

3次元光干渉断層法による薬剤溶出性ステント留置後における  
ストラット被覆状態および血管内腔性状の評価

氏名 前田 貴生

所属 山口大学大学院医学系研究科

応用医工学系専攻 器官病態内科学分野

平成 26 年 1 月

微細構造や空間的な配置を理解するのに、標準的な2次元(2 dimensional; 2D)OCT画像だけでは限界がある。それを克服する目的で、Tearneyらは、はじめて3次元(3 dimensional; 3D)に再構築したOCT画像を描出した[8]。最近では、3D-OCT画像は、分岐部病変へのアプローチやステントによる側枝閉塞の評価といった解剖学的に複雑な構造をより理解するために有用なツールとされるようになった[9-12]。3D-OCTを用いたステント留置後の組織被覆状態や血管内腔構造の評価は、血管の治癒過程を簡便に把握するのに役立つかもしれない。我々は、新生内膜厚および露出ストラットの割合を、2D定量解析と3D-OCTでそれぞれ評価し、両者を比較した。さらに、エベロリムス溶出性ステント(everolimus-eluting stent; EES)留置後の組織被覆状態や血管内腔構造を理解するのに、3D-OCT評価が有用であるかどうかを検証した。

## 方法

### スタディ 1: 3D-OCT 評価と 2D 定量解析との比較

#### 対象

2007年12月から2010年9月までにDES(シロリムス、ゾタロリムス、パクリタキセル、エベロリムスいずれかの薬剤溶出性ステント)留置直後またはフォローアップ時にOCTを実施しえた患者のうち、高画質で引き抜き画像を得られた30病変を抽出した。OCTは、ステント留置後のステント圧着やフォローアップ時のストラット被覆状態を評価する目的で施行された。急性冠症候群やステント内再狭窄、分岐部病変に対しステント留置された症例については除外した。

#### OCT 手順

time-domain (TD) OCT(M3 systems, LightLab Imaging, Inc., Westford, MA, USA)およびイメージワイヤー(LightLab Imaging, Inc.)を用いて、ステント留置後の病変を画像で評価した。画像の獲得には、標準的な近位部バルーン閉塞法を用いた。病変の近位部をオクルージョンバルーン(Helios, Goodman Co., Ltd., Nagoya, Japan)で低圧(0.5atm)拡張すると同時に、遠位部をフラッシュし(乳酸リンゲル液、流速0.8ml/s)、血管内腔における血球の影響を除去した[13]。画像は、2.0mm/sの引き抜き速度で獲得し、10mm以上の長さにわたり血管内腔が明瞭に描出されたOCT画像について解析した。

#### 2D 定量解析

オフライン解析には、LightLab社製のソフトウェア(LightLab Imaging, Inc.)を用いた。関心

領域(region of interest; ROI)として、270 度以上明瞭に内腔が描出されたステント留置部のうち、遠位端から 10mm 分節を選択した。分枝やステント重複部位を含むものについては、除外した。露出ストラットの割合や各ストラットの組織被覆厚を、0.5mm 間隔で計測した [14]。ストラットが露出しているかどうかについては、視覚的に評価した。

### 3D-OCT 画像再構築

すでに報告した方法を用いて、3D-OCT 画像を再構築した [15]。端的には、2D 定量解析した部位と一致する ROIs を、標準的な AVI ファイルに出力し、連続した bitmap ファイルに分割した。フレームごとに手作業で、各ステント厚に合わせた大きさの白色ドットでストラットを強調した。全ストラットを強調後、これらの画像ファイルを 3D レンダリングソフトウェアに入力した (INTAGE Realia, Cybernet Systems Co., Ltd., Tokyo, Japan)。画像補正には、計測値を用いた (フレーム厚 0.1mm)。3D 断面画像は、ピクセル度数に従いカラーで表示させ、180 度断面 3D 画像を、JPEG ファイルとして保存した。

### 組織被覆に関する 3D-OCT 分類

3D-OCT 画像に基づき、我々は、視覚的に組織被覆の程度を次のように分類した。Grade 0, 全ストラットが見える、Grade 1, 50%以上のストラットが見える、Grade 2, 50%未満のストラットしか見えない、Grade 3, 全ストラットが見えない (Fig.1)。我々は、この 3D-OCT 分類と 2D 定量解析データとを比較した。これらの評価は、独立した 2 人の観察者によって実施した。また、最初の評価から 4 週間以上あけて、同一の観察者が再度評価した。

