2022年12月9日更新
2019年3月29日発行

2017–2018年度活動

急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）

JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome

本ガイドライン発行後のあらたな知見をまとめたフォーカスアップデート版が発行されているので，併せて参照のこと

フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法（2020年3月13日発行）
フォーカスアップデート版 冠攣縮性狭心症と冠微小循環障害の診断と治療（2023年3月10日発行）

合同研究班参加学会

日本循環器学会　日本冠疾患学会　日本胸部外科学会　日本集中治療医学会
日本心血管インターベンション治療学会　日本心臓血管外科学会
日本心臓病学会　日本心臓リハビリテーション学会　日本不整脈心電学会

班長

木村 一雄
横浜市立大学附属市民総合医療センター
心臓血管センター

班員

阿古 潤哉
北里大学医学部
循環器内科学

荒井 裕国
東京医科歯科大学大学院
心臓血管外科

石井 秀樹
名古屋大学大学院医学系研究科
循環器内科学

石原 正治
兵庫医科大学内科学講座
循環器内科・冠疾患科

折口 秀樹
地域医療機能推進機構九州病院
内科

木村 剛
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

香坂 俊
慶應義塾大学医学部
循環器内科

清水 渉
日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野

下川 宏明
東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学

竹村 博文
金沢大学
先進総合外科

田原 良雄
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

辻田 賢一
熊本大学大学院生命科学研究部
循環器内科学

中尾 浩一
済生会熊本病院
循環器内科

中川 義久
滋賀医科大学
循環器内科

萩原 誠久
東京女子医科大学
循環器内科

平山 篤志
日本大学医学部内科学系
循環器内科学分野

宮内 克己
順天堂大学医学部附属
順天堂東京江東高齢者医療センター

宮崎 俊一
近畿大学医学部
循環器内科

森野 禎浩
岩手医科大学内科学講座
循環器内科分野

安田 聡
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

吉野 秀朗
杏林大学医学部第二内科学教室
循環器内科

協力員

飯野 賢治
金沢大学
先進総合外科

伊藤 智範
岩手医科大学
医学教育学講座

岩永 善高
近畿大学医学部
循環器内科

内田 敬二
横浜市立大学附属市民総合医療センター
心臓血管センター

遠藤 裕久
順天堂大学医学部附属順天堂医院
循環器内科

小菅 雅美
横浜市立大学附属市民総合医療センター
心臓血管センター

金剛寺 謙
杏林大学医学部第二内科学教室
循環器内科

坂本 憲治
熊本大学大学院生命科学研究部
循環器内科学

坂本 知浩
済生会熊本病院
循環器内科

塩見 紘樹
京都大学医学部附属病院
循環器内科

下浜 孝郎
北里大学医学部
循環器内科学

鈴木　敦
東京女子医科大学
循環器内科

髙橋　潤
東北大学病院
循環器内科

竹内 一郎
横浜市立大学附属市民総合医療センター
高度救命救急センター

田中 哲人
名古屋大学医学部附属病院
循環器内科

田村 俊寛
天理よろづ相談所病院
循環器内科

中島 啓裕
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

野口 暉夫
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

深町 大介
日本大学医学部附属板橋病院
循環器内科

水野 友裕
東京医科歯科大学大学院
心臓血管外科

山口 淳一
東京女子医科大学
循環器内科

淀川 顕司
日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野

外部評価委員

赤阪 隆史
和歌山県立医科大学
循環器内科

小川 久雄
国立循環器病研究センター

筒井 裕之
九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

土師 一夫
市立柏原病院
循環器内科

山崎　力
国際医療福祉大学
未来研究支援センター

（五十音順，構成員の所属は 2019 年 3 月 1 日現在）

目次

改訂にあたって 10

表 1　推奨クラス分類 10
表 2　エビデンスレベル 11

第 1 章　概念，定義，疫学 11

1. 概念，定義 …… 11
2. 疫学 …… 13
   2.1　冠危険因子 …… 13
   2.2　疫学 …… 13
   2.3　予後 …… 14

図 1　急性冠症候群の診断の流れ 12

第 2 章　発症から来院まで 15

1. 患者による救急車要請 …… 15
2. 初期医療現場における医師の対応 …… 15
3. 救急隊による対応 …… 15
4. 救急医療体制 …… 16

第 3 章　初期診断，初期治療 17

1. 初期診断 …… 17
   1.1　トリアージ …… 17
   1.2　病歴 …… 17
   1.3　身体所見 …… 19
   1.4　鑑別すべき疾患 …… 20
   1.5　心電図 …… 21
   1.6　バイオマーカー …… 23
   1.7　画像診断 …… 24
   1.8　初期診断時に行うリスク評価 …… 26
2. 初期治療 …… 30
   2.1　酸素 …… 30

図 2　急性冠症候群の診断・治療フローチャート 18
表 3　Killip 分類（身体所見に基づいた重症度分類） 19
表 4　急性の胸痛を伴う鑑別疾患 20
推奨・EL　表 5　ACS の診断における心電図 21
推奨・EL　表 6　ACS の診断におけるバイオマーカー 23
図 3　急性冠症候群における心筋トロポニン測定のフローチャート 25
推奨・EL　表 7　ACS の診断における胸部 X 線検査 24
推奨・EL　表 8　ACS の診断における心エコー法 25
推奨・EL　表 9　初期診断時のリスク評価 26
表 10　不安定狭心症の分類 27
表 11　NSTE-ACS の予後判定のための TIMI リスクスコア 28
表 12　GRACE ACS リスクスコア 28
推奨・EL　表 13　血液生化学検査によるリスク評価 29
推奨・EL　表 14　初期治療における酸素投与 30

2.2 硝酸薬 …… 30
2.3 鎮痛薬 …… 31
2.4 抗血小板薬 …… 31

推奨・EL 表 15 初期治療における硝酸薬投与 30
推奨・EL 表 16 初期治療における鎮痛薬投与 31
推奨・EL 表 17 初期治療における抗血小板薬投与 31

第 4 章 ST 上昇型心筋梗塞の急性期評価・治療 33

1. primary PCI …… 33
1.1 適応 …… 33
1.2 緊急心臓外科手術体制が整っていない場合 …… 34
1.3 心原性ショック …… 34
1.4 心停止自己心拍再開後 …… 35
1.5 血栓吸引療法 …… 35
1.6 アクセスルート …… 35
1.7 抗血栓療法 …… 36
1.8 残存病変に対する冠血行再建 …… 38
2. 血栓溶解療法 …… 39
2.1 適応 …… 39
2.2 禁忌 …… 39
2.3 血栓溶解療法後の PCI …… 40
3. 緊急冠動脈バイパス術 …… 40
4. 再灌流の評価 …… 41
5. 再灌流補助 …… 41
5.1 カルペリチド …… 41
5.2 ニコランジル …… 42
5.3 Remote ischemic conditioning …… 42
5.4 その他 …… 42

推奨・EL 表 18 STEMI における primary PCI 33
推奨・EL 表 19 緊急心臓外科手術体制が整っていない場合の primary PCI 34
推奨・EL 表 20 心原性ショック患者に対する primary PCI 34
推奨・EL 表 21 心停止自己心拍再開後の患者に対する primary PCI 35
推奨・EL 表 22 Primary PCI 時の血栓吸引療法 35
推奨・EL 表 23 Primary PCI 時のアクセスルート 35
推奨・EL 表 24 Primary PCI 時のアスピリン投与 36
推奨・EL 表 25 Primary PCI 時のチエノピリジン系抗血小板薬投与 36
推奨・EL 表 26 Primary PCI 時の未分画ヘパリン投与 37
推奨・EL 表 27 Primary PCI 時の抗トロンビン薬（アルガトロバン）投与 38
推奨・EL 表 28 残存病変に対する PCI 38
推奨・EL 表 29 STEMI における血栓溶解療法 39
推奨・EL 表 30 血栓溶解療法後の PCI 40
推奨・EL 表 31 STEMI における緊急 CABG 40
推奨・EL 表 32 再灌流補助としてのカルペリチド投与 41
推奨・EL 表 33 再灌流補助としてのニコランジル投与 42

第 5 章 非 ST 上昇型急性冠症候群の急性期評価・治療 43

1. リスクの層別化 …… 43
2. 初期保存的治療戦略と侵襲的治療戦略 …… 44
2.1 NSTE-ACS に対する治療戦略 …… 44
2.2 侵襲的治療戦略の時期 …… 45
2.3 保存的治療戦略 …… 47
3. 冠動脈血行再建 …… 47
3.1 冠動脈血行再建法の選択 …… 47
3.2 血栓溶解療法 …… 48
3.3 PCI …… 48
3.4 CABG …… 49

推奨・EL 表 34 NSTE-ACS でのリスク層別化 43
推奨・EL 表 35 NSTE-ACS に対する治療戦略 44
表 36 NSTE-ACS における治療戦略選択とその時期 46
推奨・EL 表 37 NSTE-ACS での冠動脈血行再建法選択 47
推奨・EL 表 38 NSTE-ACS における血栓溶解療法 48
推奨・EL 表 39 NSTE-ACS における PCI 48
推奨・EL 表 40 NSTE-ACS における CABG 49

第 6 章　入院中の評価・管理　50

1. 冠動脈疾患集中治療室（CCU）の役割 …… 50
1.1 CCU 入院時および入室後の評価 …… 50
1.2 CCU の重要性 …… 50
1.3 CCU の規格 …… 51
2. 早期の一般的治療 …… 51
2.1 酸素吸入 …… 52
2.2 安静度 …… 52
2.3 食事および血糖管理 …… 52
2.4 排尿，排便 …… 52
2.5 鎮静，睡眠，精神療法 …… 52
2.6 家族面会と患者教育 …… 52
2.7 CCU の滞在日数 …… 53
3. 薬物治療 …… 53
3.1 抗血栓薬 …… 53
3.2 β遮断薬 …… 54
3.3 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬 …… 55
3.4 硝酸薬，ニコランジル …… 55
3.5 Ca 拮抗薬 …… 56
3.6 脂質代謝異常改善薬 …… 56
4. 補助循環 …… 57
4.1 IABP …… 57
4.2 IMPELLA …… 58
4.3 VA-ECMO（PCPS） …… 58
4.4 LVAD …… 59
5. 不整脈の評価と治療 …… 60
5.1 心室不整脈 …… 60
5.2 上室不整脈 …… 61
5.3 徐脈性不整脈 …… 62
6. 心不全の評価と治療 …… 63
6.1 血行動態の評価 …… 63
6.2 肺うっ血，急性肺水腫 …… 64
6.3 低心拍出量状態 …… 65
6.4 心原性ショック …… 65
7. 右室梗塞 …… 66
8. 機械的合併症の評価と治療 …… 67
8.1 LVFWR …… 68
8.2 VSR …… 68
8.3 PMR …… 69
9. 急性腎障害 …… 70

推奨·EL〉 表 41　CCU 入院　50
推奨·EL〉 表 42 CCU での早期治療　51
推奨·EL〉 表 43 入院中の抗血栓薬投与　53
推奨·EL〉 表 44 入院中のβ遮断薬投与　54
推奨·EL〉 表 45 入院中の RAAS 阻害薬投与　55
推奨·EL〉 表 46 入院中の硝酸薬，ニコランジル投与　55
推奨·EL〉 表 47 入院中の Ca 拮抗薬投与　56
推奨·EL〉 表 48 急性期の脂質低下療法　56
推奨·EL〉 表 49　IABP 使用　57
推奨·EL〉 表 50 VA-ECMO 適用　58
推奨·EL〉 表 51 LVAD 適用　59
推奨·EL〉 表 52 心室不整脈治療　60
推奨·EL〉 表 53 抗不整脈薬投与　61
推奨·EL〉 表 54 ICD 適用　61
推奨·EL〉 表 55 WCD 適用　61
推奨·EL〉 表 56 上室不整脈治療　61
推奨·EL〉 表 57 徐脈性不整脈の薬物治療　62
推奨·EL〉 表 58 徐脈性不整脈に対する一時的ペーシング適用　63
推奨·EL〉 表 59 肺うっ血，急性肺水腫の治療　64
推奨·EL〉 表 60 心原性ショックの治療　65
表 61 右室梗塞の診断基準　67
推奨·EL〉 表 62 機械的合併症の治療　67
推奨·EL〉 表 63 CAG，PCI 後の AKI（CIN を含む）予防　70

表 64 AKI の重症度（病期） 71

10. 出血性合併症 …… 72
推奨・EL 表 65 出血性合併症予防 72

11. その他の合併症 …… 72
11.1 再梗塞，梗塞後狭心症 …… 72
推奨・EL 表 66 再梗塞，梗塞後狭心症の治療 72
11.2 急性心膜炎 …… 73
11.3 脳卒中 …… 73
11.4 深部静脈血栓症，肺血栓塞栓症 …… 73

12. 梗塞サイズの評価 …… 73
12.1 心筋バイオマーカー …… 73
推奨・EL 表 67 心筋梗塞の評価における心筋バイオマーカー 73
12.2 心臓核医学検査 …… 74
12.3 心血管磁気共鳴検査 …… 74
推奨・EL 表 68 心筋梗塞の評価における CMR 74
12.4 心電図 …… 75

13. 心臓リハビリテーション …… 75
13.1 入院心臓リハビリテーション …… 75
図 4 急性心筋梗塞後の入院心臓リハビリテーション 75
13.2 超急性期心臓リハビリテーション …… 76
推奨・EL 表 69 超急性期心臓リハビリテーション 76
表 70 CCU 早期リハビリテーション開始基準（国立循環器病研究センター例） 76
図 5 早期離床基本プログラム（国立循環器病研究センター例） 77
13.3 急性期心臓リハビリテーションプログラム …… 77
推奨・EL 表 71 急性期心臓リハビリテーション 77
表 72 急性期心臓リハビリテーションプログラム（埼玉医科大学国際医療センター例） 78
表 73 急性心筋梗塞クリニカルパス（国立循環器病研究センター例） 79
表 74 急性心筋梗塞に対する急性期リハビリテーション負荷試験の判定基準 78
13.4 リスク管理 …… 78
推奨・EL 表 75 早期リハビリテーションとそのリスク管理 78
13.5 運動負荷試験の実施・意義 …… 80
推奨・EL 表 76 運動負荷試験 80
13.6 心臓リハビリテーションの導入率 …… 80
推奨・EL 表 77 心臓リハビリテーション導入 80
図 6 冠動脈疾患患者の運動療法参加を理解するための骨組み 81

第 7 章 特別な配慮を要する病態 81

1. 高齢者 …… 81
推奨・EL 表 78 高齢の ACS 患者の治療 81
2. 女性 …… 82
3. 冠攣縮性狭心症 …… 82
図 7 冠攣縮性狭心症の診断アルゴリズム 83
4. その他 …… 83
4.1 急性大動脈解離 …… 83
4.2 特発性冠動脈解離 …… 84
4.3 冠動脈塞栓 …… 84
表 79 冠動脈塞栓症診断基準 84

第 8 章 二次予防 85

1. 一般療法 …… 85
1.1 禁煙への取り組み …… 85
推奨・EL 表 80 二次予防における禁煙 85
表 81 禁煙達成のための 5A アプローチ 86

1.2 肥満，体重管理 …… 86
推奨・EL 表 82 二次予防における体重管理 86

2. 薬物治療 …… 87

2.1 抗血栓薬 …… 87
推奨・EL 表 83 二次予防における抗血栓薬投与 87
表 84 PRECISE-DAPT スコアと DAPT スコア 88

2.2 β遮断薬 …… 89
推奨・EL 表 85 二次予防におけるβ遮断薬投与 89

2.3 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬 …… 90
推奨・EL 表 86 二次予防における RAAS 阻害薬投与 90

2.4 硝酸薬，ニコランジル …… 90
推奨・EL 表 87 二次予防における硝酸薬，ニコランジル投与 90

2.5 Ca 拮抗薬 …… 91
推奨・EL 表 88 二次予防における Ca 拮抗薬投与 91

2.6 脂質代謝異常改善薬 …… 91
推奨・EL 表 89 二次予防における脂質代謝異常改善薬投与 91

2.7 糖尿病治療 …… 94
推奨・EL 表 90 二次予防における糖尿病治療 94

2.8 ワクチン …… 95
推奨・EL 表 91 二次予防におけるワクチン接種 95

3. 心臓リハビリテーション …… 96
図 8 急性心筋梗塞後の外来心臓リハビリテーション 96

3.1 外来心臓リハビリテーションの役割と現状 …… 96

3.2 外来心臓リハビリテーションのエビデンス …… 96
推奨・EL 表 92 二次予防における外来心臓リハビリテーション 96

4. 地域連携 …… 99

第 9 章 診断・治療の質の測定と評価 100
表 93 欧米で提唱されている ACS 領域の QI 項目の具体例の一部 100

第 10 章 ACS 予防や予後改善のために求められる社会的活動 101

第 11 章 今後の課題（欧米の診療ガイドラインとの相違を踏まえて） 102

付表 班構成員の利益相反（COI）に関する開示 …… 104

文献 …… 112

（無断転載を禁ずる）

推奨・EL 推奨とエビデンスレベル

略語一覧

AA	arachidonic acid	アラキドン酸
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACLS	advanced cardiac life support	二次救命処置
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ACT	activated coagulation time	活性凝固時間
ADL	activities of daily livings	日常生活動作
ADP	adenosin diphosphate	アデノシン二リン酸
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative	
AED	automated external defibrillator	自動体外式除細動器
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AIVR	accelerated idioventricular rhythm	促進心室固有調律
AKI	acute kidney injury	急性腎障害
AKIN	Acute Kidney Injury Network	
AMI	acute myocardial infarction	急性心筋梗塞
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARB	angiotensin Ⅱ receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
AT	anaerobic threshold	嫌気性閾値
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BE	base excess	塩基過剰
BiPAP	biphasic positive airway pressure	二相性陽圧換気
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BMI	body mass index	肥満指数
BMS	bare metal stent	ベアメタルステント
BLS	basic life support	一次救命処置
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CAG	coronary angiography	冠動脈造影
CCU	coronary care unit	冠動脈疾患集中治療室
CETP	cholesterol ester transfer protein	コレステロールエステル転送蛋白
CHDF	continuous hemodiafiltration	持続的血液濾過透析
CI	cardiac index	心係数
CIN	contrast-induced nephropathy	造影剤誘発性腎症
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CK-MB	creatine kinase MB	クレアチンキナーゼ MB 分画
CMR	cardiovascular magnetic resonance	心血管磁気共鳴
CPAP	continuous positive airway pressure	持続陽圧換気
CTR	cardiothoracic ratio	心胸比
DAPT	dual antiplatelet therapy	2 剤併用抗血小板療法
DES	drug eluting stent	薬剤溶出性ステント
DHA	docosahexaenoic acid	ドコサヘキサエン酸
DOAC	direct oral anticoagulants	直接作用型経口抗凝固薬
DP	double product	ダブルプロダクト
DPC	diagnosis procedure combination	診断群分類包括評価
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
EAS	European Atherosclerosis Society	欧州動脈硬化学会
ECC	emergency cardiovascular care	緊急心血管治療
EPA	eicosapentanoic acid	エイコサペンタエン酸
ER	emergency room	救急室
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
FDG	fluorodeoxyglucose	
FFR	fractional flow reserve	血流予備量比
FH	familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
FiO_2	fraction of inspiratory oxygen	吸入酸素濃度
GLP-1	glucagon-like peptide 1	グルカゴン様ペプチド 1
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
H-FABP	heart type fatty acid-binding protein	ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白
HIT	heparin-induced thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
H-up	head up	ヘッドアップ
IABP	intra-aortic balloon pump	大動脈内バルーンポンプ

ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ICU	intensive care unit	集中治療室
ICU-AW	intensive care unit acquired weakness	集中治療室獲得性筋力低下
IVUS	intravascular ultrasound	血管内エコー法
JRC	Japan Resuscitation Council	日本蘇生協議会
KDIGO	Kidney Disease, Improving Global Outcomes	
LAD	left anterior descending artery	左前下行枝
LCX	left circumflex artery	左回旋枝
LDH	lactic acid dehydrogenase	乳酸デヒドロゲナーゼ
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LGE	late gadolinium enhancement	遅延造影
LVAD	left ventricular assist device	左心補助装置
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVFWR	left ventricular free wall rupture	左室自由壁破裂
MO/MVO	microvascular obstruction	微小血管閉塞
NAC	N-acetylcysteine	N アセチルシステイン
NMES	neuro muscular electrical stimulation	神経筋電気刺激法
NNT	number needed to treat	治療必要数
NPPV	noninvasive positive pressure ventilation	非侵襲的陽圧換気療法
NSTE-ACS	non-ST-elevation acute coronary syndrome	非 ST 上昇型急性冠症候群
NSTEMI	non-ST-elevation myocardial infarction	非 ST 上昇型心筋梗塞
NT-proBNP	N-terminal pro B-type natriuretic peptide	N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド
PaO_2	arterial partial pressure of oxygen	動脈血酸素分圧
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PCPS	percutaneous cardiopulmonary support	経皮的心肺補助装置
PCSK-9	proprotein convertase subtilisin/kexin type-9	前駆蛋白転換酵素サブチリシン / ケキシン 9 型
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細血管楔入圧
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PEEP	positive end-expiratory pressure	呼気終末陽圧呼吸
PET	positron emission tomography	陽電子放出型断層撮影
PHQ	patient health questionnaire	患者健康質問票

PMR	papillary muscle rupture	乳頭筋破裂
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PSV	pressure support ventilation	圧支持換気
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
PVC	premature ventricular contraction	心室期外収縮
QI	quality indicator	医療の質の指標
QOL	quality of life	生活の質
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
RASS	richmond agitation-sedation scale	鎮静評価スケール
RCA	right coronary artery	右冠動脈
ROM	range of motion	関節可動域
RT	resistant training	レジスタンストレーニング
SAT	spontaneous awakening trial	鎮静を中断した覚醒テスト
SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Interventions	
SCAD	spontaneous coronary artery dissection	特発性冠動脈解離
SGLT	sodium glucose transporter	ナトリウム・グルコース共役輸送体
SPECT	single photon emission computed tomography	単光子放出型コンピュータ断層撮影
SpO_2	saturation of percutaneous oxygen	経皮的酸素飽和度
STEMI	ST-elevation myocardial infarction	ST 上昇型心筋梗塞
STS	Society of Thoracic Surgeons	米国胸部外科学会
TG	triglyceride	中性脂肪
tPA	tissue plasminogen activator	組織型プラスミノーゲン活性化因子
UA	unstable angina	不安定狭心症
VA-ECMO	veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation	静動脈体外膜型人工肺
VF	ventricular fibrillation	心室細動
VSP	ventricular septal perforation	心室中隔穿孔
VSR	ventricular septal rupture	心室中隔破裂
VT	ventricular tachycardia	心室頻拍
WCD	wearable cardioverter defibrillator	着用型自動除細動器
WMSI	wall motion score index	壁運動スコア指数

改訂にあたって

急性冠症候群（ACS）は，冠動脈粥腫（プラーク）の破綻とそれに伴う血栓形成により冠動脈の高度狭窄または閉塞をきたして急性心筋虚血を呈する病態で，不安定狭心症（UA），急性心筋梗塞（AMI），虚血による心臓突然死を包括した疾患概念である．以前は，冠動脈硬化を基盤とした心筋虚血による疾病群は，心筋壊死の有無により心筋梗塞，狭心症と分類されていた．しかし，この診断は心筋バイオマーカーの経時的な評価を行わないと確定できず，迅速な診断・治療方針の決定を必要とする救急現場にはそぐわなかった．また，狭心症のなかでも，冠動脈の器質的狭窄が原因となる安定狭心症と，その病態に冠動脈内血栓が関与するUAとでは予後は大きく異なる．1992年にFusterらは，UAもAMIも冠動脈内血栓によって急性心筋虚血を呈する同一の病態であり，これらをACSとして包括することを提唱した．発症時の病態を念頭に置いたACSという概念の導入によって，臨床現場での初期診断・治療方針の決定は大きく変わることになった．また近年，心筋特異性に優れ，クレアチンキナーゼ（CK）やクレアチンキナーゼMB分画（CK-MB）では検出できない微小心筋傷害の診断が可能な心筋トロポニンの測定が臨床現場で普及した．心筋トロポニンの導入もACSの診断やリスク層別を大きく変えた．日本循環器学会ガイドラインのうち「ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン」（木村一雄班長）の発行から5年が経過し，「非ST上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン」（木村剛班長）と独立して改訂することは，現状に即していないと考えられた．さらに，ACSの短期予後は改善されたものの，長期予後に関しては予後を増悪させる心不全の関与が問題になっており，その改善策の重要性が増している．「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン」（小川久雄班長）の発行からは7年が経過しており，二次予防の分野における進歩も目覚ましいものがある．そこで，「ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン」，「非ST上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン」，「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン」の3つのガイドラインを包括し，「急性冠症候群ガイドライン」として発行することにした．ACSを包括したガイドラインは，米国心臓病学会（ACC）/米国心臓協会（AHA）ガイドラインや欧州心臓病学会（ESC）ガイドラインでも現時点では作成されていない．このため，項立ての作成段階から内容が不足・重複しないように配慮したものの，構成上一部に類似した記載が認められる箇所も生じている．また，本ガイドラインでは，推奨クラスとエビデンスレベルに関して，従来の日本循環器学会ガイドラインおよびACC/AHAガイドライン，ESCガイドラインと同様に記載した（**表1**，**表2**）．なお，クラスIIIに関しては臨床的有用性を考え，ACC/AHAのガイドラインに準じて有効性・有用性なし（no benefit）と有害（harm）に分

表1　推奨クラス分類

クラスI	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある，または見解が広く一致している
クラスII	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスまたは見解が一致していない
クラスIIa	エビデンス・見解から，有効・有用である可能性が高い
クラスIIb	エビデンス・見解から，有効性・有用性がそれほど確立されていない
クラスIII	手技・治療が有効・有用でなく，ときに有害であるとのエビデンスがある，または見解が広く一致している
クラスIII No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある，または見解が広く一致している
クラスIII Harm	手技・治療が，有害であるとのエビデンスがある，または見解が広く一致している

注）クラスIIIは，表内の文章（～は推奨されない，～はすべきでない）そのものが推奨される記載となっている．

例）

	推奨クラス	エビデンスレベル
重篤な血液異常，アスピリン喘息や過敏症のある患者に対してアスピリンを投与すべきではない	**III Harm**	**C**

重篤な血液異常，アスピリン喘息や過敏症のある患者に対するアスピリン投与は有害であり，アスピリン投与はすべきでないことを推奨する．

表 2　エビデンスレベル

レベル A	複数の無作為臨床試験またはメタ解析で実証されたもの
レベル B	単一の無作為臨床試験または大規模な無作為でない臨床試験で実証されたもの
レベル C	専門家および / または小規模臨床試験（後ろ向き試験および登録を含む）で意見が一致したもの

類した．本ガイドラインが，本邦のみならずアジア諸国でも参考となりうることを目指し，作成過程にも新しい試みを取り入れた．診療ガイドラインは，意見や考え方が偏ることのないよう，班会議において構成員全員で検討されることが望ましい．しかし，3 つのガイドラインの集約化により内容量も構成員数も多大となり，長時間にわたる班会議を複数回開催するのは，現実問題として難しい．そこで，班員のなかで希望者を募ってワーキンググループを結成し，泊まり込みの合宿形式での原稿修正の議論や，複数回のメール審議を行った．とくに意見が分かれた推奨クラス・エビデンスレベルの決定においては，できるかぎり時間を割いて議論を尽くしたつもりである．

ガイドラインは，対象となる疾患における大規模臨床試験や登録観察研究によるエビデンスを批判的に吟味することで作成され，結果として医療の標準化，さらに質の向上を目指すものである．ガイドラインの対象はその疾病群の標準的な患者である．診療現場においてはガイドラインに画一的に準ずるのではなく，その対象となった患者群との差異を認識し，個々の患者の病態に応じてより柔軟に記載を適応させることが重要である．本ガイドラインに基づいた診療結果が総括され，さらにその問題点が明らかにされ，数年後により洗練されたガイドラインが作成されることにより，診療レベル向上につながることが望まれる．

本邦では未承認の手技，治療法，治療薬で，海外では有効性，有用性について十分なエビデンスがあるか専門家の見解が広く一致しているものについても，本ガイドラインでは適宜記載した．また，本邦の保険医療では認可されていない適応や用法，用量についても必要に応じて言及した．なお，保険適用については 2018 年 12 月時点の基準に準拠した．

第 1 章　概念，定義，疫学

1. 概念，定義

急性冠症候群（ACS）は，冠動脈粥腫（プラーク）の破綻とそれに伴う血栓形成により冠動脈内腔が急速に狭窄，閉塞し，心筋が虚血，壊死に陥る病態を示す症候群である[1, 2]．動脈硬化の初期には内膜肥厚，脂質沈着およびマクロファージ浸潤によってプラークが形成されるが，血管外径が代償性拡大（positive remodeling）することにより血管内腔は保たれる．さらにプラークが成長して代償不全になると血管内腔が狭小化し，狭窄が高度になると労作性狭心症を生じる．このような動脈硬化の発生と進展には炎症が重要な役割を果たしている[3]．その過程では，コレステリン結晶や炎症細胞浸潤を伴う脂質成分に富んだ壊死性コア（necrotic core）と，それを覆う薄い線維性被膜からなる脆弱なプラーク（vulnerable plaque）が形成され，プラークが破綻することによって冠動脈内に血栓が形成されることで，ACS が引き起こされると考えられている[4]．その一方，明らかなプラーク破裂がなく冠動脈内に血栓が形成される病態の存在が病理組織学的に明らかとなり，そうした病態は血管内皮細胞の障害や欠損により血栓形成を生じるびらんとして認識されるようになった．さらに，頻度は少ないものの，内腔に突出する密集した石灰化結節（calcified nodule）もプラーク破裂を伴わない冠動脈内血栓の原因となる．このような冠動脈内血栓による ACS は，その発症前には労作性狭心症を生じない程度の軽度な狭窄度の病変から生じることが少なくない[5]．すなわち，労作性狭心症におけるプラークの進展は一連のスペクトラムの

なかでとらえることができるが，冠動脈内の血栓形成により生じる不安定狭心症（UA）と急性心筋梗塞（AMI）および虚血に基づく心臓突然死は，労作性狭心症におけるプラークの進展過程とは一線を画したイベント（心事故）であり，ACS という一括した疾患概念として扱われる．

AMI は，急性期の診断・治療の進め方の違いから ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）と非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）に分類される．UA と AMI は梗塞の有無，臨床的には多くの場合心筋バイオマーカーの上昇の有無によって区別されるが，初療時に UA と NSTEMI とを区別して扱うことはしばしば困難である．そのため，初療時の診断・治療においては両者をあわせて非 ST 上昇型急性冠症候群（NSTE-ACS）として扱う（**図 1**）．

STEMI には，ACS のうち心電図で持続的な ST 上昇または新規の左脚ブロックを示すものが含まれる．心電図の ST 上昇は血栓性閉塞により冠動脈血流が途絶し，貫壁性虚血を生じていることを示唆する．冠血流が閉塞性血栓によって途絶すると，まず虚血に脆弱な灌流領域中央の心内膜側に心筋壊死が生じ，数時間で急速に心外膜側に向かって梗塞領域が拡大する[6]．再灌流療法は，このように梗塞が拡大する前に冠血流を再開させることにより，虚血に陥った心筋を救済する．AMI に対する血栓溶解療法については，Fletcher らや Chazov らによる先駆的な試みがある[7, 8]．その後 1979 年に Rentrop らが，5 症例の STEMI に対してニトログリセリンやストレプトキナーゼの冠動脈内投与，ガイドワイヤーの機械的操作を行うことにより閉塞した冠動脈を再開通させたことを報告して以降[9]，1980 年代後半には GISSI 試験や ISIS-2 試験において，ストレプトキナーゼ静注による AMI の死亡率減少が示されるなど[10, 11]，AMI に対する再灌流療法の有用性が明らかとなった．現在ではステントを用いた経皮的冠動脈インターベンション（PCI）による再灌流療法が普及し，AMI の院内予後は劇的に改善された．この再灌流療法は発症早期ほど効果が大きいため，STEMI の初療では発症から再灌流までの時間をいかに短くするかを最重視した治療戦略が求められる．

NSTE-ACS には，心電図で持続性または一過性の ST 下降や T 波異常，あるいは心電図変化のない病態までが含まれる．NSTE-ACS では，冠動脈の不完全閉塞または良好な側副血行路からの残存血流が存在するため，STEMI とは異なる治療戦略が必要となる．その病態は，心筋壊死が生じない病態から左主幹部病変により血行動態が破綻する病態まで多彩であり，適切な診断とリスク層別化，およびそれに基づく適切な治療戦略の選択が求められる．NSTEMI と UA を初療時に区別することはしばしば困難であるため，一括して NSTE-ACS として扱い，退院までに心筋バイオマーカー上昇の有無によって診断する[12]．

従来，心筋梗塞の診断にはクレアチンキナーゼ（CK）/ ク

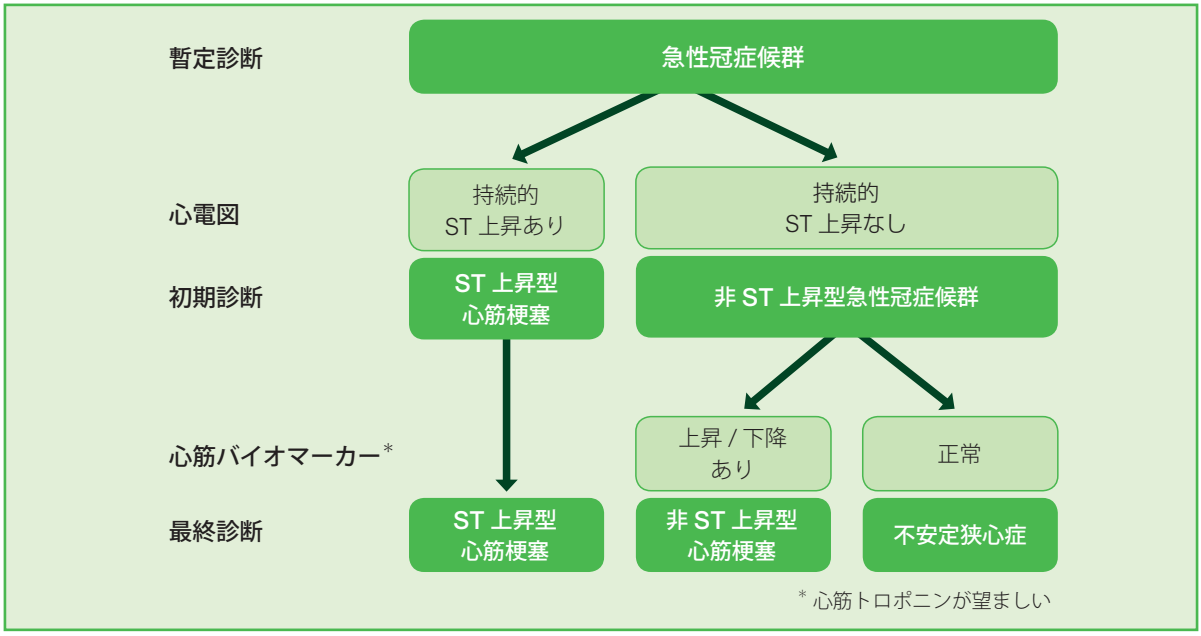


図 1　急性冠症候群の診断の流れ

レアチンキナーゼ MB 分画（CK-MB）の上昇が用いられていたが，2000 年に欧米の学会が合同で，心筋トロポニンが健常人の 99% 値を超える一過性の上昇・下降を示すことをもって心筋梗塞と診断する universal definition（普遍的な定義）を提唱した[13]．心筋トロポニンは感度，特異度が高く，CK/CK-MB が上昇しない程度の微小心筋傷害も検出できるため，従来は UA と診断されていた症例が universal definition では新たに心筋梗塞に含まれるようになった．日本人を対象に，universal definition によって診断された心筋梗塞を登録した J-MINUET 研究では，NSTEMI の約半数で CK/CK-MB の上昇は認められなかった[14]．CK/CK-MB 上昇がなく，心筋トロポニンのみの上昇によって診断された NSTEMI は，短期予後は良好であるものの，回復期以降の長期予後は CK/CK-MB の上昇を伴う NSTEMI と同様に不良であった．この結果は NSTEMI の最終診断に心筋トロポニンを用いることの臨床的妥当性を示すものであり，本ガイドラインにおいても，心筋梗塞を診断するための心筋バイオマーカーとして心筋トロポニンを推奨する．その際，AMI の診断には心筋虚血を示唆する症状や心電図・画像所見を伴っていることが必要であることはいうまでもない．また，高感度心筋トロポニンは高齢者や腎機能低下例，心不全例などで心筋虚血とは関係なく高値を示すことがある．そのような場合には 1 回の検査結果だけで判断するのではなく，経時的に心筋トロポニンの上昇または下降を確認する必要がある．心筋梗塞の再発作については，28 日以内に生じた場合は一連のイベントとして再梗塞とするが，それ以降は異なるイベントとして区分し，心筋梗塞の再発として扱う．なお，universal definition では心筋梗塞を 5 つのタイプに分類しているが[15]，本ガイドラインは，動脈硬化性のプラーク破裂やびらんなどによって生じた冠動脈内血栓を原因とする自発性の心筋梗塞（spontaneous myocardial infarction，Type 1）を主な対象とし，冠動脈攣縮や冠動脈塞栓など，心筋酸素の需要，供給不均衡によって生じる二次性の心筋梗塞（myocardial infarction secondary to an ischemic imbalance，Type 2）については，特別な配慮を要する病態として別記した（第 7 章参照）．

2. 疫学

ACS は，冠動脈プラークの破綻により急速に冠動脈の閉塞や高度狭窄が起こることで心筋虚血が引き起こされる病態の総称であり，AMI，UA，心臓突然死を含む疾患概念である．本項では，疫学的知見が豊富である AMI を中心に述べる．

2.1 冠危険因子

日本人の AMI と有意な相関を示す冠危険因子として，高血圧，糖尿病，喫煙，家族歴，高コレステロール血症があげられ，欧米人とほぼ同様であることが多くの疫学研究により証明されている[16]．一般住民を対象に厚生労働省循環器疾患基礎調査のコホートを長期追跡した NIPPON DATA においても，血圧水準，血清総コレステロール値，喫煙本数は心筋梗塞死亡と正の相関を示すこと，それら冠リスクの集積により循環器疾患死亡の相対リスクがさらに高まることが示されている[17–20]．

2000 年代初頭の AMI 患者における冠危険因子の保有率を本邦と欧米で比較すると，高血圧合併は 50% 前後でほぼ同等だったが，糖尿病と喫煙率は本邦のほうが高かった[16, 21, 22]．しかし，久山町研究から報告されているように，近年，日本人の血圧水準，喫煙率は大きく低下する一方，脂質異常症や耐糖能異常といった代謝性疾患罹患率は大幅に増加しており[23]，今後の AMI 発症率の変化・動向についてさらに慎重な観察と分析が必要になると考えられる．

2.2 疫学

これまで本邦において ACS の発症率の推移を検討した大規模な研究は見当たらないが，AMI 発症登録を継続的に行っている地域・病院ベースの疫学研究はいくつか報告されている．宮城心筋梗塞レジストリー研究はその 1 つであり，宮城県の人口 10 万人あたりの AMI の年齢調整後発症率は，1979 年には 7.4 人であったのに対し，2008 年には 27.0 人と 30 年間で約 4 倍に増加していた[24]．欧米諸国では人口 10 万人あたり，フィンランド：824 人，英国：823 人，カナダ：605 人，米国：508 人，フランス：314 人，イタリア：270 人と報告されており[25]，本邦における AMI 発症率は欧米にくらべると近年でも非常に低いことがわかる．男女別に検討すると，滋賀県高島町研究（1990 ～ 2001）[26] では人口 10 万人あたり男性 100.7 人，女性 35.7 人，新潟県長岡市研究（1994 ～ 1996）[27] でも男性 41.9 人，女性 5.3 人と，いずれも男性の発症率が高かった．前述の宮城心筋梗塞レジストリーの検討でも，人口 10 万人あたりの AMI 発症率は，1979 年には年間で男性 18.7 人，女性 4.2 人，2008 年にはそれぞれ 46.4 人，9.6 人であり，AMI 発症率の男女差は，30 年間を通じて男性が女性の約 3 倍高いまま変わらなかった[24]．さらに，AMI 発症時の年

齢は，男性が平均 65 歳であるのに対し女性は平均 75 歳であり，女性の発症年齢は男性より 10 歳高齢であった．米国フラミンガム研究[28]をはじめとする海外の疫学研究でも同様の結果が得られており，AMI の発症率や発症時年齢には明らかな性差が存在する．エストロゲンに代表される女性ホルモンには心血管系に対する種々の保護的作用があり，閉経後から女性ホルモンが減少するため，女性における AMI 発症が急増すると考えられる．

欧米諸国では 1980 年代後半から 2000 年代にかけて AMI の年齢調整後発症率は減少に転じた[29–31]．とくに，AMI 発症数のうち STEMI の占める割合が大きく低下した[30]．AMI 発症前のアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB），スタチンの服用率が有意に増加していたことから，冠危険因子に対するこれらの一次予防が STEMI 発症率低下に奏効した可能性が高いと考えられた．

前述したように，ここ 30 年間，欧米諸国では AMI を含めた冠動脈疾患の発症率は一貫して減少傾向であった[32]．一方，同時期の本邦の AMI 発症率の経時的変化は欧米とは若干異なる．1985 年から 2014 年の 30 年間を 10 年ごとに 3 期に分け，AMI の年齢調整後発症率の推移を検討した研究では，1985 年から 1994 年の 10 年間は発症率が有意に増加したが，その後 1995 年から 2014 年までの 20 年間はほぼ横ばいであった[33]．さらに，男女別に解析すると，女性では 2005 年から 2014 年の直近 10 年間に発症率は減少に転じていた．同様に，熊本県の AMI レジストリーである KACE 研究からも，2004 年から 2011 年にかけて AMI 発症率は男女ともに有意に減少したことが報告されている[34]．一方，宮城心筋梗塞レジストリーの年代別解析において，70 歳以上の高齢者では，2005 年から 2014 年の 10 年間に男女ともに発症率が減少に転じていたが，59 歳以下の若年群では，男女ともに 30 年間一貫して増加し続けていることが明らかとなった[33]．多くの観察研究から報告されているように，本邦では若年者の食生活やライフスタイルの欧米化に伴い脂質異常症の罹患率が増加し，さらに喫煙率が若年男性では約 50%，女性でも 30% 以上と依然として高いことが関与していると考えられる[23, 35, 36]．今後，現在の若年者が高齢になった際に本邦の AMI 発症率は再度上昇に転じる可能性もあり，若年からの生活習慣の是正やさらなる啓発活動などが必要である．本邦同様，韓国や台湾といったアジア諸国でも代謝性疾患が増加し，1990 年代から 2000 年代にかけて AMI の年齢調整後発症率は増加した[37, 38]．しかし，韓国では 2006 年以降，発症率は減少に転じた[39]．韓国国内において 2000 年代から行われている，慢性疾患と心脳血管疾患の予防プロジェクトが奏功したことがその一因と考えられ，本邦での施策にも参考になると考えられる．

2.3 予後

本邦における AMI の急性期死亡率（30 日以内の院内死亡率）は，OASIS 研究で 7.1%[40]，HIJAMI 研究で 9.4% であった[22]．近年，心筋トロポニンを根拠に診断された AMI 患者について，本邦で初めて多施設，前向きに検討された J-MINUET 研究では，院内死亡率は STEMI 7.1%，CK 上昇を伴う NSTEMI 7.8% であり，両群間に差は認められなかった．一方，CK 上昇を伴わない NSTEMI では 1.7% であり，前 2 群にくらべ有意に低かった[41]．東京 CCU ネットワークの検討では，院内死亡率は STEMI で 7.7% であり，NSTEMI 5.1% とくらべて有意に高かった．両者で共通の院内死亡と相関する因子は Killip 分類高クラスであり，良好な予後と相関する因子はスタチンで治療されている脂質異常症であった[42]．

院内死亡率について経時的に検討すると，欧米諸国では，primary PCI を中心とした急性期再灌流療法の普及と，急性期治療に関与する因子の改善に伴い，1980 年代から 2000 年代後半までの間で劇的な改善がみられた[31, 43]．また，韓国や台湾を含むアジア諸国でも，1990 年代後半から 2000 年代初頭にかけて欧米諸国と同様に院内死亡率が低下した[37, 38]．本邦では，1985 年から 2014 年までの 30 年間を 10 年ごとに分けて解析を行った宮城心筋梗塞レジストリーの報告によると，1985 年から 2004 年の 20 年間は院内死亡率の継続的な低下が認められたが，2005 年から 2014 年の直近 10 年間は男女ともにさらなる有意な改善はなく，ほぼ横ばいであった．さらに年代別の検討では，80 歳以上の超高齢患者において院内死亡率がやや上昇傾向に転じていた[33]．AMI 発症から来院までに要した時間は短縮し，PCI 施行率も上昇していたが，同時に患者の高齢化，入院時急性心不全合併率の上昇といった患者背景の増悪も伴っており，急性期予後の改善因子と増悪因子が相殺され，結果的に院内死亡率が横ばいに推移していると考えられる．また，現在においても男性にくらべ女性の AMI 患者の院内死亡率は高い[24, 33]．女性は男性にくらべ高齢であること，胸痛などの典型的な症状より非典型的な症状を訴える例が多く，発症から来院までに要する時間が長くなること，PCI 施行率が低いことなどが原因としてあげられている[44, 45]．

ACS 患者の慢性期予後に関しては，GRACE 研究における退院後 6 ヵ月以内の死亡率は STEMI 4.8%，NSTEI 6.2%，UA 3.6% であり[46]，長期予後は STEMI にくらべ

NSTEMI のほうが不良とする欧米からの報告が多くみられる[47–49]．本邦の PACIFIC 研究における退院 2 年後までの全死亡率は，STEMI 7.1% に対して NSTEMI 5.1% であり，STEMI の予後が不良であった[50]．しかし，前述の J-MINUTE 研究において，発症 1 ヵ月以後 3 年目までの予後を検討したランドマーク解析では，CK 上昇の有無に関わらず NSTEMI は STEMI にくらべ長期予後が有意に不良であることが明確に示された[14]．この原因として，NSTEMI 患者のほうが冠危険因子をより多く有し，冠動脈硬化がより進展している例が多く認められることが関係していると考えられる[41, 49]．

また，STEMI と NSTEMI の慢性期予後について，1995 年から 2015 年までの 20 年間の経時的変遷を検討したフランスのナショナルレジストリー研究では，STEMI では現在に至るまで一貫した慢性期死亡率の改善が認められたが，NSTEMI では 2010 年以降さらなる改善は認められず，横ばいに推移していることが示された[51]．今後，本邦でも ACS を対象としたナショナルレジストリーが立ち上げられ，日本人におけるエビデンスが創出されることが期待される．

第2章　発症から来院まで

1. 患者による救急車要請

急性冠症候群（ACS）が疑われる症状が出現した場合は，患者自身が医療機関を受診するのではなく，ただちに 119 番通報して救急車を要請する必要がある[52, 53]．ACS，とくに ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）では，発症直後に突然死のリスクがあるため，胸痛などの ACS が疑われる症状や，発症後早期の救急車要請の重要性について，市民や患者に啓発することが重要である（ACS の症状については「第 3 章 1.2.1 胸痛」を参照）．ニトログリセリンを保有している患者では，症状が治まるまでニトログリセリンを 3 ～ 5 分おきに合計 3 回まで使用するが，ニトログリセリン 1 錠舌下後または 1 回噴霧後も症状が強く軽減しない場合は，ただちに救急車を要請する[54]．

2. 初期医療現場における医師の対応

往診時または診療所などの医療機関で，ACS が疑われる患者に最初に対応する医師は，ただちにバイタルサイン，身体所見および 12 誘導心電図を記録・評価し，初期治療を開始するとともに（「第 3 章 2. 初期治療」を参照），迅速に 119 番通報して救急車を要請する．コンピュータによる STEMI 発症後早期の 12 誘導心電図の判読は必ずしも正診率が高くなく，自動解析の結果だけで STEMI を除外すべきではない[55]．医師は STEMI が疑われた場合，患者をただちに primary 経皮的冠動脈インターベンション（PCI）が施行可能な病院へ搬送する[56–59]．この際，搬送先の循環器医にバイタルサインや心電図所見などの臨床所見を報告する．また，STEMI 患者が primary PCI を実施できない施設を受診した場合の血栓溶解療法の適応については，「第 4 章 2. 血栓溶解療法」を参照されたい．

3. 救急隊による対応

救急隊員は ACS が疑われる患者に対し，すみやかにバイタルサインのチェック，心電図モニタリングを行い，心停止に備える．パルスオキシメータの使用も推奨される．患者の血圧が維持されており，かつ患者が主治医より胸痛発作時の硝酸薬使用の指導を受けている場合は，救急隊員は患者から求められれば，胸痛持続時に硝酸薬の使用を補助してよい．現状では，ドクターカーやドクターヘリが出

場した場合，STEMI 患者に対して医師による硝酸薬やアスピリンの投与が行われている．今後この成果をまとめ，救急隊がこれらの薬剤を使用できるようにする検討が必要と思われる．救急車内に 12 誘導心電計が搭載されている場合は，12 誘導心電図の記録と搬送先の病院への通知が推奨される[60]．STEMI 患者で，プレホスピタル 12 誘導心電図を記録して病院へ通知するほうが，医療従事者が接触してから再灌流までの時間および病院到着からカテーテル治療までの時間が短縮されることが示されている[61–69]．また，primary PCI を施行された STEMI 患者で，プレホスピタル 12 誘導心電図が記録され病院へ通知された群は，通知されなかった群にくらべ 30 日後の死亡率が 32% 減少したことが報告されている[60]．救急隊による 12 誘導心電図の記録は，患者の病院到着前の心臓カテーテル室の準備やカテーテルチームの早期招集，再灌流までの時間短縮を可能にし，予後を改善させることが期待される．本邦ではプレホスピタル 12 誘導心電図記録がまだ十分に普及しているとはいえず，その活用・普及には，循環器医の地域メディカルコントロール参加などによる啓発が必要である．

4. 救急医療体制

ACS の診療には迅速な診断・治療が求められる．ACS 治療に関する系統的アプローチには，一次予防や患者の認識，救急隊，救急部，病院内におけるすみやかな PCI をはじめとする内科的治療や心臓外科的治療，リハビリテーション，および二次予防に関する地域の医療機関との協力体制などが含まれる．

とくに STEMI の治療では，発症から再灌流までの総虚血時間をいかに短くするかが重要である．STEMI 患者での治療目標は，発症から 120 分以内の再灌流達成であり，血栓溶解療法では医療従事者との最初の接触（救急隊との接触も含まれる）から血栓溶解薬投与までの時間が 30 分以内，PCI では医療従事者との最初の接触からカテーテル治療までの時間が少なくとも 90 分以内が目標とされる．さらに，再灌流療法を実施できない施設に STEMI 患者が受診した際には，施設の滞在時間（door-in-door-out time）を 30 分以内とする目標が設けられている[70]．この目標達成のためには，普段から地域の医療行政部門，メディカルコントロール，消防組織による救急搬送体制，医師会および専門医療機関が協力して一体的な STEMI 治療システムを構築しておくことが望まれる．

なお，ACS 患者のプレホスピタルでの診療に関しては，日本蘇生協議会（JRC）の「JRC 蘇生ガイドライン 2015」[71]に詳細に記載されており，参照されたい．

第3章　初期診断，初期治療

1. 初期診断

1.1 トリアージ

ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）に対する発症後早期の再灌流療法は予後を改善させる確立された治療法であり，早期診断，早期治療が重要である．あらかじめ定められた手順により，患者の病態を評価し，ただちに初期治療を開始する．患者到着後 10 分以内[72, 73]に，バイタルサインのチェック，連続心電図モニターを行い，簡潔かつ的確な病歴聴取とともに 12 誘導心電図を記録し，臨床検査を行う．STEMI の場合，再灌流療法として血栓溶解療法を選択した場合には患者到着後 30 分以内に血栓溶解薬を投与すること，経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を選択した場合には最初の医療従事者の接触（first medical contact，救急隊を含む）から少なくとも 90 分以内に初回バルーンを拡張することが目標とされる[63, 73, 74]．非 ST 上昇型急性冠症候群（NSTE-ACS）の場合は，中等度～高リスク症例には侵襲的治療を行うことが推奨されているが，その適切なタイミングについては明確にされていない．TIMI リスクスコア[75, 76]，GRACE リスクスコア[77]などを使用してリスクを評価したうえで，適切なタイミングでの侵襲的治療を検討する（**図 2**）．8 つの臨床試験に登録された 5,324 例を対象にしたメタ解析の結果，早期侵襲的治療は待機的侵襲的治療にくらべ死亡率および非致死性心筋梗塞の発生率を低下させなかったが，高リスク患者では死亡率を低下させる可能性が示唆された[78]．

1.2 病歴

病歴は急性冠症候群（ACS）の診断にきわめて重要な情報であり，診断によりその後の治療方針が異なることから，詳細な聴取を迅速に行う必要がある．胸痛の部位，性状，誘因，持続時間，経時的変化，随伴症状などに注意する．並行して既往歴，冠危険因子や家族歴についての情報も得ることで，ACS とその他の疾患を極力すみやかに鑑別しなければならない[79]．

1.2.1 胸痛

ACS 患者の胸痛の性状は，前胸部や胸骨後部の重苦しさ，圧迫感，絞扼感，息がつまる感じ，焼け付くような感じと表現されることが多いが，単に不快感として訴えられることもある．顎，頸部，肩，心窩部，背部，腕への放散や，ときに胸部症状を伴わずこれらの部位にだけ症状が限局することもあるため，注意が必要である．刺されるような痛みやチクチクする痛み，触って痛む場合は狭心痛ではないことが多く，また呼吸や咳，体位変換の影響は受けない．一方，非定型的な症状や軽微な症状が重篤な ACS の症状であることもまれではなく，症状の性状のみで ACS を除外してはならない．非典型的な症状はとくに高齢者，糖尿病および女性の患者でしばしばみられる[80–82]．さらに高齢者では心筋虚血による症状として息切れを訴えることがあり[83]，全身倦怠感，食欲不振，失神や意識レベルの低下などが唯一の症状のこともある．

心筋梗塞の症状は 20 分以上で数時間に及ぶことが多い．塩酸モルヒネを必要とするような強い痛みは約半数の例で認められるが，症状の強さと重症度は必ずしも一致しない．また随伴症状として，男性では冷汗が，女性では嘔気，嘔吐，呼吸困難感が多いとされている[80, 81]．顎，頸部，肩，背部，腕への放散も女性で多く認められる[80, 81, 84, 85]．以下に症状の特徴と診断との関係をまとめた．

① 狭心症，不安定狭心症（UA）の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．胸痛の持続が 20 秒以下のときは狭心痛の可能性は低い．20 分以上持続する場合，その性状が ACS に起因する場合には急性心筋梗塞（AMI）の可能性が高い．

② 胸痛は急ぎ足，昇段，重いものを持つ，運ぶなどの労作時に誘引されるだけでなく，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や早朝

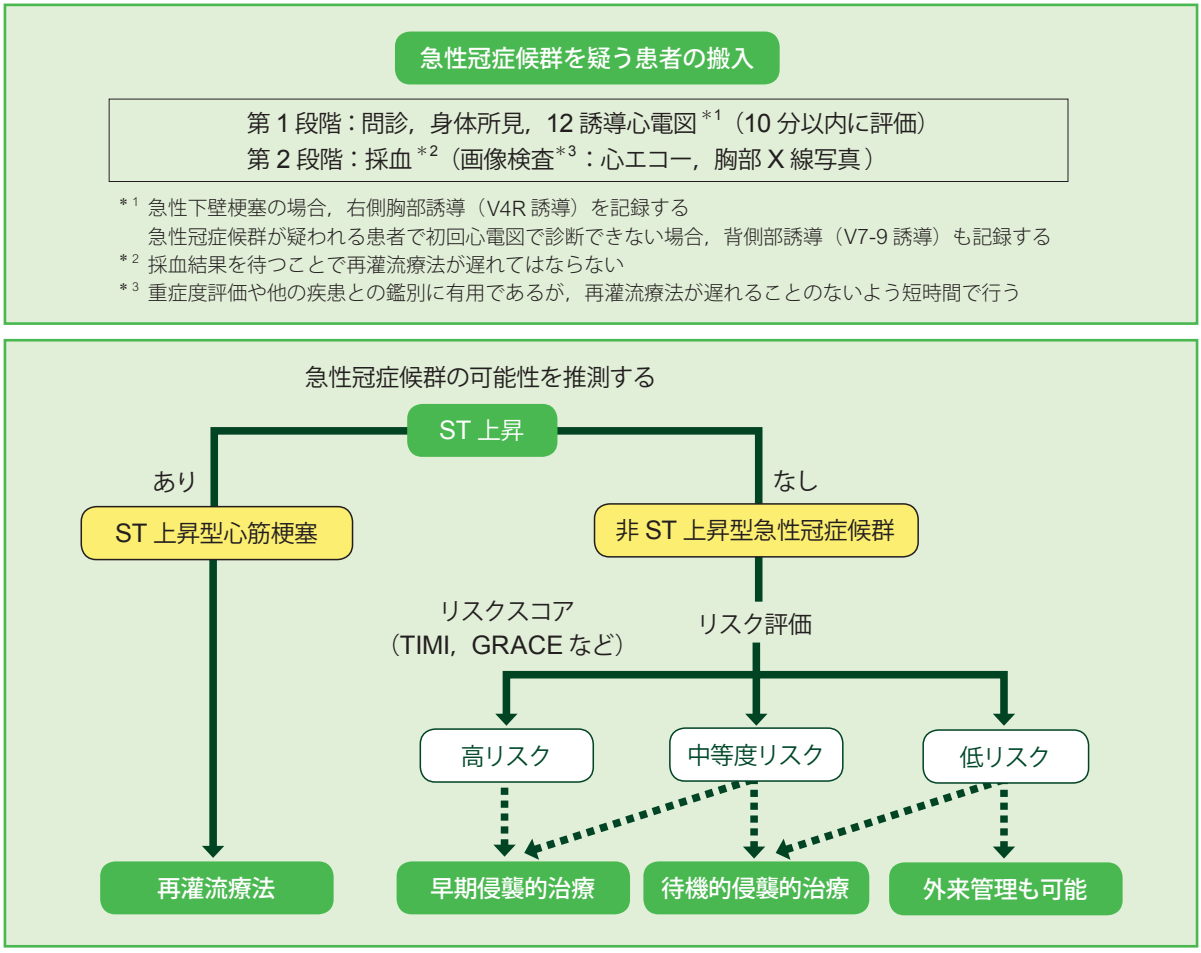


図 2　急性冠症候群の診断・治療フローチャート

に発作が起こることが多い．

③ 胸痛の発症様式および経時的変化から，安静時狭心症，新規発症型狭心症，増悪型狭心症を区別する．胸痛が新たに 1 回のみ生じた場合は新規発症型，症状が繰り返す場合は増悪型を疑い，積極的に治療する．

④ 胸痛が安静やニトログリセリンの使用により 1 ～ 5 分で消失する場合は，狭心症であることが多い．

⑤ 随伴症状として呼吸困難，意識消失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，心膜炎などの感染症も鑑別する．

⑥ 虚血性心疾患の既往があり，その症状に類似するかより症状が強い場合は，ACS の可能性が高い．

ACS の診断に至らない低リスクの胸痛患者における急性期リスク（6 週間以内の全死亡，心筋梗塞，冠動脈血行再建術）を特定するスコアとして，HEART スコアが提唱されている[86]（https://www.mdcalc.com/heart-score-major-cardiac-events）．これは，History（病歴），ECG（心電図），Age（年齢），Risk Factors（危険因子），Initial Troponin（トロポニン初期値）の頭文字を取ったもので，これらの臨床因子からスコアを算出する．HEART スコアに基づいて判断した早期退院の安全性が示されており，検査の回数を含むコスト軽減に有用であること，低リスク患者の同定に関しては TIMI スコアや GRACE スコアを上回ることが報告されている[87–89]．

1.2.2 既往歴

既往歴についての聴取は重要である．同様の症状は過去にあったか，心筋梗塞の既往や冠動脈造影（CAG），冠動脈形成術，冠動脈バイパス術（CABG）を受けたことはないか，脳血管障害，末梢血管疾患はないか，他医での診断，治療は受けていないか，などを聴取する．既往がある場合，過去の診断内容や具体的な治療歴の情報を収集すること

で，より適切な診断・治療法選択が可能になる．

1.2.3 家族歴

冠動脈疾患の家族歴（とくに若年発症の家族歴：男性 55 歳未満，女性 65 歳未満）は重要である．

1.2.4 冠危険因子

冠危険因子の存在についても可能なかぎり情報収集を行う．ACS を疑う症状に加えて，3 つ以上の危険因子（年齢，喫煙，脂質異常症，糖尿病，高血圧，家族歴，腎機能障害）がある場合は可能性が高くなる．

1.3 身体所見

身体所見の注意深い診察は，ACS の診断のみならず，合併症の有無や胸痛を引き起こす他の疾患との鑑別，治療法の選択，心臓カテーテル検査時の動脈アクセス部位の決定において重要である．とくに AMI の場合，症状の程度には個人差があり，症状が強い場合は苦悶様表情を呈し，痛みで動けずに耐えていることが多い．また，脳卒中の既往や認知症の有無を，簡潔な神経学的所見の診察から判断する．肺水腫の合併例では，呼吸困難や起座呼吸，咳嗽や泡沫状血痰が認められる．ショック例では，顔面蒼白，皮膚は冷たく湿潤で青いまだら状の斑点がみられ，口唇や爪床にはチアノーゼを伴う．心拍出量低下に起因する脳循環障害により，錯乱状態など意識レベルの低下を示すこともある．右室梗塞を合併した急性下壁梗塞では，頸静脈怒張，肝腫大，下腿浮腫などの右心不全徴候を伴う場合がある．また，頸動脈，腹部大動脈，大腿動脈での血管雑音，貧血，腹部大動脈瘤の有無などから，緊急心臓カテーテル検査のアプローチを含む再灌流療法に対し，妨げとなる所見がないか確認する．

1.3.1 バイタルサイン

合併症のない場合は正常血圧であることが多いが，不安感が強い場合や興奮状態では，交感神経の活性亢進により一過性に血圧上昇を示すことがある．一般的に，下壁梗塞では Bezold-Jarisch 反射による徐脈など副交感神経過緊張を示唆する所見が，前壁梗塞では頻脈など交感神経過緊張を反映する所見がみられる．30 分を超えて遷延する 90 mmHg 以下の低血圧，または収縮期血圧で 30 mmHg 以上の基礎値からの低下は，ショック状態と判断する．心原性ショックに関する米国心臓協会（AHA）の scientific statement によれば[90]，心原性ショックは血管内容量（皮膚が湿潤しているか乾燥しているか：wet or dry）と末梢循環（皮膚が冷たいか暖かいか：cold or warm）の各々の組み合わせで 4 群に分類することができる．AMI に関連した心原性ショックの 2/3 は “cold and wet” の古典的な身体徴候を呈するが，SHOCK trial の結果，28% の症例は “cold and dry” に分類されることが報告されている[91, 92]．また，四肢の脈拍を触知することは，緊急心臓カテーテル検査施行時の動脈アクセスの確認のためにも重要である．

1.3.2 聴診所見

a. 心音，心雑音

聴診上の III 音は左室充満圧上昇を伴った重症左室機能不全を反映しており，Killip 分類[93]の評価に用いられる（**表 3**）．重症の ACS の経過中に出現する収縮期雑音は，左室拡大や乳頭筋不全，腱索や乳頭筋断裂による僧帽弁逆流，心室中隔穿孔（VSP）の合併を示唆する．腱索や乳頭筋断裂による僧帽弁逆流は，心尖部に最強点を有し，ときに振戦（thrill）を伴う顕著な全収縮期雑音として聴取され，血行動態の悪化を伴う．VSP による収縮期雑音も同様の性状であるが，第 4 肋間胸骨左縁で最強点を有することが多

表 3　Killip 分類（身体所見に基づいた重症度分類）

クラス I	ポンプ失調なし	肺野にラ音なく，III 音を聴取しない
クラス II	軽度～中等度の心不全	全肺野の 50% 未満の範囲でラ音を聴取または III 音を聴取する
クラス III	重症心不全，肺水腫	全肺野の 50% 以上の範囲でラ音を聴取する
クラス IV	心原性ショック	血圧 90 mmHg 未満，尿量減少，チアノーゼ，冷たく湿った皮膚，意識障害を伴う

（Killip T 3rd, et al. 1967[93] をもとに作表）

い．心膜摩擦音は発症直後はまれであり，梗塞範囲の大きい貫壁性心筋梗塞で発症 2 ～ 3 日後に出現し，吸気時に増強することが特徴的である．大動脈弁狭窄症でも狭心症と同様の症状がみられることがあるため，駆出性収縮期雑音の有無も必ず確認する．

b. 呼吸音

左室コンプライアンスの低下した状態で体液が肺胞や気道に漏出することにより，湿性ラ音が生じる．肺野の聴診では，湿性ラ音の有無と聴取範囲が重要であり，前述の III 音とともに Killip 分類[93]の評価として心不全の重症度を評価する．呼吸数，呼吸の深さ，速さ，呼吸が楽な体位，湿性ラ音，とくに背側面の湿性ラ音に注意して聴取する．

1.4 鑑別すべき疾患

救急部門に急性の胸痛で搬入される患者のうち，STEMI は 5 ～ 10%，非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）は 15 ～ 20%，UA は 10%，他の心臓疾患が 15% を占めるが，50% は非心臓疾患であることが報告されており[94–99]，病歴および身体所見から ACS とその他の疾患を鑑別しなければならない（**表 4**）[100]．問診により，胸痛が起こる状況や胸痛の範囲，放散部位を詳細に聴取することが重要である．感冒様症状や発熱などその他の臨床症状の有無により鑑別診断が容易になることもある．心電図検査，胸部 X 線写真，血液生化学検査，心エコー法は鑑別診断に有用かつ必須である．

1.4.1 胸痛を伴う非心臓疾患

非心臓疾患のなかでは消化管疾患の割合が高い．逆流性食道炎では胸焼けのような灼熱感を訴え，食後の仰臥位で増強し制酸薬で軽減する．食道痙攣では，痛みが胸骨裏面に生じ頸部や背部に放散する．労作とは無関係で持続時間も一定せず，飲食によって誘発され，しばしば飲水により寛解する．硝酸薬，Ca 拮抗薬が有効とされるが，診断の根拠となる特異的検査所見が乏しい．食事摂取と関連する上腹部痛で圧痛を伴う場合は，消化性潰瘍や胆石，胆嚢炎を疑う．

呼吸器（肺）疾患として肺血栓塞栓症のほか，胸膜炎，気胸，肺炎も胸痛の原因となる．帯状疱疹，肋間神経痛，肋骨骨折などの皮膚骨格疾患，心因性の心臓神経症も比較的多い鑑別疾患である．

1.4.2 迅速な鑑別が重要な致死性胸痛疾患

迅速な鑑別が重要な疾患に，急性肺血栓塞栓症と急性大動脈解離がある．急性肺血栓塞栓症では，しばしば AMI と類似した胸部症状や背部症状が認められるが，呼吸困難や頻呼吸を伴い，重症例ではショックや意識消失を生じることもある．術後の安静臥床後の初めての歩行，深部静脈血栓症や凝固異常，悪性腫瘍などの臨床背景をもつ患者で起こりやすい．急性大動脈解離は，心筋梗塞とくらべて痛みの程度が強く，激烈なことが多い．突然，引き裂かれるような背部へ放散する鋭い痛みが出現し，呼吸困難や意識消失を伴うこともあり，解離の進行とともに腰部，まれに下肢にまで痛みが移動する．四肢血圧の差（> 15 mmHg），大動脈弁逆流性雑音の発現に留意する．Stanford A 型の急性大動脈解離では，解離が冠動脈入口部にまで及び，STEMI を合併することがある（Stanford A 型での合併率は 5% 前後で，とくに右冠動脈［RCA］入口部を巻き込むことが多い）．身体所見の特徴から疾患を推測することは重要であるが，必ずしも診断を確定できないことに留意する．確定診断には CT，肺血流シンチグラム，CAG まで必要となることも多い．

表 4　急性の胸痛を伴う鑑別疾患

心臓疾患	肺疾患	大血管疾患	消化器疾患	整形外科疾患	その他
心筋炎，心筋症 頻脈性不整脈 急性心不全 高血圧緊急症 大動脈弁狭窄症 たこつぼ症候群 冠攣縮 心臓外傷	急性肺血栓塞栓症 （緊張性）気胸 気管支炎，肺炎 胸膜炎	急性大動脈解離 症候性大動脈瘤 脳卒中	逆流性食道炎 食道痙攣 消化性潰瘍，胃炎 膵炎 胆嚢炎，胆石	骨格筋障害 胸部外傷 筋障害 / 筋炎 肋軟骨炎 頸椎病変 肋間神経痛	不安神経症 帯状疱疹 貧血 高体温 甲状腺機能亢進症 血液粘度の増加

（Ibanez B, et al. 2018[100] をもとに作表）

1.4.3 その他

その他に心筋虚血を誘発する病態として，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あげられる．冠動脈疾患がなくてもこれらの病態に陥ると，狭心症と同様の症状が出現するため注意が必要である．また，安定狭心症がこれらの病態を合併することで不安定化する場合もある．

酸素需要を増加させる疾患として，高体温，甲状腺機能亢進症，管理不良の高血圧症，持続性頻脈性不整脈，酸素供給を減少させる疾患として，貧血，肺疾患，血液粘度の増加があげられる．

1.5 心電図

1.5.1 心電図検査の意義

表 5　ACS の診断における心電図の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ACS が疑われる患者ではただちに（10 分以内に）12 誘導心電図を記録する [101]	I	C
持続する症状から AMI が強く疑われる患者で，初回心電図では診断できない場合に，5～10 分ごとに 12 誘導心電図を記録する	I	C
ACS を否定できない患者で初回心電図では診断できない場合に，経時的に 12 誘導心電図を記録する [102]	I	C
STEMI 患者に対しすみやかに心電図モニタリングを行う [103, 104]	I	B
急性下壁梗塞患者では 12 誘導に加え右側胸部誘導（V4R 誘導）を記録する [105–107]	I	B
AMI が疑われる患者で初回心電図では診断できない場合に，12 誘導に加え背側部誘導（V7-9 誘導）の記録を考慮する [108, 109]	IIa	C

ACS では発症早期の迅速かつ的確な診断が求められる．診断技術が進歩した現在でも，心電図は非侵襲的に簡便かつ迅速に行うことができる基本的な診断検査法である．また心電図は，その診断のみならず重症度評価や治療方針の決定において中心的な役割を担い，予後予測にも重要な情報を提供する．

胸部症状や他の症状から ACS が疑われる患者では，ただちに（10 分以内に）12 誘導心電図を記録する [101, 110]．ACS の分類および治療方針の決定は心電図所見に基づいて行われる．ST 上昇の有無により STEMI と NSTE-ACS に分類し，前者ではただちに再灌流療法の適用を，後者ではリスク評価に基づいた治療戦略を検討する．

