

左心機能低下例に対する CABG 戦略

森重 徳継, 田代 忠

Morishige N, Tashiro T: **Strategy of coronary artery bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction.** J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 159-165

I. はじめに

冠動脈バイパス術(以下, CABG)は広く行われる一般的な手術となり手術成績も向上してきたが, 対象例がより重症化したためにそれらに対する対策が必要となっている。CABG の手術成績を低下させる大きな術前因子の一つは, 左心機能低下(低左室駆出率)である¹⁻³⁾。しかしながら左心機能低下を伴った多枝病変症例に対する CABG の有用性は多くのトライアルで示されている。一方, 重症例に対する対策として人工心肺を用いない CABG(以下, off-pump CABG)に期待が寄せられている。左心機能低下例に対する off-pump CABG の有用性に関してはいくつかの報告があるものの, 統一した見解が得られていない現状である。しかし, off-pump CABG は術後早期の合併症や死亡率を避けるために今後期待される方法である^{4,5)}。本稿では左心機能低下例に対する CABG の成績と問題点について述べる。なお, 虚血性僧帽弁閉鎖不全症や高度に拡張した左心室に対する外科的処置に関しては本稿では触れない。

II. 左心機能低下例に対する CABG の成績

虚血性心疾患の遠隔生存率を規定する因子のうち, 左心機能低下は最も予後不良な因子である。左心機能低下例に対する治療法に関しては, 薬物治療と CABG の比較では生存率, 心事故回避率において CABG が優れているとの報告が多く見られる。

安定狭心症患者 686 例を対象に薬物治療と CABG との無作為化対照試験を行った Veterans Administration Trial (VA Trial, 1972~1984)では, 多枝病変を有する左室機能低下(左室駆出率 LVEF<50%)例における遠隔期生存率は, 7 年で薬物治療群 52% に対し CABG 群 76%, 11 年でも 38% に対して 50% と CABG 群で有意に良好であった⁶⁾。

不安定狭心症患者 468 例を対象に薬物治療と CABG との

無作為化対照試験を行った Veterans Administration Cooperative Study (VA Study, 1976~1982)でも, 心電図上 ST-T 変化を伴う安静時胸痛を呈する type II 群において, LVEF<50%の左心機能低下例の遠隔期死亡率は, 5 年で薬物治療群 27% に対し CABG 群 0%, 8 年でも 46% に対して 13% と CABG 群で有意に低値であった⁷⁾。

安定狭心症患者 708 例を対象とし, CABG と薬物療法との無作為化対照試験を行った Coronary Artery Surgery Study (CASS, 1975~1979)において, LVEF<50%(ただし 35% 以下は除外)の 160 例を対象としたサブグループ解析では, 7 年生存率は CABG 群 84%, 薬物群 65% と前者で有意に良好であった⁸⁾。

次に, CABG と経皮的冠動脈形成術 (PTCA) との比較では, 多枝病変例においては生存率や急性心筋梗塞回避率には差はないが, 再血行再建回避率や狭心症再発回避率において CABG のほうが優れているとの報告が多く見られる。The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Trial (BARI, 1988~1991)は, 多枝病変を有する重症狭心症・心筋虚血例 1829 例を対象とした CABG と PTCA の多施設無作為化対照試験であるが, 3 枝病変例で左心機能低下 (LVEF<50%) を合併した 176 例の 7 年生存率は, CABG 群 74%, PTCA 群 70% で同等の結果であった⁹⁾。The Angina With Extremely Serious Operation Mortality Evaluation Trial (AWESOME, 1995~2000)は, 左心機能低下例も含めたハイリスク症例を対象にした経皮的冠動脈インターベンション(以下, PCI)と CABG との比較を行った多施設無作為化対照試験である¹⁰⁾。心臓手術の既往, 70 歳以上の高齢, LVEF<35%, 発症から 7 日以内の急性心筋梗塞, 大動脈バルーンパンピング(以下, IABP)使用のいずれか 1 項目以上を有する CABG のハイリスク例 454 例を対象に CABG と PCI との比較を行った結果, 早期 (30 日以内)死亡率は CABG 群 5%, PCI 群 3%, 血行再建後の 3 年生存率は CABG 群 79%, PCI 群 80% で差はなかったが, 狭心症再発率は CABG 群で低率であった。

