内胸動脈グラフトの薬剤反応性による血流供給能の基礎的研究

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 牛島, 輝明
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9448

金沢大学十全医学会雑誌　第108巻　第5号　580－591（1999）

内胸動脈グラフトの薬剤反応性による血流供給能の基礎的研究

金沢大学医学部医学科外科学第一講座（主任：渡邊洋宇教授）
牛　島　輝　明

虚血性心疾患に対する冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting) において，内胸動脈グラフトは遠隔期開存率が優れているため積極的に用いられているが，血管収縮性・拡張性がグラフト血流に及ぼす影響については明らかでない．本研究では雑種成熟イヌ18頭を用いて3つの実験モデルを作成し，種々の血管収縮剤・拡張剤に対する内胸動脈グラフト血流量，血流波形の変化を検討した．グラフト解放流量を測定するため内胸動脈を右心耳に吻合した12頭を，薬剤をグラフト内に局所投与したグラフト内投与群6頭と，薬剤を全身投与した全身投与群6頭に分けた．冠動脈バイパス群6頭では内胸動脈を左冠動脈前下行枝 (left anterior descending coronary artery) に吻合し，吻合部中枢側の左前下行枝を結紮した後に薬剤の全身投与を行った．全身投与群と冠動脈バイパス群では平均大動脈圧が薬剤投与前後で同じになるように循環血液量を調節した．グラフト内投与群の血流量は，薬剤投与前に161±51ml/分であったが，塩酸メトキサミン，ノルエピネフリン，エピネフリンでそれぞれ126±44ml/分，119±29ml/分，112±21ml/分へと有意に減少した．またニトログリセリン，塩酸パパベリンで209±73ml/分，251±86ml/分へと有意に増加した．全身投与群のグラフト血流量は，薬剤投与前に163±32ml/分であったが，塩酸メトキサミン，ノルエピネフリン，エピネフリンでそれぞれ124±34ml/分，122±47ml/分，118±38ml/分へと有意に減少した．ニトログリセリンでは204±61ml/分へと有意に増加した．冠動脈バイパス群のグラフト解放流量は163±20ml/分で，左前下行枝に吻合後のグラフト血流量は48±17ml/分であった．塩酸メトキサミンで血流量は29±13ml/分，ノルエピネフリンで24±13ml/分，エピネフリンで36±17ml/分へといずれも有意に減少し，これらの薬剤投与時の収縮期血流量に変化はなく，拡張期血流量が有意に低下していた．またニトログリセリンでは，グラフト血流量は55±16ml/分へと有意に増加し，収縮期血流量，拡張期血流量ともに増加した．グラフト解放血流波形は収縮期優位の2峰性を示したが，冠動脈バイパス群のグラフト血流波形は収縮期との間に切れ込みを有する拡張期優位の2峰性を示した．血管収縮剤投与により冠動脈バイパス群のグラフト血流波形は拡張期成分が低下する傾向を示した．以上の結果より，内胸動脈グラフトは各種血管作動薬による血管緊張性の変化に伴い，解放流量，バイパス流量を変化させるグラフトであり，冠動脈バイパス症例に対する血管収縮薬の投与は，グラフト血流量を低下させる可能性が示唆された．

Key words coronary artery bypass grafting, internal thoracic artery, blood flow, pharmacological reactivity

虚血性心疾患に対する冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting, CABG) は本邦で年間1万件以上行われ，ますます増加の傾向にあり，心臓手術の中で最も重要なものである．CABGの術式として自家大伏在静脈をグラフトとした上行大動脈－冠動脈バイパス術が一般的であったが，遠隔期開存率の優位性[1,2]から種々の自己動脈がグラフト材として使用されるようになってきた．しかし一方では動脈グラフトは静脈グラフトに比べ，内径が細く，起始動脈から冠動脈までの距離が長いため，血流供給能の限界が懸念されている．実際，CABG術中に体外循環からの離脱が困難となり，静脈グラフトによるバイパスの追加によって体外循環から離脱し得た症例の報告や[3,4]，術後に動脈グラフトが開存しているにも関わらず，運動負荷時にその灌流域の虚血を認める症例が報告されている[5]．この成因として我々は体循環として収縮期優位の血流動態を有する動脈グラフトと，拡張期優位の特徴を示す冠循環との生理学的非適合性がその一因であることを解明した[6]．

一方，動脈グラフトの血流供給能を左右するもう一つの因子として，生きた血管である動脈グラフトの血管収縮性と拡張性が挙げられる．臨床的に周術期の動脈グラフト攣縮が重篤な血行動態の破綻を来したという報告が認められる[7-9]．また手術技術の向上に伴いCABGの適応が拡大され重症冠動脈病変，低左心機能症例に対しても手術が行われるようになり，動脈グラフト使用症例において，攣縮の予防を含め周術期に使用する血管収縮剤・拡張剤の安全かつ最良の使用法を確立する事が必要となってきた．生体外での各種血管作動薬剤に対する動脈グラフトの収縮性，拡張性の報告は散見されるものの[10-19]，実際に生体内で動脈グラフト血流へ及ぼす影響に関する詳細な報告はない．本研究では，内胸動脈を用いたCABGの実験モデルを作

平成11年9月28日受付，平成11年10月28日受理

Abbreviations：CABG, coronary artery bypass grafting; LAD, left anterior descending coronary artery

成し，種々の血管収縮剤・拡張剤に対する動脈グラフト血流量，血流波形の変化を解析し，その血流供給特性を検討した．

材料および方法

Ⅰ．実験動物

実験動物として体重11～20kgの雑種成熟イヌ18頭を用いた．実験動物の使用は金沢大学宝町地区動物実験指針に従った．

Ⅱ．麻酔および術中管理

塩酸ケタミン（三共製薬，東京）20mg/kgの筋肉内投与による麻酔導入後，パンクロニウムクロプロマイド（日本オルガノン，東京）0.1mg/kgを静脈内投与し，経口的に気管カニューレを挿入し，Harvard型人工呼吸器（Bodine Electric Company, Chicago, USA）にて純酸素による毎分20回（30～40ml/回）の従量式人工呼吸を行った．維持麻酔として30分経過ごとに塩酸ケタミン10mgとパンクロニウムクロプロマイド1mgの静脈内追加投与を行った．

Ⅲ．実験モデルの作製

グラフト解放流量を測定するため内胸動脈を右心耳に吻合した12頭を，薬剤投与法により，グラフト内投与群6頭と全身投与群6頭に分けた．さらにバイパスグラフト血流量を測定するため内胸動脈を冠動脈に吻合し薬剤を全身投与したCABG群6頭を作成した．

1．グラフト内投与群

右傍胸骨切開にて開胸し，左鎖骨下動脈起始部から筋横隔膜動脈分岐部までの全ての分枝を電気メスによる凝固或いは3-0絹糸にて結紮切断し，左内胸動脈を胸壁から剥離した．心膜縦切開にて心臓に達した後，ヘパリンナトリウム（武田製薬，大阪）200IU/kgを静脈内投与した．筋横隔膜動脈分岐部の中枢側で内胸動脈を離断し有茎グラフトとした．続いて心拍動下に右心耳を心房鉗子にて把持し，約3mmの切開を加えた後，内胸動脈を8-0ポリプロピレン糸の連続縫合にて吻合した（図1）．薬剤投与前のグラフト血流量をコントロールとした．薬剤投与は右心耳を心房鉗子にて再度遮断し，右心耳よりグラフト内に逆行性に行った．5分後に右心耳鉗子を解除しグラフト血流量を測定した．薬剤による全身血行動態の変化を来さぬよう，遮断解除後早期の血液は体外に排出させた．

2．全身投与群

グラフト内投与群と同様の方法で，有茎グラフトとした左内胸動脈を右心耳に吻合した（図1）．薬剤は末梢静脈より投与し，投与開始5分後の安定期にグラフト血流量を測定した．測定に際し，平均大動脈圧が薬剤投与前値と同じになるように循環血液量を調節した．

