Online publication August 20, 2010



# 冠動脈バイパス手術と臨床脈管生理学

北村惣一郎

**要　旨**：内胸動脈（ITA）グラフトはその良好な長期開存性からバイパスグラフトの golden standard となっている。さらに，このグラフトの左前下行枝への応用がもたらす生存率の上昇（静脈グラフトに比して）や PCI とのランダム比較によって糖尿病患者にあっては，CABG が PCI より優れた生存率を示す結果などが多数報告されている。しかし，この背景の理由についての研究は少なかった。われわれはこの理由として ITA グラフトの有する優れた内皮細胞機能があることを強調してきた。ITA 内皮細胞の有する優れた酸化窒素化合物（NO）の分泌能はグラフト灌流域での冠動脈の攣縮の抑制，動脈硬化病変の進行抑制に役立っていると考えられる。CABG の効能を論ずる場合には，内胸動脈グラフトの有する代謝面からの効能についてもっと重視されるべきと考えている。この効能は PCI-stent には存在しない。

（J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 247–255）

**Key words:** coronary artery bypass grafting, internal thoracic artery, endothelium, nitric oxide, atherosclerosis

## はじめに

1967 年 Cleveland Clinic の Favaloro ら[1]によって始められた大伏在静脈（saphenous vein graft; SVG）を用いた冠動脈バイパス手術（CABG）は狭心症症状のみならず，心機能・生命予後の改善をもたらしうる手術として全世界で広く行われてきた。一方，冠動脈閉塞性の動脈硬化病巣自体を圧力で広げて内腔を確保し，ステントを入れる経皮的冠動脈インターベンション（PCI）も進歩し，薬剤溶出性ステント（DES）の登場とともに PCI と CABG の優劣を巡って数多くの randomized clinical trial（RCT）が行われ，その結果が報告されている。

著者は，バイパスグラフトの選択[2]，すなわち，内胸動脈（ITA）を左前下行枝（LAD）に用いることにより，それを SVG で行う場合より生命予後の延長をもたらしたこと[3~5]は何故か，さらに左右両側の ITA の利用は長期に観察すると左 ITA-LAD 単独より生命予後を改善する[6, 7]のは何故か，さらに，CABG，とくに ITA を用いた CABG が標準的となった近年の RCT では糖尿病（DM）患者においては CABG が PCI より生命予後を改善する報告[8, 9]が有力なのは何故か，等に疑問を持ち続けていた。このような CABG の効果の基盤にはバイパスグラフトのもつ生理学的特長が ITA と SVG，また ITA-CABG と PCI で異なることにあると考えてきた。そこで，本稿では CABG とグラフトの脈管生理学的特徴と差異につきわれわれの研究や多くの報告を参照して述べてみたい。

## 術中のグラフト流量と術後の冠血流リザーブ

術中のグラフト流量は electromagnetic flow meter[10]で測定しても，transit-time Doppler[11]で測定しても ITA は SVG より少なく，SVG の約 50～60%と ITA グラフトには流量制限が掛かった状態である。この原因として ITA 内径は細く，鎖骨下動脈を起始点としているために長く，生理的に抵抗が高い。さらに，術中の剝離操作でスパズムを生じていることもあり，心停止下で行われたバイパス手術後では大動脈遮断解除後に生じる心筋の酸素負債からの回復に要する hyperemic flow demand に対応しえない場合が稀ながら生じた。ITA malperfusion syndrome と称され[12]，この場合にはノルアドレナリンを用いて血圧を上昇させ，高い perfusion pressure で流速を高め，

国立循環器病研究センター名誉総長・堺市医療監

2010 年 1 月 29 日受付

ITA 流量を得ることや SVG の追加手術が必要であった。しかし，最近の人工心肺や心停止を用いない OPCAB では酸素負債がないため，ITA の流量不足の問題はほとんど生じなくなっている。流量がたとえ少なくてもバイパス前より冠血流は増加しうるからである。

一方，SVG は太く，採取時のスパズムは圧力を掛けて膨らませることができ，充分太いグラフトとなるうえに通常，起始部は大動脈に吻合するので短く，生理的抵抗は ITA より低い。このため，術直後には充分な血流量が確保されるため 1975 年頃には SVG のほうが ITA より優れた conduit とする論文が少なくなかった[13, 14]。

