

冠動脈バイパス術(CABG)における 周術期脳虚血障害の検討

大石 清寿, 宮城 直人, 進藤 俊介, 長岡 英気
牛山 朋彦, 吉崎 智也, 荒井 裕国

【目的】CABGにおける周術期脳虚血障害(脳梗塞, TIA)の発生頻度, 危険因子や術式の傾向と, 術後の血小板数の推移について検討した。【対象】2003年1月より2007年12月までのCABG症例529例(平均67.0歳)を対象とした。OPCAB群299例, on pump群105例, 複合手術群125例であった。【結果】周術期脳虚血障害をOPCAB群7例(2.3%), on pump群0例(0%), 複合手術群7例(5.6%)に認めた。入院死亡はOPCAB群1例(0.3%)であり, on pump群3例(2.8%), 複合手術群11例(8.8%)と比較し有意に低かった($P<0.001$)。On pump群で年齢, 術前腎機能障害, ASOの合併が低い傾向にあった。術前脳血管障害, DM, 心房細動では各群で有意差を認めなかった。術後7日目の血小板数は人工心肺非使用群において人工心肺使用群と比較し有意に上昇していた($P<0.05$)。【結語】OPCABでは術後死亡率が低く, on pump CABG単独手術では症例の選択が適切であれば脳虚血障害の発生を減少できる可能性が考えられた。OPCAB群で術後の脳虚血障害が多い傾向にあり, OPCAB術後の凝固亢進状態の関与が示唆された。

KEY WORDS: coronary artery bypass grafting, complications, cerebral ischemia, platelets, blood coagulation

Oishi K, Miyagi N, Shindo S, Nagaoka E, Ushiyama T, Yoshizaki T, Arai H: Perioperative cerebral ischemic complication in coronary artery bypass grafting. J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 107-112

I. はじめに

冠動脈バイパス術(CABG)における周術期脳虚血障害は重篤な合併症であり¹⁾, 手術成績の向上のためにはその予防が重要であると考えられ, その危険因子や術式, 術後管理において様々な検討が行われている。

人工心肺の使用が術中脳虚血障害のリスクファクターとされ, off pump CABG(OPCAB)の脳虚血障害予防における優位性が議論されている^{2, 3-5)}。しかし, 術後に発生する脳虚血障害に関してはその詳細や, 明らかな原因に関していまだ一定の結論は出ていない。

そこで, CABGにおける脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)などの脳虚血障害の発生頻度, 危険因子や術式の傾向について検討を行い, また人工心肺の使用の有無と術後脳虚血障害との関連を考察するため, 術前後の血小板数の推移について検討を行った。

II. 対象と方法

2003年1月より2007年12月までに施行したCABG症例529例, 平均年齢67.0歳, 男性404例(76.4%)を対象とした。

Off pump CABG(OPCAB群)は299例, on pumpでのCABG単独手術(on pump群)は105例, on pumpによるCABGとその他の心臓大血管の複合手術(複合手術群)は125例であった。単独CABG手術に対する術式の選択は, 術前の合併症の有無や, 大動脈に石灰化や粥腫などの病変が少なく, 大動脈遮断が安全に行えると判断された場合に術者の判断でon pump CABGを選択している。

3群における術前, 術中因子および術後合併症について比較, 検討を行った。また, 人工心肺の使用が血小板数に影響を与える可能性を考慮し, さらに術後の脳虚血障害との関連を考察するため, 人工心肺使用, 非使用の2群における術前後の血小板数の推移について比較, 検討を行った。

統計学的検定には2群間の比較には χ^2 testまたはt testを用い, 3群間の比較にはTukey testまたはKruskal-wallis testを用いた。数値は平均±標準偏差で示し, $P<0.05$ を有意とした。

東京医科歯科大学大学院心肺機能外科(〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45)(本論文の要旨は第22回日本冠疾患学会学術集会, 2008年12月・東京にて発表した)
(2009.9.18 受付, 2010.1.22 受理)

