

冠動脈バイパス術後グラフト血流の各種負荷に対する反応様式：超音波ドップラー法による評価

Responses of aorto-coronary bypass graft flow to nitroglycerin, nifedipine and exercise test: A two-dimensional color Doppler echocardiographic study

松村 誠
許 俊鋭
高本 真一
横手 祐二
尾本 良三

Makoto MATSUMURA
Shunei KYO
Shinichi TAKAMOTO
Yuji YOKOTE
Ryozo OMOTO

Summary

To assess the effects of coronary vasodilators and exercise on the blood flow dynamics of aortocoronary bypass grafts (ACBG), two-dimensional Doppler echocardiography was performed in 43 consecutive patients with ACBG of the left coronary artery. Doppler velocity signals of 14 internal mammary artery grafts (IMAG) and three saphenous vein grafts (SVG) were imaged in 15 patients using 5MHz and 7.5MHz convex-linear Doppler flow probes. Cross-sectional blood flow velocities and graft internal dimensions were continuously measured before and after the sublingual administration of nitroglycerin (0.3 mg) and nifedipine (20 mg), during isometric handgrip and bicycle ergometer exercise tests.

1. Regurgitant flow in isometric contraction time to early systole was observed in 14 of the 15 patients. Pulsatile diastolic blood flow with mean velocity of 14 ± 6 cm/sec and volume of 49 ± 25 ml/min was significantly higher than those in systole (7 ± 7 cm/sec and 8 ± 7 ml/min) as observed in IMAG and SVG. IMAG showed smaller vessel dimensions, higher flow velocities and lower flow volumes compared with those of SVG.

2. Nitroglycerin and nifedipine increased blood flow volumes ($75 \pm 12\%$, $79 \pm 11\%$) and velocities ($29 \pm 8\%$, $28 \pm 8\%$) due to dilatation of graft vessels ($18 \pm 3\%$, $19 \pm 3\%$). Nifedipine, in contrast to nitroglycerin, induced sustained increases in graft flows.

3. Isometric handgrip and ergometer bicycle exercise tests increased blood flow volumes ($34 \pm 9\%$, $61 \pm 14\%$) and velocities ($31 \pm 11\%$, $42 \pm 12\%$) with elevation of double products ($22 \pm 14\%$, $37 \pm 26\%$). Ergometer bicycle exercise induced similar responses in systole and diastole, whereas isometric

埼玉医科大学 第一外科
埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 (〒350-04)

The First Department of Surgery, Saitama Medical School, Morohongo 38, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama 350-04

Received for publication March 19, 1988; accepted April 23, 1988 (Ref. No. 35-85C)

handgrip test induced higher ratios of graft flow volume in systole ($67 \pm 25\%$) compared to those in diastole ($28 \pm 9\%$).

In conclusion, two-dimensional color Doppler echocardiography is a promising means for the quantitative analysis of blood flow dynamics, assessments of the variable effects of coronary vasodilators and the physiological responses to exercise tests for the aortocoronary bypass graft flow in the early postoperative state.

Key words

Aortocoronary bypass graft flow Two-dimensional color Doppler echocardiography Nitroglycerin
Nifedipine Handgrip Bicycle ergometer

目 的

冠動脈バイパス術後、グラフトの開存や長期予後を推測する上で、バイパス血流を的確に評価することは極めて重要である。従来、術中や術後早期のグラフト血流量、血流速度、グラフト径、吻合部位等と開存性との関係などについては、電磁流量計、超音波ドップラー法、血管造影法などを用いて、さまざまな角度から検討されてきた¹⁻⁴⁾。また、グラフト血流に対する薬物効果の検討も術後管理の面から必要であり、血管拡張薬やカテコールアミンを用いた成績が報告されている^{5,6)}。しかし、これらはいずれも術中や心臓カテーテル検査など、特殊な条件下で行われたものであり、必ずしも、術後患者の生理的なグラフト血流を評価しているわけではない。また侵襲的な方法のため、繰り返し評価することは容易ではなく、広く臨床応用に用いられるまでには至っていない。さらに、運動負荷に対する反応の検討は基本的に生理的条件下で行うべきであるが、現状では方法論的に制限がありいまだ十分に検討されていない。

超音波ドップラー心エコー図法は非侵襲的であり、経胸郭アプローチによってもバイパスグラフトの同定や血流の評価が可能であると考えられており、左冠動脈前下行枝に吻合した大伏在静脈グラフトにおける血流と開存性との関連や⁷⁻⁹⁾、薬物、運動負荷に対する反応について報告されている¹⁰⁾。しかし、従来のセクター型トランスデューサーを用いたドップラー心エコー装置では、血流信号を捉えることは出来ても、血流の方向は同

定できず、また観察可能なグラフトが体表面より比較的残いところにある場合でも、断層像の分解能に制限があるため、解剖学的構造を詳細に描出できないことが多い。とくに内胸動脈は大伏在静脈バイパスグラフトより内径が狭く、血流信号も弱いため、実際には従来の装置と方法によるグラフトや血流の定量的評価には限界があった。

最近、内胸動脈を用いた冠動脈バイパス術の方が大伏在静脈グラフトよりも長期開存性に優れていることから^{11,12)}、前下行枝に対して積極的に内胸動脈バイパスグラフトが用いられるようになってきている。しかし、このグラフト血流に関する研究は本邦においては少なく、血流動態や、薬物、運動負荷に対する生理的な反応についてもいまだよく知られていない。

今回、我々は上記の問題点に対して、コンベックス・リニア型高感度ドップラー断層装置を用い、冠動脈バイパス術後症例における大伏在静脈と内胸動脈バイパスグラフトの血流速度、血流量を測定し、血流動態と薬剤の効果、および運動負荷に対する反応について検討した。

対象と方法

対象は1987年3月～10月の7ヵ月間に冠動脈バイパス手術を施行した虚血性心疾患連続43例のうち、術後早期に行われたコンベックス・リニア型高感度ドップラー断層検査により、安定して明瞭なバイパスグラフトおよびグラフト内血流映像が観察された15例である。全例男性で、平均年齢は 58.4 ± 7.1 歳(44～68歳)、手術前の冠動脈

Table 1. Clinical characteristics of the subjects

Pt No.	Age (yrs)	Sex	Diagnosis	Bypass graft IMAG / SVG	BP (mmHg)	CO (l/m)	EF
1	57	M	IHD, AR1°	#7 / #9 #3	142/72	6.23	.72
2	49	M	AMI	#8 / HL #3	110/60	2.21	.34
3	63	M	IHD	#8 / #12 4PD	88/54	3.21	.60
4	62	M	AMI	#8 / #9 4PD	146/80	4.12	.62
5	55	M	IHD, OMI, MR1°	#7 / #9	102/50	4.32	.64
6	61	M	IHD, OMI, MR1°	#7 / #3	92/62	4.46	.52
7	44	M	IHD	#8 / HL 4PD	114/72	4.50	.78
8	58	M	IHD, OMI	#8 / #9, 12	122/82	3.34	.63
9	58	M	IHD	#8 / #9	90/62	5.01	.72
10	65	M	IHD	#8 / #9	102/50	4.61	.81
11	49	M	IHD	#7 / HL 4PD	118/73	3.92	.57
12	68	M	IHD	#8 / #12	139/72	2.93	.69
13	58	M	IHD, OMI	#7 / #3	130/60	4.60	.87
14	66	M	IHD	#8 / #3	100/72	3.86	.76
15	63	M	IHD, OMI, MR1°	#7 / #9, 12	132/70	3.37	.58

IMAG=internal mammary artery graft; SVG=saphenous vein graft; BP=blood pressure; CO=cardiac output; EF=ejection fraction; IHD=ischemic heart disease; AMI=acute myocardial infarction; OMI=old myocardial infarction; AR=aortic regurgitation; MR=mitral regurgitation; #7,8=segment 7,8—left anterior descending branch; #9=segment 9—first diagonal branch; #12=segment 12—obtuse marginal branch; HL=high lateral branch of the left coronary artery; #3=segment 3—right coronary artery; 4PD=posterior descending branch of the right coronary artery.

Bold face figures indicate Doppler study.

