

特 集

虚血性心疾患に対する外科治療の最前線

西田 博*

低侵襲化と血行再建の質 (=in situ 動脈グラフトによる complete arterial grafting)

著者ら心臓外科医は人工心肺を用いた on pump CABG の線上で、理想の冠血行再建として永続性の高い完全血行再建、すなわち Total Arterial Complete Revascularization (=動脈グラフトのみによる完全血行再建)を目指して、静脈グラフトの時代から始まり、左内胸動脈 (LITA)-左前下行枝 (LAD)、さらには両側内胸動脈、右胃大網動脈、橈骨動脈へと動脈グラフトの適応を拡大してきた。この過程における技術的習熟の過程と血行再建の質の向上はパラレルの関係にあり、learning curve に質の劣化を伴わないものであった(図1左)。近年登場し普及の著しい off pump CABG (OPCAB) と on pump CABG の関係を図(図1右)に示すが、同一術者が人工心肺を用いた場合と全く同等の内容の手術を同等の成績(早期成績・開存性・長期成績)で施行し得るのであれば OPCAB が on pump CABG に優ることに議論の余地は無いが、誰一人として最初から同等の手術は

施行できないわけであるから(図の×の部分) OPCAB としたいがために“血行再建の質”に関して learning curve を描く段階として様々なグレードダウンが行われているのも事実であろう。ここで言う“血行再建の質”には吻合の質・開存性、吻合部位の選択、血行再建数・再建度(特に回旋枝領域)、使用グラフトやデザインに遜色はないかなどが含まれる。またその影響は術後早期のみに問題となるのみならず術後10年といった遠隔成績にも関係する問題である。On pump でも off pump でも外科的血行再建の目指すべきゴール、つまり長期にわたる良好な開存性という ideal goal は同一のはずである。

著者らの教室では以前は OPCAB の適応は人工心肺のハイリスク例のみに限定していたが2001年11月から OPCAB の可能な症例には積極的に OPCAB を行うように方針を転換し、2002年2月現在では全症例の70%が OPCAB となっている。いまだ learning curve の途上にあり回旋枝領域や右冠動脈末梢病変などの血行再建を見合わせる症例も散見され平均血行再建枝数は1.8枝に減少し

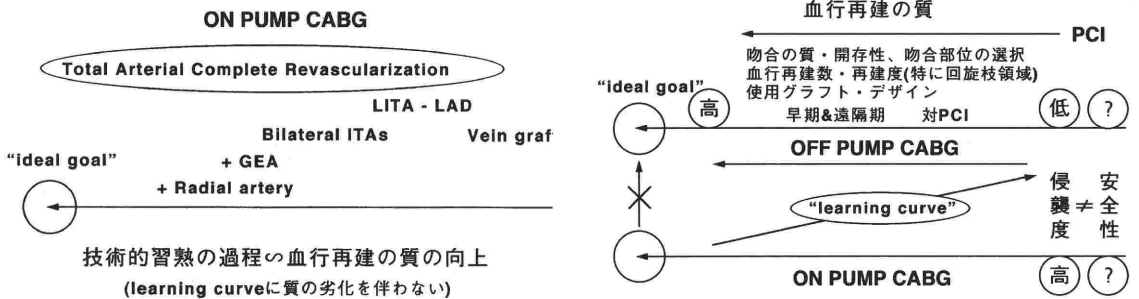


図1

*東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器外科

ている。このように血行再建度には残念ながら妥協が存在するものの、composite graft 症例はなく静脈グラフトや橈骨動脈グラフトの使用例は10%にとどまり、有茎動脈グラフトを in situ のまま第一選択として多用する方針には悪影響を及ぼしてはいない。OPCAB における不完全血行再建の影響に関する検討としては昨年の欧州心臓胸部外科学会 (EACTS) に興味深い報告がなされている¹⁾。表1に示すように OPCAB 群の中で完全血行再建群と不完全血行再建群を比較すると、初回手術においても再手術においても遠隔期の生存率が有意に不完全血行再建群で不良であることがわかる。このようなグレードダウンによって、多枝病変の血行再建などで PTCA やステント等の PCI (percutaneous catheter intervention) と遠隔成績に優位性を見出せなくなるということになれば PCI の方が OPCAB よりもなお格段に低侵襲なのであるから外科治療そのものの存在意義が根底からゆら

ぐことになる。

安全性に関しては心停止下に行う on pump CABG では大動脈遮断に伴う心機能低下が問題となり、OPCAB では回旋枝領域吻合時の血行動態維持などが問題となる。従って侵襲度に関しては OPCAB の方が低いことは事実であるが、トータルな安全性に関しては OPCAB と on pump CABG 間の優劣は単純に決定できない。表2に日本胸部外科学会の1999年の全国調査の結果を示すが、OPCAB の院内死亡率は待機的 CABG の全体の成績よりも不良である。1999年の時点で OPCAB の占める割合は20%未満であるが、大半は1枝血行再建例であり、OPCAB と on-pump CABG はまだ同列に論じ得ない状況であることがわかる。

On-pump CABG と OPCAB の比較は盛んに行われているが、同一施設内における比較では、症例の違い、手術施行時期の違いとそれに起因する

表1 不完全血行再建

The effect of Incomplete Revascularization In Off-Pump Coronary Bypass Surgery :
Karamanukian HL, et al ; EACTS, 16-19 Sep. 2001, N.Y., USA

	N	CCS	胸骨 正中切開	血行 再建数	主要 合併症	30日	生存率 1年	3年
初回手術								
完全	480	3.28	86%	2.44	7.5%	99.8%	95.4%	90.3%
不完全	236	3.54	82%	1.94	12.3%	96.6%	88.4%	80.1%
再手術							p<0.001	
完全	45	3.60	67%	1.53	4.4%	100 %	93.3%	93.3%
不完全	110	3.56	55%	1.25	10.9%	94.5%	83.4%	73.5%
							p<0.001	

