

術後内膜肥厚

山村 光弘 宮本 裕治

要 旨：術後内膜肥厚の克服は心臓血管外科学の重要なテーマである。薬物溶出ステント(DES)の出現により、冠動脈インターベンション(PCI)後の再狭窄には克服の兆しが見えてきたが、静脈グラフト閉塞原因となる術後内膜肥厚の克服はいまだ決め手に欠けている。現在術後内膜肥厚の病態(機序)として、術後早期に血管内皮細胞障害がその引き金となり、血中マクロファージの血管内浸潤から、術後中期以降の平滑筋様細胞の浸潤、さらに細胞外マトリックスの増殖が考えられている。よって術後内膜肥厚も動脈硬化と同様に、手術に起因した炎症疾患であると解釈するのがよいと思われる。術後内膜肥厚の遺伝子導入治療には、おとり型核酸医薬decoy・ec NOS遺伝子・TGF- β アンチセンス遺伝子などの導入があるが、vectorそのものの安全性確保も必要となる。術後内膜肥厚の薬物治療には、血管新生抑制剤・MMP阻害剤・angiotensin II受容体拮抗剤・p38 MAPK阻害剤などの新薬開発と、免疫抑制剤・抗癌剤・スタチン・フリーラジカルスカベンジャーなど市販薬適応拡大によるものがある。さらに女性ホルモン療法や光線療法なども研究中である。ヒトと動物の種差があるので、サルを用いた最終動物実験も必要である。研究の目的は術後内膜肥厚の臨床的克服であり、可能であれば術中予防、さらに術後早期発見ができるよう、研究成果を少しでも臨床応用に近づけたい。そのためには術後内膜肥厚の病態(機序)をしっかりと見抜くことが大切である。(Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 421-427)

Key words: postoperative intimal hyperplasia, vein graft, prosthetic graft, inflammation

序 言

術後内膜肥厚は、すでに1971年にGrodinらが冠動脈バイパス術(CABG: coronary artery bypass grafting)における術後閉塞の一因として報告している¹⁾。日本人の静脈グラフトは、CABGに用いたとき、10年間で約67%も閉塞してしまう²⁾。この静脈グラフト閉塞の原因である術後内膜肥厚は、血管内皮細胞障害がその引き金となっている。かつて同様の問題が、冠動脈インターベンション(PCI: percutaneous coronary intervention)後の再狭窄にもあった。近年、免疫抑制剤sirolimus(Rapamune[®], 米国Wyeth Pharmaceuticals社, 日本未発売)を塗布したCypher[®] sten(米国Cordis社)に代表される薬物溶出ステント(DES: drug eluting stent)の出現により、PCI後再狭窄には克服の兆しが見えてきた³⁾。

しかし術後内膜肥厚の克服は、後述するように動物実験レベルでは進んでいるものの、臨床的に応用できるような進歩はない。その理由のひとつは、内胸動脈グラフトはCABG術後10年間で約90%開存という長期開存性を有するため²⁾、心臓外科では動脈グラフトを可能な限り使用するようになったためかもしれない。しかしながら、患者高齢化のため再CABGも着実に増えてきており、静脈グラフトを使用せざるをえない症例にもやはり直面する。もちろん術後内膜肥厚の克服ができ、かつ静脈グラフトも動脈グラフトと同等の開存性が確保できるようになれば、再CABGの必要性も今後減少するかもしれない。また末梢血管外科でも、患者高齢化のため動脈硬化性病変が下肢末梢にまで進行するようになり、大腿動脈-膝下膝窩動脈バイパス術が必要となり、すでに人工血管に比べ優位性が知ら