造影所見で 75% 以上の有意狭窄を有する冠動脈病変は 2 枝病変が 5 例, 3 枝病変が 10 例であった。また 2 例は急性心筋梗塞のため緊急冠動脈バイパス術を施行した症例であり, 陳旧性心筋梗塞が 5 例, また大動脈弁逆流が 1 例, 僧帽弁逆流を 3 例に認めた。観察時期は術後 1~5 週, 平均 3 週, 全例術後経過は良好で, 自覚症状と他覚検査にて, グラフトの閉塞を示唆する所見を認めなかった。観察されたバイパスグラフトは 17 本(内胸動脈 14 本, 大伏在静脈 3 本)で, その吻合部位はすべて左冠動脈領域にあり, 前下行枝が 14 例(内胸動脈), 第一対角枝が 2 例(大伏在静脈グラフト), 左回旋枝が 1 例(大伏在静脈グラフト)であった。全例, 正常洞調律を示し, 安静時血圧は収縮期 88~146 mmHg, 拡張期 50~82 mmHg, 心拍数は 73~96/min で, 超音波ドップラー心エ

コー法による駆出率は 0.34~0.78, 心拍出量は 2.21~6.23 l/min であった (Table 1)。

使用機器はコンベックス・リニア型超音波ドップラー断層装置(アロカ製 SSD-350)で, 探触子はコンベックス型 5.0, 7.5 MHz を用いた(ファントム実験による距離分解能は 7.5 MHz, 40 dB で 0.65 mm)。繰返し周波数は 1, 2, 3, 4 KHz, パルス・ドップラー法のサンプル・ボリュームの大きさは 1 mm である。また血圧は NIPPON COLIN 製 STBP-680 自動血圧測定器を用いて, 検査中 1 分ごとに測定した。被検者を仰臥位とし, ドップラー断層法を用いて, 左第 2 あるいは第 3 肋間胸骨左縁より, 大動脈前壁から右室流出路にかけ, 胸壁より深さ約 2~4 cm の領域を隈なく検索し, 大伏在静脈あるいは内胸動脈グラフトとそのカラー血流映像を描出した。血流方向と

超音波ビームのなす角度を可能な限り小さくし、グラフト内で安定した血流映像が得られた中心部からパルス・ドップラー法で血流速度を測定し、ビデオレコーダーに記載した。検査終了後、アロカ製 SSD 860 ドップラー断層心エコー装置に組み込まれている計測機能を用い、再生画像よりグラフト内径、血流速度、血流駆出時間、血流方向と超音波ビームのなす角度と心拍数をそれぞれ収縮期と拡張期に分けて計測し、以下の式によりグラフトの血流量を求めた。

$$\text{FLOWd(s)} = \frac{\pi D^2 \cdot \int^{\text{Td}(\text{Ts})} \text{Vmax}(t) dt \cdot \text{HR}}{4 \cdot \cos \theta}$$

FLOWd(s): diastolic (systolic) blood flow volumes in the grafts (ml/min)

Vmax(t): instantaneous maximum blood flow velocity (cm/sec)

Td(s): duration of diastolic (systolic) blood flow

D: graft dimension

HR: heart rate (beat/min)

θ : ultrasonic incident angle against the flow direction

負荷方法

4日連続して各負荷を行った。薬物負荷検査当日の朝は冠血管拡張作用を有するすべての薬剤の投与を休止した。安静臥床で超音波ドップラー検査を施行した後、自転車エルゴメーター運動負荷を除いては、トランスデューサーの位置を固定させたまま、各負荷を連続的に行った。

1) 薬物負荷: ニトログリセリン (NTG) 0.3 mg とニフェジピン (NIF) 20 mg をおのおの別の日に舌下投与し、負荷後 30 分間連続的に冠動脈バイパスグラフト血流の観察を行った。

2) 運搬負荷: 術後早期のため上下肢の筋力が不十分で運動持続困難な 6 例を除き、9 症例のバイパスグラフト血流を検討した。ハンドグリップテストは臥位にて左手の最大握力の 3 分の 1 で 3 分間、また、自転車エルゴメーターテストは坐位にて回転数 40/分、25 W、50 W を 3 分ごとに連

続して増加させる負荷とした。エルゴメーター施行後のドップラー検査は負荷後可及的速やかに被検者を仰臥位にして行った。観察時間は両法とも負荷終了後 15 分間とし、その間心電図による監視とドップラー検査を行った。関電極を前腋窩線上の左第 4 肋間に、不関電極を右腸骨上窩に置いて心電図モニターを行い、負荷中止基準は胸痛、高度の呼吸困難、下肢倦怠感、めまいなどの自覚症状を訴えた場合、あるいは安静時に比べ 80 msec 以上持続する 0.1 mv 以上の虚血性 ST 降下¹³⁾や期外収縮の多発、連続の出現、収縮期圧が 200 mmHg 以上に上昇、逆に 10~20 mmHg 以上血圧が低下した場合、更に心拍数が最大心拍数の 80% に達した時点などとした。2 例は自覚症状のため 50 W の 1 分と 2 分で中止したが、他は問題なく負荷を終了した。

計測方法、統計処理

血流速度、持続時間、心拍数、角度は連続する 3 心拍の平均値、グラフト内径は断層像から 1 心拍ごとに連続する拡張期 10 フレームを計測し、10 心拍の平均値を用いた。また血流と超音波ビームのなす角度は負荷前後で同一となるようにし、拡張早期の映像を用いて 5° 間隔で計測した。同一測定者による血流量の測定誤差は 3% で、測定者間の変動率は 8% であった。負荷前後の比較は最大に変化した時点で行い、差の検定には paired t test を用いた。また拡張期と収縮期の変化率、内胸動脈と大伏在静脈バイパスグラフト血流の差の検定には Fisher's t test、あるいは分散分析を用い、5% 以下の危険率をもって有意とした。

成 績

1. 冠動脈バイパスグラフト血流動態 (Figs. 1~3)

1. グラフト血流パターン、速度と血流量
収縮期と拡張期の血流方向は内胸動脈バイパス血流の 2 例を除いてすべて同一で、血流速度波形は内胸動脈、大伏在静脈グラフトともに拍動流パターンを示した。拡張期血流は拡張早期にピークに達し、以後漸減する速度波形を示し、収縮期血

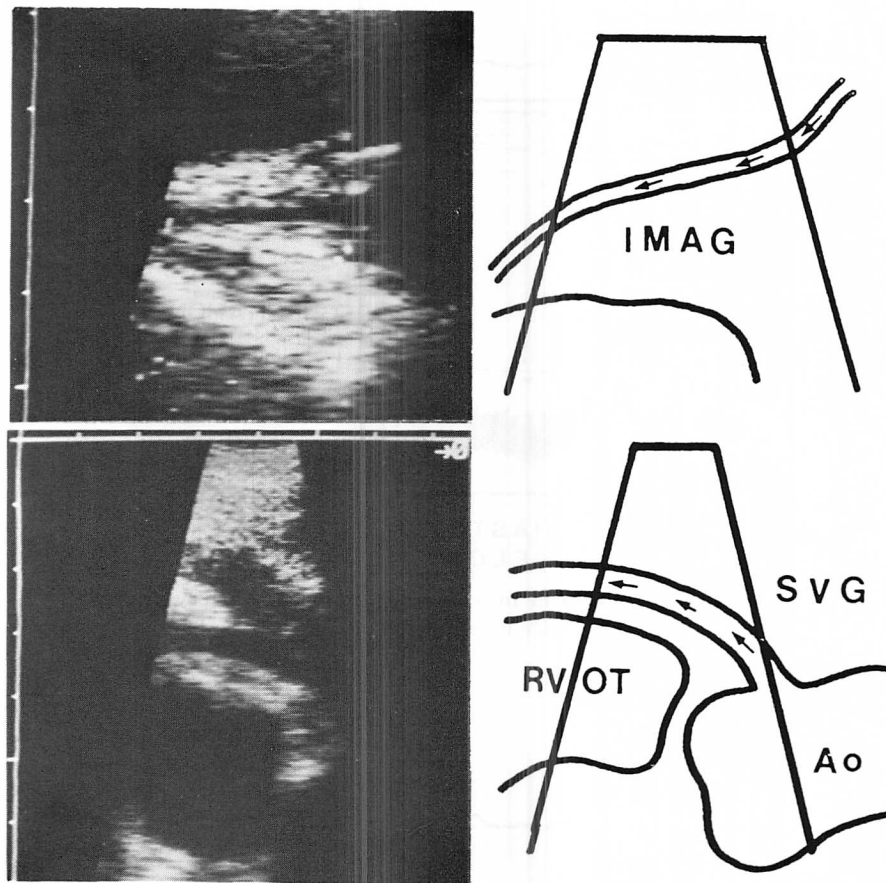


Fig. 1. Two-dimensional Doppler echocardiographic images of the aortocoronary bypass grafts.

