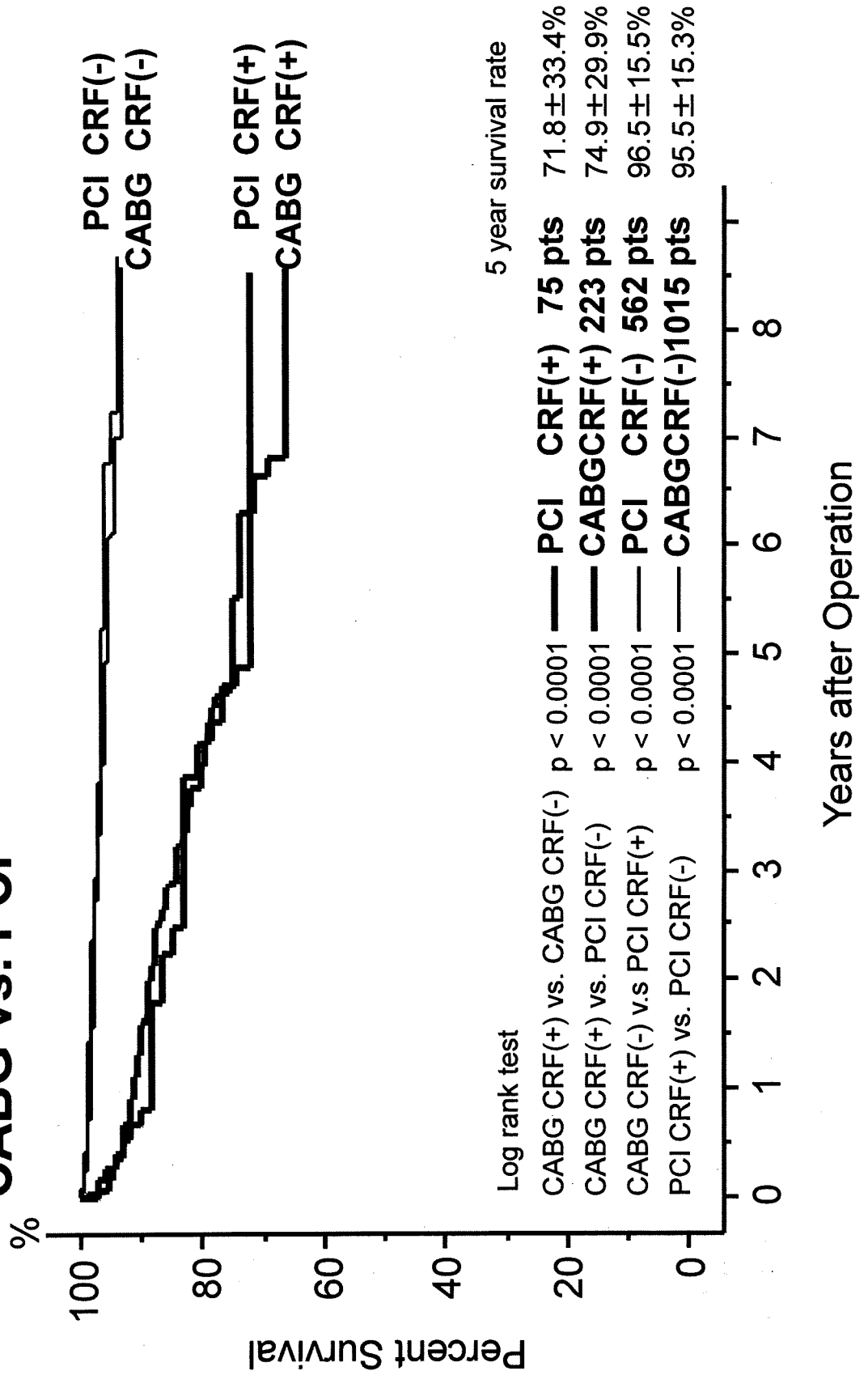
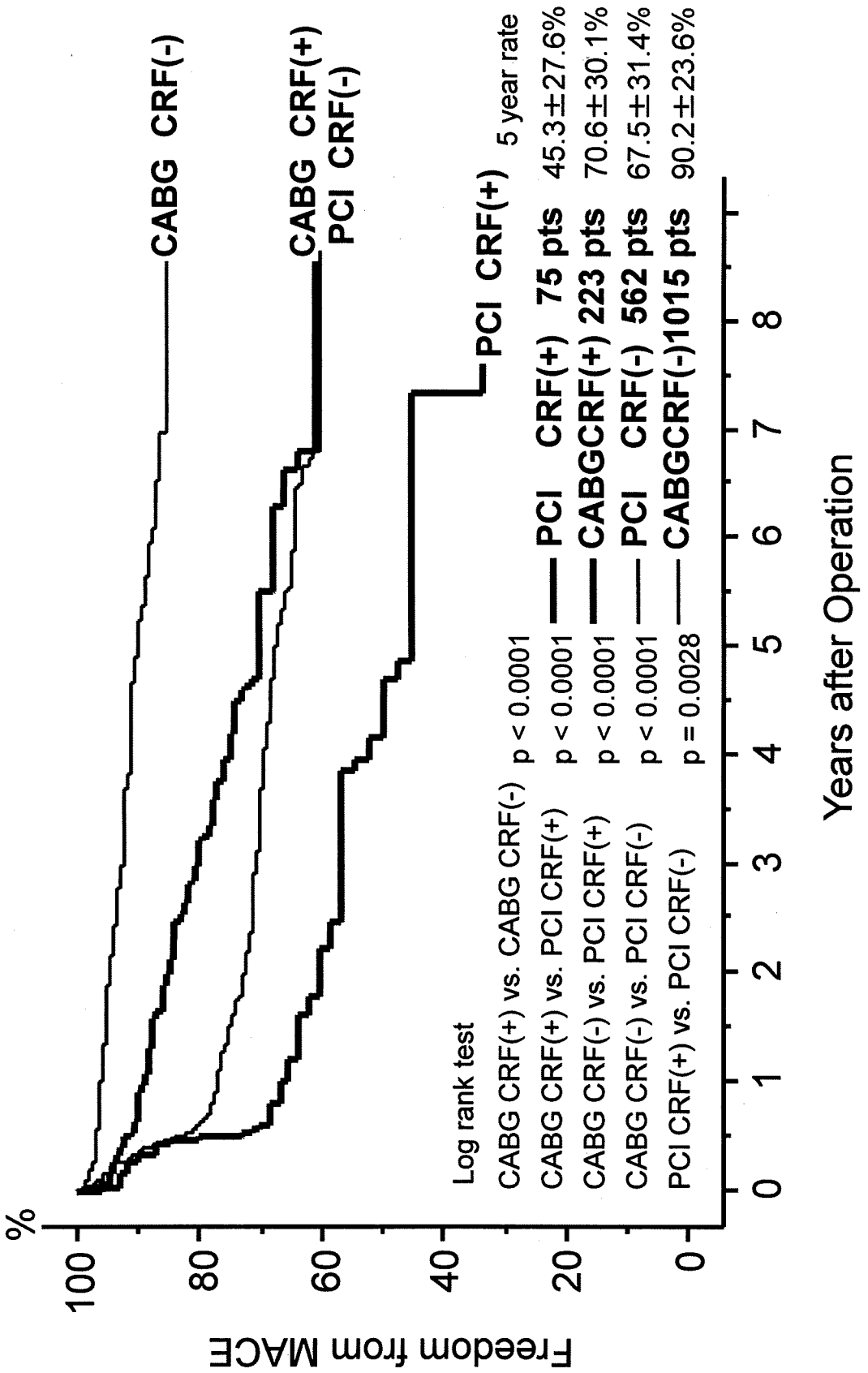


