

原 著

ピタバスタチンによる脂質低下療法を受けた患者の
マルチスライスCTでの冠動脈プラーク評価 (IMPACT研究)名尾朋子, 三浦俊郎¹⁾, 吉村将之²⁾, 藤村達大, 中島好晃³⁾,
岡田宗正⁴⁾, 松永尚文⁴⁾, 矢野雅文

山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学(内科学第二) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
 独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院消化器内科¹⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)
 吉村医院²⁾ 光市島田2丁目4-33 (〒743-0063)
 山口県立総合医療センター放射線科³⁾ 防府市大字大崎77番地 (〒747-8511)
 山口大学大学院医学系研究科放射線医学⁴⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 冠動脈CT, 非石灰化プラーク, スタチン

和文抄録

はじめに

【背景】HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)による脂質低下療法により, 冠動脈プラークは安定化・退縮することが知られている。我々はいわゆるマイルドスタチンとストロングスタチンの冠動脈プラークの性状に及ぼす影響を, 64列マルチスライスCTを用いて比較検討した。【方法と結果】CTで非石灰化プラークを有する13名の患者にピタバスタチン2mgまたはプラバスタチン10mgを投与し, 6ヵ月後および12ヵ月後にCTを施行した。ピタバスタチン群(n=6)では, プラークのCT値は6ヵ月後に 35.6 ± 28.8 HU上昇し, 12ヵ月後もほぼ同様であった。プラーク面積は6ヵ月後 $35.9 \pm 15.2\%$, 12ヵ月後 $41.0 \pm 16.5\%$ と有意に減少した。一方プラバスタチン群(n=7)では, 6ヵ月後および12ヵ月後のCT値に有意差は認めず, プラーク面積は12ヵ月後のみ $23.1 \pm 16.7\%$ の有意な減少を認めた。【まとめ】ストロングスタチンによる脂質低下療法は, マイルドスタチンに比べ, 非石灰化プラークを早期に退縮させることがCTで観察された。

HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)による脂質低下療法は, 冠動脈プラークを安定化させ, 退縮させることが示されている¹⁻⁷⁾。これらの研究は, 血管内超音波検査(Intravascular ultrasound, IVUS)や冠動脈内視鏡検査などの侵襲的な検査によって観察されている。近年, 高度多列化CTを用いた冠動脈CT angiography (CTA)により, 非侵襲的に冠動脈プラークの性状を評価できるようになった^{8, 9)}。今回我々は, ストロングスタチンとマイルドスタチンによる脂質低下療法が冠動脈プラークに与える影響を, CTAを用いて経時的に観察した。

対象および方法

冠動脈疾患を疑われてCTAを実施され, 非石灰化プラーク(non-calcified plaque, NCP)を認めた患者を, ピタバスタチン(PTV, 1日2mg内服)群またはプラバスタチン(PRA, 1日10mg内服)群へ無作為に割付した。本研究はヘルシンキ宣言に準拠し, 山口大学医学部附属病院の倫理委員会によって承認された。また, 本研究は大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム(登録ID:

UMIN000001495) に登録されている。すべての患者にインフォームドコンセントを行い、同意を取得した。除外規定は1) 90%以上の冠動脈狭窄を有する、2) 血清クレアチニン値 $>1.2\text{mg/dl}$ 、3) 造影剤アレルギー、4) 重度の肝障害、5) 重症心不全、6) 家族性高コレステロール血症、7) すでにストロングスタチンを内服中の患者であり、本研究より除外した。研究登録時、治療6ヵ月後および12ヵ月後に脂質関連マーカーおよび炎症マーカーの測定を行い、また、6ヵ月後および12ヵ月後にCTAを施行した。CTAは64列Dual-Source CT (シーメンス社、ドイツ) を用いた。すべての患者に検査前にニトログリセリンスプレー (0.3mg, トーアエイヨー, 日本) を1噴霧舌下投与した。撮像のタイミングをテストボラス法により決定した後、50~60mlの造影剤 (オムニパーク, 第一三共, 日本) を4~5 ml/secの速度で注入し、その後生理食塩水30mlを同じ速度で投与した。撮影は管電圧120kV, 管電流400mAsで行った。短軸像およびcurved planar reconstruction (CPR) 画像から最適心位相を選択した。画像再構成および解析はZio-station (Ziosoft社, 日本) を用い、画像再構成関数はスタンダード (B26f) とした。短軸像およびCPR画像でプラークの性状や面積の計測、CT値 (CT density, CTD) の評価を行った。

