

冠動脈高度石灰化病変に対する血管内超音波補助下経皮的冠動脈形成術後  
の治療合併症と予後予測に関する検討

論文博士

陣内 博行

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器内科

2022 年 8 月 申請の学位論文

紹介教員 藤田 英雄                      地域医療学系 専攻                      内科系総合医学

## 目次

はじめに .....	3
目的・方法(研究 1) .....	16
結果(研究 1) .....	28
目的・方法(研究 2) .....	39
結果(研究 2) .....	44
考察 .....	55
本研究の限界 .....	67
おわりに .....	70
謝辞 .....	71
利益相反 .....	71
参考文献 .....	71

## 【はじめに】

狭心症や急性心筋梗塞などの虚血性心疾患は、生命を脅かす心疾患の一つである。虚血性心疾患に対する血行再建方法として、冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass graft: CABG) と経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) がある。血行再建が適切に行われることで虚血の改善が得られ、症状の改善や予後改善 (心筋梗塞や死亡など) 効果があることが報告されている<sup>1</sup>。いずれの血行再建方法においても、治療から得られる利益が損失を上回ることが必須である。CABG と PCI の選択の指標として、SYNTAX スコアが報告されている<sup>2,3</sup>。一般に、低リスク (SYNTAX スコア $\leq$ 22) では PCI と CABG の臨床転帰は同等であるが、高リスク群 (SYNTAX スコア $\geq$ 33) では CABG が良好である<sup>2,3</sup>。日本循環器学会と日本心臓血管外科学会から発表された安定狭心症における血行再建の循環器ガイドライン 2018 年改訂版<sup>4</sup>では、前下行枝近位部以外の一枝病変では CABG はクラス IIb で PCI はクラス I の推奨度であるのに対し、前下行枝近位部病変 (一枝病変) に関して CABG はクラス I で PCI がクラス IIa と位置付けられている。多枝病変は糖尿病の有無や SYNTAX スコアに関わらず CABG はクラス I であるのに対し、PCI は糖尿病の有無また SYNTAX スコアの上昇に伴い推奨度は低下する。多枝病変で高リスク群は糖尿病の有無に関わらず PCI はクラス III となる。また左主幹部病変に関しても同様に、

SYNTAX スコアに関わらず CABG はクラス I で、PCI は SYNTAX スコアのリスクが上昇するにつれて推奨度は低下する。また左主幹部病変で高リスク群は糖尿病の有無に関わらずクラス III となる。一方で SYNTAX 試験には、PCI 群で使われたステントは旧式の薬剤溶出性ステントであるという問題点があった。現在標準的に使用している薬剤溶出性ステントを用いた SYNTAX II 試験では、SYNTAX 試験にエントリーされた症例と比較し 5 年の主要心臓脳血管イベントは有意に改善していることが報告された<sup>5</sup>。LMT 病変を持つ低・中等度リスクの症例を対象とした EXCEL 試験において、CABG と PCI の 5 年間の予後は同等であった<sup>6</sup>。心筋血流予備量比 (fractional flow reserve: FFR) を用いた FAME 試験において機能的狭窄を有する病変に対する PCI が、従来 of 解剖学的有意狭窄への PCI よりも有意に予後を改善した<sup>7</sup>。また、FFR により虚血陰性であった患者の予後は良好であり、虚血陰性の病変に対するステント治療は内科治療と比べ予後を改善しないことが示された<sup>7</sup>。FAME2 試験においては、FFR により虚血が証明された病変に対する PCI は至適薬物治療 (optimal medical therapy: OMT) 単独よりも緊急血行再建のリスクを減らすこと示された<sup>8</sup>。FAME3 試験においては 3 枝病変に対し FFR 評価に基づいた PCI と CABG で死亡、心筋梗塞、脳卒中の 1 年時点での複合エンドポイントを比較し、有意な違いは認められなかったことが報告された<sup>9</sup>。いずれの血行再建の施行も利益が損失を上回る必要性が



あり、解剖学的、患者背景的リスク評価をもとに治療方針決定にはハートチームが重要な役割を担う。

PCIの変遷に関しては、虚血性心疾患に対して本治療が行われるようになり40年以上が経過した<sup>10,11</sup>。当初は、責任病変の冠動脈プラークを経皮的にバルーンで拡張する冠動脈バルーン拡張術のみが選択枝であった<sup>12</sup>。その後、バルーン拡張術後の急性閉塞という問題点に対し、金属ステントが開発され冠動脈にステントを留置する冠動脈ステント留置術が始まった<sup>12</sup>。次に金属ステントによる再狭窄率の高さが問題となり、抗癌剤や免疫抑制剤などを塗布することで再狭窄を抑えることを目的とし、薬剤溶出性ステントが開発された<sup>12</sup>。初期の薬剤溶出性ステントは過剰な薬剤量やポリマーの生体適合性などの理由によりステント血栓症のリスクが向上した<sup>13-15</sup>。それらの課題を改善することにより、現在のPCIにおいて標準的に選択される治療用デバイスとなった<sup>13</sup>。これらの進歩により、虚血性心疾患におけるクリニカルアウトカムの改善を得ることが出来た。例えば、急性心筋梗塞は心臓破裂、致死的不整脈また心不全などによる高い死亡率で知られる重篤な心疾患の一つであったが、PCIの出現により急性心筋梗塞に対する生命予後を大幅に改善することが出来た<sup>16,17</sup>。狭心症に対しては、PCI施行により症状改善が得られることによる *quality of life* の向上がこれまで報告されてきている<sup>10,11</sup>。

検査としての冠動脈造影法は狭窄度を判断することができるが、PCI 施行中においても冠動脈造影は治療戦略を立てる上で一定の役割を果たす。PCI 開発当初は冠動脈造影のみを頼りに治療を行なっていたが、冠動脈内に直接挿入するタイプの血管内イメージングモダリティーの出現により、治療時の冠動脈の詳細な情報を獲得することが可能になった。具体的使用上のメリットとしては、ステントやバルーンなどの治療用デバイスサイズの適切な選択に役立つだけでなく、プラーク性状の識別を行うことで治療選択決定に役立つことができる<sup>18</sup>。血管内イメージングモダリティーには、広く臨床で使用されているものとして血管内超音波 (intravascular ultrasound: IVUS) がある。IVUS などの血管内イメージングを用いて PCI を施行することにより、従来の冠動脈造影のみを用いて PCI を行なった場合と比べ、生命予後の改善を導くことが報告された<sup>19,20</sup>。そのため、日本循環器学会ガイドラインでは複雑病変における PCI の際に IVUS などの血管内イメージングの使用をエビデンスレベル A かつ推奨度クラス I に位置付けている<sup>4</sup>。

IVUS で観察される所見のうち、PCI の合併症と深く関係している所見、また PCI 後の生命予後と強く関連する所見がこれまでにいくつか報告されている<sup>21-23</sup>。例えば、IVUS において低輝度として観察される脂質成分が非常に豊富な量であった場合、冠動脈微小循環障害 (slow flow) という合併症の一つと密接に関連す

る。同部位に対しバルーン拡張やステント留置などの機械的刺激を加えることで脂質豊かなプラークは表面が波状しプラーク成分である脂質が血管内に流出することにより遠位側の微小血管に閉塞を来とし術中の **slow flow** のリスクを増加させる<sup>23,24</sup>。**slow flow** は、バイタル変動を来すことで手技中の急変のリスクを増加させるだけでなく、周術期心筋梗塞を導くことにより長期予後を悪化させる<sup>25,26</sup>。そのため、豊富な脂質成分が **IVUS** で観察された場合は、バルーンやステントにより血管過拡張を避けることで **slow flow** を事前に予防することが可能となる<sup>27</sup>。また、速やかに **slow flow** を改善させるために事前に硝酸薬、ニコランジル、ニトロプルシドなどの冠動脈拡張薬を準備することで状況改善に役立てることが可能である。また高度石灰化が観察された場合、その病変は非常に硬いことが予想される<sup>28</sup>。石灰化の角度、長さや厚さの程度が高度であるとステント留置後のステント拡張率は低下すると報告されている<sup>28</sup>。ステント拡張率が低下することで、心臓死、ステント血栓症、また標的血管再血行再建などの心血管イベントのリスクとなることが指摘されている<sup>29,30</sup>。そのため、高度石灰化が観察された場合は、ステント拡張率の改善を目的としてバルーン拡張前に石灰化を切削するアテレクトミーデバイスの使用や高耐圧バルーンの使用が検討される<sup>29,31</sup>。このように、**IVUS** で観察された所見を用いて、治療中の合併症や治療後の予後を予測することが可能である。それらの予測に基づき、各改善策や

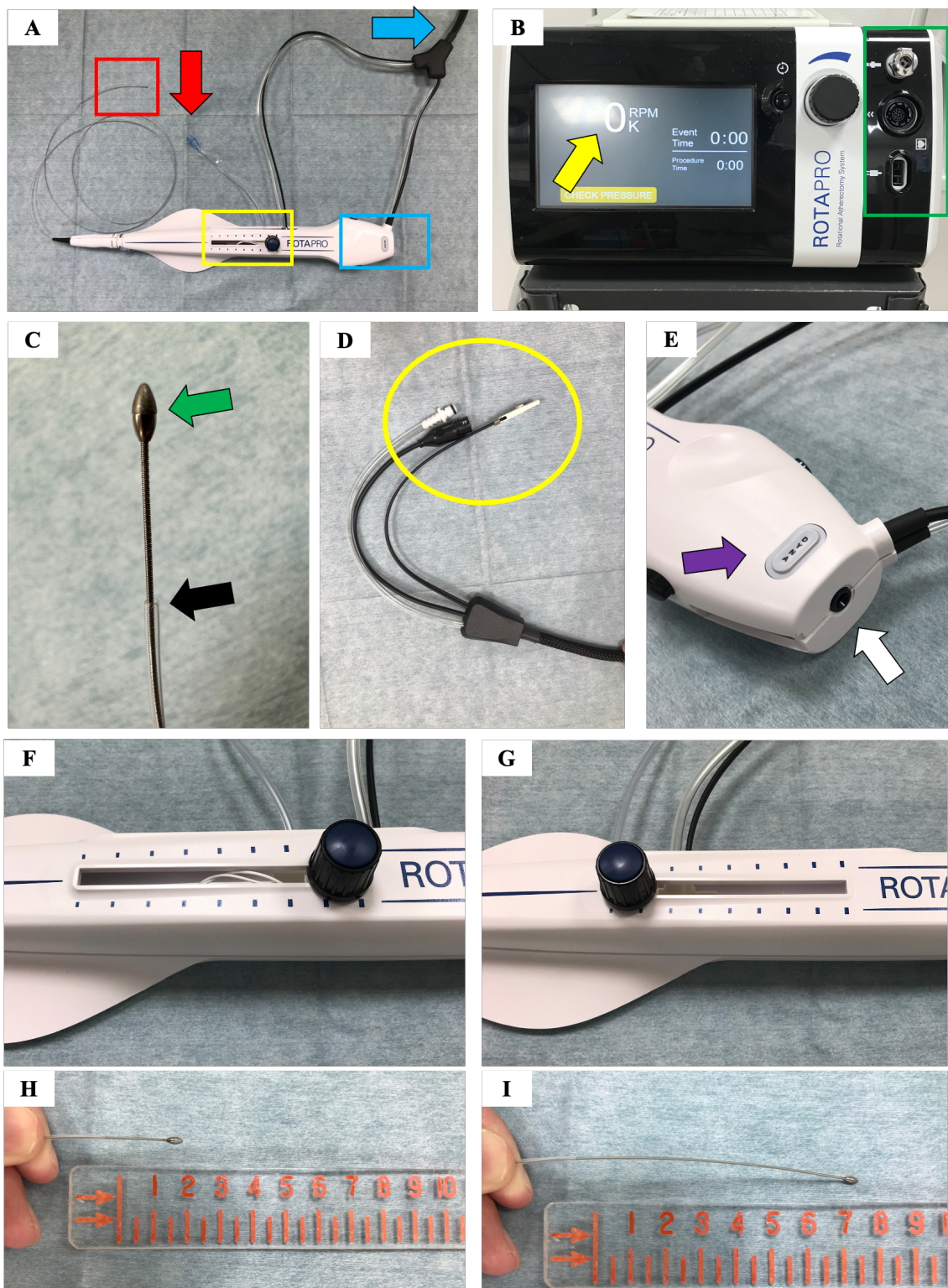
事前準備を行うことでこれらの有害事象を回避することも可能となってくる。

しかしながら、これまで調査されてきた有害事象と深く関連する IVUS 所見は一部である。

そこで本研究の目的は、PCI 術中合併症や術後の生命予後と調査されていない IVUS 所見因子との関連性を調査することである。PCI 術中合併症や術後の生命予後と関連する IVUS 所見を更に特定することが出来れば、治療中の事前の準備による有害事象回避を可能とし予後の改善に結び受けることが可能である。ひいては、それらの所見の解明は、術中合併症の予測による安全性の向上や予後予測に基づいたリスク層別化を可能にする。

ここで、研究 1 と 2 で使用される rotational atherectomy (RA) について下記図を用いて解説する。

図 1-1. ローテーションアルアテレクトミーデバイスの解説



A、ローテーションアルアテレクトミーデバイス (ROTAPRO® Boston Scientific,

Marlborough, MA, USA) の全体像を示す。赤枠は先端部分のロータバー（石灰化を切削する場所）を示す（C にて拡大図を示す）。ロータバーが高速回転（当院では 140,000–190,000 rpm で使用する）することにより、石灰化病変の切削を可能とする。赤矢印部分に点滴ラインを接続する。ロータバーが回転している間は局所での摩擦熱が発生するために、その摩擦熱を低減するため、局所への持続点滴が必須とされている。青矢印は、電気ラインとガスラインを示しコンソール部分と接続することでロータバーの駆動を可能にする（接続部分は D で拡大を示す）。黄枠は F と G で拡大図を示し、青枠は E で拡大図を示す。B、コンソール部分の写真である。緑枠で電気ライン、ガスラインの接続を行う。黄色矢印は使用中の実際のロータバー回転数を示し、治療前に回転数を設定する。C、ロータバーの拡大図を示す。緑矢印はロータバー先端部分を示し、同部位が前進することで石灰化病変の切削を行う。また、ロータバーの先端部分に小穴が開いており、同部位にワイヤーを挿入しモノレール式に冠動脈内への持ち込みを行う。黒矢印は、点滴ラインの出口部分を示す。同部位から冠動脈内への持続点滴直接注入が可能である。D、電気ライン、ガスラインの先端部分である（黄色矢印）。E、ダイナグレードモード切り替えスイッチとワイヤー出口部分の拡大図を示す。石灰化病変切削時はロータバーが高速回転（当院では 140,000-190,000 rpm）するが、冠動脈内への持ち込みは低速回転（ダイナグレードモード、当院では 70,000

rpm) で移動する。高速回転（切削目的のスピード）と低速回転（移動用のスピード）は、紫矢印で示したボタンにて切り替えを行う。ロータバー先端から挿入したワイヤーは、デバイス末端部（白矢印）から出てくる。F と G、写真のつまみ部分を写真向かって左に移動することで、ロータバーを前進させる。また、つまみを右に再度戻すことでロータバーは後退する。H と I は、それぞれ F と G に対応したロータバーの移動を示している。

## **研究 1**

石灰化が高度な場合は、病変の硬さからステント拡張不良や血管摩擦抵抗が上昇するために治療用のデバイスが目標部位に到達しないことがある。ロータブレードなどのアテレクトミーデバイスを使用することで、目標部位への治療デバイスの通過を容易にするだけでなく、後のバルーン拡張術をより効果的にする<sup>30, 32</sup>。RA 手技と関連した合併症も存在する。slow flow、血管の穿孔、そしてロータバーの冠動脈内でのスタックなどが知られている<sup>33, 34</sup>。それらの合併症のうち、最も多いのが slow flow である<sup>33</sup>。RA による石灰化病変の切削の際に、石灰化から発生した微粒子により末梢の血管に塞栓を引き起こすことがある。それが、slow flow の主な原因と考えられている<sup>34</sup>。slow flow は、自然に改善もすることが多いが冠血管拡張薬の使用によって早期に改善する。slow

flow は一時的であることが多いが、slow flow により胸痛の出現、血圧低下、急変のリスクまた周術期心筋梗塞のリスクが増加する。

手技終了時まで続く持続性 slow flow は PCI における心臓死のリスク因子であることがこれまで示されてきた<sup>35</sup>。slow flow となったものの、手技途中で coronary flow が改善し手技終了時には TIMI flow grade 3 となる一過性 slow flow で終わることもある。持続性であれ一過性であれ slow flow となること自体が、院内死亡や 30 日後主要心血管イベント（死亡、心筋梗塞、そして標的病変再血行再建の複合）のリスク因子であると報告されている<sup>36, 37</sup>。持続性 slow flow は一過性 slow flow よりも PCI 後全死亡のイベント率は有意に高かったが、slow flow が手技中一回も発生しなかった症例と比較すると一過性 slow flow は全死亡率が有意に高いことが示された<sup>38, 39</sup>。よって一過性 slow flow は PCI 後の全死亡と関連した予後不良因子である。RA 使用後の slow flow のリスクにつながる患者・病変の臨床的特徴を理解しておくことで、①slow flow を回避するための薬剤の準備、②急変に備えることが可能であり、③そういったリスクの高い病変への RA 使用そのものの回避をすることが可能となる。それに伴い、治療の安全性の向上や予後の改善を導くことが可能となる。過去の研究では、病変長や大きな RA バースイズなどが slow flow と深く関連があると言われている<sup>40, 41</sup>。近年の研究で、当グループは、石灰化病変の角度や冠動脈造影での血管径などが slow



flow と関連する因子であることを報告した<sup>33</sup>。また同じ研究の中で、大きな初期バーサイズと一回あたりの切削時間などが slow flow と関連している因子であることを示した<sup>33</sup>。これらの因子は修正可能な因子であるため、細径の初期バーサイズの選択や切削時間の短縮により、slow flow が予防できる可能性が示唆された<sup>33</sup>。これまでの石灰化病変における RA 使用後の slow flow の因子を特定する研究は、血管内イメージング以外の情報を中心とした研究であった。IVUS は石灰化などの複雑病変を有する症例の PCI で広く使用されているが、石灰化病変における RA 使用後の slow flow を予測するための IVUS 所見の有用性を評価した研究は存在しない。slow flow と関連する IVUS 所見因子を特定することで、血管内イメージングの情報からも slow flow が起こる状況を正確に予測することが可能となり、slow flow が引き起こす胸痛の出現、血圧低下、急変のリスクまた周術期心筋梗塞のリスクを予測することが可能となる。研究 1 では、高度石灰化に対し使用される RA 使用後の slow flow を予見する IVUS 所見について検討する。

## **研究 2**

高度石灰化病変に対する PCI 後の不良な臨床成績は、PCI 領域における未解決な問題点の一つである<sup>14,31,42,43</sup>。それは、石灰化病変によりステントの持ち込

み不良や拡張不良がおきるためである<sup>30,31</sup>。RA などのアテレクトミーデバイスの使用は石灰化病変においてステント持ち込み困難やステント拡張不良を改善することができるが、アテレクトミーデバイスを使用したとしても石灰化病変に対する PCI は不良な長期臨床成績を示す<sup>31, 42</sup>。動脈硬化の進行とともに石灰化の量は増加し心血管イベントは増加する<sup>44-46</sup>。様々な石灰化タイプの内、石灰化結節（calcified nodule: CN）は進行した石灰化であり結節状石灰化と表面の線維性皮膜の破壊を特徴とした石灰化である<sup>44, 47</sup>。CN は、IVUS などの血管内イメージングでも広く認識されるようになってきた<sup>48-50</sup>。

