

総説

# 急性冠症候群の病態と治療 —男女差も含めて—

小川久雄\*

要旨

冠動脈疾患のなかでも最重症型は不安定狭心症、心筋梗塞、虚血性の心臓性突然死であり、これらは急性冠症候群と呼ばれている。急性冠症候群の病態としては、冠動脈硬化を基盤として、炎症細胞の浸潤、冠動脈内皮のプラークの破綻、内皮のびらんから凝固系の亢進、線溶系の低下、さらに血小板凝集能の亢進、さらには冠攣縮が相俟って冠動脈血栓を生じ、急性冠症候群が発症すると考えられる。慢性期の再発作予防に関しては抗血小板剤により大きな進歩がみられたが、治療全体に関しては、まだ十分とは言い難い。また、その危険因子、予後に明らかな男女差が認められる。すなわち、女性では糖尿病、喫煙が心筋梗塞の重要な危険因子であり、心筋梗塞の予後は女性が悪い。

はじめに

冠動脈疾患のなかでも最重症型は不安定狭心症、心筋梗塞、虚血性の心臓性突然死であり、これらは急性冠症候群 (Acute Coronary Syndromes) と呼ばれている。その大部分は冠動脈のプラーク (粥腫) の薄くなった線維性被膜に破裂や亀裂が生じ、それに続いて冠動脈内腔に血栓が形成されて内腔が閉塞ないしは亜閉塞されるために発生することが明らかにされた<sup>1,2)</sup> (図1)。冠動脈血栓は動脈硬化の最も急激な合併症であり、大部分は動脈硬化巢の線維性被膜の破裂によるが、一部はびらんによっても生じる<sup>3)</sup>。破裂やびらんから血栓が生じる機序として炎症が関与することが指摘されている<sup>4)</sup>。さらに、動脈硬化の発症から進行にも炎症が関与していることも明らかになりつつある<sup>5)</sup>。冠動脈造影

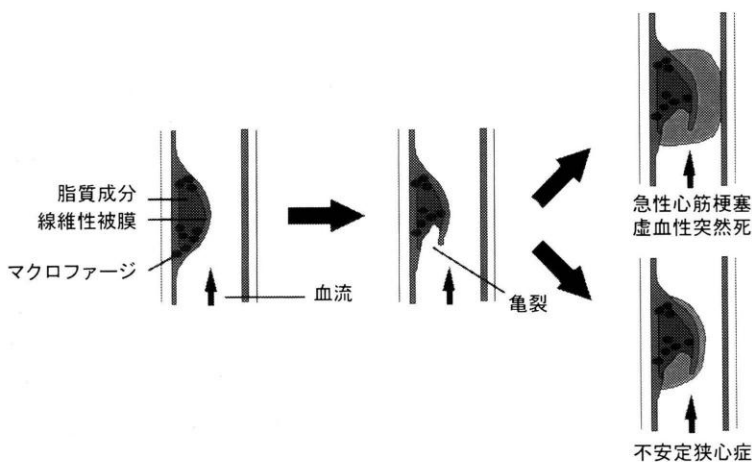


図1 プラーク破裂に伴う急性冠症候群の発生機序 (文献1)より引用)

\*熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学

法で心筋梗塞発症前後の経過を追った症例の検討では、心筋梗塞は必ずしも動脈硬化の最も強かった部位に生じるとは限らない<sup>6)</sup>。また冠動脈病変の急激な進行 (jump-up phenomenon) には冠攣縮 (spasm) が関与することも指摘されている<sup>7)</sup>。さらに、不安定狭心症の発症にも冠動脈血栓のみならず冠攣縮が関与している症例があることも明らかとなっている<sup>8)</sup>。本稿では、急性冠症候群について、冠動脈血栓形成を中心にして、その病態、治療、さらには最近注目されている男女差について述べる。

### 急性冠症候群の病態

急性冠症候群の発症機序、病態を考える上で、最も重要なことは、冠動脈血栓である。冠動脈血栓形成には、凝固系の亢進、線溶系の低下、血小板凝集能の亢進が重要である。さらに冠動脈血栓形成の発症には炎症が関与することも明らかになってきた。その各因子について検討した。

