日本小児循環器学会雑誌　11巻1号　48～60頁（1995年）

実験的大動脈縮窄症に対する経皮的バルーン血管拡張術に関する組織学的研究
—経時的な血管の反応性と再狭窄の関係—

（平成6年8月23日受付）
（平成6年11月28日受理）

順天堂大学小児科教室
大　久　保　又　一

key words：大動脈縮窄症，バルーン血管拡張術，再狭窄，内膜肥厚，中膜平滑筋細胞

要　旨

大動脈縮窄症（CoA）に対する経皮的バルーン血管拡張術（BA）後の再狭窄の成因を検討する目的で，実験的にCoAを作成した後にConventional ballonによるBAを施行して，その経時的な血管の反応性を検討した．幼犬6頭を用いて外科的にCoAを作成し，その1カ月後にBAを施行し，BA後2日，7日，13日，32日および93日後に組織を検討した．光顕的には内膜の肥厚はBA後2日目に既に始まっており，特に13，32日の組織に著明に認められた．内膜の肥厚の主な原因は，内弾性板の亀裂部位からの中膜平滑筋細胞の内皮細胞下への増殖であると考えられた．電顕では，内皮細胞は7，13日目にはほぼ修復されており，中膜平滑筋細胞は13，32日目が活性の高い形態を示していた．以上より，BA後の再狭窄の主なる原因は拡張後の動脈の弾性recoilよりも過剰な内膜肥厚によるものと考えられ，BA後のその時期に平滑筋細胞の活性や増殖を抑制する薬剤を投与することにより再狭窄を防止できうる可能性が示唆された．

緒　言

小児の先天性心疾患に対するInterveotional catheterizationは，近年めまぐるしい発達を遂げている．特にバルーン弁拡張術（Balloon valvuloplasty以下BVP）およびバルーン血管形成術（Balloon angioplasty以下BA）の発達は著しい．本邦でもBVPでは肺動脈弁[1]，大動脈弁および僧帽弁[2]などに対し施行され，その有効性が認められている．BAでは，肺動脈狭窄に対してはその有効性は確立されている．大動脈縮窄症（Coarctation of the aorta以下CoA）に対しても，1979年Sosが死亡直後にBAを施行して以来[3]，動物実験でもその有効性が証明された[4)5)]．その後臨床的に施行されその短期的な有効性は認められるようになった[6)~10)]．特に大動脈再建術後の再狭窄の場合，手術野の癒着の問題もあり再手術の危険性も高くBAは第一選択になりうると考えられるが[11]，長期経過後の再狭窄および未手術CoAに対する大動脈瘤および大動脈解離など，さらに検討されるべき問題を多く残している[12)~14)]．VACA Registryの報告では，141例のnative CoAに対して[15]，また200例の術後再狭窄のCoAに対してBAを施行し，その有効性を報告している．その再狭窄を比較すると，各々30～57%，14～18%と術後例でも少なからず再狭窄を生じるとされている．

本症のBAの拡張機序は成人の動脈硬化と異なって，内膜および中膜の亀裂による拡張と考えられており[17)~21)]，近年血管内エコー（IVUS）によりそのメカニズムが個々の症例に於てin vivoで証明されるようになった[22)~26)]．

一方，CoAの発生要因および術後の再狭窄の原因として動脈管組織の存在が推測されているが[27)~32)]，BA

別刷請求先：（〒113）東京都文京区本郷2－1－1
順天堂大学小児科　　大久保又一

Presented by Medical*Online

後の再狭窄についてはその明確な原因はいまだ検討されていない．

今回動物をモデルとして実験的にCoAを作成し，Conventional ballon（以下CB）を用いてBAを施行し，経時的に変化する血管の反応性をその組織を用いて検討し，BA後の再狭窄の原因について考察したので報告する．

実験系

1）対象

雑種幼犬6頭．月齢は6カ月～10カ月（8.83±1.84カ月），体重は3,600g～8,000g(5,850±1,405g)．雄2頭，雌4頭．ヒトの新生児もしくは乳幼児を想定し幼犬を用いた．

2）実験的CoAの作成法

ペントバルビタール25mg/kgを肘静脈より静注して麻酔し，肘静脈で血管確保しラクテックG®(500ml内にCefmetazole 500mg混入)を100ml/hで点滴静注した．次に気管内挿管し最大吸気圧/終末呼気圧：10/3mmHg，呼吸数20/min，Room airで補助呼吸を施した．

仰臥位で開腹し小腸および結腸を左側に寄せ，後腹膜に切開を入れ腹部大動脈を露出させた．腎動脈より末梢の腹部大動脈を血管鉗子を用いてtotalもしくはpartialクランプし，4-0 DEXON®もしくは5-0 MAXON®の吸収糸を用いて人工的に狭窄を作成した（図1）．後腹膜を縫合し腸をもとの位置に戻し，

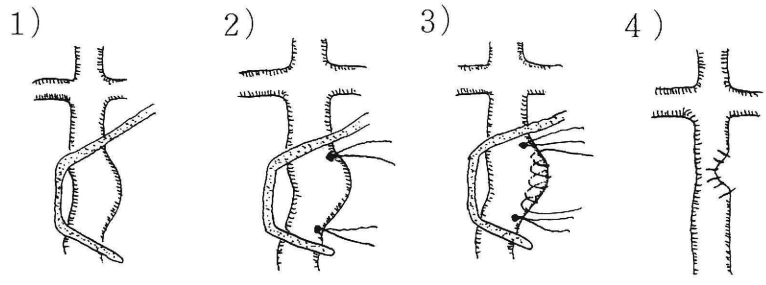
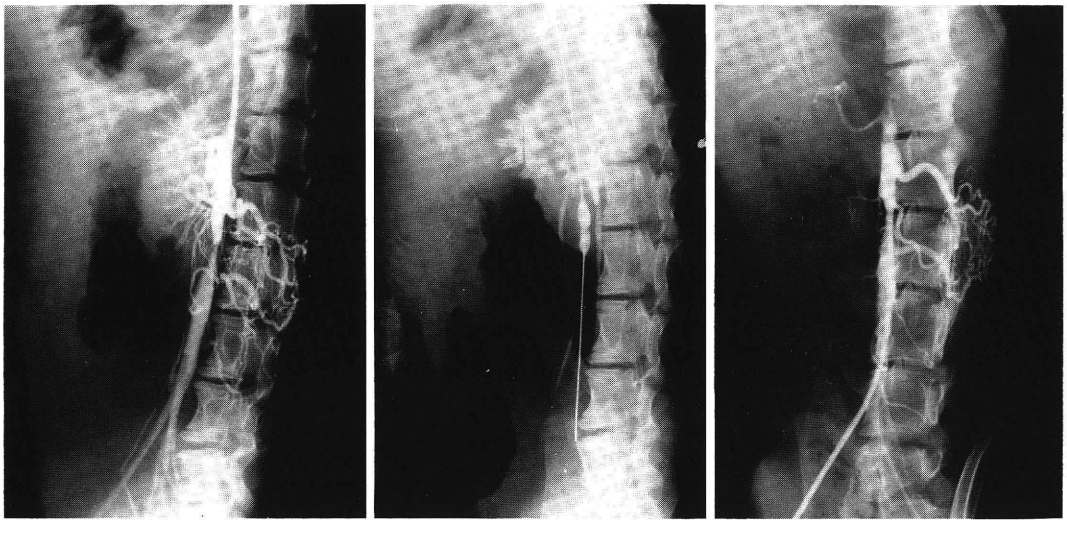


