

血管内視鏡による動脈硬化病変とステント留置部の評価

高野 雅充¹, 水野 杏²

Takano M, Mizuno K: Evaluation of atherosclerotic lesion and implanted stent by coronary angiography. J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 80-86

I. はじめに

虚血性冠動脈疾患の代表である急性心筋梗塞は癌や脳卒中とならんでわが国の死因の上位を占める。近年、ライフスタイルの欧米化にともない動脈硬化を基盤とする虚血性冠動脈疾患は増加し、その予防や治療の重要性は高まりつつある。虚血性冠動脈疾患の画像診断法において古典的な冠動脈造影が現在でもなおゴールドスタンダードである。冠動脈造影は狭窄度の定量的評価が可能であるが、二次元でモノクロな内腔の影絵であるため、冠動脈壁の性状や壁血栓の評価には大きな限界がある。急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓突然死の一部は急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) という一連の疾患概念で包括され、脆弱で不安定な粥状硬化巣 (プラーク) の破綻と引き続き形成される血栓により冠血流が急激に制限されるという共通した病態に起因する¹⁾。

ACSの責任冠動脈病変の半数以上は過去の造影では中等度以下の狭窄度を示すという事実から、血管壁に形成されるプラークの性状評価、端的には不安定プラークの同定に力が注がれている²⁻⁵⁾。また低頻度ながらステント留置部に治療後遠隔期に起こる遅発性血栓症も致命的なACSとして発症するため^{6, 7)}、ステント治療部位の局所的な変化を画像で評価することは、その病態を理解するうえで重要な意味をもつ。冠動脈造影の限界を補う目的で、様々な補助画像診断法が臨床の場で利用されている。冠動脈補助画像診断法はコンピューター断層装置などに代表される非侵襲的な画像診断法と侵襲的なカテーテルベースの画像診断法とに二極化し開発が進んでいるが、後者には血管内超音波、血管内視鏡、光干渉断層法などがある²⁻⁵⁾。本稿では血管内視鏡を用いた動脈硬化病変ならびにステント留置後の評価について概説する。

II. 血管内視鏡カテーテルと画像の特徴

血管内視鏡は消化管や気管支など他の分野で使用されている内視鏡と同様に、光ファイバー技術を利用して対象物の表面に光を当てイメージファイバーを介して画像をモニターに映し出すことで、直視に近い状態で観察を行うという原理に基づいている。血管内は絶えず流れる血液で満たされているため、血管壁を十分に観察するためには血液を視野から完全に排除する必要がある。血管内視鏡カテーテルには血流維持型 (血流非遮断型) と血流遮断型とがあるが、両者とも乳酸リンゲル液や生理食塩水などの透明な液体をフラッシュして血液を置換した状態で観察する。カテーテルは細径であるため画素数は3000または6000である。血流維持型カテーテルを用いる場合にはガイドワイヤーを観察部遠位部まで通過させた後、ガイドワイヤーに沿わせて専用の外套を観察部まで進める。そしてガイドワイヤーを抜いて外套内に内視鏡カテーテルを挿入して観察する。観察中も血流を温存することができるが、ガイドワイヤーを抜去する必要があるが、視野も狭く血管壁の部分的な観察しか行えないという弱点がある。

血流遮断型カテーテル (図1)には血流を遮断するために観察部の近位部を閉塞するバルーンが内蔵されている。ガイドワイヤーを観察部遠位部まで通過させた後、モノレール型の内視鏡カテーテルをガイドワイヤーに沿わせて観察部近位部まで進める。しかし観察中の一過性の貫壁性心筋虚血やバルーン拡張部の血管壁の傷害などの懸念がある。また閉塞バルーンからイメージ部 (カテーテル先端) まで約1.5 cmの距離があるため、入口部の観察が不可能であるという短所があるが、血管壁の全周性の画像が得られやすいという長所もある。血管内視鏡で得られる画像はフルカラーで三次元の高分解能の画像であり、表面の色調や形態、立体的な構築、可動性などの情報から冠動脈プラーク、血栓、新生内膜といった種々の血管内構造物の定性的な肉眼的病理診断が可能となる^{8, 9)}。他の画像診断法に比べ血栓同定の感度が高いという特長をもつが⁴⁾、一方で内腔表面のみの観察であるために石灰化

