

画像診断による冠動脈プラーク組織性状の評価

小向 賢一, 猪野 靖, 北端 宏規, 赤阪 隆史

Komukai K, Ino Y, Kitabata H, Akasaka T: **Intravascular imaging modalities for assessing tissue characterization of coronary plaques.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 107-113

I. はじめに

急性冠症候群(acute coronary syndrome; ACS)において心臓突然死や急性心筋梗塞を未然に防ぐには, その原因である冠動脈粥腫(プラーク)の組織性状を的確に把握し, ACSの発症を予想する必要がある。急性冠症候群の多くは, 冠動脈壁に存在する線維性被膜で覆われている脂質に富んだコアを有するプラークが破綻し, 血栓が形成されることにより冠動脈が一部あるいは完全に閉塞を来すことにより発症する。これらのプラークは必ずしも有意狭窄病変とは限らず, 約7割の症例において発症前の冠動脈狭窄度は50%以下であることが報告されている¹⁾。これらの破綻しやすい粥腫は脆弱性プラーク(vulnerable plaque)と呼ばれ, 病理学的検討により, ①薄い線維性被膜(thin-capped fibroatheroma; TCFA)や大きな脂質コアを有する偏心性プラーク, ②炎症細胞の集簇, ③血管陽性リモデリング, ③spottyな石灰化の存在などがその特徴として挙げられる。

冠動脈病変の診断法としては, 現在でも冠動脈造影法が重要な検査法であり, 心臓病学の発展に多大な貢献を果たしてきた。しかし, 冠動脈造影法で得られる画像は血管内腔の投影像にすぎず, 動脈硬化の首座である血管壁の異常を捉えることは困難である。脆弱性プラークの同定には正確なプラーク組織性状の識別に加え, 上述した冠動脈壁内の微細構造異常や炎症の程度を評価できる画像診断法が必要であり, 現在, 種々の非侵襲的あるいは侵襲的画像診断装置が開発・発展過程にある。本稿では, それらの画像診断法の特徴とそれぞれのvulnerable plaque同定への可能性について概略を述べる。

II. 冠動脈 CT angiography

冠動脈の非侵襲的な評価方法として冠動脈CT angiography(CTA)が登場した。CTAの空間分解能は0.5 mmであり, 冠動脈の内腔狭窄を検出するには十分でも,

TCFAやそれが破綻したプラークを直接可視化するには不十分と考えられてきた。しかし, CTAの多列化やガントリー回転速度の高速化により, 空間分解能, 時間分解能が大幅に改善し, その診断精度が向上している。CTAによるCT値の計測により, プラークの組織性状評価が可能である。Schroederらの報告によれば, ソフトプラークは線維性プラーク, 石灰化よりもCT値が低く, CTAでのCT値47 HU以下のプラークは血管内超音波(intravascular ultrasound; IVUS)上ソフトプラークであったとしている²⁾。また, ACSにおいて, 責任病変のCT値が安定狭心症と比較して有意に低値であり³⁾, 陽性リモデリングと微小石灰化が有意に多く認められると報告されている^{4, 5)}。さらに, Hoffmannらは, ACSの責任病変は非責任病変や安定狭心症の責任病変よりもプラークサイズとリモデリング指数が大きかったと報告している⁶⁾。Tanakaらは, IVUSで観察されたプラークの破綻部位には, 陽性リモデリングや, プラークを取り囲む比較的高いCT値のring状の構造物を有するring-like signが高頻度に認められることを報告している⁷⁾。また, 最近の光干渉断層法(optical coherence tomography; OCT)とCTAを用いた冠動脈プラークの比較検討によると, OCTで診断されたTCFA群において, 非TCFA群と比較し高頻度(44% vs 4%, $p<0.0001$)にring-like signを認めたと報告されている⁸⁾(図1)。さらに, TCFA群は非TCFA群に比べ陽性リモデリングの頻度が高く(76% vs 31%, $p<0.001$), 低CT値のプラーク(35 ± 32 HU vs 62 ± 34 HU, $p<0.001$)を呈したことも報告されている。これらの報告により, CTAにおけるvulnerable plaqueの特徴は陽性リモデリング, 低CT値, 微小石灰化およびring-like signであると考えられる。

CTAの技術進歩はめざましく, 多列化, dual energy法などの開発により分解能の向上や, 造影剤使用量, 放射線被曝量の軽減が見込まれる。このように診断精度が向上し患者の負担が少なくなれば, CTAの重要性はより増すものと期待される。

