

末梢動脈疾患の病理組織学的検討  
前脛骨動脈と後脛骨動脈の動脈硬化病変の比較

日本大学大学院医学研究科博士課程  
病理系形態病理学専攻

小山 裕

修了年 2023 年

指導教員 羽尾 裕之

# 目次

1. 概要
2. 緒言
3. 目的
4. 対象
5. 方法
6. 結果
7. 考察
8. まとめ
9. 謝辞
10. 表
11. 図
12. 引用文献
13. 研究業績

## 概要

**背景:** 末梢動脈疾患 (peripheral artery disease: PAD) の患者数は現在増加傾向にあり全世界で2億人以上にのぼると言われ<sup>(1)</sup>、大部分が動脈硬化により下肢の動脈が狭窄・閉塞することで発症する<sup>(2)</sup>。糖尿病・慢性腎臓病・喫煙は、冠動脈疾患と同様に PAD の危険因子となり、心血管イベントや死亡につながる事が知られている<sup>(1,3)</sup>。典型的な症状は、歩行時の疲労感・下肢痛・痙攣などがあり、これらの症状を総称して間欠性跛行と言う<sup>(3)</sup>。PAD の重篤な合併症に重症下肢虚血 (critical limb ischemia: CLI) があり、PAD 患者のうち、安静時疼痛、下肢潰瘍、下肢壊疽を有する患者が CLI と診断される。PAD 患者の約1~3%が CLI を発症すると報告されている<sup>(4)</sup>。壊疽が進行し、薬物治療や侵襲的治療でも改善しない場合は下肢切断となる。CLI 患者の30%は下肢切断を余儀なくされ、死亡率は診断後6ヶ月で20%に達し、5年後には50%を超えられている<sup>(4)</sup>。そのため CLI 患者がバイパス手術や血管内治療 (endovascular treatment: EVT) によって患肢温存が可能となれば、QOL は改善し、さらに生存期間を延長させることが明らかとなっている<sup>(5)(6)</sup>。

以前は膝窩より末梢の動脈 (以下、膝下動脈とする) に対しての侵襲的治療法はバイパス手術で、EVT の適応がなかった。しかし2022年に日本循環器学会、日本血管外科学会から発表された「2022年改訂版末梢動脈疾患ガイドライン」では CLI を発症した患者において生存期間が2年未満と予想される患者や、重大な併存疾患があり

全身麻酔によるバイパス手術の耐容能がない患者には、膝下動脈でも EVT を受けるべきと改訂された<sup>(7)</sup>。

その背景として血管内治療の分野での治療機器の進歩がある。従来の力学的な血管拡張作用のみを有するバルーンのみならず、薬剤溶出性ステント（drug eluting stent: DES）や、薬剤コーテッドバルーン（drug-coated balloon: DCB）などが導入されている<sup>(8)</sup>。従来、膝下動脈に対する EVT はバルーン拡張術のみであったが、膝下動脈に対する DES 留置とバルーン拡張術の治療成績を比較した結果、DES 留置の方が EVT 後の再狭窄が少ないという報告があり、現在では膝下動脈の EVT に DES が使用されるようになってきている<sup>(9)</sup>。

血管内治療においてバルーンや DES を使用する際に重要となってくるのが、対象血管の病変の性状を把握することである。結節性石灰化病変にステントを留置すると、石灰化結節が血管内腔に突出しているため、ステントの拡張が不完全になることがある。血管内治療後のステントで囲まれた血管腔の最小面積は長期的なステントの開存性に影響するため、治療前に石灰化の分布・形態・程度を把握する事が治療を成功させる上で重要である<sup>(10)</sup>。

末梢動脈疾患の病理組織学的な報告は、これまでにいくつか報告されているものの<sup>(1, 11-15)</sup>、膝下動脈である前脛骨動脈（anterior tibial artery: ATA）と後脛骨動脈（posterior tibial artery: PTA）の病理学的な動脈硬化の形態の差異について記述した

報告はない。EVT が一部の膝下動脈の狭窄病変に適応とされた現在は膝下動脈の病理組織学的研究や狭窄・閉塞に至るメカニズムの解明が不可欠と考えられる。

本研究では、CLI によって切断された下肢検体から ATA および PTA を取り出し、全ての検体を病理組織切片として両者の動脈硬化病変を比較・検討することにより、CLI 患者の脛骨動脈の病理組織学的特徴を明らかにすることが目的である。この研究によって、PAD、特に膝下動脈の病変に対する治療戦略を確立するための重要な情報を提供することが可能となる。

**方法:** 2019 年 7 月から 2021 年 7 月までに日本大学板橋病院および杏林大学病院にて CLI (Rutherford category 5~6) により下肢切断術を受けた 15 名の患者から末梢動脈 30 検体(ATA: 15 検体、PTA: 15 検体)を採取した。すべての患者は、足関節上腕血圧指数 (ankle brachial index: ABI)を測定しているか、下肢動脈 Computed tomography または下肢血管撮影を受け、下肢閉塞性動脈硬化症のうち虚血による下肢潰瘍・壊死を有する CLI と診断された。本研究は、日本大学板橋病院 (RK-190910-01) および杏林大学 (R02-179) の倫理審査委員会で審査・承認された。

採取した動脈をホルマリン固定した後、軟線 X 線撮影を施行し、その後 10% エチレンジアミンテトラ酢酸液で脱灰・処理を 7 日間行った。その後動脈を 5 mm 間隔で水平方向に切断し、すべての組織片から病理組織切片を作成した(ATA: 461 切片、PTA: 399 切片)。これらの切片を hematoxylin-eosin (HE)、Masson's trichrome (MT)、

elastica van Gieson (EVG) にて染色を行い、検鏡した。modified American Heart Association classification を用いて動脈硬化病変を Pathological intimal thickening、Fibrous cap atheroma (FCA)、Fibrocalcific plaque に分類した。加えてすべての切片で Thromboembolic lesion (血栓塞栓性病変) を評価した。石灰化病変に関しては内膜、中膜においてそれぞれ石灰化面積を測定した。狭窄率は  $(1 - [\text{内腔面積} / \text{外弾性板内面積}]) \times 100$  として算出した。また血栓性塞栓病変を除いた動脈硬化病変を偏心性動脈硬化病変と求心性動脈硬化病変に分類した。さらに過去に EVT を行った症例については血管壁に認められる EVT よって生じたと考えられる亀裂とその修復機転の病理組織学的評価を行った。

抗 CD68 抗体 (KP-1, Agilent, USA)、抗  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) 抗体 (1A4, Agilent, USA) による免疫組織化学にてマクロファージの浸潤の程度と血管平滑筋細胞の分布の検討を行った。

**結果：**血管長軸方向の断面積に対する軟線 X 線撮影で同定された石灰化面積の割合は、PTA の方が ATA よりも有意に高かった (ATA, 48.3%  $\pm$  19.2 versus PTA, 61.6%  $\pm$  23.9;  $p < 0.05$ )。形態学および免疫組織化学では、ATA では PTA よりも壊死性コアを有する偏心性の動脈硬化病変 (FCA) と CD68 陽性を示すマクロファージの浸潤の割合が顕著であった。(FCA; ATA, 11.3% versus PTA, 3.8%;  $p < 0.05$ ) (マクロファージ浸潤割合; ATA, 0.29% [0.095 - 1.1%] versus PTA, 0.12% [0.029 - 0.36%];  $p <$

0.05)。血栓塞栓性病変に関しては ATA よりも PTA で多く確認された (ATA, 11.1% versus PTA, 15.8%;  $p < 0.05$ )。

内膜石灰化面積の割合は ATA で有意に高く、中膜石灰化面積の割合は PTA で有意に高かった (内膜 ; ATA, 0% [0 - 16.8%] versus PTA, 0% [0 - 11.7%];  $p < 0.05$ ) (中膜 ; ATA, 15.7% [0 - 56.6%] versus PTA, 38.2% [13.1 - 63.2%];  $p < 0.05$ )。

内腔の狭窄率は ATA、PTA いずれも有意狭窄が見られたが、狭窄率は PTA より ATA の方が高度であった (ATA, 85.4% [68.1 - 98.2%] versus PTA, 77.0% [66.3 - 93.9%];  $p = 0.0043$ )。

亀裂に関しては ATA は PTA に比べ内膜までの亀裂が多く (ATA, 65.0% versus PTA, 26.5%;  $p < 0.01$ )、一方 PTA は ATA に比べ外膜までの深い亀裂が多かった (ATA, 15.0% versus PTA, 52.9%;  $p < 0.01$ )。各切片に生じた亀裂の数は、ATA と比較して PTA で多かった (ATA, 2 [1 - 2] versus PTA, 2 [2 - 3];  $p < 0.05$ )。

**結論：**本研究結果では、ATA は PTA と比較して PIT や FCA といった粥状硬化病変を多く認めた。一方で血栓塞栓性病変は ATA と比較して PTA で多く認めた。このように CLI を来した末梢動脈の病理組織学的特徴を明らかにすることは、PAD 患者の膝下動脈に対する治療戦略の確立に重要な情報を与えると考えられる。

## 緒言

近年、本邦における末梢動脈疾患 (peripheral artery disease: PAD) の罹患率は増加傾向にあり、その合併症である重症下肢虚血 (critical limb ischemia: CLI) を発症すると50%以上の患者が下肢切断を余儀なくされる<sup>(4)</sup>。侵襲的治療方法として経カテーテル的血管内治療 (endovascular treatment: EVT) があるが、従来は膝下動脈に対しては外科的バイパス術が良い適応であった。しかし最近では患者の高齢化や治療機器の進歩により、膝下動脈に対する EVT の適応が拡大しつつある。EVT において病変の病理学的性状を理解することは重要であるが、CLI 患者の膝下動脈の狭窄や閉塞性病変を詳細に検討した病理学的研究はみられない。

### 1) 末梢動脈疾患 (peripheral artery disease: PAD)

PAD は、下肢の末梢動脈が狭窄・閉塞を来すことで発症する。通常、血管壁の粥状動脈硬化が原因だが、塞栓症・血栓症などとともに、稀に線維筋異形成や血管炎が原因となることもある<sup>(16)</sup>。冠動脈疾患と同様に糖尿病・慢性腎臓病・喫煙が PAD の危険因子となる<sup>(3)</sup>。PAD の臨床症状としては間欠性跛行がよく知られており、歩行時の疲労感・非定型的な下肢痛・痙攣などが認められる<sup>(3)</sup>。PAD の患者数は現在増加傾向にあり、全世界で2億人を超えると推定されている。また PAD は動脈硬化性疾患の終末像と言われており、PAD を有する患者のほとんどは冠動脈や頸動脈など他の部位



の動脈硬化性疾患を合併している<sup>(17,18)</sup>。

## 2) Rutherford 分類

PAD、CLI の重症度分類として Rutherford 分類がある。間欠性跛行や潰瘍といった臨床所見に加えて足関節圧や運動負荷試験といった検査所見が加味されるため客観的評価が可能となる。0 から III の重症度分類と 0 から 6 の細分類があり、細分類において 4～6 に該当する場合は安静時痛や潰瘍、壊死をきたす状態であり、CLI と診断される<sup>(19)</sup>。

## 3) 重症下肢虚血 (critical limb ischemia: CLI) と糖尿病、人工透析

間欠性跛行を伴う PAD を有する患者の中で 1～3% 程度の患者がより重篤な CLI に進展する<sup>(1)</sup>。CLI を発症すると 5 年生存率は 50% まで急激に低下すると言われており<sup>(4)</sup>、糖尿病の合併や人工透析中の患者に多い。日本では CLI の約 70% が糖尿病患者であり、約 50% が人工透析患者と言われているが<sup>(20)</sup>、これらの患者は感覚神経障害を有していることが多く、さらに歩行の機会が少ない。そのため下肢虚血が重症化するまで症状が顕著とならず、CLI に至ることが多い<sup>(21)</sup>。CLI を来した糖尿病や人工透析患者はその他の心血管疾患を合併していることが多く、生命予後も不良である<sup>(22)</sup>。

CLI の責任動脈病変の分布は糖尿病や人工透析患者では腸骨動脈、大腿動脈病変に

加えて膝下動脈の病変を合併していることが多い。一般的に CLI は腸骨動脈、大腿動脈、膝下動脈の 2 領域以上に血流障害があると発症すると考えられているが、これらの患者では血管病変以外に微小循環障害や自律神経障害を有しており、膝下動脈における狭窄や閉塞だけでも CLI に至る傾向がある<sup>(23)</sup>。

#### 4) 末梢動脈疾患の血管内治療の歴史

1964 年米国オレゴン大学の放射線科医 Charles Dotter は下肢の動脈硬化病変にカテーテルを通して拡張を行った<sup>(24)</sup>。その後 1974 年スイスの Andreas Gruntzig がバルーンカテーテルを開発、下肢動脈の拡張術に成功した<sup>(25)</sup>。それ以降バルーンカテーテルによる経皮血管拡張術が普及していった。しかし経皮血管拡張術は短期的には良好な成績であったが、一定期間の後に起こる治療部位の再狭窄が問題であった。そのため Dotter CT によって 1983 年に血管壁の内腔の形状を保持するための機器である金属ステントが開発された<sup>(26)</sup>。それ以降血管内治療においては金属周囲にポリマーを介して再狭窄予防効果のある薬剤を塗布した薬剤溶出性ステント (drug eluting stent: DES)、拡張に用いるバルーン周囲に同様の薬剤が塗布されている薬剤コーテッドバルーン (drug coated balloon: DCB) といった EVT に用いる治療機器が開発されている<sup>(27)</sup>。

