

(注) 本人が未成年、意識障害者等の場合は、その親権者、後見人又は親族等が代諾者欄に記入し署名押印をしてください。また、被験者が16才以上の場合は、代諾者及び被験者からインフォームドコンセントを受けること。

同意撤回書

広島大学病院長 殿

私は、貴院における「多列CTを用いた冠動脈プラークの性状判定と冠動脈イベント発症との関連についての多施設・前向き追跡調査」の臨床試験に参加することに同意いたしましたが、この同意を撤回します。

平成 年 月 日

本人氏名（自署） _____

代諾者氏名（自署） _____

（本人との続柄： _____）

（注）本人が未成年、意識障害者等の場合は、その親権者、後見人又は親族等が代諾者欄に記入し署名押印をしてください。また、被験者が16歳以上の場合は、代諾者及び被験者から同意の撤回を受けること。

(参考資料)

多列 CT を用いた冠動脈プラークの性状判定と冠動脈イベント発症との関連について
の多施設・前向き追跡超過コア委員会議事録

於 2009 年 3 月 21 日 19 時 ザ・リッツカールトン大阪 4F ザ・クリスタルルーム

出席者 栗林幸夫(慶応大)、山科章(東京医大)、代田浩之(順天堂大)、土井修(静岡総合病院)、藤井隆(JA広島総合病院)横井 宏佳(小倉記念病院)、川崎友裕(新古賀病院)、木原康樹、堀口純、山本秀也、北川知郎、大橋紀彦、国田英司、山里亮(以上広島大)
欠席者 小山靖史(桜橋渡辺病院)、島田健永(大阪液生会病院)(敬称略)

1, 木原康樹: 挨拶及び研究内容の概要及び問題点について説明。

栗林幸夫: 挨拶および前向き試験の必要性や意義についての説明

2, 研究計画の説明と問題点の提示があり、以下のような確認がなされた。

<問題点の提示>

1. 撮影機種拡大による問題点
2. 基本的要件(ハード面)
3. 基本的要件(ソフト、撮影)
4. 広島大学に画像コアラボの設置と運営
5. 参加呼びかけ施設一覧
6. 登録症例のデータ入力と登録方法

<基本合意事項>

1. CTA 上のプラークを 2 年間追跡する。
2. 2 年後に CTA を再検する。
3. Modality の確認(GE、東芝、シ社、Ph 社)、CT およびワークステーション装置の確認
4. 広島において画像処理のコアラボを設ける。
5. Web 上にデータ管理する。
6. 開始本年秋季(各施設倫理委員会承認後)
7. 参加施設(年間 50 症例の登録見込み施設)

3, 会議で挙げられた質問事項と回答(要旨)

1. 症例の登録基準についての問題が指摘された。

内部で検討したところ、非石灰化プラークの検出自体の意義が明らかとされていないの

で、プラークが全く検出されない患者や石灰化のみ検出される患者との対比を行い、その意義を明らかにする必要がある。control 症例として NCAL も CAC もない症例、NCAL はないが CAC のある症例、NCAL があり PCI を施行した症例などとの比較が必要と判断した。

→ 登録症例を NCAL に限局せず、CT を施行し追跡可能な全症例に広げる。NCAL も CAC もない全く normal な症例は原則 follow up CT は行わずイベントの確認のみ行う。Primary endpoint は全死亡、心血管イベント、TVR など で評価する。

石灰化ないし非石灰化プラークが検出された患者にはイベント発生時ないし 2 年後の CT を再検し、プラーク性状変化と患者プロフィール、血液データ、投薬内容の変化などの関係についてサブ解析を行う。

2. とくに無症候性患者に対する患者への適応について問題となり検討課題となった。対象症例については、「虚血性心疾患確と診断されたもの、あるいは疑い例」と定義することにした。
3. CT 撮影前の段階で同意を得るのは、実地臨床の間では困難であるとの指摘があった。臨床の現場に則し、CT 施行後に説明し同意を得ることとする。但し、本研究では冠動脈カルシウムスコア計測と石灰化プラークの評価を必須としているので、参加施設には、造影検査前に単純 CT をルーチンで撮影していただく必要があると思われる。
4. PCI 施行例についての解析方法について、PCI 非施行冠動脈にプラークが検出されたもののみを解析対象とする(例: RCA に PCI を行った症例では LCA を対象)。
(ア) 解析方法について、生存率、有害事象などの検討は PCI 施行例、非施行例に分けて行う必要がある。
(イ) スtent留置部位を除く target vessel についても解析を行うべきという意見も多かったが、stent 部位や近傍の画像解析が難しいことや解析が複雑化するなどの理由から除外する。
5. 単純撮影、stent 留置例では石灰化スコアは算出できないが、プラーク性状判定のため単純撮影のみ行う。
6. CT 撮影時の電圧は 120keV に統一する。
7. 登録症例の治療方法については制限無し。適切な治療を行う。
8. 本試験登録患者については、各施設での研究発表に使用しても支障ないが、別の臨床試験へ組み込むことは避けて頂きたい。
9. 画像転送時に患者情報を消去してから DICOM 形式で CD-R に保存して広大のコアラ