CN に関して、多くの臨床的かつ病態生理学的疑問点が存在する。血管内イメージングや病理研究において、冠動脈の特定の位置でのヒンジ様運動は CN の存在と関連していると報告されている<sup>47,50</sup>。ヒンジ様運動は、心臓が収縮と拡張を行うことで冠動脈が屈曲することを指す。冠動脈造影法において、病変角度が最大化される画像を用いて収縮期と拡張期のそれぞれの角度の差が大きいほどヒンジ様運動が大きいと判断される<sup>50,51</sup>。CN の明確な発生機序は不明であるが、ヒンジ様運動との関連が示唆されている。過去の研究において、血管の屈曲に伴い石灰化が粉砕され結節状となり CN が形成されるという可能性が示された<sup>47, 50</sup>。ヒンジ様運動が特に大きいとされる冠動脈部位は、右冠動脈入口部と中間部である<sup>50</sup>。同部位において CN の頻度が多いことはヒンジ様運動との関連を裏付

ける<sup>47,50,52</sup>。そうした石灰化に対する機械的刺激は CN の主要な原因と考えられているが、明確な CN の機序は不明である<sup>47,50</sup>。CN を伴った患者の PCI の臨床成績はわずかに調べられてはいるものの十分には評価されていない<sup>52-54</sup>。特に、CN と他のタイプの石灰化病変における臨床成績はほとんど調査されていない。加えて、CN に対する PCI 後の標的病変再血行再建の原因に関しては十分に評価されていない。それ故、研究 2 の目的は RA を必要とする高度石灰化病変に施行した PCI において、①CN と非 CN 病変の臨床成績の比較と②CN を伴った病変における責任病変への再血行再建の原因について調査した。

## **研究 1**

高度石灰化病変に対するロータブレード使用時における冠動脈微小循環障害の血管内超音波所見に基づく予測

### **【目的】**

研究 1 の目的は、高度石灰化病変に対し RA を使用した際の slow flow と強く関連している血管内超音波所見を探索することである。

### **【方法】**

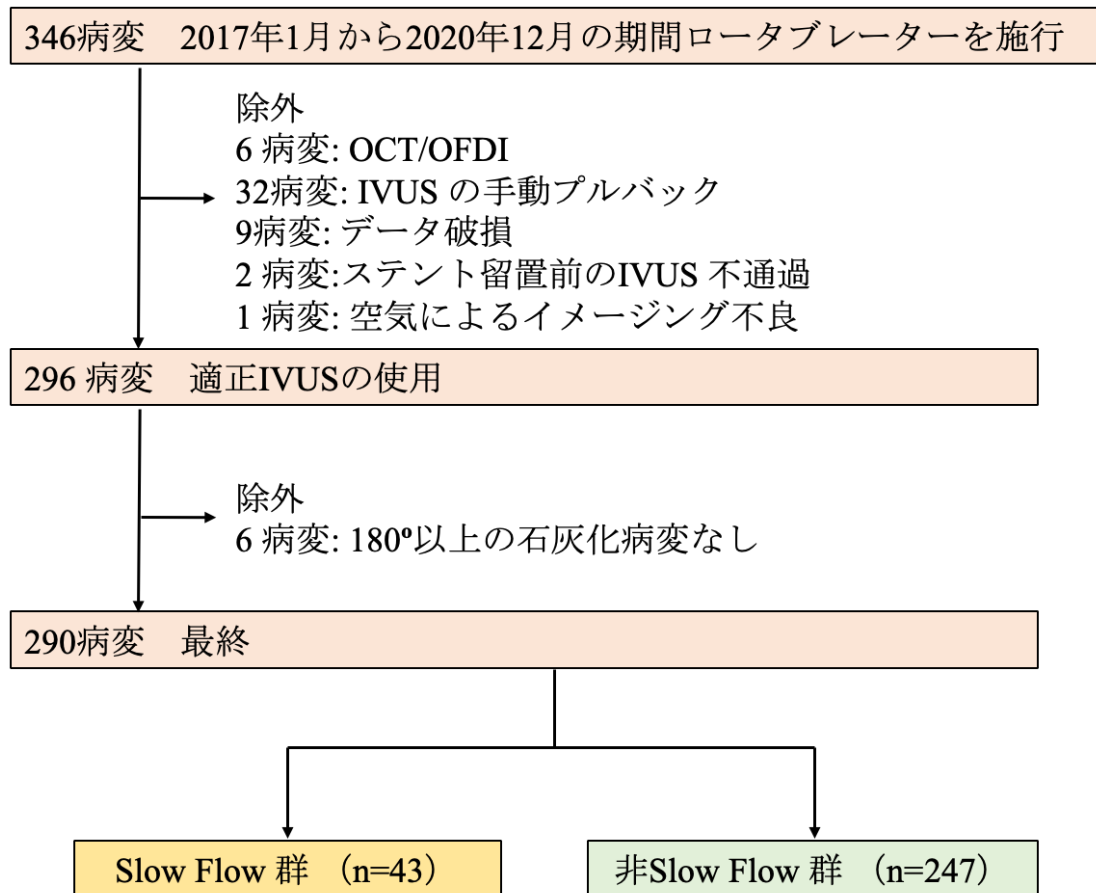
## **研究デザイン**

2017 年 1 月から 2020 年 12 月までに自治医科大学附属さいたま医療センターで施行された高度石灰化病変に対して RA を使用し、かつ IVUS ガイド PCI を行なった病変を対象とした。選択基準は、1) RA を必要とした病変、かつ 2) IVUS を使用し PCI 治療した病変である。除外基準は、1) IVUS が自動プルバックでない場合、2) IVUS が RA やバルーン拡張後も病変をステント留置前に通過することができなかった病変、3) IVUS の画質が悪く解析不能なもの、また 4) 180°以上の石灰化かつ 50%以上の狭窄がないものとした（図 1-2）。

RA 施行直後の冠動脈造影画像から slow flow の有無により slow flow 群と非 slow flow 群に分けた。slow flow は、対象病変より遠位側で血流遅延をきたす病変がないにもかかわらず thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow grade で

2 以下と定義した<sup>55,56</sup>。

図 1-2. 研究 1 の患者選択フローチャート



IVUS, intravascular ultrasound; OCT, optical coherence tomography; OFDI, optical frequent domain imaging.

### PCI 手技

RA の適応は、①全周性に近い石灰化、②IVUS で多重エコー像が石灰化後方に観察された場合、また③高度石灰化病変によりデバイスが不通過である場合を definite indication とし、IVUS の石灰化角度が 180 度を超える場合は possible

indication とした<sup>31</sup>。RA 手技は標準的手技に基づいて行われた<sup>33</sup>。一般に primary RA は、バルーン拡張なしに施行した RA と定義されている。当グループでは、バルーン拡張後に伴う血管損傷が発生した場合の続発する RA 治療による血管穿孔のリスクを懸念し、primary RA を優先している。しかし、①マイクロカテーテル不通過、②RA 前の IVUS 情報が必須と考えられる病変で IVUS が通過しなかった場合、また③RA 治療は初期治療戦略としては不要と考えていたが、バルーン拡張にて拡張できなかった場合には RA を行う。その場合、バルーン拡張を RA より先行して行うため非 primary RA となる。slow flow を予防する目的で、ニコランジルを中心としたカクテル点滴を、RA を介して冠動脈注入した。0.014 インチワイヤーを冠動脈内に挿入後、IVUS を責任血管内に挿入し病変遠位部から観察した。IVUS が病変部を通過しなかった場合には小径の RA バーサイズからバルーンを先行し使用した。IVUS 観察後に 0.014 インチワイヤーは 0.009 インチワイヤー (RotaWire floppy もしくは RotaWire extra support guidewire; Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) にマイクロカテーテルを使用し交換した。ダイナグレードモードにて、RA バーを病変の近位部まで移動させた。初期の RA 速度はスタンダードな範囲で設定された (140,000–190,000 rpm)。RA 高速回転起動 (治療用スピード) 後に、RA バーは病変通過を目指し病変に対し前後動作を行なった。一回のセッションは 30 秒以内で行い、過度な速度低下 (>5000 rpm)

は可能な限り避けた。病変を通過後に、RA バーはダイナグレードモードかバルーンによるトラッピングテクニックにより抜去した<sup>57</sup>。TIMI flow grade は RA バー抜去後、速やかに冠動脈造影により評価した<sup>40</sup>。RA の効果は、IVUS を冠動脈内に挿入し画像を取得することにより評価した。必要性に応じて RA バーのサイズアップを行なった。RA 後に病変部は高耐圧用のノンコンプライアントバルーン、もしくはバルーンにブレードが付属したモディファイドバルーン（スコアリングバルーン、またカッティングバルーン）のいずれかをステント留置もしくは薬剤溶出性バルーン拡張前に施行した。

### **RA カクテル点滴**

RA 使用前のニコランジルなどの血管拡張薬使用は、有意に slow flow を予防するという報告がある<sup>58-60</sup>。点滴チューブから RA デバイスを経由し体外から冠動脈内へ直接注入が可能である（図 1-1）。加圧バックで点滴バックを持続的に加圧することにより冠動脈内への持続注入を可能にする。RA 事前投与におけるニコランジルを基本とした組成とベラパミルを基本とした組成を持続冠動脈注入し比較した場合、ニコランジルを基本とした組成の方が、有意に slow flow を抑制したという報告がある<sup>61</sup>。当院では、その結果を踏まえ持続血管拡張薬点滴の組成はニコランジルを基本とした組成を使用し、RA を使用する際は全例使用している（当施設では、ニコランジル 12mg、ニトログリセリン 2.5mg、ヘパリ

ン 1 万単位を生理食塩水 500ml に混注する組成である)。

### **slow flow の予防と対処法**

一過性 slow flow の予防と slow flow が発生した場合の治療法で共通する内容としては、①血圧維持のための昇圧剤としてノルアドレナリンの使用、②大動脈バルーンパンピング (intra-aortic balloon pumping: IABP) などの機械的補助循環の挿入、③冠血管拡張薬の使用である。血圧の低下は、slow flow を遷延させるため、十分な血圧を保つことは重要である。低血圧となることで冠血流が低下し、冠血流の不足から左室収縮能が低下する。この負の悪循環を断ち切ることが重要である。そのため、一過性 slow flow の予防と slow flow 発生時の血圧維持が重要であり、ノルアドレナリンを使用した。具体的には、収縮期血圧 120mmHg を目標とした。slow flow 予防時や発生時に収縮期血圧が 120mmHg を上回る場合、ノルアドレナリンは使用していない。術前の心機能が悪い場合や slow flow 発生後のノルアドレナリンが有効でない場合には、IABP 挿入を行なった。事前の冠血管拡張薬投与は slow flow 発生の予防効果を期待して使用した。

slow flow の予防のためには、1 度の切削により発生するデブリス量を最小限にすることが重要である。具体的な予防策としては、①小径のロータバーの選択、②短い一回あたりの RA 操作時間、また③慎重な RA バー操作である<sup>31</sup>。過去の報告や当グループからの報告でも、RA バーサイズ/血管径比に比例して slow flow



のリスクが上昇することが示されている<sup>33, 62</sup>。そのため、**slow flow** リスクが高い病変においては、ロータバーサイズのステップアップを避けた。また、一回あたりの RA 操作時間が **slow flow** のリスク因子であるという報告もあり、一回あたりの RA 操作時間を短くすることに努めた<sup>33</sup>。

### 患者と病変の特徴と合併症

患者と病変の特徴は以前に定義されているものを使用した<sup>33</sup>。冠動脈造影の血管径や病変長は offline-software QAgio XA7.3 (MEDIS Imaging System, Leiden, The Netherlands) により解析した。冠動脈造影を用いて冠動脈の径や長さをコンピュータで計測する手法を定量的冠動脈造影という。参照血管径は、この手法を用いてコンピュータにより計算された動脈硬化がないと仮定した場合の平均血管径である<sup>63</sup>。RA バーサイズ/血管径比は使用したバーサイズと定量的冠動脈造影により求められた参照血管径により計算される。RA バーサイズ/血管径比が増加するにつれて、**slow flow** のリスクが増加すると報告されている<sup>33, 62</sup>。RA バーサイズ/血管径比は術中の合併症を予測する 1 つの指標としての臨床的意義がある。手技関連心筋梗塞は、治療翌日の採血で **creatin kinase** (CK) の正常上限値の 2 倍 (CK-MB の上昇を伴う) 以上の上昇を認めたものとした<sup>64, 65</sup>。**creatin kinase** 上昇を治療前から伴っていた場合は、翌日採血で更なる上昇を認めた場合とした<sup>64, 65</sup>。

## **IVUS 画像の取得**

当グループでは IVUS などの血管内イメージングは複雑病変において循環器学会ガイドラインに基づき全 PCI 症例で使用するよう努めている<sup>4</sup>。特に、RA を要する高度石灰化病変に対しては全症例で血管内イメージングを使用した。高度石灰化病変では複数回の観察が必要となることから操作が簡便な IVUS を主に使用した（本研究では、6 例の OCT 症例は除外している）。IVUS は、Opticross（Boston Scientific, Marlborough, MA, USA）もしくは Altaview（Terumo, Tokyo, Japan）を使用した。それぞれの自動牽引速度は、Opticross IVUS で 1 mm/秒（30 frames/秒）と Altaview IVUS で 3 もしくは 9 mm/秒（30 もしくは 10 frames/秒）とした。IVUS 画像は、全てデジタルで保存しオフラインで RadiAnt DICOM Viewer Ver. 2020.2.（Medixant, Poznan, Poland）にて解析を行なった。

## **IVUS 解析**

解析は石灰化病変を RA が治療用スピードで通過した範囲を行なった。冠動脈造影を注意深く評価し、RA が治療用スピードで通過した IVUS の範囲を特定した。解析のための石灰化病変範囲は、上記範囲の中で 180°以上の石灰化かつ 50%以上の狭窄を伴う最も近位と遠位部位までとした（石灰化角度が大きいほどステント拡張不良につながることを過去の研究において示されている<sup>30</sup>。またステント拡張不良は、ステント血栓症や再血行再建などの予後不良因子とされ

る<sup>66, 67</sup>。そのため、日米それぞれの RA 使用コンセンサスドキュメントにおいて、180 度以上の石灰化は RA 使用を考慮することを推奨している<sup>31, 34</sup>。)

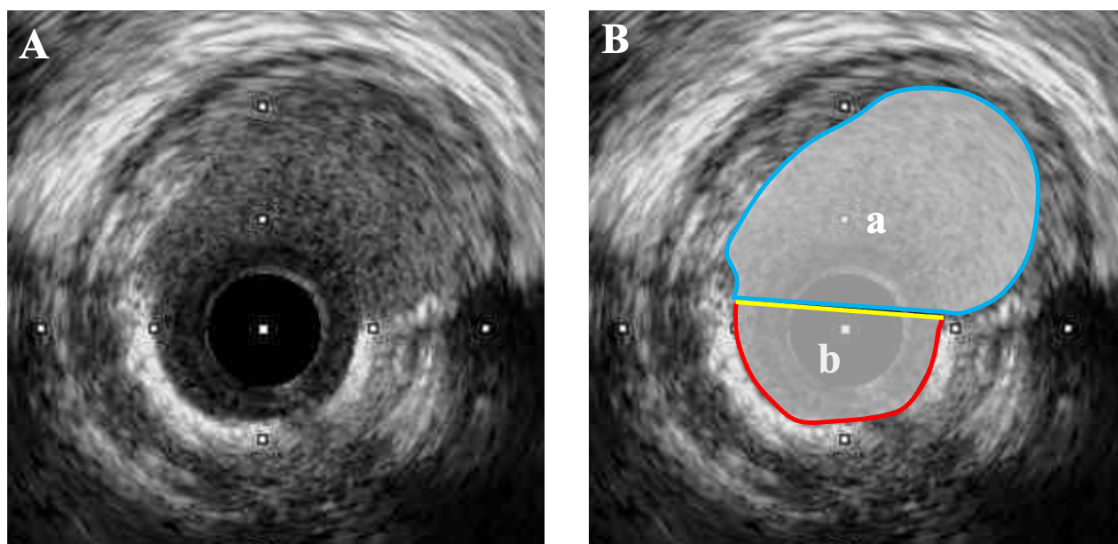
またその近位と遠位部位の長軸の距離を病変長と定義した。上記範囲を 1mm 毎に解析を行なった。最大石灰化角度は病変範囲内の石灰化角度が最大のものと定義した。最小血管面積 (minimal lumen area: MLA) は病変範囲内で面積が最小のものと定義した。平均血管径は 血管形状に関わらず最長と最小の血管径の平均と定義した。

RA 前に IVUS が通過せず画像取得ができなかった場合は、RA 後の IVUS 画像を解析に使用した。RA バーが複数本使用された場合は、病変を通過した最小径の RA 後の IVUS 画像を解析に使用した。同一症例において RA 使用前後の両方の IVUS 画像は解析には使用していない。血管表面が人工的に下に凸な形を描いていた場合は、同部位に RA が影響したと判断した。その場合、初期の血管面積は RA が修飾していない面積とした (図 1-3)。CN は上に凸の表面不正な石灰化病変と定義した<sup>49, 54</sup>。CN は 90 度毎の角度で、1-4 の角度重症度スコアを用いて評価した (角度重症度スコア 0: 0°; スコア 1: >0° かつ ≤90°; スコア 2: >90° かつ ≤180°; スコア 3: >180° かつ ≤270°; スコア 4: >270°) (図 1-4)。多重エコー像は石灰化後方に見える弧を描いた高輝度な線状信号と定義した<sup>68</sup>。典型的には均等な間隔でそれぞれの多重エコー像を認める<sup>68</sup>。多重エコー像の数が評価

された。病変最大の多重エコー像の数を最大多重エコー数と定義した (図 1-5)。

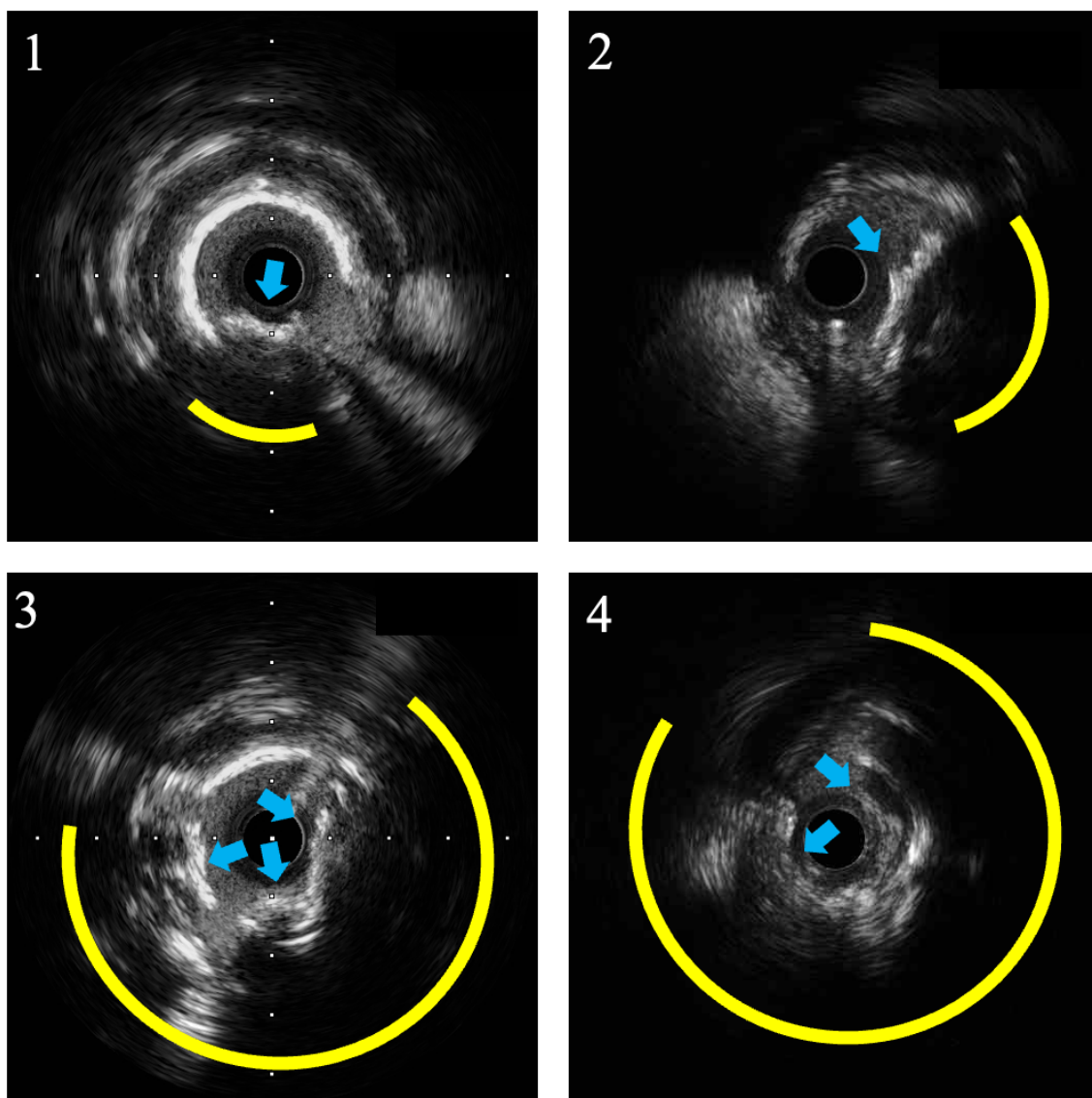
また、多重エコー像の角度を評価し、90 度毎の角度で 1-4 の角度重症度スコアで評価した (図 1-6)。MLA での石灰化の角度、CN の角度、多重エコーの角度、また多重エコー像の数が評価された。

