

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等生活病対策総合研究事業

長期遠隔成績からみた糖尿病患者に対する  
至適冠血行再建法に関する研究  
(多施設共同レトロスペクティブコホート研究)

平成19年度 総括・分担研究報告書

平成20(2008)年3月

主任研究者 小林 順二郎

国立循環器病センター

## 目 次

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等生活病対策総合研究事業

長期遠隔成績からみた糖尿病患者に対する至適冠血行再建法に関する研究  
(多施設共同レトロスペクティブコホート研究)

・ 総括研究報告書 .....	1
・ 研究概要書 .....	9
・ 研究計画書 .....	11
・ 班研究データベース・フォーム .....	17
・ Graft design strategies with optimum antegrade bypass flow in total Arterial off-pump coronary artery bypass .....	23
・ Predictive factors for the intermediate-term patency of arterial grafts in Aorta no-touch off-pump coronary revascularization .....	30
・ The effects of bypass flow on early and intermediate term outcomes in total arterial complete revascularization for three-vessel disease .....	37
・ 左冠動脈主幹部および近位部病変に対する両側内胸動脈使用の有用性: 開存静脈グラ フトからの competitive flow の可能性の検討 .....	60
・ Hybrid therapy for rapid enlargement of hibernating coronary arteriovenous fistulas. ....	64
・ Patency rate of internal thoracic artery to left anterior descending artery .....	67
・ Efficacy of angiographically confirmed complete revascularization and prevention of competitive flow in total arterial off-pump coronary artery bypass .....	81

# 総括研究報告書

## ・ 概要

糖尿病に合併する虚血性心疾患に対する治療指針の確立を目的として、これまでにカテーテルインターベンション、もしくは冠動脈バイパス手術を施行した症例について、治療成績と遠隔期の合併症の発生の有無を、診療録の内容を過去に遡って患者登録、データ集計、比較検討を行う。特に、冠動脈病変の特徴、狭窄部の性状や血管径などや、糖尿病の進行度や管理の厳重さ、フォロー期間での糖尿病進行の有無と心事故の関連などについての検討を行う。これにより、本邦の実情にあった、治療方針の決定や予後の予測が可能にな

ることが期待され、今後の診療に重要な意義があるものと考えられる。

## ・ 目的

糖尿病は、近年の健康への意識の高まりから生活習慣病として注目される疾患のひとつである。特に先進諸国において重大な健康問題である糖尿病は、さまざまな合併症の原因となる。なかでも最も重篤な慢性期合併症の一つとして虚血性心疾患が挙げられ、独特な冠動脈の硬化と血管径の狭小化を来す。冠動脈病変に対する治療の成績は、糖尿病患者の生命予後と直結することから、また、近年の手術方法の変遷やカテーテル治療の進

歩ともあわせ、治療体系の再構築が急務である。本邦は、冠動脈バイパス術においては、長期開存に優れるとされる動脈グラフトの使用頻度が高く、また、人工心肺を用いずに心拍動下に吻合を行ういわゆるオフポンプ手術が標準的となっている。また、欧米諸国と比較し、患者追跡率が一般に高いとされている。このことから急性期から遠隔期における患者死亡、心血管イベントを糖尿病患者の術前状態、冠動脈病変の特徴、血行再建方法、造影検査結果等から検討することで、外科内科の領域にとられず至適血行再建法の確立を目的とする。

#### ・対象及び方法

対象は、まず 2001 年 1 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日の間に冠動脈に対するカテーテル治療 (PCI 群) もしくは冠動脈バイパス手術 (CABG 群) を受けた糖尿病患者で、治療時の年齢は 20 歳以上とし、弁膜症やその他の手術を施行されている症例は対象から除外する。研究デザインとしては、多施設共同レトロスペクティブコホート研究とし、カルテにて治療前の患者の状態 (年齢、性別、冠動脈病変、心機能、糖尿病歴、糖尿病経口薬の有無、種類、インシュリン使用の有無、種類、糖尿病合併症、その他合併症等)、治療方法 (カ