Grondin ら[13]は ITA は SVG に比しより良いグラフトとはいえず，小さい冠血管へのグラフト向きであるとしているし，Flemma ら[14]も心ペーシング下での血流は SVG が優れていると報告している。しかし，手術後には ITA は狭窄度の軽い冠動脈や他のグラフト，とくに SVG との血流拮抗(flow competition)があると remodeling(string 化)も生じる反面，adaptation も生じ，太くなり，高流量が出せるようになる[15~19]。CABG 術後の adenosine や dipyridamole，papaverin，nitrate 等の薬物負荷[11, 16, 17]や運動負荷[18]，心ペーシング[19]による冠血流リザーブ(coronary flow reserve; CFR)の研究では ITA は 2.2～2.4 倍(Doppler flow wire 法[16]，coronary sinus flow 測定[18]，PET($H_2^{15}O$)法[17]など)の CFR に対応し，手術遠隔期には SVG との差が認められなくなる。Walpoth ら[11]は ITA の adaptation には術後 3～10 カ月を要すると報告している。Akasaka ら[16]は Doppler flow wire を用いて LAD への ITA と SVG の流量を術後 1 カ月と 1 年で比較したが，この間に差はなかったと報告している。この理由は ITA は細くてもその血流が速く，これで代償していた。Dypyridamole 負荷による CFR の検討では ITA は 1 年後で改善を示した。ITA グラフトの flow capacity については多くの研究がなされ[16~20]，術後 1 ～数カ月，さらに 1 年位まで改善を示し，負荷下の CFR も SVG との差はみられなくなる。

## バイパスグラフトとターゲット冠動脈の生理学的差異

冠動脈は豊富な中膜平滑筋層を有し，また豊富な自律神経に覆われた中型動脈系である。局所的，または，瀰漫性にも攣縮(スパズム)を生じやすく臨床的にも異型狭心症や冠攣縮性狭心症として明確に位置づけられている。また，中膜平滑筋層との境界は粗で細胞遊走(migration)が生じやすく，平滑筋細胞の増殖，遊走による内膜肥厚が生じやすい。さらに，心拍動により血管に屈曲・伸展が繰り返されているために冠血管内膜は物理的にも損傷や断裂が生じやすく，血液中の脂質成分や炎症細胞が容易に侵入し，動脈硬化症の素因が生じやすいといわれている。

一方，グラフトに用いられる SVG は中型静脈であるが，豊富な vasa vasorum を有し，中膜平滑筋層は厚く，その vasa vasorum の完全な切離や，採取手術中の物理的過伸展等の外傷による虚血と内皮細胞の損傷は，これを動脈系のグラフトとして用いた場合に内膜肥厚(平滑筋細胞の過剰な増殖と遊走)や早期動脈硬化を生じる大きな要因となる。

ITA は胸壁の裏に貼り付いており，物理的な動きは極めて少なく，上，下肢，鎖骨下動脈と外腸骨動脈間の連絡，胸壁内外の動脈連絡を司っており，その動脈壁は構成成分上からも冠動脈とは大きく異なっている。ITA には中膜平滑筋細胞は少なく，弾性線維が豊富に存在しており，内皮層と中膜の境界は緻密である[21~23]。この結果，冠動脈と ITA，SVG との薬物に対する反応は血管構造上からも異なってくる。しかし，この違いがもたらす反応性は中膜平滑筋量に由来するだけでなく，それぞれの血管内皮細胞の生理的活性の異なりにも大きく関係していることが明らかとなった。

われわれは 1989 年，定量的血管造影法を用いてエルゴノビン(ERG)投与，その後にニトログリセリン(NTG)投与を行い，LAD と ITA グラフトの内径の変動を報告した[24](**Fig. 1**)。これは現在でも冠動脈の攣縮誘発試験として用いられている薬剤負荷法である。ITA は ERG に対してほとんど収縮しない。一方，LAD は著しく収縮し，次に NTG を投与すると冠動脈は著しく拡張する。ITA は拡張したが，その程度は LAD に比して有意に低い。つまり ITA は生体内ではスパズムを生じにくい。一方，NTG により動脈硬化のある冠動脈は強く反応した。冠動脈が NTG で強く拡張することは，これが狭心症薬として現在でも広く利用される由縁である。

このわれわれの論文[24]に対し，ジョージワシントン大学内科の Cheng 教授は ITA は variant angina でのスパズムの予防に働くことを示唆するコメントをしている[25]。事実，われわれは冠攣縮性病変と器質性狭窄病変を持ち合わせた 3 枝病変の心停止既往のある重症な患者に対し，両側 ITA を用いた CABG を行い報告した[26]。この例で術

