

急性心筋梗塞の長期臨床転帰における血管造影上の冠動脈石灰化の意義

論文博士

石橋 峻

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

2023年1月25日申請の学位論文

紹介教員 坂倉 建一

地域医療学系 専攻

内科系総合医学

目次

はじめに	2
方法	3
結果	8
考察	18
研究の限界	24
おわりに	25
謝辞	25
利益相反	25
参考文献	26

【はじめに】

経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention; PCI）は、急性心筋梗塞（acute myocardial infarction; AMI）を含む冠動脈疾患に広く施行されている^{1,2)}。冠動脈病変を AMI の責任病変と非 AMI 病変に分けると、PCI 後の臨床転帰は非 AMI 病変よりも AMI の責任病変で悪いことが報告されている^{3,4)}。また、AMI の責任病変によっても臨床転帰は大きく異なるため⁵⁾、長期的な臨床転帰をリスク毎に層別化することが有用であると考えられる。リスク毎に層別化するには簡便な予後予測因子が有用である。AMI 患者の予後予測因子はいくつか知られているが^{6,7)}、AMI における冠動脈造影所見（coronary angiography; CAG）の中で、予後予測因子となりうる所見についての報告は少ない⁸⁾。

一方で対象を AMI に限らない場合は、簡便な指標である冠動脈石灰化は長期転帰の予後予測因子として報告されている^{9,10)}。しかし、AMI の責任病変における CAG 上の冠動脈石灰化の重要性については十分に議論されていない。また、高度石灰化病変は PCI の治療成績を低下させる病変のひとつであり、治療手段としてはロータブレード等の有用性が示されている¹¹⁾。しかし、AMI は血栓性病変であるため、緊急でロータブレードを使用すると合併症リスクが高まると報告されており、たとえ AMI の責任病変に高度石灰化があったとしても、

緊急 PCI ではロータブレーターをできる限り避けたほうが良いと考えられている¹²⁾。すなわち、AMI の責任病変の高度石灰化に関しては明確な PCI 戦略が確立していない等、AMI 責任病変の冠動脈石灰化については解決できていない課題も多い。本研究の目的は、PCI を行った AMI の責任病変の CAG 上の冠動脈石灰化が、長期的な予後予測因子として有用性があるかを検討することである。

【方法】

研究対象

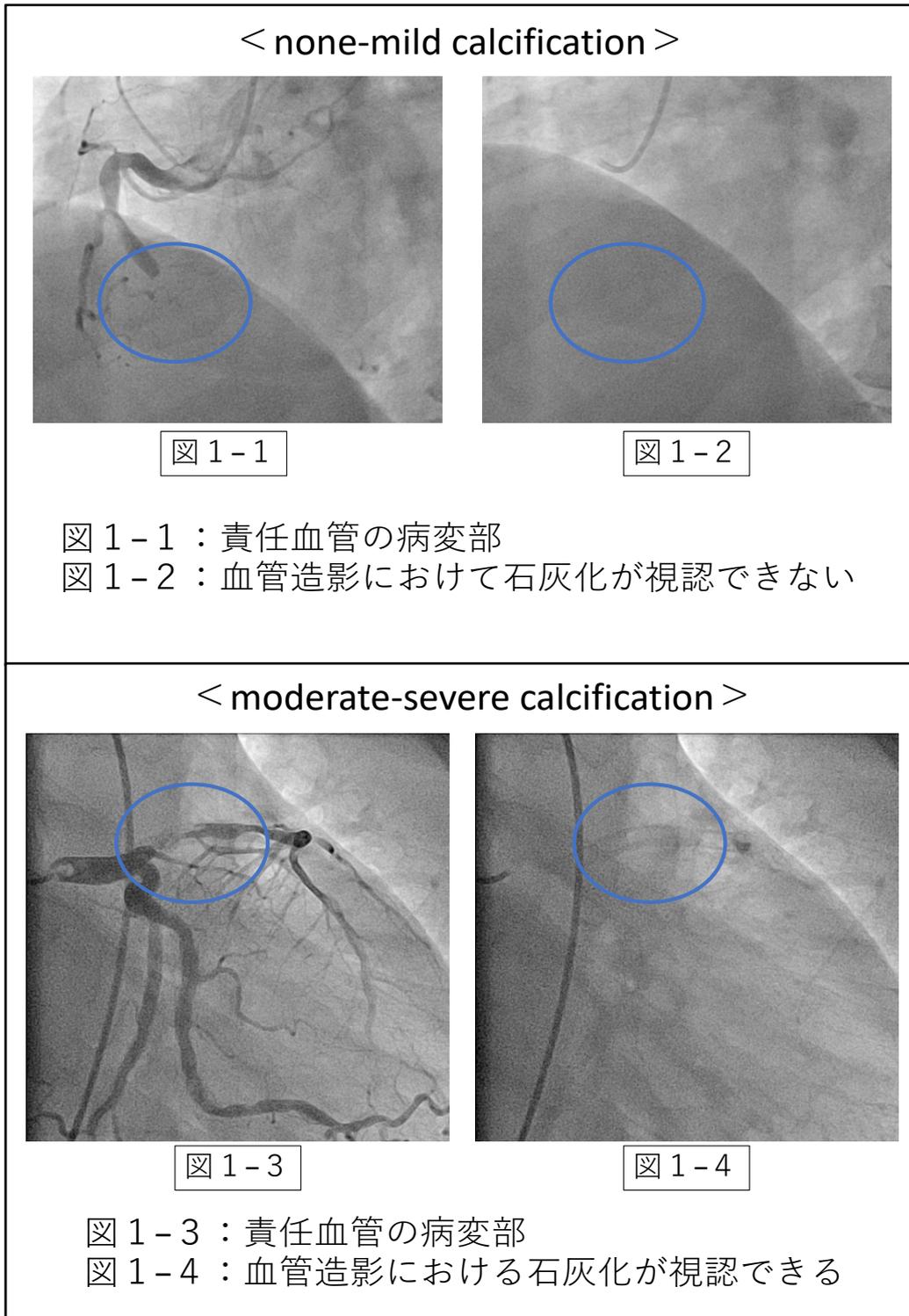
自治医科大学附属さいたま医療センター（以下、当院）の診療記録から、2015 年 1 月から 2019 年 12 月までの AMI 患者を対象とした。AMI は Fourth universal definition of myocardial infarction により定義した¹³⁾。選択基準は 1) AMI の患者、および 2) AMI の責任病変に対して PCI を受けた患者とした。除外基準は 1) 薬物療法のみで治療された患者、2) 責任病変への冠動脈バイパス術(Coronary artery bypass grafting; CABG)を受けた患者、3) 2 枝同時治療した患者、4) 責任病変への PCI 不成功の患者とした。

血管造影において、石灰化は主に血管に沿った X 線透視の不透過部分である。血管造影における石灰化の程度の分類は、先行研究と同様に次のように分類した^{8,9)}。①責任病変に「X 線不透過部分がない」または「あっても極軽度」の場