兵庫医科大学心臓血管外科

2007年3月16日受付 2007年7月11日受理

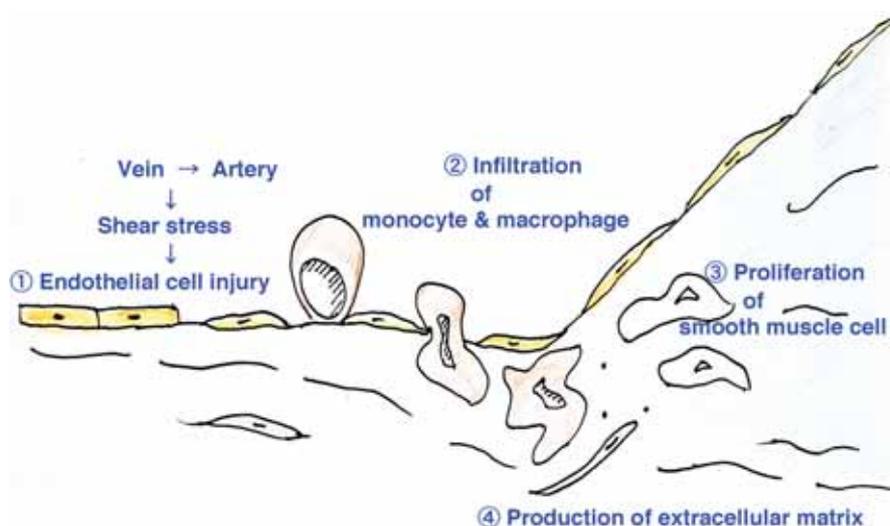


Figure 1 Schema of postoperative intimal hyperplasia.
Please note postoperative intimal hyperplasia is similar to response-to-injury hypothesis of atherosclerosis.

れている静脈グラフトがやはり不可欠になっている。

このように大伏在静脈グラフトの使用はまだまだ欠くことはできず、術後内膜肥厚の克服は心臓血管外科学の重要なテーマである。本総説では静脈グラフトの術後内膜肥厚の克服にむけて、まず術後内膜肥厚の機序について概説し、さらに動物実験レベルの各研究を遺伝子治療や薬物治療などの方法別に概観し、これらの成果を少しでも臨床応用に近づけたいと思う。

機 序

研究が先行しているPCI後の再狭窄克服を見ると、1999年のRossの動脈硬化における血管障害反応説が、その後の動脈硬化研究の大きな道標になった⁴⁾。しかし残念なことに、動脈の中膜には平滑筋細胞が豊富であるが、静脈では中膜の発達は乏しい。よってこの解剖学的違いから、Rossの血管障害反応説をすべて術後内膜肥厚に当てはめることはできない。そのため動物実験が必要となるのだが、ヒトならば約10年で完成する術後内膜肥厚を長期間待っているわけにはいかず、動物実験で比較的短期間(できれば1ないし2カ月)で再現する必要がある。

マウスやラットなどの小型動物よりイヌやウサギなどの中型動物のほうが手術手技も容易なので、これまでは中型動物を用いた術後内膜肥厚の機序の研究が積み

重ねられてきた⁵⁾。その結果、術後内膜肥厚の機序として、術後早期(1週まで)の血管内皮細胞脱落と、術後中期(4週まで)およびそれ以降の平滑筋様細胞の浸潤、さらに細胞外マトリックスの増殖が明らかになった⁵⁾。

今後の遺伝子治療も考慮した場合は、遺伝子解析の進んでいるマウスやラットの小型動物を使用したほうが有利である。よって顕微鏡手術を必要とする難点もあるが、ラットを用いた研究も進められてきた⁶⁾。われわれも比較的大きな雄Lewisラットに対し、手術顕微鏡の約30倍視野下で腹壁静脈グラフトを総大腿動脈に10-0ナイロン糸の結節縫合にてバイパスすることで、その手技を簡素化し研究を続けた⁷⁾。これら一連の研究によって特に術後早期(1週まで)において、静脈環境(低圧)から動脈環境(高圧)に変化したときに生じるずり応力に対する血管内皮細胞障害と血中マクロファージの血管浸潤が重要であることがわかってきた。このずり応力に際し炎症性サイトカインであるinterleukine-1 β が上昇していることも報告されている⁸⁾。

以上、Fig. 1に術後内膜肥厚の機序をシェーマで示す。これはRossの血管障害反応説⁴⁾とよく似ており、動脈硬化における血管障害反応と同様のことが、術後早期の内膜肥厚にもみられていると考えられる。よってわれわれは、「術後内膜肥厚も手術に起因した炎症疾患である」と考えている⁷⁾。

遺伝子導入治療

次に、術後内膜肥厚の動物実験研究を方法別に概観してみたい。

まず時代の気流に乗り注目を浴びているのは、術後内膜肥厚に対する遺伝子導入治療である。前述した機序では、術後中期およびそれ以降の平滑筋様細胞の浸潤と細胞外マトリックスの増殖がみられている。そこで大阪大学のShintaniらは細胞増殖関連転写因子に対するおとり型核酸医薬NF κ B decoyを導入し、イヌ静脈グラフトの術後内膜肥厚を抑制する作用があると報告した⁹⁾。

