

橈骨動脈を用いた冠動脈バイパス術の遠隔成績

伊藤 信久, 田代 忠, 森重 徳継, 岩橋 英彦, 西見 優,
林田 好生, 竹内 一馬, 桑原 豪, 助弘 雄太

【目的】冠動脈バイパス術における橈骨動脈グラフトの遠隔成績を検討した。【対象と方法】1996年4月から2006年5月までの橈骨動脈使用例は368例。橈骨動脈の使用法により大動脈吻合群(A群; 198例)とcomposite群(C群; 170例)の2群に分け、遠隔成績について検討した。【結果】年齢(A群62.2歳:C群65.7歳)は、C群が高齢であった。末梢吻合数(A群1.5枝:C群2.1枝)はC群で有意に多かった。出血量(A群517.8g:C群415.0g)はA群が有意に多かった。両群とも術後経過は平穏であった。橈骨動脈の早期グラフト開存率はA群92.0%, C群91.6%であり有意差はなかった。全死亡回避率(9年)(A群78.2%:C群73.6%)には有意差を認めしたが、心事故回避率、心臓死回避率では差はなかった。【結語】橈骨動脈グラフトの成績は、両群とも早期、遠隔成績は良好と思われた。

KEY WORDS: CABG, radial artery graft, AC bypass, composite graft

Ito N, Tashiro T, Morishige N, Iwahashi H, Nishimi M, Hayashida Y, Takeuchi K, Kuwahara G, Sukehiro Y: **The long-term results of coronary artery bypass grafting with radial artery graft.** J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 211-216

I. はじめに

1970年代にCarpentierらは冠動脈バイパス術(CABG)のグラフトとして橈骨動脈を使用した¹⁾。第二の動脈グラフトの出現と考えられたが、彼らが初期での血管造影での開存率が予想以上に低かったことを報告²⁾してからは、しばらく橈骨動脈の使用は避けられた。その後、1992年にAcarらが橈骨動脈の良好な開存を報告³⁾して以来、急速に使用頻度は増加し、良好な成績が報告されてきた⁴⁾。元来、大動脈-冠動脈バイパスとしてのグラフトとされてきたが、中樞吻合を内胸動脈、胃大網動脈とすることでさまざまなグラフトデザインが可能となった^{5,6)}。われわれは1996年より橈骨動脈をバイパスグラフトとして使用を開始しており、今回、橈骨動脈グラフト使用のCABGについての最長10年間の追跡を行い、早期成績、遠隔成績について後ろ向き解析を行った。

II. 対象と方法

1996年4月から2006年5月の間に施行した単独CABGは1097例あり、そのうち368例(33.5%)で橈骨動脈をバイパスグラフトとして使用した。全例、術前のAllen' testは陰性であり、前腕部より採取を行った。橈骨動脈使用初期はpedicleで、1999年以降は主にskeletonizeで採取を行い、

2006年以降はVASOVIEW® Endoscopic Vessel Harvesting System(Boston Scientific; MA, USA)を用い内視鏡下に採取を行った。全採取例は368例であり、これらを中樞吻合の差により、大動脈吻合群(A群)と内胸動脈または胃大網動脈に吻合しcomposite graftとした群(C群)の2群に分けた。C群の橈骨動脈グラフトの使用法はI-graft, Y-graft, inverted T graft⁷⁾として使用した(図1)。観察期間は0~10年で平均観察期間は4.1年であった。手術は、on-pump CABGが221例で、off-pump CABGは147例であった。採取したグラフトは塩酸パパペリンと生食水の溶解液(0.32 mg/ml)につけ使用時(少なくとも20分以上)まで保存した。グラフトのスパズム予防として特に術前からは行っておらず、前医または外来時の処方継続したが、術後は原則全例カルシウム拮抗薬(主にジルチアゼム)を投与した。ジルチアゼムの投与方法は、術中から術後にかけては、最低2 mg/hの点滴投与とし、内服再開後は、100 mg/dayとした。

