

- IEEE Trans Med Imaging* MI-3:131-141, 1984
17. Hanekamp C, Koolen J, Bonnier H, Oldroyd K, de Boer MJ, Heublein B, Visser C, Small Vessel Study Group: Randomized comparison of balloon angioplasty versus silicon carbon-coated stent implantation for de novo lesions in small coronary arteries. *Am J Cardiol* 93:1233-1237, 2004
  18. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ, C-SIRIUS investigators: The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 43: 1110-1115, 2004
  19. Kereiakes DJ: Coronary small-vessel stenting in the era of drug elution. *Rev Cardiovasc Med* 5 (Suppl. 2):S34-S45, 2004
  20. Di Sciascio G, Patti G, Nasso G, Manzoli A, D'Ambrosio A, Abbate A: Early and long-term results of stenting of diffuse coronary artery disease. *Am J Cardiol* 86: 1166-1170, 2000
  21. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KK, Willerson JT, Penny WF, Holmes DR Jr: Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the prevention of restenosis with tranilast and its outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 109: 2727-2731, 2004
  22. Ross MJ, Herrmann HC, Moliterno DJ, Blankenship JC, Demopoulos L, DiBattiste PM, Ellis SG, Ghazzal Z, Martin JL, White J, Topol EJ: Angiographic variables predict increased risk for adverse ischemic events after coronary stenting with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the TARGET trial. *J Am Coll Cardiol* 42:981-988, 2003
  23. Brownlee M: Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 46:223-234, 1995
  24. Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportsman JR, Heath W, King GL: Preferential elevation of protein kinase C isoform  $\beta 2$  and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:11059-22063, 1992
  25. Baynes JW: Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 40:405-412, 1991
  26. Haffner SM: The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocr Rev* 19:583-592, 1998
  27. de Vegi F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: Hyperglycemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 42:926-931, 1999
  28. Harold EL: Effect of the postprandial state on nontraditional risk factors. *Am J Cardiol* 88 (Suppl. 6A):20H-25H, 2001
  29. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. Role of oxidative stress. *Circulation* 106: 2067-2072, 2002



# Quantitative Coronary Angiographic Studies of Patients With Angina Pectoris and Impaired Glucose Tolerance

YU KATAOKA, MD  
SATOSHI YASUDA, MD  
ISAO MORII, MD

YORITAKA OTSUKA, MD  
ATSUSHI KAWAMURA, MD  
SHUNICHI MIYAZAKI, MD, PHD

**OBJECTIVE** — We investigated the morphological characteristics of coronary arteries in patients with impaired glucose tolerance (IGT) using computer-assisted quantitative coronary angiography. IGT is an independent risk factor for cardiovascular disease. However, the morphological changes developing in the coronary arteries of patients with IGT remain unknown.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** — A total of 534 patients with angina pectoris were studied. Of these, 144 patients were being treated for diabetes. The remaining 390 patients were classified as follows depending on the results of a 75-g oral glucose tolerance test: normal glucose tolerance (NGT) ( $n = 117$ ), impaired fasting glucose ( $n = 3$ ), IGT ( $n = 136$ ), and diabetes pattern (preclinical diabetes) ( $n = 134$ ). The diameters of the middle section of all major coronary artery segments were measured and averaged to determine the averaged vessel diameter (AVD). We defined segments of a diameter of  $\leq 1.5$  mm as diseased lesions and determined the averaged lesion length (ALL).

**RESULTS** — AVD and ALL were significantly different among patients with IGT and those with NGT. Patients with diabetes (preclinical and/or treated) had smaller AVD and longer ALL than those with IGT. By multivariate analysis, postprandial glucose levels were shown to be independently associated with an AVD  $< 3.0$  mm and an ALL  $> 20$  mm.

**CONCLUSIONS** — Diffuse coronary artery narrowing develops not only in patients with diabetes but also in those with IGT. This morphological change is associated with postprandial hyperglycemia.

*Diabetes Care* 28:000–000, 2005

Artofin

Impaired glucose tolerance (IGT) has been regarded as intermediate between normal glucose tolerance (NGT) and overt diabetes. Recently, evidence has been accumulating that IGT may play a pathological role as one aspect of the metabolic syndrome. Epidemiological studies, i.e., the Funagata and DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative

Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) studies (1,2), indicated that IGT characterized as postprandial hyperglycemia is an independent risk factor for cardiovascular disease. However, it is not known whether morphological changes develop in the coronary arteries of patients with IGT, as in those of diabetic patients for whom small vessel diameter and long le-

tion length (diffuse narrowing) are found in multiple vessels (3,4). In the present study, we assessed coronary angiographic features in patients with IGT by using computer-assisted quantitative analysis.

## RESEARCH DESIGN AND

**METHODS** — From April 2000 to June 2002, 1,529 patients were hospitalized due to nonischemic and ischemic heart disease in our facility of the National Cardiovascular Center, a tertiary referral hospital in the northern district of Osaka, Japan. We obtained informed consent and performed quantitative coronary angiography (QCA) in patients with recurrent chest pain associated with electrocardiographic and/or echocardiographic evidence of myocardial ischemia and without contraindications to the administration of iodinated contrast agent (e.g., predialysis state of renal failure). Thus, a total of 914 patients who had organic stenosis were diagnosed with angina pectoris. Of these patients, the 112 patients who previously underwent coronary artery bypass surgery and the 126 patients with chronic total occlusion were excluded because of difficulty of QCA analysis. Among the remaining 676 patients, 144 patients in whom diabetes had previously been diagnosed and who were being treated by diet therapy alone ( $n = 48$ ), oral hypoglycemic agents ( $n = 70$ ), or insulin ( $n = 26$ ) were defined as the treated diabetes group. The average duration of diabetes in this patient group was 17 years. Also, a 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) was refused or could not be performed in some very old or severely ill patients who underwent urgent coronary artery bypass surgery, required mechanical circulatory support, or had refractory infectious diseases ( $n = 142$ ). Finally, 390 patients with angina pectoris underwent a 75-g OGTT and were divided into the following four groups: 117 patients with normal glucose tolerance (NGT), 3 patients with impaired fasting glucose (IFG), 136 patients with IGT, and 134 patients who showed diabetes pattern (preclinical diabetes).

From the Division of Cardiology, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

Address correspondence and reprint requests to Shunichi Miyazaki, MD, PhD, FACC, Division of Cardiology, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan. E-mail: smiyazak@hsp.nccvc.go.jp.

Received for publication 24 February 2005 and accepted in revised form 6 June 2005.

**Abbreviations:** ALL, averaged lesion length; AVD, averaged vessel diameter; FPG, fasting plasma glucose; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; NGT, normal glucose tolerance; OGTT, oral glucose tolerance test; QCA, quantitative coronary angiography.

A table elsewhere in this issue shows conventional and Système International (SI) units and conversion factors for many substances.

© 2005 by the American Diabetes Association.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Table 1—Patient characteristics

	NGT	IGT	Preclinical diabetes	Treated diabetes
<i>n</i>	117	136	134	144
Age (years)	68 ± 10	60 ± 10	69 ± 10	70 ± 8
Male	97 (83)	113 (83)	111 (83)	106 (74)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 2.8*	23.8 ± 2.7	24.0 ± 3.4	23.4 ± 3.1
Unstable angina pectoris	36 (31)	50 (37)	53 (39)	58 (40)
Coronary risk factors				
Hypertension	80 (68)	105 (77)	108 (81)	113 (79)
Hypercholesterolemia	80 (68)	101 (74)	97 (72)	105 (73)
Smoking	38 (33)	45 (33)	40 (30)	39 (27)
Family history of CAD	25 (22)	37 (27)	22 (16)	27 (19)
Serum creatinine ≥177 μmol/l	4 (3)	1 (1)	4 (3)	15 (11)*†
Peripheral vascular disease	9 (8)	12 (9)	22 (17)	19 (13)
Stroke	27 (23)	23 (17)	28 (21)	31 (22)
Previous MI	26 (22)	20 (15)	14 (11)	31 (22)†
Previous PCI	55 (47)	64 (47)	64 (48)	67 (46)
PCI	78 (91)	98 (72)	83 (62)	104 (72)
Stent	66 (73)	78 (80)	58 (69)	79 (76)
Glycemic status				
Fasting glucose (mmol/l)	5.02 ± 0.43	5.11 ± 0.49	6.05 ± 1.44	7.26 ± 2.00*†
Postprandial glucose (mmol/l)	6.16 ± 1.24*	9.42 ± 1.09	12.95 ± 1.87*	12.16 ± 3.41*
A1C (%)	5.3 ± 0.4	5.5 ± 0.4	6.1 ± 0.9*	7.3 ± 1.2*
Lipid profile				
Total cholesterol (mmol/l)	4.93 ± 0.88	4.93 ± 0.91	5.03 ± 0.94	4.79 ± 0.89
Triglycerides (mmol/l)	2.78 ± 1.56*††	3.29 ± 1.54	3.48 ± 2.09	3.53 ± 1.99
HDL cholesterol (mmol/l)	1.21 ± 0.35*††	1.07 ± 0.32	1.06 ± 0.29	1.03 ± 0.29
LDL cholesterol (mmol/l)	3.18 ± 0.75	3.19 ± 0.86	3.27 ± 0.86	3.06 ± 0.82
Medical treatment				
Aspirin	112 (96)	119 (88)	119 (89)	127 (88)
β-Blocker	55 (47)*††	95 (70)	94 (70)	87 (60)
Calcium blocker	85 (73)	88 (65)	95 (71)	97 (67)
ACE inhibitor	27 (23)	36 (27)	43 (32)	44 (31)
Statin	54 (46)	63 (46)	67 (50)	63 (44)

Data are means ± SD or *n* (%). \**P* < 0.05 vs. IGT; †*P* < 0.05 vs. preclinical diabetes; ††*P* < 0.05 vs. treated diabetes. CAD, coronary artery disease; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention.

**The 75-g OGTT**

The 75-g OGTT was performed after overnight fasting. Venous blood samples were taken during fasting and at 120 min after the glucose load to measure blood glucose level. The World Health Organization criteria were used for classifying the OGTT results (5) in the present study. The NGT group was defined as having a fasting plasma glucose (FPG) level <6.1 mmol/l and a postprandial glucose level <7.8 mmol/l. The IFG group was defined as having a FPG level ≥6.1 mmol/l but <7.0 mmol/l and a postprandial glucose level <7.8 mmol/l. The IGT group was defined as having a FPG level <7.0 mmol/l and a postprandial glucose level ≥7.8 mmol/l but <11.1 mmol/l. The preclinical diabetes group was defined as

having a FPG level ≥7.0 mmol/l and a postprandial glucose level ≥11.1 mmol/l.

