

はじめに

近年、虚血性心疾患に対する経皮的冠動脈形成術 (PCI) と冠動脈バイパス術 (CABG) の治療成績の比較が海外を中心に多数報告されており、それらのエビデンスに基づく外科医・内科医のコンセンサスを得た冠血行再建治療のガイドラインの策定が行われている。2010年には欧州心臓病学会 (ESC) および欧州心臓胸部外科学会 (EACTS) の合同で冠血行再建のガイドライン¹⁾が報告されており、2011年には米国心臓病学会 (ACC) および米国心臓協会 (AHA) 合同で CABG²⁾ および PCI³⁾ に対する治療適応に関するガイドラインが報告されている。しかし本邦ではエビデンスレベルの高い報告は限られており、依然個々の医師・施設の経験に偏りがちな治療選択が行われることも多い。

一方、CABG に目を向けると、低侵襲化・治療成績の向上を目的として off-pump CABG (OPCAB) が普及しているが、最近のランダム化比較試験 (RCT) では conventional on-pump CABG (CCAB) との差を認めない報告が多く、OPCAB の有用性が明確となっていない。そのため OPCAB の普及度は世界的にはそれほど高くなく、全

CABG に対する OPCAB の割合は米国では 20% 前後であり、しかも一部の high volume 施設を除くとほとんどの施設は 5% 以下しか行っておらず、これは欧州でも同様の傾向がある⁴⁾。一方、本邦では毎年 60% 前後が OPCAB で行われていることから⁵⁻⁷⁾、本邦のデータからより客観的に OPCAB の有用性の評価が可能と思われる。

Coronary Revascularization Demonstrating Outcome Study in Kyoto (CREDO-Kyoto)⁸⁾ は国内 30 施設の初回冠血行再建患者のレジストリであり、これから得られるエビデンスが現時点では本邦で最も信頼性が高いと考えられる。そこでわれわれは CREDO-Kyoto のデータ解析を行い、①多枝または左主幹部 (LMT) 病変に対する PCI と CABG (CCAB, OPCAB) の治療成績の比較、② EuroSCORE でのリスク階層化による CCAB および OPCAB の治療成績の比較を行った。

スタディ①：多枝または LMT 病変に対する PCI と CABG の比較

対象と方法

2000～2002年に CREDO-Kyoto (Cohort I) に登録された 9,877名のうち多枝または LMT 病変を有する 6,327名

Table 1 Baseline characteristics

	PCI (n=3,877)		CCAB (n=1,381)		OPCAB (n=1,069)		*p-Value
Age (years)	68.3±10.0		66.3±9.3		68.6±9.4		<0.01
Male gender	2,704	70%	1,000	72%	757	71%	0.17
Body mass index (%)	23.7±3.3		23.5±3.2		23.6±3.2		0.02
Number of diseased vessels	2.36±0.53		2.58±0.73		2.55±0.74		<0.01
2-vessel disease	2,351	61%	305	22%	271	25%	<0.01
3-vessel disease	1,461	38%	958	69%	707	66%	<0.01
Left main disease	165	4%	410	30%	332	31%	<0.01
Left anterior descending artery disease	1,545	40%	791	57%	639	60%	<0.01
Chronic total occlusion	1,301	34%	672	49%	457	43%	<0.01
Emergency	191	5%	77	6%	75	7%	0.03
Ejection fraction (%)	62.1±13.6		58.6±15.0		61.2±13.7		<0.01
Prior myocardial infarction	1,006	26%	489	35%	342	32%	<0.01
Heart failure	569	15%	316	23%	303	28%	<0.01
Atrial fibrillation	254	7%	80	6%	60	6%	0.40
Stroke history	607	16%	237	17%	289	27%	<0.01
Peripheral artery disease	367	9%	239	17%	243	23%	<0.01
Chronic lung disease	83	2%	30	2%	22	2%	0.98
Current smoker	1,056	27%	355	26%	250	23%	0.04
Malignancy	321	8%	80	6%	79	7%	0.01
Diabetes mellitus	1,651	43%	642	46%	499	47%	0.01
Hypertension	2,810	72%	918	66%	805	75%	<0.01
Hyperlipidemia	1,955	50%	710	51%	609	57%	0.00
Chronic kidney disease	1,411	36%	532	39%	426	40%	0.08
Hemodialysis	167	4%	69	5%	54	5%	0.42
Hemoglobin (g/dl)	13.1±2.0		12.7±2.0		12.6±2.0		<0.01

Mean ± standard deviation, or number of patients and percentage. p-Value is for comparison among PCI, CCAB, and OPCAB by analysis of variance or ×2 test.

Table 2 Hazard ratios for outcomes after PCI compared with that after CABG adjusted by propensity score stratification

	Number of events		Hazard ratio	95% confidence interval	p-Value
	PCI (n=3,877)	CABG (n=2,450)			
All-cause death	454	279	1.37	1.15-1.63	<0.01
Cardiovascular death	282	186	1.39	1.12-1.73	<0.01
Stroke	192	171	0.75	0.59-0.96	0.02
Myocardial infarction	188	83	1.82	1.34-2.47	<0.01
Composite event*	564	369	1.19	1.02-1.39	0.03
Any revascularization	1,873	277	6.72	5.84-7.73	<0.01

*Cardiovascular death, stroke, or myocardial infarction.

Table 3 Hazard ratios for outcomes after PCI or CCAB compared with that after OPCAB adjusted by propensity score stratification

	Number of events			vs. OPCAB	Hazard ratio	95% confidence interval	p-Value**
	PCI (n=3,877)	CCAB (n=1,381)	OPCAB (n=1,069)				
All-cause death	454	154	125	PCI	1.50	1.20-1.86	<0.01
				CCAB	1.18	0.93-1.51	0.33
Cardiovascular death	282	113	73	PCI	1.74	1.32-2.31	<0.01
				CCAB	1.49	1.11-2.02	0.02
Stroke	192	107	64	PCI	0.98	0.71-1.34	1.00
				CCAB	1.59	1.16-2.18	<0.01
Myocardial infarction	188	54	29	PCI	2.41	1.57-3.71	<0.01
				CCAB	1.61	1.01-2.55	0.09
Composite event*	564	230	139	PCI	1.52	1.24-1.86	<0.01
				CCAB	1.53	1.24-1.90	<0.01
Any revascularization	1,873	152	125	PCI	6.61	5.46-8.01	<0.01
				CCAB	0.97	0.77-1.24	1.00

* Composite event: cardiovascular death, stroke, or myocardial infarction. ** Adjusted for multiple comparison by the Bonferroni correction.

を対象とした⁹⁾。プロトコルは全参加施設の倫理委員会に承認された。厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針に基づき、必ずしも全例文書によるインフォームドコンセントは取得しなかった。主要エンドポイントは総死亡とし、副次エンドポイントは心臓血管死亡・脳卒中・心筋梗塞・心血管複合イベント（心血管死亡・脳卒中・心筋梗塞）、および追加血行再建（初回冠血行再建後の経過観察期間中に必要となった冠血行再建 [PCIまたはCABG]）とした。統計解析はプロペンシティスコア解析にて行った。

結 果

PCIは3,877名、CABGは2,450名（CCAB=1,381, OPCAB=1,069）であった。中央観察期間は3.5年で、PCIのうち85%はベアメタルステント（BMS）が使用された。PCIに比してCCAB/OPCABは低左心機能・心不全既往・心筋梗塞既往・慢性腎臓病・脳卒中既往などのハイリスク患者が多かった（Table 1）。冠動脈疾患についてはCCAB/OPCABは3枝病変・LMT病変・左前下行枝（LAD）近位部病変・慢性閉塞病変が多かった。

全観察期間でPCIとCABG全体とを比較すると（Table 2: PCI vs. CABG）、総死亡および心臓血管死亡はPCIで有意に多く、心筋梗塞もPCIが多かった。脳卒中はPCIで少なかった。複合イベントはPCIで多く、追加血行再建はPCIが6.72倍多かった。

さらにCABGをCCABとOPCABとに分けて比較すると（Table 3: PCI vs. CCAB vs. OPCAB）、PCIはOPCABに比して総死亡・心筋梗塞発症が高く、脳卒中については差を認めなかった。CCABとOPCABの比較では、総死亡・心臓血管死亡・心筋梗塞・複合イベント・追加血行再建については差がなく、脳卒中発症のみCCABが高かった。

スタディ②：EuroSCOREでのリスク階層化によるCCABおよびOPCABの比較

対象と方法

CREDO-Kyoto (Cohort I) に登録された患者のうち単独CABGを受けた2,468名を対象とした¹⁰⁾。患者をEuroSCOREにてリスク階層化を行い、EuroSCORE 3%未満を

低リスク群, 3%以上6%未満を中リスク群, 6%以上を高リスク群とした。主要エンドポイントは30日死亡および全観察期間の総死亡とし, 副次エンドポイントは脳卒中, 心筋梗塞, 心血管複合イベント(心血管死亡・脳卒中・心筋梗塞), および追加血行再建とした。統計解析はプロペンシティスコア解析にて行った。

結 果

左内胸動脈・右内胸動脈・右胃大網動脈の使用率はOPCABで有意に高く, 橈骨動脈・大伏在静脈はCCABで高かった(Table 4: 患者背景)。全動脈グラフト再建率はOPCABで高かった。

EuroSCOREによる低・中・高リスク群はそれぞれ793, 860, 815名であった(Table 5: 早期成績)。リスクにかかわらず術後30日死亡はCCABとOPCABとで差がなかった。一方, 脳卒中については低リスク群では差がなかったが, 中リスク群ではCCABで高い傾向を認め, 高リスク群では有意にCCABで高かった。