得られたデータは平均値±標準偏差(SD)で表し、患者背景およびデータの比較には χ^2 検定、unpaired-t検定を用いた。また、Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を算出し、log-rank testにて検定を行った。p<0.05を統計学的有意差ありとした。

III. 結果

1. 術前因子

平均年齢はC群(65.7±8.9歳)がA群(62.2±8.8歳)に比して有意に高齢であり、重症化していた(p=0.0002)。男女差

福岡大学医学部心臓血管外科(〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1)(本論文の要旨は第20回日本冠疾患学会学術集会, 2006年12月・東京にて発表した)
(2007.9.4 受付, 2008.4.15 受理)

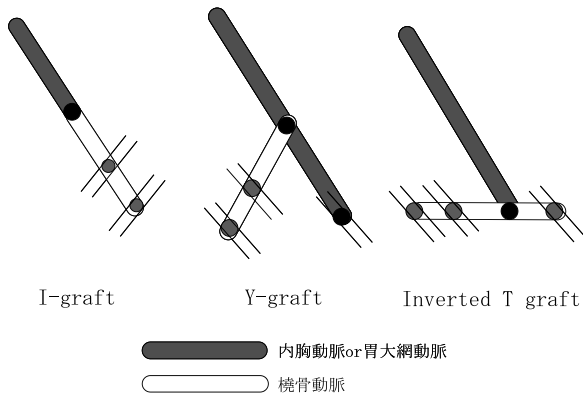


図1 Composite graftとしての橈骨動脈の使用法

表1 患者背景(1)

	A 群 (N=198)	C 群 (N=170)	p 値
年齢(歳)	62.2±8.8	65.7±8.9	0.0002
性別(男/女)	155/43	137/33	0.5860
高血圧症(例)	128(65%)	106(62%)	0.6485
糖尿病(例)	102(52%)	85(50%)	0.7719
高脂血症(例)	111(56%)	96(56%)	0.9370
高尿酸血症(例)	18(9%)	17(10%)	0.7669
脳血管疾患の既往(例)	21(11%)	33(19%)	0.0173
呼吸器疾患(例)	12(6%)	11(6%)	0.8713
腎不全(例)	6(3%)	5(3%)	0.9601

A 群；大動脈吻合群，C 群；Composite 群

には有意差を認めなかった。術前脳血管疾患の既往はC群で有意に多かったが(p=0.0173)，高血圧症，高脂血症，糖尿病等は両群とも高率に合併していたものの両群間に有意差を認めなかった(表1)。また，3枝病変(A群132例：C群131例)がC群で多く(p=0.0238)，平均病変枝数(A群2.5±0.6枝：C群2.7±0.5枝)もC群で有意に多かった(p=0.0277)。陳旧性心筋梗塞，左室駆出率，Euro scoreは両群で差を認めなかった(表2)。

2. 手術因子

1例あたりのバイパス数はA群(3.3枝)，C群(3.4枝)ともに有意差を認めなかったが，橈骨動脈グラフトの吻合数(A群1.5±0.7：C群2.1±0.8)は有意にC群で多かった(p<0.0001)。しかしながら手術時間(A群5.4±1.3時間：C群5.1±1.1時間)はC群で短縮していた(p=0.0325)。C群でのcomposite graftの方法はI-graft 67本，Y-graft 58本，inverted T graft 45本であり，in-flow graftは，左内胸動脈75本，右内胸動脈80本，胃大網動脈15本であった。術中出血(A群517.8±393g：C群415.0±335g)は有意にA群で増加していたが(p=0.0001)，輸血症例(A群41例[21%]：C群29例[17%])，輸血量(A群1.9±3.0U/pt.：C

表2 患者背景(2)