和歌山県立医科大学循環器内科(〒641-8510 和歌山市紀三井寺811-1)

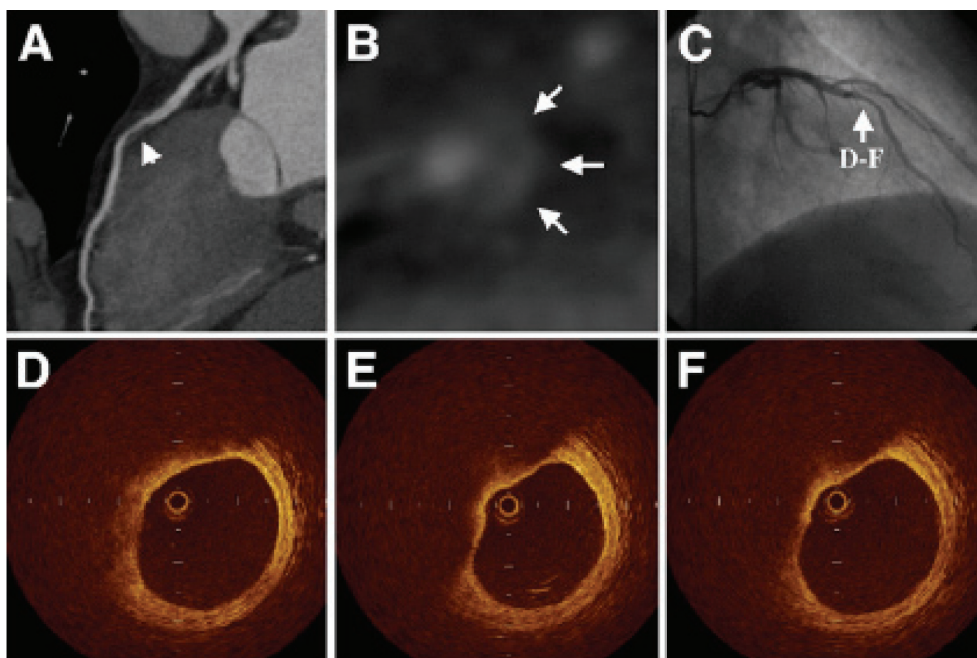


図1 Ring-like sign の代表例
左冠動脈前下行枝の中間部を責任病変とする不安定狭心症の冠動脈造影所見(C). 冠動脈CT
angio(A, B)では ring-like sign を認める(矢印). 同部位の OCT 画像では薄い線維性被膜を伴う
偏心性プラークを認めた(D, E).

III. MR angiography (MRA)

Whole heart coronary MRA と呼ばれる冠動脈3次元撮影法の開発、臨床応用に伴い、冠動脈MRAの有用性と診断能は向上しつつある。1.5 T装置による whole heart coronary MRA の利点は SSFP (steady state free precession) 法を使用することで空間分解能と時間分解能が向上し、造影剤を用いずにコントラストの高い画像が得られることである。撮影時間は MDCT に劣るものの、造影剤や放射線被曝を要しない、石灰化病変の評価も可能である、再撮像が可能である、心拍数の高い患者でも比較的良好な画像を得られる、などの利点があり、冠動脈狭窄のスクリーニング検査としてきわめて優れた特徴を有する。

冠動脈狭窄の診断における 1.5 T 装置・5チャンネル心臓用コイルを用いた whole heart coronary MRA は 16 列 CT と同等の診断能を有するとされていたが、40 列以上の MDCT には及ばないと考えられる⁹⁾。しかし、2009 年より市販された 32 チャンネルコイルを用いると撮影時間が 5 チャンネルに比べ 1/2～1/3 まで短縮するのみならず、検査成功率が 100%、感度が 86%、特異度が 93% まで向上したと報告されている¹⁰⁾。さらに近年、3T MRI 装置を用いた MRA の研究も進んでいる。