表1 患者背景

No. (%) or mean±SD	OPCAB (n=299)	On pump (n=105)	複合 (n=125)	P value
年齢	68.5±9.4	62.3±10.7*	67.4±10.8	P<0.01
男性	230(77%)	86(82%)	88(70%)	NS
Cre>1.5	47(15%)	3(3%)*	20(16%)	P<0.01
透析	21(7%)	1(1%)*	12(10%)	P<0.05
閉塞性動脈硬化症	42(14%)	7(7%)	10(8%)	P=0.052
高血圧	213(71%)	64(61%)	85(68%)	NS
高脂血症	154(51%)	58(55%)	49(39%)*	P<0.05
糖尿病	147(49%)	61(58%)	49(39%)*	P<0.05
脳血管障害	59(20%)	14(13%)	21(17%)	NS
心房細動	26(9%)	8(8%)	18(14%)	NS
慢性呼吸障害	31(10%)	5(5%)	17(14%)	NS
肥満	99(33%)	34(32%)	31(25%)	NS

表2 手術概要

No. (%) or mean±SD	OPCAB (n=299)	On pump (n=105)	複合 (n=125)	P value
手術時間(分)	372±113*	415±104*	537±180*	P<0.001
吻合枝数	3.4±1.4*	3.9±1.3*	2.5±1.5*	P<0.001
予定手術	245(81.9%)	84(80%)	111(88.8%)	NS
再手術	8(2.7%)	4(3.8%)	11(8.8%)*	P<0.05
大動脈遮断時間(分)	—	89±31	112±55	—
人工心肺時間(分)	—	151±45	262±106	—
IABP 使用	11(3.7%)*	10(9.5%)	16(12.8%)	P<0.01

III. 結 果

患者背景を表1に示した。

平均年齢は、on pump群 62.3±10.7歳であり、OPCAB群の68.5±9.4歳、複合手術群の67.4±10.8歳と比較し有意に低かった(P<0.01)。また、on pump群において術前腎機能障害の合併率は有意に低く(Cre>1.5: P<0.01, 透析: P<0.05)、術前の脳血管障害の合併は、OPCAB群20%、複合手術群17%に対し、on pump群は13%と少なかったが、統計学的有意差は認めなかった。術前の心房細動については3群間で有意差を認めなかった。

手術概要を表2に示した。

末梢吻合枝数の平均は、OPCAB群で3.4枝、on pump群で3.9枝、複合手術群で2.5枝であった。予定手術の割合は各群で有意差を認めなかった。

周術期の動脈バルーンポンピング(IABP)の使用はOPCAB群で3.7%と、他2群と比較し、有意に低い使用率であった(P<0.01)。

術後合併症に関して表3に示した。

周術期脳虚血障害はOPCAB群で7例(2.3%)に認められたが、そのうち半数以上の4例(1.3%)はTIAであり、脳梗

塞の発症は3例(1%)に認めるのみであった。On pump群では脳虚血障害を1例も認めなかった。複合手術群では7例(5.6%)に脳虚血障害を認め、そのすべてが脳梗塞であった。

入院死亡はOPCAB群では1例(0.3%)認めただのみで、on pump群の3例(2.8%)、複合手術群の11例(8.8%)と比較し有意に低かった(P<0.001)。入院死亡例のうち、脳虚血障害を認めたものは複合手術群の1例のみであり、その死因は敗血症によるものであった。

複合手術群において術後新たな腎機能障害の発生を高率に認めた(P<0.05)。術後の心房細動発生率は各群で有意差を認めなかった。

周術期脳虚血障害を呈した症例の詳細を表4に示した。

OPCAB群で術後TIAを発症した4例(1.3%)のうち2例に術前より脳血管障害を認めており、2例に術後心房細動を認めていた。脳梗塞を発症した症例は3例(1.0%)であり、そのうち1例は術後に発作性心房細動を繰り返し、8 PODに脳梗塞を発症、心房細動を原因とする血栓塞栓がその原因と考えられた。1例は、Swan-Ganzカテーテル挿入時に狭窄した右内頸動脈を圧迫したことが原因と考えられ、1例は、上行大動脈の部分遮断が原因と

