

経皮的冠動脈形成術施行後の動脈壁
の経時的变化：病理組織学および
免疫組織学的検討

*Serial Changes of Coronary Arteries
After Percutaneous Transluminal
Coronary Angioplasty: Histopatho-
logical and Immunohistochemical
Study*

井上 勝美
中村 展招
垣尾 匡史
須山 浩美
田中 慎司
後藤 泰利
中沢 芳夫
山本 悦正
永松 力

Katsumi INOUE
Nobuaki NAKAMURA
Tadashi KAKIO
Hiromi SUYAMA
Shinji TANAKA
Yasutoshi GOTO
Yoshio NAKAZAWA
Yoshimasa YAMAMOTO
Tsutomu NAGAMATSU

Abstract

Intimal hyperplasia due to fibrocellular proliferation, mainly of smooth muscle cells, leads to restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). The mechanism of intimal proliferation of smooth muscle cells was investigated by histological and immunohistochemical studies of necropsied coronary arteries from 13 patients who died between several hours and 1 year 8 months after PTCA.

Immunohistochemical examinations clearly revealed smooth muscle cells already migrating from the media into the injured intima after 10 days. Thereafter, significant proliferation of smooth muscle cells was observed on the intimal side of the affected regions, predominantly around the circumference of the lumen at the PTCA site. Arteries from patients with restenosis who died more than 1 month after PTCA demonstrated proliferating cells with a polygonal shape and large bizarre nuclei. Arteries without restenosis showed smooth muscle cells with a spindle shape and rather elongated or oval nuclei. Although these cells were ordered along the luminal surface, the intercellular space still contained abundant ground substances. A case in which death occurred more than 1 year after PTCA showed these cells were analogous to medial smooth muscle cells. In addition, the extracellular matrix volume was extremely reduced, and composed chiefly of collagen as shown by positive Masson's trichrome stain. These histological findings demonstrated completion of repair and stabilization of the lesion caused by PTCA. Immunohistochemical investigation showed proliferating cells stained positive to vimentin but were negative to desmin, irrespective of the lesion age.

This study provides pathological support for clinical reports suggesting that restenosis is predominant between 1 and 6 months and decreases beyond 1 year after PTCA.

Key Words

percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), restenosis, pathology, immunohistochemistry, smooth muscle cells

はじめに

経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty : PTCA) が行われると、その施行部位において血管壁の損傷が生じ、それに対して修復機転としての新生組織の増殖反応がみられ、中でも平滑筋細胞の増生は PTCA 後の再狭窄に大きく関与することが知られている¹⁾。そこでわれわれは、この再狭窄機転を解明する目的で、PTCA 直後より約 1 年 8 ヶ月までの間に死亡した 13 自験例を対象として、PTCA 施行部位の動脈壁の経時変化、とくに平滑筋細胞の増殖様式に関して病理組織学および免疫組織学的に検討したので報告する。

対象と方法

1990 年 3 月–1992 年 11 月に当科における PTCA 施

行後の 13 剖検例を対象とし、PTCA 後 2.5 時間–10 日の間に死亡した 6 例を早期死亡群、1 ヶ月–1 年 8 ヶ月の間に死亡した 7 例を晩期死亡群と分類した (Table 1)。

これらより得られた剖検心から 21 PTCA 施行部位を有する 16 冠状動脈枝をメタノール・カルノア液で固定し、起始部より約 2 mm 間隔で連続性に細割した後 (Fig. 1)、そのすべてに対してパラフィン包埋標本作製し、これから得られたおのおの 4 μm の連続切片に対して hematoxylin-eosin 染色、elastica van Gieson 染色、Masson-trichrome 染色を行った。

さらに PTCA 施行部位の全包埋ブロックならびに对照として抽出したその前後 1 cm の部位の標本ブロックからの切片に対して、酵素抗体間接法により平滑筋細胞に対する免疫染色を行った。染色方法の詳細はすでに報告しており²⁾、用いた抗体の特異性ならびに希釈倍率は Table 2 に示す。また、血球由来の単球・マク

Table 1 Baseline clinical characteristics of patients who died after PTCA

	Patient	Age (yrs)	Sex	Diagnosis before PTCA	Target*	% diameter stenosis	Interval (-death)	Cause of death
Early death								
Emergency	1 MS	91	M	AMI	LCX ⑬ ⑭	100→25 100→25	2.5 hrs	Cardiogenic shock (rupture of papillary muscle)
	2 MM	80	F	AMI	LAD ⑦	99→25	6 hrs	Cardiogenic shock
	3 RT	90	M	AMI	RCA ① LCX ⑭	100→50 100→75	2 days	Congestive heart failure
	4 KM	68	F	AMI	RCA ②	100→25	10 days	Congestive heart failure
	5 KO	85	M	AMI	LCX ⑬	100→25	10 days	Congestive heart failure
Elective	6 YY	61	F	OMI, AP	RCA ① ② ③ ④ AV	75→50 99→50 100→50 100→50	2 days	Unknown (sudden death)
Late death								
Emergency	7 KM	86	M	AMI	LAD ⑥	99→25	1 mo	Pneumonia, liver metastasis of colon cancer
	8 MO	73	M	AMI	RCA ③	99→25	1.5 mos	Pneumonia, renal failure
	9 KT	74	F	AMI	LAD ⑦	100→25→100 (with thrombus)	4.5 mos	Sepsis (postoperative state of IVS rupture)
	10 TO	60	M	AMI	LAD ⑥	100→25	6 mos	Congestive heart failure
	11 TF	80	F	AMI	RCA ③	100→25	1 yr, 8 mos	Liver metastasis of gastric cancer
Elective	12 YF	77	M	OMI, AP	LAD ⑥⑦ LCX ⑬	100→25 99→25	5 mos	Sepsis, pneumonia
	13 KM	67	M	OMI, AP	LAD ⑦ LCX ⑬	90→25 90→25	8 mos	Extrahepatic bile duct cancer

* Segments according to the American Heart Association committee report

Emergency=emergency PTCA; Elective=elective PTCA; AMI=acute myocardial infarction; OMI=old myocardial infarction; AP=angina pectoris; LAD=left anterior descending artery; LCX=left circumflex artery; RCA=right coronary artery; IVS=interventricular septum; hrs=hours; mos=months; yr=year

