を考える。胸痛の持続が 20 秒以下の時は狭心痛ではない。

胸痛の誘発としては急ぎ足、昇段、重いものを持つなどの労作中のみでなく、安静時にも出現する。精神的興奮や食事でも起こる。早朝は胸痛の閾値が低く、発作が出現しやすい。安静狭心症では夜間睡眠中に起こ

ることが多い。

胸痛の経時的変化から安静時狭心症、新規発症型狭心症、増悪型狭心症かを区別する。

胸痛が安静およびニトログリセリンで 1～5 分で消失する場合は安定狭心症のことが多い。症状の消失に 10 分以上かかる場合には、狭心症が否定的である場合と、重症の急性冠症候群の両者を考えなければならない。

胸痛とともに随伴症状として呼吸困難、意識消失、吐き気、嘔吐、冷汗を伴うときは重症であり、心筋梗塞を考慮しなければならない。発熱を伴うときは肺炎、胸膜炎、心膜炎などを考慮する。

##### 2) 既往歴

同様の症状は過去にないか、心筋梗塞の既往はないか、脳血管障害、末梢血管疾患はないか、他医の診断、治療は受けていないか、などを聴取する。

##### 3) 家族歴

親、兄弟に心臓病はないか。家系内に突然死、急死はないか。その死因は何か、などを聴取する。

##### 4) 冠危険因子

高血圧、喫煙、糖尿病、高脂血症、肥満、精神的ストレスなどの有無について聴取する。

#### 1-2 身体所見

急性冠症候群では身体所見が必ずしも診断確定に有用ではないが、注意深い診察が虚血性心疾患に伴う合併症を見出したり、胸痛を起こす他疾患との鑑別に役立つことも多い。以下の点に注意する。

顔色と意識：苦悶様かどうか。チアノーゼ、冷汗はないか。質問への応答はどうか。精神状態はどうか。

血圧：血圧の上昇、血圧の左右差はないか。ショック症状はないか。

脈拍：徐脈か、頻脈か。不整はないか。脈の大きさ、緊張度はどうか。四肢の脈も触知する。

呼吸：呼吸数はいくつか。呼吸が楽な体位は何か。肺のうっ血を示唆する湿性ラ音、特に背側面の湿性ラ音の有無を聴取する。

心音、心雑音：音、音は聴取しないか。音の奇異性分裂はないか。収縮期雑音、拡張期雑音はないか。特に乳頭筋不全症候群を示す僧帽弁逆流雑音の有無を聴取する。

頸静脈と頸動脈：静脈の怒張はないか、血管雑音はな

いか。

末梢循環と皮膚：上肢，下肢，手指の色，温かさ，チアノーゼの有無を確認する。下肢，臀部の浮腫はないか。腹部と鼠径部：大動脈瘤はないか，肝腫大はないか。腸蠕動音はどうか。血管雑音はないかを聴取する。

急性冠症候群の身体所見には，胸部所見，聴診所見，心拍数や血圧などを含めても特異的といえるものはない。胸痛中の診察により，胸痛がおさまると消失する音・音または奔馬調律，両肺野のラ音などは発作中の左室収縮能の低下を反映している可能性がある。また消長する僧帽弁逆流雑音は乳頭筋機能不全を示唆しており，それぞれ冠動脈疾患の存在を疑わせる根拠となる。高血圧，黄色腫は冠動脈疾患の危険因子の存在を示しており，頸動脈や大腿動脈の雑音，足背動脈の脈拍減弱などは非冠動脈性ではあるが粥状硬化症の存在を示唆している。心筋虚血を示唆する心電図変化を示す患者はもちろんであるが，収縮期血圧が低下している患者，肺野に湿性ラ音が聴取される患者，虚血性心疾患によると推測される胸部症状を有する患者は入院 72 時間以内の致死合併症の発生率が高いとする報告もあり，十分に注意する必要がある。

### 1-3 病歴と身体所見からみたリスク評価

本邦では不安定狭心症の分類として旧来から新規労作，増悪型労作，新規安静の3型とする AHA の分類（表1）<sup>2)</sup>が使用されてきた。しかし，狭心症発作の様式からのみでは予後判定は困難であり，1989 年重症度，臨床像，治療の状況を加味して Braunwald が新しい分類（表2）を提唱した<sup>2)</sup>。この分類は予後の予測に有用であり，治療戦略の決定に寄与するとの報告が多数ある<sup>3,4)</sup>。さらに，Ahmed らはこの分類が冠動脈造影所見ともよく一致していることを報告している<sup>5)</sup>。本邦でもこの分類を使用することが一般的になっている。さらに，不安定狭心症患者の死亡あるいは非致死的心筋梗塞発症の短期リスクの把握については，The Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) による不安定狭心症の診断・治療に関するガイドラインを参考にして行われている<sup>6)</sup>。

臨床症候の観点からは，安静時胸痛が 20 分以上持続，おそらく虚血に関連する肺水腫の存在，新規または悪化する僧帽弁逆流雑音を伴う狭心症，音または新規/悪化する肺ラ音を伴う狭心症，低血圧を伴う狭心症などは高リスク群であり，一方，20 分以上持続する安静狭心症があったが現在は消失しており冠動脈疾患の確率が中等度ないし高度である患者，20 分を超えるかまたはニトログリセリン舌下錠により緩和する安静狭心症，夜間

表1 不安定狭心症の分類 (AHA, 1975年)

Type	新規労作狭心症 (new angina of effort) 新たに発生した労作狭心症，あるいは少なくとも 6 カ月以上発作のなかったものが再発したもの。
Type	増悪型労作狭心症 (angina of effort with changing pattern) 労作狭心症の発作の頻度の増加，持続時間の延長，疼痛および放散痛の増強，軽度の労作でも生じやすく，ニトログリセリン舌下錠の効果が悪くなったもの。
Type	新規安静狭心症 (new angina at rest) 安静時に発作を生じ，15 分以上持続しニトログリセリンに反応しにくい場合であり，ST 上昇ないし下降，T 波の陰転を認めるもの。

表2 不安定狭心症の分類 (Braunwald, 1989)

<b>&lt;重症度&gt;</b>	
Class	新規発症の重症または増悪型狭心症 ●最近 2 カ月以内に発症した狭心症 ●1 日に 3 回以上発作が頻発するか，軽労作にても発作が起きる増悪型労作狭心症。安静狭心症は認めない。
Class	亜急性安静狭心症 ●最近 1 カ月以内に 1 回以上の安静狭心症があるが，48 時間以内に発作を認めない。
Class	急性安静狭心症 ●48 時間以内に 1 回以上の安静時発作を認める。
<b>&lt;臨床状況&gt;</b>	
Class A	二次性不安定狭心症 (貧血，発熱，低血圧，頻脈などの心外因子により出現)
Class B	一次性不安定狭心症 (Class A に示すような心外因子のないもの)
Class C	梗塞後不安定狭心症 (心筋梗塞発症後 2 週間以内の不安定狭心症)
<b>&lt;治療状況&gt;</b>	
1)	未治療もしくは最小限の狭心症治療中
2)	一般的な不安定狭心症の治療中 (通常量の 遮断薬，長時間持続硝酸薬，Ca 拮抗薬)
3)	ニトログリセリン静注を含む最大限の抗狭心症薬による治療中

狭心症，過去 2 週間以内に新規に発症した CCS (Canadian Cardiovascular Society) 分類 (表3) 度または度の狭心症があり，冠動脈疾患の確率が中等度～高度である患者，65 歳を超える患者などが中等度リスク群に分類される。低リスク群とされるのは，狭心症の頻度，重症度，持続時間が増加してきた患者，従来より低い閾値で発作が起こるようになった狭心症，2 週間から 2 カ月以内に発症した新規発症型狭心症などである。

しかし，急性冠症候群においては非定型的な症状も決して稀ではなく，とくに高齢者，糖尿病および女性の患者でしばしば見られる。非定型的な症状はむしろ安静時

表3 狭心症のCCS分類

0度: 自覚症状なし
度: 日常の労作, 歩行, 階段昇降では発作を起こさない. 仕事, レクリエーション等の激しい, 急なまたは持続的な運動を行ったときに発作を生じる
度: 日常の活動はわずかながら制限される. 急ぎ足の歩行, または階段の上昇, 坂道, 食後, 寒冷, 強風下, 精神的緊張下, あるいは覚醒後 2 時間以内の歩行, 階段上昇によって発作が起こる. また, 2 ブロックを超える平地歩行および 1 階分を越える階段上昇によっても発作を生じる
度: 日常生活は制限される. 普通の速さ, 状態での 1~2 ブロックの平地歩行, および 1 階分の階段上昇により発作を起こす
度: いかなる動作も苦痛なしにはできない. 安静時にも狭心症が起こる

に好発し, 心窩部痛, 胸焼け, 刺すような胸痛, 胸膜疾患を疑わせる胸痛, 進行性の呼吸困難などがある. また自覚症状を定量化する試みとしてペイン・スコアリングを試みた報告<sup>7)</sup>もあるが一般化するには至っていない.

## 2 鑑別すべき疾患

病歴ならびに身体所見から急性冠症候群とその他の疾患を鑑別しなければならぬ. 1) 胸痛発作を伴う例, 2) 心電図異常が見られる例, などには特に注意をする必要がある. また 3) 胸痛に類似した症状を呈する疾患, 4) 心筋虚血を誘発する病態, などとも鑑別すべきである. 問診により胸痛が起こる状況や胸痛の放散部位を詳細に聴取することは重要であり, 感冒様症状や発熱などその他の臨床症状により鑑別診断が容易になることもある. 胸部 X 線写真, 心電図検査, 血液生化学検査は鑑別診断には必須であり, また心エコー図検査は有用である. さらに確定診断には CT, MRI, 肺血流シンチグラム, 冠動脈造影まで必要なことも多い.

急性冠症候群と鑑別必要な疾患 (胸痛発作を伴う患者あるいは心電図異常がみられる患者) には以下が挙げられる.

- 冠動脈疾患: 労作狭心症
- 心筋疾患: 急性心筋炎, 肥大型心筋症, 拡張型心筋症
- 心膜疾患: 急性心膜炎
- 大動脈疾患: 急性大動脈解離 (解離性大動脈瘤)
- 弁膜疾患: 大動脈弁狭窄症
- 肺疾患: 肺血栓塞栓症, 胸膜炎, 気胸, 肺炎
- 消化器疾患: 急性腹症 (急性膵炎, 胆石症, 胃十二指腸潰瘍穿孔など)
- 脳血管障害: クモ膜下出血
- その他に急性冠症候群と鑑別する必要のある心筋虚血

を誘発する病態としては, 1) 酸素需要を増加させる疾患, 2) 酸素供給を減少させる疾患, なども挙げられる.

酸素需要を増加させる疾患: 高体温, 甲状腺機能亢進症, 管理不良の高血圧症, 持続性頻拍 (上室性, 心室性)

酸素供給を減少させる疾患: 貧血, 肺疾患, 血液粘度の増加

## 3 非観血的検査

### 3-1 胸部 X 線検査と心電図検査

クラス

1. 胸痛発作中に心電図を記録する. (レベル B)
2. 明らかな心臓由来の胸痛を有する患者で非発作時の安静時心電図を記録する. (レベル B)
3. 心臓疾患 (うっ血性心不全, 心臓弁膜症, 虚血性心疾患) および心膜疾患, または大動脈疾患 (解離性大動脈瘤) の徴候・症状のある患者で胸部 X 線検査を行う. (レベル B)
4. 治療により症状が安定し運動負荷が可能な患者で, 運動負荷心電図検査を行う (負荷前より ST 変化のあるもの, 左脚ブロック, 左室肥大, 早期興奮症候群, ジギタリス投与時, ペーシング調律の患者を除く). (レベル C)
5. 治療により症状が安定した患者で運動負荷が不可能な患者に, 薬剤負荷心電図検査を行う. (レベル C)

クラス a

1. 肺・胸膜疾患および縦隔疾患の徴候・症状のある患者で胸部 X 線検査を行う. (レベル B)
2. 全ての胸痛患者で安静時心電図を記録する. (レベル C)

クラス b

1. 全ての胸痛患者で胸部 X 線検査を行う. (レベル C)

クラス

1. 病状が安定していない時期に運動負荷心電図検査を行う. (レベル A)

#### 1) 胸部 X 線検査

急性冠症候群の診断における胸部 X 線検査は, 鑑別診断と重症度評価の上で重要と考えられる. 心拡大, 肺うっ血, 肺水腫, 胸水の有無を客観的に評価する上で胸部単純 X 線検査は重要であり, 心拡大は, 心筋梗塞既往, 急性左心不全, 心膜液貯留, 大動脈弁または僧帽弁閉鎖不全に伴う左室容量負荷が存在することを示す. ま

た、胸部単純 X 線検査で冠動脈に一致した石灰化像は、検出感度は低いものの有意狭窄の存在を示唆する有用な所見とされている<sup>8)</sup>。鑑別診断の対象には胸痛を来す疾患全てが含まれる。しかし、胸部 X 線検査のみで確定診断にまで至る疾患は極く僅かと思われる。肋骨疾患、気道疾患、肺・胸膜疾患、縦隔疾患、心臓および心膜疾患、肺・体血管疾患の形態的診断には有用である。特に診断確定に急を要する重要な鑑別疾患としては、解離性大動脈瘤と肺血栓塞栓症がある。上行大動脈解離では右冠動脈を巻き込んで下壁急性心筋梗塞を合併することもあり、診断に苦慮する場合も多い。従って、胸部 X 線検査で上縦隔陰影の拡大、二重陰影、大動脈壁内膜石灰化の偏位を認める場合は、本症も疑って超音波検査、X 線 CT 検査、MRI 検査などで鑑別しておく必要がある。肺動脈の途切れ、遮断、区域性乏血が認められた場合は肺血栓塞栓症を疑い検査を進める必要がある。

## 2) 安静時心電図検査

急性冠症候群では発症早期の的確な診断が重要であり、検査方法の進歩した現在でも簡便な心電図検査は重要な位置を占めている。診断には来院時の心電図所見とその推移が重要である。本症は、極く早期の場合には胸痛があっても心電図変化がまだ現れていない場合や、非発作時には心電図が正常な場合も少なくない<sup>9)</sup>。従って、本症が疑われる場合は一回の心電図検査だけで判断せず、時間を置いて繰り返し記録すること、比較することが重要である。またホルター心電図検査などで発作時の心電図を記録するように努めることも重要となる。実際には、急性冠症候群を疑わせる胸痛を有する患者が来院した場合は、直ちに 12 誘導心電図を記録し、ST-T 変化、Q 波あるいは陰性 U 波の有無をチェックする。第 1 誘導における孤立性の Q 波や V1・V2 誘導における QS パターンは正常例でも認められ、他の所見を参考にする必要がある。なお、急性冠症候群が疑われる閉経後の女性で安静時心電図に虚血性の変化があれば、85% と高率に冠動脈硬化性病変を認めたと報告されている<sup>10)</sup>。

ST 上昇を示す場合：

持続性の ST 上昇に加えて、R 波の減高、Q 波のいずれかあるいは両方が認められる場合は、急性心筋梗塞が疑われる。一方、一過性の ST 上昇は冠攣縮性狭心症が疑われる。

ST 下降を示す場合：

一過性の ST 低下は狭心症が疑われる。但し、V1～V4 誘導における ST 低下は純後壁梗塞でも認められるので鑑別が必要である。また ST 上昇と違い、ST

低下では 12 誘導心電図から虚血部位診断を行うことは不正確であることも承知していなければならない。T 波・U 波が変化を示す場合：

T 波・U 波の変化は重要である。左右対称性の T 波の増高、尖鋭化 (hyperacute T wave) は急性心筋梗塞の初期変化でもあり、経時的に心電図を取りながら典型的な心筋梗塞の心電図へ変化して行くか否かを観察する。同様の変化は冠攣縮性狭心症でも認められる場合があり、鑑別を要する。また、陰性 T 波は急性冠症候群においてはしばしば認められる所見であり、心筋虚血領域の再分極の異常を反映していると考えられている。Hanies らは、不安定狭心症において新たに陰性 T 波が出現した場合は、重症冠動脈狭窄病変が存在すると報告している<sup>11)</sup>。また、陰性 U 波も心筋虚血を示す重要な所見とされ、高度冠動脈病変の存在を示唆する。

## 3) 運動負荷心電図検査

運動負荷試験は急性冠症候群が安定した後に行われるべき検査である。トレッドミルまたはエルゴメーターを用いた多段階亜最大負荷試験は簡便であり、コストもかからず、解釈法も普及しているため選択すべき検査法である。運動負荷試験で得られる情報の中で予後を判定する指標としては、最大運動能力と虚血性 ST 変化が挙げられる。ただし、運動能力は左室機能のみならず年齢、全身状態、合併症など多くのものに影響を受けるため、解釈にあたっては十分な配慮が必要である。運動能力は MET を用いるとわかりやすい。また、症例によっては心電図の虚血性変化が不明瞭なことがある。このような症例には心エコー図検査や核医学検査などの画像診断を追加すべきである。なお、ACC/AHA の負荷試験に関するガイドラインおよび慢性安定狭心症に関するガイドラインが参考となる<sup>12), 13)</sup>。

## 3-2 | 心エコー図検査

クラス

1. 急性冠症候群の患者に心エコー図検査を行う。(レベル C)
2. 治療により安定した急性冠症候群の患者で、心電図による評価が困難な患者に運動負荷あるいは薬剤負荷心エコー図検査を行う。(レベル B)

クラス a

なし

クラス b

1. 胸部症状が存在するとき、心電図や通常の方法で

異常が明らかでない急性冠症候群の疑いのある患者に心エコー図検査を行う。(レベル B)

クラス  
なし

急性冠症候群では冠動脈病変の著しい狭窄のため胸部症状(胸痛, 胸部絞扼感など)が出現し, 心電図変化が出現する。注意深い病歴の聴取により診断がつけられることが多いが, 病歴や心電図変化が明らかでない場合に, 胸部症状の出現時に心エコー図検査により左室壁運動異常が観察され, かつ胸部症状が改善した後に壁運動異常が消失するような, 可逆的变化をとらえられれば急性心筋虚血と診断できる。その壁運動異常の出現部位や範囲から責任冠動脈の推察が可能である<sup>14, 15</sup>。不安定狭心症で入院した患者に対する 72 時間以内の心エコー図検査において, 左室壁運動スコア, 駆出率, 僧帽弁逆流を指標に用い, この 3 指標が一定の基準を上回り正常と判断されれば, 入院中の心事故発症率は陰性予測値が 100% で判断できると報告されている<sup>16</sup>。

### 3-3 核医学検査

#### 1) 不安定期における核医学検査

安静時心筋灌流画像

クラス  
なし

クラス a

1. 胸痛のため来院した患者で, 来院直後に施行した, あるいは反復施行した心電図および血液検査で急性冠症候群の可能性が低いと診断された場合に, 安静時心筋灌流画像を施行する。(レベル B)

クラス b  
なし

クラス  
なし

不安定狭心症と安定狭心症との安静時心筋灌流の相違をタリウム心筋シンチグラムで検討すると, 一過性欠損は不安定狭心症で 100%, 安定狭心症では 12% であり, 不安定狭心症では高率に異常を認める<sup>17</sup>。不安定狭心症における心電図とタリウム心筋シンチグラムを比較すると, タリウム心筋シンチグラムで異常が高頻度に認められ<sup>18</sup>, 院内心事故発生の予測にも有用であった<sup>19</sup>。テクネシウム製剤であるセスタミピおよびテトロフォスミンによる安静時心筋シンチグラムによる診断は, タリウム

心筋シンチグラムと同様に心電図より感度および特異度に優れており<sup>20, 21, 22</sup>, 心臓死, 心筋梗塞および冠血行再建術などの心事故を予測できる<sup>23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33</sup>。胸痛が出現して極めて早期の心筋梗塞の診断については, トロポニン- の感度が 12% であるのに対し, 安静時心筋シンチグラムは 73% で, 特異度は各々 100% および 93% であり, 心筋シンチグラムが血液検査より心筋梗塞の早期診断に優れているとの報告もある<sup>34, 35</sup>。梗塞発症後 8 時間以上経過した場合の感度はトロポニン 90%, 心筋シンチグラムは 92% で, 特異度は各々 96% および 67% であった<sup>35</sup>。従って, 心電図検査や血液検査で異常を認めない場合に安静時心筋灌流画像で診断できれば, 経過を観察する時間を短縮できる。心筋灌流画像に異常を認めた場合には冠動脈造影検査を勧め, 正常であった場合にはリスク評価のために運動負荷検査を勧める<sup>36</sup>。