#### A. 血液凝固系よりの検討

血液凝固系よりの検討では、thrombin による fibrinogen の分解産物である fibrinopeptide A (FPA)<sup>15)</sup> やその他の凝固系の分子マーカーである thrombin-antithrombin III 複合体 (TAT)、Prothrombin Fragment 1+2 (F1+2) を用いて研究が行われてきた。FPA は生体内トロンビン生成のもっとも鋭敏な指標であり<sup>9)</sup>、既に急性心筋梗塞でその上昇が確認され、続いて不安定狭心症についても上昇していることが証明されてきた。つまり、FPA の上昇は冠動脈血栓の発生と関連を有していると考えられる。我々

は、冠攣縮の自然発作ならびに過呼吸負荷試験で誘発される発作の前後で、血漿 FPA 値が有意に上昇すること<sup>10,11)</sup>、また、その値は発作頻度と同様深夜から早朝にかけてピークを有する日内変動があること<sup>11)</sup>、さらに冠静脈洞より採血を行うことにより冠攣縮時の血漿 FPA 値の上昇は主に冠循環内で生じることから<sup>12)</sup>、冠攣縮により冠循環内で凝固カスケードの亢進が惹き起こされ、冠攣縮から冠動脈血栓の形成ひいては急性心筋梗塞発症へと進展する可能性を示唆した。

近年、組織、細胞由来の凝固因子である組織因子 (tissue factor) が注目されている。Tissue factor は VII 因子と複合体を形成して、VII 因子を活性化し、その後の凝固カスケードを活性化していく、血液凝固系の initiator であり<sup>13)</sup>、動脈硬化巣での血栓形成に重要な役割を果たしていることが知られている<sup>14)</sup>。また、tissue factor pathway inhibitor (TFPI) は、tissue factor による凝固経路を最初の段階で調節する。さらに Prothrombin fragment 1+2 は、prothrombin の分解産物で、生体内 thrombin 生成の指標となる (図2)。

Tissue factor 抗原レベルの上昇は、tissue factor activity の上昇、すなわち procoagulant activity の上昇、さらには動脈硬化病変からの membrane-bound tissue factor の上昇を意味する<sup>21~25)</sup>。虚血性心疾患患者において血中の tissue factor 抗原レベルを測定すると、急性冠症候群である不安定狭心症や急性心筋梗塞においては、安定労作狭心症や対照患者に比し、血中の tissue factor 抗原レベルが高く、凝固活性が亢進していることが示唆される。また、

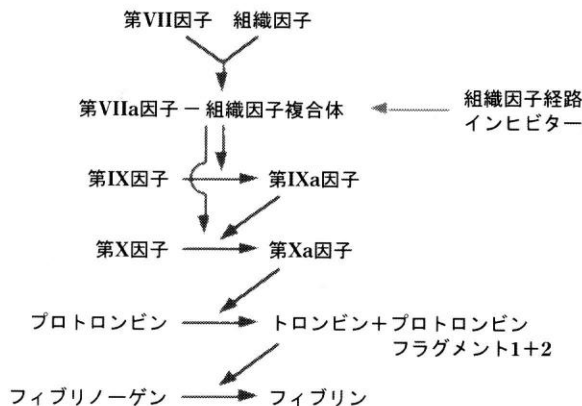


図2 凝固機序

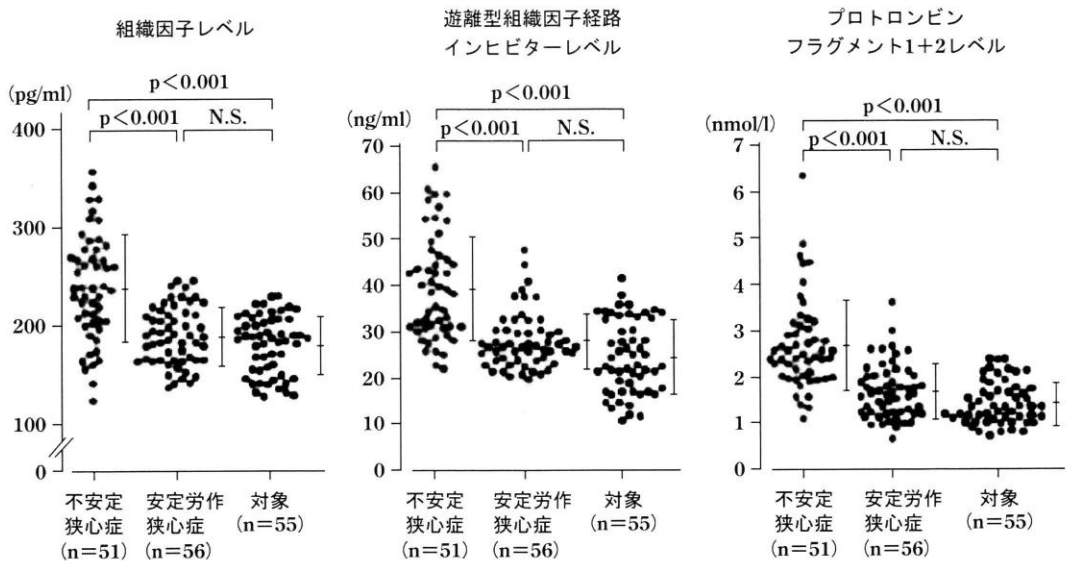


図3  
(文献 19)より引用)