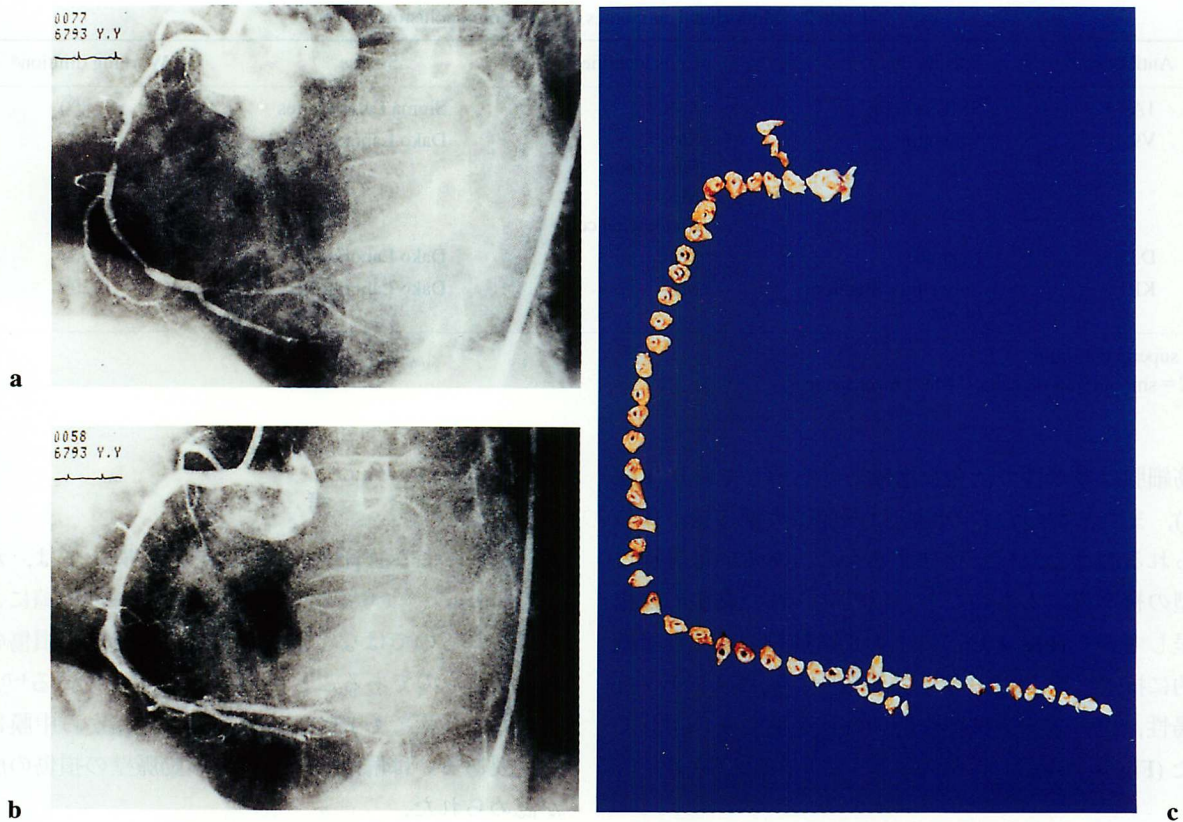


Fig. 1 Correlation of angiographic morphological findings at the PTCA site in patient 6

a : Before PTCA **b** : After PTCA **c** : The right coronary artery, which was subjected to PTCA, is sectioned serially at 2 mm intervals. Note the atherosclerotic plaque cracks and localized medial dissection.

ロファージ系細胞と平滑筋細胞を鑑別するため、抗ヒトマクロファージ抗体を用いて検索を行った。

結 果

1. PTCA 直後の冠状動脈壁の変化

PTCA が施行された直後の血管壁には内膜・中膜の亀裂、内膜の剥離、中膜の解離などの所見が認められた (**Fig. 2**)。これらの所見は粥状硬化病変を強く示す部分とは対側の比較的健常な部分、あるいはその境界部を中心にみられ、さらに健常壁の外方への伸展などの所見も認められた。また標的病変部の線維帽 (fibrous cap) が薄いか、あるいはほとんど存在しない症例では、粥腫 (atheromatous plaque) の破碎および剥脱などの所見も観察された (**Fig. 3-a**)。

このようなバルーン拡張による種々の血管壁損傷の

組み合わせの結果、PTCA による内腔の拡大はなされていることが示された。

2. PTCA による冠状動脈壁傷害部位にみられた初期変化

PTCA 施行後すでに 10 日目において、内弾性板の破綻部より抗平滑筋細胞 α アクチン抗体陽性の平滑筋細胞群の内膜への遊走が認められた (**Figs. 3-b, c**)。また、これらの平滑筋細胞は抗ビメンチン抗体陽性、抗デスミン抗体陰性であった。

3. PTCA 施行後の再狭窄部位における検討

PTCA 施行後 5 ヶ月目で再狭窄の認められた例では、偏心性に狭小化した内腔 (**Fig. 4-a**) の全周性にわたって平滑筋細胞の著明な増生が認められた。これらの平

Table 2 Monoclonal antibodies used for immunohistochemistry

Antibody	Specificity	Cells identified	Source	Working dilution*
1A4	SMC α -actin	SMC	Sigma Laboratories	1 : 800
V9	Vimentin	SMC Fibroblasts M ϕ Endothelial cells	Dako Laboratories	1 : 10
D33	Desmin	SMC	Dako Laboratories	1 : 50
KP1	Subcellular fraction of M ϕ	M ϕ	Dako Laboratories	1 : 20

* As supernatant fluid

SMC=smooth muscle cells; M ϕ =macrophages

滑筋細胞は多形性で活発な増殖形態を示しており (Fig. 4-b), また, おおのこの細胞は内部に大型の核小体のみられる腫大した核が存在するもの, あるいは異様な大型の核を有するものなど, 活性化された細胞の様相を呈していた (Fig. 4-c). 以上の平滑筋細胞は免疫組織学的に抗平滑筋 α アクチン抗体陽性, 抗ビメンチン抗体陽性, 抗デスミン抗体陰性の性状を明らかに示していた (Fig. 4-d, e).

4. 再狭窄の認められない PTCA 部の検討

PTCA 施行後 8 ヶ月を経ても再狭窄の認められない例 (Fig. 5-a) においては, 血管内腔側に増殖する平滑筋細胞群は全体に形の揃った紡錘形を呈し, 内腔に対して整然とした同心円状の配列を示していた (Fig. 5-b). しかしながら, これら平滑筋細胞間には膠原線維はいまだ乏しい状態で, 基質成分が豊富に存在することが示唆された (Fig. 5-c). また, これら平滑筋細胞の免疫組織学的特性は, 再狭窄部位に認められたものとまったく同一であった.