¹日本医科大学千葉北総病院循環器センター (〒270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌苅1715), ²日本医科大学内科学講座 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

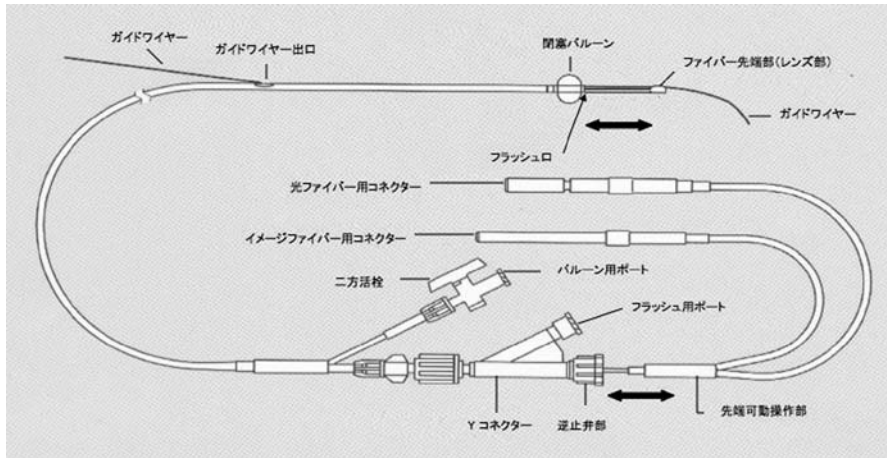


図1 血流遮断型血管内視鏡カテーテル

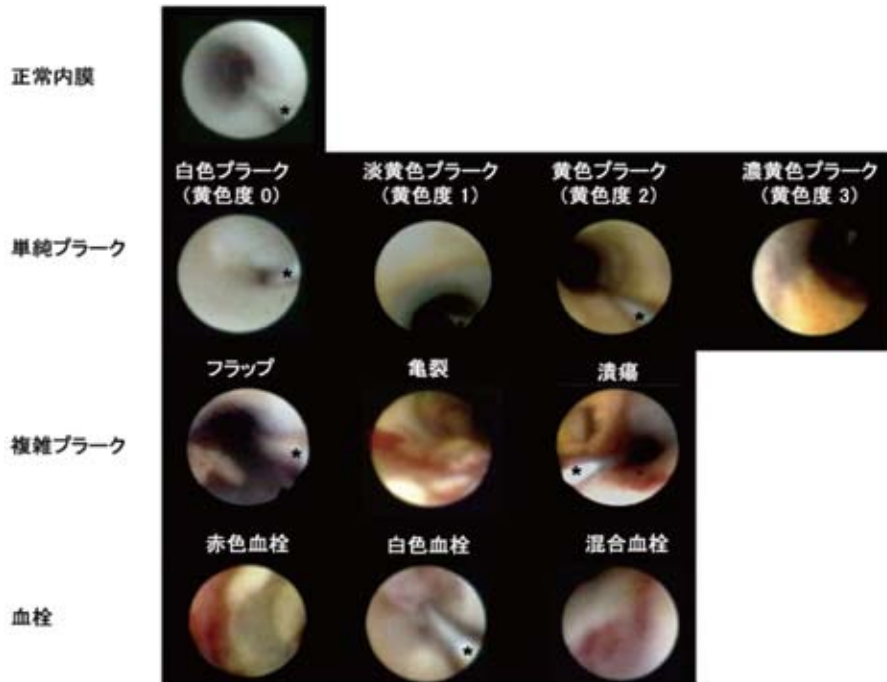


図2 正常内膜, プラーク, 血栓
*はガイドワイヤーを示す.

を含めてプラークや冠動脈壁深部の情報が得られない, 構造物や血管内腔の面積や体積の計測, 色調の定量的な評価が困難であるという限界がある.

