

#1 90%, #3 90%, 後下行枝 (RPD) 90%の病変を認める (図2). 左心機能低下を伴う重症3枝病変症例であり, on-pump beating CABGの良い適応であるが, 全身動脈硬化を合併しており, 術中は脳合併症の予防に細心の注意が必要である. グラフトはLITAとSVGを選択し, 左内胸動脈 (LITA) -左前下行枝 (LAD), 大伏在静脈グラフト (SVG) -第1対角枝 (D1) -鈍縁枝 (OM) -後側壁枝 (LPL), SVG-右後下行枝 (RPD) の予定で手術に臨んだ.

scheduled IABP

本症例は左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) 20%の低左心機能例であり, 術前より大動脈内バルーンポンピング (intra-aortic balloon pumping; IABP) 挿入を計画した. 両側大腿動脈の動脈硬化が強く, また両側浅大腿動脈も閉塞しており, 大腿動脈からのIABP挿入は困難と判断し, 術当日に透視下で左肘動脈穿刺により, 7.0FrサイズのIABPバルーン (東海メディカル製) を胸部下行大動脈へ挿入留置した後, 手術室へ搬入した.

消毒, 体位

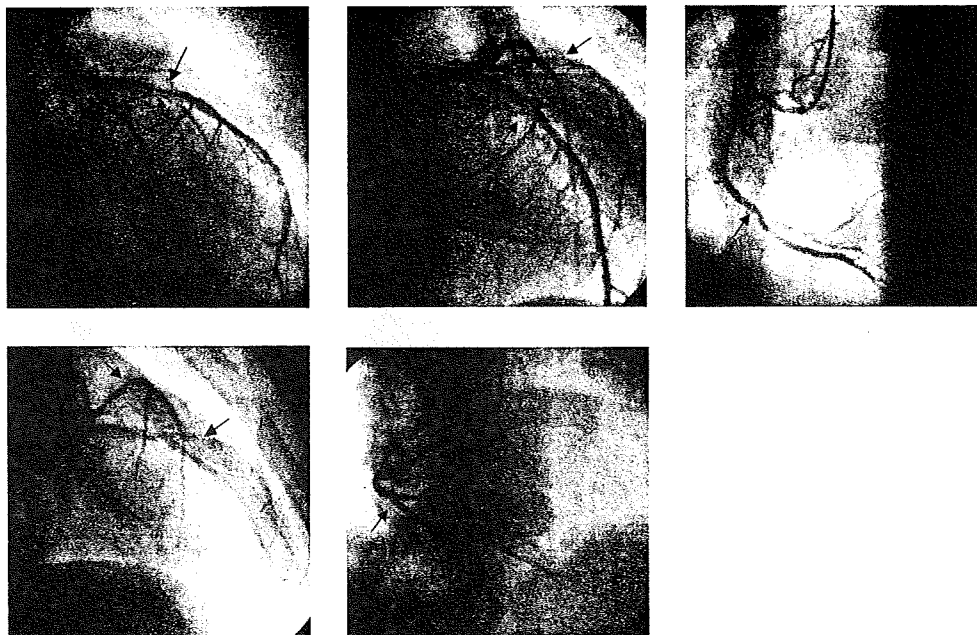
消毒は胸部から両足先まで消毒し, ドレーピングする. 右腋窩動脈送血が可能なように配慮しておく. 体位は仰臥位で, 両下肢は大腿部と下腿に枕を入れ, 蛙足様肢位としておく.

グラフト採取

胸骨正中切開にて開胸し, 左内胸動脈を採取する. 採取にはHarmonic Scalpel®を使用し full skeletonizedで行っている. 同時に両下腿より大伏在静脈グラフトを採取する.

epiaortic echoと送脱血管挿入 (EVC 1)

心嚢内に温生食を満ちし, 7.5MHzのエコープローブにて大動脈を評価する. 上行大動脈遠位部の前面に内膜肥厚を認めたが, 中枢側は後壁に認めるのみであった. 送血管を通常より低めに挿入する方針とした. また大伏在静脈グラフト中枢吻合はサイドクランプを使用できないためEnclose® IIを使用することにした.



■ 図2 術前冠動脈造影
矢印は病変部を示す. 文中説明を参照のこと.

心側面の視野展開法 (BVB 2)

心臓後面の心膜腔の最深部に太い絹糸を掛け、左尾側へ牽引することで心臓が起き上がる (LIMA suture)。右開胸とし、さらに右側心膜の横隔膜附着部を切開 (右横隔神経に注意する) することにより、脱転した心臓の心尖部を右胸腔に落とし込むことで、良好な心側面の視野が得られる。

SVG-RPD吻合 (BVB 3)

LIMA sutureを左尾側へ牽引、心尖部が頭側を向くように心臓を脱転することで下壁の視野が得られる。厚手のガーゼを左側に添えて滑脱

を押さえ、吸引型スタビライザー (ここでは OCTOPUS[®] 4 tissue stabilizer [Medtronic, Minneapolis, USA] を使用) にて標的である RPDを固定する。吻合部を15番メスで剥離する。冠動脈遮断は中枢側のみ5-0ポリプロピレン糸を回し、小児用のターニケットにて軽く閉めることを行っている。