テーテル治療の種類、手術における人工心肺使用の有無、手術におけるバイパスグラフトの種類、使用方法、治療後の投薬治療)、治療後の経過(死亡、心血管事故)を収集し、参加各施設より匿名化した状態でデータをデータセンターに集積し、術前、術中、術後院内因子について、単変量解析および多変量解析を組み合わせて検討する。

対象：以下の選択基準をすべて満たし、除外基準に抵触しない症例。

選択基準:

① 2000年1月1日から2006年12月31日の間に、冠動脈バイパス術を受けた患者のうち、

術前糖尿病と診断された症例

② 手術時年齢が20歳以上

除外基準：以下の基準に1つでも該当する症例は除外とする。

① 弁膜症や他の悪性疾患合併例、CABGと同時に他の手術(弁膜症手術、動脈瘤手術等)

を施行した例

② 術前ショック状態やrescue PCI

③ 急性心筋梗塞急性期(72時間以内)

④ 開心術の既往、1年以内にPCIの既往のあるPCI症例

研究デザイン：多施設共同レトロスペクティブコホート研究

方法：

① カルテにて情報の収集

② 参加各施設より匿名化し

た状態でデータをデータセンターに集積し解析

③ 最低術後 1 年までの経過を解析

④ 術前、術中、術後院内因子について、単変量解析および多変量解析を組み合わせて検討を行う。

・実施場所及び実施期間

実施医療機関：国立循環器病センター、秋田大学、大阪市立総合医療センター、鹿児島大学、京都府立医科大学、近畿大学、熊本大学、榊原記念病院、岩手医科大学、鹿児島大学、東京女子医科大学、東北大学、日本医科大学、NTT 東日本関東病院、福岡大学、横浜市立総合医療セ

ンター、和歌山医科大学、

調査実施予定期間：2007 年 12 月～2010 年 3 月

・本疫学研究に関する倫理的配慮

・本研究は、介入試験ではなく、また、人体から採取された試料を用いる研究ではなく、レトロスペクティブに既存資料等を用いる観察研究である。

・疫学研究に関する倫理指針の「7. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の項目の細則に定められたインフォームド・コンセントの手続の免除に以下のように合致すると考えられ、

研究対象者から個別にインフォームド・コンセントを取得することを予定していない。

- ・ 本研究はレトロスペクティブ研究であるため、当該対象者への利益・不利益はない。ただし、本研究で得られる結果により、再度 CABG もしくは PCI の対象となった際には、より有効性の高い治療法の選択ができる可能性がある。

① 本研究は、すでに存在する情報について過去にさかのぼって調査する方法であるため、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まない。

② 個人情報 は 厳重 に 保護 し、取扱いには十分留意する。集

計・解析にあたっては、匿名化することで、研究対象者の不利益が生じないように配慮する。

③ 本研究では、CABG および PCI 後の死亡率および合併症発症率に影響を与える術前 (PCI 前) 因子を調査する。参加施設では術後外来フォローは他院で行なわれることが通常であり、これら患者または代諾者からインフォームド・コンセントを取得することはほぼ不可能である。

④ 各施設において、資料の内容収集・利用の内容を、その方法も含めて掲示し、研究対象者に対して広報する。

・ 進捗状況

データベース入力フォームが完



了し、平成 19 年 11 月国立循環器病センター高度先駆的医療・研究専門委員会(IRB)、同 12 月 17 日倫理委員会より承認を受け、データの入力を開始した。他の施設においても倫理委員会での承認を得られ次第患者登録を開始する。

#### ・考察

CABG と PCI は、虚血性心疾患に対する確立した治療法であり、糖尿病に合併する冠動脈病変に対しても有効とされている。治療法の選択については、冠動脈病変の特徴とともに全身状態、予後が考慮されるべきであるが、糖尿病は CABG の手術リスクのひとつとされ、また、

腎症や網膜症といった特有の合併症を有し、治療方針決定に際しては非糖尿病患者との区別が必要である。本邦では、PCI の比率の高さ、また、CABG における動脈グラフトの使用頻度やオフポンプ手術の割合の高さなど、実情が欧米と異なるため、本邦での多施設研究は、今後の糖尿病に合併する虚血性心疾患の治療成績の向上にきわめて重要な意義を有すると思われる。

#### 研究発表・論文

1: Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Funatsu T, Brik A, Yagihara T, Kitamura S. Graft design strategies with optimum antegrade bypass flow in total arterial off-pump coronary artery bypass.