	A 群 (N=198)	C 群 (N=170)	p 値
不安定狭心症(例)	60(30%)	63(37%)	0.1708
心筋梗塞の既往(例)	92(46%)	79(46%)	0.9991
平均病変枝数(/Pt.)	2.5±0.6	2.7±0.5	0.0238
3枝病変(例)	132(67%)	131(77%)	0.0277
左主幹部病変(例)	59(30%)	62(36%)	0.1743
左室区出率(%)	61.0±15.0	60.6±15.3	0.7831
Euro score(点)	5.9±2.9	6.4±2.9	0.1125

A 群；大動脈吻合群，C 群；Composite 群

表3 術中因子

	A 群 (N=198)	C 群 (N=170)	p 値
大動脈石灰化(例)	6(3%)	24(14%)	0.0001
全吻合数(/Pt.)	3.3±0.99	3.4±0.90	0.1610
橈骨動脈吻合数(/Pt.)	1.5±0.7	2.1±0.8	<0.0001
手術時間(時間)	5.4±1.3	5.1±1.1	0.0325
出血量(g)	517.8±393	415.0±335	0.0001
輸血(例)	41(21%)	29(17%)	0.3740
輸血量(U)	1.9±3.0	1.6±3.1	0.3211

A 群；大動脈吻合群，C 群；Composite 群

群1.6±3.1U/pt.)に差は認めなかった(表3)。

3. 術後因子

術後心筋梗塞，出血再開胸，縦隔洞炎等の術後合併症に有意差は認められず，術後人工呼吸器時間，ICU滞在日数，在院日数にも差を認めなかった(表4，5)。

術後早期死亡は，A群で術前よりIABPを挿入し，緊急手術となった1例のみであり，病院死亡はC群で2例の呼吸器合併症によるものであった。

4. 早期グラフト開存率

術後に心臓カテーテル検査を施行できた症例はA群190例(96%)，C群162例(95%)あり，全橈骨動脈グラフト開存率はA群95.1%(235/247)，C群93.2%(334/358)であり，ともに有意差は認めず，C群のin-flow別では内胸動脈93.2%(317/340)，胃大網動脈94.4%(17/18)であった(表6)。

5. 遠隔期グラフト開存率

遠隔期の心臓カテーテル検査は，全例では施行していないが，心事故が疑われた症例(総数68例)で施行した。施行できた症例は，中期(術後平均1.8年)ではA群30例(15%)，C群24例(14%)あり，遠隔期(術後平均6.3年)ではA群7例(3.5%)，C群7例(4.1%)あり，それぞれの開存

表4 術後因子

	A 群	C 群	p 値
	(N=198)	(N=170)	
術後ICU滞在日数(日)	1.5±1.6	1.7±3.9	0.5067
術後人工呼吸器時間(時間)	16.2±60.8	18.7±91.8	0.8953
術後在院日数(日)	23.7±13.9	23.2±15.1	0.7396

A 群；大動脈吻合群，C 群；Composite 群

表5 術後合併症

	A 群	C 群	p 値
	(N=198)	(N=170)	
周術期心筋梗塞(例)	1(0.5%)	3(1.7%)	0.3392
縦隔洞炎(例)	1(0.5%)	2(1.2%)	0.5976
出血再開胸(例)	3(1.5%)	2(1.2%)	>0.9999
心房細動(例)	31(16%)	33(19%)	0.3434
消化管出血(例)	4(2.0%)	2(1.2%)	0.6904
脳合併症(例)	0	4(2.4%)	—
創感染(例)	13(6.6%)	8(4.7%)	0.4432
術後早期死亡(例)	1(0.5%)	0	—
病院死亡(例)	0	2(1.2%)	—

A 群；大動脈吻合群，C 群；Composite 群

表6 早期グラフト開存率

	A 群	C 群	p 値
	(N=190)	(N=162)	
橈骨動脈グラフト開存率(%)	95.1 (235/247)	93.2 (334/358)	0.3456
内胸動脈(in-flow)		317/340 (93.2%)	0.3356
胃大網動脈(in-flow)		17/18 (94.4%)	0.6080