**Coronary angiography and quantitative analysis**

Selective coronary angiography was performed in multiple projections after administration of intracoronary nitroglycerin (0.125–0.25 mg). Coronary angiographic measurements were performed using computer-assisted quantitative analysis (CMS-QCA version 4.0; MEDIS, Leiden, the Netherlands). In addition to the Gensini score, which has been validated previously (6), the following parameters were used for the assessment of morphological characteristics in global coronary trees. We measured the diameters of the middle section in each

major coronary artery segment: segments 1, 2, and 3 of the right coronary artery; segments 6, 7, and 8 of the left anterior descending artery; and segments 11 and 13 of the left circumflex artery. For each patient, we calculated the average diameter of these segments, which was defined as averaged vessel diameter (AVD). We also defined segments narrowed to a diameter of ≤1.5 mm as diseased lesions (with the exception of the far distal portion of segments 8 and 13 showing a smooth and regular edge) and determined averaged lesion length (ALL). The data from QCA were assessed by an experienced cardiologist (I.M.), who was blind to the glucose tolerance status. The interobserver correlation coefficient and the percent error were 0.99 and 7.3 ± 4.9%

AQ: A

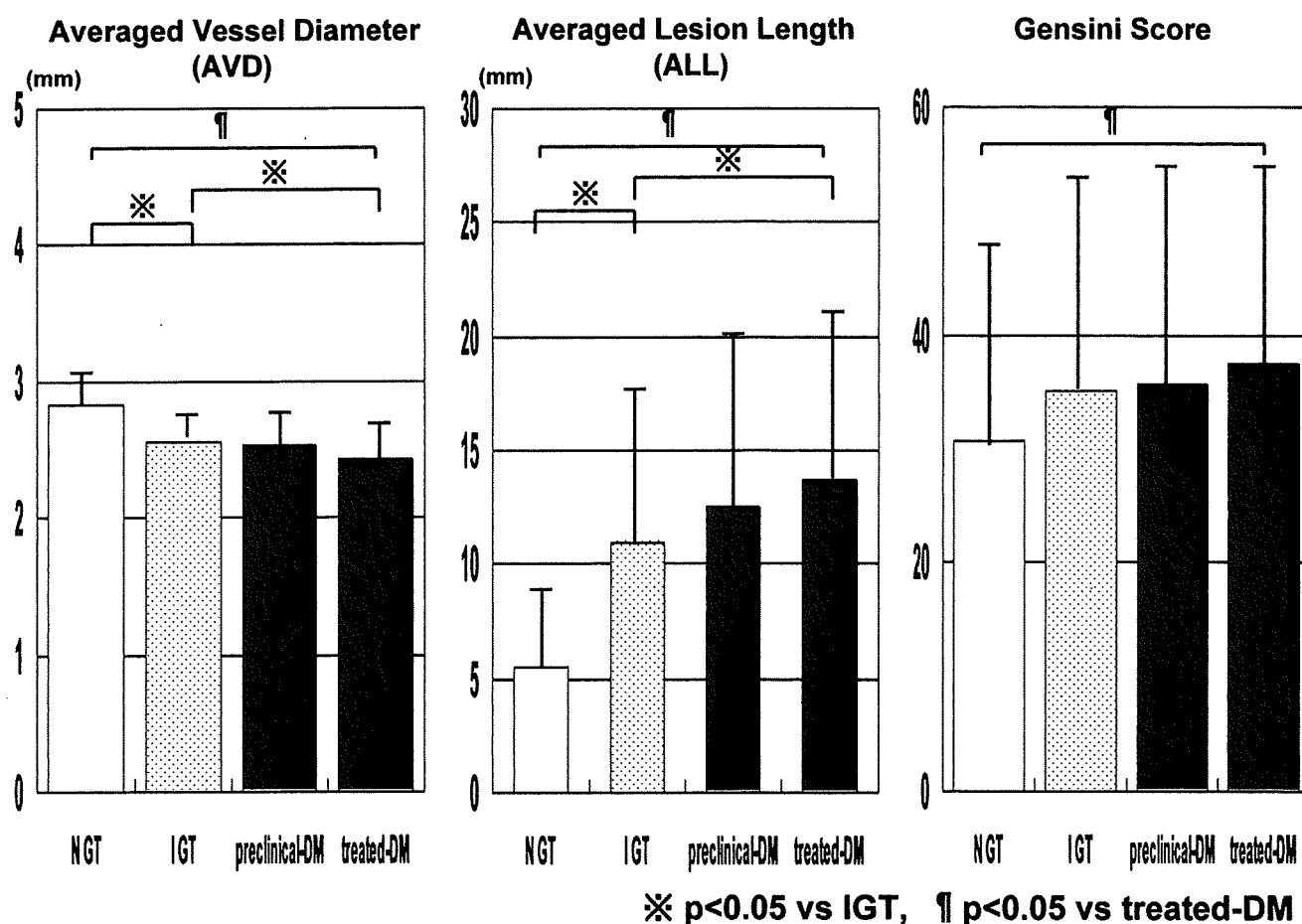


Figure 1—Comparison of QCA results of AVD, ALL, and Gensini score among the four groups. DM, diabetes.

for AVD and 0.93 and  $7.4 \pm 5.9\%$  for ALL. The intraobserver correlation coefficient and the percent error were 0.93 and  $3.6 \pm 2.2\%$  for AVD and 0.98 and  $3.9 \pm 2.6\%$  for ALL.

#### Study design

All the patients underwent history screening, a physical examination and angiographic and laboratory analyses including HbA<sub>1c</sub> (A1C), total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and creatinine levels. In addition, patients were assessed for the prevalence of coronary risk factors, i.e., hypertension, hyperlipidemia, smoking habits, and family history, and for the presence of diabetes complications, i.e., nephropathy, a history of myocardial and cerebral infarction, and the presence of arteriosclerotic obliteration. BMI was calculated as the weight in kilograms divided by the square of height in meters (2). Blood glucose levels measured 2 h after breakfast or the

75-g OGTT were defined as those in the postprandial state in the present study. Among the four groups (NGT, IGT, preclinical diabetes, and treated diabetes), ANOVA was performed followed by Bonferroni post hoc testing. For univariate analysis, the following clinical variables and risk factors were regarded as covariates: age, sex, glycemic status (fasting, postprandial glucose level, and A1C level), lipid profiles (total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, and LDL cholesterol levels), creatinine level, BMI, and the use of cardiovascular medications. On the basis of the results of univariate analysis, we performed multivariate logistic regression analysis to investigate the independent predictors of small AVD (<3.0 mm) and long ALL (>20 mm). A *P* value of <0.05 was considered to indicate statistical significance. All analyses were performed using Stat-View software, version 5.0 (SAS Institute, Cary, NC).

**RESULTS**— Clinical characteristics are summarized in Table 1. Most of the parameters, with the exception of BMI, triglyceride and HDL cholesterol levels, and the prevalence of  $\beta$ -blocker treatment, were not different between the IGT and NGT groups. The prevalence of renal failure (serum creatinine level  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$ ) was higher in the treated diabetes group than in the IGT group.

#### Glucose metabolism

As shown in Table 1, the fasting glucose and A1C levels were similar between the NGT and IGT groups. However, the postprandial glucose level was significantly different between the NGT and IGT groups (*P* < 0.05). All of these parameters relating to glucose metabolism were significantly higher in the preclinical and treated diabetes groups than in the IGT group (*P* < 0.05).

Table 2—Univariate and multivariate analyses

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Predictors for small vessel diameter (AVD <3.0 mm)				
Age	1.035 (1.008–1.064)	0.0117	1.028 (0.999–1.056)	0.055
Female sex	3.293 (1.288–8.419)	0.0128	2.916 (1.118–7.608)	0.0287
Fasting glucose	1.005 (0.995–1.015)	0.3712		
Postprandial glucose	1.008 (1.004–1.013)	0.0007	1.008 (1.003–1.013)	0.0016
A1C	1.181 (0.922–1.513)	0.1874		
Total cholesterol	1.001 (0.994–1.009)	0.7682		
HDL cholesterol	1.009 (0.987–1.032)	0.4166		
LDL cholesterol	0.998 (0.990–1.006)	0.6129		
Creatinine	1.145 (1.030–1.273)	0.0125	1.171 (1.031–1.331)	0.0155
Hypertension	0.883 (0.471–1.655)	0.6977		
Smoking habit	0.843 (0.486–1.461)	0.5425		
Predictors for long lesion length (ALL >20 mm)				
Age	1.041 (1.010–1.073)	0.0091	1.040 (1.007–1.074)	0.0187
Female sex	2.040 (1.115–3.735)	0.0208	2.051 (1.021–4.120)	0.0434
Fasting glucose	1.010 (1.002–1.018)	0.0106	1.002 (0.991–1.013)	0.3780
Postprandial glucose	1.009 (1.005–1.014)	<0.0001	1.009 (1.002–1.015)	0.0059
A1C	1.398 (1.148–1.703)	0.0009	1.211 (0.928–1.579)	0.1584
Total cholesterol	1.000 (0.992–1.008)	0.9550		
HDL cholesterol	0.969 (0.944–0.995)	0.0206	0.969 (0.943–0.997)	0.0296
LDL cholesterol	1.005 (0.997–1.014)	0.2346		
Creatinine	1.021 (0.885–1.178)	0.7762		
Hypertension	1.317 (0.660–2.628)	0.4347		
Smoking habit	0.510 (0.257–1.012)	0.0540		

**QCA**

The results of QCA are summarized in Fig. 1. In the IGT group, smaller AVD and longer ALL were found than in the NGT group ( $P < 0.05$ ). These angiographic changes were more prominent in the treated diabetes group ( $P < 0.05$ ). When assessed by the Gensini score, statistics reached significance only between the NGT and the treated diabetes groups.

**Univariate and multivariate analyses**

We found that the angiographic characteristics of the IGT and diabetes groups were small AVD and long ALL. Therefore, to investigate which clinical variables and risk factors were associated with these morphological changes in the coronary artery, we performed univariate and multivariate analyses (Table 2). Age, female sex, and postprandial glucose and creatinine levels were significant predictors of small AVD (<3.0 mm) by univariate analysis. By multivariate analysis, female sex and postprandial glucose and creatinine levels were independent predictors. In addition, age, female sex and fasting and postprandial glucose levels, A1C, and lower HDL cholesterol levels were signif-

icant predictors of long ALL (>20 mm) by univariate analysis. Among these parameters, age, female sex and postprandial glucose and lower HDL cholesterol levels were independent predictors by multivariate analysis.