安定労作狭心症においては、冠動脈に90%以上の器質的狭窄を有していても、対照患者に比し、凝固活性の亢進は認められない<sup>15~19)</sup>(図3)。これは安定労作狭心症では冠動脈の器質的狭窄が強くても急性心筋梗塞にはなりにくいという臨床的な経験ともよく一致する。また、治療により症状を安定化させると、tissue factor 抗原レベルは低下していった<sup>15~19)</sup>。同時に不安定狭心症では、freeTFPI 抗原も上昇しており、さらに、生体内トロンビン生成の指標となる prothrombin fragment 1+2 も上昇していること、およびこれらの値は治療により安定化すると低下してくることも証明した<sup>19)</sup>。血漿 tissue factor, tissue factor pathway inhibitor, prothrombin fragment 1+2 レベルと患者の予後との関連についても検討した。この中で、tissue factor の高値のみが不安定狭心症の予後悪化と関連していた。即ち、不安定狭心症患者において tissue factor 抗原高値は、その後の心事故発症のマーカーにもなることが明らかとなった<sup>19)</sup>。

Tissue factor について、さらに詳細に検討するために、急性冠症候群の症例について、directional coronary atherectomy (DCA) 切除組織を用いて組織学的検討を行うと、急性冠症候群においては安定労作狭心症に比し、macrophage の陽性率、組織全体に占める infiltration rate とも高率であり<sup>20)</sup>、血液凝固系の initiator である tissue factor は、急性冠

症候群例においては安定狭心症例に比して発現が亢進しており、前者においては後者に比し tissue factor が高率に発現していること、しかも macrophage の部位に一致して tissue factor, さらに fibrin も発現していた<sup>20)</sup>。さらに我々は冠動脈硬化病変においては、macrophage に tissue factor のみならず、tissue factor pathway inhibitor も発現していることも証明した<sup>21)</sup>。

**B. 線溶系よりの検討**

冠動脈血栓の存在を検討するためには、生体内の血栓形成に対する防御機転である線溶系の面からの検討も必要である。線溶系の重要な要素はプラスミンであり、フィブリンを分解する。プラスミンは t-PA (tissue-type plasminogen activator) によってプラスミノゲンから生成される。しかし、t-PA はその阻害物質である PAI (plasminogen activator inhibitor) により速やかに不活化される。このため、線溶能の発現は t-PA と PAI のバランスによって決まるが、PAI が事実上プラスミノゲンの活性化や線溶に関わる free の t-PA の量を規定しており、PAI が全体の線溶活性を決定するより重要な要素であることが知られている<sup>22)</sup>。すなわち、PAI 活性の上昇は線溶能の低下を、PAI 活性の低下は線溶能の亢進を意味する。PAI の高値は心筋梗塞の再発の risk factor であることが報告され<sup>23)</sup>、虚血性心疾患における PAI の重要性が注目されている。

### 1. 急性心筋梗塞と線溶系

急性心筋梗塞の急性期において血漿 PAI 活性は上昇しており、急性心筋梗塞の急性期では線溶能が低下していることを意味する。この PAI 活性の上昇は、約 1 ヶ月後の退院の時点においても、急性期より低下はするものの、対照群に比較しなお上昇している<sup>24)</sup>。ただし、急性心筋梗塞急性期においても血漿 PAI 活性が対照群のそれと変わらぬ症例がある。急性心筋梗塞の 20~30%において認められる冠動脈血栓溶解療法施行前に既に梗塞責任冠動脈が開存している自然再開通群、血栓溶解療法によって再開通が得られる治療再開通群、および再開通が得られない閉塞群に分けて検討を行ったところ、自然再開通群では全例で血漿 PAI 活性は対照群の範囲内にあり、血漿 PAI 活性の平均値は対照群に比して有意に低下している。また、血栓溶解療法に対する反応性の面から、再開通に成功する群では閉塞したままの症例よりも血漿 PAI 活性の平均値が高い<sup>24)</sup>。このことから、血漿 PAI 活性が低く線溶能が亢進していると思われる症例では、冠動脈血栓が形成され一旦急性心筋梗塞を発症しても、線溶系により冠動脈血栓が溶解され、自然再開通が起こるものと考えられる。