同じく、米国Wisconsin州立大学のWolffらは形質転換増殖因子(TGF β -1: transforming growth factor β -1)に対するアンチセンス遺伝子を導入することによって、ラット静脈グラフト術後の内膜肥厚抑制作用ができたことを報告した¹⁰⁾。術後静脈グラフトに関する研究ではないが、同様の考えをもとに炎症疾患の引き金であるマクロファージに注目し、マクロファージ走化因子(MCP-1: macrophage chemoattractant protein-1)に対する変異遺伝子を導入してウサギ動脈ステント術後の内膜肥厚を抑制できたとの報告もある¹¹⁾。

次に血管内皮細胞障害に注目した遺伝子導入が、一酸化窒素合成酵素(ec NOS: endothelial cell nitric oxide synthase)遺伝子の導入である。九州大学のMatsumotoらは、ec NOS遺伝子導入しイヌ静脈グラフトの術後内膜肥厚を抑制する作用があることを報告した¹²⁾。

遺伝子導入治療特有のステップとして、これら遺伝子をヒトの大伏在静脈グラフトに導入して調べる*ex vivo*臨床実験が必要である。これについては、1998年にMannらが細胞増殖転写因子E2Fに対するE2F decoyを導入したのが最初である¹³⁾。しかし残念ながら、2005年に発表された約3,000例のCABG術後におけるPhase IV多施設無作為二重盲検臨床試験では、有意差がなかった¹⁴⁾。また、2006年に発表された約1,400例の大伏在静脈グラフトによる下腿動脈バイパス術後におけるPhase III多施設無作為二重盲検臨床試験でも、同様に有意差がなかった¹⁵⁾。

遺伝子導入治療では遺伝子を目的細胞に運び込むvectorそのものの安全性確保も、動物実験からヒトへの臨床応用のときに問題となるため、細心の注意が必要である。なお、これら遺伝子導入治療には、2002年の

Conteらがまとめた総説にその詳細が記載されている¹⁶⁾。

薬物治療

歴史的にも術後内膜肥厚を薬物治療で克服しようとする試みが最も古い。1991年に最初にラット静脈グラフトモデルを考案したHirschとKarnovskyは、まずヘパリン静脈内投与が有効であったと報告した¹⁷⁾。最近の医工学の進歩によってヘパリンを人工血管壁に癒合させる試みも進んでおり、silyl-heparin bonding expanded polytetrafluoroethylene(ePTFE)人工血管(米国Bard Peripheral Vascular社)がイヌの実験で有効であったと報告されている¹⁸⁾。今日、PCI後の再狭窄克服が薬物溶出ステントによって現実になりつつあることを考えると、やはり薬物療法が臨床応用に最も近い方法かもしれない。選択する薬物を、新薬(治験薬からの開発)とするか、あるいはすでに安全性が確立されている市販薬の適応拡大をめざすが、その後の研究方向を左右する。

(1) 新薬開発

術後内膜肥厚に対する新薬は、この総説執筆中にも種々の新薬が試みられているだろう。まず血管そのものを押さえることをめざした血管新生抑制剤が試された。東京大学のShigematsuらはフマギン誘導体血管新生抑制剤TNP470, AGM1470(武田薬品工業)を投与し、ウサギePTFE人工血管置換の術後内膜肥厚抑制に有効であったとの報告した¹⁹⁾。また、術後内膜肥厚の機序である細胞外マトリックス増殖に注目して、広範囲スペクトルMMP阻害剤(matrix metalloproteinase inhibitor)BB2983を投与したところ、ブタePTFE人工血管置換の術後内膜肥厚抑制に有効であったとの報告もある²⁰⁾。大阪医科大学のYudaらはangiotensin IIがTGF β -1を誘導することに注目し、angiotensin II受容体拮抗剤L-158,800(米国Merck社)を投与し、イヌ頸静脈グラフトの術後内膜肥厚を抑制した²¹⁾。

われわれは術後内膜肥厚もまた炎症疾患であるとの考えから、炎症刺激で活性化されるp38 mitogen-activated protein kinase(MAPK)を阻害するp38 MAPK阻害剤FR-167653(アステラス製薬)を用いたところ、ラット静脈グラフトにおいて術後内膜肥厚を抑制する作用があることを報告した(Fig. 2, Elastica-van Gieson's染色²²⁾)。同様の機序として、MAPK抑制をめざした遺伝子導入