安静時脂肪酸代謝画像あるいは交感神経画像

クラス  
なし

クラス a

なし

クラス b

1. 胸痛のため来院した患者で, 来院直後に施行した, あるいは反復施行した心電図および血液検査で急性冠症候群と診断されない場合に, 安静時脂肪酸代謝画像あるいは交感神経画像を施行する。(レベル B)

クラス  
なし

リスク領域を評価するためには再灌流前にトレーサーを投与する必要があるが<sup>37</sup>, 高度の心筋虚血による脂肪酸代謝あるいは交感神経の障害は心筋虚血状態の改善した後も持続するので, 急性心筋虚血の有無, リスク領域の部位および範囲の評価に役立つ<sup>38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45</sup>。これらの画像で心筋虚血が示唆された場合は冠動脈造影が必要である。

#### 2) 安定期における核医学検査

運動負荷あるいは薬剤負荷心筋灌流画像

クラス

1. 胸痛のため来院した患者で, 12 時間から 24 時間にわたり心電図および血液検査で経過を観察し, 急性冠症候群の可能性が少ないと判断された場合

に、運動負荷心筋灌流画像を施行する。(レベル B)

2. 負荷方法は運動負荷を原則とし、十分な運動負荷の不可能な患者では薬剤負荷を選択する。(レベル B)

クラス

なし

クラス

なし

低リスク患者における運動負荷検査の安全性は確立している<sup>40, 46</sup>。心筋虚血の有無、リスク領域や範囲の評価は心電図単独よりも心筋灌流画像が優れている。特に心電図に左室肥大、伝導障害などを認める患者では心筋灌流画像が優れている。不整脈を認めない患者では心電図同期心筋 SPECT で撮像して、心筋灌流に関する情報と同時に左心機能に関する情報も入手し、冠動脈疾患の診断および予後判定に用いることができる。

## 4 血液生化学検査

クラス

1. 胸痛または胸部不快感を示す患者の早期リスクの層別化に心筋障害の生化学的マーカーを用いる。(レベル B)
2. 急性冠症候群を疑う全患者で、生化学的マーカーであるクレアチンキナーゼ(CK および CK-MB) および心筋特異度が高い心筋トロポニン(トロポニン T, トロポニン I) を測定する。(レベル C)
3. 胸痛発症後 6 時間以内の測定で生化学的マーカーが陰性の場合も、発症 6~12 時間後に再度測定する。(レベル C)

クラス a

1. 胸部症状発症後 6 時間以内の患者に、心筋トロポニンに加えてミオグロビンも測定する。(レベル C)

クラス b

1. C 反応性蛋白(CRP) および他の炎症マーカーを診断の補助とする。(レベル B)

クラス

なし

生化学的マーカーについては従来から急性心筋梗塞では CK (CK-MB), ミオグロビン, GOT, LDH などの心筋逸脱酵素や心筋構造蛋白が血中に流出することが知られ、広く診断と重症度判定に用いられてきた。一方、不安定狭心症で心筋逸脱酵素の軽度上昇を示す患者は、急

性心筋梗塞発症の危険度が高い病態にあると推測されてきたが、心筋特異性の低いこれらのマーカーによる重症度評価はしばしば困難であった。近年、モノクローナル抗体を用いた免疫測定法により心筋組織に特異的なトロポニン T, トロポニン I の微量レベルでの測定ができるようになり、健常人との鑑別が可能となった<sup>47, 48, 49</sup>。非 ST 上昇型急性冠症候群における心筋トロポニン測定の有用性は多施設共同研究で広く検証され、急性冠症候群の診療に関する 2000 年の ACC/AHA ガイドラインにおいても重要な位置を与えられている。心筋トロポニンの正常上限値の設定により CK-MB が上昇しない程度の微小心筋障害も検出でき、このような病態は不安定狭心症の中の 30% を占めるとされる。CK-MB は総 CK 値との比を考慮すれば心筋障害評価の意義は高く、従来と同様に用いることが可能である。ショック、直流通電などにより骨格筋損傷があると総 CK 値とともに CK-MB も上昇するが、骨格筋損傷では両者の比は 5% を超えない点で鑑別可能である。同様に血中ミオグロビンも骨格筋損傷で増加し心臓特異性は低いが、これが否定できれば心筋障害発現後にもっとも迅速に、1 時間で上昇を始める生化学的マーカーを用いた急性冠症候群の評価では、測定が簡便で、かつ迅速に(できれば 30 分以内)結果が得られることが重要である。この点から、トロポニン T の迅速定性ならびに定量測定法は有用であると考えられ、市販されているキットではベッドサイドで採血後 10-12 分後に測定結果を得ることができる<sup>50</sup>。

これらの生化学的マーカーによるリスク評価については、心筋トロポニン T および I の上昇と患者の予後との関係が広く検討されていて<sup>51, 52, 53, 54</sup>、死亡および心筋梗塞の予測因子として有用であり、治療指針の決定にも有効であることが示されている<sup>55</sup>。胸痛のため救急部門を受診した患者で心電図が ST 上昇を示さず CK-MB 値も正常な患者においても、トロポニン I の上昇が認められればその上昇の程度に応じ早期死亡率は 1.0% から 7.5% まで直線的に増加し<sup>54</sup>、また胸痛に加えて心電図で ST-T 変化を認め血清 CK-MB の上昇を示す患者でも、トロポニン T の上昇が 30 日予後を予測させる最良の因子であると報告されている<sup>56</sup>。CK-MB も非 ST 上昇型急性冠症候群の 30 日および 6 ヶ月後の死亡率と強い相関が認められている<sup>57</sup>。新しい心筋マーカーのヒト心臓由来脂肪酸結合タンパク質(H-FABP)は発症 2 時間以内の心筋障害が診断可能である。

一方、血中 CRP 値は急性炎症をあらわすマーカーであり、不安定狭心症にて CRP 0.3 mg/dl 以上はそれ未満に比べ早期心事故を 3 倍高率に生じ、CRP は冠動脈硬

化の粥腫不安定化のマーカーとして着目されている<sup>58)</sup>。また、不安定狭心症で急性炎症反応の指標が上昇している場合は、無症状であっても不安定性が持続している、あるいは再発しやすいことを示している可能性がある<sup>59)</sup>。

## 5 観血的検査

### 5-1 冠動脈造影と左室造影

#### 1) 冠動脈造影

##### クラス

1. 薬物治療に抵抗し心筋虚血発作を繰り返す患者、あるいは初期治療により一旦安定が得られた後に症状が再燃した患者では緊急に冠動脈造影を行う。(レベル B)
2. 短期リスクの高い不安定狭心症患者では準緊急に冠動脈造影を行う。(レベル B)
3. 初期治療により安定が得られた短期リスクが高度～中等度の不安定狭心症患者に冠動脈造影を行う。(レベル A)
4. 各種非侵襲的検査により高度な虚血所見や左室機能低下が認められる不安定狭心症患者に冠動脈造影を行う。(レベル B)
5. 6 ヶ月以内に PCI を施行している不安定狭心症患者に冠動脈造影を行う。(レベル B)
6. 冠動脈バイパス術の既往がある不安定狭心症患者に冠動脈造影を行う。(レベル B)
7. 冠攣縮性狭心症が疑われる患者に冠動脈造影を行う。(レベル C)

##### クラス a

なし

##### クラス b

1. 短期リスクの低い不安定狭心症で、各種非侵襲的検査でも高度な心筋虚血所見や左室機能低下が認められない患者に冠動脈造影を行う。(レベル C)

##### クラス

1. 反復する胸部不快感があるが心筋虚血の客観的所見に乏しく、過去 5 年以内の冠動脈造影所見が正常である患者に冠動脈造影を行う。(レベル C)
2. 冠血行再建の適応がない不安定狭心症患者、あるいは冠血行再建により QOL、生存期間の向上が見込めない患者に冠動脈造影を行う。(レベル C)
3. 合併疾患のため冠動脈造影の危険性がその利点を上回る患者に冠動脈造影を行う。(レベル C)

冠動脈造影の適応を判断するときには、冠動脈造影に伴うリスクとその利点を勘案することが重要で、患者の短期リスクの評価が欠かせない(表2)。冠動脈造影を施行することの利点としては、(1)冠動脈病変の重症度に基づき予後を推測し、適切な治療を選択するための重要な情報が得られる、(2)血行再建の実施により予後の改善、抗狭心薬の減量や入院期間短縮が期待できる、などがあげられる<sup>60)</sup>。急性冠症候群において緊急冠動脈造影の適応とされるのは、十分な薬物治療下においても発作を繰り返す患者、新規または増悪した僧帽弁逆流や心不全所見(湿性ラ音、音)を認める患者、不安定な血行動態を呈する患者、危険な不整脈の認められる患者である<sup>4, 6, 61, 62, 63)</sup>。また非侵襲的検査で左心機能低下がある場合や、灌流域の大きな前下行枝病変や多枝病変例などの高リスクが疑われた場合も、早期に冠動脈造影を施行し、血行再建の適応を判断することが重要と考えられる<sup>13, 15, 64, 65, 66)</sup>。

急性冠症候群に対する治療戦略は冠動脈造影および血行再建の施行時期によって早期侵襲的治療戦略と早期保存的治療戦略の2通りに分けられる。早期侵襲的戦略では、禁忌がなければ入院した全ての患者に早期に待機的冠動脈造影を施行し、適応があれば血行再建治療を行う。早期保存的戦略では、臨床的に高リスクと判断されるか、十分な薬物治療によっても心筋虚血発作を繰り返す患者に対してのみ冠動脈造影を施行する。従って、冠動脈造影施行時期はどのような治療戦略をとるかによって大きく異なる。

この治療戦略の優劣については今だ結論が得られていない<sup>67, 68)</sup>。バルーンによる PCI の時代に行われた、ST 上昇を示さない不安定狭心症、非 Q 波心筋梗塞患者を対象とした TIMI B 試験では、6 週間後の死亡、心筋梗塞発症、負荷試験陽性といった主要成績は早期侵襲的戦略群と早期保存的戦略群に有意差はなかったが、再入院の必要性は侵襲的戦略群の方で有意に少なかったとしている(7.8% 対 14.1%)<sup>69)</sup>。また非 Q 波梗塞 920 例を対象とした VANQWISH 試験では、早期侵襲的治療をルーチンに行うことはほとんどの場合有効ではなく、かえって早期のリスクを増大させると結論した<sup>70)</sup>。しかしこの試験では、早期侵襲的治療群の冠動脈バイパス術群の死亡率が 11.6% と高率であったことが結果に大きく影響した(PCI 群は 0%)。一方、最近報告された FRISC-試験、TACTICS 試験では、冠動脈ステントや本邦ではまだ認可されていない血小板膜糖蛋白 GP b/ a 阻害薬を積極的に使用した治療方法により、早期侵襲的戦略が保存的戦略よりも短期成績は良好であった<sup>71, 72, 73)</sup>。

本邦で侵襲的治療と保存的治療を無作為に比較した報告はないが、胸痛や心筋虚血が遷延している患者では早期に冠動脈造影を実施する施設が多い。特に広範な ST 低下所見を呈する患者には、重症多枝病変で早期の冠動脈バイパス術を要する症例が含まれており、その適応の確認に冠動脈造影は必要である<sup>74)</sup>。

一般に不安定狭心症の冠動脈造影所見では有意狭窄のないものが 10~20% 占めるとされている<sup>13)</sup>。また本邦では、欧米に比べて冠攣縮の関与した安静時狭心症が多いといわれているが<sup>75, 76)</sup>、冠攣縮は造影上正常に近い部位に生じる場合や器質的狭窄部位に一致して起こる場合があり、造影によってそれを明らかにすることは治療方針決定に役立つ。

血行再建術後の患者に狭心症が再発した場合には、早期に積極的に冠動脈造影を施行して再血行再建の要否を確認する必要がある。多くの場合、高リスク患者の生命予後改善のためや、広範囲な虚血心筋を救済するために血行再建術が必要であるからだ。冠動脈バイパス手術後のグラフト疾患は PCI により良好な拡張が得られることが多く、積極的に冠動脈造影を行うことに意義がある。またバルーン PCI 直後には 2~11% で急性冠閉塞が発生し<sup>77, 78, 79, 80)</sup>、ステント留置術後には約 1% に亜急性血栓性閉塞が発生するので<sup>81, 82)</sup>、このような場合にも PCI を再施行するために緊急冠動脈造影が必要となる。また PCI 後 9 ヶ月以内の狭心症再発は再狭窄の可能性が高く<sup>83, 84)</sup>、やはり血行再建術再試行を前提とした冠動脈造影の適応となる。なお、不安定狭心症で初回インターベンション治療を施行した場合には、再狭窄時にも不安定狭心症の病態を呈することが多いといわれている<sup>83)</sup>。

### 冠動脈造影の不利益

冠動脈造影の不利益としては、侵襲的手技による合併症発生、不必要な PCI の増加、それに伴う医療費の増大などが挙げられる。一般に冠動脈造影の合併症としての死亡率は 0.2% 以下で、脳血管障害、心筋梗塞、出血などの合併症は 0.5% 以下とされている<sup>85)</sup>。本邦での心筋梗塞患者を対象としたカテーテル関連合併症に関する厚生省長寿科学研究事業研究班の調査では、冠動脈造影検査に伴う合併症は 60 歳未満では 5.4%、70 歳以上では 9.1% に出現している<sup>86)</sup>。特に脳塞栓、脳出血といった重篤な合併症は老年者に認められ、また血栓溶解療法による出血性合併症も明らかに老年者で多かったとしている。したがって事前に脳血管障害あるいは重症高血圧の既往の有無を確認することが重要である。また、老年者では皮膚や皮下組織が脆弱であり、カテーテル検査を

行うときには、穿刺部血腫や仮性動脈瘤などの血管損傷を生じ易いので注意を要する。十分な病歴の把握と身体所見からカテーテル手技を安全に行い得るかを判断し、慎重に冠動脈造影の適応を決定する。その他で、熱性疾患の合併、血液凝固線溶系の異常、重篤な造影剤アレルギー、高度の腎機能障害、高度の閉塞性動脈硬化症などは一般にカテーテル検査の禁忌であり、このような患者には原則として緊急冠動脈造影は避けるべきである。

## 2) 左室造影

クラス

なし

クラス a

1. 非観血的検査により左室機能が評価できない患者に左室造影を行う。(レベル C)

クラス b

1. 左室収縮能や生存心筋の評価が必要な患者に、冠動脈造影とともに左室造影を行う。(レベル C)

クラス

1. 腎機能低下などの合併疾患があり、左室造影により得られる情報よりも危険性の方が上回ると考えられる患者に左室造影を行う。(レベル C)

虚血性心疾患においては冠動脈病変枝数と左室機能は長期予後に影響する重要な要因である<sup>87, 88)</sup>。左室造影では左室容積、駆出率、左室局所壁運動などの情報を得ることができる。局所壁運動の定量的解析手段としてはセンターライン法が普及しており<sup>89, 90)</sup>、壁運動が残存していることは生存心筋の証明となる。

従来より左室造影は左室収縮能評価法のゴールドスタンダードとして施行されてきた。左室造影の利点としては、心エコー図検査と異なり、ほとんどすべての患者で再現性の高い良好な画像を記録できることが挙げられる。心臓カテーテル検査では観血的検査に伴う合併症もありうるが、非侵襲的検査により左室機能が十分評価可能な急性冠症候群の患者においても、明らかな根拠はないが、左室造影による合併症の危険性が低いと予想される場合には、冠動脈造影に伴って左室造影を施行してもよいと思われる。不明瞭な心エコー図画像しか得られない患者においては左室造影が有用である。

## 5-2 血管内エコー法と血管内視鏡

### 1) 血管内エコー法 (IVUS)

クラス  
なし  
クラス  
なし  
クラス  
なし

血管内エコー法は、従来の冠動脈造影法による形態的評価と異なり、血管内腔面積、血管総断面積や粥腫面積の定量的評価が可能な唯一の検査法である。また、冠動脈造影では評価できない石灰化病変の描出や血管リモデリングの検出にも優れている。従って、急性冠症候群の発生機序とされる粥腫の亀裂や解離等の形態的評価や PCI 後の血管壁、内腔拡張状態の評価には役立つと思われる。また、急性冠症候群患者の治療戦略や PCI の終止点の決定にも冠動脈造影以上に有益な情報が得られる。しかし、現在までの大規模試験の成績では、血管内エコー法の併用により PCI 後再狭窄が減少したとする報告ばかりでなく、非併用群と差がないとする報告も認められ、意見の一致はみられていない<sup>91, 92</sup>。最近の血管内エコー法を併用した方向性粥腫切除術 (DCA) の成績をみると、血管内エコーガイド下に粥腫を十分切除することが再狭窄予防に有用と報告されている<sup>93</sup>。しかし、血管内エコー法を急性冠症候群の診断目的だけに施行することの有用性は証明されていない。

## 2) 血管内視鏡

クラス  
なし  
クラス  
なし  
クラス  
なし

冠動脈内腔壁の形態や色調を直接観察することは、急性冠症候群の病態解明や治療戦略の選択に有益な情報が得られ、治療成績の向上が図れると期待される<sup>94</sup>。特に血栓や粥腫の診断においては、本法による色調からの分類が有用である。血栓は赤血球主体の赤色血栓、血小板主体の白色血栓、その混合である混合血栓に分類され、治療戦略をたてる上での有力な情報がもたらされる<sup>95</sup>。一方粥腫は、繊維性被膜が薄く脂質コアの多い黄色粥腫と繊維性被膜が厚く脂質コアの少ない白色粥腫に分類され、冠動脈硬化の進行程度や破裂し易い粥腫 (不安定粥腫) の推測がある程度可能とされる<sup>96</sup>。しかし現時点では、冠動脈内視鏡を急性冠症候群の診断目的だけに施行することの有用性は証明されていない。

## 6 リスク評価と院内および短期予後

病歴 身体所見や種々の検査所見からリスクを評価し、院内および短期の予後を推測することができる。

### 6-1 院内予後ハイリスク患者

#### 1) 病歴と身体所見

病歴では、高齢者 (65 歳以上)<sup>97</sup>、糖尿病の既往<sup>98, 99</sup>、心筋梗塞後狭心症、末梢動脈疾患の既往<sup>100</sup>、脳血管疾患の既往<sup>88</sup>、心筋梗塞の既往、冠動脈バイパス術歴、アスピリン服用歴などがハイリスク要因として挙げられる。アスピリン服用例がハイリスクとされるのは、抗血小板療法を行っていてもなお急性冠症候群になるという点で、より重症化して症状が顕在化するためと思われる。症状については不安定狭心症の Braunwald 分類 (表2) がリスクの評価に有用である<sup>4, 101</sup>。クラス および (急性あるいは亜急性)、クラス B (一次性不安定狭心症)、クラス C (梗塞後狭心症) などが中等度リスク~高リスクである。心不全をきたした患者は高リスクである<sup>102, 103</sup>。身体所見として 音や肺に湿性ラ音を聴取すればハイリスクである<sup>104</sup>。血圧低下<sup>104</sup>、頻脈、徐脈を呈する患者のリスクも高い。新たに出現した、あるいは増悪した僧帽弁逆流もハイリスクとなる。

#### 2) 心電図検査

心電図でハイリスクとされる所見は以下が挙げられる。  
新たな ST 偏位 (0.05 mV 以上)<sup>105</sup>  
0.3mV 以上の T 波の陰転<sup>106</sup>  
左脚ブロックの出現<sup>92</sup>  
持続性心室頻拍

#### 3) 血液生化学検査

急性冠症候群のリスク評価と予後評価の指標としては生化学的マーカーであるトロポニン T 及びトロポニン I が優れている<sup>54, 56, 1097, 108</sup>。最近、プラーク破綻の機序に炎症が関与している可能性が示唆され、高感度 CRP の値が高ければ急性期予後が不良であり、長期予後も不良であると報告されている<sup>109</sup>。また、前述のトロポニンが正常でも CRP が陽性であれば 14 日後の予後が不良であり<sup>110</sup>、高感度 CRP がトロポニンよりも感度の高い指標である可能性がある。

