

血管内視鏡を用いた冠動脈内表在性石灰化病変診断能についての検討：光干渉断層計を評価基準として

山 治 憲 司 藪 下 博 史 林 孝 浩 宮 崎 俊 一

近畿大学医学部内科学教室（循環器内科部門）

抄 録

背景

冠動脈内石灰化病変の存在、特に表在性石灰化病変の存在はカテーテル治療成績に悪影響を与える。血管内視鏡は冠動脈内表層の形態や色調の検出にすぐれており、石灰化病変の詳細な検討ができる可能性はあるが診断能は不明である。

目的

血管内視鏡の冠動脈内表在性石灰化病変診断能について検討すること。

方法と対象

2005年9月から2008年2月までに心臓カテーテル検査を施行し、光干渉断層計と血管内視鏡の両方で観察できた142病変を検討対象とした。血管内視鏡での石灰化病変の診断は、表面が整で、周囲との境界が明瞭な象牙色を呈する病変とし、光干渉断層計での診断を基準として、血管内視鏡の石灰化病変診断能を検討した。光干渉断層計で表在性石灰化病変と診断した病変を基準とした時の血管内視鏡正診群と誤診群それぞれの石灰化病変上の線維性被膜厚を測定し検討した。

結果

光干渉断層計で表在性石灰化病変と診断できたのは84病変であった。そのうち血管内視鏡正診群は74病変で誤診群は10病変であった。血管内視鏡の石灰化病変診断能は感度88.1%、特異度93.1%であった。正診群と誤診群の平均被膜厚は $90 \pm 82.1 \mu\text{m}$ 、 $239 \pm 147 \mu\text{m}$ であり正診群で有意に小さかった ($p < 0.01$)。

結論

本研究より血管内視鏡は表在性石灰化病変の診断能が高く、石灰化病変を被覆する線維性被膜厚が診断に影響する可能性が示された。

Key words: 冠動脈, 不安定プラーク, 急性冠症候群, 石灰化, 光干渉断層計, 血管内視鏡

緒 言

冠動脈病変の経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) 治療にあたり、石灰化病変は手技成功率が低く、その要因として表在性石灰化のためにステントなどを挿入できなくなることが知られている。冠動脈内石灰化は冠動脈造影検査 (coronary arteriography: CAG) や CT 検査で診断していたが、近年は血管内超音波 (intravascular ultrasound: IVUS) を用いて血管内腔からの観察による診断が可能となった。IVUS の利点は石灰化の表面部分の範囲や深さを観

察でき、PCI 時の合併症の可能性の把握や治療戦略を立てるのに有用であることにある。しかし、IVUS は解像度が $100\text{--}200 \mu\text{m}$ と必ずしも良いとは言えず、さらに石灰化病変の後方が評価できないことや、IVUS カテーテルの太さが $2.5\text{--}3.2\text{Fr}$ と太く表在性石灰化病変では内膜面の抵抗が強いため IVUS カテーテルが通過し難いことなど問題が多い。一方 IVUS と比べ血管内視鏡は冠動脈内表層の構造を視覚化でき、血管壁の形態や色調をより正確に検出することができる^{1,2}。また IVUS カテーテルが通過不可能な病変でも血管内視鏡ならば病変の近位側からの観察が可能である。しかし IVUS で血管表層にし

ばしば観察される冠動脈内石灰化病変の診断に関しては、血管内視鏡を用いて検討した報告はない。

光干渉断層計 (optical coherence tomography ; OCT) の深部到達度は IVUS と比べ劣るが、解像度は 10 μ m まで可能である。またその光学的特徴から表層性の病変に関しては高いプラーク識別能を有し、病理像に近似した所見が得られる³。さらに IVUS と異なり音響陰影を形成せず、石灰化領域の後方を含めた周囲の観察も可能であると報告されている^{3,4}。また OCT はカテーテルの太さが 0.016 インチと細径であることから、IVUS カテーテルの通過が困難であるような冠動脈内表在性石灰化病変や高度な狭窄部位に対しても病変通過が可能であり、冠動脈内表在性石灰化病変の評価は IVUS よりもまさる可能性がある。

本研究は IVUS よりも深部到達度は劣るが高度狭窄病変においても通過可能で解像度も高い OCT を用いて観察された冠動脈内表在性石灰化病変を基準とし、冠動脈内表在性石灰化病変に対する血管内視鏡の診断能を検討した。

