

Off-pump CABG が術後脳梗塞に及ぼした影響の検証

湖東 慶樹¹, 深原 一晃²

Kotoh K, Fukahara K: **Influence of off-pump CABG on the postoperative stroke.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 146-152

I. はじめに

冠動脈バイパス術(CABG)術後の脳血管障害, 特に脳梗塞は頻度の高い合併症の一つで1~3%程度の発生頻度と報告¹⁻³⁾されている. Off-pump CABG 普及前の人工心肺装置を用いた conventional CABG の時代では, 腎不全, recent myocardial infarction, 脳梗塞の既往, 長時間の人工心肺時間, 頸動脈血管病変, 大動脈石灰化, 閉塞性動脈硬化症, 高血圧, 糖尿病, 低心機能, 術後の新規心房細動, 高齢者などが CABG 術後脳梗塞の発生リスク因子として報告³⁻⁷⁾されていた. 2000 年以降, 本邦において急速に普及した off-pump CABG は当初には術後脳梗塞の発生率の低下をもたらすと考えられていた. 今回, off-pump CABG が術後脳梗塞の発生に及ぼした影響に関して文献的検証を行ったので報告する.

II. Off-pump CABG と conventional CABG とのランダム化比較試験(RCTs)

Off-pump CABG と conventional CABG とのランダム化比較試験(RCTs)の最初の報告は Van Dijk らによって報告された Octopus 研究⁸⁾である. それ以降, 多数の RCTs が行われているが, primary end point を mortality として研究が構成されている RCTs のうち, secondary end point に術後脳梗塞が報告されている研究は 11 件報告⁸⁻¹⁸⁾されている. それぞれの研究の結果を表 1 に示した. ほとんどの研究で術後 30 日以内または入院中の脳梗塞発症率が示されており, off-pump CABG で 0~4.0%, conventional CABG で 0~3.7% と報告されている. Off-pump CABG で発生率が低い結果が 5 件, conventional CABG が良好であった研究が 4 件, 同等の結果が 2 件であった. 術後脳梗塞の発生率だけを単純に比較した場合, off-pump CABG の優位性を示すには至っていない. これらの RCTs の結果を考察するうえで注意しなければならないことは, 除外症例の設定方法である. 11

件の RCTs の除外項目を表 2 に示した. CABG 術後脳梗塞の発症を検討するうえで, 術前の脳梗塞の既往や頸部動脈病変の合併症例のように, これまでの研究で術後脳梗塞の発生因子と判断されている因子を対象に加えているか, 否かは重要こととなってくる. 11 件の RCTs 中で, 脳梗塞発生事例が全くない研究は 6 件あり, そのうち 4 つの研究が術前の脳梗塞の既往や頸部動脈病変の合併症例を除外した対象に対するランダム研究であった. これらが研究全体で脳梗塞発生事例を認めなかった要因の一つと考えられる.

また, 術中の上行大動脈へ手術操作方法と術後脳梗塞の観察時期を表 3 に示した. Off-pump CABG の中枢側吻合の方法に言及されていた論文は半数であり, aorta non-touch 法が行われている記載がある研究は Kobayashi らによる JOCRI 研究¹³⁾のみであった. 一方, conventional CABG での大動脈への中枢吻合の方法に関して記載があった論文は 2 件のみであった. Off-pump CABG と conventional CABG を比較した RCTs の多くでは primary end point が mortality であるため, 術後脳梗塞の発生に関与すると思われる情報が不足している結果であった.

III. Off-pump CABG と conventional CABG との RCTs をもとにした meta-analysis

Off-pump CABG と conventional CABG とを比較する RCTs をもとにした meta-analysis は多数が報告されているが, 術後の脳梗塞発生に論点を置いた meta-analysis¹⁹⁻²¹⁾は限られている. また, これらの meta-analysis の結果では, off-pump CABG の優位性を報告している論文は少ない(表 4). しかしながら, 報告されている meta-analysis では, 対象症例数が 100 例以下の症例数の少ない研究も解析対象となっている. CABG 術後の脳梗塞発生率が 1~4% 程度という点から考えると off-pump CABG と conventional CABG それぞれの対象症例が 100 例以下の研究では, 術後脳梗塞の発症事例が少なく, 十分なりリスク解析がなされていない可能性が考えられる. また, 対象症例数が少ない研究では事象発生数(術後脳梗塞発生数)が全くない研究(zero-event trials)も多く認められてい