図1　実験的大動脈縮窄の作成方法
1）血管鉗子で腎動脈より末梢の腹部大動脈を完全クランプ．2）両端に吸収糸をかける．3）螺旋状に吸収糸をかける．4）30～50%の縮窄になるようにする．



(a)　(b)　(c)

図2　BA前後およびBA中の大動脈造影
a）BA前の大動脈造影．b）径5mm長さ1cmのバルーンでBA．バルーンにwaistを認める．c）BA後の大動脈造影

Presented by Medical*Online

Cefmetazole 500mg を腹腔内注入し閉腹した．術後抜管し覚醒後点滴抜去し，3日間 Cefmetazole 500mg/day 静注した．6頭中1頭は2箇所で同一日に狭窄を作成した．

3）バルーン血管形成術（BA）

CoA 作成術後3～7週生存させ，BA を施行した．ペントバルビタール25mg/kg を肘静脈より静注し麻酔した．仰臥位で右もしくは左大腿動脈を穿刺し5Fr. もしくは6Fr. sheath を留置し，ヘパリン100単位/kg を動脈内に注入した．X 線透視下で，狭窄部位において5Fr. もしくは6Fr. Balloon wedge catheter で引き抜き圧曲線を記録した．ウログラフィン5ml/回を用いて，5Fr. もしくは6Fr. Berman angiocatheter で造影した（図 2a）．

BA に用いたバルーンは，径は正常大動脈前後のサイズと同サイズを，長さは1～1.5cm であり，Hopkinton 社製 Tyshak ®を用いた．Inflation は初め手押しで行い，狭窄がとれない場合は圧ゲージ（Medi-tech 社製）を用いて10～12気圧までかけた（図 2b）．

BA 後，引き抜き曲線の記録および大動脈造影を BA 前と同様の方法で施行した（図 2c）．術後圧迫止血し，アスピリン5mg/kg/day 経口投与した．

その後，2日，7日，2週間，1カ月および3カ月生存させ，解剖した．2箇所同時に狭窄を作成した一頭では，まず上方の狭窄を拡張し5日後に下方の狭窄を拡張し，その2日後に解剖することにより，BA 後2日（下方の狭窄）および7日（上方の狭窄）の組織が得られることになる．なお，解剖前に同様の方法で引き抜き曲線の記録により圧較差を測定し，続いて造影を行って，狭窄の有無を検討した．

4）組織学的検討

ペントバルビタール80mg/kg を sheath より動注し死亡させ，開腹し腹部大動脈を露出し，狭窄部位を切り出した．狭窄部を分割し，10%ホルマリン（光学顕微鏡用），5%グルタールアルデヒド（電子顕微鏡用）に固定した．また一部は，OCT compound で固定し－80℃で保存した（免疫組織染色用）．

光学顕微鏡では，Hematoxylin-Eosin, Elastica van Gieson, Azan 染色で組織を検討した．また，Computerized Image Analyzer（IBUS2000, Kontron, Germany）を用いてモニター上の組織をトレースし，Injury index, Proliferation index および Restenosis injury index[33)34)]を検討した（図3）．すなわち，Injury index は内弾性板の断裂部位の長さを内弾性板の全周

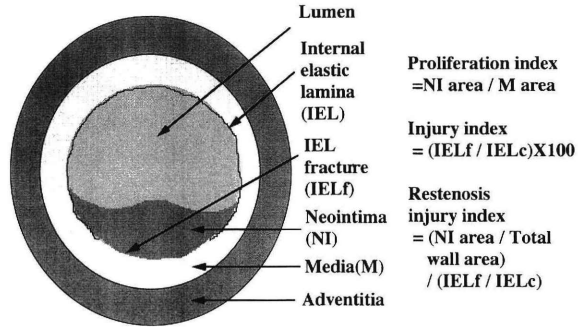


図3　Proliferation index, Injury index および Restenosis injury index
NI：neointima, M：media, IELf：internal elastic lamina fracture length, IELc：internal elastic lamina circumference

で徐したものであり，内弾性板の断裂の程度を意味する．一方，Proliferation index は，新生内膜の面積を中膜の面積で徐したものであり，Restenosis injury index は，新生内膜の面積を血管全層の面積で徐しこれを Injury index で補正したものであり，両者とも内膜肥厚の程度を意味する．

電子顕微鏡は，走差電子顕微鏡（Scanning electron microscopy 以下 SEM）を用いて血管内膜を，透過電子顕微鏡（Transmission electron microscopy 以下 TEM）を用いて内皮下に増殖した中膜平滑筋細胞を観察した．

免疫組織染色では，Platelet delived growth factor（PDGF），Transforming growth factor-α（TGF-α），TGF-β および Epidermal growth factor-receptor（EGF-R）を染色した．PDGF はマウス単クローン性抗ヒト PDGF 抗体（持田製薬）を，TGF-α はマウス単クローン性抗 TGF-α 抗体（Oncogene Science）を，TGF-β はマウス単クローン性抗 TGF-β1，β2，β3（Genzyme）を，EGF-R はマウス単クローン性抗 EGF 抗体（Oncogene Science）を用いて酵素抗体法にて免疫組織染色を行った．免疫組織染色は，凍結標本およびパラフィンブロック両者で施行した．なお，パラフィンブロックでの免疫組織染色ではマイクロウェーブ処理を施して染色した．

なお本研究は，順天堂大学医学部実験動物委員会規定の動物実験に関する指針に従って施行した．

結　果

6頭中2頭は術後経過中 BA を施行する前に死亡した．うち1例は縮窄作成術後10日目に死亡し，剖検

Presented by Medical*Online

では手術で作成した狭窄部位の完全閉塞を認めた．残りの1例は術後11日目に胃腸炎および low cardiac output syndrome で死亡した．いずれも組織学的には狭窄部位は，吸収糸による血管壁の蛇行を認める以外は内膜肥厚および内膜・中膜の亀裂は認めなかった．すなわち，この2例はコントロールとして，手術の影響では内膜肥厚は生じないことを示している．

その他の BA を行った4頭5箇所で，BA 後2日，7日，13日，32日および93日の経時的な血管の反応性を検討し得た（表1）．（一頭は同一日に2箇所で狭窄を作成，各々日をずらして BA を施行し，BA 後2日および7日の組織を得ている．）BA 直後では有意な狭窄の拡張と圧較差の低下が得られ，解剖直前の検査では全ての例で肉眼的な再狭窄は認めなかった．

＜内膜増殖に関する定量的検討＞

内膜増殖に関する検討では，Restenosis jnjury

表1　実験動物のデータ

Dog No.	No. 1A	No. 1B	No. 2	No. 3	No. 4
Age(months)	10	10	10	10	10
Weight(g)	8,000	8,000	6,000	6,000	6,000
Day(Op.-BDA)	24	19	30	52	28
Predilation					
Coarct. gradient (mmHg)	2	2	20	10	15
Coarct. diameter (mm)	3	5	1	3	2
BDA	6mm. 1cm. Tyshak 10atm. 60sec. X1	6mm. 1cm. Tyshak 10atm. 60sec. X2	5mm. 1cm. Tyshak 5atm. 60sec. X2	8mm. 1.5cm. Tyshak Max. 12atm X10	6mm. 1cm. Tyshak 5atm. 60sec. X1
Postdilation					
Coarct. gradient (mmHg)	0	0	18	1	0
Coarct. diameter (mm)	5	6	2	4	3
Day(BDA-Killed)	2	7	13	32	93
Coarct. gradient (mmHg)	4	0	18	0	0
Coarct. diameter (mm)	5	5.5	3	5	5

