

## 虚血性心疾患の初発と血清脂質値変化の関連

## Relationship Between Evolution of Ischemic Heart Disease and Changes in Lipid Profile

岩瀬 孝  
中西 成元  
西 裕太郎  
石綿 清雄  
小宮山伸之  
柳下 芳樹  
西山信一郎  
関 顕

Takashi IWASE, MD  
Shigemoto NAKANISHI, MD, FJCC  
Yutaro NISHI, MD  
Sugao ISHIWATA, MD  
Nobuyuki KOMIYAMA, MD  
Yoshiki YANAGISHITA, MD  
Shin-ichiro NISHIYAMA, MD, FJCC  
Akira SEKI, MD, FJCC

### Abstract

The relationship between the evolution of ischemic heart disease and changes in lipid profile was investigated in 115 of 11,875 patients underwent coronary angiography (CAG). The 115 patients had no significant stenosis on initial CAG and underwent repeat CAG for several reasons.

Changes in lipid profile and other coronary risk factors were compared in 30 patients who developed ischemic cardiac events (Group E) and 85 patients who did not (Group NE). Ischemic cardiac events were defined as ischemic chest symptoms with ST-T changes or appearance of significant angiographic stenosis. At initial CAG, smoking was significantly more common in Group E (23.3% vs 4.7%,  $p < 0.01$ ) and high-density lipoprotein cholesterol was significantly lower in Group E ( $42 \pm 11$  vs  $48 \pm 15$  mg/dl,  $p < 0.05$ ). At repeat CAG, smoking continued to be significantly more common in Group E (26.7% vs 10.6%,  $p < 0.05$ ), and serum cholesterol ( $219 \pm 36$  vs  $193 \pm 34$  mg/dl,  $p < 0.01$ ) and low-density lipoprotein cholesterol ( $141 \pm 33$  vs  $115 \pm 29$  mg/dl,  $p < 0.01$ ) were also significantly higher in Group E. Multivariate analysis revealed only the increase of serum cholesterol at repeat CAG was a significant factor in the evolution of coronary artery disease ( $p = 0.026$ ). Two patients from Group E died of cardiac causes within 1 year after repeat CAG but no patients in Group NE died (6.7% vs 0%,  $p < 0.05$ ).

Increased serum cholesterol level is related to the evolution of ischemic heart disease and cardiac death.

J Cardiol 1998; 32(4): 227-233

### Key Words

- Coronary artery disease
- Cholesterol
- Lipoproteins (low-density lipoprotein)
- Risk factors
- Angiography

### はじめに

血清コレステロールおよび低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein: LDL) コレステロールは虚血性心疾患の発症の重要な危険因子である<sup>1-3)</sup>。冠動脈造影 (coronary angiography) を用いた臨床試験の成績から、

コレステロール値の低下が冠動脈硬化の進展遅延と退縮促進を生ずることが示されたが<sup>4-6)</sup>、その効果は治療前のコレステロール、特に LDL コレステロール値に関係するとされている<sup>7,8)</sup>。LDL コレステロールが高値の症例では、積極的な低下により、虚血性心事故の初発、再発の双方を抑制出来ることが大規模臨床試

虎の門病院循環器センター 内科: 〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2

Division of Cardiology, Cardiovascular Center, Toranomon Hospital, Tokyo

Address for reprints: IWASE T, MD, Division of Cardiology, Cardiovascular Center, Toranomon Hospital, Toranomon 2-2-2, Minato-ku, Tokyo 105-8470

Manuscript received February 6, 1998; revised April 30 and July 14, 1998; accepted July 15, 1998

験によって示されているが<sup>9-16)</sup>, 我が国では, 血清脂質値と虚血性心疾患発症の関連を検討した前向き臨床試験は実施されていない。

本研究では, 血清脂質値の変化が虚血性心疾患の初発に及ぼす影響を冠動脈造影を施行した症例を対象として, 後ろ向きに検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象と方法

1996年までに施行した冠動脈造影連続11,875例中, 虚血性心疾患を疑われて初回冠動脈造影を施行するも, 定量解析により主要冠動脈に狭窄率51%以上の有意狭窄病変を認めず, かつ経過観察中に種々の理由で再造影を施行した115例を対象とした。弁膜症, 心筋疾患, 高血圧性心疾患, 冠攣縮性狭心症は除外した。この115例を, 再造影にて有意狭窄病変へ進展または急性冠症候群を発症した30例の発症群と非発症群85例の2群に分類した。