**図 1-3. RA により切削された面積**



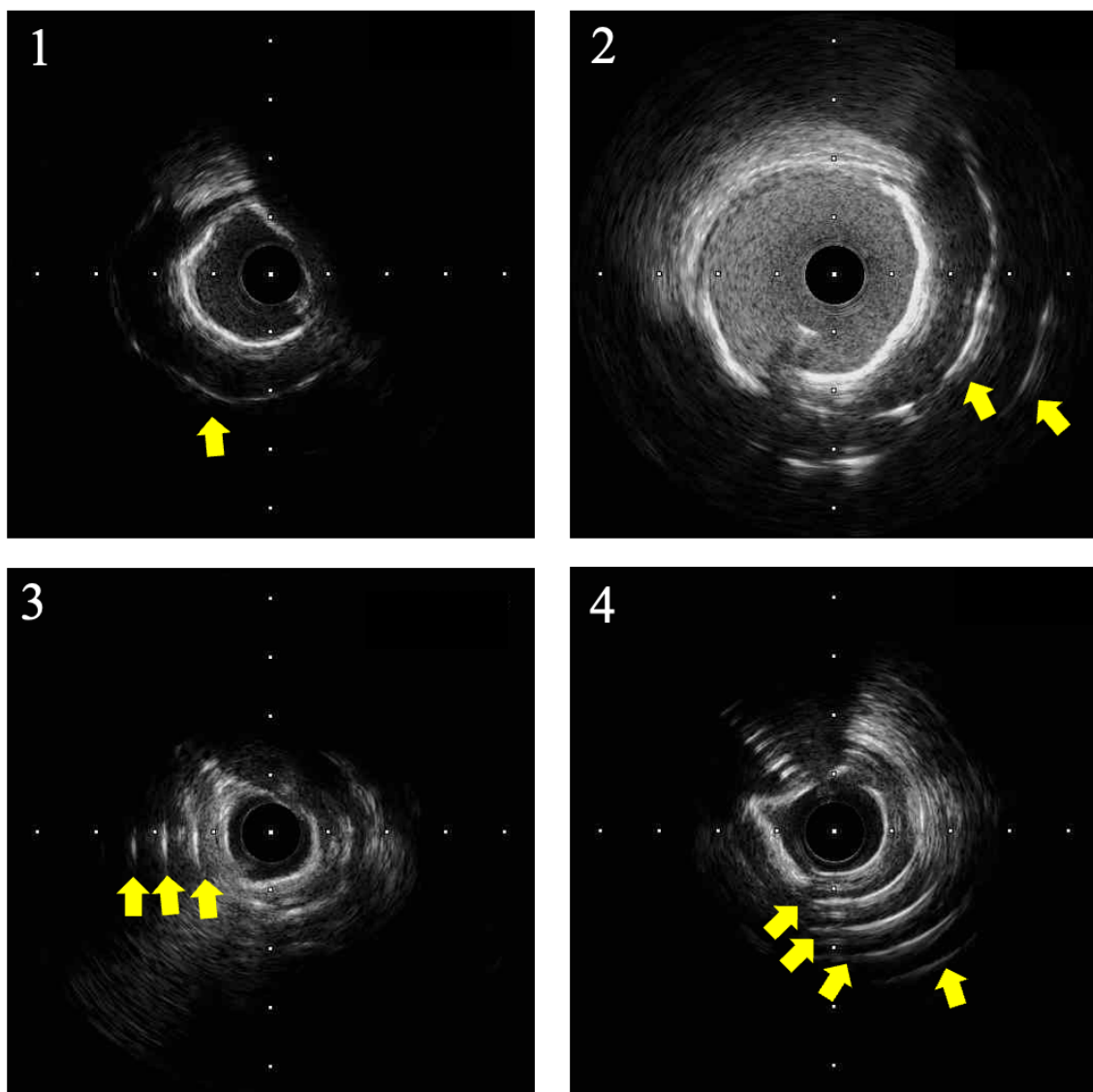
**A.** RA により切削された表層石灰化を下方半分に見ることができる。**B.** 非切削面積 (a 領域, 青線) と切削面積 (b 領域, 赤線と黄線)。切削前の内腔表面線は推測され、赤線の両端を直線的に結ぶ (黄線)。切削面積は赤線と黄線で囲まれた範囲とする。

図 1-4. IVUS 画像での CN 角度重症度スコア



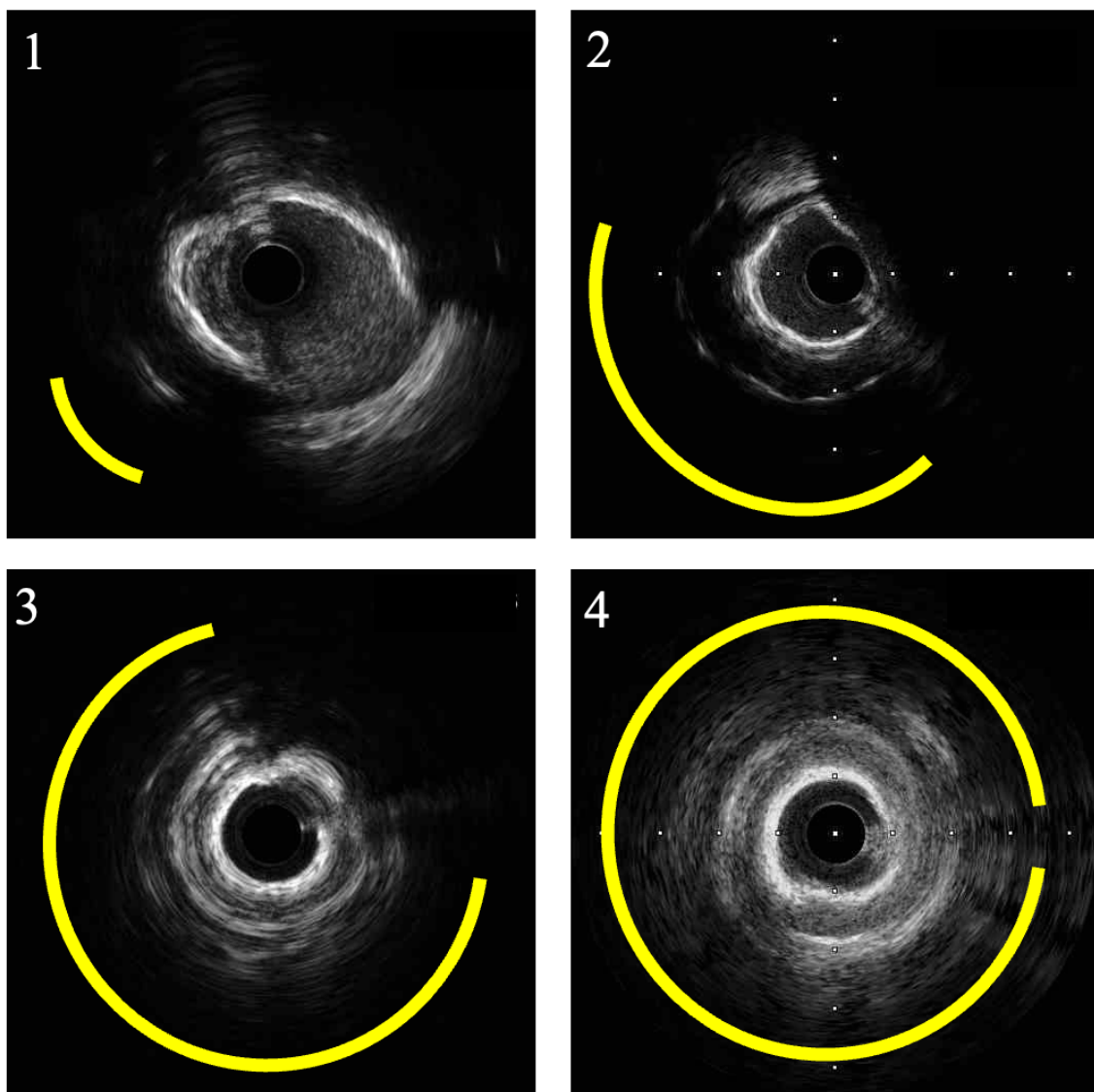
青矢印は CN を示す。弧状の黄色線は CN の角度を示す。図の左上に CN の角度重症度スコアを示す。

図 1-5. IVUS 画像での多重エコー像の数



黄色矢印は多重エコー像を示す。図の左上に同心円上での多重エコー像の数を示す。

図 1-6. IVUS 画像での多重エコー像角度重症度スコア



弧状の黄色線は多重エコー像の角度を示す。図の左上に多重エコー像の角度重症度スコアを示す。

#### 【統計学的解析】

変数は数値や割合（％）そして中央値（4分位）で表現した。名義変数は2群間で比較され、Fisher's exact test にて解析した。データ分布に基づいて、連続変

数は Student's *t*-test もしくは Mann-Whitney *U*-test で解析した。データの正規性は Wilk-Shapiro test で行なった。IVUS 所見のうち、RA 後の slow flow と関連する因子を multivariate stepwise logistic regression 解析にて行なった。multivariate stepwise logistic regression 解析は backward elimination method を用いた Wald statistical criteria で行なった。多変量解析に用いた変数は、単変量解析における P 値<0.05 の変数を用いた。以上の統計解析は JMP version 10 と SPSS PASW Statistics 22, release 25.0.0 /Windows (IBM corp.) を使用した。P 値は<0.05 を統計学的に有意とした。

## 【結果】

### 患者と病変背景

自治医科大学附属さいたま医療センターにて期間中に RA を施行した症例は 346 病変であった。それらの病変のうち IVUS をステント留置前に施行している 290 病変が本研究にエントリーされた。それらの病変を 2 つのグループ、slow flow 群 (43 病変) と非 slow flow 群 (247 病変) に分けた。患者病変背景は表 1-1 に記載した。slow flow 群は非 slow flow 群と比較し有意に参照血管径が小さく、病変長が長く、冠動脈造影による病変角度は大きく、また手技前 TIMI flow grade が低かった。



## 手技の特徴

手技の詳細は表 1-2 に記載した。primary RA 戦略は、非 slow flow 群と比較し slow flow 群で有意に多かった。初期と最後の RA バーサイズ/血管径比は slow flow 群において非 slow flow 群と比較し有意に大きかった。全体また一回あたりの RA 時間は、非 slow flow 群と比較し slow flow 群において長かった。

## 手技合併症と院内臨床成績

手技合併症と院内臨床成績に関しては表 1-3 に記載した。最終 TIMI flow grade2 以下、slow flow を伴った周術期心筋梗塞、RA バーのスタック、また院内死亡に関して両群に差はなかった。最終 TIMI flow grade 2 以下は 1.4%ととても低かった。slow flow 群は非 slow flow 群よりも、有意に術翌日の心筋逸脱酵素の上昇を認めた。

## IVUS 所見

IVUS データは表 1-4 に記載した。290 病変から得られた 5316 フレームを解析した。そのうち slow flow 群は 1029 フレーム、非 slow flow 群は 4287 フレームであった。IVUS による病変長は、非 slow flow 群と比較し有意に slow flow 群で長かった。石灰化の最大角度は slow flow 群において非 slow flow 群と比較し有意に大きかった。slow flow 群は、非 slow flow 群と比較し有意に MLA が小さかった。多重エコー像は slow flow 群において非 slow flow 群と比較し有意に頻回

であった。最大多重エコー数と多重エコー角度重症度スコアは、slow flow 群で非 slow flow 群と比較し有意に大きかった。最大多重エコー数と多重エコー角度重症度スコアが増加するに連れて、slow flow の頻度も増加した（図 1-7）。MLA 部位において、slow flow 群は非 slow flow 群と比較し有意に石灰化の角度、CN の角度重症度スコアと多重エコー像角度重症度スコアは大きく、また多重エコー像の数も多かった。

#### **RA 後の slow flow と関連する IVUS 所見**

多変量ロジステック回帰分析において IVUS 所見と slow flow の関係性が評価された。結果は表 1-5 に示した。多重共線性を考慮し、多重エコー像の有無はモデルの中に入れていない。理由は、多重エコー像の有無は変数として投入される多重エコー像の数や角度重症度スコアと類似するからである。全フレーム解析と MLA 部位からの変数（石灰化角度、多重エコー像の数、そして多重エコー像角度重症度スコア）で重複する項目は多重共線性の原因となるため、全フレーム解析と MLA 部位からの変数はモデルを 2 つに分けて示した。両モデルとも MLA ( $\geq 1.8\text{mm}^2$ )、病変長 ( $\geq 24\text{mm}$ )、MLA 部位における CN 角度重症度スコア（1 ずつ増加）は投入された。それに加え、モデル 1 において石灰化最大角度 ( $\geq 360^\circ$ )、最大多重エコー像の数（1 ずつ増加）、そして多重エコー像角度重症度スコア（1 ずつ増加）が投入された。また、モデル 2 において MLA 部位における石灰化角

度 ( $\geq 300^\circ$ )、MLA 部位における最大多重エコー像の数 (1 ずつ増加)、そして MLA 部位における多重エコー像角度重症度スコア (1 ずつ増加) が投入された。モデル 1 では、病変長 (24mm 以上) [odds ratio (OR) , 2.43; 95% confidence interval (CI) , 1.23-4.78;  $p=0.01$ ]、最大多重エコー数 (1 ずつ増加) (OR, 1.49; 95% CI, 1.07-2.07;  $p=0.02$ ) が有意に slow flow と関連していた。モデル 2 では、病変長 (24mm 以上) (OR, 2.77; 95% CI, 1.41-5.43;  $p=0.003$ ) と MLA 部位での石灰化角度 (300 度以上) (OR, 2.21; 95% CI, 1.13-4.32;  $p=0.02$ ) は有意に slow flow と関連していた。

表 1-1. 患者と病変背景の比

	全体 (n = 290)	slow flow 群 (n = 43)	非 slow flow 群 (n = 247)	P 値
臨床背景				
年齢 (歳)	76 (70-81)	76 (70-82)	75 (70-81)	0.57
男性	210 (72.4)	32 (74.4)	178 (72.1)	0.85
高血圧症	282 (97.2)	43 (100)	239 (96.8)	0.61
糖尿病	167 (57.6)	27 (62.8)	140 (56.7)	0.51
脂質異常症	271 (93.5)	42 (97.7)	229 (92.7)	0.33
現在の喫煙歴	50 (17.4)	9 (21.4)	41 (16.7)	0.51
左室駆出分画 (%)	59.6 (48.1-66.2)	59.4 (40.4-63.9)	59.6 (49.0-67.0)	0.17
血液透析	76 (26.2)	8 (18.6)	68 (27.5)	0.26
スタチン	267 (92.1)	42 (97.7)	225 (91.1)	0.22
病変背景				
急性冠症候群病	50 (17.2)	9 (20.9)	41 (16.6)	0.51

変				
血栓病変	1 (0.3)	1 (2.3)	0 (0)	0.15
慢性完全閉塞	2 (0.7)	1 (2.3)	1 (0.4)	0.28
ステント内病変	14 (4.8)	1 (2.3)	13 (5.3)	0.70
責任病変				0.83
前下行枝	208 (71.7)	33 (76.7)	175 (70.9)	
左回旋枝	15 (5.2)	2 (4.7)	13 (5.3)	
右冠動脈	67 (23.1)	8 (18.6)	59 (23.9)	
入口部病変	59 (20.3)	10 (23.3)	49 (19.8)	0.68
参照血管径 (mm)	2.4 (2.0-2.8)	2.0 (1.8-2.4)	2.4 (2.1-2.9)	<0.0001
病変長 (mm)	20.9 (11.7-34.7)	31.8 (17.8-42.7)	20.3 (10.9-33.8)	0.002
病変角度				0.002
軽度 (<30°)	166 (57.2)	16 (37.2)	150 (60.7)	
中等度 (30-60°)	98 (33.8)	18 (41.9)	80 (32.4)	
高度 (≥60°)	26 (9.0)	9 (20.9)	17 (6.9)	
高度石灰化	287 (99.0)	43 (100)	244 (98.8)	1.00
治療前 TIMI-flow grade				0.004
TIMI flow grade 3	269 (92.8)	35 (81.4)	234 (94.7)	
TIMI flow grade 2	16 (5.5)	5 (11.6)	11 (4.5)	
TIMI flow grade 1	4 (1.4)	2 (4.7)	2 (0.8)	
TIMI flow grade 0	1 (0.3)	1 (2.3)	0 (0)	

カテゴリー変数は、no. (%) で表記した。現在の喫煙歴 (n=288)、左室駆出分画 (n=230)。TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

表 1-2. PCI 手技の比較

	全体 (n = 290)	slow flow 群 (n = 43)	非 slow flow 群 (n = 247)	P 値
Primary RA	276 (95.2)	36 (83.7)	240 (97.2)	0.002

大動脈バルーン パンピング	5 (1.7)	1 (2.3)	4 (1.6)	0.56
ガイドワイヤー				<0.0001
RotaWire floppy	221 (76.2)	22 (51.2)	199 (80.6)	
RotaWire extra support	46 (15.9)	11 (25.6)	35 (14.2)	
RotaWire floppy から extra support への交換	19 (6.6)	10 (23.3)	9 (3.6)	
RotaWire extra support から floppy への交換	4 (1.4)	0 (0)	4 (1.6)	
RA バーの数 (no.)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-1)	0.47
初期バーサイズ				0.61
1.25-mm	45 (15.5)	9 (20.9)	36 (14.6)	
1.5-mm	242 (83.5)	34 (79.1)	208 (84.2)	
1.75-mm	3 (1.0)	0 (0)	3 (1.2)	
最終バーサイズ				0.51
1.25-mm	43 (14.8)	9 (20.9)	34 (13.8)	
1.5-mm	197 (67.9)	27 (62.8)	170 (68.8)	
1.75-mm	15 (5.2)	3 (7.0)	12 (4.9)	
2.0-mm	35 (12.1)	4 (9.3)	31 (12.6)	
初期バーサイズ /血管径比	0.63±0.14	0.71±0.12	0.61±0.14	<0.0001
最終バーサイズ /血管径比	0.64 (0.55-0.73)	0.72 (0.61-0.86)	0.63 (0.54-0.71)	0.0001
総 RA 時間 (秒)	61 (38-101)	109 (52-142)	57 (36-86)	<0.0001
平均 RA 時間/ 回 (秒)	11.5±2.6	12.7±3.2	11.3±2.4	0.0007
平均 RA 速度 (x 1000 rpm)	177 (173-179)	178 (176-179)	177 (172-179)	0.14
最大 RA 速度減 速 (rpm)	6000 (4000- 8000)	6000 (5000- 10000)	5000 (4000- 8000)	0.02

血管拡張薬	84 (29.0)	30 (69.8)	54 (21.9)	<0.0001
RA 後最終手技				1.00
バルーン拡張	24 (8.3)	3 (7.0)	21 (8.5)	
金属ステント	3 (1.0)	0 (0)	3 (1.2)	
薬剤溶出性ステント	263 (90.7)	40 (93.0)	223 (90.3)	

カテゴリー変数は、no. (%) で表記した。RA, rotational atherectomy.

