

トピックス

Ⅲ. 診断の進歩

5. IVUS（血管内超音波法）

日比 潔¹⁾ 本多 康浩²⁾ 木村 一雄¹⁾ 梅村 敏³⁾

要 旨

約 20 年前にヒト冠動脈に臨床応用されて以来、血管内超音波法 (intravascular ultrasound : IVUS) は冠動脈硬化症の病態の解明や経皮的冠血管インターベンション (percutaneous coronary intervention : PCI) の発展に貢献してきた。本稿では IVUS の歴史的背景、基本構造、IVUS を用いた臨床研究、そして実際の臨床応用につき解説する。

〔日内会誌 102 : 344~353, 2013〕

Key words 血管内超音波法, 冠動脈硬化, 経皮的冠血管インターベンション

はじめに

40 年以上前に Sones が世界で初めて冠動脈造影検査 (coronary angiography : CAG) を施行して以来、CAG は冠動脈疾患を診断する上での gold standard としての地位は確立されており、現在のインターベンション心臓病学の発展に多大な貢献を果たしてきた。しかし、CAG は内腔の狭窄度を評価する方法であり冠動脈疾患の本体である動脈硬化を直接評価する方法ではない。IVUS は、生体内で血管壁の性状や構造を観察することを可能とし、PCI の治療戦略決定に有用となる方法である。本邦では、IVUS が PCI 治療の比較

的初期より保険償還の対象となったこともあり、その普及率は高く、PCI の 8 割の症例で用いられている (図 1)。一般的に、CAG のみで PCI を行うことを CAG ガイド PCI、IVUS を CAG の補助に用いた場合に IVUS ガイド PCI という。IVUS は、その優れた解像度により、CAG に比較して正確な病態の把握と安全かつ確実な治療戦略の組み立てが可能となる。また、実際に行った治療の結果を客観的かつ正確に検証することができる。このため、CAG のみで PCI を行った場合に比べ、より少ない経験症例数で一定の経験値に達することが出来るという側面を持つ。世界的には保険償還の問題もあり、CAG ガイド PCI が主流であるが、本邦における薬物溶出性ステント留置術

1) 公立大学法人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、2) スタンフォード大学 Center for Research in Cardiovascular Interventions、3) 公立大学法人横浜市立大学医学部循環器・腎臓内科
Atherosclerosis : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : III. Progress in Diagnosis of Atherosclerosis ; 5. IVUS (intravascular ultrasound).

Kiyoshi Hibi¹⁾, Yasuhiro Honda²⁾, Kazuo Kimura¹⁾ and Satoshi Umemura³⁾ : ¹⁾Division of Cardiology, Yokohama City University Medical Center, Japan, ²⁾Center for Research in Cardiovascular Interventions, Stanford University, USA and ³⁾Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine and School of Medicine, Japan.

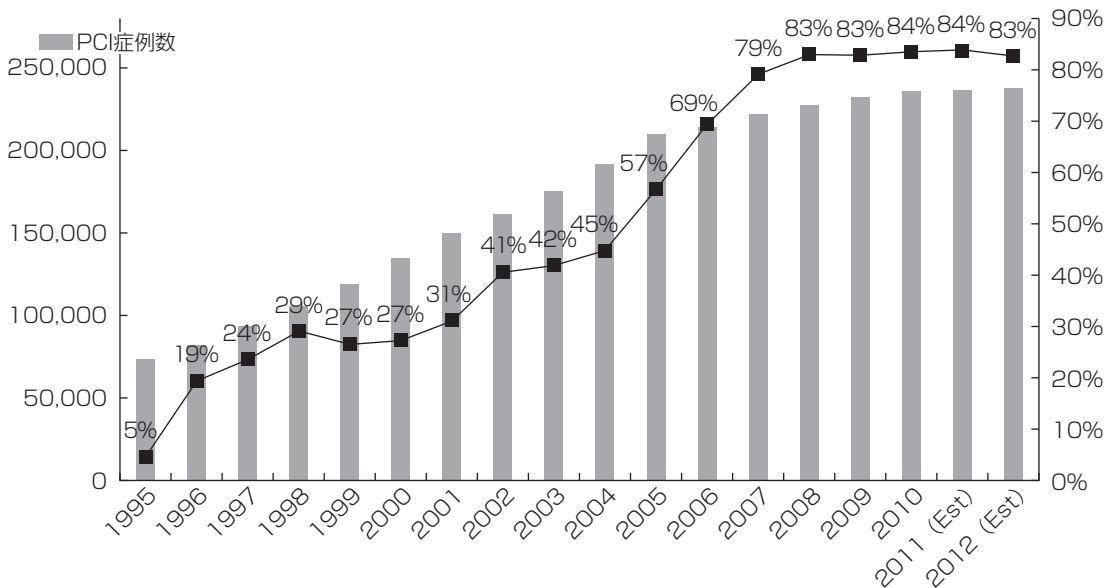


図 1. 本邦のPCI件数とIVUS使用率 (1995 年～ 2012 年)