MRI による不安定プラークの同定については、動物実験レベルでの研究が進んでいる。3T MRI を用いてウサギ腹部大動脈を観察したところ、不安定プラークでは安定

プラークと比較し、MRI で計測したプラーク面積が大きく、陽性リモデリングおよびガドリニウム集積が高頻度で認められることが報告されている¹¹⁾。ヒト生体内における MRI プラークイメージングについては、頸動脈領域での研究が進んでいる。分解能の問題から冠動脈プラーク性状評価は技術的に困難と考えられてきたが、T1 強調 black blood MRI 法による冠動脈プラークの検出や冠動脈壁の厚さ評価などの報告がなされている¹²⁾。他方、磁性鉄ナノ粒子などのガドリニウムに代わる新たなイメージングプローブなどを用いることで macrophage に富んだ動脈硬化プラークを検出しようという試み¹³⁾や、血栓検出の可能性なども報告されている。さらに、MRI で検出した macrophage 含有率がスタチン治療によって減少することも報告されており¹⁴⁾、将来、MRI による脆弱性プラークの検出およびそれに対する薬効評価の可能性が期待される。

IV. 血管内超音波 (intravascular ultrasound; IVUS)

IVUS は高周波超音波探触子を血管内腔に挿入して血管壁の構築を直接観察する診断法であり、日本では 1991 年から広く臨床応用されている。IVUS における超音波の深部到達度は 4–8 mm で、冠動脈断面全体の定量的・形態的評価が可能であり、手技が容易で安全性も高く、現在、もっとも広く普及している血管内イメージング法である。通常の IVUS から得られる画像は白黒で表示され、gray-scale と呼ばれる。gray-scale IVUS では脂質を多く

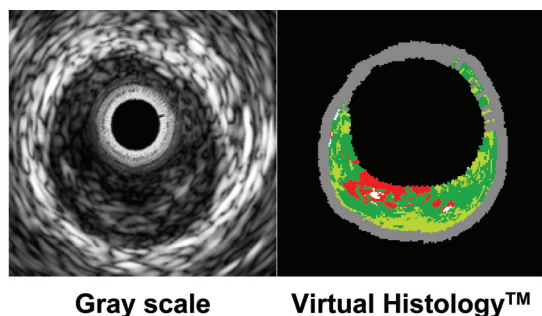
含むソフトプラークは低輝度エコーとして描出され、線維性プラークは高輝度エコーを呈する。石灰化病変はさらに強い高輝度領域として描出され、後方に音響陰影を伴う。動脈硬化の進展とともに血管外径が拡張することが知られているが、IVUSは壁深達度が深いため血管リモデリングの評価に最も適している。ACSにおけるgray-scale IVUSを用いた検討では、梗塞責任血管の責任プラークは、より大きな血管面積およびプラーク面積を有し、高頻度に血栓や陽性リモデリング、偏心性病変を認めたと報告されている¹⁵⁾。さらに、gray-scale IVUSの優れたプラーク定量性を背景に、近年動脈硬化の退縮・進展に関する薬効評価を行った臨床試験が数多く報告されている。JAPAN-ACS研究では、IVUSガイド下にPCIが施行された307例のACS症例をピタバスタチン4 mgまたはアトルバスタチン20 mg投与の2群に割り付け、8～12カ月後のフォローアップ時に非責任病変のプラーク容積の変化率をgray-scale-IVUSにて検討している¹⁶⁾。本報告では解析が可能であった252例においては、両群ともに著明なプラーク退縮($-16.9 \pm 13.9\%$ vs $-18.1 \pm 14.2\%$, $p=0.5$)、および陰性リモデリング($-5.9 \pm 11.8 \text{ mm}^3$ vs $-6.2 \pm 11.1 \text{ mm}^3$, $p=0.8$)を認めた。しかし糖尿病合併患者におけるサブ解析では、非糖尿病合併例と同程度までLDLコレステロール値を低下させているにもかかわらずプラーク退縮率が低かった($-12.8 \pm 14.4\%$ vs $-19.4 \pm 13.4\%$, $p<0.001$)。また、糖尿病合併例ではLDLコレステロール低下率とプラーク退縮率は正の相関を示しており、非糖尿病合併例では相関関係を認めないことから、糖尿病合併例ではより厳密な脂質管理が重要であることが明らかとなった¹⁷⁾。さらに、本研究におけるプラーク退縮群と進展群で心血管イベント発症を調査するExtended JAPAN-ACSが現在進行中であり、gray-scale IVUSを用いた冠動脈プラーク容積評価法の予後予測における期待が高まっている。

しかし、gray-scale IVUSによるプラーク組織性状の定量評価は困難であるため、超音波のradiofrequency(RF)信号を種々の数学的手法を用いて解析した結果をカラーマッピングして、これらの組織を描出する血管内超音波カラー表示法が登場してきている。