表 1-3. 手技合併症と治療結果

	全体 (n = 290)	slow flow 群 (n = 43)	非 slow flow 群 (n = 247)	P 値
slow flow (≤ TIMI 1)	9 (3.10)	9 (20.9)	0 (0)	<0.0001
最終 TIMI flow grade ≤2	4 (1.4)	2 (4.7)	2 (0.8)	0.11
slow flow を伴う 周術期心筋梗塞	5 (1.7)	1 (2.3)	4 (1.6)	0.55
RA バーのスタ ック	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.4)	1.00
CK (IU/L)	96 (62-159)	117 (81-288)	94 (59-153)	0.009
CKMB (IU/L)	5 (2-11)	9 (4-26)	5 (2-9)	0.0003
カテーテル治療 後脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
slow flow に関連 した PCPS 挿入	1 (0.3)	1 (2.3)	0 (0)	0.15
slow flow に関連 した IABP 挿入	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
カテーテル治療 後新規透析療法 導入	2 (0.7)	2 (4.7)	0 (0)	0.22
入院期間 (日)	6 (4-9)	6 (4-10)	5 (4-9)	0.04
院内心臓死	1 (0.3)	1 (2.3)	0 (0)	0.15

院内非心臓死	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
--------	-------	-------	-------	----

カテゴリー変数は、no. (%) で表記した。CK, creatine kinase; IABP, intra-aortic balloon pumping; MB, myocardial band; NA, not applicable; PCPS, percutaneous cardiopulmonary support; RA, rotational atherectomy; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

表 1-4. IVUS 所見の比較

	全体 (n = 290)	slow flow 群 (n = 43)	非 slow flow 群 (n = 247)	P 値
解析フレーム数 (no.)	5316	1029	4287	
IVUS RA 前/ 後	164 (56.6) / 126 (43.5)	14 (32.6) / 29 (67.4)	150 (60.7) / 97 (39.3)	0.0008
平均切削面積 (mm <sup>2</sup> )	0.44 (0.24-0.67) (n=126)	0.45 (0.35-0.69) (n=29)	0.42 (0.24-0.69) (n=97)	0.47
病変長 (mm)	15 (8-26)	24 (12-36)	14 (7-24)	0.001
最大石灰化角度 (°)	360 (360-360)	360 (360-360)	360 (291-360)	0.02
平均石灰化角度 (°)	244 (199-287)	246 (204-295)	242 (196-285)	0.33
MLA (mm <sup>2</sup> )	2.0 (1.6-2.6)	1.8 (1.5-2.3)	2.0 (1.6-2.7)	0.03
MLA 部位での 平均血管径 (mm)	1.6 (1.4-1.9)	1.5 (1.4-1.8)	1.6 (1.5-1.9)	0.06
平均血管面積 (mm <sup>2</sup> )	3.5 (2.9-4.6)	3.4 (2.6-4.0)	3.5 (2.9-4.7)	0.12
平均血管径 (mm)	2.1 (1.9-2.4)	2.1 (1.8-2.3)	2.1 (1.9-2.4)	0.14
CN	123 (42.4)	16 (37.2)	107 (43.3)	0.51
CN 角度重症度	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.45

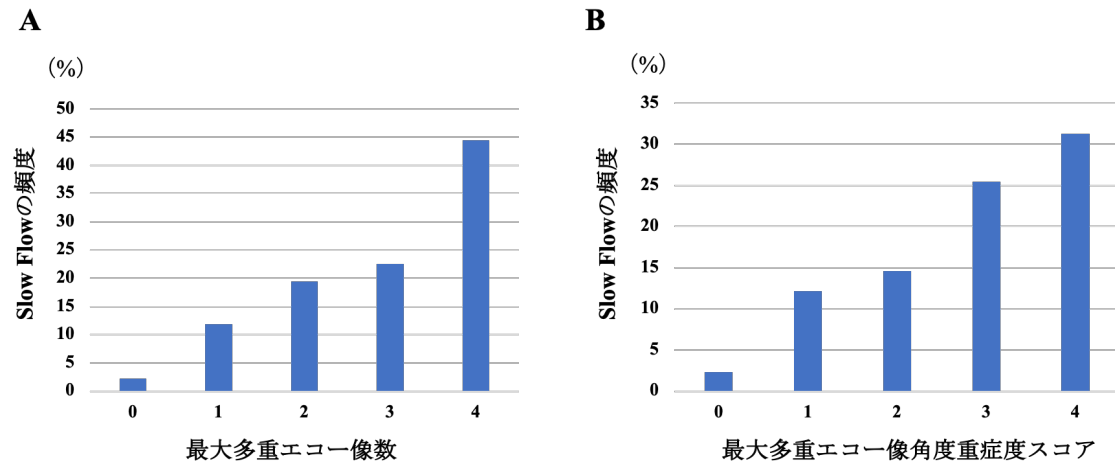
スコア (no.)				
多重エコー像	246 (84.8)	42 (97.7)	204 (82.6)	0.01
多重エコー像角度重症度スコア (no.)	2 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	0.003
最大多重エコー像数 (no.)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	0.003
MLA での解析				
石灰化角度 (°)	268 (206-360)	312 (226-360)	262 (204-333)	0.049
CN 角度重症度スコア (no.)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.04
多重エコー像角度重症度スコア (no.)	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0.04
多重エコー像数 (no.)	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0.04
IVUS-石灰化表面距離 (mm)	0.59 (0.52-0.72)	0.57 (0.51-0.67)	0.60 (0.52-0.74)	0.11

カテゴリー変数は、no. (%) で表記した。CN, calcified nodule; IVUS, intravascular

ultrasound; MLA, minimal lumen area, RA, rotational atherectomy.



**図 1-7. 多重エコー像と RA 後 slow flow との関係**



**A.** 最大多重エコー像数と slow flow との関連性を示す。

**B.** 最大多重エコー像角度重症度スコアと slow flow との関連性を示す。

**表 1-5. 多変量ロジスティック回帰モデル: slow flow (RA 後 TIMI-2 以下) との関**

**連因子**

**モデル 1 の独立変数:** 石灰化最大角度、最大多重エコー像の数、そして多重エコー

像角度重症度スコア

独立変数	OR	95% CI	P 値
病変長 (≥24mm)	2.43	1.23-4.78	0.01
最大多重エコー像の数 (1 ずつ増加)	1.49	1.07-2.07	0.02

**モデル 2 の独立変数:** MLA 部位における石灰化角度、多重エコー像の数、そして

多重エコー像角度重症度スコア

独立変数	OR	95% CI	P 値
病変長 (≥24mm)	2.77	1.41-5.43	0.003
MLA における CN 角度重症度スコア (1 ずつ増加)	0.60	0.32-1.14	0.12
MLA における石灰化角度 (≥300°)	2.21	1.13-4.32	0.02

CI, confidence interval; CN, calcified nodule; IVUS, intravascular; MLA, minimal lumen

area; OR, odds ratio.

## 研究 2

高度石灰化病変を伴った冠動脈における石灰化結節の臨床成績と特徴的な再狭窄について

### **【目的】**

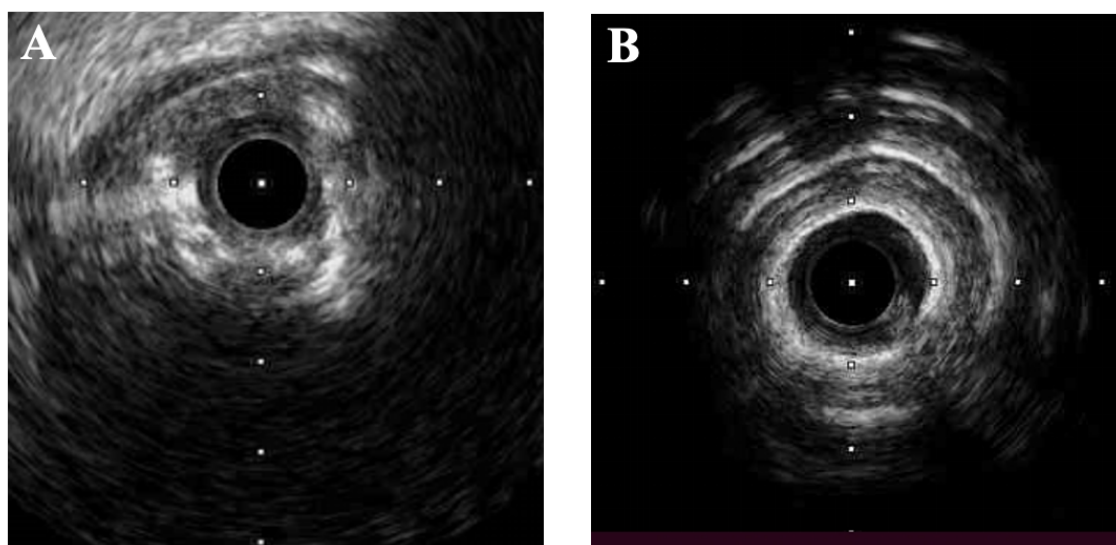
研究 2 の目的は、RA を必要とする高度石灰化病変に対する PCI において、①CN と非 CN 病変の臨床成績の比較と②CN を伴った病変における責任病変再血行再建の原因について調査することである。

### **【方法】**

#### 研究デザイン

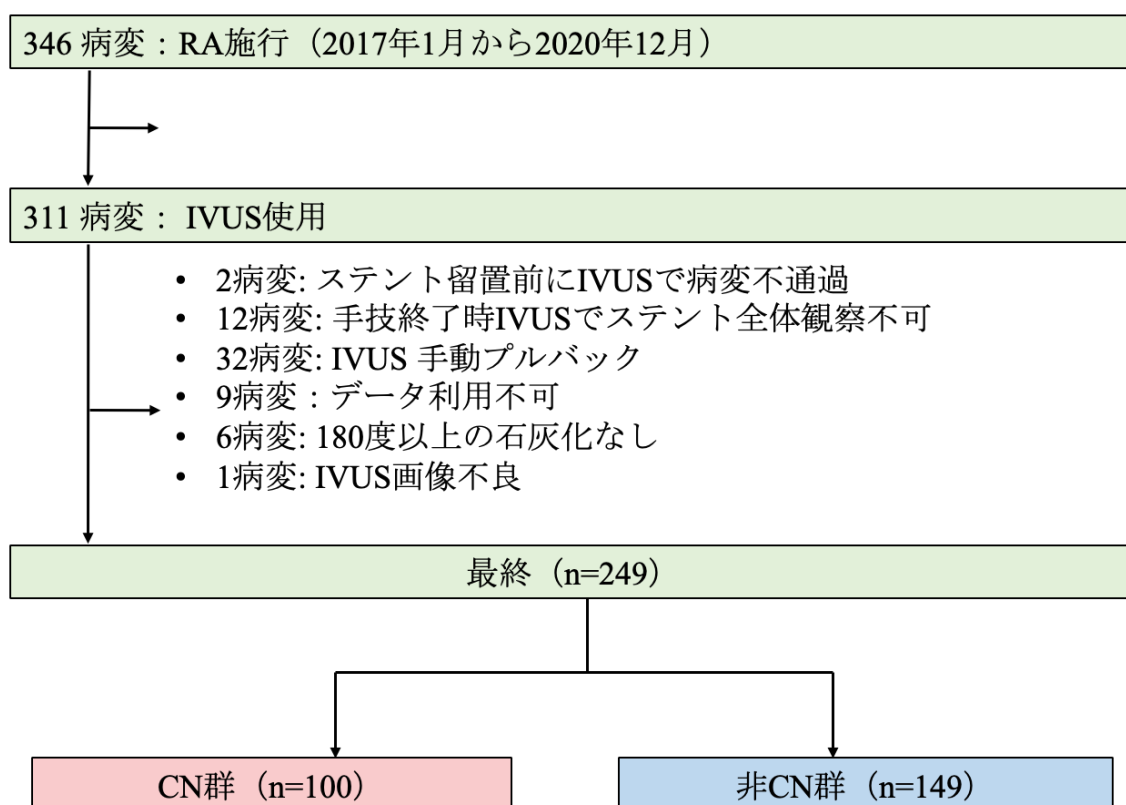
自治医科大学附属さいたま医療センターで施行された単施設、後ろ向き、観察研究である。2017 年 1 月から 2020 年 12 月までに自治医科大学附属さいたま医療センターにて高度石灰化病変に対して RA を使用し PCI を行なった症例を評価した。選択基準は、1) RA 後に現代の標準的薬剤溶出性ステントを非ステント病変に留置、2) 180°以上の石灰化かつ 50%以上狭窄を伴った病変に対するステント留置前の IVUS 画像が利用可能、3) PCI 手技終了後の IVUS 画像が利用可能、上記 3 項目を満たす症例とした。1) IVUS 画像の quality が悪い症例、もしくは 2) ステント留置前もしくは PCI 手技終了後の IVUS 画像がない症例は研究対象から除外した。最終的に、IVUS での CN 病変の存在により CN 群と非 CN 群に分けた (図 2-1)。研究フローチャートを図 2-2 に示す。

図 2-1. CN と非 CN の代表的 IVUS 画像



A. 約 270°を占める CN の IVUS 画像、B. 多重エコー像を伴う非 CN の IVUS 画像。CN, calcified nodule; IVUS, intravascular ultrasound.

図 2-2. 研究フローチャート



CN, calcified nodule; IVUS, intravascular ultrasound; OCT, optical coherence tomography; OFDI, optical frequent domain imaging; RA, rotational atherectomy.

### **PCI 手技**（研究 1 同項目参照）

RA 手技は標準的手技に基づいて行われた<sup>33</sup>。RA の後に病変部はノンコンプライアントバルーン、スコアリングバルーン、またカッティングバルーンのいずれかを施行後にステント留置した。

### **患者と病変の特徴**

患者と病変の特徴は以前に定義されているものを使用した<sup>33</sup>。冠動脈造影の血管径や病変長は offline-software QAgio XA7.3（MEDIS Imaging System, Leiden, The Netherlands）により解析した。

### **IVUS 画像の取得と IVUS 解析**（研究 1 同項目参照）

PCI 手技終了後の IVUS 画像を用いて、近位部と遠位部参照血管面積、最小ステント面積そしてステント拡張率の評価を行なった。

### **臨床結果の定義**

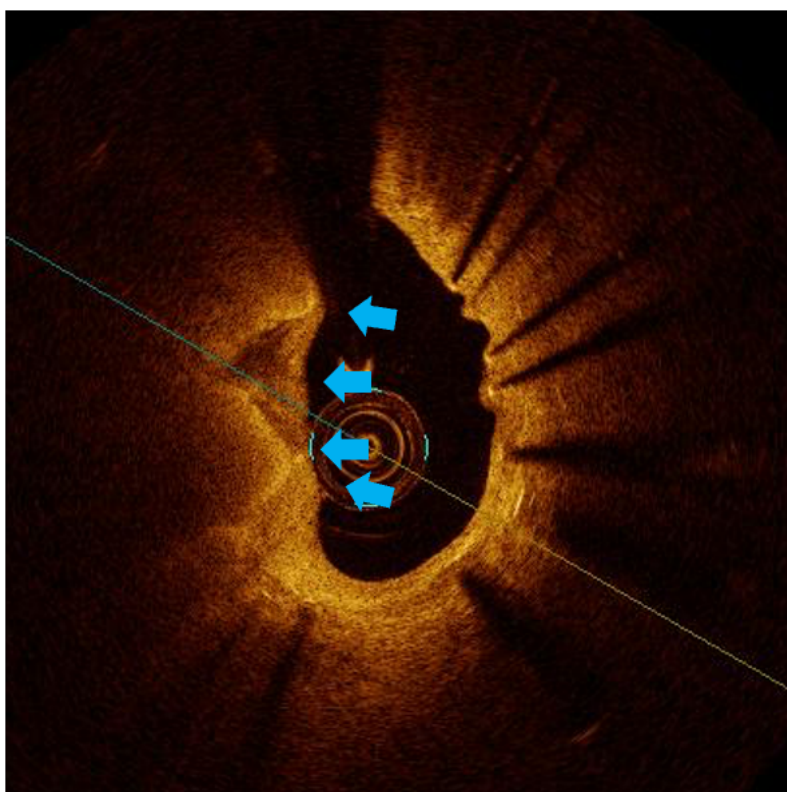
主要エンドポイントは、累積した clinically-driven 標的病変再血行再建である。definite ステント血栓症と標的血管心筋梗塞も評価された。各エンドポイントは Academic Research Consortium に基づいている<sup>69</sup>。標的血管心筋梗塞は治療を受けた血管の心筋梗塞と定義した<sup>69</sup>。標的病変血行再建は、ステントから 5mm 以内の病変のための PCI もしくは CABG のいずれかによる血行再建と定義した<sup>69</sup>。標的病変血行再建は、1) 虚血性変化が陽性の時、2) 狭心症症状を認め、かつ血管造影で血管径狭窄が 50%以上の時、また 3) 狭心症症状や虚血性変化がなくと

も血管造影血管狭窄が 70%以上の時は clinically-driven とした<sup>42,69</sup>。definite ステント血栓症は、Academic Research Consortium の基準に従い血管造影の所見を元に診断した<sup>69</sup>。index day (0 日目) は、PCI 施行日と定義した。本研究における遠隔予後追跡調査は、死亡日、もしくは 2021 年 10 月 20 日まで行った。

### **Clinically-driven 標的病変再血行再建の原因**

clinically-driven 標的病変再血行再建の原因は、血管内イメージング (IVUS もしくは OCT) を元に評価し、理由は、1) ステント内 CN、2) ステント端関連の再狭窄、3) 新生内膜増殖、4) ステント拡張不良、5) 血栓、6) 原因不明から選択した。IVUS でのステント内 CN はステント内における CN の存在と定義した。OCT におけるステント内 CN の定義は、線維性皮膜の破綻と表在石灰化と連続する突出した結節状石灰化による表面不整形を伴う構造物とした<sup>48-50, 54</sup> (図 2-3)。IVUS と OCT におけるステント端関連の再狭窄は、ステント端におけるプラークの進展に伴いステント端から 5mm 以内の標的病変再血行再建と定義した。新生内膜増殖は、血栓やステント内 CN を認めず、かつ原因にかかわらず新生内膜の過剰増殖を認めたものと定義した。ステント拡張不良は著しいステントそのものの狭小化 (平均ステント面積の目視 50%以下) と定義した<sup>70</sup>。血栓は、血管表面から血管内腔へ突出した mass 状構造物と定義した<sup>71</sup>。原因不明は、CABG が再血行再建として選択され責任病変が血管内イメージングにて評価されていないもの、もしくは血管内イメージングが手技中に通過できず評価不能であったものと定義した。