5. PTCA 後 1 年以上を経た冠状動脈壁の検討

PTCA 施行後 1 年以上 (1 年 8 ヶ月) を経ても内腔がよく開存している部位 (Fig. 6-a) での観察では, 内腔に沿って増殖した平滑筋組織は, 光顕上正常中膜のそれとまったく同様の性状を呈しており (Fig. 6-b), 平滑筋細胞間には Masson-trichrome 染色で青色に濃染する膠原線維の増生も認められ, 完成された構築像を示していた (Fig. 6-c). また, これらの平滑筋細胞は, これまでと同じく抗平滑筋 α アクチン抗体陽性, 抗ビメンチン抗体陽性, 抗デスミン抗体陰性の性状を示した (Fig. 6-d, e).

考 察

PTCA による血管内腔の拡大機序に関しては, かつて Grüntzig³⁾により提唱されたような粥腫の圧縮によって得られるのではなく, さまざまな血管壁の損傷の結果によるものであることが, 現在確認されている^{4,7)}. われわれの検索でも PTCA 直後には, 内膜から中膜に及ぶ亀裂あるいは解離など, 種々の動脈壁の損傷の所見が認められた.

組織の損傷が生じると生体では必然的に修復機転が作動するが, 血管壁においても例外ではなく, これらの PTCA バルーンによる損傷に対して修復組織の反応が認められ^{8,9)}, とくに平滑筋成分を主とする線維細胞組織の増殖反応は著明とされている^{10,11)}. 平滑筋細胞の遊走は, PTCA 後 1-2 日のうちにみられるという電顕観察による報告があるが¹²⁾, 今回のわれわれの免疫組織学的観察では, PTCA 後 10 日目には中膜より内膜へ向けて遊走する平滑筋細胞群が明瞭に認められた.

これら血管の内腔側へ遊走し増殖する平滑筋細胞群は, 初期より一貫して抗ビメンチン抗体陽性, 抗デスミン抗体陰性の免疫組織学的反応性を呈した. 平滑筋細胞の中間径フィラメントの構造たんぱくとしては, このビメンチンとデスミンの 2 つが存在するが, 中間径フィラメントは細胞骨格を形成する成分として非常に重要であり, また細胞の分化や機能とも密接に関係することが知られている¹³⁾.

ヒト冠状動脈の中膜を構成する平滑筋細胞はビメンチン, デスミンともに陽性の性状を示すものが多く認められるが, その動脈硬化巢内に認められる平滑筋細胞における発現様式は, ビメンチン陽性, デスミン陰性であるという^{14,15)}.

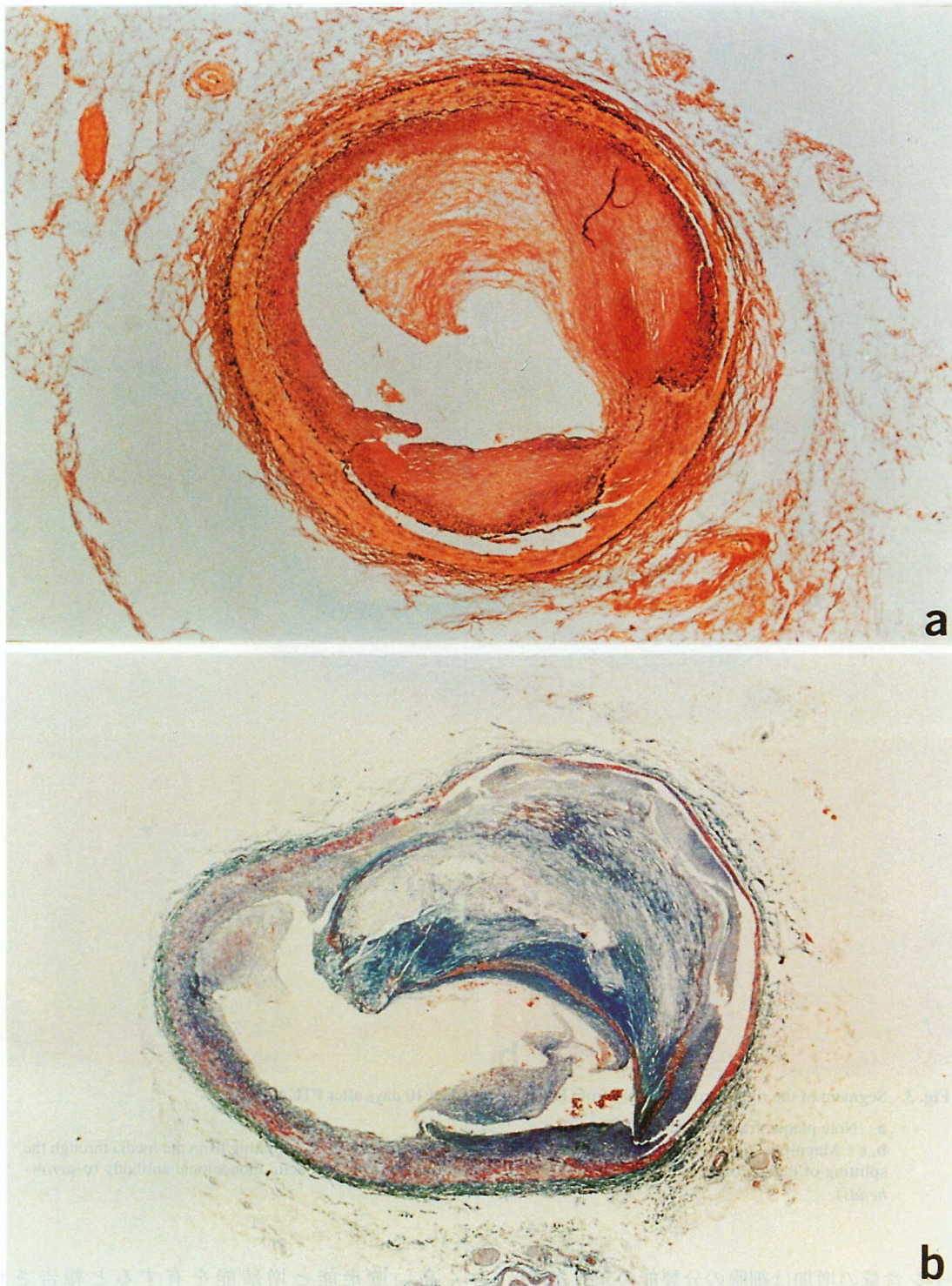


Fig. 2 Histological sections of dilated coronary arteries from patients who died soon after PTCA
a : A section of the left anterior descending artery in patient 1. Progressive intimal-medial disruption and medial dissection are observed in the arterial wall located opposite the atheroma.
b : Note intimal desquamation, thinning and stretching of the atherosclerotic plaque-free wall segment, and laceration at the border zone between the plaque-free wall and the atherosclerotic lesion (patient 2).

