冠疾患誌 2011; **17**: 127–132

冠動脈内プラークイメージングからみた退縮のメカニズム

廣　高史

Hiro T: **Mechanism of plaque regression by statins: a review of studies with intracoronary imaging.** J Jpn Coron Assoc 2011; **17**: 127–132

I. はじめに

動脈硬化プラークが退縮しうるということは，実はすでに1920年代から報告されている．その中で動物を用いての最初のprospectiveな研究は1957年に報告され，高コレステロール食家兎にphosphatidylcholineを投与してプラークが退縮するというものであった[1]．これを支持する多くの報告がその後なされた．しかしながら，これらの報告は，いわば「血管の若返り」ともいうべき退縮という劇的な報告であったにもかかわらず，あまり注目されない時代が続いた．

一つは血管内腔の狭窄とその解除というものが当時の臨床循環器内科学の主流であり，血管壁の中身については病理学者や脂質代謝に関する研究者の研究対象にすぎないという認識が普通であったこともあろう．しかし，その後コレステロールと動脈硬化性疾患の発症率が大きく相関することが大規模臨床研究で明らかとなり，そのメカニズムに大きな注目が集まるようになった．さらに，血管内超音波法(IVUS)の登場によりヒトのプラークの経時変化を容易に観察ができる時代となり，かつスタチンという大きく脂質プロフィールを改善する薬剤の登場によって，薬剤によるプラークの退縮が確実に存在することが認識されるようになった(図1)．最近では血管内視鏡やoptical coherence tomography(OCT)の登場により，プラークの退縮の態様が次々と明らかになりつつある．

本稿では，冠動脈内プラークイメージングの技術により，プラーク退縮のエビデンスがどのように構築されてきたかを概説し，それを通じてプラーク退縮のメカニズムがどこまでわかってきているのかについて鳥瞰したい．

II. プラーク退縮のエビデンス

ここではまず，冠動脈プラークが退縮することを明らかに示したhistoricalなエビデンスについて紹介する．

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1)

1. ASTEROID試験[2]

この試験は，スタチンにより冠動脈のプラーク体積が平均値として退縮に転じうることを最初に示した大規模臨床試験といえるであろう．

安定型冠動脈疾患患者507例(うち349例がIVUS評価可)に対し2年間，ロスバスタチン40 mg / 日を投与して，1次endpointとして非責任病枝のプラークのpercent atheroma volume(PAV)の変化量をみた欧米での多施設試験である．

LDL-Cはベースライン時130.4 mg/dlが24か月後には60.8 mg/dlと53.2%低下し($p<0.001$)，一方HDL-Cは43.1 mg/dlが49.0 mg/dlと14.7%上昇した($p<0.001$)．

PAVの平均変化率は血管全体で–0.98%(ポイント)と，従来のスタチンの効果をIVUSでみた報告に比べて平均値として初めてマイナス値となった試験である．

ロスバスタチンの投与量は日本で認められている最大用量の倍量が投与されているものの，動脈硬化の進展を抑制することと，退縮に転じることは，直感的に考えてもそのメカニズムには大きな違いがあると思われ，大きな注目を集めた．

2. ESTABLISH試験[3]

ASTEROID試験は，安定型冠動脈疾患患者のプラークを対象としたが，本研究は世界で初めて，急性冠症候群(ACS)患者の非責任病変のプラークを対象とした単施設試験である．

日本人の急性冠症候群患者70例(うち65例がIVUS評価可)に対しアトルバスタチン20 mg / 日投与群と，対照(スタチン非投与＋食事療法)群の間で，6カ月後に1次endpointとして非責任病変のプラーク体積の%変化量を比較した．

アトルバスタチン群でLDL-Cはベースライン時124.6 mg/dlが6カ月後には70.0 mg/dlと41.7%低下し($p<0.001$)，対照群では123.9から119.4 mg/dlとなった．一方HDL-Cはそれぞれ45.5 → 46.6 mg/dl，44.3 → 47.4 mg/dlと変化した．その結果プラーク容積はアトルバスタチン群で13.1%減少したのに対し対照群で8.7%増加し，アトルバスタチン群で有意に減少した($p<0.0001$)．プ

