2026年 6 月 25日更新
2022年 3 月 11日発行

2021 年度活動

2022 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版
安定冠動脈疾患の診断と治療

JCS 2022 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment in Patients with Stable Coronary Artery Disease

「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018 年改訂版）」と「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018 年改訂版）」からあらたな知見をまとめ，フォーカスアップデートとして作成した．

本ガイドライン作成班は「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018 年改訂版）」と
「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018 年改訂版）」の班構成に基づく

合同研究班参加学会

日本循環器学会　日本医学放射線学会
日本核医学会　日本冠疾患学会　日本胸部外科学会
日本心血管インターベンション治療学会　日本心臓血管外科学会　日本心臓病学会

班長

中埜 信太郎
埼玉医科大学国際医療センター
心臓内科

香坂　俊
慶應義塾大学医学部
循環器内科（副班長）

班員

上田 恭敬
国立病院機構大阪医療センター
循環器内科

澤野 充明
東京歯科大学市川総合病院
循環器内科

福島 賢慈
福島県立医科大学
放射線医学講座

大野 貴之
三井記念病院
心臓血管外科

近森 大志郎
東京医科大学
循環器内科

松尾 仁司
岐阜ハートセンター
循環器内科

上妻　謙
帝京大学医学部
循環器内科

戸田 宏一
大阪大学大学院医学系研究科
心臓血管外科

真鍋　晋
国際医療福祉大学成田病院
心臓外科

小林 欣夫
千葉大学大学院医学研究院
循環器内科学

中村 正人
東邦大学医療センター大橋病院
循環器内科

横井 宏佳
福岡山王病院
循環器センター

協力員

笠井 督雄
新潟大学地域医療教育センター
魚沼基幹病院循環器内科

中里　良
中里医院

森　仁
埼玉医科大学国際医療センター
心臓内科

潟手 庸道
自衛隊中央病院
循環器内科

齋藤 佑一
千葉大学大学院医学研究院
循環器内科学

渡邉 一平
東邦大学医療センター大森病院
循環器内科

川瀬 世史明
岐阜ハートセンター
循環器内科

新美　望
慶應義塾大学医学部
循環器内科

渡邊 雄介
帝京大学医学部
循環器内科

新谷　歩
大阪市立大学大学院医学研究科
医療統計学

松本 直也
日本大学病院
循環器内科

外部評価委員

伊苅　裕二
東海大学医学部
循環器内科

木村　剛
京都大学大学院医学研究科
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

陣崎　雅弘
慶應義塾大学医学部
放射線科学

中嶋　憲一
金沢大学大学院先進予防医学研究科
機能画像人工知能学

（五十音順，構成員の所属は 2022 年 3 月現在）

慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018 年改訂版）

合同研究班参加学会

日本循環器学会　日本医学放射線学会　日本核医学会　日本画像医学会　日本冠疾患学会
日本小児循環器学会　日本心エコー図学会　日本心血管インターベンション治療学会
日本心血管画像動態学会　日本心臓核医学会　日本心臓病学会
日本超音波医学会　日本動脈硬化学会　日本不整脈心電学会　日本脈管学会

班長

山岸 正和
大阪人間科学大学

玉木 長良
京都府立医科大学大学院
放射線診断治療学

班員

赤阪 隆史
和歌山県立医科大学
循環器内科

池田 隆徳
東邦大学大学院
循環器内科学

上嶋 健治
京都大学医学部附属病院
相談支援センター

上村 史朗
川崎医科大学
循環器内科学

尾辻　豊
産業医科大学
第 2 内科学

木原 康樹
広島大学大学院
循環器内科学

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

木村　剛
京都大学大学院
循環器内科学

草間 芳樹
本庄総合病院
内科

汲田 伸一郎
日本医科大学
放射線医学

佐久間 肇
三重大学大学院
放射線医学

陣崎 雅弘
慶應義塾大学
放射線科学

代田 浩之
順天堂大学大学院
循環器内科学

竹石 恭知
福島県立医科大学
循環器内科学

夛田　浩
福井大学
循環器内科学

近森 大志郎
東京医科大学
循環器内科

辻田 賢一
熊本大学大学院
循環器内科学

寺岡 邦彦
榊原記念クリニック
内科

中嶋 憲一
金沢大学
核医学

中田 智明
函館五稜郭病院
循環器内科

中谷　敏
大阪大学大学院
保健学専攻機能診断科学

野上 昭彦
筑波大学
循環器内科

野出 孝一
佐賀大学
循環器内科

野原　淳
金沢大学
保健管理センター

平山 篤志
日本大学医学部附属板橋病院
循環器内科

船橋 伸禎
千葉大学大学院
循環器内科学

三浦　大
東京都立小児総合医療センター
循環器科

望月 輝一
愛媛大学大学院
放射線医学

横井 宏佳
福岡山王病院
循環器センター

吉岡 邦浩
岩手医科大学
放射線医学

渡辺 昌文
山形大学
内科学第一

協力員

浅沼 俊彦
大阪大学大学院
保健学専攻機能診断科学

笠井 督雄
新潟大学地域医療教育センター
魚沼基幹病院循環器内科

木曽 啓祐
国立循環器病研究センター病院
放射線部

桐山 智成
日本医科大学
放射線医学

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

塩見 紘樹
京都大学大学院
循環器内科学

田中 信大
東京医科大学八王子医療センター
循環器内科

野村 章洋
金沢大学医学部附属病院
先端医療開発センター

廣　高史
日本大学
循環器内科学分野

宮内 克己
順天堂大学
循環器内科学

和田 英樹
順天堂大学医学部附属静岡病院
循環器内科

石川 友一
福岡市立こども病院
循環器科

加藤 恵理
京都大学大学院
循環器内科学

北川 覚也
三重大学医学部附属病院
放射線科

久米 輝善
川崎医科大学
循環器内科学

小谷 英太郎
日本医科大学多摩永山病院
内科・循環器内科

瀧　淳一
金沢大学
核医学

田中 良一
岩手医科大学
口腔顎顔面再建学

橋本 暁佳
札幌医科大学
循環器・腎臓・代謝内分泌内科学

深町 大介
日本大学医学部附属板橋病院
循環器内科

宮川 正男
愛媛大学医学部附属病院
放射線診断科

渡邉　哲
山形大学
内科学第一

大原 貴裕
東北医科薬科大学
地域医療学

神山　浩
日本大学
小児科学分野

城戸 輝仁
愛媛大学大学院
放射線医学

倉田　聖
愛媛大学大学院
放射線医学

佐藤　明
筑波大学
循環器内科

竹内 正明
産業医科大学病院
臨床検査・輸血部

中橋 卓也
高岡市民病院
内科

林　研至
金沢大学
循環器病態内科学

松尾 仁司
岐阜ハートセンター
循環器内科

山田 祥岳
慶應義塾大学
放射線科学

海北 幸一
熊本大学大学院
循環器内科学

川尻 剛照
金沢大学
循環器病態内科学

木下利雄
東邦大学
循環器内科学分野

栗栖　智
広島大学大学院
循環器内科学

塩野 泰紹
和歌山県立医科大学
循環器内科

田中 敦史
佐賀大学
循環器内科

中原 健裕
慶應義塾大学
放射線科学

東　将浩
大阪医療センター
放射線診断科

松本 直也
日本大学
循環器内科学分野

吉永　恵一郎
放射線医学総合研究所 分子イメージング
診断治療研究部

外部評価委員

尾崎 行男
藤田医科大学
循環器内科

吉野 秀朗
杏林大学医学部付属病院
循環器内科

香坂　俊
慶應義塾大学
循環器内科

清水　渉
日本医科大学大学院
循環器内科学

安田　聡
国立循環器病研究センター病院
心臓血管内科部門

（五十音順，構成員の所属は 2019 年 3 月現在）

安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018 年改訂版）

合同研究班参加学会

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

班長

中村 正人
東邦大学大学院医学研究科
循環器内科学

夜久　均
京都府立医科大学大学院医学研究科
心臓血管外科学

班員

阿古 潤哉
北里大学大学院医療系研究科
循環器内科学

上野 高史
久留米大学病院
循環器病センター

上妻　謙
帝京大学医学部
内科

代田 浩之
順天堂大学大学院医学研究科
循環器内科学

土井　潔
岐阜大学大学院医学系研究科
高度先進外科学

福井 寿啓
熊本大学大学院生命科学研究部
心臓血管外科学

浅井　徹
順天堂大学大学院医学研究科
心臓血管外科学

大野 貴之
三井記念病院
心臓血管外科

小林 順二郎
国立循環器病研究センター
心臓血管外科

高梨 秀一郎
榊原記念病院
心臓血管外科

中尾 浩一
済生会熊本病院
心臓血管センター循環器内科

安田　聡
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

荒井 裕国
東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科 心臓血管外科学

尾崎 行男
藤田医科大学病院
循環器内科

小宮 達彦
倉敷中央病院
心臓血管外科

竹村 博文
金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
先進総合外科学

中川 義久
滋賀医科大学
循環器内科

横山　斉
福島県立医科大学大学院医学研究科
心臓血管外科学

伊藤 敏明
名古屋第一赤十字病院
心臓血管外科

門田 一繁
倉敷中央病院
循環器内科

佐田 政隆
徳島大学大学院医歯薬学研究部
循環器内科学

近森 大志郎
東京医科大学
循環器内科学

新浪 博士
東京女子医科大学
心臓血管外科学

協力員

畝　　大
国立病院機構岡山医療センター
心臓血管外科

笠井 督雄
新潟大学地域医療教育センター
魚沼基幹病院 循環器内科

島田 和典
順天堂大学大学院医学研究科
循環器内科学

高橋 政夫
平塚共済病院
心臓血管外科

中嶋 博之
埼玉医科大学国際医療センター
心臓血管外科

真鍋　晋
土浦協同病院
心臓血管外科

山口 浩司
徳島大学大学院医歯薬学研究部
循環器内科学

大竹 寛雅
神戸大学大学院医学研究科
循環器内科学

久保 隆史
和歌山県立医科大学
循環器内科学

下川 智樹
帝京大学医学部
心臓血管外科学

田中 信大
東京医科大学八王子医療センター
循環器内科

沼田　智
京都府立医科大学大学院医学研究科
心臓血管外科学

水野 友裕
東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科 心臓血管外科学

若狭　哲
KKR 札幌医療センター
心臓血管外科

大塚 文之
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

香坂　俊
慶應義塾大学医学部
内科学（循環器）

新家 俊郎
昭和大学医学部
循環器内科学

恒吉 裕史
静岡県立総合病院
心臓血管外科

藤田 知之
国立循環器病研究センター
心臓血管外科

宮川　繁
大阪大学大学院医学系研究科
最先端再生医療学

小田 弘隆
新潟市民病院
循環器内科

佐々木 健一郎
久留米大学医学部
心臓・血管内科学

鈴木 友彰
滋賀医科大学
心臓血管外科

東條 大輝
北里大学大学院医療系研究科
循環器内科学

松本 直也
日本大学病院
循環器内科

本村　昇
東邦大学大学院医学研究科
心臓・血管外科学

外部評価委員

赤阪 隆史
和歌山県立医科大学
循環器内科学

岡村 吉隆
誠佑記念病院
心臓血管外科

小野　稔
東京大学大学院医学系研究科
心臓外科学

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

木村　剛
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

塩見 紘樹
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

種本 和雄
川崎医科大学
心臓血管外科学

平山 篤志
大阪警察病院
循環器内科

松居 喜郎
北海道大学大学院医学研究院
循環器・呼吸器外科学

宮崎 俊一
近畿大学医学部
循環器内科学

David Taggart
Oxford University

（五十音順，構成員の所属は 2019 年 3 月現在）

目次

緒言 8

表 1　推奨クラス分類 9
表 2　エビデンスレベル 9
図 1　安定 CAD の CCS 疾患領域，ならびに ISCHEMIA 試験・ISCHEMIA-CKD 試験の採用基準との関係 10

第 1 章　ベースラインの系統的評価：検査前確率と臨床的尤度 10

推奨・EL　表 3　CAD が疑われる患者における検査前確率（PTP），臨床的尤度（CL），および患者報告アウトカム（PRO） 11

1. CAD の 検査前確率（PTP）と臨床的尤度（CL）の評価 …… 11
1.1　検査前確率（PTP） …… 11
1.2　臨床的尤度（CL） …… 12
1.3　検査前確率・臨床的尤度（PTP・CL）シーケンスに基づいた適切な検査選択 12
2. 患者報告アウトカム（PRO） …… 13
2.1　シアトル狭心症質問票（Seattle Angina Questionnaire） …… 14
2.2　患者報告アウトカム（PRO）の初期評価および定期的評価 …… 14
3. ACS に近い病態（Near-ACS）の判断 / 不安定狭心症との鑑別 …… 14
【付記】臨床的尤度（CL）を用いた検査前確率（PTP）の修正 …… 16

表 4　年齢，性別，および胸部症状の性状に従った改訂版閉塞性冠動脈疾患の検査前確率（PTP） 12
表 5　CAD の臨床的尤度（CL）を構成する要素 12
図 2　安定 CAD における検査前確率（PTP）・臨床的尤度（CL）の評価の役割 13
図 3　Fagan ノモグラム 16

第 2 章　非侵襲的画像検査の選択：検査前確率・臨床的尤度シーケンスと利用可能な画像検査診断法に基づいたアルゴリズム 17

1. 非侵襲的画像検査 …… 17
1.1　解剖学的非侵襲的画像検査（CCTA） … 17
1.2　機能的非侵襲的イメージング …… 18
1.3　検査前確率（PTP）・臨床的尤度（CL）と各施設における非侵襲的検査の利用状況に基づいた非侵襲的画像検査の選択 …… 18

図 4　検査前確率（PTP）および画像検査の施設ごとの利用状況に基づく段階的な非侵襲画像検査のための診断フロー 19

表 6　LMCA/LMCA 相当の病変を示唆する高リスク解剖学的（CCTA）および虚血（機能的イメージング）所見　20

1.4　放射線被ばく　21
2. トレッドミル運動負荷心電図　21
推奨・EL　表 7　CAD が疑われる患者における非侵襲的画像検査と運動負荷心電図　22

第 3 章　侵襲的冠動脈造影と血行再建の適応とタイミング　22

1. 侵襲的冠動脈造影と冠動脈内圧測定　22
1.1　侵襲的冠動脈造影　23
推奨・EL　表 8　安定 CAD の診断のための侵襲的冠動脈造影適応　23
1.2　侵襲的冠動脈内圧測定　24
推奨・EL　表 9　安定 CAD における冠動脈中等度狭窄に対する血管内圧測定（FFR/NHPRs）　25

2. 冠血行再建の適応　25
2.1　心血管イベントに対する冠血行再建のインパクト　25
2.2　狭心症症状に対する冠血行再建の意義　26
推奨・EL　表 10　安定 CAD における血行再建適応　27
図 5　侵襲的冠動脈造影と冠動脈内圧測定の結果に基づく血行再建の適応　28

第 4 章　至適内科治療（OMT）　28

図 6　安定 CAD について診断・リスク評価中の患者に対する内科的治療の開始フロー　29

1. 薬理学的介入　30
1.1　症状緩和（抗狭心症薬）　30
1.2　心血管イベント予防　30
1.3　新規治療　31
2. 生活習慣の改善　32
推奨・EL　表 11　安定 CAD における OMT　32

第 5 章　高リスク患者に対する特別な考慮　32

1. 心不全，左室機能不全　32
2. CKD　33
2.1　診断　33
2.1　治療　33
3. 高齢者　34

付表 1　ISCHEMIA 試験の概要　35
付表 2　ISCHEMIA 試験の結果　36
付表 3　班構成員の利益相反（COI）に関する開示　37
文献　40

（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

ACS	acute coronary syndrome（s）	急性冠症候群
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CAC	coronary artery calcium	冠動脈カルシウム
CAD	coronary artery disease	冠動脈疾患
CCS	chronic coronary syndrome（s）	慢性冠症候群
CCTA	coronary computed tomography angiography	冠動脈 CT
CKD	chronic kidney disease	慢性心臓病
CMR	cardiac magnetic resonance	心臓 MRI
CL	clinical likelihood	臨床的尤度
DFR	diastolic hyperemia-free ratio	—
dPR	diastolic pressure ratio	
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
FFR	fractional flow reserve	冠血流予備量比
FFR-CT	fractional flow reserve-computed tomography	—
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
iFR	instantaneous wave-free ratio	瞬時拡張期冠内圧比
JCS	Japanese Circulation Society	日本循環器学会
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール

LMCA	left main coronary artery	左主幹部
LV	left ventricular	左室
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
MPI	myocardial perfusion imaging	心筋パーフュージョンイメージング
NHPRs	non-hyperemic pressure ratios	—
OMT	optimized medical therapy	至適内科治療
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	—
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PTP	pre-test probability	検査前確率
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RFR	resting full-cycle ratio	—
SAQ	Seattle Angina Questionnaire	シアトル狭心症質問票
SDM	shared decision making	共同意思決定
SGLT2	sodium/glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送体2
SPECT	single photon emission computed tomography	単光子放出コンピュータ断層撮影

臨床試験またはレジストリーの略記

BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
CONFIRM	Coronary Computed Tomographic Angiography and Risk of All-Cause Mortality
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
FAME 2	Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation 2
ISCHEMIA	Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease
LoDoCo2	Low-Dose Colchicine 2
MR-INFORM	Myocardial Perfusion CMR versus Angiography and FFR to Guide the Management of Patients with Stable Coronary Artery Disease study
ORBITA	Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina

PROMISE	Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain
REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention
SCOT-HEART	Scottish Computed Tomography of the HEART
SHARP	Study of Heart and Renal Protection
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
STRENGTH	Statin Residual Risk Reduction with Epanova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia
SYNTAX	anatomical synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery

緒　言

冠動脈疾患（coronary artery disease: CAD）は先進国において依然として高い罹患率を示し，主たる死因のひとつとして挙げられている．CADは急性冠症候群（acute coronary artery: ACS）と安定CADに大別される．血行再建はACSにおいてその有用性が確立されており，治療の根幹として位置づけられている．一方で，安定CADの患者に対する血行再建の有用性については数多く大規模のランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）が行われてきたが，今なおその位置づけは明らかでない．特に，果たして血行再建が安定CADのアウトカムを明確に改善するのかという命題に対しては，20年間以上エビデンスを示せずにいるものの[1]，世界的には安定CAD患者に対して広く血行再建が行われている．本邦でも年間10万件以上の安定CADに対する経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention: PCI）が施行されており，そのうち約1/3は無症状の患者に実施されていることが知られている[2]．

こうした状況下で2020年にInitial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease（ISCHEMIA）試験（**付表1，2**［p.35，36］）[1, 3-5]の成績が公表された．ISCHEMIA試験は本邦4施設を含む320施設で実施され，中等度および重度の虚血を伴う5,179例の安定CAD患者を早期侵襲的戦略群（冠動脈造影後1ヵ月以内にPCIまたは冠動脈バイパス術［coronary artery bypass grafting: CABG］）を施行）と早期保存的戦略群（至適内科治療［optimal medical therapy: OMT］を優先，必要に応じて血行再建を施行）の2群にランダムに割り付け追跡した．その結果，一次エンドポイント（心筋梗塞［myocardial infarction: MI］・心血管死・不安定狭心症や心不全による入院・心停止後蘇生）の発生率に群間差を認めなかった．同様に，二次エンドポイントであるMI・全死亡の発生率においても群間差を認めなかった．

ISCHEMIA試験は過去の臨床試験と比較して①登録症例数が多い，②大多数の症例（76%）において非侵襲的画像検査により中等度以上の虚血の存在が確認されている，③生活習慣の是正を含むOMTの良好なコントロールが遂行されていた，という重要な特徴がある．そして，中等度以上の虚血を呈する安定CAD患者に対し，積極的な危険因子の是正やOMTの実施が，イベント予防ならびに患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）改善のために有効であることを示した．しかし，このようなエビデンスの実装にはいくつか注意すべき点がある．例えば採用基準・除外基準を正しく認識する必要がある．後述のごとく，ISCHEMIA試験では，ACSや増悪型・難治性狭心症など，臨床現場多くの議論を要する疾患群が除外されていることを特に念頭におくべきである．

こうした最近のエビデンスの集積に伴い，安定CADに対する管理・治療戦略の見直しが必要な状況となった．日本循環器学会（JCS）では，すでにこの領域では2つの診療ガイドライン「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018年改訂版）」[60]と「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018年改訂版）」[5a]が策定されているが，それらに含まれない重要な情報をフォーカスアップデートとして策定することが2021年に決定された．

このフォーカスアップデートは最近の大規模研究のエビデンスに基づき，安定CADの管理全般に求められる指針を提供することを主たる目的としている．実行可能性の高いガイドラインを策定するためには，最新の臨床試験のエビデンスに加え，本邦の実臨床の状況，患者の選好や医師―患者の関係性など多くの因子を加味する必要があり，関連学会との意見交換を経て現段階でもっとも合理的と考えられる提言をまとめるに至った．ガイドライン策定委員は，関係学会（日本心臓病学会，日本心臓血管外科学会，日本核医学会，日本心血管インターベンション治療学会，日本冠疾患学会，日本胸部外科学会，日本医学放射線学会）の代表班員から構成された．

本フォーカスアップデートにおける主な改訂点

1. 安定CADの検査前確率（pre-test probability: PTP）と臨床的尤度（clinical likelihood: CL）の系統的評価方法を示した.
2. 検査前確率・臨床的尤度（PTP・CL）シーケンスと各施設における画像検査モダリティの使用状況を加味した非侵襲的画像検査選択の最適化アルゴリズムを作成した.
3. 解剖学的・機能的リスクおよびOMTへの反応性に基づいた侵襲的冠動脈造影と血行再建の適応とそのタイミングを明記した.
4. イベント予防と症状緩和を目的とした最新の目標設定型OMTの早期導入の重要性を強調した.