以後の解説における針の方向は、冠動脈に対して時計方向で表す。図3にて頭側が9時、尾側が3時方向である。

RCA末梢 (RPD, RPL) に対する吻合では、グラフトを助手が尾側に把持し、順手で parachute techniqueでグラフトのheal側を縫合



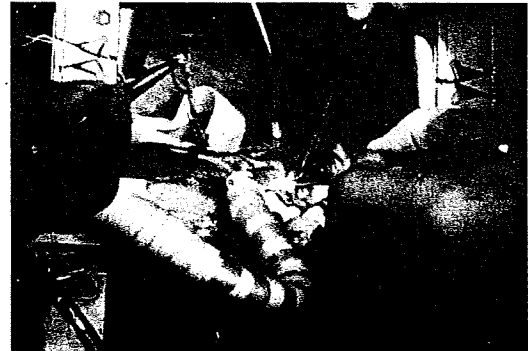
BVB 1 epiaortic echo

左：上行大動脈遠位部短軸像で、前壁の内膜肥厚を認める。右：上行大動脈中程の短軸像で、後壁の内膜肥厚、石灰化を認める。



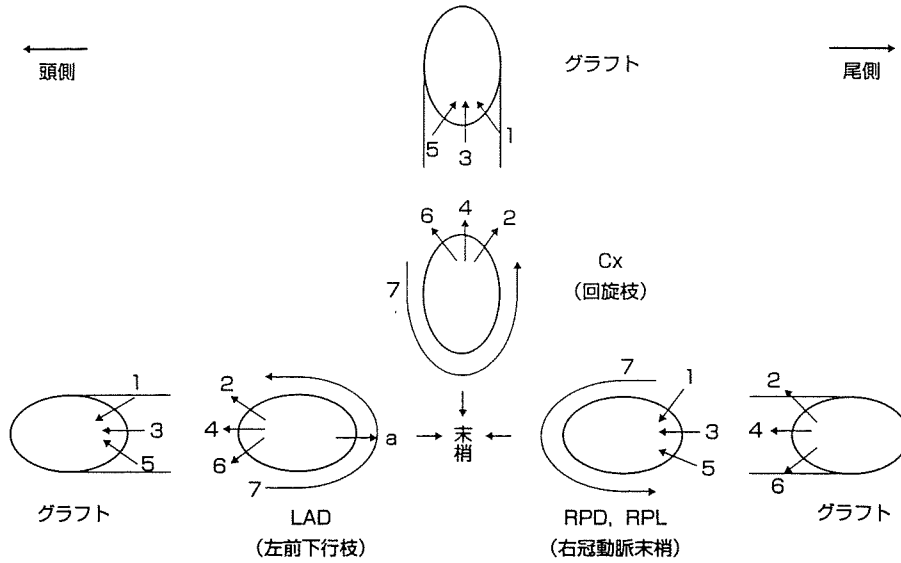
BVB 2 側壁の視野展開法

LIMA sutureを左側方向に牽引し、心臓を右側に脱転する。右開胸と右側心膜切開の併用により心尖部は右胸腔内に収まり、平面に近い吻合視野が得られる。

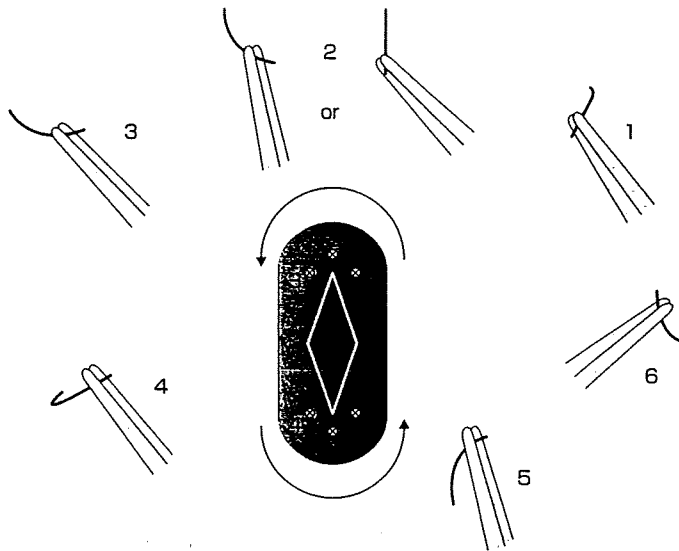


BVB 3 下壁の視野展開法

LIMA sutureを左尾側方向に牽引し、心臓を頭側に脱転する。吸引型のスタビライザーにて吻合部位を固定する。



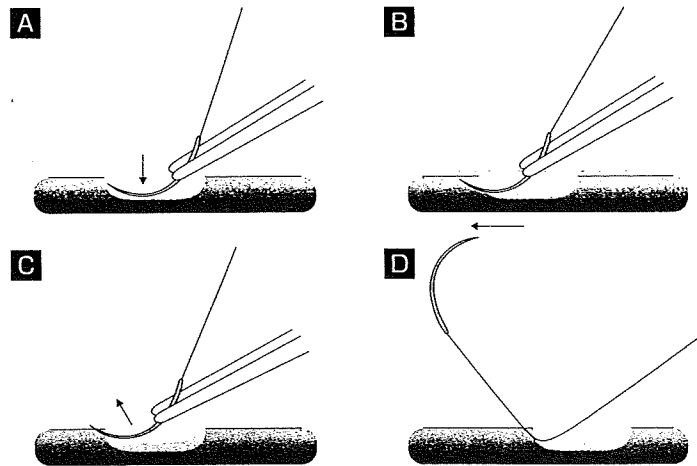
■ 図3 冠動脈吻合（端側吻合）の実際



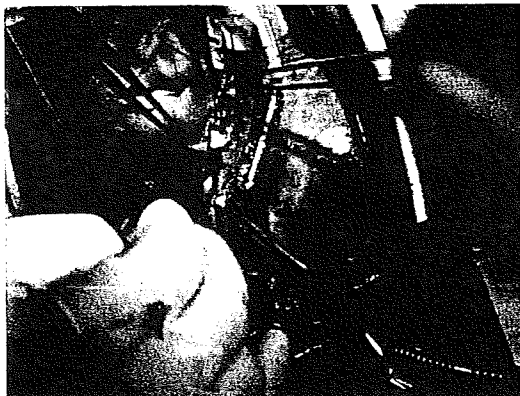
■ 図4 toeおよびheelの吻合における持針器での針の把持方向

する。2時から4時の間は順手で冠動脈に対し外→内、グラフトに対し内→外に針を入れるようにそれぞれ離して縫合する（parachute technique, 図3：RPD, RPL：1-6）。グラフトを冠動脈に下ろして合わせた後に、今までは反対側の針を用いてグラフトに対し外→内、冠動脈に対し内→外に針を通し2時から4時方向に反時計回りに縫合する（図3：RPD, RPL：7）。1時から11時の運針においては、

持針器での針の把持方向は図4の1-3のようになる。Toeおよびheelの縫合では、グラフト・冠動脈とも厚く掛けると、吻合部狭窄の原因となる。また、冠動脈後壁を拾わないように注意する。Toeでは、持針器にて縫合針先端が冠動脈前壁天井へ向くように把持して、切開口に滑り込ませ、針の角度を変えずに持ち上げるように運針するとよい（図5）。糸を結紮し縫合を終了する。結紮によるpurse-string効果を防ぐ



■ 図5 toeおよびheelの吻合における運針（逆手）



■ 図4 SVG-LPL吻合

ために12~15針の縫合を行っている。

SVG-D1-OM-LPL吻合 (■ 図4)

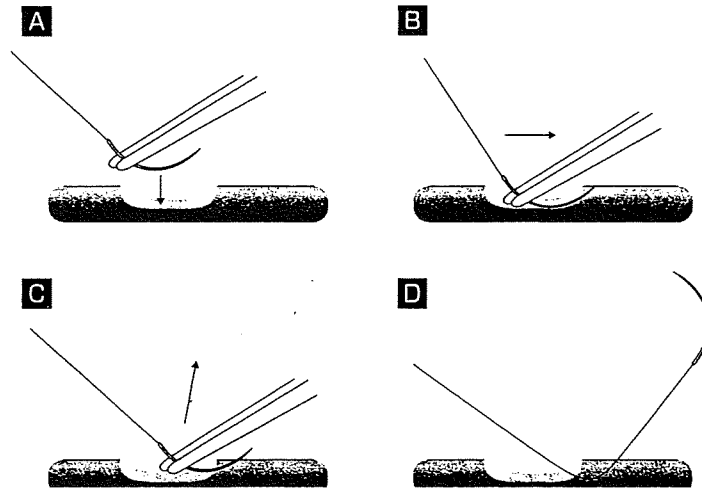
先述したように、LIMA sutureを助手側へ牽引、心臓を術者側へ脱転し、心尖部を右胸腔内に入れることで心側壁の冠動脈の良好な視野を得ることができる (■ 図2)。

本症例では側壁領域の冠動脈再建 (LPL, OM, D1) を1本のSVGで行った。まずSVG-LPLの端側吻合から行う。

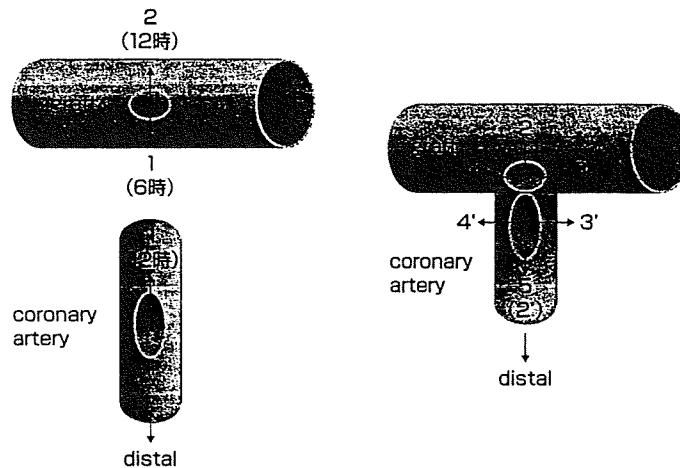
Cxに対する吻合では、グラフトは術者の正面に来るように助手が把持し、1時から11時の方向へグラフトに対し外→内、冠動脈に対し内→外の方向で針を入れながら、それぞれ離して

縫合する (parachute technique) (図3 : Cx : 1-6)。グラフトを冠動脈に下ろして合わせた後にグラフトに対し外→内、冠動脈に対し内→外に針を通し縫合する。11時から6時までは順手で運針し縫合する (図3 : Cx : 7)。6時から1時までの間は逆手で、冠動脈に対し内→外グラフトに対し外→内に針を通し縫合する。7時から5時の運針においては、持針器での針の把持方向は図4の4-6のようになる。6時 (toe) では、持針器にて縫合針先端が冠動脈前壁天井へ向くように鎌状に把持して、切開口に滑り込ませ、針の角度を変えずに持ち上げるように運針するとよい (図6)。空気抜きをした後、糸を結紮する。冠動脈遮断を解除する。グラフトと人工心肺送血ラインの側枝をつなぎ、出血のないことを確認する。

側々吻合はグラフトと冠動脈が直角に交差するダイヤモンド型の吻合を行った。吻合間の長さの決定は、beating下のCABGではグラフトを人工心肺血で張らせた状態で合わせればよく、容易である。グラフトの切開口は2~3mm長、切開後両サイド (6時, 12時) に7-0糸を2針掛ける (図7 : 1, 2)。冠動脈切開も2~3mm長とし、大きく取らない。グラフトの6時に掛けた針糸の他端の内膜側の針を冠動脈の12時の



■ 図6 toeの吻合における連針（順手）



■ 図7 冠動脈吻合（側々吻合）の実際

内→外へ掛けてグラフトを寄せて結紮する（図7：1-1'）。U-Clip™（Medtronic, Minneapolis, USA）2針でグラフトと冠動脈の3時とグラフトと冠動脈の9時を縫合する（図7：3-3'，4-4'）。最後にグラフトの9時に掛けておいた糸の内側の針糸を冠動脈の6時へ掛けてグラフトを寄せて結紮する（図7：2-2'）。遮断を解除し，出血を確認する。追加縫合を掛け止血する。単結節縫合は，連続縫合に見られるpurse-string効果は回避できるのでダイヤモンド吻合のような小切開口での吻合には有用である。また単結節縫へのU-Clip™の使用により，結紮

の手間が回避でき，手技を簡便化することができる⁴⁾。

LITA-LAD吻合 (5)

LADの視野展開は，柄付きガーゼを左側心後面に入れ心尖部を右側前方に起こし，吸引型スタビライザーにて吻合部を固定する（図8）。

LITAは完全にskeltonizedに採取するため，把持は滅菌済み・ディスポーザブルの針整理用のスポンジと舌圧子を組み合わせて作成した器具へ26G注射針で固定することで行っている。LADに対する吻合では，グラフトは頭側を向



FIG 5 LITA-LAD吻合

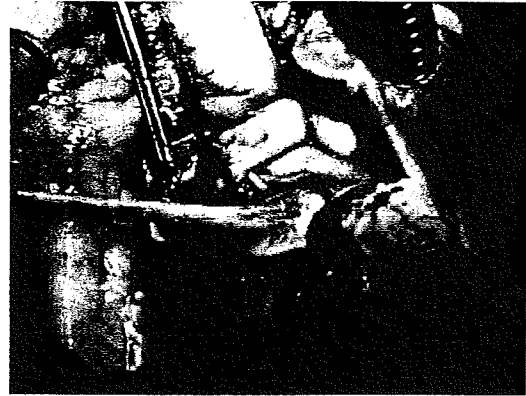
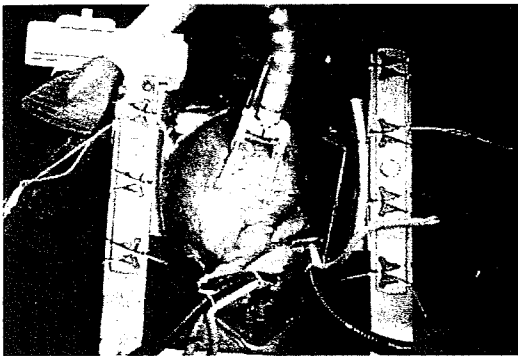