方 法

1) 対象

2005年9月から2008年2月まで近畿大学医学部循環器内科に入院し、冠動脈疾患の精査加療目的で冠動脈造影検査、OCT、血管内視鏡を施行し、冠動脈造影で25%狭窄以上の狭窄病変の中で OCT と血管内視鏡の両方で観察できた病変を対象とした。対象病変の中で過去に PCI を施行した病変は、血管表層の観察に影響があると判断し除外した。また OCT で定量的に観察できなかった病変も除外した。

事前に近畿大学医学部倫理委員会の認可を得た、

表1 患者背景

	N=59
年齢 (歳)	66.3 \pm 7.9
性別 (男)	53 (89.8%)
冠危険因子	
糖尿病	21 (35.6%)
高血圧症	46 (78.0%)
高脂血症	53 (89.8%)
喫煙	29 (49.2%)
肥満	26 (44.1%)
臨床診断	
陳旧性心筋梗塞	42 (71.2%)
労作性狭心症	17 (28.8%)
観察血管	
右冠動脈	13 (22.0%)
左冠動脈前下行枝	22 (37.3%)
左冠動脈回旋枝	24 (40.7%)

OCT 研究に対するインフォームドコンセントを全ての患者から得た。また冠動脈造影と血管内視鏡の施行にあたっては、患者に手技の意義、危険性や合併症などを十分に説明し文書での同意を得た。

その結果219病変 (70症例, 男性64例, 女性6例, 平均65.9 \pm 7.9歳, 陳旧性心筋梗塞50例, 労作性狭心症20例) が対象病変となった。

対象病変の219病変の中で過去に PCI を施行した70病変は血管表層の観察に影響があると考え除外し、OCT で定量的に観察できなかった7病変も除外した。結果、142病変が検討対象となった (59症例, 男性53例, 女性6例, 平均66.3 \pm 7.9歳, 陳旧性心筋梗塞42例, 労作性狭心症17例) (表1)。

2) 冠動脈造影法装置及び手技

X線撮影装置はX線高電圧装置 KXO-100G (東芝), 天井走行式Cアーム型保持装置 CAS-8000V (東芝), デジタルフルオログラフィ装置 DFP-2000A (東芝), X-RAY TELEVISION CAMERA MTV-32D (東芝) を用いた。

冠動脈造影検査は右または左大腿動脈を穿刺し、セルジンガー法でシースイントロデューサーを挿入後、Judkins カテーテルを用いて行った。冠動脈造影検査前にヘパリン5,000単位を静脈投与し、硝酸イソソルビド (ニトロール[®]: エーザイ) を 2.0 mg ずつ左右冠動脈内に投与後、造影剤 (iopromide 350) 5.0-8.0 ml を用手注入することで左右冠動脈造影を施行した。

3) 血管内視鏡装置及び手技

血管内視鏡システムは Clinical Supply 社製 CSVEC III を使用した。血管内視鏡カテーテルは Clinical Supply 社製ファイバー可動型血管内視鏡カテーテル (Vecmova, Clinical-Supply Corp., Gifu, Japan) を用いた。イメージファイバーを CCD カメラに接続し、テレビモニターに映出された血管内視鏡像をデジタルビデオテープ (DVCAM 方式; SONY 社製) に記録した。

血管内視鏡施行にあつては、血管内視鏡を冠動脈内に挿入する前に白色ガーゼを用い色調補正を行い、ヘパリン5,000単位を静脈内へ追加投与した。続いて 7Fr のガイドカテーテルを冠動脈に挿入し硝酸イソソルビド 2.0 mg をガイドカテーテルから冠動脈に注入した後、対象冠動脈の標的的病変遠位側末梢まで 0.014 インチのガイドワイヤーを透視下で進め、そのガイドワイヤーに沿って慎重に標的的病変の近位側まで血管内視鏡を進めて観察を行った。冠動脈内を観察するために二酸化炭素ガスを用い血管内視鏡レンズの 10 mm 近位側に装着されている閉塞バルーンを膨張させ血流を一時的に遮断した後に

37°Cに加温した乳酸リングル液を1 ml/秒で用手注入して血液を排除しながら標的病変の近位側から遠位側まで観察した。観察終了後ただちに閉塞バルーンを縮小させガイドワイヤーを残して血管内視鏡を抜去した。血管内視鏡による観察時には血管内がハレーションを形成しないように光度を手動で調節した。観察中はモニターで心電図と血圧の変化や患者の狭心症状に十分注意した⁵。