後の超晩期ステント血栓症が低率な理由に、IVUSガイドPCIの比率が高いことが挙げられており、海外でもIVUSの役割が見直されてきている。

1. IVUSの歴史¹⁾

カテーテル型の超音波の動物実験による開発は1950年代に遡り、イヌの心室径の計測などが行われた。1970年代になると、カテーテルの表面に小型の超音波送受信機 (transducer) を32個配置した電子走査式のIVUSカテーテルが動物実験で使用され、現在のIVUSの原型となった。1980年代には臨床応用を目的とした開発が加速し、プラークを評価する目的で*in vitro*で病理所見とIVUS画像を比較する試験が繰り返し行われた。1988年にYockらはヒト末梢血管におけるIVUS画像を得ることに成功した。1989年に同グループによりヒト冠動脈でのIVUS画像が報告され、1990年代に入ると実際の臨床で頻用されるようになった。図2にTobisらが報告した初めての冠動脈IVUS画像と最新のIVUS画像を示す。

2. IVUSの基本構造と原理

現在本邦で使用されているIVUSコンソールおよびIVUSカテーテルはテルモ社、ボストン・サイエンティフィック社、ボルケーノ社の3社より供給されている。IVUSは1画像(フレーム)を得るために、transducerから64本から512本のradiofrequency信号(超音波信号)を発射し、構造物に反射する後方散乱波のエネルギー強度を加工して構成される。即ちtransducerは超音波信号の発射と受信の2つの役割を担う。IVUSカテーテルは、機械走査式と電子走査式に大別することができる(図3)。機械走査式では、単一のtransducerが毎分1,800回転という速度で回転することにより1秒間に30画像(フレーム)を得ることが出来る(30フレームレート)。一方で電子走査式はカテーテルの表面に小さいtransducerを64個配置し、transducerから超音波信号を受信すると、次々に隣のtransducerから受信していき360°方向(1フレーム)の画像を構築する。それ

トピックス

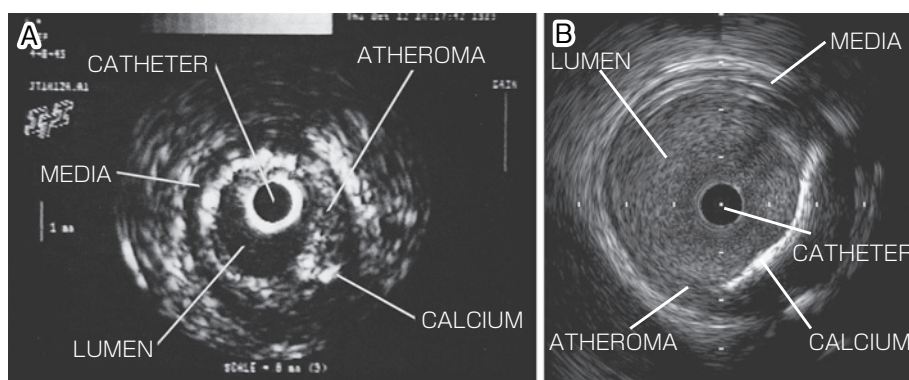


図2. 1991年に報告されたヒト冠動脈IVUS画像（図2A）と現在のIVUS画像（図2B）（本江純子先生の御厚意による提供）

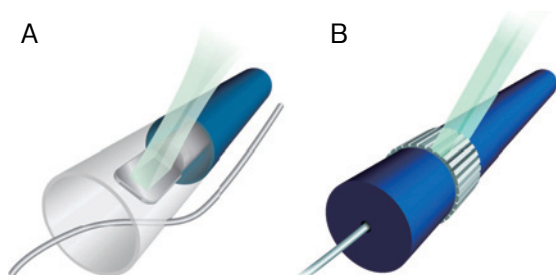


図3. 機械走査式IVUS（図3A）と電子走査式IVUSの比較（図3B）

それぞれの方式にメリット、デメリットを持つ。電子走査式のメリットとしては、ガイドワイヤーをカテーテルの中心を通すことが可能なため、画像にガイドワイヤーが入らない。同じ理由で先端にガイドワイヤーを通すための構造を必要としないため、カテーテルの先端からtransducerまでの距離を短くできる（図4C）。このため本邦では電子走査式のメリットを活かして慢性完全閉塞病変のPCIに用いられることが多い。その一方で現在の電子走査式IVUSカテーテルは20 MHzと他の機械走査式IVUSと比較してtransducerの周波数が低く、従って解像度が低い。機械走査式のメリットとしては、transducerの周波数が高く（40～45 MHz）画像の解像度が高い。デメリットはカテーテル中に回転物があるため、蛇

