

シロリムス溶出性ステント留置後の冠動脈黄色プラ  
ークの変化とその規定因子に関する研究

Serial change and its determinants of residual plaque  
characteristics under sirolimus-eluting stent: a coronary  
angioscopic study

日本大学医学部内科学系循環器内科分野

金井 孝司

申請年（西暦 2013 年）

指導教員 廣 高史

シロリムス溶出性ステント留置後の冠動脈黄色プラ  
ークの変化とその規定因子に関する研究

Serial change and its determinants of residual plaque  
characteristics under sirolimus-eluting stent: a coronary  
angioscopic study

日本大学医学部内科学系循環器内科分野

金井 孝司

申請年（西暦 2013 年）

指導教員 廣 高史

|       |     |       |
|-------|-----|-------|
| 目次    | ページ | 1     |
| 抄録    | ページ | 2-4   |
| 略語一覧  | ページ | 5-6   |
| 目的、背景 | ページ | 7-11  |
| 方法    | ページ | 11-15 |
| 結果    | ページ | 15-17 |
| 考察    | ページ | 18-21 |
| 研究限界  | ページ | 21-22 |
| 臨床的意義 | ページ | 22    |
| 結論    | ページ | 22    |

## 抄録 (Abstract)

### 背景及び研究目的

薬剤溶出性ステント (DES) は平滑筋細胞の増殖を抑制し再狭窄を予防する効果がある。その一方、ステント血栓症を引き起こすリスクがあり、殊にステント留置部に黄色プラークが存在するときは、いっそうハイリスクとされる。冠動脈内視鏡検査による観察では、冠動脈内黄色プラークの存在は不安定プラークの存在を意味し、将来急性冠症候群発症のしやすさと関連している。またその数はその後の冠動脈狭窄病変の進行の危険因子であると報告されている。

一方 DES の一種であるシロリムス溶出性ステント (SES) の留置後ではステント留置下の残存黄色プラークは黄色度が増悪することが報告されている。これに対してスタチンによる積極的脂質低下療法を行うと冠動脈プラークの内視鏡的黄色度が低下する、すなわち安定化することが報告されている。しかし、SES 留置後のステント直下の残存黄色プラークに対してのスタチンによる積極的脂質低下療法にはそのような効果があるのか否かについては結論が出ていない。そこで、本研究では SES 留置された患者のステント留置部直下の残存黄色プラーク黄色度の変化の規定因子とスタチンの効果を知る目的で、冠動脈内視鏡検査を用いて検討した。

## 方法(Method)

2005年から2010年にSESを留置し、留置直後ならびに留置9-14ヶ月後の追跡(Follow-up)時に冠動脈内視鏡検査を行った連続42症例を後ろ向きに検討した。SES留置(Baseline)時と追跡(Follow-up)時の内視鏡的黄色度を評価し1)黄色プラーク増悪群(WC群:n=15)、2)変化なし群(NC群:n=16)および3)改善群(IP群:n=11)の3群に分類しその変化規定因子とスタチンの効果について検討した。

## 結果(Result)

IP群ではFollow-up時LDL-C値がBaseline時に比し有意に低下していた(from 120.0±29.8mg/dl to 74.3±16.7mg/dl, p=0.0005)。また、IP群のFollow-up時のLDL-C値は、他の2群のFollow-up時LDL-C値と比し有意に低値であった(WC:103.5±16.4mg/dl, NC:105.7±18.7mg/dl, and IP: 74.3±16.7mg/dl, p<0.0001)。多変量解析では家族歴、スタチンの内服の有無、留置時の血清クレアチニン値、留置時のステント内血栓の検出の有無、Follow-up時LDL-C値がSES留置直下の残存黄色プラークの黄色度変化の規定因子であった(overall R<sup>2</sup>=0.72871, p<0.0001)。

## 結論(Conclusion)

SES 留置後の残存黄色プラークの黄色度の変化にはいくつかの規定因子を認められた。その中で特にスタチンの内服の有無と Follow-up 時 LDL-C 値が主要な規定因子であった。スタチンによる積極的脂質低下療法を行い LDL-C 値を管理することは SES 留置術後のステント下の残存黄色プラークの安定化に重要であることが示唆された。

## 略語一覧

|            |  |
|------------|--|
| ARB        | : Angiotensin II type1 receptor antagonist<br>アンギオテンシン II タイプ 1 受容体拮抗薬                 |
| BMI        | : body mass index  |
| BMS        | : 通常型ステント (Bare Metal stent)   |
| Ca blocker | : カルシウム拮抗薬   |
| hsCRP      | : 高感度 CRP (high sense C-reactive protein)  |
| DES        | : 薬剤溶出性ステント (Drug-Eluting Stent)   |
| HbA1c      | : ヘモグロビン A1c   |
| HDL-C      | : HDL コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol)                                   |
| JAS        | : 日本動脈硬化学会 (Japan Atherosclerosis Society)   |
| LDL-C      | : LDL コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol)                                    |
| L/H ratio  | : LDL-C level/HDL-C level ratio  |
| PCI        | : 経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention)                                       |
| sCr        | : 血清クレアチニン値 (serum creatinine)   |
| SES        | : シロリムス溶出性ステント (Sirolimus-Eluting Stent)   |
| Statin     | : スタチン (HMG-CoA 還元酵素阻害薬)<br>3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitor |

WS 群 : 内視鏡的黄色度の変化の増悪群

NC 群 : 内視鏡的黄色度の変化のない群

IP 群 : 内視鏡的黄色度の変化の改善群

Low LDL-C 群 : スタチン内服により LDL-C<100mg/dl に管理された群

High LDL-C 群 : スタチン内服しても LDL-C<100mg/dl に管理されなかった群

No statin 群 : 担当医判断によりスタチン内服しなかった群



## 目的(Purpose)

シロリムス溶出性ステント (SES) 留置後のステント下の冠動脈黄色プラークの黄色度変化とその規定因子を冠動脈内視鏡を用いて検討すること

## 背景(Background)

近年、急性心筋梗塞は増加の一途をたどり心血管疾患死亡は日本人における死亡原因の第二位 (2012 年度厚生労働省人口動態統計より) となっておりその治療及び予防は重要である。急性心筋梗塞などの冠動脈疾患に対して経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Coronary Intervention: PCI) の際にいわゆる通常のステント : Bare Metal Stent (BMS) を使用するようになったのは 1986 年の Sigwart ら<sup>1</sup>の報告からである。その後 BENESTENT 試験<sup>2</sup>というバルーン拡張術 (Plain old balloon angioplasty: POBA) を対照とした臨床研究の結果、POBA よりも再狭窄率が優れていることが証明され、これを期にステントは広く使われるようになった。しかしながら BMS においてもステント内で新生内膜が増殖するために、再狭窄は 30-40%の症例で認められた<sup>2</sup>。そこでステントに薬剤を塗布し新生内膜増殖抑制作用を持たせるように開発されたのが薬剤溶出性ステント (DES) である。DES の一種であるシロリムス溶出性ステント (SES) はステントに免疫抑制剤の一種であるシロリムスを塗布したもので 2002 年に欧州で、

2004年に日本で販売開始された。SESの登場により再狭窄率は10%以下までに劇的に改善した<sup>3</sup>。その後、多くの薬剤性溶出性ステントが次々と開発されている。

急性心筋梗塞や不安定狭心症を含む急性冠症候群の主因は冠動脈プラークの破綻 (plaque rupture) とそれに続く血栓形成とされる<sup>4</sup>。プラークには破綻しやすいプラークとそうでないプラークがあるとされ、前者を不安定プラーク (vulnerable plaque)、後者を安定プラークと呼んでいる。その特徴は、脂質コアが大きく、線維性被膜は菲薄化している非石灰化プラークとされている<sup>5</sup>。冠動脈内視鏡検査はこの不安定プラークを直接視覚的に同定しうる検査法である。