A 群；大動脈吻合群，C 群；Composite 群

率は90.4%，89.1%，88.8%，95.0%であった(表7)。

6. 遠隔成績

死亡数は，A 群で12例(心臓死7例，非心臓死5例)，C 群で16例(心臓死4例，非心臓死12例)とC 群で非心臓死が増加していた(表8)。Kaplan-Meier 法で生存曲線を求めたところ，全死亡回避率はA 群で1年99.5%，5年94.2%，9年78.2%であり，C 群は1年96.7%，5年90.1%，9年73.6%であり，C 群で有意に低下していたが(p=0.0400)(図2)，心臓死回避率はA 群で1年99.5%，5年96.4%，9年91.4%，C 群は1年98.6%，5年96.7%，9年96.7%と有意差なく，全死亡回避率のC 群での低下は，心臓死による

表7 中期・遠隔期グラフト開存率

	A 群	C 群	p 値
	(N=30)	(N=24)	
中期グラフト開存率(%) (術後平均1.8年)	90.4(38/42)	89.1(41/46)	>0.9999

	A 群	C 群	p 値
	(N=7)	(N=7)	
遠隔期グラフト開存率(%) (術後平均6.3年)	88.8(8/9)	95.0(19/20)	0.5320

A 群；大動脈吻合群，C 群；Composite 群

表8 死亡原因

	A 群	C 群
	(N=12)	(N=16)
心臓死(例)	7(58%)	4(25%)
非心臓死(例)	5(42%)	12(75%)
悪性腫瘍(例)	1	3
呼吸器疾患(例)	0	4
事故(例)	0	1
その他(例)	4	4

A 群；大動脈吻合群，C 群；Composite 群

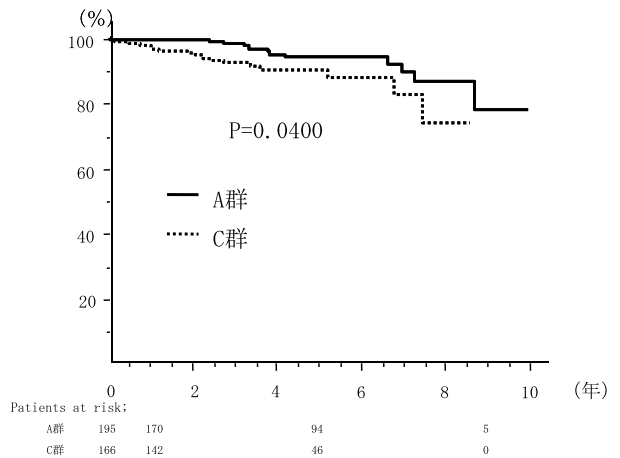


図2 全死亡回避率

A 群；大動脈吻合群，C 群；Composite 群。全死亡回避率はA 群で1年99.5%，5年94.2%，9年78.2%。C 群は1年96.7%，5年90.1%，9年73.6%。C 群で有意に低下(p=0.0400)

ものではないことが示された。さらに心事故回避率においてもA 群で1年97.9%，5年89.7%，9年69.9%，C 群は1年95.9%，5年84.7%，9年73.5%と有意差なく，両群とも良好であった(図3，4)。

