

200928011A

厚生労働科学研究費補助金

糖尿病戦略等研究 事業

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する

後ろ向きコホートに関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 坂田 隆造

平成 22 (2010) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

糖尿病戦略等研究事業

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する
後ろ向きコホートに関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 坂田 隆造

平成 22 (2010) 年 5 月

目 次

厚生労働科学研究費補助金

糖尿病戦略等研究事業

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究

I. 研究代表者	京都大学心臓血管外科	坂田 隆造	3
研究分担者	京都大学心臓血管外科	南方 謙二	
研究分担者	京都大学医療統計学	佐藤 俊哉	
研究分担者	京都大学 EBM 研究センター	上嶋 健治	
● 総括研究報告書			
● 研究概要書			
● 研究計画書			
● データ入力フォーム			
II. 研究分担者報告			49
有永 康一	久留米大学医学部附属病院		
上田 裕一	名古屋大学医学部附属病院		
大北 裕	神戸大学医学部附属病院		
岡林 均	岩手医科大学附属病院		
岡村 吉隆	和歌山県立医科大学附属病院		
小西 宏明	自治医科大学附属病院		
高梨 秀一郎	榊原記念病院		
種本 和雄	川崎医科大学附属病院		
坂東 興	新ひだか町立静内病院		
久 容輔	鹿児島大学医学部附属病院		
宮田 茂樹	国立循環器病センター		
宮本 恵宏	国立循環器病センター		
夜久 均	京都府立医科大学附属病院		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表			79
IV. 研究成果の刊行物・印刷			92

総括研究年度終了報告書

厚生労働科学研究費補助金
(糖尿病戦略等研究事業)

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究

研究代表者 坂田 隆造 京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科
研究分担者 南方 謙二 京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科
研究分担者 佐藤 俊哉 京都大学大学院医学研究科 医療統計学
研究分担者 上嶋 健治 京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センター

研究要旨

狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患と糖尿病はともに生活習慣病として先進諸国における重大な健康問題となっている。日本も例外ではなく、糖尿病患者数は、この40年間で約3万人から約700万人と200倍以上に膨れ上がっており、予備軍を含めると2000万人に及ぶとも言われている。糖尿病は慢性期にさまざまな合併症をおこすが、なかでも虚血性心疾患は頻度の高さと予後不良の点で、最も重篤な合併症と考えられている。その治療法に関しては薬物、カテーテル治療（PCI）、冠状動脈バイパス術（CABG）と重症度に応じて選択されているが、糖尿病に合併した場合、通常よりも重症であることが多くPCIよりCABGが選択されることが多い。

これまで、CABGを受ける糖尿病患者において、術中、術直後の血糖コントロールが予後に及ぼす影響については、いくつかの研究がおこなわれており、血糖を厳密にコントロールすることで、術後の感染症の頻度を下げ、長期の生命予後も改善できることがわかっている。しかしながら術前の血糖コントロールがその短期および遠隔期成績にどのような影響を及ぼすか、または術前、術中、術直後の血糖コントロールの相互関係や各々の重要性については、ほとんど研究されていないのが現状である。さらに、緊急手術例では、術前のコントロールが充分つかないまま、手術を余儀なくされるケースも多い。

A. 研究目的

本研究では、CABG手術の術前、術中、術直後各々の血糖コントロールがその予後に及ぼす影響について、心臓外科、代謝内科、循環器内科の緊密な連携のもと、多施設共同後ろ向き研究により検討することを目的としている。また、今回の後ろ向き研究の結果を踏まえて、実際、術前にどの程度血糖をコントロールしておけば、よ

り良好な手術成績を得ることが出来るのかを、前向き無作為化研究を今後、計画・実行することにより検証し、糖尿病を合併した患者における冠状動脈バイパス手術での周術期血糖コントロールガイドラインを作成する根拠を得ることを最終目的としている。

主要目的

CABG 術後30日以内または入院中の

イベント（急性心筋梗塞、脳卒中、その他の心血管イベント、術後感染およびそれらによる死亡）を複合エンドポイントとして、術前、術中、術後各々の血糖コントロールが複合エンドポイントに及ぼす影響を検証する。