2: Nakajima H, Kobayashi J, Funatsu T, Shimahara Y, Kawamura M, Kawamura A, Yagihara T, Kitamura S.

Predictive factors for the intermediate-term patency of arterial grafts in aorta no-touch off-pump coronary revascularization.

3: Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Funatsu T, Kawamura A, Yagihara T, Kitamura S.

The effects of bypass flow on early and intermediate term outcomes in total arterial complete revascularization for three-vessel disease.

4: 川村匡、小林順二郎、中嶋博之、船津俊宏、伊庭裕、八木原俊克、北村惣一郎

左冠動脈主幹部および近位部病変に対する両側内胸動脈使用の

有用性：開存静脈グラフトからの competitive flow の可能性の検

討

5: Oyamada S, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Nakajima H, Miyazaki S, Kimura K, Echigo S, Kitamura S.

Hybrid therapy for rapid enlargement of hibernating coronary arteriovenous fistulas.

6: Kawamura M, Kobayashi J, Nakajima H, Iba Y, Shimahara Y, Yagihara T, Kitamura S.

Patency Rate of Internal Thoracic Artery to Left Anterior Descending Artery Bypass is Reduced by Competitive Flow from Concomitant Saphenous Vein Graft in Left Coronary Artery with Mildly Stenosed Lesion.

7: Nakajima H, Kobayashi J, Tagusari O, Niwaya K, Funatsu T, Kawamura A, Yagihara T, Kitamura S.

Efficacy of angiographically confirmed complete revascularization and prevention of competitive flow in total arterial off-pump coronary artery bypass.

知的所有権の獲得状況

・なし

# 研究概要書

患者選択・登録



術前・手術時・術後因子、イベントの発生について、対象例のカルテより情報を収集する。



匿名化、病院IDを新たな番号とし、生年月のみの表記として、個人が特定できないデータとして登録する



データセンターにて集計する



CABGとPCIそれぞれの予後とrisk factorから、至適な血行再建方法を確立する

図 1

# 研究計画書

課題名：「長期遠隔成績から見た糖尿病に対する至適冠血行再建法に関する研究」

1) 研究への同意の任意性と撤回の自由

同意の任意性と撤回の自由に関してはヘルシンキ宣言及び疫学研究に関する倫理指針に基づき以下のように取り扱う。

疫学研究に関する倫理指針に基づき以下のように行う。

- ・本研究は、介入試験ではなく、また、人体から採取された試料を用いる研究ではなく、レトロスペクティブに既存資料等を用いる観察研究である。
  - ・疫学研究に関する倫理指針の「7. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の項目の細則に定められたインフォームド・コンセントの手続の免除に以下のように合致すると考えられ、研究対象者から個別にインフォームド・コンセントを取得することを予定していない。
- ① 本研究は、すでに存在する情報について過去にさかのぼって調査する方法であるため、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まない。
  - ② 個人情報厳重に保護し、取扱いには十分留意する。集計・解析にあたっては、匿名化することで、研究対象者の不利益が生じないよう配慮する。
  - ③ 本研究では、CABG および PCI 後の死亡率および合併症発症率に影響を与える術前 (PCI 前) 因子を調査する。参加施設では術後外来フォローは他院で行なわれることが通常であり、これら患者または代諾者からインフォームド・コンセントを取得することはほぼ不可能である。
  - ④ 各施設において、資料の内容収集・利用の内容を、その方法も含めて提示し、研究対象者に対して広報する。
  - ⑤ 本研究は、多施設共同研究により質の高い臨床研究を実施することが可能であり、今後の虚血性心疾患の医療水準の向上にきわめて重要な意義を有し、社会的に重要性が高い臨床研究であると考えられる。
- ・研究責任者は、疫学研究の終了後遅滞なく、倫理審査委員会に研究成果の概要を報告する。
  - ・倫理委員会から研究対象者の個人の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点からの審議を受ける。
  - ・国立循環器病センター関係各部署と当センターホームページに本研究の要旨を記載したポスターを提示し、研究対象者が本研究に不参加の意思表示が出来る機会(オプトアウト)を与える。
  - ・オプトアウトの件数・内容等の資料を倫理委員会に遅滞無く提出する。