以上より, CABG は左心機能低下例に対する治療法のなかで最も効果的で普遍的な治療法であるといえる。しかし, 左心機能低下例に対する CABG は, 手術死亡率が高

福岡大学医学部心臓血管外科 (〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1)

率であることや対象例の選択基準(残存心筋の viability の評価)などの問題点がある。

III. 残存心筋の viability 評価法

左心機能低下例に対する血行再建術の有用性は先述したが、術後遠隔期の予後を左右する因子もやはり左心機能障害である。慢性虚血により心筋収縮は停止しているが壊死に陥らずに生存している病態は冬眠心筋(hibernating myocardium)と呼ばれ、Rahimtoolaにより最初に提唱された¹¹⁾。高度の虚血下にある心筋が収縮を停止させることで酸素消費量を減少させて生存する適応現象と考えられ、冠血行再建により血流が回復すると収縮機能も回復すると考えられている。高度の左心機能低下例に対する血行再建術の適応の決定においては、冬眠心筋であるか壊死・瘢痕化した心筋であるかの見極めが重要となる。冬眠心筋を伴う左心機能低下例に対する CABG は多くの場合有効で、術後 LVEF の改善や遠隔期の生存率の改善が報告されている。しかし、CABG 術後も LVEF の改善を認めない無効例も少なからずある。Lorusso らは冬眠心筋を有する重度の左心機能低下例(LVEF<40%)120 例に対する CABG の効果を検討している¹²⁾。冬眠心筋の評価はドプタミン負荷心エコーと²⁰¹Tl-心筋シンチグラフィにより行い、術後 8 年間追跡調査している。在院死亡率は 1.6%、遠隔期生存率は 5 年で 80%、8 年で 60%であった。LVEF は術前平均 28%から術後早期平均 40%に改善したが、その後は術後 3 カ月で 33%、12 カ月で 32%、8 年で 30%と経時的に低下し、この傾向は術後早期の LVEF の改善が乏しかった症例で顕著であったと報告している。

冬眠心筋に対する血行再建の効果が一部の症例で認められない原因の一つは、心筋の変性とされている。病理組織学的な検討では、正常像を呈するものから、心筋細胞、細胞外マトリックス双方に変化を認めるものまであり、心筋細胞においては筋原線維の崩壊・消失、グリコーゲン顆粒の増加、筋小胞体の崩壊など、細胞外マトリックスにおいては膠原線維の増加や線維化を認めている^{13,14)}。とくに、細胞外マトリックスの増生が術後心機能回復障害の規定因子と考えられている¹⁵⁾。また、逆に正常組織像を示すものでは術後早期から心機能は改善する¹⁴⁾。Vanoverschelde は、CABG を行った左心機能低下例 32 例(術前平均 LVEF 35%)を対象に CABG 前の¹³NH₃-PET(positron emission tomography)、¹⁸F-fluorodeoxyglucose(FDG)-PET による心筋 viability 評価と術中心筋生検を行い、術後心機能の改善度との関係を検討している¹⁶⁾。そのうち、心機能の改善がみられた術後 19 例では、収縮低下領域の局所の心筋血流量、グルコース摂取が高く、病理組織学的には細胞外マトリックスの増生が少なかった。また、心機能は mono-exponential に経時的に回復し、回復曲線の半減期と変性心筋(筋原線維の崩壊・消失とグリコーゲン顆粒による置換)の占有率に相関を認めている。