3．CABG群

左傍胸骨切開にて開胸し，他群と同様に左内胸動脈を胸壁より剥離した．心膜を縦切開し，ヘパリンナトリウム200IU/kgを静脈内投与の後，上下大静脈脱血，右大腿動脈送血にて常温体外循環を行った．送血ポンプとして遠心ポンプ（Sarns, Ann Arbor, USA）を用い，人工肺には膜型人工肺（Sarns）を使用した．上行大動脈遮断後，4℃に冷却した高カリウム晶質心筋保護液20ml/kgを大動脈基部より注入し心停止とし，また氷片による心筋局所冷却を併用した．左冠動脈前下行枝（left anterior descending coronary artery, LAD）を露出し，第一対角枝分岐直後のLADに内胸動脈を8-0ポリプロピレン糸を用いて連続縫合した（図2）．大動脈遮断解除の後，直流通電にて除細動を行い，血行動態が安定した後，体外循環を停止した．体外循環中及び離脱後の血行動態安定のための薬剤使用は行わなかった．体外循環停止後に血流量を測定した後，LAD吻合部の中枢側を結紮し，再度グラフト血流量を測定しコントロールとした．薬剤は末梢静脈より投与し，投与開始5分後の安定期にグラフト血流

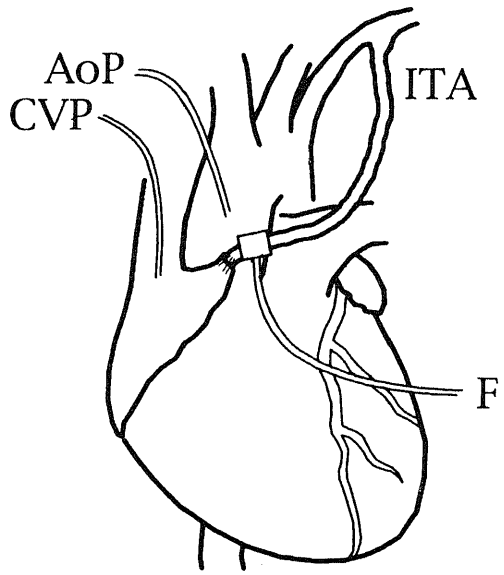

Fig. 1. Diagram of the experimental procedure of the intraluminal injection group and the systemic injection group. AoP, aortic pressure; CVP, central venous pressure; ITA, internal thoracic artery; F, transit-time ultrasound flowmeter.

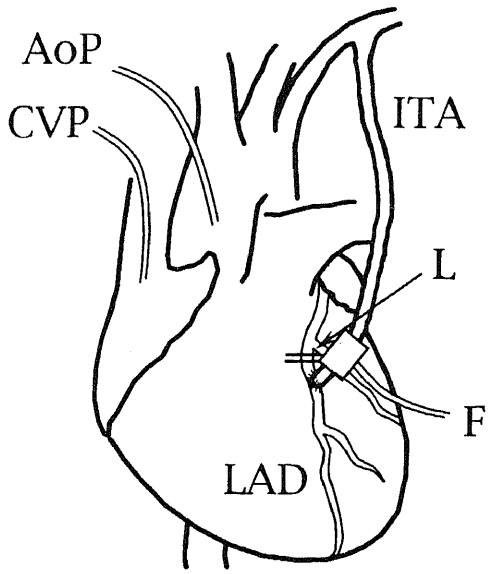

Fig. 2. Diagram of the experimental procedure of the coronary artery bypass grafting group. AoP, aortic pressure; CVP, central venous pressure; ITA, internal thoracic artery; F, transit-time ultrasound flowmeter; LAD, left anterior descending coronary artery; L, ligation of the LAD distal to its first diagonal branch.

量を測定した．測定に際し平均大動脈圧が薬剤投与前値と同じになるように循環血液量を調節した．

Ⅳ．使用薬剤

グラフト内投与群ではエピネフリン（第一製薬，東京）0.2mg/ml，ノルエピネフリン（三共，東京）0.2mg/ml，塩酸メトキサミン（日本新薬，京都）2.0mg/ml，ニトログリセリン（日本化薬，東京）0.5mg/ml，塩酸パパベリン（大日本製薬，大阪）8mg/mlを用いた．全身投与群とCABG群ではエピネフリン0.3 μg/kg/分，ノルエピネフリン0.3 μg/kg/分，塩酸メトキサミン0.1mg/kg，ニトログリセリン0.5 μg/kg/分を用いた．薬剤投与の順序は無作為とした．また各薬剤の投与には測定終了後15分以上の間隔を置き，血行動態及びグラフト血流量が薬剤投与前値に復し，先行薬剤の影響が無くなったことを確認した後に行った．

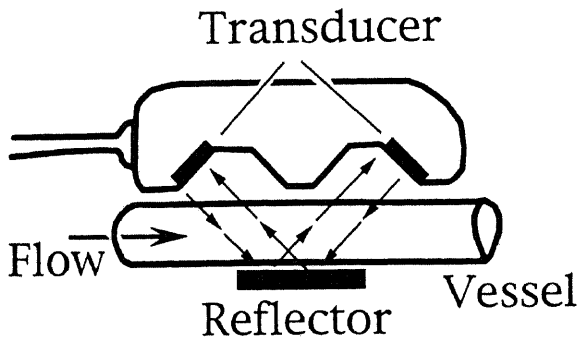

Fig. 3. Diagram of the probe of the transit-time ultrasound flowmeter. Using wide beam illumination, two transducers pass ultrasonic signals back and forth, alternately intersecting the flowing liquid in upstream and downstream directions. The flowmeter derives an accurate measure of the transit time it took for the wave of ultrasound to travel from one transducer to the other. The difference between the upstream and downstream integrated transit times is a measure of volume flow rather than velocity.

Ⅴ．測定項目および血流測定

グラフト血流測定には超音波トランジットタイム血流計（Transonic System Inc, New York, USA）を用いた．この血流計は液体を挟んだ2点間を交互に伝播する超音波の到達時間を計測することによる血流測定装置である．プローブ内の2つの振動子が形成する均一の超音波フィールドが，血流の上流では加速され，下流では減速される．その到達時間の変化から瞬時に血流量を計測する（図3）．血管径に関係なく分時血流量，血流波形が求められ，血管を周囲組織より剥離しプローブに密着させる必要がないため，プローブによる血管の圧迫がなく，生理的な測定が可能である[20]．血流測定に際し，心電図，大動脈圧，中心静脈圧をマルチチャンネルレコーダー（Mingograf 82, Siemens- Elema, Solna, スウェーデン）に同時記録した．血流測定は内胸動脈グラフトの吻合部付近で行った．各実験群において，薬剤投与前後のグラフト血流量と血流量変化率を検討した．また大動脈圧波形の立ち上がりから切痕（dicrotic notch）までを収縮期として，同時記録したグラフト血流波形を収縮期と拡張期に2分し，その面積比から拡張期，収縮期流量を求めた．

Ⅵ．統計学的処理

各測定項目は連続する5心拍について行い，それらの平均を測定値とし，$\bar{x}$±SDで示した．薬剤投与によるグラフト血流量と血行動態の変化に関する有意差検定には対応のあるt検定を行った．血流量変化率に関する有意差検定には2群間では対応のないt検定を行い，3群間では一元配置分散分析を行い有意

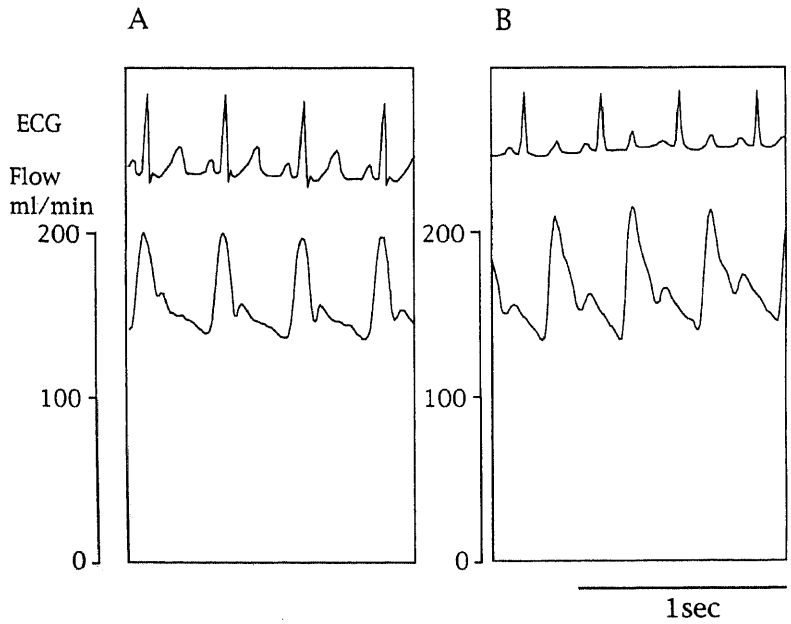

Fig. 4. Profiles of graft flow before drug administration. (A) The intraluminal infusion group. (B) The systemic infusion group. ECG, electrocardiogram.