**図 2-3. ステント内 CN の OCT 画像**



青矢印はステント内部に突出してきた CN による表面不整形を示す。

### **統計学的解析**

変数は数値や割合 (%) そして中央値 (4 分位) で表現した。名義変数は 2 群間で比較され、Fisher's exact test にて解析した。データ分布に基づいて、連続変数は Student's *t*-test もしくは Mann-Whitney *U*-test で解析した。データの正規性は Wilk-Shapiro test で行なった。clinically-driven 標的病変再血行再建は Kaplan-Meier 法により推定され、また log-rank テストにより CN 群と非 CN 群は比較された。1 年未満と 1 年以後の clinically-driven 標的病変再血行再建を評価するために、1 年時点でのランドマーク解析が Kaplan-Meier 法に適応された。IVUS 所見のうち、clinically-driven 標的病変再血行再建と関連した因子は multivariate stepwise Cox

hazard model によって評価された。multivariate stepwise logistic regression 解析は backward elimination method を用いた Wald statistical criteria で行なった。連続変数は臨床的に意味のある値で二分した。臨床的に類似した変数が残った場合、臨床的に適切な方を選択した。患者、病変情報と pre や post の IVUS 所見の中で単変量 Cox model で  $P < 0.1$  であった変数が、多変量 Cox hazard model に投入された。単変量 Cox model で  $P < 0.1$  であった変数が CN と強い相関を持っていた場合、その変数は CN を変数として含まない多変量 Cox hazard model に投入した。背景により調節された累積イベント発生率は、多変量 Cox model で統計解析的に有意な変数を用いて多変量調節により推測された。以上の統計解析は JMP Pro version 16 と SPSS PASW Statistics 22, release 25.0.0 /Windows (IBM corp.) を使用した。P 値は  $< 0.05$  を統計学的に有意とした。

## 【結果】

### 患者と病変背景

本研究期間のうち、346 病変が RA 手技による PCI を受けた。これらのうち、最終的に 249 病変が IVUS の条件を満たし本研究にエントリーした。それらの症例は CN 群（100 病変）と非 CN 病変（149 病変）の 2 群に分類した。患者と病変の特徴を表 2-1 に示す。CN 群は有意に糖尿病、透析、右冠動脈病変、そして入口部病変が非 CN 群に比べ多かった。CN 群は参照血管径と平均ステント径が非 CN 群と比べ有意に大きかった。最終バー/血管比は CN 群で非 CN 群と比べ有意に小さかった。最終バーサイズは 2 群間に有意な違いがあり、2.0mm バーは有意に CN 群において非 CN 群と比べると多かった。



## 合併症と院内アウトカム

合併症と院内アウトカムを表 2-2 に示す。RA 後の slow flow、最終 TIMI 分類 2 以下、周術期心筋梗塞、ロータバーのスタック、そして院内死亡に関しては有意な違いはなかった。

## IVUS 評価

IVUS データを表 2-3 に示す。血管内腔面積と平均血管径は有意に CN 群が非 CN 群と比較し大きかった。手技終了時点での IVUS では、非 CN 群と比較し CN 群が有意に平均参照血管径と最小ステント面積が大きく、ステント拡張率が小さかった (図 2-4)。

## Clinically-driven 標的病変再血行再建と関連する因子

clinically-driven 標的病変再血行再建と関連する因子を特定するための単変量 Cox hazard model においては、CN、年齢 (5 ずつ増加)、男性、糖尿病、血液透析、急性冠症候群の責任病変、そして IVUS での病変長 (5mm ずつ増加) が  $P<0.1$  の変数であった (表 2-4)。多変量 Cox hazard 解析において、CN と血液透析は強い相関があると推定されたため、多重共線性を回避するために 2 つのモデルを示した。つまり、モデル 1 では CN を検定項目として投入したが血液透析は投入していない。一方、モデル 2 では血液透析を検定項目として投入したが CN は投入していない。モデル 1 では、多変量 Cox hazard 解析において、CN [hazard ratio (HR) , 1.41; 95% CI: 1.06-1.88,  $p=0.02$ ]、急性冠症候群の責任病変 (HR, 2.36; 95% CI: 1.28-4.34,  $p=0.006$ )、年齢 (5 歳ずつ増加) (HR, 0.84; 95% CI: 0.73-0.97,  $p=0.01$ ) が有意に関係していた (表 2-5)。モデル 2 では、急性冠症候群の責任病変 (HR, 2.36; 95% CI: 1.28-4.34,  $p=0.006$ ) と血液透析 (HR, 4.25; 95% CI: 2.42-7.48,  $p<0.001$ )

が clinically-driven 標的病変再血行再建と有意に関係していた（表 2-5）。

### **CN 群と非 CN 群のクリニカルアウトカムの比較**

表 2-6 では CN 群と非 CN 群のクリニカルアウトカムの比較を示した。CN 群は非 CN 群と比べ、clinically-driven 標的病変再血行再建 (29.0% vs. 14.1%,  $p=0.008$ ) と責任血管心筋梗塞 (15.0% vs. 5.4%,  $p=0.02$ ) が有意に高かった（図 2-5A）。1 年時点でのランドマーク解析において、1 年未満の clinically-driven 標的病変再血行再建の累積発生率は CN 群において非 CN 群と比べ有意に高かった。一方、CN 群は非 CN 群と比べ有意性はないものの一年以後の低い clinically-driven 標的病変再血行再建の累積発生率を示した（図 2-5B）。

背景調節後も、CN 群は非 CN 群と比べ clinically-driven 標的病変再血行再建が有意に高かった ( $p=0.02$ )（図 2-5C）。背景調節後のランドマーク解析においては、CN 群は非 CN 群と比べ 1 年未満の clinically-driven 標的病変再血行再建は有意に高かった ( $p=0.0002$ )。一方、1 年以後の clinically-driven 標的病変再血行再建のリスクは背景調節後に数値上非 CN 群の方が CN 群より高かった ( $p=0.11$ )（図 2-5D）。

### **Clinically-driven 標的病変再血行再建の原因**

CN 群においては、ステント内 CN が最も頻度の高い clinically-driven 標的病変再血行再建の原因であった (52%)。続いて、ステント端関連の再狭窄 (14%)、ステント拡張不良 (14%)、そして新生内膜増殖 (10%) であった（図 2-6）。非 CN 群においては、新生内膜増殖が clinically-driven 標的病変再血行再建の主な理由であった (48%)。続いて、ステント端関連の再狭窄 (33%)、そしてステント内 CN (10%) であった。CN 群では、29 例の clinically-driven 標的病変再血行再

建イベントの内、26 例が 1 年以内に起きたものであった (90%) (図 2-7)。非 CN 群においては、新生内膜増殖とステント端関連の再狭窄という 2 つの主要な clinically-driven 標的病変再血行再建の原因は、時期を問わず偏りなく分布していた。一方、ステント内 CN の 2 例のみ 1 年以内に観察された。

表 2-1. 患者と病変背景の比較

	全体 (n = 249)	CN 群 (n = 100)	非 CN 群 (n = 149)	P 値
臨床背景				
年齢 (歳)	76 (70-81)	75 (70-81)	76 (70-81)	0.69
男性	179 (71.9)	78 (78.0)	101 (67.8)	0.09
高血圧症	244 (98.0)	97 (97.0)	147 (98.7)	0.39
糖尿病	139 (55.8)	66 (66.0)	73 (49.0)	0.009
脂質異常症	232 (93.2)	92 (92.0)	140 (94.0)	0.61
現在の喫煙歴	43 (17.4)	13 (13.3)	30 (20.1)	0.17
左室駆出分画 (%)	60 (49-67)	58 (46-66)	62 (50-68)	0.18
血液透析	65 (26.1)	39 (39.0)	26 (17.5)	0.0002
スタチン	229 (92.0)	92 (92.0)	137 (92.0)	1.00
病変背景				
急性冠症候群病 変	43 (17.3)	22 (22.0)	21 (14.1)	0.12
慢性完全閉塞	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.7)	1.00
責任病変				<0.001
前下行枝	184 (73.9)	58 (58.0)	126 (84.6)	
左回旋枝	12 (4.8)	5 (5.0)	7 (4.7)	
右冠動脈	53 (21.3)	37 (37.0)	16 (10.7)	
入口部病変	49 (19.7)	29 (29.0)	20 (13.4)	0.003
参照血管径 (mm)	2.4 (2.1-2.8)	2.6 (2.2-3.0)	2.2 (2.0-2.6)	<0.0001
病変長 (mm)	23 (13-35)	23 (12-34)	23 (13-36)	0.36
病変角度 高度 (≥60°)	108 (43.4)	47 (47.0)	61 (40.9)	0.36

高度石灰化	248 (99.6)	99 (99.0)	149 (100.0)	0.40
最終バーサイズ				0.003
1.25-mm	43 (14.8)	15 (15.0)	23 (15.4)	
1.5-mm	197 (67.9)	62 (62.0)	114 (76.5)	
1.75-mm	15 (5.2)	5 (5.0)	6 (4.0)	
2.0-mm	35 (12.1)	18 (18.0)	4.0 (4.0)	
平均ステント径 (mm)	2.8 (2.5-3.0)	2.8 (2.6-3.0)	2.6 (2.5-3.0)	<0.0001
ステント長 (mm)	38 (24-54)	32 (20-52)	38 (28-56)	0.08
ステントタイプ				0.08
BP-EES	174 (69.9)	62 (62.0)	112 (75.2)	
BP-SES	11 (4.4)	5 (5.0)	6 (4.0)	
DP-EES	37 (14.9)	17 (17.0)	20 (13.4)	
DP-ZES	21 (8.4)	14 (14.0)	7 (4.7)	
Hybrid stents	6 (2.4)	2 (2.0)	4 (2.7)	
最終バーサイズ/ 血管径比	0.64 (0.55-0.73)	0.59 (0.51-0.69)	0.65 (0.58-0.75)	0.0007
IVUS RA 前/ 後	142 (57.0) / 107 (43.0)	56 (56.0) / 44 (44.0)	86 (57.7) / 63 (42.3)	0.80
追跡期間 (日)	676 (379-1038)	780 (465-1102)	590 (278-989)	0.03

カテゴリー変数は、no. (%) で表記した。現在の喫煙歴 (n = 247)、左室駆出分

画 (n = 194)。BP, biodegradable polymer; DP, durable polymer; EES, everolimus-eluting

stent; SES, sirolimus-eluting stent; ZES, zotarolimus eluting stent; CN, calcified nodule;

IVUS, intravascular ultrasound; RA, rotational atherectomy.

表 2-2. 手技合併症と治療結果

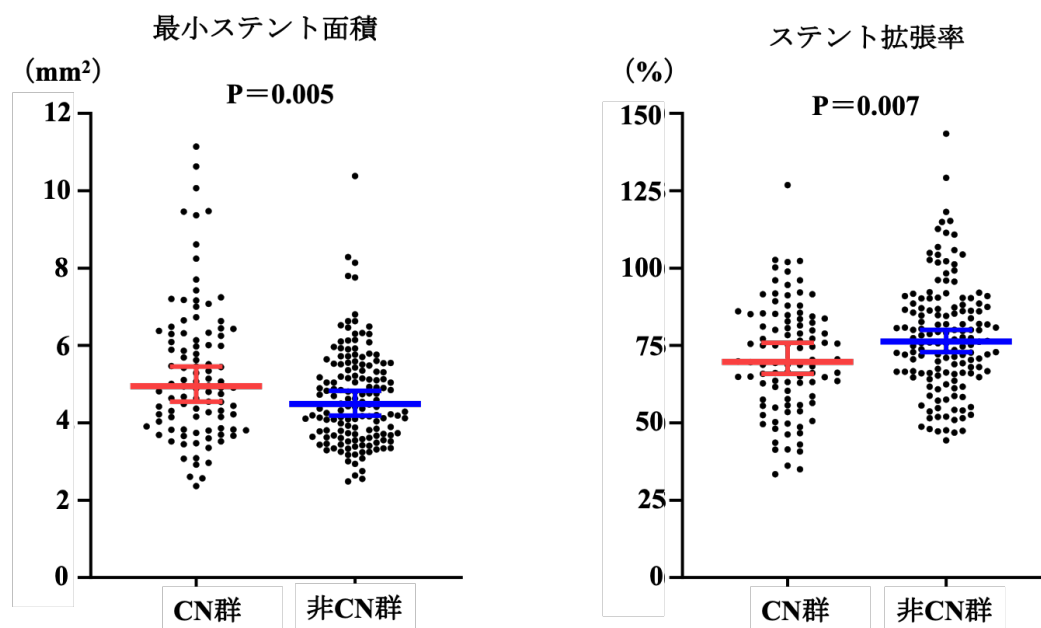
	全体 (n = 249)	CN 群 (n = 100)	非 CN 群 (n = 149)	P 値
slow flow (≤ TIMI 1)	8 (3.2)	3 (3.0)	5 (3.4)	1.00
最終 TIMI flow grade ≤2	4 (1.6)	0 (0)	4 (2.7)	0.15
slow flow を伴 う周術期心筋	5 (1.6)	1 (1.0)	3 (2.0)	0.65

梗塞				
RA バーのスタック	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0)	0.40
院内死亡	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.7)	1.00

カテゴリー変数は、no. (%) で表記した。CN, calcified nodule; RA, rotational

atherectomy; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

**図 2-4. CN 群と非 CN 群における最小ステント面積とステント拡張率の比較**



図中の赤線と青線の中央線は中央値を、上下線は四分位線を示す。CN, calcified nodule.

表 2-3. IVUS 所見の比較

	全体 (n = 249)	CN 群 (n = 100)	非 CN 群 (n = 149)	P 値
Pre-procedural IVUS				
平均切削面積 (mm <sup>2</sup> )	0.43 (0.24-0.66) (n=107)	0.41 (0.24-0.61) (n=44)	0.45 (0.23-0.72) (n=63)	0.48
病変長 (mm)	15 (8-25)	20 (8-28)	14 (8-23)	0.053
最大石灰化角度 (°)	360 (294-360)	360 (311-360)	360 (286-360)	0.14
平均石灰化角度 (°)	242 (199-282)	247 (207-282)	232 (190-280)	0.11
MLA (mm <sup>2</sup> )	2.0 (1.6-2.6)	2.0 (1.6-2.8)	2.0 (1.6-2.5)	0.66
MLA 部位での平均 血管径 (mm)	1.6 (1.4-1.9)	1.7 (1.4-2.0)	1.6 (1.4-1.8)	0.14
平均血管面積 (mm <sup>2</sup> )	3.5 (2.9-4.4)	4.0 (3.2-5.2)	3.3 (2.7-3.9)	<0.0001
平均血管径 (mm)	2.1 (1.9-2.4)	2.2 (2.0-2.5)	2.0 (1.8-2.2)	<0.0001
MLA 部位での石灰 化角度 (°)	268 (205-354)	275 (222-355)	261 (195-354)	0.26
Post-procedural IVUS				
平均参照血管面積 (mm <sup>2</sup> )	6.4 (5.2-8.1)	7.8 (5.8-9.0)	5.9 (4.9-7.2)	<0.0001
最小ステント面積 (mm <sup>2</sup> )	4.7 (3.8-5.7)	5.0 (3.9-6.3)	4.5 (3.7-5.5)	0.005
ステント拡張率 (%)	75.0 (63.4-86.1)	69.7 (57.5-83.7)	76.5 (66.1-87.4)	0.007

CN, calcified nodule; IVUS, intravascular ultrasound; MLA, minimal lumen area.

表 2-4. Clinically-driven 標的病変再血行再建と各変数との単変量解析

	Hazard ratio (95% CI)	P 値
CN (vs. 非 CN)	2.11 (1.20-3.69)	0.009
年齢 (5 歳ずつ増加)	0.26 (0.08-0.88)	0.02
男性	1.94 (0.94-4.00)	0.07
高血圧症	506128258 (0.99-NE)	0.99
糖尿病	1.94 (1.04-3.59)	0.04
脂質異常症	0.61 (0.22-1.70)	0.35
現在の喫煙歴	0.79 (0.35-1.76)	0.56
スタチン	0.77 (0.28-2.15)	0.77

急性冠症候群病変	2.51 (1.37-4.60)	0.003
血液透析	4.50 (2.57-7.89)	<0.0001
慢性完全閉塞	3.19 (0.44-23.22)	0.25
入口部病変	1.02 (0.51-2.03)	0.96
病変角度 高度 (≥60°)	0.66 (0.37-1.18)	0.16
高度石灰化	66320670 (0-NE)	0.99
最終 TIMI flow grade ≤ 2	1.496e-8 (0-NE)	0.99
最終バーサイズ/血管径比	1.03 (0.85-1.23)	0.75
BP-EES	0.66 (0.38-1.17)	0.16
DP-EES	1.33 (0.67-2.67)	0.41
IVUS RA 前	0.84 (0.48-1.47)	0.54
IVUS 所見		
病変長 (5mm ずつ増加)	1.10 (0.99-1.21)	0.06
最大石灰化角度 (30° ずつ増加)	1.06 (0.91-1.27)	0.46
平均石灰化角度 (30° ずつ増加)	1.00 (0.87-1.16)	0.97
最小血管面積 (0.2 mm <sup>2</sup> ずつ増加)	1.04 (0.97-1.10)	0.25
MLA 部位での平均血管径 (0.2 mm ずつ増加)	1.12 (0.96-1.29)	0.12
平均血管面積 (< 3.0 mm <sup>2</sup> )	0.69 (0.35-1.35)	0.28
MLA 部位での石灰化の角度 (30 ° ずつ増加)	0.98 (0.89-1.09)	0.74
Post-Procedural IVUS		
平均参照血管面積 (0.2 mm <sup>2</sup> ずつ増加)	1.01 (0.98-1.04)	0.37
最小ステント面積 (0.2 mm <sup>2</sup> ずつ増加)	1.00 (0.97-1.04)	0.82
ステント拡張率 (5% ずつ増加)	0.96 (0.89-1.05)	0.39

BP, biodegradable polymer; DP, durable polymer; EES, everolimus eluting stent; CI, confidence interval; CN, calcified nodule; IVUS, intravascular ultrasound; MLA, minimal lumen area; NE, not estimated; RA, rotational atherectomy; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

表 2-5. 多変量 Cox Hazard モデル：clinically-driven 標的病変再血行再建と関連する因子

モデル 1: CN (vs. 非 CN)を独立変数として投入

	多変量 Cox Hazard モデル	
	Hazard ratio (95% CI)	P 値
CN (vs.非 CN)	1.41 (1.06-1.88)	0.02
急性冠症候群の責任病変	2.36 (1.28-4.34)	0.006
年齢 (5 歳ずつ増加)	0.84 (0.73-0.97)	0.01

モデル 2: 血液透析を独立変数として投入

	多変量 Cox Hazard モデル	
	Hazard ratio (95% CI)	P 値
急性冠症候群の責任病変	2.19 (1.19-4.03)	0.01
血液透析	4.25 (2.42-7.48)	<0.001

CI, confidence interval; CN, calcified nodule.