# Survival in Relation to Chronic Renal Failure CABG vs. PCI

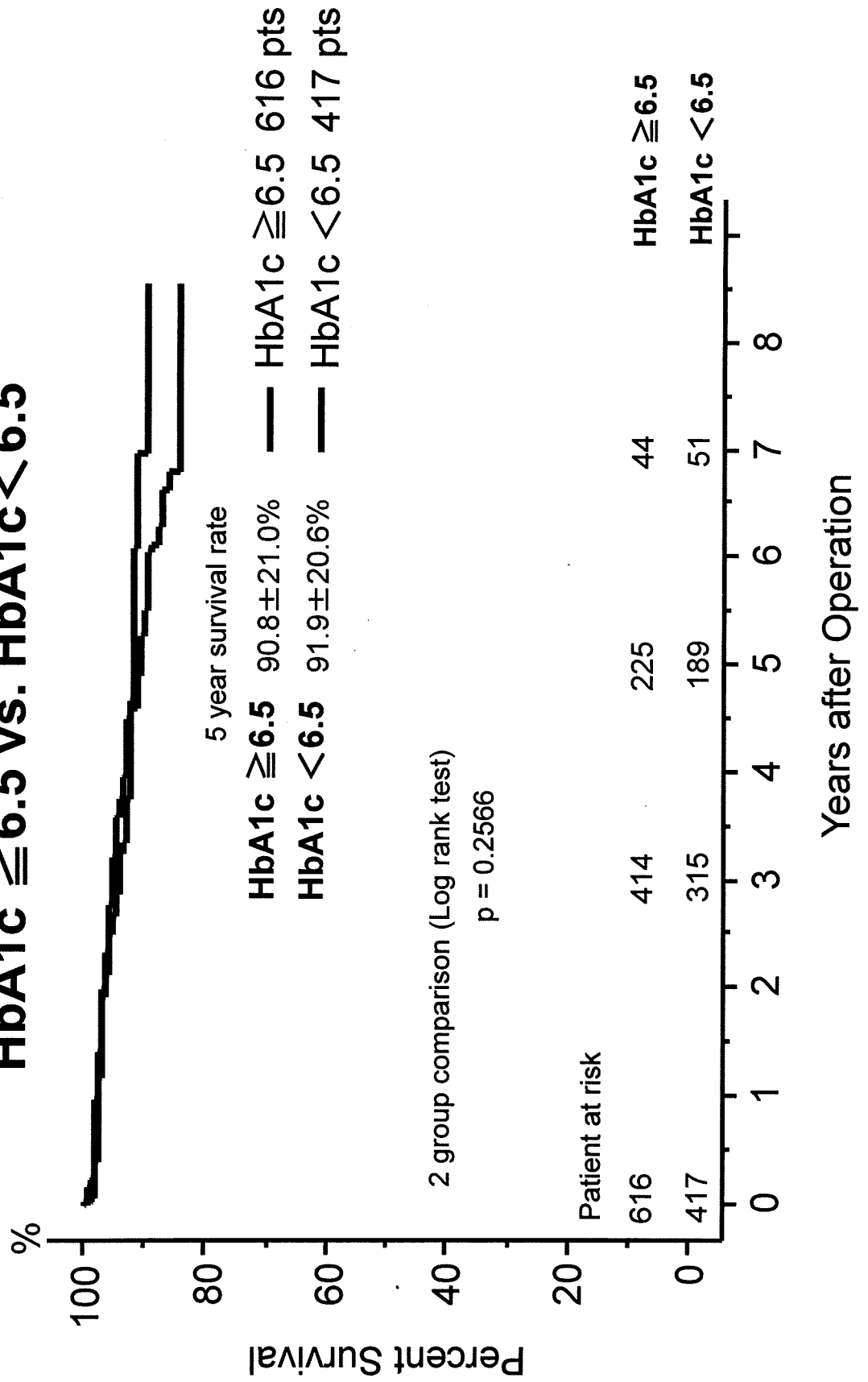


# Freedom from MACE in Relation to Chronic Renal Failure