## 5) 血管内治療の進化と課題

### 5-1) 膝上動脈に対しての血管内治療

現在末梢動脈の膝より中枢側の動脈の狭窄・閉塞性病変に対して使用できる治療機器としてはヘパリン結合ステントグラフト<sup>(28)</sup>、金属製ナイチノールステント<sup>(29)</sup>、薬剤コーテッドステント<sup>(30)</sup>、DES<sup>(31)</sup>、DCB<sup>(32)</sup>などがある。CLIを呈している患者の膝上動脈病変の治療においてはこれらの機器は使用できるが、現在どれが最も予後が改善できるかについては一定の見解はないのが現状である。今後は機器毎の予後を検討したさらなる臨床研究が求められている。

### 5-2) 膝下動脈に対しての血管内治療

CLI患者の膝下動脈病変の治療においては最も狭く難易度の低い血管を一本再疎通させることが目標である。日本において現在はバルーン拡張術のみが適応である。しかし最近になりCLI患者の膝下動脈に対してDESとバルーン拡張術のみを比較した研究が報告され、DESの有効性が示唆されている<sup>(9)</sup>。

高齢化社会において今後はEVTの適応が拡大していくと考えられる。膝下動脈病変に対するEVTにおいてバルーン拡張術以外の治療機器のさらなる適応拡大が期待される。

### 5-3) EVT と外科的バイパス術との関係

CLIにおける血行再建においてEVTとバイパス術があるが、大切断を含む患肢の予後は同等とする報告が多い一方で、創傷治癒はバイパス術の方が早期かつ高率に達成されやすいと報告されている<sup>(33)</sup>。これは足部への十分な血行動態確保という点ではバイパス術の方が優れているからと考えられる。膝下動脈の治療においてはEVTでは治療後の再狭窄が多く、現在は2年以内の予後が予測される患者など限定的でない限りバイパス術が第一選択となる<sup>(33)</sup>。バイパス術と比較してEVTが比較的望ましいとされる患者の背景因子として糖尿病・腎不全・貧血・対側肢の大切断がある。糖尿病や腎不全の罹患率は増加傾向にあり、今後はEVTが適応となるCLIの症例が増加すると考えられる<sup>(34)</sup>。

### 6) 亀裂からの新生内膜

EVT後の再狭窄機序の一つは、物理的傷害により生じた亀裂から血管平滑筋細胞が内膜へ遊走し新生内膜を形成することがあげられている<sup>(35)</sup>。この新生内膜を抑制するため、DCBが有効と考えられているが、現時点では膝下動脈病変に対しては適応がなく、今後さらなる臨床研究が望まれる。

### 7) 各種染色について

## 7-1) 一般染色・特殊染色

### 7-1-1) hematoxylin-eosin (HE) 染色

#### 【目的】

hematoxylin と eosin の 2 種類の色素を用いて、細胞核を青藍色に細胞質、細胞間質を赤色に染め分け細胞の形態を評価することを目的とする。

#### 【原理】

hematoxylin はマメ科の *Hematoxylon campechianum* から抽出して得られる色素であり、それ自体は無色または単黄色である。酸化することにより hematain となり、染色有効成分となる。hematain は単独では染色性がなく、金属イオンと結合し金属キレートになることにより、正に帯電する。これにより負に帯電している細胞核トリボソームのリン酸基と結合し、染色する。eosin は酸性色素であり、色素自体は負に帯電しているため、正に帯電している生体構成成分である細胞質や細胞間質、線維類と結合しこれらを染色する。

#### 【染色態度】

- 細胞核：青藍色
- 細胞質、間質、線維、好エオジン性顆粒、赤血球など：淡赤色～濃赤色
- 石灰化部、軟骨組織、細菌など：淡青紫色～濃青紫色

### 7-1-2) Masson trichrome (MT) 染色

#### 【目的】

膠原線維の染め分けを目的とする。

#### 【原理】

鉄 hematoxylin で核を黒く、Ponceau Xylidine、Fuchsin acid、Azophloxine で膠原線維を青く染めるため、3色染色(tri-chrome stain)とよばれる。アザン染色に比べ、短時間で染め上がるので実用的である。本染色にて線維成分を評価し、Fibrocalcific plaque などの動脈硬化病変の分類に利用した。

#### 【染色態度】

- 膠原線維、細網線維、腎糸球体基底膜：青色
- 細胞質：原則的に淡い赤色、細胞により淡赤紫色
- 核：紫黒色～黒褐色
- 細胞内分泌顆粒：好塩基性（青色）、好酸性（赤色）
- 赤血球：橙黄色～赤色

### 7-1-3) elastica van Gieson (EVG) 染色

#### 【目的】

弾性線維の染め分けを目的とする。

## 【原理】

弾性線維に含まれるポリペプチド鎖と粘液多糖結合したタンパクが resorcin-fuchsin と化学結合して紫黒色を呈する。van Gieson 液により、組織の粗密と染色分子の大小の違いを利用し、Fuchsin acid で密度の低い膠原線維を赤く染め、Picric acid で膠原線維より密度の高い筋線維や赤血球を黄色に染め分ける。本研究では主に内弾性板、外弾性板を染め分け、血管内腔や内膜面積、中膜面積を測定するために用いた。

## 【染色態度】

- 弾性線維：紫黒色
- 膠原線維：赤色
- 筋線維・細胞質：黄色
- 核：紫黒色

## 7-2)免疫組織化学

### 7-2-1) 抗 CD68 抗体

## 【目的】

単球、マクロファージの染色を目的とする。

## 【原理】

CD68 は、lysosomal/endosomal-associated membrane glycoprotein (LAMP) ファミリーに属し、単球とマクロファージ系細胞に幅広く発現する 110 kDa の膜糖タンパク質である。

本研究においては動脈硬化の評価として内膜内に浸潤した単球、マクロファージを測定するために用いた。

#### 【染色態度】

発色させるために 3, 3'-diaminobenzidine (DAB) を用いる。陽性細胞は褐色に染色される。

#### 【抗体情報】

クローン名: KP-1、製品番号: M0814、会社名 Agilent、国名: アメリカ合衆国

### 7-2-2) 抗 $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) 抗体

#### 【目的】

血管平滑筋細胞の染色を目的とする。

#### 【原理】

$\alpha$ -SMA は血管平滑筋細胞に発現する。本抗体は骨格筋、心筋には反応しないため、平滑筋由来の組織の識別に有用である。

本研究においては動脈硬化の評価として内膜で増殖した血管平滑筋細胞を同定、測定



するために用いた。

#### 【染色態度】

発色させるために 3, 3'-diaminobenzidine(DAB)を用いる。陽性細胞は褐色に染色される。

#### 【抗体情報】

クローン名: 1A4、製品番号: M0851、会社名 Agilent、国名: アメリカ合衆国

### 8) 軟線 X 線撮影

血管、脂肪組織、皮膚、さらに異常代謝産物である微細な石灰沈着を明瞭に描出でき、高コントラストで解像力に優れる撮影方法である。臨床では主に乳癌のスクリーニング検査として用いられる。研究分野においては石灰化病変を明瞭に描出できることから動脈の石灰化病変を評価するために動物検体やヒト検体に対して使用される。

本研究においても脛骨動脈の石灰化の分布を評価するために用いた。

## 目的

本研究は重症下肢虚血肢（critical limb ischemia: CLI）患者の切断肢より得られた前脛骨動脈（anterior tibial artery: ATA）、後脛骨動脈（posterior tibial artery: PTA）の狭窄・閉塞病変を病理組織学的に検討するものである。

## 対象

2019年7月から2021年7月までに日本大学板橋病院および杏林大学病院にて Rutherford category 5～6 の重症下肢虚血(critical limb ischemia: CLI)によって下肢切断術を受けた15名の患者から前脛骨動脈(anterior tibial artery: ATA) 15本と後脛骨動脈 (posterior tibial artery: PTA) 15本を採取した。すべての患者は、足関節上腕血圧指数(ankle brachial index: ABI)を測定しているか、下肢動脈 Computed tomography または下肢血管撮影を受け、下肢閉塞性動脈硬化症のうち虚血による下肢潰瘍・壊死を有する CLI と診断された。患者情報においては診療録を参照した。高血圧症、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、心房細動、心筋梗塞などの既往は診療録を参照し、すでに診断・加療されている症例をその疾患の既往があるものと定義した。

本研究は日本大学医学部附属板橋病院倫理審査委員会 (RK-190910-01) および杏林大学医学部附属病院倫理審査委員会 (R02-179) の審査・承認を得た。

## 方法

### 軟線 X 線撮影による検討

切断肢から採取されたすべての末梢動脈の内腔に生理食塩水を注入し凝血塊を除去した後、10%緩衝ホルマリンで48時間固定した。固定後、管電圧26 kV、管電流10 mA、焦点0.1 mmにて動脈全体を軟線 X 線装置 (LORAD M-4, HITACHI, Tokyo, Japan)で撮影した。画像解析ソフトウェア (ImageJ 35, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) を用いて動脈全体の断面積をトレースして算出した。一定の閾値を用いて抽出された石灰化の面積を計測し、その値を動脈の総面積で除すことで石灰化面積の割合を算出した。石灰化領域として判定するための軟線 X 線撮影における閾値の設定は、石灰化血管壁と脂肪組織を区別するために石灰化と考えられる最も高吸収の部分を抽出し、各画像ごとに決定した(図 1)。

### 病理組織学的検討

軟線撮影後、石灰化病変を病理組織切片として観察するため10%エチレンジアミンテトラ酢酸液を用いて7日間脱灰処理を行った。脱灰後に動脈を5mm間隔で水平断としてパラフィンに包埋した後4 $\mu$ mの厚さで薄切した。これらの切片をhematoxylin-eosin (HE), Masson's trichrome (MT), elastica van Gieson (EVG)で染色し、検鏡した。ATA 399 切片、PTA 421 切片の計820切片を病理組織学的に解析した。

それぞれの切片は冠動脈の動脈硬化病変の分類において提唱されている modified American Heart Association classification を用いて組織学的分類を行った<sup>(11, 36, 37)</sup> (図 2)。動脈硬化病変を 3 つに分類した。細胞外脂質の沈着を伴う内膜肥厚を認める病変を Pathological intimal thickening (PIT)、線維性被膜に覆われ壊死性コアを含む病変を Fibrous cap atheroma (FCA)、そして細胞外脂質や血管平滑筋細胞がない線維性に肥厚した動脈硬化病変を Fibrocalcific plaque (FCP) と定義した。加えて内腔を閉塞している組織と周囲の組織的性状が異なり、更に両組織間の境界が明瞭である場合、中枢側より飛来した血栓が塞栓子として血管内腔を閉塞したと判断し、Thromboembolic lesion (血栓塞栓性病変) と定義した。

石灰化病変に関しては HE 染色標本で好塩基性に板状に石灰化している病変を画像解析ソフトウェア Image J でトレースし、石灰化面積を測定した (図 3)。内膜の石灰化面積を内膜面積で除し内膜石灰化面積割合を算出した。同様に中膜の石灰化面積を中膜面積で除し中膜石灰化面積割合を算出した。

内膜は内弾性板内から内腔までの面積、中膜は外弾性板から内弾性板までの面積と定義した。狭窄率は  $(1 - [\text{内腔面積} / \text{外弾性板内面積}]) \times 100$  として算出した。

血栓塞栓性病変を除いた動脈硬化病変において外弾性板から内腔までの距離の最大値に対する最小値の比が 1.5 以上の場合は偏心性、1.5 未満の場合は求心性の動脈硬化病変と定義した。

過去に血管内治療（endovascular treatment: EVT）を行った症例については血管壁に認められる亀裂の数を切片ごとに算出し、EVTによる血管障害の程度を検討するためそれぞれの切片で最も深い亀裂が内膜、中膜、外膜のどの深さにまで達しているかを検討した（図4）。

### 免疫組織化学による検討

動脈硬化病変を構成する細胞成分を明らかにするために、マクロファージを同定するマウス・モノクローナル抗 CD68 抗体（希釈倍率 1:1200, KP-1, Agilent, Santa Clara, CA, USA）と血管平滑筋細胞を同定する抗  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) 抗体（希釈倍率 1:400, 1A4, Agilent, Santa Clara, CA, USA）を用いて免疫組織化学を全ての切片で施行した。染色には免疫染色全自動装置（Ventana Discovery VT, Roche, Basel, Switzerland）を使用した。画像解析ソフトウェア Image J を用いて内膜におけるマクロファージ及び血管平滑筋細胞が占める面積を測定した。陽性細胞面積を外弾性板内面積で除し陽性細胞面積割合を算出した（図5）。

### 臨床背景によるサブグループ解析

患者を糖尿病の有無、人工透析の有無でそれぞれ分類し、動脈硬化病変を比較・検討した。

## 統計解析

正規分布を持つ連続変数の結果は、平均値±標準偏差で示した。分布の正規性は Shapiro-Wilk 検定で調べた。非正規分布の変数は、中央値（四分位範囲）で表した。カテゴリー変数については Pearson のカイ二乗検定を用い、群間差を評価した。軟 X 線撮影の解析では、ATA と PTA のデータの差が正規分布であることを確認し、paired t-test を使用した。病理組織学的および免疫組織学的解析には、Wilcoxon 検定を用いた。p<0.05 を統計的に有意であると考えた。すべての統計解析には JMP version 14.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)を使用した。