副次目的

CABG 術後 30 日以内または入院中のイベント（術後感染、総死亡、バイパスグラフト閉塞、腎合併症）をエンドポイントとして、術前、術中、術後各々の血糖コントロールがエンドポイントに及ぼす影響を検証する。

B. 研究方法

本研究は、多施設共同後ろ向きコホート研究である。全国 14 施設で 2007 年 1 月 1 日 - 2008 年 12 月 31 日の 2 年間に
行なわれた CABG 手術例の内下記の基準を満たす全患者（1,622 例）について検討する。

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者。

- (1) 虚血性心疾患に罹患し単独の CABG 手術を受けた患者
- (2) 手術時年齢が 20 歳以上の患者

注 1) 以下の合併手術を受けた患者は除外する。

大動脈瘤切除術、心臓弁膜症手術、心室中隔穿孔閉鎖術、左室形成術、メイズ手術

注 2) 再手術は除外項目としない。一般的に心臓手術における再手術は初回手術に比べて合併症の頻度が高いといわ

れてきたが、最近の技術的進歩によりその成績に差は少なくなっている。また、患者の高齢化、重症化に伴って再手術自体も増加していることも背景にあるため、今回の研究対象に含めることとした。

研究参加施設

岩手医科大学、自治医科大学、榊原記念病院、名古屋大学、半田市立半田病院、富永病院、京都大学、京都府立医科大学、和歌山県立医科大学、神戸市立医療センター中央市民病院、神戸大学、川崎医科大学、久留米大学、鹿児島大学

血糖コントロールの定義

術前、術中、および術後の血糖コントロールは HbA1c または血糖値を用いて分類し、Level 0~3 の 4 段階で評価する。定義に関しては研究分担者である国立循環器病センター内分泌・代謝内科医長宮本恵宏ならびに研究協力者の京都東山武田病院糖尿病内科（京都大学病院臨床教授）榊田出らによる提案をうけて、研究者班会議で慎重に検討し決定した。

イベントの定義

本研究の全研究参加施設が加盟している日本成人心臓血管データベース機構ではデータ入力用の各イベントに関して厳格な基準を設定している。しかしながら各イベントと血糖コントロールとの関連をより詳しく検討するため、心血管イベントおよび感染症に関するイベントについては、臨床評価委員会の各分野における専門家の意見を参考にしな

がらさらに詳細な定義を行った。

イベントの評価

主要エンドポイントとなるイベント（急性心筋梗塞、脳卒中、その他の心血管イベント、術後感染およびそれらによる死亡）、副次的エンドポイントとなるイベント（術後感染、総死亡、バイパスグラフト閉塞、腎合併症）は、各医療機関で担当医師が評価を行う。ただし、評価が困難もしくは不明の場合は各医療機関からの情報をもとに担当医師から独立した臨床評価委員会が血糖コントロール状況をマスクして中央で評価する。

データ入力システム

日本成人心臓血管外科データベースに登録された基本データのうち、本研究の対象となる患者データを各研究施設で抽出し、さらに本研究に特異的なデータを診療記録から収集することにより各患者データセットを作成する。これらのデータを各参加施設で匿名化した状態で京都大大学 EBM 研究センターに集積し、解析を行う。今回これらのデータ収集を容易にするために、新たに電子的臨床検査情報収集システム (EDC; electronic data capturing) を構築し、USB メモリを用いたデータシャトルとして、各研究施設に配布、データ入力開始された。データ入力期間は平成 22 年 4 月 1 日から同年 6 月 30 日を予定している。

各参加施設の担当医師（研究分担者および研究協力者）は選択基準を満たした患

者の以下の項目を登録票に記入し、データセンターに EDC を用いて報告する。

- (1) 登録票記載日、担当医師名、施設名、研究 ID、性別、生年月日
- (2) 適格基準のチェック
- (3) 登録時の患者背景（術前の随時血糖値、術前の空腹時血糖値、術前の HbA1c、糖尿病歴とその罹病期間、糖尿病合併症の有無、既往歴、その他の心血管系リスク）
- (4) 臨床検査項目

統計解析

本研究のデータ解析は京都大学大学院医学研究科医療統計学教室で行う。CABG 手術を受けた糖尿病患者について術前、術中、術後の血糖コントロール状況と複合エンドポイントである、術後入院中の急性心筋梗塞、脳卒中、その他の心血管イベント、術後 30 日以内の感染とその関連死亡との関係を調べるため、ロジスティックモデルにより複合エンドポイント発生のリスク要因を調整した解析を行う。