Integrated backscatter-IVUS(IB-IVUS)は、超音波の反射エネルギーを解析する方法である。超音波のRF信号をデジタルサンプリングし、Fourier変換によりIB値が計算され、最終的に4つの色でプラークを表示するものである。1)lipid pool(青)、2)fibrosis(黄)、3)dense fibrosis(黄緑)、4)calcification(赤)に分類されるが、青色で示されるlipid poolが多いほど、不安定な病変であると報告されており、IB-IVUSで脆弱性プラークの検出が可能であると考えられている¹⁸⁾。スタチン治療がACSの非責任病変に及ぼす効果をIB-IVUSを用いて検討したELAN試験では、6カ月後におけるプラーク容積の有意な減少を認

め、その退縮成分は主にlipid(青色)であったことが報告されている¹⁹⁾。IB-IVUSの限界点としては、超音波を用いるため石灰化病変の後方が評価できないことや、後方散乱波は入射角度が垂直に近いほどエネルギーが高くなるため、同一物質内でも超音波の入射角度によってIB値が異なること、新生内膜とlipid poolのIB値が類似していることなどが挙げられる。しかし、表示アルゴリズムがシンプルかつオープンなため、診断そのものを検証することが可能でありIVUSを用いた組織性状の定量評価を行う際、現在最も優れた方法であると考えられる。

Virtual histologyTM-IVUS(VH-IVUS)は、IVUSから得られた周波数信号を未処理のままスペクトル解析することにより、プラークの組織性状の生体内評価を可能とした市販ベースのシステムである。このシステムでは自己回帰性数理モデルにより周波数スペクトルを算定し、それにより得られた8種類のスペクトルパラメーターを用いて、組織分類ツリーに基づき、プラーク性状を、1)fibrous(緑)、2)fibro-fatty(黄緑)、3)dense calcium(白)、4)necrotic core(赤)の4タイプに分類し客観的にカラーマッピング表示するものである。冠動脈病変のex vivoでの検討で、プラークの4つの組織タイプの同定において79.7～92.8%の予測的中率を示すことが報告され²⁰⁾、in vivoの検討においても87.1～96.5%の陽性的中率であったと報告されている²¹⁾。またVH-IVUSにおいて、薄い線維性被膜を有する不安定プラーク(VH-IVUS derived thin-capped fibroatheroma; VH-TCHA)の評価も可能であり、その定義は、アテローム容積率(percent atheroma volume; PAV)が40%以上、かつnecrotic core(赤色シグナル)が10%以上であり、かつ内腔に接しており、さらにそのイメージが3断面以上で観察されるものとされ(図2)、その発現頻度はACS患者で安定狭心症患者よりも高率であったと報告されている。また、最近KuboらはVH-IVUSを用いて、非責任病変に認められたVH-TCFAのほとんどが12カ月の観察期間中に安定化していることを報告した。さらに、安定プラークの中にもVH-TCFAへ変化しているものが認められており、プラークの組織性状は短期間に変化し得るものであると考えられる²²⁾。PROSPECT試験²³⁾では、ACSを発症しPCIを施行した患者において3年の追跡期間内に合計20.4%に心血管イベントが認められている。その心血管イベントは当初の責任病変(12.9%)と非責任病変(11.6%)で同等に発症し、イベントに関連していた非責任病変は、急性期CAGにおいては軽度の狭窄であったものがほとんどであった。一方で、IVUSでの観察では、プラーク量が多く(plaque burden >70%)、内腔面積が小さく(minimal lumen area <4.0 mm²)、VH-TCFAを有するプラークがより多くイベントと関連していた。これらの研究からも、ACS発症にはCAG上の狭窄よりも、プラークの性状が関与していることが示唆される。VH-IVUSは、現在の分類ツリーでは



- Fibrous: 組織的に密な状態の膠原線維領域
- Fibro-fatty: 組織的に脂質の蓄積した緩い状態の膠原線維領域
- Necrotic Core: 泡沫細胞を含む高脂質壊死領域
- Dense Calcium: カルシウム成分を多く含む領域

図2 VH-TCFAの代表例

40%以上のpercent atheroma volume(PAV)を認め、necrotic core(赤)が10%以上を占めている。また、そのnecrotic coreが血管内腔と接していることより、virtual histology-IVUS derived thin-capped fibroatheroma(VH-TCFA)と診断される。