行血管では回転ムラが生じ、画像が歪むことがある。現在の通常のPCIの主流となるIVUSカテーテルは機械走査式である。

3. 医科学に対するIVUSの貢献

1) PCIの進歩に対する貢献

IVUSは生体内で安全に繰り返し施行できる特徴があるため、これまで病理学的には解明が来ない様々なメカニズムがIVUSを用いて解明された。IVUSが臨床に汎用され始めた90年代には、PCIがバルーン拡張（primary old balloon angioplasty：POBA）のみからステント治療への移行時期であり、動脈硬化を削り取るdirect coronary atherectomyやrotablatorも臨床応用された時期でもある。当時POBA後の再狭窄率が40%に達することが臨床問題となっていたが、IVUSをPOBA直後、数カ月後に施行することより、再狭窄の原因が新生内膜の増生よりむしろ血管が縮窄する陰性リモデリングが主要なメカニズムであることが明らかになった²⁾。このため血管の縮窄を完全に抑制するステントに期待が集まった。実際にはステントは陰性リモデリングを抑えたものの、20～30%の再狭窄が発生した。IVUSはステントの再狭窄のメカニズムの解明にも貢

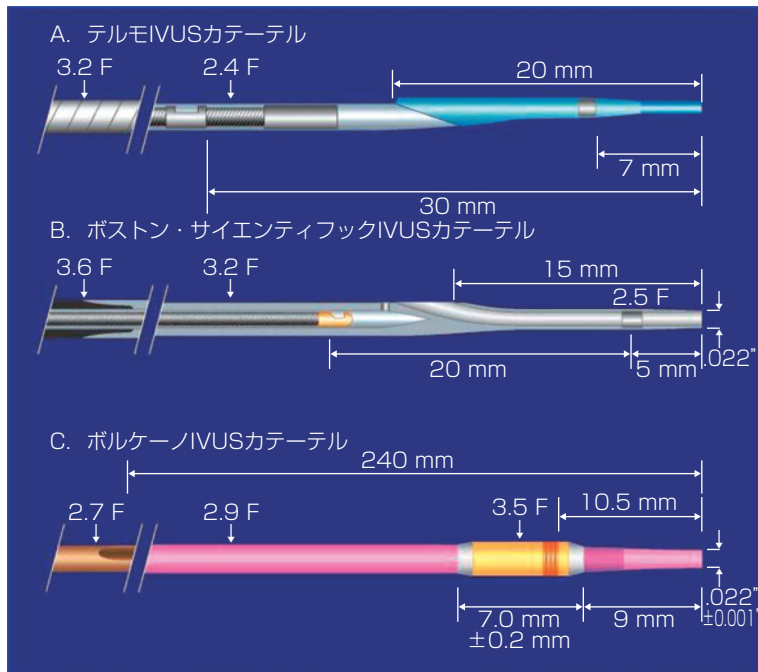


図 4

現在本邦で市販されている3社のIVUSカテーテルの模式図を示す。テルモ社のIVUSカテーテルのView IT（図4A）とボストン・サイエンティフィック社のAtrantis Pro（図4B）は機械走査式であり、ボルケーノ社のEagle Eye（図4C）は電子走査式である。機械走査式のIVUSカテーテルは40 MHzであり、電子走査式のIVUSカテーテルは20 MHzである。機械走査式のIVUSは先端からtransducerまでの距離がView ITで30 mm、Atrantis Proで20 mmと長く、Eagle Eyeで10.5 mmと短い。

献した（図5）。ステント再狭窄は新生内膜の増生により生じ、さらにステントの拡張によりプラークの圧縮と長軸方向への再分布、血管の外側への拡張が生じることが明らかになった²⁾。ステント留置術後の亜急性期のステント血栓症が問題となった時にもIVUSはそのメカニズムの解明に貢献した。ステントは当時10～12気圧で留置されており、CAG上はステント部位に問題はないと考えられたが、IVUSでは大部分の症例でステントが十分に拡張せずに血管壁に密着していないことが明らかになり、実際に8割の症例で追加拡張が必要であった³⁾。本検討より高圧拡張を行うことにより不十分拡張が改善し、ステ