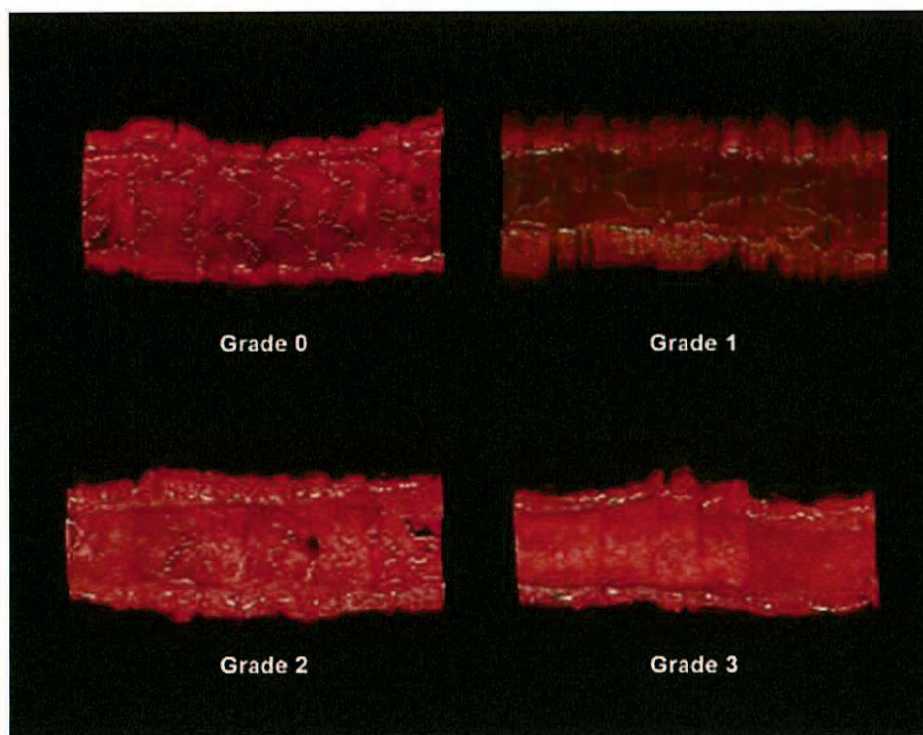


Fig. 1. 組織被覆状態による3次元光干渉断層法分類。Grade 0, 全ストラットが露出してみえる; Grade 1, 50%以上のストラットが露出してみえる; Grade 2, 50%未満のストラットが露出してみえる; Grade 3, 全ストラットがみえない。

## スタディ 2: 3D-OCT を用いたステント評価

### 対象

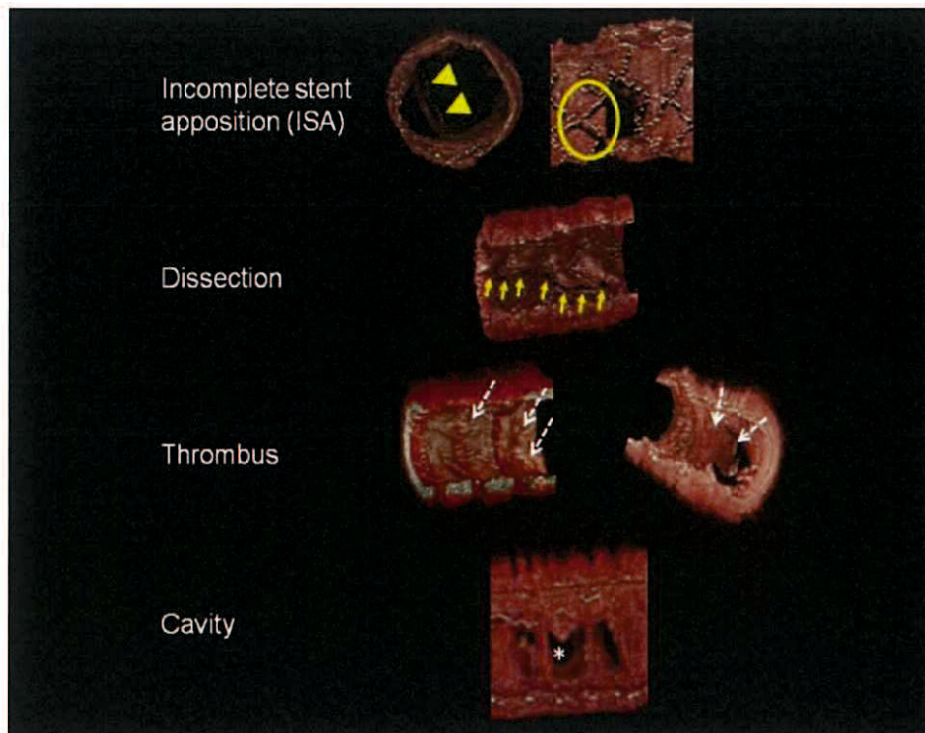
EES(Xience V™ stent, Abbott Vascular, Sants Clara, CA, USA)留置直後(ベースライン)とフォローアップ時に OCT を実施し得た 10 人の連続症例を対象とした。

### OCT 手順および解析

OCT 画像の獲得には、スタディ 1 と同様の方法を用いた。スタディ 2 では、分枝やステントの重複部分を含む、ステントのすべての部位を含めた。2D 定量解析で、内腔面積(lumen area; LA)、ステント面積(stent area; SA)、組織被覆厚を、0.5mm 間隔で求めた。組織被覆面積については、次の式で計算した。

$$\text{組織被覆面積} = \text{SA} + (\text{ストラット間内腔陥凹面積}) - \text{LA} (\text{mm}^2)$$

同様に、露出ストラットの割合を求めた。3D-OCT 画像再構築に際して、我々は Okamura らの方法に従った[15]。3D-OCT 分類は、ステントの遠位端から 10mm ごとの分節で評価された。また、次の式を用いて、組織被覆スコア(tissue coverage score; TCS)を算出した。TCS= $\Sigma \{3D-OCT \text{ 分類の Grade} \times \text{分節の長さ(cm)}\} / \text{ステント長(cm)}$ 。90 度以上にわたり画像が欠如していたり血球除去が十分でなかったりした画像については、除外した。ISA、解離、血栓、内腔陥凹などの血管内腔構造について、2D, 3D で評価した。ISA は、ストラットと血管壁が接触していない状態[16]、ステント内解離は、ステント後方で短軸または長軸方向にのびる裂溝、血栓は、不整で突出した組織、内腔陥凹は、内腔と連続したステント外の空間と、それぞれ定義した(Fig.2)。さらに、組織被覆状態のばらつきを 3D で評価した情報を追加するため、EES ごとに再構築したステント全長の 3D-OCT を、露出ストラットの割合、および 2D 定量解析データを用いて作成したジオグラフィックステントストラットマップと照合した。