推奨クラスとエビデンスレベル

本フォーカスアップデートでは，推奨とエビデンスレベルについて，**表1**，**2**の通り分類する.

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，あるいは見解が広く一致している.
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 No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある，あるい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，あるいは見解が広く一致している.

表2　エビデンスレベル

レベルA	複数のランダム化臨床試験またはメタ解析で実証されたもの.
レベルB	単一のランダム化臨床試験またはランダムではない大規模な臨床試験で実証されたもの.
レベルC	ランダム化介入でない小規模な臨床試験，後ろ向き研究，登録研究などの結果，または専門家の間での合意に基づくもの.

本フォーカスアップデートで言及しない疾患領域

2019年に発表された欧州心臓病学会（European Society of Cardiology : ESC）ガイドラインでは，ACSの対照的な臨床的概念として，新たに慢性冠症候群（chronic coronary syndrome: CCS）という用語が導入され，臨床現場でよく経験する6つのサブタイプ（I ～ VI）が提示された（**図1**）．CCS IとIVは古典的“安定CAD”と称され，この2つのパターンはISCHEMIA試験登録患者の多くを占めており，本アップデートの主なターゲットとなっている．CCS IIとVI，および腎機能障害（eGFR＜30 mL/分/1.73m^{2}または維持透析）に関する内容も本アップデートで記載している.

反対にACS発症後1年未満の安定している患者や最近血行再建を受けた患者（CCS III），冠攣縮または微小血管障害を伴う狭心症患者（CCS V）については本アップデートでは言及しておらず，その推奨については該当のガイドラインなどを参照されたい．なお，ISCHEMIA試験では非侵襲的画像検査または負荷心電図によって中等度以上の安定型虚血を有するCADと判断された患者の17%において，閉塞性CADが認められなかった．このような非閉塞性冠動脈を伴う狭心症患者は臨床的イベント発生の高リスクであることが近年報告されており[6,7]，現段階では症例ベースの管理が妥当と考えられる.

本アップデートでカバーしているCCSサブタイプ

- **CCS I**：“安定型”狭心症の症状かつ/または呼吸苦を有するCADおよびCAD疑いの患者
- **CCS II**：新規発症の心不全または左室機能障害を有するCAD疑いの患者
- **CCS IV**：CADの診断または血行再建より1年以上経った無症候性または症候性の患者
- **CCS VI**：スクリーニング検査でCADが発見された無症候性の患者

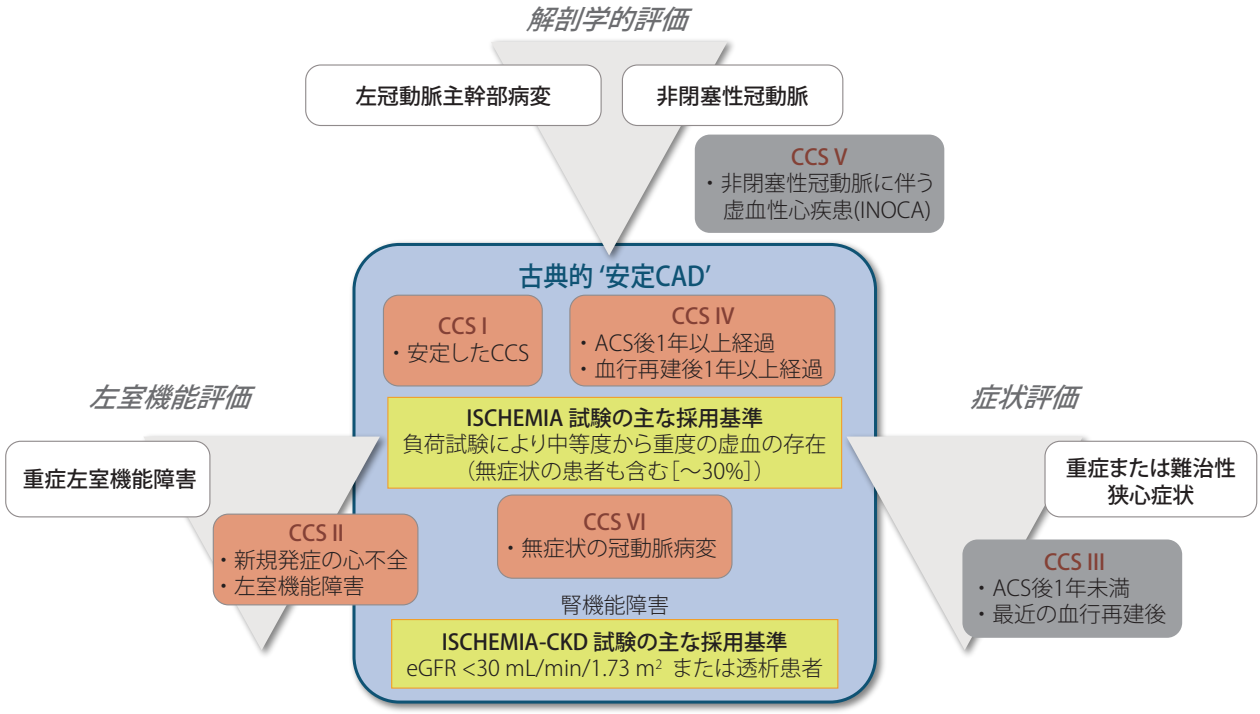


図1　安定CADのCCS疾患領域，ならびにISCHEMIA試験・ISCHEMIA-CKD試験の採用基準との関係

CADの分類は多次元的である．エビデンスやガイドラインを正しく適用するためには，患者がその時点でどの疾患領域やステージに属しているかを認識することが最重要である．橙色で示すCCSのサブタイプは本アップデートがカバーしている疾患領域である．一方，灰色で示すサブタイプについては本アップデートでは言及しない．CCS IとIVは古典的"安定CAD"と称され，この2つのパターンはISCHEMIA試験登録者の多くを占めている．CCS II(新規発症の心不全または左室機能障害を有するCAD疑いの患者)とVI(無症候性CAD)もISCHEMIA試験に登録されている．進行性腎機能障害(eGFR＜30 mL/分/1.73m^{2}または維持透析)はISCHEMIA-CKD試験に登録されている[8]．ACS発症後1年未満の安定している患者や最近血行再建を受けた患者(CCS III)，冠攣縮または微小血管障害を伴う狭心症患者(CCS V)は本アップデートの対象外である．病態は通常複雑にオーバーラップしているため，すべての患者をオリジナルの(互いに排他的ではない)CCS分類のいずれかに落とし込むことはできないが，臨床現場ではほとんどのCCS患者がこれら6つの主たるサブタイプのいずれかに分類されると考えられる．

ACS, acute coronary syndromes; CCS, chronic coronary syndromes; eGFR, estimated glomerular filtration ratio; INOCA, ischemia with non-obstructive coronary artery disease

第1章 ベースラインの系統的評価

検査前確率と臨床的尤度

閉塞性CADを有する可能性が中等度である患者には，さらなる非侵襲的画像検査による評価が推奨され，一方，閉塞性CADの可能性が極めて低い患者は，基本的には追加検査を要しない．臨床現場では検査前確率(pre-test probability: PTP)と臨床的尤度(Clinical likelihood: CL)は重要であり，これらの評価を軽視すると，臨床試験の誤った解釈を誘導し，ひいては過剰な診断的画像検査や治療につながる恐れがある．欧米では生活様式の変化や近年の予防的な心血管疾患治療の進歩と関連し，CAD疑い患者でのPTPは近年総じて低下しており，低いPTPに割り当てられる患者の割合が相対的に大きくなってきている．このような背景にもかかわらず，PTPやCLの評価が，臨床現場で十分に活用されていないことが多い．

本章では，PTP，CLの具体的な運用，特に適切な非侵襲的画像検査の選択や侵襲的治療戦略の適応判断を導くにあたっての役割について概説する．CADが疑われる患者におけるPTP，CL，および患者報告アウトカム(patient-reported outcome: PRO)に関する推奨を**表3**に示す．

表 3　CAD が疑われる患者における検査前確率（PTP），臨床的尤度（CL），および患者報告アウトカム（PRO）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
適切な検査の選択を導き，診断精度を上げるための最初のステップとして，ベースラインの系統的な PTP・CL シーケンスの評価を行う [9–11].	I	A
リスク層別化と重症度変化の把握のために，ベースラインおよび定期的な PRO の評価を行う [4].	IIa	B

CL, clinical likelihood; PRO, patient-reported outcome; PTP, pre-test probability

1. CADの 検査前確率（PTP）と臨床的尤度（CL）の評価

患者の背景因子，狭心症症状の性状を含めた現病歴，および危険因子の評価は，安定CADの診断において枢要なステップである．

狭心症の評価方法

1. 古典的な分類としては，胸部症状は，その性状によって典型的狭心症，非典型的狭心症，非狭心症性胸痛に分類される．この性状には以下のものが含まれる．
   ① 胸骨下（または頸部，顎，肩，腕）の絞扼感または締め付けられるような痛み
   ② 運動や精神的ストレスによる増悪
   ③ 安静もしくはニトログリセリンによる 5 分以内の症状緩和 [13-15]
2. 典型的狭心症は上記の 3 つの性状をすべて満たし，非典型的狭心症は 2 つのみを満たす．痛みが上記性状のうち 1 つのみに合致，もしくは 1 つも合致しない場合には，非狭心症・非心臓性胸部症状に分類される．

上記は狭心症の性状に関する古典的定義であるが，さらに症状の部位や性状にしたがって，それが虚血由来であるか否かを判断することが勧められる．特定の性状の（例：中心部の，圧迫されるような，摑まれるような）胸痛があれば高い確率で虚血由来である [16]．ただし，2021 年に AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR から発表された Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain では，「典型的」または「非典型的」胸痛という用語の代わりに“心臓性胸痛”，“心臓性胸痛疑い”，または“非心臓性胸痛”という分類を用いることが推奨されている（前者では胸部症状の原因が特定しがたく，また良性疾患と誤解されがちであるため）[16]．

Diamond-Forrester アプローチに従うと，上記の胸部症状に年齢と性別を加えた 3 項目で，各患者の検査前確率（pre-test probability: PTP）を評価することとなる [15, 17]．次に，この PTP に CL（例：併存症やベースラインの検査結果）を組み込むことにより，PTP が順次修正され（アップデートされる），この“修正 PTP”は低（＜5%），中等度（5～85%），高（＞85%）に分類される．このステップは以降の検査を施行する前に実施されるべきであり，“PTP・CL シーケンス”と定義する．PTP・CL シーケンスは中等度 PTP の患者においてもっとも有用であり，この層では検査後確率が非侵襲的検査の結果によってもっとも大きく影響を受ける．一方で，極めて低い PTP の患者は，非侵襲的画像検査を実施しても閉塞性 CAD と判定されることは稀であり，以降の診断的検査のフローからは一般的には除外される [17, 18]．このほか，Duke Clinical Score も PTP を評価する方法として使用可能であり，胸部症状・性別・年齢・心筋梗塞既往・喫煙・高コレステロール血症（脂質異常症）・糖尿病・心電図上の ST-T 変化といったパラメーターから PTP が算出される [19]．

1.1 検査前確率（PTP）

PTP の推定は，年齢，性別と上記の胸部症状の分類を考慮する Diamond-Forrester アプローチが主流であった．しかしながら，最近の大規模研究からは，Diamond-Forrester アプローチでは CAD 有病率が過大評価されるため診断確度が低いことが報告されている [20, 21]．Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain（PROMISE）試験に登録された CAD が疑われる 4,000 人以上の患者のうち，上記の PTP の定義に基づき“中等度（intermediate）PTP”と分類された患者のなかで，実際に閉塞性 CAD（主冠動脈枝狭窄率＞50%）が確認されたのはわずか 13.9% のみであった [10]．このような知見をふまえ，2019 年の欧州心臓病学会（European Society of Cardiology: ESC）ガイドラインは，PTP モデルを改訂（下方修正）し（**表 4**），これを安定 CAD の診断アルゴリズムに取り込むことを推奨している [15, 22]．この新たなガイドラインに従えば，前述の PROMISE 試験において，以前は中等度の CAD 罹患確率（15～85%）を有していると定義された患者のうち半数以上が，低 PTP（<15%）に再分類される

ことになる[9]．

本フォーカスアップデートでも，当面は**表4**のESCガイドラインで提唱されているPTPモデルの使用を推奨する[8]．しかしながら，CADの有病率は地域や国によって異なり，有病率はPTPの不可欠な決定因子であるため，本邦に適用可能なPTPモデルを確立することが求められている[23]．

1.2 臨床的尤度（CL）

ESCガイドラインでは安定CADのリスク層別化におけるCLの評価も強調されている．CLは古典的な危険因子（高血圧など）と基本的な検査結果（安静時心電図，心エコー図検査，血液・尿検査など，なかでも特に左室機能と慢性腎臓病［chronic kidney disease: CKD］の評価を重視）を修飾因子として用いることで構築される[24]．ベースライン評価の際に得られるCLの構成要素を**表5**に示す．また，Faganのノモグラムを用いたCLの実用法を本章末に付記する．

1.3 検査前確率・臨床的尤度（PTP・CL）シーケンスに基づいた適切な検査選択

PTPに基づいた診断アルゴリズムの最適なプロットを**図2**に示す[24a]．2019年ESCモデルを用いてPTPを評価し，そこにCLを加味することで修正PTPを評価する．ここで中等度以上の修正PTPがあれば（修正PTPが5%未満の「deferrable（延期可）」でなければ）さらなる診断的検査が考慮され，多くのケースで非侵襲的画像検査もしくは侵襲

表4　年齢，性別，および胸部症状の性状に従った改訂版閉塞性冠動脈疾患の検査前確率（PTP）

	典型的狭心症		非典型的狭心症		非狭心症性		呼吸困難 *	
年齢	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
30～39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40～49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50～59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60～69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

古典的なDiamond-Forresterアプローチに，呼吸苦の項目も主たる症状として追加されている．PTP<5%（灰色）は必ずしも以降の非侵襲的検査を要しない（1.3検査前確率・臨床的尤度（PTP・CL）シーケンスに基づいた適切な検査選択 参照）．

*古典的なDiamond-Forrester分類に加え，呼吸困難のみ/または初期症状として呼吸困難があった患者

濃緑色：非侵襲的検査がもっとも有効な群（検査前確率［PTP］>15%）．

薄緑色：修飾されたPTPに基づいて臨床的尤度（CL）を総合的に判断したうえで，診断のための検査を考慮してもよい群（PTPが5～15%）．

（Knuuti J, et al. 2020 [15]より）

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. Translation Disclaimer: OUP and the ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Licensee is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

表5　CADの臨床的尤度（CL）を構成する要素

問診・検査	CLを構成する要素の例
病歴・既往歴聴取	心血管疾患，poly-vascular diseaseの既往 併存疾患（脂質異常症，糖尿病，脳卒中，末梢血管疾患，CKDなど） 若年性CADの家族歴* 喫煙歴
安静時心電図	異常Q波 ST-T異常
安静時心エコー図	左室（全体的・局所的）壁運動異常
血液・尿検査	脂質プロファイルの異常 血糖値・耐糖能異常

問診および基本的な検査の際に得られるCLに影響する因子．検査前確率（PTP）はこれらの因子を組み入れることで順次アップデートされ修正される．

*家族歴：早発性冠動脈疾患など

CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease; CL, clinical likelihood; PTP, pre-test probability

的冠動脈造影が検討されるであろう．

侵襲的冠動脈造影は精度の高い診断モダリティではあるものの，検査閾値（検査の妥当性を支持する最低ライン）は侵襲による合併症リスクを加味して高く設定されるべきである．現実には，多くの安定CAD疑いの患者に対しては非侵襲検査，特に非侵襲的画像検査が次の診断過程として第一選択となる．

具体的に症例ベースで考えてみる．たとえば非典型的胸痛を呈する若年の女性は，ESCモデルでは，PTPがおよそ3%と算出される[15]．もしCAD既往がなければ（すなわちCLの構成要素が陰性であれば）修正PTPはさらに下がり[27]，必ずしも非侵襲的画像検査の追加は必要ではなくなる（もしくはリスク評価目的で選択的に負荷心電図や冠動脈カルシウム［coronary artery calcium: CAC］スキャンの施行を考慮することも可能）．対照的に，典型的な狭心症を呈する65歳の男性に対しては，PTPはおよそ44%と考えられ[15]，特に脂質異常症など陽性のCLの要素が存在する場合は次の非侵襲的画像検査に進み，さらなる診断過程を計画することが望ましい．このようにベースラインの中等度の有病率の患者に対してPTPとCLを連続的に評価することで，低または高修正PTPへと再分類できることがあり，次の非侵襲的検査それぞれの診断能の特徴を活かした運用が可能となる[11]．

以上をまとめると，現代の安定CADの初期診断戦略は，(1) ベースラインのPTPの算出，(2) 個々のCLを加味した修正PTPの確立，および (3) 修正PTPに基づいた最適な非侵襲的検査の選択から成り，これらを意識的に実践することが極めて重要であるといえる．

2. 患者報告アウトカム（PRO）

患者が自らの健康状態と治療に関してどのように感じ，また自分自身がどう取り組んでいるかについて，患者本人から直接得らえる報告内容を患者報告アウトカム（patient-

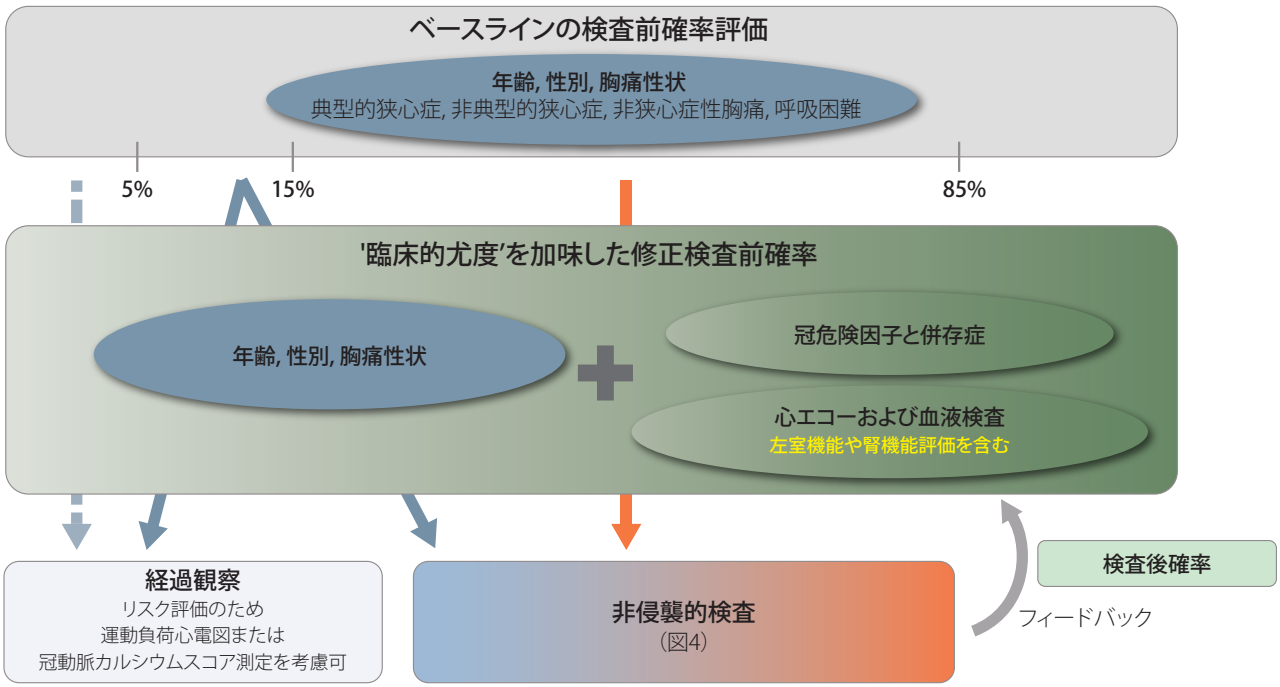


図 2　安定 CAD における検査前確率（PTP）・臨床的尤度（CL）の評価の役割

修正PTPの評価は，2019年ESCモデルを用いたベースラインのPTPに加え，CLを組み込むことで行われる．中等度または高PTPであれば，主に非侵襲的画像検査を用いた検査を検討する．修正PTP<5%（例：若年女性，典型的狭心症症状なし，冠動脈リスクなし，基本的検査の異常なし）であれば，さらなる非侵襲的検査を行わなくてもよい（もしくはリスク評価目的に選択的に負荷心電図や冠動脈カルシウムスキャンは検討される）．対照的に，中等度または高PTP（例：65歳男性，複数の冠動脈危険因子あり，心電図で異常Q波あり）であれば，（ACSを示唆する所見がない限り）非侵襲的画像検査が勧められる．診断精度および非侵襲的画像検査の結果は検査後確率の推定に用いられ，侵襲的検査で得られる“真”の結果をフィードバックすることで，修正PTPモデルの予測能改善が得られる．

（渡邉一平．2021[24a]より改変）

reported outcome: PRO）とよぶ．このPROは安定CAD患者の初期評価において，ますます重要視されてきている．臨床現場では，しばしば安定CADが生活の質（quality of life: QOL）に与える影響を過小評価される傾向にあるが，PROを取り入れることは，症状のコントロール，QOLおよび予後の改善と関連することが報告されている[28]．