FIG 6 SVG中枢吻合



■ 図8 LADの視野展開法

柄付きガーゼを左側心後面に入れ心尖部を右側前方に起こし、吸引型スタビライザーにて吻合部を固定する。

いた術者の正面に来るように助手が把持する。針の方向は、冠動脈に対して時計方向で示し、図3のLADにて頭側が9時、尾側が3時方向である。まず、10時から8時の方向にグラフトに対し外→内に、冠動脈に対し内→外に針を入れ、それぞれ離して縫合する (parachute technique) (図3:LAD:1-6)。グラフトを冠動脈に下ろして合わせた後にグラフトに対し外→内、冠動脈に対し内→外に針を通し縫合する。9時から3時までは順手で運針し縫合する (図3:LAD:7)。3時から10時までの間は逆手で、冠動脈に対し内→外、グラフトに対し外→内に針を通し縫合した後、糸を結紮する。持針器での針の把持方向とtoeおよびheelでの針の掛け方はCxに準じる。

SVG中枢吻合 (FIG 6)

本症例では上行大動脈遠位部の内膜肥厚があり、脳合併症の危険性からサイドクランプの使用は避け、Enclose® II Anastomosis Assist Device (ATS Medical, Minneapolis, USA) を使用して、SVG中枢吻合を行った。Enclose® 使用時は、大動脈の内側の隙間が限られているため、針糸は6-0の強弯の小さい針の付いたものを使用すると容易である。

回旋枝に対するグラフトの中枢吻合においては、助手がSVGを術者の正面に来るように把持し、1時から11時の方向にグラフトに対しては外から内、大動脈に対しては内から外へ針を入れるようparachute techniqueで運針し、グラフトを大動脈に下ろす。その後は反時計回りに11時から5時までグラフトに対して外から内、大動脈に対して内から外へ針を順手で通して縫合していく。1時から5時までは反対の針を使用して、順手で大動脈に対して外から内、グラフトに対して内から外へ通して縫合した後、糸を結紮する。

右冠動脈に対するグラフトは、尾側に来るため、助手側から吻合すると容易である。助手側から見て11時から9時の方向にグラフトに対しては外から内、大動脈に対しては内から外へ針を入れるようparachute techniqueで運針し、グラフトを大動脈に下ろす。その後は反時計回り

に9時から5時までは順手で、5時から11時までは逆手で、グラフトに対して外から内、大動脈に対して内から外へ針を通して縫合し、糸を結紮する。

グラフトの評価

グラフトの開存性の評価はIRIS®-IV (Therma-trek, Dusseldorf, Germany) を使用した術中thermo-angiographyにて行った⁵⁾。本症例では良好な開存を確認できた。本法により術中に吻合の評価が可能であり、閉塞を認めた場合はこの時点で吻合のやり直しを行う。

閉胸，術後経過

人工心肺 (cardiopulmonary bypass ; CPB) 離脱はスムーズであった。十分な止血操作後、心嚢内、胸骨下、および両側胸腔内にドレーンを留置し、閉胸する。IABPはICU入室後に血

行動態の安定を確認した後に抜去した。通常、ICU入室後数時間で抜管しているが、本症例は左心機能低下例であるため、手術の翌日に抜管した。その後の経過には問題はなかった。術後早期グラフト造影では全グラフトの開存を確認した。

6) おわりに

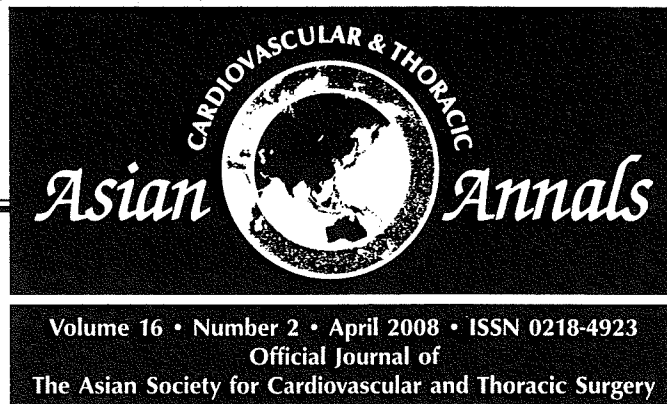
以上、人工心肺を使用したCABGの実際を解説した。吻合のテクニックにおいては、on-pumpとoff-pumpで基本的差異はない。本症例ではon-pump beating CABGを選択したことで、術中の血行動態の維持と、心筋傷害を最小限にとどめることができたと考えている。

このように、on-pump, off-pumpそれぞれの方法の利点と欠点を考慮して、症例に応じて最良の方法を選択することが必要である。

引用・参考文献

- 1) Perrault, LP. et al. On-pump, beating-heart coronary artery operations in high-risk patients : an acceptable trade-off? Ann Thorac Surg. 64, 1997, 1368-73.
- 2) Tashiro, T. et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass for high risk patients. Cardiovascular Surgery. 4, 1996, 207-11.
- 3) Grooters, RK. et al. Echocardiographic comparison of the standard end-hole cannula, the soft-flow cannula, and the dispersion cannula during perfusion into the aortic arch. Ann Thorac Surg. 75, 2003, 1919-234.
- 4) Morishige, N. et al. Application of a new suture material called the U-clip for composite and sequential grafting with off-pump coronary bypass surgery. Heart Surg Forum. 9, 2006, E861-E865.
- 5) Iwahashi, H. et al. New method of thermal coronary angiography for intraoperative patency control in off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 84, 2007, 1504-7.

Reprinted with permission from



IMAGE

Postinfarction Giant Pseudoaneurysm in the Inferior Wall of the Left Ventricle

Mitsugu Ogawa, MD, Kiyoshi Doi, MD, Keitarou Koushi, MD,
Hirotoshi Itoh, MD¹, Tsunehiko Nishimura, MD¹, Hitoshi Yaku, MD

Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery

¹Department of Radiology

Kyoto Prefectural University of Medicine

Kyoto, Japan

(Asian Cardiovasc Thorac Ann 2008;16:179-80)

© Copyright reserved by Asia Publishing EXchange Ltd.

Printed in Hong Kong

Published by

APEX
ASIA PUBLISHING EXCHANGE LTD

Address: 4A Fu Wing Building • 18 Pottinger Street • Central • Hong Kong • China

Tel: 852 2541 5521 • Fax: 852 2815 4811 • Email: info@asiapex.com • <http://www.asian-annals.org>

Postinfarction Giant Pseudoaneurysm in the Inferior Wall of the Left Ventricle

Mitsugu Ogawa, MD, Kiyoshi Doi, MD, Keitarou Koushi, MD, Hirotohi Itoh, MD¹,
Tsunehiko Nishimura, MD¹, Hitoshi Yaku, MD

Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery

¹*Department of Radiology*

Kyoto Prefectural University of Medicine

Kyoto, Japan

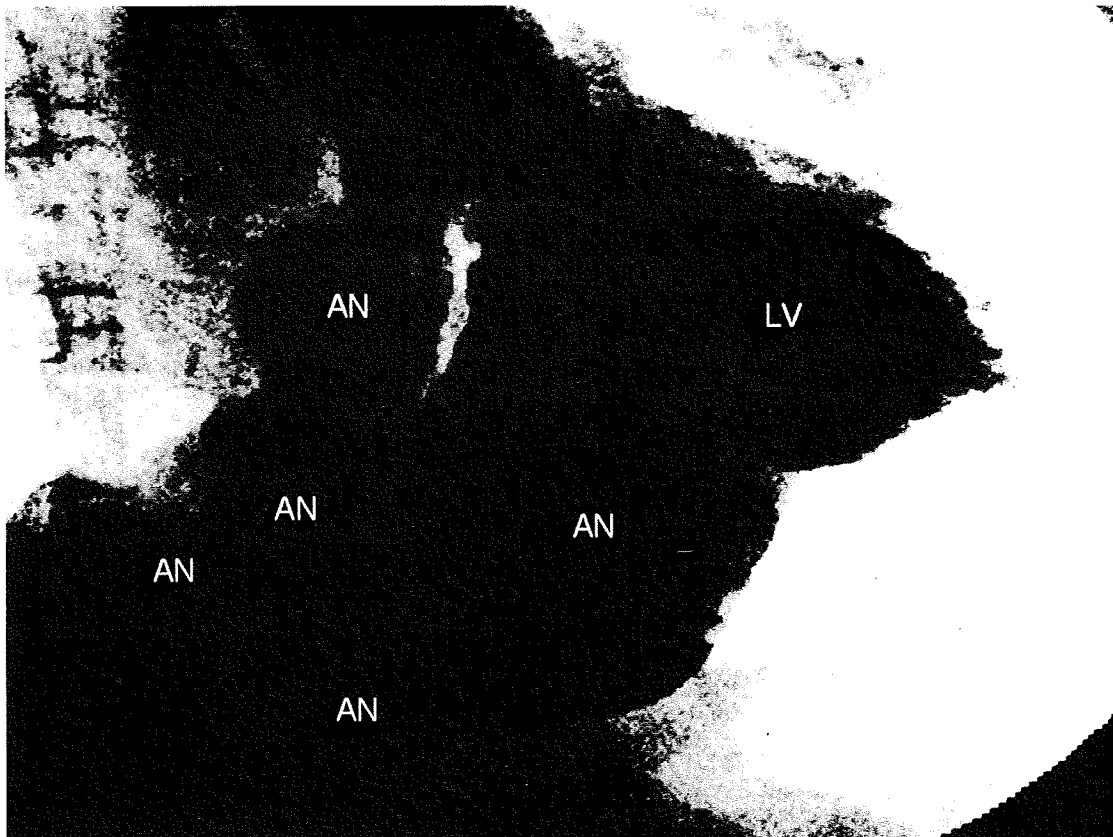


Figure 1. Left ventriculography revealing a multilocular giant aneurysm larger than left ventricular volume (LV=left ventricle, AN=aneurysm)

A 66-year-old woman underwent emergency catheter-based revascularization of the occluded right coronary artery at a local hospital. On the following day, she had cardiac tamponade due to an oozing rupture of

the left ventricle (LV) and needed a pericardiocentesis. Six months later, follow-up catheterization revealed a giant aneurysm larger than LV volume in the inferior wall of the LV (Figure 1).

