

LMT, 多枝病変を有する緊急冠動脈バイパス術遠隔成績からの検討

—術中・術後薬物治療の重要性—

瀬在 明¹, 南 和友¹, 秦 光賢¹, 新野 哲也¹, 吉武 勇¹, 宇野澤 聡¹
和久井真司¹, 高坂 彩子¹, 村上 朝彦¹, 塩野 元美¹, 高山 忠輝², 平山 篤志²

【目的】ACSに対する緊急 CABG について早期成績だけでなく、遠隔成績についても検討した。【方法】ACS で緊急 CABG を行った 230 例を術前、術中、術後因子から術後早期、遠隔期における危険因子を検討した。

【結果】多変量解析による早期死亡の危険因子は、CPK-MB 100 U/l 以上、VAB であった。多変量解析による遠隔期心事故の危険因子は、女性、アルドステロンブロッカーの非使用、術後 3 カ月の BNP>200 pg/ml、術後 3 カ月のアルドステロン値 >100 pg/ml であった。術中からの hANP 非使用、術後 ARB は単変量解析で危険因子とされた。【結語】術中の hANP、術後のアルドステロンブロッカー、ARB の使用はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系をコントロールすることで左室リモデリング抑制、心機能改善効果が期待され、遠隔成績の改善を良好にしようと考えられた。

KEY WORDS: acute coronary syndrome, coronary artery bypass grafting, human atrial natriuretic peptide, aldosterone

Sezai A, Minami K, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, Takasaka A, Murakami T, Shiono M, Takayama T, Hirayama A: **Long-term results of emergency coronary artery bypass grafting with LMT and/or multi-vessel disease: Importance of intra and postoperative cardiac medical therapy.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 1-7

I. はじめに

急性冠症候群(acute coronary syndrome: ACS)に対する緊急冠動脈バイパス術(coronary artery bypass grafting: CABG)は、待機的手術と比較して手術死亡率は 1.1~8.6%と高く¹⁻³⁾、特に急性心筋梗塞は 14.3~21.7%と極めて高い⁴⁻⁶⁾。ACS に対する緊急手術のリスクが高い要因は、進行する広範な心筋虚血や左室機能低下による心不全・心原性ショックのみならず、術前に腎機能障害、脳合併症などが十分に把握できずに手術を行わなければならないなど、多岐の要因が挙げられる。経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)不成功例、繰り返す心筋梗塞や重症の心筋虚血によって左室機能が低下している症例は、薬物治療や PCI よりも手術治療の適応となることが多い。しかしながら、術後も左室機能が著しく低下し、周術期は乗り切れても、心不全や不整脈で再入院の例も多く、長期予後も

期待できない場合もある。そのことは PCI を行った例においても同様である。Monteiro らは、12,988 例の ACS (267 例が CABG, 3,948 例の PCI, 8,773 例の薬物治療)の比較検討で、CABG 群は低心機能例や左冠動脈主幹部(left main trunk: LMT)病変等ハイリスク患者が多かったにもかかわらず、院内死亡率は CABG 群が低かったことを報告している¹⁾。

手術前の因子や外科治療にかかわる因子が予後に影響することはもちろんであるが、それとともに術中や術後管理、さらには退院後の内服薬なども遠隔予後に影響を及ぼすと考えられる。ACS に対する緊急手術については、早期成績の報告は多いが、遠隔成績までみた報告は少ない。今回、外科治療が選択されることの多い LMT あるいは多枝病変症例に限定し、ACS に対する緊急 CABG について遠隔成績を含めて報告する。

II. 対象と方法

当施設で 1998 年 6 月 1 日~2008 年 5 月 31 日までに LMT または多枝病変を有する ACS で緊急 CABG を行った連続 230 症例を対象とした。対象症例は左冠動脈前下行枝の虚血あるいは梗塞を認め、発症 24 時間以内に手術を行った。手術は全例体外循環を使用して行い、基本的に左冠動脈前下行枝には左内胸動脈(left internal thoracic

¹ 日本大学医学部外科学系心臓血管・呼吸器・総合外科分野, ² 同内科学系循環器内科分野(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

(本内容は、第 23 回日本冠疾患学会学術集会、外科内科合同シンポジウムで発表した)