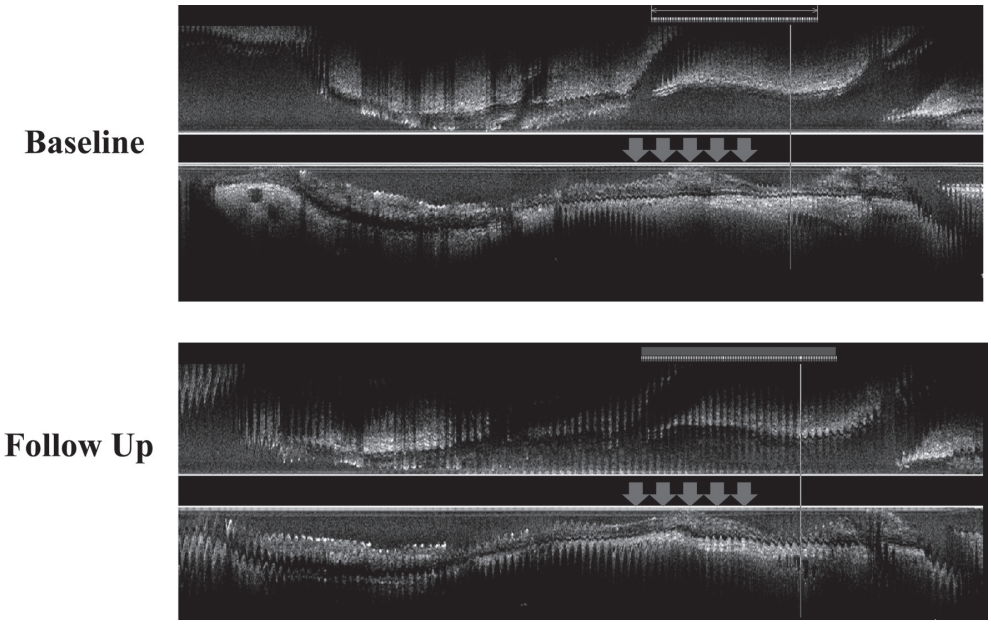

図1　IVUSの長軸像で認められたスタチンによるプラークの退縮（自験例）
矢印で示したプラークについて，9カ月後に明らかな体積の退縮が認められる．

ラーク容積の％減少率はフォローアップ時LDL-C値およびLDL-C低下率に有意に相関が認められた．急性冠症候群患者の非責任病変のプラークはアトルバスタチンにより，ASTEROID試験に比し顕著な退縮を示した．

ただ，1次エンドポイントがIVUSによるプラーク体積の％変化率という，surrogate markerであり，果たして臨床的な意義がどれだけある事実なのかが不明瞭であることが，次のJAPAN-ACSとともに指摘されている．そんな中，この試験を延長し，また若干の例数を加えて，プラークがスタチンの6カ月投与により退縮した群とそうでない群にわけてその予後を比較したところ（extended ESTABLISH試験），退縮群で有意に良好な予後を示した[4]．プラークの％変化率がsurrogate markerとして適切であることを示唆している．

3. JAPAN-ACS試験[5]

日本人の急性冠症候群患者を対象としてESTABLISH試験とほぼ同様のIVUS解析プロトコールで行われ，それを多施設でみた試験である．しかし使用薬剤と比較する群ならびに観察期間が異なる．ピタバスタチン（4 mg / 日）とアトルバスタチン（20 mg / 日）による積極的脂質低下療法の非責任病変でのプラーク体積の退縮効果が同等であることを検証する非劣性試験である．1次endpointはプラーク容積の変化率で，観察期間は平均9カ月である．

LDL-Cはピタバスタチン群で130.9 → 81.1 mg/dl，アトルバスタチン群133.8 → 84.1 mg/dlまで低下し，HDL-Cはそれぞれ45.0 → 48.8 mg/dl，43.9 → 47.1 mg/dlに有意に増加し，プラーク容積はピタバスタチン群で–16.9％，アトルバスタチン群で–18.1％もの減少が認められ，2剤間の非劣性が証明された．