#### 4) 冠動脈造影

リスク評価および予後評価に冠動脈造影所見は重要である。急性冠症候群に対する治療戦略には、早期侵襲的治療戦略と早期保存的治療戦略があるが、何れの場合も冠動脈造影所見がその後の治療方針を決める上で最も重要な情報を与える。リスク評価に重要な冠動脈造影所見としては、まず病変枝数が挙げられる。左主幹部病変では血行再建治療を行わなければ予後は不良である。また多枝病変は1枝病変に比べてハイリスクであり、予後も悪い<sup>110)</sup>。病変形態では、血栓が存在する場合は血栓を認めない場合よりも予後は不良である<sup>111)</sup>。さらに偏心性病変や壁不整病変などの複雑病変の方が予後は不良である<sup>112)</sup>。最近では不安定粥腫の直接的な検出が試みられており、血管内エコー法による形態的診断、血管内視鏡による黄色プラークの検出、局所の温度、pH、MRIによるスペクトル分析などが知られているが、現時点ではこれらがリスク評価に役立つという明確な証拠はまだない。

以上、急性冠症候群の院内予後に関するリスクを列挙したが、そのほとんどは欧米での成績であり、冠縮性狭心症の頻度が高いとされる本邦では異なる可能性も否定はできない。

### 6-2 短期予後

急性冠症候群の長期予後は院内での治療戦略に大きく依存するので、ここでは短期予後について述べる。

#### 1) 病歴と身体所見

急性冠症候群の患者が1年以内に死亡するリスクは、臨床的指標および心電図から予測可能である。Diltiazem Reinfarction Study Research Group<sup>112)</sup>によれば、非Q波梗塞患者における予後不良の高リスク因子は入院時から退院時まで持続するSTの低下、うっ血性心不全、高齢および退院時のST上昇である。これらのリスク因子をすべて有する患者の1年間の死亡率はリスク因子のない患者の約14倍となる。また、入院時の血清トロポニンTの上昇は短期のみならず1~2年後の予後を予測する上でも独立した高リスク指標となることが示されている<sup>113), 114)</sup>。Braunwaldらは、20分以上持続する安静狭心症、虚血に合併した肺水腫、音またはラ音を伴う狭心症、低血圧を伴う狭心症の短期予後は不良であることを指摘している。

#### 2) 心電図検査

来院時の安静時心電図変化が1年間の心事故（死亡あ

るいは非致死的心筋梗塞）の発症と関連することを示した報告がある。それによると1年間の死亡あるいは非致死的心筋梗塞発症の予測因子は左脚ブロックとST変化（ $>0.5$  mm）であり、リスク比はそれぞれ2.80, 2.45であった。一方、T波の変化は死亡や非致死的心筋梗塞の危険率を増加させなかった<sup>106)</sup>。またGUSTO b試験では、T波の変化よりST 0.5 mm以上の変化の方が30日間の心事故発生率と関連していた<sup>105)</sup>。

不安定狭心症患者と非Q波梗塞患者計740名の男性患者を対象に退院直前に運動負荷心電図検査を施行した成績では、虚血性ST変化を示した誘導数と最大運動耐容量は1年間心筋梗塞回避患者数に逆相関することが示された<sup>115)</sup>。他の検討ではST上昇を示した患者の約1/4で1年間に死亡あるいは非致死的心筋梗塞を発症したと報告されている<sup>116)</sup>。

#### 3) 核医学検査

安静時の心筋灌流異常は短期予後不良を示唆する指標となる。救急外来で心電図変化がなくても、安静時の灌流異常を認められれば死亡、非致死的心筋梗塞、血行再建の心事故が71%に発生したが、灌流異常がなければ心事故は1.4%であったと報告されている<sup>24)</sup>。

短期予後のリスクは、これらの因子を総括し3段階に層別評価される（表4）。

## 治療



### 1 リスク評価に基づいた治療指針

#### クラス

1. 全ての患者において臨床像、生化学的マーカーに基づいたリスク評価を行う。(レベルB)
2. 短期リスクの層別化に基づいて初期の治療方針を決定する。(レベルB)
3. 高リスク患者はCCU管理を行い、以下の高リスク患者では早期侵襲的治療を選択する。(レベルB)
  - a. 十分な薬物療法下でも安静時狭心症を再燃させる、あるいは低レベル負荷でも狭心症を生ずる患者。
  - b. 心不全の徴候を有し、狭心症を生ずる患者。
  - c. 非侵襲的な検査で高リスクと判断された患者。

表4 短期リスク分類

	高リスク	中等度リスク	低リスク
病歴 胸痛	安静時 48 時間以内に増悪	安静時，夜間の胸痛 2 週間以内の CCS 。 ないし 。	労作性 2 週間以上前から始まり 徐々に閾値が低下する
持続時間	20 分以上の胸痛 現在も持続	20 分以上，以内の胸痛の 既往があるが現在は消失	20 分以内
亜硝酸薬の有効性	無効	有効	有効
随伴症状	冷汗，吐き気 呼吸困難感		
理学的所見	新たな 音 肺野ラ音 汎収縮期雑音（僧帽弁逆流） 血圧低下，除脈，頻脈		正常
心電図変化	ST 低下 0.5 mm 持続性心室頻拍 左脚ブロックの新規出現	T 波の陰転 3 mm Q 波出現	正常
生化学的所見	トロポニン T 上昇 （定性陽性， > 0.1ng/ml）	トロポニン T 上昇 （定性陽性， < 0.1 ng/ml）	トロポニン T 上昇なし （定性陰性）

尚，次の既往や条件を1つでも有する患者は，ランクを1段階上げるように考慮すべきである。

1. 陳旧性心筋梗塞
2. 脳血管，末梢血管障害
3. 冠動脈バイパス術および経皮的冠動脈形成術
4. アスピリンの服用
5. 糖尿病
6. 75 歳以上

- d. 低左心機能の患者。
  - e. 血行動態が不安定な患者。
  - f. 持続性心室頻拍を有する患者。
  - g. 6 ヶ月以内に PCI を施行した患者。
  - h. 冠動脈バイパス術の既往がある患者。
4. 急性冠症候群の安定化後は，長期予後に関するリスク評価を行い，そのリスクに応じた治療法を選択する。（レベル B）

クラス a

1. 高リスク例ではないが，薬物療法下で狭心症のコントロールが不十分である患者に早期侵襲的治療を行う。（レベル C）
2. 65 歳以上の高齢者，ST 低下，生化学的マーカー上昇の患者に早期侵襲的治療を行う。（レベル C）

クラス b

なし

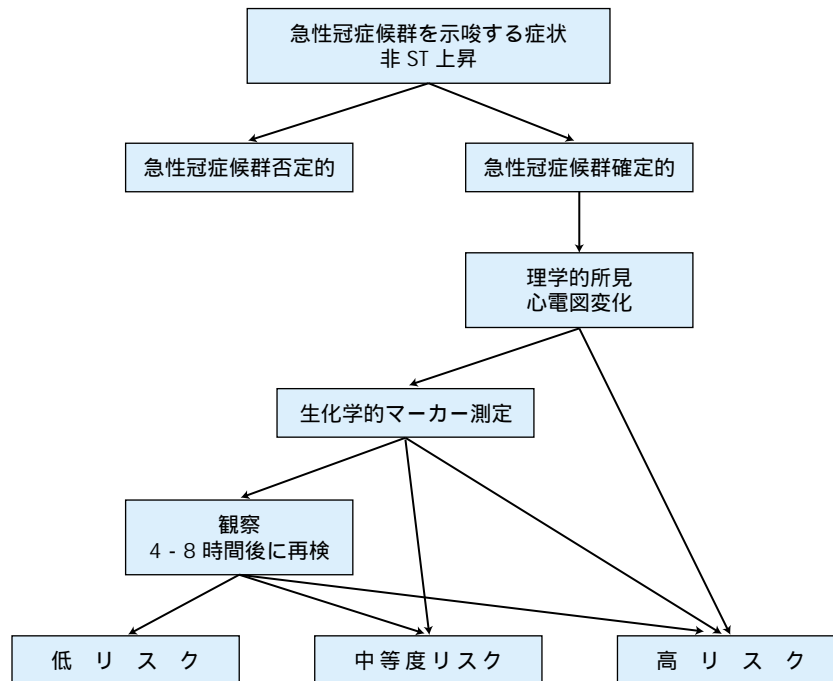
クラス

1. 冠動脈造影が禁忌の患者に早期侵襲的治療を行う。（レベル C）

病歴，身体所見，心電図検査，血液生化学検査から急

性冠症候群である疑いが高いか否かをまず判断する。来院時に心筋虚血を示唆する所見がない患者を見逃さないことが大切である。急性冠症候群，あるいはその疑いが高いと判断したら，次いで短期的な生命予後（心臓死，非致死的な心事故の発生）に関するリスク層別化を行う（図1）。初期診断における重要ポイントはここに集約される。Braunwald の分類による短期リスク評価については，この短期リスク評価と短期生命予後が相関することから妥当性が証明されている<sup>101, 117</sup>。さらに，冠動脈造影における冠動脈病変重症度とリスク評価が相関することや<sup>71, 118</sup>，PCI 施行時の合併症と短期リスク重症度が相関することが示されている。従って，リスク評価に基づいて管理すべき場所（CCU，一般病棟，外来の別），治療方針，とくに血行再建の必要性などが決定されるべきである。実際，リスク評価に基づいた治療戦略決定の臨床の有効性が証明されており<sup>97</sup>，初診時から少なくとも12 時間以内にこの判断が行われるべきである。リスクが高いと判断された場合は，CCU での管理が必須となる。高リスク例に対する治療戦略は，冠動脈造影，血行再建の施行時期によって大きく2 通りに分けられる（図2）<sup>119</sup>。すなわち禁忌患者以外は積極的に冠動脈造影を

図1 非ST上昇型急性冠症候群の診断フローチャート



実施して血行再建を行う早期侵襲的治療戦略と、保存的治療を優先し、冠動脈造影は心筋虚血発作が再燃した患者、薬物療法下の負荷試験が強陽性の患者、にのみ行うという早期保存的治療戦略である。二つの異なる治療戦略の利点、問題点は以下の通りである。

早期侵襲的治療戦略：冠動脈造影が予後リスクの決定に有用であり、また責任病変の血行再建はその後の心事故発生リスクを軽減し、入院期間を短縮させ、薬物の投薬量も少なくする、という概念に基づいた治療戦略である。しかし、いつ冠動脈造影を施行するのを早期とするかについては一定の見解がなく、入院後直ちに行うとすると、数時間 数日の薬物療法後に施行するという考えがある。

早期保存的治療戦略：臨床的リスク評価ならびに負荷試験によって血行再建により恩恵が得られる患者群を明らかにできると考え、不必要な侵襲的な検査は控えるべきである、という立場である。

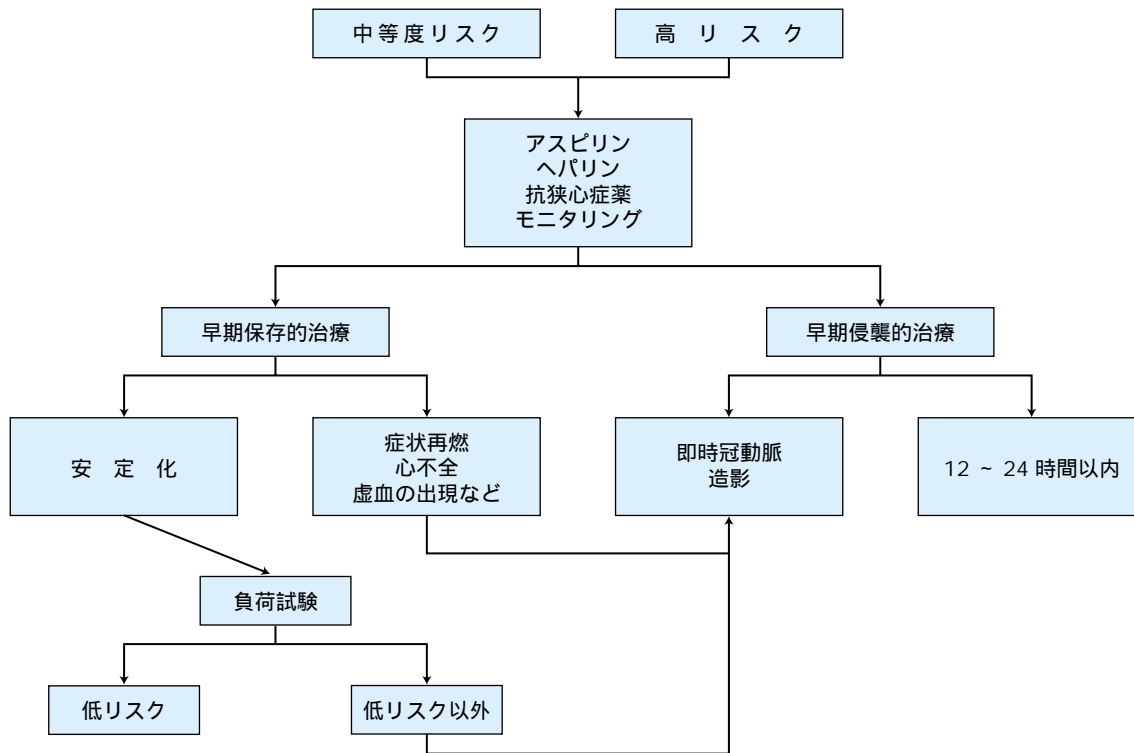
この二つの治療戦略の優劣を比較した多施設臨床比較試験の成績も、時代と共に変化してきている。パルーン PCI の時代に施行された不安定狭心症と非 Q 波心筋梗塞を対象とした TIMI B 試験では、6 週間の心事故発生率は早期侵襲的戦略群と早期保存的戦略群に有意差はなかったが、早期侵襲的治療群では入院日数、再入院率、再入院日数が有意に少なかった<sup>69)</sup>。心筋梗塞後に心筋虚

血のある患者を対象とした DANAMI 試験では、1 年～3 年後のいずれの時点でも侵襲的治療群の心事故（死亡、心筋梗塞、不安定狭心症による再入院）発生率が保存的治療群より良好であった<sup>120)</sup>。しかし同じ非 Q 波心筋梗塞を対象とした VANQWISH 試験では、院内および 1 年後の心事故発生率は侵襲的治療群で不良であった<sup>70)</sup>。侵襲的治療群の冠動脈バイパス術例の死亡率が 11.6 % と高かった点が大きく影響した。

ステントによる PCI がインターベンションの主体となった最近の比較試験には FRISC- 試験と TACTICS 試験がある。FRISC- 試験では、6 ヶ月後の心事故発生率は侵襲的治療群 9.4 %、保存的治療群 12.1 % と有意差を認め、狭心症症状、再入院も侵襲的治療群で少なかった<sup>71)</sup>。低分子ヘパリン dalteparin 併用の有無は影響しなかった。血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬 tirofiban を併用した TACTICS 試験では、早期侵襲的治療群では無作為化後平均 22 時間後に冠動脈造影を行い血行再建治療を行ったが、6 ヶ月後心事故発生率は 15.9 % で保存的治療群 19.4 % より有意に良好であった<sup>72)</sup>。また侵襲的治療で最も利益を受けたのはハイリスク群であった<sup>71, 72, 73)</sup>。

侵襲的治療戦略に利点がないとする報告はいずれもステントが登場する以前の成績であり<sup>120, 121, 122)</sup>、またこれらの試験では血行再建施行率、冠動脈造影施行率の両群間の差は小さいものであった。ステント時代に行われた

図2 短期リスク評価に基づいた治療戦略



臨床試験では侵襲的治療戦略の優位性が示されたが、CK 上昇などの初期合併症は有意でないものの侵襲的治療戦略群でやや高率であった<sup>4, 73, 123, 124</sup>。またこれらの臨床試験では低分子ヘパリン、血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬が併用されており、これらの成績を直ちに本邦の現状に適用することは適当でないと考えられる。また施設、術者の経験を無視して一般化することも難しい点である。結論を導き出すのは時期尚早と考えられるが、早期侵襲的治療の優位性を示唆する結果が増えていると認識すべきである。

いずれの治療戦略をとるにしても共通の原則がある。安静時に心筋虚血発作が再燃した患者、心不全合併例、重篤な不整脈例に対しては緊急に冠動脈造影を行い、血行再建を考慮する。

心機能は心エコー図検査、核医学検査などで入院時に評価されるべきである。

急性冠症候群の短期リスクの評価は一時点のみでは不十分で、経時的に連続して行うべきものである。

薬物に対する反応、初期数日の経過は予後推測に有用な情報を提供する。

非侵襲的な負荷試験は急性冠症候群の有無の判断、リスク評価に有用であるが、冠動脈造影検査は予後、適

切な治療選択に関する最も重要な情報を提供する。

短期リスクが低いと判断されれば、負荷試験により長期予後に関するリスク評価を行い、必要に応じて血行再建を施行する。血行再建成功例における長期的予後は、安定狭心症に対する血行再建例と遜色なく<sup>125</sup>、二次予防を目的として冠危険因子の管理、心機能に応じた治療管理を行う。

近年、急性冠症候群の治療薬として注目を集めているものに、血小板糖蛋白 GP b/ a 阻害薬と低分子ヘパリンがある。欧米では数種類の血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬がすでに認可されているが、本邦では今だ臨床使用はできない。これまで行われた大規模臨床試験の結果を総括すると、血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬は血行再建の初期成績の改善に有用であるが、狭心症の長期的な安定化効果はない<sup>126</sup>。従って、不安定狭心症が再燃する患者、生化学的マーカーが上昇した患者、ST 低下が持続する患者、PCI による血行再建を計画した患者では、通常の薬物治療に加えて血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬が投与されるべきであろう。一方、低分子ヘパリンに関しては、短期的および中期的な心事故防止効果がヘパリンより優れていることが示唆されているが、低分子ヘパリンの種類によって臨床成績が一定ではなく、投与期間など

についても結論が得られていない。また、急性冠症候群に対する使用は本邦では認められていない。

## 2 緊急入院と転院

### クラス

1. 患者の短期リスクの評価に基づいて入院の適応を決定する。(レベルB)
2. 高リスク患者は心電図監視が可能なCCU、あるいはこれに準ずる病室に収容する。(レベルC)。
3. 中等度以上のリスクを有する患者については、CCUおよびそれに準ずる病室がない施設や循環器専門医のいない施設は、CCUがあり緊急で冠動脈血行再建のできる循環器専門施設、またはそれに準ずる施設へ可及的速やかに転送する。(レベルC)

### クラス a

1. 中等度リスク患者の入院は高リスク患者に準じる。(レベルC)
2. 急性冠症候群と診断できるがリスクの判断ができない患者は入院させて経過観察する。(レベルC)

### クラス a'

1. 低リスク患者と判断されても、入院が可能であれば入院させ経過を観察する。(レベルC)
2. 急性冠症候群が疑わしい患者を入院させる。(レベルC)

### クラス

1. 急性冠症候群が疑わしくない患者を緊急入院させる。(レベルC)

入院の決定で重要な点は、急性冠症候群である疑いの強さと急性冠症候群としての短期リスクの評価である。特に、その患者が冠動脈疾患であるか否かという問題と、さらに急性冠症候群であるか否かとは分けて考える必要がある。

### 1) 急性冠症候群の疑いの強さ

冠動脈疾患である疑いが低い患者は、外来で経過観察することが妥当であるが、確定診断が得られるまで反復した診療が行われるべきである。冠動脈疾患であることは確実であるが、急性冠症候群である疑いが低い患者も、外来での観察が可能である。しかし、急性冠症候群である疑いが高ければ、心電図監視が可能な病室へ入院させることが望ましい。

### 2) 短期リスクの評価と入院

入院は心臓死、心筋梗塞発症を回避し、短期的な予後改善を得るための措置であるから、短期リスクの評価に基づいて入院の適応が決定されるべきである。これにもBraunwaldの分類が役立つ(表2)。この点において欧米と本邦で基本的な考えに大きな差はない。高リスク患者は短期予後が不良であると推測されるので、入院の上、心電図モニター、集中管理が可能な病室へ収容されるべきである。特に、収縮期血圧が低下している患者、肺野に湿性ラ音が聴取される患者、収縮期雑音が新たに出現した患者、左脚ブロックが出現した患者などは緊急入院の絶対的な適応である。中等度リスク患者に対する対応には定まったものはないが、予後を考慮すれば高リスク患者に準じて入院加療とすることが望ましい。従って、安静時胸痛を有する患者、心筋虚血を示唆する心電図変化が残存する患者も入院の適応となる。また、高リスク患者では緊急で冠動脈造影、血行再建が必要となる可能性があるため、これらの検査、治療が可能な施設に入院、転院することが望ましい。さらに、リスク評価は初診時の一点のみでなく連続的に行われるべきものである。入院時は低リスクであっても、経過中に高リスク、中等度リスクと転ずる可能性があり、注意深い経過観察が不可欠である。

