

201021060A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 坂田 隆造

平成 23 (2011) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

課題 ID 09158533

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 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23 (2011) 年 5 月

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

目 次

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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. 総括研究報告書	-----	3
研究代表者	京都大学心臓血管外科	坂田 隆造
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
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	国際医療福祉大学塩谷病院	
久 容輔	鹿児島大学医学部附属病院	
宮田 茂樹	国立循環器病研究センター	
宮本 恵宏	国立循環器病研究センター	
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	-----	88
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	98

総括研究年度終了報告書

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

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
研究協力者	村中 弘之	京都大学大学院医学研究科	心臓血管外科
研究協力者	保野 慎治	京都大学大学院医学研究科	EBM 研究センター

研究要旨

全国 14 施設で 2007 年および 2008 年に行った単独冠状動脈バイパス術 (CABG) 1,522 例について、糖尿病ならびに術前、術中、術後の血糖コントロールが術後感染、心血管イベント、死亡に及ぼす影響を検討した。糖尿病の定義は術前に糖尿病と診断されていたもの+術前 HbA1c \geq 6.1%とした。糖尿病 (DM 群; n=849)とそれ以外 (non-DM 群; n=572) の 2 群に分けて解析を行ったところ、術前・術中・術後血糖値は DM 群で 146, 172, 168 mg/dl、non-DM 群で 103, 140, 136 mg/dl といずれの時点でも DM 群で有意に高かった ($p<0.0001$)。術後感染においては DM 群で 9.2%と non-DM 群の 6.1%に比べて有意に高かった ($p=0.036$)。その内、深部胸骨・前縦隔感染 (DSWI)は、DM 群で 2.0%、non-DM 群で 1.1% ($p=0.163$)と有意ではなかったが DM 群で高い傾向があった。一方、総死亡は DM 群 2.1%、non-DM 群 1.1% ($p=0.124$)とやはり DM 群で高い傾向にあった。死亡原因は感染に関連したものが多く、術後感染症管理の重要性が示唆された。さらに、off-pump 群 (n=983)と on-pump 群 (n=438)に分けてサブグループ解析を行った。off-pump 群における解析で、術後感染は DM 群 (8.3%)、non-DM 群 (6.1%)に差を認めなかったが ($p=0.210$)、総死亡 (DM 群:1.5% vs non-DM 群:0.3%、 $p=0.053$)、術後腎合併症 (DM 群:1.7% vs non-DM 群:0.3%、 $p=0.037$) は DM 群の方が高かった。一方、on-pump 群における解析では、術後感染については、DM 群 11.3%、non-DM 群 6.1%と off-pump 群に比べて明らかに高く、DM 群の方でより高い傾向がみられた ($P=0.063$)。また総死亡も DM 群で 3.5%、non-DM 群で 2.8%といずれも off-pump 群に比べて高かったが、DM 群 と non-DM 群の比較では有意差を認めなかった。以上の結果から、糖尿病合併 CABG 患者では術後感染症を有意に起こしやすく、死亡率の増加に寄与している可能性が示された。各施設間で統一された血糖管理マニュアルがなく、術中・術後の実際の血糖コントロール状況には、未だ改善の余地があり、DSWI 発生率はさらに低下させられる可能性があると思われた。また、on-pump 群では DM の場合に術後感染が non-DM に比べて有意に増加するものの、off-pump 群では DM と non-DM で術後感染の発生率に差がなかった。つまり off-pump 手術は DM 患者で予想される術後感染の増加を抑制する可能性があるものと思われた。

A. 研究目的

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10年間で約690万人から約890万人と30%程度増加しており、予備軍を含めると2,000万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起こすが、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、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と言われてきた。一方、最近のランダム化試験では血糖を厳密にコントロールしすぎると、かえって術後イベントが増えるというデータも示され、どの程度血糖をコントロールすべきか、結論は出ていない。また、各施設間で血糖コントロールの方法に統一された指針が無く、本邦における糖尿病患者の術前・術後血糖コントロール状況と術後イベント発生についての大規模研究は皆無であった。本研究では、CABG手術における糖尿病合併ならびに術前、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

