経皮的冠動脈形成術後の主要心血管イベント発症に及ぼす リスク因子分析

武野俊也¹, 瀧上俊介¹, 安土菜美¹, 樋浦一哉^{*1}, 稲垣貴裕¹, 今井隆人¹, 柴山良彦², 渡辺浩明¹

JA北海道厚生連 網走厚生病院 薬剤科¹, 北海道大学大学院 薬学研究院 臨床薬学教育センター²

Risk Factor Analysis for Incidence of Major Adverse Cardiac Events after Percutaneous Coronary Intervention Treatment

Shunya Takeno¹, Shunsuke Fuchigami¹, Nami Azuchi¹, Kazuya Hiura^{*1}, Takahiro Inagaki¹,

Takahito Imai¹, Yoshihiko Shibayama² and Hiroaki Watanabe¹

Hokkaido PWFAC, Abashiri Kosei General Hospital, Department of Hospital Pharmacy¹,

Education Research Center for Clinical Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University²

〔 Received October 11, 2013 〕
〔 Accepted March 6, 2014 〕

Patients who received percutaneous coronary intervention (PCI) should be treated with dual anti-platelet therapy (DAPT). DAPT significantly lowers the risk of the incidence of major adverse cardiac events (MACE). However, the risk factors for the incidence of MACE are unclear. We investigated the relationship between the incidence of MACE in PCI treated patients who underwent combined therapy by clopidogrel and aspirin, and patient background, present clinical history, lifestyle, and concomitant drugs. Between the MACE symptom group and non-MACE group, there were no significant differences in terms of patient background and lifestyle. In the MACE-symptom group, the percentage of treatments using concomitant drugs that inhibits cytochrom P450 (CYP)3A4 activity was significantly higher than in the non-MACE group (odds ratio 2.70). The present study also demonstrated that diabetes was an important risk factor (odds ratio 3.16, $P = 0.001$) of MACE symptoms. A significant positive correlation was found between diabetes and hypertension morbidity, and the administration ratio of concurrent drugs with CYP3A4 inhibition activity. The present study suggests that diabetes morbidity may be associated with MACE symptoms in antiplatelet therapy with DAPT.

Key words — clopidogrel, aspirin, ischemic heart disease, DAPT, MACE

緒 言

現在、冠動脈の血行再建方法として、経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) が広く行われている。PCI 施行後のステント血栓症等の有害事象の発症を軽減させるために抗血小板薬の2剤併用療法 (dual anti-platelet therapy: DAPT) が有効であることが明らかとなっている。¹⁾ 本邦ではステント留置後少なくとも1年間、チエノピリジン系抗血小板薬クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレル) と低用量アスピリン (アスピリン) を用いる DAPT がガイドラインで推奨されている (循環器疾患における抗凝固・抗血小板

療法時に関するガイドライン, 2009 年改訂版, 平成 26 年 2 月 12 日, www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_d.pdf).

クロピドグレルは、プロドラッグであり、85～90%が肝臓でのエステラーゼにより不活性体へと変換され、残りが肝臓での薬物代謝酵素により活性体へと変換される。²⁾ そして、その活性代謝物が血小板膜上の adenosine diphosphate 受容体である P2Y₁₂ 受容体に不可逆的に結合し、血小板凝集を抑制することにより有効性を示す。^{3,4)} アスピリンは、血小板の cyclooxygenase (COX) のセリン残基を不可逆的にアセチル化し酵素活性を低下させ、thromboxane A₂ (TXA₂) の産生を抑制するこ

* 〒093-0076 北海道網走市北6条西1-9

とにより有効性を示す。⁵⁾

クロピドグレル、アスピリン共に血小板に対する反応性には顕著な個体差があり、血小板凝集抑制効果が十分に認められない抵抗性患者が存在することが報告されている。⁶⁻⁸⁾ クロピドグレルの抵抗性は内服患者の約 30~40%，アスピリンの抵抗性は約 20% にみられ、主要心血管イベント (major adverse cardiac events: MACE) の発症が高いことが報告されている。⁶⁻¹¹⁾ MACE 発症に影響を及ぼす因子には喫煙、¹²⁾ 糖尿病、¹³⁾ クロピドグレルの代謝に関連する酵素の影響、¹⁴⁾ アスピリンの内服用量・期間^{7, 8, 15)} など幾つかの因子が示唆されているが、どの因子に関しても未だ明確な結論には至っていない。