リスクにかかわらず総死亡については差を認めなかった

(Table 6: 長期成績)。脳卒中については高リスク群でCCABが有意に高かった。複合イベントは中リスクおよび高リスクでCCABが高かった。

考 察

本邦初の初回冠血行再建の多施設レジストリであるCREDO-Kyotoからは今回の検討で以下のエビデンスが得られた。多枝または左主幹部病変を有する患者では, ①BMSを使用したPCIに比してCABGは生命予後改善効果を有し, 心筋梗塞回避および追加血行再建回避も優れていた。②PCIに比してOPCABは生命予後改善効果, 心筋梗塞回避, 追加血行再建回避に優れ, 脳卒中回避は同等であった。またCCABとOPCABの比較では, ①高リスク患者ではOPCABは特に周術期の脳梗塞回避に優れていたが生命予後は差がなかった。術後早期の脳卒中発症数を考慮すると, 術後早期のOPCABの脳卒中回避がおもに影響していると思われた。②中・低リスクの患者では生命予後・脳卒中回避に差を認めなかった。

Table 4 CABG data

	CCAB (n=1,377)		OPCAB (n=1,091)		p-Value
Number of anastomotic sites	3.3±1.0		3.2±1.3		<0.01
Type of bypass grafts					
Left internal thoracic artery	1,260	92%	1,024	94%	0.03
Right internal thoracic artery	180	13%	571	52%	<0.01
Right gastroepiploic artery	276	20%	366	34%	<0.01
Radial artery	540	39%	250	23%	<0.01
Saphenous vein	1,022	74%	460	42%	<0.01
Total arterial revascularization	355	26%	631	58%	<0.01

Table 5 Propensity score analysis of 30-day outcomes in 2,468 patients undergoing CABG

EuroSCORE	n	Number of events (CCAB vs. OPCAB)		Odds ratio (CCAB vs. OPCAB)	95% confidence interval		p-Value
30-day death							
<3%	793	6	0	—	—	—	—
3-6%	860	5	2	4.64	0.68	31.4	0.12
≥6%	815	19	7	2.35	0.84	6.58	0.10
Composite event*							
<3%	793	16	5	2.05	0.64	6.55	0.22
3-6%	860	21	12	2.72	1.10	6.72	0.03
≥6%	815	38	14	2.58	1.27	5.23	0.01
Myocardial infarction							
<3%	793	10	3	1.55	0.33	7.32	0.58
3-6%	860	8	5	4.01	1.04	15.5	0.04
≥6%	815	5	6	0.49	0.13	1.78	0.28
Stroke							
<3%	793	3	2	1.74	0.26	11.9	0.57
3-6%	860	12	6	2.95	0.88	9.92	0.08
≥6%	815	20	3	8.30	2.25	30.7	<0.01

*Composite event: cardiovascular death, stroke, or myocardial infarction.

Table 6 Propensity score analysis of long-term outcomes in 2,468 patients undergoing CABG

EuroSCORE	<i>n</i>	Number of events (CCAB vs. OPCAB)		Hazard ratio (CCAB vs. OPCAB)	95% confidence interval		<i>p</i> -Value
All-cause death							
<3%	793	17	15	1.08	0.47	2.47	0.86
3-6%	860	49	31	1.35	0.77	2.36	0.29
≥6%	815	85	81	1.44	0.98	2.11	0.06
Composite event*							
<3%	793	36	18	1.29	0.68	2.47	0.44
3-6%	860	81	46	1.68	1.07	2.66	0.03
≥6%	815	108	78	1.46	1.03	2.08	0.03
Myocardial infarction							
<3%	793	18	6	1.78	0.60	5.30	0.30
3-6%	860	20	8	3.55	1.33	9.50	0.01
≥6%	815	16	15	0.74	0.32	1.71	0.48
Stroke							
<3%	793	14	10	1.15	0.46	2.88	0.77
3-6%	860	44	24	1.64	0.87	3.09	0.13
≥6%	815	48	33	1.80	1.07	3.02	0.03
Any revascularization							
<3%	793	64	33	1.26	0.78	2.02	0.35
3-6%	860	51	48	0.75	0.46	1.21	0.23
≥6%	815	40	48	0.74	0.45	1.22	0.24

*Composite event : cardiovascular death, stroke, or myocardial infarction.

1. PCI vs. CABG

PCIとCABGの比較については、従来の「3枝/LMT=CABG」という図式から、PCIの技術的進歩や薬剤溶出ステント (DES) の出現により、状況は急速に変わりつつある。多枝病変についてはバルーン拡張術のみの時代やBMS時代の高い再狭窄率からPCIが敬遠されCABGが第一選択とされていた。しかしその後さまざまなRCT/メタアナリシスにより死亡・心筋梗塞などのハードエンドポイントについてもCABGとPCIで有意差を認めない報告が相次いだ¹¹⁻¹⁴⁾。

一方、real worldを反映しているレジストリ試験ではCABGの優位性を示す報告が多く、New York Cardiac Registry¹⁵⁾やNorthern New England Registry¹⁶⁾などの報告ではCABGの優位性が報告され、とくに3枝病変やLAD近位部病変を含む症例では優位性が顕著であった。また最近65歳以上の多枝病変患者を対象としたPCI 103,549名、CABG 86,244名という大規模レジストリの結果が報告され¹⁷⁾、治療後4年ではCABGのほうがPCIより死亡率が低い傾向が認められており、やはりレジストリ試験におけるCABGの優位性が示されている。

このようなRCTとレジストリ試験の相違の理由としてRCTにおける過剰な患者選択バイアスによりハイリスクの患者が除外されていることがあげられている。それらの欠点を補うべくSYNTAX試験は、すべての患者がRCT群またはレジストリ群に登録されるというAll-comer designを取っている¹⁸⁾。その3年成績では、3枝病変患者では総

死亡が有意にPCIで高く、心筋梗塞および心血管複合イベントについてもPCIで高かったが、脳卒中は同等であった¹⁹⁾。これらのエビデンスはガイドラインに反映されており、2010年のESC/EACTSの合同冠血行再建ガイドライン¹⁾では、CABGはLAD近位部病変を含まない1~2枝病変以外はすべてclass I Aの適応であり、特に3枝病変でSYNTAXスコア22以上の病変とLMTを含む2枝以上の病変でSYNTAXスコア33以上ではPCIを行うべきでないとされている。

本邦でも今回報告したCREDO-Kyotoからのエビデンスを加味した外科・内科合同の「安定冠動脈疾患に対する冠血行再建術 (PCI/CABG) の適応」が先日冠動脈血行再建術協議会より提案された。これによるとPCIの適応はLAD入口部病変のない1枝または2枝病変までであり、それ以上は原則CABGが第一選択となっている。今後はこれら本邦独自のエビデンスによるデータを中心に、客観的視点に基づいた患者本位のガイドラインを策定することが急務と考える。

2. CCAB vs. OPCAB

OPCABの本邦での普及はめざましいものがあるが、前述のように世界的には十分に普及しているとはいえない。その原因としてOPCABを優位とする報告の多くは単一施設からの比較的少数患者によるものが多く、OPCABの優位性が現時点では明確には示されていないことがあげられるであろう。多施設RCTであるROOBY試験²⁰⁾は、2,203名の患者をランダムにCCAB/OPCABに割り付けて

いるが、30日以内の死亡および再手術・脳梗塞等の発症に差がなく、術後1年以内の死亡・追加冠血行再建・心筋梗塞発症についてはむしろ OPCAB のほうが高かった。1年後のグラフト開存率も OPCAB で不良であり、入院中の脳卒中や医療費も差を認めないというものであった。しかしこの試験の欠点として、対象患者が比較的低位リスクであり、さらに比較的経験の浅い若い術者が中心となって手術を行っていることが指摘された。最近報告された4,752名を対象とした大規模 RCT である CORONARY 試験²¹⁾では OPCAB は輸血量・再開胸止血術・呼吸器合併症・急性腎不全を減らすものの、主要複合アウトカム（死亡・脳卒中・心筋梗塞・新規透析）に差がなく、早期追加血行再建の頻度が高いことが報告された。この試験は5年間のフォローアップが行われており、今後注目したい。

一方、最近10年間の米国における CABG 前の予測死亡率と術後の実際の死亡率との関係をまとめた Puskas らのレジストリ研究²²⁾によると、STS データベースによる14,766の連続症例について、術後30日以内の予測死亡率別に4段階にリスク階層化を行ったところ、低位リスクの2群については CCAB と OPCAB で手術死亡率は差がなかったが、高位リスクの2群では死亡率が有意に OPCAB で低かった。また CCAB を受けた患者では、予測死亡率の上昇に伴い実際の死亡率も上昇したが、OPCAB では予測死亡率が上昇しても実際の死亡率はほとんど変わらなかった。つまり早期成績に関しては、高位リスク症例ほど CCAB が威力を発揮することが示された。今回のわれわれの報告は同様のコンセプトでさらに長期成績を見たことになるが、死亡に関しては差を認めなかったものの、脳梗塞回避についてはハイリスク患者において OPCAB の有用性が示されている。しかし術中の血行動態悪化により OPCAB から CCAB に転換するいわゆる conversion 症例の死亡率が高いことが報告されており、今後はこれらのエビデンスを重ね、患者背景に応じて適切に CCAB/OPCAB を選択することが重要であると考えられる。

結 語

CREDO-Kyoto の検証の結果、多枝または LMT 病変を有する患者では CABG は PCI に比して長期予後に優れていることが示された。また特にハイリスク患者の脳梗塞回避において OPCAB の有用性が示された。今後はこれら本邦独自のエビデンスを中心に、客観的視点に基づいた患者本位の冠血行再建治療を選択することが必要と考えられる。また将来的には DES の成績や、SYNTAX スコアなどの患者リスク評価を加味したガイドラインに発展させる必要がある。