### 2. 不安定狭心症と線溶系

不安定狭心症患者においては、安定労作狭心症患者や対照患者に比し、血漿 PAI 活性は有意に上昇しており、不安定狭心症患者をカルシウム拮抗剤や亜硝酸剤により治療により症状を安定化させると、血漿 PAI 活性は低下し安定労作狭心症や対照患者のレベルになる<sup>25)</sup>。

### 3. 冠攣縮性狭心症と線溶系

ヒトにおいては PAI 活性が午前が高く、午後には低くなる日内変動があるが、冠攣縮性狭心症患者においては、日内変動が著明で、しかも安定労作狭心症患者や対照患者に比して高値であり、冠攣縮の発作により血漿 PAI 活性が上昇してくる<sup>26)</sup>。

### C. 血小板凝集能からの検討

冠動脈血栓生成には、凝固系の亢進、線溶系の低下に加えて、血小板の活性化すなわち血小板凝集能の亢進が重要である<sup>27)</sup>。Thrombin は血小板活性化に最も重要な因子の一つである。血栓生成は血小板と凝固系の反応によって加速する。凝固系は血小板上で活性化され、生成された thrombin は

血小板を活性化する<sup>28)</sup>。

我々は血小板凝集能について、最近開発されたレーザー散乱光を用いた方法で、従来の吸光度法では評価できないわずかな血小板の活性化をみることにより検討した。この方法は血小板凝集に関しては、小凝集塊(粒径 25 $\mu$ m 以下)から中(粒径 25~50 $\mu$ m)、大凝集塊(粒径 50 $\mu$ m 以上)になることがわかっている<sup>29)</sup>、特にわずかな血小板の活性化をみるためには小凝集塊の生成が重要と考えられる。冠攣縮性狭心症では自然発作後に血小板小凝集塊の生成の有意な亢進を認めた<sup>30)</sup>。また、不安定狭心症患者の中でも血小板小凝集塊が高値を示すものから安定労作狭心症患者や対照患者と変わらないものまで見られた。これを不安定狭心症患者の予後との関連で検討したところ、入院中に急性心筋梗塞を発症したり緊急に冠動脈血行再建術を要する群では、他の群に比較して血小板小凝集塊形成が有意に亢進していた<sup>31)</sup>。このような症例においては、より強力な抗血小板療法が必要であると考えられた。

以上を総括すると、急性冠症候群の病態としては、冠動脈硬化を基盤として、炎症細胞の浸潤、冠動脈内皮のプラークの破綻、内皮のびらんから凝固系の亢進、線溶系の低下、さらに血小板凝集能の亢進、さらには冠攣縮があいまって冠動脈血栓を生じ、急性冠症候群が発症すると考えられる。

### 急性冠症候群の治療

急性冠症候群の治療としては、大きく急性期の治療と慢性期の治療に分けられる。急性期の治療は、生じた冠動脈血栓を溶かす、あるいは冠動脈血栓により閉塞した冠動脈を再疎通させることが中心となるし、慢性期の治療としては、再び冠動脈血栓が生じないようにする予防的治療が中心となる。本稿では、亜急性期から慢性期の治療を中心に、特に重要な抗血小板療法を中心に解説する。

心筋梗塞患者は、健康人や狭心症患者に比し、再梗塞や不安定狭心症の発症頻度ははるかに高い。したがって、心筋梗塞慢性期の治療として重要なことは、突然死、再梗塞、不安定狭心症などの心事故発生の予防である。その予防は、冠動脈硬化の予防ないしは抑制であり、また一度プラークが発生するとその破綻を防ぎ血栓ができないように