(2010.3.26 受付, 2010.5.28 受理)

artery: LITA)を使用し(血行動態が不安定等の理由でLITAの採取が不可能な場合は使用しなかった),他の部位には橈骨動脈あるいは大伏在静脈を用いた.緊急手術の適応は,日本循環器学会のガイドラインにのっとり⁷⁾,1)左冠動脈主幹部あるいは主幹部相当の病変(左前下行枝と左回旋枝入口部に高度狭窄を有する),2)非手術治療が無効で,持続する胸痛あるいは心筋虚血を有する,3)PCI不成功例で心筋虚血が持続し,広範囲の心筋梗塞の危険性がある,あるいは大動脈バルーンポンピング(intra-aortic balloon pumping: IABP)や経皮的心肺補助法(percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)を行っても血行動態が不安定な場合としており,循環器内科医師と相談して治療方針を決めた.

本研究での検討項目は,術前因子として,80歳以上,性別,ショック,LMT病変,CPK-MB 100 U/l以上,左室駆出率(ejection fraction: EF)<40%,IABP,静脈-動脈バイパス(veno-arterial bypass: VAB),急性心筋梗塞(acute myocardial infarction: AMI),糖尿病,高血圧,高脂血症,肥満,喫煙,慢性腎不全,血液透析,脳合併症,EuroSCORE>10,B型ナトリウム利尿ペプチド(B-type natriuretic peptide: BNP)>200 pg/ml,アルドステロン>100 pg/mlとした.術中因子として,体外循環時間120分以上,LITA非使用,術中からの心房性ナトリウム利尿ペプチド(human atrial natriuretic peptide: hANP)使用とした.術後因子として,術後にアンジオテンシンII受容体拮抗剤(angiotensin-II receptor blocker: ARB),アルドステロンブロッカー,アンジオテンシン変換酵素阻害剤(angiotensin converting enzyme inhibitor: ACE-I),βブロッカー,カルシウム拮抗剤,スタチンの経口投与,術後3カ月のBNP>200 pg/ml,術後3カ月のアルドステロン>100 pg/mlとした.BNP,血清アルドステロンは術直前と術後3カ月目に測定した.遠隔期の心事故は,治療を必要とする心不全,不整脈,虚血性心疾患として,術後退院できた例について検討した.本研究は後ろ向き研究で,追跡率は100%,平均観察期間は3.83年(0~10年)であった.

われわれの施設では,以前よりCABG術中からのhANP(第一三共株式会社,東京)投与の無作為前向き研究(NU-HIT trial)を行っており,本研究では,そのトライアルの症例も含まれている.hANPは体外循環開始時から0.02 μg/kg/minで開始し,経口薬投与開始後0.01 μg/kg/minに減量,経口薬投与開始12時間後に投与を中止するプロトコールで行っている[登録施設:University hospital Medical Information Network(UMIN),試験ID:UMIN000001654].術後の内服薬は全例アスピリン(100 mg/日)を投与した.カルシウム拮抗剤はバイパスに橈骨動脈を使用した例に対し攣縮予防目的で投与した.ARB,ACE-I,βブロッカー,アルドステロンブロッカーは,術後管理医師の判断とし,ARB,アルドステロンブ

ロッカーに関しては,2002年からは当施設で行っている無作為前向き研究に準じて投与された(試験ID:UMIN000001463,UMIN000001467).

測定値は平均値±標準誤差で表し,統計学的検討は,術前,術中,術後の各因子については,ロジスティック解析による単変量解析を行い,有意差を認めた症例については多変量解析を行った.全死亡率,心関連死亡率,心事故回避率はKaplan-Meier法で分析した.その他の統計処理はStudent's t-testとFisher's exact testで行った.P値が0.05以下で統計学的有意差ありとした.