MACE 発症に影響を及ぼす因子を明らかにし、排除できる因子を排除することは PCI 後の患者モニタリングを行ううえで重要である。本研究では PCI 施行後の DAPT 患者を対象とし、患者背景因子およびクロピドグレル代謝酵素に影響を及ぼすことが推察される薬剤の併用状況と MACE 発症についてレトロスペクティブに検討した。

方 法

1. 観察期間および対象

2009 年 11 月~2012 年 11 月の期間中に、網走厚生病院にて虚血性心疾患に対し PCI が適用され、クロピドグレルとアスピリンによる DAPT が開始した患者 312 例を 1 年間調査した。クロピドグレルおよびアスピリンの維持用量はそれぞれ 75 mg/day, 100 mg/day とした。観察期間中にアスピリンの維持用量変更が 3 例あり、投与量の違いによるバイアスを除外するため、309 例を MACE が発症した群 (MACE 群)、MACE が発症しなかった群 (non-MACE 群) に分け解析を行った。MACE の定義を以下に示す。

MACE の定義¹⁶⁾

- 1) 全ての死亡
- 2) 急性心筋梗塞 (投与前には認められなかった新たな Q 波の出現または、CK および CK-MB またはトロポニンの上昇)
- 3) 血行再建術の施行 (クロピドグレル投与開始

後に施行された PCI、冠動脈バイパス術または冠動脈血栓溶解療法。ただし、規定の PCI 施行直前に実施した冠動脈造影に基づき行われる予定された PCI は該当しない)

- 4) ステンント血栓症 (academia research consortium 分類に基づく definite または probable)

2. 調査項目

2-1. PCI 施行時の患者背景

年齢、性別、肥満度 (body mass index: BMI)、生活習慣 (喫煙、飲酒)、心筋梗塞の既往、透析の有無

2-2. 現病歴の有無

脂質異常症 (dyslipidemia: DL)、高血圧症 (hypertension: HT)、糖尿病 (diabetes mellitus: DM)

2-3. 併用薬

クロピドグレルの代謝活性化には cytochrome P450 (CYP) 3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6 が関与する。併用薬剤の添付文書上にこれらの CYP 分子種が、代謝もしくは活性化に関与するとの記載があるものを、「クロピドグレルの代謝活性を競合的に阻害する可能性がある薬剤」として服用の有無について調査した。

3. 統計解析

統計学的解析には EXCEL 統計解析ソフト (エスミ社 (株)、東京) を用いた。年齢、BMI については正規性、等分散を確認し Student's *t*-test により検定した。割合の検定には Chi-Square test を用い有意水準を 5% とした。危険因子と MACE 発症リスクの関係はロジスティック回帰分析を用いて有意水準 5% を選択基準として変数減少法により変数選択し分析した。データは全て収集され、欠損データはなかった。

4. 倫理的配慮

本研究は網走厚生病院倫理委員会の承認を得て実施した。なお、倫理委員会は医師 12 名、事務職 2 名、看護師 2 名、薬剤師 1 名、臨床放射線技師 1 名、外部委員 2 名 (弁護士 1 名、大学教授 1 名) の計 21 名で構成されている。平成 25 年 3 月 21 日承認。

結 果

1. MACE 群と non-MACE 群の患者背景因子の比較

両群の患者背景にかかわる項目の検討結果を表 1 に示す。対象症例は MACE 群 38 例, non-MACE 群 271 例であった。両群における平均年齢, 男女比, 平均 BMI, PCI 施行時の喫煙の有無, 飲酒, 心筋梗塞の既往, 透析の有無に有意な差は認められなかった。

2. MACE 群と non-MACE 群の現病歴の比較

両群の現病歴にかかわる項目の検討結果を表 2 に示す。MACE 群は, non-MACE 群と比べ DL, HT, DM の占める割合が有意に高かった。

3. MACE 群と non-MACE 群の併用薬関連因子の比較

MACE 群と non-MACE 群の併用薬に関連した因子の検討結果を表 3 に示す。MACE 群は, non-MACE 群と比べ CYP3A4 代謝薬剤内服症例の占める割合が有意に高かった。しかし, ほかの代謝酵