ロジスティックモデルでは、複合エンドポイントの発生を結果変数とし、以下の要因をモデルに含めて解析する。

- 患者背景: 年齢、性別、BMI (Body Mass Index)、糖尿病の有無、術前ステロイド使用の有無
- 複合エンドポイントのリスク要因: うっ血性心不全の有無 (NYHA class III, IV)、腎機能障害、慢性閉塞性肺疾患の有無、頸動脈病変を含めた末梢血管疾患の有無、術前左室駆出率 <50%、緊急手術の有無、大動脈弁や僧帽弁の合併手術の有無、両側内胸動

脈の使用の有無、術中ステロイド使用の有無

- 術前、術中、術後の血糖コントロール状況(糖尿病患者でなければゼロとする)
- 複合エンドポイントのリスク要因と糖尿病の有無との交互作用項
- このモデルにより各要因のオッズ比と95%信頼区間を計算する。

倫理面への配慮

本研究はヒトを対象とした疫学研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに本邦における疫学研究に関する倫理指針(平成20年12月1日一部改正)を遵守して実施する。本研究は後ろ向き研究であるが、患者は匿名化され、患者のプライバシーは保護される。また各施設の倫理委員会における審査を経てから実施する。本研究は京都大学医の倫理委員会に疫学研究として平成21年8月6日付で申請し、同年10月30日に承認された。この結果をもとに各研究参加施設における倫理委員会への申請も引き続き行い、すべての施設において倫理委員会の承認を得た。

研究実施予定期間

平成21年4月～平成23年3月

C. 研究進捗状況および今後の予定

本研究に参加している全国14施設において平成22年4月1日、データ入力開始された。6月8日の時点で、全体の3分の1の症例で登録が完了し、6月30日にはすべてのデータ入力が終了する

見込みである。総患者数は事前調査に結果から1,622例を予定している。

臨床評価委員会の開催

臨床評価委員会は、研究代表者、研究分担者及び研究担当医師から独立した組織である。臨床評価委員会は、事前に設定した「イベント評価基準」に基づき血糖コントロール状況をマスクした下で各研究施設から提題された症例に関するイベントを評価する。以下の委員にて構成される。

(臨床評価委員長)

梶田 出 (京都東山武田病院)

(臨床評価委員)

大磯 ユタカ (名古屋大学)

加来 浩平 (川崎医科大学)

木村 一雄 (横浜市立大学)

木村 和美 (川崎医科大学)

古川 裕 (神戸市立医療センター中央市民病院)

光武 光太郎 (埼玉医科大学)

室原 豊明 (名古屋大学)

吉田 清 (川崎医科大学)

(50音順)

第1回臨床評価委員会は平成22年6月18日(金)京都大学EBM研究センターで開催される予定で、検討症例数によっては第2回目以降の開催を考慮する。

データ入力完了後平成22年7月31日までにイベント確定とデータクリーニングを終了し、データ固定を行う。8月1日から9月30日の2ヶ月間でデータ解析ならびに統計解析を行う。これは京都大学EBMセンターと京都大学医療統計学教室の合同で行う

予定である。

以後、データ解析を待つて術前血糖コントロールが CABG 術後に及ぼす影響を検討し、前向きランダム化試験のためのプロトコルを作成する。

D. 考察

事前のアンケート調査で、術前血糖コントロール不良症例において術後の創部感染症 (surgical site infection; SSI) がそうでない症例に比べて約 2 倍のリスクで発症することが分かっている。本研究においてさらに詳細なデータ解析を行うことにより、術前のみならず術中、術後の血糖値が予後に与える影響および、術前、術中、術後のそれぞれの血糖コントロールの相互関係についても興味深い結果が得られるものと期待される。また、本研究から得られるデータをもとに、術前血糖コントロールに関する前向きランダム化試験実施に向けてプロトコル作成のための重要な情報が得られることが期待され、平成 23 年度以降の研究継続に向けてさらに前進することになる。本研究の最終的目的地は、糖尿病を合併した患者に対する冠動脈バイパス術における標準的な血糖コントロールガイドラインを作成することである。

