

DISCUSSION

The distinctive histological features of AFH include a dermal lesion extending into superficial subcutaneous adipose tissue, composed of a population of pleomorphic spindled (fibroblast-like) and polyhedral (histiocyte-like) cells admixed with multinucleated giant cells, and macrophages as well as hemosiderin deposits. Kaddu et al. (2) reported the presence of 1–15 pathologic mitoses per 10 high power field (HPF) (mean 3.4 per 10 HPF) (20/59 cases, 33.9%) and/or geographic-like necrosis (7/59 cases, 11.9%) (2). Many reports have indicated positivity for factor XIIIa (4–6), but negativity has also been reported in some cases (2, 7, 8). Garrido-Ruiz et al. (6) and Wilk et al. (8) reported that AFH was CD34-negative. Although AFH of the skin is considered to be benign, there have been rare cases of multiple recurrence involving metastasis to the lymph nodes and lungs (2, 3, 5). Kaddu et al. (2) reported local recurrence in 3 of 21 cases for which follow-up was possible, and among these cases, distant metastasis occurred in 2. These 3 cases were all incompletely excised. Therefore, complete excision of AFH with a sufficient margin is important.

Histologically, the differential diagnosis of AFH includes DFSP, AFX and PDS/MFH. DFSP commonly occurs on the body trunk or proximal limbs of healthy adults, showing uniform bland spindle cells with spindle-shaped nuclei exhibit a storiform pattern and proliferate from the dermis to the subcutaneous adipose tissue with an unclear boundary, CD34 is diffusely positive, and immunoreactivity for α -SMA and desmin are usually negative (3, 9). In our case, as the tumour cells were notably polymorphic, CD34 was negative, and typical features of DF were observed in the background. AFX commonly occurs in sun-damaged skin of the head and neck in elderly individuals. AFX is similar to AFH in showing proliferation of spindle cells as well as multinucleated giant cells and bizarre cells (2). However, solar elastosis is observed in AFX, and a grenz zone is not evident because the tumour cells proliferate from directly under the skin. Moreover, features of typical DF are not observed (3). PDS/MFH commonly occurs in the limbs of middle-aged individuals, and it is common for the lesion to extend deeply into subcutaneous tissue, thus commonly forming a large tumour. An important point is that the tumour cells with profound atypia proliferate, and immunohistochemically do not demonstrate a specific line of differentiation. α 1-antitrypsin and α 1-antichymotrypsin are immunohistochemically positive in PDS/MFH (10). In the present case, the tumour cells were negative for both α 1-antitrypsin and α 1-antichymotrypsin, and atypia of the proliferating cells was not as severe as that in PDS/MFH.

Recent studies have shown that CD163 and CD44 are specific for DF and its variants. CD163, a haemoglobin scavenger receptor expressed by monocytes and tissue macrophages, is reportedly expressed in DF (89%) and cellular fibrous histiocytoma (100%), whereas it is negative in DFSP (83%) (11) and AFX (100%) (12). In addition, CD44 is the cell surface receptor for hyaluronate, and has also been reported to be a useful diagnostic marker of DF (13). In our case, the tumour cells showed strong expression of both CD163 and CD44, thus supporting the contention that AFH is a variant of DF.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Professor Hiroshi Hashimoto, Department of Pathology, University of Occupational and Environmental Health, Japan, for his helpful comments on this case.

REFERENCES

1. Fukamizu H, Oku T, Inoue K, Matsumoto K, Okayama H, Tagami H. Atypical ("pseudosarcomatous") cutaneous histiocytoma. *J Cutan Pathol* 1983; 10: 327–333.
2. Kaddu S, Mc Menamin ME, Fletcher CDM. Atypical fibrous histiocytoma of the skin. Clinicopathologic analysis of 59 cases with evidence of infrequent metastasis. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 35–46.
3. Lever's histopathology of the skin. In: Elder DS, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: p. 981.
4. Huan Y, Vapnek J, Unger PD. Atypical fibrous histiocytoma of the scrotum. *Ann Diagn Pathol* 2003; 7: 370–373.
5. Guillou L, Gebhard S, Salmeron M, Coindre JM. Metastasizing fibrous histiocytoma of the skin: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. *Mod Pathol* 2000; 13: 654–660.
6. Garrido-Ruiz MC, Ramos P, Enguita AB, Rodriguez Pe-ralto JL. Subcutaneous atypical fibrous histiocytoma. *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 499–501.
7. Kuroda K, Tajima S. Proliferation of HSP47-positive skin fibroblasts in dermatofibroma. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 21–26.
8. Wilk M, Zelger BG, Nilles M, Zelger B. The value of immunohistochemistry in atypical fibrous histiocytoma. *Am J Dermatopathol* 2004; 26: 367–371.
9. Aiba S, Tabata N, Ishii H, Ootani H, Tagami H. Dermatofibrosarcoma protuberans is a unique fibrohistiocytic tumor expressing CD34. *Br J Dermatol* 1992; 127: 79–84.
10. Enzinger & Weiss's soft tissue tumors. In: Weiss SW, Goldblum JR, editors. Philadelphia: Mosby; 2008: p. 989.
11. Sachdev R, Sundram U. Expression of CD163 in dermatofibroma, cellular fibrous histiocytoma, and dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with CD68, CD34, and factor XIIIa. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 353–360.
12. Sachdev R, Robbins J, Kohler S, Vanchinathan V, Schwartz EJ, Sundram UN. CD163 expression is present in cutaneous histiocytomas but not in atypical fibroxanthomas. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 915–921.
13. Calikoglu E, Augsburg E, Chavaz P, Saurat JH, Kaya G. CD44 and hyaluronate in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 185–189.

いわて新医療モデルと遠隔医療

小川 彰

岩手医科大学 理事長・学長

The New Iwate Model of Healthcare and Telemedicine

Akira Ogawa

CEO and President, Iwate Medical University

1. はじめに

私たちは、厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「遠隔医療を実施する拠点病院のあり方に関する研究」において、ICTの活用による遠隔医療を核とし、住民、患者の高度医療へのアクセスを保障する一方、クオリティとコストを並立させ、医師不足にも対応した、全国の過疎地、被災地医療のモデルとなりうる「いわて新医療モデル」の確立を目指している。

2. 岩手県の過疎地医療の特殊性

岩手県は面積が北海道に次いで広く、南北約200km、東西約150kmと四国4県に匹敵する都府県中最大の行政区である。盛岡を起点とすると、三陸海岸は約100km離れており、例えば、宮古市に行くまで車で片道約2時間、さらに山田町まで行こうとすれば、片道約3時間かかることになり、ほとんどの沿岸地域まで往復約6時間を要する。この広大な医療圏を、岩手医大にある東北唯一の高度救命救急センターと県立久慈病院と県立大船渡病院にある高次救急センターの3救急センター体制で支えている。

都道府県別にみた医療施設に従事する人口10万あたりの医師数は埼玉県や千葉県が最も少ないが、広い県土を有する東北各県においても医師数は不足している。医療圏の面積当たりの医療供給体制をみると、岩手県の9つの二次医療圏のひとつ、宮古医療圏の面積は、東京都全域の1.2倍、東京都区部の4.3倍であるが、僅か4病院があるのみである。そのひとつが今回津波で壊滅した県立山田病院であり、総合病院は唯一県立宮古病院のみである。東京都の病院数が658、区部だけでも436あるのに対し、地域によりこれだけの違いがあることを前提に、岩手県の医療を考える必要がある。

岩手県における過疎地医療の特殊性は、広大な県土であり、医師不足県であること、医師の移動に膨大な時間がかかること、しかし大学病院から片道3時間かけて沿岸地域まで行ったとしても多くの患者さんが待っている訳ではないことである。高度医療を効率良く提供するため、大学病院と地域を結んだ遠隔医療の役割が期待されてきた。

3. 岩手県の医療情報ネットワークと遠隔医療

広大な県土を有する岩手県は、医療情報ネットワークの整備に積極的に取り組んできた。行政情報ハイウェイの一部を利用した岩手医療情報ネットワークと小児救急医療遠隔支援システム、インターネットを利用した周産期医療情

報ネットワーク等である。しかし、その多くはテレビ会議であり、「がんネット」、「循ネット」、遠隔手術指導、データベース検索、教育支援など、基本的には全て遠隔教育であり、診療を遠隔医療として行うのは放射線画像診断と遠隔病理診断のみであった。

このなかで周産期医療情報ネットワーク「いーはとーぶ」は、岩手県全域の分娩施設を網羅し、妊婦情報を登録保管していた。津波の被災地ではほとんどの妊婦が母子健康手帳を失ったが、妊婦情報が岩手医科大学にある「いーはとーぶ」のサーバに保存されていたことから、母子健康手帳の再発行が可能となり、その後の妊婦全員の健康な出産につながった。このエピソードは、医療情報の共有、保全が災害時に住民の健康を守る上でいかに重要かを示しており、「いーはとーぶ」の奇蹟と呼ばれている。

4. 東日本大震災・津波後の岩手県の医療再生への道

東日本大震災・津波後の医療再生の道は5段階に分けることができる。第1段階はDMAT活動であるが、今回は津波災害であり、多くの場合、津波で生死が決まってしまう、怪我人は少なく、DMATの活動は限定的であった。むしろ第2段階である避難所巡回の医療支援チームの活動が非常に長く必要とされたのがひとつの特徴であった。第3段階は仮設診療所の整備であり、県立山田病院、県立大槌病院、県立高田病院が仮設診療所での診療を再開している。また、陸前高田では、被災した多くの開業医に代わり、岩手県医師会が独自に診療所を作って活動している。

現在進めているのが第4段階、基幹病院の整備である。ここで最も重要なことは、ハードやシステムを単に元に戻す、復旧ではなく、岩手県全域の医療体制を白紙から再構築する、再生するという視点である。広大な県土、過疎地、被災地の3つをキーワードに、住民がいつでもどこでも高度医療を受けることができる、効率のよい、「いわて新医療モデル」を構築することが我々に課せられた使命である。これはさらに第5段階である町の再生に応じた医療体制の整備につながっていく。

過疎地、被災地であっても、住民、患者がいつでもどこでも高度医療を受けることができる、「いわて新医療モデル」では次のふたつが重要な柱になると考えている。第1は電子カルテ等のICTを利用することにより、診療所－基幹病院－介護福祉施設－大学病院間で医療情報を共有する遠隔医療システムを構築すること。すなわち、ICTを活用した遠隔医療によって住民が高度の診断や治療方針について専門医療を受けることができる。生活習慣病などの慢性疾患の日常診療を地元で受けることができる。手術や高

度医療は大学病院や基幹病院で受けるが、その後は地元に戻って生活することから、大学病院、基幹病院、診療所、福祉施設において医療情報を共有し、住民の健康な生活を支えるシステムである。

第2はテレビ会議システムを利用した外来診療であり、これには対面診療の弾力化という極めて重要な視点が必要である。

5. これまでの遠隔医療の問題点

従来の遠隔医療は、ほとんどの場合、医師のいる病院同士をつなぐ「遠隔医療支援」であって、真の遠隔医療ではない。診療として行われている遠隔医療は病病連携としての放射線画像診断と遠隔病理診断であるが、広い県土においては、病診、病福連携にこそ遠隔医療が求められる。また、放射線画像診断と遠隔病理診断は保険適応であるが、医師不在の診療所の看護師と100km、片道3時間離れた岩手医大をつなぐ診療が保険診療になることが本当の意味での遠隔医療であると考えている。本研究でのテーマのひとつが遠隔医療を保険診療にすることであり、陸前高田の診療所における皮膚科診療と県立宮古病院における糖尿病診療をモデル事業として、遠隔診療で、医師がいないところで、看護師と患者さんが向こうにいて、遠く離れた岩手医大の外来に医師がいる、そのような診療が安全なのか、診療として本当に成り立ちうるのかという実証実験を行っている。

もうひとつの課題は電子カルテの標準化がなされていないことである。厚生労働省はSS-MIX さらにSS-MIX2を発表し、標準化を推進しているが、未だ十分には普及していない。本研究ではSS-MIX、SS-MIX2を中心に、医療連携のために網羅すべき情報の範囲について議論を深めていく。