## 結果

### 患者背景 (表 1)

15 症例の平均年齢は 73 歳±7.9 歳で、男性が全体の 86.7%を占めていた。病歴では高血圧症 (n=12、80.0%)、慢性腎臓病(n=12、80.0%)、喫煙歴(n=13、86.7%)、糖尿病患者(n=8、53.3%)などの動脈硬化の危険因子を有している患者が多かった。人工透析は 11 名(73.3%)の患者が行っており、6 名(40.0%)の患者が切断前に EVT が施行されていた。

### 軟線 X 線撮影における評価

切断肢から採取した計 30 本の末梢動脈 (ATA=15 本、PTA=15 本) を用い、ex vivo での軟線 X 線撮影を実施した。

軟線 X 線撮影では、長軸方向の血管断面積に対する石灰化面積の割合は、PTA の石灰化面積の割合が ATA より有意に高かった (ATA, 48.3% ± 19.2 versus PTA, 61.6% ± 23.9;  $p < 0.0001$ ) (図 1)。

### 病理組織学的評価 (表 2)

合計 860 個の末梢動脈の水平断による組織切片 (ATA 461 片、PTA 切片 399 片) を HE、MT、EVG にて染色を行って病理組織学的に評価した。



病理組織学的解析の結果、PIT 及び FCA の有病率は、PTA と比較して ATA でより高かった (PIT: ATA, 49.9% versus PTA, 28.6%;  $p < 0.0001$ )、(FCA: ATA, 11.3% versus PTA, 3.8%;  $p < 0.0001$ )。一方、血栓塞栓性病変は ATA と比較して PTA の方が多かった (ATA, 11.1% versus PTA, 15.8%;  $p = 0.041$ )。内膜石灰化面積割合は PTA に比べ ATA で高かった (ATA, 0% [0 - 16.8%] versus PTA, 0% [0 - 11.7%];  $p = 0.0046$ )。内膜石灰化面積割合と対照的に中膜石灰化面積割合は ATA よりも PTA の方が高度であった (ATA, 15.7% [0 - 56.6%] versus PTA, 38.2% [13.1 - 63.2%];  $p < 0.0001$ )。内腔の狭窄率は ATA、PTA いずれも有意狭窄が見られたが、狭窄率は PTA より ATA の方が高度であった (ATA, 85.4% [68.1 - 98.2%] versus PTA, 77.0% [66.3 - 93.9%];  $p = 0.0043$ )。また偏心性動脈硬化病変の有病率は PTA と比較して ATA で有意に高かった (ATA, 63.7% versus PTA, 49.1%;  $p < 0.0001$ )。

### EVT による血管壁に生じた血管障害の程度の解析 (表 3)

EVT によりバルーン拡張術を行った ATA4 本 (19 切片)、PTA3 本 (34 切片) において病理組織学的にバルーン拡張に伴ったものと考えられる血管障害が、血管腔の放射状の亀裂として観察された。

ATA は PTA に比べ内膜までの亀裂が多く (ATA, 65.0% versus PTA, 26.5%;  $p <$

0.01)、一方 PTA は ATA に比べ外膜までの深い亀裂が多かった (ATA, 15.0% versus PTA, 52.9%;  $p < 0.01$ )。各切片に生じた亀裂の数は、ATA と比較して PTA で多かった (ATA, 2 [1 - 2] versus PTA, 2 [2 - 3];  $p < 0.05$ )。バルーン障害によって生じたと考えられる血管平滑筋細胞の増殖による新生内膜の増生の程度を評価するため、抗  $\alpha$ -SMA 抗体を用いた免疫組織化学と画像解析ソフトウェア ImageJ を用いて、EVT 後に生じた新生内膜における血管平滑筋細胞の占める面積を  $\alpha$ -SMA 陽性面積として測定した。新生内膜に分布していると考えられた亀裂に沿った  $\alpha$ -SMA 陽性面積を外弾性板内の血管断面積で除し、外弾性板内面積あたりの  $\alpha$ -SMA 陽性面積の割合を算出した。血管障害に伴った新生内膜を構成している血管平滑筋細胞の占める面積は ATA よりも PTA で有意に高かった (ATA, 2.64 % [0.71 - 4.1%] versus PTA, 4.47% [3.26 - 6.79 %];  $p < 0.01$ )。臨床情報から得られた EVT から下肢切断までの日数には有意差を認めなかった (ATA, 39 [20 - 60] versus PTA, 39 [39 - 45] :  $p = 0.93$ )。

### 免疫組織学的評価

短軸にて水平断とした末梢動脈の連続 5 切片のうち最も高度狭窄を呈している切片を選択して免疫組織化学的に検討した。本検討は末梢動脈の動脈硬化病変の構成細胞を検討することが目的であるため、血栓塞栓性病変の切片は除外し、ATA81 切片と PTA73 切片を対象として評価した。

外弾性板内面積あたりの CD68 陽性面積の比率と、 $\alpha$ -SMA 陽性面積の比率はそれぞれどちらも PTA よりも ATA で有意に高かった (CD68; ATA, 0.29% [0.095 - 1.1%] versus PTA, 0.12% [0.029 - 0.36%];  $p = 0.0007$ ) ( $\alpha$ -SMA; ATA, 2.3% [1.2 - 4.8%] versus PTA, 1.5% [0.84 - 3.7%];  $p = 0.021$ ) (図 5)。

#### 臨床背景によるサブグループ解析 (表 4)

#### 糖尿病 (diabetes mellitus: DM) の有無による末梢動脈の動脈硬化病変の病理組織学的特徴の比較

糖尿病患者 9 名 (DM 群: 443 切片) と非糖尿病患者 6 名 (non-DM 群: 417 切片) の末梢動脈の動脈硬化病変の病理組織学的特徴を比較・検討した。

FIT、FCA、FCP の割合はいずれも non-DM 群に比べ DM 群で有意に高かった (FIT: DM, 43.8% versus non-DM, 36.0%;  $p = 0.0019$ ), (FCA: DM, 9.9% versus non-DM, 8.0%;  $p = 0.015$ ), (FCP: DM, 10.8% versus non-DM, 4.1%;  $p = 0.0002$ )。特に FCP は non-DM と比較して DM 群で多く認められた。内膜石灰化面積割合は non-DM より DM 群で高値であった (DM, 0% [0 - 21.3%] versus non-DM, 0% [0 - 9.0%];  $p = 0.011$ )。一方で中膜石灰化面積割合は non-DM 群が DM 群より有意に高値であった (DM, 21.3% [0.00049 - 54.9%] versus non-DM, 38.6% [0.00021 - 64.5%];  $p = 0.0018$ )。

## 人工透析 (hemodialysis: HD)の有無による末梢動脈の動脈硬化病変の病理組織学的特徴の比較

人工透析を施行している患者 11 名 (HD 群: 615 切片)、人工透析を施行していない患者 4 名 (non-HD 群: 245 切片) の末梢動脈の動脈硬化病変の病理組織学的特徴を比較・検討した。

PIT、FCA の割合はいずれも non-HD に比べ HD 群で有意に高かった (PIT: HD, 42.3% versus non-HD, 34.3%;  $p = 0.031$ ), (FCA: HD, 9.8% versus non-HD, 2.9%;  $p = 0.0007$ )。血栓塞栓性病変は、HD 群と比較して non-HD 群で有意に多かった (HD, 11.1% versus non-HD, 18.8%;  $p < 0.0001$ )。内膜石灰化面積割合と中膜石灰化面積割合はそれぞれ HD 群が non-HD 群より高かった (内膜石灰化面積割合: HD, 0% [0 - 21.9%] versus non-HD, 0% [0 - 0%];  $p < 0.0001$ ), (中膜石灰化面積割合: HD, 39.9% [0 - 64.2%] versus non-HD 0% [0 - 35.5%];  $p < 0.0001$ )。

## 考察

本研究では、脛骨動脈の中で動脈硬化病変の性状と分布、内膜と中膜の石灰化の程度に違いがあることを報告した。

これまでの報告では、膝上動脈では粥状動脈硬化病変が多く、膝下動脈では血栓塞栓性病変が多いとされている<sup>(1, 11, 38)</sup>。しかし、これらの報告は CLI 以外の患者も対象としており、CLI を呈した患者のみを対象とした研究は今回が初めてである。また、本研究のように ATA と PTA の粥状動脈硬化病変の病理組織学的結果を分析した報告はない。

本研究における ATA と PTA の病理組織学的特徴の違いの理由としては、両者間の血管の走行や血流速度の違いが考えられる。解剖学的に ATA は膝窩動脈から枝分かれた後、脛骨と腓骨の間の骨間膜を横切る<sup>(39)</sup>。そして、ATA は脛骨に沿って下腿の前面を下降し、遠位部は下腿の表層を走行し、下腿前面と足背を支配領域としている<sup>(40, 41)</sup>。ATA は骨間膜を横断しているため、膝窩動脈からの分岐角度が大きくなる。一方で PTA は解剖学的に膝窩動脈から直線的に走行し、下腿後面と足底を支配領域としている<sup>(39)</sup>。(図 6)

また血管超音波を用いた研究より ATA では PTA に比べ収縮期血流のピークが遅いと報告されている<sup>(42)</sup>。

これらの要素を踏まえて、動脈硬化病変の性状と分布、内膜と中膜の石灰化の程度

違いについて詳細に考察していく。

#### 1) ATA と PTA 間での動脈硬化病変の性状と狭窄率の違い

我々の病理組織学的解析では、ATA、PTA にはどちらにも脂質成分を有する PIT や壊死性コアを有する FCA などの偏心性の粥状動脈硬化病変を認めたものの、これらは ATA で有意に多かった。また免疫組織化学では、マクロファージの内膜への浸潤と血管平滑筋細胞の内膜への遊走・増殖を解析したが、CD68 陽性細胞面積と  $\alpha$ -SMA 陽性細胞面積の割合は、それぞれ PTA よりも ATA の方が高く、ATA の粥状動脈硬化病変は PTA と比較して、マクロファージや血管平滑筋細胞の集積が高く炎症の高度な動脈硬化病変であることがわかった。

ATA では解剖学的に膝窩動脈からの分岐角度が大きいが、血管の湾曲部や分岐部では血行動態の変化により粥状動脈硬化病変が発生しやすいことが知られており<sup>(38, 43)</sup>、この影響により ATA では粥状動脈硬化病変が多くなっている可能性がある。また ATA の遠位部は他の下肢動脈と比較して表層を走っているため、外部刺激に対して脆弱であることが報告されている<sup>(40)</sup>。そのため、外傷などの外部刺激により内皮障害が起こり<sup>(44)</sup>、動脈硬化病変の形成につながったと考えられている。さらに ATA は PTA と比較して血流速度が遅いため、シェアストレスが低くなり、粥状動脈硬化が進行しやすくなった可能性が考えられる。膝下動脈への EVT 施行時に粥腫切除術を行わない

と、粥腫切除術を行う場合と比較して、治療血管の1年後の再狭窄率が高くなるとの報告がある<sup>(45)</sup>。したがって、本研究で得られたような動脈硬化病変の分布に関するデータは、今後 EVT を行う上で非常に貴重になると考えられる。

血栓塞栓性病変においては今回 ATA と比較して PTA で有意に多く認められた。その理由として前述のとおり、PTA は解剖学的に膝窩動脈から直線的に走行しているため、血栓が血流に沿って飛来した場合、ATA よりも PTA の方が塞栓のリスクが高い可能性があることが挙げられる。今回の PTA は ATA よりも塞栓病変が多いという事実は膝上動脈や大動脈の動脈硬化病変の血栓が膝下動脈に飛来して塞栓することを示した先行研究<sup>(1)</sup>を支持するものと考えられる。

狭窄率に関しては PTA と比較して ATA で高値であったが、粥状動脈硬化病変は偏心性の動脈硬化病変が多いため、このことが ATA の高い狭窄率に寄与していると考えられる。PTA にも血栓塞栓性病変があり、狭窄率に寄与していると考えられるが、病変数は少なく、粥状動脈硬化病変の影響には及ばなかったと思われる。

## 2) ATA と PTA 間での亀裂の違い

本研究では、EVT を施行した血管のうち、PTA では ATA よりもバルーン障害による亀裂の数が多く、更に外膜側に進展する深い亀裂であった。また亀裂に沿った血管平滑筋細胞の血管傷害後の増殖は PTA でより高度に認められた。バルーン拡張は動脈

壁を損傷し、最終的に新生内膜の増殖を誘発する<sup>(46)</sup>。病理組織学的に PTA は ATA に比べて求心性の狭窄病変が多いため、PTA は円周方向に均等に圧力がかかりやすく、その結果、放射状の亀裂が多く認められたと推測される。軟線撮影と組織学的な検討で PTA は中膜の石灰化が高度であり、高圧でバルーン拡張が行われていた。このため PTA では外膜側にまで及んでいる深い亀裂が多くなったと考えられる。亀裂が深く、かつ複数生じるため、PTA では血管傷害後の新生内膜に一致した血管平滑筋細胞の増殖においても ATA と比較して高度であったと考えられる。

膝下動脈に対する EVT は再狭窄率が高いとされており<sup>(47)</sup>、新生内膜の増殖が再狭窄につながった可能性が考えられている。現在、膝下動脈に対する薬剤コーテッドバルーン（drug coated balloon: DCB）の適応はないが、膝下動脈に対するバルーン拡張術と DCB を比較して DCB の再狭窄率の低下を示す報告があり、亀裂からの新生内膜の増殖が再狭窄の原因の一つであることを裏付けるものであると考えられる<sup>(48, 49)</sup>。