E. 結論

糖尿病患者における心血管イベント発症に関する後ろ向きコホートに関する研究 1 年目として、研究プロトコルならびにデータシートの完成、USB メモリを用いたデータ入力システムを完了した。2 年目を迎える今年度、データ入力の完了、データ解析と

統計解析を行い、3 年目以降の前向きランダム化試験プロトコルを作成する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1)佐藤俊哉. 薬剤疫学の代表的な方法. 臨床試験テキストブック・メディカルパブリケーションズ 264-268, 2009

(2)Saito N, Shimamoto T, Takeda T, Marui A, Kimura T, Ikeda T, Sakata R. Excimer Laser-assisted Retrieval of Günther Tulip Vena Cava Filters: A Pilot Study in a Canine Model. J Vasc Interv Radiol in press

(3)Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, Kudo M, Saisho H, Osaki Y, Sata M, Fujiyama S, Kumada T, Sato K, Yamamota S, Hinotsu S, Sato T. Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. Journal of Hepatology, 51, 1030-36, 2009

(4)Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S, Nagase M, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Yamaguchi K, Sato T. A phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 65, 113-120, 2009

(5)Shindo Y, Sato S, Maruyama E,

Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, Imaizumi K, Hasegawa Y, Sato T. Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. Chest, 135, 633-540, 2009

(6)Ueshima K, Yasuno S, Oba K, Fujimoto A, Ogihara T, Saruta T, Nakao K. The effects of cardiac complications on cardiovascular events in Japanese high-risk hypertensive patients. Circulation J, 73, 1080-85, 2009

(7)Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Ogihara T, Saruta T, Nakao K. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high-risk hypertensive patients: A subanalysis of the CASE-J trial.J Hypertension, 27, 1705-12, 2009

(8)上嶋健治, 中尾一和. 日本人の大規模臨床試験 CASE-J. 日本臨床増刊号, 627-31, 2009

2. 学会発表

(1)丸井 晃、木村 剛、三和千里、山崎和裕、南方謙二、池田 義、北 徹、坂田隆造
ハイリスク要因を伴う高齢者に対する冠血行再建治療戦略～CREDO-Kyoto Registry からの提言～

第62回日本胸部外科学会定期学術集会(シンポジウム) 2009.10.11-13 横浜

(2)丸井 晃、木村 剛、三和千里、山崎和裕、南方謙二、中田朋宏、池田 義、北 徹、坂田隆造

左主幹部病変(LMS)・多枝病変に対する冠

血行再建治療戦略～CREDO-Kyoto Registry からの提言～

第23回 日本冠疾患学会学術集会(シンポジウム) 2009.12.19 大阪

(3)丸井 晃、坂田隆造

Does PCI have equivalent efficacy to CABG in the “Real World”? -Insight from the CREDO-Kyoto Registry –

第 40 回日本心臓血管外科学会学術総会(特別企画) 2010.2.15 神戸

(4)Marui A, Kimura T, Miwa S, Yamazaki K, Minakata K, Nakata T, Ikeda T, Kita T, Sakata R, CREDO- Kyoto Investigators.

Elevated Preoperative Hemoglobin A1c Level is Associated With Poor Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention (PCI) but Not Coronary Artery Bypass Grafting (CABG): Insights From CREDO- Kyoto Registry
Science Sessions 2009, American Heart Association, November 14, 2009, Orlando, USA

(5) Marui A, Kimura T, Miwa S, Yamazaki K, Minakata K, Nakata T, Ikeda T, Kita T, Sakata R, CREDO- Kyoto Investigators.

