

虚血性心疾患の病態を血管イメージングから考える

Pathogenesis of Ischemic Heart Disease Based on the Findings of Coronary Angioscopy

平山 篤志^{1,*} 上田 恭敬² 齋藤 穎¹ 高山 忠輝¹ 児玉 和久³

Atsushi HIRAYAMA, MD, FJCC^{1,*}, Yasunori UEDA, MD, FJCC², Satoshi SAITO, MD, FJCC¹,
Tadateru TAKAYAMA, MD¹, Kazuhisa KODAMA, MD, FJCC³

¹ 日本大学医学部附属板橋病院, ² 大阪警察病院, ³ 尼崎中央病院

要約

選択的冠動脈造影で始まった虚血性心疾患のイメージングは、診断だけでなく治療にも反映されるようになり冠動脈バイパス術、さらには経皮的冠動脈形成術へという進歩にもつながった。一方、虚血性心疾患の予後を規定する急性心筋梗塞が冠動脈造影では予測できない不安定プラークから発症することが明らかになり、更なるイメージングとして血管内からのアプローチによる手段としての血管内超音波、血管内視鏡を発達させた。これらのイメージングにより急性心筋梗塞患者には、責任病変だけでなく非責任冠動脈にも多くの不安定プラークがあることを明らかにし、さらに病的、生化学的アプローチにより炎症が関与していることを示した。このような血管内イメージングによる不安定プラークの評価はさらにプラークの安定化の機序を明らかにする段階にきている。今後、血管内イメージングを用いたハイリスク患者の評価や安定化をもたらす薬剤の評価に用いられる可能性がある。今後の発展を期待する分野である。

<Keywords> 冠動脈疾患
血管内視鏡
心筋梗塞

病理学
血管形成術

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 99-105

はじめに

Mason Sonesにより選択的冠動脈造影が施行されて以来¹⁾、虚血性心疾患の病態の把握、および治療戦略に大きな変化が生じた。狭心症は、冠動脈造影で高度狭窄を認め、狭窄に伴う血流の増加障害が虚血を生じる原因となることが明らかにされた。冠動脈造影が行われた当初は、安定労作性狭心症患者が対象だったが次第に不安定狭心症、さらには急性心筋梗塞に対しても冠動脈造影が施行されるようになり、急性心筋梗塞では冠動脈が閉塞していること、また発症から時間が経過するにつれて閉塞の頻度が減少することが明らかにされた²⁾。閉塞していた血管が再開通することから、閉塞の原因として血栓が考えられたが、それを臨床的に明らかにしたのは、Rentropであった³⁾。閉塞した冠動脈に血栓溶解薬を投与することにより再灌流が得られることを冠動脈造影で明らかにしたのであった。このことに端を発し

た血栓溶解療法はISIS-2で死亡率減少を示したことから⁴⁾、心筋梗塞は冠動脈に血栓が形成され閉塞することが原因であることが証明され、これまで病理学で論争されていた血栓原因説と血栓二次形成説にピリオドを打ったのである。以上のことを踏まえて、血管に動脈硬化が進展すると粥腫が管腔内に形成、成長して狭窄が次第に高度になり最終的には内膜障害から血栓が形成され心筋梗塞が発症するという動脈硬化の進展から梗塞に至る過程が考えられたのである(図1)。しかし、心筋梗塞患者の冠動脈造影が集積されると心筋梗塞は高度狭窄部位が閉塞して生じるわけでないことが示唆されるようになった⁵⁾。このような報告は、1980年代後半から行われるようになったが、時を同じくして病理学的にも心筋梗塞の発症について明らかにされた。すなわち、血管内腔に脂質が沈着するのではなく、血管壁に脂質が沈着するが血管内腔径が保持されるように血管径が拡大する血管リモデリングのために、動脈硬化の進行が冠動脈造影では狭窄に反映されない。血管壁の脂質はさらに増加してリモデリングの機序で緩衝できなくなると最終的には内腔に軽度の狭窄として現れるようになる。このようなプラークで線維

* 日本大学医学部附属板橋病院
173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1
E-mail: ahirayam@med.nihon-u.ac.jp
2008年12月13日受付, 2008年12月15日受理