今回の検討で PTA ではバルーン拡張で引き起こされる血管傷害の程度は ATA と比較してより高度であった。そのため血管平滑筋細胞の増殖による新生内膜の面積は PTA でより大きく、PTA の狭窄病変に対して DCB が有効となる可能性が示唆された。

### 3) 内膜と中膜の石灰化病変の分布の違い

動脈の石灰化は、内膜の石灰化と中膜の石灰化に分類される。内膜の石灰化は粥状



硬化病変の内膜の線維性被膜や壊死性コアが石灰化することで生じる。一方で中膜の石灰化は血管平滑筋細胞が骨芽細胞様細胞に形質転換し石灰化病変を形成することで生じる。こちらはメンケベルグ型中膜石灰化 (Moenckeberg's medial calcification sclerosis: MMCS) と称される<sup>(50)</sup>。MMCS は四肢の動脈に好発しており、糖尿病や末期腎臓病と強く関連している<sup>(51)</sup>。今回の解析では、組織学的解析では MMCS と考えられる中膜の石灰化は PTA でより高度であった。軟線 X 線撮影においても PTA の石灰化の割合は ATA よりも高かった。軟線 X 線撮影では内膜と中膜の石灰化を区別していないため、内膜と中膜の石灰化の合計を比較している。PTA の石灰化の程度が高かった要因としては、組織学的な中膜での MMCS の差を反映しているものと思われる。PTA では ATA と比較して収縮期のピークの血流速度が速く<sup>(42)</sup>、シヤアストレスが高くなること予想されるが、高シヤアストレス下においては血管内皮細胞から放出される一酸化窒素が増加する<sup>(52)</sup>。一酸化窒素の増加は、血管平滑筋細胞の骨芽細胞様細胞への形質転換を促進させることが報告されている<sup>(53)</sup>。そのため PTA では ATA と比較して血管平滑筋細胞の骨芽細胞様細胞への形質転換が促進され、中膜での MMCS が ATA よりも顕著となったと考えられる。MMCS は中膜の平滑筋細胞自体が石灰化・骨化していくため、粥状硬化病変の石灰化と比較して内腔に突出せず、狭窄率には関与しないと考えられる。そのため PTA では中膜の石灰化が ATA と比較して高度であったが、狭窄率には強く影響しなかったと推測される。一方、内膜石灰化は PTA

に比べ ATA で多く見られた。これは、ATA では病理組織学的解析で示されたように内膜の動脈硬化病変が多いためと思われる。

EVT では、高度の石灰化病変があるとステントの拡張不全に繋がる可能性がある<sup>(54)</sup>。<sup>55)</sup>。したがって、本研究で得られた膝下動脈間の石灰化の違いは、EVT の際の重要なデータとなり、治療戦略に寄与すると考えられる。

#### 4) 患者背景によるサブ解析

糖尿病は PAD の危険因子として知られている。糖尿病では高血糖やインスリン抵抗性などの代謝異常に伴う内皮機能障害や炎症の亢進によって粥状動脈硬化が増悪する<sup>(56)</sup>。本研究では、粥状硬化病変は糖尿病患者において非糖尿病患者より多く見られた。この結果は、以前の報告<sup>(57)</sup>と一致する。中膜石灰化面積割合に関しては非糖尿病患者が糖尿病患者と比較して有意に高値であった。今回、非糖尿病患者は糖尿病患者と比べると高齢であり (DM, 73 [72 - 79] versus non-DM, 75 [67 - 75];  $p = <0.001$ )、加齢も MMCS の危険因子となることを考慮すると<sup>(58)</sup>、この中膜石灰化面積割合には今回加齢の影響が大きく関与していたと考えられる。

人工透析患者において内膜石灰化面積割合と中膜石灰化面積割合は非人工透析患者と比較して高度であった。人工透析患者においては動脈硬化病変の石灰化を主とする内膜石灰化、MMCS を主とする中膜石灰化のいずれも透析と関連しており<sup>(59)</sup>、今回の

結果はそれに合致するものである。人工透析患者では高血圧症や糖尿病、脂質異常症などの動脈硬化の危険因子を有していることが多い。これらの危険因子により脂質成分を有する PIT、壊死性コアを有する FCA などの病変が多くなり、そのため内膜の石灰化病変が透析患者では非透析患者と比較して高度であったと考えられる。一方で慢性腎機能障害の患者では尿中リン排泄能の低下により高リン血症となる。高リン血症では中膜の血管平滑筋細胞の骨芽細胞様細胞への形質転換が促進されるため<sup>(60)</sup>、人工透析患者においては中膜の石灰化病変が高度であったと考えられる。

## 5) Limitation

本研究では評価対象が CLI 患者に限定されており、選択バイアスが生じている可能性がある。これらの制約はあるが、CLI 患者のみを対象に ATA と PTA を比較した研究は本研究が初めてであり、評価した切片数は CLI の病態を解明するのに十分であると思われる。

15 例中 6 例が下肢切断前に膝下動脈に対する EVT（バルーン拡張術）を受けている。バルーン拡張によって血管壁は障害を受けるため、これらの治療により血管壁の病理組織学的変化に修飾が加わっている可能性がある。

また採取できる血管の長さは患者の体格の大きさや切断肢の長さに依存するため、一本の血管より得られる病理切片数にはばらつきが生じており、このことにより患者

背景によるサブ解析などに影響を及ぼしてしまった可能性がある。

## 6) 今後の展望

今回の研究では、ほとんどの患者が下肢を膝下から切断しているため、膝上動脈は評価せず、ATA と PTA のみを評価した。動脈硬化の形成機序や塞栓の原因をさらに調べるためには、膝上の切断肢を多く収集し、評価していく必要があると考えられる。また PTA では ATA と比較して中膜の石灰化が高度であった理由として、平滑筋細胞の骨芽細胞様細胞への形質転換が PTA で高度に生じる可能性を挙げたが、病理組織学的に I 型コラーゲンやオステオポンチンといった骨形成マーカーを用いた精査ができていなかった。そのため今後は得られた末梢動脈検体において、これらのマーカーを測定し、PTA において中膜の平滑筋細胞の骨芽細胞様細胞への形質転換が高度に生じていることの裏付けにしたいと考えている。

## まとめ

CLI 患者において ATA および PTA では動脈硬化病変や血栓塞栓性病変などの病理組織学的特徴が著しく異なっており、石灰化病変の分布も異なっていた。CLI の病理組織学的特徴の解明は、EVT を含めた治療戦略の確立に寄与するものと思われる。

## 謝辞

本研究を報告するにあたり、ご指導、ご高閲を賜りました日本大学医学部病理系形態病理学分野 羽尾裕之教授に厚く御礼申し上げます。また本研究遂行に際し直接ご指導いただきました日本大学医学部内科学系循環器内科学分野主任教授 奥村恭男先生、日本大学医学部外科学系心臓血管外科学分野主任教授 田中正史先生、杏林大学医学部医学専攻形成外科学分野教授 大浦紀彦先生、日本大学松戸歯学部病理学講座専任講師 末光正昌先生に厚く御礼申し上げます。また技術面でご協力いただきました山田清香様、鈴木真由美様に厚く御礼申し上げます。

## 表 1

患者背景

	n =15 Mean $\pm$ SD, %
Age	73 $\pm$ 7.9
Male	13 (86.7)
Hypertension	12 (80.0)
Diabetes mellitus	8 (53.3)
Dyslipidemia	6 (40.0)
Smoking history	13 (86.7)
Chronic kidney disease	12 (80.0)
Hemodialysis	11 (73.3)
Atrial fibrillation	3 (20.0)
Old myocardial infarction	5 (33.3)
Post PCI	3 (20.0)
Post EVT	6 (40.0)

The values are mean  $\pm$  SD or n (%).

EVT: endovascular treatment, PCI: percutaneous coronary intervention.

SD: standard deviation

## 表 2

前脛骨動脈と後脛骨動脈における動脈硬化病変の病理組織学的比較

	ATA (461 sections) (%), Median [25-75%]	PTA (399 sections) (%), Median [25-75%]	<i>p</i> Value
Pathological intimal thickening	230 (49.9)	114 (28.6)	<u>&lt;0.0001</u>
Fibrous cap atheroma	52 (11.3)	15 (3.8)	<u>&lt;0.0001</u>
Fibrocalcific plaque	45 (9.8)	20 (5.0)	<u>0.0086</u>
Thromboembolic lesions	51 (11.1)	63 (15.8)	<u>0.041</u>
Percentage of intimal calcification area (%)	0 [0 - 16.8]	0 [0 - 11.7]	<u>0.0046</u>
Percentage of medial calcification area (%)	15.7 [0 - 56.6]	38.2 [13.1 - 63.2]	<u>&lt;0.0001</u>
Stenosis rate (%)	85.5 [68.1 - 98.2]	77.0 [66.3 - 93.9]	<u>0.0043</u>

Values are median (interquartile range) or n (%). ATA: anterior tibial artery, PTA: posterior tibial artery.



### 表 3

EVT による亀裂の評価

	ATA (19 sections) (%), Median [25-75%]	PTA (34 sections) (%), Median [25-75%]	<i>p</i> Value
Tear up to the intima	12 (63.2)	9 (26.5)	<u>&lt;0.001</u>
Tear up to the media	8 (42.1)	13 (38.2)	0.78
Tear up to the adventitia	3 (15.8)	18 (52.9)	<u>0.0059</u>
The number of tears in each section	2 (1-2)	2 [2-3]	<u>0.031</u>
$\alpha$ -SMA-positive area along the tear/EEL	2.64 % [0.71 – 4.1%]	4.47% [3.26 – 6.79 %]	<u>0.0087</u>
Days from EVT to amputation	39 [20 – 60]	39 [39 – 45]	0.93

Values are median (interquartile range) or n (%).

EEL: external elastic lamina, EVT: endovascular therapy,  $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -smooth muscle actin.

表 4

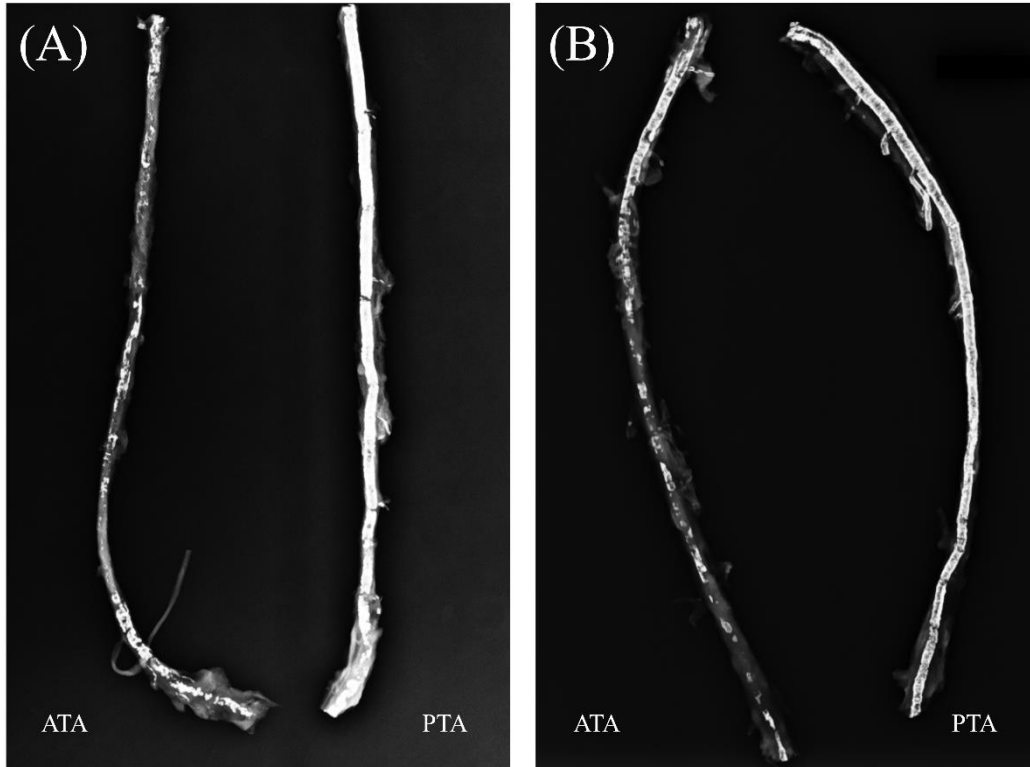
患者背景（糖尿病、人工透析）によるサブグループ解析

動脈硬化病変と石灰化病変の比較

	DM versus non-DM			HD versus non-HD		
	DM (443sections)	Non-DM (417sections)	<i>p</i> Value	HD (615sections)	Non-HD (245sections)	<i>p</i> Value
<b>Demographic characteristic</b>						
Age	73 [72 - 79]	75 [67 - 75]	<u>&lt;0.0001</u>	75 [72 - 76]	67 [60 - 72]	<u>&lt;0.0001</u>
<b>Histopathological data</b>						
Pathological intimal thickening	193 (43.8)	150 (36.0)	<u>0.0019</u>	260 (42.3)	84 (34.3)	<u>0.031</u>
Fibrous cap atheroma	44 (9.9)	23 (8.0)	<u>0.015</u>	60 (9.8)	7 (2.9)	<u>0.0007</u>
Fibrocalcific plaque	48 (10.8)	17 (4.1)	<u>0.0002</u>	50 (8.1)	15 (6.1)	0.31
Thromboembolic lesion	61 (13.8)	55 (13.2)	0.80	68 (11.1)	46 (18.8)	<u>0.0030</u>
Percentage of intimal calcification area (%)	0 [0 - 21.3]	0 [0 - 9.0]	<u>0.0011</u>	0 [0 - 21.9]	0 [0 - 0]	<u>&lt;0.0001</u>
Percentage of medial calcification area (%)	21.3 [0.00049 - 54.9]	38.6 [0.00021 - 64.5]	<u>0.0018</u>	39.9 [9.1 - 64.2]	0 [0 - 35.5]	<u>&lt;0.0001</u>
Stenosis rate (%)	91.0 [75.7 - 99.4]	72.9 [63.0 - 88.8]	<u>&lt;0.0001</u>	82.5 [69.5 - 95.9]	80.0 [60.1 - 98.5]	0.061