初回心電図に異常が認められないという理由で ACS を除外することはできない [111]．心電図は，記録時の胸部症状の有無や症状の推移も考慮して診断する必要がある．非発作時には心電図が正常な場合も少なくなく，また発症後早期にはまだ心電図変化が明らかでないこともある．このような場合でも，以前の記録や時間をあけて記録した心電図とくらべると変化が明らかになる例は少なくない [102, 112]．1 回の記録だけで判断せず，比較することで診断精度は向上する [110]．

1.5.2 ST 上昇の診断基準

ST 上昇は，虚血責任冠動脈の完全閉塞による貫壁性虚血を示唆し [15]，再灌流療法の適用を決定する重要な所見である．ST 上昇は貫壁性虚血部位に面した誘導でみられるが，ST レベルの上昇は健常人でも正常心電図所見（早期再分極）として認められることがある．正常の ST レベルは，年齢，性別，誘導によって異なり，一般的に V2-3 誘導が最も高く，男性が女性よりも高い [113]．心筋梗塞の universal definition（普遍的な定義）[15] では，急性心筋虚血の心電図所見として，ST 上昇を隣接する 2 つ以上の誘導*で次のように定義している：V2-3 誘導では，40 歳以上の男性の場合は 2.0 mm 以上の ST 上昇，40 歳未満の男性の場合は 2.5 mm 以上の ST 上昇，女性の場合は年齢を問わず 1.5 mm 以上の ST 上昇，V2-3 誘導以外では 1.0 mm 以上の ST 上昇（この定義は左室肥大や左脚ブロックのない場合に適用され，ST レベルは J 点で計測，10 mm は 1.0 mV として記録）．ただし，ST 上昇は STEMI 以外の疾患や病態でも認められるため，診断は病歴や臨床所見，他の検査結果などとあわせて総合的に行う必要がある [114–116]．

* 解剖学的に隣接する 2 つ以上の誘導を意味する．前胸部誘導（V1-6 誘導）と異なり，肢誘導の配列順序（I，II，III，aVR，aVL，aVF 誘導）は心臓の解剖学的部位と関連がなく理解しにくい．Cabrera 配列は，肢誘導を対応する心臓の解剖学的部位に従い，左から右に向かって，左室上位側壁に面する aVL 誘導，下位側壁に面する I 誘導，心尖部寄りの左室下側壁に面する -aVR 誘導（aVR の波形を上下逆転させた波形），左下壁に面する II 誘導，aVF 誘導，右下壁に面する III 誘導と並べ替えた配列である．Cabrera 配列で考えると，左室側壁に面するのが I，aVL 誘導，左室下壁に面するのが II，III，aVF 誘導であることが理解しやすい [15, 117]．

1.5.3 STEMI

本ガイドラインでは，前述の ST 上昇を呈する例以外に，胸部症状を有する新規左脚ブロック例，標準 12 誘導心電図で ST 上昇が認められない純後壁梗塞例も STEMI として扱う．

STEMI では，とくに発症早期に致死性不整脈を生じやすく，早期発見のためただちに心電図モニタリングを行う[103, 104]．再灌流による心筋救済効果は，心筋傷害が進行していない軽度な時期ほど大きい．しかし心筋梗塞超急性期では，心電図でまだ ST 上昇が明らかでなく診断が難しい例が少なくない．この時期に ST 上昇に先行して T 波が尖鋭・増高することがあり（hyperacute T wave），STEMI の診断の鍵となる[15]．

急性前壁梗塞で左前下行枝（LAD）の近位部閉塞例では，虚血範囲が広く重症度が高い．LAD の近位部閉塞の診断には，左室基部の ST 上昇に対する対側性変化である下壁誘導の ST 下降が最も有用とされている[118, 119]．他に LAD 近位部閉塞の指標として，新規の完全右脚ブロックの合併や aVR 誘導の ST 上昇も報告されているが，いずれも特異度は高いが，感度が低い[118, 119]．

急性下壁梗塞で右室梗塞合併例の予後は不良であり，また初期治療において右室梗塞合併例に対する硝酸薬投与は禁忌である．右室梗塞の診断には右側胸部誘導（V4R 誘導）の 1.0 mm 以上の ST 上昇が有用とされている[105–107]．急性下壁梗塞では右室梗塞の有無を診断するために 12 誘導に加えて右側胸部誘導（V4R 誘導）も記録する．しかし，右室梗塞合併例の約半数では発症 10 時間以内に右側胸部誘導の ST 上昇が消失したという報告もあり[107]，発症から時間が経過すると右室梗塞の診断における ST 上昇の有用性は低くなる可能性がある．

左回旋枝（LCX）閉塞による純後壁梗塞は，標準 12 誘導心電図に左室後壁に面する誘導がないため診断が難しい．背側部誘導（V7-9 誘導：V4 誘導と同じ高さで，V7 誘導は左後腋窩線との交点，V8 誘導は左肩甲骨中線との交点，V9 誘導は脊椎左縁との交点に付ける）の記録は後壁梗塞の診断に役立つ[108, 109]．背側部誘導で ST 上昇（隣接する 2 つ以上の誘導で 0.5 mm 以上）を認めた場合は STEMI として再灌流療法の適応となる．AMI 患者の約 4% では背側部誘導でのみ ST 上昇が認められるという報告もあり[108]，初回心電図で診断できない場合でも症状が持続し AMI が強く疑われる場合には，後壁梗塞を除外するために背側部誘導を記録することが推奨される．

心電図は AMI の診断だけでなく，梗塞責任血管や閉塞部位，心筋傷害の程度や範囲などの診断，また予後予測にも有用である[118, 120, 121]．しかし，心室ペーシング例，WPW 症候群や脚ブロック合併例では，二次性 ST-T 変化のため心電図診断が困難なことが多い．このような心電図異常を有する例では，他の臨床所見とあわせて総合的に診断する必要がある．また以前の心電図との比較は診断率の向上に寄与する．Sgarbossa ら[122] は，左脚ブロック例において上向き QRS を示す誘導で 1.0 mm 以上の ST 上昇，下向き QRS で V1-3 誘導の 1.0 mm 以上の ST 低下，下向き QRS を示す誘導で 5.0 mm 以上の ST 上昇，とくに上向き QRS を示す誘導で 1.0 mm 以上の ST 上昇が認められた場合に，STEMI の可能性が高いことを報告した．しかし，この診断基準は必ずしも診断能が高くないことが示されており[123, 124]，左脚ブロック例で AMI の診断が可能なのは ST-T 変化が顕著な例に限られるといえる．左脚ブロックを合併した AMI の患者背景および予後は不良であり[125]，再灌流療法の適用を迅速に判断することが重要である[126]．左脚ブロック例で症状が持続し，AMI が強く疑われる場合には，再灌流療法を念頭に置いた緊急 CAG の施行が推奨される．

1.5.4 NSTE-ACS

心筋虚血の診断には主に ST 変化が用いられるが，T 波，QRS 波，U 波の変化や各種不整脈の出現も診断的価値をもつ．以下，心筋虚血の心電図所見について述べるが，これは STEMI にも共通する．

a. ST 下降

ST 下降は心内膜下虚血を反映する重要な心電図所見であり，入院時 ST 下降（0.5 mm 以上）は予後不良の強力な予測因子とされている[127, 128]．さらに ST 下降の有無だけでなく，その程度，範囲，経時的変化も評価することでリスクをより層別化できる[127]．一般に，ST 下降は虚血責任冠動脈にかかわらず V4-6 誘導が中心である．このため ST 上昇と異なり，ST 下降から虚血責任血管を診断するのは難しい．しかし，ST 下降はその程度が高度なほど，下降を認める誘導数が多いほど，下降が遷延するほど，より高度な心筋虚血を反映しており，予後は不良である[127, 129]．

日常診療では，心電図は aVR 誘導を除いた 11 誘導で診断されることが多い．しかし，aVR 誘導は右肩の方向から左室内腔を覗き込む誘導で，左室心内膜側の広範な虚血の診断に有用である．広範な ST 下降とともに aVR 誘導の ST 上昇が認められた場合は，左主幹部や多枝病変による重症虚血が疑われ[127, 130–132]，緊急 CABG も念頭に置いた治療戦略，緊急心臓カテーテル検査を考慮する必要がある．

視覚的に ST 上昇よりも ST 下降のほうが認識されやすい．このため ST 下降発作と診断した場合に，ST 下降は対

側性変化によるもので実際には STEMI のことがあるため，注意が必要である．診断を誤らないためには，ST 下降を認める誘導の対側の誘導で ST 上昇がないかを確認する．また純後壁梗塞では梗塞部位が左室後壁に限局するため，12 誘導心電図では ST 上昇を示さず，左室後壁の ST 上昇の対側性変化として前胸部誘導で ST 下降のみを伴うことがある．この場合，NSTE-ACS との鑑別が問題になるが，ST 下降を認める誘導として後壁梗塞の場合は V1-3 誘導が中心であるのに対し[133]，心内膜下虚血発作時は V4-6 誘導が中心であり，ST 下降パターンが両者の判別に役立つ．しかし後壁梗塞の診断確定には，背側部誘導を記録することが望ましい．

b. 陰性 T 波

陰性 T 波は ST 下降と並ぶ代表的な心電図所見である．一般に，陰性 T 波を示す例の予後は ST 下降を示す例にくらべ良好とされているが[134]，陰性 T 波が 6 誘導以上で広範に認められる例は予後不良であることが報告されている[128]．貫壁性虚血発作では ST が上昇した誘導で陰性 T 波が出現するので，陰性 T 波を示す誘導から虚血責任血管や虚血部位を診断できる．ACS 患者における前胸部誘導の陰性 T 波は LAD 病変を示唆するが[135]，鑑別すべき循環器救急疾患として急性肺血栓塞栓症，たこつぼ症候群があげられる[127, 136]．

c. 陰性 U 波

陰性 U 波は虚血発作時や運動負荷試験時にしばしば出現し，高度心筋虚血を示唆する特異度の高い心電図指標であり，その診断的意義は高い．陰性 U 波は虚血部位に面した誘導で出現するとされ，V3-5 誘導を中心に出現する陰性 U 波は LAD 病変を示唆する[137]．T 波に続く浅い小さな波であるため，虚血発作時には陰性 U 波の出現を念頭に置き診断することが重要である．一方，陰性 U 波は，血圧上昇時や大動脈弁閉鎖不全症などの病態でも認められるため，他の臨床所見などとあわせて総合的に心筋虚血を診断する．また，後壁虚血による陰性 U 波は，12 誘導心電図には対側性変化として，V2-3 誘導を中心とした陽性 U 波の増高として反映される．

d. QRS 波

心筋虚血によってプルキンエ線維，プルキンエ・筋接合部，心室筋線維の刺激伝導速度は遅くなり，12 誘導心電図には QRS 幅の延長として反映される．QRS 幅の延長は，ST 変化よりも鋭敏な心筋虚血の指標とされており，左主幹部や多枝病変などの重症冠動脈病変の診断に有用であることが報告されている[127, 138]．

異常 Q 波の存在は，心筋梗塞の診断に役立つ[15]．しかし，III 誘導の孤立性 Q 波や V1 誘導の QS パターンは健常人でもみられるため[15]，病歴や臨床所見，他の検査結果などとあわせて診断する必要がある．

e. 鑑別診断

ST-T 変化は，冠攣縮性狭心症，急性大動脈解離，急性肺血栓塞栓症，たこつぼ症候群，劇症型心筋炎，急性心膜炎でも認められる[15, 114-116, 127, 136, 139, 140]．また，心電図の ST-T 部分は，心肥大，心室内伝導障害，心筋疾患，電解質異常，ジギタリスなどの薬剤使用，自律神経緊張などさまざまな病態でも変化する．これらの変化と心筋虚血との鑑別はしばしば困難であり，病歴や臨床所見，他の検査結果などとあわせて総合的に診断する必要がある．

1.6 バイオマーカー

表 6　ACS の診断におけるバイオマーカーの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ACS が疑われる胸部症状を示す患者の早期リスクの層別化に，心筋トロポニン* を測定する[141–148]	I	C
すみやかに血液生化学検査を施行する[148]	I	C
発症時間が不明な患者では，来院時を発症時間として心筋トロポニン値を評価する[143, 144, 149]	I	A
心筋トロポニンが測定できる条件下では，ACS の診断に CK-MB やミオグロビンは推奨されない[150–156]	III No benefit	A

* トロポニン T，I

AMI の臨床診断で，心筋壊死を示すバイオマーカーの一過性上昇を認めることは必須であり，これに加え，虚血の存在を示唆する遷延性の胸痛や心電図所見のいずれかの存在が必要となる．しかし，発症早期には心筋バイオマーカーの上昇を捉えられないことも多い．心電図や症状から STEMI と診断される患者では，一刻も早い再灌流療法の開始を優先し，診断確定のために心筋バイオマーカーの結果を待つことでその施行を遅らせてはならない（**図 3**）[157]．

従来から AMI ではクレアチンキナーゼ（CK），クレアチンキナーゼ MB 分画（CK-MB），ミオグロビン，AST（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，診断と重症度判定に広く用いられてきた．虚血から心筋壊死に至る過程では，まず心筋細胞膜が障害され，細胞質可溶性分画マーカー（CK，CK-MB，ミオグロビン，H-FABP）が循環血中に遊出する．さらに虚血が高度で長時間に及ぶと筋原線維が分解され，心

筋筋原線維の構造蛋白である心筋トロポニン T，I，ミオシン軽鎖が流出する．心筋トロポニン T は一部（約 6%）が細胞質に可溶性分画として存在する．STEMI では虚血早期の細胞質からの遊出（発症 12 ～ 18 時間後の第 1 ピーク）と筋原線維壊死（発症 90 ～ 120 時間後の第 2 ピーク）による 2 峰性の遊出動態を示し，1 峰性の遊出動態を示す心筋トロポニン I とは異なる[158]．CK は従来から最も一般的な心筋壊死のマーカーであり[159, 160]，広く心筋梗塞の診断，予後予測に用いられてきた[160]．CK-MB はその心筋特異性から，総 CK との比を考慮すれば心筋傷害評価の意義は高いとされる．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，CK-MB ともに上昇するが，骨格筋損傷では CK-MB の割合は 5% を超えない点で鑑別可能である．STEMI では発症後 3 ～ 8 時間で上昇し，10 ～ 24 時間で最大となり，3 ～ 6 日後に正常化する．血中 CK の最高値は心筋壊死量を反映するが，早期再灌流療法施行例ではピーク到達時間が早くなり最高値も高くなる．

CK，CK-MB，ミオグロビンやその他のバイオマーカーは心筋トロポニンとくらべて診断感度が低く，陽性化にはより強い組織障害を要する．一方，心筋トロポニンは心筋特異度が高く，健常人で上昇することはない．心筋トロポニンの上昇は健常人の 99 パーセンタイル値を超える場合と定義され，CK が上昇しない程度の微小心筋傷害も確実に検出できる．バイオマーカーを用いた ACS の評価では，測定が簡便で，かつ迅速に（できれば 30 分以内に）結果が得られることが重要である．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ことから（point of care system），心筋トロポニン T の迅速定性および定量測定法は有用である．さらに高感度心筋トロポニン測定系は従来のトロポニン系にくらべて測定精度が高く，発症後 2 時間以内の超急性期の診断にも有用であることが示されている[161–163]．搬入時の数値が高値であるほど高い死亡リスクと関連する[164–167]．ACS を疑う患者における心筋トロポニン測定について**図 3** に示す．ただし，心筋トロポニンは心不全，腎不全，心筋炎，急性肺血栓塞栓症，敗血症など虚血以外の原因による心筋傷害でも上昇するため，注意を要する[168]．また，心筋トロポニン陰性でも，冠攣縮による ACS は否定し得ない．

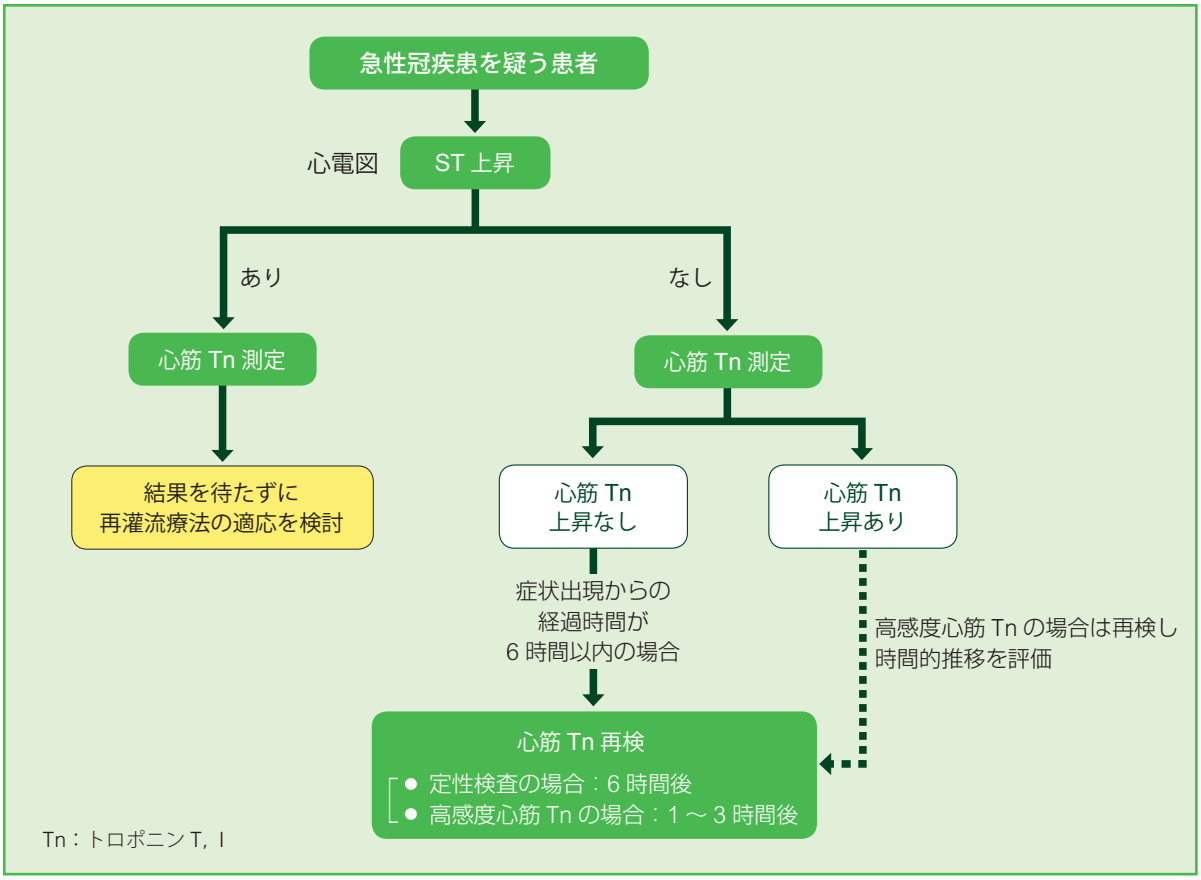
1.7 画像診断

1.7.1 胸部 X 線

表 7　ACS の診断における胸部 X 線検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心臓疾患（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（急性大動脈解離）の徴候・症状のある患者に対して胸部 X 線検査を行う	I	C
肺・胸膜疾患および縦隔疾患の徴候・症状のある患者に対して胸部 X 線検査を考慮する	IIa	C
すべての胸痛患者に対して胸部 X 線検査を考慮してもよい	IIb	C

ACS 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うえで重要である．心陰影の拡大，肺うっ血，肺水腫，胸水の有無を評価する．心陰影拡大は，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逆流に伴う左室容量負荷が存在することを示す．胸部 X 線写真だけで胸痛の鑑別が可能となる疾患は限られているが，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．緊急に診断治療が必要となる鑑別疾患としては，急性大動脈解離と急性肺血栓塞栓症がある．上行大動脈解離では冠動脈を巻き込んで AMI を合併することもあり，診断に苦慮する場合も多い．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示す場合には前者を疑い，超音波検査，造影 CT 検査を施行して鑑別する必要がある．また，肺動脈の途絶，遮断，区域性乏血が認められた場合は後者を疑い，超音波検査，造影 CT 検査などを行う必要がある．呼吸困難や低酸素血症を認めるにもかかわらず，胸部 X 線検査で異常所見がない場合にも急性肺血栓塞栓症を疑う．胸部 X 線写真を評価する際には，つねに撮影体位や撮影条件について確認する必要がある．救急患者や重症例ではポータブル撮影，とくに臥位で撮影されることが多く，十分な吸気止めができないこともある．このような条件下では，胸部 X 線所見は過小または過大評価される可能性があることを念頭に置く．



急性冠症候群を疑う患者では，診断・治療方針の決定・リスク評価のために心筋バイオマーカーとしてすみやかに心筋トロポニンを測定する（心筋トロポニンの測定は高感度測定を推奨する）．ただし，ST 上昇型急性心筋梗塞患者では，採血結果を待たずに再灌流療法の適応について検討する．非 ST 上昇型急性冠症候群患者では，初回心筋トロポニンの上昇がない場合でも症状出現から 6 時間以内では判断が難しいので，初回検査から 1 ～ 3 時間後に再度測定する．ただし，現状では心筋トロポニン測定を定性で行っている施設もあり，その場合には再検は症状出現後 6 時間以降に行う．

図 3　急性冠症候群における心筋トロポニン測定のフローチャート

1.7.2 心エコー法

表 8　ACS の診断における心エコー法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心エコー法により局所の壁運動または全体の左室機能を評価し，診断と鑑別を行う	I	C
心エコー法で機械的合併症および左室壁在血栓の診断を行う	I	C
下壁梗塞で右室梗塞の合併症の可能性がある患者の診断を，心エコー法で行う	I	C
胸痛の再燃がなく，心電図変化や心筋トロポニンで異常が認められないが，ACS を否定できない患者に対して負荷心エコー法を行う	IIa	C
胸部症状が存在するとき，心電図異常が明らかでない ACS 疑いの患者に対して心エコー法を考慮する	IIa	C
ACS が明らかで CAG と左室造影を行う予定がない患者に対して，左室機能を評価するために心エコー法を考慮する	IIa	C

心エコー法には，胸痛患者の診療において救急室（ER）で繰り返し施行でき，その場で診断できる利点がある．心エコー法を用いたACSの診断として，①責任冠動脈病変の推測，②心筋虚血範囲と程度の同定，③左室機能の評価，④機械的合併症の確認が可能である．また，心筋虚血以外の胸痛疾患，すなわち①急性大動脈解離，②急性肺血栓塞栓症，③心外膜炎，④大動脈弁狭窄症，⑤肥大型心筋症，⑥劇症型心筋炎などの鑑別にも有用である．

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．Horowitzらによる心エコー法を用いた胸痛患者の研究では，臨床的に心筋梗塞と診断し得た患者群において，左室局所壁運動異常による診断感度は94%であったが，発症早期の心電図異常では45%，心筋バイオマーカー（CK-MB）上昇では52%であったことが報告されている[169]．UAでは，壁運動異常（とくに拡張能異常）が症状よりも長く持続し，症状や心電図異常が改善した後でも心エコー法で壁運動異常を捉えられることがあり，診断に有用である．緊急CAGの結果慢性完全閉塞を含む多枝病変が明らかになった場合，再灌流療法のターゲットを心エコー法による壁運動や壁厚に基づいて決定することもある．心筋梗塞発症早期に低血圧を呈する最も多い原因は，急性下壁梗塞患者でみられる迷走神経過緊張である．このような患者では，心エコー法で前側壁領域の壁運動が良好であり，広範な右室梗塞や機械的合併症がなければ左室心筋原性ショックは否定される．機械的合併症のなかで，左室自由壁破裂（LVFWR）は最も重篤で急速に死に至ることも多い．心エコー法では心膜液の貯留（echo free space）が認められるが，貯留量が少ない場合でも右室拡張早期の虚脱（diastolic collapse）は心タンポナーデの指標となる．VSPでは，カラードプラ心エコー法で左右短絡血流の存在から穿孔部位を確認できる．乳頭筋が心筋虚血に陥り，機能不全または断裂が起こると僧帽弁逆流を生じる．とくに乳頭筋断裂では僧帽弁逆流により急激に重篤な心不全が生じる．断層像では断裂した乳頭筋が腱索に付着し，可動性の塊状エコーとしてみられる．胸痛を伴う心血管疾患で，急性大動脈解離（上行大動脈や腹部大動脈の剥離内膜[intimal flap]，大動脈弁逆流，心膜液貯留），急性肺血栓塞栓症（右房および右室の拡大，左室の圧排像），急性心膜炎（局所壁運動異常のない心膜液貯留）などの疾患との鑑別にも心エコー法は有用である．しかし，STEMIの診断が明らかな患者では，心エコー法施行のために再灌流療法を遅らせてはならない．胸痛の再燃がなく，心電図変化や心筋トロポニン値にも異常がないがACSを否定できない患者には，治療に先だって非侵襲的な負荷心エコー法を行う．Giblerらは，運動負荷心エコー法を用いたアルゴリズムにより，ERを受診した患者の82.1%が安全に帰宅し得たことを報告している[170]．またBholasinghらは，ERを受診し，心電図変化が典型的でなく，心筋トロポニンTが陰性の低リスク胸痛患者を対象にドブタミン負荷心エコー法の有用性を検討し，ドブタミン負荷心エコー陰性症例ではその後の心血管イベント発生率が有意に低いことを報告している[171]．Kangらは，心電図上明らかなST上昇や異常Q波を伴わない労作性または安静時胸痛を訴える患者に，心筋コントラストエコー法を用いた場合に，AMIの診断感度は93%，特異度は63%であり，UAの診断感度は59%，特異度は96%であったことを報告している．彼らの検討では，心筋コントラスト法はACSの診断として，心電図，心筋トロポニンまたは左室壁運動異常のみを用いた場合より優れていた[172]．またTongらは，ERでの心筋コントラストエコー法の異常所見は，胸痛患者においてバイオマーカーの異常が検出されるより早く，短期および長期予後の推定に有用であることを報告している[173]．

1.8 初期診断時に行うリスク評価

表9　初期診断時のリスク評価に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
診断，短期予後評価のために，臨床経過，症状，バイタルサインや身体所見，心電図やバイオマーカーを用いたリスク評価を行う[72, 174–177]	I	A
予後の評価のために確立したリスクスコア（TIMI，GRACEなど）を用いる[76, 178–185]	I	A
治療方針の決定のためにリスクスコアの評価を考慮する[76, 179–186]	IIa	B

注：発症時期が不明な場合には，来院時を発症時間として心筋トロポニン値を評価する

胸痛患者の来院時には，来院時に得られる情報（年齢，現病歴，既往歴，身体所見，12誘導心電図，臨床検査所見など）からACSの可能性を判断する必要があり，その可能性によって「非心臓性疾患」，「慢性安定狭心症」，「ACSの可能性あり」，「ACS確実」の4つのカテゴリーに分類する．ACS確実，またはその可能性が高いと判断した場合には，短期的な生命予後（心臓死，非致死的な心事故発生）に関するリスク層別化を行い，迅速かつ的確な治療を行うことが予後の改善に重要である．心筋梗塞の臨床診断に必須である心筋バイオマーカーの検査結果を待たずに，治療の集中度や内容を決定する必要がある場面も存在

するが，手元にある情報から迅速なリスク評価を行い，患者やその家族に対し予想される予後の情報を提供することも重要である．

1.8.1 病歴および身体所見

UA の重症度，臨床像，治療の状況を加味した分類を，1989 年に Braunwald が提唱した（**表 10**）[187]．この分類は短期生命予後の予測に有用であり[188, 189]，治療戦略の決定に寄与するとの報告が多い[108, 190]．さらに，CAG における冠動脈病変重症度[191–193]，PCI 施行時の合併症との相関が示されている．クラス II および III（急性または亜急性），クラス B（一次性不安定狭心症），クラス C（梗塞後不安定狭心症）が中等度～高リスクである．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，III 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[187]．

NSTE-ACS のリスク評価について，しばしば用いられる TIMI リスクスコア（**表 11**）（https://www.mdcalc.com/timi-risk-score-ua-nstemi）は，①年齢（65 歳以上），②3 つ以上の冠危険因子（家族歴，高血圧，高コレステロール血症，糖尿病，現喫煙），③既知の冠動脈有意（≧ 50%）狭窄，④ 7 日以内のアスピリンの服用，⑤ 24 時間以内に 2 回以上の狭心症状の存在，⑥心電図における 0.5 mm 以上の ST 偏位の存在，⑦心筋バイオマーカーの上昇の 7 要素によって算出するため，患者のほとんどで搬入直後に，2 週間以内の主要心血管リスクを評価することが可能である（合併症発症率はスコアが増加するごとに相乗的に高くなる）[76, 194]．NSTE-ACS ではリスクによりその後の治療戦略が異なることから，初期のリスク評価がより重要である．

STEMI の予後に影響する因子としては，年齢，Killip 分類，再灌流までの時間，心停止の有無，心拍数（頻脈），収縮期血圧（低血圧），梗塞部位（前壁），心筋梗塞の既往，糖尿病，喫煙の有無，腎機能，性別，低体重などがあげられる[45, 195–197]．Killip 分類（**表 3**）は，主に聴診所見により重症度を評価でき予後の予測にも有用である[93]．Killip 分類クラス IV の心原性ショック患者の死亡率は未だ 40 ～ 70% と高く，院内死亡の最大原因である．しかし，ショック合併患者においても早期の再灌流療法を中心とした治療法の進歩により生存率が向上することが示されている[75, 198, 199]．心筋梗塞による心原性ショックは，一般に左室充満が十分な状況で末梢循環不全の徴候を合併した，30 分以上持続する低血圧（＜ 90 mmHg）と定義されるが，血圧が 90 mmHg 以上でも組織低灌流状態がみられる場合にはプレショックと考え，ショックと同様の対応をする必要がある．

STEMI，NSTE-ACS を含む ACS 症例の包括的リスク評価には GRACE ACS リスクスコアが用いられ（**表 12**）（https://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-mortality-calculator），8 つの危険因子として，①年齢，②心拍数，③収縮期血圧，④初期血清クレアチニン，⑤ Killip 分類，⑥心停止による入院，⑦心筋バイオマーカーの上昇，⑧ ST 部分の偏位があげられている．これらの因子に重みづ

表 10　不安定狭心症の分類

重症度
クラス I：新規発症の重症または増悪型狭心症 ・最近 2 ヵ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，軽労作でも発作が起きる増悪型狭心症．安静狭心症は認められない．
クラス II：亜急性安静狭心症 ・最近 1 ヵ月以内に 1 回以上の安静狭心症があるが，48 時間以内に発作が認められない．
クラス III：急性安静狭心症 ・48 時間以内に 1 回以上の安静時発作がある．
臨床状況
クラス 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） **クラス B**：一次性不安定狭心症（クラス A に示すような心外因子のないもの） **クラス 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）
治療状況
1）未治療または最小限の狭心症治療中 2）一般的な安定狭心症の治療中（通常量の β 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

（Braunwald E. 1989[187] をもとに作表）

表 11　NSTE-ACS の予後判定のための TIMI リスクスコア

年齢≧ 65 歳	No：0	Yes：＋ 1
3 つ以上の冠危険因子（家族歴，高血圧，高コレステロール血症，糖尿病，現喫煙）	No：0	Yes：＋ 1
既知の冠動脈疾患（狭窄度≧ 50%）	No：0	Yes：＋ 1
7 日以内のアスピリンの使用	No：0	Yes：＋ 1
24 時間以内に 2 回以上の狭心症状の存在	No：0	Yes：＋ 1
心電図における 0.5 mm 以上の ST 偏位の存在	No：0	Yes：＋ 1
心筋バイオマーカーの上昇	No：0	Yes：＋ 1

（Antman EM, et al. 2000[76] をもとに作表）

けを行い，入院時および 6 ヵ月後までに予測される死亡率または心筋梗塞発症率が算出されるしくみとなっており，STEMI，NSTE-ACS 別に，リスク層別化（低リスク，中等度リスク，高リスク）とその院内死亡率の予測，および生存退院後 6 ヵ月の予後予測が可能である[77, 183]．ただし，GRACE 研究には本邦をはじめアジアの施設は参加していない．大阪急性冠症候群研究会のデータでは，生存退院時の GRACE スコア 100 点未満，101 ～ 120 点，121 ～ 140 点，141 点以上の患者の長期（中央値 3.9 年）死亡率は，それぞれ 2.0%，6.3%，11.8%，16.8% であった[200]．

TIMI リスクスコアは最初に提唱され，最も検証されてきたリスクスコアである．リスクスコアの各項目は，いずれも病歴と救急外来での検査により容易に判定できることから，救急外来において使いやすい．しかし，GRACE リスクスコアとくらべその予測精度が劣るとする報告もある[201]．GRACE リスクスコアの算出はやや複雑であるが[183, 184]，臨床的有用性に関する検証も多い．両リスクスコアともにインターネット上で算出することができ，救急診療でも利用しやすくなっている．

STEMI では，TIMI リスクスコア，GRACE リスクスコア以外に，simple risk index，CADILLAC リスクスコアも予後予測に有用な指標とされている．simple risk index（心拍数×[年齢 /10]^2/ 収縮期血圧）は簡便な指標であり，数値が大きいほど早期死亡は高率である[202]．CADILAC リスクスコアは PCI 施行患者を対象に，従来から提唱されてきた臨床因子に CAG 所見と左室機能を加味して予後を予測する指標である．年齢，Killip 分類，貧血，腎不全，3 枝病変，左室駆出率（LVEF），PCI 後の TIMI 血流分類の

表 12　GRACE ACS リスクスコア

		スコア
年齢（歳）	＜ 40	0
	40～49	18
	50～59	36
	60～69	55
	70～79	73
	≧ 80	91
心拍数（回 / 分）	＜ 70	0
	70～89	7
	90～109	13
	110～149	23
	150～199	36
	≧ 200	46
収縮期血圧（mmHg）	＜ 80	63
	80～99	58
	100～119	47
	120～139	37
	140～159	26
	160～199	11
	≧ 200	0
初期血清クレアチニン（mg/dL）	0～0.39	2
	0.4～0.79	5
	0.8～1.19	8
	1.2～1.59	11
	1.6～1.99	14
	2～3.99	23
	≧ 4	31
Killip 分類	クラス I	0
	クラス II	21
	クラス III	43
	クラス IV	64
心停止による入院		43
心筋バイオマーカーの上昇		15
ST 部分の偏位		30

（Granger CB, et al. 2003[179], Eagle KA, et al. 2004[183] をもとに作表）

7 つの各項目にポイントで重みをつけ，合計ポイント数が大きいほど予後が不良とされている[203]．

1.8.2 心電図

心電図は，ACS の診断だけでなく重症度評価や予後予測にも重要な情報を提供する．

STEMI における急性期心電図の異常 Q 波の出現は心筋傷害が高度であることを示し，血栓溶解療法時代も PCI 時代も予後不良と関連することが報告されている[204, 205]．QRS スコア[206]は，異常 Q 波の有無よりも心筋傷害の程度をより定量的に評価できる心電図指標である．CREDO-Kyoto AMI レジストリーでは，発症 24 時間以内に primary PCI を施行した STEMI 患者 2,607 例で，入院時心電図の QRS スコアが高いほど 5 年死亡率が高くなることが報告されている[121]．また STEMI で虚血範囲の広い例は高リスクであり，再灌流時間のさらなる短縮が望まれる[100]．LAD の近位部閉塞の指標としては，下壁誘導の ST 下降が最も有用とされ，他に新規の完全右脚ブロックの合併や aVR 誘導の ST 上昇が報告されている．ただし，いずれの指標も特異度は高いが感度が低いことに注意が必要である[118, 119]．RCA の近位部閉塞では右室梗塞を合併することがあり，右室梗塞合併患者の予後は不良である．右室梗塞の診断には右側胸部誘導（V4R 誘導）の 1.0 mm 以上の ST 上昇が有用とされているが，この所見は発症早期に消失しやすいことに注意する[107]．また，脚ブロック合併患者における STEMI の診断は二次性 ST-T 変化のため容易でないが，右脚ブロックや左脚ブロック合併患者（とくに後者）の予後は不良であり[100]，再灌流療法の適応を迅速に判断することが重要である．

NSTE-ACS で，入院時心電図の ST 下降（0.5 mm 以上）は高リスクの所見であり，予後不良の強力な予測因子である[127]．ST 下降の程度が高度な例，広範に ST 下降を示す例，ST 下降が遷延する例の重症度は高く，予後はより不良である[127]．さらに広範な ST 下降に aVR 誘導の ST 上昇を伴う例は，左主幹部や多枝病変による重症虚血が疑われる[127]．一般に，ST 下降を示す例にくらべて陰性 T 波を示す例の予後は良好であるが[134]，陰性 T 波が広範囲に及ぶ（6 誘導以上で）例の予後は不良であるとされている[128]．また，前胸部誘導の陰性 T 波は LAD 病変を示唆する[135]．

QRS 幅は ST 変化よりも鋭敏な心筋虚血の指標とされており，STEMI，NSTE-ACS ともに QRS 幅の増大は重症虚血を示唆する[127]．

1.8.3 血液生化学検査

表 13　血液生化学検査によるリスク評価の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心筋トロポニン*値の上昇とその程度は，短期および長期予後予測に有用である[147, 163, 207, 208]	I	B
梗塞サイズの推定に，発症後 72～96 時間の心筋トロポニン値を用いることを考慮してもよい[156, 208]	IIb	B
ACS 疑いの患者のリスク評価として，BNP または NT-proBNP の測定を考慮してもよい[209–214]	IIb	B

* トロポニン T，I

胸痛のために救急部門を受診した患者で，心電図で ST 上昇を示さず CK-MB 値が正常でも，心筋トロポニン I の上昇が認められれば，その上昇の程度に応じて早期死亡率は 1.0% から 7.5% まで直線的に増加する[176, 215, 216]．また，胸痛，心電図上の ST-T 変化，血清 CK-MB の上昇を示す患者でも，心筋トロポニン T の上昇は 30 日予後の最も有用な予測因子であることが報告されている[217]．高感度心筋トロポニンの測定は STEMI だけでなく NSTEMI の早期診断にも有用であり，高値であるほど死亡率が高いことが報告されている[144]．血中 CRP 値は急性炎症を反映するマーカーであり，UA では，CRP 0.3 mg/dL 以上の例は 0.3 mg/dL 未満の例にくらべ早期心事故が 3 倍高率に生じることが報告されている．CRP は冠動脈硬化におけるプラーク不安定化のマーカーとして着目されており[218]，UA 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，または再発しやすいことを示す可能性があるとされてきた[219]．CANTOS 試験では，高感度 CRP が 2 mg/L 以上の心筋梗塞既往例を対象に抗炎症作用を有する IL-1β 阻害薬の効果を検討した結果，CRP の低下とともに 4 年の観察期間中の心筋梗塞・脳卒中・心血管死亡率が低下したことが示され，改めてバイオマーカーとして注目を集めた[220]．さらに，2014 年の AHA/ACC の NSTE-ACS ガイドラインでは，新たなバイオマーカーとして脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が，予後を規定する情報として有用である可能性が記載された（クラス IIb，レベル B）[221]．

その他，高血糖は非糖尿病患者でも死亡と心不全の強力な予測因子であり[222]，腎機能障害も短期および長期予後に影響を与える因子である[223]．血清クレアチニン自体は，年齢や性別の影響を受け腎機能の指標として限界があるた

め，クレアチニンクリアランスや推算糸球体濾過率（eGFR）のほうが用いられる．

1.8.4 画像診断

Sabia らは胸痛患者において，心エコー法で明らかな壁運動異常がない群では入院率，入院期間および入院費がそれぞれ 32%，23%，24% 減少したことを報告している[224]．さらに胸痛が持続しているにもかかわらず心電図変化が典型的ではない患者の鑑別として，壁運動スコア指数（WMSI）を算出して評価することができる．WMSI が 1.7 を超える例では心筋灌流異常が 20% 以上であり，再灌流療法後に左室収縮運動が改善されても心筋梗塞再発作，心不全，重篤な不整脈などの合併症が高率であることが報告されている[224–226]．また，UA で入院した患者に対する 72 時間以内の心エコー法において，WMSI，LVEF，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の陰性予測値は 100% と判断できることが報告されている[227]．Shah らは，2 項目以上の危険因子を保有し，胸部症状を訴えるが心電図や 12 時間後の心筋トロポニンに異常がない患者群に対して，24 時間以内の運動負荷またはドブタミン負荷心エコー法を行った結果，検査の安全性は高く，早期退院可能例と高リスク例との区別に有用であったことを報告している[228]．

ACS の診断，重症度評価，予後予測は，病歴，簡単な診察および検査から得られるものであり，迅速かつ正確な病歴聴取，身体所見や検査所見の把握が重要である．しかし，ACS では症状が非典型的であることや無症状のことも稀ではない．43 万人あまりの AMI 患者を登録した米国の研究では，33% の例で来院時に胸痛がなかった．無胸痛群は胸痛群とくらべて，高齢（74 歳 vs 67 歳），女性（49% vs 38%），糖尿病（33% vs 25%），心不全の既往あり（26% vs 12%）の割合が高かった[129]．無痛性 AMI 患者は病院受診までの時間が長く，診断も遅れやすい．適切な治療や再灌流療法の施行率も低いため，院内死亡率は 2.21 倍と高く，注意が必要である．

初期診断時にリスクが高いと判断された場合は，冠動脈疾患集中治療室（CCU）での管理が必須であり，中等度リスク例も高リスク例に準じた管理が求められる．低リスク例は外来管理も可能である．ただし，初診時の一時点のみの評価では高リスク例を見逃す可能性があるため，経時的に症状や心電図所見，心筋バイオマーカーを評価してリスク層別を行い，再評価でリスクが高くなっている場合には治療戦略の変更を考慮する．

2. 初期治療

2.1 酸素

表 14　初期治療における酸素投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
低酸素血症（酸素飽和度 90% 未満）または心不全徴候のある患者に対して酸素を投与する	I	C
酸素飽和度 90% 以上の患者に対してルーチンの酸素投与は推奨されない[229–232]	III No benefit	A

「ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013 年改訂版）」[233] では，すべての STEMI 患者に対する来院後 6 時間の酸素投与は，クラス IIa，エビデンスレベル C で推奨されていた．しかし最近の報告では，低酸素血症のない患者への酸素投与の有効性は否定されている[229–232]．低酸素血症，心不全やショックの徴候がある場合には酸素投与を開始すべきであるが，ルーチンの酸素投与は推奨されない．酸素投与の必要性を判断するために，来院時ただちに酸素飽和度をモニタリングする．酸素飽和度が不明な場合の酸素投与については禁止されるものではなく，AMI 発症後，経過中の状態によって低酸素状態が発生するリスクのある場合には酸素投与を行う．また，種々の原因により高度の低酸素血症が認められる場合は，気管内挿管下に人工呼吸器管理とする．非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）は心原性急性肺水腫に対して有効であるという報告もあるが，AMI 患者に対しての安全性と有効性について一定した見解は得られていない．

2.2 硝酸薬

表 15　初期治療における硝酸薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心筋虚血による胸部症状のある患者に対して，ニトログリセリンを舌下またはスプレーの口腔内噴霧で投与する	I	C

表 15　つづき

	推奨クラス	エビデンスレベル
収縮期血圧 90 mmHg 未満，または通常の血圧にくらべて 30 mmHg 以上の血圧低下，高度徐脈（< 50/ 分），頻脈（> 100/ 分）を示す患者，右室梗塞を合併した急性下壁梗塞患者に対して，硝酸薬を投与すべきではない	III Harm	C
勃起不全治療薬服用後 24 時間以内の患者に対して硝酸薬を投与すべきではない [234]	III Harm	B

硝酸薬は，静脈系・動脈系および冠動脈を拡張させる薬理作用をもつ．末梢静脈の拡張は左室前負荷や左室容量の軽減，末梢動脈の拡張は血圧の低下，後負荷の軽減，心筋酸素消費量の減少につながる．また硝酸薬は，冠動脈や側副路を拡張させ虚血心筋の血流を改善させるとともに，冠攣縮の予防や解除にも広く使用されている．

硝酸薬は心筋梗塞急性期のポンプ失調や梗塞後狭心症に対して有効であることが相次いで報告され，また，梗塞巣の縮小，左室心筋リモデリングの予防，死亡率減少の効果も期待されて広く普及していた．しかし，欧米の大規模臨床試験である ESPRIM [235]，GISSI-3 [236]，ISIS-4 [237] では硝酸薬の死亡率減少効果は確認されず，その有用性が相次いで否定された．このため，硝酸薬投与により血圧が低下することで予後改善効果があることが証明されてはいるものの，降圧作用のある他の薬剤（β 遮断薬やアンジオテンシン変換酵素［ACE］阻害薬など）の使用が妨げられないように留意する．

虚血性の胸部症状のある患者には，ニトログリセリンの舌下またはスプレータイプの口腔内噴霧を行い，ニトログリセリン 1 錠舌下または 1 回噴霧後も症状が軽減しない場合には救急車を要請する．経静脈内投与のニトログリセリンは，胸部不快感が続いている場合や，高血圧管理，肺うっ血の治療にも適応がある．虚血発作を繰り返す患者では最初の 24 ～ 48 時間は硝酸薬投与が適応となる．しかし，収縮期血圧 90 mmHg 未満，または通常の血圧にくらべて 30 mmHg 以上の血圧低下，高度徐脈（< 50/分），頻脈（> 100/分）が認められる場合，急性下壁梗塞で右室梗塞の合併が疑われる場合には投与を避ける．また，高齢者や脱水を伴っている場合にも，硝酸薬投与により過度の血圧低下をきたすことがあるため注意を要する．勃起不全治療薬（シルデナフィルクエン酸塩など）服用後 24 時間以内の硝酸薬使用は，過度な血圧低下から心筋虚血やショックを誘発する可能性があるため禁忌である [234]．

2.3 鎮痛薬

表 16　初期治療における鎮痛薬投与の推奨とエビデンスレベル

	クラス分類	エビデンスレベル
硝酸薬投与後にも胸部症状が持続する患者に対して，塩酸モルヒネを投与する	I	C

胸痛の持続は心筋酸素消費量を増加させ，梗塞巣の拡大や不整脈を誘発するため，鎮痛，鎮静はすみやかに行わなければならない．硝酸薬使用にもかかわらず持続する疼痛には塩酸モルヒネが有効である．また，塩酸モルヒネは血管拡張薬で肺うっ血にも有効であるが，循環血液量が減少している可能性のある患者には投与すべきでない．血圧が低下した場合には，下肢を挙上して輸液負荷を行うが，肺うっ血の増悪に注意する．塩酸モルヒネは 2 ～ 4 mg を静脈内投与し，効果が不十分であれば 5 ～ 15 分ごとに 2 ～ 8 mg ずつ追加投与していくが，呼吸状態や血圧変動，嘔吐などの副作用に注意する．とくに，急性下壁梗塞患者では迷走神経緊張により血圧低下や嘔吐を引き起こしやすいので，使用の際には注意を要する．胸部症状にはブプレノルフィン（0.1 ～ 0.2 mg）や鎮静目的でのジアゼパム（2.5 ～ 5.0 mg）の静脈内投与も有用であるが，呼吸抑制に注意する．

2.4 抗血小板薬

表 17　初期治療における抗血小板薬投与の推奨とエビデンスレベル

	クラス分類	エビデンスレベル
ACS が強く疑われる患者に対してアスピリン（162～200 mg）を咀嚼服用させる [10, 238–244]	I	A
アスピリン服用の禁忌患者に対してチエノピリジン系抗血小板薬を投与する	I	C
重篤な血液異常，アスピリン喘息や過敏症のある患者に対して，アスピリンを投与すべきではない	III Harm	C

アスピリンが AMI の予後改善に有用であることは多くの研究で明らかにされており，大規模臨床試験の ISIS-2 [10] では，血栓溶解療法との併用にくらべ，アスピリン単独でも血管系死亡率を 23 ± 4% 低下させることが示された．

また，急性期以降の投与に関しても血管系死亡率の減少効果が示されている．早期に投与するほど死亡率が低下することが示されていることから[10, 238–244]，重篤な血液異常，アスピリン喘息や過敏症のある患者を除き，できるだけ早くアスピリンを投与する．病院外でも，早急に効果を得るためにアスピリン 162 ～ 200 mg を噛み砕いて服用させる．ただし，既知の過敏症のある患者には使用すべきではなく，血液疾患，重症肝障害の患者にも注意して使用すべきである．心血管系手術における出血性合併症について出血量が多くなるという報告はあるが，再手術率の増加はみられなかった[245]．また，上部消化管出血の既往歴がある患者が低用量アスピリンを服用すると，消化性潰瘍および出血を含む消化管合併症の発生率が高まることが示されている[246]．再発予防にはヘリコバクター・ピロリ菌の除菌治療やプロトンポンプ阻害薬（PPI）の投与が有効であり，除菌治療単独にくらべ，除菌に加えて PPI を投与するほうが有効であることがガイドラインで示されている[247]．

Primary PCI を行った STEMI 患者に対するクロピドグレル投与により，心血管死亡，非致死性心筋梗塞，総死亡が減少した一方，大出血の増加はわずかであった[248, 249]．STEMI 患者では，アスピリンとの併用で，PCI 前にクロピドグレル 300 mg 初回投与後，翌日から 75 mg/日を投与することにより心血管イベントリスクが低下する．Primary PCI 施行時の抗血栓薬の詳細については，「第 6 章 3.1 抗血栓薬」を参照されたい．

血栓溶解療法施行例，再灌流療法非施行例に対してもクロピドグレルの効果は示されている．NSTEMI におけるクロピドグレル投与とプラセボ投与を比較した研究では，クロピドグレル群における血管性イベント（心血管死，心筋梗塞および脳卒中）発症リスクの減少効果が示されている[250]．

第 4 章　ST 上昇型心筋梗塞の急性期評価・治療

1. Primary PCI

1.1 適応

表 18　STEMI における primary PCI の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
発症 12 時間以内の患者に対し，できるかぎり迅速に primary PCI（ステント留置を含む）を行う [251–253]	I	A
Primary PCI を行う場合に DES を用いる [254, 255]	I	A
発症 3 時間以内で，PCI を施行するために必要な時間と血栓溶解療法開始までにかかる時間の差が 1 時間以上の場合に，血栓溶解療法を考慮する [256–259]	I	B
発症 12 時間から 24 時間以内で，臨床的にまたは心電図変化から持続する虚血徴候が認められる患者に対し，primary PCI を考慮する [260, 261]	IIa	B
発症 12 時間から 24 時間以内で，血行動態および電気生理的に安定しており症状が消失している患者に対し，primary PCI を考慮してもよい [260]	IIb	B
血行動態が安定している患者に対し，非梗塞責任血管への primary PCI はルーチンとしては推奨されない [262–264]	III No benefit	B
発症後 24 時間以上経過し，血行動態および電気生理的に安定しており症状が消失している患者に対し，primary PCI は推奨されない [265]	III No benefit	A
厚生労働省の定める施設基準を満たさない施設や PCI に熟練していない術者は primary PCI を行うべきではない	III Harm	C

ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）に対する再灌流療法は，心筋梗塞の急性期治療として現在では広く受け入れられており，発症 12 時間以内の STEMI 対して再灌流療法を行うことの有効性も確立している．いかに迅速に，かつ確実に合併症なく冠動脈の血流を回復させるかが治療のポイントである．STEMI では，血栓溶解療法，経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を問わず，いかに早期に TIMI 血流分類 3 の再灌流を得るかが予後改善にとって重要である．本邦では現在 PCI が STEMI 治療の主体として多く行われている．血栓溶解療法を先行させることなく，再灌流療法として当初から PCI を選択することを，primary PCI という．

PCI については，PCI に関する学会専門医や認定医など，一定の基準に達し熟練した術者が適切な施設環境において行うことが原則とされている．

STEMI の予後は，発症からいかに迅速に梗塞責任血管の再灌流を達成できるかに依存する．発症 12 時間以内の STEMI 患者に対し，熟練したチームによって院内への到着から 90 分以内に達成される primary PCI は，的確な再灌流療法である．2003 年には Lancet に，23 の無作為化比較試験のまとめとして，primary PCI のほうが血栓溶解療法よりも予後を改善することが報告された [251]．STEMI に対する予後改善効果は血栓溶解療法よりも primary PCI が勝ることが明示され，primary PCI は標準的な治療法となった．しかし，PCI 施行施設から遠隔な地域や離島などもあり，primary PCI が第一選択ではなく，血栓溶解療法を十分に考慮すべき状況も存在する．ただし，その後は PCI 施行可能施設への搬送が推奨される [256–259]．

また，STEMI において最も重要なことは，発症から再灌流までの総虚血時間（total ischemic time）をいかに短くするかである．そこで，STEMI への primary PCI において，door to balloon time が早期再灌流の指標として普及し，door to balloon time を 90 分以内とすることが primary PCI 施行施設の目標とされてきた．しかし，本邦における急性心筋梗塞（AMI）の大規模観察研究である CREDO-Kyoto AMI レジストリー [266] では，door to balloon time 90 分以内を達成した症例と達成できなかった

症例で長期臨床成績に有意差はみられなかった．一方，総虚血時間が 3 時間以内の早期に再灌流できた症例では良好な成績が得られたのに対し，総虚血時間が長くなるにつれて治療成績が悪化していた．ただし，発症 2 時間以内の早期来院例では，door to balloon time 90 分以内を達成した場合の長期臨床成績は有意に良好であった．この結果は，door to balloon time の短縮だけでなく総虚血時間を短縮することの重要性を示している．Door to device time 90 分以内は，最低限の許容時間であり目標時間ではない．再灌流までの総虚血時間をできるだけ短くすることが予後改善のために最も有効な方策であることを考えれば，STEMI の診断から病変部位のワイヤー通過までの時間は 60 分以内を目標とすべきである．

一方，発症から 12 時間以上が経過し，血行動態および電気生理的に安定していて症状が消失している患者に対し，primary PCI を行うことの効果は限定的である [260, 265]．

STEMI に対する primary PCI におけるベアメタルステント（BMS）の使用に関しては，バルーン拡張のみの血管形成術とくらべ死亡率は改善されないものの，再血行再建率が改善されることが示されている [254, 255]．近年は STEMI に対して薬剤溶出性ステント（DES）が使用されることが多いが，STEMI 患者においても BMS と比較して死亡，心筋梗塞の発生率は変わらず，再血行再建率を改善することが多くの臨床試験から報告されている [267, 268]．したがって，再狭窄率が高いと考えられる患者背景や病変背景がある場合には DES の使用がより考慮される．ただしその使用に際しては，2 剤の抗血小板薬内服による出血のリスクや，近日中の手術など侵襲的手技の必要性の有無を考慮する必要がある．

ステント留置のタイミングに関しては，初回血管形成術により梗塞責任冠動脈の血流が安定した後，遅延（deferred または delayed）ステント留置とよばれる治療戦略により冠動脈の血流を保持，血栓塞栓症のリスクを低減することで，臨床転帰が改善される可能性が示唆されてきた．DANAMI 3-DEFER 試験 [269] では，ステント留置を延期する治療戦略が，STEMI 患者における心筋血流の回復と臨床転帰の改善につながるかが検討された．全死亡，心不全による入院，非致死性心筋梗塞の再発には差はみられなかったが，予定外の標的血管の血行再建術は deferred ステント留置群のほうが有意に多かった．STEMI 患者に対してルーチンにステント留置を延期するという治療戦略には，有益性がないと考えられる．

1.2 緊急心臓外科手術体制が整っていない場合

表 19　緊急心臓外科手術体制が整っていない場合の primary PCI の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
適切な血行動態補助を行いながら近隣病院の心臓外科手術室に迅速に転送できる場合に限り，primary PCI を考慮する（ただし，遅延なく迅速に PCI を施行できる場合に限る）[270]	IIa	B

心臓血管外科が併設されていない施設における primary PCI は，緊急性が要求される STEMI の治療において熟練した術者が施術する場合には容認される．その場合にも，心臓外科手術室との連携体制を整えておく必要がある．

1.3 心原性ショック

表 20　心原性ショック患者に対する primary PCI の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
75 歳未満の心原性ショックの患者に対して primary PCI を行う [199]	I	A
75 歳以上の心原性ショックの患者に対して primary PCI を考慮する [271–273]	IIa	B

SHOCK trial では，STEMI 発症後 36 時間以内に心原性ショックとなりショック後 18 時間以内に緊急血行再建術をした例で，6 ヵ月後の死亡率は有意に低下し，とくに 75 歳未満の患者では有効であった [199]．また，75 歳以上でも患者の機能状態が良好であれば，血行再建術により生存率は高まることが報告されており [271–273]，心原性ショックを伴う患者に対する PCI は高いレベルで推奨されている．心原性ショック患者であればこそ一刻も早い血行再建が必要である一方，本邦のデータとして，高齢かつ心停止したショック患者に対する primary PCI は予後を改善させないことも報告されている [274]．

1.4 心停止自己心拍再開後

表 21　心停止自己心拍再開後の患者に対する primary PCI の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心停止自己心拍再開後に 12 誘導心電図で ST 上昇または新規発症の左脚ブロックを示した患者に対し，緊急 CAG を施行する（適応があれば PCI を施行する）[275–279]	I	B
心停止自己心拍再開後に 12 誘導心電図で ST 上昇を示さない患者で，心筋虚血が強く疑われる場合，緊急 CAG を考慮する（適応があれば PCI を施行する）[275–278, 280]	IIa	C

本邦では毎年約 10 万人が院外で突然死するとされ，その最大の原因が急性冠症候群（ACS）である．ACS に起因する心停止への対策および対応は救急医療において重要である．

心停止自己心拍再開後に 12 誘導心電図で ST 上昇を示した患者に対する primary PCI の施行は，生命予後および神経学的転帰の改善の観点から推奨される[275–279]．一方，ST 上昇を示さない患者では，非心原性の原因が否定され，進行する心筋虚血の存在が強く疑われる場合には，神経学的予後なども考慮したうえで緊急冠動脈造影（CAG）を考慮する（適応があれば PCI を行う）[275–278, 280]．ただし，心停止自己心拍再開後の心電図では心筋虚血を正確に診断できない場合が少なくなく，ST 上昇が認められないからといって冠動脈の急性閉塞を必ずしも否定することはできない．心停止自己心拍再開後の患者では，臨床所見を総合的にみて，冠血行再建を念頭に置いた緊急 CAG の適用を適切に判断することが求められる．

1.5 血栓吸引療法

表 22　Primary PCI 時の血栓吸引療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
Primary PCI において選択的または救済（ベイルアウト）目的で血栓吸引療法を考慮してもよい[281–283]	IIb	C
Primary PCI においてルーチンに血栓吸引療法を先行することは推奨されない[281–283]	III No benefit	A

Primary PCI 時に血栓吸引療法を先行させることは，末梢へ飛散するプラーク破片や血栓の量を減らし，no reflow 現象の軽減や心機能の改善に寄与する可能性がある．複数の臨床試験により，血栓吸引療法はより良好な再灌流と予後改善につながることが示唆されてきた[284]．これらの結果から，2013 年の米国心臓病学会（ACC）/ 米国心臓協会（AHA）ガイドライン[70] および 2013 年の日本循環器学会ガイドライン[233] ともに，血栓吸引療法はクラス IIa とされていた．

しかし，TOTAL 試験[281] や TASTE 試験[282]，これらの試験を含む 17 試験のメタ解析[283] では，死亡，再梗塞，ステント血栓症，再血行再建などの転帰について，血栓吸引療法の有効性は示されなかった．血栓量が多い群の比較でも同様の結果であった．むしろ脳卒中のリスクに関しては，有意差はなかったがわずかに血栓吸引療法で多い傾向にあった[283]．これらの結果を受け，2015 年の ACC/AHA/SCAI ガイドライン[285] では，予定されたルーチンの血栓吸引療法はクラス III，選択的または救済（ベイルアウト）目的の血栓吸引療法はクラス IIb に変更された．

また，梗塞領域や予後の改善に対する末梢保護デバイスの効果も明らかではないことが，無作為化臨床試験の結果で報告されている[286]．ただし，血管内エコー法（IVUS）で長軸方向に 5 mm 以上の超音波減衰（attenuated）プラークが認められた患者への PCI において，フィルターデバイスと血栓吸引カテーテルを用いた遠位部塞栓保護は，血行再建後の no-reflow の発現率を低下させることを示した日本人のデータもある[287]．

1.6 アクセスルート

表 23　Primary PCI 時のアクセスルートに関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
経橈骨動脈アプローチに経験豊富な術者の場合，経大腿動脈アプローチよりも経橈骨動脈アプローチを選択する[288–291]	I	A

近年，経験豊富な経橈骨動脈アプローチ術者により，ACS に対する経橈骨動脈アプローチの良好な結果がいくつかの試験により報告されてきた．

MATRIX 試験[288] や ACS 患者を対象にした RIVAL 試験[289]，STEMI 患者を対象とした RIFLE-STEACS 試験[290] などにおいて，出血や血管合併症，輸血の必要性，さらには死亡に関して経橈骨動脈アプローチによるリスク

低減効果が認められた．また，本邦からの報告[291]でも，ショックを伴わないSTEMI患者において，経橈骨動脈アプローチでは再灌流までの時間が短縮すること，穿刺部位の合併症や30日死亡率が低減されることが示された．ショックを伴うSTEMI患者では，経大腿動脈アプローチとの間で死亡率に差はみられなかったが，血管合併症は低減された．

透析患者では橈骨動脈の使用は適切ではなく，将来血液透析の可能性のある慢性腎臓病患者においては，橈骨動脈の使用には配慮が必要である．

1.7 抗血栓療法

1.7.1 抗血小板療法

a. アスピリン，チエノピリジン系抗血小板薬

表24　Primary PCI時のアスピリン投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
Primary PCI施行前にアスピリン162～325 mgを咀嚼服用させる[292-294]	I	A
禁忌がないかぎり，無期限にアスピリン81～162 mg/日を経口投与する[295-297]	I	A

表25　Primary PCI時のチエノピリジン系抗血小板薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
Primary PCI施行前にクロピドグレル300 mgを投与し，その後75 mg/日を経口投与する[298]	I	A
Primary PCI施行前にプラスグレル20 mgを投与し，その後3.75 mg/日を経口投与する[299, 303]	I	A
アスピリンやチエノピリジン系抗血小板薬を投与できない患者に対し，シロスタゾールの投与を考慮してもよい[300]	IIb	C

Primary PCIではステント留置が一般的であり，ステント血栓症の予防のために抗血小板薬の適切な投与が重要である．血栓形成には，血小板が周囲からの刺激に反応してアデノシン二リン酸（ADP）を放出することが重要な役割を果たしている．血小板から放出されるADPは，血小板の細胞膜にあるADP受容体$P2Y_{12}$を介してさらなる血小板凝集を引き起こす．プラスグレルやクロピドクレルは，ADPの$P2Y_{12}$受容体への結合を阻害し，血小板の凝集と血栓の形成を抑制する薬物であり，チエノピリジン系抗血小板薬とよばれる．ステント留置の際，ステント血栓症を予防する目的でアスピリンに併用してチエノピリジン系抗血小板薬を投与することで，ステント血栓症の発生が抑制されることが示され，ステント留置後の標準治療となった[301]．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A2の生成を抑えることで血小板凝集を抑制する．

ステント留置時には抗血小板薬が十分に効果を発揮していることが望ましい．これは，留置後のステント血栓症は手技後24時間以内に多いためである．本邦でAMIにおけるPCIの現状を調査した研究結果でも，ステント血栓症はステント留置後10日以内，とくに1日以内に集中していた[302]．

ACS患者に対する緊急PCIでは，抗血小板薬の効果が十分に発現する前に手技を施行しなければならないことが多い．また，病変部に血栓が存在するという病態からもステント血栓症の発症率は高まる．そこで，ステント血栓症のリスクを少しでも軽減するために，PCIによる冠血行再建を前提として緊急カテーテル検査が決定された時点で，アスピリンと$P2Y_{12}$受容体拮抗薬の負荷投与を行う．アスピリンは吸収促進のため162～325 mgの咀嚼投与が推奨されている．

再灌流療法導入当初はチクロピジン200 mg前後/日が投与されていた．しかし，チクロピジンには低率ではあるが，白血球減少，肝機能障害，血栓性血小板減少性紫斑病などの副作用があるため，現在ではクロピドグレルが用いられるようになった．PCI前にクロピドグレル300 mgを負荷投与することで，より早くステント血栓症の予防効果が発現する．ステント留置後はクロピドグレル75 mg/日をアスピリンとあわせて服用する．ステント留置後の投与期間は，BMSで1ヵ月間，DESでは少なくとも半年から1年間が勧告されている[298]．

プラスグレルは第3世代のチエノピリジン系抗血小板薬であり，クロピドグレルにくらべて代謝経路が単純で作用が迅速に発現することに加え，シトクローム P2C19遺伝子多型の影響を受けにくく，薬効の個人差が少ない．欧米で認可のために施行された大規模臨床研究であるTRITON-TIMI 38において，プラスグレル群はクロピドグレル群にくらべ血栓イベントが少なかった[299]．欧米ではプラスグレルの投与量として60 mgの負荷量，10 mgの維持量が選択されているが，日本人では欧米の1/3の量である20 mgの負荷量と3.75 mgの維持量が選択されている[303]．プラスグレルは迅速に抗血小板効果を発揮するため，ACS患者におけるステント血栓症予防に必要である．

シロスタゾール（ホスホジエステラーゼ［PDE］III 阻害抗血小板薬）は，primary PCI を受けた患者を対象としたチクロピジンとの比較試験で同等の有用性が示されているが[300]，ステント留置後の検討では，チクロピジンにくらべステント血栓症の発症率が高かった[304]．また，心拍数上昇作用があることから，心不全患者には慎重に投与する必要がある．

b. その他の抗血小板薬

本邦では使用できない抗血小板薬に，血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 阻害薬がある．同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（UA）患者におけるアスピリン，ヘパリン投与下での血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 阻害薬の有効性を検討した大規模臨床試験では，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が，本邦では臨床試験で有効性を示すことができず，使用は認可されていない[305]．

c. 2 剤併用抗血小板療法継続期間

第 1 世代の DES は，BMS よりも留置後 1 年以降のステント血栓症発症率が高いことが問題となり，より長期間の 2 剤併用抗血小板療法（DAPT）が必要であるとされた．2009 年以降は，第 2 世代，第 3 世代 DES の開発が進み，ステント血栓症発症率も低下して DAPT 期間はこれまでよりも短縮される傾向にある．ステント血栓症の予防のために DAPT を継続すべき期間について明確な結論はない．DAPT を継続することは出血性合併症を増加させる危険性があり，血栓症予防と出血性合併症が二律背反する見地から検討すべき問題である．

抗凝固薬を服用している心房細動患者が ACS を発症した場合，継続して抗凝固薬を服用する必要がある．ワルファリンなどの抗凝固薬の長期服用が必要な患者に PCI を行う場合，抗血小板療法の強化による出血リスクの上昇が懸念される．この問題に関して WOEST 試験[309]では，抗凝固薬にアスピリンとクロピドグレルの 2 剤を加えるより，クロピドグレルのみを追加したほうが，出血リスクが低く，全死亡または心血管イベントのリスクも低いことが示された．一方，ステント血栓症リスクには差はみられなかった．抗凝固薬を服用中の患者に PCI を行う場合の至適な抗血栓療法のプロトコールは確立されていないが，ワルファリン＋アスピリン＋クロピドグレルの 3 つの抗血栓薬を併用する期間はなるべく短くすることが望ましい．詳細に関しては「第 6 章 3.1 抗血栓薬」の項を参照していただきたい．

1.7.2 抗凝固療法

a. 未分画ヘパリン

表 26　Primary PCI 時の未分画ヘパリン投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
Primary PCI 施行時にアスピリンと併用しながらヘパリン 70～100 単位 /kg を急速静注投与し，ACT を 250 秒以上に維持する[70, 307]	I	C
HIT の発症を予測，診断するために，血小板数を測定する	I	C
tPA，プロウロキナーゼ，遺伝子組換え tPA など血栓親和性のある血栓溶解薬を使用した場合，APTT モニタリング下でのヘパリン併用を考慮する	IIa	C

ヘパリンは再灌流療法が施行される以前から，ACS 患者の治療に有用との知見が確立されている．さらに急性期に PCI を行うことが通常となった現在では，PCI 施行時の使用が一般的である．Primary PCI での未分画ヘパリンの投与量について，本邦で検討された報告はないが，2013 年の ACC/AHA ガイドラインでは 70 ～ 100 単位 /kg を急速静注し，活性凝固時間（ACT）を 250 秒以上に維持することとされている[70]．ACS 患者を対象とした小規模の試験では，ヘパリン単独投与での有効性は認められておらず，アスピリンとヘパリンの併用が推奨される[308]．ヘパリンによる抗凝固効果には個人差が大きいため，ACT や活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）をモニターすることが望ましい．また，本薬の突然の中止はトロンビンを活性化して易血栓性となる可能性があるため[309, 310]，中止する場合は漸減する方法が推奨される．

また，約 3% にヘパリン起因性血小板減少症（HIT）が発症するとされ[308]，血小板数が 10 万以下になった場合は注意を要する．HIT は非免疫機序で発生する I 型と，ヘパリン依存性の自己抗体が出現する II 型に分類される．I 型はヘパリン自体の物理生物学的特性による一過性の血小板減少（10 ～ 20% の減少）で，ヘパリン投与 2 ～ 3 日後に発症し，ヘパリンを継続したままでも自然に回復する．一方，II 型は主として抗 PF4・ヘパリン複合体抗体（HIT 抗体）の産生により，ヘパリン投与 5 ～ 14 日後に発症する．血小板数が投与開始時の 50% 以下に減少し，重篤な動静脈血栓症の合併を起こすことがあるため，すみやかなヘパリン中止とアルガトロバンによる代替抗凝固療法が必要となる．低分子ヘパリンは未分画ヘパリンと比較して，STEMI 患者での再灌流率の上昇，再梗塞や死亡率の低下

について同等以上の効果があること[311–314]，出血性合併症のリスクも増加しないことが報告されている[315, 316]．本邦では，STEMI 患者および PCI 施行時における低分子ヘパリンの使用は未認可である．

b. 抗トロンビン薬（アルガトロバン）

表 27　Primary PCI 時の抗トロンビン薬（アルガトロバン）投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
HIT の患者に対してアルガトロバンを使用する[317]	I	B

本邦で未分画ヘパリンの代わりに静脈内投与できる唯一の抗トロンビン薬はアルガトロバンである．米国では，血栓溶解療法時の併用薬として未分画ヘパリンと同等の有用性が認められ[318]，HIT を合併した ACS 患者の PCI 施行時にも使用される[317]．本邦では，HIT における血栓症の発症抑制に適応とされていたが，2011 年に HIT 患者（発症リスクのある場合を含む）における PCI 施行時の抗凝固薬としても認可された．

PCI 施行時は，0.1 mg/kg を 3 ～ 5 分かけて静脈内投与し，術後 4 時間まで 6 μg/kg/分を目安に静脈内持続投与する．投与開始から 10 分程度で ACT を測定し，術後 4 時間までは ACT が 250 ～ 450 秒となるように持続投与量を調節する[319]．患者の状態に応じて術後 4 時間以降の抗凝固療法の継続の要否を判断し，必要な場合は 0.7 μ/kg/分に減量後，適宜 APTT を測定し，APTT が投与前値の 1.5 ～ 3 倍程度となるよう持続投与量を調節する（3 倍を超えた場合は投与をいったん中止する）．なお，持続投与量は目安であり，適切な凝固能のモニタリング下で出血リスクなどを考慮して適宜調整する．とくに，本剤は肝代謝されるため，肝機能障害患者では投与量を減じる必要がある（肝機能障害患者では，術後 4 時間以降も持続投与が必要な場合は 0.2 μg/kg/分に減量する）．