For reprint information contact:

Mitsugu Ogawa, MD Tel: 81 75 251 5752 Fax: 81 75 257 5910 Email: m-ogawa@koto.kpu-m.ac.jp
Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho,
Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan.

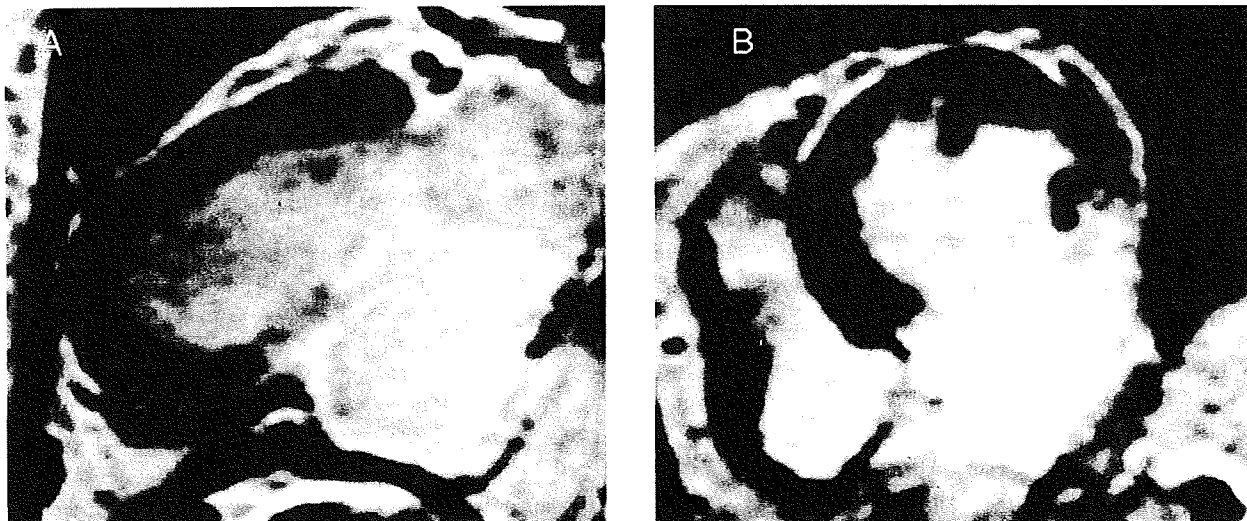


Figure 2. DE-MRI demonstrating a complete transmural myocardial defect in the inferior wall (A) long-axis image, (B) short-axis image; the aneurysmal wall is very thin and hyperenhanced; the other territories are not hyperenhanced at all.

Delayed-enhanced magnetic resonance imaging (DE-MRI) revealed a complete transmural myocardial defect in the inferior wall (Figure 2).

At operation, 20 horizontal mattress sutures were placed around the opening of the aneurysm, taking care not to damage the mitral annulus and the

papillary muscle, which were in close proximity to the aneurysmal opening. An ellipsoidal patch of a trimmed Hemashield™ woven graft was used to tightly secure the opening. The postoperative course was uneventful.

(Asian Cardiovasc Thorac Ann 2008;16:179–80)

心拍動下冠動脈バイパス術(OPCAB)の成果と課題

土井 潔, 夜久 均

Doi K, Yaku H: Off-pump coronary artery bypass surgery: what was established, and still in controversy? J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 62-65

I. はじめに

1990年代終わりから注目を集めるようになった人工心臓非使用心拍動下冠動脈バイパス術(OPCAB)は、その後技術の改良に伴い世界的な隆盛を極めるに至った。わが国でも日本胸部外科学会の調査によると、単独CABG症例に占めるOPCABの割合は、2002年度に46.2%であったものが2005年度には60.6%と増加傾向にある¹⁾。その一方で551人のCTSNetメンバーを対象に合衆国で行ったアンケートでは、15%の外科医が90%以上の症例をOPCABで行っているのに対し、34%の外科医は50%以上を、さらに10%の外科医はほとんど行っていない²⁾。このように外科医個人あるいは施設の間でOPCABの普及率に大きな解離が存在するのは、OPCABの有用性に対する認識に差があるためであろう。OPCABを行う理由は、人工心臓に起因した周術期合併症の軽減というメリットを期待しているからにはほかならない。しかしながらそれは一方で、心拍動という悪条件下に冠動脈吻合を行うためバイパス術の質が低下し、その結果として患者の長期成績を悪化させるデメリットも危惧される。実際のところ多くの外科医が、OPCABを行うことで得られるメリットとデメリットはまだ明確でないと感じているため、先に述べた「OPCABの有用性に対する認識の差」が生じたのではないだろうか。今回、これまでに報告されたOPCABと通常の人工心臓非使用心停止下CABG(CCAB)の比較研究を中心に検討を行い、現在のところ明らかになっている成果と問題点について述べたい。

II. 比較研究デザイン

(無作為比較対照研究か観察研究か?)

一般的に臨床研究においては、無作為化比較対照研究(RCT)が観察研究(OS)よりもエビデンスレベルが高いとされている。しかしながらRCTの問題点として、比較的低リスクの患者以外は研究対象として登録しにくいことが

あげられる。したがって、高リスクの患者における治療効果を正確に評価できるとは限らない。つまりそこで患者選択が行われている。また、研究コストがかかるため症例数を多く集めることが難しい。すなわち、統計学的なパワー不足で有意差を証明できない可能性がある³⁾。特に外科系の臨床研究では、外科的介入という性格上大規模なRCTは困難であり、現実的な方法としてOSを行ったうえで、リスク補正をしたグループ間の比較をすることが多い。実際、これまでに報告されているOPCABとCCABの比較研究の中で大規模なRCTは少なく、その大部分はOSである。そしてOPCABの優位性を示した報告の多くはそのOSによって行われた研究から出されており、残念ながらRCTによる研究の大部分では優位性が証明されていない。これは、OSによる研究が不正確というよりも、逆に高リスク患者を含めたリアルワールドでの結果を示しているからだろうと考えられる。しかしながら、もちろんOSによる研究では様々なバイアスが混入している危険があるため、その結果の解釈には慎重を要する。これら臨床研究の限界を踏まえたくて、過去の報告について検討を加えた。

III. 短期成績(周術期合併症の発生率)

わが国において低リスク患者を対象として行われたKobayashiらによる多施設参加型大規模RCTの結果によると、OPCABグループにおいて無輸血率が低かったほかは、いわゆる周術期合併症の発生率においてOPCABの優位性を証明できなかった⁴⁾。37例のRCTを統合して行ったChengらによるメタ解析では、心房細動発生率、輸血量、挿管時間などについてOPCABの有意性が示されたが、術後30日死亡率、周術期心筋梗塞発生率、脳梗塞発生率、急性腎不全発生率、創感染率などにおいて有意差を認めなかった⁵⁾。

一方、Wijeysunderaらによるメタ解析の結果によると、OSによる研究では、術後30日死亡率、脳梗塞発生率、周術期心筋梗塞発生率、心房細動発生率、低心拍出量症候群発生率、急性腎不全発生率および輸血量は、OPCABグループにおいて有意に少なかった⁶⁾。しかしな

京都府立医科大学大学院医学研究科心臓血管・呼吸器外科学
(〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465)

表1 死亡率および周術期合併症に対する OPCAB の有効性

	無作為化比較対照研究		観察研究	
	臨床研究数 (患者数)	オッズ比 p 値	臨床研究数 (患者数)	オッズ比 p 値
30 日死亡率	10 (3,254)	0.91 (0.45-1.83) p=0.79	14 (268,547)	0.72 (0.66-0.78) p<0.00001
脳梗塞	12 (2,968)	0.51 (0.25-1.05) p=0.07	15 (290,621)	0.62 (0.55-0.69) p<0.00001
心筋梗塞	19 (2,963)	0.79 (0.50-1.25) p=0.32	6 (24,796)	0.66 (0.50-0.88) p=0.004
心房細動	18 (2,516)	0.59 (0.46-0.77) p<0.0001	4 (20,644)	0.78 (0.74-0.82) p<0.0001
急性腎不全	5 (1,107)	0.61 (0.25-1.47) p=0.27	8 (237,990)	0.54 (0.39-0.77) p=0.0006
赤血球輸血	17 (2,387)	0.33 (0.21-0.53) p<0.00001	2 (1,832)	0.62 (0.50-0.76) p<0.00001