表2 低侵襲≠安全性

日本胸部外科学会調査
1999年
症例数 (院内死亡率)

	Total	血行再建数			
		1	2	3	4 ≥
Total	17735(3.4%)	2488(4.2%)	5183(3.8%)	6339(3.5%)	3696(2.1%)
Elective	15531(2.0%)	2188(2.5%)	4432(2.0%)	5532(2.0%)	3351(1.7%)
Emergency	2204(13.4%)	300(16.7%)	751(14.8%)	807(13.9%)	345(6.7%)
OPCAB	2775(2.7%)	1558(2.6%)	798(3.6%)	298(1.3%)	117(2.6%)
OPCAB/Total	16%	63%	15%	5%	3%
/ Elective	18%	73%	18%	5%	3%

CABG全般に関する技術面の向上をどう評価するか、対照となる on-pump CABG の成績や脳障害などの合併症の発生頻度が一般的成績よりもと高すぎないかなどを注意深く考察し、上滑りな比較を避ける必要がある。

すでにオランダでは3施設の参加のもとに281例を random に OPCAB (N=142), on pump CABG (N=139) に振り分け比較する prospective randomized study も施行されている (OPCAB 群10例で on pump CABG にクロスオーバー)²⁾。無輸血率や creatine kinase レベルから見ると有意に OPCAB 群が良好であるが、早期成績、心房細動発生率、術後1ヶ月の QOL に有意差は認められなかったと報告されている。また米国からは STS National Adult Cardiac Surgery Database に登録された症例をもとに conventional on pump CABG と OPCAB を比較した結果も報告されている³⁾。つまり1998年1月から1999年12月までの2年間に126施設から登録された118,140例の CABG 中、11,717例の OPCAB (9.9%) と残りの conventional on pump CABG を比較した報告である。リスク補正を行った後の手術死亡率の比較では conventional on pump CABG 群 2.9%, OPCAB 群 2.3% ($p < 0.001$), 主要合併症の発生頻度の比較でも conventional on pump CABG 群 14.2%, OPCAB 群 10.6% ($p < 0.0001$) とともに OPCAB 群で良好であることが報告され、OPCAB 群は conventional on pump CABG 群に比して手術死亡のリスクが 0.81倍、主要合併症発生リスクが 0.77倍であり、適切な適応のもとに施行される OPCAB は conventional on pump CABG より勝っていると結論されている。

このような大規模多施設比較試験にも数多くの問題点が内包されている。つまり、無作為割付試験では、症例はたとえ均等に割り付けられたとしても、手術内容には差はないのか?、全症例の何%が無作為割付の対象となったのか (=もともとどちらを選択しても良いような一部の症例が対象となったのではないか?) などがその結果を読む上で問題となる。また STS database を用い症例のリスク補正を行った上での比較であっても、施設のレベルの補正が行われていないことが問題である。と言うのはこの研究³⁾では、血行再建数、内胸動脈使用数、静脈グラフト非使用例ともにむし

ろ OPCAB 群の方が多く、“OPCAB 群には OPCAB であっても血行再建の質の低下はなく、むしろ on-pump CABG 群よりも高い質の手術を行いうるレベルの高い施設が多数含まれる”といった施設レベルの差が存在する。かかる施設のレベルの差はこのような多施設のデータをまとめて比較する上で致命的欠陥であると言わざるを得ない。このような背景のもとに分析された結果を本邦のように施設のレベルや経験を度外視して何でも OPCAB という風潮の国に当てはめるわけにはいかないことも明らかである。そして何よりも重要なことはこれらの研究は術後早期の比較であって著者らが求めるべき重要なデータは遠隔成績であるという点である。

生命予後に加え OPCAB 導入の目的は合併症発生頻度の低下であるが、中でも最も重視されているのは脳合併症である。On-pump CABG で脳合併症は高頻度に生じるのか、そして off pump CABG により塞栓症以外の周術期脳血栓症による梗塞は減少するのか? についての結論は未だ得られていない。表3に脳循環と人工心肺の関係をまとめるが、安全性に関しては OPCAB が on-pump よりも安全とは言い切れない要素が多い。実際 CABG 周術期の stroke の発生頻度は On-pump CABG = OPCAB ≠ 0 という関係、つまり OPCAB 群にも stroke は発生し、両者間に有意差を認めないというのが現状であろう。著者らの教室では頭頸部血管高度狭窄症例に対しては IABP による拍動流下 on pump CABG で対応してきたが⁴⁾、1990年以降の単独 on pump CABG 連続1765

表3 脳循環と人工心肺

	On-pump	Off-pump
(脳) 血流量	安定 (保証)	不安定 (LCX 吻合時、高度心機能低下例)
拍動流	○ (IABP 併用)	○
送血ジェットによる 砂嵐効果	有り	無し
術後急性期の 血行動態不安定期の 血液 coagulability	低い	高い
体温と SjO ₂	軽度低体温 → SjO ₂ ↑ (luxurious perfusion)	常温 → SjO ₂ ↓
遮断鉗子	全遮断・減圧下	部分遮断・高圧下

太字=長所

例 (脳血管障害既往例238例:13%, 両側頭頸部血管高度狭窄・閉塞症例8例含む)において, 致死的脳障害発生例, 非致命的非可逆的脳障害発生例は共に皆無であり, 軽度の可逆的障害を8例(0.5%)に認めたのみであった。