冠動脈プラークのCTDおよび面積の測定

NCPのCTDおよび面積を、患者背景を知らされていない二人の循環器内科医により計測した。CTDはプラーク陰影内の2箇所ROI (region of interest, 1mm^2) を置いて測定し、より低い値を当該プラークのCTDとした。さらに、プラークのCTDは血管内腔のCTDに影響を受けることが報告されているため^{10, 11)}、プラークCTDを血管内腔CTDで除した値 (corrected CTD, cCTD) を求めた。6ヵ月後、12ヵ月後のCTAで、同一のNCPを評価するために冠動脈の分枝を目印とし、NCPのCTDの変化 ($\Delta\text{CTD} = \text{治療後CT density} - \text{ベースラインCT density}$) および変化率 ($\% \text{CTD} = \Delta\text{CTD} / \text{ベースラインCT値} \times 100$) を求めた。さらにcCTDでも同様の計算を行った。プラーク面積は、短軸像でプラークを観察し、最も大きく計測される部位で求め、その変化率を求めた。

解 析

カテゴリー変数はパーセント表示し、連続変数は平均値 \pm 標準偏差で表記した。PTV群とPRA群間のカテゴリー変数はピアソンのカイ二乗検定を、血液検査値やプラークの各指標については、t検定を用い有意差を検討した。また、各群のベースラインおよび治療後の変化については、ボンフェローニ法で検討した。解析ソフトはSPSS version 22.0 (SPSS社, アメリカ) を用い、5%の有意水準に基づいて有意性を判定した。

結 果

17人の患者が本研究に参加し、8人がPTV群へ、9人がPRA群へそれぞれ割り付けられた。PTV群のうち2人とPRA群のうち1人が同意を撤回し、さらにPRA群のうち1人が筋肉痛のため治療を継続できなかった。最終的に13人の患者の15個のNCPの解析を行った。PTV群には研究開始前にPRAを服用していた患者が2人含まれていた。研究期間中急性冠症候群を発症した患者はいなかった。2群間の患者背景に統計学的有意差は見られず (表1)、スタチンによる肝機能障害の出現もなかった (表2)。ベースラインの総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDLコレステロール (HDL-C)、LDLコレステロール (LDL-C)、LDL-C/HDL-C、非HDLコレステロール (non-HDL-C)、マロンジアルデヒド修飾LDLコレステロール (MDA-LDL)、ヘモグロビンA1c、高感度CRP値のいずれも両群間で有意差は見られなかった。TC、TGおよびHDL-Cは両群ともに治療後に有意な変化は認められなかったが、LDL-Cは両群ともに12ヵ月後有意に低下した。また、LDL-C/HDL-Cは両群ともに6ヵ月後、12ヵ月後に有意な低下を認めた。しかし、両群間で6ヵ月後、12ヵ月後のいずれにおいても、LDL-CおよびLDL-C/HDL-Cに有意差は認められなかった。MDA-LDLは、PTV群で6ヵ月後に有意な低下を認めたが、PRA群では有意差はなかった (表3)。

NCPのCTDは、PTV群で6ヵ月後に有意な上昇を認めたが、12ヵ月後では統計学的有意差は見られなかった。cCTDでは治療後で有意な変化は認められなかった。一方PRA群では、CTDおよびcCTDいずれ