差のあったものについては更にBonferroni検定を行った．危険率が0.05未満の場合に統計学的に有意と判定した．

成　　績

I．グラフト内投与群

1．グラフト解放流量および薬剤投与前血流量

右心耳吻合前に内胸動脈断端から10秒間に自由流出した血液量を測定したグラフト解放流量は168±44ml/分であった．右心耳吻合後に測定したグラフト血流量は161±51ml/分で有意差は認めなかった．血流波形は収縮期優位の2峰性波形を示し（図4A），収縮期血流量は88±26ml/分，拡張期血流量は73±27ml/分であった．

2．測定時血行動態

薬剤投与前に比し，各種薬剤投与後の大動脈収縮期圧，拡張期圧，平均圧，中心静脈圧，心拍数に有意な変化は認めなかった（表1）．

3．血管収縮剤

血管収縮剤投与後のグラフト血流量は，塩酸メトキサミンで126±44ml/分（$p<0.01$），ノルエピネフリンで119±29ml/分（$p<0.05$），エピネフリンで112±21ml/分（$p<0.05$）へと3剤とも有意に減少した．収縮期グラフト血流量は塩酸メトキサミンで65±22ml/分（$p<0.05$），ノルエピネフリンで65±15ml/分（$p<0.05$），エピネフリンで61±11ml/分（$p<0.05$）と有意に減少し，拡張期グラフト血流量もそれぞれ61±24ml/分（$p<0.05$），55±14ml/分（$p<0.05$），50±11ml/分（$p<0.05$）と有意に減少した（図5）．血流量変化率は塩酸メトキサミンが−22±6％，ノルエピネフリンが−24±10％，エピネフリンが−28±11％であり，3群間に有意差は認めなかった（図6）．

4．血管拡張剤

ニトログリセリン，塩酸パパベリンの投与によりグラフト血流量は，それぞれ209±73ml/分（$p<0.01$），251±86ml/分（$p<0.01$）へと有意に増加した．収縮期グラフト血流量はニトログリセリンで118±45ml/分（$p<0.05$），塩酸パパベリンで137±42ml/分（$p<0.01$）へと有意に増加し，拡張期血流量はそれぞれ91±34ml/分（$p<0.05$），113±46ml/分（$p<0.01$）へと有意に増加した（図5）．血流量変化率はニトログリセリンが29±12％，塩酸パパベリンが51±19％で，塩酸パパベリンは

Table 1. Hemodynamic variables in the intraluminal injection group

Drugs	Systolic AoP (mmHg)	Diastolic AoP (mmHg)	Mean AoP (mmHg)	CVP (mmHg)	HR (beats/min)
Control	157±31	89±21	109±21	6±1	199±33
MEX	140±16	77±22	96±17	6±1	188±33
NE	157±33	84±22	105±22	6±1	204±37
EP	156±28	85±14	111±15	6±1	203±32
NG	148±32	87±12	107±14	6±1	209±30
PAP	148±27	80±22	96±21	6±1	206±33

The values are shown as $\bar{x}\pm$SD. AoP, aortic pressure; CVP, central venous pressure; HR, heart rate; MEX, methoxamine; NE, norepinephrine; EP, epinephrine; NG, nitroglycerin; PAP, papaverine.

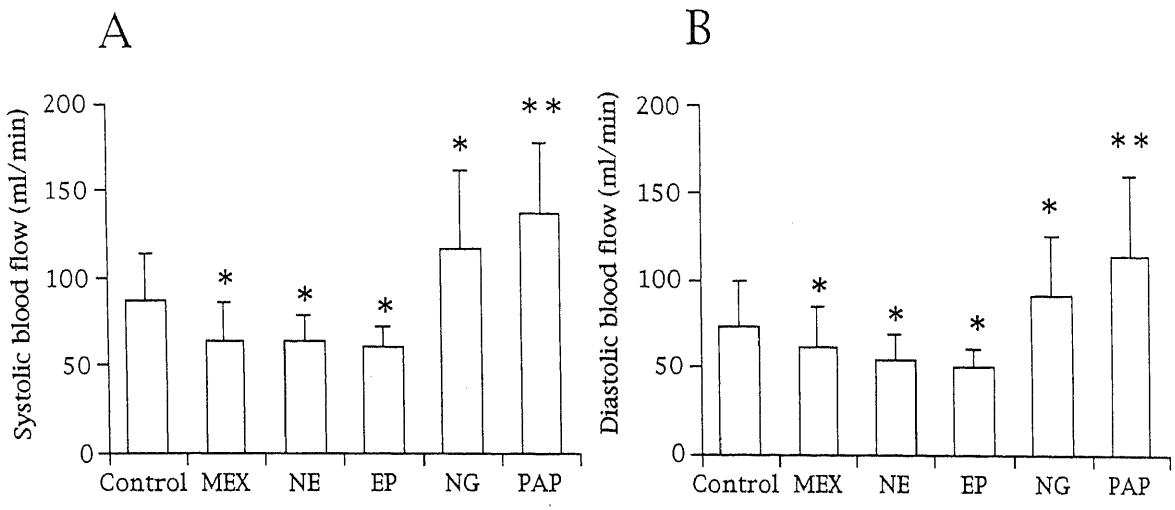

Fig. 5. Drug effects on blood flow in the inrtaluminal injection group. (A) Systolic blood flow. (B) Diastolic blood flow. Each value and vertical bar represents $\bar{x}$ and SD, respectively. *$p<0.05$, **$p<0.01$ versus control by paired t-test. MEX, methoxamine; NE, norepinephrine; EP, epinephrine; NG, nitroglycerin; PAP, papaverine.

ニトログリセリンに比し血流量の増加が有意に大きかった ($p<0.01$) (図6).

5．血流波形

薬剤投与後の血流波形は血管収縮剤・拡張剤のいずれにおいても収縮期優位の2峰性波形を示し投与前と比べ特徴的な変化は認めなかった.

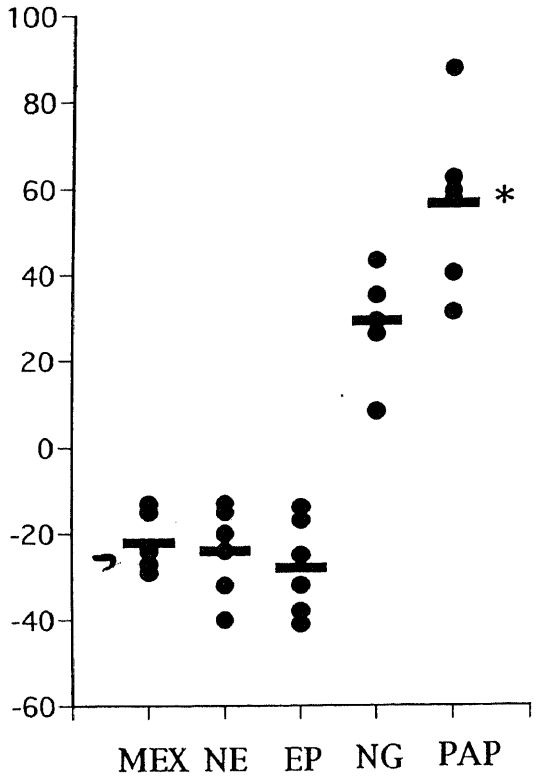

Fig. 6. The percent changes in blood flow compared to the control value in each animal of the intraluminal injection group. Each horizontal bar represents $\bar{x}$. *$p<0.01$ versus nitroglycerin by unpaired t-test. MEX, methoxamine; NE, norepinephrine; EP, epinephrine; NG, nitroglycerin; PAP, papaverine.

Ⅱ．全身投与群

1．グラフト解放流量および薬剤投与前血流量

右心耳吻合後のグラフト血流量は156±36ml/分で吻合前の解放流量163±32ml/分と有意差は認めなかった．血流波形はグラフト内局所投与と同様の収縮期優位の2峰性波形を示した(図4B)．収縮期血流量は86±24ml/分，拡張期血流量は70±14ml/分であった.

2．測定時血行動態

薬剤の全身投与による血行動態の変化に対し，循環血液量を調節して平均大動脈圧を一定としたが，大動脈収縮期圧，拡張期圧にも有意な変化は認めなかった．血管収縮剤による血圧の上昇に対し瀉血を，拡張剤による血圧低下に対し自家輸血あるいは補液を行った．そのため中心静脈圧は血管収縮剤で低値を，拡張剤で高値を示す傾向にあり，塩酸メトキサミンで有意に低値を示した ($p<0.05$)．心拍数に有意な変化は認めなかった(表2).