Images of IMAG (upper) and SVG (lower) are shown. Arrows indicate the direction of blood flow. IMAG is definitely smaller than SVG in vessel dimension. Each interval in the figure is 1 cm.

IMAG=internal mammary artery graft; SVG=saphenous vein graft; Ao=ascending aorta; RVOT=right ventricular outflow tract.

流は各症例で多少異なるが、収縮期中期にピークを有していた。拡張期の角度補正前平均血流速度と血流量 (14.4 ± 6.2 cm/sec, 49.2 ± 25.5 ml/min) は収縮期のそれら (6.5 ± 6.8 cm/sec, 8.1 ± 7.1 ml/min) よりも有意に高く、冠動脈バイパス術後の内胸動脈と大伏在静脈グラフト血流は拡張期優位の血流パターン(全血流量の $85 \pm 21\%$) を呈した。また等容収縮期から収縮期早期に相当する時相で、拡張期血流と反対方向に向かう逆流血流を内胸動脈で 13/14 例、大伏在静脈グラフトで 2/3 例

認めた。

2. 内胸動脈と大伏在静脈バイパスグラフト血流の比較

Table 2 に内胸動脈と大伏在静脈グラフト血流について、安静時のドップラーデータを比較した結果を示す。内胸動脈は大伏在静脈グラフトより血管径は有意に小さく、血流速度は高いが、血流量は少ない傾向を示した。

2. 各負荷に対する反応 (Tables 3, 4, Fig. 4)

1. ニトログリセリン、ニフェジピンの冠動脈

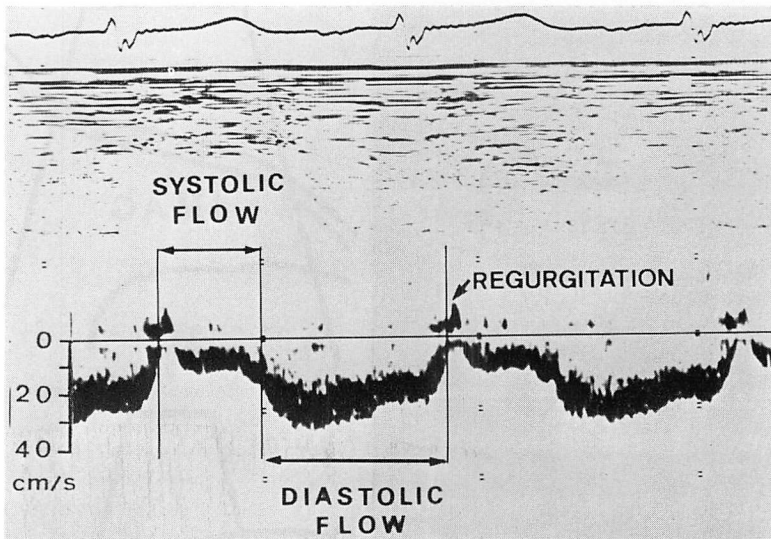


Fig. 2. Blood flow velocity waveform in a internal mammary artery graft.

Regurgitant flow (arrow) in early systole is recorded. Pulsatile diastolic blood flow velocity is obviously higher than that in systole.

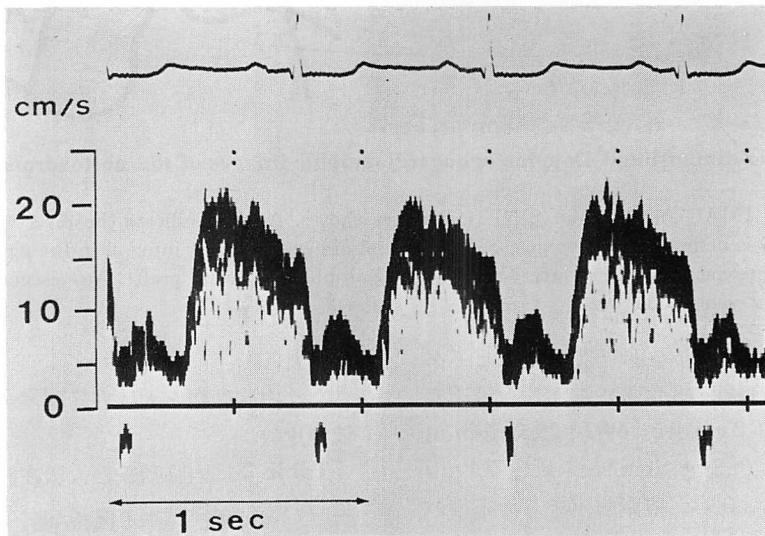


Fig. 3. Blood flow velocity waveform in a saphenous vein graft.

The saphenous vein graft has similar regurgitant flow and pulsatile diastolic blood flow velocity waveform by pulsed Doppler echocardiography. The velocity is less, compared with that of an internal mammary artery graft.

Table 2. Comparison of Doppler data of saphenous vein and internal mammary artery bypass graft flows at rest (mean±SD)

	IMAG (n=14)	SVG (n=3)	p
Heart rate (beat/m)	81.9±9.8	78.8±2.0	ns
SBP (mmHg)	116.5±18.9	112.0±24.0	ns
Graft dimension (mm)	2.5±0.5	4.1±0.3	p<0.05
θ (°)	43.7±7.2	42.5±2.6	ns
Max velocity (cm/s)	26.4±11.1	13.5±0.5	p<0.1
Mean velocity (cm/s)	13.1± 6.6	7.1±2.1	p<0.1
Duration time (sec)	.677±.066	.874±.043	ns
Graft flow (ml/m)	45.2±23.2	77.3±23.5	p<0.05

IMAG=internal mammary artery bypass graft flow; SVG=saphenous vein bypass graft flow; SBP=systolic blood pressure; Max (mean) velocity=maximum (mean) blood flow velocity of IMAG and SVG; θ =incident angle against the flow direction.

p=probability (IMAG versus SVG) by analysis of variance.

Table 3. Summary of hemodynamic and graft blood flow dynamic responses to administration of nitroglycerin and nifedipine in 15 patients with aortocoronary bypass grafts (mean±SD)

	Nitroglycerin		Nifedipine	
	Before	After	Before	After
HR (beat/min)	81.3±9.2	86.5±9.3 ^A	82.3±8.4	85.9±11.2 ^A
SBP (mmHg)	115.4±19.1	108.2±20.6	114.0±20.1	108.3±18.4
DBP (mmHg)	63.4±14.0	60.0±16.2	66.6±13.5	60.2±13.3
DP (SBP×HR) (×10 ³)	9.4±1.7	9.5±1.8	9.3±1.8	9.4±2.0
Graft dimension (mm)	2.7±0.7	3.1±0.7 ^B	2.8±0.8	3.3±0.8 ^B
Max velocity (cm/s)				
Diastolic	24.8±11.2	29.7±11.5 ^B	24.9±12.1	29.8±15.1 ^B
Systolic	10.8±12.1	12.2±12.5	10.5±11.1	12.9±13.3
Mean velocity (cm/s)				
Diastolic	14.4±6.2	17.7±6.9 ^A	13.8±5.9	17.5±7.4 ^B
Systolic	6.5±6.8	7.2±7.7	6.0±6.2	7.4±7.0 ^B
Duration time (sec)				
Diastolic	.518±.078	.496±.052	.549±.087	.517±.076 ^B
Systolic	.184±.062	.174±.073	.180±.064	.170±.074
Graft flow (ml/m)				
Diastolic	49.2±25.5	83.4±33.8 ^B	50.9±20.6	89.0±35.9 ^B
Systolic	8.1±7.1	12.5±14.2 ^A	8.0±6.6	13.6±11.9 ^A
Total graft flow (ml/m)	57.3±29.2	95.9±39.8 ^B	58.9±25.3	102.6±44.6 ^B

SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; DP=double product; Max (mean) velocity=maximum (mean) blood flow velocity of an aortocoronary bypass graft; Duration time=blood flow duration time; Graft flow=systolic and diastolic blood flow volumes of an aortocoronary bypass graft; cm/s=cm per sec; ml/m=ml per min.