2.1 シアトル狭心症質問票（Seattle Angina Questionnaire）

狭心症患者を対象とした自己記入式の質問票により構成されるSeattle Angina Questionnaire（SAQ）はPROのひとつの疾患特異的な形式であり，その使用がCAD患者で有効であることが確認されている．質問には，狭心症発作頻度，治療満足度，および身体的制限などいくつかのドメインが含まれている[29]．

SAQの実際の使い方のTips

- たとえば，狭心症発作頻度は100点満点で評価され，100点は狭心症発作がないこと，0点は1日4回の発作に相当する．同様に狭心症による身体的制限に関しても100点満点で評価され，100点は身体的制限がないこと，0点は高度の身体的制限を表す．
- ISCHEMIA試験では，SAQの経時的評価が行われた[4]．（観察初期は早期保存的治療群の方がより狭心症症状が顕著であったが）観察期間が経つにつれて次第に早期侵襲的治療群と早期保存的治療群のSAQの差がなくなっていく．さらに，この現象は特にベースラインのSAQが高い場合に明らかであることが確認された．このような知見から，血行再建のベネフィットはベースラインのSAQが低い（狭心症の症状が強い）患者に限定されることが示唆された．

2.2 患者報告アウトカム（PRO）の初期評価および定期的評価

患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）は，ベースラインの評価によりCAD患者の予後改善を目的とした最適な治療を導く役割があり，また，患者と医療従事者の共同意思決定（shared decision making: SDM）にとって不可欠な要素である．さらに，SAQは狭心症症状を起こしうる最小労作の程度と相関しており[30]，初期のPROの評価はACSに近い病態の患者や，以降の検査や治療適応のない患者（例：高度のフレイル）の同定にも有用である．また，経過観察中に定期的なSAQを行うことで，選択した治療の効果や，追加の非侵襲的検査および侵襲的冠動脈造影の必要性を評価することが可能である．経過観察中に運動閾値の低下，狭心症発作頻度の増加，あるいは身体活動制限の進行などPROの増悪を認めた場合は，血行再建のベネフィットを考慮し，非侵襲的画像検査を含めた検査を追加することで，より意義深いSDMが可能になる．

3. ACSに近い病態（Near-ACS）の判断／不安定狭心症との鑑別

狭心症は，増悪や改善，もしくは何年にもわたり不変といったさまざまな経過をたどりうる．狭心症発作頻度の増加，誘因なしの発作，より重症の発作，あるいはより長い発作時間などの症状の増悪には特に注意が必要である．このような症状は冠動脈病変自体の進行や微小血管障害の増悪を反映していることがある．とはいえ臨床現場で（特に高リスクの）安定CADの患者をフォローアップし，ACSに近い（near-ACS）病態を効率的に同定することは困難な課題である．実際，最近報告された外来通院患者の観察研究であるCLARIFYレジストリーは安定CADの患者の臨床経過が多岐に渡ることを示している[31]．

CLARIFYレジストリーの要約

- 32,691例の安定CAD患者の狭心症症状，薬剤，侵襲的冠動脈治療，および臨床経過を前向きに観察
- ベースラインで狭心症症状のある7,212例のうち，39.6%の患者は侵襲的治療を受けずに1年以内に症状が消失し，その後も年々症状の消失が確認された．
- 一方で4.5%の患者が冠血行再建を要した．
- 薬剤治療による狭心症コントロールでは46.9%の患者で1剤以上の抗狭心症薬追加を要した．
- ベースラインで狭心症症状のない25,479例からは，年間2.0～4.8%の割合で狭心症の症状が発生した．
- 追跡終了時，3.9%の患者に狭心症症状が認められ，期間中に3.3%が心筋梗塞発生または緊急血行再建を要し，さらに3.9%が待機的血行再建を要した．

最近の研究では，安定CADと低リスクの不安定狭心症の両者が大きくオーバーラップしていることも示唆されている．たとえば，低リスクの患者における新規発症の狭心症が安静によって自然寛解し，その後安定した状態を維持することになれば，その状態は不安定狭心症から安定CADに再分類される．その後は安定CADの診断および管

理のフローチャートに従って取り扱われてもよい[32]．それに対してACSは，突然発症することもあれば，比較的軽度の梗塞前狭心症に引き続いて発症することもある．安定CADとACSの関係は動的であり，同時に連続的ともいえる，そのため，保存的戦略から侵襲的戦略へ方針転換するべきタイミングを画一的に決めることは，実臨床においていまだに困難である．ISCHEMIA試験においても自然発症心筋梗塞の発生率が早期侵襲的戦略群に比して早期保存的戦略群において有意に高かったことが観察されており，臨床試験であっても適時適切な治療戦略への転換は困難であることが示唆される[3]．このようなグレーゾーンの患者の治療を適切に行うためには，より新しい安定CADとACSの定義を用いた研究が必要である．現段階では，エビデンスが不足しているため，症状を含めた患者の総合的な状態が著明に変化しない限り，安定CADの診断時や経過観察における心筋バイオマーカーのルーチンの定量評価は推奨されない．

症状の進行（増悪型狭心症）は「不安定」な患者を同定するために最重要項目ではあるものの，臨床現場では患者の症状は必ずしも正確かつ忠実に捉えられない．近年導入されている患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）のひとつであるSAQのスコアは，死亡，入院およびMI発生の独立した予測因子であることが示されている．たとえば，背景因子が同等のリスクの2人の患者でSAQの身体的制限と狭心症頻度ドメインのスコアが25点未満と75点超である場合を比較すると，前者は後者より死亡リスクが4倍，ACSにより入院を要するリスクが2倍高い[30, 33, 35]．それでもSAQのようなPROを日常臨床で実装するには，通常の臨床のワークフローの枠組みの中に収める必要がある．理想的には，Webもしくは携帯アプリケーションを用いて待合室や外来受診前の時間でSAQを仕上げ，その回答を電子診療録で問診内容と統合する，といったことが考えられる．SAQのようなPROのルーチン使用が患者ケアやアウトカムを改善させるかどうかを検証する必要があるが，すでにがん患者においては患者アウトカム導入と生存率の改善との関係が認められている[36]．

最後に，「安定型ではあるが薬剤治療抵抗性の狭心症」は，非侵襲的検査の前段階での注意深い評価が必要である．低強度の運動（3～4 METsの身体活動など）で狭心症症状を示す患者，あるいはCanadian Cardiovascular Society（CSS）分類III以上の患者は，より軽症の狭心症患者にくらべ，はるかに死亡率が高い[37]．このような患者の診断過程で症状の増悪が認められた場合は，検査前確率（pre-test probability: PTP）・臨床的尤度（clinical likelihood: CL）およびイベント発生リスクを考慮して，遅滞なく侵襲的冠動脈造影を検討すべきである．

まとめると，安定CAD患者における臨床経過は極めてさまざまで，ACS発症を高効率的に捕捉できる普遍的なフォローアッププロトコルを確立することは困難である．PROは，症状だけでなく日常生活制限や不安も定量的に評価可能である．PROを用いて経時的に不安定性を示唆する症状・徴候を評価することで，効率的に，病状の進行やイベントリスクの高い患者の同定を行うことができるであろう．

【付記】臨床的尤度（CL）を用いた検査前確率（PTP）の修正

臨床的尤度（clinical likelihood: CL）は臨床現場でも容易に算出可能であり[25, 26]，Diamond-Forresterモデルで定義されたオリジナルの検査前確率（pre-test probability: PTP）の“修飾因子”として働く．この診断的アプローチはダイナミックであり，PTPは新たな情報を加えることで段階的に改善されていく．

1. CAD疑いの患者に脂質異常症，高血圧，心電図異常があればCADのCLが上昇し，「修正PTP」が「PTP」よりも高くなる．一方で，ベースラインのPTPが同じであっても，古典的な冠動脈危険因子や基本的検査の異常所見がない場合，修正PTPは低くなる．このようにさまざまな臨床情報による重みづけを行い，PTPを修正していく．
2. 実臨床ではベースラインのPTPが5～15%の患者が多く，上記のようにPTPを（多くは下方）修正しなければ，偽陽性例が増えることになり，診断的画像検査の過剰な施行および医療費の増大が危惧される．
3. PTPの統計学的な予測方法を，Bayes理論を用いたFaganのノモグラム[25, 26]で説明する（**図3**）[24a]．たとえば感度85%，特異度95%（すなわち陽性尤度比17，陰性尤度比0.16）であるCCTAをベースラインのPTP15%の患者に施行する場合，検査後確率としてCADを有している可能性は，CCTAの結果が陽性（狭窄あり）であれば75%，陰性（狭窄なし）であれば3%である．もし，この患者に（高血圧や糖尿病のような）陽性のCLの因子があり，修正PTPが35%に上がれば，CCTAの結果が陽性のときは＞90%の検査後確率でCADが存在すると推測される．

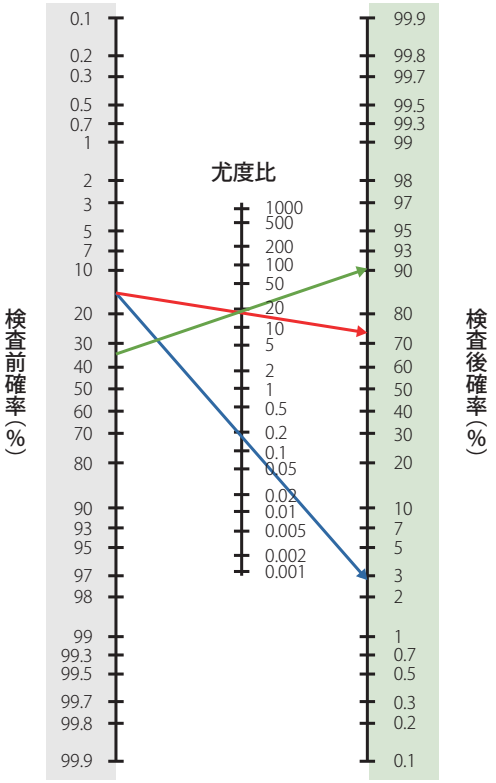


図3　Faganノモグラム

Bayes理論を用いたFaganのノモグラムによる検査後確率の統計学的な予測方法[25, 26]．たとえば感度85%，特異度95%である画像検査をベースラインのPTP15%の患者に施行する場合，検査後確率としてCADを有している可能性は，CCTAの結果が陽性（狭窄あり）であれば75%(➡)，陰性(狭窄なし)であれば3%（➡）である．もし，この患者の修正PTPが35%に上がれば，CCTAの結果が陽性のときは＞90%の検査後確率でCADが存在すると推測される（➡）．

（渡邉一平. 2021[24a]より）

第２章 非侵襲的画像検査の選択

検査前確率・臨床的尤度シーケンスと利用可能な画像検査診断法に基づいたアルゴリズム

近年実施されてきた大規模なRCTの結果やそのプロトコルに基づき，非侵襲的検査としては解剖学的あるいは機能的評価のいずれかを行うことが推奨される．なお，その際には前述の検査前確率（pre-test probability: PTP）・臨床的尤度（clinical likelihood: CL）と患者背景に基づいて検査法を選択することが強く推奨される（系統的に患者のベースラインの評価を行った後に非侵襲的な検査を実施する）．そのうえで，施設ごとの事情やフローを鑑みて最終的な検査方法を選択する．

PTPが中等度とされる患者に対しては，CADの存在を除外することを主目的として，CCTAが実施されるようになってきている．ただし，冠動脈CTは高度石灰化（冠動脈カルシウムスコア＞1,000）やコントロール不良の高心拍数や心拍不整，また腎機能障害の患者には適さないことには注意を要する．そして，CCTAで冠動脈狭窄が疑われた場合には，機能的検査として核医学を含む負荷イメージング，あるいはFFR-CTによる機能的検査が追加検査として検討される．

他方，PTPが高いとされる患者や既知のCAD患者においては，診断よりもリスク評価が非侵襲的検査の主目的となることから，心筋パーフュージョンイメージング（MPI）などの負荷イメージングが選択可能である．こうしたケースでは，診断プロセスと同時進行で，イベント予防および症状緩和を目的としてOMTの開始・調整を進める必要がある（第4章参照）．また，左主幹部（LMCA）/LMCA相当の病変（LMCA equivalent disease）を示唆する所見を伴う患者では，心血管イベント発生が十分予想されるため，侵襲的冠動脈造影に直接進むことも合理的であると考えらえる．

1. 非侵襲的画像検査

ベースラインの患者背景と初期評価からCADのPTPやCLが推定され，さらに患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）の評価によって，具体的にCADによる症状がQOLに及ぼしている影響が明確になる（第1章参照）．CCTAやMPIなどの非侵襲的画像検査は，少なくとも中等度以上のPTPを伴う患者において，診断やリスクをより明確にするために行われるべきである[38-42]．本節では，まず近年のCCTAやMPIに関する診断精度および予後に関する報告を概説し，安定CADを評価するためのPTP・CLシーケンスと各施設で使用可能な診断法に基づいた診断の段階的フローを示す．

1.1 解剖学的非侵襲的画像検査（CCTA）

CCTAは高い陰性的中率をもって閉塞性CADを除外できることから，狭心症に合致する症状を呈し，かつCAD既往がない低～中等度リスクの患者における有用な診断法および予後予測能のある画像検査として注目されている[15, 43]．

非盲検，12施設，6ヵ国での観察研究であるCoronary Computed Tomographic Angiography and Risk of All-Cause Mortality（CONFIRM）registryでは，CCTAでCADがないと判定された患者は，近位部の＞50%狭窄（≧1枝）を有していた患者と比較し，予後良好であったと報告されている[44]．CCTAはまた，LMCA狭窄の検出においても妥当な予測能を有している[44a]．実際，ISCHEMIA試験では無作為化の前にCCTAを必須とするプロトコルを設定していたため，LMCA病変と非閉塞性CADの患者は除外された[5]．

CCTAに関する近年の知見

- 冠動脈プラーク沈着の程度についての評価能が高いことはCCTAの重要な利点であり，CCTAで評価されたプラーク形態と将来のACS発症の関連が示されている[40, 45-47]．またCCTAを使用することで，積極的な二次予防が行われることも報告されている[48]．
- Scottish Computed Tomography of the HEART（SCOT-HEART）試験は，CCTAガイド下の患者管理が，従来のCCTAを用いない管理方法と比較して，患

者の良好なアウトカムと関連していることを示した．CCTAガイド下管理群ではより二次予防としてのOMTの導入率が高かったことがこのような結果をもたらしたと考えられている[48]．
・その他，CCTAで検出された低吸収プラークを治療標的として二次予防が促進される可能性が，複数の研究から報告されている[49-51]．

CCTAの陰性適中率は極めて高く，ESCガイドラインは安定CAD患者の初期の画像検査としてCCTAが有用であることを強調している（ただし，既知のCAD例に対してCCTAを実施することのベネフィットは限定的であるとも言及している）[15]．一方，他の研究でも示されているように，CCTAのLMCA病変以外の陽性適中率は十分とはいえず，器質的狭窄の過大評価も稀ではなく，侵襲的冠動脈造影の施行を増加させている可能性がある点には注意が必要である．特にCCTAで陽性と判断された後にMPIのような非侵襲的機能的検査で再評価が行われないケースでは，より侵襲的冠動脈造影が実施されやすく，結果としてのアウトカムに変わりがないことが示唆されている[51]．最近は，撮像済みのCCTAスキャンからfractional flow reserve（FFR）を非侵襲的に評価する技術（FFR-CT）も，限定された施設ではあるが利用可能となっている．このFFR-CTに関しては次の機能的イメージングの項で詳述する．

1.2 機能的非侵襲的イメージング

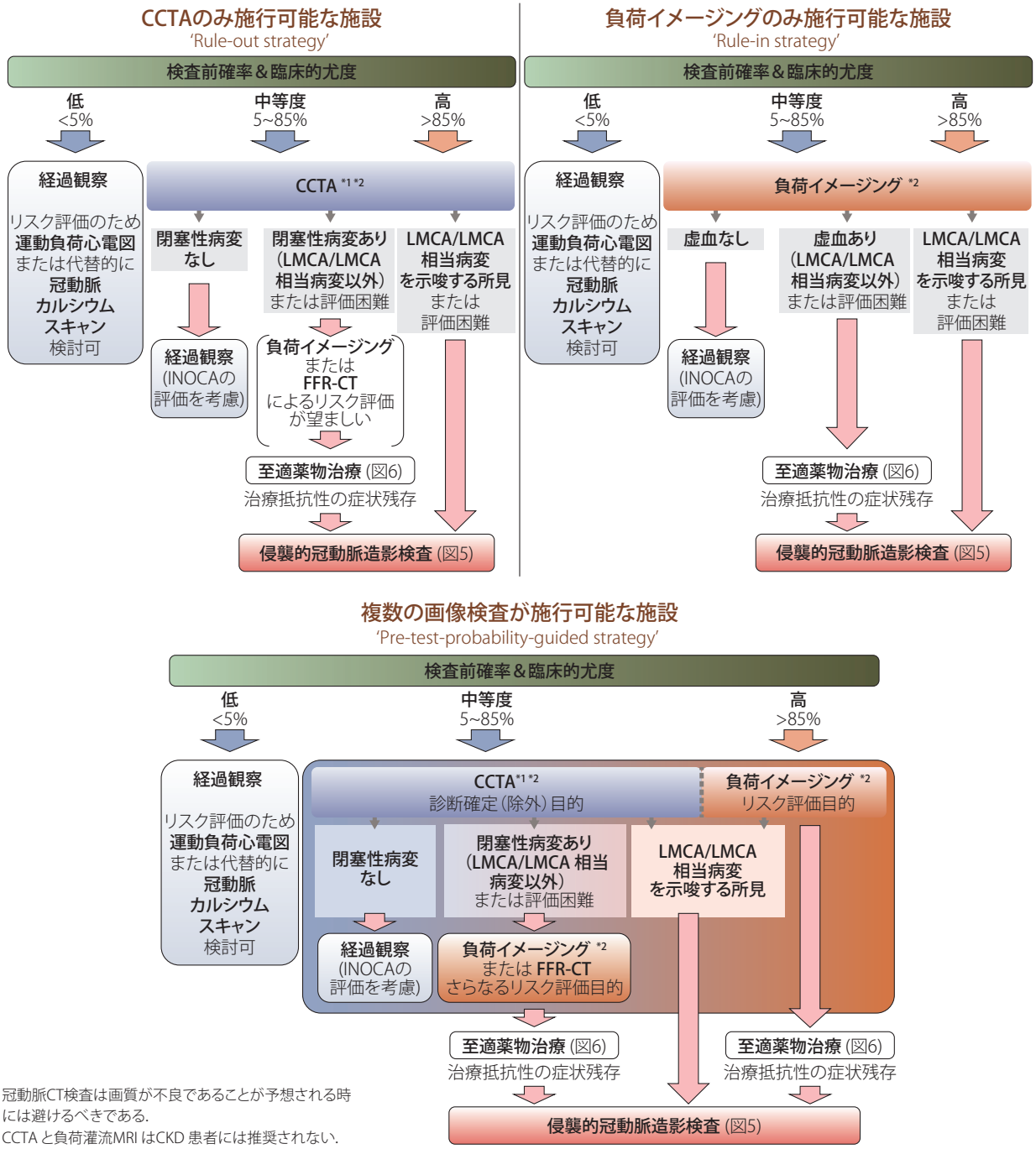
負荷心筋血流single photon emission computed tomography（SPECT）画像，負荷心筋血流MR画像，負荷心エコー図，および負荷心筋血流positron emission tomography（PET）画像などの機能的イメージングは，閉塞性CADの診断において高い検出力（rule-in power）をもっており，虚血心筋領域を描出することが可能である．また，イベントリスクの層別化のために虚血の範囲や重症度を評価することも可能である．

SPECTはもっとも一般的な機能的イメージング技法であり，数々の知見からその診断精度が確認されており，さらに長期のリスク予測における役割がすでに検証されている．SPECTではさまざまな負荷プロトコルが用いられている[52]．

負荷イメージングに関する近年の知見
・SPECTで正常な心筋血流を示す患者は予後良好であることが報告されている（重大な心イベント発症率<1%/年）[53]．
・本邦の複数のレジストリー研究では，安定CAD患者の予後は，左室機能不全，糖尿病，慢性腎臓病と並んで虚血心筋領域の広さと強く関連していることが示された[53]．
・Myocardial Perfusion CMR versus Angiography and FFR to Guide the Management of Patients with Stable Coronary Artery Disease（MR-INFORM）試験では，心臓MRI（cardiac magnetic resonance［CMR］）による虚血評価が，予後予測能においてFFRと同等であること，さらに，CMRガイド下の管理戦略が侵襲的冠動脈造影または血行再建の件数を減少させたことが報告された[54]．
・大規模なメタ解析（23の研究，4,131例対象）で，KnuutiらはCCTAと侵襲的冠動脈造影は，侵襲的機能検査よりも診断精度が低かったと報告している（FFRによる機能的に有意なCADを対照として，CCTAは感度93%・特異度53%，侵襲的冠動脈造影は感度68%・特異度73%）[11]．
・^{201}Thallium MPIを用いた心筋血流予備能の定量的評価は，LMCA病変や3枝病変について高い診断能を示している[55]．LMCA病変や重症多枝病の検出には^{13}N-ammonia PETを用いて心筋血流予備能の評価を行うことを考慮すべきである（日本循環器学会の慢性冠動脈疾患診断ガイドライン［2018年改訂版］[60]，およびSociety of Nuclear Medicine and American Society of Nuclear Cardiologyによるポジションペーパー[56, 57]）．

1.3 検査前確率（PTP）・臨床的尤度（CL）と各施設における非侵襲的検査の利用状況に基づいた非侵襲的画像検査の選択

PTP・CLシーケンスと各施設における非侵襲的検査の利用状況に基づいた診断フローを**図4**に示す．ISCHEMIA試験の採用基準を満たす患者においては，保存的アプローチを優先することは妥当と考えられることから，負荷イメージングにおける中等度・重度虚血所見のみであれば，さらなる侵襲的評価を早急に行う必要はない（症状の安定性が条件）[3]．しかしながら，もし（患者報告アウトカム［patient-reported outcome: PRO］を含む）総合的リスク評価を通じて心血管イベント発症率が高いことが予測される場合は，そのまま侵襲的冠動脈造影に進むことは妥当である（虚血領域以外の高リスク病態に関しては，第5章参照）．



*1 冠動脈CT検査は画質が不良であることが予想される時には避けるべきである.
*2 CCTA と負荷灌流MRI はCKD 患者には推奨されない.

