

2008-25030A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣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20年度 総括・分担研究報告書

平成20(2009)年3月

主任研究者 小林 順二郎

国立循環器病センター 心臓血管外科

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣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20年度 総括・分担研究報告書

平成20(2009)年3月

主任研究者 小林 順二郎
国立循環器病センター 心臓血管外科

目次

厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣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)

I. 主任研究者	小林 順二郎	1
	・ 総括研究報告書	
	・ 研究概要書	
	・ 研究計画書	
	・ 班研究データベース・フォーム	
II. 分担研究報告		75
	田林 暁一	東北大学
	山本文雄	秋田大学
	落 雅美	日本医科大学
	田鎖 治	NTT東日本関東病院
	夜久 均	京都府立医科大学
	田代 忠	福岡大学
	岡林 均	岩手医科大学
	川筋道雄	熊本大学 大学院
	井畔能文	鹿児島大学 大学院
	山崎健二	東京女子医科大学
	佐藤敏彦	北里大学
	大塚頼隆	国立循環器病センター
	阿部 充	国立循環器病センター
	宮本恵宏	国立循環器病センター
	中嶋博之	国立循環器病センター
	船津俊宏	国立循環器病センター
	木村一雄	横浜市立大学市民総合医療センター
	岡村吉隆	和歌山県立医科大学
	宮崎俊一	近畿大学
	住吉徹哉	榊原記念病院
	高梨秀一郎	榊原記念病院
	伊藤 彰	大阪市立総合医療センター
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		115
IV. 研究成果の刊行物・印刷		119

総括研究年度終了報告

厚生労働科学研究費補助金

(循環器疾患等生活習慣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

研究代表者 小林順二郎 国立循環器病センター

分担研究者 中嶋 博之 国立循環器病センター

近年、メタボリック症候群に代表されるように、生活習慣やこれと深く関わる疾患への国民の意識は高まりを見せている。糖尿病は、食生活の欧米化やストレス、運動不足などと深く関連し、罹患患者は増加している。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が、生命予後を左右する因子として、虚血性心疾患があり、糖尿病により、独特な冠動脈の硬化と血管径の狭小化を来すことが知られており、この治療法の確立は社会的にも重要性が極めて高い。

これまで、食事療法や内服薬を中心とした内科的治療に引き続き考慮されるものとして、カテーテル血管形成治療(PCI)や冠動脈バイパス術(CABG)が行われてきた。しかしながら、この2つの治療法のどちらを選択すべきかについては、現時点では、必ずしも明確に確立されているわけではなく、治療体系の再構築が急務である。特に近年、PCIのデバイスの進歩やオフポンプCABGの定着により治療後の再発率や治療そのもののリスクに大きな改善があり、また、本邦ではオフポンプCABGの割合が高く、過去の欧米での大規模試験の結果をそのまま現在の治療方針の決定に適用することの妥当性は確立されていない。さらには、本邦では、国民性により、長期的にはメリットがあると思われる外科治療より超短期的な安全性を優先しPCIを選択する傾向が強く、これが治療方針の選択に強く反映されているという特殊事情が存在することも、諸外国のデータを適用できない大きな要因となっている。

研究目的

この研究においては、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いる。これまでにPCI、もしくはCABGを施行した症例を対象として、治療成績と遠隔期の合併症の発生の有無を、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、造影検査結果等の、診療録の内容を過去に遡って患者登録する。これらのデータを集計、統計処理を行い、全身的な合併症の有無に加えて、

特に、冠動脈病変の特徴、狭窄部の性状や血管径などや、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い、外科内科の領域にとらわれず至適血行再建法の確立を目的とする。本邦の実情にあった対象から得たデータとして、最終的に、予後の予測や治療方針の決定に大きく寄与するものと期待され、今後の診療に重要な意義があるものと考えられる。

研究対象及び方法

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 PCI もしくは CABG 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、CABG もしくは PCI をうけた患者のうち、治療前に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る。

・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、その方法も含めて提示し、研究対象者に対して広報する。

研究進捗状況および結果(中間結果)

これまでに、1274 例 (CABG 群 879 例、PCI 群 395 例) のデータ登録を行った。PCI 群は、男:女=176:67、治療時年齢が 66 ± 10 歳、CABG 群は男:女=669:207、治療時年齢が 66 ± 9 歳でこれらには両群間に

有意差はなかったが、左主幹部病変 (CABG19%、PCI3%、 $p<0.0001$)、3 枝病変 (同 50%、10%、 $p<0.0001$)、インシュリン治療 (28%、13%、 $p<0.0001$)、腎不全 (7%、2%、 $p=0.0002$) と、CABG 群で有意に重症例が多かった(表 1)。

治療成績では、早期死亡は、CABG 群 3 例 (0.3%)、PCI 群 5 例 (1.3%) で差はなかった ($p=0.12$)。遠隔期成績における CABG 群と PCI 群の比較では、全症例および 1 枝病変例における生存率では PCI 群が CABG 群より良好であった (図 1、図 2)。2 枝病変、3 枝病変、網膜症・腎不全・透析等合併症症例では、生存率には差はなかった (図 3~7)。

心事故(心筋梗塞、再 PCI もしくは CABG、心臓を原因とする死亡)の発生についてみると、全症例、1 枝・2 枝・3 枝病変、網膜症・腎症・透析症例すべてにおいて CABG 群が PCI 群より心事故の発生が有意に低かった (図 8~14)。

結論

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である。生命予後の点からは、1 枝病変については PCI の予後が CABG より良好であり、良い適応と考えられる。しかしながら、2 枝病変以上や合併症例では生命予後での PCI の優位性はなく、心事故の発生からすると、CABG の予後が良好であることが明らかとなった。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り、これらの結果は本研究の最終結果ではないが、糖尿病に伴う腎症や網膜症

といった特有の合併症を有する例や、多枝病変に対しては、CABG が第一に考慮されるべきである可能性が示唆された。今後、冠動脈枝・デバイスのサイズや CABG におけるグラフトの種類などと予後の関連について解析を進めてゆくことにより、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、欧米と異なる本邦の実情を踏まえた多施設研究は重要な意義を有すると思われる、糖尿病に合併する虚血性心疾患の治療成績の向上に寄与する成果につなげる

発表・論文

1: Nakajima H, Kobayashi J, Toda K, Fujita T, Iba Y, Shimahara Y, Sato S, Kitamura S.