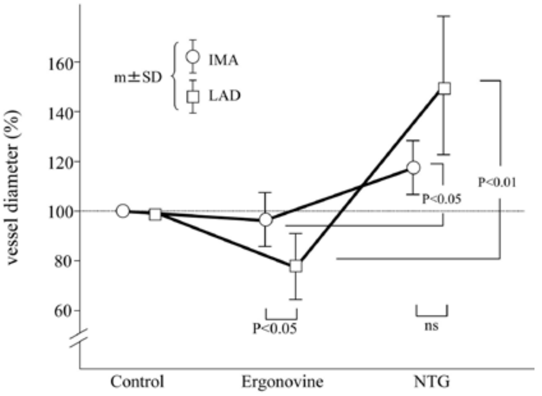


**Figure 1** Pharmacological responses of ITA and LAD[24].

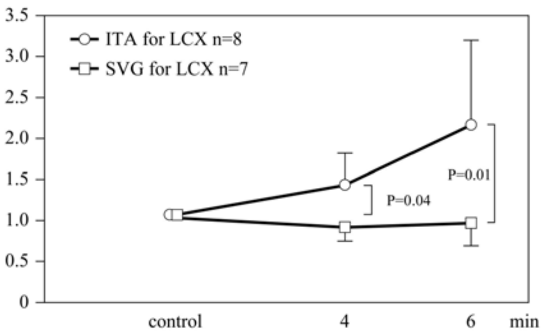


**Figure 2** $NO_2$ ratio relative to the control level[29].

後にERG，NTG負荷下に冠動脈造影を行うとITAを吻合した冠動脈末梢側ではERGによる冠攣縮が抑制され，術前にみられたような冠末梢への血流途絶は起こらず，臨床的にも狭心症は生じなかった。一方，SVGで吻合した右冠動脈分岐末梢部では同量のERG負荷で冠攣縮が発生し，血流途絶がみられた。このようにITAを吻合した冠動脈では吻合部より末梢部で冠攣縮の発生が防止されていた。何故なのか。これは後述するITAグラフトが有する血管作動因子の分泌能に起因すると考えてきた。

1992年にはHanetら[27]もわれわれの臨床研究と同様な検討を報告している。ITA，冠動脈，さらにSVGに対するERG，ISDN（硝酸イソソルビド）の効果を定量的血管造影法で調べている。彼等のデータはわれわれの報告とほとんど同様であり，ERGに対する反応は冠動脈，SVGで収縮を示すが，ITAはほとんど反応せず，（亜）硝酸剤ではITAが少し，冠動脈が著しく拡張を示し，SVGは反応しないというものであった。

これらの研究からいえることは，ITAは生体内ではスパズムを生じにくい血管であり，さらに，大変興味あることにITAと吻合された末梢側冠動脈も冠攣縮を生じにくくなることである。この現象の背景にはITAからの内分泌性の血管作動物質が働いているとしか考えられない。結論からいうとITAの内皮細胞は強い血管拡張作用を有し，強い血管収縮因子であるエンドセリン（ET）と拮抗する酸化窒素（NO）の分泌能に優れていることが明らかとなっている。

1988年Lüscherら[28]はバイパス手術時に採取された新鮮なSVGとITA片を用いてノルアドレナリンで収縮させた状態からアセチルコリン（Ach）を投与して，両者の拡張程度を比較した。Achに対する反応は両グラフトの内皮細胞を除去すると全く生じないが，そのままの状態でAchを投与するとITAでは著しく（90%）拡張を示したのに対し，SVGでは約25%程度であった。この原因としてITAの内皮細胞ではSVGの内皮細胞より，より多くのNOがAchで誘発されることが示された。1998年，われわれはバイパス術後の患者で“ITAで吻合された回旋枝（LCX）およびSVGで吻合された同じくLCXにおけるAch（5 μg）グラフト内注入時の冠動脈内径の変動とグラフト－冠動脈吻合部位近くの血液内でのNO代謝物質（$NO_2$）の量を調べて報告した[29]。その結果は**Fig. 2**のごとくで，ITAは有意に多量のNOを分泌していることが示された。一方，SVGからはほとんどNOは分泌されなかった。NO分泌量はITAグラフトの術後年数とは関係がなかった。さらに，ITAとSVGに吻合されたLCX内径の変動をみるとITAに吻合された冠動脈は7%の拡張，SVGに吻合された冠動脈は9%の収縮を示し，この差は有意（$P<0.018$）であった[29]。

同じく1998年にはPrasadらNIHのグループ[30]からも全く同等の成績がバイパス術後のヒトにおいて示されている（ACC学会報告）。さらに2005年にはTarrら[31]がITA吻合部領域の冠静脈からNO分泌の増加を示した。

ITAあるいはSVGで吻合された冠動脈の中枢側狭窄疾病の術後の進行程度についての研究がある。グラフトで吻合された冠動脈の中枢側狭窄部位が進行し，閉塞に

**Table 1** Progression rates of grafted coronary artery obstructive disease

| | | | | | average |
|---|---|---|---|---|---|
| ITA | 18%* | 26%** | 39%† | 12%†† | 24% |
| SVG | 46% | 45% | 67% | 38% | 49% |

All differences statistically significant.
*Kitamura S, et al. (1987)[10), **Manninen HI, et al. (1998)[33), †Loop FD (1996)[32), ††Hamada Y, et al. (2001)[34)

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8\eta \ \ell}$$

Q : flow ($cm^3$/sec)
ΔR : pressure gradient (dynes/$cm^2$)
η : viscosity coefficiency (dyne・sec/$cm^2$)
ℓ : length (cm) of graft
r : radius (cm) of graft