血行再建の質, 理想の血行再建に関しては教室では左右の両側内胸動脈の有用性⁵⁾やそれに右胃大網動脈を加えた3本の有茎動脈グラフトをin situの状態で用いるcomplete arterial CABGの意義⁶⁾を世界に向け発信してきた。このような理想の血行再建の対極に位置し, 手技が容易になるということで十分な検証なくOPCABに繁用されているのがcomposite graft (内胸動脈に橈骨動脈や静脈グラフトなどを継ぎ足す蛸足グラフト)である。Composite graftには有茎動脈グラフトに他のグラフトを端側吻合し二股グラフトとするY-compositeと, 端々吻合して長さを延長するI-compositeの2種類がある。OPCABではsequential graftの側々吻合よりもY-compositeの端側吻合の方が手技的に容易であることからY-compositeが多用される傾向にあり, I-compositeに関しても, LITA-LCX #14や#15, transverse sinusを通したRITA-LCX graftingは心腔内を一旦空にして行うon-pump CABGであれば届くが, OPCABでは有茎動脈グラフトが届きにくくなるためにやはりOPCABで多用される傾向にある。またRITAを右冠動脈末梢に到達させるために一時期一部のグループにより汎用されたRITA-IEAやRITA-SVGのI-compositeの成績は報告はされていないものの惨憺たるものであった。Y-compositeの問題点としてはinflowを一つにした分枝グラフトで多領域にわたる血行再建を行うことは“新たな主幹部病変”を作り出す可能性があるという点でリスク分散の原則に反するという点である。Sequential bypassでも同様の問題は生じうるが, いずれにしても基本的には一つの有茎動脈グラフトで右冠動脈, 左前下行枝, 左回旋枝の3冠動脈領域の2領域以上にまたがる多領域の血行再建を行うことは避けるべきであろう。第二に内胸動脈などにグラフト径の違う動脈や静脈グラフトなどを継ぎ足した場合には, 標的冠動脈のサイズやrunoffから見て好ましい流量分布とならず, 場合によってはsteal現象のようなものが起こりうることである。I-compositeでもこのグラフト径や

性状の異なる血管で延長を行うと, 継ぎ目の部分より末梢で血流の乱れが生じるものと思われる点である。Y, Iの両者に共通する問題としては良質のグラフトである内胸動脈に標的冠動脈との吻合以外の吻合箇所が増えるといった重荷を背負わせることになる点である。このようなnegative dataに関する報告は少ないが昨年の欧州心臓胸部外科学会(EACTS)においていくつか興味ある発表がなされたのでその抄録から内容を紹介する。

① LITAにRITAを吻合するY-compositeの検討⁷⁾

1996年1月から2001年1月までの604例に施行されたLITA-RITAのY-composite症例のうち, 最初の108例中100例に術後1週から6ヶ月の間に冠動脈造影を施行した。開存率はLITA-LADが99%, RITA-鈍縁枝が100%, RITA-後下行枝(sequential)が99%と良好であったが, 8例(8%)の症例でLITA-LADのslender sign(やせ現象)を認めた。いずれの症例もLADの中脳部狭窄は75%未満と軽度の症例であった。LADの狭窄が軽度の場合はY-compositeテクニックは避けるべきと結論している。

② LITAに側枝をつけてY-compositeを作成する材料としての橈骨動脈とRGEAの比較⁸⁾

LITA-LADを主軸としY-compositeを作成する60例を無作為に橈骨動脈群とRGEA群の2群に分け比較した。各群に早期死亡1例, PMIを2例認めた。退院前に施行した冠動脈造影における開存率は, 表4に示すごとくであり, RGEAをY-compositeの側枝として用いることは避けるべきと結論されている。このようにOPCABで多用されるcomposite graftには潜在的に多くの問題点が隠されている可能性が高い。本邦では出来高払いの保険制度の普及の影響もあり術後急性期の冠動脈造影を最も多数施行している国である。Composite graftを多用したOPCABでスタートし, やがてcomposite graftを行わなくなった先駆者はそれが技術的進歩のみによるのか, あるいは造影所

表4

	LITA	RGEA	橈骨動脈
Perfect patency	56(96.6%)	20(69.0%)	26(89.7%)
Occlusion	2	5	3
Severe spasm		4	

見や臨床的に composite graft に何らかの本質的問題があったのかを明らかにする義務があるのではないか? negative data であってもそれを世に示すことが全体的に見た learning curve の短縮のために重要であろう。

Off-pump か on-pump かの選択は、本来、症例ごと、外科医ごと、施設ごとにその長短を考慮してこだわりなく決定されるべきで、OPCAB＝優れた手術、優れた外科医という短絡の評価は慎むべきであろう。症例の選択に関しては、人工心肺のリスクを縦軸に、OPCAB の難度、良質な血行再建要求度（若年者・糖尿病例・PCI を繰返している症例など）を横軸にとり（図2左）、あるいは、縦軸に OPCAB により得られるもの、横軸に OPCAB により失うもの（血行再建の質）をと（図2右）、一例一例評価する態度が重要であって、何でも OPCAB でありさえすれば良いというに示すような姿勢は疑問である。

高度心拡大を伴う虚血性心筋症に対する外科治療の役割

虚血性心筋症に対する治療法としては CABG (on pump CABG と off pump CABG)、PCI などの直接的血行再建法に加え、TMLR や血管新生因子を用いた間接的血行再建法も提唱されている。また CABG においては volume reduction 手術や僧帽弁の修復などが併施されることも少なくない。これらの治療の限界を超えた重症例には補助心臓や人工心臓、心臓移植などの置換外科や、将来の目標として再生医療や細胞移植の可能性が検討されている。この中で現在普及している外科的治療に関してまず虚血性心筋症に対する CABG に関

しては on pump か off pump かという議論がある。On pump CABG で心臓を止めることは危険なのか?、off pump CABG とすることにより手術の質を落とすのであれば PCI で逃げるので良いのではないかというような疑問を早期成績・手術内容の面からのみでなく遠隔成績も念頭に入れて検討する必要がある。また volume reduction 手術を併施すべきかどうかに関しては、その適応・必要性の検討と、CABG 単独施行例と比較して早期成績や遠隔期の生命予後は改善するのか?、さらには術後 QOL は向上するのかといった検討が今後重要である。このような点を検討する目的で以下の研究を行った。

