

冠動脈バイパス術の周術期脳梗塞

真鍋 晋¹, 高梨秀一郎²

Manabe S, Takanashi S: Strategy to prevent cerebral complication in coronary artery bypass grafting. J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 160-164

I. はじめに

冠血行再建療法の2本柱である冠動脈バイパス術(CABG)と経皮的冠動脈形成術(PCI)は、これまでから常に比較の対象とされてきた。その際には、CABGの欠点として侵襲の大きさがまず挙げられ、侵襲性の回避という観点では明らかにPCIが優れていると考えられてきた。しかしながら、究極の侵襲行為である入院死亡率という観点からいえば、現在のCABGの治療成績は極めて良好である。胸部外科学会の学術調査では、初回待機的CABGの入院死亡率は1.4%に過ぎず、また無作為比較試験のメタ解析でもPCIとの間に入院死亡率の差はみられていない¹⁾。一方で、急性期成績において、両者の差が唯一統計学的に有意な形で表れているのが脳梗塞の発症率である¹⁾。CABG周術期脳梗塞については、主に90年代にそのメカニズムの解明と予防策に関する詳細な検討がなされてきた。特にRoachらが行った全米24施設、2108例を対象とした多施設共同研究がこの分野のいわば“landmark study”であり、CABG周術期脳梗塞の現状と対策に関する数々の有益な情報をもたらしている²⁾。彼らの報告によれば、CABG症例の3.1%に脳梗塞が、3.0%に高次脳機能障害がみられ、特に脳梗塞を発症した例の入院死亡率は20%におよび、47%が中長期にわたる医療施設への転院が必要であったとしている。このような発表を契機にACC/AHAガイドラインでは、脳梗塞予防に関する明確な推奨を示し、各施設において本格的な取り組みがなされてきた。ここではCABGにおける周術期脳梗塞の現状とこれまでの取り組みを紹介し、さらにわれわれが行ってきた脳梗塞予防の基本戦略とその治療成績を報告する。

II. CABG周術期脳梗塞の現状

最近の比較的規模の大きい報告をまとめると、現在のCABG周術期の脳梗塞発症頻度は約1.4-2.2%程度である

(表1)。様々な予防策の効果もあって、発症頻度には若干の改善がみられる。しかし、脳梗塞発症者の生命予後を含めた治療成績は現在においても不良である。脳梗塞発症者の入院死亡率は約20%程度とかわらず、脳梗塞を発症していない症例の約6倍とされている⁸⁾。また急性期だけではなく、退院後の遠隔期死亡率も有意に高く、1年あたりの死亡率は3.8%と通常の約3倍である⁸⁾。5年生存率は約50%程度と有意に低く、術後生存期間の中央値は約5年である⁶⁾。そのほかにも、ICU滞在期間、入院期間、医療コストの面からも大きな負担となっており⁵⁾、現在においても脳梗塞の軽減がCABGにおける至上命題であることに変わりはない。

III. 脳梗塞発症のメカニズム

CABG周術期脳梗塞といっても、その機序は多岐に及んでいる。脳梗塞の病型分類は一般に、血管支配に一致した巣状梗塞である塞栓型、血管支配の境界域となる分水嶺に生じる低灌流型、およびその混合型の3種類に分類される。これまでの報告では、CABG周術期に起こる脳梗塞は、塞栓型が多く過半数を占める(表2)^{7,9-11)}。また発症時期は、術直後の発症が圧倒的に多く、全体の91%が24時間以内の発症であると報告されている¹²⁾。これらの結果から、典型的なCABG周術期脳梗塞の特徴は、術中に発症する塞栓型の脳梗塞と考えられてきた。ただし最近では特にoff-pump CABG施行例において、このような超急性期の脳梗塞の頻度には若干の減少傾向がみられる^{13,14)}。

脳梗塞発症の危険因子を同定し、発症のメカニズム解明に繋げる試みも繰り返して行われてきた。前述のRoachらの報告では、もっとも強力な危険因子は上行大動脈の動脈硬化性変化(オッズ比4.52)であるとしている²⁾。実際CABGの周術期脳梗塞の1/3はこの機序によるものと報告されている。経頭蓋ドップラー超音波検査を用いた検討によると、CABG術中の脳への塞栓症はクランプ解除時に多く、遊離塞栓の58%を占めている¹⁵⁾。また、上行大動脈の粥状硬化の程度が強い症例に脳梗塞発症率は高く(表3)¹²⁾、上行大動脈の性状評価が脳梗塞のハイリスク