目的とした。また、今回の後ろ向き研究の結果を踏まえて、実際、術前・術後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。

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手術例のうち下記の基準を満たす全患者(1,522例)について検討した。

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した。

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かった。

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

糖尿病の定義

糖尿病の定義として、術前に糖尿病と診断されていた症例、ならびに 2010 年の日本糖尿病学会の指針による診断基準を参考にして術前の HbA1c が 6.1% 以上の症例とした。

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 段階で評価した。定義に関しては研究分担者である国立循環器病研究センター予防検診部・予防医学疫学情報部部长 宮本恵宏ならびに研究協力者の京都武田病院グループ 予防医学 EBM センター（京都大学病院臨床教授）梶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。感染症については、胸部正中創表層感染、深部胸骨・前縦隔感染、グラフト採取部創感染、血流感染、尿路感染、肺炎に分類した。

イベントの評価

術後イベント（急性心筋梗塞、脳卒中、その他の心血管イベント、術後感染、腎合併

症、総死亡）は、各医療機関で担当医師が評価を行った。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で評価した。

複合エンドポイント

1. 複合エンドポイント(1);急性心筋梗塞、脳卒中、その他の心血管イベント、感染、それらに関連する死亡
2. 複合エンドポイント(2);感染、腎不全、全死亡

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今回新たに開発したプログラムを載せた USB メモリ上で作成した。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学大学院医学研究科 EBM 研究センターにインターネットを介して送信し、集積した上でデータクリーニングを行った。

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った。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術後イベントならびに複合エンドポイントとの関係を調べるため、ロジスティックモデルによりリスク要因を調整した解析を行った。ロジスティックモデルでは、複合エンドポイン

ト、ならびに個々のイベント発生を結果変数とし、以下の要因をモデルに含めて解析した。このモデルにより各要因のオッズ比と95%信頼区間を計算した。

- 患者背景：年齢、性別、BMI (Body Mass Index)、糖尿病の有無
- 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(COPD)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、両側内胸動脈の使用の有無、術中ステロイド使用の有無

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)を遵守して実施した。本研究は主任研究施設である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。ま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の承認を得た。

研究実施期間

平成21年4月～平成23年3月

C. 研究結果

DM群(n=849)とnon-DM群(n=572)の患者背景としては、年齢、性別、BMIに差はなかったが、低左室駆出率(EF<50%)症例はDM群で多く(26.6% vs 20.5%, p<0.01)、腎

機能障害(13.8% vs 7.9%, p<0.001)、末梢血管疾患(22.7% vs 17.7%, p<0.021)においても有意にDM群で多かった。一方、慢性閉塞性肺疾患はnon-DM群で多かった。手術においては、両側内胸動脈使用に両群間で差はなく、緊急手術の頻度、off-pumpの頻度にも差はなかった。術前・術中・術後血糖値はDM群で146, 172, 168 mg/dl、non-DM群で103, 140, 136 mg/dlといずれの時点でもDM群で有意に高かった(p<0.0001)。

複合エンドポイントについては、複合エンドポイント(1)はDM群12.4%、non-DM群10.5%と差はなかったが(p=0.279)、複合エンドポイント(2)はDM群10.8%、non-DM群7.3%とDM群で有意に高かった(p=0.027)。術後イベントに関しては、心筋梗塞、脳卒中、その他の心血管イベント、腎合併症に差は認めなかったが、術後感染はDM群で9.2%とnon-DM群の6.1%に比べて有意に高かった(p=0.036)。深部胸骨・前縦隔感染(DSWI)は、DM群で2.0%、non-DM群で1.1%(p=0.163)であった。一方、総死亡はDM群2.1%、non-DM群1.1%(p=0.124)とやはりDM群で高い傾向があった。死亡原因は感染に関連したものがnon-DM群で17%(1/6)であったのに対してDM群で56%(10/18)と高く、DM群においては感染症の合併が総死亡に深く関与しており、術後感染症管理の重要性が示唆された。複合エンドポイント(2)に対する多変量解析では、年齢、BMI、腎機能障害、COPDが危険因子となっていたが、糖尿病の有無は危険因子となっていなかった。また、同様に術後感染に対する多変量解析でも年齢、BMI、腎機能障害は危険因子とな