合は none-mild な石灰化、②血管造影を静止画として観察した時には不明瞭で、動画として観察した時のみ血管に沿った X 線不透過部分を認識できる場合を moderate な石灰化、③血管造影を静止画として観察した時にも明瞭に血管に沿った X 線不透過部分を認識できる場合に severe な石灰化とした^{8,9)}。一貫性を保つため、研究担当者の一人が石灰化の分類を決定した。また、石灰化の程度が明確ではない場合はスタッフオペレーターと相談して、分類を決定した。実際の血管造影上の石灰化例を図 1 に示す。この分類に基づいて、研究対象集団を責任病変の冠動脈石灰化の程度で、none-mild calcification 群と moderate-severe calcification 群に分類した。主要評価項目は主要有害心疾患イベント (major adverse cardiovascular events; MACE) とし、全死亡、非致死性心筋梗塞、心不全による再入院、虚血症状を伴う責任病変の再狭窄の複合として定義した¹⁴⁾。追跡期間の 1 日目は AMI の責任病変への PCI を行った日と定義した。患者は、MACE を発生するまで、または研究終了日 (2021 年 8 月) まで追跡された。上記の臨床転帰に関する情報は病院カルテ記録から得た。なお、突然死した患者に関しては、心臓死としてカウントした。本研究は当院の倫理審査委員会で承認されている (S21-130)。後向きの研究デザインのため、書面によるインフォームドコンセントは行わず、オプトアウトを行った。データ収集と保存は、厚生労働省のガイドラインに従い、匿名で行った。すべての臨床研究の手続きはヘルシンキ

宣言に則って行った。

図 1. 血管造影における石灰化の分類



AMI の責任病変への PCI

当院における PCI はバイプレーン型血管造影室で施行した。ガイドワイヤー、バルーン、ステント、血栓吸引デバイス、回転式アテレクトミーデバイスなどの PCI デバイスは、当院の十分な経験を積んだインターベンション施行医の裁量で選択された¹⁵⁾。当院には、シニアレジデントを含む多くのオペレーターが在籍しているが、各 PCI はスタッフオペレーターによる監視の下で行われた。

定義

高血圧は投薬治療を受けている、または入院前に高血圧と診断されていると定義した¹⁶⁾。脂質異常症は、総コレステロール値が 220 mg/dl 以上、または LDL コレステロール値が 140 mg/dl 以上である、もしくは入院前に脂質異常症に対する投薬治療を受けていると定義した^{16,17)}。糖尿病はヘモグロビン A1c 値が 6.5%以上(NGSP)、もしくは糖尿病に対する投薬治療を受けている、または入院前に糖尿病と診断されていると定義した^{16,17)}。血清クレアチニン値と年齢、体重、性別より推定糸球体濾過量を $(eGFR)=194 \times Cr^{1.094} \times age^{-0.287}$ (男性), $eGFR=194 \times Cr^{1.094} \times age^{-0.287} \times 0.739$ (女性)の計算式で計算した¹⁸⁾。ショックは収縮期血圧が 90 mmHg 未満もしくはカテコラミンが使用されていたと定義した¹⁹⁾。左室駆出率は modified Simpson 法を用いたが、計測されていない場合は Teichholz

法で計測されたものを使用した。

血管造影分析

心臓血管造影分析システム (QAngio XA 7.3、MEDIS Imaging Systems、Leiden、オランダ) を使用して、定量的冠動脈造影 (QCA) パラメーターを測定した。病変が完全に閉塞されている場合、再灌流後 (バルーン拡張または血栓切除後) に QCA パラメータを測定した。病変の長さ、起始部病変、分岐病変、ねじれ、および閉塞部位のタイプを含む病変特性の定義は以前に記載されているものと同じとした^{8,20-22})。血栓の程度は TIMI thrombus grade に基づいて分類した²³)。

統計学的分析

カテゴリー変数は値 (%) で示し、連続変数については平均±標準偏差(SD)で示した。カテゴリー変数はカイ 2 乗検定を使用して比較した。連続変数は Shapiro-Wilk 検定を用いて、連続変数が正規分布しているかどうかを検定し、正規分布の場合は t 検定を使用して比較。非正規分布の場合は Mann-Whitney U 検定を使用して比較した。イベント生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて作成し、曲線間の統計学的差を Log-rank 検定で評価した。また交絡因子を調整した後、moderate-severe calcification と MACE との関連を調査するために、多変量 Cox ハザード回

帰分析を強制投入法で行った。none-mild calcification 群と moderate-severe calcification 群の間で有意に差がでた($p < 0.05$) 変数を交絡因子とみなした。しかし、欠損値のある変数はモデルに含まなかった。また、このモデルでは多重共線性を避けるために、類似した変数がモデルに含まれないようにした。ハザード比と 95% 信頼区間(CI)を算出し、P 値 < 0.05 は、統計的に有意であるとみなした。すべての統計分析は SPSS24.0/Windows (SPSS, Chicago, IL)で行った。

【結果】

2015 年 1 月から 2019 年 12 月までに、当院に 1402 人が急性心筋梗塞で入院し、除外基準に従い、193 人を除外した。最終的な研究集団は 1209 人の患者で、none-mild calcification 群($n = 923$)と moderate-severe calcification 群($n = 286$)に分けられた(図 2)²⁴。患者の臨床的特徴の比較を表 1 に示す。