さらに，グラフトの使用法をpedicle 群とskeltonized 群の2 群に分けての検討も行ったが，A 群，C 群，A 群+C

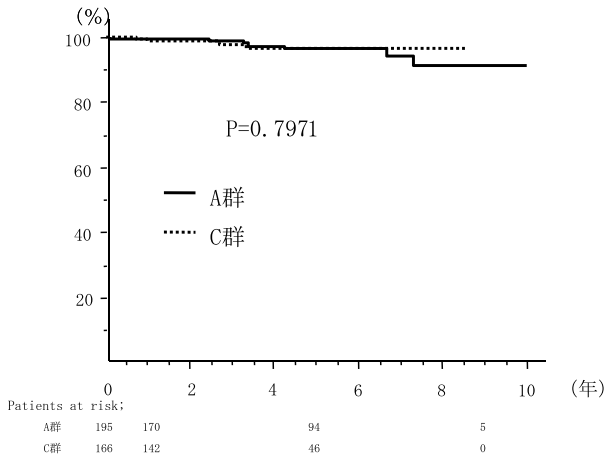


図3 心臓死回避率
A群；大動脈吻合群，C群；Composite群．心臓死回避率はA群で1年99.5%，5年96.4%，9年91.4%．C群は1年98.6%，5年96.7%，9年96.7%．両群間で有意差なし(p=0.7971)

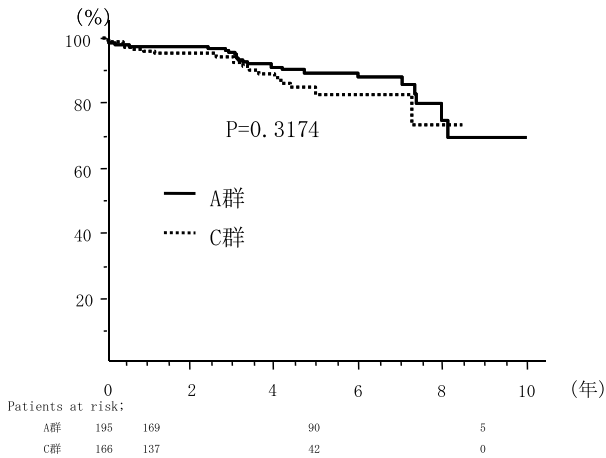


図4 心事故回避率
A群；大動脈吻合群，C群；Composite群．心事故回避率はA群で1年97.9%，5年89.7%，9年69.9%．C群は1年95.9%，5年84.7%，9年73.5%．両群間で有意差なし(p=0.3174)

群間のグラフト開存率，また全死亡・心臓死・心事故回避率すべてにおいて差は認められなかった。

IV. 考 察

冠動脈バイパス術において左内胸動脈は長期開存を期待できるグラフトであり，左前下行枝に吻合することは生存率にも好影響を与えるという点で非常に重要である^{8,9)}．また，両側の内胸動脈の使用が片側の使用よりも，長期生存が良いという報告も幾つかあるが¹⁰⁻¹²⁾，両側内胸動脈の使用はグラフト採取に時間がかかる上に，縦隔洞炎のリスクとなるともいわれている^{13,14)}．

一方で，橈骨動脈は血管壁が厚く血管径が大きいため，吻合が容易であること，内胸動脈と同時に採取が可能で，採取時に合併症が少ないことから¹⁵⁻¹⁷⁾，1992年にAcarらが橈骨動脈の良好な開存を報告³⁾して以来，急速に使用頻

度は増加した．従来，橈骨動脈グラフトは大動脈に吻合して使用していたものを，内胸動脈，胃大網動脈に中枢吻合することにより，動脈グラフトでの末梢へのバイパスも可能となり，さまざまなグラフトデザインが可能となった⁵⁻⁷⁾．しかし，橈骨動脈の中枢側吻合を大動脈とするか，composite graftとして使用するかには議論のあるところである．大動脈への吻合では，in-flowは十分確保することができるが，いかなるグラフトもより厚い大動脈壁へ小さな孔をあけての吻合となるため，壁のミスマッチを生じ，内膜過形成により吻合部狭窄さらには閉塞の可能性はある．また一方compositeではaorta-no-touch-techniqueにより大動脈損傷，さらにそれによる脳梗塞の発生を抑えることはできるが，competitive flowがより問題となる¹⁸⁾．現在までの報告の多くは，臨床成績，グラフトの開存率においても両使用法に有意差はなく，中枢吻合の差よりもむしろ，末梢吻合の部位，狭窄率に左右されるとある¹⁹⁻²¹⁾．