表1 患者背景

	ピタバスタチン群 (n = 6)	プラバスタチン群 (n = 7)	P 値
年齢(才)	65.7±9.0	70.4±8.5	0.348
男性、人数(%)	4 (66.7)	6 (85.7)	0.459
身長(cm)	160.7±4.5	160.6±3.3	0.967
体重(kg)	60.0±13.3	56.6±8.6	0.582
BMI (kg/m ²)	23.1±4.5	21.8±2.6	0.529
高血圧、人数(%)	3 (50.0)	5 (71.4)	0.471
糖尿病、人数(%)	3 (50.0)	1 (14.3)	0.212
虚血性心疾患の既往、人数(%)	2 (33.3)	3 (42.9)	0.751
喫煙、人数	2 (33.3)	2 (28.6)	0.867
HbA1c(%)	6.2±0.9	6.0±0.8	0.673
併用薬、人数(%)			
アンギオテンシン受容体拮抗薬/ACE阻害薬	2 (33.3)	4 (57.1)	0.433
アスピリン	4 (66.7)	4 (57.1)	0.751
β遮断薬	1 (16.7)	3 (42.9)	0.349
カルシウム拮抗薬	3 (50.0)	3 (42.9)	0.817

ベースライン時において、両群間でいずれの項目も有意差は認められなかった。BMI, body mass index ; ACE, angiotensin converting enzyme

表2 肝機能およびクレアチンキナーゼの変化

	ピタバスタチン群 (n = 6)				
	ベースライン	6ヵ月後	P 値	12ヵ月後	P 値
T-Bil (mg/dl)	0.82±0.31	0.88±0.36	0.954	1.07±0.71	0.533
AST (IU/l)	25.2±6.6	31.3±13.2	0.167	28.3±9.3	0.583
ALT (IU/l)	28.0±11.0	33.5±17.6	0.496	31.2±16.6	0.784
γ-GTP (IU/l)	35.3±18.0	44.7±27.6	0.215	31.8±12.1	0.78
CK (IU/l)	127.0±45.0	124.0±52.4	0.923	114.0±48.2	0.252
	プラバスタチン群 (n = 7)				
	ベースライン	6ヵ月後	P 値	12ヵ月後	P 値
T-Bil (mg/dl)	0.77±0.31	0.83±0.66	0.872	0.88±0.56	0.624
AST (IU/l)	19.7±7.1	20.3±5.1	0.953	22.0±5.7	0.482
ALT (IU/l)	19.7±12.9	21.0±10.3	0.716	20.9±8.6	0.766
γ-GTP (IU/l)	29.1±16.2	29.1±10.7	1.000	28.9±9.2	0.997
CK (IU/l)	72.9±24.1	89.7±33.2	0.108	97.3±42.2	0.015

ピタバスタチン群およびプラバスタチン群のいずれも、治療後の肝機能障害の出現はなかった。プラバスタチン群の12ヵ月後でクレアチンキナーゼ (CK) の有意な上昇を認めるが、病的意義はないと判断される。

表3 リポ蛋白および高感度CRPの変化

	ピタバスタチン群 (n = 6)				
	ベースライン	6ヵ月後	P 値	12ヵ月後	P 値
TC (mg/dl)	191.2±37.4	178.0±53.9	0.889	163.7±37.1	0.102
TG (mg/dl)	119.3±58.1	96.5±38.7	1.000	138.7±97.5	1.000
HDL-C (mg/dl)	61.8±17.2	70.3±14.1	0.233	62.3±21.9	1.000
LDL-C (mg/dl)	115.0±48.3	89.3±56.6	0.126	77.7±28.3	0.021
LDL-C/HDL-C	1.85±0.64	1.29±0.85	0.019	1.29±0.45	0.019
非HDL-C (mg/dl)	129.3±39.4	108.5±52.3	0.279	101.3±28.3	0.095
MDA-LDL (U/l)	111.0±45.8	76.7±26.5	0.047	84.8±28.4	0.170
高感度CRP (ng/ml)	3572.2±7714.1	1745.8±2954.0	0.825	404.5±268.1	0.918
	プラバスタチン群 (n = 7)				
	ベースライン	6ヵ月後	P 値	12ヵ月後	P 値
TC (mg/dl)	201.9±40.6	176.3±28.8	0.170	168.3±16.8	0.051
TG (mg/dl)	123.4±64.2	123.3±55.7	1.000	96.4±44.5	0.693
HDL-C (mg/dl)	55.3±26.3	54.9±15.7	1.000	58.1±22.4	1.000
LDL-C (mg/dl)	117.0±30.9	98.7±29.7	0.108	92.3±23.0	0.023
LDL-C/HDL-C	2.42±1.09	1.94±0.85	0.030	1.84±0.89	0.009
非HDL-C (mg/dl)	146.6±29.0	121.4±31.5	0.067	110.1±24.4	0.008
MDA-LDL (U/l)	123.3±45.7	106.9±33.0	0.784	124.1±35.1	1.000
高感度CRP (ng/ml)	1584.3±2649.3	602.1±400.6	0.994	11626.0±29401.9	0.533