血栓の同定がなされないなど、いくつかの問題は認めるものの、組織性状診断法の一つの指標となり得るものと考えられる。

V. 光干渉断層法(optical coherence tomography; OCT)

OCTは約1300 nm波長の近赤外線を用い、光の干渉性を利用して生体組織から多重散乱した光波を高感度に検出することにより、生体の断層画像を描出する新しい冠動脈イメージング法である。OCTの最大の特徴は約10 μmとIVUSの約10倍の高い画像分解能を有することである。OCTはその高い空間分解能により、動脈硬化進展の各段階におけるプラーク形態を描出できる可能性をもっている。まず健常冠動脈においてはIVUSでは分離が困難である内膜・中膜、外膜の3層構造を明瞭に描出できる(図3A)。冠動脈プラーク形成初期には内膜肥厚が起これ、中期には内膜肥厚部分に細胞外基質が蓄積し始める(pathological intimal thickening; PIT)。OCTでは、この現象を3層構造の一部崩壊とその後方におけるOCTシグナルの減衰として観察できる(図3B)。冠動脈プラーク形成進行期には壊死性コア(necrotic core)が平滑筋細胞で形成された線維性被膜で覆われるようになり、病理組織学的にはfibrous cap atheromaと呼ばれる。OCTを用いるとこの線維性被膜の厚さを計測することが可能であり、厚さが65 μm未満のプラークはthin-capped fibroatheroma(TCFA)と呼ばれ、破裂の危険性を有する脆弱性プラークとして広く認識されている(図3C)。しかし、OCTを用いてACSこれらの症例の責任病変におけるfibrous capの厚さを計測した検討では、150 μm程度までは破裂しうる可能性が指摘されている²⁴⁾。動脈硬化の進展には、新生血管と思われる微小管腔構造(マイクロチャンネル)の

増生が関与しているが、OCTはこの新生血管を明瞭に描出することができる(図3D)。最近、冠動脈疾患患者において、OCTで確認されたプラークにおけるマイクロチャンネルの数がプラークの脆弱性と関連している可能性が報告されている²⁵⁾。また、ACSの責任病変をOCTで観察すると、プラーク破裂や血栓・表在性石灰化を明瞭に観察することが可能である²⁶⁾(図3, E-H)。さらに、スタチンなどの薬物療法によるプラーク安定化の機序解明にもOCTが用いられている。

このようにOCTは他に類をみない高解像度を有する一方、近赤外線の血管壁への深達距離は約2 mmと浅いため、冠動脈の全体像の把握が難しく、径の大きな血管病変や冠動脈の陽性リモデリング、冠動脈瘤などの評価には不向きである。また、赤血球が近赤外線に干渉するため、専用のバルーンカテーテルによる血流遮断と乳酸リンゲル液等の注入による赤血球除去(フラッシュ)が必要となる。これに対し次世代型OCT(Frequency-Domain OCT)は、IVUSと同じモノレール形式で使用可能であり、frame rateの向上により画像収集時間の短縮(20 mm/sec)を可能とした。このため、短時間(3-4秒)の血流遮断の間に高い解像度を維持しながら長い冠動脈セグメント(約5 cm)の画像収集が可能であり、今後の臨床応用が期待される。

VI. 血管内視鏡

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血管内腔の映像を得る装置であり、体外から肉眼的に血管内腔面を観察することが可能な唯一の画像診断装置である。

正常な冠動脈内膜は白色であり、プラークは正常内膜とは異なり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。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所見を高頻度に認めることから、黄色調が強いことは脆弱性の特徴であると考えられている²⁷⁾。最近のOCTとの併用による検討では、黄色調の強いプラークほど線維性被膜厚が薄いことが示されており²⁸⁾(図4)、また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²⁹⁾から、血管内視鏡を用いることで脆弱性プラークを識別することが可能と考えられる。さらにスタチン治療によるプラーク退縮を、IVUSと血管内視鏡で経時的に評価した前向き試験であるTWINS試験とTOGETHAR試験の結果によると、IVUSによるプラーク容積の減少は徐々に継続的に進行するが、血管内視鏡による黄色調の退色は早期に完了しそれ以上の変化は認められないことが報告されている^{30, 31)}。これらの結果から、血管内視鏡で認識されるプラークの色調の変化がそ