Safety and efficacy of sequential and composite arterial grafting to more than five coronary branches in off-pump coronary revascularization: assessment of intraoperative and angiographic bypass flow

2: 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. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34:833-8.

3: Kawamura M, Nakajima H, Kobayashi J. Reply to Maros. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;35:556-7

4: 中嶋博之、小林順二郎 経皮的冠動脈形成術の既往が冠動脈バイパス術に及ぼす影響 冠疾患学会雑誌 2009;15:78-80

5: 中嶋博之、小林順二郎、船津俊宏、伊庭裕、島原佑介 高リスク症例（糖尿病、透析患者、再手術、COPD など）に対する治療戦略

知的所有権の獲得状況

・ なし

Diabetes patients – CABG vs PCI

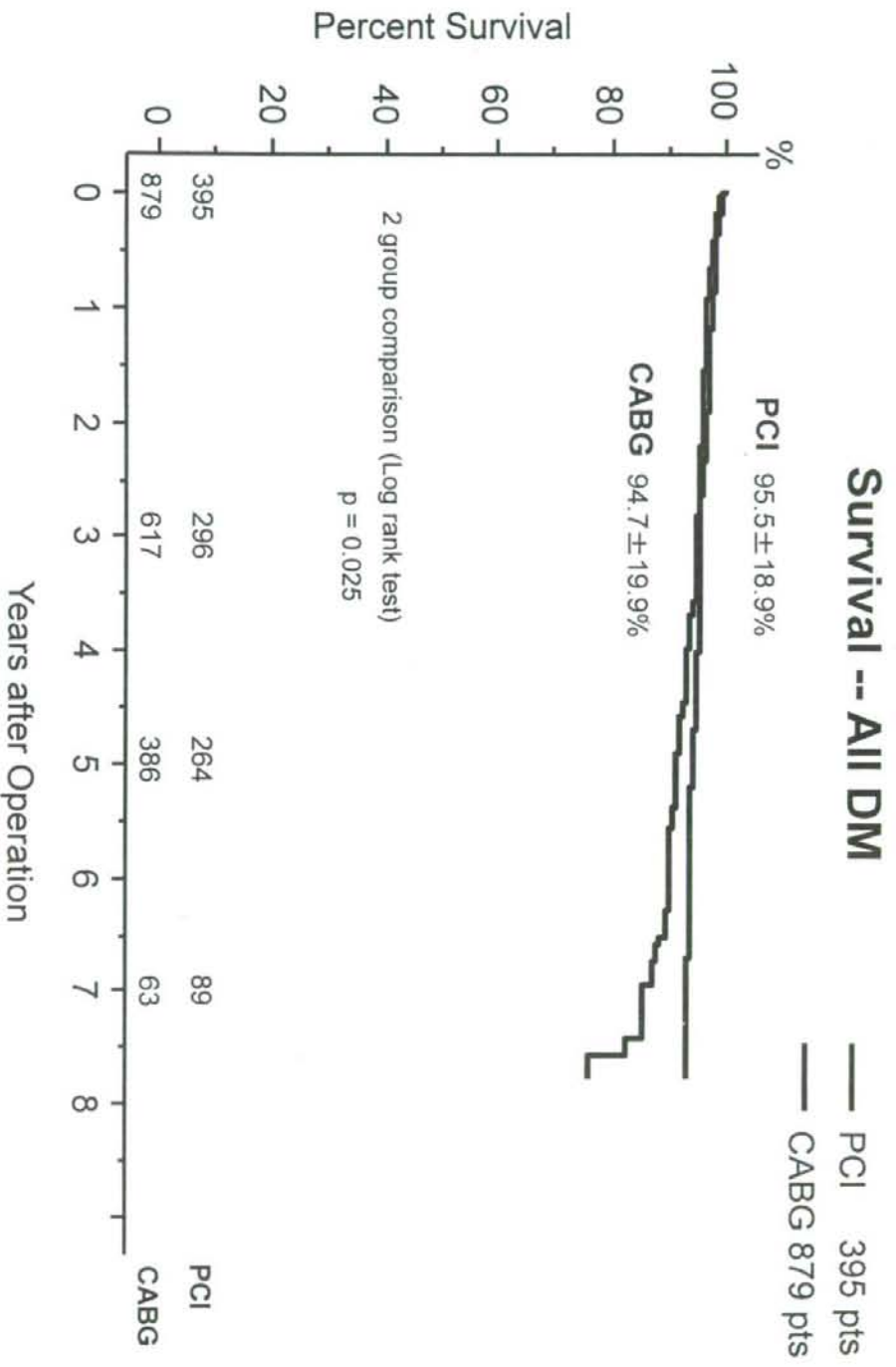
	CABG	PCI	p value
No. of patients	879	395	
Age (yrs)	66.0 ± 8.7	65.9 ± 9.8	0.91
Male/Female	669 / 207	176 / 67	0.21
DM treatment			
oral medication	369 (42%)	90 (23%)	<.0001
insulin	243 (28%)	50 (13%)	<.0001
Coronary lesions			
LMT	167 (19%)	10 (3%)	<.0001
1-vessel	44 (5%)	29 (7.5%)	<.0001
2-vessel	229 (26%)	49 (12%)	<.0001
3-vessel	438 (50%)	39 (10%)	<.0001
Renal failure			
HD	68 (8%)	21 (5%)	0.12
Cre>2.0	59 (7%)	7 (2%)	0.0002
Retinopathy	116 (13%)	44 (11%)	0.31