両群ともに、LDL-Cは12ヵ月後に有意な低下を認め、LDL-C/HDL-Cは両群ともに6ヵ月後、12ヵ月後で有意な低下を認めた。MDL-LDL, malondialdehyde-modified LDL (MDL-LDL) は、6ヵ月後にピタバスタチン群で有意に低下していた。

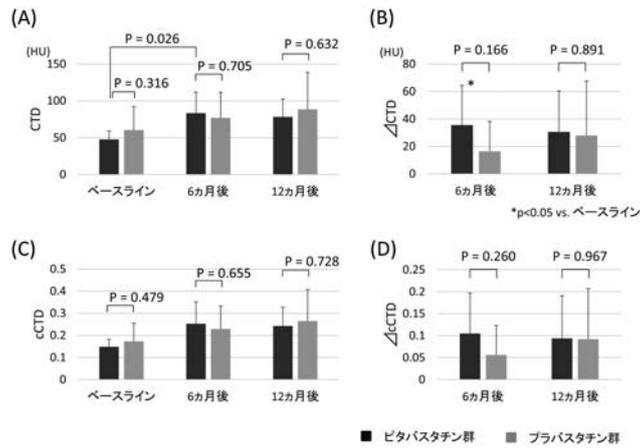


図1 スタチン治療後の非石灰化プラークCT値の変化

CTD, 非石灰化プラーク内の最小CT値 (HU) (A), Δ CTD = 治療後CTD - ベースラインCTD (HU) (B), cCTD (補正CT値) = CTD / 血管内腔値 (C), Δ cCTD = 治療後cCTD - ベースラインcCTD (D). ピタバスタチン群では, CTDおよび Δ CTDはベースラインに比較し6ヵ月後で有意に増加していた. プラバスタチン群ではいずれも有意な変化は見られなかった.

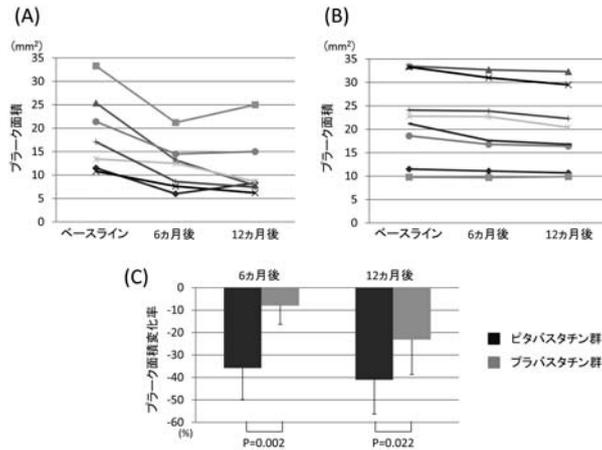


図2 治療前後でのプラーク面積の変化

(A) ピタバスタチン群, (B) プラバスタチン群におけるプラーク面積の変化. ピタバスタチン群のプラーク面積変化率は, 6ヵ月および12ヵ月後ともにプラバスタチン群に比較し有意に高値を示した (C).