III. 結 果

対象患者230例の術前背景は表1に示したが,AMI76例,不安定狭心症(unstable angina pectoris: UA)154例,80歳以上は22例(9.6%),ショック症例は17例(7.4%)で,その内9例(3.9%)がVABによる補助が必要であった.透析患者が17例(7.4%),低左心機能症例(EF<40%)は35例(15.2%)で,EuroSCORE 10 point以上が70例(30.4%)であった(表1).術中・術後の患者データについては,LITAを195例(84.8%)に使用し,体外循環時間が120分を超えた例は83例(36.1%)であった.術中にhANPを投与した例は108例(47.0%)で,術後アスピリンは全例に,硝酸イソソルビドは201例(93.5%)に投与された.ARBは89例(41.4%),ACE-Iは25例(11.6%),βブロッカーは30例(14.0%),アルドステロンブロッカーは96例(44.7%),カルシウム拮抗剤は146例(67.9%),スタチンは93例(43.3%)に投与された.術後3カ月のBNPが200 pg/mlを超えた例は37例(17.2%),アルドステロン値が100 pg/mlを超えた例は28例(13.0%)であった(表2).

手術死亡(院内死亡)は15例(6.5%)で,AMIは12例(15.6%),UAは3例(1.9%)であった.死因は心不全4例,肺炎4例,低心拍出量症候群2例,多臓器不全2例,心破裂,不整脈,縦隔炎各1例であった.遠隔期死亡は19例で,死因は心不全9例,不整脈,脳梗塞,急性腎不全,肺炎,悪性腫瘍が各2例であった.術後1年の生存率は89.1%,5年84.9%,10年81.6%であった.非心関連死亡を除いた心関連死亡の術後1年の生存率は92.9%,5年90.5%,10年87.0%であった.

遠隔期の心事故は26例に認め,心不全19例,虚血性心疾患4例,不整脈3例であり,退院後,平均723.8日(32~2195日)で,術後半年以内での発生が6例(23.1%)で,術後1年以内での発生が9例(34.6%)であった.術後の心事故回避率は,1年96.2%,5年84.5%,10年80.6%であった(図1).

早期死亡例について,単変量解析による危険因子は,ショック,CPK-MB 100 U/l以上,VAB,AMI,EuroSCORE>10,LITA非使用,慢性腎不全,脳血管疾患,EF<40%であった.多変量解析による危険因子は,CPK-MB 100U/l以上,VABであった(表3).

表1 術前患者背景

症例数	230 例
年齢(歳)	67.9±9.6(38~91)
>80 歳	22(9.6%)
性別(男性:女性)	171:59
体表面積(m ²)	1.62±0.17(1.21~2.19)
診断名	
急性心筋梗塞	76(30.0%)
不安定狭心症	154(70.0%)
術前因子	
ショック	17(7.4%)
左冠動脈主幹部病変	143(62.2%)
EuroSCORE	8.1±3.0(2~17)
EuroSCORE>10	70(30.4%)
糖尿病	111(48.3%)
高血圧	172(74.8%)
脂質異常症	132(57.4%)
肥満	45(19.6%)
喫煙	89(38.7%)
慢性腎不全	40(17.4%)
脳血管疾患	14(6.1%)
透析	17(7.4%)
CK-MB>100 U/l	17(7.4%)
左室既出率(%)	56.8±13.7(19~83)
左室既出率 <40%	35(15.2%)
IABP	155(67.4%)
V-A bypass	9(3.9%)
術前血液データ	
BNP>200 pg/ml	52(22.6%)
BNP(pg/ml)	228.9±397.5(13.3~3750)
アルドステロン >100 pg/ml	32(13.9%)
アルドステロン(pg/ml)	72.9±40.8(6.0~300)

CK: creatine kinase, IABP: intra aortic balloon pumping, V-A: veno-arterial

遠隔期心事故について、単変量解析による危険因子は、女性、慢性腎不全、血液透析、術中からの hANP 非使用、術後 ARB、アルドステロンブロッカー、スタチンの非使用、術後3カ月の BNP>200 pg/ml、術後3カ月のアルドステロン値 >100 pg/ml で、多変量解析による危険因子は、女性、アルドステロンブロッカーの非使用、術後3カ月の BNP>200 pg/ml、術後3カ月のアルドステロン値 >100 pg/ml であった(表4)。