表1

Results – CABG vs PCI Jan. 2009

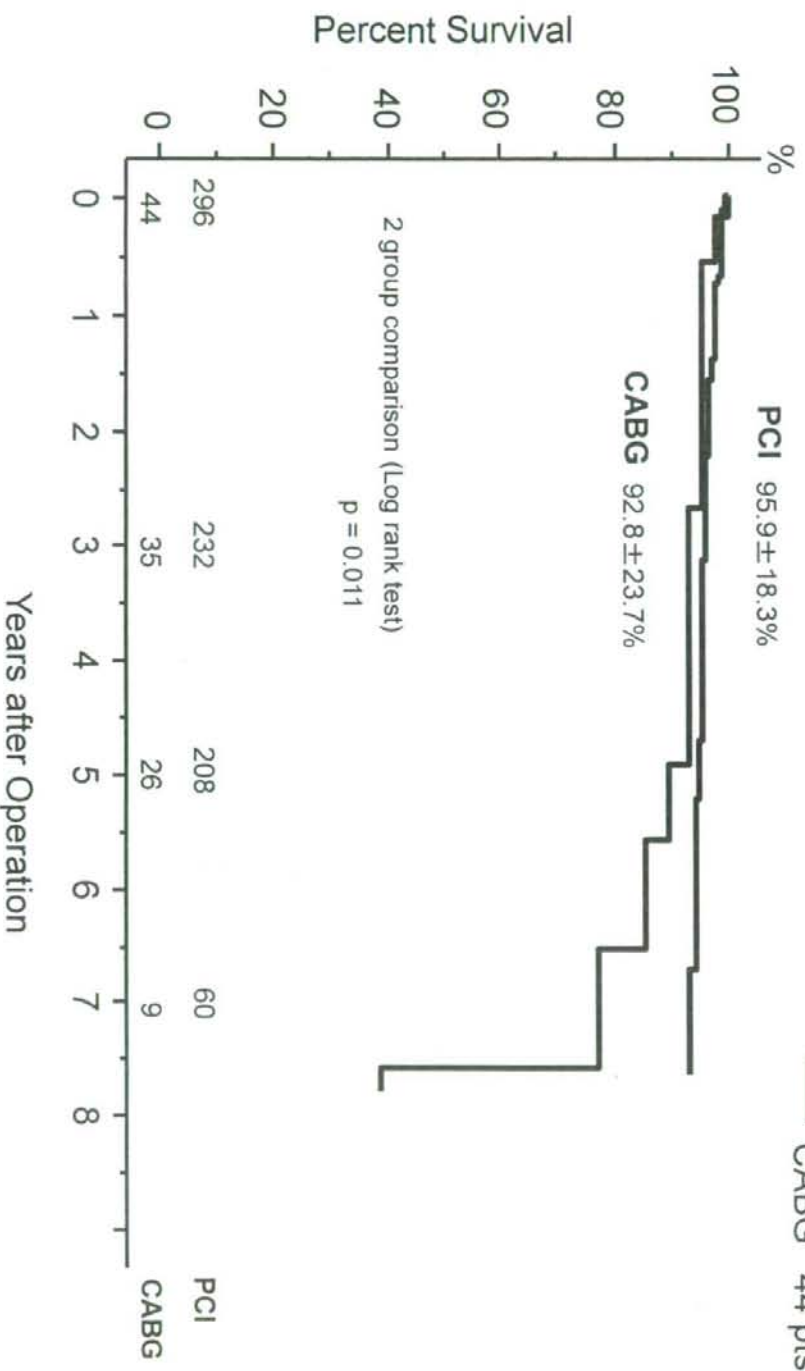
	CABG	PCI	p value
Early mortality	3 (0.3%)	5 (1.3%)	0.12
Follow-up period (yrs/patient)	4.1 ± 2.3	5.0 ± 2.6	<.0001
Late death	65 (7.4%)	17 (4.3%)	0.038