文 献

- 1) Kolh, P., Wijns, W., Danchin, N. et al.: Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. J. Cardio-thoracic. Surg.* **38**: S1-S52, 2010.
- 2) Hillis, L.D., Smith, P.K., Anderson, J.L. et al.: 2011 accf/aha guideline for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **124**: e652-e735, 2011.
- 3) Levine, G.N., Bates, E.R., Blankenship, J.C. et al.: 2011 accf/aha/scai guideline for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* **124**: e574-e651, 2011.
- 4) Sellke, F.W., Chu, L.M. and Cohn, W.E.: Current state of surgical myocardial revascularization. *Circ. J.* **74**: 1031-1037, 2010.
- 5) Sakata, R., Fujii, Y. and Kuwano, H.: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2009. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **59**: 636-667, 2011.
- 6) Sakata, R., Fujii, Y. and Kuwano, H.: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2008: Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **58**: 356-383, 2010.
- 7) Ueda, Y., Fujii, Y. and Kuwano, H.: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **57**: 488-513, 2009.
- 8) Kimura, T., Morimoto, T., Furukawa, Y. et al.: Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. *Circulation* **118**: S199-209, 2008.
- 9) Marui, A., Kimura, T., Tanaka, S. et al.: Investigators C-K. Significance of off-pump coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention: A propensity score analysis. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* **41**: 94-101, 2012.
- 10) Marui, A., Okabayashi, H., Komiya, T. et al.: Benefits of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients: A propensity-score analysis. *Circulation* **126** (Suppl. 1): S151-S157, 2012.
- 11) Serruys, P.W., Ong, A.T.L., van Herwerden, L.A. et al.: Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease—The final analysis of the arterial revascularization therapies study (arts) randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**: 575-581, 2005.
- 12) Daemen, J., Boersma, E., Flather, M. et al.: Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: A meta-analysis with 5-year patient-level data from the arts, eracii, mass-ii, and sos trials. *Circulation* **118**: 1146-1154, 2008.
- 13) Bravata, D.M., Gienger, A.L., McDonald, K.M. et al.: Systematic review: The comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann. Intern. Med.* **147**: 703-716, 2007.
- 14) Hlatky, M., Boothroyd, D., Bravata, D. et al.: Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: A collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials.

- Lancet **373**: 1190-1197, 2009.
- 15) Hannan, E.L., Racz, M.J., Walford, G. et al.: Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N. Engl. J. Med.* **352**: 2174-2183, 2005.
 - 16) Malenka, D.J., Leavitt, B.J., Hearne, M.J. et al.: Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: Analysis of bari-like patients in northern new England. *Circulation* **112**: 1371-376, 2005.
 - 17) Weintraub, W.S., Grau-Sepulveda, M.V. and Weiss, J.M. et al.: Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N. Engl. J. Med.* **366**: 1467-1476, 2012.
 - 18) Serruys, P., Morice, M., Kappetein, A. et al.: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* **360**: 961-972, 2009.
 - 19) Kappetein, A.P., Feldman, T.E., Mack, M.J. et al.: 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.* **32**: 2125-2134, 2011.
 - 20) Shroyer, A.L., Grover, F.L., Hattler, B. et al.: On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* **361**: 1827-1837, 2009.
 - 21) Lamy, A., Devereaux, P.J., Prabhakaran, D. et al.: Investigators C. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N. Engl. J. Med.* **366**: 1489-1497, 2012.
 - 22) Puskas, J.D., Thourani, V.H., Kilgo, P. et al.: Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann. Thorac. Surg.* **88**: 1142-1147, 2009.

[質問]

滋賀医科大学 浅井 徹先生

Kyoto-CREDO registry は、わが国で唯一の大規模 CABG, PCI 登録研究で、その臨床的、研究的価値は図りしれず、ガイドラインにおいても大きな影響力を持つデータであります。しかしながら木村 剛先生を筆頭著者とする *Circulation* 誌の論文は、残念ながらそのデータの発表方法において、いくつかの問題点を残しました。その第一は、患者登録自体が左主幹部病変および多枝病変の初回治療患者であったにもかかわらず、PCI データが不利にならない多枝病変のみに焦点をあてていたこと、第二に、多枝病変のみのデータ自体でも CABG の優位性が示唆されたにもかかわらず、有意差の現れなかった 75 歳以下若年者グループの結果を結論の論調に導入したこと、これらは、登録事務局の内部が PCI 推進派一色であったことが原因と考えられ、同時に cohort I に参加した私ども心臓血管外科医がチェック機能を行ってしなかったことが反省点と私は

考えております。さて、先生のご発表に関して質問がございます。まず第一に、OPCAB の成績が PCI, on-pump CABG と比較して明らかな有意差を持って良好な成績を示されておりました。もとより登録研究では、RCT とは異なり比較患者群の背景が異なります。特に、外科血行再建が割り当てられた患者群に対して OPCAB か on-pump かの選択は、術者により、施設により、またその時期により異なるため比較検討は、CABG vs PCI 以上に注意を要すると考えられます。今回のご研究でその点で先生が行われた比較における実際の工夫とその限界をお聞きしたいと思います。

次に、木村先生の *Circulation* 誌の同研究報告では、多枝病変に対して CABG が PCI に対して良好な傾向はあるものの有意差を持つにはいたらなかったという結論であったものが、今回左主幹部病変に対してのデータが加わることで明らかな特に OPCAB での優位性を示したと受け取られます。現在、世界では 3 枝病変より左主幹部病変が PCI が CABG よりベターかもしれないといった一部の憶測があります。だとすると、病変枝数別のサブ解析が行われると CREDO-Kyoto cohort I におきましては、左主幹部病変こそ PCI と比較して CABG が有意に優れた治療法であったとのまったく逆の印象をもつこととなります。病変枝数別のサブ解析データ、グラフは特に今回示されておられないようですが非常に重要と考えます。LMT は CABG が優れていたのではないですか？その点に関してコメントをお願いいたします。

[回答]

京都大学 丸井 晃先生

ご質問ありがとうございます。Off-pump と on-pump の治療選択に関してですが、レジストリや後ろ向き試験の宿命ですが、治療選択バイアスがかかっており、選択は各医師や各施設の判断にまかされています。論文の査読の際には、施設間のバイアスを補正するように指摘されますので、必ず統計的な処理をしています。しかし、浅井先生のご指摘のとおり、根本的な選択バイアスは残ると考えており、それが、本研究のようなレジストリ試験の限界と考えています。もう 1 点の LMT に関しましては、CREDO Kyoto Cohort I の検証では、先生のご指摘どおり、PCI に比べ CABG のほうが優位な傾向が出ております。

VII 血管炎の血管新生療法と免疫療法

生体吸収性ゼラチンハイドロゲルを用いた
血管新生療法

Therapeutic angiogenesis using biodegradable gelatin hydrogel

丸井 晃 坂田隆造

Key words : 血管新生療法, 塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF), ゼラチンハイドロゲル,
虚血性心疾患, 重症下肢虚血

はじめに

虚血性心疾患や重症下肢虚血に対する血管新生療法が近年脚光を浴びており, 既に国内外で遺伝子導入や細胞移植による血管新生療法が行われている。しかし現時点ではプラセボ群を置いたランダム化比較試験での有効性が証明されておらず, いまだに治療法として確立していない。また, これらの方法によって形成される新生血管の成熟度や永続性, 虚血部で活性化すべき血管新生タンパクの組み合わせなどについては不明な点が多く残されている。更に臨床への応用に当たっては, 臨床効果の客観的な評価法や承認に至るまでの医療制度への対策, 従来の薬物療法やカテーテル治療・外科手術との位置づけなど, 多くの課題が残されている。著者らは遺伝子導入や細胞移植とは別のアプローチとして生体吸収性材料のゼラチンを用いた細胞増殖因子のドラッグデリバリーシステム(DDS)を血管新生療法に応用しており, 本稿ではその心臓血管外科領域における試みを紹介する。

1 様々な血管新生療法

現在臨床では主として細胞増殖因子タンパク・遺伝子導入・細胞移植による血管新生療法

が行われている。タンパク治療は組織再生を促す増殖因子タンパクを投与し, 遺伝子治療は増殖因子タンパクをコードした遺伝子をウイルスベクターもしくはプラスミドDNAなどにより投与する。細胞移植治療は, 骨髓幹細胞・間葉系幹細胞などを移植することによって血管新生を促す。

しかしタンパク治療では通常高濃度の増殖因子の反復投与を必要とする点, 遺伝子治療ではウイルスやプラスミドなどの遺伝材料の短期・長期的な安全性が懸念される点, 増殖因子の徐放コントロール性を十分にもったベクターがいまだ存在しない点, 目的臓器以外での遺伝情報の発現などの問題点も指摘されている¹⁾。細胞移植治療においても自己骨髓幹細胞移植では細胞採取時に全身麻酔を必要とし, 細胞種の適否, 免疫反応, 十分な細胞数の確保などの問題もいまだ解決されていない。また細胞の採取・培養・管理などにかかるコストは細胞移植治療の課題となっている。

2 生体吸収性ゼラチンハイドロゲルによる DDS

そこで著者らは新たなアプローチとして生体吸収性材料のゼラチンから作製した「ゼラチン

Akira Marui, Ryuzo Sakata: Department of Cardiovascular Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine
京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科