A, B=probability (before versus after) p<0.05, p<0.01, respectively by paired t test.

Table 4. Summary of hemodynamic and graft blood flow dynamic responses to isometric handgrip and bicycle ergometer exercise tests in 9 patients with aortocoronary bypass grafts (mean±SD)

	Handgrip		Bicycle ergometer	
	Before	After	Before	After
HR (beat/min)	88.4±7.4	93.8±7.2 ^A	86.1±7.7	97.5±9.5 ^B
SBP (mmHg)	106.9±15.0	124.5±17.5 ^B	114.2±13.3	137.1±28.1 ^B
DBP (mmHg)	65.5±10.4	72.3±12.4 ^B	67.5±9.2	65.0±10.3
DP (SBP×HR) (×10 ⁸)	9.4±1.4	11.6±1.7 ^B	9.8±1.8	13.4±1.9 ^B
Graft diameter (mm)	2.8±0.9	3.0±0.8	2.8±0.5	2.9±0.4
Max velocity (cm/s)				
Diastolic	23.9±13.8	32.5±22.5 ^A	27.1±10.1	38.9±19.5 ^B
Systolic	10.1±11.7	12.8±13.1 ^A	11.1±10.8	15.7±15.2 ^B
Mean velocity (cm/s)				
Diastolic	14.1±7.9	19.2±12.8 ^A	16.4±5.4	23.5±10.7 ^B
Systolic	6.1±6.8	7.6±7.2	6.9±5.6	9.4±9.5
Duration time (sec)				
Diastolic	.495±.051	.457±.024	.498±.052	.464±.052 ^A
Systolic	.172±.048	.200±.076	.201±.046	.182±.072
Graft flow (ml/m)				
Diastolic	52.0±19.3	66.4±30.3	63.6±25.7	97.7±24.0 ^B
Systolic	8.6±7.0	15.2±11.7 ^A	12.3±8.8	17.3±14.0 ^A
Total graft flow (ml/m)	60.6±25.0	81.6±39.7 ^A	75.9±32.1	115.1±32.2 ^B

For abbreviations: see Table 3.

バイパスグラフト血流に対する効果

Fig. 5, 6 に示すように 両薬剤の投与により, 心拍数はニトログリセリンで 10±7%, ニフェジピンで 8±6% 増加し, 収縮期血圧はおのおの 5±1%, 3±5% の低下傾向を示した. またグラフト血流平均速度 (29±8%, 28±8%) とグラフト内径 (18±3%, 19±3%) は増大し, 両薬剤によりグラフト血流量はおのおの 75±12%, 79±11% と, 有意に増加した.

2. ハンドグリップ, 自転車エルゴメーター運動負荷に対する冠動脈バイパスグラフト血流の反応

Figs. 7, 8 に示すように, 心拍数はハンドグリップ法で 6±3%, 自転車エルゴメーターで 13±3% 増加し, 収縮期血圧もおのおの 15±3%, 19±

7% 上昇した. また拡張期血圧はハンドグリップ法においてのみ 9±3% の有意な上昇を認めたが, 自転車エルゴメーター (-5±6%) では明らかな変化が示されなかった. グラフト内径は有意に変化しなかったが, グラフト血流平均速度 (31±11%, 42±12%) は増大し, グラフト血流量はおのおの 34±9%, 61±14% 有意に増加した. しかし, ハンドグリップ法による拡張期血流量の増加は有意ではなかった.

3. Double product と冠動脈バイパスグラフト血流量の関係

Fig. 9 に示すように, ニトログリセリン, ニフェジピンの両薬剤は, double product (心拍数×収縮期血圧) の変化 (おのおの 3±9%, 5±16%) を伴わず, 一方, ハンドグリップと自転車エルゴメ

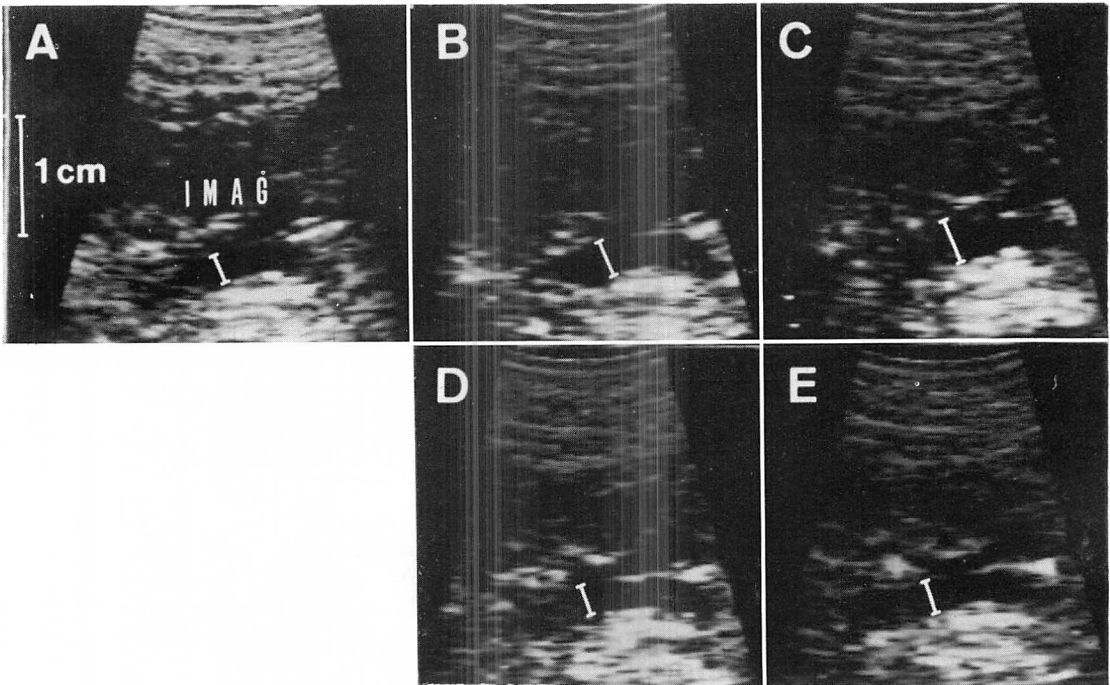


Fig. 4. Changes of internal dimension of graft from the control (A) to nitroglycerin administration (B) and nifedipine administration (C), and exercise tests (D and E).

Nitroglycerin and nifedipine administration induces dilatation of a graft, while handgrip (D) and bicycle ergometer exercise (E) tests do not induce significant change in the graft dimension. IMAG=internal mammary artery graft.

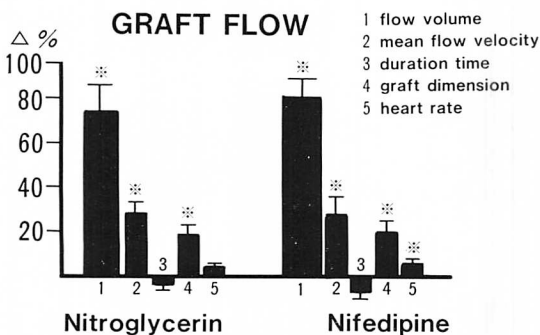


Fig. 5. Effects of nitroglycerin and nifedipine administration on blood flow dynamics of the aortocoronary bypass graft.

Nitroglycerin and nifedipine administration significantly increases blood flow volume and velocity due to dilatation of an aortocoronary bypass graft.

*: probability (versus control) < 0.05 by paired t test.

Δ%=maximum percent change from control; GRAFT FLOW=blood flow volume of an aortocoronary bypass graft.

ーター運動負荷は、その増加(おのおの $22 \pm 14\%$, $37 \pm 26\%$) とともに、グラフト血流量を有意に増加させた。しかし、ハンドグリップ法と自転車エルゴメーター運動負荷による double product と、血流量の増加率との間には、有意な相関関係を認めなかった。(おのおの $r=0.396$, $r=0.382$).