対象は LVEF \leq 30% で LVESVI \geq 100 ml/m² の虚血性心筋症例（発症72時間以内の急性心筋梗塞、透析例は除外）99例で、単独 on pump CABG 66例（I 群）、瘤切除・Dor 手術などの volume reduction 手術33例（II 群）にわけ比較を行った。I 群をさらに LVEF \leq 20% の IA 群（N=30）、LVEF 21~30% の IB 群（N=36）に分け検討した。また II 群のうち CABG 併用例は16例、volume reduction 手術単独例は17例であった。I 群の年齢は35~79（59.8 \pm 9.0）歳で原則的に移植対象から除外される60歳以上を35例（53%）含み、女性は1例のみ（2%）であった。また II 群の年齢は37~67（53.4 \pm 7.3）歳、60歳以上は8例（24%）で、女性は2例（6%）であった。I 群の平均観察期間は4.2年、追跡率98.5%、II 群の平均観察期間は6.6年、追跡率100%であった。

カテーテルデータは I 群では、病変枝数は2枝17例（26%）、3枝43例（65%）、LMT+多枝6例（9%）で、LVESVI は101~281（142.4 \pm

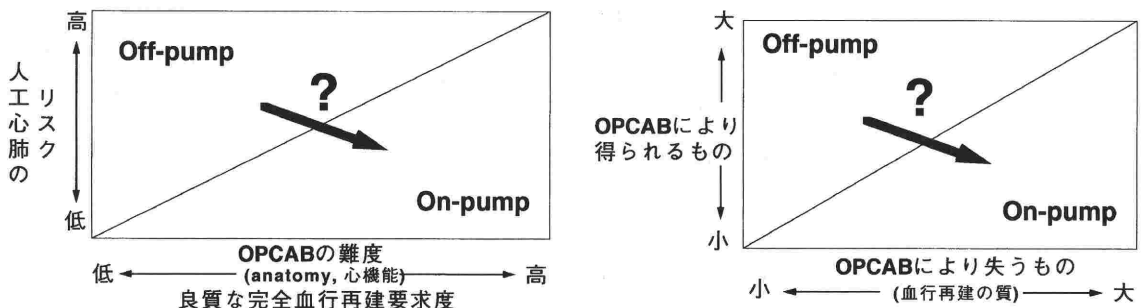


図2 Off-pump か On pump かの選択

表 5

	I 群	II 群	単独 CABG 全体*
心臓死	9 (3.3%/患者・年)	12 (5.5%/患者・年)	0.7%/患者・年
突然死	4 (1.5%/患者・年)	1 (0.5%/患者・年)	0.3%/患者・年
非心臓死	5 (1.8%/患者・年)	3 (1.4%/患者・年)	1.6%/患者・年
総死亡	18 (6.6%/患者・年)	16 (7.4%/患者・年)	2.6%/患者・年

* : 当施設の単独 CABG 全体の成績

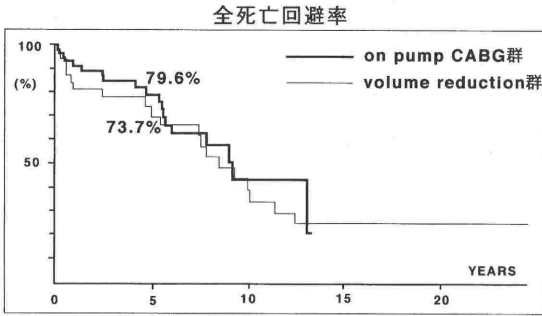


図 3

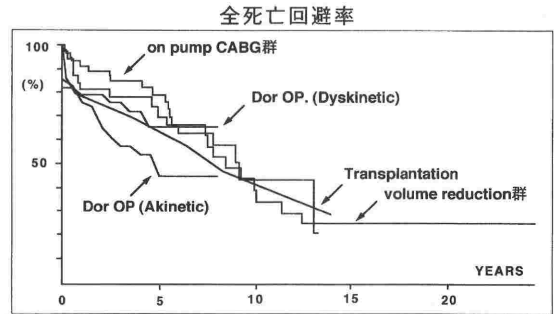


図 5

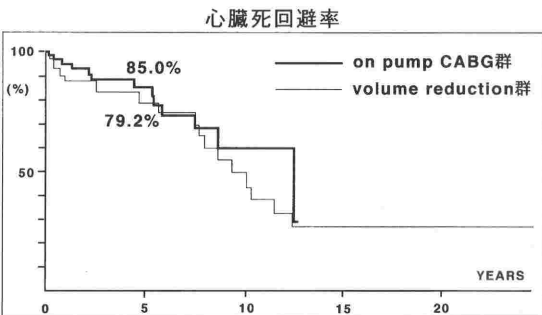


図 4

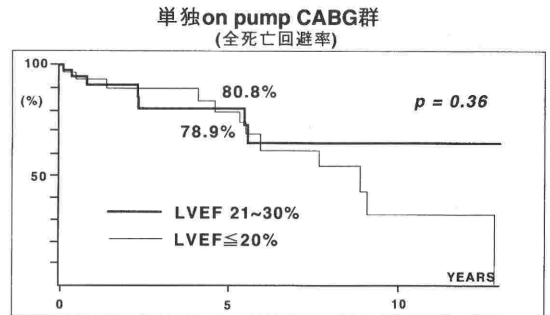


図 6

37.3) ml/m², LVEFは9~30 (21.3±6.2) %で, 僧帽弁閉鎖不全の合併はI度13例 (20%), II度5例 (8%)であった。II群ではLVESVIは102~415 (162.3±54.9) ml/m², LVEFは6~29 (19.5±6.5) %であった。I群における左回旋枝の血行再建は45例 (68%)で, 使用グラフトは動脈のみ37例 (56%), 動脈+静脈26例 (40%)で, 静脈のみはわずか3例 (5%)であった。早期成績はI群は手術死亡 (≤30日) 1例 (1.5%: 不整脈死。術前 late potential 陽性), 病院死亡 (>30日) 1例 (1.5%: 両側横隔神経麻痺による呼吸不全。4ヵ月後), II群は手術死亡 (≤30日) 0で, 病院死亡 (>30日) 3例 (9.0%: いずれもLOS)であった。I群のグラフト開存率は96.3%,