表2

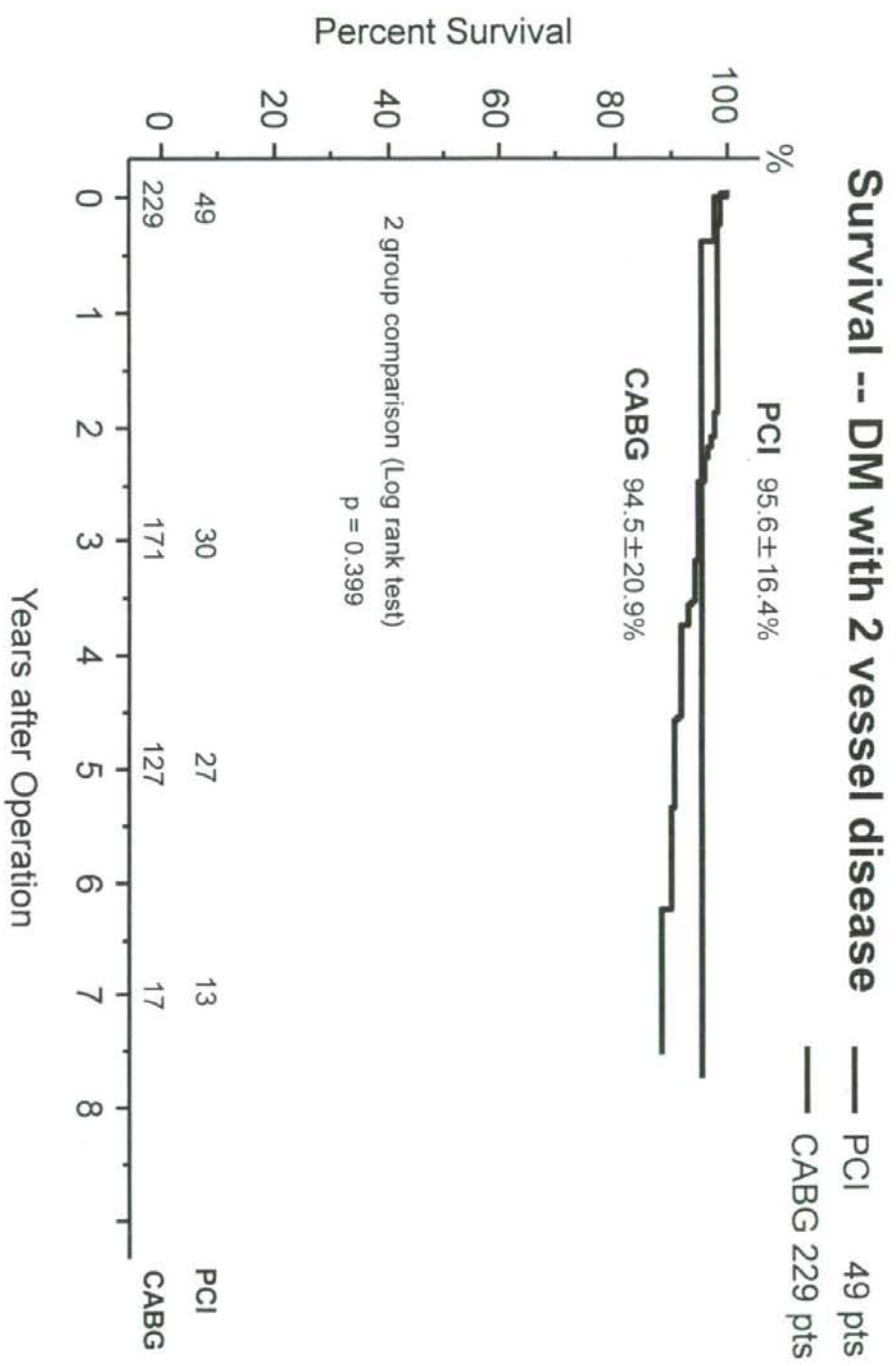


☒ 1

Survival -- DM with 1 vessel disease

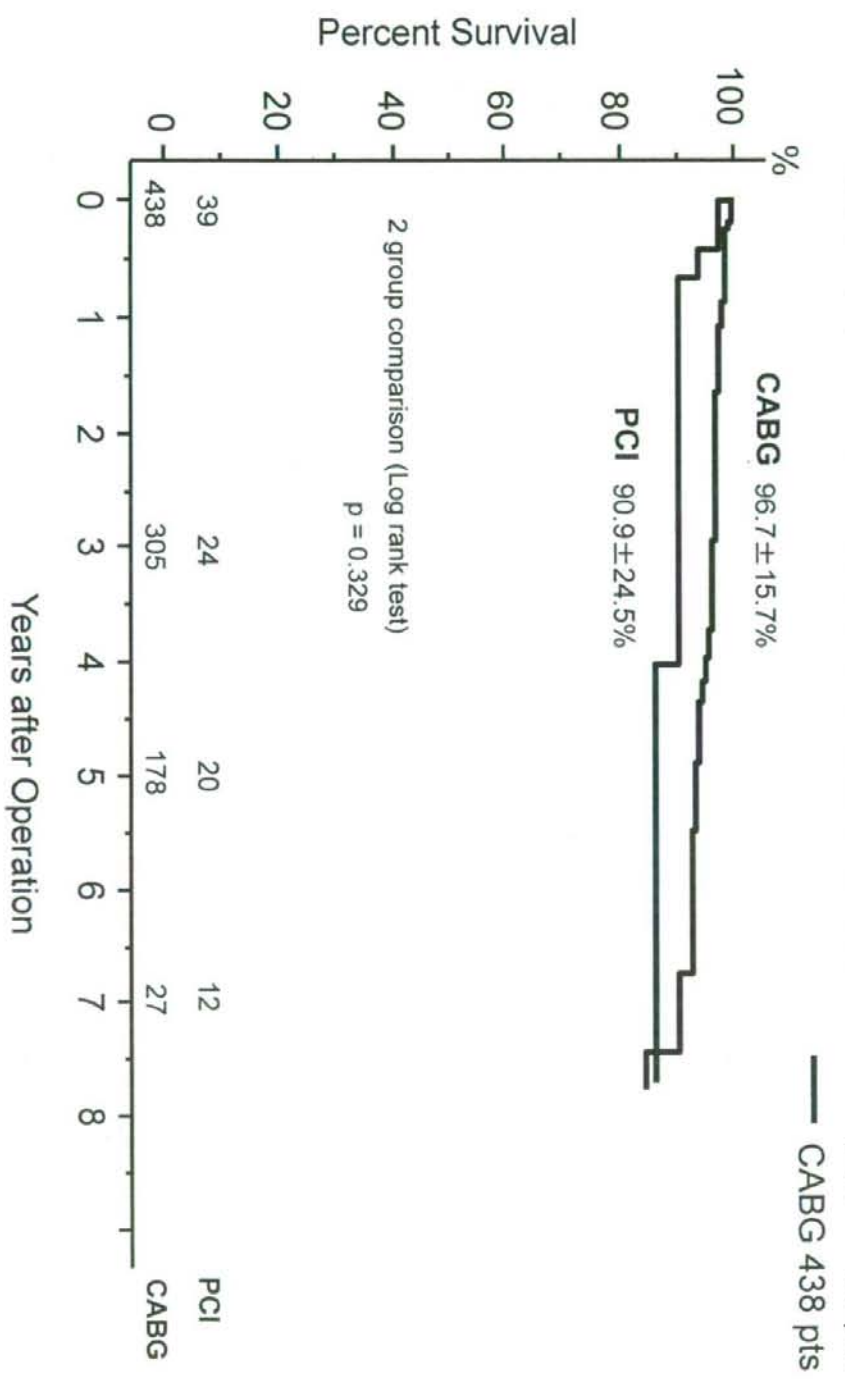