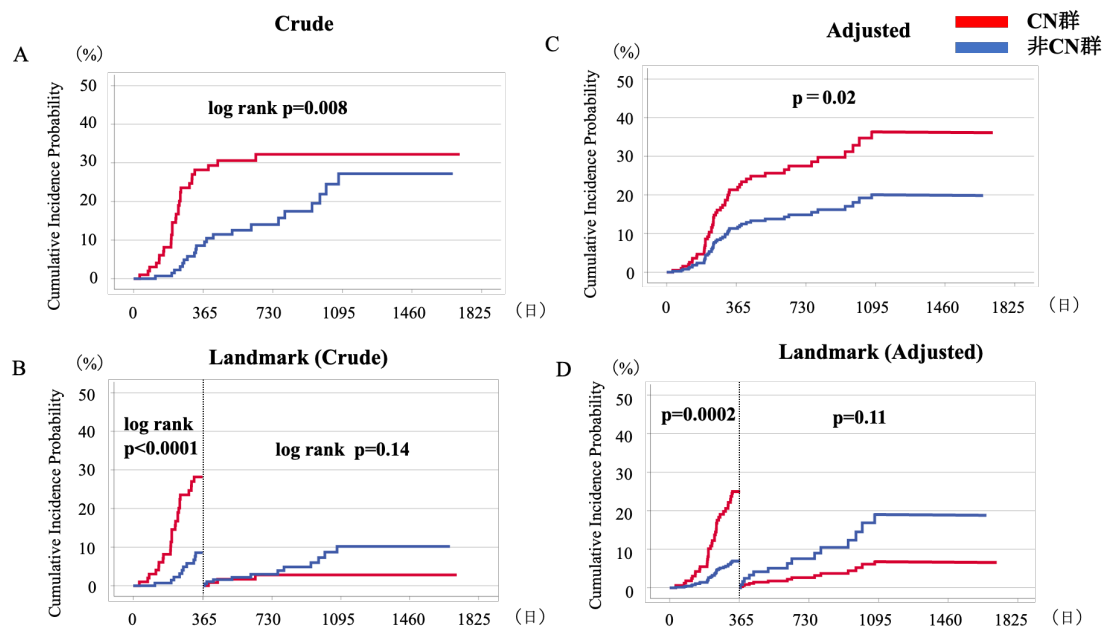


表 2-6. CN と非 CN 群の臨床アウトカムの比較

	全体 (n = 249)	CN 群 (n = 100)	非 CN 群 (n = 149)	P 値
責任血管心筋梗塞	23 (9.2)	15 (15.0)	8 (5.4)	0.02
definite ステント血栓症	2 (0.8)	2 (2.0)	0 (0)	0.10
clinically-driven 標的病変再血行再建	50 (20.1)	29 (29.0)	21 (14.1)	0.008

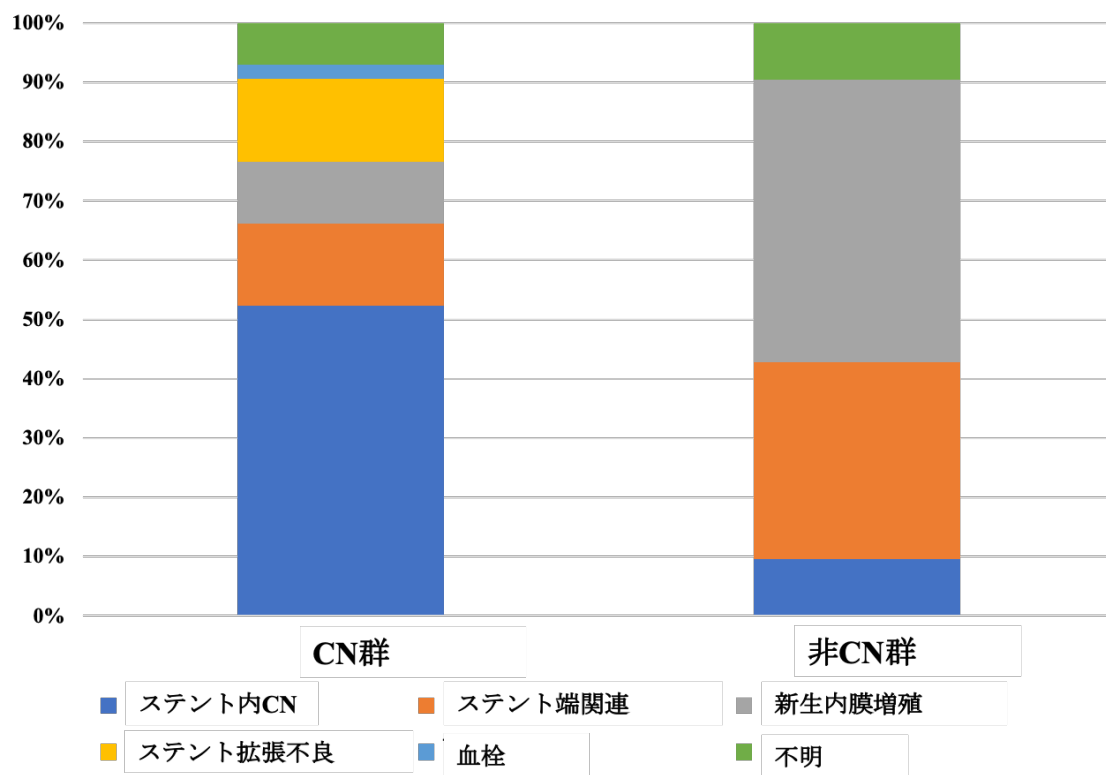
カテゴリー変数は、no. (%) で表記した。CN, calcified nodule.

図 2-5. clinically-driven 標的病変再血行再建の比較



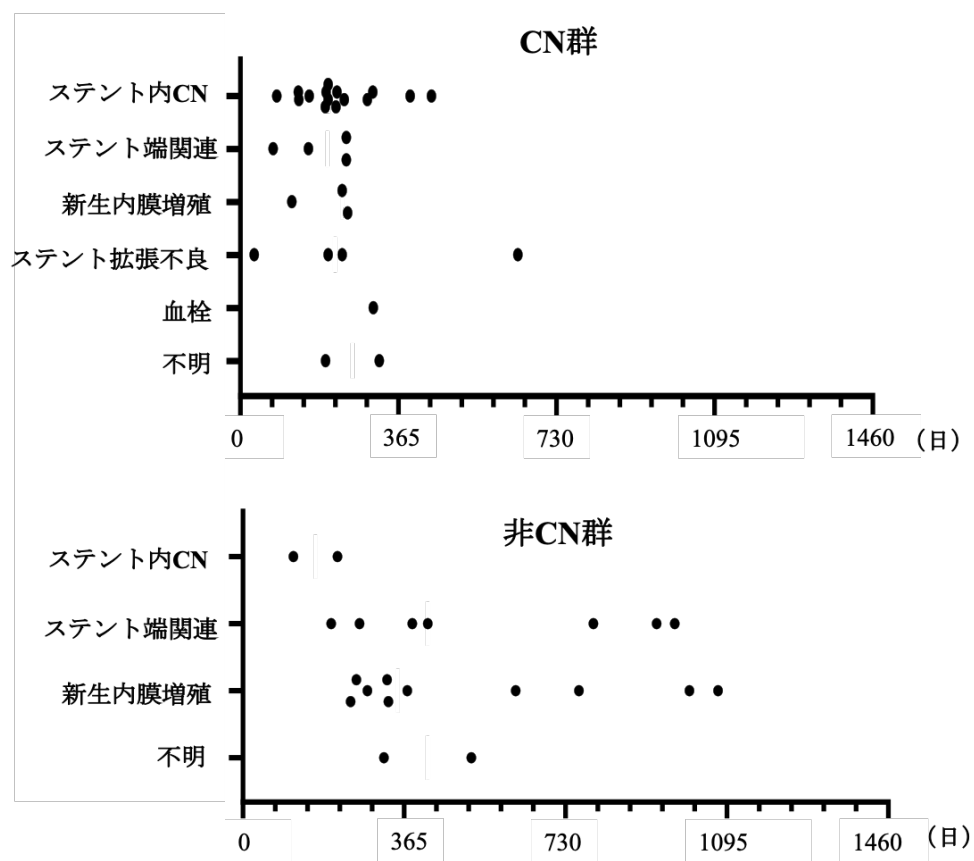
(A) 多変量解析による調節前、(B) 多変量解析による調節前の1年時点でのランドマーク解析、(C) 多変量解析による調節後、(D) 多変量解析調節後の1年時点でのランドマーク解析。CN, calcified nodule.

図 2-6. clinically-driven 標的病変再血行再建の原因



CN, calcified nodule.

図 2-7. clinically-driven 標的病変再血行再建の原因とタイミング



CN, calcified nodule.

## 【考察】

### 研究 1

研究 1 での主な結果は以下である。1) 多重エコー像の数、病変長の長さ、そして MLA での石灰化の角度が RA 後の slow flow と関係していた。2) 多重エコーの数は slow flow の頻度と相関していた。3) slow flow 群は、非 slow flow 群と

比較して IVUS での複雑病変（病変長、MLA、石灰化の角度、多重エコー像の存在、多重エコー像の角度重症度スコア、そして MLA での CN の角度重症度スコア）を有意に高頻度で認めた。slow flow と関係している IVUS 所見に関して、PCI 術者は今までより注意を払うことで石灰化病変のリスク層別化を行うことができ、また slow flow を回避するための有効な選択を計画することができる。

以前の血管内イメージング研究では、RA を使用していない急性冠症候群や狭心症における slow flow を調査してきた<sup>23, 24</sup>。それらの研究において、脂質優位のプラークはステント留置やバルーン拡張における slow flow と関係していたと報告されている<sup>23, 24</sup>。slow flow の機序は一般的には微小血管における動脈硬化デブリスの閉塞と考えられており、血栓、血小板の活動性、また血管収縮因子の放出と関連があると言われている<sup>31, 34</sup>。しかし、slow flow は石灰化病変における RA 使用でも起こりうる<sup>23, 34</sup>。今回の IVUS 研究は、RA 使用と関連した slow flow に関する初めての研究である。本研究において、多重エコー像の数は slow flow の予測因子の一つという結果であった。また多重エコー像の数が増加するにつれて、slow flow のリスクは増加した。石灰化は典型的には高輝度信号で後方に強い減衰を伴う<sup>68</sup>。加えて、多重エコー像は後方の減衰信号の中に均等間隔で出現する<sup>68, 72</sup>。石灰化病変における多重エコー像の臨床的意味はこれまであまり調査されてこなかった。

石灰化後方に多重エコー像はしばしば観察される。多重エコー像は、表層が平滑な石灰化からの超音波の反射を示す<sup>72,73</sup>。それゆえ、表層が平滑ではない CN の後方では多重エコー像を見ることはない<sup>73</sup>。石灰化表面の平滑さが多重エコー像として観察されるための必要条件であるが、その他の条件に関しては不明である。多重エコー像の意味を理解するためには多重エコー像が発生するエコーの原理について理解する必要がある。多重エコー像はエコートランスデューサーと石灰化の間の反射により発生する<sup>72</sup>。対象から反射した超音波の一部はトランスデューサーに戻り、一部はトランスデューサーにより反射し再度石灰化で反射する<sup>72</sup>。波長の時間軸次第で、多重エコー像は後方減衰の領域にアーチファクトとして現れる。それゆえ、多重エコー像の間隔はトランスデューサーと石灰化の距離と均等となる。石灰化表層とトランスデューサーで何回反射されるかは、どれくらい強く石灰化表層で超音波が反射されるかに依存する。超音波の反射は散乱の程度と物体間の音響インピーダンスの違いにより比例する<sup>74</sup>。表面平滑な石灰化は超音波の乱反射を防ぐ。音響インピーダンスは物体の密度により決定されるため、より密度が高い石灰化ほど音響インピーダンスは大きくなる<sup>75</sup>。そのため、多重エコー像を観察するために、表層の平滑さ以外に石灰化そのものの密度が重要な要素であると推測される。多重エコー像の数が *slow flow* と関連していたことを考慮すると、石灰化の密度が上昇することで RA に

よる切削された微粒子の数が増加し、slow flow のリスク増加に影響を与えている可能性がある。

そのほか、IVUS 所見で slow flow と関連していたものは、石灰化病変長と MLA における石灰化の角度であった。当グループの IVUS 研究と同様に過去の研究において、冠動脈造影の病変長は RA 後の slow flow の発生と関連していた<sup>40, 41</sup>。RA 後の slow flow に関連する因子として、MLA での石灰化の角度はこれまでに報告されていない新しい所見である。より大きな角度の石灰化はより大きな血管抵抗を生み出し、ひいては RA の病変通過を困難にする。MLA でより大きい角度の石灰化を認める複雑病変は、RA 時間は長くなり、それにより微粒子が増加し slow flow のリスクを増加させる。以前の私たちの研究においては、病変を IVUS が通過できるかどうかは有意に slow flow と関連していた<sup>76</sup>。そして、IVUS が通過しなかった病変は、IVUS が通過した病変よりも冠動脈造影での複雑病変を高頻度に認めた。これは、病変の複雑性と slow flow 発生の関連性を示唆している<sup>76</sup>。冠動脈造影のみで石灰化の重症度を分類することは RA を必要とするような病変では難しいため、高度石灰化病変の評価には IVUS などの血管内イメージングが必要である。IVUS を使った本研究は、MLA での石灰化角度が slow flow の因子として重要であることを示すことに成功した。

IVUS 所見で、RA による slow flow リスクが高く RA のメリットを上回ると判

断された場合には、RA を施行せずバルーン拡張で治療戦略を立てることも必要である<sup>77,78</sup>。過去の報告においては RA 治療と RA を行わないバルーン治療とではステント拡張率が同等であったと報告がある<sup>78</sup>。しかし、治療戦略成功（ステント通過性と残存狭窄 30%未満）は、RA 群において、高圧バルーン治療よりも有意に高かった。そのため、患者・病変背景を考慮し、RA 施行時の slow flow 発生率が高いと判断された場合には、RA を施行せずにバルーン治療を行うことも検討する。また、石灰化病変においてロータバーでの完全通過は目指さずに病変半ばまで切削を行い、その後はバルーン治療に移行する halfway RA という治療戦略も選択肢となる<sup>79</sup>。当グループからの halfway RA 戦略に関する報告では、バースタック、血管穿孔などの重大合併症が生じなかったという安全上の大きな利点が報告されている<sup>79</sup>。上記の 2 つの治療戦略で合併症リスクが高く、治療リスクがベネフィットを上回ると判断された場合は、PCI ではなく、CABG や OMT の実施を検討する。

IVUS ガイド PCI は冠動脈造影ガイド PCI と比べ、大きなステント拡張を得られ、かつ予後を改善した<sup>20</sup>。IVUS は複雑性病変において有用な情報を提供することができる。RA を使用する手技においては、RA の必要性、十分な RA バースサイズ、RA の切削が必要な病変範囲、そして RA バースサイズアップの必要性などの情報を提供する<sup>80</sup>。本研究において IVUS は slow flow の予測に使用できる

情報を提供し、IVUS の情報で RA 使用直後の slow flow のリスクの層別化を行うことができる可能性を示した。slow flow のリスクが高い場合は slow flow を回避するためにカテーテル治療室スタッフと情報共有しておくことは重要である。それにより、バイタルサインや症状にさらに注意を払い、ニコランジルやニトログリセリンなどの血管拡張薬の準備を速やかに行うことができる。結果として、これらの IVUS 所見は RA を安全に行うために役立てることができる可能性を示した。

## **研究 2**

研究 2 における主要な結果は以下である。1) 累積 clinically-driven 標的病変再血行再建は有意に CN 群が非 CN 群と比較すると高かった。2) CN は高度石灰化病変において clinically-driven 標的病変再血行再建のリスクと有意に関連している因子であった。3) CN 群において clinically-driven 標的病変再血行再建の主要な理由はステント内 CN であった。続いて、ステント端関連、ステント拡張不良、そして新生内膜の増殖であった。一方、非 CN 群における clinically-driven 標的病変再血行再建の主要な原因は新生内膜増殖であった。続いて、ステント端関連、そしてステント内 CN であった。4) clinically-driven 標的病変再血行再建と関連したステント内 CN は、CN 群において主に 1 年以内に観察された。本所見は、



ステント内 CN の進行が比較的早期に起こることを示唆した。

### **CN の特徴**

以前の IVUS や OCT の研究において、CN は血液透析、糖尿病、高齢、そして右冠動脈の病変と関連していた<sup>48,50</sup>。冠動脈血栓症の原因は、プラーク破綻、びらん、そして CN の 3 つに分類される<sup>48</sup>。血栓性病変においてプラーク破綻やびらんタイプよりも CN の血管径が小さいことが報告されている<sup>52,81</sup>。IVUS による参照血管径に関して CN 群は非 CN 群と比べて有意に大きかった<sup>52,81</sup>。CN のそれらの特徴は、本研究においても同様の結果が確認できる。本研究の CN 群では、急性冠症候群を 22%認めた。急性冠症候群の 3 番目の頻度の原因として CN は認識されているが、本研究においては CN を伴う病変は虚血の程度に依存し急性冠症候群よりも安定狭心症を示していると解釈できる。ステント拡張率に関して、有意に CN 群は非 CN 群と比較し小さかったが、最小ステント面積は CN 群で非 CN 群よりも有意に大きかった。以前の研究では、CN 病変は有意に近位部から中間部の右冠動脈に位置しており、そのため血管径が大きい傾向を示した<sup>47,50</sup>。一般に、血管径は遠位部よりも近位部で大きい傾向がある。そのため、CN 病変が高頻度に冠動脈近位部から中間部に存在することは、CN は非 CN と比較しステント最小血管面積が大きいことと関連する。実際、本研究において、CN 群は入口病変と大きな参照血管面積を非 CN 群より高頻度に認めた。しかし、

CN 病変は非 CN 群と比べ小さなステント拡張率を示した。本現象に関しては、CN 固有の形状（小さい角度と厚い石灰化）と関係している可能性が考慮される<sup>47</sup>。ステント拡張率の重要性は、過去の血管内イメージング研究で報告されている<sup>67, 82</sup>。しかし、本研究においては **clinically-driven** 標的病変再血行再建とステント拡張率の明瞭な関係性は示すことはできなかった。その理由は、CN 群と非 CN 群における明らかなステント拡張率と最小血管面積の乖離に起因する可能性がある。最近、Fujimura らは、最小ステント面積での血管そのものの面積で最小ステント面積を除いた比率は標的病変再血行再建とステント血栓症と関係していたが、従来の参照血管面積から最小ステント面積を除いた比率は関係性を認めなかったと報告している<sup>67</sup>。しかし、高度石灰化病変においては石灰化により引き起こされる後方減衰現象により血管面積を測定することができない。高度石灰化病変においては、最適なステント拡張率を得ることは難しく、積極的拡張により中膜損傷を来す可能性がある<sup>83, 84</sup>。そして中膜損傷は再狭窄やステント血栓症を起こしうる<sup>83, 84</sup>。それゆえ、最適な拡張率のためのステント拡張率の値は、CN 病変を含んでいる高度石灰化病変においては適応されるべきではない。

### CN のクリニカルアウトカム

急性冠症候群病変において、以前の研究では CN は有意に心臓死、標的病変再血行再建、そしてステント血栓症の頻度がプラーク破綻やびらんタイプよりも

高かったと報告されている<sup>52,53,85</sup>。CN と他のタイプの石灰化病変の比較をした研究は、報告数が少ない<sup>52,53</sup>。Morofuji らは、高度石灰化病変において CN は非 CN と比べ不良なクリニカルアウトカムと関係していることを示した<sup>52</sup>。さらに最近の研究において、Prati らは CN の心臓イベントは線維性皮膜の破綻を伴わない nodular calcification タイプよりも有意に多いことを示した<sup>53</sup>。本研究においては、clinically-driven 標的病変再血行再建の累積率は有意に CN 群が非 CN 群と比べ高いことが示された。そして、CN と血液透析は clinically-driven 標的病変再血行再建と有意に関連した因子であった。血液透析は良く知られた PCI 後の予後不良因子であり、本研究の結果も過去の研究と一致している。冠動脈石灰化と腎機能は有意な関連を認めている<sup>86</sup>。さらに、Lee らにより血液透析は CN にとって独立した予測因子であると報告している<sup>50</sup>。末期腎不全の患者において、血液透析の期間は非 CN の患者よりも CN の患者の方が有意に長かった<sup>87</sup>。CN と血液透析は強い相関関係を認める。それゆえ、本研究では CN と血液透析をそれぞれ入れた 2 つの多変量 Cox hazard 解析を分けて示した。加えて、特に 1 年未満の clinically-driven 標的病変再血行再建は 2 つの群間において有意な違いを認める。一方、1 年以後では clinically-driven 標的病変再血行再建の増加率は数値上逆転する。この結果は、clinically-driven 標的病変再血行再建は非 CN 群よりも CN 群においてより早期に起こり、より頻回であることを示唆している。CN 群