¹ 坂東病院心臓血管外科(〒939-0743 富山県下新川郡朝日町道下900), ² 富山大学医学部第一外科

表1 The randomized controlled trials of off-pump CABG versus conventional CABG

Trial	Period	Total No.	All-cause mortality		Stroke		
			Off-pump CABG	Conventional CABG	Off-pump CABG	Conventional CABG	
Octopus ⁸⁾	2002	1998/3-2000/8	281	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)
BHACAS 1 ⁹⁾	2002	1997/3-1998/8	200	0 (0%)	2 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)
BHACAS 2 ⁹⁾	2002	1998/9-1998/11	201	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
SMART ¹⁰⁾	2003	2000/3-2001/8	197	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)
PRAGUE-4 ¹¹⁾	2004	2000/5-2002/6	388	2 (1.0%)	2 (1.1%)	0 (0%)	2 (1.1%)
Legare ¹²⁾	2004	1999/8-2003/5	300	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	0 (0%)
JOCRI ¹³⁾	2005	2002/1-2004/9	167	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.2%)
Al-Ruzzeh ¹⁴⁾	2006	NS	168	1 (1.2%)	0 (0%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
Motallebzadeh ¹⁵⁾	2007	2002/8-2004/3	212	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	3 (2.9%)
Hernandez ¹⁶⁾	2007	2001/1-2004/1	201	0 (0%)	1 (1.0%)	0 (0%)	3 (2.9%)
ROOBY ¹⁷⁾	2009	2002/2-2008/5	2203	77 (7.0%)	61 (5.6%)	14 (1.3%)	8 (0.7%)
BBS ¹⁸⁾	2010	2002/4-2006/3	339	6 (3.4%)	11 (6.7%)	7 (4.0%)	6 (3.7%)

NS; not stated

表2 The exclusion criteria of randomized controlled trials

Trial	Exclusion cases
Octopus ⁸⁾	emergency, concomitant surgery, recent MI (6 weeks), poor LVEF
BHACAS 1 ⁹⁾	recent MI (1 month), poor LVEF (<30%), redo CABG, previous stroke and TIA, PSVT, respiratory impairment, coronary disease in OM
BHACAS 2 ⁹⁾	poor LVEF, redo CABG, previous stroke and TIA, PSVT, respiratory impairment
SMART ¹⁰⁾	cardiogenic shock, preoperative IABP
PRAGUE-4 ¹¹⁾	emergency, concomitant cardioaortic surgery
Legare ¹²⁾	emergency, concomitant cardiac surgery, poor LVEF (<30%), redo cardiac surgery
JOCRI ¹³⁾	age (>90 years), concomitant cardiac surgery, previous stroke, ascending Ao calcification, Q-wave AMI in emergency operation, poor LVEF (<30%), serum creatinine >2.0 mg/dl, liver cirrhosis, respiratory impairment, pulmonary hypertension, cancer
Al-Ruzzeh ¹⁴⁾	emergency, concomitant cardiac surgery, poor LVEF (<30%), serum creatinine >180 μmol
Motallebzadeh ¹⁵⁾	previous stroke and TIA, redo cardiac surgery, concomitant cardiac surgery, dialysis, recent MI (6 weeks), poor LVEF (<20%), internal carotid artery stenosis >50%, previous psychiatric illness
Hernandez ¹⁶⁾	concomitant cardiac surgery and carotid artery surgery, emergency, redo surgery, ascending Ao calcification, preoperative IABP and inotropic agent, deep intramyocardial LAD
ROOBY ¹⁷⁾	valve disease (>moderate), emergency, small target vessels (<1.1 mm), diffuse coronary disease, extremely high risk patients
BBS ¹⁸⁾	Referred patients: isolated CABG and age >54 years, EuroSCORE >5, 3-vessel disease affecting a graftable OM. Exclusion: poor LVEF (<30%), redo cardiac surgery

