

冠動脈バイパス術と遅発性脳梗塞

土井 潔, 夜久 均

Doi K, Yaku H: **Delayed stroke after coronary artery bypass grafting.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 142-145

I. はじめに

脳梗塞は最も重篤な冠動脈バイパス術(CABG)の合併症であるが、過去の研究の多くは脳梗塞を周術期における一括りのイベントとして取り扱っており、発症時期による病態の違いを検討したものは少ない。いわゆる術中に発症する脳梗塞の大部分は、上行大動脈への操作に伴って遊離する粥状硬化片に起因した塞栓性脳梗塞であると考えられている¹⁾。しかしながらCABG周術期脳梗塞の半分以上は、手術中に発症するのではなく、患者が明らかな神経学的異常を認めることなく全身麻酔から一旦は覚醒した後に発症すると言われている²⁾。そしてこの遅発性脳梗塞のおおまかな特徴は表1のようになるが、その病因やメカニズムについてははまだ明らかにされていない。今回、この遅発性脳梗塞に関する最近の知見をまとめ、さらに発症のメカニズムについて考察を加えた。

II. 発症頻度・時期

2516例の単独CABG症例を対象に術後30日以内の脳梗塞発症を検討したNishiyamaらの報告では、63%が遅発性脳梗塞であった³⁾。その発症頻度をみると術後1週間ほどは多いが、その後減少し術後30日ほどでほぼ定常状態になった。また、on-pump CABGに比較しoff-pump CABGでは術中脳梗塞の発症率は有意に低かったが(1.1% vs 0.1%)、遅発性脳梗塞の発症率に差はなかった(1.4% vs 0.9%) (表2)。Cleveland Clinicにおける45432例の単独CABG症例を対象とした研究では、58%が遅発性脳梗塞であった²⁾。その発症頻度は術後40時間目にピークに達した後減少し、術後6日目にほぼプラトーになった(図1)。また、心停止下に行うconventional CABGと比較すると、off-pump CABGやon-pump beating CABGでは術中脳梗塞の発症率が有意に低かったにもかかわらず、遅発性脳梗塞の発症率にはやはり差がなかったと報告している(表2)。われわれの施設におけるoff-pump CABG 611

症例の検討では、術中脳梗塞の発症がゼロだったにもかかわらず遅発性脳梗塞を8例(1.1%)認め、手術から脳梗塞発症までの期間は平均8.8日(0-18日)だった⁴⁾。さらにPeelらはon-pump CABGにおける遅発性脳梗塞発症のピークが術後2日目だったのに対し、off-pump CABGでは少し遅く術後4日目だったと報告している⁵⁾。

以上より遅発性脳梗塞を引き起こす因子は、術後2-5日目ころに最も強く発現しその後減弱しながらも数週間にわたってその効果が残存すると考えられる。

III. 症状・病態

術中脳梗塞と比較すると、一般的に遅発性脳梗塞が原因で死亡する割合は少ない⁶⁾。また遅発性脳梗塞では症状が改善する傾向にあり、四肢麻痺等の重篤な後遺症が残る割合は少ないと言われている。たとえばKollarらの報告では術中に脳梗塞を発症した患者12例のうち1例は死亡し残りの全例に何らかの神経症状が残存したが、遅発性脳梗塞を発症した患者20例では死亡例はなく5例では最終的に神経症状が消失したと報告している⁷⁾。また、Lisleらによると術中脳梗塞症例と比較した場合、遅発性脳梗塞症例では病院死亡率(41% vs 13%)だけでなく退院時にリハビリが必要な割合(93% vs 53%)も少なかった⁸⁾。すなわち遅発性脳梗塞によるダメージは比較的小さいと考えられる。

脳梗塞の大部分は塞栓(embolism)あるいは低灌流(hypoperfusion)によって引き起こされる。両者が混在している場合もあり、実際の臨床像やCT・MRI画像所見からも判別が困難な症例も存在する⁹⁾。しかしながら過去の報告をみると^{6, 10, 11)}、術中脳梗塞も遅発性脳梗塞もその大部分は塞栓性に発症していると考えられる(表3)。

IV. 危険因子

遅発性脳梗塞の危険因子を検討した過去の研究をみると、女性患者・脳梗塞の既往歴・頭頸部血管病変の合併・上行大動脈の高度動脈硬化性変化を候補に挙げた報告が多い^{2, 3, 6, 12)} (表4)。一方で周術期脳梗塞の原因の一つであることが疑われてきた低心機能や術後の一過性心房細動を危険因子に挙げているものは少なかった。しかしなが

京都府立医科大学大学院医学研究科心臓血管外科(〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465)

