

- murine hindlimb ischemia. *Circ J* **72**: 1693-1699, 2008
- 19) Bir SC, Fujita M, Marui A, et al: New therapeutic approach for impaired arteriogenesis in diabetic mouse hindlimb ischemia. *Circ J* **72**: 633-640, 2008
 - 20) Esaki J, Marui A, Tabata Y, et al: Controlled release systems of angiogenic growth factors for cardiovascular diseases. *Expert Opin Drug Deliv* **4**: 635-649, 2007
 - 21) Doi K, Ikeda T, Marui A, et al: Enhanced angiogenesis by gelatin hydrogels incorporating basic fibroblast growth factor in rabbit model of hind limb ischemia. *Heart Vessels* **22**: 104-108, 2007
 - 22) Arai Y, Fujita M, Marui A, et al: Combined treatment with sustained-release basic fibroblast growth factor and heparin enhances neovascularization in 30. hypercholesterolemic mouse hindlimb ischemia. *Circ J* **71**: 412-417, 2007
 - 23) Hirose K, Fujita M, Marui A, et al: Combined treatment of sustained-release basic fibroblast growth factor and sarpogrelate enhances collateral blood flow effectively in rabbit hindlimb ischemia. *Circ J* **70**: 1190-1194, 2006
 - 24) Marui A, Kanematsu A, Yamahara K, et al: Simultaneous application of basic fibroblast growth factor and hepatocyte growth factor to enhance the blood vessels formation. *J Vasc Surg* **41**: 82-90, 2005
 - 25) Kanematsu A, Marui A, Yamamoto S, et al: Type I collagen can function as a reservoir of basic fibroblast growth factor. *J Control Release* **99**: 281-292, 2004
 - 26) Bir SC, Esaki J, Marui A, et al: Angiogenic properties of sustained release platelet-rich plasma: characterization *in vitro* and in the ischemic hind limb of the mouse. *J Vasc Surg* **50**: 870-879, 2009
 - 27) Bir SC, Esaki J, Marui A, et al: Therapeutic treatment with sustained-release platelet-rich plasma restores blood perfusion by augmenting ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis in diabetic mice. *J Vasc Res* **48**: 195-205, 2010
 - 28) Hirose K, Marui A, Arai Y, et al: Novel approach with intratracheal administration of microgelatin hydrogel microspheres incorporating basic fibroblast growth factor for rescue of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* **136**: 1250-1256, 2008
 - 29) Hirose K, Marui A, Arai Y, et al: A novel approach to reduce catheter-related infection using sustained-release basic fibroblast growth factor for tissue regeneration in mice. *Heart Vessels* **22**: 261-267, 2007
 - 30) Hirose K, Marui A, Arai Y, et al: Sustained-release vancomycin sheet may help to prevent prosthetic graft methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Vasc Surg* **44**: 377-382, 2006
 - 31) Marui A, Tabata Y, Kojima S, et al: A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. *Circ J* **71**: 1181-1186, 2007
 - 32) <http://www.kyoto-cvs.com/>

左主幹部病変における冠血行再建：エビデンスをいかに解釈するか

丸井 晃, 坂田 隆造

Marui A, Sakata R: **Myocardial revascularization in patients with unprotected left main disease.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 246-253

I. はじめに

非保護左主幹部病変(ULM)に対する冠血行再建は、従来冠動脈バイパス術(CABG)の独壇場であったが、経皮的冠動脈形成術PCI技術の急速な進歩により、最近ではULMに対してもCABGと比較しうる治療成績が報告されている。しかしそれらの報告には患者背景や治療選択などのバイアスが存在し、またさまざまな試験デザイン・エンドポイント・統計解析法が選択されており、結果の解釈には十分に慎重である必要がある。ここではエビデンスの解釈におけるポイントに注意しながら、ULMに対する冠血行再建法について考えてみたい。

II. エビデンスの解釈におけるポイント

1. 推奨クラスとエビデンスレベル

臨床研究における介入治療の推奨クラスとエビデンスレベルを表1に示す。エビデンスレベルは臨床研究の結果の信頼性の高さ、あるいはエビデンスのグレードを表している。Level Aは複数のランダム化比較試験(RCT)またはメタアナリシスとなっており、以下Level Bは単独のRCTまたは大規模非ランダム化比較試験、Level Cは小規模試験などによる専門家の合意、となっている。

患者背景を統一し、治療をランダムに割り付けるRCTは患者選択や治療選択バイアスが極力回避されており、結果の信頼性が高いと一般的には考えられている。一方、レジストリ試験などの観察研究では、潜在する患者背景・治療選択バイアスなどの欠点を克服するために統計学的な補正を行ったり、傾向スコア(propensity score: 介入治療に関連する要因が同程度の治療患者と未治療患者を、ペアを作って比較する)を用いたりする。しかし、いかに統計的に正しい手法を用いても、これらのバイアスを完全に除外するには限界がある。そのためRCTこそ信頼できるエビデンスを提供するもので、観察研究からのエビデンスは信頼性が落ちると一般には認識されている。

メタアナリシスは過去に行われたRCTや観察研究の研究結果を統合し、より信頼性の高い結果を求める方法である。個々の研究ではデータ不足(検定力不足)のために有意な結果がでなかったとしても、メタアナリシスによってより精度の高い(検定力の高い)結果を得ることができる。

2. RCTは必ず観察研究に優るのか?

しかしRCTの大きな問題として、患者背景を均一化する必要があるため、かなりの患者選択が必要となることがあり、また安全性の確保のためリスク因子の多い患者は除外されることが挙げられる。RCTは様々な患者選択基準や除外基準があるため、エントリーを試みた患者の数%しか実際にはエントリーされなかったという試験中には存在する。そのためRCTは低リスクの少数患者で行われることも多く、実臨床すなわち“real world”を反映していないという批判がある。特にPCIとCABGの治療効果を比較した多くのRCTでは、安全性の担保のためULMなどの重症冠動脈疾患を持つ患者が除外されていたが、これらの患者はむしろCABGが有利とされる患者群であり治療効果の比較に適切な母集団とは言いがたい。

一方、観察研究の強みは原則全患者をエントリーできる点にある。時には数千~数万という多数の患者がエントリーし、バイアスはあるもののreal worldのデータを用いる観察研究は魅力的である。実際PCIとCABGを比較した多くのRCTでは治療効果は同等という結果が報告されているが、逆に多くの重症冠動脈疾患患者を含む観察研究ではCABGが優位とする報告が多い。

このようにRCTと観察研究の結果が異なることは多々あるが、エビデンスレベルに準じてRCTのデータを尊重すれば良いわけではなく、慎重にエビデンスを解釈する必要がある。実際には様々な問題をかかえるRCTも多く、逆に優れた観察研究も多数存在する。すなわちRCTと観察研究の間に優劣をつけるべきではなく、この二つの異なったデザインの臨床研究は、妥当な医療の提供という臨床研究において役割が異なるため、それを理解して結果を解釈する必要がある。

表1 推奨クラスとエビデンスレベル

推奨クラス	
Class I	当該治療が有益・有用・有効であるエビデンスや合意がある
Class II	当該治療について対立するエビデンスや様々な意見がある
Class IIa	有用・有効とするエビデンス・意見が多い
Class IIb	有用・有用とするエビデンス・意見が十分に確立されていない
Class III	当該治療が有用・有効でなく、場合により害となりうるというエビデンスまたは一般的合意がある
エビデンスレベル	
Level A	複数のランダム化試験またはメタアナリシスによるデータ
Level B	単独のランダム化試験または大規模非ランダム化試験によるデータ
Level C	小規模試験・後ろ向き試験・レジストリなどによる専門家意見の合意

3. 複合エンドポイントの落とし穴

冠血行再建介入治療におけるエンドポイントには総死亡、心臓死亡、脳卒中、心筋梗塞、追加冠血行再建、狭心症、心不全の悪化、入院加療などがある。一般的に死亡や心筋梗塞などは客観的に判定しやすく「ハードエンドポイント」と呼ばれる。一方、追加冠血行再建、狭心症、心不全の悪化、入院加療、などは主観が混じるために厳密な判定が難しく「ソフトエンドポイント」と呼ばれており、前者に比べて重要性が低い。問題はソフトエンドポイントほど発生率高く、介入試験はそのイベント数により統計的に差がつくことが多いということである。