表3 術後合併症

No. (%)	OPCAB (n=299)	On pump (n=105)	複合 (n=125)	P value
脳虚血障害	7(2.3%)	0(0%)*	7(5.6%)	P<0.05
TIA	4(1.3%)	0(0%)	0(0%)	NS
脳梗塞	3(1%)	0(0%)	7(5.6%)*	P<0.001
入院死亡	1(0.3%)*	3(2.8%)	11(8.8%)	P<0.001
術後腎機能障害 (Cre>1.5)	17(5.7%)	4(3.8%)	15(12%)*	P<0.05
術後透析導入	4(1.3%)	0(0%)	6(4.8%)*	P<0.05
術後心房細動	88(29.4%)	29(27.6%)	43(34.4%)	NS
創感染	22(7%)	4(4%)	11(9%)	NS
再開胸止血	5(1.7%)	3(2.8%)	10(8%)*	P<0.01

表4 周術期脳虚血障害発症症例の詳細

術式	症例	障害	発症時期	詳細
OPCAB	58M	TIA	2 POD	術前脳血管障害
	75M	TIA	11 POD	術前脳血管障害, 内頸動脈狭窄, ASO
	64M	TIA	28 POD	術後心房細動
	75M	TIA	4 POD	術後心房細動
	85F	脳梗塞	8 POD	術後心房細動
	78M	脳梗塞	術中	内頸動脈狭窄, 術中頸部圧迫
	52F	脳梗塞	術中	上行大動脈部分遮断
複合手術	69M	脳梗塞	術中	上行弓部置換
	79M	脳梗塞	術中	上行弓部置換
	74M	脳梗塞	術中	上行弓部置換
	57F	脳梗塞	術中	Bentall手術
	76M	脳梗塞	術中	AVR, MVP, maze
	67M	脳梗塞	術中	ASD
	77M	脳梗塞	術後4m	MVR, 人工弁感染

考えられた。

複合手術群において脳梗塞を発症した7例のうち6例が術中発症であり、うち4例で上行大動脈への手術操作が行われていた。1例は、術後4カ月に脳梗塞を発症しており、僧帽弁置換術後の人工弁感染による疣贅の塞栓が原因と考えられた。

術前後の血小板数の推移について、人工心肺非使用(OPCAB群)、使用(on pump+複合手術群)の2群に分けて図1に示し、術前と比較した術後血小板数の変化率を図2に示した。

両群で3 PODまで低下していた血小板数が、7 PODには回復しており、特に人工心肺非使用群では、術前と比較し7 PODの血小板数が有意に上昇していた(P<0.05)。人工心肺使用群と比較しても7 PODの血小板数は人工心肺非使用群において有意に高値であった(P<0.05)。

IV. 考 察

冠動脈バイパスをはじめとした心臓手術において、脳虚血障害は重大な合併症の一つであり、その発生を減少させることにより死亡率の低下、入院期間の短縮や、QOLの維持が期待できる¹⁾。OPCABはon pump CABGと比較し、脳虚血障害のリスクを軽減することができる²⁾とされ、その優位性が議論されている⁴⁻⁶⁾。

心臓手術における周術期脳虚血障害のリスクファクターとして高齢、脳血管障害の既往、動脈硬化性病変などが指摘されている^{2, 3, 7-9)}。今回の研究でもOPCAB群は、on pump群に比し有意に高齢であり、術前腎機能障害、閉塞性動脈硬化症の合併率も高く、OPCAB群で7例の周術期脳虚血障害を認めていたが、on pump群では周術期脳虚血障害を1例も認めなかった。比較的若年で、術前に全身の動脈硬化性病変を評価し、合併症の少ない