ント血栓症が減少することが明らかになり、ステント留置手技の改善とステントの改良につながった。

ステント内再狭窄を減少する試みとして、1990年代の中盤から2000年代にかけて、direct coronary atherectomyを用いてステント留置前にプラークを切削する方法、血管内放射線治療（intravascular radiation）や血管内超音波治療（intravascular sonotherapy）など数多くの方法が行われたが、薬物溶出性ステント（Cypherステント）の登場によりこれらの方法は殆ど消滅した。薬物溶出性ステントの時代になり、再狭窄の問題は大部分が解決されたが、超遅発性ステント

トピックス

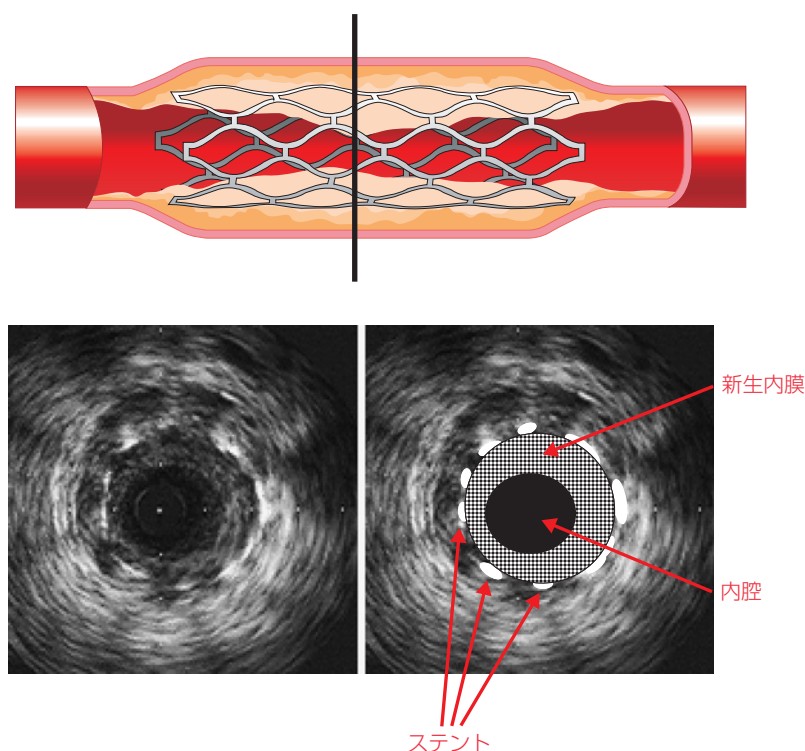


図 5

80 歳代女性で狭心症の診断で径 3 mm のステントを責任病変に留置した。6 カ月後の CAG では、ステント内に 50% の狭窄を認めた。ステント内を IVUS で観察すると、全周性に新生内膜を認めた。

血栓症の問題がクローズアップされた。この原因の一部を解明したのも IVUS である。超遅発性ステント血栓症の症例を IVUS で観察すると、血管が全体的に外側に拡大する陽性リモデリングを呈する症例が多いことが報告された⁴⁾。これらの経験がステント留置後の遠隔期にステントの外側に造影剤が染み出す peri-stent contrast staining (PSS) とその後の血栓症との関係の証明につながった⁵⁾。病理学的には、ステント血栓症で死亡した症例の血管には好酸球に富むアレルギー反応が認められた。Cypher ステントの薬物を溶出する媒体であるポリマーが一部の症例にアレルギー反応を生じる可能性が危惧され、第二世代の薬物溶出性ステントでは生体親和性の高いポリマーを用いることによりアレルギー

反応に起因するステント血栓症は減少したと考えられる。IVUS は PCI のデバイスの進歩の各場面において、デバイスのメカニズムの解明だけでなく問題点の解決に多大な貢献を果たしてきた。

2) プラーク進展・退縮研究への貢献⁶⁾

1990 年代の中盤に、CAG を用いた多数の動脈硬化進展研究が行われた。スタチンの動脈硬化進展抑制効果につき検討した研究が多く、虚血性心疾患患者の動脈硬化の進行はスタチンによって抑制されることが多数報告された。しかし CAG の解像度は IVUS より著しく低く計測誤差も大きいため、群間の差異を検出するために必要な対象数は多く長い観察期間が必要であった。実際に主な研究の対象患者数は 250 名以上であり、

少なくとも2年の観察期間をおいている。これまでのCAGによる研究結果より、最小血管内径は年間0.01から0.05 mm程度しか減少（すなわち動脈硬化の進展）しない。この程度の微細な変化を検出にCAGは最適ではないと考えられる。動脈硬化の進行に伴い、陽性リモデリングが生じることも動脈硬化の進行の割に狭窄の進行が少ない理由のひとつである。CAGは動脈硬化自体を計測する方法ではなく、病変の組成も評価できない。さらにCAGは正常に見える部位において動脈硬化を過小評価すると考えられる。IVUSはCAGの約10倍の解像度を持ち、対象症例数を抑えられるとともに観察期間も短縮できる利点がある。実際にPCIの際に責任血管をIVUSで観察すると、目的とする病変以外にも多数の病変が存在することに気がつく。虚血性心疾患の診断で入院した患者の冠動脈をIVUSで観察すると、全体の90%以上に動脈硬化病変を認めるとの報告がある。