III. 動脈硬化病変の評価

正常な冠動脈内膜は(乳)白色で平滑, 平坦である. プラークは正常内膜と異なる一部内腔に隆起した構造物と定義され, 色調により白色プラークと黄色プラークに大別される. プラークの色調は一樣ではないため黄色度を0度(白色), 1度(淡黄色), 2度(黄色), 3度(濃黄色)の4段階に半定量的に分類することがある¹⁰⁻¹⁴. 視野の光量や

観察者間で色調の評価がばらつくことから, 最近ではL*a*b*システムやLCHシステムといった黄色度を客観的かつ定量的に評価するための特殊ソフトが開発され利用されている¹⁵⁻¹⁹. プラーク表面の形態により, 平滑な単純プラークと凹凸不整な複雑プラークに分類される. 複雑プラークには内膜フラップ, 亀裂, 潰瘍などが含まれ, しばしば表面に血栓が付着していることもあり²⁰, 血栓の存在により深部のプラークの観察が十分に行えない場合もある. 血栓はフラッシュ後も残存する周辺の構造物との境界が明瞭な構造物と定義され, 色調により白色, 赤色, 両者の混在した混合血栓に分類される(図2)²¹⁻²³.

表1 不安定プラークの定義

| | |
|-----|---|
| 大基準 | 活動性の炎症(単球/マクロファージ時にTリンパ球の浸潤) 表面に血小板凝集をともなう内皮の欠落 亀裂, 断裂したプラーク 90%を超える狭窄 |
| 小基準 | 表在の石灰化 輝く黄色プラーク プラーク内出血 内皮機能障害 陽性リモデリング |

将来的に破綻し血栓形成傾向にある危険なプラークは不安定プラークと定義される(表1)²⁾。剖検例を対象とした検討によると、既に破綻してACSを発症したプラークは、1)マクロファージ, 単球, リンパ球, 好中球などの種々の炎症細胞浸潤をともなう, 2)豊富な脂質コアを有する, 3)脂質コアを覆う線維性被膜が菲薄(65 μm 未満)であるという組織学的特徴を示し, thin-cap fibroatheroma(TCFA)と呼ばれる。同様に病理学的にACSの60~70%はTCFAから発症するとされる^{2, 24, 25)}。このためACS発症前の段階でTCFAを同定することが重要である。血管内視鏡を用いてACSの責任病変を観察した検討では、破綻した複雑な黄色プラークと血栓形成を高頻度に認めることから、生体においてもプラーク破綻がACSの主な誘因であることを裏付けている^{21, 22)}。

一方、安定狭心症や陳旧性心筋梗塞の虚血責任病変ではしばしば白色プラークを認めることから、血管内視鏡で認められる黄色プラークは不安定プラーク、白色プラークは安定プラークと考えられている。生体での正確なプラークの組織診断ならびに脂質コアを覆う線維性被膜の厚さの計測を可能にする光干渉断層法との比較試験では、血管内視鏡上の黄色プラークの大部分は線維性被膜の厚さが110 μm 未満の脂質性プラークに、白色プラークはそれ以上の線維性被膜の厚さを有する脂質性プラークまたは完全な線維性プラークに合致する¹³⁾。さらに前述したプラークの黄色度は線維性被膜の厚さに規定され、黄色度は線維性被膜の厚さに逆相関する^{13, 26)}。線維性被膜が65 μm 未満の病理学上のTCFAは血管内視鏡では黄色または濃黄色プラークとして認識される(図3)。プラークの組織性状診断を可能にするラジオ周波数解析を利用した血管内超音波との比較においても、血管内視鏡上の濃黄色のプラークの大部分はTCFAとして描出されることが示されている^{12, 18, 27)}。また黄色プラークでは白色プラークに比べて血管内超音波で認識される不安定プラークの要素の一つである陽性リモデリングを呈する頻度が高い²⁸⁾。