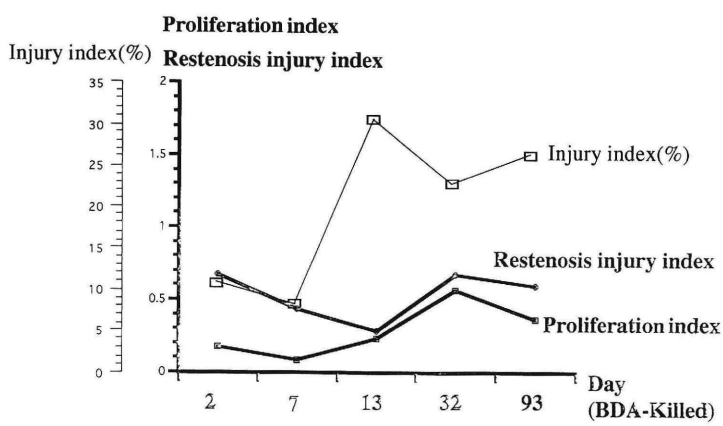


図4　各症例での内膜肥厚の評価

Presented by Medical*Online

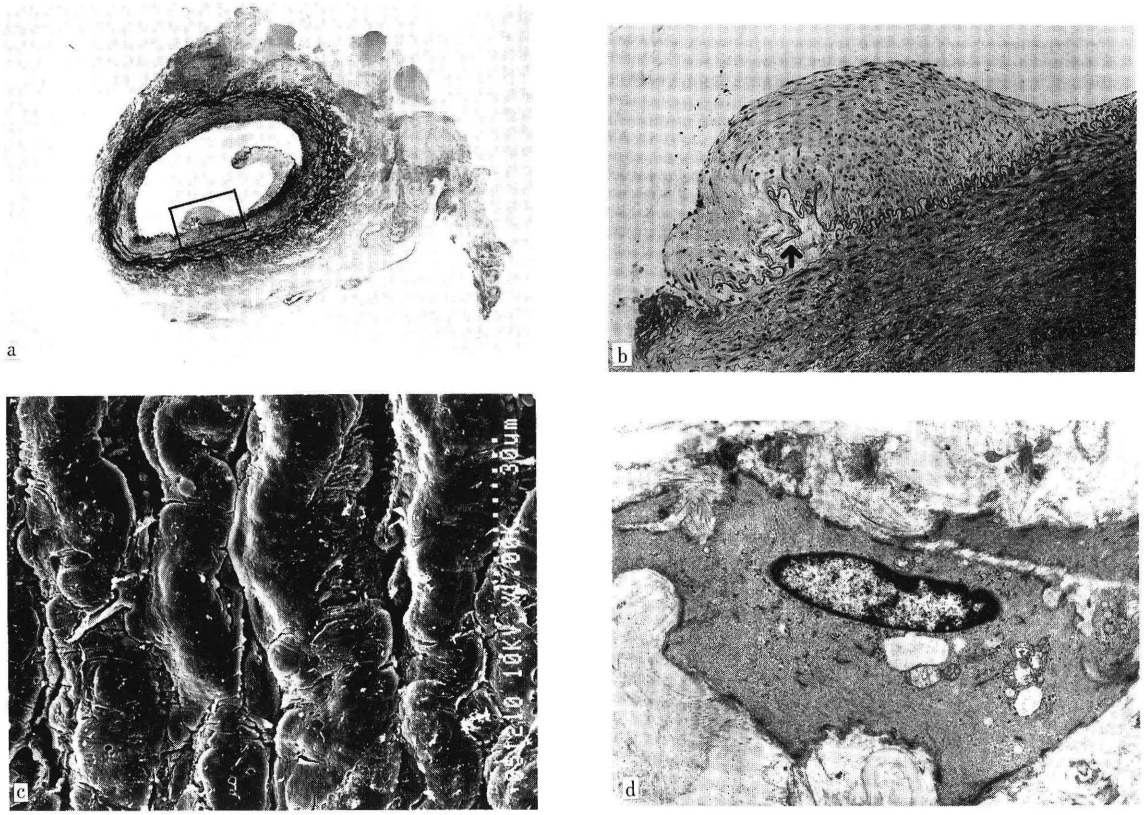


図5　BA後3日目の組織像
a）内弾性板の蛇行および内膜の肥厚を認める（Elastica van Gieson染色，×44）．b）内弾性板の断裂を認め（矢印），内膜の肥厚は中膜平滑筋細胞である（HE染色，×350）．c）内皮細胞は浮腫状（SEM，×960）．d）サイズの大きいミトコンドリアを認める（TEM，×7.560）．

index および Proliferation index は13日，32日で高い傾向にあった（図4）．

＜各組織の検討＞

1）BA後2日の組織所見（図5）

光学顕微鏡では，内弾性板の蛇行および断裂を認め，その部位より平滑筋細胞および線維芽細胞の増殖があり，内膜は肥厚していた．

SEMでは内皮細胞は浮腫状であり，TEMでは平滑筋細胞内にサイズの大きいミトコンドリアを認めた．

2）BA後7日の組織所見（図6）

光学顕微鏡では，内膜，中膜および外膜におよぶ亀裂，さらには内弾性板の断裂を認めた．この亀裂部位の外側より内側に向かって平滑筋細胞および線維芽細胞の増殖を認めるが線維組織の増殖が著しかった．

SEMでは，内皮細胞の浮腫は残っていたが一部すでに再生が認められた．TEMでは，核は大型でミトコンドリアおよび粗面小胞体が増加していた．

3）BA後13日の組織所見（図7）

光学顕微鏡では，内膜および中膜の亀裂，内弾性板の広範囲におよぶ断裂を認め，内膜への平滑筋細胞の増殖は著しかった．その増殖部分では一部線維化が始まりCollagen線維に変化しつつあった．