**CONCLUSIONS**

The major findings of the present study using computer-assisted QCA analysis are that the morphological changes of small vessel diameter and diffuse vessel narrowing developed not only in the diabetes groups but also in the IGT group. Furthermore, these changes were associated with postprandial hyperglycemia.

**High prevalence of IGT in patients with coronary artery disease**

A previous study reported a high prevalence of abnormal glucose tolerance (IGT 35% and diabetes 31%) in 181 patients with acute myocardial infarction (6). In the present study of patients with angina pectoris, the prevalences of IGT and diabetes (preclinical and treated) were 24.9 and 52.5%, respectively. Also, FPG and A1C levels were similar between the IGT and NGT groups. These findings indicate

that IGT plays a pathological role and its diagnosis based on a 75-g OGTT is important in patients with coronary artery diseases.

**Angiographic characteristics in patients with IGT**

Although IGT is a risk factor not only for the development of diabetes but also for cardiovascular morbidity and mortality (1,7–10), there have been few reports of the angiographic characteristics in patients with IGT. In a previous study of 99 patients with coronary artery disease (11), abnormal glucose tolerance (IGT and diabetes) was found in 37 patients, for whom the degree of coronary atherosclerosis, assessed by a hand-held caliper method, was the same as that for patients with NGT. Another study (12) was performed using 466 patients who were undergoing coronary angiography, including patients with chest pain syndrome (10%) and those with nonischemic cardiac disease (21%). QCA analysis could not reveal differences between the NGT group ( $n = 291$ ) and the IFG group ( $n = 82$ ), which would be due to the high percentage of patients without

significant coronary artery narrowings (67–73%) in these two groups. Therefore, in the present study, we focused on patients both with angina pectoris and with angiographically documented coronary artery narrowings.

QCA analysis has the advantage of being more accurate and reproducible than visual hand-held caliper measurements (13–15). However, in particular patients with diffuse narrowings it is difficult to identify a reference segment against which diseased lesions can be compared. In these patients, there is the possibility of underestimating the severity of vascular disease when it is assessed by “percent” diameter of stenosis. In fact, as shown in Fig. 1, this could happen with the measurement of Gensini score, which enabled us to detect changes in patients with IGT. In the present study, we defined segments narrowed to a diameter of  $\leq 1.5$  mm as diseased lesions in the major proximal segment of coronary trees. Although further modification of methodology to consider left main coronary artery lesions is needed, the present study using QCA analysis, which assesses absolute values, is a novel method to assess pathological changes of diffuse and small coronary lesions.

We found that there were significant differences in AVD and ALL between the NGT and IGT groups, indicating that angiographic atherosclerotic changes (smaller vessel diameter and longer lesion length) develop in coronary arteries in patients with IGT. The degree of changes found in patients with IGT was similar to that in patients with preclinical diabetes but was less than that in treated diabetic patients in whom FPG and A1C levels were markedly elevated.

#### Postprandial hyperglycemia as an important determinant for coronary atherosclerosis

As seen in previous epidemiological studies, such as the DECODE study (2), the risk of cardiovascular disease is strongly associated with postprandial hyperglycemia. In the present study, multivariate analysis showed that the postprandial glucose level was an independent predictor for both small AVD ( $< 3.0$  mm) and long ALL ( $> 20$  mm) (17–22), indicating that postprandial hyperglycemia is strongly associated with diffuse and small coronary artery narrowing in patients with abnormal glucose tolerance.

Hyperglycemia promotes atherogenesis by several possible mechanisms, including increased generation of free radicals (oxidative stress), decreased production of nitric oxide, activation of the polyol pathway and the diacylglycerol-protein kinase C system, and increases in nonenzymatic glycation products and the glycosylation of certain proteins (23–28). A recent in vivo study (29) demonstrated that inflammatory cytokine levels were more affected by oscillatory than continuous hyperglycemia and that this inflammatory response to hyperglycemic spikes was attenuated by antioxidants. These findings may explain, in part, why acute hyperglycemia occurring postprandially could produce cardiovascular damage.

#### Limitation

Because this is a retrospective clinical investigation, we acknowledge the possibility of a selection bias for some patients. Also, a statistical association does not prove that the risk factor directly promotes coronary artery atherosclerosis. Thus, in addition to measurements of potential confounders (e.g., fat distribution, physical fitness, or inflammation), prospective studies of an interventional nature will be required to determine whether postprandial hyperglycemia has a causal role in development of coronary artery disease.

In summary, the present study using quantitative angiographic analysis demonstrates that postprandial hyperglycemia is associated with the development of diffuse coronary artery narrowings in patients with angina pectoris.

#### References

1. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22:920–924, 1999
2. The DECODE study group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161:397–404, 2001
3. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E: Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 43:632–641, 2000
4. Vigorita VJ, Moore GW, Hutchins GM: Absence of correlation between coronary

- arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 46:535–542, 1980
5. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539–553, 1998
6. Gensini GG: Coronary Angiography. Mount Kisco, NY, Futura, 1975
7. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K: Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 359:2140–2144, 2002
8. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 21:360–365, 1998
9. Laakso M, Lehto SI: Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 137:S65–S73, 1998
10. Harris MI: Impaired glucose tolerance: prevalence and conversion to NIDDM. *Diabet Med* 13:S40–S45, 1996
11. Baron AD: Impaired glucose tolerance as a disease. *Am J Cardiol* 88 (Suppl. 6A):16H–19H, 2001
12. Seibaek M, Sloth C, Vallebo L, Hansen T, Urhammer SA, Burchardt H, Torp-Pedersen C, Pedersen O, Hildebrandt P: Glucose tolerance status and severity of coronary artery disease in men referred to coronary arteriography. *Am Heart J* 133: 622–629, 1997
13. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Guernonprez JL, Diebold B: New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 37:1543–1550, 2001
14. Brown BG, Bolson F, Frimer M, Dodge HT: Quantitative coronary angiography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance and atheroma mass of coronary lesions using the arteriogram and digital computation. *Circulation* 55:329–335, 1977
15. Mancini JGB: Quantitative coronary arteriography: Development of methods, limitations and clinical applications. *Am J Cardiac Imaging* 2:98–109, 1988
16. Reiber JH, Kooijman CJ, Slager CJ, Gerbrands JJ, Schuurbiens JCH, Boer AD, Wijns W, Serruys PW, Hugenholtz PG: Coronary artery dimension from cineangiograms: methodology and validation of a computer assisted analysis procedure.

- IEEE Trans Med Imaging* MI-3:131–141, 1984
17. Hanekamp C, Koolen J, Bonnier H, Oldroyd K, de Boer MJ, Heublein B, Visser C, Small Vessel Study Group: Randomized comparison of balloon angioplasty versus silicon carbon-coated stent implantation for de novo lesions in small coronary arteries. *Am J Cardiol* 93:1233–1237, 2004
  18. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ, C-SIRIUS investigators: The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 43: 1110–1115, 2004
  19. Kereiakes DJ: Coronary small-vessel stenting in the era of drug elution. *Rev Cardiovasc Med* 5 (Suppl. 2):S34–S45, 2004
  20. Di Sciascio G, Patti G, Nasso G, Manzoli A, D'Ambrosio A, Abbate A: Early and long-term results of stenting of diffuse coronary artery disease. *Am J Cardiol* 86: 1166–1170, 2000
  21. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KK, Willerson JT, Penny WF, Holmes DR Jr: Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the prevention of restenosis with tranilast and its outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 109: 2727–2731, 2004
  22. Ross MJ, Herrmann HC, Moliterno DJ, Blankenship JC, Demopoulos L, DiBattiste PM, Ellis SG, Ghazzal Z, Martin JL, White J, Topol EJ: Angiographic variables predict increased risk for adverse ischemic events after coronary stenting with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the TARGET trial. *J Am Coll Cardiol* 42:981–988, 2003
  23. Brownlee M: Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 46:223–234, 1995
  24. Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportman JR, Heath W, King GL: Preferential elevation of protein kinase C isoform  $\beta 2$  and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:11059–11063, 1992
  25. Baynes JW: Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 40:405–412, 1991
  26. Haffner SM: The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocr Rev* 19:583–592, 1998
  27. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: Hyperglycemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 42:926–931, 1999
  28. Harold EL: Effect of the postprandial state on nontraditional risk factors. *Am J Cardiol* 88 (Suppl. 6A):20H–25H, 2001
  29. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. Role of oxidative stress. *Circulation* 106: 2067–2072, 2002

## 心室中隔穿孔の手術：David-Komeda 法を中心に

上野 正裕, 坂田 隆造

Ueno M, Sakata R: Surgical repair of postinfarction ventricular septal defect. J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 251-255

### I. はじめに

心室中隔穿孔(ventricular septal perforation; VSP)は、左室自由壁破裂、僧帽弁乳頭筋断裂とともに、急性心筋梗塞(acute myocardial infarction; AMI)の急性期に生じる、重篤な機械的合併症である。AMIの約2%に合併し、梗塞発症から約2~3日後に多く発症するとされるが<sup>1)</sup>、近年の血栓溶解療法の発達で、発症時期は早まる傾向にある<sup>2)</sup>。血行動態の急激な悪化に伴い、本症の自然予後は極めて不良であり、1カ月以上の生存は20%以下である<sup>1,2)</sup>。したがって、早期の外科治療は必須であり、その適応はわが国のガイドラインにおいてもクラスI、レベルCのエビデンスを有する<sup>3)</sup>。

### II. 手術までに

心筋梗塞後、心不全症状が急激に進行した場合、本症を念頭に置いて注意深く聴診すべきである。続いて、bed sideで心エコーを施行する。Color Doppler法でのVSPの部位、大きさの同定やshunt率の算出は、手術適応や到達法などを決定するうえで重要である。また、Swan-Ganzカテーテルによる右室レベルでの酸素飽和度のステップアップを確認し、心拍出量とshunt率を測定する。