る。Møllerらのmeta-analysis研究¹⁹⁾では、粗データでの解析ではoff-pump CABGの術後脳梗塞発生リスクがrelative risk (RR) 0.53, 95% CI 0.31-0.91, p=0.02と有意と判定されていたが、empirical continuity correction (zero-eventの補正)を行った結果では、RR 0.62, 95% CI 0.32-1.19, p=0.15と有意差が消失する結果が報告されている。このような事例からも対象症例数が少ないRCTsや事象発生例0例のRCTsを含めて解析したmeta-analysis結果の評価には、慎重になる必要があると考えられる。また、前項で述べたようにRCTsの対象症例と除外項目も

事象発生数に強い影響を及ぼす可能性があり、十分留意してmeta-analysisを行う必要があると考えられる。

IV. Off-pump CABG時代のCABG術後脳梗塞発生因子の解析

Off-pump CABGが普及した時期に報告されたCABG術後脳梗塞発生因子の解析研究²²⁻²⁷⁾を表5に示した。術後脳梗塞の発生率はoff-pump CABGの方が低い傾向があるが、リスク解析(multivariate logistic regression analysis)でoff-pump CABGが術後脳梗塞回避因子として判定され

表3 The details of randomized controlled trials

Trial	The onset of stroke (without TIA)	Off-pump CABG		Conventional CABG	
		Proximal anastomoses		Aortic cross-clamping	Proximal anastomoses
Octopus ⁸⁾	within 30 days	NS		yes	NS
BHACAS 1 ⁹⁾	within 30 days	NS		yes	NS
BHACAS 2 ⁹⁾	within 30 days	NS		yes	NS
SMART ¹⁰⁾	within 30 days or in hospital stay	NS		yes	NS
PRAGUE-4 ¹¹⁾	within 30 days	partial clamping		yes	NS
Legare ¹²⁾	in hospital stay	NS		yes	NS
JOCRI ¹³⁾	NS	partial clamping or Ao non-touch		yes	NS
Al-Ruzzeh ¹⁴⁾	in hospital stay	NS		yes	NS
Motallebzadeh ¹⁵⁾	within 30 days	partial clamping		yes	partial clamping
Hernandez ¹⁶⁾	in hospital stay	partial clamping		yes	partial clamping
ROOBY ¹⁷⁾	within 30 days or in hospital stay	NS		yes	NS
BBS ¹⁸⁾	within 30 days	partial clamping		yes	NS

NS; not stated

表4 Meta-analysis of RCTs

Meta-analysis	Period	Trials	Trials of small No.	Zero-event trials	Total patient	Off-pump CABG			
						Relative risk	95%CI	p value	
Møller ¹⁹⁾	2008	1980–2007/7	47	39	21	4535	0.53	0.31–0.91	(0.02)
							0.62	0.32–1.19	0.15 (empirical continuity correction)
Takagi ²⁰⁾	2007	1966/1–2007/9	32	26	26	3714	0.60	0.34–1.06	
Sedrakyan ²¹⁾	2006	1980–2006/2	27	22	21	3062	0.50	0.27–0.93	0.03

た研究は Patel らの報告²⁸⁾のみであった。リスク因子の中で患者背景因子として年齢、慢性腎不全、糖尿病、高血圧、閉塞性動脈硬化症、脳梗塞の既往、脳虚血症状を伴った頸部血管病変、不安定狭心症、低心機能が報告されている。患者背景因子は conventional CABG 時代に報告されていた因子とはほぼ同様の項目であった。

一方、手術に関する因子では salvage operation, redo surgery, cardiopulmonary bypass, partial aortic clamping, anaortic off-pump CABG (aorta non-touch 法) が報告されており、手術手技としては aortic manipulation の有無のみが因子とされていた。Kotoh や Lev-Ran らの報告^{26, 29)}では off-pump CABG 単独手術例での術後脳梗塞の発生因子として、バイパスグラフト中枢側吻合時の partial aortic clamping がリスク因子として示されている。また、Misfeld らの報告²⁷⁾では anaortic off-pump CABG が aortic manipulation off-pump CABG, conventional CABG それぞれに比して術後脳梗塞の発生を抑制するという結果であった。