**Fig. 2.** 血管内微細構造の 3 次元光干渉断層法イメージ。ステント圧着不良: ストラットが内腔に接していないもの(矢尻)、血管壁とステントの間にストラットに沿った影をひいているもの(円); 血管内解離: ステント後方にのびた裂溝(矢印); 血栓: 不正な表面に付着する突出した組織(点矢印); 内腔陥凹像: 内腔に沿ってステント外に広がる空間(\*)。

## 統計解析

質的解析結果は、頻度で示した。また、定量解析結果は、中央値(25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> パーセンタイ

ル)または平均値±標準偏差で示した。1元配置分散分析モデルは、3D-OCT分類における4つのGrade間の、定量解析データ上の有意差を検定するために用いられた。観察者間での差は、 $\kappa$ 係数で示された。3D-OCTおよび2D定量解析で、ベースラインとフォローアップ時とでの有意差の有無は、独立した2サンプルt検定で評価した。TCSと定量解析データとの相関については、Spearmanの順位相関分析で求めた。

## 結果

### スタディ1

対象期間中、146人で271引き抜きOCT画像を得られた。このスタディでは、30患者30病変が抽出された。ステントの内訳は、シロリムス溶出性ステントが6例、パクリタキセル溶出性ステントおよびゾタロリムス溶出性ステントが各2例、EESが20例だった。また、留置直後の画像が7例で、残りはフォローアップ症例だった。フォローアップ症例のOCT実施時におけるステント留置期間は、13か月(3-48か月)だった。

我々は、5,857ストラットを解析した。全症例、また3D-OCT分類Gradeごとの定量解析データをTable 1に示した。Spearmanの順位相関分析で、3D-OCT分類は、露出ストラットの割合と有意な負の相関があり( $r=-0.864$ ,  $P<0.001$ , Fig.3a)、組織被覆厚と有意な正の相関があった( $r=0.905$ ,  $P<0.001$ , Fig.3b)。観察者間および同一観察者内での一致は良好だった(前者 $\kappa=0.82$ , 後者 $\kappa=0.87$ )。3D画像上4つのGrade間で、露出ストラットの割合と組織被覆厚に有意差を認めた(露出ストラットの割合; Grade 0,  $88.3 \pm 11.0\%$ , Grade 1,  $19.2 \pm 15.2\%$ , Grade 2,  $11.1 \pm 13.2\%$ , grade 3,  $1.1 \pm 1.2\%$ ,  $P<0.001$ , 組織被覆厚; Grade 0,  $0.01 \pm 0.01\text{mm}$ , Grade 1;  $0.09 \pm 0.04\text{mm}$ , Grade 2;  $0.16 \pm 0.05\text{mm}$ , Grade 3,  $0.33 \pm 0.20\text{mm}$ ,  $P<0.001$ )。

Table 1. 全病変および3次元光干渉断層法分類の各Gradeにおける2次元定量解析データ

	Total	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	P値
病変数	30	7	8	8	7	-
全ストラット数	5857	1415	1316	1722	1404	-
露出ストラット数	1719	1265	273	168	13	-
露出ストラットの割合, 平均 (標準偏差) (%)	28.9 (35.7)	88.3 (11.0)	19.2 (15.2)	11.1 (13.2)	1.1 (1.2)	<0.001*
組織被覆厚, 平均 (標準偏差) (mm)	0.14 (0.15)	0.01 (0.01)	0.09 (0.04)	0.16 (0.05)	0.33 (0.20)	<0.001*

\*Grade間における有意差

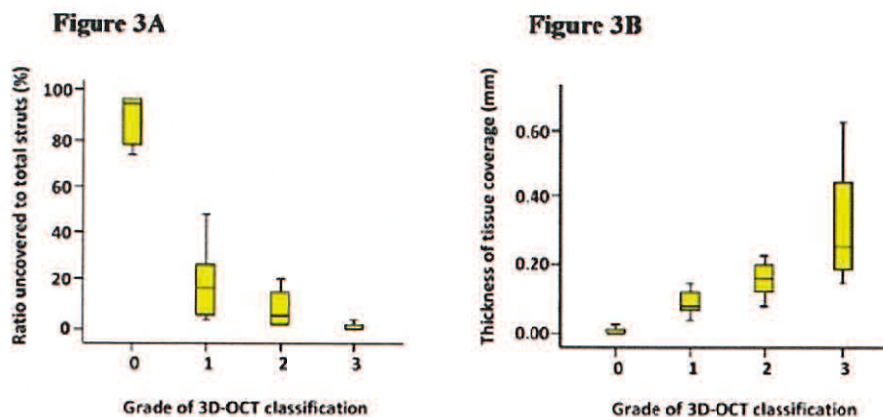


Fig. 3. 3次元光干渉断層法(three-dimensional optical coherence tomography; 3D-OCT)分類と定量解析との関係。3D-OCT分類は、露出ストラットの割合と良好な負の相関を示し(A)、組織被覆厚と良好な正の相関を示した(B)。箱ひげ図は25-75パーセンタイルを、箱内のラインは中央値を表している。