この試験は，非劣性試験という研究デザインであったものの，急性冠症候群患者の非責任病変がスタチンによって退縮するということを多施設試験で初めて証明した試験である．そして，その効果はアトルバスタチンとピタバスタチンで同様に認められ，スタチン系薬剤全般に認められる効果であることが示唆された．本試験もESTABLISHも，欧米の安定型冠動脈疾患を対象にした各試験に比べて退縮効果が大きく，プラーク体積の測定法が少し異なることもあげられるが，欧米人と日本人との違いや安定型冠動脈疾患患者と急性冠症候群患者との間では非責任病変のプラークのスタチンに対する反応性が異なることが考えられる．なお，この試験では倫理上の理由からcontrol armがなかったせいもあり，フォローアップ時のLDL-C値ないしその変化率とプラーク体積変化率には相関を認めなかったが，baselineのLDL-C値に関わらず約80％の患者にプラークの退縮を認めていることから，スタチンの多面的効果が退縮に関与している可能性があることを示唆した結果であった．

4. COSMOS試験[6]

ESTABLISHやJAPAN-ACSは，日本人の急性冠症候群患者の非責任病変を対象にしたものであったが，本試験は日本人で安定型冠動脈疾患の非責任病変に対するスタチンの効果をみたsingle armの多施設試験である．待機的にIVUSガイド下でのPCIの適応となる日本人安定型冠動脈疾患の非責任病変を対象としてロスバスタチンを2.5 mg / 日から投与を開始し，LDL-Cを80 mg/dl未満に低下するまで最大20 mgまで増量させて（最大20 mg / 日），76週後にIVUSを再度行い，1次endpointとしてプラーク容積の変化率をみたものである．

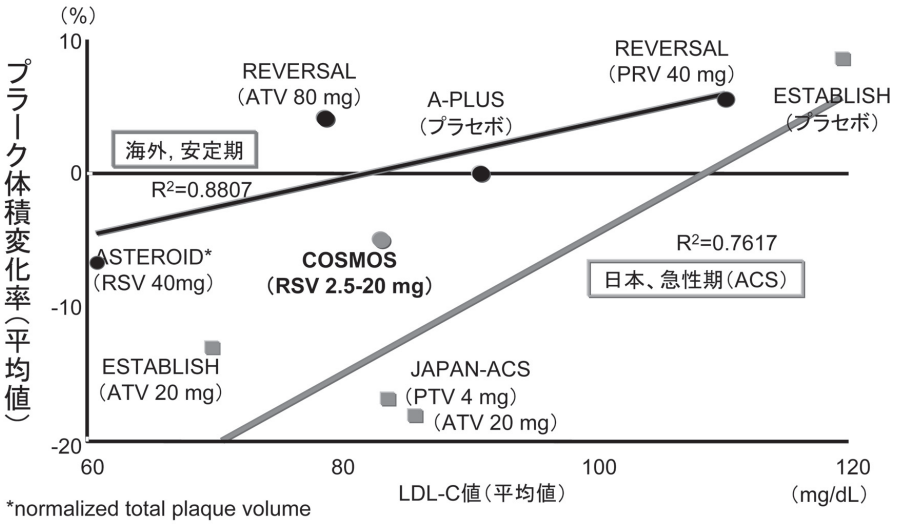

図 2　LDL-C 低下率とプラーク体積変化率との関係のメタ表示
各 trial の平均値をとって，安定型冠動脈疾患対象（黒色）と急性冠症候群患者対象（灰色）の試験を別にしてそれぞれに回帰直線を引いたもの．その相関係数を直線の傍に記載した（図中の略語は各試験の呼称．REVERSAL は文献 14 から，A-PLUS は文献 15 のデータから）．2 つの指標間には有意な相関が認められる．日本人の ACS 患者での回帰直線は欧米人の安定型冠動脈疾患患者のそれよりも下に位置している．日本人での安定型冠動脈疾患患者を対象とした COSMOS 試験ではその中間にあることから，安定型冠動脈疾患よりも ACS 患者の方が，また欧米人よりも日本人の方がスタチンによりプラークが退縮しやすいことが示唆される．ATV：アトルバスタチン，RSV：ロスバスタチン，PTV：ピタバスタチン，PRV：プラバスタチン

76 週間投与後には LDL-C は 140.2 → 82.9 mg/dl まで低下，HDL-C は 47.1 → 55.2 mg/dl まで上昇，LDL-C/HDL-C 比は 1.56 まで低下し，1 次 endpoint である冠動脈プラーク体積は –5.07％の減少が認められた．日本人の安定型冠動脈疾患の非責任病変のプラークがスタチンによって有意に退縮することを初めて多施設で証明した試験である．これは同様の患者背景に対してみた ASTEROID 試験の結果に匹敵する退縮率であるが，介入後の LDL-C 値がより高い値での退縮であり，やはり日本人はスタチンによりプラークが退縮しやすい可能性がある．この試験でも，JAPAN-ACS と同様 LDL-C とプラーク体積の変化率とは相関がえられなかったが，HDL-C や LDL-C/HDL-C 比とは相関が認められた．したがって，本試験の結果は HDL-C の上昇が大きく関与していた可能性もある．