素の基質となる薬剤内服の有無について, 両群間に有意な差は認められなかった。また CYP2B6 が代謝に関与する薬剤の内服症例はみられなかった。

4. リスク因子のオッズ比と各因子間の影響の検討

MACE 群と non-MACE 群の間に相関が認められた項目をリスク因子として, ロジスティック回帰分析によりオッズ比と 95% 信頼区間を求めた結果を表 4 に示す。DL, HT, DM の非罹患群に対する罹患群のオッズ比がそれぞれ 2.09 ($P < 0.05$), 2.16 ($P < 0.05$), 3.53 ($P < 0.01$) であり有意に罹患群の MACE 発症の危険性が高かった。CYP3A4 により代謝を受ける薬剤の服用の有無に関しても, 服用無しに対する服用有りのオッズ比が 2.70 ($P < 0.05$) であり CYP3A4 により代謝を受ける薬剤により MACE 発症の危険性が高くなることが認められた。

DL, HT, DM, CYP3A4 代謝薬剤内服の相関関係を表 5 に示す。DL は HT, DM, CYP3A4 代謝薬剤内服の有無と相関関係があり, CYP3A4 代謝薬剤内服の有無は DL, HT, DM と相関関係があり, CYP3A4 代謝薬剤内服の有無は DL, HT,

表 1 患者背景

		MACE (+)	MACE (-)	P 値
年齢	Year	69.7 ± 11.8	71.9 ± 10.7	0.24 ^{a)}
男女比	男 / 女	25 / 13	182 / 89	0.87 ^{b)}
BMI	kg / m ²	24.5 ± 3.7	24.0 ± 3.6	0.47 ^{a)}
喫煙	有 / 無	17 / 21	93 / 178	0.21 ^{b)}
飲酒	有 / 無	10 / 28	39 / 232	0.06 ^{b)}
心筋梗塞既往	有 / 無	3 / 35	24 / 247	0.84 ^{b)}
透析	有 / 無	3 / 35	26 / 245	0.74 ^{b)}

MACE (+) : MACE 発症群, MACE (-) : MACE 未発症群, BMI: body mass index
結果は平均 ± 標準偏差で示した。a) Student's *t*-test を用いて検定。b) Chi-Square test を用いて検定。

表 2 脂質異常症, 高血圧症および糖尿病の有無

		MACE (+)	MACE (-)	P 値
DL	有 / 無	25 / 13	130 / 141	0.040
HT	有 / 無	28 / 10	153 / 118	0.043
DM	有 / 無	23 / 15	82 / 189	0.0002

MACE (+) : MACE 発症群, MACE (-) : MACE 未発症群,
DL: dyslipidemia, HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, Chi-Square test を用いて検定。

表 3 代謝酵素ごとに分類した併用薬の有無

		MACE (+)	MACE (-)	P 値
CYP3A4 代謝薬剤	有 / 無	32 / 6	180 / 91	0.027
CYP2C19 代謝薬剤	有 / 無	7 / 31	34 / 237	0.32
CYP1A2 代謝薬剤	有 / 無	6 / 32	35 / 236	0.62
CYP2B6 代謝薬剤	有 / 無	0	0	—

MACE (+) : MACE 発症群, MACE (-) : MACE 未発症群,
Chi-Square test を用いて検定。

表 4 危険因子ごとの MACE 発症オッズ比および 95%信頼区間

危険因子	オッズ比	95%信頼区間
DL	2.09 *	1.024-4.248
HT	2.16 *	1.009-4.622
DM	3.53 **	1.755-7.118
CYP3A4 代謝薬剤	2.70 *	1.088-6.683

DL: dyslipidemia, HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, 単変量ロジスティック回帰分析を用いて検定, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 5 各危険因子の相関

	DL	HT	DM	CYP3A4 代謝薬剤
DL	1			
HT	0.318 **	1		
DM	0.209 **	0.143	1	
CYP3A4 代謝薬剤	0.204 **	0.281 **	0.147 *	1

DL: 脂質異常症, HT: 高血圧症, DM: 糖尿病, 結果は相関係数を示す, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 6 高血圧および糖尿病の MACE 発症オッズ比と 95% 信頼区間

危険因子	P 値	オッズ比	95%信頼区間
HT	0.224	1.63	0.740-3.605
DM	0.001	3.16	1.540-6.450

HT: 高血圧症, DM: 糖尿病, 多変量ロジスティック回帰分析を用いて検定.

