

冠血行再建術後における冠動脈の血管内皮機能

大川 和成, 土井 潔, 夜久 均

Okawa K, Doi K, Yaku H: **Endothelial function of coronary arteries after coronary revascularization.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 59-65

I. はじめに

従来, 血管系は単純な血液の通り道に過ぎないと考えられ, 血管の内層(血管内皮)は不活性な細胞の層だと思われていた。しかしながら, 近年の研究では血管内皮がひとつの内分泌器官であり, 機械的ストレスに反応して各種の伝達物質を産生し, 血管緊張, 血流, 平滑筋増殖, 血小板活性と凝固, 炎症過程に作用し制御していることが判明した。以上の点から血管内皮は動脈硬化や冠動脈疾患の発症, 進行, 経過に大きな役割を果たしていると思われる¹⁾。

近年, 冠動脈疾患は増加し, 経皮的冠動脈形成術(PCI)や冠動脈バイパス術(CABG)といった冠血行再建術も多く施行されている。今回, 冠血行再建(PCI・CABG)後の冠血管内皮への影響について, 文献的考察を中心に検討した。

II. PCI後の血管内皮傷害

冠動脈へのステント留置後の内膜の炎症反応の時間的経過を図に示す(Fig. 1)。冠動脈へのステント留置は, 0-3日以内に留置部を中心に内膜に急性炎症を引き起こし, 炎症による刺激が冠動脈内皮の傷害を導くことが明らかになってきた²⁾。

2-4週までに急性炎症は消退し慢性炎症に移行し, 平滑筋細胞が増殖し血栓形成などを引き起こす。30日を過ぎても慢性炎症は残存し内膜の増殖を促進する³⁾。またステント留置はバルーン形成術より炎症反応が強く引き起こされる⁴⁾。さらに, 炎症や増殖反応は血管壁にとどまらず, 心筋などの周囲組織にまで及ぶ⁵⁾。そしてPCIにて多くの炎症マーカーの放出が誘導され, その炎症マーカーの放出が予後の悪化に関連していると報告されている⁶⁾。そのひとつとして, PCI後数カ月経過した後に再狭窄を来した症例に, 一酸化窒素(NO)が減少することによる過酸化脂質の増加を認めることがある。酸化ストレスは動

脈硬化の進行に関与することが知られている⁷⁾。

慢性炎症はサイトカインの分泌過剰を引き起こし, 血管内皮のメディエーター放出に変化を来す。炎症の持続による高レベルのサイトカインは血管内皮傷害に関与し, 血管機能に害を及ぼす。血管内皮のダメージはPCI後の再狭窄の大きな原因となる。PCI中の血管内皮の損傷がNOやプロスタサイクリンといった血管保護物質の有効性を減弱させる⁸⁾。

血管内皮機能の評価では, バルーン形成術やローターブレードと比較しステント留置を施行した患者において, より重篤な血管内皮機能障害を認めた⁹⁾。PCI後には血管拡張物質(特にNO)が抑制され, また強力な血管収縮物質であるエンドセリンの増加を認める^{10, 11)}。PCI患者の血漿NO濃度はPCI後3-6カ月の間, 著明に減少する。NO活性の低下は動脈硬化の開始・促進の中心的役割を果たし, また再狭窄にも関与する¹²⁾。

PCI後6-9カ月以内の胸部症状の再発は, 多くの場合拡張部の再狭窄, またはステント内の狭窄である。しかしながら, ステント部が開存しているにもかかわらず, 胸部症状が継続する患者が多くみられる。これは血管内皮機能障害による血管運動バランスの異常が血管収縮を引き起こした結果である。また他に拡張部以外の冠動脈の病変の進行にて症状が再発することがある¹³⁾。

血管内皮機能障害が, 有症状の心不全患者だけでなく無症状の早期心不全患者にも同様にみられることから, 血管内皮機能障害が心不全の原因となる心筋虚血や微小梗塞といったエピソードを繰り返し引き起こしていると推測される¹⁴⁾。また, 血管内皮機能障害はPCI後に冠動脈バイパス術を要した患者のグラフト開存性にも不利に働くと考えられる。PCIの有無にて早期・後期のグラフト開存性を比較した報告では, サンプル数が少なく有意差は認めなかったものの, 左内胸動脈-左前下行枝バイパスの後期開存率が, PCI未施行症例よりPCI施行症例の方が低い傾向を示した(Fig. 2)¹⁵⁾。IMAGINE試験でのPCIの既往を有するCABG施行例と既往のない症例の比較では, PCIの既往は心事故の独立した危険因子であるとしている¹⁶⁾。またHassanらも, PCIの既往は早期死亡