いずれにせよ，ACS 患者に比べて，安定型冠動脈疾患患者のプラークは退縮しにくいようである．ACS 患者では脂質コアの多いプラークが非責任病変にも多いことが知られている．もし仮に脂質コアが消褪することがスタチンのプラーク退縮の主要メカニズムであるとすれば，baseline のプラークの脂質コアが大きいものほど，それが消褪するにつれて，その変化量がプラーク体積全体の変化量に反映しやすいということは直感的に理解できる．

この試験のもう一つの特徴はエントリー患者の約 7 割が，エントリー前にすでに別のスタチンを服用していたことである．他のスタチンでは LDL-C が 100 mg/dl 以下になっていない患者をエントリーしており，他のスタチンの non- ないし poor-responder を多くエントリーしていた可能性がある．ACS 患者に比べてプラーク退縮率が低いのは，一つはそもそも対象プラークの脂質含有量が低いプラークを対象にしていたこと，そしてこのようにスタチンの poor-responder が多く含まれていたことによるのかもしれない．

5. 上記試験のメタ解析

Control arm のない JAPN-ACS や COSMOS 試験では，フォローアップ時の LDL-C 値とプラーク体積の％変化率には相関がみられなかった．しかしながら，過去の試験とこれらの試験における，フォローアップ時の LDL-C 値とプラーク体積の％変化率の平均値をプロットしていくと，この二つの指標の間に相関がみられるようになる．一つ一つの試験では相関がでにくいものの，よりグローバルにみると相関が生まれることより，弱いながらもプラークの退縮には LDL-C 依存性があると考えてよいと思われる．図 2 にそれを示すが，安定型冠動脈疾患と ACS 患者との間，あるいは日本人と欧米人との間には，その相関に違いがあることがよくわかる．

6. JAPAN-ACS サブ解析

JAPAN-ACS 試験のサブ解析がその後次々と発表されている．その中で，糖尿病患者のプラーク退縮の特性について報告がなされた[7]．

アトルバスタチン群とピタバスタチン群を一緒にして，糖尿病群（n=73）と非糖尿病群（n=178）とに分けて検討した結果，糖尿病患者と非糖尿病患者との間に LDL-C 値