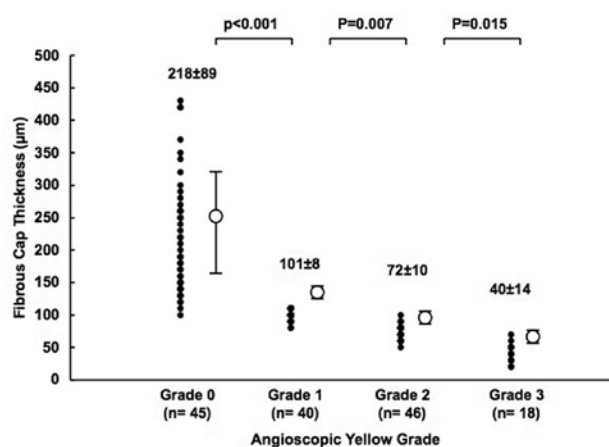


図3 脂質性プラークの黄色度と線維性被膜の厚さとの関係(文献13より引用)

さらに前向き研究において鈍く輝く濃黄色プラークを認めた安定狭心症や複数の黄色プラークを認める症例では、心血管イベントが有意に高率であるという結果からも黄色プラーク、特に濃黄色プラークは不安定プラークになり得ると思われる^{29, 30)}。興味深いことに不安定プラークと考えられる濃黄色のプラークは冠動脈内腔断面積が大きく保たれた部位にも存在し¹³⁾、冠動脈造影による狭窄度のみの評価では不安定プラークの同定は困難であることが示唆される。血管内視鏡で同定される不安定プラークが内腔の保たれた中等度以下の狭窄部位に存在する場合には、積極的な薬物治療の対象となる。心血管イベントを減少させる薬剤の代表であるスタチンを投与するとプラークの黄色度は低下する^{10, 19)}。また既に破綻した複雑プラークもスタチン投与により治癒傾向を示す²⁰⁾。これらの血管内視鏡で認識されるプラークの色調や形態の変化はその構成成分の変化にともなう質的变化、プラークの安定化を示している可能性がある。

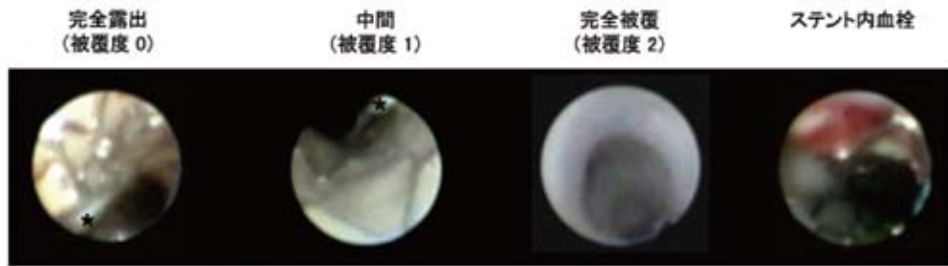


図4 新生内膜被覆の程度とステント内血栓(文献 36 より引用)
*はガイドワイヤーを示す

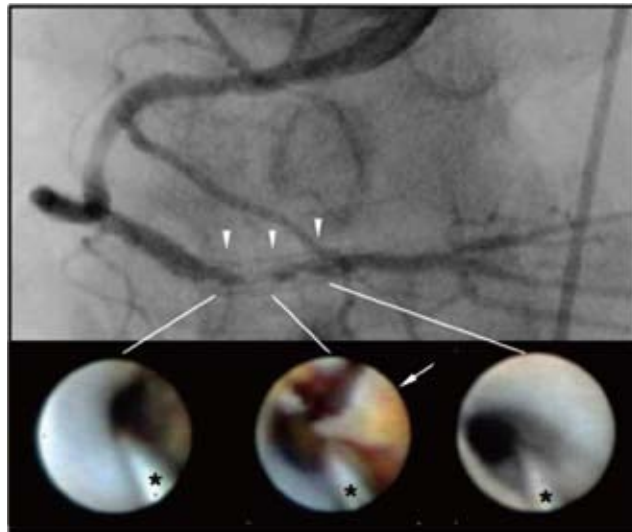


図5 BMS 留置後の遅発性血栓症(文献 41 より一部改変引用)