定量解析は1人の医師により行った。Kontron Elektronik製(Germany)のCardio 500を用い, edge detection法により狭窄率(%)を計測した。本研究での解析に先立って, 100病変を対象として同一病変を2回計測し, その測定値の差の平均値および標準偏差を算出したところ, 差の平均値は4.6%, 標準偏差は2.4%であった。この成績をもとに, 有意狭窄病変の定義を, 初回冠動脈造影施行時には狭窄率が50%未満であった病変が, 再造影施行時に10%以上の増悪を認め, かつその狭窄率が51%以上であるものとした。急性冠症候群は急性心筋梗塞症または不安定狭心症とし, 後者はBraunwald分類<sup>17)</sup>のI-IIIを満たすものでかつC以外の症例とした。また, 発症時の検査成績は最終発作から7日以内のものとした。

初回および再造影時の各冠危険因子保有率と血清脂質値の変化を両群で比較した。LDLコレステロールはFriedewaldの式を用いて算出した。各冠危険因子保有の定義は, 高血圧: 収縮期血圧 $\geq 160$  mmHgまたは拡張期血圧 $\geq 95$  mmHg, 喫煙: 1日20本以上の喫煙歴を有する例, 高尿酸血症: 血清尿酸値 $\geq 7.0$  mg/dl, 糖尿病: 日本糖尿病学会診断基準合致例または治療中の症例, 肥満: body mass index (BMI)  $\geq 26.4$ とした。経過観察中の血清脂質管理方針は外来主治医の判断に委ねた。

**Table 1 Baseline characteristics at initial coronary angiography**

	Group E	Group NE
Number of patients	30	85
Male (%)	28 (93.3)	73 (85.9)
Age (yr)	58.5 $\pm$ 6.6	57.2 $\pm$ 7.5
CAG interval (months)	82.0 $\pm$ 52.1	87.4 $\pm$ 47.7
Coronary risk factor (%)		
Hypertension	14 (46.7)	42 (49.4)
Hyperuricemia	7 (23.3)	20 (23.5)
Current smoking	20 (66.7)	62 (72.9)
Diabetes mellitus	7 (23.3)	14 (16.5)
Obesity	6 (20.0)	25 (29.4)
Family history	7 (23.3)**	4 (4.7)
Number of risk factors	2.3 $\pm$ 1.4	2.3 $\pm$ 1.2
Reasons for repeat CAG		
Acute coronary syndrome	29 (96.7)	0
Positive exercise test	1 (3.3)	51 (60.0)
Atypical chest pain	0	34 (40.0)
Serum cholesterol (mg/dl)		
Total cholesterol	195 $\pm$ 45	207 $\pm$ 39
Triglyceride	160 $\pm$ 102	154 $\pm$ 72
HDL-C	42 $\pm$ 11*	48 $\pm$ 15
LDL-C	121 $\pm$ 39	127 $\pm$ 33

( ): % . Mean  $\pm$  SD. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

Group E: patients who developed ischemic cardiac events, Group NE: patients who had no ischemic cardiac events.

CAG=coronary angiography; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol.