Shunt量が少量で、慢性期での手術を可能とする例がまれに存在するが、本症では心筋梗塞により左室収縮力そのものも低下しており、心原性ショックに移行し、症状が進行性に悪化する可能性も否定できない。したがって重症例のみならず、これらの症例においてもIABPを挿入し、systolic unloadingによる後負荷軽減、shunt量減少と、diastolic augmentationでの冠血流量維持により、血行動態の安定化を図ることは有用である。しかしながら、IABPの効果のピークは24時間との報告もあり、いたずらにIABP留置を長期化することなく、心拍出量低下、肺高血圧の進行、腎機能低下などの徴候が出現する前に、速やかに手術に踏み切るべきである<sup>4,5)</sup>。

VSPでは、その半数に冠動脈多枝病変を伴っており、血行動態が安定している限り、責任病変の同定、他病変の確認のために、極力冠動脈造影を施行する<sup>2,5,6)</sup>。より良い長期成績を得るためにも、体外循環時間等を考慮しながら冠血行再建術を併施すべきである<sup>7)</sup>。

### III. 手術

1957年にCooleyらがVSP初手術例を報告して以来、手術が本症治療手段として確立された<sup>8)</sup>。ただし、梗塞心筋を扱うという性格上、出血と遺残短絡軽減のために、種々の術式の変遷を経て今日に至っている。そのなかでDaggettらの功績は大きく、またDavid-Komeda法の開発は画期的であった<sup>9-11)</sup>。

#### 1. Daggett法

Daggettらは1970年代当初、前壁中隔梗塞症例で、VSPが心尖部に限局している場合、心尖部をVSPも含めて右室、左室自由壁とともに切除し、残った中隔と自由壁を一括して閉鎖するapical amputation法を、また、それ以外の高位のVSPには穿孔部を右室自由壁に逢着、左室切開線は直接縫合する術式をとった(図1, 2)<sup>9)</sup>。しかしながら、これらの術式では脆弱な心筋に直接糸をかける危険性や、遺残短絡の発生、さらには左室容量の減少によるLOSの可能性をもたらした。そこで彼らは、Ibenらのdouble patch repairを応用した術式を示した(図3)<sup>9,12)</sup>。そのコンセプトは、1)梗塞部切開からのVSPへのアプローチ、2)パッチによる中隔の形成、である。本術式は前二者と異なり、縫合線は非梗塞部心筋であり、パッチの大きさを調節することで梗塞部への張力を分散でき、また左室容量の確保等の利点を有する。一方、手術手技がやや煩雑で時間を要する、左室切開線に直接左室圧がかかり出血しやすい等の問題もあるが、今日まで広く用いられている。

#### 2. David-Komeda法

VSP直接閉鎖や、Daggett法等の直接穿孔部の閉鎖をはかる術式では、中隔組織の脆弱さゆえ、遺残短絡を高頻度に合併した。そこでDavid, Komedaらは、直接穿孔部に侵襲を加えることなく、健常部心筋のみに心膜パッチを縫着し穿孔部をexcludeする新しいコンセプトを提示した

鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・消化器疾患制御学(〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1)



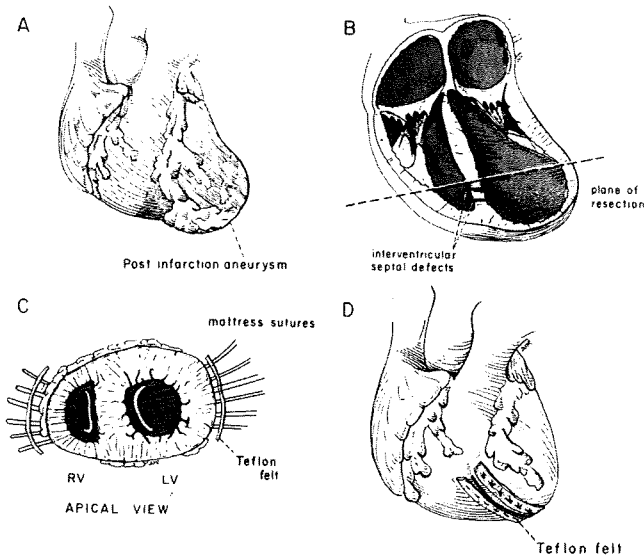


図1 Apical amputation  
心尖部 VSP が適応 (文献 9 より引用)

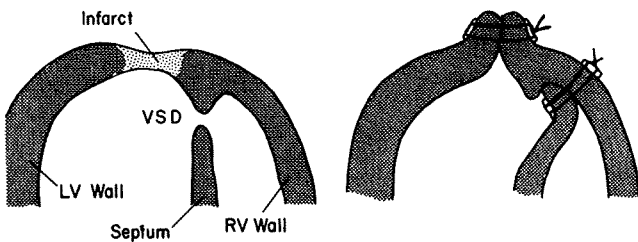


図2 心尖部以外の VSP への手術法  
VSP を右室自由壁に縫着する (文献 9 より引用)

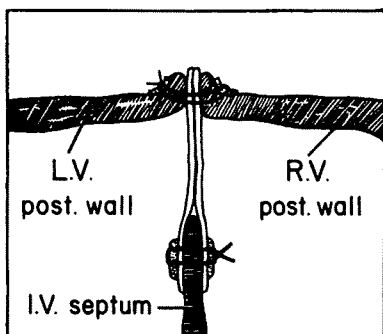


図3 Daggett 法  
2枚のパッチで中隔を形成する (文献 9 より引用)

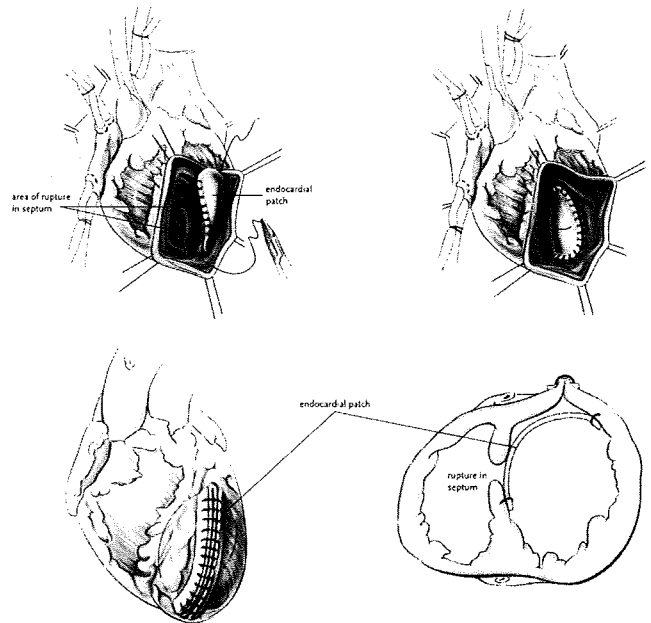


図4 David-Komeda 法  
健常部中隔と自由壁にパッチを当て梗塞部中隔を exclusion する (文献 11 より引用)

やすくなるのが欠点である。当科では、前壁中隔、下壁梗塞にかかわらず本法を用いており、その手技を後述する。

### 3. その他の術式

Balkanay らは左室切開のみで左室、右室両側から VSP を閉鎖する術式を (図 5)、また Yamamoto らは左室切開でまず VSP に小パッチを縫着、次に大きなパッチを中隔、左室切開部に置き、パッチ間を GRF グルーで補強する術式を報告している<sup>13,14</sup>。いずれも基本は左室切開から VSP をパッチを用いて修復するという、Daggett 法に準ずる。

近年、Amplatzer を用いてカテーテル的に VSP を閉鎖する術式が報告されている<sup>15,16</sup>。部位や大きさでその適応は制限されるが、急性期に使用し、組織の器質化を待って慢性期の根治術に持ち込む、あるいは術後の遺残短絡に対しての適応等、VSP 治療の新たな展開の可能性もある。

## IV. David-Komeda 法の手術手技

### 1. 前壁中隔梗塞

左室切開は左冠動脈前下行枝から 2 cm 離し、それと平行に心尖部付近から開始する (図 6)。通常大きな対角枝が側壁に走行することが多く、これを温存するように、また内腔も確認しながら心基部側へと切開を延長する。左室壁を左右に牽引し、内腔を観察する。前述したごとく、中隔の健常部・梗塞部の見極めは非常に重要で、梗塞部に縫合線を置くと遺残短絡が、健常部を取りすぎると左室容量の減少が危惧される。われわれは通常全周性の U 字縫合を置くようにしている。少々手技は煩雑となるが、心膜パッ

(infarct exclusion 法) (図 4)<sup>10,11</sup>。本法では健常部に縫着したパッチにより、中隔穿孔部、左室切開線に左室圧がかからず、遺残短絡、出血が少ない。また、梗塞中隔、心尖部を exclude することで、遠隔期に起こる左室リモデリングの影響も回避できる。一方、特に急性期手術では健常部・梗塞部の見極めが難しく、縫合線次第では遺残短絡を生じ

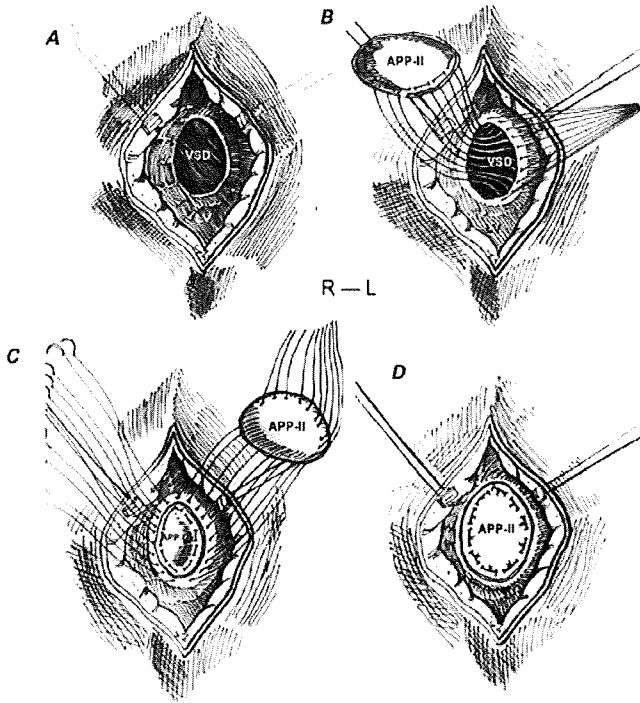


図5 Double patch repair.  
左室切開のみで、右室・左室両者にパッチを当て VSP を閉鎖する(文献13より引用)