表1 CABG 術後の遅発性脳梗塞の特徴

- 1) 発症率のピークは術後2から5日目であり、徐々に減少するものの術後30日目頃までそのリスクは続く。
- 2) Conventional CABGと比較し、off-pump CABGでは術中脳梗塞の発症率は低いが、遅発性脳梗塞の発症率は変わらない。
- 3) 術中脳梗塞と比較すると、遅発性脳梗塞の死亡率は低い。また症状も改善しやすく、四肢麻痺などの重篤な後遺症が残ったりする割合は少ない。
- 4) 臨床・画像所見では、低灌流性よりも塞栓性脳梗塞の割合が多い。

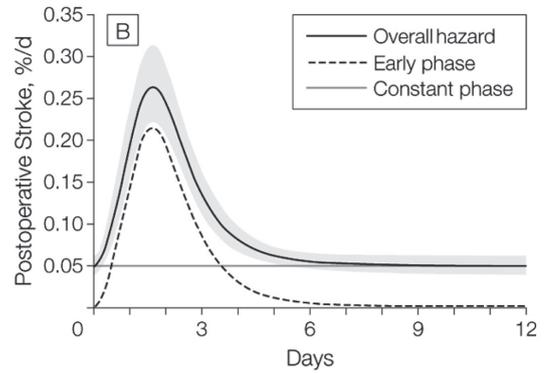


図1 遅発性脳梗塞発症頻度の推移。術後40時間目にピークに達した後減少し、6日目にほぼプラトーになった。文献2)より改編。

表2 術中および遅発性脳梗塞の発症率

		発症率			
		術中脳梗塞		遅発性脳梗塞	
Nishiyama ³⁾	2009	OPCAB	0.1%	OPCAB	0.9%
		ONCAB	1.1%	ONCAB	1.4%
Doi ⁴⁾	2010	OPCAB	0%	OPCAB	1.1%
Tarakji ²⁾	2011	OPCAB	0.14%	OPCAB	0.6%
		ON-BCAB	0%	ON-BCAB	1.3%
		CCAB	0.5%	CCAB	0.8%

OPCAB: off-pump CABG, ONCAB: on-pump CABG (on-pump beating/arrested CABG), ON-BCAB: on-pump beating CABG, CCAB: conventional (on-pump arrested) CABG

表3 CABG 周術期脳梗塞における塞栓性脳梗塞および低灌流性脳梗塞の割合

		術中脳梗塞		遅発性脳梗塞	
Blossom ¹⁰⁾	1992	塞栓性	8例	塞栓性	17例
		低灌流性	8例	低灌流性	13例
Hogue ⁶⁾	1999	塞栓性	11例	塞栓性	18例
		低灌流性	5例	低灌流性	11例
Likosky ¹¹⁾	2003	塞栓性	62.9%	塞栓性	66.5%
		低灌流性	13.3%	低灌流性	4.5%

表4 遅発性脳梗塞の危険因子

	年齢	女性	糖尿病	腎不全	脳梗塞の既往	頭頸部血管病変	大動脈石灰化	低心機能	術後 Af
Hogue ⁶⁾	×	○	○	?	○	×	○	× ^{*)}	× ^{*)}
Filsoufi ¹²⁾	×	○	×	×	×	?	○	×	?
Nishiyama ³⁾	×	×	×	×	○	?	?	×	○
Doi ⁴⁾	×	×	×	×	?	○	?	×	×
Tarakji ²⁾	○	○	○	○	○	○	?	○	×

○：陽性，×：陰性，?：検討せず

*)：低心機能患者が術後に心房細動を合併した場合にのみ危険因子となる。

ら Hogue らは低心機能患者が術後に心房細動を発症した場合には、遅発性脳梗塞のリスクとなりうると報告している⁶⁾。また遅発性脳梗塞ではないが、Schachner らは CABG 術後5年間に脳梗塞を発症する危険因子として大動脈壁の厚さが4 mm 以上であること、頸動脈病変の合併および脳梗塞の既往歴を挙げている¹³⁾(図2)。なお、off-pump CABG は術中脳梗塞の予防因子ではあるが、遅発性脳梗塞の予防因子にも危険因子にもならないと報告されている³⁾。

V. 発症のメカニズム

先に述べたごとく CABG 術後に多発する一過性心房細

動は、周術期脳梗塞の原因の一つであることが強く疑われてきた¹⁴⁾。Lahtinen らは遅発性脳梗塞の59%において先行する一過性心房細動のエピソードが存在したと報告している¹⁵⁾。一方で Kollar らの研究では25%の症例にしかな先行する心房細動のエピソードを認めなかった⁷⁾。そして多変量解析などを用いた研究をみる限り、術後の一過性心房細動が遅発性脳梗塞発症の主要な原因である可能性は低い(表4)。