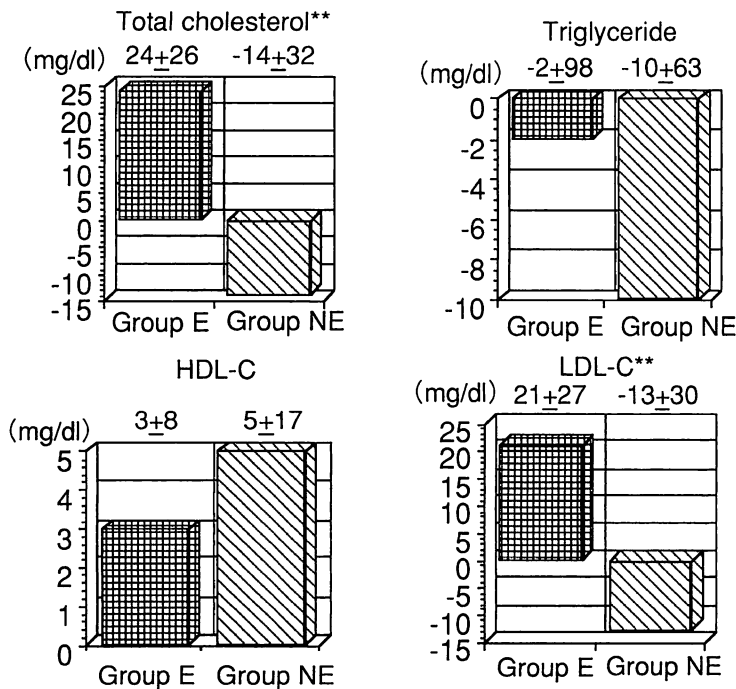
### 2. 統計学的解析方法

単変量解析では, 連続量は $t$ 検定, 非連続量は $\chi^2$ 検定を行った。単変量解析にて有意差を認めた項目について多変量解析を施行した。 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 初回冠動脈造影施行時の臨床的背景 (Table 1)

両群の性, 年齢, 造影間隔, 高血圧, 高尿酸血症, 喫煙, 糖尿病および肥満の比率に差はなく, 家族歴のみ発症群で有意に高率であった(23.3% vs 4.7%,  $p < 0.01$ )。発症群では29例(96.7%)が急性冠症候群により再造影を施行した。その内訳は急性心筋梗塞症7例, 不安定狭心症22例であった。非発症群では51例(60.0%)が運動負荷試験陽性, 34例(40.0%)が非定型胸痛にて再造影を施行した。血清総コレステロール,



**Fig. 1 Changes in lipid profile**  
 \*\*  $p < 0.01$ .  
 Abbreviations and explanation of the groups as in Table 1.

中性脂肪, LDL コレステロールには差はなく, 高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein: HDL) コレステロールのみ発症群で有意に低値であった ( $42 \pm 11$  vs  $48 \pm 15$  mg/dl,  $p < 0.05$ ).

**2. 再冠動脈造影施行時の冠危険因子保有率と血清脂質値 (Table 2)**

高血圧症, 高尿酸血症, 糖尿病, 肥満の比率に差を認めなかったが, 喫煙は発症群で有意に高率であった (26.7% vs 10.6%,  $p < 0.05$ ). 総コレステロール ( $219 \pm 36$  vs  $193 \pm 34$  mg/dl) および LDL コレステロール ( $141 \pm 33$  vs  $115 \pm 29$  mg/dl) は発症群で有意に高値であった (それぞれ  $p < 0.01$ ) が, 中性脂肪および HDL コレステロールに差はなかった. 再造影時には初回造影時に比して, 発症群では総コレステロールは  $24 \pm 26$  mg/dl, LDL コレステロールは  $21 \pm 27$  mg/dl 増加し, 非発症群では総コレステロールは  $14 \pm 32$  mg/dl, LDL コレステロールは  $13 \pm 30$  mg/dl 減少し, 有意な変化であった (それぞれ  $p < 0.01$ ). 中性脂肪および HDL コレステロールに有意な変化はなかった (Fig. 1).

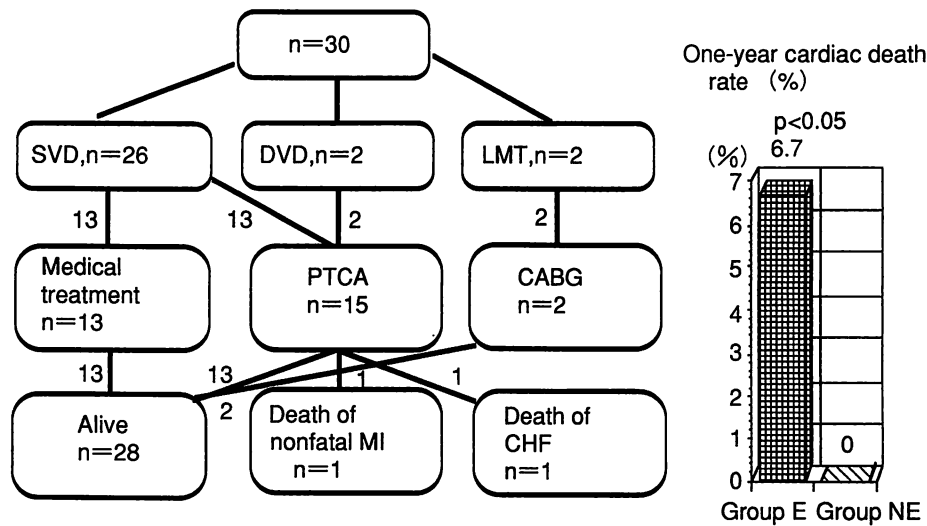
**Table 2 Incidence of coronary risk factor and lipid profile at repeat coronary angiography**