表4 CT angiographyによる非石灰化プラークの経時的変化

	ピタバスタチン群 (n = 7)				
	ベースライン	6ヵ月後	P 値	12ヵ月後	P 値
CTD (HU)	47.7 ± 11.3	83.3 ± 28.6	0.026	78.3 ± 24.3	0.063
補正CTD	0.149 ± 0.033	0.253 ± 0.099	0.066	0.243 ± 0.085	0.111
Δ CTD (HU)		35.6 ± 28.8	0.037	30.6 ± 29.8	0.084
Δ 補正CTD		0.105 ± 0.092	0.063	0.094 ± 0.097	0.106
CTD変化率 (%)		80.5 ± 67.1	0.071	76.0 ± 81.5	0.094
補正CTD変化率 (%)		72.8 ± 61.1	0.088	72.4 ± 78.6	0.090
プラーク面積 (mm ²)	19.0 ± 8.3	11.9 ± 5.2	0.209	11.2 ± 6.7	0.140
面積変化率 (%)		-35.9 ± 15.2	0.001	-41.0 ± 16.5	0.001

	プラバスタチン群 (n = 8)				
	ベースライン	6ヵ月後	P 値	12ヵ月後	P 値
CTD (HU)	60.5 ± 31.8	76.9 ± 34.8	1.000	88.5 ± 49.9	0.517
補正CTD	0.173 ± 0.082	0.229 ± 0.104	0.992	0.265 ± 0.143	0.356
Δ CTD (HU)		16.4 ± 21.8	0.671	28.0 ± 39.6	0.132
Δ 補正CTD		0.056 ± 0.067	0.476	0.092 ± 0.115	0.079
CTD変化率 (%)		55.6 ± 91.2	0.580	73.7 ± 110.6	0.268
補正CTD変化率 (%)		53.4 ± 73.7	0.360	72.8 ± 87.2	0.115
プラーク面積 (mm ²)	14.4 ± 6.7	13.4 ± 6.5	1.000	11.5 ± 7.1	1.000
面積変化率 (%)		-8.0 ± 8.9	0.473	-23.1 ± 16.7#	0.001

p < 0.05 vs. 6ヵ月後

ピタバスタチン群では, 非石灰化プラークのCT値 (CT density, CTD) および治療前後でのCT値の変化 (Δ CTD) は, 6ヵ月後に有意な増加を認めた. 面積変化率は6ヵ月後, 12ヵ月後のいずれもベースラインに比較し統計学的有意差を認めた. これに対し, プラバスタチン群では, 12ヵ月後の面積変化率のみ有意差を認めた.

も治療前後で変化は見られなかった (図1, 表4).

PTV群では, 治療後のNCP面積は6ヵ月後に縮小傾向を認め, 面積変化率は6ヵ月後 (-35.9±15.2% vs -8.0±8.9%, p=0.002), 12ヵ月後 (-41.0±16.5% vs -23.1±16.7%, p=0.022) のいずれもPRA群に比較し有意に高値を示した (図2, 表4). PRA群では, NCP面積変化率において, 12ヵ月後のみベースラインに比較し有意差が認められた. 図3にPTV群, 図4にPRA群の代表例をそれぞれ示す. NCPの面積変化率とLDL-C値およびLDL-C値の変化率との間に有意な相関はなかった.

考 察

本研究は, わが国における常用量のストロングスタチンにより, 6ヵ月という比較的早期の段階で冠動脈プラークが退縮する可能性を, CTAを用いて前向きに示したものである.

過去の多くの研究において, スタチンは安定狭心症患者のプラーク量や不安定性を1年以上かけて変化させることが示されている^{2, 3, 5, 7}. これに対し, 平山らは血管内視鏡およびIVUSを用いて, ストロングスタチンが約7ヵ月でプラークを縮小させ, 不安定性が改善することを示した⁶. このように, 従来の研究では, プラークの評価はIVUSや血管内視鏡, 光干渉断層法^{12, 13}などの侵襲的な検査を用いて行われていたが, 近年CTの性能が飛躍的に向上し, プラークの観察や経時的なプラーク形態の変化, さ

らに薬剤の効果などを非侵襲的に評価することが可能となった^{14, 15}. Burgstahlerらは¹⁶, スタチン治療により1年後にNCPが縮小することを示したが, Hoffmanらは¹⁷, NCPの進行を抑制するに過ぎなかったとしている. いずれの報告も, 日本人の常用量の2から3倍量のストロングスタチンを用いた研究であった.