PMIの発症は2例 (3.0%)であった。遠隔成績は表5に示すが, 単独CABG症例全体の成績と比較すると明らかに不良であった。I群とII群の間には有意の差を認めなかった。

Kaplan-Meier法による全死亡回避率を図3 (5年全死亡回避率I群: 79.6%, II群: 73.7%), 心臓死回避率を図4 (5年心臓死回避率I群: 85.0%, II群: 79.2%)に示すが, 両群に有意の差を認めなかった。図5にDor自身のDor手術の成績⁹⁾と国際心・心肺移植学会の統計による心臓移植の遠隔成績を重ね合わせてもいずれも遜色なく勝るとも劣らぬ結果であった (図5)。またIA群, IB群間で全死亡回避率 (図6), 心臓死回避率 (図7), 心事故回避率 (図8)には全く

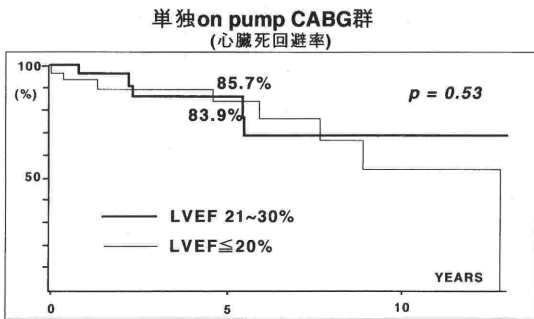


図 7

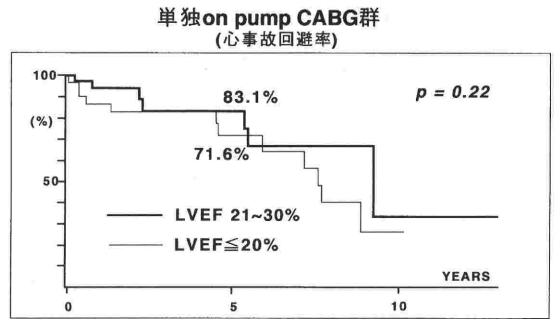


図 8

表 6

	I 群	Dor の成績	LVEF ≤20% のみ	移植
期間	1983~2001	1987~1996	1977~1998	1982~1997
症例数	66	100 51; akinetic 49; dyskinetic	43	40755 (45% : IHD)
平均年齢	59.8	60.5	57.0	45.6
LVEF (mean)	≤30% (21%)	<30% (23%)	≤20% (18%)	?
緊急手術	3%	23%	26%	?
NYHA III ≥	68%	75%	79%	?
術前 IABP	3%	18%	23%	?
TVD or LMT	74%	38%	19%	?
血行再建数	2.7	2.1	2.5	?
VT 既往	8%	20%	72%	?
院内死亡	3%	12%	14%	13%
1年死亡	8%	21%	14%	21%

IHD : 虚血性心疾患, VT : 心室粗動

有意差は認められず LVEF 30% 以下の高度左心機能低下例では 20% を境にさらに細かく層別化しても遠隔予後に差異を見出せないことがわかる。今回の検討の I 群 (単独 CABG 群), Dor 自身の論文のデータ, 自験例で LVESVI, つまり慢性経過の色合いのより強い左室の大きさの要素を取り除き LVEF ≤20% のみを選択基準として行った検討結果のデータ, 国際心・心肺移植学会の統計による心臓移植の 4 群についての患者背景や成績の比較を表 6 にまとめる。自験例につき LVESVI の要素の有無で比較すると同じ低心機能例でも心拡大の大きい群で緊急手術や術前 IABP の頻度が低いこと, Dor 自身のシリーズでは緊急手術や術前 IABP の頻度が高いことなどが特徴的である。LVESVI が大きくても術前の血行動態が比較的安

定している症例では CABG 単独でも良好な成績が得られること, 早期成績の低下により強く関係する因子は LVEF や LVESVI などのカテーテルデータそのものよりも術前の血行動態の不安定さ, 重症度などの臨床的指標であることがわかる。

虚血性心筋症に対し CABG のみを施行した際の QOL はどうかだろうか? QOL の評価の代わりに I 群の Kaplan-Meier 法による心不全入院回避率を図 9 に示す。対照として自験例の単独 on pump CABG 全例のデータを示す。5 年の心不全入院回避率は I 群 95.7%, 対照群 97.5% で, 有意に (p=0.03) I 群で不良ではあるが, その差は 5 年でわずか 1.8% であった。Linearized method では心不全入院の発生率は I 群 1.8%/患者・年, 対照群 0.8%/患者・年と, その差は 1.0%/患者・年