	Group E	Group NE
Number of patients	30	85
Coronary risk factor at repeat CAG		
Hypertension	4 (13.3)	12 (14.1)
Hyperuricemia	4 (13.3)	4 ( 4.7)
Current smoking	8 (26.7) *	9 (10.6)
Diabetes mellitus	5 (16.7)	8 ( 9.4)
Obesity	10 (33.3)	23 (27.1)
Serum cholesterol (mg/dl)		
Total cholesterol	219±36**	193±34
Triglyceride	159±151	144±88
HDL-C	45±10	49±16
LDL-C	141±33**	115±29

( ): %. Mean ± SD. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ .  
 Abbreviations and explanation of the groups as in Table 1.

**3. 多変量解析 (Table 3)**

単変量解析にて有意差を認めた項目, すなわち家族歴の比率, 初回冠動脈造影施行時の HDL コレステロール, 再造影施行時の喫煙例の比率, 総コレステロールおよび LDL コレステロールの 5 項目について多変量解析を施行した. 再造影施行時の総コレステロー



**Fig. 2 Treatment strategy and one-year cardiac death rate after repeat coronary angiography in Group E**

SVD = single-vessel disease; DVD = double-vessel disease; LMT = left main trunk disease; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty; CABG = coronary artery bypass grafting; MI = myocardial infarction; CHF = congestive heart failure. Explanation of the groups as in Table 1.

ルのみが発症に対する有意な因子であり、10mg/dl増加することにより6.4倍危険度が上昇することが示された。

**4. 発症群での治療選択と1年後の生命予後 (Fig. 2)**

再冠動脈造影施行時の病変枝数は一枝病変26例、二枝病変および左主幹部病変が各2例であった。一枝病変では13例で薬物治療を選択した。一枝病変13例と二枝病変2例の計15例では経皮的冠動脈形成術を施行した。左主幹部病変2例では冠動脈バイパス術を施行した。1年後には経皮的冠動脈形成術を施行した症例中2例が、心筋梗塞および心不全にて死亡した。薬物治療および冠動脈バイパス術施行例では心臓死はなく、28例で生存を認めた。また、非発症群では心臓死はなく、1年後の生命予後は発症群で有意に不良であった(6.7% vs 0%,  $p < 0.05$ )。両群ともに非心臓死はなかった。

**考 案**

**1. 本研究の問題点と限界**

本研究では虚血性心疾患、中でも急性冠症候群の発症に対する血清脂質値変動の関与を中心に検討した。少数例での後ろ向き研究であり、幾つかの限界を有し

**Table 3 Precipitating factors for the evolution of coronary artery disease by multivariate analysis**

	Odds ratio	p value
Family history	0.385	0.239
HDL-C at initial CAG	1.030	0.145
Total cholesterol at repeat CAG	0.157	0.026
LDL-C at repeat CAG	0.523	0.438
Current smoking	1.044	0.938

Abbreviations as in Table 1.

ている。

第1に、冠動脈造影施行例のみを対象としたことで症例選択にバイアスがかかっており、限定された集団での検討結果をみている可能性がある。しかし、冠動脈造影施行例を対象としたことにより、次の2点が可能であると考えられた。1つは急性冠症候群の責任病変の過半数が狭窄を全く認めないか、あるいは軽度の狭窄部位からの発症であるとの報告があるが<sup>18,19)</sup>、こうした事実には血清脂質値の変化がどのような影響を及ぼしているかを明らかにすること、もう1つは冠攣縮による心事故発症例を確実に除外出来、冠動脈硬化症の進展によって生ずる虚血性心血管事故初発と血清脂質との関連を明確に検討することが可能である。また、