4) OCT 装置及び手技

OCT システムは M2 OCT システム (Light Lab Imaging, Inc. Westford, Massachusetts) を使用した。OCT カテーテルは OCT Image Wire (Light Lab Imaging, Inc. Westford, Massachusetts) を使用した。

対象冠動脈の標的病変の遠位側まで0.014インチのガイドワイヤーを透視下で進め、そのガイドワイヤーに沿って慎重に標的病変の遠位側まで over-the-wire タイプの閉塞バルーンカテーテル (Helios[®], Goodman co., Ltd, Aichi, Japan) を挿入した。その後0.014インチのガイドワイヤーと OCT Image Wire を交換し対象冠動脈の標的病変遠位側まで OCT Image Wire を透視下で進め、OCT image Wire の位置を維持したまま閉塞バルーンカテーテルを対象冠動脈病変の近位側まで引き戻した。続いて血流が完全に遮断されるまで二酸化炭素ガスを用い閉塞バルーンを手動で膨張させた。閉塞バルーン膨張中に閉塞バルーンカテーテルから37°Cに加温した乳酸リングル液を0.5-0.8 ml/秒で自動注入器を用い注入した。OCT カテーテルの位置を自動牽引開始前に透視下で確認し記録した。自動牽引装置を用いて1 mm/秒の一定速度で標的病変遠位部から閉塞バルーン部まで OCT 像を連続撮影した。獲得した画像は M2 OCT システムにデジ

タル保存した。保存した画像はオフライン解析のために記録可能なコンパクトディスクに保存した。画像解析は M2 OCT システムを用いて行った。

観察中はモニターで心電図と血圧の変化や患者の狭心症状に十分注意した。観察終了後、速やかに閉塞バルーンを縮小させ閉塞バルーンカテーテルをガイドカテーテル内に回収した。さらにガイドカテーテルから冠動脈造影を行い異常がないことを確認した後、OCT Image Wire を回収した。続いて硝酸イソソルビド2.0 mg を冠動脈注入後、同血管に傷害がないことを確認し手技を終了した。OCT は血液排除目的の閉塞バルーンカテーテルを冠動脈標的病変の遠位側に一旦進行させる必要があるため、最初に血管内視鏡による観察を行い、その後 OCT による観察を行った。

5) 冠動脈内表在性石灰化病変の OCT による診断基準

OCT による石灰化病変の診断基準は Yabushita ら⁴の基準を採用した。Yabushita らの報告では、周囲との境界が明瞭で内部が不均一あるいは均一な低輝度領域が石灰化病変と定義されている。本検討でも冠動脈病変部位において周囲との境界が明瞭で、内部が不均一あるいは均一な低輝度領域を OCT 診断上の”表在性石灰化病変 (図 1 A)”とし、満たさないものを”非表在性石灰化病変 (図 1 B, C)”とした。

判定は血管内視鏡の判定結果を伏せられた独立した検者2名が行い、両者の結果を比較して OCT の検者間一致率を求めた。両者の診断結果が異なったものは、後に両者が協議し統一した診断結果を出して OCT 診断とした。さらに2名の検者のうち1名は1カ月後に再度診断し、OCT の検者内一致率を求めた。

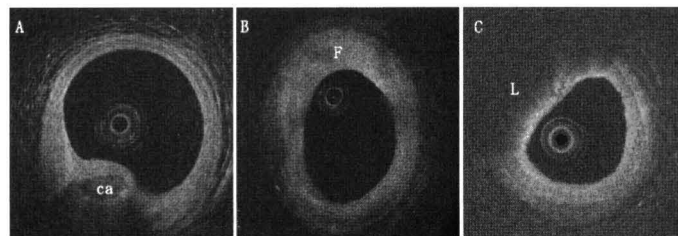


図1 OCT での冠動脈内表在性石灰化病変像と非表在性石灰化病変像

A : 表在性石灰化病変を伴う OCT 像

B, C : 非表在性石灰化病変の OCT 像

A は表在性石灰化プラークを有する OCT 像であり、石灰化病変 (ca) は境界明瞭で内部が均一な低輝度病変として観察される。石灰化病変上には線維性被膜を有する。

