

心拍動下冠動脈バイパス術(OPCAB)の成果と課題

土井 潔, 夜久 均

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

I. はじめに

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

II. 比較研究デザイン

(無作為比較対照研究か観察研究か?)

一般的に臨床研究においては、無作為化比較対照研究(RCT)が観察研究(OS)よりもエビデンスレベルが高いとされている。しかしながらRCTの問題点として、比較的

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

III. 短期成績(周術期合併症の発生率)

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

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

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

表1 死亡率および周術期合併症に対する OPCAB の有効性

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

文献 6) より改編

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

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

IV. CABG の質と長期成績

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

わが国で行われた Kobayashi らによる RCT の結果によると、OPCAB グループと CCAB グループの間で末梢側吻合数、完全血行再建率および早期開存成績に有意差はなかったが、OPCAB グループにおいて吻合部狭窄がやや多い傾向にあった⁴⁾。それ以外の RCT を用いた完全血行再建率に関する比較研究では、差を認めなかったという報告⁹⁻¹²⁾、OPCAB で完全血行再建率が低かったという報告^{8,13)} および高かったという報告が混在している¹⁴⁾。また、RCT を用いた開存成績に関する比較研究では、Khan らが OPCAB グループにおいて術後3カ月目の開存率が

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

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

V. その他の問題点

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

少し時間が必要であると考えらる。

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

VI. DES 時代の CABG

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

VII. 将来の展望

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

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

文 献

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

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