## スタディ 2

### 患者および病変背景

スタディ 2 では、ステント留置された 10 病変(10 人)を対象とした。患者は、年齢 67.1 ± 12.5 歳で、8 人が男性だった。標的病変は、左前下行枝が 5 例、左回旋枝が 3 例、右冠動脈が 2 例だった。すべてが新規病変であり、EES が留置された。フォローアップ期間、ステント数、ステント径、ステント長は、それぞれ 11(0.5)ヶ月、1(0)、2.5(0.125)mm、18(1.5)mm だった。

### 3D-OCT 分類および 2D-OCT 定量解析

3D-OCT の Grade 分類で評価したのは、10 症例各ステントを 10mm ごとに分割した 46 分節だった。このうち 41 分節(89.1%)の 3D-OCT 画像が、評価するにあたり高画質だった。画質が不十分なものについては、ステントの 1/4 周以上が不明瞭であったり、血球除去が十分でなかったりした。

定量解析データを、Table 2 に示した。フォローアップ時の LA は、ベースラインより縮小していた。一方、SA は、著変なかった。組織被覆厚および組織被覆面積は、いずれもベースラインからフォローアップ時にかけて増加していた(前者; ベースライン 0.02 ± 0.01mm vs. フォローアップ 0.11 ± 0.04mm, P < 0.001, 後者; ベースライン 0.11 ± 0.11mm<sup>2</sup> vs. フォローアップ 0.69 ± 0.33mm<sup>2</sup>, P < 0.001)。フォローアップ時の露出ストラットの割合は、ベースラ

イン時より有意に減少した(ベースライン 91.0±12.2% vs. フォローアップ 12.1±13.1%, P<0.001)。さらに、フォローアップ時の TCS は、ベースライン時より増加した(ベースライン 0.2±0.4 vs. 1.4±0.5, P<0.001)。Table 3 では、ISA、ステント内解離、内腔陥凹形成、血栓について、2D および 3D-OCT で評価し、ベースラインとフォローアップで分類したデータを示した。ISA、ステント内解離、血栓は、フォローアップ時に減少しており、内膜修復過程が示唆された。一方、フォローアップ時に、新たな内腔陥凹形成がみられた。

代表的な症例を、Fig.4 に示す。この症例では、右冠動脈中央部に EES を留置した。ベースラインでの TCS は 0.0 で、3D-OCT でステント内解離を認めた。それが、フォローアップ時には、TCS は 2.0 で、ステント内解離は治癒していた。また、3D でみられる組織被覆状態のばらつきは、2D で評価した露出ストラットの割合をフレームごとにプロットしたジオグラフィックステントストラットマップと、良好な相関を示した(Fig.5)。

**Table 2.** エベロリムス溶出性ステント留置直後およびフォローアップ時におけるストラット被覆状態の変化

	直後 (n = 10)	フォローアップ (n = 10)	P 値
内腔面積, 平均 (標準偏差) (mm <sup>2</sup> )	5.74 (1.64)	5.26 (1.74)	0.042
ステント面積, 平均 (標準偏差) (mm <sup>2</sup> )	5.83 (1.58)	5.95 (1.57)	0.526
組織被覆面積, 平均 (標準偏差) (mm <sup>2</sup> )	0.11 (0.11)	0.69 (0.33)	<0.001
組織被覆厚, 平均 (標準偏差) (mm)	0.02 (0.01)	0.11 (0.04)	<0.001
露出ストラットの割合, 平均 (標準偏差) (割合, %)	91.0 (12.2)	12.1 (13.1)	<0.001
組織被覆スコア, 平均 (標準偏差)	0.2 (0.4)	1.4 (0.5)	<0.001

**Table 3.** エベロリムス溶出性ステント留置直後およびフォローアップ時における血管内微細構造の変化

	直後		フォローアップ	
	2次元	3次元	2次元	3次元
分節数	23	23	23	23
評価不能な分節, n (%)	2 (8.7)	3 (16.7)	0 (0.0)	2 (8.7)
ステント圧着不良, n (%)	7 (33.3)	6 (30.0)	3 (13.0)	2 (9.5)
ステント内解離, n (%)	6 (28.6)	5 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内腔陥凹像, n (%)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (8.7)	3 (14.3)
血栓, n (%)	1 (4.8)	2 (10.0)	1 (4.4)	1 (4.4)