図 2. フローチャート

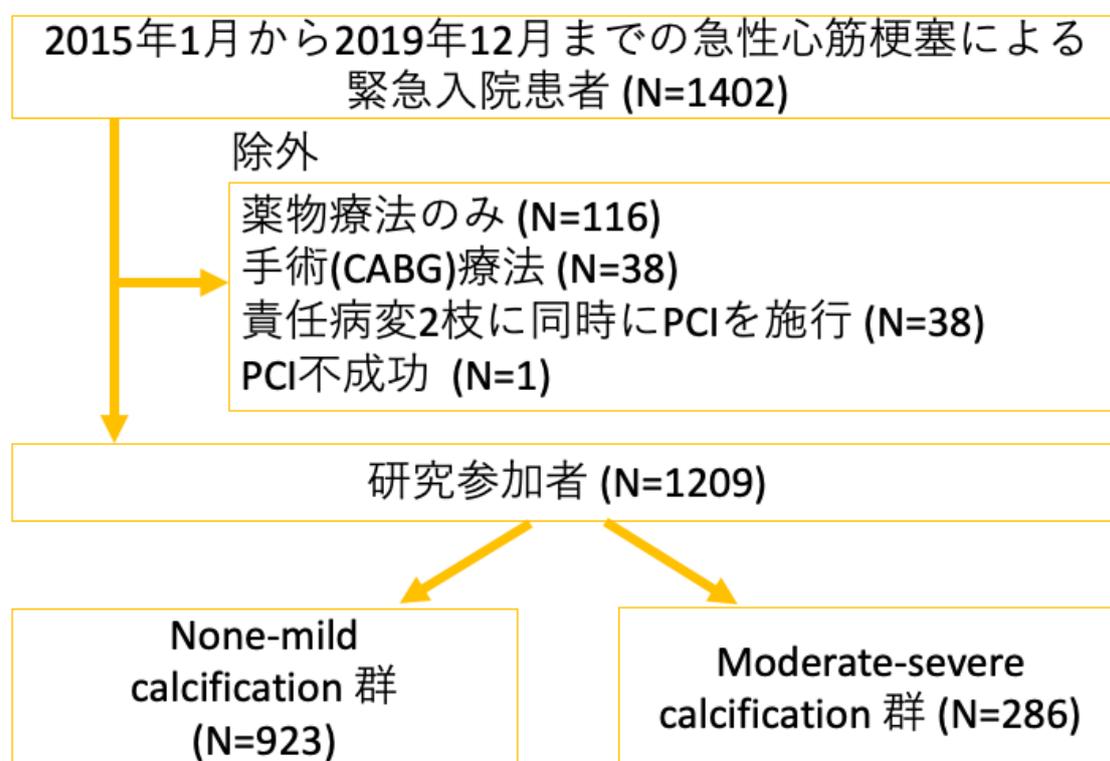


表 1. 患者背景の 2 群比較

	All (n=1209)	None-mild calcification 群 (n=923)	Moderate-severe calcification 群 (n=286)	p-value
年齢, 年	70.3 ± 12.5	69.0 ± 12.6	74.4 ± 11.1	<0.001
男性, n (%)	918 (75.9)	724 (78.4)	194 (67.8)	<0.001
身体所見				
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 5.6 (n=1205)	24.3 ± 6.1 (n=920)	23.0 ± 3.7 (n=285)	<0.001
入院時の収縮期血圧 (mmHg)	139.2 ± 36.3	140.2 ± 34.3	136.0 ± 42.1	0.149
入院時の拡張期血圧 (mmHg)	80.2 ± 22.6 (n=1206)	81.8 ± 21.9 (n=921)	75.1 ± 23.8 (n=285)	<0.001
入院時の心拍数 (beat per minute)	81.6 ± 24.0	80.3 ± 23.1	85.9 ± 26.3	<0.001
既往歴				
高血圧症, n (%)	993 (n=1209) (82.2)	746 (n=922) (80.9)	247 (86.4)	0.035
糖尿病, n (%)	547 (n=1203) (45.5)	387 (n=918) (42.2)	160 (n=285) (56.1)	<0.001

脂質異常症, n (%)	744 (n=1204) (61.8)	566 (n=919) (61.6)	178 (n=285) (62.5)	0.792
血液透析, n (%)	115 (9.5)	53 (5.7)	62 (21.7)	<0.001
PCI の既往, n (%)	280 (23.2)	201 (21.8)	79 (27.6)	0.041
CABG の既往, n (%)	49 (4.1)	30 (3.3)	19 (6.6)	0.011
心筋梗塞の既往, n (%)	198 (16.4)	148 (16.0)	50 (17.5)	0.563
喫煙, n (%)	375 (n=1180) (31.8)	315 (n=898) (35.1)	60 (n=282) (21.3)	<0.001
入院前の服用薬				
アスピリン, n (%)	393 (n=1198) (32.8)	281 (n=913) (30.8)	112 (n=285) (39.3)	0.007
チエノピリジン, n (%)	229 (n=1198) (19.1)	157 (n=913) (17.2)	72 (n=285) (25.3)	0.002
β 遮断薬, n (%)	302 (n=1179) (25.6)	217 (n=898) (24.2)	85 (n=281) (30.2)	0.041
ACE 阻害薬 or ARB, n (%)	468 (n=1180) (39.7)	344 (n=899) (38.3)	124 (n=281) (44.1)	0.079
カルシウム拮抗薬, n (%)	453 (n=1178) (38.5)	325 (n=897) (36.2)	128 (n=281) (45.6)	0.005
スタチン, n (%)	440 (n=1185) (37.1)	309 (n=903) (34.2)	131 (n=282) (46.5)	<0.001
利尿薬, n (%)	176 (n=1183) (14.9)	127 (n=901) (14.1)	49 (n=282) (17.4)	0.177
経口血糖降下薬, n (%)	323 (n=1188) (27.2)	228 (n=907) (25.1)	95 (n=281) (33.8)	0.004
インスリン, n (%)	90 (n=1190) (7.6)	55 (n=907) (6.1)	35 (n=283) (12.4)	<0.001
血液検査				
クレアチニン (mg/dl)	1.66 \pm 2.29	1.37 \pm 1.81	2.59 \pm 3.25	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	60.7 \pm 31.7 (n=1208)	63.8 \pm 28.6 (n=922)	50.8 \pm 38.5	<0.001
ヘモグロビン値 (g/dl)	13.1 \pm 2.17	13.4 \pm 2.09	12.3 \pm 2.22	<0.001
最大 CK (U/L)	1694 \pm 2802	1773 \pm 2997	1439 \pm 2038	0.156
最大 CK-MB (U/L)	149 \pm 217 (n=1208)	154 \pm 221 (n=922)	134 \pm 203	0.392
入院時 BNP (pg/ml)	443 \pm 722 (n=1147)	358 \pm 648 (n=878)	721 \pm 869 (n=269)	<0.001
LVEF (%)	56.7 \pm 13.3 (n=1106)	57.3 \pm 13.2 (n=856)	54.8 \pm 13.5 (n=250)	0.005
GRACE リスクスコア*	161.0 \pm 51.3	155.7 \pm 50.0	178.1 \pm 51.9	<0.001
Killip 分類				<0.001
1or2, n (%)	928 (76.8)	735 (79.6)	193 (67.5)	
3, n (%)	139 (11.5)	88 (9.5)	51 (17.8)	
4, n (%)	142 (11.7)	100 (10.8)	42 (14.7)	
院外または救急外来での心肺停止, n (%)	75 (6.2)	53 (5.7)	22 (7.7)	0.232
入院時ショック, n (%)	152 (12.6)	106 (11.5)	46 (16.1)	0.040
STEMI (vs NSTEMI)	696 (57.6)	540 (58.5)	156 (54.5)	0.237

略語

BMI = Body Mass Index, PCI = percutaneous coronary intervention, CABG = coronary artery bypass grafting surgery, ACE = angiotensin-converting enzyme, ARB = angiotensin receptor blockers, eGFR = estimated glomerular filtration rate, CK = creatine kinase, CK-MB = creatine kinase MB, BNP = Brain natriuretic peptide, LVEF = left ventricular ejection fraction, GRACE = global registries of acute coronary events, STEMI = ST elevated myocardial infarction

※GRACE リスクスコア：急性冠症候群の包括的リスク評価に用いられる指標で、①年齢②心拍数③収縮期血圧④初期血清クレアチニン⑤Killip 分類⑥心停止による入院⑦心筋バイオマーカーの上昇⑧12 誘導心電図での ST 部分の偏位で算出される。急性冠症候群患者の入院時および6ヶ月後までに予測される死亡率、心筋梗塞発症率が予測できるとされている。

糖尿病、血液透析の有病率、Killip 分類 3 または 4 の割合は、none-mild calcification 群よりも moderate-severe calcification 群で有意に高かった。PCI または CABG の既往は、none-mild calcification 群よりも moderate-severe calcification 群でより頻度が高かった。表 2 に血管造影所見と手技所見の比較を示す。moderate-severe calcification 群では、none-mild calcification 群よりも 3 枝病変、左主幹部動脈の狭窄病変、起始部病変などの複雑な病変がより頻繁に観察された。TIMI thrombus grade は moderate-severe calcification 群よりも none-mild calcification 群でより高い傾向があり、また血栓吸引デバイスの使用も none-mild calcification 群でより高い傾向があった。ローターブレードは moderate-severe calcification 群でより頻繁に使用された。