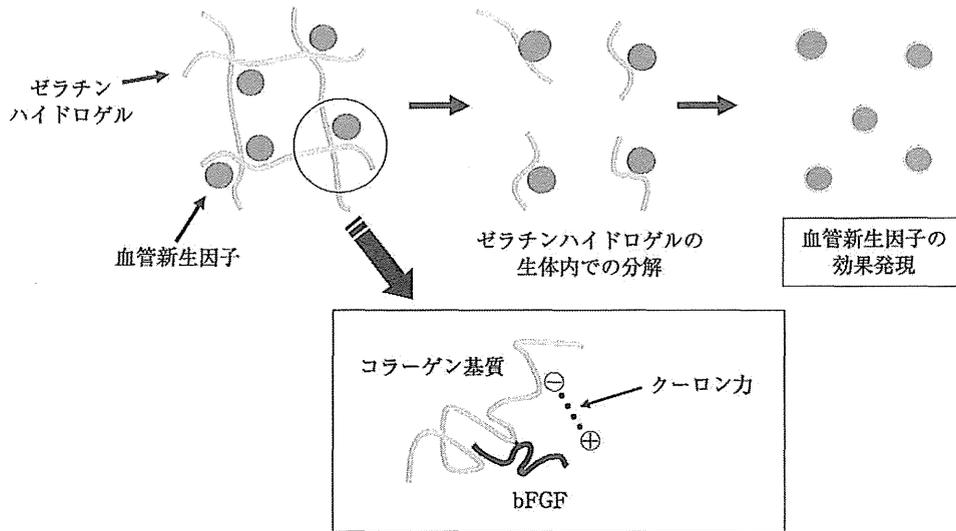


図1 ゼラチンハイドロゲルの徐放機序

ゼラチンハイドロゲルは生理活性を保ったまま血管新生因子を静電気力により吸着している。これを生体内に投与するとゼラチンハイドロゲルが生体内で分解されるに従い血管新生因子の効果が発現する。

ハイドロゲル'をDDSに応用した²⁾。ゼラチンハイドロゲルは酸性ゼラチンを化学架橋して作製する。ゼラチンハイドロゲルは生理活性を保ったまま血管新生因子などのサイトカインを静電気力により吸着し、これを生体内に投与するとゼラチンハイドロゲルが生体内で分解されるに従いサイトカインの効果が発現する(図1)。

この方法の最大の利点はゼラチンハイドロゲルの生体吸収性であり、臨床における安全性が期待できる点である。ゼラチンは既に臨床応用されている材料であり、生体内で分解された後、生体に毒性のないアミノ酸になる。またゼラチンハイドロゲルは、タンパクの発現の時期、濃度をきめ細かくコントロールでき、シート状・ディスク状・粒子状などの成形が可能で応用箇所幅が広く、様々なタンパクを組み合わせるの徐放投与が可能である(DDSにおける幅広い応用性)。更に、細胞移植・遺伝子治療と比べて患者投与までの手技が非常に簡便で低コストであり、実施可能性という点でも臨床向きといえる。

3 心臓血管外科領域におけるゼラチンハイドロゲルの応用

1) 基礎研究

著者らは、ゼラチンハイドロゲルから優れた血管新生・組織再生因子である塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor: bFGF)などを徐放させることにより、様々な動物実験で有効性を証明してきた。bFGFはFGFファミリーに属する人体に広く分布する強力な血管新生・組織再生因子であり、血管新生(angio genesis)のみならず動脈形成(arterio-genesis)(小動脈レベルの血管拡張、リモデリング)を促進する特色をもつ。更にbFGFは血管内皮増殖因子(VEGF)、肝細胞増殖因子(HGF)などの増殖因子をupregulateする特徴もっている。例をあげると、虚血性心疾患における血管新生・心機能回復^{3,4)}、細胞移植治療前の血管新生誘導⁵⁾、胸骨感染後の骨再生促進⁶⁾、重症下肢虚血に対する血管新生⁷⁻¹⁰⁾、肺高血圧症治療¹¹⁾、人工臓器感染予防¹²⁾など、非常に多くの領域での有効性を確認してきた。

VII

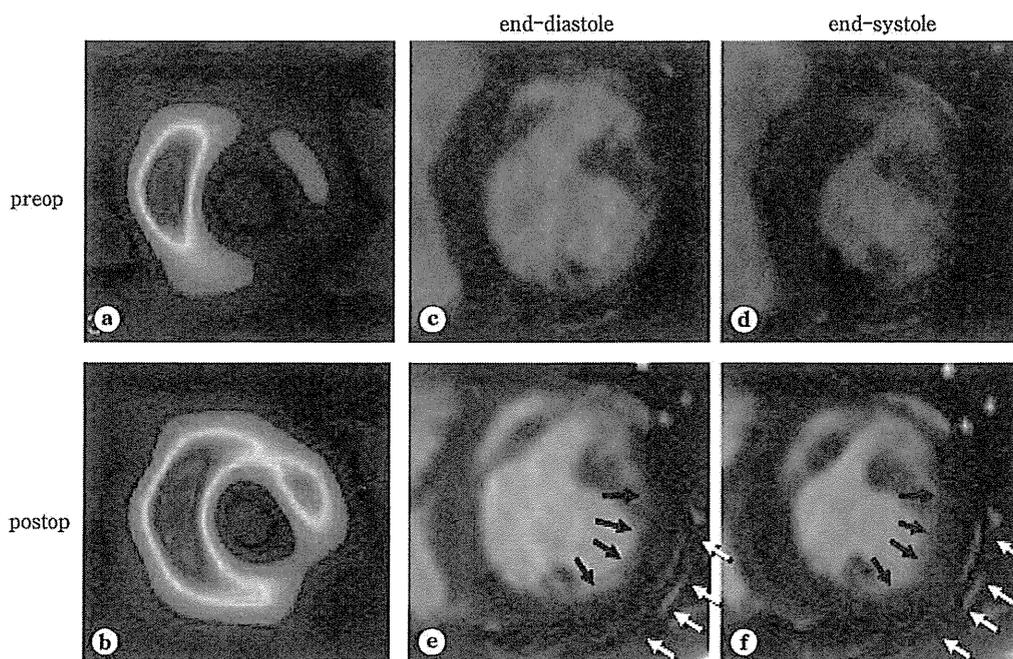


図2 バイオ CABG による血管新生(文献¹⁹⁾より引用)

白矢印: bFGF 徐放化シートと大網を塗布した部分(バイオ CABG).

a, b. タリウム SPECT(短軸像). c-f. シネ MRI による拡張末期および収縮末期像(短軸像).

術前: a, c, d. 術後: b, e, f.

*ストレス時の左室側壁~下壁の血流がバイオ CABG により改善している(a, b).

*黒矢印: 拡張期および収縮期ともに心筋壁厚が改善している(c~f).

2) 臨床研究

更にこれらの結果を踏まえ、虚血性心疾患および重症下肢虚血に対して臨床試験を行った。

a. 虚血性心疾患

薬物治療が無効な虚血性心疾患に対する治療法としてカテーテルインターベンションや冠動脈バイパス手術(CABG)が行われているが、冠動脈がびまん性に狭窄している症例や重症虚血性心筋症に対しては有効性に限界がある。腹腔内臓器の大網は豊富な血流をもち、また種々の増殖因子を放出することで知られている。著者らはウサギの鈍縁枝を結紮した慢性心筋梗塞モデル⁷⁾を作製し、梗塞部に bFGF 徐放化ゼラチンシートを塗布し、その上から有茎大網を胃大網動脈ごと梗塞部に巻きつけたところ、豊富な血管新生と胃大網動脈から可視可能な側副血管を介して直接鈍縁枝に流入する血流を確認した。また大網からの複数のサイトカインの経時的協

調作用が心機能の著明な改善に寄与していることを示した。

著者らはこの血行再建法を生物学的バイパス吻合(バイオ CABG)と命名し、血行再建不可能なびまん性虚血領域をもつ患者に応用した¹⁹⁾。bFGF は皮膚科領域で褥瘡治療薬として製造販売されている bFGF スプレー製剤(フィブラストスプレー[®])を使用した。手術は通常 CABG に加えてバイオ CABG を行った。術後血管造影では胃大網動脈から直接に流入する血流を確認し、更に MRI による局所心機能の改善と心筋シンチグラフィーによる血流の改善を確認した(図2)。

b. 重症下肢虚血

下肢動脈の閉塞による末梢性動脈疾患は、下肢の冷感・しびれや歩行距離の減少にて発症し、進行すると慢性疼痛や下肢潰瘍を合併する。カテーテル治療や外科的バイパス手術が適応とな

るが十分な効果が得られないこともあり、重症例では下肢切断となることも多く、患者のQOLに非常に影響する疾患である。著者らはウサギ大腿動脈を結紮し下肢虚血モデルを作製し、bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲル粒子の大腿部筋肉内注射を行ったところ、投与4週後に血流改善効果ならびに組織像でも有意な血管新生を認めた¹⁴⁾。

更に、その有用性を検証すべく閉塞性動脈硬化症(ASO)3人、バージャー病4人、計7人の重症下肢虚血患者に対して第I-II相臨床試験を行った¹⁵⁾。bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲル粒子200 μ gを腰椎麻酔下に重症下肢虚血患者の下腿を中心に40カ所筋肉内投与を行い(単回投与)、4週・24週後に臨床効果の評価を行った。投与時間はbFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルの準備時間を含めて約1時間程度であった。7症例の経験では明らかな有害事象は認めず、有効性評価としては、潰瘍を有した6例中3例で潰瘍消失、1例で縮小を認めた。また6分間歩行距離・疼痛スコアおよび経皮的酸素分圧(TcO₂)・Laser Doppler血流計での評価血流は4週後・24週後ともに有意に改善した(図3)。また局所効果の指標であるbFGFの血中濃度の有意な上昇も認めなかったことから、この手法が優れたDDSであることが示唆された。

4 将来展望

以上の試みにより、bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルの有効性が示唆されたが、製剤の市販化・薬事承認までにはまだ多くのハードルが存在するのも事実である。市販化を目指すためには治験が必要であり、治験には技術的・資金的にも企業との連携が不可欠であるが、相応の臨床実績および有効性のデータがなければ、企業も手を出しにくく一朝一夕に契約合意に至ることは現実には困難である。

そこで著者らは厚生労働省の‘第3項先進医療(高度医療評価制度)’に着目した。薬事法承認が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術については、現時点では

原則として保険との併用が認められていない。そこで高度医療評価制度は、これらの医療技術のうち一定の要件下に行われるものについて保険診療との併用を認め、薬事法による申請などにつながる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的として2008年4月に創設された。