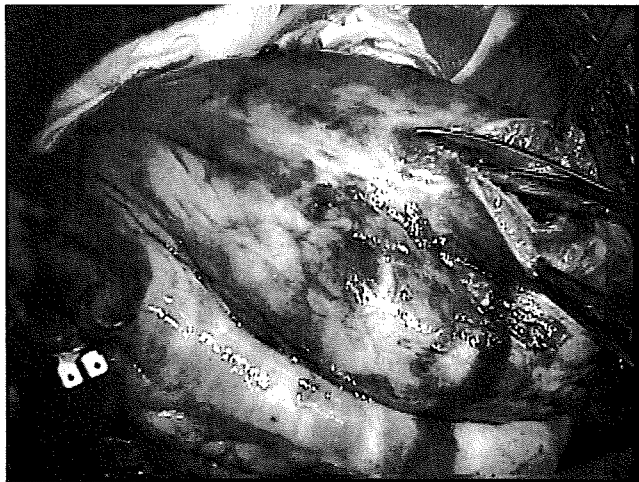


図6 左室切開  
左前下行枝から2cm離し、平行に切開する。

チの縫着は強固となり、万一遺残短絡が生じてもその範囲が最小限度ですむからである。また、かけた糸を軽く牽引することで、その部位の組織の強度もわかり、さらには次にかけるべき場所の同定や、パッチの大きさ、形状のトリミングも容易となる。

まず、心室中隔の基部寄りからフェルト付き4-0 Prolene U字縫合を開始し、随時牽引しながら中隔を上げていく。自由壁に達する数針前で運針を中止し、逆に心尖部方向へとU字縫合を追加する。この時点で心膜パッチに

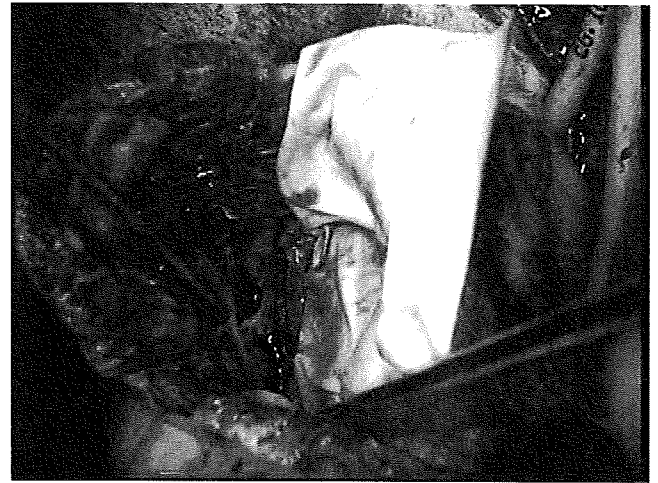


図7 中隔に心膜パッチを縫着したところ。パッチー後乳頭筋間の健常部にかけた糸のフェルトが見える。



図8 中隔にパッチを縫着、反転したところ。摂子はVSPを指している。

糸をかけ、心室中隔に縫着する(図7, 8)。中隔とパッチの接合が不安な部位にはZ縫合を追加すればよい。次に中隔側をさらに自由壁方向へ1針ずつ丁寧に、確実にパッチを心室壁の彎曲に沿うように縫着し、自由壁に達する。同様に心尖部でも自由壁に達するようにする。

残る自由壁側は、20mm幅の大きな帯状のフェルトを切開線に置き、心外膜側から貫壁性に3-0 Nespolene U字縫合をかける。この際、パッチ側を徐々に縫縮するようにすれば、最後の数針で余剰したパッチのトリミング範囲がはっきりし、最終的にはパッチが心尖部側にふっくらと突出する形となる(図9)。通常1枚の心膜パッチで全周性のexclusionが可能であるが、施設によっては、あらかじめ作成した円錐状パッチの使用や、あるいは中隔側、自由壁側にそれぞれ1枚ずつ心膜パッチを縫着後、2枚のパッチを円錐状に作成する等種々の工夫も見られる。いずれにせよ、でき上がったパッチの形状は問題でなく、心室中隔に

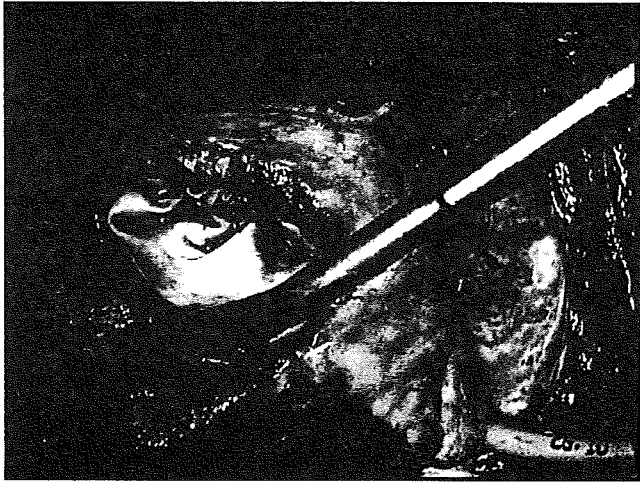


図9 全周性にパッチが縫着された時点  
パッチは中隔側に突出し、左室容量の減少を防止する。吸引はVSPを指しており、梗塞部中隔は完全に exclusion されている。

いかにして確実な運針を置き、遺残短絡を回避するかが重要である。

切開した左室の閉鎖は、前下行枝側にも 20 mm 幅の大きな帯状のフェルトを置き、先ほど使用した自由壁側のフェルトを利用しながら、4-0 Prolene のマットレス縫合で閉鎖し、さらに上下端から連続縫合を追加し補強する。左室切開線には高圧はかからないため、止血は容易である。

遺残短絡の防止のために、VSP に小パッチを置き、心膜パッチとの間に GRF グルーを注入、補強する報告等もあり、大変興味深い<sup>17)</sup>。

2. 下壁梗塞

コンセプト、手技は前壁中隔梗塞とほぼ同様であるが、VSP がより基部側に存在し、梗塞範囲が下壁側に広がっていることから、左室切開線と中隔での縫着ラインが異なってくる(図 10)<sup>18)</sup>。

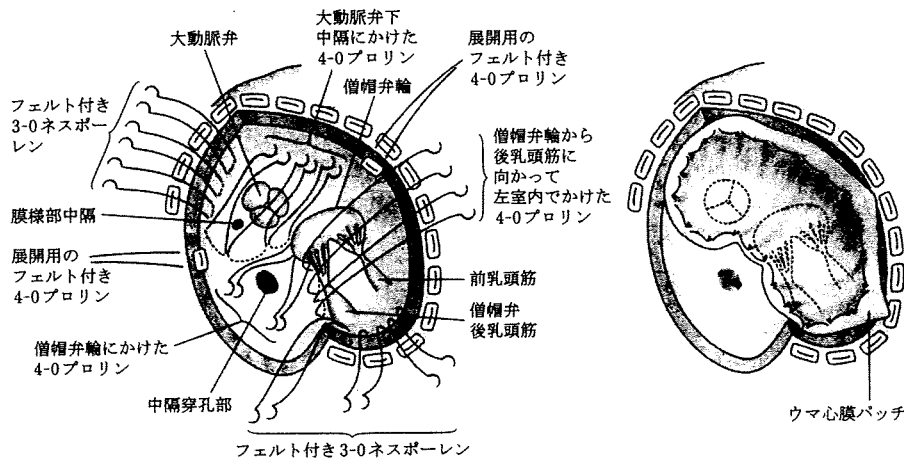


図 10 下壁梗塞 VSP の閉鎖法  
「坂田隆造：下壁心室中隔穿孔の閉鎖法，胸部外科 58(9), p. 772, 2005」より許諾を得て転載。

心尖部を頭側に挙上，心尖部を切開し，内腔を注意深く確認しながら後乳頭筋附着部が心室中隔と分離されるまで切開を進める。ここで，下壁梗塞の範囲を同定するわけであるが，思いのほか梗塞は僧帽弁輪に近いことが多い。そこで僧帽弁前尖弁輪に，左房から左室へと 4-0 Prolene U 字縫合を数本置き，それに続けて大動脈弁下の心室中隔に，膜様部中隔の下縁より 1 cm 以上離れて U 字縫合を追加していく。一方，僧帽弁輪から後乳頭筋にはほぼ沿うような形で，乳頭筋附着部方向へも U 字縫合を追加する。ここで心膜パッチを縫着する。あとは自由壁側となるため，貫壁性の運針が可能となるが，心室中隔側で exclude する範囲が広く，縫合線がやや平面的となり，左室容量の減少が危惧されるため，パッチの大きさは余裕をもたせたほうが望ましい。

V. 手術成績

本症の手術成績は，David-Kameda 法の導入で向上を見たが，未だ満足すべきものではなく，病院死が 30~40% 程度である<sup>1, 5, 6, 19)</sup>。ここ数年，日本胸部外科学会による Annual Report でも，急性期手術の病院死は 30%前後で推移している<sup>20-22)</sup>。術前の血行動態が大きく関与するが，各施設での症例数自体も少なく，手術経験の蓄積，習熟効果の不足に起因するところも否定できない。

一般的に，本症の手術成績を規定する危険因子として，心原性ショック，発症・手術時期，右室梗塞の合併，等が挙げられる<sup>1)</sup>。特に AMI による左室機能が低下した状態では，血行動態は右室機能に依存しており，右室梗塞の合併はショック，多臓器不全の誘因となり，致命的な影響をもたらす<sup>23)</sup>。

また，遺残短絡の有無も重要な因子であり，shunt 量次第では，肺うっ血が持続し，長期 IABP，人工呼吸管理を要することもある。David らは遺残短絡は 44 例中 1 例のみと非常に優れた成績を報告しているが，最近の文献でも

26~40%といまだ遺残短絡の発生率は高い<sup>5, 6, 11, 19)</sup>。その予防には術中の中隔梗塞・健常部の見極めと、確実な運針以外方法はなく、万一遺残短絡を生じた場合は心不全症状が悪化する以前に躊躇なく再手術に踏み切るべきであろう。

#### VI. おわりに

VSP に対する外科手術は、多くの先達の鋭意の努力、研究により、徐々に成績は向上している。しかし、残念ながら未だ満足すべきものとはいえず、われわれ心臓外科医が克服すべき領域の一つともいえよう。成績向上には術前循環状態の安定化を図ることはもちろんであるが、手術時期の的確な判断と、遺残短絡を生じない正確な手術手技により、少ない症例に確実に対応することが肝要である。