IVUSは動脈硬化の定量を安全に複数回施行できるため、動脈硬化進展・退縮の評価に適した方法である。IVUSを一定の間隔をあけて(baseline, follow up)2回施行し、自動牽引装置を用いて血管を全長にわたり観察する。自動牽引装置を用いなければプラークの体積を求めることは出来ず、プラークの微細な変動を検出することは難しい。この方法を用いて、様々な薬物の動脈硬化進展・退縮を評価する検討が1990年代後半から行われた。その先駆けとなった研究がGAIN研究である。本研究では、当時の標準的な高脂血症治療群と低比重リポ蛋白コレステロール(low density lipoprotein cholesterol: LDL)値100 mg/dl未満を目標として20~80 mgのアトルバスタチンを投与する群に無作為に分け、1年後のプラークのエコー輝度と冠動脈プラーク体積を比較した。その結果LDLはアトルバスタチン群で平均155 mg/dlから86 mg/dlに低下した。アトルバスタチン群においてプラークの高エコー

輝度の体積比率が増加し、これはプラークがアトルバスタチンにより安定化したことを示唆している。プラーク体積変化率はアトルバスタチン群で2.5%、従来の高脂血症治療群で11.8%と前者でプラーク進行が少なかったが有意差には至らなかった⁴⁾。本邦で行われたESTABLISH研究では、急性冠症候群70例を対象にアトルバスタチン20 mg投与群と対照群に分け6カ月間の非責任病変の動脈硬化進展を検討した。スタチン群でプラークは退縮したが、その程度は試験開始時のLDL値ではなく、LDLの低下率や治療後のLDL値と相関していた³⁾。安定期の冠動脈硬化症患者を対象としたREVERSAL試験はアトルバスタチン80 mg/日内服とプラバスタチン40 mg/日内服による動脈硬化進展の程度を比較した試験で、エンドポイントはIVUSでみた標的部位のプラーク体積の変化とした。プラバスタチン群ではLDLはbaselineより25.2%減少して平均110 mg/dlとなったのに対しアトルバスタチン群では46.3%減少し平均79 mg/dlまで低下した。これに伴いプラバスタチン群ではプラーク体積は2.7%増加しbaselineより有意に進行した一方で、アトルバスタチン群では0.4%減少しbaselineと比較して差を認めなかった。ASTEROID試験はアトルバスタチンよりLDL低下作用のさらに強力なロスバスタチン40 mg/日の内服により動脈硬化の退縮が可能か検討した試験で、LDLはbaselineより50.2%低下し平均61 mg/dlまで低下した。プラーク体積は平均0.8%減少し、これはbaselineと比較して有意な減少であった。これらの試験により冠動脈硬化はLDLの低下に応じて進展が停止または退縮することが明らかになった。JAPAN-ACS研究は、本邦で行われた高容量のストロングスタチンのhead to head比較試験であり、33施設から307例の急性冠症候群患者が登録された。ピタバスタチンではLDLは130.9 mg/dlから81.1 mg/dlに、アトルバスタチン群では133.8 mg/dlから84.1 mg/dlに低下した。252

トピックス

例が治療時と8~12カ月後のフォローアップ時に評価可能なIVUS画像を持ち、ピタバスタチン、アトルバスタチンともにプラークは有意に退縮し、群間で退縮の程度に差は認めなかった(-16.9 vs. -18.1%)。ストロングスタチンを高容量用いることによりLDLを70 mg/dlまで低下することが可能となったが、更にLDLを低下した場合に動脈硬化退縮が可能かどうか検討した研究がSUTURN研究である。本研究はLDL低下作用がストロングスタチンの中で最も強力とされるロスバスタチンと標準的なストロングスタチンであるアトルバスタチンのhead to head比較試験であり、安定した冠動脈硬化症患者1,039例を対象に行われた。LDLは前者では62.6 mg/dlまで、後者では70.2 mg/dlまで低下した。プライマリーエンドポイントである%プラーク容積の変化はロスバスタチン群、アトルバスタチン群ともに減少し(-1.22 vs. -0.99%, $P=0.17$)、両群間に差異は認めなかった⁷⁾。本研究よりスタチンのLDL低下作用による動脈硬化退縮は限界点に近づいていることが明らかになった。スタチン以外の薬剤を用いた冠動脈硬化進展・退縮研究の筆頭に挙げられるのは、2型糖尿病患者を対象としたPERISCOPE研究である。本研究では、543例の冠動脈硬化症の患者を対象としてグリメピリド群とピオグリタゾン群に割り付けし、CAG上冠動脈狭窄度が50%未満のプラークをbaselineと18カ月後に解析した(解析完了症例は360症例)。グリメピリド群では%プラーク容積の増加を認めた一方で、ピオグリタゾン群では減少した(0.64 vs. -0.06%, $p=0.02$)。筆者らも同様の手法を用いて急性心筋梗塞症患者の非責任病変を対象に半年間の動脈硬化進展を検討したところ、発症平均42時間後に最大となる単球数はプラーク進展と正相関し($r=0.43$, $p=0.0006$)、最大単核球数 $\geq 800 \text{ mm}^3$ はプラーク進展の独立した予測因子であった⁸⁾。図6に急性心筋梗塞症後に非責任病変プラークが進展した症例と退縮し