Figure 1 に冠動脈内視鏡検査法の概要を示す。ガイディングカテーテル (GC) を冠動脈入口部に挿入し、それを通じて冠動脈内にガイドワイヤー (GW) を通過させる。次に GW を介しマイクロカテーテルを通した後、GW と内視鏡カメラを入れ替える形で冠動脈内視鏡を挿入し、マイクロカテーテルからデキストラン液をフラッシュすることにより赤血球を血管内腔から排除し、直接血管の内膜表面の状態を視認できる検査法である<sup>6-8</sup>。Figure 2 に冠動脈内視鏡検査で描出される黄色プラークの黄色度 Grade 分類を示す。冠動脈内の正常内膜は白色調 (Grade 0)、かすかに黄色調を示すものを Grade 1、すぐに視認できる通常の黄色調のものを Grade 2、橙色に近い強い黄色調を Grade 3 として 4 群にわ

けて Grade 分類を行う。さらには、そこに血栓（赤色・白色血栓）が付着しているかも評価できるだけでなく、ステント留置後の追跡（Follow up）時には、ステント内部にみられる新生内膜の被覆の程度も評価することが可能である。そのステント内膜被覆もその度合いにより 4 群に分けられ新生内膜被覆度分類をする（Figure 3）。

Ueda らは、内視鏡的黄色度と内視鏡的冠動脈内血栓像の検出頻度<sup>6</sup>、さらには内視鏡的黄色度と急性冠症候群の発症率<sup>7</sup>には有意に相関があると報告した。Yamamoto ら<sup>9</sup>は、血管内超音波画像診断（IntraVascular UltraSound: IVUS）による in vivo での組織性状診断により検討し、脂質成分に富んでいる成分が血管表面に近い部分に存在すると血管内視鏡でより黄色く観察され、線維成分が血管表面に多く存在するとその奥に脂質成分が多くても内視鏡の色調は白く観察されると報告した。Kubo ら<sup>10</sup>は光干渉断層法（Optical Coherence Tomography: OCT）を用いて血管内膜の線維性被膜の厚さを計測し、線維性被膜が薄いほど黄色度が増すと報告した。これらの研究から、内視鏡的黄色度は動脈硬化による脂質コアの量とそれを覆う線維性被膜の厚さで規定されると現在考えられている。

またこの黄色プラークは、脂質異常症に対する HMG 還元酵素阻害薬（3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitor：スタチン）

による脂質低下療法により、黄色プラークを退縮させることが報告されている。Takano ら<sup>11</sup>は、内視鏡検査にてスタチン内服により内視鏡的黄色度が有意に低下することを報告した。Hirayama ら<sup>12</sup>は、スタチンによる積極的脂質低下療法により、内視鏡的黄色度と IVUS で求めたプラーク容積が有意に減少することを報告した。

黄色プラークを含んだ冠動脈狭窄病変にステントを留置すると、ステント下の黄色プラーク近傍ではステント血栓症のリスクが増加することが報告<sup>13</sup>されている。しかし通常型ステント (Bare Metal Stent: BMS) の場合、3-6 ヶ月間の時間経過とともに新生内膜が増殖し、厚い線維性被膜で被覆され (プラークシーリング効果)、内視鏡的黄色度も低下して<sup>14</sup>易血栓性も失活するとされる<sup>15</sup>。一方、最近広く用いられるようになった薬剤溶出性ステント (DES) では、異なる反応が報告されている。Higo らは、SES 留置によりステント留置部の残存黄色プラークの黄色度がさらに増悪した<sup>16</sup>と報告した。すなわち、SES により周囲のプラークがかえって不安定化するのではないかと危惧されるようになった。

以上の背景により、本研究では SES 留置時ならびに 9-14 カ月後に冠動脈内視鏡検査を行った冠動脈疾患患者を対象にして、黄色プラークの内視鏡的黄色度変化とその規定因子について検討した。

## 方法

### 研究デザイン

2005年1月から2010年12月までに日本大学医学部附属板橋病院で以下の基準を満たす症例全42例について後ろ向きに検討した。

### エントリー基準

- 安定狭心症ないし無症候性虚血性心疾患であること
- 新規有意狭窄病変に対し他の interventional device (アテレクトミーデバイスやロータブレードなど) を使用することなく SES を合併症なく留置できたもの
- SES 留置 (Baseline) 時及び追跡 (Follow-up) 時 (留置から 9-14 か月後) に冠動脈造影及び冠動脈内視鏡検査を施行されていること。

### 除外基準

- 急性冠症候群
- 左主幹部病変など冠動脈内視鏡検査施行に適していない病変
- 検査施行時コントロール不能な心不全状態、悪性高血圧、コントロールされていない糖尿病、重症腎臓病患者、透析患者及び二次性脂質異常症

カテーテル検査及び冠動脈内視鏡検査は、検査を行うにあたり全ての患者から文書にてインフォームドコンセントを確認してから検査は行われた。また、本研究は日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究倫理委員会の承認を得て研究を行った。

### 患者プロフィールならびに血液に関する調査項目

#### ● Baseline 時 (32 変数)

Baseline 時

① 年齢②性別③喫煙④高血圧⑤糖尿病⑥脂質異常症⑦冠動脈疾患家族歴  
⑧BMI⑨follow-up の経過月数⑩治療対象冠動脈⑪黄色度⑫ステント内血栓⑬LDL-C 値⑭HDL-C 値⑮L/H 比⑯血清クレアチニン値⑰中性脂肪⑱HbA1c  
⑳高感度 CRP 値 Ⅰ内服薬 (スタチン、ARB、カルシウム拮抗薬、 $\alpha$  拮抗薬、 $\beta$  拮抗薬、アロプリノール、利尿薬、ニトロ製剤、ニコランジル、SU 剤、ピオグリダゾン、ワーファリン) 計 32 項目

Follow-up 時 (6 変数)

① 黄色度、②新生内膜被覆度、③LDL-C 値、④HDL-C 値、⑤L/H 比、⑥中性脂肪  
これらを後に示す冠動脈内視鏡におけるステント周囲の残存黄色プラークの黄色度変化の独立因子とし統計解析を行った。LDL-C 値の計測は計測キット (CholestestoR<sup>®</sup>LDL、積水メディカル、東京) を使用し直接 LDL-C 値を計測し

た。LDL-C 値のコントロール目標は日本動脈硬化学会（JAS）の指針<sup>17</sup>に基づき管理されていたが、スタチンの種類の決定や（副作用などの事由による）内服しないなどの判断は、主治医が総合的に判断した。

### 経皮的冠動脈形成術（PCI）

全ての冠動脈造影及び PCI は日本大学板橋病院で施行した。虚血所見を有するアメリカ心臓病学会（AHA）分類 75%以上の狭窄病変を治療適応と判断し SES を留置した。

### 冠動脈内視鏡検査及びその評価

本研究では冠動脈内視鏡検査には非閉塞型の冠動脈内視鏡カテーテル（町田製作所、東京）を使用した。冠動脈内視鏡検査は前述した手順に従って施行した。

Baseline の SES 留置時におけるステント直下の黄色プラークの内視鏡的黄色度を評価し Follow-up 時と比較検討した。観察された画像はすべてハードディスクレコーダに保存録画され、検査終了後に冠動脈内視鏡検査に熟達した者が術者を含め 3 人以上で黄色度は評価、決定した。ステント留置部周囲（直下）の残存プラークの黄色度評価方法<sup>18</sup>は前述のように grade 0(黄色なし), grade 1(薄い黄色), grade 2 (濃い黄色) , grade 3(橙色や赤みかかった黄色)の 4 分類を採