¹ 帝京大学心臓血管外科(〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1),

² 榊原記念病院心臓血管外科

表1 脳梗塞発症頻度と予後

著者名	症例数	調査年代	脳梗塞発症率 (%)	入院死亡率 (%)	遠隔期生存率 (%)		
					1年	5年	10年
John et al ³⁾	19,224	1995	1.4	24.8			
Stamou et al ⁴⁾	16,528	1989-1999	2.0	14.4			
Puskas et al ⁵⁾	10,860	1988-1996	2.2	22.5	63.7	44.3	36.2
Dacey et al ⁶⁾	35,733	1992-2001	1.6		83.0	58.7	26.9
Filsoufi et al ⁷⁾	2,985	1998-2006	1.6	16.7	87.1	62.2	

表2 CABG 周術期脳梗塞の病型

著者名	塞栓型 (%)	低灌流型 (%)	混合型 (%)
Blossom et al ⁹⁾	54	46	
Dashe et al ¹⁰⁾	41	36	23
Ascione et al ¹¹⁾	58	28	14
Filsoufi et al ⁷⁾	76	15	9

表3 粥状効果の程度と脳梗塞発症頻度

粥状硬化の程度	脳梗塞率 (%)
正常～軽度内膜肥厚	0
高度内膜肥厚	0
粥種の突出 <5 mm	5.5
粥種の突出 >5 mm	10.5
可動性粥腫	45.5

Gold et al

表4 頸動脈狭窄症の程度と脳梗塞発症頻度

頸動脈の狭窄度	脳梗塞率 (%)
50%未満	2
50%以上, 80%未満	10
80%以上	11-18.8

ACC/AHA ガイドラインより

群の特定には重要と考えられてきた。つまり、性状の悪い上行大動脈への手術操作によって、粥腫が遊離し、脳梗塞を引き起こすメカニズムが想定されてきた。

頸動脈狭窄病変を脳梗塞発症の危険因子に挙げる報告も多い^{4, 5)}。頸動脈狭窄の程度と脳梗塞の発症頻度との間には明確な相関関係があり(表4)、術前の頸動脈精査がハイリスク群の特定には重要であると考えられてきた。この際脳梗塞の病型は、頸動脈狭窄部と同側の低灌流型脳梗塞が多いと報告されている^{16, 17)}。つまりここでは、人工心肺の定常流によって、狭窄より遠位部が血行障害をきたすメカニズムが想定されてきた。

現在 ACC/AHA ガイドラインでは、脳梗塞予防の観点から注意すべき病態として、大動脈の粥状硬化性変化、発作性心房細動、近接期心筋梗塞と左室内血栓、近接期発症脳血管障害、長時間体外循環、頸動脈狭窄病変の6つを掲げている。

IV. われわれの脳梗塞予防基本戦略

榊原記念病院における脳梗塞予防の基本戦略は、1)原則として全例で off-pump CABG を行うこと、2)上行大動脈の性状に応じて中樞吻合の方法を選択すること、3)頸動脈狭窄を術前に評価しておくこと、の3つを基本原則

としてきた。

1. 積極的な off-pump CABG の導入

人工心肺は、特に長時間使用した際には、脳梗塞のリスクになることが従来から指摘されてきた。Off-pump CABG で人工心肺の使用を回避することにより、脳梗塞の発症率が軽減するものと期待された。しかし、ほとんどの off-pump と on-pump の無作為比較試験ではその差は有意ではなく、メタ解析を行うことにより初めて off-pump の優位性が現れるが、その差はわずかに過ぎない^{18, 19)}。これらの結果から、人工心肺を回避すること自体にどの程度、脳梗塞の予防効果があるのか、これまでから議論のあるところであった。Calafiore らは、off-pump であっても中樞吻合の際に部分遮断を行っていれば、on-pump で部分遮断を行っていない場合と比べて、脳梗塞の発症率は同等であると報告している²⁰⁾。しかしながら、off-pump CABG では人工心肺の回避よりも、むしろ後述するような大動脈への直達侵襲の回避や頸動脈狭窄病変への対応という観点から脳梗塞予防の有用性は高いと考えている。