図４　検査前確率（PTP），および画像検査の施設ごとの利用状況に基づく段階的な非侵襲画像検査のための診断フロー

CAD疑いまたは確定患者で中等度以上のPTPがあれば，非侵襲的画像検査が勧められる．侵襲的冠動脈造影は，非侵襲的画像検査によりLMCA/LMCA相当の病変（機能的イメージングで広範な虚血領域が証明され，かつ症状の進行を伴う状態など）が示唆される場合に望ましい検査方法であるが，負荷イメージングにおける中等度・重度虚血所見のみであれば，さらなる侵襲的評価を早急に行う必要はない．低PTP(＜5%)ではさらなる検査を行わないことも妥当であるが，リスク評価目的で運動負荷心電図と冠動脈カルシウムスキャンを選択的に行ってもよい．診断フローはPTP・CLおよび施設の非侵襲的検査の利用状況によって決まる．もし，CTがその施設における唯一の利用可能な画像検査装置である場合は，CCTAで非閉塞性CADがまず除外されるべきである（**図4左上“rule-out strategy”**）．もし，施設における機能的負荷イメージングの経験が豊富であれば，これらのイメージング技術を診断およびリスク層別化を目的に使用することが妥当である（**図4右上“rule-in strategy”**）．複数の画像検査が施行可能な施設では（**図4下“pre-test probability-guided strategy”**），CCTAはCADの存在を除外するためには望ましい検査であり，負荷イメージングは比較的高いPTPもしくは既知のCAD既往患者に対してリスク評価のためには望ましい検査である．
CCTA, coronary computed tomography angiography; FFR-CT, fractional flow reserve-computed tomography; INOCA, ischemia with non-obstructive coronary artery disease

なお，このフローはLVEF低下を伴う患者には適用されない．誘発虚血の範囲の評価のみでは左室機能不全の患者のリスク層別化ができないことが知られている[58]．

冒頭に述べた通り，CAD疑い・確定患者で中等度以上のPTPがあれば，非侵襲的画像検査の実施が勧められる．侵襲的冠動脈造影は非侵襲的画像検査によりLMCA/LMCA相当病変（機能的イメージングで広範な虚血領域が証明され，かつ症状の進行を伴う状態など，**表6**）が示唆される場合に望ましい検査方法である．

もし，CTがその施設における唯一の利用可能な画像検査装置である場合は，CCTAで非閉塞性CADを除外する（**図4左上**）．その際に解剖学的に高リスク所見（LMCA/LMCA相当病変）を認めたり，OMT下でも症状が難治あるいはACSに近い病態への進展があれば，侵襲的冠動脈造影の実施が妥当である．

CCTAでLMCA以外の閉塞性CADが示唆されれば，理想的にはさらなるリスク評価目的に負荷イメージングやFFR-CTなどの機能的検査を侵襲的冠動脈造影の前に追加することが勧められる．ほとんどの安定CADのケースで，機能的検査なしに侵襲的冠動脈造影を施行することは推奨されない．解剖学的評価のみによる管理は（機能的検査を加えた場合と比較して）安全域が同等であるにもかかわらず，対費用効果が不良であるからである[54]．機能的負荷イメージング査の経験が豊富な施設であれば，主としてこれらの画像検査技術を診断およびリスク層別化を目的に使用することが妥当である（**図4右上**）．だだし，近年わが国で行われたレジストリー研究からは，機能的イメージングが利用可能な施設が限定的であることも示されている[59]．

CCTAやMPIなど，複数の画像検査が施行可能な施設では（**図4下**），CADの除外を行うためにはCCTAが望ましい画像検査であり，一方でMPIは比較的高いPTPもしくは既知のCAD既往患者に対して，リスク評価を目的に実施するイメージングとすることが妥当である．

表6　LMCA/LMCA相当の病変を示唆する高リスク解剖学的（CCTA）および虚血（機能的イメージング）所見

検査法	LMCA/LMCA相当の病変を示唆する所見*
CCTA	・LMCA狭窄≧50%[61] ・LADとdominant LCxの近位部の有意狭窄 ・LADとdominant RCAの近位部の有意狭窄
SPECT	・左室心筋＞10%の誘発虚血[62] ・虚血後心筋気絶/一過性虚血性内腔拡大[63]
負荷CMR	・負荷心筋血流欠損（＞4/32左室セグメントなど）[62] ・負荷誘発性運動機能不全（＞3/16左室セグメントなど[62]）
負荷心エコー	・負荷誘発性運動低下/無運動（≧3/16左室セグメントなど[62]）

*LMCA/LMCA相当の病変を示唆する所見は，ISCHEMIA試験で使用された閾値よりも広範な虚血範囲を含み，CADによる死亡または心筋梗塞の年間発生率中央値5%超に相当する[62]．
CCTA, coronary computed tomography angiography; CMR, cardiac magnetic resonance; LAD, left anterior descending artery; LCx, left circumflex artery; RCA, right coronary artery; SPECT, stress single photon emission computed tomography.

CCTAを第一選択の画像検査として使用する際の注意

・不適切な心拍コントロール，不整脈・期外収縮，高度の冠動脈石灰化，もしくは高体重（あるいは高度肥満），さらに冠動脈ステント植込み後の患者などでは，診断に適した画像が得られないため，不向きである[60]．
・腎機能不全，左脚ブロック，人工ペースメーカ，既知の薬剤アレルギー，運動不耐容，および放射線被ばくのリスクは，最適な画像検査の選択のために考慮されるべきポイントである．

1.3.1 冠動脈カルシウム（CAC）スキャン

中・高PTP患者に関する内容は前述のごとくであるが，低PTPの患者に対しては一般的に画像検査が行われないことが多い．しかし，石灰化した閉塞性CADの除外を目的に，選択的に冠動脈カルシウム（coronary artery calcium: CAC）スキャンを施行することも可能である．重度に石灰化したCADであっても，CACスキャンはCAD患者における重要な診断的・予後予測的情報を提供することができる．またCACスキャンは低コスト・低放射線被ばくで広く施行可能であり，海外ではもっとも簡便に行える画像検査と位置づけられている．古典的な負荷心電図も，運動誘発性の虚血性変化がないことを確認するために，低PTPの患者に対して選択的に施行することは可能である（後述，2.トレッドミル運動負荷心電図 参照）．

CACに関する近年の知見

・CACスコア0の患者が閉塞性CADを示すことは稀であり，CACスコア0でないグループと比較して良好な予後を示している（“the power of zero” philosophy）[64]．
・しかしながら，CACスキャンが信頼性をもって非閉塞性と閉塞性CADを鑑別可能かに関しては，いまだ議論がある．有症状の低～中等度PTPリスクの患者において，CACスコア0という所見をもってイベント発症リスクが極めて低いと予測する，いわゆる“de-risking”が可能であるというエビデンスは増えつつあるが，

CACスコアがCADのすべての範囲のPTPに対してゲートキーパーになりえることを保証できる大規模研究はない[64].

1.3.2 Fractional Flow Reserve-Computed Tomography（FFR-CT）

近年，FFR-CTが，血行再建を行う意義のある機能的有意狭窄を検出する新たな非侵襲的検査法として登場した．FFR-CTは代替的な機能的評価の検査法であり，その他の非侵襲的機能的イメージングと並列の位置づけで使用することが可能である．FFR-CTに関する真の対費用効果はいまだ議論のあるところだが[72]，FFR-CTを使用することで不要な侵襲的冠動脈造影を減らすことが可能であることが示されている[70, 71]．

FFR-CTに関する近年の知見

- FFR-CTはCCTAにおける中等度狭窄が有意な機能的狭窄か否かの判定に有用であり，特に多枝病変例における虚血の原因となりうる冠動脈の決定に有効である[65-67]．
- 従来のCCTAにFFR-CTを追加することで，特異度，陽性的中率，および診断精度が向上する[68]．
- CADが疑われ，CCTAで動脈硬化が確認された5,083例の患者を解析した国際多施設前向き研究であるAssessing Diagnostic Value of Non-invasive FFRCT in Coronary Care（ADVANCE）FFRCT RegistryのFFR-CT施行1年後アウトカムによれば，すべての患者でイベント発生率は低く，さらにFFR-CT陰性患者では，FFR-CT異常値を伴う患者と比較して，要した血行再建の件数，発生した主要心血管イベント（MACE）は少ない傾向にあり，さらに心血管死や心筋梗塞が有意に少ないことを示した[69]．

1.4 放射線被ばく

CTと核医学検査において放射線被ばくは留意すべきで，特に画像検査が複数回にわたる場合は累積被ばく線量の増加が懸念される．CTについては近年の技術革新によりスキャナーのスペック向上や逐次近似などの再構成技術の進歩により実効線量（effective dose: ED）の著明な改善が実現しており[43, 73]，核医学でも被ばく低減のためにいくつか提言がなされている[74]．

放射線被ばくとCAD関連画像検査に関する近年の知見

- 核医学MPIにおける世界規模の累積実効線量（ED）調査であるInternational Atomic Energy Agency（IAEA）Nuclear Cardiology Protocol Cross-Sectional Study（INCAPS）は，EDの中央値が全体で10.4 mSv/スキャンであり，米国心臓核医学会より推奨されているED中央値（9 mSv）を満たしていた検査室は全体の30%であったことを報告した[75, 75a]．
- INCAPSの国特異的な調査において，Otsukaらは，本邦のEDは明らかに高く（14.0 ± 5.5 mSv），これは主に^{201}TLの頻回使用が影響した結果であることを報告した[74]．
- Danadらは，平均EDはsnapshot CT-MPIで5.9 mSv，dynamic CT-MPIで9.2 mSvと推定した[76]．CCTAを解剖学的評価のみの目的で使用する場合，EDは1回のスキャンで3～5 mSv/スキャンである[43, 77]．

2. トレッドミル運動負荷心電図

JCSガイドラインおよび米国心臓病学会（ACC）/米国心臓協会（AHA）ガイドラインにおいては，主としてトレッドミルを用いた運動負荷心電図検査は，対費用効果をふまえて，運動可能で解釈可能な安静時心電図を有し，CADの検査前確率（pre-test probability: PTP）が中等度の症例において，安定CADの診断に推奨されていた[60, 78]．このような推奨にも関わらず，ISCHEMIA試験では，初期の診断的検査のために運動負荷心電図が施行された症例はわずか24.5%であった[5]．また，ESCガイドラインでは，運動負荷心電図は閉塞性CADの診断における感度と特異度が限定的であるため，初期診断検査として推奨しておらず，あくまでも“代替的アプローチ”の位置づけである[15]．総じて運動負荷心電図の診断能は，患者のPTPが極めて高い（≧80%），もしくは低い（≦19%）のときに妥当と考えられる[11]．

運動負荷心電図検査施行には，不安定狭心症を惹起する可能性や血行動態を悪化させる恐れが存在する．また本邦では運動負荷試験には医師の監視を要する．運動負荷心電図検査施行に伴うこのような欠点，その低い診断能と得られるベネフィットを常に考慮すべきである[79]．

本フォーカスアップデートでは，運動負荷心電図はPTPが低い患者において，運動誘発性の虚血性変化がないことを確認する目的で考慮してもよいとしている．ただし，（機

表 7　CAD が疑われる患者における非侵襲的画像検査と運動負荷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
CAD の中等度 PTP の患者では，CCTA または機能的イメージング（SPECT，負荷 CMR，あるいは負荷心エコー）を，CAD の診断およびリスク評価を目的に施行する [5, 11, 48, 81].	I	A
PTP・CL シーケンスと患者の特徴（心拍数・脚ブロック・人工ペースメーカ，腎機能不全，薬剤アレルギー・運動耐容能，または放射線被ばくなど）に基づき適切な非侵襲的画像検査を選択する.	I	C
CCTA の所見で結論が得られない場合は，補完的な機能的検査（機能的イメージングや FFR-CT）を考慮する [68].	IIa	B
非侵襲的画像検査で LMCA/LMCA 相当の病変が示唆された場合，あるいは診断過程で症状が増悪した場合，OMT 調整前に CAD 診断のために侵襲的冠動脈造影を考慮する [3].	IIa	B
無症状あるいはほとんど症状がない低 PTP 患者では，冠動脈カルシウムスキャンまたは運動負荷心電図検査を，CAD 除外を補助する目的で，選択的に考慮してもよい [11, 24, 82].	IIb	B
非侵襲的画像で LMCA/LMCA 相当病変を示唆する所見がない限りは，OMT 開始および調整前に侵襲的冠動脈造影を行うべきではない [3].	III Harm	B

CCTA, coronary computed tomography angiography; CMR, cardiac magnetic resonance; FFR-CT, fractional flow reserve-computed tomography; LMCA, left main coronary artery; OMT, optimized medical therapy; PTP, pre-test probability; SPECT, stress single photon emission computed tomography

能的イメージングが正常であっても），運動耐容能自体は臨床的リスクの強力な予測因子であることは実臨床の場で考慮されるべきである [80]．ESC ガイドラインでは，運動負荷心電図検査施行は運動耐容能，心臓由来の症状，不整脈，そして血圧応答性を評価する目的で，また，一部の選択された患者ではイベントリスクを評価する目的で推奨されている [15]．このように，現在では，運動負荷心電図の主たる目的は，血行動態の不利益な反応性がないことや，管理できる運動耐容能を有するか否かを確認することにある．

CAD が疑われる患者における非侵襲的画像検査と運動負荷心電図の推奨を**表 7** に示す．

第 3 章 侵襲的冠動脈造影と血行再建の適応とタイミング

PCI や CABG による冠血行再建は，長きにわたり安定 CAD 患者の予後を改善すると考えられていた．しかしながら，ISCHEMIA 試験 [3] では中等度以上の重度虚血を有する安定 CAD 患者において，早期侵襲的戦略が OMT を優先する保存的戦略と比較して必ずしも心血管系アウトカムを改善しないことが示された．したがって，侵襲的冠動脈造影は冠血行再建が考慮されるべき高リスクの病態（OMT 抵抗性の狭心症，ACS への進展が予想される病態，LMCA/LMCA 相当の病変，進行した腎臓病あるいは心不全・左室機能不全）を伴う場合，もしくは非侵襲的画像検査で診断またはリスク評価ができない場合に検討されるべきである．非侵襲的画像検査を行うことができない，もしくは非侵襲的画像検査の所見から結論が出せない場合は，侵襲的冠動脈造影における中等度狭窄病変に対する冠動脈内圧測定（FFR や瞬時拡張期冠内圧比［iFR］）が，冠動脈血流低下をきたす冠動脈病変の同定に有効である．

なお，冠血行再建が考慮される場合は，治療する医師と患者が協働して治療選択する共同意思決定（shared decision making: SDM）を積極的に行っていくべきである．

1. 侵襲的冠動脈造影と冠動脈内圧測定

侵襲的冠動脈造影は長きにわたり CAD 診断のゴールドスタンダードとされてきたが，早期の侵襲的冠動脈造影は

高リスクの特徴（低い運動強度で発症する狭心症やACSに近い病態）を有する患者，OMTが開始され調整を受けているにも関わらず難治性の狭心症，あるいはCCTAや核医学検査などの非侵襲的画像検査で診断またはリスク評価ができなかった場合に考慮すべきである．非侵襲的画像検査と侵襲的冠動脈造影の結果に乖離がある場合は，侵襲的冠動脈造影施行時に冠動脈内圧測定によって血行再建の適応を決定することが可能である．

1.1 侵襲的冠動脈造影

本邦では年間およそ50万件の侵襲的冠動脈造影が行われている[70a]．侵襲的冠動脈造影は冠動脈の解剖学的構造を可視化することによって，CAD重症度に関する臨床情報を提供する．しかし，侵襲的冠動脈造影は少ないながらも出血性あるいは血栓性の合併症を惹起する可能性があるため，リスクとベネフィット双方の検討が必須である．過去の報告では，侵襲的診断手技に関連する死亡，MI，および脳卒中が0.1～0.2%程度に起こるとされている[83]．

侵襲的冠動脈造影に関する近年の知見

- 侵襲的冠動脈造影所見をもとに冠動脈病変の複雑性を算出するSYNTAX scoreは国内外のガイドラインで広く使用されており，その算出方法は随時アップデートされている[15, 85]．
- functional SYNTAX scoreは冠血流予備量比（FFR値）の有意な低下を示した冠動脈のみを計算に組み込んだ指標である[86]．近年では，患者情報を追加したSYNTAX score II，および長期予後予測を目的としたSYNTAX score II 2020も提唱されている[87, 88]．

予後予測に関しては具体的に，侵襲的冠動脈造影で同定される病変枝数が，不良なアウトカムと関連していると報告されている[3, 84]．しかし，侵襲的冠動脈造影は冠動脈径や冠動脈プラーク性状に関する直接的な情報を提供しない．侵襲的冠動脈造影で示された冠動脈狭窄の程度は必ずしも生理学的な重症度を反映せず，FFR所見とのミスマッチも少なくないことが知られており，注意が必要である[89]．

侵襲的冠動脈造影の適応は，年齢，日常生活活動度，併存症の存在，そしてPCIやCABGなどの血行再建術に進むことに対する患者の積極的意思などを考慮して検討すべきである．非侵襲的画像検査で早期血行再建が不要と考えられる安定CAD患者には，早急な侵襲的冠動脈造影は適応にならない．安定CAD患者に対する侵襲的冠動脈造影は，非侵襲的画像検査を行っても決定的な診断に至らなかったか，または十分なリスク評価ができなかった場合に適応となりうる[15]．また，先述した高リスクの病態（OMT抵抗性の狭心症，ACSへの進展が予想される病態，LMCA/LMCA相当の病変，進行した腎臓病，あるいは心不全・左室機能不全）を有している患者に対しては，早期血行再建によりベネフィットが得られる可能性があるため，早期の侵襲的冠動脈造影が考慮されるべきである[15]．加えて，早期侵襲的冠動脈造影を心不全既往や左室機能不全がある患者において適応とすることも妥当である（第5章参照）[90]．さらに，保存的治療を受けている患者のフォローアップ中にACSを示唆する不安定な症状が出現した場合，躊躇せず侵襲的手技が行われるべきである[15]．ISCHEMIA試験でも，最終的に保存的戦略に割り付けられた群のうち26%に侵襲的冠動脈造影，21%に血行再建が行われたことは認識する必要がある[5]．**表8**に安定CADの診断のための侵襲的冠動脈造影適応に関する推奨を示す．

表 8　安定 CAD の診断のための侵襲的冠動脈造影適応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
OMT を開始し調整を受けているにも関わらずコントロール不良の狭心症症状を伴う患者に対し，侵襲的冠動脈造影を施行する[3]．	I	B
臨床症状と非侵襲的検査の結果に基づき高リスク CAD（LMCA/LMCA 相当の病変など）が強く疑われる場合に，侵襲的冠動脈造影を施行する．	I	C
非侵襲的画像検査を受けられない，もしくは非侵襲的画像検査の結果から結論が得られない患者に，侵襲的冠動脈造影の施行を考慮する．	IIa	C
心不全と CAD を疑う所見があり，血行再建によるベネフィットが得られる可能性がある場合に，侵襲的冠動脈造影の施行を考慮する．	IIa	C
併存症や侵襲的治療に進む積極的意思の欠如のため血行再建の対象ではない患者に対し，リスク評価目的のみの侵襲的冠動脈造影を行うべきではない[15]．	III Harm	B
左室機能が保存されており，臨床的に低リスクの患者で，非侵襲的画像検査を受けていない，または心筋虚血を示唆する所見を示さない場合に侵襲的冠動脈造影を行うべきではない[3, 15]．	III Harm	B

CAD, coronary artery disease; LMCA, left main coronary artery; OMT, optimized medical therapy

1.2 侵襲的冠動脈内圧測定

FFRなどの侵襲的冠動脈内圧測定は，冠動脈狭窄によって惹起される冠動脈血流低下の程度を生理的に評価する診断的検査である．侵襲的冠動脈造影における中等度の冠動脈狭窄病変が心筋虚血と関連しているか否かを評価するために用いられ，冠血行再建の標的病変の同定に役立つ[15, 91]．侵襲的冠動脈内圧測定は，患者が非侵襲的検査を受けられない場合や，非侵襲的検査で評価された虚血と侵襲的冠動脈造影によって判定された有意な冠動脈病変が一致しない場合にも検討されうる．重度の冠動脈蛇行や石灰化病変を伴う患者においては，ガイドワイヤの挿入が技術的に困難であることが予想され，侵襲的冠動脈内圧測定のリスクとベネフィットの双方を注意深く検討すべきである[92]．

1.2.1 FFR

FAME 2試験は冠血行再建を行うか先送りする（defer）かの判断にFFR≦0.8の閾値を用いており，比較的症例数は少なかったものの，このFFRガイド下で施行するPCIが遠隔期のMIと緊急血行再建の発生を低減させたことを報告し，FFRガイド下PCIの妥当性を証明した[93]．ISCHEMIA試験では，侵襲的冠動脈造影所見と非侵襲的検査の所見が一致しない症例においてFFRが施行され，結果的にPCIが選択された患者のおよそ20%で施行された[5]．本邦の前向きレジストリー研究CVIT-DEFER Registryは，FFR＞0.8の病変に対して施行された血行再建が，血行再建先送り戦略と比較して，1年間の死亡，脳卒中，MI，および血行再建を含むイベント発生率の低減と関連しないことを示した[94]．一方で，FFR≦0.8で血行再建が先送りされた病変では，標的血管関連のMIと血行再建の発生がより多かった．