での一年以後の **clinically-driven** 標的病変再血行再建の累積率がより低かったことを考慮すると、1 年未満に心血管イベントを起こさなかった CN は非 CN よりも慢性期は良性である可能性を有する。最近の研究において、非責任病変の CN は良性であることが示され、非責任病変のほとんどの CN は安定プラークであると考えられる<sup>44, 88</sup>。

### **CN でのステント failure の理由**

現在、CN 発症の分子細胞学的な発症メカニズムは十分に解明されていない。過去の病理組織学的研究と OCT 研究は、冠動脈におけるヒンジ様運動と CN の関連性を報告した<sup>47, 50</sup>。治療前の冠動脈 CN と同様に、ステント内 CN の発症メカニズムも解明されていない。Mori らは、ステント内 CN とステント外 CN の連続性に着目し、ステント外 CN がステントストラット部分を通過することにより、ステント内の突出として CN が形成される可能性を報告した<sup>89</sup>。また、Nakamura らは stent 内 CN の 3 つの発症メカニズムを提唱した<sup>90</sup>。第一に、元々ステント外部に存在する結節状石灰化成分のステント内部への突出である。また第二に、ステント留置時はステント外部には CN は存在しないものの、時間経過とともにステント外の石灰化（非 CN）が結節状に破砕され、ステント内部に突出してくる機序である。また第三に、ステント外部に CN は存在しないものの新たに長期間の時間とともに新規にステント内部に単独で CN が形成される機

序である。これには長時間の経過を要するため、今回の研究で示された in-stent CN はステント外部から内部への結節状の石灰化成分の突出が起きたと推測することが自然である。IVUS や OCT ではステント内 CN から発生する後方信号の減衰により、病理と同様の所見を観察することは不可能である。それらの報告は、ステント内 CN の原因は CN がステントストラットを通過し血管内腔に突出する可能性があることを示唆している。ステント留置後もヒンジ様運動により冠動脈に対する機械的刺激は継続する<sup>91</sup>。このようなステントの外側から内側へのストレスは、高度石灰化病変で特に発生する<sup>91,92</sup>。それらのストレスは、ステント外側にある CN がステントストラットを通過し血管内腔に突出することを促している可能性を有する。本研究において、CN 群の clinically-driven 標的病変再血行再建の原因の 52%はステント内 CN であった。ステント内 CN15 例の内、13 例は 1 年未満に認めている。そして、最も早期に clinically-driven 標的病変再血行再建に繋がった CN は約 3 ヶ月で発生している。clinically-driven 標的病変再血行再建の時期を考慮すると、CN の内腔方向の突出は月単位で進行する可能性を示した。CN 形成の過程は、微小石灰化から始まり大きな石灰化となり石灰化が破砕されることで結節状の小さな石灰化が発生する<sup>44, 89</sup>。それらの過程は多くの年月がかかることから、ステント内 CN が新生内膜内に個発性に出現したと推測することは難しい<sup>44, 50, 93</sup>。

## クリニカルインプリケーション

以前の研究では、CN は PCI 後の不良なクリニカルアウトカムと関係しているということが示されている<sup>85</sup>。ステントを経由しての CN の突出を予防するために、ステント留置前に CN の容積をアテレクトミーデバイスなどで可能な限り減少させておくことの必要性を示唆した。しかしながら、RA で治療した CN と RA で治療していない CN とを比較すると同等のクリニカルアウトカムであったと報告されている<sup>54</sup>。それは、CN に対する RA などのアテレクトミーデバイスの効果は限定的であることを示唆している。石灰化に対する薬剤の効果は限定的であるが、デバルキングデバイス、もしくはエキシマレーザー治療後の薬剤溶出性バルーンという治療選択肢を示した 2、3 の報告がある<sup>91, 94</sup>。CN に対する確立した標準的治療方法は存在しないので、CN に対する治療は個々に十分に検討されるべきである。また、CN を伴った患者は、1 年未満の clinically-driven 標的病変再血行再建のリスクが高いことから早期のフォローアップを予定するべきである。再度 PCI を行うのであれば、ステント内再狭窄に対するバルーン拡張とその後の薬剤溶出性バルーン治療が選択肢となる。また、in-stent CN に伴うものであれば、第一選択にはならないがステント内部を RA することも選択肢にはなりうる。繰り返す再狭窄など PCI が不適当な病変であれば、CABG や OMT などのその他の治療方法もあらためて検討されるべきである。高度石灰化病変

における PCI や CABG の血行再建治療は、いずれであってもやはり病変背景から予後不良であることが報告されている<sup>43</sup>。OMT に関しては、病変背景によっては PCI と同等の成績を示めていることから十分選択肢となることが最近報告された<sup>95,96</sup>。また、血行再建の種類に関わらず OMT がなされていない患者は、されている患者と比べて、予後不良であることが報告されていることからエビデンスに基づいた OMT は必要不可欠である<sup>97</sup>。

### 【本研究の限界】

まず研究 1 と 2 に共通する研究の限界として、単施設後ろ向き観察研究であるため選択バイアスが存在する。また、単施設のため母集団が小規模である。それゆえ、大きな母集団をエントリーすることのできる多施設、前向き研究にて今回の研究の結果を確かめる必要性はある。

### 研究 1

第一に、slow flow の頻度は 14.8%と比較的高い。これは一部には、RA 後の slow flow を評価しているということが挙げられる。最終 slow flow の頻度は 1.4%であり、また slow flow を伴った周術期心筋梗塞の頻度は 1.7%であることから、今回の研究では非常に軽度な slow flow を検出している可能性がある。第二に、本研究では急性冠症候群の際に slow flow と関連があるとされている脂質成分関

連項目やリモデリング指数は IVUS で評価されていない<sup>23, 98</sup>。しかし、これは IVUS において石灰化の後方は視認できないため、脂質の存在や血管の大きさに関しては、本研究の高度石灰化病変では評価することができないからである。第三に、IVUS から石灰化までの距離は slow flow の因子ではなかった。RA による石灰化の切削された量は slow flow と関連している可能性があるが、単に距離だけではなく、ワイヤーのタイプや血管内腔面積、RA バーのサイズが複雑に RA による切削量に影響を与えている。第四に、RA が治療スピードで高速回転起動した長軸範囲の IVUS でのフレームの決定は、RA バーが動いた範囲を冠動脈造影にて確認することに基づいている。RA が治療スピードで高速回転起動した範囲の IVUS フレームを決定した後に、その範囲内で石灰化の 180 度以上と狭窄 50%以上を伴った石灰化病変の最も近位部と遠位部のフレームを特定した。それゆえ、解析された範囲の主観性を減らすことができた。第五に、急性冠症候群の病変は本研究からは除外していない。急性冠症候群の血栓は slow flow の原因となる。そのため、RA の緊急症例での使用は予後悪化と有意に関連があるため極力避けた<sup>99</sup>。また、もし急性冠症候群の病変で RA が必要となった場合でも、血栓量を減らすために少なくとも数日のヘパリン使用後に RA は施行された。それゆえ、血栓の slow flow への影響は最小限となっている。第六に、IVUS が RA やバルーン使用前に通過しなかった病変も通過した病変と同様に本研究に組み



入れている。IVUS が最初に通過しなかった場合、IVUS 情報は RA やバルーン使用の後に収集され、IVUS 所見はデバイス使用による修飾を受けている可能性がある。RA 使用前に多重エコー像は多くの病変で観察された。しかし、RA 使用後の条件で観察されているものもある。RA 使用後の多重エコー像か使用後でなくとも観察することが可能であった自然なものかを区別することはできない。しかし、IVUS が通過不可能な病変は IVUS が通過可能な病変よりも石灰化病変としては、より重症で非常に重要な母集団である。そのため、RA やバルーンの使用前後の IVUS 所見である否かにかかわらず、今回の研究にエントリーした。最後に、多重エコー像の評価は RA による修飾を受けた部位かそうでないかにかかわらず行われた。修飾された部位においては、多重エコー像は RA により発生した可能性はある。しかし、たとえ修飾の有無を今回用いた定義（下に凸の人工的表面の有無）に基づいていても、その形状が RA 使用前にも存在した可能性を完全に除外することは難しい。

## **研究 2**

第一に、CN の病理での定義は血栓の存在と線維性皮膜の破綻であるが、IVUS は血栓や皮膜の破綻を詳細には検出できない。それゆえ、CN 群は血栓を伴わない nodular calcification を CN としてエントリーしている可能性がある。しかし、以前の IVUS 研究では、IVUS での CN の定義と病理での CN は良

い相関性を示していることが報告されている<sup>49</sup>。第二に、本研究は IVUS が通過する前に RA やバルーン拡張を施行している症例も含まれている。しかし、CN は特徴的な形状のため RA やバルーン拡張後でも形状を維持している。それゆえ、RA やバルーン拡張後の IVUS での解析は CN の診断への影響は乏しい。最後に、多重共線性を避けるために CN と血液透析は多変量 Cox hazard 解析に同時に投入していない。代わりに、異なる 2 つの多変量 Cox hazard model に CN と血液透析を別々に投入して結果を示した。

## 【おわりに】

RA 使用後の slow flow と関連のあった因子は、多重エコー像の最大数、病変長、そして MLA での石灰化の角度であった。RA を使用する際は、slow flow のリスクを認識するためにそれらの IVUS 所見にはこれまでより注意がされるべきである。高度石灰化病変の中でも、CN を伴う病変は特に予後不良であることが示された。また、1 年以内の clinically-driven 標的病変再血行再建が有意に多くなり、早ければ 3 ヶ月後に発生する。そのため、より早期のフォローアップを施行し経過を追っていくべきである。

研究 1 と 2 を通して、高度石灰化病変における IVUS 使用により治療中の合併症予想が可能であること、また予後予測が可能であることを示した。冠動脈造

影のみでは得られない情報を IVUS は付加することで、PCI 治療中また治療後にそれらの情報を役立てることができる。特に高度石灰化病変に対する PCI は、合併症頻度も高くハイリスクで遠隔予後も不良である。IVUS から得られる情報は、急性期治療の安全性のみならず、遠隔治療成績の向上に寄与するものと思われる。

#### 【謝辞】

RA 使用や血管内イメージングの使用に関して、自治医科大学附属さいたま医療センターの臨床工学技師からの多大な支援に感謝を述べたい。

#### 【利益相反】

なし。

#### 【参考文献】

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO and Group ESCSD. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 40:87-165,2019.
2. Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, Mack

MJ, Holmes DR, Morel M-a, Dyck NV, Houle VM, Dawkins KD and Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet*. 381:629-638,2013.

3. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman MD, van den Brand M, Bass EJ, Dyck NV, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW and investigators S. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 360:961-972,2009.

4. Nakamura M, Yaku H, Ako J, Arai H, Asai T, Chikamori T, Daida H, Doi K, Fukui T, Ito T, Kadota K, Kobayashi J, Komiya T, Kozuma K, Nakagawa Y, Nakao K, Niinami H, Ohno T, Ozaki Y, Sata M, Takanashi S, Takemura H, Ueno T, Yasuda S, Yokoyama H, Fujita T, Kasai T, Kohsaka S, Kubo T, Manabe S, Matsumoto N, Miyagawa S, Mizuno T, Motomura N, Numata S, Nakajima H, Oda H, Otake H, Otsuka F, Sasaki KI, Shimada K, Shimokawa T, Shinke T, Suzuki T, Takahashi M, Tanaka N, Tsuneyoshi H, Tojo T, Une D, Wakasa S, Yamaguchi K, Akasaka T, Hirayama A, Kimura K, Kimura T, Matsui Y, Miyazaki S, Okamura Y, Ono M, Shiomi H, Tanemoto K and Japanese Circulation Society Joint Working G. JCS/JSCVS 2018 Guideline on Revascularization of Stable Coronary Artery Disease. *Circ J*. 86:477-588,2022.

5. Banning AP, Serruys P, De Maria GL, Ryan N, Walsh S, Gonzalo N, Jan van Geuns R, Onuma Y, Sabate M, Davies J, Lesiak M, Moreno R, Cruz-Gonzalez I, Hoole SP, Piek JJ, Appleby C, Fath-Ordoubadi F, Zaman A, Van Mieghem NM, Uren N, Zueco J, Buszman P, Iniguez A, Goicolea J, Hildick-Smith D, Ochala A, Dudek D, de Vries T, Taggart D, Farooq V, Spitzer E, Tijssen J and Escaned J. Five-year outcomes after state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three-vessel disease: final results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J.* 43:1307-1316,2022.
6. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, Kandzari DE, Karpaliotis D, Brown WM, 3rd, Lembo NJ, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Bogats G, Mansour S, Noiseux N, Sabate M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman PE, Bochenek A, Schampaert E, Page P, Modolo R, Gregson J, Simonton CA, Mehran R, Kosmidou I, Genereux P, Crowley A, Dressler O, Serruys PW and Investigators ET. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med.* 381:1820-1830,2019.
7. Tonino P, Bruyne BD, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd K, Lee P, MacCarthy P, Fearon WF and Investigators FS. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 360:213-224,2009.

8. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nuesch E, Juni P and Investigators FT. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 371:1208-17,2014.
9. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, Davidavicius G, Kalinauskas G, Mansour S, Kharbanda R, Ostlund-Papadogeorgos N, Aminian A, Oldroyd KG, Al-Attar N, Jagic N, Dambrink JE, Kala P, Angeras O, MacCarthy P, Wendler O, Casselman F, Witt N, Mavromatis K, Miner SES, Sarma J, Engstrom T, Christiansen EH, Tonino PAL, Reardon MJ, Lu D, Ding VY, Kobayashi Y, Hlatky MA, Mahaffey KW, Desai M, Woo YJ, Yeung AC, Pijls NHJ and Investigators F. Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *N Engl J Med.* 386:128-137,2022.
10. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O'Gara PT, Sabatine MS, Smith PK and Smith SC, Jr. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical

Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 68:1082-115,2016.

11. Al-Lamee RK, Nowbar AN and Francis DP. Percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. *Heart.* 105:11-19,2019.

12. The Lancet. 40 years of percutaneous coronary intervention: where next? *The Lancet.* 390,2017.

13. Torii S, Jinnouchi H, Sakamoto A, Kutyna M, Cornelissen A, Kuntz S, Guo L, Mori H, Harari E, Paek KH, Fernandez R, Chahal D, Romero ME, Kolodgie FD, Gupta A, Virmani R and Finn AV. Drug-eluting coronary stents: insights from preclinical and pathology studies. *Nat Rev Cardiol.* 17:37-51,2020.

14. Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, Foerst J, Newell JB, Sakakura K, Kutys R, Ladich E, Finn AV, Kolodgie FD and Virmani R. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation.* 129:211-23,2014.

15. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV and Virmani R. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 57:1314-22,2011.

16. Ozaki Y, Katagiri Y, Onuma Y, Amano T, Muramatsu T, Kozuma K, Otsuji S, Ueno T, Shiode N, Kawai K, Tanaka N, Ueda K, Akasaka T, Hanaoka KI, Uemura S, Oda

H, Katahira Y, Kadota K, Kyo E, Sato K, Sato T, Shite J, Nakao K, Nishino M, Hikichi Y, Honye J, Matsubara T, Mizuno S, Muramatsu T, Inohara T, Kohsaka S, Michishita I, Yokoi H, Serruys PW, Ikari Y, Nakamura M and Task Force on Primary Percutaneous Coronary Intervention of the Japanese Cardiovascular Interventional T. CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) in 2018. *Cardiovasc Interv Ther.* 33:178-203,2018.

17. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P and Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 39:119-177,2018.

18. Shlofmitz E, Ali ZA, Maehara A, Mintz GS, Shlofmitz R and Jeremias A. Intravascular Imaging-Guided Percutaneous Coronary Intervention: A Universal Approach for Optimization of Stent Implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 13:e008686,2020.

19. Jones DA, Rathod KS, Koganti S, Hamshire S, Astroulakis Z, Lim P, Sirker A,



O'Mahony C, Jain AK, Knight CJ, Dalby MC, Malik IS, Mathur A, Rakhit R, Lockie T, Redwood S, MacCarthy PA, Desilva R, Weerackody R, Wragg A, Smith EJ and Bourantas CV. Angiography Alone Versus Angiography Plus Optical Coherence Tomography to Guide Percutaneous Coronary Intervention: Outcomes From the Pan-London PCI Cohort. *JACC Cardiovasc Interv.* 11:1313-1321,2018.

20. Witzenbichler B, Maehara A, Weisz G, Neumann FJ, Rinaldi MJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Brodie BR, Stuckey TD, Mazzaferri EL, Jr., Xu K, Parise H, Mehran R, Mintz GS and Stone GW. Relationship between intravascular ultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPT-DES) study. *Circulation.* 129:463-70,2014.

21. Kobayashi N, Mintz GS, Witzenbichler B, Metzger DC, Rinaldi MJ, Duffy PL, Weisz G, Stuckey TD, Brodie BR, Parvataneni R, Kirtane AJ, Stone GW and Maehara A. Prevalence, Features, and Prognostic Importance of Edge Dissection After Drug-Eluting Stent Implantation: An ADAPT-DES Intravascular Ultrasound Substudy. *Circ Cardiovasc Interv.* 9:e003553,2016.

22. Min HS, Ryu D, Kang SJ, Lee JG, Yoo JH, Cho H, Kang DY, Lee PH, Ahn JM, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW and Park SJ. Prediction of Coronary Stent

Underexpansion by Pre-Procedural Intravascular Ultrasound-Based Deep Learning.

*JACC Cardiovasc Interv.* 14:1021-1029,2021.

23. Wu X, Mintz GS, Xu K, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Brodie B, Kellett MA, Jr., Dressler O, Parise H, Mehran R, Stone GW and Maehara A. The relationship between attenuated plaque identified by intravascular ultrasound and no-reflow after stenting in acute myocardial infarction: the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 4:495-502,2011.

24. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Tanimoto T, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, Komukai K, Kataiwa H, Okouchi K, Kashiwaghi M, Ishibashi K, Matsumoto H, Takemoto K, Nakamura N, Hirata K, Mizukoshi M and Akasaka T. Lipid-rich plaque and myocardial perfusion after successful stenting in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Eur Heart J.* 30:1348-55,2009.

25. Li Y, Wang Y, Jia D, Lv Y, Zhang Y, Guan Z and Ma C. Assessment of risk factors and left ventricular function in patients with slow coronary flow. *Heart Vessels.* 31:288-97,2016.

26. Dong-bao L, Qi H, Zhi L, Shan W and Wei-ying J. Predictors and long-term

prognosis of angiographic slow/no-reflow phenomenon during emergency percutaneous coronary intervention for ST-elevated acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 33:E7-12,2010.

27. Watanabe Y, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H, Fujita H and Momomura SI. Determinants of slow flow following stent implantation in intravascular ultrasound-guided primary percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels.* 33:226-238,2018.

28. Fujino A, Mintz GS, Matsumura M, Lee T, Kim SY, Hoshino M, Usui E, Yonetsu T, Haag ES, Shlofmitz RA, Kakuta T and Maehara A. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. *EuroIntervention.* 13:e2182-e2189,2018.

29. Zhang M, Matsumura M, Usui E, Noguchi M, Fujimura T, Fall KN, Zhang Z, Nazif TM, Parikh SA, Rabbani LE, Kirtane AJ, Collins MB, Leon MB, Moses JW, Karpaliotis D, Ali ZA, Mintz GS and Maehara A. Intravascular Ultrasound-Derived Calcium Score to Predict Stent Expansion in Severely Calcified Lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 14:e010296,2021.

30. Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Kent KM, Pichard AD and Leon MB. Treatment of calcified coronary lesions with Palmaz-Schatz stents. An intravascular

ultrasound study. *Eur Heart J*. 19:1224-31,1998.