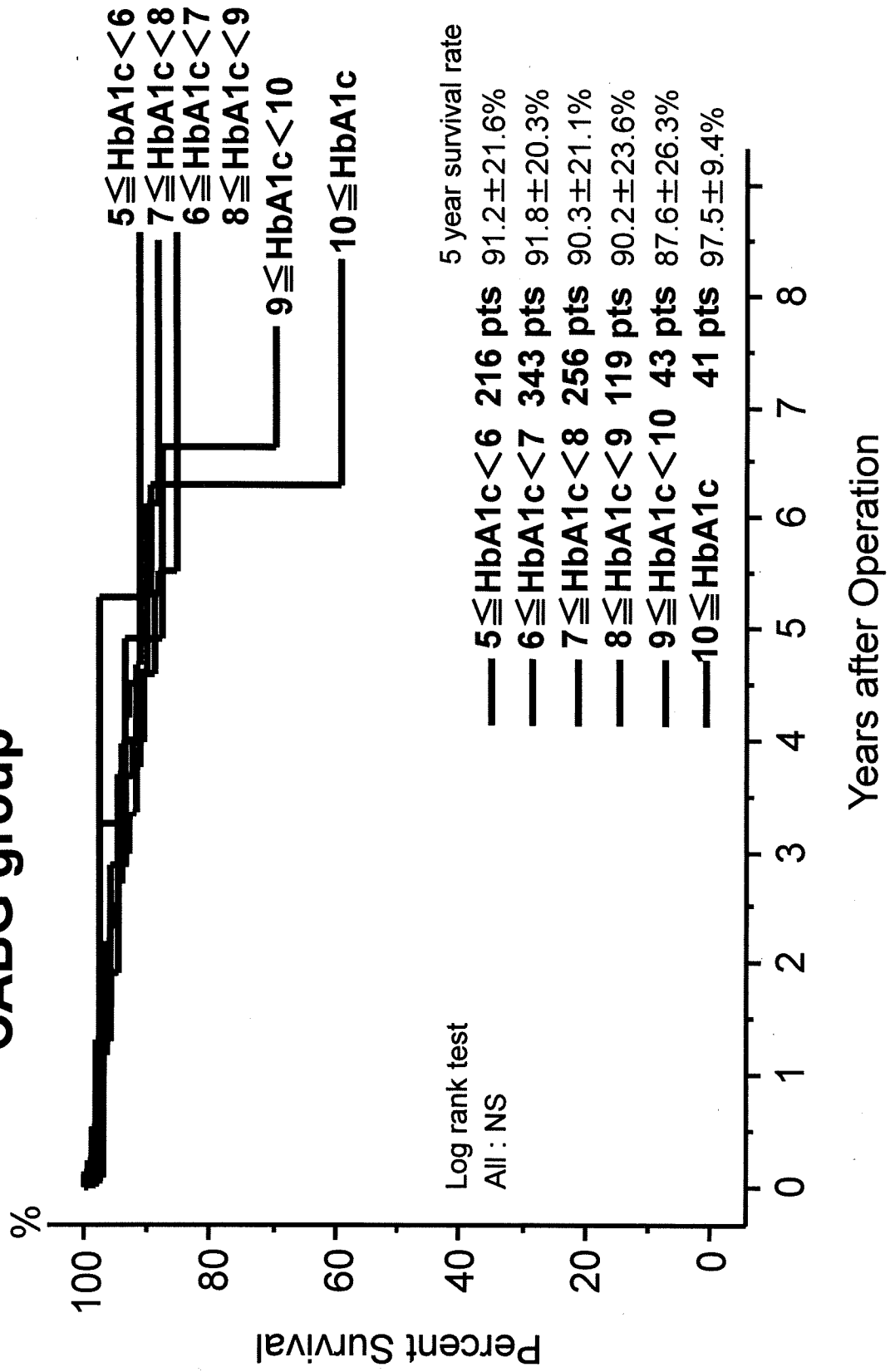
## CABG vs. PCI



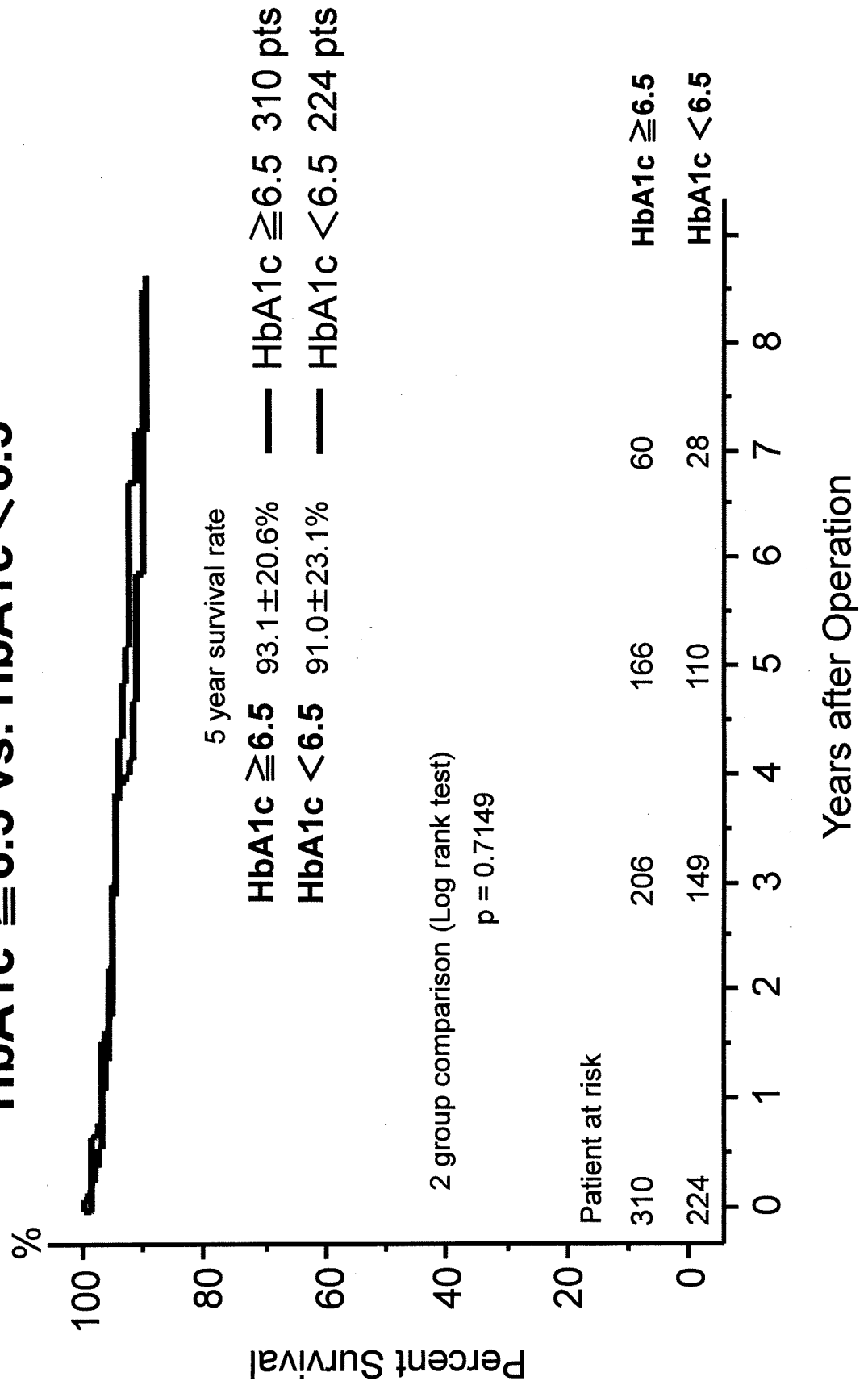
# Survival – CABG group HbA1c $\geq 6.5$ vs. HbA1c $< 6.5$