た症例を示す。単球数は一般人口においても長期予後と関連することが知られ、今後LDLに加えて抗動脈硬化治療の対象となることが期待される。

4. IVUSによる組織性状の評価⁹⁾

超音波の元の信号であるradiofrequency信号を病理学的所見と対比させることにより、IVUSから組織性状を定量化できるようになった。実際の画像上も従来のIVUS画像に各組織成分を色分け表示する。現在市販されているモダリティとして、Volcano社のVirtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS)、Boston Scientific社のiMap、テルモ社のintegrated backscatter intravascular ultrasound (IB-IVUS)がある。通常のグレースケールIVUSはradiofrequency信号の情報の一つである超音波が構造物に反射する後方散乱波のエネルギー強度を加工して構成するため、radiofrequency信号の他の多くの情報は失われる。前述の3つのモダリティはradiofrequencyデータを利用することでは共通するが、使用するIVUSカテーテルの構造(VH-IVUSのIVUSカテーテル、Eagle Eyeは電子走査式、iMapのAtrantis ProとIB-IVUSのViewITは機械走査式)も周波数(Eagle Eyeは20 MHz、Atrantis ProとViewITは40 MHz)も異なり、各機器により使用するradiofrequencyのパラメーターも特有である。病理画像の生体内での実現と各組織性状の定量化という基本的なコンセプトは近似しており、従って臨床応用も同様の報告が多い。Kawasakiらは、52例の安定狭心症の患者をアトルバスタチン内服群、プラバスタチン内服群、食事療法群に割り付けし、baselineと6カ月フォローアップ時にIB-IVUSを施行したところ、アトルバスタチン内服群、プラバスタチン内服群は脂質成分が減少し(それぞれ26.5%から19.9%、25.5%から21.9%に減少)、繊維成分が増加した