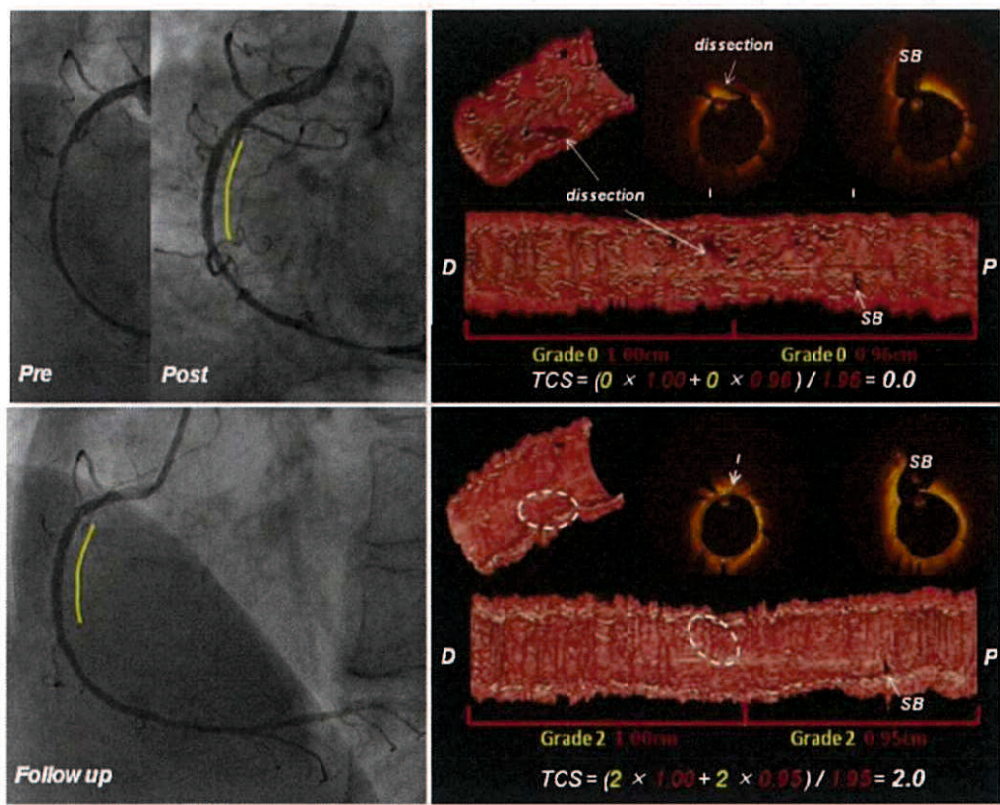
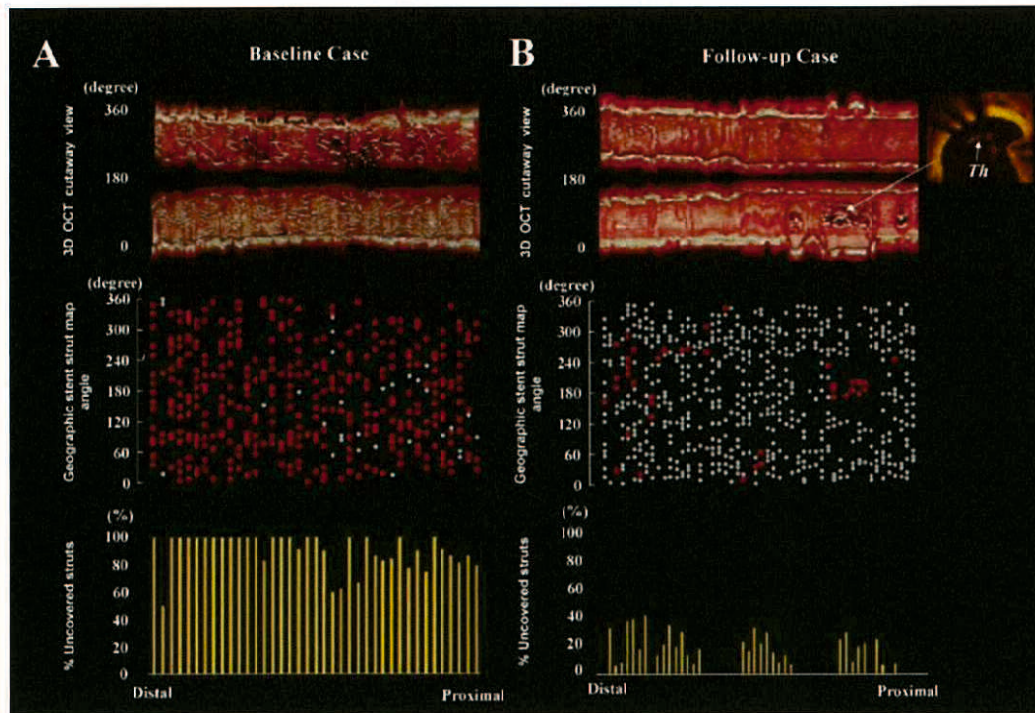


Fig. 4. 右冠動脈中央部にエベロリムス溶出性留置後の 2 次元および 3 次元光干渉断層法画像。組織被覆スコア(tissue coverage score; TCS)を求めた。TCS は、ベースライン時の 0.0(上段)からフォローアップ時には 2.0 に(下段)増加した。ベースラインでみられたステント内解離は、フォローアップ時に治癒していた。SB, side branch, 側枝; D, distal, 遠位部; P, proximal; 近位部。



**Fig 5.** ジオメトリックステントストラットマップおよび3次元光干渉断層法画像。3次元画像長軸方向における組織被覆のばらつきを視覚的に評価し、これがフレームごとの露出ストラットの割合および2次元(2 dimensional; 2D)データを用いて露出ストラットを評価したジオグラフィックステントストラットマップと良好な相関を示した。赤色および灰色のドットは、それぞれ露出ストラットおよび被覆ストラットを示している。A: ベースライン(全 347 ストラット中露出ストラット 344、露出ストラットの割合 92.0%、組織被覆スコア 0.0)、B: フォローアップ(全 455 ストラット中露出ストラット 46、露出ストラット 10.1%、組織被覆スコア 2.0)。複数の内腔陥凹像が、3次元光干渉断層法(optical coherence tomography; OCT)画像上みられる。掘れ込んだ部位に、おそらく血栓と思われる表面不整で突出した組織(矢印)を伴ったステント圧着不良像が、2D、3D いずれの OCT 画像でも描出されている。Th, thrombus, 血栓。