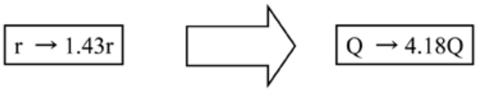


**Figure 3** Flow adaptation of ITA graft.

至る率はITAグラフトで12〜39%であるのに対し，SVGでは38〜67%と2〜3倍有意に高い[10, 32〜34)。この理由としてITAがSVGより多量のNO等の血管拡張因子を分泌し，血小板凝集，血栓形成，平滑筋増殖，動脈硬化の進展を抑制していることが考えられる。さらに，ITAグラフトはadaptation-remodelingの能力を有しているため，側副血行路的な効果を有しており，狭窄部を通過する冠動脈血流とITAグラフト血流の総和で灌流域心筋の需要を満たすのに対し，SVGの場合は冠血管よりはるかに太く，短いため，領域の心筋需要を全てSVGからの血流でまかなうことができる。このため中枢側狭窄部を通過する冠動脈血流量は急激に低下し，血栓閉塞化する可能性も高い。著者らは1987年にこの現象を見出し報告[10)しているがその後，**Table 1**に示したごとく，同等の報告は少なくない[32〜34)。

これらの結果を総合的にみると，(1)ITAグラフトはそれ自体，動脈硬化を生じにくい血管であると同時にERGにも反応しにくい血管である。(2)すなわち，ITAの内皮細胞は動脈硬化症を生じている患者にあってもNO分泌に優れ，この性質はバイパスグラフトとして冠動脈に移植された後も長期にわたり持続していることである。著者はこのITAグラフトのもつ代謝的な効果が後に述べる糖尿病患者におけるCABGのPCIに対する優位性や，ひいては長期生存率を延伸する効果に強く関係していると考えている。

## 内胸動脈グラフトの適応現象と血管リモデリング

前述したごとくITAの内皮細胞は本来有している機能をバイパスグラフトとして冠動脈に移植された後も保持している。一方，SVGの内皮細胞は存在していてもその機能は著しく低下しておりAch反応性は低下し，グラフトも血栓，内膜肥厚，動脈硬化などの内皮機能障害に基盤を置いた退行性変化を生じやすい。一方，viable conduitとしての内胸動脈の弱点はグラフト流量不足による血管リモデリングとしてstring現象を生じることである[35)。血管の拡大や収縮等のリモデリング現象には血管内皮細胞にかかる血流のshear stressとそれによって生じる種々の血管作動物質の変化が関係している。現在までに血管内皮由来の拡張因子として3種類が認められており，NO，prostacyclin(prostaglandin $I_2$)[36)と血管内皮由来過分極因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor; EDHF)[37)である。ITAグラフトはSVGよりも多くのNO，prostacyclin，EDHFを分泌することができる。前二者についてはよくわかっているがEDHFについては未だよく理解されていない。主に微小血管系で働き，過酸化水素($H_2O_2$)の分泌がその作用の一部を担っているとされる。

成人のITAは約1.5〜2.0 mmの内径をもつ血管であるが，例えばLeriche syndromeの場合のように側副路として下肢への血流増加が求められると鉛筆大に太くなりうる。冠動脈にバイパスとして移植された場合，2週間以内にグラフト内径は1.97±0.36 mmから2.74±0.60 mmと1.43倍に拡大し($P<0.001$)[38)，これにより流量は4.18倍になりうる(**Fig. 3**)。一方，ITAグラフトは冠動脈，あるいは他のグラフトとの間にflow competitionがあると不要な側副血行路のごとく退化していく。競合血流で生じたstring signでは狭心症は生じないが，電気メスによるITAの熱損傷や，ITAの残存側枝からの抵抗の低い領域(体幹部)へのsteal現象で側枝が拡大してしまい，その結果ITAがstring化する場合もあるようで，この場合には狭心症が再発するようである[39)。しかし，通常は冠動脈位

での血流競合がなければ高位の側枝の残存はstringの原因とならない。

臨床現場では狭窄度の低い(<50%)冠動脈への吻合によって生じることが多く[20, 35]，このようなstring graftをfailed graftと判定するかどうかには異論がある[40, 41]。それはstring化したグラフトが冠動脈狭窄の進行とともに数年を経た遠隔期には再び拡大，開存し，バイパスグラフトとしての機能を充分果たしていることが発見されるからである[42, 43]。ITAのstring化は橈骨動脈グラフト(RA)や胃大網動脈グラフト(GEA)より少ないようであるが，理由として各動脈グラフトの中膜平滑筋量や内皮細胞機能に関係している。流体力学的にみると動脈グラフトは内皮細胞に掛かるshear stress(τs)を一定に保つように血流量(Q)に対応して内腔径(r)を変化させると考えられている[44, 45]。ここでrがITAの2倍あるRAの場合では8倍の血流がないとshear stressは低下することになる。内皮細胞1つ1つの大きさがITAでもRAでも同じとすると，グラフト管周でみると，同等のshear stressを得るのに4倍の血流が必要となり(**Fig. 4**)，RAのstring化はITAより生じやすいことになる[46]。