最近の試験では主要心血管イベント「MAC(C)E: major adverse cardiac (and Cerebrovascular) events」として各イベントを組み合わせた複合エンドポイントが使用される試験も多い。このような複合エンドポイントを使用せざるを得ない理由としては、死亡などの単独のハードエンドポイントでは発症率が低く、統計学的な差を検出できないことにある。とくにRCTでは観察研究に比べて対象患者数が少ないため、検出力不足となることも多く、主要エンドポイントに複合エンドポイントが設定されることが多い。

しかしながら複合エンドポイントの中で、より重要なエンドポイントのイベント数ではなく、より重要度の低いエンドポイントで有意差が出ることも多く、結果解釈には注意を要する。例えばRCTでは最大規模を誇るSYNTAX試験¹⁾でも主要エンドポイントに死亡/脳卒中/心筋梗塞/追加冠血行再建の複合エンドポイントが設定されており、主要エンドポイントの差がソフトエンドポイントである追加冠血行再建に大きく依存していることも指摘されている。つまり複合エンドポイントでは、客観性の低いエンドポイントで治療効果が過大評価される危険性があることは常に念頭に置かななくてはならない。

4. 優越性試験と非劣性試験

最近のPCIとCABGの比較試験では、臨床研究で一般的に使用されていた「優越性試験」の代わりに、SYNTAX

試験¹⁾に代表される「非劣性試験」が使用されることがある。優越性試験は対照群に対して「優れている(劣っていない)」ことを検証する試験であるが、非劣性試験は対照群に対して「劣っていない」ことを検証する試験である。非劣性試験は元来抗がん剤の治療において、副作用回避のために抗がん剤用量を減量した場合に、治療効果を落とさず(非劣性)どの程度減量可能か、ということを解析するために行われた手法である。

非劣性試験では、例えるならゴルフのハンディキャップに相当する「非劣性マージン」をあらかじめ設定してイベントの発生率を調整して比較を行う。そのため優越性試験では「劣っている」と判定されるにもかかわらず、非劣性マージンの設定によっては、同じデータでも「劣っていない」と判定される可能性がある。すなわち非劣性マージンは非常にデリケートなものであり、抗がん剤の臨床試験などの場合は、過去の治験データに基づき第三者機関がマージンを設定することにより客観性を担保しているが、SYNTAX試験のように冠動脈疾患治療の判定に非劣性試験を用いる場合は、研究者自身がマージンを設定するため客観性の面で問題があることは重要である。

5. 左主幹部の病変形態

最近のULMに対するPCIの報告では、入口部やシャフト部病変は、遠位部や分岐部病変に比べ、PCIの治療成績が良好であることが示されている^{2,3)}。本邦のDESについての多施設研究であるj-Cypher registryでも、左主幹部LMTの入口部およびシャフト部の病変では良好な成績が見込まれる一方で、複数のステントを要する真性分岐部病変では依然としてPCIの成績が不良であることが報告されている⁴⁾。したがって結果解釈には入口部や分岐部の病変をもつ患者数が示されていたかどうかとも重要である。

III. ULMに対する臨床研究：PCI vs CABG

最近報告されたULMに対する冠血行再建の臨床研究を、観察研究・RCT・メタアナリシスに分けて表2にまとめた。

表2 ULM に対する PCI vs CABG

報告者	試験名	報告年	PCI (n)	CABG (n)	Stent	観察期間	判定法	主要結果
観察研究								
Capodanno ¹⁰⁾	CUSTOMIZE	2009	342	477	BMS/DES	2年	優越性	SYNTAX スコア 34 以上では CABG 有利
Kang ⁸⁾	Two-center	2010	205	257	DES	33.5 月	優越性	死亡で有意差なし
Chieffo ⁹⁾		2010	107	142	DES	5年	優越性	心臓死亡で有意差なし
Park ¹¹⁾	ASAN-MAIN	2010	176	219	DES	5年	優越性	死亡, および MACE(死亡/脳卒中/心筋梗塞)ともに有意差なし
Park ¹¹⁾	ASAN-MAIN	2010	100	250	BMS	10年	優越性	死亡, および MACE(死亡/脳卒中/心筋梗塞)ともに有意差なし
Park ¹²⁾	MAIN-COMPARE	2010	1102	1138	BMS/DES	5.2年	優越性	死亡, および MACE(死亡/脳卒中/心筋梗塞)ともに有意差なし
RCT								
Buzman ¹³⁾	LE MANS	2008	52	53	BMS/DES	2年	優越性	PCI で有意に LVEF が改善. 死亡などは有意差なし
Boudriot ¹⁴⁾		2011	100	101	DES	1年	非劣性 10%*	MACE(総死亡/心筋梗塞/追加再建)での非劣性は証明されず
Park ¹⁵⁾	PRECOMBAT	2011	300	300	DES	2年	非劣性 7%*	MACE(総死亡/心筋梗塞/脳卒中/追加再建)での非劣性は証明されず
Kappetein ¹⁶⁾	SYNTAX	2011	356	345	DES	3年	優越性	低~中 SYNTAX スコア群では有意差なし. 高スコア群で CABG 有利な傾向あり
メタアナリシス								
Naik ¹⁸⁾		2009	1659	2114	BMS/DES	1~3年		総死亡で有意差なし
Lee ¹⁷⁾		2010	1236	1669	DES	1年		総死亡で有意差なし

*非劣性マージン: PCI のイベント発生率から非劣性マージン(%)を減じて比較する

1. 観察研究(レジストリ研究)

ULM に対する冠血行再建は従来 CABG の独壇場であったことから, 観察研究でも 5 年以上の長期成績をみたものは限られている. 観察期間が 5 年未満の小規模の観察研究では, LMT の病変形態や 3 枝病変の患者数などのバイアスの影響が大きい, 統計学的な補正を行った結果では, 追加血行再建は PCI で多いものの, 死亡や複合心血管イベント回避において PCI と CABG に差をみとめていない報告が多い⁵⁻⁹⁾.

a. CUSTOMIZE

エントリー 819 名の中規模のレジストリ試験で, SYNTAX スコア 34 をカットオフ値として両群での治療 2 年後の成績を比較している¹⁰⁾. 患者背景として入口部/シャフト部病変は PCI に多く, 遠位部/分岐部病変は CABG に多かった. またスコア 34 以下では, PCI 群は LMT+1 枝病変が多く(42.7% vs 19.8%, $p<0.001$), LMT+3 枝病変は

CABG で多かった(15.9% vs 34.1%, $p<0.001$). スコア 34 を超える群でも, LMT+2 枝(36.8% vs 22.2%, $p=0.02$)および 3 枝病変(54.4% vs 73.4%, $p=0.003$)は CABG で多かった. スコア 34 以下では PCI と CABG で死亡率の差がなく(リスク比[95%信頼区間: 0.81[0.33-1.99], $p=0.64$), 34 を超える群では PCI で死亡が多かった(2.54[1.09-5.92], $p=0.031$).

b. ASAN-MAIN

レジストリ試験では唯一 5-10 年の長期成績が韓国から報告されている¹¹⁾. この試験は ULM に対する BMS の 10 年成績および DES の 5 年成績とそれぞれの同時期に行った CABG とを比較している小規模のレジストリである. BMS の 10 年コホートでは, 死亡(0.81[0.44-1.50], $p=0.50$)および死亡/Q 波梗塞/脳卒中の複合イベントで有意差はなかったが, 追加血行再建は PCI で約 10 倍高かった(10.34[4.61-23.18], $p=0.001$). DES の 5 年コホート