2. 上行大動脈の動脈硬化性変化への対応

CABG 周術期脳梗塞の 1/3 は、病的動脈への手術操作による粥腫の遊離が原因であると報告され、上行大動脈の評価と病的動脈への対応策については様々な検討

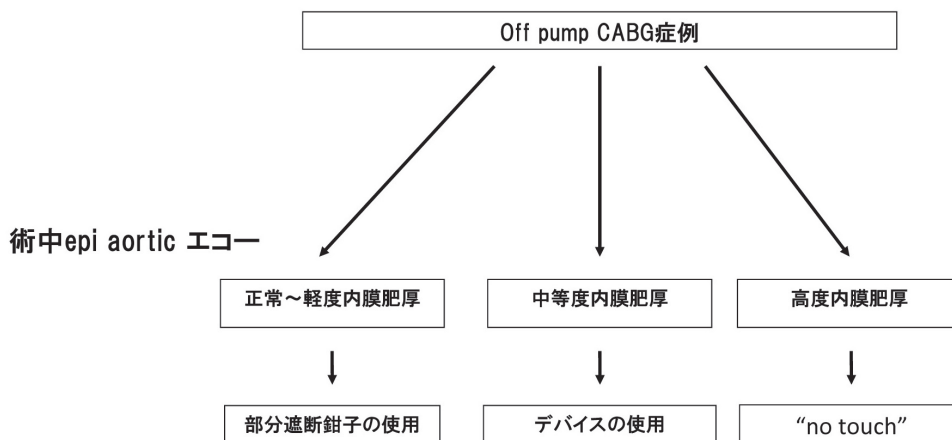


図1 近位側吻合の基本方針

がなされてきた。上行大動脈の評価方法としては、術中に直接上行大動脈にエコーをあてて性状を評価する epi aortic echo の有用性が報告されてきた²¹⁾。しかし、たとえ病的な大動脈を同定できたとしても、従来の心停止下の CABG ではカニューレションや大動脈遮断は必須であり、性状の悪い大動脈への対応には制限があった²²⁾。また体外循環使用、心拍動下バイパス (on-pump beating) という選択肢もあるが、この方法であっても非生理的なジェット血流が病的な大動脈を経由し、脳循環につながる可能性は回避できない。しかし、off-pump で手術を行えば、カニューレションの必要はなく、中枢吻合も様々な選択肢から選ぶことが可能である。具体的には、より侵襲が低いとされる中枢吻合デバイス (Heartstring, Enclose II) の使用や、自動吻合器の使用が考えられる。実際、大動脈の動脈硬化性変化の強い症例に限れば、off-pump において脳梗塞発症率が明らかに低いとの報告もある。

われわれの基本方針 (図) は、まず epi aortic echo を術中に行い、上行大動脈の性状を評価する。動脈硬化の程度を 3 群 (1. 正常～軽度：内膜肥厚が 3 mm 以下, 2. 中等度：内膜肥厚が 3-5 mm, 3. 高度：内膜肥厚が 5 mm 以上、または可動性プラークの存在) に分類し、それに応じて中枢吻合の方法を選択している。内膜肥厚が正常か軽度の場合には、通常通り部分遮断下に吻合を行う。中等度の内膜肥厚があればデバイス (Heartstring) を用いて吻合し、高度内膜肥厚があれば上行大動脈への手術操作は行わない。このような戦略の基づく連続 535 例の治療成績を報告しているが²³⁾、全体の脳梗塞発症率は 0.9% と低値であり、中枢吻合方法による 3 群の間でも脳梗塞発症率に有意な差を認めなかった。特に中等度内膜肥厚症例に対する低侵襲デバイスの使用はこれまで報告がないが、脳梗塞発症率 2.8% と十分許容しうる結果と考えられた。