早期死亡について、術前の BNP 値を検討したところ、生存例 210.7±22.3 pg/ml、死亡例 475.7±241.1 pg/ml と統計学的に有意差を認めなかった(p=0.121)。術前のアルドステロン値は、生存群 64.7±8.0 pg/ml、死亡群 62.8±3.4 pg/ml と有意差は認めなかった(p=0.8841)。遠隔期的心事故について、術前の BNP 値は、心事故発生例 242.8±61.1 pg/ml、心事故非発生例 206.3±24.0 pg/ml と有意差はなかった(p=0.5944)、術後3カ月の BNP 値では、心事故発生例 341.8±81.6 pg/ml、心事故非発生例 123.1±9.6 pg/ml

表2 術中・術後患者データ

術中因子	
内胸動脈使用	195(84.8%)
大動脈遮断時間(分)	48.3±27.1(0~141)
体外循環時間(分)	113±31.6(45~206)
体外循環時間 >120 分	83(36.1%)
hANP	108(47.0%)
術後因子	
アスピリン	215(100%)
硝酸イソソルビド	201(93.5%)
ARB	89(41.4%)
ACE-I	25(11.6%)
Beta blocker	30(14.0%)
アルドステロンブロッカー	96(44.7%)
カルシウム拮抗剤	146(67.9%)
スタチン	93(43.3%)
BNP(3 カ月, pg/ml)	150.1±201.9(10~2000)
BNP(3 カ月)>200 pg/ml	37(17.2%)
Aldsterone(3 カ月, pg/ml)	72.2±40.3(12~300)
Aldsterone(3 カ月)>100 pg/ml	28(13.0%)

hANP: human atrial natriuretic peptide, ARB: angiotensin II receptor blocker, ACE-I: angiotensin-converting enzyme inhibitor, BNP: B-type natriuretic peptide

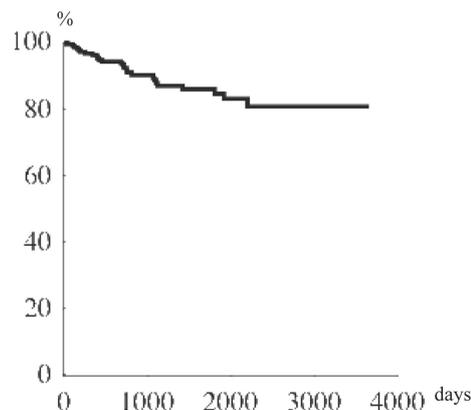


図1 術後の心事故回避率

と有意に非発生例で低かった(p<0.0001)(図2)。アルドステロン値と遠隔期心事故との関係では、術前のアルドステロン値は、心事故発生例 68.3±5.8 pg/ml、心事故非発生例 64.2±3.8 pg/ml と有意差はなかった(p=0.6967)、術後3カ月のアルドステロン値では、心事故発生例 120.0±9.0 pg/ml、心事故非発生例 65.4±2.5 pg/ml と有意に非発生例で低かった(p<0.0001)(図2)。

IV. 考 察

本研究において、術後早期成績の多変量解析では、ショックは、p=0.052 と統計学的には有意ではなかった

表3 術前・術中因子と早期成績

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比(95% CI)	p 値	オッズ比(95% CI)	p 値
術前因子				
80歳以上	2.74(0.71~10.6)	0.1451		
男性	0.36(0.12~1.03)	0.0577		
EuroSCORE>10	18.0(3.9~82.3)	0.0002	6.82(0.64~71.5)	0.113
糖尿病	1.22(0.43~3.48)	0.7105		
高血圧	0.48(0.16~1.41)	0.1807		
脂質異常症	0.63(0.22~1.8)	0.3884		
肥満	1.50(0.45~4.94)	0.5068		
喫煙	1.89(0.66~5.41)	0.235		
脳血管疾患	4.60(1.1~18.9)	0.031	6.60(0.76~57.9)	0.087
慢性腎不全	5.00(1.7~14.8)	0.004	0.47(0.4~5.2)	0.540
透析	3.59(0.91~14.2)	0.0688		
不安定狭心症	0.11(0.03~0.39)	0.0007	2.50(0.27~23.0)	0.420
左冠動脈主幹部病変	1.23(0.41~3.74)	0.7110		
ショック	38.8(11.1~135.7)	<0.0001	10.8(0.98~119.8)	0.052
IABP	1.36(0.42~4.41)	0.6128		
V-A bypass	26.4(6.1~113.6)	<0.0001	10.3(0.5~219.9)	0.045
CK-MB>100 U/l	26.2(7.8~88.1)	<0.0001	61.9(5.5~698.9)	0.0009
左室駆出率<40%	7.96(2.67~23.7)	0.0002	2.61(0.38~17.9)	0.3277
BNP>200 pg/ml	1.30(0.40~4.27)	0.6656		
アルドステロン>100 pg/ml	0.42(0.05~3.34)	0.4152		
術中因子				
内胸動脈使用	0.18(0.06~0.53)	0.0020	0.26(0.04~1.69)	0.159
体外循環時間>120 min	0.88(0.29~2.66)	0.8184		
hANP	0.54(0.18~1.64)	0.2803		