SEMでは，内皮細胞は一部浮腫が認められるがほぼ正常化していた．TEMでは，平滑筋細胞は大型の核をもち，ミトコンドリアの数も多くサイズも大きかった．

4）BA後32日の組織所見（図8）

光学顕微鏡では，内弾性板の破壊および蛇行とともに著明な内膜を肥厚を認めた．

SEMでは内皮細胞はほぼ正常であり，TEMでは内皮下の平滑筋細胞は依然として核は大きくミトコンドリアも多かった．

Presented by Medical*Online

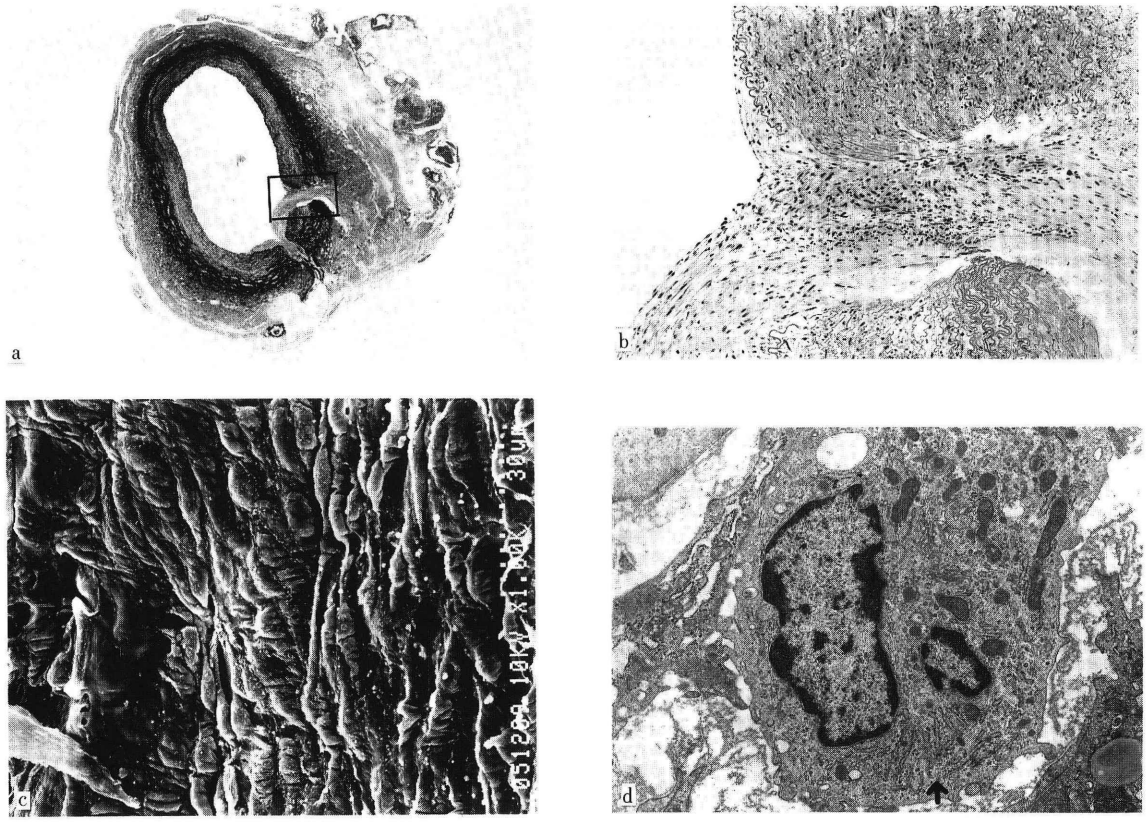


図6　BA後の7日目の組織像
a）内膜，中膜および外膜におよび亀裂を認め，亀裂部位より内膜の肥厚を認める（Elastica van Gieson染色，×44）．b）内膜の増殖は平滑筋細胞だけでなく線維芽細胞も関与している（HE染色，×350）．c）内皮細胞では一部再生が認められる（SEM，×960）．d）核は大型で，ミトコンドリアおよび粗面小胞体は増加している（矢印）（TEM，×10,080）．

5）BA後93日の組織所見（図9）

光学顕微鏡では，内膜および中膜の亀裂，内弾性板の断裂はわずかであり，軽度の内膜の肥厚を認めた．

SEMでは内皮細胞はややサイズが大きいがほぼ正常であり，TEMでは平滑筋細胞は核は大きくなく細胞質も内部構造に富んでおらずほぼ正常の形態であった．

以上の所見をまとめると，内膜および中膜の亀裂部位（内弾性板の断裂部位）より中膜平滑筋細胞の内皮下への増殖が認められ，そのピークは2週〜1カ月であった．TEMにおいてもこの時期の増殖した平滑筋細胞は大型の核，大型および豊富なミトコンドリアなどの所見を持つ代謝活性の高い形態であった．内皮細胞は1週間で再生が認められ2週間で修復がかなり進んでいた．

＜免疫組織学的検討＞

PDGFは中膜平滑筋細胞の核周囲に発現が認められ，内皮下に増殖した細胞の方が本来の中膜内の細胞より染色性が強かった（図10）．TGF-βは，本来の中膜内平滑筋細胞の細胞周囲が染色されたが，内皮下に増殖した平滑筋細胞は染色されなかった（図11）．特にBA後2〜7日目の組織で，PDGFおよびTGF-β両者の染色性が強かった．各々の組織において，TGF-αおよびEGF-Rの発現は認められなかった．

考　案

1）CoAにおけるBA後の再狭窄について

今回の実験的CoAの検討では，内膜および中膜の亀裂，同部位よりの平滑筋細胞の（さらには線維芽細胞の）内皮下への増殖が認められ，CoAに対するBA後の再狭窄の原因には中膜平滑筋細胞の増殖による内

Presented by Medical*Online

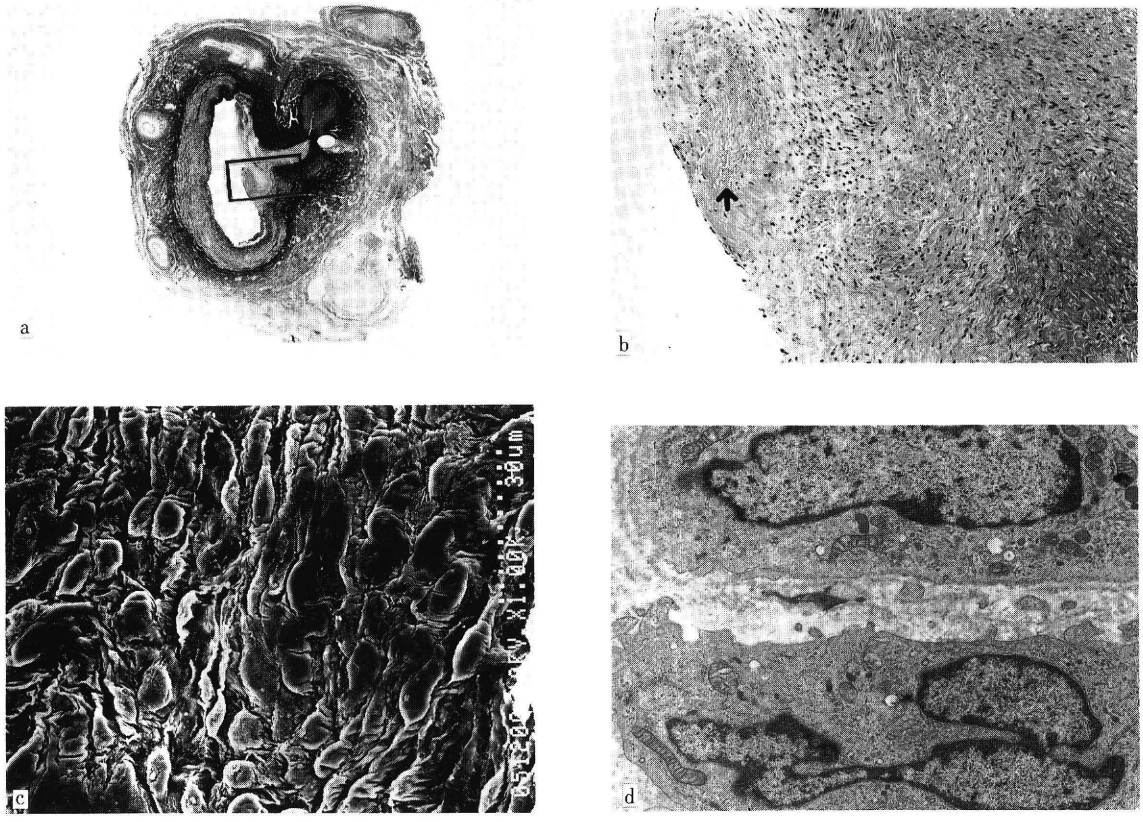


図7　CA後13日目の組織像
a）内膜および中膜の亀裂部位からの内膜の増殖はかなり著しい（Elastica van Gieson染色，×44）．b）平滑筋細胞の増殖は著しく，一部collagen線維に変化しつつある（矢印）（HE染色，×350）．c）内皮細胞はほぼ正常化している（SEM，×960）．d）大型の核，豊富かつ大型のミトコンドリアを認める（TEM，×10,080）．