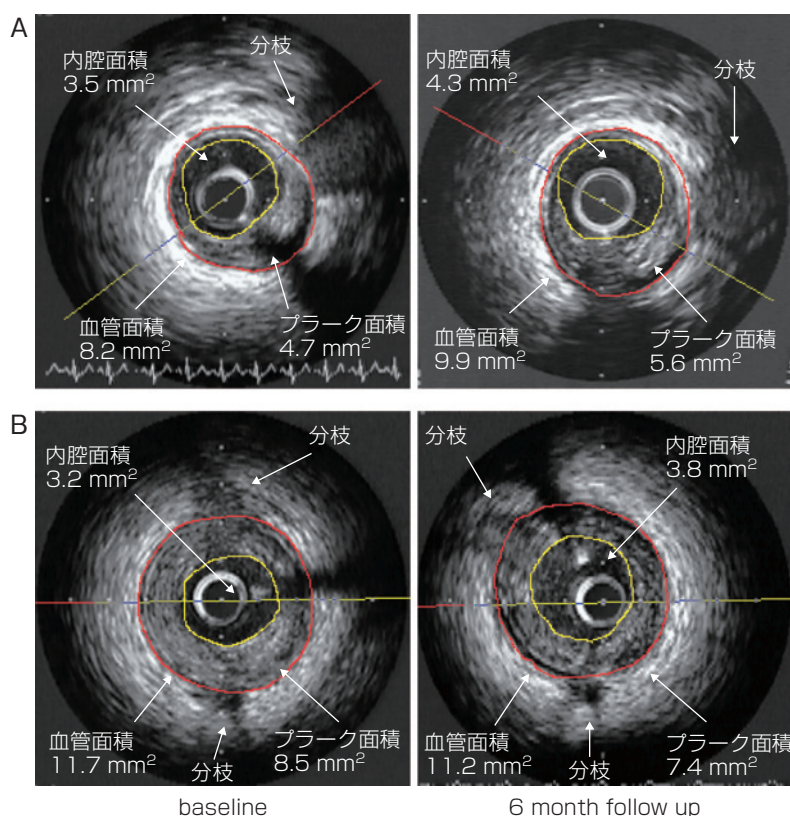


図 6

急性心筋梗塞症発症後に責任病変にベアメタルステント留置術後に責任病変以外の中重度プラークにIVUSを施行した。術後3日間6時間毎に採血し、最大単核球数を計測した。6カ月後に再度IVUSを施行した。Aにプラーク進行症例を示す。非責任病変標的プラーク体積は42 mm³から46 mm³まで進行した。最大単核球数は1,094/mm³であった。Bにプラーク退縮症例を示す。プラーク体積は208 mm³から183 mm³まで退縮した。最大単核球数は620/mm³であった。

(それぞれ26.2%から30.1%, 25.4%から28.1%に増加)。食事療法群では組織性状の変化は認められなかった。本研究より、スタチンによるプラーク退縮は脂質成分の減少と考えられる。組織性状により、将来の心臓イベントを予測できる報告が相次いでいる。PCIを施行した症例の非責任病変を追跡すると、IB-IVUSで脂質に富むプラーク(%脂質体積>49%)とベースラインのCRP高値(>2 mg/l)が虚血性イベントの予測因子であり、さらに高CRPかつ脂質に富むプラーク

では虚血性イベントのリスクが14.8倍に上昇することが報告された¹⁰⁾。697例の急性冠症候群患者にVH-IVUSを用いて3枝IVUSを行ったPROSPECT研究は、これまでの前向き研究のレジストリーで最も大規模な試験であり、中央値で3.4年追跡したところ心臓イベントは20.4%に発生し、その11.6%は非責任病変が原因であった。非責任病変のみを解析したところ、心臓イベントの原因となった病変は原因とならなかった病変と比較して70%以上のプラーク面積狭窄

トピックス

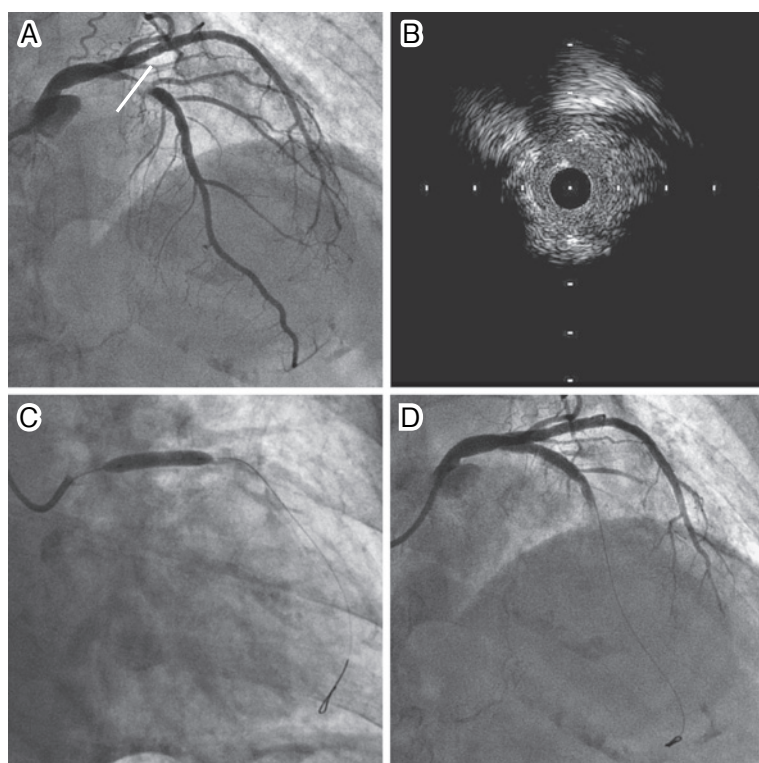


図 7

80 歳代女性で ST 上昇型急性心筋梗塞症の診断で入院し、緊急冠動脈造影検査を施行した。左前下行枝 #6 の近位部に 99% の高度狭窄を認めた (図 7A)。ガイドワイヤー挿入後の IVUS 像を示す (図 7B)。病変のほぼ全長にわたり後方超音波減衰を認めた。周方向に 180° 以上の後方超音波減衰の長軸方向の長さは 9.5 mm であった。4×20 mm のペアメタルステントをダイレクトに留置したところ (図 7C)、no-reflow 現象を認めた (図 7D)。