発症群では労作性狭心症または無症候性心筋虚血例が1例のみと極端に少ないのは、症状発現から1ヵ月以内の症例のみに限定したことに起因するものと考えられる。無症候性心筋虚血の1例は、運動負荷試験陽性化の時期が再冠動脈造影施行から1ヵ月以内であったため、本研究での解析対象症例に含めた。

第2に、血清脂質管理方針については主治医の判断に委ねたため、使用薬剤や治療目標値の設定が統一されておらず、どこまで血清脂質値を是正すればどれだけ初発抑制効果があるかが不明である。したがって、本研究結果から直ちに、血清脂質低下療法が虚血性心疾患の初発および心臓死抑制に及ぼす意義を結論することは出来ない。しかし、我が国では虚血性心事故初発抑制試験結果は現時点では呈示されておらず、本研究結果は虚血性心事故初発と血清脂質値の変化との関連の実態を示す点では意義を有すると考えられた。

## 2. 血清脂質低下療法の意義

CLAS研究<sup>10)</sup>では、治療前の血清LDLコレステロールがいかなる値であっても、積極的な低下療法を実施することにより虚血性心事故発生率を減少させることを示した。また、CARE研究<sup>15)</sup>では、治療前の血清LDLコレステロールが125mg/dl未満の症例では虚血性心事故発生を認めなかったことから、この値が再発抑制に重大な影響を及ぼすLDLコレステロール閾値である可能性があることを示した。血清総コレステロールおよびLDLコレステロール低下療法により、虚血性心事故の初発・再発の両方を抑制可能であることが大規模臨床試験結果から示され<sup>9-16)</sup>、我が国でも日本動脈硬化学会により高脂血症に対する治療ガイドラインが設定された<sup>20)</sup>。

本研究では、非発症群での平均血清総コレステロール値およびLDLコレステロール値はそれぞれ193, 115mg/dlであり、後者は我が国での治療ガイドラインで示された120mg/dl未満という値とほぼ一致しており、妥当な結果と考えられた。しかし、本研究では発症に有意な影響を及ぼす因子は、再造影施行時の総コレステロール上昇のみであり、LDLコレステロールは有意な因子とならなかった。これは、1)初回造影

施行時のLDLコレステロールの平均値は発症群: 121mg/dl, 非発症群: 127mg/dlであり、高くない症例が多く存在したこと、2)発症群での再造影施行時のLDLコレステロールの平均値は141mg/dlであり、上記の報告<sup>10,14)</sup>での値に比して低かったこと、3)症例数が少ないことに起因すると考えられた。

我が国での虚血性心事故発生率は欧米諸国に比して1/5-1/7程度と低率であるとされてきたが、近年、急速に増加傾向にある<sup>20)</sup>。血清脂質低下療法に対するガイドラインの意義についての啓蒙と教育を徹底することの重要性は明らかであるが、我が国のガイドラインで治療適正値設定の根拠となっているのは、後ろ向きの研究成績から算出されたものである。したがって、ガイドラインを基礎とした治療成績をフィードバックし、将来虚血性心事故発症の危険性の高い一群の検出や治療目標値の再考などを施行し、医療経済効率を考慮に入れた日本版ガイドラインを完成させていくことが必要である。

我が国における虚血性心疾患の薬物治療による長期生命予後は良好である<sup>21)</sup>とされる。また、脂質低下療法による粥腫安定化が、狭心症症例に対する運動耐容能を改善することも報告されている<sup>22)</sup>。冠危険因子の厳重な管理は、自覚症状・運動耐容能や長期生命予後を改善させることから、徹底して実施することが望まれる。

## 結 論

虚血性心事故初発と血清脂質値変化の関連を検討する目的で、初回冠動脈造影施行時に有意狭窄を認めなかった115例を、再冠動脈造影施行時に虚血性心事故発症群と非発症群に分類して、冠危険因子の推移を比較した。発症群では非発症群に比して再冠動脈造影施行時の血清総コレステロールのみが有意に高かった( $p < 0.01$ )。発症群では再冠動脈造影施行後1年以内に2例が心臓死したが、非発症群では心臓死はなかった( $p < 0.05$ )。虚血性心事故初発および心臓死発生には、血清総コレステロールの上昇が関与することが示された。