2



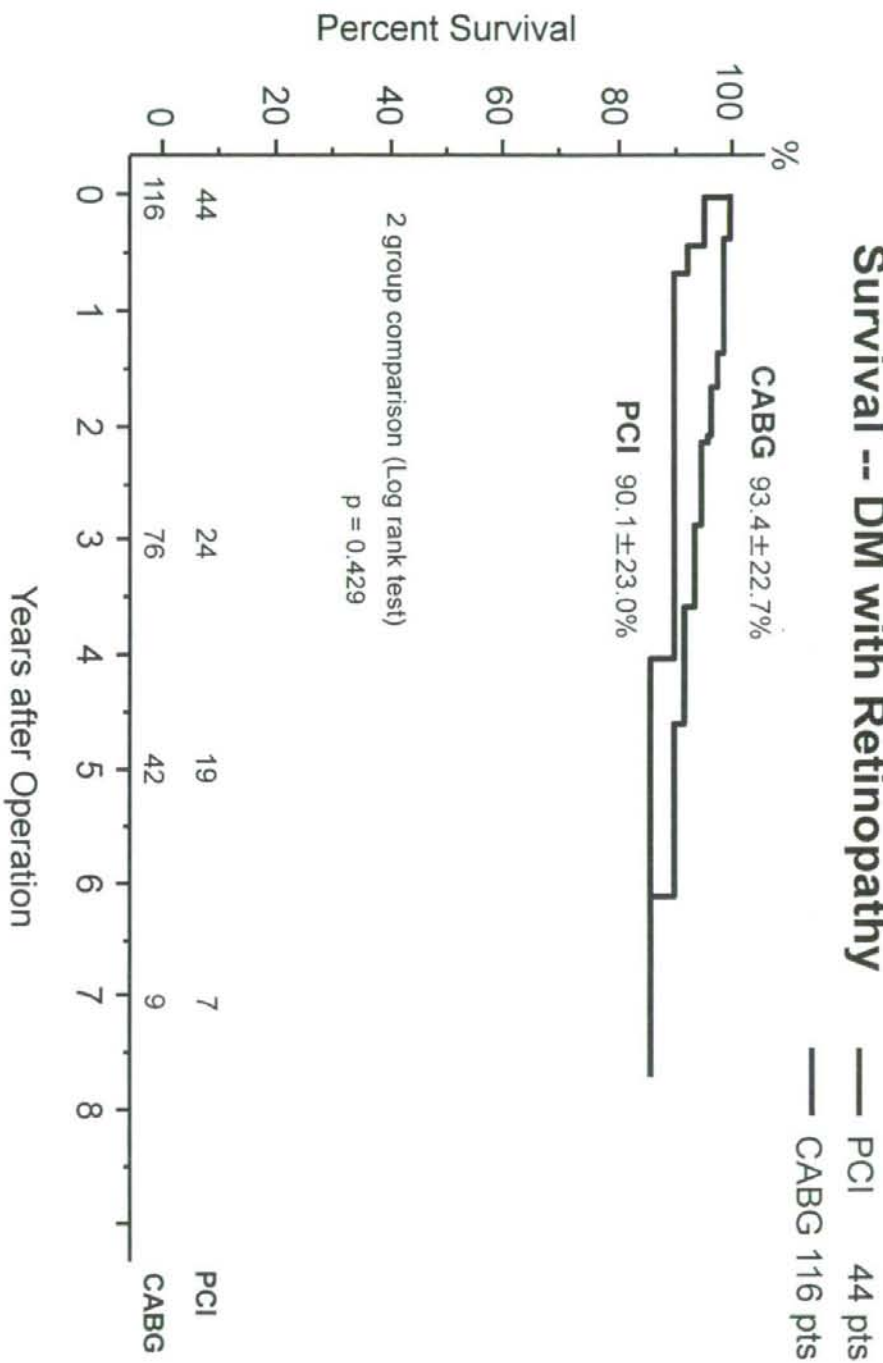
3

Survival -- DM with 3 vessel disease



4

Survival -- DM with Retinopathy