京都府立医科大学大学院医学研究科心臓血管外科学(〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路 465)

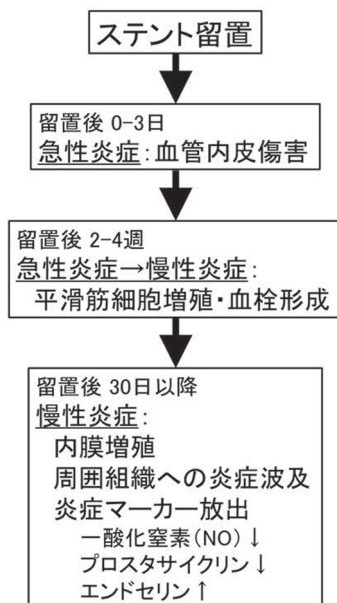


Fig. 1 ステント留置後の内膜の炎症反応経過

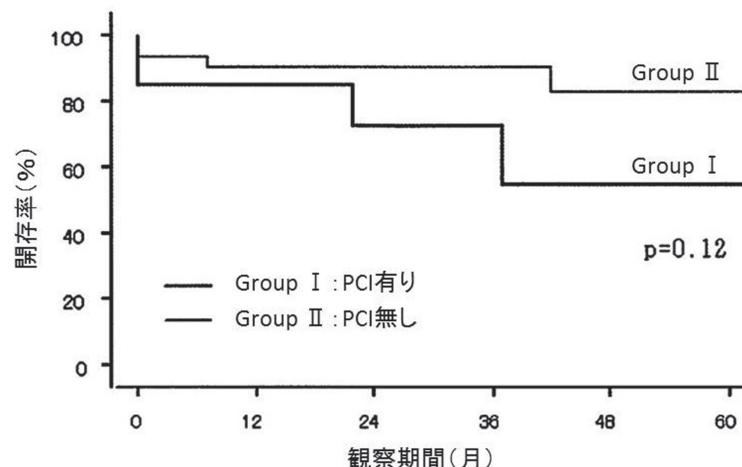


Fig. 2 LITA-LAD 開存率(文献 15 より改変)

の独立した危険因子であると結論している¹⁷⁾。

III. PCI 周術期心筋障害

ステント留置後の急性虚血は、まず、ステントの拡張により動脈硬化プラークの破裂が起こる。そしてアテローム塞栓症が引き起こされ、冠動脈末梢の微小循環が閉塞する。また、ステント留置によりステント留置部の分枝が閉塞しそのテリトリーが限局的に梗塞を起こす。これらによって引き起こされる微小血管の血管内皮機能障害が炎症反応の中心的役割を果たしている。

PCI 後の CK-MB 上昇は約 25% にみられ、治療後 3-4 カ月の間の心臓死の危険と関連がある。最近のメタ分析では、正常範囲からのわずかな CK-MB 上昇であっても、死亡率を上昇させるとしている¹⁸⁾。PCI 後の CK-MB の軽度上昇は微小梗塞によるものであることが、MRI にて確認されている¹⁹⁾。

さらに最近では、トロポニン I が心筋梗塞に関するより信頼できるバイオマーカーと考えられているが、トロポニン I の上昇した患者には新しい心筋障害があることが遅延造影 MRI にて確認されている。トロポニン I が放出される割合は、血管形成術のみの患者よりステント留置患者で高く、ステント留置患者の約 50% にみられる。そしてトロポニン I の上昇は治療後 90 日間の心臓死の危険性や臨床経過の悪化に影響があるとされている^{20, 21)}。

また急性心筋梗塞にて PCI を施行する患者にバルーンによる塞栓予防デバイスを用いても梗塞範囲を縮小することは出来ず、イベントフリーの生存率も向上しなかった。デバイスは 73% と効果的にデブリスを捕らえている