Values are median (interquartile range) or n (%). DM: diabetes mellitus, HD: hemodialysis

図 1



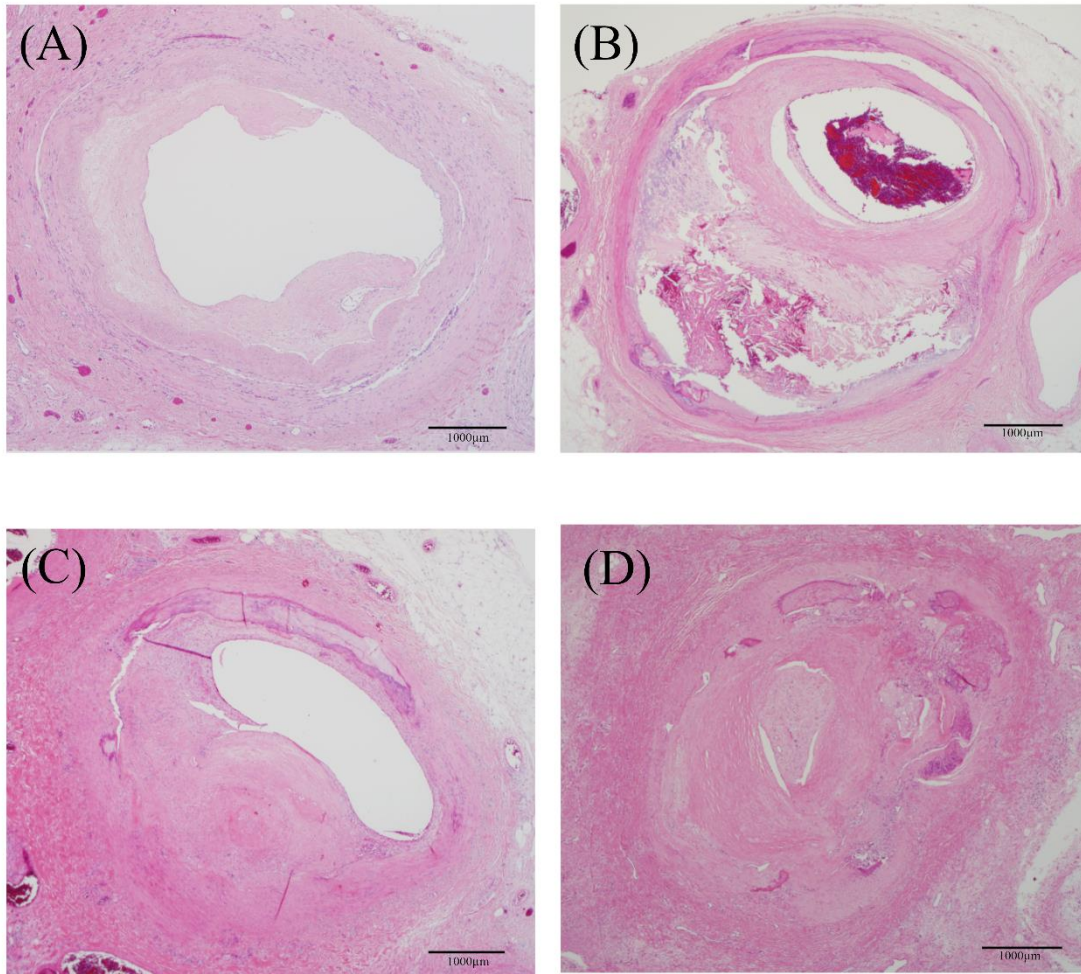
	ATA (n=15) Mean ± SD	PTA (n=15) Mean ± SD	<i>p</i> Value
The percentage of calcification area (%)	48.3 ± 19.2	61.6 ± 23.9	≤ 0.001

The values are mean ± standard deviation, ATA: anterior tibial artery, PTA: posterior tibial artery

### 前脛骨動脈、後脛骨動脈の代表的な 2 つの軟線 X 線撮影写真 (A)、(B)

それぞれ写真の左側の動脈が前脛骨動脈(anterior tibial artery: ATA)、右側の動脈が後脛骨動脈(posterior tibial artery: PTA)である。PTA の石灰化面積の割合は ATA と比較して有意に高かった( $p < 0.05$ )。

図 2



膝下動脈における動脈硬化病変、血栓塞栓性病変を示す組織切片の代表的な顕微鏡写真 (hematoxylin-eosin 染色)

A) Pathological intimal thickening : 細胞外脂質の沈着を伴い内膜肥厚を認める病変

B) Fibrous cap atheroma : 線維性被膜に覆われ壊死性コアを含む病変

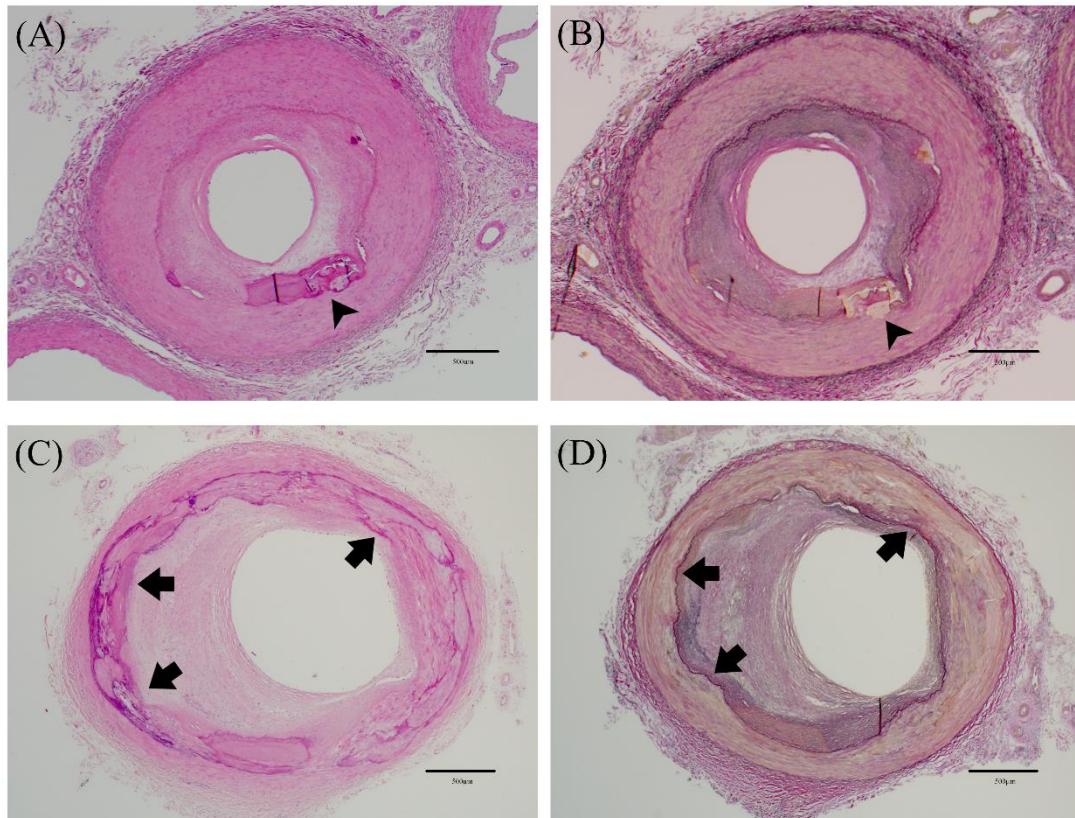
C) Fibrocalcific plaque : 細胞外脂質や血管平滑筋細胞がない線維性に肥厚した病変

D) Thromboembolic lesion : 内腔を閉塞している組織と周囲の組織的性状が異なり、

さらに両組織間の境界が明瞭である場合、中枢側より飛来した血栓が塞栓子として

血管内腔を閉塞したと判断できる病変

図 3



石灰化組織像を示す代表的な顕微鏡写真

内膜または中膜の石灰化は、内膜 (▶) または中膜 (➡) において板状または結節状に好塩基性染色が認められる部位と定義した。

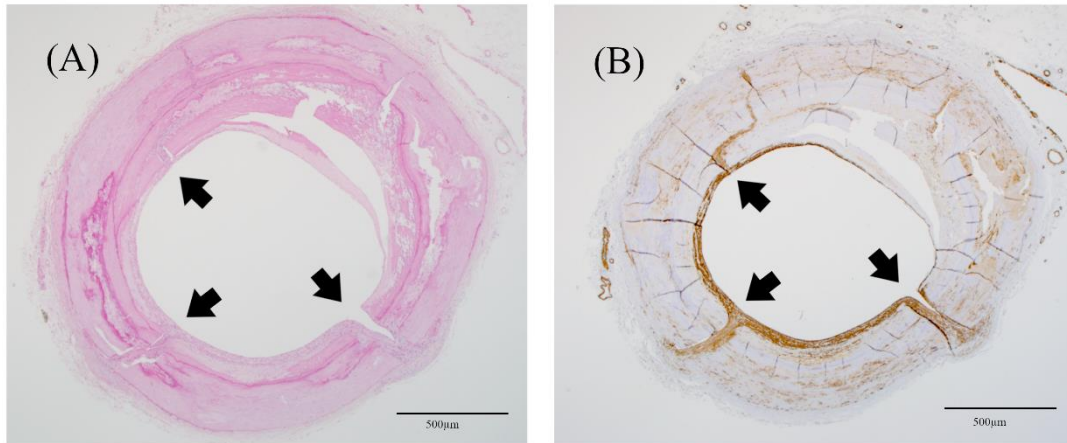
(A),(B):前脛骨動脈

(C),(D):後脛骨動脈

(A),(C): hematoxylin-eosin 染色

(B),(D): elastica van Gieson 染色

図 4



**血管内治療 (Endovascular treatment: EVT) による亀裂を示す代表的な顕微鏡写真**

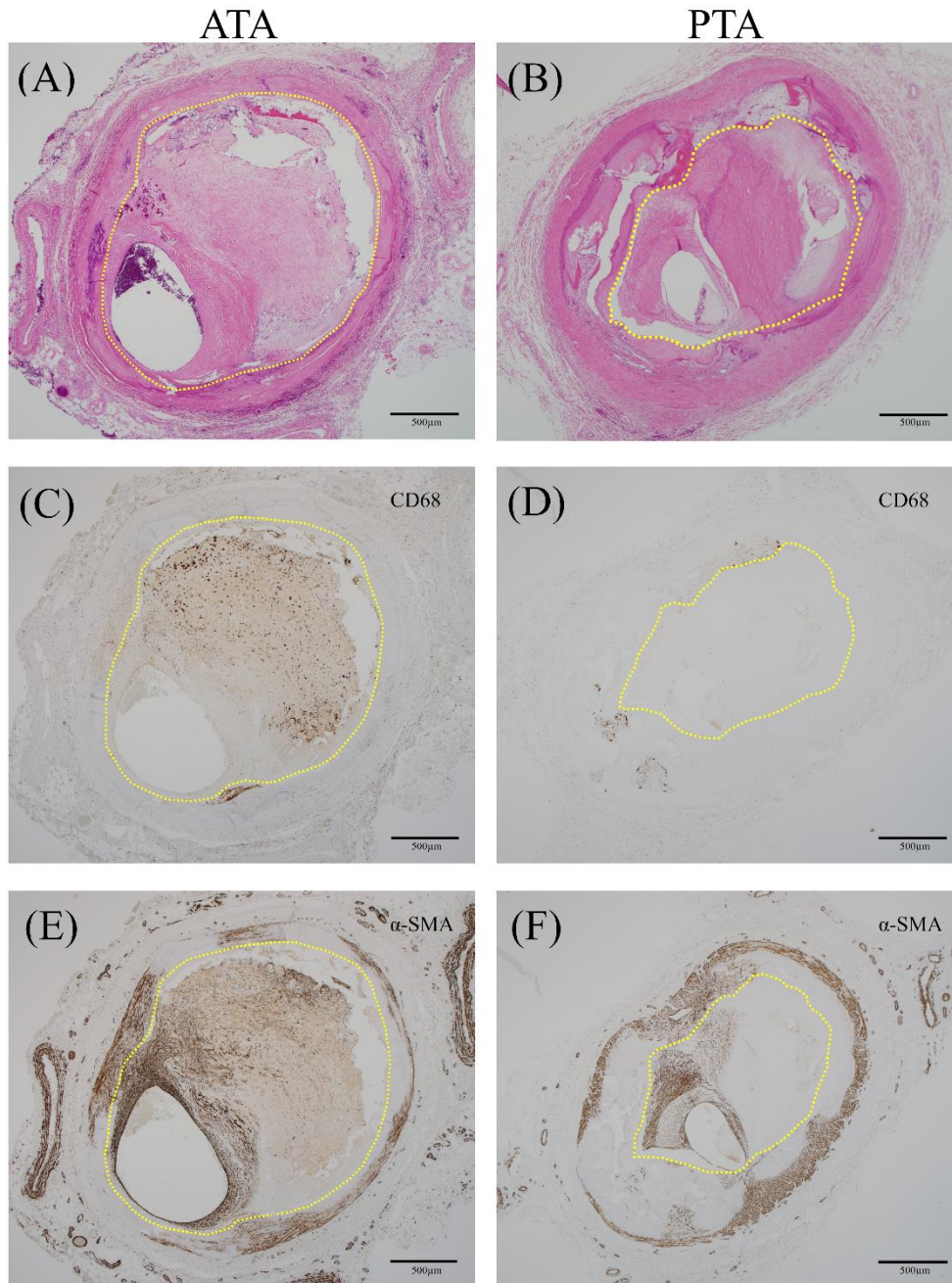
本画像は後脛骨動脈であり、採取した部位全体にバルーン拡張術が施行されている。

(A): hematoxylin-eosin 染色、(B):  $\alpha$ -smooth muscle action( $\alpha$ -SMA)免疫組織化学。