## 考察

我々は本研究で 3D-OCT 分類を提唱し、これによりストラットの被覆状態を評価することを試みた。この分類は、従来の解析方法で得られた組織被覆厚および露出ストラットの割合と、それぞれ正、負の相関を示し、観察者間および同一観察者内で高率に一致した。さらに、3D-OCT 分類に基づいて、TCS を算出した。EES 留置後の TCS は、ベースラインよりフォローアップ時で有意に高値だった。ISA、血栓、解離といった血管内微細構造は、フォローアップ時に改善または消失しており、3D および 2D-OCT の両方で確認した。さらに、露出ストラットの空間的ばらつきを、3D-OCT 画像で簡便に評価した。

### 3D-OCT の臨床応用

本研究は、DES 留置後の血管内治癒過程を 3D-OCT で評価した最初の報告である。ストラットレベルでの 2D-OCT 定量解析は組織被覆状態を評価するのに極めて有用であり[14]、DES の安全性を評価するための代用エンドポイントとされる[7,17]。標準的な 2D-OCT 解析は、0.5 または 1.0mm ごとになされ、血栓付着や ISA といった特徴的な所見が、ROI 内の全フレームを対象に定質的および定量的に評価される。従来の 2D-OCT と比較して 3D-OCT の優れた点は、ステントの圧着や重複[18]、破裂[19]、またプラーク破壊像[16]といった血管内腔構造を概観できることであり、分岐部病変における複雑な解剖学的構造を理解する助けとなることである[11]。

本研究で、3D-OCT により、ベースラインとフォローアップ時とで組織被覆状態や血管内腔微細構造が変化していることを視覚的に評価できた。組織被覆状態をみる上で、我々は 10mm 分節ごとに 3D-OCT 分類で評価した平均値である TCS を用いた。EES 留置 1 年後の平均 TCS は、1.4 であり、これは、組織被覆厚約 0.10mm、露出ストラット 12%というデータと一致し、スタディ 1 での評価に沿った結果だった。3D-OCT は、ステント留置直後およびフォローアップ時の状態を比較する際、同一部位を同定するのに有用だった。これまでの研究で、同一ステント留置部位で組織被覆状態の程度が不均一であることが示されている[20]。ROI 内における露出ストラットのばらつきをみるにあたり、3D-OCT がジオグラフィックステントストラットマップ同様包括的に評価し得たことは、特筆すべきである[21,22]。さらに、ISA、ステント重複、破裂、血栓といった特殊な所見を 3D-OCT 上見出した際、我々はこれと一致する 2D-OCT 画像で詳細に観察することができた。

DES 留置後の遅発性ステント血栓症は、致命的なイベントに至る可能性があり、重大な懸念である[23-26]。病理学的研究で、新生内膜被覆遅延[27]、ストラット周囲の炎症やフィブリン堆積[28]、ステント破裂[29]といった所見が、遅発性ステント血栓症に関与することが示されている。露出ストラットや ISA について、その集積部位や長軸方向での位置づけを知ることは、DES の安全性を評価するのにかなり寄与するかもしれない[21,30]。最近の報告で、シロリムスおよびパクリタキセル溶出性ステント留置後、20%以上にストラット圧着不良の高密集部位やストラット間における組織の突出が OCT で確認できた症例について、6 ヶ月または 1 年後に遅発性ステント血栓症が起こっている[22]。さらに、DES 留置後に血管造影上の異常所見としてみられる、ステント外側に造影剤が残るステント周囲造影剤染み出し(perい-stent contrast staining; PSS)像は、遅発性ステント血栓症の予測因子と考えられている[31,32]。この像は、OCT 上ステント間および外側に複数の内腔陥凹像(multiple interstrut hollows [32], the extra-stent lumen [33], coronary evaginations [22])として観察された。我々が経験した症例で、おそらく血栓と考えられる不整な表面を有する組織が、ステントに付着していたが、掘れ込んだ部位にステントの圧着不良や露出ストラットがみられた(Fig.5)。3D-OCT は、ステント留置部位の内腔構造を理解しやすくし、抗血小板剤 2 剤併用療法を中

止できるかどうか臨床的に決める一助となり得る。

### 3D-OCT における time-domain 型と frequency-domain 型の違い

最近、frequency-domain(FD) OCT が使用されるようになったが、本研究では、すべて TD-OCT で引き抜かれた画像を用いた。TD-OCT と比較し、FD-OCT は、高速での引き抜きが可能であり、冠動脈内を閉塞することなくフラッシュ法により高質の画像を獲得できる。