6. 「いわて新医療モデル」に向けた岩手県、岩手医科大学の取り組み

岩手県は発災後5か月の平成23年8月に策定した「復興基本計画」の中で、災害に強く、質の高い保険医療の提供体制の整備を謳い、遠隔医療を核とし、沿岸地域の病院や診療所、さらに在宅ケアや訪問介護等を包括するケアシステムとして連動させ、これをドクターヘリの運用等が支えたとした。

ドクターヘリは、既に平成24年4月から運用が開始され、平均でほぼ1日1回の出動要請がある。岩手医大の矢巾キャンパスにドクターヘリ基地を完成させ、ここに運行管理者、パイロット、整備士、そしてフライトドクター、フライトナースが常駐し、出動要請から5分で上空に舞い上がり、陸路で片道3時間かかるところを25分で行く運用を既に開始している。

さらに、平時には災害医療の検証、教育を行い、災害時には医療体制を速やかに構築するための災害医学講座を新設した。また、災害精神医学講座を設け、岩手こころのケアセンターを岩手医大に、支所を被災地4箇所に開設して活動を開始している。平成25年4月には子どものこころのケアセンターを開設する予定である。

岩手医大の矢巾キャンパスには平成25年4月に、完全免震構造で、独自の非常用発電設備を持ち、全県の医療情報のサーバ機能を有する災害時地域医療支援教育センターを開設する。1階にこころのケアセンターと子どものこころのケアセンターが、2階に災害医学講座が入る。4階に

は住民、患者の健康情報、カルテ情報を保全し、災害等に対応するため、全県の医療情報を集約するサーバを置く予定である。

ドクターヘリ基地と災害時地域医療支援教育センターが立つ矢巾キャンパスの敷地には5、6年後に1000床規模の病院を建設する予定である。この岩手医大の新病院にはおよそ8000KWの発電機能を併設し、1週間程度のライフライン停止時にも全ての病院機能を稼働できるように整備し、災害に強いモデル災害拠点病院にする方針である。この新病院には広域災害時、東京首都圏の関東直下型の地震、あるいは東南海地震の時にバックアップ病院としての機能を持たせるという意味もある。

地域医療連携、医療情報連携に関わる事業は、厚生労働省、総務省、文部科学省、そして内閣府と様々な行政機関が関与することから、国と県、市町村、医療機関が密接に連携すること、特に岩手医大が各種事業の横糸を紡ぐような役割を果たすことが重要であると考えている。岩手県では医療情報推進連絡協議会準備会が設立され、無駄のない、効果的な医療情報システムの構築に向けて歩み出したところである。

7. まとめ

過疎地、被災地における「いわて新医療モデル」の目的は、ICTを活用した遠隔医療により、「病診」、「病福」、「大学」を連携させる新しい医療情報連携システムを整備し、遠隔医療を「支援」から「医療」へと発展させることである。「いわて新医療モデル」を医師不足にも対応した全国の医療モデルに育てていきたい。

岩手医科大学と県立宮古病院の間の糖尿病遠隔診療支援

高橋 義彦 佐藤 譲

岩手医科大学内科学講座 糖尿病・代謝内科分野

Teleconsultation for the management of diabetes mellitus between Iwate Medical University and Miyako Prefectural Hospital

Yoshihiko Takahashi Jo Satoh

Division of diabetes and metabolism, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

要旨

岩手県のなかでも特に三陸沿岸は糖尿病専門医が著しく不足している。同地域の中で、宮古市の基幹病院である岩手県立宮古病院と、岩手医科大学付属病院とをテレビ会議システムで結び、糖尿病遠隔診療支援を行うプロジェクトを立ち上げた。災害時医療拠点となる岩手医科大学矢巾キャンパスにサーバーを置き、二つの病院の外来の間をVPNによるセキュアなネットワークで結ぶ。そして、WWW連携データベースシステムにより検査結果や指導内容、投薬内容をデータベース化するシステムを構築した。今後比較的病状の安定した患者を対象に参加患者を募り、診療支援を開始したいと考えている。

Keywords : teleconsultation, diabetes mellitus, virtual private network

1. はじめに

日本における糖尿病患者数は年々増加し、糖尿病が強く疑われる人は平成9年度690万人と推計されたものが、平成19年度には890万人となり、さらに糖尿病の可能性を否定できない人を含めると同年度では2210万人が何らかの耐糖能障害を有していると推計されている。糖尿病は全身の血管を障害する代謝症候群であり、細小血管障害としての網膜症・腎症・神経障害のみならず、大血管障害としての虚血性心疾患・脳血管障害や末梢動脈疾患の高リスクである。その治療目標は、健康な人と変わらない日常生活の質の維持、および健康な人と変わらない寿命の確保といえる。長期間にわたって良好な代謝管理を行うためには、患者の病態に即した治療が必要であるが、平成25年1月の時点で日本糖尿病学会認定糖尿病専門医は岩手県全体で35名と少なく、広大な面積を有する三陸沿岸については、わずかに3名のみである。また糖尿病合併症治療においても、例えば人口当たり網膜光凝固術施行施設数は三陸沿岸の各地域において県央の半分以下である。そのような状況において、糖尿病専門医が直接現地に赴かずとも、専門的な見地での治療を行うことをめざしたのが今回の糖尿病遠隔診療支援プロジェクトである。

2. 方法

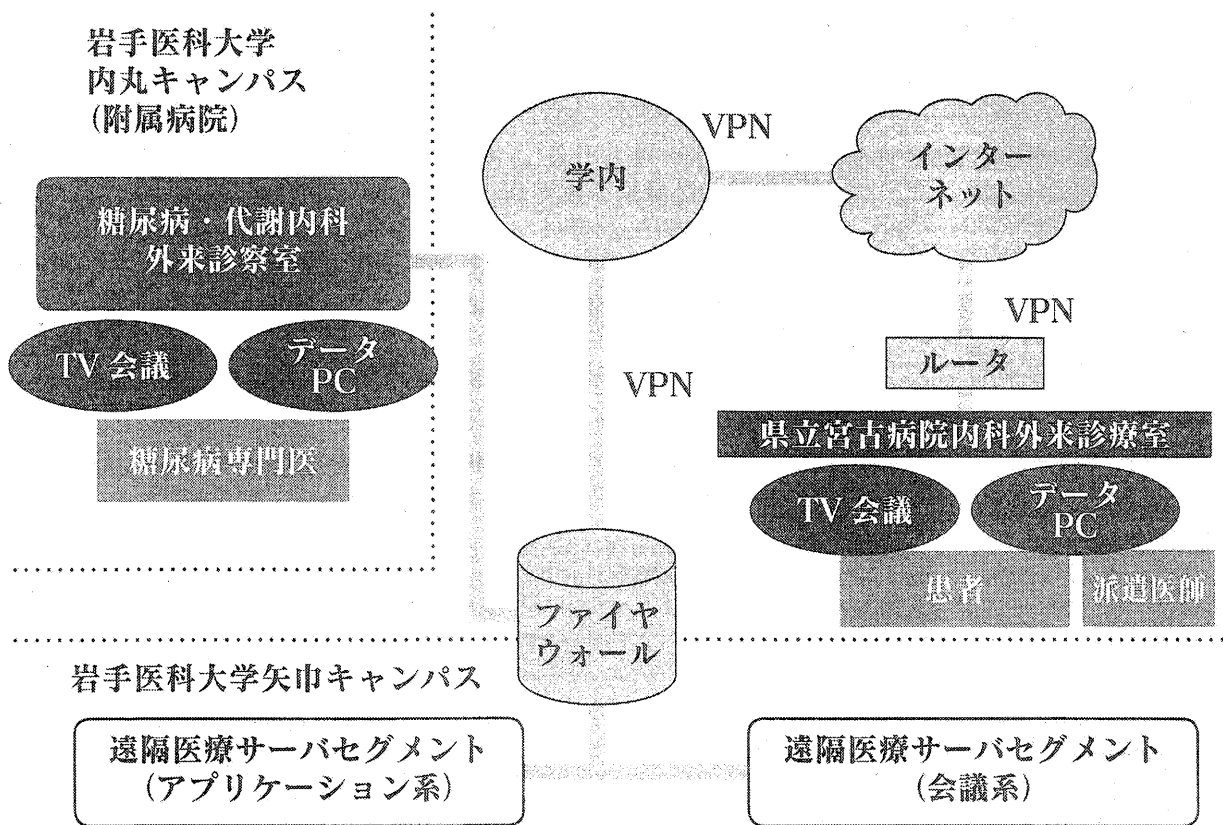
プロジェクトの具体的な内容としては、岩手県立宮古病院内科外来と岩手医科大学糖尿病・代謝内科外来とをVPNで結び、糖尿病専門医が岩手医大側から県立宮古病院へTV会議システムを使ったface to faceの診療支援を行うことと、参加者の診療データを岩手医科大学総合情報センター内にデータベース化し、東日本大震災において問題となった投薬内容などの情報が高度災害対応施設に保存されるシステムを構築していくこととの2点である。問題となったのは、二つの施設の診療システムが異なっ

ていることと、通常の保険診療請求をするためには医師の直接診療が必要となる点であった。このために、宮古病院側にも診療担当医を確保し、TV会議システムを介して閲覧できる検査結果、面談における指導内容、患者との面談後必要と判断した処方情報をWEB上でデータベースに人力し、それを宮古病院側にリモートプリンティングで出力することとした。そして宮古病院側診療担当医がそれを確認の上、処方や次回診療予約を行うというルールを作成した。また、糖尿病専門医の指導がTV会議システムだけで継続されるのではなく、同じ専門医がTV診療支援と直接診療を交互に行うことや、必要時には岩手医大側医師が宮古病院側医師に対して直接診療を依頼できることとし、医療の質や安全を担保するようにデザインした。

平成24年度においては、Cisco社製のTV会議システムを二つの施設に設置するとともに、毎回の検査結果、指導内容や投薬内容を登録可能なWEB連携データベースを当大学の総合情報センターが独自に構築、二つの施設からそれぞれデータベースへの入力および内容の閲覧が可能となるようにした【図1】。このためのサーバーは、災害時の医療拠点となる岩手医科大学矢巾キャンパス内に設置した。研究の目標としては、TV会議システムを利用した場合と、専門医の直接診療のみの場合とで、血糖管理状況が異なるということを目指している。本研究については、すでに当大学倫理委員会の受審を終了している。

3. 結果と考察

現在までのところ、必要機器の設置および通信テストを完了したものの、患者のリクルートを開始したばかりであり、診療支援の開始は未だこれからという段階である。糖尿病管理に関するtelemedicineの手法としては、携帯端末などを用いた、非対面型のteleconsultationと対面型のteleconsultationが国内外で試行されているが、最近のレビューによると、後者すなわちテレビカメラ、ウェブ



【図1】今回構築した糖尿病遠隔診療支援システム

カメラ等を用いたリアルタイムの手法の方が、医療従事者の負担が小さく、コストなどの面で優れているという¹⁾。血糖管理状況については、teleconsultationが通常診療よりも良いというエビデンスはないが、逆に言えば通常診療に劣らない成績がほとんどである。厚生労働省の統計上、岩手県は肥満者の頻度が高く、また糖尿病関連死亡数も高い傾向にある。本プロジェクトが、広大な面積を有する岩手県における糖尿病専門医数の絶対的不足と偏在による医療提供の格差を是正する端緒となれば幸いである。

参考文献

1) Verhoeven F., Tanja-Dijkstra K., Nijland N. et al. Asynchronous and Synchronous Teleconsultation for Diabetes Care: A Systematic Literature Review. J Diabetes Sci Technol 2010; 4(3): 666-684.