Likosky らは心臓手術術後の脳梗塞の 62% が embolic stroke であったと報告³⁰⁾している。心臓手術での塞栓の主

な原因は大動脈遮断操作にあると考えられる。そこで、CABG での aortic manipulation と術後脳梗塞発生に関する報告^{27–29, 31–34)}を表6に示した。Aortic manipulation を全く行わない anaortic off-pump CABG では術後脳梗塞の発生率は 0–1.2% と報告されている。術後脳梗塞生リスク解析を行っている4件の報告^{27, 29, 33, 34)}では anaortic off-pump CABG がリスク回避因子、または partial aortic clamping (side-clamp) がリスク因子と報告されている(表7)。対象症例が off-pump CABG³³⁾または anaortic off-pump CABG 群を reference として解析されている研究^{27, 34)}では、anaortic off-pump CABG が odds ratio 0.9–28.5 と有意な因子と判定されている。

V. Proximal anastomosis device と術後脳梗塞に関する報告

2005年から HEARTSTRING proximal seal system (MAQUET Cardiovascular 社製), PAS-Port proximal anastomotic system (Cardica 社製), Enclose II (Novare Surgical Systems 社製)などの大動脈の partial clamp を回避する device の臨床応用が可能となった。これらシステムの使用により aortic manipulation の程度を軽減するこ

表 5 The risk analysis reports of postoperative stroke after CABG in the off-pump CABG era

	Year	Type of CABG	Total No	Stroke			Predictors of postoperative stroke
				Total	Off-pump CABG	Conventional CABG	
Ascione ²²⁾	2002	off-pump CABG and conventional CABG	4077	1.1%	0.65%	1.23%	age unstable angina chronic renal failure peripheral vascular disease salvage operation
D'Ancona ²³⁾	2003	off-pump CABG and conventional CABG	9916	2.1%	0.65%	2.16%	low ejection fraction previous stroke diabetes redo surgery peripheral vascular disease chronic renal failure intraaortic balloon pumping blood transfusion
Baker ²⁴⁾	2005	conventional CABG	4511	1.2%	–	1.20%	diabetes previous stroke age
Aboyans ²⁵⁾	2006	off-pump CABG and conventional CABG	810	1.85%	0.78%	2.05%	redo surgery previous stroke peripheral vascular disease
Kotoh ²⁶⁾	2007	off-pump CABG	576	1.7%	1.74%	–	previous stroke cerebral ischemic symptoms and vascular lesion partial aortic clamping
Misfeld ²⁷⁾	2010	off-pump CABG and conventional CABG	3688	0.5%	0.1–0.5%	0.9%	age hypertension chronic renal failure anaortic off-pump CABG

表 6 The retrospective reports of anaortic off-pump CABG in the off-pump CABG era

	Year	Period		Anaortic OPCAB	Aortic manipulation OPCAB	CCABG	p value
Calafiore ³¹⁾	2002	1998–2000	No Stroke	1533 3 (0.2%)	460 5 (1.1%)	2830 41 (1.5%)	0.02–0.04
Patel ²⁸⁾	2002	1997–2001	No Stroke	597 3 (0.5%)	520* 2 (0.4%)	1210 [☆] 19 (1.6%)	
Kim ³²⁾	2002	1998–2001	No Stroke	222 0	123* 1 (0.8%)	76 ^{☆☆} 3 (3.9%)	0.017
Leacche ³³⁾	2003	1996–2001	No Stroke	84 0	556* (1%)		0.85
Lev-Ran ²⁹⁾	2004	2000–2003	No Stroke	429 1 (1.2%)	271* 6 (2.2%)		0.01
Kapetanakis ³⁴⁾	2004	1998–2002	No Stroke	476 4 (0.8%)	4269* 94 (2.2%)	2527 [☆] 40 (1.6%)	0.001
Misfeld ²⁷⁾	2010	2002–2007	No Stroke	1346 0.1%	600** 0.5%	1753 ^{☆☆} 0.9%	

OPCAB; off-pump CABG, CCABG; conventional CABG

*; side clamp, **; side clamp or or Vettath obturator, ☆; aortic cross-clamping and side clamp, ☆☆; aortic cross-clamping

表7 The retrospective reports of anaortic off-pump CABG (multivariate logistic regression)