質の高い 3D-OCT 画像を得るには、長軸方向の解像度(フレーム厚に規定される)およびモーションアーチファクトがないことが重要である[34]。フレームレートはそれぞれの機械に特有なものとして固定されているため、それらは互いにトレードオフの関係にある。高速での引き抜きにより、モーションアーチファクトが少ない 3D-OCT を獲得できるが[16]、閉塞法を用いた TD-OCT による 3D-OCT の画質は、十分評価するのに値する。それは、TD-OCT 画像を得る際、イメージワイヤーの近位部を閉塞用カテーテルの拡張により固定するためと考えられる。長軸方向に高解像度の画像を得るため、引き抜き速度を 2mm/s とした(M3 システム; フレームレート 20fps, フレーム厚 0.1mm)。これは、FD-OCT(C7XR システム; フレームレート 100fps, フレーム厚 0.2mm)の標準的な速度(20mm/s)で引き抜きした場合より、フレーム厚が薄い。本研究では、5 症例(10.9%)で長軸方向に動揺するモーションアーチファクト(延伸型、反復型[16,34])を、11 症例(55.0%)で捻じれるモーションアーチファクト(回転型[16,34])を、それぞれ認めた。ただ、いずれの症例も、3D 上のステント配列は、ストラット被覆状態を評価するのに十分だった。一方、大径の血管に対し OCT を実施する際には、スキャンできる範囲が狭い(6mm)ため、内腔の一部が欠如してしまうことがある。これに対し、FD-OCT の利点は、内腔縁の全周を視覚的に評価できることである。以上に鑑みて、160-180 frames/s の高速で引き抜きされた FD-OCT/OFDI 画像が、高解像度でモーションアーチファクトのない理想的な質の 3D-OCT といえるだろう。

### 限界

本研究には、いくつかの限界がある。第 1 に、サンプルサイズが小さいことである。第 2 に、3D-OCT 分類のうち Grade 1 と 2 の間で、露出ストラットの割合について重複する部分があるということである。Grade 1 は、ストラットが 50%以上みえるものと定義したが、これが 2D 定量評価に対し過大評価されることがわかった。我々が検討したところによると、3D-OCT 画像における露出ストラットのカットオフ値は、 $30\mu\text{m}$  である。この値は、OCT の最大空間解析能が  $10\text{-}30\mu\text{m}$  であることを考えると、妥当である[35]。ストラット被覆が  $30\mu\text{m}$  未満の場合、3D-OCT 上露出ストラットとして評価されるが、2D-OCT では視覚的に被覆されていると判定されるだろう。こうした違いが、Grade 1 の症例を 2D および 3D で評価した際に乖離を生じさせたのかもしれない。第 3 に、スタディ 2 で EES 以外のステント

を対象としていないことである。第4に、現在一般的に使用されるFD-OCTシステムによる獲得像が含まれていないことである。これは、本研究期間中、国内ではまだ同システムを使用することができなかったためである。さらに、本研究では、血管内超音波や血管内視鏡といったOCT以外のモダリティとの比較はなされなかった。3D-OCTは、再構築された血管画像によるフィクションである。今後、3D-OCTと血管内視鏡とを比較した研究が望まれる。

高画質の3D-OCT画像を再構築するのに、当初手作業でストラットを検出していたため、1症例につき1時間程度を要した。その後、我々は、ストラットを自動で検出するオフラインソフトウェアを開発し、カテラボにおいて約10分間で3D-OCTをつくられることを報告した[36]。自動3D再構築機能が次世代OCTのコンソール上に搭載される予定である。この機能を用いて、引き抜き画像を獲得直後に、3D-OCTを用いて様々な評価をおこなうことが期待される。近い将来、3D-OCTは、臨床において積極的に活用されているかもしれない。

## 結論

我々は、3D-OCT評価と2D定量解析とで、組織被覆厚と露出ストラットの割合において、良好な相関があることを明らかにした。3D-OCTにより、EES留置後における血管内の創傷治癒過程を視覚的に評価し得た。3D-OCTは、DESの安全性を視覚的に簡便に評価する方法のひとつとして役立つ可能性がある。

**謝辞** 本研究にあたり、全体的な御指導および御助言をいただきました、器官病態内科学講座教授、矢野雅文先生に深く感謝申し上げます。また、臨床研究ならびに論文作成にあたり直接の御指導をいただきました、同講座助教、岡村誉之先生に深く感謝申し上げます。

**利益相反状態** 開示すべき利益相反状態はありません。

## 参考文献

1. Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: part 1. A survey of current and future generation drug-eluting stents: meaningful advances or more of the same? *Circulation* 2007;116:316-328.
2. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-678.

3. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, et al. ; j-Cypher Registry Investigators. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009;119:987-995.
4. Finn AV, Joner M, Nakagawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 2007;115:2435-2441.
5. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
6. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Watanabe N, Toyota E, Sukmawan R, et al. Visualization of neointima formation by optical coherence tomography. *Int Heart J* 2005;46:1133-1136.
7. Di Mario C, Barlis P. Optical coherence tomography: a new tool to detect tissue coverage in drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:174-175.
8. Tearney DJ, Waxman S, Shishkov M, Vakoc BJ, Suter MJ, Freilich MI, et al. Three-dimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical frequency domain imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:752-761.
9. Okamura T, Serruys PW, Regar E. Three-dimensional visualization of intracoronary thrombus during stent implantation using the second generation, Fourier domain optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2010;31:625.
10. Okamura T, Serruys PW, Regar E. The fate of bioresorbable struts located at a side branch ostium: serial three-dimensional optical coherence tomography assessment. *Euro Heart J* 2010;31:2179.
11. Farooq V, Serruys PW, Heo JH, Gogas BD, Okamura T, Gomez-Lara J, et al. New insights into the coronary artery bifurcation hypothesis-generating concepts utilizing 3-dimensional optical frequency domain imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:921-931.
12. Nakao F, Ueda T, Nishimura S, Uchinoumi H, Kanemoto M, Tanaka N, et al. Novel and quick coronary image analysis by instant stent-accentuated three-dimensional optical coherence tomography system in catheterization laboratory. *Cardiovasc Interv Ther* 2013;28:235-241
13. Yamaguchi T, Terashima M, Akasaka T, Hayashi T, Mizuno K, Muramatsu T, et al. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. *Am J Cardiol*

2008;101:562-567.