膜肥厚も1因となっている可能性が大いに示唆される．

CoAの発生原因には従来より動脈管組織の関与が指摘されており[35)~38)]，さらには剖検で得られた組織や大動脈再建術（主にend-to-end anastomosis）時に得られた組織に動脈管組織が縮窄部近傍に認められている[31)32)]．筆者らの他の研究の検討でも，ヒトで死亡直後にBAを施行したCoAの組織を観察すると大動脈後壁より前方に突出するshelfに動脈管組織を認めた．大動脈再建術後の再狭窄の原因としては，この取り残された動脈管組織の収縮もしくは線維組織への置換に伴う収縮により再狭窄が生じる可能性が考えられる．一方，native CeAに対するBA後の再狭窄の原因も同様に動脈管組織の関与が推測される．実際，臨床的には低年齢（特に新生児）のBAに再狭窄が多いことはこれを裏付ける[30)]．すなわち，BAによる直後のrecoilよりも動脈管組織の収縮の関与が再狭窄の大きな要因になっている可能性はあるが，未だその証明はなされておらず，今回の検討でも縮窄部に動脈管組織は存在しないためその関与の評価は不可能であり，今後の課題と思われる．

2）内膜増殖と再狭窄の関係

内膜増殖の程度の評価には，Proliferation indexおよびRestenosis injury indexが用いられている[33)34)]．Proliferation indexは中膜の面積で，Restenosis injury indexは血管全層の面積で徐するため太さの異なる血管でも比較し得る．今回の検討ではProliferation indexはBA後13，32日でピークを示し，内膜の肥厚がこの時期にピークであることを意味する．Restenosis injury indexは各症例でProlifera-

Presented by Medical*Online

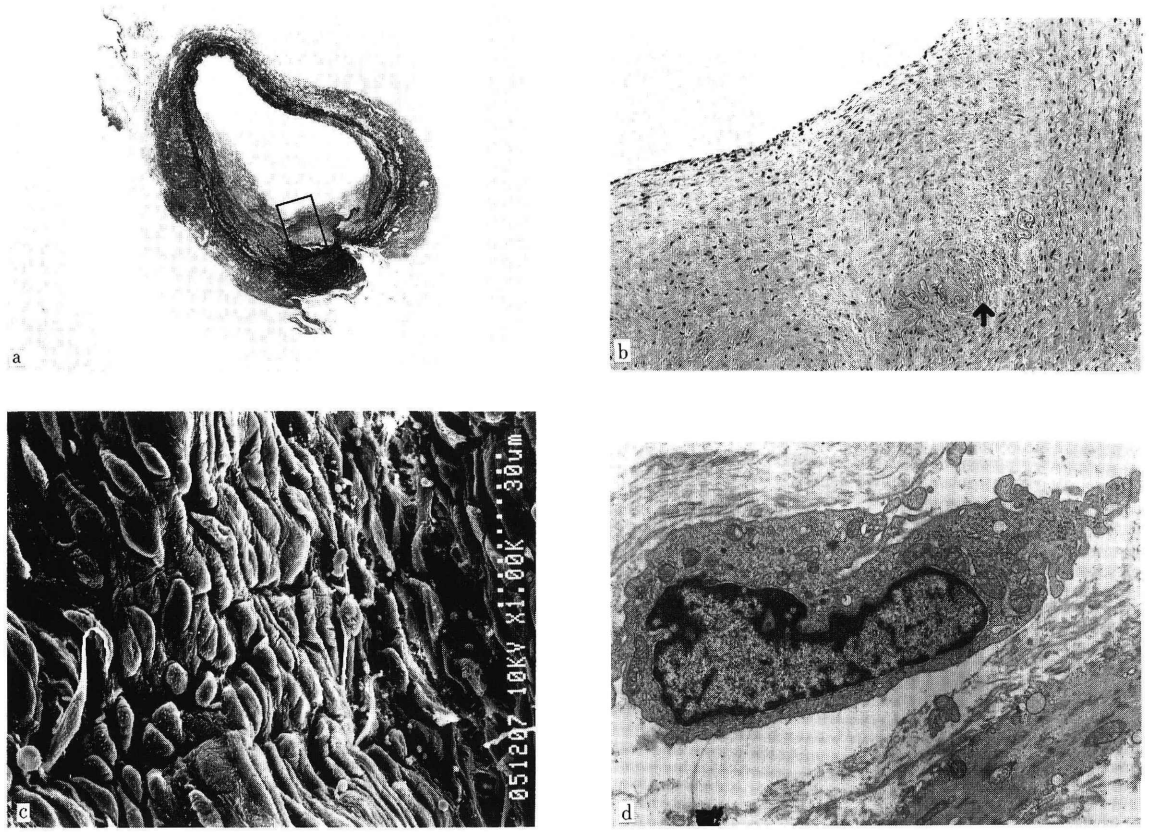


図8　BA後32日目の組織像
a）内弾性板の破壊は著明で，内膜の増殖も著しい（Elastica van Gieson染色，×44）．b）内弾性板の断裂部位（矢印）から流出するように平滑筋細胞の増殖を認める（HE染色，×350）．c）内皮細胞はほぼ正常（SEM，×960）．d）依然として核は大きくミトコンドリアも多い（TEM，×8,820）．

tion indexと同様の傾向を示した．しかし，Injury indexがBA後13，32日の症例で高いため2次的にRestenosis injury index，Proliferation indexともに高値をとっていることは否定できない．すなわちバルーンによる内弾性板の断裂がこの2症例では強く，その程度に合わせ内膜の増殖が強いと考えられる．この点では筆者らは既に血管造影の検討で，BAで得られたgainが大きいほどlate restenosisになりやすいことを報告した[59]．しかし，今回の検討では一個体で連続した組織学的検討は不可能であるが，そのおおよその傾向は評価できると思われる．以上よりInjury indexが大である程restenosisを起こしやすいと思われる．しかし，実際の臨床的では充分な拡張が得られた症例の方がrestenosisが生じにくい印象があるが，この矛盾点をいかに説明するかは今後の課題と思われる．

個々の組織を検討すると，内膜の肥厚は既にBA後2日目に始まっており，内膜および中膜の亀裂の有無にかかわらず内弾性板の断裂部位にほぼ一致していた．このことは，中膜平滑筋細胞が内皮下に侵入する場所は内弾性板断裂部位であることを示している．BA後7日の組織では平滑筋細胞だけでなく線維芽細胞の増殖も強く，再狭窄には両者が関与するものと推測される．また，BA後13日の組織では肥厚した内膜の一部分が線維組織に置換しつつあり，内膜の肥厚はBA後3カ月前後にはおさまりつつあり，その後にはおそらく再狭窄は起こり得ないと思われる．一方，実際に著者らの臨床での経験では，CoAに対するBA後