表 2. 血管造影所見と手技所見の 2 群比較

	All (n=1209)	None-mild calcification 群 (n=923)	Moderate-severe calcification 群 (n=286)	p-value
責任病変				<0.001
左冠動脈主幹部-前下行枝, n (%)	601 (49.7)	429 (46.5)	172 (60.1)	
右冠動脈, n (%)	414 (34.2)	334 (36.2)	80 (28.0)	
左冠動脈回旋枝, n (%)	183 (15.1)	149 (16.1)	34 (11.9)	
冠動脈バイパスグラフト, n (%)	11 (0.9)	11 (1.2)	0 (0)	
冠動脈病変数				<0.001
1 枝病変, n (%)	523 (43.3)	442 (47.9)	81 (28.3)	
2 枝病変, n (%)	392 (32.4)	299 (32.4)	93 (32.5)	
3 枝病変, n (%)	294 (24.3)	182 (19.7)	112 (39.2)	
左冠動脈主幹部 50%以上狭窄, n (%)	139 (11.5)	82 (8.9)	57 (19.9)	<0.001
左冠動脈主幹部を含む分岐部病変, n (%)	66 (5.5)	44 (4.8)	22 (7.7)	0.057
起始部病変, n (%)	100 (8.3)	65 (7.0)	35 (12.2)	0.005
分岐部病変, n (%)	264 (21.8)	195 (21.1)	69 (24.1)	0.283
責任病変の初回 TIMI flow grade ^{注1}				0.008
0	444 (36.7)	362 (39.2)	82 (28.7)	
1	97 (8.0)	75 (8.1)	22 (7.7)	
2	198 (16.4)	147 (15.9)	51 (17.8)	
3	470 (38.9)	339 (36.7)	131 (45.8)	
責任病変の最終 TIMI flow grade				0.290
0	0	0	0	
1	9 (0.7)	5 (0.4)	4 (1.4)	
2	21 (1.7)	15 (1.6)	6 (2.1)	
3	1179 (97.5)	903 (97.8)	276 (96.5)	
TIMI Thrombus grade ^{注2}				0.002
0	0	0	0	
1	666 (55.1)	481 (52.1)	185 (64.7)	
2	36 (3.0)	28 (3.0)	8 (2.8)	
3	56 (4.6)	43 (4.7)	13 (4.5)	
4	29 (2.4)	27 (2.9)	2 (0.7)	
5	422 (34.9)	344 (37.3)	78 (27.3)	

病変長 (mm)	15.3±9.63	14.7±8.86	17.1±11.6	0.066
病変の血管径 (mm)	2.54±0.73	2.55±0.74	2.48±0.69	0.125
病変の蛇行 注3				0.227
Mild, n (%)	1057 (87.4)	814 (88.2)	243 (85.0)	
Moderate, n (%)	105 (8.7)	73 (7.9)	32 (11.2)	
Excessive, n (%)	47 (3.9)	36 (3.9)	11 (3.8)	
閉塞部の形状 注4				0.257
Blunt	222 (18.4)	163 (17.7)	59 (20.6)	
Tapered	987 (81.6)	760 (82.3)	227 (79.4)	
ステント内病変	102 (8.4)	78 (8.5)	24 (8.4)	0.975
責任病変への側副路の有無 (Rentrop grade) 注5				<0.001
0	919 (76.0)	715 (77.5)	204 (71.3)	
1	202 (16.7)	144 (15.6)	58 (20.3)	
2	82 (10.2)	60 (6.5)	22 (7.7)	
3	6 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.7)	
アプローチ血管				<0.001
橈骨動脈, n (%)	762 (63.0)	628 (68.0)	134 (46.9)	
上腕動脈, n (%)	36 (3.0)	21 (2.3)	15 (5.2)	
大腿動脈, n (%)	411 (34.0)	274 (29.7)	137 (47.9)	
PCI 最終治療歴				0.068
バルーン拡張のみ, n (%)	58 (4.8)	36 (3.9)	22 (7.7)	
血栓吸引のみ, n (%)	7 (0.6)	7 (0.8)	0	
薬剤コーティングバルーン, n (%)	62 (5.1)	48 (5.2)	14 (4.9)	
金属ステント, n (%)	24 (2.0)	20 (2.2)	4 (1.4)	
薬剤溶出性ステント, n (%)	1040 (86.0)	800 (86.7)	240 (83.9)	
バルーン拡張と血栓吸引, n (%)	9 (0.7)	7 (0.8)	2 (0.7)	
その他, n (%)	9 (0.7)	5 (0.5)	4 (1.4)	
カテーテルサイズ (Fr)				<0.001
6	770 (63.7)	654 (70.9)	116 (40.6)	
7	427 (35.3)	264 (28.6)	163 (57.0)	
8	12 (1.0)	5 (0.5)	7 (2.4)	
血栓吸引デバイスの使用, n (%)	186 (15.4)	159 (17.2)	27 (9.4)	<0.001
ローターブレードの使用, n (%)	59 (4.9)	1 (0.1)	58 (20.3)	<0.001
IVUS 使用, n (%)	1170 (96.8)	886 (96.0)	284 (99.3)	0.006

OCT/OFDI 使用, n (%)	27 (2.2)	27 (2.9)	0	0.003
一次的ペースメーカー, n (%)	76 (6.3)	57 (6.2)	19 (6.6)	0.776
大動脈バルーンポンピング, n (%)	113 (9.3)	67 (7.3)	46 (16.1)	<0.001
経皮的心肺補助装置, n (%)	45 (3.7)	28 (3.0)	17 (5.9)	0.023
造影剤量 (ml)	127.4±49.1	124.8±47.7	135.9±52.6	0.011
透視時間 (minutes)	24.4±13.5	22.1±10.4	31.8±18.7	<0.001
非透析患者の CRRT 使用, n (%)	26 (2.2)	20 (2.2)	6 (2.1)	0.944
人工呼吸器の使用, n (%)	129 (10.7)	87 (9.4)	42 (14.7)	0.012
機械的合併症				0.681
左室自由壁破裂, n (%)	10 (0.8)	9 (1.0)	1 (0.3)	
乳頭筋断裂, n (%)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)	
中隔穿孔, n (%)	3 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.3)	
PCI 後の脳梗塞発症, n (%)	10 (0.8)	4 (0.4)	6 (2.1)	0.007

TIMI = Thrombolysis in myocardial infarction, IVUS = intravascular ultrasound, OCT/OFDI = optical coherence tomography/optical frequency domain imaging

注 1) TIMI flow grade : 冠動脈造影における冠動脈血流を評価する分類。Grade 0; 完全閉塞で順行性血流を認めない。Grade 1; 明らかな造影遅延あり、末梢まで造影されない。Grade 2; 造影遅延を認めるが、末梢まで造影される。Grade 3; 末梢まで正常に造影される。

注 2) TIMI Thrombus grade : 冠動脈内の血栓の評価の指標。Grade 0; 血栓なし。Grade 1; 極僅かな血栓。Grade 2; 血栓の長径が血管径の 1/2 以下。Grade 3; 血栓の長径が血管径の 1/2 以上、血管径の 2 倍以下。Grade 4; 血栓の長径が血管径の 2 倍以上。Grade 5; 完全閉塞