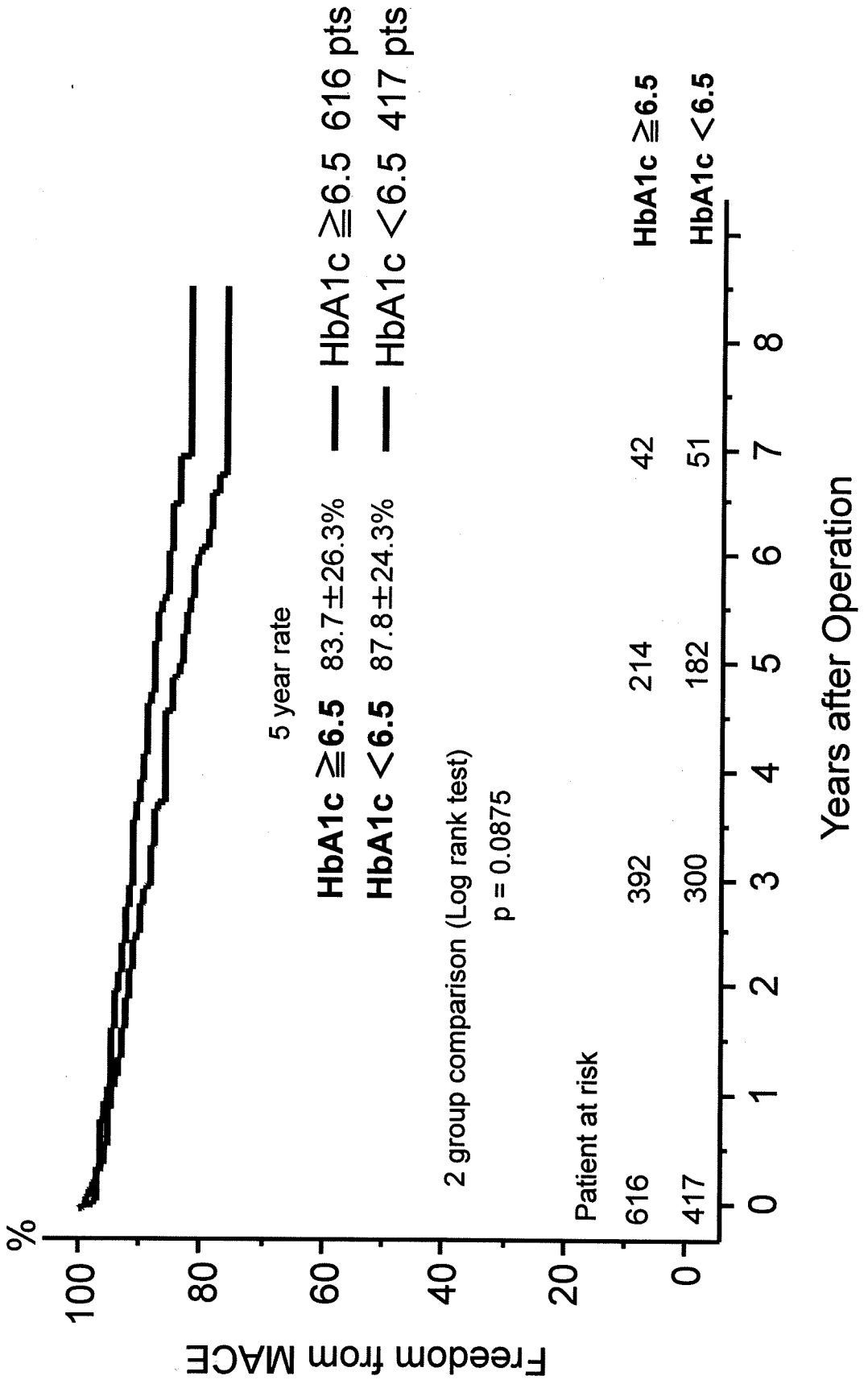
# Survival stratified by HbA1c CABG group



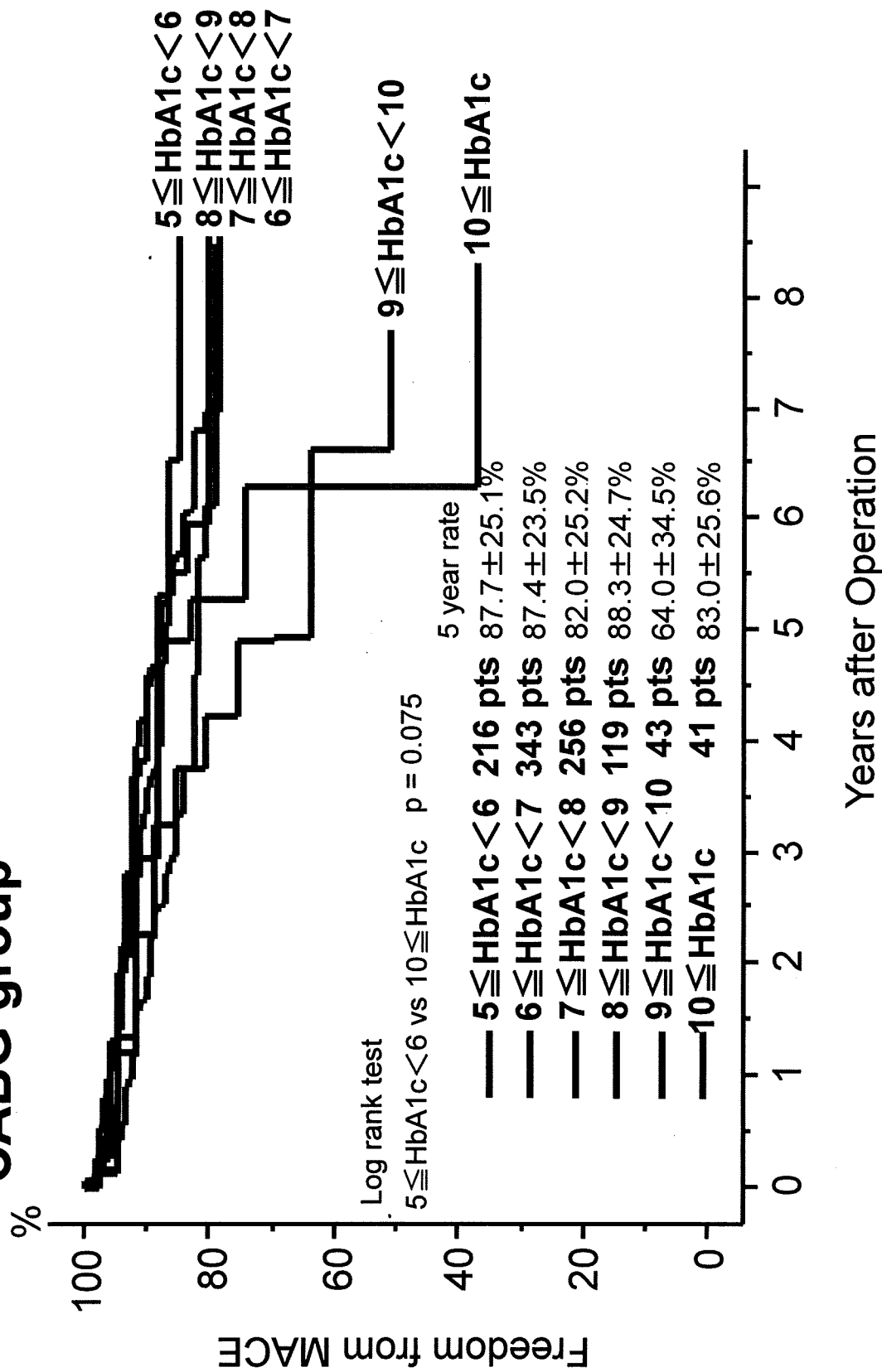
# Survival – PCI group HbA1c $\geq 6.5$ vs. HbA1c $< 6.5$