今回、前述の重症下肢虚血患者に対する第I-II相臨床試験を更に進め、bFGF(フィブラストスプレー[®])の効能外使用を含む高度医療評価制度の下で、保険医療に向けた臨床試験を開始した。対象患者は先行試験同様に重症下肢虚血のASOおよびバージャー病患者で、bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルの安全性および有効性を評価することを目的としている。

また今回の高度医療では、将来実施する予定の治験を勘案し、ゼラチンハイドロゲルの製造を‘治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬GMP)’に準じて調製を行っている。治験薬GMPとはgood manufacturing practiceの略で、医薬品や医療用具、食品などの安全性を含む品質保証の手段として、工場などの製造設備(ハード)およびその品質管理・製造管理(ソフト)についての基準であり、臨床治験に使用する薬剤は、治験薬GMP基準を満たしていることが要求される。今回の試験では京都大学薬剤部にGMP基準に則った特殊無菌製剤室を設置し、製造の手順書および記録書の整備・無菌試験や安定性試験などの品質管理項目を設定し、安全で高品質な試験薬を製造している。高度医療評価制度下での新規臨床研究は既に患者登録が終了しており2012年内に結果を報告予定である。

おわりに

再生医療の先駆けとして脚光を浴びた血管新生療法であるが、残念ながら製品化・保険診療化されたものは現時点では存在しない。血管新生療法には様々なアプローチがあるが、組織再生や臓器再生と比較して血管新生というシンプルな現象を誘導するには、同等の効果が得られるなら細胞移植や遺伝子治療よりも安全・簡便

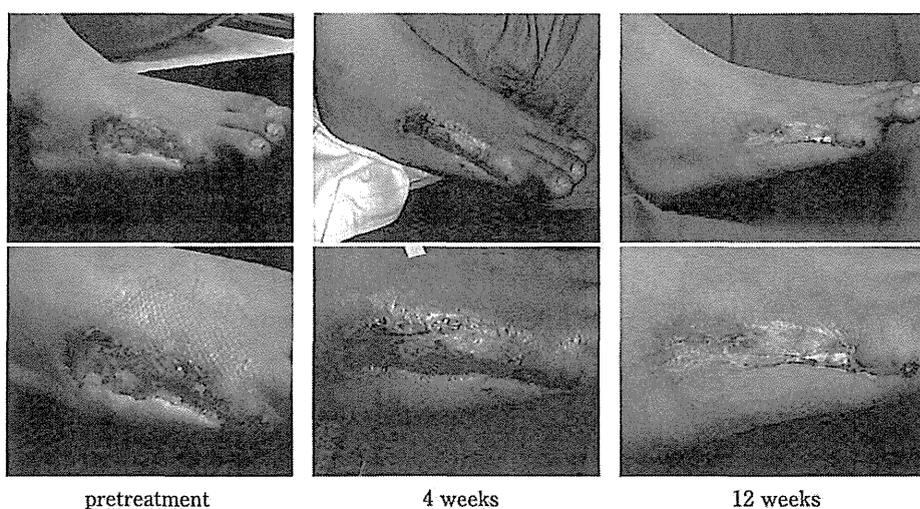
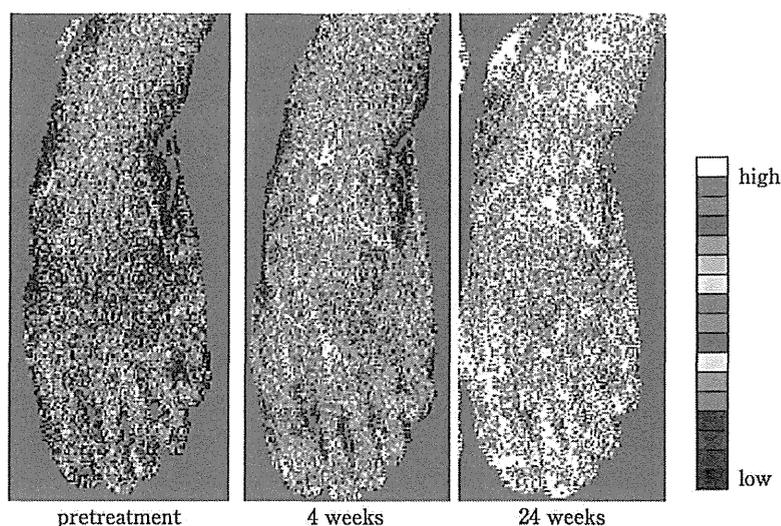


図3 重症下肢虚血に対する血管新生療法

上：レーザードップラー血流計による血流改善効果の確認。下：下肢潰瘍の著明な改善。

(Marui A, 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. より転載)

かつ低コストと考えられるゼラチンハイドロゲルのようなDDSがより臨床应用到に近いと思われる。

今後は臨床での応用を視野に入れ、各疾患の適切な増殖因子の選択・至適投与量・徐放期間・投与方法の検証を重ね、また臨床効果の標準的評価法を確立する必要がある。更に医薬品と

しての承認に至るには企業との提携が不可欠であり、企業参加を促すためにも、高度医療評価制度などの制度を最大限に活用した実績作りと、科研費などのナショナルグラントなどを獲得することにより、その手法の先進性・有望性を公的に示すことも産学連携の強化につながると思われる。今後は安全性に最大限配慮しつつもな

るべく早期の臨床応用を目指すことが、難治性疾患に苦しむ多くの患者の方々の救済に必要不可欠と考える。従来の遺伝子治療・細胞移植治療に加えて、このゼラチンハイドロゲルでのDDSが今後の再生医療の一領域として発展していくことを願っている。

文献

- 1) Epstein SE, et al: Therapeutic interventions for enhancing collateral development by administration of growth factors: basic principles, early results and potential hazards. *Cardiovasc Res* 49: 532-542, 2001.
- 2) Tabata Y, et al: Enhanced vascularization and tissue granulation by basic fibroblast growth factor impregnated in gelatin hydrogels. *J Control Release* 31: 189-199, 1994.
- 3) Sakakibara Y, et al: Toward surgical angiogenesis using slow-released basic fibroblast growth factor. *Eur J Cardiothorac Surg* 24: 105-111; discussion 112, 2003.
- 4) Takaba K, et al: A combination of omental flap and growth factor therapy induces arteriogenesis and increases myocardial perfusion in chronic myocardial ischemia: evolving concept of biologic coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132: 891-899, 2006.
- 5) Sakakibara Y, et al: Prevascularization with gelatin microspheres containing basic fibroblast growth factor enhances the benefits of cardiomyocyte transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124: 50-56, 2002.
- 6) Iwakura A, et al: Gelatin sheet incorporating basic fibroblast growth factor enhances healing of devascularized sternum in diabetic rats. *Circulation* 104(12 Suppl 1): I325-329, 2001.
- 7) Kanematsu A, et al: Type I collagen can function as a reservoir of basic fibroblast growth factor. *J Control Release* 99: 281-292, 2004.
- 8) Marui A, 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.
- 9) Arai Y, et al: Combined treatment with sustained-release basic fibroblast growth factor and heparin enhances neovascularization in hypercholesterolemic mouse hindlimb ischemia. *Circ J* 71: 412-417, 2007.
- 10) Bir SC, 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.
- 11) Hirose K, 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.
- 12) Hirose K, et al: Sustained-release vancomycin sheet may help to prevent prosthetic graft methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Vasc Surg* 44: 377-382, 2006.
- 13) Marui A, et al: Biologic anastomosis: the first case of biologic coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138: 775-777, 2009.
- 14) Doi K, 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.
- 15) Marui A, 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.

2. 弁手術後冠状動脈バイパス術

南方 謙二 坂田 隆造*

はじめに

心臓弁膜症手術後に冠状動脈バイパス術 (CABG) が必要となることはそれほど多くなく、日本胸部外科学会の学術調査でも、該当するカテゴリーがないため正確な症例数は定かではない。参考までに、CABG に関するデータを示す。単独の CABG 年次症例総数は 2002 年の 21,626 例をピークに減少し、2010 年は 15,521 例であった (図 1a)¹⁾。同様に再 CABG 症例数も 2002 年の 664 例をピークに減少し、2010 年は 258 例であった (図 1b)。総 CABG 症例数に占める再 CABG 手術の割合も 1999~2003 年まで 3% 前後を推移していたが、その後減少し 2010 年には 1.7% を占めるにすぎなかった。一方、再 CABG の病院死亡率が 6~8% を推移し明らかな改善を認めていないことは、2010 年の待機的初回 CABG の病院死亡率が人工心肺使用心停止下 (on-pump arrest)、心拍動下 (off-pump) とともに 1.0% ときわめて良好であったことをふまえると、いまだ満足できる成績ではないといわざるをえない。

一般的に緊急手術は待機的手術に比べて有意に死亡率が高いが、再 CABG では特に顕著であり、2010 年のデータでは待機的手術 5.1%、緊急手術 15% と緊急再 CABG 手術の成績は不良であった。また人工心肺使用の有無別でみると、再 CABG 258 例の内訳および病院死亡率は on-pump arrest 49 例 (4.1%)、on-pump beating 78 例 (11.5%)、off-pump 131 例 (4.6%) と、約