3．血管収縮剤

塩酸メトキサミンの投与でグラフト血流量は124±34ml/分へと有意に減少した ($p<0.01$)．ノルエピネフリンの投与で血流量は122±47ml/分と有意に減少した ($p<0.05$)．エピネフリンの投与で血流量は118±38ml/分と有意に減少した ($p<0.01$)．収縮期血流量は塩酸メトキサミンで67±23ml/分 ($p<0.01$)，ノルエピネフリンで68±30ml/分 ($p<0.05$)，エピネフリンで63±23ml/分 ($p<0.01$) へと有意に減少し，拡張期血流量もそれぞれ57±12ml/分 ($p<0.01$)，54±18ml/分 ($p<0.05$)，55±18ml/分 ($p<0.05$) へと有意に減少した (図7)．血流量変化率は塩酸メトキサミンが－21±8％，ノルエピネフリンが－23±21％，エピネフリンが－25±14％であり，3群間に有意差はなかった (図8).

4．血管拡張剤

ニトログリセリンの投与でグラフト血流量は204±61ml/分 ($p<0.05$) と有意に増加した．収縮期および拡張期血流量は104±26 ml/分 ($p<0.05$)，100±39ml/分 ($p<0.05$) へとコントロールに比しいずれも有意に増加した (図7).

5．血流波形

薬剤投与後の血流波形は収縮期優位の2峰性波形を示したが，血管収縮薬で投与前に比し最大値は低いものの収縮期波形が急峻になり，収縮期と拡張期の間の切れ込みが深くなる傾向にあった.

Table 2. Hemodynamic variables in the systemic injection group

Drugs	Systolic AoP (mmHg)	Diastolic AoP (mmHg)	Mean AoP (mmHg)	CVP (mmHg)	HR (beats/min)
Control	168±18	112±15	130±13	6±1	208±15
MEX	171±20	116±23	133±23	5±1*	200±25
NE	172±27	109±12	127±14	6±1	209±17
EP	169±31	118±25	140±21	5±1	197±40
NG	169±38	109±25	129±27	6±1	186±37

The values are shown as $\bar{x}\pm$SD. AoP, aortic pressure; CVP, central venous pressure; HR, heart rate; MEX, methoxamine; NE, norepinephrine; EP, epinephrine; NG, nitroglycerin.
*$p<0.05$ versus control by paired t-test.

Ⅲ．CABG群

1．グラフト解放流量および薬剤投与前血流量

内胸動脈のグラフト解放流量は163±20ml/分であった．LAD吻合後のグラフト血流量は12±4ml/分で，LAD中枢側を結紮後のグラフト血流量は48±17ml/分と有意に増加した($p<0.05$)．血流波形は，収縮期と拡張期の間に切れ込みを有する拡張期優位の2峰性波形を示した(図11)．また収縮期及び，拡張期血流量においても有意に増加した($p<0.01$)．

2．測定時血行動態

内胸動脈-冠動脈バイパス術を体外循環及び心停止下で行った影響により，他の2群に比べグラフト血流測定時の大動脈圧は低値を示した．薬剤の全身投与による血行動態の変化に対し，循環血液量を調節して平均大動脈圧を一定としたため，中心静脈圧は血管収縮剤で低値を，拡張剤で高値を示した(表3)．

3．血管収縮剤

血管収縮剤投与後のグラフト血流量は塩酸メトキサミンで29±13ml/分($p<0.05$)，ノルエピネフリンで24±13ml/分($p<0.01$)，エピネフリンで36±17ml/分($p<0.05$)とコントロールに比し有意に減少した．収縮期血流量は薬剤投与前が15±6ml/分であったのに対し，塩酸メトキサミンで13±7ml/分，ノルエピネフリンで11±5ml/分，エピネフリンで14±8ml/分と有意な変化は認めなかった．拡張期血流量は薬剤投与前が34±11ml/分であったのに対し，塩酸メトキサミンで16±6ml/分($p<0.01$)，ノルエピネフリンで16±8ml/分($p<0.01$)，エピネフリンで22±10ml/分($p<0.01$)と有意に減少した(図9)．血流量変化率は塩酸メトキサミンが−42±11%，ノルエピネフリンが−52±13%，エピネフリンが−27±17%であり，エピネフリンの血流変化率はノルエピネフリンと比べ小さかった($p<0.05$)(図10)．

4．血管拡張剤

ニトログリセリンの投与でグラフト血流量は55±16ml/分へと有意に増加し($p<0.01$)，収縮期血流量，拡張期血流量はそれぞれ17±6ml/分($p<0.01$)，39±11ml/分($p<0.01$)へと有意に増加した(図9)．

5．血流波形

LAD結紮前のグラフト血流波形は，収縮期早期の逆流を認め，

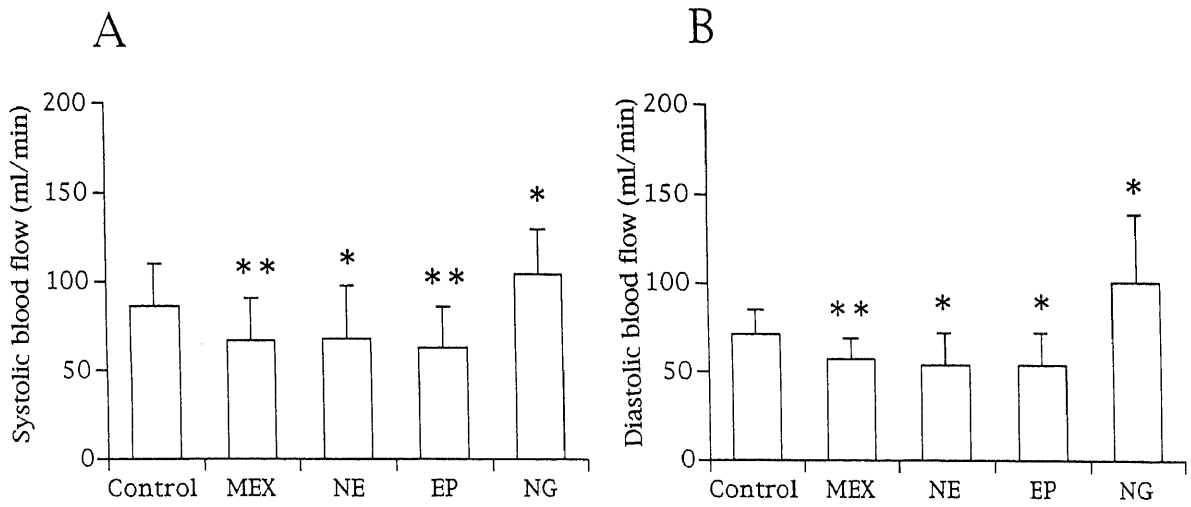

Fig. 7. Drug effects on blood flow in the systemic injection group. (A) Systolic blood flow. (B) Diastolic blood flow. Each value and vertical bar represents $\bar{x}$ and SD, respectively. *$p<0.05$, **$p<0.01$ versus control by paired t-test. MEX, methoxamine; NE, norepinephrine; EP, epinephrine; NG, nitroglycerin.

Table 3. Hemodynamic variables in the CABG group

Drugs	Systolic AoP (mmHg)	Diastolic AoP (mmHg)	Mean AoP (mmHg)	CVP (mmHg)	HR (beats/min)
Control	108±17	67±12	75±18	3±1	145±18
MEX	107±8	67±19	77±8	2±1	132±8
NE	111±15	63±10	73±9	3±1	134±10
EP	114±13	62±15	80±13	2±1*	130±10
NG	112±14	66±16	83±17	4±1*	137±8

The values are shown as $\bar{x}$±SD. CABG, coronary artery bypass grafting; AoP, aortic pressure; CVP, central venous pressure; HR, heart rate; MEX, methoxamine; NE, norepinephrine; EP, epinephrine; NG, nitroglycerin. *$p<0.05$ versus control by paired t-test.