	Type of CABG	Risk factor	Odds ratio	95% confidence interval	p value
Calafiore ³¹⁾	OPCAB and CCABG	side-clamp	2.3	1.4-4.3	0.0032
Patel ²⁸⁾	OPCAB and CCABG	cardiopulmonary bypass	3.82	1.41-10.34	0.005
Lev-Ran ²⁹⁾	OPCAB	side-clamp	28.5	2.27-333.3	0.009
Kapetanakis ³⁴⁾	OPCAB and CCABG	CCABG vs anaortic OPCAB (reference)	1.8	1.15-2.74	<0.01
		OPCAB* vs anaortic OPCAB (reference)	0.9	0.62-1.41	0.75
Misfeld ²⁷⁾	OPCAB and CCABG	CCABG vs anaortic OPCAB (reference)	12.33	2.92-52.19	0.0006
		OPCAB* vs anaortic OPCAB (reference)	7.01	1.41-34.97	0.0175

OPCAB; off-pump CABG, CCABG; conventional CABG

*; with side clamp

表8 The retrospective reports of proximal anastomosis assist device

	Type of device	Type of CABG	Total No of device	Stroke	
Hilker ³⁵⁾	2010	Heartstring device	off-pump CABG	412	2 (0.48%)
Sakopoulos ³⁶⁾	2010	Heartstring device	off-pump CABG	227	0 (0%)
Puskas ³⁷⁾	2009	PAS-Port proximal anastomosis system	off-pump CABG and conventional CABG	220	0 (0%)
Yamamoto ³⁸⁾	2010	PAS-Port proximal anastomosis system	off-pump CABG	106	0 (0%)
Boova ³⁹⁾	2006	Enclose proximal aortic anastomosis device	off-pump CABG	60	0 (0%)
Aranki ⁴⁰⁾	2005	Enclose proximal aortic anastomosis device	off-pump CABG and conventional CABG	50	0 (0%)

とが可能と考えられている。これまでの報告の中で比較的症例数の多い報告³⁵⁻⁴⁰⁾を表8に示した。全てのシステムで術後脳梗塞の発生率は0~0.48%とかなり低く報告されており、CABG術後の脳梗塞発生率の減少に有効な手法となる可能性が高い。しかしながら、報告されている使用症例数が比較的少ないため、今後の報告が待たれるところである。また、これらシステムでは吻合手技が難しく、縫合の精度に欠けるとの指摘もありグラフトの遠隔期開存率を十分に追跡観察することが必要と思われる。遠隔期のグラフト開存率の報告⁴¹⁻⁴³⁾は数件なされているが、これらのシステムの優位性を示すには十分ではなく、今後の検討が必要と考えられる。

VI. CABG術後脳梗塞症例の遠隔期予後

心臓手術術後脳梗塞症例の遠隔期予後はSalazarらによって報告⁴⁴⁾されており、1年生存率67%、5年生存率47%であった。CABG術後に関する報告⁴⁵⁻⁴⁸⁾では、すべての報告で術後脳梗塞発生群が非発生群と比して、遠隔期生存率が有意に低いと報告されている。Cox proportional hazards model解析が行われている報告では、術後脳梗塞発生群は非発生群と比較してhazard ratioが1.85~3.2と有意な予後不良因子として判定されていた。このような結果から、CABG術後脳梗塞はCABGの早期成績のみならず、長期成績にも影響を及ぼす因子として考える必要があると思われる。

VII. まとめ

CABG術後の脳梗塞をいかに減らすかは外科的血行再建の大きな課題となってきた。現に左主幹部病変あるいは三枝病変に対する血行再建手段として、PCIとCABGの成績をrandomized controlled studyで比較したSYNTAX trial⁴⁹⁾では、全死亡、心筋梗塞、再血行再建ともにCABGにおいて優位性が認められたが、脳梗塞のみ術後1年の成績でPCI 0.6%に対してCABG 2.2%とその発生頻度に有意差を認め(p=0.008)、CABGでの劣性が示される結果となった。

Off-pump CABGの手術手技はその低侵襲性から広く普及したが、今回の検討ではoff-pumpの手技のみでは術後脳梗塞の発生率の有意な低下は確認されなかった。Off-pump CABGにおいても術後脳梗塞の発生とaortic manipulationの関係を示唆する報告が多く、aortic manipulationの対処方法の選択が術後脳梗塞の発生予防において重要と考えられた。

