

同一患者因子における経皮的冠動脈形成術後の再狭窄に関与する病変因子

Lesion-Related Factors Associated With Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty in the Absence of Patient-Related Factors

阪井 康仁
友淵 佳明*
橋爪 俊和
今西 敏雄
富本 茂裕
豊田 康誠
有田 幹雄
羽野 卓三
西尾 一郎

Yasuhiro SAKAI, MD
Yoshiaki TOMOBUCHI, MD*
Toshikazu HASHIZUME, MD
Toshio IMANISHI, MD
Shigehiro TOMIMOTO, MD
Yasuaki TOYODA, MD
Mikio ARITA, MD, FJCC
Takuzo HANO, MD
Ichiro NISHIO, MD, FJCC

Abstract

Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) is one of the biggest problems in the treatment of coronary artery disease. Although many studies have been performed on lesion-related factors, they are influenced by patient-related factors such as smoking, hyperlipidemia, and the presence of acute coronary syndrome. In this study, lesion-related factors were assessed in the absence of other factors by univariate and multivariate analysis.

One hundred and nine lesions were reviewed in 37 consecutive patients with both restenotic lesion(s) and non-restenotic one(s) confirmed by coronary arteriography performed 4.4 ± 2.2 months after PTCA. Angiographic findings before and immediately after angioplasty were compared between restenotic and non-restenotic lesions. The overall lesion-restenosis rate was 42%. Univariate analysis revealed that calcified lesions ($p < 0.05$), multiple irregularities ($p < 0.01$) before angioplasty, residual percentage stenosis ($p < 0.05$), and angiographical intraluminal haziness ($p < 0.05$) were related to restenosis. Intimal dissection after PTCA was not associated with restenosis. Multivariate analysis with multiple logistic regression revealed that multiple irregularities ($t = 2.8$) was the most predictive of restenosis before PTCA and residual percent stenosis ($t = 2.6$) after the procedure.

Coronary lesions with calcification or multiple irregularities indicate high risk of restenosis after PTCA. Optimal dilatation of the lesions without intraluminal haziness regardless of intimal dissection is important to prevent restenosis.

Key Words

Angioplasty, Coronary artery disease, Restenosis, Risk factors

はじめに

経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coro-

nary angioplasty : PTCA) 後の再狭窄は、今なお PTCA の最大の問題点の一つであり、現在までに再狭窄発生の予測については様々な報告がなされている¹⁻⁸⁾。再狭

和歌山県立医科大学 循環器内科, *高度集中治療センター: 〒640 和歌山市七番丁 27

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine and *Critical Care Medical Center, Wakayama Medical College, Wakayama

Address for reprints: SAKAI Y, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Wakayama Medical College, Nanabancho 27, Wakayama 640

Manuscript received June 4, 1996; revised August 22 and October 11, 1996; accepted October 15, 1996

Selected abbreviations and acronyms

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty

窄に関連すると考えられる因子は、性別、喫煙や高脂血症などの患者因子と、病変部位、狭窄度や狭窄形態などの病変因子の2つに大別できる⁹⁾。病変因子の解析においては、患者因子やその他の背景を同一にすることが望ましいが、困難なことが多い。

本研究では複数病変に対しPTCAを施行し、再狭窄病変と非再狭窄病変が混在した症例を対象として、再狭窄を規定する病変因子を多変量解析を用いて検討した。

対象と方法

1. 対象

1984年10月-1995年3月に、当科において同一時期に複数病変に対する初回PTCAが144例、389病変に対して行われた。そのうち1例につき2病変以上の初期成功を得たのは、138例(96%)、361病変(93%)であった。慢性期の追跡冠動脈造影はPTCA施行の3-6ヵ月後(4.2±2.2ヵ月後)に、狭心症または負荷心筋シンチグラム陽性の有無にかかわらず94例(68%)で施行されたが、虚血所見の出現した例については早期に造影を施行した(PTCA後3ヵ月未満の例を含む)。この造影において、PTCA施行部位全てに再狭窄が認められたものが16例(17%)、また、再狭窄が全く認められなかったものが41例(44%)あった。残りの再狭窄病変と非再狭窄病変が混在していた連続37例(男31例、女6例、平均年齢59.2±8.0歳)の109病変を対象として、再狭窄に関与する病変因子について検討した。