1.8 残存病変に対する冠血行再建

1.8.1 冠血行再建の適応と施行時期

STEMI において多枝病変は約 50% 程度といわれている[320, 321]．多枝病変例の予後は不良とされており，残存冠動脈病変への冠血行再建を考慮することは重要である[322, 323]．しかし，STEMI 患者における残存冠動脈病変に対し，血行再建の適切な時期や，血行再建の適応を決める負荷試験の適切な時期に関する明確なエビデンスは存在しない．

1.8.2 残存病変に対する PCI

表 28　残存病変に対する PCI の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
多枝病変で虚血症状が残存している患者に対して，非梗塞責任血管への PCI を同一入院中に行う[323, 324]	I	B
多枝病変の患者に対して，非梗塞責任血管への PCI を同一入院中に staged 手技として考慮する[320, 324–330]	IIa	A

残存冠動脈病変に対する PCI についての過去の研究には，非無作為化のものや PCI 施行時期がさまざまなものが含まれていた．そのためか，primary PCI を責任冠動脈病変のみに施行し，後日残存冠動脈病変に staged PCI を施行することが，有害事象を減少させると考えられる傾向にあったにもかかわらず，各研究の結果は必ずしもこの見解に一致するものではなかった[262–264, 331–334]．

これらの論点を解決する無作為化試験は少ない．多枝病変の STEMI 患者 214 例を 3 つの群（① 梗塞責任冠動脈病変のみへ血行再建を行う群，② 梗塞責任冠動脈病変と同時に残存冠動脈病変へ血行再建を行う群，③ 残存冠動脈病変へ staged PCI で血行再建を行う群）に割り付けた無作為化試験では，2.5 年の平均観察期間中，梗塞責任冠動脈病変のみの血行再建群で有意に主要心血管イベント発生率が高かった[320]．この試験の後に，梗塞責任病変のみの PCI と完全血行再建を比較した 5 つの研究が報告された．Primary PCI 施行時に残存冠動脈病変にも同時に PCI を施行した PRAMI 試験（n = 465，観察期間 23 ヵ月）[321]，Compare-Acute 試験（n = 885，観察期間 12 ヵ月）[323]，TRANSLATE-ACS Observational 研究（n = 6,601，観察期間 12 ヵ月）[335]，入院期間中に staged PCI を施行した DANAMI-3-PRIMULTI 試験（n = 627，観察期間 27 ヵ月）[324]，入院中に immediate PCI か staged PCI を施行した CvLPRIT 試験（n = 296，観察期間 12 ヵ月）[325] である．残存冠動脈病変に対し，PRAMI 試験では CAG で 50% 以上の狭窄，CvLPRIT 試験では 70% 以上の狭窄，他の 2 試験では血流予備量比（FFR）で PCI 適応の有無を判断している．それぞれの試験で複合エンドポイントは異なるが，主要イベントは完全血行再建群で有意に減少していた．また，全死亡はすべての試験において有意差が認められなかったが，PRAMI 試験，DANAMI-3-PRIMULTI 試験，Compare-Acute 試験では，完全血行再建群で再血行再建率が減少した．TRANSLATE-ACS Observational 研究では，完全血行再建群で 6 週間での再入院率が減少したが，

1 年での再入院率と狭心症発症率には差が認められなかった．一方，3 つのメタ解析では，死亡と心筋梗塞に関して残存冠動脈病変への PCI の有効性を示すことはできなかった[326–328]．

本邦では無作為化比較試験はなく，CREDO-Kyoto AMI レジストリーデータからの観察研究の解析結果が報告されている[329]．STEMI 患者において，急性期の primary PCI 施行後に残存した非梗塞責任病変に対して staged PCI を施行した群（staged PCI 群）と，梗塞責任病変のみの治療を行った群（culprit-only PCI 群）を比較した結果，5 年間の観察期間で，全死亡は staged PCI 群において有意に少なく，予後は良好であった（9.5% vs 16.0%，$P < 0.001$；HR 0.69，95%CI 0.50–0.96，$P = 0.03$）．

多枝病変 AMI 患者で心原性ショックを伴う場合，非責任梗塞病変への PCI 介入のタイミングについては判断に苦慮することが多い．心原性ショックを合併した多枝病変の AMI 患者 706 例を対象とした CULPRIT-SHOCK 試験では，70% 以上の冠動脈狭窄を伴うすべての病変に対し責任病変と同時に PCI を行う群（n = 355）と，責任病変のみに PCI を施行し，非侵襲的負荷試験や FFR で残存病変への PCI の適応を評価して staged PCI を行う群（n = 351）の間で，主要エンドポイントである 30 日以内の死亡，腎不全（腎代替療法）が評価された[330]．結果，責任病変のみに PCI を施行し残存病変には適応を評価して staged PCI を行う群のほうが，責任病変と同時に残存病変へ PCI を行う群よりも，30 日後の死亡，腎代替治療が必要になる重症腎不全の複合エンドポイントのリスクが低下することが示された．

バイアビリティのある領域の非梗塞責任血管の高度狭窄病変に，急性期に同時に PCI を施行することは，この領域の hibernation の軽減や虚血発作の減少につながり，心機能がより早期に回復する可能性がある．一方で，手技時間が長く複雑になることに加え，造影剤の使用量が増すことで造影剤腎症が生じやすい．さらに，プラークが脆弱な急性期の同時 PCI により側枝閉塞や遠位閉塞が起こる可能性もあり，可能であれば虚血発作が生じないかぎり安定期に行ったほうがよいとの考えもある．心原性ショック患者における緊急時の同時 PCI については明確なエビデンスに乏しく，個々の患者ごとに得失を考慮し，またその手技成功率を予測したうえで治療方針を決定することが肝要と考えられる．

2. 血栓溶解療法

血栓溶解療法は，再灌流療法が導入された当初は冠注法であったが，primary PCI の導入以降は特殊な状況を除いて静注法であり，本ガイドラインでは静注法に限定する．

2.1 適応

表 29　STEMI における血栓溶解療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
発症 12 時間以内で，最初の接触から 2 時間以内に PCI が施行できないことが予想される患者に対して，血栓溶解療法を行う[10, 336–341]	I	A
発症から 12 時間以上 24 時間以内で，心筋虚血が自覚症状または心電図で確認され，PCI が施行できず，広範囲の心筋虚血があるか血行動態が不安定な場合に，血栓溶解療法を考慮する	IIa	C
75 歳以上の患者に対して通常投与量の半量投与を考慮する[342]	IIa	B
ST 上昇が認められない場合（純後壁梗塞を除く），血栓溶解療法を行うべきではない[130, 336, 343–345]	III Harm	B

本邦では PCI 施行施設が諸外国より多く，STEMI に対する血栓溶解療法の再灌流療法に占める割合は 10% 以下とされている[24, 346]．しかし，STEMI や左脚ブロックを伴う AMI に対する血栓溶解療法の効果は確立されており，発症 12 時間以内であれば再灌流の時間が短いほど死亡率や合併症が減少する[10, 336–341]．したがって，発症後間もない STEMI 患者で PCI 施行施設への搬送に時間を要する場合，血栓溶解療法を考慮すべきである．血栓溶解療法は発症 12 時間以内でかつ STEMI の診断から 2 時間以内に primary PCI を施行できないときに推奨される．発症から時間が経過するほど血栓溶解療法の効果は減弱する．発症から 3 時間以上経過していれば，時間を要しても PCI 施行施設へ搬送して primary PCI を考慮すべきである[342, 347, 348]．

2.2 禁忌

発症後短時間内に心肺蘇生に成功した AMI 患者に対しては，血栓溶解療法は禁忌ではない．しかし，心停止を繰

り返す患者には血栓溶解療法の効果は期待できず，むしろ出血のリスクを高める．また，蘇生に長時間を要した例に対しても出血のリスクを高めるため，血栓溶解療法は相対的に禁忌である．

以下に血栓溶解療法の絶対的禁忌と相対的禁忌を示す．

【絶対的禁忌】

1. 頭蓋内出血の既往
2. 6ヵ月以内の脳梗塞
3. 頭蓋内新生物，動静脈奇形
4. 最近の主要外傷，手術，頭部外傷
5. 1ヵ月以内の消化管出血
6. 活動性出血
7. 大動脈解離およびその疑い

【相対的禁忌】

1. 絶対的禁忌に属さない脳血管障害の既往
2. 抗凝固療法中
3. 妊娠中または出産1ヵ月以内
4. コントロール不良の重症高血圧（180/110 mmHg 以上）
5. 進行した肝疾患
6. 活動性消化管潰瘍
7. 長時間の心肺蘇生

2.3 血栓溶解療法後の PCI

表 30　血栓溶解療法後の PCI の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
梗塞責任血管に PCI に適した有意狭窄病変があり，心原性ショックや急性重症心不全を合併している患者に対して，PCI を行う [271]	I	B
梗塞責任血管に PCI に適した有意狭窄病変があり，心筋虚血所見がある患者に対して，退院前に PCI を行う [349, 350]	I	C
血栓溶解療法後，再灌流が不成功または再閉塞の証拠がある患者に対して，PCI を考慮する [351–354]	IIa	B
発症から 24 時間以上経過した安定患者で，梗塞責任血管に有意狭窄病変がある場合，侵襲的治療選択の 1 つとして PCI を考慮してもよい [265, 349, 350, 355–360]	IIb	B
血栓溶解療法後の安定した患者で梗塞責任血管に有意狭窄病変がある場合，血栓溶解療法後 2～3 時間以内の PCI は推奨されない [256, 257, 361–364]	III No benefit	B

従来，血栓溶解療法後に施行する PCI は，薬物治療先行型（facilitated）PCI と救済的（rescue）PCI に分けて考えられてきた．Facilitated PCI とは，PCI 治療を行うことを前提に PCI に先立って血栓溶解療法を行い，引き続き計画された PCI を施行することである．一方，rescue PCI とは，先行する血栓溶解療法が不成功の場合に血栓溶解療法後に施行される PCI である．しかし，現在の STEMI に対する治療法選択においてこの 2 つの区分は重要ではないと考えられるため，両者をあわせて血栓溶解療法後の PCI として記載する．

血栓溶解療法後に PCI 施行が可能な施設に搬送し，血栓溶解療法後 3 ～ 24 時間に CAG および PCI を施行する系統的（systematic）PCI が，血栓溶解療法単独にくらべ良好な治療成績をあげることが報告されている [256, 257]．Systematic PCI は primary PCI とくらべ死亡率に差はないとの報告もあり，血栓溶解療法が施行された場合には高リスクか否かの判断，さらに systematic PCI 適応の有無の判断という見地から，PCI 施行施設への搬送が重要である [256–259]．

3. 緊急冠動脈バイパス術

表 31　STEMI における緊急 CABG の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
PCI が不成功または技術的に困難で，虚血発作が持続し，薬物治療に抵抗性の不安定な血行動態（心原性ショックや心筋虚血由来と考えられる致死性不整脈）を呈する患者に対し，ハートチームで協議し緊急 CABG を行う [119, 271, 365–369]	I	C

STEMI 患者の治療において，最も重要なのはすみやかな再灌流である．多くの症例で緊急冠動脈バイパス術（CABG）よりも PCI のほうが短時間で施行可能なため，再灌流療法として CABG が選択される例は限られる．緊急 CAG 時に梗塞責任血管の末梢側がバイパス可能と判断され，解剖学的に PCI が不適な病変，PCI が不成功，または PCI により冠動脈穿孔などの合併症が起きた場合は，CABG の適応となる．しかし，現状では PCI 技術の進歩を反映し，STEMI 患者に緊急 CABG が必要とされることは少ない [365, 366, 370]．緊急 CABG の病院死亡率は，準緊急および待機的 CABG とくらべて高く [365, 371–377]，患者の術前状態が悪化するにつれて高くなる [378]．STEMI 発症後の CABG の至適手術時期については一定の見解はないが，

48 時間以内の急性期に緊急 CABG を行わざるをえなかった患者では成績が不良である一方，それ以降の時期では通常の待機手術と変わらないとの報告がある[382, 384]．しかし，早期再灌流を目的とする CABG であれば緊急で行うべきである．一方，STEMI 患者でも血行動態が安定していれば，早期 CABG の成績は良好との報告もあり，非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）または安定狭心症の CABG 適応基準を応用してもよい[380, 381]．

梗塞後の心室中隔穿孔（VSP）または自由壁破裂，急性重症僧帽弁逆流を伴う乳頭筋断裂といった機械的合併症に対して緊急の修復手術を要する患者については，同時に CABG の施行を考慮する[382–384]．

4. 再灌流の評価

再灌流の評価法には，非侵襲的手段による間接的検証法と侵襲的手技による直接的検証法がある．血栓溶解療法では非侵襲的に，症状の軽減，血行動態や電気生理的安定化，心電図監視における初期の ST 上昇の軽減などから再灌流の有無を推察する[385]．クレアチンキナーゼ（CK），クレアチンキナーゼ MB 分画（CK-MB）の経時的測定において，再灌流例では血栓溶解療法開始から 60 ～ 90 分で前値の 5 ～ 10 倍に急激に上昇し[386]，これらの徴候がなければ再灌流していない可能性が高い．経胸壁冠動脈エコー法により左前下行枝（LAD）の末梢の血流速シグナルを検出できれば，再灌流したと判断できるという報告もある[387]．

Primary PCI では，CAG で再灌流の成否を TIMI 血流分類から評価する．TIMI 血流分類は，0：完全閉塞で再灌流なし，1：部分灌流で，明らかな造影遅延があり末梢まで造影されない，2：不完全灌流で，末梢まで造影されるが造影遅延あり，3：完全灌流で，造影遅延なく末梢まで造影，の 4 つに区分され，再灌流成功は TIMI 血流分類 3 である[388]．PCI 後 TIMI 血流分類 2 以下の再灌流はその後の予後不良と関連する．末梢に設定されたランドマークまでの造影に要するシネフィルム数（TIMI frame count）では，より客観的に冠動脈血流を評価できるとの見解もある[389]．さらに，心外膜側の冠血流回復だけでは不十分で，心筋レベルの微小循環が回復することがより重要との知見もある．一方，再灌流療法に成功しても，心筋コントラストエコー法でコントラスト効果が欠損した心筋 no reflow 現象が約 1/4 の患者にみられ，その領域の機能回復不良と関連していたとの報告もある[390]．心筋染影度（myocardial blush grade）は，造影剤によるすりガラス様の心筋染影（blush）によって心筋灌流を評価する方法であり，心筋コントラストエコー法の所見ともよく相関し，冠動脈血流とは独立した予後規定因子とされる[391, 392]．その他の侵襲的方法による微小循環の評価法として，冠動脈ドプラワイヤーによる冠予備能の計測がある．冠予備能を計測することで，収縮期の逆行性血流や，順行性血流の消失，拡張期血流の急速な減速などから微小循環不全を判定することができ，左室機能の回復や予後の予測に有用であるとされている[393]．

非侵襲的方法としては，心電図の ST 上昇の軽減（ST resolution）の評価がある．ST resolution の不良は微小循環不全と関連し，梗塞サイズや予後不良とも関連するとされている[394, 395]．また，核磁気共鳴像による梗塞部位の早期造影不良の検出も，再灌流の評価法として報告されている[396]．

5. 再灌流補助

ここでは再灌流療法の補助としての治療法をあげる．抗血栓薬については他の項に譲る．

5.1 カルペリチド

表 32　再灌流補助としてのカルペリチド投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
発症 12 時間以内の患者に対して PCI を行う場合に，カルペリチドの静脈内投与を考慮してもよい[397–399]	IIb	B

カルペリチド（心房性ナトリウム利尿ペプチド［ANP］）は本邦で開発された薬物で，血管拡張作用，利尿作用を有し，急性心不全に対して広く使用されている．AMI では，心臓交感神経活性の改善，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）の抑制による左室リモデリングの発生抑制効果などが示されている[397, 398]．本邦で行われた J-WIND-ANP では，AMI 569 例が，primary PCI による再灌流療法施行前からカルペリチドを使用する群と対照群に無作為に分けられ，臨床指標と転帰が比較検討された[399]．その結果，カルペリチド群では梗塞サイズの 14.7% の減少，慢性期の左室駆出率（LVEF）の 5.1% の増加，再灌流障害を示唆する所見（再灌流時の心室性不整脈，ST 再上昇，胸痛の増悪など）の減少が認められた．また，長期予後の比較では，カルペリチド群で心臓死または心不

全による再入院が有意に減少した．したがって，再灌流療法前からカルペリチドの投与を開始し，0.025 μg/kg/分で3日間使用してもよい．ただし，カルペリチドの血管拡張作用による血圧の低下に注意する必要がある．

5.2 ニコランジル

表 33　再灌流補助としてのニコランジル投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
発症 12 時間以内の患者に対して PCI を行う場合に，冠微小循環改善を目的としてニコランジル静注を考慮してもよい [400–407]	IIb	B

ニコランジルはアデノシン三リン酸（ATP）感受性カリウムチャネル開口薬である．AMI で primary PCI を行った患者における，ニコランジル追加療法による微小循環改善や慢性期心機能改善効果は，比較的小規模が主であるが本邦を含め多くの報告で示されており [400–403]，メタ解析でもその有効性が示されている [404, 405]．Ishii らは，AMI 368 例を，primary PCI 前からニコランジルを約 30 分かけて 12 mg 静注する群とプラセボ群に分けて比較検討した．その結果，ニコランジル群では TIMI frame count や ST resolution で評価した急性期の冠微小循環障害の改善がみられ，中央値 2.4 年の追跡で心血管死，心不全による再入院の減少，予後改善効果が示された [401]．一方，J-WIND-KATP では，AMI 565 例が，ニコランジル 0.067 mg/kg を急速静注後に 1.67 μg/kg/分を 24 時間投与する群とプラセボ群に分けられ，比較検討されたが，梗塞サイズや予後の改善効果は認められなかった [399]．その要因として，使用されたニコランジルの量が Ishii ら [401] の 3 分の 1 程度と少なかったことが考察されている．再灌流前のニコランジル使用量については高用量の優越性が指摘されていることから [406]，使用する際は再灌流前から十分な量を投与することが重要と考えられる．

韓国における大規模心筋梗塞レジストリー（STEMI 6,370 例中 1,313 例でニコランジル使用）でも，STEMI 患者におけるニコランジル投与による予後改善効果が示されているが，同様の効果は NSTEMI 患者ではみられなかった [412]．

5.3 Remote ischemic conditioning

Remote ischemic conditioning（RIC）とは，ある血管床，組織，器官で一過性の虚血と再灌流が生じると，別の組織，器官においても虚血，再灌流障害に対する耐性が得られるという概念である [408]．近年，この現象を STEMI の再灌流障害抑制に臨床応用した多くの無作為化試験が行われ，その有効性を示す結果が報告されている [409–416]．RIC の方法として，血圧計のカフを使用して上肢を 200 mmHg 程度で約 5 分圧迫し，約 5 分解除することを 4 サイクル程度再灌流前に行う．さらなる質の高い試験の必要性が指摘されているものの，メタ解析でも，primary PCI に RIC を追加することによる心筋救済，梗塞サイズの減少，心血管イベント減少などの効果が示されている [417]．本邦ではまだデータはないこと，実際に再灌流前に行うためには搬送時から救急室（ER）で行う必要があり，その体制を作ることも課題となるが，非侵襲的で安全かつ低コストな補助療法であり，今後の現場への応用が期待される．

5.4 その他

再灌流障害抑制を目的として，その他の多くの治療法も動物実験に基づき臨床研究が試みられてきたが，その効果は限定的であり，とくに本邦でのデータが乏しいことから，参考として列挙するにとどめる．

Post-conditioning は，再灌流直後に虚血と再灌流を数回，短時間繰り返すことによって梗塞サイズが縮小するとされる現象である [418]．その臨床応用が期待され，小規模な試験でその効果が報告されてきたが，近年のより大規模な試験では有効性が証明されなかった [411, 419, 420]．

アデノシンには微小血管拡張作用，抗炎症作用や虚血プレコンディショニング様の効果があると報告されているが，現状では一定した結果は得られていない．最近のメタ解析では，微小循環障害の抑制や心不全発症率の低下は冠動脈内投与でのみ示されたことが報告されている [421]．

糖尿病治療薬のグルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬は，発症早期の再灌流前に使用することにより梗塞サイズを減少させるという報告がある [422]．

本邦で，primary PCI 直前にフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンを投与することにより，再灌流障害が抑制されたことが報告されているが [423]，まだその後の十分なデータはない．

エリスロポエチンやシクロスポリン A などの投与による梗塞サイズの減少，再灌流障害の抑制，予後の改善効果などが報告されたが，現在ではその効果は否定的とされている [424, 425]．

STEMI 患者に対する低体温療法による梗塞サイズの減少効果も報告されているが，現状ではその臨床効果は限定的と考えられている [426]．

第5章　非ST上昇型急性冠症候群の急性期評価・治療

1. リスクの層別化

表 34　NSTE-ACS でのリスク層別化に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
すべての患者において臨床像，心電図所見や心筋バイオマーカーに基づいたリスク評価を行う [142, 146]	I	A
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 [427]	I	B
高リスク患者は救急治療室でリスク評価を行い，入院後は CCU 管理とする [428]	I	B
ACS の可能性が高い患者に対して心電図検査，心筋バイオマーカー測定を繰り返し行い，短期リスクを再評価する [142, 146]	I	B
TIMI リスクスコア，GRACE リスクスコアによる評価を治療戦略決定の一助として考慮する [178–180]	IIa	B

非 ST 上昇型急性冠症候群（NSTE-ACS）に対する治療の最大の目標は患者の短期的および長期的な予後改善であることから，有害事象発症リスクを推測することは治療戦略を考慮するうえで重要である．

自覚症状，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（ACS）の疑いが高いか否かをまず判断する．その可能性により，非心臓性疾患，慢性安定狭心症，ACS の可能性あり，ACS 確実の 4 つのカテゴリーに患者を分類できる．ACS，またはその疑いが強いと判断した場合，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．

病歴や身体所見からなる Braunwald の分類（詳細は「第 3 章 1.8.1 病歴および身体所見」参照）による短期リスク評価は，短期生命予後 [188, 189]，冠動脈造影（CAG）における冠動脈病変重症度 [192, 193] との関連が示されており，これにより有害な臨床転帰の推定が可能である．後述するリスクスコアも含めてリスク評価を行うことは，初期ケアを行う管理場所（冠動脈疾患集中治療室［CCU］，一般病棟，外来），治療方針，とくに血行再建の必要性などの決定にも有益である．実際，リスク評価に基づいて治療戦略を決定することの臨床的有効性が証明されており [427]，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患者は CCU での管理が必要であり，中等度リスクの患者も高リスクに準じた管理が求められる [428]．低リスクの患者は外来管理も可能である．リスク評価は初診時の一点のみでなく，経時的な心電図，心筋バイオマーカーの評価によって行われるべきであり，再評価時にリスクが高くなっている場合には治療戦略の変更が考慮される [142, 146]．また，来院時には心筋虚血を示唆する所見がない ACS 患者を見逃さないことが大切であり，受診時一時点のみの評価では高リスク患者を見逃す危険性もある．患者を一定時間救急室（ER）に留まらせる，または入院の閾値を低くして入院させ，症状 , 心電図所見 , 心筋バイオマーカーの経時的変化を観察することが重要である．

GRACE，TIMI，および PURSUIT リスクスコアは，長期予後のリスク判定のために開発されたスコアであるが，初診時のリスク評価にも有益であることが報告されている [76, 178–180]．これらのリスクスコアの詳細については「第 3 章 1.8.1 病歴および身体所見」を参照されたい．

出血性合併症の発生は入院期間の延長や生命予後に関連する場合もあり，出血は NSTE-ACS の予後予測因子として重要である．ACS 患者は安定冠動脈疾患にくらべ出血を併発しやすく，また，抗血栓薬の投与に伴って出血を有害事象として発症することが多い [429]．出血に関連する因子として，患者背景では女性，高齢，血清クレアチニン，白血球数，貧血，ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）または非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）が，治療関連因子ではヘパリンの投与，本邦では使用できないが血小板糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗薬の投与が報告されている [430]．CRUSADE 出血性リスクスコアでは、① 入院時のヘマトクリット値，② クレアチニンクリアランス，③ 心拍数，④ 女性，⑤ 心不全の徴候，⑥ 血管疾患の既往，⑦ 糖尿病，⑧ 収縮期血

圧を危険因子としてスコアを算出し，出血性リスクを評価する[431]．通常，高齢者は出血を起こしやすいと考えられるが，CRUSADE リスクスコアには因子として含まれていない．

これらのリスク評価の多くは，侵襲的治療の成績に基づいたものではなく，侵襲的治療施行前の入院時の臨床的諸指標を多数例で検討した結果から考案されており，治療選択の際のリスク評価としての限界もある．

2. 初期保存的治療戦略と侵襲的治療戦略

2.1 NSTE-ACS に対する治療戦略

表 35　NSTE-ACS に対する治療戦略の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
高リスク患者*に対して早期侵襲的治療戦略を選択する[76, 179, 192, 432, 433]	I	A
中等度以上のリスク患者の場合，非循環器専門施設は，CCU またはそれに準ずる病床があり，緊急冠動脈血行再建が可能な循環器専門施設へ，可及的すみやかに搬送する	I	C
薬物治療で安定化した高リスク患者では早期侵襲的治療戦略を，低リスク患者では後期侵襲的治療戦略を考慮してもよい[434]	IIb	B
重度の併存疾患（呼吸不全，癌など）を有し，血行再建の利点が小さいと想定される患者に対して，早期侵襲的治療戦略を選択すべきではない	III Harm	C
ACS の可能性がきわめて低い患者に対して早期侵襲的治療戦略を選択すべきではない	III Harm	C

*高リスク：薬物治療抵抗性の胸痛持続または再発，心不全合併，血行動態不安定，致死性不整脈または心停止，機械的合併症（急性僧帽弁逆流など），一過性の ST 上昇，反復性の動的 ST-T 変化，心筋梗塞に合致する心筋トロポニン値の上昇および下降，新たな心電図変化（動的 ST-T 変化），GRACE リスクスコア＞140 など（**表 36** 参照）

ACS の可能性が高い患者に対する治療戦略は，CAG，血行再建の施行時期によって初期保存的治療戦略と侵襲的治療戦略の 2 つに大別される．

前者は，治療抵抗性，症状の再燃，血行動態不安定などが認められないかぎり保存的治療を優先し，ルーチンでの侵襲的治療の実施を回避する治療戦略である．スタチン，強力な抗血小板薬などの薬物治療によって不安定プラークの安定化を図った後に行う血行再建は手技リスクを低下させ，血行再建を有益性が大きいと想定される患者群に限定することによって不必要な検査を回避できるなどの利点が考えられる．

後者は，禁忌患者以外にはルーチンで CAG を実施し，必要に応じて血行再建を行う治療戦略である．CAG による病変の評価は予後リスクの決定に有用であり，この治療戦略では血行再建が有益な潜在的虚血患者を見落とすことがない利点がある．また，責任病変の血行再建はその後の心事故発生のリスクを軽減し，入院期間を短縮，薬物の使用量を減ずることが可能である．

この 2 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は，時代とともに変化している．

ステントが使用されなかった経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の時代に施行された，不安定狭心症（UA）と非 Q 波心筋梗塞を対象とした TIMI IIIB 試験では，6 週間の心事故発生率に早期侵襲的戦略群と早期保存的戦略群との間で有意差はみられなかったが，高リスク患者（心電図変化あり，心筋バイオマーカー上昇，女性，65 歳以上）では，早期侵襲的戦略群で入院日数，再入院率，再入院日数が有意に少なかった[435]．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 ～ 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，UA による再入院）発生率が保存的治療群より低かった[350]．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高かった[436]．侵襲的治療群において，実際に施行された血行再建率が低く，遠隔期の血行再建率に両群で有意差がなく，侵襲的治療群の冠動脈バイパス術（CABG）症例の死亡率が 11.6% と高かった点が結果に大きく影響した．

ステント留置による PCI が主体となった後の FRISC II，TACTICS-TIMI 18，RITA 3 各試験では侵襲的治療の有効性が示されている．FRISC II 試験では，6 ヵ月後の心事故発生率は侵襲的治療群が 9.4%，保存的治療群が 12.1% と侵襲的治療群が有意に低く，狭心症症状，再入院も侵襲的治療群で少なかった[192]．血小板膜糖蛋白 IIb / IIIa 阻害薬 tirofiban を併用した TACTICS-TIMI 18 試験では，早期侵襲的治療群に対して無作為化後平均 22 時間に CAG，血行再建治療が行われ，6 ヵ月後の心事故発生率は 15.9% と保存的治療群の 19.4% より有意に低かった[432]．一方，ICTUS 試験では，心筋トロポニン T 高値の NSTEMI 患者において早期侵襲的治療は再入院を低下させることが示さ

れたが，至適内科的治療下の選択的侵襲的治療群との間で死亡率に差は認められなかった[433]．

このように，最近の臨床試験では侵襲的治療戦略の有効性が示唆されている一方で，TACTICS-TIMI 18，FRISC II では，早期侵襲的治療の利点は TIMI リスクスコアで中等度～高リスク例，心筋トロポニン T 上昇例，ST 変化例で認められるが，低リスク例では認められないことが報告されている[192, 432]．

侵襲的治療戦略に利点がないとする報告はいずれも冠動脈ステントが登場する以前の成績であり[437, 438]，血行再建施行率，ステントの使用率，外科手術の死亡率，PCI 時の血小板膜糖蛋白 IIb / IIIa 阻害薬の使用率などが臨床試験によって大きく異なる．ステント時代に行われた臨床試験では侵襲的治療戦略の優位性が示されたが，クレアチンキナーゼ（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[433, 439–441]．

また，適切な抗血小板療法の併用による血行再建の利点が明らかとなっている．CURRENT-OASIS 7 試験では，2009 年に本邦で承認されたクロピドグレルの経口負荷用量について，25,086 例の ACS 患者を対象に検討が行われた．PCI 施行例においてクロピドグレル 600 mg 経口負荷群は 300 mg 経口負荷群よりも，ステント血栓症（0.7% vs 1.3%，$P = 0.0001$），30 日後の心血管事故（心血管死，非致死性心筋梗塞，脳卒中；3.9% vs 4.5%，$P = 0.035$）が有意に低率であった．ただし，クロピドグレル 600 mg 経口負荷群では出血性合併症が有意に高率であった（1.6% vs 1.1%，$P = 0.009$）[294, 442]．ACS 患者を対象に，新規 $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬であるプラスグレルやチカグレロルをクロピドグレルと比較した TRITON-TIMI 38 試験および PLATO 試験では，新規 $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬の有効性が示唆されたが，出血性合併症も問題視された[299, 443]．このように，治療成績は補完する抗血小板療法などの進歩によって改善しており，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が，一方で，強力な抗血小板療法などに伴う出血性合併症のリスクも指摘されており，本邦におけるさらなる功罪両面の検証が必要である．

いずれの治療戦略をとるにしても共通の原則がある．

① 心筋虚血発作の再燃，心不全合併，重篤な不整脈合併，広範な心筋虚血を示唆する心電図所見を示す例に対しては緊急 CAG を行い，血行再建を考慮する．
② 心機能は心エコー法，核医学検査などで入院時に評価する．
③ ACS 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である．
④ 薬物治療に対する反応，初期数日の経過は予後予測に有用な情報を提供する．
⑤ 非侵襲的負荷試験は ACS の可能性の判断，リスク評価に有用であるが，CAG 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，負荷試験によって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適用する．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[444]，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．

2.2 侵襲的治療戦略の時期

侵襲的治療戦略は，CAG および冠血行再建施行の時期によってさらに 3 つに分けることができる（**表 36**）．より早期の侵襲的治療は，経過中に生じる心筋虚血イベントのリスクを減少させる可能性がある．また，一定期間抗血小板療法を先行させると，血栓が関与した不安定プラークに対する PCI の合併症リスクを減少させる可能性がある．

2.2.1 即時侵襲的治療戦略（2 時間以内）

表 36 に示す高リスク群は，一般に臨床試験から除外されているが，治療されなかった場合の予後は不良であるため，入院後 2 時間以内の即時侵襲的治療が推奨される．また，緊急 PCI が実施できない施設に上記の高リスク例が来院した場合，実施可能な施設への可及的すみやかな転院が推奨される．

ABOARD 試験では，発症後ただちに血行再建を実施する戦略（中央値 70 分）と翌日に実施する戦略（中央値 21 時間）が比較された．アスピリン，クロピドグレル，PCI 時に abciximab が投与され，他の抗凝固薬は術者の選択とした．主要エンドポイントである入院中の心筋トロポニン I 中央値，副次エンドポイントである死亡，心筋梗塞，1 ヵ月以内の緊急血行再建の発生率に，両群間で有意差は認められなかった[445]．したがって，本試験から NSTE-ACS に対する即時侵襲的治療戦略の有用性は実証されなかった．しかし，心筋虚血に起因する心不全，持続する胸部症状，広範な心筋虚血を示唆する心電図所見，不安定な血行動態，持続性心室頻拍（VT）のリスクを有する例などに対しては，血行再建を前提とした CAG の施行は妥当な戦略と考えられる．

心停止からの蘇生後で ST 上昇が認められない場合は，症例に応じた対応が求められる．蘇生後，意識が明瞭な例に対してはすみやかに CAG の適用が考慮されるべきであるが，昏睡が持続している例では，冠動脈疾患以外に明ら

表 36　NSTE-ACS における治療戦略選択とその時期

リスク	治療戦略	
高	即時侵襲的治療戦略（2 時間以内）	薬物治療抵抗性の胸痛持続または再発 心不全合併 血行動態不安定 致死性不整脈または心停止 機械的合併症（急性僧帽弁逆流など） 一過性の ST 上昇，反復性の動的 ST-T 変化
	早期侵襲的治療戦略（24 時間以内）	心筋梗塞に合致する心筋トロポニン値の上昇および下降 新たな心電図変化（動的 ST-T 変化） GRACE リスクスコア＞140
中	後期侵襲的治療戦略（72 時間以内）	糖尿病 腎機能障害（糸球体濾過量＜ 60 mL/分 /1.73 m^2） 低心機能（LVEF ＜40%） 早期の梗塞後狭心症 冠血行再建の既往（PCI，CABG） GRACE リスクスコア 109～140
低	初期保存的治療戦略	上記の危険因子を有さず，保存的治療が妥当と考えられる場合 GRACE リスクスコア＜ 109

（Antman EM, et al. 2000[76] をもとに作表）

かな心停止の原因がないことを評価した後に CAG が考慮されるべきである[280]．

2.2.2 早期侵襲的治療戦略（24 時間以内）

早期侵襲的治療戦略は，入院後 24 時間以内に CAG を適用する戦略である．**表 36** に示すような高リスクの基準を少なくとも 1 つ以上満たす場合には，早期侵襲的治療戦略が推奨される．該当例が非循環器専門施設を受診した場合，担当医は冠血行再建のできる循環器専門施設へすみやかに搬送する．

CRUSADE 研究で，週日と週末入院例の治療成績を比較したところ，PCI 施行までの時間はそれぞれ 23.4 時間と 46.3 時間であったが，院内転帰に差はなかった[446]．一方，ISAR-COOL 試験では，アスピリン，クロピドグレル，未分画ヘパリン，tirofiban の投与後 6 時間以内に CAG を施行する群と，3 ～ 5 日後（中央値 86 時間）に施行する群に分け，院内転帰を比較したところ，主要エンドポイント（死亡または大梗塞）の発生率は 11.6% 対 5.9% であり，早期 CAG の有益性が示された．両群間のイベント発生率の差は CAG 施行までの期間に生じており，造影後のイベントには両群で差はなかった[447]．ただし，本試験は小規模で，造影までの時間が長すぎる点が指摘された．TIMACS 試験では，NSTE-ACS 患者を対象に，CAG を 24 時間以内（中央値 14 時間）に施行する群と 36 時間以降（中央値 50 時間）に施行する群に割り付け院内転帰を比較したが，登録期間が長くなり途中で中止された．主要複合エンドポイント（死亡，非致死性心筋梗塞，脳卒中）は 9.6% 対 11.3% で早期血行再建群の優位性は実証されなかったが，副次エンドポイント（死亡，心筋梗塞，心筋虚血の再燃）では早期血行再建群の優位性が示された（9.5% vs 12.9%，$P = 0.003$）．これは主として心筋虚血の再発率の差であり，虚血の再燃はその後の心筋梗塞の合併リスクを 4 倍以上に高めた[434]．また，GRACE リスクスコアによって主要複合エンドポイントの発生率が大きく異なることも明らかにされた．登録例を GRACE リスクスコアで 3 分割した場合，最も高値の＞140 の群では，早期血行再建で主要複合エンドポイントの発生率が有意に低かった（13.9% vs 21.0%，$P = 0.006$）一方，GRACE リスクスコアが 109 ～ 140，＜ 109 の 2 群では有意差は認められなかった[434]．

VERDICT 試験では，発症 12 時間以内の NSTE-ACS 患者を対象に，冠血行再建を 12 時間以内（中央値 4.7 時間）に施行する群と 48 ～ 72 時間以内（中央値 61.6 時間）に施行する群に割り付け，長期転帰（4.3 年間の経過観察）を比較した[448]．主要複合エンドポイント（全死亡，非致死性心筋梗塞，難治性心筋虚血や心不全による入院）発生率に両群で差はみられなかったが，GRACE リスクスコア＞140 の例に限った場合，12 時間以内の治療群で予後の

改善がみられた.

以上の結果から，GRACE リスクスコア＞ 140 の例ではより早期の血行再建の意義が明らかであり，CAG および血行再建の遅延は望ましくない.

2.2.3 後期侵襲的治療戦略（72 時間以内）

入院後 72 時間以内に CAG を施行する後期侵襲的治療戦略は，症状の再発はないが，**表 36** に示す中程度のリスクの基準を少なくとも 1 つ以上満たす場合に推奨される．転院搬送を要する場合も，CAG は 72 時間以内に施行されるべきである.

2.3 保存的治療戦略

入院後症状の再発がなく，上記侵襲的治療戦略の対象とならない低リスク例には，保存的治療戦略が考慮される．低リスク例では，CAG の施行を決定する前に，心筋虚血評価として画像診断を含めた非侵襲的負荷検査を施行することが推奨される.

3. 冠動脈血行再建

3.1 冠動脈血行再建法の選択

表 37　NSTE-ACS での冠動脈血行再建法選択に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
必要に応じて，臨床的な状況や併存疾患，冠動脈病変の複雑性をもとにハートチームで協議して，冠動脈血行再建法を選択する	I	C

冠動脈血行再建法の選択において，まず緊急冠動脈血行再建が必要であるかを決定する必要がある．緊急冠動脈血行再建が必要な例は，血行動態が破綻（心筋虚血に起因すると思われる低血圧や心不全が合併）した例，および薬物治療抵抗性の胸痛が持続する例である[199]．いずれの場合でも，心筋虚血の責任病変に対する緊急 PCI の施行が基本である．責任病変が左主幹部または左前下行枝（LAD）近位部に存在し，PCI が困難な場合には緊急 CABG も考慮する必要がある[199].

胸痛発作が頻発する例や心筋虚血の範囲が大きい例に対しては，状況に応じて緊急または早期冠動脈血行再建（PCI，CABG）の適用を検討する．NSTE-ACS 患者において，早期血行再建としての PCI，CABG が生命予後を改善し，心筋梗塞を予防することが報告されている．また，早期 CABG の治療成績は待機的 CABG とほぼ同等である．したがって，早期冠動脈血行再建における PCI，CABG の選択は，基本的には安定冠動脈疾患に準ずる．CABG の適応と考えられる場合には，早期 CABG を行える体制が整っており手術が可能か否かを含めて，ハートチームで討議する .

実際，NSTE-ACS 患者では，心筋虚血や血行動態を薬物治療によって安定化できることが少なくなく，これらの患者に対する PCI，CABG の選択は安定冠動脈疾患と同じである．PCI と CABG の選択に関しては日本循環器学会の「冠動脈血行再建ガイドライン（2018 年改訂版）」[449] を参照していただきたいが，重症冠動脈疾患（左主幹部病変，LAD 近位部病変を含む多枝病変，とくに低心機能，糖尿病を合併した多枝病変など）ではハートチームによる議論が必要である.

緊急または早期 PCI を施行する際，心筋虚血の責任病変の同定が必要である．多くの場合，心電図所見と CAG 所見から単一の責任病変を同定できる．緊急または早期 PCI の標的は原則として単一の責任病変に限定することを推奨する．心筋虚血の責任病変が不明確な多枝病変例や，複数の病変が責任病変の可能性のある例では，複数の病変に対する PCI が必要な場合がある.

一方，責任病変以外に有意狭窄を有する非責任病変がある例において，非責任病変に対する PCI の至適施行時期に関する一致した見解はない．PCI の適応が明らかで手技リスクが低いと考えられ，血行動態が安定し，手技時間や造影剤使用量に余裕があれば，非責任病変に対して一期的に PCI を施行することを考慮してもよい[450–453]．ACS の急性期に責任病変に対して PCI を施行し，慢性期に非責任病変に対して冠動脈血行再建を適用することもある．この場合に重要なことは，該当病変の心筋虚血の有無を的確に評価して冠動脈血行再建の適応について決定することである[454]．非責任病変が左主幹部や LAD 近位部に存在する場合の PCI と CABG の選択は，安定冠動脈疾患と同様と考えられる．急性期の冠動脈血行再建後に，残存有意狭窄病変に対する再血行再建の適応について決定するときは，循環器内科医，心臓外科医を加えたハートチームによる評価が重要である.

3.2 血栓溶解療法

表 38　NSTE-ACS における血栓溶解療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠血行再建を目的として血栓溶解療法を施行すべきではない[435, 455]	III Harm	A

組織型プラスミノーゲン活性化因子（tPA）による血栓溶解療法は，多施設共同研究である UNASEM，TIMI IIIB 試験の結果，予後を改善せず，出血性合併症や心筋梗塞の発症が高率であることが明らかにされた[435, 455]．NSTE-ACS に対する初期治療として血栓溶解療法を施行する治療戦略は推奨されない．

3.3 PCI

表 39　NSTE-ACS における PCI に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
経橈骨動脈アプローチの経験が豊富な術者の場合，緊急または早期 PCI では経大腿動脈アプローチよりも経橈骨動脈アプローチを選択する[288, 289]	I	A
緊急または早期 PCI に DES を用いる[456, 457]	I	A
多枝病変の患者に対して緊急または早期 PCI を行う場合に，責任病変の PCI だけでなく他枝に対する PCI を考慮してもよい[450–453]	IIb	B
ルーチンの血栓吸引療法は推奨されない[281, 282]	III No Benefit	A

NSTE-ACS に対する PCI は，心筋虚血を改善，心収縮力を保護，再梗塞または STEMI への進展を防止するための基本的な治療戦略である．NSTE-ACS に合併する致死性不整脈の防止策としても有効である．CAG による冠動脈病変の解剖学的所見，予測される余命，左室機能，他臓器の併存疾患，灌流域の心筋生存能など，個々の患者の臨床背景を把握したうえで PCI の適応について決定する．PCI の施行にあたっては書面による説明と同意の取得が必要である．また，PCI 施行施設は厚生労働大臣が定めた施設基準を満たす必要があり，熟練した術者が経験豊富な医療スタッフと協力して適切な環境で実施すべきである．

早期侵襲的治療としての PCI の施行時期については一定の見解がない．大規模臨床試験である FRISC II 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-TIMI 18 試験では 4 ～ 48 時間（平均 25 時間）で施行されている[192, 432]．TIMACS 試験では，24 時間以内の施行を早期侵襲的治療，36 時間以後の施行を後期侵襲的治療と位置づけている[434]．

1990 年代初頭までは，ACS に対する緊急 PCI の治療成績は待機的 PCI にくらべて不良であったが[458, 459]，冠動脈ステント留置術により破綻したプラークを安定化させることが可能となり，ステント留置の導入によって緊急 PCI の成績は著しく向上した．1996 年の TIMI IIIB 試験では病変成功率は 97% であり，心筋梗塞の発生率が 4.3%，緊急バイパス術の施行が 1.4% であった[437]．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と考えられている[437, 444, 460, 461]．

近年の多くの研究では，PCI の施行時期が入院後 6 時間以内から 1 週間以内まで広く設定されているが，早期侵襲的治療群で死亡や心筋梗塞の発生率が低いという報告が多い[434, 451]．とくに，リスクスコアで評価した高リスクから中等度リスク例で利点が顕著とされている[462]．6 時間以内に CAG を行った超積極的介入試験（ISAR-COOL）や 48 時間以内に CAG を行った超高齢者群でも同様の治療成績であった[447, 463]．また，短期予後に差がなくても，4 ～ 5 年後の時点で死亡や心筋梗塞の発症に有意差が示された報告もある[464]．

PCI のアクセスルートについては，一貫して経橈骨動脈アプローチの有効性が報告されており，経橈骨動脈アプローチを第一選択とすることが推奨される[288, 289]．ACS 患者 8,404 例を対象に経橈骨動脈アプローチと経大腿動脈アプローチを無作為に比較した MATRIX 試験では，経橈骨動脈アプローチ群においてアクセスルート関連の出血，血管合併症，輸血の必要性，さらに死亡率が有意に低かった[288]．

ACS に対する薬剤溶出性ステント（DES）の使用については，主に STEMI の発症やステント血栓症のリスクが危惧されていた．しかし，多くの無作為化臨床試験やそのメタ解析では，一貫して DES のステント血栓症の発症リスクはベアメタルステント（BMS）とくらべて有意差がなく，再血行再建率を有意に減少させることが示された[267, 465–470]．NSTE-ACS だけを対象とした研究データは少ないが，Kandzari らは CRUSADE レジストリーにおいて，高リスクの NSTE-ACS では，DES 使用による死亡・心筋梗塞の発生リスクは BMS よりむしろ低いことを示した[471]．また，現在使用されている新世代の DES は，第一世代の DES よりもステント血栓症の発生率が低く，安

全性が高いことが報告されている[456]．9,013 例を対象に，新世代 DES と BMS を無作為に比較した NORSTENT 試験（NSTE-ACS：43.5%）では，主要エンドポイントである死亡・心筋梗塞の発生率は平均 5 年の追跡で有意差はなかったが，ステント血栓症（0.8% vs 1.2%，$P = 0.0498$）と再血行再建（16.5% vs 19.8%，$P < 0.001$）の発生率は BMS にくらべ DES が有意に低かった[457]．

STEMI に対する血栓吸引療法の有用性が大規模臨床試験で認められなかったことに加え，NSTEMI に対する有用性を示すデータはごく少数例しかなく，末梢保護デバイス使用を含めて有効性がないとする報告もあるため，ルーチンの血栓吸引療法は推奨されない[281, 282, 472, 473]．しかし，大きな血栓塊を有する冠動脈病変に対する血栓吸引療法や末梢保護デバイスが有用であることは症例報告で示されており，考慮してもよいと考えられる[474, 475]．

ステント留置に成功すれば，アスピリンと $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬を併用したうえで早期退院が可能である[296]．FRISC II 試験や TACTICS-TIMI 18 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示され，6 ヵ月までの心事故発生率も低下した[192, 432]．

3.4 CABG

表 40　NSTE-ACS における CABG の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
PCI が不成功または技術的に困難で，虚血発作が持続し，薬物治療に抵抗性の不安定な血行動態（心原性ショックや心筋虚血由来と考えられる致死性不整脈）を呈する患者に対して，ハートチームで協議し緊急 CABG を行う	I	C
薬物治療に抵抗性の虚血発作が頻発し，心筋虚血範囲の大きい（左主幹部または LAD 近位部の高度狭窄病変など）患者に対して，ハートチームで協議し早期 CABG を行う	I	C

NSTE-ACS に対する早期侵襲的治療戦略としての CABG は，生命予後を改善し心筋梗塞を予防するという複数のエビデンスが存在する[372, 476–479]．早期 CABG の治療成績は待機的 CABG と同等である[480]．しかし，救命的処置が優先され，血行動態が不安定で緊急 CABG の手術死亡リスクが高いと想定される例には，緊急 PCI が選択される機会が多くなっている[377, 481–485]．とくに，左主幹部が責任病変と推測される例は，心筋虚血領域が広範で血行動態が不安定な状態に陥りやすく，再灌流までに要する時間を短縮できるという点から緊急 PCI が選択される[481]．発症数時間以内の緊急 CABG は，PCI が不成功または技術的に困難で，虚血発作が持続し，薬物治療に抵抗性の不安定な血行動態（心原性ショックや心筋虚血由来と考えられる致死性不整脈）を呈する例が対象となる．十分な薬物治療にもかかわらず胸痛発作が頻発し心筋虚血範囲の大きい（左主幹部または LAD 近位部の高度狭窄病変など）例では，CABG の治療効果と早期手術の安全性，各施設の体制などをハートチームで十分に検討し，早期 CABG の適応について決定する必要がある．その場合でも術前検査を十分行い，初期治療から数日経過し血行動態が安定した時点で CABG を施行するのが望ましい[377]（冠動脈病変の複雑性の観点からの CABG の適応に関する判断は，安定冠動脈疾患における判断と同様のため，日本循環器学会「冠動脈血行再建ガイドライン」[449] を参照されたい）．循環動態が安定した状態であれば，手術適応は待機的 CABG とほぼ同等であると考えてよい．

ACS に対する緊急 CABG において手術リスクを高める要因は，進行する広範な心筋虚血や左室機能低下による心不全のみならず，腎機能障害，高齢者，脳合併症など多岐にわたる[482, 483]．

複数回の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患者は，CABG の適応となることが多い．しかし，周術期に強心薬や補助循環装置の使用を必要とする患者での緊急 CABG，とくに ACS の発症 24 時間以内の手術成績は不良で，長期予後改善も期待できない場合がある[377, 482, 483, 485, 486]．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 CABG が選択されることが多いが，肺炎，感染症，脳梗塞，腸管壊死など術後の心外合併症による手術リスクが高いため，適応決定には慎重を要する．また，高齢者では大動脈や冠動脈の石灰化が高度なため緊急 CABG が選択されることが多いが，手術リスクが高い点を考慮し，適応については慎重に決定する必要がある．

内胸動脈グラフトは長期開存が期待できる[487–489]．緊急 CABG 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上昇しないとされている．

第6章　入院中の評価・管理

1. 冠動脈疾患集中治療室（CCU）の役割

表 41　CCU 入院に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
発症直後の AMI 患者を CCU で包括的に治療し，心電図および生命兆候のモニタリングを行う [490]	I	B
Swan-Ganz カテーテルを挿入したポンプ失調合併患者の治療・管理を CCU で行う [491]	I	B

1.1 CCU 入院時および入室後の評価

急性冠症候群（ACS）を疑った場合，入院の決定において重要な点は，ACS の可能性の高さと短期リスクの評価を行うことである．ACS と診断され，短期リスクが比較的高いと判断された場合には，入院早期の厳密な管理を行うために CCU への入院を考慮するべきである．とくに急性心筋梗塞（AMI）発症早期の管理は，CCU またはそれに準じた施設で行われることが望ましい．ACS の短期リスクの評価には，Braunwald 分類（**表 10**）[187, 437, 439]，各種リスクスコアが提唱されている [76, 98, 178, 179, 492]．リスクスコアは，病歴および救急外来での身体所見と検査結果により算出できることから，ACS が疑われるすべての症例に適用されるべきである．TIMI リスクスコア（**表 11**）は最初に提唱され，最も検証されてきたリスクスコアであり，病歴と救急外来での検査により容易に判定できることから，救急外来において使いやすい．しかし，GRACE リスクスコア，PURSUIT リスクスコアとくらべその予測精度が劣るとする報告もある [201]．GRACE リスクスコア（**表 12**）の算出はやや複雑であるが，インターネット上で算出することができ（https://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-mortality-calculator），救急診療でも利用しやすく，臨床的有用性に関する検証も多い [183, 184]．これらリスクスコアは，初期ケアを行う場所（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の決定に有益である．

CCU の役割の 1 つとして，入室後に患者の病歴や身体所見，来院時（入院時）の心電図所見や心筋バイオマーカーなどの情報を詳細に収集してさらなるリスク評価を行い，治療方針を立てることがあげられる．年齢，収縮期血圧，心拍数，Killip 分類や梗塞部位は重要な予後予測因子である [195]．その他，心筋梗塞や脳血管障害，末梢動脈疾患の既往，糖尿病や高血圧，慢性腎臓病（CKD）の合併や喫煙も予後予測因子となる．また，来院時（入院時）の心筋トロポニン T や心筋トロポニン I，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）などの心筋バイオマーカー上昇や，ST 上昇の早期回復が，ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）の早期リスク評価として有用である [493, 494]．Primary 経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行の有無にかかわらず，来院時（入院時）心筋トロポニンの上昇は短期および長期死亡の予測因子となる [495, 496]．

近年，本邦における STEMI 患者に対する primary PCI の施行率は地域にかかわらず高く，院内死亡率は 20 年前にくらべ著明に低下した [36]．さらなる死亡率の低下のためには，冠動脈造影（CAG），PCI 後の出血や造影剤腎症などへの留意が必要である．

1.2 CCU の重要性

CCU は，1962 年に Day [497] によって米国カンザスシティの Bethany 病院で創設されたとされ，ほぼ同時にフィラデルフィアの Presbyterian 病院やカナダのトロント総合病院でも開設された．その背景には電気的除細動器，人工ペースメーカ，心電図監視システムなどの開発がある．当時の CCU の目的は心筋梗塞発症直後の致死性不整脈の治療にあり，心電図モニタリング，電気的除細動，心臓ペーシングなどにより心筋梗塞患者の死亡率を著しく低下させた [490]．その後，Swan-Ganz カテーテルの登場によりポンプ失調の治療が大きく進歩し [491]，さらに早期の再灌流

療法の導入により種々の合併症の発生や死亡率は減少した[498, 499]．すなわち，ACS に対する現在の CCU の役割として，致死性不整脈の管理だけでなく，不安定な血行動態や心不全，虚血再灌流療法後の新たな合併症の監視や治療も担っているといえる．

なお，近年は coronary care unit として ACS だけを診療対象とする CCU は少なく，cardiac care unit として心不全，不整脈，心筋炎，急性大動脈解離，急性肺血栓塞栓症などの重症心血管疾患患者をできるだけ早期に収容し，治療を開始することを主目的として設置されている．また，当該地域の医療機関や救急隊とも連携する部門であり，施設内の救急医療部門との機能的連携も重要である．さらに，収容した患者の安静度を安全かつ迅速に拡大し，一般病棟での管理が可能な状態まで回復させる急性期心臓リハビリテーションの機能も併せもつことが必要とされる．

1.3 CCU の規格

日本集中治療医学会の「CCU 設置のための指針」[500]は，CCU の全病床を「循環器内科が担当する重症患者」の治療に使用する集中治療病棟と定義したうえで，指針を「理想的な CCU を作るための 1 つのガイドライン」として提唱している．CCU に専従する医師が常時 CCU 内に勤務していることとし，専従医には，日本集中治療医学会が認定した集中治療専門医，または日本循環器学会が認定した循環器専門医など，循環器救急に指導的立場にある医師を 1 人以上含むこととしている．心臓外科医および麻酔科医については，当該施設内に勤務しているのが望ましいとしている．看護師については，常時，患者 2 人に 1 人以上の割合で CCU 内に勤務していることとし，必要時には患者 1.5 人に 1 人以上の看護師を配置できる体制を整備しておくことが望ましいと記載されている．その他の職種に関しても専門性の高さが求められ，また，施設内または CCU 内での勤務が求められている．なお現在，保険償還上 CCU に特化した施設基準はなく，general ICU の一部を CCU 用の病床として使用する施設も少なくない．急性心臓疾患患者に対する集中治療はより高度な監視を要すると考えられ，非心臓疾患患者の集中治療とは異なる面も多いが，実際にはそれぞれの施設の実情にあわせて CCU が構成されている．

2. 早期の一般的治療

表 42　CCU での早期治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
睡眠導入薬による十分な睡眠の確保，抗不安薬の投与，専門の精神科医やカウンセラーによる面接を行う[501, 502]	I	C
患者の不安や抑うつを防止，治療するために，患者およびその家族に対して早期の病状説明や生活指導を行う[503]	I	C
低酸素血症（酸素飽和度 90% 未満）または心不全徴候のある患者に対して酸素を投与する[230, 504]	I	C
酸素飽和度 90% 以上の患者に対してルーチンの酸素投与は推奨されない[230–233, 504]	III No benefit	A
良好な早期再灌流が達成され，明らかな合併症を伴わない患者に対し，早期離床，早期リハビリテーションの介入を考慮する[505]	IIa	C
入院時に HbA1c を用いて，糖尿病のスクリーニングを行う[506–509]	I	A
急性期の血糖管理では，低血糖を回避しながら血糖値 180 mg/dL 未満を達成することを目標にインスリン持続静注を考慮してもよい[510, 511]	IIb	A

CCU における治療は，履歴を確認できる連続監視装置によるモニタリングのもとに行われることが望ましい．モニタリングの対象にはバイタルサイン（心拍数，血圧，呼吸数，体温）に加え，動脈血酸素飽和度，尿量，中心静脈圧などがあげられる．コントロールに難渋するポンプ失調を伴う患者では，Swan-Ganz カテーテルにより肺毛細血管楔入圧（PCWP），混合静脈血酸素濃度，心係数（CI）を連続的にモニタリングすることも検討する．また，心筋トロポニンやクレアチンキナーゼ（CK）などの心筋バイオマーカーを経時的に測定することによって，再灌流療法の有効性や梗塞巣の形成過程が推測できる可能性がある．発症 6 時間以内で心筋バイオマーカーが陰性の場合は，1 ～ 6 時間後に再度測定すべきであるが，心筋バイオマーカーの結果にかかわらず，必要な患者には再灌流療法が早期に施行されなければならない[512–514]．さらに，救急部門で簡潔に把握した患者の臨床経過や身体所見については，CCU 入室後，その補完に努めることも忘れてはならない．

2.1 酸素吸入

最近の報告では，低酸素血症のない患者への酸素投与の有効性は否定されている[230–233, 504]．低酸素血症，心不全やショックの徴候がある場合には酸素を投与すべきであるが，ルーチンの酸素投与は推奨されない．

2.2 安静度

ACS のなかでも心筋バイオマーカーが著明に有意な上昇を示す患者では，心筋壊死により心筋が脆弱となっている可能性を考慮し，血圧をコントロールすることが重要である．過剰な心負荷を避けるためにも，発症早期は極力安静にすることが望ましい．安静の期間は，再灌流の有無，心筋バイオマーカーの最高値，心電図変化の推移などをみながら患者ごとに判断する．近年は，早期再灌流に成功し明らかな合併症を伴わない場合には，早期離床，早期リハビリテーションの介入が薦められている[505]．具体的には，CCU 収容当日はベッド上安静とし，第 2 病日にはベッドサイドの立位で心電図やバイタルサインに変化のないことを確認する．血清 CK 値が最高値に到達した 2 日後には，トイレ歩行や洗面をスタッフの介助と監視を受けながら開始するなどである．

2.3 食事および血糖管理

PCI 直後は絶食とし，数時間後に介助での飲水を開始する．飲水が問題なくできれば食事もすみやかに開始する．熱いまたは冷たい飲み物の，心筋梗塞患者への悪影響はないといわれている[515]．

また，心筋梗塞急性期は重症例ほど耐糖能が低下する[516]．心筋梗塞の急性期，ストレス反応下の高血糖は糖尿病の有無にかかわらず予後不良因子であり[506, 507]，早期再灌流療法の時代になっても入院時高血糖は独立した予後不良因子である[508]．急性期の血糖値は心筋虚血や心機能低下，痛み刺激など急性ストレスにより上昇するため，高血糖は必ずしも糖尿病の既往を意味するわけではないが[509]，高血糖の持続や血糖値の変動は，酸化ストレス，内皮機能障害，凝固能亢進などのさまざまな有害な生理反応を惹起する．DIGAMI-1 研究[517]では，心筋梗塞の急性期にインスリン治療によって血糖管理を行うことで死亡率が減少することが報告された．一方，NICE-SUGER 試験では，血糖達成目標値を 81～108 mg/dL とする群と 180 mg/dL 未満とする群の 2 群に分け，死亡と低血糖を評価した結果，108 mg/dL を達成値とした群は 180 mg/dL を達成値とした群にくらべ死亡と低血糖の発生率が有意に高かった[518]．厳格な血糖管理は低血糖の発生を増やし，心血管事故の危険性を高めることが報告されている[510, 511]．したがって，急性期の血糖管理では低血糖を回避することは必須の条件である．とくに，早期再灌流療法は心筋虚血を解除し，症状も軽減させることから，ストレス反応による高血糖も改善させる可能性が高い．インスリンによる血糖低下作用と重なれば急速に血糖を低下させ，低血糖の引き金ともなりうる．したがって，高血糖例では血糖値を頻回に測定しながら 90 mg/dL 以上を維持し，180 mg/dL 未満を目標に血糖管理を行うことが推奨される．インスリン持続静注を開始する場合は可能なかぎり糖尿病専門医と相談することが望ましい．

2.4 排尿，排便

導尿留置カテーテルは尿道損傷や感染のリスクを増加させる可能性があることから，時間尿の測定がどうしても必要な場合以外は挿入すべきではない[501]．CCU 内での排便は心拍数を増加させ[502]，再発作や心破裂のリスクを高めるため，酸化マグネシウムなどの薬物治療でスムーズな排便を促すことも検討する．

2.5 鎮静，睡眠，精神療法

CCU 管理では，厳しい監視，生体監視装置の機械音，なかば強制的な身体束縛，不眠，点滴ラインによる拘束，Foley カテーテルによる苦痛，不十分な病状の説明などが，不安や抑うつ状態をひき起こすことに留意すべきである[503]．睡眠導入薬による十分な睡眠，抗不安薬の投与，専門の精神科医やカウンセラーによる面接が有効である場合も少なくない[519]．さらに譫妄や認知症，薬物（リドカイン，β遮断薬，ジギタリスなど）による外因性精神症状にも十分に注意を払わなくてはならない．そのためには患者の入院前の生活状況を確認することが必要である．

2.6 家族面会と患者教育

患者の不安や抑うつを防止，治療するためには，患者およびその家族に対する早期の病状説明や生活指導が重要である[520]．とくに配偶者の病状の理解はその後の患者の回復に大きく影響するといわれているので[521]，病態，治療内容，予後だけでなく，発症要因（A 型行動パターン，遺伝的素因，食事などの生活習慣，ストレス要因など）につい

ての知識を CCU での回復過程にあわせて教育する．

2.7 CCU の滞在日数

再灌流療法に成功し，合併症がない症例の CCU 滞在日数は年々短くなっており[522]，当日または翌日に一般病棟への転出が行われることも少なくない．簡単なモニタリングが可能なステップダウンユニット（CCU などの集中治療病棟から一般病棟への橋渡し的な中間病棟）を有する施設では，PCI に成功した低リスク例を直接ステップダウンユニットに収容することも考慮する．一方で，重症不整脈や心破裂リスクを有する患者では，一般病棟での管理が可能な安全な状態であるかを見極め，急性期心臓リハビリテーションのための滞在も必要とされる．

3. 薬物治療

3.1 抗血栓薬

表 43　入院中の抗血栓薬投与に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
PCI 前に，アスピリン未服用患者に対してアスピリン（162～200 mg）を投与する[314, 523]	I	A
PCI 前に，チエノピリジン系抗血小板薬未服用の患者に対して負荷量を投与し（クロピドグレルは 300 mg，プラスグレルは 20 mg），その後維持量（クロピドグレル 75 mg/日，プラスグレル 3.75 mg/日）を投与する[298, 303, 524]	I	A
PCI を行う患者に対してアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の DAPT を行う[298, 524]	I	A
アスピリンが禁忌の患者に対してクロピドグレル（75 mg/日）を投与する	I	C
左室または左房内血栓が認められる患者に対して抗凝固薬を併用する[525]	I	B
DAPT の適応例で，アスピリンと併用するチエノピリジン系抗血小板薬の投与が困難な場合にはチカグレロルの投与を考慮する[443, 526]	IIa	B
抗凝固薬の併用が必要な PCI 患者に対してアスピリンを併用せず，抗凝固薬とクロピドグレルの 2 剤併用療法を退院時に考慮する[306, 527, 528]	IIa	B

アスピリン（81 ～ 162 mg/日）を STEMI 発症直後から可能なかぎり継続投与することは，短期および長期的にも心血管イベントを抑制することが示されている[314, 523]．STEMI の初期治療では早期の PCI が基本となるが，アスピリンとの併用で PCI 前にクロピドグレル 300 mg の負荷量投与後，翌日から維持量 75 mg/日を投与することにより，心血管イベントリスクが低下する[298]．また，急性期からのアスピリンとクロピドグレル併用治療は，アスピリン単独治療にくらべ，有意な出血リスクの増加なしに治療開始 28 日後までの死亡，心筋梗塞の再発および脳卒中の複合エンドポイントの発生を有意に抑制することが報告されている[524]．

プラスグレルは効果発現がクロピドグレルにくらべ早いという特徴を有する．日本人の ACS を対象にプラスグレルとクロピドグレルを比較した PRASFIT-ACS 試験では，アスピリンとの併用で PCI 前にプラスグレル 20 mg の負荷量投与後，翌日から維持量 3.75 mg/日を投与することにより，心血管イベントリスクはクロピドグレル群と同程度に低下し，とくに PCI 施行後 3 日間の心血管イベントはクロピドグレル群とくらべ有意に抑制された[303]．また，欧米の試験では有意に高率であった大出血が[299]，本試験では低率であり，欧米の約 1/3 という日本人向けの用法用量を設定したことによって，出血リスクが海外よりも低減した可能性が示唆された．非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）患者ではプラスグレルの効果発現が早いことから，CAG 後，PCI の方針が決定した直後にプラスグレル 20 mg を負荷量として投与し，その後は維持量として 3.75 mg/日の投与に移行することが推奨される[303]．

チカグレロルは直接的かつ可逆的な $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬であり，クロピドグレルやプラスグレルなどの他の $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬の投与が困難な例でも投与が可能である．PLATO 試験は STEMI/NSTEMI 患者を対象に，アスピリン併用下でチカグレロル（負荷量 180 mg，維持量 90 mg を 1 日 2 回）とクロピドグレル（負荷量 300 mg，維持量 75 mg を 1 日 1 回）の心血管イベント抑制効果を比較検討した試験である．アスピリンとチカグレロル併用治療は心血管イベント，全死亡率，ステント血栓症を有意に抑制し，大出血の発生率は同等であることが報告された[443]．一方，

日本人を中心としたアジア人の ACS を対象に行われた PHILO 試験では，クロピドグレルとくらべてチカグレロルの有効性は認められなかった[526]．

高齢化に伴い，心房細動が併存する ACS 患者は少なくない[50]．このような患者ではワルファリンや直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）などの抗凝固薬に加えて，アスピリン，チエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤併用抗血小板療法（DAPT）が必要となり（3 剤併用療法），出血リスクの増大が懸念される．近年，大規模臨床試験が相次いで発表され，抗凝固療法とクロピドグレルの 2 剤併用療法は，従来のワルファリン＋ DAPT の 3 剤併用療法と比較して，出血性イベントを有意に減少させ，心血管イベント抑制効果は変わらないことが報告された[306, 527, 528]．アスピリンの血小板凝集抑制作用は投与中止後 7 ～ 10 日間は持続するため，抗凝固薬の併用が必要な PCI 患者に対して退院時にアスピリン投与を中止し，抗凝固薬とクロピドグレルの 2 剤併用療法を行うことも考慮される．抗凝固薬と抗血小板薬の併用における使用薬剤，投与期間などに関して現時点では明確な結論は出ておらず，個々の症例ごとに出血リスクと血栓塞栓リスクのバランスを考慮して検討する必要がある．

重度の腎機能障害患者にはワルファリンは禁忌である．ただし，日本透析医学会が発表している「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」では[529]，心房細動に対するワルファリン治療は安易に行うべきではないが，有益と判断される場合にはプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）＜ 2.0 に維持することが望ましいとされている．

3.2 β遮断薬

表 44　入院中のβ遮断薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心不全徴候を有する，または LVEF 40% 以下の患者に対して，発症早期からβ遮断薬を経口で少量から漸増投与する[530–532]	I	A
禁忌のない患者に対して，β遮断薬の経口投与を考慮する[533–537]	IIa	A
低血圧，急性心不全，房室ブロックなど重篤な徐脈を合併する患者に対して，β遮断薬を静脈投与すべきではない[538]	III Harm	B

β遮断薬は心拍数，心筋収縮，血圧を減少させ，その結果，心筋の酸素需要を抑制する．したがって，心筋虚血が進行する非 ST 上昇型急性冠症候群（NSTE-ACS）や STEMI で発症早期にβ遮断薬を投与することは，心筋壊死の進展を抑え，予後を改善させることが期待される．ただし，β遮断薬の使用については，半世紀近く前の臨床研究でその利点の可能性が示されたものの[539]，その後に行われた種々の臨床試験では異なる結果が示され，ガイドラインにおける扱いも変遷し，今なおその是非には論争が続いている．その原因として，STEMI を対象とした臨床試験におけるβ遮断薬の有効性を NSTE-ACS に適用したり，保存的療法または血栓溶解療法が主体だった時代の研究結果を，血行再建術として PCI が広く普及した現代に取り入れたことが考えられる．また，本邦における大規模臨床試験が十分でないことや，海外の臨床試験で多く用いられるメトプロロールの静注製剤が本邦では未発売であることなども，ACS におけるβ遮断薬使用について本邦独自のガイドライン策定を困難にしている．

NSTE-ACS で発症早期のβ遮断薬の効果を検討した海外の研究は限られている．CRUSADE レジストリー[533]では，NSTEMI 72,054 例を対象に，発症 24 時間以内にβ遮断薬を投与してその効果を検討した結果，院内死亡率が 34% 有意に減少した．経口ビソプロロールの効果を検討した英国の後ろ向き研究[534]では，低用量ビソプロロール（1.25 ～ 2.5 mg）を入院 4 時間以内の早期に投与された群では，5 ～ 24 時間に投与された群にくらべ心室不整脈や心臓死の発生率が有意に低下することが示された．

45,852 例中 STEMI が約 9 割を占めた COMMIT 研究[538]では，メトプロロールの静脈内投与に続く経口投与の効果がプラセボと比較された．その結果，早期のβ遮断薬の投与は再梗塞や心室細動（VF）の発生率を減少させたが，投与後早期の心原性ショックを増加させることが示された．Primary PCI 時代に施行された METOCARD-CNIC 研究[540]では，STEMI 患者に対し再灌流療法前のβ遮断薬の静脈内投与の効果が検討された．その結果，心不全徴候のない前壁 STEMI 患者において，メトプロロールは梗塞サイズを減少させ，左室駆出率（LVEF）を増加させることが示され，投与後 24 時間以内の有害事象も生じなかった．一方，同様の概念で行われた EARLY-BAMI 研究[541]では，primary PCI 前に投与されたβ遮断薬は梗塞サイズを減少させなかった．このように，再灌流療法を primary PCI に限定しても，早期のβ遮断薬の効果は一定しない．加えて前述の通りメトプロロールは本邦で未発売であり，これらのエビデンスは本邦での実臨床には応用できない．メトプロロール投与によって有害事象が増加する原因として，半減期が 3 ～ 4 時間と長い点が一部の研究で指摘されている．