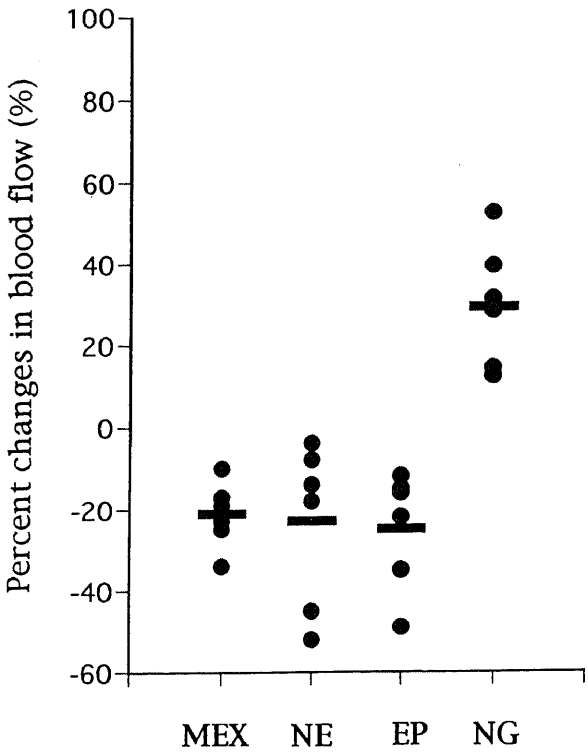

Fig. 8. The percent changes in blood flow compared to the control value in each animal of the systemic injection group. Each horizontal bar represents x̄. MEX, methoxamine; NE, norepinephrine; EP, epinephrine; NG, nitroglycerin.

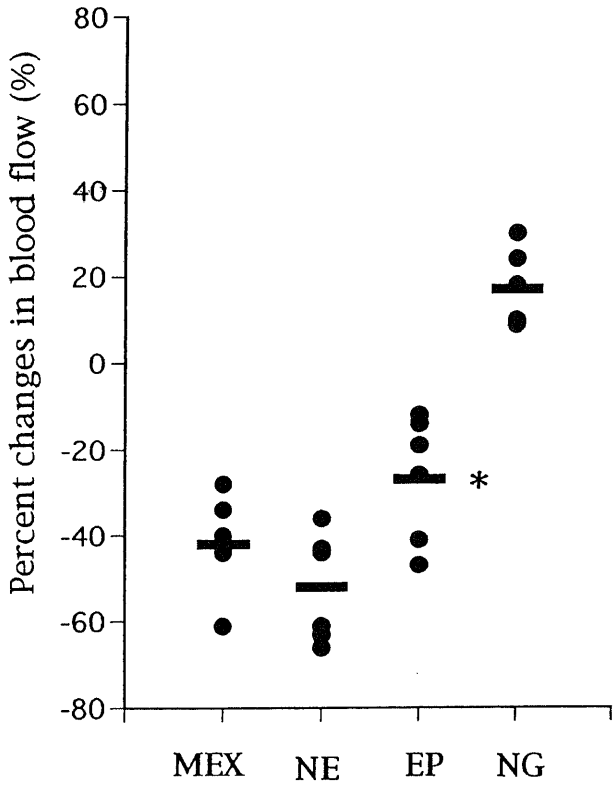

Fig. 10. The percent changes in blood flow compared to the control value in each animal of the coronary artery bypass grafting group. Each horizontal bar represents x̄. *$p < 0.05$ versus norepinephrine after Bonferroni's correction. MEX, methoxamine; NE, norepinephrine; EP, epinephrine; NG, nitroglycerin.

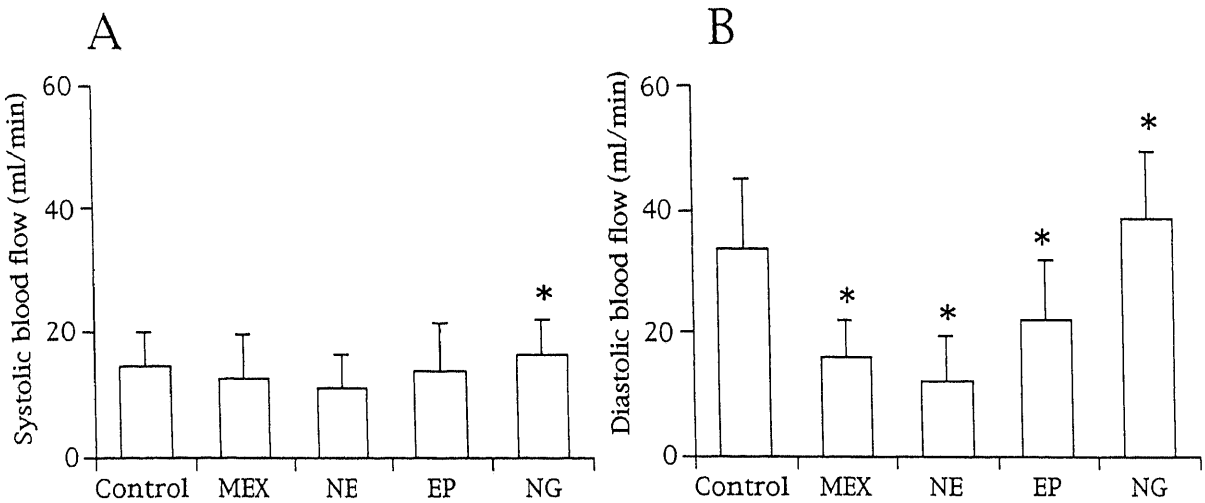

Fig. 9. Drug effects on blood flow in the coronary artery bypass grafting group. (A) Systolic blood flow. (B) Diastolic blood flow. Each value and vertical bar represents x̄ and SD, respectively. *$p < 0.05$ versus control by paired t-test. MEX, methoxamine; NE, norepinephrine; EP, epinephrine; NG, nitroglycerin.

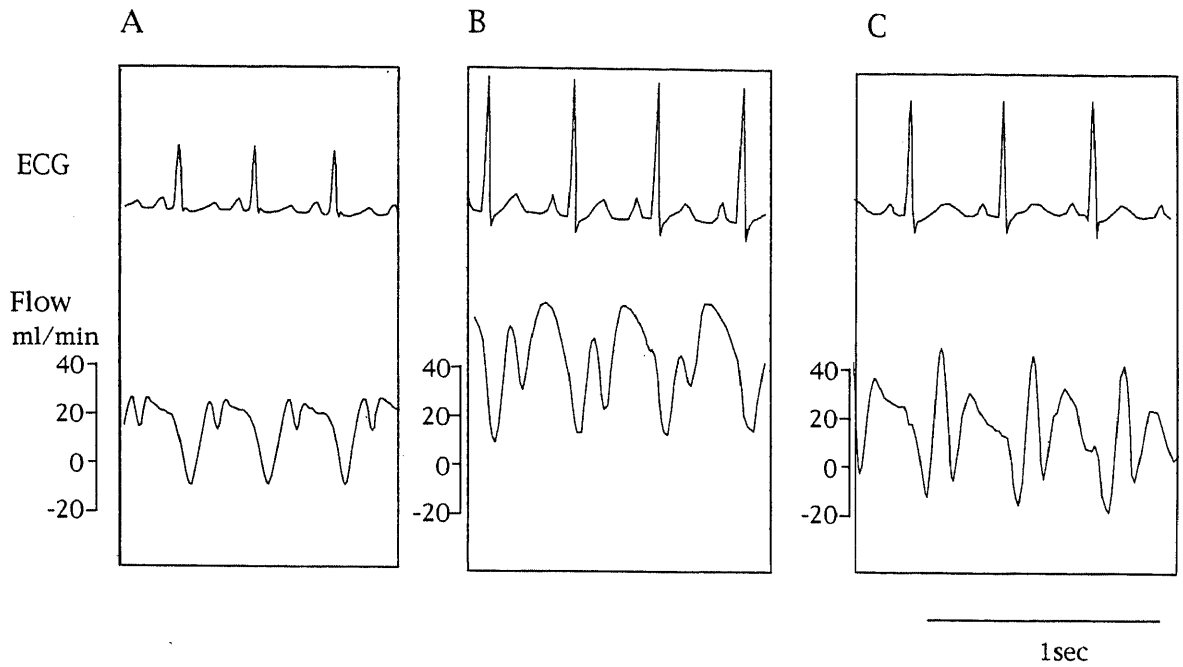

Fig. 11. Profiles of graft flow. (A) Before the left anterior descending coronary artery (LAD) ligation. (B) After LAD ligation. (C) After systemic administration of norepinephrine. ECG, electrocardiogram.