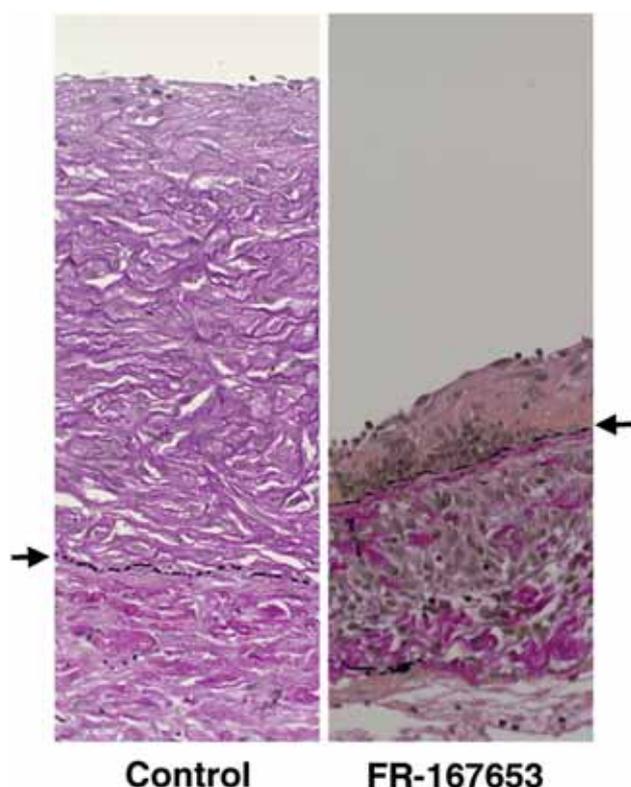


Figure 2 Comparison of postoperative intimal hyperplasia. control vs p38 MAPK inhibitor, FR167653. Elastica-van Gieson's stain, original magnification $\times 100$, arrow shows internal lamina. Based on reference 22.

治療もある。米国Stanford大学のYamashitaらは、塩基性線維芽細胞成長因子(basic fibroblast growth factor: bFGF)を阻害する遺伝子を導入しても、同様にウサギ静脈グラフトの術後内膜肥厚を抑制できたと報告した²³⁾。

閉塞性動脈硬化症に対する血管新生療法で利用されている肝細胞増殖因子(HGF: hepatocyte growth factor)も有力である。山口大学のHaradaらは肝細胞増殖因子を投与し、ウサギePTFE人工血管置換の術後内膜肥厚を抑制できたと報告した²⁴⁾。

(2) 市販薬の適応拡大

市販薬の適応拡大の利点は、通常量ならば未知の新薬よりすでに安全が確認されている点である。まず研究が先行しているPCI後の再狭窄克服にヒントを求める

ならば、すでに薬物溶出ステントに用いられているsirolimus(前述)が筆頭候補であろう。最近の論文では、ブタePTFE人工血管置換の術後内膜肥厚抑制にも有効であったと報告されている²⁵⁾。かつて旭川医科大学のAzumaらも同じく免疫抑制剤FK-506 bafilomycin A1を投与し、同種ラット動脈グラフトの術後内膜肥厚が抑制されたと報告した²⁶⁾。Wisconsin州立大学のHochらも転移性骨腫瘍抗癌剤liposome-encapsulated dichloromethylene bisphosphonateを投与し、ラット静脈グラフトの術後内膜肥厚が抑制されたと報告した²⁷⁾。

より一般的な市販薬としては、pravastatin(メバロチン[®], 第一三共)が候補にあげられる。名古屋大学のYamanouchiらはpravastatin(メバロチン[®])を経口投与し、ウサギ静脈グラフトの術後内膜肥厚が抑制されたと報告した²⁸⁾。

術後内膜肥厚はまず血管内皮細胞障害が引き金になることから、われわれも血管内皮細胞障害の保護を有する市販薬を模索した。そして急性脳梗塞に対し市販されているフリーラジカルスカベンジャーedaravone(ラジカット[®], 三菱ウェルファーマ)が低用量では血管内皮細胞障害の保護作用も有していることに注目し、フリーラジカルスカベンジャーedaravone(ラジカット[®])によってラット静脈グラフトにおける術後内膜肥厚が抑制できることを報告した(Fig. 3, Elastica-van Gieson's 染色)²⁹⁾。