Revascularization with Total Arterial Grafts but Not Bilateral Internal Thoracic Arteries is Associated with Better Outcomes in High-risk Patients in Japan: Insights From Credo-Kyoto Registry
Science Sessions 2009, American Heart Association, November 14, 2009, Orlando, USA

(7) Marui A, Kimura T, Miwa S, Yamazaki K, Minakata K, Nakata T, Ikeda T, Kita T, Sakata R

What is the optimal Revascularization Strategy

in Patients with Liver Cirrhosis?: Insights from CREDO Kyoto Registry

The 46th Annual Meeting, Society of Thoracic Surgeons, Jan 25-27, 2010, Fort Lauderdale, FL, USA

(8)Ueshima K, Yasuno S, Oba K, Fujimoto A, Ogihara T, Saruta T, Nakao K: Which risk factor has an adverse effect on coronary events in Japanese high-risk hypertensive patients? : A subanalysis of CASE-J. EuroPrevent 2009, Stockholm, Sweden, 2009

(9)Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Ogihara T, Saruta T, Nakao K: Impact of Diabetes and Coronary Heart disease on Cardiovascular Events in High-risk Hypertensive Patients: A Subanalysis of CASE-J Trial, EuroPrevent 2009, Stockholm, Sweden, 2009

(10)Usami S, Yamashina A, Ueshima K, Yasuno S, Nishiyama O, Yanmazaki T, Nakao K, Nishimura T: Prediction of cardiac events of patients with suspected coronary artery disease evaluated by double product at the end point of exercise testing combined with myocardial perfusion SPECT images, EuroPrevent 2009, Stockholm, Sweden, 2009

(11)Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Ogihara T, Saruta T, Nakao K: Clinical Implication of Isolated Systolic Hypertension in the Antihypertensive Treatment for High-risk Hypertensive Patients: A Subanalysis of CASE-J Trial, ESC (European Society of Cardiology) Congress 2009, Barcelona, Spain, 2009

(12)上嶋健治 : 虚血性 心疾患の二次予防としての心臓リハビリテーション 第15回日本心臓リハビリテーション学会プレナリー

セッション 2 心臓リハビリテーションと
予防医学の融和 : JACPR に向けて 東京
2009

(13)Ueshima K, Oba K, Yasuno S, Fujimoto A, Nakao K: Effects of ACE Inhibitors and Angiotensin-Receptor-Blockers on Major Cardiovascular Events in Japanese Hypertensive Patients: the First Meta-analysis of Randomized Trials 第74回日本循環器学会 シンポジウム 17 Accumulating Evidence of Cardiovascular Disease Prevention and Treatment in Japanese Population 京都 2010

(14)Sato T. Causal inference in the exposed. East Asia Regional Biometric Conference 2010, Manipal, India, February 12, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究概要書
研究計画書

糖尿病患者における冠動脈手術前後の至適血糖
コントロールに関する多施設共同後ろ向き研究

JMAP Study-0

(Japanese Study of Impact of Diabetes mellitus protocol on
outcome of cardiac surgery)

主任研究者: 坂田 隆造、高梨秀一郎、坂東 興

Version 2.0
2009年7月31日作成
2010年4月1日改正

研究の概要

1. 研究の目的

冠状動脈バイパス術（CABG）の術前、術中、術後の血糖コントロール状況が、CABG 術後入院中の心血管死亡、入院中の心血管イベント並びに術後感染とその関連死亡および全死亡に与える影響を調べる。

2. 研究デザイン

多施設共同の後ろ向き研究

3. 研究実施期間

2009 年 9 月－2011 年 3 月

4. 研究対象

2007 年－2008 年の 2 年間に参加施設で行なわれた冠状動脈バイパス手術例（再手術を含める）の内、

(1) 虚血性心疾患に罹患し、単独の冠状動脈バイパス手術を受けた患者

(2) 手術時年齢が 20 歳以上の患者

満たす全患者について検討する。

5. 主要評価項目

入院中または術後 30 日以内の死亡、心血管イベント、術後感染症

6. 解析方法

術前、術中、術後の血糖コントロール状況と、複合エンドポイント発生との関係をリスク要因を調整したロジスティック回帰を用いて調べる。

目次

1. 研究の背景	17
2. 目的	17
2.1. 主要目的	17
2.2. 副次目的	17
3. 対象患者	18
3.1. 選択基準	18
4. 研究デザイン	18
5. 倫理的配慮	18
5.1. ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針の遵守と倫理委員会における 審査	18
5.2. 研究開示方法	18
6. 患者登録	19
7. 有効性評価のための臨床検査項目	19
7.1. 患者背景	19
7.2. 有効性の評価のための臨床検査	19
7.2.1. 術前検査	19
7.2.2. 術中検査	19
7.2.3. 術後検査	19
7.2.4. 退院時検査	20
8. 血糖コントロールの定義	20
8.1. 術前	20
8.2. 術中	20
8.3. 術後	21
9. イベントの定義	22
9.1. 急性心筋梗塞	22
9.1.1. 急性心筋梗塞(周術期)	22
9.1.2. 急性心筋梗塞(非周術期)	22
9.2. 脳卒中	22
9.3. 腎合併症	22
9.4. その他の心血管イベントによる死亡	23
9.5. 心血管イベント・感染症以外が原因の死亡	23
9.6. 感染症	23
9.6.1. 深部胸骨・前縦隔感染	23
9.6.2. 胸骨正中創の表層感染	23