文献 6) より改編

が RCT による研究において OPCAB の優位性が証明されたのは、それらの項目の中で心房細動発生率と輸血量のみであったと報告されている(表1)。また、カナダで13の施設が参加して行われた OS による研究では、propensity score をマッチさせたモデルで比較し、病院死亡率に差を認めなかったものの、脳梗塞発生率および急性腎不全発生率において OPCAB の有効性を認めた⁷⁾。

以上これまでの報告をまとめると、OPCAB によって心房細動発生率および輸血量を明らかに減少させることができる。また、脳梗塞発生率および腎不全発生率についてもその効果は非常に期待され、特に高リスク患者に対してこそ OPCAB を行う価値があるだろうと考えられる⁸⁾。

IV. CABG の質と長期成績

OPCAB では拍動している心臓の上で繊細な吻合操作を行わなければならない。また、無理に心臓を脱転すると血行動態が不安定になることがあるため、やむを得ず深く狭い視野の中で吻合をすることも多い。そのため OPCAB の場合には、CCAB に比べてグラフト末梢側吻合数を少なくすませたり不完全血行再建で終わっている割合が多かったり、グラフトの開存成績ひいては患者の長期生存成績が劣っているのではないかと危惧されてきた。

わが国で行われた Kobayashi らによる RCT の結果によると、OPCAB グループと CCAB グループの間で末梢側吻合数、完全血行再建率および早期開存成績に有意差はなかったが、OPCAB グループにおいて吻合部狭窄がやや多い傾向にあった⁹⁾。それ以外の RCT を用いた完全血行再建率に関する比較研究では、差を認めなかったという報告⁹⁻¹²⁾、OPCAB で完全血行再建率が低かったという報告^{8,13)} および高かったという報告が混在している¹⁴⁾。また、RCT を用いた開存成績に関する比較研究では、Khan らが OPCAB グループにおいて術後3カ月目の開存率が

劣っていると報告している一方で¹⁰⁾、Puskas らは術後1年の開存成績に有意差はなかったと報告している¹⁴⁻¹⁶⁾。Wijeyasundera らによるメタ解析の結果によると、両群で1~2年の生存率や心筋梗塞発生率に有意差を認めていないものの、OPCAB グループにおいて再血行再建を要する割合がやや多い傾向にあった⁶⁾。

これらの報告からいえることは、たとえ CCAB に習熟した外科医でも OPCAB を行うのはそれほど容易ではないということであろう。しかしながら十分な learning curve を経ることによって、OPCAB の場合でもそのバイパス術の質を CCAB と遜色ないものにすることが可能であることをこれらのデータは語っている。

V. その他の問題点

OPCAB の短期・長期成績を論ずるうえで、さらに2点ほど考慮に入れておくべき問題点がある。第一の問題点は、同じ OPCAB といってもその CABG の内容が、外科医や時代によって非常に異なっているということである。たとえば術中脳梗塞の塞栓源である上行大動脈を、ある OPCAB では全く触らずに“aorta no touch technique”で手術を行っている一方で、その大動脈を部分遮断鉗子で挟んでからそこに静脈グラフトの中枢側吻合を置いている OPCAB もある。そして実際前者の方法では神経学的合併症が少ないという報告もなされている¹⁷⁾。また、開存成績の優れているとされる動脈グラフトが多用されている OPCAB がある一方で、左内胸動脈以外は静脈グラフトを用いている OPCAB も存在する。過去10年の間に、CABG の世界には OPCAB の他にも様々な技術やデバイスが導入されてきたが、OPCAB と同様にそれらの短期・長期成績の評価が十分に成されているとはいえない。したがって、これらの新しい技術やデバイスの効果をすべて考慮に入れたうえで、OPCAB の正当な評価が得られるまでにはもう

少し時間が必要であると考えられる。

もう一つの問題点は、OPCAB から人工心肺を使用するオンポンプ CABG への conversion 症例をどう評価に加えるかということである。Conversion 症例の割合は 0~13% 程度存在し、一般的に術中の緊急 conversion 症例の合併症発生率および死亡率は高いと報告されている¹⁸⁾。しかしながらこれまでに報告された比較研究には、この conversion 症例をどう扱ったのかについて明確な記載のないものが多い。Conversion 症例を除外したり CCAB グループに入れたりしている場合には、OPCAB グループの成績を相対的に過大評価している可能性もある。したがって、今後の臨床研究ではこれら conversion 症例の位置づけを明確にしておくことが必要であろう。

VI. DES 時代の CABG

Drug eluting stent (DES) の登場により、ステントの再狭窄は減少した。その影響で CABG 症例数が 10~20% 程度減少したと報告されている¹⁹⁾。しかし DES の場合にはステント内血栓 (ST) の発生を予防する目的で、PCI の術前から術後長期にわたり aspirin だけでなく clopidogrel などの強力な抗血小板剤の併用が必須である。その結果、DES による PCI 施行後の患者に CABG を行おうとすると幾つかの問題に直面することになった。一つは、clopidogrel 内服中の患者が緊急あるいは準緊急で CABG を受けた場合、たとえ OPCAB を用いたとしても輸血のリスクが 2 倍に出血再開胸のリスクが 4 倍に増加すると報告されている点である²⁰⁾。もう一つの問題は、DES の場合には PCI 後 1 年以上経過したとしても、遅発性ステント内血栓 (ST) の発症が懸念されていることである²¹⁾。遅発性 ST は 0.5~5% の発生率であるが、いったん発症するとその死亡率は 21~50% と非常に高い^{22,23)}。Clopidogrel の内服中止が ST の危険因子ともいわれているため²⁴⁾、周術期の患者が ST を発症する可能性がある。今後 DES を用いる場合には、これらの新しいリスクを踏まえたうえで、長期的視野に立った PCI の戦略を考える必要があるだろう。

VII. 将来の展望

現在の OPCAB はまだ完成型とはいえ、今後もさらに進化していこうと考えられる。その進化形態の一つは血管自動吻合器の開発であろう。これまでも静脈グラフトの中枢側吻合を大動脈に置く際に用いる自動吻合器としては、Symmetry (St Jude)、PAS-Port System (Cardica Inc) や Spyder (Coalescent) がわが国で臨床使用されてきた。グラフトの末梢側吻合に用いる自動吻合器としては、C-Port System (Cardica Inc) や MVP device (Ventrica) などが海外で臨床治験中である。自動吻合器の利点は、吻合時間が短時間で済み再現性のある吻合が可能であることにある。もしも手縫い吻合に匹敵する長期開存性を兼ね備えた自動吻合器が開発されれば、現在よりもさらに安全かつ

容易に OPCAB を行える可能性が出てくる。また、その場合には手術支援ロボットシステムを用いた末梢吻合も一般化し、多枝病変であっても胸骨正中切開を回避して行われる時代が到来することも夢ではない。今後の研究が期待される。

文 献

- 1) Ueda Y, Osada H, Osugi H: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2005: Annal report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **55**: 377-399
- 2) Mercedes KCD, Sergeant PT: OPCAB Survey. CTSNet; <http://www.ctsnt.org/sections/innovation/beatingheart/article-22/html>
- 3) Magee MJ, Coombs LP, Peterson ED, Mack MJ: Patient selection and current practice strategy for off-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; **108** Suppl 1: II9-II14
- 4) Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, Yaku H, Watanabe G, Satoh T, Tagusari O, Nakajima H, Kitamura S: for the Japanese off-pump coronary revascularization investigation (JOCRI) study group. Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation* 2005; **112**: I338-I343
- 5) Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ: Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; **102**: 188-203
- 6) Wijeyesundera DN, Beattie S, Djaiani G, Rao V, Borger MA, Karkouti K, Cusimano RJ: Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity. Meta-analysis of randomized and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 872-882
- 7) Lamy A, Farrokhvar F, Kent R, Wang X, Smith KM, Mullen JC, Carrier M, Cheung A, Baillet R: Canadian off-pump CABG registry investigators. The Canadian off-pump coronary artery bypass graft registry: a one-year prospective comparison with on-pump coronary artery bypass grafting. *Can J Cardiol* 2005; **21**: 1175-1181
- 8) Carrier M, Perrault LP, Jeanmart H, Martineau R, Cartier R, Page P: Randomized trial comparing off-pump to on-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Heart Surg Form* 2003; **6**: E89-E92
- 9) Covino E, Santise G, Lello FD, Amicis VD, Bonifazi R, Bellino I, Spampinato N: Surgical myocardial revascularization (CABG) in patients with pulmonary disease: Beating heart versus cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; **42**: 23-26
- 10) Khan NE, Souza AD, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J: A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; **350**: 21-28
- 11) Legare JF, Buth KJ, King S, Wood J, Sullivan JA, Frieson GH, Lee J, Stewart K, Hirsch GM: Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital

- tal morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump. *Circulation* 2004; **109**: 887-892
- 12) Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, KE Glas, Marshall JJ, Leimbach M, Huber P, Garas S, Sammons BH, McCall SA, Peterson RJ, Bailey DE, Chu H, Mahoney EM, Weintraub WS, Guyton RA: Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirement, and length of stay: A prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **125**: 797-808
 - 13) Czemy M, Baumer H, Kilo J, Zuckermann A, Grubhofer G, Chevtchik O, Wolner E, Grimm M: Complete revascularization in coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; **71**: 165-169
 - 14) Nathoe HM, Dijk DV, Jansen EW, Suyker WJ, Diephuis JC, Boven WJV, Rivere ABD, Borst C, Kalkman CJ, Grobbee DE, Buskens E, Jaegre PPD: A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low risk patients. *N Engl J Med* 2003; **348**: 394-402
 - 15) Lingaas PS, Hol PK, Lundblad R, Rein KA, Tonnesen TI, Svennvig JL, Hauge SN, Vatne K, Fosse E: Clinical and angiographic outcome of coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass: A prospective randomized trial. *Heart Surg Forum* 2004; **7**: 37-41
 - 16) Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach ME, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Weintraub WS, Guyton RA: Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality of life outcomes: A randomized trial. *JAMA* 2004; **291**: 1841-1849
 - 17) Lev-Ran O, Braunstein R, Sharony R, Kramer A, Paz Y, Mohr R, Uretzky G: No-touch aorta off-pump coronary surgery: The effect on stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **129**: 307-313
 - 18) Legare JF, Buth KJ, Hirsch GM: Conversion to on pump from OPCAB is associated with increased mortality: results from a randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **27**: 296-301
 - 19) Kanemitsu S, Tanaka K, Tanaka J, Suzuki H, Kinoshita T: Initial clinical impact of drug eluting stents on coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; **6**: 632-635
 - 20) Kapetanakis EI, Medlam DA, Petro KR, Haile E, Dullum MK, Bafi AS, Bovec SW, Corso PJ: Effect of clopidogrel premedication in off-pump cardiac surgery. Are we forfeiting the benefits of reduced hemorrhagic sequelae? *Circulation* 2006; **113**: 1667-1674
 - 21) Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL: Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006; **119**: 1056-1061
 - 22) Cervinka P, Jakabcin J, Jager J, Veselka J, Kala P, Maly J: Long-term health outcome and mortality evaluation after invasive coronary treatment using drug-eluting stents: HOME DES registry. *Coron Artery Dis* 2007; **18**: 577-581
 - 23) Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, Friedman M, Baim DS, Koglin J: Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after Paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation* 2007; **115**: 2842-2847
 - 24) Garg P, Mauri L: The conundrum of late and very late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation. *Curr Opin Cardiol* 2007; **22**: 565-571

Effects of Pretreatment With Statins on Infarct Size in Patients With Acute Myocardial Infarction Who Receive Fibrinolytic Therapy

Masayoshi Kiyokuni, MD; Masami Kosuge, MD; Toshiaki Ebina, MD; Kiyoshi Hibi, MD; Kengo Tsukahara, MD; Jun Okuda, MD; Noriaki Iwahashi, MD; Nobuhiko Maejima, MD; Ikuyoshi Kusama, MD; Naohiro Komura, MD; Naoki Nakayama, MD; Satoshi Umemura, MD; Kazuo Kimura, MD

Background Experimental studies suggest that statins promote vascular fibrinolysis, so statin treatment before the onset of acute myocardial infarction (AMI) may result in a smaller infarct size.

Methods and Results The study group comprised 310 patients with AMI who received fibrinolysis within 12 h after symptom onset: 39 had received statin pretreatment (statin group) and 271 had not (non-statin group). Initial Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow grade did not differ between groups. Among 120 patients with initial TIMI flow grade 0/1, achievement of TIMI flow grade ≥ 2 after passing the guidewire through the culprit lesion was more frequent in the statin group (70% vs 35%, $P=0.03$). The final rate of TIMI flow grade 3 was higher in the statin group (95% vs 86%, $P=0.11$). Area under the curve (AUC) for creatine kinase (CK) was lower in the statin group ($55,972 \pm 45,934$ vs $84,195 \pm 84,276$ IU \cdot L $^{-1} \cdot$ h $^{-1}$, $P=0.04$). Multivariate analysis revealed statin pretreatment as an independent negative predictor of larger infarct size as defined by the upper tertile of AUC for CK (odds ratio 0.25, 95% confidence interval 0.07–0.91, $P=0.035$).

Conclusion Statin pretreatment may enhance fibrinolysis and reduce infarct size in patients with AMI. (*Circ J* 2009; 73: 330–335)

Key Words: Acute myocardial infarction; Electrocardiogram; Fibrinolysis; Statins

Statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors) are widely used clinically to decrease serum cholesterol levels.¹ Recent studies have focused on the pleiotropic effects of statins, which are independent of their lipid-lowering effects, such as stimulation of fibrinolysis by altering the levels and activities of tissue-plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor-1.^{2,3} Statins also reduce hemostasis by inhibiting platelet activation and the procoagulation cascade, and by augmenting the anticoagulation cascade.⁴ Thus, statins appear to effectively enhance the fibrinolytic activity of t-PA. An experimental study in animals has shown that combination treatment with a statin and t-PA after stroke increases cerebral blood flow and reduces infarct volume as compared with fibrinolytic treatment alone;⁵ however, data in humans are lacking. Prompt reperfusion of the occluded artery is crucial to limiting the size of an infarct. The present study was designed to test the hypothesis that statin treatment before the onset of acute myocardial infarction (AMI) contributes to prompt

coronary artery reperfusion and smaller infarct size in patients with AMI who receive fibrinolytic therapy. We examined the relationship between statin pretreatment and the rate of coronary artery reperfusion assessed according to the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)⁶ flow grade and infarct size in patients with AMI who were given fibrinolytic therapy. The degree of myocardial damage before and after reperfusion therapy was also assessed on the basis of electrocardiographic (ECG) findings.

Methods

Study Population

We enrolled 310 consecutive patients with ST-segment elevation AMI (mean age 60 ± 11 years; 268 men, 42 women) who fulfilled the following criteria: (1) no history of myocardial infarction; (2) admission to Yokohama City University Medical Center within 12 h of symptom onset; (3) absence of conditions precluding the evaluation of ST-segment changes on ECG (left or right bundle-branch block, ventricular pacing); and (4) received fibrinolytic therapy. The diagnosis of AMI was based on typical chest pain lasting at least 30 min, ST-segment elevation of at least 1 mm in 2 contiguous leads, and a subsequent increase in the serum creatine kinase (CK) level to more than twice the upper limit of normal. Cardiac symptoms occurring within 48 h before the onset of AMI were defined as preinfarction angina.⁷ In Yokohama City University Medical Center, in principle, patients without any contraindications for fibrinolysis were given 200 mg oral aspirin, 50 IU/kg intravenous heparin, and

(Received June 11, 2008; revised manuscript received August 15, 2008; accepted September 10, 2008; released online December 18, 2008)

Division of Cardiology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan

Mailing address: Masami Kosuge, MD, Division of Cardiology, Yokohama City University Medical Center, 4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232-0024, Japan. E-mail: masami-kosuge@pop06.odn.ne.jp

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

800,000 units (approximately half the standard dose) intravenous alteplase, which is a mutant t-PA developed in Japan that can be given as a single-bolus intravenous injection. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors were not available in Japan at the time of the study. The final decision about fibrinolysis was left to the physician's discretion. In this study, we selected only patients who underwent fibrinolysis. All patients provided informed consent and the study protocol was approved by the hospital's Ethics Committee.

Definitions

We measured white blood cell and neutrophil counts, and triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein-cholesterol and low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in serum on admission, using standard methods. Hypercholesterolemia was considered present if it had been previously diagnosed or if the total cholesterol concentration on admission was higher than 220 mg/dl or the low-density lipoprotein-cholesterol concentration on admission was higher than 140 mg/dl. Whether statins had been administered before admission was determined from detailed interviews or medical records.

Coronary Angiography (CAG)

CAG was performed as soon as possible after admission. The perfusion status of the infarct-related artery was assessed according to the TIMI study classification. The grade of collateral filling in the infarct-related artery was evaluated as described by Rentrop et al⁸ and a good collateral channel was defined as grade 2 or 3. We initially evaluated TIMI flow grade in the infarct-related artery 29 min after fibrinolysis on average. If TIMI flow grade at this time was 0, 1, or 2, percutaneous coronary intervention, including stent implantation, was immediately performed. As a rule, immediate percutaneous coronary intervention was not done in patients with TIMI flow grade 3. Reperfusion time was defined as the time from symptom onset to the time when TIMI flow grade ≥ 2 was confirmed angiographically. In patients who had an improvement in symptoms and a decrease in ST-segment elevation before cardiac catheterization in whom TIMI flow grade ≥ 2 was confirmed on the first angiogram, reperfusion time was defined as the time from symptom onset until the time of confirming such clinical findings.

ECG Analysis

A 12-lead ECG was recorded on admission and 1 h after the final angiogram, at a paper speed of 25 mm/s and an amplification of 10 mm/mV. The isoelectric line was defined as the level of the preceding TP segment. ST-segment elevation was measured 80 ms after the J point by a single cardiologist who was unaware of all other clinical data. ST-segment elevation was calculated as the sum of ST-segment elevations in leads I, aVL, and V₁₋₆ for anterior AMI and leads II, III, aVF, and V₅₋₆ for non-anterior AMI.⁹ In addition to ST-segment measurement, we calculated the 32-point QRS score¹⁰ which has been validated in patients with AMI and strongly correlates with infarct size.¹¹

Cardiac Enzyme Study

Blood samples were obtained on admission, at 3-h intervals during the first 24 h, at 6-h intervals for the next 2 days, and then daily until discharge. Peak levels of CK and the areas under the curve (AUC) for CK were calculated by the linear-trapezoidal method.¹²

Statistical Analysis

Data are expressed as mean values \pm standard deviation (SD) for continuous variables and as percentages for categorical variables. Analysis of variance was used to calculate P-values for continuous variables. Chi-square analysis or Fisher's exact test was used to compare categorical variables. Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$. Multivariate analysis was used to identify clinical predictors of larger infarct size, defined as the upper tertile of AUCs for CK among the variables associated ($P < 0.10$) with this index on univariate analysis. Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated. Data were analyzed with the SPSS statistical package (Release 10, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Results

Among the 310 study patients, 39 had received statin treatment for at least 1 month before admission¹³ (statin group: 17 [43.6%] pravastatin, 15 [38.5%] atorvastatin, 4 [10.3%] simvastatin, 2 [5.1%] fluvastatin, 1 [2.6%] pitavastatin), and 271 had not (non-statin group).