FFRに関する近年の知見

- この10年間でFFRは広く使われるようになっており，FAME 2試験などの長期の臨床試験の知見からもFFR測定のベネフィットが示されている[95-97]．また，FFRの有益性はいくつものクリニカルシナリオ（MI既往，多枝冠動脈病変，ACSの非責任病変，LMCA病変，およびCABG術前評価など）で示されている[98-104]．
- FFR値は単に閾値で分類された二値変数として取り扱われるだけではなく，連続値としても取り扱われるべきである．特に，FFR＜0.65を呈する重度の病変への血行再建は，心臓死やMIなどの心血管イベントの発生を低減させることが示唆されている[105, 106]．
- FFR値>0.80の冠動脈病変は一般に血行再建の対象にはならないが[107]，やや低めのFFR値（<0.85や<0.90など）があれば心血管イベントの発生リスクは高いと報告されている[105, 106, 108, 109]．
- 本邦で行われたCVIT-DEFER Registryにおいては，FFR測定は39%の患者の治療戦略を変更し，PCI施行は22%減少，薬剤治療を選択する症例は41%で増加した[94]．特に侵襲的冠動脈造影で多枝冠動脈病変が認められた患者では，冠動脈内圧測定ガイダンスに伴って臨床的アウトカムが改善される可能性が報告されたことは特記すべきである[110, 111]．
- FAME2試験は冠血行再建を行うか見送るか決定するための閾値0.80を用いてFFRガイド下PCIの有益性を検証した[93]．症例数は少なかったものの，FAME2試験ではPCIが行われた群で遠隔期にMI発生と緊急血行再建が低減したことが示された（ISCHEMIA試験の結果と同様）[3, 95]．また，FFRガイド下PCIは，侵襲的冠動脈造影のみに基づいて行ったPCIより経済的にも有利であることも報告されている[112, 113]．
- 侵襲的冠動脈造影，血管内超音波（intravascular ultrasonography: IVUS），および光干渉断層撮影（optical coherence tomography: OCT）に基づきFFRを算出する技術も登場してきている．侵襲的冠動脈造影からのFFRを算出する技術（FFR angio）も保険償還されているが，日常臨床におけるこのような手法の意義と実用性に関してはさらなる研究が必要である[114-117]．

1.2.2 Non-Hyperemic pressure ratio

瞬時拡張期冠内圧比（instantaneous wave-free ratio: iFR），全周期安静時冠内圧比（resting full-cycle ratio: RFR），拡張期安静時冠内圧比（diastolic hyperemia-free ratio: DFR，diastolic pressure ratio: dPR）などのnon-hyperemic pressure ratios（NHPRs）は，血管内圧の代替的な測定法として利用可能である．iFRを除いてこれらのエビデンスは不十分であるが，FFRと同等の診断能を有することが報告されている．

iFRとその他のNHPRsの近年の知見

- iFRは大規模臨床試験でFFRと同等の有用性が報告されている[118, 119]．iFR以外のNHPRs（RFR，DFRおよびdPRなど）も発展してきており，その値とiFR値

との同等性が報告されているが[120, 121]，予後予測能に関するエビデンスはない．
- iFR ≦0.89 は血行再建を考慮する際に妥当な閾値であると考えられている[118, 119, 122, 123]．すべての使用可能な NHPRs はおおむね同様の値を呈するため，iFR 以外の NHPRs でも同様に閾値 0.89 を用いることは妥当と考えられている[120, 124, 125]．
- 最近の研究によって個々のクリニカルシナリオ，たとえば LMCA 狭窄の評価，多枝冠動脈病変や CABG 術前評価において，NHPRs の使用が可能であることを支持するデータが蓄積されてきている[126-128]．
- 上記の閾値を使うと FFR と NHPRs に不一致が 10〜20% でみられるが[124, 129-133]，不一致のあるケースの予後は一般的に良好であったと報告されている[124, 130, 132, 133]．

総合的な FFR と NHPRs の推奨を**表 9** に示す．冠動脈内圧測定法の選択は医師の判断にゆだねられる．

表 9　安定 CAD における冠動脈中等度狭窄に対する血管内圧測定（FFR/NHPRs*）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
心筋虚血の原因となりうる冠動脈狭窄の同定[123, 134, 135]，および心血管イベント低減を目的とした PCI 適応の決定[95-97, 118, 119] に用いる．	I	A
非侵襲的画像検査で証明された心筋虚血が侵襲的冠動脈造影で評価された解剖学的所見と一致しない場合に測定を考慮する[3]．	IIa	B
CABG 術前の最適なグラフト吻合部を決定するために測定を考慮してもよい[99, 102]．	IIb	B
非侵襲的画像検査で証明された心筋虚血が解剖学的な冠動脈狭窄と一致している場合は施行するべきではない．**	III No benefit	C

*NHPRs（iFR，RFR，DFR および dPR など）のうち，iFR のみ大規模臨床試験で FFR と同等の効果が証明されている[118, 119]．
**タンデム病変（tandem lesions）に対しては FFR/NHPRs はステント留置の標的血管の同定とステント長の最適化に有用である[136-138]．
CABG, coronary artery bypass grafting; FFR, fractional flow reserve; NHPRs, hyperemic pressure ratios; PCI, percutaneous coronary intervention

2. 冠血行再建の適応

冠血行再建の目的は①狭心症症状の改善と②心血管イベント発生リスクの低減である．ISCHEMIA 試験は，OMT とくらべた早期血行再建戦略の心血管イベントに関する中期的な予後に対するベネフィットを証明し得なかった[5]．ISCHEMIA 試験の登録患者と本邦のレジストリーに登録された患者のベースラインの特徴は類似しており，その結果は日本人の患者にも適用できる可能性が高い[139]．

しかしながら，早期侵襲的治療戦略は ISCHEMIA 試験や ISCHEMIA-CKD の採用基準に満たなかった患者に対しては予後的なベネフィットをもたらす可能性がある．また，SAQ など患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）で評価される強い胸部不快感を呈する安定 CAD は，冠血行再建によって明らかな症状改善が得られることが報告されている[5]．臨床医は，日常生活に支障をきたす胸部症状を呈する安定 CAD 患者には情報を提示し，十分に話し合ったうえで共同意思決定（shared decision making: SDM）を行うべきである．

2.1 心血管イベントに対する冠血行再建のインパクト

ISCHEMIA 試験を含めた最近の知見に基づけば，安定 CAD において OMT と比較した血行再建による心血管アウトカムの改善は，重度の心筋虚血が確認された患者においてさえもなお明白ではない．虚血所見が全く存在しない病変への冠血行再建は，心血管イベントを減少させないどころか患者の状態を悪くさせる恐れもある[107]．そのため，非侵襲的画像検査や患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）の評価を通じて，血行再建からベネフィットが得られる可能性がある患者を適切に同定することが重要である．

冠血行再建による予後への効果に関する重要な知見
- Hachamovitch らの後ろ向き研究は，広い範囲の心筋虚血（左室心筋の >10%）を有する患者において，血行再建が心臓死のリスク低減と関連していることを示唆した[38, 140]．
- 安静時および負荷 SPECT を経時的に受けた 314 例が参加した COURAGE 試験の nuclear substudy では，OMT 単独群と比較し PCI + OMT 群で虚血心筋の範囲が大きく縮小したことが報告された．治療戦略如何に関わらず，≧5% の虚血範囲の縮小は死亡および MI の低減と関連した[141]．
- COURAGE 試験では，OMT に対し PCI による血行再建の追加によって，予後改善が得られなかった[142, 143]．しかしながら，COURAGE 試験は有意な心筋虚血の

ない患者を多く含んでいたため，結果が希釈されており，一定以上の心筋虚血が証明された患者への血行再建が良好な予後をもたらすかどうかについては判断できなかった．2019年のESCガイドラインでは10%以上の心筋虚血範囲があるケースでは血行再建が適応となることが示されている[15, 91]．

・ISCHEMIA試験のMI発生に関する追加解析では，早期侵襲的治療戦略はOMTを優先する治療戦略と比較し，早期のPCIとCABGに関連した周術期MIを増加させたが，遠隔期の自然発生のMIを低減されたことが示された（なお，全体の死亡率は両群で同等であった）．これら2つのタイプのMIの重要性を同様に考えてよいのか否かについて現在も議論が続いているが，ISCHEMIA試験のサブ解析では，自然発生のMIは，周術期MIにくらべてより強く全死亡を含めたその後のアウトカムと関連していた[144]．

・ISCHEMIA試験における追跡期間中央値3.2年は，血行再建による効果，特に死亡率に関して評価するには短すぎる可能性がある．実際，ISCHEMIA試験を含めたメタ解析では，待機的冠血行再建が心臓死と自然発生のMIを低減し，追跡期間が長くなるほど大きな効果を呈する可能性を示唆している[145]．この点を明確化するため，ISCHEMIA試験のより長期の追跡試験（ISCHEMIA-EXTENDED, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04894877）が進行中である．

2.2 狭心症症状に対する冠血行再建の意義

冠血行再建は患者の狭心症症状とQOLを著明に改善し，その効果は特に狭心症に関連した症状が強い患者とOMTに難治性である患者で明らかである．対照的に，血行再建前にほとんど，もしくはまったく症状のない患者のQOLを改善することは稀である[4, 146]．

冠血行再建による症状への効果に関する重要な知見

・狭心症症状はQOLや運動耐容能を低下させ，うつ，頻回の病院受診，臨床的イベントの増加などと関連する[147, 148]．ORBITA試験は1枝病変の安定CAD患者において，PCIによる血行再建の運動耐容能（運動時間の延長）の改善効果をshamコントロール群におけるプラセボ手技と比較した[149]．6週間後の運動耐容能において両群間で有意差がみられなかったことから，PCIによるプラセボ効果が運動耐容能改善に寄与している可能性が想定されると報告している[149]．

・ISCHEMIA試験ではSAQを用いたQOLの解析がなされており，冠血行再建は患者の症状の明らかな改善に寄与することを示した[4]．また，早期侵襲的戦略群では，狭心症症状がない状態が3年間以上にわたり高率に維持された．ORBITA試験でも狭心症のない状態への到達率はPCI群のほうが有意に高く[150]，両試験の結果に本質的な差異はないものと考えられる．

・前述のFFRガイド下PCIの有効性をOMTと比較したFAME 2試験の5年追跡の結果は，PCIがQOLを改善し，抗狭心症薬の使用を低減したことを示した[95]．

・COURAGE試験は血行再建によるQOL改善（すなわち狭心症の緩和）を示したが，保存的治療群との明白な差は血行再建の約2年後には減弱していた[151]．この理由は明らかではないが，COURAGE試験では心筋虚血を欠く症例が含まれていること，ほとんどの患者がベアメタルステントによるPCIを受けていたことが関係した可能性が考えられる．

2.2.1 共同意思決定（shared decision making: SDM）に基づく冠血行再建の適応とタイミング

安定CADが生活習慣の改善を含めたOMTで治療されていれば，早期の血行再建が心血管アウトカムを改善させる可能性は低いため，冠血行再建の最適なタイミングは必ずしも緊急的ではない．ただし実臨床では，OMTの遂行がしばしば困難な状況があることに注意が必要である．血行再建は，OMTのみ，あるいはOMTに血行再建を追加した場合に想定されるリスクとベネフィット，すなわち自然発生MIの可能性と周術期MIの可能性，必要となる抗狭心症薬の量と数，または症状・死亡率に関する効果，さらに，血行再建が適用される場合は最適な血行再建法に関する議論を通じて，患者とともに十分に検討されるべきである[146, 152]．

2.2.2 LMCA病変患者と多枝病変患者

LMCA病変や多枝病変を有する患者の血行再建については，安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018年改訂版）[5a]の通りで，今回アップデートはない．これらの患者については，各施設のハートチームによってどのように血行再建するか事前に議論されていることが望ましい．使用可能であれば，FFR-CTの施行は虚血範囲と虚血を起こしうる血管の関係を明らかにすることで，ハートチームカンファレンスに役立つ可能性がある．

LMCA 病変と多枝病変に関する近年の知見

・LMCA 病変に対する CABG と薬物治療の効果を直接比較する RCT は存在するが，いずれも 30～40 年前の小規模な研究である[153-155]．その後のレジストリー研究やメタ解析は一貫して，高リスク冠動脈病変を伴う患者における冠血行再建による予後改善を示している[156-158]．

・多枝閉塞患者の唯一開存した病変に対する PCI については，英国のデータベース研究では，PCI 施行後の短期および長期の死亡率は極めて高く，予後不良であると報告されている[159]．CABG による完全血行再建はこのような冠動脈の解剖学的状態に対する予後を改善する可能性があるが，臨床的エビデンスの蓄積がまたれている．

2.2.3 Ad hoc PCI

Ad hoc PCI（診断的冠動脈造影と同じセッションで行う PCI）の役割に関してはいまだ議論が残る．Ad hoc PCI は，海外では一般的に施行されているが（米国と韓国では PCI の 75% 以上）[160, 161]，日本ではそれほど一般的ではない（≦ 30%）[162]．Ad hoc PCI の施行には大きな病院間格差があることも知られており，ad hoc PCI は年間 PCI の件数が少ない施設でより頻繁に施行されている[162]．

Ad hoc PCI は血管合併症や出血リスクを低減し，入院期間を短縮し，診断のみを目的とする侵襲的冠動脈造影を行わないため患者負担を軽減することから，合理的な選択肢となる可能性がある．適切ではない PCI 適応を回避しつつ Ad hoc PCI を行うためには以下の条件が必要である．

1. 血行再建のベネフィットと，抗血栓療法に関連する周術期および治療後の出血リスクを含めた全体のリスクを Ad hoc PCI 前に評価する．解剖学的リスクと病変の複雑さを CCTA（または FFR-CT）で慎重に評価する．
2. PCI に関する上記のリスクとベネフィットを患者（もしくはケアキーパー）と共有し，医師は ad hoc PCI 前に共同意思決定（shared decision making: SDM）を行う．
3. Ad Hoc PCI は日本循環器学会の安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018 年改訂版）[5a] で推奨クラス I または IIa とされる病態に行うことを推奨する．それ以外のケースではハートチームカンファレンスで適切な血行再建法を議論する必要がある．

Ad hoc PCI に関する近年の知見

・Ad hoc PCI は血管合併症や出血リスクを低減し，医療コストを下げ，患者の満足度を上げる可能性がある[160, 163-165]．

・多枝病変や慢性完全閉塞病変への Ad hoc PCI は不良なアウトカムと関連することが報告されている[160]．

・一方で，血行再建適応がほとんどないケースに対する PCI，もしくは CABG が適するケースにおける PCI の占める割合を増大させる可能性がある[162, 166]．

以上のエビデンスをふまえた冠血行再建の適応の推奨とエビデンスレベルに関するアップデートを**表 10** と**図 5** に示す．

表 10　安定 CAD における血行再建適応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
LMCA 病変を有する患者において，心血管リスクの低減目的で血行再建を行う[155-158]．	I	B
広範な心筋虚血をもたらす冠動脈病変に対し，共同意思決定（SDM）に基づく血行再建を行う[3, 95, 140, 143, 145, 167]．	I	B
有意な冠動脈病変があり，OMT でも生活が制限される狭心症症状を有する場合，共同意思決定（SDM）に基づく血行再建を行う[44, 95, 149, 151]．	I	A
心不全や左室機能障害，進行した腎臓病，あるいはフレイルを伴う患者において，症例ごとにリスクとベネフィットを考慮する．	IIa	C

血行再建法の詳細に関しては，安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン(2018 年改訂版)[5a] を参照．
CAD, coronary artery disease; LMCA, left main coronary artery; OMT, optimized medical therapy; SDM, shared decision making

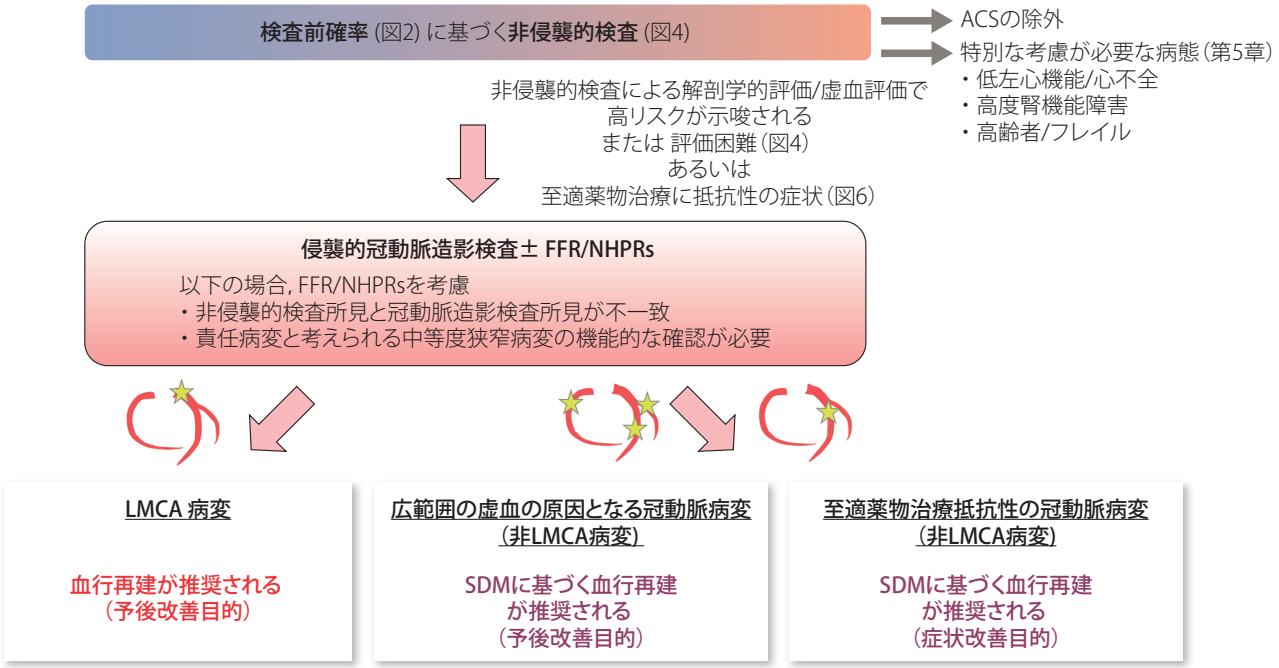


図５　侵襲的冠動脈造影と冠動脈内圧測定の結果に基づく血行再建の適応

侵襲的冠動脈造影はCAD患者で血行再建の候補となる高リスクの病態（near-ACS，OMT抵抗性の狭心症，LMCA/LMCA相当の病変，進行した腎臓病，あるいは心不全・左室機能不全）を伴う場合，もしくは非侵襲的画像検査で診断できないかリスク評価ができない場合に検討されるべきである．非侵襲的画像検査が行えない場合，もしくは非侵襲的画像検査の所見から結論が出ない場合，侵襲的冠動脈造影上の中等度狭窄病変に対する冠動脈内圧測定（FFRや瞬時拡張期冠内圧比［iFR］）が冠動脈血流制限を有する冠動脈病変の同定に有効である．最後に，冠血行再建が考慮される場合は，治療する医師と患者が協働して治療選択する共同意思決定（shared decision making: SDM）を積極的に行っていくべきである．

CAD, coronary artery disease; FFR, fractional flow reserve; LMCA, left main coronary artery; NHPRs, hyperemic pressure ratios; SDM; shared decision making

第４章 至適内科治療（OMT）

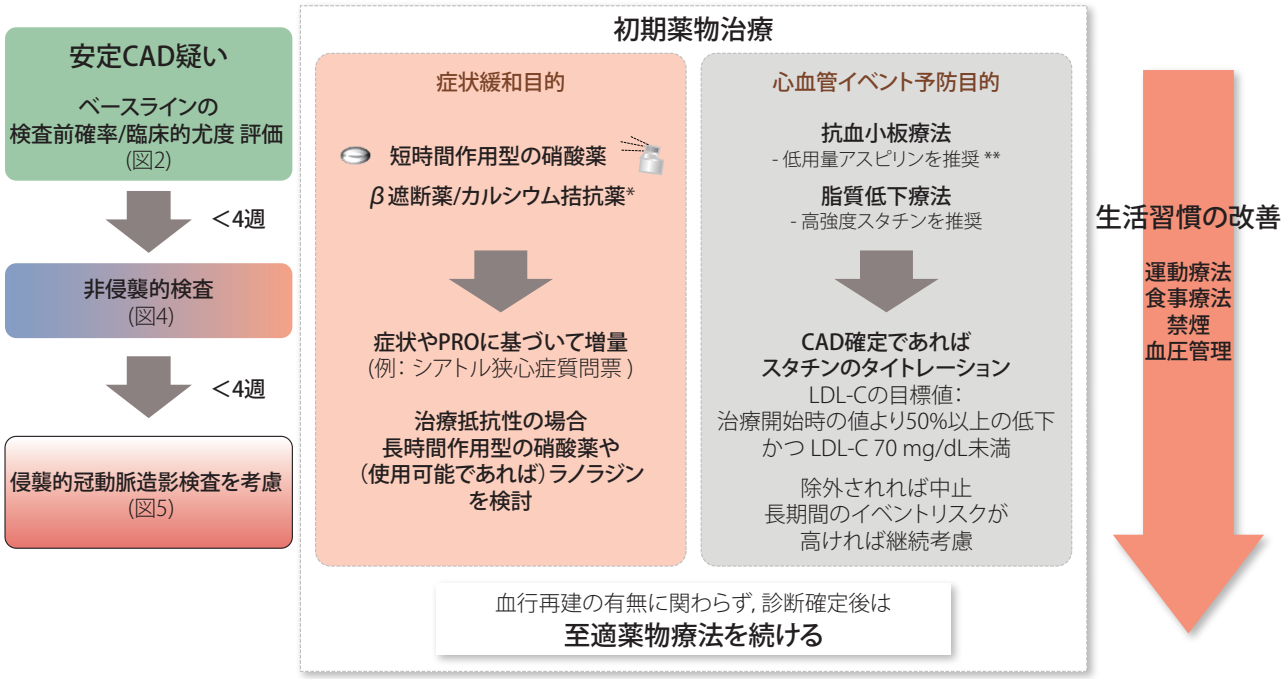
症状の緩和と二次予防のために，目標設定をして薬理学的治療を強化し，生活習慣を改善することは，しばしば至適内科治療（optimal medical therapy: OMT）と称される．COURAGE試験とBARI-2D試験以来，OMTは安定CADの根幹をなす管理法と位置づけられている[142, 204]．両試験の結果およびISCHEMIA試験の結果から，OMTの厳格な遵守（ISCHEMIA試験の参加者は95%以上に抗血小板薬とスタチンが処方されていた）によって，大多数の安定CAD患者は保存的管理が可能であることが証明された[5]．したがって，現在の安定CAD患者に対する基本的な治療コンセプトは①侵襲的検査を検討する前に，症状緩和のために必要な薬剤（抗狭心症薬）を投与し，高リスクの特徴が存在しなければ保存的治療を続ける，②心血管イベントを回避するために，症状の如何や血行再建の有無に関わらず低用量アスピリンなどによる抗血栓療法と目標値を目指した脂質低下療法を行うことになる．AHA，ESCなどの国際的な診療ガイドラインでもOMTが推奨されているが，観察研究からの報告によると，実臨床においては