でも同じ複合イベント発症については差がなかった(0.91 [0.45-1.83], $p=0.79$)。しかし追加血行再建はDESで約6倍高かった(6.22[2.26-17.14], $p<0.001$)。また患者背景として10年コホートではPCIで遠位/分岐部病変が少なく(30% vs 59.2%), PCI群の半数以上はLMT単独病変であった。LMT+3枝病変についても8.0% vs 52.8%と極端にPCIで少なかった。また5年コホートでは遠位/分岐部病変はPCI, CABGともに70%弱であったが、やはりPCIはLMT単独病変が多く(22.7% vs 4.6%), LMT+3枝病変が少なかった(24.4% vs 63.9%)。

c. MAIN-COMPARE

昨年5年結果が報告されたMAIN-COMPAREレジストリは2240名のULM患者を対象とした韓国の12の心臓センターによる多施設レジストリである¹⁰⁾。PCIはDESが約70%で使用されている。またPCI, CABG共に約半数は遠位/分岐部病変であった。しかしPCIはLMT単独病変が多く(25.2% vs 6.2%), LMT+3枝病変はCABGで多かった(24.8% vs 57.0%)。結果として総死亡はPCIとCABGで差がなく(1.13[0.88-1.44], $p=0.35$)、MACCE(死亡/心筋梗塞/脳卒中)も有意差をみとめなかった(1.07[0.84-1.37], $p=0.59$)。また追加血行再建はPCIで高かった(5.11[3.52-7.42], $p<0.001$)。またBMS(n=318)とCABGの比較では死亡でPCIが多い傾向があったが(1.45[0.95-2.20], $p=0.08$)、DES(n=784)とCABGとの比較では差がなかった(1.00[0.73-1.37], $p=0.99$)。

以上のようにレジストリ試験では5年までのフォローアップであれば、試験の規模にかかわらずPCIは死亡、心筋梗塞、脳卒中発症などのハードエンドポイントにおいてもCABGと比較しうる成績を収めており、追加血行再建のみPCIで高いという結果になっている。しかしながらPCIはLMT単独病変が多く、またLMT病変形態や、3枝病変などのバイアスについて統計学的手法を行っても十分補正できていない可能性があるので注意が必要である。

2. RCT

3年前に探索的なLE MANS試験¹³⁾が報告されるまではULMに対するRCTは皆無であったが、最近ではSYNTAXをはじめとした比較的大規模のRCTの結果が報告され始めている¹⁴⁻¹⁶⁾。

a. LE MANS

LE MANS試験¹³⁾はULM患者でのPCI(n=52)とCABG(n=53)を比較した最初の小規模RCTである。主要エンドポイントは1年後の左室駆出率の変化であり、改善率はPCIの方が大きかった(3.3±6.7% vs 0.5±0.8%)。しかし1年後の総死亡および主要心血管イベント回避などの副次エンドポイントについては差をみとめなかった。この試験はきわめて小規模で探索的な意味合いが強く、かつ左室駆出率の改善という間接的な因子を主要エンドポイントにおいた点でインパクトに欠けたのは否めない。

b. PRECOMBAT

最近報告されたPRECOMBAT試験は、ULMを有する患者のみを対象とし、シロリムス溶出ステントSESを用いたPCI(n=300)とCABG(n=300)を比較したオープンラベルの非劣性試験である¹⁵⁾。両群のSYNTAXスコアは24.4±9.4 vs 25.8±10.5($p=0.09$)、分岐部病変を有する患者の割合も66.9% vs 62.2%($p=0.24$)で差がなかった。主要エンドポイントは総死亡/心筋梗塞/脳卒中/追加血行再建の複合イベントで、PCI施行後6カ月間は抗血小板療法の2剤併用を行い、いずれの群もそのほかの標準治療を行った。その結果、主要エンドポイントの1年後の発症率はPCI群で8.7%、CABGで6.7%と、事前に設定された非劣性マージン(7%)を下回り、非劣性を証明した(2.0[-1.6-5.6], $p=0.01$)。2年後の主要エンドポイントの発症率も12.2% vs 8.1%と差はみられなかった(1.50[0.90-2.52], $p=0.12$)。また、死亡/心筋梗塞/脳卒中の複合エンドポイントは、PCI群で4.4%、CABG群で4.7%で、差はみられなかった(0.92[0.43-1.96], $p=0.83$)。追加血行再建は9.0% vs 4.2%で、CABG群で少なかった(2.18[1.10-4.32], $p=0.02$)。ULM以外の病変数に応じて結果を検討したサブ解析では、LMT+3枝病変がある患者で、CABG群(5.8%)に比べPCI群(12.2%)で、有意差がみられた($p=0.0008$)。これらの結果からSESを用いたPCIが、CABGの代替りの治療選択肢となる可能性が示唆されたが、この試験は非劣性試験であることから、比較的大きいマージン設定による試験の限界も考慮しなければならず、更なる長期成績の検証が必要であろう。

c. SYNTAX

3年成績が報告されており、そのサブ解析としてULMについても解析が行われている(PCI 356名、CABG 345名)¹⁶⁾。SYNTAXはall-comer designを採用しているため、RCT arm(n=1800)とregistry arm(PCI, n=198; CABG, n=1077)があり、解析はRCT armで行われている。注目すべきは1年次報告で行われた非劣性ではなく、優越性による解析が行われている点であろう。まず患者全体の解析では、総死亡ではPCIとCABGで有意差なし(8.6% vs 6.7%, $p=0.13$)であったが、心臓死亡(6.0% vs 3.6%, $p=0.02$)、心筋梗塞(7.1% vs 3.6%, $p=0.002$)、およびMACCE(死亡/脳卒中/心筋梗塞/追加血行再建: 28.0% vs 20.2%, $p<0.001$)では有意にPCIで高かった。また脳卒中については有意差をみとめなかった(2.0% vs 3.4%, $p=0.07$)。追加血行再建はPCIで高かった(19.7% vs 10.7%, $p<0.001$)。

d. 3枝病変・ULM

3枝病変およびULMについてサブ解析が行われており、3枝病変患者では総死亡(9.5% vs 5.7%, $p=0.02$)、心筋梗塞(7.1% vs 3.3%, $p=0.005$)およびMACCE(28.8% vs 18.8%, $p<0.001$)についてはPCIで高かったが、脳卒中は同等(2.6% vs 2.9%, $p=0.64$)であった。一方ULM患者で

表3 SYNTAX スコア層別化による ULM 治療成績の比較

エンドポイント	低 (0-22)			中 (23-32)			高 (≥33)		
	PCI	CABG	p	PCI	CABG	p	PCI	CABG	p
死亡	2.6%	6.0%	0.21	4.9%	12.4%	0.06	13.4%	7.6%	0.10
脳卒中	0.9%	4.1%	0.12	1.0%	2.3%	0.46	1.6%	4.9%	0.13
心筋梗塞	4.3%	2.0%	0.36	5.0%	3.3%	0.63	10.9%	6.1%	0.18
追加血行再建	15.4%	13.4%	0.69	15.9%	14.0%	0.75	27.7%	9.2%	<0.001
MACCE 1 *	6.9%	11.0%	0.26	10.8%	15.6%	0.29	20.1%	15.7%	0.34
MACCE 2 **	18.0%	23.0%	0.33	23.4%	23.4%	0.90	37.7%	21.2%	0.00

* MACCE1: 死亡/脳卒中/心筋梗塞

** MACCE2: 死亡/脳卒中/心筋梗塞/追加再建

は、総死亡(7.3% vs 8.4%, p=0.64), 心筋梗塞(6.9% vs 4.1%, p=0.14), MACCE(26.8% vs 22.3%, p=0.20)で有意差がなく、脳卒中はCABGで有意に高かった(1.2% vs 4.0%, p=0.02)。

e. SYNTAX スコアによる層別化

患者全体では低 SYNTAX スコア群(0-22)では MACCE およびその構成エンドポイント(追加再建を含む)で有意差をみとめなかった。中スコア群(23-32)では追加血行再建が有意に高く(17.4% vs 10.1%, p=0.01), 心筋梗塞(7.6% vs 3.2%, p=0.02), MACCE(27.4% vs 18.9%, p=0.02)についても PCI で高かった。高スコア群(>33)では MACCE およびその構成因子(脳卒中以外)は PCI 群で高かった(MACCE: 19.5% vs 34.1%, p<0.001)。

3 枝病変患者では低スコア群で MACCE 発症およびその構成因子はすべて差がなかった。中スコア群では MACCE (16.8% vs 29.4%, p=0.003) および心筋梗塞(3.1% vs 8.9%, p=0.01)が PCI で高かった。さらに高スコア群では死亡(4.5% vs 11.1%, p=0.03), 心筋梗塞(1.9% vs 7.2%, p=0.02), MACCE(17.9% vs 31.4%, p=0.004)が PCI で高かった。