心筋 viability の評価は PET、²⁰¹Tl-心筋 SPECT、ドプタミン負荷心エコー等で行われる。Allman らは、左心機能低下例での心筋 viability 評価と血行再建後の予後について 24 論文のメタアナリシスを行って報告している¹⁷⁾。対象例は 3088 例(平均 LVEF 32%、平均追跡期間 25 カ月)で、viability 評価法は²⁰¹Tl-SPECT が 6 論文 573 症例、FDG-PET が 11 論文 1029 症例、ドプタミン負荷心エコーが 8 論文 1486 症例であった。結果は、viability があつた症例では、年間死亡率は保存的治療群の 16.0%/year に対して血行再建術群では 3.2%/year と有意に低かった。一方、viability のなかつた症例では保存的治療群 7.7%/year に対して血行再建群 6.2%/year で差はなかつた。したがって、現行の viability 評価法により、血行再建術後の予後は評価でき、CABG を含む血行再建術の適応や効果の予測に役立つ。PET はその感度と特異度から、golden standard とされてきたが、わが国においてはまだ十分普及しておらず、多くの施設では²⁰¹Tl-心筋 SPECT、ドプタミン負荷心エコーにて行われている。両者を比較すると、ドプタミン負荷心エコーは特異度で²⁰¹Tl-心筋 SPECT を上回るが、感度では劣り、とくに低灌流領域での心筋の viability の検出感度はドプタミン負荷心エコーでは低い¹⁸⁾。心エコー上計測できる、単純なパラメーターである心筋壁厚(diastolic wall thickness)が術後心機能回復や病理組織学的所見とよく相関するという報告もある^{19,20)}。

IV. Off-pump CABG の技術的進歩と有効性

CABG は、初期の報告では一部において人工心肺を使用せずに行われた。しかし、その後の人工心肺や心筋保護法の発達により、人工心肺を使用し心停止下に行うことが一般的になった。再度 off-pump CABG が注目されたのは、1985 年以降に低侵襲手術の一手段として報告されたことによる。筆者の一人、田代は 1991 年より重症例に対して off-pump CABG を開始したものの、当初は胸骨正中切開によりバイパス可能な冠動脈は心前面の左前下行枝、右冠動脈などに限られていた²¹⁾。その後心後面の心膜を吊り上げる(deep pericardial traction suture)ことで心臓を右前方に脱転させ、回旋枝や右冠動脈末梢の展開が可能となったことや、優れた stabilizer の出現といった技術的進歩により心後面の冠動脈を含めた全領域への多枝 off-pump CABG は可能となった²²⁾。現在では冠動脈全領域を対象とした完全血行再建が可能となり、本邦では多くの施設で日常的に行われている。心臓を脱転する際には右心室の圧迫により右心室の充満が妨げられ、血圧低下や心拍出量低下がおこりやすい²³⁾。最近では deep pericardial traction suture に右開胸を加えたり、apical suction device を使用したりすることにより、心脱転時の右心室の圧迫を避けることで血圧低下を来さずに吻合が可能となった(図 1)。Apical suction device は左心機能低下例においてとくに有用と考える²⁴⁾。

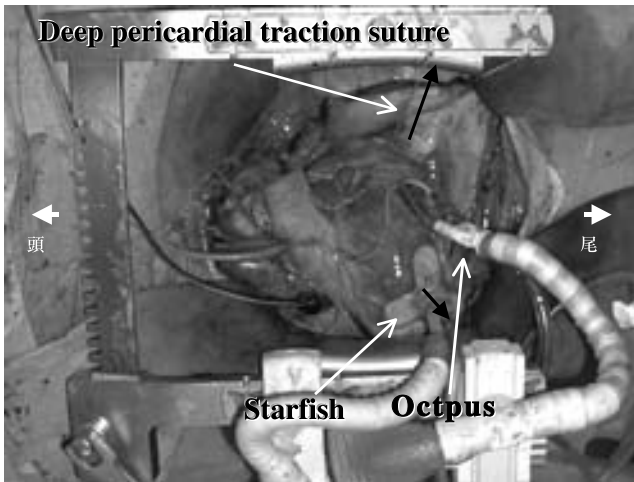


図1 Off-pump CABG時の心臓後側面の展開方法の一例
体位は右側低位，頭部低位．右側心膜・胸膜を切開して右開胸とする．Deep pericardial traction suture を牽引し，心尖部は右胸腔内に入る．Starfish(apical suction device)は右側天井方向に牽引されている．黒矢印は牽引方向を示す．Octopus stabilizerにより心臓表面を吸引して吻合部を固定する．

Off-pump CABG は人工心肺を使用しないことや心筋の global ischemia を回避すること等による低侵襲性から，周術期合併症(脳障害，出血，心筋傷害)発生率を低減させ，在院日数を短縮させ，とくに高齢者などのハイリスク症例において有効と考えられている²⁵⁻²⁸⁾．最近のいくつかのメタアナリシスでも，off-pump CABG は on-pump CABG に比較して手術死亡率は同等であったが術後合併症の頻度が低く，在院日数は短くなったと結論している²⁹⁻³¹⁾．これらの点から，off-pump CABG は高齢者や臓器障害を有するハイリスク症例でより利益の多い術式であると考えられる．