十分にOMTが実践されていない[166a, 177]．このようなevidence-practiceギャップを埋め，十分なOMTを全安定CAD患者に行うために，本ガイドラインでは診断および，リスク評価のプロセスにおいて以下のOMTを開始することを推奨する（**図6**）．

・短時間作用型のニトロ製剤は診断的治療薬として有益である．短時間作用型ニトロ製剤が有効であればβ遮断薬やカルシウム拮抗薬を抗狭心症薬の症状緩和を目的として第一選択として推奨する．
・心血管イベントの予防として，高強度のスタチンや，スタチンおよび補完的薬剤を用いることでLDL-Cの50%以上の減少および，最終的なLDL-Cの値を70 mg/dL未満にするよう推奨する．抗血小板薬については2020年JCSガイドライン 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[172]を参照．
・患者の状態が不安定でない限り，定期的な運動は禁忌ではない．

なお，本ガイドラインにおける安定CADは以下の患者を想定している．下記に当てはまらない，画像検査において狭窄があるが，血行動態的検査で非有意と判断されたような患者や，非閉塞性冠動脈病変，非閉塞性心筋梗塞既往の患者へのOMTの意義は現在研究が進行中である．

1. 過去に血行再建を受けた患者
2. 冠動脈造影，CCTAなどの画像検査で50%以上の狭窄がみつかっており，血行動態検査（FFRなど）により有意な狭窄と診断されている
3. Universal definitionで定義される心筋梗塞の既往があり[171]，粥状硬化性の冠動脈病変を有する患者



* 徐脈や他の禁忌患者に注意が必要　** 出血リスク評価が必要

図６　安定CADについて診断・リスク評価中の患者に対する内科的治療の開始フロー

安定CAD疑いの患者を診療する際，初期評価として問診や身体所見などから冠動脈の危険因子を評価する．初期評価において安定CADが否定できない際には非侵襲的検査を行う．非侵襲的検査の結果を待つ前に，全患者で生活習慣の改善を指導する．また，胸痛を訴える患者においては，症状緩和のために，β遮断薬，カルシウム拮抗薬を用いて診断確定前から治療を行う（短時間作用型ニトロ製剤は診断的治療として用いることも考慮する）．この際に，血圧･脈拍などの患者背景から薬剤選択を行う．投与後は症状の強さに応じて，適切な時期に抗狭心症薬のタイトレーションを行う．また，診断前確率を考慮したうえで心血管イベント予防として低用量アスピリンおよび高強度スタチンを用いた脂質降下療法を行う．この際，患者と十分に話し合い，確定診断後には薬物療法の見直しが必要である．これらの内科治療は血行再建の有無にかかわらず全例で行うべきである．

CAD, coronary artery disease; PRO, patient-reported outcomes

1. 薬理学的介入

薬理学的介入の目的は1）胸痛をはじめとする症状の緩和，および2）心血管イベント予防の両者であり，別個に評価する必要がある．

1.1 症状緩和（抗狭心症薬）

抗狭心症薬は安定CAD患者のQOLを効果的に改善することが可能である[151]．β遮断薬またはカルシウム拮抗薬は抗狭心症薬の第一選択薬として推奨され，これらの薬剤の併用は，狭心症症状が十分コントロールできない場合に検討されるべきである．2019年のESCガイドラインでは，患者のバイタルサインと心不全または左室機能不全があるか否かに基づいて，長期の抗狭心症薬治療のための段階的戦略を提案している[15]．

長時間作用型硝酸薬とニコランジルは，β遮断薬やカルシウム拮抗薬と比較してデータが乏しいため，第二選択薬として考えられるべきである．これらの薬剤は，初期治療としてのβ遮断薬やカルシウム拮抗薬（あるいはこれらの併用）が禁忌，忍容性が低い，あるいは狭心症症状のコントロールが不十分である場合に適用される[15]．国際的な診療ガイドラインではトリメタジジン，イバブラジン，およびラノラジンを第二選択薬として考慮することが推奨されているが[15]，これらは本邦では抗狭心症薬としては認可されていない．

本邦では，抗狭心症薬としてカルシウム拮抗薬のほうがβ遮断薬より広く使用されていることが特徴としてあげられる．日本人の安定CADのおよそ40%に冠攣縮性狭心症が関連していることが知られており[175]，この病態に対してカルシウム拮抗薬の冠拡張作用が期待されているため，その使用率が高くなっていると考えられている[176, 177]．しかし，β遮断薬はMI既往やLVEF低下のある患者において主要脳心血管イベント（MACCE）の発生を低減させることが示されているのに対し[179]，カルシウム拮抗薬ではこのような患者にとって有益な効果は示されていない[178]．安定CAD患者に対して抗狭心薬を処方する際は，冠攣縮性狭心症の可能性や，患者の既往歴，リスクプロファイルも勘案したうえで選択すべきである．

1.2 心血管イベント予防

心血管イベント予防のための薬剤には抗血栓薬，脂質低下薬，降圧薬，および血糖降下薬がある．本フォーカスアップデートでは，抗血栓薬および，厳格な目標を目指した脂質低下療法の重要性を強調する．

1.2.1 抗血栓薬

抗血栓薬は血小板活性・凝集および凝固を阻害することで安定CAD患者の予後を改善する．洞調律を伴うすべての安定CADの患者に対して，低用量（75～100 mg/日）アスピリンの投与が強く推奨され，アスピリン不耐の患者には，クロピドグレル75 mg/日が推奨される．安定CADにおける抗血栓薬については2020年JCSガイドライン 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に詳細に記載されている[172]．

1.2.2 脂質低下薬

安定CADの患者に対する高用量スタチンを用いた脂質低下療法はOMTの根幹である．17万人，26のRCTを対象としたメタ解析では，ベースラインのLDL-Cの絶対値にかかわらず強化脂質低下療法を施行することのベネフィットが示された[180]．特に，ある大規模なRCTでは，高強度スタチンを用いてLDL-C<70 mg/dLに低下させることにより，安定CADの予後が改善することが報告されている[181]．2018年AHA/ACCの血中コレステロールの管理に関するガイドラインは，LDL-C≧50%低下を目指して最大耐用量のスタチン（アトルバスタチン40～80 mg/日またはロスバスタチン20～40 mg/日：高強度スタチン）を投与することを推奨している[182]．さらに，超高リスクの患者（複数回の粥状硬化性心血管疾患［ASCVD］イベント既往，もしくは1回の重症ASCVDイベント既往と複数の高リスク因子［高齢，ヘテロ型家族性高コレステロール血症，および糖尿病］）では，高強度スタチン投与後でも持続的にLDL-C≧70 mg/dLであれば，エゼチミブまたはPCSK9阻害薬の補完的投与を強く考慮することを推奨している[182]．このLDL-Cの低下目標は，ISCHEMIA試験のプロトコルにおいても，中等度・重度の虚血を伴った安定CAD患者に対しても推奨されている[1]．

このような流れから，本フォーカスアップデートは，安定CADで心血管イベントリスクの超高リスク患者，あるいは中等度・重度の虚血を伴った患者には，高用量スタチンを用いてLDL-C値の低下≧50%かつ目標LDL-C値＜

70 mg/dLの両者を満たすことを推奨する．本邦ではアトルバスタチン20 mgとロスバスタチン20 mgが最大投与量として使用可能であるため，これら薬剤の最大投与量が推奨される．LDL-C値≧70 mg/dLであれば患者のリスクの特徴に基づきエゼチミブやPCSK9阻害薬の併用が検討されるべきある．高強度スタチンにエゼチミブまたはPCSK9阻害薬のいずれを追加するかの選択は，コストや患者の希望について，患者と議論されるべきである[182-184]．筋症状のみでスタチンの中断が必要なときには，医師は一律なスタチンの恒久的中止ではなく，同薬剤の減量投与やクラススィッチを考えるべきである[182]．近年，本邦で行われたREAL-CAD研究の結果をふまえると，高用量のピタバスタチン（4 mg）は代替薬となりうる可能性がある[185]．

安定狭心症の診断的検査終了後のOMTの調整について

- これらのOMTは患者の診断およびリスクにより処方の利益と不利益が変わるため，診断・リスク評価が終了した後に，臨床医は必ずOMTの処方を見直す必要がある．
- 特に，最近実施された一次予防目的のアスピリンの臨床試験では，アスピリンは心血管イベントを低減することはなく，むしろ上部消化管および頭蓋内出血の発生を増加した[186, 187]．このため，アスピリンの投薬は二次予防に限定すべきである．
- LDL-Cの目標値は患者のリスク（Very high risk, high riskなど）により変化するため[188]，これらの評価は必須である．
- 非侵襲的ないし侵襲的な冠動脈の画像評価において中程度の狭窄（50～75%）を認めたが，血行動態的に（FFR，NHPRsなどで）非有意狭窄であるときや，機能評価で虚血をもたらさないときには臨床医は患者とOMTの利益・有害事象について話し合い，共同意思決定（shared decision making: SDM）を行うべきである．このような患者は心血管イベントが多いことが分かっている一方で，OMTの利益が証明されていないためである．

1.3 新規治療

1.3.1 血圧

SPRINT試験の最終報告において，目標収縮期血圧＜120 mmHgの管理は，目標収縮期血圧＜140 mmHgの管理と比較して主要有害心血管イベントと全死亡率が低減することが示されたことから[189]，より厳格な血圧コントロールが安定CADにおいて有用な可能性がある．安定CADに対して，米国のガイドラインは140/90 mmHgを超える患者には降圧薬開始を推奨しているものの，血圧目標を設定していない[168]．一方で，ESCガイドラインは収縮期血圧120～130 mmHg（65歳以上は130～140 mmHg未満）を目標としている[15]．本ガイドラインでは，若年の患者では血圧130/80 mmHg未満，高齢の患者では140/90 mmHg以下を目標にすることを推奨する．高齢者における厳格な血圧コントロールを実施する際は，起立性高血圧など不利益なイベントを厳格にモニタリングするとともに，患者と議論をして治療目標を個別化する必要がある．

1.3.2 血糖

近年，新規血糖降下薬が導入されている．SGLT2阻害剤とGLP-1受容体拮抗薬は，大血管病を伴う糖尿病患者においてMACCEの発生を15%近く，全死亡率を10～20%低減し，低血糖のリスクは最小限に留めていた[190-192]．ESC/欧州糖尿病学会（ESAD）や米国糖尿病学会（ADA）のガイドラインは，SGLT2阻害薬とGLP-1受容体拮抗薬について，ともに包括的な心血管リスク低下のための薬剤の一部として推奨している[193, 194]．2型糖尿病を伴う安定CADの患者には，これらの新規薬剤の投与を考慮してもよい．

1.3.3 脂質・炎症

高トリグリセライド血症と炎症に対する薬理的介入は，安定CADの患者においてイベントを低減する効果が示されている．しかしながら，標準治療としてのルーチンの使用に関してはさらなるエビデンスが必要である．

高トリグリセライド血症は安定型狭心症の危険因子であり，その治療は予後を改善すると期待されていた．REDUCE-IT試験では，高トリグリセライド血症を呈する安定CAD患者において，標準治療への高度純正EPA（ω-3系脂肪酸）の追加がMACCEの発生を低減した[195]．一方で，STRENGTH試験では，標準的OMTにω-3系脂肪酸を追加してもMACCEの低下は得られなかった[196]．ω-3系脂肪酸の組成の差異が，このようなアウトカムの不一致に寄与した可能性が想定されている[197]．

抗炎症薬は新規の二次予防薬として期待されている．βチューブリンの重合阻害による抗炎症薬であるコルヒチンは，心筋梗塞後の患者のMACCEを低減することが知られている[198]．2020年に発表されたLoDoCo2試験は，高リスクの安定CADの患者（ACS既往>80%）に対する標準的

治療への0.5 mgのコルヒチンの追加投与が，心血管死またはMIの発生を30%低減することを示した（ハザード比0.71，95%信頼区間0.55～0.92）[199]．しかし，統計学的には有意でなかったものの，非心血管死がコルヒチン群で多かった（コルヒチン群0.7件/100人・年，プラセボ群0.5件/100人・年，ハザード比1.51，95%信頼区間0.99～2.31）[199]．この領域に関してはさらなる研究が必要である．

2. 生活習慣の改善

禁煙，健康な食事，そして運動などを含む生活習慣の改善の遵守は，心血管リスクへの重要な予防効果がある[168]．診断・リスク層別化のプロセスの過程やOMTの導入過程においても，適切な生活様式を維持することは，安定CAD患者にとって特に重要であるといえる．不安定な虚血，重度で症候性の弁膜疾患，非代償性心不全，あるいはコントロール不良の不整脈に関連した不安定な状態がなければ，定期的な運動は禁忌ではない[200]．1回30分間，週3回以上，中等度強度の有酸素運動トレーニングを行うことは，すべての安定CAD患者に推奨される[15, 168, 201]．

安定CAD患者におけるOMTの推奨を**表11**に示す．

表11　安定CADにおけるOMT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
侵襲的検査を検討する前に，必要な症状緩和のための薬剤を投与し，高リスクの特徴がなければ保存的治療を続ける[5]．	I	B
症状の如何に関わらず，心血管イベントを避けるために低用量アスピリンによる抗血栓療法と目標値を目指した脂質低下療法を行う[5, 180, 183, 202, 203]．	I	A

CAD, coronary artery disease; OMT, optimal medical therapy

第5章　高リスク患者に対する特別な考慮

高齢，フレイル，進行したCKDおよび心不全などの高リスク因子は，CADの有病率や，心血管イベントの発生リスクを上昇させる要因となるが，臨床試験においてこのような患者の登録は少なく，これまでの大規模臨床試験においては，年齢≧80歳，CKDステージ≧4（ただしISCHEMIA CKD試験を除く），およびLVEF<30%（ただしSTICH試験を除く）の患者の割合は依然として低い（およそ5%未満）[5, 8, 142, 149, 204-210]．

左室機能不全を伴う安定CAD患者の管理については，従来の心不全診療ガイドライン（急性・慢性心不全診療ガイドライン［2017年改訂版］[215]，2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療）[210a]に従って管理されるべきである．左室機能不全を伴う安定CAD患者への血行再建は，左室機能回復もしくは長期生命予後の利益が期待されるか否かについて慎重に考慮したうえで選択されるべきである．

進行したCKDの患者に対しては，（無尿患者の場合を除き）腎機能増悪のリスクおよび低画質の原因となる過度の冠動脈石灰化の可能性があるため，CCTAの使用は制限されるべきである．スタチンを基本とした脂質低下療法は，透析導入前のCKD患者にのみ優先的に行われる．血行再建に関しては，合併症のリスクが高く，証明されている利益が限定的であるため，多くのCKD患者では保存的治療が合理的と考えられる．

高齢患者においては，症状の評価はしばしば困難であり，また運動負荷テストの施行は非現実的な可能性がある．侵襲的治療の検討は，関連するリスク，フレイル，あるいは余命をふまえて個別化すべきである．

1. 心不全，左室機能不全

安定CADは心筋障害と持続的な虚血により，しばしば

収縮機能不全を導く[15]．一般的には虚血に起因するLVEF低下を伴う患者は心臓突然死のリスクが高い[211]．しかしながら，CADと関連する左室機能不全の病態は不均一である．患者は，多枝病変により直接的な病態に苦しむこともあれば，CADが他の病因による心筋症に併存しているだけの場合もある．

心不全，左室機能不全患者への治療のポイント

- 左室機能不全は安静時心エコー図と安静時心電図の虚血変化を組み合わせて評価され（第1章参照），いったん左室機能障害が同定されたら，以降の非侵襲的検査やOMTはそれに従って調整されるべきである．
- 非侵襲的画像検査に加えて（第2章参照），心筋バイアビリティの評価も血行再建の利益を予測する一助となる[58, 212]．

症候性の心不全患者では，CCTAあるいは侵襲的冠動脈造影によって冠動脈病変の重症度を明らかにするとともに，血行再建の利益について検討し，それぞれ相当する心不全の表現型に対する診療ガイドラインの推奨に基づき管理されるべきである[213-216]．適応があれば，デバイス治療（心臓再同期療法/除細動器植込み）を行う[217]．左室機能不全に対する血行再建の有益な効果は，理論的には冬眠心筋の機能を回復させること，または致死性不整脈を予防する可能性があることである[218]．

心不全，左室機能不全を伴う安定CAD患者における臨床試験のアップデート

- LVEF≦35%を伴う患者はISCHEMIA試験には組み入れられなかったが，中等度のLVEF低下（35～45%）と心不全歴を伴った患者におけるサブ解析では，保存的治療群よりも侵襲的治療群でイベント非発生生存率が良好な傾向にあった[90]．
- 外科的血行再建に限れば，LVEF≦35%とCADを伴う患者を登録したSTICH試験では，CABGによる血行再建はOMTと比較し約5年間の観察期間では利益を示すことができなかった[205]．しかしながらこの試験のサブグループ解析では，LVEF≦27%の患者ではOMTのみとくらべ血行再建を受けた患者で利益が得られたことを示した．また，観察期間を10年間に延長した研究では，OMTへのCABG追加は，OMTのみと比較して，より低い全死亡率と心血管系関連入院率に関連していた[219]．

2. CKD

CKDはCAD患者において併存率の高い疾患である．糸球体濾過量（GFR）が60～75 mL/分/1.73 m^2程度から低下するにつれ，CADを発症する可能性は直線的に増加する[220]．CKDを伴う患者の心血管イベント発生予測に対するリスク層別化は，従来のGFRに基づいた予測モデルにアルブミン尿症を組み合わせたモデルを使用することで改善する可能性がある[221]．

2.1 診断

CKD患者では機能的負荷試験と非侵襲的画像検査が広く用いられているが，運動負荷と薬理学的負荷による心筋パーフュージョンイメージングは，CKDがない患者にくらべてCADの検出精度が低いことが知られている[222-225]．造影剤に対する禁忌や合併症のリスクがあることから，CCTAや造影CMRは多くの場合に施行できない．その代わり通常診療において，CKD患者に対しては核医学検査が広く施行されている[226, 227]．特に，CKD患者における心筋血流SPECT[228]や心筋血流PET[229]は，予後予測の点で価値が高い．

2.2 治療

スタチンを基本とした治療の予後への利益はeGFRが低下するにつれて減弱し，透析患者においては有益なアウトカムのエビデンスはない．（透析患者を含む）進行したCKD患者（透析患者を含む）においては，血行再建に関連する周術期合併症のリスクが高いことや，最近の大規模臨床試験で有益な結果を認めなかったことから，保存的治療が妥当と考えられる[8]．一方で，CKD患者における心血管イベントの発生率は高いことから，保存的に管理する場合には，これらのイベントを防ぐため，症状や左室機能の変化に注意深いモニタリングが必要である．透析患者に対する侵襲的治療の有効性については，さらなるデータの蓄積が必要である．

CKDのあるCAD患者におけるポイントや臨床試験のアップデート

・CKD患者において，CCTAを施行する場合には急性腎障害を，造影CMRを施行する場合には腎性全身性線維症のリスクを考慮する必要がある[230]．
・腎移植前の心臓評価のために冠動脈カルシウムスキャン，CCTA，SPECTのいずれも施行された138例（うち43%は透析患者）を対象とした前向き研究において，侵襲的冠動脈造影検査で示された閉塞病変（50%以上の狭窄）を検出することに対して，SPECTは低い感度（53%）と中等度の特異度（82%）を示した[224]．そして，SPECTが正常であったもののうち14%は侵襲的冠動脈造影検査で閉塞病変を認めた．
・SHARP試験において，シンバスタチンとエゼチミブの併用療法はCKD患者（非透析患者）における心血管イベントを低減させた[231]．
・透析患者においては，2つのRCTともスタチンの一次予防効果は示されず，SHARP試験でも同様の結果であった[231-233]．
・ISCHEMIA-CKD試験は777例のeGFR<30 mL/分/1.73m^{2}の重度CKDと中等度・高度虚血を伴う安定CAD患者（CCTAは診断過程で必須ではない）をランダムに割付けした．早期侵襲的戦略群は早期保存的戦略群にくらべ死亡や非致死性MIの発生を低減できず，むしろ脳卒中の発生を増加させたことを報告している[8]．