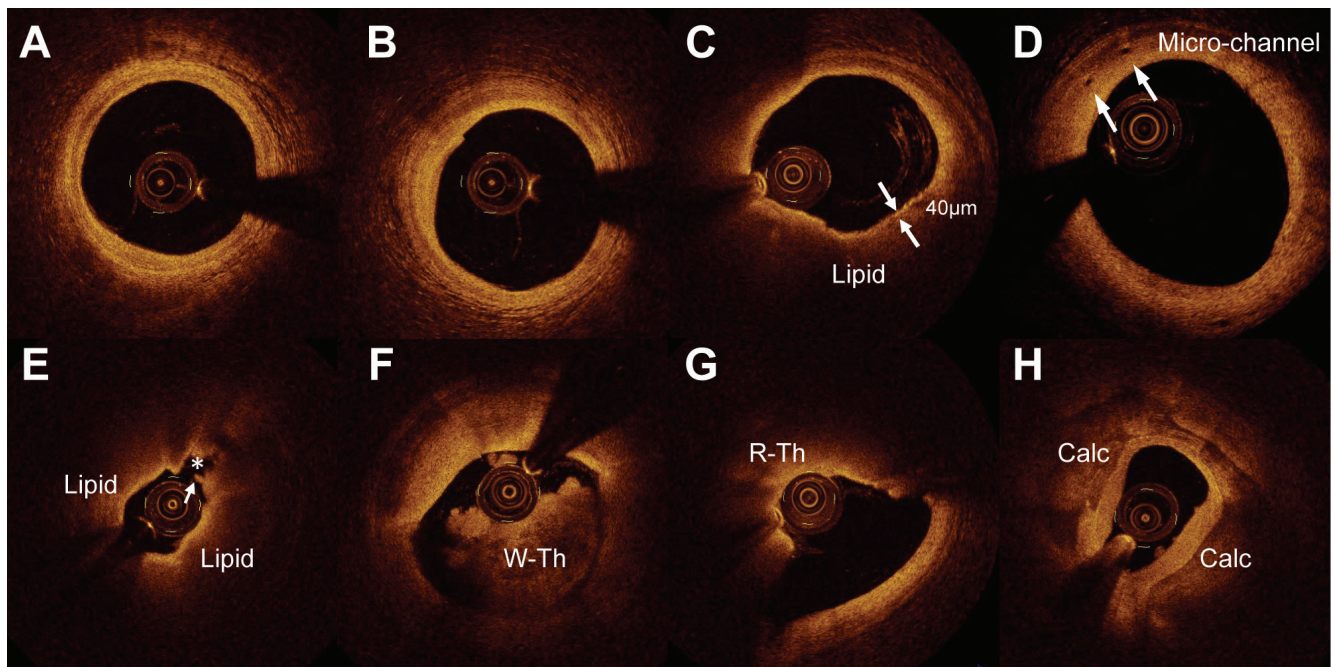


図3 冠動脈病変の進行過程

- A) 健常冠動脈像では血管壁の3層構造(内膜・中膜・外膜)が明瞭に描出される。
 B) Pathologic intimal thickening: 8時から10時の位置で3層構造が崩れ、内膜肥厚が認められる。
 C) Thin-capped fibroatheroma: 4時から11時の位置に40 µmの薄い線維性被膜(矢印)で覆われる lipid-rich plaque を認め、OCT上 TCFA と診断される。
 D) 新生血管: 10時から11時の位置では新生血管(矢印)の増生を認める。
 E) Plaque rupture: 2時の位置に断裂した線維性被膜(厚さ40 µm)を認め(矢印)、奥には潰瘍底(*)が認められる。
 F) 白色血栓: 血管内膜の表層から内腔へ突出する mass を認める。後方への OCT シグナル減衰は軽微であり、白色血栓と考えられる。
 G) 赤色血栓: 血管内膜の表層から内腔へ突出する mass を認める。後方への著しい OCT シグナル減衰を認め、赤色血栓と考えられる。
 H) 表在性石灰化: 石灰化病変は周囲との境界が明瞭な低輝度領域として描出される。
 Lipid: 脂質成分, W-Th: 白色血栓, R-Th: 赤色血栓, Calc: 石灰化