ボに送る。連結可能匿名化を各施設で行う。

(ア) フィリップ社の画像の確認は未施行

(イ) 各施設から試験的に1症例分の画像を転送して確認作業を行う

10. コアラボでの読影結果のフィードバックについての意見があったが、本研究の趣旨から行わないこととする。
11. 患者 incentive・謝礼、2回目のCTは無料化するなどの意見があったが、予算の関係から通常の保険診療にて行うこととする。
12. 1年以内にイベントに有意差が出る可能性もあることから、1年目のfollow-up採血、イベント確認が必要との意見があった。1年目の外来受診についても比較的容易であるとの意見が多く、1年目のフォローをプロとコールに加える。
13. 腎機能悪化もイベントに加える。「血清Cr値1.5倍以上の増加」と定義する。
14. Web登録を行う際のCRCを雇うことが望ましいが金銭的な問題があり、登録時調査内容は患者にアンケート形式の調査票を記入して頂く。各施設に於いて必要な情報を一括して広島大学に郵送後にWeb登録を行う。CT読影者にはその情報を知らせないこととする。
15. 統計管理:第三者・中立的立場にある専門家に託す人選を勧めている。
16. 心臓財団などとジョイントすることができるのか確認が要る。

4. 今後行うべき事

1. コア会議参加者へ、会議の確認事項の送付
2. コアメンバーへ、参加施設について担当地域を中心に各々20施設推薦して頂く
東日本 栗林、山科、代田
中部 土井
近畿 島田、小山、木原
中国 木原、山本、藤井
四国 小山、藤井、山本、
九州 横井、川崎
3. コア施設からCT画像を試験的に送付していただく。
4. 患者説明書、倫理委員会申請書作成を行っている。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

多列CTを用いた冠動脈プラークの性状判定と冠動脈イベント発症との関連に
ついての多施設・前向き追跡調査に関する研究

研究分担者 栗林 幸夫 慶應義塾大学・放射線診断学・教授

研究要旨：メタボリック症候群に対する特定健診が開始され、心血管リスク重積患者の層別化と発症予知対策の具体化が急務である。分子イメージングの基礎研究が行われているが、実臨床においては多列・高速CTによる冠動脈造影の普及が現実化している。一方EBMに乏しい現況において、その診断応用に混乱が生じている。本研究では、多列CT冠動脈造影により非石灰化冠動脈プラークが検出された虚血性心疾患患者および冠危険因子重積患者を対象とした多施設・前向き共同臨床研究を世界に先がけて企画し、CT冠動脈造影における非石灰化冠動脈プラーク形成と患者背景との関係を6,000人規模で統計解析することから、その臨床有用性と限界を明らかにする。

A. 研究目的

研究分担者は循環器領域における放射線診断学の第一人者として、本研究のプロトコール作成、技術的側面の評価に関わっている。同時に、Society of Cardiovascular CT, Japan Chapter のプレジデントとして、本研究への参加施設の選択、リクルートを担当する。

B. 研究方法

前述の総括研究報告に同じ。

C. 研究結果

前述の総括研究報告に同じ。

D. 考察

前述の総括研究報告に同じ。

E. 結論

前述の総括研究報告に同じ。

F. 健康危険情報

研究が開始に至っておらず報告事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

研究が開始されたばかりであり、目下ない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。
2. 実用新案登録
なし。