遠隔画像診断を発展させた岩手県広域ネットワークによる画像情報連携にむけて

江原 茂

岩手医科大学医学部放射線医学講座

Prefecture-level wide area network to support imaging diagnosis in the area hit by the earthquake and tsunami

Shigeru Ehara

Department of Radiology, Iwate Medical University, School of Medicine

要旨

震災による被災医療機関の支援として画像診断の遠隔読影に加えて、広域ネットワークによる被災沿岸施設との画像情報管理・画像診断支援の推進に努め、最終的には内陸の中核病院を含めた県全域での画像情報ネットワークの構築を目指す。このような試みは国内での先行例がないが、画像管理などに関わる問題点を抽出しながら慎重に進める必要がある。

キーワード：遠隔画像診断、広域ネットワーク、画像情報管理

1. 背景

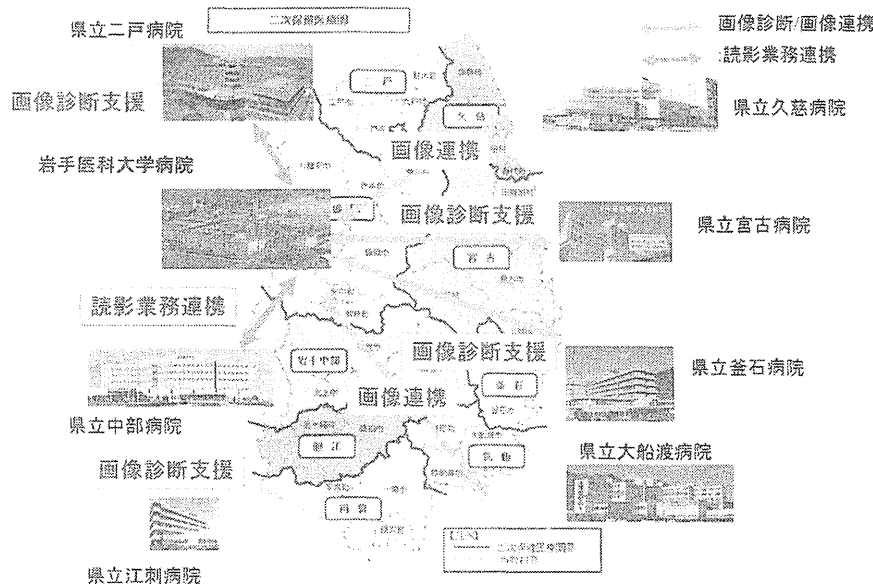
X線撮影やCTといった放射線機器は電源供給に大きく依存しており、災害時には有効に機能しない。さらにデジタル化された画像情報の利用も災害時の使用には大きな制約が存在する。MRIもその例外ではなく、超伝導MRI装置では電源供給が絶たれることにより冷却材である液体ヘリウムには喪失の危険が生じる。装置への問題だけでなく、超低温の液体ヘリウムの漏出には危険が伴う。また永久磁石装置は、装置の破壊や流出後も磁力を保ち続けるため二次災害の危険を持っている。

その一方、1990年代以降推進されてきたDICOM形式による画像データ・フォーマットの共通化やIHEによる画像情報システムの統合への動きは、異なる機器や施設で得られた画像情報が共通の基盤で保存や運用することを可

能にし、広域ネットワークによる地域レベルでの画像情報の共有化や管理を可能にしてきている。クラウドを利用した画像情報データベースの構築などにより喪失の危険の少ない画像情報保存が可能になっている。さらには学会単位で遠隔画像診断の整備に関する議論が行われており、環境整備はすでに進行している¹⁾。

2. 画像情報ネットワークの現状

岩手県の面積が大きく県内の医療機関が広く分散していることから、岩手医科大学医学部放射線医学講座では画像読影業務の県内機関への応援に関しては、遠隔診断への移行を少しずつ進めてきた。平成25年3月の現状では、県立宮古病院、県立中部病院の端末を岩手医科大学付属病院中央放射線部に置き読影を行っているが、画像情報の共



【図1】 ネットワークの現状と目標

有化にまでは至っていない。画像情報は従来からのCDやDVDによる搬送に依存している。県立江刺病院については、画像情報の物理的な輸送による読影支援にとどまっている。

3. 広域ネットワークによる画像診断支援体制の構築に向けて

震災復興事業の目的は被災医療圏における画像診断支援体制の構築にあるが、具体的には以下の2点になる。すなわち、

- 1) 被災地域医療施設(沿岸4中核病院)との画像情報ネットワーク構築による画像情報の共有化と診断支援
- 2) 地域連携の推進による内陸の岩手県立の中核病院も含めた県全体の画像診断支援体制の維持と強化

これらの実現は平成25年度から具体的な事業に入ることが望まれるが、その第一の目標は、沿岸中核病院との画像情報管理をめぐるネットワークの構築と、報告書作成体制も含めた遠隔画像読影の基盤整備である。画像レポート管理体制の整備を通じたその情報共有もその一環である【図1】。

画像情報広域ネットワークの構築はアメリカでは多くの例があるが、国内では県単位では存在していない。沿岸の県立4病院との画像情報管理の推進と情報の共有化はそのモデルになることが期待される。画像診断支援の維持と推進を宮古・釜石の2病院との間で行い、その他の関連施設との画像情報共有化の推進を別のシステムに組み込むことにより、画像情報および画像診断情報の共有化を進めていく方針である。被災地区への支援の枠組みを構築して可能な限りコンサルテーションの範囲を拡大していくこと、また内陸の中核病院への支援を通じて県内の画像情報の共有化をさらに進めることにより、県全域での画像情報の共有化と画像診断支援体制を構築することが最終目標である。

4. 画像データ管理体制の問題点

現在考えられる画像データ管理体制としては、必要最小限のデータの維持は各病院で行うこと、保存用の画像データを岩手医大データセンターにおくこと、日常診療に利用するための画像データ(レポートを含む)の共有化を個別に進めることを考えている。異なる医療機関にまたがる患者の同一性の検証はデータセンターで十分に注意して個別に進める必要がある。アメリカの社会保険番号のような共通番号のない我が国にあって、異なるシステムでの同一患者の同定においては、氏名と生年月日で絞り込めるが、最終的には医師の判断が必要である。一つの問題としては、過去に手動で入力されたデータには誤入力の可能性が比較的高いことがあり、また医療機関ごとにデータ管理のレベルが異なるため、データの共有化に際しては必要なものから慎重に進める必要がある。このようなデータ管理の実際的な運用については経験の不十分な点が大きく、これからの経験に待たれる。

5. 最後に

広域ネットワークによる被災沿岸施設との画像情報管理・画像診断支援の推進により、最終的には内陸の中核病院も含めた県全域での画像情報ネットワークの構築を目指す。このような試みは、国内での先行例がないが、問題点

を抽出しながら慎重に進める必要がある。

参考文献

- 1) 江原茂. 遠隔画像診断ガイドラインの目指す画像診断のありかた. 臨床放射線 2012; 57: 1141-1144.

2. Dibbern DA Jr, Loevner LA, Lieberman AP, Salhany KE, Freese A, Marcotte PJ. MR of thoracic cord compression caused by epidural extramedullary hematopoiesis in myelodysplastic syndrome. *Am. J. Neuroradiol.* 1997; 18: 363–366.
3. Mateen FJ, Harding SR, Saxena A. Extensive myocardial infiltration by hemopoietic precursors in a patient with myelodysplastic syndrome. *BMC Blood Disord.* 2006; 6: 4.

Small-cell carcinoma of the breast with squamous differentiation

DOI: 10.1111/his.12201

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

Sir: The WHO classifies mammary carcinomas with neuroendocrine (NE) features as a special tumour entity representing <1% of invasive breast carcinomas.¹ Small-cell carcinoma of the breast is a rare NE subtype that may show aggressive clinical behaviour, whereas the other, more frequent, breast carcinomas with NE differentiation (cellular mucinous carcinoma and solid papillary carcinoma) are usually of low grade. To our knowledge, there is only one brief description concerning metaplastic change in these NE cancers.² Herein, we report an exceptionally rare small-cell mammary carcinoma showing squamous differentiation.

The patient, a 58-year-old postmenopausal Japanese woman, presented with a palpable mass in the upper outer quadrant of the right breast. Her family history included a sister with ovarian cancer. Ultrasonography revealed a well-defined, focally distorted, hypo-echoic right breast tumour. Systemic CT detected no other suspicious lesions. We performed ultrasound-guided, fine needle aspiration of the breast lesion, and the cytological diagnosis was carcinoma.

The cut surface of the mastectomy specimen contained a lobulated grey–whitish tumour, measuring 45 × 40 × 40 mm. Histopathologically, this invasive tumour was composed of solid and/or trabecular growths of densely packed, small to medium-sized carcinoma cells with well-developed vascular stroma (Figure 1A,B). Focal coagulation necrosis and haemorrhage were present. Carcinoma cells were polygonal or occasionally spindle-shaped, with high nuclear/cytoplasmic ratios and ovoid nuclei with finely granular chromatin and absent or inconspicuous nucleoli (Figure 1B). Mitotic figures were numerous [82 per 10 high-power fields (HPFs)]. Squamous differentiation, i.e. formation of nests of polygonal carcinoma cells with abundant, eosinophilic cytoplasm and intercellular bridging with focal keratin pearls, was found (Figure 1C). Mitotic activity was

also present in this squamous component, but was lower (12 per 10 HPFs) than that in the small-cell component. Focal lymphatic permeation was detected. An *in-situ* ductal carcinoma component, predominantly showing cribriform architecture, and with comedo necrosis, was observed within and near the tumour mass (Figure 1A,D). No metastases were identified in the 18 excised right axillary lymph nodes.

Immunohistochemically, invasive carcinoma cells were diffusely positive for synaptophysin and CD56 (neural cell adhesion molecule, NCAM) and focally positive for chromogranin A, whereas cells showing squamous metaplasia were negative or weakly positive and *in-situ* cells were negative for these NE markers (Figure 2A). Carcinoma cells were diffusely positive for cytokeratin 7 and negative for cytokeratin 20. High molecular weight cytokeratin (34βE12) was clearly demonstrated only in carcinoma cells with squamous metaplasia (Figure 2B). Gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFFP15) was identified in 2% of the invasive carcinoma cells and in 20% of the *in-situ* carcinoma cells (Figure 2C). The tumour was oestrogen receptor-negative in both invasive and *in-situ* areas, whereas weak progesterone receptor reactivity was detected in the invasive carcinoma nuclei (positive cell rate: 1.5%), and the *in-situ* component was progesterone receptor negative. The HER2 score was estimated at 1+, and the MIB-1 labelling index was 51.4%.

Reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis revealed overexpression of chromogranin A mRNA in the invasive cancer tissue.

Postoperatively, the patient received doxorubicin (60 mg/m²) and cyclophosphamide (600 mg/m²) every 4 weeks for four cycles as adjuvant chemotherapy. She remains alive and well, with neither recurrence nor metastasis, 49 months after surgery.