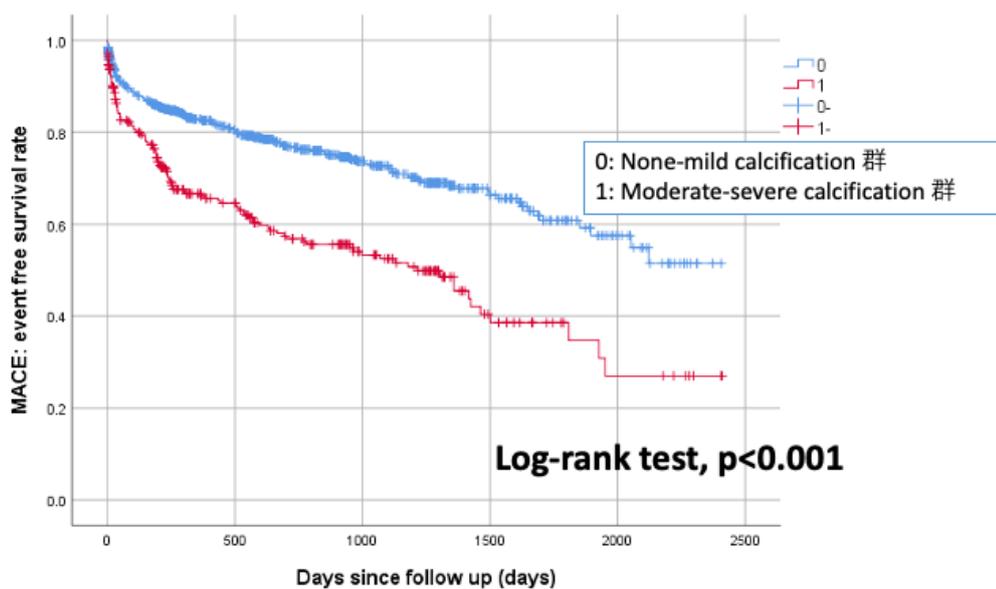
注 3) 病変の蛇行 : 冠動脈起始部から病変部までの 120 度以上の曲がりの数で定義。Mild; 曲がりの数 1 つ以下。Moderate; 曲がりの数 2 つ。Excessive; 曲がりの数 3 つ以上。

注 4) 閉塞部の形状 : 病変部の形で分類。Blunt; 鈍く完全に途切れる。Tapered; 鋭く完全に途切れるまたは狭窄している。

注 5) Rentrop grade : 冠動脈側副路の評価の指標。Grade 0; なし。Grade 1; かろうじて、ある程度本幹が造影される。Grade 2; 部分的に本幹が造影される。Grade 3; 本幹が十分に造影される

図 3 に、2 つのグループ間の MACE の Kaplan-Meier 曲線を示す²⁴⁾。追跡期間の中央値は 542 日(Q1: 182 日 – Q3: 990 日)であった。MACE の発生は、none-mild calcification 群よりも moderate-severe calcification 群で有意に多かった。

図 3. Kaplan-Meier 曲線



No. at risk	0	500	1000	1500	2000
None-mild calcification 群	923	503	230	90	25
Moderate-severe calcification 群	286	123	67	21	6

表 3 は、2 つのグループ間の臨床転帰の比較を示す。すべての臨床転帰は、none-mild calcification 群よりも moderate-severe calcification 群でより多く観察された。

表 3. 2 群間の臨床転帰

	All (n=1209)	None-mild calcification 群 (n=923)	Moderate-severe calcification 群 (n=286)	p-value

MACE, n (%)	345 (28.5)	221 (23.9)	124 (43.4)	<0.001
全死亡, n (%)	179 (14.8)	101 (10.9)	78 (27.3)	<0.001
心臓死, n (%)	108 (8.9)	63 (6.8)	45 (15.7)	<0.001
非致死性心筋梗塞, n (%)	102 (8.4)	67 (7.3)	35 (12.2)	0.008
stent failure による非致死性心筋梗塞, n(%)	46 (3.8)	29 (3.1)	17 (5.9)	0.030
心不全による再入院, n (%)	110 (9.1)	74 (8.0)	36 (12.6)	0.019
虚血症状を伴う責任病変の再狭窄, n (%)	91 (7.5)	56 (6.1)	35 (12.2)	0.001

MACE = major cardiovascular events, Stent failure = ステント血栓症とステント再狭窄を含む病態

多変量 Cox ハザード分析を表 4 で示す。最終モデルには、none-mild calcification 群と moderate-severe calcification 群の間で有意に異なる年齢、性別、入院時の心拍数、ヘモグロビン値、血液透析、PCI の既往、CABG の既往、入院時ショック、責任病変となった血管、左主幹部動脈病変の存在、起始部病変、冠動脈病変数、責任病変の初回の TIMI flow grade、TIMI Thrombus grade、責任病変での側副路の有無(Rentrop grade)を変数に含めた。ただし、欠損値があるため、糖尿病と左心室駆出率は含めなかった。複数の交絡因子を制御しても、moderate-severe calcification は MACE と関連していた(HR 1.302、95% CI 1.011-1.677、p=0.041)。

表 4. MACE に対する多変量 COX ハザード解析

Composite endpoint	Hazard ratios	95% confidence interval	P value
MACE			
None-mild calcification	Reference		
Unadjusted moderate-severe calcification	2.023	1.624-2.522	<0.001

Component endpoints	Hazard ratios	95% confidence interval	P value
Sex and age adjusted moderate-severe calcification	1.834	1.466-2.295	<0.001
Adjusted moderate-severe calcification	1.302	1.011-1.677	0.041
全死亡			
None-mild calcification	Reference		
Unadjusted moderate-severe calcification	2.699	2.008-3.627	<0.001
Sex and age adjusted moderate-severe calcification	2.282	1.689-3.083	<0.001
Adjusted moderate-severe calcification	1.629	1.154-2.299	0.006
非致死性心筋梗塞			
None-mild calcification	Reference		
Unadjusted moderate-severe calcification	1.885	1.252-2.837	0.002
Sex and age adjusted moderate-severe calcification	2.005	1.323-3.040	0.001
Adjusted moderate-severe calcification	1.129	0.703-1.811	0.616
心不全による再入院			
None-mild calcification	Reference		
Unadjusted moderate-severe calcification	1.741	1.168-2.593	0.006
Sex and age adjusted moderate-severe calcification	1.452	0.968-2.177	0.071
Adjusted moderate-severe calcification	1.147	0.734-1.793	0.548
虚血症状を伴う責任病変の再狭窄			
None-mild calcification	Reference		
Unadjusted moderate-severe calcification	2.305	1.511-3.518	<0.001
Sex and age adjusted moderate-severe calcification	2.441	1.588-3.752	<0.001
Adjusted moderate-severe calcification	1.475	0.896-2.427	0.126

Adjusted moderate-severe calcification (vs. none-mild calcification) = 年齢、性別、入院時の心拍数、ヘモグロビン値、血液透析、PCI の既往、CABG の既往、入院時ショック、責任病変、左冠動脈主幹部 50%以上狭窄、起始部病変、冠動脈病変数、責任病変の初回 TIMI flow grade 、TIMI Thrombus grade 、責任病変への側副路の有無 (Rentrop grade)

【考察】

1209 人の AMI 患者を対象とし、血管造影による冠動脈石灰化に従って、それらを none-mild calcification 群(n=923)と moderate-severe calcification 群(n=286)に分けた。追跡調査期間の中央値は 542 日間で、研究集団の間で合計 345 の MACE が発生した。MACE は、none-mild calcification 群よりも moderate-severe calcification 群でより頻繁に観察された。多変量 Cox ハザード分析により、複数の交絡因子を制御しても、moderate-severe calcification 群が MACE と有意に関連していることが明らかになった。本研究は、血管造影による AMI の責任病変における moderate-severe calcification が、PCI を受けた AMI 患者の長期的な臨床転帰の予測因子になり得ることを示唆している。