ULM 患者では(表3)高スコア群で死亡が少ない傾向があり(13.4% vs 7.6%, p=0.10), MACCE(37.7% vs 21.2%, p=0.003) および追加血行再建(27.7% vs 9.2%, p<0.001)が PCI で高かった。しかし低~中スコア群では死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, 追加血行再建などのエンドポイントは差をみとめなかった。

SYNTAX の3年成績では、3 枝病変については CABG が有効である可能性が示唆され、特に中~高スコア群での有用性が示された。一方 ULM については高スコア群でも3 枝病変ほどの明らかな有用性は示されなかった。この原因として SYNTAX における ULM コホートは post hoc 解析であり、イベント数が不足から統計学的に検出力不足であることも一因であろう。SYNTAX を含む現在までの RCT のエビデンスからは ULM に対する冠血行再建法は十分な結論は得られていないと考えるべきであろう。

現在 SYNTAX スコア 32 以下の ULM 患者のみ 3400 名を対象とした大規模 RCT の EXCEL 試験が進行中であり、報告が待たれるところである。

3. メタアナリシス

Lee らは2つの RCT と6つの観察研究による2905名のメタアナリシスを報告している¹⁷⁾。PCI は DES によるものであり、1年後の死亡および複合エンドポイント(死亡/心筋梗塞/脳卒中)で PCI と CABG で差がなかった(1.12[0.80-1.56], 1.25[0.86-1.82])。追加血行再建は CABG で少なかった(0.44[0.32-0.59])。また Naik らは2つの RCT と8つの観察研究による3773名のメタアナリシスを報告しており¹⁸⁾、1年後および2年後の死亡および複合イベント(死亡/心筋梗塞/脳卒中)について PCI と CABG に差をみとめておらず、追加血行再建に差をみとめるのみであった。しかしながらこれらのメタアナリシスに採用された試験の多くは単施設からの試験的意味合いが強い短期データであり、患者背景や選択バイアス、文献選択バイアスの問題もあり、あくまで参考データとしてとらえるべきであろう。今後はより大規模試験による長期成績のメタアナリシスが必要と思われる。

IV. ガイドラインの変化

SYNTAX トライアルは、ULM についてはステントのオフラベル使用による post hoc 解析であり、統計学的に検出力不足であるが、現時点での最高レベルのエビデンスであり、最新のガイドラインに反映されている。2005年の ACC/AHA ガイドライン¹⁵⁾では「ULM 患者で CABG が適応である場合は、PCI は推奨されない(Class III, Level C)」と事実上禁忌に近い扱いとなっていたが、2009年のガイドライン¹⁹⁾では、「LMT の解剖学的形態が PCI の手技上の合併症リスクが低く、かつ外科治療による合併症リスクが高いと予想される場合は CABG の代替として PCI を考慮してもよい(Class IIb, Level B)」と患者によっては PCI を考慮しうる内容となっている。

また ESC/EACTS の PCI のガイドラインでも2005年が

イドラインでは、「他の血行再建法がない場合のみ考慮されるべきである (Class IIb, Level C)」と簡潔に記載されているが、2010年のガイドライン²⁰⁾では SYNTAX トライアルの結果が色濃く反映されている。PCIはLMTの入口部/シャフト病変単独またはLMT+1枝病変では Class IIa, Level Bとなっている。それ以外のLMT病変についてもLMT+多枝病変(2または3枝)かつ SYNTAX スコアが33以上では Class III, Level Bであるが、それ以外のLMT病変についてはPCIは Class IIb, Level Bとなっており、ULMにおけるPCIの適応が広がっている。ちなみにCABGはLMTの形態や他の病変にかかわらず Class I, Level Aとなっている。今後も新たなエビデンスが示されるにあたって、ULMについてはPCIの適応がより明確に示されるであろう。

V. PCIかCABGか?

ULMに対する冠血行再建は長らくCABGの独壇場であり、PCIの適応は救命的に行うに特殊なケースであったと思われる。しかしPCI技術の劇的な発展により状況は急速に変化しつつある。現在までのエビデンスでは観察研究・RCT・メタアナリシスの結果が乖離することなく、ともに、2-3年程度までの成績では、追加血行再建の頻度はPCIで多いものの、冠動脈解剖学的にリスクの低い患者ではPCIはCABGと比較しうる治療成績を収めていることを示している。このことから入口部/シャフト病変など解剖学的条件が合えば、LMTは血管径も大きく屈曲も少ないことからある意味PCIの良い適応である可能性がある。一方、3枝病変ではCABGの優位性が明確に示されていることから、治療箇所が多いほどPCIの再狭窄が多くなり、心血管イベントや追加血行再建の頻度が高まりCABGの優位性がでていると考えられる。すなわちULMに対する血行再建は一概にCABGがよく、一概にPCIがよいわけでもなく、患者の背景を十分把握した上での個別化治療が必要と思われる。そのためにはよりULM患者に特化した長期成績に基づいたリスクモデルの構築も必要となるであろう。

VI. 理想のリスクモデルとは?

SYNTAXスコアはすぐれたリスクモデルであるが、ULMに対するPCIが外科治療の代替として多くの患者に広まるには、SYNTAXのような冠動脈造影所見のみリスクモデルではなく、臨床背景のリスク評価も含めた総合的な予測モデルが必須である。たとえば病変血管の位置、数、病変の広がり、複雑性(CTO, 分岐部病変, 石灰化など)の他に、年齢、基礎疾患、左室機能などの患者背景を総合的に評価するリスクモデルが必要であろう。

心臓術後の予後予測スコアであるEURO scoreとParsonnetスコアが予後予測によく使用されている。MAIN-COMPARE試験ではEURO score \geq 6がPCI, CABGともに

死亡の独立予測因子であった²¹⁾。同様にParsonnetスコアの増加がMACCEの有意な予測因子であった²¹⁾。The New Risk Stratification (NERS)モデルは臨床背景、手技的、血管造影の因子が含まれている。MACE発症についてはNERS \geq 25での感度と特異度はそれぞれ92.0%, 74.1%であり、SYNTAXの中スコア群の感度および特異度(20.5%, 25.4%), 高スコア群のそれ(70.5%, 35.2%)と比較して有意に高かった(各 $p<0.001$)²²⁾。さらにNERS \geq 25はMACEおよびステント血栓症の唯一の独立予測因子であった。

このようにさまざまなリスクモデルが存在するものの、ULMにおける適切なリスクモデルの構築には、やはりLMTの独立した患者群で、大規模前向き試験によるバリデーションが必須であろう。

VII. おわりに

ULMに対するPCI vs CABGの勢力図は以前とは明らかに変化しつつあるが、現時点のエビデンスの試験規模や観察期間などはまだ十分であるとは言いがたい。今後はさらなるエビデンスの出現・バリデーションによりULMに対する冠血行再建の至適治療法の標準化が行われると思われる。そのためULMに対しては緊急適応を除いては従来のようにad hoc PCIは行うべきではなく、心臓外科医・インターベンションリストによるチームを形成し、個々の患者データを元にPCIとCABGの相対的メリットとリスクを個別評価し、患者に最大の利益をもたらすべく、十分なICを行った後に最終的には患者自身が方針を決定することが大切であろう。

文 献

- 1) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stähle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW, SYNTAX Investigators: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; **360**: 961-972
- 2) Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, Kim YH, Daemen J, Sheiban I, Truffa A, Montorfano M, Airolidi F, Sangiorgi G, Carlino M, Michev I, Lee CW, Hong MK, Park SW, Moretti C, Bonizzoni E, Rogacka R, Serruys PW, Colombo A: Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. *Circulation* 2007; **116**: 158-162
- 3) Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Moretti C, Meliga E, Agostoni P, Valgimigli M, Migliorini A, Antonucci D, Carrié D, Sangiorgi G, Chieffo A, Colombo A, Price MJ, Teirstein PS, Christiansen EH, Abbate A, Testa L, Gunn JP, Burzotta F, Laudito A, Trevi GP, Sheiban I: A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main

- coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; **155**: 274–283
- 4) Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T, Hayashi Y, Ueda H, Kawai K, Nozaki Y, Hiramatsu S, Miura A, Yokoi Y, Toyoshima S, Nakashima H, Haze K, Tanaka M, Take S, Saito S, Isshiki T, Mitsudo K, j-Cypher Registry Investigators: Three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: insights from the j-Cypher registry. *Circulation* 2009; **120**: 1866–1874
 - 5) Lee MS, Kapoor N, Jamal F, Czer L, Aragon J, Forrester J, Kar S, Dohad S, Kass R, Eigler N, Trento A, Shah PK, Makkar RR: Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 864–870
 - 6) Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Ortolani P, Saia F, Savini C, Bacchi-Reggiani L, Gianstefani S, Virzi S, Manara F, Kiros Weldeab M, Marinelli G, Di Bartolomeo R, Branzi A: Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). *Am J Cardiol* 2006; **98**: 54–59
 - 7) Sanmartín M, Baz JA, Claro R, Asorey V, Durán D, Pradas G, Iñiguez A: Comparison of drug-eluting stents versus surgery for unprotected left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 970–973
 - 8) Kang SH, Park KH, Choi DJ, Park KW, Chung WY, Lim C, Kim KB, Kim HS: Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for left main coronary artery disease (from a two-center registry). *Am J Cardiol* 2010; **105**: 343–351
 - 9) Chieffo A, Magni V, Latib A, Maisano F, Ielasi A, Montorfano M, Carlino M, Godino C, Ferraro M, Calori G, Alfieri O, Colombo A: 5-year outcomes following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass graft for unprotected left main coronary artery lesions the Milan experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; **3**: 595–601
 - 10) Capodanno D, Capranzano P, Di Salvo ME, Caggegi A, Tomasello D, Cincotta G, Miano M, Patané M, Tamburino C, Tolaro S, Patané L, Calafiore AM, Tamburino C: Usefulness of SYNTAX score to select patients with left main coronary artery disease to be treated with coronary artery bypass graft. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; **2**: 731–738
 - 11) Park DW, Kim YH, Yun SC, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Kim JJ, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Park SW, Park SJ: Long-term outcomes after stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 1366–1375
 - 12) Park DW, Seung KB, Kim YH, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Yun SC, Gwon HC, Jeong MH, Jang YS, Kim HS, Kim PJ, Seong IW, Park HS, Ahn T, Chae IH, Tahk SJ, Chung WS, Park SJ: Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 117–124
 - 13) Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, Bochenek A, Trela B, Konkolewska M, Wallace-Bradley D, Wilczyński M, Banasiewicz-Szkróbka I, Peszek-Przybyła E, Krol M, Kondys M, Milewski K, Wiernek S, Debiński M, Zurakowski A, Martin JL, Tendera M: Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 1500–1511
 - 14) Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetau C, Boeckstegers P, Pohl T, Reichart B, Mudra H, Beier F, Gansera B, Neumann FJ, Gick M, Zietak T, Desch S, Schuler G, Mohr FW: Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 538–545
 - 15) Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Chung CH, Lee JW, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB: Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1718–1727
 - 16) Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stähle E, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW, Colombo A: Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011; **32**: 2125–2134
 - 17) Lee MS, Yang T, Dhoot J, Liao H: Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowings. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1070–1075
 - 18) Naik H, White AJ, Chakravarty T, Forrester J, Fontana G, Kar S, Shah PK, Weiss RE, Makkar R: A meta-analysis of 3,773 patients treated with percutaneous coronary intervention or surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; **2**: 739–747
 - 19) Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE Jr, Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL, Williams DO, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/

- AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; **120**: 2271–2306
- 20) European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schlij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, EACTS Clinical Guidelines Committee, Kolh P, Alferi O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Kearney P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M: Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; **31**: 2501–2555
- 21) Min SY, Park DW, Yun SC, Kim YH, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Kim JJ, Park SW, Park SJ: Major predictors of long-term clinical outcomes after coronary revascularization in patients with unprotected left main coronary disease: analysis from the MAIN-COMPARE study. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; **3**: 127–133
- 22) Chen SL, Chen JP, Mintz G, Xu B, Kan J, Ye F, Zhang J, Sun X, Xu Y, Jiang Q, Zhang A, Stone GW; Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; **3**: 632–641

冠動脈バイパス術と脳血管障害

丸井 晃, 坂田 隆造

Marui A, Sakata R: **Stroke after coronary artery bypass grafting.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 153-159

I. はじめに

脳血管障害は心臓手術後合併症のうち最も重篤なもののひとつであり、低心拍出量症候群に次いで2番目周術期死亡原因となっている¹⁾。脳血管障害は患者の死亡率の上昇のみならず、生涯にわたってQOLの低下をもたらす医療費の増大にもつながっている。冠動脈バイパス術CABGは世界でもっとも多く施行される心臓手術であるが、その対象となる患者は、もともと全身動脈硬化が進行しており脳血管障害のハイリスク群であることが知られている。そのためCABG後の脳血管障害の予防は非常に重要なテーマとなっている。

II. CABG 後脳血管障害の発症率・予後

2004年のACC/AHAガイドライン¹⁾ではCABG後の脳血管障害を2つのタイプに分けており、タイプ1脳血管障害は脳卒中(stroke(脳梗塞, 脳出血および一過性脳虚血発作TIA)や、びまん性脳障害encephalopathyを指し、タイプ2脳血管障害は認知機能障害を指している。Multi-center Study of Perioperative Ischemia Research Groupによる24施設の2108名の患者による前向き多施設スタディでは、タイプ1およびタイプ2脳血管障害の発症率はそれぞれ3.1%と3%としており、それに関連した死亡率はそれぞれ21%と10%であると報告している²⁾。

2010年のESC/EACTSガイドライン³⁾では、術後strokeの発症率は前向き試験と後ろ向き試験では異なっており、体外循環を使用したon-pump CABG後のstrokeの発症率は前向き試験では1.5-5.2%、後ろ向き試験では0.8-3.2%と報告されている³⁾。Stroke発症の時期についてLikoskyらは、42%の患者がCABG術後1日までに発症し、さらに20%が術後2日目までに発症すると報告している⁴⁾。Stroke合併患者の死亡率は非合併患者に対して高く、Buceriらは22.2%対3.75%と約6倍に増加すると報告している⁵⁾。Northern New England Cardiovascular

Disease Study Groupは連続35,733例の単独CABG後にstroke合併患者と非合併患者の生命予後を比較しているが、生存率が1年後で83.0%対94.1%、5年で58.7%対83.3%、10年で26.9%対61.9%と極めて不良で、10年間で約3倍の死亡リスクのあることを報告した(図1a)。また脳血管障害のメカニズムとして低灌流や塞栓症がより長期予後が不良であることを報告した(図1b)⁶⁾。

びまん性脳障害は精神錯乱・せん妄・けいれん発作・こん睡・精神状態の長期的な変化・攻撃性・興奮状態などをさす。CABG後のびまん性障害の発生頻度は8.4%から32%と報告により異なっており^{7,8)}、体系的なスコアやテストを行った場合よりも、単に臨床的診断を行った方が発生率が低い傾向がある。Stroke同様びまん性障害の予後も不良であり、McKhannらは入院期間が8日から14日に延長し、平均死亡率は7.5%にも達し、びまん性脳障害非合併患者に比べて約3倍高かったことを報告している⁹⁾。

認知機能障害は短期間の記憶障害・単純な計算能力の減退・性格や気分の障害などが含まれる。認知機能障害の発症率は心臓術急性期には80%にも達し、フォローアップの長さに応じて20-40%の頻度で見られるという報告もある¹⁰⁾。早期・長期死亡率の増大のみならず、QOLの低下による短期・長期的な医療費の増大をもたらすことが報告されている。

III. CABG 後脳血管障害の原因

前述のLikoskyらの報告にもあるようにstrokeが術後早期(術後1日以内)に起こる割合は約40%程度で、それ以降に特に問題なく麻酔から覚醒した後に発症する遅発strokeが約60%を占めており、それぞれの原因が異なると考えられている。早期strokeの原因は、体外循環に伴う低血圧や低灌流によるものや、大動脈カニューレーションや遮断などの上行大動脈操作にともなう動脈硬化片(デブリス)による塞栓症であり、これは微小粥腫などによるシャワー塞栓と、大動脈粥状硬化病変・高度石灰化病変などの大塞栓の飛散などがある。残りの約6割の遅発strokeは、心房細動による血栓、低心拍出量による左室内血栓、出血や外科的侵襲による過凝固状態が主である

