



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1980号
学位記番号	第1391号
氏名	小川 真司
授与年月日	令和5年9月25日
学位論文の題名	<p>Propensity score analysis comparing off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in older adults (傾向スコアマッチングを用いた後期高齢者におけるオフポンプ冠動脈バイパス術とオンポンプ冠動脈バイパス術の比較検討)</p> <p>General Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2023 Feb 18. Epub.</p>
論文審査担当者	主査： 瀬尾 由広 副査： 奥田 勝裕, 鈴木 貞夫

論文内容の要旨

【目的】体外循環に伴う侵襲を軽減し、冠動脈バイパス術を低侵襲化する目的で、オフポンプ冠動脈バイパス術（OPCAB）は1990年代に導入された。本邦では、欧米に比べOPCABの比率は高く、初回待機手術では、約60%がOPCABで施行されている。冠動脈バイパス術の術後合併症に関して、logistic EuroSCOREによる手術リスク別の比較検討を行った本邦におけるOPCABとオンポンプ冠動脈バイパス術（ONCAB）のランダム化試験であるCREDO-Kyoto試験ではlogistic EuroSCOREが6%以上のハイリスク症例群ではONCAB群に比べOPCAB群で脳卒中の発症率が低下した。昨今高齢社会となった本邦では冠動脈バイパス術を施行される後期高齢者は増加の一途をたどっている。これまで、高齢者を対象としたOPCABとONCABの比較検討は数々行われてきたが、ほとんどが術後早期成績のみしか検討されておらず、今回遠隔期成績を含め後期高齢者を対象としたOPCABとONCABの術後成績を比較検討した。

【方法】対象は名古屋市立大学病院、名古屋市立大学医学部附属東部医療センター、刈谷豊田総合病院において2009年7月から2020年12月までに単独冠動脈バイパス術を実施した75歳以上の患者226名であり、内訳はOPCAB群141例（62.4%）、ONCAB群85例（37.6%）であった。患者背景を比較すると、術前左室駆出率、3枝病変比率、術前クレアチニンレベルに両群間で有意差が出たため、傾向スコアマッチング法を用いて各群68例ずつ合計136例のコホートを作成し主要心イベント（死亡、再血行再建、心筋梗塞）を含む中期成績を比較検討した。

【結果】術後早期の結果として、手術時間、末梢吻合数、赤血球輸血量、ICU滞在日数、入院日数は有意にONCAB群で増加を認めた。特に赤血球輸血量はONCAB群でOPCAB群の約4倍もの量を要した。さらにONCAB群では有意に術後心房細動発生率が高かった。手術死亡、脳梗塞発生率は両群間に有意差はなかった。平均観察期間は4.1±2.6年であり、遠隔期成績として3年生存率はOPCAB群91%、ONCAB群72%であり、有意にOPCAB群の方が生存率が高かった。（log rank $p = 0.007$ ）心臓関連死亡に限ると両群間に有意差はなかった。観察期間中に全コホートにおいてOPCAB群で18例、ONCAB群で25例の死亡、OPCAB群で5例、ONCAB群で4例の再血行再建、OPCAB群で1例、ONCAB群で2例の心筋梗塞を観察した。術後死亡の独立した危険因子は赤血球輸血量（ハザード比1.04）、喫煙（ハザード比2.78）であった。

【考察】Afilaloらが59のランダム化試験からまとめた8961例のOPCABとONCABの比較検討では両群の死亡率に有意差は認めないものの、OPCAB群では脳合併症率が30%低かった。また、2012年に報告された4752例のOPCAB、ONCAB両群間のランダム化試験であるCORONARY trialでは、術後30日死亡率（2.5% vs. 2.5%）、脳卒中、心筋梗塞、透析導入においてOPCAB群とONCAB群の間に有意差はなかったが、急性腎機能障害（28.0% vs. 32.1%, $p = 0.01$ ）、呼吸不全（5.9% vs. 7.5%, $p = 0.03$ ）の発症率はOPCAB群で有意に低かった。また再血行再建率は0.7% vs. 0.2%, ($p = 0.01$)とOPCAB群で高く、OPCABで腎障害と呼吸障害は軽減されたが、再血行再建の点で不利であった。2016年にはCORONARY trialの術後5年の成績が発表されたが全死亡、脳卒中、心筋梗塞、透析導入、再血行再建、QOL、コストにおいて両群間に有意差は認められなかった。しかし、本邦の手術データベースを用いた解析では、腎機能障害を有する患者ではOPCABにより手術死亡率の低下を認めた。今回我々の研究では術後中期成績としてOPCAB群で有意な死亡率の減少を認めた。本研究では術後死亡の独立危険因子の一つとして赤血球輸血量が挙げられた。今までの報告でもONCABはOPCABに比べ輸血量が増加することが報告されており、よく知られていることである。ONCABでは手術時の人工心肺使用による過剰なヘパリン投与、機械的溶血、血小板機能障害、血液希釈などによる凝固障害が起こり、結果として輸血量が増加すると考えられる。実際、輸血量と死亡率は正の相関をするとの報告も散見され、高年齢になるほどその影響は大きくなるとの報告もある。また、輸血と術後心房細動発生も正の相関があるとの報告があり、術後心房細動発生が多くなったことが術後死亡を増やす一つの要因になったものと考えられる。人工心肺を使用すること自体が侵襲的なものであり、後期高齢者の手術において人工心肺を使用するかどうかの適応は慎重になるべきである。