かつ収縮期と拡張期の間に切れ込みを有する拡張期優位の2峰性波形を示した．LAD結紮後には，収縮期早期の逆流はなくなり，収縮期，拡張期グラフト流量はともに増加し，より拡張期優位の2峰性波形を示した．血管収縮剤投与により血流波形は拡張期成分が低下する傾向を示した(図11)．ニトログリセリンでは収縮期，拡張期流量はともに増加を示す傾向にあった．

考　　察

虚血性心疾患に対する初めての系統的な外科治療は1946年Vineberg[21]により報告された．この術式は，有茎に剥離した内胸動脈を直接心筋内に植え込みその後の内胸動脈からの血管新生を期待するものであり，虚血の改善は限られた狭い範囲にとどまり十分に有効な術式とはいえなかった．冠動脈へ直接血行再建を行うCABGは1967年Favaloro[22]により始められた．有茎で用いる内胸動脈は長さに制限があるのに比し，大伏在静脈はグラフトとして長さを自由に用いることができ，血管径も太く扱いやすいこと，またより多くの血流供給が可能なこと[23)~25)]などから大伏在静脈がグラフトとして多く使用されて来た．その後手術技術の進歩，体外循環の安全性の確立等によりCABGの成績は著しく向上し，より優れた遠隔成績が要求されるようになった．遠隔成績の観点からみると，大伏在静脈グラフトは硬化性病変を来しやすく，遠隔期開存率は内胸動脈グラフトと比べ劣っている．Loopら[1]はCABG術後10年の遠隔成績を検討し，大伏在静脈のみを使用した群は内胸動脈をLADに使用した群に比べ遠隔期死亡の危険率が1.6倍で，心筋梗塞発生の危険率が1.4倍であることを示し，内胸動脈の遠隔成績における優位性を報告した．現在内胸動脈グラフトは長期開存性に優れた有効なグラフトとして広く用いられている．

しかし一方で，内胸動脈グラフトは血流供給能が懸念されている．von Segesserら[3]は内胸動脈グラフトを用いたCABG症例の1.2％で術中急性左心不全を認め体外循環から離脱できず，大伏在静脈によるバイパスの追加によって体外循環離脱をなし得たと報告した．またKawasujiら[5]は術後1ヶ月で核医学的検討を行い，LADに吻合した内胸動脈グラフトが良好に開存しているにも関わらず運動負荷時にLADの責任灌流域である前壁中隔の壁運動異常を認める症例があることを報告した．この一因としてTedoriyaら[6]は収縮期優位の体循環としての特徴を有する動脈グラフトと，拡張期優位の血行動態を示す冠循環との生理学的非適合性にあると報告している．

動脈グラフトの血流供給能を左右するもう一つの因子として，動脈グラフトの血管収縮性と拡張性が考慮される．CABG周術期は種々の血管収縮剤・拡張剤を使用するが，これらの薬剤に対する動脈グラフトの反応を解明することが手術成績向上に必須である．そこで著者は，内胸動脈グラフトを用いた条件の異なる3系統の実験モデルを作成し，種々の血管収縮剤・拡張剤に対する生体内での動脈グラフト血流の変化及び血流波形を検討し，動脈グラフトの血流供給特性を検討した．

組織学的に内胸動脈は中膜の大半を弾性板で占める弾性血管であるが，起始部および遠位部の数cmは中膜に平滑筋層と弾性板が混在する筋弾性血管である[26]．Beavisら[27]は内胸動脈グラフト血流は収縮期血圧の上昇に相関して上昇することを示し，灌流圧がグラフト血流量の維持のための重要な因子であると報告している．またDobrinら[28]は，内胸動脈と大伏在静脈の血管内圧と血管径との関係の検討をし，大伏在静脈においては内圧が0から50mmHgまでは径の急激な拡大を認めるが，その後内圧を200mmHgまで上昇させても径の変化はほとんど認

めなかったのに対し，内胸動脈は200mm Hgまでの内圧上昇に伴い内径も徐々に拡大したと報告した．大伏在静脈に比べ内胸動脈は灌流圧の変動に対する血管径の変化が大きく，血流量は灌流圧に依存する受動的グラフトとしての特徴を有すると考えられる．Heら[29)30)]は人の内胸動脈の部位別の血管収縮剤に対する血管収縮特性を検討し，部位により薬剤反応性は異なり，近位側や中央部に比べ末梢側が有意に反応性が強かったこと，弾性血管である中央部においても薬剤に対する血管収縮を認めたことを示し，内胸動脈グラフトは弾性血管としての性質だけを有する受動的グラフトではないことを報告している．

一般にグラフト流量は，血行動態因子，標的冠動脈因子，グラフト因子により決定される．血行動態因子として動脈圧，脈拍数，肺動脈圧，左室拡張末期圧などがあり，冠動脈因子としては中枢冠動脈病変，責任灌流域，末梢冠血管抵抗があり，グラフト因子としてはグラフト長，血管径，解剖学的位置がある．血管作動薬はこららの3因子すべてに影響を及ぼすため，冠動脈吻合後の内胸動脈グラフトの血流量変化における薬剤投与による影響を個別に判定することは難しい．そこで3つの実験モデルを作成し，グラフトの血流供給特性を検討した．グラフト内投与群および全身投与群は，冠動脈因子の影響を受けないグラフト解放流量を測定するモデルとした．解放流量の測定では，グラフトの末梢血管抵抗がゼロとなることが条件であるが，グラフトを右心耳に吻合することで出血による循環血液量の変化を来すことなく計測が可能となる．グラフト内投与群では，薬剤をグラフト内のみに局所投与することにより全身血行動態に影響を及ぼさないため，グラフト血流量変化は内胸動脈の緊張性の変化及び血管径の変化を直接反映していると考えられる．全身投与群では，グラフト内局所投与群と同様のモデルに対し薬剤を臨床的に用いられる濃度で全身投与し，グラフト解放流量の変化を検討した．この際，内胸動脈は前述の如く受動的グラフトとしての特徴を有するため，循環血液量を調節して一定の平均大動脈圧の条件下で血流測定を行うことで，グラフトの血管緊張性の変化による血流供給特性の判定が可能と考えた．CABG群は，内胸動脈をLADに吻合した臨床モデルである．本群でも全身投与群と同様の理由で平均大動脈圧を一定とした．全身投与群とCABG群では循環血液量の調節により中心静脈圧の変動を認めたが，その他の血行動態指標には変化は認めなかった．

血管収縮薬にはエンドセリン等の内皮由来収縮因子，トロンボキサンやプロスタグランジンF2 α 等のプロスタグランジン，α-アドレナリン作動薬，5-水酸化トリプタミンやトロンボキサンA2等の血小板由来接合因子，ヒスタミン，アセチルコリン，アンギオテンシンⅡ，カリウムイオン等がある[17)]．本研究ではこれらの薬剤のうち昇圧剤として臨床的によく用いられる塩酸メトキサミン，ノルエピネフリン，エピネフリンを選択した．これらはいずれも α-アドレナリン作動薬であるが，塩酸メトキサミンは α 1受容体に選択的に作用し，ノルエピネフリン，エピネフリンは α 1，α 2受容体の両方に作用する．エピネフリンはさらに β-受容体への作用も強く有するという特徴がある．グラフト内投与群においてグラフト血流量は投与前に比し塩酸メトキサミン，ノルエピネフリン，エピネフリンでそれぞれ22％，24％，28％の減少を認めた．これは α 1受容体刺激によって血管平滑筋の収縮がおき，グラフト径が縮小したことによると考えられる．ノルエピネフリン，エピネフリンのもつ α 2受容体刺激は動脈内皮細胞の酸化窒素の産生を引き起こし，血管を拡張させ[17)]，またエピネフリンが強く有する β 受容体刺激も血管拡張作用をもつ．内胸動脈内皮の α 2受容体及び平滑筋細胞の β 受容体の存在は証明されているが[31)]，これらの薬剤のグラフト血流低下率は α 1受容体に選択的に作用する塩酸メトキサミンに比し差は認めなかった．本実験により α-アドレナリン作動薬による血管緊張性亢進は実際に生体内でグラフト血流量を低下させ，内胸動脈は単に動脈圧等の血行動態因子のみに影響を受ける受動的グラフトではないことがグラフト血流供給能の観点からも証明された．全身投与群においても，血管収縮薬3剤ともに臨床的に用いられている投与量でグラフト内投与群と同様にグラフト血流量の低下を認め，血管緊張性の亢進による血管径の縮小が起きていると考えられたが，その変化率は薬剤間で差は認めなかった．