女性ホルモン療法

閉経前の女性は動脈硬化のリスクが少ないという性差に注目したユニークな治療として、女性ホルモン療法がある。本学の良本らはWisconsin州立大学との共同研究で、女性ホルモン17 β -estradiolを投与することで、ラット静脈グラフトの術後内膜肥厚を抑制できたと報告した³⁰⁾。更年期障害に対する治療法として女性ホルモン投与があるので、この女性ホルモン療法は意外と臨床に近い方法かもしれない。ただ、乳癌や下肢血栓性静脈炎などの発生頻度が増加しないかどうか注意しなくてはならないであろう。

光線療法

術後内膜肥厚の抑制として次にユニークなのは、光線療法(photodynamic therapy)であろう。もともと光線療法とは、まず光線のもつエネルギーの取り込みを促

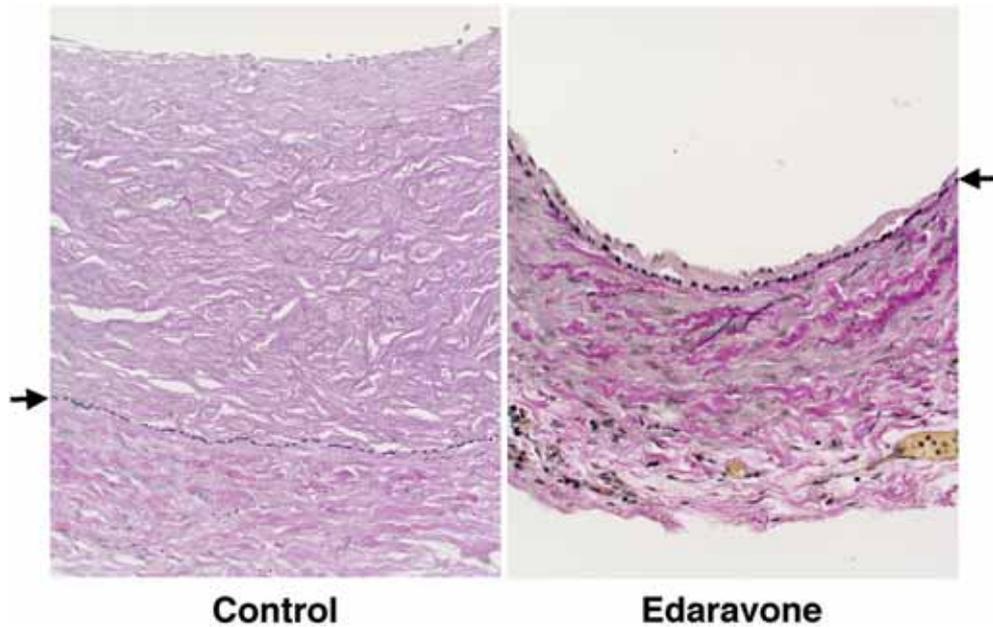


Figure 3 Comparison of postoperative intimal hyperplasia. control vs free radical scavenger, edaravone (Radicut®) Elastica-van Gieson's stain, original magnification $\times 40$, arrow shows internal lamina © 2005 International College of Angiology. All rights reserved. Yamamura M, Miyamoto Y, Mitsuno M et al: Suppression of postoperative intimal hyperplasia of vein graft with edaravone in a rat model. *Int J Angiol*, 2005, 14: 152

す光感受性物質を投与し、次に一定の波長の光線を照射することで、癌細胞縮小効果を期待する治療法である。これまで光線療法のみでは逆に静脈グラフト内に血栓形成したとの指摘もあり賛否両論であった。そこで米国Massachusetts General HospitalのNigriらは光線力学療法にフリーラジカルスカベンジャーとしての作用もある金属中毒の解毒剤deferoxamine(デスフェラル®、ノバルティスファーマ)を併用することで、ラット頸静脈グラフトの術後内膜肥厚を抑制できたと報告した³¹⁾。

今後の展望

以上の動物実験から有力な治療方法が確立されても、ヒトと動物の種差が最後の障害となることがある。実験ステント留置術後の薬物療法で有力であったMMP阻害剤RO113-2908は、残念ながらサルには効かなかった³²⁾。このことはやはり最終動物実験ではサルを使用してみなくてはならないという警告となる。