3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

多列CTを用いた冠動脈造影法の被曝線量と画像誤差に
関する研究

研究分担者 堀口 純 広島大学大学院・放射線腫瘍学・准教授

研究要旨：メタボリック症候群に対する特定健診が開始され、心血管リスク重積患者の層別化と発症予知対策の具体化が急務である。分子イメージングの基礎研究が行われているが、実臨床においては多列・高速CTによる冠動脈造影の普及が現実化している。一方EBMに乏しい現況において、その診断応用に混乱が生じている。本研究では、多列CT冠動脈造影により非石灰化冠動脈プラークが検出された虚血性心疾患患者および冠危険因子重積患者を対象とした多施設・前向き共同臨床研究を世界に先がけて企画し、CT冠動脈造影における非石灰化冠動脈プラーク形成と患者背景との関係を6,000人規模で統計解析することから、その臨床有用性と限界を明らかにする。

B. 研究目的

研究分担者は循環器領域における放射線診断学とりわけ多列CTを用いた画像診断の第一人者として、本研究のプロトコール作成、技術的側面の評価に関わっている。本研究の技術的側面と広島大学におけるコア解析ラボの運営・指導を担当する。

B. 研究方法

前述の総括研究報告に同じ。

C. 研究結果

前述の総括研究報告に同じ。

D. 考察

前述の総括研究報告に同じ。

E. 結論

前述の総括研究報告に同じ。

F. 健康危険情報

研究が開始に至っておらず報告事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

研究が開始されたばかりであり、目下ない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

多列CTを用いた冠動脈石灰化と肥満との関係に関する研究

研究分担者 山本 秀也 広島大学病院・循環器内科学・講師

研究要旨：メタボリック症候群に対する特定健診が開始され、心血管リスク重積患者の層別化と発症予知対策の具体化が急務である。分子イメージングの基礎研究が行われているが、実臨床においては多列・高速CTによる冠動脈造影の普及が現実化している。一方EBMに乏しい現況において、その診断応用に混乱が生じている。本研究では、多列CT冠動脈造影により非石灰化冠動脈プラークが検出された虚血性心疾患患者および冠危険因子重積患者を対象とした多施設・前向き共同臨床研究を世界に先がけて企画し、CT冠動脈造影における非石灰化冠動脈プラーク形成と患者背景との関係を6,000人規模で統計解析することから、その臨床有用性と限界を明らかにする。

C. 研究目的

研究分担者は広島大学循環器領内科学教室にて大学院生を指導しており、同時に多列CTを用いたプラーク評価について実績を挙げている。本研究の遂行に際して、研究代表者を補佐し、実務面を支える。

B. 研究方法

前述の総括研究報告に同じ。

C. 研究結果

前述の総括研究報告に同じ。

D. 考察

前述の総括研究報告に同じ。

E. 結論

前述の総括研究報告に同じ。

F. 健康危険情報

研究が開始に至っておらず報告事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

研究が開始されたばかりであり、目下ない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。
2. 実用新案登録
なし。

3. その他
なし。

III. 研究成果の刊行
に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitagawa T, Yamamoto H, Horiguchi J, Ohhashi N, Tadehara F, Shokawa T, Dohi Y, Kunita E, Utsunomiya H, Kohno N, Kihara Y.	Characterization of noncalcified coronary plaques and identification of culprit lesions in patients with acute coronary syndrome by 64-slice computed tomography.	JACC Cardiovasc Imaging.	2(2)	153-60	2009
Furukawa Y, Taniguchi R, Ehara N, Ozasa N, Haruna Y, Saito N, Doi T, Hoshino K, Shizuta S, Morimoto T, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T, Kimura T; CREDO-Kyoto Investigators.	Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease: perspectives from the CREDO-Kyoto registry.	Circ J.	72(2)	1937-45	2008
Tani T, Tanabe K, Kitai T, Yamane T, Kureha F, Katayama M, Tamita K, Kaji S, Oda T, Ehara N, Kinoshita M, Yamamuro A, Morioka S, Kihara Y.	Detection of severe stenosis and total occlusion in the left anterior descending coronary artery with transthoracic Doppler echocardiography in the emergency room.	Echocardiography.	26(1)	15-20	2009
Nakamura S, Kimura M, Goto C, Noma K, Yoshizumi M, Chayama K, Kihara Y, Higashi Y.	Cigarette smoking abolishes ischemic preconditioning-induced augmentation of endothelium-dependent vasodilation.	Hypertension.	53(4)	674-81	2009

Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y.	Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases.	Circ J.	73(3)	411-8	2009
Teragawa H, Higashi Y, Kihara Y.	Effect of isoflavone supplement on endothelial function: does efficacy vary with atherosclerotic burden?	Eur Heart J.	29(22)	2710-2712	2008
Akita A, Tanimoto A, Jinno H, Kameyama K, Kuribayashi S.	The clinical value of bilateral breast MR imaging: is it worth performing on patients showing suspicious microcalcifications on mammography?	Eur Radiol.	Epub	Apr.7	2009
Shimizu H, Hashimoto S, Kuribayashi S, Yozu R.	Dilation of a prosthetic aortic graft 23 years after implantation.	Eur J Cardiothorac Surg.	Epub	Mar.6	2009
Jinzaki M, Sato K, Tanami Y, Yamada M, Anzai T, Kawamura A, Ueno K, Kuribayashi S.	Diagnostic Accuracy of Angiographic View Image for the Detection of Coronary Artery Stenoses by 64-Detector Row CT.	Circ J.	73(4)	691-8	2009
Yamada M, Jinzaki M, Sato K, Tanami Y, Fukumoto K, Tanimoto K, Takatsuki S, Ogawa S, Kuribayashi S.	Novel three-dimensional imaging of the anatomical relationship between the pulmonary vein and left atrium.	Circ J.	73(3)	573-4	2009
Jo Y, Kawamura A, Jinzaki M, Kohno T, Anzai T, Iwanaga S, Kokaji K, Yoshikawa T, Yozu R, Kuribayashi S, Ogawa S.	Extrinsic compression of the left main coronary artery by atrial septal defect.	Ann Thorac Surg.	86(6)	1987-1989	2008

Okuda S, Oshio K, Shinmoto H, Tanimoto A, Asada H, Fujii T, Yoshimura Y, Kuribayashi S.	Semiquantitative assessment of MR imaging in prediction of efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist for volume reduction of uterine leiomyoma: initial experience.	Radiology.	248(3)	917-24	2008
Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Kohno T, Kawamura A, Yoshikawa T, Kuribayashi S, Ogawa S.	Diagnostic capacity of 64-slice multidetector computed tomography for acute coronary syndrome in patients presenting with acute chest pain.	Cardiology.	112(3)	211-8	2008
Kitagawa K, Sakuma H, Nagata M, Okuda S, Hirano M, Tanimoto A, Matsusako M, Lima JA, Kuribayashi S, Takeda K.	Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion MRI and late gadolinium-enhanced MRI for detecting flow-limiting coronary artery disease: a multicenter study.	Eur Radiol.	18(14)	3902-3905	2008
Jinzaki M, Yamada M, Sato K, Tanami Y, Anzai T, Sasaki K, Kuribayashi S.	Overview image of the lumen and vessel wall in coronary CT angiography.	Circ J.	72(4)	671-3	2008
Yamada M, Jinzaki M, Kuribayashi S, Sato K, Tanami Y, Fukumoto K, Tanimoto K, Sato T, Soejima K, Ogawa S.	Novel post-processing image for the visualization of the coronary sinus by multidetector-row computed tomography before cardiac resynchronization therapy: edge-enhanced image.	Circ J.	72(3)	487-8	2008

Horiguchi J, Matsuura N, Yamamoto H, Kiguchi M, Fujioka C, Kitagawa T, Kohno N, Ito K.	Coronary artery calcium scoring on low-dose prospective electrocardiographically-triggered 64-slice CT.	Acad Radiol.	16(2)	187-93	2009
Hieda M, Toyota N, Kakizawa H, Ishikawa M, Horiguchi J, Ito K.	The anterior branch of the left inferior phrenic artery arising from the right inferior phrenic artery: an angiographic and CT study.	Cardiovasc Intervent Radiol.	32(2)	250-4	2008
Alam F, Naito K, Horiguchi J, Fukuda H, Tachikake T, Ito K.	Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography.	AJR Am J Roentgenol.	191(2)	604-10	2008
Horiguchi J, Kiguchi M, Fujioka C, Arie R, Shen Y, Sunasaka K, Kitagawa T, Yamamoto H, Ito K.	Variability of repeated coronary artery calcium scoring and radiation Dose on 64- and 16-slice computed tomography by prospective electrocardiographically-triggered axial and retrospective electrocardiographically-gated spiral computed tomography: a phantom study.	Acad Radiol.	15(8)	958-65	2008
Hirai N, Horiguchi J, Fujioka C, Kiguchi M, Yamamoto H, Matsuura N, Kitagawa T, Teragawa H, Kohno N, Ito K.	Prospective versus retrospective ECG-gated 64-detector coronary CT angiography: assessment of image quality, stenosis, and radiation dose.	Radiology.	248(2)	424-30	2008