IABP: intra aortic balloon pumping, V-A: veno-arterial CK: creatine kinase, LITA: left internal thoracic artery, ECCT: extracorporeal circulating time

ものの、CPK-MB 100 U/l以上、VABが危険因子であった。ショック症例は、他の2項目も全例認めていた。過去に報告された研究においても、AMIや術前ショック状態の患者の術後早期成績は不良であり、強い危険因子といわれている。心原性ショックを伴うAMIに関する128例のSHOCK trialでは、CABG症例はPCI症例に比べ、糖尿病症例、悪い冠動脈病変が多いものの、術後30日と1年の生存率は同じであった。しかし、30日生存率は57.4%、1年生存率は46.8%と極めて不良であったと報告している⁸⁾。Thielmannらは、ACSに対する緊急CABG 254症例について検討し、術前のトロポニンIと年齢が早期死亡と心イベントの危険因子であったと報告している⁴⁾。本研究では全例はトロポニンを測定しておらず検討はできないが、CPK-MBが100 U/l以上の症例は危険因子となっており、広範囲心筋梗塞の症例をいかに早期にPCIあるいは外科治療で予後を改善させていくかが今後の課題である。

遠隔期心事故の多変量解析での危険因子として、女性、アルドステロンブロッカー薬の非使用、術後3カ月のBNP>200 pg/ml、術後3カ月のアルドステロン値>100

pg/mlであった。多変量解析では危険因子とされなかったが、単変量解析では、hANPの非使用、ARB非使用、スタチン非使用、慢性腎不全、人工透析が挙げられた。

以上の結果から、早期成績の危険因子としては、AMIやショックにかかわる因子であり、遠隔成績の危険因子としては、術後の心不全や左室リモデリング予防に関わる因子が重要とされた。本研究での早期成績については、過去にも報告されている結果と同様であったが、遠隔成績についての本研究の結果は新たに得られた興味深いことであった。以前よりわれわれは術中からのhANP低用量持続投与方法を国際的に初めて報告し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系抑制作用、左室リモデリング抑制作用、虚血再灌流予防作用、腎保護作用、心保護作用等さまざまな結果を明らかにしてきた⁹⁻¹²⁾。また基礎実験においても心臓手術モデルでの検討で、心保護効果を認めた¹³⁾。ACSに対する緊急手術例124例について無作為前向き研究を行い、hANP投与群でプラセボ群に比べ術後のCPK-MB値が低いことから虚血再灌流障害抑制作用があること、また遠隔期の心臓カテーテル検査、BNP値から左室リモデリング抑制作用があること、