3.3 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬

表 45　入院中の RAAS 阻害薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
左室機能低下（LVEF 40% 以下）や心不全を有するリスクの高い患者に対して，発症 24 時間以内に ACE 阻害薬を投与する [237]	I	A
左室機能低下や心不全を有する患者，とりわけ ACE 阻害薬不耐患者に対して，ACE 阻害薬の代替として ARB を投与する [542, 543]	I	A
左室機能低下（LVEF 40% 以下），心不全，糖尿病を有する ACE 阻害薬および β 遮断薬既投与患者で，腎不全や高カリウム血症がない場合，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を投与する [544]	I	A
禁忌のないすべての患者に対して ACE 阻害薬の投与を考慮する [545, 546]	IIa	A

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬は，左室機能低下（LVEF 40% 以下）や心不全症状を有する患者への発症後早期の投与が推奨される [237]．ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group によるメタ解析の結果では，ACE 阻害薬は AMI 発症 0 ～ 36 時間以内の投与によって，30 日死亡を有意に減少させた [547]．この効果はとくに発症 1 週間以内に顕著に認められた．また ACE 阻害薬の効果は，Killip 分類クラス II または III，入院時の心拍数が 100/分以上の高リスク例，前壁梗塞患者でとくに大きかった．

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）の有効性は，AMI 急性期から投与が開始された VALIANT 試験によって検証された [542]．ACE 阻害薬に上乗せされた ARB の追加効果は明らかでなかったが，ACE 阻害薬に代わって標準治療に上乗せされたバルサルタンは，ACE 阻害薬と同様に心血管イベントを抑制した．

REMINDER 試験では，発症 24 時間以内の心不全症状のない STEMI 患者に対しミネラルコルチコイド受容体拮抗薬エプレレノンの効果が検証された [548]．その結果，エプレレノンの上乗せは NT-proBNP 値の上昇を有意に抑制した．同様に ALBATROSS 試験では，カンレノ酸カリウム（ソルダクトン）200 mg の単回静注に続き経口スピロノラクトン 25 mg を投与することにより，STEMI 患者での死亡率が 80% 抑制されることが示された [549]．

3.4 硝酸薬，ニコランジル

表 46　入院中の硝酸薬，ニコランジル投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
虚血症状が持続する患者に対してニトログリセリンを舌下投与する	I	C
虚血症状，高血圧，心不全が持続する患者に対してニトログリセリンを静脈投与する	I	C
Primary PCI を施行する STEMI 患者に対してニコランジルの静脈投与を考慮してもよい [405]	IIb	B
勃起不全治療薬服用後 24 時間以内の患者に対して硝酸薬を投与すべきではない [552]	III Harm	B
収縮期血圧 90 mmHg 未満，または通常の血圧にくらべて 30 mmHg 以上の血圧低下，高度徐脈（< 50/ 分），頻脈（> 100/ 分）を示す患者，右室梗塞を合併した急性下壁梗塞患者に対して，硝酸薬を投与すべきではない	III Harm	C

硝酸薬は内皮非依存性に冠動脈を拡張するだけでなく，心臓の前負荷，後負荷を減少させ，心筋の酸素需要を抑制することによって心筋虚血を改善させる．一方，硝酸薬とアデノシン三リン酸（ATP）感受性 K 開口薬の複合薬であるニコランジルは，上記硝酸薬の効果に加え，抵抗血管における血管平滑筋の弛緩作用を併せもち，微小循環を改善する．

しかし，発症 24 時間以内の AMI 58,050 例を対象に硝酸薬の効果を検討した無作為化試験 ISIS-4 では，経口徐放性一硝酸イソソルビドによる 5 週後の死亡率改善効果はみられなかった [237]．ニコランジルの効果について STEMI 患者を対象に検討した本邦の無作為化比較試験では，primary PCI 施行前にニコランジル 12 mg を単回投与することにより，平均追跡期間 2.4 年における心血管イベントの発生が有意に低下することが示された [401]．一方，本邦の J-WIND-KATP 試験では，ニコランジル 0.067 mg/kg を静注急速投与の後，24 時間 0.1 mg/kg/ 時で投与しても，AMI の梗塞サイズ（∑CK）と予後の改善効果は認められなかった [399]．前記両試験を含むメタ解析の結果では，心筋梗塞の再灌流療法にあわせて投与されるニコランジルは，微小循環や左心機能改善に有用であることが示された [405]．

3.5 Ca 拮抗薬

表 47　入院中の Ca 拮抗薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠攣縮性狭心症を合併，または冠攣縮が原因で発症したことが明確な患者に対して，虚血発作予防を目的として長時間作用型 Ca 拮抗薬を投与する [556]	I	B
冠攣縮を有しない患者に対して，ルーチンでの Ca 拮抗薬の投与は推奨されない [557]	III No benefit	A
発症後早期に短時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬を投与すべきではない [558]	III Harm	A
左室機能低下や房室ブロックを合併する患者に対して，ジルチアゼムまたはベラパミルを投与すべきではない [559, 560]	III Harm	C

不安定狭心症（UA）患者を対象に含む欧米のメタ解析において，Ca 拮抗薬は心筋梗塞の発症を抑制しないことが報告された [557]．しかし日本人では欧米人とくらべ，心筋梗塞発症後の早期の冠攣縮誘発率が 3 倍近く高いことが知られている [561]．すなわち日本人の ACS 患者では，基礎的病態として冠攣縮が重要な役割を果たしていると考えられ，ACS の再発予防として Ca 拮抗薬の重要性が示唆される．日本人を対象とした 2 つの無作為化比較試験において，Ca 拮抗薬は β 遮断薬と同等のイベント抑制効果を有していることが証明された [556, 562]．ただし，短時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は，交感神経の活性化，頻脈，血圧低下から心筋虚血を誘発する可能性がある．

3.6 脂質代謝異常改善薬

表 48　急性期の脂質低下療法に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ストロング・スタチンを，忍容可能な最大用量で投与する [563–574]	I	A
FH の可能性を考え，家族歴の聴取とアキレス腱を含む身体診察を行う [575–577]	I	A

3.6.1 AMI の急性期の脂質低下療法の現状

心筋梗塞二次予防における，スタチンを用いた低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）値低下療法の心血管事故抑制効果は，多くの大規模臨床試験で立証されている [563–565]．また，血管内エコー法（IVUS）を用いた研究において，スタチンによる LDL-C 値の低下が冠動脈プラークを退縮させ，その効果は LDL-C 値低下と正相関することも報告されている [566]．本邦において ACS を対象に，心血管事故を主要エンドポイントにして実施された前向き臨床試験は，症例数が少なくエビデンスレベルは低い．しかし，ACS を対象にプラーク退縮をエンドポイントとして実施された前向き臨床試験では，ACS の発症早期から保険診療で認可されている最大用量のスタチンを投与することにより，冠動脈プラークが有意に退縮することが明らかにされた [567, 568]．そして，プラーク退縮と中・長期の心血管事故が関係すること，短期間のプラーク退縮がイベントの予測因子であることもこれまでの臨床試験から報告されている [569-574]．以上の点から，本邦の ACS 患者でも早期から忍容可能な最大用量のストロング・スタチン（アトルバスタチン，ピタバスタチン，ロスバスタチン）を使用することが推奨される．二次予防のためのスタチンの介入試験では，介入後の目標 LDL-C 値は 70 mg/dL 未満 とされているが，ACS による入院時に LDL-C 値が 70 mg/dL 未満の患者についても，スタチンの有用性は観察研究や大規模臨床試験から明らかにされている [574, 578]．以上の結果から，スタチン介入前の LDL-C 値にかかわらずスタチンの投与は推奨される．しかし，下限値については現時点でエビデンスはない [578]．

3.6.2 潜在する家族性高コレステロール血症

家族性高コレステロール血症（FH）は，高 LDL-C 血症，腱黄色腫・皮膚黄色腫，早発冠動脈疾患を 3 徴とする遺伝性疾患であり，生下時から高 LDL-C 血症状態が持続するため，若年時から動脈硬化性疾患の発症リスクが高い．ヘテロ接合体の FH は本邦でも 200 人から 500 人に 1 人の割合と推定され，日常臨床でも意外に少なくない遺伝性疾患である．さらに，冠動脈疾患既往患者では一般集団の約 10 倍の確率で FH が認められる [575]．AMI を対象に本邦で実施された観察研究では，アキレス腱肥厚（9 mm 以上）例の 3.5 人に 1 人が，成人ヘテロ接合体 FH 診断基準の 3 項目をすべて満たすことが報告された [576]．ACS 患者の FH スクリーニングに際しては，急性期では LDL-C 値が低下していることや [577]，若年者ではアキレス腱肥厚が目立たないことも念頭に置く必要がある．

3.6.3 LDL-C 値の急性期の管理目標と非スタチン系 LDL-C 値低下薬の位置づけ

AMI の急性期からストロング・スタチンの最大用量の使

用が推奨される．急性期の LDL-C 管理目標値を定めることは困難だが，FH が疑われ，スタチンの最大用量でも慢性期の目標値 70 mg/dL 未満（治療介入前の 50% 未満）が達成されなければ，エゼチミブや前駆蛋白転換酵素サブチリシン / ケキシン 9 型（PCSK-9）阻害薬の併用を考慮する．また，スタチンによる肝機能障害や腎機能障害，筋融解が起こった場合などスタチン不耐性の患者にも，エゼチミブや PCSK-9 阻害薬の併用を考慮する．

4. 補助循環

最近，本邦で ACS を対象にした新しい補助循環機器，IMPELLA 補助循環用ポンプが保険承認され，治療戦略に変化が起ころうとしている．さらに，欧米の最新のガイドラインでも，前向き臨床試験の結果から補助循環の推奨度の見直しが始まっている．「ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013 年改訂版）」[233] では，補助循環は主として合併症や各病態の項に分散して記載されてきた．しかし，昨今の状況を考慮し，本ガイドラインでは補助循環の項を独立させ，ACS に対する入院中の評価・管理の一分野として包括的にまとめるほうが望ましいと判断した．また，ACS の特性から，救急搬送中や救急室（ER）での心肺蘇生，血行動態の破綻に対して，ER で遅滞なく補助循環サポートを開始する状況が一定の割合で想定される．したがって，本ガイドラインでは ER での補助循環の使用についても言及することとした．

本邦において現在使用しうる補助循環には，大動脈内バルーンポンプ（IABP），IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル（以降 IMPELLA），静動脈体外膜型人工肺（VA-ECMO）または経皮的心肺補助装置（PCPS），左心補助装置（人工心臓）（LVAD）があり，経皮的に装着できる前 3 者と外科的手技が必要な後者で構成される．しかし，一部の補助循環には施設要件が定められており，ACS 患者が通常搬送される多くの医療施設では使用できない現実がある．これは本邦の ACS 医療の直視すべき課題であり，医療資源の配分制限をどのように考えるか，ACS 診療のグランドデザインに立ち返り議論すべきであろう．今回のガイドラインでは，補助循環の適応についてそれぞれの施設で実施可能なものを検討しやすくするため，4 つのデバイスに関して個別に記載することとした．

4.1 IABP

表 49　IABP 使用の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
機械的合併症による心原性ショック患者に対して IABP を使用する	I	C
治療抵抗性の心原性ショック患者に対して IABP を考慮する [579, 580]	IIa	C
再灌流療法後にも心筋虚血が遷延する患者に対して IABP の使用を考慮する	IIa	C
心原性ショック患者に対するルーチンの IABP 使用は推奨されない [579, 581]	III No benefit	B

IABP の主作用は，拡張期に大動脈内のバルーンを拡張させて冠血流量を増加させることである [582]．この効果は，心原性ショックや低血圧の遷延など，微小血管の循環予備能が高度に低下した状態で増強されることが知られている [583]．一方，収縮期にバルーンを急速に虚脱することによって後負荷が軽減され，心拍出量が増加するとされるが，反論もある [582]．こうした機序により心筋に対する酸素の供給を確実に増やし，需要も減らす可能性をもつため，IABP は長期にわたって ACS に対する補助循環の主役であり，心筋虚血の残存や再発，心機能低下による血圧低下，心原性ショックに広く用いられてきた．内科医だけでもバルーンカテーテルの挿入・抜去が可能で，刺入部の血管合併症も比較的少なく，コストが低く，大半の施設で使用できるのは大きな利点である．

しかし，実際の臨床的有益性を検証する無作為化試験では期待される効果は示されず，欧米では論争の渦中にある．

小規模の無作為化試験のメタ解析 [579] では，STEMI 患者に対する IABP のルーチン使用の効果については否定的な結果が示された．また，CRISP-AMI 試験では，心原性ショックを伴わない前壁 AMI に対して，ルーチンの IABP 使用による梗塞サイズの縮小効果が検討されたが，有効性は証明されなかった [581]．したがって，ACS，とくに STEMI に対するルーチンでの IABP の使用は，出血合併症などのマイナス面を加味すると推奨されない．

心原性ショックに対する IABP の効果については，コホート研究の大規模なメタ解析 [579] で死亡率の改善が示唆されたが，年齢や重症度などの交絡因子の影響も無視できなかった．2012 年，機械的合併症のない心原性ショックを合併する 600 例の STEMI を対象に，IABP の有用性を検討した大規模な無作為化試験である IABP-SHOCK II 試験が報告された．しかし，主要有効性エンドポイントであ

る 30 日死亡率は対照群が 41.3%，IABP 群が 39.7% で，IABP 群の優越性は証明されなかった[580]．これを含む 12 の無作為化試験 2,123 例のメタ解析では，心原性ショックの有無にかかわらず IABP は AMI の 30 日死亡率を改善しないと結論づけられた[584]．こうした事実から，最近の欧米のガイドラインでは心原性ショックに対する IABP の使用の推奨度が引き下げられた[70, 100, 221]．

しかし上記には，無作為化試験であってもいくつかの問題が内在することが指摘されている．たとえば，IABP-SHOCK II 試験では IABP 群の大半（87%）で PCI 後に IABP が開始されており，より早期に導入すべきだったという意見があることや，CRISP-AMI 試験では対照群の 8.5% に IABP，IABP-SHOCK II 試験でも対照群の 10% に IABP，7.4% に LVAD への交差があり，転帰に影響した可能性が残ることなどである．STEMI 患者を対象とした補助循環の臨床試験では，救命が優先されるがゆえに医療行為の変更を回避できず，治療企図（intention-to-treat）解析では評価が困難な面があり，また，登録患者の重症度の不均一性など，試験デザイン上，デバイス本来の効果を証明しにくい性質を有している．前述の CRISP-AMI 試験の副次サブ解析では，大きな梗塞巣や心筋虚血の持続例に限定して評価すると，6 ヵ月の死亡率が有意に改善することが判明した[585]．しかし，本邦の 14,000 例超の実臨床のデータベースに基づいた解析では，さまざまな因子を統計学的に調整しても，心原性ショック 486 例の院内死亡率は IABP 非使用群よりも IABP 使用群で有意に高く，肯定的な結果が得られていないのが実情である[586]．

本ガイドラインには本邦における ACS の標準的な治療指標を提供する役割があるため，ACS を収容する大半の施設で使用できる補助循環であるかという現実的な課題への配慮が必要である．とくに，新しい補助循環である IMPELLA は ACS に対する効果をもつことが期待されるが，本邦での使用実績は未だ不十分であり，実施可能施設が限られている．IABP-SHOCK II 試験結果の公表後の米国においてさえ，IABP の使用率は施設ごとに著しく異なることが報告されている[587]．欧米のガイドラインの動向も踏まえつつも，中小規模の PCI 施設が多く，primary PCI が積極的に行われている本邦の特性や現状を最大限に考慮し，本ガイドライン作成委員会では IABP 適用推奨レベルを決定した．

4.2 IMPELLA

IMPELLA は，左室内に留置してモーターの駆動により左室内の血液を汲み出し，大動脈から全身に拍出する流量補助装置である．心負荷軽減と心筋循環改善による心機能改善効果が期待され，カテーテルベースのデバイスであるため，ショック時に迅速かつ低侵襲に対応できる．ACS 治療はカテーテルによる血行再建を主軸とするため，IMPELLA のデバイスシステムはこの治療体系に適用しやすい．登録研究の結果から，STEMI に合併する心原性ショックに対する効果が期待されている[588]．IABP に対する IMPELLA の優越性は無作為化試験では証明されていないが[589, 590]，これらの無作為化試験は小規模で，補助循環の効果が期待される患者の選択基準が不十分であり，適切な対象に施行された場合の効果を否定するものではない．現時点では評価が不十分なため，先行する欧米のガイドラインでは，ACS 患者に対する IMPELLA 使用に関して具体的な推奨度は言及されていない．本邦ではこのデバイスは導入されたばかりであり，本ガイドラインも当面は欧米のガイドラインを追随することが妥当と思われる．今後は，対象を絞り込んだより規模の大きい臨床試験を企画し，効果や安全性について正当に評価することが望まれる．

4.3 VA-ECMO（PCPS）

表 50　VA-ECMO 適用の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
薬剤不応性の心原性ショック患者に対して VA-ECMO の適用を考慮する[591, 592]	IIa	C
機械的合併症による進行性循環不全に対して，手術までの循環維持に VA-ECMO の適用を考慮してもよい[330, 593]	IIb	C
自己心拍再開後に重度の心機能低下がある患者に対して VA-ECMO の適用を考慮してもよい[594]	IIb	C

VA-ECMO は，膜型人工肺と遠心ポンプを用いた閉鎖回路で構成され，内科医が適用可能な経皮的な人工心肺補助装置である．脱血管は大腿静脈から挿入し，その先端は右房に，送血管は大腿動脈に留置する．右房から遠心ポンプで脱血し，人工肺で酸素化して返血する．本邦では，静脈脱血・動脈送血装置である VA-ECMO を PCPS とよんできたが，欧米の呼称との統一を図るため VA-ECMO と記載する．この場合，呼吸不全の補助に用いられる静脈脱血・静脈送血装置である veno-vnenos（VV）-ECMO と区別する必要がある．VA-ECMO は，主に本邦を中心としたアジア諸国で比較的用いられている補助心肺装置で，IMPELLA が臨床で使用できる欧米での使用率は低い[595]．

本邦の PCPS 研究会によるアンケート集計では，2013

年からの 3 年間で 7,697 例に VA-ECMO が使用されたと報告されている[596]．そのうち 3,298 例が急性心肺不全で，2,364 例が救命領域での適用であった．ACS 例の詳細は不明であるが，SAVE-J 研究[597]では救命領域の約 75% が ACS であったことから推定すると，3 年間でおよそ 1,700 例程度に使用され，年間 600 例程度に用いられている可能性が示唆される．

VA-ECMO の有効性に関するこれまでの報告は観察研究のみであり，無作為化比較試験はない．VA-ECMO は急性循環不全全般に使用される装置であり，ACS に限定した調査結果は少ない．VA-ECMO を用いた ACS 患者の検討では，予後へ影響する因子として再疎通までの時間，再疎通成功が報告されている[591]．また，ショックの重症度も補助循環の有効性に影響していることが考えられ，その評価もなされている．心原性ショックを合併した ACS 患者に VA-ECMO を適用した単施設後ろ向き観察研究では，重度の心原性ショックへの効果はみられなかったが，中等度のショックには有効であったという報告[592]，有効性の規定因子は年齢と CI であったという報告[598]がなされている．

劇症型心筋炎など心機能の回復の可能性が高い非冠動脈疾患とは異なり，ACS では PCI で救済できた心筋以外には心筋傷害が残存するため，VA-ECMO の効果が弱い可能性がある．この点からも，補助循環を要する ACS 患者では，より早期に冠血行再建を行う努力が求められる[591]．

4.3.1 ER での VA-ECMO の適応

ACS 患者で ER での VA-ECMO が適応となるのは，来院時に心肺停止で二次救命処置（ACLS）に無反応の場合，および循環動態の完全破綻には至っていないが致死性不整脈があり，カテコラミン不応性の低心拍出量により心原性ショックを示す場合である．また，機械的合併症による循環不全も適応と考えられる．とくに，心室中隔穿孔（VSP）では左室から右室への短絡血流のため，酸素化が比較的維持されていながらも前方駆出心拍出量が低下し，循環不全による代謝性アシドーシスが起こることが少なくない．容量負荷になっている右室からの脱血が良好であることが期待できるので，VA-ECMO のよい適応である[593, 599]．一般に，機械的合併症では急速に循環不全が進行し，確定診断をしながら補助循環を適用しなければならないことが少なくない．VA-ECMO を導入するか IABP から開始するかは，患者の個々の病状による．調律不全による完全破綻またはカテコラミン不応性の心原性ショックでは，VA-ECMO が優先されることが多い．比較的余裕がある場合には，IABP を先行させて冠血行再建を実施し，病態に応じて VA-ECMO を追加することもある．ただし，IMPELLA が導入されればこの過程は異なってくると想定される．その理由は，呼吸器に問題がない例に対して呼吸循環補助と同時に後負荷増大を生じる VA-ECMO を適用する必要性がないこと，IMPELLA では生理的補助が可能になることなどである．IABP のエビデンスが確立されずむしろ否定されつつあることから，補助循環に関する状況は変革期を迎えているといえる．CULPRIT-SHOCK 試験で VA-ECMO の適用例が 20% 程度にとどまり，IMPELLA の適用率が高いことからも，それが示唆されているといえる[330]．

心肺停止を生じた ACS への補助循環適用に関するガイドラインとしては，日本蘇生協議会（JRC）のガイドラインを参照することを推奨する．また，体外循環式心肺蘇生（ECPR）と PCI などに関連する文献も参照されたい[600–602]．心拍再開後の低心機能への補助循環の適用は，JRC ガイドラインでもエビデンスレベルが低いと記載されている[594]．

4.3.2 VA-ECMO からの離脱

VA-ECMO からの離脱は心機能が回復した場合に行う．流量を 1.0 L/分まで減量し，心機能，循環不全の指標に問題がなければ，ON-OFF テストで評価し，離脱することが多い．一般に血圧，心拍数，左室壁運動，LVEF，CI，呼気終末二酸化炭素濃度，尿量などを検討して離脱を考えるが，前向きに検証されたものはなく，指標としてのエビデンスレベルは低い．塩基過剰（BE）や[603]，APACHE II スコア[604]がその指標になるとする報告もあるが，いずれも少数例での後ろ向き研究であり，現時点では離脱についてエビデンスが確立された推奨できる客観的指標はない．

4.4 LVAD

表 51　LVAD 適用の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
左主幹部病変・多枝病変例で，IABP，VA-ECMO，IMPELLA などからの離脱困難な心原性ショック患者に対して，体外式 LVAD の適用を考慮してもよい[594, 603]	IIb	C

ACS で LVAD の適応になる状況は多くはない．LVAD の適応検討となる代表的な ACS は，左主幹部を責任血管とする高度重症病変である．この場合，LVAD の適用前に IABP や VA-ECMO などが適用されていることが少なくなく，一般に急性期を経て離脱困難になった場合に LVAD の適用が検討されるが，多臓器不全や重症感染症を合併していることも多く，LVAD までに至る例は少ない．多臓器不

全や感染症がコントロールされた症例が適応になる．左主幹部病変の ACS へ VA-ECMO が適用された少数例の後ろ向き観察研究では，37% で LVAD に交換され，Killip 分類クラス III 以上の高度循環不全が死亡に対する独立した影響因子であったことが報告されている[605]．

LVAD は，開胸下に左室または左房から脱血して大動脈送血する経路が主なシステムとなり，体外型と植込み型に分類される．通常，心原性ショックでは時間単位で LVAD の適用が検討されるので，体外型が適用される．LVAD の適応の詳細については「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン（2013 年改訂版）」を参照されたい[606]．

5. 不整脈の評価と治療

5.1 心室不整脈

5.1.1 心室細動，心室頻拍

表 52　心室不整脈治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
持続性 VT，VF 患者に対して電気的除細動を行う．血行動態が安定している VT に対しては鎮静下で行う[607, 608]	I	B
再発性，難治性の血行動態不安定な VT や，多形性持続性 VT，VF 患者に対して，静注アミオダロンまたはニフェカラントを投与する[609–615]	I	B
緊急 PCI，CABG を施行し，積極的に心筋虚血を解除する[277, 616]	I	C
電解質（血清カリウム，血清マグネシウム），酸塩基平衡を是正する[100, 617]	I	C
再発性の VT に対して一時的ペースメーカを挿入し，オーバードライブペーシングを考慮する[618]	IIa	C
血行再建後の薬剤抵抗性 VT/VF（electrical storm）に対してカテーテルアブレーションを考慮する[619, 620]	IIa	C
再発性，難治性の血行動態不安定な VT や，多形性持続性 VT 患者に対して，アミオダロンやニフェカラントが使用できないまたは無効な場合，リドカインを考慮してもよい[100, 621]	IIb	B

ACS に伴う持続性心室頻拍（VT）/ 心室細動（VF）は発症後早期に生じることが多く，院外死亡の主因である．しかし早期診断，PCI を中心とする再灌流療法，集中治療室（ICU）や CCU での管理，発症早期の除細動治療が行われる現在では，持続性 VT/VF は院内の死因としては一般的ではなくなりつつある[607]．GUSTO IIb 試験と GUSTO III 試験の後ろ向き解析では，AMI 患者 19,190 例中 1,126 例（5.9%）に VT/VF が認められたことが報告されている[622]．また PCI 時代の APEX AMI 試験[104]によると，VT/VF は STEMI 患者 5,745 例中 329 例（5.7%）にみられ，その約 9 割（282 例）が STEMI 発症後 48 時間以内に生じていた．STEMI 患者 57,158 例のメタ解析によると，ST 上昇，発症早期，喫煙，男性，梗塞前狭心症の欠如，低心拍数，房室ブロック，低カリウム血症が VF 発症の独立した危険因子であった[623]．心筋梗塞発症早期の VT/VF が長期予後に及ぼす影響については未だ結論が出ていないが，近年の報告では院内死亡とは関連するものの，長期予後には差が認められなかったとされている[624, 625]．

a. 予防

抗不整脈薬の予防的投与が，院内死亡，30 日または 60 日死亡などの転帰を改善させた報告はない．したがって，ACS が疑われる患者に対する抗不整脈薬の予防的投与は，院内外を問わず推奨されない．ただし，血行動態や電気的な観点から禁忌でなければ，β 遮断薬の早期投与開始が望ましい．AMI 患者に対する β 遮断薬の静注投与は，一次性 VF 発生を減少させたとの報告がある[626]．米国心臓病学会（ACC）/ 米国心臓協会（AHA）ガイドライン，および欧州心臓病学会（ESC）ガイドラインでは，禁忌がなければ β 遮断薬の急性期投与が推奨されている[70, 100]．電解質異常は VT/VF 発生を助長するため[617]，血清カリウム＞ 4.0 mEq/L，血清マグネシウム＞ 2.0 mg/dL を維持するように，電解質・酸塩基平衡を是正する．

b. 治療

ACS における VT/VF は心筋虚血がしばしば誘因になっており，緊急血行再建が最も重要である[616]．VF または無脈性 VT が確認された場合は，除細動器を準備してただちに除細動を行う．2 回目の除細動にも反応しない場合，抗不整脈薬（アミオダロン）の投与を考慮する．アミオダロンの急速静注時の推奨投与量は 300 mg または 5 mg/kg である．電気的除細動抵抗性 VF，無脈性 VT に対するアミオダロンの静脈投与は，プラセボ，リドカインとくらべ，入院までの短期生存を増加させたことが報告されているが[609, 610]，いずれの研究においても生存退院率を向上させるには至っていない．アミオダロンがない場合にはリドカインが考慮されるが，リドカインがアミオダロンと比較し

て自己心拍再開率を改善させた報告はない．本邦で選択的 K チャネル遮断薬として開発されたニフェカラントは，陰性変力作用を示さずに抗不整脈作用を発揮することが期待されている．難治性，再発性の VF および VT に対してニフェカラントは有効という報告があり[611, 612]，除細動後も遷延する VF に対しては投与も考慮する．ただしニフェカラントに関してもアミオダロンと同様で，リドカインとの比較において生存退院または神経学的後遺症のない退院をエンドポイントとした場合の有益性は示されていない[613–615]．抗不整脈薬に反応しない VF，無脈性 VT に対しては，効果が不十分な場合にはβ遮断薬の投与[627, 628]，IABP や VA-ECMO などによって体外循環を確立させると同時に，PCI による緊急血行再建術を考慮する．血行動態の保たれた単形性持続性 VT に対しては，鎮静下に同期下電気的除細動を行う．

血行再建後に，治療抵抗性の多形性 VT や頻回な除細動を必要とする VF が繰り返し起きる場合（electrical storm）がある．このような場合は交感神経緊張を抑制する必要があり，β遮断薬投与に加えて鎮静が有効な場合もある．深鎮静が electrical storm に有効であったとの報告もある[629]．また，一時的ペーシングによる心拍数の増加や，先行する期外収縮に対するカテーテルアブレーションが有効なことがある[618–620]．

5.1.2 心室期外収縮，促進心室固有調律および促進接合部調律

表 53　抗不整脈薬投与に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
持続性 VT/VF 予防のための抗不整脈薬の予防投与は推奨されない[630, 631]	III No benefit	B
血行動態に影響のない PVC に対して抗不整脈薬は投与すべきではない[100, 632]	III Harm	B

心室期外収縮（PVC）は心筋梗塞急性期にしばしば出現するが，PCI 時代においては予後を悪化させたとする報告はなく，現時点では抗不整脈薬による治療は不要である．促進心室固有調律（AIVR）や促進接合部調律は，心筋梗塞発症後 12 時間以内や再灌流療法後にしばしば認められるが，VT/VF 発症の危険因子であることを示唆する報告はない．AMI 後に AIVR や促進接合部調律を認めても，抗不整脈薬を使用する必要はない．

5.1.3 急性期以降（48 時間以降）の心室不整脈

表 54　ICD 適用の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
AMI 発症 48 時間以降に発症した持続性 VT/VF 患者で，VT/VF が心筋虚血や他の可逆性の原因に起因しない場合，除細動器を植え込む[633–635]	I	B

ACS 発症 48 時間以降に発症する持続性 VT/VF では不整脈基質の存在が示唆されるため，植込み型除細動器（ICD）を考慮すべきである[633–635]．非持続性 VT を有する症例では適切な薬物治療を行い，ACS 発症 40 日以降に ICD の適応について評価する．PVC に関しては抗不整脈薬は不要であるが，β遮断薬増量や電解質の補正を考慮する．

5.1.4 突然死一次予防のための着用型自動除細動器

表 55　WCD 適用の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
AMI 発症後 40 日以内で LVEF 35% 以下，NYHA クラス II または III の心不全症状を有する患者に対して，WCD を考慮してもよい[636]	IIb	C

ACS 患者で持続性 VT/VF を有さない場合は，ACS 発症後 40 日以内では通常，予防的 ICD 植込みは適応とならず，6 ～ 12 週後に再評価されるべきである[100]．しかし，突然死の高リスクと考えられる病態では着用型自動除細動器（WCD）の適用を考慮する．日本不整脈心電学会の学術声明では，WCD を考慮する病態として，AMI 発症後 40 日以内で LVEF 35% 以下，NYHA クラス II またはクラス III の心不全症状を有する例が記載されている[636]．

5.2 上室不整脈

表 56　上室不整脈治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
血行動態の悪化または難治性の心筋虚血を伴い，薬物治療では十分に心拍数を制御できない心房細動または心房粗動を合併する患者に対して，同期電気的除細動を行う[637–640]	I	C
心房細動または心房粗動を合併する患者に対して，抗凝固療法に禁忌がないかぎり未分画ヘパリンを投与する[641]	I	C

表 56　つづき

	推奨クラス	エビデンスレベル
頻脈性心房細動および心房粗動を合併する患者に対してβ遮断薬を投与する[642, 643]	I	C
気管支攣縮または房室ブロックを有さない患者に対して，心房細動および心房粗動による速い心室応答を減らすために，β遮断薬の静注投与を考慮する[644, 645]	IIa	C
左室機能低下または房室ブロックを有さない患者に対して，心房細動および心房粗動による速い心室応答を減らすために，非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の静注投与を考慮する[646]	IIa	C
心房細動および心房粗動による速い心室応答を減らし，左室機能を改善させるために，静注アミオダロン投与を考慮する[647–650]	IIa	C
重篤な左室機能障害や心不全を合併している心房細動または心房粗動患者に対して，速い心室応答を減らし左室機能を改善させるために，ジゴキシン静注を考慮する[651]	IIa	C
心房細動および心房粗動を合併する患者に対して Ic 群抗不整脈薬を投与すべきではない[643, 652]	III Harm	B

血行動態の悪化または難治性の心筋虚血を伴う心房細動や心房粗動に対しては，同期下での電気的除細動が推奨される．初回エネルギー量は単相性では 200 J，二相性では 120 ～ 200 J とし，除細動できなければ段階的に増加させる[637–640]．電気的除細動に反応しない心房細動や，反応してもすぐに再発する場合，または血行動態の悪化や心不全を伴わない心房細動には，薬物治療による心拍数コントロールを行う．

重篤な閉塞性肺疾患やアレルギーがないかぎり，心房細動の心拍数コントロールにはβ遮断薬の投与が望ましい[642, 643]．急性期のコントロールとしては，プロプラノロール 2 ～ 10 mg を静注（1 分間に 1 mg 以上は投与しない），ランジオロール 1 μg/kg/分の速度で静脈内持続投与を開始し 1 ～ 10 μg/kg/分の用量で適宜調節，エスモロール 1 回 0.1 mL/kg または 1 mg/kg を 30 秒間で静注する．血圧が 100 mmHg 未満に低下したり，心拍数が 50/分未満まで減少すれば投与を中断する．AMI 急性期の検討では，β遮断薬の静注投与は心拍数のコントロールに有効であり，心筋酸素需要を減少させることが示された[644, 645]．β遮断薬の投与が禁忌であればベラパミルまたはジルチアゼムの静注を考慮するが，これらの Ca 拮抗薬は陰性変力作用をもつため，心不全の増悪に注意する必要がある[646]．

心房細動に対するアミオダロンの静注は，交感神経活性を抑制するとともに Ca 拮抗薬としての効果を発揮し，房室伝導能を抑制する．アミオダロン静注によって心房細動から洞調律へ復帰する確率は低いが，心拍数のコントロールは期待される[647]．心房細動を合併した ACS 患者でのアミオダロンの有効性を評価した検討はないが，心不全患者に対する心拍数コントロールにおけるアミオダロン投与の有用性を検討した報告[648]，通常の治療後も遷延する頻脈を伴う心房頻拍の患者に有効であったという報告もあり[649]，2014 年の AHA のガイドライン[650] では，AMI に合併した心房細動の心拍数コントロール治療として，アミオダロンはクラス IIa とされている．しかし，本邦では心房細動に対するアミオダロンの静注は保険適用外である．

ジゴキシンは，重篤な左室機能障害または心不全を合併している AMI 患者では代替治療となる[651]．しかし，その効果発現には通常 60 分以上かかるとされ，効果が最大となるのは 6 時間以降である．また，交感神経亢進時にはジゴキシンの効果は減弱する．高齢者や低カリウム血症，腎機能障害を有する患者では過剰投与に注意する．

リエントリー性発作性上室頻拍では心拍数が非常に高いため，以下に示す順序で治療を行う．① Valsalva 手技などの迷走神経刺激を行う．② ATP を静注する（1 ～ 2 秒かけて 10 mg を，無効であれば 1 ～ 2 分後に 20 mg を静注する．必要があればさらに 20 mg の投与を繰り返す）．③ 持続する場合には同期電気的除細動を行う[653]．

5.3 徐脈性不整脈

表 57　徐脈性不整脈の薬物治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
症候性徐脈に対してアトロピン静注投与を考慮する[594]	IIa	C
症候性徐脈に対してエピネフリンまたはドパミンの静注投与を考慮してもよい[594]	IIb	C

表 58　徐脈性不整脈に対する一時的ペーシング適用の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
以下の徐脈性不整脈に対して一時的ペーシングを行う[594] ①完全房室ブロック ②薬物治療に反応しない症候性徐脈 ③Mobitz II 型第 2 度房室ブロックに 2 枝ブロックまたは新規脚ブロックを合併	I	C
以下の徐脈性不整脈に対して一時的ペーシングを考慮する[654] 1）上記③以外の Mobitz II 型第 2 度房室ブロック 2）上記③以外の房室結節伝導障害を伴う 2 枝ブロックまたは新規脚ブロック	IIa	C

ACS では，刺激伝導系障害の結果，洞徐脈，房室ブロック，脚ブロックなどの徐脈性不整脈が起こりうる．ただし，その頻度は 0.3 ～ 18% と比較的低く，ペースメーカの適応となる症候性徐脈性不整脈はさらに低い．ACS に伴う洞性徐脈は下壁梗塞に合併することが多く，また副交感神経活動亢進もその要因とされ[655]，多くは無症候性で一時的である．めまい，息切れ，失神，胸痛などの症状や血圧低下などの徴候が現れても，アトロピン（0.5 ～ 1 mg，5 分ごとに最高 0.04 mg/kg まで）で回復することが多い．効果がなければアドレナリン（2 ～ 10 μg/分）またはドパミン（2 ～ 10 μg/kg/分）を投与するが，経皮的ペーシングを考慮してもよい[594, 654]．

徐脈や徐脈に伴う症状がなくとも，今後の完全房室ブロックへの移行が強く疑われる場合には，一時的ペーシングが必要となる場合がある．症候性房室ブロックの治療として，経皮的ペーシングまたはアトロピン投与が推奨される[594, 654]．下壁領域での心筋虚血発生後早期に認められる房室ブロックは，再灌流自体によりすみやかに洞調律に復帰することが多いとの報告がある[656]．ACS 急性期において一時的ペーシングが必要とされても，全患者が恒久的ペーシングの適応となるわけではない．また，心静止に対するペーシングの有益性は示されていない[657–659]．心静止に対しては，心肺蘇生を開始するとともにアドレナリンやバソプレシンを投与する．

【恒久ペースメーカ植込みの適応】

房室ブロックに対する恒久ペーシングの適応は，ヒス-プルキンエ系またはより末梢での伝導障害の有無による．必ずしも症状の有無により恒久ペーシングの適応が決定されるわけではない．房室ブロックの消失が期待される場合や長期予後に悪い影響を及ぼさない場合は，恒久ペースメーカの植込みを急ぐ必要はない．房室ブロック合併後 1 週間以上経過してから自己の房室結節伝導が回復した例もある．房室ブロックを合併した症例の長期予後は，房室ブロックの程度ではなく，心筋傷害の大きさや心室内伝導障害の特徴に関連する[660]．

洞機能不全に対する恒久ペースメーカの適応は，心筋梗塞の有無によっては変わらない．ただし，洞機能不全が下壁心筋梗塞発症後 1 時間以内または右冠動脈（RCA）の再灌流後に出現した場合は一過性のことが多いため，一時ペーシングが必要になっても，原則として恒久ペースメーカの植込みは避ける．

いずれも「不整脈非薬物治療ガイドライン（2018 年改訂版）」に準じて治療する[661]．

6. 心不全の評価と治療

6.1 血行動態の評価

心不全とは「なんらかの心臓機能障害，すなわち，心臓に器質的および / または機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果，呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し，それに伴い運動耐用能が低下する臨床症候群」と定義され，臨床的な病態は低心拍出量と肺うっ血である[662]．STEMI の場合，生存心筋の絶対量が急激に減少することにより，心臓全体として収縮能および拡張能が低下する．左室心筋の 20% 以上が梗塞に陥ると心不全徴候が出現し，40% を超えると心原性ショックに陥るといわれる[663]．1 回の梗塞による心筋壊死量が少なくても，心筋梗塞の既往例が再梗塞を起こした場合や，入院時に心不全徴候がなくても，経過中に梗塞拡大（extension）をきたした場合には心不全を併発する．心筋梗塞急性期のポンプ失調の重症度を主に聴診所見から評価した分類として，代表的なものに Killip 分類がある[93, 664]（**表 3**）．Killip 分類は，治療方針の決定や急性期予後の推定に有用であり，今日でも日常臨床において繁用されている[93, 664]．再灌流療法が普及した今日でも，急性心不全を合併した STEMI の死亡率は依然として高い[22, 665, 666]．とくに Killip 分類クラス IV の心原性ショックの死亡率は高く，2012 年の東京都 CCU ネットワークの公表データによると，院内死亡率は男性が 32.8%，女性が 39.8% と，院内死亡の最大原因である．しかし，心原性ショック合併患者でも，早期の再灌流療法を

中心とした治療法の進歩により生存率が向上したことが示されている[198, 667]．予後に影響する因子としては，年齢，性別，低体重，収縮期血圧，心拍数，梗塞部位，発症から治療までの時間，高血圧，糖尿病，心筋梗塞の既往，血清乳酸値やクレアチニン値などがあげられる[45, 196, 197, 668]．

Swan-Ganz カテーテルで得られる血行動態の諸指標から，心筋梗塞急性期の重症度をより正確に把握できるようになった[669]．Forrester らは 200 例の AMI の急性期血行動態を測定し，肺うっ血や末梢循環不全などの臨床症状の出現と血行動態測定値がよく一致することを見出し，PCWP と CI を用いて以下に示す 4 つの血行動態群（hemodynamic subset）に分類した[670]．

サブセット I：PCWP ≦ 18 mmHg，CI ＞ 2.2 L/ 分 /m^2

ポンプ失調のない群であり，鎮痛，安静などの一般的治療を行う．ただし，禁忌がなければ硝酸薬点滴静注，ACE 阻害薬，ARB や β 遮断薬の投与は行ったほうがよい．

サブセット II：PCWP ＞ 18 mmHg，CI ＞ 2.2 L/分/m^2

左心不全状態．左室収縮力および拡張能が低下し，二次的に左室前負荷が増加して心拍出量を維持している状態．通常，肺うっ血が認められる．利尿薬と血管拡張薬の適応となる．

サブセット III：PCWP ≦ 18 mmHg，CI ≦ 2.2 L/分/m^2

左室前負荷が十分でない状態．脱水，右室梗塞，高齢，徐脈などが関与している．治療の第一は輸液を行うことであるが，カテコラミンの点滴静注が必要になることもある．徐脈に対しては一時ペーシングを行う．

サブセット IV：PCWP ＞ 18 mmHg，CI ≦ 2.2 L/分/m^2

半数以上が心原性ショックであり，広範囲の梗塞と考えられる．カテコラミン投与で改善傾向がなければ，IABP，VA-ECMO（PCPS）などの補助循環を考慮する．

Nohria らは，ベッドサイドの身体所見から循環動態の異常を評価できる Nohria-Stevenson 分類を提唱している[662, 671]．詳細な臨床徴候の観察から肺うっ血および組織低灌流の有無を評価し，Forrester 分類に類似した 4 つの病態に分ける分類であり，治療方針の決定に有用である．

合併症のない AMI 例のほとんどは，観血的な血行動態評価を行わなくても，血圧，心拍数，尿量，胸部聴診所見，胸部 X 線所見などからポンプ失調の重症度，治療に対する反応をみることが可能である[672]．Swan-Ganz カテーテルから得られる各種測定値は，カテーテルの先端の位置が不適切な場合など，必ずしも正確な数値が反映されないことがある．また，頻度は低いがカテーテル挿入，留置時に，心室不整脈，脚ブロック，肺出血，感染，カテーテル血栓症などの合併症を生じることもある．2005 年，ICU 患者を対象とした前向きメタ解析で，Swan-Ganz カテーテルの使用の有無は死亡率に影響を与えないことが報告された[673]．このため，本カテーテルの適応は狭まっており，得られる情報による利益がそのリスクを上回るときに施行すべきである．低血圧，心原性ショックを合併した患者に対しては，橈骨動脈から動脈圧をモニタリングすることが有用である．これにより動脈血ガス分析なども繰り返し行うことができる．Swan-Ganz カテーテルおよび動脈ラインのいずれも 5 日を超えて同一部位に留置しないことが望ましく，必要性がなくなった際にはすみやかに抜去すべきである[674]．

6.2 肺うっ血，急性肺水腫

表 59　肺うっ血，急性肺水腫の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
低血圧，腎不全，両側腎動脈狭窄などの禁忌がなく，LVEF 40% 以下の患者に対して ACE 阻害薬を投与する[542, 675]	I	A
重篤な腎機能障害や高カリウム血症がなく，LVEF 40%以下の患者に対してミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を投与する[544]	I	A
容量負荷を伴う肺うっ血患者に対して利尿薬を投与する[676, 677]	I	C
低血圧がない患者に対して，硝酸薬を投与する[676, 677]	I	C
酸素飽和度 90% 未満の肺うっ血患者に対して，酸素療法（NPPV を含む）を行う[678–681]	I	C
心エコー法により心機能や機械的合併症の有無を評価する[677]	I	C
肺うっ血患者に対して塩酸モルヒネの投与を考慮してもよい[682, 683]	IIb	B
低血圧（収縮期血圧 90 mmHg 未満または平常時にくらべ 30 mmHg 以上の低下）を伴う肺うっ血患者に対して，血管収縮薬，強心薬の投与を考慮してもよい[677]	IIb	C
薬物治療抵抗性の肺うっ血患者に対して IABP 使用を考慮してもよい[684]	IIb	C

STEMI 患者における初期治療の原則は，早期に再灌流療法を行うことである．重症心不全患者では血栓溶解療法よりも primary PCI が有効であるといわれている[685, 686]．

酸素吸入は組織低酸素状態を改善するために必要であ

る．酸素飽和度を指標に適宜投与量を増減するが，酸素化が不十分な場合にはマスクを用いた非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）が行われ，良好な成績が報告されている[678–681]．陽圧換気を吸気時に行えば圧支持換気（PSV），呼気時に行えば呼気終末陽圧呼吸（PEEP），吸気，呼気それぞれに陽圧を設定すれば二相性陽圧換気（BiPAP），呼気と吸気が同じ圧なら持続陽圧換気（CPAP）とよばれる．これらが無効または禁忌の場合は気管内挿管を行い，呼吸管理する[687]．

急性期に前負荷を減少させるための薬物としては，塩酸モルヒネ，硝酸薬，利尿薬がある[676]．塩酸モルヒネには鎮痛効果だけでなく血管拡張作用と鎮静による心拍数減少作用があり，3 ～ 5 mg を静注する[682]．硝酸薬（ニトログリセリン，イソソルビド），カリウムチャネル開口薬（ニコランジル）は，低用量では静脈系を拡張して前負荷を軽減する一方，高用量では動脈系に作用して後負荷を軽減することにより肺動脈圧を低下させ，CI を上昇させる．投与量は収縮期血圧 90 ～ 100 mmHg を維持する範囲で用いる．ただし，高齢者，動脈硬化の著しい患者，高血圧の既往がある患者などでは，尿量や末梢循環状態を観察しながら目標血圧を高めに設定しなければならない場合がある．利尿薬の第一選択はフロセミドであるが，発症前に利尿薬を服用していない患者では 10 mg の少量から静注して効果の反応をみる．高齢者や脱水のある患者では著明な血圧低下をきたすことがあるため，注意が必要である．一方，腎不全，利尿薬服用中の慢性心不全患者に対しては，さらに高用量の投与が必要である．利尿薬使用時は，血清ナトリウム，カリウム，マグネシウム値などの電解質に変動を生じるため，これらを適宜補正する必要がある．ループ利尿薬や他の利尿薬で効果不十分な心不全で，体液貯留のある低ナトリウム血症では，水利尿薬であるバソプレシン V2 受容体拮抗薬（トルバプタン）[688] の有効性が期待される．血管拡張作用と利尿作用を併せもつ薬剤として，本邦では心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）であるカルペリチドが心不全治療薬として認可されている．カルペリチドには強力な血管拡張作用と利尿作用に加え，交感神経系，レニン・アンジオテンシン系，バソプレシンなどに対する生理的拮抗作用があり，心保護薬としての効果や腎保護作用も期待できる[689–691]．

6.3 低心拍出量状態

低心拍出状態の患者では，血圧が正常範囲であっても四肢冷感，チアノーゼ，乏尿，精神機能低下などがみられる[692]．低心拍出状態は機械的合併症患者に多くみられるが，急性下壁梗塞では右室梗塞の存在を見逃してはならない．このような患者の死亡率は高く，積極的に診断・治療すべきである．容量負荷の所見がない患者に対しては迅速な輸液を行い，強心薬による血行動態補助としてカテコラミンの点滴静注（通常ドブタミン 1 ～ 5 μg/kg/分）を行う．薬物治療の反応が不良な場合には IABP の適用を考慮する．臓器灌流に必要な血圧の水準が維持されていれば，血管拡張薬を併用して後負荷を低下させる．PCI，冠動脈バイパス術（CABG）による冠血行再建は心筋虚血を改善し，血行動態を安定化させるために有効である．VSP，乳頭筋断裂，自由壁破裂などの機械的合併症に基づく血行動態の障害に対しては，薬物治療は無効であり，IABP の考慮と早期の積極的な外科治療が必要である．

6.4 心原性ショック

表 60　心原性ショックの治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
PCI が不適切な患者に対して CABG による早期冠血行再建を行う[199, 271]	I	B
動脈圧モニタリングを行う[677, 693]	I	C
心エコー法により心機能や機械的合併症の有無を評価する[677, 693]	I	C
機械的合併症を有する患者に対してハートチームで協議する[677, 693]	I	C
酸素療法および機械的呼吸補助を行う[678–681]	I	C
機械的合併症による心原性ショック患者に対して IABP を使用する[662, 677]	I	C
薬剤不応性心原性ショック患者に対して VA-ECMO の適用を考慮する	IIa	C
PCI または CABG による完全冠血行再建を考慮する[199, 271]	IIa	C
Swan-Ganz カテーテルによる血行動態モニタリングを考慮してもよい[673]	IIb	B
利尿薬抵抗性の心原性ショック患者に対して限外濾過を考慮してもよい[694, 695]	IIb	B
強心薬および血管拡張薬による血行動態補助を考慮してもよい[693, 696]	IIb	C
心原性ショック患者に対してルーチンの IABP 使用は推奨されない[580, 697, 698]	III No benefit	B

心筋梗塞による心原性ショックはきわめて死亡率の高い病態である．多くは広範な左室収縮力低下によるが，心筋梗

塞後の機械的合併症に基づく場合もあるため，心エコー法による原因検索が重要である[699]．①収縮期血圧 90 mmHg 未満または平常時より 30 mmHg 以上の血圧低下，②乏尿（20 mL/時未満），③意識障害，④末梢血管収縮（四肢冷感，冷汗）のすべてを満たしている場合に心原性ショックと診断されるが，このような病態が疑われた場合には原因検索と同時に緊急処置を開始する．STEMI 後の心原性ショック患者の約 10 ～ 15% では体内水分量が不足しているとされ，約 30% では胸部 X 線上の肺うっ血が認められないため[92]，動脈カニューレで血行動態を監視しながらカテコラミン，利尿薬の投与，輸液量の調節を行う．血圧が 90 mmHg 以上でも組織低灌流状態がみられる場合にはプレショックと考え，ショックと同様の対応をする必要がある．多数の心原性ショック患者を検討した SHOCK Registry では，来院時にショック状態の患者は 9% と少ないにもかかわらず，心筋梗塞発症 6 時間以内には 47%，24 時間以内には 74% に増加することが報告されている[700]．この理由として，来院時点では重症心不全やプレショックの診断が十分になされていないこと，ようやく代償されている患者に血圧低下作用のある薬剤が投与されていることなどが考えられる．このような重症患者では，ショックの前兆の有無を的確に把握し，再灌流療法を含む的確な治療を迅速に行うことで，ショックを予防することが重要である．

心原性ショックの初期治療の基本は，血圧低下例ではドパミン 5 ～ 15 μg/kg/分，血圧維持例ではドブタミン 2 ～ 15 μg/kg/分の点滴静注である．単剤で効果が不十分の場合は両者を併用し，さらに循環動態が維持できない場合はノルアドレナリン（0.03 ～ 0.3 μg/kg/分）を追加しすみやかに IABP を併用する[684]．この状況下でも効果が不十分の場合は VA-ECMO（PCPS）を用いる[701]．ドパミンはノルアドレナリン前駆物質であり，用量により作用が異なる．低用量（＜ 2 μg/kg/分）では末梢のドパミン受容体にだけ作用することで腎血流増加作用を示し，中等量（＞ 2 μg/kg/分）ではβ受容体に作用することで心筋収縮力を高め，5 μg/kg/分以上ではα作用により血管収縮作用を示す．ドブタミンはβ1 受容体を介して心筋収縮力を増加させ，通常，2 μg/kg/分程度の低用量で開始し漸増する．カテコラミンの点滴静注でも効果がない低心拍出量の場合は，ホスホジエステラーゼ（PDE）III 阻害薬（ミルリノン，オルプリノンなど）やアデニル酸シクラーゼ刺激薬（コルホルシンダロパート）を投与することもある．今日では STEMI に対して再灌流療法が広く行われているが，心原性ショック合併例ではすみやかな再灌流の成否が予後を左右する．1996 年から 1998 年に，本邦で STEMI 患者 3,113 例を対象として行われた多施設後ろ向きの検討では，心原性ショックの合併は 126 例（4%）であり，死亡率は 59% と高かった．このうち再灌流療法に成功した群の死亡率は 42% であった[702]．また，心原性ショックを合併した AMI 患者を，PCI または CABG による緊急冠血行再建を行った 152 例と，初期内科的安定化を図った 150 例の 2 群に無作為に割り付け，30 日，1 年までの全死亡率を比較した SHOCK trial では，緊急冠血行再建は 30 日の全死亡率を低下させなかったが（46.7% vs 56%），1 年（53.3% vs 66.4%，$P < 0.03$）の死亡率を有意に低下させることが示された[271]．また，75 歳未満では 30 日死亡率も低下させることが明らかにされ，重症心不全や心原性ショックを合併した患者ほど冠血行再建を積極的に考えるべきであるとされている[199, 271]．心原性ショック患者に対する primary PCI については，本ガイドラインの「第 4 章 1.3 心原性ショック」を参照されたい．緊急の冠血行再建を施行できない場合や専門施設への搬送までに時間を要する場合は，血栓溶解療法が有用であるとされている[703]．β遮断薬や ACE 阻害薬などの降圧薬を服用している例では，血行動態が安定するまではこれらを中断するが，ショックから回復後は肺うっ血の消失を確認した後，退院までにこれらの薬剤を少量から開始すべきである．

7. 右室梗塞

下壁 STEMI の約半数に右室虚血が合併するといわれているが，臨床的に問題となる右室梗塞の合併率は 10 ～ 15% 程度で，右室に加え左室の障害範囲が広い場合には低心拍出状態となる[105, 704]．RCA 近位部の閉塞により右室梗塞を合併すると，V4R 誘導などの右側胸部誘導で 1 mm 以上の ST 上昇を認める．身体所見では，低血圧，ショックに加えて，静脈怒張，Kussmaul 徴候，奇脈が重要である[105]．右室梗塞時に低心拍出状態が発生する機序は，①右室収縮力低下による左室の前負荷減少，②右室拡張に基づく心室中隔左方偏位および心嚢内圧上昇による左室のコンプライアンスの低下である．右室梗塞の診断基準を**表 61** に示す[705, 706]．右室梗塞の治療の原則は，右室前負荷の早期維持，右室後負荷の低下，強心薬による右室機能障害の治療，房室同期の維持であり，このためには早期再灌流が重要である．血行動態管理として Swan-Ganz カテーテルを用いたモニタリングが有効である．典型例では右房圧が 10 mmHg 以上に上昇し，右房圧と PCWP の差が 5 mmHg 以下となり（右房圧 /PCWP ＞ 0.8），右房圧波形で深く急峻な y 谷（noncompliant 波形）が認められ

表 61　右室梗塞の診断基準

A. 剖検	
B. 大基準	• 心電図で V4R 誘導の ST 上昇（0.1 mV 以上） • 心エコーで右室の akinesis または dyskinesis • 平均右房圧≧ 10 mmHg かつ（平均肺動脈楔入圧－平均右房圧）≦ 5 mmHg • 右房圧の noncompliant 波形 • 肺動脈圧の交互脈または早期立ち上がり
C. 小基準	• 下壁梗塞 • 心エコーでの右室の拡大 • 平均右房圧≧ 6 mmHg（安静時） • Kussmaul 徴候 • ^{99m}Tc ピロリン酸の右室への集積
確定診断	1. 剖検診断 2. 臨床診断 • 大基準 2 項目以上 • 大基準 1 項目と小基準 2 項目以上（心エコー，平均右房圧の項目は重複しないこと） • 小基準 4 項目以上

（「後藤葉一：右室梗塞，冠動脈疾患の集中治療（平盛勝彦，斎藤宗靖，土師一夫編），p119，1988，南江堂」[705] より許諾を得て改変し転載）

ることが多い．心拍出量を維持するためには生理食塩液または低分子デキストランによる急速大量輸液を行い，左室の前負荷を増加させる必要がある．その場合，PCWP を 15 mmHg 程度に維持するように心がける．しかし，右室機能低下例への大量輸液時には，心室中隔が左室側に圧排されて左室容量が低下し，血行動態が悪化することもある．また，PCWP が 18 mmHg 以上に上昇すると左心不全徴候が出現する可能性がある．急速大量輸液 500～1000 mL で反応がない場合はカテコラミン，さらには IABP や右心補助心臓の適応となることもある[707]．硝酸薬や利尿薬の投与は著明な低血圧を引き起こす危険性があるため，きわめて慎重に行わなければならない．房室ブロックや心房細動などの不整脈を合併した場合には，心房心室順次ペーシングや電気的除細動を早期に行う必要がある[708]．早期の再灌流療法は右室機能を改善し，房室ブロックの発現を予防するとされている[709, 710]．

8. 機械的合併症の評価と治療

表 62　機械的合併症の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心エコー法により機械的合併症を迅速に診断し，外科的治療について心臓外科医にコンサルトする	I	C
機械的合併症による心原性ショック患者に対して IABP を使用する	I	C

AMI 後の機械的合併症は，左室自由壁破裂（LVFWR），心室中隔破裂（VSR または心室中隔穿孔［VSP］），乳頭筋破裂（PMR）の 3 病態を示す．発症の原因は AMI によって脆弱になった心筋の断裂である．左室自由壁で心筋の断裂が発生すると LVFWR，心室中隔で発生すると VSR，乳頭筋で発生すると PMR となる．LVFWR では心タンポナーデ，VSR と PMR では急激な心内血流の変化により，AMI 後の突発的な循環不全，ショックに陥ることも多く，いずれも非常に死亡率の高い合併症である．とくに LVFWR は発生率が低いにもかかわらず，STEMI 患者の入院死亡原因として，心原性ショック，心不全に次いで多いことが報告されている[711]．

① 発生率

2010 年に報告された APEX-AMI レジストリーでは，STEMI 患者 5,745 例のうち，機械的合併症は 52 例（0.91%）に発生し，LVFWR が 0.52%，VSP が 0.17%，PMR が 0.26% であった[712]．歴史的には，再灌流療法前の時代，血栓溶解療法時代，ステント留置を含む PCI の時代へと AMI の治療法が進歩するにつれて，AMI 後の機械的合併症の発生率は減少している[713]．

② 発生時期と発症機転

以前は，AMI 発症 2，3 日後～ 1 週間に機械的合併症が発生しやすいといわれていたが，AMI 発症後 24 時間以内に多く発生しているという報告もある[382]．入院治療の遅れ（AMI 発症後 24 時間以上），血圧を上昇させるような発症後の身体活動，高齢，女性，初回 AMI などが発生の危険因子としてあげられる[714]．逆に，再灌流療法，β 遮断薬，ACE 阻害薬，アスピリン使用などが発生率を低下させる効果があると報告されている[713]．

③ 診断

いずれの病態も急激に循環動態が変化し，緊急処置を要

することが多い．ER またはベッドサイドでの診断が必要不可欠であり，心エコー法は非常に有効である．心エコー法において，LVFWR では心タンポナーデ，VSR では心室中隔を介した左－右短絡血流，PMR では高度の僧帽弁逆流，僧帽弁逸脱，断裂した乳頭筋が観察されることで，ほぼ診断は確定される．

④ 治療

特殊な例を除いて外科的治療以外に救命方法はないが，これまでの報告では外科的治療の成績は不十分である．理由は急激な血行動態の破綻による全身状態の悪化である．したがって，VA-ECMO（PCPS）や IABP を迅速に使用し，循環を維持して全身状態の悪化を回避し，早期に外科的治療を行うことが治療成績を向上させると考えられる．

8.1 LVFWR

① 病態

1980 年代，LVFWR は AMI 後死亡の 10% 前後を占め，他の機械的合併症（VSR：1 ～ 2%，PMR：0.5 ～ 5%）にくらべて多いと報告されていた[715]．しかし，PCI の普及によって発生率は減少し，最近では貫壁性心筋梗塞の 1% 以下，発生時期は AMI 後 7 日以内と報告されている[100]．

LVFWR は，梗塞部が突然破裂して急速に循環虚脱に陥る blow out 型と梗塞部からじわじわと出血する oozing 型に分類される．発生の危険因子として，高齢，女性，高血圧，閉塞した冠動脈への再灌流の遅れや初回 AMI などがあげられている．

② 診断

AMI 後の循環不全合併例には，ただちに経胸壁心エコー法を行うべきである[716]．血行動態が比較的安定しており，CT 検査がすぐに行える環境であれば，CT 検査も有用である．心嚢液貯留を認め，心タンポナーデの徴候があり，心嚢穿刺で血液が排出されれば確定診断となる．

③ 治療

LVFWR の生存率は手術治療なしでは極端に低く，緊急手術が生存のための唯一の選択肢となる．まず血行動態の回復，維持が救命のための絶対条件で，蘇生処置として VA-ECMO，IABP の緊急導入を要する場合もある．循環が維持できている場合においても，IABP による補助循環は後負荷低減により左室壁の圧負荷を軽減することから，破裂部位の拡大，手術後の縫合線の裂開を防止する効果が期待できると考えられる．

それと同時に心嚢ドレナージを併行することが重要である．経皮的心嚢ドレナージは，心嚢内に血腫が形成されるとその効果が不十分となることもあるため，緊急開胸血腫除去を行う必要もある．

oozing 型では手術時にすでに出血が止まっている場合も多く，非縫合術式の良好な成績が報告されている[717–721]．非縫合術式は人工心肺なしでも行えるため，出血傾向を助長することなく止血効果が得られる．blow out 型では，梗塞部切除とともに直接縫合閉鎖，パッチ縫合閉鎖など心筋断裂部位の縫合閉鎖術が必要となる[717, 719, 722]．脆弱化した心筋への縫合は縫合線での再破裂の危険が高いため，健常部に縫合することが重要である．

④ 治療成績

診断技術の向上，手術術式の進歩にもかかわらず，LVFWR の死亡率は 80% 前後と高く，とくに blow out 型の死亡率は高い[383, 718, 723]．一方，oozing 型の生存率は blow out 型よりも高い．2017 年の冠動脈外科全国アンケート調査結果では，手術が行えた例での死亡率は blow out 型で 66.6%，oozing 型で 20.2%，全体では 35.1% であった．LVFWR の救命には，突発的な循環虚脱に対して心嚢ドレナージ，VA-ECMO などで迅速に循環を維持しながら手術室に搬入することが最も重要である．

8.2 VSR

① 病態

VSR の報告は，1847 年の Latham の病理解剖所見が最初といわれている[724]．AMI に対する積極的な PCI などの血行再建により VSR は減少傾向にあり，発生率は血栓溶解療法前の時代では 1 ～ 2%，血栓溶解療法時代では 0.4 ～ 0.6%，現在では 0.17 ～ 0.31% となった[712, 725–727]．ただし発生率は減少したが，死亡率は今も 41 ～ 80% と高い[728]．1990 ～ 2007 年の 15 万人弱の AMI 患者の集計資料では，入院死亡，1 年死亡は 1990 ～ 1992 年でそれぞれ 41%，60%，2005 ～ 2007 年でそれぞれ 44%，56% と変わっていない．内科的治療にくらべて外科的治療の利点は入院生存率を向上させることのみであり，30 日生存率，1 年生存率には効果がみられなかったことが報告されている．突然の重度の循環不全による全身状態の悪化が，1 年生存率に大きく影響を及ぼしていると推測される[723]．

心室中隔を栄養する冠動脈は，前壁側心尖部領域を左前下行枝（LAD）が灌流し，後壁・心基部付近を右冠動脈（RCA），左優位の左回旋枝（LCX）から分岐する中隔枝が灌流する[728]．LAD の閉塞による前壁梗塞では心尖部近くの心室中隔が穿孔し，RCA または左優位の LCX の閉塞による下壁側壁梗塞では心室中隔後壁の心基部近くが穿孔する傾向にある．発生率は前壁，下壁梗塞ほぼ同等と報告されている．

VSR は，1 枝病変で側副血流が欠如した症例で起きやすく，他の機械的合併症も同様の傾向といわれている[382, 729, 730]．VSP によって心室レベルで左－右短絡が形成される．短絡量，心筋梗塞の範囲，右室梗塞や気絶心筋（myocardial stunning）などの影響を受け，VSR を合併しても血行動態が比較的安定している例から，重度の循環虚脱に陥る例まで多様な病像を示す[731]．

② 診断

診断法は基本的に聴診，心エコー法，左室造影を含む心臓カテーテル検査である[716]．聴診では胸骨左縁に Levine 2 ～ 4 度の全収縮期雑音が聴取される．経胸壁心エコー法では，カラードプラ法により心室中隔の左右血流シグナルが確認されれば診断は確定される．左室造影では，左前斜位で左室から右室への短絡血流が確認できる．また，Swan-Ganz カテーテルにより右房と肺動脈の間で酸素飽和度の上昇が確認されれば VSR が強く疑われ，短絡量も算出できる．

③ 治療

基本的治療方針は，手術により左室－右室間の短絡血流を遮断することである．2000 年に報告されている GUSTO-I 試験では，死亡率は外科治療群が 47%，内科治療群が 94% であった[727]．

基本となる術式は Daggett 法（パッチ閉鎖術）と David 法（infarct exclusion 法：梗塞部を大きなパッチで広く覆い，梗塞部を左室から隔絶する術式）の 2 つである[732, 733]．近年，これらの術式の問題点を解決するための変法も多く報告されており，外科治療成績の向上が期待されている．日本冠動脈外科学会の 2017 年の全国アンケート集計では，前壁の VSR では infarct exclusion 法がやや多く選択されているが，後壁の VSR ではパッチ閉鎖法が多く選択されている[734]．

④ 治療成績

日本冠動脈外科学会の 2017 年の全国アンケート集計で，VSR の手術死亡率は，2000 年前後から 20 ～ 30% で推移しており，2017 年は 23.2 % と報告されている[734]．前壁の VSR の死亡率は全体では 21.2% であり，術式別ではパッチ閉鎖法が 23.8%，infarct exclusion 法が 22.9% で，術式による差はなかった．後壁の VSR の手術死亡率は 27.1% で，前壁にくらべやや高くなっている．

1999 ～ 2010 年に米国胸部外科学会（STS）のデータベースに登録された 2,876 例を集計した結果では，手術死亡率は全体では 42.9% と報告されているが，待機手術で 13.2%，緊急手術で 56.0%，救命的手術で 80.5% であり，発症早期に手術を迫られるような血行動態となった症例では手術成績が不良であった[735]．発症から手術までの時間と手術死亡率が負の相関を示すことは多く報告されており，死亡率は 24 時間以内の手術では 60% 以上，一週間以内では 54%，7 日以降では 18% という報告もある[736]．AMI 急性期の手術では，梗塞心筋の脆弱性から縫合線の裂開による短絡血流が残存し，早期手術成績の低下を招いていると推測されている．そのため，VSR 発症後の循環動態が機械的循環補助の併用などによって比較的安定している場合は，AMI 発症から VSR 手術までに，梗塞心筋の脆弱性が改善すると想定される 1 ～ 2 週間の待機期間を設けることは，術後の短絡血流残存のリスクを減らすための治療戦略として理にかなっている．ESC の心不全に関するガイドラインでは，短期間の機械的補助はクラス IIa である[737]．循環不全によって全身状態が悪化している症例では，LVAD などの強力な循環補助を長期間行い，全身状態，心筋の脆弱性が改善した後に外科手術，心移植へ橋渡しすることによって，治療成績が改善する可能性があることも報告されている[738–743]．

さらに，カテーテル治療として経皮的 VSR 孔閉鎖術も行われている[744, 745]．現状では完全に短絡血流路を閉鎖することは難しいが，短絡血流量を減らして VSR 閉鎖手術への橋渡しをする効果は十分に期待できる[746]．

8.3 PMR

① 病態

PMR は AMI 後の再灌流療法の普及によって少なくなり，発生率は 1% 以下との報告がある[747, 748]．PMR は入院治療の開始が遅れた例に合併することが多く，PMR 非合併例にくらべ高齢，高血圧の既往，下壁梗塞の例が多い[749]．PMR の 70 ～ 80% は AMI 後 5 日以内に発症するという報告もある[747, 748]．

乳頭筋には前乳頭筋と後乳頭筋がある．前乳頭筋は LAD と LCX の 2 枝，後乳頭筋は RCA 1 枝から灌流されていることが多く，後乳頭筋断裂の発生率が約 90% と高い[750–752]．また，PMR 全体の 21.4% で両乳頭筋が断裂していたという報告もある[717]．

PMR は貫壁性梗塞でなくても発生する．発生率は STEMI，NSTEMI とも変わらないという報告が多いが，27% が STEMI，73% が NSTEMI だったとの報告もある[753, 754]．

PMR は，乳頭筋の断裂のパターンから完全断裂型と部分断裂型に分けられる．部分断裂型はさらに，乳頭筋の複数に分かれた先端である multiple head の 1 つが外れる型と，乳頭筋が部分的に断裂して後に完全断裂に進展する可能性のある型に分けられる．完全断裂の発生率は 30% 前後から 90% 以上までと，報告による幅が大きい[717, 752–754]．

PMR の 70 ～ 90% の症例が，発症した時点で心原性ショックに陥る[752]．完全断裂型のほうが僧帽弁の逸脱範囲が広く，発症時にショックに陥りやすい．部分断裂型の 58%，完全断裂型の 80% が，ショックのために IABP が必要な状態になるとの報告がある[754]．

② 診断

PMR の診断の基本は，心原性ショック状態の AMI 患者で，心尖部から胸骨左縁にかけて出現する比較的高調な全収縮期雑音である．III 音の亢進による心室性奔馬調律を伴うことが多い．確定診断には経胸壁心エコー法が最も有用であり[754]，動揺弁尖（flail leaflet）の検出による診断感度は 88 ～ 93% と高い．心エコー法での主要な 4 徴候は，左室内にみられる左室運動と関連しない奇異な可動性の組織，弁尖の逸脱，僧帽弁逆流，非梗塞部の左室壁運動の亢進である[755]．感染や胸部鈍的外傷などによっても乳頭筋と弁尖を連結する腱索が断裂することがあるが，腱索断裂では断裂部の先端が細く，鞭のようにしなっている点で，乳頭筋組織が腱索の先端に塊状に付着している PMR と鑑別できる．経胸壁心エコー法の画像が明瞭に描出されない場合は経食道心エコー法が有用である[756]．

③ 治療

僧帽弁手術が行われる以前の PMR の保存的治療では死亡率は 80% であり，現在は外科的治療が治療の第一選択である．確実に僧帽弁閉鎖不全を修復するため，僧帽弁置換術が選択されることが多い[717]．しかし，部分断裂型で病変範囲が比較的小さい症例や，健常な乳頭筋が残存している症例では，断裂した乳頭筋を健常乳頭筋に固定する術式，健常な乳頭筋を使って人工腱索を形成する術式も行われている[757]．最近では経皮的僧帽弁固定用クリップを使った術式も報告されている[758]．