っていたが、糖尿病は危険因子になっていなかった。

術前、術中・術後の血糖コントロールレベル（4段階に分類）において術後イベント、複合エンドポイントに対して解析を行ったが、各レベル別のイベント数が少なく、有意差は認められなかった。

さらに、off-pump 群(n=983)と on-pump 群 (n=438)の各々についてサブグループ解析を行った。off-pump 群では DM 群で術前腎機能障害を有する割合が多く(DM 群:13.9% vs non-DM 群: 6.9%, p=0.001)、また頸動脈病変を含めた末梢血管疾患を有する割合が多かった(DM 群:24.7% vs non-DM 群: 18.7%, p=0.027)。術前、術中、術後を含め、DM 群の血糖値は non-DM 群のそれに比べ有意に高かった。術後感染では DM 群(8.3%)、non-DM 群 (6.1%) に差を認めなかったが (p=0.210)、総死亡(DM 群:1.5% vs non-DM 群:0.3%, p=0.053)、術後腎合併症 (DM 群:1.7% vs non-DM 群: 0.3%, p=0.037) は DM 群の方が高かった。一方、on-pump 群における解析では、術後感染については、DM 群 11.3%、non-DM 群 6.1%と off-pump 群に比べて明らかに高く、DM 群の方でより高い傾向がみられた (P=0.063)。また総死亡も DM 群で 3.5%、non-DM 群で 2.8%といずれも off-pump 群に比べて高かったが、DM 群 と non-DM 群の比較では有意差を認めなかった。

D. 考察

本研究において、DM を合併した CABG 患者ではそうでない患者に比べて血糖コントロールが不良で、術後感染症の頻度が高く、感染に関連した死亡も多いことが分か

った。DSWI の発生頻度は DM 群で 2.0%と術後血糖をより厳格にコントロールしている米国ポートランドの研究グループから発表されているデータと比較して約 7 倍の頻度であった。実際、本研究に参加した 14 施設の間では標準化された術後血糖管理指針が無く、特に糖尿病患者において、改善の余地があることが示された。一方、死亡率に関しては DM 群 2.1%とポートランドのデータと同等であり、死亡原因を検討したところ、死亡 18 例のうち 10 例 (56%)が感染症関連死であったことから、DSWI を中心とした重症感染症を減らせれば、さらに死亡率を低減させることが出来ると思われた。

本研究の対象患者で off-pump 率は DM 群 69.7%、non-DM 群 68.4%であった。サブグループ解析で on-pump 群では DM 群の場合に術後感染が non-DM 群に比べて有意に増加するが、off-pump 群では DM 群と non-DM 群で術後感染発生率に差はなかった。つまり off-pump 手術は DM 患者で予想される術後感染の増加を抑制する可能性があるものと思われた。これはこれまでの研究では指摘されていなかった全く新しい知見である。

現在、欧米から示されている血糖管理指針は、off-pump が 20%程度しか行われていない状況における指針であり、本邦のような off-pump が主流となっている施設でそのまま当てはまるものではない。なぜなら人工心肺使用は全身の炎症性反応を惹起することが知られており、これに関連する耐糖能への影響や、ステロイドの併用により、術後血糖推移に大きく影響する可能性があるからである。したがって、off-pump

CABG が主体の本邦独自の新たな血糖管理プロトコルを作成して前向きの臨床試験を実施すること、すなわち、CABG 施行時の術前、術中、術後コントロールに関するガイドラインの作成が今後の大きな課題であると考えられた。