率を持ち (ハザード比 5.03, $p < 0.001$)、最少内腔面積が 4 mm^2 以下であり (ハザード比 3.21, $p = 0.001$)、VH-IVUS で定義した薄い線維性被膜をもつ脂質性プラーク (40% 以上のプラーク面積狭窄率を持ちかつ 10% 以上の融合する壊死性コアを認め、これが内腔と接しているプラーク) を持つ割合が高かった (ハザード比 3.35, $p < 0.001$)¹¹⁾。

5. no-reflow 現象の予測と末梢保護デバイス

AMI 症例において PCI を施行し残存狭窄がない

にも関わらず十分な心筋灌流が得られず、CAG 上遅延血流を示す no-reflow 現象 (slow flow) を呈する症例は、短期・長期予後が不良であることが報告されている。no-reflow 現象には、虚血による心筋のダメージ、再灌流障害、カテーテル治療もしくは自然に生じた細動脈塞栓、心筋の微小循環障害の受けやすさなどが関与するとされている。no-reflow 現象のリスクの予測に IVUS を含めたイメージングモダリティの役割が期待されている。我々は、ST 上昇型 AMI の診断で発症 12 時間以内にステント留置術を行った連続 170 症例を検討し、石灰化によらない後方超音波減衰 (図 7B) が no-reflow 現象の発生に与え

る影響について検討した。後方超音波減衰の周方向の角度が180°を超えると、180°未満の症例に比較してno-reflow現象の頻度は上昇した(33 vs. 10%)。さらに180°以上の後方超音波減衰の長軸方向の長さが5 mm以上ある場合(n=21, 12%) 7割以上の症例でslow flowを呈することが明らかになった¹²⁾。後方超音波減衰を認めるプラークは脆弱でPCI時に崩れやすいと考えられ、末梢保護デバイスのメリットを受けやすい集団と考えられる。IVUSによる組織性状診断もPCI後の合併症である血流遅延(slow flow)予測に有用である。UtsunomiyaらはiMapを用いて組織性状とPCI後のslow flowとの関連を報告した。33例のACSを含む95例のPCIを施行した症例を対象にした研究で、PCI手技中にslow flowは11例(11.6%)に生じ、slow flowを生じた症例は正常血流の症例に比較して総プラーク量が多く(43.3 vs. 20.1 mm³, p=0.0004)、壊死性プラークの割合が高かった(19.7 vs. 14.6%, p=0.047)¹³⁾。総プラーク量より壊死性プラーク量の方がslow flowの予測に有用であり、receiver-operating characteristic解析を行うと壊死性プラーク量は総プラーク量よりslow flowの予測に有用であった。

おわりに

冠動脈診断におけるIVUSの歴史は20年強と決して長くはないが、IVUSが冠動脈硬化の診断と虚血性心疾患の病態、およびインターベンション治療の領域へ与えたインパクトは大きい。初期のIVUS画像と現在のIVUS画像はまさに隔世の感があり、組織性状診断の導入により動脈硬化の病態の更なる解明が期待されている。最近ではIVUSの約10倍の解像度をもつ光干渉断層法(optical coherence tomography: OCT)が臨床

応用され注目されているが、IVUSと比較して利点と同時に欠点も持つため、両モダリティの特性を知った上で使い分ける必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Lee Y, et al: IVUSの歴史, IVUSマニュアル, 2006, 7-8.
- 2) Yajima J: 各デバイスにおける拡張のメカニズム, IVUSマニュアル, 2006, 110-117.
- 3) Nakamura S, et al: Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 89: 2026-2034, 1994.
- 4) Cook S, et al: Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 115: 2426-2434, 2007.
- 5) Imai M, et al: Incidence, risk factors, and clinical sequelae of angiographic peri-stent contrast staining after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 123: 2382-2391, 2011.
- 6) Hibi K, Kimura K: プラーク退縮試験up date, TOPIC 2010 Syllabus, 2010: 120-126
- 7) Nicholls SJ, et al: Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 365: 2078-2087, 2011.
- 8) Nozawa N, et al: Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 74: 1384-1391, 2010.
- 9) Hibi K: プラーク性状評価2 (Virtual Histology, iMap, IB-IVUSから), INTERVENTION, 2013: in press
- 10) Amano T, et al: Lipid-rich plaques predict non-target-lesion ischemic events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J* 75: 157-166, 2011.
- 11) Stone GW, et al: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 364: 226-235, 2011.
- 12) Endo M, et al: Impact of ultrasound attenuation and plaque rupture as detected by intravascular ultrasound on the incidence of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 3: 540-549, 2010.
- 13) Utsunomiya M, et al: Relationship between tissue characterisations with 40 MHz intravascular ultrasound imaging and slow flow during coronary intervention. *Euro-Intervention* 7: 340-346, 2011.