CABG群では，グラフト解放流量が163±20ml/分であったのに対しLAD中枢側の結紮後のグラフト血流量は48±17ml/分となり，解放血流波形が収縮期優位の2峰性であったのに対し，CABG群では拡張期優位の2峰性波形を示した．これは冠血管抵抗がグラフト血流に影響を及ぼしているとともに冠循環が拡張期優位の血流動態であることに因る．CABG群の薬剤投与後のグラフト血流量は全身投与群と同様に血管収縮薬3剤とも有意な血流低下を認めた．しかし血流減少率は全身投与群で差は認めなかったのに対し，CABG群ではエピネフリンの減少率がノルエピネフリンと比べ有意に小さかった．これは，冠動脈因子の反応の違いによるものであり，ノルエピネフリンは冠血管抵抗を上昇させるに対し，エピネフリンは β 受容体刺激により冠動脈の拡張が起き血管抵抗が低下したためと考えられた．DiNardoら[32)]はCABG中の人工心肺離脱後に各種 α-アドレナリン作動薬を平均大動脈圧が20mmHgの上昇を認めるまで投与し，投与前後の内胸動脈グラフト血流量を測定し，塩酸メトキサミンと同類の α 1受容体選択的作動薬であるフェニレフリンで血流量は有意に減少し，ノルエピネフリンでは変化はなく，エピネフリンで有意に上昇したと報告している．この報告では，平均大動脈圧を上昇させている点と，薬剤投与濃度の点で著者の実験とは異なるが，血圧上昇による血流量増加作用を考慮すれば，著者の行った実験結果を裏付けるものと考えられる．

血管拡張薬であるニトログリセリンと塩酸パパベリンはともに，血管平滑筋に直接作用し血管を拡張させる血管内皮非依存性拡張薬である．グラフト内局所投与群では2剤ともに投与前に比し有意な血流増加を示したが，変化率は塩酸パパベリン群が有意に大きかった．試験管内で認めるこれらの血管拡張作用は実際に生体内でグラフト血流量を増加させた．塩酸パパベリンの局所投与は内胸動脈剥離後の攣縮の解除，血管径の拡大を目的に広く臨床的に用いられており，本実験においてもその有効性が証明された．本剤は強酸性で，抗狭心症作用は認めずCABG周術期に全身投与されることはないため，本実験では全身投与の検討は行わなかった．ニトログリセリンは比較的太い冠動脈を拡張させ，また末梢静脈の拡張によって心臓の前負荷を軽減させ，抗狭心症薬，心不全治療薬として広く使用されている．その血管拡張作用の程度は血管部位により異なっているが，全身投与にてグラフト解放流量，吻合後グラフト血流量ともに増加させ，臨床的に有効な薬剤であることが裏付けられた．

グラフト血流波形は，グラフト内投与群では大動脈圧波形に近似した収縮期優位の2峰性波形を示した．これはグラフト断端の血管抵抗のない状態での解放流量を測定するモデルであり，グラフト灌流圧は大動脈圧に規定される．血管収縮剤でグラフト血流量が減少し拡張剤で増加し，拡張期・収縮期血流量も同様の変化を認めたが，血流波形には変化はなかった．全身投与群においても同様の収縮期優位の2峰性波形を示したが，血管収縮薬において収縮期血流波形が急峻になり，収縮期拡張期の間の切れ込みが深くなる傾向にあった．これは血管収縮剤の全身投与による全身末梢血管の収縮および瀉血による循環血液量の低下により，末梢動脈の脈圧が大きくなったためと考えられた．収縮期・拡張期血流量はともに収縮剤で有意に減少し，拡張剤で有意に増加した．

CABG群の血流波形は前述の2群とは異なり，収縮期と拡張期の間に切れ込みを有する拡張期優位の2峰性波形を示した．これは冠循環が拡張期優位の血流動態であることに因る．血管内ドップラーカテーテルを用いた内胸動脈グラフトの流速波形の研究では，グラフト中枢側では収縮期優位の2峰性波形，末梢側では拡張期優位の2峰性波形を示し，中枢側はより体循環の影響をうけ，末梢側はより冠循環の影響を受けると報告されている[33]．トランジットタイム血流計を用いた本実験ではLAD中枢側解放時は収縮期早期に冠動脈からグラフトへの逆流を伴う低流量の2峰性波形を示したが，これはグラフト血流と冠動脈血流との拮抗が原因である[34]．LAD中枢側の結紮により血流量は4倍に増加し収縮期早期の逆流も消失した．血管収縮剤投与による血流波形は収縮期流量に変化はなかったが，拡張期成分が低下し，収縮期早期および収縮期拡張期間の切れ込みが深くなる傾向を示した．血管収縮剤投与によるグラフト総血流量の低下は，拡張期流量の低下によってもたらされ，収縮期血流量は変化しないことが判明した．一方ミリスロール投与においては総血流量，収縮期及び拡張期血流量はともに有意な増加を認めた．

今回検討した薬剤は塩酸パパベリンを除き，CABG周術期に血行動態を維持するために用いられている．これらの薬剤は，大動脈圧，冠血管抵抗，心筋酸素消費を変動させるが，今回の実験により内胸動脈グラフト血流供給にも影響を及ぼすことが示された．高血圧に対処する血管拡張剤であるニトログリセリンの投与は，今回の実験によりグラフト血流を増加させるため有効な薬剤といえる．これに対し，低血圧に対処する塩酸メトキサミン，ノルエピネフリン，エピネフリン等の血管収縮剤の投与は内胸動脈グラフトの血管収縮により血流供給を低下させた．血管収縮剤の投与により血圧が上昇する場合には，グラフト血流の増加が期待できるが，低左心機能や循環血液量の低下等の理由により十分な血圧上昇が得られない場合には，グラフト血流はかえって減少し，さらなる血行動態の悪化を来す可能性があると推察される．また，これらの血管収縮剤は心筋酸素消費量を増大させるため，グラフト血流が増加しても相対的に心筋虚血が引き起こされる可能性もある．従ってCABG症例において，これらの薬剤投与に際しては内胸動脈グラフトの薬剤反応性を認識した上での慎重な投与が必要と考える．

結　　論

CABGにおける内胸動脈グラフトの薬剤反応性による血流供給能を評価するため，3つの実験モデルを作成し，超音波トランジットタイム血流計を用いて，各種薬剤投与時のグラフト血流量及び血流波形の変化を検討した．

1．グラフト内薬剤局所投与にて，グラフト解放流量は塩酸メトキサミン，ノルエピネフリン，エピネフリンで有意に低下し，ニトログリセリン，塩酸パパベリンで有意に増加した．また塩酸パパベリンの血流量増加率はニトログリセリンに比し有意に大きかった．

2．薬剤全身投与時のグラフト解放流量は平均動脈圧が一定の場合，塩酸メトキサミン，ノルエピネフリン，エピネフリンで有意に低下し，ニトログリセリンで有意に増加した．

3．薬剤全身投与時の冠動脈バイパスグラフト血流量は平均動脈圧が一定の場合，塩酸メトキサミン，ノルエピネフリン，エピネフリンで有意に減少した．これらの血管収縮剤投与時に，収縮期血流量に変化はなく，拡張期血流量が有意に低下していた．またニトログリセリンでは，グラフト総血流量，収縮期血流量，拡張期血流量ともに有意に増加した．

4．グラフト解放血流波形は，収縮期優位の2峰性を示し，バイパス血流波形は収縮期と拡張期の間に切れ込みを有する拡張期優位の2峰性を示した．血管収縮剤投与時のバイパスグラフト波形は拡張期成分が低下し，収縮期拡張期の間の切れ込みが深くなる傾向を示した．

5．内胸動脈グラフトは血管作動薬による血管緊張性の変化に伴い，グラフト解放流量，バイパス血流量が変化した．血管収縮薬の投与は，血圧の上昇が伴わない場合には，グラフト血流を低下させる可能性が示唆された．

謝　　辞

稿を終えるにあたり，御指導と御校閲を賜りました恩師渡邊洋宇教授に深甚なる謝意を捧げます．また，本研究を直接御指導，御教授頂きました川筋道雄助教授に深く感謝いたします．

最後に本研究の遂行に御協力頂いた金沢大学第一外科学教室員各位に厚くお礼を申し上げます．

文　　献

1） Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LAR, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC, Proudfit WL. Influence of internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. N Engl J Med 314: 1-6, 1986

2） Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Taylor PC, Goormastic M, Peper W, Gill CC, Golding LAR, Stewart RW. Fifteen hundred coronary reoperations: Results and determinants of early and late survival. J Thorac Cardiovasc Surg 93: 847-859, 1987

3） von Segesser L, Simonet F, Meier B, Finci L, Faidutti B. Inadequate flow after internal mammary-coronary artery anastomosis. Thorac Cardiovasc Surgeon 35: 352-354 , 1987

4） Jones EL, Lattouf OM, Weintraub WS. Catastorophic consequences of internal mammary artery hypoperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 98: 902-907, 1989