E. 結論

糖尿病患者における CABG では術中・術後血糖コントロールが不良であり、術後感染症の頻度が非糖尿病患者に比べて高かった。また総死亡率も高く、その多くは感染症関連死であり、術後重症感染症の発症予防が予後改善のために重要と思われた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Muranaka H, Marui A, Tsukashita M, Wang J, Nakano J, Ikeda T, Sakata R. Prolonged mechanical unloading preserves myocardial contractility but impairs relaxation in rat heart of dilated cardiomyopathy accompanied by myocardial stiffness and apoptosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 140(4): 916-22 2010
- (2) Marui A, Nishina T, Saji Y, Yamazaki K, Shimamoto T, Ikeda T, Sakata R. Significance of left ventricular diastolic function on outcomes after surgical ventricular restoration. *Ann Thorac Surg.* 89(5):1524-31, 2010
- (3) Kubota K, Otsuji Y, Ueno T, Koriyama C, Levine RA, Sakata R, Tei C. Functional mitral stenosis after surgical annuloplasty for ischemic mitral regurgitation: Importance of subvalvular tethering in the mechanism and dynamic deterioration during exertion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:617-623 2010
- (4) Kataoka T, Hamasaki S, Inoue K, Yuasa T, Tomita K, Ishida S, Ogawa M, Saihara K, Koriyama C, Nobuyoshi M, Sakata R, Tei C. Left atrium volume index and pathological features of left atrial appendage as a predictor of failure in postoperative sinus conversion *Journal of Cardiology.* 55(2):274-82, 2010
- (5) Sakata R, Fujii Y, Kuwano H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2008: Annual Report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 58(7): 356-83 2010
- (6) Kohsaka S, Kimura T, Goto M, Lee VV, Elayda M, Furukawa Y, Fukushima M, Komeda M, Sakata R, Willerson JT, Wilson JM, Kita T. Difference in Patient Profiles and Outcomes in Japanese Versus American Patients Undergoing

- Coronary Revascularization
(Collaborative Study by
CREDO-Kyoto and the Texas Heart
Institute Research Database)
Am J Cardiol. 105(12):1698-704
2010
- (7) Minakata K, Yunoki T, Yoshikawa E,
Katsu M, Oda T, Ujino K
Predictors of success in the modified
maze procedure using radiofrequency
devices.
Asian Cardiovascular and Thoracic
Annals 2011; 19: 33-8
- (8) Yanagi S, Matsumura K, Marui A,
Morishima M, Hyon SH, Ikeda T,
Sakata R.
Oral pretreatment with a green tea
polyphenol for cardioprotection
against ischemia-reperfusion injury
in an isolated rat heart model.
J Thorac Cardiovasc Surg. 141(2):
511-7. 2011
- (9) Takeda T, Shimamoto T, Marui A,
Saito N, Uehara K, Minakata K,
Miwa s, Nakajima N, Ikeda T, Hyon
SH, Sakata R.
Topical application of a
biodegradable disc with amiodarone
for atrial fibrillation.
Ann Thorac Surg. 91(3):734-9.2011
- (10) Nitta H, Yamazaki S, Omori T, Sato
T.
An introduction to epidemiologic and
statistical methods useful in
environmental epidemiology.
Journal of Epidemiology.20: 177-184
- 2010
- (11) Sato K, Sato T, Furuse J, Kasugai H,
Konishi M, Kosuge T, Saito A, Sasaki
Y, Takasaki K, Okusaka T.
Conundrum for randomized
controlled trials: Experience from a
small hepato- cellular carcinoma
trial.
Japanese Journal of Clinical
Oncology.40: 949-953 2010
- (12) Yamanaka K, Hatano E, Narita M,
Taura K, Yasuchika K, Nitta T,
Arizono S, Isoda H, Shibata T, Ikai I,
Sato T, Uemoto S.
Comparative study of cisplatin and
epirubicin in transcatheter arterial
chemoembolization for hepato-
cellular carcinoma. Hepatology
Research.41: 303- 309 2011
- (13) Minakata K, Bando K, Takanashi S,
Konishi H, Miyamoto Y, Ueshima K,
Sato T, Ueda Y, Okita Y, Masuda I,
Okabayashi H, Yaku H, Yasuno S,
Miyata S, Okamura Y, Nasu M,
Tanemoto K, Arinaga K, Hisashi Y,
Sakata R.
**Impact of Diabetes Mellitus on
Outcomes in Japanese Patients
Undergoing Coronary Artery Bypass
Grafting.**
Circulation Journal (on submission).
2. 学会発表
- (1) 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