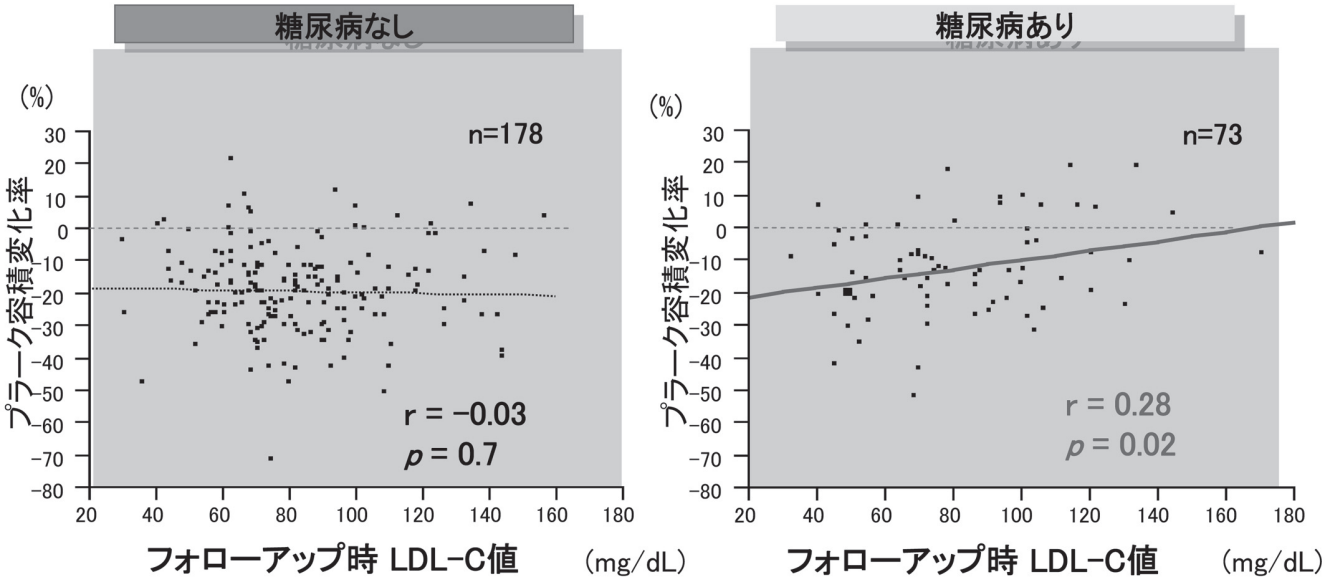

図3　糖尿病患者と非糖尿病患者におけるフォローアップ時のLDL-C値とプラーク体積の%変化率との関係
非糖尿病患者においては有意な相関がなかったにもかかわらず，糖尿病患者においては有意に相関がみられた．（文献7より引用）

の減少率には差異はなかったのにもかかわらず，糖尿病患者が明らかに非糖尿病患者に比べてプラークの退縮率が少なかった．つまり，糖尿病患者のプラークはスタチンにより退縮しにくいのである．さらに興味深い結果として，非糖尿病群では，全体でみた場合と同様，フォローアップ時のLDL-C値と%プラーク体積変化率には相関がみられなかったが，糖尿病群においては，nがより少ない群であったにもかかわらず有意な相関がみられた(図2)．

この結果について，次のように説明できるかもしれない．すなわち，スタチンによるプラーク退縮のメカニズムには，LDL-C依存性のメカニズムと，非依存性メカニズムがあり，通常はどちらも働いていて，非依存性メカニズムが優位に作動している．そのため，LDL-C値とプラーク退縮との相関がみられないが，糖尿病患者においては何らかの理由によりLDL-C非依存性のメカニズムが抑制され，その相関が出現する．しかし，全体の総和として，LDL-C依存性のメカニズムしか主として作動しないため，プラークの退縮の程度は低下する，というものである．糖尿病患者のプラークは非糖尿病患者に比べて，石灰化，脂質コアの量や程度，あるいは内皮機能などが大きく異なることが示唆されているため，プラークの質がもともと異なっている可能性がある．ただLDL-C依存性のメカニズムや非依存性メカニズムとはどんなものなのかについては，まだ明らかではないものの，COSMOS試験で示されたように，HDLやL/H比依存性のメカニズムがあるようである．

7. TWINS試験[8]

この試験は，次に示すTOGETHAR試験とともに，IVUSだけでなく血管内視鏡を用いて，スタチンによる，プラーク性状の変化を見た多施設臨床試験である．血管内視鏡では，脂質に富み，線維性被膜の菲薄化したプラークは黄色に見えるが，冠動脈疾患患者の非責任病変における黄色プラークをエントリーして，10–20 mg / 日のアトルバスタチン投与して，80週間フォローアップが行われた．ベースラインのLDL-C l値の平均値は，144.4 mg/dlは28週に86.4 mg/dl，80週には89.4 mg/dlとなった．プラークの黄色度は0から5までの5段階に分けられるが，ベースラインでは1.5(95% confidence CI: 1.2 to 1.8)であったものが，28週では1.1(95%CI: 0.9 to 1.3, P=0.012)に，80週では1.2(95%CI: 0.9 to 1.4, P=0.024)と，有意に低下した．28週と80週の間には有意差はなかった．一方IVUSで測定したプラークの体積は，28週には–8.3%(95%CI: –11.5 to –5.2)(P<0.001 vs baseline)，80週には–17.8%(95%CI: –23.9 to –11.8)(P<0.001)と，有意に減少した．この結果から，黄色度は早期にうちに低下し，プラーク体積はその後も継続的に退縮していくことが示唆された．いわゆる安定化とプラーク体積の減少は必ずしもパラレルではないということを示している．