④ 治療成績

外科的治療の進歩により，手術後の死亡率は 30% 前後から最近では 9% にまで改善した[717, 752–754]．他の機械的合併症と同様に，発症時の急激な血行動態の悪化に適正に対処し，手術室に搬送することが治療成績を向上させる．

9. 急性腎障害

表 63　CAG，PCI 後の AKI（CIN を含む）予防に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
不必要な造影を避け，造影剤の使用量を可能なかぎり減らす努力をする[759–761]	I	B
腎機能低下が認められる患者に対して PCI 施行前後に生理食塩液の輸液を行う[762]	I	B
腎機能低下が認められる患者に対して造影前に重炭酸ナトリウム（重曹）液の短時間投与を考慮してもよい[763]	IIb	C
CKD 患者に対して，カテーテル検査や PCI 施行後に CIN を予防する目的で血液透析・血液ろ過を行うことは推奨されない[762, 764–766]	III No benefit	B
肺うっ血が認められない患者に対して利尿薬（とくにループ利尿薬）を投与すべきではない[767]	III Harm	B
造影剤使用前後 24 時間に，非ステロイド系抗炎症薬を使用すべきではない[762, 768, 769]	III Harm	C

ACS の後に発生する急性腎障害（AKI）の機序として，造影剤誘発性腎症（CIN），コレステリン塞栓，心原性ショックによる腎血流低下などが知られている．とくに梗塞サイズ・リスク領域が大きく，血行動態が不安定な症例では，primary PCI 後の AKI の原因は単一ではない．

AKI の国際的な診断基準として，次の 3 分類が汎用される．2004 年に Acute Dialysis Quality Initiative（ADQI）により作成された RIFLE 分類，2007 年に Acute Kidney Injury Network（AKIN）により作成された AKIN 分類，2012 年 に Kidney Disease, Improving Global Outcomes（KDIGO）により作成された AKI のガイドライン（KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury）[770] である．ACS 患者では，造影剤を使用しない場合でも AKI の発症にショックが関連することが知られており，その原因として心拍出量の低下，静脈うっ滞による腎血行動態の変化が関与するとされる．また，免疫・炎症反応，アシドーシスや急性高血糖の要因によっても AKI を発症しやすい状態になる[771]．

さらに，CAG，PCI を行った際の CIN は大きな要因で

ある．CIN はカテーテルに携わる医師なら待機的，緊急症例を問わずつねに念頭に置いておかなければならない合併症である．CIN の定義として，古典的には欧州泌尿生殖器放射線学会の「72 時間以内に血清クレアチニン（SCr）値が前値より 0.5 mg/dL 以上または 25% 増加した場合」（1999 年）[772] が広く使われており，日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会共同編集による「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2018」[762] でもこの定義が用いられている．

CIN は AKI の 1 つであるという考えのもと，AKI の診断基準も導入されてきてはいるものの，CIN と AKI を同義にすることにはまだ意見は統一されていない．現在，CIN の重症度分類として，前述の 2018 年のガイドライン [762] では，RIFLE 分類や AKIN 分類ではなく KDIGO の AKI 基準 [770] が用いられている（**表 64**）．

不安定な循環動態により生じた AKI に対しては，腎臓専門医と緊密な連携を行い，薬物の投与や輸液管理，血液浄化などを検討する．

CIN 発症には造影剤の使用量が関与しており，それを減らすことで発症が抑制されることが知られている [759–761]．PCI を必要とする患者では CKD の存在自体が CIN 発症の危険因子である [762]．緊急 PCI では待機的 PCI とくらべ腎機能が悪化しやすく，治療前の腎機能低下例ほどその傾向は強いという報告がある [773]．ACS 患者での CIN 発症に関連する因子は，前壁梗塞，再灌流時間が 6 時間以上，多量の造影剤の使用量，貧血，血行動態が不安定，IABP の使用などである [774, 775]．CKD の併存の有無にかかわらず，血行動態が不安定であれば CIN を発症しやすいとする文献 [776] もあることから，心機能が低下し，血圧が不安定な ACS で緊急 CAG，PCI の適応例では，腎機能悪化のリスクがあることを十分に説明し，血行再建に支障がないレベルで造影剤使用量を極力制限することや，PCI 前に心不全の発現・悪化に留意して輸液することが重要である．

CIN について，日常の現場では Brown や Mehran らが提唱したリスクスコア [777, 778] が使用されることがあるが，これらのリスクスコアの有用性を前向きに検討した報告はなく，3 学会合同の CIN 予防ガイドライン [762] では，リスクスコアの使用を推奨するのは適当ではないとされている．

CIN 予防のために血液透析を行うほうがよいという明確なエビデンスはない [764–766]．3 学会合同の CIN 予防ガイドライン [762] でも，グレード D，つまり「無効あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないように勧められる」とされており，本ガイドラインでもクラス III とした．ただし，現在までに ACS を対象とした検討は行われていない．

予防的な利尿薬の投与，とくにループ利尿薬は CIN を増加させることが報告されている [767]．このため，肺うっ血などがない場合には使うべきでない．

非ステロイド系抗炎症薬については，腎血流減少から腎機能を低下させる可能性があり，CIN 発症のリスクとなることが示されているが [768]，非ステロイド系抗炎症薬を用いた場合と用いなかった場合とを直接比較した結果ではない．Society for Cardiovascular Angiography and Interventions の勧告 [769] や 3 学会合同の CIN 予防ガイドライン [762] では，造影剤使用前後 24 時間での非ステロイド系抗炎症薬の使用は中止したほうがよいとされている．

これまでの研究で，明確なエビデンスのある CIN 予防策は，生理食塩液，重曹輸液などの等張性輸液製剤の造影検査前後の経静脈的投与，造影剤使用量の最大限の制限である．ただし，ACS 患者に対しては十分な検討はなされていない．

CIN の予防法は，①生理食塩液を造影開始 6 時間前より 1 mL/kg/時で輸液し，造影終了後は 1 mL/kg/時で 6 ～ 12 時間輸液，②重曹液（1.26%，152 mEq/L）を造影開始 1 時間前より 3 mL/kg/時で輸液し，造影終了後は 1 mL/kg/時で 4 ～ 6 時間輸液のいずれかである [762]．しかし，STEMI 患者のように，来院後ただちに PCI の施行が

表 64　AKI の重症度（病期）

病期	血清クレアチニン	尿量
1	基礎値の 1.5～1.9 倍，または ≧ 0.3 mg/dL の増加	6～12 時間で＜ 0.5 mL/kg/時
2	基礎値の 2.0～2.9 倍	12 時間以上で＜ 0.5 mL/kg/時
3	基礎値の 3 倍，または ≧ 4.0 mg/dL の増加，または 腎代替療法の開始，または 18 歳未満の患者では eGFR ＜ 35 mL/分/1.73m^2 の低下	24 時間以上で＜ 0.3 mL/kg/時，または 12 時間以上の無尿

（日本腎臓学会，他．2018 [762] より）

必要で輸液時間が短時間となる症例には十分なエビデンスがないことに注意が必要である．

重曹液の効果は生理食塩液と同等であるとする研究[763]が報告されているが，症例数が限られているためクラス分類はIIbとした．カルペリチドやNアセチルシステイン（NAC）が有効とする少数例の報告もあるが，十分なエビデンスとはいえないため，今回のクラス分類には記載しなかった．また，輸液量は心機能や患者の状態に応じて補正する必要がある．

ACS患者の多くではCAGに引き続いてPCIが施行され，造影遅延（slow flow）やno reflow現象が出現することがあることから，造影剤使用量が増えることが少なくない．そのためCINの発症に十分留意することが必要である．

10. 出血性合併症

表65　出血性合併症予防に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
消化管出血のリスクが高くアスピリン単独またはDAPTの服用患者に対してPPIを併用する[779]	I	B

CAGの不利益として，侵襲的手技による合併症の発生，不必要なPCIの増加，それに伴う医療費の増大などがあげられる．一般にCAGの合併症による死亡率は0.2%以下で，脳血管障害，心筋梗塞，出血などの合併率は0.5%以下とされている[780]．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，CAGの合併症は60歳未満で5.4%，70歳以上で9.1%に出現している[781]．とくに脳塞栓，脳出血などの重篤な合併症は高齢者に多い．したがって，事前に脳血管障害や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，高齢者では皮膚や皮下組織が脆弱であり，カテーテル検査の際には穿刺部血腫や仮性動脈瘤などの血管損傷を生じやす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CAGの適応を決定する．その他，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CAGは避けるべきである．

出血はACSの病態として，安定冠動脈疾患にくらべて併発しやすく，また，PCI後に必要な抗血栓薬の投与に伴って問題となることが多い[429]．とくに心房細動合併例では，抗血小板薬に加えて抗凝固薬を併用することから，副作用としての出血の問題がより大きくなる可能性がある．出血性合併症は入院期間を延長させ，割合は低いものの生命予後に関連する場合もあり，出血はACSの予後予測因子として重要である．とくに消化管出血は大出血の基準に達していなくても深刻な状態であり，死亡および虚血性合併症と密に関連する[779]．また，ステント血栓症は消化管出血の合併例に多くみられ，その多くが致死性であることから，プロトンポンプ阻害薬（PPI）などを併用して早期の消化管出血を予防することが必要である．出血に関連する患者背景因子として，女性，高齢，血清クレアチニン，白血球数，貧血，STEMIまたはNSTEMIが，治療関連因子として，ヘパリンの投与，本邦では認可されていないが血小板糖蛋白IIb/IIIa拮抗薬の投与が報告されている[430]．出血リスクのスコア化が報告されており，①STEMI，NSTEMI，②心原性ショック，③女性，④心不全の既往，⑤PCIの既往，⑥NYHA IV度の心不全，⑦血管疾患の既往，⑧年齢，⑨推定糸球体濾過量からスコアを算出するしくみとなっている[782]．

また，PCIの穿刺部位は経橈骨動脈アプローチを優先する[783]．経橈骨動脈アプローチと経大腿動脈アプローチの優劣を比較したRIVAL試験[289]では，30日後の死亡，心筋梗塞，脳卒中の発生率は両群で同等であったが，血腫と偽性動脈瘤の発生率は経橈骨動脈アプローチ群で低かった．したがって，より出血性合併症の低い橈骨動脈を優先するが，手技自体は経大腿動脈アプローチのほうが容易なことが多く，PCI術者の技量に応じて経大腿動脈アプローチも選択する．

11. その他の合併症

11.1 再梗塞，梗塞後狭心症

表66　再梗塞，梗塞後狭心症の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
内科的治療を強化し，リスクを評価したうえでCAGを施行する（適応があればPCIを施行する）	I	C

心筋梗塞急性期に，発症時と類似した胸部症状が出現した場合は心筋虚血由来である可能性が高く，硝酸薬やβ遮断薬などの薬物治療を強化する．また，診断のために心電図や心筋バイオマーカーの変化を評価する[784]．明らかな心筋バイオマーカーの再上昇が認められた場合には再梗塞と診断できるが，心筋梗塞発症後は心電図所見や心筋バイオマーカーは経時的に変化し，再灌流の有無や梗塞サイズの影響も受けるため，診断が難しいことも多い（とくに発症 24 時間以内）．したがって，心電図，心筋バイオマーカー，心エコー所見なども含め臨床所見から総合的に診断する必要がある．

ステントを用いた primary PCI 施行例に心筋虚血由来の胸痛が発生し，ST 再上昇が出現した場合には，ステント内血栓症（急性および亜急性血栓症）を疑う．抗血小板薬と薬剤溶出性ステント（DES）の改良で，急性期のステント血栓症による再梗塞はベアメタルステント（BMS）時代より低率となったが[785, 786]，重症で迅速な冠血行再建が必要とされることが多い．

11.2 急性心膜炎

急性心膜炎は心筋梗塞発症数日後に高率に発生する．心膜炎の合併例では梗塞サイズが大きく，ときに心不全を生じることもある[787, 788]．胸部症状は吸気時や臥位で増強することが多い．心膜摩擦音が聴取されれば診断は確定的であるが[784]，短時間しか聴取されないこともあり，頻回に聴診する必要がある．梗塞サイズの大きい Q 波梗塞の場合や，再灌流療法非施行例で虚血症状としては典型的でなくても胸部症状を訴え，心膜液貯留が増加した場合には，“oozing rupture” の発生も念頭に置く必要がある[789]．

治療の第一選択はアスピリン（1 回 0.33 ～ 1.5 g，1 日 1.0 ～ 4.5 g，適宜増減，ただし最高量まで）である．非ステロイド系抗炎症薬は痛みを軽減する目的で使用してもよいが，心筋瘢痕の菲薄化や梗塞拡大を起こす危険があり，長期間使用すべきではない．とくにイブプロフェンはアスピリンの抗血小板作用に干渉するため，用いるべきではない[790]．コルチコステロイドは梗塞瘢痕の菲薄化や心破裂に関与するため[791, 792]，原則として使用しない．また，心膜炎再発例に対しては，痛風発作の緩解および予防で用いられるコルヒチンの有効性も報告されているが，本邦では保険適用外である[793–795]．

11.3 脳卒中

急性脳卒中は，心筋梗塞の 0.75 ～ 1.2% に発症すると報告されており[796–798]，その死亡率は 40% と高い[797]．脳梗塞の既往，高血圧，高齢，低心機能，心房細動は AMI 後の塞栓性脳卒中発症の危険因子であり[796, 799, 800]，なかでも心房細動は最も重要な因子である．左室内血栓の形成は，LVEF の低下例[800]や Killip 分類クラス III，IV の例で多い[801]．

左室内血栓，左室の広範な無収縮が認められる患者では，抗血小板薬の投与とともに，PT-INR を 2 前後に維持することを目標にワルファリン投与を行うべきである．ワルファリン治療の期間は，心原性塞栓の原因となる基礎疾患に応じて考慮する．一般に左室内血栓を合併した心筋梗塞患者では，少なくとも 3 ヵ月間の抗凝固療法が必要である．また，頸動脈エコーも施行し，頸動脈にカテーテル治療または外科的治療の適応となる狭窄病変がないかを検索すべきである[802]．

11.4 深部静脈血栓症，肺血栓塞栓症

心不全合併患者が長期入院，長期臥床を強いられる場合には，抗凝固療法が必要である[803]．深部静脈血栓症の発症の予防とリスク評価については，「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2017 年改訂版）」[804] に準ずる．

12. 梗塞サイズの評価

梗塞サイズは ACS の急性期および慢性期死亡や心不全再入院に相関することから，重要な予後規定因子の 1 つである[805, 806]．さらに梗塞部の心筋バイアビリティー（生存能）の評価は，血行再建術の適否のみならず心室リモデリングの発生に関して重要な情報となる．

12.1 心筋バイオマーカー

表 67　心筋梗塞の評価における心筋バイオマーカーの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
梗塞サイズの推定に発症後 72～96 時間の心筋トロポニン値を用いることを考慮してもよい[208, 807–809]	IIb	B

梗塞サイズは，これまで CK またはクレアチンキナーゼ MB 分画（CK-MB）の経時的な測定によって得られる最

高値，または総遊出量（遊出動態の曲線下面積：area under curve から算出）から求められてきた[810–812]．最近では心筋トロポニン I や心筋トロポニン T も用いられる[812]．心筋トロポニン T は最高値[807]または 72 ～ 96 時間値が梗塞サイズと相関し[808,809]，心筋トロポニン I は 72 時間値が梗塞サイズと相関するという報告がある[208]．

一方，ACS の早期診断に有用な高感度心筋トロポニン I や高感度心筋トロポニン T が，梗塞サイズと良好に相関するという報告はない．

12.2 心臓核医学検査

心筋血流製剤には，^{201}Tl と ^{99m}Tc 製剤 2 種類（^{99m}Tc sestamib：MIBI，^{99m}Tc tetrofosmin：TF）の計 3 製剤が用いられ，梗塞サイズ推定や心筋バイアビリティ評価における診断精度はほぼ同等とされている[813]．左室を 17 分画ないし 20 分画し，集積程度を視覚的に 5 段階評価する．スコアの総和が大きいほど梗塞範囲が広い．局所の集積程度を健常部の集積程度と比較して算出する % 摂取率は心筋バイアビリティの指標であり，一般に安静像において % 摂取率が 50 ～ 60% 以上の場合に心筋バイアビリティありと判断される．血行再建後の壁運動回復に関する診断能は，感度 80%，特異度 60% 程度と報告されている[814]．

^{18}F-FDG PET による心筋バイアビリティ評価において，梗塞急性期の心筋血流イメージングでは梗塞巣の血流分布が本来の残存心筋量よりも過度に低下することが知られており，この時期における心筋バイアビリティ評価は過小評価につながる傾向にあるといわれている．また，梗塞急性期の梗塞巣では，残存心筋の糖代謝に伴う FDG 集積の他に，炎症細胞浸潤を反映した FDG 集積もみられるため，正確な心筋バイアビリティの評価は困難と考えられている．

心臓核医学検査については，「心臓核医学検査ガイドライン（2010 年改訂版）」[815] に詳細に記述されている．

12.3 心血管磁気共鳴検査

表 68　心筋梗塞の評価における CMR の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心エコー法で梗塞サイズや壁運動を十分評価できない患者に対し，シネ CMR を考慮する[816–819]	IIa	C
心筋梗塞巣の描出を目的としてガドリニウム造影 LGE-CMR 施行を考慮する[820–823]	IIa	C

ACS における心血管磁気共鳴（CMR）では，シネ MRI，T2 強調画像，遅延造影（LGE），T1 および T2 マッピングが用いられる．シネ CMR の最大の利点は，放射線被曝がなく造影剤が不要であるため，右室および左室の壁運動，壁厚，心室容積，左心機能を，非侵襲的に定量的かつ高い再現性をもって評価することができる点にある[824,825]．

12.3.1 梗塞巣の同定と梗塞サイズの定量評価

梗塞巣は急性および陳旧性のいずれも LGE-CMR で陽性像を示す（白く描出される）．LGE-CMR で測定される梗塞サイズは病理学的所見とよく一致し，LGE-CMR では心筋梗塞の存在，部位，貫壁性の有無，サイズが正確に診断できる[826–829]．

心筋梗塞の部位診断において，LGE-CMR は空間分解能が高いため，単光子放出型コンピュータ断層撮影（SPECT）で診断が困難な小梗塞や心内膜下梗塞の診断に優れている．LGE-CMR と SPECT を直接比較した検討では，LGE-CMR がすべての心筋梗塞の診断で有意に診断能が高いことが示された[826]．また，LGE-CMR は右室梗塞の診断にも優れている[828]．さらに，LGE-CMR で測定された梗塞サイズは，従来の予後予測因子であった左室容積や LVEF よりも優れた予後予測指標であることが報告され[806,830]，また，心筋梗塞発症 1 ヵ月以内に撮像された LGE-CMR のメタ解析では，梗塞サイズが 4 分位中最も大きい群は 1 年以内の総死亡および心不全入院と強く相関することが報告された[831]．一方，LGE-CMR による梗塞サイズの評価時に注意すべき点として，心筋梗塞発症 1 ヵ月以内の急性期には梗塞巣周辺のリスク領域にも心筋浮腫の影響で造影効果が出るため，梗塞サイズを過大評価してしまう．したがって，梗塞サイズの定量や後述する心筋バイアビリティ評価の場合は，発症から 1 ヵ月以上経過した慢性期に LGE-CMR を行うべきである．

LGE-CMR において，梗塞巣の中心部が島状に造影されず，中心部に暗い部分が残る現象は微小血管閉塞（MO または MVO）とよばれる．MVO は早期 MVO と晩期 MVO に区分され，パーフュージョン MRI と LGE-MRI で確認できる．早期 MVO はパーフュージョン MRI で造影 1 ～ 2 分以降も遷延する非造影部と定義され，晩期 MVO は LGE-MRI で造影後 10 ～ 15 分後まで残る非造影部を指す[816]．MVO は T2*（T2 star と読む）画像で低信号を示すことから梗塞巣内出血であると考えられており，再灌流障害に起因すると認識されている[817,818]．MVO は再灌流療法の遅れた大きな梗塞に合併しやすく，MVO が存在すると左室リモデリングや心事故の発生が多いことが報告されている[819]．

12.3.2 心筋バイアビリティ評価

LGE-CMR は梗塞後の心筋バイアビリティの評価にも優れている．LGE-CMR では，梗塞に伴う心筋の壊死領域（不可逆的障害部位）は高信号を示し，可逆的傷害部位は造影されない[820, 821]．LGE-CMR によって描出された梗塞巣は ^{18}F-FDG PET における梗塞部位と一致する[822]．さらに，LGE の占める割合が壁厚の 50% 未満である場合は，PCI や CABG による血行再建で壁運動の改善が予想される領域である．一方，LGE が壁厚の 50% 以上に達する場合は，心筋バイアビリティが失われ壁運動改善が乏しい領域と考えられる[821]．壁厚が 5.5 mm 未満と菲薄化した心筋においても，LGE の深達度が壁厚の 50% 未満であれば血行再建によって壁運動が改善されたとの報告がある[823]．

12.4 心電図

非再灌流療法時代には，異常 Q 波，冠性 T 波が陳旧性心筋梗塞の代表的な心電図所見であった．異常 Q 波を示す誘導から梗塞部位を推定でき，梗塞サイズを量的評価として異常 Q 波の深さ・幅・誘導数などから算出する QRS スコアが梗塞サイズの指標とされていた[206]．しかし，最近では心筋梗塞急性期治療として再灌流療法が普及し，また，心電図所見の経時的変化は再灌流療法施行例と非施行例で異なるため，この点を考慮して評価する必要がある．さらに，心電図所見は心筋梗塞発症からの経過時間の影響も受けるため，その診断は必ずしも容易ではなく，梗塞サイズの評価は他の検査法で行われることが多い．

13. 心臓リハビリテーション

13.1 入院心臓リハビリテーション

急性期心臓リハビリテーション（Phase I とよぶ）は，ICU または CCU から一般病棟で行う心臓リハビリテーションのことを指すが，病態の重症度が高度の場合に，ICU や CCU での超急性期心臓リハビリテーションが必要となる患者が存在する．急性期を過ぎると，専用の心臓リハビリテーション室で入院中に行う回復早期心臓リハビリテーション（Early Phase II とよぶ）に移行し，退院前調整を行う（**図 4**）[832]．

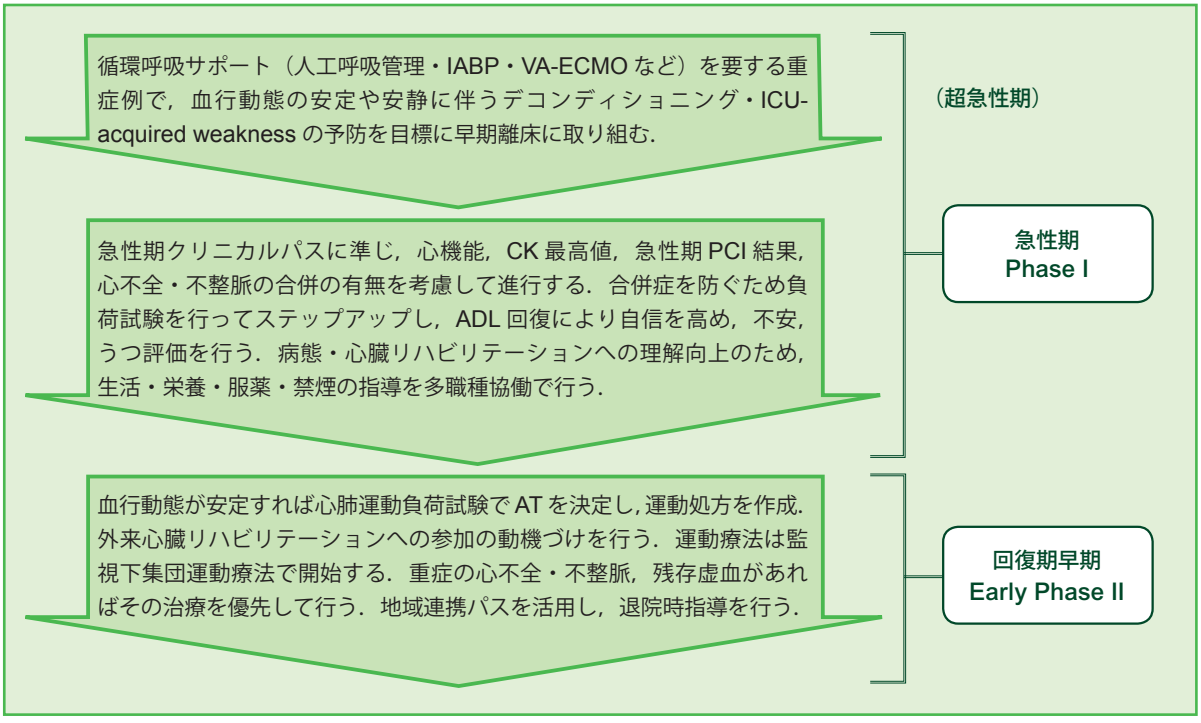


図 4　急性心筋梗塞後の入院心臓リハビリテーション（折口秀樹．2017[832] をもとに作図）

急性期の心臓リハビリテーションには，診療報酬上初期加算 45 点 / 単位，早期加算 30 点 / 単位，特定集中治療室での早期離床・リハビリテーション加算 500 点 / 日が認められている[833]．ここから早期のリハビリテーション介入が推奨されていることを読み取ることができる．

13.2 超急性期心臓リハビリテーション

表 69　超急性期心臓リハビリテーションの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
早期離床のため，超急性期の早期リハビリテーションを考慮する[834–836]	IIa	B

重症疾患により ICU で人工呼吸管理を行った患者の生存率は改善しているが，近年では ICU 退室後の身体機能や生活の質（QOL）といった長期の転帰も評価されるようになった．集中治療室獲得性筋力低下（ICU-AW）は退院後の生活や QOL に影響を及ぼすことが明らかとなっており，ACS で人工呼吸器や IABP などの生命維持装置を使用している場合に発症が懸念される．そのため，呼吸リハビリテーション，予防的体位管理，腹臥位療法と 3 日以内の超早期リハビリテーションを行う[834]．

CCU での心臓リハビリテーションの具体的な対応について，国立循環器病研究センターの例を示す[835]．CCU での心臓リハビリテーションは確立されておらず，人工呼吸器や循環補助を必要とする重症心不全患者に適用可能な早期心リハプログラムが作成される必要性があった．そこで，玉城らは循環動態への影響を最小限にする開始基準（**表 70**）を設定し，身体状況をチェックできる段階的進行表（**図 5**）を作成した．中止基準として，意識障害，麻痺など神経症状の進行，心拍数 50/分以下，130/分以上または安静時より 20/分以上の増加，収縮期血圧 80 mmHg 以下，収縮期血圧 140 mmHg 以上，レジスタンストレーニング（RT）施行日のみ，安静時収縮期血圧より 10 mmHg 以上の低下，新たな不整脈の出現，呼吸数 35 回 / 分以上，SpO_2 90% 以下，人工呼吸器との同調不全，息切れ，疲労感が Borg Scale で 13 以上，自覚症状（起立性低血圧症状：めまい，ふらつき，動悸，頭痛など）の出現，低心拍出量症候群症状（冷汗，倦怠感，チアノーゼなど），新たな心筋虚血の可能性，胸痛，心電図変化などがあげられている．また，高度デコンディショニング患者では低強度 RT を行う．具体的には，仰臥位でゴムバンド（セラバンド®など）を胸の高さで少しゆとりをもたせてベッド柵に結び，

表 70　CCU 早期リハビリテーション開始基準（国立循環器病研究センター例）

1. 急性不安定病態からの離脱ができている
   - 原疾患が治癒または改善傾向にある
2. 心不全増悪の徴候がない
   - 尿量の著明な減少，浮腫の増悪や体重増加，胸部 X 線で肺うっ血陰影の増強，CTR の拡大など
3. 12 時間以内に心血管作動薬を増量していない
4. アクティブな心筋虚血がない
   - CK/CK-MB が Peak out している
   - 12 時間以内に 1 mm 以上の有意な ST 変化がない
5. 活動を制限されるような治療を受けていない
   - PCPS，低体温療法中など
   - CHDF 施行中は端坐位まで
6. 患者の覚醒と協力が得られる
   - RASS 0～－1（SAT をクリアしている）
   - RASS －2～－5 は ROM 訓練と H-up 90° まで
7. 24 時間以内に意識障害，麻痺など神経症状の進行がない
8. 38℃以上の発熱がない
9. 安静時心拍数 50 回 / 分以上，120 回 / 分以下
10. 安静時収縮期血圧 80 mmHg 以上でショック状態ではない，収縮期血圧 140 mmHg 以下
11. 新しい抗不整脈薬の投与が必要となる不整脈の出現がない
12. 安静時呼吸数 10 回 / 分以上，30 回 / 分以下
13. 人工呼吸器と同調している
14. PaO_2 60 mmHg 以上，SpO_2 90% 以上
15. FiO_2 60% 以下，PEEP 10 cmH_2O 以下

（玉城雄也，他．2016[835] より）

息を吸いながらセラバンド® を持った手を頭の上に挙げ，息を吐きながら元の位置に戻すシルベスター法や，ゴムバンドを膝のやや下でぴんと張り，片足でセラバンド® を蹴るように伸ばすキッキングなどを実施する．5 回 1 セット×3 回，セットごとに 1 分間休憩から始めて，7 回 1 セット×3 回，1 回に 3 秒かけて，セットごとに 1 分間休憩まで段階的に進める[836]．

意識障害や鎮静で随意運動が不可能な場合に，神経筋電気刺激法（NMES）が試みられた結果では，筋萎縮の予防，筋力の増強が示され，ICU-AW を予防する可能性が示唆されている．また，NMES は有害事象を伴わずに，安定した AMI 患者の血管内皮機能を改善することが報告された[837]．さらに，PCI において抗血栓性のあるステントの有用性が示されており，理学療法との併用効果が期待される．

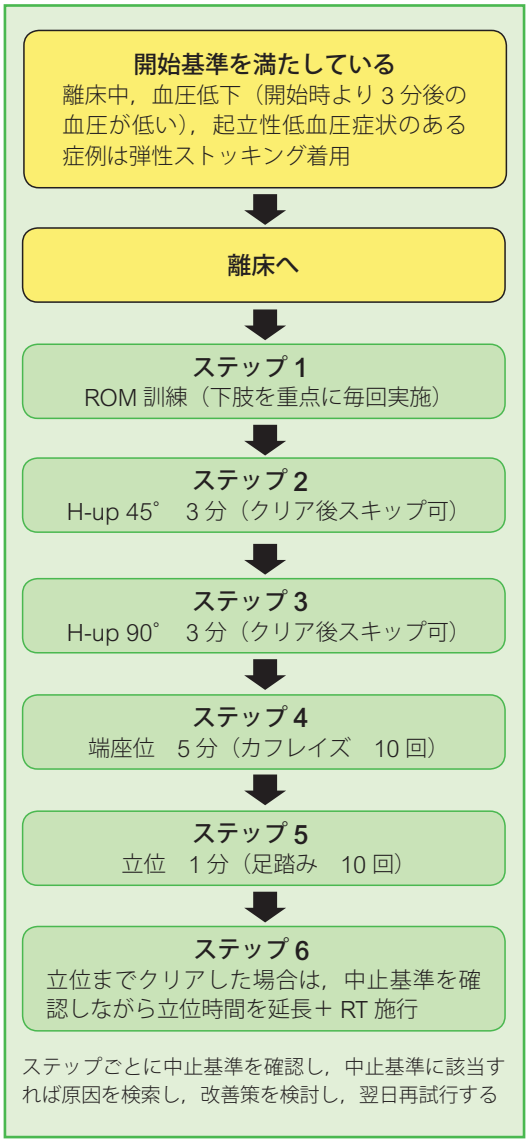


図 5　早期離床基本プログラム（国立循環器病研究センター例）（玉城雄也，他．2016[835] より）

13.3 急性期心臓リハビリテーションプログラム

表 71　急性期心臓リハビリテーションの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
クリニカルパスを用いて急性期心臓リハビリテーションを行う[233, 838]	I	A

AMI の場合，PCI 後 CK の最高値到達を確認した後に離床が許可される．

急性期リハビリテーションプログラムは以下の基準に沿って，1 週間コース，2 週間コース，3 週間コースで行うのが標準的である（**表 72**）[838]．

1 週間プログラム
- ① CK/CK-MB 最高値＜1000 /100 IU/L
- ② Killip 分類クラス I ～ II
- ③ 心筋梗塞の既往なし
- ④ PCI 成功
- ⑤ LVEF ≧ 30%

2 週間プログラム
- 上記②～⑤すべてを満たす症例

3 週間プログラム
- 1，2 週間プログラムに属さない症例

また，AMI 患者のクリニカルパスとして国立循環器病研究センターの例を示す（**表 73**）．達成目標を決めて，負荷試験の判定基準（**表 74**）に従ってパスを進める[839]．

表 72　急性期心臓リハビリテーションプログラム（埼玉医科大学国際医療センター例）

リハビリテーション ADL（日常生活動作）シート									
3 週間コース	1～	3～	4～	5～	10～	12～	14～	16～	＊
2 週間コース	1～	3～	4～	5～	10～	11～	12～	13～	
1 週間コース	1～		2～	3～	4～		5～	7～	
ステージ	0	I	II	III	IV	V	VI	VII	
	絶対安静	端坐位	立位保持	室内 1 分歩行	廊下 2 分歩行	廊下 2 分 × 3	廊下 6 分歩行	トレッドミル歩行・階段昇降	
坐位	禁止	受動坐位		自動坐位 30 分	自動坐位 60 分	椅子坐位は制限なし			
歩行（移動）	禁止			ベッド周囲	室内歩行	棟内トイレ	病棟内自由	病院内自由	
排泄	ベッド上介助		車椅子介助		歩行にて可能				
整容	全介助	おしぼり	髭剃り	ベッド上自立			棟内洗面所使用可能		
清潔	清拭（全介助）			清拭（部分介助）	清拭（自立）		シャワー浴（洗髪自立）	入浴（洗髪自立）	シャワー浴（血圧）前 / 後 /
洗髪	禁止			ベッド上全介助	洗面所車椅子全介助				入浴（血圧）前 / 後 /
娯楽	ラジオ可	テレビ可	新聞・雑誌可	車イスで電話可			歩行で電話可	歩行で売店可	

＊病日数を示す

（山崎宗隆，他．2004[838] より）

表 74　急性心筋梗塞に対する急性期リハビリテーション負荷試験の判定基準

1. 胸痛，呼吸困難，動悸などの自覚症状が出現しないこと．
2. 心拍数が 120/分以上にならないこと，または 40/分以上増加しないこと
3. 危険な不整脈が出現しないこと．
4. 心電図上 1 mm 以上の虚血性 ST 下降，または著明な ST 上昇がないこと．
5. 室内トイレ使用時までは 20 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇・低下がないこと．
（ただし，2 週間以上経過した場合は血圧に関する基準は設けない）

負荷試験に不合格の場合は，薬物追加などの対策を実施したのち，翌日に再度同じ負荷試験を行う．

（日本循環器学会．2012[839] より）

13.4 リスク管理

表 75　早期リハビリテーションとそのリスク管理に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
安静に伴う起立性低血圧，血栓形成の予防のために，早期リハビリテーションを行う[840]	I	A
急性期心臓リハビリテーションでは，心破裂の危険性を考慮して行う[841]	I	B
急性期心臓リハビリテーションでは，心破裂の危険性が高い患者に対して血圧上昇を伴う運動療法を行うべきではない[233]	III Harm	B

離床で問題になるのは，血管運動反射の消失による起立性低血圧とそれに伴う反射性頻脈である．臥床により血液量は 24 時間で 5%，6 日後に 10%，14 日後に 20% 喪失する．とくに血漿の減少が顕著であり，血液粘稠度が亢進し，血栓形成が促進される．1 日 2 ～ 3 回数時間椅子に座るこ

表 73　急性心筋梗塞クリニカルパス（国立循環器病研究センター例）

<table>
<tr><th rowspan="2">病日</th><th>10日パス</th><th rowspan="2">PCI 当日</th><th rowspan="2">2日目</th><th rowspan="2">3日目</th><th rowspan="2">4日目</th><th rowspan="2">5日目</th><th rowspan="2">6日目</th><th rowspan="2">7日目</th><th>8日目</th><th>9日目</th><th>10日目</th></tr>
<tr><th>14日パス</th><th>8～10日目</th><th>11～13日目</th><th>14日目</th></tr>
<tr><td>達成目標</td><td></td><td colspan="3">・急性心筋梗塞およびカテーテル検査に伴う合併症を防ぐ</td><td>・急性心筋梗塞に伴う合併症を防ぐ</td><td>・心筋虚血が起きない</td><td colspan="2">・心筋虚血が起きない
・服薬自己管理ができる
・退院後の日常生活の注意点について知ることができる</td><td>・心筋虚血が起きない
・退院後の日常生活の注意点について理解できる</td><td>・亜最大負荷で虚血が起きない
・退院後の日常生活の注意点について言える</td><td rowspan="5">退院</td></tr>
<tr><td>安静度</td><td></td><td colspan="2">圧迫帯除去後，床上自由</td><td>室内自由</td><td>負荷合格後トイレまで歩行可</td><td colspan="2">200 m 病棟内自由（200 m × 3 回 / 日歩行を促す）</td><td colspan="4">亜最大負荷試験合格後は入浴可および院内自由
リハビリテーション棟でリハビリ実施</td></tr>
<tr><td>清潔</td><td></td><td colspan="2">・洗面介助
・全身清拭</td><td colspan="2">・洗面は室内洗面台使用
・全身清拭・洗髪・足浴</td><td colspan="2">・洗面は室内洗面台使用
・清拭は背部のみ介助・洗髪</td><td colspan="4">・シャワー浴</td></tr>
<tr><td>患者教育</td><td></td><td colspan="3">・急性心筋梗塞パンフレット・患者用パスに基づき説明
▸ 安静度・二重負荷回避
▸ 症状出現時のナースコール
・排便コントロール</td><td colspan="3">・安静度，二重負荷回避，排便コントロールについて説明
・心臓リハビリテーションについて説明
・日常生活上の注意点について説明
・服薬指導・内服自己管理</td><td colspan="2">・緊急受診方法
・発作時の対処方法
・服薬・食事・禁煙について説明</td><td colspan="2">・指導内容を確認</td></tr>
<tr><td rowspan="4">処置・負荷試験</td><td>10日パス</td><td rowspan="3">・採血（CK 最高値到達まで 3 時間ごと）
・ECG（6 時間ごと）
・心エコー
・ヘパリン持続
・シース抜去
・圧迫帯除去</td><td rowspan="3">・採血
・ECG(6 時間ごと)
・心エコー
・ヘパリン終了
・尿カテーテル抜去</td><td rowspan="3">・ECG（1 回 / 日）
・50 m 歩行負荷試験</td><td rowspan="3">・ECG（1 回 / 日）
・200 m 歩行負荷試験</td><td>5日目</td><td>6日目</td><td>7日目</td><td>8日目</td><td>9日目</td></tr>
<tr><td colspan="5">・ECG（1 回 / 日）
・心臓リハビリテーションエントリーテスト</td><td colspan="4">・ECG（1 回 / 日）7 日目まで
・心臓リハビリ室で運動療法（非エントリー例ではマスターシングル試験またはシャワー浴負荷試験）</td></tr>
<tr><td>14日パス</td><td>5日目</td><td>6日目</td><td>7日目</td><td>8～10日目</td><td>11～13日目</td></tr>
<tr><td colspan="3">・ECG（1 回 / 日）
・心臓リハビリテーションエントリーテスト（非エントリー例では 6 日目に 500 m 歩行負荷試験）</td><td colspan="3">・ECG（1 回 / 日）7 日目まで
・心臓リハビリ室で運動療法（非エントリー例ではマスターシングル試験またはシャワー浴負荷試験）</td></tr>
</table>

とで予防が可能である[840]．

AMI 後の心破裂の発生率は再灌流療法時代になり減少はしているが，死亡率は依然として高い（詳細は「8. 機械的合併症の評価と治療」参照）．また，AMI 発症から再灌流療法が遅れた患者や再灌流療法非施行患者では，心破裂の危険性により留意する必要がある．ST 上昇が持続または再上昇を示す患者，心膜液が進行性に増加する患者では心破裂の危険性が高いと考えられ，リスクが持続する発症 9 日目までは，血圧上昇を伴う積極的な運動療法は控える[233]．

入浴は日本人にとって日々の習慣であり，患者は清拭よりシャワー・入浴を希望する．しかし，入浴中の心停止の報告もあるため，AMI 発症後は制限されることが多い．伊藤らは，AMI 患者における不感温度（36℃）での入浴の場合，浸水位の上昇による心拍数の徐脈化はほとんど認められなかったこと，温熱による直接的な血管拡張作用が降圧効果をもたらしたこと，浴槽のお湯の排水時にも循環動態の大きな変調はみられず，不整脈を惹起することもなかったことを報告しており，浸水負荷に対する副交感神経の応答低下，不感温度を用いた入浴が循環動態を改善する可能性，降圧による心筋への後負荷減少が示唆されること，一定の条件下の入浴は安全に行えることを考察している[842]．また，木村らは，看護師介助によるシャワー浴負荷は 200 m 歩行負荷にくらべ酸素摂取量が有意に少なく，心拍数や血圧の変化もなかったと報告している[843]．しかし，これらは少数を対象とした検討であり，安全性の観点から初回のシャワー・入浴は監視下で，前後の自覚症状，血圧，心拍数をモニタリングしながら行う必要があると思われる．

13.5 運動負荷試験の実施・意義

表 76　運動負荷試験の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
予後，身体活動度，追加治療の評価のために，急性期の運動負荷試験を行う[844]	I	A

ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing によると，予後の評価，身体活動度の処方，内科治療やインターベンションの追加の評価のため，運動負荷試験を退院前または退院してすぐに行うことが推奨されている[844]．特殊な場合を除き，通常発症から 4 ～ 6 日で亜最大負荷が，14 ～ 21 日で症候限界性運動負荷が推奨されている．PCI を含む治療の改善によって死亡率は減少したが，PCI 非施行または運動負荷ができない患者の予後は悪いことも知られている．さらに，低強度負荷での ST 下降のある患者，5 METs 以下の運動耐容能の患者，運動で血圧が低下する患者の予後は不良である[844]．

13.6 心臓リハビリテーションの導入率

表 77　心臓リハビリテーション導入に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
外来心臓リハビリテーションの導入率を高めるため，主治医が積極的に心臓リハビリテーションを勧める[845, 846]	I	A

入院心臓リハビリテーションの長期的予後に関する有効性についてはデータに乏しいが，二次予防のための治療を改善することが示されている．また，退院早期の心臓リハビリテーションは身体機能，心血管疾患危険因子の管理，精神社会的健康，再入院率を改善することから，心臓リハビリテーションの導入率を高めることには意義がある[845]．

京都大学で行われた ACS の医療の質指標に関する検討では，ACS 患者のうち心臓リハビリテーションへの参加を主治医に勧められた割合は 32%，心臓リハビリテーションの継続率は 38% と，いずれも低いことが示された[847]．また，その有効性にかかわらず，心臓リハビリテーションへの AMI 患者の参加率は 14 ～ 35% であり，不参加の要因は，プログラムへの交通の便や医療保険の問題の他，女性，高齢者，少数民族であることだった[848]．高齢冠動脈疾患患者における導入成功の最大の要因は主治医からの勧めであったとされる[846]．また，Thomas らは，ACS 後の心臓リハビリテーション / 二次予防プログラムは，二次予防のための治療の提供や患者の予後を改善する体系的，効果的ケアモデルであるが，患者の参加が不十分であること，その原因として患者自身，提供元，システム上の障壁があること，導入のためのシステム，主治医からの勧めの程度，導入に関する責任の評価がその改善を支援することを指摘している[845]．

運動療法への参加に寄与する因子には，外的因子（安全性，交通の便，社会的支援），内的因子（身体機能，認知機能，感情），文化的因子があり，前 2 者については**図 6** に示すようなフレームワークを使うと理解しやすい．とくに認知機能や社会的因子がしばしば取り上げられている[849]．

通常の導入方法にくらべ，該当患者が自動的に選択され，退院前に心臓リハビリテーションへの参加に必要な手続きを行う方法では，参加率が 50% と通常の方法の 32% より高かったとされ，より簡便な導入システムを作ることが大切である[850]．

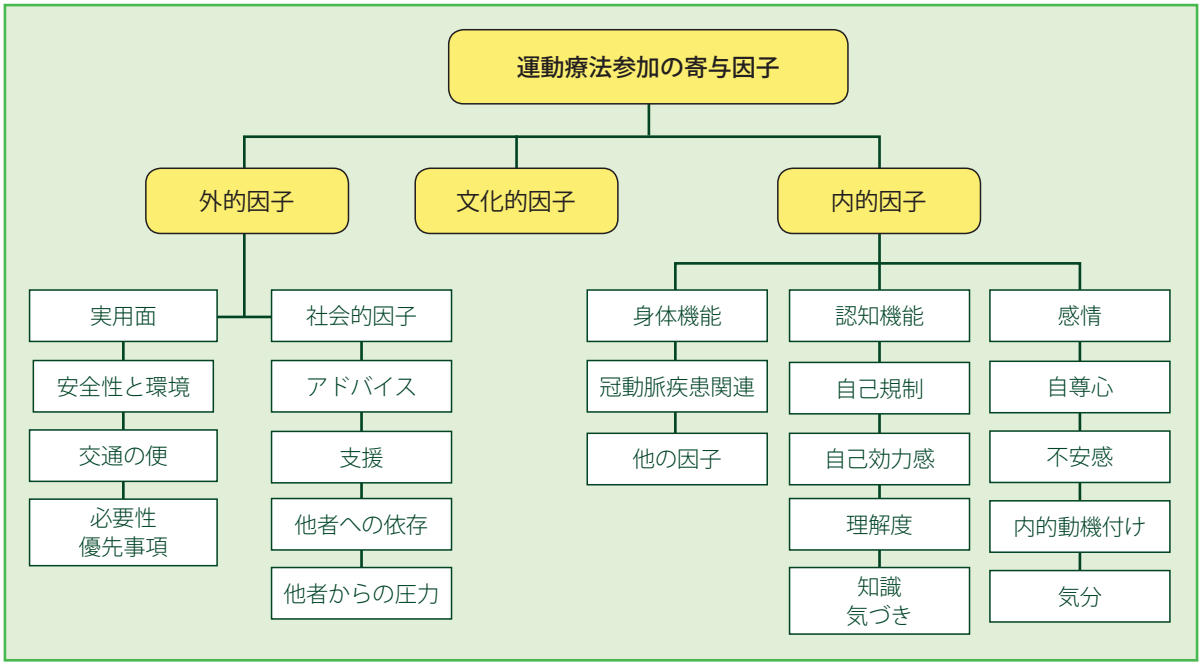


図 6　冠動脈疾患患者の運動療法参加を理解するための骨組み（Campkin LM, et al. 2017[849] より）

©2017 Wolters Kluwer Health, Inc. https://journals.lww.com/jcrjournal/pages/default.aspx

第 7 章　特別な配慮を要する病態

1. 高齢者

表 78　高齢の ACS 患者の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
年齢とフレイルを踏まえて侵襲的治療戦略を考慮する[851–853]	IIa	B

65 歳以上の高齢者は本邦の人口の 25%（2013 年）に達しており，2025 年には 30% を超え，2060 年には 39.9% になると予測されている．75 歳以上の人口は 2013 年時点で 1,560 万人（12.3%）であるが，2060 年には 2,336 万人（26.9%）になる．高齢者は一般に，65 ～ 74 歳の前期高齢者，75 ～ 89 歳の後期高齢者，90 歳以上の超高齢者に分類され，それぞれその医学的特徴が異なる．前期高齢者は，日常生活に大きく差し支える機能障害を有する率はまだ低く，社会的にも活動を続けることが可能である．これに対し，後期高齢者や超高齢者では，複数の疾病を抱える患者が著しく増加する．さらに，高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が増し，生活機能障害，要介護状態，死亡などの転帰に陥りやすい状態になるとともに，筋力の低下により動作の俊敏性が失われて転倒しやすくなるような身体的問題のみならず，認知機能障害やう

つなどの精神・心理的問題，独居や経済的困窮などの社会的問題を抱える状態であるフレイルという概念が出てきている．高齢者の急性冠症候群（ACS）へのアプローチでも，つねにこのフレイルも含めた背景を考えなければならない．

本邦においてさまざまなACSの登録研究が行われている．宮城県における最近の30年間での年齢の推移をみると，80歳以上のACSの増加傾向が認められている[33]．高齢者は若年者とくらべ症状が非典型的なことが多く，ACSの診断が容易でないことも少なくない．このため，高感度心筋トロポニンなどの心筋バイオマーカーによる診断が重要である[854]．しかし，高齢者では心筋トロポニンは陽性でも虚血性心疾患が認められない患者もおり[855]，偽陽性の可能性も念頭に置かなければならない．また，高齢のACS患者における経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の死亡率は低下していることから[851]，高齢という理由で保存的治療を選択するのではなく，早期の冠動脈造影（CAG），PCIを考慮することも重要である．80歳以上の非ST上昇型心筋梗塞（NSTEMI）/不安定狭心症（UA）を対象にしたAfter Eighty試験では，侵襲的治療戦略は心筋梗塞と緊急血行再建の発生率を有意に減少させた[856]．侵襲的治療戦略は75歳以上のNSTEMIで，保存的治療にくらべ院内および1年後の死亡，心筋梗塞の発生率を有意に改善させたという報告もある[852]．高齢のST上昇型心筋梗塞（STEMI）でも，血栓溶解療法よりも侵襲的治療戦略のほうが有用性が高いと報告されている[853]．また，高齢者での冠動脈ステントの種類の有用性を検討した報告として，75歳以上の安定狭心症，ACSを対象に，薬剤溶出性ステント（DES）の安全性を検証した無作為化試験では，DESは通常型ベアメタルステント（BMS）にくらべ，主要複合エンドポイント（PCI後1年での全死亡，心筋梗塞，脳梗塞，虚血による標的病変血行再建）の発生率が有意に低いことが示された[857]．90歳以上の高齢者では75～89歳にくらべて治療薬の禁忌が多くなり，十分な薬物治療が行われていないという報告もある[858]．さらに，高齢者では副作用の発現率が高く，投与量は慎重に検討する必要がある．とくに重要な注意点は抗血栓薬投与時の出血性合併症である[859]．

2. 女性

宮城県の心筋梗塞レジストリーの報告では，現在，女性のACSは60歳以上では減少傾向である[33]．女性のACSの特徴は，男性とくらべ高齢発症であり，慢性腎不全，糖尿病，高血圧，脂質異常症などの危険因子を高率に併存していることである[196, 860–862]．したがって，ACSの病像はより重症であり，心筋虚血の診断と重症度評価を迅速に行う必要がある．また，ACSの診断の基本となる自覚症状は，男性にくらべ息切れや疲労などの非典型的なものが多い[860]．症状の性状が非典型的でも，発現状況や症状の持続時間などからACSが疑わしい場合は，心電図や採血などの初期診断検査を積極的に行うことが重要である．さらに，高齢で発症する女性のACSの特徴として，本邦のJ-PCIレジストリーでは出血性合併症が有意に多いことが示されている[863]．治療薬の投与量には男女別の規制はなく，アスピリンやクロピドグレルなどの抗血小板薬の用量も男女一律である．したがって，小柄な女性が多い本邦では，男性と同一用量では過剰投与となる危険性を認識しておく必要がある．

予後に関して，米国の報告では女性の心血管死は2000年頃から減少傾向となっている[864]．しかし，宮城県の心筋梗塞レジストリーでは，2005年から2014年の全体の院内死亡率に大きな変化はなく，女性の院内死亡率は男性より高かった．一方，ACS治療後の院内死亡率には男女差がなく[864]，1年予後も有意差はない[862]との報告もある．

3. 冠攣縮性狭心症

冠攣縮は，狭心症のみならず心筋梗塞の原因ともなる．急性心筋梗塞（AMI）発症後のCAGで器質的狭窄がきわめて軽微な例，または完全閉塞した冠動脈が硝酸薬のみで再開通する例を経験することがあり，MINOCA（myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries：冠動脈閉塞を伴わない心筋梗塞の意）という概念でも近年注目されている．また，冠攣縮から冠動脈プラークの破綻と血栓形成が惹起され，心筋梗塞に進展する可能性も報告されている[865]．MINOCAはAMIの3～18%に認められ[866]，その3～5割はアセチルコリン誘発試験が陽性であった[867, 868]．

剖検例の冠動脈病変部位の検討では，冠攣縮によって内皮細胞の配列が乱れて線維性被膜が断裂し，さらにプラーク内容物が血管内腔に流出するため，そこに血栓が生じることも報告されている[869]．血栓形成性に関しては，生体内トロンビン生成の最も鋭敏な指標であるフィブリノペプチドAの冠循環内での産生が冠攣縮時に増加すること[870]，線溶系マーカーであるプラスミノーゲン活性化抑制因子の活性が冠攣縮発作時に亢進すること[871]，冠攣縮によるト

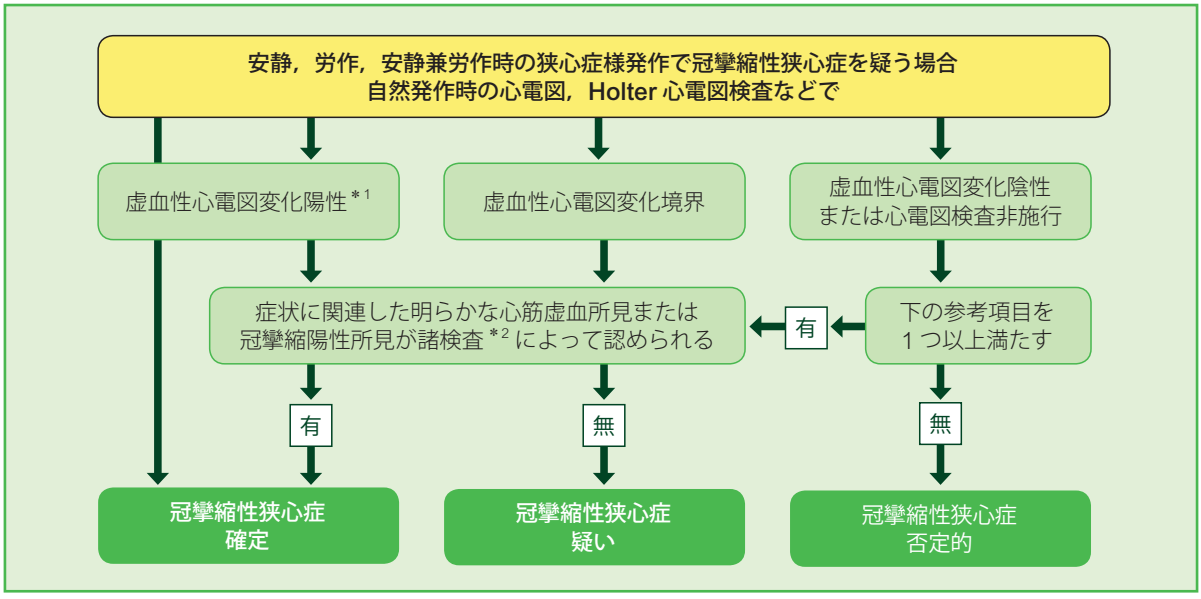
ロンビン生成が活性化血小板からの P- セレクチンなどの接着分子の放出を促進すること[872]などが示されている．以上のように，冠攣縮時には凝固系亢進，線溶活性低下，血小板および接着分子の活性化が生じ，ACS と同様に易血栓性状態が惹起される．さらに，血栓が形成されると活性化血小板から血小板由来成長因子などが分泌され，動脈硬化がさらに増悪，または血管収縮性が促進される．

日本では心筋梗塞患者の冠攣縮の発生率が欧米より約 3 倍高いことが報告されており[561]，冠攣縮が原因と考えられる心筋梗塞に対しては，カルシウム拮抗薬投与がクラス I とされている（「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（2013 年改訂版）」）[873]．**図 7** に本邦における冠攣縮性狭心症の診断アルゴリズムを示す．

4. その他

4.1 急性大動脈解離

Stanford A 型急性大動脈解離では，その 3～15% に ACS を合併し，とくに右冠動脈（RCA）を責任血管とする ACS が多い[874–877]．機序としては，① 大動脈解離が冠動脈入口部を圧排，② 大動脈内膜の解離が逆行性に冠動脈解離を惹起，③ 解離により冠動脈が大動脈（真腔）から



参考項目

硝酸薬によりすみやかに消失する狭心症様発作で，以下の 4 つの項目のどれか 1 つが満たされれば冠攣縮疑いとする．

① とくに夜間から早朝にかけて，安静時に出現する．
② 運動耐容能の著明な日内変動が認められる（早朝の運動能の低下）．
③ 過換気（呼吸）により誘発される．
④ Ca 拮抗薬により発作が抑制されるが β 遮断薬では抑制されない．

*1 明らかな虚血性変化とは，12 誘導心電図で，関連する 2 誘導以上における一過性の 0.1 mV 以上の ST 上昇または 0.1 mV 以上の ST 下降か陰性 U 波の新規出現が記録された場合とする．虚血性心電図変化が遷延する場合は本ガイドラインに準じ対処する．

*2 心臓カテーテル検査における冠攣縮薬物誘発試験，過換気負荷試験などをさす．なお，アセチルコリンやエルゴノビンを用いた冠攣縮薬物誘発試験における冠動脈造影上の冠攣縮陽性所見を，「心筋虚血の徴候（狭心痛および虚血性心電図変化）を伴う冠動脈の一過性の完全または亜完全閉塞（＞ 90% 狭窄）」と定義する．

図 7　冠攣縮性狭心症の診断アルゴリズム（日本循環器学会．2013[873] より）

離断，④動揺性の剥離内膜（intimal flap）が冠動脈入口部を直接閉塞，などがある[876–878]．一般に，Stanford A 型急性大動脈解離は緊急外科的治療の適応である．大動脈弁逆流，著明な血圧上昇またはショックを伴った大動脈解離で，心電図で虚血性変化を示す例は急性大動脈解離の約 25% を占めるという報告がある[874, 879]．虚血性心電図変化を伴う急性大動脈解離例は，虚血性変化を伴わない例にくらべ診断が遅れることがあり，院内死亡率が高くなる要因の 1 つと報告されている[879, 880]．

ACS では，急性大動脈解離との鑑別またはその合併に留意する必要がある．急性大動脈解離では AMI にくらべて移動性の強い背部痛を訴えることが多い．身体所見では四肢血圧の左右差が重要である．心エコー法で上行大動脈径や剥離内膜の有無を確認し，大動脈解離の合併症である大動脈弁逆流や心膜液貯留の有無も確認する．また，血液検査で D- ダイマーが高値の場合や，胸部 X 線写真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が認められる場合も本症を疑う[881]．胸腹部造影 CT で偽腔が確認できれば確定診断となる．外科チームと連携しながら急性大動脈解離を迅速に診断し，外科的治療を実施することが重要である．

4.2 特発性冠動脈解離

特発性冠動脈解離（SCAD）は ACS の原因となりうる稀な疾患である．50 歳以下の若年女性に多く，その発症率は欧米の研究では ACS の 0.07～1.1% と報告されている[882, 883]．本邦からの観察研究では，SCAD は AMI 患者の 0.31% に認められ，平均年齢は 46 歳，女性が 94% と報告されている[884]．冠動脈硬化の危険因子をほとんど有さないことも重要な特徴である[884, 885]．また，線維筋異形成を併存している症例が多いことが報告されている[886]．誘発因子としては妊娠（とくに後期から産褥期），ホルモン療法および感情的ストレスが多いとされている[884, 885]．

CAG で典型的な解離所見を確認できる例は 25～43% であり，55～70% の症例では明らかな内膜のフラップがなく，びまん性かつ辺縁が滑らかな狭窄所見のみが認められる．非典型例では，CAG 中に冠動脈イメージングを使用することによって冠動脈壁内の偽腔の存在を確認することが，診断の補助となる[882, 884, 887]．

急性期治療に関して，保存的加療と比較した PCI の有効性は示されていない[884,888]．PCI は進行性の虚血が存在する例や血行動態が不安定な例，近位部病変例に考慮される．

近年の観察研究から再発率が高いことが明らかとなっており，本邦の研究では，5 年心血管イベントの発生率は 38%（再解離 27%），そのうち 42% が 30 日以内に発生していることが報告されている[884]．海外の研究では，β 遮断薬の導入が再解離率を減少させる可能性が示唆されている[887]．

4.3 冠動脈塞栓

心筋梗塞の universal definition（普遍的な定義）[15] では，冠動脈塞栓はプラーク破綻以外の機序を原因とするタイプ 2 に分類されている．Prizel らは冠動脈塞栓を生じる基礎疾患として，主に弁膜症，心筋症，心房細動，感染性心内膜炎を報告している[889]．また，大動脈弁病変が存在すると冠動脈入口部付近に乱流が生じ，冠動脈塞栓を起こしやすいことを報告している．1970 年代の剖検例の報告以降，系統的な研究はなかったが，2015 年に本邦より新たな診断基準（**表 79**）に基づいた観察研究が報告されている[890]

それによれば，冠動脈塞栓の発症率は AMI の 2.9% で，平均年齢は 66 歳であった．基礎疾患は心房細動が 79% と最多で，次いで心筋症 25%，弁膜症 15%，悪性腫瘍 10%，

表 79　冠動脈塞栓症診断基準

大項目
- 血栓塞栓を疑う冠動脈造影所見かつ血栓病理検査で粥状動脈硬化成分を含まない新鮮血栓
- 同時多発冠動脈閉塞
- AMI と同時発症の全身性塞栓症（AMI による左室内血栓例は除く）

小項目
- 冠動脈造影で責任病変部以外に 25% 以上の狭窄なし
- 経胸壁心エコー法，経食道心エコー法，CT および MRI などで塞栓源の存在が証明
- 塞栓リスクとなる疾患を併存（心房細動，心筋症，リウマチ性弁膜症，人工弁，卵円孔や心房中隔欠損症の開存，心臓外科手術後，感染性心内膜炎，過凝固状態など）

冠動脈塞栓症確定
大項目 2 つ以上，大項目 1 つ+小項目 2 つ以上，または小項目 3 つ以上

可能性あり
大項目 1 つ+小項目 1 つ，または小項目 2 つ

除外基準
- 血栓病理検査で粥状硬化成分を検出
- 冠動脈疾患の既往
- 血管内超音波や光干渉断層画像撮影検査で，プラーク破綻やびらん所見
- 冠動脈拡張症

（Shibata T, et al. 2015[890] より）
©2017 Wolters Kluwer Health, Inc.
https://www.ahajournals.org/journal/circ

感染性心内膜炎 4%，奇異性塞栓症 4% と報告されている．同時に他臓器への塞栓を起こした患者は 23%，塞栓源が特定された患者は 31% であった．心房細動を有する冠動脈塞栓患者の検討では，発症予測評価として $CHADS_2$ スコアよりも CHA_2DS_2-VASc スコアのほうが有用であったことが示唆されている．また，それらの患者のほとんどで発症時の抗凝固療法が不十分であったことも特記すべきである [890]．

予後に関して，5 年全死亡率は 28%，5 年心臓死率は 17.5% と，動脈硬化性 AMI とくらべそれぞれ有意に高いことが報告されている [890]．また，5 年間における冠動脈塞栓の再発率は 8.7% で，全例が心房細動であった．

現状では，冠動脈塞栓に起因する AMI の再灌流療法について，系統的な治療成績の報告は少ない．本邦からの報告では，末梢病変での塞栓では血管径が小さく PCI には不適などの理由から，全体の 58% にしか PCI が施行されていない．PCI 施行例では 97% が血栓吸引療法を施行され，32% でその後バルーン拡張やステント留置が追加されている．しかし PCI 手技後の再灌流成功（TIMI 血流分類 3）率は 66% と低い [890]．

第8章　二次予防

1. 一般療法

退院後の生活習慣の改善は二次予防において非常に重要であり，この項では禁煙と肥満，体重管理について記載する．他の因子（食事療法，節酒，運動療法，血圧管理など）については「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2017 年版）」[988] を参照されたい．

1.1 禁煙への取り組み

表 80　二次予防における禁煙に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
すべての患者で喫煙歴を把握する	I	A
喫煙歴のある患者に対して喫煙の弊害を説明し，禁煙指導・支援を行う．受動喫煙の弊害も説明し，患者家族や職場への指導を行う [891–901]	I	A

喫煙は動脈硬化性疾患の主要な危険因子の 1 つである．喫煙が冠動脈疾患の進展・発症に関与することは国内外の疫学研究によって報告されている [891, 902]．その機序として，内皮機能障害，酸化ストレス，血小板凝集，線溶系亢進，炎症などの複数の因子が関与する [903–906]．喫煙は少量であっても心筋梗塞の発症リスクを上昇させ [892, 893]，タバコの種類によらず有害であることにも留意すべきである [894]．近年，急激に普及している新型タバコの健康への影響は不明瞭であるが [907]，少数の検討では交感神経活性を高め，酸化ストレスを増加させ，心血管発症リスクを上昇させる可能性が報告されている [908]．いかなる喫煙も心血管疾患の再発率を高めるだけでなく，癌や肺疾患発症のリスクも高めることから，禁煙はすべての動脈硬化疾患患者で達成すべき目標である．また，受動喫煙でも心血管リスクの上昇は明らかである [894–896]．受動喫煙の減少が心血管リスクを低下させることも示されており [909, 910]，受動喫煙禁止法の改正は臨床的意義をもたらす可能性が高い．今後は職場や家庭での受動喫煙を防ぐ指導を徹底することが社会的課題である．

禁煙が心血管イベントの発生の抑制に比較的早期から寄与することが本邦から報告されている [897]．急性冠症候群（ACS）発症後に禁煙した患者は，喫煙を継続した患者にくらべて心筋梗塞発症の相対リスクが 0.57 であることが示されている [898]．また，医師が患者に禁煙指導をすることは禁煙率を高める [899]．家族支援が禁煙達成率に与える影響

は明らかでないが[900]，患者および患者家族に禁煙の重要性を指導することは必須である．禁煙へのアプローチとして，「5A アプローチ」という 5 つのステップが国内外のガイドラインで推奨されている（**表 81**）[901]．また，禁煙治療としてニコチン依存性に有効な禁煙補助薬（ニコチン貼付薬，ニコチンガム，バレニクリン）がある．海外の観察研究ではあるが，ニコチン代替療法は ACS 発症後 1 年間の心血管有害事象を増加させないことが報告されている[911]．一方，バレニクリンは禁煙達成率の面で有用性が示されているが，心血管イベントのリスクを増加させることも報告されている[912]．禁煙補助薬が禁煙に有用であることは明らかだが，禁煙補助薬と心血管イベントの関連性を示す臨床試験は少なく，エビデンスは乏しい．少なくとも，禁煙の臨床的意義を啓発し，継続した禁煙が達成できるように医師患者関係を構築することが重要である．

1.2 肥満，体重管理

表 82　二次予防における体重管理に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
正常体重（18.5 ≦ BMI < 25）の患者に対しては体重の維持，肥満患者に対しては 3〜6 ヵ月間で 3% 以上の体重減少を指導する[913, 914]	I	B
肥満の基準に該当しない患者に対してもウエスト周囲径を測定し，メタボリックシンドロームに該当するかどうかのスクリーニングを行い，血圧・脂質・耐糖能異常・禁煙指導・運動療法などの包括的介入を行う[913, 915–917]	I	C
低体重（BMI < 18.5）を目標にする介入は推奨されない[918–921]	III No benefit	B

本邦では，過去の疫学研究から，疾病合併率が最も低い肥満指数（BMI）（体重 / 身長 [m]^2）= 22 が標準体重，BMI ≧ 25 が肥満と定義されている．BMI ≧ 25 の肥満者の中で，肥満に関連する健康障害を併発しているか，内臓脂肪が過剰蓄積した高リスク症例が肥満症と定義されている[913]．肥満が動脈硬化性疾患の形成・進展や心事故に関連することは多くの疫学研究で示されている．本邦を含む東アジアと南アジアの 112 万人以上を対象とした前向きコホート研究，「アジアコホート連合」（Asia Cohort Consortium）では，BMI が高い肥満患者で，心血管疾患などの死亡リスクが高まる傾向が示された．ここで注意を要するのは，肥満と死亡率の関連には obesity paradox（BMI と死亡率の逆相関の意）が存在することである[922, 923]．ACS を含む冠動脈疾患患者を対象とした報告でも，BMI と心血管事故の発生は線形の関係ではなく，低体重が予後不良因子であることが国内外問わず明らかにされている[918–921]．心筋梗塞および心血管疾患による死亡と BMI の関連として，東アジアでは BMI が 20.0 〜 22.4 のときに死亡リスクが最も低くなり，やせ（BMI 15 未満）や肥満（BMI 27.5 以上）では死亡リスクが高くなるという「U 字型」の相関が示された．年齢による比較では，53 歳以上にくらべ 53 歳未満で死亡リスクが高く，この傾向は欧米の報告と一致していた．中年期では BMI の高い肥満が心血管疾患の重要なリスク要因となるが，高齢では死亡リスクは上昇しないという報告が多い．U 字型の相関において，低 BMI の高齢者に生命予後不良例が多い原因は，フレイルやサルコペニア，肝不全，腎不全，悪性疾患などの併存疾患が高率であるためと解釈されている．

一方，非高齢者では体重（BMI）だけでなく，内臓脂肪蓄積に注目した疾患概念である「メタボリックシンドローム」が注目されている．メタボリックシンドロームは，個々の危険因子は軽症でも重複すると心血管リスクが高まるという考え方から生まれた．メタボリックシンドロームでは心血管事故のリスクが高いことが疫学研究やメタ解析によって示されており[915–917]，単に危険因子の集積だけでなく，アディポネクチンの低下が心血管事故のリスクを高めることも報告されている[924]．国外のステートメントでは，内臓肥満，高中性脂肪（TG）血症，低 HDL-C 血症，血圧高値，血糖高値の 5 項目中 3 項目該当する場合にメタボリックシンドロームと診断することが提唱され，必ずしも内臓脂肪蓄積は必須項目ではない[925]．一方，本邦では内臓脂肪蓄積をスクリーニングするために，ウエスト周囲径がメタボリックシンドロームの診断に必須項目として用いられている．肥満症診療ガイドラインでも，ウエスト周囲

表 81　禁煙達成のための 5A アプローチ

Ask	診察のたびに喫煙状況を問う
Advise	すべての喫煙者に禁煙の必要性を説く
Assess	禁煙の意思を評価する
Assist	禁煙希望がある患者を支援する．禁煙治療薬の導入，カウンセリングを行う．
Arrange	患者が禁煙を試みる場合は禁煙開始日の一週間以内に経過観察日を決める．患者が禁煙を希望しない場合も次回の禁煙を促す．

（Fiore M, et al. 2000[901] より改変）

径に注目した保健指導を行うことにより体重や腹囲が減少する結果，血糖や血圧・脂質などの危険因子が包括的に改善されることが示され，肥満を治療対象の疾患群として扱うことの重要性が示されている[913]．とくに若年から中年の ACS 患者は喫煙歴のある例が多く，メタボリックシンドロームの基準に該当することが多い．脂質異常や耐糖能異常だけでなく，体重やウエスト径の 3% 以上の減少を 3 ～ 6 ヵ月間の目標とした生活指導は必須である[913, 914]．