用した(Figure 2)。ステント下の黄色プラークが複数存在する場合は、その黄色度のうち最大の黄色度を黄色 grade として採用した。一方 Follow-up 時の新生内膜被覆度は grade 0 (被覆なくステントが露出されている) , grade 1(薄く被覆), 2 (十分に被覆しているがステントは薄く可視可能), grade 3(完全に被覆されステントは可視できない)の4分類を用いた<sup>13</sup>(Figure2)。なお、新生内膜被覆度はステントの被覆具合が均等でない場合は大勢を占める grade を被覆 grade として採用した。これらをまず二人が独立して読影し、意見が分かれた場合は3人目の解析者の意見を聞き、多数決で決定した。

### 統計解析

連続変数は平均±標準偏差値 (mean ± SD) を用い、2 群間の場合は正規分布に準ずるか否かにより、student-t 検定ないし Wilcoxon' s 順位符号付検定により解析をした。3 変数(3 群)以上の場合は one-way ANOVA ないし Tukey-Kramer' s HSD 検定により解析した。カテゴリー変数は%表記とし、 $\chi^2$  検定ないし Fisher の直接確率法で解析した。

Baseline 時から Follow-up 時の黄色度変化の規定因子を検討するため単変量と多変量解析を用い、単変量解析は前述の Baseline 時の 32 変数と Follow-up 時の 6 変数に対し施行した。

統計的有意水準は  $p < 0.05$  とし、多変量解析を行う上では単変量解析で  $p < 0.1$  の



項目を従属変数とした。またスタチンの効果を検討するため JAS のガイドラインに則り LDL-C=100mg/dl を境界域としてスタチンの内服の有無でさらにサブ解析を行った。統計解析は統計ソフトウェア JMP9.0.0(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用し  $p < 0.05$  を統計的有意と判断した。

## 結果(Results)

### 患者プロフィール

患者背景を Baseline 時と Follow-up 時（平均観察期間 11.2±2.3 ヶ月）の患者データを Table1-a～c に示す。左前下行枝（LAD: 27 本）、左回旋枝（LCX: 8 本）、右冠動脈（RCA: 16 本）、ステントの径長は 2.5～3.5mm 径、18～33mm 長で合計 51 本の SES の使用であった。

### 残存プラークの内視鏡的黄色度の変化

Table 1-b に示すように全体での Baseline 時と Follow-up 時の黄色度の変化度は、本研究では有意差を認めなかった (Baseline:  $1.6 \pm 1.0$  vs Follow-up:  $1.7 \pm 0.8$ ,  $p=0.4143$ ) (Table 1-b, Figure 4)。個々の症例についての黄色度変化を Figure 4 に示す。各々の症例の最大黄色度の変化は、増悪群は 15 例 (WS 群)、変化なし群 16 例 (NC 群)、改善群 11 例 (IP 群) と様々であった (Table1-a, 1-b)。

## 残存プラークの黄色度変化の規定因子

まず WS 群、NC 群、IP 群の 3 群間について背景因子の比較を行った (Table 1-a~b)。Follow-up 時の 78.6% の症例に対してスタチンが処方されており、IP 群では全例でスタチンが処方されていた。また、Follow-up 時の LDL-C 値と L/H 比は IP 群と WS 群で Baseline に比して有意に低下し、Follow-up 時の LDL-C 値は、IP 群が WS 群、NC 群に比し有意に低値であった (IP 群  $74.3 \pm 16.7$  mg/dl, WS 群  $103.5 \pm 16.4$  mg/dl;  $p=0.0004$  vs IP 群, NC 群  $105.7 \pm 18.7$  mg/dl;  $p=0.0001$  vs. IP 群)。Follow-up 時の sCr 値は Baseline 時に比し WS 群と NC 群で増悪していた。IP 群では Baseline 時のステント内血栓の検出頻度は高値 (72.7%) を示したが、Follow-up 時検出頻度は有意に減少 (25.0%) した ( $p=0.0041$ )。一方、WS 群では Follow-up 時のステント内血栓の頻度が増加 (Baseline: 26.7 vs Follow-up: 6.7%;  $p=0.0086$ ) していた。Table 2 に冠動脈内視鏡検査での新生内膜被覆度を示す。3 群全てにおいて grade 3 の新生内膜被覆は認められず、新生内膜被覆度に 3 群間に有意差はなかった ( $p=0.1011$ )。

## 対象プラーク内視鏡的黄色度変化の規定因子

Table 3 に内視鏡的黄色度変化度に対する各因子の単変量と多変量解析を示す。単変量解析では年齢、高血圧、家族歴、スタチンの内服の有無、Baseline 時の sCr 値とステント内血栓の検出、Follow-up 時の LDL-C 値、L/H 比、中性脂

肪値、及び新生内膜被覆度が黄色度変化を規定する可能性 ( $p<0.1$ ) を示した (Table3-a)。それらの項目を用いた多変量解析では家族歴、スタチンの内服の有無、Baseline 時 sCr 値、Baseline ステント内血栓の検出、Follow-up 時の LDL-C 値が黄色度変化の有意な規定因子であった (Table3-b)。

Figure 5 に JAS のガイドラインに準じた LDL-C 値についてのサブグループ解析を示す。1) スタチン内服下の 100mg/dl 未満の Low LDL-C 群 ( $n=15$ )、2) スタチン内服下の 100mg/dl 以上の High LDL-C 群 ( $n=18$ )、3) LDL-C 値が比較的コントロール良好または副作用のため内服なしとされたスタチン未内服群の No statin 群 ( $n=9$ ) の 3 群に分けて比較検討したところ、Baseline の LDL-C 値には有意差は認められなかった (overall  $p=0.0681$ , Low LDL-C group:  $118.6\pm 29.7$ , High LDL-C group:  $120.3\pm 27.3$ , No statin group:  $95.3\pm 19.9$ mg/dl)。しかしながら、baseline に比して follow-up 時の黄色度は、Low-LDL 群で有意に減少、High-LDL 群で有意に変化なく、No statin 群で有意に増加していた。また変化度で 3 群間を比較した場合、Low-LDL 群 ( $-0.5\pm 0.9$ ) は High-LDL 群 ( $0.4\pm 0.9$ ) と No statin 群 ( $0.7\pm 0.9$ ) に比して、有意に低値 (黄色度減少度が大きいことを示唆) を示していた。

## 考察

SES 留置によりステント留置部の残存黄色プラーク黄色度を増悪させることを Higo ら<sup>16</sup>が報告したが、その正確な機序についてはまだ解明されていない。本研究では、冠疾患家族歴、Baseline 時 sCr 値やステント内血栓の検出、Follow-up 時の LDL-C 値及びスタチン内服の有無がその規定因子であることが示された。これらの規定因子の中で冠疾患家族歴、Follow-up 時の LDL-C 値の高値は黄色度の増悪規定因子で、他方、スタチンの内服、Baseline の sCr 値の高値、及び Baseline のステント内血栓の検出は黄色度の改善規定因子であった。

残存プラーク黄色度と LDL-C 値ならびにスタチンとの関係

動脈硬化の自然経過としてしばしば見られる冠動脈内視鏡的黄色度の増悪は、プラークの脂質成分の増加やサイズの増加及びプラーク表面の線維性被膜の菲薄化が関与していると考えられている<sup>12, 19, 20</sup>。本研究での黄色度増悪因子であることが示された冠疾患家族歴や LDL-C 高値は、以前より日本人において冠動脈イベント発症の強い独立危険因子と報告されている<sup>21</sup>。本研究では Low LDL-C 群では黄色プラークの黄色度は有意に改善していたが、High LDL-C 群ではスタチンを内服していたにも関わらず No statin 群同様、黄色度の改善が認められなかった。この結果はスタチンを内服し、かつ適切に LDL-C 値をコントロールした場合にのみ、内視鏡的黄色度が改善する、ひいては黄色プラーク