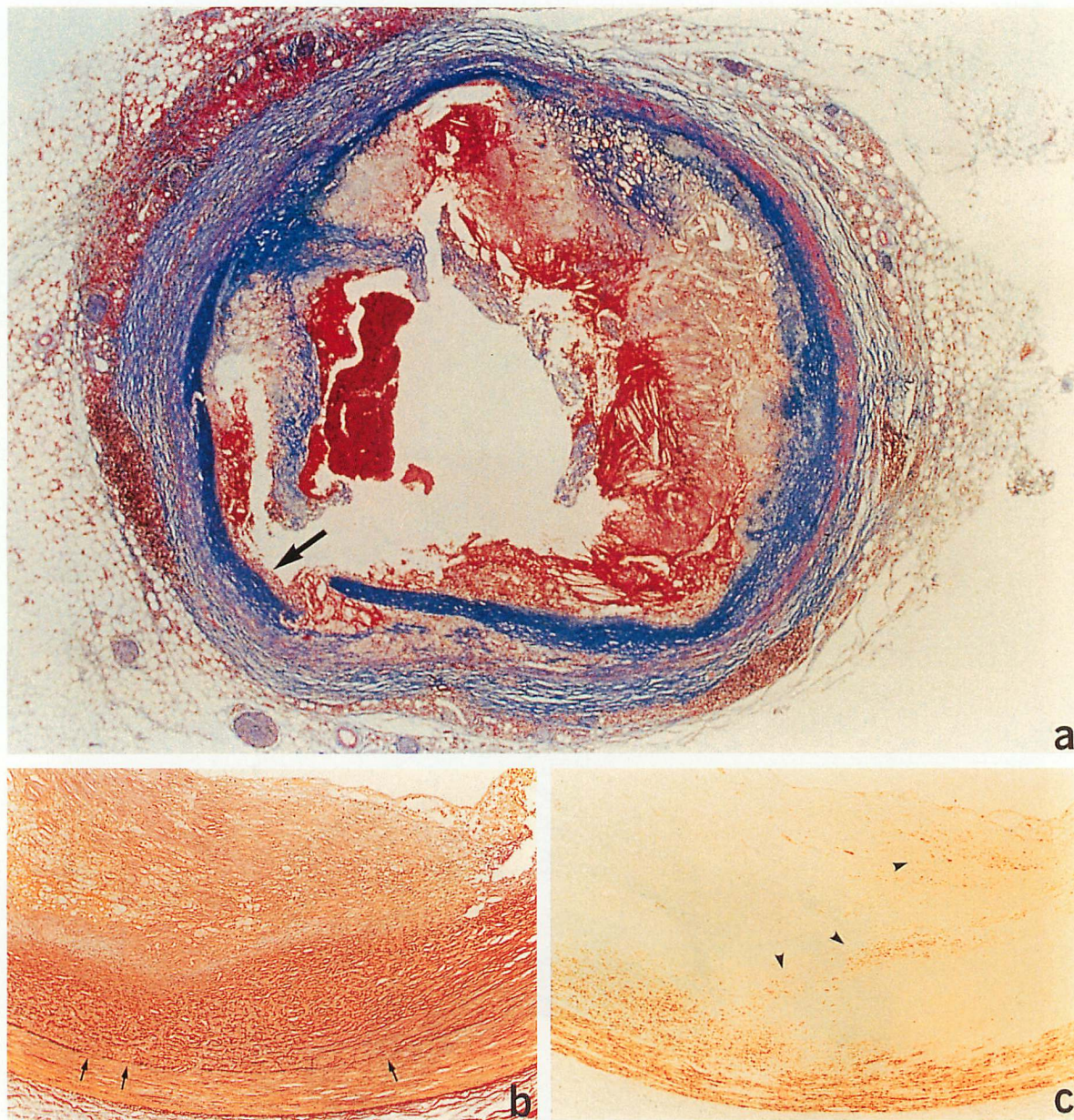


Fig. 3 Segment of the right coronary artery from Patient 4 who died 10 days after PTCA

a : Note plaque fracturing at the PTCA site.

b, c : Magnified views of the region in **a** indicated by an arrow. Note the cells migrating from the media through the splitting of the internal elastic lamella (**b**-arrows), stained with anti- α -SMC actin monoclonal antibody (**c**-arrowheads).

ビメンチン含量の増加は細胞の分裂能の亢進と密接な関係があるといわれているが¹⁶⁾、血管平滑筋細胞においてもビメンチン含量が豊富で、デスミン含量の減少しているものは増殖能の高いことが知られている^{17,18)}。最近、バルーン拡大あるいはレーザー照射などのインターベンション後の再狭窄部よりアテレクトミーによって採取された組織中の平滑筋細胞は、著し

く高い遊走能と増殖能を有すると報告されている^{19,20)}。したがって PTCA 施行後に遊走し増殖する平滑筋細胞群はビメンチン含量の豊富な亜群 (あるいは状態) であることは十分考えられ、今回のわれわれの免疫組織学的検索から得られた結果は非常に妥当性のあるものと思われる。