50% の症例は off-pump で行われているが、その病院死亡率は on-pump arrest とほぼ同じであった。

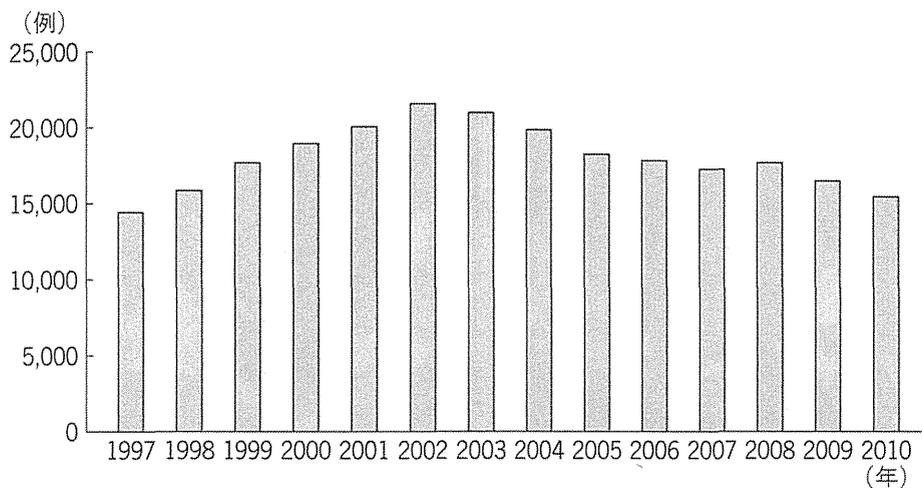
本邦で 2002 年ごろをピークに CABG 例が減少してきた背景には、経皮的冠状動脈形成術 (PCI) に薬剤溶出ステント (DES) が導入されたことが大きく関与しているものと思われる。同時に、一部の施設において左主幹部や分岐部病変、また完全閉塞病変に対しても積極的に PCI が行われるようになり、本来なら CABG の適応とされてしかるべき症例にも PCI が行われ、またハイリスクとなる再手術の適応例に対してはよりいっそう、外科的血行再建が回避されてきたものと考え、再 CABG 症例数が激減していることも理解できる。したがってこのような状況で再 CABG の適応と判断され、外科に紹介される症例は、必然的に PCI が非常に困難または不成功に終わった症例となり、冠状動脈病変自体も非常に複雑であることが予想される。また PCI が繰り返し行われることにより、心機能や腎機能が悪化している症例も多く、よりいっそうリスクが高くなる。また弁膜症手術後に再弁手術が必要となり、その際に CABG が同時施行される場合も想定されるので、このような症例も含め、自験例を提示しながらわれわれのアプローチを紹介する²⁾。

I. 再手術の適応を考えるうえでの 注意点・ポイント

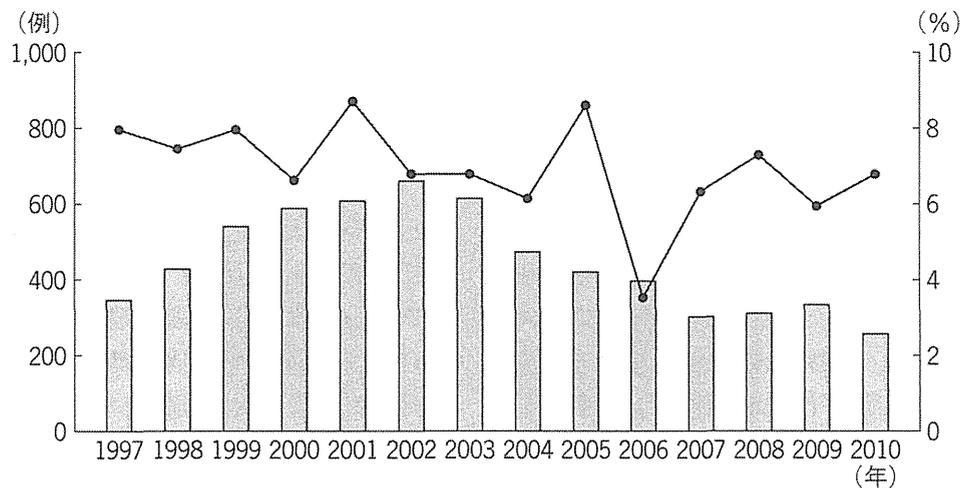
心臓弁膜症手術後に CABG の適応となるの

キーワード：心臓再手術、冠状動脈バイパス術、弁膜症手術

*K. Minakata (講師)、R. Sakata (教授)：京都大学心臓血管外科。



a. CABG 総数



b. 再 CABG 症例数と病院死亡率

図 1. CABG の症例数年次推移

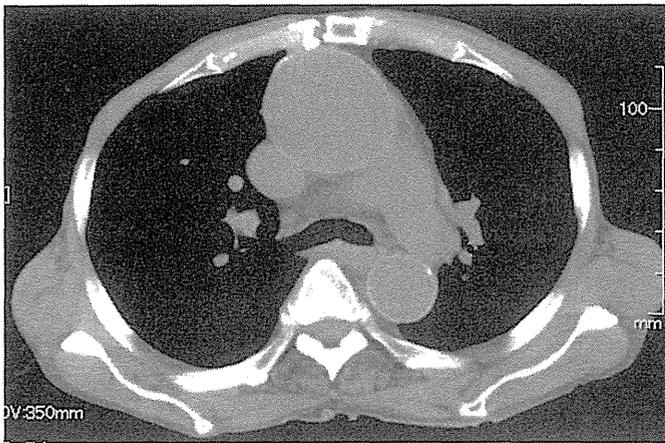
は、PCI が困難または不可能な症例、つまり左主幹部から分岐部の複雑病変や完全閉塞病変などを含んだ症例が該当する。初回 CABG の場合と同様に、事前の冠状動脈造影像で血管径や走行を十分に評価し、また心臓核医学検査、造影 MRI など心筋のバイアビリティーを評価し、バイパスが可能か、またはどの血管に必要なかの確認しておく。再手術の際には心膜の癒着が存在するために冠状動脈の走行が確認しにくいことがあるため、特にターゲットとなる動脈の位置に関する詳細な検討が必要である。弁に対する手技が不要で、胸骨再切開および剥離が困難でなければ、off-pump での手術も十分に可能である。また左前下行枝 (LAD) や対角枝だけがターゲットなら、左前側方開胸によるいわゆる低侵襲心拍動下冠状動脈バイパス術 (MIDCAB) も可能であ

り、魅力的な代替アプローチとなりうる³⁾。

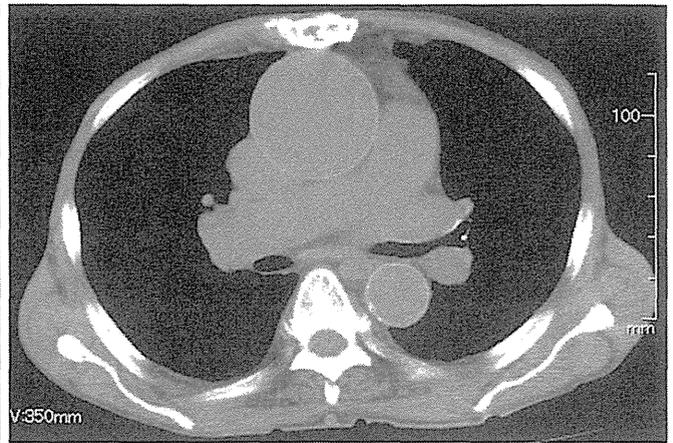
II. 再手術を実施するうえでの 注意点・ポイント

① 術前の評価

大動脈弁手術後と僧帽弁手術後では、上行大動脈の拡大、心筋肥大や心拡大の状況が異なる。心エコーや胸部 CT で、胸骨裏面に接する心臓大血管の評価が必須である。先天性二尖弁による大動脈弁疾患術後では、弁膜症の治療状況にかかわらず上行大動脈の拡大が起こっている可能性があり (症例 1: 図 2)、また僧帽弁疾患で左房負荷に伴って右房や右室の拡大が残存していることが多い。初回手術で心膜が閉鎖されているか、また ePTFE シートなどで上行大動脈や右室前面が被覆されているかは、事前に確認しておきたい。



a. 気管分枝部レベル



b. 主肺動脈レベル

図2. 症例1. 76歳, 男. 拡大した上行大動脈が胸骨裏面と癒着している症例のCT

15年前に二弁置換術(DVR)が施行された. 大動脈弁は二尖弁であった. 上行大動脈が約60mmに拡大し, 胸骨裏面と癒着している.

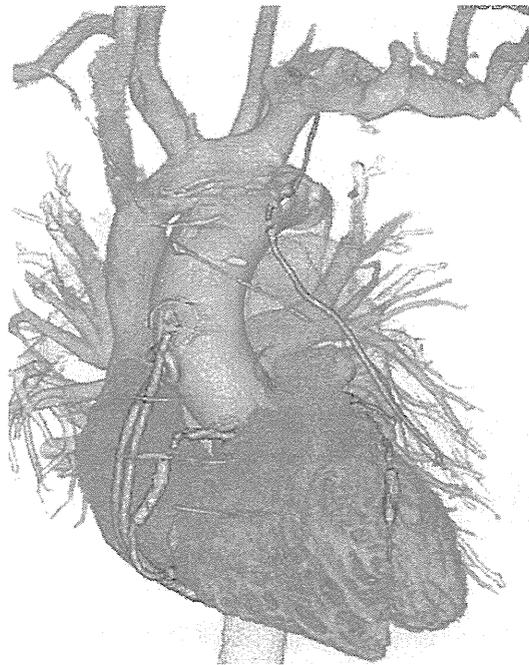
前回手術で弁膜症手術と同時にCABGが行われている場合には, グraftの走行, 開存性の有無, 冠状動脈とGraftの血管支配の状況を評価しておく(症例2: 図3). また胸骨再切開時の心大血管損傷に備え, 送脱血が可能な部位の評価をしておく. つまり胸部下行大動脈および腹部大動脈から総腸骨・外腸骨動脈の走行と性状を評価し, 鼠径部からの送血が可能かどうか判断しておく.