することである。血栓の形成には血小板が粘着、凝集、および活性化される必要がある。

**A. 抗血小板療法**

aspirin は血小板の凝集を抑制し、血栓形成を抑制することが知られている。心筋梗塞の二次予防としての aspirin の有効性は、発症1ヵ月以内においては既に The Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) trial<sup>32)</sup>において確立している。しかし、長期に渡っての有効性は meta-analysis では指摘されているものの<sup>33)</sup>、個々の study では明らかではない。また、今までの study は、発症から登録までの期間が数日から数年に及んでおり、血栓溶解療法や PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) が導入される以前の成績であった。我々は本邦における急性心筋梗塞に対する抗血小板療法の効果を検討する目的で、18都府県の70病院を対象として、発症から1ヵ月以内に登録された急性心筋梗塞患者723名を、発症1ヵ月後より aspirin 81mg/日投与群、trapidil 300mg/日投与群、抗血小板剤非投与群に無作為に割り付けて、その予後を検討する prospective study である the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) を行った<sup>34)</sup>。JAMIS は平成6年10月よりプロトコールが開始され、平成8年3月で登録を終了し、平成9年3月の時点で経過観察を終了した厚生省の循環器病研究委託事業(6指-1)による研究の一つである。対象は、アスピリン1日81mg 投与群250例、トラピジル1日300mg 投与群243

例、抗血小板剤を使用しない対照群230例で、各群の予後について比較検討した。年齢、男女比、発症から入院までの時間、再灌流療法の方法および成績、併用薬には3群間に差は認めなかった。平均観察期間1.3年の経過観察にて、心血管系死亡には3群間に差は認めなかったが(アスピリン投与群6例、トラピジル投与群4例、対照群5例)、心筋梗塞再発に関しては、アスピリン投与群が対照群に比較して有意に低かった(p=0.0045)(アスピリン投与群5例、トラピジル投与群9例、対照群17例)(図4)。心血管系事故発生(死亡、再梗塞、再入院を要する薬剤抵抗性狭心症、非致死性脳血管障害)は、トラピジル群が対照群に比較して有意に低かった(p=0.0039)(アスピリン群36例、トラピジル群22例、対照群42例)。また、心筋梗塞再発も心血管系事故発生も発症より1年以内に多く発生していた。

**B. 心筋梗塞後のイベント抑制に対する Ca 拮抗薬と β 遮断薬の比較**

**—Japanese β-blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Study**

我が国においては、欧米に比し冠攣縮(coronary spasm)の頻度が高いこと、さらに冠攣縮が急性心筋梗塞発症や不安定狭心症の原因となりうるということが知られている<sup>35)</sup>。カルシウム拮抗薬(Ca 拮抗薬)は冠攣縮に対して最も有効な薬剤であり、冠攣縮を持つ患者の心血管イベント抑制には第一選択になる<sup>36)</sup>。また、心筋梗塞後も日本人は欧米人に比

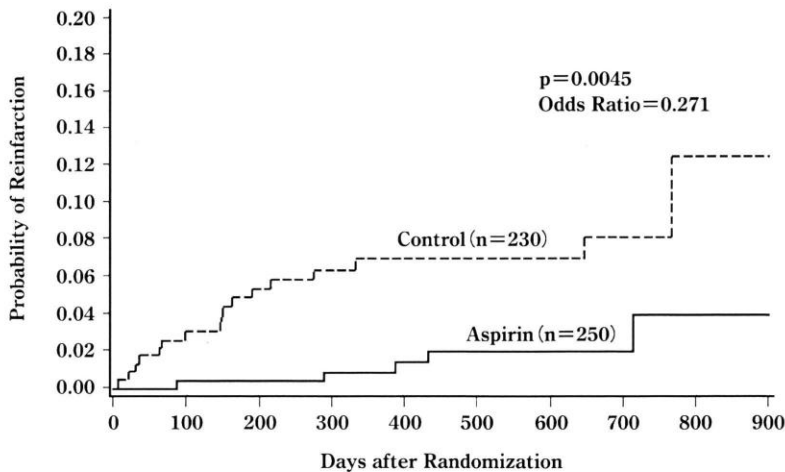


図4 心筋梗塞再発率 (文献34)より引用)