京都大学大学院医学研究科心臓血管外科学(〒606-8507京都市左京区聖護院川原町54)

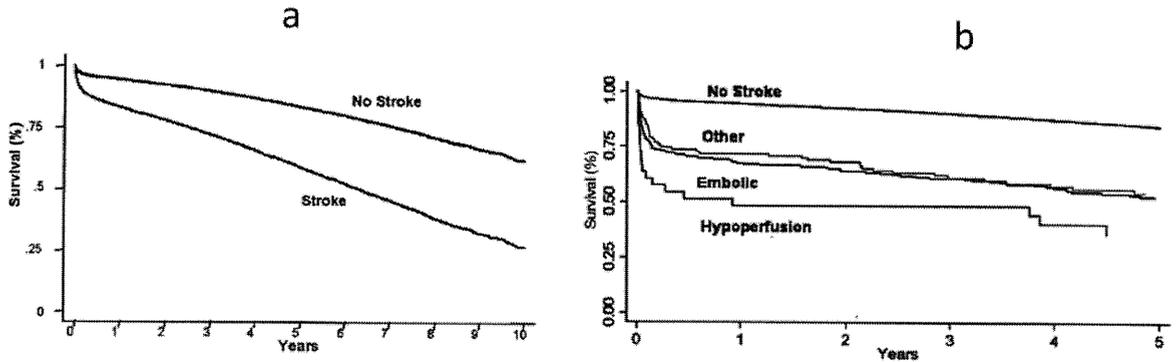


図1 CABG 後脳血管障害の長期予後(文献6より引用)
 a: 脳血管障害合併と非合併患者の予後, b: 脳血管障害の原因別の予後

表1 心臓術後の脳血管障害リスク因子(文献12より引用)

術前因子	オッズ比	95%信頼区間	P 値
脳神経イベントの既往	6.8	4.2-12.8	<0.01
高 齢(>70)	4.5	1.2-7.8	0.03
貧 血	4.2	2.8-6.6	<0.01
大動脈アテローム病変	3.7	2.0-5.8	<0.01
心筋虚血時間	2.8	1.8-3.2	<0.01
バイパス本数	2.3	1.5-2.3	<0.01
左室駆出率 <35%	2.2	1.2-1.5	<0.01
インスリン依存糖尿病	1.5	1.3-2.5	<0.01
体外循環時間	1.4	1.0-2.2	<0.01
再手術	1.4	0.9-2.4	0.01
緊急手術	1.2	0.7-2.0	0.02

(文献13より引用)

と考えられている¹¹⁾。

びまん性障害や認知機能障害に関しては、大動脈操作による微小塞栓も原因の一つといわれているが、主として体外循環に関連する多くの因子が関連しており、全身炎症反応、脳血流の変化、低血圧、急性貧血、脳含水量の変化、低酸素、低体温、低・高血糖、免疫学的機能低下などが原因となるといわれている。また術後長期の認知障害は慢性的低血圧やうっ血性心不全に関連があるといわれている¹¹⁾。

IV. CABG 後脳血管障害のリスク因子

Boekenらは783名の心臓手術の患者で脳血管障害のリスク因子を解析しており、脳神経イベントの既往・加齢・貧血・大動脈アテローム病変などを挙げている(表1)¹²⁾。上行大動脈にアテローム病変がある場合は、大動脈カニューレシオン・大動脈遮断、とくに部分遮断、グラフトの中枢側吻合操作などが誘因となって塞栓症をおこす。また上行大動脈のアテローム性動脈硬化症は、急性期のみならず長期的な神経学的発作と死亡の独立リスク因子であるといわれている。その他IABPやPCPSの使用もリスク因子と考えられる。Charlesworthらは加齢、女

Pre-operative Calculation of Risk of Stroke in CABG Patients

For use in patients having isolated CABG surgery, not valve or aortic surgery

Variable	Stroke	Example
Age 55-59	1.5	(1) 80 yr. old, EF<40, Emergent. Total score = 5.5 + 1.5 + 2.5 = 9.5, look up risk on graph
Age 60-64	2.5	
Age 65-69	3.5	
Age 70-74	4	
Age 75-79	4.5	
Age > 80	5.5	
Female	1	
Diabetes	1.5	
Vascular Disease	2	
Renal Failure or Creatinine >2mg/dl	2	
EF < 40%	1.5	
Urgent Surgery	1.5	
Emergent Surgery	2.5	

Risk Score and Predicted Probability

Northern New England Cardiovascular Disease Study Group 1992

図2 CABG 後脳血管障害のリスクスコア

性、糖尿病、血管病変、腎不全、緊急手術をCABG術後の脳梗塞のリスクとし、術後脳梗塞の予測発症率を報告している(図2)¹³⁾。

ACC/AHAガイドライン¹⁾では上行大動脈アテローム病変、心房細動、近接期の心筋梗塞などによる左室内血栓、脳梗塞イベントの既往、頸動脈病変体外循環時間の延長、体外循環による微小塞栓・低血圧・低還流などがリスク因子として挙げられている。術前からの慢性心房細

動や術後の発作性心房細動もリスク因子となるため、同ガイドラインでは、術後に心房細動が24時間以上持続する場合はワーファリンによる抗凝固療法が適応になるとしている(Class IIa, Level C)。また前壁心筋梗塞・低左心機能に伴う左室内血栓も原因になりうるため、近接期に前壁梗塞を起こした患者では治療方針や手術時期の変更の可能性も考慮し、心エコーによるスクリーニングが適応となるとしている(Class IIb, Level C)。また近接期に前壁心尖部梗塞を起こしCABG後にも壁運動異常が持続する場合は3-6カ月以上の抗凝固療法が適応となるとしている(Class IIa, Level C)。

頸動脈病変は術後脳梗塞の約30%に関与すると報告されており、CABG術後の脳血管障害のリスクを増大させる。またCABGを受けた患者のうち頸動脈病変の罹患率は22%に及んでいるという報告もある。しかし頸動脈病変が術後脳梗塞のリスクを増加させる一方で、CABG後の脳梗塞の50%は有意な頸動脈病変は認めず、またCTや剖検にて確認された脳梗塞領域の60%は頸動脈病変のみが原因ではないことが報告されている。

びまん性障害・認知機能障害のリスク因子としては脳梗塞の既往・高血圧・糖尿病・頸動脈病変・加齢、体外循環時間の延長・周術期低血圧・アルコール摂取歴などが挙げられている。

V. 術前・術中評価

頸動脈病変は重要な脳梗塞リスク因子であり、ACC/AHAガイドライン¹⁾では65歳を超える高齢、左主幹部病変、末梢動脈疾患、喫煙歴、TIAまたは脳梗塞の既往、頸動脈雑音の患者は選択的に頸動脈のスクリーニングをすすめている(Class IIa, Level C)。またESC/EACTSガイドラインではTIAまたは脳梗塞の既往・頸動脈雑音の患者に頸動脈超音波検査を推奨し(Class I, Level C)、左主幹部病変・高度末梢血管疾患・75歳以上の高齢者には超音波検査を行うべきとしている(Class IIa, Level C)。また頸動脈狭窄が70%を超えており冠動脈血行再建が予定されている場合は、術前にMRI、CT、DSAを考慮してもよいとしている(Class IIb, Level C)。

しかし超音波検査の簡易性・低侵襲性を考えると、すべての心臓手術の患者にルーチンで頸動脈超音波検査を行うべきであり、それにより狭窄が認められた患者や、過去にTIA・脳梗塞の既往のある患者はMRI・CTを考慮すべきであろう。またCTによる上行～弓部大動脈石灰化の評価も上行大動脈操作に関連する脳梗塞回避に有用である。

術中に大動脈に直接エコープローブを当てて性状をリアルタイムに調べるepiaorticエコー検査は上行～弓部大動脈アテローム病変を容易に評価でき、手術方針変更や合併症回避に有用である。アテローム病変はWareingらによりgradingされており¹⁴⁾、上行大動脈壁厚が3mm以下ではmild、3-5mmではmoderate、5mmを超える