The possibility of metastatic small-cell carcinoma from another site should be ruled out.¹ Imaging and clinical history confirmed that our patient had no lesions in other organs, and an *in-situ* component accompanying the invasive breast cancer was demonstrated histologically. These are regarded as the two most important features for diagnosing primary small-cell mammary carcinoma.^{2,3} In addition, GCDFFP15 immunorexpression supports a diagnosis of primary NE carcinoma of the breast, despite oestrogen receptor negativity.⁴ Furthermore, mammary NE carcinomas are generally cytokeratin 7-positive and cytokeratin 20-negative, whereas pulmonary small-cell carcinoma is negative for both.^{1,2}

It has been suggested that mammary NE carcinomas generally result from a divergent differentiation

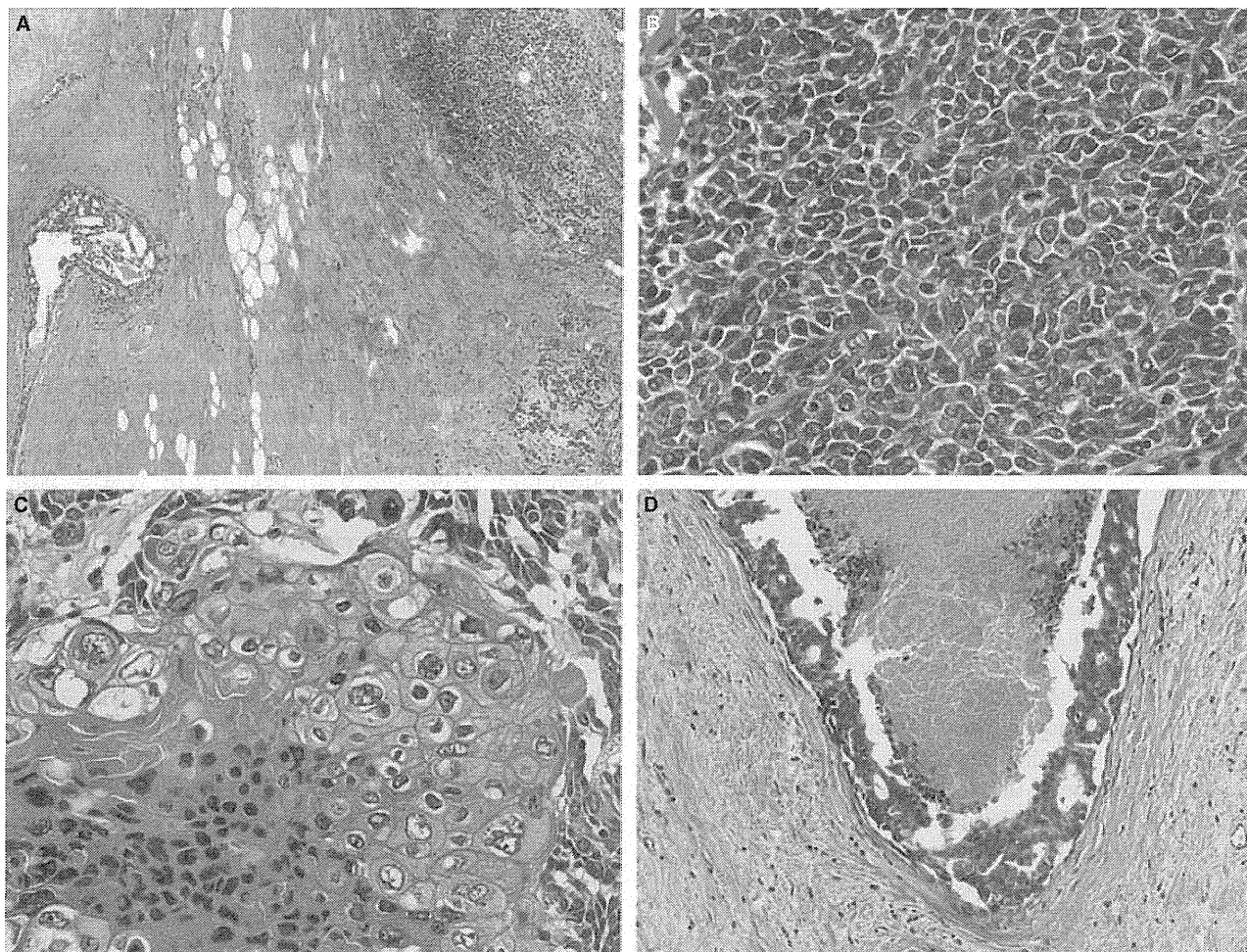


Figure 1. Histological findings of small-cell mammary carcinoma with squamous differentiation. A, Invasive region (right side) and proximally located *in-situ* component (left side). B, Cancer cells showing medullary invasive growth with a capillary network are polygonal or mildly fusiform in shape, and have relatively scant cytoplasm and hyperchromatic nuclei with frequent mitoses. C, Note the nest composed of polygonal cancer cells with abundant, eosinophilic and/or clear cytoplasm, irregularly shaped nuclei, and keratinization. D, *In-situ* component composed of ductal cancer cells arranged in glandular structures, with central necrosis.

event in breast cancer, because normal NE cells are almost never found in the breast,^{4,5} whereas we recently described a hyperplastic condition of NE cells that was possibly relevant to the development of some mammary NE carcinomas.⁶ In the present case, the *in-situ* ductal carcinoma component had no NE features, immunohistochemically or morphologically, and no normal-like and/or hyperplastic NE cells were detected in background breast tissue. It is thus reasonable to speculate that the breast cancer in this case acquired a small-cell NE nature divergently when *in-situ* cancer cells invaded surrounding stromal tissue or thereafter.

Papotti *et al.* reported that three of four patients with primary small-cell carcinoma of the breast died within 15 months after initial diagnosis, and,

accordingly, that this type of tumour could represent an aggressive variant of breast cancer,³ whereas Shin *et al.* emphasized that an important determinant of the outcome is the disease stage at the time of diagnosis.² In addition, invasive breast carcinomas with metaplastic features generally have a poor prognosis.¹ Interestingly, our patient with a highly unusual mammary small-cell carcinoma showing squamous metaplasia has remained alive and well for more than 4 years to date, with the standard treatment for operable infiltrating breast cancers. Despite the local tumour being large and the presence of vascular invasion, there was no evidence of lymph node or distant spread of the cancer (stage IIA), which may account for the patient's survival in this case.

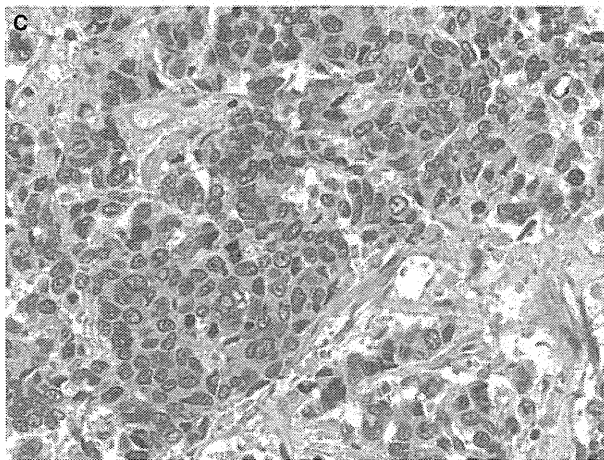
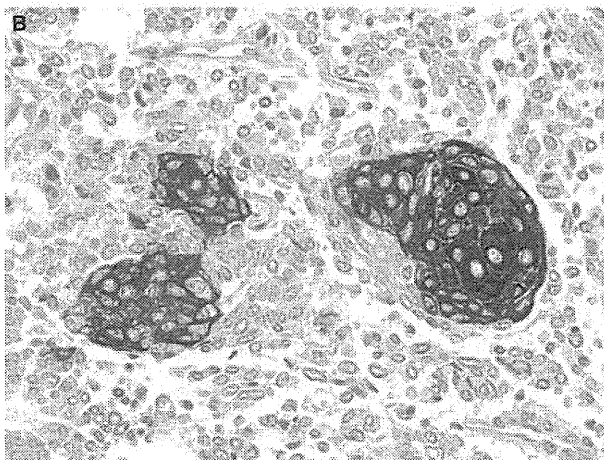
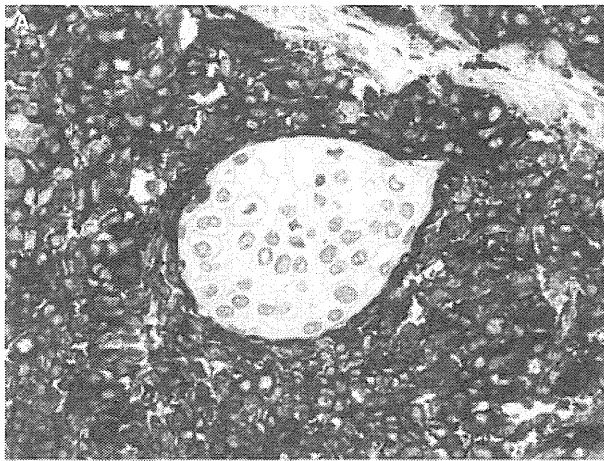


Figure 2. Immunohistochemical findings of small-cell mammary carcinoma with squamous differentiation. **A**, Synaptophysin immunohistochemistry is diffusely positive in most invasive cancer cells, but the component showing squamous differentiation is negative. **B**, In contrast, 34βE12 stains only areas showing squamous differentiation. **C**, Scattered GCDFP15-expressing cancer cells are observed in the invasive lesion.

ACKNOWLEDGEMENTS

Tomonori Kawasaki is on sabbatical leave from the University of Yamanashi, and is supported by Yamanashi University Characteristic Prior Research Funds and Grants-in-Aid for Scientific Research (No. 23790394 and No. 25460414) from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. This work is also supported by Persother Project (Contract SMIS-CSNR: 549/12.024) funds granted to Gianni Bussolati.

Tomonori Kawasaki^{1,2}
 Gianni Bussolati^{1,3}
 Isabella Castellano¹
 Caterina Marchiò¹
 Lorenzo Daniele¹
 Luca Molinaro¹
 Tetsuo Kondo²
 Ryohei Katoh²
 Shingo Inoue⁴
 Hideki Fujii⁴
 Tamotsu Sugai⁵
 Anna Sapino¹

¹Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy, ²Department of Pathology, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan, ³Institute 'Victor Babes', Bucharest, Romania, ⁴First Department of Surgery, University of Yamanashi, Yamanashi, and ⁵Department of Molecular Diagnostic Pathology, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Japan

1. Bussolati G, Badve S. Carcinomas with neuroendocrine features. In Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ eds. *World Health Organization classification of tumours of the breast*. Lyon: IARC Press, 2012; 62–63.
2. Shin SJ, DeLellis RA, Ying L, Rosen PP. Small cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 1231–1238.
3. Papotti M, Gherardi G, Eusebi V, Pagani A, Bussolati G. Primary oat cell (neuroendocrine) carcinoma of the breast. Report of four cases. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1992; 420: 103–108.
4. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Gugliotta P, Bussolati G. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod. Pathol.* 2001; 14: 768–776.
5. Bussolati G, Gugliotta P, Sapino A, Eusebi V, Lloyd RV. Chromogranin-reactive endocrine cells in argyrophilic carcinomas ('carcinoids') and normal tissue of the breast. *Am. J. Pathol.* 1985; 120: 186–192.
6. Kawasaki T, Mochizuki K, Yamauchi H *et al*. Neuroendocrine cells associated with neuroendocrine carcinoma of the breast: nature and significance. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65: 699–703.

岩手県における震災に強い遠隔病理診断システム —岩手モデルの提案—

1) 菅井 有 2) 澤井 高志

岩手医科大学医学部病理学講座分子診断病理学分野¹⁾ 岩手医科大学医学部先進機能病理学分野²⁾

Telepathology in an earthquake disaster — A proposal for Iwate Model —

Yu Sugai Takashi Sawai

Department of Molecular Diagnostic Pathology, Iwate Medical University

要旨

東北地方は平成23年3月11日に東日本大震災により未曾有の被害を受けた。それによって被災地の医療は壊滅的な打撃を受け、今後も医療支援が重要となる。今回のような津波と地震による揺れなどによる被害の特徴は、回復不能な被害ということである。これまでの医療支援では到底十分とは言えず、その対応は根本的な発想の転換が必要である。遠隔医療システムは、今回のような被災地支援に有効と思われる。県内の基幹病院を光ファイバーでネットワーク化し、遠隔病理診断に必要な病理診断システム、バーチャルスライド、などを整備することによって効果的、効率的な遠隔病理診断システムの構築が可能になる。今後の遠隔病理診断システムの整備が期待される。

キーワード：バーチャルスライド、遠隔病理診断、病理診断システム、震災

1. はじめに

平成23年3月11日に東北地方は未曾有の災害に直面した。沿岸地方を中心に津波と地震による甚大な被害を受け、多くの人命も失われた。この際、沿岸地方の基幹病院も同様の被害を受け、その機能が低下したことは多くの者が知るどころである。一方それに加え交通網の寸断、ガソリンの供給不良から来る交通機関の麻痺も大きな影響を与えた。このような悪環境の中で震災直後より本学は岩手県と連携を組んで、積極的な医療支援を行ってきた訳であるが、これまでの医療支援のあり方では、今回のような大震災には、十分な医療支援が行えないことも私たちに教えた。