2. 方法

再狭窄をきたした部位46病変を再狭窄群、再狭窄をきたさなかった部位63病変を非再狭窄群とし、両群間でPTCA前後での病変狭窄度、最小血管径とその変化度、病変形態としてPTCA前の狭窄長、病変部が心筋梗塞責任枝であるか否か、石灰化の有無、偏心性、壁不整の有無、また、PTCA直後の霞像(haziness)、冠動脈解離の有無について単変量解析により比較した。加えて、これらの検討項目について多変量解析を用いて、再狭窄に強く関与する因子を検討した。霞像は冠

Table 1 Baseline clinical characteristics of 37 patients with restenotic and non-restenotic lesions after multilesion angioplasty

Characteristics	n (%)
Male gender	31 (84%)
Age (mean ± standard deviation, yr)	59.2 ± 8.0
Angina CCS class III or IV	18 (49%)
Prior myocardial infarction	22 (59%)
Prior coronary thrombolysis	4 (11%)
Prior coronary artery bypass grafting	1 (3%)
Risk factors	
Smoking	22 (59%)
Hypertension	17 (46%)
Diabetes mellitus	8 (22%)
Hypercholesterolemia	15 (41%)
Number of diseased vessels	
One	8 (22%)
Two	20 (54%)
Three	9 (24%)

CCS=Canadian Cardiovascular Society.

動脈造影において血管辺縁が不整で内部が不均一に淡く造影されるものと定義した^{10,11)}。

PTCA初期成功は、狭窄度が20%以上改善しかつ残存狭窄度70%未満と定義した。また、再狭窄の定義は、当初得られた開大度の50%以上の損失または実測70%以上の有意狭窄の出現とした。狭窄度または冠動脈径の測定は、Caliper法により行った。

統計的処理は、単変量解析においてはunpaired *t* 検定または χ^2 検定を用い、また多変量解析においてはロジスティック重回帰分析ステップワイズ法を用いた。また $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結果

1. 臨床像

対象となった病変を有する症例の臨床的特徴をTable 1に示す。本研究では初回PTCA施行例のみを対象としたが、4例(11%)において心筋梗塞急性期に冠動脈内血栓溶解療法が施行されていた。また、1例(3%)において不安定狭心症がコントロールされていない状態でPTCAを施行した。

再狭窄群46病変、非再狭窄群63病変であり、患者の再狭窄率100%の中での病変再狭窄率は42%であった。慢性期狭窄度は再狭窄群76.1±13.8%、非再狭窄群11.7±19.1%であった。対象枝は左前下行枝41病変、右冠動脈23病変、回旋枝44病変、冠動脈バイパス術後の症例における左冠動脈主幹部1病変であっ

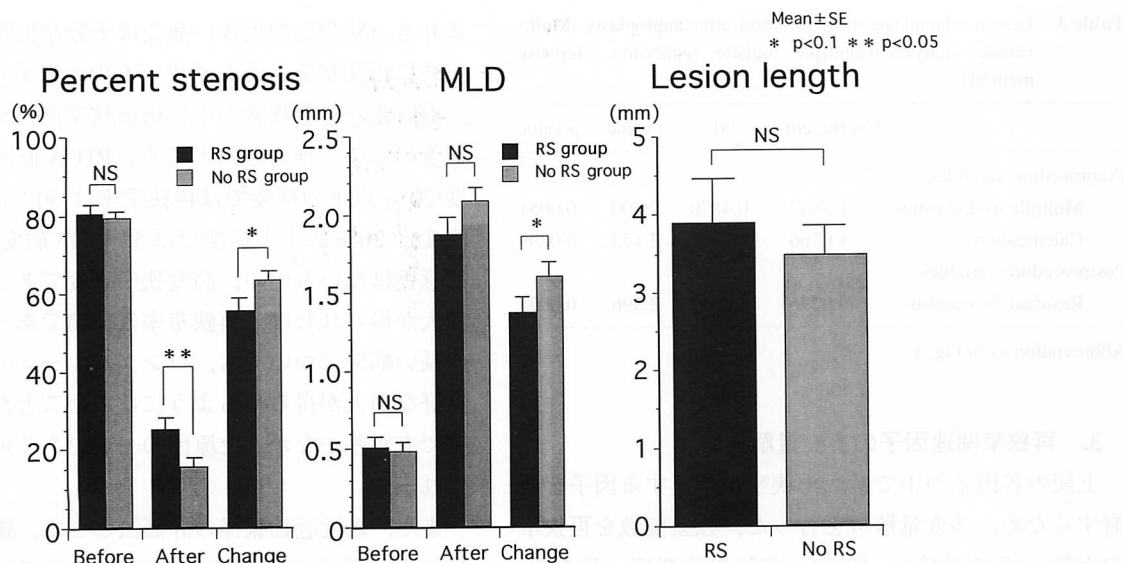


Fig. 1 Lesion-related factors before and after angioplasty. Univariate analysis (unpaired *t*-test)