矢印は亀裂を示し、 $\alpha$ -SMA 免疫組織化学では亀裂から血管平滑筋細胞に富む新生内膜の増生を認めている。



図 5



	ATA (81 sections) Median [25 - 75%]	PTA (73 sections) Median [25 - 75%]	<i>p</i> Value
CD68	0.29% [0.095 - 1.1%]	0.12% [0.029 - 0.36%]	<u>0.0007</u>
$\alpha$ -SMA	2.3% [1.2 - 4.8%]	1.5% [0.84 - 3.7%]	<u>0.021</u>

ATA: anterior tibial artery, PTA: posterior tibial artery,  $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -smooth muscle actin



## CD68 と $\alpha$ -smooth muscle action ( $\alpha$ -SMA)免疫組織化学の代表的な顕微鏡写真

内膜内の CD68 陽性細胞および  $\alpha$ -SMA 陽性細胞の面積をそれぞれ外弾性板の血管断面積で除し陽性細胞の割合を算出した。CD68 陽性細胞および  $\alpha$ -SMA 陽性細胞の割合は、それぞれ後脛骨動脈よりも前脛骨動脈で有意に高かった ( $p < 0.05$ )。

(A),(B): hematoxylin-eosin 染色

(C),(D) : CD68 免疫組織化学

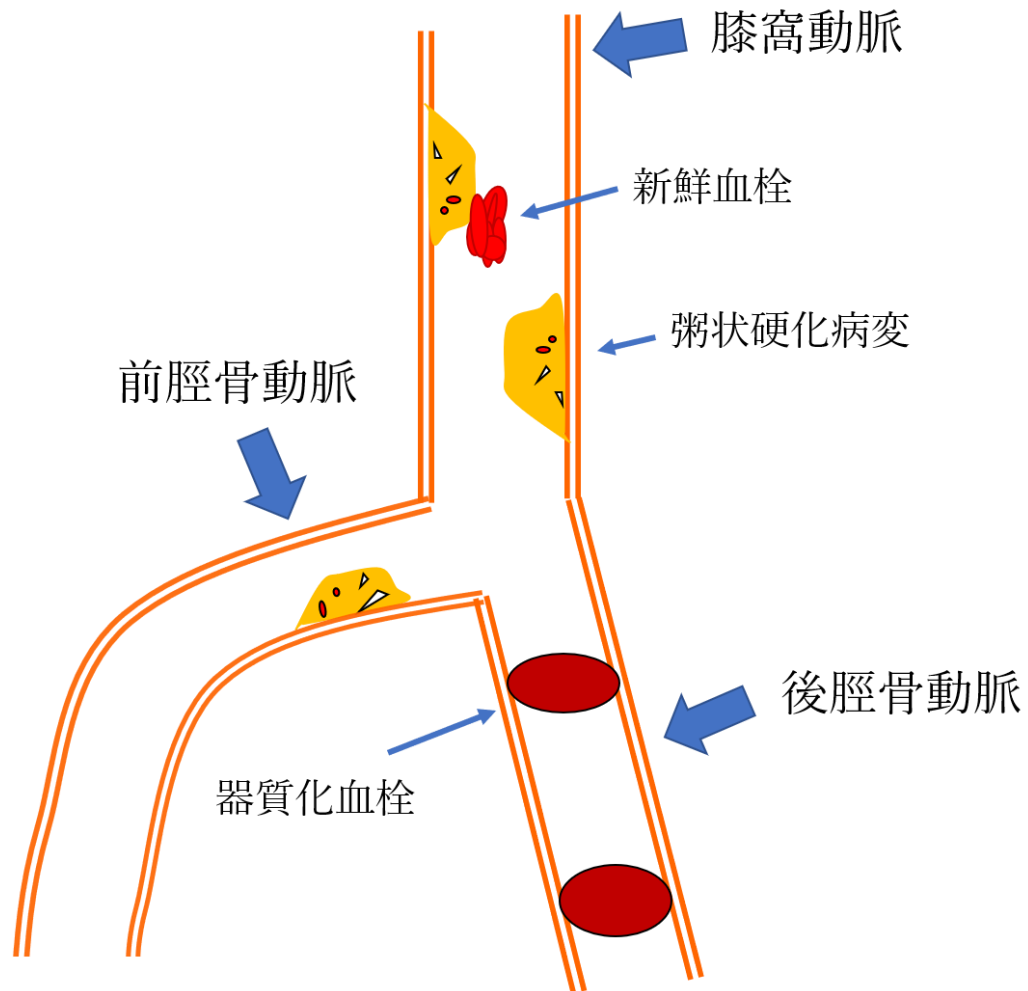
(E),(F) :  $\alpha$ -SMA 免疫組織化学

(A),(C),(E) : 前脛骨動脈

(B),(D),(F) : 後脛骨動脈

黄色の点線は外弾性板を示す。

図 6



#### 前脛骨動脈と後脛骨動脈の血管走行の模式図

前脛骨動脈は膝窩動脈から垂直に近い角度で分岐している一方で後脛骨動脈は直線的に分岐している。この解剖学的違いにより前脛骨動脈では Fibrous cap atheroma のような偏心性の粥状硬化病変が多く、一方で後脛骨動脈では血栓塞栓性病変が多くなったと考えられる。

## 引用文献

1. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, Bhatt DL, Johnson KW, Nadkarni G, et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2152-63.
2. Kim K, Anderson EM, Scali ST, Ryan TE. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction and oxidative stress in peripheral arterial disease: A unifying mechanism and therapeutic target. *antioxidants (Basel)*. 2020;9(12).
3. Biscetti F, Nardella E, Rando MM, Cecchini AL, Gasbarrini A, Massetti M, et al. Outcomes of lower extremity endovascular revascularization: Potential predictors and prevention strategies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4).
4. Naazie IN, Arhuidese I, Zil EAA, Siracuse JJ, Malas MB. Impact of impaired ambulatory capacity on the outcomes of peripheral vascular interventions among patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2021.
5. Kinlay S. Management of critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(2):e001946.
6. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(1s):S1-S109.e33.
7. Adam D, Beard J, Cleveland T, Bell J, Bradbury A, Forbes J, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9501):1925-34.
8. Koifman E, Lipinski MJ, Buchanan K, Yu Kang W, Escarcega RO, Waksman R, et al. Comparison of treatment strategies for femoro-popliteal disease: A network meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91(7):1320-8.
9. Scheinert D, Katsanos K, Zeller T, Koppensteiner R, Commeau P, Bosiers M, et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2290-5.
10. Horimatsu T, Fujii K, Fukunaga M, Miki K, Nishimura M, Naito Y, et al. The distribution of calcified nodule and plaque rupture in patients with peripheral artery disease: an intravascular ultrasound analysis. *Heart Vessels*. 2017;32(10):1161-8.
11. Torii S, Mustapha JA, Narula J, Mori H, Saab F, Jinnouchi H, et al. Histopathologic characterization of peripheral arteries in subjects with abundant risk factors: correlating imaging with pathology. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 1):1501-13.
12. Han KH, Hennigar RA, O'Neill WC. The association of bone and osteoclasts with vascular calcification. *Vasc Med*. 2015;20(6):527-33.

13. Yasuhara H, Hattori T, Shigeta O. Significance of phlebosclerosis in non-healing ischaemic foot ulcers of end-stage renal disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36(3):346-52.
14. Soor GS, Vukin I, Leong SW, Oreopoulos G, Butany J. Peripheral vascular disease: who gets it and why? A histomorphological analysis of 261 arterial segments from 58 cases. *Pathology.* 2008;40(4):385-91.
15. Bishop PD, Feiten LE, Ouriel K, Nassoiy SP, Pavkov ML, Clair DG, et al. Arterial calcification increases in distal arteries in patients with peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg.* 2008;22(6):799-805.
16. Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, Kolawole BA, Akintomide AO. Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World J Diabetes.* 2021;12(6):827-38.
17. Ahmed B, Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(3):262-71.
18. Kim EK, Song PS, Yang JH, Song YB, Hahn JY, Choi JH, et al. Peripheral artery disease in Korean patients undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence and association with coronary artery disease severity. *J Korean Med Sci.* 2013;28(1):87-92.
19. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26(3):517-38.
20. Kawarada O, Fujihara M, Higashimori A, Yokoi Y, Honda Y, Fitzgerald PJ. Predictors of adverse clinical outcomes after successful infrapopliteal intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(5):861-71.
21. Takahara M, Iida O, Soga Y, Kodama A, Azuma N. Absence of preceding intermittent claudication and its associated clinical features in patients with critical limb ischemia. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(7):718-25.
22. Kawarada O, Yokoi Y, Higashimori A, Fujihara M, Sakamoto S, Ishihara M, et al. Impact of end-stage renal disease in patients with critical limb ischaemia undergoing infrapopliteal intervention. *EuroIntervention.* 2014;10(6):753-60.
23. Iida O, Soga Y, Hirano K, Kawasaki D, Suzuki K, Miyashita Y, et al. Midterm outcomes and risk stratification after endovascular therapy for patients with critical limb ischaemia due to isolated below-the-knee lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(3):313-21.
24. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation.* 1964;30:654-70.
25. Grüntzig A, Hopff H. Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique) (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr.* 1974;99(49):2502-10, 11.

26. Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rösch J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiology*. 1983;147(1):259-60.
27. Otsuka F, Nakano M, Sakakura K, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Unique demands of the femoral anatomy and pathology and the need for unique interventions. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2013;54(2):191-210.
28. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, et al. Heparin-bonded covered stents versus bare-metal stents for complex femoropopliteal artery lesions: the randomized VIASTAR trial (Viabahn endoprosthesis with PROPATEN bioactive surface [VIA] versus bare nitinol stent in the treatment of long lesions in superficial femoral artery occlusive disease). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1320-7.
29. Soga Y, Shintani Y, Hamasaki T, Tomoi Y, Takaoka J, Suematsu N, et al. Effectiveness of sarpogrelate after endovascular treatment for femoropopliteal artery disease: ESPALIER study. *Cardiovasc Interv Ther*. 2017;32(4):325-32.
30. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation*. 2016;133(15):1472-83; discussion 83.
31. Golzar J, Soga Y, Babaev A, Iida O, Kawasaki D, Bachinsky W, et al. Effectiveness and safety of a paclitaxel-eluting stent for superficial femoral artery lesions up to 190 mm: One-year outcomes of the single-arm IMPERIAL long lesion substudy of the Eluvia drug-eluting stent. *J Endovasc Ther*. 2020;27(2):296-303.
32. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, et al. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation*. 2015;131(5):495-502.
33. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9501):1925-34.
34. Iida O, Takahara M, Soga Y, Kodama A, Terashi H, Azuma N. Three-Year Outcomes of surgical versus endovascular revascularization for critical limb ischemia: The SPINACH Study (Surgical Reconstruction Versus Peripheral Intervention in Patients With Critical Limb Ischemia). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(12):e005531.
35. de Smet BJ, van der Zande J, van der Helm YJ, Kuntz RE, Borst C, Post MJ. The atherosclerotic Yucatan animal model to study the arterial response after balloon angioplasty: the natural history of remodeling. *Cardiovasc Res*. 1998;39(1):224-32.
36. Yahagi K, Kolodgie FD, Otsuka F, Finn AV, Davis HR, Joner M, et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(2):79-98.

37. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.
38. Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev.* 2011;91(1):327-87.
39. Azam M, Wehrle CJ, Shaw PM. Anatomy, bony pelvis and lower limb, tibial artery. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
40. Rahimizadeh A, Davaee M, Shariati M, Rahimizadeh S. Posterior tibial neuropathy secondary to pseudoaneurysm of the proximal segment of the anterior tibial artery with delayed onset. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2018;13(1):e15-e9.
41. Thomas DD, Wilson RF, Wiencek RG. Vascular injury about the knee. Improved outcome. *Am Surg.* 1989;55(6):370-7.
42. Crawford JD, Robbins NG, Harry LA, Wilson DG, McLafferty RB, Mitchell EL, et al. Characterization of tibial velocities by duplex ultrasound in severe peripheral arterial disease and controls. *J Vasc Surg.* 2016;63(3):646-51.
43. Hsu PL, Chen JS, Wang CY, Wu HL, Mo FE. Shear-induced CCN1 Promotes atheroprone endothelial phenotypes and atherosclerosis. *Circulation.* 2019;139(25):2877-91.
44. Khare A, Shetty S, Ghosh K, Mohanty D, Chatterjee S. Evaluation of markers of endothelial damage in cases of young myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2005;180(2):375-80.
45. Khalili H, Jeon-Slaughter H, Armstrong EJ, Baskar A, Tejani I, Shamma NW, et al. Atherectomy in below-the-knee endovascular interventions: One-year outcomes from the XLPAD registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93(3):488-93.
46. Chaabane C, Otsuka F, Virmani R, Bochaton-Piallat ML. Biological responses in stented arteries. *Cardiovasc Res.* 2013;99(2):353-63.
47. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg.* 2010;51(5 Suppl):5s-17s.
48. Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ricci L, Ducci K, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation.* 2013;128(6):615-21.
49. Schmidt A, Piorkowski M, Werner M, Ulrich M, Bausback Y, Bräunlich S, et al. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(11):1105-9.
50. Inaba M, Ueda M. [Vascular Calcification - Pathological mechanism and clinical application - .