2. 薬物治療

2.1 抗血栓薬

表 83　二次予防における抗血栓薬投与に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
禁忌がない患者に対してアスピリン（81～162 mg/日）を生涯にわたり継続投与する[314, 523]	I	A
左室，左房内血栓を有する心筋梗塞，重症心不全，左室瘤を合併する患者，人工弁置換術後の患者に対してワルファリンを併用する[525]	I	B
ステント留置後は，アスピリン（81～162 mg/日）とクロピドグレル（75 mg/日）またはプラスグレル(3.75 mg/日)を 6～12 ヵ月間併用投与する[298, 303, 524, 926]	I	A
アスピリン服用の禁忌患者に対してクロピドグレル（75 mg/日）を投与する	I	C
DES 留置後，出血リスクが高い患者に対して，3 ヵ月以下への DAPT の短期化を考慮する[927]	IIa	B
ステント留置後，出血リスクが低く，ステント血栓症を含む血栓イベントのリスクが高い患者に対して，DAPT の長期継続を考慮してもよい[929]	IIb	B
心筋梗塞の既往のある患者に対してアスピリンとチカグレロル（120 mg/日）の 2 剤併用療法を考慮してよい[930]	IIb	B
出血リスクが高い心房細動を合併する PCI 施行患者に対して，抗凝固薬と DAPT の 3 剤併用療法の長期継続はすべきではない[306, 527, 528, 928]	III Harm	B

本邦において，ACS に対する primary 経皮的冠動脈インターベンション（PCI）実施率は 90% 前後と高い[50]．冠動脈ステント留置後の抗血小板療法は必須で，アスピリン 81 ～ 162 mg/日と $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬の併用が一般的であり[298, 524]，血栓症および出血のリスクを的確に予測することが求められる．従来，日本人は欧米人にくらべ，出血リスクが高く塞栓症リスクは低いといわれ，欧米のガイドラインをそのまま導入できない可能性があったが，血栓症のリスクが高い日本人は出血のリスクも高いことが示された[931, 932]．

第 1 世代の薬物溶出性ステント（DES）を用いた PCI 後のステント血栓症が長らく問題視されていた．しかし，本邦における j-Cypher 登録研究では，チエノピリジン系抗血小板薬の 6 ヵ月以内の投与中止はステント血栓症のリスクとなるが，6 ヵ月以降に中止しても，2 年間の観察期間における心事故の発症リスクは上昇しないことが報告された[933]．さらに，1 年以上 $P2Y_{12}$ 受容体拮抗薬を継続しても，5 年間の観察期間における超遅発性ステント血栓症や心血管事故のリスク軽減効果は認められなかった[934]．近年の第 2 世代以降の DES ではステント血栓症の発症率はさらに低下しており[935]，それに伴って 2 剤併用抗血小板療法（DAPT）の至適投与期間は短縮化の傾向にある．

米国心臓病学会（ACC）/ 米国心臓協会（AHA）および欧州心臓病学会（ESC）ガイドラインでは，ステント挿入後のステント血栓症予防のため，出血リスクの低い ACS 患者に対しては，アスピリンに加えて少なくとも 12 ヵ月間のクロピドグレル・プラスグレル・チカグレロル併用投与を，出血リスクの高い ACS 患者に対しては，6 ヵ月間の DAPT を推奨している[928, 936]．一方，出血リスクの低い安定冠動脈疾患患者に対しては，アスピリンに加えて少なくとも 6 ヵ月間のクロピドグレルを，出血リスクの高い安定冠動脈疾患患者に対しては，3 ヵ月間の DAPT を推奨しており，ACS と安定冠動脈疾患で DAPT の推奨期間が異なっている．しかし，最近発表された SENIOR 試験では，高齢者の ACS に DES 留置後，DAPT 期間を 6 ヵ月に短縮しても，通常型ベアメタルステント（BMS）にくらべステント血栓症の発症率に差は認められなかった[857]．DAPT STEMI 試験では，ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）患者に DES を留置後，DAPT 期間 6 ヵ月群と 12 ヵ月継続群に分けて比較した結果，心血管イベントの発生率は 6 ヵ月群で非劣性であることが示された[937]．本邦における NIPPON 試験や STOPDAPT 試験でも，DAPT 期間の短縮はステント血栓症や心血管イベントのリスク上昇に関与しなかった[927, 938]．一方で，SMART-DATE 試験では，DES 留置後の ACS 患者において，DAPT 期間 6 ヵ月群は 12 ヵ月

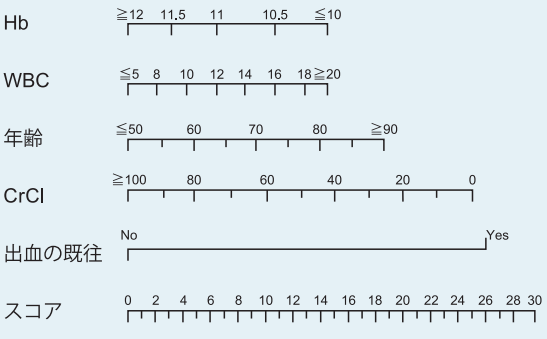
継続群とくらべ心筋梗塞の発症率が有意に高く，総合的には 6 ヵ月群の非劣性は示されなかった[926]．したがって，DAPT の至適投与期間は確定されていない．本ガイドラインでは，ACS の DES 留置後の DAPT 期間は 6 ～ 12 ヵ月を標準治療としてクラス分類した．なお本邦では，エベロリムス溶出性コバルトクロムステントを用いた PCI 施行 ACS 患者を 1 ヵ月 DAPT 群と 12 ヵ月 DAPT 群に無作為に割り付け，ステント留置後 12 ヵ月の心血管 / 出血イベント発生率を評価する STOPDAPT-2 ACS 試験が進行中である．

PEGASUS-TIMI 54 試験は，心筋梗塞の既往歴を有する高リスク患者の二次予防として，長期抗血小板併用療法（チカグレロル 60 mg 1 日 2 回＋低用量アスピリン）が心血管イベントを抑制することを示した最初の前向き試験であり，チカグレロル 60 mg 1 日 2 回の追加投与によって出血性合併症は増加するが，致死的出血ではなかったことが報告されている[930]．

1 年以上の DAPT の心事故抑制に関する有用性は，糖尿病や心筋梗塞の合併，高度冠動脈複雑病変で層別化しても認められず[939, 940]，むしろ輸血を必要とする中等度以上の出血リスクが上昇することが本邦の観察研究で報告されている[941]．出血リスクの高い ACS 患者には長期の DAPT を避け，3 ヵ月以下の短期化も考慮した処方が望ましい．抗血小板療法の至適投与期間には人種差があり，新たに開発される DES の被覆薬剤によって変更される可能性もある．

海外では，DAPT 継続期間を総合的に判断するツールが作成されている．PRECISE-DAPT スコアは，年齢，出血の既往，白血球数，ヘモグロビン値，クレアチニンクリアランスから PCI 施行後の DAPT 期間中の出血リスクを予測する指標である[942]．一方，DAPT スコアは，喫煙，糖尿病，心筋梗塞，PCI または心筋梗塞の既往，パクリタキセル溶出性ステント留置，ステント径 3 mm 未満，心不全または左室駆出率（LVEF）30% 未満，静脈グラフトステントで点数を加算し，年齢が高いと点数を減じることで算出されるもので，慢性期の出血リスクをスコア化した指標である（**表 84**）[928, 943]．DAPT スコアが高い患者では，長期間 DAPT は出血リスクを上昇させることなく，心筋梗塞，

表 84　PRECISE-DAPT スコアと DAPT スコア

	PRECISE-DAPT スコア	DAPT スコア
評価時期	ステント留置時	DAPT12 ヵ月継続後
DAPT 継続期間	短期間 DAPT（3～6 ヵ月）vs 標準 / 長期間 DAPT（12～24 ヵ月）	標準 DAPT（12 ヵ月）vs 長期間 DAPT（30 ヵ月）
スコア化因子*		年齢 　≧ 75　−2 点 　65～＜75　−1 点 　＜65　0 点 喫煙　1 点 糖尿病　1 点 心筋梗塞　1 点 PCI または心筋梗塞の既往　1 点 パクリタキセル溶出性ステント　1 点 ステント径 3 mm 未満　1 点 心不全または LVEF 30% 未満　2 点 静脈グラフトステント　2 点
スコア範囲	0～100 点	−2～10 点
推奨されるカットオフ値	25 点以上→短期間 DAPT 25 点未満→標準 / 長期間 DAPT	2 点以上→長期間 DAPT 2 点未満→標準 DAPT
ウェブカリキュレーター	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

* PRECISE-DAPT スコアではノモグラムを用いる：5 つのスコア化因子各々について臨床値をマークし，スコアポイントの軸に垂直線を引いて各臨床値に対するポイントを決定する．その後，各臨床値から得られたポイントの合計スコアを算出する．
DAPT スコアでは各ポイントを合計し，合計スコアを算出する．

（Valgimigli M, et al. 2018[928] より）

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. OUP and the ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Japanese Circulation Society is solely responsible for the translation in this publication/reprint. Please visit: www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2017-focused-update-on-dual-antiplatelet-therapy-dapt

ステント血栓症を抑制することが示されている[944]．これらの指標の日本人への適用の妥当性はまだ評価されていないが，ステント血栓症の危険因子などを加味しながら担当医が個別化して応用する必要がある．

持続性または発作性心房細動を合併する ACS 患者に対しては抗凝固療法が必要である[643]．本邦では，心房細動を合併する ACS 患者は 5% 前後存在し[50]，ステント留置後早期であれば，アスピリン，チエノピリジン系抗血小板薬による DAPT のほかに，ワルファリンや直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）などの抗凝固薬が必要となるため（3 剤併用療法），出血リスクと血栓塞栓リスクのバランスを考慮する必要がある．最新の ESC ガイドラインでは，3 剤併用療法として虚血リスクを懸念する場合は 6 ヵ月，出血リスクを懸念する場合は低リスク患者で 1 ヵ月が，高リスク患者では初めから DOAC とクロピドグレルの 2 剤併用療法が推奨されている[928]．最近の 2 つの試験では，DOAC とクロピドグレルの 2 剤併用療法は，従来のワルファリン + DAPT の 3 剤併用療法と比較して，血栓イベントおよび再血行再建術の確率を増加させずに，出血イベントを有意に抑制したことが報告されている[527, 528]．両試験とも ACS 患者が 5 割前後含まれていることから，非 ACS と同様の推奨とした．現時点では欧米と同様，出血リスクが高い心房細動を合併する ACS 患者では，ステント留置術直後から DOAC に加えて少なくとも 12 ヵ月間のクロピドグレル併用が推奨される．アスピリンの血小板凝集抑制作用は投与中止後 7 ～ 10 日間は持続するため，抗凝固薬の併用が必要な PCI 患者に対して退院時にアスピリン投与を中止し，抗凝固薬とクロピドグレルの 2 剤併用療法を行うことも考慮される．

2.2 β 遮断薬

表 85　二次予防における β 遮断薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心不全徴候を有する，または LVEF 40% 以下の患者に対して，β 遮断薬を長期経口投与する[530–532]	I	A
心不全徴候がなく左室機能が正常な患者に対して β 遮断薬投与を考慮してもよい[556, 945]	IIb	C
低血圧，急性心不全，房室ブロックなど重篤な徐脈を合併する患者に対して β 遮断薬を投与すべきではない[532]	III Harm	B
冠攣縮を基礎病態として有する患者に対して β 遮断薬を単独投与すべきではない[556]	III Harm	B
心不全を基礎病態として有する患者に対して β 遮断薬を初回から高用量投与すべきではない[556]	III Harm	B

ACS 発症後の長期の経口 β 遮断薬の効果は，メタ解析の結果ですでに確立しているが，解析された臨床研究の多くは再灌流療法が施行される前の時代のものである[946]．すなわち β 遮断薬の有効性は，左心室の収縮不全を基礎病態とする患者を対象として検証されている．46% の患者に血栓溶解療法や primary PCI が行われた CAPRICORN 試験では，LVEF 40% 以下の患者が登録され，カルベジロールによる全死亡の抑制効果が確認された[530]．一方，心不全を有しない ACS 慢性期の患者における β 遮断薬の効果が，フランスの全国規模の登録研究によって検証されたが，発症 30 日以降の慢性期における β 遮断薬の使用は死亡率を有意に減少させなかった[537]．同様の結果は，さらに大規模のデータベースを用いた長期の観察研究によっても明らかになった[947]．本邦の無作為化比較試験 CAPITAL-RCT（観察期間：中央値 3.9 年）では，primary PCI が施行され，左室機能が保たれた（LVEF 40% 以上）STEMI 患者におけるカルベジロールの有効性が検証された．その結果，カルベジロール投与群と非投与群で，主要エンドポイント（全死亡，心筋梗塞，ACS・心不全による入院）に有意差は認められなかった（6.8% vs 7.9%）[945]．以上より，ACS の慢性期における β 遮断薬は，左室収縮能の低下例（LVEF 40% 以下）で，禁忌（急性心不全，不安定な血行動態，高度房室ブロックなど）が存在しない場合に限り投与されるべきと考えられる．心筋梗塞既往患者を対象に β 遮断薬と Ca 拮抗薬を比較した本邦の無作為化比較試験 JBCMI では，平均 455 日の観察期間中，心血管死亡と再梗塞の発生率はいずれも 2% 未満であり，欧米の報告にくらべて予後は良好で，β 遮断薬群と Ca 拮抗薬群の間に有意差は認められなかった[556]．JBCMI では，PCI を主体とする再灌流療法が 80% 以上の例に行われており，このことが β 遮断薬群の良好な予後と関連していると思われる．この問題については現在もなお論争が続いている[948]．

2.3 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬

表 86　二次予防における RAAS 阻害薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心不全徴候を有する，または LVEF 40% 以下の患者に対して ACE 阻害薬を長期投与する [237]	I	A
左室機能低下はないが，高血圧や糖尿病などを有する高リスク患者に対して ACE 阻害薬を長期投与する [545, 546]	I	B
ACE 阻害薬に不耐で心不全徴候を有する，または LVEF 40% 以下の患者に対して ARB を長期投与する [542]	I	A
左室機能低下（LVEF 40% 以下），心不全，糖尿病を有する ACE 阻害薬および β 遮断薬既投与患者で，腎不全や高カリウム血症がない場合，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を投与する [544]	I	A
禁忌のないすべての患者に対して ACE 阻害薬の長期投与を考慮する [949]	IIa	A
腎機能悪化の懸念のない左室機能低下または心不全症状を有する患者に対して，ACE 阻害薬に併用して ARB の長期投与を考慮する [950]	IIb	B
左室機能低下や心不全症状の有無にかかわらず ARB の長期投与を考慮してもよい [951]	IIb	B

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）阻害薬の左室機能低下例における心血管イベント抑制効果はすでに確立されている．アンジオテンシン II には動脈硬化促進作用があるため [952]，RAAS 阻害薬は ACS の再発を抑制することが期待される．左室機能が保たれ，心不全の既往のない患者におけるラミプリルの効果を検討した HOPE 試験では，約半数に心筋梗塞の既往があったが，全死亡が 16% 抑制された [546]．同様にペリンドプリルは EUROPA 試験において，心血管イベントを 20% 減少させた [545]．一方，同様の効果はトランドプリル [953] やキナプリル [954] では確認されなかった．以上より，左室機能低下のない ACS 発症後慢性期の患者におけるアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の効果は，クラス効果（class effect：薬種共通の効果の意）ではなく，薬剤効果（drug effect：薬剤固有の効果の意）である可能性が示唆される [949]．

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）の ACS 発症二次予防に対する効果が，OPTIMAAL 試験 [543] および VALIANT 試験 [542] において検証された．前者では，ロサルタンの投与は心血管イベントを有意に抑制しないことが示された一方，後者ではバルサルタンのカプトプリルに対する非劣性が証明され，ACE 阻害薬の代替薬になる可能性が示唆された．主要エンドポイントでは ACE 阻害薬と ARB 併用の効果は確認されなかったが，事後（post hoc）解析の結果では，左室収縮能の低下例に限ると，ACE 阻害薬単独にくらべ ACS 再発や心不全悪化による入院が抑制された．また，約半数が心筋梗塞既往患者であった ONTARGET 試験 [955] では，テルミサルタンはラミプリルと同等のイベント抑制効果を有することが示唆された．同様に対象の約半数に心筋梗塞既往患者を含む CHARM 試験の副次解析 [950] では，カンデサルタンは心不全例の心血管イベントを有意に抑制することが示された．ARB を用いた本邦の 4C 試験 [951] では，40% 弱に心筋梗塞の既往がある患者集団において，平均 6.1 mg のカンデサルタンの投与により，心血管死，非致死性心筋梗塞，不安定狭心症（UA），心不全による入院の複合転帰が有意に抑制された．EPHESUS 試験 [544] では，左室機能不全および心不全を合併した急性心筋梗塞（AMI）患者において，至適薬物治療に追加された選択性アルドステロン拮抗薬エプレレノンは，死亡率および合併症を有意に減少させた．

2.4 硝酸薬，ニコランジル

表 87　二次予防における硝酸薬，ニコランジル投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠攣縮性狭心症を合併，または冠攣縮が原因で発症したことが明らかな患者に対して，虚血発作予防を目的として長時間作用型硝酸薬を投与する [956]	I	C
狭心症発作を有する陳旧性心筋梗塞患者に対してニコランジルの投与を考慮する [957]	IIa	B

ACS 発症後の慢性期の硝酸薬の効果に関する無作為化比較試験の多くは，再灌流療法の導入前に行われており，新しいエビデンスは皆無に近い．近年は登録研究において統計学的手法を駆使し，背景因子を補正して薬物の効果を確認する方法が用いられる．同手法を用いた本邦の JCAD 研究 [956] では，硝酸薬の使用は心血管イベントを抑制したことが報告されたが，同じく本邦の HIJAMI 研究 [958]，JACSS 研究 [959] では，予後への影響は明らかではなかった．

欧州で行われた，安定狭心症に対するニコランジルの効果を評価した IONA 試験の副次解析において，心筋梗塞の既往例では有意に心血管イベントが抑制された[957]．また，前述の JCAD 研究におけるニコランジルの検討では，全死亡，心臓死，非致死性心筋梗塞の有意な抑制が示された[960]．また，小規模の研究ではあるが，本邦で行われた STEMI に対する前向き研究で，ニコランジルの使用は心血管イベント発生の減少と関連があった[961]．

2.5 Ca 拮抗薬

表 88　二次予防における Ca 拮抗薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
冠攣縮性狭心症を合併，または冠攣縮が原因で発症したことが明らかな患者に対して，虚血発作予防を目的として長時間作用型 Ca 拮抗薬を投与する[556]	I	B
冠攣縮性狭心症の合併の有無にかかわらず，心血管イベント抑制を目的として，β 遮断薬の代替として長時間作用型 Ca 拮抗薬の投与を考慮する[562]	IIa	B
心血管イベント抑制を目的として，標準治療への上乗せまたは ACE 阻害薬の代替として，長時間作用型 Ca 拮抗薬の投与を考慮してもよい[962]	IIb	B
うっ血性心不全や房室ブロックを合併する患者に対してジルチアゼムまたはベラパミルを投与すべきではない[559, 560]	III Harm	C

短時間作用型の Ca 拮抗薬が主であった時代のメタ解析[557]の結果では，Ca 拮抗薬は心筋梗塞既往患者の再発を抑制しなかった．長時間作用型のアムロジピンが使用された CAMELOT 試験[962]では，試験対象の 40% 弱に心筋梗塞既往患者が含まれ，アムロジピン 10 mg はエナラプリル 20 mg やプラセボと比較して有意に心血管イベントの発生を抑制することが示された．

日本人の心筋梗塞発症後 1 ヵ月以内の 1,090 例を登録した JBCMI 試験[556]では，Ca 拮抗薬の効果が β 遮断薬と比較された．その結果，平均 455 日の観察期間において，Ca 拮抗薬は β 遮断薬と同様に心血管死亡を抑制すること，また，冠攣縮が関与する UA は β 遮断薬群で有意に増加することが示された．Ca 拮抗薬の同様の効果は，より小規模の日本人を対象とした別の無作為化比較試験においても確認された[562]．この試験では，登録された心筋梗塞の 41% に存在した冠攣縮性狭心症患者を対象から除外しており，Ca 拮抗薬の効果は冠攣縮の素因を有しない患者においても β 遮断薬と互角であることが示唆された．

2.6 脂質代謝異常改善薬

表 89　二次予防における脂質代謝異常改善薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ストロング・スタチンを忍容可能な最大用量で投与する[963–970]	I	A
FH の患者で，最大用量のスタチンを用いても LDL-C 値が 70 mg/dL に到達しない場合に，PCSK-9 阻害薬投与を考慮する[967, 971–973]	IIa	B
最大用量のスタチンを用いても LDL-C 値が 70 mg/dL に到達しない高リスク患者に対して，エゼチミブ投与を考慮する[966, 969, 974–977]	IIa	B
最大用量のスタチンを用いても LDL-C 値が 70 mg/dL に到達しない高リスク患者に対して，PCSK-9 阻害薬投与を考慮してもよい[967, 978–980]	IIb	B
低 HDL-C 血症を伴う高 TG 血症患者に対して，フィブラート製剤の投与を考慮してもよい[981]	IIb	C
スタチンに高純度 EPA 製剤の併用を考慮してもよい[982, 1008]	IIb	B

2.6.1 低比重リポ蛋白コレステロールの位置づけと管理目標値

本邦での ACS 患者の予後が，安定型冠動脈疾患にくらべ不良であることは観察研究から明らかである．PACIFIC 研究における心血管事故の発生率は 35 人以上 /1000 人年[50]であり，冠動脈疾患患者全体の二次予防におけるイベント発生率 4.5 ～ 15 人 /1000 人年[982–984]にくらべ，発症 1 年以内は少なくとも 2 倍以上高い．このことから，ACS 患者は冠動脈疾患の中でも高リスクと位置づけられる．また，大規模無作為化臨床試験のメタ解析で，低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）値低下に相関して心血管事故が減少し，とくに高リスク例ほど低下による絶対的イベント減少も大きいことが示されていることから[970, 985]，本邦でも予後がより不良な ACS 患者において LDL-C 値を積極的に下げることには妥当性がある．本邦の二次予防における LDL-C 管理目標値はこれまで 100 mg/dL 未満とされていたが[986, 987]，2017 年の日本動脈硬化学会ガイドラインでは，ACS に対する達成目標値は 70 mg/dL 未満と設定された

[963, 964, 988]．2013 年の ACC/AHA ガイドラインでは高用量スタチンが推奨され（目標値を設定しない）[989]，ESC/EAS ガイドラインでは LDL-C 値 70 mg/dL 未満の達成が推奨されている[965]．このように，ACS 後の LDL-C 値の管理には，LDL-C の達成目標値かスタチン最大用量使用かの 2 通りの推奨が考えられるが，最大用量のスタチン使用での LDL-C の達成値は 70 mg/dL 前後であることから，両者は必ずしも競合するものではない．本邦初の 13,054 例を対象とした大規模臨床試験である REAL-CAD では，安定型狭心症を対象にピタバスタチン 4 mg と 1 mg について，3 年から 5 年の観察期間中の心血管事故（心血管死亡，非致死性心筋梗塞，非致死性脳梗塞，UA による入院）の発生率が比較された[990]．その結果，達成 LDL-C 値は 76.6 mg/dL 対 91.0 mg/dL で，イベント発生率は 4.3% 対 5.4% と 4 mg 群で有意に 19% 抑制された．背景因子での層別解析でも，年齢や性別，介入前の LDL-C 値にかかわらず，4 mg 群のイベント減少効果には一貫性が認められた．この試験結果から，高用量スタチンは低用量にくらべ安定型冠動脈疾患患者の心血管イベントの発生を有意に減少させること，本邦でも最大用量のスタチン使用は，介入前の LDL-C 値に関わりなく冠動脈疾患患者に対する望ましい治療戦略であることが明らかにされた．2017 年までに本邦で実施された REAL-CAD 試験（24% の患者が 1 年以内の ACS を有している）やプラーク退縮試験（ESTABLISH[568]，JAPAN-ACS[567]）の結果から，ACS 患者に対しては忍容可能な最大用量のストロング・スタチン（アトルバスタチン，ピタバスタチン，ロスバスタチン）の使用が第一に推奨される．ただし，これまでの大規模臨床試験で除外された 80 歳以上，慢性透析患者，心不全の活動期にある患者に対する十分なエビデンスはなく，推奨患者からは除外される．最大用量のスタチン使用で LDL-C 値 70 mg/dL 未満を達成できない場合は，欧米のエビデンスから他の薬剤の追加を考慮する．

LDL-C 値 70 mg/dL 未満を目標値とすることによりイベント発生率が低下することは，IMPROVE-IT 試験[966] や FOURIER 試験[967]，ODYSSEY OUTCOMES 試験[991]，プラーク退縮では GLAGOV 試験[968] や PRECISE-IVUS 試験[969] で実証されている．したがって，本邦でもリスクの層別化を行い，ACS 発症リスクの高い集団が同定されれば LDL-C 値達成目標値を下げる必要がある．

2.6.2 LDL-C 値低下薬

a. スタチン

スタチンの心血管事故抑制効果は多数の無作為化試験で実証され，それらのメタ解析で確立された[963, 964]．スタチンには LDL-C 値低下作用だけでなく，抗炎症作用などいわゆる多面的効果があることが報告されているが[992, 993]，LDL-C 値 1 mmol/L（38.7 mg/dL）低下による心血管事故減少への影響は，スタチンと非スタチン系薬で差がないことも報告されている[970]．同一の LDL-C 値を達成目標値としてスタチンと非スタチン系薬のイベント発生率を比較した前向き臨床試験はないが，スタチンによる介入臨床試験は規模が大きく，層別解析も含めて一貫したイベント抑制効果が認められることから，強固なエビデンスといえる．したがって，ストロング・スタチン[987]（アトロバスタチン，ロスバスタチン，ピタバスタチン）の忍容可能な最大用量が第一選択であり，推奨度は最も高い．

b. エゼチミブ

エゼチミブは食事および胆汁由来のコレステロール吸収を抑制する薬剤である．単独では LDL-C 値を 18% 低下させるが，通常投与量のスタチンに追加，併用することで LDL-C 値を 35 ～ 50% 低下させる[974, 994]．ACS，閉塞性動脈硬化症，家族性高コレステロール血症（FH）などの高リスク患者に対するスタチンとエゼチミブ併用は，大規模臨床試験のメタ解析で安全性と心血管事故抑制効果が報告されている[976]．ACS を含む冠動脈疾患患者を対象にした PRECISE-IVUS 試験では，エゼチミブを使用して LDL-C 値を 70 mg/dL 未満に低下させることにより，標準治療にくらべて血管内超音波で計測されるプラーク容積が減少することが示された[969]．また，IMPROVE-IT 試験では，ACS 患者 18,144 例がスタチン単独群とスタチン＋エゼチミブ併用群に分けられ，7 年間追跡された．その結果，LDL-C 値は 70 mg/dL 対 55 mg/dL と併用群で有意に低下するとともに，心血管イベントの相対リスクは 6.4% 有意に減少し[966]，7 年間での治療必要数（NNT）は 50 であった．層別解析において，糖尿病患者では相対リスクが 14% 低下し，NNT は 18，また，TIMI リスク因子が 3 個以上あれば相対リスクが 19% 低下し，NNT は 16[976]，一方冠動脈バイパス術（CABG）既往患者では相対リスクが 14% 低下し，NNT は 11 と，エゼチミブ追加の有効性が示された[977]．また，イベントが少ないとされる日本人を対象とした HIJ-PROPER 試験では，症例数が少ないためかスタチンとエゼチミブ併用の有効性は認められなかったが，層別解析では，併用群の中でコレステロール吸収マーカー値が高い例において，一次エンドポイントの減少が認められた[977a]．これらの結果から，リスクの層別化を行い，高リスクであればスタチンとエゼチミブの投与を考慮することが示唆される．

c. 前駆蛋白転換酵素サブチリシン / ケキシン 9 型阻害薬

強力な LDL コレステロール低下作用を有する前駆蛋白

転換酵素サブチリシン / ケキシン 9 型（PCSK-9）阻害薬（抗 PCSK-9 モノクローナル抗体）は，LDL-C 値を約 60% 低下させること，その効果はスタチン治療中，スタチン不耐性，FH の患者など治療前 LDL-C 値に関係なく認められることが示されている[967, 971–973]．GLAGOV 試験，FOURIER 試験はそれぞれ，PCSK-9 阻害薬（エボロクマブ）による冠動脈プラークの退縮効果[968]，高リスク患者を対象に心血管事故抑制効果[967]を検討した大規模臨床試験である．FOURIER 試験では，PCSK-9 阻害薬は LDL-C 値を 92 mg/dL から 30 mg/dL まで約 60 mg/dL 低下させるとともに，主要心血管イベントの発生を有意に低下させた[967]．FOURIER 試験において，PCSK-9 阻害薬の 3 年間での相対リスク減少率は 15%，NNT は 50 であった一方，層別解析では，糖尿病群[978]でそれぞれ 17%，37，末梢動脈疾患[979]で 21%，29，多枝病変[980]で 30%，29 であり，高リスク群でより強い有用性が示された．また，ACS 患者を対象に PCSK-9 阻害薬を用いたイベント試験として，ODYSSEY OUTCOMES 試験が 2018 年に公表され，アリロクマブが主要エンドポイントを 15%，全死亡も 15% 有意に低下させることが示された[991]．追跡期間の中央値は 2.2 年で，NNT は 49 であった．本試験では，高用量スタチン投与下（アトルバスタチン 40 mg 以上，ロスバスタチン 20 mg 以上）で，PCSK-9 阻害薬投与前の LDL-C 値が 100 mg/dL 以上のサブグループでのみイベント抑制効果が認められた．したがって，スタチンを使用しても LDL-C 値 70mg/dL に達しない高リスク患者に対して PCSK-9 阻害薬投与を検討する意義はある．しかし，日本人の ACS 患者を対象としたプラーク退縮試験やイベント試験の報告がないため，ACS 患者全例に対する使用を現在推奨できる段階にはない．ただし，FH 患者はスタチン治療のみでは管理目標値（LDL-C 値 70 mg/dL 未満，前値の 50% 低下）を達成することは難しく，将来のイベント発症リスクが高いことを考慮すると，管理目標値に達しなければ早期から PCSK-9 阻害薬の併用を推奨する．

2.6.3 残余リスクへの介入

a. TG とフィブラート製剤

高 TG 血症が冠動脈疾患の危険因子であることは国内外の疫学研究や観察研究で立証されており，スタチン投与により LDL-C 値が 70 mg/dL 未満となった患者でも TG 200 mg/dL 以上では予後が有意に悪化することから，残余リスクとしても注目されている[995–998]．しかし，冠動脈疾患を対象に TG を低下させる介入試験（フィブラート製剤）で心血管事故が抑制されたエビデンスはない．臨床試験のメタ解析では，TG の低下に比例してイベント発生率が低下することが示されていることから，TG を下げることへの懸念はない．層別解析では，低 HDL-C 血症を合併していれば[981]フィブラート製剤のイベント減少効果が示されていることから，高 TG 血症かつ低 HDL-C 血症ではスタチンとの併用を考慮する．

b. 高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）

低 HDL-C 血症が冠動脈疾患発症のリスクであることは過去の疫学研究で示されているが，低 HDL-C 血症が単独で心血管疾患発症の予測因子になるというエビデンスは不足している[999, 1000]．観察研究で，スタチン投与により LDL-C 値が 70 mg/dL 未満となった患者でも HDL-C 値 40 mg/dL 以下では予後が悪化することが示されており[1001]，TG と同様，残余リスクとして注目されている．しかし，HDL-C 値を上昇させる薬剤の予後改善効果は示されていない．コレステロールエステル転送蛋白（CETP）阻害薬の有効性は大規模臨床試験でも示されておらず，現在のところ有効な薬物介入はない．

c. n-3 系多価不飽和脂肪酸

本邦では，n-3 系多価不飽和脂肪酸はエイコサペンタエン酸（EPA）とドコサヘキサエン酸（DHA）に分類され，摂取量が多くなれば心血管事故が減少するとの報告がある[1002–1004]．一方，欧米では否定的な報告が多かったが[1005–1007]，REDUCE-IT 試験で初めてイベント減少が実証された[1008]．同試験は一次予防高リスク患者と二次予防患者を対象に，スタチンへの EPA 4 g/日の併用効果を検証した 8,179 例の大規模臨床試験である．主要エンドポイント（心血管死，心筋梗塞，脳卒中，冠血行再建術，UA）は 25% 有意に減少し，NNT は 21，総死亡を除く上記エンドポイントのすべてにおいて有意な減少が認められた．また，二次予防，TG が 150 mg/dL 以上の集団で有意性が示されていることが注目すべき点である．ただし欧米の報告であり，介入前の EPA が 26.1 μg/mL と日本人にくらべ低い患者群に，これまでにない量の EPA 投与による有効性が示されていることに留意すべきである．1990 年代に本邦で実施された JELIS 試験[1009]は，スタチン使用患者で EPA 追加の有無によりイベント発生に違いが生じるかを比較した大規模臨床試験である．その結果，EPA 群は対照群にくらべ心血管事故の発生率が有意に低いこと，また，冠動脈疾患二次予防の層別解析[982]では，EPA 投与群は対照群にくらべ冠動脈イベント発生率が 23% 低く，とくに心筋梗塞と PCI の既往例では EPA 投与群で 41% 低いこと，イベント数は EPA/アラキドン酸（AA）比が上昇するほど減少することが示された．EPA/AA 比が高いと PCI 後のイベントが減少するという観察研究[1010]もあり，EPA/AA 比はバイオマーカーとしても注目されてい

る．脂質低下療法に関する無作為化大規模臨床試験のメタ解析[1011]では，心臓死と総死亡の両イベントを低下させるのはn-3多価不飽和脂肪酸とスタチンのみであることが示されているが，いずれの試験も2000年代の試験である．REDUCE-IT試験が報告され，現在，本邦を含め世界中で進行している大規模臨床試験の結果によっては推奨度が変更される余地がある．

2.7 糖尿病治療

表90　二次予防における糖尿病治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
糖尿病治療において血糖，体重血圧管理，血清脂質の良好なコントロール状態の維持を目指す[1012, 1013]	I	A
早期からHbA1c 7.0%（NGSP*値）未満を目標とする血糖管理を行う[1014]	I	B
糖尿病の既往のない患者に対して糖負荷試験の施行を考慮する[509]	IIa	A
肥満を合併する糖尿病患者に対してメトホルミンの投与を考慮する[1015]	IIa	B
糖尿病合併患者に対して，心血管イベント抑制が証明されているSGLT-2阻害薬の投与を考慮する[1016–1020]	IIa	B
心不全を合併しない糖尿病合併患者に対して，ピオグリタゾンの投与を考慮する[1021–1023]	IIa	B
糖尿病合併患者に対してGLP-1受容体作動薬の投与を考慮してもよい[1024–1027]	IIb	B

*米国のNational Glycohemoglobin Standardization Programの方法による測定値

2.7.1 糖尿病治療の原則

糖尿病は心血管疾患のきわめて重要な危険因子である．本邦や海外の疫学研究，観察研究では，糖尿病患者の冠動脈疾患発症リスク，冠動脈疾患による死亡リスクは健常人にくらべ2～3倍高いことが報告されている[1028–1032]．また，糖尿病を合併するACS患者における中長期の心血管事故の発生も，非糖尿病患者にくらべて高い[1014, 1033]．UKPDS 80の結果から，糖尿病患者の合併症の抑制には早期からの厳格な血糖管理が有効であること[1014]，耐糖能異常時からイベントリスクが高まることが報告されており，空腹時血糖値126 mg/dL未満かつHbA1c値が6.5%未満でも，経口糖負荷試験により積極的に耐糖能を評価しておくことが重要である．また，血糖管理だけでなく，血圧，脂質，喫煙，肥満などの冠危険因子を統合的に管理することがさらに重要である[1012, 1013]．

糖尿病診療ガイドラインでは，一般的な合併症予防のための血糖管理の目標値はHbA1c 7.0%未満とされているが，年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，支援体制などを考慮し，個々の患者に応じて目標値を設定する必要がある[1034]．糖尿病を合併する患者では食事療法と運動療法を中心とした生活習慣の改善を指導し，血糖管理目標値に到達しない場合に薬物治療を開始する．心血管イベントの既往のある患者への薬剤の選択は，心血管事故減少のエビデンス，薬剤の特性，患者側の因子を把握して決定する必要がある．

2.7.2 薬物治療

a. メトホルミン

メトホルミンは欧米では第一選択として用いられており，本邦でも他の薬剤と並んで第一選択薬である．本邦では承認用量が2,250 mg/日まで増量されたことから使用率は増加している．心血管イベント発生低下のエビデンスとして，UKPDS 80では，肥満2型糖尿病を対象とした早期メトホルミン投与により，強化療法終了後10年の時点でも心筋梗塞と全死亡のリスク低下が持続していたことが報告されている[1014]．心筋梗塞二次予防における心血管事故抑制効果を示した単独の前向き臨床試験は少数であり[1015]，大規模臨床試験でのエビデンスは乏しいが，その多面的作用と経済性も加味して肥満合併糖尿病患者に推奨される．

b. ナトリウム・グルコース共役輸送体2阻害薬

ナトリウム・グルコース共役輸送体2（SGLT-2）阻害薬は，腎近位尿細管でSGLT-2を介したグルコースの再吸収を抑制し，血糖降下作用を示す薬剤である．大規模臨床試験で心血管事故減少と腎保護作用が示されたことから，心筋梗塞後の二次予防においても重要な位置を占める．心血管疾患の二次予防の患者を対象としたEMPA-REG OUTCOME試験では，エンパグリフロジンが心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中からなる主要3心血管イベント（3 point-MACE）を14%，心血管死を38%低下させることが示された[1016–1019]．二次予防の患者が約60%含まれたCANVAS試験では，本邦での承認用量を超えた用量ではあるが，カナグリフロジンは3-point MACEを14%抑制することが示された[1035]．心血管死の抑制は有意ではなかったが，二次予防集団に対する層別解析において，3-point MACE，心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中の各個別イベントのいずれについてもリスク低下傾向がみられた[1036]．エンパグリフロジンは，本邦の患者を含むアジア人を対象とした層別解析において，3-point

MACE だけでなく個々のイベントに対しても有意な減少効果を示したことから，アジア人にも有効である可能性が示唆される[1020]．さらに，EMPA-REG OUTCOME 試験には心不全既往だけでなく心筋梗塞既往患者も多数登録されており，何らかの心筋傷害を有している患者に対するイベント抑制効果，とくに心不全・死亡減少効果が示されていることから，心筋梗塞後の患者に対する投与の推奨度は高い．

c. グルカゴン様ペプチド 1 受容体作動薬

グルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬は，血糖値依存性にインスリン分泌を促進し，グルカゴン分泌を抑制する糖尿病の注射治療薬であり，血糖降下作用以外に，胃排泄遅延作用や中枢神経を介した食欲抑制作用により体重を減少させる効果があることが大きな特徴である．心血管系のイベント減少効果は LEADER 試験で示されており，本邦の承認用量の倍量のリラグルチド投与群ではプラセボ群にくらべ，3-point MACE（心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中）が 13%，心血管死が 22%，全死亡が 15% 抑制された[1024]．対象の約 80% が二次予防の患者であった SUSTAIN-6 試験では，長期作用型 GLP-1 受容体作動薬セマグルチドがプラセボにくらべ，3-point MACE を有意に抑制することが示された[1025]．一方，リキシセナチドを用いた ELIXA 試験や[1026]，週 1 回製剤であるエキセナチドを用いた EXSCEL 試験[1027]では，プラセボ群と比較して心血管イベント抑制効果は認められなかった．薬剤によりイベント抑制効果に差異があることや，リラグルチドの用量が本邦の承認用量と異なることから，欧米の結果をそのまま適用できるかは不明であるが，限定された条件下では心血管イベントの発生を抑制したエビデンスのある薬剤である．注射薬という難点があり，糖尿病専門医の意見を聞いたうえで選択する．

d. ピオグリタゾン

インスリン抵抗性を改善する経口血糖降下薬であるチアゾリジン薬の中で，二次予防効果の可能性が示されているのがピオグリタゾンである．PROactive 試験では大血管障害の既往例が対象とされ，主要エンドポイントの発生率に関する有効性は示されなかったが，主要副次エンドポイントである全死亡・非致死性心筋梗塞・脳卒中の発生は有意に抑制された[1021]．メタ解析においても，対照群（プラセボまたはスルホニル尿素薬，ビグアナイド薬，インスリン治療）にくらべピオグリタゾンの心血管事故抑制効果が報告された[1022]．また，冠動脈疾患を有する 2 型糖尿病患者において，ピオグリタゾンはグリメピリドにくらべ，18 ヵ月の観察期間における血管内超音波上のプラークの進展を有意に抑制することも報告された[1023]．海外の疫学研究で膀胱癌の発症リスクをわずかに高めたとの報告があることから，添付文書上，膀胱癌治療中は使用しないこと，既往患者にはこの点を十分説明のうえ慎重に使用することとなっている．その後の前向き観察研究（KPNC 研究）で膀胱癌の発生とピオグリタゾンとの関連は否定されたが，複数の見解が存在しているのが現状である[1037–1039]．

e. αグルコシダーゼ阻害薬

STOP-NIDDM 試験では，耐糖能異常の時期から心血管疾患のリスクは高いこと，食後高血糖を抑制する α グルコシダーゼ阻害薬（アカルボース）は糖尿病の発症，心血管事故，とくに心筋梗塞の発症を抑制することが示された[1040, 1041]．2 型糖尿病患者を対象としたメタ解析でも，心血管事故の抑制効果が認められた[1042]．α グルコシダーゼ阻害薬単独で二次予防効果を実証した新しい臨床試験はないが，早期の糖尿病や耐糖能異常の患者に対しては投与を考慮する．

f. ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬

ジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）阻害薬は，血糖依存性にインスリンの分泌を促進，グルカゴン分泌を抑制し，血糖低下作用を示す．低血糖リスクが低いことや，消化管副作用が少なく他の糖尿病治療薬にくらべてコンプライアンスがよいことから，本邦では広く使用されている．しかし，大規模臨床試験で心血管イベントの有意な減少は示されていない．EXAMINE 試験（アログリプチン）は ACS[1043]，TECOS 試験（シタグリプチン）は冠動脈疾患患者を対象としたが[1044]，イベント減少効果は示されず，SAVOR-TIMI 53 試験（サキサグリプチン）ではむしろ心不全を増加させた[1045]．ただし，これらの大規模臨床試験は非劣性・安全性を証明するために計画されたものであり，DPP-4 阻害薬の有効性を否定した試験ではない．

2.8 ワクチン

表 91　二次予防におけるワクチン接種の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心筋梗塞発症 1 年以内の患者に対して季節性インフルエンザワクチンの接種を推奨する[1046]	I	B
高齢者と高リスクの患者に対して肺炎球菌ワクチンの接種を考慮する[1047]	IIa	C

インフルエンザワクチンの心血管事故抑制効果を検討した無作為化比較試験のメタ解析では，1 年以内の心筋梗塞の既往のある高リスク群でワクチンの有用性が認められた[1046]．肺炎球菌ワクチンの心血管事故抑制効果に関

する一定の見解は得られていないが，肺炎の予防は高齢者や心疾患を合併する集団では有用である可能性がある[1047]．

3. 心臓リハビリテーション

3.1 外来心臓リハビリテーションの役割と現状

世界では年間700万人がAMIに罹患し[1048]，1年死亡率は10%前後である[1049]．本邦の2016年のJROAD調査によると，年間に約7万人のAMI患者が登録され，入院死亡率は約8%であった．また，生存者の20%で1年以内に心血管イベントが発生し，主要冠動脈イベントが心筋梗塞既往例の約50%に発生した[1050]．心筋梗塞後の二次予防は心血管イベント発症のリスクや障害を軽減する．二次予防にエビデンスのある介入は，抗血小板薬，スタチンなどによる最適な内科治療（optimal medical therapy），血圧，脂質，血糖の目標管理達成，運動，食事，喫煙に関する生活習慣の適正化である[21]．外来心臓リハビリテーションはこれらを実践する役割を果たし，回復期後期（late phaseII）および維持期（phase III）に相当する（**図8**）[832]．

世界各国におけるAMI，CABG後の冠動脈疾患患者の外来心臓リハビリテーション参加率は，高齢者で低く，CABG後で高い[1051]．英国での2003年から2004年の検討では，AMI患者の外来参加率は25%でCABG後の66%より低く，PCI後の24%と同等であった[1052]．海外の参加率も30%前後とけっして高くはないが，本邦では入院時の導入率は58%と高いにもかかわらず，AMI患者の外来心臓リハビリテーション参加率はとくに低い[1053]．

3.2 外来心臓リハビリテーションのエビデンス

表92　二次予防における外来心臓リハビリテーションの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
外来心臓リハビリテーションを行う[1054–1056]	I	A

2017年のESCのSTEMIガイドラインによると，すべての患者に対し，年齢，発症前の身体活動度，身体的制限を考慮しつつ，心臓リハビリテーションプログラムへの参加がクラスI，エビデンスレベルAで推奨されている[100]．

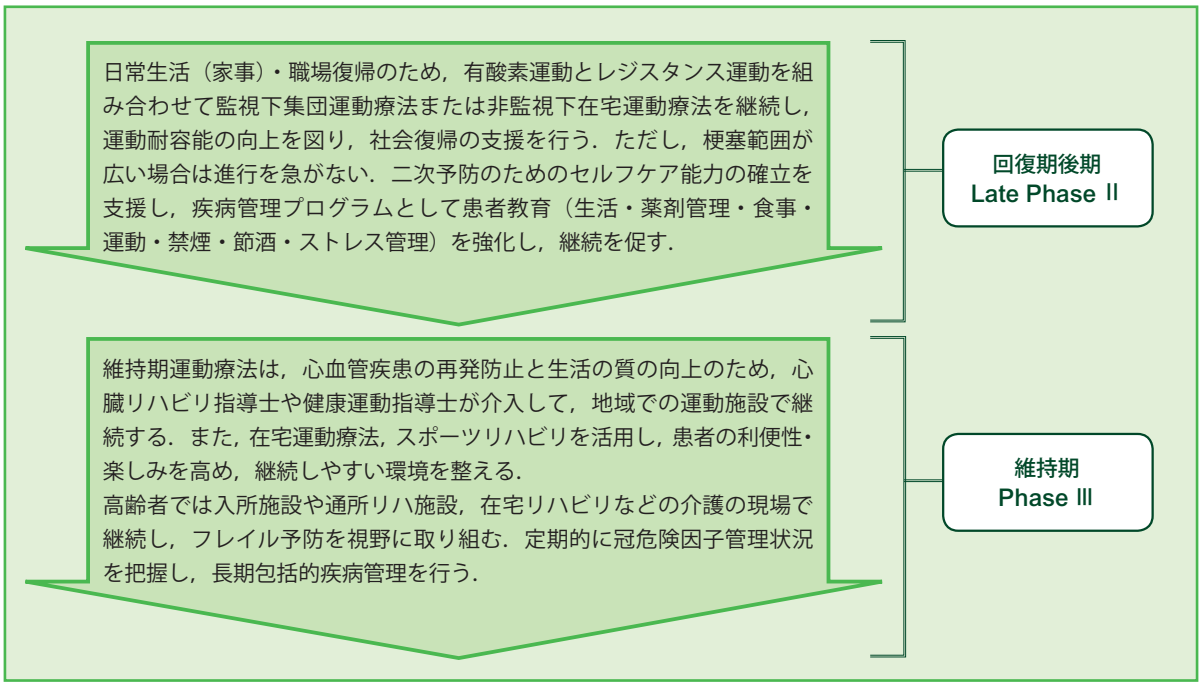


図8　急性心筋梗塞後の外来心臓リハビリテーション（折口秀樹．2017[832]をもとに作図）

プログラムには，運動トレーニング，冠危険因子の修正，教育，ストレス管理，精神的支援が含まれることが望ましい．運動療法は冠動脈疾患例の死亡率を 22% 低減する[1054]．また，心臓リハビリテーションは直接的な身体的効果をもたらすだけでなく，冠危険因子や生活習慣行動にも影響を及ぼす[1055]．ACS 患者の入院期間が短くなった状況で，外来心臓リハビリテーションへの参加を通してエビデンスに基づいた治療が行われているかを確認できることはプログラムの利点の 1 つである．外来心臓リハビリテーションの期間は 8 ～ 24 週が推奨されている[1056, 1057]．

3.2.1 予後（死亡率，心血管イベント）

STEMI 患者 1,523 例と NSTEMI 患者 1,371 例を含む 2005 French FAST-MI レジストリーでは，心臓リハビリテーション導入率は年齢が若い患者，STEMI 患者で高く，心臓リハビリテーション導入群の死亡率は非導入群より低かった（14.7% vs 25.9%，$P < 0.01$）[1058]．多因子を調整しても，心臓リハビリテーション導入群の死亡率のハザード比は 0.76 であった．また，二次予防のための薬物治療では，心臓リハビリテーション導入群でアスピリン以外の薬物治療の継続率が有意に高かった．

Suzuki らは JCAD の 3 年追跡研究で，観察開始時に運動指導を受けた 4,237 例（36%）は指導を受けなかった例にくらべて，背景因子調整後の総死亡率が有意に低かったことを報告している[1059]．

Kamakura らは，予後に関して低リスク（若年，再灌流療法成功，LVEF 良好，心不全なしの条件をすべて満たす）と想定される AMI 患者は，そうでない患者にくらべて冠危険因子を 3 個以上保有する率が有意に高いが（49% vs 39%，$P < 0.05$），外来心臓リハビリテーションプログラムに積極的に参加することで，運動耐容能と冠危険因子プロファイルが不参加患者にくらべて改善することを示した[1060]．

Takaya らは，慢性腎臓病合併 AMI 患者が外来心臓リハビリテーションに積極的に参加することで，運動耐容能，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），心拍反応とともに腎機能（推定糸球体濾過量）が有意に改善することを報告した[1061]．

DES の再狭窄予防効果は明らかであるが，長期の総死亡率や心血管イベントの抑制効果はないことが報告されている[1062]．黒瀬らは ACS 患者を対象に，責任病変より遠位部に存在する 50% 未満の軽度狭窄病変を解析対象として心臓リハビリテーションの効果を評価したところ，心臓リハビリテーション参加群では非参加群にくらべ，プラーク面積，プラーク容積が有意に改善され，6 ヵ月後の最高酸素摂取量，最高ワット数も有意に改善された．両群間でスタチン投与率，LDL-C 値，LDL/HDL 比の変化に有意な差はみられなかったが，高感度 CRP 値は参加群で低値の傾向であった．本研究では，狭窄病変を血管内超音波ではなく定量的冠動脈造影で評価していること，非参加群の 6 ヵ月後の運動耐容能の評価がないこと，無作為化試験ではないなどの限界はあるが，運動による血管内皮機能の改善や炎症サイトカインの低下が血管炎症を軽減し，プラークの進展を抑制した可能性が示唆された[1063]．

To´th-Zsa´mboki らは，適切な DAPT 下の ACS 患者で，多職種が関与する 3 ヵ月の心臓リハビリテーション（食事療法，身体活動，ストレス管理，生活習慣指導を含む）に参加した 84 例と，1 回の食事指導と集団運動療法のみの心臓リハビリテーションに参加した 51 例を比較した結果，血小板凝集パラメーターや血小板由来成長因子が 3 ヵ月の心臓リハビリテーション参加群で有意に減少したことを報告し，心臓リハビリテーションの非薬物療法としての新たな効果を示唆した[1064]．

一方，急性期の再灌流療法とスタチン治療の時代における心臓リハビリテーションの予後に関する効果が，心臓リハビリテーション転帰研究（CROS）で検討された．コホート研究では，心臓リハビリテーションは ACS 患者の死亡率を有意に減少させることが示されたが，CROS の組入れ基準を満たした唯一の無作為化試験では中立の結果であった[1065]．また，GOSPEL 試験では，PCI を受けた 1,438 例を傾向スコアマッチング解析した結果，心臓リハビリテーション参加により全死亡率は有意に低下したものの，心死亡率，心筋梗塞発症率，再血行再建術率には有意差はみられなかった[1066]．英国で行われた多施設無作為化比較試験の RAMI 試験では，AMI 患者 1,813 例を包括的心臓リハビリテーション参加群（20 時間の運動療法 /6 ～ 8 週）と通常治療群に分けて比較したところ，2 年後の死亡率，7 ～ 9 年後の死亡率，心イベント，生活の質（QOL）スコアに有意差はなかったことが報告された[1067]．日常の身体活動に両群間で差がないことや，運動耐容能の評価がないことの限界はあるが，PCI 時代の心臓リハビリテーションのあり方に課題を提起した．これは，本邦での心臓リハビリテーションの有効性に関する多施設研究の報告は少なく，エビデンスが不十分であると後藤が指摘している点と一致しており[1068]，今後のさらなる検討が必要である．

3.2.2 心理，QOL

一般に AMI 患者は不安感が高く，うつ病の発症率は一般人と比較して約 3 倍と報告されていることから，患者健康質問票（PHQ-9）を用いた抑うつ評価や心理的支援は大

切である．Seki らは高齢冠動脈疾患患者を対象とした無作為化試験において，6 ヵ月間の外来心臓リハビリテーション施行により下肢骨格筋筋力，SF-36 下位尺度および不安指標は有意に改善したが，抑うつ指標は改善しなかったと報告した[1069, 1070]．抑うつに関しては認知行動療法など，臨床心理士の関与が重要である．

患者の QOL 改善に関連して，入浴について“熱めの湯で，肩までつかる”といった希望がある．そこで，田中らは心疾患患者において“42℃で肩まで 10 分間つかる”入浴を行うことを検討したところ，個々人のダブルプロダクト（DP：収縮期血圧と心拍数の積）の変動幅は大きかったが，10 例において入浴中の不整脈，虚血性変化は認められなかった[1071]．また，嫌気性閾値（AT）時の DP との比較で，心疾患患者の DP は入浴のいずれの時点においても AT 値より低かったことを報告している．したがって，回復期患者の通常の入浴は QOL の観点から，入浴時の注意点を遵守すれば制限不要である．

患者は性行為が非常に強い運動ととらえており，性行為による再発作や急死に対する恐怖心がある．長谷川は，性行為は階段昇降と同様の強さと考えられること，軽症・中等症の患者では家庭内での性行為は問題ないこと，過労時，過食後，飲酒時，暑いまたは寒い温度，刺激的な環境での性行為は危険であり，婚外性交は禁止されなければならないことを提案している[1072]．

社会復帰は重要な問題であるが，若年女性の復職率は同年齢の男性にくらべて低い．復職は左室機能，完全血行再建，調律異常の有無，仕事の内容によって決定されるが，休養期間が長いことは弊害となるため，可能なかぎり軽〜中等度の身体活動は保つように指導する[1073]．航空機による海外旅行の可否についてはエビデンスが少なく，旅行期間，同伴の有無，不安の程度によって異なる．LVEF 40% 以上の場合は旅行に伴うリスクは低いが，40% 未満，残存虚血，不整脈がある場合は病態が安定するまで避けたほうがよい[1074]．

3.2.3 安全性

厚生労働省班会議による心臓リハビリテーションの安全性に関する全国実態調査において，再灌流療法時代における本邦の回復期心臓リハビリテーションは安全であり，とりわけ，運動負荷試験結果に基づく運動処方に従って実施される正式な心臓リハビリテーションプログラムはきわめて安全であることが示された[1075]．また，運動療法の変更または中止につながった整形外科的障害は 0.3%，外傷は 0.1% であった．

Onishi らは，6 ヵ月間の外来心臓リハビリテーションプログラムに参加した高齢冠動脈疾患患者は，背景因子に差のない不参加患者にくらべて心事故（心血管死亡・ACS・血行再建術・心不全入院・脳卒中）発生率が低かったと報告している[1076]．

Soga らは，待機的 PCI 翌日に Borg 指数 13 点（6 〜 20）を強度目標として実施した運動トレーニングは，30 日以内のステント血栓症または心血管事故を増加させず，安全であったと報告している[1077]．また，同一筆者らは 3,672 例を対象とした前向き観察研究において，PCI 後の運動トレーニングがステント血栓症を増加させず，狭心症による予定外受診を減少させたと報告している[1078]．

3.2.4 冠危険因子に対する効果

AMI 患者 215 例（平均年齢 65 ± 11 歳，男性 178 例）を対象に，4 ヵ月間の回復期心臓リハビリテーション実施群 123 例と非実施群 92 例に分けて検討した結果では，退院後 4 ヵ月時に BMI と禁煙の目標を達成した患者の割合は，心臓リハビリテーション実施群で非実施群にくらべ有意に高かったことが報告されている[1079]．

OASIS 試験によると，生活習慣の指導から 6 ヵ月後の心血管イベントの発生率は，禁煙者が非禁煙者にくらべて低かった．また，薬物治療のアドヒアランスは抗血小板薬が 96.1%，スタチンが 78.9%，ACE 阻害薬 /ARB が 72.4% と良好であったが，運動療法・食事療法のアドヒアランスは，両方できていない例が 28.5%，いずれかができていない例が 41.6%，両方できていた例が 29.9% と低いことが報告された[898]．

一方，BLITZ-4 研究では，AMI から 6 ヵ月後の薬物治療へのアドヒアランスは 90% 以上と高かったが，血圧（140/90 mmHg 未満），LDL-C 値（100 mg/dL 未満），HbA1c 値（7% 未満）の目標達成率，喫煙継続率はそれぞれ 74%，76%，45%，27% と不十分であった．魚摂取不足，野菜や果物摂取不足，運動不足は AMI の前後でそれぞれ 73% から 55%，32% から 23%，74% から 59% へ改善した．また，多変量解析の結果，心臓リハビリテーションの導入は運動不足，喫煙継続，野菜や果物摂取不足が少ないことと関連していた[1080]．つまり，医療関係者は単に薬物治療のアドヒアランスを問題とするだけでなく，確立された原則によって服薬の理由を明確にし，アドヒアランスを促進させることが大切で，この意味では薬剤師の現場での活動が期待される[1081]．

CHOICE 試験は，心臓リハビリテーションに参加しなかった 144 例の ACS 患者について，電話支援，強制的脂質管理，個人に合わせたリスク修正を行った群と行わなかった群に分け，1 年間追跡した単施設無作為化比較試験

である．その結果，リスク修正を行った群は有意に危険因子の管理が良好であり，平均総コレステロール値は 156 対 183 mg/dL，収縮期血圧は 132 対 144 mmHg，BMI は 28.9 対 31.2 であり，身体活動，危険因子の目標の理解も良好であった[1082]．

以上の検討は，運動療法の有無にかかわらず，二次予防が危険因子の管理に有用であることを示しており，包括的な心臓リハビリテーション介入が重要である．

3.2.5 運動処方

日本心臓リハビリテーション学会心臓リハビリテーション標準プログラム策定部会による「心臓リハビリテーション標準プログラム（2013 年版）―急性心筋梗塞急性期・回復期―」には，運動プログラム作成の項に以下のように示されている[1083]．

1. 有酸素運動の頻度，強度，持続時間，様式を処方し，実施する．
   a）頻度：3 ～ 7 日 / 週，できれば毎日
   b）強度：最大酸素摂取量の 40 ～ 60%，最大心拍数の 55 ～ 69%，心拍数予備能の 40 ～ 60%（Karvonen 法の k = 0.4 ～ 0.6），嫌気性代謝閾値の心拍数または嫌気性代謝閾値 1 分前の運動強度
   c）持続時間：20 ～ 60 分
   d）様式：ウォーキング，エアロビクス体操，サイクリング，ジョギング，軽い水泳など
2. レジスタンストレーニングの頻度，強度，持続時間，様式を処方し，実施する．
   a）頻度：2 ～ 3 回 / 週
   b）強度：上肢運動は 1RM の 30 ～ 40%，下肢運動では 50 ～ 60%，1 セット 10 ～ 15 回反復できる負荷量，中程度の疲労，Borg 指数 11 ～ 13 “やややきつい” を上限
   c）持続時間：上肢と下肢で異なる運動を 8 ～ 10 種類と 1 ～ 3 セット
   d）様式：ゴムバンド，足首や手首への重錘，ダンベル，フリーウエイト，プーリー，ウエイトマシンなど
3. 運動プログラムへは入院中にエントリーし，退院後も外来に通院しながら 3 ヵ月程度（2 ～ 5 ヵ月）実施する．
4. リスクの程度によって発症後 30 ～ 90 日の監視型運動療法を行い，その後は非監視型運動療法へ移行し，最終的には運動プログラムが自己管理できるようになる．

3.2.6 維持期

本邦では 1982 年に，スポーツを用いた集団スポーツ運動療法が虚血性心疾患患者を対象に開始され[1084]，その効果として心筋シンチグラフィでの灌流改善，降圧効果，脂質改善効果，不整脈の改善，うつ傾向の低下が報告された．運動耐容能と NK 細胞活性の有意な正の相関が認められ，免疫機能の改善も期待されている[1085]．NPO 法人ジャパンハートクラブは，本邦における循環器病の一次 / 二次予防のための心臓リハビリテーションの普及を目的に設立された．主な活動は，一般市民，慢性期心疾患患者や生活習慣病患者を対象として，運動療法の正しい知識と有用性を啓発すること，運動療法指導者を育成することである．そして，ドイツ型維持期心臓リハビリテーションシステムを参考にメディックスクラブを運営し，全国展開している[1086]．運動指導は心臓リハビリテーション指導士の資格を取得した指導者によって行われており，提供される運動療法の質は高い．

Sunamura らは急性期に PCI を施行された 1,497 例の検討で，心臓リハビリテーション導入率は 39% と低かったが，6 ヵ月の完遂率は 80% と良好であったと報告している[1087]．一方，Arakawa らは，地域連携クリニカルパスの導入によっても心臓リハビリテーションの参加率は 19% と低かったと指摘している[1088]．森沢らの報告では，回復期リハビリテーション病院での心臓リハビリテーションの実施状況は 7.5% であり，未実施の理由として循環器専門医の不在や心臓リハビリテーション経験者の不在が半数を占めた．急性期と回復期病院の連携システムの構築，心臓リハビリテーションに関わるスタッフの教育体制の充実が今後の課題であると指摘している[1089]．さらに，すべての ACS 患者は心臓リハビリテーションの適応であるが，全員が参加するにはそれに見合うだけの体制が整っていないことが指摘されている[845]．最近はクリニックが心臓リハビリテーション認定施設の資格を取得し，心臓リハビリテーションを提供することも行われているが，在宅心臓リハビリテーションや，インターネット，モバイル通信を使った新しいモデルが必要となる．そのためには，楽しく運動を継続できるよう指導する健康運動指導士の活躍が期待される．

4. 地域連携

ACS の二次予防を有効に行っていくためには，① 退院までに，患者および家族に二次予防の必要性および方法を十分に説明して理解を得ること，② 退院後の有効なケアシステムに移行すること，の 2 点が重要となる[1090–1092]．長期にわたり十分な治療を継続する必要があり，その大部分はプライマリケア医を中心とした，いわゆる地域医療の

枠組みにおいて行われる．その中心には生活習慣の改善をはじめとした生活機能全般に対する視点が必要であるため，地域の枠組みで多職種が関与したケアシステムが望ましいと考えられる．したがって重要なことは，専門病院の循環器医または診療チームと，地域のプライマリケアシステムとの間の，緊密な双方向性（循環型）の連携である．そのためのケアシステムの構築が望ましく，現状では地域連携パスという形で実施している施設・地域が多くなっている．退院前から退院後にわたり，医学的評価，患者教育，生活指導を多職種のチームで包括的かつ計画的に実施し，再入院抑制を含む予後改善を中期～長期にわたって目指す疾病管理プログラムの考え方を，地域の枠で用いていくことも有用である．

第9章　診断・治療の質の測定と評価

医療の質が社会的な関心の対象になったのは，比較的最近のことである．1980年代以降，世界的に手術件数や施設間での治療成績が異なることが報告され，1990年代後半には，本邦でも患者取り違えなどの医療事故が続き，医療の質の評価が社会的関心を集めるに至った．冠動脈疾患像の複雑化，経皮的冠動脈インターベンション（PCI）などの技術の高度化・高コスト化を背景に，医療の質を保つことは本邦においても重要な政策課題となっている．近年は各分野で，エビデンスに基づく標準的な診療の順守状況を指標化し，医療の質の指標（QI）として客観評価する試みが行われるようになっている．急性冠症候群（ACS）の領域においても実用的なQIが提案されており（**表93**），本邦でもその順守状況をモニターする方法が模索されている[1093, 1094]．具体的には，ガイドラインで推奨されている薬物療法が行われているか（**表93**①），広くコンセンサスを得たQI項目を満たしているか（**表93**②），地域のネットワークや全国ベースのレジストレーション（症例・手技登録）システムに参加しているか（**表93**③）などを評価することが規定されている．

1）PCIレジストリーによる取り組み（NCD）

2010年に，日本外科学会系の10学会は一般社団法人National Clinical Database（NCD）を立ち上げ，2011年1月から，実施手術すべての登録を開始した．PCIに関しても2013年よりNCD内での登録が開始されている（日本心血管インターベンション学会［CVIT］J-PCIレジストリー）[1095]．NCDでは，登録データの分析結果をもとに，会員施設の医療水準向上に向けたさまざまなフィードバックを行っている．そのうちの1つが施設診療科の患者背景とパフォーマンスの全国比較であり，各施設診療科は自施

表93　欧米で提唱されているACS領域のQI項目の具体例の一部

① **ガイドラインで推奨されている薬物療法の実施**
- 到着時のアスピリン投与
- 左室機能低下患者に対するACE阻害薬やARBの処方
- 退院時のアスピリンや$P2Y_{12}$阻害薬処方
- 退院時のβ遮断薬処方
- 退院時のストロング・スタチン処方
- 非ステロイド性抗炎症薬を不適切に使用しない

② **広くコンセンサスを得たQI項目の充足**
- Primary PCIまでの時間（door-to-device time）：STEMI患者
- リスクスコア（TIMI，GRACEなど）を用いたリスク評価：NSTE-ACS患者
- 入院中の左室機能（左室駆出率）評価
- 心臓リハビリテーションの依頼

③ **地域のネットワークや全国ベースのレジストレーションシステムへの参加**
- 以下の条件を満たす医療機関のネットワークへの参加
  - ・緊急トリアージのための電話番号の提示
  - ・病着前の心電図診断，PCI施設への搬送判断が可能
  - ・病着前のカテーテル室の準備開始が可能
  - ・レジストリーやQI評価のためのプログラムへの参加
- 系統的な患者満足度の集計の施行

設のパフォーマンスを把握することが可能となっている．2018 年現在，PCI に関して提示されているのは以下の 7 項目である．

1. ACS の割合（%）
2. 緊急 PCI 患者の割合（%）
3. ST 上昇型心筋梗塞患者における door to device time
4. 術前抗血小板薬使用の割合（%）
5. 橈骨動脈による PCI アクセスの割合（%）
6. 非緊急 PCI 患者：虚血評価患者の割合（%）
7. 非緊急 PCI 患者：近位部病変以外への PCI（%）

2）診断群分類包括評価（DPC）データを用いた取り組み（JROAD）

2003 年から本邦に導入された DPC 制度の特徴の 1 つは，医療の実態を反映するデータに基づいて制度が設計・維持されていることである．そのために，日本循環器学会では DPC 制度に参加する医療機関から 2014 年度より詳細なデータを収集し，その特性を生かした医療の質評価手法の開発を進めている（循環器疾患診療実態調査［The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases: JROAD］）[1096, 1097]．把握したデータに基づいて学会員や社会へ，あるいは社会保険制度へ，循環器診療の質を向上させる提案・提言を行い，診療の質を向上させる改善策に取り組んでいる．

第10章　ACS予防や予後改善のために求められる社会的活動

急性冠症候群（ACS）の予後改善を目指すためには，①緊急心血管治療（ECC）体制の充実：発症から冠動脈疾患集中治療室（CCU）収容に迅速に連携する初期搬送治療と緊急カテーテル治療（経皮的冠動脈インターベンション［PCI］），② ACS 発症を防止する一次予防，二次予防，に区別して取り組む必要がある．

① ECC 体制の充実

1）ACS の地域住民への啓発

各地域で組織だった地域住民教育システムを，救急医療システムに携わる医療機関，行政，消防救急が中心となって構築する必要がある．ACS または心筋梗塞への社会の関心を高め，疾患に関する市民の知識を増やし，あらゆる地域における救命の連鎖（迅速な通報，迅速な心肺蘇生，迅速な除細動，二次救命処置［ACLS］）構築の基盤とする．

2）自動体外式除細動器（AED）の設置と一次救命処置（BLS）の普及

地域社会は，AED の設置をさらに進め，院外心停止への迅速な BLS 施行に向けその普及活動を行う．AED 使用による PAD（public access defibrillation）プログラムを広く推進すべきである [1098]．

3）患者，家族の教育

心疾患を有する患者とその家族に，救命の連鎖の最初の 3 つの鎖を習得してもらうべく，各地域において講習会などを開催する．主治医またはプライマリケアシステムの果たす役割も重要である．

4）ACS に対する地域の救急・診療体制

地域での救急医療システムの組織化と円滑な運営が必須である．そのためには地域の行政，消防救急，病院，医師会などが組織の一員となり，相互に協力してシステムを支える必要がある．地域間格差解消のためにそれぞれの地域に応じたきめ細かいシステムの構築が必要であり，また継続的にその検証を行っていく必要がある．

② ACS 発症を防止する一次予防，二次予防

ACS の一次予防，二次予防では，糖尿病，高血圧，脂質異常症，肥満，喫煙といった古典的冠危険因子の管理以外に，生活習慣の改善や運動習慣の獲得が非常に重要である．そのため，一般健常人，患者，家族，およびプライマリケアシステムにおける一次予防，二次予防の意識の向上が必須であり，いわゆる “Community Education” を徹底させることが肝要である．一次予防においては，現在の社会健康システムである特定健康診査，特定保健指導をいかに ACS の発症予防につなげていくかという観点が重要であり，その有用性の評価方法を開発し，検証と実践を行う

必要がある．二次予防においては，専門病院の循環器医または診療チームと，地域のプライマリケアシステムとの間の緊密な連携が課題であろう．現状では，地域連携パスまたは疾病管理プログラムの普及が鍵となる．しかし実際にはさまざまな形の二次予防プログラムが報告されており，また，全体での二次予防プログラムへの参加，アクセスは必ずしも高率ではないことが推定されている[1051, 1099]．それらに対する本邦での検証は少なく，有用性の高い二次予防プログラム実践のために，検証から実践へと結びつける研究および活動が必要である[1100]．