Ohashi N, Yamamoto H, Horiguchi J, Kitagawa T, Hirai N, Ito K, Kohno N.	Visceral fat accumulation as a predictor of coronary artery calcium as assessed by multislice computed tomography in Japanese patients.	Atherosclerosis.	202(1)	192-9	2009
Matsuura N, Horiguchi J, Yamamoto H, Hirai N, Tonda T, Kohno N, Ito K.	Optimal cardiac phase for coronary artery calcium scoring on single-source 64-MDCT scanner: least interscan variability and least motion artifacts.	AJR Am J Roentgenol.	190(6)	1561-1568	2008
Horiguchi J, Kiguchi M, Fujioka C, Shen Y, Arie R, Sunasaka K, Ito K.	Radiation dose, image quality, stenosis measurement, and CT densitometry using ECG-triggered coronary 64-MDCT angiography: a phantom study.	AJR Am J Roentgenol.	190(2)	315-20	2008
Tatsukawa Y, Hsu WL, Yamada M, Cologne JB, Suzuki G, Yamamoto H, Yamane K, Akahoshi M, Fujiwara S, Kohno N.	White blood cell count, especially neutrophil count, as a predictor of hypertension in a Japanese population.	Hypertens Res.	31(7)	1391-1397	2008
Okada T, Hayashi Y, Toyofuku M, Imazu M, Otsuka M, Sakuma T, Ueda H, Yamamoto H, Kohno N.	One-year clinical outcomes of dialysis patients after implantation with sirolimus-eluting coronary stents.	Circ J.	72(9)	1430-1435	2008
Hirai Y, Yamamoto H, Nakano Y, Ogi H, Kajiwara S, Kohno N.	Disopyramide for transient high-degree atrioventricular block in a young patient with a history of syncope.	J Cardiol.	52(1)	59-61	2008

Tadehara F, Yamamoto H, Tsujiyama S, Hinoi T, Matsuo S, Matsumoto N, Sato Y, Kohno N.	Feasibility of a rapid protocol of 1-day single-isotope rest/adenosine stress Tc-99m sestamibi ECG-gated myocardial perfusion imaging.	J Nucl Cardiol.	15(1)	35-41	2008
Nojima H, Watanabe H, Yamane K, Kitahara Y, Sekikawa K, Yamamoto H, Yokoyama A, Inamizu T, Asahara T, Kohno N; Hiroshima University Health Promotion Study Group.	Effect of aerobic exercise training on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus.	Metabolism.	57(2)	170-6	2008

Imaging and Diagnostic Testing

Comprehensive evaluation of noncalcified coronary plaque characteristics detected using 64-slice computed tomography in patients with proven or suspected coronary artery disease

Toshiro Kitagawa, MD,^a Hideya Yamamoto, MD,^a Norihiko Ohhashi, MD,^a Tomokazu Okimoto, MD,^a Jun Horiguchi, MD,^b Nobuhiko Hirai, MD,^b Katsuhide Ito, MD,^c and Nobuaki Kohno, MD^a Hiroshima, Japan

Background Multislice computed tomography has recently been shown to have the potential to characterize noncalcified coronary atherosclerotic lesions (NCALs). We evaluated the relationship among computed tomography (CT) density, arterial remodeling, and the adherent calcium morphology of NCALs detected using 64-slice CT.

Methods We studied 138 patients with proven or suspected coronary artery disease who underwent contrast-enhanced 64-slice CT examination. For each NCAL detected within the vessel wall, we determined the minimum CT density, remodeling index (RI = lesion/reference vessel area), and the presence or absence of coronary calcium in or adjacent to each NCAL and its morphology. Intravascular ultrasound (IVUS) was additionally performed in a subset of 21 patients.

Results A total of 202 NCALs were detected in 97 patients. The mean CT density of 98 lesions with positive remodeling (PR) (RI > 1.05) was significantly lower than that of 104 lesions without PR (25 ± 23 vs 56 ± 28 Hounsfield units, $P < .001$); and spotty calcium was more frequently observed with the PR lesions than non-PR lesions (59% vs 22%, $P < .001$). The mean CT density of the PR lesions with spotty calcium ($n = 58$) was substantially lower than that of the non-PR lesions without adherent calcium ($n = 45$) (20 ± 20 vs 67 ± 24 Hounsfield units, $P < .001$). Evaluation of the components, RI, and adherent calcium morphology of 38 NCALs by 64-slice CT was in close agreement with the IVUS findings.