3. 高齢者

高齢のCAD患者はしばしばフレイルを伴い，死亡リスクが高い[234]．

高齢者の評価のポイント

・高齢者における症状は非典型的であることが多く，検査前確率（pre-test probability: PTP）や患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）の正確な評価は難しい[234, 235]．
・高感度トロポニンの上昇は，おそらく不顕性の心筋障害を反映しており，若年成人より高齢者で起こりやすい．そのため，心筋梗塞を定義するために用いられるトロポニンの閾値は若年成人より高めに設定されている[236]．
・運動能力の評価は，それぞれのリスク層別化に付加的な情報をもたらすが，高齢者においては，筋力および認知機能の低下のため，しばしば実用的でない[237]．

高齢患者では，内科的治療，侵襲的治療ともに特別な考慮（以下に列挙）を要する．

高齢者への治療のポイント

・薬剤の副作用，薬剤不耐容および過量は，高齢者では頻繁に起こるため，2019年のESCガイドラインはこのような患者での慎重なモニタリングを推奨している[15]．
・低血圧と刺激伝導系障害は，硝酸薬，β遮断薬，あるいはジヒドロピリジン系・非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬などの抗狭心症薬を処方されている高齢患者でしばしばみられる．
・同様に，高齢者に対する抗血栓療法は，出血性リスクと血栓症リスクを評価してからのみ行われるべきである[172]．
・スタチンを含む脂質降下薬は一般に二次予防目的でCAD患者に勧められるものの，スタチンによる予後を評価するほとんどの大規模RCTは45～75歳の患者しか含んでいないため，高齢者への脂質低下療法によって期待できる利益はいまだ不明である[238]．
・高齢者では侵襲的治療に対する合併症が生じやすいことからも，高齢者の安定CADの治療は複雑であり，血行再建の決定は，余命などの多数の修飾因子に基づき個別化されるべきである[239]．
・高齢者の治療に対する2019年のESCガイドラインの唯一の決定的な推奨は，PCIが適用される場合の薬剤溶出性ステントの使用のみである[15]．これは最近の2つの試験の結果に基づいたもので，両試験とも，薬剤溶出性ステント使用と短いDAPT期間の組み合わせが，ベアメタルステントに対して優越性があったことを証明した[240, 241]．

付表 1　ISCHEMIA 試験の概要 [1, 3]

目的	中等度以上の虚血を呈する安定CAD患者において，早期侵襲的戦略（早期の侵襲的冠動脈造影および［可能ならば］血行再建＋OMT）が，早期保存的戦略（初期はOMTのみ，侵襲的冠動脈造影/血行再建はOMTが奏功しなかったときのみに施行）と比較して付加的な価値があるか否かを検討すること
デザイン	国際的，多施設，ランダム化比較試験
主な採用基準	・負荷試験における中等度から重度の虚血（非侵襲的負荷イメージングまたは負荷心電図で判定） ・年齢≧21歳
主な除外基準	**左室機能不全・心不全** ・LVEF＜35% ・NYHAクラスIII～IVの心不全，または直近6ヵ月以内の心不全による入院 **重度の狭心症・ACS** ・最近発症したCanadian Cardiovascular Society分類IIIの狭心症 ・急速進行または増悪パターンの狭心症 ・Canadian Cardiovascular Society分類IVの狭心症 ・最大用量の薬物治療にもかかわらず許容できないレベルの狭心症症状 ・直近2ヵ月以内のACS **腎機能不全** ・eGFR＜30 mL/分/1.73m^{2}または維持透析を要する腎臓病 **冠動脈の解剖学的評価** ・既知，またはCCTAスクリーニングでの非保護LMCA狭窄≧50% ・既知，またはCCTAスクリーニングでの非閉塞性冠動脈 ・既知のPCIやCABGに適さない冠動脈解剖学的特徴 **最近の冠動脈治療歴** ・直近12ヵ月以内のPCIまたはCABG
主要エンドポイント	心血管死・MI・不安定狭心症または心不全による入院・および心停止後蘇生のいずれか（複合エンドポイント）
副次エンドポイント	・心血管死またはMI ・全死亡 ・狭心症に伴うQOLなど

付表 2 ISCHEMIA 試験の結果 [4, 5]

ランダム化された症例数	5,179例（早期侵襲的戦略群：2,588例，早期保存的戦略群：2,591例）
追跡期間中央値	3.2年
年齢中央値（四分位範囲）	64歳（58～70）
アジア人種・民族群	29.0%
侵襲的冠動脈造影施行率	早期侵襲的戦略群：96%，早期保存的戦略群：26%
血行再建施行率	早期侵襲的戦略群：74%（PCI 74%，CABG 26%），早期保存的戦略群：21%
主要エンドポイント	**複合エンドポイントの発生率** 12.9%（早期侵襲的戦略群：12.3%，早期保存的戦略群：13.9%），推定ハザード比0.93［95%CI 0.81～1.08］，p＝0.34） **累積複合エンドポイントイベント比（5年時）** 早期侵襲的戦略群：16.4%，早期保存的戦略群：18.2%，推定差－1.8，（95%信頼区間：－4.7～1.0）
副次エンドポイント	**心血管死とMIの複合エンドポイント発生率** 11.4%（早期侵襲的戦略群：10.7%，早期保存的戦略群：12.1%，p＝0.21） **累積複合エンドポイントイベント比（5年時）** 早期侵襲的戦略群：14.2%，早期保存的戦略群：16.5%，推定差－2.3，（95%信頼区間：－5.0～0.4） **全死亡の発生** 5.6%（早期侵襲的戦略群：5.6%，早期保存的戦略群：5.6%，p＝0.67） **狭心症関連QOL** 狭心症発作が頻回な患者において，早期侵襲的戦略群は早期保存的戦略群と比較し狭心症関連の健康状態のより大きな改善が確認された

ISCHEMIA試験では安定CADの患者が早期侵襲的戦略群（1ヵ月以内の侵襲的冠動脈造影および血行再建＋OMT）と早期保存的戦略群（初期はOMTのみ，侵襲的冠動脈造影/血行再建はOMTが奏功しなかったときのみに施行）の2群に割付けされた．主要および副次エンドポイント発生において統計学的な群間差はなかった．早期侵襲的戦略群ではより大きなQOLの改善が確認された．

ACS, acute coronary syndrome; CABG, coronary artery bypass grafting; CAD, coronary artery disease; CCTA, coronary computed tomography angiography; CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration ratio; LMCA, left main coronary artery; NYHA, New York Heart Association; OMT, optimized medical therapy; PCI, percutaneous coronary intervention; QOL, quality of life

付表 3　2022 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版 安定冠動脈疾患の診断と治療：班構成員の利益相反（COI）に関する開示（2019 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日）

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班長： 中埜　信太郎				ファイザー 大塚製薬										
副班長： 香坂　俊				バイエル薬品 大塚製薬 アストラゼネカ ブリストル・マイヤーズ スクイブ		第一三共 ノバルティス ファーマ								
班員： 上田　恭敬				第一三共		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 日本光電工業							
班員： 上妻　謙				アボット バスキュラー ジャパン アボットメディカル ジャパン アムジェン サノフィ ゼオンメディカル ノバルティス ファーマ バイエル薬品 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 生命科学インスティテュート 大塚製薬 第一三共 日本アビオメッド 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック 武田薬品工業		ボストン・サイエンティフィック ジャパン 第一三共 オーバスネイチメディカル	アボットメディカルジャパン ボストン・サイエンティフィック ジャパン							
班員： 小林　欣夫				アストラゼネカ アボットメディカル ジャパン 大塚製薬 小野薬品工業 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業 ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ブリストル・マイヤーズ スクイブ 第一三共			武田薬品工業 テルモ ニプロ ウイン･インターナショナル 大塚製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 第一三共 アステラス製薬 日本ライフライン 日本臨床生理学会 アボットメディカルジャパン	アボットメディカル ジャパン バイオトロニックジャパン フクダ電子							
班員： 近森　大志郎						シミック	富士フイルム富山化学 第一三共 バイエル薬品 ウイン･インターナショナル	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						
班員： 中村　正人				バイエル薬品 ボストン・サイエンティフィック 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								

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： 松尾　仁司				アボット バスキュラージャパン アボットメディカルジャパン アムジェン カネカメディックス ゼオンメディカル ハートフロー・ジャパン フィリップス・ジャパン ボストン・サイエンティフィック ジャパン										
班員： 横井　宏佳				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アボットメディカルジャパン アムジェン カネカメディックス サノフィ テルモ ハートフロー・ジャパン バイエル薬品 フィリップス・ジャパン ボストン・サイエンティフィック ジャパン 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本メドトロニック 武田薬品工業			第一三共							
協力員： 笠井　督雄				日本メジフィジックス	日本メジフィジックス									
協力員： 川瀬　世史明				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 ゼオンメディカル										
協力員： 新谷　歩				協和キリン 第一三共 中外製薬 ヤンセンファーマ 塩野義製薬		武田薬品工業 協和キリン								
協力員： 松本　直也				日本メジフィジックス 富士フイルム富山化学			富士フイルム富山化学							
協力員： 森　仁				ジョンソン・エンド・ジョンソン ボストン・サイエンティフィック ジャパン										
協力員： 渡邊　雄介				エドワーズライフサイエンス 日本メドトロニック アボットジャパン										

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
外部評価委員：伊苅　裕二				アステラス・アムジェン・バイオファーマ アストラゼネカ アボットメディカルジャパン アムジェン サノフィ テルモ ノバルティス ファーマ ハートフロー・ジャパン バイエル薬品 ブリストル・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 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 日本メドトロニック 武田薬品工業		第一三共 生産開発科学研究所 シミック 東邦大学医療センター大橋病院 大塚製薬 テルモ 朝日インテック Jセールス メディトリックス バイエル薬品 日本メジフィジックス 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 ファーメル テルモ アボットメディカルジャパン 第一三共							
外部評価委員：木村　剛				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 興和 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		バイエル薬品 エドワーズライフサイエンス 第一三共 EP クルーズ 興和 ファイザー	日本ベーリンガーインゲルハイム 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 バイエル薬品 武田薬品工業 アステラス製薬							
外部評価委員：小菅　雅美				第一三共										
外部評価委員：陣崎　雅弘						キヤノンメディカルシステムズ GE ヘルスケア・ジャパン バイエル薬品 富士フイルム	富士製薬工業 第一三共 エーザイ 富士フイルム富山化学 ゲルベ・ジャパン GE ヘルスケア ファーマ	日本メジフィジックス						
外部評価委員：中嶋　憲一				富士フイルム富山化学		富士フイルム富山化学 Spectrum Dynamics Medical		富士フイルム富山化学 日本メジフィジックス シーメンスヘルスケア						

＊法人表記は略

＊以下の構成員については申告事項なし
班員：大野　貴之
班員：澤野　充明
班員：戸田　宏一
班員：福島　賢慈
班員：真鍋　晋
協力員：潟手　庸道
協力員：齋藤　佑一
協力員：中里　良
協力員：新美　望
協力員：渡邉　一平
以上

文献

1. Maron DJ, Hochman JS, et al. ISCHEMIA Trial Research Group. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J* 2018; 201: 124-135. PMID: 29778671
2. Inohara T, Kohsaka S, Spertus JA, et al. Comparative Trends in Percutaneous Coronary Intervention in Japan and the United States, 2013 to 2017. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1328-1340. PMID: 32912447
3. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1395-1407. PMID: 32227755
4. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. ISCHEMIA Research Group. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1408-1419. PMID: 32227753
5. Deleted in proof.

5a. 日本循環器学会，日本心臓血管外科学会．安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン（2018年改訂版）．https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/09/JCS2018_nakamura_yaku.pdf

6. Tavella R, Cutri N, Tucker G, et al. Natural history of patients with insignificant coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016; 2: 117-124. PMID: 29474626
7. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012; 33: 734-744. PMID: 21911339
8. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. ISCHEMIA-CKD Research Group. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1608-1618. PMID: 32227756
9. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. PROMISE Investigators. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 135: 2320-2332. PMID: 28389572
10. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 574-581. PMID: 30520944
11. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; 39: 3322-3330. PMID: 29850808
12. Deleted in proof.
13. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 574-575. PMID: 6826969
14. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011; 32: 1316-1330. PMID: 21367834
15. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407-477. PMID: 31504439
16. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; 144: e368-e454. PMID: 34709879
17. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350-1358. PMID: 440357
18. Pryor DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Estimating the likelihood of severe coronary artery disease. *Am J Med* 1991; 90: 553-562. PMID: 2029012
19. Pryor DB, Harrell FE Jr, Lee KL, et al. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med* 1983; 75: 771-780. PMID: 6638047
20. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: Results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation* 2011; 124: 2423-32, 1-8. PMID: 22025600
21. Reeh J, Therming CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2019; 40: 1426-1435. PMID: 30561616
22. Saraste A, Knuuti J. ESC 2019 guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: Recommendations for cardiovascular imaging. *Herz* 2020; 45: 409-420. PMID: 32430520
23. Nakata T, Takura T, Yokoi H, et al. Design of the Japanese Comprehensive Health-Economic Assessment for Appropriate Cardiac Imaging Strategy Including Outcome and Cost-Effectiveness in Stable Coronary Artery Disease Study (J-CONCIOUS). *Circ Rep* 2020; 2: 759-763. PMID: 33693207
24. Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, et al. Incorporating Coronary Calcification Into Pre-Test Assessment of the Likelihood of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2421-2432. PMID: 33213720

24a. 渡邉一平．PTP：冠動脈疾患の推定を正確に行うために必要な考え方．心臓 2021；9：894–896.

25. Caraguel CG, Vanderstichel R. The two-step Fagan's nomogram: ad hoc interpretation of a diagnostic test result without calculation. *Evid Based Med* 2013; 18: 125-128. PMID: 23468201
26. Quintana M, Viele K, Lewis RJ. Bayesian Analysis: Using Prior Information to Interpret the Results of Clinical Trials. *JAMA* 2017; 318: 1605-1606. PMID: 29067406
27. Joshi PH, de Lemos JA. Diagnosis and Management of Stable Angina: A Review. *JAMA* 2021; 325: 1765-1778. PMID: 33944871
28. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making Patients and Doctors Happier - The Potential of Patient-Reported Outcomes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1309-1312. PMID: 28976860
29. Kimble LP, Dunbar SB, Weintraub WS, et al. The Seattle angina questionnaire: Reliability and validity in women with chronic stable angina. *Heart Dis* 2002; 4: 206-211. PMID: 12147179
30. Thomas M, Jones PG, Arnold SV, et al. Interpretation of the Seattle Angina Questionnaire as an Outcome Measure in Clinical Trials and Clinical Care: A Review. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 593-599. PMID: 33566062
31. Mesnier J, Ducrocq G, Danchin N, et al. CLARIFY Investigators. International observational analysis of evolution and outcomes of chronic stable angina: The multinational CLARIFY study. *Circulation* 2021; 144: 512-523. PMID: 34261331
32. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). [in Italian] *G Ital Cardiol (Rome)* 2016; 17: 831-872. PMID: 27869901
33. Spertus JA, Jones P, McDonell M, et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002; 106: 43-49. PMID: 12093768
34. Deleted in proof.
35. Arnold SV, Morrow DA, Lei Y, et al. Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: Insights from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 344-353. PMID: 20031860
36. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017; 318: 197-198. PMID: 28586821
37. Owlia M, Dodson JA, King JB, et al. Angina Severity, Mortality, and Healthcare Utilization Among Veterans With Stable Angina. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012811. PMID: 31362569
38. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900-2907. PMID: 12771008
39. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial per-

fusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 171-185. PMID: 15052249
40. Cheruvu C, Precious B, Naoum C, et al. Long term prognostic utility of coronary CT angiography in patients with no modifiable coronary artery disease risk factors: Results from the 5 year follow-up of the CONFIRM International Multicenter Registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016; 10: 22-27. PMID: 26719237
41. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2017; 38: 991-998. PMID: 27141095
42. Sand NPR, Veien KT, Nielsen SS, et al. Prospective Comparison of FFR Derived From Coronary CT Angiography With SPECT Perfusion Imaging in Stable Coronary Artery Disease: The ReASSESS Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1640-1650. PMID: 29909103
43. Stocker TJ, Deseive S, Leipsic J, et al. PROTECTION VI investigators. Reduction in radiation exposure in cardiovascular computed tomography imaging: results from the PROspective multicenter registry on radiaTion dose Estimates of cardiac CT angIOgraphy iN daily practice in 2017 (PROTECTION VI). *Eur Heart J* 2018; 39: 3715-3723. PMID: 30165629
44. Hadamitzky M, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. CONFIRM Investigators. Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: Results from the CONFIRM registry (COronary CT Angiography EvaluatioN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 468-476. PMID: 23727215
44a. Neglia D, Rovai D, Caselli C, et al. EVINCI Study Investigators. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e002179. PMID: 25711274
45. Motoyama S, Sarai M, Narula J, et al. Coronary CT angiography and high-risk plaque morphology. *Cardiovasc Interv Ther* 2013; 28: 1-8. PMID: 23108779
46. Hulten E, Bittencourt MS, Singh A, et al. Coronary artery disease detected by coronary computed tomographic angiography is associated with intensification of preventive medical therapy and lower low-density lipoprotein cholesterol. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 629-638. PMID: 24906356
47. Feuchtner G, Kerber J, Burghard P, et al. The high-risk criteria low-attenuation plaque ＜60 HU and the napkin-ring sign are the most powerful predictors of MACE: a long-term follow-up study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 772-779. PMID: 27502292
48. Newby DE, Adamson PD, et al. SCOT-HEART Investigators. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2018; 379: 924-933. PMID: 30145934
49. van Rosendael AR, Bax JJ. Improved risk stratification with computed tomographic coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 849-850. PMID: 28329219
50. van Rosendael AR, Shaw LJ, Xie JX, et al. Superior Risk Stratification With Coronary Computed Tomography Angiography Using a Comprehensive Atherosclerotic Risk Score. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1987-1997. PMID: 30660516
51. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, et al. Clinical Outcomes After Evaluation of Stable Chest Pain by Coronary Computed Tomographic Angiography Versus Usual Care: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e004419. PMID: 27072303
52. de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, et al. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012; 22: 1881-1895. PMID: 22527375
53. Nishimura T, Nakajima K, Kusuoka H, et al. Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 319-328. PMID: 17926033
54. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al. MR-INFORM Investigators. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2418-2428. PMID: 31216398
55. Shiraishi S, Sakamoto F, Tsuda N, et al. Prediction of left main or 3-vessel disease using myocardial perfusion reserve on dynamic thallium-201 single-photon emission computed tomography with a semiconductor gamma camera. *Circ J* 2015; 79: 623-631. PMID: 25746547
56. Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, et al. Diagnostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion PET: Added value of myocardial flow reserve. *J Nucl Med* 2012; 53: 1230-1234. PMID: 22776752
57. Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, et al. Clinical Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET: Joint Position Paper of the SNMMI Cardiovascular Council and the ASNC. *J Nucl Med* 2018; 59: 273-293. PMID: 29242396
58. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol* 2012; 19: 658-669. PMID: 22527794
59. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H, et al. Appropriateness ratings of percutaneous coronary intervention in Japan and its association with the trend of noninvasive testing. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1000-1009. PMID: 25234672
60. 日本循環器学会．慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018年改訂版）．https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_yamagishi_tamaki.pdf
61. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124: 2574-2609. PMID: 22064598
62. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, et al. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored ISCHEMIA Trial Investigators. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 593-604. PMID: 24925328
63. Xu Y, Arsanjani R, Clond M, et al. Transient ischemic dilation for coronary artery disease in quantitative analysis of same-day sestamibi myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2012; 19: 465-473. PMID: 22399366
64. Nasir K, Narula J, Mortensen MB. Message for Upcoming Chest Pain Management Guidelines: Time to Acknowledge the Power of Zero. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2433-2435. PMID: 33213721
65. Min JK, Koo BK, Erglis A, et al. Effect of image quality on diagnostic accuracy of noninvasive fractional flow reserve: Results from the prospective multicenter international DISCOVER-FLOW study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012; 6: 191-199. PMID: 22682261
66. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012; 308: 1237-1245. PMID: 22922562
67. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. NXT Trial Study Group. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1145-1155. PMID: 24486266
68. Nakazato R, Park HB, Berman DS, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: Results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 881-889. PMID: 24081777
69. Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, et al. 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFRCT: The ADVANCE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 97-105. PMID: 31005540
70. Graby J, Metters R, Kandan SR, et al. Real-world clinical and cost analysis of CT coronary angiography and CT coronary angiography-derived fractional flow reserve (FFRCT)-guided care in the National Health Service. *Clin Radiol* 2021; 76: 862.e19-862.e28. PMID: 34261595
70a. 日本循環器学会．2021年度循環器疾患診療実態調査報告書. https://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/media/jittai_chosa2020web.pdf
71. Kimura T, Shiomi H, Kuribayashi S, et al. Cost analysis of non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomographic angiography in Japan. *Cardiovasc Interv Ther* 2015; 30: 38-44. PMID: 25030180
72. Curzen N, Nicholas Z, Stuart B, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 3844-3852. PMID: 34269376
73. Tanabe Y, Kido T, Kimura F, et al. Japanese Survey of Radiation Dose Associated With Coronary Computed Tomography Angiography - 2013 Data From a Multicenter Registry in Daily Practice. *Circ J* 2020; 84: 601-608. PMID: 32074543
74. Otsuka R, Miyazaki Y, Kubo N, et al. The Status of Stress Myocar-