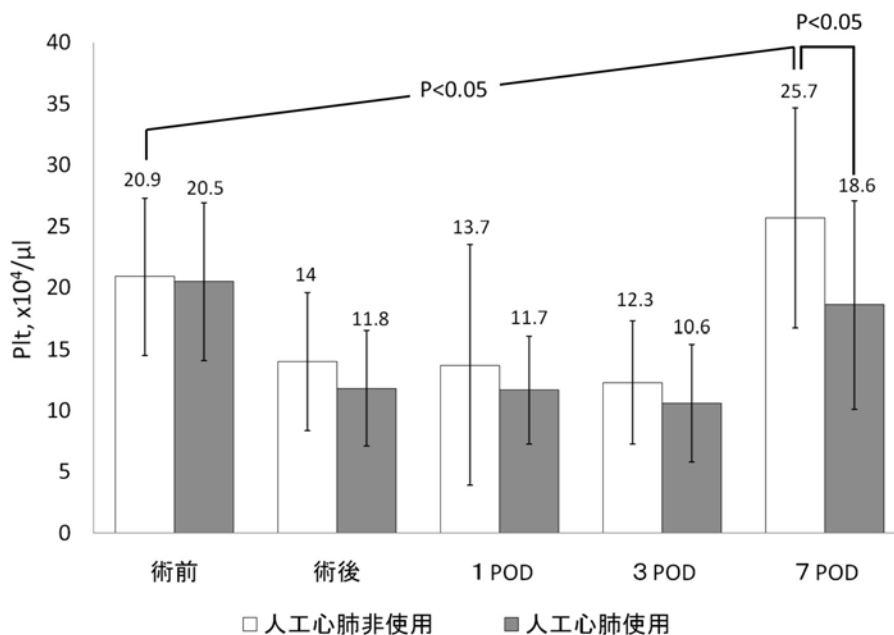


図1 術後血小板数の推移

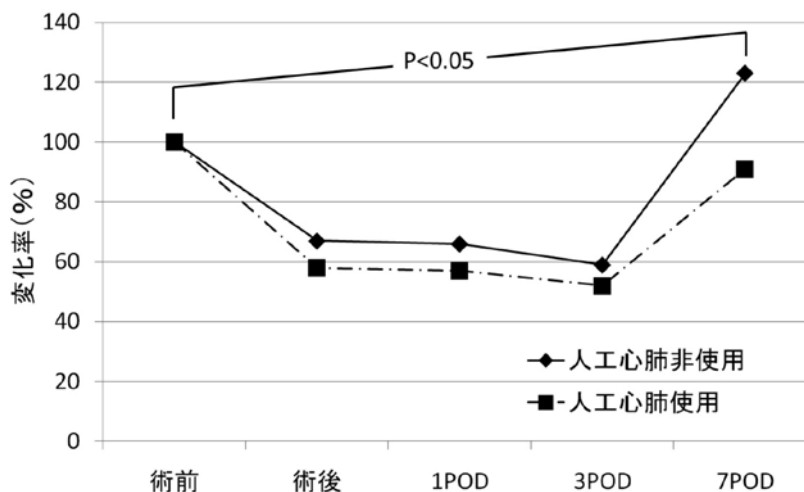


図2 血小板数の推移・術前との変化率

症例に対し、on pump CABG を選択しており、患者選択を適切に行い、術式を検討することで on pump CABG でも周術期脳虚血障害の発生を抑えることができると考えられた。

周術期脳虚血障害の中でも、術中に発症する脳虚血障害に関しては人工心肺や大動脈操作などの手術操作に伴うものがその原因として報告されている^{3, 10)}。今回、術中に脳梗塞を発症した症例を8例(OPCAB群2例, 複合手術群6例)認めたが、そのうち7例が術中に上行大動脈へ手術操作を行っており、残りの1例も狭窄のある頸動脈に対し圧迫操作が行われていた。動脈硬化性病変の強い