V. 左心機能低下例に対する off-pump CABG

前項で述べたように，off-pump CABG は人工心肺を使用しないことによる周術期合併症を軽減できる利点と，心筋の global ischemia を回避することから周術期心筋傷害が軽いという利点を有する．とくに左心機能が低下した予備力のない心筋に対しては，global ischemia を回避できる心拍動下の CABG は心筋保護面で有利である．Off-pump CABG を左心機能低下例に対して行う場合の術中の問題点としては，心後面の冠動脈へのバイパスを行う際の心臓の脱転に対して，拡張し収縮力の低下した心臓が耐えられるか否かという点である．左心機能低下に対する off-pump CABG の有効性に関しては最近いくつかの報告がある．初期の報告では，拡大した心臓では回旋枝などの展開が困難であるとの理由から，左心機能低下例で心拡大のある症例は off-pump CABG の非適応とする報告が多くみられた．しかし，その後の報告では，左心機能低下例では，残存心筋の減少により冠動脈遮断の影響が少ないなどの利点も報告された．Arom らは，LVEF が 30% 以下の左心機能低下

例 177 例の検討で，off-pump CABG は on-pump に比べほぼ同等の手術が可能であり，出血量の減少などの効果がみられたが，遠隔成績については未知数であるとしている⁵⁾．最近の報告を合わせて表 1 にまとめた^{5,32-37)}．いずれも左心機能低下例の定義は LVEF < 30~35% で，いずれも後ろ向き検討である．総じていえることは，off-pump は手術死亡率を低下させる点で共通しており，この点では有効な手段であるといえる．ただ，off-pump 例では患者 1 人当りの末梢吻合数が少なく，完全血行再建率が低いことが問題点である．Shennib の報告では，冠動脈領域別の末梢吻合数は鈍縁枝，後下行枝において off-pump 群で有意に少なかった³⁴⁾．Darwazah の報告でも同様の結果である³⁷⁾．このことは，血行動態の不安定性から心後面の冠動脈吻合が困難な症例があることを示唆している³⁷⁾．ただし，両者とも，心後面の展開は deep pericardial suture により行った結果で，近年使用されるようになった apical suction device は使用していない．血行動態の維持のための IABP の予防的使用や apical suction device の使用により完全血行再建率は改善が期待される^{24,38,39)}．

遠隔成績に關与する因子としては，完全血行再建率とグラフト開存率(吻合の質)が挙げられる．不完全血行再建は遠隔期成績の危険因子となる．Caputo らの off-pump 症例 1479 例(1996~2002)の検討では，16%が不完全血行再建例で，高齢，女性，うっ血性心不全，左心機能低下，慢性閉塞性肺疾患，心臓手術既往などハイリスク例が多く，術後 2 年での全死亡率は 10.8% で，完全血行再建例の 4.7% に比較して有意に予後が不良であった⁴⁰⁾．また，左心機能低下(15% ≤ LVEF ≤ 30%) 例 117 例を対象として CABG と PCI の成績を検討した Toda の報告では，CABG 例でより血行再建数は多く，完全血行再建率も高かった．その結果，術後 30 日内死亡・術後 3 年での全死亡回避率には差はなかったものの，術後 3 年での再血行再建回避生存率は CABG 症例で良好(CABG 71% vs. PCI 41%，P < 0.0001)であった⁴¹⁾．Kleikamp らは虚血性心筋症 908 例(術前平均 LVEF 23.4%，心不全例 89%)への CABG の遠隔成績と予後規定因子を解析し，冠動脈の質(冠動脈径)，術前心筋の viability，バイパス数，完全血行再建が遠隔期の event free survival の予測因子であったと報告している⁴²⁾．以上のように，off-pump 症例での低い完全血行再建率は遠隔期においては心事故の原因となりうる．