1992年にわれわれはstring化して冠動脈との吻合部開存性が判定できないグラフトに対して，一時的にPTCAバルーンで吻合部より中枢側の冠動脈を遮断して造影するとグラフトの開存と末梢側の冠動脈への流入がみられることを示した[47]。この論文に対し，Cosgrove[48]はITAのstring化が見つかっても「それ自体が再手術のangiographic indicationにならない」という大きな意味があるとコメントしている。すなわち，この現象はITAグラフトにはno flow patencyという状態が存在しており，この視点に立つと早期造影でstring=occlusionと判定することには疑問が生じる。またこの状態の持続が冠動脈狭窄病変の進行とともに再開通してくる前述の現象の基盤であると考えている(**Fig. 5**)。このITA remodeling過程は連続性をもってみられ[35]，冠動脈へ血流はあるが細めのもの，string化していても開存(no flow patency)しているもの，攣縮状態から血栓化により内腔が閉塞するものまである(**Fig. 6**)。さらに，われわれの川崎病に対するCABGでは閉塞と判断されたITAのうち，遠隔期に開存が証明されたものが数本あり，これにより遠隔期開存率が3%上昇したことを報告した[42, 49]。

動脈グラフトの脈管生理学的な研究は日本人外科医の貢献が極めて大きいことはBarner[50]も認めているところである。しかし，string化したITAや他の動脈グラフトの長期運命についての詳細には未だ不明の部分が多く，さらなる臨床研究が進むことを期待している。

$$\text{Shear Stress} \quad \tau s = \frac{4\mu Q}{\pi r^3} \quad \text{(Poiseuille's Law)}$$

, where Q = blood flow
$\mu$ = blood viscosity
r = radius of flow (blood vessel diameter)

**Figure 4** If the RA and ITA endothelial cells function equally to the same level of shear stress against remodeling, Qrad-graft must be larger than 8×Qita-graft after CABG, where **r** rad=2×**r**ita. Thus, when Qrad-graft=Qita-graft after CABG, remodeling (string) of the graft is several times more common for the RA graft than the ITA graft.

## 最近のランダム比較試験で何故，糖尿病群でCABGがPCIより優れているのか

2008年のBARI 2D RCT[8]の結果報告ではII型DM患者では合併する安定型狭心症を呈する冠動脈疾患に対してPCIで対処しても，内科的薬物療法で対処しても，その5年生存率に差が認められなかった。一方，バイパス手術(ITA使用95%)群との比較ではバイパス群は内科治療単独群より有意(P=0.01)に優れた5年生存率を示した。

さらに，2009年に発表されたPCI vs CABGのmega-study[9]ではDM患者群での8年生存率はCABGがPCIより有意(P=0.014)に優れていた。すなわち，DM患者の冠疾患ではCABGが寿命を延長し，PCIは延長していない。これは何故であろうか？DM患者における冠動脈とITAの内皮細胞機能や機能障害程度を比較した研究は見当たらないが，DM患者における冠動脈内皮細胞機能の低下は広く証明されている[51]。II型DMではNO分泌増加治療法の有効性やNO分泌ナノテクノロジーを応用したDESの開発[52]も研究されており，DMと血管内皮細胞のNO分泌機能低下との関係は明らかになっている。

一方，同一個体内でもITA内皮細胞は冠動脈内皮細胞よりNO分泌能が優れていることもわかっている。Minaminoら[53]は同一個体から剖検時に採取した冠動脈とITAの内皮細胞を用いて検討し，老化細胞に認められるSAβ–gal陽性細胞は冠動脈に認められ，ITAには認められないこと，SAβ–gal陽性細胞ではeNO synthase(eNOS)の発現が低下していることを示している。

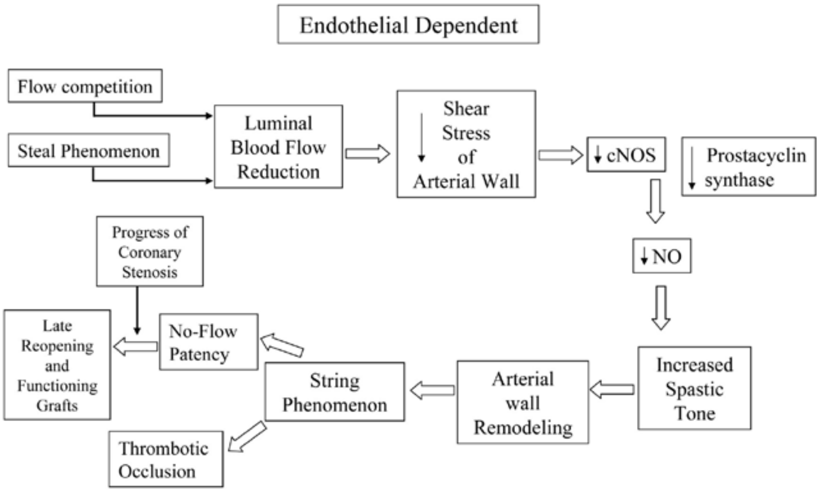


**Figure 5**　String phenomenon of arterial grafts.

すなわち，DMによる冠動脈内皮細胞障害はNOの分泌能を低下させ，血管収縮，血小板凝集，白血球の接着，平滑筋細胞増殖，内膜への平滑筋細胞遊走と肥厚，そして動脈硬化と進展していく。NO分泌に優れた内皮細胞を保持しうるITAグラフトにはこれらの一連の病変がみられないばかりか，バイパスグラフトとして用いられた場合，その冠動脈系においてNO供給源として働きうる[29]。