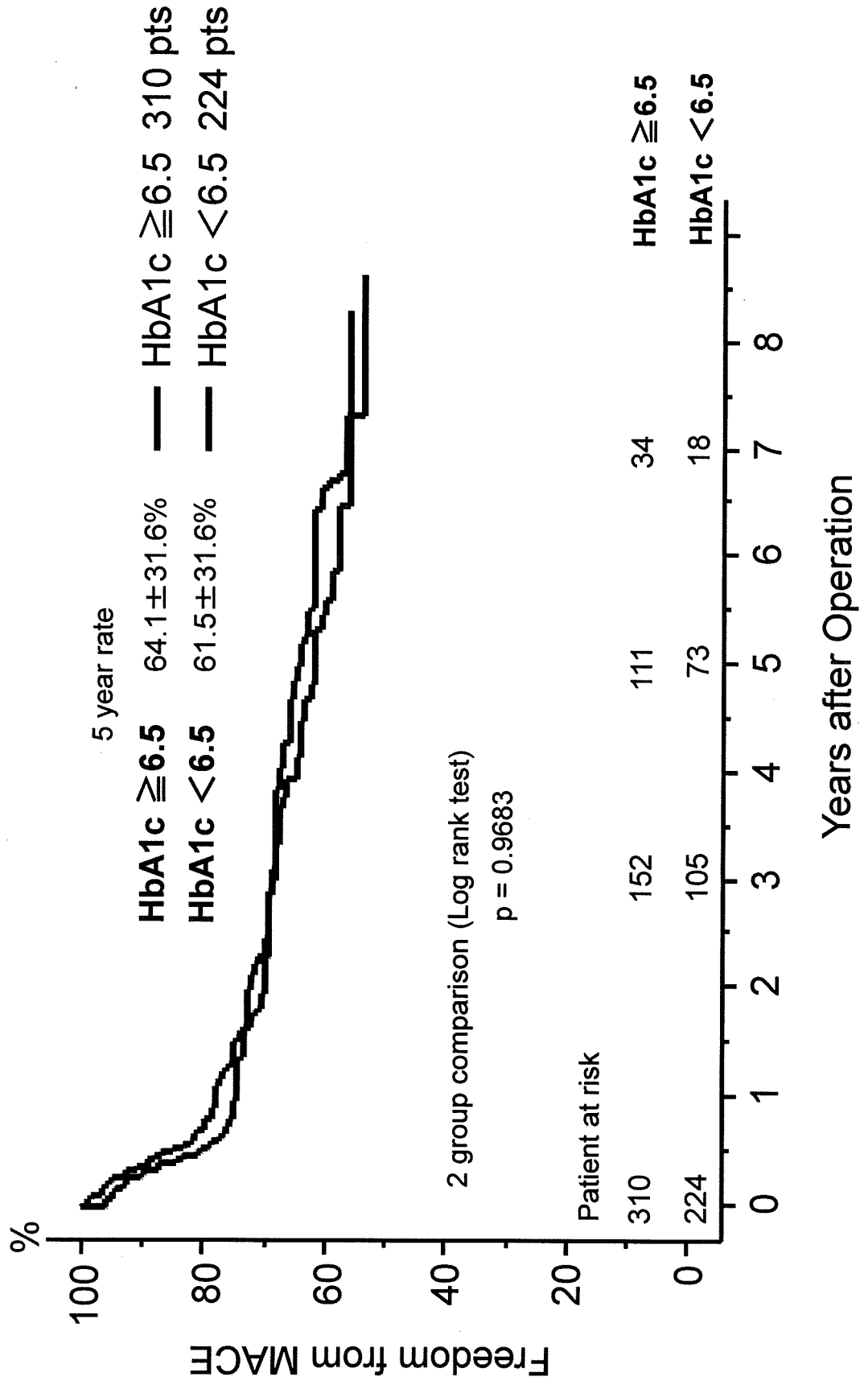
# Freedom from MACE after operation CABG group HbA1c $\geq 6.5$ vs. HbA1c $< 6.5$



# Freedom from MACE stratified by HbA1c CABG group



# Freedom from MACE after operation PCI group HbA1c $\geq 6.5$ vs. HbA1c $< 6.5$





**Multivariate logistic regression;**  
**Risk factors of late death**

<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>95%CI</b>	<b>p value</b>
<b>CABG</b>	<b>1.26</b>	<b>(0.84-1.88)</b>	<b>0.26</b>
<b>Insulin</b>	<b>2.47</b>	<b>(1.51-4.03)</b>	<b>0.0003</b>
<b>Unstable angina</b>	<b>2.46</b>	<b>(1.51-4.02)</b>	<b>0.0003</b>
<b>Age &gt;75</b>	<b>2.32</b>	<b>(1.56-3.46)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>LVDd&gt;45</b>	<b>1.87</b>	<b>(1.08-3.25)</b>	<b>0.03</b>
<b>Renal failure</b>	<b>6.45</b>	<b>(4.42-9.41)</b>	<b>0.11</b>

## **Multivariate logistic regression;** **Risk factors of MACE**

<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p value</b>
<b>PCI</b>	<b>3.63</b>	<b>(2.65-4.97)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Urine protein</b>	<b>1.78</b>	<b>(1.28-2.48)</b>	<b>0.001</b>
<b>Early complication</b>	<b>2.69</b>	<b>(1.67-4.33)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>LVDd&gt;45</b>	<b>1.81</b>	<b>(1.24-2.65)</b>	<b>0.002</b>
<b>Renal failure</b>	<b>1.98</b>	<b>(1.55-2.52)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Retinopathy</b>	<b>1.48</b>	<b>(1.02-2.14)</b>	<b>0.04</b>