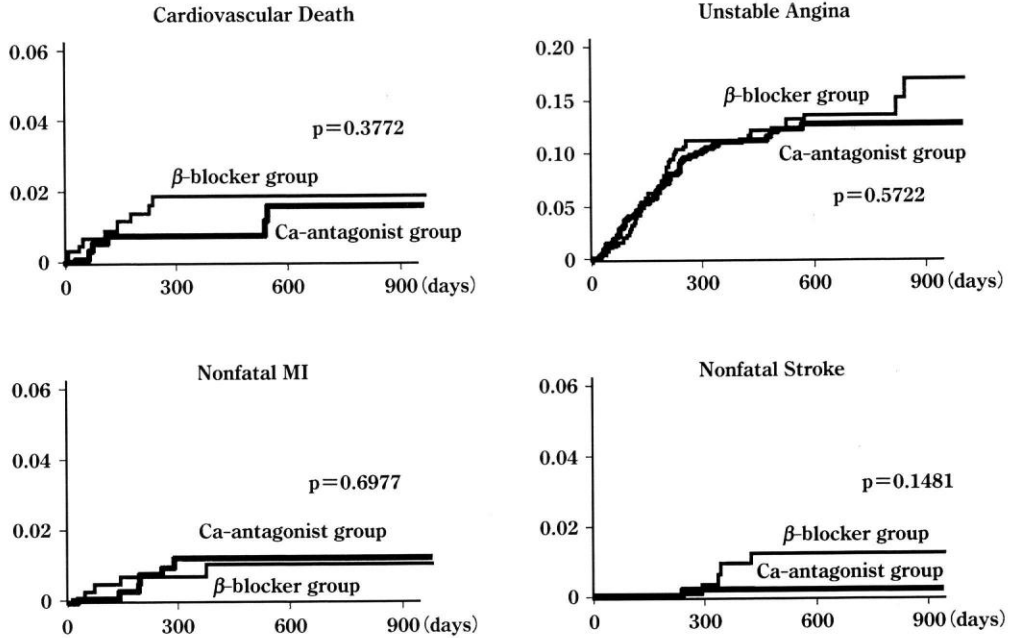


図5 心血管系事故発生の種類  
(文献 39)より引用)

し冠攣縮の頻度が高い<sup>37)</sup>。欧米から心筋梗塞の二次予防における $\beta$ 遮断薬の有効性に関しては数多くのエビデンスが報告されている<sup>38)</sup>。しかし、実際日本においては心筋梗塞後に $\beta$ 遮断薬の使用頻度は少ない<sup>34)</sup>。我々は、冠攣縮の頻度が高い日本人において心筋梗塞後の心血管イベント抑制にCa拮抗薬が有効なのか、欧米のように $\beta$ 遮断薬が有効なのかを比較するJBCMI(The Japanese  $\beta$  blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction) studyを多施設共同研究として行った<sup>39)</sup>。急性心筋梗塞患者1090例を対象として、545例はCa拮抗薬投与群に、545例は $\beta$ 遮断薬投与群に割り付けられた。患者背景には両群間に差はなく、再灌流療法の頻度、硝酸薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、抗血小板薬を含めた併用薬の使用頻度にも差を認めなかった。平均観察期間455日において、心血管系死亡、再梗塞、再入院を要する不安定狭心症、非致死性脳梗塞、心不全の発生を心血管イベントとした発生率は、 $\beta$ 遮断薬投与群がCa拮抗薬投与群に比較して高かった(101例 vs 78例,  $p=0.0298$ )。また、イベントの詳細な検討においては、心不全の発生(23例 vs 6例,  $p=0.0011$ )および不安定狭心症の中の冠攣縮によるもの(7例 vs 1例,

$p=0.0271$ )が $\beta$ 遮断薬投与群がCa拮抗薬投与群に比較して高かったが、他のイベント発生に関しては両群間に差を認めなかった(図5)。以上より、日本人は欧米人に比較して心筋梗塞後の予後がよいこと、日本人においては心筋梗塞後には必ずしも $\beta$ 遮断薬がCa拮抗薬より有効とはいえないこと、また $\beta$ 遮断薬の投与方法に工夫が必要であることが明らかになった。

#### 急性冠症候群の性差について

急性冠症候群の危険因子および予後には男女差があることが知られている<sup>40)</sup>。まず、危険因子について、急性心筋梗塞患者1,032例と人間ドック受診者1,032例について検討したところ、高血圧症に関して男女差はなかったが(オッズ比が男性4.7, 女性5.0)、喫煙、糖尿病は女性においてより重要な危険因子であった(オッズ比は喫煙が男性4.4, 女性8.2, 糖尿病が男性3.4, 女性6.1)(図6)。

また、厚生労働省循環器病研究委託費研究班14公-4として行った多施設共同研究Japanese Acute Coronary Syndrome Study(JACSS)では、発症48時間以内に入院した急性心筋梗塞患者3,583例について、男性2,528例、女性1,055例の死亡率、心血