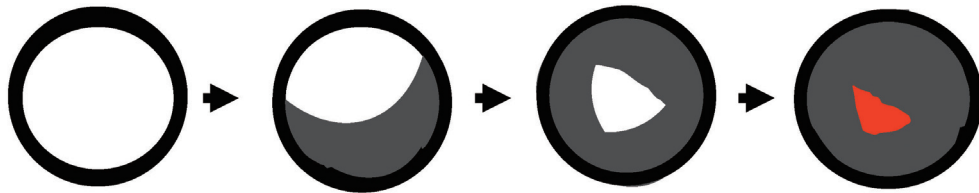


図1 血管リモデリングの機序が明らかでなかった時代にイメージされていた動脈硬化の進展と心筋梗塞の発症機序。

血管内に粥腫が管腔内に蓄積して最終的に競作した状態で血栓が形成され心筋梗塞が発症すると考えられていた。

性皮膜が破綻を来たすと急激な血栓形成が生じ内腔を閉塞することが急性心筋梗塞の発症機序であると説明されるようになった⁶⁻⁹。この発症機序の中で、最大の問題は動脈の血流があるところで血栓が形成されるかということであった。これまで、血栓形成には血液の滞留が必要と考えられていた。このような生理的止血血栓と異なる機序が心筋梗塞のような動脈系に生じる血栓には生じていたのである。一つは、血小板血栓である。動脈のような血流のある部位では、シアストレスにより血小板が活性化されると急速に血小板血栓が形成される。さらにプラークに生じている炎症である。破綻しやすいプラークではT細胞の活性化で示される炎症が生じ、T細胞がマクロファージを刺激して組織因子を多量に産生させている^{10,11}。プラーク破綻により組織因子が血液に触れると凝固系も活性化され急激に血栓性閉塞にいたる。冠動脈造影では狭窄でない部分から心筋梗塞が生じる事が事実となると急性心筋梗塞に代表される冠動脈疾患を予測できなくなり、冠動脈造影による画像診断のみでは冠動脈疾患の診断には不十分であることが広く認識されるようになったのである。

不安定プラークをみる

急性冠症候群を引き起こすプラークを不安定プラークと呼ぶようになった¹²。その特徴は、病理学での形態として脂質コアが大きくそれを覆う線維性皮膜が薄いことである。プラーク内の脂質コアでは酸化LDLを食したマクロファージがT細胞を活性化して種々の炎症性サイトカインを分泌させそれがマクロファージを活性化してコラーゲンを分解するmetalloproteinase (MMP) を産生させるとともに、凝固系を活性化する組織因子を産生している¹³。MMPの亢進は線維性皮膜のコラーゲン成分を減少させ皮膜はさらに菲薄化する。これらのプラーク形成は血管リモデリングによ

て、明らかな狭窄の進行として冠動脈造影では、有意な狭窄部としてはわからない。これまで、ゴールドスタンダードであった冠動脈造影では発見できないプラークに有用であったのが、血管内超音波 (IVUS) であった。冠動脈造影で有意な狭窄として認められない部分でもIVUSで観察すると病理学で示された形態と同様に脂質成分の多いプラークの存在とリモデリングした血管が明らかとなり、動脈硬化の進行が明らかになった¹⁴。さらに、IVUSで観察しえたプラークの長期的観察から、破綻して急性冠症候群を発症するプラークの性状を明らかにすることができるようになった¹⁵。偏心性プラークで血管のリモデリングが認められ、プラーク性状がソフトであるものが不安定と考えられるようになった。さらにプラーク性状を超音波の反射波を解析することによって得られる組織性状からプラークの不安定性を明らかにすることも可能になった^{16,17}。

血管内視鏡によっても不安定プラークを検出することが行われてきた。急性冠症候群の責任部位を観察すると、多量の血栓と同一部位に黄色プラークの破綻を認める。図2に示すように責任部位には90%以上に黄色プラークを認める¹⁸。さらに、慢性期には血栓が消失した割合が多くなるにしたがって黄色プラークを認める頻度が増加してほぼ100%の全例に黄色プラークを認める。このことから、黄色プラークが破綻をきたす不安定プラークと考えられる。このような黄色プラークは軽度狭窄の部分にもあることが明らかになった。さらに、その黄色調の色調にも淡い黄色調から濃い黄色調まである。黄色調の強いものほど、血管のリモデリングの頻度が多いこと、さらには黄色調が濃いものほど血栓を有する頻度が高いことから濃い黄色調のプラークほど不安定であることが示され¹⁹、内視鏡では、黄色調の色調が不安定性を決定する因子であった。