# 分担研究報告書

『長期遠隔成績から見た糖尿病患者に対する至適冠血行再建法に関する研究』

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座心臓血管外科分野 教授

田林暁一

研究要旨 長期遠隔成績から見た糖尿病患者に対する至適冠血行再建法に関する研究を分担するにあたり、主任研究者より提供された症例登録用データベースに登録を行った。これまで、糖尿病患者の初回治療例を、循環器内科、当科ともに 2001-2005 年分について登録を終えた。また、当施設としては、独自にグラフト選択に関する多施設研究を進めてきたが、その長期成績については、平成 21 年の第 17 回アジア心臓血管外科学会にて発表した。

A. 研究目的

長期遠隔成績から見た糖尿病患者に対する至適冠血行再建法を明らかにする。

B. 研究方法=

現在のところ、糖尿病患者に関する至適血行再建法についてデータ登録がなされている。以下は、当施設で実施してきた多施設研究のデザインを記載する。

研究デザイン

- ・ 本研究は多施設共同・無作為割り付け・並行群間比較試験である。
- ・ 比較する 2 群は次のとおりである。いずれの群でも ITA-LAD 吻合は行う。

AA 群：全て動脈グラフトで吻合を行う群

AV 群：1 本のみ静脈グラフトを LAD 以外の領域に用い他は動脈グラフトを用いる群

対象

[選択基準]

以下の基準をすべて満たす症例

- ・ CCS class II 度以上の臨床症状または CAG 上 75%以上の病変（LMT 病変では 50%以上）を有する安定あるいは不安定狭心症患者

- ・ LAD に ITA（左右は問わない）をバイパスする他に、対角枝領域、回旋枝領域、右冠動脈領域にいずれか一領域以上バイパスを施行する計 3 枝以上の初回単独 CABG 施行予定の患者でかつ全てのバイパスを動脈グラフトで行う患者。

あくまで末梢側吻合の数が 3 枝以上のものであるので、例えば一本のグラフトによる 2 か所への Sequential 吻合はこれだけで 2 枝吻合されたものとみなしてよい。また、いわゆる 2 枝病変例でも、吻合部位が 3 か所となる場合は該当する。

[除外基準]

以下の基準にひとつでも該当する症例は除外とする。

- ・ 50 歳未満
- ・ 1 枝病変例
- ・ 左室駆出率 < 25%
- ・ CABG 再手術例（PCI 後は可）
- ・ 発症から 24 時間以内の緊急手術
- ・ 14 日以内の心筋梗塞あるいは CK-MB の正常値の 2 倍以上の上昇例

登録、割付

- ・ 各施設の試験責任医師は、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者について登録用紙

を記入し Fax にてデータセンターに送付する。  
データセンターは被験者の適格性を確認の上、  
被験者を登録する。

- ・ データセンターは、施設を割付因子として、AA 群と、AV 群のいずれかに無作為に割り付け、登録用紙に群を記載し、担当医師に Fax で連絡する。

#### 手術方法

- ・ 胸骨正中切開により心臓に到達する。
- ・ 動脈、大伏在状脈の採取法、採取部位については制限しない。ただし動脈グラフトとしては ITA、RA、GEA 以外は使用不可。
- ・ 人工心肺の使用については制限しない。
- ・ 心拍動下の吻合については制限しない。
- ・ グラフトの種類を問わず、Sequential 吻合、composite graft については使用可とする。
- ・ 術中の大動脈エコー評価、グラフトの評価等により、割り付けられた群として計画された手術が遂行し得なくなった場合、すなわちグラフトの種類が異なる時 (AA 群で SVG 使用、あるいは AV 群で上行大動脈の性状悪く Aorta no touch technique で全て動脈グラフトとなった場合など)、吻合した標的血管が 2 枝以下になったときは、以後の追跡は行わない。

#### 術後管理

- ・ 術後 48 時間以内にアスピリン 81-100mg を投与開始する。
- ・ ワーファリンによる抗凝固療法は用いない。
- ・ ヘパリンについては特に制限しない。
- ・ 適応があればスタチン系薬物による脂質低下療法を実施する。LDL コレステロール 100mg/dl 以下にすることを目標とする。
- ・ 冠血管拡張薬として、シグマート、PDE 阻害薬、ヘルベッサのいずれかを持続点滴し、経口可能となったならシグマート及びヘルベッサを投与、少なくとも 6 か月は継続する。

#### 血管造影

- ・ 術後 1 か月以内に、血管造影を行う。この検査についての同意は、登録前の研究参加の説明時に一連の臨床研究として、参加同意書に含む形で取得する。
- ・ 使用グラフトとその標的血管を記載の上、グラフトの造影結果を FitzGibbon らの分類に従い Grade A (excellent, 50%未満の狭窄)、Grade B (fair, 50%以上の狭窄)、Grade 0 (Occluded, 閉塞) の 3 つのいずれかとして記録する [28]。狭窄の評価は、近位吻合、遠位吻合、グラフト自体のいずれかで、最も高度なもので評価する。
- ・ Sequential 吻合、Composite graft では、近位吻合、グラフト自体、および 2 か所以上存在する遠位吻合の全てを評価する。ある遠位吻合の評価をする場合、上流に存在する吻合との比較において、上流により高度の狭窄があれば、それをその遠位吻合の Grade とする。上流により高度な狭窄がなければ、その遠位吻合そのものの狭窄度を評価する。

#### 評価項目

試験担当医師は、原則として手術実施施設の外来への受診により、以下の評価項目について被験者の状態を診察、検査の上、症例報告書 (以下 CRF) に記載しデータセンターに Fax にて返信する。

#### [主要評価項目]

- ・ 全死亡 (独立のエンドポイント)
- ・ 心事故 (複合エンドポイントと同時にそれぞれを独立のエンドポイントとする)

心臓死、心筋梗塞、狭心症の再発、PCI あるいは CABG による再血行再建の実施

#### [副次的評価項目]

- ・ 術後 1 か月以内の血管造影
- ・ グラフト採取後の合併症の有無 (虚血、感染)
- ・ 胃大網動脈の腹部外科手術に関わる問題の有

無

- ・ 透析導入の有無と、橈骨動脈使用に伴う導入困難の有無

#### [重篤な有害事象]

神経内科医により診断された以下のような脳血管障害

- ・ 脳梗塞
- ・ 脳出血
- ・ TIA
- ・ RIND

入院を要した以下のような病態

- ・ 全身性血栓塞栓症（四肢、あるいは臓器）
- ・ 出血（外傷を伴わないもの、輸血を要した場合）

#### [検査項目]

- ・ LDL コレステロール値
- ・ HDL コレステロール値
- ・ 総コレステロール値

データセンターに登録された重篤な有害事象、検査項目については、群をマスクした状態で定期的に臨床評価委員会が報告を受け、安全性について評価する。また、データセンターは主要評価項目、副次的評価項目、検査項目について試験運営委員会に対して定期的に報告する。これをふまえて試験運営委員会は研究の中止、継続、計画の変更を勧告する役割を果たす。