II型DMでは**Fig. 7**のごとく細胞内の高血糖はprotein-kinase C（PKC）の活性化をもたらし，内皮由来の抗動脈硬化酵素であるeNOSを低下させ，逆に拮抗的に働くエンドセリンの上昇を引き起こしている。さらに，高血糖は過酸化物質（ROS: reactive oxygen species）の増加からprostacyclin synthaseの低下を生じ冠動脈疾患（CAD）が促進されている[51]。ここにITAが吻合されるとITAの内皮細胞が持つ高いeNOS[28〜31]，prostacyclin synthase活性[36]により，吻合された冠動脈の動脈硬化病変は進行しにくい可能性が充分にある。ITAグラフトの持つ代謝的効能が糖尿病患者におけるCABGとPCIの効果の差に関与していると考えうる。このようなITAグラフトの有する内分泌的代謝効果は病変患部を拡張するだけのステントでは得られないものである。それだけでなく，シロリムス溶出性ステント（SES）は血管内皮機能をさらに抑え，冠血管を攣縮させやすいことがわかってきている[54, 55]。SES挿入後には長期の強い抗血栓療法を続けなければならない理由であり，長期的には対象の冠動脈本体の動脈硬化を進行させる可能性もある。

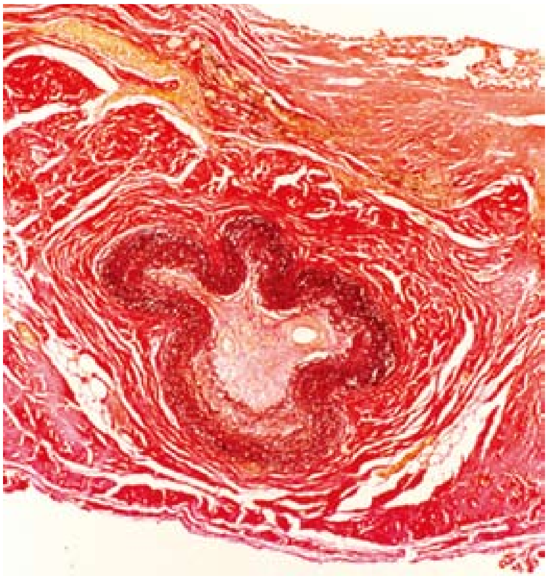

**Figure 6**　ITA string and thrombosis.

冠動脈疾患の治療としてのグラフトやステントの意義は単なる導管としての流体力学的観点のみならず，代謝的機能の面からも検討されるべきである[56]。

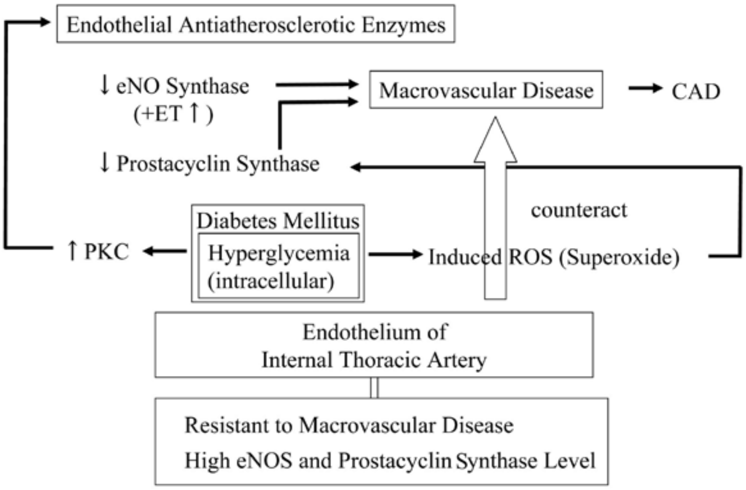


**Figure 7** The possible reason why CABG (c̄ITA) is superior to PCI in diabetics.

## 追　記

ここに述べたITAのグラフトの生理学的臨床研究に対して平成18年井村臨床研究賞を受賞した。

## 文　献


1) Favaloro, RG: Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg, 1969, **58**: 178–185.

2) 北村惣一郎, 天野　篤, 遠藤真弘 他：日本循環器学会編. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2004–2005年度合同研究班報告). 虚血性心疾患に対するバイパスグラフトと手術術式の選択ガイドライン. Circ J, 2006, **70** (Suppl. IV) : 1477–1553.

3) Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM et al: Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. N Engl J Med, 1986, **314**: 1–6.

4) Cameron A, Davis KB, Green G et al: Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts—effects on survival over a 15-year period. N Engl J Med, 1996, **334**: 216–219.

5) 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.

6) Endo M, Nishida H, Tomizawa Y et al: Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. Circulation, 2001, **104**: 2164–2170.

7) Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF et al: The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. Ann Thorac Surg, 2004, **78**: 2005–2014.

8) The BARI 2D Study Group: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med, 2009, **360**: 2503–2515.