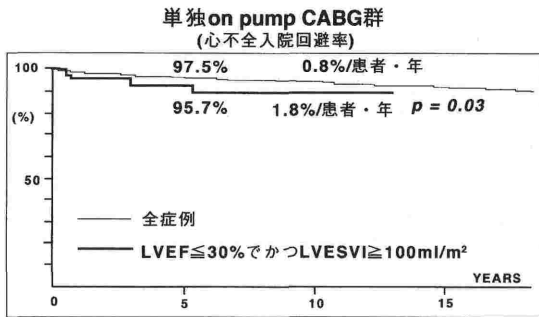


図 9

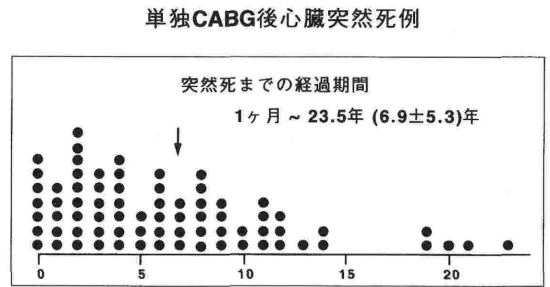


図 10

であった。

欧米の心臓移植症例では虚血性心筋症と拡張型心筋症がほぼ同数で、今回検討した条件 (LVEF ≤ 30% で LVESVI ≥ 100 ml/m²) を満たす虚血性心筋症に積極的に移植が行われている。心臓移植原則的非適応の60歳以上43例 (43%) を含む当施設の conventional on pump CABG 及び volume reduction 手術の成績は欧米の虚血性心筋症に対する心臓移植の成績と遜色なかった。以上より、本邦の極めて少ないドナー心臓の状況から虚血と viability, 心室容量等を総合的に評価し、移植前の治療法として、血行再建, volume reduction のいずれを優先させるか、あるいは併用するかを症例に応じ選択する治療体系が妥当と思われる。最近では症例に応じ bi-ventricular pacing も適応している。

突然死予防に関する戦略

CABG の目的の一つは心臓死の防止である。

CABG 後遠隔期心臓死に対する非薬物治療対策としては、心筋梗塞死に対しては動脈グラフトの積極的使用、心不全死に対しては左室縮小術や両心室ペースング、心臓突然死に対しては植込み型除細動器 (ICD) が挙げられる。ICD という有力な武器を得ながら、外科医にとって guilty と感じる度合いが少ないせいか遠隔期突然死対策が十分に講じられているとは言いがたい状況にあると思われる。そこで致死的不整脈による単独 CABG 後心臓突然死症例の実態を明らかにし、その防止策を検討することを目的とし以下の研究を行った。

1) CABG 後心臓突然死の実態

当科における単独 CABG2894例の予後調査(追

跡率97.3%, 平均観察期間8.1年)の結果, 全遠隔死亡624例 (22%) の死因は非心臓死377例 (60%), 心臓死247例 (40%) で, 心臓死247例のうち76例 (31%, 全遠隔死亡の12%) が突然死で, その発症頻度は0.3%/患者・年であった。76例の性別は男69例, 女7例で, CABG 時の年齢は34~76 (56.8 ± 9.9) 歳で, CABG 後突然死までの経過期間は1ヶ月~23.5年 (6.9 ± 5.3) 年であった (図10)。その危険因子を術前・術後退院前・遠隔期にわけ表7に示す。術前危険因子のない低リスク例36例 (47%) のうち, 遠隔期危険因子のみを有していた症例は23例 (30%) で, そのうち静脈グラフト不全に起因するものが11例 (48%) と約半数を占めていた。術前・術後退院前・遠隔期を通して何も危険因子を認めない真の意味での突然死症例はわずか3例 (4%) であり, 術前のハイリスク症例のみならず, 術後退院前・遠隔期にリスクが新たに加わった症例も含め全経過を通じ致死性不整脈発症の可能性を念頭におき, 対策を講じることが重要と考えられる。

2) 単独 CABG 後 ICD 植込み症例の検討

単独 CABG 後 ICD 植込み症例は14例で, CABG と同一入院中の植込みが6例, 遠隔期の植込みが8例であった。CABG 時の年齢は40~78 (60.9 ± 11.3) 歳, 性別は男13例, 女1例であった。追跡率は100%で観察期間は CABG 後, 最長15.0年, 平均5.0年, ICD 植込み後, 最長7.8年, 平均2.4年で, 植込み後1年以内の症例が8例 (57%) を占めた。14例の遠隔成績は心不全死を2例認めたのみで, 突然死, 非心臓死ともなく, 5年の全死亡回避率は75.0%であった (図11)。

以上より, CABG 後突然死対策としては

- ① 低左心機能, 重症心室性不整脈など術前ハイリスク症例に対する ICD 早期適応のより積極

表7 遠隔期突然死の危険因子

術前危険因子	低左心機能 (LVEF≤40%)	30例 (39%)	左記のいずれか一つ 40例 (53%)
	重症心室性不整脈	14例 (18%)	
	心室細動の既往	6	
	心室性期外収縮多発	8	
	透析	9例 (12%)	
術後退院前危険因子	重症心室性不整脈発症	6例 (8%)	左記のいずれか一つ 35例 (46%)
	不完全血行再建	20例 (26%)	
	グラフト閉塞	11例 (14%)	
	動脈	2	
	静脈	9	
	PMI	4例 (5%)	
	術後に LVEF が40%を 下回るようになった症例	3例 (4%)	
遠隔期危険因子	虚血性心事故発症 (狭心症再発, グラフト不全等)	35例 (46%)	左記のいずれか一つ 41例 (54%)
	重症心室性不整脈出現	3例 (4%)	
	心不全入院	8例 (11%)	
	ペースメーカー植込み (房室ブロック)	2例 (3%)	
	透析導入	1例 (1%)	
Total			上記のいずれか一つ 73例 (96%) 何もなし 3例 (4%)

単独CABG後ICD植込み症例
-CABG後全死亡回避率-

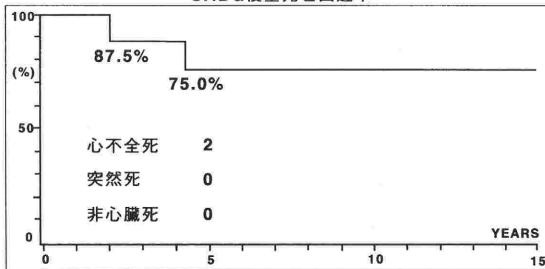


図11

的な検討

- ② 動脈グラフトによる完全血行再建
- ③ 遠隔期には虚血性心事故やグラフト不全に対する適切な対処と、心不全繰返し症例や重症不整脈症例に対する ICD 適応の積極的検討が重要である。また最近では低左心機能例, cardiac sudden death survivor 等に対する CABG が増加傾向にあり, かかる症例では血行再建術のみならず積極的に EPS やアミオダロンなどの薬物療法を施行した上で ICD の適応を検討すべきである。