クが安定化することを示唆している。言い換えればスタチンにより適切に LDL-C 値を管理した場合、シロリムスの黄色残存プラークへの化学的作用が抑制される可能性を示唆している。多変量解析ではスタチンの内服の有無が最も強力な黄色度の改善因子であったが、このことは LDL-C 値をより低くすることのみでなく、スタチンの副次的効果 (pleiotropic effect) も影響していたと考えられる。実際、スタチンを内服している場合、LDL-C 値が高値の群であっても No statin 群に比べて SES によるプラークの黄色化は有意に抑制されていた。スタチンは血管内皮機能の改善、血管の炎症作用抑制、プラークを安定化、血小板凝集機能の改善に作用し心筋保護、心筋リモデリングの抑制に働くと報告されている<sup>11, 22</sup>。スタチンがプラーク内の脂質成分を減少させ、炎症反応を抑制し、コラーゲン成分比率を増加させて Fibrous Cap を厚くすることが報告されている<sup>19, 23</sup>。これらはいずれも内視鏡的黄色度を低下させる方向に寄与しているものと思われる。

#### SES 留置部の新生内膜増殖とスタチン

Inoue らは SES 留置により中膜の平滑筋細胞の減少がみられることを報告し<sup>24</sup>、Nakazawa らは SES 留置部のプラークの新生内膜に通常の動脈硬化性変化がみられることを指摘している<sup>25</sup>。Yamamoto らは SES による新生内膜増殖抑制のために、BMS の場合と比べてより長時間にわたって残存プラークの黄色度が

持続しやすいだけでなく、脂質コアが発達しやすいのではないかと推察している<sup>26</sup>。動物実験では、SES 留置部に動脈壁への好酸球などの浸潤を引き起こすことが示され<sup>27</sup>、スタチン治療がその動脈壁への細胞浸潤を抑制することも報告されている<sup>28</sup>。仮説ではあるが、シロリムスなどの脂溶性物質は脂質プラークに蓄積され、その効果がより長期にわたり持続する結果となっているのではないかとする報告もある<sup>26, 29</sup>。これらのことを総合的に考えると、スタチンによる脂質低下療法は、脂質成分を減少させるだけでなく、シロリムスの直接的化学作用やプラークの炎症反応を抑制し、一方コラーゲン成分の増加により厚い新生内膜被覆化を促進することにより、今回の残存プラークの黄色度進展抑制ないし改善効果をもたらした可能性があると考えられる。

#### 残存プラーク黄色度変化のその他の規定因子

本研究では SES 留置部の残存プラークの黄色度変化の規定因子として留置時のステント内血栓の存在がその一つであった。ステント内血栓はステント拡張時の血管壁の障害の修復過程で見られることがあり<sup>13, 18</sup>、実際の臨床的意義は明らかではない。本研究の結果は留置時に血栓が存在している方がプラークを含めた血管壁の治癒過程がより早く進むことを示唆しているのかもしれない。

この他、Baseline 時 sCr 値が黄色度の変化の規定因子の一つであった

( $p=0.0424$ )。しかしながら sCr 値の患者個々の間での値のレンジは小さく、より幅広いレンジでの影響度を見る必要がある。たとえば CKD の存在が、ステント内新生内膜増殖や脂質沈着などにどのような影響を与えているのかは、引き続き研究が必要である。

### 研究限界 (Study Limitations)

本研究で以下の研究限界を認めた。

- Baseline, Follow-up とともに内視鏡観察をした患者のみの少数のデータでかつレトロスペクティブな解析であったこと。よって内視鏡の観察できる血管径の病変での評価に研究の対象が限られていること。
- 黄色グレードの評価は定量的評価ではないこと。
- ステント内とはいえ完全に一致した部位を比較検討できているかを客観的に証明することは困難であること。
- SES 留置後の黄色度の評価はステントを留置していない黄色プラークの黄色度の評価と必ずしも病態的に同一ではない可能性があること。
- 最後に、SES 留置後にシロリムスによる炎症性変化により黄色の新生内膜が認められることが報告されているが<sup>30, 31</sup>、SES 留置後 9-14 ヶ月においては、新生内膜の被覆自体非常に乏しくそれ自体の黄色度を黄色プラークと区別

して評価することは困難であったこと。

### **臨床的意義 (Clinical Implications)**

本研究成果より、スタチンによる適切な脂質低下療法は SES 留置後の残存黄色プラークの黄色度増悪を抑制ないし改善することを示唆した。ステント留置部直下ないし周囲の残存プラークの黄色度の増悪はステント周囲に二次的に発症しやすい急性冠症候群やステント血栓症に関連が指摘されているが<sup>13, 16</sup>、スタチンによる適切な脂質低下療法がこれらのイベントを抑制する効果が期待できると考えた。

### **結論 (Conclusion)**

SES 留置後における残存黄色プラークの黄色度変化の規定因子としていくつかの因子が挙げられたが、特に LDL-C 値とスタチンの内服の有無が重要な因子であった。スタチンの内服により適切に LDL-C 値を管理することは、SES 留置後の残存黄色プラークの安定化をはかることは、ステント周囲のプラークが責任病変となる心事故出現を予防しうる可能性がある。



## 参考文献

1. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316:701-706
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent study group. *N Engl J Med.* 1994;331:489-495
3. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, Nishikawa H, Hiasa Y, Muramatsu T, Meguro T, Inoue N, Honda H, Hayashi Y, Miyazaki S, Oshima S, Honda T, Shiode N, Namura M, Sone T, Nobuyoshi M, Kita T, Mitsudo K. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation.* 2009;119:987-995
4. 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
5. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, Malik S, Fuster V, Finn AV. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1041-1051
6. 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
7. Ueda Y, Oyabu J, Okada K, Murakawa T, Hirayama A, Kodama K. Angioscopically-determined extent of coronary atherosclerosis is associated with severity of acute coronary syndrome. *J Invasive Cardiol.* 2006;18:220-224
8. 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
9. Yamamoto M, Takano M, Okamatsu K, Mizuno K. Relationship between thin cap fibroatheroma identified by virtual histology and angioscopic yellow plaque in quantitative analysis with colorimetry. *Circ J.* 2009;73:497-502
10. 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
11. Takano M, Mizuno K, Yokoyama S, Seimiya K, Ishibashi F, Okamatsu 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
  12. 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
  13. Oyabu J, Ueda Y, Ogasawara N, Okada K, Hirayama A, Kodama K. Angioscopic evaluation of neointima coverage: Sirolimus drug-eluting stent versus bare metal stent. *Am Heart J.* 2006;152:1168-1174
  14. Sakai S, Mizuno K, Yokoyama S, Tanabe J, Shinada T, Seimiya K, Takano M, Ohba T, Tomimura M, Uemura R, Imaizumi T. Morphologic changes in infarct-related plaque after coronary stent placement: A serial angiography study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1558-1565
  15. Ueda Y, Nanto S, Komamura K, Kodama K. Neointimal coverage of stents in human coronary arteries observed by angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:341-346
  16. Higo T, Ueda Y, Oyabu J, Okada K, Nishio M, Hirata A, Kashiwase K, Ogasawara N, Hirotani S, Kodama K. Atherosclerotic and thrombogenic neointima formed over sirolimus drug-eluting stent: An angioscopic study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:616-624
  17. [japan atherosclerosis society (jas) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases]. *J Atheroscler Thromb.* 2007;5-57
  18. Ueda Y, Asakura M, Yamaguchi O, Hirayama A, Hori M, Kodama K. The healing process of infarct-related plaques. Insights from 18 months of serial angioscopic follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1916-1922
  19. 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
  20. Akasaka T, Kubo T, Mizukoshi M, Tanaka A, Kitabata H, Tanimoto T, Imanishi T.