Percentage stenosis, minimal luminal diameter (MLD), and lesion length before angioplasty were not related to restenosis. Percentage stenosis after angioplasty was significantly related to restenosis ($p < 0.05$). There was a tendency for non-restenotic lesions to have larger changes in percentage stenosis and MLD ($p < 0.01$, respectively). SE=standard error; RS=restenosis; NS=not significant.

た。それぞれ 20 病変 (49%), 11 病変 (48%), 14 病変 (32%), 1 病変 (100%) で再狭窄が認められ、対象枝による再狭窄率に有意差はなかった。

2. 冠動脈病変因子の単変量解析による比較

1) PTCA 前の冠動脈病変

PTCA 前の狭窄度は再狭窄群で $80.7 \pm 11.9\%$ 、非再狭窄群で $79.4 \pm 11.7\%$ であり、両群に有意差は認められなかった。また、最小血管径に関しても、再狭窄群 0.51 ± 0.29 mm、非再狭窄群 0.49 ± 0.24 mm で有意差は認められなかった。狭窄長は再狭窄群で 3.9 ± 3.7 mm、非再狭窄群で 3.5 ± 2.9 mm と、これも有意差はなかった (Fig. 1)。

また、心筋梗塞責任枝や偏心性病変は両群間に差はなかった。しかし、石灰化を有する病変は、再狭窄群においては 17 病変 (37%)、一方、非再狭窄群においては 10 病変 (16%) と有意に再狭窄群に多く認められた ($p = 0.012$)。また、壁不整を認める病変についても、再狭窄群においては 19 病変 (44%)、非再狭窄群においては 11 病変 (18%) と有意差が認められた ($p = 0.004$; Table 2)。

2) PTCA 後の冠動脈病変

PTCA 後の最小血管径は再狭窄群で 1.88 ± 0.68 mm、非再狭窄群 2.09 ± 0.66 mm で、有意差は認められな

Table 2 Lesion-related factors before and after angioplasty. Univariate analysis (χ^2 test)

	Restenosis group	Norestenosis group	<i>p</i> value
Preprocedure variables			
Infarct-related vessel	17% (8/46)	27% (17/63)	0.239
Calcification	37% (17/46)	16% (10/63)	0.012
Eccentricity*	53% (23/43)	37% (22/60)	0.217
Multiple irregularities*	44% (19/43)	18% (11/60)	0.004
Postprocedure variables			
Intraluminal haziness	43% (20/46)	21% (13/63)	0.010
Dissection	37% (17/46)	29% (18/63)	0.354

* Analysis of 103 lesions except for 6 lesions of total occlusion.

かったが、再狭窄群の残存狭窄度は $25.1 \pm 19.0\%$ で、非再狭窄群 $15.8 \pm 19.0\%$ と比較して有意に高値であった ($p = 0.012$)。また、狭窄度および最小血管径の変化度は非再狭窄群で大きい傾向にあった ($p = 0.053$, $p = 0.081$; Fig. 1)。

更に、PTCA 直後に冠動脈造影上霞像を認めた病変は、再狭窄群においては 20 病変 (43%)、一方、非再狭窄群においては 13 病変 (21%) と有意に再狭窄群に多く認められた ($p = 0.01$)。しかし、冠動脈解離の出現は、再狭窄群においては 17 病変 (37%)、非再狭窄群においては 18 病変 (29%) と差はなかった ($p = 0.354$; Table 2)。

Table 3 Lesion-related factors before and after angioplasty. Multivariate analysis (multiple logistic regression, stepwise method)

	Coefficient (r)	SE	t value	p value
Preprocedure variables				
Multiple irregularities	1.3642	0.4870	2.800	0.0051
Calcification	1.0766	0.4957	2.172	0.0299
Postprocedure variables				
Residual % stenosis	0.0296	0.0114	2.596	0.0095