表4 術前・術中・術後因子と遠隔期心事故発生

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比(95% CI)	p 値	オッズ比(95% CI)	p 値
術前因子				
80歳以上	0.06(0.02~0.11)	0.9775		
男性	0.31(0.13~0.73)	0.007	0.11(0.02~0.80)	0.030
EuroSCORE>10	1.02(0.41~2.58)	0.9596		
糖尿病	1.28(0.56~2.92)	0.5521		
高血圧	1.87(0.61~5.71)	0.2701		
脂質異常症	1.17(0.51~2.72)	0.7081		
肥満	0.32(0.07~1.42)	0.1331		
喫煙	1.04(0.45~2.41)	0.9296		
脳血管疾患	0.72(0.09~5.84)	0.7549		
慢性腎不全	3.10(1.2~7.8)	0.002	3.40(0.33~34.4)	0.307
透析	6.80(2.2~21.5)	0.001	2.60(0.30~23.3)	0.386
不安定狭心症	0.53(0.23~1.23)	0.1403		
左冠動脈主幹部病変	0.69(0.30~1.57)	0.3715		
ショック	3.80(1.07~19.4)	0.698		
IABP	1.13(0.46~2.73)	0.7944		
V-A bypass	2.48(0.25~24.8)	0.4392		
CK-MB>100 U/l	3.98(0.93~17.0)	0.624		
左室駆出率<40%	0.55(0.12~2.46)	0.4309		
BNP>200 pg/dl	1.08(0.41~2.87)	0.8729		
アルドステロン>100 pg/dl	0.46(0.10~2.05)	0.3086		
術中因子				
内胸動脈使用	0.61(0.21~1.77)	0.3645		
体外循環時間>120 min	1.11(0.48~2.59)	0.8051		
hANP	0.29(0.11~0.74)	0.010	0.48(0.07~3.6)	0.476
術後因子				
ARB	0.16(0.05~0.55)	0.004	1.8(0.21~15.1)	0.595
ACE-I	2.68(0.96~7.51)	0.0598		
Beta blocker	0.20(0.03~1.50)	0.1167		
Aldosterone blocker	0.04(0.01~0.30)	0.002	0.03(0.002~0.74)	0.032
カルシウム拮抗剤	1.10(0.45~2.67)	0.8356		
スタチン	0.37(0.14~0.96)	0.040	0.60(0.05~6.81)	0.6815
BNP(3カ月)>200 pg/ml	45.4(15.1~136.7)	<0.0001	11.6(2.2~62.5)	0.004
アルドステロン(3カ月)>100 pg/ml	75.4(23.8~239.4)	<0.0001	50.8(6.0~433.1)	0.0003

IABP: intra aortic balloon pumping, V-A: veno-arterial CK: creatine kinase, ARB: angiotensin II receptor blocker, ACE-I: angiotensin-converting enzyme inhibitor

さらに術後2年までの心事故回避率が、hANP投与群でプラセボ群に比べ有意に低いことを報告した¹⁴⁾。本研究においても、BNP値が心事故非発生例で低く、術中からのhANP投与が術後3カ月値にも影響し、心事故発生を予防したと考えている。hANPの有効性は循環器内科領域から報告がなされ、AMIに対する唯一の大規模研究(J-WIND study)では、hANP群ではプラセボ群に比べ、有意に梗塞サイズを縮小させ、心機能を改善させ、治療後の心臓死、心不全がプラセボ群に比べ有意に少なかったと報告している¹⁵⁾。Kasamaらは、AMIに対し、PCI後hANPを48時間投与し、心臓交感神経活性の改善効果と左室リモデリング予防効果を報告している¹⁶⁾。またBNP

は日本では使用できないが、欧米で使用されている。心臓手術におけるBNP投与に関する興味深い無作為前向き研究が米国から報告(NAPA trial)された¹⁷⁾。対象は低心機能症例のCABGで、BNP群で術後早期の血清クレアチニン値のピーク値が低く、糸球体濾過量が高く、BNPが術後の腎機能保持に有効であったこと、さらに術後180日までの生存率がBNP群はプラセボ群に比べ有意に高かったことを報告している。さらに、メイヨークリニックから術前腎機能障害の患者に対し、BNPを投与する無作為前向き研究が報告された¹⁸⁾。パイロット研究の結果ではあるが、術後の血清シタチン、アルドステロン、推算クレアチニン・クリアランスがBNP群で良好であっ