低リスク患者の入院については、本邦での対応は欧米と異なっている。急性冠症候群と診断されても直ちに低リスクと判断できない場合もしばしばあり、短期観察のための外来ユニットがない場合は、入院させて経過観察することが勧められる。短期リスクが低いという意味は、冠動脈疾患ではあるが緊急性が低いということであり、長期予後が良好であるという意味ではないからである。

## 3 初期治療

従って、低リスク例は緊急冠動脈造影の対象ではないが、いずれかの時点で冠動脈疾患の重症度評価、長期予後の評価が行われるべきである。

### クラス

1. ベッド上安静とし、心電図にて不整脈を監視し、動脈血酸素飽和度が90%以上を維持するように酸素を供給する。(レベルC)
2. 胸痛が寛解しないか不安が強い場合は塩酸モルヒネを静注する。(レベルC)
3. アスピリン 162~325 mg を速やかに咀嚼服用させる。アスピリン禁忌患者ではチクロピジンを投与

する。(レベル B)

4. アスピリン投与下でヘパリンの静脈内投与を行う。(レベル C)
5. 硝酸薬, 遮断薬を投与する。遮断薬が投与できない場合はカルシウム拮抗薬(ベラパミルまたはジルチアゼム)を投与する。(レベル B)
6. 安静時の心拍数 70/分未満, 収縮期血圧 140 mmHg 未満を目標として管理する。(レベル C)
7. 心筋虚血の増悪因子を検出し, これに対する加療を行う。(レベル C)

クラス a

1. 十分な薬物療法下でも心筋虚血を繰り返すか, 循環動態が不安定な患者に, 大動脈内バルーンパンピングを使用する。(レベル B)

クラス b

なし

クラス

1. 心電図上明らかな ST 上昇を認めない, 急性後壁心筋梗塞でもない, また新たに生じた左脚ブロックもない不安定狭心症患者に経静脈的に血栓溶解薬を投与する。(レベル B)

初期治療の目標は病態の安定化である。虚血発作の安定化を計る処置を行い, 心事故発生を検出するためのモニタリングを行う。入院後の対応が短期リスクによって異なるのは当然であるが, 幾つかの基本がある。少量のアスピリンならびにチクロピジンは死亡および致死的心筋梗塞の発症を有意に低下させる<sup>127)</sup>。従って, 短期リスクには関係なく, 全ての患者にアスピリン 162~325 mg を咀嚼服用させるべきであり, アスピリン禁忌例にはチクロピジンの投与を行う。リスクが中等度以上の患者では, ベッド上安静, 心電図モニターによる不整脈の監視を行い, ヘパリンの投与を開始すべきである。なお, ヘパリン単独投与では心筋梗塞および死亡率の低下は認められず, アスピリンとヘパリンの併用投与が必須である<sup>128)</sup>。血栓溶解療法が有効とする報告は少なく, むしろ出血合併症が増加すると報告されているため一般的には禁忌である<sup>129, 130)</sup>。急性冠症候群の安定化を計るためには, 心筋酸素消費量を減らす治療も重要である。立証された治療目標値はないが, SaO<sub>2</sub> を 90% 以上に維持するように酸素を供給し, 安静時の心拍数を 70/分未満, 収縮期血圧を 140 mmHg 未満にコントロールする。血圧, 脈拍が十分にコントロールされても胸痛を生じる患者は薬物抵抗性と判断される。胸痛が寛解しないか不安が強い患者には塩酸モルヒネを静注し, 血行再建を念頭

に入れた治療戦略を考慮する。血行動態が不安定な患者, 血液生化学検査にて心筋マーカーの上昇を認めた患者なども, 血行再建を主体とした治療戦略を考慮する。虚血発作のコントロールが困難な場合には大動脈内バルーンパンピングの使用も考える。入院時に貧血などの狭心症増悪因子があればその治療も平行して行うべきである。

日本では保険適応となっていないが, 低分子ヘパリンや血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬の有用性も多数報告されている<sup>131, 132, 133, 134)</sup>。特に, 血小板膜糖蛋白 b/ a 阻害薬は, 従来の抗狭心症薬では胸痛を抑制できない患者や, 高リスク例で PCI が予定されている患者に使用されるべきとされている。低分子ヘパリンに関しては, 1 日 2 回の enoxaparin 皮下注の心事故防止効果が示されている。

## 4 薬物治療

不安定狭心症の薬物治療は, 冠動脈狭窄による心筋虚血に対する治療と冠動脈血栓に対する治療に分けられる。前者には抗狭心症薬である 遮断薬, 硝酸薬, カルシウム拮抗薬などが使用され, 後者にはアスピリンやヘパリンなどの抗血栓薬が用いられる。血栓が関与するにも関わらず血栓溶解療法は推奨されていない。

### 4-1 抗狭心症薬

#### 1) 遮断薬

クラス

1. 胸痛が持続していれば 遮断薬を静脈内投与し, 胸痛が持続していなければ経口投与する。(レベル B)

クラス

なし

クラス

1. 房室伝導に障害のある患者, 喘息の既往のある患者, 急性の左室機能不全のある患者に 遮断薬を投与する。(レベル C)

不安定狭心症患者における 遮断薬の有用性は, 主に 1 受容体を遮断することで心筋酸素消費量を減少させ, 虚血状態を緩解させることにある。急性冠症候群に対する 遮断薬の有効性については, 臨床試験に大規模臨床試験は少なく小規模臨床試験のみであるが<sup>135, 136, 137, 138, 139)</sup>, Yusuf らのメタ分析では心筋梗塞への移行が 13% 減少したと報告されている<sup>140)</sup>。胸痛が持続する患者では, 脈拍と血圧を頻回に測定し心電図を持続

的に観察しながらの遮断薬の静脈内投与が有効である。ただし、冠攣縮性狭心症に対する遮断薬の投与には注意を要する。

## 2) 硝酸薬

クラス

1. 狭心症発作時に硝酸薬を舌下または噴霧投与する。(レベル B)
2. 硝酸薬の舌下または噴霧でも症状の改善が見られない患者に、硝酸薬を 24 時間以内で静脈内投与する。(レベル B)

クラス a

なし

クラス b

1. 胸痛が持続している患者に硝酸薬を 24 時間以上静脈内投与し、その後経口投与する。(レベル C)

クラス

1. シルデナフィル(バイアグラ)使用 24 時間以内の患者に硝酸薬を投与する。(レベル C)
2. 収縮期血圧 90 mmHg 未満の患者に硝酸薬を投与する。(レベル C)

硝酸薬は狭心症発作時に舌下または噴霧(スプレー)投与する薬剤である。それでも症状の緩解が得られなければ、硝酸薬を静脈内投与すべきであり、その有効性は認められている<sup>141, 142)</sup>。しかし、24 時間以上持続投与する場合には、硝酸薬の血行動態効果に対する耐性出現が問題となる。24 時間を超えて静脈内持続投与が必要な患者では、効果を維持するためには投与量を定期的に増量する必要がある。一方、硝酸薬の経口投与については間欠投与により耐性を作らないよう努力をすべきである。

シルデナフィル(バイアグラ)は、硝酸薬の舌下あるいは経口投与との併用により、硝酸薬の血圧低下作用を著しく増強するため、シルデナフィル服用例における硝酸薬投与は禁忌である<sup>143)</sup>。硝酸薬投与にあたってはシルデナフィル服用の有無を確認しておく必要がある。

## 3) カルシウム拮抗薬

クラス

1. 冠攣縮性狭心症の患者にカルシウム拮抗薬を投与する。(レベル C)

クラス a

1. 硝酸薬と遮断薬が禁忌、または硝酸薬と遮断薬を十分量投与しているにもかかわらず心筋虚血

が持続あるいは頻回に繰り返す患者に、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ベラパミルやジルチアゼム)を投与する。(レベル B)

クラス b

1. 遮断薬投与下にジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬を投与する。(レベル B)

クラス

1. 短時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬を投与する。(レベル B)
2. 左心機能不全を有する患者、および房室伝導障害を有する患者にカルシウム拮抗薬を投与する。(レベル C)

不安定狭心症患者に遮断薬の併用なしにニフェジピンを投与した場合、48 時間以内の虚血発作の再発、心筋梗塞の発症といった心事故の相対危険率は 1.51 (95% 信頼限界 0.87-2.74) となり、ニフェジピンは状態を悪化させる可能性があることを HINT 試験は報告している<sup>144)</sup>。従って、カルシウム拮抗薬にはジヒドロピリジン系、ベンゾジアゼピン系、フェニルアラニン系の 3 つの異なった種類があるが、短時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の不安定狭心症に対する単独投与は避けなければならない。しかし、十分量の硝酸薬と遮断薬をすでに投与しているにも関わらず虚血症状が持続する患者や、硝酸薬と遮断薬を十分量投与できない患者に対しては、遮断薬の代用薬としてベンゾジアゼピン系またはフェニルアラニン系のカルシウム拮抗薬を用いてもよい<sup>145, 146)</sup>。また、冠攣縮性狭心症の中には、短時間作用型カルシウム拮抗薬が狭心症症状コントロールに著効を示すこともある。

一方、我が国で多く観察される異型狭心症の患者に対しては、虚血発作予防にカルシウム拮抗薬が有効である<sup>147)</sup>。

## 4-2 | 抗血栓薬

### 1) 抗血小板薬

クラス

1. アスピリン 162~325 mg を速やかに咀嚼服用させ、その後 50~100 mg を長期投与する。(レベル A)
2. アスピリンを投与できない患者にチクロピジン投与する。(レベル B)

クラス a

なし

クラス b

1. アスピリンを投与できない患者にシロスタゾール

を投与する。(レベルC)

クラス

1. アスピリン喘息の患者、活動性の出血性疾患を有する患者にアスピリンを投与する。(レベルC)

アスピリンはシクロオキシゲナーゼを阻害し、トロンボキサン A<sub>2</sub> の生成を遮断することで血小板凝集を抑制し、不安定狭心症に対して有効とされる薬物で、162 ~ 325 mg のアスピリン咀嚼服用で敏速かつほぼ完全にトロンボキサン A<sub>2</sub> の生成を阻害することが知られている。不安定狭心症患者 1266 例をアスピリン投与群と偽薬投与群に分けて 12 週間観察した比較試験の結果では、死亡または心筋梗塞の発症率はアスピリン群が偽薬群に比べて 51 % 減少し、かつ消化器症状の出現や出血性合併症には差はなかった<sup>148)</sup>。しかし、アスピリンには少ないながら禁忌があり、アスピリンアレルギーである喘息や活動性の出血性疾患を有する患者への投与は避けるべきである。なお、1 日 50 mg から 325 mg のアスピリンが投与されているが、最近では少量投与の有効性も示されている。

現在、本邦で使用できるアスピリン以外の抗血小板薬にアデノシンジホスフェート受容体阻害作用を有するチクロピジンとホスホジエステラーゼ阻害薬であるシロスタゾールがある。STAI 試験では、不安定狭心症が疑われる 652 例を通常の治療のコントロール群とチクロピジンを追加したチクロピジン群で比較し、心事故(心血管性死亡および致死性心筋梗塞)発症率がチクロピジン群で有意に少なかったとしている<sup>127)</sup>。従って、チクロピジンは少なくともアスピリンと同程度に二次予防に有用な抗血小板薬と考えられ、アスピリンに過敏性がある場合や、アスピリンが投与できない不安定狭心症患者には適応がある。

シロスタゾールは本邦で多く用いられている抗血小板薬であるが、欧米においても本邦においても不安定狭心症患者に対する大規模臨床試験はない。

我が国では保険認可されていない抗血小板薬に、血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬と clopidogrel がある。血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬は強力な血小板凝集阻害薬で、フィブリノーゲンの結合を阻止して血小板凝集を阻害する。不安定狭心症患者におけるアスピリン、ヘパリン投与下で血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬の有効性を検討した大規模臨床試験では、本薬が狭心症の短期的安定化と血行再建の初期成績改善に有効であることが示された<sup>131, 149, 150)</sup>。一方、clopidogrel はチクロピジンと同様の作用機序を有する抗血小板薬であり、副作用が少なく安全性が高いこ

とから欧米ではチクロピジンより汎用されている<sup>151)</sup>。しかし、わが国では虚血性心疾患に対する臨床試験も始まっていない。

## 2) 抗凝固療法

クラス

1. アスピリン投与下でヘパリンを静脈内投与する。(レベルA)

クラス a

1. アスピリン投与下で中等度用量 (INR 2.0 ~ 2.5) のワルファリンを投与する。(レベルB)

クラス

なし

不安定狭心症の安定化に対するヘパリンの効果は多くの研究が認めている。しかし、不安定狭心症と非 Q 波梗塞の 796 例を対象とし、アスピリン単独、ヘパリン単独、アスピリンとヘパリンの併用投与の 3 治療法を比較した RISC 試験では、アスピリン単独とアスピリンとヘパリンの併用投与では心筋梗塞および死亡を減少させたが、ヘパリン単独投与では心筋梗塞および死亡の低下は認められなかった<sup>128)</sup>。一方、不安定狭心症例を対象とし、アスピリン単独とアスピリンとヘパリンの併用を比較した 6 つの無作為試験のメタ分析の成績は、アスピリン単独に比べアスピリンとヘパリンの併用が心筋梗塞と死亡の危険度を 33 % 減少するものであった<sup>152)</sup>。これらの結果は、ヘパリン中止後の凝血的リバウンド現象の存在を意味し、この病態の悪化がアスピリンを併用することで回避されると考えられる。従って、不安定狭心症患者では原則としてアスピリンとヘパリンの併用療法を行うべきである。なお、ヘパリンは抗凝固効果に個人差が大きいいため、ACT、部分活性トロンボプラスチン時間をモニターすることが望ましい。

不安定狭心症患者におけるワルファリンの投与に関しては、アスピリン投与下におけるワルファリンの効果が OASIS 試験により示された<sup>153)</sup>。ワルファリンの心事故減少効果は抗凝固効果を INR 2.0 ~ 2.5 に維持した症例でのみ認められ、INR 1.5 と抗凝固効果の低い症例ではむしろ心事故発生を増加させた。ワルファリン投与は、アスピリン投与によっても虚血イベントが抑制できないときのみ留めるべきで、投与にあたっては INR をモニターする必要がある。

低分子ヘパリンは、通常の未分画ヘパリンに比して、半減期が長く皮下投与が可能である、抗凝固効果に個人差が少ない、血小板減少といった副作用のリスクが低い

といった利点がある。低分子ヘパリンの enoxaparin は心事故発生抑制効果でヘパリンに勝ることが示されている<sup>134, 154</sup>。二つの臨床試験のメタ解析は、enoxaparin がヘパリンに比し 20 % の心事故抑制効果があり、この効果は数日内で明らかとなり、43 日まで持続することを明らかにした<sup>155</sup>。一方、低分子ヘパリンの dalteparin, nadroparin を用いた比較試験では、ヘパリンにまさる短期的な心事故抑制効果が証明されなかった<sup>133</sup>。このように低分子ヘパリンを用いた臨床試験の成績は一定せず、低分子ヘパリンの種類によって半減期、効果が一律でないことを反映していると推測される。

直接的トロンピン阻害薬である hirudin の効果は GUSTO b 試験で検討されている。ヘパリン投与群と比較し、hirudin 投与群では死亡または心筋梗塞への進展リスクは有意に減少したが、30 日予後には両群間で差がなく、出血性合併症は hirudin 投与群で有意に多かった<sup>134</sup>。hirudin にはヘパリンを上回る効果は証明されていない。

### 4-3 | その他の薬物

#### 1) 心不全に対する薬物治療

クラス

1. 肺うっ血を合併するときにモルヒネを静脈内投与する。(レベルC)
2. うっ血性心不全や左室収縮障害を有した患者にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与する。(レベルB)

クラス

なし

クラス

なし

不安定狭心症を対象とした心不全薬の多施設無作為介入試験はない。急性冠症候群の患者で心不全合併例は高リスク例に含まれ、早期侵襲的治療を考慮する必要がある。虚血に起因する心不全であれば、抗狭心症薬や血行再建により虚血を改善することが重要であり、心不全の治療はこれに平行して行う。なお、心不全の治療に関してはすでに報告されている心不全ガイドラインに準拠する。

#### 2) 不整脈に関する治療

クラス

1. 高頻度心室応答により左室機能低下を伴う心房細動患者にジギタリスを急速投与する。(レベルC)

2. 高頻度心室応答により左室機能低下を伴う心房細動患者に 遮断薬を静脈内投与する。(レベルC)
3. 狭心症、肺うっ血または低血圧を伴わない持続性単源性心室頻拍患者にリドカイン、プロカインアミドまたはアミオダロンを投与する。(レベルC)
4. 以下の患者にアトロピンを投与する。(レベルC)
  - 1) 心筋虚血発作時に低心拍出と末梢循環不全を伴うか頻回の心室性期外収縮を伴う洞性除脈患者。
  - 2) 低血圧、虚血性不快感または心室性不整脈による症状を伴う 2 度型または 3 度房室ブロックの患者。
  - 3) ニトログリセリン投与後に持続する除脈と低血圧を示す患者。
  - 4) モルヒネ投与による悪心と嘔吐を伴う患者。

クラス a

1. 高頻度心室応答を伴う心房細動患者において、遮断薬が禁忌または無効の場合にジルチアゼムあるいはベラパミルを投与する。(レベルC)
2. 心室頻拍または心室細動出現後に抗不整脈薬を投与するが、6-24 時間後には中止してそれ以後の抗不整脈投与の必要性を評価する。(レベルC)

クラス b

1. 難治性の多源性心室頻拍に対し心筋虚血軽減のために 遮断薬あるいはアミオダロンを投与する。(レベルC)
2. 洞性除脈時にモルヒネと併用してアトロピンを投与する。(レベルC)

クラス

1. 孤立性心室期外収縮、2 連発、頻拍性固有室調律に対して抗不整脈薬を投与する。(レベルC)
2. 循環不全や頻発する心室性期外収縮を有さない心拍数 49/分以下の洞性除脈に対してアトロピンを投与する。(レベルC)
3. 2 度型および 3 度房室ブロックに対してアトロピンを投与する。(レベルC)

急性冠症候群では、虚血発作時に様々な不整脈が出現する。心筋虚血の程度、部位により出現する不整脈の種類も異なる。持続する心室頻拍が出現する例は高リスク例に含まれる。重篤な不整脈出現時には早期に冠動脈造影を施行し、責任冠動脈の血行再建を考慮すべきである。不安定狭心症を対象とした抗不整脈薬の多施設無作為臨床介入試験はなく、急性心筋梗塞の管理に順ずるべきと考えられる。

### 3) ニコランジル

クラス

なし

クラス a'

1. 硝酸薬の代替薬としてニコランジルを静脈内投与する。(レベル B)

クラス b

なし

クラス

なし

本邦では、不安定狭心症患者に対して、硝酸薬の静脈内投与と同様にニコランジルを点滴静注することがあり、大規模臨床試験の成績はないが、少数例の臨床試験で硝酸薬と同等の効果を示すとの報告がある<sup>156)</sup>。

### 4) HMG-CoA 還元酵素阻害薬

クラス

なし

クラス a

急性冠症候群発症早期から HMG-CoA 還元酵素阻害薬を投与する。(レベル A)

クラス b

なし

クラス

なし

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は、欧米の大規模臨床試験で虚血性心疾患の一次予防<sup>157)</sup>、二次予防に有効<sup>158)</sup>であることが報告されている。また、本邦においてもシンバスタチンを用いた J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial) で、心血管疾患の一次予防、二次予防に対する有用性が示された<sup>159)</sup>。

スタチンは総コレステロールと低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) を強力に低下させる作用を持つばかりでなく、血管内皮機能の改善、血小板凝集能と血栓付着の抑制、血管の炎症反応の低下などの効果も報告されている<sup>160)</sup>。