- Pathophysiology of acute coronary syndrome assessed by optical coherence tomography. *J Cardiol.* 2010;56:8-14
21. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J.* 2002;66:1087-1095
  22. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: Mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1524-1534
  23. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, Daida H, Hirayama A, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M. 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
  24. Inoue K, Mitsudo K, Nobuyoshi M. Medial necrosis due to sirolimus-eluting stent implantation in human coronary artery. *J Cardiol.* 2008;51:60-64
  25. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV, Virmani R. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1314-1322
  26. Yamamoto M, Okamatsu K, Inami S, Takano M, Yokoyama S, Ohba T, Ibuki C, Hata N, Seino Y, Mizuno K. Relationship between neointimal coverage of sirolimus-eluting stents and lesion characteristics: A study with serial coronary angiography. *Am Heart J.* 2009;158:99-104
  27. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, Virmani R. Vascular responses to drug eluting stents: Importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1500-1510
  28. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, Tunon J, Ortega L, Perez F, Diaz C, Hernandez G, Egido J. Hmg-coa reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:2057-2064
  29. Hwang CW, Edelman ER. Arterial ultrastructure influences transport of locally delivered drugs. *Circ Res.* 2002;90:826-832
  30. Awata M, Kotani J, Uematsu M, Morozumi T, Watanabe T, Onishi 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

31. Murakami D, Takano M, Yamamoto M, Inami S, Ohba T, Seino Y, Mizuno K. Novel neointimal formation over sirolimus-eluting stents identified by coronary angioscopy and optical coherence tomography. *J Cardiol.* 2009;53:311-313

**Table 1-a Patient characteristics**

| N=                                | profiles  |           |              |              | p-value | Tukey-Kramer |         |         |
|-----------------------------------|-----------|-----------|--------------|--------------|---------|--------------|---------|---------|
|                                   | All       | Worse(WS) | NoChange(NC) | Improved(IP) | Overall | WSvs.NC      | WSvs.IP | NCvs.IP |
|                                   | 42        | 15        | 16           | 11           | (ANOVA) |              |         |         |
| <b>Age</b>                        | 66.7±9.2  | 61.8±8.0  | 70.0±9.6     | 68.6±7.8     | 0.0286* | 0.030*       | 0.1246  | 0.9137  |
| <b>Male</b>                       | 26(61.9%) | 9(60.0%)  | 8(50.0%)     | 9(81.8%)     | 0.2424  | -            | -       | -       |
| <b>Smoking</b>                    | 21(50.0%) | 9(60.0%)  | 7(43.8%)     | 5(45.5%)     | 0.6247  | -            | -       | -       |
| <b>Hypertension</b>               | 32(76.2%) | 14(93.3%) | 12(75.0%)    | 6(54.5%)     | 0.0712  | -            | -       | -       |
| <b>Diabetes Mellitus</b>          | 19(45.2%) | 8(53.3%)  | 7(43.8%)     | 4(36.4%)     | 0.6836  | -            | -       | -       |
| <b>Hyperurisemia</b>              | 5(11.9%)  | 2(13.3%)  | 1(6.3%)      | 2(18.2%)     | 0.6280  | -            | -       | -       |
| <b>Dyslipidemia</b>               | 34(81.0%) | 13(86.7%) | 11(68.8%)    | 10(90.9%)    | 0.2767  | -            | -       | -       |
| <b>Family History</b>             | 12(28.6%) | 7(46.7%)  | 3(18.8%)     | 2(18.2%)     | 0.1538  | -            | -       | -       |
| <i>patients coronary profile</i>  |           |           |              |              |         |              |         |         |
| <b>Target Lesion LAD</b>          | 23(54.8%) | 7(46.7%)  | 10(62.5%)    | 6(54.5%)     | 0.1943  | -            | -       | -       |
| <b>LCX</b>                        | 8(19.0%)  | 1(6.7%)   | 4(25.0%)     | 3(27.3%)     |         | -            | -       | -       |
| <b>RCA</b>                        | 11(26.2%) | 7(46.7%)  | 3(18.8%)     | 2(18.2%)     |         | -            | -       | -       |
| <i>Medicine Profile</i>           |           |           |              |              |         |              |         |         |
| <b>Statin (%)</b>                 | 33(78.6%) | 11(73.3%) | 11(68.9%)    | 11(100%)     | 0.1249  | -            | -       | -       |
| <b>ARB</b>                        | 19(45.2%) | 8(53.3%)  | 4(25.0%)     | 7(63.6%)     | 0.1030  | -            | -       | -       |
| <b>Ca blocker</b>                 | 19(45.2%) | 8(53.3%)  | 8(50.0%)     | 2(27.3%)     | 0.3723  | -            | -       | -       |
| <b>α-blocker</b>                  | 1(2.4%)   | 0(0.0%)   | 0(0.0%)      | 1(9.1%)      | 0.2361  | -            | -       | -       |
| <b>β-blocker</b>                  | 19(45.2%) | 8(53.3%)  | 7(43.8%)     | 4(36.4%)     | 0.6836  | -            | -       | -       |
| <b>Allopurinol</b>                | 4(9.5%)   | 2(13.3%)  | 1(6.3%)      | 1(9.1%)      | 0.7969  | -            | -       | -       |
| <b>Diuretics</b>                  | 3(7.1%)   | 0(0.0%)   | 2(12.5%)     | 1(9.1%)      | 0.3850  | -            | -       | -       |
| <b>Nitroglyceride</b>             | 9(21.4%)  | 3(20.0%)  | 2(12.5%)     | 4(36.4%)     | 0.3274  | -            | -       | -       |
| <b>Nicorandil</b>                 | 27(64.3%) | 8(53.3%)  | 10(62.5%)    | 9(81.8%)     | 0.3200  | -            | -       | -       |
| <b>Sulfonylurea</b>               | 9(21.4%)  | 3(20.0%)  | 3(18.8%)     | 3(27.3%)     | 0.8566  | -            | -       | -       |
| <b>Pioglitazone Hydrochloride</b> | 4(9.5%)   | 1(6.7%)   | 2(12.5%)     | 1(9.1%)      | 0.8569  | -            | -       | -       |
| <b>Warfarin</b>                   | 2(4.8%)   | 1(6.7%)   | 0(0.0%)      | 1(9.1%)      | 0.5029  | -            | -       | -       |

- All : 全症例での解析
- WS (Worse) : 内視鏡的黄色度がコントロール時に比較し増悪した群
- NC (No Change) : 内視鏡的黄色度がコントロール時と比較し変化しなかった群
- IP (Improved) : 内視鏡的黄色度がコントロール時と比較し改善した群
- 数字は実数値、年齢は mean ± S. D. で表記。() 内は%比率を表す。
- 有意水準 \*: p<0.05, \*\* p<0.01 で表記