これらの方法と異なり、最近では光干渉現象を利用した

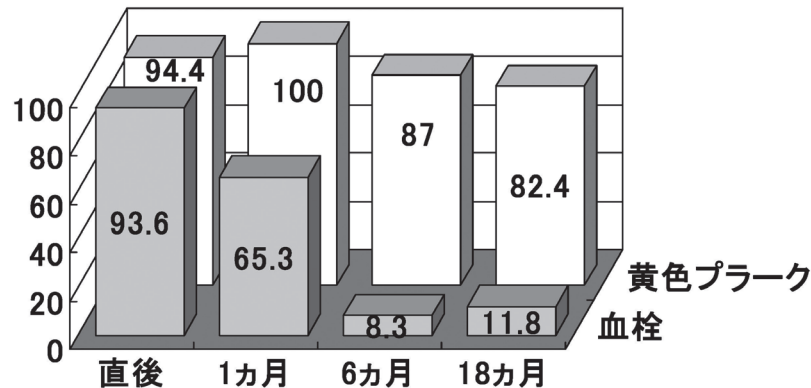


図2 急性心筋梗塞責任部位に認められる黄色プラークと血栓の経時的変化。

optical coherence tomography (OCT) も不安定プラークの同定に用いられている。OCTはIVUSに比較し近赤外線を用いるためにプラーク深部への到達度は低いが表面での解像度は10倍であるためよりプラーク表面の線維性皮膜を直接測定することが可能である。また、病理標本との対比では、一部の密度の濃い部分がマクロファージの集積部と一致したと報告され、病理所見も明らかにする可能性が示唆されている²⁰⁾。血管内視鏡との対比でも、黄色調の濃いプラークでは線維性皮膜が薄いことが示された²¹⁾。残念ながら、深達度は低いためにプラークの脂質量との対比はなされていないが、黄色調が不安定であるのも線維性皮膜が薄いことをあらわしているのであれば理解できる。今後、OCTでの検討が進めば線維性皮膜の厚み、マクロファージの集積などで不安定プラークを同定することが可能である。

血管内イメージングが変える虚血性心疾患の概念

不安定プラークの同定が可能になると、多くの虚血性心疾患患者で血管内イメージングが行われるようになり、様々な病態が明らかになった。IVUSでは、経皮的冠動脈形成術施行後の再狭窄が単に、新生内膜の増殖によるだけでなく、血管に加わった衝撃により血管が縮小することが大きく関与していることが明らかになった²²⁾。この縮小をステントが抑制することが明らかになり、ステントによる傷害が新生内膜の増殖を促進するがそれにもまして血管径の減少を防ぐ効果が大きいことが示された²³⁾。このようにして、IVUSは経皮的冠動脈形成術の必須の手技となった。一方、血管内視鏡では大きなトピックが紹介された。それは、ある症例がヒントであった。前壁梗塞で来院し、急性期に左冠動

脈近位部閉塞に対して経皮的冠動脈形成術を施行したが、一ヶ月以内に右冠動脈を責任とする下壁梗塞を発症した。短期間に心筋梗塞を発症した本症例では、血管内視鏡で3冠動脈を観察すると、責任血管だけでなく非責任部位、さらには非責任血管にも黄色プラークのあることが明らかになった。本症例以後、急性心筋梗塞の回復期の冠動脈を血管内視鏡で観察したところ、ほぼすべての冠動脈で責任部位以外に平均3-4個の黄色プラークを認めることが明らかになった²⁴⁾。さらに、黄色プラークがあるだけでなく一部には破綻して、血栓を形成しているプラークも存在することが明らかになった。急性心筋梗塞では30%程度に、また不安定狭心症では10%程度に認められるが、労作性狭心症では1%以下であった。このような症状をきたさない破綻したプラークは、IVUSでも報告されるようになった²⁵⁾。報告での差異はあるものの、20-30%の症例で認められる²⁶⁾。これらの所見は、急性冠症候群では動脈硬化がすべての血管のプラークで不安定化が進行しており、破綻と血栓形成が繰り返され、その過程の中で血栓形成が閉塞あるいは狭窄まできたした場合にのみ有症状として発症する可能性を示している。このような推測は病理学的にも裏付けられている²⁷⁾。急性心筋梗塞などの急性冠症候群で死亡した症例では、血栓による閉塞を認める責任部位に多くの炎症細胞の浸潤を認める。しかし、非責任部位の不安定プラークにも炎症細胞の浸潤が認められるだけでなく、安定プラークの部位にも炎症細胞の浸潤を認めている。一方、非冠動脈疾患による死亡、ないしは安定型労作性狭心症患者のプラークにおいては、炎症細胞の浸潤を認めない。すなわち、急性冠症候群ではすべてのプラークで不安定化が進行していることが示