が、デブリスの除去は成績の向上につながっていない。これはデバイスでは可溶性の伝達物質の放出や血管内皮への影響を抑えることが出来ないためである²²⁾。

IV. Drug eluting stent の影響

薬剤溶出ステント (DES) がこれまでとは異なる相互作用を示すようになった。これらの薬剤は特有の副作用を持っている。

シロリムスは内膜増殖抑制効果があり、その結果ステント内再狭窄を減少させているが、炎症反応はステントエッジで悪化している。また血管内皮形成が遅れ、金属骨格が露出した状態にある²³⁾。

シロリムスは強力な血小板作動作用を有し、血栓形成を助長する。血小板凝集を増強するには、ナノグラムレベルのシロリムス濃度で十分である。さらにシロリムスは血小板凝集抑制、血栓形成抑制、血管拡張作用の中心的役割を果たす NO の産生を抑制する²⁴⁾。

炎症性サイトカインである IL-1β と IL-6 の放出について、ベアメタル、バクリタキセル、シロリムスの 3 群にて評価したところ、いずれの群においても留置後 20 分で著明に IL-1β、IL-6 の濃度が上昇した。この変化は 3 群で同様であった。その結果、DES を含めステント留置後には炎症性サイトカインの放出が起こり、プラークの破裂、血管内皮傷害を引き起こす。このデータはこれらの薬剤にはステント留置時に炎症性サイトカインの放出を抑制する効果がないことを示している。これらの薬剤ではステント留置によって引き起こされる血管内皮反応を打ち消すことは不可能なようである²⁵⁾。

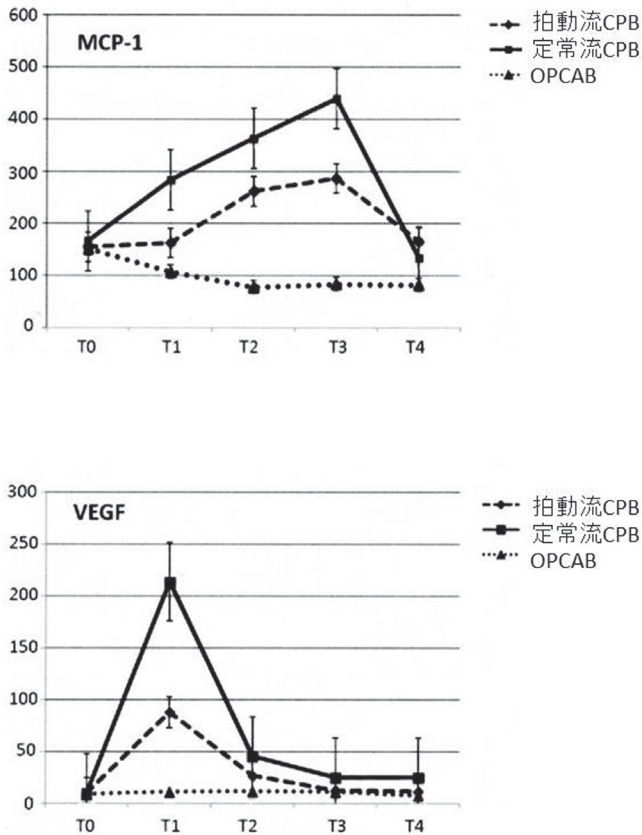


Fig. 3 血管内皮反応による MCP-1・VEGF の濃度変化(文献 25 より改変)