日本は四方を海に囲まれており、地震が起きた場合には、地震による揺れや建物の崩壊による被害のみでなく、津波による被害も念頭に置いて震災時の対応を考えるべきである。今回の震災は、本邦における震災時の対策をいかにして構築すべきについて、大きな教訓を与えた。

最近病理診断の領域を中心に遠隔医療が大きな発展をみせている。ITの進歩により、鮮明な画像や人と人とのコミュニケーションをリアルタイムに行うことが可能になってきた¹⁻³⁾。今回のような複合型の震災に対して、遠隔医療のシステムは重要なツールであり、震災時の医療に必要な医療を提供するための有用な役割を担うことになる¹¹⁻¹³⁾。本稿では病理診断の面から今回のような複合型の被害への対応策について我々の考え方を述べる。

2. 津波による被害の特徴

津波の被害の特徴は、一瞬にして全てを流し去るということである。津波の場合は、被害を受けた後に、原形の回復を回復することは全く不可能である。病理検体標本、ガラス標本、標本ブロック、病理情報（紙情報であれな更に

深刻な被害になる）、などは完全に霧散することになる。これまで蓄積してきた院内の病理情報は影も形もなくなる訳で、ある程度の使用可能な状態を残す地震による揺れや建物の倒壊の場合とは大分様相が異なる。

3. 地震による被害

地震による揺れや建物の倒壊によっても病理情報は甚大な被害を受ける。この点では前述の津波による被害と共通する。しかし、基幹病院の多くは耐震や免震の改築を受けており、よほどのことがない限り全倒壊のような被害は想定しにくい。火災による被害は十分考慮すべきであるが、病院のような場所で大きな火災が発生することも考えにくいと思われる。そうなると地震による直接的な病院本体の被害は限定的と思われる。そうは言っても、揺れによる被害は病理情報の散逸化や破損を生じさせるので、十分な対策が必要であることは言うまでもない。次に忘れてはならないのは、地震による道路の寸断、交通機関の混乱によって交通網の麻痺が生ずることである。人の往来のみでなく、物の行き来も十分に行えなくなる。このことは今回の震災によって津波による被害と共に生じたもう1つの問題点である。

4. 震災に強い病理診断システムの構築

上記の観点から、今回のような津波と地震による揺れの被害から、貴重な病理情報を守るためには、次のような対策を講じる必要がある。まずは、ガラス標本の散逸化、破損のリスクを軽減させる対策である。ガラス標本の作製は、現時点では病理診断にとって必要不可欠であるから、ガラス標本が破損することを完全に予防することは現状では困難である。ガラス標本の情報をデジタル化することにより、

ガラス標本を電子化することが可能になる¹¹⁻¹³⁾。そうすれば、仮にガラス標本が破損しても、完全な形で病理情報は残せることになる¹¹⁻¹³⁾。この方法が現時点で最も有効な方法と思われる。また震災時の問題とは異なるが、ガラス標本の保存はどこの病理施設でも頭痛の種である。ガラス標本は、1枚1枚は軽いから、年間何万個ともなるとその重量は相当に重く、それを何十年も保存することは至難の業である。ガラス標本のデジタル化は、この点にも朗報となることは間違いない。

ガラス標本のデジタル化であるが、バーチャルスライド(VS)が最も有効な機器である。いくつかのメーカーから発売されているが、我々が今回採用したのは、ライカ社製のScanscope(最大4Mbps)である。連続枚数は、5枚版と400枚版があるが、スキャン時間は変わらない(通常の迅速標本;1cm四方で、約2-3分程度、ファイルサイズはJPEG2000で100-200MB程度)。このVSの優れている点は、顕微鏡の機能も持っていることである。受け手から送り手のVSの台座を操作して、顕微鏡的に使用することも可能である。今回このVSを使用して沿岸の基幹病院との起動実験を行ったが、結果は良好であった【図1、2】。実際の運用にも支障はないものと思われる。

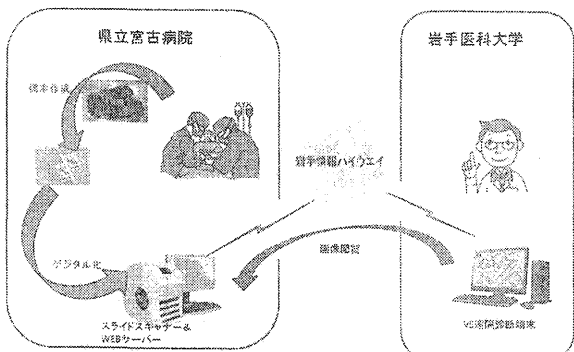
次に重要な要素となるものが、病理診断情報の共通化・共有化とデータベース化である^{11,12)}。これらはVS化した場合の基本となるものである。本県では、本学と各県立病院の病理診断システムの共通化・共有化が進んでいるが、沿岸部では、半分の基幹県立病院で本学との共通の病理診断システムが整備されていない。これが未整備のままとなると、本学と各基幹病院との病理情報の共有化も困難になることが予想される。また一方で、病理情報のデータベース化も重要である^{11,12)}。病理情報は臨床各科にとって欠くことのできない重要な情報を多く含んでいる。病理情報をデータベース化し、各病院と共有化することができれば、効率的、合理的な医療システムを構築することが可能にな

る。遠隔医療を進めるにあたって病理診断システムの共通化・共有化は根幹となるシステムである。

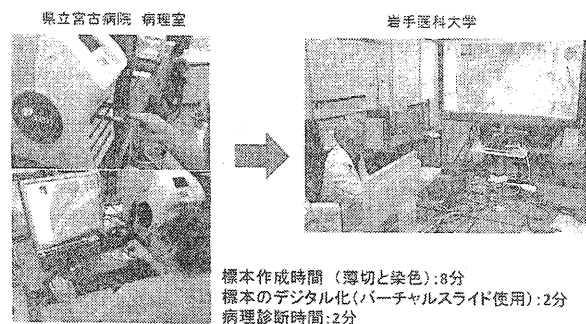
最後に遠隔医療を円滑に行うためには東北地方最低の病理医不足のことは考慮しておく必要がある。いかに優れたシステムであってもそれを動かすのは人間である。システムが有効に作動するのも、しないのも、システムそのものの優秀性はもちろんであるが、それより重要なのは、それを使う人間の育成であることを忘れてはならない^{11,12)}。本県における病理医の育成は待ったなしの状況にある。遠隔病理診断システムの整備と同時に病理医の育成事業を同時に行うことが、本システムが成功するかどうかを決めることになる。

最後における今回の沿岸基幹病院とのVSによる遠隔医療の戦略を示す。遠隔医療システムの構築に必要な要素は、主に、VSスキャナー、VS配信サーバー、病理診断システムである【図3】。本学には画像解析ソフトも加わる予定になっているが、これは効率良く病理診断を行うためである。実際には、2名の病理専門医のいる県立中央病院もこのシステムに参加予定になっているが、それによってより効率的、効果的な病理支援が可能になるものと思われる。将来的には、他の基幹病院にも配備を進められると、まさに他県に誇れる病理遠隔病理診断システムが完成することになるが、今後の検討課題になるものと思われる。

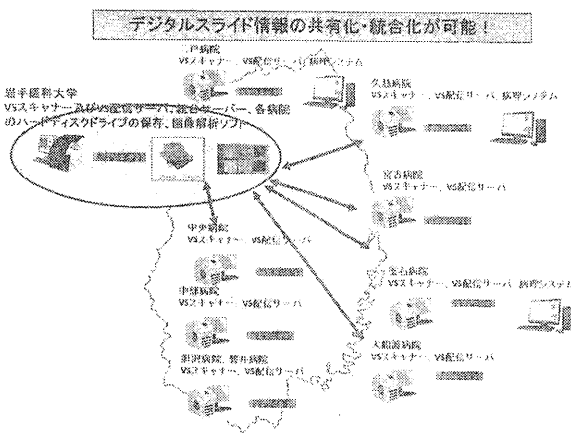
本県における被災地の基幹病院と本学における遠隔病理診断システムについて述べた。



【図1】術後迅速診断構成図(県立宮古病院から岩手医科大学) デジタル情報の送付は岩手情報ハイウエーを使用した。



【図2】県立宮古病院における実際の術後迅速診断の様子 標本作製時間は8分、デジタル時間は2分、病理診断時間は2分であった。



【図3】最終的に整備が提案される病理診断システム統合化計画案

参考文献

- 1) Sawai T., Uzuki M., Kamataki A. et al. The state of telepathology in Japan. J Pathol Inform. 2010 Aug 10; 1.
- 2) Bellis M., Metias S., Naugler C. et al. Digital pathology: Attitudes and practices in the Canadian pathology community. J Pathol Inform. 2013 Mar 14; 4: 3.
- 3) Liu JT., Loewke NO., Mandella MJ. et al. Real-time pathology through in vivo microscopy. Stud Health Technol Inform. 2013; 185: 235-64.
- 4) Bueno G., Garcia-Rojo M., Deniz O. et al. Emerging trends: grid technology in pathology. Stud Health Technol Inform. 2012; 179: 218-29.
- 5) Huisman A. Digital pathology for education. Stud Health Technol Inform. 2012; 179: 68-71.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Arrhythmia

journal homepage: www.elsevier.com/locate/joa

Case Report

Electrical storm after cardiac resynchronization therapy in a patient with nonischemic cardiomyopathy: Signal-averaged vector-projected 187-channel electrocardiogram-based risk stratification for lethal arrhythmia



Toshiko Nakai, MD^{a,*}, Hiroaki Mano, MD^a, Yukitoshi Ikeya, MD^a, Kazumasa Sonoda, MD^a, Sonoko Ashino, MD^a, Yasuo Okumura, MD^a, Kimie Ohkubo, MD^a, Satoshi Kunimoto, MD^a, Yuji Kasamaki, MD^a, Ichiro Watanabe, MD^a, Atsushi Hirayama, MD^a, Kenji Nakai, MD^b

^a Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi kami-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

^b Department of Internal Medicine of Dentistry, Iwate Medical University, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 April 2013

Received in revised form

2 May 2013

Accepted 9 May 2013

Available online 5 July 2013

Keywords:

CRT

Proarrhythmia

RTc dispersion

Tpeak-end dispersion

ABSTRACT

We describe treatment of atrial flutter and electrical storm presenting as incessant ventricular tachycardia (VT) after implantation of a cardiac resynchronization therapy defibrillator (CRT-D) in a patient with dilated cardiomyopathy. No prior arrhythmic event had occurred. Our treatment strategy, including amiodarone administration, was guided in part by signal-averaged vector-projected 187-channel electrocardiogram (SAVP-ECG)-based risk stratification for ventricular arrhythmia. Corrected recovery time (RTc) dispersion and Tpeak-end dispersion were used to evaluate transmural dispersion of repolarization. RTc and Tpeak-end dispersion increased during the period of electrical storm. Values were improved 2 years after CRT-D implantation, and the amiodarone was discontinued. The VT has not recurred despite discontinuation of the antiarrhythmic agent. SAVP-ECG-based risk stratification for ventricular arrhythmia proved useful for the management of antiarrhythmic therapy.

© 2013 Japanese Heart Rhythm Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Case report

A 77-year-old man with dilated cardiomyopathy visited our hospital in December 2010 and reported dyspnea on effort. Echocardiography revealed cardiac dyssynchrony with a low ejection fraction of 29%, and the patient was diagnosed with New York Heart Association class III heart failure. The plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) level was 3691 pg/mL. The electrocardiogram (ECG) QRS complex (136 ms) was widened to 136 ms, with a left bundle branch block contour (Fig. 1). The patient was being treated with spironolactone (aldactone), β -blocker (carvedilol), and angiotensin II receptor antagonist (captopril). Implantation of a cardiac resynchronization therapy defibrillator (CRT-D) was scheduled and performed in May 2011, without any complications. After implantation of the right ventricular (RV) lead in the RV apex, coronary venography was performed, and a suitable lateral branch was identified as a candidate vessel for left ventricular (LV) lead implantation. The LV lead was positioned at the midportion of the lateral branch. The LV pacing threshold was 0.5 mV at 0.5 ms without phrenic nerve stimulation. The right atrial

(RA) lead was then positioned at the RA appendage. The following device and leads were used: Promote RF generator, Durata 7120Q RV defibrillation lead, QuickFlex 1158T LV lead, and Tendril STS RA lead (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA). The RV pacing threshold was 0.75 V at 0.4 ms, and the RA pacing threshold was 0.5 V at 0.4 ms. The device was programmed with a ventricular tachycardia (VT) zone set to ≥ 166 bpm (therapies = antitachy pacing (ATP) $\times 3$, shock 10 J, 25 J, 36 J $\times 4$) and a ventricular fibrillation (VF) zone set to ≥ 230 bpm (therapies = shock 15 J, 36 J, 36 J $\times 4$).