重度の冠動脈石灰化は臨床転帰不良と関連しているという報告は以前よりある^{9, 10, 25}。Kawashima らは血管造影における冠動脈石灰化は、10 年間の全死亡率と有意に関連していることを明らかにした¹⁰。彼らの研究には、de novo の 3 枝病変や左主幹部動脈病変を含み、PCI または CABG を受けた 1800 人の非 AMI 患者が含まれていたが¹⁰、我々の研究対象は AMI 患者に限定していたという違いがある。Huang らは、13 件の研究(66,361 人の患者)を含むメタアナリシスを実施し、標的病変の石灰化が薬剤溶出ステントを受けた患者の死亡率の増加と関連していることを報告した²⁵。したがって、AMI の責任病変に限定しない場合

の冠動脈の石灰化は長期予後不良を予測する因子として確立されている。

一方、AMI 病変と非 AMI 病変では、石灰化を含むプラークの性状が全く異なる。AMI 病変で最も多いプラーク形態は、**plaque rupture** であり、続いて **plaque erosion**、最も少ないのが **calcified nodule** と言われている^{26, 27)}。最近、Torii らは多くの病理学的データから、冠動脈の屈曲している部分にあるシート状の石灰化が屈曲のストレスによって割れることで、**calcified nodule** が発生するというメカニズムを提唱した²⁸⁾。また、Torii らは冠状動脈の石灰化に対する血管の反応に関する病理学的研究も行い、薬剤溶出ステントを留置した部位の重度の石灰化が血管の治癒(ステントスラッドを覆うこと)を遅らせていることを報告した²⁹⁾。我々の研究では、**Stent failure** による非致命性心筋梗塞の発生は、**moderate-severe calcification** 群で有意に高かった。**moderate-severe calcification** 群では、石灰化が血管の治癒を遅らせることが **Stent failure** の原因となった可能性がある。以前の研究では、**calcified nodule** は右冠動脈に多く、**NSTEMI** 患者に多い傾向にあると報告されている^{30, 31)}。しかし、本研究では、**moderate-severe calcification** 群の責任病変としては、左主幹部動脈-前下行枝(172/286 例:60.1%)が一番の割合を占めた。また **STEMI** と **NSTEMI** に関しても有意差はない結果となった。その理由として、本研究では非責任病変の石灰化は評価していないことが考えられる。たとえば、前下行枝が責任病変の患者において、非責任病変の

右冠動脈に moderate-severe calcification (calcified nodule)があったかどうかは検討しておらず、実際、calcified nodule は安定冠動脈病変にも多く認めるため、我々の結果が右冠動脈に calcified nodule が多いという先行研究を否定するものではない。尚、先行研究では、血管造影による石灰化と calcified nodule は一致していたと報告しているものもあるが²⁸⁾、一致していなかったと報告しているものもある³⁰⁾。血管造影による石灰化と calcified nodule の関係に関してはさらなる研究が必要と考える。

Zimoch らは AMI 患者 206 例において、AMI 時の冠動脈石灰化とその後の急性冠症候群発生に有意な関連があることを報告している⁹⁾。冠動脈石灰化と全死亡の関連は彼らの研究では有意ではなかったが、中等度から重度の石灰化と全死亡の関連は我々の研究では有意であった。この結果の不一致は、サンプルサイズの違いが引き起こした可能性がある(Zimoch らの研究：206 人の AMI 患者、我々の研究：1209 人の AMI 患者)。

中等度から重度の石灰化が AMI 患者の長期的な MACE と関連していた理由を議論する。まず、重度の石灰化がステントの適切な拡張を妨げている可能性がある。Khalifa らは OCT を用いて AMI 病変を plaque rupture、plaque erosion、calcified nodule の 3 つに分類し、それぞれのステントの拡張度合いを比較した。その結果、責任病変が calcified nodule の場合にステント拡張が最も不十分になること

を明らかにした³²⁾。Suganeらは同様に、AMI患者の石灰化結節が長期的なMACEと関連していると報告している³³⁾。本研究は血管造影を基に行っている研究であり、血管内イメージングを基に評価されるステント拡張が十分であったかどうかは検討していない。また moderate-severe calcification 群のAMI病変がすべて calcified nodule を含んでいるのかはわからない。しかし、表2に示されているように、moderate-severe calcification 群は有意に透視時間が長く、PCIに難渋したことが示唆される。すなわち、moderate-severe calcification 群は病変部の前拡張や追加拡張が不十分で何度も試みた可能性があり、間接的に calcified nodule などが多かったことを示唆している。第二に、重度の冠動脈石灰化は、ステント拡張に関係なく進行した全身性アテローム性動脈硬化症のマーカである可能性がある³⁴⁾。冠動脈石灰化は全身血管の動脈硬化を意味し、冠動脈以外の血管イベントを引き起こす可能性がある³⁵⁾。また、冠動脈の石灰化は冠動脈CTで容易に検出できることから、CTで検出される石灰化や臨床転帰に関する様々な報告が発表されている。YamamotoらはCTで冠動脈石灰化スコアが高い患者では、全死亡および心血管死亡率が有意に高いと報告した³⁶⁾。また、CTで検出される冠動脈石灰化は、慢性腎臓病³⁷⁾、肺癌³⁸⁾、敗血症後の心血管イベントと関連していたという報告がある³⁹⁾。一般に、CTで測定できる冠動脈石灰化スコアは冠動脈全体の石灰化を合計した数値で表現される。本研究では、責任病変のみに焦点を

当てているため、冠動脈石灰化スコアの研究結果と本研究結果の意義は少し異なる。“冠動脈全体が高度に石灰化している患者に生じた AMI”と“責任病変に高度石灰化を伴う AMI”の長期予後の違いに関してはさらなる検討が必要と考える。

本研究の臨床的意義について述べる。まず、血管造影における冠動脈石灰化は、透視画像のみで評価でき、IVUS や OCT による冠動脈石灰化よりも簡便にわかるマーカーのひとつである。IVUS や OCT などの血管内イメージングは、冠動脈石灰化の検出に関して血管造影よりも優れているが、血管内イメージングの使用率は、日本および韓国以外の国では 10%未満である⁴⁰⁾。したがって、本研究結果は日本のみならず、世界中の AMI 診療をする場面で役に立つ可能性がある。安定冠動脈疾患患者と比較して、AMI 後の患者はより多くの臨床イベントを発症する⁴¹⁾。したがって、非 AMI 患者に比べて、AMI 後の患者はより慎重にフォローアップする必要がある。しかし、医療資源は限られているため、すべての AMI 後の患者を慎重にフォローアップするのは現実的ではない。より効率的な AMI 後の患者のフォローアップのためには、臨床イベントを起こすリスクの高いグループを特定する必要がある。血管造影による冠動脈石灰化は、こういった高リスク群を特定するための簡便なマーカーになり得る。しかし、高リスク群に特定された患者群を実際どのようにフォローアップしていくかは今後の