血管新生療法

CABG や PCI などの直接的冠血行再建法の限界症例に対し 3 年前から米国では FDA 認可のもとレーザー心筋内血行再建術 (TMLR) の臨床使用が開始されている。経皮的 TMLR (PMLR) に関しては有用性を認めず、臨床試験 (表 8) が打ち切られたものもあるが、その手技的な不確実性に問題がある可能性も否めない。表 9 に TMLR と PMLR の比較をまとめた。

1) TMLR に関する最も重要と考えられる最近の知見：遠隔期効果・有用性について

早期及び術後 1 年までの遠隔期において TMLR の内科治療に対する有用性は FDA 第三相試験などを通じ、既に実証されている¹²⁾。最近注目されているのはこの TMLR の効果がさらなる遠隔期まで持続して認められるか否かという点である。この点に関して炭酸ガスレーザーと Ho-YAG レーザーの間に TMLR 施行後の遠隔成績に明らかな差異が認められ炭酸ガスレーザーの有用性が明らかになりつつあることと、そこに両レーザーの特異性の相違が関係していることが明らか

表8 PMLRと内科治療

レーザーの種類	Holmium YAG	Holmium YAG
レーザーの機種	Eclipse ¹⁰⁾	DMR (NOGA) ¹¹⁾
参加施設	米国12施設+英国1施設	米国14施設
CCS分類	Ⅲ度, Ⅳ度	Ⅲ度, Ⅳ度
症例数	221例 PMLR: 110例→92例* 内科治療: 111例→99例*	298例 PMLR: 196例 (Low dose: 98例, High dose: 98例) 内科治療: 102例 (placebo=mock群)
LVEF 下限	30%	30%
1年生存率	PMLR: 94% 内科治療: 98% (p=0.12)	Low dose: 99% High dose: 98% (6ヶ月) 内科治療: 97.1% (NS)
心事故 回避生存率#	PMLR: 62% 内科治療: 64% (1年) (p=0.99)	Low dose: 90% High dose: 89% (6ヶ月) 内科治療: 90.5% (p=0.948)
運動耐容能の増加	PMLR: 89.0秒 内科治療: 12.5秒 (1年) (p=0.008)	Low dose: 35秒 High dose: 27秒 (6ヶ月) 内科治療: 31秒 (p=0.89) ##
CCS分類Ⅱ度以下	PMLR: 34.1% 内科治療: 13.0% (1年) (p=0.002)	Low dose: 53% High dose: 65% (6ヶ月) 内科治療: 56% (NS)
QOL	Seattle Angina 質問票 5項目とも PMLR が良好	8項目とも3群間に有意差なし
結論	PMLR 有用→2000.1FDA 申請→却下さる	PMLR 無効・placebo 効果→治験中止

*: 12ヶ月の観察期間を完了した症例数

#: 死亡, 心筋梗塞, 入院回避率

##: 各群とも有意に baseline よりも改善 (paired t-test で p<0.05)

DMR では作成する1治療域あたりに作成するチャンネルの数で, Low dose (10~15個), High Dose (20~25個) の2群に分けている

になりつつある。またそれに付随して TMLR により狭心症が改善する理論的背景として炭酸ガスレーザーでは血管新生による血流の改善, Holmium YAG レーザーでは血流の増加よりも除神経効果が中心であるというレーザーの違いも明らかとなりつつある。

① 炭酸ガスレーザーの5年遠隔成績¹³⁾

1993年から1996年にかけて FDA の第二相, 及び第三相試験に登録された炭酸ガスレーザーによる TMLR 症例195例のうち, 血行再建術の追加を受けず生存している症例を本研究の対象とされた。術後1年以内の死亡41例 (28例: 心血管死, 9例: 非心血管死, 4例: 死因不明), 血行再建術の追加例16例の計57例を除いた138例が遠隔成績に関する本研究の対象となるわけであるが, 術

後1年から現在に至るまでにさらに41例 (21例: 心血管死, 18例: 非心血管死, 1例: 死因不明) が死亡し, 17例が血行再建術の追加を受け, 残る80例のうち2例は消息不明となり, 78例 (最終の予後調査は2000年1月から3月の間に行われ, TMLR 後平均観察期間5年, 最長7.2年) が最終的に本研究の対象となった。

TMLR 施行前, 1年後, 5年後の CCS 狭心症重症度スコアを比較すると術前は 3.7 ± 0.4 , 1年後は 1.5 ± 1.1 , 5年後は 1.6 ± 1.1 で, TMLR 前と1年後の間には有意差 (p=0.0001) を認めるものの1年後と5年後の間には有意差を全く認めず, 1年後に得られた狭心症改善効果が5年後にも変わらず持続していることが明らかとなった。また, TMLR 前と比較した狭心症の改善の度合

表9 TMLR と PMLR の比較

	TMLR	PMLR
侵襲	中	小?
安全性	◎	?*
手技	単純	複雑**
チャンネル作成の確実性	◎	?
使用レーザー#	CO ₂ , Holmium YAG	Holmium YAGのみ
熱損傷	小	大
チャンネル作成	シングルパルス	多重パルス
チャンネル形状	ストレート	ギザギザ
除神経効果***	大	小
Placebo 効果	大?	小? Eclipse>DMR
臨床試験症例の重症度	大? ←運動負荷が不可能な重症例が多い	小? ←運動負荷可能であることが登録の条件に含まれる
CABG との併用	○	-
PTCA との併用	-	○
Sole therapy	○	○