Off-pump 例における術後グラフト開存率は on-pump 例と比較して同等であるという報告が多いが，劣るという報告もみられる^{43,44)}．最近の Puskas らの randomized study の結果では，術後 1 年後のグラフト開存率は全体で off-pump CABG 93.6%，on-pump CABG 95.8% で有意差はなかったと報告している⁴⁴⁾．一方 Khan らの randomized study の報告では術後 3 カ月でのグラフト開存率は全体で off-pump CABG 88%，on-pump CABG 98%，領域でみると，off-pump CABG：前下行枝 92%，回旋枝 87%，右冠

表1 左心機能低下例に対する off-pump CABG の有用性に関する報告

報告者 報告年	症例数		結 果
	Off-pump	On-pump	
Arom, et al 2000 ⁵⁾	45	132	対象は LVEF<30%. 心筋逸脱酵素や出血量は off-pump で少ない. 術後早期死亡率は off-pump 4.4%, on-pump 7.5%(有意差なし).
Eryilmaz, et al 2002 ³²⁾	48		対象は LVEF<30%. 手術後早期死亡は 2 例(4.2%). 術後 1 年以内の死亡は 3 例. 生存 45 例のうち 4 例(91%)は臨床症状が改善, 改善しなかった 4 例は不完全血行再建例であった.
Meharwal, et al 2002 ³³⁾	355	959	対象は LVEF<30%. 平均末梢吻合数 / 患者は off-pump で有意に少ない(off-pump 2.8 vs. on-pump 3.3). 術後心房細動(AF)発生率, 術後長期人工呼吸必要率は off-pump で低い. 術後在院日数は off-pump で短い. 手術死亡率は off-pump 3.9%, on-pump 6.0%(有意差なし).
Shennib, et al 2002 ³⁴⁾	31	46	対象は LVEF<35%. 平均末梢吻合数 / 患者は off-pump で有意に少ない(off-pump 2.8 vs. on-pump 3.9). 輸血量は off-pump で少ない. 術後 AF は off-pump で多い. 手術死亡率は off-pump 3.2%, on-pump 10.9%(有意差なし).
Ascione, et al 2003 ³⁵⁾	74	176	対象は LVEF<30%. Off-pump 例で術前心不全, 不安定狭心症の率が高い. 平均末梢吻合数 / 患者は off-pump で有意に少ない(off-pump 2.35 vs. on-pump 2.91). 術後カテコラミン使用量は on-pump 例で多い. 術後在院死亡率は off-pump 7%, on-pump 3%(有意差なし). 術後全死亡回避率は 3 年で off-pump 73%, on-pump 87%(有意差なし).
Dewey, et al 2004 ³⁶⁾	204	713	対象は LVEF<30%. 輸血量, 出血による再開胸, 術後人工呼吸器使用時間, ICU 在室期間は off-pump で有意に少ない. 平均末梢吻合数 / 患者は off-pump で有意に少ない(off-pump 3.23 vs. on-pump 3.53). 手術死亡率は off-pump 2.9%, on-pump 6.3%で, off-pump で低い傾向(p=0.06).
Darwazah, et al 2006 ³⁷⁾	66	84	対象は LVEF<35%. Off-pump 例で comorbidity が高いが, 手術死亡率は低い(off-pump 6.1%, on-pump 10.7%). 平均末梢吻合数 / 患者は off-pump で有意に少なく(off-pump 2.0 vs. on-pump 3.4), 完全血行再建率も off-pump で低い(off-pump 69.7% vs. on-pump 85.7%). 術後合併症は on-pump で多い.

動脈 84%に対して, on-pump CABG: 前下行枝 100%, 回旋枝 95%, 右冠動脈 100%と, off-pump CABG で有意に低値であった⁴³⁾. Parolari らのメタアナリシス(1990~2004, 対象は 5 つの randomized study, 対象グラフト数は off-pump CABG 872, on-pump CABG 998)においても, off-pump CABG でグラフト閉塞のリスクは増加する(オッズ比 1.51)という結論であった⁴⁵⁾. このように, 一般的な off-pump CABG においてもグラフト, とくに心後面へのグラフトでの開存率低下を認めることから, その対象が左心機能低下例の場合はより困難な吻合が多くなるために, 開存率の低下が危惧される. したがって, 外科医の技量も含めた吻合の質向上への工夫・努力がその遠隔成績を改善させるためには必須であるといえる.