#### 文 献

- 1) Postinfarction ventricular septal defect. *in* Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery, 3rd Ed, ed by Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB, Elsevier Science, Philadelphia, 2003, 456-471
- 2) Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, Pieper KS, Morris DC, Kleiman NS, Vahanian A, Califf RM, Topol EJ: Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; **101**: 27-32
- 3) 丸山幸夫班長：心室中隔穿孔。急性心不全治療ガイドライン(2006年改訂版)日本循環器学会ホームページ <http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm> 2006 : 43
- 4) Scanlon PJ, Montoya A, Johnson SA, McKeever LS, Sullivan HJ, Bakhos M, Pifarre R: Urgent surgery for ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; **72**: II85-II90
- 5) Deja MA, Szostek J, Widenka K, Szafron B, Szyt TJ, Hickey MS, Sosnowski AW: Post infarction ventricular septal defect—can we do better? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; **18**: 194-201
- 6) Mantovani V, Mariscalco G, Leva C, Blanzola C, Sala A: Surgical repair of post-infarction ventricular septal defect: 19 years of experience. *Int J Cardiol* 2006; **108**: 202-206
- 7) Barker TA, Ramnarine IR, Woo EB, Grayson AD, Au J, Fabri BM, Bridgewater B, Grotte GJ: Repair of post-infarct ventricular septal defect with or without coronary artery bypass grafting in the northwest of England: a 5-year multi-institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; **24**: 940-946
- 8) Cooley DA, Belmonte BA, Zeis LB, Schnur S: Surgical repair of ruptured interventricular septum following acute myocardial infarction. *Surgery* 1957; **41**: 930-937
- 9) Daggett WM, Guyton RA, Mundth ED, Buckley MJ, McEnany MT, Gold HK, Leinbach RC, Austen WG: Surgery for post-myocardial infarct ventricular septal defect. *Ann Surg* 1977; **186**: 260-270
- 10) Komeda M, Fremes SE, David TE: Surgical repair of post-infarction ventricular septal defect. *Circulation* 1990; **82**: IV243-IV247
- 11) David TE, Dalr L, Sun Z: Postinfarction ventricular septal rupture: repair by endocardial patch with infarct exclusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **110**: 1315-1322
- 12) Iben AB, Pupello DF, Stinson EB, Shumway NE: Surgical treatment of postinfarction ventricular septal defects. *Ann Thorac Surg* 1969; **8**: 252-262
- 13) Balkanay M, Eren E, Keles C, Tokar ME, Guler M: Double-patch repair of postinfarction ventricular septal defect. *Tex Heart Inst J* 2005; **32**: 43-46
- 14) Yamamoto N, Ohara K, Nie M, Torii S, Imai H, Yoshimura H: Double-patch closure using gelatin resorcine formol glue of a ventricular septal perforation following acute myocardial infarction. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **50**: 294-297
- 15) Lee EM, Roberts DH, Walsh KP: Transcatheter closure of a residual postmyocardial infarction ventricular septal defect with the Amplatzer septal occluder. *Heart* 1998; **80**: 522-524
- 16) Shah NR, Goldstein JA, Balzer DT, Lasala JM, Moazami N: Transcatheter repair of recurrent postinfarct ventricular septal defects. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 1907-1909
- 17) Tanaka H, Hasegawa S, Sakamoto T, Sunamori M: Postinfarction ventricular septal perforation repair with endoventricular circular patch plasty using double patches and gelatin-resorcinol-formaldehyde biological glue. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; **19**: 945-948
- 18) 坂田隆造：下壁心室中隔穿孔の閉鎖法。胸部外科 2005 ; **58** : 772
- 19) Jeppsson A, Liden H, Johnsson P, Hartford M, Radegran K: Surgical repair of post infarction ventricular septal defects: a national experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **27**: 216-221
- 20) Yada I, Wada H, Shinoda M, Yasuda K: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2001. Annual report by the Japanese association for thoracic surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **51**: 699-716
- 21) Yada I, Wada H, Fujita H: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2002. Annual report by the Japanese association for thoracic surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **52**: 491-508
- 22) Kazui T, Wada H, Shinoda M, Yasuda K: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2003. Annual report by the Japanese association for thoracic surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **53**: 517-536
- 23) Fananapazir L, Bray CL, Dark JF, Moussalli H, Deiraniya AK, Lawson RAM: Right ventricular dysfunction and surgical outcome in postinfarction ventricular septal defect. *Eur Heart J* 1983; **4**: 155-167

# TECHNIQUE

## オフポンプ冠動脈バイパス術を極める

### 第2回 オフポンプ冠動脈バイパス手術の確立

■ 国立循環器病センター心臓血管外科部長 小林順二郎 ■

[Director, Department of Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center Junjiro Kobayashi]

#### 国立循環器病センターでの OPCABの成績

前回、国立循環器病センター(NCVC)でのオフポンプ冠動脈バイパス手術(off-pump coronary artery bypass ; OPCAB)手技をご紹介しましたが、2006年末までに1,157例にOPCABを行いました。今回は、この成績から見えてきたもの、見えないものを述べてみたいと思います。OPCABの術式が確立したと考えられる2001年1月から、2006年12月までの単独冠動脈バイパス手術(coronary artery bypass grafting ; CABG)は1,124例で、このうち1,039例にOPCABを行っています(図1)。OPCABを行うつもりで、人工心肺(cardiopulmonary bypass ; CPB)に変更した症例はわずか2例(0.19%)で術後も問題なく経過しました。2004年の胸部外科学会統計によると、予定手術でOPCABから急遽CPBを使用したCABG症例は2.3%で、その手術死亡率は5.7%と高く、OPCABを完遂することの重要性和、予期せぬCPB使用の問題が明らかにされています。NCVCでは、麻酔科の大西佳彦先生が、早くからSwan-Ganzカテーテルや経食道心エコー検査を用いたOPCAB患者の管理に興味をもっておられたの

で、かなり血行動態の悪い患者でもOPCABが完遂でき、この成績が得られたものと感謝しています。初期のOPCAB管理指針として、大量の加温した輸液を行うことで、血圧を保つことが推奨されていましたが、当センター麻酔科の経験では、心機能の悪い左室の拡大した症例では、逆に輸液を抑え、時に瀉血を行うことで僧帽弁逆流を減らせることなどがわかってきましたので、症例によっては管理方針を変更しながら取り組んでいます。

この時期にCPBを使用したCABG症例は85例(7.6%)であり、通常の心停止下のCABGは65例でした。後述するOPCABと通常のCABGの前向き無作為比較試験による症例46例と、小児の川崎病に対するCABG 15例が含まれています。左室機能の悪い症例や急性心筋梗塞患者21例には人工心肺を使用した心拍動下CABGを行ってきました。また、OPCABのうち一枝病変患者に対しては、左前胸部に約8cmの皮膚切開を加えて、肋間開胸下に左内胸動脈を左前下行枝に吻合するMIDCAB(minimally invasive direct coronary artery bypass)を外科手術支援ロボットda Vinci® robotic surgery systemを使用して胸腔鏡下に左内胸動脈を採取する方法で2004年9月以来14例

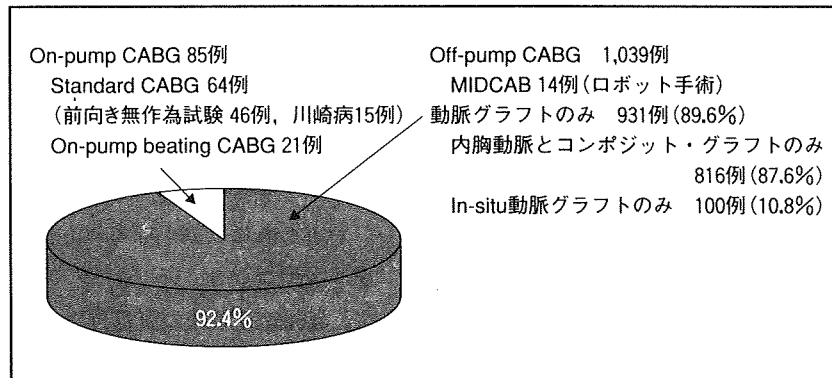


図1 国立循環器病センターにおける2001年1月から2006年12月までの連続する単独CABG 1,124例の手術術式  
OPCABは92.4%の症例に施行され、前向き無作為試験の46例と川崎病の15例を除くと、97.7%がOPCABであった。

に行っています。この手術の詳細に関しては次回以降に述べます。

OPCAB全体の中で931例(89.6%)の症例で、動脈グラフトのみによるOPCABを行っています。また、このうち816例(87.6%)の症例が内胸動脈と橈骨動脈の組み合わせで手術を行っています。平均バイパス本数は3.6本、両側内胸動脈を53%の症例で使用しています。静脈グラフトは、80歳以上の高齢者や橈骨動脈が使用できない症例に限って、5%程度使用しています。急性心筋梗塞患者・再手術症例を含めて手術死亡率は1.5%であり、この成績は改善すべき余地があると考えています。また、脳障害の発生率は予想外に高く2.0%でした。術中に脳梗塞を起こす患者はありませんでしたが、術後30%以上の患者にみられる心房細動や術後冠動脈造影時に発生する脳梗塞あるいはヘパリン起因性血小板減少症に伴う脳梗塞に対する予防を考える必要があります。動脈グラフトを多用したOPCABは薬物溶出ステントを使用した経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention ; PCI)に比べてもさらに予後が良好である可能性があり、今後の長期遠隔成績に期待しています。

### チェコでのOPCAB経験

さて、このようなOPCABは現在でもドイツで5%、米国で20%程度しか行われていません。しかしながら、このOPCAB手術に興味を抱いている諸外国の心臓外科医も多くいます。2003年にパリであった第2回国際心臓弁膜症学会で学会発表した際に、チェコのDr. Marek Gwozdziwiczが、「お前はあの動脈グラフトを多用したOPCAB手術をやっている小林か?」と話しかけてきました。私は国際低侵襲心臓外科学会にこのOPCAB手術をミュンヘン、サンフランシスコ、ニューヨークと発表していたので、米国、英国だけでなく、ギリシャやオーストラリアのOPCAB外科医と多数知己になっていましたが、旧東欧の心臓外科医には知り合いがいませんでした。Dr. Marekは2003年の秋にウィーンである欧州心臓胸部外科学会のときにぜひチェコのオロモウツ(Olomouc)大学でOPCAB手術をしてくれといってきましたので、私も欧米人へのOPCABに大変興味があったため二つ返事で引き受けました。私は手術器具も持たずにチェコに行ったのですが、心臓を固定するスタビライザーが圧迫だけの旧式で、しかも再生使用で、冠動脈剥離のためのピー