9.6.3. 下肢静脈・上腕動脈採取部感染	23
9.6.4. 血流感染	24
9.6.5. 尿路感染	24
9.6.6. 肺炎	24
9.7 感染症に伴う関連死亡	24
10. 解析	24
10.1. 必要対象者数	24
10.2. 解析	25
10.2.1. 主要な解析	25
10.2.2. 副次的解析	25
10.2.3. サブグループ解析	25
11. データの品質管理と品質保証、研究実施計画書の改訂	25
11.1. 症例報告書の作成と報告	25
11.2. データマネージメント	26
11.3. 記録の保存	26
11.4. 個人情報の保護について	26
11.5. 研究実施計画書の改訂	26
12. 結果の公表	26
13. 研究実施体制	26
13.1. 運営委員会	27
13.2. プロトコル作成委員会	27
13.3. 研究実施医療機関、研究担当医師	27
13.4. 臨床評価委員会	28
13.4.1. 組織	28
13.4.2. イベント評価と判定結果報告	28
13.4.3. 臨床評価委員会の開催時期と出席者	28
13.5. 外部評価委員会	28
13.6. データセンター	29
13.7. 研究事務局	29
13.8. 研究者一覧	29
13.9. 研究代表者の連絡先	30
14. 文 献	30

研究に必要な費用

本研究は平成 21-22 年度厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）をもとに行われる。

本研究実施計画書において使用されている略語一覧

CABG; coronary artery bypass grafting 冠状動脈バイパス術

CAG; coronary angiography 冠動脈造影

CPB; cardiopulmonary bypass 人工心肺

EDC; electronic data capturing 電子的臨床検査情報収集システム

PCI; percutaneous coronary intervention 経皮的冠動脈形成術

VF; ventricular fibrillation 心室細動

VT; ventricular tachycardia 心室頻拍

1. 研究の背景

狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患と糖尿病はともに生活習慣病として先進諸国における重大な健康問題となっている。日本も例外ではなく、糖尿病患者数は、この40年間で約3万人から約700万人と200倍以上に膨れ上がっており、予備軍を含めると2000万人に及ぶとも言われている（文献1）。糖尿病は慢性期にさまざまな合併症をおこすが、なかでも虚血性心疾患は頻度の高さと予後不良の点で、最も重篤な合併症と考えられている。その治療法に関しては薬物、カテーテル治療（PCI）、冠状動脈バイパス術（CABG）と重症度に応じて選択されているが、糖尿病に合併した場合、通常よりも重症であることが多くPCIよりCABGが選択されることが多い。

これまで、CABGを受ける糖尿病患者において、術中、術直後の血糖コントロールが予後に及ぼす影響については、いくつかの研究がおこなわれており、血糖を厳密にコントロールすることで、術後の感染症の頻度を下げ、長期の生命予後も改善できることがわかっている（文献2-4）。しかしながら術前の血糖コントロールがその短期および遠隔期成績にどのような影響を及ぼすか、または術前、術中、術直後の血糖コントロールの相互関係や各々の重要性については、ほとんど研究されていないのが現状である。さらに、緊急手術例では、術前のコントロールが充分つかないまま、手術を余儀なくされるケースも多い。本研究では、術前、術中、術直後各々の血糖コントロールがその予後に及ぼす影響について、心臓外科、代謝内科、循環器内科の緊密な連携のもと、多施設共同後ろ向き研究により検討することを目的としている。また、今回の後ろ向き研究の結果を踏まえて、実際、術前にどの程度血糖をコントロールしておけば、より良好な手術成績を得ることが出来るのかを、前向き無作為化研究を今後、計画・実行することにより検証し、糖尿病を合併した患者における冠状動脈バイパス手術での術前血糖コントロールガイドラインを作成する根拠を得ることを最終目的としている。