以上の報告をまとめると, 左心機能低下例への off-pump CABG は周術期合併症発生率, 死亡率の軽減が期待される有効な方法であるが, 遠隔成績向上のためには, 吻合中の血行動態を維持して, 完全血行再建率とグラフト開存率を on-pump 例と同等のレベルにする解決策が必要である(表 2). われわれは, 血行動態を維持して心後面の冠動脈吻合を安全・確実に行うための対策として右開胸, apical suction device や IABP を積極的に使用している(図

表 2 左心機能低下例に対する off-pump CABG における問題点と解決策

問題点	解決策
心後面の展開時の血行動態の維持困難	Deep pericardial traction suture (LIMA suture) 右側心膜切開, 右開胸 Apical suction device の使用 IABP の使用
完全血行再建率とグラフト開存率の低下	血行動態の維持による良好な吻合視野展開 U-clip による interrupt suture 冠動脈自動吻合器(Cardica C-Port system など, 本邦では未承認)?

1). また, 冠動脈吻合のための形状記憶合金製の縫合機材(U-clip)や, 大伏在静脈の大動脈自動吻合器などの新技術製品の使用により, 吻合時間の短縮と吻合の質を向上させる努力を行っている⁴⁶⁾. 冠動脈末梢側の自動吻合システム(例えば Cardica C-Port system)もすでに海外では開発されており, 今後の発展に期待したい⁴⁷⁾. ただし, 心不全を呈し, 左心の拡張と収縮力低下が高度に進行した症例においては, off-pump CABG に固執せず, on-pump beating

CABGを選択することも血行動態の維持と完全血行再建のために有用であると考えている^{48,49)}。

VI. 結 論

多枝病変を有する左心機能低下例に対する血行再建においては、現状ではCABGが優れている。術前の心筋viabilityの評価が適応と術後の予後判定に有用である。周術期死亡率の低下にはoff-pump CABGが有用である。Off-pump CABGでは心後面の冠動脈への吻合が困難な場合があり、吻合数や完全血行再建率が低く、遠隔期成績は不透明であるが、この点は新技術の採用により今後成績の向上が期待される。

現在のわれわれの左心機能低下例に対するCABGの方針は、高齢者や他臓器障害例においては手術室での予防的IABP使用下のoff-pump CABG、70歳未満の他臓器障害を伴わない症例においてはon-pump CABGを選択し、安全かつ完全な血行再建をめざしている。