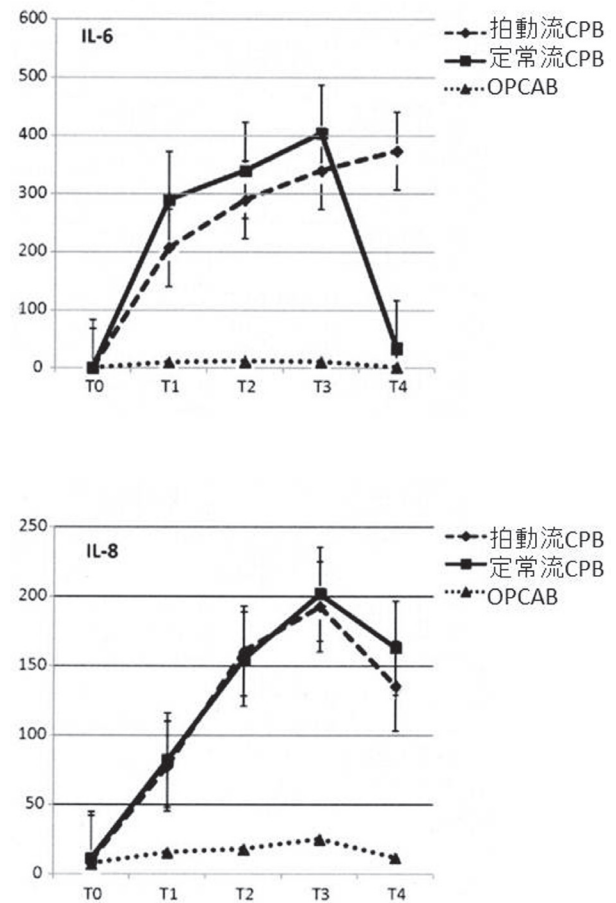


Fig. 4 IL-6・IL-8 の血中濃度変化(文献 25 より改変)

Togni らによるシリリムス溶出ステントとベアメタルステント留置後の運動負荷に対する血管内皮機能評価では、ベアメタルステント留置後の患者では、ステントの中極、末梢の近接した部位で運動による血管拡張を認めた。対照的にシリリムス溶出ステントの中極、末梢の近接した部位では、運動によって血管収縮を認めた。ベアメタルステントは運動に対する生理反応に影響しない。しかしながら、シリリムス溶出ステントは運動に対しパラドキシカル血管収縮を示した。ただニトログリセリンに対する血管拡張作用はそのままであった²⁶⁾。

再狭窄を予防すべき薬剤溶出ステントの効果として、炎症反応や血管機能障害の減少効果についても検討されるべきであり、そしてそれが本当の臨床効果につながることを考える。

V. Off-pump vs On-pump CABG

CABG においても術後の成績に周術期の血管内皮活性や炎症反応が関係する。それには、体外循環(CPB)による炎症反応が術後死亡率に重要な役割を果たすとされる。血管内皮は、血管透過性、血管緊張、凝固・線溶、炎症などが影響することで血管のホメオスタシスを維持しており、CPB による炎症には血管内皮活性、サイトカイン

ン、接着分子などが重要な因子と考える。

CABG による血管内皮活性は、心停止後の虚血再灌流障害、体外循環の人工物への血液の影響、定常流によるものである。炎症反応への影響を減らすため CPB にさまざまな改良を加えてきたが、off-pump CABG(OPCAB)の導入により心停止、CPB 利用の両方が回避された。

そこで Onorati らは、大動脈内バルーン・ポンピング(IABP)を用いた拍動流 CPB、定常流 CPB、OPCAB の 3 群について血管内皮活性化因子である MCP-1・VEGF、炎症性サイトカインである IL-2・IL-6・IL-8、抗炎症性サイトカインの IL-10 を測定しその影響を調べた²⁷⁾。

その結果、血管活性化因子である MCP-1 は CPB を使用した両群で上昇した。特に定常流 CPB で有意に上昇したのに対し、OPCAB 群では若干低下した。また VEGF も CPB を使用した両群で上昇。特に定常流 CPB で有意に上昇した(Fig. 3)。それに対し、OPCAB 群では VEGF の上昇はみられなかった。これは血管内皮活性に対し、心筋虚血再灌流障害が大きな役割である上に、両 CPB 群、OPCAB 群とも血管内皮の前駆細胞は誘発されるものの、CPB 群ではその機能が減弱するのにに対し OPCAB 群ではその機能が維持されるためと考えられている。