第11章　今後の課題
（欧米の診療ガイドラインとの相違を踏まえて）

現在，急性冠症候群（ACS）の診療においては，個々の患者のリスクを念頭においた治療ストラテジーの推奨が前面に出されるようになっている．その最もわかりやすい事例として，非 ST 上昇型急性冠症候群（NSTE-ACS）患者に対する治療戦略の選択があげられる．欧米の多くの診療ガイドラインでは，短期的に低リスクの患者であれば保存的療法，高リスクの患者であれば経皮的冠動脈インターベンション（PCI）による早期侵襲的治療戦略が推奨されている．しかし，本邦では PCI を施行できる施設が際立って多いこともあり（2018 年現在，日本心血管インターベンション治療学会認定施設は 600 以上），短期的に低リスクの患者であっても早期に PCI が行われる傾向にある[1101]．本ガイドライン（第 5 章）では，「短期的なリスクが低いと判断されれば，負荷試験などを用いて長期予後に関するリスク評価を行い，必要に応じて冠血行再建を検討する」こと，「ACS 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である」こと，「薬物に対する反応，初期数日の経過は予後予測に有用な情報を提供する」ことなどを強調した．また，早期侵襲的治療戦略のタイミングについては，欧米のガイドラインの考え方を踏襲し，即時（2 時間以内）・早期（24 時間以内）・後期（72 時間以内）に分けて示したが，時代とともに冠動脈造影・冠血行再建の施行時期に対する考え方は変化しており，今後も継続的な議論が必要であろう．

心筋トロポニンを用いた ACS 患者に対する初期トリアージに関しても，欧米諸国と本邦では差異がみられる．欧米のガイドラインでは詳細な診断アルゴリズムが提唱され，その検証がなされている[167, 1102]．本ガイドラインでは，診断，リスク層別における心筋トロポニンの活用に関しては幅をもたせた記載とした（第 3 章）．たとえば心筋トロポニン再検のタイミングについて，高感度心筋トロポニンの場合は 1 ～ 3 時間，定性検査の場合は 6 時間以降としている．医療リソースの適正配分の見地から，また医療政策全体の動向を注視しながら，システムに応じた診療パターンを今後構築していく必要がある．

本邦の ACS 患者の背景は欧米とは異なることが指摘されている．本邦では高齢化が世界に先んじて進んでおり，日米のレジストリーデータの比較でも，本邦では PCI を施行される ACS 患者の平均年齢は高くなっていることが知られている[1103]．そのため，一般に腎障害や糖尿病などの背景因子の寄与が小さい患者でも，年齢が影響しリスクがおのずと高くなることが多い．欧米ではこのような問題を臨床試験により検討する姿勢が打ち出されているが[856]，本邦でも患者背景の差異を踏まえてどのように ACS 患者の診療を行っていくかは継続的な課題である．新たな評価法の探索を積極的に行っていく必要があり，こうした観点からのエビデンスの構築はより一層重要性を増していくものと考えられる．

ACS の薬物治療に関しては，昨今，世界的に抗血小板薬や抗凝固薬の使用が大きく変わろうとしている．本邦でも，諸外国と同様この数年で複数の抗血小板薬が導入されているが，その承認に至った臨床試験の結果はさまざまであり，本邦独自の用量で認可されたものも存在する[931]．さらに抗血小板薬や抗凝固薬以外に，β遮断薬やスタチンに関しても同様の相違が存在する．とくにスタチンに関しては，世界的には高用量での使用が一般的になりつつあることを踏まえ，本ガイドラインでは「ストロング・スタチンを忍容可能な最大用量で投与する」（クラス I）ことを推奨

したが（第 6 章，第 8 章），本邦の診療現場における各薬剤の効果や安全性に関して，今後も適切な検証が望まれる．

最後に，とくに東アジア系の人種では治療に伴う出血性合併症や急性腎障害の発症が高率であることから，その予防に注力していく必要がある[1103, 1104]．本邦では PCI を広い範囲の患者層に行い得ることもさることながら，重症例に対する補助循環デバイスの選択肢も広がっており，その必要性は増す傾向にある．周術期合併症が直接入院中のコストに反映されるというデータも供出されており[1105]，今後一層の進展が期待される分野である．

付表　急性冠症候群ガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示（2016 年 1 月 1 日～ 2018 年 12 月 31 日）

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班長： 木村　一雄				第一三共 サノフィ ブリストル・マイヤーズスクイブ 日本ベーリンガーインゲルハイム アストラゼネカ		大塚製薬 バイエル薬品 生産開発科学研究所 日本医療研究開発機構 サノフィ 日本医師会	武田薬品工業 小野薬品工業 MSD バイエル薬品 ファイザー 第一三共							
班員： 阿古　潤哉				MSD アステラス・アムジェン・バイオファーマ アステラス製薬 アストラゼネカ アボットジャパン アボットバスキュラージャパン イーライリリー サノフィ テルモ バイエル薬品 ブリストル・マイヤーズスクイブ 興和創薬 小野薬品工業 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業			アステラス製薬 アボットバスキュラージャパン ニプロ バイエル薬品 ファイザー 興和創薬 持田製薬 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 朝日インテック 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業							
班員： 荒井　裕国			住友ベークライト											
班員： 石井　秀樹				アステラス製薬 MSD 中外製薬 バイエル薬品 アストラゼネカ 大塚製薬 第一三共										
班員： 石原　正治				アステラス・アムジェン・バイオファーマ MSD サノフィ バイエル薬品 アストラゼネカ 第一三共		アステラス・アムジェン・バイオファーマ	MSD アステラス製薬 アボットバスキュラージャパン エーザイ MID サノフィ テルモ ニプロ バイエル薬品 ファイザー フクダ電子 ブリストル・マイヤーズスクイブ ボストン・サイエンティフィックジャパン 塩野義製薬 興和創薬	アボットメディカルジャパン 日本メドトロニック 日本ベーリンガーインゲルハイム						

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
（つづき） 班員： 石原　正治							小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ライフライン							
班員： 木村　剛				サノフィ 日本ベーリンガーインゲルハイム 興和創薬 ブリストル・マイヤーズスクイブ アボットバスキュラージャパン 第一三共		EP クルーズ IQVIA サービシーズジャパン 大塚製薬 イーピーエス	MID 大日本住友製薬 大塚製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 第一三共 田辺三菱製薬 武田薬品工業 ボストン・サイエンティフィックジャパン アステラス製薬							
班員： 香坂　俊				ブリストル・マイヤーズスクイブ バイエル薬品 アストラゼネカ ファイザー		バイエル薬品 第一三共								
班員： 清水　渉				第一三共 バイエル薬品 ファイザー 小野薬品工業 ブリストル・マイヤーズスクイブ 日本ベーリンガーインゲルハイム			第一三共 バイエル薬品 ブリストル・マイヤーズスクイブ ファイザー 小野薬品工業 ノバルティスファーマ 大塚製薬 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム エーザイ 田辺三菱製薬 アステラス製薬 セント・ジュード・メディカル							
班員： 下川　宏明				バイエル薬品 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム 協和発酵キリン		バイエル薬品	MSD アステラス製薬 エーザイ サノフィ バイエル薬品 バイオトロニックジャパン ファイザー ブリストル・マイヤーズスクイブ 塩野義製薬 興和創薬 大塚製薬 大日本住友製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本新薬 武田薬品工業	MSD アステラス製薬 アストラゼネカ アボットメディカルジャパン アボットバスキュラージャパン グラクソ・スミスクライン ゼオンメディカル セント・ジュード・メディカル テスコ テルモ ノバルティスファーマ バイエル薬品 旭化成ファーマ 塩野義製薬							

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等または収入・有財産を共にする者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
（つづき） 班員： 下川　宏明								協和発酵キリン 興和創薬 持田製薬 小野薬品工業 大塚製薬 大日本住友製薬 第一三共 中外製薬 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック 日本ライフライン 日本光電工業 日本新薬 日立製作所 武田薬品工業						
班員： 田原　良雄														武田薬品工業
班員： 辻田　賢一				MSD アステラス・アムジェン・バイオファーマ サノフィ バイエル薬品 興和創薬 大塚製薬 第一三共 武田薬品工業		アストラゼネカ 杉養蜂園 日本医療機器技研 リニカル 帝人在宅医療	Cardinal Health Japan MSD アイティーアイ アステラス製薬 アボットバスキュラージャパン エーザイ カネカメディックス グッドマン サノフィ ジーエムメディカル セント・ジュード・メディカル テルモ ノバルティスファーマ バイエル薬品 ファイザー フィデスワン ブリストル・マイヤーズスクイブ ボストン・サイエンティフィックジャパン 塩野義製薬 大塚製薬 第一三共 中外製薬 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック 日本ライフライン 武田薬品工業							

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班員： 中尾　浩一				エドワーズライフサイエンス サノフィ バイエル薬品 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム										
班員： 中川　義久				第一三共 アボットバスキュラージャパン バイエル薬品 ボストン・サイエンティフィックジャパン サノフィ ブリストル・マイヤーズスクイブ 興和創薬										
班員： 萩原　誠久				日本ベーリンガーインゲルハイム ブリストル・マイヤーズスクイブ バイエル薬品			AEGERION PHARMACEUTICAL 大塚製薬 アステラス製薬 バイエル薬品 日本ベーリンガーインゲルハイム 第一三共 武田薬品工業 東レ ファイザー							
班員： 平山　篤志				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アステラス製薬 アストラゼネカ サノフィ トーアエイヨー バイエル薬品 ブリストル・マイヤーズスクイブ 大日本住友製薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム				アクティブメディカル アボットメディカルジャパン セント・ジュード・メディカル フクダ電子 ホクシンメディカル ボストン・サイエンティフィックジャパン 栗原医療器械店 大塚製薬 日本メドトロニック 日本ライフライン						第一三共 ブリストル・マイヤーズスクイブ バイエル薬品	
班員： 宮内　克己				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アステラス製薬 バイエル薬品 日本ベーリンガーインゲルハイム ブリストル・マイヤーズスクイブ MSD サノフィ 第一三共 武田薬品工業										

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班員： 宮崎　俊一							MSD バイエル薬品 大塚製薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業							
班員： 森野　禎浩				アステラス製薬 アボットジャパン エドワーズライフサイエンス サノフィ バイエル薬品 ベーリンガーインゲルハイムジャパン ボストン・サイエンティフィックジャパン 第一三共 日本ライフライン										トーセイメディカル
班員： 安田　聡				バイエル薬品 ブリストル・マイヤーズスクイブ 武田薬品工業 サノフィ アストラゼネカ 第一三共		IQVIA サービシーズジャパン JSR アクテリオンファーマーシューティカルズジャパン アボットバスキュラージャパン テルモ バイエル薬品 武田薬品工業	バイエル薬品 武田薬品工業 第一三共							
班員： 吉野　秀朗							武田薬品工業							
協力員： 伊藤　智範				アクテリオンファーマシューティカルズジャパン アストラゼネカ アボットバスキュラージャパン トーアエイヨー バイエル薬品 ブリストル・マイヤーズスクイブ 興和創薬 三和化学 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業										

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
協力員： 遠藤　裕久													第一三共	第一三共 武田薬品工業 MSD 田辺三菱製薬 アステラス製薬 アボットバスキュラージャパン
協力員： 小菅　雅美				第一三共										
協力員： 坂本　憲治													第一三共	
協力員： 坂本　知浩				アストラゼネカ エドワーズライフサイエンス オーバスネイチメディカル サノフィ バイエル薬品 大塚製薬 第一三共 日本メドトロニック 武田薬品工業										
協力員： 塩見　紘樹													EP クルーズ IQVIA サービシーズジャパン 大塚製薬	アステラス製薬 MID ボストン・サイエンティフィックジャパン 大塚製薬 大日本住友製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業
協力員： 下浜　孝郎				日本ベーリンガーインゲルハイム アボットバスキュラージャパン										
協力員： 髙橋　潤													バイエル薬品	MSD アステラス製薬 エーザイ ファイザー ボストン・サイエンティフィック・ジャパン

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
（つづき） 協力員： 髙橋　潤														塩野義製薬 大塚製薬 大日本住友製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本新薬 武田薬品工業
協力員： 中島　啓裕													武田薬品工業	
協力員： 深町　大介				サノフィ		第一三共								
協力員： 山口　淳一								アボットバスキュラージャパン ボストン・サイエンティフィックジャパン テルモ 日本メドトロニック						AEGERION PHARMACEUTICAL 第一三共 武田薬品工業 日本ベーリンガーインゲルハイム アステラス製薬 東レ
外部評価委員： 赤阪　隆史				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アボットバスキュラージャパン セント・ジュード・メディカル 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム		第一三共 Infraredx	アシストジャパン アステラス製薬 セント・ジュード・メディカル ノバルティスファーマ ハートフロージャパン バイエル薬品 ファイザー 第一三共	アボットバスキュラージャパン テルモ グッドマン セント・ジュード・メディカル ボストン・サイエンティフィックジャパン						
外部評価委員： 筒井　裕之				MSD アステラス製薬 ノバルティスファーマ バイエル薬品 ファイザー ブリストル・マイヤーズスクイブ 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業	日本臨牀社 メディカルレビュー	IQVIA サービシーズジャパン アクテリオンファーマシューティカルズジャパン 第一三共 田辺三菱製薬 日本たばこ産業 日本ベーリンガーインゲルハイム	MSD アステラス製薬 ノバルティスファーマ 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 武田薬品工業							
外部評価委員： 土師　一夫				エーザイ アステラス製薬										
外部評価委員： 山崎　力				武田薬品工業 アストラゼネカ 塩野義製薬 大日本住友製薬				MSD						

＊法人表記は省略
＊以下の構成員については特に申告事項無し

班　員：折口　秀樹
班　員：竹村　博文
協力員：飯野　賢治
協力員：岩永　善高
協力員：内田　敬二
協力員：金剛寺　謙
協力員：鈴木　敦
協力員：竹内　一郎
協力員：田中　哲人
協力員：田村　俊寛
協力員：野口　暉夫
協力員：水野　友裕
協力員：淀川　顕司
外部評価委員：小川　久雄

文献

1. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring -the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363–373. PMID: 3885978
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242–250. PMID: 1727977
3. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143. PMID: 11877368
4. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–1275. PMID: 10807742
5. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157–1166. PMID: 3180375
6. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, et al. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786–794. PMID: 912839
7. Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, et al. Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarct. [Article in Russian] *Ter Arkh* 1976; 48: 8–19. PMID: 136054
8. Fletcher AP, Sherry S, Alkjaersig N, et al. The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. II. Clinical observations on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J Clin Invest* 1959; 38: 1111–1119. PMID: 13664786
9. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979; 2: 354–363. PMID: 121799
10. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–360. PMID: 2899772
11. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397–402. PMID: 2868337
12. 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. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970–1062. PMID: 10987629
13. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined --a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959–969. PMID: 10987628
14. Ishihara M, Nakao K, Ozaki Y, et al. J-MINUET Investigators. Long-Term Outcomes of Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Without Creatine Kinase Elevation --The J-MINUET Study. *Circ J* 2017; 81: 958–965. PMID: 28320999
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40: 237–269. PMID: 30165617
16. Kawano H, Soejima H, Kojima S, et al. Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J* 2006; 70: 513–517. PMID: 16636482
17. Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, et al. NIPPON DATA 80 Research Group. Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J* 2006; 70: 960–964. PMID: 16864925
18. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. NIPPON DATA80 Research Group. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007; 190: 216–223. PMID: 16529754
19. Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, et al. NIPPON DATA80 Research Group. Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens* 2006; 24: 459–462. PMID: 16467648
20. Kadota A, Hozawa A, Okamura T, et al. NIPPON DATA Research Group. Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000. *Diabetes Care* 2007; 30: 1533–1538. PMID: 17363755
21. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952. PMID: 15364185
22. Kasanuki H, Honda T, Haze K, et al. HIJAMI Investigators. A large-scale prospective cohort study on the current status of therapeutic modalities for acute myocardial infarction in Japan: rationale and initial results of the HIJAMI Registry. *Am Heart J* 2005; 150: 411–418. PMID: 16169317
23. Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, et al. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation* 2013; 128: 1198–1205. PMID: 23902756
24. Takii T, Yasuda S, Takahashi J, et al. MIYAGI-AMI Study Investigators. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J* 2010; 74: 93–100. PMID: 19942783
25. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583–612. PMID: 8026046
26. Rumana N, Kita Y, Turin TC, et al. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1358–1364. PMID: 18381360
27. Tanabe N, Saito R, Sato T, et al. Event rates of acute myocardial infarction and coronary deaths in Niigata and Nagaoka cities in Japan. *Circ J* 2003; 67: 40–45. PMID: 12520150
28. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383–390. PMID: 3946178
29. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, et al. Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987-2008. *Circulation* 2012; 125: 1848–1857. PMID: 22420957
30. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155–2165. PMID: 20558366
31. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, et al. Acute Myocardial Infarction Trends in Europe (AMITIE) Study Investigators. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart* 2015; 101: 1413–1421. PMID: 25855798
32. Arciero TJ, Jacobsen SJ, Reeder GS, et al. Temporal trends in the incidence of coronary disease. *Am J Med* 2004; 117: 228–233. PMID: 15308431
33. Cui Y, Hao K, Takahashi J, et al. Age-Specific Trends in the Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Myocardial Infarction Over 30 Years in Japan - Report From the Miyagi AMI Registry Study. *Circ J* 2017; 81: 520–528. PMID: 28154296
34. Kojima S, Matsui K, Ogawa H. Kumamoto Acute Coronary Events (KACE) Study Group. Temporal trends in hospitalization for acute myocardial infarction between 2004 and 2011 in Kumamoto, Japan. *Circ J* 2013; 77: 2841–2843. PMID: 24067325
35. Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, et al. Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65 594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e001974. PMID: 23316288
36. Hao K, Yasuda S, Takii T, et al. MIYAGI-AMI Study Investigators. Urbanization, life style changes and the incidence/in-hospital mortality of acute myocardial infarction in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J* 2012; 76: 1136–1144. PMID: 22343268
37. Hong JS, Kang HC, Lee SH, et al. Long-term trend in the incidence

of acute myocardial infarction in Korea: 1997-2007. *Korean Circ J* 2009; 39: 467–476. PMID: 19997542
38. Lee CH, Cheng CL, Yang YH, et al. Trends in the incidence and management of acute myocardial infarction from 1999 to 2008: get with the guidelines performance measures in Taiwan. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001066. PMID: 25112555
39. Kim RB, Kim BG, Kim YM, et al. Trends in the incidence of hospitalized acute myocardial infarction and stroke in Korea, 2006-2010. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 16–24. PMID: 23341707
40. Kinjo K, Sato H, Sato H, et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1150–1154. PMID: 14609587
41. Ishihara M, Fujino M, Ogawa H, et al. J-MINUET investigators. Clinical Presentation, Management and Outcome of Japanese Patients With Acute Myocardial Infarction in the Troponin Era - Japanese Registry of Acute Myocardial Infarction Diagnosed by Universal Definition (J-MINUET) - . *Circ J* 2015; 79: 1255–1262. PMID: 25912696
42. Miyachi H, Takagi A, Miyauchi K, et al. Current characteristics and management of ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the Tokyo metropolitan area: from the Tokyo CCU network registered cohort. *Heart Vessels* 2016; 31: 1740–1751. PMID: 26758733
43. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, et al. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012; 344: e356. PMID: 22279115
44. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 987–992. PMID: 7747700
45. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, et al. Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Sex differences in early mortality of patients undergoing primary stenting for acute myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 217–221. PMID: 16501282
46. Goldberg RJ, Currie K, White K, et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2004; 93: 288–293. PMID: 4759376
47. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011; 124: 40–47. PMID: 21187184
48. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005; 26: 18–26. PMID: 15615795
49. Chan MY, Sun JL, Newby LK, et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119: 3110–3117. PMID: 19506116
50. Daida H, Miyauchi K, Ogawa H, et al. PACIFIC investigators. Management and two-year long-term clinical outcome of acute coronary syndrome in Japan: prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack (PACIFIC) registry. *Circ J* 2013; 77: 934–943. PMID: 23502993
51. Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017; 136: 1908–1919. PMID: 28844989
52. Canto JG, Zalenski RJ, Ornato JP, et al. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. Use of emergency medical services in acute myocardial infarction and subsequent quality of care: observations from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation* 2002; 106: 3018-3023. PMID: 12473545
53. Hutchings CB, Mann NC, Daya M, et al. Rapid Early Action for Coronary Treatment Study. Patients with chest pain calling 9-1-1 or self-transporting to reach definitive care: which mode is quicker? *Am Heart J* 2004; 147: 35–41. PMID: 14691416
54. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. Writing Committee Members. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction --executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: 588–636. PMID: 15289388
55. Clark EN, Sejersten M, Clemmensen P, et al. Automated electrocardiogram interpretation programs versus cardiologists' triage decision making based on teletransmitted data in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1696–1702. PMID: 21126612
56. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, et al. 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial --PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94–104. PMID: 12559941
57. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733–742. PMID: 12930925
58. Grines CL, Westerhausen DR, Grines LL, et al. Air PAMI Study Group. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1713–1719. PMID: 12039480
59. Widimský P, Groch L, Zelízko M, et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823-831. PMID: 10781354
60. Welsford M, Nikolaou NI, Beygui F, et al. Acute Coronary Syndrome Chapter Collaborators. Part 5: Acute Coronary Syndromes: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2015; 132 suppl: S146–S176. PMID: 26472852
61. Kawakami S, Tahara Y, Noguchi T, et al. Time to Reperfusion in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients With vs. Without Pre-Hospital Mobile Telemedicine 12-Lead Electrocardiogram Transmission. *Circ J* 2016; 80: 1624–1633. PMID: 27250917
62. Carstensen S, Nelson GC, Hansen PS, et al. Field triage to primary angioplasty combined with emergency department bypass reduces treatment delays and is associated with improved outcome. *Eur Heart J* 2007; 28: 2313-2319. PMID: 17670756
63. Sørensen JT, Terkelsen CJ, Nørgaard BL, et al. Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011; 32: 430–436. PMID: 21138933
64. Brown JP, Mahmud E, Dunford JV, et al. Effect of prehospital 12-lead electrocardiogram on activation of the cardiac catheterization laboratory and door-to-balloon time in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 158–161. PMID: 18178399
65. Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, et al. The prehospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 498–505. PMID: 9060884
66. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutanous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005; 26: 770–777. PMID: 15684279
67. Chan AW, Kornder J, Elliott H, et al. Improved survival associated with pre-hospital triage strategy in a large regional ST-segment elevation myocardial infarction program. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1239–1246. PMID: 23257372
68. Dhruva VN, Abdelhadi SI, Anis A, et al. ST-Segment Analysis Using Wireless Technology in Acute Myocardial Infarction (STAT-MI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 509–513. PMID: 17678733
69. Diercks DB, Kontos MC, Chen AY, et al. Utilization and impact of pre-hospital electrocardiograms for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: data from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 161–166. PMID: 19130984
70. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e78–140. PMID: 23256914
71. 第 5 章急性冠症候群（ACS）. 日本蘇生協議会監修. JRC 蘇生ガ

イドライン 2015. 医学書院 2016: 292–344.
72. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437–442. PMID: 16461033
73. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, et al. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on Door-to-Balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 339–346. PMID: 19463447
74. Le May MR, So DY, Dionne R, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 231–240. PMID: 18199862
75. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000; 102: 2031–2037. PMID: 11044416
76. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–842. PMID: 10938172
77. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091. PMID: 17032691
78. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2017; 390: 737–746. PMID: 28778541
79. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 241–249. PMID: 24275751
80. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, et al. Differences between men and women in terms of clinical features of ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 222–226. PMID: 16501283
81. Patel H, Rosengren A, Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: does sex make a difference? *Am Heart J* 2004; 148: 27–33. PMID: 15215788
82. Maynard C, Litwin PE, Martin JS, et al. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med* 1992; 152: 972–976. PMID: 1580724
83. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, et al. The MITI Project Group. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 657–662. PMID: 1869726
84. Kannel WB. Prevalence and clinical aspects of unrecognized myocardial infarction and sudden unexpected death. *Circulation* 1987; 75: II4–II5. PMID: 3493089
85. Grimm RH Jr, Tillinghast S, Daniels K, et al. Unrecognized myocardial infarction: experience in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation* 1987; 75: II6–II8. PMID: 3815790
86. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J* 2008; 16: 191–196. PMID: 18665203
87. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. Chest pain in the emergency room: a multicenter validation of the HEART Score. *Crit Pathw Cardiol* 2010; 9: 164–169. PMID: 20802272
88. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol* 2017; 227: 656–661. PMID: 27810290
89. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, et al. The HEART Pathway randomized trial: identifying emergency department patients with acute chest pain for early discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8: 195–203. PMID: 25737484
90. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: e232–e268. PMID: 28923988
91. Freis ED, Schnaper HW, Johnson RL, et al. Hemodynamic alterations in acute myocardial infarction. I. Cardiac output, mean arterial pressure, total peripheral resistance, central and total blood volumes, venous pressure and average circulation time. *J Clin Invest* 1952; 31: 131–140. PMID: 14907892
92. Menon V, White H, LeJemtel T, et al. The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shocK? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 Suppl : 1071–1076. PMID: 10985707
93. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457–464. PMID: 6059183
94. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1242–1249. PMID: 23583250
95. Möckel M, Searle J, Hamm C, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015; 36: 369–376. PMID: 24786301
96. Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1332–1339. PMID: 21920261
97. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, et al. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2569–2578. PMID: 24694529
98. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011; 377: 1077–1084. PMID: 21435709
99. Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2091–2098. PMID: 22578923
100. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119–177. PMID: 28886621
101. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee, 60 Minutes to Treatment Working Group. Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 311–329. PMID: 8304613
102. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. The combination of a continuous 12-lead ECG and troponin T; a valuable tool for risk stratification during the first 6 hours in patients with chest pain and a non-diagnostic ECG. *Eur Heart J* 2000; 21: 1464–1472. PMID: 10952839
103. O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E, et al. Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 1405–1408. PMID: 6404481
104. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al. APEX AMI Investigators. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2009; 301: 1779–1789. PMID: 19417195
105. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 981–988. PMID: 8450875
106. Klein HO, Tordjman T, Ninio R, et al. The early recognition of right ventricular infarction: diagnostic accuracy of the electrocardiographic V4R lead. *Circulation* 1983; 67: 558–565. PMID: 6821897
107. Braat SH, Brugada P, de Zwaan C, et al. Value of electrocardiogram in diagnosing right ventricular involvement in patients with an acute inferior wall myocardial infarction. *Br Heart J* 1983; 49: 368–372. PMID: 6299315
108. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, et al. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-9: "hidden"; ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 748–753. PMID: 10483956
109. Agarwal JB, Khaw K, Aurignac F, et al. Importance of posterior chest leads in patients with suspected myocardial infarction, but nondiagnostic, routine 12-lead electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1999; 83: 323–326. PMID: 10072216
110. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines

for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: e82–292. PMID: 15339869

111. Welch RD, Zalenski RJ, Frederick PD, et al. National Registry of Myocardial Infarction 2 and 3 Investigators. Prognostic value of a normal or nonspecific initial electrocardiogram in acute myocardial infarction. *JAMA* 2001; 286: 1977–1984. PMID: 11667934
112. Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ, et al. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* 1996; 75: 222–228. PMID: 8800982
113. Surawicz B, Parikh SR. Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1870–1876. PMID: 12446073
114. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 2128–2135. PMID: 14645641
115. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2514–2516. PMID: 20510222
116. Kosuge M, Kimura K, Uchida K, et al. Clinical Implications of Electrocardiograms for Patients With Type A Acute Aortic Dissection. *Circ J* 2017; 81: 1254–1260. PMID: 28529261
117. Kosuge M, Kimura K. Implications of Using the Cabrera Sequence for Diagnosing Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 2016; 80: 1087–1096. PMID: 27019984
118. Kosuge M, Kimura K. Clinical implications of electrocardiograms for patients with anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction in the interventional era. *Circ J* 2012; 76: 32–40. PMID: 22139364
119. Engelen DJ, Gorgels AP, Cheriex EC, et al. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior descending coronary artery in acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 389–395. PMID: 10440150
120. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Implications of ST-segment elevation in leads V5 and V6 in patients with reperfused inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 109: 314–319. PMID: 22078965
121. Shiomi H, Kosuge M, Morimoto T, et al. CREDO-Kyoto AMI Investigators. QRS Score at Presentation Electrocardiogram Is Correlated With Infarct Size and Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J* 2017; 81: 1129–1136. PMID: 28381693
122. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *N Engl J Med* 1996; 334: 481–487. PMID: 8559200
123. Shlipak MG, Lyons WL, Go AS, et al. Should the electrocardiogram be used to guide therapy for patients with left bundle-branch block and suspected myocardial infarction? *JAMA* 1999; 281: 714–719. PMID: 10052441
124. Jain S, Ting HT, Bell M, et al. Utility of left bundle branch block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1111–1116. PMID: 21296327
125. Erne P, Iglesias JF, Urban P, et al. Left bundle-branch block in patients with acute myocardial infarction: Presentation, treatment, and trends in outcome from 1997 to 2016 in routine clinical practice. *Am Heart J* 2017; 184: 106–113. PMID: 28224924
126. Lopes RD, Siha H, Fu Y, et al. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2011; 108: 782–788. PMID: 21726838
127. Kosuge M, Kimura K. Clinical implications of electrocardiograms for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in the interventional era. *Circ J* 2009; 73: 798–805. PMID: 19346660
128. Damman P, Holmvang L, Tijssen JG, et al. Usefulness of the admission electrocardiogram to predict long-term outcomes after non-ST-elevation acute coronary syndrome (from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 [FIR] Trials). *Am J Cardiol* 2012; 109: 6–12. PMID: 21944677
129. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, et al. Clinical implications of persistent ST segment depression after admission in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2005; 91: 95–96. PMID: 15604347
130. Barrabés JA, Figueras J, Moure C, et al. Prognostic value of lead aVR in patients with a first non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 814–819. PMID: 12885742
131. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. An early and simple predictor of severe left main and/or three-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011; 107: 495–500. PMID: 21184992
132. D'Ascenzo F, Presutti DG, Picardi E, et al. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients. *Heart* 2012; 98: 914–919. PMID: 22626899
133. Vives-Borrás M, Moustafa AH, Álvarez-García J, et al. Clinical and Prognostic Value of the Electrocardiogram in Patients With Acute Occlusion of the Left Circumflex Coronary Artery. *Am J Cardiol* 2017; 120: 1487–1494. PMID: 28842146
134. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707–713. PMID: 10052440
135. Kannan L, Figueredo VM. Wellens' syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 66. PMID: 25551527
136. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Differences in negative T waves among acute coronary syndrome, acute pulmonary embolism, and Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012; 1: 349–357. PMID: 24062927
137. Miwa K, Miyagi Y, Fujita M, et al. Transient terminal U wave inversion as a more specific marker for myocardial ischemia. *Am Heart J* 1993; 125: 981–986. PMID: 8465770
138. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Early, accurate, non-invasive predictors of left main or 3-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circ J* 2009; 73: 1105–1110. PMID: 19359810
139. Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, et al. Japanese Investigators of Fulminant Myocarditis. National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circ J* 2002; 66: 133–144. PMID: 11999637
140. Kosuge M, Uchida K, Imoto K, et al. Prognostic Value of ST-Segment Elevation in Lead aVR in Patients With Type A Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2570–2571. PMID: 26065996
141. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020–2035. PMID: 22923432
142. Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011; 306: 2684–2693. PMID: 22203537
143. Eggers KM, Jaffe AS, Venge P, et al. Clinical implications of the change of cardiac troponin I levels in patients with acute chest pain - an evaluation with respect to the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 91–97. PMID: 20869357
144. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010; 56: 642–650. PMID: 20167697
145. Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2010; 160: 224–229. PMID: 20691825
146. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 136–145. PMID: 21709058
147. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, et al. Delta changes for optimizing clinical specificity and 60-day risk of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome utilizing the ADVIA Centaur TnI-Ultra assay. *Clin Biochem* 2012; 45: 711–713. PMID: 22465126
148. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551–2567. PMID: 22922414
149. Santaló M, Martin A, Velilla J, et al. Using high-sensitivity troponin T: the importance of the proper gold standard. *Am J Med* 2013; 126: 709–717. PMID: 23764266

150. Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, et al. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: An undertreated but high-risk patient group: Results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. *Am Heart J* 2010; 160: 819–825. PMID: 21095267
151. Aviles RJ, Wright RS, Aviles JM, et al. Long-term prognosis of patients with clinical unstable angina pectoris without elevation of creatine kinase but with elevation of cardiac troponin i levels. *Am J Cardiol* 2002; 90: 875–878. PMID: 12372578
152. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A, et al. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 574–581. PMID: 15459585
153. Volz KA, McGillicuddy DC, Horowitz GL, et al. Creatine kinase-MB does not add additional benefit to a negative troponin in the evaluation of chest pain. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 188–190. PMID: 21129891
154. Newby LK, Roe MT, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Frequency and clinical implications of discordant creatine kinase-MB and troponin measurements in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 312–318. PMID: 16412853
155. Kavsak PA, MacRae AR, Newman AM, et al. Effects of contemporary troponin assay sensitivity on the utility of the early markers myoglobin and CKMB isoforms in evaluating patients with possible acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 2007; 380: 213–216. PMID: 17306781
156. Giannitsis E, Steen H, Kurz K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 307–314. PMID: 18206741
157. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003; 108: 2543–2549. PMID: 14610011
158. Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 1349–1353. PMID: 2632816
159. Ahumada G, Roberts R, Sobel BE. Evaluation of myocardial infarction with enzymatic indices. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 18: 405–420. PMID: 775531
160. Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 221–233. PMID: 3524337
161. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858–867. PMID: 19710484
162. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 868–877. PMID: 19710485
163. Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2118–2124. PMID: 20447535
164. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33: 2252–2257. PMID: 22723599
165. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014; 35: 552–556. PMID: 24357507
166. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012; 125: 1205–1213.e1. PMID: 23164485
167. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1211–1218. PMID: 22892889
168. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, et al. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1071–1078. PMID: 20863950
169. Horowitz RS, Morganroth J, Parrotto C, et al. Immediate diagnosis of acute myocardial infarction by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982; 65: 323–329. PMID: 7053890
170. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 1–8. PMID: 7802357
171. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, et al. Prognostic value of predischarge dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 596–602. PMID: 12598071
172. Kang DH, Kang SJ, Song JM, et al. Efficacy of myocardial contrast echocardiography in the diagnosis and risk stratification of acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1498–1502. PMID: 16310429
173. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, et al. Myocardial contrast echocardiography versus Thrombolysis In Myocardial Infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 920–927. PMID: 16139144
174. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, et al. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 1997–2006. PMID: 11603907
175. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648–1653. PMID: 9385123
176. 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. PMID: 8857017
177. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, et al. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1411–1421. PMID: 19371824
178. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. The PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101: 2557–2567. PMID: 10840005
179. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345–2353. PMID: 14581255
180. Pollack CV Jr, Sites FD, Shofer FS, et al. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 13–18. PMID: 16365321
181. Go J, Narmi A, Sype J, et al. Impact of renal dysfunction on the prognostic value of the TIMI risk score in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 411–415. PMID: 21691204
182. Huynh T, Nasmith J, Luong TM, et al. Complementary prognostic values of ST segment deviation and Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score in non-ST elevation acute coronary syndromes: Insights from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) study. *Can J Cardiol* 2009; 25: e417–e421. PMID: 19960136
183. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727–2733. PMID: 15187054
184. Abu-Assi E, Ferreira-González I, Ribera A, et al. "Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes?" *Am Heart J* 2010; 160: 826–834.e1–3. PMID: 21095268
185. Meune C, Drexler B, Haaf P, et al. The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart* 2011; 97: 1479–1483. PMID: 21444339
186. Eggers KM, Kempf T, Venge P, et al. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J* 2010; 160: 88–94. PMID: 20598977

187. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410–414. PMID: 2752565
188. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118–122. PMID: 10880424
189. 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. PMID: 10781753
190. Chia BL, Tan HC, Yip JW, et al. Electrocardiographic patterns in posterior chest leads (V7, V8, V9) in normal subjects. *Am J Cardiol* 2000; 85: 911–912, A10. PMID: 10758941
191. 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 III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133–140. PMID: 9207634
192. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708–715. PMID: 10475181
193. 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. PMID: 11419887
194. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Implications of upstream glycoprotein IIb/IIIa inhibition and coronary artery stenting in the invasive management of unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a comparison of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB trial and the Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18 trial. *Circulation* 2004; 109: 874–880. PMID: 14757697
195. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659–1668. PMID: 7882472
196. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 287: 210–215. PMID: 11779263
197. Mehta RH, O'neill WW, Harjai KJ, et al. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) and the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Prediction of one-year mortality among 30-day survivors after primary percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2006; 97: 817–822. PMID: 16516582
198. Jeger RV, Harkness SM, Ramanathan K, et al. SHOCK Investigators. Emergency revascularization in patients with cardiogenic shock on admission: a report from the SHOCK trial and registry. *Eur Heart J* 2006; 27: 664–670. PMID: 16423873
199. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625–634. PMID: 10460813
200. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Am J Cardiol* 2013; 111: 457–464. PMID: 23228922
201. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J* 2007; 28: 1072–1078. PMID: 17437970
202. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet* 2001; 358: 1571–1575. PMID: 11716882
203. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1397–1405. PMID: 15862409
204. Wong CK, Gao W, Raffel OC, et al. HERO-2 Investigators. Initial Q waves accompanying ST-segment elevation at presentation of acute myocardial infarction and 30-day mortality in patients given streptokinase therapy: an analysis from HERO-2. *Lancet* 2006; 367: 2061–2067. PMID: 16798389
205. Armstrong PW, Fu Y, Westerhout CM, et al. Baseline Q-wave surpasses time from symptom onset as a prognostic marker in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1503–1509. PMID: 19389560
206. Selvester RH, Wagner GS, Hindman NB. The Selvester QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. The development and application of the system. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1877–1881. PMID: 4037949
207. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, et al. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem* 2009; 55: 930–937. PMID: 19299542
208. Younger JF, Plein S, Barth J, et al. Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart* 2007; 93: 1547–1551. PMID: 17540686
209. Haaf P, Reichlin T, Corson N, et al. B-type natriuretic peptide in the early diagnosis and risk stratification of acute chest pain. *Am J Med* 2011; 124: 444–452. PMID: 21531234
210. Haaf P, Balmelli C, Reichlin T, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide in the early evaluation of suspected acute myocardial infarction. *Am J Med* 2011; 124: 731–739. PMID: 21787902
211. Brown AM, Sease KL, Robey JL, et al. The impact of B-type natriuretic peptide in addition to troponin I, creatine kinase-MB, and myoglobin on the risk stratification of emergency department chest pain patients with potential acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 153–163. PMID: 17084941
212. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, et al. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 3206–3212. PMID: 15533869
213. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1264–1272. PMID: 12706919
214. James SK, Lindbäck J, Tilly J, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1146–1154. PMID: 16978997
215. 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. PMID: 8704534
216. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, et al. The GUSTO-IIa Investigators. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 98: 1853–1859. PMID: 9799204
217. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333–1341. PMID: 8857016
218. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, 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. PMID: 7880233
219. 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. PMID: 10027805
220. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–1131. PMID: 28845751
221. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e139–e228. PMID: 25260718
222. Foo K, Cooper J, Deaner A, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003; 89: 512–516. PMID: 12695455
223. Wison S, Foo K, Cunningham J, et al. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1051–1054. PMID: 12714145
224. Sabia P, Abbott RD, Afrookteh A, et al. Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms. *Circulation* 1991; 84: 1615–1624. PMID: 1914101
225. Kan G, Visser CA, Koolen JJ, et al. Short and long term predictive

value of admission wall motion score in acute myocardial infarction. A cross sectional echocardiographic study of 345 patients. *Br Heart J* 1986; 56: 422–427. PMID: 3790378
226. Nishimura RA, Tajik AJ, Shub C, et al. Role of two-dimensional echocardiography in the prediction of in-hospital complications after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1080–1087. PMID: 6501716
227. 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. PMID: 9789692
228. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 202–209. PMID: 23258477
229. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al. DETO2X–SWEDEHEART Investigators. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017; 377: 1240–1249. PMID: 28844200
230. Sepehrvand N, James SK, Stub D, et al. Effects of supplemental oxygen therapy in patients with suspected acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2018; 104: 1691–1698. PMID: 29599378
231. Hofmann R, Witt N, Lagerqvist B, et al. DETO2X-SWEDEHEART Investigators. Oxygen therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018; 39: 2730–2739. PMID: 29912429
232. Jernberg T, Lindahl B, Alfredsson J, et al. Long-term effects of oxygen therapy on death or hospitalization for heart failure in patients with suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 2018; 138: 2754–2762. PMID: 30767504
233. 日本循環器学会．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012 年度合同研究班報告）．ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013 年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf
234. Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M, et al. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 25–31. PMID: 10898408
235. European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet* 1994; 344: 91–97. PMID: 7912393
236. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115–1122. PMID: 7910229
237. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–685. PMID: 7661937
238. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, et al. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253–1260. PMID: 8857004
239. Freimark D, Matetzky S, Leor J, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 381–385. PMID: 11835915
240. Barbash I, Freimark D, Gottlieb S, et al. Israeli working group on intensive cardiac care, Israel heart society. Outcome of myocardial infarction in patients treated with aspirin is enhanced by pre-hospital administration. *Cardiology* 2002; 98: 141–147. PMID: 12417813
241. Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, et al. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. Special Writing Group. *Circulation* 1993; 87: 659–675. PMID: 8425313
242. Becker RC. Antiplatelet therapy in coronary heart disease. Emerging strategies for the treatment and prevention of acute myocardial infarction. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 89–96. PMID: 8418769
243. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421–1425. PMID: 1360557
244. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1308–1313. PMID: 10235086
245. Chesebro JH, Clements IP, Fuster V, et al. A platelet-inhibitor-drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. *N Engl J Med* 1982; 307: 73–78. PMID: 7045659
246. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967–973. PMID: 11274623
247. 日本消化器病学会．消化性潰瘍診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）．南江堂 2015.
248. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on angiographic and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 435–439. PMID: 18312753
249. Vlaar PJ, Svilaas T, Damman K, et al. Impact of pretreatment with clopidogrel on initial patency and outcome in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2008; 118: 1828–1836. PMID: 18852370
250. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502. PMID: 11519503
251. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20. PMID: 12517460
252. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413–1419. PMID: 10547403
253. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621–1628. PMID: 9173270
254. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 253–262. PMID: 14969654
255. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001; 88: 297–301. PMID: 11472712
256. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 2705–2718. PMID: 19553646
257. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. CARESS-in-AMI Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371: 559–568. PMID: 18280326
258. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Peña G, et al. GRACIA-2 (Grupo de Análisis de Cardiopatía Isquémica Aguda) Investigators. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 949–960. PMID: 17244641
259. Armstrong PW. WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1530–1538. PMID: 16757491
260. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Beyond 12 hours Reperfusion AlternatiVe Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2865–2872. PMID: 15956631
261. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011; 107: 501–508. PMID: 21195380
262. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial

infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 22–31. PMID: 20129564
263. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, et al. APEX-AMI Investigators. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 1701–1707. PMID: 20530505
264. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 692–703. PMID: 21816304
265. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007; 154: 1065–1071. PMID: 18035076
266. Shiomi H, Nakagawa Y, Morimoto T, et al. CREDO-Kyoto AMI investigators. Association of onset to balloon and door to balloon time with long term clinical outcome in patients with ST elevation acute myocardial infarction having primary percutaneous coronary intervention: observational study. *BMJ* 2012; 344: e3257. PMID: 22623632
267. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1946–1959. PMID: 19420364
268. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2706–2713. PMID: 17901079
269. Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2199–2206. PMID: 27053444
270. Singh M, Holmes DR, Dehmer GJ, et al. Percutaneous coronary intervention at centers with and without on-site surgery: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 306: 2487–2494. PMID: 22166608
271. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. SHOCK Investigators. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285: 190–192. PMID: 11176812
272. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, et al. SHOCK Investigators. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 2003; 24: 828–837. PMID: 12727150
273. Dauerman HL, Goldberg RJ, Malinski M, et al. Outcomes and early revascularization for patients > or = 65 years of age with cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2001; 87: 844–848. PMID: 11274938
274. Numasawa Y, Sawano M, Miyata H, et al. Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention of Acute Coronary Syndrome Complicated With Cardiopulmonary Arrest (from a Japanese Multicenter Registry). *Am J Cardiol* 2017; 119: 1173–1178. PMID: 28236456
275. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115: 1354–1362. PMID: 17353440
276. Kern KB, Rahman O. Emergent percutaneous coronary intervention for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 616–624. PMID: 20049976
277. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997; 336: 1629–1633. PMID: 9171064
278. Kern KB. Optimal treatment of patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 597–605. PMID: 22721654
279. Garcia-Tejada J, Jurado-Román A, Rodríguez J, et al. Post-resuscitation electrocardiograms, acute coronary findings and in-hospital prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2014; 85: 1245–1250. PMID: 24929199
280. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Stent for Life (SFL) Group. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014; 10: 31–37. PMID: 24832635
281. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015; 372: 1389–1398. PMID: 25853743
282. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1587–1597. PMID: 23991656
283. Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL, et al. Is Aspiration Thrombectomy Beneficial in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention? Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002258. PMID: 26175531
284. Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K, et al. VAMPIRE Investigators. Upfront thrombus aspiration in primary coronary intervention for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: report of the VAMPIRE (VAcuuM asPIration thrombus REmoval) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 424–431. PMID: 19463340
285. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1235–1250. PMID: 26498666
286. Stone GW, Webb J, Cox DA, et al. Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris (EMERALD) Investigators. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1063–1072. PMID: 15741528
287. Hibi K, Kozuma K, Sonoda S, et al. VAMPIRE 3 Investigators. A Randomized Study of Distal Filter Protection Versus Conventional Treatment During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Attenuated Plaque Identified by Intravascular Ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1545–1555. PMID: 30077678
288. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015; 385: 2465–2476. PMID: 25791214
289. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377: 1409–1420. PMID: 21470671
290. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2481–2489. PMID: 22858390
291. Fujii T, Masuda N, Ijichi T, et al. Transradial intervention for patients with ST elevation myocardial infarction with or without cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83: E1–E7. PMID: 23441063
292. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J* 2009; 30: 900–907. PMID: 18819961
293. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 1987; 76: 125–134. PMID: 2954724
294. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930–942. PMID: 20818903
295. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86. PMID: 11786451
296. Schömig 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: 1084–1089. PMID: 8598866
297. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458–2473. PMID: 22052934
298. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224–1232. PMID: 16143698

299. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015. PMID: 17982182
300. 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. PMID: 10569666
301. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665–1671. PMID: 9834303
302. Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, et al. Current antiplatelet therapy for Japanese patients with ST elevation acute myocardial infarction: J-AMI registry. *Cardiovasc Interv Ther* 2013; 28: 162–169. PMID: 23233418
303. Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRASFIT-ACS study. *Circ J* 2014; 78: 1684–1692. PMID: 24759796
304. Takeyasu N, Watanabe S, Noguchi Y, et al. Randomized comparison of cilostazol vs ticlopidine for antiplatelet therapy after coronary stenting. *Circ J* 2005; 69: 780–785. PMID: 15988102
305. Nakagawa Y, Nobuyoshi M, Yamaguchi T, et al. Efficacy of abciximab for patients undergoing balloon angioplasty: data from Japanese evaluation of c7E3 Fab for elective and primary PCI organization in randomized trial (JEPPORT). *Circ J* 2009; 73: 145–151. PMID: 19023152
306. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115. PMID: 23415013
307. 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; 336: 827–830. PMID: 1976875
308. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330–1335. PMID: 7715641
309. Granger CB, Miller JM, Bovill EG, et al. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 1929–1935. PMID: 7895349
310. Théroux P, Waters D, Lam J, et al. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327: 141–145. PMID: 1608405
311. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation* 2005; 112: 3855–3867. PMID: 16344381
312. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation* 2005; 112: 3846–3854. PMID: 16291601
313. Kereiakes DJ, Montalescot G, Antman EM, et al. Low-molecular-weight heparin therapy for non-ST-elevation acute coronary syndromes and during percutaneous coronary intervention: an expert consensus. *Am Heart J* 2002; 144: 615–624. PMID: 12360156
314. FRagmin Fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 701–707. PMID: 10475180
315. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e553. PMID: 22306479
316. Brieger D, Collet JP, Silvain J, et al. Heparin or enoxaparin anticoagulation for primary percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77: 182–190. PMID: 20578166
317. Jang IK, Brown DF, Giugliano RP, et al. A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator (TPA) in acute myocardial infarction: myocardial infarction with novastan and TPA (MINT) study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1879–1885. PMID: 10362188
318. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1709–1716. PMID: 17556348
319. 松尾武文．ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の診断と治療について教えて下さい．血栓と循環 2005; 13: 170–173.
320. Politi L, Sgura F, Rossi R, et al. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart* 2010; 96: 662–667. PMID: 19778920
321. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1115–1123. PMID: 23991625
322. Jaski BE, Cohen JD, Trausch J, et al. Outcome of urgent percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction: comparison of single-vessel versus multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 1992; 124: 1427–1433. PMID: 1462895
323. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Compare-Acute Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017; 376: 1234–1244. PMID: 28317428
324. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 665–671. PMID: 26347918
325. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 963–972. PMID: 25766941
326. Moreno R, Mehta SR. Nonculprit Vessel Intervention: Let's COMPLETE the Evidence. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70: 418–420. PMID: 28139391
327. Bangalore S, Toklu B, Wetterslev J. Complete versus culprit-only revascularization for ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002142. PMID: 25873730
328. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, et al. Complete or Culprit-Only Revascularization for Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 315–324. PMID: 28231899
329. Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, et al. CREDO-Kyoto AMI Registry Investigators. Culprit Vessel-Only vs. Staged Multivessel Percutaneous Coronary Intervention Strategies in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circ J* 2016; 80: 371–378. PMID: 26597353
330. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2017; 377: 2419–2432. PMID: 29083953
331. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, et al. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Prognostic impact of staged versus "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 704–711. PMID: 21816305
332. Qarawani D, Nahir M, Abboud M, et al. Culprit only versus complete coronary revascularization during primary PCI. *Int J Cardiol* 2008; 123: 288–292. PMID: 17428557
333. Corpus RA, House JA, Marso SP, et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 493–500. PMID: 15389238
334. Rigattieri S, Biondi-Zoccai G, Silvestri P, et al. Management of multivessel coronary disease after ST elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Interv Cardiol* 2008; 21: 1–7. PMID: 18086133
335. Ibrahim H, Sharma PK, Cohen DJ, et al. Multivessel Versus Culprit Vessel-Only Percutaneous Coronary Intervention Among Patients With Acute Myocardial Infarction: Insights From the TRANSLATE-ACS Observational Study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006343. PMID: 28982673

336. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311–322. PMID: 7905143
337. AIMS Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1: 545–549. PMID: 2894490
338. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 767–772. PMID: 8103875
339. LATE Study Group. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759–766. PMID: 8103874
340. Rossi P, Bolognese L. Urochinasi per via Sistemica nell'Infarto Miocardico (USIM) Collaborative Group. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 585–592. PMID: 1877476
341. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, et al. CAPTIM Investigators. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009; 30: 1598–1606. PMID: 19429632
342. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1379–1387. PMID: 23473396
343. de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, et al. Interventional Cardiology Group of the Academic Medical Center. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008; 359: 2071–2073. PMID: 18987380
344. Jong GP, Ma T, Chou P, et al. Reciprocal changes in 12-lead electrocardiography can predict left main coronary artery lesion in patients with acute myocardial infarction. *Int Heart J* 2006; 47: 13–20. PMID: 16479036
345. The TIMI IIIA Investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation* 1993; 87: 38–52. PMID: 8419023
346. Ogawa H, Kojima S. Modern state of acute myocardial infarction in the interventional era: observational case-control study --Japanese acute coronary syndrome study (JACSS). *J Cardiol* 2009; 54: 1–9. PMID: 19632514
347. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011; 124: 2512–2521. PMID: 22064592
348. I.S.A.M. Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (I.S.A.M.). Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 1986; 314: 1465–1471. PMID: 2871492
349. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1985–1991. PMID: 17488963
350. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96: 748–755. PMID: 9264478
351. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, et al. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Circulation* 1999; 99: 1945–1950. PMID: 10208996
352. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. TIMI Study Group. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1909–1913. PMID: 11997276
353. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 287–296. PMID: 15261920
354. Sutton AG, Campbell PG, Price DJ, et al. Failure of thrombolysis by streptokinase: detection with a simple electrocardiographic method. *Heart* 2000; 84: 149–156. PMID: 10908249
355. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2395–2407. PMID: 17105759
356. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al. TIMI Study Group. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 7–16. PMID: 12849652
357. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, et al. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011; 32: 972–982. PMID: 21036776
358. Gupta M, Chang WC, Van de Werf F, et al. ASSENT II Investigators. International differences in in-hospital revascularization and outcomes following acute myocardial infarction: a multilevel analysis of patients in ASSENT-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 1640–1650. PMID: 14499226
359. Steg PG, Thuaire C, Himbert D, et al. DECOPI Investigators. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 2187–2194. PMID: 15589635
360. Wilson SH, Bell MR, Rihal CS, et al. Infarct artery reocclusion after primary angioplasty, stent placement, and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 704–710. PMID: 11320356
361. Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 102–110. PMID: 19747792
362. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 2156–2169. PMID: 20601393
363. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045–1053. PMID: 15380963
364. White HD. Systems of care: need for hub-and-spoke systems for both primary and systematic percutaneous coronary intervention after fibrinolysis. *Circulation* 2008; 118: 219–222. PMID: 18625904
365. Kjaergard H, Nielsen PH, Andreasen JJ, et al. Coronary artery bypass grafting within 30 days after treatment of acute myocardial infarctions with angioplasty or fibrinolysis - a surgical substudy of DANAMI-2. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38: 143–146. PMID: 15223711
366. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Role of cardiac surgery in the hospital phase management of patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1292–1296. PMID: 10831942
367. Donatelli F, Benussi S, Triggiani M, et al. Surgical treatment for life-threatening acute myocardial infarction: a prospective protocol. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 228–233. PMID: 9080148
368. Mehta RH, Lopes RD, Ballotta A, et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? *Am Heart J* 2010; 159: 141–147. PMID: 20102880
369. White HD, Assmann SF, Sanborn TA, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial. *Circulation* 2005; 112: 1992–2001. PMID: 16186436
370. Pi Y, Roe MT, Holmes DN, et al. Utilization, Characteristics, and In-Hospital Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results From the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10. pii: e003490. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003490. PMID: 28794118
371. Filizcan U, Kurc E, Cetemen S, et al. Mortality predictors in ST-elevated myocardial infarction patients undergoing coronary artery

bypass grafting. *Angiology* 2011; 62: 68–73. PMID: 20462895
372. Creswell LL, Moulton MJ, Cox JL, et al. Revascularization after acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 19–26. PMID: 7598589
373. Kamohara K, Yoshikai M, Yunoki J, et al. Surgical revascularization for acute coronary syndrome: comparative surgical and long-term results. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 95–102. PMID: 16613226
374. Kjaergard HK, Nielsen PH, Andreasen JJ, et al. Coronary artery bypass grafting within the first year after treatment of large acute myocardial infarctions with angioplasty or fibrinolysis. *Scand Cardiovasc J* 2006; 40: 25–28. PMID: 16448994
375. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, et al. Optimal timing of revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1197-1202; discussion 1202–1204. PMID: 11308159
376. Wasvary H, Shannon F, Bassett J, et al. Timing of coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction. *Am Surg* 1997; 63: 710–715. PMID: 9247439
377. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, et al. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 503–511, e3. PMID: 18329460
378. Lee JH, Murrell HK, Strony J, et al. Risk analysis of coronary bypass surgery after acute myocardial infarction. *Surgery* 1997; 122: 675–680; discussion 680–681. PMID: 9347842
379. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, et al. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 115–119; discussion 119–120. PMID: 12538993
380. Grothusen C, Friedrich C, Loehr J, et al. Outcome of Stable Patients With Acute Myocardial Infarction and Coronary Artery Bypass Surgery Within 48 Hours: A Single-Center, Retrospective Experience. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005498. PMID: 28974496
381. Khan AN, Sabbagh S, Ittaman S, et al. Outcome of early revascularization surgery in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2015; 28: 14–23. PMID: 25664508
382. Menon V, Webb JG, Hillis LD, et al. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shocK? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1110–1116. PMID: 10985713
383. Slater J, Brown RJ, Antonelli TA, et al. Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1117–1122. PMID: 10985714
384. Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we use emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shocK? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1104–1109. PMID: 10985712
385. Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, et al. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 44–49. PMID: 2050939
386. Stewart JT, French JK, Théroux P, et al. Early noninvasive identification of failed reperfusion after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1499–1505. PMID: 9626826
387. Lee S, Otsuji Y, Minagoe S, et al. Correlation between distal left anterior descending artery flow velocity by transthoracic Doppler echocardiography and corrected TIMI frame count before mechanical reperfusion in patients with anterior acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; 69: 1022–1028. PMID: 16127180
388. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932–936. PMID: 4038784
389. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI 4 Study Group. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879–888. PMID: 8598078
390. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699–1705. PMID: 1572028
391. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 1998; 97: 2302–2306. PMID: 9639373
392. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) Study Group. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101: 125–130. PMID: 10637197
393. Yamamuro A, Akasaka T, Tamita K, et al. Coronary flow velocity pattern immediately after percutaneous coronary intervention as a predictor of complications and in-hospital survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 3051–3056. PMID: 12473550
394. de Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1283–1294. PMID: 11691496
395. Buller CE, Fu Y, Mahaffey KW, et al. ST-segment recovery and outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. *Circulation* 2008; 118: 1335–1346. PMID: 18779444
396. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2016; 37: 1024–1033. PMID: 26364289
397. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1820–1826. PMID: 11401117
398. Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al. Effects of intravenous atrial natriuretic peptide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 667–674. PMID: 17291931
399. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. J-WIND investigators. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007; 370: 1483–1493. PMID: 17964349
400. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 654–660. PMID: 10080465
401. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: 1284–1288. PMID: 16116055
402. Sakata Y, Kodama K, Komamura K, et al. Salutary effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 133: 616–621. PMID: 9200388
403. Ito N, Nanto S, Doi Y, et al. High index of microcirculatory resistance level after successful primary percutaneous coronary intervention can be improved by intracoronary administration of nicorandil. *Circ J* 2010; 74: 909–915. PMID: 20234097
404. Wu M, Huang Z, Xie H, et al. Nicorandil in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e78231. PMID: 24167609
405. Iwakura K, Ito H, Okamura A, et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circ J* 2009; 73: 925–931. PMID: 19325192
406. Suematsu Y, Murasato Y, Miura S, et al. Safety and feasibility of high-dose administration of nicorandil before reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Interv Ther* 2013; 28: 352–361. PMID: 23625617
407. Yang MJ, Lee HC, Lee HW, et al. Effect of nicorandil on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation and non-ST-segment elevation myocardial infarction: based on the Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR). *Int J Cardiol* 2013; 168: 4868–4869. PMID: 23899744
408. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, et al. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 177–195. PMID: 25593060
409. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 727–734. PMID: 20189026
410. Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, et al. CONDI Investigators. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014; 35: 168–175. PMID: 24031025
411. Eitel I, Stiermaier T, Rommel KP, et al. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic perconditioning and

postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 3049–3057. PMID: 26385956
412. Munk K, Andersen NH, Schmidt MR, et al. Remote Ischemic Conditioning in Patients With Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: Impact on Left Ventricular Function Assessed by Comprehensive Echocardiography and Gated Single-Photon Emission CT. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 656–662. PMID: 20826592
413. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, et al. Cardioprotective role of remote ischemic periconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 49–55. PMID: 20129568
414. Crimi G, Pica S, Raineri C, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 1055–1063. PMID: 24156966
415. White SK, Frohlich GM, Sado DM, et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 178–188. PMID: 25240548
416. Yellon DM, Ackbarkhan AK, Balgobin V, et al. Remote Ischemic Conditioning Reduces Myocardial Infarct Size in STEMI Patients Treated by Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2764–2765. PMID: 26112203
417. McLeod SL, Iansavichene A, Cheskes S. Remote Ischemic Perconditioning to Reduce Reperfusion Injury During Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005522. PMID: 28515120
418. Yang XM, Proctor JB, Cui L, et al. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1103–1110. PMID: 15337225
419. Hahn JY, Song YB, Kim EK, et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation* 2013; 128: 1889–1896. PMID: 24068776
420. Limalanathan S, Andersen GØ, Kløw NE, et al. Effect of ischemic postconditioning on infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI results of the POSTEMI (POstconditioning in ST-Elevation Myocardial Infarction) randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000679. PMID: 24760962
421. Bulluck H, Sirker A, Loke YK, et al. Clinical benefit of adenosine as an adjunct to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016; 202: 228–237. PMID: 26402450
422. Lønborg J, Kelbæk H, Vejlstrup N, et al. Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 288–295. PMID: 22496084
423. Tsujita K, Shimomura H, Kaikita K, et al. Long-term efficacy of edaravone in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 832–837. PMID: 16799234
424. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Erythropoietin treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2012; 164: 715–727.e1. PMID: 23137502
425. Upadhaya S, Madala S, Baniya R, et al. Impact of cyclosporine A use in the prevention of reperfusion injury in acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Cardiol J* 2017; 24: 43–50. PMID: 27734457
426. Villablanca PA, Rao G, Briceno DF, et al. Therapeutic hypothermia in ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Heart* 2016; 102: 712–719. PMID: 26864673
427. 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. PMID: 10413638
428. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, et al. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 339: 1882–1888. PMID: 9862943
429. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 1854–1864. PMID: 21715717
430. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2556–2566. PMID: 20513595
431. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1873–1882. PMID: 19332461
432. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) --Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879–1887. PMID: 11419424
433. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095–1104. PMID: 16162880
434. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165–2175. PMID: 19458363
435. The TIMI IIIB 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 the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545–1556. PMID: 8149520
436. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785–1792. PMID: 9632444
437. 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. PMID: 9626831
438. 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. PMID: 8941099
439. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, et al. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286–1292. PMID: 7722122
440. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. TACTICS-TIMI 18 Investigators. Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction following treatment with tirofiban: rationale and study design of the international TACTICS-TIMI 18 Trial. *Am J Cardiol* 1998; 82: 731–736. PMID: 9761082
441. Kleiman NS, Lincoff AM, Flaker GC, et al. PURSUIT Investigators. Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptifibatide, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 751–757. PMID: 10683348
442. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233–1243. PMID: 20817281
443. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057. PMID: 19717846
444. Giugliano RP, Lloyd-Jones DM, Camargo CA, et al. Association of unstable angina guideline care with improved survival. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1775–1780. PMID: 10871970
445. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al. ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009; 302: 947–954. PMID: 19724041
446. Ryan JW, Peterson ED, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Optimal timing of intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Registry. *Circulation* 2005; 112: 3049–3057. PMID: 16275863
447. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy)

before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1593–1599. PMID: 14506118
448. Kofoed KF, Kelbæk H, Hansen RP, et al. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: VERDICT Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2018; 138: 2741–2750.
449. 日本循環器学会 . 2017-2018 年度活動 : 冠動脈血行再建ガイドライン（2018 年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_nakamura_yaku.pdf
450. Bangalore S, Faxon DP. Coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: does every culprit lesion require revascularization? *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 330–337. PMID: 20425159
451. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, et al. American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J* 2008; 155: 140–146. PMID: 18082505
452. Shishehbor MH, Lauer MS, Singh IM, et al. In unstable angina or non-ST-segment acute coronary syndrome, should patients with multivessel coronary artery disease undergo multivessel or culprit-only stenting? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 849–854. PMID: 17320742
453. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, et al. Single-Staged Compared With Multi-Staged PCI in Multivessel NSTEMI Patients: The SMILE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 264–272. PMID: 26796390
454. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213–224. PMID: 19144937
455. Bär 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. PMID: 1617766
456. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 1393–1402. PMID: 22445239
457. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. NORSTENT Investigators. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1242–1252. PMID: 27572953
458. Singh M, Holmes DR, Garratt KN, et al. Changing Outcome of Percutaneous Intervention in Patients With Unstable Angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 Suppl: 31A.
459. Myler RK, Shaw RE, Stertzer SH, et al. Unstable angina and coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 82(3 Suppl): II88–95. PMID: 2203565
460. Serruys PW, van Hout B, 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. PMID: 9728982
461. Marzocchi A, Piovaccari G, Marrozzini C, et al. Results of coronary stenting for unstable versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1314–1318. PMID: 9165149
462. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al. FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2435–2445. PMID: 20359842
463. Liistro F, Angioli P, Falsini G, et al. Early invasive strategy in elderly patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: comparison with younger patients regarding 30 day and long term outcome. *Heart* 2005; 91: 1284–1288. PMID: 15761051
464. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 914–920. PMID: 16154018
465. Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2093–2099. PMID: 12798587
466. Valgimigli M, Campo G, Arcozzi C, et al. Two-year clinical follow-up after sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 138–145. PMID: 17616297
467. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1093–1104. PMID: 16971716
468. Menichelli M, Parma A, Pucci E, et al. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1924–1930. PMID: 17498576
469. van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW, et al. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Intervention Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 618–626. PMID: 18261680
470. De Luca G, Valgimigli M, Spaulding C, et al. Short and long-term benefits of sirolimus-eluting stent in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28: 200–210. PMID: 19190859
471. Kandzari DE, Roe MT, Ohman EM, et al. Frequency, predictors, and outcomes of drug-eluting stent utilization in patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 750–755. PMID: 16169352
472. Vlaar PJ, Diercks GF, Svilaas T, et al. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 937–942. PMID: 19021272
473. V Korn H, Ohlow M, Donev S, et al. Export aspiration system in patients with acute coronary syndrome and visible thrombus provides no substantial benefit. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 35–42. PMID: 17585384
474. Ben-Dor I, Pichard AD, Waksman R. Combined mechanical and pharmacological approach to a thrombus-containing lesion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 972–976. PMID: 20146325
475. Limbruno U, Ebert AG, Galli M. Filters to prevent distal embolization during coronary artery stenting: the risk of mousetrap. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: E131–E133. PMID: 16723746
476. Shroyer AL, Grover FL, Edwards FH. 1995 coronary artery bypass risk model: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 879–884. PMID: 9527245
477. Shroyer AL, Plomondon ME, Grover FL, et al. The 1996 coronary artery bypass risk model: the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1205–1208. PMID: 10320291
478. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1992; 85: 2110–2118. PMID: 1591830
479. Yasuda K, Ayabe H, Ide H, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 1998. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. Committee of Science. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 401–415. PMID: 10935337
480. 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. PMID: 10735675
481. Montalescot G, Brieger D, Eagle KA, et al. GRACE Investigators. Unprotected left main revascularization in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30: 2308–2317. PMID: 19720640
482. Lazar HL, Jacobs AK, Aldea GS, et al. Factors influencing mortality after emergency coronary artery bypass grafting for failed percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1747–1752. PMID: 9436566
483. 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. PMID: 7733715
484. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. SHOCK Registry Investigators. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. *Circulation* 1995; 91: 873–881. PMID: 7828316
485. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, et al. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 38–51. PMID: 8691884
486. Dang NC, Topkara VK, Leacche M, et al. Left ventricular assist device implantation after acute anterior wall myocardial infarction and cardiogenic shock: a two-center study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 693–698. PMID: 16153915
487. 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 Surg* 1995; 43: 142–147. PMID:

7570565
488. Zeff RH, Kongtahworn C, Iannone LA, et al. Internal mammary artery versus saphenous vein graft to the left anterior descending coronary artery: prospective randomized study with 10-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 533–536. PMID: 3259128
489. Cameron A, Davis KB, Green G, et al. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts --effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996; 334: 216–219. PMID: 8531997
490. Lee TH, Goldman L. The coronary care unit turns 25: historical trends and future directions. *Ann Intern Med* 1988; 108: 887–894. PMID: 3285749
491. Swan HJ, Ganz W. Measurement of right atrial and pulmonary arterial pressures and cardiac output: clinical application of hemodynamic monitoring. *Adv Intern Med* 1982; 27: 453–473. PMID: 7041550
492. Hess EP, Agarwal D, Chandra S, et al. Diagnostic accuracy of the TIMI risk score in patients with chest pain in the emergency department: a meta-analysis. *CMAJ* 2010; 182: 1039–1044. PMID: 20530163
493. Björklund E, Jernberg T, Johanson P, et al. ASSENT-2 and ASSENT-PLUS Study Groups. Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interaction with admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2006; 92: 735–740. PMID: 16251228
494. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 335–339. PMID: 15261928
495. Giannitsis E, Lehrke S, Wiegand UK, et al. Risk stratification in patients with inferior acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary interventions: the role of admission troponin T. *Circulation* 2000; 102: 2038–2044. PMID: 11044417
496. Matetzky S, Sharir T, Domingo M, et al. Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1611–1616. PMID: 11015336
497. Day HW. An Intensive Coronary Care Area. *Dis Chest* 1963; 44: 423–426. PMID: 14072745
498. 石川欽司，金政健，林孝浩，他．急性心筋梗塞死亡率最近の低下．心臓 2002; 34: 533–542.
499. Lieu TA, Gurley RJ, Lundstrom RJ, et al. Primary angioplasty and thrombolysis for acute myocardial infarction: an evidence summary. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 737–750. PMID: 8606291
500. 日本集中治療医学会　集中治療部設置基準検討委員会．CCU 設置のための指針―2004 年 3 月―．日集中医誌 2004; 11: 259–267.
501. Reilly L, Sullivan P, Ninni S, et al. Reducing foley catheter device days in an intensive care unit: using the evidence to change practice. *AACN Adv Crit Care* ; 17: 272–283. PMID: 16931923
502. Singman H, Kinsella E, Goldberg E. Electrocardiographic changes in coronary care unit patients during defecation. *Vasc Surg* 1975; 9: 54–57. PMID: 1124593
503. Stern TA. Psychiatric management of acute myocardial infarction in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1987; 60: 59J–67J. PMID: 3321971
504. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. AVOID Investigators. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2015; 131: 2143–2150. PMID: 26002889
505. Herkner H, Thoennissen J, Nikfardjam M, et al. Short versus prolonged bed rest after uncomplicated acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 775–781. PMID: 12954470
506. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798–1807. PMID: 19465235
507. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773–778. PMID: 10711923
508. Singh K, Hibbert B, Singh B, et al. Meta-analysis of admission hyperglycaemia in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty: a cause or a marker of mortality? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015; 1: 220–228. PMID: 27532445
509. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140–2144. PMID: 12090978
510. de Mulder M, Umans VA, Cornel JH, et al. Intensive glucose regulation in hyperglycemic acute coronary syndrome: results of the randomized BIOMarker study to identify the acute risk of a coronary syndrome-2 (BIOMArCS-2) glucose trial. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1896–1904. PMID: 24018647
511. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255–1261. PMID: 15821004
512. Tanaka K, Seino Y, Ohbayashi K, et al. Cardiac emergency triage and therapeutic decisions using whole blood rapid troponin T test for patients with suspicious acute coronary syndrome. *Jpn Circ J* 2001; 65: 424–428. PMID: 11348047
513. Gust R, Gust A, Böttiger BW, et al. Bedside troponin T testing is not useful for early out-of-hospital diagnosis of myocardial infarction. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 414–417. PMID: 9563859
514. Schuchert A, Hamm C, Scholz J, et al. Prehospital testing for troponin T in patients with suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: 45–48. PMID: 10385762
515. Cohen IM, Alpert JS, Francis GS, et al. Safety of hot and cold liquids in patients with acute myocardial infarction. *Chest* 1977; 71: 450–452. PMID: 322966
516. 田中啓治．急性心筋梗塞における糖代謝異常の発現機序―特に心血行動態との関係について．日医大誌 1985; 52: 49–57.
517. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57–65. PMID: 7797776
518. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–1297. PMID: 19318384
519. Cassem NH, Hackett TP. Psychiatric consultation in a coronary care unit. *Ann Intern Med* 1971; 75: 9–14. PMID: 5091570
520. Broadbent E, Petrie KJ, Ellis CJ, et al. Patients with acute myocardial infarction have an inaccurate understanding of their risk of a future cardiac event. *Intern Med J* 2006; 36: 643–647. PMID: 16958641
521. Arefjord K, Hallaråker E, Havik OE, et al. Illness understanding, causal attributions and emotional reactions in wives of myocardial infarction patients. *Psychol Psychother* 2002; 75: 101–114. PMID: 12006203
522. 水野宣英．疾患・年齢・性別による CCU 滞在日数と死亡率について．ICU と CCU 2003; 27: 554–557.
523. Baigent C, Collins R, Appleby P, et al. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998; 316: 1337–1343. PMID: 9563981
524. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–1621. PMID: 16271642
525. Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction. *Heart* 2012; 98: 1743–1749. PMID: 23151669
526. Goto S, Huang CH, Park SJ, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome --randomized, double-blind, phase III PHILO study. *Circ J* 2015; 79: 2452–2460. PMID: 26376600
527. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–2434. PMID: 27959713
528. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–1524. PMID: 28844193
529. 日本透析医学会．血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン．透析会誌 2011; 44: 337–425.
530. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–1390. PMID: 11356434
531. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13. PMID: 10023943
532. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658. PMID: 11386263
533. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007; 120: 685–692. PMID: 17679127
534. Maclean E, Zheng S, Nabeebaccus A, et al. Effect of early bisopro-

lol administration on ventricular arrhythmia and cardiac death in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Heart Asia* 2015; 7: 46–51. PMID: 27326220
535. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127: 939–953. PMID: 24927909
536. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, et al. Meta-Analysis of Relation Between Oral β-Blocker Therapy and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1529–1538. PMID: 25862157
537. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016; 354: i4801. PMID: 27650822
538. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622–1632. PMID: 16271643
539. Sommers HM, Jennings RB. Ventricular fibrillation and myocardial necrosis after transient ischemia. Effect of treatment with oxygen, procainamide, reserpine, and propranolol. *Arch Intern Med* 1972; 129: 780–789. PMID: 5025900
540. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* 2013; 128: 1495–1503. PMID: 24002794
541. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, et al. EARLY-BAMI Investigators. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2705–2715. PMID: 27050189
542. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906. PMID: 14610160
543. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752–760. PMID: 12241832
544. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321. PMID: 12668699
545. Fox KM. EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788. PMID: 13678872
546. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153. PMID: 10639539
547. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202–2212. PMID: 9631869
548. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, et al. REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014; 35: 2295–2302. PMID: 24780614
549. Beygui F, Cayla G, Roule V, et al. ALBATROSS Investigators. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1917–1927. PMID: 27102506
550. Deleted in proof.
551. Deleted in proof.
552. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, et al. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1999; 83 Suppl: 21C–28C.
553. Deleted in proof.
554. Deleted in proof.
555. Deleted in proof.
556. Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 2004; 93: 969–973. PMID: 15081437
557. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989; 299: 1187–1192. PMID: 2513047
558. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–1331. PMID: 7648682
559. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, et al. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation* 1991; 83: 52–60. PMID: 1984898
560. Zeltser D, Justo D, Halkin A, et al. Drug-induced atrioventricular block: prognosis after discontinuation of the culprit drug. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 105–108. PMID: 15234417
561. Pristipino C, Beltrame JF, Finocchiaro ML, et al. Major racial differences in coronary constrictor response between japanese and caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 1102–1108. PMID: 10715255
562. Nakagomi A, Kodani E, Takano H, et al. Secondary preventive effects of a calcium antagonist for ischemic heart attack: randomized parallel comparison with β -blockers. *Circ J* 2011; 75: 1696–1705. PMID: 21576828
563. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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* 1998; 339: 1349–1357. PMID: 9841303
564. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009. PMID: 8801446
565. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389. PMID: 7968073
566. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565. PMID: 16533939
567. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 293–302. PMID: 19608026
568. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; 110: 1061–1068. PMID: 15326073
569. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study. *Atherosclerosis* 2010; 210: 497–502. PMID: 20036363
570. Sato H, Kinjo K, Ito H, et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS)-LIPID Study Investigators. Effect of early use of low-dose pravastatin on major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction: the OACIS-LIPID Study. *Circ J* 2008; 72: 17–22. PMID: 18159093
571. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, et al. Multicenter Study for Aggressive Lipid-Lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1165–1171. PMID: 16616020
572. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial.