Presented by Medical*Online

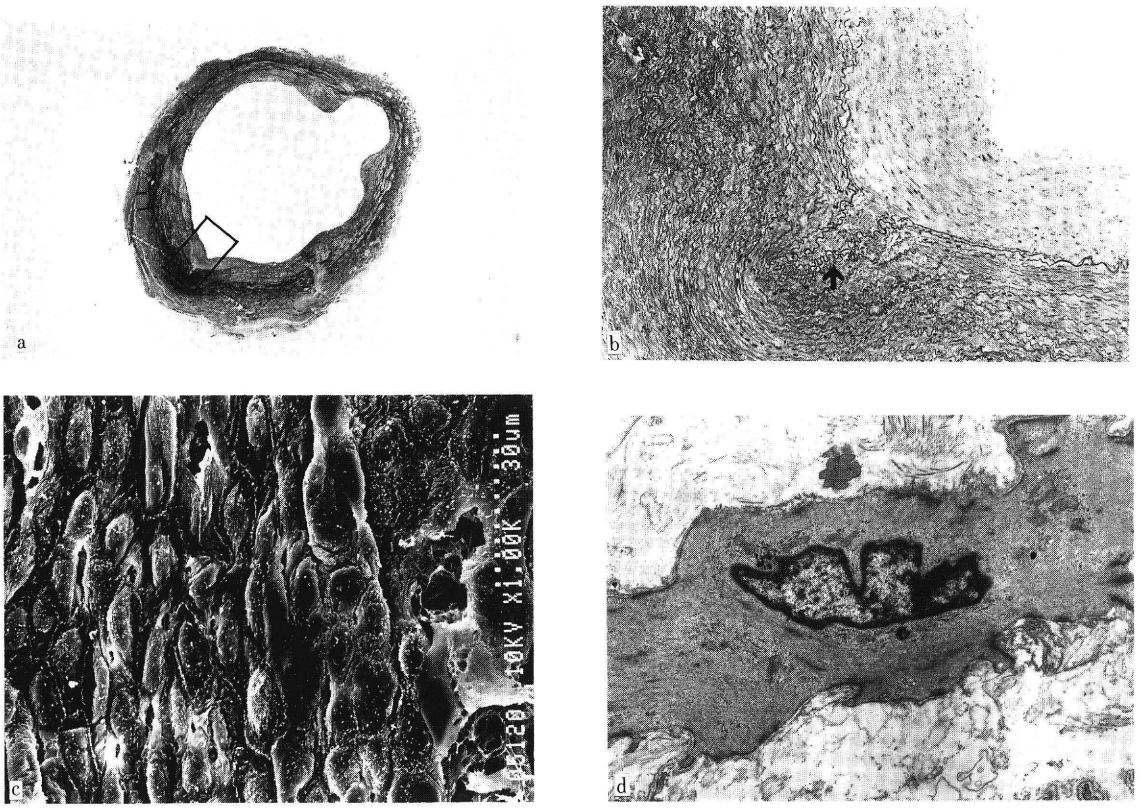


図9　BA後93日目の組織像
a）内膜の肥厚は比較的軽度である（Elastica van Gieson染色，×44）．b）平滑筋細胞の増殖は内弾性板の断裂部位（矢印）に一致している（HE染色，×350）．c）内皮細胞はやや大きいがほぼ正常である（SEM，×960）．d）平滑筋細胞は正常の形態である（TEM，×10,080）．

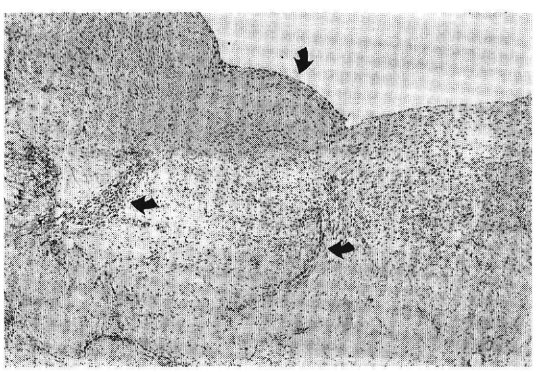


図10　PDGFの免疫組織染色
増殖した中膜平滑筋細胞に染色を認める（矢印）（BA後7日目の組織，×140）．

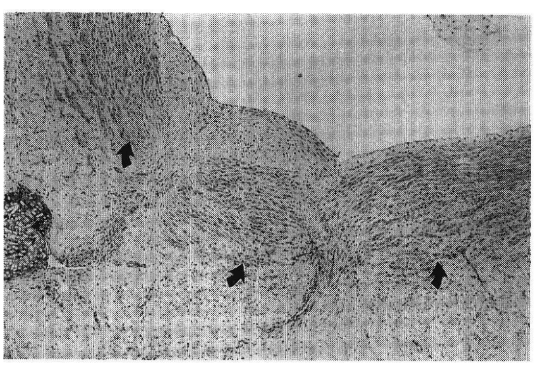


図11　TGF-βの免疫組織染色
本来の中膜平滑筋細胞に染色性が強く（矢印），増殖した中膜平滑筋細胞はあまり染色されない（BA後7日目の組織，×140）．

の再狭窄は術後6カ月以内に生じている場合が多いが，それ以後に発生する症例も少なからず存在すると思われる．

3）電子顕微鏡学的および免疫組織学的所見
今回SEMおよびTEMを用いて組織を観察した

Presented by Medical*Online

が，BA後の組織を電子顕微鏡を用いて検討した報告はない．SEMではBA直後では内皮細胞は浮腫状であり，これはバルーンによる機械的な圧迫に由来すると考えられる．BA後7～13日で正常内皮細胞が認められ，内皮修復は比較的早期に完成すると思われる．一方TEMでは，光顕で内膜肥厚の著しいBA後13～32日の組織における平滑筋細胞で大型の核，大型かつ豊富なミトコンドリアおよび粗面小胞体の増加などの代謝活性が高いと思われる細胞内形態を認め，活動性のあることが電顕的にも証明されたことになる．

免疫組織染色では，PDGFおよびTGF-βがBA後2日に強く発現したことは，BA直後がgrowth factorの分泌が著しいことが示唆される．さらにPDGFは新たに増殖した平滑筋細胞に，TGF-βは本来の平滑筋細胞に発現を認めたことは，PDGFは急性のremodelingに関与する平滑筋増殖（BA後のgrowth factorに対する反応など）に，TGF-βは慢性の増殖（一般の血管の成長における平滑筋増殖など）に関与しているのかもしれない．なお，TGF-αおよびEGFは染色されず中膜平滑筋細胞の増殖には関与していないものと思われる．

4）成人のPTCAにおける再狭窄

小児領域でのBA後再狭窄のメカニズムを検討した報告はほとんどなく，著者が調べた範囲ではCoAに対するBA後再狭窄の成因に関する報告はない．一方，成人でのPTCA（Percutaneous transluminal coronary angioplasty）後の再狭窄に関するそのメカニズムの検討は近年盛んに検討されているためその報告を考慮し考察する．PTCA後の再狭窄は30～40%と高率に発生すると報告されており[39)40)]，その原因には，バルーンによる粥状plaqueの圧迫による内腔拡大およびそれに引き続いて生じる内膜および中膜（内弾性板および平滑筋層）に亀裂，さらにその部分の血小板から中膜平滑筋細胞に対して種々のGrowth factorが作用し，その増殖が内皮下で促進し内膜が異常に肥厚するために生じると報告されている[41)～50)]．Growth factorは，PDGFおよびTGF-βのほかに，Fibroblast growth factor（FGF），TNF-αおよびInsulin like growth factor（ILGF）などがあり，平滑筋細胞のみでなく間質のmatrixを構成する線維芽細胞の増殖をも促進すると報告されている[47)]．内皮細胞が傷害されるとその部位に血小板が付着しそこから分泌されたPDGFが中膜平滑筋細胞に働き増殖を促す（paracrine）．さらには傷害を受けた平滑筋細胞自身よりPDGFが分泌され自らの増殖を促す（autocrine）．TGF-βは傷害された平滑筋細胞より放出され平滑筋細胞自身の増殖を(autocrine)，間質matrix細胞の増殖を(paracrine)促すと報告されている[47)]．また，FGFはbasic FGFおよびacid FGFの2種類が存在し，前者はマクロファージより分泌されmatrixへ，後者は平滑筋細胞より放出されmatrixへ働くと考えられている[47)]．