また、これらの平滑筋細胞が再狭窄の有無にかかわ

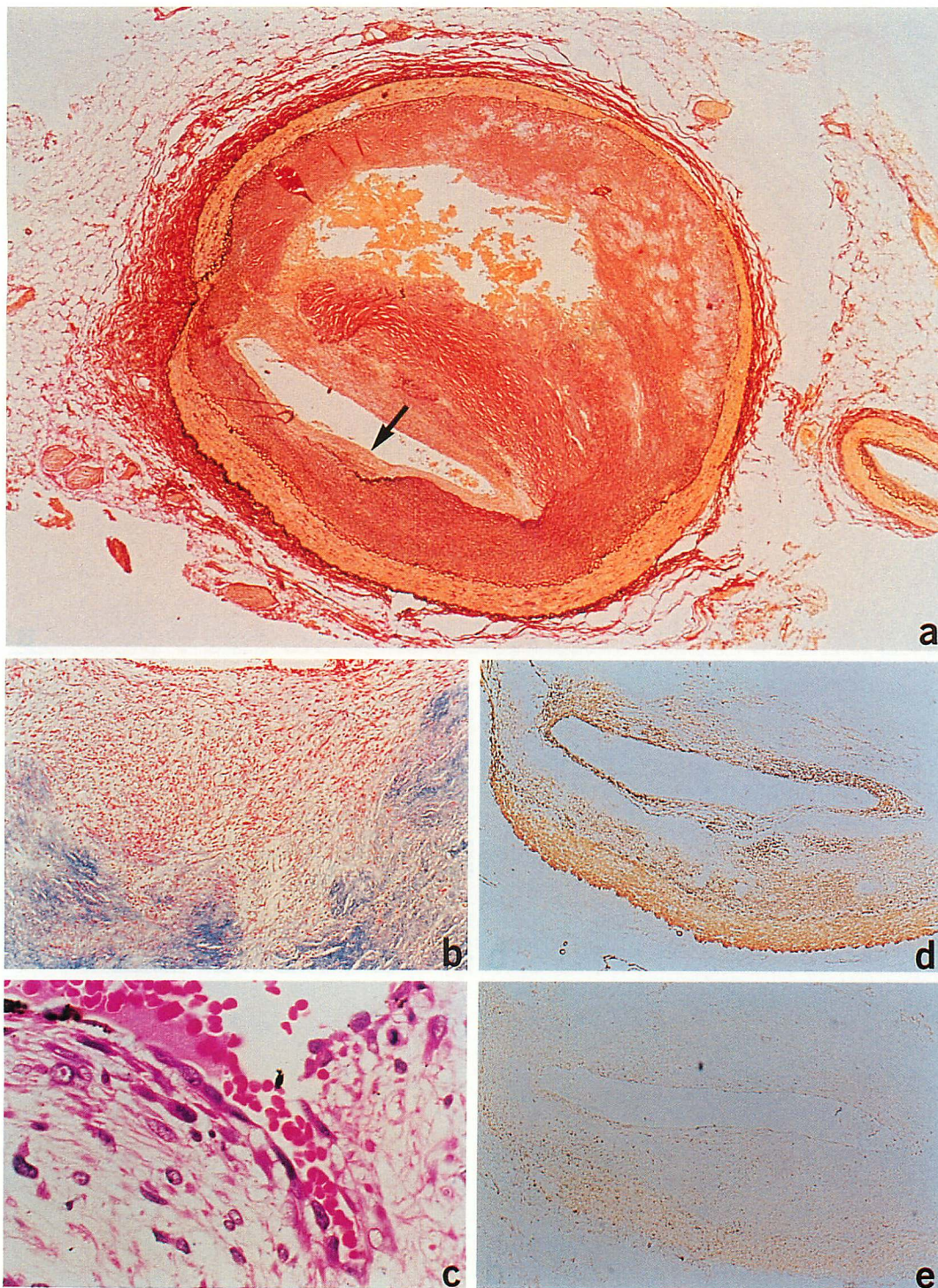


Fig. 4 Cross-sections of the circumflex artery at the site of dilation 5 months after PTCA (patient 12)

a : Note the excentric luminal narrowing.

b : Magnified view of the spot marked with an arrow in **a**. Significant proliferation of the pleomorphic cells is evident.

c : A detail of the site shown in **b**. These cells have large, oval or slightly folded nuclei with stippled chromatin of variable density. Some have large nucleoli.

d : Proliferating cells show distinct staining with anti- α -SMC actin antibody.

e : Adjacent section stained with anti-vimentin monoclonal antibody. The majority of the cells are reacted positively.

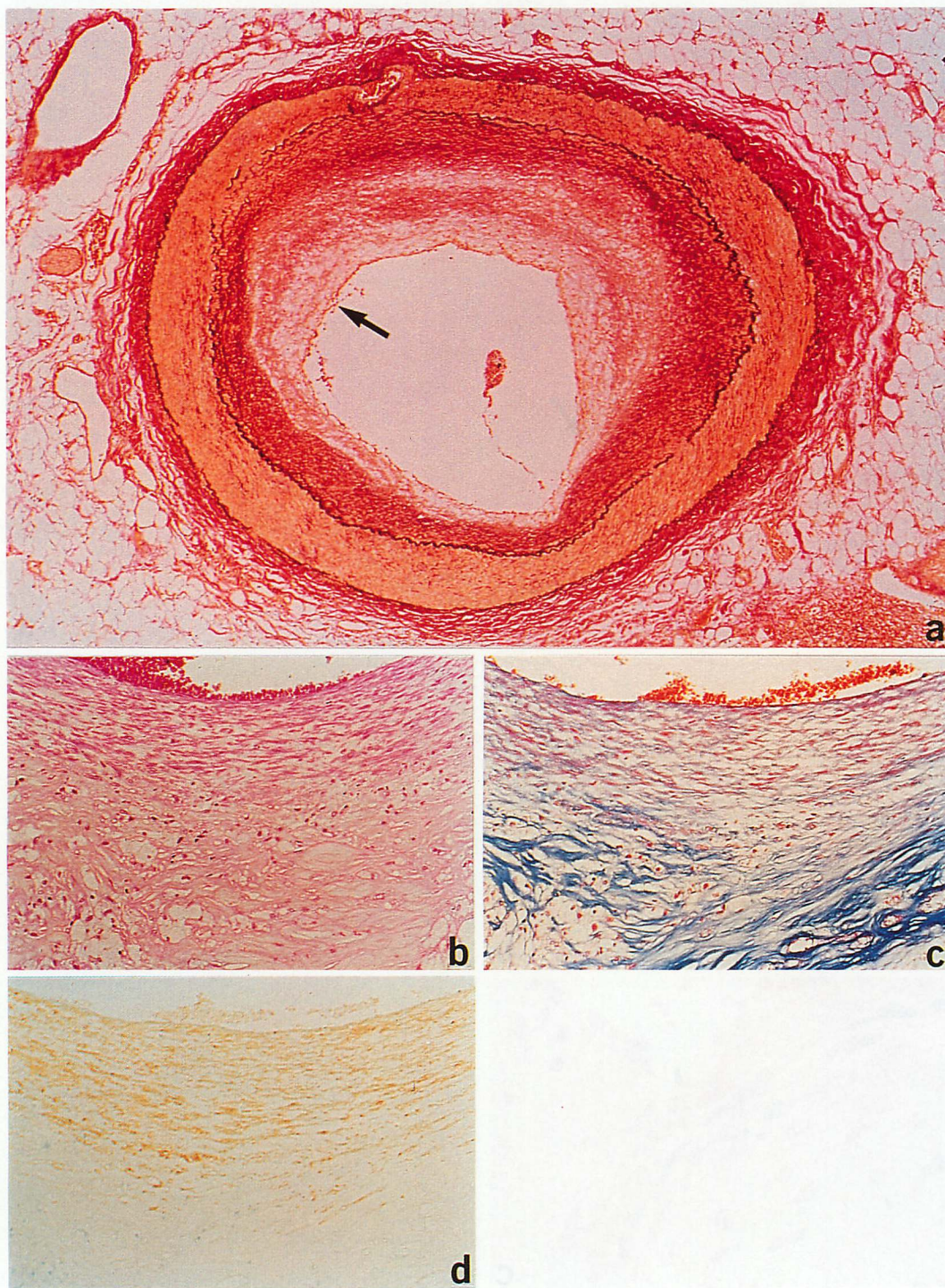


Fig. 5 Micrographs of a segment of the left anterior descending coronary artery 8 months after PTCA (patient 13)

- a :** The PTCA site shows moderate intimal hyperplasia, but no restenosis.
- b, c, d :** Enlarged views of the area marked with an arrow in **a**.
- b :** Almost all of the cells in the fibrocellular tissue are spindle-shaped with oval nuclei, and are ordered along the luminal surface.
- c :** There are few collagen fibers in the intercellular space.
- d :** These cells clearly show immunoreactivity to anti- α -SMC actin antibody.