*: 外科の standby は必須←穿孔の危険性あり ** : PTCA のカテ操作とは全く異なる

*** : 心交感神経知覚枝は心外膜側に存在 # : CO₂ と Holmium YAG の違いについて

いは1年後では77%の症例がCCS狭心症重症度スコアで2度以上の改善が持続(2度改善持続:30%, 3度改善持続:31%, 4度改善持続:16%), 5年後においても術前との比較で68%の症例が2度以上の改善が持続(2度改善持続:22%, 3度改善持続:32%, 4度改善持続:14%)していた。

② Holmium YAG レーザーの3年遠隔成績¹⁴⁾

1995年11月から1999年6月までにHolmium YAG レーザーを用いたTMLR症例34例のうち、早期死亡の1例、遠隔死亡8例(6例:心血管死, 2例:非心血管死)を除外した25例(観察期間:4~48ヶ月, 平均28±15ヶ月)のうち少なくともTMLR後1年以上経過した23例(観察期間:17~48ヶ月, 平均35±10ヶ月)を遠隔成績に関する本研究の対象とした。

TMLR施行前, 1年後, 3年後のCCS狭心症重症度スコアを比較すると術前は3.5±0.5, 1年後は1.8±1.8, 5年後は2.2±0.6で, TMLR前と1年後の間には有意差(p<0.001)を認め, さらにTMLR前と3年後との比較でも有意差(p<0.001)を持って効果は持続しているものの, 1年後と3年後の間にも有意差(p=0.003)を認め, TMLR後3年で既に狭心症の有意の再悪化を認めていることも事実である。またCCS狭心症重

症度スコアの2度改善持続を認めた症例は3年後でもわずか30%のみで, 残りの70%は1度改善持続と狭心症再発例が極めて多いことがわかる。

2) 各種血管新生療法におけるTMLRの位置づけと特徴

最近ではbFGF, VEGF, HGFなどの血管新生因子を用いた虚血心筋の血管新生療法の研究が盛んに行われている。これらの薬物学的血管新生療法と比較した場合の, TMLRの特徴としては第一に唯一すでに臨床使用段階にある治療法である点あげられる。CO₂ レーザーであるHeartlaser™とHolmium YAG レーザーであるEclipse™がそれぞれ1998年7月と1999年2月に米国FDAの認可を受け臨床の現場で使用されている。第二の特徴としては薬物学的血管新生療法と異なり, 血管新生の誘導が局所的であることから, 身体の他の部分にまで血管新生が生じることによって悪性新生物や糖尿病性網膜症の悪化といった危惧がない点あげられる。一方でレーザーを発射するデバイスを心臓に密着させるために手術を必要とし侵襲は薬物学的血管新生療法よりは大きいと言わざるを得ないが, 決して過大なものではなくリスクも高くない。第三にはTMLRには血管新生以外に除神経効果, 左室内腔からの直接灌流などの

他の効果も指摘されている点である。

このように各種 growth factor の研究も盛んに行われているが直接的冠血行再建法にとって替わるほどの劇的効果を期待するのではなく、先導役としての TMLR のより広範な臨床評価とともにこれら血管新生療法の適応と効果などに関する臨床研究が進むことが望まれる。

文 献

- 1) Karamanukian HL, Kawaguchi A, Spanu I, et al : The effect of incomplete revascularization in off-pump coronary bypass surgery. EACTS/ESTS Joint Meeting, Lisbon, Portugal 16-19 September, 2001
- 2) vanDijk D, Nierich AP, Jansen EW, et al : Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery : results from a randomized study. *Circulation* 104 : 1761-1766, 2001
- 3) Cleveland JC Jr, Shroyer AL, Chen AY, et al : Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 72 : 1282-1288, 2001
- 4) 西田 博, 津久井宏行, 島袋高志ら : Off pump CABG (OPCAB) 困難な頭頸部血管高度狭窄症例に対する on pump CABG における拍動流発生装置としての IABP の有用性. *循環器科* 49 : 280-281, 2001
- 5) Nishida H, Tomizawa Y, Endo M, et al : Coronary artery bypass with only in situ bilateral internal thoracic arteries and right gastroepiploic artery. *Circulation* 104 (12 suppl I) : 176-180, 2001
- 6) Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, et al H : Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation* 104 : 2164-2170, 2001
- 7) Diena M, Cassesse M, Martinelli G, et al : Coronary angiography in bilateral mammary arteries as Y graft. EACTS/ESTS Joint Meeting, Lisbon, Portugal 16-19 September, 2001
- 8) Santos GG, Stolf NAG, Moreira LFP, et al : Randomized comparative study of radial artery and right gastroepiploic artery in composite arterial grafts for coronary artery bypass grafting. EACTS/ESTS Joint Meeting, Lisbon, Portugal 16-19 September, 2001
- 9) Dor V, Sabatier M, Di Donato M, et al : Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction : comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116 : 50-59, 1998
- 10) Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, et al : Percutaneous transmyocardial laser revascularization for severe angina : the PACIFIC randomized trial. *Lancet* 356 : 1705-1710, 2000
- 11) Leon MB : DIRECT ; A prospective, multicenter randomized trial of direct laser myocardial revascularization with electromechanical map guidance in patients with refractory coronary artery disease. In Late-Breaking Interventional Clinical Trials (1) during Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2000, October 19, 2000 at Washington DC, USA.
- 12) 西田 博, 遠藤真弘 : レーザーによる経心筋血行再建術. *現代医療* 34 : 9-18, 2002
- 13) Horvath KA, Aranki SF, Cohn LH, et al : Sustained angina relief 5 years after transmyocardial laser revascularization with a CO2 laser. *Circulation* 104 [suppl I] : I 81- I 84, 2001
- 14) De Carlo M, Milano AD, Pratali S, et al : Symptomatic improvement after transmyocardial laser revascularization : how long does it last? *Ann Thorac Surg* 70 : 1130-1133, 2000