Patient Characteristics

The baseline characteristics of the patients in the 2 groups are summarized in **Table 1**. There were no significant differences between the 2 groups in age, smoking, preinfarction angina, heart rate, systolic blood pressure, Killip class, white blood cell count, lipid profiles on admission, time from onset to admission, time from admission to fibrinolysis, time from fibrinolysis to angiography, percutaneous coronary intervention, or stent implantation. Patients in the statin group were less likely to be male and to have anterior AMI, and were more likely to have coronary risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus and to have received long-term therapy with drugs such as aspirin, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blocker, and β -blockers before admission. There was a trend toward a lower neutrophil count on admission in the statin group, but the difference did not reach statistical significance.

ECG and CAG Findings

ECG and CAG findings are shown in **Table 2** and **Figs 1, 2**. Patients in the statin group had a smaller sum of ST-segment elevation and a lower QRS score, both on admission and 1 h later. When the analysis was limited to patients with anterior AMI, QRS scores were significantly lower in the statin group on admission and 1 h later. In addition, the sum of ST-segment elevation on admission was similar in the 2 groups, and there was a trend toward a lower ST-segment elevation 1 h later in the statin group, but the difference did not reach statistical significance.

There were no significant differences between the 2 groups in multivessel disease or collateral circulation. Initial TIMI flow grade did not differ between the 2 groups. Among the 120 patients with an initial TIMI flow grade 0 or 1, the achievement of TIMI flow grade ≥ 2 after passing the guide-wire through the culprit lesion was more frequent in the statin group (**Fig 1**). The rate of final TIMI flow grade 3 was slightly, but not significantly, higher in the statin group.

Infarct Size and Predictors of Larger Infarct Size

Peak CK and AUC of CK were lower in the statin group (**Table 1**). When the analysis was limited to patients with an-

Table 1 Clinical Characteristics of the Patients

	Statin group (n=39)	Non-statin group (n=271)	P value
Age (years)	63±10	60±11	0.15
Men	25 (64%)	243 (90%)	<0.001
Hypertension	29 (74%)	144 (55%)	0.020
Diabetes	18 (47%)	69 (26%)	0.006
Hypercholesterolemia	39 (100%)	144 (55%)	<0.001
Current smoker	27 (71%)	203 (77%)	0.39
Preinfarction angina	12 (31%)	103 (38%)	0.38
Heart rate on admission (beats/min)	77±17	75±22	0.69
SBP on admission (mmHg)	135±31	141±33	0.29
Killip class on admission ≥2	1 (3%)	20 (8%)	0.27
WBC count on admission (/mm ³)	9,960±2,363	10,641±3,823	0.28
Neutrophil count (/mm ³)	5,977±2,199	7,036±3,687	0.08
Lipid profile on admission (mg/dl)			
Total cholesterol	205±52	212±44	0.41
LDL-cholesterol	127±44	138±39	0.11
HDL-cholesterol	49±13	44±11	0.54
Triglycerides	173±111	169±181	0.91
Anterior AMI	13 (33%)	142 (53%)	0.025
Time intervals to treatment			
Symptom onset to admission (min)	110±108	106±102	0.79
Symptom onset to recanalization (min)	147±117	158±105	0.55
Admission to fibrinolysis (min)	13±6	16±16	0.22
Fibrinolysis to first angiography (min)	32±16	29±12	0.10
Fibrinolysis to passing the guidewire* (min)	51±18	48±18	0.38
PCI	30 (79%)	190 (71%)	0.29
Stent implantation	21 (57%)	143 (53%)	0.67
Medications before admission			
Aspirin	9 (23%)	11 (4%)	<0.001
ACEI/ARB	16 (46%)	39 (15%)	<0.001
β-blocker	6 (17%)	14 (5%)	0.010
Medication in hospital			
Aspirin	39 (100%)	259 (99%)	0.70
ACEI/ARB	31 (80%)	229 (85%)	0.43
β-blocker	21 (54%)	129 (50%)	0.62
Peak CK (IU/L)	2,187±1,967	3,334±3,320	0.036
Peak CK for anterior AMI (IU/L)	2,758±2,910	4,136±3,924	0.22
AUC-CK (IU·L ⁻¹ ·h ⁻¹)	55,972±45,934	84,195±84,276	0.042
AUC-CK for anterior AMI (IU·L ⁻¹ ·h ⁻¹)	60,572±54,742	97,940±98,138	0.18

Data are means±SD or numbers (%) of patients.

SBP, systolic blood pressure; WBC, white blood cell; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; AMI, acute myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; CK, creatine kinase; AUC, area under the curve.

*Passing the guidewire through the culprit lesion.

Table 2 Electrocardiographic and Angiographic Findings

	Statin group (n=39)	Non-statin group (n=271)	P value
Sum of ST-segment elevation			
On admission (mm)	13±14	21±17	0.012
1 h later (mm)	4±6	8±8	0.004
On admission for anterior AMI (mm)	26±18	30±18	0.53
1 h later for anterior AMI (mm)	9±6	13±8	0.15
Multivessel disease	10 (26%)	72 (27%)	0.97
Initial TIMI flow grade			
0/1	16 (41%)	104 (38%)	0.66
2	10 (26%)	86 (32%)	0.44
3	13 (32%)	81 (30%)	0.99
Good collateral circulation* (%)#	5/16 (31%)	18/104 (17%)	0.19
Final TIMI flow grade			
0/1	1 (3%)	8 (3%)	0.91
2	1 (3%)	31 (11%)	0.09
3	37 (95%)	232 (86%)	0.11

Data are number (%) of patients.

*Grade 2 or 3 collateral flow to the infarct-related artery.

#Only patients with initial TIMI flow grade 0 or 1.

TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction. Other abbreviation see in Table 1.

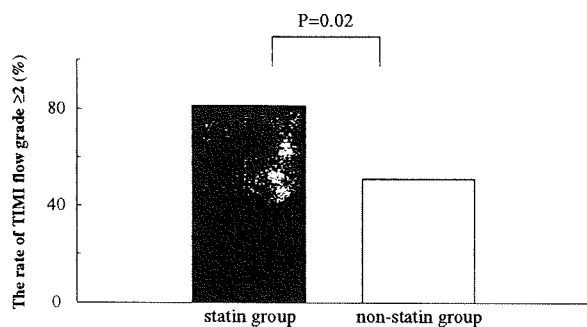


Fig 1. Comparison of the achievement of Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow grade ≥ 2 after passing the guidewire through the culprit lesion in the statin and non-statin groups. It was more frequent in patients who had initial TIMI flow grade 0 or 1 (statin group, n=16; non-statin group, n=104).

terior AMI, there were trends toward lower peak CK levels and smaller AUCs for CK in the statin group, but the differences did not reach statistical significance. In the multivariate analysis, statin pretreatment was a negative determinant, and Killip class ≥ 2 on admission, anterior AMI, and initial TIMI flow grade 0 or 1 were positive determinants of a larger infarct size as defined by the upper tertile of AUC for CK (Table 3). Other variables such as multivessel disease, final TIMI flow grade ≤ 2 , and percutaneous coronary intervention, which were associated with a larger infarct size on univariate analysis ($P < 0.10$), were not significant predictors of a larger infarct size.

Discussion

Our study showed that statin pretreatment reduced infarct size in patients with AMI who received fibrinolytic therapy. Although statin pretreatment was not associated with restoration of TIMI flow grade ≥ 2 at initial angiography, among patients with initial TIMI flow grade 0 or 1, the achievement TIMI flow grade ≥ 2 was more frequent in the statin group. At final angiography, the rate of TIMI flow grade 3

Table 3 Multivariate Analysis of Factors Associated With Large Infarct Size as Defined by the Upper Tertile of AUC for CK

	OR (95%CI)	P value
Killip class on admission ≥ 2	4.13 (1.52–11.23)	0.005
Anterior AMI	2.44 (1.35–4.41)	0.003
Multivessel disease	1.74 (0.93–3.28)	0.086
PCI	1.25 (0.63–2.46)	0.525
Initial TIMI flow grade 0/1	2.59 (1.45–4.62)	0.001
Final TIMI flow grade ≤ 2	2.02 (0.92–4.42)	0.078
Statin pretreatment	0.25 (0.07–0.91)	0.035

Only univariate variables with a value of $P < 0.10$ are shown. OR, odds ratio; CI, confidence interval. Other abbreviations see in Tables 1, 2.

tended to be higher in the statin group. Moreover, statin pretreatment was associated with reduced myocardial damage during ischemia and reperfusion, as assessed by ECG findings.