5） Kawasuji M, Tsujiguchi H, Tedoriya T, Taki J, Iwa T. Evaluation of postoperative flow capacity of internal mammary artery. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 696-702, 1990

6） Tedoriya T, Kawasuji M, Ueyama K, Sakakibara N, Takemura H, Watanabe Y. Physiologic characteristics of

coronary artery bypass grafts. Ann Thorac Surg 56: 951-956, 1993

7) Sarabu MR, McClung JA, Fass A, Reed GE. Early postoperative spasm in left internal mammary artery bypass grafts. Ann Thorac Surg 44: 199-200, 1987

8) Zeff RH, Iannone LA, Kongtahworn C, Brown TM, Gordon DF, Benson M, Phillips SJ, Alley RE. Coronary artery spasm following coronary artery revascularization. Ann Thorac Surg 34: 196-200, 1982

9) Blanche C, Chaux A, Spasm in mammary artery grafts. Ann Thorac Surg 45: 586, 1988

10) He GW, Rosenfeldt FL, Buxton BF, Angus JA. Reactivity of human isolated internal mammary artery to constrictor and dilator agents: Implications for treatment of internal mammary artery spasm. Circulation [Suppl I] 80: 141-150, 1989

11) Hillier C, Watt PAC, Spyt TJ, Thurston H. Contraction and Relaxation of human internal mammary artery after intraluminal administration of papaverine. Ann Thorac Surg 53: 1033-1037, 1992

12) O'Neil GS, Chester AH, Schyns CJ, Tadjkarimi S, Pepper JR, Yacoub M. Vascular reactivity of human internal mammary and gastroepiploic arteries. Ann Thorac Surg 52: 1310-1314, 1991

13) Jett GK, Guyton RA, Hatcher CR, Abel PW. Inhibition of humam internal mammary artery contractions: An in vitro study of vasodilators. J Thorac Cardiovasc Surg 104: 977-982, 1992

14) Myers ML, Li GH, Yaghi A, McCormack D. Humam internal thoracic artery reactivity to dopaminergic agents. Circulation [Suppl II] 88: 110-114, 1993

15) Mügge A, Barton M, Cremer J, Frombach R, Lichtlen PR. Different vascular reactivity of human internal mammary and inferior epigastric arteries in vitro. Ann Thorac Surg 56: 1085-1089, 1993

16) He GW, Rosenfeldt FL, Angus JA. Pharmacological relaxation of the saphenous vein during harvesting for coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 55: 1210-1217, 1993

17) He GW, Yang CQ, Starr A. Overview of the nature of vasoconstriction in arterial graft for coronary operations. Ann Thorac Surg 59: 676-683, 1995

18) Jett GK, Arcici JM, Hatcher CR, Abel PW, Guyton RA. Vasodilator drug effects on internal mammary artery and saphenous vein grafts. J Am Coll Cardiol 11: 1317-1324, 1988

19) Weinstein JS, Grossman W, Weintraub RM, Thurer RL, Johnson RG, Morgan KG. Difference in α-adrenergic responsiveness between human internal mammary arteries and saphenous veins. Circulation 79: 1264-1270, 1989

20) Burton RG, Gorewit RC, Ultrasonic flowmeter uses wide-beam transit-time technique. Med Electron 15: 68-73, 1984

21) Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. Can Med Assoc J 55: 117-119, 1946

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

23) Wakabayashi A, Beron E, Lou MA, Mino JY. Physiological basis for the systemic-to-coronary artery bypass graft. Arch Surg 100: 17-19, 1970

24) Hamby RI, Aintablian A, Wisoff BG, Hartstein ML. Comparative study of the postoperative flow in the saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. Am Heart J 93: 306-315, 1977

25) Flemma RJ, Singh HM, Tector AJ, Lepley D, Frazier BL. Comparative hemodynamic properties of vein and mammary artery in coronary bypass operation. Ann Thorac Surg 20: 19-27, 1975

26) van Son JAM, Smedts F, de Wilde PCM, Pijls NHJ, Wong-Alcala L, Kubat K, Tavilla G, Lacquet LK. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. Ann Thorac Surg 55: 106-113, 1993

27) Beavis RB, Mullany CJ, Cronin KD, Scott DA, Treagus BC, Zhikun Y, Worner MJ. An experimental in vivo study of the canine internal mammary artery and its response to vasoactive drugs. J Thorac Cardiavasc Surg 95: 1059-1066, 1988

28) Dobrin P, Canfield T, Moran J, Sullivan H, Pifarré R. Coronary artery bypass: The physiological basis for differences in flow with internal mammary artery and saphenous vein grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 74: 445-454, 1977

29) He GW. Contractility of the humann internal mammary artery at the distal section increase toward the end: Emphasis on not using the end of the internal mammary artery for grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 106: 406-411, 1993

30) He GW, Acuff TE, Yang CQ, Ryan WH, Mack MJ. Middle and proximal sections of the human internal mammary artery are not "passive conduits". J Thorac Cardiovasc Surg 108: 741-746, 1994

31) He GW, Buxton B, Rosenfeldt FL, Wilson AC, Angus JA. Weak β-adrenoceptor-mediated relaxation in the human internal mammary artery. J Thorac Cardiovasc Surg 97: 259-266, 1989

32) DiNardo J, Bert A, Schwartz MJ, Johnson RG, Thurer RL, Weintraub RM. Effects of vasoactive drugs on flows through left internal mammary artery and saphenous vein grafts in mam. J Thorac Cardiovasc Surg 102: 730-735, 1991

33) Bach RG, Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Caracciolo EA. Comparison of phasic blood flow verocity characteristic of arterial and venous coronary artery bypass conduits. Circulation [Suppl II] 88: 133-140 1993

34) Kawasuji M, Sakakibara N, Takemura H, Tedoriya T, Ushijima T, Watanabe Y. Is internal thoracic artery grafting suitable for a moderately stenotic coronary artery? J Thorac Cardiovasc Surg 112: 253-259, 1996

Pharmacological Reactivity of Internal Thoracic Artery Graft Flow Teruaki Ushijima, Department of Surgery(I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — J. Juzen Med Soc., **108,** 580 — 591 (1999)

Key words coronary artery bypass grafting, internal thoracic artery, blood flow, pharmacological reactivity

Abstract

The internal thoracic artery (ITA) has increasingly been used for coronary artery bypass grafting (CABG). However, ITA hypoperfusion syndrome during CABG has been reported. The purpose of this study was to examine the blood flow and the flow wave in the ITA graft during infusion of vasoactive drugs that are commonly used during cardiac operations. In 12 anesthetized dogs, the left ITA was dissected in the pedicle and anastomosed to the right atrial appendage. In the first 6 dogs, vasoactive drugs were injected into the lumen of the ITA (intraluminal injection group); in the remaining 6 dogs, vasoactive drugs were administered systemically (systemic infusion group). In a third group of 6 dogs, the ITA was anastomosed to the left anterior descending coronary artery (LAD), the LAD was ligated just proximal to the anastomosis site, and vasoactive drugs were then administered systemically (CABG group). Mean arterial blood pressure was kept constant by systemic blood infusion or withdrawal in the systemic infusion group and the CABG group. The graft flow was measured with a transit-time ultrasound flowmeter before and after administration of each drug. In the intraluminal injection group, the blood flow was significantly decreased from 161 ± 51ml/min at baseline to 126 ± 44, 119 ± 29, and 112 ± 21ml/min during infusion of methoxamine, norepinephrine, and epinephrine, respectively, whereas the blood flow was significantly increased to 209 ± 73ml/min and 251 ± 86ml/min with nitroglycerin and papaverine, respectively. In the systemic infusion group, the blood flow was significantly decreased from 163 ± 32ml/min at baseline to 124 ± 34, 122 ± 47, and 118 ± 38ml/min during infusion of methoxamine, norepinephrine, and epinephrine, respectively, and was significantly increased to 204 ± 61ml/min with nitroglycerin. In the CABG group, the control blood flow of ITA was 48 ± 17ml/min, which was 29 % of its free flow. The blood flow was significantly decreased to 29 ± 13, 24 ± 13, and 36 ± 17ml/min during infusion of methoxamine, norepinephrine, and epinephrine, respectively. Although the phasic diastolic flow was decreased significantly, the phasic systolic flow was unchanged with administration of these vasoconstrictive agents. Nitroglycerin significantly increased the systolic and diastolic phasic flows. In conclusion, the ITA graft is a pharmacologically active vessel and the blood flow was changed by administration of vasoactive drugs. Vasoconstrictive agents may decrease the blood flow through the ITA graft unless systemic blood pressure is increased.