図2 チェコ・オロモウツのユネスコ世界遺産・聖三位一体柱の前で

バー・メスもありません。とてもやりにくくて冷や汗をかきました。医師は英語が話せるのですが、看護師は助手を介しての通訳であり、日本国内でのライブ・デモどころの話でなく、1日2例の手術が夕方終わったときには、へとへとに疲れ切って消耗していました。このときの手術で、欧米人の肥満は日本人の比でなく、前下行枝どころか、後下行枝までが厚い脂肪に覆いつくされており、スタビライザーが心臓を固定できないことがわかりました。欧米でのOPCAB手術が少ないのは、肥満患者に対するOPCABの困難さが関係しているのではないかと、このとき思いました。図2の写真はそのときのスナップですが、オロモウツの旧市街地には、ユネスコの世界遺産である聖三位一体柱があり、中世の面影が色濃く残った美しい町並みでした。手術では大変くたびれましたが、その後のレストランでの料理とビールは格別でした。Dr. Marekはこの後の2004年にNCVCに3カ月の短期留学をして、さらにわれわれのさまざま

な手術のテクニックを学んでチェコで実践しています。

## 動脈グラフトによるOPCABの有用性と問題点

われわれは初期の頃には左内胸動脈に橈骨動脈をY字型コンポジット・グラフトとして吻合して、全冠動脈領域の血行再建を行っていました<sup>1)</sup>。左内胸動脈は、冠動脈の狭窄に応じてすぐに太くなり<sup>2)</sup>、すべての冠動脈の狭窄が強い場合には、図3のように、まるで新しい冠動脈システムができたようにきれいな造影になります。ところが、右冠動脈の狭窄が軽い場合には、図4のように、自分の冠動脈から逆行性にグラフトが造影される、いわゆる血流競合が起こってくるようになりました。この現象はグラフトを閉塞させ、遠隔期の心事故につながるのですが、その後のわれわれの研究でわかってきました<sup>3)-5)</sup>。このことは、最初はコンポジット・グラフトに特有のこととして学会で批判を受けましたが、in-situグラフトである内胸動脈や胃大網動脈でも狭窄の軽い冠動脈に単独で吻合しても、いわゆる、やせ現象が起こることがわかっています。狭窄の軽い右冠動脈の枝に対する治療方法は、現在でも議論のあるところで、PCIや上行大動脈からの静脈を用いたバイパスも考慮されています。

われわれは、血流競合を防ぐ方法として、狭窄の軽い前下行枝へは内胸動脈を単独で吻合しています。また、橈骨動脈を連続で2カ所以上吻合する場合には、狭窄の軽い回旋枝や右冠動脈の枝で、吻合が終了しないようにしています。狭窄の軽い枝には、橈骨動脈を側々で吻合し、狭窄の強い枝に端側で最終吻合することにしていきます。これらの工夫で、前下行枝につないだ内胸動脈のやせ、橈骨動脈の血流競合がかなり避けられるものと考えています。また場合によっては、橈骨動脈を分割してY字およびI字のコンポジット・グラフトを作って血流競合を避ける場合もあります。

腎不全患者では将来の透析シャント作成を考え

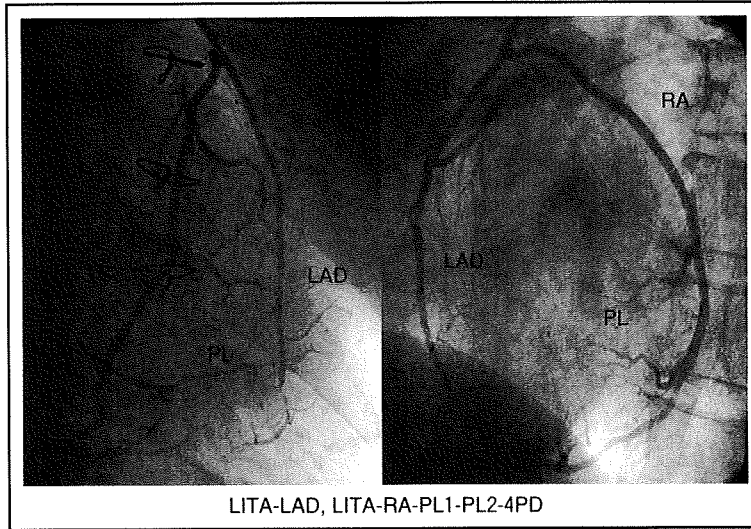


図3 左内胸動脈(LITA)と橈骨動脈(RA) Y字コンポジット・グラフトによるOPCAB

左内胸動脈に橈骨動脈をY字型コンポジット・グラフトとして吻合して、全冠動脈領域の血行再建を行った術後造影では、新しい冠動脈システムができたように冠動脈が描出される。LITA : left internal thoracic artery, RA : radial artery, PL : posterolateral branch

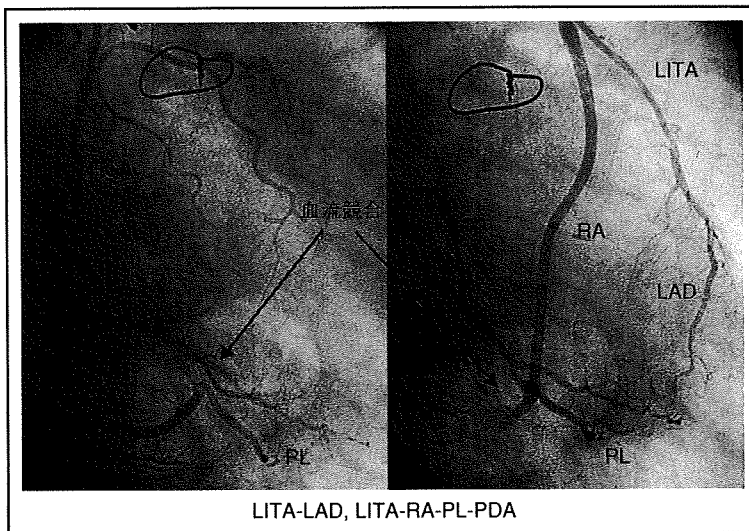


図4 橈骨動脈(RA) Y字コンポジット・グラフトにおける血流競合

冠動脈後下行枝(PDA)の狭窄が50~75%と軽い場合には、右冠動脈(RCA)から逆行性に橈骨動脈(RA)を介して狭窄の高度な後側壁枝が造影される、いわゆる血流競合を起こしやすい。PDA : posterior descending artery, RCA : right coronary artery, RA : radial artery

て、橈骨動脈を使用しませんし、このような患者では、橈骨動脈の末梢側が動脈硬化や石灰化をしばしば認めます。腎不全患者、ことにインスリンを使用しているような糖尿病患者では、冠動脈もびまん性に狭窄があり、末梢のrun-offも悪いため、静脈グラフトの遠隔開存率は通常より悪いと考えられます。このような場合には、右内胸動脈を左内胸動脈に吻合してコンポジット・グラフトとして使用する方法を行っていますが、前述したように右冠動脈の狭窄が軽い場合には血流競合の問題が残ります。

### 前向き無作為比較試験による OPCABの評価

胸部外科学会年次統計によると、OPCABの頻度は、2001年で35%、2002年で46%、2003年で55%、2004年で60%となっており、ここ2年間では、CABGの半数以上がOPCABで行われていることから、本邦においては、OPCABが標準術式となったと考えられます。

後ろ向き観察研究では、OPCABで手術時間・挿管時間・退院までの期間の短縮、心機能障害・



腎機能障害の軽減, 出血量・輸血量の減少や手術死亡率・周術期心筋梗塞の低下が得られたとされています<sup>6)-9)</sup>。一方, 問題点として, バイパス本数が, 通常CABGと比べて少ない, グラフト閉塞あるいは狭窄による再手術, 狭心症の再発, 術後PCIの必要性の頻度がOPCABで高い傾向にあったとする報告もあり, 心拍動下のために吻合の質の低下を招き, グラフト狭窄あるいは閉塞による遠隔成績不良が危惧されていました。

そこで私は, 動脈グラフトを使用したOPCABにおいて, バイパスグラフトの本数と開存性が通常CABGに劣らず, 遠隔成績も良好であることを明らかにする必要があると考え, 当センターの北村惣一郎総長の勧めもあり前向き無作為比較試験を計画したのが2002年でした。この内容については, 次回に紹介したいと思います。

#### References

- 1) Tagusari O, Kobayashi J, Bando K, et al : Total arterial off-pump coronary bypass grafting for revascularization of total coronary system ; clinical outcome and angiographic evaluation. *Ann Thorac Surg* **78** : 1304-1311, 2004
- 2) Tagusari O, Kobayashi J, Bando K, et al : Early adaptation of left internal thoracic artery as a blood source of Y-composite radial artery graft in off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum* **6** : 522-527, 2003
- 3) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, et al : Competitive flow in arterial composite grafts and effect of graft arrangement in off-pump coronary revascularization *Ann Thorac Surg* **78** : 481-486, 2004
- 4) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, et al : Functional angiographic evaluation of individual, sequential, and composite arterial grafts. *Ann Thorac Surg* **81** : 807-814, 2006
- 5) Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, et al : Graft design strategies with optimum antegrade bypass flow in total arterial off-pump coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* **31** : 276-282, 2007
- 6) Cartier R, Brann S, Dagenais F, et al : Systematic off-pump coronary artery revascularization in multi-vessel disease ; experience of three hundred cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* **119** : 221-229, 2000
- 7) Arom FV, Flavin TF, Emery RW, et al : Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* **69** : 704-710, 2000
- 8) Cleveland JC, Shroyer AL, Chen AY, et al : Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* **72** : 1282-1288, 2001
- 9) Plomondon ME, Cleveland JC Jr, Ludwig ST, et al : Off-pump coronary artery bypass is associated with improved risk adjusted outcomes. *Ann Thorac Surg* **72** : 114-119, 2001

# TECHNIQUE

## オフポンプ冠動脈バイパス術を極める

### 第3回 前向き無作為比較試験によるオフポンプ冠動脈バイパス術の有用性の証明

■ 国立循環器病センター心臓血管外科部長 小林順二郎 ■

[Director, Department of Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center Junjiro Kobayashi]