- The significance of arterial calcification in unstable plaques]. *Clin Calcium*. 2015;25(5):679-86.
51. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1515-25.
  52. Ando J, Yamamoto K. Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress. *Circ J*. 2009;73(11):1983-92.
  53. Gloria MAD, Mouro MG, Geraldini S, Higa EMS, Carvalho AB. Cbfa1 expression in vascular smooth muscle cells may be elevated by increased nitric oxide/iNOS. *J Bras Nefrol*. 2020;42(3):300-6.
  54. Hirano S, Funatsu A, Nakamura S, Ikeda T. Endovascular therapy for severely calcified plaque at the superficial femoral artery using myocardial biopsy forceps. *CVIR Endovasc*. 2021;4(1):69.
  55. Kobayashi N, Hirano K, Yamawaki M, Araki M, Sakai T, Sakamoto Y, et al. Clinical impact and predictors of the slow-flow phenomenon after endovascular treatment of infrapopliteal lesions using the crosser catheter in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(1):141-9.
  56. Wiczór R, Wiczór AM, Kulwas A, Rość D. Type 2 diabetes and cardiovascular factors contrasted with fibrinolysis disorders in the blood of patients with peripheral arterial disease. *medicina (Kaunas)*. 2019;55(7).
  57. Erdmanis DF. [Diabetic macroangiopathies of the lower extremities]. *Arkh Patol*. 1986;48(11):26-33.
  58. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, Janzen J, Raggi P, Furniss D, et al. Medial arterial calcification: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(11):1145-65.
  59. Cozzolino M, Biondi ML, Galassi A, Cusi D, Brancaccio D, Gallieni M. Vascular calcification and cardiovascular outcome in dialysis patients: the role of gene polymorphisms. *Blood Purif*. 2010;29(4):347-51.
  60. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000;87(7):E10-7.

## 研究業績

小山 裕

I. 発表 ① 一般発表 36(単 7/ 供 29)

② 特別発表 なし

II. 論文 ① 原著論文 6(単 0/供 6)

② 症例報告 3(単 1/供 2)

③ 総括 なし

III. 著者 1



## I.一般発表

1. 小山 裕, 峯木 隆志, 深町 大介, 大角 彰仁, 藤戸 秀聡, 江渕 康柔, 右田 卓, 盛川 智之, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 阿久津 尚孝, 村田 伸弘, 須藤 晃正, 廣 高史, 奥村 恭男 IVUS によって StanfordA 型大動脈解離の診断が可能であった LMT ACS の 1 例 第 32 回日本冠疾患学会, 熊本, 2018 年 11 月
2. 須藤 晃正, 小山 裕, 大角 彰仁, 藤戸 秀聡, 江渕 康柔, 右田 卓, 盛川 智之, 峯木 隆志, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 村田 伸弘, 阿久津 尚孝, 深町 大介, 高山 忠輝, 廣 高史, 平山 篤志, 奥村 恭男 In-stent response by SGLT2 inhibitors after drugeluting stent implantation for acute coronary syndrome with diabetes mellitus: A coronary angiographic study 第 83 回日本循環器学会学術集会抄録集 83 回, 横浜, 2019 年 3 月
3. Akihito Ohgaku, Keisuke Kojima, Hidesato Fujito, Yutaka Koyama, Yasunari Ebuchi, Suguru Migita, Tomoyuki Morikawa, Takehiro Tamaki, Takashi Mineki, Nobuhiro Murata, Naotaka Akutsu, Mitsumasa Sudo, Daisuke Kitano, Daisuke Fukamachi, Takafumi Hiro, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura, Tadateru Takayama, In Vivo Effect of aging on the progression of aortic atheromatous plaque identified by non-obstructive general angiography 第 83 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2019 年 3 月
4. 小山 裕, 深町 大介, 藤戸 秀聡, 大角 彰仁, 江渕 康柔, 右田 卓, 盛川 智之, 玉城 貴啓, 峯木 隆志, 小嶋 啓介, 阿久津 尚孝, 村田 伸弘, 須藤 晃正, 廣 高史, 平山 篤志, 奥村 恭男, 高山 忠輝, Comparative study of dual antiplatelet therapy between clopidogrel vs prasugrel for preventing coronary angiography-derived in-stent thrombosis after AMI 第 83 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2019 年 3 月
5. 深町 大介, 廣 高史, 藤戸 秀聡, 大角 彰仁, 小山 裕, 盛川 智之, 右田 卓, 江渕 康柔, 峯木 隆志, 阿久津 尚孝, 村田 伸弘, 須藤 晃正, 奥村 恭男, 高山 忠輝, 平山 篤志 日本人心房細動患者において CAD が長期予後に及ぼす影響 SAKURA AF レジストリ研究の知見 第 83 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2019 年 3 月
6. 江渕 康柔, 深町 大介, 大角 彰仁, 小山 裕, 藤戸 秀聡, 盛川 智之, 右田 卓, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 阿久津 尚孝, 村田 伸弘, 須藤 晃正, 北野 大輔, 廣 高史, 奥村 恭男, Association between achilles tendon thickness and coronary plaque vulnerability in 3 coronary major branches in patients with acute coronary syndrome 第 83 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2019 年 3 月

7. 小嶋 啓介, 廣 高史, 小山 裕, 大角 彰仁, 藤戸 秀聡, 江淵 康柔, 新井 陸, 門傳 昌樹, 右田 卓, 盛川 智之, 玉城 貴啓, 阿久津 尚孝, 村田 伸弘, 西田 俊彦, 須藤 晃正, 深町 大介, 高山 忠輝, 平山 篤志, 数値流体力学解析による血管壁ずり応力と大動脈内視鏡で観察したプラーク破綻の関係 第 60 回日本脈管学会総会, 東京, 2019 年 10 月
8. 藤戸 秀聡, 深町 大介, 小山 裕, 大角 彰仁, 新井 陸, 江淵 康柔, 盛川 智之, 右田 卓, 門傳 昌樹, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 阿久津 尚孝, 村田 伸弘, 西田 俊彦, 須藤 晃正, 高山 忠輝, 平山 篤志, 奥村 恭男, 急性心筋梗塞患者において抗血小板薬 3 剤併用療法は遅発性ステント血栓症の予防に有効か(冠動脈内視鏡検査からの検証) 第 28 回日本心血管インターベンション治療学会, 名古屋, 2019 年 9 月
9. 深町 大介, 山田 顕正, 堀 光一郎, 藤戸 秀聡, 小山 裕, 大角 彰仁, 江淵 康柔, 新井 陸, 門傳 昌樹, 盛川 智之, 右田 卓, 玉城 貴啓, 阿久津 尚孝, 村田 伸弘, 西田 俊彦, 須藤 晃正, 奥村 恭男, 高山 忠輝, インペラによる広範囲前壁梗塞の左室リモデリング予防への保護的効果についての検討 第 28 回日本心血管インターベンション治療学会, 名古屋, 2019 年 9 月
10. 阿久津 尚孝, 高橋 くらら, 田宮 蘭, 堀光 一郎, 溝淵 公規, 大角 彰仁, 小山 裕, 藤戸 秀聡, 新井 陸, 江淵 康柔, 右田 卓, 盛川 智之, 門傳 昌樹, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 村田 伸弘, 西田 俊彦, 北野 大輔, 須藤 晃正, 深町 大介, 奥村 恭男, 奥村 恭男 The LDL/apolipoprotein B ratio is a strong predictor for neointimal characteristics and in-stent restenosis after everolimus-eluting stent implantation 第 84 回日本循環器学会学術集会, 京都, 2020 年 3 月
11. 小嶋 啓介, 堀光 一郎, 大角 彰仁, 小山 裕, 江淵 康柔, 新井 陸, 盛川 智之, 右田 卓, 門傳 昌樹, 玉城 貴啓, 阿久津 尚孝, 村田 伸弘, 西田 俊彦, 須藤 晃正, 北野 大輔, 深町 大介, 高山 忠輝, 廣高史, 平山 篤志, 奥村 恭男 Clinical feasibility of non-obstructive general angiography for assessing atherosclerotic pathology of aortic aneurysm in vivo: A Novel Approach 第 84 回日本循環器学会学術集会, 京都, 2020 年 3 月
12. Akihito Ohgaku, Daisuke Fukamachi, Koichiro Hori, Saki Mizobuchi, Yutaka Koyama, Hidesato Fujito, Riku Arai, Yasunari Ebuchi, Suguru Migita, Tomoyuki Morikawa, Masaki Monden, Takehiro Tamaki, Keisuke Kojima, Naotaka Akutsu, Nobuhiro Murata, Toshihiko Nishida, Daisuke Kitano, Mitsumasa Sudo, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura. Absence of coronary angiography-derived thrombi predicts future major bleeding events in AMI patients

第 84 回日本循環器学会学術集会,京都, 2020 年 3 月

13. 新井 陸, 深町 大介, 高橋 くらら, 田宮 蘭, 堀光 一郎, 溝渕 公規, 大角 彰仁, 小山 裕, 藤戸 秀聡, 江渕 康柔, 右田 卓, 門傳 昌樹, 盛川 智之, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 阿久津 尚孝, 村田 伸弘, 西田 俊彦, 須藤 晃正, 奥村 恭男 Residual plaque by initial intravascular ultrasound evaluation predicts in-stent yellow plaque on chronic coronary angiography after third-generation drug-eluting stent implantation 第 84 回日本循環器学会学術集会,京都, 2020 年 3 月
14. 小山 裕, 村田 伸弘, 深町 大介, 堀光 一郎, 溝渕 公規, 藤戸 秀聡, 大角 彰仁, 江渕 康柔, 新井 陸, 右田 卓, 盛川 智之, 門傳 昌樹, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 阿久津 尚孝, 西田 俊彦, 須藤 晃正, 平山 篤志, 奥村 恭男 Fib4 Index for liver fibrosis is related with plaque vulnerability in patients with coronary artery disease 第 84 回日本循環器学会学術集会,京都, 2020 年 3 月
15. 堀光 一郎, 小嶋 啓介, 深町 大介, 溝渕 公規, 大角 彰仁, 小山 裕, 藤戸 秀聡, 江渕 康柔, 新井 陸, 盛川 智之, 門傳 昌樹, 右田 卓, 玉城 貴啓, 村田 伸弘, 阿久津 尚孝, 西田 俊彦, 須藤 晃正, 北野 大輔, 平山 篤志, 奥村 恭男 Serum lipoprotein (a) levels predict future cardiovascular events in coronary artery disease patients with diabetics mellitus 第 84 回日本循環器学会学術集会,京都, 2020 年 3 月
16. Suguru Migita, Daisuke Kitano, Yuxin Li, Yutaka Koyama, Sayaka Shimodai-Yamada, Akira Onishi, Daiichiro Fuchimoto, Shunichi Suzuki, Yoshiyuki Nakamura, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura, Hiroyuki Hao, Pathology of coronary artery after drug-eluting stent implantation in low-density lipoprotein receptor knockout mini pigs; comparison with wild type pigs. The 88th European Atherosclerosis Society Congress, virtual Congress, 2020, October
17. Suguru Migita, Daisuke Kitano, Yuxin Li, Yutaka Koyama, Sayaka Shimodai-Yamada, Akira Onishi, Daiichiro Fuchimoto, Shunichi Suzuki, Yoshiyuki Nakamura, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura, Hiroyuki Hao, Pathology of coronary artery after third-generation drug-eluting stent implantation in low-density lipoprotein receptor knockout mini pigs and human autopsy cases. The 88th European Atherosclerosis Society Congress, virtual Congress, 2020, October

18. Yutaka Koyama, Suguru Migita, Sayaka Yamada, Toshio Mukaiyama, Hisamasa Amazaki, Masashi Tanaka, Yasuo Okumura, Hiroyuki Hao, Pathology of critical limb ischemia; comparison of plaque characteristics between anterior and posterior tibial arteries. The 88th European Atherosclerosis Society Congress, virtual Congress, 2020, October
  
19. Suguru Migita, Daisuke Kitano, Yuxin Li, Yutaka Koyama, Sayaka Shimodai-Yamada, Akira Onishi, Daiichiro Fuchimoto, Shunichi Suzuki, Yoshiyuki Nakamura, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura, Hiroyuki Hao, Pathology of coronary artery after third-generation abluminal biodegradable-polymer everolimus-eluting stent implantation in atherosclerotic porcine model. American Heart Association Scientific Sessions 2020, 2020, November
  