IV. ステント留置部の評価

既にプラーク破綻をきたした ACS の責任病変や心筋虚血をともなう高度狭窄病変には、しばしばカテーテル治療による血行再建術が施行される。現在では内腔保持効果の高い金属製の冠動脈ステントが普及し高頻度に病変局所に留置される。ステントは通常の金属ステント (bare-metal stent; BMS) と薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent; DES) に大きく分類される。一般的にステント留置後、時間が経過すると創傷治癒機転としてその内部には血管平滑筋細胞が遊走、増殖し、新生内膜を形成する。ステント留置部は血管内視鏡を用いて、新生内膜によるステントの被覆の程度は半定量的に、ステント内血栓の有無は定性的に評価される (図 4)^{11, 31-36)}。新生内膜被覆の過程はステントの種類、BMS と DES で大きく異なる。BMS 留置後、数カ月以内に増殖した白色の新生内膜がステントをほぼ完全に覆うため、ストラット、その外部に存在する黄色プラーク、血栓はほとんど認められなくなる^{11, 31-33)}。過度の新生内膜増殖によるステント再狭窄をきたす部位では

内腔の狭小化による心筋虚血を招くが、再狭窄を免れた部位は安定した臨床経過をたどることが多い。これは適度な内膜新生によるステントとプラークの被覆効果、安定化作用に起因すると考えられる。BMS 留置後 3 年経過すると定量的冠動脈造影ではステント留置部の内腔が拡大し、新生内膜が菲薄化するという現象を認める。血管内視鏡では半透明となった新生内膜を通してステントは部分的に視認できるようになるが、血栓形成は認めない³⁷⁾。この新生内膜の量的ならびに質的变化 (リモデリング) はアポトーシス、細胞成分の減少が原因と推測されている。留置後 4 年以上経つと新生内膜の一部は脂質成分を含有する動脈硬化性の黄色プラークに変質し内腔の狭小化に関与する^{38, 39)}。さらに ACS の責任病変で観察される不安定プラークに類似した血栓形成を伴う表面に不整な複雑性プラークが認められる。新生内膜の動脈硬化性変化の原因として金属ステントに対する持続する異物反応や慢性炎症、ステント近傍から新生内膜内部に伸展する新生血管が関連すると考えられている^{39, 40)}。BMS 留置後の遠隔期には ACS として発症する遅発性ステント血栓症が発

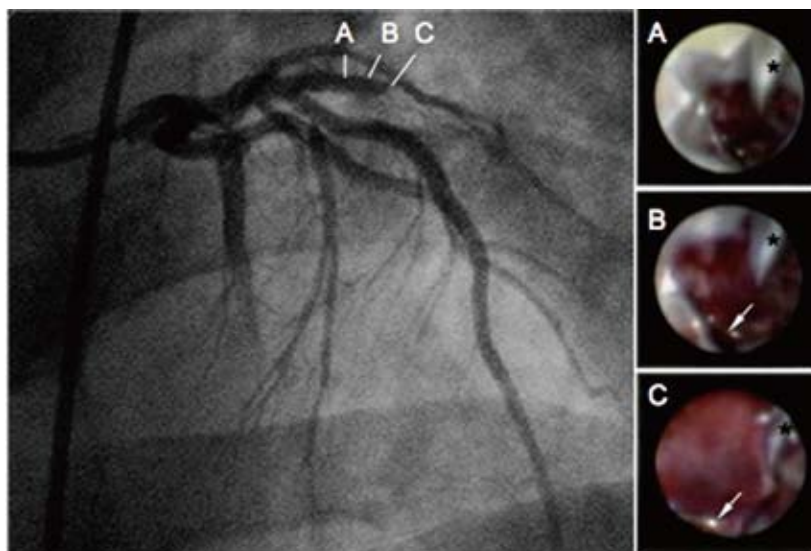


図6 BMS留置後の遅発性血栓症(文献46より一部改変引用)

症することが報告されているが⁷⁾、実際にBMS留置部に由来する遅発性血栓症ではステント内に破綻した黄色プラークと血栓が認められる(図5)⁴¹⁾。この事実はBMS内部に形成される不安定プラークの破綻が、ACSの一因となり得ることを示している。また一連の観察から新生内膜は静的ではなく、動的に経時的な変化を遂げることがわかる。