#### 人工心肺を使用しない冠動脈バイパス術 (OPCAB) は手術成績を向上させるか

前回述べたように、後ろ向き観察研究では、オフポンプ冠動脈バイパス手術 (off-pump coronary artery bypass; OPCAB) が手術死亡率や周術期合併症を減少させると報告されています。一方、問題点として、バイパス吻合が、通常の冠動脈バイパス術 (conventional coronary artery bypass; CCAB) と同等のクオリティーで行えるかどうか危惧されていました。

後ろ向き観察研究の結果は、EBM (evidence-based medicine) としては level B にとどまるために、level A のEBM を得るためにさまざまな前向き無作為比較試験が行われています<sup>1)-6)</sup>。これらによっても、OPCAB はさまざまな術後合併症の減少、術後ICU滞在時間・病院滞在日数の減少、出血量・輸血量の減少に有利に働くことが明らかになってきました。しかしながら、グラフト開存率や遠隔成績に関しては定まった結論には至っていません。

37の無作為比較試験のメタアナリシスの結果<sup>7)</sup> (表1)、軽症例から重症例まで、すべての症例を含めた院内死亡率に関しては、OPCABと通常

のCCABとに差は認められません。また、周術期心筋梗塞、脳梗塞、腎不全、大動脈内バルーンポンピング (intra-aortic balloon pumping; IABP) 使用、創感染、再開胸止血術、再CCABあるいはカテーテル治療に関しては、OPCABとCCABで差がありませんでした。しかし、OPCABにより、心房細動、輸血、強心剤使用、呼吸器感染の減少、挿管時間、ICU滞在日数、病院滞在日数の短縮が得られています。また、さまざまなハイリスク患者では、OPCABにより40%以上も手術死亡率が低下することがわかっています (表2)。危惧されるバイパスグラフトの開存性はKhanらの報告を除いてOPCABはCCABと同等でした<sup>3)4)8)9)</sup> (表3)。New England Journal of Medicine誌に掲載されたKhanらの論文では、OPCABで早期のバイパスグラフトの開存性が10%も不良であったとされ、大きな話題と議論を呼びました。OPCABにおけるこの不良なグラフト開存率は、彼らがOPCABを始めてから2年経過してはいますが、OPCABをCCAB全体の13%においてしか行っていないことによる技術的な習熟度の低さに関係していると思われる。また、グラフト開存率の悪さは、左内胸動脈を前下行枝に吻合し、他はほとんど静脈グラフトを使用していることにも関係すると思わ

れます。静脈グラフトは、内胸動脈と比べて開存率が低く、OPCABでは術直後に過度に血液凝固性が高まることから、通常のCCABよりも静脈グラフトの閉塞率がさらに高いことが考えられま

す。

そこでわれわれは、動脈グラフトを主として使用したOPCABにおいて、バイパスグラフトの本数と開存性が通常のCCABに劣らず、遠隔成績も

表1 前向き無作為比較試験のメタアナリシスによるOPCABとCCABの比較

結果	患者数(研究数)	OPCAB (%)	CCAB (%)	オッズ比	95% CI	P値
手術死亡(30日以内)	3,082(29)	1.2	1	1.02	0.58-1.80	0.9
遠隔死亡(1~2年)	1,135(6)	2.3	2.6	0.88	0.41-1.88	0.8
心筋梗塞(30日以内)	2,721(24)	2	2.8	0.77	0.48-1.26	0.2
脳梗塞(30日以内)	2,859(21)	0.4	1	0.68	0.33-1.40	0.3
脳梗塞(1~2年)	864(4)	1.1	2.3	0.5	0.17-1.50	0.2
心房細動(30日以内)	2,425(17)	17.6	26.8	0.58	0.44-0.77	<0.0001
輸血率	2,412(17)	28.4	42.5	0.43	0.29-0.65	<0.0001
腎不全(30日以内)	1,467(19)	0.9	2.1	0.58	0.25-1.33	0.2
胸痛再発(30日以内)	765(5)	6.5	7.6	0.85	0.49-1.49	0.6
再インターベンション(30日以内)	978(4)	0.8	0.6	1.18	0.28-5.06	0.8
再インターベンション(1~2年)	1,120(6)	2.9	1.6	1.61	0.71-3.65	0.3
呼吸器感染(30日以内)	896(7)	4.6	9.9	0.41	0.23-0.74	<0.0001
大動脈内バルーンポンピング(IABP)使用	1,262(10)	1.1	1	1.07	0.39-2.89	0.9
強心剤使用	1,655(16)	15.1	23.6	0.48	0.32-0.73	<0.0001
縦隔炎・創感染	2,076(15)	3	4.8	0.65	0.41-1.04	0.07
再開胸止血術	2,307(15)	1.7	2.2	0.81	0.44-1.49	0.5
脳高次機能障害(30日以内)	335(3)	40	50.6	0.57	0.21-1.54	0.3
脳高次機能障害(2~6ヵ月)	393(3)	20.3	31.8	0.56	0.35-0.89	0.01
脳高次機能障害(1~2年)	334(2)	27.2	30.9	0.91	0.57-1.46	0.7
入院期間(日)	1,384(17)	-1.0			-1.5 to -0.5	<0.0001
ICU滞在期間(日)	1,266(15)	-0.3			-0.6 to -0.1	0.003
挿管期間(時間)	1,425(20)	-3.4			-5.1 to -1.7	<0.0001

表2 前向き無作為比較試験のメタアナリシスによるハイリスク患者におけるOPCABとCCABの手術死亡率比較

患者因子	患者数(研究数)	OPCAB (%)	CCAB (%)	オッズ比	95% CI	P値
ハイリスク患者	24,989(51)	2.8	4.7	0.58	0.49-0.68	<0.0001
左室機能低下	3,223(9)	3.8	6.9	0.55	0.8-0.80	0.001
高齢	1,672(8)	4.1	5.6	0.79	0.46-1.36	0.4
左主幹部病変	1,988(2)	1.1	3.2	0.34	0.12-1.25	0.1
糖尿病	2,478(4)	2.8	3.6	0.92	0.47-1.81	0.8
腎不全	643(4)	2.4	7.2	0.45	0.19-1.03	0.06
Euroscore > 5	2,456(5)	2.6	7.1	0.39	0.24-0.63	<0.0001
多リスク	10,374(9)	2.6	3.8	0.6	0.45-0.81	<0.0001
大動脈粥状硬化	762(3)	5.1	8.5	0.54	0.30-0.98	0.04
再手術・緊急手術	1,213(6)	3.9	6.4	0.65	0.37-1.12	0.1
閉塞性肺疾患	171(3)	0	2.6	0.35	0.05-2.55	0.3

表3 前向き無作為比較試験によるOPCABとCCABのグラフト開存率比較

報告者	検査時期	患者数	OPCAB	CCAB	開存率の差(95% CI)	P値
Nathoe HM, et al <sup>3)</sup>	12ヵ月	70	63/69(91%)	83/89(93%)	-2.0% (-10.0 to 6.5%)	0.76
Khan NE, et al <sup>4)</sup>	3ヵ月	83	114/130(88%)	127/130(98%)	-10% (-3.8 to -16.2%)	0.002
Puskas JD, et al <sup>8)</sup>	術直後	197	311/314(99%)	300/307(98%)	1.3% (-0.66 to 3.31%)	0.19
	12ヵ月				-2.2% (-6.1% to 1.7%)	
Kobayashi J, et al <sup>9)</sup> (NCVC)	術直後	167	274/280(98%)	299/305(98%)	-0.1% (-3.5 to 3.1%)	>0.99

良好であることを明らかにする必要があると考え、2002年4月より当施設が中心となり、日本医科大学、福岡大学、京都府立医科大学、金沢大学の4施設と共同して、OPCABとCCABの前向き無作為比較試験JOCRI(Japanese Off-Pump Coronary Revascularization Investigation) studyを行いました<sup>9)</sup>。

### 日本初の手術術式による 無作為比較試験

2005年7月までにOPCAB群100例およびCCAB群100例の計200例をエントリーして、OPCAB群81例、人工心肺使用群86例の早期成績を比較検討しました。動脈グラフトの使用率はOPCAB群で94%、CCAB群で97%といずれも90%を越えており、従来の無作為比較試験に比べて非常に高い使用率となりました(表4)。両群ともに、手術死亡はなく、手術時間、最高クレアチンキナーゼMB値(CK-MB値)、術後ニューロン特異エノラーゼ(NSE)値、S-100蛋白値、無輸血率、入院医療費で、OPCAB群で有意に良好な結果でした(表5)。一方、バイパス本数、開存率では両群間で有意差を認めませんでした。しかし、グラフト開存率は同じであったものの、OPCAB群で狭窄のない開存率では、橈骨動脈グラフトと右冠動脈への吻合において劣ることがわかりました(表6)。OPCABにより、手術時間の短縮・輸血率の低下

表4 前向き無作為比較試験による人工心肺の有無の比較①

手術成績	非使用群(n=81)	使用群(n=86)	P値
手術時間	267±60分	307±59分	0.0001
バイパス本数	3.5±1.0本	3.6±0.9本	NS
吻合グラフト	280	305	
左内胸動脈	95(34%)	96(31%)	
右内胸動脈	30(11%)	48(16%)	
橈骨動脈	116(41%)	129(42%)	
胃大網動脈	20(8%)	20(8%)	
動脈グラフト	263(94%)	296(97%)	NS
静脈グラフト	17(6%)	23(3%)	NS
術中無輸血	73(90%)	65(74%)	0.0092
術中輸血量	4.0±1.2単位	6.1±3.5単位	NS

NS：有意差なし

表5 前向き無作為比較試験による人工心肺の有無の比較②

術後成績	非使用群	使用群	P値
ICU滞在期間	32±23時間	38±49時間	NS
挿管時間	9.3±30.7時間	8.1±15.9時間	NS
術後出血量	503±303mL	560±500mL	NS
術後輸血量	5.2±3.5単位	4.5±1.9単位	NS
S-100蛋白	0.20±0.11ng/mL	0.34±0.22ng/mL	0.002
NSE	10.4±9.0ng/mL	16.9±6.9ng/mL	0.0001
血小板値	8.0±6.4×10 <sup>3</sup> /μL	5.9±5.7×10 <sup>3</sup> /μL	0.029
最高CK-MB	17.1±16.7U/L	21.5±10.6U/L	0.046
心房頻拍頻度	22%	23%	NS
グラフト開存率	98%	98%	NS
入院医療費	279±48万円	362±59万円	0.0001
手術死亡率	0%	0%	NS

NSE：neuron-specific enolase, CK-MB：creatinase-MB