② 再開胸時のポイント

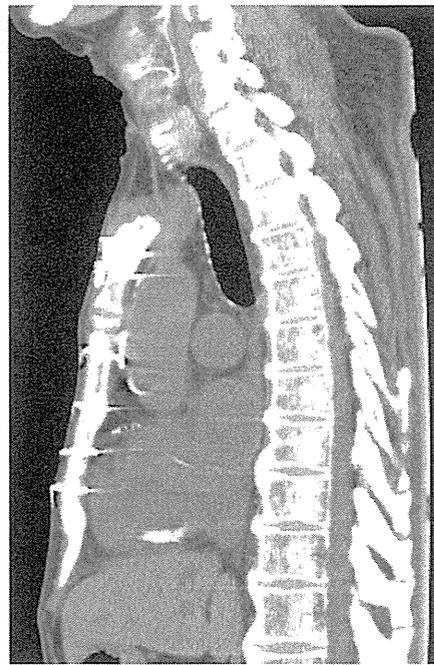
人工心肺を使用する再手術であれば, われわれは通常, 鼠径部からのアプローチで部分体外循環を確立し, 人工心肺流量 $1.7\sim 2.0\text{ l/m}^2/\text{分}$ 程度の補助のもとで血圧を下げ, 胸骨正中切開を行っている. 送血管挿入および脱血管挿入におけるポイントを表1に示す. 虚血性心疾患を有する症例では大腿動脈の石灰化が高頻度で認められるが, 石灰化自体が問題になることは少なく, むしろ血管の蛇行, 狭窄, 胸部下行大動脈の粥腫の存在などがあれば, 大腿動脈からの送血は困難となる. 送血管挿入後は逆血を十分に確認し, 粥腫の流出がないか確認する. 粥腫の流出があれば送血は禁忌である. 送血管挿入後は人工心肺回路に接続し, 試験送血を行って送血圧が極端に高くないかを確認する. また送血管の深さも適宜調節し, 無理なく送血できる位置を同定する. 大腿動脈からの送血に問題があれば, 右腋窩動脈からの送血に変更する. 高度な動脈硬化を有する症例でも, こ

の部位に石灰化が及ぶことは比較的まれである. われわれは現在, 腋窩動脈には直接送血管を挿入せず8mm人工血管を吻合し, 送血している. この送血管は弓部大動脈瘤の同時手術が必要な場合には, 脳分離体外循環時の送血部としても使用可能である. 人工心肺中, 吻合部には高い送血圧がかかるため, 出血がないか念入りに確認し, 十分に止血しておく. 送血側の末梢に透析用のシャントが存在する場合には, 送血部位の末梢で腋窩動脈を遮断しておく. 脱血管の挿入は通常, 右大腿静脈から経食道心エコーガイド下でガイドワイヤーをすすめ, 先端が右房中央付近になるように挿入する. 脱血ラインは上大静脈(SVC)からの脱血を追加する場合に備え, あらかじめY字型に分枝しておく.

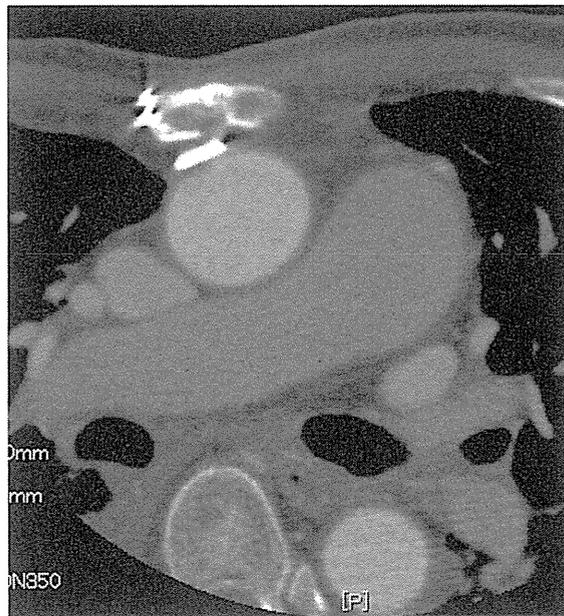
人工心肺を開始し, 必要に応じて吸引脱血を行って流量を確保した状態で収縮期血圧を下げ, 銀杏型ストライカーで胸骨を全層にわたって一気に切開する. この際, 胸骨体末梢側の両側をタオル鉗子で持ち上げ, さらに前回手術時の胸骨ワイヤーの両端をKocher鉗子で把持してワイヤーごと切開すれば, 胸骨の再切開が容易になる. 上行大動脈が胸骨裏面に癒着している場合を除いて, 胸骨は全層にわたってストライカーで完全に離断するほうが, 胸骨の骨折が少なく, 切開断面がスムーズで出血が少ない. 胸骨裏面に上行大動脈や右室が癒着している場合は, それ以外の部分を切開した後で慎重に切開する. この際, 右房や右室



a. 3D-CT



b. 矢状断像



c. 断層像

図3. 症例2. 71歳, 男. 上行大動脈およびバイパスグラフトが胸骨裏面と癒着している症例の胸部CT

2年前に僧帽弁置換術 (MVR) と CABG が施行された. LAD に吻合された *in situ* 右内胸動脈 (RITA) が上行大動脈前面を通過し, また静脈グラフトの中枢側吻合部が胸骨裏面に癒着している.

前面が損傷し出血したとしても, 人工心肺の脱血を調整することにより出血をコントロールできれば, 周囲の癒着を剝離したうえで容易に止血が可能となるため, 大きな問題になることはない. 出血なく開胸できれば人工心肺はいったん中止し, 剝離に移る. また上行大動脈が胸骨裏面に接して

いる場合や, 胸骨正中部に前回手術時のバイパスグラフトが走行している場合は, 正中切開前にもっとも接近している部位の高さで約5cmの右前方開胸を行い, 上行大動脈前面を側方からガーゼが挿入できる程度に剝離したうえで胸骨切開を行えば, 損傷のリスクは減少する^{4,5)}. 図2, 3に

表 1. 送血部位選択のポイントとピットフォール

a. 総大腿動脈(外腸骨動脈)	
1.	中枢側に狭窄はないか
2.	下行大動脈・腹部大動脈に動脈瘤や壁在血栓はないか
3.	経食道心エコーで弓部大動脈・下行大動脈に可動性粥腫はないか
4.	送血管挿入後の逆血は良好か
5.	試験送血で送血圧が極端に高くないか
6.	人工心肺時間が長くなる場合には送血部位より末梢へ 4~5 Fr シースを挿入し、送血管のエア抜きラインから末梢側灌流を追加しておく
b. 腋窩動脈	
1.	動脈の遮断、切開時には解離を起こさないように注意する
2.	人工血管は 8 mm を使用し、吻合部は十分に止血しておく
3.	末梢に透析用のシャントがあれば、吻合部より末梢を遮断しておく

示したように、症例 1 および症例 2 ではともに右第 3 肋骨前方開胸により胸腔内から上行大動脈前面を胸骨から剝離したうえで、胸骨を縦切開することで上行大動脈およびバイパスグラフトを損傷することなく開胸が可能であった。それでも術前の CT で上行大動脈が胸骨裏面に深く食い込んでいるような場合には、開胸時の損傷は避けられないことがあるため、低体温で一時的に循環停止を行って切開するほうが安全な場合がある。ただし術前エコーで大動脈弁閉鎖不全がある場合、低体温によって心室細動 (Vf) になれば左室が張ってしまうため、十分な注意が必要である。

③ 剝離のポイント

胸骨正中切開の後、胸骨裏面の剝離を行う。この際、骨膜は胸骨につけるように剝離することが出血を少なくし、また内胸動脈や内胸静脈の損傷を避けるうえで重要である。胸骨裏面から胸腔内に広がる胸内筋膜を同定できれば比較的疎な層がみつき、剝離は容易である。再 CABG で内胸動脈を使用する場合には、このまま内胸動脈用の開胸器をかけて剝離を行う。その後通常の開胸器をかけて、心臓表面の癒着剝離に移る。無名静脈の前面が十分に剝離できていることを確認し、過度な張力がかかっていないことを確認しながら開胸器を広げていくことにより、この静脈からの出血を予防できる。心膜が右室前面で同定できれば、これを取り掛かりにして心嚢内に剝離をすすめる。この際、横隔膜から右室前面右側に心膜を剝離しながら右房を同定し、SVC の前面から上行大動脈に剝離をすすめる。前回手術の右房脱血

管挿入部の縫合糸付近は心膜と強固に癒着していることがあるが、無理に剝がさずこの部分の背側を用指的に剝離し、癒着部分を島状に心房壁につけたまま剝離するのも、右房損傷を避ける工夫である。上行大動脈が同定できれば外膜を損傷しないように前面から SVC 側にまわり、頭側には心膜翻転部を同定し、側壁から後壁へ剝離をすすめる。上行大動脈左側は肺動脈との境界がわかりにくいことがあるが、上行大動脈右側後壁から指を通すようにして剝離すれば、境界はわかりやすい。上行大動脈を遮断する症例ではテーピングをしておく。もちろん大動脈を遮断する必要がなければ、これらの操作は不要である。

続いて横隔膜面から左室下壁に剝離をすすめ、左室心尖部を同定する。心膜の心臓側には脂肪組織はないので、白色の心膜表面から脂肪組織を剝がすように剝離をすすめることが、心臓表面の静脈性出血と損傷を防ぐコツである。心尖部付近は比較的癒着が軽度なことが多く、用指的に剝離可能なことが多い。この時点で、右冠状動脈 #3~#4 後下行枝 (PD) の同定が可能となる。次に心膜の左端を同定し、これを吊り上げるようにして左室前壁~側壁の剝離にいたる。主肺動脈前面・左側から横隔膜面にいたる部分の剝離をすすめ、左心耳を同定、心尖部からの剝離面と合流することにより、LAD #7~8、対角枝の同定が可能となる。左回旋枝 (LCx) および右後側壁枝の同定にはさらに心臓を右側に脱転する必要があるが、人工心肺の補助があれば血圧低下や不整脈の出現も気にせず剝離がすすめられるため、容易とな

る。またこの部分は心停止下で剝離を行うほうが、早くかつ安全確実であり、房室間溝まで剝離できれば、初回手術とまったく同じ状態となる。Off-pumpでLCx領域へバイパスする場合には、心膜の吊り上げや吸引デバイスの使用により、左室側壁後壁の剝離が可能である。Off-pumpで行う場合は適宜Lima sutureをおくことで、心臓の脱転は容易となる。