B は線維性プラークを有する OCT 像であり線維性プラーク部 (F) は均一な高輝度領域として観察される。

C は脂質性プラークを有する OCT 像であり高輝度線条帯を示す線維性被膜の下部に境界不明瞭で内部が不均一な低輝度領域として観察される脂質コア (L) を伴う。

6) 冠動脈内表在性石灰化病変の血管内視鏡による診断基準

剖検で得られた大動脈の表在性石灰化病変のOCT像と病理マクロ像を図2に示した。同石灰化病変の病理マクロ像は図2Cのように表面が整で、周囲との境界が明瞭で象牙色を呈する特徴があり、血管内視鏡を用いex vivoで観察した像である図2Dと類似していた。本研究では冠動脈病変において表面が整であり、周囲との境界が明瞭で象牙色を呈する病変を血管内視鏡診断上の“表在性石灰化病変(図3A)”とし、満たさないものを“非表在性石灰化病変(図3B, C)”とした。

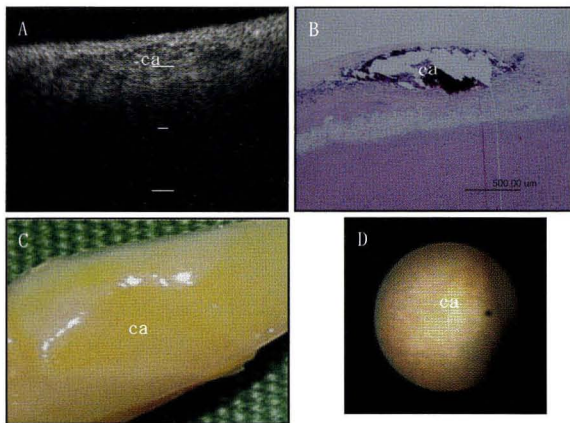


図2 表在性石灰化病変の代表的所見

A: 表在性石灰化病変のOCT像
石灰化病変が境界明瞭で内部が不均一な低輝度領域として認められる。(ca)は石灰化病変
B: Aに対応する石灰化プラークの病理像(H&E染色)。(ca)は石灰化病変。
C: Aに対応するマクロ像
表面が整で、周囲との境界が明瞭で象牙色を呈している。(ca)は石灰化病変
D: Aに対応する血管内視鏡像。
表面が整で、周囲との境界が明瞭で象牙色を呈している。(ca)は石灰化病変。

判定はOCTの判定結果を伏せられた独立した検者2名が行い、両者の結果を比較して血管内視鏡の検者間一致率を求めた。両者の診断結果が異なったものは、後に両者が協議し統一した診断結果を出して血管内視鏡診断としOCT診断と比較した。さらに2名の検者のうち1名は1カ月後に再度診断し、血管内視鏡の検者内一致率を求めた。

7) 評価項目

a) 血管内視鏡による冠動脈内表在性石灰化病変の診断能

Yabushitaらのex vivoでの報告ではOCTによる石灰化病変の診断能は感度95-96%、特異度97%、陽性的中率97%、陰性的中率95-96%であり、高い感度と特異度であった⁴。われわれはOCTによる冠動脈内表在性石灰化病変に対する診断結果を基準とし、血管内視鏡による冠動脈内表在性石灰化病変診断能を検討した。

b) 血管内視鏡の冠動脈内表在性石灰化病変診断能と被覆した線維性被膜厚の関係

OCTで冠動脈内表在性石灰化病変と診断した病変を基準として、血管内視鏡での診断の正しかったものを正診群、血管内視鏡での診断が誤っていたものを誤診群とし、2群に分けOCT像で冠動脈内表在性石灰化病変を被覆する最小の線維性被膜厚を計測し比較検討した。

8) 統計学的分析

線維性被膜厚の数値変数は平均±標準偏差で示し、2群間の平均値の差はnon paired student's t検定により有意性を検定し、 $p < 0.05$ を有意性の基準とした。OCTと血管内視鏡による診断能の一致性と検者内一致率、1カ月後の検者間一致率は χ testにより算出した。 χ testの評価基準は0-20%を不可、21-40%を不良、41-60%を可、61-80%を良好、81-100%を優とした⁶。

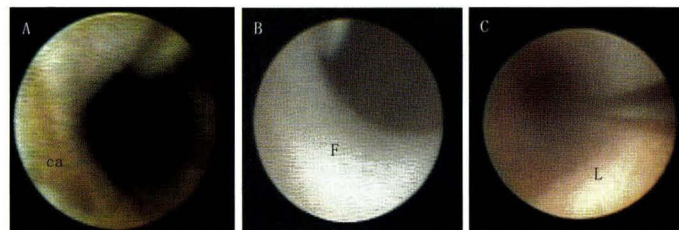


図3 血管内視鏡の冠動脈内表在性石灰化病変像と非表在性石灰化病変像の典型例

A: 表在性石灰化病変を伴う血管内視鏡像。
B, C: 非表在性石灰化病変の血管内視鏡像
Aは石灰化病変を伴うプラーク像である。石灰化病変(ca)は表面が整で、周囲との境界が明瞭で象牙色を呈している。
Bは線維性プラークを伴う血管内視鏡像である。線維性プラーク(F)は白色で周囲との境界は不明瞭である。
Cは脂質性プラークを伴う血管内視鏡像。
脂質性プラーク(L)は濃黄色であり周囲との境界は不明瞭である。