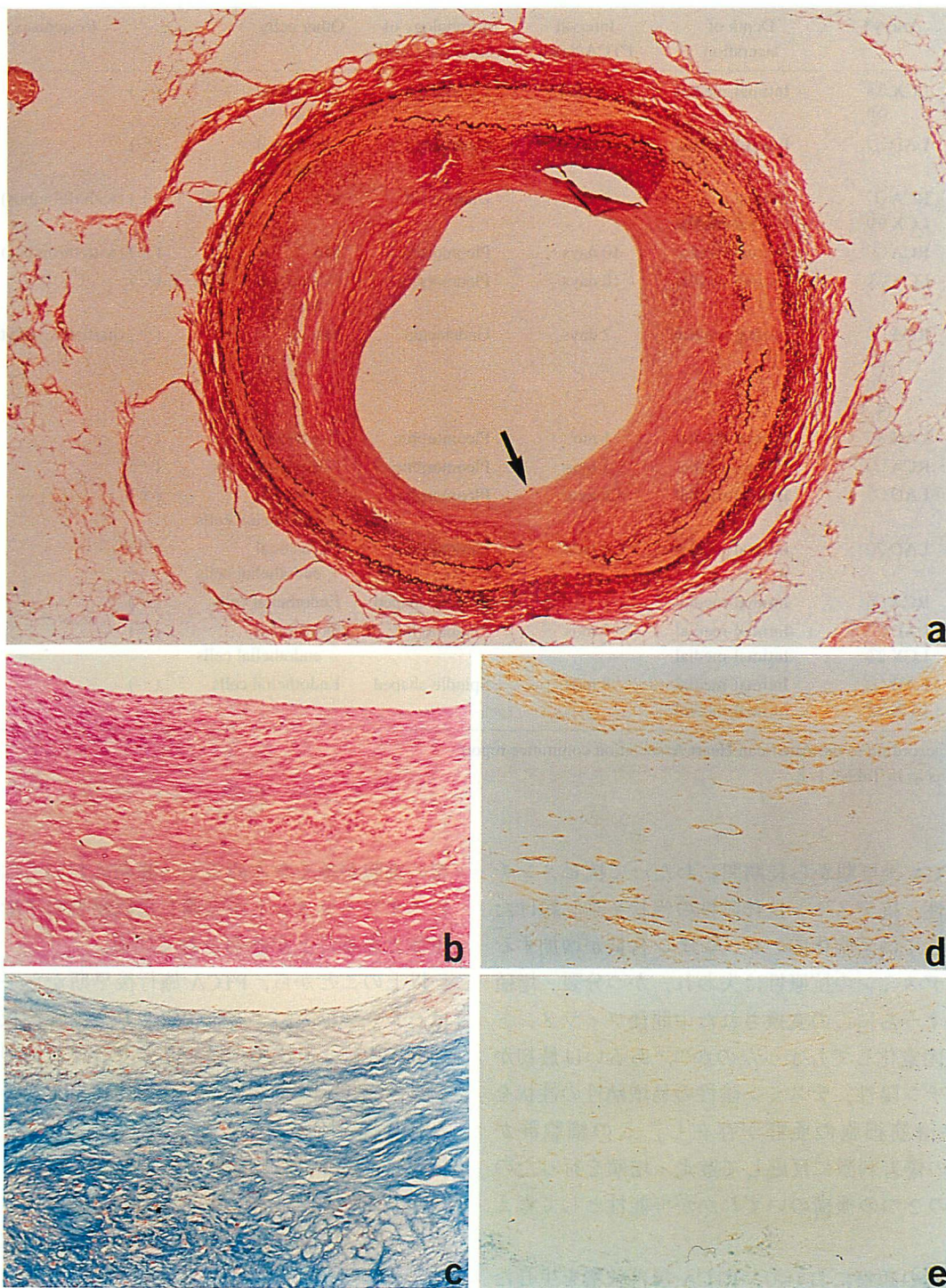


Fig. 6 Micrographs of the right coronary artery in patient 11

a : The site of PTCA shows good patency with mild fibrocellular response.

b, c, d, e : Magnified views of the portion indicated by an arrow in **a**.

b, c : The smooth muscle cells are closely packed in the subendothelial space, and the intercellular space contains abundant collagen fibers.

d, e : These cells show intense immunoreactivity to anti-vimentin antibody (**d**), but virtually no desmin reactivity in the cytoplasm (**e**).

Table 3 Histological findings of 16 coronary arteries in 13 subjects after PTCA

Patient	Artery*	Depth of laceration	Interval PTCA/death	Morphology of proliferating SMC	Other cells	Restenosis
1	LCX ⑬ ⑭	Intimal-medial	2.5 hrs	Undetected	Occasional Mφ	(-)
2	LAD ⑦	Intimal-medial	6 hrs	Undetected	Occasional Mφ	(-)
3	RCA ① LCX ⑭	Intimal Intimal-medial	2 days	Undetected	Mφ	(+) (with thrombus)
4	RCA ②	Intimal-medial	10 days	Pleomorphic	Mφ	(+) (with thrombus)
5	LCX ⑬	Intimal-medial	10 days	Pleomorphic	Occasional Mφ	(-)
6	RCA ① ② ③ ④ AV	Intimal-medial	2 days	Undetected	Mφ	(+) (partially, with thrombus)
7	LAD ⑥	Intimal-medial	1 mo	Pleomorphic	Not conspicuous	(-)
8	RCA ③	Intimal-medial	1.5 mos	Pleomorphic	Not conspicuous	(-)
9	LAD ⑦	Intimal-medial	4.5 mos	Pleomorphic	Occasional endothelial cells	(+)
10	LAD ⑥	Intimal-medial	6 mos	Pleomorphic	Occasional endothelial cells	(+)
11	RCA ③	Intimal-medial	1 yr, 8 mos	Spindle-shaped	Endothelial cells	(-)
12	LAD ⑥⑦ LCX ⑬	Intimal-medial Intimal-medial	5 mos	Pleomorphic	Occasional endothelial cells	(+)
13	LAD ⑦ LCX ⑬	Intimal-medial Intimal-medial	8 mos	Spindle-shaped	Endothelial cells	(-)

* Segments according to the American Heart Association committee report
Abbreviations as in Tables 1, 2.