文 献

- 1) Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, Baillet R, Gill CC, Golding LAR, Taylor PC, Goormastic M: Primary myocardial revascularization. Trends in surgical mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; **88**: 673-684
- 2) Christakis GT, Ivanov J, Weisel RD, Birnbaum PL, David TE, Salerno TA, the Cardiovascular Surgeons of the University of Toronto: The changing pattern of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1989; **80** (Suppl): I151-I161
- 3) Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Lee JC, Starr NJ, Knaus WA, Cosgrove DM III: ICU admission score for predicting morbidity and mortality risk after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997; **64**: 1050-1058
- 4) Arom KV, Emery RW, Flavin TF, Kshetry VR, Petersen RJ: OPCAB surgery: a critical review of two different categories of pre-operative ejection fraction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; **20**: 533-537
- 5) Arom KV, Flavin TF, Emery RW, Kshetry VR, Petersen RJ, Janey PA: Is low ejection fraction safe for off-pump coronary bypass operation? *Ann Thorac Surg* 2000; **70**: 1021-1025
- 6) The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group: Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 1984; **311**: 1333-1339
- 7) Sharma GVRK, Deupree RH, Khuri SF, Parisi AF, Luchi RJ, Scott SM, the Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group: Coronary bypass surgery improves survival in high-risk unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative study with an 8-year follow up. *Circulation* 1991; **84** (Suppl): III260-III267
- 8) Killip T, Passmani E, Davis K, the CASS principal investigators and their associates: Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary bypass surgery. Eight years follow-up and survival in patients with reduced ejection fraction. *Circulation* 1985; **72** (Suppl): V102-V109
- 9) Berger PB, Velianou JL, Vlachos HA, Feit F, Jacobs AK, Faxon DP, Attubato M, Keller N, Stadius ML, Weiner BH, Williams DO, Detre KM, on behalf of the BARI Investigators: Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 1440-1449
- 10) Marrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Ramanathan K, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Barbieri C, Lewis D: Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 143-149
- 11) Rahimtoola SH: The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; **117**: 211-221
- 12) Lorusso R, La Canna G, Ceconi C, Borghetti V, Totaro P, Parrinello G, Coletti G, Minzioni G: Long-term results of coronary artery bypass grafting procedure in the presence of left ventricular dysfunction and hibernating myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; **20**: 937-948
- 13) Borgers M, Thoné F, Wouters L, Ausma J, Shivalkar B, Flameng W: Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary artery stenosis: chronic hibernation? *Cardiovasc Pathol* 1993; **2**: 237-245
- 14) Shivalkar B, Maes A, Borgers M, Ausma J, Scheys I, Nuyts J, Mortelmans L, Flameng W: Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation* 1996; **94**: 308-315
- 15) Depré C, Vanoverschelde J-LJ, Melin JA, Borgers M, Bol A, Ausma J, Dion R, Wijns W: Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans. *Am J Physiol* 1995; **268**: H1265-H1275
- 16) Vanoverschelde J-LJ, Depré C, Gerber BL, Borgers M, Wijns W, Robert A, Dion R, Melin JA: Time course of functional recovery after coronary artery bypass graft surgery in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Am J Cardiol* 2000; **85**: 1432-1439
- 17) Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE: Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1151-1158
- 18) Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, Squame F, Betocchi S, Soricelli A, Piscione F, Indolfi C, Crisci T, Salvatore M, Chiariello M: Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: rest-4-hour-24-hour ²⁰¹Tl tomography versus dobutamine echocardi-