Conclusions Lower CT density, PR, and adherent spotty calcium, which may indicate plaque vulnerability, are intimately correlated in NCALs detected using 64-slice CT; these findings are consistent with those of IVUS. (Am Heart J 2007;154:1191-98.)

Most acute coronary syndromes (ACSs) occur as a result of coronary plaque rupture at sites with noncritical luminal narrowing.^{1,2} A pathologic study identified several histologic characteristics of ruptured plaques such as a large high-lipid core and a thin fibrous cap.³ Otherwise, positive remodeling (PR), which is the change in cross-sectional vessel size that occurs during the growth of atherosclerotic lesions, is considered to be associated with plaque vulnerability.^{4,5} A previous study using intravascular ultrasound (IVUS) demonstrated that small coronary calcium deposits are

significantly more frequent in the culprit lesions of ACS than in those of stable angina pectoris and that coronary calcium morphology is associated with coronary plaque vulnerability.⁶

Multislice computed tomography (MSCT) has recently been shown to have the potential to identify noncalcified plaques in the coronary arteries in vivo.⁷⁻⁹ Various components of coronary atherosclerotic plaque, such as lipid accumulation, fibrous tissues, and calcium, can be distinguished by contrast-enhanced MSCT.^{10,11} It has also been reported that computed tomography (CT) densities measured within coronary plaques reflect the echogenicity and plaque components evaluated by IVUS.¹² In good accordance with the results of IVUS, MSCT is considered to enable assessment of the remodeling of coronary atherosclerotic lesions.¹³

To the best of our knowledge, no MSCT studies have documented the relationship among CT density, arterial remodeling, and the adherent calcium morphology of noncalcified coronary atherosclerotic lesions (NCALs). The purpose of the present study is to examine the relationship regarding NCALs detected using 64-slice CT.

From the ^aDepartment of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan, ^bDepartment of Clinical Radiology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan, and ^cDepartment of Radiology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan. Submitted April 17, 2007; accepted July 23, 2007.

Reprint requests: Hideya Yamamoto, MD, Department of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan.

E-mail: hideyayam@hiroshima-u.ac.jp

0002-8703/\$ - see front matter

© 2007, Mosby, Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.ahj.2007.07.020

Methods

Patient population

From December 2005 to November 2006, 138 consecutive patients with proven or suspected coronary artery disease were enrolled in the study. The patients' clinical characteristics are shown in Table 1. The study population contained no patients diagnosed as having acute myocardial infarction or unstable angina pectoris at rest. Patients with cardiac arrhythmias (ie, atrial fibrillation or frequent paroxysmal premature beats) or contraindications for contrast medium and those in unstable hemodynamic situations were excluded. The study was approved by our hospital's ethical committee, and written informed consent was obtained from all patients.

Multislice computed tomography scan protocol

Helical CT angiography by the electrocardiographic gated method was performed using a 64-slice CT scanner (Light-Speed VCT, GE Healthcare, Waukesha, WI; gantry rotation time 0.35 seconds, 64×0.625 mm detector collimation). Patients with a resting heart rate of ≥ 60 beat/min received 40 mg metoprolol orally 60 minutes before MSCT scanning, and all received 0.3 mg nitroglycerin sublingually just before scanning. First, a plain scan was performed to determine the calcium burden of the coronary tree (sequential scan with 16×2.5 mm collimation, tube current 140 mA, tube voltage 120 kV). A bolus of 50 to 80 mL contrast medium (iopamidol 370 mg I/mL, Bayer Healthcare, Berlin, Germany) was injected into the right cubital vein at 4.0 mL/s followed by a saline chaser bolus of 20 mL; scanning was started with a delay according to the contrast transit time determined previously by test injection method. Data acquisition was performed during an inspiratory breath hold without inhalation of oxygen. Volume data sets were acquired in the helical mode with simultaneous acquisition of 64 parallel collimations (sequential scan with 64×0.625 mm collimation, CT pitch factor 0.18-0.24:1, tube current 600-750 mA, tube voltage 120 kV). The CT scanner in our hospital was not equipped with dose-modulation function. The effective radiation dose required for MSCT examination was estimated using the normalized value of effective dose per dose-length product appropriate to the chest.¹⁴