8. TOGETHAR試験[9]

この多施設臨床試験は，ピタバスタチン2 mg / 日を冠動脈疾患患者に投与して，52週間後に血管内視鏡とIVUSで再びプラークを観察したものである．LDL-C値は34.5%減少し(平均値は145.0から93.6 mg/dl，P<0.001)，プラークの黄色度は2.9±0.8から2.6±0.7へと減少した(P=0.040)．しかしながら，IVUS上プラーク体積には変化がなかった(安定型冠動脈疾患が主な対象であった)．この結果，上記のTWINS試験と同様，プラークの安定化と体積減少はパラレルに起こるものではなく，また別

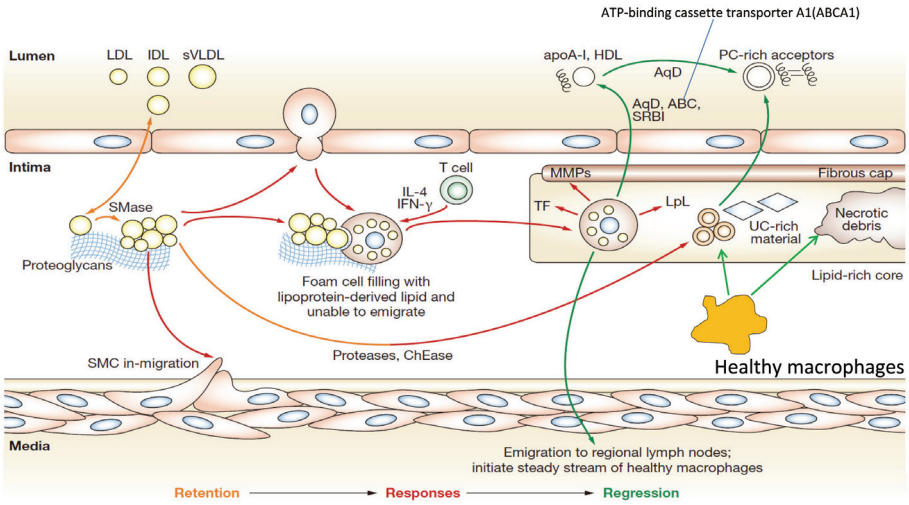

図 4　プラーク退縮の病理生化学的メカニズム
オレンジ～赤のラインは動脈硬化進展のメカニズム．緑のラインは退縮のメカニズム．退縮は決して進展の逆転ではないことがわかる．また退縮のメカニズムは決して単一のものではない．（文献 13 より改変して引用）

個のプロセスである可能性がある．

III.　プラーク退縮のメカニズム

冠動脈内プラークイメージングの進歩により，退縮の際のプラーク内の組織性状変化を観察できるようになってきた．

Kawasaki らは，3 次元 IB-IVUS 法を用いて，スタチンによりプラーク内の脂質コアが消褪していく様をビジュアルに捉え，それを報告した[10]．また Takarada らは，OCT を用いて，線維性被膜がスタチンにより厚くなることを示した[11]．多施設臨床試験でも，組織性状の変化が追跡されている．VH-IVUS を用いた TRUTH 試験[12]などがそれであるが，その中間報告によれば，組織成分が単に減った増えただけではなく，別の組織に置き換わる様相も呈しており，プラーク退縮はもっとダイナミックなものである可能性が示唆されている．

プラークの退縮においては，脂質含有量が減っているだろうことは容易に想像できる．しかし，過去の動物実験や in vitro の報告によれば，プラークのあらゆる組織成分に変化が起こっているらしい．脂質については，泡沫細胞内の脂質だけでなく，細胞外脂質，コレステリン結晶も減少する．また壊死領域も，さらには石灰化領域までもが減少することが報告されている．一方，線維性被膜が肥厚するという報告もあれば，線維領域も減少するという背反した結果も出されている．線維性被膜の肥厚はプラークの安定化に伴って認められ，また最終的に退縮にあたって，線維成分も減っていくのかもしれない．もともと何もなかったのであるから，プラークが完全に消えるとするなら，すべての成分が減っていくと考えても矛盾はない．動脈硬化病変は通常数年～数十年かけて起こるわけであるが，これらの変化は，スタチンなどの介入により，数日から数週間で始まるとされ，また動脈硬化のすべてのステージで起こりうることが報告されている．