DM と相関関係があったために変数から削除され, 最終的に選択された変数は HT, DM であった. HT, DM を共変量としてロジスティック回帰分析を用いて解析した結果を表 6 に示す. オッズ比は HT では罹患群が非罹患群に対して 1.63 ($P = 0.224$) であり有意差は認められなかった. DM 罹患群が非罹患群に対して 3.16 ($P < 0.01$) であり有意に MACE 発症のリスクが高いことが認められた. このモデルの適合度は, 尤度比 $P = 0.0007$ であり, 的中率は 87.7% であった.

考 察

PCI を施行した患者に対してクロピドグレルとアスピリンの 2 剤を用いた DAPT が行われるが, 背景因子や併用薬などの様々な因子が予後改善効果に影響する可能性が指摘されている.¹⁷⁻¹⁹⁾ しかし, どの因子に関しても未だ結論には至っていない.

い. そこで本研究では生活習慣, 現病歴, 併用薬と MACE 発症との関係についてレトロスペクティブに研究を行った. 喫煙は心疾患のリスクファクターであり, クロピドグレルの代謝酵素である CYP1A2 を誘導するため, 喫煙歴が MACE 発症やクロピドグレルの効果に影響する可能性が考えられるが本研究では有意差は認められなかった (表 1).

MACE 発症の因子として有意な相関が認められた DL, HT, DM, CYP3A4 代謝薬剤内服の有無の 4 項目間で DL はほかの 3 項目すべてと正の相関が認められた. 生活習慣病の是正は心筋梗塞の二次予防ガイドラインにおいても重要視されており, DL に対し DM や HT が合併し, 治療薬として CYP3A4 代謝薬剤を服用することで複合的に MACE 発症に影響を与えるものと考えられる (心筋梗塞二次予防に関するガイドライン, 2009 年改訂版, 平成 26 年 2 月 12 日, www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_ogawah_h.pdf).

CYP2C19 の基質であるオメプラゾールや CYP3A4 の基質であるアトルバスタチンとクロピドグレルの併用により, クロピドグレルの活性代謝物生成が抑制され, 臨床効果に影響を及ぼすとの報告がなされている.^{20, 21)} 一方で, これらに対して否定的な報告も存在している.^{22, 23)} 本結果も CYP3A4 代謝薬剤が MACE 発症のリスクを上昇させる因子であることを示唆しているが, HT や DM と正の相関があり, HT や DM 治療薬に CYP3A4 代謝薬剤が数多く存在していることから, CYP3A4 代謝薬剤が直接的にクロピドグレルの有効性に影響を及ぼしていない可能性も考えられる.

COX には 2 つのサブタイプ (COX-1, COX-2) が知られており, アスピリンは 80~325 mg/day の低用量で COX-1 を, 500 mg/day 以上の高用量で COX-1, 2 の両方を阻害する. 血管内皮細胞で強力な血小板凝集阻害能を持つプロスタサイクリンが, COX-2 を介して産生されるため, 抗血小板療法として COX-1 のみを阻害する低用量での内服が推奨されてきた.²⁴⁾ しかし近年, 単球/マクロファージの COX-2 を介して産生されたプロスタグランジン H_2 を取り込んだ血小板は, COX-1 より下流の酵素系を活性化し TXA_2 を産生するこ

とが報告されており、この経路がアスピリン抵抗性の1つの因子と考えられている（循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法時に関するガイドライン，2009年改訂版，平成26年2月12日，www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_d.pdf）。また Ikeda らは、低用量アスピリン内服患者（ $n = 239$ ）の27%に抵抗性が疑われるものの、少なくとも2年間はアスピリンの薬効の減弱はみられないと報告している。²⁵⁾ 本対象のアスピリン内服用量は全例100 mgであり、また2年以上内服症例は15例と少数であることから用量・内服期間別での関係は不明である。