急性冠症候群に対する早期からのスタチン投与の有用性を示唆する成績が報告され注目されている。MIRACL 試験では、急性冠症候群発症後 24～96 時間以内にアトロバスタチン (80 mg/日) の投与を開始することにより、死亡および非致命的虚血イベントの発生が減少することを示した<sup>161)</sup>。ただし、アトロバスタチンの投与量は本邦

での標準的投与量の 8 倍という高用量であるなどの問題もある。

## 5 薬物治療抵抗性狭心症

不安定狭心症は多彩な病態を包括する疾患概念であるため、薬物で容易に安定化する軽症例から強力な治療に抵抗する重症例まで種々の病態が含まれており、個々の病態を十分に認識し、薬物治療の限界を見極めることは非常に重要なことである。

Braunwald<sup>2, 101)</sup> は、不安定狭心症を重症度、臨床状況、治療強度別にそれぞれ 3 段階で評価した。その中で治療強度別の狭心症症状出現状況を、1) 未治療あるいは少量の抗狭心症薬投与下で出現した不安定狭心症、2) 慢性安静狭心症に使用される遮断薬、長時間作用型硝酸薬、カルシウム拮抗薬という一般的な経口抗狭心症薬投与下で出現した不安定狭心症、3) 最大限の抗狭心症治療、すなわちニトログリセリンの静脈内投与を含めたすべての種類の抗狭心症薬の最大限の投与下でも出現する狭心症の 3 群に分けている。従って、Braunwald の定義に基づけば薬物抵抗性不安定狭心症とは、遮断薬、硝酸薬、カルシウム拮抗薬の 3 種類の薬剤を最大限度容量まで併用し、さらに硝酸薬の静脈内投与を行っても狭心症症状が出現するものといえよう。

Morrison ら<sup>162)</sup> は、薬物抵抗性不安定狭心症をアスピリンの経口投与やヘパリンの静脈内投与を行い、遮断薬、カルシウム拮抗薬、硝酸薬などの投与で、安静時の心拍数が 70/分未満、収縮期血圧が 140 mmHg 未満にコントロールされた状況下でも安静時に可逆的心筋虚血が起こる症例と定義した。本邦においても野々木らは、薬物治療の終点をアスピリン、ヘパリン、経口抗狭心症薬 3 種類に加え、安静時に 15 分以上の発作がある場合としている<sup>163)</sup>。これらの報告から、薬物抵抗性不安定狭心症はアスピリンの経口投与、ヘパリンの静脈内投与、遮断薬、硝酸薬、カルシウム拮抗薬を限界用量まで投与しているにも関わらず狭心症発作がコントロールできないものと定義できる。薬物抵抗性不安定狭心症は、大動脈内バルーンパンピングを施行し、可及的速やかに冠動脈造影を行い、PCI や冠動脈バイパス術などの血行再建治療を選択しなければならない。

## 6 補助循環

### 6-1 経皮的治療

#### 1) 大動脈内バルーンパンピング (IABP)

クラス

なし

クラス a

1. 遮断薬，カルシウム拮抗薬，硝酸薬ならびに抗血小板薬，抗凝固薬による徹底した薬物療法にもかかわらず重症な心筋虚血が持続または再発する場合に大動脈内バルーンパンピングを用いる。(レベル B)
2. 重症な心筋虚血の診断のために冠動脈造影を施行する前後での不安定な血行動態に対して大動脈内バルーンパンピングを用いる。(レベル C)

クラス b

なし

クラス

なし

急性冠症候群の治療における大動脈内バルーンパンピングの役割については，最近の米国のガイドラインにて言及されていない．重症冠動脈狭窄を有する不安定狭心症の再発性心筋虚血に対する大動脈内バルーンパンピングの効果については，少数例を対象とした比較試験に限られるが一定の効果が示されている．また低心機能を含めた高リスク例の冠動脈バイパス術においても 2 時間前からの大動脈内バルーンパンピングが有効で，人工心肺使用時間・挿管時間・ICU 滞在時間・入院期間が短く，心機能改善率が高く，術後の低心拍出症候群の発生が低率であったと報告されている<sup>164)</sup>．大動脈内バルーンパンピングの心筋虚血に対する効果は大動脈拡張期圧上昇と左室拡張末期圧の低下が関与した冠動脈血流量の増加によるとされるが，重症多枝障害では冠動脈血流量の増加はなく，収縮期後負荷減少による心筋酸素消費量の減少が虚血改善の主要なメカニズムと考えられている．従って，大動脈内バルーンパンピングにより虚血と血行動態をコントロールした上で安全に冠動脈造影を行い，冠動脈バイパス術や PCI による根本的治療を行うことは有効な治療戦略と考えられる．なお，従来から大動脈内バルーンパンピング挿入に伴う下肢血管系の合併症が報告されており，最近バルンカテーテルは 8F と細くなっ

たが，高齢者や長期間留置例では注意を要する．外科手術例での検討では，女性，末梢血管疾患，糖尿病，心係数  $< 2.2 \text{ L/min/m}^2$ ，体表面積  $< 1.8 \text{ m}^2$  のいずれかを有する例は大動脈内バルーンパンピングに伴う合併症発生率が高いため注意を要すると報告されている<sup>165)</sup>．

#### 2) 経皮的心肺補助 (PCPS)

血圧低下・ショックに進行する左主幹部障害への緊急 PCI に経皮的な心肺補助が使用されることがあるが有用性は証明されていない．

### 6-2 外科的治療

外科手術を要する補助循環には左心または両心補助装置があるが，急性冠症候群に対し有用性を示す証拠はない．

## 7 血行再建治療

### 7-1 血栓溶解療法

クラス

なし

クラス

なし

クラス

1. 血行再建を目的として血栓溶解薬を投与する。(レベル A)

ST 上昇を伴わない急性冠症候群に対して血栓溶解薬が有効とする報告もある<sup>166)</sup> が，多施設共同研究の結果からはその有用性は否定的である．t-PA による血栓溶解療法は UNASEM<sup>167)</sup>，TIMI B 試験<sup>168)</sup> のいずれにおいても予後の改善には結びつかず，出血性合併症や心筋梗塞発症が多いという結果であった．ST 上昇型の急性心筋梗塞を除けば，急性冠症候群に対する初期治療として血栓溶解療法を単独で施行する治療戦略は推奨されない．血行再建を目指す場合には PCI あるいは冠動脈バイパス術を考慮することが妥当である．なお，PCI に血栓溶解薬を併用することについては 7-4 を参照されたい．

### 7-2 冠動脈インターベンション治療 (PCI)

#### 1) 緊急および早期冠動脈インターベンション

クラス

1. 十分な薬物治療にもかかわらず，心筋虚血が原因

と考えられる胸痛発作が持続あるいは頻発し、かつ心筋虚血の存在が非侵襲的検査によって証明されている患者に PCI を行う。(レベル A)

- 十分な薬物治療にもかかわらず、心筋虚血が原因と考えられる不安定な血行動態または心不全が持続し、かつ心筋虚血の存在が非侵襲的検査によって証明されている患者に PCI を行う。(レベル A)

#### クラス a

- 十分な薬物治療にもかかわらず、心筋虚血が原因と考えられる胸痛発作が持続あるいは頻発するが、心筋虚血の存在が非侵襲的検査によって証明されていない患者に PCI を行う。(レベル C)
- 十分な薬物治療にもかかわらず、心筋虚血が原因と考えられる不安定な血行動態または心不全が持続しているが、心筋虚血の存在が非侵襲的検査によって証明されていない患者に PCI を行う。(レベル C)
- 薬物治療により安定化が可能と考えられる胸痛発作あるいは不安定な血行動態を認める患者に PCI を行う。(レベル A)
- 薬物治療により胸痛発作あるいは不安定な血行動態がコントロールされているが、発症からの時間経過が短く粥腫は未だ不安定と考えられる時期の患者に PCI を行う。(レベル A)

#### クラス b

- 出血性素因や出血性合併症のため、ステント留置後の抗血小板薬使用に制限のある患者に PCI を行う。(レベル C)
- 左主幹部狭窄や左室機能低下を伴う 3 枝病変で冠動脈バイパス術の適応例であるが、胸痛や血行動態が薬物治療によって安定化が困難と考えられる患者に PCI を行う。(レベル C)

#### クラス

- 左主幹部狭窄や左室機能低下を伴う 3 枝病変の冠動脈バイパス術の適応例で、かつ胸痛や血行動態が薬物治療によって安定化が可能と思われる患者に PCI を行う。(レベル C)

緊急および早期 PCI の定義には一定の見解がないが、ここでは急性冠症候群により入院した早期、即ち数日以内に施行する PCI と定義する。従って、薬物治療により既に胸痛発作や血行動態などが安定化した患者に対して行う PCI も含める。

急性冠症候群に対する PCI は、心筋虚血を改善、心収縮力を温存、心筋梗塞への移行を防止するための根本

的な治療戦略である。急性冠症候群において致死的不整脈に対する最良の防止策としても、血行再建は有意義である。十分な薬物療法下で安静時狭心症の再燃した患者、低レベル負荷で狭心症を生ずる患者、心不全の徴候がある狭心症患者、非侵襲的検査で高リスクと判断された患者、低左心機能例、血行動態不安定例、持続する心室頻拍を有する患者、6 ヶ月以内の PCI 施行例、冠動脈バイパス術の既往のある患者では緊急冠動脈造影を考慮すべきである。緊急冠動脈造影により冠動脈病変の解剖学的検討を行い、予想される余命、左室機能、他臓器の合併症、灌流域の心筋生存能など、個々の患者の臨床背景を個別に評価した上で、PCI の適応を決定する。PCI の施行にあたっては書面によるインフォームド・コンセントが必要である。また、PCI 施行施設は厚生大臣の定める施設基準を満たし、熟練した術者が経験豊富なスタッフの援助を得て適切な環境下で PCI を実施すべきである。急性冠症候群における PCI は、責任冠動脈病変に限ることを原則とする。責任冠動脈病変は、冠動脈造影所見、心電図所見などから総合的に判断する。緊急 PCI の施行時期に関しては一定の見解がない。最近行なわれた大規模臨床試験である FRISC 試験では、早期侵襲的治療群における PCI は入院から平均 4 日で、TACTICS 試験では 4-48 時間(平均 25 時間)で施行されている<sup>71, 72)</sup>。

粥腫破綻と血栓形成を共通の基盤として発症すると考えられている<sup>167)</sup>急性冠症候群において、ST 上昇型急性冠症候群では冠動脈の開存と障害された心筋量が予後規定因子であるが、非 ST 上昇型急性冠症候群では粥腫の破綻の程度と血栓量が予後を左右する。Ambrose タイプの偏心性複雑病変を有する症例では、たとえ狭心症が薬物でコントロールされていても、短期予後は不良であることが示されている<sup>168)</sup>。機械的に冠動脈狭窄を解除する治療手技である PCI の問題点は、急性冠症候群では複雑病変の頻度が高く、血栓が関与した病態であることに集約される。PCI による血管損傷は血小板凝集の亢進、凝固系の活性化を生じ、血栓生成を促進させる可能性があり、急性冠閉塞を合併する危険性が高く、緊急バイパス術、心筋梗塞、死亡といった主要心合併症が高率となると考えられるからである。初期の NHLBI の報告では、不安定狭心症に対する PCI の成功率は 63 % で、心筋梗塞 9.6 %、緊急バイパス術 29 % と合併症発生率はきわめて高率であった<sup>169)</sup>。1990 年代初頭までは、急性冠症候群に対する緊急 PCI の成績は待機的 PCI に比較し不良であった<sup>170, 171)</sup>が、冠動脈内ステント留置術により破綻した粥腫を機械的に安定化させることが可能となり、

緊急 PCI の成績は著しく向上した。1996 年の TIMI B 試験では病変成功率は 97 % で、心筋梗塞 4.3 %、緊急バイパス術 1.4 % であった<sup>121</sup>。現在では、安定労作性狭心症に対する待機的 PCI とほぼ同等の治療成績で施行可能と考えられている<sup>122, 125, 172, 173</sup>。しかし、FRISC 試験などでは早期侵襲的治療群における入院早期の梗塞発症率が保存的治療群に比し高い。一方、全例に血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬を投与した TACTICS 試験では、梗塞発症率が早期侵襲的治療群において逆に低率であったことから、緊急 PCI には血栓による末梢塞栓のリスクが伴うものと推測される<sup>72</sup>。しかし、FRISC 試験の累積心事故発生率は保存的治療群で高率であり、入院早期の心事故発生の増加が緊急 PCI の妥当性を否定するものではない。

合併症なく冠動脈内ステント留置に成功すれば、アスピリンと塩酸チクロピジンを用いた上で早期退院が可能である<sup>174</sup>。FRISC 試験や TACTICS 試験では早期侵襲的治療によって自覚症状の改善と入院期間の短縮が得られ、6 ヶ月までの心事故発生も低下した。ただし、近年の欧米における緊急 PCI の成績には、血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬が寄与している点を考慮する必要がある<sup>131, 132, 175, 176</sup>。

## 2) 待機的冠動脈インターベンション

病態が安定してからの待機的冠動脈インターベンションについては、既に発表されている「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」に準ずる。

クラス

1. 生存心筋領域が大きく、非侵襲的検査で高リスクと考えられる 1 枝または 2 枝病変の患者に PCI を行う。(レベル B)
2. 病変形態が PCI の適応で、左室機能が正常であり、糖尿病のない多枝病変の患者に PCI を行う。(レベル B)

クラス a

1. 再手術に適さない静脈グラフト病変の患者に PCI を行う。(レベル C)
2. 生存心筋領域が中等度で、非侵襲的検査で高リスクと考えられる 1 枝または 2 枝病変の患者に PCI を行う。(レベル B)
3. 左前下行枝病変のある 1 枝病変患者に PCI を行う。(レベル B)

クラス b

1. 左前下行枝近位部病変、治療された糖尿病または左室機能異常があり、かつ病変形態が PCI の適応である 2 枝または 3 枝病変の患者に PCI を行う。(レベル B)

クラス

1. 有意な冠動脈病変がない患者に PCI を行う。(レベル C)
2. 冠動脈バイパス術の危険性の方が少ないと考えられる患者に PCI を行う。(レベル C)

非 ST 上昇型急性冠症候群に対する待機的 PCI の適応を考える時、安定狭心症に対する治療成績との比較検討が必要である。不安定狭心症と安定狭心症に対するバルーン PCI の成績を比較した研究は多い<sup>177, 178, 179, 180, 181, 182, 183</sup>。PCI が導入された当初の成績では、初期成功率に差はなかったが、主要心合併症発生率は不安定狭心症において高率であった<sup>183</sup>。不安定狭心症を薬物治療で安定させた後に PCI を施行した成績では、成功率、死亡率さらに 6 ヶ月間の心事故の発生率、すべてにおいて安定狭心症に対する成績と同等であった<sup>178</sup>。したがって急性冠症候群に対するバルーンによる PCI は薬物によって病態を安定させた後に待機的に行なうことが推奨されてきた。本邦においても無作為比較試験の結果はないが、まず薬物による安定化を計ることを勧めた意見がかつては主流であった<sup>184</sup>。

しかし、器具の改良、技術の向上に加え、ステントの使用が普及して急性冠閉塞の頻度が著しく減少し、PCI がより安全に施行されるようになり適応は変化してきている<sup>69, 173</sup>。侵襲的治療を早期に施行しても保存的に治療を行った場合と比較して心事故の発生率に差がなく、かつ入院期間が短く医療効率上の利益があることが示された<sup>69</sup>。またステントを用いることの安全性、有効性も示されている<sup>173</sup>。これらによって発症早期に侵襲的な検査と治療をおこなうことの利点が大きくなってきている。

このように非 ST 上昇型急性冠症候群における PCI は急性期の緊急処置としても有用とされるようになり、病態が安定してからの待機的 PCI は一層安全に施行できるようになった。現時点での非 ST 上昇型急性冠症候群における待機的 PCI の適応は、安定狭心症に対する適応と異なるものではない。したがって「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 -」に準じて適応を考慮してよいものである<sup>185</sup>。

## 7-3 冠動脈バイパス術（CABG）

### 1) 緊急手術

急性冠症候群の緊急冠動脈バイパス術は、待機的手術と比較して手術死亡率が高いとされ<sup>186, 187, 188, 189, 190, 191</sup>、初期治療として PCI や薬物治療が選択されることが多いが、緊急/準緊急手術治療によって得られる利益・不利益を十分に検討し、治療方針を決定する必要がある。クラス

1. 左主幹部に高度狭窄を有する患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル C)
2. 左主幹部相当の病変（左前下行枝と左回旋枝入口部の高度狭窄）を有する患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル C)
3. 非手術治療が無効で、持続する胸痛あるいは心筋虚血を有する患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル B)
4. PCI 不成功例で心筋虚血が持続し、広範囲の心筋梗塞の危険がある患者、あるいは血行動態が不安定な患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル B)

クラス a

1. 左前下行枝入口部に高度狭窄を有する患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル C)
2. 急性心筋梗塞の血栓溶解療法後に心筋虚血が持続する PCI の不可能な患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル B)
3. 重篤な心不全を有するが冠動脈バイパス術が可能な患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル B)

クラス b

1. 左前下行枝入口部に高度狭窄を有しない 1 枝または 2 枝病変の患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル C)
2. PCI 不成功例で心筋虚血範囲が小さい患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル C)

クラス

1. 薬物治療の危険性の方が少ないと考えられる患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル C)

急性冠症候群に対する緊急手術の手術リスクを高くする要因としては、進行する広範な心筋虚血や左室心機能低下による心不全のみならず、腎機能障害、高齢者、脳合併症など多岐の要因が挙げられる<sup>186, 188, 192</sup>。

繰り返す心筋梗塞の既往や重症の心筋虚血によって左室機能が低下している症例は、薬物治療や PCI よりも

手術治療の適応となることが多い。しかしながら、心筋梗塞のために左室機能が著しく低下し、周術期に強心剤や補助循環装置の使用を必要とする症例での緊急冠動脈バイパス術、特に急性冠症候群の発症 24 時間以内の手術成績は不良で、長期予後も期待できない場合が多いとされる<sup>186, 192, 193, 194</sup>。

血液透析患者では、冠動脈石灰化が高度で PCI が困難なため手術治療を選択することが多いが、肺炎・感染症・脳梗塞・腸管壊死など術後の心外合併症により手術危険率は高く、適応決定には慎重を要する。また高齢者でも大動脈や冠動脈の石灰化が高度なため緊急手術を選択することが多いが、手術危険率が高い点を考慮して慎重に適応を決定する必要がある<sup>186</sup>。

人工心肺を使用せずに心拍動下に冠動脈バイパス術を行う方法（off pump CABG）が、安全性および確実性を増し次第に普及しつつある。低侵襲で術後合併症の発生が少なく手術死亡率を低く抑えられると判断できれば、これらの患者における手術適応を拡大してもよい<sup>195</sup>。

内胸動脈グラフトは長期開存が期待できるため、内胸動脈をグラフトとして使用できる場合には、1 枝または 2 枝病変であっても手術治療の適応を積極的に考慮する<sup>196, 197</sup>。なお、緊急手術でも血行動態が安定していれば、内胸動脈の剥離によって手術危険率は増加しない<sup>198</sup>。

### 2) 待機的手術

クラス

1. 左主幹部病変または左主幹部相当病変（左前下行枝と左回旋枝近位部の高度狭窄）を有する患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル A)
2. 低左心機能の 3 枝病変患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル A)
3. 左前下行枝近位部高度狭窄病変を含む多枝病変患者で、低左心機能または薬物治療中の糖尿病を有する患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル A)

クラス a

1. 左前下行枝近位部病変を有する 1 または 2 枝病変の患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル B)

クラス b

1. 左前下行枝近位部病変のない 1 または 2 枝病変の患者に冠動脈バイパス術を行う。(レベル B)

クラス

なし

最大限の薬物治療に抵抗性で PCI 不適応の心筋虚血

は準緊急冠動脈バイパス術の適応となり、症状の安定した症例も病変に応じて待機的冠動脈バイパス術の適応となる<sup>199, 200, 201, 202</sup>。待機的冠動脈バイパス術の適応は、基本的に安定狭心症に準じ、薬物治療に比して良好な遠隔期生存が得られる症例群である。従来報告されてきた無作為比較試験が根拠となっているが、各治療法の急速な進歩を反映してはならず、本邦においても新たな試験の実施が望まれるところである。