PTCA後の再狭窄の予防として抗血小板剤，抗凝固剤，カルシウム拮抗剤，アンギオテンシン変換酵素阻害剤[51)]，ステロイド，Antioxidant drug(Probucol)[52)]，Somatostatin analoguesであるAngiopeptin[53)]もしくはOctreotide[54)]，Antinense c-myb oligonucleotides[55)]，Fish oil[56)]およびPDGF抗体[57)]などの投与により平滑筋細胞の増殖を抑制できると報告されている．BA後，特に平滑筋細胞の増殖および活性が盛んな時期にこれらの薬剤の使用を試みることは意義があると思われる．これらの薬剤を用いた検討（さらにはその他のdevice[58)]による検討）は今後の課題である．

結　語

1．実験的に作成したCoAに対しBAを施行し，その経時的な血管の反応性について組織学的に検討した．

2．内皮の肥厚は，バルーンによる内弾性板の断裂部位よりの中膜平滑筋細胞の内皮下への増殖でありBA後13～32日が著しかった．

3．CoAに対するBA後の再狭窄には中膜平滑筋細胞の増殖による内皮肥厚が主なる原因と考えられ，その増殖を抑制する薬剤を投与することにより再狭窄を防止できうる可能性が示唆された．

稿を終えるにあたり，校閲をいただいた順天堂大学小児科藪田敬次郎教授および本研究の御指導をいただいた井埜利博講師，病理組織の検討をしてくださった心臓血管病理研究室の岡囲了三教授および河合祥雄講師，研究の御協力をいただいた心臓グループの西本　啓博士，秋元かつみ先生および高倉理子研究助手，動物実験室の諸氏，共同病理研究室の諸氏に深謝いたします．

文　献

1) Ino T, Ohkubo M, Akimoto K, Shimazaki S, Nishimoto K, Iwahara M, Yabuta K, Watanabe M, Hosoda Y: Intermediate-term results of balloon valvuloplasty for isolated and complicated pulmonary valve stenosis. Jpn Circ J 1992; 56: 535—543

Presented by Medical*Online

2) Ino T, Shimazaki S, Iwahara M, Miyazaki E, Yabuta K, Inoue K: Successful balloon mitral commissurotomy in a small child: Use of small Inoue balloon catheter. Ann Thorac Surg 1993; 56: 168—170
3) Sos T, Sniderman KW, Rettek-Sos B, Strupp A, Alonso DR: Percutaneous transluminal dilatation of coarctaion of thoracic aorta post mortem. Lancet 1979; 3: 970—971
4) Lock JE, Niemi T, Burke BA, Einzig S, Castaneda-Zuniga WR: Transcutaneous angioplasty of experimental aortic coarctation. Circulation 1982; 66: 1280—1286
5) Castaneda-Zuniga WR, Lock JE, Vlodaver Z, Rusnak B, Rysavy JP, Herrera M, Amplatz K: Transluminal dilatation of coarctation of the abdominal aorta. Pediatr Radiol 1982; 143: 693—697
6) 井埜利博，島崎信次郎，大久保又一，秋元かつみ，藪田敬次郎，渡部幹夫，細田泰之：大動脈縮窄症における balloon angioplasty 術後中期成績—Native coarctation では有効か？—．心血管 1992; 7: 506—514
7) 井埜利博：大動脈縮窄症における経皮的バルーン血管形成術．Annual Review 循環器1993，東京，中外医学社，1993, pp208—215
8) Rao PS, Wilson AD, Chopra PS: Imediate and follow-up results of balloon angioplasty of postoperative recoarctation in infants and children. Am Heart J 1990; 120: 1315—1320
9) Fawzy ME, Dunn B, Galal O, Wilsin N, Shaikh A, Sriram R, Duran CMG: Balloon coarctation angioplasty in adolescents and adults: Early and intermediate results. Am Heart J 1992; 124: 167—171
10) Shaddy RE, Boucek MM, Sturtevant LE, Rutenberg HD, Jaffe RB, Tani LY, Judd VE, Veasy LG, McGough EC, Orsmond GS: Comparison of angioplasty and surgery for unoperated coarctation of the aorta. Circulation 1993; 87: 793—799
11) Singer MI, Rowen M, Dorsey TJ: Transluminal aortic balloon angioplasty for coarctaion of the aorta in the newborn. Am Heart J 1982; 103: 131—132
12) Redington AN, Booth P, Shore DF, Rigby M: Primary balloon dilatation of coarctation of the aorta in neonates. Br Heart J 1990; 64: 277—281
13) Johnson MC, Canter CE, Strauss AW, Spray TL: Repair of coarctation of the aorta in infancy: Comparison of surgical and balloon angioplasty. Am Heart J 1993; 125: 464—468
14) Huggon IC, Qureshi SA, Baker E, Tynan M: Effect of introducing balloon dilation of native aortic coarctation on overall outcome in infants and children. Am J Cardiol 1994; 73: 799—807
15) Tynan M, Finley JP, Fontes V, Hess J, Kan J: Balloon angioplasty for the treatment of native coarctation: Results of valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. Am J Cardiol 1990; 65: 790—792
16) Hellenbrand WE, Allen HD, Golinko RJ, Haglar DJ, Lutin W, Kan J: Balloon angioplasty for aortic recoarctation: Results of valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies registry. Am J Cardiol 1990; 65: 793—797
17) Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Bass JL, Foker JE, Amplatz K, Anderson RW: Balloon dilatation of excised aortic coarctation. Radiology 1982; 143: 689—691
18) Isner JM, Donaldson RF, Fulton D, Bhan I, Payne DD, Cleveland RJ: Cystic medial necrosis in coarctation of the aorta: A potential factor contributing to adverse consequences observed after percutaneous balloon angioplasty of coarctation sites. Circulation 1987; 75: 689—695
19) Erbel R, Pop IBT, Todt M, Henrichs KJ, Brunier A, Thelen M, Meyer J: Detection of dissection of the aortic intima and media after angioplasty of coarctation of the aorta. Circulation 1990; 81: 805—814
20) Lee G, Ikeda RM, Joye JA, Bogren HG, DeMaria AN, Mason DT: Evaluation of transluminal angioplasty of chronic coronary artery stenosis. Circulation 1980; 61: 77—83
21) Baughman KL, Pasternak RC, Fallon JT, Block PC: Transluminal coronary angioplasty of postmortem human hearts. Am J Cardiol 1981; 48: 1044—1047
22) Harrison JK, Sheikh KH, Davidson CJ, Kisslo KB, Leithe ME, Himmelstein SI, Kanter RJ, Bashore TM: Balloon angioplasty of coarctation of the aorta evaluated with intravascular ultrasound imaging. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 906—909
23) Gerber TC, Erbel R, Gorge G, Ge J, Rupprecht HJ, Meyer J: Classification of morphologic effects of percutaneous transluminal cornary angioplasty assessed by intravascular ultrasoud. Am J Cardiol 1992; 70: 1546—1554
24) Jain A, Ramee SR, Culpepper WR, Mesa JE, Murgo JP, White CJ: Intravascular ultrasoud-