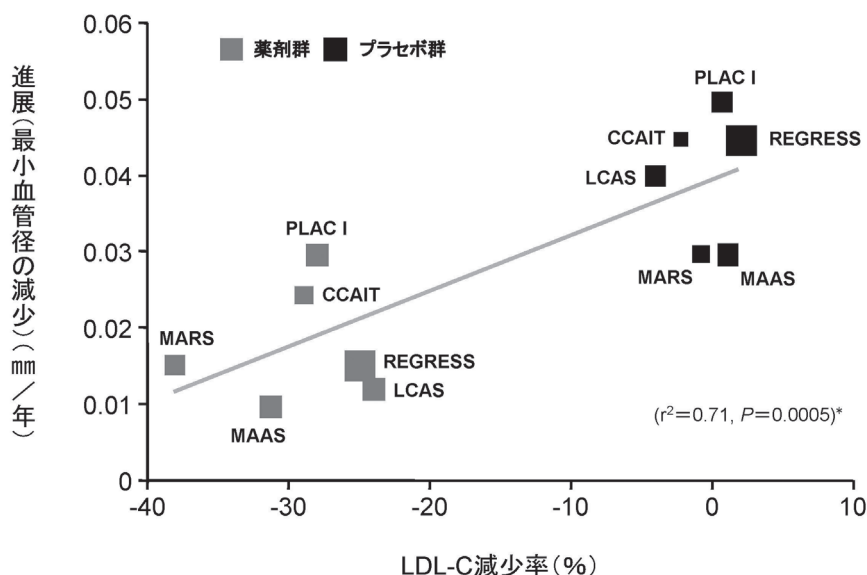


図3 冠動脈狭窄度の進展とスタチンによるLDLコレステロール値の減少率（文献32より改変）。
MAAS, PLAC I, MARS, REGRESS, LCAS, CCAIT はそれぞれの試験名を示す。* 回帰分析による。

唆された。病理学的にも、臨床的にも示されたことから虚血性心疾患の病態として新たな概念が生まれたのである。すなわち、不安定プラークが破綻をきたして血栓形成が生じそれに伴う狭窄あるいは閉塞で、心筋が虚血あるいは壊死に陥ったときに初めて虚血性心疾患として循環器科の医師が治療していた。しかし、これ以外に実に多くが無症候な不安定プラークを持っているのである。すなわち、不安定プラークを持つ不安定患者である。破綻した結果、症状が出現するかしないかで決めるのではなく、不安定プラークを有している不安定患者を治療しなければならないのである。循環器医師の使命は、不安定プラークを有する患者を発症から予防することが、基本的な考えにならなければならない。この結果血管内イメージングは、大きく虚血性心疾患の概念を変えるにいたったのである。

今後の血管内イメージングの果たす役割

このような血管イメージングによる虚血性心疾患の概念の変化により、血管イメージングに期待される重要性が増した。ひとつは、血管内視鏡イメージングで明らかになった不安定患者を如何に非侵襲的に見つけることができるか?であり、もうひとつの期待は安定化の機序の解明と治療への応用である。

血管内視鏡による黄色プラークの観察を続けた結果、一冠動脈に存在する黄色プラークの数が多ければ多いほど、その後に発症する急性冠症候群の発症が増加することが示され、黄色プラークの数が不安定患者を同定するに有用であることが示された²⁸⁾。黄色プラークの数は、急性心筋梗塞患者でリスク因子（肥満、耐糖能異常、高血圧、脂質異常症）の数が多くなれば比例して多くなることが示されている。しかし、他の非侵襲的手法との対比では有用な検査はこれまで見つけられていない。一方、多列化CT (MSCT)の発達は非侵襲的に冠動脈プラークの性状を明らかにすることができるようになった。MSCTでCT値の低いプラークがIVUSの対比から不安定プラークであることが示されていたが²⁹⁾、CT値の低いプラークを有する患者ではCT値の低いプラークを有しない患者より高頻度に急性冠症候群を発症することが示されている³⁰⁾。今後、MSCTは不安定患者の検出のひとつの手段になるであろう。しかし、さらに広く検出するには多くのデータの蓄積が必要である。