それに対し頭頸部血管病変の合併は、同様の研究結果から遅発性脳梗塞の有力な危険因子であると考えられている。一般的に頭頸部血管病変が脳梗塞を発症するパターンには低灌流性(hypoperfusion)と血栓塞栓性

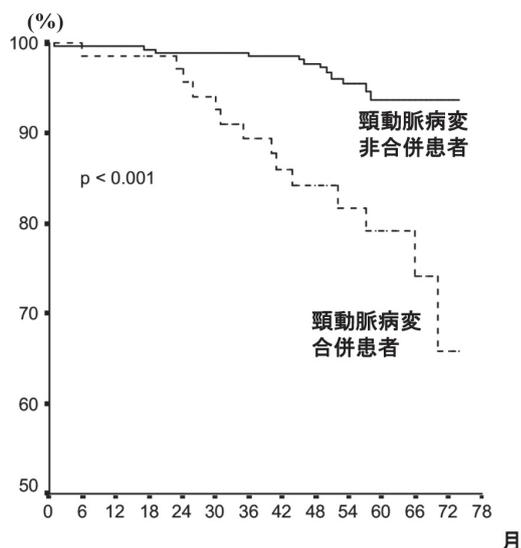


図2 CABG術後遠隔期における脳梗塞回避率
頸動脈病変を合併している患者では、脳梗塞の発症率が有意に高い。文献13)より改編。

(thrombo-embolism)の2種類がある。低灌流性の脳梗塞は、頸動脈や頭蓋内動脈に存在する狭窄部の末梢血流が不足した結果発症し、狭窄の程度だけでなく脳血管自身の持つ血流調整能力も大きく関与すると言われている¹⁶⁾。一方で血栓塞栓性の脳梗塞は、頸動脈や頭蓋内動脈に存在する粥状硬化部に形成された血栓が遊離して塞栓症を起こした結果発症する¹⁷⁾。「症状・病態」の項で述べたごとく、遅発性能梗塞の多くは比較的軽症であり、その臨床・画像所見は塞栓性であることが多いことから、遅発性脳梗塞の主因は頭頸部動脈病変に形成された微小血栓に起因する塞栓症ではないかと考えられる。

さらに発症のメカニズムを解明する上で重要なことは、「発症頻度・時期」の項で述べたように遅発性脳梗塞を引き起こす因子は、術後2-5日目ころに最も強く発現するとその後徐々に減弱し最終的に30日目頃に通常状態へ復帰するらしいという点である。Off-pump CABG症例において高度の頭頸部病変合併群と非合併群の術後脳梗塞発症率を比較したわれわれの研究では、両群ともに術後最初の1カ月間の発症率(人時発生率¹⁸⁾)がそれ以降の1カ月あたりの発症率よりも高くなった⁴⁾。そしてその程度は合併群(26.8倍: 3.75/0.14)のほうが非合併群(4.8倍: 0.24/0.05)よりも著しかった(表5)。すなわち頭頸部病変を合併する患者では、普段でも脳梗塞を発症する可能性が高いが、CABG術後の1カ月間は特に高くなることを意味している。

この現象を説明する仮説として、術後に認められる凝固能亢進の関与が考えられる。Parolariらの研究によるとoff-pump CABG術後に観察される凝固線溶系の活性化や

表5 CABG術後遠隔期における脳梗塞発症率

	1カ月あたりの脳梗塞発症率 (人時発生率 ¹⁸⁾)	
	術直後1カ月	術後2カ月目以降
頭頸動脈病変合併群	3.75(7/196)	0.14(10/189)
頭頸動脈病変非合併群	0.24(1/415)	0.05(10/414)

一カ月あたりの脳梗塞発症率は人時発生率¹⁸⁾を用いて表示されている。

血管内皮細胞の障害のレベルは、4から8日目に急上昇し30日目頃に通常状態に復帰すると報告した¹⁹⁾。また、手術を契機に引き起こされる血小板の活性化のレベルは、術後2日目頃に再上昇した後30日ほどかけて徐々に通常状態に戻る²⁰⁾。さらにアスピリンを用いた血小板凝集抑制効果は、術後数日間にわたり十分に発揮されないことも知られている²¹⁾。以上より術後しばらくの間は、通常よりも頭頸部血管病変部に微小血栓が形成され易いのではないかと考えられる。

VI. 予 防

これまでの研究をみると、一過性の心房細動にせよ頭頸部血管病変の合併にせよ遅発性脳梗塞の発症に血栓形成が関与している可能性は非常に高い。従って遅発性脳梗塞を予防するためには、CABG術後早期からおよそ30日間は積極的な抗凝固・抗血小板療法が重要である。