Reconstruction and evaluation of MSCT images

Raw data of scans were transferred to a computer workstation (Advantage Workstation Ver.4.2, GE Healthcare), and image reconstruction was performed using image-analysis software (CardIQ, GE Healthcare). A "standard" kernel was used as the reconstruction filter. According to heart rate, either half reconstruction algorithm (temporal window 175 milliseconds) or multisector reconstruction algorithm (temporal window <175 milliseconds) was selected. The optimal cardiac phase with the least motion artifacts was chosen individually by visual inspection of the original axial and multiplanar reconstruction images.

The CT image data set was analyzed by 2 experienced independent observers. All coronary segments >2 mm in diameter were evaluated using curved multiplanar reconstruction images. The examined vessels were viewed in images reconstructed along the axis of the vessel of interest and in cross-sectional images perpendicular to the center line of the vessel

Table 1. Patients characteristics (n = 138)

Age (y)	67 ± 11 (range 36 - 86)
Male/female	96/42
Body mass index (kg/m ²)	24 ± 3 (range 17 - 33)
Hypertension	88 (64)
Hyperlipidemia	70 (51)
Diabetes mellitus	64 (46)
Previous or current smoker	69 (50)
Previous percutaneous coronary interventions	29 (21)
Previous coronary artery bypass grafting	12 (9)

Data are expressed as mean ± SD or number (percentage) of patients.

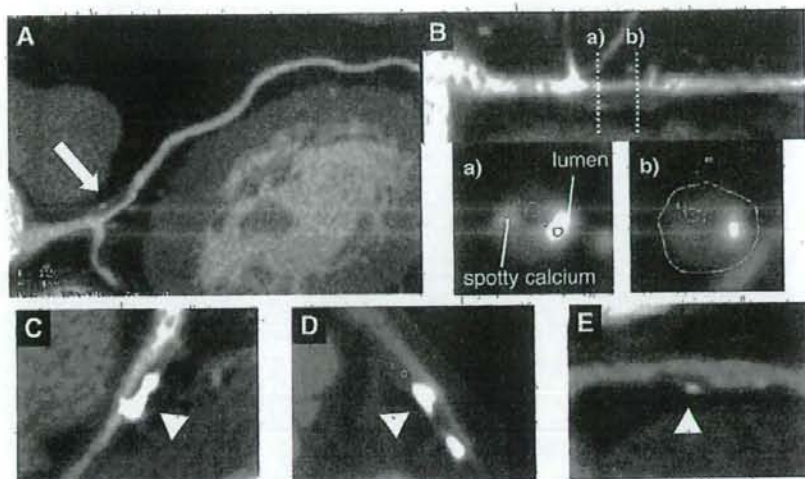
(Figure 1). Noncalcified coronary atherosclerotic lesions were defined as low-density masses of >1 mm² in size, located within the vessel wall and clearly distinguishable from the contrast-enhanced coronary lumen and the surrounding pericardial tissue.¹⁵ Coronary calcium was defined as a structure on the vessel wall with a CT density above that of the contrast-enhanced coronary lumen, or with a CT density of >120 Hounsfield units (HU) that could be assigned to the coronary artery wall in a plain image. For NCAL and calcium analyses, the optimal image display setting was chosen on an individual basis; in general, the window was between 700 and 1000 HU and level between 100 and 200 HU.

Noncalcified coronary atherosclerotic lesion size was first determined (small or large based on visual assessment with a threshold of 50% of vessel diameter) and the CT densities of at least 5 regions of interests (each region area = 1 mm²) positioned in each NCAL area were measured; the minimum density value was decided as the NCAL density. We positioned the regions of interests outside of the adherent calcium deposits, avoiding the borders of the coronary lumen and the surrounding pericardial tissue to minimize the effect of partial volume and beam hardening effects. We excluded lesions with CT density >120 HU from NCAL because of the high probability of a calcified plaque.⁷

We then measured the cross-sectional vessel area (in square millimeters) at each NCAL site by manually tracing the outer vessel contour (the border to low-density epicardial fat). The cross-sectional vessel area was similarly determined at each reference site with the least amount of plaque, proximal to and as close as possible to the respective NCAL (in the absence of a segment without plaque, the least diseased segment between the lesion and the coronary ostium or major bifurcations).¹⁵ The remodeling index (RI) was calculated by dividing the cross-sectional vessel area at each NCAL site by that in the reference site. Positive remodeling was defined as RI >1.05 .¹⁵ We also measured the CT density of a region of interest (region area = 1 mm²) positioned in the center of each reference site lumen as the contrast density within the coronary lumen.