Abbreviation as in Fig. 1

3. 再狭窄関連因子の多変量解析

上記の各因子の中で最も再狭窄に関連する因子を検討するため、多変量解析を行った。独立変数を再狭窄の有無、従属変数を PTCA 前後の狭窄度、狭窄長、PTCA 前の石灰化、偏心性病変、壁不整、心筋梗塞枝、PTCA 後の霞像、冠動脈解離の有無とした。この結果、壁不整、石灰化を有する病変と PTCA 直後の狭窄度が有意に再狭窄と関連した。特に PTCA 前では壁不整が、PTCA 直後では残存狭窄度が最も重要な因子と考えられた (Table 3)。

考 察

PTCA 後の再狭窄に影響を与える患者因子は様々であり、lipoprotein (a) など、最近になってその意義が論議されているものもある¹²⁾。また、病変因子について多くの報告がされているが、上記のような患者因子を十分に除外した報告は少ない^{7,8)}。これら“患者因子”の影響を排除し、純粋に“病変因子”のみを検討するために、本研究では、複数病変に対し PTCA を施行し、再狭窄病変と非再狭窄病変が混在していた症例において両病変を比較し、再狭窄に関連する病変因子を検討した。

1. 再狭窄に関連する PTCA 前の因子

再狭窄に関連する PTCA 前の因子としては、現在までに、狭窄度や血管径^{1,3-5,7)}、石灰化^{4,7)}、病変長^{4,5)}、病変部位^{2,5,7)}などが報告されている。しかし、石灰化⁵⁾や病変長⁷⁾、病変部位^{1,4)}に関しては否定的な報告も認められる。今回の検討では、病変の石灰化、壁不整が再狭窄と関連すると考えられたが、狭窄度、狭窄長に関しては明らかな関連は認められなかった。この理由として、PTCA 前の狭窄度自体が再狭窄の要因という

よりも、狭窄度の大きい病変は十分な拡張が得にくいために再狭窄をきたしやすいものと考えられる。

本研究の対象病変の中で術前狭窄度 85% 以上の 33 病変について検討したところ、PTCA 直後の残存狭窄度 20% 以下の病変では再狭窄率は 30% (20 病変中 6 病変)、20% 以上の病変では 54% (13 病変中 7 病変) と有意差はないものの、高度狭窄病変であっても十分な開大が得られれば、再狭窄率は低値であった。狭窄長の長い病変についても、ロングバルーンの使用などで良好な開大が得られるようになったことが、今回の研究で有意差がなかった原因の一つである可能性が考えられる。

また、最近冠動脈径の評価法として、狭窄度よりも最小血管径の計測がより正確とされている¹³⁾。今回我々も最小血管径の比較を行ったが、これに関しても有意な差は認められなかった。

また、石灰化病変と再狭窄の関連については現在までに肯定的意見^{4,7)}、否定的意見⁵⁾の両者があり、その機序についても明らかにされていないが、本研究では強い関連が認められた。石灰化病変が再狭窄をきたしやすい機序として、まず十分な病変の開大が不可能で PTCA 直後の残存狭窄度が大きいことが考えられるが、本研究の症例においては、石灰化の有無と残存狭窄度の間には有意な関連は認められなかった ($p=0.07$)。このため、石灰化を有する病変は、その性状ゆえの何らかの原因により再狭窄をきたしやすいことが示唆されるが、この点については今後の検討が必要と思われる。

Ambrose ら^{14,15)}によると、冠動脈造影において認められる偏心性病変や壁不整は、粥腫の破裂や出血を示唆する所見とされている。偏心性病変は再狭窄との関連がなく、壁不整が関連するという本研究の結果は、病変部の性状がより複雑なほど再狭窄をきたしやすいことを示唆していると考えられる。de Groote ら⁹⁾は、不安定狭心症における PTCA では狭心症責任病変の再狭窄率が有意に高いことから、病変の性状が再狭窄に大きく関連するとしている。更に、冠動脈造影上の壁不整の存在は、多変量解析では今回検討した全ての変数の中で最も再狭窄に強く関連することが示された。この所見は各症例において、薬物療法や PTCA、冠動脈バイパス術といった治療法を選択するうえで非常に重要であると考えられる。血栓により壁不整を示す病

変が経時的に冠動脈造影上の形態変化をきたす可能性もあり、壁不整が存在すれば、可能な範囲で PTCA の時期を遅らせることにより再狭窄を予防しうる可能性も考えられる。