## 要 約

虚血性心疾患の初発と血清脂質値の変化との関連を検討した。1996年までに施行した冠動脈造影連続11,875例中、虚血性心疾患が疑われるも初回冠動脈造影(CAG)施行時に主要冠動脈に有意狭窄を認めず、かつ種々の理由で再造影を施行した115例を対象とした。初回および再造影施行時の血清脂質値および他の冠危険因子保有率とその変化を、心筋虚血を生じた発症群(30例)と非発症群(85例)とで比較検討した。虚血性心事故とはST-T変化を伴う胸部症状または有意狭窄病変の出現と定義した。

初回造影時には家族歴は発症群で有意に高率(23.3% vs 4.7%,  $p < 0.01$ )で、HDLコレステロールは有意に低値( $42 \pm 11$  vs  $48 \pm 15$  mg/dl,  $p < 0.05$ )であった。再造影時には発症群では喫煙例が有意に高率(26.7% vs 10.6%,  $p < 0.05$ )で、血清総コレステロール( $219 \pm 36$  vs  $193 \pm 34$  mg/dl)およびLDLコレステロール( $141 \pm 33$  vs  $115 \pm 29$  mg/dl)は、いずれも発症群で有意に高値であった(それぞれ $p < 0.01$ )。多変量解析では、再造影施行時の血清総コレステロール値増加のみが発症に対する有意な因子であった( $p = 0.026$ )。1年以内に発症群で2例(6.7%)に心臓死を認めたが、非発症群では心臓死はなかった( $p < 0.05$ )。

以上より、虚血性心疾患の初発および心臓死発生には血清総コレステロールの上昇が関与することが示された。

*J Cardiol* 1998; 32(4): 227-233

## 文 献

- Rose G, Hamilton PS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ: Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart-disease. *Lancet* 1977; I: 105-109
- Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D: Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; II: 933-936
- Kannel WB: Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 69C-77C
- Sacks FM, Gibson CM, Rosner B, Pasternak RC, Stone PH, Harvard Atherosclerosis Reversibility Project Research Group: The influence of pretreatment low density lipoprotein cholesterol concentrations on the effect of hypocholesterolemic therapy on coronary atherosclerosis in angiographic trials. *Am J Cardiol* 1995; 76: 78C-85C
- Rossouw JE: Lipid-lowering interventions in angiographic trials. *Am J Cardiol* 1995; 76: 86C-92C
- 岩瀬 孝, 中西成元, 西山信一郎, 関 顕: 冠動脈硬化症の進展阻止・退縮に及ぼす血清脂質値改善の意義: Pravastatin投与前後の冠動脈造影所見の定量解析による検討. *Jpn Circ J* 1995; 58(Suppl IV): 1297-1300
- Sacks FM, Pasternak RC, Gibson CM, Rosner B, Stone PH, Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Group: Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolemic patients. *Lancet* 1994; 344: 1182-1186
- Blankenhorn DH, Nissim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L: Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-3240
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-1298
- Cashin-Hemphill L, Mark WJ, Pododa JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH: Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis: A 4-year follow-up. *JAMA* 1990; 264: 3013-3017
- Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ: Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-3012
- Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LDR, Mann JI, Swan AV: Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-569
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009
- Bestehorn HP, Rensing UFE, Roskamm H, Betz P, Benesch L, Schematit K, Blumchen G, Claus J, Mathes P,

- Kappenberger L, Wieland H, Neiss A. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease: The multicenter coronary intervention study (CIS). *Eur Heart J* 1997; **18**: 226-234
- 17) Braunwald E: Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; **80**: 410-414
- 18) Ambrose JA: Plaque disruption and the acute coronary syndromes of unstable angina and myocardial infarction: If the substrate is similar, why is the clinical presentation different? *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 1653-1658
- 19) 岩瀬 孝, 中西成元, 西山信一郎, 関 顕: 冠動脈造影所見からみた Acute Coronary Syndrome (ACS) への進展様式. *脈管学* 1997; **37**: 303-307
- 20) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会: 高脂血症診療ガイドライン. *動脈硬化* 1997; **25**: 1-34
- 21) Nishiyama S, Kato K, Nakanishi S, Seki A, Yamaguchi H: Long-term prognosis in 990 medically treated Japanese patients with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 1993; **34**: 539-550
- 22) Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz P, Selwyn AP: Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997; **95**: 324-328