#### 有害事象の評価・報告

- ・ 試験担当医師は、定期的な調査時期以外でも被験者もしくは家族より、有害事象の報告があれば、適宜外来受診をしてもらい、当該有害事象について最善の治療を施行するとともに、あらかじめ配付してある CRF に記載、随時データセンターに Fax にて送付する。データセンターは研究開始から半年毎に有害事象について群をマスクした状態で、臨床評価委員会に報告する。
- ・ 臨床評価委員会は、定期的（半年毎）にデータ

センターより有害事象について報告を受け、安全性について評価する。

#### 統計学的解析

- ・ データセンターにて割付後、割り付けられた手術が計画通り実施された症例を主要評価項目、副次的評価項目の解析対象集団とする。
- ・ 本研究は術後3年間の心事故回避率、及び生存率について解析することを主目的としている。
- ・ 中間解析については行わない。
- ・ 連続変数については平均値およびSDで示し、2群間の比較をする場合は Student *t* test、または Mann-Whitney *U* test を用いる。
- ・ 分類変数については例数と割合を示し、2群間の比較をする場合は Fisher's exact test を用いる。
- ・ 全死亡、心事故については、Kaplan-Meier 法により累積発生率の生存曲線を描き、log-rank test により2群間の比較を行う。
- ・ いずれも有意水準を 0.05 とする。

#### 目標症例数

1群あたり150例、合計300例

これまでの報告の内、全てを動脈グラフトで吻合した群と ITA-LAD 以外は SVG で吻合した群を比較した無作為前向き試験における心事故回避率<sup>[14]</sup>を参考にし、主要評価項目である心事故の発生率を、3年後の時点で AA 群が 5%、AV 群が 15%と仮定した場合、有意水準 5%（両側）、検出力  $1-\beta=0.80$  と設定し、log-rank test で AA 群の AV 群に対する優越性を検証するためには各群 145 例必要となる。また、同様の設定で AA 群を 5%、AV 群を 10%と仮定した場合には 1 群当たり 439 例が必要となる。各施設の実施可能性を考慮し、1 群当たり 150 例を目標とする。

## 倫理的配慮

本研究の遂行にあたってはヘルシンキ宣言が遵守される。また臨床研究に関する倫理指針が遵守される。また本研究に参加を求めるに先だって、まず、研究計画が各施設の倫理委員会で承認されることが必要である。研究の趣旨、スケジュール、プライバシーの保護、不参加による不利益がないことなどを記した同意書の作成と、直系親族を交えた説明を行うことが必要である。

C. D. 結果と考察=糖尿病患者に関する研究については、2001-2005分について、循環器内科、当科とも登録を終了した。当施設の研究結果としては最終的に99例の症例登録がなされ、生存曲線などの検討の結果、静脈グラフトを一本のみ使用したAV群の方が心事故回避率について有意に優れていた。今後、糖尿病患者に関する解析を進める上でも有益な知見を提供できるものと期待している。

E. 結論=糖尿病患者に関する研究については、現時点では各施設でデータベース入力がなされている段階であり、結論を申し述べる段階にはない。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

論文発表については、さらなる遠隔成績を追求した上で作成予定である。

### 2. 学会発表

Katsuhiko Oda et al : The late results of total arterial CABG : a prospective randomizedtrial, 17<sup>th</sup> ASCTVS, Taipei, March 5-8, 2009

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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

分担研究者 山本文雄 秋田大学医学部外科学講座心臓血管外科学分野  
研究協力者 石橋和幸 秋田大学医学部外科学講座心臓血管外科学分野

### 研究要旨

2001年1月から2004年12月までの糖尿病を有したCABG施行症例58例、PCI施行症例49例について検討した。平均年齢は $68.9 \pm 10.2$ 歳(男77例、女30例)、平均追跡期間は $69.6 \pm 20.1$ ヶ月であった。冠動脈病変数はCABG群 $2.8 \pm 1.0$ 枝、PCI群 $1.2 \pm 0.4$ 枝とCABG群で有意に多く認めた。follow up期間中にCABG群において再血行再建術を必要とした症例を1例認め、左内胸動脈に対してPCIを施行した。PCI群においては、7例に対して計11回の再PCIを必要とした。CABG群の5年生存率81.0%、PCI群の5年生存率79.6%と有意差は認めなかった。遠隔死亡症例には透析患者の腎不全例が多く認められた。



『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』

分担研究報告書要約

OPCAB は標準的な術式として確立されたが、そのグラフトデザインは各施設により異なる。当施設では、両側 ITA と GEA を積極的に使用し、GEA が in-situ で使用できない場合は ITA との I-composite graft として使用している。当施設での OPCAB におけるグラフトデザインの妥当性を検討した。対象は 2008 年 7 月から 2009 年 6 月までに施行した OPCAB58 例のうち術後グラフト造影を施行した 45 例。平均吻合枝数は  $4.2 \pm 1.4$  枝。使用グラフトは、LITA : 41(91%)、RITA : 39(87%)、GEA : 29(64%)、RA : 1(2%)、SV : 20(44%)。グラフト開存率は、LITA : 55/55(100%)、RITA : 42/42(100%)、GEA : 52/53(98%)、RA : 2/2(100%)、SV : 37/37(100%)であった。当施設における両側 ITA と GEA を積極的に使用した OPCAB のグラフトデザインは妥当であった。

分担研究者 落雅美 日本医科大学付属病院 外科学 心臓血管外科

## 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 OPCAB におけるグラフトデザインの検討

日本医科大学付属病院 外科学 心臓血管外科  
落雅美

### 【研究要旨】

OPCAB は標準的な術式として確立されたが、そのグラフトデザインは各施設により異なる。当施設では、両側 ITA と GEA を積極的に使用し、GEA が in-situ で使用できない場合は ITA との I-composite graft として使用している。当施設での OPCAB におけるグラフトデザインの妥当性を検討した。対象は 2008 年 7 月から 2009 年 6 月までに施行した OPCAB58 例のうち術後グラフト造影を施行した 45 例。平均吻合枝数は  $4.2 \pm 1.4$  枝。使用グラフトは、LITA : 41(91%)、RITA : 39(87%)、GEA : 29(64%)、RA : 1(2%)、SV : 20(44%)。グラフト開存率は、LITA : 55/55(100%)、RITA : 42/42(100%)、GEA : 52/53(98%)、RA : 2/2(100%)、SV : 37/37(100%)であった。当施設における両側 ITA と GEA を積極的に使用した OPCAB のグラフトデザインは妥当であった。

### 【目的】

本邦で OPCAB が普及し約 10 年が経過した。その間、技術やデバイスの進歩に伴い成績は格段に向上し、2003 年に OPCAB 件数は on-pump CABG 件数を凌駕し成熟期へ突入したといえる。しかしながら、OPCAB のグラフトデザインは各施設により異なるのが現状である。