課題である。一つには DAPT(Dual Anti-Platelet Therapy; 抗血小板薬 2 剤併用療法)の継続期間が挙げられる。DAPT 継続期間に関しては様々な研究がなされており、日本循環器学会は 2020 年の冠動脈疾患患者における抗血栓療法フォーカスアップデート版にまとめ上げている⁴²⁾。本研究で示されたような高リスク群に関しては、血栓予防という観点では DAPT 継続期間が長い方が良いと考えられるが、複数の出血リスクを持つ患者が高リスク群に該当することはしばしばあるため、一概に DAPT 継続が長ければ良いとも言えず、複数の医師でカンファレンスを行い DAPT の継続期間を決定していくべきと考える。二つ目はフォローアップ冠動脈造影のことが挙げられる。現在、PCI 後のルーチンの冠動脈造影でのフォローアップは 2018 年の ESC/EACTS のガイドラインでは推奨レベルは IIb の位置づけとなっており⁴³⁾、日本循環器学会の 2018 年の安定冠動脈疾患の血行再建ガイドラインにおいてもルーチンでのフォローアップ冠動脈造影は推奨しないと記載されている¹⁾。しかし、本研究で示された高リスク群についてはイベントをおこす前に冠動脈造影を行うことも検討できるのではないかと考える。また三つには、血清カルシウム、リンの値が挙げられる。透析患者の血管の石灰化は血清カルシウム、リンの目標レベルを一貫して達成することで、進行を遅らせるという報告がある⁴⁴⁾。冠動脈石灰化を有する患者にも同様のことが言えるのかはさらなる研究が必要であるが、本研究で示された高リ

スク群に関しては、血清カルシウム、リンの値を定期的に測定し、目標値にコントロールすることも検討に値する。

【研究の限界】

まず、この研究は単一施設の後向き観察研究であるため、患者選択バイアスがある。第2に、実際の臨床データを用いているため、欠損値の問題がある。左室駆出率などは、欠損値が多くあるため、多変量解析に組み込むことができなかった。第3に、冠動脈石灰化の検出は、メーカーによって異なる透視線量の設定に影響を受ける。したがって、中等度の石灰化と重度の石灰化は透視線量の違いによって区別があいまいになる可能性があり、**moderate calcification**、**severe calcification** と分けるのではなく、**moderate-severe calcification** 群とした。第4に、この研究の目的は冠動脈石灰化と長期的な臨床転帰との関係性を評価することであり、MACEの項目は全死亡よりも心臓死のほうが適切であった可能性がある。しかし、後向き研究であり、カルテ記録に死亡原因が記載されていない症例もあった。原因不明の死亡は、心臓死である可能性があるが、非心臓死である可能性もある。また、肺炎が原因で死亡した症例（非心臓死）であっても、実際には心筋梗塞による低左心機能が誘因となっていることあり、この場合は心臓死と分類の方が適切であった可能性がある。言い換えれば、心臓死の数は過小評価さ

れている可能性があるため、MACE の項目として心臓死ではなく、全死亡を採用した。

【おわりに】

AMI の責任病変の血管造影における中等度から重度の石灰化は、長期的な有害事象と関連していた。血管造影による冠動脈石灰化は、AMI 後の患者の簡便な予後予測のためのマーカーになり得る。

【謝辞】

自治医科大学附属さいたま医療センターのカテーテル検査室のスタッフのサポートに感謝を述べる。

【利益相反】

紹介教員の坂倉医師は Abbott Vascular、Boston Scientific、Medtronic Cardiovascular、Terumo から講演に対して謝礼金を受け取っている。また Abbott Vascular や Boston Scientific のコンサルタントを務めている。その他の医師に利益相反はない。

【参考文献】

1. 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, Ueda 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. JCS/JSCVS 2018 Guideline on Revascularization of Stable Coronary Artery Disease. *Circ J* 2022;86:477-588.
2. Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Nakagawa Y, Nakao K, Miyauchi K, Sakamoto T, Tsujita K, Hagiwara N, Miyazaki S, Ako J, Arai H, Ishii H, Origuchi H, Shimizu W, Takemura H, Tahara Y, Morino Y, Iino K, Itoh T, Iwanaga Y, Uchida K, Endo H, Kongoji K, Sakamoto K, Shiomi H, Shimohama T, Suzuki A, Takahashi J, Takeuchi I, Tanaka A, Tamura T, Nakashima T, Noguchi T, Fukamachi D, Mizuno T, Yamaguchi J, Yodogawa K, Kosuge M, Kohsaka S, Yoshino H, Yasuda S, Shimokawa H, Hirayama A, Akasaka T, Haze K, Ogawa H, Tsutsui H, Yamazaki T. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 2019;83:1085-1196.
3. Piątek Ł, Janion-Sadowska A, Piątek K, Zandecki Ł, Zabojszcz M, Siudak Z, Sadowski

M. Long-term clinical outcomes in patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary interventions in a contemporary registry data from Poland. *Coron Artery Dis* 2020;31:215-221.

4. Giustino G, Baber U, Stefanini GG, Aquino M, Stone GW, Sartori S, Steg PG, Wijns W, Smits PC, Jeger RV, Leon MB, Windecker S, Serruys PW, Morice MC, Camenzind E, Weisz G, Kandzari D, Dangas GD, Mastoris I, Von Birgelen C, Galatius S, Kimura T, Mikhail G, Itchhaporia D, Mehta L, Ortega R, Kim HS, Valgimigli M, Kastrati A, Chieffo A, Mehran R. Impact of Clinical Presentation (Stable Angina Pectoris vs Unstable Angina Pectoris or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction vs ST-Elevation Myocardial Infarction) on Long-Term Outcomes in Women Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents. *Am J Cardiol* 2015;116:845-852.

5. Han MM, Zhao WS, Wang X, He S, Xu XR, Dang CJ, Zhang J, Liu JM, Chen ML, Xu L, Wang H. Echocardiographic Parameters Predict Short- and Long-Term Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int J Gen Med* 2021;14:2297-2303.

6. Sonoda T, Wada H, Ogita M, Takahashi D, Nishio R, Yasuda K, Takeuchi M, Yatsu S, Shitara J, Tsuboi S, Dohi T, Suwa S, Miyauchi K, Minamino T. Clinical features and predictors of outcome in patients with acute myocardial infarction complicated by out-

of-hospital cardiac arrest. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22:185.

7. Ban S, Sakakura K, Jinnouchi H, Taniguchi Y, Tsukui T, Watanabe Y, Yamamoto K, Seguchi M, Wada H, Fujita H. Association of Asymptomatic Low Ankle-Brachial Index with Long-Term Clinical Outcomes in Patients after Acute Myocardial Infarction. *J Atheroscler Thromb* 2021.

8. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990;82:1193-1202.

9. Zimoch WJ, Kubler P, Kosowski M, Tomaszewicz B, Krzysztofik J, Langner A, Jankowska EA, Reczuch K. Patients with acute myocardial infarction and severe target lesion calcifications undergoing percutaneous coronary intervention have poor long-term prognosis. *Kardiol Pol* 2017;75:859-867.

10. 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. 10-Year All-Cause Mortality Following Percutaneous or Surgical Revascularization in Patients With Heavy Calcification. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:193-204.