最近の off-pump CABG の普及は、体外循環に起因する合併症を防止することができ、高リスク患者の早期成績を改善することが期待される。一方、心拍動下に吻合されたグラフトの遠隔期開存率は今だ不明であり、今後の検討が必要である。また、今日では一般的となった多枝動脈グラフトを使用した冠動脈バイパス術は、遠隔期グラフト開存率の向上による遠隔成績の改善が期待される。

## 7-4 血行再建治療に併用する薬物治療

PCI を施行する際に使用される薬剤には、抗凝固薬、抗血小板薬、冠拡張薬、血栓溶解薬、などが挙げられる。急性冠症候群に対する PCI が安定狭心症の PCI と異なる点は手技に伴うリスク管理の程度の違いによるものであり、薬物治療の基本的概念は PCI に共通している。

### 1) 抗凝固薬

クラス

1. PCI 術中には ACT250 秒以上を目標にヘパリンを投与する。(レベル C)

クラス a

なし

クラス b

1. スtent留置患者にアスピリンに併用してワルファリンを投与する。(レベル C)

クラス

なし

十分な抗凝固薬の使用は緊急性の有無によらず PCI 施行時の合併症防止のために必須であり、ヘパリンはその基幹的な薬剤である。急性冠症候群に対してはより慎重な抗凝固療法が求められ、特にステントを用いなかった場合や、血栓量の多い場合、血行動態の不安定な場合などでは ACT や部分活性トロンボプラスチン時間をモニターしつつ通常よりも長時間のヘパリン管理が推奨される。ステント留置患者の血栓性閉塞予防には、歴史的にはワルファリンが必須とされてきたが、抗血小板薬の方が有効であることが証明されて以来、必須薬の位置付

けから外された<sup>174</sup>。急性冠症候群のような凝固能の亢進を伴う病態における抗凝固薬併用の有用性は理論的には否定できないが、積極的な使用の有用性を示唆する証拠はない。

近年欧米では、通常のヘパリン（未分画）よりも作用のパラッキが少なく、抗凝固作用が確実かつ強力とされる低分子ヘパリンや直接的トロンピン阻害薬の急性冠症候群における有用性が示されており、出血傾向のモニターが不要であることや、出血性合併症を軽減させることなどの利点を挙げてヘパリン（未分画）の代替薬としての検討がなされている<sup>134, 203, 204, 205</sup>。急性冠症候群患者に対する PCI における低分子ヘパリンの有用性をエンドポイントとして検討した研究は現時点ではみられない。一方、直接的トロンピン阻害薬については bivalirudin を用いた多施設無作為試験が行われ、代替薬として有用であることが示された<sup>204</sup>。いずれにしても低分子ヘパリンの PCI 時の投与はわが国の保険診療では認められておらず、直接的トロンピン阻害薬については導入の見込みもない。

### 2) 抗血小板薬

クラス

1. 全患者（禁忌例を除く）にアスピリン（75 mg ~ 325 mg）を基礎薬として投与する。(レベル C)
2. スtent留置患者にアスピリンに併用してチクロピジン（200 mg 前後）を投与する。(レベル B)

クラス a

なし

クラス b

1. スtent留置患者にアスピリンに併用してシロスタゾール（通常 200 mg 前後）を投与する(レベル C)

クラス

なし

PCI における抗血小板薬の重要性については、急性冠症候群ではなく安定狭心症に対する待機的 PCI において明らかにされている。特にステント留置後にチクロピジンをアスピリンと併用投与することにより血栓性閉塞が強力に阻止されることが証明されている<sup>174</sup>。しかしながら、チクロピジンには無顆粒球症、血栓性血小板減少性紫斑病や重篤な肝障害などの副作用が稀ながら認められることから、投与開始後 2 ヶ月間は 2 週毎の血液検査が義務化されている。わが国を中心にその有用性を示唆する報告がなされている<sup>206, 207</sup>。シロスタゾールは、効果

発現が早くかつ重篤な副作用は少ないが、本薬剤を用いた多施設無作為介入研究はなされておらず有用性が確立されているとはいえない。

clopidogrel は第二世代チクロピジンと呼ばれ、その作用はチクロピジンに類似した ADP 凝集抑制作用を主としている。本薬は少なくともチクロピジンと同等の抗血小板作用を発現する。本薬剤は即効性でかつ副作用が少ない<sup>151, 208</sup>) ことからチクロピジンの代替薬としてすでに世界中で汎用されている<sup>209</sup>)。わが国では脳血管障害を対象とした治験が終了して認可待ちの状況にあるが、虚血性心疾患に対しては臨床試験が行われていない。副作用が少ない点からも早期の認可、導入が望まれる。

急性冠症候群においては血小板機能が平時よりも亢進していることが知られている。PCI によって血栓形成性に富む粥腫内容物が血流内へ流出することなどの不利な状況を考慮すれば、強力な抗血小板療法が必要な状況と言える。その意味において、血小板凝集の最終経路を阻害する薬理作用から究極の抗血小板薬と位置付けられる血小板膜糖蛋白 GP b/ a 阻害薬は理にかなった薬剤である。事実、急性冠症候群における PCI に際して発生しやすいとされる心事故 (死亡, 非 Q 波梗塞, 再血行再建) の発生を有意に抑制することが報告され、一躍切り札的な存在感を与えるものとなった<sup>131, 132, 175, 210, 211, 212</sup>)。なお、本薬剤の使用により出血性合併症が増加する可能性があり、ヘパリン投与量を減ずるなどの注意が必須である。我が国では abciximab の治験は終了したが、未だ認可されていない。それ以外の tirofiban, eptifibatide などの短時間型血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬についてはわが国で使用経験がない。

### 3) 冠拡張薬

クラス

1. PCI 施行中にはニトログリセリンあるいは硝酸イソソルビドを適宜冠動脈内に注入する。(レベル C)

クラス a'

1. PCI 施行中に冠血流の低下 (slow flow あるいは no reflow) をきたした場合にはニコランジルあるいはベラパミルを冠動脈内に注入する。(レベル C)

クラス b

なし

クラス

なし

PCI 施行中に硝酸薬を適宜冠動脈内注入することにより、高度の虚血や持続的な血流低下に伴う冠動脈収縮を

回復させ、また PCI 手技による機械的刺激に伴う冠動脈攣縮を寛解させる。またニトロ化合物の注入により冠動脈径を適切に評価でき、PCI の最終バルーン (ステント) 径を決定するのに役立つ。

ニコランジルはニトロ化合物に匹敵する冠拡張作用を示し、かつ虚血心筋の保護作用を有することから、PCI 施行中に冠血流の低下を認めた場合に冠動脈内注入されている<sup>156</sup>) が、心室性不整脈を誘発する可能性に留意すべきである。なお、ニコランジルおよびベラパミルの冠動脈内注入の有用性に関するエビデンスは十分ではない。

### 4) 血栓溶解薬

クラス

なし

クラス a

なし

クラス b

1. 冠動脈内に明らかな血栓を認める患者に対し PCI 施行時に t-PA を投与する。(レベル C)

クラス

1. PCI 施行時にアスピリン、ヘパリンに加え、血栓溶解薬を投与する。(レベル A)

急性冠症候群に対する治療薬としての血栓溶解薬の意義については 7-1 を参照されたい。PCI 施行時に血栓溶解薬を併用する戦略については、その妥当性を支持するようなエビデンスはなく、ウロキナーゼ (TAUSA 試験) や t-PA (TIMI B 試験) の併用はむしろ予後に悪影響を及ぼすことが示されている<sup>69, 213</sup>)。冠動脈内に明瞭な血栓像を認めた患者を対象として t-PA の併用治療が有用とする報告があるが、小規模研究でエビデンスレベルは低い<sup>214</sup>)。なお、このような症例に対しては諸外国では血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬の使用が推奨されている。

急性冠症候群に対する PCI 施行時に併用する薬剤は、基本的に未分画ヘパリンとアスピリンであり、ステント留置例に対してはチクロピジンを使用することで対処する。これは安定狭心症に対する処置と同一である。一方、米国における事情は大きく異なっており、急性冠症候群に対する PCI 時に推奨される薬剤治療戦略は、まず血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬 (tirofiban, eptifibatide などの作用の持続時間が短いタイプ) とヘパリン (未分画あるいは低分子) を使い、ステント留置後にはアスピリンに加え clopidogrel を投与する、という内容である。この違いが我が国の患者における長期予後にどの程度影響するかは不明である。

## 8 特殊な病態への対応

### 8-1 高齢者

高齢者のみを対象とした急性冠症候群に対する無作為比較試験はないが、急性冠症候群の治療内容を検討した TIMI B 試験の解析では<sup>88)</sup>、ST 低下、ヘパリンあるいはアスピリンの使用にも関わらず生じる狭心症の既往、65 歳以上の高齢者、あるいは家族歴（55 歳以下で発症）を有する安静時狭心発作が心事故の予知因子であり、これらの因子がない場合には心事故発生が 8 % であったが、すべての因子を有する場合の心事故発生率は 63 % であった。このため高齢者（65 歳以上）であるということにより急性冠症候群においては中等度リスク群に分類される。薬物治療の適応は高齢者においても若年者と同様であるが、副作用が生じやすいため使用用量に注意を要する。高齢者に対する抗凝固療法については、脳出血を避けるため低用量のヘパリン使用を 1999 年 ACC/AHA ガイドラインは勧告している（体重 70 kg 以下の患者には、最大 4,000 U のボラス投与と 1,000 U/時の注入）。とくに収縮期血圧が 180 mmHg 以上、女性、低体重者ではヘパリン使用中の出血の危険性に注意する必要がある<sup>215)</sup>。高齢者は、重症であるにもかかわらず侵襲的治療適用率が低く、その理由として非典型的な症状、高率に合併する他臓器合併症<sup>216)</sup>、輸血や血管修復などを含めたカテーテル合併症の頻度が高いことなどが挙げられる。また、高齢者では治療の遅れが高率であり、そのため予後が不良である。PCI の初期成功率に関しては、若年者と同等とする報告が多いが<sup>217, 218, 219, 220)</sup>、80 歳以上で成功率が低いと指摘する報告<sup>221)</sup>、ステント挿入の成功率が高齢者で低いとする報告<sup>217)</sup>もある。しかし、不安定狭心症に対する PCI 成功例では 80 歳以上であっても長期予後は良好であると報告されている。

### 8-2 腎機能障害

虚血性心疾患では動脈硬化性腎障害あるいは糖尿病性腎症を合併していることがあり、PCI あるいは冠動脈バイパス術の危険率を高くする要因の一つとなっている。また、血行動態の悪化がさらに腎機能を悪化させることも多い。緊急で侵襲的治療が施行されることが多く、腎機能評価の余裕がない場合が多いのも問題となる。特に高齢者では潜在的に腎機能が低下していることが多い点を留意すべきである。血液透析患者に対する PCI の初期成功率は非腎不全患者と差はないが、再狭窄率は高率

である<sup>222)</sup>。手技成功例での遠隔期成績は PCI より冠動脈バイパス術が良好である<sup>223, 224)</sup>。

### 8-3 脳血管障害

急性心筋梗塞後の脳血管障害発症の予知因子として、高齢、頻脈、脳血管障害、TIA の既往、糖尿病、狭心症既往、高血圧が指摘され、これらの因子を有する場合には予防的な抗凝療法適用が考えられる<sup>224)</sup>。不安定狭心症を中心とした急性冠症候群においても同様な危険因子が指摘されているが、脳血管障害発生率は 1 % 以下と低い<sup>225)</sup>。侵襲的治療手段により治療抵抗性狭心症の頻度は低下したが、脳卒中と出血性合併症は保存的治療に比べ高率となる<sup>226)</sup>。脳梗塞発生は、待機手術と緊急手術では後者で高率となり、85 % が低血圧や低心機能など血行動態に関する要因で、残りが周術期血栓症と推定されている。厚生省循環器委託研究班による、冠血行再建術における脳血管疾患合併の診療に関するガイドラインを参照されたい<sup>227)</sup>。

### 8-4 低心機能

低心機能を伴った急性冠症候群では、虚血により心不全やショックを生じやすいため、虚血の治療とともに補助循環の使用を含めた心機能の改善処置が必要である。冠動脈造影や血行再建術時には大動脈内バルーンポンピングを併用する。低心機能例では、ワルファリンの使用により非使用例に比べ有意に死亡や心不全死・心不全入院が少なく、これは心房細動や左室駆出率、NYHA、年齢に関係しない独立した因子である<sup>228)</sup>。

### 8-5 冠動脈バイパス術後

静脈グラフトに起因した急性冠症候群は、血栓量、変性した粥腫量が多い病変であることが特徴である。このため、静脈グラフト病変に対する PCI は末梢塞栓、冠合併症の頻度が高い。前拡張のないステント留置が有効であるとの報告もあるが、PCI の成績を改善するには、血栓を除去するデバイス、末梢塞栓を防止するデバイス、血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬の使用など、新たな手法の確立が待たれる。なお、冠動脈バイパス術の既往例に対する PCI では、病変が複雑であること以外に、高齢者が多く、冠動脈病変も高度で、心機能不良例が多く、他に多くの合併疾患を有することも問題となる。

### 8-6 糖尿病

糖尿病を有する症例は症状が非典型的であることがしばしばで、呼吸困難を主訴とすることも多い。糖尿病患

者で無症候である頻度が高いのは感覚神経障害のためといわれている。症状が非典型的であることは来院が遅れる原因になり、予後を悪化させる原因となる。冠動脈病変は多枝病変、びまん性病変、石灰化病変が多く、PCIで良好な拡張が得にくい場合も多い。また、遠隔期再狭窄率も高いとされる。

## 8-7 その他

腎不全や消化管出血に伴う貧血では、狭心症が増悪して2次に不安定狭心症を生じるため<sup>1)</sup>、原疾患の治療とともにHb 10 g/dlを維持する必要がある。また、消化管出血がある場合には抗凝固薬や抗血小板薬の使用が制限されるため、原疾患の治療が優先される。

## 退院後管理

急性冠症候群の病態は通常発症後2ヶ月以内に安定化する。梗塞進展や再梗塞の危険はこの期間に高いが、急性期から1~3ヶ月後には大多数の患者は安定狭心症または安定した無症候性冠動脈疾患の臨床経過を辿ることになる<sup>154)</sup>。したがって、退院1~2ヶ月以後の長期管理は原則として安定した狭心症や無症候性冠動脈疾患の管理と同一となる。

### 1 退院後のモニタリングと検査

クラス

1. 退院時に一定期間後の再診予約が必要であることを説明する。低リスクの薬物治療患者および血行再建に成功した患者は2~6週間後に、高リスク患者は1~2週間後に外来を受診させる。(レベルC)
2. 保存的治療を受け退院した患者が、薬物治療にもかかわらず不安定狭心症を再発するか、あるいは重症(CCS分類 度以上)の慢性狭心症を呈し、かつ血行再建術の適応がある場合には、入院させて冠動脈造影を施行する。(レベルB)
3. 再診時に許容できる程度の軽い安定狭心症に止まるか、あるいは狭心症症状がない場合は、長期的に薬物治療を継続する。(レベルB)

クラス

なし

クラス

なし

不安定狭心症患者を長期に管理した検討<sup>122)</sup>によれば、最初の1年間の心事故は高率(心筋梗塞11%,死亡6%,PTCA30%,冠動脈バイパス術27%)であったが、2年目以降の心事故は低率であった。従って、保存的治療を受け退院した患者については、再診時に狭心症の重症度を評価し、冠動脈造影および血行再建術の要否を再検討する必要がある。

2000年のACC/AHA不安定狭心症と非ST上昇型心筋梗塞患者管理ガイドライン<sup>119)</sup>では、以下のいずれかの場合に冠動脈造影を含む心臓カテーテル検査を行うことを勧告している。

不安定狭心症の再発および狭心症発作の有意な増加。運動負荷検査における高リスク指標(2mm以上のST低下,10mmHg以上の収縮期血圧低下など)の出現。うっ血性心不全。

軽労作での狭心症出現(狭心症のためBruceプロトコルのステージ2を完了できない)。

心臓突然死からの生還者。

わが国では、急性冠症候群の発症早期に緊急冠動脈造影を行う施設が多く、血行再建術も初回入院時に実施されることが多い。従って、保存的治療により安定化した患者をどの程度の間隔で経過観察するのが適切かを検討した報告はなく、今後の課題である。

### 2 薬物治療と冠危険因子の管理

原則として退院直前の抗狭心症薬と抗血栓薬(抗血小板薬と抗凝固薬)は退院後も継続する。薬物治療は、長期予後改善を目的としたアスピリン、遮断薬、高コレステロール治療薬とACE阻害薬、虚血症状の軽減を目的にした硝酸薬、遮断薬とCa拮抗薬である。さらに冠危険因子である高血圧、喫煙、高脂血症、糖尿病の管理、治療を必要に応じて行う。

クラス

1. 血行再建治療を受けなかった患者、血行再建不成功だった患者、血行再建後に心筋虚血が再発した患者に、入院中に要した抗狭心症薬を退院後も継続投与する。(レベルC)
2. 全ての退院患者に、硝酸薬の舌下錠またはスプレーを処方し、その使用方法を説明する。(レベルC)
3. 全ての退院患者に、禁忌がなければアスピリン1日50~100mg前後を長期投与する。(レベルA)
4. アスピリン禁忌患者ではチクロピジン1日200mg投与する。(レベルB)
5. LDLコレステロール125mg/dl以上(総コレステ

ロール 200 mg/dl 以上)の全ての患者に、高脂血症治療薬を投与する(レベル A)。治療目標値は LDL コレステロール 100 mg/dl 未満(総コレステロール 180 mg/dl 未満)。(レベル C)

6. 心不全合併、左室機能低下(左室駆出率 0.4 以下)、または高血圧合併患者に、ACE 阻害薬を投与する。(レベル A)

7. 禁煙、肥満の改善、高脂血症の治療、糖尿病の管理、高血圧症の治療、運動療法を行う。(レベル A)

クラス a

なし

クラス b

1. 全ての患者に禁忌がなければ 遮断薬を投与する。(レベル B)

クラス

なし

Antiplatelet Trialists' Collaboration<sup>229)</sup>では 1990 年までの 145 件ののぼる長期間無作為臨床試験と類似の 29 臨床試験をメタ解析し、アスピリンの心筋梗塞二次予防効果が示された。1996 年の ACC/AHA ガイドラインでは、アスピリン 160~325 mg を心筋梗塞第 1 病日から永久に投与することを勧告し、アスピリンアレルギー患者にはジピリダモールかチクロピジンが有効かも知れないとしている<sup>230)</sup>。ACC/AHA 不安定狭心症と非 ST 上昇型心筋梗塞患者管理ガイドラインではアスピリン 1 日 75~325 mg を、アスピリン禁忌患者では clopidogrel を推薦している<sup>119)</sup>。

日本での臨床成績は限られているが、石川らの成績<sup>231)</sup>や多施設共同研究 JAMIS-1 や JAMIS-2<sup>232)</sup>でもアスピリンの効果が認められている。この 3 つの成績で見ると日本人ではアスピリン 1 日 50~100 mg 前後で効果を発揮しうると考えられるが、至適量についてはなお検討を要する。アスピリン禁忌の患者ではチクロピジン 1 日 200 mg が有効かも知れない。

1965 年にプロプラノロールが急性心筋梗塞の院内死亡率を低下させることが示されてから<sup>233)</sup>、遮断薬の心筋梗塞二次予防を検討した多くの大規模臨床試験が行われ<sup>234, 235, 236)</sup>、その有効性は 1985 年頃にはほぼ確立した<sup>237)</sup>。その後の ACE 阻害薬や PCI の有効性が確立し普及した時代における CAPRICORN 試験<sup>238)</sup>でも、カルベジロールが左心機能障害を伴った心筋梗塞患者の予後を改善している。ただし、血行再建術が成功した低リスク患者全例に 遮断薬を投与すべきか否かについては十分検討されていない。日本では 遮断薬の使用は 10-56% と比較