4. 各種負荷に対する冠動脈バイパスグラフト血流量の時間変化

Fig. 10 に負荷前と負荷後 15, 30 分までの血流量の変化を示す。グラフト血流の最大増加量に対するニトログリセリンとニフェジピンの差はなかったが、増加作用の持続時間はニトログリセリンがニフェジピンより有意に短く、両薬剤で差を認めた。すなわち、グラフト血流量は両薬剤投与後直ちに増加し始め、10~15 分後最大に達した後、ニトログリセリンでは減少し、15 分以降投与前と差を認めなくなったが、ニフェジピン投与では

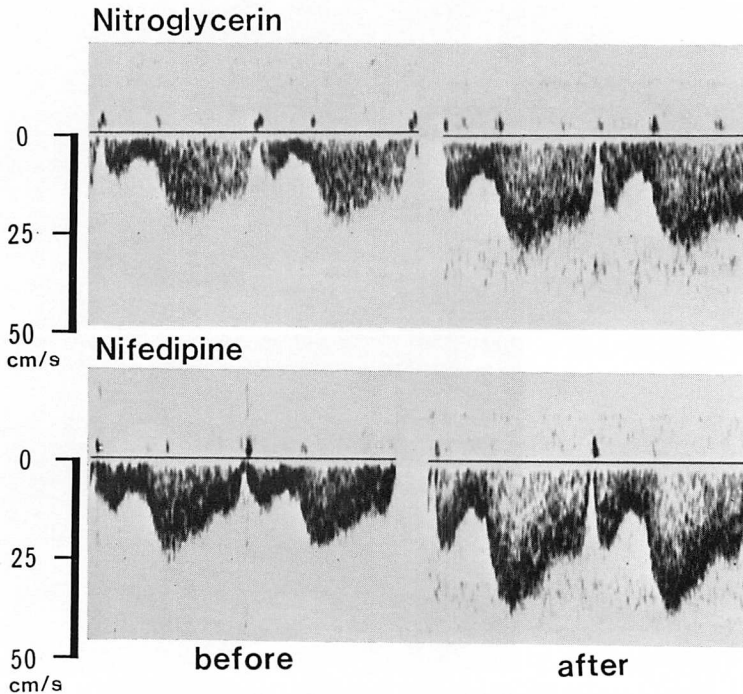


Fig. 6. Changes of blood flow velocity waveform in an internal mammary artery graft before and after administration of nitroglycerin and nifedipine.

Systolic and diastolic blood flow velocities increase and waveforms show no changes after administration of coronary vasodilators.

30分後も依然増加傾向を示した。また、ハンドグリップ、自転車エルゴメーター運動負荷によるグラフト血流量は負荷直後より減少し、10分後負荷前と差を認めなくなった。

5. 拡張期と収縮期における血流の比較

拡張期血流に対する収縮期血流の比は、負荷前 (0.18 ± 0.07) と比較して、ハンドグリップ負荷 (0.24 ± 0.10)、自転車エルゴメーター運動負荷 (0.20 ± 0.11) 後、増加傾向を示したが、ニトログリセリン (0.17 ± 0.09) またはニフェジピン投与 (0.17 ± 0.06) では有意な変化を認めなかった。また拡張期と収縮期に対する血流量の増加の割合は、**Fig. 11** に示すように、ニトログリセリン(拡張期/収縮期: $77 \pm 11\% / 87 \pm 24\%$)、ニフェジピン ($79 \pm 11\% / 76 \pm 14\%$)、自転車エルゴメータ

ー運動負荷 ($63 \pm 14\% / 51 \pm 22\%$) で明らかな差を示さず、ハンドグリップ負荷 ($28 \pm 9\% / 67 \pm 25\%$) でのみ、拡張期に比べて収縮期に血流の増加率が高い傾向を認めた。

考 按

大動脈-冠動脈バイパス術後の大伏在静脈グラフト血流は、以前より超音波パルス・ドップラー法を用いて非侵襲的に評価されている⁷⁻⁹⁾。いずれも血流信号からグラフトの開存を評価したものである。しかし、今回の方法のように、ドップラー断層エコー図法を用い、血流速度の情報以外に、グラフト径や、超音波ビームと血流方向のなす角度を測定し、グラフト血流の定量的評価を試みた報告は極めて少ない¹⁰⁾。更に我々が調べ得た

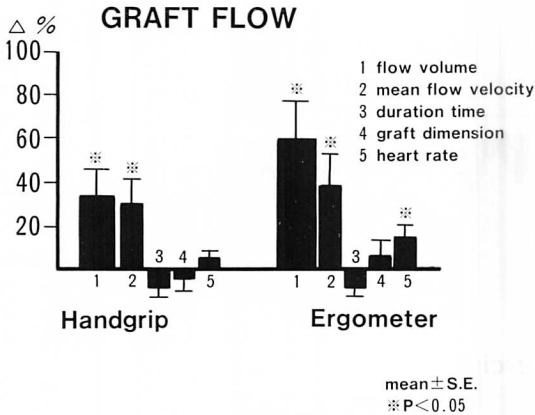


Fig. 7. Physiological responses to exercise tests on blood flow dynamics of the aortocoronary bypass graft.

Isometric handgrip and bicycle ergometer exercise tests significantly increase blood flow volume and velocity with elevation of heart rate in the aortocoronary bypass graft.

*: probability (versus control) < 0.05 by paired t test.

For abbreviations: see Fig. 5.

範囲では、内胸動脈を用いた冠動脈バイパスグラフトの血流動態に関して、超音波ドップラー法を用い、薬物や運動負荷に対する反対を生理的条件下で検討した例はいまだなく、本研究が最初の報告である。

冠動脈バイパスグラフト血流速度波形、血流量と血流動態

術後早期にドップラー法により測定したグラフト血流の速度波形は、電磁流量計で術中測定した血流量波形と極めて類似し、バイパスグラフトの血流動態を良く反映している。また左冠動脈に吻合されたグラフト血流は正常左冠動脈血流と同様の血流動態を示すことから¹⁴⁾、今回検討した血流速度波形も、冠動脈血流と同じく、様々な要因により影響を受けるものと考えられる。冠動脈の場合、血流速度波形は血管のコンプライアンス¹⁵⁾や測定部位によって修飾を受ける可能性がある。Chilian ら¹⁶⁾は左冠動脈前下行枝の中枢部と末梢部血流を同時に測定し、中枢血流は末梢血流に比

し、血流速度は速く、全血流量に対する拡張期血流の占める割合が少ないと述べている。本研究におけるグラフトの観察部位は内胸動脈、大伏在静脈とともに比較的一定して(左第3肋間から12例、第2肋間から3例)、バイパスの中央部付近で観察したため、測定部位の影響は少なかったものと思われる。またグラフト血流の場合、吻合部位の違いによる変化は少ないが¹⁷⁾、測定時期の違い¹⁸⁾により、血流速度、血流量は異なると考えられている。Simon ら¹⁷⁾は videodensitometric technique を用い大伏在静脈グラフトの血流量、血流速度、グラフト内径を測定して、それぞれ 55 ml/min, 8.5 cm/sec, 3.6 mm, という計測値を得、また Payen ら¹⁸⁾はパルスドップラー付き microprobe を用い、術直後にそれぞれ 130 ml/min, 4.2 mm という値を得たと報告している。しかし、我々の術後平均 3 週後の測定では、大伏在静脈グラフト血流は 380 ml/min, 9.5 cm/sec, 4.0 mm で、内胸動脈バイパス血流は 59 ml/min, 19.0 cm/sec, 2.6 mm であった。このことはグラフト血流は、測定時期の他に、グラフトの種類や測定方法の違いにより、その速度や血流量の評価が異なることを示していると思われる。

収縮早期逆流

今回観察された 17 本(15 例)のグラフト血流のうち、15 本(13 例)に等容収縮期から収縮期早期にかけて逆流を認めた。この逆流の存在は左冠動脈末梢部では既に観察されている^{16,19,20)}が、グラフト血流では報告されていない。Kajiya ら²⁰⁾はイソプレテレンール投与により、冠動脈末梢部で収縮期逆流の出現様式を観察し、逆流発生の原因を心筋圧迫力の増強によるものとしている。しかし、我々のグラフト観察部位は心臓の動きに関係のないところであり、心筋の圧迫力の影響だけでこの逆流を説明は出来ず、この問題に関してはさらに検討が必要である。