2. 再狭窄に関連する PTCA 後の因子

PTCA 後の因子では残存狭窄度が再狭窄に関連した。これは諸家の報告^{1,2,5,7)}と一致する。しかし、術直後の最小血管径では有意差はなく、開大度、開大径も、傾向はあるものの、再狭窄との有意な関連は認められなかった。狭窄度で有意差があり、最小血管径で有意差が認められない理由として、本研究の対象病変の標準径が他の研究¹³⁾におけるそれよりも比較的小さいことが一因と考えられる。

また、近年ステントやアテレクトミーなどのいわゆるニューデバイスが普及しつつあるが、Kuntz ら¹⁶⁾はこれらによりインターベンション後の血管径を 3 mm 以上に保つことができた場合、再狭窄率が 20% 以下であると報告しており、通常バルーン PTCA で開大不十分な病変では、ニューデバイスなどの使用により病変を大きく開大することが再狭窄の減少に寄与すると考えられる。

PTCA 後の震像は、微小血栓や粥腫の破裂を示すとされている^{10,11)}。再狭窄をきたした病変で術直後にこの像が有意に多く認められたことは、血栓がそのものか、もしくは血栓が形成されやすい状況が再狭窄に関与することを支持する所見といえる。この点に注目し、我々は特異的抗トロンビン阻害薬である argatroban がバルーンによる動物壁傷害後の内膜肥厚を抑制することを実験的に証明し^{17,18)}、実際に PTCA 時の同薬の局所投与による再狭窄予防効果を検討中である。

最近、冠動脈解離と再狭窄の関連については否定的な報告が多く^{4,7)}、本研究においても関連性は認められなかった。一般に、PTCA 時に残存狭窄度を小さくするためには、より大きいサイズのバルーンの使用が必要で、これが冠動脈解離をきたす原因の一つとなっている。しかし、今回の結果では、再狭窄予防の見地からは冠動脈解離の出現にかかわらず、可能な限り血管を標準径近くに開大することが重要であると考えられた。また、冠動脈解離の程度と再狭窄の関連については今回検討していないが、Hermans ら⁶⁾の報告では、関連は認められないとしている。

結 論

PTCA 後の再狭窄において、患者因子を同一にするために、同時期に複数病変に対する PTCA が成功し、かつ慢性期において再狭窄病変と非再狭窄病変が混在していた症例を対象として、再狭窄に関連する病変因子を検討した。その結果、

1. 非再狭窄病変では、PTCA 直後の残存狭窄度が有意に小さく、最小血管径が大きい傾向にあった。
2. 病変部の石灰化、壁不整、PTCA 直後の震像 (haziness) に再狭窄との関連が認められた。
3. PTCA 直後の冠動脈解離の出現は、再狭窄との明らかな関連が認められなかった。
4. 多変量解析の結果、PTCA 前では病変部壁不整の存在が、PTCA 直後では残存狭窄度が最も再狭窄に関連すると考えられた。

以上から、石灰化、壁不整を有する病変は、PTCA 後再狭窄の可能性が高いと判明した。また、PTCA においては、冠動脈解離に関係なく、病変を震像なく、可能な限り大きく開大することが再狭窄予防のために重要であると考えられた。

要 約

経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後の再狭窄において、患者因子を等しくして病変因子のみを比較し、再狭窄に関与する因子を多変量解析を用いて検討した。対象は、同時期に複数病変に対する初回 PTCA が成功し、かつ経過観察のために平均 4.4±2.2 ヶ月後に行った冠動脈造影において、再狭窄病変と非再狭窄病変の混在する連続 37 例、計 109 病変とした。再狭窄の有無により全病変を 2 群に分類し、両群間で PTCA 前後の冠動脈造影所見につき比較検討した。また、多変量解析により最も再狭窄に関連する因子を検討した。

病変再狭窄率は 42% であった。PTCA 前の因子としては、病変部の石灰化 ($p < 0.05$) と壁不整の存在が ($p < 0.01$)、PTCA 後では残存狭窄度 ($p < 0.05$) と震像の存在 ($p < 0.05$) が再狭窄に関

連した。冠動脈解離の有無と再狭窄との関連はなかった。また、ロジスティック重回帰分析を用いた多変量解析によると、最も再狭窄に関与する因子はPTCA前では壁不整 ($t=2.8$)、PTCA後では残存狭窄度 ($t=2.6$) であった。