らず、PTCA 後早期から長期間にわたって抗ビメンチン抗体陽性、抗アスミン抗体陰性の性状を示し続けたことに関しては、胞体内のビメンチン含量が増加するにつれてアスミンの抗原性は失われ、かつ分裂・増殖を繰り返すうちにこの変換された中間径フィラメントの形質が固定化してしまったのか²¹⁾、あるいは最初からビメンチン陽性、アスミン陰性の易増殖性の性状を有する平滑筋細胞の亜群が存在し、この細胞群が PTCA 時の傷害刺激に反応して遊走・増殖を行ったのか²²⁾、この 2 つの機構のいずれかが可能性として考えられる。

また今回の観察において、PTCA 後再狭窄を生じた例および数ヶ月を経ても再狭窄の認められない例の両者間には、平滑筋細胞の形状ならびに増殖形態に関して著明な差異が認められた。Wanibuchi ら²³⁾の超微形態学的観察においても、PTCA 後早期にみられる活発な増殖形態を示す平滑筋細胞群は、粗面小胞体は豊富であるが、ミオフィラメントの乏しい、いわゆる合成

型の細胞が多くを占めるが、晩期においては細胞質内にミオフィラメントが充満した収縮型の平滑筋細胞が主体であることが証明されている。

以上のことから、PTCA 施行後早期から平滑筋細胞はバルーン拡大によって傷害された内弾性板の間隙を通して中膜より内膜へ遊走し、そこで収縮型から合成型へと表現形質を変換し、高い増殖能を獲得してさかんに分裂・増殖を繰り返す。そのため内膜の肥厚が徐々に進行し、これが再狭窄の大きな成因となると考えられるが^{24,25)}、その過程は臨床上認められる PTCA 後 1 ヶ月-数ヶ月の間の再狭窄の急増²⁶⁾を非常によく反映している。

さらに PTCA 後 1 年目を過ぎれば、平滑筋細胞で構成される血管内腔面の部分には膠原線維の増生も認められ、既存の中膜構造とほぼ同様の完成された組織像を示しており、非常に安定した構築を呈していた。Nobuyoshi ら²⁷⁾も、PTCA 施行後数年を経た動脈壁には、PTCA による損傷の痕跡が認識できないほどの完

全な組織修復像が認められたと報告している。組織学的にみられるこれらの現象は、PTCA 後1年以降は再狭窄率は低下し²⁸⁾、PTCA 施行部の再狭窄による症状発現はほとんどみられず²⁹⁾、冠動脈造影上からも長期間を経ると、PTCA を施行した病変部の退縮も認められる³⁰⁾という諸家の報告をよく裏付けるものであると考えられる。

近年、いまだ詳細は不明であるが、このような平滑筋細胞の遊走と増殖に対して非常に複雑な調節機構が存在することが知られ、注目を集めている³¹⁾。マクロファージは内膜が損傷を受けたさい、初期より血管壁に浸潤し種々の重要な機能を発現することが知られているが³²⁾、その一例として数種の増殖因子を産生・放出し、これにより平滑筋細胞の形質が変換し遊走および増殖が促されることが報告されている³³⁾。一方、内皮細胞は平滑筋細胞の増殖抑制効果を持つヘパリン様物質やプロスタグランジン₂などの物質を分泌し^{34,35)}、内皮細胞が再生されるにつれて内膜傷害部位にみられる平滑筋細胞の増殖は軽減していくという³⁶⁾。

今回の経時的観察でも、PTCA の傷害部位において初期にマクロファージの浸潤がみられ、次に修復過程が進んで組織の改築が完成されるに従って内膜面に内皮細胞の再生が認められ、それとほぼ時期を合わせて平滑筋細胞の形状にも変化が生じるという傾向が認められた (Table 3)。したがって、これらのさまざまな細胞間相互作用によって平滑筋細胞の活性は影響を受け、PTCA 施行後の病変部は修飾されるものと考えられた。

PTCA 施行後、30% 前後の患者に再狭窄が生じ³⁷⁾、これが現在最大の問題点となっている。再狭窄発現の防止のためには、平滑筋細胞の増殖抑制が最も重要であろうが、そのためには以上のような平滑筋細胞の増殖動態を正確に把握することが必要であると考えられる。

謝 辞

免疫組織学的検索に関して、ご指導、ご助力をいただきました東海大学医学部病理学教室 長村義之教授と稲田健一博士に深謝いたします。

要 約

PTCA 直後より1年8ヵ月までの間に死亡した13例を対象として、PTCA 施行部位の血管壁の経時的変化、とくに平滑筋細胞の増殖様式を病理組織学的および免疫組織学的に検討した。

PTCA 施行後すでに10日目で、内弾性板の断裂部より内膜へ向けての中膜平滑筋細胞の遊走が認められ、次第にその程度は著明となり、1ヵ月以降の再狭窄がみられる病変部では、平滑筋細胞群は多形性を呈して活発な増殖形態を示した。しかしながら、再狭窄を認めない例においては、平滑筋細胞群は全体に形の揃った紡錘型を呈し、内腔に対して整然とした同心円状の配列を示し、さらにPTCA 後1年を経過するとおのおの平滑筋細胞間の膠原線維の増生も認められ、既存の中膜の構造とほぼ同様の完成された構築像を認めた。また、これらの平滑筋細胞は一貫して抗平滑筋細胞 α アクチン抗体陽性、抗ビメンチン抗体陽性、抗デスミン抗体陰性の性状を示した。

以上の所見はPTCA 施行後1ヵ月から数ヵ月の間に臨床的にみられる再狭窄の急増をよく反映しており、また1年以上を経過すると組織学的にも病変部の構築の安定化が認められることは、PTCA 後1年以降の再狭窄率の低下をよく裏付けるものと考えられた。

J Cardiol 1994; 24: 279-291

文 献

- 1) Liu MW, Roubin GS, King SB III: Restenosis after coronary angioplasty: Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989; **79**: 1374-1387
- 2) Inoue K, Harada T: Induction of granulopoiesis of mastocytoma cells: Ultrastructural and cytochemical studies on production of serotonin in a cultured mouse mastocytoma cell line. *Virchows Arch B* 1987; **53**: 153-160
- 3) Gruntzig AR: Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; **1**: 263
- 4) Block PC, Myler RK, Stertzer S, Fallon JT: Morphology after transluminal angioplasty in human beings. *N Engl J Med* 1981; **305**: 382-385