収縮期と拡張期の関係

心拍動に伴う心筋内圧の変動により、収縮期は拡張期に比べ、大動脈 - 左室心筋内圧較差が小さ

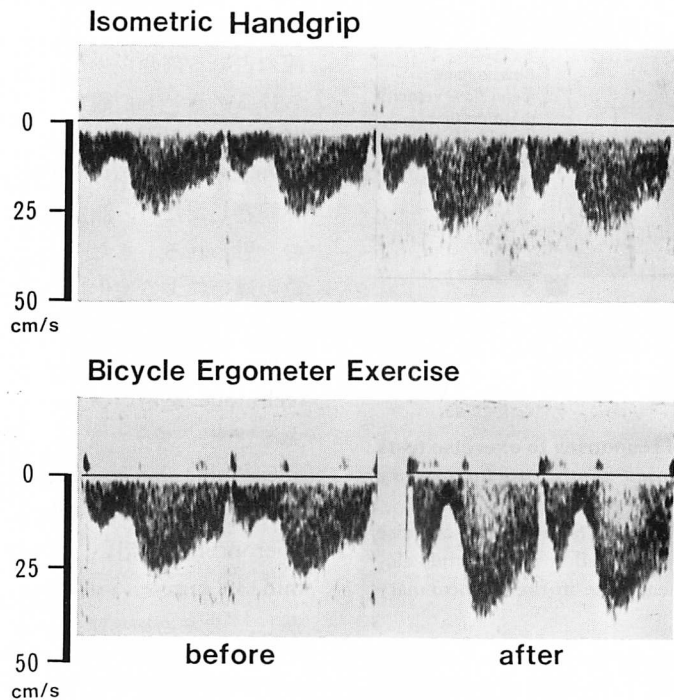


Fig. 8. Changes of blood flow velocity waveform in a graft from rest to exercise.

Systolic and diastolic blood flow velocities increase during exercise tests, and systolic velocity shows greater changes compared with those of diastole.

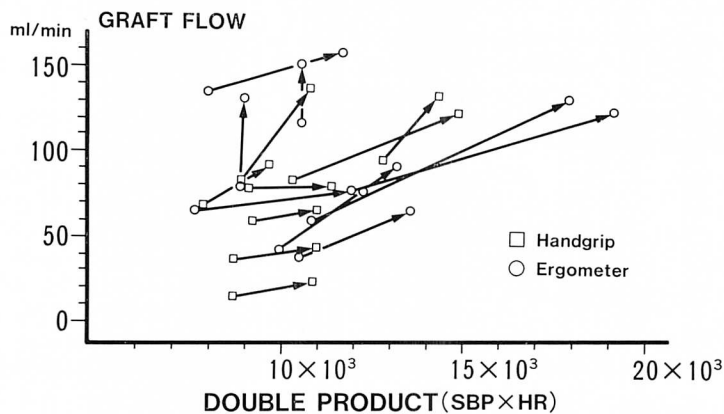


Fig. 9. Relationship between changes of double product and graft blood flow.

Blood flow volume of aortocoronary bypass graft increases with elevation of double product (systolic blood pressure \times heart rate). However, there is no significant correlation between change of flow volume and elevation of double product on exercise tests.

Handgrip = isometric handgrip test; Ergometer = bicycle ergometer exercise test; GRAFT FLOW = blood flow volume of aortocoronary bypass graft.

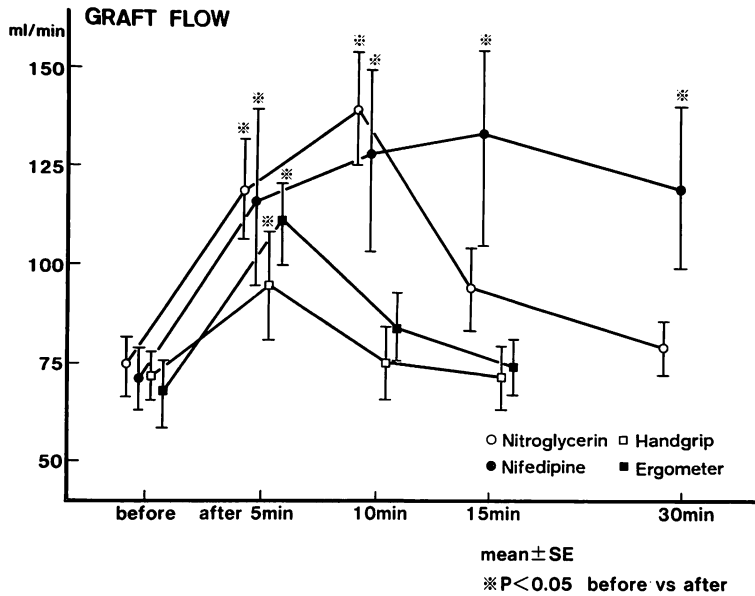


Fig. 10. Comparative responses of graft blood flow to nitroglycerin, nifedipine, handgrip and bicycle ergometer tests.

Sublingual nitroglycerin and nifedipine administration immediately induces similar increase of blood flow volume in the graft. However, in contrast to nitroglycerin, nifedipine induces sustained increases in blood flow volume. No significant difference of responses between isometric handgrip and bicycle ergometer exercise tests are observed.

*: probability (before versus after) < 0.05 by paired t test,

For abbreviations: see Fig. 9.

く、左冠動脈領域では収縮期血流は少ない。Folts ら¹⁴⁾の術中電磁流量計測定では、大伏在静脈グラフトの収縮期血流量は全血流量の 30% であるが、我々の術後の血流量は内胸動脈、大伏在静脈グラフトともに 15% に過ぎなかった。しかし、この収縮期血流は血流量としては少ないが、グラフトの開存性を評価する場合、拡張期との関係でみると臨床的に重要である。Folts ら¹⁴⁾は術後血管造影を行った症例で、術中の電磁流量計による大伏在静脈グラフト血流の拡張期 / 収縮期血流量比とグラフトの開存性との関係について検討した結果、術後狭窄 (1.9 ± 0.4) や閉塞 (1.2 ± 0.4) を認めた例は、開存例 (2.3 ± 0.8) に比較して、拡張期 / 収縮期血流量比が低下していると述べている。本研究の術後安静時の拡張期 / 収縮期グラフ

ト血流量比は 5.0 ± 1.8 と高く、術後早期に狭窄や閉塞を認めた例はなかった。また、各負荷に対する拡張期と収縮期の変化率の比較の検討では、ハンドグリップ負荷のみで収縮期の増加率が拡張期よりも大きい傾向を示した。これはハンドグリップ負荷では、心疾患を有する場合、左室拡張終期圧が上昇する²¹⁾ため、拡張期の心筋と大動脈の圧較差の増大が収縮期に比べて小さく、拡張期血流の増加が低率に留ったものと思われる。今後、冠動脈バイパス術後患者の心機能とグラフト血流の関係を検討する上に、収縮期と拡張期に分けて評価する必要があり、それが可能なドップラー法は有用な検査法と考えられる。

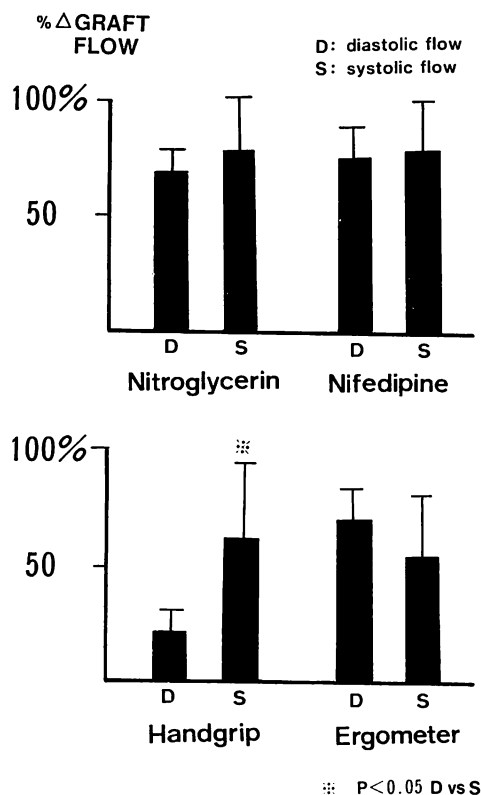


Fig. 11. Comparison of changes between diastolic and systolic blood flows.