石灰化、壁不整を有する病変は、PTCA後再狭窄の可能性が高いと判明した。また、PTCAにおいては、冠動脈解離に関係なく、病変を震像がないように可能な限り大きく開大することが、再狭窄予防のために重要であると考えられた。

J Cardiol 1997; 29: 1-6

文 献

- 1) Disciacio G, Cowley MJ, Vetrovec GW: Angiographic patterns of restenosis after angioplasty of multiple coronary arteries. *Am J Cardiol* 1986; **58**: 922-925
- 2) Lambert M, Bonan R, Côté G, Crépeau J, de Guise P, Lespérance J, David P-R, Waters DD: Early results, complications and restenosis rates after multilesion and multivessel percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987; **60**: 788-791
- 3) Lambert M, Bonan R, Côté G, Crépeau J, de Guise P, Lespérance J, David P-R, Waters DD: Multiple coronary angioplasty: A model to discriminate systemic and procedural factors related to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 310-314
- 4) Bourassa MG, Lespérance J, Eastwood C, Schwartz L, Côté G, Kazim F, Hudon G: Clinical, physiologic, anatomic and procedural factors predictive of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18**: 368-376
- 5) Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, Macdonald RG, Goldberg S, Savage MP, Bass TA, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS, Whitworth HB, Margolis JR, Hill JA, Pepine CJ, the M-Heart Investigators: Restenosis after coronary angioplasty: A multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18**: 647-656
- 6) Hermans WRM, Rensing BJ, Foley DP, Deckers JW, Rutsch W, Emanuelsson H, Danchin N, Wijns W, Chappuis F, Serruys PW on behalf of the MERCATOR Study Group (Multicenter European Research Trial with Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis): Therapeutic dissection after successful coronary balloon angioplasty: No influence on restenosis or on clinical outcome in 693 patients. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 767-780
- 7) Weintraub WS, Agarwal SK, Hoffmeister J, Liberman HA, Morris DC, King SB III: Examination of restenosis sites in patients with restenosis in one of two previously dilated coronary narrowings. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 867-869
- 8) de Groot P, Bateurs C, McFadden EP, Lablanche J-M, Leroy F, Bertrand ME: Local lesion-related factors and restenosis after coronary angioplasty: Evidence from a quantitative angiographic study in patients with unstable angina undergoing double-vessel angioplasty. *Circulation* 1995; **91**: 968-972
- 9) Hillegeass WB, Magnus Ohman E, Califf RM: Restenosis: The clinical issues. *in* Textbook of Interventional Cardiology (ed by Topol EJ), 2nd Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1993; pp 415-435
- 10) Waller BF: Morphologic correlates of coronary angiographic patterns at the site of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1988; **11**: 817-822
- 11) Kato H: Relationship between restenosis and successive angiographic findings of the coronary artery lesions after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Med J Kinki Univ* 1992; **17**: 383-403 (in Japanese)
- 12) Hearn JA, Donohue BC, Ba'albaki H, Douglas JS, King SB III, Lembo NJ, Roubin GS, Sgoutas DS: Usefulness of serum lipoprotein (a) as a predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; **69**: 736-739
- 13) Beatt KJ, Luijten HE, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JHC, Serruys PW: Change in diameter of coronary artery segments adjacent to stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Failure of percent diameter stenosis measurement to reflect morphologic changes induced by balloon dilation. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 315-323
- 14) Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V: Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**: 609-616
- 15) Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Haft JI, Goldstein J, Rentrop KP, Gorlin R, Fuster V: Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: A link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6**: 1233-1238
- 16) Kuntz RE, Safian RD, Carozza JP, Fishman RF, Mansour M, Baim DS: The importance of acute luminal diameter in determining restenosis after coronary atherectomy and stenting. *Circulation* 1992; **86**: 1827-1835
- 17) Imanishi T, Arita M, Hamada M, Tomobuchi Y, Hano T, Nishio I: Effects of locally administered argatroban using a hydrogel-coated balloon catheter on intimal thickening induced by balloon injury. *Jpn Circ J* (in press)
- 18) Imanishi T, Arita M, Shiizaki K, Ohmori H, Hamada M, Hano T, Nishio I, Tomobuchi Y, Nakai K: Change in argatroban concentration within the vessel wall after local administration using hydrogel-coated balloon catheter. *J Cardiol* 1996; **27**: 267-271 (in Jpn with Eng abstr)