- 5) Mizuno K, Kurita A, Imazeki N : Pathological findings after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Br Heart J* 1984; **52** : 588–590
- 6) Soward AL, Essed CE, Serruys PW : Coronary arterial findings after accidental death immediately after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1985; **56** : 794–795
- 7) De Moraes CF, Lopes EA, Checchi H, Arie S, Pileggi F : Percutaneous transluminal coronary angioplasty : Histopathological analysis of nine necropsy cases. *Virchows Arch A* 1986; **410** : 195–202
- 8) Bruneval PB, Guernonprez J-L, Perrier P, Carpentier A, Camilleri J-P : Coronary artery restenosis following transluminal coronary angioplasty. *Arch Pathol Lab Med* 1986; **110** : 1186–1187
- 9) Ueda M, Becker AE, Fujimoto T, Tsukada T : The early phenomena of restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1991; **12** : 937–945
- 10) Austin GE, 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
- 11) Gravanis MB, Roubin GS : Histopathologic phenomena at the site of percutaneous transluminal coronary angioplasty : The problem of restenosis. *Hum Pathol* 1989; **20** : 477–485
- 12) Ohara J, Nanto S, Asada S, Komamura K, Wang D-Y : Ultrastructural study of proliferation and migrating smooth muscle cells at the site of PTCA as an explanation for restenosis. *Circulation* 1988; **78** (Suppl II) : II–290 (abstr)
- 13) Steinert PM, Jones JCR, Goldman RD : Intermediate filaments. *J Cell Biol* 1984; **99** : 22–27
- 14) Miura M, Sugamata M, Toda Y, Toda T, Hamada Y : The ultrastructural and immunohistochemical characterization of intimal cells in human coronary atherosclerotic lesions. *J Med Soc Toho* 1989; **36** : 241–252
- 15) Ueda H, Sakata N : Relationship between distribution of desmin and vimentin of arterial smooth muscle cells and arteriosclerosis. *Med Bull Fukuoka Univ* 1990; **17** : 131–138
- 16) Connell ND, Rheinwald JG : Regulation of the cytoskeleton in mesothelial cells : Reversible loss of keratin and increase in vimentin during rapid growth in culture. *Cell* 1983; **34** : 245–253
- 17) Kocher O, Skalli O, Bloom WS, Gabbiani G : Cytoskeleton of rat aortic smooth muscle cells. *Lab Invest* 1984; **50** : 645–652
- 18) Skalli O, Bloom WS, Ropraz P, Azzarone B, Gabbiani G : Cytoskeletal remodeling of rat aortic smooth muscle cells *in vitro* : Relationships to culture conditions and analogies to *in vivo* situations. *J Submicrosc Cytol* 1986; **18** : 481–493
- 19) Bauriedel G, Windstetter U, DeMajio SJ Jr, Kandolf R, Höfling B : Migratory activity of human smooth muscle cells cultivated from coronary and peripheral primary and restenotic lesions removed by percutaneous atherectomy. *Circulation* 1992; **85** : 554–564
- 20) Pickering JG, Weir L, Rosenfield K, Stetz J, Jekanowski J, Isner JM : Smooth muscle cell outgrowth from human atherosclerotic plaque: Implications for the assessment of lesion biology. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20** : 1430–1439
- 21) Campbell GR, Chamley-Campbell JH : The cellular pathobiology of atherosclerosis. *Pathology* 1981; **13** : 423–440
- 22) Schwartz SM, Reidy MR, Clowse A : Kinetics of atherosclerosis : A stem cell model. *Ann NY Acad Sci* 1985; **454** : 292–304
- 23) Wanibuchi H, Ueda M, Dingemans KP, Becker AE : The response to percutaneous transluminal coronary angioplasty : An ultrastructural study of smooth muscle cells and endothelial cells. *Cardiovasc Pathol* 1992; **1** : 295–306
- 24) Essed CE, van den Brand M, Becker AE : Transluminal coronary angioplasty and early restenosis : Fibrocellular occlusion after wall laceration. *Br Heart J* 1983; **49** : 393–396
- 25) Giraldo AA, Esposo OM, Meis JM : Intimal hyperplasia as a cause of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Arch Pathol Lab Med* 1985; **109** : 173–175
- 26) Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JHC, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG : Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: A time-related phenomenon : A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988; **77** : 361–371
- 27) Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H, Horiuchi H, Nosaka H, Hamasaki N, Yokoi H, Kim K : Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty : Pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17** : 433–439
- 28) Cequier A, Bonan R, Crépeau J, Coté G, De Guise P, Joly P, Lespérance J, Waters DD : Restenosis and progression of coronary atherosclerosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12** : 49–55
- 29) Ghazzal ZMB, King SB III, Weintraub S : Does absence of restenosis 4 months to one year after PTCA imply long-term success? *Circulation* 1989; **80** (Suppl II) : II–479 (abstr)
- 30) Rosing DR, Cannon RO III, Watson RM, Bonow RO, Mincemoyer R, Ewels C, Leon MB, Lakatos E, Epstein SE, Kent KM : Three year anatomic, functional and clinical follow-up after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; **9** : 1–7
- 31) Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J : A paradigm for restenosis based on cell biology : Clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17** : 758–769
- 32) Watanabe T, Tokunaga O, Fan J, Shimoyama T : Atherosclerosis and macrophages. *Acta Pathol Jpn* 1989; **39** : 473–486
- 33) Morisaki N, Koyama N, Kawano M, Mori S, Umemiya K, Koshikawa T, Saito Y, Yoshida S : Human macrophages modulate the phenotype of cultured rabbit aortic smooth muscle cells through secretion of platelet-derived growth factor. *Eur J Clin Invest* 1992; **22** : 461–468
- 34) Castellot JJ, Addonizio ML, Rosenberg RD, Karnovsky MJ : Cultured endothelial cells produce a heparin-like inhibitor of smooth muscle cell growth. *J Cell Biol* 1981; **90** : 372–379
- 35) Thompson MM, Budd JS, Eady SL, Allen KE, James M, James RFL, Bell PRF : Endothelial cell seeding of damaged native vascular surfaces : Prostacyclin production. *Eur J Vasc Surg* 1992; **6** : 487–493
- 36) Handenschild CC, Schwartz SM : Endothelial regeneration II :

- Restoration of endothelial continuity. *Lab Invest* 1979; **41** : 407–418
- 37) Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM, Van Raden MJ, Mock MB : Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) : A report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984; **53** : 77C–81C