31. Sakakura K, Ito Y, Shibata Y, Okamura A, Kashima Y, Nakamura S, Hamazaki Y, Ako J, Yokoi H, Kobayashi Y and Ikari Y. Clinical expert consensus document on rotational atherectomy from the Japanese association of cardiovascular intervention and therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther*. 36:1-18,2021.

32. R Hoffmann R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Hong MK, Laird JR and Leon MB. Comparative early and nine-month results of rotational atherectomy, stents, and the combination of both for calcified lesions in large coronary arteries. *Am J Cardiol*. 81:552-7,1998.

33. Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Tsukui T, Jinnouchi H, Seguchi M, Wada H and Fujita H. Modifiable and unmodifiable factors associated with slow flow following rotational atherectomy. *PLoS One*. 16:e0250757,2021.

34. Sharma SK, Tomey MI, Teirstein PS, Kini AS, Reitman AB, Lee AC, Genereux P, Chambers JW, Grines CL, Himmelstein SI, Thompson CA, Meredith IT, Bhave A and Moses JW. North American Expert Review of Rotational Atherectomy. *Circ Cardiovasc Interv*. 12:e007448,2019.

35. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T and Hayakawa T. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of

adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 36:1202-1209,2000.

36. Chan W, Stub D, Clark DJ, Ajani AE, Andrianopoulos N, Brennan AL, New G, Black A, Shaw JA, Reid CM, Dart AM, Duffy SJ and Melbourne Interventional Group I. Usefulness of transient and persistent no reflow to predict adverse clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 109:478-85,2012.

37. Tsukui T, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Seguchi M, Jinnouchi H, Wada H and Fujita H. Factors associated with poor clinical outcomes of ST-elevation myocardial infarction in patients with door-to-balloon time <90 minutes. *PLoS One.* 15:e0241251,2020.

38. Papapostolou S, Andrianopoulos N, Duffy SJ, Brennan AL, Ajani AE, Clark DJ, Reid CM, Freeman M, Sebastian M, Selkirk L, Yudi MB, Noaman SQ and Chan W. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no-reflow following percutaneous coronary intervention (PCI): a multicentre Australian registry. *EuroIntervention.* 14:185-193,2018.

39. Kim MC, Cho JY, Jeong HC, Lee KH, Park KH, Sim DS, Yoon NS, Youn HJ, Kim KH, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Jeong MH, Cho JG, Park JC, Seung KB, Chang K and Ahn Y. Long-Term Clinical Outcomes of Transient and Persistent No Reflow

Phenomena following Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Korean Circ J.* 46:490-8,2016.

40. Sakakura K, Funayama H, Taniguchi Y, Tsurumaki Y, Yamamoto K, Matsumoto M, Wada H, Momomura SI and Fujita H. The incidence of slow flow after rotational atherectomy of calcified coronary arteries: A randomized study of low speed versus high speed. *Catheter Cardiovasc Interv.* 89:832-840,2017.

41. Sharma SK, Dangas G, Mehran R, Duvvuri S, Kini A, Cocke TP, Kakarala V, Cohen AM, Marmur JD and Ambrose JA. Risk Factors for the Development of Slow Flow During Rotational Coronary Atherectomy. *Am J Cardiol.* 80:219-22,1997.

42. Jinnouchi H, Kuramitsu S, Shinozaki T, Hiromasa T, Kobayashi Y, Takeji Y, Miura M, Masuda H, Matsumura Y, Yamaji Y, Sakakura K, Domei T, Soga Y, Hyodo M, Shirai S and Ando K. Five-Year Clinical Outcomes After Drug-Eluting Stent Implantation Following Rotational Atherectomy for Heavily Calcified Lesions. *Circ J.* 82:983-991,2018.

43. Kawashima H, Serruys PW, Hara H, Ono M, Gao C, Wang R, Garg S, Sharif F, de Winter RJ, Mack MJ, Holmes DR, Morice MC, Kappetein AP, Thuijs D, Milojevic M, Noack T, Mohr FW, Davierwala PM, Onuma Y and Investigators SES. 10-Year All-Cause Mortality Following Percutaneous or Surgical Revascularization in Patients With Heavy

Calcification. *JACC Cardiovasc Interv.* 15:193-204,2022.

44. Jinnouchi H, Sato Y, Sakamoto A, Cornelissen A, Mori M, Kawakami R, Gadhoke NV, Kolodgie FD, Virmani R and Finn AV. Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability. *Atherosclerosis.* 306:85-95,2020.

45. Kuro OM. Phosphate as a Pathogen of Arteriosclerosis and Aging. *J Atheroscler Thromb.* 28:203-213,2021.

46. Lei MH, Wu YL, Chung SL, Chen CC, Chen WC and Hsu YC. Coronary Artery Calcium Score Predicts Long-Term Cardiovascular Outcomes in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 28:1052-1062,2021.

47. Torii S, Sato Y, Otsuka F, Kolodgie FD, Jinnouchi H, Sakamoto A, Park J, Yahagi K, Sakakura K, Cornelissen A, Kawakami R, Mori M, Kawai K, Amoa F, Guo L, Kutyna M, Fernandez R, Romero ME, Fowler D, Finn AV and Virmani R. Eruptive Calcified Nodules as a Potential Mechanism of Acute Coronary Thrombosis and Sudden Death. *J Am Coll Cardiol.* 77:1599-1611,2021.

48. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, Kato K, Yonetsu T, Vergallo R, Hu S, Tian J, Lee H, Park SJ, Jang YS, Raffel OC, Mizuno K, Uemura S, Itoh T, Kakuta T, Choi SY, Dauerman HL, Prasad A, Toma C, McNulty I, Zhang S, Yu B, Fuster V, Narula J, Virmani R and Jang IK. In vivo diagnosis of plaque erosion and

calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 62:1748-58,2013.

49. Lee JB, Mintz GS, Lissauskas JB, Biro SG, Pu J, Sum ST, Madden SP, Burke AP, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE and Maehara A. Histopathologic validation of the intravascular ultrasound diagnosis of calcified coronary artery nodules. *Am J Cardiol.* 108:1547-51,2011.

50. Lee T, Mintz GS, Matsumura M, Zhang W, Cao Y, Usui E, Kanaji Y, Murai T, Yonetsu T, Kakuta T and Maehara A. Prevalence, Predictors, and Clinical Presentation of a Calcified Nodule as Assessed by Optical Coherence Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 10:883-891,2017.

51. Ino Y, Toyoda Y, Tanaka A, Ishii S, Kusuyama Y, Kubo T, Takarada S, Kitabata H, Tanimoto T, Mizukoshi M, Imanishi T and Akasaka T. Predictors and prognosis of stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J.* 73:2036-2041,2009.

52. Morofuji T, Kuramitsu S, Shinozaki T, Jinnouchi H, Sonoda S, Domei T, Hyodo M, Shirai S and Ando K. Clinical impact of calcified nodule in patients with heavily calcified lesions requiring rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 97:10-19,2021.

53. Prati F, Gatto L, Fabbicocchi F, Vergallo R, Paoletti G, Ruscica G, Marco V,



Romagnoli E, Boi A, Fineschi M, Calligaris G, Tamburino C, Crea F, Ozaki Y, Alfonso F and Arbustini E. Clinical outcomes of calcified nodules detected by optical coherence tomography: a sub-analysis of the CLIMA study. *EuroIntervention*. 16:380-386,2020.

54. Watanabe Y, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Seguchi M, Tsukui T, Jinnouchi H, Wada H, Momomura SI and Fujita H. Comparison of clinical outcomes of intravascular ultrasound-calcified nodule between percutaneous coronary intervention with versus without rotational atherectomy in a propensity-score matched analysis. *PLoS One*. 15:e0241836,2020.

55. Beltrame JF. Defining the coronary slow flow phenomenon. *Circ J*. 76:818-20,2012.

56. Kodama T, Kondo T, Oida A, Fujimoto S and Narula J. Computed tomographic angiography-verified plaque characteristics and slow-flow phenomenon during percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 5:636-43,2012.

57. Yamamoto K, Sakakura K, Taniguchi Y, Tsurumaki Y, Wada H, Momomura SI and Fujita H. Trapping Balloon Technique for Removal of the Burr in Rotational Atherectomy. *International Heart Journal*. 59:399-402,2018.

58. Iwasaki K, Samukawa M and Furukawa H. Comparison of the effects of nicorandil versus verapamil on the incidence of slow flow/no reflow during rotational

atherectomy. *Am J Cardiol.* 98:1354-6,2006.

59. Tsubokawa A, Ueda K, Sakamoto H, Iwase T and Tamaki S. Effect of intracoronary nicorandil administration on preventing no-reflow/slow flow phenomenon during rotational atherectomy. *Circ J.* 66:1119-1123,2002.

60. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, Hori M, Higashino Y, Fujii K and Minamino T. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 33:654-660,1999.

61. Matsuo H, Watanabe S, Watanabe T, Warita S, Kojima T, Hirose T, Iwama M, Ono K, Takahashi H, Segawa T, Minatoguchi S and Fujiwara H. Prevention of no-reflow/slow-flow phenomenon during rotational atherectomy--a prospective randomized study comparing intracoronary continuous infusion of verapamil and nicorandil. *Am Heart J.* 154:994 e1-6,2007.

62. Sardella G, Luca LD, Adorisio R, Russo CD and Fedele F. Effects of rotational atherectomy with a reduced burr-to-artery ratio on coronary no-reflow. *Minerva Cardioangiol.* 52:209-217,2004.

63. Garrone P, Biondi-Zoccai G, Salvetti I, Sina N, Sheiban I, Stella PR and Agostoni P. Quantitative coronary angiography in the current era: principles and applications. *J*

*Interv Cardiol.* 22:527-36,2009.

64. Mizuno Y, Sakakura K, Jinnouchi H, Taniguchi Y, Tsukui T, Yamamoto K, Seguchi M, Wada H and Fujita H. Comparison of the incidence of periprocedural myocardial infarction between percutaneous coronary intervention with versus without rotational atherectomy using propensity score-matching. *Sci Rep.* 11:11140,2021.

65. Vranckx P, Cutlip DEM, R., Kint P and Silber SW, S. Serruys, P. W. Myocardial infarction adjudication in contemporary all-comer stent trials: balancing sensitivity and specificity. Addendum to the historical MI definitions used in stent studies. *EuroIntervention.* 5:871-4,2010.

66. Moussa I, Moses J, Mario CD, Albiero R, Gregorio JD, Francesco LD and Colombo A. Does the specific intravascular ultrasound criterion used to optimize stent expansion have an impact on the probability of stent restenosis? *Am J Cardiol.* 83:1012-1017,1999.

67. Fujimura T, Matsumura M, Witzenbichler B, Metzger DC, Rinaldi MJ, Duffy PL, Weisz G, Stuckey TD, Ali ZA, Zhou Z, Mintz GS, Stone GW and Maehara A. Stent Expansion Indexes to Predict Clinical Outcomes: An IVUS Substudy From ADAPT-DES. *JACC Cardiovasc Interv.* 14:1639-1650,2021.

68. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto

FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG, O'Rourke RA, Abrams J, Bates ER, Brodie BR, Douglas PS, Gregoratos G, Hlatky MA, Hochman JS, Kaul S, Tracy CM, Waters DD and Winters WL. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 37:1478-1492,2001.

69. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW and Academic Research C. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 115:2344-51,2007.

70. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, Amabile N, Garcia-Garcia HM, Yamaji K, Jorgensen E, Kelbaek H, Pilgrim T, Caussin C, Zanchin T, Veugeois A, Abildgaard U, Juni P, Cook S, Koskinas KC, Windecker S and Raber L. Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. *Circulation.* 133:650-60,2016.

71. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tsuda K, Tomobuchi Y and 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.* 50:933-9,2007.

72. Quien MM and Saric M. Ultrasound imaging artifacts: How to recognize them and how to avoid them. *Echocardiography.* 35:1388-1401,2018.

73. Wang X, Matsumura M, Mintz GS, Lee T, Zhang W, Cao Y, Fujino A, Lin Y, Usui E, Kanaji Y, Murai T, Yonetsu T, Kakuta T and Maehara A. In Vivo Calcium Detection by Comparing Optical Coherence Tomography, Intravascular Ultrasound, and Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 10:869-879,2017.

74. Baad M, Lu ZF, Reiser I and Paushter D. Clinical Significance of US Artifacts. *Radiographics.* 37:1408-1423,2017.

75. Kawasaki M. An integrated backscatter ultrasound technique for the detection of coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Sensors (Basel).* 15:979-94,2015.

76. Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Tsukui T, Seguchi M, Wada H, Momomura SI and Fujita H. Comparison of the incidence of slow flow after rotational atherectomy with IVUS-crossable versus IVUS-uncrossable calcified lesions. *Sci Rep.* 10:11362,2020.

77. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Buttner H, Toelg R, Geist V, Meinertz T, Schofer J, King L, Neumann FJ and Khattab AA. High-speed rotational atherectomy

before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 6:10-9,2013.

78. Rheude T, Fitzgerald S, Allali A, Mashayekhi K, Gori T, Cuculi F, Kufner S, Hemetsberger R, Sulimov DS, Rai H, Ayoub M, Bossard M, Xhepa E, Fusaro M, Toelg R, Joner M, Byrne RA, Richardt G, Kastrati A, Cassese S and Abdel-Wahab M. Rotational Atherectomy or Balloon-Based Techniques to Prepare Severely Calcified Coronary Lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 15:1864-1874,2022.

79. Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H, Momomura SI and Fujita H. Halfway rotational atherectomy for calcified lesions: Comparison with conventional rotational atherectomy in a propensity-score matched analysis. *PLoS One.* 14:e0219289,2019.

80. Sakakura K, Yamamoto K, Taniguchi Y, Tsurumaki Y, Momomura SI and Fujita H. Intravascular ultrasound enhances the safety of rotational atherectomy. *Cardiovasc Revasc Med.* 19:286-291,2018.

81. Higuma T, Soeda T, Abe N, Yamada M, Yokoyama H, Shibutani S, Vergallo R, Minami Y, Ong DS, Lee H, Okumura K and Jang IK. A Combined Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Study on Plaque Rupture, Plaque Erosion, and

Calcified Nodule in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Incidence, Morphologic Characteristics, and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 8:1166-1176,2015.

82. Moussa I, Moses J, Mario CD, Albiero R, Gregorio JD, Adamian M, Francesco LD and Colombo A. Does the specific intravascular ultrasound criterion used to optimize stent expansion have an impact on the probability of stent restenosis? *Am J Cardiol.* 83:1012-7,1999.

83. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP and Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation.* 105:2974-80,2002.

84. Nakano M, Yahagi K, Otsuka F, Sakakura K, Finn AV, Kutys R, Ladich E, Fowler DR, Joner M and Virmani R. Causes of early stent thrombosis in patients presenting with acute coronary syndrome: an ex vivo human autopsy study. *J Am Coll Cardiol.* 63:2510-2520,2014.

85. Kobayashi N, Takano M, Tsurumi M, Shibata Y, Nishigoori S, Uchiyama S, Okazaki H, Shirakabe A, Seino Y, Hata N and Shimizu W. Features and Outcomes of Patients with Calcified Nodules at Culprit Lesions of Acute Coronary Syndrome: An Optical Coherence Tomography Study. *Cardiology.* 139:90-100,2018.

86. Ganbaatar N, Kadota A, Hisamatsu T, Araki S, Kume S, Fujiyoshi A, Kadowaki

S, Torii S, Kondo K, Segawa H, Salman E, Miyazawa I, Yamamoto T, Nakagawa Y, Maegawa H, Miura K, Ueshima H and Group SR. Relationship between Kidney Function and Subclinical Atherosclerosis Progression Evaluated by Coronary Artery Calcification. *J Atheroscler Thromb.* 29:1359-1371,2022.

87. Okamura A, Okura H, Iwai S, Sakagami A, Kamon D, Hashimoto Y, Ueda T, Soeda T, Watanabe M and Saito Y. Incidence and prognostic impact of the calcified nodule in coronary artery disease patients with end-stage renal disease on dialysis. *Heart Vessels.* 37:1662-1668,2022.

88. Xu Y, Mintz GS, Tam A, McPherson JA, Iniguez A, Fajadet J, Fahy M, Weisz G, De Bruyne B, Serruys PW, Stone GW and Maehara A. Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: a 3-vessel intravascular ultrasound analysis from Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT). *Circulation.* 126:537-45,2012.

89. Mori H, Finn AV, Atkinson JB, Lutter C, Narula J and Virmani R. Calcified Nodule: An Early and Late Cause of In-Stent Failure. *JACC Cardiovasc Interv.* 9:e125-6,2016.

90. Nakamura N, Torii S, Tsuchiya H, Nakano A, Oikawa Y, Yajima J, Nakamura S, Nakano M, Masuda N, Ohta H, Yumoto K, Natsumeda M, Ijichi T, Ikari Y and Nakazawa



G. Formation of Calcified Nodule as a Cause of Early In-Stent Restenosis in Patients Undergoing Dialysis. *J Am Heart Assoc.* 9:e016595,2020.

91. Nakano H, Kataoka Y, Otsuka F, Nakashima T, Asaumi Y, Noguchi T and Yasuda S. Refractory In-Stent Restenosis Attributable to Eruptive Calcified Nodule. *JACC Case Rep.* 2:1872-1878,2020.

92. Amemiya K, Maehara A, Yamamoto MH, Oyama Y, Igawa W, Ono M, Kido T, Ebara S, Okabe T, Yamashita K, Isomura N, Mintz GS and Ochiai M. Chronic stent recoil in severely calcified coronary artery lesions. A serial optical coherence tomography study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 36:1617-1626,2020.

93. Torii S, Jinnouchi H, Sakamoto A, Mori H, Park J, Amoa FC, Sawan M, Sato Y, Cornelissen A, Kuntz SH, Kutyna M, Paek KH, Fernandez R, Braumann R, Mont EK, Surve D, Romero ME, Kolodgie FD, Virmani R and Finn AV. Vascular responses to coronary calcification following implantation of newer-generation drug-eluting stents in humans: impact on healing. *Eur Heart J.* 41:786-796,2020.

94. Ishida M, Ishisone T, Kimura T and Morino Y. Stent-Less Percutaneous Coronary Intervention of Calcified Nodule Causing Non-ST-Elevation Myocardial Infarction- Serial Optical Coherence Tomography Follow-up After Rotational Atherectomy Followed by Drug-Coated Balloon Angioplasty. *Circ J.* 86:336,2022.

95. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, Lopez-Sendon J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamaz A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE, Jr., Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB, Jr., Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y and Group IR. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 382:1395-1407,2020.
96. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, Morgan HP, Dodd M, Evans R, Canter R, Arnold S, Dixon LJ, Edwards RJ, De Silva K, Spratt JC, Conway D, Cotton J, McEntegart M, Chiribiri A, Saramago P, Gershlick A, Shah AM, Clark AL, Petrie MC and Investigators R-B. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med.* 387:1351-1360,2022.
97. Kawashima H, Serruys PW, Ono M, Hara H, O'Leary N, Mack MJ, Holmes DR, Morice MC, Head SJ, Kappetein AP, Thuijs D, Milojevic M, Noack T, Mohr FW, Davierwala PM, Sharif F, McEvoy JW, Onuma Y and Investigators SES. Impact of

Optimal Medical Therapy on 10-Year Mortality After Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 78:27-38,2021.

98. Watanabe T, Nanto S, Uematsu M, Ohara T, Morozumi T, Kotani J, Nishio M, Awata M, Nagata S and Hori M. Prediction of no-reflow phenomenon after successful percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: intravascular ultrasound findings. *Circ J.* 67:667-71,2003.

99. Sakakura K, Inohara T, Kohsaka S, Amano T, Uemura S, Ishii H, Kadota K, Nakamura M, Funayama H, Fujita H and Momomura SI. Incidence and Determinants of Complications in Rotational Atherectomy: Insights From the National Clinical Data (J-PCI Registry). *Circ Cardiovasc Interv.* 9:e004278,2016.