After CRT-D implantation, the QRS duration decreased to 122 ms (Fig. 2), and the cardiac dyssynchrony improved. However, 5 days after implantation, atrial flutter (AFL) and electrical storm presenting as frequent VT were seen. As shown in Fig. 3A, the VT was initiated by a premature ventricular complex. The CRT-D intracardiac tracing showed both AFL and VT. Appropriate shocks were delivered, and both the AFL and VT were terminated (Fig. 3B); however, incessant VT developed after restoration of sinus rhythm. A total of 9 VT zone shocks were delivered. Biventricular pacing was discontinued, and intravenous administration of amiodarone was initiated to inhibit VT. The VT abated within 1 week, and CRT was restarted. Oral amiodarone was administered to prevent VT recurrence. To determine the risk of ventricular arrhythmia, we evaluated the corrected recovery time (RTc) dispersion and Tpeak-end dispersion on a signal-averaged vector-projected 187-channel electrocardiogram

* Corresponding author. Tel.: +81 33972 8111x2412; fax: +81 33972 1098.

E-mail address: nakai.toshiko@nihon-u.ac.jp (T. Nakai).

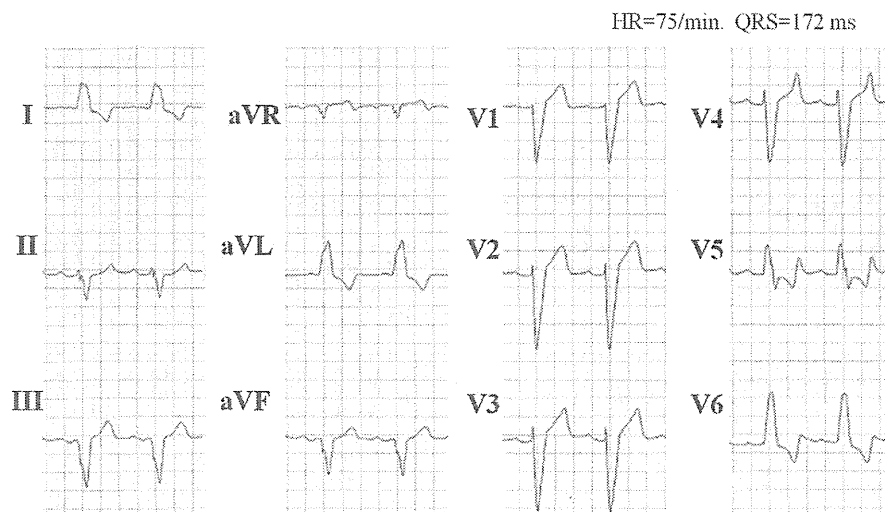


Fig. 1. Twelve-lead electrocardiogram obtained before CRT shows a wide QRS complex with left bundle branch block.

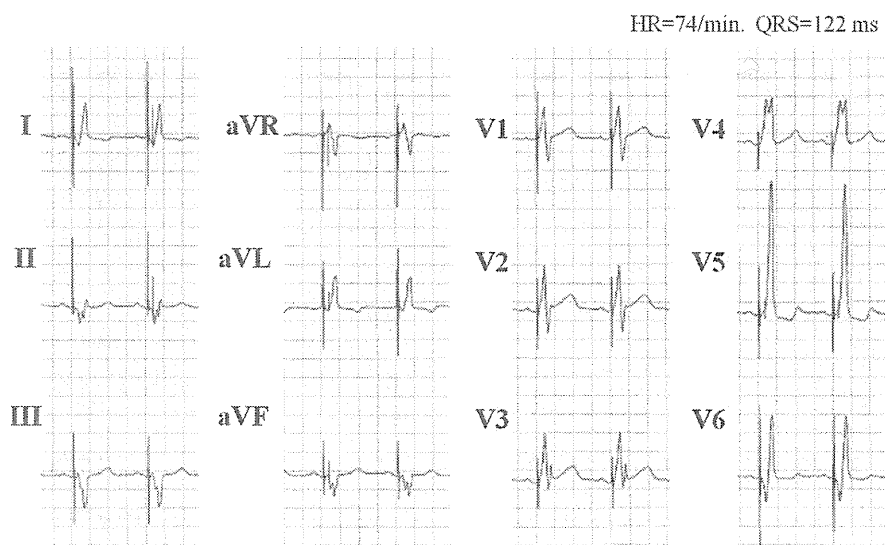


Fig. 2. Twelve-lead electrocardiogram obtained after CRT shows narrowing of the QRS complex compared to that before CRT.

(SAVP-ECG). RT_c and $T_{peak-end}$ dispersion increased during the period of electrical storm (average, 15 ms and 48 ms, respectively; Fig. 4A). These findings suggest that transmural dispersion of repolarization increased in our patient, leading to ventricular proarrhythmia. Two years after implantation of CRT-D, follow-up SAVP-ECG showed decreased augmentation of RT_c dispersion and $T_{peak-end}$ dispersion (17 ms and 13 ms, respectively; Fig. 4B). It remains unclear whether this improvement was the result of time or the administration of amiodarone. We halved the dose of amiodarone before withdrawing the drug altogether. No VT recurrence occurred despite discontinuation of the antiarrhythmic agent.

2. Discussion

Proarrhythmic events after CRT have been reported in 5–10% of CRT recipients [1–4]. Gasparini et al. investigated the incidence of electrical storm in patients with heart failure treated with CRT and reported an increased incidence in patients with nonischemic cardiomyopathy in whom a CRT-D was implanted for secondary prevention [5]. In most cases, the arrhythmia can be managed by

administration of an antiarrhythmic agent and/or discontinuation of LV pacing within 1 month after implantation of the CRT system. Kantharia et al. reported a case of electrical storm induced by CRT. The VT did not disappear even after extraction of the LV lead, and catheter ablation was performed to control the VT [6]. In another case, VT was induced by biventricular pacing and controlled by triple-site biventricular pacing and atrioventricular node ablation [7]. In contrast, CRT has been reported to suppress arrhythmias in some cases [8–10]. These reports suggest that the suppression is not due to the effects of pacing itself. Rather, reverse remodeling with CRT can decrease the AFL burden and frequency of ventricular arrhythmias.

The mechanism underlying the proarrhythmic effect of CRT is not well understood. One explanation is that transmural dispersion of repolarization increases with LV pacing. Bai et al. studied the effects of LV epicardial pacing and biventricular pacing in a canine model of dilated cardiomyopathy [11] and showed that both LV epicardial pacing and biventricular pacing prolonged the ventricular repolarization time and increased transmural dispersion of repolarization. Prolonged transmural dispersion occurred parallel to augmentation in the $T_{peak-end}$ interval. According to Scott et al., CRT with transseptal

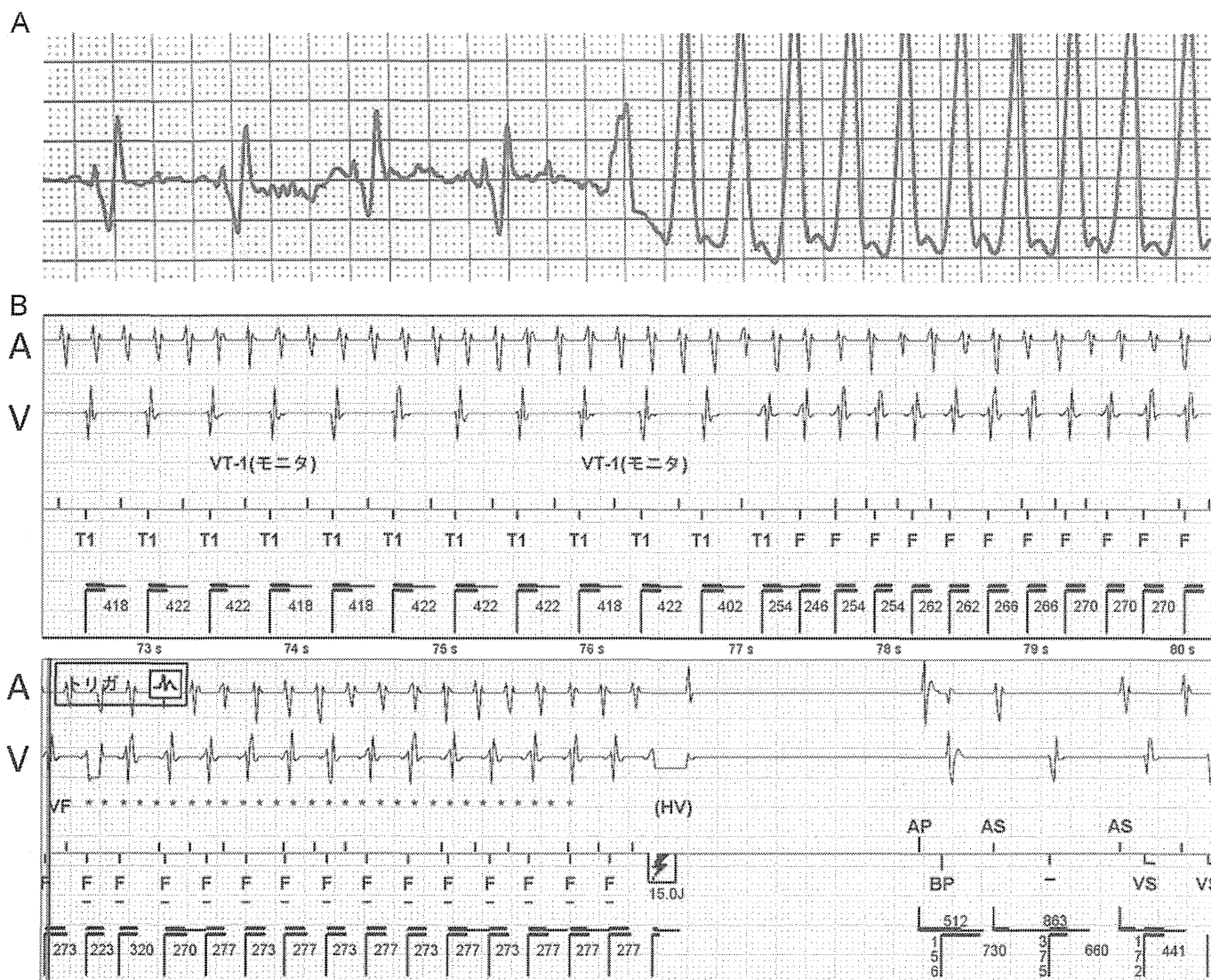


Fig. 3. Cardiac monitor tracing and intracardiac electrocardiogram shows atrial fibrillation and ventricular tachycardia episodes 5 days after CRT-D implantation.