11. Bouisset F, Ribichini F, Bataille V, Reczuch K, Dobrzycki S, Meyer-Gessner M, Bressollette E, Zajdel W, Faurie B, Mezilis N, Palazuelos J, Spedicato L, Valdés M, Vaquerizo B, Ferenc M, Cayla G, Barbato E, Carrié D. Effect of Sex on Outcomes of Coronary Rotational Atherectomy Percutaneous Coronary Intervention (From the European Multicenter Euro4C Registry). *Am J Cardiol* 2021;143:29-36.
12. Sakakura K, Inohara T, Kohsaka S, Amano T, Uemura S, Ishii H, Kadota K, Nakamura M, Funayama H, Fujita H, Momomura SI. Incidence and Determinants of Complications in Rotational Atherectomy: Insights From the National Clinical Data (J-PCI Registry). *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9.
13. Sandoval Y, Thygesen K, Jaffe AS. The Universal Definition of Myocardial Infarction: Present and Future. *Circulation* 2020;141:1434-1436.
14. Ishibashi S, Sakakura K, Asada S, Taniguchi Y, Jinnouchi H, Tsukui T, Watanabe Y, Yamamoto K, Seguchi M, Wada H, Fujita H. Association of collateral flow with clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2022.
15. Yamamoto K, Sakakura K, Akashi N, Watanabe Y, Noguchi M, Taniguchi Y, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Comparison of clinical outcomes between sufficient versus insufficient diagonal branch flow in anterior acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2019;34:1096-1103.

16. Noguchi M, Sakakura K, Akashi N, Adachi Y, Watanabe Y, Taniguchi Y, Ibe T, Yamamoto K, Wada H, Momomura SI, Fujita H. The Comparison of Clinical Outcomes Between Inferior ST-Elevation Myocardial Infarction with Right Ventricular Infarction Versus Without Right Ventricular Infarction. *Int Heart J* 2019;60:560-568.
17. Kubota M, Sakakura K, Yamamoto K, Taniguchi Y, Tsukui T, Seguchi M, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Mid-term Clinical Outcomes of Immediate Protamine Use Following Elective Percutaneous Coronary Interventions. *Int Heart J* 2020;61:865-871.
18. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-992.
19. Tsukui T, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Seguchi M, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Association between the Door-to-balloon Time and Mid-term Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Intern Med* 2020;59:1597-1603.
20. Asada S, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Tsukui T, Seguchi M, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Association of the long fluoroscopy time with factors in contemporary primary percutaneous coronary interventions. *PLoS One* 2020;15:e0237362.

21. Ishibashi S, Sakakura K, Asada S, Taniguchi Y, Yamamoto K, Tsukui T, Seguchi M, Jinnouchi H, Wada H, Fujita H. Clinical Factors Associated with Long Fluoroscopy Time in Percutaneous Coronary Interventions to the Culprit Lesion of Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Int Heart J* 2021;62:282-289.
22. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, Ditrano CJ, Leon MB. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* 1995;91:1959-1965.
23. Tanboga IH, Topcu S, Aksakal E, Kalkan K, Sevimli S, Acikel M. Determinants of angiographic thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:716-722.
24. Ishibashi S, Sakakura K, Asada S, Taniguchi Y, Jinnouchi H, Tsukui T, Watanabe Y, Yamamoto K, Seguchi M, Wada H, Fujita H. Angiographic Coronary Calcification: A Simple Predictor of Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Atheroscler Thromb* 2022.
25. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, Liu W, Huang KS, Liao YB, Wang PJ, Peng Y, Zhang C, Zhao ZG, Huang DJ, Chen M. Target lesion calcification and risk of adverse outcomes in patients with drug-eluting stents. A meta-analysis. *Herz* 2015;40:1097-1106.

26. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-1275.
27. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ* 2013;22:399-411.
28. 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, Virmani R. Eruptive Calcified Nodules as a Potential Mechanism of Acute Coronary Thrombosis and Sudden Death. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1599-1611.
29. 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, Finn AV. Vascular responses to coronary calcification following implantation of newer-generation drug-eluting stents in humans: impact on healing. *Eur Heart J* 2020;41:786-796.
30. Xu Y, Mintz GS, Tam A, McPherson JA, Iñiguez A, Fajadet J, Fahy M, Weisz G, De Bruyne B, Serruys PW, Stone GW, 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* 2012;126:537-545.
31. Fang C, Yin Y, Jiang S, Zhang S, Wang J, Wang Y, Li L, Wang Y, Guo J, Yu H, Wei G, Lei F, Chen T, Ren X, Tan J, Xing L, Hou J, Dai J, Yu B. Increased Vulnerability and Distinct Layered Phenotype at Culprit and Nonculprit Lesions in STEMI Versus NSTEMI. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:672-681.
32. Khalifa AKM, Kubo T, Ino Y, Terada K, Emori H, Higashioka D, Katayama Y, Takahata M, Shimamura K, Shiono Y, Matsuo Y, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Optical Coherence Tomography Comparison of Percutaneous Coronary Intervention Among Plaque Rupture, Erosion, and Calcified Nodule in Acute Myocardial Infarction. *Circ J* 2020;84:911-916.
33. Sugane H, Kataoka Y, Otsuka F, Nakaoku Y, Nishimura K, Nakano H, Murai K, Honda S, Hosoda H, Matama H, Doi T, Nakashima T, Fujino M, Nakao K, Yoneda S, Tahara Y, Asaumi Y, Noguchi T, Kawai K, Yasuda S. Cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome attributable to calcified nodule. *Atherosclerosis* 2021;318:70-75.
34. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R. Has our understanding of

calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:724-736.

35. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1860-1870.

36. Yamamoto H, Kitagawa T, Kihara Y. Clinical implications of the coronary artery calcium score in Japanese patients. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:1101-1108.

37. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, Zhang X, Roy JA, Lustigova E, Nessel L, Ford V, Raj D, Porter AC, Soliman EZ, Wright JT, Jr., Wolf M, He J. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:635-643.

38. Shipe ME, Maiga AW, Deppen SA, Edwards GC, Marmor HN, Pinkerman R, Smith GT, Lio E, Wright JL, Shah C, Nesbitt JC, Grogan EL. Preoperative coronary artery calcifications in veterans predict higher all-cause mortality in early-stage lung cancer: a cohort study. *J Thorac Dis* 2021;13:1427-1433.

39. Gupta VA, Sousa M, Kraitman N, Annabathula R, Vsevolozhskaya O, Leung SW, Sorrell VL. Coronary artery calcification predicts cardiovascular complications after sepsis. *J Crit Care* 2018;44:261-266.

40. Smilowitz NR, Mohananey D, Razzouk L, Weisz G, Slater JN. Impact and trends of intravascular imaging in diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in inpatients in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:E410-e415.
41. Loh JP, Pendyala LK, Kitabata H, Torguson R, Omar A, Minha S, Chen F, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Comparison of outcomes after percutaneous coronary intervention among different coronary subsets (stable and unstable angina pectoris and ST-segment and non-ST-segment myocardial infarction). *Am J Cardiol* 2014;113:1794-1801.
42. Nakamura M, Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Otsuka F, Kozuma K, Kosuge M, Shinke T, Nakagawa Y, Natsuaki M, Yasuda S, Akasaka T, Kohsaka S, Haze K, Hirayama A. JCS 2020 Guideline Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ J* 2020;84:831-865.
43. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. [2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European

Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2019;20:1s-61s.

44. Zhang H, Li G, Yu X, Yang J, Jiang A, Cheng H, Fu J, Liang X, Liu J, Lou J, Wang M, Xing C, Zhang A, Zhang M, Xiao X, Yu C, Wang R, Wang L, Chen Y, Guan T, Peng A, Chen N, Hao C, Liu B, Wang S, Shen D, Jia Z, Liu Z. Progression of Vascular Calcification and Clinical Outcomes in Patients Receiving Maintenance Dialysis. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2310909.