当施設におけるグラフトデザインの方針を以下に示す。

- (1)ITA-LAD を原則とし、両側 ITA と GEA を積極的に使用する。
- (2)GEA が良好な場合、狭窄の強い RCA に対しては GEA を使用する。
- (3)GEA の径が細い場合、ITA-GEA の

I-composite graft を作成する。

- (4)狭窄の弱い RCA または狭窄が弱く血管径の太い LCx に対しては SV を使用する。
- (5)All in-situ arterial graft でまかなえる場合は RITA-LAD も考慮する。

- (6)Y-composite graft は両側 ITA を用い狭窄度に不均衡がない場合のみとする。

術後造影により当施設における OPCAB のグラフトデザインの妥当性を検討した。

### 【対象と方法】

2008 年 7 月から 2009 年 6 月までに当施設で施行した OPCAB58 例のうち術後グラフト造影を施行した 45 例について検討した。平均年齢は  $72 \pm 7$  歳、性別は男性 36 例 (80%)、女性 9 例 (20%)であった。冠危険因

子としては DM : 27 例(60%)、インスリン使用 : 7 例(16%)、HL : 34 例(76%)、HT : 41 例(91%)、喫煙 : 34 例(76%)であった。他患者背景として、PCI 歴 : 5 例(11%)、MI 既往 : 15 例(33%)、慢性肺疾患 : 11 例(24%)、腎機能障害 : 7 例(16%)、HD 施行 : 2 例(4%)、末梢血管病変 : 7 例(16%)、脳血管障害 : 8 例(18%)、緊急または準緊急手術 : 8 例(18%)、術前 IABP 使用 : 17 例(38%)であった。

#### 【結果】

平均吻合枝数は  $4.2 \pm 1.4$  であった。全吻合枝数 191 枝のうち、動脈グラフトによる吻合枝数は 154 枝(81%)、内訳は両側 ITA : 98 枝(51%)、GEA : 54 枝(28%)、RA : 2 枝(1%)、また静脈グラフトによる吻合枝数は 37 枝(19%)であり、吻合の 81%を動脈グラフトにより、また 51%を両側 ITA により血行再建を行った。使用グラフトは、LITA : 41 例(91%)、RITA : 39 例(87%)、GEA : 29 例(64%)、RA : 1 例(2%)、SV : 20 例(44%)であり、両側 ITA を 36 例(80%)に使用した。LITA は 40 例(98%)を in-situ で使用したが、RITA は 34 例(87%)を in-situ で使用し、6 例においては LITA との Y-composite graft として使用した。また GEA は 21 例(72%)において in-situ で使用し、12 例(41%)の症例において free graft として使用した。

LAD への血行再建は LITA が 30 例(67%)、RITA が 13 例(29%)であった。RITA-GEA による I-composite graft は 9 例(20%)に使用し、これらの平均吻合枝数は  $2.0 \pm 0.7$  枝であった。このうち 8 例が左周りであり、回旋枝のみならず右冠動脈領域の血行再建が可能であった。Y-composite graft は 12 例(27%)に使用し、原則として両側 ITA に

より作成している。その内訳は、両側 ITA によるものが 6 例、ITA とその ITA の先端を使用したものが 3 例、例外として ITA と GEA の先端を使用したものが 3 例ある。ITA と GEA の Y-composite graft は対角枝の血行再建に限定している。

狭窄、閉塞、ストリングを除いた各グラフトの開存率は、LITA : 100%(55/55)、RITA : 100%(42/42)、GEA : 98%(52/53)、RA : 100%(2/2)、SV : 100%(37/37)であった。ITA と Y-composite graft として対角枝に吻合した GEA に string を来した 1 例を認めた以外は全例開存していた。

#### 【考察】

1990 年代から OPCAB が導入され、腎機能障害、慢性呼吸器疾患、脳血管障害等を有するハイリスク患者に対する症例に対して良好な手術成績が報告され、その手術適応を拡大するとともに標準術式として確立されてきた。本邦においても、2003 年に OPCAB 件数は on-pump CABG 件数を凌駕し成熟期へ突入したといえる。しかしながら、OPCAB のグラフトデザインは各施設により異なるのが現状である。

今回の我々の検討において、すべてのグラフトは良好な開存率を示した。Conventional CABG においてであるが、両側 ITA を使用した場合の長期成績が良好であることはよく知られている [1]。今回の検討においても 80%の症例において両側 ITA を使用し、154 枝中 98 枝(51%)を両側 ITA により再建されており、良好な遠隔成績が期待される。しかしながら、GEA の有用性は未だ明らかでない。Sasaki の報告によると、GEA の開存率は、早期(1 年以内) : 91.8-100%、中期(2 年以上) : 88-95%、長期

(5年以上): 82.1-87%、遠隔期(10年以上): 66.5%としているが遠隔期の報告は少ない[2]。また、MalvindiらはBest evidence topicの中で、複数の報告を検討しGEAの遠隔期開存率はSVと変わらないとしている[3]。しかしながらskeletonized GEAをfree graftとして使用した報告は未だなく、今後の遠隔成績の検討が期待される。

#### 【結語】

当施設における両側ITAとGEAを積極的に使用したOPCABのグラフトデザインは妥当であった。今後遠隔成績の検討が期待される。

#### 【参考文献】

1. Two internal thoracic artery grafts are better than one. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM, Cosgrove DM. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999 May;117(5):855-72.
2. The right gastroepiploic artery in coronary artery bypass grafting. Sasaki H. J Card Surg. 2008;23:398-407.
3. What is the patency of the gastroepiploic artery when used for coronary artery bypass grafting? Malvindi PG, Jacob S, Kallikourdis A, Vitale N. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2007;6:397-402.

#### 【学会発表】

1. 丸山雄二: DES時代のCABG: 多枝OPCABの中期成績

- 第39回日本心臓血管外科学会学術総会 富山 2009年4月22日~24日
2. 丸山雄二: 多枝OPCABにおけるグラフトデザインと中期成績の検討: GEAの使用法とその有効性について 第14回日本冠動脈外科学会学術大会 熊本 2009年7月16日~17日
3. 丸山雄二: OPCABにおけるグラフトデザイン: GEAの使用法 第23回日本冠疾患学会学術集会 大阪 2009年12月18日~19日
4. 廣本敦之: 80歳以上超高齢者に対するOPCABの意義 第23回日本冠疾患学会学術集会 大阪 2009年12月18日~19日
5. 丸山雄二: 川崎病冠動脈疾患に対するCABGの遠隔成績 第40回日本心臓血管外科学会 神戸 2009年2月15日~17日