ものはsevereとなっている。Epiaorticエコー検査により術前の予測より高度のアテローム病変が疑われた場合は、送血部位の変更、場合によりon-pumpからoff-pumpへの変更を行うべきである。また中枢側吻合場所の変更・回避などの方針決定にも有用である¹⁵⁾。

VI. 頸動脈血行再建はどこまで有用か？

症候性頸動脈狭窄における頸動脈内膜除去CEAの有効性はNorth American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial(NASCET)およびEuropean Carotid Surgery Trial(ECST)により示されているが^{16, 17)}、無症候性の頸動脈病変に対するCEAの有効性はまだ定まっていない。2つのランダム化比較試験である1995年のAsymptomatic Carotid Atherosclerosis Study(ACAS)¹⁸⁾および2004年のAsymptomatic Carotid Surgery Study Trial(ACST)¹⁹⁾では、無症候性の内頸動脈狭窄が60-70%の場合はCEAにより脳梗塞発症リスクは1年あたり2%から1%に減少するが、CEA周術期の脳梗塞または死亡率が2-3%あることを報告している。またこれらの報告はスタチン製剤や抗血小板剤の投与率が低いという欠点が挙げられている。現在では無症候性の中等度～高度頸動脈狭窄に対しては薬物治療のみでも脳梗塞のリスクは年間当たりわずか1%程度と考えられており^{20, 21)}、現時点での無症候性患者に対するルーチンのCEAは正当化されていない。最近では頸動脈狭窄度、TIAや脳梗塞の既往、頸動脈エコーにおけるgrayscale medium低値、プラーク面積などの指標を組み合わせることで、無症候性患者をさらにリスク別に階層化すべきという報告もある²²⁾。

1. CABG予定患者での頸動脈再建術の適応

頸動脈病変はCABG後における重要な脳梗塞のリスク因子であり、頸動脈狭窄が50%未満の場合は周術期の脳梗塞発症率が2%であるが、両側高度狭窄(50-99%)の場合は約5%にまで上昇し、さらに片側が完全閉塞の場合12%まで上昇すると報告されている²³⁾。ACC/AHAガイドライン¹⁾は、症候性頸動脈狭窄を有する患者、および80%以上の片側または両側頸動脈狭窄がある無症候性患者はCABG術前またはCABGと同時にCEAを行うことを推奨している(Class IIa, Level C)。

その後の新たなエビデンスが反映されたESC/EACTSガイドライン³⁾では、頸動脈血行再建が適応については、TIAや脳梗塞の既往があり、有意な頸動脈狭窄を有する患者(50-99%男性、女性70-99%)を推奨している(Class I, Level C)(表2)。しかし頸動脈血行再建を施行するのは一定の治療成績を達成しているチームが行うべきとしている(Class I, Level A)。また無症候性患者については、両側性高度頸動脈狭窄(70-99%)もしくは片側閉塞の男性の場合は、頸動脈再建術の予測リスクが低い患者(術後30日死亡率または脳梗塞発症率が3%以下と推定され、かつ生命予後が5年を超えると予測される場合)については頸動

表2 CABG 予定患者における頸動脈血行再建の推奨(2010ESC/EACTS ガイドライン)

	Class	Level
術後 30 日の死亡または脳梗塞発症率が、脳神経症状ない患者で 3%未満、有症状の患者で 6%未満を達成しているチームで CEA・CAS は施行されるべきである	I	A
頸動脈再建術の適応は、神経科医を含む専門医チームにより、患者個人ごとに総合的に決定されるべきである	I	C
手技のタイミング(CABG と同時か、段階的に行うか)については、最も症状のある領域(心臓または脳血管)を最初の標的にして、個々の施設の専門医が決定すべきである	I	C
TIA または後遺症のない脳梗塞の既往のある患者における頸動脈血行再建術		
頸動脈狭窄が 70-99%であれば推奨される	I	C
6 カ月以内に症状がある男性で 50-69%の狭窄がある場合は考慮可能	IIb	C
狭窄が 50%未満の男性・70%未満の女性では行うべきでない	III	C
TIA や脳梗塞の既往のない患者にける頸動脈血行再建術		
両側 70-99%狭窄または、片側 70-99%狭窄 + 対側の閉塞の場合は考慮可能	IIb	C
女性または平均余命が 5 年未満の患者は推奨されない	III	C

(文献 3 より引用)

表3 頸動脈血行再建法の推奨(2010ESC/EACTS ガイドライン)

	Class	Level
原則 CEA が選択となるが、CEA と CAS の選択は総合的に判断する必要がある	I	B
頸動脈血行再建の直前および直後にはアスピリンが推奨される	I	A
CAS を受ける患者は少なくとも術後 1 カ月は抗血小板剤を 2 剤併用するべきである	I	C
CAS が考慮されるべき患者： ・放射線治療後または悪性腫瘍などの外科治療後の狭窄 ・肥満および極端に短く、肉厚で、伸展困難な頸部 ・頸動脈の異なるレベル、または内頸動脈の上方に狭窄がある ・高度の合併症があり CEA が禁忌である	IIa	C
CAS が推奨されない患者： ・弓部大動脈の高度石灰化または突出するアテローム病変 ・内頸動脈径 3 mm 未満 ・抗血小板剤 2 剤併用が禁忌	III	C

(文献 3 より引用)

脈再建を考慮してもよいとしている(Class IIb, Level C).

CABG と頸動脈血行再建を同時に、または段階的に行うべきか、ということについては明確なエビデンスはなく、すべての患者は個々のケースで神経科医師を含めた専門医チームで決定すべきであるとしている(Class I, Level C). 一方、無症候性の片側性頸動脈狭窄では、頸動脈血行再建によるリスク減少は年間わずか 1%であることから、CABG のみを行うべきとしている。また無症候性の女性や平均寿命が 5 年未満では頸動脈再建は行うべきでないとしている(Class III, Level C).

2. 頸動脈疾患と冠動脈疾患を有する患者での頸動脈血行再建法の選択

頸動脈血行再建法には CEA のほかに頸動脈ステント術 CAS があるが、待機的 CABG の患者で頸動脈再建が必要であると判断された場合は、現時点では CEA が選択枝となりうる(表 3). Ederle らのメタアナリシス²⁴⁾では CAS は CEA と比して有意に 30 日死亡率または脳梗塞を増加させると報告した(オッズ比 1.60). また International Carotid Artery Stenting Study²⁵⁾は 855 名の CAS と 858 名の CEA に分け解析を行ったところ、術後 120 日までの

脳梗塞・死亡・心筋梗塞の複合エンドポイントの発症がCASで8.5%, CEAで5.2% (ハザード比1.69, $p=0.006$)と有意に高かった。MRIによるサブ解析でも術後の新規病変はCASの方が多かった(オッズ比5.2, $p<0.0001$)²⁶。無症候性患者数50%を含むCREST trialでは、30日の死亡・脳梗塞・心筋梗塞の複合エンドポイントの発症率はCAS 5.2%, CEA 4.5%と同等であり($p=0.38$)、心筋梗塞はCAS 1.1%, CEA 2.3% ($p=0.03$)であったが、脳梗塞発症は4.1%対2.3%とCASで有意に高かった($p=0.01$)²⁷。

したがって現時点でCASが適応となるのは全身状態が不良であったり、解剖学的にCEAが困難な場合に限り得られると考えられる。EuroSCOREの平均が8.6の患者に対してCABG直前に待機的にCASを行った場合の治療成績が良好であったという報告もあるが、無症候性患者に待機的にCABGを行う場合はCASやCEAが最適な薬物治療に勝るというエビデンスはなく²⁸、CAS+CABGはあくまで有症状のハイリスク患者にのみ適応されるべきと思われる。比較的軽症である患者(無症候性患者数87%, 片側性病変患者数82%)に段階的CASとCABGを行ったところ30日の死亡と脳梗塞の複合イベントの発症率が9%と高値であったことから²⁹、CASの適応は慎重に選ぶ必要があると考えられる。

VII. Off-pump CABGは脳梗塞を減らしたか?

OPCABが導入された初期の理由の一つにいわゆるon-pump CABGによる“pump head”を回避することが挙げられる。Off-pumpによる脳梗塞減少効果の主な理由として、off-pumpは前述の早期脳血管障害、すなわち体外循環のための大動脈カニューレ・大動脈遮断・中枢側吻合操作にともなう微小塞栓の飛散や低血圧・低灌流による脳血管障害を回避できることが挙げられている。