われわれの目的は、「術後内膜肥厚の臨床的克服」である。具体的には、可能であれば術後内膜肥厚の発生

を手術室で予防ができ、仮に術後内膜肥厚が形成されても、いかに早く血液検査などで容易に発見するであろう。そのためには「術後内膜肥厚の病態をしっかりと見抜く」ことが大切で、研究の成果を少しでも手術室に近づけることができると考えている。

謝 辞

本論文を終えるにあたり、本総説への執筆を勤めてくださった日本脈管学会編集委員長 東京医科大学血管外科 重松 宏教授に深謝します。

文 献

- 1) Grondin CM, Campeau L, Lespérance J et al: Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation*, 1984, **70** (Suppl 1): I208-212.
- 2) Kitamura S, Kawachi K, Taniguchi S et al: Long-term benefits of internal thoracic artery-coronary artery bypass in Japanese patients. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998,

- 46: 1–10.
- 3) Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH et al: Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*, 2003, **362**: 1093–1099.
- 4) Ross R: Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 115–126.
- 5) 古森公浩, 米満吉和, 杉町圭藏: 移植血管に対する外科的遺伝子治療. *Molecular Medicine*, 1999, **36**: 644–651.
- 6) Hoch JR, Stark VK, Hullett DA et al: Vein graft intimal hyperplasia: leukocytes and cytokine gene expression. *Surgery*, 1994, **116**: 463–471.
- 7) 山村光弘, 八百英樹, 宮本 巍: 術後内膜肥厚研究のための動物実験モデル. *脈管学*, 2003, **43**: 755–759.
- 8) Jiang Z, Berceci SA, Pfahnl CL et al: Wall shear modulation of cytokines in early vein grafts. *J Vasc Surg*, 2004, **40**: 345–350.
- 9) Shintani T, Sawa Y, Takahashi T et al: Intraoperative transection of vein grafts with the NF κ B decoy in a canine aortocoronary bypass model: a strategy to attenuate intimal hyperplasia. *Ann Thorac Surg*, 2002, **74**: 1132–1138.
- 10) Wolff RA, Ryomoto M, Stark VE et al: Antisense to transforming growth factor- β 1 messenger RNA reduces vein graft intimal hyperplasia and monocyte chemotactic protein 1. *J Vasc Surg*, 2005, **41**: 498–508.
- 11) 大谷規彰, 江頭健輔: 単球走化性促進因子(MCP-1)を標的とした再狭窄予防. *脈管学*, 2005, **45**: 155–159.
- 12) Matsumoto T, Komori K, Yonemitsu Y et al: Hemagglutinating virus of Japan-liposome-mediated gene transfer of endothelial cell nitric oxide synthase inhibits intimal hyperplasia of canine vein grafts under conditions of poor runoff. *J Vasc Surg*, 1998, **27**: 135–144.
- 13) Mann MJ, Whittemore AD, Donaldson MC et al: The PREVENT trial of vein graft genetic engineering: preliminary molecular and clinical findings. *Circulation* 1998, **97**: 1–321.
- 14) Alexander JH, Hafley G, Harrington RA et al: Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, **294**: 2446–2454.
- 15) Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW et al: Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc Surg*, 2006, **43**: 742–751.
- 16) Conte MS, Mann MJ, Simosa HF et al: Genetic interventions for vein bypass graft disease: a review. *J Vasc Surg*, 2002, **36**: 1040–1052.
- 17) Hirsch GM, Karnovsky MJ: Inhibition of vein graft intimal proliferative lesions in the rat by heparin. *Am J Pathol*, 1991, **139**: 581–587.
- 18) Laredo J, Xue L, Husak VA et al: Silyl-heparin bonding improves the patency and *in vivo* thromboresistance of carbon-coated polytetrafluoroethylene vascular grafts. *J Vasc Surg*, 2004, **39**: 1059–1065.
- 19) Shigematsu K, Yasuhara H, Shigematsu H: Topical application of antiangiogenic agent AGM-1470 suppresses anastomotic intimal hyperplasia after ePTFE grafting in a rabbit model. *Surgery*, 2001, **129**: 220–230.
- 20) Rotmans JI, Velema E, Verhagen HJ et al: Matrix metalloproteinase inhibition reduces intimal hyperplasia in a porcine arteriovenous-graft model. *J Vasc Surg*, 2004, **39**: 432–439.
- 21) Yuda A, Takai S, Jin D et al: Angiotensin II receptor antagonist, L-158,809, prevents intimal hyperplasia in dog grafted veins. *Life Sci*, 2000, **68**: 41–48.
- 22) 山村光弘, 宮本裕治, 向井資正 他: p38 MAPK阻害剤FR-167653の術後内膜肥厚抑制機構. *脈管学*, 2005, **45**: 263–267.
- 23) Yamashita A, Hanna AK, Hirata S et al: Antisense basic fibroblast growth factor alters the time course of mitogen-activated protein kinase in arterialized vein graft remodeling. *J Vasc Surg*, 2003, **37**: 866–873.
- 24) Harada M, Takenaka H, Ikenaga S et al: Hepatocyte growth factor prevents intimal hyperplasia in rabbit carotid expanded polytetrafluoroethylene grafting. *J Vasc Surg*, 2002, **35**: 786–791.
- 25) Cagiannos C, Abul-Khoudoud OR, DeRijk W et al: Rapamycin-coated expanded polytetrafluoroethylene bypass grafts exhibit decreased anastomotic neointimal hyperplasia in a porcine model. *J Vasc Surg*, 2005, **42**: 980–988.
- 26) Azuma N, Sasajima T, Kubo Y: Immunosuppression with FK506 in rat arterial allografts: fate of allogeneic endothelial cells. *J Vasc Surg*, 1999, **29**: 694–702.
- 27) Hoch JR, Stark VK, van Rooijen N et al: Macrophage depletion alters vein graft intimal hyperplasia. *Surgery*, 1999, **126**: 428–437.
- 28) Yamanouchi D, Banno H, Nakayama M et al: Hydrophilic statin suppresses vein graft intimal hyperplasia via endothelial cell-tropic Rho-kinase inhibition. *J Vasc Surg*, 2005, **42**: 757–764.