今回の検討では，脳梗塞の既往があるリスクの高い症例，術前CTで大動脈の石灰化が著明な症例，術中エコーで内膜肥厚の著明で重症な症例に対し，橈骨動脈をcomposite graftとしたため，大動脈吻合群に比べ有意に高齢となり，心臓死以外の死亡が増加し，全死亡回避率が低下したものと考えられる．しかし，心事故回避率では，A群で5年89.7%，9年69.9%，C群で5年84.7%，9年73.5%と両群間に有意差を持たず，内胸動脈使用の遠隔期成績としての報告の心事故回避率(5年；約80%，10年；約60%)²²⁾と比較しても遜色なく，良好な成績であると考えられる．また，1例あたりのバイパス数に有意差はないにもかかわらず，橈骨動脈グラフトの使用がC群で多かったのは，右胃大網動脈に橈骨動脈graftをI-graftやinverted T graftとして吻合し，右冠動脈や左回旋枝へのグラフトとして多用したことが，要因であると思われる．

グラフトの開存率はA群95.1%，C群93.2%であり，大伏在静脈の早期開存率の報告²³⁾と比較しても両群とも良好であり，しかも両群に有意差はなく，良好な成績であったといえる．しかし，遠隔期造影については，心臓カテーテル検査を全例では施行しておらず，心事故が疑われた症例での施行であったため，一概にこの結果だけで考察することは，難しいものと考えられるが，施行した症例では，心事故が疑われた症例にもかかわらず，両群とも中期，遠隔期ともに良好な開存率を示していた．心事故回避率も良好であり，全体的には，橈骨動脈グラフトに問題が起こった症例は少ないと考えられるが，遠隔期造影は今後，多くの症例で行うことが望ましいと考えられ，さらに検討していくことが重要である．現在のところ，橈骨動脈の良好な長期開存の報告はPossatiら²⁴⁾，Tatoulisら²⁵⁾が報告しているように多くは大動脈吻合での報告である．当科の方針としても，これらの報告に基づき，可能な限り，大動脈吻合を第一選択としている．現在，side clumpを使用し

ない中極吻合用のデバイスがいくつか市販されているが、橈骨動脈グラフトを使用できることと、数箇所の中極吻合が可能である点で当科では Enclose® II Anastomosis Assist Device (Novare Surgical Systems, Inc.; CA, USA) を好んで使用している。しかし、これらのデバイスの出現によっても大動脈吻合が難しい症例がある。今回の遠隔期の解析にて、術後早期成績、心臓死回避率や心事故回避率に両群間で有意差を持たなかったことは、composite graft としての使用も長期的に心臓由来の合併症を大幅に回避できることを示唆するものであり、大動脈吻合が難しい症例の際は、吻合部位や末梢の狭窄率も考慮したグラフトデザインが必要と考えられる。今後も症例を重ね、グラフトデザインの検討を行っていく必要があるものと思われた。