## 2) 研究目的

本邦では、冠動脈バイパス術(CABG)に対する経皮的冠動脈カテーテル治療(PCI)の比率が高いこと、CABG においては動脈グラフトの使用頻度が高いこと、体外循環を使用しない off-pump CABG の割合が高いこと、など、欧米諸国との大きな隔たりがあり本邦独自のデータの集積・解析の必要性が高い。本研究においては、同一施設より一定期間の外科内科両方の症例をすべて登録することを基本とし、糖尿病の重症度と冠動脈の特徴を含め詳細に検討を行うことにより、本邦独自の糖尿病患者における虚血性心疾患治療法の選択基準の確立を目指す。

## 3) 研究責任者及び研究組織

当センターにおける研究担当者

研究代表者		所属		
	小林順二郎	心臓血管外科		部長
	船津 俊宏	心臓血管外科		医師
	中嶋 博之	心臓血管外科		医師
	伊庭 裕	心臓血管外科		医師
	島原 佑介	心臓血管外科		医師
	川村 淳	心臓血管内科		医長
	大塚 頼隆	心臓血管内科		医師

参加施設研究者及び共同研究者

田林 暁一	東北大学	心臓血管外科	教授
山本 文雄	秋田大学	心臓血管外科	教授
落 雅美	日本医科大学	心臓血管外科	教授
田鎖 治	NTT 東日本関東病院	心臓血管外科	部長
夜久 均	京都府立医科大学		教授
田代 忠	福岡大学	心臓血管外科	教授
岡林 均	岩手医科大学	後天性心疾患外科学	教授
川筋 道雄	熊本大学	心臓血管外科	教授
坂田 隆造	鹿児島大学	心臓血管外科	教授
木村 一雄	横浜市立総合医療センター	循環器内科	教授
岡村 吉隆	和歌山医科大学	心臓血管外科	教授
宮崎 俊一	近畿大学	循環器内科	教授
山崎 健二	東京女子医科大学	心臓血管外科	講師
佐藤 敏彦	北里大学	公衆衛生学	准教授

住吉 徹哉  
高梨 秀一郎  
伊藤 彰

榊原記念クリニック循環器内科 院長  
榊原記念病院心臓血管外科 部長  
大阪市立総合医療センター循環器内科部長



#### 4) 研究の対象及び方法

対象は2000年1月1日から2006年12月31日の間にCABGもしくはPCIにて冠血行再建術を施行した患者のうち、術前(PCI前)に糖尿病と診断された手術時20歳以上の患者。

除外基準：以下の基準に1つでも該当する症例は除外とする。

- ① 弁膜症や他の悪性疾患合併例、CABGと同時に他の手術（弁膜症手術、動脈瘤手術等）を施行した例
- ② 術前ショック状態やrescue PCI
- ③ 急性心筋梗塞急性期（72時間以内）
- ④ 開心術の既往、1年以内にPCIの既往

#### 5) 問題発生時の対応

本研究はすでに存在する情報について過去にさかのぼって調査する方法であるため、患者への危険性はない。研究実施者は、研究対象者の個人情報尊重し、厳重に保護し、取り扱いには十分留意する。

#### 6) 予測される危険性、被験者の利益・不利益

本研究はレトロスペクティブ研究であるため、当該対象者への利益・不利益はない。これによる健康被害は生じない。データは匿名化し、個人情報はデータに含めない。ただし、本研究で得られる結果により、再度CABGもしくはPCIの対象となった際には、より有効性の高い治療法の選択ができる可能性がある。