- 29 Yamamura M, Miyamoto Y, Mitsuno M et al: Suppression of postoperative intimal hyperplasia of vein graft with edaravone in a rat model. *Int J Angiol*, 2005, **14**: 151–154.
- 30 Ryomoto M, Wolff RA, Tomas JJ et al: 17β -estradiol attenuates intimal hyperplasia and macrophage accumulation with a reduction in monocyte chemoattractant protein 1 expression in a vein graft model. *J Vasc Surg*, 2002, **36**: 613–621.
- 31 Nigri GR, Kossodo S, Waterman P et al: Free radical attenuation prevents thrombosis and enables photochemical inhibition of vein graft intimal hyperplasia. *J Vasc Surg*, 2004, **39**: 843–849.
- 32 Cherr GS, Motew SJ, Travis JA et al: Metalloproteinase inhibition and the response to angioplasty and stenting in atherosclerotic primates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 161–166.

Postoperative Intimal Hyperplasia

Mitsuhiro Yamamura and Yuji Miyamoto

Department of Cardiovascular Surgery, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

Key words: postoperative intimal hyperplasia, vein graft, prosthetic graft, inflammation

Postoperative intimal hyperplasia remains to be a major cause of vein graft occlusion in cardiovascular surgery. Postoperative intimal hyperplasia results from 1) injury in vessel endothelial cells by shear stress, 2) infiltration of monocyte and macrophage, 3) proliferation of smooth muscle cell, and 4) production of extracellular matrix. Thus the prolongation of inflammatory response from bypass surgery is likely to cause postoperative intimal hyperplasia. Gene transfer of decoy, endothelial cell nitric oxide synthase, and antisense to transforming growth factor β -1 may reduce the risk of postoperative intimal hyperplasia in animal studies. Additionally, new medicine, such as antiangiogenic agent, the matrix metalloproteinase inhibitor, *p38* mitogen-activated protein kinase inhibitor etc. may reduce the risk of postoperative intimal hyperplasia in animal studies. Pravastatin (Mevalotin[®]) and edaravone (Radicut[®]), for example, may also minimize the risk of postoperative intimal hyperplasia in animal studies. Because neither gene therapy nor medicine has been successful in suppressing the development of postoperative intimal hyperplasia clinically, we have set our goal of clinically suppressing postoperative intimal hyperplasia. Further research is needed to discover intraoperative therapies for postoperative intimal hyperplasia as well as indicators of postoperative intimal hyperplasia. (*J Jpn Coll Angiol*, 2007, **47**: 421–427)