9) Hlatkey MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al: Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease; a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. Lancet, 2009, **373**: 1190–1197.

10) Kitamura S, Kawachi K, Morita R et al: Results of internal mammary artery-coronary artery bypass surgery and the characteristics of internal mammary artery grafts. Jpn Circ J, 1987, **51**: 1052–1060.

11) Walpoth BH, Schmid M, Schwab A et al: Vascular adaptation of the internal thoracic artery graft early and late after bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, **136**: 876-883.

12) Carrel T, Kujawski T, Zund G et al: The internal mammary artery malperfusion syndrome: incidence, treatment and angiographic verification. Eur J Cardiothorac Surg, 1995, **9**: 190–195.

13) Grondin CM, Lesperance J, Bourassa MG et al: Coronary artery grafting with the saphenous vein or internal mammary artery. Comparison of late results in two consecutive series of patients. Ann Thorac Surg, 1975, **20**: 605–618.

14) Flemma RJ, Singh HM, Tector AJ et al: Comparative hemodynamic properties of vein and mammary artery in coronary bypass operations. Ann Thorac Surg, 1975, **20**: 619–627.

15) Barner HB: Remodeling of arterial conduits in coronary

grafting. Ann Thorac Surg, 2002, **73**: 1341–1345.
16) Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K et al: Flow capacity of internal mammary artery grafts: early restriction and later improvement assessed by Doppler guide wire. J Am Coll Cardiol, 1995, **25**: 640–647.
17) De Paulis R, Tomai F, Gaspardone A et al: Coronary flow reserve early and late after minimally invasive coronary artery bypass grafting in patients with totally occluded left anterior descending coronary artery. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, **118**: 604–609.
18) Morita R, Kitamura S, Kawachi K et al: Exercise coronary flow reserve of bilateral internal thoracic artery bypass grafts. Ann Thorac Surg, 1993, **55**: 883–887.
19) Gurné O, Chenu P, Polidori C et al: Functional evaluation of internal mammary artery bypass grafts in the early and late postoperative periods. J Am Coll Cardiol, 1995, **25**: 1120–1128.
20) Kawasuji M, Sakakibara N, Takemura H et al: Is internal thoracic artery grafting suitable for a moderately stenotic coronary artery? J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, **112**: 253–259.
21) Kobayashi H, Kitamura S, Kawachi K et al: A pathohistological and biochemical study of arteriosclerosis in the internal thoracic artery, a vessel commonly used as a graft in coronary artery bypass surgery. Surg Today, 1993, **23**: 697–703.
22) van Son JA, Smedts F, Vincent JG et al: Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. J Thoracic Cardiovasc Surg, 1990, **99**: 703–707.
23) Ruengsakulrach P, Sinclair R, Komeda M et al: Comparative histopathology of radial artery versus internal thoracic artery and risk factors for development of intimal hyperplasia and atherosclerosis. Circulation, 1999, **100** (19 Suppl 2): II–139–144.
24) Kitamura S, Morita R, Kawachi K et al: Different responses of coronary artery and internal mammary artery bypass to ergonovine and nitroglycerin in variant angina. Ann Thorac Surg, 1989, **47**: 756–760.
25) Cheng TO: Invited comment. Ann Thorac Surg, 1989, **47**: 760.
26) 庭屋和夫，北村惣一郎，河内寛治 他：多枝冠動脈スパズムを呈したsudden death survivorに対する両側内胸動脈グラフトによる冠動脈バイパスの経験．日胸外会誌，1991, **39**: 1786–1792.
27) Hanet C, Robert A, Wijins W: Vasomotor response to ergometrine and nitrates of saphenous vein grafts, internal mammary artery grafts, and grafted coronary arteries late after bypass surgery. Circulation, 1992, **86** (Suppl II): II-210–II-216.
28) Lüscher TF, Diederich D, Siebermann R et al: Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary artery bypass grafts. N Eng J Med, 1988, **319**: 462–467.
29) Nishioka H, Kitamura S, Kameda Y et al: Difference in acetylcholine-induced nitric oxide release of arterial and venous grafts in patients after coronary bypass operations. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, **116**: 454–459.
30) Prasad A, Zalos G, Mincemoyer R et al: Nitric oxide activity in arterial and venous bypass grafts. 1998; 47th Annual Scientific Session (1191–10), Am Coll Cardiol.
31) Tarr FI, Savari M, Tarr M et al: Evidence of nitric oxide produced by the internal mammary artery graft in venous drainage of the recipient coronary artery. Ann Thorac Surg, 2005, **80**: 1728–1731.
32) Loop FD: Internal-thoracic-artery grafts. Biologically better coronary arteries. N Engl J Med, 1996, **334**: 263–265.
33) Manninen HI, Jaakkola P, Suhonen M et al: Angiographic predictors of graft patency and disease progression after coronary artery bypass grafting with arterial and venous grafts. Ann Thorac Surg, 1998, **66**: 1289–1294.
34) Hamada Y, Kawachi K, Yamamoto T et al: Effects of coronary artery bypass grafting on native coronary artery stenosis. J Cardiovasc Surg, 2001, **42**: 159–164.
35) Seki T, Kitamura S, Kawachi K et al: A quantitative study of postoperative luminal narrowing of the internal thoracic artery graft in coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, **104**: 1532–1538.
36) Chaikhouni A, Crawford FA, Kochel PJ et al: Human internal mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. J Thorac Cardiovasc Surg, 1986, **92**: 88–91.
37) Liu ZG, Ge ZD, He GW: Difference in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated hyperpolarization and nitric oxide release between human internal mammary artery and saphenous vein. Circulation, 2000, **102** (Suppl III): III-296–III-301.
38) Tagusari O, Kobayashi J, Bando K et al: Early adaptation of the left internal thoracic artery as a blood source of y-composite radial artery grafts in off-pump coronary artery bypass grafting. Heart Surgery Forum, 2003, **6**: E93–E98.
39) Mastroroberto P, Chello M, Zofrea S et al: Side-branch of internal mammary artery bypass graft causing coronary steal. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 1998, **6**: 219–220.
40) Hartman J, Kelder H, Ackerstaff R et al: Preserved hyperemic response in distal string sign left internal mammary artery grafts. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, **31**: 383–389.
41) Nezic D, Knezevic A, CirKovic M: Are we allowed to declare radial artery graft with a ‘string sign’ for a patent conduit? Eur J Cardiothorac Surg, 2009, **36**: 605–606.