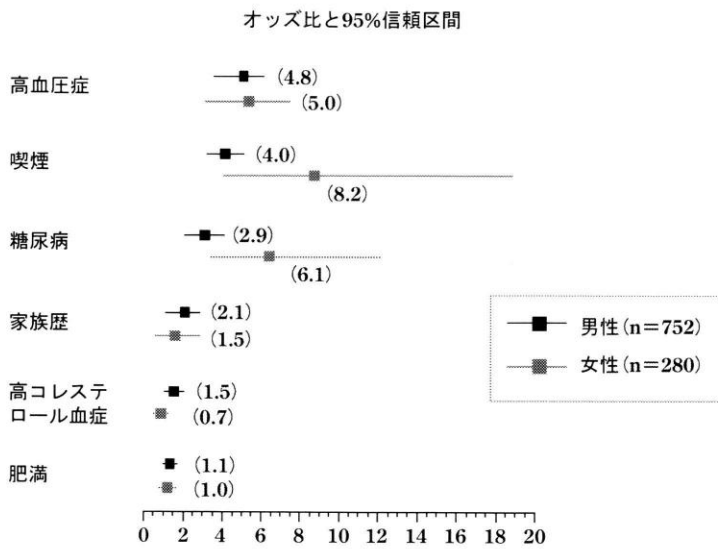
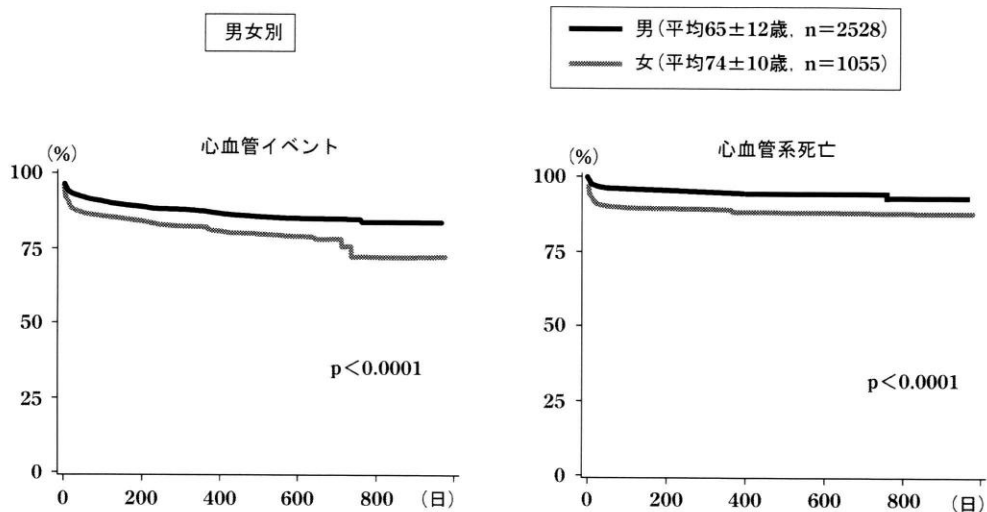


図6 冠危険因子の頻度(男女別)



厚生労働省循環器病研究委託費研究班14公-4

図7

管系事故発生率について検討した。その結果、二つの発生率とも女性が男性に比べて有意に高かった。その原因については明らかにできていないが、今後の重要な検討課題である(図7)。

おわりに

急性冠症候群の病態は、冠動脈プラークの破綻や糜爛(びらん)によって冠動脈血栓が生じることによること、その機序として凝固系の亢進、線溶

系の低下、血小板凝集能の亢進、さらに炎症が関与し、特に我が国においては冠攣縮も大きく影響していることは明らかになってきた。さらに、その治療として、PTCAやステント、血栓溶解療法などにより解決されたかのように言われている向きもあるが、再灌流傷害や再閉塞、再狭窄などの問題も残されている。また、慢性期の再発予防に関しても抗血小板剤やACE阻害薬などの出現により大きな進歩はみられたが、まだ十分とはい

難い。心筋梗塞後のイベント抑制に対するCa拮抗薬と $\beta$ 遮断薬の比較試験であるJapanese  $\beta$ -blockers and Calcium antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Studyでも明らかのように、日本人と欧米人では心筋梗塞の病態が異なる。したがって、治療についても日本人独自のエビデンスが必要になってくる。今後も様々な治療法に関して多施設共同大規模無作為試験による日本でのエビデンスの出現が望まれる。