5

Survival -- DM with Renal Failure

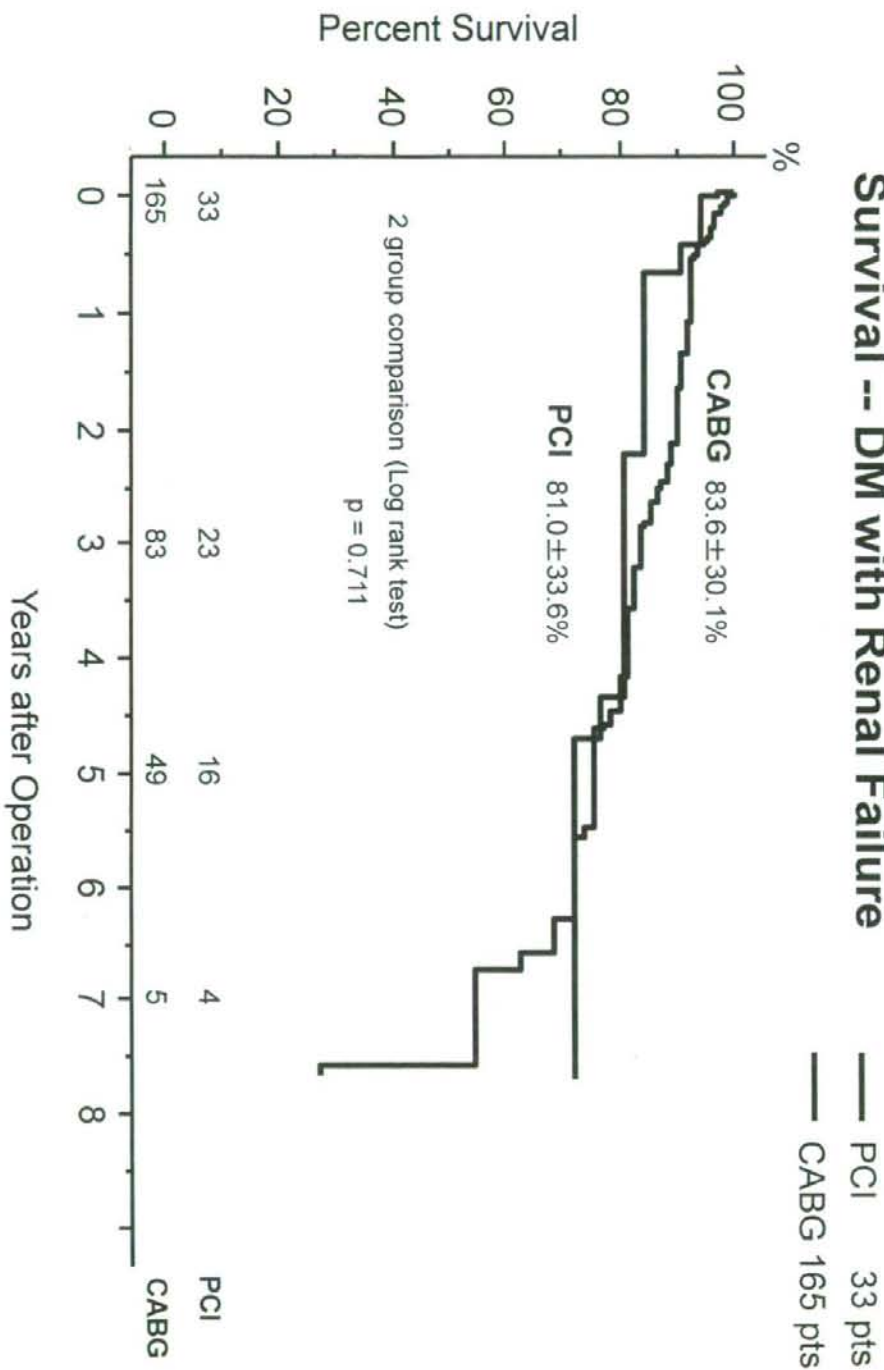
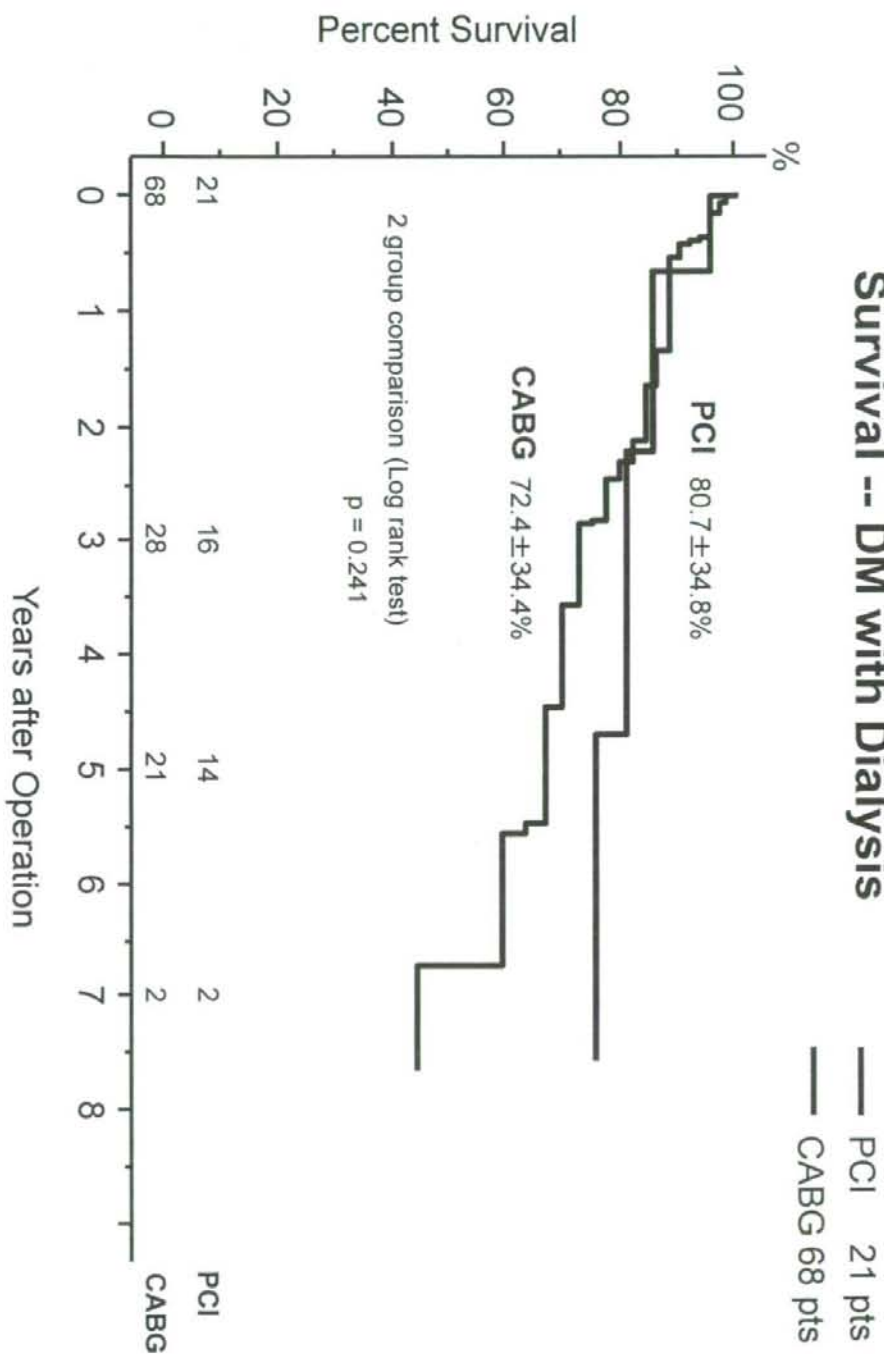