本結果はDMがMACE発症の独立したリスク因子であることを示唆している。DMは再狭窄のリスク因子として多くの研究で挙げられているが、明確な理由は明らかではない。^{26, 27)} Takagi らは新生内膜増殖に高インスリン血症が関与していることを報告しており、²⁸⁾ 更に Gilbert らのメタ解析ではインスリン治療を行っている症例のほうが再狭窄のリスクが高いことを示している。²⁹⁾ MACE群、non-MACE群のDM症例におけるインスリン使用率は、それぞれ34.8%、19.5%でありMACE群のほうがインスリン使用率が高かったが、有意差は認められなかった。症例数が少なく、インスリン使用の有無のみでは、高インスリン血症を判断できないことが要因と考えられる。また Andersson らは心筋梗塞後のクロピドグレル内服患者では、非DM患者に比べ全死因死亡率（ハザード比0.89対0.75）および心血管死亡率（0.93対0.77）が有意に高く、クロピドグレルの有効性が低い¹³⁾と報告しており、本研究でも同様な結果が得られた。インスリンは、P2Y₁₂経路の抑制を介したアデニル酸シクラーゼの阻害により、cAMP産生の抑制を来し、血小板活性を低下させることが報告されている。³⁰⁾ DM患者の血小板ではインスリン抵抗性がある場合には、インスリンに対する感受性が低下することにより、P2Y₁₂経路のアップレギュレーションをもたらし、血小板機能が亢進すると考えられている。³⁰⁾ そのため通常量のクロピドグレルでは糖尿病患者では十分に効果をもたらさない可能性がある。一方で、アスピリンの感受性はDM患者と健常人で同等で

あることが報告されている。³¹⁾ 本結果では有意差は認められなかったが、HT罹患の有無がDMに次いでMACE発症に影響を及ぼす因子であった。HTは血管内皮を障害する因子の1つに挙げられ、動脈硬化の惹起を促す。冠動脈の硬化が、虚血性心疾患を引き起こす原因であり、HTは間接的にMACE発症の危険性を上昇させると考えられる。Framingham研究、³²⁾ Multiple Risk Factor Intervention Trial、³³⁾ Prospective Cardiovascular Muncster study³⁴⁾などの前向き疫学研究もHTは冠動脈疾患のリスク因子であることを報告している。

本結果はDMの罹患が、MACE発症の重要なリスク因子であることを示唆しているが、アスピリン・クロピドグレル抵抗性とMACE発症の因果関係を結論付けることはできない。しかしDM、HTはMACE発症率と相関があることから、PCI後のDAPT患者に糖尿病の罹患歴がある場合には、慎重に観察する必要があると考えられる。

利益相反の開示

開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE, A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators, *N Engl J Med*, 1988, **339**, 1665-1671.
- 2) Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS 2nd, Brandt JT, Darstein C, Jakubowski JA, Salazar DE, Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently, *Clin Pharmacol Ther*, 2007, **81**, 735-741.
- 3) Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, Uzabiaga MF, Fedeli O, Savi P, Pascal M, Herbert JM, Maffrand JP, Picard C, Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel, *Drug Metab Dispos*, 2002, **30**, 1288-1295.
- 4) Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J,