【結語】後期高齢者におけるOPCABの術後中期成績は良好であり、ONCABと比し術後全死亡の低下を認めた。ONCABは術後心房細動発症、周術期の輸血量の増加につながる恐れがある。

論文審査の結果の要旨

【目的】後期高齢者における冠動脈バイパス術 (OPCAB) とオンポンプ冠動脈バイパス術 (ONCAB) の遠隔期成績を含め術後成績を比較検討すること。

【背景】体外循環に伴う侵襲を軽減し、冠動脈バイパス術を低侵襲化する目的で OPCAB が 1990 年代に導入され、本邦の初回待機手術では約 60% が OPCAB を施行されている。一方、術後成績については ONCAB に対する OPCAB の優位性について一定の見解が得られていない。さらに本邦では超高齢社会が到来し、リスクが高い後期高齢者の症例が増加している。このため、後期高齢者における安全な術式の確立は重要な課題である。しかし、高齢者を対象とした OPCAB と ONCAB の比較検討は術後早期成績のみの検討が多く、遠隔期成績を含め術後成績については明らかになっていない。

【方法】対象は名古屋市立大学病院、名古屋市立大学医学部附属東部医療センター、および刈谷豊田総合病院において 2009 年 7 月から 2020 年 12 月までに単独冠動脈バイパス術を実施した 75 歳以上の患者 226 名である。内訳は OPCAB 群 141 例 (62.4%)、ONCAB 群 85 例 (37.6%) であった。患者背景を比較すると、術前左室駆出率、3 枝病変比率、術前クレアチニンレベルに両群間で有意差が出たため、propensity score matching 法を用いてこれらの指標の有意差を無くした各群 68 例ずつ合計 136 例のコホートを作成した。主要評価項目は術後の生存率で、副次評価項目は心疾患関連死回避率とした。

【結果】術後早期の結果として、手術時間、末梢吻合数、赤血球輸血量、ICU 滞在日数、入院日数は有意に ONCAB 群で増加していた。特に赤血球輸血量は ONCAB 群で OPCAB 群の約 4 倍もの量を要していたことが明らかになった。さらに ONCAB 群では術後心房細動発生率が有意に高かった。手術死亡、脳梗塞発生率は両群間に有意差はなかった。平均観察期間は 4.1 ± 2.6 年で、propensity score matching 後のコホートにおける生存率は OPCAB 群 91%、ONCAB 群 72% で、有意に OPCAB 群で生存率が高かった (log rank $p=0.007$)。一方、心臓関連死亡回避率に限ると両群間に有意差は認められなかった。一方、全コホートにおいては心臓関連死亡回避率にも有意差を認めた (log rank $p=0.005$)。全コホートにおいて Cox regression analysis により術後死亡の独立した危険因子を検討すると、赤血球輸血量 (1 単位あたりハザード比 1.04)、および現在の喫煙習慣 (ハザード比 2.78) が選択された。

【考察】冠動脈バイパス術後 OPCAB 群において有意な死亡率の減少が観察され、術後死亡の独立した危険因子として赤血球輸血量が明らかになった。従来の報告でも ONCAB は OPCAB に比べて輸血量が増加することが報告されており、今回の結果はこれらの結果を支持するものである。その原因として、ONCAB では手術時の人工心肺使用による過剰なヘパリン投与、機械的な溶血、血小板機能障害、血液希釈などにより凝固障害が発生することが挙げられる。これまでも輸血量と死亡率とは正の相関があると報告されており、さらに高齢になるほどその影響が大きくなると言われている。さらに、本研究でも認められたように輸血は術後心房細動の発生にも関与すると報告されており、術後心房細動が術後死亡を増加させる要因の一つと考えられている。このように ONCAB では人工心肺の使用によって増える輸血を介して様々な合併症を生じる可能性があり、特にリスクの高い後期高齢者では人工心肺の使用について慎重な議論が必要である。

【結論】後期高齢者において OPCAB と ONCAB の術後成績を比較した結果、手術後の生存率が OPCAB 群で改善されることが明らかになった。ONCAB では人工心肺を使用することにより周術期の輸血量が増加し、その結果、様々な合併症が生じて予後が悪化すると考えられる。したがって、リスクが高い後期高齢者の場合は ONCAB の適応をより慎重に検討する必要がある。

【審査の内容】公聴会では、上記の論文要旨が申請者より発表された後、主査の瀬尾教授より統計解析に関すること、術後虚血心筋の salvage が予後に及ぼした影響、本研究の clinical implication などについて計 5 項目、第一副査の奥田教授より OPCAB と ONCAB の適応の相違について、OPCAB の技術力を向上させる工夫について、本研究の対象と 75 歳未満の患者での結果の相違についてなど計 8 項目、第二副査の鈴木教授より、propensity score matching 法について、propensity score matching と randomized control trial との差異について、Cox regression 解析における説明変数の選択についてなど統計学的解析の妥当性を中心に計 7 項目

の質問があった。本論文の著者はこれらの質問に概ね満足 of いく回答を行ない、学位論文の主旨を十分理解していると判断した。

本研究は後期高齢者における OPCAB の有用性と安全性について報告し、臨床的に意義があると考えられた。よって、本論文の著者は博士（医学）の学位を授与するにふさわしいと判定した。

論文審査担当者 主査 瀬尾 由広 副査 奥田 勝裕、鈴木 貞夫