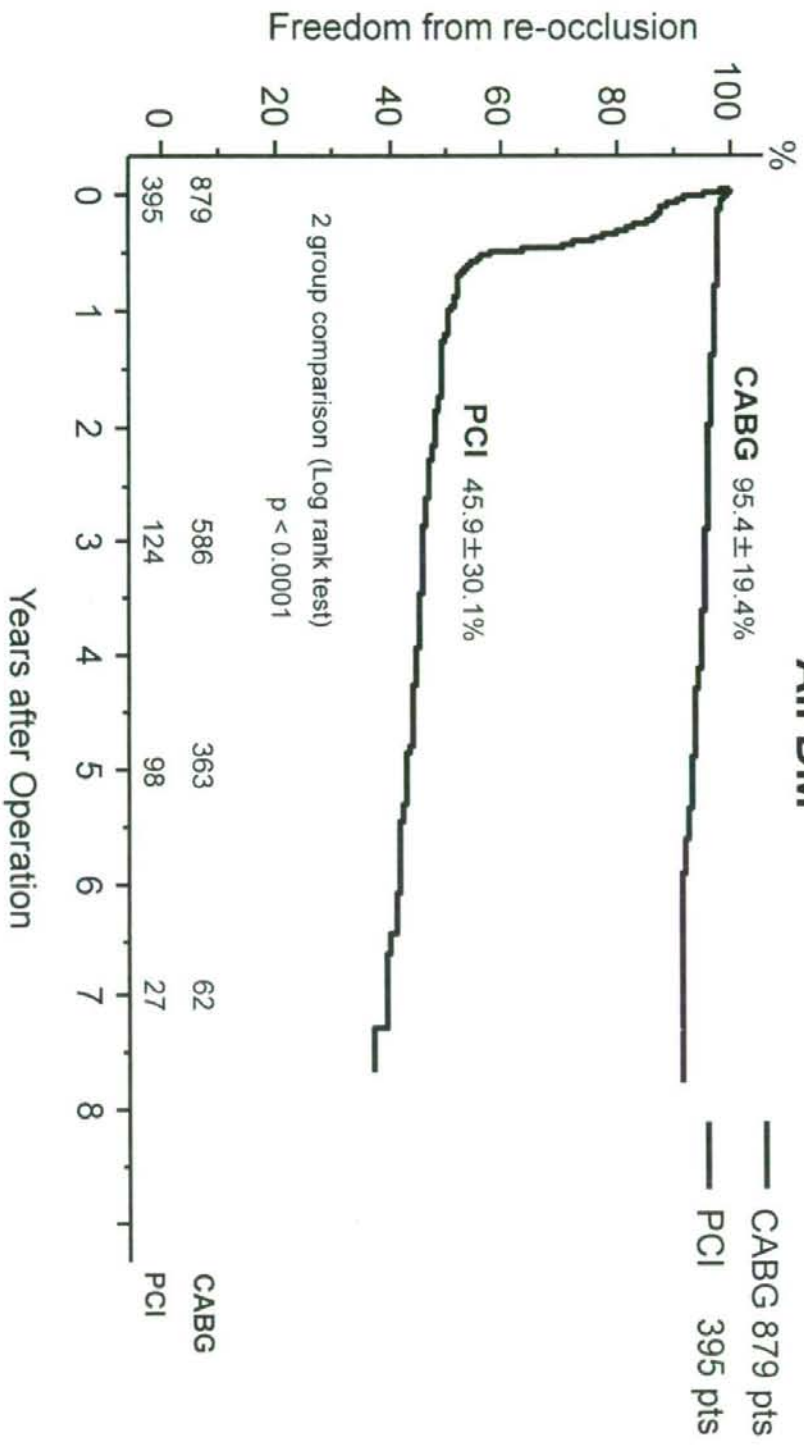
Figure 6

Survival -- DM with Dialysis



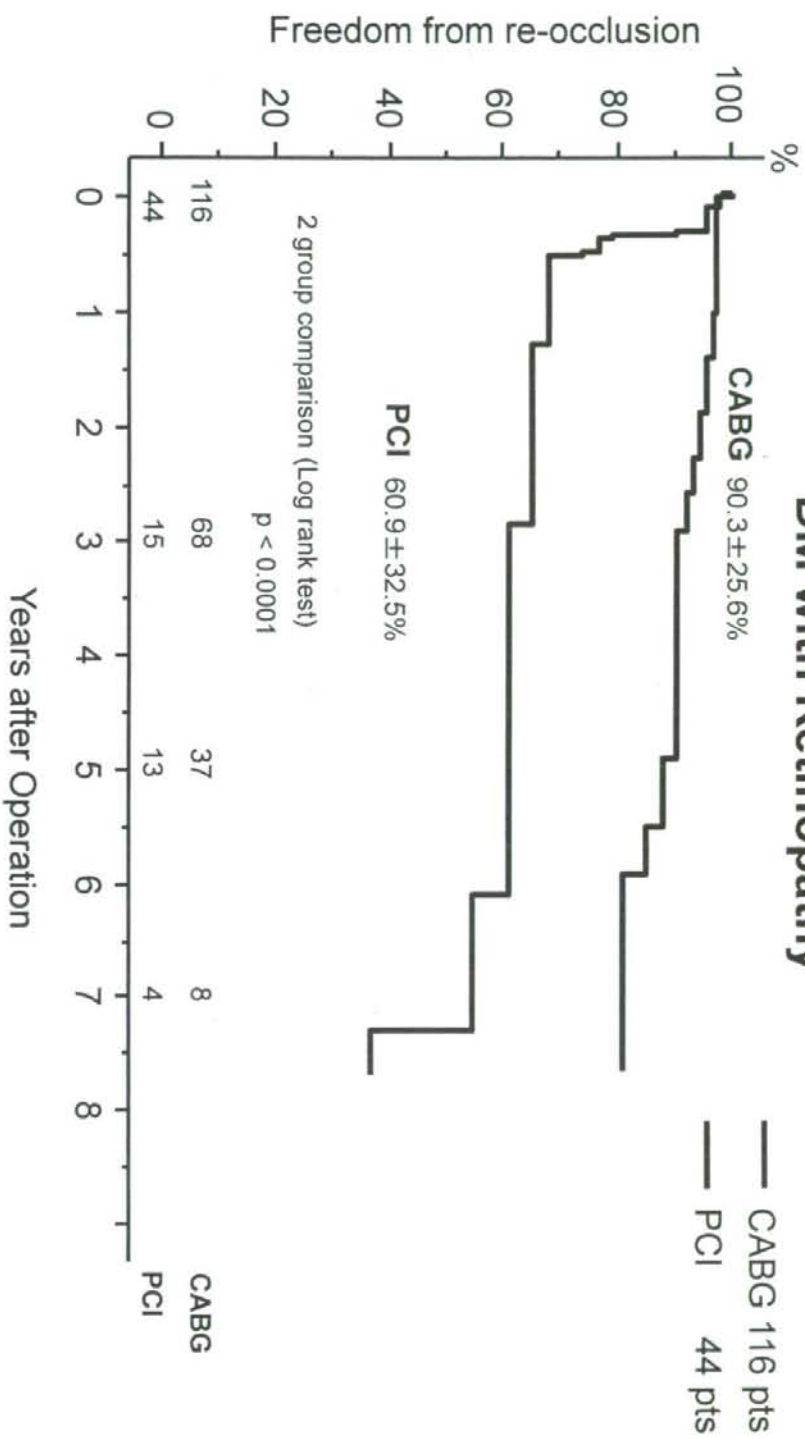
7

Freedom from re-occlusion after operation All DM



8