不安定プラークの安定化の機序解明である。これまで多くの薬剤が二次予防として有用であることが明らかにされてきた。降圧薬、脂質低下薬などである。特にスタチンは、動物実験でも不安定プラークを線維性成分の多いプラークに変化させることが示されているだけでなく、臨床的にも心

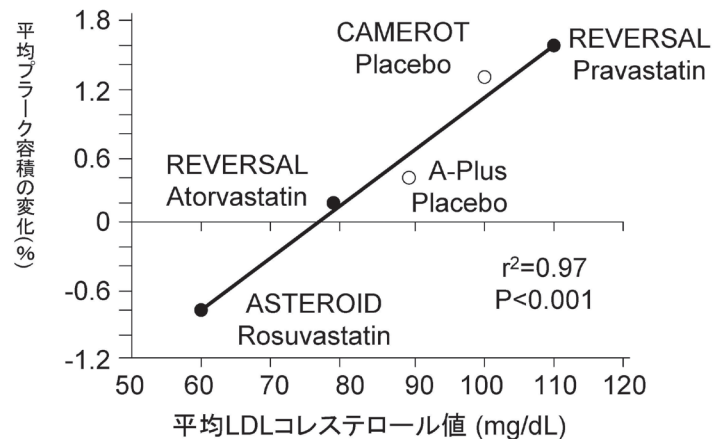


図4 IVUSによるプラーク容積の変化とLDLコレステロール値との関連 (文献34より改変)。

血管イベントを低下させることが広く知られている。このスタチンの作用機序は初期には、冠動脈造影で検討された。図3に示すように、LDLコレステロール値が低下するにつれて、最小狭窄血管径の進行が低下することが示された³¹⁾。すなわち、スタチンは冠動脈造影で狭窄度の進行を抑制したことが示され、この機序がイベント低下の機序と考えられた。しかし、冒頭で述べたように冠動脈造影は影絵であって、真の動脈硬化のプラークの性状を示すものではないことが明らかとなり、IVUSを用いた検討がなされるようになった。アトロバスタチンを用いたGAINS試験ではプラーク量の変化はなかったものの、プラーク輝度が上昇する、すなわちプラークがより安定することが示された³²⁾。その後、多くのスタチンを用いたプラーク量の検討がなされた。その結果を図4に示すが、LDL-コレステロール値の低下とともにプラーク体積の増加の抑制が認められている³³⁾。このことから、スタチンはプラークの進展を抑制して安定化する機序が示唆された。しかし、冠動脈造影での結果とIVUSの結果のグラフを対比するときわめて類似した結果が得られていることがわかる。IVUSを用いても結果としては、冠動脈造影検査で得られた結論とほとんど変化はない。安定化の機序を血管イメージングで明らかにした結果は冠動脈造影を超えることはないのか?これについては、血管内視鏡やOCTを用いた結果での検討が必要である。血管内視鏡では黄色調の色調がスタチン治療により減少することが示されている。また、OCTでは、スタチン治療により線維性皮膜の肥厚が起こる事が報告されている。これらのことを考えれば、スタチンにより

皮膜の性状が変化することが安定化と関連していることを示唆している。IVUSの結果とは異なり、血管内イメージングによる安定化の機序が明らかになれば、治療効果を個々で評価することが可能となり、治療戦略にも大きな変化が生じると考えられる。

おわりに

これまで虚血性心疾患における血管イメージングが果たした役割を歴史的に述べてきた。これまで虚血性心疾患と考えられていた病態が、未発症の不安定プラークを有する患者であるという疾患概念の大きな変化は、今後の循環器医師の役割を大きく変えるものであり、循環器医師が今後予後改善を含めた予防医学にかかわる比率はますます増加すると考えられる。しかし、それだけでなく疾患概念が広がるにつれて、単に心臓だけでなく心腎連関として話題になっている腎臓、二次イベントとして多い脳障害、さらには不安定プラークの発症と関連する代謝性疾患など、動脈硬化性疾患のひとつとして循環器疾患を捉え、広い範囲での医師同士のチームワーク作りが今後、虚血性心疾患の治療には必須であろう。