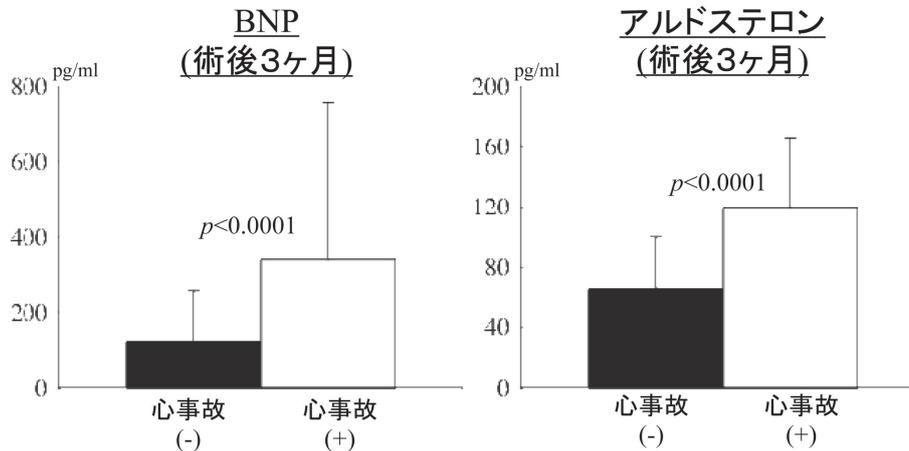


図2 術後3カ月のBNP，アルドステロン値と心事故との関係

たと報告され、今後の症例数を増やしての結果が期待される。心臓外科領域に関するhANPあるいはBNPに関する研究は数施設から報告されているが、遠隔期から検討している報告はわれわれの施設からのものしかない^{12, 14}。

本研究から術後急性期はhANPにより、遠隔期はアルドステロンブロッカーやARBによりアルドステロン値を抑制したことも心事故発生を予防したと考えている。アルドステロンは左室リモデリングに強く関係し、術後の心事故発生を予防することに繋がるホルモンである。心不全を対象としたアルドステロンブロッカー(スピロラクトン)の大規模研究(RALES試験)では、アルドステロンブロッカー投与群で死亡率や再入院率が非投与群に比べ有意に低かったと報告されている¹⁹。低左室機能を伴ったAMIについての大規模研究(EPHESUS)では、アルドステロンブロッカー(エブレノン)投与群が非投与群に比べ、心関連死亡が有意に低いことを報告している²⁰。またARBやACE-Iについても、心不全や急性心筋梗塞を対象とした研究は行われており、それらの有効性に関する報告も多い。しかし、CABG後の内服治療に関する研究は少なく、一定の見解を得ていない。とくにACSやAMI症例に対するCABG後の内服治療に関する報告はない。CABG後の内服治療について、Okraïnećらは、過去の無作為前向き研究をレビューして、アスピリンとスタチンは心血管イベントを軽減させるために投与した方が良いと述べている。カルシウム拮抗剤については橈骨動脈を使用した患者には短期の投与は有効であるが、長期成績については不明であり、βブロッカーとACE-Iに関する無作為前向き研究は各1つのみで、有効であるかは不明のため、さらなる研究が必要であると述べている²¹。Filionらも、過去の無作為前向き研究をレビューしているが、ACE-Iについては、1つの無作為前向き研究を含め4つしか報告されておらず、また十分な長期での観察でないため、その有効性は不明であるとしている。βブロッ

カーについては、3つの無作為前向き研究を含め小規模な研究報告であり、さらにβブロッカーが術後心房細動を減少させるとの報告はあるものの、十分な検討ではないと報告している²²。

本研究の結果から心臓手術中・術後のhANP、アルドステロンブロッカー、ARBの投与が遠隔期の心事故を回避する有効性が示唆された。本研究は後ろ向き研究であり、今後アルドステロンブロッカーやARBに関する無作為前向き研究についても報告し、その有効性、問題点について明らかにしていきたい。

V. 結 語

ACSに対する緊急手術症例の早期成績だけでなく、遠隔成績についても検討した。本研究からショックと合併した急性心筋梗塞症例の早期成績は不良であり、遠隔成績も満足いく結果ではなかった。VABを必要とするショック症例やCPK-MB 100 U/lを超える症例については、CABGを選択すべきか、PCIを選択すべきかを循環器内科医師と今まで以上に検討する必要があると考えられた。術中hANPの使用、術後のアルドステロンブロッカー、ARBの使用はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系をコントロールすることで左室リモデリング抑制、梗塞範囲縮小効果、心機能改善効果が期待され、遠隔成績の改善に寄与することが示唆された。手術だけでなく、術中・術後管理など長期的予後を考慮した治療が必要と考えられた。