表2 OCTと血管内視鏡の冠動脈内表在性石灰化病変診断能

	血管内視鏡診断			
	石灰化病変	非石灰化病変	合計	
OCT診断				血管内視鏡の診断能
石灰化病変	74	10	84	・感度 88.1%
非石灰化病変	4	54	58	・特異度 93.1%
合計	78	64	142	・陽性反応的中度 94.9%
				・陰性反応的中度 84.4%

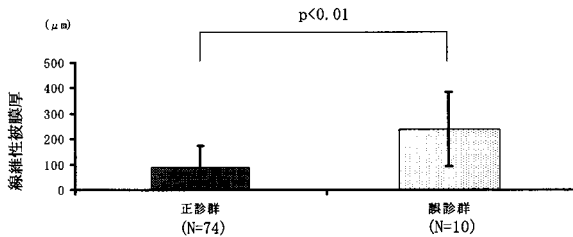


図4 OCTの冠動脈内表在性石灰化病変診断を基準とした血管内視鏡診断の正診群と誤診群における平均線維性被膜厚
正診群の平均線維性被膜厚は $90 \pm 82.1 \mu\text{m}$ で誤診群の平均線維性被膜厚は $239 \pm 147 \mu\text{m}$ であった。正診群の平均線維性被膜厚は誤診群と比べ有意に小さかった ($P < 0.01$)。

結 果

1) 血管内視鏡の冠動脈内表在性石灰化病変診断能

OCTによる冠動脈内表在性石灰化病変の診断結果を基準とした血管内視鏡による冠動脈内表在性石灰化病変診断結果を表2に示した。

OCTで冠動脈内表在性石灰化病変と診断したのは142病変中84病変(59.2%)であり、冠動脈内非表在性石灰化病変と診断したのは142病変中58病変(40.8%)であった。OCTで冠動脈内表在性石灰化病変と診断した中で血管内視鏡での診断が正しかったのは84病変中74病変であり、10病変は冠動脈内非石灰化病変と診断したため診断が誤っていた。OCTで冠動脈内非表在性石灰化病変と診断し血管内視鏡で診断が正しかったのは58病変のうち54病変であり、4病変は血管内視鏡では冠動脈内表在性石灰化病変と診断し診断が誤っていた。血管内視鏡での冠動脈内表在性石灰化病変診断能は感度88.1%、特異度93.1%、陽性反応的中度94.9%、陰性反応的中度84.4%であった(表2)。血管内視鏡とOCTの全体一致率は $\kappa = 0.745$ と良好な結果であった。

血管内視鏡による検者間一致率は $\kappa = 0.873$ 、検者内一致率は $\kappa = 0.94$ であり、いずれも優れた結果であった。OCTによる検者間一致率は $\kappa = 0.885$ 、検者内一致率は $\kappa = 0.985$ であり、いずれも優れた結果であった。

3) 血管内視鏡の冠動脈内表在性石灰化病変診断能

と被覆線維性被膜厚の関連性

正診群は74病変で、誤診群は10病変であった。正診群において最小の平均線維性被膜厚は $90 \pm 82.1 \mu\text{m}$ に対し、誤診群において最小の平均線維性被膜厚は $239 \pm 147 \mu\text{m}$ であった。正診群の最小の平均線維性被膜厚は誤診群に比べ有意に小さかった(図4, $p < 0.01$)。

考 察

冠動脈内石灰化病変は冠動脈造影においてしばしば観察される病変であり、これまでStaryら⁷の示した動脈硬化病変の病理学的病期分類でいうType Vに属し、動脈硬化病変の終末像として広く認識されている⁸。しかし近年、動脈の石灰化に関して種々の血管石灰化因子が報告され、その機序として血管平滑筋細胞のアポトーシスや骨・軟骨細胞への形質転換などの関与も指摘されており^{9,10}、石灰化病変の形成機転や病的意義に関して注目されている。