的低率に止まっている。

欧米で行われた大規模臨床試験の結果から<sup>158, 239, 240)</sup>、すでに虚血性心疾患を有する患者の高コレステロール血症治療は厳重に行う必要がある。また、わが国での後ろ向き研究でもスタチン系薬が心筋梗塞後の心事故発生率を有意に低下させることが示されている<sup>241)</sup>。しかし、日本人において冠動脈疾患二次予防のために血清総コレステロール値をどのレベルまで下げるべきかの検討はほとんど行われていない。本ガイドラインでは日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン<sup>242)</sup>と AHA/ACC より 1996 年に発表された勧告<sup>229)</sup>の記述に準じて、2000 年に報告された日本循環器学会の心筋梗塞二次予防に関するガイドライン<sup>243)</sup>に従った。

ACE 阻害薬の心筋梗塞予後改善効果は、左室リモデリングを抑制して慢性期の心拡大、心不全、心臓死の発生を抑制することにある<sup>244)</sup>。Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study の報告によると、冠動脈疾患の高リスク患者ばかりでなく、左室機能障害のある中等度リスク患者においても ACE 阻害薬の長期投与は死亡や心血管事故の発生頻度を減少させた<sup>245)</sup>。

冠危険因子への介入では、禁煙、適正体重維持、運動および食事療法(レベル B)、高脂血症に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与(レベル A)、高血圧の治療による目標血圧 130/85 mmHg 未満の達成(レベル A)、糖尿病の治療(レベル B)が挙げられる。

前出の心筋梗塞二次予防に関するガイドライン<sup>243)</sup>では、硝酸薬の狭心症や心筋虚血所見の有る患者に対する頓用や短期投与の有効性は認められているが、長期投与の予後改善効果はないとされている。カルシウム拮抗薬は狭心症や心筋虚血所見のある患者に対する短期投与の効果はあるが、長期投与の予後改善効果は十分に証明されていない。また、心筋梗塞には短時間作用型カルシウム拮抗薬の投与は禁忌である。ただし、心拍数を低下させる Ca 拮抗薬では長期予後を改善する可能性が報告されている<sup>246, 247)</sup>。経口抗凝固薬は血栓危険因子の高い患者でのみ適応がある。

### 3 治療後の長期予後

退院後の短期、長期予後に関しては、薬物療法や冠動脈危険因子のコントロールの影響が考えられる。不安定狭心症そのものの長期予後の成績は少なく、初期治療は安定型狭心症の長期予後の成績を代用するのが現時点では妥当であろう。

## 医療費に関する考察

### クラス

1. 狭心症として典型的な胸痛を訴え、胸痛時心電図で虚血性変化を認めない場合、胸痛時にテクネシウム 99m セスタミビ SPECT 心筋シンチグラムを施行し心筋虚血を同定する。(レベル B)

### クラス

なし

### クラス

なし

急性冠虚血症候群の診断、治療に関する費用効果を検討した論文は少なく、本邦では詮索した限りでは見当たらない。

Radenski らは、狭心症として典型的な胸痛を訴え、胸痛時心電図で虚血性変化を認めない患者を対象とし、胸痛時にテクネシウム-99m セスタミビ SPECT 心筋シンチグラムを施行し、未施行例を対照とし比較検討した<sup>248)</sup>。心死亡、非致死的心筋梗塞、血行再建を心事故とすると、心筋シンチグラムの心事故発症に対する sensitivity 解析の結果では費用の増加は認められなかった。従って、心筋シンチグラムにより心筋虚血を同定することは、急性冠症候群の診断において安全で感受性が高く、かつ費用対効果のよい手法であると結論された。

急性冠症候群発症後 24 時間以内に抗凝固療法を開始することは、短期臨床成績を改善する。我が国では認可されていないが、低分子ヘパリン Enoxaparin は、未分画ヘパリンに比べて、発症 30 日以内の冠動脈造影、冠動脈形成術の施行頻度を減少させ、医療費節約効果を示したと報告されている<sup>249)</sup>。

PRISM PLUS 研究で tirofiban の入院 7 日間の経済効果を検討した後ろ向き分析では、tirofiban 治療群では薬剤費が 82,065 フラン増加したが、難治性心筋虚血、心筋梗塞発症を減少させ、最終的には患者 100 人毎に 54,899 フランの費用減少効果があったと報告されている<sup>250)</sup>。また、PURSUIT 研究における費用分析では、eptifibatide の使用により寿命を 1 年延ばすのに 16,491 ドルを要し、1 QALY (quality adjusted life year) 延ばすのに 19,693 ドルを要したという<sup>251)</sup>。米国ではこれが 5 万ドル以下ならば、施行するに値すると考えられており、本薬を急性冠症候群に使用することは経済的に有効であると結論して

いる。しかし本邦では血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬は認可されていない。

## 今後の課題

急性冠症候群における病態の解明が進み、診断ならびにリスク評価における生化学的マーカーの重要性は広く認識されるようになった。しかし、冠動脈病変の不安定化を反映する確実な指標はなく、また急性冠症候群における炎症マーカーの位置づけも明確ではない。

従って、薬物治療は狭心症発作のコントロールを目標として行われるが、症状のコントロールが病変の安定化を意味しているかどうかは明らかでない。また、薬物治療の有効性には限界があり、薬物抵抗性の狭心症が存在する。薬物抵抗性狭心症に対する PCI は合併症のリスクが高いと報告されており、不安定化粥腫を安定化させる薬物治療の確立が待たれる。最近、抗高脂血症薬スタチンによる粥腫安定化作用が報告され、大きな期待が寄せられている。

治療戦略に関しては、早期侵襲的治療戦略と早期保存的治療戦略の優劣が今後明らかになるであろう。治療成績は新しいデバイスなどの治療手段の進歩や薬物治療の進歩により大きく改善される。必然的に治療戦略も時代とともに変わるべきである。急性冠症候群に対する PCI の主要合併症は低率となったが、微少な梗塞を示唆する CK 上昇は決して低率でなく、PCI に伴う末梢塞栓に対する対策が成績向上につながると思われる。

本邦の特殊な状況としては未認可の薬剤が多いことが挙げられる。血小板糖蛋白 b/ a 阻害薬の有効性が世界的に数多く報告されているが、本邦ではまだ認可されていない。低分子ヘパリンの使用も認可されていない。ステント留置後の薬物治療としては、副作用が低率で安全性が高い clopidogrel とアスピリンの併用が世界的標準であるが、clopidogrel も本邦では使用できない。これらの薬剤により初期治療成績が改善されれば、医療費にも大きく影響すると推測される。特に、低リスク患者の管理方法は新しい薬剤の導入で変わると思われる。

最後に、本ガイドラインの作成に使用したほとんどのエビデンスは残念ながら欧米での臨床成績である。近い将来、本邦においても大規模臨床試験のための環境が整備され、エビデンスが蓄積でき、それに基づいてガイドライン作成が可能となることが期待される。

## 文 献

- 1 . Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1975; 51: 5-40
- 2 . Braunwald E: Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414
- 3 . van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, et al: Unstable angina: Good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1534-1539
- 4 . van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PMM: Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-1292
- 5 . Ahmed WH, Bittl JA, Braunwald E: Relation between clinical presentation and angiographic findings in unstable angina pectoris, and comparison with that in stable angina. *Am J Cardiol* 1993; 72: 544-550
- 6 . Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al: Unstable angina: diagnosis and management. Rockville, Md: Clinical Practice Guideline No. 10. AHCPR Pub 1994; 94-602
- 7 . Shotan A, Brill Z, Matetzky S, et al: Pain scoring - a method for assessing acute antianginal therapy comparison of the response to acute sublingual administration of a isosorbide dinitrate tablet, isosorbide dinitrate spray and nitroglycerin spray in unstable angina. *Cardiology* 1998; 89: 163-169
- 8 . Margolis JR, Chen JT, Kong Y, et al: The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification: a report of 800 cases. *Radiology* 1980; 137: 609-616
- 9 . Connolly DC, Elveback LR, Oxman HA: Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota IV. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 247-250
- 10 . Safstrom K, Nielsen NE, Bjorkholm A, et al: Unstable coronary artery disease in post-menopausal women. Identifying patients with significant coronary artery disease by basic clinical parameters and exercise test. *Eur Heart J* 1998; 19: 899-907
- 11 . Hanes DE, Raabe DS, Gundel WD, et al: Anatomic and prognostic significance of new T-wave inversion in unstable angina. *Am J Cardiol* 1983; 52: 14-18
- 12 . Gibbons RJ, Chatterjee K, Paley J. et al: ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092-2197
- 13 . Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al: ACC/AHA guideline for Exercise Testing : A report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise testing). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 260-315
- 14 . Sawada SG, Segar DS, Ryan T, et al: Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; 83: 1605-1614
- 15 . Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al: ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American Collage of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 1686-744
- 16 . Stein JH, Neumann A, Preston LM, et al: Improved risk stratification in unstable angina: Identification of patients at low risk for in-hospital cardiac events by admission echocardiography. *Clin Cardiol* 1998; 21: 725-730
- 17 . Brown KA, Okada RD, Boucher CA, et al: Serial thallium-201 imaging at rest in patients with unstable and stable angina: Relationship of myocardial perfusion at rest to presenting clinical syndrome. *Am Heart J* 1983; 106: 70-77
- 18 . Wackers FJ, Lie KL, Liem KL, et al: Thallium-201 scintigraphy in unstable angina pectoris. *Circulation* 1978; 57: 738-742
- 19 . Freeman MR, Williams AE, Chisholm RJ, et al: Role of resting thallium 201 perfusion in predicting coronary anatomy, left ventricular wall motion, and hospital outcome in unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1989; 117: 306-314
- 20 . Grégoire J, Thérout P: Detection and assessment of unstable angina using myocardial perfusion imaging: comparison between technetium-99m sestamibi SPECT and 12-lead electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1990; 66: 42E-46E
- 21 . Bilodeau L, Thérout P, Grégoire J, et al: Technetium-99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: correlations with clinical, electrocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1684-1691
- 22 . Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, et al: Clinical value of acute rest technetium-99m Tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1011-1017
- 23 . Veretto T, Cantalupi D, Altieri A, Orlandi C: Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1804-1808
- 24 . Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, et al: Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1016-1022
- 25 . Newhouse HK, Wexler JP: Myocardial perfusion imaging for evaluation interventions in coronary artery disease. *Sem in Nucl Med* 1995; 15: 15-27
- 26 . Beller GA: Acute radionuclide perfusion imaging for evaluation of chest pain in the emergency department: Need for a large clinical trial. *J Nucl Cardiology* 1996; 3: 546-549
- 27 . Weissmann IA, Dickinson CZ, Dworkin HJ, et al: Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging with SPECT in the emergency department evaluation of patients with unexplained chest pain. *Radiology* 1996; 199: 353-357
- 28 . Tatum JL, Jesse RL, Kontos MC, et al: Comprehensive

- strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 116-125
- 29 . Jesse RL, Kontos MC: Evaluation of chest pain in the emergency department. *Curr Probl Cardiol* 1997; 22: 149-236
  - 30 . Kim SC, Adams SL, Hendel RC: Role of nuclear cardiology in the evaluation of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 210-218
  - 31 . Kontos MC, Jesse RL, MD, Schmidt KL, et al: Value of acute rest sestamibi perfusion imaging for evaluation of patients admitted to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 976-982
  - 32 . Abbott BG, Wackers FJ: Emergency department chest pain units and the role of radionuclide imaging. *J Nucl Cardiology* 1998; 5: 73-79
  - 33 . Miller TD, MD, Christian TF, Hopfenspirger MR, et al: Prognosis in patients with spontaneous chest pain, a nondiagnostic electrocardiogram, normal cardiac enzymes, and no evidence of severe resting ischemia by quantitative technetium 99m sestamibi tomographic imaging. *J Nucl Cardiology* 1998; 5: 64-72
  - 34 . Duca MD, Giri S, Wu AH, et al: Comparison of acute rest myocardial perfusion imaging and serum markers of myocardial injury in patients with chest pain syndromes. *J Nucl Cardiol* 1999; 6: 676-678
  - 35 . Kontos MC, Jesse RL, MD, Anderson FP, et al: Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac Troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. *Circulation* 1999; 99: 2073-2078
  - 36 . Lewis WR, Amsterdam EA: Utility and safety of immediate exercise testing of low-risk patients admitted to the hospital for suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 987-990
  - 37 . Gibbons RJ, Verani MS, Behrenbeck T, et al: Feasibility of tomographic 99mTc-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl -isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 1277-1286
  - 38 . Nakajima K, Shuke N, Nitta Y, Taki J, et al: Comparison of 99Tcm-pyrophosphate, 201Tl perfusion, 123I-labeled methyl-branched fatty acid and sympathetic imaging in acute coronary syndrome. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 494-503
  - 39 . Takeishi Y, Sukekawa H, Saito H, et al: Impaired myocardial fatty acid metabolism detected by 123I-BMIPP in patients with unstable angina pectoris: Comparison with perfusion imaging by 99mTc-sestamibi. *Ann Nucl Med* 1995; 9: 125-130
  - 40 . 中澤芳夫, 田原寛之, 須山浩美, 他: 急性心筋梗塞患者の 123I-BMIPP シンチグラフィによる area at risk の推定. *核医学* 1996; 33: 73-76
  - 41 . Fukuzawa S, Inagaki M, Morooka S, et al.: An effective tool to detect lesions causing unstable angina with multi-vessel disease: Iodine-123-betamethyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid single photon emission computed tomography. *J Cardiol* 1996; 28: 191-198
  - 42 . Takeishi Y, Fujiwara S, Atsumi H, et al: Iodine-123-BMIPP imaging in unstable angina: A guide for interventional strategy. *J Nucl Med* 1997; 38: 1407-1411
  - 43 . Kawai Y, Tsukamoto E, Nozaki Y, et al: Use of 123I-BMIPP single-photon emission tomography to estimate area at risk following successful revascularization in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1390-1395
  - 44 . Morimoto K, Tomoda H, Yoshitake M, et al: Prediction of coronary artery lesions in unstable angina by iodine 123 beta-methyl iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP), a fatty acid analogue, single photon emission computed tomography at rest. *Angiology* 1999; 50: 639-648
  - 45 . Fujiwara S, Takeishi Y, Tojo T, et al: Fatty acid imaging with 123I-15-(p-Iodophenyl)-9-R, S-methylpentadecanoic acid in acute coronary syndrome. *J Nucl Med* 1999; 40: 1999-2006
  - 46 . Lewis WR, Amsterdam EA, Turnipseed S, et al: Immediate exercise testing of low risk patients with known coronary artery disease presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1843-1847
  - 47 . Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al: Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-912
  - 48 . Gerhart W, Katus H, Ravkilde J, et al: S-Troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of s-creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1991; 37: 1405-1411
  - 49 . Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al: The prognostic value of serum troponin-T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-150
  - 50 . 清野精彦, 子島潤, 高山守正, 他: 循環器診療における心筋 Troponin T 全血迅速判定法の有用性に関する検討: 東京地区循環器実地診療における評価. *J Cardiol* 1998; 31: 281-287
  - 51 . Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K: Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 574-581
  - 52 . Wu AHB, Abbas SA, Green S, et al: Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 970-972
  - 53 . Lindahl B, Venge P, Wallentin L, et al: Relation between Troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657
  - 54 . Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al: Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349
  - 55 . Lindahl B, Venge P, Wallentin L, and FRISC study group: Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Framingham in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43-48
  - 56 . Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al: Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-1341
  - 57 . Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, et al: Association Between minor Elevations of creatine Kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes

- without ST-segment elevation. *JAMA* 2000; 283: 347-353
- 58 . Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore R, et al: The prognostic value of c-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424
  - 59 . Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al: Elevated Levels of C-reactive protein at Discharge in Patients with Unstable angina predict recurrent Instability. *Circulation* 1999; 99: 855-860
  - 60 . Yamaguchi T, Ikari Y, Saeki F, Isshiki T: Coronary Angiographic Findings and In-Hospital Outcome of Aggressive Treatment in Impending Myocardial Infarction. *Jpn Circ J* 1992; 56: 1172-1179
  - 61 . Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A, et al: ACC/AHA guidelines for coronary angiography: A report of the American college of Cardiorogy/american Heart Association Task force on Practice guidelines (committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1756-1824
  - 62 . Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al: Diagnosing and managing unstable angina Agency for the health care policy and research. *Circulation* 1994; 90: 613-622
  - 63 . Saito S, Tamura Y, Moriuchi M: Exact Mechanisms Contributing to Instability and Refractoriness to Therapy in Patients with Unstable Angina; Coronary Arteriographic Evaluation. *Jpn Circ J* 1987; 51: 1064-1071
  - 64 . Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, et al: Guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American Collage of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging). Developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 521-47
  - 65 . de Zwaan C, Bär FW, Janssen JHA, et al: Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989; 117: 657-665
  - 66 . Campbell RW, Wallentin L, Verheugt FW, et al: Management Strategies for a Better Outcome in Unstable Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol* 1998; 21: 314-322
  - 67 . McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, et al: A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes Ineligible for Thrombolytic Therapy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 596-605
  - 68 . Scull GS, Martin JS, Weaver WD, et al: Early Angiography Versus Conservative Treatment in Patients With Non-ST Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 895-902
  - 69 . The Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI ) III B investigators: Effects of Tissue Plasminogen Activator and a Comparison of Early Invasive and Conservative Strategies in Unstable Angina and Non-Q Wave Myocardial Infarction Results of TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556
  - 70 . Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al: Outcomes in patients with acute non-Q wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a consevative management strategy. *N Eng J Med* 1998; 338: 1785-1792
  - 71 . Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators: Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease : FRISC II.Lancet 1999; 354: 708-715
  - 72 . Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein b/ a inhibitor tirofiban. *N Engl J med* 2001; 344: 1879-1887
  - 73 . Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al: Invasive Versus Conservative Strategies in Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction Following Treatment With Tirofibrin: Rationale and Study Design of the International TACTICS-TIMI 18 Trial. *Am J Cardiol* 1998; 82: 731-736
  - 74 . 土手慶五, 佐藤光, 立石博信, 他: 責任冠動脈の自然再開通を示す急性心筋梗塞例の臨床的検討. *J Cardiol* 1989; 19: 729-739
  - 75 . Pristipino C, Beltrame JF, FinocchiaroML, et al: Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 1102-1108
  - 76 . 三羽邦久, 藤田正俊, 山西一門: 不安定狭心症における冠攣縮の役割. *脈管学* 1992; 32: 677-682
  - 77 . Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, et al: Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 926-935
  - 78 . de Feyter PJ, van den Brand M,laarman GJ, et al: Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty,frequency,prediction,clinical course, management, and follow up. *Circulation* 1991; 83: 927-936
  - 79 . de Feyter PJ, de jaegerePPT, Serruys PW, et al: Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994; 127: 643-651
  - 80 . Detre KM, Holmes DR Jr, Holubkov R, et al: Incidence and consequences of periprocedural occlusion : the 1985-1986 National Heart,Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary AngioplastyRegistry. *Circulation* 1990; 82: 739-750
  - 81 . Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al: Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-1688
  - 82 . Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stent. *N Eng J Med* 1996; 334: 1084-1089
  - 83 . Scalon PJ, Faxon DP, Audet A, et al: ACC/AHA guidelines for coronary angiography: A report of the American college of Cardiorogy/American Heart Association Task force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1756-824
  - 84 . Kimura T, Yokoi H,Nakagawa Y, et al: Three-years follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Eng J Med* 1996; 334: 561-566
  - 85 . Kennedy JW, and the Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography. Complications associated with cardiac catheterization and angiography. *Cathet Cardiovasc Diag* 1982; 8: 5-11