20. Suguru Migita, Daisuke Kitano, Yutaka Koyama, Sayaka Shimodai-Yamada, Hisamasa Amazaki, Mayumi Suzuki, Yuxin Li, Yasuo Okumura, Hiroyuki Hao, Pathology of in-stent neointima in atherosclerotic porcine peripheral artery treated by Drug-coated Balloon. American Heart Association Scientific Sessions 2020, 2020, November
  
21. Yasunari Ebuchi, Daisuke Fukamachi, Ran Tamiya, Shohei Migita, Masatsugu Miyagawa, Akihito Ohgaku, Yutaka Koyama, Hidesato Fujito, Riku Arai, Tomoyuki Morikawa, Suguru Migita, Masaki Monden, Norio Takei, Takehiro Tamaki, Keisuke Kojima, Naotaka Akutsu, Nobuhiro Murata, Daisuke Kitano, Taiji Nagaoka, Yasuo Okumura. The Relationship between coronary artery severity and retinal arteriosclerosis 第 85 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2021 年 3 月
  
22. Riku Arai, Yasuo Okumura, Daisuke Fukamachi, Shohei Migita, Masatsugu Miyagawa, Akihito Ohgaku, Yutaka Koyama, Hidesato Fujito, Yasunari Ebuchi, Suguru Migita, Tomoyuki Morikawa, Masaki Monden, Norio Takei, Takehiro Tamaki, Keisuke Kojima, Naotaka Akutsu, Nobuhiro Murata, Daisuke Kitano. Mechanical complications of myocardial infarction: retrospective analysis of data focusing on frailty, nutrition, and clinical implication of surgery 第 85 回 日本循環器学会学術集会, 横浜, 2021 年 3 月
  
23. 深町 大介, 奥村 恭男, 大角 彰仁, 藤戸 秀聡, 小山 裕, 新井 陸, 江渕 康柔, 盛川 智之, 右田 卓, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 村田 伸弘, 阿久津 尚孝, 須藤 晃正, 右田 昌平, 宮川 真継, 田宮 蘭, 高橋 くらら Mechanistic insights into cardioprotective effect of IMPELLA for acute anterior wall ST elevation myocardial infarction: Cardiac Strain MRI Analysis 第 85 回日本循環器学会学

術集会, 横浜, 2021 年 3 月

24. 阿久津 尚孝, 田宮 蘭, 右田 昌平, 宮川 真継, 大角 彰仁, 小山 裕, 新井 陸, 江渕 康柔, 右田 卓, 門傳 昌樹, 竹井 規雄, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 村田 伸弘, 北野 大輔, 奥村 恭男 The association between the time-course change in LDL-C quality and neointimal characteristics after everolimus-eluting stent implantation 第 85 回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2021 年 3 月
25. 右田 卓, 北野 大輔, 李 予昕, 小山 裕, 奥村 恭男, 羽尾 裕之 病理組織から考える末梢血管と冠動脈硬化 剖検例と動脈硬化モデルブタを用いた薬剤溶出性ステント留置後冠動脈の組織反応の検討 ステントの改良による病理組織像の変化 第 53 回日本動脈硬化学会総会, 京都, 2021 年 10 月
26. 李 予昕, 北野 大輔, 右田 卓, 小山 裕, 山田 清香, 中村 嘉之, 淵本 大一郎, 鈴木 俊一, 大西 彰, 平山 篤志, 松本 太郎, 羽尾 裕之, 奥村 恭男 ヒト粥腫類似病変を持つミニブタを用いた異なるステント留置後血管反応と合併症の検討 第 53 回日本動脈硬化学会総会, 京都, 2021 年 10 月
27. 小嶋 啓介, 玉城 貴啓, 小山 裕, 大角 彰仁, 藤戸 秀聡, 江渕 康柔, 新井 陸, 門傳 昌樹, 竹井 規雄, 飯田 維人, 村田 伸弘, 深町 大介, 平山 篤志, 奥村 恭男 致死性大動脈十二指腸瘻に至った Type1 エンドリークの原因としてステントエッジの動脈硬化病変が疑われた一例 第 53 回日本動脈硬化学会総会, 京都, 2021 年 10 月
28. 新井 陸, 奥村 恭男, 深町 大介, 溝渕 公規, 右田 昌平, 宮川 真継, 大角 彰仁, 小山 裕, 藤戸 秀聡, 福本 勝文, 江渕 康柔, 門傳 昌樹, 竹井 規雄, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 村田 伸弘, 飯田 維人, 北野 大輔 New-trend in AMI Treatment after the COVID-19 Outbreak: Real-world Data from the SAKURA-CCU Registry 第 86 回日本循環器学会学術集会, Web 開催, 2022 年 3 月
29. Hidesato Fujito, Daisuke Fukamachi, Akihito Ohgaku, Keisuke Kojima, Yuki Saito, Akimasa Yamada, Shunichi Yoda, Shohei Migita, Saki Mizobuchi, Masatsugu Miyagawa, Yudai Tanaka, Yutaka Koyama, Katsunori Fukumoto, Riku Arai, Yasunari Ebuchi, Masaki Monden, Norio Takei, Takehiro Tamaki, Korehito Iida, Nobuhiro Murata, Yasuo Okumura. Different Utility of computed tomography for excluding COVID-19 infection before emergency primary percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome 第 86 回日本循環器学会学術集会, Web 開催, 2022 年 3 月

30. Yutaka Koyama, Hidesato Fujito, Daisuke Kitano, Saki Mizobuchi, Masatsugu Miyagawa, Yuki Saito, Kazuto Toyama, Yasuo Okumura. Clinical importance of cardio-renal-anemia syndrome in patients with congestive heart failure 第 86 回日本循環器学会学術集会, Web 開催, 2022 年 3 月
31. Daisuke Kitano, Li Yuxin, Suguru Migita, Yutaka Koyama, Akira Onishi, Daiichiro Fuchimoto, Shunichi Suzuki, Yoshiyuki Nakamura, Atsushi Hirayama, Hiroyuki Hao, Yasuo Okumura. Safety and Efficacy of Edoxaban Monotherapy after Bioabsorbable Polymer Everolimus-Eluting Stent Implantation in a Human-like Coronary Atherosclerotic Porcine Model 第 86 回日本循環器学会学術集会, Web 開催, 2022 年 3 月
32. Yutaka Koyama, Keisuke Kojima, Yasunari Ebuchi, Masatsugu Miyagawa, Shohei Migita, Saki Mizobuchi, Yudai Tanaka, Akihito Ohgaku, Hidesato Fujito, Katsunori Fukumoto, Riku Arai, Masaki Monden, Norio Takei, Takehiro Tamaki, Korehito Iida, Nobuhiro Murata, Daisuke Fukamachi, Yasuo Okumura. Impact of periaortic adipose tissue detected by computed tomography on aortic vulnerable plaques identified by non-obstructive general angioscopy 第 86 回日本循環器学会学術集会, Web 開催, 2022 年 3 月
33. 福本 勝文, 新井 陸, 深町 大介, 溝渕 公規, 右田 昌平, 宮川 真継, 大角 彰仁, 小山 裕, 藤戸 秀聡, 江渕 康柔, 田中 雄大, 門傳 昌樹, 竹井 規雄, 玉城 貴啓, 小嶋 啓介, 飯田 維人, 村田 伸弘, 北野 大輔, 奥村 恭男 Short- and long-term gastrointestinal bleeding rates of concomitant use of vonoprazan after acute coronary syndrome 第 86 回日本循環器学会学術集会, Web 開催, 2022 年 3 月
34. 小山 裕, 右田 卓, 山田 清香, 鈴木 真由美, 大浦 紀彦, 羽尾 裕之末梢動脈疾患の血管病変の病理組織学的研究 第 111 回日本病理学会, 神戸, 2022 年 4 月
35. 右田 卓, 北野 大輔, 李 よきん, 小山 裕, 山田 清香, 奥村 恭男, 羽尾 裕之 薬剤コーテッドバルーン治療後の新生内膜のマルチモダリティによる画像評価と病理について 第 111 回日本病理学会, 神戸, 2022 年 4 月
36. 山田 清香, 林 佑樹, 小山 裕, 末光 正昌, 羽尾 裕之 腹部大動脈瘤モデルマウスを用いた高血糖の大動脈瘤進展機序への関与の検討 第 111 回日本病理学会, 神戸, 2022 年 4 月

## II. 論文

### ① 原著論文

1. Akihito Ohgaku, Daisuke Fukamachi, Kurara Takahashi, Ran Tamiya, Shohei Migita, Saki Mizobuchi, Masatsugu Miyagawa, Yutaka Koyama, Hidesato Fujito, Riku Arai, Yasunari Ebuchi, Suguru Migita, Tomoyuki Morikawa, Masaki Monden, Norio Takei, Takehiro Tamaki, Keisuke Kojima, Naotaka Akutsu, Nobuhiro Murata, Daisuke Kitano and Y. Okumura. Absence of coronary angioscopy-derived in-stent thrombi is associated with major bleeding events in acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2021;319:62-71.
2. Suguru Migita, Daisuke Kitano, Y. Li Yuxin, Yutaka Koyama, Sayaka Shimodai-Yamada, Aakira Onishi, Daiichiro Fuchimoto, Shunichi Suzuki, Yoshiyuki Nakamura, Takaaki Matsuyama, Seiichi Hirota, Masashi Sakuma, Masahiko Tsujimoto, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura and Hiroyuki Hao. Pathological findings after third- and second-generation everolimus-eluting stent implantations in coronary arteries from autopsy cases and an atherosclerotic porcine model. *Sci Rep*. 2021;11(1):6281
3. Keisuke Kojima, Takafumi Hiro, Yutaka Koyama, Akihito Ohgaku, Hidesato Fujito, Yasunari Ebuchi, Riku Arai, Masaki Monden, Suguru Migita, Tomoyuki Morikawa, Takehiro Tamaki, Nobuhiro Murata, Naotaka Akutsu, Toshihiko Nishida, Daisuke Kitano, Mitsumasa Sudo, Daisuke Fukamachi, Shunichi Yoda, Tadateru Takayama, Atsushi Hirayama, Yasuo Okumura. High wall shear stress is related to atherosclerotic plaque rupture in the aortic arch of patients with cardiovascular disease: A study with computational fluid dynamics model and non-obstructive general angioscopy. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(7):742-53
4. Naotaka Akutsu, Koichiro Hori, Saki Mizobuchi, Akihito Ohgaku, Yutaka Koyama, Hidesato Fujito, Riku Arai, Yasunari Ebuchi, Suguru Migita, Tomoyuki Morikawa, Takehiro Tamaki, Keisuke Kojima, Nobuhiro Murata, Toshihiko Nishida, Daisuke Kitano, Daisuke Fukamachi, Yasuo Okumura. Clinical importance of the LDL-C/apolipoprotein B ratio for neointimal formation after everolimus-eluting stent implantations. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(4):536-50
5. Daisuke Fukamachi, Akimasa Yamada, Akihito Ohgaku, Yutaka Koyama, Hidesato Fujito, Riku Arai, Yasunari Ebuchi, Suguru Migita, Tomoyuki Morikawa, Masaki Monden, Norio Takei, Takehiro Tamaki, Keisuke Kojima, Naotaka Akutsu, Nobuhiro Murata, Yuki Saito,

Daisuke Kitano, Mitsumasa Sudo, Yasuo Okumura Protective effect of the Impella on the left ventricular function after acute broad anterior wall ST elevation myocardial infarctions with cardiogenic shock: cardiovascular magnetic resonance imaging strain analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):201

6. Riku Arai, Daisuke Fukamachi, Shohei Migita, Masatsugu Miyagawa, Akihito Ohgaku, Yutaka Koyama, Hidesato Fujito, Katsunori Fukumoto, Yasunari Ebuchi, Masaki Monden, Norio Takei, Takehiro Tamaki, Keisuke Kojima, Nobuhiro Murata, Korehito Iida, Daisuke Kitano, Yasuo Okumura. Prognostic significance of a combination of cardiogenic shock and the critical culprit lesion location in ST-elevation myocardial infarctions. Int Heart J. 2022;63(2):191-201



## ② 症例報告

1. Riku Arai, Suguru Migita, Yutaka Koyama, Taku Homma, Natsuki Saigusa, Naotaka Akutsu, Daisuke Fukamachi, Yasuo Okumura, Hiroyuki Hao. Imaging and Pathology of Eosinophilic Coronary Periarteritis. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(16):e151-e4
2. Yutaka Koyama, Keisuke Kojima, Daisuke Fukamachi, Akihito Ohgaku, Hidesato Fujito, Yasunari Ebuchi, Riku Arai, Tomoyuki Morikawa, Masaki Monden, Suguru Migita, Norio Takei, Takehiro Tamaki, Naotaka Akutsu, Nobuhiro Murata, Tadateru Takayama, Yasuo Okumura. Glucagon for Adrenergic Refractory Anaphylactic Shock in Patients Taking Beta-Blockers during Coronary Angiography 日大医学雑誌(0029-0424)80 卷 3 号 Page127-130(2021.06)
3. Naoki Hashimoto, Daisuke Kitano, Takehiro Tamaki, Yutaka Koyama, Akimasa Yamada, Kinta Hatakeyama, Hiroyuki Hao, Yasuo Okumura. Autopsy and Cardiac Magnetic Resonance Image Case of Bevacizumab-Related Cardiomyopathy. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(7)

## Ⅲ. 著書

小山 裕, 右田 卓, 羽尾 裕之 【透析患者の画像診断】人工透析患者における動脈硬化の病理画像  
メジカルビュー社 臨床画像(0911-1069)36 卷 10 号 p1085-1090 2020 年