42) Tsuda E, Fujita H, Yagihara T et al: Competition between native flow and graft flow after coronary artery bypass grafting. Impact on indications for coronary artery bypass grafting for localized stenosis with giant aneurysms due to Kawasaki disease. Pediatr Cardiol, 2008, **29**: 266–270.
43) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O et al: Competitive flow in arterial composite grafts and effect of graft arrangement in off-pump coronary revascularization. Ann Thorac Surg, 2004, **78**: 481–486.
44) Koller A, Sun D, Kaley G: Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow-and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro. Circ Res, 1993, **72**: 1276–1284.
45) Noris M, Morigi M, Donadell R et al: Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells in modulated by flow conditions. Circ Res, 1995, **76**: 536–543.
46) Manabe S, Fukui T, Shimokawa T et al: Increased graft occlusion or string sign in composite arterial grafts for mildly stenosed target vessels. Ann Thorac Surg, 2010, **89**: 683–688.
47) Kitamura S, Kawachi K, Seki T et al: Angiographic demonstration of no-flow anatomical patency of internal thoracic-coronary artery bypass grafts. Ann Thorac Surg, 1992, **53**: 156–159.
48) Cosgrove DM III: Invited commentary. Ann Thorac Surg, 1992, **53**: 159.
49) Kitamura S, Tsuda E, Kobayashi J et al: Twenty-five-year outcome of pediatric coronary artery bypass surgery for Kawasaki disease. Circulation, 2009, **120**: 60–68.
50) Barner HB: Coronary revascularization in the 21st century. Emphasis on contributions by Japanese surgeons. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, **50**: 541–553.
51) daSilva CG, Specht A, Wegiel B et al: Mechanism of purinergic activation of endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. Circulation, 2009, **119**: 871–879.
52) Ahanchi SS, Varu VN, Tsihlis ND et al: Heightened efficiency of nitric oxide-based therapies in type II diabetes mellitus and metabolic syndrome. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, **295**: H2388–H2398.
53) Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T et al: Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. Circulation, 2002, **105**: 1541–1544.
54) Togni M, Windecker S, Cocchia R et al: Sirolimus-eluting stents associated with paradoxic coronary vasoconstriction. J Am Coll Cardiol, 2005, **46**: 231–236.
55) Fuke S, Maekawa K, Kawamoto K et al: Impaired endothelial vasomotor function after sirolimus-eluting stent implantation. Circ J, 2007, **71**: 220–225.
56) Kitamura S: Does the internal thoracic artery graft have self-reparative ability? J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, **130**: 1494–1495.


# CABG and Clinical Vascular Physiology


Soichiro Kitamura

National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan



**Key words:** coronary artery bypass grafting, internal thoracic artery, endothelium, nitric oxide, atherosclerosis



There are several fundamental and interesting questions to be solved with regard to coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. 1) Why can patients with an internal thoracic artery (ITA) graft to the left anterior descending artery (LAD) live longer than those with a saphenous vein graft to the LAD? 2) Why can bilateral ITAs prolong life better than one ITA? 3) Why can CABG with an ITA give rise to better survival for diabetic patients than percutaneous coronary interventions (PCI). In this article, I put an emphasis on the beneficial impact of excellent endothelial function of the ITA graft on preventing coronary spasm, smooth muscle cell migration, platelet adhesion and thrombosis, all of which result in atherosclerotic progression in target coronary arteries as well as in the graft itself. The physiologic and metabolic effects of the ITA graft such as adaptation and remodeling of the graft, and the production of nitric oxide and prostanoids should be taken into consideration when we debate the merits of CABG versus PCI.

(J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 247–255)

*Online publication August 20, 2010*