2. 目的

2.1. 主要目的

CABG術後30日以内または入院中のイベント（急性心筋梗塞、脳卒中、その他の心血管イベント、術後感染およびそれらによる死亡）を複合エンドポイントとして、術前、術中、術後各々の血糖コントロールが複合エンドポイントに及ぼす影響を検証する。

2.2. 副次目的

CABG術後30日以内または入院中のイベント（術後感染、総死亡、バイパスグラフト閉塞、腎合併症）をエンドポイントとして、術前、術中、術後各々の血糖コントロールがエンドポイントに及ぼす影響を検証する。

3. 対象患者

3.1. 選択基準

以下の基準をすべて満たす患者。

- (1) 虚血性心疾患に罹患し単独の CABG 手術を受けた患者
- (2) 手術時年齢が 20 歳以上の患者

注 1) 以下の合併手術を受けた患者は除外する。

大動脈瘤切除術、心臓弁膜症手術、心室中隔穿孔閉鎖術、左室形成術、メイズ手術

注 2) 再手術は除外項目としない。一般的に心臓手術における再手術は初回手術に比べて合併症の頻度が高いといわれてきたが、最近の技術的進歩によりその成績に差は少なくなってきた。また、患者の高齢化、重症化に伴って再手術自体も増加していることも背景にあるため、今回の研究対象に含めることとした。

4. 研究デザイン

本研究は、多施設共同後ろ向き研究である。

全国 14 施設で 2007 年 1 月 1 日 - 2008 年 12 月 31 日の 2 年間に行なわれた CABG 手術例の内上記基準を満たす全患者について検討する。

5. 倫理的配慮

5.1. ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針の遵守と倫理委員会における審査

本研究はヒトを対象とした疫学研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに本邦における疫学研究に関する倫理指針（平成 20 年 12 月 1 日一部改正）を遵守して実施する。本研究は後ろ向き研究であるが、患者は匿名化され、患者のプライバシーは保護される。また各施設の倫理委員会における審査を経てから実施する。

5.2. 研究の開示方法

担当医師は、疫学研究に関する倫理指針に基づき、本研究が行なわれることを各施設の外来で掲示し、また各病院のホームページに登録することにより、周知徹底する。掲示内容は疫学研究に関する倫理指針に記載されているように、研究の意義、目的、方法、研究機関名、個人情報保護に関する規定、相談窓口と連絡先などである。

6. 患者登録

岩手医科大学、自治医科大学、榊原記念病院、名古屋大学、半田市立半田病院、富永病院、京都大学、京都府立医科大学、和歌山県立医科大学、神戸市立医療センター中央市民病院、神戸大学、川崎医科大学、久留米大学、鹿児島大学の14施設から登録された1,600例以上の適格患者に対して検討を行なう。

2007年1月1日－2008年12月31日の間に各施設でCABGを行った、選択基準に合致する患者を対象とする。

担当医師は選択基準を満たした患者の以下の項目を登録票に記入し、データセンターにEDCを用いて報告する。

- (1) 登録票記載日、担当医師名、施設名、研究ID、性別、生年月日
- (2) 適格基準のチェック
- (3) 登録時の患者背景（術前の随時血糖値、術前の空腹時血糖値、術前のHbA1c、糖尿病歴とその罹病期間、糖尿病合併症の有無、既往歴、その他の心血管系リスク）
- (4) 臨床検査項目

7. 有効性の評価および検査項目

7.1. 患者背景

身長、体重、心臓病および糖尿病の危険因子（耐糖能異常、高血圧、脂質異常症、腎機能障害、ほか）、合併症、既往歴等について症例報告書に記載する。

7.2. 有効性評価のための臨床検査

7.2.1. 術前検査

心電図：調律；洞調律、心房細動（発作性、持続性）、永久ペースメーカー

CAG: 1枝病変、2枝病変、3枝病変、左主幹部病変

血液学的検査：

HbA1c、血糖値（随時血糖、空腹時血糖）

総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール

CRP、尿素窒素、クレアチニン

7.2.2. 術中検査

血漿血糖値

7.2.3 術後検査