JAMA 2004; 292: 1307–1316. PMID: 15337732
573. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504. PMID: 15007110
574. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718. PMID: 11277825
575. Gencer B, Nanchen D. Identifying familial hypercholesterolemia in acute coronary syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 375–381. PMID: 27092769
576. Ohmura H, Fukushima Y, Mizuno A, et al. Research Committee on Primary Hyperlipidemia of the Ministry of Health and Welfare of Japan. Estimated Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J* 2017; 58: 88–94. PMID: 28123161
577. Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 933–940. PMID: 7689082
578. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, et al. KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) Investigators. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1664–1671. PMID: 21982310
579. Sjauw KD, Engström AE, Vis MM, et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009; 30: 459–468. PMID: 19168529
580. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367: 1287–1296. PMID: 22920912
581. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1329–1337. PMID: 21878431
582. Scheidt S, Wilner G, Mueller H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. Report of a co-operative clinical trial. *N Engl J Med* 1973; 288: 979–984. PMID: 4696253
583. De Silva K, Lumley M, Kailey B, et al. Coronary and microvascular physiology during intra-aortic balloon counterpulsation. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 631–640. PMID: 24726295
584. Ahmad Y, Sen S, Shun-Shin MJ, et al. Intra-aortic Balloon Pump Therapy for Acute Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 931–939. PMID: 25822657
585. van Nunen LX, van 't Veer M, Schampaert S, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation reduces mortality in large anterior myocardial infarction complicated by persistent ischaemia: a CRISP-AMI substudy. *EuroIntervention* 2015; 11: 286–292. PMID: 25254356
586. Inohara T, Miyata H, Ueda I, et al. Use of Intra-aortic Balloon Pump in a Japanese Multicenter Percutaneous Coronary Intervention Registry. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1980–1982. PMID: 26523549
587. Sandhu A, McCoy LA, Negi SI, et al. Use of mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2015; 132: 1243–1251. PMID: 26286905
588. Basir MB, Schreiber T, Dixon S, et al. Feasibility of early mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The Detroit cardiogenic shock initiative. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; 91: 454–461. PMID: 29266676
589. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, et al. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2017; 38: 3523–3531. PMID: 29020341
590. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 278–287. PMID: 27810347
591. Yonezu K, Sakakura K, Watanabe Y, et al. Determinants of survival and favorable neurologic outcomes in ischemic heart disease treated by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Heart Vessels* 2018; 33: 25–32. PMID: 28776067
592. Aiba T, Nonogi H, Itoh T, et al. Appropriate indications for the use of a percutaneous cardiopulmonary support system in cases with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; 65: 145–149. PMID: 11266185
593. Okada H, Nishida M, Murakami M, et al. Surgical treatment for complications of acute myocardial infarction. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53: 74–77. PMID: 15782567
594. 第 2 章成人の二次救命処置．日本蘇生協議会監修．JRC 蘇生ガイドライン 2015．医学書院 2016: 43–174.
595. Shah M, Patnaik S, Patel B, et al. Trends in mechanical circulatory support use and hospital mortality among patients with acute myocardial infarction and non-infarction related cardiogenic shock in the United States. *Clin Res Cardiol* 2018; 107: 287–303. PMID: 29134345
596. 日本経皮的心肺補助研究会．PCPS 研究会アンケート集計結果 http://www2.convention.co.jp/pcps/pdf/enquete.pdf
597. Nagao K, Kikushima K, Watanabe K, et al. Early induction of hypothermia during cardiac arrest improves neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest who undergo emergency cardiopulmonary bypass and percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2010; 74: 77–85. PMID: 19942784
598. Garan AR, Eckhardt C, Takeda K, et al. Predictors of survival and ability to wean from short-term mechanical circulatory support device following acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018; 7: 755–765. PMID: 29094607
599. Mitsui N, Koyama T, Marui A, et al. Experience with emergency cardiac surgery following institution of percutaneous cardiopulmonary support. *Artif Organs* 1999; 23: 496–499. PMID: 10392272
600. Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, et al. SAVE-J Study Group. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* 2014; 85: 762–768. PMID: 24530251
601. Kagawa E, Dote K, Kato M, et al. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiac arrest?: rapid-response extracorporeal membrane oxygenation and intra-arrest percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2012; 126: 1605–1613. PMID: 22899771
602. Kuroki N, Abe D, Iwama T, et al. Association between delay to coronary reperfusion and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2017; 114: 1–6. PMID: 28215592
603. Morisawa D, Higuchi Y, Iwakura K, et al. Predictive factors for successful weaning from percutaneous cardiopulmonary support in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2012; 60: 350–354. PMID: 22819038
604. Oshima K, Morishita Y, Hinohara H, et al. Factors for weaning from a percutaneous cardiopulmonary support system (PCPS) in patients with severe cardiac failure: a comparative study in weaned and nonweaned patients. *Int Heart J* 2006; 47: 575–584. PMID: 16960412
605. Yamauchi T, Masai T, Takeda K, et al. Percutaneous cardiopulmonary support after acute myocardial infarction at the left main trunk. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 93–7. PMID: 19471222
606. 日本循環器学会，日本心臓血管外科学会．循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2013：重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kyo_h.pdf
607. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–2867. PMID: 26320108
608. Zafari AM, Zarter SK, Heggen V, et al. A program encouraging early defibrillation results in improved in-hospital resuscitation efficacy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 846–852. PMID: 15312869
609. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 346: 884–890. PMID: 11907287
610. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871–878. PMID: 10486418
611. Ando J, Kakishita M, Sakai K, et al. Efficacy of nifekalant hydrochloride in the treatment of fatal ventricular arrhythmia in patients with ischemic heart disease. *Int Heart J* 2005; 46: 647–656. PMID: 16157956
612. Katoh T, Mitamura H, Matsuda N, et al. Emergency treatment with nifekalant, a novel class III anti-arrhythmic agent, for life-threatening refractory ventricular tachyarrhythmias: post-marketing special

investigation. *Circ J* 2005; 69: 1237–1243. PMID: 16195624
613. Shiga T, Tanaka K, Kato R, et al. Refractory VT/VF, Prospective Evaluation to Differentiate Lidocaine Efficacy from Nifekalant (RELIEF) Study Investigators. Nifekalant versus lidocaine for in-hospital shock-resistant ventricular fibrillation or tachycardia. *Resuscitation* 2010; 81: 47–52. PMID: 19913983
614. Tahara Y, Kimura K, Kosuge M, et al. Comparison of nifekalant and lidocaine for the treatment of shock-refractory ventricular fibrillation. *Circ J* 2006; 70: 442–446. PMID: 16565562
615. Amino M, Inokuchi S, Nagao K, et al. SOS-KANTO 2012 Study Group. Nifekalant Hydrochloride and Amiodarone Hydrochloride Result in Similar Improvements for 24-Hour Survival in Cardiopulmonary Arrest Patients: The SOS-KANTO 2012 Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015; 66: 600–609. PMID: 26317166
616. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac ArresT) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 200–207. PMID: 20484098
617. Nordrehaug JE, Johannessen KA, von der Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71: 645–649. PMID: 3971535
618. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Temporary overdriving pacing as an adjunct to antiarrhythmic drug therapy for electrical storm in acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; 69: 613–616. PMID: 15849451
619. Bänsch D, Oyang F, Antz M, et al. Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 3011–3016. PMID: 14662718
620. Hayashi M, Kobayashi Y, Iwasaki YK, et al. Novel mechanism of postinfarction ventricular tachycardia originating in surviving left posterior Purkinje fibers. *Heart Rhythm* 2006; 3: 908–918. PMID: 16876739
621. Gorenek B, Blomström Lundqvist C, Brugada Terradellas J, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace* 2014; 16: 1655–1673. PMID: 25172845
622. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, et al. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2011; 39: 78–83. PMID: 20959785
623. Gheeraert PJ, De Buyzere ML, Taeymans YM, et al. Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2499–2510. PMID: 16952926
624. Liang JJ, Fender EA, Cha YM, et al. Long-Term Outcomes in Survivors of Early Ventricular Arrhythmias After Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2016; 117: 709–713. PMID: 26796195
625. Masuda M, Nakatani D, Hikoso S, et al. OACIS investigators. Clinical Impact of Ventricular Tachycardia and/or Fibrillation During the Acute Phase of Acute Myocardial Infarction on In-Hospital and 5-Year Mortality Rates in the Percutaneous Coronary Intervention Era. *Circ J* 2016; 80: 1539–1547. PMID: 27238618
626. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997; 80: 35J–39J. PMID: 9375948
627. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, et al. Treating electrical storm : sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation* 2000; 102: 742–747. PMID: 10942741
628. Miwa Y, Ikeda T, Mera H, et al. Effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on electrical storm refractory to class III antiarrhythmic drugs. *Circ J* 2010; 74: 856–863. PMID: 20339194
629. Burjorjee JE, Milne B. Propofol for electrical storm; a case report of cardioversion and suppression of ventricular tachycardia by propofol. *Can J Anaesth* 2002; 49: 973–977. PMID: 12419728
630. Hine LK, Laird N, Hewitt P, et al. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2694–2698. PMID: 2688587
631. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473–1482. PMID: 11794197
632. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781–788. PMID: 1900101
633. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995; 91: 2195–2203. PMID: 7697849
634. Siebels J, Kuck KH. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J* 1994; 127: 1139–1144. PMID: 8160593
635. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071–2078. PMID: 11102258
636. 日本不整脈心電学会．着用型自動除細動器（WCD）の臨床使用に関するステートメント（2017 年 9 月改訂）．http://new.jhrs.or.jp/pdf/guideline/statement201709_02.pdf
637. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol* 2014; 172: 588–594. PMID: 24556445
638. Coll-Vinent B, Sala X, Fernández C, et al. Sedation for cardioversion in the emergency department: analysis of effectiveness in four protocols. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 767–772. PMID: 14634601
639. del Arco C, Martín A, Laguna P, et al. Investigators in the Spanish Atrial Fibrillation in Emergency Medicine Study Group (GEFAUR). Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2005; 46: 424–430. PMID: 16271674
640. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Heilbron B, et al. Emergency department management and 1-year outcomes of patients with atrial flutter. *Ann Emerg Med* 2011; 57: 564–571.e2. PMID: 21257230
641. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl: e531S–e575S. PMID: 22315271
642. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009; 85: 303–312. PMID: 19528305
643. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962. PMID: 27567408
644. Hanada K, Higuma T, Nishizaki F, et al. Randomized study on the efficacy and safety of landiolol, an ultra-short-acting β1-adrenergic blocker, in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2012; 76: 439–445. PMID: 22156314
645. Kiyokuni M, Konishi M, Sakamaki K, et al. Beneficial effect of early infusion of landiolol, a very short-acting beta-1 adrenergic receptor blocker, on reperfusion status in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016; 221: 321–326. PMID: 27404699
646. Moss AJ, Oakes D, Benhorin J, et al. Multicenter Diltiazem Post-Infarction Research Group. The interaction between diltiazem and left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80 Suppl: IV102–IV106. PMID: 2688978
647. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 313–321. PMID: 21232669
648. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *Circulation* 1998; 98: 2574–2579. PMID: 9843465
649. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 81: 594–598. PMID: 9514456
650. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e1–76. PMID: 24685669
651. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin:

systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351: h4451. PMID: 26321114
652. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–412. PMID: 2473403
653. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: e27–e115. PMID: 26409259
654. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130: e344–e426. PMID: 25249585
655. Rotman M, Wagner GS, Wallace AG. Bradyarrhythmias in acute myocardial infarction. *Circulation* 1972; 45: 703–722. PMID: 4551931
656. Kimura K, Kosuge M, Ishikawa T, et al. Comparison of results of early reperfusion in patients with inferior wall acute myocardial infarction with and without complete atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1999; 84: 731–733. PMID: 10498146
657. Barthell E, Troiano P, Olson D, et al. Prehospital external cardiac pacing: a prospective, controlled clinical trial. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 1221–1226. PMID: 3056132
658. Cummins RO, Graves JR, Larsen MP, et al. Out-of-hospital transcutaneous pacing by emergency medical technicians in patients with asystolic cardiac arrest. *N Engl J Med* 1993; 328: 1377–1382. PMID: 8474514
659. White JD, Brown CG. Immediate transthoracic pacing for cardiac asystole in an emergency department setting. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 125–128. PMID: 3882099
660. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 2. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation* 1978; 58: 689–699. PMID: 688580
661. 日本循環器学会 . 2017-2018 年度活動 : 不整脈非薬物治療ガイドライン（2018 年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2018_kurita_nogami.pdf
662. 日本循環器学会／日本心不全学会合同ガイドライン . 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf
663. Page DL, Caulfield JB, Kastor JA, et al. Myocardial changes associated with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1971; 285: 133–137. PMID: 5087702
664.Werns SW, Bates ER. The enduring value of Killip classification. *Am Heart J* 1999; 137: 213–215. PMID: 9924153
665. Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. Poor prognosis of Japanese patients with chronic heart failure following myocardial infarction --comparison with nonischemic cardiomyopathy. *Circ J* 2005; 69: 143–149. PMID: 15671603
666. Kajimoto K, Minami Y, Sato N, et al. Investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry. Etiology of Heart Failure and Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2016; 118: 1881–1887. PMID: 27720439
667. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, et al. CHART-2 Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan --report from the CHART Studies. *Circ J* 2015; 79: 2396–2407. PMID: 26356834
668. Cheng JM, Helming AM, van Vark LC, et al. A simple risk chart for initial risk assessment of 30-day mortality in patients with cardiogenic shock from ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016; 5: 101–107. PMID: 25589634
669. 三浦俊郎，松崎益徳．ベッドサイドでの心機能と心不全重症度の評価．日内会誌 1994; 83: 31–36.
670. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39: 137–145. PMID: 835473
671. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797–1804. PMID: 12767667
672. Mueller HS, Chatterjee K, Davis KB, et al. ACC expert consensus document. Present use of bedside right heart catheterization in patients with cardiac disease. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 840–864. PMID: 9741535
673. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294: 1664–1670. PMID: 16204666
674. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 1–29. PMID: 12233868
675. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 810–819. PMID: 15312864
676. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: the era of reperfusion: section 1: acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102 Suppl: I172–I203. PMID: 10966673
677. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016; 42: 147–163. PMID: 26370690
678. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325: 1825–1830. PMID: 1961221
679. Takeda S, Nejima J, Takano T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1998; 62: 553–558. PMID: 9741730
680. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2126–2132. PMID: 11191538
681. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005351. PMID: 18646124
682. Zelis R, Kinney EL, Flaim SF, et al. Morphine: Its use in pulmonary edema. *Cardiovasc Rev Rep* 1981; 2: 257–267.
683. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al. Heart Failure Survey in Isarel (HFSIS) Investigators. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 2011; 13: 76–80. PMID: 21627393
684. Chen EW, Canto JG, Parsons LS, et al. Investigators in the National Registry of Myocardial Infarction (NRMI) 2. Relation between hospital intra-aortic balloon counterpulsation volume and mortality in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2003; 108: 951–957. PMID: 12912817
685. Hochman JS, Jaber WA, Bates ER, et al. Angioplasty versus thrombolytics for patients presenting with congestive heart failure; GUSTO IIb substudy findings. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 Suppl: 210–211.
686. DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, et al. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1035–1038. PMID: 11348598
687. 田中啓治．急性心不全の治療：呼吸管理の実際．心臓 2011; 43: 432–435.
688. Semba H, Kinugawa K, Takeda N, et al. Preliminary report of tolvaptan treatment in Japanese patients with heart failure. *Int Heart J* 2012; 53: 72–74. PMID: 22398679
689. Kikuchi M, Nakamura M, Suzuki T, et al. Usefulness of carperitide for the treatment of refractory heart failure due to severe acute myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2001; 42: 271–280. PMID: 11605765
690. 横山広行．日本がリードする急性心不全治療　腎機能障害を伴う急性心不全に対する心房性ナトリウム利尿ペプチドの効果．心臓 2004; 36: 61–65.
691. Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, et al. J-WIND Investigators. Rationale and design of a large-scale trial using atrial natriuretic peptide (ANP) as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial infarction for the reduction of Necrotic Damage by ANP (J-WIND-ANP). *Circ J* 2004; 68: 95–100. PMID: 14745141
692. Menon V, Slater JN, White HD, et al. Acute myocardial infarction

complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000; 108: 374–380. PMID: 10759093
693. Levy B, Bastien O, Karim B, et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Ann Intensive Care* 2015; 5: 52. PMID: 26152849
694. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2296–2304. PMID: 23131078
695. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, et al. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure (UNLOAD) Investigators. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010; 16: 277–284. PMID: 20350693
696. Levy B, Perez P, Perny J, et al. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 2011; 39: 450–455. PMID: 21037469
697. Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock --review of the current evidence. *Artif Organs* 2012; 36: 505–511. PMID: 22607158
698. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 382: 1638–1645. PMID: 24011548
699. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction --etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1063–1070. PMID: 10985706
700. Webb JG, Sleeper LA, Buller CE, et al. Implications of the timing of onset of cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1084–1090. PMID: 10985709
701. Hausmann H, Potapov EV, Koster A, et al. Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score. *Circulation* 2002; 106 Suppl: I203–I206. PMID: 12354734
702. 桃原哲也，住吉徹哉，土師一夫，他．再疎通療法時代における急性心筋梗塞症に合併する心原性ショック例の院内予後―多施設共同研究による．*Jpn Circ J* 2000; 64 Suppl: 241.
703. Barron HV, Every NR, Parsons LS, et al. Investigators in the National Registry of Myocardial Infarction 2. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am Heart J* 2001; 141: 933–939. PMID: 11376306
704. Berger PB, Ryan TJ. Inferior myocardial infarction. High-risk subgroups. *Circulation* 1990; 81: 401–411. PMID: 2404629
705. 後藤葉一．右室梗塞．平盛勝彦，斎藤宗靖，土師一夫，編．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: 115–122.
706. Robalino BD, Whitlow PL, Underwood DA, et al. Electrocardiographic manifestations of right ventricular infarction. *Am Heart J* 1989; 118: 138–144. PMID: 2662727
707. Namana V, Gupta SS, Abbasi AA, et al. Right ventricular infarction. *Cardiovasc Revasc Med* 2018; 19: 43–50. PMID: 28822687
708. Braat SH, de Zwaan C, Brugada P, et al. Right ventricular involvement with acute inferior wall myocardial infarction identifies high risk of developing atrioventricular nodal conduction disturbances. *Am Heart J* 1984; 107: 1183–1187. PMID: 6326559
709. Bowers TR, O'Neill WW, Grines C, et al. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 933–940. PMID: 9521980
710. Braat SH, Ramentol M, Halders S, et al. Reperfusion with streptokinase of an occluded right coronary artery: effects on early and late right and left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1987; 113: 257–260. PMID: 3544753
711. French JK, Williams BF, Hart HH, et al. Prospective evaluation of eligibility for thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *BMJ* 1996; 312: 1637–1641. PMID: 8664716
712. French JK, Hellkamp AS, Armstrong PW, et al. Mechanical complications after percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction (from APEX-AMI). *Am J Cardiol* 2010; 105: 59–63. PMID: 20102891
713. Figueras J, Alcalde O, Barrabés JA, et al. Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period. *Circulation* 2008; 118: 2783–2789. PMID: 19064683
714. Figueras J, Cortadellas J, Calvo F, et al. Relevance of delayed hospital admission on development of cardiac rupture during acute myocardial infarction: study in 225 patients with free wall, septal or papillary muscle rupture. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 135–139. PMID: 9669261
715. Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, third edition. W.B. Saunders, 1988: 1222–1287. PMID:
716. Gueret P, Khalife K, Jobic Y, et al. Study Investigators. Echocardiographic assessment of the incidence of mechanical complications during the early phase of myocardial infarction in the reperfusion era: a French multicentre prospective registry. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 41–47. PMID: 18391872
717. Iemura J, Oku H, Otaki M, et al. Surgical strategy for left ventricular free wall rupture after acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 201–204. PMID: 11216746
718. Sakaguchi G, Komiya T, Tamura N, et al. Surgical treatment for postinfarction left ventricular free wall rupture. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1344–1346. PMID: 18355523
719. Okada K, Yamashita T, Matsumori M, et al. Surgical treatment for rupture of left ventricular free wall after acute myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4: 203–206. PMID: 17670393
720. Alamanni F, Fumero A, Parolari A, et al. Sutureless double-patch-and-glue technique for repair of subacute left ventricular wall rupture after myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 836–837. PMID: 11581629
721. Aoyagi S, Tayama K, Otsuka H, et al. Sutureless repair for left ventricular free wall rupture after acute myocardial infarction. *J Card Surg* 2014; 29: 178–180. PMID: 24428225
722. Prêtre R, Benedikt P, Turina MI. Experience with postinfarction left ventricular free wall rupture. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1342–1345. PMID: 10881802
723. López-Sendón J, Gurfinkel EP, Lopez de Sa E, et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Factors related to heart rupture in acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010; 31: 1449–1456. PMID: 20231153
724. Latham P. Lectures on Subjects Connected With Clinical Medicine, Comprising Diseases of the Heart. Barrington & Haswell, 1847: 163–164.
725. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673–682. PMID: 8204123
726. Birnbaum Y, Fishbein MC, Blanche C, et al. Ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 1426–1432. PMID: 12409546
727. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, et al. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 27–32. PMID: 10618300
728. Moreyra AE, Huang MS, Wilson AC, et al. MIDAS Study Group (MIDAS 13). Trends in incidence and mortality rates of ventricular septal rupture during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1095–1100. PMID: 20920645
729. Prêtre R, Rickli H, Ye Q, et al. Frequency of collateral blood flow in the infarct-related coronary artery in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 497–499. PMID: 10728959
730. Skehan JD, Carey C, Norrell MS, et al. Patterns of coronary artery disease in post-infarction ventricular septal rupture. *Br Heart J* 1989; 62: 268–272. PMID: 2803872
731. Jones BM, Kapadia SR, Smedira NG, et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: a contemporary review. *Eur Heart J* 2014; 35: 2060–2068. PMID: 24970335
732. Daggett WM, Guyton RA, Mundth ED, et al. Surgery for post-myocardial infarct ventricular septal defect. *Ann Surg* 1977; 186: 260–271. PMID: 302110
733. David TE, Dale L, Sun Z. Postinfarction ventricular septal rupture: repair by endocardial patch with infarct exclusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1315–1322. PMID: 7475183
734. 日本冠動脈外科学会．2017年度全国アンケート調査結果．http://www.jacas.org/enquete/2017.html

735. Arnaoutakis GJ, Zhao Y, George TJ, et al. Surgical repair of ventricular septal defect after myocardial infarction: outcomes from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 436–443. PMID: 22626761
736. Papalexopoulou N, Young CP, Attia RQ. What is the best timing of surgery in patients with post-infarct ventricular septal rupture? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 193–196. PMID: 23143273
737. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847. PMID: 22611136
738. Tsai MT, Wu HY, Chan SH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to definite surgery in recurrent postinfarction ventricular septal defect. *ASAIO J* 2012; 58: 88–89. PMID: 22210655
739. Neragi-Miandoab S, Michler RE, Goldstein D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a temporizing approach in a patient with shock, myocardial infarct, and a large ventricle septal defect; successful repair after six days. *J Card Surg* 2013; 28: 193–195. PMID: 23350887
740. La Torre MW, Centofanti P, Attisani M, et al. Posterior ventricular septal defect in presence of cardiogenic shock: early implantation of the impella recover LP 5.0 as a bridge to surgery. *Tex Heart Inst J* 2011; 38: 42–49. PMID: 21423467
741. Pitsis AA, Kelpis TG, Visouli AN, et al. Left ventricular assist device as a bridge to surgery in postinfarction ventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 951–952. PMID: 18374789
742. Conradi L, Treede H, Brickwedel J, et al. Use of initial biventricular mechanical support in a case of postinfarction ventricular septal rupture as a bridge to surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: e37–e39. PMID: 19379852
743. Samuels LE, Entwistle JC 3rd, Holmes EC, et al. Mechanical support of the unrepaired postinfarction ventricular septal defect with the Abiomed BVS 5000 ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 2100–2101. PMID: 14688739
744. Thiele H, Kaulfersch C, Daehnert I, et al. Immediate primary transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. *Eur Heart J* 2009; 30: 81–88. PMID: 19036747
745. Assenza GE, McElhinney DB, Valente AM, et al. Transcatheter closure of post-myocardial infarction ventricular septal rupture. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 59–67. PMID: 23339839
746. Attia R, Blauth C. Which patients might be suitable for a septal occluder device closure of postinfarction ventricular septal rupture rather than immediate surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11: 626–629. PMID: 20621996
747. Barbour DJ, Roberts WC. Rupture of a left ventricular papillary muscle during acute myocardial infarction: analysis of 22 necropsy patients. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 558–565. PMID: 3745700
748. Vlodaver Z, Edwards JE. Rupture of ventricular septum or papillary muscle complicating myocardial infarction. *Circulation* 1977; 55: 815–822. PMID: 849638
749. Figueras J, Calvo F, Cortadellas J, et al. Comparison of patients with and without papillary muscle rupture during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 625–627. PMID: 9294995
750. Voci P, Bilotta F, Caretta Q, et al. Papillary muscle perfusion pattern. A hypothesis for ischemic papillary muscle dysfunction. *Circulation* 1995; 91: 1714–1718. PMID: 7882478
751. Rusu MC, Petrescu CI, Niculescu V, et al. Considerations on the left papillary muscles microangioarchitecture. *Rom J Morphol Embryol* 2006; 47: 63–66. PMID: 16838060
752. Russo A, Suri RM, Grigioni F, et al. Clinical outcome after surgical correction of mitral regurgitation due to papillary muscle rupture. *Circulation* 2008; 118: 1528–1534. PMID: 18809799
753. Kishon Y, Oh JK, Schaff HV, et al. Mitral valve operation in postinfarction rupture of a papillary muscle: immediate results and long-term follow-up of 22 patients. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 1023–1030. PMID: 1434862
754. Ternus BW, Mankad S, Edwards WD, et al. Clinical presentation and echocardiographic diagnosis of postinfarction papillary muscle rupture: A review of 22 cases. *Echocardiography* 2017; 34: 973–977. PMID: 28560714
755. Kerut EK, Hanawalt C, Everson C. Echo features of posteromedial papillary muscle rupture without papillary muscle prolapse into the left atrium. *Echocardiography* 2011; 28: 1046–1048. PMID: 21827548
756. Havins J, Lick S, Boor P, et al. Real time three-dimensional transesophageal echocardiography in partial posteromedial papillary muscle rupture. *Echocardiography* 2013; 30: E179–E181. PMID: 23488568
757. Patil NP, Falconieri F, Bahrami T. Mitral Repair for Decompensated Postinfarction Papillary Muscle Rupture. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 2393. PMID: 27211959
758. Bilge M, Alemdar R, Yasar AS. Successful percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system of acute mitral regurgitation due to papillary muscle rupture as complication of acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83: E137–E140. PMID: 23592592
759. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1419–1428. PMID: 18402894
760. Brown JR, Robb JF, Block CA, et al. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 346–350. PMID: 20587788
761. Ogata N, Ikari Y, Nanasato M, et al. Safety margin of minimized contrast volume during percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Cardiovasc Interv Ther* 2014; 29: 209–215. PMID: 24474044
762. 日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2018. 東京医学社 2018: 10.
763. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 599–604. PMID: 18702961
764. Frank H, Werner D, Lorusso V, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60: 176–182. PMID: 14524580
765. Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, et al. A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 130–139. PMID: 17180572
766. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, et al. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med* 2012; 125: 66–78.e3. PMID: 22195531
767. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416–1420. PMID: 7969280
768. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 881–889. PMID: 17005625
769. Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ, et al. Prevention of contrast induced nephropathy: recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 135–140. PMID: 17139671
770. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1–138.
771. Marenzi G, Cosentino N, Bartorelli AL. Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes. *Heart* 2015; 101: 1778–1785. PMID: 26243789
772. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602–1613. PMID: 10525875
773. Chong E, Poh KK, Liang S, et al. Comparison of risks and clinical predictors of contrast-induced nephropathy in patients undergoing emergency versus nonemergency percutaneous coronary interventions. *J Interv Cardiol* 2010; 23: 451–459. PMID: 20796168
774. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1780–1785. PMID: 15519007
775. Abe D, Sato A, Hoshi T, et al. Clinical predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing emergency versus elective percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2014; 78: 85–91. PMID: 24107362
776. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13–19. PMID: 15619387
777. Brown JR, DeVries JT, Piper WD, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Serious renal dysfunction

after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J* 2008; 155: 260–266. PMID: 18215595
778. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–1399. PMID: 15464318
779. Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical implications: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1293–1302. PMID: 19778672
780. Kennedy JW. Complications associated with cardiac catheterization and angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982; 8: 5–11. PMID: 7060118
781. 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. In: Cardiovascular disease in the elderly. Churchill Livingstone, 1996: 33–46.
782. Mehta SK, Frutkin AD, Lindsey JB, et al. National Cardiovascular Data Registry. Bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the development of a clinical risk algorithm from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 222–229. PMID: 20031719
783. Andò G, Capodanno D. Radial Versus Femoral Access in Invasively Managed Patients With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 932–940. PMID: 26551857
784. Oliva PB, Hammill SC. The clinical distinction between regional postinfarction pericarditis and other causes of postinfarction chest pain: ancillary observations regarding the effect of lytic therapy upon the frequency of postinfarction pericarditis, postinfarction angina, and reinfarction. *Clin Cardiol* 1994; 17: 471–478. PMID: 8001310
785. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 357–366. PMID: 26520230
786. Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, et al. PRASFIT-Elective Investigators. Prasugrel, a third-generation P2Y12 receptor antagonist, in patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2014; 78: 2926–2934. PMID: 25342212
787. Tofler GH, Muller JE, Stone PH, et al. MILIS Study Group Pericarditis in acute myocardial infarction: characterization and clinical significance. *Am Heart J* 1989; 117: 86–92. PMID: 2643287
788. Wall TC, Califf RM, Harrelson-Woodlief L, et al. The TAMI Study Group. Usefulness of a pericardial friction rub after thrombolytic therapy during acute myocardial infarction in predicting amount of myocardial damage. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1418–1421. PMID: 2123603
789. Tanaka K, Sato N, Yasutake M, et al. Clinical course, timing of rupture and relationship with coronary recanalization therapy in 77 patients with ventricular free wall rupture following acute myocardial infarction. *J Nippon Med Sch* 2002; 69: 481–488. PMID: 12382012
790. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–1817. PMID: 11752357
791. Bulkley BH, Roberts WC. Steroid therapy during acute myocardial infarction. A cause of delayed healing and of ventricular aneurysm. *Am J Med* 1974; 56: 244–250. PMID: 4812079
792. Kloner RA, Fishbein MC, Lew H, et al. Mummification of the infarcted myocardium by high dose corticosteroids. *Circulation* 1978; 57: 56–63. PMID: 618398
793. Maisch B, Ristić AD. Practical aspects of the management of pericardial disease. *Heart* 2003; 89: 1096–1103. PMID: 12923044
794. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1987–1991. PMID: 16186468
795. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 2013; 369: 1522–1528. PMID: 23992557
796. Alter DA, Tu JV, Austin PC, et al. Waiting times, revascularization modality, and outcomes after acute myocardial infarction at hospitals with and without on-site revascularization facilities in Canada. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 410–419. PMID: 12906964
797. Tanne D, Gottlieb S, Hod H, et al. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT) and Israeli Thrombolytic Survey Groups. Incidence and mortality from early stroke associated with acute myocardial infarction in the prethrombolytic and thrombolytic eras. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1484–1490. PMID: 9362406
798. Mooe T, Eriksson P, Stegmayr B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction. A population-based study. *Stroke* 1997; 28: 762–767. PMID: 9099193
799. Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, et al. GUSTO-I Investigators. 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. PMID: 9498539
800. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251–257. PMID: 8995087
801. Spirito P, Bellotti P, Chiarella F, et al. Prognostic significance and natural history of left ventricular thrombi in patients with acute anterior myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study. *Circulation* 1985; 72: 774–780. PMID: 4028378
802. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415–1425. PMID: 9811916
803. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl: e195S–e226S. PMID: 22315261
804. 日本循環器学会．肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2017 年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf
805. Halkin A, Stone GW, Grines CL, et al. Prognostic implications of creatine kinase elevation after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 951–961. PMID: 16516077
806. Kelle S, Roes SD, Klein C, et al. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1770–1777. PMID: 19874990
807. Byrne RA, Ndrepepa G, Braun S, et al. Peak cardiac troponin-T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1212–1217. PMID: 21029815
808. Steen H, Giannitsis E, Futterer S, et al. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2192–2194. PMID: 17161244
809. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, et al. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart* 2002; 87: 520–524. PMID: 12010931
810. Dohi T, Maehara A, Brener SJ, et al. Utility of peak creatine kinase-MB measurements in predicting myocardial infarct size, left ventricular dysfunction, and outcome after first anterior wall acute myocardial infarction (from the INFUSE-AMI trial). *Am J Cardiol* 2015; 115: 563–570. PMID: 25586335
811. Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, et al. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1533–1542. PMID: 15489082
812. Chia S, Senatore F, Raffel OC, et al. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 415–423. PMID: 19463339
813. Kapur A, Latus KA, Davies G, et al. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1608–1616. PMID: 12458395
814. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1451–1460. PMID: 9362401
815. 日本循環器学会．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009 年度合同研究班報告）．心臓核医学検査ガイドライン（2010 年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010tamaki_h.pdf
816. Hombach V, Grebe O, Merkle N, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005; 26: 549–557. PMID: 15713695
817. O'Regan DP, Ariff B, Neuwirth C, et al. Assessment of severe reper-

fusion injury with T2* cardiac MRI in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2010; 96: 1885–1891. PMID: 20965977
818. Mather AN, Fairbairn TA, Ball SG, et al. Reperfusion haemorrhage as determined by cardiovascular MRI is a predictor of adverse left ventricular remodelling and markers of late arrhythmic risk. *Heart* 2011; 97: 453–459. PMID: 21051455
819. de Waha S, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J* 2017; 38: 3502–3510. PMID: 29020248
820. Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1985–1991. PMID: 11092675
821. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445–1453. PMID: 11078769
822. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 162–167. PMID: 11790695
823. Shah DJ, Kim HW, James O, et al. Prevalence of regional myocardial thinning and relationship with myocardial scarring in patients with coronary artery disease. *JAMA* 2013; 309: 909–918. PMID: 23462787
824. Moon JC, Lorenz CH, Francis JM, et al. Breath-hold FLASH and FISP cardiovascular MR imaging: left ventricular volume differences and reproducibility. *Radiology* 2002; 223: 789–797. PMID: 12034951
825. Barkhausen J, Ruehm SG, Goyen M, et al. MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study. *Radiology* 2001; 219: 264–269. PMID: 11274568
826. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361: 374–379. PMID: 12573373
827. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, et al. Gadoversetamide Myocardial Infarction Imaging Investigators. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation* 2008; 117: 629–637. PMID: 18212288
828. Kumar A, Abdel-Aty H, Kriedemann I, et al. Contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1969–1976. PMID: 17112986
829. Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Aletras AH, et al. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2253–2259. PMID: 15193689
830. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1217–1226. PMID: 25236513
831. Stone GW, Selker HP, Thiele H, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1674–1683. PMID: 27056772
832. 折口秀樹．急性心筋梗塞のリハビリテーション・運動療法．福井次矢，高木誠，小室一成 総編集．今日の治療指針 2017．医学書院 2017: 427–429.
833. 平成 30 年度診療報酬改定の概要．https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000207112.pdf
834. 堀部達也．肺理学療法と廃用症候群へのアプローチ．総合リハビリテーション 2017; 45: 605–615.
835. 玉城雄也，小西治美，堀池聖子，他．重症心不全患者に対する心臓集中治療室での早期心臓リハビリテーションプログラムの導入．心臓リハビリテーション 2016; 22: 71–76.
836. 玉城雄也，川上将司，後藤葉一，他．集中治療室における重症心不全に対する急性期心臓リハビリテーションの試み．循環制御 2017; 38: 107–112.
837. Tanaka S, Masuda T, Kamiya K, et al. A Single Session of Neuromuscular Electrical Stimulation Enhances Vascular Endothelial Function and Peripheral Blood Circulation in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J* 2016; 57: 676–681. PMID: 27818472
838. 山崎宗隆，牧田茂，間嶋満，他．心臓リハビリテーションプログラム変更による合併症と入院期間の変化．心臓リハビリテーション 2004; 9: 71–74.
839. 日本循環器学会．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）．心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン（2012 年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nohara_h.pdf
840. 牧田茂．CCU・ICU における超急性期心臓リハビリテーションの実際．*J Clin Rehabil* 2014; 23: 745–75
841. Honda S, Asaumi Y, Yamane T, et al. Trends in the clinical and pathological characteristics of cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction over 35 years. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000984. PMID: 25332178
842. 伊藤雅浩，小島淳，坂本知浩，他．注排水による不感温浸水負荷が回復期急性心筋梗塞患者の循環応答に与える影響．心臓リハビリテーション 2012; 17: 76–81.
843. 木村美代子，山田真由美，大沢玲子，他．急性心筋梗塞後の早期シャワー浴導入に関する検討．心臓リハビリテーション 2001; 6: 105–107.
844. Committee Members, Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 1883–1892. PMID: 12356646
845. Thomas RJ, Denna T. The role of cardiac rehabilitation following acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 534. PMID: 25135346
846. Ades PA, Waldmann ML, McCann WJ, et al. Predictors of cardiac rehabilitation participation in older coronary patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1033–1035. PMID: 1580707
847. Ohtera S, Kanazawa N, Ozasa N, et al. Proposal of quality indicators for cardiac rehabilitation after acute coronary syndrome in Japan: a modified Delphi method and practice test. *BMJ Open* 2017; 7: e013036. PMID: 28132004
848. Suaya JA, Shepard DS, Normand SL, et al. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation* 2007; 116: 1653–1662. PMID: 17893274
849. Campkin LM, Boyd JM, Campbell DJT. Coronary Artery Disease Patient Perspectives on Exercise Participation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017; 37: 305–314. PMID: 28858031
850. Grace SL, Scholey P, Suskin N, et al. A prospective comparison of cardiac rehabilitation enrollment following automatic vs usual referral. *J Rehabil Med* 2007; 39: 239–245. PMID: 17468793
851. Singh M, Peterson ED, Roe MT, et al. Trends in the association between age and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention: National Cardiovascular Data Registry experience. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 20–26. PMID: 20031689
852. Bauer T, Koeth O, Jünger C, et al. Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) Investigators. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2873–2878. PMID: 17982163
853. Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011; 32: 51–60. PMID: 20971744
854. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011; 32: 1379–1389. PMID: 21362702
855. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1441–1448. PMID: 24530665
856. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1057–1065. PMID: 26794722
857. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018; 391: 41–50. PMID: 29102362
858. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, et al. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age ≥ or =90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1790–1797. PMID: 17466230

859. Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al. ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015; 36: 3238–3249. PMID: 26163482
860. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, et al. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2011; 32: 3107–3114. PMID: 21920968
861. Poon S, Goodman SG, Yan RT, et al. Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2012; 163: 66–73. PMID: 22172438
862. Alfredsson J, Lindbäck J, Wallentin L, et al. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J* 2011; 32: 3128–3136. PMID: 21911338
863. Numasawa Y, Inohara T, Ishii H, et al. Comparison of Outcomes of Women Versus Men With Non-ST-elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (from the Japanese Nationwide Registry). *Am J Cardiol* 2017; 119: 826–831. PMID: 28040190
864. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 916–947. PMID: 26811316
865. Vincent GM, Anderson JL, Marshall HW. Coronary spasm producing coronary thrombosis and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 220–223. PMID: 6866037
866. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477–484. PMID: 15671433
867. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, et al. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 523–527. PMID: 18687244
868. Nakayama N, Kaikita K, Fukunaga T, et al. Clinical features and prognosis of patients with coronary spasm-induced non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000795. PMID: 24811613
869. Lin CS, Penha PD, Zak FG, et al. Morphodynamic interpretation of acute coronary thrombosis, with special reference to volcano-like eruption of atheromatous plaque caused by coronary artery spasm. *Angiology* 1988; 39: 535–547. PMID: 3377273
870. Oshima S, Yasue H, Ogawa H, et al. Fibrinopeptide A is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation* 1990; 82: 2222–2225. PMID: 2146992
871. Misumi I, Ogawa H, Masuda T, et al. Increased plasma plasminogen activator inhibitor activity after coronary spasm. *Int J Cardiol* 1993; 41: 21–29. PMID: 8225669
872. Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, et al. Soluble P-selectin is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation* 1995; 92: 1726–1730. PMID: 7545553
873. 日本循環器学会．循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012 年度合同研究班報告）．冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（2013 年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_ogawah_h.pdf PMID: 25273915
874. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000; 283: 897–903. PMID: 10685714
875. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 2002; 287: 2262–2272. PMID: 11980527
876. Neri E, Toscano T, Papalia U, et al. Proximal aortic dissection with coronary malperfusion: presentation, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 552–560. PMID: 11241091
877. Jánosi RA, Buck T, Erbel R. Mechanism of coronary malperfusion due to type-a aortic dissection. *Herz* 2009; 34: 478. PMID: 19784566
878. Massetti M, Neri E, Babatasi G, et al. Flap suffocation: an uncommon mechanism of coronary malperfusion in acute type A dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1548–1550. PMID: 12830085
879. Biagini E, Lofiego C, Ferlito M, et al. Frequency, determinants, and clinical relevance of acute coronary syndrome-like electrocardiographic findings in patients with acute aortic syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1013–1019. PMID: 17826389
880. Harris KM, Strauss CE, Eagle KA, et al. International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2011; 124: 1911–1918. PMID: 21969019
881. Hazui H, Fukumoto H, Negoro N, et al. Simple and useful tests for discriminating between acute aortic dissection of the ascending aorta and acute myocardial infarction in the emergency setting. *Circ J* 2005; 69: 677–682. PMID: 15914945
882. Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84: 1115–1122. PMID: 24227590
883. Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen IB, et al. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 710–717. PMID: 19496145
884. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: A report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. *Int J Cardiol* 2016; 207: 341–348. PMID: 26820364
885. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012; 126: 579–588. PMID: 22800851
886. Persu A, Van der Niepen P, Touzé E, et al. Working Group "Hypertension and the Kidney" of the European Society of Hypertension and the European Fibromuscular Dysplasia Initiative. Revisiting Fibromuscular Dysplasia: Rationale of the European Fibromuscular Dysplasia Initiative. *Hypertension* 2016; 68: 832–839. PMID: 27504007
887. Saw J, Humphries K, Aymong E, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1148–1158. PMID: 28838364
888. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 777–786. PMID: 25406203
889. Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley BH. Coronary artery embolism and myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1978; 88: 155–161. PMID: 626443
890. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation* 2015; 132: 241–250. PMID: 26216084
891. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316: 1043–1047. PMID: 9552903
892. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014: 17.
893. Prescott E, Scharling H, Osler M, et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 702–706. PMID: 12177089
894. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease --a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920–926. PMID: 10089185
895. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Public Health (Oxf)* 2011; 33: 496–502. PMID: 21422014
896. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; 111: 2684–2698. PMID: 15911719
897. Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. JACC Study Group. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 170–179. PMID: 15632267
898. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750–758. PMID: 20124123
899. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000165. PMID: 18425860
900. Hubbard G, Gorely T, Ozakinci G, et al. A systematic review and narrative summary of family-based smoking cessation interventions

to help adults quit smoking. *BMC Fam Pract* 2016; 17: 73. PMID: 27342987
901. Fiore M, Bailey W, Cohen S, et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline. US Department of Health and Human Services, 2000.
902. Baba S, Iso H, Mannami T, et al. JPHC Study Group. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease incidence among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 207–213. PMID: 16575274
903. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 219–230. PMID: 23380975
904. Lau PP, Li L, Merched AJ, et al. Nicotine induces proinflammatory responses in macrophages and the aorta leading to acceleration of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor(-/-) mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 143–149. PMID: 16254210
905. Miyazaki T, Shimada K, Mokuno H, et al. Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease. *Heart* 2003; 89: 663. PMID: 12748229
906. Hung J, Lam JY, Lacoste L, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92: 2432–2436. PMID: 7586342
907. Benowitz NL, Fraiman JB. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 447–456. PMID: 28332500
908. Moheimani RS, Bhetraratana M, Yin F, et al. Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users: Implications for Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 278–284. PMID: 28146259
909. Tan CE, Glantz SA. Association between smoke-free legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: a meta-analysis. *Circulation* 2012; 126: 2177–2183. PMID: 23109514
910. Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 482–491. PMID: 18669427
911. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, et al. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012; 110: 968–970. PMID: 22727182
912. Gershon AS, Campitelli MA, Hawken S, et al. Cardiovascular and Neuropsychiatric Events after Varenicline Use for Smoking Cessation. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 913–922. PMID: 29260881
913. 日本肥満学会肥満症診療ガイドライン作成委員会. 肥満症診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス出版 2016.
914. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2985–3023. PMID: 24239920
915. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113–1132. PMID: 20863953
916. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245–1250 PMID: 15326067
917. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716. PMID: 12460094
918. Lamelas P, Schwalm JD, Quazi I, et al. Effect of Body Mass Index on Clinical Events After Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2017; 120: 1453–1459. PMID: 28916239
919. Hioki H, Miura T, Motoki H, et al. SHINANO registry investigators. Lean body mass index prognostic value for cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Heart Asia* 2015; 7: 12–18. PMID: 26345318
920. Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, et al. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 801–812. PMID: 25354991
921. Herrmann J, Gersh BJ, Goldfinger JZ, et al. Body mass index and acute and long-term outcomes after acute myocardial infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol* 2014; 114: 9–16. PMID: 24846807
922. The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776–786. PMID: 27423262
923. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* 2016; 353: i2156. PMID: 27146380
924. Wu ZJ, Cheng YJ, Gu WJ, et al. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2014; 63: 1157–1166. PMID: 24933398
925. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645. PMID: 19805654
926. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1274–1284. PMID: 29544699
927. Natsuaki M, Morimoto T, Yamamoto E, et al. One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPtimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. *Cardiovasc Interv Ther* 2016; 31: 196–209. PMID: 26518420
928. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–260. PMID: 28886622
929. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155–2166. PMID: 25399658
930. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–1800. PMID: 25773268
931. Levine GN, Jeong YH, Goto S, et al. World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 597–606. PMID: 25154978
932. Natsuaki M, Morimoto T, Yamaji K, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort 2, RESET, and NEXT trial investigators. Prediction of Thrombotic and Bleeding Events After Percutaneous Coronary Intervention: CREDO-Kyoto Thrombotic and Bleeding Risk Scores. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008708. PMID: 29789335
933. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. j-Cypher Registry Investigators. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; 119: 987–995. PMID: 19204304
934. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Antiplatelet therapy and long-term clinical outcome after sirolimus-eluting stent implantation: 5-year outcome of the j-Cypher registry. *Cardiovasc Interv Ther* 2012; 27: 181–188. PMID: 22695921
935. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1482–1490. PMID: 22951305
936. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 2016; 134: e123–e155. PMID: 27026020
937. Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, et al. A prospective, randomized,

open-label trial of 6-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the "DAPT-STEMI trial". *Am Heart J* 2017; 188: 11–17. PMID: 28577666
938. Nakamura M, Iijima R, Ako J, et al. NIPPON Investigators. Dual Antiplatelet Therapy for 6 Versus 18 Months After Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1189–1198. PMID: 28641838
939. Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, et al. Dual antiplatelet therapy for more than 12 months after percutaneous coronary intervention: insights from the Guthrie PCI Registry. *Heart* 2009; 95: 1579–1586. PMID: 19549619
940. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362: 1374–1382. PMID: 20231231
941. Tada T, Natsuaki M, Morimoto T, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Duration of dual antiplatelet therapy and long-term clinical outcome after coronary drug-eluting stent implantation: landmark analyses from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 381–391. PMID: 22619260
942. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025–1034. PMID: 28290994
943. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2016; 315: 1735–1749. PMID: 27022822
944. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al: DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2492–2502. PMID: 27046159
945. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, et al. CAPITAL-RCT investigators. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One* 2018; 13: e0199347. PMID: 30153268
946. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–1737. PMID: 10381708
947. Dondo TB, Hall M, West RM, et al. β-Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2710–2720. PMID: 28571635
948. Noble S, Roffi M. Routine beta-blocker administration following acute myocardial infarction: why still an unsolved issue? *J Thorac Dis* 2017; 9: 4191–4194. PMID: 29268468
949. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med* 2004; 141: 102–112. PMID: 15262665
950. Demers C, McMurray JJ, Swedberg K, et al. CHARM Investigators. Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure. *JAMA* 2005; 294: 1794-1798. PMID: 16219883
951. Sakamoto T, Ogawa H, Nakao K, et al. 4C (Candesartan for Prevention of Cardiovascular Events after CYPHER™ or TAXUS™ Coronary Stenting) study investigators. Impact of candesartan on cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in patients with coronary artery disease: The 4C trial. *J Cardiol* 2016; 67: 371–377. PMID: 26254019
952. Werner N, Nickenig G. AT1 receptors in atherosclerosis: biological effects including growth, angiogenesis, and apoptosis. *Eur Heart J* 2003; 5(suppl_A): A9–A13.
953. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–2068. PMID:15531767
954. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. QUIET Study Group. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1058–1063. PMID: 11348602
955. ONTARGET Investigators.Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559. PMID: 18378520
956. Kohro T, Hayashi D, Okada Y, et al. JCAD Investigators. Effects of medication on cardiovascular events in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circ J* 2007; 71: 1835–1840. PMID: 18037732
957. IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses. *Heart* 2004; 90: 1427–1430. PMID: 15547020
958. Yamauchi T, Hagiwara N, Kasanuki H, et al. Long-term nitrate use in acute myocardial infarction (the Heart Institute of Japan, Department of Cardiology nitrate evaluation program). *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 177–184. PMID: 18288597
959. Kojima S, Matsui K, Sakamoto T, et al. Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Long-term nitrate therapy after acute myocardial infarction does not improve or aggravate prognosis. *Circ J* 2007; 71: 301–307. PMID: 17322625
960. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. JCAD Study Investigators. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010; 74: 503–509. PMID: 20081320
961. Kasama S, Toyama T, Sumino H, et al. Prognostic value of cardiac sympathetic nerve activity evaluated by [123I]m-iodobenzylguanidine imaging in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2011; 97: 20–26. PMID: 21062772
962. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225. PMID: 15536108
963. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590. PMID: 22607822
964. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681. PMID: 21067804
965. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381. PMID: 27222591
966. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397. PMID: 26039521
967. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722. PMID: 28304224
968. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 2373–2384. PMID: 27846344
969. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. PRECISE–IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495–507. PMID: 26227186
970. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1289–1297. PMID: 27673306
971. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015; 13: 123. PMID: 26099511
972. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509. PMID: 25773607
973. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-1499. PMID: 25773378
974. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H, et al. Effect of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering by Ezetimibe/Simvastatin on Outcome Incidence: Overview, Meta-Analyses, and Meta-Regression Analyses of Randomized Trials. *Clin Cardiol*

2015; 38: 763–769. PMID: 26282344
975. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137: 1571–1582. PMID: 29263150
976. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 911–921. PMID: 28231942
977. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, et al. IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 3576–3584. PMID: 27569841
977a. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38: 2264-2276. PMID: 28430910
978. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941–950. PMID: 28927706
979. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137: 338–350. PMID: 29133605
980. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2018; 138: 756–766. PMID: 29626068
981. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861. PMID: 16310551
982. Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, et al. JELIS Investigators. Incremental effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in statin-treated patients with coronary artery disease. *Circ J* 2009; 73: 1283–1290. PMID: 19423946
983. Furukawa Y, Taniguchi R, Ehara N, et al. CREDO-Kyoto Investigators. Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease: perspectives from the CREDO-Kyoto registry. *Circ J* 2008; 72: 1937–1945. PMID: 18948669
984. Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, et al. J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002; 66: 1096–1100. PMID: 12499612
985. Waters DD, Boekholdt SM. An Evidence-Based Guide to Cholesterol-Lowering Guidelines. *Can J Cardiol* 2017; 33: 343–349. PMID: 28034582
986. Naito R, Miyauchi K, Konishi H, et al. Appropriate Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol for Secondary Prevention of Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 413–421. PMID: 26558399
987. Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2 investigators. Intensity of statin therapy, achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Japanese patients after coronary revascularization. Perspectives from the CREDO-Kyoto registry cohort-2. *Circ J* 2012; 76: 1369–1379. PMID: 22447012
988. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 日本動脈硬化学会 2017.
989. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–2934. PMID: 24239923
990. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation* 2018; 137: 1997–2009. PMID: 29735587
991. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107. PMID: 30403574
992. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res* 2017; 120: 229–243. PMID: 28057795
993. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89–118. PMID: 15822172
994. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012; 223: 251–261. PMID: 22410123
995. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384: 626–635. PMID: 25131982
996. Iso H, Imano H, Yamagishi K, et al. CIRCS Investigators. Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014; 237: 361–368. PMID: 25443874
997. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–458. PMID: 17190864
998. Patel A, Barzi F, Jamrozik K, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2004; 110: 2678–2686. PMID: 15492305
999. Hirata T, Sugiyama D, Nagasawa SY, et al. Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. A pooled analysis of the association of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in Japan. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 547–557. PMID: 27709448
1000. Bartlett J, Predazzi IM, Williams SM, et al. Is Isolated Low High-Density Lipoprotein Cholesterol a Cardiovascular Disease Risk Factor? New Insights From the Framingham Offspring Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9: 206–212. PMID: 27166203
1001. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301–1310. PMID: 17898099
1002. Miyagawa N, Miura K, Okuda N, et al. NIPPON DATA80 Research Group. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids intake and cardiovascular disease mortality risk in Japanese: a 24-year follow-up of NIPPON DATA80. *Atherosclerosis* 2014; 232: 384–389. PMID: 24468152
1003. Yamagishi K, Iso H, Date C, et al. Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Study Group. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 988–996. PMID: 18786479
1004. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al. JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006; 113: 195–202. PMID: 16401768
1005. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1024–1033. PMID: 22968891
1006. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 309–318. PMID: 22686415
1007. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, et al. Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015–2026. PMID: 20929341
1008. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22. PMID: 30415628
1009. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis.

Lancet 2007; 369: 1090–1098. PMID: 17398308
1010. Domei T, Yokoi H, Kuramitsu S, et al. Ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids and the incidence of major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2012; 76: 423–429. PMID: 22156311
1011. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165: 725–730. PMID: 15824290
1012. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 951–964. PMID: 29079252
1013. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591. PMID: 18256393
1014. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589. PMID: 18784090
1015. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013; 36: 1304–1311. PMID: 23230096
1016. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; 137: 119–129. PMID: 28904068
1017. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334. PMID: 27299675
1018. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1526–1534. PMID: 26819227
1019. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128. PMID: 26378978
1020. Kaku K, Lee J, Mattheus M, et al. EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease - Results From EMPA-REG OUTCOME®. *Circ J* 2017; 81: 227–234. PMID: 28025462
1021. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289. PMID: 16214598
1022. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188. PMID: 17848652
1023. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1561–1573. PMID: 18378631
1024. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322. PMID:27295427
1025. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844. PMID: 27633186
1026. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–2257. PMID: 26630143
1027. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239. PMID: 28910237
1028. Yokoyama H, Matsushima M, Kawai K, et al. Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Low incidence of cardiovascular events in Japanese patients with Type 2 diabetes in primary care settings: a prospective cohort study (JDDM 20). *Diabet Med* 2011; 28: 1221–1228. PMID: 21658121
1029. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al. Japan Diabetes Complications Study Group. Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3448–3456. PMID: 21865372
1030. Saito I, Kokubo Y, Yamagishi K, et al. Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* 2011; 216: 187–191. PMID: 21300356
1031. Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, et al. NIPPON DATA Research Group. Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80. *Diabetologia* 2008; 51: 575–582. PMID: 18197396
1032. Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 1996; 45 Suppl: S14–S16. PMID: 8674881
1033. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298: 765–775. PMID: 17699010
1034. 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2016. 南江堂 2016.
1035. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657. PMID: 28605608
1036. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 137: 323–334. PMID: 29133604
1037. Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016; 352: i1541. PMID: 27029385
1038. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA* 2015; 314: 265–277. PMID: 26197187
1039. Levin D, Bell S, Sund R, et al. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group, Diabetes and Cancer Research Consortium. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015; 58: 493–504. PMID: 25481707
1040. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494. PMID: 12876091
1041. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077. PMID: 12086760
1042. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10–16. PMID: 14683737
1043. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335. PMID:23992602
1044. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242. PMID: 26052984
1045. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326. PMID: 23992601
1046. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013; 310: 1711–1720. PMID: 24150467
1047. Ahmed MB, Patel K, Fonarow GC, et al. Higher risk for incident heart failure and cardiovascular mortality among community-dwelling octogenarians without pneumococcal vaccination. *ESC Heart Fail* 2016; 3: 11–17. PMID: 27668089
1048. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008; 372: 570–584. PMID: 18707987
1049. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2101–2108. PMID: 25457398
1050. Piepoli MF, Corrà U, Dendale P, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 1994–2006. PMID: 27600690
1051. Goto Y. Current state of cardiac rehabilitation in Japan. *Prog*

Cardiovasc Dis 2014; 56: 557–562. PMID: 24607022
1052. Bethell H, Lewin R, Evans J, et al. Outpatient cardiac rehabilitation attendance in England: VARIABILITY BY REGION AND CLINICAL CHARACTERISTICS. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 386–391. PMID: 19008693
1053. Arakawa T, Kumasaka L, Nakanishi M, et al. Regional Clinical Alliance Path and Cardiac Rehabilitation After Hospital Discharge for Acute Myocardial Infarction Patients in Japan - A Nationwide Survey. *Circ J* 2016; 80: 1750–1755. PMID: 27357332
1054. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1–12. PMID: 26764059
1055. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682–692. PMID: 15121495
1056. Dalal HM, Zawada A, Jolly K, et al. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: b5631. PMID: 20085991
1057. EACPR Committee for Science Guidelines. Corrà U, Piepoli MF, Carré F, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J* 2010; 31: 1967–1974. PMID: 20643803
1058. Pouche M, Ruidavets JB, Ferrières J, et al. Cardiac rehabilitation and 5-year mortality after acute coronary syndromes: The 2005 French FAST-MI study. *Arch Cardiovasc Dis* 2016; 109: 178–187. PMID: 26711546
1059. Suzuki T, Kohro T, Hayashi D, et al. Frequency and impact of lifestyle modification in patients with coronary artery disease: the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Am Heart J* 2012; 163: 268–273. PMID: 22305846
1060. Kamakura T, Kawakami R, Nakanishi M, et al. Efficacy of out-patient cardiac rehabilitation in low prognostic risk patients after acute myocardial infarction in primary intervention era. *Circ J* 2011; 75: 315–321. PMID: 21173494
1061. Takaya Y, Kumasaka R, Arakawa T, et al. Impact of cardiac rehabilitation on renal function in patients with and without chronic kidney disease after acute myocardial infarction. *Circ J* 2014; 78: 377–384. PMID: 24225305
1062. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998–1008. PMID: 17296824
1063. 黒瀬聖司，岩坂潤二，木村穣，他．急性冠症候群患者の軽度狭窄病変に対する心臓リハビリテーションの効果．心臓 2014; 46: 32–39.
1064. Tóth-Zsámboki E, Horváth Z, Hajtman L, et al. Cardiac rehabilitation programme as a non-pharmacological platelet inhibitory tool in acute coronary syndrome survivors. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1148–1156. PMID: 28438028
1065. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, and the Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 1914–1939. PMID: 27777324
1066. Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, et al. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation* 2011; 123: 2344–2352. PMID: 21576654
1067. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2012; 98: 637–644. PMID: 22194152
1068. 後藤葉一．キーノートレクチャー：わが国の心臓リハビリテーションのエビデンス．心臓リハビリテーション 2014; 19: 26–29.
1069. Seki E, Watanabe Y, Sunayama S, et al. Effects of phase III cardiac rehabilitation programs on health-related quality of life in elderly patients with coronary artery disease: Juntendo Cardiac Rehabilitation Program (J-CARP). *Circ J* 2003; 67: 73-77. PMID: 12520156
1070. Seki E, Watanabe Y, Shimada K, et al. Effects of a phase III cardiac rehabilitation program on physical status and lipid profiles in elderly patients with coronary artery disease: Juntendo Cardiac Rehabilitation Program (J-CARP). *Circ J* 2008; 72: 1230–1234. PMID: 18654005
1071. 田中希，中根英策，蛯原憲次，他．“熱めの湯で肩までつかる”が心負荷に及ぼす影響―心疾患患者の QOL 改善に向けて―．心臓リハビリテーション 2004; 9: 144–148.
1072. 長谷川武志．生活のいろいろをどうするか　できることとできないことがある．心臓リハビリテーション 1999; 4: 26–28.
1073. Dreyer RP, Xu X, Zhang W, et al. Return to Work After Acute Myocardial Infarction: Comparison Between Young Women and Men. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9 Suppl: S45–S52. PMID: 26908859
1074. Smith D, Toff W, Joy M, et al. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart* 2010; 96 Suppl: ii1–ii16. PMID: 20644218
1075. Saito M, Ueshima K, Saito M, et al. Japanese Cardiac Rehabilitation Survey Investigators. Safety of exercise-based cardiac rehabilitation and exercise testing for cardiac patients in Japan: a nationwide survey. *Circ J* 2014; 78: 1646–1653. PMID: 24837707
1076. Onishi T, Shimada K, Sato H, et al. Effects of phase III cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events in elderly patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 2010; 74: 709–714. PMID: 20208382
1077. Soga Y, Yokoi H, Ando K, et al. Safety of early exercise training after elective coronary stenting in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 230–234. PMID: 20051870
1078. Soga Y, Yokoi H, Amemiya K, et al. Safety and efficacy of exercise training after coronary stenting in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 2011; 75: 2379–2386. PMID: 21799272
1079. 光地海人，加藤倫卓，川瀬翔太，他．急性心筋梗塞患者における心臓リハビリテーションが冠危険因子の目標達成に与える効果．心臓リハビリテーション 2016; 22: 269–273.
1080. Urbinati S, Olivari Z, Gonzini L, et al. BLITZ-4 Investigators. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 1548–1556. PMID: 25452625
1081. Piepoli MF, Corrà U, Dendale P, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017; 6: 299–310. PMID: 28608759
1082. Redfern J, Briffa T, Ellis E, et al. Choice of secondary prevention improves risk factors after acute coronary syndrome: 1-year follow-up of the CHOICE (Choice of Health Options In prevention of Cardiovascular Events) randomised controlled trial. *Heart* 2009; 95: 468–475. PMID: 18801781
1083. 日本心臓リハビリテーション学会．心臓リハビリテーション標準プログラム（2013 年版）―心筋梗塞急性期・回復期―．http://www.jacr.jp/web/pdf/program2013.pdf
1084. Nohara R, Kambara H, Mohiuddin IH, et al. Cardiac sports rehabilitation for patients with ischemic heart disease. *Jpn Circ J* 1990; 54: 1443–1450. PMID: 2287049
1085. 牧田茂．心臓リハビリテーションとしてのスポーツ．心臓 2016; 48: 142–146.
1086. ジャパンハートクラブ．http://npo-jhc.org/
1087. Sunamura M, Ter Hoeve N, Geleijnse ML, et al. Cardiac rehabilitation in patients who underwent primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: determinants of programme participation and completion. *Neth Heart J* 2017; 25: 618–628. PMID: 28917025
1088. Arakawa T, Kumasaka L, Nakanishi M, et al. Regional Clinical Alliance Path and Cardiac Rehabilitation After Hospital Discharge for Acute Myocardial Infarction Patients in Japan　- A Nationwide Survey. *Circ J* 2016; 80: 1750–1755. PMID: 27357332
1089. 森沢知之，岩田健太郎，上野勝弘，他．回復期リハビリテーション病院における心臓リハビリテーションの実態調査―全国アンケートの結果から―．理学療法学 2016; 43: 10–17.
1090. Coleman EA, Parry C, Chalmers S, et al. The care transitions intervention: results of a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1822–1828. PMID: 17000937
1091. Hesselink G, Schoonhoven L, Barach P, et al. Improving patient handovers from hospital to primary care: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 157: 417–428. PMID: 22986379
1092. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659–672. PMID: 16263889
1093. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, et al. Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017; 6: 34–59. PMID: 27574334
1094. Jneid H, Addison D, Bhatt DL, et al. 2017 AHA/ACC Clinical

Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2048–2090. PMID: 28943066

1095. Inohara T, Kohsaka S, Yamaji K, et al. Impact of Institutional and Operator Volume on Short-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention: A Report From the Japanese Nationwide Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 918–927. PMID: 28473114
1096. Yasuda S, Nakao K, Nishimura K, et al. The Current Status of Cardiovascular Medicine in Japan - Analysis of a Large Number of Health Records From a Nationwide Claim-Based Database, JROAD-DPC. *Circ J* 2016; 80: 2327–2335. PMID: 27725417
1097. Yasuda S, Miyamoto Y, Ogawa H. Current Status of Cardiovascular Medicine in the Aging Society of Japan. *Circulation* 2018; 138: 965–967. PMID: 30354536
1098. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, et al. Implementation Working Group for the All-Japan Utstein Registry of the Fire and Disaster Management Agency. Nationwide public-access defibrillation in Japan. *N Engl J Med* 2010; 362: 994–1004. PMID: 20237345
1099. Piepoli MF, Corrà U, Abreu A, et al. Cardiac Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation of the ESC. Challenges in secondary prevention of cardiovascular diseases: a review of the current practice. *Int J Cardiol* 2015; 180: 114–119. PMID: 25438230
1100. Redfern J, Maiorana A, Neubeck L, et al. Achieving coordinated secondary prevention of coronary heart disease for all in need (SPAN). *Int J Cardiol* 2011; 146: 1–3. PMID: 20826024
1101. Ikemura N, Sawano M, Ueda I, et al. Consequence of reimbursement policy alteration for urgent PCI in Japan. *Lancet* 2018; 391: 2208–2209. PMID: 29893216
1102. Shiozaki M, Inoue K, Suwa S, et al. Utility of the 0-hour/1-hour high-sensitivity cardiac troponin T algorithm in Asian patients with suspected non-ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2017; 249: 32–35. PMID: 28986063
1103. Kohsaka S, Miyata H, Ueda I, et al. JCD-KiCS and NCDR. An international comparison of patients undergoing percutaneous coronary intervention: A collaborative study of the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) and Japan Cardiovascular Database-Keio interhospital Cardiovascular Studies (JCD-KiCS). *Am Heart J* 2015; 170: 1077–1085. PMID: 26678628
1104. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H, et al. Performance and Validation of the U.S. NCDR Acute Kidney Injury Prediction Model in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1715–1722. PMID: 27056778
1105. Inohara T, Numasawa Y, Higashi T, et al. Predictors of high cost after percutaneous coronary intervention: A review from Japanese multicenter registry overviewing the influence of procedural complications. *Am Heart J* 2017; 194: 61–72. PMID: 29223436