Nitroglycerin, nifedipine and bicycle ergometer exercise tests induce similar changes in systole and diastole, whereas the isometric handgrip test produces increasingly higher ratio of systolic blood flow volume in the graft.

*: probability (systolic versus diastolic flow) < 0.05 by Fisher's t test.

Δ% = maximum percent changes from control; Handgrip = isometric handgrip test; Ergometer = bicycle ergometer exercise test; D = diastolic blood flow of an aortocoronary bypass graft; S = systolic blood flow of an aortocoronary bypass graft; GRAFT FLOW = blood flow volume of an aortocoronary bypass graft.

ニトログリセリン, ニフェジピンと冠動脈バイパスグラフト血流

ニトログリセリンやニフェジピンはともに冠動脈の太い部位に拡張作用を示し^{22,23)}, 冠血流量を増加させるが, ニトログリセリンでは反対に反応

後期においては血流量を減少させるという報告もあり²⁴⁾, 冠血流に対する効果については異論が多い。すなわち, ニトログリセリンは直接, あるいは自律神経などを介し間接的に中枢と末梢の冠血管を拡張させ, 冠血流量を増加させる一方, 全身の末梢静脈と細小動脈にも拡張作用を示し, 血行動態上, 前負荷と後負荷を低下させるため心筋酸素消費量は軽減し, 冠血流量を減少させる方向に働く可能性がある。また, 冠血流は冠灌流圧, 冠血管抵抗に規定されるが, ニトログリセリンに対する反応は個人差があり, 冠動脈疾患の有無²⁵⁾や側副血行の存在, 狭窄の程度²⁶⁾, 自律神経の関与など, さまざまな要因に影響を受けるものと考えられる。今回, 我々は超音波ドップラー法を用いて冠動脈バイパスグラフト血流を非観血的に測定し, 両薬剤の投与によりグラフト血流速度とグラフト径の有意な増加を認めたが, このような生理的条件下でのグラフト血流の反応性については, 従来よく知られていない。Miyatake ら¹⁰⁾は我々と同様にドップラー法を用い, 大伏在静脈グラフト血流の薬物に対する反応を検討し, ニフェジピン投与で有意な増加を認めたが, ニトログリセリンでは変化を示さなかったと報告している。またグラフト血流ではないが, Hintze ら²⁴⁾は意識犬を用いて, 冠動脈血流に対するニトログリセリンとニフェジピンの効果について実験を行い, ニフェジピン投与で冠血管の拡張と冠血流量の増加を認め, ニトログリセリンでは投与後早期に冠血管の拡張と冠血流の増加を認めたものの, 最終的に冠血流量は逆に減少傾向を示したと報告している。この結果はニフェジピンに関しては我々のグラフト血流に対する反応結果と同じであるが, ニトログリセリンに関しては多少異なっている。すなわち, 我々はニトログリセリンを舌下投与で用いたために, グラフト血流に対する反応時期は遅れ, 15分後でも血流量は増加傾向を示していた。更に, 冠血流に対する効果を検討する場合, 冠血流量として全心筋血流量を用いて行うのか, あるいはグラフト血流のような局所血流量を用い

て行うのかによっても異なる可能性がある。本研究の症例では、術後冠動脈造影をしたものは9例であるが、いずれもバイパス領域心筋への血流は、冠動脈とグラフトの複数血管から供給されていた。そのため、グラフト血流の変化だけで、心筋全体の血流はもちろん、バイパス領域の心筋血流に対する薬物の効果をすべて評価することはできない。しかし、虚血性心疾患で側副血路を有する場合、ニトログリセリン投与により全心筋血流量は変化しなくても、側副血路を介して虚血部位の局所心筋血流量は増加すること¹⁷⁾から、バイパス症例でも同様に、局所の効果としてグラフト血流のみが増加した可能性がある。

運動負荷と冠動脈バイパスグラフト血流

等尺性負荷や運動負荷時の冠血流の評価には、冠動脈血流を直接測定することが困難であるため、間接的に冠静脈洞血流を用いた報告が多い。それらによると、等尺性負荷^{28,29)}や運動負荷^{30,31)}により、血圧、心拍数、心拍出量、心収縮力の増加に基づく心筋の酸素消費量の増加のため、冠血流量は、有意に増加することが知られている。今回、我々はバイパスグラフト血流を測定したが、反応結果は冠静脈洞血流を用いた場合と同様で、両負荷によりいずれも有意な増加を示した。すなわち、心筋酸素需要量と正の相関関係にある double product の増加とともに血流速度は増大し、グラフト血流量の有意な増加を認めた。しかし、今回の検討では、血流量と double product の増加との相関は有意ではなかった。その理由は、運動負荷に対するバイパス血流の増加は灌流している領域の心筋酸素消費量の増大と関係し、個々の症例で異なるバイパス領域の大きさや、冠動脈自体の病変の程度に影響を受けるのに対して、double product の増加は、全心筋の酸素消費量の増大と関係しており、そのために両者の変化量に差が生じたものと考えられる。

大伏在静脈グラフトと内胸動脈バイパス血流の対比
内胸動脈を用いた大動脈-冠動脈バイパス術は、大伏在静脈に比較して、グラフトの長期開存性に

優れていることから、最近、大多数の症例で内胸動脈が用いられている。しかし、血流動態や薬物、運動負荷に対する生理的反応性の違いについて比較検討した報告は少ない。両グラフトは静脈と動脈という組織学的な違いや、グラフト容量の大きさの問題だけでなく、大動脈側のバイパス部位(大伏在静脈グラフトは上行大動脈起始部で、内胸動脈は鎖骨下動脈)も異なっているため、血流動態や負荷に対する反応様式にも差があると予想される。Dobrin ら³²⁾は実験的に圧と流量を変化させて両者の反応性を検討し、大伏在静脈グラフトに比べ、内胸動脈は血流速度は速いが、圧の増加に対して血流量の増加が少ないことを報告している。今回、同一症例で大伏在静脈グラフトと内胸動脈バイパス血流が観察されたものは2例だけであるが、彼らと同様に、内胸動脈バイパス血流は大伏在静脈グラフト血流に比較し血流速度は高く、血流量が少ない傾向を示した。しかし、グラフト血流の反応性に関しては、症例数が少なく、十分な結果を得ることが出来ず、今後症例を重ねて検討する必要があると考えられた。

要 約

超音波ドップラー心エコー図法を用い、冠動脈バイパス術後症例のグラフト血流動態を分析し、グラフト血流に対する冠拡張剤の効果と運動負荷時の反応について検討した。

対象は冠動脈バイパス術後早期にドップラー断層検査でグラフト内血流が安定して観察された15症例で、17本(内胸動脈14本、大伏在静脈3本)のバイパスグラフトを用いた。冠拡張剤としてニトログリセリン 0.3 mg とニフェジピン 20 mg を舌下投与し、また運動負荷としてハンドグリップ法(最大握力の1/3, 3分間)と自転車エルゴメーター(25 W, 50 W, 各3分間)を行い、5 MHz と 7.5 MHz のコンベックス・リニア型ドップラー用探触子を用いて、グラフト径、血流速度、血流量を各負荷前後で測定し、以下の結果を得た。

1. 左冠動脈に吻合した冠動脈バイパス術後の

グラフト血流は, 等容収縮期から収縮期早期にかけ, 拡張期血流と反対方向に向かう逆流を伴った (15 例中 14 例). 血流速度, 血流量は収縮期 (7 ± 7 cm/sec, 8 ± 7 ml/min) より拡張期 (14 ± 6 cm/sec, 49 ± 25 ml/min) の方で有意に大となる拡張期優位 (全血流量の $85 \pm 21\%$) の拍動流パターンを呈した. また内胸動脈は大伏在静脈グラフトより血管径は小さく, 血流量も少なかったが, 血流速度は高い傾向を示した.

2. ニトログリセリン, ニフェジピン投与によりグラフトは拡張し ($18 \pm 3\%$, $19 \pm 3\%$), 血流速度 ($29 \pm 8\%$, $28 \pm 8\%$) と血流量 ($75 \pm 12\%$, $79 \pm 11\%$) はおのおの有意に増加した. またニトログリセリンの効果は投与後 15 分で消失したが, ニフェジピンは投与後 30 分でも, なお有意な効果を示した.