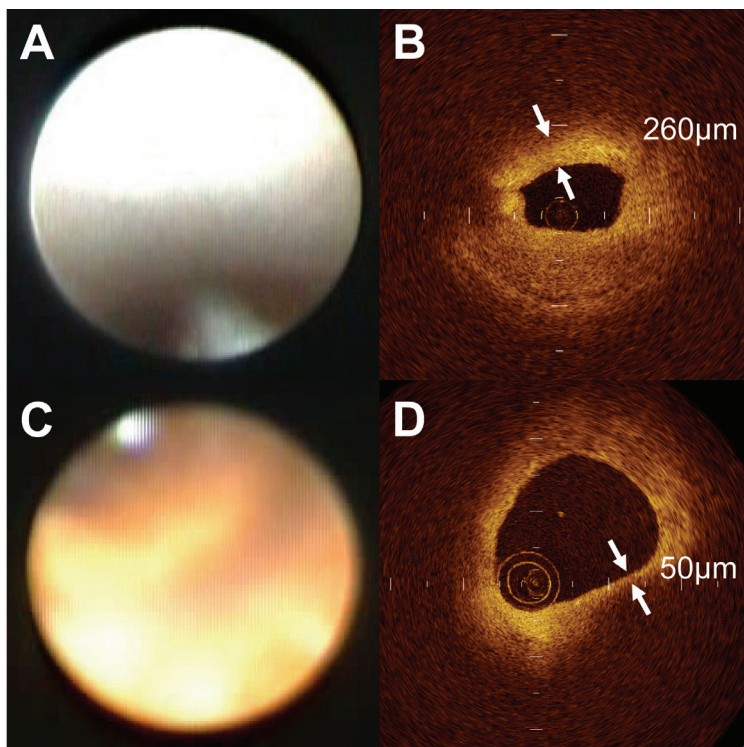


図4 冠動脈プラークの色調と線維性被膜の関係
 血管内視鏡で白色を呈するプラーク(A)は線維性被膜が厚い(B)。逆に黄色調の強いプラーク(C)ほど線維性被膜が薄く(D)。黄色調の強いプラークは vulnerable plaque と考えられる。

の構成成分の質的変化によるプラーク安定化を示している可能性がある。

VII. おわりに

薬剤溶出性ステントの登場により再狭窄率が劇的に減少し、安定した冠動脈疾患に対する治療がほぼ確立された現在、いかに ACS を予防するかが重要視されるようになっている。不安定プラークの同定には正確なプラークの組織性状を評価できる画像診断法が必要であり、日常診療においては、種々の侵襲的・非侵襲的画像診断装置を組み合わせることで評価していくことが必要であると考えられる。現在、3D 画像構築による virtual imaging が各種診断法において開発途上であり、完成すれば冠動脈内腔の立体構造を描出することで不安定プラークの発生機序を解明できる可能性がある。また、画像診断装置の進歩とナノテクノロジーの進展を背景に、分子イメージングの開発が進んでおり、不安定プラークの質的評価が可能となれば、プラーク破綻を未然に防ぐ積極的内科治療が展開できる可能性があり、今後の臨床応用が期待されている。

文 献

- Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP: Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mid-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; **78**: 1157–1166
- Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR: Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1430–1435
- Inoue F, Sato Y, Matsumoto N, Tani S, Uchiyama T: Evaluation of plaque texture by means of multislice computed tomography in patients with acute coronary syndrome and stable angina. *Circ J* 2004; **68**: 840–844
- Imazeki T, Sato Y, Inoue F, Anazawa T, Tani S, Matsumoto N, Takayama T, Uchiyama T, Saito S: Evaluation of coronary artery remodeling in patients with acute coronary syndrome and stable angina by multislice computed tomography. *Circ J* 2004; **68**: 1045–1050
- Kitagawa T, Yamamoto H, Horiguchi J, Ohhashi N, Tadehara F, Shokawa T, Dohi Y, Kunita E, Utsunomiya H, Kohno N, Kihara Y: Characterization of noncalcified coronary plaques and identification of culprit lesions in patients with acute coronary syndrome by 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009; **2**: 153–160
- Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang IK, Ferencik M, Rahman AM, Cury RC, Abbara S, Joneidi-Jafari H, Achenbach S, Brady TJ: Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 1655–1662
- Tanaka A, Shimada K, Yoshida K, Jissyo S, Tanaka H, Sakamoto M, Matsuba K, Imanishi T, Akasaka T, Yoshikawa J: Non-invasive assessment of plaque rupture by 64-slice multidetector computed tomography—comparison with intravascular ultrasound. *Circ J* 2008; **72**: 1276–1281
- Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, Tsujioka H, Kataiwa H, Komukai K, Tanimoto T, Takemoto K, Takarada S, Kubo T, Hirata K, Nakamura N, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T: Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009; **2**: 1412–1419
- Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Kefer J, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Gerber BL: Direct comparison of whole-heart navigator-gated MRA and 40- and 64-slice multidetector row computed tomography to detect the coronary artery stenosis in patients scheduled for conventional coronary angiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; **1**: 114–121
- Nagata M, Kato S, Kitagawa K, Ishida N, Nakajima H, Nakamori S, Ishida M, Miyahara M, Ito M, Sakuma H: Diagnostic accuracy of 1.5-T unenhanced whole-heart coronary MR angiography performed with 32-channel cardiac coils: initial single-center experience. *Radiology* 2011; **259**: 384–392
- Phinikaridou A, Ruberg FL, Hallock RK, Qiao Y, Hua N, Viereck J, Hamilton JA: In vivo detection of vulnerable atherosclerotic plaque by MRI in a rabbit model. *Circulation* 2010; **3**: 323–332
- Kim WY, Astrup AS, Stuber M, Tarnow L, Falk E, Botnar RM, Simonsen C, Pietraszek L, Hansen PR, Manning WJ, Andersen NT, Parving HH: Subclinical coronary artery and aortic atherosclerosis detected by MRI in type 1 diabetes with and without nephropathy. *Circulation* 2007; **115**: 228–235
- Korosoglou G, Weiss RG, Kedziorek DA, Walczak P, Gilson WD, Schär M, Sosnovik DE, Kraitichman DL, Boston RC, Bulte JW, Weissleder R, Stuber M: Noninvasive detection of macrophage-rich atherosclerotic plaque in hyperlipidemic rabbits using “positive contrast” magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 483–491
- Morishige K, Kacher DF, Libby P, Josephson L, Ganz P, Weissleder R, Aikawa M: High resolution magnetic resonance imaging enhanced with superparamagnetic nanoparticles measures macrophage burden in atherosclerosis. *Circulation* 2010; **122**: 1707–1715
- Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, Pinnow E, Berzinger CO, Bui AB, Pichard AD, Satler LF, Suddath WO, Waksman R, Laird JR Jr, Kent KM, Weissman NJ: Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; **107**: 2889–2893
- Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M: Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 293–302