Freedom from re-occlusion after operation DM with Retinopathy



9

Freedom from re-occlusion after operation DM with 1 vessel disease

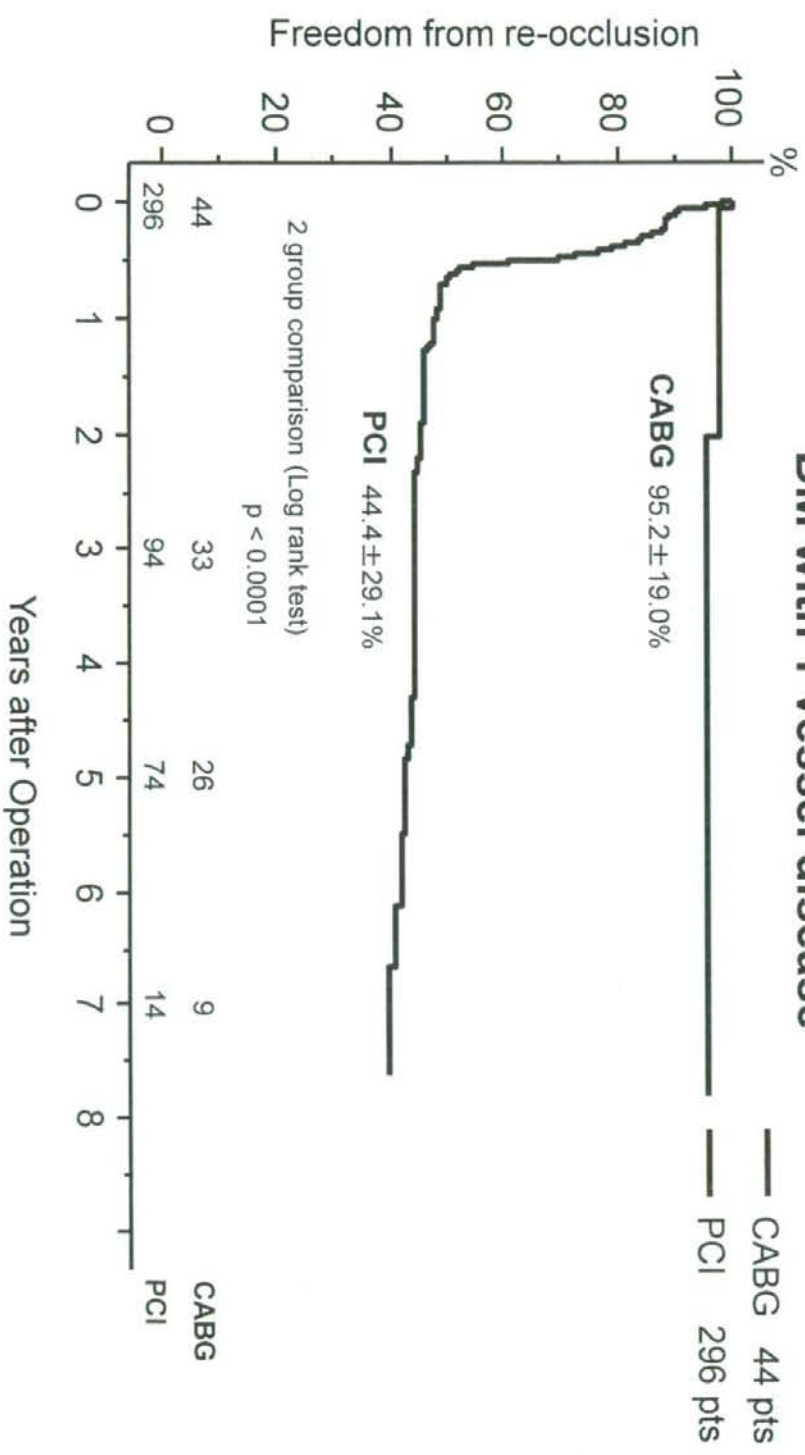


Figure 10