Finally, we assessed adherent calcium deposit in or adjacent to each NCAL, by determining its presence or absence and morphology as follows: diffuse, length (L) of calcium burden $\geq 3/2$ of vessel diameter (VD) and width (W) $\geq 2/3$ of VD; medium, L $\geq 3/2$ of VD and W $<2/3$ of VD or L $<3/2$ of VD and W $\geq 2/3$ of VD; spotty, L $<3/2$ of VD and W $<2/3$ of VD.¹⁶ When the definition of NCAL and the classification of adherent calcium varied among the observers, the determination was achieved by consensus of the observers.

Figure 1



Upper panels show NCALs detected by MSCT. **A**, Curved multiplanar reconstruction image shows NCALs (arrow) in the proximal portion of the left anterior descending artery. **B**, Cross-sectional images show spotty calcium (CT density 261 HU) in the NCALs (**a**), and measurements of CT density and cross-sectional vessel area (**b**). Lower panels show examples of the adherent coronary calcium morphologies in or adjacent to NCALs (arrowheads): **C**, diffuse type; **D**, medium type; and **E**, spotty type.

Intravascular ultrasound

In a subset of 21 patients (16 males, age 66 ± 9 years), IVUS of the respective coronary artery was performed as part of the invasive diagnostic procedure (motorized pullback at 0.5 mm/s, 40 MHz; Atlantis SR Pro2, Boston Scientific, Natick, MA) to compare the findings of NCALs with MSCT. Each NCAL visualized by MSCT was identified on IVUS using fiducial landmarks such as bifurcations and branches and analyzed by an independent observer. Noncalcified coronary atherosclerotic lesion composition was classified according to IVUS criteria as proposed by the American College of Cardiology.¹⁷ Hypoechoic lesions were defined by most tissue revealing an echogenicity lower than that of the adventitia. Hyperechoic lesions were defined by most tissue producing echoes equal to or brighter than the adventitia. Otherwise, calcium was defined by the presence of a bright echogenic signal with acoustic shadowing. Each NCAL was categorized into 1 of 4 groups based on the quantification of adherent calcium deposits in or adjacent to each NCAL: (1) no calcium; (2) spotty calcium: a lesion associated with only small calcium deposits within an arc of $<90^\circ$; (3) intermediate calcium: a lesion associated with moderate calcium deposits with an arc of 90° to 180° in >1 cross-sectional image of the lesion; and (4) extensive calcium: a lesion associated with extensive calcium deposits with an arc of $>180^\circ$ in >1 cross-sectional image of the lesion.⁶ The cross-sectional vessel area (in square millimeters) was measured by tracing the external elastic membrane at the site of each NCAL and in the proximal reference site (segment without plaque proximal to the respective lesion or the least diseased segment between the lesion and the coronary ostium or major bifurcations).

Remodeling index was calculated by dividing the cross-sectional vessel area at each NCAL site by that in the reference site.

Statistical analysis

All measurements are expressed as mean \pm SD. The unpaired *t* test and analysis of variance were performed to compare continuous variables between the 2 groups and among the 4 groups, respectively. Categorical variables were compared using the χ^2 test. The CT density of NCALs was compared to the RI measured by MSCT using Pearson correlation. The CT density of NCALs was tested using a receiver operating characteristic curve to assess its reliability as a prognostic variable for hypoechoic NCALs on IVUS. Cross-sectional vessel areas and RI measured by MSCT were compared with those measured by IVUS using Pearson correlation and Bland-Altman analysis. Interobserver variability of measured CT densities was determined by calculating the Pearson correlation coefficient. All analyses were performed using JMP 5.0.1 statistical software (SAS Institute Inc, Cary, NC). A *P* value of $<.05$ was considered statistically significant.

Results

Parameters during MSCT scanning

Mean heart rates during scanning and mean scan time were 60 ± 9 beat/min and 7.0 ± 2.0 seconds, respectively. The estimated effective radiation dose was 15 to 18 mSv. In all patients, there were no obvious complications of MSCT scanning.