- Picard C, Maffrand JP, Pascal M, Herbert JM, Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel, *Thromb Haemost*, 2000, **84**, 891-896.
- 5) Tamura N, Kitajima I, Kawamura Y, Toda E, Eguchi Y, Ishida H, Goto S. Important regulatory role of activated platelet-derived procoagulant activity in the propagation of thrombi formed under arterial blood flow conditions, *Circ J*, 2009, **73**, 540-548.
 - 6) Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM, Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity, *Circulation*, 2003, **107**, 2908-2913.
 - 7) Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S, Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events, *Circulation*, 2002, **105**, 1650-1655.
 - 8) Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ, A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease, *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41**, 961-965.
 - 9) Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H, Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction, *Circulation*, 2004, **109**, 3171-3175.
 - 10) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, *BMJ*, 2002, **324**, 71-86.
 - 11) Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A, Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials, *Lancet*, 2009, **373**, 1849-1860.
 - 12) Gagne JJ, Bykov K, Choudhry NK, Toomey TJ, Connolly JG, Avorn J, Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents: systematic review, meta-analysis, and indirect comparison, *BMJ*, 2013, **347**, d5307.
 - 13) Andersson C, Lyngbæk S, Nguyen CD, Nielsen M, Gislason GH, Køber L, Torp-Pedersen C, Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes, *JAMA*, 2012, **308**, 882-889.
 - 14) Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D, Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel, systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 2011, **343**, d4588.
 - 15) Ikeda T, Taniguchi R, Watanabe S, Kawato M, Kondo H, Shirakawa R, Yamane K, Toma M, Tamura T, Takahashi K, Watanabe H, Yoshikawa Y, Tabuchi A, Kita T, Kimura T, Horiuchi H, Characterization of the antiplatelet effect of aspirin at enrollment and after 2-year follow-up in a real clinical setting in Japan, *Circ J*, 2010, **74**, 1227-1235.
 - 16) Isshiki T, Kimura T, Ueno T, Nakamura M, Igarashi K, Yokoi H, Kobayashi M, Ikari Y, Clopidogrel trial in patients with elective percutaneous coronary intervention for stable angina and old myocardial infarction (CLEAN), *Int Heart J*, 2012, **53**, 91-101.
 - 17) Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, Valina CM, Stratz C, Bestehorn HP, Büttner HJ, Neumann FJ, Impact of cytochrome P450 2C19 loss of function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement, *J Am Coll Cardiol*, 2010, **55**, 2427-2434.
 - 18) Jinnai T, Horiuchi H, Makiyama T, Tazaki J, Tada T, Akao M, Ono K, Hoshino K, Naruse Y, Takahashi K, Watanabe H, Kita T, Kimura T, Impact of CYP2C19 polymorphisms on the antiplatelet effect of clopidogrel in an actual clinical setting in Japan, *Circ J*, 2009, **73**, 1498-1503.
 - 19) Yamamoto K, Hokimoto S, Chitose T, Morita K, Ono T, Kaikita K, Tsujita K, Abe T, Deguchi M, Miyagawa H, Saruwatari J, Sumida H, Sugiyama S, Nakagawa K, Ogawa H, Impact of CYP2C19 polymorphism on residual platelet reactivity in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy, *J Cardiol*, 2011, **57**, 194-201.
 - 20) Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP, Clopidogrel with or without omeprazole in coronary

- artery disease, *N Engl J Med*, 2010, **363**, 1909-1917.
- 21) Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, Tait AR, Carville DG, Guyer KE, Bates ER, Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction, *Circulation*, 2003, **107**, 32-37.
- 22) O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD, Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a protonpump inhibitor: an analysis of two randomised trials, *Lancet*, 2009, **374**, 989-997.
- 23) Mitsios JV, Papathanasiou AI, Rodis FI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD, Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes, *Circulation*, 2004, **109**, 1335-1338.
- 24) Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K, A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents, *N Engl J Med*, 1996, **334**, 1084-1089.
- 25) Ikeda T, Taniguchi R, Watanabe S, Kawato M, Kondo H, Shirakawa R, Yamane K, Toma M, Tamura T, Takahashi K, Watanabe H, Yoshikawa Y, Tabuchi A, Kita T, Kimura T, Horiuchi H, Characterization of the antiplatelet effect of aspirin at enrollment and after 2-year follow-up in a real clinical setting in Japan, *Circ J*, 2010, **74**, 1227-1235.
- 26) Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ, Predictive factors of restenosis after coronary stent placement, *J Am Coll Cardiol*, 1997, **30**, 1428-1436.
- 27) Mercado N, Boersma E, Wijns W, Gersh BJ, Morillo CA, de Valk V, van Es GA, Grobbee DE, Serruys PW, Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era, *J Am Coll Cardiol*, 2001, **38**, 645-652.
- 28) Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Kaji S, Kawamoto T, Honda Y, Yamamuro A, Hozumi T, Morioka S, Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in nondiabetic patients: a serial intravascular ultrasound study, *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36**, 731-738.
- 29) Gilbert J, Raboud J, Zinman B, Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting, *Diabetes Care*, 2004, **27**, 990-994.
- 30) 副島弘文, 川岸秀樹, 小川久雄, 糖尿病と抗血小板薬レジスタンス, *THROMBOSIS and Circulation*, 2010, **18**, 36-40.
- 31) 高野勝弘, 木村行男, 佐藤金夫, 尾崎由基男, アスピリン非投与重症2型糖尿病患者での血小板アスピリン抵抗性の解析, 日本臨床検査自動化学会会誌, 2009, **34**, 678-678.
- 32) Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB, Cardiovascular disease risk profiles, *Am Heart J*, 1991, **121**, 293-298.
- 33) Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, *JAMA*, 1982, **248**, 1465-1477.
- 34) Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U, Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study, *Eur J Clin Invest*, 2007, **37**, 925-932.