- 86 . Sumiyoshi T, Hosoda S, Oka T, et al: Effect of interventional therapy on the outcome of acute myocardial infarction in the elderly: a multicenter collaborative study in Japan. " Cardiovascular disease in the elderly ". Churchill Livingstone 1996: 33-46
- 87 . Greenberg H, McMaster P, Dwyer EM, et al: Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: results of a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 867-874
- 88 . Simoons ML, Vos J, Tijssen JG, et al: Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. 5 year follow-up of a trial conducted by the interuniversity cardiology institute of Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1609-1615
- 89 . Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, et al: Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 1986; 74: 293-305
- 90 . Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J, et al: Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71: 1121-1128
- 91 . Adelman AG, Cohen EA, Kimball BP, et al: Canadian Coronary Atherectomy Trial (CCAT): A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty for lesions of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1993; 329: 228-233
- 92 . Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, et al: Final results of the balloon vs optimal atherectomy trial (BOAT). *Circulation* 1998; 97: 322-331
- 93 . Pompa JJ, Baim DS, Kuntz RE, et al: Early and late quantitative angiographic outcomes in the optimal atherectomy restenosis study (OARS). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 291A
- 94 . 酒井俊太, 水野杏一, 大国真一, 他: 冠動脈内視鏡を治療戦略ガイドランスとして用いたカテーテルインターベンション. *脈管学* 1999; 39: 805-11
- 95 . Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al: Angioscopic evaluation of coronary artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 287-91
- 96 . Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, et al: Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. *Am Heart J* 1995; 130: 195-203
- 97 . Stone PH, Thompson B, Zaret BL, et al: Factors associated with failure of medical therapy in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. A TIMI-IIIb database study. *Eur Heart J* 1999; 20: 1084-1093
- 98 . Theroux P, Ghannam A, Nasmith J et al: Improved cardiac outcomes in diabetic unstable angina/non-Q -wave myocardial infarction patients treated with tirofiban and heparin (abstract). *Circulation* 1998; 98: I-359
- 99 . McGuire DK, Emanuelsson H, Charnwood A, et al: Diabetes mellitus is associated with worse clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes: Results from GUSTO-IIb (abstract). *Circulation* 1999; 100: I-432
- 100 . Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, et al: Prior peripheral vascular disease and cerebrovascular disease are independent predictors of increased 1 year mortality in patients with acute coronary syndromes: Results from OPUS-TIMI 16 (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 410A
- 101 . Hamm CW, Braunwald E: A Classification of Unstable Angina revised. *Circulation* 2000; 102: 116-122
- 102 . Jaber WA, Prior DL, Marso SP, et al: CHF on presentation is associated with markedly worse outcomes among patients with acute coronary syndromes: PURSUIT trial findings (abstract). *Circulation* 1999; 100: I-433
- 103 . Taniguchi H, Iwasaka T, Sugiura T, et al: Acute pulmonary edema in patients with unstable angina: Clinical profile and natural history. *Coron Artery Dis* 1992; 2: 529-32
- 104 . Goldman L, Cook EF, Johnson PA, et al: Prediction of the need for intensive care in patients who come to the emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med* 1996; 334: 1498-1504
- 105 . Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al: Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-713
- 106 . Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al: The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Results of the TIMI Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133-140
- 107 . Antman EM, Sacks DB, Rifai N, et al: Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes; A Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 326-330
- 108 . Heerscjen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al: Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina; A Comparative Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535-1542
- 109 . Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes; A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465
- 110 . 河口正雄, 住吉徹哉, 鶴見由起夫, 他: 薬物不応性重症狭心症に対する緊急PTCAの有用性と限界. *Jpn J Interv Cardiol* 1995; 10: 145-151
- 111 . Williams AE, Freeman MR, Chisholm RJ, et al: Angiographic morphology in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1024-1027
- 112 . Schechtman KB, Capone RJ, Kleiger RE, et al: Risk stratification of patients with non-Q wave myocardial infarction. The critical role of ST segment depression. The Diltiazem Reinfarction Study Research Group. *Circulation* 1989; 80: 1148-158
- 113 . Stubbs P, Collinson P, Moseley D, et al: Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996; 313: 262-264
- 114 . Newby LK, Christenson RH, Ohman M, et al: Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 98: 1853-1859
- 115 . Nyman I, Larsson H, Areskog M, et al: The predictive value of silent ischemia at an exercise test before discharge after an

- episode of unstable coronary artery disease. RISC Study Group. *Am Heart J* 1992; 123: 324-331
- 116 . Nyman I, Areskog M, Areskog NH, et al: Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993; 234: 293-301
- 117 . Angioi M, Danchin N, Alla F, et al: Long-term outcome in patients treated by intracoronary stenting with ticlopidine and aspirin, and deleterious prognostic role of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1065-1070
- 118 . Mathew V, Farkouh M, Grill DE, et al: Clinical Risk Stratification Correlates with The Angiographic Extent of Coronary Artery Disease in Unstable Angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2053-2058
- 119 . Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: Executive summary and recommendations; A report of the American College of Cardiology Circulation 2000; 102: 1193-1209
- 120 . Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation* 1997; 96: 784-755.
- 121 . Williams DO, Braunwald E, Thompson B, et al: Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: observations from the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1996; 94: 2749-2755
- 122 . Domburg RT, van Miltenburg-van Ziel AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML: Unstable angina: Good long-term outcome after uncomplicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1534-1539
- 123 . Antman EM, Fax KM, for the International Cardiology Forum: Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Proposed revisions. *Am Heart J* 2000; 139: 461-475
- 124 . Kleiman NS, Lincoff M, Flaker GC, et al: Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptifibatid, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 751-757
- 125 . Giugliano RP, Lloyd-Jones DM, Camargo CA Jr, et al: Association of unstable angina guideline care with improved survival. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1775-1780
- 126 . Boersma E, Akkerhuis KM, Théroux P, et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: Early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 2045-2048
- 127 . Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al: Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990; 82: 17-26
- 128 . The RISC group: Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 326: 827-830
- 129 . Karlsson J-E, Berglund U, Björkholm A, et al: Thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator during instability in coronary artery disease: effect on myocardial ischemia and need for coronary revascularization. TRIC Study Group. *Am Heart J* 1992; 124: 1419-1426
- 130 . B\_r FW, Verheugt FW, Col J, et al: Thrombolysis in patients with unstable angina improves the angiographic but not the clinical outcome. Results of UNASEM, a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial with anistreplase. *Circulation* 1992; 86: 131-137
- 131 . The EPIC Investigators: Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein b/ a receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961
- 132 . The CAPTURE Investigators: Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1439
- 133 . Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al: Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96: 61-68
- 134 . Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-452
- 135 . Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al: Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986; 73: 331-337
- 136 . Telford AM, Wilson C: Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1: 1225-1228
- 137 . Lubsen J, Tijssen JG: Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60: 18A-25A
- 138 . Brunner M, Faber TS, Greve B, et al: Usefulness of carvedilol in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1173-5
- 139 . Wallis DE, Pope C, Littman WJ, Scanlon PJ: Safety and efficacy of etmorlol for unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1033-1037
- 140 . Yusuf S, Wittes J, Friedman L: Overview of results of randomized trials in heart disease ; unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259-63
- 141 . Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, Fung HL: Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation* 1983; 67: 276-282
- 142 . Kaplan K, Davison R, Parker M, et al: Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 694-698
- 143 . Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ: Sildenafil citrate and blood-pressure lowering drug: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium

- antagonist. *Am J Cardiol* 1999; 83: 21C-28C
- 144 . Report of the Holland interuniversity nifedipine/metoprolol trial (HINT) research group: Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; 56: 400-413
- 145 . Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, et al: A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717-722
- 146 . Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, et al: Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: A randomized, multiple crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986; 57: 899-906
- 147 . Kimura E, Kishida H: Treatment of variant angina with drugs: a survey of 11 cardiology institutes in Japan. *Circulation* 1981; 63: 844-848
- 148 . Lewis HD, Davies JW, Archibald DG, et al: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403
- 149 . The platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management (PRISM) study investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505
- 150 . The PURSUIT Trial Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein b/ a with eptifibat in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443
- 151 . CAPRIE steering committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39
- 152 . Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D: Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-815
- 153 . Anand SS, Yusuf S, Pogue J, et al: Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction. Organization to assess strategies for ischemic syndromes (OASIS) pilot study results. *Circulation* 1998; 98: 1064-1070
- 154 . Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al: Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-1601
- 155 . Antman EM, Cohen M, Radley D, et al: Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-1608
- 156 . 加藤和三, 飯沼宏之, 広沢弘七郎, 他: SG-75注射薬の不安定狭心症に対する臨床的有用性の検討. ISDN注射薬を対象とした二重盲検比較試験. *臨床医薬* 1991; 7: 2031-2054
- 157 . West of Scotland coronary prevention study group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOP). *Circulation* 1998; 97: 1440-5
- 158 . Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9
- 159 . Matsuzawa Y, Itakura H, Kita T, et al: Design and baseline characteristics of a cohort study in Japanese patients with hypercholesterolemia: The Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Curr Ther Res Clin Exp* 2000; 61: 219-24
- 160 . Libby P. Current concepts of pathogenesis of the acute coronary syndrome. *Circulation* 2001; 104: 365-72
- 161 . Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al: Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285: 1711-8
- 162 . Morrison DA, Sacks J, Grover F, et al.: Effectiveness of percutaneous transluminal coronary angioplasty for patients with medically refractory rest angina pectoris and high risk of adverse outcomes with coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1995; 75: 237-240
- 163 . 野乃木宏, 伊藤智範, 宮崎修一, 他: 不安定狭心症に対する薬物治療の効果と限界. *脈管学* 1998; 38: 689-91
- 164 . Christenson JT, Simonet F, Badel P, Schmuziger M: Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients. *Ann of Thorac Surg* 1999; 68: 934-939
- 165 . Cohen AM, Dawson MS, Kopistansky C, McBride R: Sex and other predictors of intra-aortic balloon counterpulsation-related complications: prospective study of 1119 consecutive patients. *Am Heart J* 2000; 139: 282-287
- 166 . Itoh T, Nonogi H, Miyazaki S, et al: Does coronary artery morphology predict favorable results of intracoronary thrombolysis in patients with unstable angina pectoris?. *Jpn Circ J* 1999; 63: 13-18
- 167 . Fuster V, Stein B, Ambrose JA, et al: Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation* 1990; 82(Suppl): II47-59
- 168 . Ambrose JA, Israel DH: Angiography in unstable angina. *Am J Cardiol* 1991; 68: 78B-84B
- 169 . Faxon Dp, Detre KM, McCabe CH, et al: Role of percutaneous transluminal coronary angioplasty in the treatment of unstable angina: Report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty and Coronary Artery Surgery Study Registries. *Am J Cardiol* 1984; 53: 131C-135C
- 170 . Singh M, Holmes DR, Garratt KN, et al: Changing outcomes of percutaneous intervention in the patients with unstable angina (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 31A
- 171 . Myler RK, Shaw RE, Stertz SH, et al: Unstable angina and coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 82: 88-95
- 172 . Serrys PW, vanHout Ben, Bonnier H, et al: Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673-681
- 173 . Marzocchi A, Piovaccani G, Marzozzini C, et al: Results of Coronary Stenting for Unstable Versus Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1314-1318
- 174 . Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al: A randomized

- comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9
- 175 . The EPISTENT Investigators: Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92
- 176 . Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, et al: Evidence for Prevention of Death and Myocardial Infarction with Platelet Membrane Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade by Abciximab (c7E3Fab) Among Patients With Unstable Angina Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 149-156
- 177 . Moreyra AE, Palmeri ST, Wilson AC, et al: Coronary angioplasty in unstable angina: contemporary experience. *Can J Cardiol* 1995; 11: 385-390
- 178 . Stammen F, de Scheerder I, Glazier JJ, et al: Immediate and follow-up results of the conservative coronary angioplasty strategy for unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1533-1537
- 179 . Perry RA, Seth A, Hunt A, et al: Coronary angioplasty in unstable angina and stable angina: a comparison of the success and complications. *Br Heart J* 1988; 60: 367-72
- 180 . Safian RD, Snyder LD, Synder BA, et al: Usefulness of percutaneous transluminal coronary angioplasty for unstable angina pectoris after non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 263-266
- 181 . Kamp O, Beatt KJ, de Feyter PJ, et al: Short-, medium-, and long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty for stable and unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1989; 117: 991-996
- 182 . Cairns J, Theroux P, Armstrong P, et al: Unstable angina: report from a Canadian expert roundtable. *Can J Cardiol* 1996; 12: 1279-1292
- 183 . Bentivoglio LG, et al: Outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in subsets of unstable angina pectoris. A report of the 1985-1986 National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1195-1206
- 184 . 土師一夫: 不安定狭心症, 冠動脈疾患の集中治療 - 国立循環器病センターCCUマニュアル 南江堂. 1988; : 175-182
- 185 . 藤原久義, 遠藤真弘, 岡田昌義, 他: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン作成 (1998 - 1999年度合同研究班報告). 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) - 待期的インターベンション - . *Jpn Circ J* 2000; 64supplIV: 1009-22
- 186 . Shroyer AL, Grover FL, Edwards FH: 1995 Coronary Artery Bypass Risk Model: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 879-884
- 187 . Shroyer AL, Plomondon ME, Grover FL, Edwards FH: The 1996 Coronary Artery Bypass Risk Model: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1205-1208
- 188 . Creswell LL, Moulton MJ, Cox JL, Rosenbloom M: Revascularization after acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 19-26
- 189 . O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al: Multivariate Prediction of In-Hospital Mortality Associated With Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 1992; 85: 2110-2117
- 190 . Yasuda K, Ayabe H, Ide H, Uchida Y: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 1998: Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery 2000; 48: 401-415
- 191 . Lazar HL, Jacobs AK, Aldea GS, et al: Factors Influencing Mortality After Emergency Coronary Artery Bypass. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1747-1752
- 192 . Kaul TK, Fields BL, Riggins SL, et al: Coronary Artery Bypass Grafting Within 30 Days of an Acute Myocardial Infarction. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1169-1176
- 193 . Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al: Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. *Circulation* 1995; 91: 873-881
- 194 . Rao V, Ivanov J, Ikonomidis JS, et al: Predictors of low cardiac output Syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 38-51
- 195 . Arafa OE, Pedersen TH, Svennevig JL, et al: Intraaortic balloon pump in open heart operations: 10-Year follow-up with risk analysis. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 741-747
- 196 . Mohr R, Moshkovitch Y, Shapini I, et al: Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass for patients with acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 50-56
- 197 . Hirose H, Amano A, Yoshida S, et al: Surgical management of unstable patients in the evolving phase of acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 425-428
- 198 . Nollert G, Amend J, Reichart B: Use of the internal mammary artery as a graft in emergency coronary artery bypass grafting after failed PTCA. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1995; 43: 142-147
- 199 . Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, et al: Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease: Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol* 1981; 48: 765-77
- 200 . Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al: Result of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68: 785
- 201 . The BARI Investigators: Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 1997; 96: 1761-1769
- 202 . Hannan EL, Racz MJ, McCallister BD, et al: A comparison of three-year survival following coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 63-72
- 203 . Rabah MM, Premmereur J, Graham M, et al: Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1391-1395
- 204 . Bittl JA, Feit F: A randomized comparison of bivalirudin and heparin in patients undergoing coronary angioplasty for postinfarction angina. *Hirulog, Angioplasty Study Investigators.*

- Am J Cardiol 1998; 82: 43-49
- 205 . Kaul S, Shah PK: Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin?. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1699-1712
- 206 . Yoon Y, Shim WH, Lee DH, et al: Usefulness of cilostazol versus ticlopidine in coronary artery stenting. Am J Cardiol 1999; 84: 1375-1380
- 207 . Ochiai M, Eto K, Takeshita S, et al: Impact of Cilostazol on clinical and angiographic outcome after primary stenting for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 84: 1074-1076
- 208 . Berger PB, Bell MR, Rihal CS, et al: Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1891-4
- 209 . Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al: Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 9-14
- 210 . The EPILOG investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 1997; 336: 1689-1697
- 211 . The IMPACT II investigators: Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. Lancet 1997; 349: 1422-1428
- 212 . The RESTORE investigators: Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Circulation 1997; 96: 1445-1453
- 213 . Ambrose JA, Almeida OD, Sharma SK, et al: Adjunctive thrombolytic therapy during angioplasty for ischemic rest angina. Results of the TAUSA Trial. TAUSA Investigators. Thrombolysis and Angioplasty in Unstable Angina trial. Circulation 1994; 90: 69-77
- 214 . Grubel PA, Navetta FI, Bates ER, et al: Lesion-directed administration of alteplase with intracoronary heparin in patients with unstable angina and coronary thrombus undergoing angioplasty. Cathet Cardiovasc Diagn 1996; 37: 382-91
- 215 . Olson HG, Aronow WS: Coronary artery disease in the elderly: Medical management of stable angina and unstable angina in the elderly with coronary artery disease. Clin Geriatr Med 1996; 12: 121-140
- 216 . 厚生省長寿科学総合研究「高齢者の心筋梗塞治療ガイドライン作成に関する研究班」: 高齢者の急性心筋梗塞治療ガイドライン. 日本内科学会雑誌 2000; 89: 175-182
- 217 . Brann WM, Tresch DD: Management of stable & unstable angina in elderly patients. Compr Ther 1997; 23: 49-56
- 218 . Thompson RC, Holmes DR, Gersh BJ, et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: early and long-term results. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1245-1250
- 219 . Wennberg DE, Makenka DJ, Sengupta A, et al: Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: epidemiology, clinical risk factors, and in-hospital. Am Heart J 1999; 137: 639-645
- 220 . Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, et al: Systematic primary angioplasty in octogenarian and older patients. Am Heart J 1999; 138: 670-674
- 221 . Singh M, Mathen V, Garatt KN, et al: Effect of age on the outcome of angioplasty for acute myocardial infarction among patients treated at the Mayo Clinic. Am J Med 2000; 108: 187-192
- 222 . 田中博之, 河口正雄, 住吉徹哉: 慢性腎不全や透析例における冠動脈経カテーテル治療の問題点と対策. 循環器 Today 1997; 1: 1403-1406
- 223 . 高澤賢次, 山本平, 細田泰之: 血液透析症例に対する冠動脈バイパス術時の問題点と対策. 循環器 Today 1997; 1: 1407-1410
- 224 . Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, et al: Risk factors for in-hospital nonhemorrhagic stroke in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis: results from GUSTO-I. Circulation 1998; 97: 757-764
- 225 . Mahaffey KW, Harrington RA, Simoons ML, et al: Stroke in patients with acute coronary syndromes: incidence and outcomes in the platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina. Receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial. Circulation 1999; 99: 2371-2377
- 226 . Piegas LS, Flather M, Pogue J, et al: The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) registry in patients with unstable angina. Am J Cardiol 1999; 84(5A): 7M-12M
- 227 . 脳血管にわたる多発性閉塞性血管病変の治療法に関する研究班編: 心・脳血管にわたる多発性閉塞性血管病変の診断治療指針. 厚生省循環器病研究委託費8公-4 1999; 1: 6-63
- 228 . Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, et al: Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 749-753
- 229 . Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J 1994; 308: 81-106
- 230 . Ryan TJ, Anderson JL, Ambrose EM, et al: ACC/AHA guidelines for management of patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1328-1428
- 231 . Ishikawa K, Kanamasa K, Hama J, et al: Aspirin plus either dipyridamole or ticlopidine is effective in preventing recurrent myocardial infarction. Jpn Circ J 1997; 61: 38-45
- 232 . Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al: Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 83: 1308-1313
- 233 . Snow PJ: Effect of propranolol in myocardial infarction. Lancet 1965; 2: 551-553
- 234 . Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al: Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. Lancet 1981; 2: 823-7
- 235 . The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med 1981; 304: 801-807
- 236 . Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. JAMA 1982; 247: 1707-714

- 237 . 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: 335-71
- 238 . The CAPRICORN Investigators: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90
- 239 . Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1991-9
- 240 . The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 339: 1349-57
- 241 . 石川欽司, 金政 健, 浜 純吉, 他: 薬剤による心筋梗塞再発予防効果. *Jpn Circ J* 1995; 58supplIV: 1288-92
- 242 . 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会: 高脂血症診療ガイドライン. 動脈硬化 1997; 25: 1-34
- 243 . 木下正彦, 石川欽司, 井上 博, 他: 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン. *Jpn Circ J* 2000; 64supplIV: 1081-127
- 244 . Pfeffer MA, Braunwald E: Ventricular remodeling after myocardial infarction. experimental observation and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72
- 245 . Yusuf S, Sleight P, Pague J, et al: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53
- 246 . Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, et al: A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the Treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717-522
- 247 . Hansen JF: Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction: review of the Danish studies on verapamil on myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991; 42(suppl 2): 43-53
- 248 . Radensky PW, Hilton TC, Fulmer H, et al: Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain. *Am J Cardiol* 1997; 79: 595-599
- 249 . Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, et al: Economic assessment of low- molecular-weight heparin (Enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients. Results from the ESSENCE randomized trial. *Circulation* 1998; 97: 1702-1707
- 250 . Szucs TD, Meyer BJ, Kiowski W: Economic assessment of tirofiban in the management of acute coronary syndromes in the hospital setting: an analysis based on the PRISM PLUS trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 1253-1260
- 251 . Mark DB, Harrington RA, Lincoff MA, et al: Cost-effectiveness of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with eptifibatid in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 366-371