dial Perfusion Imaging Using 99mTc Pharmaceuticals in Japan: Results from a Nationwide Survey. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2018; 6: 90-96. PMID: 29998141
75. Einstein AJ, Pascual TN, Mercuri M, et al. INCAPS Investigators Group. Current worldwide nuclear cardiology practices and radiation exposure: results from the 65 country IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study (INCAPS). *Eur Heart J* 2015; 36: 1689-1696. PMID: 25898845
75a. Cerqueira MD, Allman KC, Ficaro EP, et al. Recommendations for reducing radiation exposure in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 709-718. PMID: 20503120
76. Danad I, Szymonifka J, Schulman-Marcus J, et al. Static and dynamic assessment of myocardial perfusion by computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 836-844. PMID: 27013250
77. Vonder M, van der Werf NR, Leiner T, et al. The impact of dose reduction on the quantification of coronary artery calcifications and risk categorization: A systematic review. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018; 12: 352-363. PMID: 29960743
78. 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). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1531-1540. PMID: 12392846
79. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 873-934. PMID: 23877260
80. Rozanski A, Gransar H, Min JK, et al. Long-term mortality following normal exercise myocardial perfusion SPECT according to coronary disease risk factors. *J Nucl Cardiol* 2014; 21: 341-350. PMID: 24379127
81. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1291-1300. PMID: 25773919
82. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. PROMISE Investigators. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017; 136: 1993-2005. PMID: 28847895
83. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, et al. Cardiac catheterization 1990: A report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 24: 75-83. PMID: 1742788
84. CASS principal investigators and their associates. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 68: 939-950. PMID: 6137292
85. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-972. PMID: 19228612
86. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, et al. FAME Study Investigators. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1211-1218. PMID: 21903052
87. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381: 639-650. PMID: 23439103
88. Takahashi K, Serruys PW, Fuster V, et al. SYNTAXES, FREEDOM, BEST, and PRECOMBAT trial investigators. Redevelopment and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease: secondary analysis of the multicentre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation. *Lancet* 2020; 396: 1399-1412. PMID: 33038944
89. Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 636-643. PMID: 18702967
90. Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR, et al. Initial Invasive Versus Conservative Management of Stable Ischemic Heart Disease in Patients With a History of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction: Insights From the ISCHEMIA Trial. *Circulation* 2020; 142: 1725-1735. PMID: 32862662
91. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165. PMID: 30165437
92. Kawase Y, Matsuo H, Akasaka T, et al. Clinical use of physiological lesion assessment using pressure guidewires: an expert consensus document of the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther* 2019; 34: 85-96. PMID: 30588572
93. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1208-1217. PMID: 25176289
94. Tanaka N, Nakamura M, Akasaka T, et al. CVIT-DEFER Registry Investigators. One-Year Outcome of Fractional Flow Reserve-Based Coronary Intervention in Japanese Daily Practice - CVIT-DEFER Registry. *Circ J* 2017; 81: 1301-1306. PMID: 28450667
95. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med* 2018; 379: 250-259. PMID: 29785878
96. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 3182-3188. PMID: 26400825
97. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1853-1860. PMID: 26333474
98. Usui Y, Chikamori T, Yanagisawa H, et al. Reliability of pressure-derived myocardial fractional flow reserve in assessing coronary artery stenosis in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 699-702. PMID: 12972110
99. Fournier S, Toth GG, De Bruyne B, et al. Six-Year Follow-Up of Fractional Flow Reserve-Guided Versus Angiography-Guided Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e006368. PMID: 29848611
100. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 157-162. PMID: 11447079
101. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009; 120: 1505-1512. PMID: 19786633
102. Glineur D, Grau JB, Etienne PY, et al. Impact of preoperative fractional flow reserve on arterial bypass graft anastomotic function: the IMPAG trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 2421-2428. PMID: 31155673
103. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1274-1281. PMID: 21232721
104. Van Belle E, Gil R, Klauss V, et al. Impact of Routine Invasive Physiology at Time of Angiography in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease on Reclassification of Revascularization Strategy: Results From the DEFINE REAL Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 354-365. PMID: 29471949
105. Ahn JM, Park DW, Shin ES, et al. IRIS-FFR Investigators. Fractional Flow Reserve and Cardiac Events in Coronary Artery Disease: Data From a Prospective IRIS-FFR Registry (Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve). *Circulation* 2017; 135: 2241-2251. PMID: 28356440
106. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: Linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1641-1654. PMID: 25323250
107. Sud M, Han L, Koh M, et al. Association Between Adherence to Fractional Flow Reserve Treatment Thresholds and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Coronary Artery Disease. *JAMA* 2020; 324: 2406-2414. PMID: 33185655
108. Weerts J, Pustjens T, Amin E, et al. Long-term outcome after deferred revascularization due to negative fractional flow reserve in intermediate coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; 97: 247-256. PMID: 31999077
109. Depta JP, Patel JS, Novak E, et al. Risk model for estimating the 1-year risk of deferred lesion intervention following deferred revascularization after fractional flow reserve assessment. *Eur Heart J* 2015; 36: 509-515. PMID: 25336221
110. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, et al. Investigators of the Registre Français de la FFR–R3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: Insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation* 2014; 129: 173-185. PMID: 24255062
111. Escaned J, Collet C, Ryan N, et al. Clinical outcomes of state-of-

the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J* 2017; 38: 3124-3134. PMID: 29020367
112. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) Study Investigators. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation* 2010; 122: 2545-2550. PMID: 21126973
113. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation* 2018; 137: 480-487. PMID: 29097450
114. Yu W, Tanigaki T, Ding D, et al. Accuracy of Intravascular Ultrasound-Based Fractional Flow Reserve in Identifying Hemodynamic Significance of Coronary Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14: e009840. PMID: 33541105
115. Collet C, Onuma Y, Sonck J, et al. Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39: 3314-3321. PMID: 30137305
116. Tu S, Westra J, Adjedj J, et al. Fractional flow reserve in clinical practice: from wire-based invasive measurement to image-based computation. *Eur Heart J* 2020; 41: 3271-3279. PMID: 31886479
117. Huang J, Emori H, Ding D, et al. Diagnostic performance of intracoronary optical coherence tomography-based versus angiography-based fractional flow reserve for the evaluation of coronary lesions. *EuroIntervention* 2020; 16: 568-576. PMID: 31951207
118. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med* 2017; 376: 1824-1834. PMID: 28317458
119. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med* 2017; 376: 1813-1823. PMID: 28317438
120. Lee JM, Choi KH, Park J, et al. Physiological and Clinical Assessment of Resting Physiological Indexes. Resting Full-Cycle Ratio, Diastolic Pressure Ratio, and Instantaneous Wave-Free Ratio. *Circulation* 2019; 139: 889-900. PMID: 30586749
121. Van't Veer M, Pijls NHJ, Hennigan B, et al. Comparison of Different Diastolic Resting Indexes to iFR: Are They All Equal? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 3088-3096. PMID: 29268922
122. Petraco R, Escaned J, Sen S, et al. Classification performance of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. *EuroIntervention* 2013; 9: 91-101. PMID: 22917666
123. Berry C, van 't Veer M, Witt N, et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice): A multicenter study in consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1421-1427. PMID: 23395076
124. Lee JM, Rhee TM, Choi KH, et al. Clinical Outcome of Lesions With Discordant Results Among Different Invasive Physiologic Indices - Resting Distal Coronary to Aortic Pressure Ratio, Resting Full-Cycle Ratio, Diastolic Pressure Ratio, Instantaneous Wave-Free Ratio, and Fractional Flow Reserve. *Circ J* 2019; 83: 2210-2221. PMID: 31484836
125. Lee JM, Lee SH, Hwang D, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Nonhyperemic Pressure Ratios: Resting Full-Cycle Ratio, Diastolic Pressure Ratio, and Instantaneous Wave-Free Ratio. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016818. PMID: 32914672
126. Wada T, Shiono Y, Kubo T, et al. Impact of instantaneous wave-free ratio on graft failure after coronary artery bypass graft surgery. *Int J Cardiol* 2021; 324: 23-29. PMID: 32966833
127. Andell P, Berntorp K, Christiansen EH, et al. Reclassification of Treatment Strategy With Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve: A Substudy From the iFR-SWEDEHEART Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 2084-2094. PMID: 30336812
128. Warisawa T, Cook CM, Rajkumar C, et al. Safety of Revascularization Deferral of Left Main Stenosis Based on Instantaneous Wave-Free Ratio Evaluation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 1655-1664. PMID: 32417088
129. Goto R, Takashima H, Ohashi H, et al. Independent predictors of discordance between the resting full-cycle ratio and fractional flow reserve. *Heart Vessels* 2021; 36: 790-798. PMID: 33398440
130. Lee JM, Shin ES, Nam CW, et al. Discrepancy between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio: Clinical and angiographic characteristics. *Int J Cardiol* 2017; 245: 63-68. PMID: 28789845
131. Kato Y, Dohi T, Chikata Y, et al. Predictors of discordance between fractional flow reserve and resting full-cycle ratio in patients with coronary artery disease: Evidence from clinical practice. *J Cardiol* 2021; 77: 313-319. PMID: 33234404
132. Lee JM, Shin ES, Nam CW, et al. Clinical Outcomes According to Fractional Flow Reserve or Instantaneous Wave-Free Ratio in Deferred Lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 2502-2510. PMID: 29198458
133. Lee SH, Choi KH, Lee JM, et al. Physiologic Characteristics and Clinical Outcomes of Patients With Discordance Between FFR and iFR. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 2018-2031. PMID: 31563683
134. Hwang D, Jeon KH, Lee JM, et al. Diagnostic Performance of Resting and Hyperemic Invasive Physiological Indices to Define Myocardial Ischemia: Validation With 13N-Ammonia Positron Emission Tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 751-760. PMID: 28365268
135. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-1708. PMID: 8637515
136. Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback predicts hemodynamic outcome in humans with coronary artery disease: Primary results of the international multicenter iFR GRADIENT registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 757-767. PMID: 29673507
137. Collet C, Sonck J, Vandeloo B, et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1772-1784. PMID: 31582137
138. Jeremias A, Davies JE, Maehara A, et al. Blinded physiological assessment of residual ischemia after successful angiographic percutaneous coronary intervention: The DEFINE PCI study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1991-2001. PMID: 31648761
139. Niimi N, Sawano M, Ikemura N, et al. Applicability and Eligibility of the International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) for Patients who Underwent Revascularization with Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med* 2020; 9: 2889. PMID: 32906673
140. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011; 32: 1012-1024. PMID: 21258084
141. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283-1291. PMID: 18268144
142. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-1516. PMID: 17387127
143. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. COURAGE Trial Investigators. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1937-1946. PMID: 26559572
144. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, et al. ISCHEMIA Research Group. Myocardial Infarction in the ISCHEMIA Trial: Impact of Different Definitions on Incidence, Prognosis, and Treatment Comparisons. *Circulation* 2021; 143: 790-804. PMID: 33267610
145. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021; 42: 4638-4651. PMID: 34002203
146. Whitney SN, McGuire AL, McCullough LB. A typology of shared decision making, informed consent, and simple consent. *Ann Intern Med* 2004; 140: 54-59. PMID: 14706973
147. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, et al. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004; 110: 3789-3794. PMID: 15596563
148. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al. Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: Data from the Inter-

national Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1651-1659. PMID: 25110899
149. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 31-40. PMID: 29103656
150. Al-Lamee R, Howard JP, Shun-Shin MJ, et al. Fractional Flow Reserve and Instantaneous Wave-Free Ratio as Predictors of the Placebo-Controlled Response to Percutaneous Coronary Intervention in Stable Single-Vessel Coronary Artery Disease: Physiology-Stratified Analysis of ORBITA. *Circulation* 2018; 138: 1780-1792. PMID: 29789302
151. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al. COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 677-687. PMID: 18703470
152. Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar C. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. *JAMA* 2014; 312: 1295-1296. PMID: 25268434
153. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 2: 1173-1180. PMID: 6128492
154. Takaro T, Peduzzi P, Detre KM, et al. Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease. Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease. *Circulation* 1982; 66: 14-22. PMID: 6979435
155. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-570. PMID: 7914958
156. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, et al. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation* 2013; 127: 2177-2185. PMID: 23674397
157. Lee PH, Ahn JM, Chang M, et al. Left Main Coronary Artery Disease: Secular Trends in Patient Characteristics, Treatments, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1233-1246. PMID: 27609687
158. Bainey KR, Alemayehu W, Welsh RC, et al. Long-Term Clinical Outcomes Following Revascularization in High-Risk Coronary Anatomy Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e018104. PMID: 33342230
159. Shoaib A, Rashid M, Kontopantelis E, et al. Clinical Characteristics and Outcomes From Percutaneous Coronary Intervention of Last Remaining Coronary Artery: An Analysis From the British Cardiovascular Intervention Society Database. *Circ Cardiovasc Interv* 2020; 13: e009049. PMID: 32873051
160. Faridi KF, Rymer JA, Rao SV, et al. Ad hoc percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: A report from the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry. *Am Heart J* 2019; 216: 53-61. PMID: 31401443
161. Kim YH, Park DW, Ahn JM, et al. Impact of ad hoc percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in angina patients. *EuroIntervention* 2013; 9: 110-117. PMID: 23685299
162. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Ad hoc vs. Non-ad hoc Percutaneous Coronary Intervention Strategies in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circ J* 2017; 81: 458-467. PMID: 28179612
163. Blankenship JC, Gigliotti OS, Feldman DN, et al. Ad hoc percutaneous coronary intervention: A consensus statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81: 748-758. PMID: 23197438
164. Adele C, Vaitkus PT, Wells SK, et al. Cost advantages of an ad hoc angioplasty strategy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 321-325. PMID: 9462574
165. Le Feuvre C, Helft G, Beygui F, et al. Safety, efficacy, and cost advantages of combined coronary angiography and angioplasty. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 195-199. PMID: 12800396
166. Nallamothu BK, Krumholz HM. Putting ad hoc PCI on pause. *JAMA* 2010; 304: 2059-2060. PMID: 21063016
166a. Maddox TM, Chan PS, Spertus JA, et al. Variations in coronary artery disease secondary prevention prescriptions among outpatient cardiology practices: Insights from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 539-546. PMID: 24184238
167. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, et al. Routine Revascularization Versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation* 2020; 142: 841-857. PMID: 32794407
168. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44-e164. PMID: 23182125
169. Chen HY, Saczynski JS, Lapane KL, et al. Adherence to evidence-based secondary prevention pharmacotherapy in patients after an acute coronary syndrome: A systematic review. *Heart Lung* 2015; 44: 299-308. PMID: 25766041
170. Patterson T, McConkey HZR, Ahmed-Jushuf F, et al. Long-Term Outcomes Following Heart Team Revascularization Recommendations in Complex Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011279. PMID: 30943827
171. Domienik-Karłowicz J, Kupczyńska K, Michalski B, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. Selected messages from the European Society of Cardiology document and lessons learned from the new guidelines on ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Cardiol J* 2021; 28: 195-201. PMID: 33843035
172. 日本循環器学会．2020年 JCS ガイドライン 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．https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf
173. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, et al. Prognostic stratification of patients with vasospastic angina: A comprehensive clinical risk score developed by the Japanese Coronary Spasm Association. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1144-1153. PMID: 23916938
174. Robertson RM, Wood AJ, Vaughn WK, et al. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation* 1982; 65: 281-285. PMID: 6797752
175. 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
176. Endo A, Kohsaka S, Miyata H, et al. Disparity in the application of guideline-based medical therapy after percutaneous coronary intervention: Analysis from the Japanese prospective multicenter registry. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13: 103-112. PMID: 23585142
177. Nakao K, Yasuda S, Nishimura K, et al. Prescription Rates of Guideline-Directed Medications Are Associated With In-Hospital Mortality Among Japanese Patients With Acute Myocardial Infarction: A Report From JROAD - DPC Study. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e009692. PMID: 30909774
178. Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 356-365. PMID: 19332231
179. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. REACH Registry Investigators. β-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308: 1340-1349. PMID: 23032550
180. Baigent C, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681. PMID: 21067804
181. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504. PMID: 15007110
182. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139: e1082-e1143. PMID: 30586774
183. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018: CD012502. PMID: 30480766
184. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: CD011748. PMID: 33078867
185. 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
186. Saito Y, Okada S, Ogawa H, et al. JPAD Trial Investigators. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in

Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2017; 135: 659-670. PMID: 27881565
187. Uchiyama S, Ishizuka N, Shimada K, et al. JPPP Study Group. Aspirin for Stroke Prevention in Elderly Patients With Vascular Risk Factors: Japanese Primary Prevention Project. *Stroke* 2016; 47: 1605-1611. PMID: 27165949
188. Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 846-984. PMID: 30135334
189. Lewis CE, Fine LJ, et al. SPRINT Research Group. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021; 384: 1921-1930. PMID: 34010531
190. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-39. PMID: 30424892
191. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776-785. PMID: 31422062
192. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372: m4573. PMID: 33441402
193. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323. PMID: 31497854
194. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care* 2021; 44 Suppl: S125-S150. PMID: 33298421
195. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22. PMID: 30415628
196. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 2268-2280. PMID: 33190147
197. Virani SS, Nambi V, Ballantyne CM. Has the 'strength' of fish oil therapy been 'reduced'? Reconciling the results of REDUCE-IT and STRENGTH. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: e7-e8. PMID: 33537734
198. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J* 2020; 41: 4092-4099. PMID: 32860034
199. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1838-1847. PMID: 32865380
200. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1694-1740. PMID: 11581152
201. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD001800. PMID: 26730878
202. Fulcher J, O'Connell R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405. PMID: 25579834
203. Baigent C, Blackwell L, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860. PMID: 19482214
204. Frye RL, August P, et al. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-2515. PMID: 19502645
205. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-1616. PMID: 21463150
206. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991-1001. PMID: 22924638
207. Dumaine RL, Montalescot G, Steg PG, et al. REACH Registry Investigators. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am Heart J* 2009; 158: 141-148. PMID: 19540404
208. Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, et al. REACH Investigators. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1257-1265. PMID: 20181681
209. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388: 2142-2152. PMID: 27590221
210. Kohsaka S, Fukushima K, Watanabe I, et al. Contemporary Management of Stable Coronary Artery Disease - Implications of the ISCHEMIA Trial. *Circ J* 2021; 85: 1919-1927. PMID: 34148929
210a. 日本循環器学会，日本心不全学会．2021年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療．https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf
211. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883. PMID: 11907286
212. Garcia MJ, Kwong RY, Scherrer-Crosbie M, et al. State of the Art: Imaging for Myocardial Viability: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13: e000053. PMID: 32833510
213. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1321-1360. PMID: 27422899
214. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 1191-1204. PMID: 28329307
215. 日本循環器学会 / 日本心不全学会．急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）．https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf
216. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200. PMID: 27206819
217. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: Insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1837-1846. PMID: 19800193
218. Ryan M, Morgan H, Petrie MC, et al. Coronary revascularisation in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Heart* 2021; 107: 612-618. PMID: 33436491
219. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 1511-1520. PMID: 27040723
220. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1662-1673. PMID: 23013602
221. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: A collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 514-525. PMID: 26028594
222. Herzog CA, Natwick T, Li S, et al. Comparative Utilization and Temporal Trends in Cardiac Stress Testing in U.S. Medicare Beneficiaries With and Without Chronic Kidney Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1420-1426. PMID: 29909107
223. Bangalore S. Stress testing in patients with chronic kidney disease: The need for ancillary markers for effective risk stratification and prognosis. *J Nucl Cardiol* 2016; 23: 570-574. PMID: 26297196
224. Winther S, Svensson M, Jørgensen HS, et al. Diagnostic Perfor-

mance of Coronary CT Angiography and Myocardial Perfusion Imaging in Kidney Transplantation Candidates. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 553-562. PMID: 25869350
225. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD008691. PMID: 22161434
226. Hatta T, Nishimura S, Nishimura T. Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion SPECT in patients with chronic kidney disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1835-1841. PMID: 19471925
227. Wang LW, Masson P, Turner RM, et al. Prognostic value of cardiac tests in potential kidney transplant recipients: A systematic review. *Transplantation* 2015; 99: 731-745. PMID: 25769066
228. Al-Mallah MH, Hachamovitch R, Dorbala S, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients referred to stress single-photon emission computed tomography with renal dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 429-436. PMID: 19920040
229. Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Coronary vascular dysfunction and prognosis in patients with chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 1025-1034. PMID: 23058070
230. Kott J, Reichek N, Butler J, et al. Cardiac Imaging in Dialysis Patients. *Kidney Med* 2020; 2: 629-638. PMID: 33094277
231. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-2192. PMID: 21663949
232. Wanner C, Krane V, März W, et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248. PMID: 16034009
233. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-1407. PMID: 19332456
234. Tse G, Gong M, Nunez J, et al. International Health Informatics Study (IHIS) Network. Frailty and Mortality Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 1097.e1-1097.e10. PMID: 29079033
235. Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, et al. Prevalence of frailty in Japan: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol* 2017; 27: 347-353. PMID: 28142044
236. 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
237. Rozanski A, Berman D. Optimizing the Assessment of Patient Clinical Risk at the Time of Cardiac Stress Testing. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 616-623. PMID: 31326497
238. Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the Management of Blood Cholesterol in Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 1673-1678. PMID: 32669405
239. Numasawa Y, Inohara T, Ishii H, et al. J‐PCI Registry Investigators. Comparison of Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients, Including 10 628 Nonagenarians: Insights From a Japanese Nationwide Registry (J-PCI Registry). *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011183. PMID: 30791799
240. 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
241. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015; 373: 2038-2047. PMID: 26466021