V. 結 語

橈骨動脈の中極吻合の差による成績の検討を行った。大動脈への吻合も、composite graft としての使用においても両群で差は認めず、良好な成績であったといえる。今後はさらなる高齢化、合併症の多い症例の増加も考えられ、症例にあわせた中極吻合を考慮し、グラフトデザインを作成する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Carpentier A, Guermonprez J, Deloche A, Frechette C, DuBost C: The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973; **16**: 111-121
- 2) Carpentier A, Geha AS, Krone Rj, McCormick JR, Baue AE: Discussion of selection of coronary bypass: anatomic, physiological and angiographic considerations of vein and mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; **70**: 429-430
- 3) Acar C, Jebara V, Portoghese M, Beyssen B, Pagny J, Grare P, Chachques J, Fabiani J, Deloche A: Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992; **54**: 652-659
- 4) Royse AG, Royse CF, Tatoulis J, Grigg LE, Shah P, Hunt D, Better N, Marasco SF: Postoperative radial artery angiography for coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; **17**: 294-304
- 5) Calafiore AM, Di Giammarco G, Luciani N, Maddestra N, Di Nardo E, Angelini R: Composite arterial conduits for a wider arterial myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1994; **58**: 185-190
- 6) Calafiore AM, Di Giammarco G, Teodori G, D'Annunzio E, Vitolla G, Fino C, Maddestra N: Radial artery and inferior epigastric artery in composite grafts: improved midterm angiographic results. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**: 517-523
- 7) Tashiro T, Nakamura K, Iwakuma A, Zaito R, Iwahashi H, Murai A, Kimura M: Inverted T graft: Noble technique using composite radial and internal thoracic arteries. *Ann Thorac Surg* 1999; **67**: 629-631
- 8) Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC, 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
- 9) Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV: Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts: effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996; **334**: 216-219
- 10) Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, Gordon I: Bilateral internal thoracic artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery. *Circulation* 1998; **98**: 1-6
- 11) Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM, Cosgrove DM: Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **117**: 855-872
- 12) Taggart DP, D'Amico R, Altman DG: Effect of arterial revascularization on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001; **358**: 870-875
- 13) Parisian Mediastinitis Study Group: Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **111**: 1200-1207
- 14) Borger M, Rao V, Weisel R, Ivanov J, Cohen G, Scully H, David T: Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 1998; **65**: 1050-1056
- 15) Royse AG, Royse CF, Shah P, Williams A, Kaushik S, Tatoulis J: Radial artery harvest technique, use and functional outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; **15**: 186-193
- 16) Siminelakis S, Karfis E, Anagnostopoulos C, Toumpoulis I, Katsaraki A, Drossos G: Harvesting radial artery and neurologic complications. *J Card Surg* 2004; **19**: 505-510
- 17) Sajja LR, Mannam G, Sompalli S: Extrafascially harvested radial artery in CABG: technique of harvest, complications, and mid-term angiographic patency. *J Card Surg* 2005; **20**: 440-448
- 18) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Kitamura S: Competitive flow in arterial composite grafts and effect of graft arrangement in off-pump coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**: 481-486
- 19) Iacò AL, Teodori G, Di Giammarco G, Di Mauro M, Storto L, Mazzei V, Vitolla G, Mostafa B, Calafiore AM: Radial artery for myocardial revascularization: long-term clinical and angiographic results. *Ann Thorac Surg* 2001; **72**: 464-468; discussion 468-469
- 20) Maniar HS, Barner HB, Bailey MS, Prasad SM, Moon MR, Pasque MK, Lester ML, Gay WA, Damiano RJ: Radial artery patency: are aortocoronary conduits superior to composite grafting? *Ann Thorac Surg* 2003; **76**: 1498-1503; discussion 1503-1504
- 21) Lemma M, Mangini A, Gelpi G, Innorta A, Spina A, Antona C: Is it better to use the radial artery as a composite graft? Clinical and angiographic results of aorto-coronary versus Y-graft. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; **26**: 110-117
- 22) Rankin JS, Tuttle RH, Wechsler AS, Teichmann TL, Glower DD, Califf RM: Techniques and benefits of multiple internal mammary artery bypass at 20 years of follow-up. *Ann Thorac Surg* 2007; **83**: 1008-1014; discussion 1014-1015
- 23) Paz MA, Lupon J, Bosch X, Pomar JL, Sanz G: Predictors

- of early saphenous vein aortocoronary bypass graft occlusion. The GESIC Study Group. *Ann Thorac Surg* 1993; **56**: 1101-1106
- 24) Possati G, Gaudino M, Prati F, Alessandrini F, Trani C, Glieca F, Mazzari MA, Luciani N, Schiavoni G: Long-term results of the radial artery used for myocardial revascularization. *Circulation* 2003 16; **108**: 1350-1354
- 25) Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA: Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 93-101