謝 辞

本研究は、文部科学省の科学研究費、日本大学医学部同窓会60周年記念医学奨励研究、日本大学医学部創立50周年記念奨励研究のサポートをえて、研究が行われた。

文 献

- 1) Monteiro P: Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006; **114**: I-467-I-472
- 2) Rastan AJ, Eckenstein JI, Hentschel B, Funkat AK, Gummert JF, Doll N, Walther T, Falk V, Mohr FW: Emergency coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndrome: beating heart versus conventional cardioplegic cardiac arrest. *Circulation* 2006; **114**: I477-I485
- 3) Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A: The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: The Euro heart survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005; **103**: 44-47
- 4) Thielmann M, Massoudy P, Neuhaeuser M, Tsagakakis K, Marggraf G, Kamler M, Mann K, Erbel R, Jakob H: Prognostic value of preoperative cardiac Troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2006; **114**: I-448-I-453
- 5) Sergeant P, Blackstone E, Meyns B: Early and late outcome after CABG in patients with evolving myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; **11**: 848-856
- 6) Miyahara K, Matsuura A, Takemura H, Saito S, Sawaki S, Yoshioka T, Ito H: On-pump beating-heart coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction has lower mortality and morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **135**: 521-526
- 7) Guidelines for Management of Acute Coronary Syndrome without Persistent ST Segment Elevation (JCS 2007), http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_yamaguchi_h.pdf
- 8) White HD, Assmann SF, Sanborn TA, Jacobs AK, Webb JG, Sleeper LA, Wong CK, Stewart JT, Aylward PEG, Wong SC, Hochman JS: Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complication by cardiogenic shock; Results from the should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock (SHOCK) trial. *Circulation* 2005; **112**: 1992-2001
- 9) Sezai A, Shiono M, Orime Y, Hata H, Hata M, Negishi N, Sezai Y: Low-dose continuous infusion of human atrial natriuretic peptide during and after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; **69**: 732-738
- 10) Sezai A, Hata M, Wakui S, Shiono M, Negishi N, Kasamaki Y, Saito S, Kato J, Minami K: Efficacy of low-dose continuous infusion of alpha-human atrial natriuretic peptide (hANP) during cardiac surgery: possibility of postoperative left ventricular remodeling effect. *Circ J* 2006; **70**: 1426-1431
- 11) Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, Osaka S, Takayama T, Kasamaki Y, Hirayama A, Minami K: Influence of continuous infusion of human atrial natriuretic peptide on renal function during cardiac surgery: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 1058-1064
- 12) Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, Fujita K, Takayama T, Kasamaki Y, Hirayama A, Minami K: Continuous low-dose infusion of human atrial natriuretic peptide in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting: The NU-HIT trial for LVD. *J Am Coll Cardiol* (in press)
- 13) Wakui S, Sezai A, Tenderich G, Hata M, Osaka S, Taniguchi Y, Koerfer R, Minami K: Experimental investigation of direct myocardial protective effect of atrial natriuretic peptide in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **139**: 918-925
- 14) Sezai A, Hata M, Wakui S, Niino T, Takayama T, Hirayama A, Saito S, Minami K: Efficacy of continuous low-dose hANP administration in patients undergoing emergent coronary artery bypass grafting for acute coronary syndrome. *Circ J* 2007; **71**: 1401-1407
- 15) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, Seguchi O, Myoishi M, Minamino T, Ohara T, Nagai Y, Nanto S, Watanabe K, Fukuzawa S, Hirayama A, Nakamura N, Kimura K, Fujii K, Ishihara M, Saito Y, Tomoike H, Kitamura S: Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomized trials. *Lancet* 2007; **370**: 1483-1493
- 16) Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, Kurabayashi M: Effects of intravenous atrial natriuretic peptide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 667-674
- 17) Mentzer RM, Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebel RF, Lubner JM, Smedira NG, on behalf of the NAPA investigators: Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 716-726
- 18) Chen HH, Sundt TM, Cook DJ, Heublein DM, Burnett JC: Low dose nesiritide and the preservation of renal function in patients with renal dysfunction undergoing cardiopulmonary-bypass surgery: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Circulation* 2007; **116**: I134-I138
- 19) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med* 1999; **341**: 709-717
- 20) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatin M; Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1309-1321
- 21) Okainec K, Platt R, Pilote L, Eisenberg MJ: Cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 177-184
- 22) Filion KB, Pilote L, Rahme E, Eisenberg MJ: Perioperative use of cardioac medical therapy among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a systematic review. *Am Heart J* 2007; **154**: 407-414