CABG術後の脳梗塞発症例の長期予後は不良であり、術後脳梗塞の発生予防はCABGの遠隔期成績の向上のためにも重要であると考えられる。

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. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1857–1863
- 2) Puskas JD, Winston AD, Wright CE, Gott JP, Brown WM 3rd, Craver JM, Jones EL, Guyton RA, Weintraub WS: Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome, and cost. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 1053–1056
 - 3) John R, Choudhri AF, Weinberg AD, Ting W, Rose EA, Smith CR, Oz MC: Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 30–35
 - 4) Stamou SC, Hill PC, Dangas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MK, Bafi AS, Corso PJ: Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke* 2001; **32**: 1508–1513
 - 5) Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi GK, Henderson WG, Hammermeister KE, Grover FL, Shroyer AL: Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary artery bypass surgery. VA Cooperative Study #5. *Kidney Int* 1999; **55**: 1057–1062
 - 6) Reed GL 3rd, Singer DE, Picard EH, DeSanctis RW: Stroke following coronary-artery bypass surgery. A case-control estimate of the risk from carotid bruits. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1246–1250
 - 7) Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD: Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; **104**: 1510–1517
 - 8) Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, Lahpor JR, Borst C, Keizer AM, Nathoe HM, Grobbee DE, De Jaegere PP, Kalkman CJ; Octopus Study Group: Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA* 2002; **287**: 1405–1412
 - 9) Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R: Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002; **359**: 1194–1199
 - 10) 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
 - 11) Straka Z, Widimsky P, Jirasek K, Stros P, Votava J, Vanek T, Brucek P, Kolesar M, Spacek R: Off-pump versus on-pump coronary surgery: final results from a prospective randomized study PRAGUE-4. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 789–793
 - 12) Légaré JF, Buth KJ, King S, Wood J, Sullivan JA, Hancock Friesen C, Lee J, Stewart K, Hirsch GM: Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump. *Circulation* 2004; **109**: 887–892
 - 13) Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, Yaku H, Watanabe G, Satoh T, Tagusari O, Nakajima H, Kitamura S; 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**(Suppl): I338–I343
 - 14) Al-Ruzzeq S, George S, Bustami M, Wray J, Ilesley C, Athanasiou T, Amrani M: Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; **332**: 1365
 - 15) Motallebzadeh R, Bland JM, Markus HS, Kaski JC, Jahangiri M: Neurocognitive function and cerebral emboli: randomized study of on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; **83**: 475–482
 - 16) Hernandez F Jr, Brown JR, Likosky DS, Clough RA, Hess AL, Roth RM, Ross CS, Whited CM, O'Connor GT, Klemperer JD: Neurocognitive outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass: a prospective randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 1897–1903
 - 17) 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
 - 18) Møller CH, Perko MJ, Lund JT, Andersen LW, Kelbaek H, Madsen JK, Winkel P, Gluud C, Steinbrüchel DA: No major differences in 30-day outcomes in high-risk patients randomized to off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: the best bypass surgery trial. *Circulation* 2010; **121**: 498–504
 - 19) Møller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbrüchel DA, Gluud C: Clinical outcomes in randomized trials of off- vs. on-pump coronary artery bypass surgery: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Eur Heart J* 2008; **29**: 2601–2616
 - 20) Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Umemoto T: Off-pump surgery does not reduce stroke, compared with results of on-pump coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **134**: 1059–1060
 - 21) 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
 - 22) Ascione R, Reeves BC, Chamberlain MH, Ghosh AK, Lim KH, Angelini GD: Predictors of stroke in the modern era of coronary artery bypass grafting: a case control study. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 474–480
 - 23) D'Ancona G, Saez de Ibarra JI, Baillot R, Mathieu P, Doyle D, Metras J, Desaulniers D, Dagenais F: Determinants of stroke after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; **24**: 552–556