DES留置後は細胞増殖抑制効果を発揮する薬剤が緩徐に溶出するために、概して新生内膜増殖は顕著に抑制される^{9, 11, 32-36)}。結果として血管内視鏡では留置後数カ月の時点で露出したステント、ストラット近傍の血栓、黄色プラークがしばしば観察される。この状態は治療後2年にわたって長期に存続することが報告されている^{34, 35)}。近年DES留置後1年以上経過してから突然ACSとして発症し、致命率の高い遅発性ステント血栓症が臨床で大きな問題となっている。その発症の最大の予測因子は病理組織学的に内皮化の欠如したストラットの存続とされ^{42, 43)}、画像上内膜被覆を欠くステントは不安定ステントの一つの要素とされる^{44, 45)}。遅発性ステント血栓症での閉塞性血栓が内膜被覆の欠如し完全に露出したストラットに付着しているという血管内視鏡所見は、上記概念を支持する(図6)⁴⁶⁾。临床上は同じ遅発性ステント血栓症であってもDESと前述のBMSでは血管内視鏡所見が全く異なり、その機序が違うことが理解される。また新生内膜被覆はBMSでは一様であるのに対してDESでは不均一であり、DESにおける定量的冠動脈造影で計測される新生内膜の厚さは血管内視鏡における内膜被覆遅延の程度、血栓形成の危険性を反映しない³⁶⁾。また血管内視鏡で新生内膜と認識される白色の膜状構造物にも血栓が付着していることから、DES内部の白色の膜状構造物は機能的に成熟

した内皮をもたない組織である可能性がある³⁶⁾。病理学的な内皮化と生体での各種画像に基づく内膜被覆の診断には乖離があると推測されるが^{11, 47-49)}、血管内視鏡を用いてステントの被覆状況や血栓の存在を確認することは、遅発性ステント血栓症を予防するために抗血小板薬投与の必要性を判断するうえで重要な情報を提供しうる。

V. おわりに

血管内視鏡で同定される形態学的な不安定プラークや不安定ステントが、将来的に高い確率でACSやステント血栓症を引き起こすわけではない^{30, 35, 48)}。最終的に急激な血栓形成と増大により発症するACSやステント血栓症は、不安定プラークや不安定ステントの存在に加えて血液凝固能の亢進、血流の低下などの血栓形成を助長する誘発因子が複雑に絡み合うためにその発症を正確に予知することは困難である。しかしながら血管内視鏡を用いて血栓性イベント発症の素因となる不安定プラークや不安定ステントを検出したり、薬物やカテーテル治療後に動的に変化する血管内腔の状態を詳細に観察することは病態把握や治療効果判定のみならず、その後の管理や治療を決定するうえで有益な臨床情報を与えてくれる。