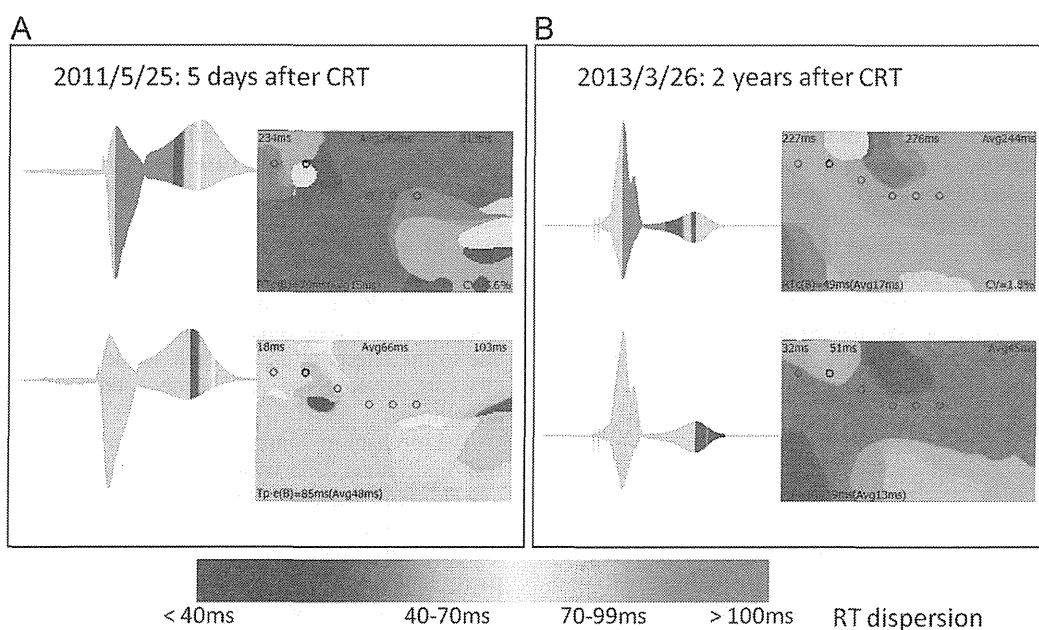


Fig. 4. RTc and Tpeak-end dispersion assessed on SAVP-ECG obtained 5 days and 1 year after CRT implantation. RTc and Tpeak-end dispersion were improved 2 years after CRT implantation.

endocardial LV pacing (in comparison with epicardial LV pacing) reduced QTc and Tpeak-end dispersion, and these authors concluded that transseptal LV pacing may be less arrhythmogenic [12]. Barbhaiya et al. looked at the relationship between ventricular arrhythmia, the QT interval, and Tpeak-end dispersion and found that increases in Tpeak-end dispersion and Tpeak-end/QT ratio were associated with an increased incidence of ventricular arrhythmia in patients with a CRT-D [13]. Another group also reported an association between Tpeak-end dispersion and major arrhythmic events [14].

Nakai et al. showed that RTc and Tpeak-end dispersion can be used to evaluate the spatial distribution of myocardial repolarization [15,16]. We measured RTc and Tpeak-end dispersion in the acute and chronic periods in the case reported herein. Both variables were increased during the acute period after CRT, suggesting that repolarization heterogeneity was augmented before being modified by amiodarone. These changes are consistent with previous reports of prolongation of the Tpeak-end interval with LV pacing. On the follow-up SAVP-ECG, RTc and Tpeak-end dispersion had decreased to within safe ranges. There is no standard index for use of antiarrhythmic agents, and it is difficult to make the decision to stop an antiarrhythmic agent once it is started, even if the patient is free of arrhythmia. In the present case, RTc/Tpeak-end dispersion increased in the acute phase after CRT, suggesting a potential substrate for ventricular arrhythmia, but both measures decreased to within normal range with amiodarone administration and with time. We controlled the dose of amiodarone in response to the low risk for ventricular arrhythmia indicated by the SAVP-ECG. Our experience in this case highlights the importance of risk stratification for lethal arrhythmia after CRT.

3. Conclusion

We treated a patient who experienced electrical storm after CRT-D implantation. Our treatment strategy was guided in part by SAVP-ECG-based risk stratification for ventricular arrhythmia. Our SAVP-ECG findings indicate that the proarrhythmic effect of CRT may be due to repolarization heterogeneity induced by LV pacing. The SAVP-ECG findings allowed us to both administer and withdraw the antiarrhythmic agent effectively; therefore, we suggest use of SAVP-ECG as a risk stratification tool in cases of CRT-induced electrical storm.

Conflict of interest

There is no conflict of interest related to this report.

References

- [1] Albert CM. Cardiac resynchronization therapy and proarrhythmia: weathering the storm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:716–9.
- [2] Kurita T, Noda T, Aiba T, et al. Cardiac resynchronization therapy to prevent life-threatening arrhythmias in patients with congestive heart failure. *J Electrocardiol* 2011;4:736–41.
- [3] Shukla G, Chaudhry GM, Orlov M, et al. Potential proarrhythmic effect of biventricular pacing: fact or myth? *Heart Rhythm* 2005;2:951–6.
- [4] Ikutomi M, Matsusita M, Arashi H, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on the arrhythmic substrate in a patient with long QT and torsades de pointes. *J Arrhythmia* 2011;27:332–7.
- [5] Gasparini M, Lunati M, Landolina M, et al. Electrical storm in patients with biventricular implantable cardioverter defibrillator: incidence, predictors, and prognostic implications. *Am Heart J* 2008;156:847–54.
- [6] Kantharia BK, Patel JA, Nagra BS, et al. Electrical storm of monomorphic ventricular tachycardia after a cardiac re-synchronization-therapy-defibrillator upgrade. *Europace* 2006;8:625–8.
- [7] Itoh M, Yoshida A, Takei A, et al. Electrical storm after cardiac resynchronization therapy suppressed by triple-site biventricular pacing and atrioventricular nodal ablation. *Heart Rhythm* 2012;9:2059–62.
- [8] Walker S, Levy TM, Rex S, et al. Usefulness of suppression of ventricular arrhythmia by biventricular pacing in severe congestive cardiac failure. *Am J Cardiol* 2000;86:231–3.
- [9] Lavalle C, Ricci RP, Santini M. Atrial tachyarrhythmias and cardiac resynchronization therapy: clinical and therapeutic implications. *Heart* 2010;96:1174–8.
- [10] Shahrzad S, Soleiman NK, Taban S. The effect of left ventricular (LV) remodeling on ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy (CRT-D) patients (antiarrhythmic effect of CRT). *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:592–7.
- [11] Bai R, Lü J, Pu J, et al. Left ventricular epicardial activation increases transmural dispersion of repolarization in healthy, long QT, and dilated cardiomyopathy dogs. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1098–106.
- [12] Scott PA, Yue AM, Watts E, et al. Transseptal left ventricular endocardial pacing reduces dispersion of ventricular repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1258–66.
- [13] Barbhaiya C, Po JR, Hanon S, et al. Tpeak–Tend and Tpeak–Tend/QT ratio as markers of ventricular arrhythmia risk in cardiac resynchronization therapy patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:103–8.
- [14] Miyoshi F, Munetsugu Y, Onuma Y, et al. Increase in Tpeak–Tend interval induced by cardiac resynchronization therapy is a predictor of ventricular tachyarrhythmia. *J Arrhythmia* 2012;28:219–24.
- [15] Nakai K, Tsuboi J, Okabayashi H, et al. Development of a signal-averaged vector-projected 187-channel high-resolution electrocardiogram for the evaluation of the spatial location of high-frequency potentials and abnormal ventricular repolarization. *Int Heart J* 2007;48:701–13.
- [16] Nakai K, Miyake F, Kasanuki H, et al. Newly developed signal-averaged vector-projected 187-channel electrocardiogram can evaluate the spatial distribution of repolarization heterogeneity. *Int Heart J* 2008;49:153–64.

Impacts of age on coronary atherosclerosis and vascular response to statin therapy

Tsuyoshi Nozue · Shingo Yamamoto · Shinichi Tohyama · Kazuki Fukui · Shigeo Umezawa · Yuko Onishi · Tomoyuki Kunishima · Akira Sato · Toshihiro Nozato · Shogo Miyake · Youichi Takeyama · Yoshihiro Morino · Takao Yamauchi · Toshiya Muramatsu · Tsutomu Hirano · Kiyoshi Hibi · Mitsuyasu Terashima · Ichiro Michishita

Received: 2 April 2013 / Accepted: 13 June 2013
© Springer Japan 2013

Abstract Age is a well-established risk factor for cardiovascular disease. Recent trials using intravascular ultrasound (IVUS) have shown that lipid-lowering therapy with statins halts the progression or induces the regression of coronary artery plaques. However, impacts of age on coronary atherosclerosis and vascular response to statin therapy have not been fully evaluated. The effects of 8-month statin therapy on coronary atherosclerosis were evaluated using virtual histology-IVUS. IVUS data were analyzed from 119 patients who were divided into two

groups according to age: elderly patients (≥ 65 years, $n = 72$) and non-elderly patients (< 65 years, $n = 47$). No patients were taking statins or other lipid-lowering therapies at baseline. At baseline, external elastic membrane (EEM) volume (17.27 vs. 14.95 mm³/mm, $p = 0.02$) and plaque volume (9.49 vs. 8.11 mm³/mm, $p = 0.03$) in the elderly patients were significantly greater than in the non-elderly patients. The EEM volume (-2.4% , $p = 0.007$) and plaque volume (-3.1% , $p = 0.007$) after 8-month of statin therapy had significantly decreased in the non-elderly patients but not in the elderly patients. A significant positive correlation was observed between age and percentage change in plaque volume ($r = 0.265$, $p = 0.004$). A

For the TRUTH Investigators.

T. Nozue (✉) · I. Michishita
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Yokohama Sakae Kyosai Hospital, Federation of National Public
Service Personnel Mutual Associations, 132 Katsura-cho,
Sakae-ku, Yokohama 247-8581, Japan
e-mail: nozue2493@yahoo.co.jp

S. Yamamoto
Department of Cardiology, Tsurumi Nishiguchi Hospital,
Yokohama, Japan

S. Tohyama
Department of Cardiology, Yokohama Seamen's Insurance
Hospital, Yokohama, Japan

K. Fukui
Department of Cardiology, Kanagawa Cardiovascular
and Respiratory Center, Yokohama, Japan

S. Umezawa · Y. Onishi
Department of Cardiology, Hiratsuka Kyosai Hospital,
Hiratsuka, Japan

T. Kunishima
Fourth Department of Internal Medicine, Mizonokuchi Hospital,
Teikyo University School of Medicine, Kawasaki, Japan

A. Sato
Cardiovascular Center, Yokosuka Kyosai Hospital, Yokosuka,
Japan

T. Nozato
Department of Cardiology, National Hospital Organization,
Disaster Medical Center, Tokyo, Japan

S. Miyake
Department of Cardiology, Ebina General Hospital, Ebina, Japan

Y. Takeyama
Division of Cardiology, Showa University Fujigaoka
Rehabilitation Hospital, Yokohama, Japan

Y. Morino
Department of Cardiology, Tokai University School
of Medicine, Isehara, Japan

T. Yamauchi
Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University,
Tokyo, Japan

T. Muramatsu
Department of Cardiology, Saiseikai Yokohama City Eastern
Hospital, Yokohama, Japan

multivariate regression analysis showed that age was a significant predictor of the percentage change in plaque volume during statin therapy ($\beta = 0.223$, $p = 0.02$). Coronary atherosclerosis was more advanced and vascular responses to statin therapy were attenuated in the elderly patients compared to the non-elderly patients.

Keywords Age · Atherosclerosis · Coronary artery disease · Statin · Virtual histology intravascular ultrasound

Introduction

Age is a well-established risk factor for cardiovascular disease and silent atherosclerosis. In addition to the high likelihood of other cardiovascular risk factors being present in the elderly, aging process itself induces structural and functional changes in the vascular wall [1]. Plaque burden has reported to increase with advancing age [2–5]. Recent trials using intravascular ultrasound (IVUS) have shown that statins halt the progression or induce the regression of coronary artery plaques [6, 7]. However, impacts of age on coronary artery plaques before and during statin therapy have not been fully evaluated. Therefore, in the present study, we examined the impacts of age on coronary atherosclerosis and vascular response to statin therapy using virtual histology (VH)-IVUS.