Statins and Fibrinolysis

An experimental study in animals has shown beneficial effects of combination treatment with a statin and t-PA on cerebrovascular patency after stroke.⁵ Following plaque disruption, statins promote vascular fibrinolysis by exerting various inhibitory actions on platelet deposition and aggregation, coagulation factors, and rheology.^{14,15} However, our study found no significant difference in the coronary artery reperfusion rate as assessed by initial TIMI flow grade after fibrinolytic therapy between patients with and without statin pretreatment. Susceptibility to coronary fibrinolytic treatment is influenced by a number of related factors, including the age of the thrombus, its composition, the characteristics of the surrounding plasma, and the temporal evolution of the occluding thrombosis.^{16,17} Perhaps the small dose of t-PA (approximately half the standard dose) used in our study was inadequate and the timing of initial coronary angiography (mean, 29 min from fibrinolysis) was too early to demonstrate an effect of statin pretreatment on coronary artery reperfusion after fibrinolytic therapy. When the analysis was limited to patients with an occluded infarct-related artery

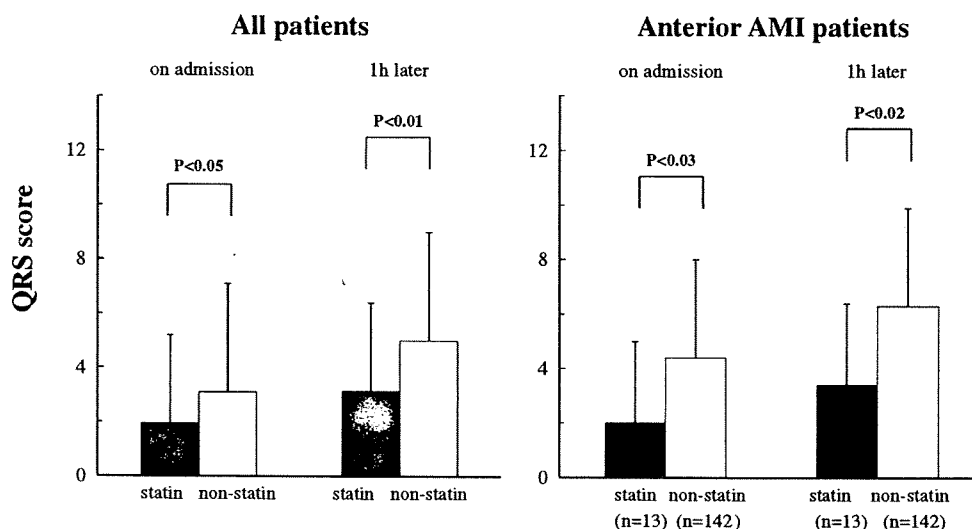


Fig 2. Comparisons of QRS scores on ECG at admission and 1h later in the statin and non-statin groups. AMI, acute myocardial infarction.

on the initial angiogram, coronary artery reperfusion with TIMI flow grade ≥ 2 after passing the guidewire through the culprit lesion was more frequently associated with statin pretreatment, suggesting that the thrombus was more fragile. This finding may imply that statins partially enhance the efficacy of t-PA.

Statins and Myocardial Damage

In the early stages of AMI, the degree of ST-segment elevation and the evolution of abnormal Q waves may reflect the severity of myocardial damage.^{18–20} Greater ST-segment elevation implies ongoing severe myocardial injury, and higher QRS scores imply broader transmural myocardial damage. In our study, patients who received statin pretreatment had a smaller magnitude of ST-segment elevation and lower QRS scores on admission as well as after reperfusion. The ECG findings on admission are not affected by myocardial damage occurring after reperfusion therapy, such as reperfusion injury or distal embolization, which suggests that statin pretreatment was associated with less myocardial damage during ischemia and reperfusion, resulting in a smaller infarct size as assessed by peak CK levels and AUC for CK. Although the precise mechanisms underlying the protective effects of statins against ischemia–reperfusion injury are unclear, statins have shown vasculoprotective and cardioprotective effects in experimental studies. Statins may improve endothelial function by decreasing expression of endothelial adhesion molecules, increasing nitric oxide bioavailability, and attenuating the production of reactive oxygen species.^{21,22} In addition, statins are thought to stabilize plaque by decreasing lipid oxidation, inflammation, matrix metalloproteinase-2, and cell death and by increasing the content of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and collagen; these effects might reduce distal embolization.²³ Furthermore, statins have been shown to open mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels, suggesting pharmacological ischemic preconditioning effects.^{24,25} These effects might contribute to reduced myocardial damage during ischemia–reperfusion. Several studies have demonstrated that statin pretreatment reduces microvascular and myocardial damage after coronary intervention in patients with AMI.^{13,26}

Study Limitations

First, this was a single-center retrospective study performed in a relatively small number of patients. Second, we could not precisely assess the effects of the pretreatment period or the dose of statins. Furthermore, we could not analyze the effects of differences in statin type because of the small number of patients. Third, patients with statin pretreatment were more likely to have received drugs such as aspirin, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blocker, and β -blockers before admission. Although these medications may affect clinical outcomes, they were not found to be associated with larger infarct size. In addition, patients with statin pretreatment were more likely to have hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus. Patients given statin pretreatment may thus have been more aggressively treated in terms of diet, exercise, or other lifestyle interventions.

Conclusions

The present study shows that statin pretreatment is associated with a smaller infarct size in patients with AMI who

receive fibrinolytic therapy. Our results provide evidence that statins have cardioprotective effects and enhance the effectiveness of t-PA.

References

1. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207–213.
2. Dulak J, Loboda A, Jazwa A, Zagorska A, Dörler J, Alber H, et al. Atorvastatin affects several angiogenic mediators in human endothelial cells. *Endothelium* 2005; 12: 233–241.
3. Stefanadi E, Tousoulis D, Antoniadis C, Katsi V, Bosniakou E, Vavuranakis E, et al. Early initiation of low-dose atorvastatin treatment after an acute ST-elevated myocardial infarction, decreases inflammatory process and prevents endothelial injury and activation. *Int J Cardiol* 2008 [Epub ahead of print].
4. Krysiak R, Okopien B, Herman Z. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003; 63: 1821–1854.
5. Zhang L, Zhang ZG, Ding GL, Jiang Q, Liu X, Meng H, et al. Multi-targeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat. *Circulation* 2005; 112: 3486–3494.
6. TIMI Study Group. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial: Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932–936.
7. Noda T, Minatoguchi S, Fujii K, Hori M, Ito T, Kanmatsuse K, et al. Evidence for the delayed effect in human ischemic preconditioning: Prospective multicenter study for preconditioning in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1966–1974.
8. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 587–592.
9. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Quinn MJ, Moliterno DJ, Topol EJ, et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 691–696.
10. Ideker RE, Wagner GS, Ruth WK, Alonso DR, Bishop SP, Bloor CM, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. II: Correlation with quantitative anatomic findings for anterior infarcts. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1604–1614.
11. Juergens CP, Fernandes C, Hasche ET, Meikle S, Bautovich G, Currie CA, et al. Electrocardiographic measurement of infarct size after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517–524.
12. Vollmer RT, Christenson RH, Reimer K, Ohman EM. Temporal creatine kinase curves in acute myocardial infarction: Implications of a good empiric fit with the log-normal function. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 293–298.
13. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Aoyama T, Ogawa Y, Murakami R, et al. Effects of receipt of chronic statin therapy before the onset of acute myocardial infarction: A retrospective study in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clin Ther* 2006; 28: 1812–1819.
14. Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M, Zivin JA. Thrombolysis with tissue plasminogen activator alters adhesion molecule expression in the ischemic rat brain. *Stroke* 1999; 30: 624–629.
15. Koh KK, Son JW, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Choi YM, et al. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: e19–e23.
16. Kim EY, Heo JH, Lee SK, Kim DJ, Suh SH, Kim J, et al. Prediction of thrombolytic efficacy in acute ischemic stroke using thin-section noncontrast CT. *Neurology* 2006; 67: 1846–1848.
17. Zhang ZG, Zhang L, Tsang W, Goussev A, Powers C, Ho KL, et al. Dynamic platelet accumulation at the site of the occluded middle cerebral artery and in downstream microvessels is associated with loss of microvascular integrity after embolic middle cerebral artery occlusion. *Brain Res* 2001; 912: 181–194.
18. Wagner GS, Freye CJ, Palmeri ST, Roark SF, Stack NC, Ideker RE, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. I: Specificity and observer agreement. *Circulation* 1982; 65: 342–347.
19. Willems JL, Willems RJ, Willems GM, Arnold AE, Van de Werf F, Verstraete M. Significance of initial ST segment elevation and depression for the management of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction for the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. *Circulation* 1990; 82: 1147–1158.
20. Barbagelata A, Califf RM, Sgarbossa EB, Knight D, Mark DB,

- Granger CB, et al; GUSTO-1 Investigators. Prognostic value of pre-discharge electrocardiographic measurement of infarct size after thrombolysis: Insights from GUSTO I Economics and Quality of Life substudy. *Am Heart J* 2004; 148: 795–802.
21. Kim YS, Ahn Y, Hong MH, Kim KH, Park HW, Hong YJ, et al. Rosuvastatin suppresses the inflammatory responses through inhibition of c-Jun N-terminal kinase and nuclear factor-[kappa]B in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 376–383.
 22. Matsuki A, Igawa A, Nozawa T, Nakadate T, Igarashi N, Nonomura M, et al. Early administration of fluvastatin, but not at the onset of ischemia or reperfusion, attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury through the nitric oxide pathway rather than its antioxidant property. *Circ J* 2006; 70: 1643–1649.
 23. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: Implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926–933.
 24. Bao N, Minatoguchi S, Kobayashi H, Yasuda S, Kawamura I, Iwasa M, et al. Pravastatin reduces myocardial infarct size via increasing protein kinase C-dependent nitric oxide, decreasing oxyradicals and opening the mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in rabbits. *Circ J* 2007; 71: 1622–1628.
 25. Lee TM, Lin MS, Chang NC. Effect of pravastatin on sympathetic reinnervation in post-infarcted rats running title: Pravastatin and reinnervation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 10: 3617–3626.
 26. Hoffmann R, Haager P, Suliman H, Christott P, Radke P, Blindt R, et al. Effect of statin therapy before Q-wave myocardial infarction on myocardial perfusion. *Am J Cardiol* 2008; 101: 139–143.