文 献

- 1) Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; **92**: 657-671
- 2) 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, 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, Rehkter 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
- 3) Waxman S, Ishibashi F, Muller JE: Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: novel approaches to prevention of coronary events. *Circulation* 2006; **114**: 2390–2411
 - 4) MacNeill BD, Lowe HC, Takano M, Fuster V, Jang IK: Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 1333–1342
 - 5) Honda Y, Fitzgerald PJ: Frontiers in intravascular imaging technologies. *Circulation* 2008; **117**: 2024–2037
 - 6) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW: Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; **369**: 667–678
 - 7) Doyle B, Rihal CS, O' Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, Bresnahan J, Holmes DR Jr: Outcomes of stent thrombosis and restenosis during expanded follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation* 2007; **116**: 2391–2398
 - 8) Takano M, Mizuno K: Coronary angiographic evaluation for serial changes of luminal appearance after pharmacological and catheter interventions. *Circ J* 2010; **74**: 240–245
 - 9) Takano M, Mizuno K: Angioscopic findings after drug-eluting stent implantation. *Hertz* 2007; **32**: 281–286
 - 10) Takano M, Mizuno K, Yokoyama S, Seimiya K, Ishibashi F, Okamoto K, Uemura R: Changes in coronary plaque color and morphology by lipid-lowering therapy with atorvastatin: serial evaluation by coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 680–686
 - 11) Takano M, Ohba T, Inami S, Seimiya K, Sakai S, Mizuno K: Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation. *Eur Heart J* 2006; **27**: 2189–2195
 - 12) Kawano T, Honye J, Takayama T, Yokoyama S, Chiku M, Ando H, Endo M, Ichikawa M, Ishii N, Watanabe Y, Watanabe I, Saito S: Compositional analysis of angioscopic yellow plaques with intravascular ultrasound radiofrequency data. *Int J Cardiol* 2008; **125**: 74–78
 - 13) Takano M, Jang IK, Inami S, Yamamoto M, Murakami D, Okamoto K, Seimiya K, Ohba T, Mizuno K: In-vivo comparison of optical coherence tomography and angiography for the evaluation of coronary plaque characteristics. *Am J Cardiol* 2008; **101**: 471–476
 - 14) 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
 - 15) Ishibashi F, Yokoyama S, Miyahara K, Dabreo A, Weiss ER, Iafrafi M, Takano M, Okamoto K, Mizuno K, Waxman S: Quantitative colorimetry of atherosclerotic plaque using the L*a*b* color space during angiography for the detection of lipid cores underneath thin fibrous cap. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; **6**: 679–691
 - 16) Ishibashi F, Mizuno K, Kawamura A, Singh PP, Nesto RW, Waxman S: High yellow color intensity by angiography with quantitative colorimetry to identify high-risk features in culprit lesions of patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 1207–1211
 - 17) Inami S, Ishibashi F, Waxman S, Okamoto K, Seimiya K, Takano M, Uemura R, Mizuno K: Multiple yellow plaques assessed by angiography with quantitative colorimetry in patients with myocardial infarction. *Circ J* 2008; **72**: 399–403
 - 18) Yamamoto M, Takano M, Okamoto K, Murakami D, Inami S, Xie Y, Seimiya K, Ohba T, Seino Y, Mizuno K: Relationship between thin cap fibroatheroma identified by Virtual Histology and angiographic yellow plaque in quantitative analysis with colorimetry. *Circ J* 2009; **73**: 497–502
 - 19) Okada K, Ueda Y, Oyabu J, Ogasawara N, Hirayama A, Kodama K: Plaque color analysis by the conventional yellow-color grading system and quantitative measurement using LCH color space. *J Interv Cardiol* 2007; **20**: 324–334
 - 20) Takano M, Inami S, Ishibashi F, Okamoto K, Seimiya K, Ohba T, Sakai S, Mizuno K: Angioscopic follow-up study of non-culprit ruptured plaques. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 652–658
 - 21) Mizuno K, Miyamoto A, Satomura K, Kurita A, Arai T, Sakurada M, Yanagida S, Nakamura H: Angioscopic morphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991; **337**: 809–812
 - 22) Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Sakurada M, Yanagida S, Nakamura H: Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; **326**: 287–291
 - 23) Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K: Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; **109**: 465–470
 - 24) Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, Colombo A, Stefanadis C, Ward Casscells S, Moreno PR, Maseri A, van der Steen AF: Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004; **25**: 1077–1082
 - 25) Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM: Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 1262–1275