動脈硬化の進展においては，通常以下のようなステップが考えられている．すなわち血液中の LDL-C が内皮障害などを通じて血管内膜に侵入し，そこで酸化されたのち単球由来のマクロファージによって貪食され，それが泡沫細胞となる．泡沫細胞はプラークのある箇所に集積し，そこで apotopsis や necrosis を起こして崩壊したのち，細胞外脂質や脂質の結晶化，壊死領域などを形成してコア化し，それを線維性被膜が覆って粥腫ができる．これまでの研究によればプラークの退縮は，決してこれらのステップの逆行ではない．全く別の過程により退縮するのである．Williams らは，その総説でわかりやすい図を示している（図 4）[13]．

脂質コアの泡沫細胞内の脂質は主として逆転送系を介して HDL-C により肝臓に運び去られる．泡沫細胞自体は apotopsis や他のマクロファージによって貪食されて減るのではなく，リンパ系を介して逃げるように遊走していくらしい．血管系に近いリンパ節で泡沫細胞が多くみつかるという．一方細胞外脂質やコレステリン結晶や壊死物質は，healthy なマクロファージにより貪食されていくメカニズムがある．また細胞外脂質はそのまま血管内腔に直接流出して，phosphatidylcholine-rich acceptors に受け取られていく経路もあるらしい．このように，プラークの退縮のメカニズムには，スタチンによる LDL-C の減少の直接効果によってもたらされるだけでなく，HDL-C を介した作用など，様々なメカニズムがあることが考えられる．前記の LDL-C 依存性メカニズムと非依存性メカニズムが，これらのどれにあたるのかはまだわからない

が，いずれにせよ，プラークの退縮のメカニズムは，多面的であり，複合的であると考えられる．従って，その個々のメカニズムがより解明されれば，スタチン投与を介さない全く別のプラーク退縮療法が開発されうるかもしれない．

VI. おわりに

以上のように，スタチンなどの介入によってプラークが退縮することは，動物実験や in vitro のデータだけでなく，冠動脈内プラークイメージングを用いて検討したヒトの生体においても，もはや疑いのない事実である．今後，より退縮のメカニズムが解明され，より効率的なプラーク退縮療法が開発されれば，アンチエージング，ひいては動脈の若返りが可能となる時代が到来するかもしれない．

文　献

1) Friedman M, Byers SO, Rosenman RH: Resolution of aortic atherosclerotic infiltration in the rabbit by phosphatide infusion. Proc Soc Exp Biol Med 1957; **95**: 586–588
2) 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
3) Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, Daida H: Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study. Circulation 2004; **110**: 1061–1068
4) Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H: Plaque regression determined by intravascular ultrasound predicts long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. J Atheroscler Thromb 2011; **18**: 231–239
5) 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: 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
6) Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, Daida H, Hirayama A, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M, COSMOS Investigators: Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). Circ J 2009; **73**: 2110–2117
7) 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
8) 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
9) 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 angioscopy and intravascular ultrasound: the TOGETHAR trial. Circ J 2010; **74**: 1922–1928
10) Kawasaki M, Sano K, Okubo M, Yokoyama H, Ito Y, Murata I, Tsuchiya K, Minatoguchi S, Zhou X, Fujita H, Fujiwara H Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 2005; **45**: 1946–1953
11) Takarada S, Imanishi T, Kubo T, Tanimoto T, Kitabata H, Nakamura N, Tanaka A, Mizukoshi M, Akasaka T Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome: assessment by optical coherence tomography study. Atherosclerosis 2009; **202**: 491–497
12) Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Umezawa S, Kunishima T, Sato A, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Sozu T, Michishita I, Kanagawa PTCA Conference Study Group: Treatment with statin on atheroma regression evaluated by intravascular ultrasound with Virtual Histology (TRUTH Study): rationale and design. Circ J 2009; **73**: 352–325
13) Williams KJ, Feig JE, Fisher EA: Rapid regression of atherosclerosis: insights from the clinical and experimental literature. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; **5**: 91–102
14) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN, REVERSAL Investigators: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: The REVERSAL Study. JAMA 2004; **291**: 1071–1080
15) Tardif JC, Gregoire J, L' Allier PL, Anderson TJ, Bertrand O, Reeves F, Title LM, Alfonso F, Schampaert E, Hassan A, McLain R, Pressler ML, Ibrahim R, Lespérance J, Blue J, Heinonen T, Rodés-Cabau J, Avasimibe and Progression of Lesions on UltraSound (A-PLUS) Investigators: Effects of the acyl coenzyme A cholesterol acyltransferase inhibitor avasimibe on human atherosclerotic lesions. Circulation 2004; **110**: 3372–3377