血管に対し、特に上行大動脈へのカニューレションや遮断操作は塞栓子の遊離の危険性が高く、大動脈に侵襲を加えないバイパス手術はその点で脳合併症の予防に有利と考えられる。

術中に発症する脳虚血障害に関しては、原因の追及はある程度容易であり、その予防も検討されている^{3, 10)}。Antunesらは、大動脈遮断を行わず、低体温心室細動下にCABGを行う方法を報告している⁶⁾。一方、術後遅発性に発症する脳虚血障害に関しては、全身の動脈硬化性病変とともに、血栓症や脳の低灌流の関与などが指摘されているが¹¹⁾、その詳細についてはいまだ議論されてお

り一定の結論はなされていない。また、近年 OPCAB における術後の凝固亢進状態が指摘されており、術後早期に発生する脳虚血障害や、心筋梗塞、グラフト閉塞にその凝固亢進状態が関与しているといわれている¹²⁾。Casati らは、術後の検討において、血小板の減少と線溶系の亢進は on pump においてより顕著であり、一方 off pump でフィブリノゲンやその他の急性期反応が亢進していると報告している¹³⁾。一方で、術後 30 日までを検討した Parolari らの報告では、OPCAB 群、on pump CABG 群ともに術後 30 日まで凝固線溶系の亢進は持続しているとしている¹⁴⁾。

今回の研究では、遅発性に脳虚血障害を呈した 6 例中 5 例が OPCAB 術後に発症していた。2 例に術前より脳血管障害を認めており、3 例に術後心房細動を認めた。術後心房細動が脳虚血障害のリスクファクターであるとする報告がある¹⁵⁾が、今回の検討では術前後ともに心房細動の発生に各群で有意差は認められなかった。しかし、OPCAB 群で発症した術後脳虚血障害の 5 例中 3 例(60%)に術後の心房細動が関与していた。心房細動単独では術後脳虚血障害の危険因子となる可能性は低いが、他因子との関連により心房細動が術後の脳虚血障害に影響を与える可能性が示唆された。

次に、脳虚血障害の時期について、5 例すべてが術後 30 日目までに発生しており、5 例中 4 例が術後 2 日から 11 日に発生していた。この時期は、術後より 3 日目まで低下していた血小板数の急激な回復期と重なる。また、人工心肺非使用群では、人工心肺使用群と比較し、7 POD の血小板数は有意に高値であった。

術後の脳虚血障害は、脳血管や全身性の動脈硬化性病変、心房細動などのリスクファクターを背景に、血小板数が急激に回復する時期に凝固線溶系の亢進がおこること、脳虚血障害を発症するリスクが増加する可能性が考えられ、OPCAB 術後の凝固能の亢進も関連している可能性が示唆された。

CABG 術後の抗血小板薬をはじめとする抗凝固療法は、血栓形成による脳梗塞やその他の臓器障害の予防や、グラフトの開存率の向上に重要であり、術後早期のアスピリン投与開始は、グラフトの開存率向上だけでなく患者の予後も改善するといわれている。Mangano らの報告では、CABG 術後 48 時間以内にアスピリン投与を開始した群では死亡率が 4% から 1.3% に改善され、脳梗塞の発生率も 2.6% から 1.3% に改善を認めたとしている¹⁶⁾。また、非 ST 上昇急性冠症候群の患者に対しアスピリン単独群とアスピリンに加えクロピドグレルを投与した群と比較した Fox らの報告では、心血管死・心筋梗塞・脳梗塞の発生頻度はアスピリン単独群に比しアスピリン+クロピドグレル併用群で減少したと報告している¹⁷⁾。全身の動脈硬化の強い症例や、心房細動を合併している症例などでは、術後早期からの抗凝固療法の開始に加え、さらに