14. Barlis P, Dimopoulos K, Tanigawa J, Dzielicka E, Ferrante G, Del Furia F, et al. Quantitative analysis of intracoronary optical coherence tomography measurements of stent strut apposition and tissue coverage. *Int J Cardiol* 2010;141:151-156.

15. Okamura T, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Regar E, Wykrzykowska JJ, Koolen J, et al; ABSORB Cohort B Investigators. 3-Dimensional optical coherence tomography assessment of jailed side branches by bioresorbable vascular scaffolds. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:836-844.

16. Farooq V, Gogas BD, Okamura T, Heo JH, Magro M, Gomez-Lara J, et al. Three-dimensional optical frequency domain imaging in conventional percutaneous coronary intervention: the potential for clinical application. *Eur Heart J* 2013;34:875-885.

17. Tahara S, Chamie D, Baibars M, Alraies C, Costa M. Optical coherence tomography endpoints in stent clinical investigations: strut coverage. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:271-287.

18. Farooq V, Onuma Y, Radu M, Okamura T, Gomez-Lara J, Brugaletta S, et al. Optical coherence tomography (OCT) of overlapping bioresorbable scaffolds: from benchwork to clinical application. *EuroIntervention* 2011;7:386-399.

19. Okamura T, Matsuzaki M. Sirolimus-eluting stent fracture detection by three-dimensional optical coherence tomography. *Catherter Cardiovasc Interv* 2012;79:628-632.

20. Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2108-2111.

21. Gutierrez-Chico JL, van Geuns RJ, Regar E, van der Giessen WJ, Kelbæk H, Saunamäki K, et al. Tissue coverage of a hydrophilic polymer-coated zotarolimus-eluting stent vs. a fluoropolymer-coated everolimus-eluting stent at 13-month follow-up: an optical coherence tomography substudy from the RESOLUTE All Comers trial. *Eur Heart J* 2011;32:2454-2463.

22. Räber L, Baumgartner S, Garcia HM, Kalesan B, Justiz J, Pilgrim T, et al. Long-term vascular healing in response

to sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: an optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:946-957.

23. Palmerini T, Kirtane AJ, Serruys PW, Smits PC, Kedhi E, Kereiakes D, et al. Stent thrombosis with everolimus-eluting stents: meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:357-364.

24. Chieffo A, Park SJ, Meliga E, Sheiban I, Lee MS, Latib A, et al. Late and very late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation in unprotected left main coronary artery: a multicentre registry. *Eur Heart J* 2008;29:2108-2115.

25. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2088-2092.

26. Kotani J, Ikari Y, Kyo E, Nakamura M, Yokoi H, Furuno K, et al. Five-year outcomes of Cypher™ coronary stent: report from J-PMS Study. *Cardiovasc Interv Ther* 2012;27:63-71

27. Nakazawa G, Finn AV, Ladich E, Ribichini F, Coleman L, Kolodgie FD, et al. Drug-eluting stent safety: findings from preclinical studies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:1379-1391.

28. Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, Gerber R, Biondi-Zoccai G, Ikejima H, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:12-20.

29. Lee SW, Tam FC, Chan KK. Very late stent thrombosis due to DES fracture: description of a case and review of potential causes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:1101-1105.

30. Gonzalo N, Barlis P, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Ligthart J, et al. Incomplete stent apposition and delayed tissue coverage are more frequent in drug-eluting stents implanted during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction than in drug-eluting stents implanted for stable/unstable angina: insights from optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:445-452.

31. Imai M, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Fuku Y, et al. Incidence, risk factors, and clinical sequelae of



- angiographic peri-stent contrast staining after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2011;123:2382-2391.
32. Tada K, Kadota K, Hosogi S, Kubo S, Ozaki M, Yoshino M, et al. Optical coherence tomography findings in lesions after sirolimus-eluting stent implantation with peri-stent contrast staining. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:649-656.
33. Takano M, Yamamoto M, Mizuno M, Murakami D, Inami T, Kimata N, et al. Late vascular responses from 2 to 4 years after implantation of sirolimus-eluting stents: serial observations by intracoronary optical coherence tomography. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:476-483.
34. Okamura T, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Bruining N, Serruys PW. High-speed intracoronary optical frequency domain imaging: implications for three-dimensional reconstruction and quantitative analysis. *EuroIntervention* 2012;7:1216-1226.
35. Ishigami K, Uemura S, Morikawa Y, Soeda T, Okayama S, Nishida T, et al. Long-term follow-up of neointimal coverage of sirolimus eluting stents - Evaluation with optical coherence tomography. *Circ J* 2009; 73: 2300-2307.
36. Okamura T, Yamada J, Nao T, Suetomi T, Maeda T, Shiraishi K, et al. Three-dimensional optical coherence tomography assessment of coronary wire re-crossing position during bifurcation stenting. *Eurointervention* 2011;7:886-887.