文献

- 1) Sones F, Shirey E. Cine coronary arteriography. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1962; 31: 735.
- 2) Ambrose JA. The open artery: beyond myocardial salvage. Am J Cardiol 1993; 72: 85G-90G.
- 3) Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Köstering

- H, Oster H, Leitz K. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979; 2: 354–363.
- 4) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group [see comments]. *Lancet* 1988; 2: 349–360.
 - 5) Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjendahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56–62.
 - 6) Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363–373.
 - 7) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326: 310–318.
 - 8) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242–250.
 - 9) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–671.
 - 10) Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775–778.
 - 11) Libby P, Geng YJ, Aikawa M, Schoenbeck U, Mach F, Clinton SK, Sukhova GK, Lee RT. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 330–335.
 - 12) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664–1672.
 - 13) Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844–2850.
 - 14) Moriuchi M, Saito S, Takaiwa Y, Honye J, Fukui T, Horiuchi K, Takayama T, Yajima J, Shimizu T, Chiku M, Komaki K, Tanigawa N, Ozawa Y, Kanmatsuse K. Assessment of plaque rupture by intravascular ultrasound. *Heart Vessels* 1997; Suppl 12: 178–181.
 - 15) Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S, Ito K, Yasumura Y, Miyatake K. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 106–111.
 - 16) Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, Sano K, Ito Y, Hayakawa K, Tsuchiya K, Arai M, Nishigaki K, Takemura G, Minatoguchi S, Fujiwara T, Fujiwara H. In vivo quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings. *Circulation* 2002; 105: 2487–2492.
 - 17) Hiro T, Fujii T, Yasumoto K, Murata T, Murashige A, Matsuzaki M. Detection of fibrous cap in atherosclerotic plaque by intravascular ultrasound by use of color mapping of angle-dependent echo-intensity variation. *Circulation* 2001; 103: 1206–1211.
 - 18) Kodama K, Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Hirayama A. The role of plaque rupture in the development of acute coronary syndrome evaluated by the coronary angioscope. *Intern Med* 2000; 39: 333–335.
 - 19) Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Hirayama A, Kodama K. Assessment of plaque vulnerability by angioscopic classification of plaque color. *Am Heart J* 2004; 148: 333–335.
 - 20) Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlorndorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; 106: 1640–1645.
 - 21) Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y, Akasaka T. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 933–939.
 - 22) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35–43.
 - 23) Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247–1254.
 - 24) Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, Kodama K. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1284–1288.
 - 25) Rioufol G, Finet G, Ginon I, André-Fouët X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*

- 2002; 106: 804–808.
- 26) Libby P. Act local, act global: inflammation and the multiplicity of “vulnerable” coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1600–1602.
- 27) Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Palmieri G, Bonanno E, Anemona L, Schwartz RS, Spagnoli LG. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1585–1593.
- 28) Ohtani T, Ueda Y, Mizote I, Oyabu J, Okada K, Hirayama A, Kodama K. Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of acute coronary syndrome: detection of vulnerable patients by angioscopy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2194–2200.
- 29) Komatsu S, Hirayama A, Omori Y, Ueda Y, Mizote I, Fujisawa Y, Kiyomoto M, Higashide T, Kodama K. Detection of coronary plaque by computed tomography with a novel plaque analysis system, ‘Plaque Map’, and comparison with intravascular ultrasound and angioscopy. *Circ J* 2005; 69: 72–77.
- 30) Matsumoto N, Sato Y, Suzuki Y, Kunimasa T, Yoda S, Iida J, Nakano Y, Yoshimura A, Miki T, Kato M, Matsuo S, Saito S, Hirayama A. Prognostic value of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography for the prediction of future cardiac events in a Japanese population: a middle-term follow-up study. *Circ J* 2007; 71: 1580–1585.
- 31) Ballantyne CM, Herd JA, Dunn JK, Jones PH, Farmer JA, Gotto AM, Jr. Effects of lipid lowering therapy on progression of coronary and carotid artery disease. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 354–361.
- 32) Scharf M, Bocksch W, Koschyk DH, Voelker W, Karsch KR, Kreuzer J, Hausmann D, Beckmann S, Gross M. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 387–392.
- 33) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *Jama* 2006; 295: 1556–1565.