 - 26) Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tanaka A, Nakamura N, Mizukoshi M, Tomobuchi Y, Akasaka T: Implication of plaque color classification for assessing plaque vulnerability: a coronary angiography and optical coherence tomography investigation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; **1**: 74–80
 - 27) Kawasaki M, Takatsu S, 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
- 28) Takano M, Mizuno K, Okamatsu K, Yokoyama S, Ohba T, Sakai S: Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 99–104
 - 29) Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, Morita T, Oshima T, Sasaki T, Morizuki S, Hirose J: Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. *Am Heart J* 1995; **130**: 195–203
 - 30) 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 angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2194–2200
 - 31) Sakai S, Mizuno K, Yokoyama S, Tanabe J, Shinada T, Seimiya K, Takano M, Ohba T, Tomimura M, Uemura R, Imaizumi T: Morphological changes in infarct-related plaque after coronary stent placement: a serial angiography study. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1558–1565
 - 32) Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, Mintz GS, Nagata S: Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2108–2111
 - 33) Oyabu J, Ueda Y, Ogasawara N, Okada K, Hirayama A, Kodama K: Angioscopic evaluation of neointimal coverage: sirolimus drug-eluting stent versus bare metal stent. *Am Heart J* 2006; **152**: 1168–1174
 - 34) Awata M, Kotani J, Uematsu M, Morozumi T, Ohnishi T, Iida O, Sera F, Nanto S, Hori M, Nagata S: Serial angiographic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation: comparison with bare-metal stents. *Circulation* 2007; **116**: 910–916
 - 35) Takano M, Yamamoto M, Xie Y, Murakami D, Inami S, Okamatsu K, Seimiya K, Ohba T, Seino Y, Mizuno K: Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angiography. *Heart* 2007; **93**: 1353–1356
 - 36) Takano M, Yamamoto M, Murakami D, Inami S, Okamatsu K, Seimiya K, Ohba T, Seino Y, Mizuno K: Lack of association large angiographic late loss and low risk of in-stent thrombus: angioscopic comparison between paclitaxel- and sirolimus-eluting stent. *Circ Cardiovasc Intervent* 2008; **1**: 20–27
 - 37) Asakura M, Ueda Y, Nanto S, Hirayama A, Adachi T, Kitakaze M, Hori M, Kodama K: Remodeling of in-stent neointima, which become thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation* 1998; **97**: 2003–2006
 - 38) Yokoyama S, Takano M, Yamamoto M, Inami S, Sakai S, Okamatsu K, Okuni S, Seimiya K, Murakami D, Ohba T, Uemura R, Seino Y, Mizuno K: Extended follow-up by serial angioscopic observation for bare-metal stents in native coronary arteries: from healing response to atherosclerotic transformation of neointima. *Circ Cardiovasc Intervent* 2009; **2**: 205–212
 - 39) Inoue K, Abe K, Shirai S, Nishiyama K, Yamada T, Sakai K, Nakagawa Y, Hamasaki N, Kimura T, Nobuyoshi M, Miyamoto TA: Pathological analyses of long-term intracoronary Palmatz-Schatz stenting: is it efficacy permanent? *Cardiovasc Pathol* 2004; **13**: 109–115
 - 40) Takano M, Yamamoto M, Inami S, Murakami D, Ohba T, Seino Y, Mizuno K: Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal stents: extended late phase observation by intracoronary optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*; in press
 - 41) Takano M, Yamamoto M, Mizuno K: Two cases of coronary stent thrombosis very late after bare-metal stenting. *JACC: Cardiovasc Interv* 2009; **2**: 1286–1287
 - 42) Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R: Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 193–202
 - 43) Fin AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, Golg HK, Virmani R: Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; **115**: 2435–2441
 - 44) Alfonso F: The “vulnerable” stent: why so dreadful? *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 2403–2406
 - 45) Waxman R: Late stent thrombosis—the “vulnerable” stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; **70**: 54–56
 - 46) Takano M, Mizuno K: Late coronary thrombosis in a sirolimus-eluting stent due to the lack of neointimal coverage. *Eur Heart J* 2006; **27**: 1133
 - 47) Takano M, Inami S, Jang IK, Yamamoto M, Murakami D, Seimiya K, Ohba T, Mizuno K: Evaluation by optical coherence tomography of neointimal coverage of sirolimus-eluting stent three months after implantation. *Am J Cardiol* 2007; **99**: 1033–1038
 - 48) Takano M, Yamamoto M, Inami S, Murakami D, Seimiya K, Ohba T, Seino Y, Mizuno K: Long-term follow-up evaluation after sirolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: do uncovered struts persist? *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 968–969
 - 49) Takano M, Jang IK, Mizuno K: Neointimal proliferation around malapposed struts of a sirolimus-eluting stent: optical coherence tomography findings. *Eur Heart J* 2006; **27**: 1763