3. 頸動脈狭窄の術前評価

前述のとおり、合併する頸動脈狭窄度と CABG 周術期脳梗塞発症頻度には明確な相関がみられており、ACC/

AHA ガイドラインでは、症候性の頸動脈狭窄症や、無症候性であっても狭窄度 80% 以上であれば、CABG に先行して頸動脈内膜剥離術を行うことを class IIa で推奨している。しかしながら、この先行する頸動脈狭窄治療による CABG の脳梗塞予防については、その効果を疑問視する報告も散見される^{16, 24)}。特に頸動脈狭窄に合併する CABG 周術期脳梗塞は、同側、低灌流型が多く、人工心肺使用の影響が懸念されるが、off-pump CABG の導入により、どの程度脳梗塞を回避できるかは、これまでのところ明らかにはなっていない。われわれの基本方針は、off-pump で手術を行う場合には、症候性の場合に限って頸動脈治療を優先させているが、無症候性の場合には頸動脈治療を先行せずに CABG を行っている。このような方針のもと、50% 以上の頸動脈狭窄病変を有する待機 CABG 症例 49 例の治療成績を報告しているが²⁵⁾、頸動脈治療を先行させずに off-pump CABG を施行しても脳梗塞の発症は認めなかった。

V. 治療成績

上記基本戦略に基づき、2004 年から 2008 年の間に榊原記念病院で off-pump CABG を行った 708 例をレトロスペクティブに調査した。入院死亡は 8 例 (1.13%) であり、脳梗塞も 8 例 (1.13%) に認めた。8 例の詳細を表 5 に示す。発症時期はいずれも術後第 1 病日以降であり、術中に発症した症例はなかった。8 例中 7 例が塞栓型であった。2 例は心房細動から洞調律に移行した直後に脳梗塞を発症し、2 例は術後の血行動態の悪化に伴うものであった。残る 4 例については、明らかな原因は不明であるが、手術から少し時間を置いた後の塞栓型の脳梗塞であった。脳梗塞の危険因子を検討する (表 6) と、単変量解析では脳梗塞既往、発作性心房細動、高齢 (70 歳以上) の 3 つが、多変量解析では脳梗塞既往と発作性心房細動の 2 つが独立した危険因子としてあげられた。

表5 脳梗塞発症例

症例	年齢/性別	脳梗塞の病型	想定される原因	発症時期(病日)	CT/MRI 所見
1	68歳/男性	塞栓型	発作性心房細動	5	左放線冠
2	81歳/男性	塞栓型	発作性心房細動	2	多発性脳梗塞
3	76歳/女性	塞栓型	ショック(透析後)	1	右放線冠
4	88歳/女性	塞栓型	不明	1	両側小脳
5	80歳/男性	塞栓型	不明	6	多発性脳梗塞
6	76歳/男性	塞栓型	不明(脱水あり)	14	多発性脳梗塞
7	76歳/男性	塞栓型	不明	6	視床
8	70歳/男性	低灌流型	出血性ショック	3	多発性脳梗塞

表6 脳梗塞の危険因子

危険因子	多変量解析			単変量解析		
	オッズ比	95%CI	p 値	あり(%)vs なし(%)	p 値	
脳梗塞既往	4.77	1.07-21.1	0.04	4.1	0.7	0.04
術後心房細動	6.06	1.19-30.8	0.03	2.8	0.4	0.01
高齢(70歳以上)	5.32	0.64-44.4	0.12	2.0	0.3	0.03
高血圧				1.3	0.6	0.69
糖尿病				1.4	0.9	0.72
頸動脈狭窄				1.4	0.7	0.44
大動脈粥状硬化				1.9	0.9	0.38
IABP				4.8	0.9	0.08
緊急手術				4.3	0.9	0.09

VI. まとめ

CABG 周術期脳梗塞は、これまでの様々な対策の実施により発症頻度は減少傾向がみられる。特に現在では、手術操作に直接関連した脳梗塞の発症はまれである。しかしながら脳梗塞の危険因子として高齢や脳梗塞既往があげられ、CABG 症例のハイリスク化は避けられない状況にあるため、今後も更なる対応に迫られるものと想定される。われわれの結果からは、発作性心房細動に関連した脳梗塞が多く、今後は心房細動予防や抗凝固療法のプロトコルの作成と実施が脳梗塞予防においてまず有効であると考えられた。またひとたび脳梗塞を発症するとその臨床成績は極めて不良であり、今後の改善が必要と考えられる。特に off-pump CABG の導入以降、脳梗塞はより遅れて発症している傾向にあるため、血栓溶解療法の積極的な適応など考慮していく必要があるとも考えている。