Materials and methods

The present study is a post hoc subanalysis of the treatment with statin on atheroma regression evaluated by intravascular ultrasound with virtual histology (TRUTH) study, a prospective, open-labeled, randomized, multicenter trial performed at 11 Japanese centers to evaluate the effects of 8-month treatment with pitavastatin versus pravastatin on coronary atherosclerosis using VH-IVUS [8]. Details of the study design have been reported previously [9]. In brief, 164 patients with angina pectoris were randomized to either pitavastatin (4 mg/day, intensive lipid lowering) or pravastatin (20 mg/day, moderate lipid lowering) therapy after successful percutaneous coronary intervention (PCI)

under VH-IVUS guidance. No participants were taking statins or other lipid-lowering therapies at study enrollment. Follow-up IVUS examinations were performed after 8 months of statin therapy. The patients were included in the present study if they had measurable IVUS-detected lesions at both enrollment and the 8-month follow-up. Forty-five patients were excluded because of the following reasons: withdrew consent in three patients, lost to follow-up in seven patients, IVUS images were not obtained or not analyzable in 28 patients, and adverse events in seven patients [8]. In total, 119 patients were divided into two groups according to age: elderly patients (≥ 65 years, $n = 72$) and non-elderly patients (< 65 years, $n = 47$). We compared grayscale and VH-IVUS parameters at baseline and at the 8-month follow-up and compared changes in these parameters between the elderly and non-elderly patients.

The TRUTH trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and with the approval of the ethical committees of the 11 participating institutions. Each patient enrolled in the study provided written informed consent.

Details of the IVUS procedure and examination have been previously reported [8]. In brief, after PCI of the culprit lesion, IVUS was used for examining angiographic lesions with $< 50\%$ lumen narrowing on the distal and proximal sides of the culprit lesion in the PCI vessel. An IVUS catheter (Eagle Eye Gold, Volcano, San Diego, CA, USA) was used, and a motorized pullback device withdrew the transducer at 0.5 mm/s. During pullback, a grayscale IVUS was recorded, and raw radiofrequency data were captured at the top of the R wave using a commercially available IVUS console (IVG3, Volcano) [10]. After 8 months of statin therapy, the IVUS examination was repeated in the same coronary artery using the same type of IVUS catheter used at baseline.

An independent and experienced investigator (M. T.) performed all baseline and follow-up IVUS core laboratory analyses in a blinded manner. Before the IVUS analysis, the baseline and follow-up IVUS images were reviewed side by side on a display, and the distal and proximal ends of the target segment were identified on the basis of the presence of reproducible anatomic landmarks such as the side branch, vein, and stent edge. Plaques close to the PCI site (within 5 mm) were excluded. Manual contour detection of the lumen and the external elastic membrane (EEM) was performed for each frame. Quantitative IVUS grayscale analysis was performed according to the guidelines of the American College of Cardiology and European Society of Cardiology [11]. All volumetric data were divided by lesion length to obtain a volume index. VH-IVUS data analysis was determined by grayscale border contour calculation, and the relative and absolute amounts of the

T. Hirano
First Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

K. Hibi
Division of Cardiology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan

M. Terashima
Cardiovascular Imaging Center, Toyohashi, Japan

different coronary artery plaque components were measured using IVUS Lab, version 2.2 (Volcano).

Blood examinations for lipid levels were performed at baseline and at the 8-month follow-up. The serum lipids, apolipoproteins, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels were measured at a central clinical laboratory (SRL, Inc., Tokyo, Japan). The serum levels of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), and arachidonic acid (AA) in conserved frozen samples obtained at baseline and at the 8-month follow-up were measured annually by a central laboratory (BML, Inc., Kawagoe, Japan).

Statistical analyses were performed using StatView, version 5.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA). The results were expressed as mean \pm SD. Differences in continuous variables between the two groups were compared using an unpaired Student's *t* test when the variables showed a normal distribution and the Mann–Whitney *U* test when the variables were not normally distributed. Differences in continuous variables within each group were compared using paired Student's *t* tests when the variables showed a normal distribution and Wilcoxon's signed-rank sum tests when the variables were not normally distributed. Categorical variables between the two groups were compared using Chi-square tests or Fisher's exact tests. Univariate regression analyses were performed to assess the correlations between the percentage change in plaque volume and several parameters, including nominal variables (gender, coronary artery disease status, hypertension, diabetes mellitus, smoking, and type of statin) and numerical variables [age, estimated glomerular filtration rate (eGFR), percentage change in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), small, dense low-density lipoprotein (sd-LDL), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and hs-CRP, and change in the EPA + DHA/AA ratio). The variables with a *p* value <0.2 on univariate analysis were entered into multivariate models. Statistical significance was set at *p* < 0.05 .

Results

The baseline characteristics of the subjects are listed in Table 1. No significant differences were present in the baseline characteristics between the two groups, except for age (73 vs. 56 years, *p* < 0.0001) and eGFR (60.6 ml/min/1.73 m² vs. 70.3 ml/min/1.73 m², *p* = 0.0004). The frequency of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin-receptor blocker use tended to be higher in the elderly patients (58 vs. 40 %, *p* = 0.06).

The risk factor controls at baseline and at the 8-month follow-up are listed in Table 2. Serum LDL-C levels decreased significantly in both groups, and these levels at

Table 1 Baseline characteristics of subjects

	Elderly (<i>n</i> = 72)	Non-elderly (<i>n</i> = 47)	<i>p</i> value
Age (years)	73 \pm 5	56 \pm 6	<0.0001
Men	57 (79 %)	42 (89 %)	0.21
Body mass index (kg/m ²)	24.1 \pm 3.4	25.0 \pm 3.2	0.2
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	60.6 \pm 14.5	70.3 \pm 14.0	0.0004
Treatment allocation			0.25
Pitavastatin	32 (44 %)	26 (55 %)	
Pravastatin	40 (56 %)	21 (45 %)	
Status of coronary artery disease			0.12
Stable angina pectoris	54 (75 %)	29 (62 %)	
Unstable angina pectoris	18 (25 %)	18 (38 %)	
Target coronary artery			0.3
Left anterior descending	38 (53 %)	29 (62 %)	
Left circumflex	2 (3 %)	3 (6 %)	
Right	32 (44 %)	15 (32 %)	
Hypertension	48 (67 %)	27 (57 %)	0.31
Diabetes mellitus	32 (44 %)	18 (38 %)	0.51
ACE-Is or ARBs	42 (58 %)	19 (40 %)	0.06
β blockers	7 (10 %)	6 (13 %)	0.6
Calcium channel blockers	38 (53 %)	22 (47 %)	0.52
Insulin	7 (10 %)	4 (9 %)	>0.99
Thiazolidinedione	5 (7 %)	1 (2 %)	0.4
Follow-up duration (days)	229 \pm 35	225 \pm 38	0.56

Data are expressed as mean \pm SD or as number (percentage)

eGFR estimated glomerular filtration rate, ACE-Is angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs angiotensin-receptor blockers

the 8-month follow-up were significantly low in the elderly patients compared to those in the non-elderly patients (81 vs. 91 mg/dl, *p* = 0.02). A significant increase in HDL-C levels and decreases in apolipoprotein B, sd-LDL, and hs-CRP levels were observed in both groups. However, apolipoprotein B (70 vs. 79 mg/dl, *p* = 0.009) and sd-LDL levels (17 vs. 21 mg/dl, *p* = 0.04) at the 8-month follow-up were significantly low in the elderly patients. The serum EPA + DHA/AA ratio in the elderly patients tended to decrease at the 8-month follow-up.

The parameters evaluated using grayscale and VH-IVUS are listed in Table 3. At baseline, EEM volume index (17.27 vs. 14.95 mm³/mm, *p* = 0.02) and plaque volume index (9.49 vs. 8.11 mm³/mm, *p* = 0.03) in the elderly patients were significantly greater than in the non-elderly patients. EEM volume index (-2.4 %, *p* = 0.007) and plaque volume index (-3.1 %, *p* = 0.007) had significantly decreased only in the non-elderly patients. Furthermore, the percentage change in plaque volume index was generally different between the two groups (0.0 vs. -3.1 %, *p* = 0.07). In addition, EEM volume index and

Table 2 Risk factor control at baseline and at follow-up

	Elderly (<i>n</i> = 72)			Non-elderly (<i>n</i> = 47)		
	Baseline	Follow-up	<i>p</i> value	Baseline	Follow-up	<i>p</i> value
TC (mg/dl)	200 ± 35	154 ± 27*	<0.0001	213 ± 37	166 ± 29	<0.0001
% change		−22 ± 13			−21 ± 11	
LDL-C (mg/dl)	128 ± 31	81 ± 22*	<0.0001	138 ± 32	91 ± 28	<0.0001
% change		−35 ± 17			−34 ± 14	
Triglycerides (mg/dl)	120 ± 49*	112 ± 70	0.31	149 ± 82	123 ± 52	0.02
% change		−3 ± 46			−7 ± 39	
HDL-C (mg/dl)	48 ± 10	51 ± 12	0.02	45 ± 12	51 ± 13	0.0003
% change		9 ± 25			15 ± 22	
Apolipoprotein AI (mg/dl)	119 ± 19	132 ± 27	<0.0001	116 ± 22	132 ± 22	<0.0001
% change		12 ± 19			15 ± 16	
Apolipoprotein B (mg/dl)	99 ± 21**	70 ± 16**	<0.0001	111 ± 24	79 ± 18	<0.0001
% change		−28 ± 16			−28 ± 13	
Sd-LDL (mg/dl)	23 ± 12*	17 ± 9*	<0.0001	30 ± 16	21 ± 9	0.0009
% change		−17 ± 41			−17 ± 51	
Hs-CRP (ng/ml)	12,620 ± 36,146	2,652 ± 5,646	0.02	12,189 ± 17,197	2,369 ± 4,429	0.0006
% change		−42 ± 85			−41 ± 118	
EPA/AA	0.49 ± 0.27	0.49 ± 0.30	0.76	0.46 ± 0.27	0.50 ± 0.34	0.24
Change		0.01 ± 0.18			0.04 ± 0.21	
DHA/AA	1.01 ± 0.33	0.92 ± 0.31	0.004	0.94 ± 0.33	0.85 ± 0.35	0.06
Change		−0.09 ± 0.23			−0.08 ± 0.27	
EPA + DHA/AA	1.49 ± 0.55	1.41 ± 0.55	0.08	1.40 ± 0.56	1.36 ± 0.67	0.53
Change		−0.08 ± 0.37			−0.04 ± 0.43	
SBP (mmHg)	137 ± 21	135 ± 23	0.45	131 ± 23	133 ± 21	0.37
% change		0 ± 17			4 ± 16	
DBP (mmHg)	74 ± 10	73 ± 11**	0.5	79 ± 15	80 ± 14	0.59
% change		0 ± 19			3 ± 18	

Data are expressed as mean ± SD

TC total cholesterol, LDL-C low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C high-density lipoprotein cholesterol, sd-LDL small, dense low-density lipoprotein, hs-CRP high-sensitivity C-reactive protein, EPA eicosapentaenoic acid, DHA docosahexaenoic acid, AA arachidonic acid, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared to non-elderly

plaque volume index at the 8-month follow-up were significantly greater in the elderly patients than those in the non-elderly patients. Decreases in the fibro-fatty plaque component, and increases in the calcified and necrotic-core components were observed in both groups, while the fibrous component decreased significantly only in the non-elderly patients. The fibro-fatty component volume index at baseline (1.26 vs. 0.79 mm³/mm, $p = 0.008$) and at the 8-month follow-up (0.96 vs. 0.62 mm³/mm, $p = 0.01$) in the elderly patients was significantly greater than in the non-elderly patients.

The percentage change in plaque volume during statin therapy significantly positively correlated with age ($r = 0.265$, $p = 0.004$; Fig. 1; Table 4) and negatively correlated with change in the EPA + DHA/AA ratio ($r = -0.240$, $p = 0.02$; Table 4). A multivariate regression

analysis showed that age ($\beta = 0.223$, $p = 0.02$) and change in the EPA + DHA/AA ratio ($\beta = -0.209$, $p = 0.04$) were significant predictors of the percentage change in plaque volume during statin therapy (Table 4).

Discussion

The major findings of the present study were as follows: first, coronary atherosclerosis was more advanced in the elderly patients because EEM and plaque volume at baseline were significantly greater than in the non-elderly patients. Second, we determined that vascular responses to statin therapy were attenuated in the elderly patients on the basis of the significant decreases in EEM and plaque volume were observed only in the non-elderly patients, and