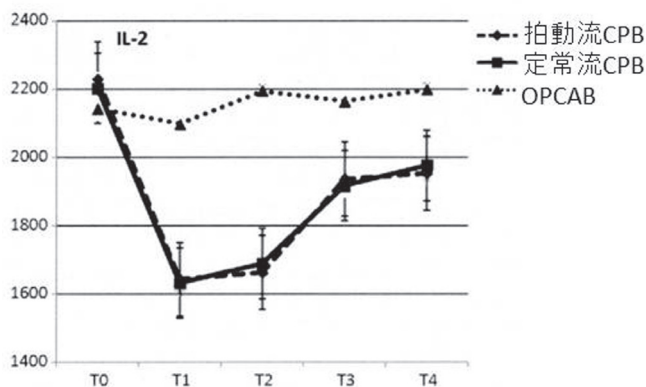


Fig. 5 IL-2の血中濃度変化(文献 25 より改変)

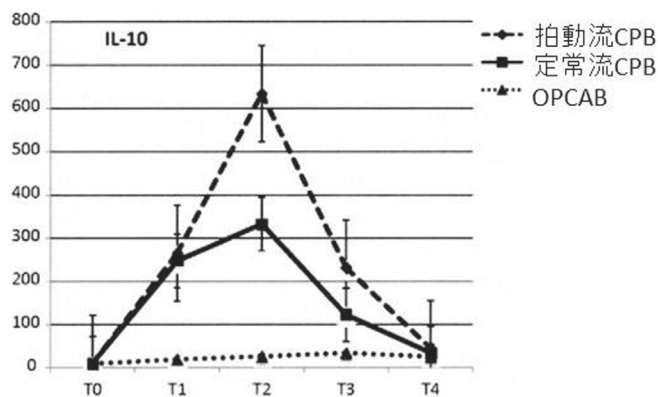


Fig. 6 IL-10の血中濃度変化(文献 25 より改変)

炎症性サイトカインであるIL-6・IL-8は両CPB群で同様に上昇し、OPCAB群ではわずかな反応であった(Fig. 4). このことはOPCABでは酸化ストレスが少ないことと一致する²⁸⁾. IL-2は両CPB群で手術開始後、一過性に低下したがこれはCPB開始直後の免疫システムの機能不全と言われている²⁹⁾. そのため、CPBを使用しないOPCABではIL-2レベルに変動はない(Fig. 5).

抗炎症性サイトカインのIL-10も両CPB群で著明な上昇を認め、拍動性CPBにおいてその上昇が高かった(Fig. 6). サイトカイン分泌に関しては炎症性・抗炎症性のバランスが重要であり、そのためには拍動流の方が有利であると考えられる. また、IL-10は炎症性サイトカインを抑制するだけでなく、心筋の再灌流障害に対しても保護的に働くため、両CPB群では上昇を認めたが、OPCAB群の上昇は軽度であった.

以上より、定常流CPBでは血管内皮が活性化され、サイトカインの放出が起こり術後の回復に遅れを来す. OPCABだけが血管内皮の活性化やサイトカインの放出が緩やかであった.

VI. 内胸動脈の血管内皮機能

1967年に大伏在静脈(SVG)を用いて始まったCABGではあるが、狭心症症状だけでなく、心機能・生命予後も改善したことから全世界に広がった. その後、バイパスグラフトの選択はSVGを前下行枝(LAD)に使用するより内胸動脈(ITA)を使用する方が生命予後の延長をもたらすことが示され³⁰⁾, ITAを用いたCABGが標準的となった.

冠動脈は豊富な中膜平滑筋層を有し、豊富な自律神経に覆われた中型動脈である. また、内膜と中膜平滑筋層との境界は粗で平滑筋細胞の増殖・遊走により内膜肥厚が生じやすい. さらに心拍動により伸展・屈曲が繰り返されており、損傷しやすく炎症細胞が容易に侵入し動脈硬化が生じやすいと言われている.

グラフトに用いられるSVGは中型静脈であるが、採取の際の虚血や内膜損傷は内膜肥厚の原因となる.

一方、ITAは冠動脈とは異なり、中膜平滑筋は少なく、弾性線維が豊富で、内皮と中膜の境界は密である. この結果、冠動脈、SVG、ITAの薬物に対する反応は異なり、血管内皮細胞の活性も異なってくる.