文 献

- 1) Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, Kapoor JR, Ardehali R, Owens DK, Hlatky MA: Systematic review: The comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007; **147**: 703-716
- 2) Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M,

Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C, Ozanne G, Mangano DT: Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1857-1863

- 3) John R, Choudhri AF, Weinberg AD, Ting W, Rose WA, Smith CR, Oz MC: Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 30-36
- 4) Stamou, SC, Hill PC, Dargas 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) Puskas JD, Winston AD, Wright CE, Gott JP, Brown WM, 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
- 6) Dacey LJ, Likosky DS, Leavitt BJ, Lahey SJ, Quinn RD, Hernandez F Jr, Quinton HB, Desimone JP, Ross CS, O'Connor GT: Perioperative stroke and long-term survival after coronary bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; **79**: 532-536
- 7) 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**: 862-871
- 8) McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Baumgartner WA, Selnes OA: Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke* 2006; **37**: 562-571
- 9) Blossom GB, Fietsam R Jr, Bassett JS, Glover JL, Bendick PJ: Characteristics of cerebrovascular accidents after coronary artery bypass grafting. *Am Surg* 1992; **58**: 584-

589

- 10) Dashe JF, Pessin MS, Murphy RE, Payne DD: Carotid occlusive disease and stroke risk in coronary artery bypass graft surgery. *Neurology* 1997; **49**: 678–686
- 11) Ascione R, Reeves BC, Chamberlain, 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
- 12) Gold J, Bonbut D: Prevention of neurologic injury during open heart surgery. in *Advanced Therapy in Cardiac Surgery*, BC Decker, St. Louis, 1999, 51–61
- 13) Peel GK, Stamou SC, Dullum MK, Hill PC, Jablonski KA, Bafi AS, Boyce SW, Petro KR, Corso PJ: Chronologic distribution of stroke after minimally invasive versus conventional coronary artery bypass. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 752–756
- 14) Nishiyama K, Horiguchi M, Shizuta S, Doi T, Ehara N, Tanuguchi R, Haruna Y, Nakagawa Y, Furukawa Y, Fukushima M, Kita T, Kimura T: Temporal pattern of strokes after on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; **87**: 1839–1844
- 15) Barbut D, Hinton RB, Sztatrowski TP, Hartman DS, Bruefach M, William-Russo P, Charlson ME, Gold JP: Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 1994; **25**: 2398–2402
- 16) Schoof J, Lubahn W, Baeumer M, Kross R, Wallesch CW, Kozian A, Huth C, Goertler M: Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/ occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2007; **134**: 690–696
- 17) Mickleborough LL, Walker PM, Takagi Y, Ohashi M, Ivanov J, Tamariz M: Risk factors for stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **112**: 1250–1259
- 18) 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
- 19) Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ, The Evidence-based Perioperative Clinical Outcomes Research Group: 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
- 20) Calafiore AM, Di Mauro M, Teodori G, Giammarco GD, Cirmeni S, Contini M, Iaco AL, Pano M: Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002; **73**: 1387–1393
- 21) Rosenberger P, Shernan SK, Loffler M, Shekar PS, Fox JA, Tuli JK, Nowak M, Eltzschig HK: The influence of epiaortic ultrasonography on intraoperative surgical management in 6051 cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 548–553
- 22) Hangler HB, Nagele G, Danzmayr M, Mueller L, Ruttman E, Laufer G, Bonatti J: Modification of surgical technique for ascending aortic atherosclerosis atherosclerosis: Impact on stroke reduction in coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**: 391–340
- 23) Manabe S, Fukui T, Miyajima K, Watanabe Y, Matsuyama S, Shimokawa T, Takanashi S: Impact of proximal anastomosis procedures on stroke in off-pump coronary artery byass grafting. *J Card Surg* 2009; **24**: 644–649
- 24) Gaudino M, Glieca F, Luciani N, Cellini C, Morelli M, Spatuzza P, Di Mauro M, Alessandrini F, Possati G: Should severe monolateral asymptomatic carotid artery stenosis be treated at the time of coronary artery bypass operation? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; **19**: 619–626
- 25) Manabe S, Shimokawa T, Fukui T, Fumimoto K, Ozawa N, Seki H, Ikenaga S, Takanashi S: Influence of carotid artery stenosis on stroke in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; **34**: 1005–1008