- ography. *Circulation* 1996; **94**: 2712–2719
- 19) La Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O, Giubbini R, Alfieri O, Zognio M, Milan E, Ceconi C, Gargano M, Lo Russo R, Ferrari R: Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 2000; **21**: 1358–1367
 - 20) Nagueh SF, Mikati I, Weilbaecher D, Reardon MJ, Al-Zaghrini GJ, Cacela D, He ZX, Letsou G, Noon G, Howell JF, Espada R, Verani MS, Zoghbi WA: Relation of the contractile reserve of hibernating myocardium to myocardial structure in humans. *Circulation* 1999; **100**: 490–496
 - 21) Tashiro T, Todo K, Haruta Y, Yasunaga H, Tachikawa Y: Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass for high-risk patients. *Cardiovasc Surg* 1996; **4**: 207–211
 - 22) Spooner TH, Dyrud PE, Monson BK, Dixon GE, Robinson LD: Coronary artery bypass on beating heart with the Octopus: a North American experience. *Ann Thorac Surg* 1998; **66**: 1032–1035
 - 23) Mathison M, Edgerton JR, Horswell JL, Akin JJ, Mack MJ: Analysis of hemodynamic changes during beating heart surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2000; **70**: 1355–1360
 - 24) Gründeman PF, Verlaan CW, van Boven WJ, Borst C: Ninety-degree anterior cardiac displacement in off-pump coronary artery bypass grafting: the Starfish cardiac positioner preserves stroke volume and arterial pressure. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**: 679–685
 - 25) Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach M, Huber P, Garas S, Sammons BH, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Chu H, Mahoney EM, Weintraub WS, Guyton RA: Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **125**: 797–808
 - 26) Arom KV, Flavin TF, Emery RW, Kshetty VR, Janey PA, Petersen RJ: Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 704–710
 - 27) Ricci M, Karamanoukian HL, Abraham R, Von Fricken K, D’Ancona G, Choi S, Bergsland J, Salerno TA: Stroke in octogenarians undergoing coronary arterial surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 1471–1475
 - 28) Stamou SC, Dargas G, Dullum MK, Pfister AJ, Boyce SW, Bafi AS, Garcia JM, Corso PJ: Beating heart surgery in octogenarians: perioperative outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 1140–1145
 - 29) Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM: Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; **76**: 1510–1515
 - 30) Parolari A, Alamanni F, Cannata A, Naliato M, Bonati L, Rubini P, Veglia F, Tremoli E, Biglioli P: Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg* 2003; **76**: 37–40
 - 31) van der Heijden GJ, Nathoe HM, Jansen EW, Grobbee DE: Meta-analysis on the effect of off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; **26**: 81–84
 - 32) Eryilmaz S, Çorapçioğlu T, Eren NT, Yazicioğlu L, Kaya K, Akalin H: Off-pump coronary artery bypass surgery in the left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; **21**: 36–40
 - 33) Meharwal ZS, Trehan N: Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *Heart Surg Forum* 2002; **5**: 41–45
 - 34) Shennib H, Endo M, Benhamed O, Morin JF: Surgical revascularization in patients with poor left ventricular function: on- or off-pump? *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: S1344–S1347
 - 35) Ascione R, Narayan P, Rogers CA, Lim KHH, Capoun R, Angelini GD: Early and midterm clinical outcome in patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; **76**: 793–799
 - 36) Dewey TM, Herbert MA, Prince SL, Magee MJ, Edgerton JR, Trachiotis G, Alexander EP, Mack MJ: Avoidance of cardiopulmonary bypass improves early survival in multivessel coronary artery bypass patients with poor ventricular function. *Heart Surg Forum* 2004; **7**: 45–50
 - 37) Darwazah AK, Abu Sham’a RA, Hussein E, Hawari MH, Ismail H: Myocardial revascularization in patients with low ejection fraction < or = 35%: effect of pump technique on early morbidity and mortality. *J Card Surg* 2006; **21**: 22–27
 - 38) Kim KB, Lim C, Ahn H, Yang JK: Intraaortic balloon pump therapy facilitates posterior vessel off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2001; **71**: 1964–1968
 - 39) Craver JM, Murrah CP: Elective intraaortic balloon counterpulsation for high-risk off-pump coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg* 2001; **71**: 1220–1223
 - 40) Caputo M, Reeves BC, Rajkaruna C, Awair H, Angelini GD: Incomplete revascularization during OPCAB surgery is associated with reduced mid-term event-free survival. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 2141–2147
 - 41) Toda K, Mackenzie K, Mehra MR, DiCorte CJ, Davis JE, McFadden PM, Ochsner JL, White C, Van Meter CH Jr: Revascularization in severe ventricular dysfunction (15% < or = LVEF < or = 30%): a comparison of bypass grafting and percutaneous intervention. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 2082–2087
 - 42) Kleikamp G, Maleszka A, Reiss N, Stuttgart B, Korfer R: Determinants of mid- and long-term results in patients after surgical revascularization for ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2003; **75**: 1406–1413
 - 43) Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J: A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; **350**: 21–28
 - 44) Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach ME, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Weintraub WS, Guyton RA: Off-pump vs. conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA* 2004; **291**: 1841–1849
 - 45) Parolari A, Alamanni F, Polvani G, Agrifoglio M, Chen YB,

- Kassem S, Veglia F, Tremoli E, Biglioli P: Meta-analysis of randomized trials comparing off-pump with on-pump coronary artery bypass graft patency. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 2121–2125
- 46) Ono M, Wolf RK, Angouras D, Schneeberger EW: Early experience of coronary artery bypass grafting with a new self-closing clip device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **123**: 783–787
- 47) Matschke KE, Gummert JF, Demertzis S, Kappert U, Anssar MB, Siclari F, Falk V, Alderman EL, Detter C, Reichenspurner H, Harringer W: The Cardica C-Port System: clinical and angiographic evaluation of a new device for automated, compliant distal anastomoses in coronary artery bypass grafting surgery: a multicenter prospective clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **130**: 1645–1652
- 48) Perrault LP, Menasche P, Peynet J, Faris B, Bel A, de Chaumaray T, Gatecel C, Touchot B, Bloch G, Moalic JM: On-pump, beating-heart coronary artery operations in high-risk patients: an acceptable trade-off? *Ann Thorac Surg* 1997; **64**: 1368–1373
- 49) Prifti E, Bonacchi M, Frati G, Giunti G, Proietti P, Leacche M, Massetti M, Babatasi G, Sani G: Beating heart myocardial revascularization on extracorporeal circulation in patients with end-stage coronary artery disease. *Cardiovasc Surg* 2001; **9**: 608–614