北村らの、LADにITAを吻合した症例に冠動脈の攣縮誘発試験同様、エルゴノビン(ERG)投与後、ニトログリセリン(NTG)を投与した報告³¹⁾では、ITAはERGに対しほとんど収縮しないが、LADは著明に収縮しNTGで著しく拡張する. ITAは拡張するがその程度はLADより低かったとしている(Fig. 7). そして、冠攣縮性病変と器質的狭窄病変を合併した患者へのCABGのERG、NTG負荷試験では、ITAを吻合した冠動脈末梢ではERGによる攣縮は抑制され、SVGを吻合した冠動脈末梢では攣縮を認めた. このことからITAは血管作動性物質の分泌能を持つグラフトと考えられた³²⁾.

LüscherらによるSVGとITAに対するアセチルコリン(Ach)負荷試験ではITAの内皮細胞ではSVGの内皮細胞より多くのNOがAchにて誘発されることが示された³³⁾. また、ITAおよびSVGで吻合された回旋枝(LCx)へAchをグラフト内注入しNO代謝物質であるNO₂を調べた試験では、ITAは有意に多くのNOを分泌し、SVGからはほとんどNOは分泌されなかった(Fig. 8). またNO分泌量はITAの術後年数と関係なかった³⁴⁾.

またITA、SVGが吻合された冠動脈の中核側狭窄の進行程度の研究では、狭窄部位が閉塞する率はITAで12~39%であるのに対し、SVGでは38~64%と有意に高かった³⁵⁻³⁷⁾. これらもITAが多量のNO等の血管拡張物質を放出し、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のが理由であると考えられる.

最近、完全動脈再建を試みて橈骨動脈(RA)が使用されるようになったが、RAとITAの生物学的特性は異なる. 血管内皮機能のもつ抗酸化特性の比較ではRAと比

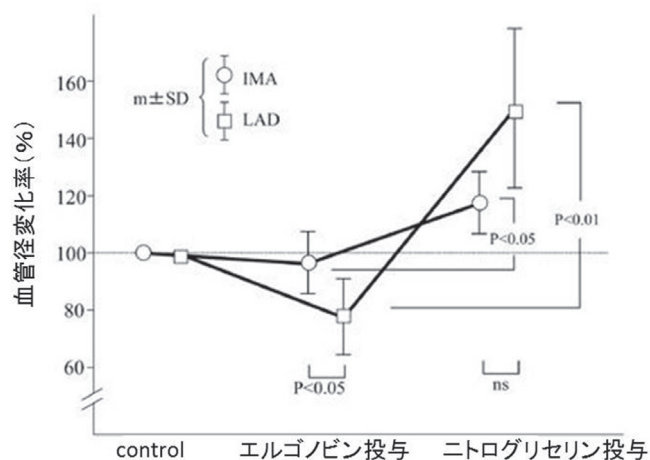


Fig. 7 エルゴノピン・ニトログリセリン投与による ITA・LAD の反応 (文献 28 より改変)

較しても ITA は優れた抗酸化特性を有しており、酸化ストレスを処理出来る。また RA は ITA より平滑筋細胞が多いため、虚血再灌流障害による影響を受けやすいとされている³⁸⁾。

VII. 糖尿病患者への血行再建

BARI 2D の報告では、II 型糖尿病 (DM) 患者に合併する安定狭心症に対して、PCI も薬物療法も 5 年生存率に差は認められなかった。また CABG も内科治療群との間で 5 年生存率に有意差はなかったものの、心血管系イベントは有意に抑制された³⁹⁾。さらに 2009 年に発表された PCI vs CABG のメタアナリシスでは DM 群の 8 年生存率が CABG において有意に優れていると報告されている⁴⁰⁾。

DM では細胞内の高血糖によりプロテインキナーゼ C が活性化し、抗動脈硬化酵素である eNO 合成酵素が低下、エンドセリンが上昇し、さらに過酸化物質が増加することで冠動脈疾患が促進される。そして DM 患者では冠動脈の血管内皮機能が低下し、NO 分泌機能低下を認めている⁴¹⁾。

一方、ITA は NO 分泌能に優れており、NO 分泌能の低下した冠動脈に ITA を吻合することは、冠動脈に対し NO 供給源として働き、その効果が CABG と PCI の効果の差に関与したと考えられる。