- 24) Baker RA, Hallsworth LJ, Knight JL: Stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 1746–1750
- 25) Aboyans V, Labrousse L, Lacroix P, Guilloux J, Sekkal S, Le Guyader A, Cornu E, Laskar M: Predictive factors of stroke in patients undergoing coronary bypass grafting: statins are protective. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; **30**: 300–304
- 26) Kotoh K, Fukahara K, Doi T, Nagura S, Misaki T: Predictors of early postoperative cerebral infarction after isolated off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2007; **83**: 1679–1683
- 27) Misfeld M, Potger K, Ross DE, McMillan D, Brady PW, Marshman D, Mathur MN: “Anaortic” off-pump coronary artery bypass grafting significantly reduces neurological complications compared to off-pump and conventional on-pump surgery with aortic manipulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **58**: 408–414
- 28) Patel NC, Deodhar AP, Grayson AD, Pullan DM, Keenan DJ, Hasan R, Fabri BM: Neurological outcomes in coronary surgery: independent effect of avoiding cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 400–405
- 29) 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
- 30) 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; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group: Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2003; **34**: 2830–2834
- 31) 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
- 32) 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
- 33) Leacche M, Carrier M, Bouchard D, Pellerin M, Perrault LP, Paga P, Hebert Y, Cartier R: Improving neurologic outcome in off-pump surgery: the “no touch” technique. *Heart Surg Forum* 2003; **6**: 169–175
- 34) Kapetanakis EI, Stamou SC, Dullum MK, Hill PC, Haile E, Boyce SW, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ: The impact of aortic manipulation on neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery: a risk-adjusted study. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**: 1564–1571
- 35) Hilker M, Arlt M, Keyser A, Schopka S, Klose A, Diez C, Schmid C: Minimizing the risk of perioperative stroke by clampless off-pump bypass surgery: a retrospective observational analysis. *J Cardiothorac Surg* 2010; **5**: 14
- 36) Sakopoulos AG, Jacobson JG, Wilson DR, Huse WM: “Beyond Beating Heart Surgery”: Heartstring Device Protects Against Perioperative Neurological Events. *Innovations: Technology & Techniques in Cardiothoracic & Vascular Surgery* 2010; **5**: 118–121
- 37) Puskas JD, Halkos ME, Balkhy H, Caskey M, Connolly M, Crouch J, Diegeler A, Gummert J, Harringer W, Subramanian V, Sutter F, Matschke K; EPIC Trial Investigators: Evaluation of the PAS-Port Proximal Anastomosis System in coronary artery bypass surgery (the EPIC trial). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **138**: 125–132
- 38) 山本宜孝, 牛島輝明, 池田知歌子, 渡邊 剛: Off-pump CABGにおける中枢側自動吻合機(PAS-Port system)の使用経験とその検討. *冠疾患誌* 2010; **16**: 139–141
- 39) Boova RS, Trace C, Leshnowar BG: Initial experience with the enclose proximal aortic anastomosis device during off-pump coronary artery bypass: an alternative to aortic side clamping. *Heart Surg Forum* 2006; **9**: E607–E611
- 40) Aranki SF, Shekar PS, Ehsan A, Byrne-Taft M, Couper GS: Evaluation of the enclose proximal anastomosis device in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 1091–1095
- 41) Gummert JF, Demertzis S, Matschke K, Kappert U, Anssar M, Siclari F, Falk V, Alderman EL, Harringer W: Six-month angiographic follow-up of the PAS-Port II clinical trial. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 90–96
- 42) Kempfert J, Opfermann UT, Richter M, Bossert T, Mohr FW, Gummert JF: Twelve-month patency with the PAS-port proximal connector device: a single center prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 1579–1584
- 43) Shimokawa T, Manabe S, Sawada T, Matsuyama S, Fukui T, Takanashi S: Intermediate-term patency of saphenous vein graft with a clampless hand-sewn proximal anastomosis device after off-pump coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2009; **87**: 1416–1420
- 44) Salazar JD, Wityk RJ, Grega MA, Borowicz LM, Doty JR, Petrofski JA, Baumgartner WA: Stroke after cardiac surgery: short- and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001; **72**: 1195–1201
- 45) Dacey LJ, Likosky DS, Leavitt BJ, Lahey SJ, Quinn RD, Hernandez F Jr, Quinton HB, Desimone JP, Ross CS, O’Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group: Perioperative stroke and long-term survival after coronary bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; **79**: 532–536
- 46) Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Chamogeorgakis TP, Angouras DC, Kariou MA, Swistel DG, Rokkas CK: Impact of early and delayed stroke on in-hospital and long-term mortality after isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2008; **102**: 411–417
- 47) Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Bronster D, Adams DH: Incidence, topography, predictors and long-term survival after stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 862–870
- 48) Hedberg M, Boivie P, Engström KG: Early and delayed stroke after coronary surgery—an analysis of risk factors and the impact on short- and long-term survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 Feb 16. [Epub ahead of print]
- 49) 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