しかしながらOPCABのon-pump CABGに対する脳梗塞減少効果を示したランダム化前向き試験は現時点では存在しない³⁰。Puskasらはoff-pump CABGはハイリスクの患者で有用である一方、低リスクの患者ではon-pumpと差がないことを報告しており³¹、ランダム化試験のような比較的低リスクの患者では優位性を証明しにくいことも一因と考えられる。また初期のoff-pump CABGは中枢側吻合を部分遮断で行うことも多く、その操作がむしろ体外循環使用時の完全遮断より上行大動脈のアテローム病変を飛散させた可能性もあることも指摘されている。

一方real worldを反映しているレジストリ試験ではoff-pump CABGの優位性を示す報告がみられる。Mishraらは大動脈アテローム病変を有する6991名の患者のpropensity-matchingによる比較でoff-pump CABGは病院死亡と脳梗塞を減少させ、かつoff-pumpは唯一の有意な脳梗塞回避因子であったと報告した³²。またBrizzioらもoff-pump CABGで術後脳梗発症が1.0%対2.4% ($p<0.01$)

と低かったことを報告した³³。本邦の初回冠動脈血行再建の多施設レジストリであるCREDO-Kyotoでもoff-pump CABGはon-pump CABGと死亡率は同等であったものの、術後脳梗塞がoff-pumpで有意に少なかったことを報告している($p<0.01$)³⁴。これらはreal worldでのoff-pump CABGの脳梗塞回避の有用性を示唆している可能性がある。

しかしながらoff-pumpでも中枢側吻合を部分遮断で行っている場合は、脳梗塞発症のリスクむしろ上昇すること報告されている。Kimらは大動脈部分遮断を行ったoff-pumpもしくはon-pump CABGを行った患者に比べて大動脈操作をしなかったoff-pump CABGは脳梗塞を有意に減らしたことを報告した³⁵。Scarboroughらは大動脈を遮断せずに中枢側吻合機を使用したoff-pump CABGは、大動脈遮断による中枢側吻合を行ったon-pump CABGに対する術中塞栓イベント数の減少を報告した³⁶。

以上よりoff-pump CABGの脳血管障害減少効果が期待されるのは、高度の頸動脈病変を有する患者や、上行大動脈の中等度～高度動脈硬化病変を持つ患者であろう。これらの患者ではoff-pump CABGにより体外循環使用を回避し、in situ graftの使用、中枢側吻合機の使用による大動脈部分遮断・中枢吻合の回避が脳血管障害の予防に有効であると思われる。また中枢側吻合が必要であるが大動脈性状が不良な場合は、腕頭動脈や鎖骨下動脈等を使用することにより大動脈操作を最小限に抑えることが可能である。つまりハイリスク患者に対してoff-pump CABGにより体外循環と大動脈操作を回避することが、脳梗塞予防に有用であると考えられる。

VIII. おわりに

Off-pump CABGの導入、頸動脈病変治療戦略の確立、術前評価や周術期管理の進歩などCABG術後の脳血管障害を回避するさまざまな試みがなされているが、依然脳血管障害を完全に回避するには至っていない。今後さらなる技術的進歩を積み重ね、エビデンスのフィードバックによるCABG後脳血管障害の集学的予防戦略を確立することが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Ornato JP; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery; American Society for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons: ACC/AHA 2004 guideline update for

- coronary artery bypass graft surgery: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: e213–310
- 2) Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C: Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1857–1863
 - 3) Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schaliij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D: Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; **38** Suppl: S1–S52
 - 4) Likosky DS, Marrin CA, Caplan LR, Baribeau YR, Morton JR, Weintraub RM, Hartman GS, Hernandez F Jr, Braff SP, Charlesworth DC, Malenka DJ, Ross CS, O'Connor GT: Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2003; **34**: 2830–2834
 - 5) Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, Metz S, Falk V, Mohr FW: Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16 184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 2003; **75**: 472–478
 - 6) Dacey LJ, Likosky DS, Leavitt BJ, Lahey SJ, Quinn RD, Hernandez F Jr, Quinton HB, Desimone JP, Ross CS, O'Connor GT: Perioperative stroke and long-term survival after coronary bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; **79**: 532–536
 - 7) Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW: Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **127**: 57–64
 - 8) Rolfson DB, McElhaney JE, Rockwood K, Finnegan BA, Entwistle LM, Wong JF, Suarez-Almazor ME: Incidence and risk factors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery. *Can J Cardiol* 1999; **15**: 771–776
 - 9) McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Bechamps M, Selnes OA, Baumgartner WA, Royall RM: Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting: incidence, consequences, and prediction. *Arch Neurol* 2002; **59**: 1422–1428
 - 10) Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA, Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators: Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001; **344**: 395–402
 - 11) Mckhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Baumgartner WA Jr, Selnes OA: Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke* 2006; **37**: 562–571
 - 12) Boeken U, Litmathe J, Feindt P, Gams E: Neurological complications after cardiac surgery: Risk factors and correlation to the surgical procedure. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **53**: 33–36
 - 13) Charlesworth DC, Likosky DS, Marrin CAS, Maloney CT, Quinton HB, Morton JR, Leavitt BJ, Clough RA, O'Connor GT, Northern New England Cardiovascular Disease Study Group: Development and validation of a prediction model for strokes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; **76**: 436–443
 - 14) Wareing TH, Davila-Roman VG, Barzilai B, Murphy SF, Kouchoukos NT: Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations. A strategy for detection and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; **103**: 453–462
 - 15) Rosenberger P, Shernan SK, Löffler M, Shekar PS, Fox JA, Tuli JK, Nowak M, Eltzschig HK: The influence of epiaortic ultrasonography on intraoperative surgical management in 6051 cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 548–553
 - 16) Barnett JH, Meldrum HE, Eliasziw M: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) collaborators. The appropriate use of carotid endarterectomy. *Can Med Assoc J* 2002; **166**: 1169–1171
 - 17) Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP: European Carotid Surgery Trialists' Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2003; **34**: 514–523
 - 18) [No authors listed] Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; **273**: 1421–1428
 - 19) Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **363**: 1491–1502
 - 20) Abbott AL: Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009; **40**: e573–e583
 - 21) Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM: Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010; **41**: e11–e17.
 - 22) Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, Tegos T, Geroulakos G, Labropoulos N, Doré CJ, Morris TP, Naylor R, Abbott AL; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group: Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010; **52**: 1486–1496. e1–e5.
 - 23) Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR: A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: Influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; **26**: 230–241

- 24) Ederle J, Featherstone RL, Brown MM: Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2009; **40**: 1373–1380
- 25) Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM: Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; **375**: 985–997
- 26) Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, Waaijer A, Stierli P, Jager HR, Lyrer PA, Kappelle LJ, Wetzel SG, van der Lugt A, Mali WP, Brown MM, van der Worp HB, Engelter ST: New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010; **9**: 353–362
- 27) Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; **363**: 11–23
- 28) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; **324**: 71–86
- 29) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006; **113**: e409–e449
- 30) Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D, Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group: On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1827–1837
- 31) Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, Morris C, Chen E, Schmotzer BJ, Guyton RA, Lattouf OM: Off-Pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009; **88**: 1142–1147
- 32) Mishra M, Malhotra R, Karlekar A, Mishra Y, Trehan N: Propensity case-matched analysis of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in patients with atheromatous aorta. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: 608–614
- 33) Brizzio ME, Zapolanski A, Shaw RE, Sperling JS, Mindich BP: Stroke-related mortality in coronary surgery is reduced by the off-pump approach. *Ann Thorac Surg* 2010; **89**: 19–23
- 34) Marui A, Kimura T, Tanaka S, et al: Significance of off-pump coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention: A propensity score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*; in press
- 35) Kim KB, Kang CH, Chang WI, Lim C, Kim JH, Ham BM, Kim YL: Off-pump coronary artery bypass with complete avoidance of aortic manipulation. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: S1377–S1382
- 36) Scarborough JE, White W, Derilus FE, Mathew JP, Newman MF, Landolfo KP, Neurological Outcome Research Group: Combined use of off-pump techniques and a sutureless proximal aortic anastomotic device reduces cerebral microemboli generation during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**: 1561–1567