- PCI vs. CABG ~ CREDO Kyoto Registry からの提言～
第 110 回日本外科学会 2010.4.8-10 名古屋
- (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、古川 裕、北 徹、坂田隆造
CABG グラフト選択～CREDO-Kyoto Registry からの考察～
第 63 回日本胸部外科学会 2010.10.25-27 大阪
- (3) 柳 茂樹、松村和明、玄 丞然、丸井晃、三和千里、山崎和裕、南方謙二、中田朋宏、池田 義、坂田隆造
ラット OPCAB 想定モデルを用いた緑茶ポリフェノール術前経口投与による心筋虚血再灌流障害抑制効果の検討
第 63 回日本胸部外科学会 2010.10.25-27 大阪
- (4) 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、古川 裕、北 徹、坂田隆造
冠血行再建術後の脳血管障害回避ストラテジー ～Off-pump CABG は PCI にどこまで近づいたか？～
第 63 回日本胸部外科学会 2010.10.25-27 大阪
- (5) 南方謙二、三和千里、山崎和裕、高井文恵、小田基之、船本成輝、中田朋宏、丸井 晃、池田 義、坂田隆造
心房細動を合併した非僧帽弁疾患に対する Maze 手術の成績～僧帽弁手術合併症例との比較
第 63 回日本胸部外科学会 2010.10.25-27 大阪
- (6) 南方謙二、三和千里、山崎和裕、高井文恵、小田基之、船本成輝、中田朋宏、丸井 晃、池田 義、坂田隆造
重症心不全に合併する機能性僧帽弁閉鎖不全に対する外科治療～Batista 手術の再評価
第 63 回日本胸部外科学会 2010.10.25-27 大阪
- (7) 南方謙二
左心耳の切除と閉鎖
第 63 回日本胸部外科学会 第 7 回 ATCVS 研究会 Wet Lab Workshop
第 63 回日本胸部外科学会 2010.10.25-27 大阪
- (8) 三和千里、山崎和裕、丸井 晃、村中弘之、柳 茂樹、中田朋宏、池田 義、坂田隆造
CABG 後再心臓手術の 問題点と工夫
第 24 回日本冠疾患学会学術集会 2010.12.10-11 東京
- (9) 中野穰太、岡林 均、野間久司、佐藤俊哉、羽生道弥、坂田隆造
完全血行再建は 人工心肺非使用下冠動脈バイパス術の予後を改善する
第 24 回日本冠疾患学会学術集会 2010.12.10-11 東京
- (10) Takeda T, Shimamoto T, Marui A, Saito N, Uehara K, Ikeda T, Sakata R
Less-invasive and highly effective method for preventing postoperative atrial fibrillation by the intraoperative application of a novel biodegradable disc containing amiodarone
90th Annual Meeting American Association for Thoracic Surgery