多剤併用により抗凝固療法を強化することで、術後の脳虚血障害を予防することができる可能性が考えられる。現在の当院における CABG 術後の抗凝固療法は、抜管後、経口摂取開始とともにアスピリンの内服を開始しているが、血小板数の 10 万 / μ l 以上の回復も抗凝固療法の開始や強化の目安にしている。

今回の研究では術前評価を行ったうえで術式の選択が行われており、ハイリスクな症例は OPCAB 群に含まれている。また、血液凝固に関与する因子は多岐にわたり、術後の血小板が生体内でどの程度凝固に関与しているか検討を行う必要があると考えられる。術後の凝固能亢進について血小板数の推移のみで評価することは不十分であり、血小板機能やその他の凝固線溶系パラメータについても評価、検討する必要があるが、術後管理のうえで一つの指標として簡便に測定可能な血小板数により評価することは重要な役割を果たすと考えられる。

術後早期の抗凝固療法の開始、あるいは術前からの継続により術後の脳虚血障害を減少させることができるか否かが、今後の課題であると考えられる。

V. 結 語

CABG における周術期脳虚血障害(脳梗塞、TIA)の発生頻度、危険因子や術式の傾向と、術後の血小板数の推移について検討した。OPCAB 群では術前合併症が多いにもかかわらず在院死亡を有意に低下させることが可能であった。一方で適切な症例に対する on pump CABG 単独手術は脳梗塞の発生もなく、安全に施行できると考えられた。術後早期の脳虚血障害は OPCAB で多く認めており、OPCAB では術前に比べて術後 7 日目の血小板数が有意に増加しており、人工心肺使用群と比較しても術後 7 日目の血小板数は有意に多かった。OPCAB における術後凝固能亢進と脳虚血障害との関連が示唆された。

文 献

- 1) 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. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1857-1863
- 2) Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchuger MS, Roach GW, Newman MF, Mangano CM, Marschall KE, Ley C, Boisvert DM, Ozanne GM, Herskowitz A, Graham SH, Mangano DT: Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. *Stroke* 1999; **30**: 514-522
- 3) Antunes PE, de Oliveira JF, Antunes MJ: Predictors of cerebrovascular events in patients subjected to isolated coronary surgery. The importance of aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; **23**: 328-333
- 4) Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Jones RH: Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in

- short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007; **116**: 1145–1152
- 5) Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, Bass EB, Treasure T: Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke* 2006; **37**: 2759–2769
 - 6) Arom KV, Flavin TF, Emery RW, Kshetry VR, Janey PA, Petersen RJ: Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 704–710
 - 7) Baker RA, Hallsworth LJ, Knight JL: Stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 1746–1750
 - 8) 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
 - 9) Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, Kilgo P, Guyton RA, Thourani VH: Impact of preoperative neurologic events on outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2008; **86**: 504–510
 - 10) Calafiore AM, Di Mauro M, Teodori G, Di Giammarco G, Cirmeni S, Contini M, Iacò AL, Pano M: Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002; **73**: 1387–1393
 - 11) Hogue CW Jr, Murphy SF, Schechtman KB, Dávila-Román VG: Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999; **100**: 642–647
 - 12) Kurlansky PA: Is there a hypercoagulable state after off-pump coronary artery bypass surgery? What do we know and what can we do? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**: 7–10
 - 13) Casati V, Gerli C, Franco A, Della Valle P, Benussi S, Alfieri O, Torri G, D' Angelo A: Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology* 2001; **95**: 1103–1109
 - 14) Parolari A, Mussoni L, Frigerio M, Naliato M, Alamanni F, Galanti A, Fiore G, Veglia F, Tremoli E, Biglioli P, Camera M: Increased prothrombotic state lasting as long as one month after on-pump and off-pump coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **130**: 303–308
 - 15) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; **22**: 983–988
 - 16) Mangano DT: Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1309–1317
 - 17) Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S: Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; **110**: 1202–1208