**Table 1-b Patient characteristics and laboratory data profile**

|  | profiles   |            |           |            |            |            |            |            | p-value            |              |           |        |                    |              |          |          |                        |           |          |           |
|--|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------------|--------------|-----------|--------|--------------------|--------------|----------|----------|------------------------|-----------|----------|-----------|
|  | Baseline   |            |           |            | Follow up  |            |            |            | Baseline           |              |           |        | Follow-up          |              |          |          | Baseline vs. Follow-up |           |          |           |
|  | All        | WS         | NC        | IP         | All        | WS         | NC         | IP         | Overall<br>(ANOVA) | Tukey-Kramer |           |        | Overall<br>(ANOVA) | Tukey-Kramer |          |          | Overall<br>(ANOVA)     | WS        | NC       | IP        |
| N=   | 42         | 15         | 16        | 11         | 42         | 15         | 16         | 11         |                    |              |           |        |                    |              |          |          |                        |           |          |           |
| <b>Body Mass Index</b>                               | 23.2±3.2   | 23.8±2.9   | 22.1±3.8  | 24.1±2.4   | 23.9±3.1   | 24.4±3.2   | 22.8±3.2   | 24.7±2.8   | 0.2189             | 0.3246       | 0.9720    | 0.2736 | 0.2026             | 0.3234       | 0.9539   | 0.2446   | 0.0048**               | 0.0835    | 0.0783   | 0.2171    |
| <i>labo data profile</i>                             |            |            |           |            |            |            |            |            |                    |              |           |        |                    |              |          |          |                        |           |          |           |
| <b>LDL-C</b>   | 114.3±28.1 | 125.7±27.1 | 100±22.3  | 120.0±29.8 | 96.2±21.2  | 103.5±16.4 | 105.7±18.7 | 74.3±16.7  | 0.0235*            | 0.0238*      | 0.8491    | 0.1327 | <0.0001**          | 0.9367       | 0.0004** | 0.0001** | 0.0017**               | 0.0063**  | 0.3945   | 0.0005**  |
| <b>HDL-C</b>   | 46.0±12.0  | 43.0±9.9   | 48.2±15.4 | 46.7±8.7   | 48.7±11.6  | 43.0±9.9   | 48.2±15.4  | 49.4±12.0  | 0.4813             | 0.4630       | 0.7188    | 0.9489 | 0.4661             | 0.4443       | 0.7228   | 0.9366   | 0.0345*                | 0.0970    | 0.0970   | 0.5049    |
| <b>L/H ratio</b>                                     | 2.7±1.0    | 3.1±1.2    | 2.2±0.6   | 2.7±1.1    | 2.1±0.6    | 3.1±1.2    | 2.2±0.6    | 1.6±0.7    | 0.035*             | 0.0271*      | 0.5226    | 0.3686 | 0.008**            | 0.5727       | 0.0064** | 0.0527   | 0.0003**               | 0.0042**  | 0.7421   | 0.0091**  |
| <b>Serum creatinine</b>                              | 0.78±0.16  | 0.68±0.11  | 0.81±0.15 | 0.85±0.18  | 0.84±0.18  | 0.73±0.14  | 0.90±0.16  | 0.89±0.19  | 0.0077**           | 0.0334*      | 0.0114*   | 0.7710 | 0.0119*            | 0.0172*      | 0.0455*  | 0.9903   | <0.0001**              | 0.0079**  | 0.0015** | 0.1944    |
| <b>Triglyceride(mg/dl)</b>                           | 112.7±54.0 | 124.0±71.3 | 97.0±41.1 | 120.2±40.9 | 130.3±70.6 | 124.0±71.3 | 97.1±41.1  | 121.6±46.4 | 0.3401             | 0.3556       | 0.9826    | 0.5228 | 0.0205*            | 0.0169*      | 0.1827   | 0.6893   | 0.1631                 | 0.1770    | 0.7085   | 0.9195    |
| <b>Uremic acid(mg/dl)</b>                            | 5.3±1.6    | 6.0±1.7    | 4.5±1.4   | 5.4±1.5    | 5.5±1.4    | 6.0±1.7    | 4.5±1.4    | 5.5±1.4    | 0.0368*            | 0.0292*      | 0.5899    | 0.3271 | 0.7258             | 0.7065       | 0.9559   | 0.8981   | 0.1792                 | 0.0748    | 0.0143*  | 0.6830    |
| <b>HbA1c(%)</b>                                      | 6.4±1.8    | 6.6±2.0    | 6.3±1.9   | 6.2±1.4    | 6.0±0.9    | 6.6±2.0    | 6.3±1.9    | 6.1±0.8    | 0.7918             | 0.8711       | 0.7948    | 0.9790 | 0.6440             | 0.6626       | 0.9963   | 0.7565   | 0.0718                 | 0.2369    | 0.1644   | 0.8662    |
| <b>hsCRP (mg/dl)</b>                                 | 0.4±0.5    | 0.3±0.3    | 0.3±0.3   | 0.6±0.8    | 0.2±0.2    | 0.3±0.3    | 0.3±0.3    | 0.1±0.1    | 0.2510             | 0.9721       | 0.2625    | 0.3496 | 0.5701             | 0.9970       | 0.6392   | 0.5891   | 0.025*                 | 0.2240    | 0.2751   | 0.0962    |
| <i>patients coronary profile</i>                     |            |            |           |            |            |            |            |            |                    |              |           |        |                    |              |          |          |                        |           |          |           |
| <b>Month of the follow-up periods</b>                | -          | -          | -         | -          | 11.2±2.3   | 11.0±2.1   | 11.3±2.7   | 11.7±2.3   | -                  | -            | -         | -      | 0.1074             | 0.5019       | 0.1891   | 0.4820   | -                      | -         | -        | -         |
| <b>Maximum yellow color grade of target coronary</b> | 1.6±1.0    | 0.7±0.8    | 1.9±0.8   | 2.3±0.9    | 1.7±0.8    | 2.0±0.7    | 1.9±0.7    | 1.1±0.8    | <0.0001**          | 0.0006**     | <0.0001** | 0.5521 | 0.007**            | 0.9329       | 0.0093** | 0.0193*  | 0.4149                 | <0.0001** | 0.3332   | <0.0001** |
| <b>Thrombus on the target lesion</b>                 | 18(42.8%)  | 4(26.7%)   | 6(37.5%)  | 8(72.7%)   | 19(45.2%)  | 10(66.7%)  | 7(43.8%)   | 2(25.0%)   | 0.0116*            | -            | -         | -      | 0.1518*            | -            | -        | -        | 0.8129                 | 0.0086**  | 1.0000   | 0.0041*   |

- Baseline: ステンント留置時における患者 Profile. Follow-up : Follow-up 時の患者 profile を表す
- All : 全症例での解析
- WS (Worse) : 内視鏡的黄色度がコントロール時に比較し増悪した群
- NC (No Change) : 内視鏡的黄色度がコントロール時と比較し変化しなかった群
- IP (Improved) : 内視鏡的黄色度がコントロール時と比較し改善した群
- 各項目の数値は Number±number で表せるものは mean ± S.D. で表記。
- Overall: ANOVA にて有意検定評価。各群間は Tukey-Kramer 法にて検定評価。
- 有意水準は\*: p< 0.05, \*\* p< 0.01 で表記した。

**Table 1-c: Statin profile**

**Statins profile** (n=42)

|              |    |         |
|--------------|----|---------|
| Atorvastatin | 10 | (23.8%) |
| Pitavastatin | 9  | (21.4%) |
| Rosuvastatin | 8  | (19.0%) |
| Fluvastatin  | 4  | (9.5%)  |
| Pravastatin  | 2  | (4.8%)  |
| No Statins   | 9  | (21.4%) |

Statin(s): 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitor(s)



**Table 2      Angioscopic neointimal coverage at follow-up period**

|                | <b>WS (n=15)</b> | <b>NC (n=16)</b> | <b>IP (n=11)</b> |
|----------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Grade 0</b> | 3 (20.0%)        | 0 (0.0%)         | 0 (0.0%)         |
| <b>Grade 1</b> | 6 (40.0%)        | 10 (62.5%)       | 3 (27.3%)        |
| <b>Grade 2</b> | 6 (40.0%)        | 6 (37.5%)        | 8 (72.7%)        |
| <b>Grade 3</b> | 0 (0.0 %)        | 0 ( 0.0%)        | 0 ( 0.0%)        |

---

|         |         |         |         |
|---------|---------|---------|---------|
| Average | 1.2±0.8 | 1.4±0.5 | 1.7±0.5 |
|---------|---------|---------|---------|

p-value Overall      p=0.1011      (by ANOVA)

WS vs. NC      p=0.7033 (by Tukey-Kramer's HSD analysis)