さらに、最近注目されている性差医療に関しては、女性では糖尿病、喫煙が心筋梗塞の重要な危険因子であり、心筋梗塞の予後は女性が悪いことに留意して診療すべきである。

## 文 献

- 1) Fuster V, Badimon L, Badimon J, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50, 310-8.
- 2) Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
- 3) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaque is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
- 4) Libby P: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
- 5) Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- 6) Giroud D, Li JM, Urban P, et al: Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729-32.
- 7) Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, et al: Progression of coronary atherosclerosis: Is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 904-10.
- 8) Epstein SE, Palmeri ST: Mechanisms contributing to precipitation of unstable angina and acute myocardial infarction: Implications regarding therapy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1245-52.
- 9) Nossel HL, Yudelman I, Canfield RE, et al: Measurement of fibrinopeptide A in human blood. *J Clin Invest* 1974; 54: 43-53.
- 10) Oshima S, Ogawa H, Yasue H, et al: Increased plasma fibrinopeptide A levels during attacks induced by hyperventilation in patients with coronary vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 150-4.
- 11) Ogawa H, Yasue H, Oshima S, et al: Circadian variation of plasma fibrinopeptide A level in patients with variant angina. *Circulation* 1989; 80: 1617-26.
- 12) Oshima S, Yasue H, Ogawa H, et al: Fibrinopeptide A is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation* 1990; 82: 2222-5.
- 13) Nemerson Y: Tissue factor and haemostasis. *Blood* 1988; 71: 1-8.
- 14) Annex BH, Denning SM, Channon KM, et al: Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 619-22.
- 15) Suefuji H, Ogawa H, Yasue H, et al: Increased plasma tissue factor levels in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 134: 253-9.
- 16) Misumi K, Ogawa H, Yasue H, et al: Comparison of plasma tissue factor levels in unstable and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 81: 22-6.
- 17) Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al: Effects of enalapril on tissue factor in patients with uncomplicated acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 336-40.
- 18) Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 983-8.
- 19) Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al: Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 99: 2908-13.
- 20) Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, et al: Tissue factor expression on macrophages in coronary plaques in patients with unstable angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2232-7.
- 21) Kaikita K, Takeya M, Ogawa H, et al: Co-localization of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in coronary atherosclerosis. *J Pathol* 1999; 188: 180-8.
- 22) Loskutoff DJ, Sawdey M, Mimuro J: Type 1 plasminogen activator inhibitor. *Prog Hemost Thromb* 1989; 9: 87-115.
- 23) Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al: Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-9.
- 24) Sakamoto T, Yasue H, Ogawa H, et al: Association of patency of the Infarct-related coronary artery with plasma levels of plasminogen activator inhibitor activity in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70: 271-6.
- 25) Masuda T, Yasue H, Ogawa H, et al: Plasma plasminogen activator inhibitor activity and tissue plasminogen activator levels in patients with unstable angina and those with coronary spastic angina. *Am Heart J* 1992; 124: 314-9.
- 26) Masuda T, Ogawa H, Miyao Y, et al: Circadian variation in fibrinolytic activity in patients with variant angina. *Br*



- Heart J 1994; 71: 156-61.
- 27) Weiberger I, Fuchs J, Davidson E, et al: Circulating aggregated platelets, number of platelets per aggregate, and platelet size during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70: 981-3.
- 28) Rosing J, van Rijn JLML, Bevers EM, et al: The role of activated human platelets in prothrombin and factor X activation. *Blood* 1985; 65: 319-32.
- 29) Ozaki Y, Satoh K, Yatomi Y, et al: Detection of platelet aggregates with a particle counting method using light scattering. *Anal Biochem* 1994; 218: 284-94.
- 30) Miyamoto S, Ogawa H, Soejima H, et al: Formation of platelet aggregates after attacks of coronary spastic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 85: 494-7.
- 31) Kajiwara I, Ogawa H, Soejima H, et al: The prognostic value of small-sized platelet aggregates in unstable angina: Detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Res* 2001; 101: 109-18.
- 32) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
- 33) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- 34) Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al., on behalf of the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators: Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1308-13.
- 35) Yasue H: Coronary artery spasm. In: Théroux P ed, *Acute Coronary Syndromes—A Companion to Braunwald's Heart Disease*, Philadelphia: Saunders; 2003. p.574-87.
- 36) Yasue H, Omote S, Takizawa A, et al: Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm: Effects of various drugs. *Am J Cardiol* 1979; 43: 647-52.
- 37) 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: 1102-8.
- 38) Gheorghide M, Goldstein S: Beta-Blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation* 2002; 106: 394-8.
- 39) The Japanese beta Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators: Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 2004; 93: 969-73.
- 40) Matsui K, Fukui T, Hira K, et al: Impact of sex and its interaction with age on the management of and outcome for patients with acute myocardial infarction in 4 Japanese hospitals. *Am Heart J* 2002; 144: 101-7.