Presented by Medical*Online

assisted percutaneous angioplasty of aortic coarctaion. Am Heart J 1992; 123: 514—518
25) Losordo DW, Rosenfield K, Pieczek A, Baker K, Harding M, Isner JM: How does angioplasty work? Serial analysis of human iliac arteries using intravascular ultrasound. Circulation 1992; 86: 1845—1858
26) 井埜利博，大久保又一，島崎信次郎，秋元かつみ，西本 啓，藪田敬次郎，川崎志穂理，渡部幹夫，細田泰之：Interventional catheterization における血管内エコーの役割．日小循会誌 1994; 9: 760—767
27) De Boer A, Grana L, Potts WJ, Lev M: Coarctation of the aorta. Arch Surg 1961; 82: 39—50
28) Hutchins GM: Coarctation of the aorta explained as a branch-point of the ductus arteriosus. Am J Pathol 1971; 63: 203—209
29) Talner NS, Berman MA: Postnatal development of obstruction in coarctation of the aorta: Role of the ductus arteriosus. Pedatrics 1975; 56: 562—569
30) Rao PS, Thapar MK, Kutayli F, Carey P: Cause of recoarctation after balloon angioplasty of unoperated aortic coarctation. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 109—115
31) Jonas RA: Coarctation: Do we need to resect ductal tissue? Ann Thorac Surg 1991; 52: 604—607
32) Russell GA, Berry PJ, Watterson K, Dhasmana JP, Wisheart JD: Paterns of ductal tissue in coarctation of the aorta in the first three months of life. J Thorac Cardioasc Surg 1991; 102: 596—601
33) Humphrey WR, Simmons CA, Toombs CF, Shebuski RJ: Induction of neointimal hyperplasia by coronary angioplasty balloon overinflation: Comparison of feeder pigs to Yucatan aminipigs. Am Heart 1994; 127: 20—31
34) Bonan R, Paiement P, Scortichini D, Cloutier MJ, Leung TK: Coronary restenosis: Evaluation of a restenosis injury index in a swine model. Am Heart J 1993; 126: 1334—1340
35) 河村幸悦：F 大動脈弓の異常．1．大動脈縮窄，新小児医学大系10E，小児循環器病学 V，東京，中山書店，1986, pp63—73
36) Momma K, Takao A, Ando M: Angiocardiographic study of coarctation of the aorta—Morphology and morphogenesis—. Jpn Circ J 1982; 46: 174—183
37) 門間和夫，高尾篤良，安藤正彦：大動脈縮窄症の造影像—その形態の分析と成因の考察—．呼と循 1983; 31: 441—000
38) 門間和夫：大動脈縮窄．臨床発達心臓病学，東京，中外医学社，1989, pp493—502
39) 雨宮 浩，矢部喜正：PTCA 成功例における遠隔期再狭窄発現頻度と影響因子，脈管学 1987; 27: 1159—1167
40) Deligonul U, Vandormael M, Kern MJ, Galan K: Repeat coronary angioplasty for restenosis: Results and predictors of follow-up clinical events. Am Heart J 1989; 117: 997—1002
41) Austin G, Ratliff NB, Hollman J, Tabei S, Phillips DF: Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 369—375
42) 堀江俊伸：PTCA 施行前後に見られる冠状動脈病変．呼と循 1986; 34: 811—822
43) 日浅芳一，浜井一人，端山雅之：再狭窄とその予防．肺と心 1988; 35: 153—160
44) 石川冬木：血管内皮，平滑筋細胞の増殖因子の分子生物学．細胞工学 1990; 9: 595—601
45) Karas S, Gravanis MB, Santoian ES, Robinson KA, Anderberg KA, King SB: Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: A animal model of restenosis. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 467—474
46) Morimoto S, Yamada K, Hiramitsu S, Uemura A, Kubo N, Kimura K, Yamaguchi T, Watanabe S, Mizuno Y: Fragmentation of internal elastic lamina and spread of smooth muscle cell proliferation induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. Jpn Circ J 1993; 57: 388—394
47) Wilcox JN: Molecular biology: Insight into the causes and prevention of restenosis after arterial intervention. Am J Cardiol 1993; 72: 88E—95E
48) Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH: Syndrome of accelerated atherosclerosis: Role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1667—1687
49) Essed CE, Brand MVD, Becker AE: Transluminal coronary angioplasty and early restenosis fibrocellular occlusion after wall laceration. Br Heart J 1983; 49: 393—396
50) Waller BF, Pinkerton CA, Foster LN: Morphologic evidence of accelerated left main coronary artery stenosis: A late complication of percutaneous transluminal balloon angioplasty

Presented by Medical*Online

of the proximal left anterior descending coronary artery. J Am Coll Cardiol 1987 ; 9 : 1019—1023
51) Desmet W, Vrolix M, Scheerder ID, Lierde JV, Willems JL, Piesens J : Angiotensin-converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in the prevention of restenosis after coronary angioplaty. Circulation 1994 ; 89 : 385—392
52) Schneider JE, Beck BC, Gravanis MB, Santoian EC, Cipolla GD, Tarazona N, Lassegue B, King SB : Probucol decreases neointimal formation in a swine model of coronary artery balloon injury. A possible role for antioxidants in restenosis. Circulation 1993 ; 88 : 628—637
53) Lundergan C, Foegh ML, Vargas R, Eufemio M, Bormes GW, Kot PA, Ramwell PW : Inhibition of myointimal proliferation of the rat carotid artery by the peptides, angiopeptin and BIM 23034. Atherosclerosis 1989 ; 80 : 49—55
54) Grant MB, Wargovich TJ, Ellis EA, Caballero S, Mansour M : Localization of insulin-like growth factor I and inhibition of coronary smooth muscle cell growth by somatostatin analogues in human coronary smooth muscle cells. A potential treatment for restenosis? Circulation 1994 ; 89 : 1511—1517
55) Simons M, Edelman ER, DeKeyser JL, Langer R, Rosenberg RD : Antisense c-myb oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell accumulation in vivo. Nature 1992 ; 359 : 67—70
56) Reis GJ, Sipperly ME, McCabe CH, Sacks FM, Boucher TM, Silverman DI, Baim DS, Grossman W, Pasternak RC : Randomised trial of fish oil for prevention of restenosis after coronary angioplasty. Lancet 1989 ; 22 : 177—181
57) Ferns GAA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, Reidy MA, Ross R : Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. Science 1991 ; 253 : 1129—1132
58) Marrow WR, Smith VC, Ehler WJ, VanDellen AF, Mullins CE : Balloon angioplasty with stent implantation in experimental coarctation of the aorta. Circulation 1994 ; 89 : 2677—2683
59) Ino T, Ohkubo M, Akimoto K, Nishimoto K, Yabuta K, Kawasaki S, Watanabe M, Hosoda Y : Angiographic assessment of stretch-recoilgain relation after balloon coarctation angioplasty and relation to late restenosis. J Am Coll Crdiol (in submitting)

Histological Studies on Balloon Angioplasty for Experimentally Created Coarctation of the Aorta —Relation between Vascular Response and Restenosis after Angioplasty—

Mataichi Ohkubo
Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine

The coarctations of the abdominal aorta (CoA) were created surgically in 6 puppies. One month after surgery, the stenoses were dilated by the conventional balloon. Two puppies died of aortic occlusion and intestinal infection after surgery. The remaining 4 puppies were sacrified for histological examinations at 2, 7, 13, 32 and 93 days after BA. (In one of 4 pupies, two stenoses were created simultaneously and dilated 30 and 35 days after operation and examined 2 and 7 days after BA). Histological examinations consisted of light microscopy, electron microscopy and immuno histological stain. Light microscopic evaluation revealed that hyperplasia of intima had been already started on 2 days after BA and it had been maximum on 13, 32 days after BA. The smooth muscle cells proliferated under the endothelial layer from which the internal elastic lamina was disrupted. Electronmicroscopy showed that endothelial cells had been almost corrected during 7, 13 days after BA (by SEM) and smooth muscle cells of media had been morphologically active suggested by enlarged nuclei and mitochondria on 13, 32 days after BA (by TEM). These results suggest that restenosis after BA in surgically created CoA might be rather related to the excessive intimal hyperplasia following the intimal-medial injury than elastic recoil and drugs that inhibit the proliferation of smooth muscle cell should be used to prevent late restenosis as a combination therapy with BA.

Presented by Medical*Online