WS vs. IP      p=0.0853 (by Tukey-Kramer's HSD analysis)

NC vs. IP      p=0.3097 (by Tukey-Kramer's HSD analysis)

**Table 3-a: Simple regression analysis (nominal yellow color)**

| <b><u>Independent factor</u></b>                  | <b><u>Estimate</u></b> | <b><u>p-value</u></b> |
|---|------------------------|-----------------------|
| <i><b>Patient background characterization</b></i> |                        |                       |
| Age   | 0.0345298              | 0.0465*               |
| Hypertension (presense:1, No:0)                   | -0.31250               | 0.0541                |
| Family History (presense:1, No:0)                 | -0.7500                | 0.0134*               |
| <i><b>Medical administration</b></i>              |                        |                       |
| Statin administration (Yes: 1, No:0)              | 0.66667                | 0.0839                |
| <i><b>Baseline data</b></i>                       |                        |                       |
| Baseline sCr                                      | 2.547424               | 0.0089**              |
| Baseline 'in-stent' thrombus                      | 0.27778                | 0.0016**              |
| <i><b>Follow-up data</b></i>                      |                        |                       |
| Follow-up LDL-C                                   | -0.019304              | 0.0072**              |
| Follow-up L/H Ratio                               | -0.595839              | 0.0234*               |
| Follow-up Triglyceride                            | -0.003994              | 0.0781                |
| Neointimal coverage                               | 0.7710487              | 0.0016*               |

**Table 3-b Multiple regression analysis (nominal yellow color)**

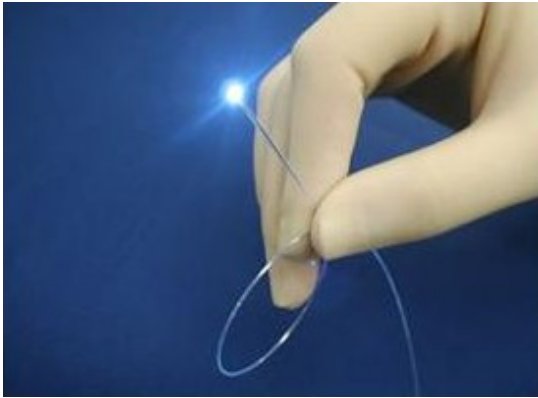
| <b><u>Independent factor</u></b> | <b><u>Estimate</u></b> | <b><u>(95% CI)</u></b>  | <b><u>p-value</u></b> |
|----------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Family History                   | -0.304986              | (-0.551088~-0.05510881) | 0.0170*               |
| Statin administration            | 0.31576                | (0.0894028~0.5421146)   | 0.008**               |
| Baseline sCr                     | 1.588237               | (0.0586801~3.1177933)   | 0.0424*               |
| Baseline 'in-stent' thrombus     | 0.413516               | (0.2211823~0.644722)    | 0.0003**              |
| Follow-up LDL-C                  | -0.013051              | (-0.02901~-0.004924)    | 0.0075**              |

---

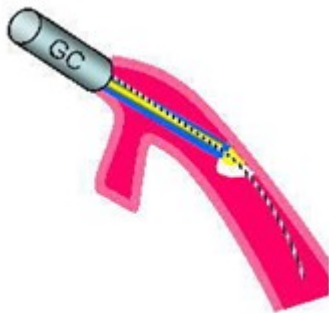
Overall:  $R^2 = 0.72871$ ,  $p < 0.0001$

**Figure 1**

**冠動脈内視鏡の写真**

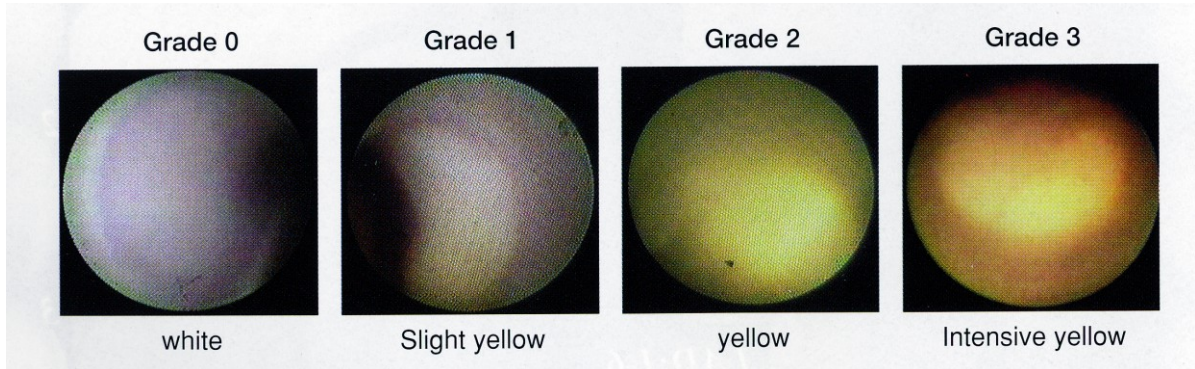


**冠動脈内視鏡検査法**



冠動脈内視鏡検査は、ガイドリングカテーテル（GC）から観察する冠動脈内にガイドワイヤー（GW）を通過させ、それを介してマイクロカテーテルを冠動脈内に安全に通し、ガイドワイヤーと内視鏡カメラを入れ替える形で内視鏡をマイクロカテーテル内に挿入し、マイクロカテーテルからデキストラン液をフラッシュすることにより赤血球などの視野を阻害するものをカメラから排除しながら、内視鏡をマイクロカテーテルごと引いてくることにより、内膜の状態を直接視認する。

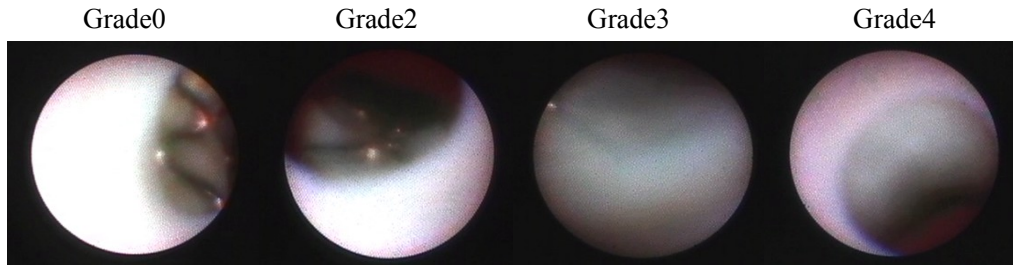
Figure 2 内視鏡的黄色グレード分類



- Grade 0      黄色なし
- Grade 1      薄い黄色
- Grade 2      濃い黄色
- Grade 3      橙色や赤みかかった黄色

(児玉ら 内視鏡アトラスより引用)