#### 7) 研究期間

2007年12月より2010年3月までを研究期間とする。

#### 8) 研究計画の概要

研究デザイン： 多施設共同レトロスペクティブコホート研究

方法：

- ① カルテにて診療情報、画像情報の収集し、匿名化し、病院IDを新たな番号に変更、生年月日を生年月までの表記とし個人が特定できないようにする。両番号の対応表は、厳重に管理する。
- ② 参加各施設より上記のように匿名化した状態でデータをデータセンターに集積し解析を行う。
- ③ 解析については、術前、術中、術後（PCI前、中、後）因子と、死亡・心事故の発生と単変量及び多変量解析し検討する。

④ 目標症例数は合計 1500 症例

(データ管理責任者)

国立循環器病センター 心臓血管外科 部長 小林順二郎

(データ解析担当者)

北里大学 公衆衛生学 准教授 佐藤 敏彦

9) 費用負担に関する事項

平成 19 年度厚生労働科学研究費「長期遠隔成績からみた糖尿病患者に対する至適冠血行再建法に関する研究」(H19-循環器等(生習)-一般-013 主任研究者 小林順二郎)にて実施する。患者負担等の別経費は発生しない。

10) 知的所有権に関する事項

本研究で得られるデータ及び知見等の所有、論文及び学会での開示の権利は代表研究者及び共同研究者に帰属する。

11) 倫理的配慮

疫学研究に関する倫理指針に基づき以下のように行う。

- ・本研究は、介入試験ではなく、また、人体から採取された試料を用いる研究ではなく、レトロスペクティブに既存資料等を用いる観察研究である。
- ・疫学研究に関する倫理指針の「7. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の項目の細則に定められたインフォームド・コンセントの手続の免除に以下のように合致すると考えられ、研究対象者から個別にインフォームド・コンセントを取得することを予定していない。

- ① 本研究は、すでに存在する情報について過去にさかのぼって調査する方法であるため、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まない。
- ② 個人情報には厳重に保護し、取扱いには十分留意する。集計・解析にあたっては、匿名化することで、研究対象者の不利益が生じないよう配慮する。
- ③ 本研究では、CABG および PCI 後の死亡率および合併症発症率に影響を与える術前 (PCI 前) 因子を調査する。参加施設では術後外来フォローは他院で行なわれることが通常であり、これら患者または代諾者からインフォームド・コンセントを取得することはほぼ不可能である。
- ④ 各施設において、資料の内容収集・利用の内容を、その方法も含めて提示し、研究対象者に対して広報する。
- ⑤ 本研究は、多施設共同研究により質の高い臨床研究を実施することが可能であり、今後の虚血性心疾患の医療水準の向上にきわめて重要な意義を有し、社会

的に重要性が高い臨床研究であると考える。

- ・研究責任者は、疫学研究の終了後遅滞なく、倫理審査委員会に研究成果の概要を報告する。
- ・倫理委員会から研究対象者の個人の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点からの審議を受ける。

## 12) 個人情報保護法に基づく追記事項

### 1、当施設におけるデータ取り扱い

患者登録の段階で氏名は記載せず、生年月日は西暦年と月までとし、また、IDについては、連結対応表に基づいて調査対象者が容易には推測できない方法で行い対応表を厳重に管理する。また、データセンターは国立循環器病センター（データ管理責任者 国立循環器病センター心臓血管外科部長小林順二郎）におかれ、集積するデータは部長室内のLAN接続のない盗難防止装置が施されたPC1台で管理する。さらに使用者を限定しPC端末とファイルには使用者認証を要し、データ管理担当者1名が管理する。以上から当施設における患者情報は厳重に管理保護されるものと思われる。

### 2、参加施設におけるデータの取り扱い

病院名はコード化し、登録患者の匿名化に関しては参加各施設が連結対応表に基づいて調査対象者が容易に推測できない方法で行い、対応表を施設内で厳重に管理する。登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や紹介は施設名、施設名施設管理番号を用いて行われる。各施設とデータセンター、研究事務局間のデータのやりとりは紙、電子媒体の如何に関わらず、郵送あるいは直接手渡しすることを基本とする。

# 班研究データベース・フォーム