また、頭頸部血管病変の合併が遅発性脳梗塞の危険因子であるならば、予防策としてCABGと同時あるいは二期的に頸動脈血管形成術を行うという選択肢の是非を考えなければならない。これまでの報告によると同時手術あるいは二期的手術にかかわらず、頸動脈の内膜摘除術を行った患者では脳梗塞の発症率が4%であった²²⁾。さらにGuzmanらは、術前に予防的な頸動脈ステント留置術を行った患者では、CABG術後30日までの期間に脳梗塞を発症するリスクが6.1%であったと報告している²³⁾。先に述べたごとく遅発性脳梗塞の発症率が通常1%前後であり、そのほとんどが比較的軽い神経症状であることを考慮すると、頸動脈血管形成術の適応には現在のところ慎重にならざるを得ない。

VII. おわりに

遅発性脳梗塞は軽症であることが多く、退院後に発症するケースもあるため術中脳梗塞に比べるとこれまでのところ認知度は低かった。しかし、高次機能障害などが残ることもあり、患者のQOLを低下させる合併症の一つであることは間違いない。今後は発症のメカニズムの解明や予防法の確立が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Borger MA, Ivanov J, Weisel RD, Rao V, Peniston CM: Stroke during coronary bypass surgery: principal role of cerebral macroemboli. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; **19**: 627-632
- 2) Tarakji KG, Sabik JF, Bhudia SK, Batizy LH, Blackstone EH: Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA* 2011; **305**: 381-390
- 3) Nishiyama K, Horiguchi M, Shizuta S, Doi T, Ehara N, Tanuguchi R, Haruna Y, Nkagawa 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
- 4) Doi K, Yaku H: Importance of cerebral artery risk evaluation before off-pump coronary artery bypass grafting to avoid perioperative stroke. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; **38**: 568-572
- 5) Peel GK, Stamou SC, Dullum MKC, 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
- 6) Hogue CW, Murphy SF, Shechtman KB, Davila-Roman VG: Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999; **100**: 642-647
- 7) Kollar A, Lick SD, Vasquez KN, Conti VR: Relationship of atrial fibrillation and stroke after coronary artery bypass graft surgery: When is anticoagulation indicated? *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: 515-523
- 8) Lisle TC, Barrett KM, Gazoni LM, Swenson BR, Scott CD, Kazemi A, Kern JA, Peeler BB, Kron IL, Johnston KC: Timing of stroke after cardiopulmonary bypass determines mortality. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 1556-1563
- 9) Klijn CJ, Kapelle LJ: Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 1008-1017
- 10) Blossom GB, Fietsam R, Bassett JS, Glover JL, Bendick PJ: Characteristics of cerebrovascular accidents after coronary artery bypass grafting. *Am Surg* 1992; **58**: 584-589
- 11) Likosky DS, Marrin CAS, Caplan LR, Baribeau YR, Morton JR, Weintraub RM, Hartman GS, Hernandez F, Braff SP, Charlesworth DC, Malenka DJ, Ross CS, O' Connor GT: Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2003; **34**: 2830-2834
- 12) 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
- 13) Schachner T, Zimmer A, Nagele G, Laufer G, Bonatti J: Risk factors for late stroke after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **130**: 485-490
- 14) Stamou SC, Hill PC, Dangas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MKC, Bafi AS, Corso PJ: Stroke after coronary artery bypass: Incidence, predictors and clinical outcome. *Stroke* 2001; **32**: 1508-1513
- 15) Lahtinen J, Biancari F, Salmela E, Mosorin M, Satta J, Rainio P, Rimpilainen J, Lepojarvi M, Juvonen T: Postoperative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 1241-1244
- 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 Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **134**: 690-696
- 17) Ogata J, Masuda J, Yutani C, Yamaguchi T: Mechanisms of cerebral artery thrombosis: a histopathological analysis on eight necropsy cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 17-21
- 18) Pearce N: Effect measures in prevalence studies. *Environ Health Perspect* 2004; **112**: 1047-1050
- 19) 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 artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **130**: 303-308
- 20) Bednar F, Osmancik P, Vanek T, Mocikova H, Jares M, Straka Z, Widimsky P: Platelet activity and aspirin efficacy after off-pump compared with on-pump coronary artery bypass surgery: results from the prospective randomized trial PRAGUE 11-Coronary Artery Bypass and Reactivity of Thrombocytes (CABARET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **136**: 1054-1060
- 21) Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber AA, Gams E, Schror K, Hohlfeld T: Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; **108**: 542-547
- 22) Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR: A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; **26**: 230-234
- 23) Guzman LA, Costa MA, Angiolillo DJ, Zenni M, Wludyka P, Silliman S, Bass TA: A systemic review of outcomes in patients with staged carotid artery stenting and coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2008; **39**: 361-365