VIII. おわりに

これまでの報告された文献を参考に、PCI や CABG 後の血管内皮機能への影響について解説した。血管内皮機能は冠動脈疾患の発症・進行に関与するのみでなく、血行再建術後においても再狭窄、開存率、狭心症症状の改善に大きく関与している。今後、われわれは血行再建術だけでなく、術後の血管内皮機能についても考慮しつつ、

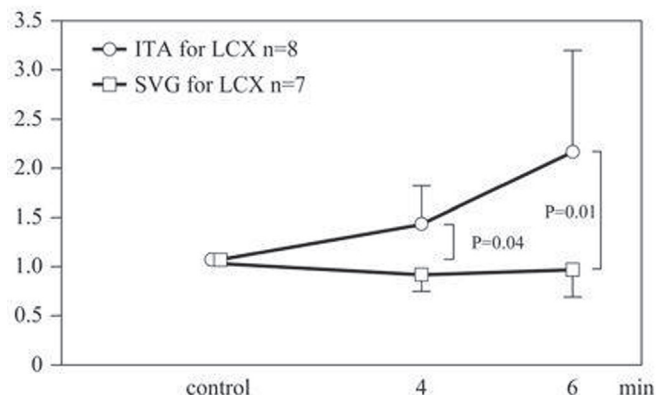


Fig. 8 アセチルコリン負荷による NO₂ 濃度変化 (文献 31 より改変)

最良の治療法を選択する必要がある。

文 献

- 1) Davignon J, Ganz P: Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; **109**: 27-32
- 2) Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C: Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2004; **25**: 1679-1687
- 3) Farb A, Kolodgie FD, Hwang JY, Burke AP, Tefera K, Weber DK, Wight TN, Virmani R: Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation* 2004; **110**: 940-947
- 4) Hofma SH, Whelan DM, van Beusekom HM, Verdouw PD, van der Giessen WJ: Increasing arterial wall injury after long-term implantation of two types of stent in a porcine coronary model. *Eur Heart J* 1998; **19**: 601-609
- 5) Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Müller KM: Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 157-163
- 6) Rajagopal V, Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Jia G, Topol EJ: Relation of an elevated white blood cell count after percutaneous coronary intervention to long-term mortality. *Am J Cardiol* 2004; **94**: 190-192
- 7) Tsimikas S, Lau HK, Han KR, Shortal B, Miller ER, Segev A, Curtiss LK, Witztum JL, Strauss BH: Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 2004; **109**: 3164-3170
- 8) Behrendt D, Ganz P: Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; **90**: 40-48
- 9) Caramori PR, Lima VC, Seidelin PH, Newton GE, Parker JD, Adelman AG: Long-term endothelial dysfunction after

- coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1675-1679
- 10) Jenero DR, Ewing JF: Nitric Oxide and postangioplasty restenosis: pathological correlates and therapeutic potential. *Free Radical Biol Med* 2000; **29**: 1199-1221
 - 11) Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, Mizuno O, Fukazawa H, Kurosaki K, Fujikawa H, Shimada K: Release of endothelin 1 and angiotensin II induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; **51**: 42-49
 - 12) Wykretowicz A, Dziarmaga M, Szczepanik A, Guzik P, Wysocki H: Prospective evaluation of hydroperoxide plasma levels and stable nitric oxide end products in patients subjected to angioplasty for coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003; **89**: 173-178
 - 13) Thadani U: Recurrent and refractory angina following revascularization procedures in patients with stable angina pectoris. *Coron Artery Dis* 2004; **15**: 1-4
 - 14) Lerman A, Zeiher AM: Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; **111**: 363-368
 - 15) Kamiya H, Ushijima T, Mukai K, Ikeda C, Ueyama K, Watanabe G: Late patency of the left internal thoracic artery graft in patients with and without previous successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004; **3**: 110-113
 - 16) Chocron S, Baillot R, Rouleau JL, Warnica WJ, Block P, Johnstone D, Myers MG, Calciu CD, Nozza A, Martineau P, van Gilst WH: Impact of previous percutaneous transluminal coronary angioplasty and/or stenting revascularization on outcomes after surgical revascularization: insights from the imagine study. *Eur Heart J* 2008; **29**: 673-679
 - 17) Hassan A, Buth KJ, Baskett RJ, Ali IS, Maitland A, Sullivan JA, Ghali WA, Hirsch GM: The association between prior percutaneous coronary intervention and short-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2005; **150**: 1026-1031
 - 18) Ioannidis JP, Karvouni E, Katritsis DG: Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1406-1411
 - 19) Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ: Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; **103**: 2780-2783
 - 20) Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, Tuttle RH, Hasselblad V, Armstrong PW, Moliterno DJ, Califf RM, Topol EJ, Ohman EM: Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1738-1744
 - 21) Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, Byrne JA, Thomas MR: Cardiac troponin T and I and creatine kinase-MB as markers of myocardial injury and predictors of outcome following percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2003; **92**: 285-293
 - 22) Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, Schultheiss HP, Dulas D, Rutherford BD, Antoniucci D, Krucoff MW, Gibbons RJ, Jones D, Lansky AJ, Mehran R: Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; **293**: 1063-1072
 - 23) Gomes WJ, Giannotti-Filho O, Hossne NA Jr, Catani R, Buffolo E: Inflammatory reaction after sirolimus-eluting stent implant. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 1903-1904
 - 24) Tuñón MJ, Sánchez-Campos S, Gutiérrez B, Culebras JM, González-Gallego J: Effects of FK506 and rapamycin on generation of reactive oxygen species, nitric oxide production and nuclear factor kappa B activation in rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 2003; **66**: 439-445
 - 25) Sardella G, Mariani P, D'Alessandro M, De Luca L, Pierro M, Mancone M, Porretta A, Accapezzato D, Fedele F, Paroli M: Early elevation of interleukin-1beta and interleukin-6 levels after bare or drug-eluting stent implantation in patients with stable angina. *Thromb Res* 2006; **117**: 659-664
 - 26) Togni M, Windecker S, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Billinger M, Meier B, Hess OM: Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 231-236
 - 27) Onorati F, Rubino AS, Nucera S, Foti D, Sica V, Santini F, Gulletta E, Renzulli A: Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile cardiopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; **37**: 897-904
 - 28) Matata BM, Sosnowski AW, Galiñanes M: Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 785-791
 - 29) Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Thode C, Kuhlmann WD, Markewitz A: Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines after cardiac operation: different cellular sources at different times. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 363-370
 - 30) 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
 - 31) Kitamura S, Morita R, Kawachi K, Iioka S, Seki T, Inoue K, Taniguchi S: Different responses of coronary artery and internal mammary artery bypass grafts to ergonovine and nitroglycerin in variant angina. *Ann Thorac Surg* 1989; **47**: 756-760
 - 32) 庭屋和夫, 北村惣一郎, 河内寛治, 森田隆一, 関 寿夫, 河田哲嗣: 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. *日本胸部外科学会雑誌* 1991; **39**: 1786-1792
 - 33) Lüscher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stulz P, von Segesser L, Yang ZH, Turina M, Grädel E, Weber E, Bühler FD: Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1988; **319**: 462-467
 - 34) Nishioka H, Kitamura S, Kameda Y, Taniguchi S, Kawata T, Mizuguchi K: 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
 - 35) Loop FD: Internal-thoracic-artery grafts. Biologically better coronary arteries. *N Engl J Med* 1996; **334**: 263-265

- 36) Manninen HI, Jaakkola P, Suhonen M, Rehnberg S, Vuorenniemi R, Matsi PJ: 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
- 37) Hamada Y, Kawachi K, Yamamoto T, Nakata T, Kashu Y, Watanabe Y, Sato M: Effect of coronary artery bypass grafting on native coronary artery stenosis. Comparison of internal thoracic artery and saphenous vein grafts. *J Cardiovasc Surg* 2001; **42**: 159–164
- 38) Mangoush O, Athanasiou T, Nakamura K, Johnson P, Smoienski R, Sarathchandra P, Oury T, Chester AH, Amrani M: Antioxidant properties of the internal thoracic artery and the radial artery. *Heart Lung Circ* 2008; **17**: 40–47
- 39) 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
- 40) Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrié D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kähler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ: Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009; **373**: 1190–1197
- 41) da Silva CG, Specht A, Wegiel B, Ferran C, Kaczmarek E: Mechanism of purinergic activation of endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *Circulation* 2009; **119**: 871–879