本研究では, PTV 2mgという通常臨床で用いる量であっても, 6ヵ月後という早期にプラークのCTDが増加することが示された. これに対し, PRA10mgでは6ヵ月後のCTDの増加は見られなかった. CTDを用いて線維性プラークと脂質プラークとを明瞭に識別することは困難であるが, 一般に脂質に富むプラークのCTDがより低い傾向にあることはよく知られている¹⁸. スタチンによりプラークの脂質コアが縮小することも明らかとなっており¹³, CTDの上昇はプラークの安定化を示唆する所見である. しかしながら, CTDのみでプラークの性状を判断できない理由として, プラーク内のCTDが, 血管内腔のCTDに影響を受ける可能性が指摘されている^{10, 11}. 本研究では, 血管内腔のCTDの影響を減らすために, プラーク内CTDを血管内腔のCTDで補正を行った. しかし, この補正法を用いると, 治療前後でCTDの変化が明らかでなくなっており, CTDの変化を過小評価する可能性が考えられた. より適切な補正法について, 今後の研究が必要である.

一方, PTV群では, PRA群と比較し, 6ヵ月お

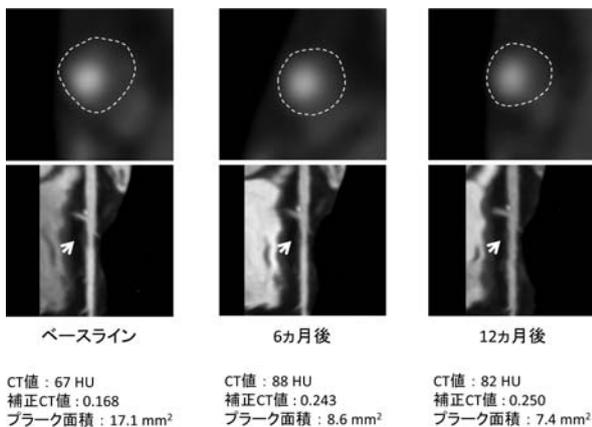


図3 MDCTによるピタバスタチン治療前後の非石灰化プラーク画像 (矢印)
上段は短軸像で点線は血管外膜を示す. 下段はstretched curved planar reconstruction像.

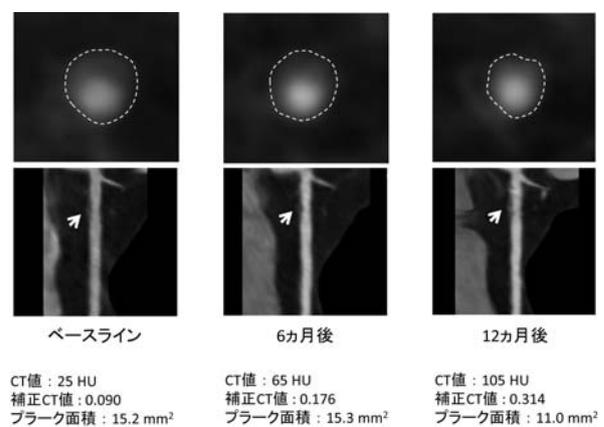


図4 MDCTによるプラバスタチン治療前後の非石灰化プラーク画像 (矢印)
上段は短軸像で点線は血管外膜を示す. 下段はstretched curved planar reconstruction像.

よび12ヵ月後でNCPの面積変化率が有意に高いことがわかった。ASTEROID研究³⁾では、安定狭心症患者においてロスバスタチン40mg服用により、24ヵ月後にプラーク量が6.7%減少するとされ、平均のLDL-C値は60.8mg/dlであった(ベースラインより53.2%減少)。COSMOS研究⁵⁾でも同様に、安定狭心症患者において19ヵ月後にプラーク量の明らかな減少を認めた。LDL-Cは平均82.9mg/dlまで低下した。我々の研究では、PTV群では12ヵ月後の平均LDL-Cは77.7mg/dl(ベースラインより30.1%減少)であり、プラーク退縮にいたるに十分な低下が見られたが、PRA群では92.3mg/dl(ベースラインより18.3%減少)と軽度であった。そこで薬剤によるLDL-C低下効果の差が、プラーク退縮の程度と期間に違いをもたらしたひとつの原因と考えられた。