血管内視鏡は冠動脈内腔病変の描出や評価に優れた診断装置とされているが、血管内視鏡によって石灰化病変を同定できたという報告はなく¹¹、その診断に関する検討は皆無であった。一方IVUSは石灰化病変の存在診断に関して感度と特異度は高いが¹²、音響陰影や石灰化に伴うアーチファクトにより石灰化結節を被覆する線維性被膜や周囲組織の検討が困難となる欠点がある^{13,14}。また石灰化病変では冠動脈内腔の抵抗が強いためIVUSカテーテルが通過しないことが多い。近年IVUSよりも深部到達度は劣るが解像度が高く、病変部通過性が改善された診断装置であるOCTの有用性が報告されている¹⁵。

本検討で我々はOCTを用いて診断した冠動脈内表在性石灰化病変について、血管内視鏡での診断能をはじめ明らかにした。その結果、血管内視鏡でも高い感度と特異度をもって冠動脈内表在性石灰化病変を診断することが可能であった。さらに石灰化病変は被覆する線維性被膜を有しており、血管内視鏡で冠動脈内表在性石灰化病変と診断できなかった病変は診断できた病変に比べ線維性被膜厚が有意に大きく、冠動脈内表在性石灰化病変診断能に被膜の

厚さが影響していることがわかった。本検討で可視光線を用いた診断装置である血管内視鏡は表在性石灰化病変の評価が可能であると考えたが、被膜を通じた観察となるので被膜が厚くなると診断能が落ちることが示唆された。本研究により血管内視鏡の冠動脈内表在性石灰化病変に対する診断基準を、表面が整であり、周囲との境界が明瞭で象牙色を呈する病変と定義したところ、冠動脈内石灰化病変に対する血管内視鏡の高診断能が得られることがわかった。

本研究の限界

すべての症例において OCT と血管内視鏡を観察できたわけではないことがあげられる。また OCT と血管内視鏡の通過困難な症例があり、通過しても構造上近位側が観察できない場合や末梢が観察できない場合があることがあげられる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり本研究に御力を頂いた近畿大学医学部内科学教室循環器内科部門の諸先生ならびに病理学教室の伊藤浩行先生、筑後孝章先生に深く感謝申し上げます。

本研究の要旨は第54回日本心臓病学会(2006年9月27日, 鹿児島), 第20回血管内視鏡学会(2006年10月7日, 東京), 第71回日本循環器学会総会(2007年3月16日, 神戸)において発表した。

文 献

1. Ueda Y, Asakura M, Hirayama A, Komamura K, Hori M, Kodama K (1996) Intracoronary morphology of culprit lesions after reperfusion in acute myocardial infarction: serial angioscopic observations. *J Am Coll Cardiol* 27: 606-610
2. Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, Morita T, Oshima T, Sasaki T, Morizuki S, Hirose J (1995) Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. *Am Heart J* 130: 195-203
3. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG (1991) Optical coherence tomography. *Science* 254: 1178-1181
4. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ (2002) Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 106: 1640-1645
5. Hayashi T, Kiyoshima T, Matsuura M, Ueno M, Kobayashi N, Yabushita H, Kurooka A, Taniguchi M, Miyataka M, Kimura A, Ishikawa K (2005) Plaque erosion in the culprit lesion is prone to develop a smaller myocardial infarction size compared with plaque rupture. *Am Heart J* 149: 284-290
6. Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33: 159-174
7. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull WJ, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 92: 1355-1374
8. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM (2000) Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1262-1275
9. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL (2000) Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 87: 1055-1062
10. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM (2003) Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 489-494
11. MacNeill BD, Lowe HC, Takano M, Fuster V, Jang IK (2003) Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1333-1342
12. Nissen SE, Yock P (2001) Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 103: 604-616
13. Kostamäa H, Donovan J, Kasaoka S, Tobis J, Fitzpatrick L (1999) Calcified plaque cross-sectional area in human arteries: correlation between intravascular ultrasound and undecalcified histology. *Am Heart J* 137: 482-488
14. Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, Ellis SG, Goormastic M, Whitlow PL, Franco I, Raymond RE, Nissen SE (1996) The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 27: 832-838
15. Yamaguchi T, Terashima M, Akasaka T, Hayashi T, Mizuno K, Muramatsu T, Nakamura M, Nakamura S, Saito S, Takano M, Takayama T, Yoshikawa J, Suzuki T (2008) Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. *Am J Cardiol* 101: 562-567