④ 冠状動脈吻合部の同定

吻合する冠状動脈の部位によって、上記の剝離の一部を省略することは可能であるが、実際に吻合ターゲットとしている冠状動脈かどうか、十分に確認しておく必要がある。これは初回手術と同じで、症例によってはターゲットとなる冠状動脈が脂肪内または心筋内を走行していることがあり、剝離が十分でなければ周囲の血管との位置関係で判断を誤る可能性もある。初回手術でCABGが行われている症例では、バイパスグラフトの癒着によって剝離はより困難になるが、これを目印に冠状動脈を同定することはむしろ容易となる。

⑤ バイパスグラフトの選択とデザイン

前回手術でCABGが行われていなければ内胸動脈は両側ともに使用可能であり、初回CABGの場合と同様に、患者背景や吻合ターゲットに応じてグラフトデザインを考える。通常、LADには左内胸動脈(LITA)を、LCxには右内胸動脈(RITA)を心膜横洞を通して吻合するのが理想である。ただし癒着の度合いや剝離の状況によっては、またoff-pumpで行う場合は、特にRITAをLADに、LITAをLCxに吻合するほうが容易である。高度な狭窄を伴った右冠状動脈病変には*in situ*での右胃大網動脈の使用も有用である。また、橈骨動脈を使用する場合の中枢側を上行大動脈に行うか、LITAやRITAに吻合してコンポジットグラフトとするか、症例ごとに判断する。同様にSVGの中枢側もon-pump arrestなら手縫いによる吻合、beatingで行う場合には上行大動脈の性状に応じてEnclose II (Vitalitec International社, Plymouth)やPAS-Port system (Cardica社, Redwood City)を使用することを考慮しておくことは、初回CABGの際とかわりはない。

Ⅲ. 再手術後管理上の注意点・ポイント

術後管理でまず重要なことは、出血のコントロールである。外科的出血が十分にコントロールされた状況で閉胸しているとはいえ、術後出血はある程度覚悟しておかねばならない。また、虚血性心疾患ゆえの術前投与されていた抗血小板薬やheparinの影響も存在する。十分な輸血と、場合によってはtranexamic acidなどの止血薬の投与を行う。初回手術で機械弁が入っている症例でも、術後の出血が十分にコントロールされるまではheparinの投与を行うべきではない。通常の初回手術同様、抜管し経口摂取が可能となった後にwarfarinを経口投与することで、術後3~5日で目標国際標準比(INR)値にもっていくのがよいと考えている。

再開胸時や剝離時に肺実質を損傷している場合には、エアリークが存在していることがあり、あまり高い陽圧換気をかけるべきではない。

手術時間が長い、人工心肺時間が長い、輸血量が多い、低心機能や術前腎機能障害の合併などは術後急性腎障害の発生リスクとなりうる。カテコラミン、ホスホジエステラーゼ(PDE)-Ⅲ阻害薬などで心拍出量と体血圧を十分に維持し、また少量の心房性ナトリウム利尿ペプチド投与により尿量維持に努める。また冠状動脈や動脈グラフトの血管攣縮を予防する目的で、ニトログリセリン製剤やカルシウム受容体拮抗薬の投与は有効である。

Ⅳ. 経過観察時の注意点・ポイント

初回手術同様、できるだけ早期の抜管と離床・リハビリテーションは必須であるが、術前慢性閉塞性肺疾患の合併例など呼吸機能障害が存在し、人工呼吸器の離脱に難渋する場合や術後誤嚥性肺炎の発生が危惧される場合などでは、術後2週間以後をめどに気管切開を行うほうが、かえって回復が早くなる場合が多い。80歳以上の高齢者、術前日常生活動作(ADL)不良例など、術後全身状態の改善が遅延しやすいが、理学療法、作業療法などリハビリテーションのスタッフとも連携し、できるだけ早期の離床を心がけ、合併症の予防に努めることが重要である。

おわりに

1) 心臓弁膜症術後のCABGに関して術前評価のポイント, 手術のポイント, 術後管理の注意点について述べた.

2) 心臓再手術は心臓外科医としての知識, 技術, 経験を総動員して取り組むことにより, 初回手術と同等の成績を残すことは十分に可能である.

文 献

- 1) Kuwano H, Amano J, Yokomise H: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2010: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* **60**: 680-708, 2012

- 2) 坂田隆造: 心臓弁膜症の再手術. *日心外会誌* **39**: 49-53, 2010
- 3) Miyaji K, Wolf RK, Flege Jr JB: Minimally invasive direct coronary artery bypass for redo patients. *Ann Thorac Surg* **67**: 1677-1681, 1999
- 4) Ismail I, Zhang R, Ringe K et al: Retrosternal adhesiolysis through an anterior minithoracotomy: a novel approach facilitating complete median redo sternotomy with a patent internal thoracic artery graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* **137**: 1034-1035, 2009
- 5) Uehara K, Minakata K, Funamoto M et al: Alternative redo sternotomy in a patient with tracheostoma and patent grafts. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* **21**, 2013 (in press)

SUMMARY

Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Prior Valvular Surgery

Kenji Minakata, Ryuzo Sakata, Department of Cardiovascular Surgery, Kyoto University School of Medicine, Kyoto, Japan

Coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with prior valvular surgery is not common, but carries increased risks of mortality and morbidity. In this article, we review and summarize our approach for such patients including preoperative evaluation, operative techniques, and postoperative care. Also, tips and pitfalls are described in detail by presenting our cases.

KEY WORDS

reoperation/CABG/valvular surgery

*

*

*

胸部外科

2013年1月号 (Vol.66 No.1) 定価2,835円 (本体2,700円+税)

南江堂

TEL.03-3811-7239 (営業)

《特集》重症心不全に対する外科治療

特集「重症心不全に対する外科治療」によせて
・重症心不全を伴う弁膜症開心術における心臓再同期療法の有用性
・左室機能低下と僧帽弁閉鎖不全症を有する重症心不全に対する心拍動下手術
・機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する左室形成術の適応と限界

・左室形成術の適応と限界
・拡張型心筋症に対する自己心温存手術一術式の変遷, 遠隔期成績, 予後規定因子
・ウィスコンシン大学液を用いたドナー心臓の保存法とtacrolimus点滴静注による免疫抑制療法
・植込み型補助人工心臓による重症心不全治療

・重症心不全に対する植込み型補助人工心臓治療の中長期成績
・植込み型補助人工心臓および心臓移植の成績
・心臓移植および補助人工心臓の経験

機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する 左室形成術の適応と限界

船本 成輝 南方 謙二 山崎 和裕
川東 正英 瀬戸崎 修司 武田 崇秀
恒吉 裕史 丸井 晃 坂田 隆造*

はじめに

拡張型心筋症 (DCM) は、僧帽弁尖に異常を伴わない機能性僧帽弁閉鎖不全 (functional mitral regurgitation : FMR) を高率に合併し、心不全の増悪因子となる¹⁾。FMR の成因は左室拡大に伴う僧帽弁尖の心尖部方向への牽引 (leaflet tethering) と、弁輪拡大である²⁾。FMR に対する手術としては、サイズダウンした人工弁輪を用いる僧帽弁輪形成術 (mitral annuloplasty : MAP) が一般的に行われてきたが、左室拡大と tethering が高度な FMR に対しては、MAP のみでは十分に僧帽弁閉鎖不全症 (MR) を制御できないことが多い。FMR は左室拡大と弁尖の tethering が原因の心室疾患であるという考え方から、弁下部構造物に対して手を加える必要性が提唱され、近年 FMR に対する心室へのアプローチとして左室形成術 (surgical ventricular restoration : SVR) が試みられている。

当科における FMR に対する治療方針として、基本的には 1~2 サイズダウンした MAP を行うが、左室拡大、tethering が高度な症例には、MAP に加えて左室容量縮小と形体改善をめざした SVR を行い、同時に左室切開からのアプローチで両乳頭筋間縫縮術 (papillary muscle approximation : PMA) を積極的に行っている。本治療方針に則った、FMR に対する当科の治療成績を

報告する。

I. 対象および方法

2008 年 8 月~2012 年 4 月に FMR に対して当施設で外科治療を行った虚血性心筋症 (ICM) 26 例、DCM 13 例の計 39 例を対象とした。男性 32 例、女性 7 例で、平均年齢は ICM 63.9 歳、DCM 65.9 歳であった。対象例を MAP に加えて SVR を行った群 (S 群 22 例 : ICM 9 例、DCM 13 例) と、MAP のみで SVR を行わなかった群 (M 群 17 例 : 全例 ICM) の 2 群に分けて比較・検討を行った。

① 術前評価

通常の心電図検査、冠状動脈造影検査に加えて、可能な限り造影 MRI による左室心筋の線維化・梗塞部位、菲薄化した心筋障害部位の検索と、バイアビリティの評価を行った。ペースメーカ植込みや腎機能障害を有する症例には、心筋シンチグラフィで代用した。

経胸壁心エコーでは、左室拡張末期径/収縮末期径 (LVEDd/LVEDs)、左室拡張末期容量係数 (LVEDVI)、左室駆出率 (LVEF) に加え、MR の程度を近位部等流速表面法 (PISA 法) による有効逆流面積 (effective regurgitant orifice : ERO) や逆流量 (regurgitant volume : RV) の定量などから、grade 1~4 に分類した。また、傍胸骨長軸像で弁輪から僧帽弁先端までの高さ

キーワード：機能性僧帽弁閉鎖不全症、左室形成術、乳頭筋間縫縮術、僧帽弁輪形成術

*M. Funamoto, K. Minakata, K. Yamazaki, M. Kawato, S. Setozaki, T. Takeda, H. Tsuneyoshi, A. Marui (准教授), R. Sakata (教授) : 京大大学心臓血管外科.