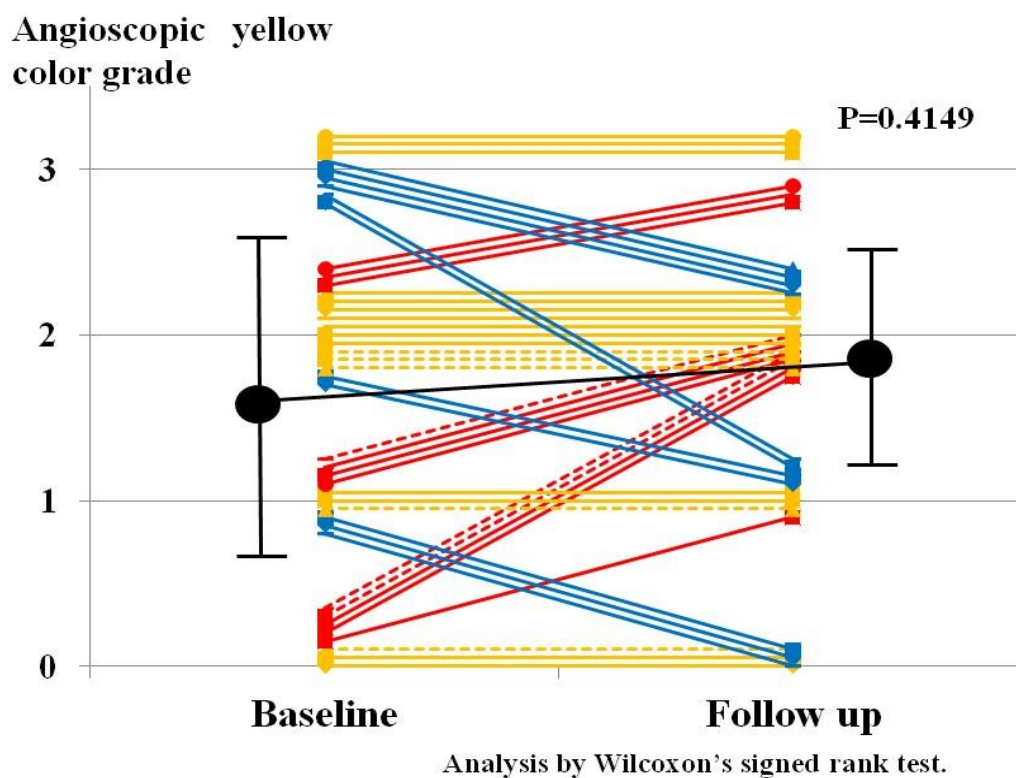
**Figure 3** 内視鏡的新生内膜被覆度分類



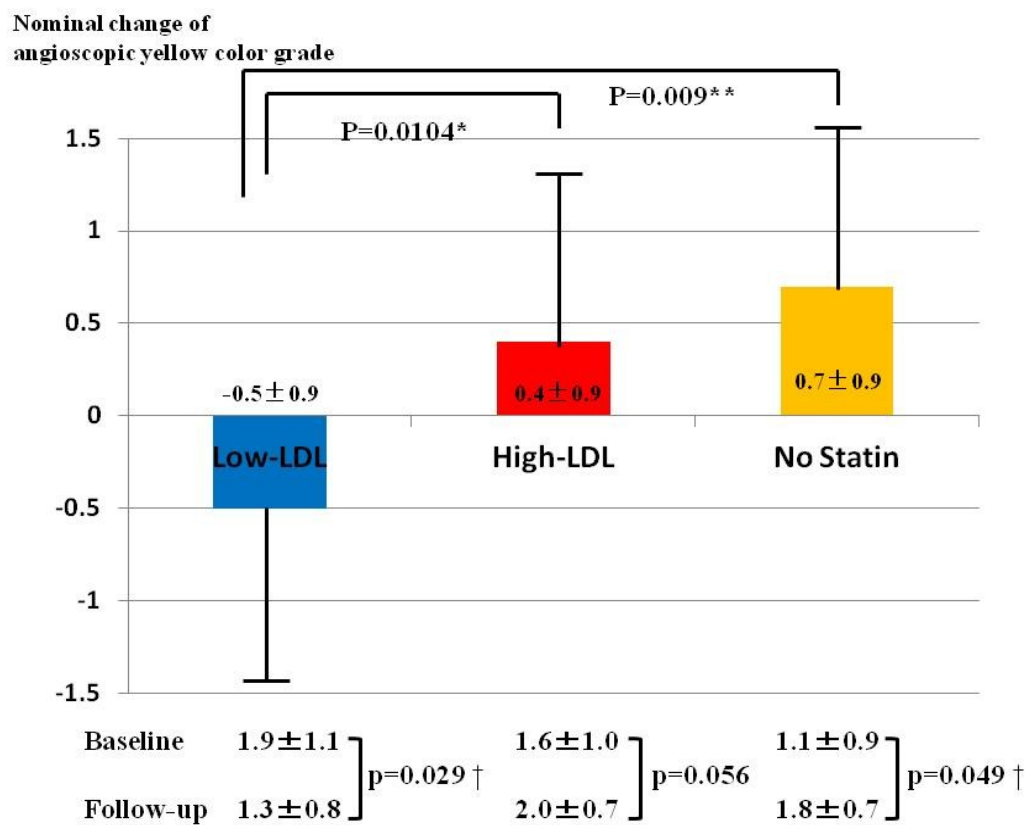
- Grade 0** 被覆なくステントが露出されている
- Grade 1** 薄く被覆されているもののステントは十分に視認可能
- Grade 2** 十分に被覆しているがステントは薄く可視可能
- Grade 3** 完全に被覆されステントは可視できない

(児玉ら 内視鏡アトラスより引用)

**Figure 4** Changes in yellow color grades from the baseline to follow-up period for each patient (n= 42)



**Figure 5 Comparison of nominal change of angioscopic yellow color grade**





## 金井 孝司 研究業績

### 1. 原著論文 5 (単 0 / 共 5)

- ① Tsukamoto K, Ito S, Katsunuma N, Hiratsuka M, Masubuchi Y, **Kanai T**, Kawabe T, Yajima Y, Kanmatsuse K : Effect of phenylephrine injected into the nucleus tractus solitarius of Sprague-Dawley rats and spontaneously hypertensive rats. : Brain Reserch Bull 2002 Aug 15;58(4):351-6.
- ② 伊藤哲 平塚淳 矢島愛治 **金井孝司** 増淵裕一 川辺貴之 小松一俊 塚本一義 斉藤 穎 松本紘一 : 中枢性血圧調節機構における脳幹部心血管中枢のレニン・アンギオテンシン系と興奮性アミノ酸受容体を介した調節機構 : 血圧 2005. vol.12 no.6
- ③ 小松一俊 伊藤哲 矢島愛治 **金井孝司** 鈴木敏郎 塚本一義 平山篤志 : 高血圧患者における新たな血管弾性評価法 : 日本臨床生理学会雑誌 第38巻 第6号 2008.12
- ④ Takayama T, Hiro T, Akabane M, Kawano T, Ichikawa M, **Kanai T**, Fukamachi D, Haruta H, Saito S, Hirayama A, Degree of neointimal coverage is not related to prevalence of in-stent thrombosis in drug-eluting stents: a coronary angioscopic study. Int J Cardiol: 156(2): 224-6, April 2012.
- ⑤ **Takashi Kanai**, Takafumi Hiro, Tadateru Takayama, Yasuo Watanabe, Daisuke Fukamachi, Daisuke Kitano, Taro Kawano, and Atsushi Hirayama: Serial Change and its Determinants of Residual Plaque Characteristics under Sirolimus-eluting Stent: A Coronary Angioscopic Study: Journal of Cardiology Vol. 60, No 4, Oct. 2012

### 2. 症例報告 3 (単 0 / 共 3)

- ① Matsukawa Y, Kitamura N, Asai Y, Ishizuka H, Koya Y, Nishinarita S, Horie T, **Kanai T**. : Idiopathic dilatation of the pulmonary artery in a patient with dermatomyositis complicated by interstitial pneumonitis. : ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASE 2001 Aug;60(8)
- ② **金井孝司** 高山忠輝 廣高史 平山篤志 高度石灰化を有する冠動脈狭窄病変に対する AngioSculpt Scoring Balloon Catheter R の使用経験 2009.10月 第68巻第5号
- ③ **Takashi Kanai**, Takafumi Hiro, Tadateru Takayama, Daisuke Fukamachi,

Yasuo Watanabe, Makoto Ichikawa, Taro Kawano, Atsushi Hirayama,  
Three-dimensional visualization of scoring mechanism of 'AngioSculpt'  
balloon for calcified coronary lesions using optical coherence tomography,  
Journal of Cardiology Cases, Vol.5 No.1, Nov., 2012