- 17) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators: Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome—serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Trial (the JAPAN-ACS Trial). *Circ J* 2010; **74**: 1165–1174
- 18) Sano K, Kawasaki M, Ishihara Y, Okubo M, Tsuchiya K, Nishigaki K, Zhou X, Minatoguchi S, Fujita H, Fujiwara H: Assessment of vulnerable plaques causing acute coronary syndrome using integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 734–741
- 19) Otagiri K, Tsutsui H, Kumazaki S, Miyashita Y, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Koyama J, Ikeda U: Early intervention with rosuvastatin decreases the lipid components of the plaque in acute coronary syndrome: analysis using integrated backscatter IVUS (ELAN study). *Circ J* 2011; **75**: 633–641
- 20) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG: Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; **106**: 2200–2206
- 21) Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, Murata A, Takeda Y, Ito T, Ehara M, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T: Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2405–2412
- 22) Kubo T, Maehara A, Mintz GS, Doi H, Tsujita K, Choi SY, Katoh O, Nasu K, Koenig A, Pieper M, Rogers JH, Wijns W, Böse D, Margolis MP, Moses JW, Stone GW, Leon MB: The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 1590–1597
- 23) Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; **364**: 226–235
- 24) Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Tanimoto T, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, Ueno S, Kataiwa H, Okouchi K, Kashiwagi M, Matsumoto H, Takemoto K, Nakamura N, Hirata K, Mizukoshi M, Akasaka T: Morphology of exertion-triggered plaque rupture in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Circulation* 2008; **118**: 2368–2373
- 25) Kitabata H, Tanaka A, Kubo T, Takarada S, Kashiwagi M, Tsujioka H, Ikejima H, Kuroi A, Kataiwa H, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Hirata K, Nakamura N, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T: Relation of micro-channel structure identified by optical coherence tomography to plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1673–1678
- 26) 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
- 27) Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Hirayama A, Kodama K: Assessment of plaque vulnerability by angiographic classification of plaque color. *Am Heart J* 2004; **148**: 333–335
- 28) 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. *J Am Coll Cardiol Interv* 2008; **1**: 74–80
- 29) 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
- 30) Hirayama A, Saito S, Ueda Y, Takayama T, Honye J, Komatsu S, Yamaguchi O, Li Y, Yajima J, Nanto S, Takazawa K, Kodama K: Qualitative and quantitative changes in coronary plaque associated with atorvastatin therapy. *Circ J* 2009; **73**: 718–725
- 31) Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, Takayama T, Yajima J, Nanto S, Matsuoka H, Saito S, Hirayama A: Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound—the TOGETHAR trial. *Circ J* 2010; **74**: 1922–1928