酸化LDLの一つであるMDA-LDLはアテローム性動脈硬化症の発症および進展に重要な役割を担うと考えられている¹⁹⁾。Holvoetらは、血清MDA-LDLが安定狭心症患者に比較し急性冠症候群の患者で明らかに高いことを示し、MDA-LDLの上昇がプラークの安定性に影響を及ぼすことを示唆した²⁰⁾。最近の研究では、MDA-LDLの上昇が冠動脈疾患患者におけるプラークの薄い線維性被膜形成に関与していることが示されている^{21, 22)}。我々の研究では、PTV群では明らかに6ヵ月後のMDA-LDLが低下していたが、PRA群では変化がなかった。本研究と同様に田村らはマイルドスタチンよりストロングスタチンのほうがよりMDA-LDLを低下させることを報告している²³⁾。このことは、ストロングスタチンがLDL-C低下効果のみならず、抗酸化作用により不安定プラークの安定化や退縮をもたらす可能性があると考えられる。

本研究の問題点の第1に患者数が比較的に少ないことがあげられ、そのためいくつかのパラメータは変化を認めるものの統計学的有意差が示されなかった。さらに大きい集団での研究が必要である。第2に1年に3回CTA撮影を行うことによるX線被曝の問題がある。本研究では、前向き心電同期法を用いて可能な限りX線被曝量を低減した。第3に、我々はNCPが最も大きく観察される短軸像から面積を計測し、プラーク体積の代わりとした。このことは過去にプラークの体積を用いた評価を行った研究に比べ、退縮の程度を過大評価している可能性がある。

ま と め

我々は、経時的なCTAによりプラークのCTDや面積を評価することで、ストロングスタチンが6ヵ月という早期にプラークを安定化させる可能性を示した。この変化は、MDA-LDL低下が示すように、LDL-C低下効果に加え、酸化ストレスの低下が強く関与している可能性がある。

謝 辞

本論文の作成にあたり、画像解析に多大なご協力を頂いた佐野裕一氏、久富庄平氏、植崎亜希子氏に感謝の意を表します。また、本研究の一部は協和発酵キリン株式会社の助成金により遂行されました。

引用文献

- 1) Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome : demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event : the ESTABLISH study. *Circulation* 2004 ; 110 : 1061-1068.
- 2) Schoenhagen P, Tuzcu EM, Apperson-Hansen C, et al. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy : serial intravascular ultrasound observations from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) trial. *Circulation* 2006 ; 113 : 2826-2834.
- 3) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis : the ASTEROID trial. *JAMA* 2006 ; 295 : 1556-1565.
- 4) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome : a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin

- versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 : 293-302.
- 5) Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease : multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 2009 ; 73 : 2110-2117.
 - 6) Hirayama A, Saito S, Ueda Y, et al. Qualitative and quantitative changes in coronary plaque associated with atorvastatin therapy. *Circ J* 2009 ; 73 : 718-725.
 - 7) Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, et al. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angioscopy and intravascular ultrasound : the TOGETHAR trial. *Circ J* 2010 ; 74 : 1922-1928.
 - 8) Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, et al. Head-to-head comparison of coronary plaque evaluation between multislice computed tomography and intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2008 ; 1 : 176-182.
 - 9) Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes : non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 2373-2381.
 - 10) Horiguchi J, Fujioka C, Kiguchi M, et al. Soft and intermediate plaques in coronary arteries : how accurately can we measure CT attenuation using 64-MDCT. *AJR* 2007 ; 189 : 981-988.
 - 11) Kristanto W, Ooijen PMA, Greuter MJW, et al. Non-calcified coronary atherosclerotic plaque visualization on CT : effects of contrast-enhancement and lipid-content fractions. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013 ; 29 : 1137-1148.
 - 12) Takarada S, Imanishi T, Kubo T, et al. Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome : assessment by optical coherence tomography study. *Atherosclerosis* 2009 ; 202 : 491-497.
 - 13) Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012 ; 5 : 169-177.
 - 14) Schmid M, Achenbach S, Ropers D, et al. Assessment of changes in non-calcified atherosclerotic plaque volume in the left main and left anterior descending coronary arteries over time by 64-slice computed tomography. *Am J Cardiol* 2008 ; 101 : 579-584.
 - 15) Papadopoulou SL, Neefjes LA, Garcia-Garcia HM, et al. Natural history of coronary atherosclerosis by multislice computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012 ; 5 : 528-537.
 - 16) Burgstahler C, Reimann A, Beck T, et al. Influence of a lipid-lowering therapy on calcified and noncalcified coronary plaques monitored by multislice detector computed tomography : Results of the new age II pilot study. *Invest Radiol* 2007 ; 42 : 189-195.
 - 17) Hoffmann H, Frieler K, Schlattmann P, et al. Influence of statin treatment on coronary atherosclerosis visualized using multidetector computed tomography. *Eur Radiol* 2010 ; 20 : 2824-2833.
 - 18) Marwan M, Taher MA, El Meniawy K, et al. In vivo CT detection of lipid-rich coronary artery atherosclerotic plaques using quantitative histogram analysis : A head to head comparison with IVUS. *Atherosclerosis* 2011 ; 215 : 110-115.
 - 19) Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 ; 30 : 2311-2316.
 - 20) Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified

LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998 ; **98** : 1487-1494.

- 21) Tajika K, Okumatsu K, Takano M, et al. Malondialdehyde-modified low-density lipoprotein is a useful marker to identify patients with vulnerable plaque. *Circ J* 2012 ; **76** : 2211-2217.
- 22) Matsuo Y, Kubo T, Okumoto Y, et al. Circulating malondialdehyde-modified low-density lipoprotein levels are associated with the presence of thin-cap fibroatheromas determined by optical coherence tomography in coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013 ; **14** : 43-50.
- 23) Tamura A, Watanabe T, Nasu M. Effects of atorvastatin and pravastatin on malondialdehyde-modified LDL in hypercholesterolemic patients. *Circ J* 2003 ; **67** : 816-820.

Investigation of Multidetector Computed Tomography Plaque Assessment in Patients Receiving Cholesterol Lowering Therapy with Pitavastatin : the IMPACT Study

Tomoko NAO, Toshiro MIURA¹⁾, Masayuki YOSHIMURA²⁾, Tatsuhiro FUJIMURA, Yoshiteru NAKASHIMA³⁾, Munemasa OKADA⁴⁾, Naofumi MATSUNAGA⁴⁾ and Masafumi YANO

Department of Medicine and Clinical Science (Internal Medicine II.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Department of General Internal Medicine, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koudacho, Shunan, Yamaguchi 745-8522, Japan 2) Yoshimura Clinic, 2-4-33 Shimada, Hikari, Yamaguchi 743-0063, Japan 3) Department of Radiology, Yamaguchi Grand Medical Center, 77 Osaki, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan 4) Department of Radiology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Background

The lipid-lowering therapy by statins may stabilize and reduce coronary plaques. We compare the effect of strong or moderate statins on the coronary plaque characteristics by using 64-slice multidetector computed tomography (MDCT).

Methods and Results

We analyzed 13 subjects with non-calcified coronary plaques (NCP) as determined by MDCT. Pitavastatin (PTV : 2mg/day) or pravastatin (PRA : 10mg/day) were randomly administered. MDCT were performed at 0, 6 and 12 months after lipid-lowering therapy. In PTV group (n=6), CT density of NCP increased by 35.6 ± 28.8 HU after 6 months (p=0.037) and by 30.6 ± 29.8 HU after 12 months (NS). NCP area was decreased by 35.9 ± 15.2 % after 6 months and by 41.0 ± 16.5 % after 12 months (both P=0.001). In PRA group (n=7), CT density of NCP did not significantly increased after 6 months (NS) and after 12 months (NS). NCP area was not significantly decreased at 6 months (NS), but decreased by 23.1 ± 16.7 % at 12 months (P=0.001).

Conclusions

Serial CT angiography revealed that the regression of NCP occurs rapidly by strong lipid lowering therapy compared to the moderate statin therapy.