2010. 5.1-5 Toronto
- (11) Marui A, Minakata K, Tanaka S, Miwa S, Yamazaki K, Ikeda T, Furukawa Y, Kita T, Kimura T, Sakata R.
Off-Pump CABG Improves In-Hospital Outcomes In Patients With Mild To Moderate, But Not Severe CKD - Insights From The CREDO-Kyoto Registry – American Heart Association, Scientific Sessions 2010.11.17 Chicago
- (12) Marui A, Kimura T, Tanaka S, Miwa S, Yamazaki Y, Minakata K, Ikeda T, Furukawa Y, Kita T, Sakata R.
Does Off-pump CABG Avoid Post-operative Stroke Comparable To PCI ? American Heart Association, Scientific Sessions 2010.11.17 Chicago
- (13) Minakata K, Miwa S, Yamazaki K, Takai F, Oda M, Funamoto M, Nakata T, Marui A, Ikeda T, Sakata R.
Reappraisal of Batista Concept as a Treatment of Severe Functional Mitral Regurgitation in Cardiomyopathy: Restoration of Papillary Muscle Dimensions. 47th Annual Meeting Society of Thoracic Surgery 2011.1.30-2.2 San Diego
- (14) Sakata R, Bando K, Takanashi S, Minakata K, Konishi H, Ohkita Y,

Ueda Y, Ueshima K, Okabayashi H, Tanemoto K, Yaku H, Okamura Y, Miyamoto Y, Arinaga K, Hisashi Y, Yasuno S, Sato T, Kitamura S
Impact of Pre-op, Intra-op and Immediate Post-op Glycemic Control on Outcome after Coronary Artery Bypass Graft: JMAP-0 Study
第 75 回 日本循環器学会学術集会
Late Breaking Clinical Trials Session
にて発表予定(2011.8.3)

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 2.3

2009年7月31日作成

2010年8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	19
2. 目的	19
2.1. 主要目的	19
2.2. 副次目的	19
3. 対象患者	20
3.1. 選択基準	20
4. 研究デザイン	20
5. 倫理的配慮	20
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	20
5.2. 研究開示方法	20
6. 患者登録	21
7. 有効性評価のための臨床検査項目	21
7.1. 患者背景	21
7.2. 有効性の評価のための臨床検査	21
7.2.1. 術前検査	21
7.2.2. 術中検査	21
7.2.3. 術後検査	21
7.2.4. 退院時検査	22
8. 血糖コントロールの定義	22
8.1. 術前	22
8.2. 術中	22
8.3. 術後	23
9. イベントの定義	24
9.1. 急性心筋梗塞	24
9.1.1. 急性心筋梗塞(周術期)	24
9.1.2. 急性心筋梗塞(非周術期)	24
9.2. 脳卒中	24
9.3. 腎合併症	24
9.4. その他の心血管イベントによる死亡	25
9.5. 心血管イベント・感染症以外が原因の死亡	25
9.6. 感染症	25
9.6.1. 深部胸骨・前縦隔感染	25
9.6.2. 胸骨正中創の表層感染	25

9.6.3. 下肢静脈・上腕動脈採取部感染	25
9.6.4. 血流感染	26
9.6.5. 尿路感染	26
9.6.6. 肺炎	26
9.7 感染症に伴う関連死亡	26
10. 解析	26
10.1. 必要対象者数	26
10.2. 解析	27
10.2.1. 主要な解析	27
10.2.2. 副次的解析	27
10.2.3. サブグループ解析	27
11. データの品質管理と品質保証、研究実施計画書の改訂	27
11.1. 症例報告書の作成と報告	27
11.2. データマネージメント	28
11.3. 記録の保存	28
11.4. 個人情報の保護について	28
11.5. 研究実施計画書の改訂	28
12. 結果の公表	28
13. 研究実施体制	28
13.1. 運営委員会	29
13.2. プロトコル作成委員会	29
13.3. 研究実施医療機関、研究担当医師	29
13.4. 臨床評価委員会	30
13.4.1. 組織	30
13.4.2. イベント評価と判定結果報告	30
13.4.3. 臨床評価委員会の開催時期と出席者	30
13.5. 外部評価委員会	30
13.6. データセンター	31
13.7. 研究事務局	31
13.8. 研究者一覧	31
13.9. 研究代表者の連絡先	32
14. 文献	32

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（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）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。