3. ハンドグリップ, 自転車エルゴメーター運動負荷により, double product ($22 \pm 14\%$, $37 \pm 26\%$) の増大とともに血流速度 ($31 \pm 11\%$, $42 \pm 12\%$) は増加し, グラフト血流量はおのおの $34 \pm 9\%$, $61 \pm 14\%$ 有意に増加した. しかし, ハンドグリップ法では拡張期血流量の増加は有意ではなく, 拡張期 ($28 \pm 9\%$) に比べて, 収縮期血流 ($67 \pm 25\%$) の増加率が高い傾向を示した.

以上より, 超音波ドップラー法は, 冠動脈バイパス術後早期のグラフト血流動態の定量的分析や, 各種薬剤のさまざまな効果および運動負荷時の生理的反応を検討する上に有用であった.

文 献

- Walker JA, Friedberg HD, Flemma RJ, Johnson WD: Determinants of angiographic patency of aortocoronary vein bypass grafts. *Circulation* **45** & **46** (Suppl I): I-86-I-90, 1972
- Groncin CM, Lepage G, Castonguay YR, Meere C, Groncin P: Aortocoronary bypass graft: Initial blood flow through the graft, and early postoperative patency. *Circulation* **46**: 815-819, 1971
- Simon R, Amende I, Oelert H, Hetzer R, Borst HG, Lichtlen PR: Blood velocity, flow and dimensions of aortocoronary venous bypass grafts in the postoperative state. *Circulation* **66** (Suppl I): I-34-I-39, 1982
- Kajiya F, Ogasawara Y, Tsujioka K, Nakai M, Goto M, Wada Y, Tadaoka S, Matsuoka S, Mito K, Fujiwara T: Evaluation of human coronary blood flow with an 80 channel 20 MHz pulsed Doppler velocimeter and zero-cross and Fourier transform methods during cardiac surgery. *Circulation* **74** (Suppl III): III-53-III-60, 1986
- Larsen PB, Yeh BK, Gentsch TO, Traad EA, Faraido AR, Gosselin AJ, Swaye PS: Sodium nitroprusside as a coronary vasodilator in man: A comparison of the effects of sodium nitroprusside and papaverine hydrochloride on aortocoronary saphenous vein graft flow. *Ann Thorac Surg* **20**: 619-627, 1975
- McCormick JR, Kaneko M, Baue AE, Geha AS: Blood flow and vasoactive drug effects in internal mammary and venous bypass grafts. *Circulation* **51** & **52** (Suppl I): I-72-I-80, 1975
- Diebold B, Theroux P, Bourassa MG, Peronneau P, Guernonprez JL: Noninvasive assessment of aortocoronary bypass graft patency using pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* **43**: 10-16, 1979
- Gould KL, Mozersky DJ, Hokanson DE, Baker DW, Kennedy JW, Summer DS, Strandness ED: A noninvasive technic for determining patency of saphenous vein coronary bypass grafts. *Circulation* **46**: 595-600, 1972
- Pisko-Dubiensky ZA, Baird RJ, Wilson DR: Non-invasive assessment of aorto-coronary saphenous vein bypass graft patency using directional Doppler. *Circulation* **51** & **52** (Suppl I): I-188-I-196, 1975
- Miyatake K, Fusejima K, Izumi S, Kinoshita N, Sakakibara H, Nimura Y: Quantitative measurement of aortocoronary bypass graft flow by two-dimensional Doppler echocardiography. *Circulation* **70** (Suppl II): II-1568, 1984 (abstr)
- Grodin CM, Campeau L, Lesperance J, Enjalbert M, Bourassa MG: Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* **70** (Suppl I): I-208-I-212, 1984
- Okies JE, Page US, Bigelow JC, Krause AH, Salomon NW: The left internal mammary artery: The graft of choice. *Circulation* **70** (Suppl I): I-213-I-221, 1984
- Sheffield LT, Roitman D: Stress testing methodology. *Prog Cardiovasc Dis* **19**: 33-49, 1976

- 14) Folts JD, Kahn DR, Bittar N, Rowe GG: Effects of partial obstruction on phasic flow in aortocoronary grafts. *Circulation* **51** & **52** (Suppl I): I-148-I-155, 1975
- 15) Gregg DE, Green HD: Registration and interpretation of normal phasic inflow into a left coronary artery by an improved differential manometric method. *Am J Physiol* **130**: 114-125, 1940
- 16) Chilian WM, Marcus ML: Phasic coronary blood flow velocity in intramural and epicardial coronary arteries. *Circ Res* **50**: 775-781, 1982
- 17) Simon R, Amende I, Oelert H, Hetzer R, Borst HG, Lichten PR: Blood velocity, flow and dimensions of aortocoronary venous bypass grafts in the postoperative state. *Circulation* **66** (Suppl I): I-34-I-39, 1982
- 18) Payen D, Bousseau D, Laborde F, Beloucif S, Menu P, Compos A, Echter E, Piwnica A: Comparison of preoperative and postoperative phasic blood flow in aortocoronary venous bypass grafts by means of pulsed Doppler echocardiography with implantable microprobes. *Circulation* **74** (Suppl III): III-61-III-67, 1986
- 19) Eckstein RW, Moir TW, Driscoll TE: Phasic and mean blood flow in the canine septal artery and an estimate of systolic resistance in deep myocardial vessels. *Circ Res* **12**: 203-211, 1963
- 20) Kajiya F, Tomonaga G, Tsujioka K, Ogasawara Y, Nishihara H: Evaluation of local flow velocity in proximal and distal coronary artery by laser Doppler method. *J Biomech Engineeg* **107**: 10-15, 1985
- 21) Jacobs WF, Nutter DO, Siegel W, Schlant RC, Hurst JW: Hemodynamic responses to isometric handgrip in patients with heart disease. *Circulation* **46** & **47** (Suppl III): III-169, 1970 (abstr)
- 22) Winbury MM, Howe BB, Hefner MA: Effect of nitrates and other coronary dilators on large and small coronary vessels. *J Pharmacol Exp Ther* **168**: 70-95, 1969
- 23) Hugenholtz PG, Michels HR, Serruys PW, Brower RW: Nifedipine in the treatment of unstable angina, coronary spasm and myocardial ischemia. *Am J Cardiol* **47**: 163-173, 1981
- 24) Hintze TH, Vatner SF: Comparison of effects of nifedipine and nitroglycerin on large and small coronary arteries and cardiac function in conscious dogs. *Circ Res* **52** (Suppl I): 139-146, 1983
- 25) Malacoff RF, Lorell BH, Mudge GH Jr, Holman BL, Idoine J, Bifolck L, Cohn PF: Beneficial effects of nifedipine on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Circulation* **65** (Suppl I): I-32-I-37, 1982
- 26) Weintraub WS, Hattori S, Agarwal J, Bodenheimer MM, Banka VS, Helfant RH: Variable effect of nifedipine on myocardial blood flow at three grades of coronary occlusion in the dog. *Circ Res* **48**: 937-942, 1981
- 27) Cohn PF, Maddox D, Holman BL, Markis JE, Adams DF, See JR: Effect of sublingual nitroglycerin on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. *Am J Cardiol* **39**: 672-678, 1977
- 28) Kivowitz C, Parmley WW, Donoso R, Marcus H, Ganz W, Swan HJC: Effects of isometric exercise on cardiac performance. *Circulation* **44**: 994-1002, 1971
- 29) 香取 瞭, 宮沢光瑞, 池田成昭, 白土邦男, 村口至, 林 健郎: Isometric handgrip exercise による心疾患患者の冠血流量および筋代謝. *心臓* **8**: 685-692, 1976
- 30) Messer JV, Wagman RJ, Levine HJ, Neill WA, Krasnow N, Gorlin R: Patterns of human myocardial oxygen extraction during rest and exercise. *J Clin Invest* **41**: 725-742, 1962
- 31) Regan TJ, Timmis G, Gray M, Binak K, Hellemis HK: Myocardial oxygen consumption during exercise in fasting and lipemic subjects. *J Clin Invest* **40**: 624-630, 1961
- 32) Dobrin P, Canfield T, Moran J, Sullivan H, Pifarre 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