

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、榑原記念病院、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

血漿血糖値：術後 0 日：12 回、術後 1, 2, 3 日：朝食前空腹時、9 時－15 時（1 回）、15 時－21 時（1 回）、21 時－翌 9 時（1 回）

7.2.4. 退院時検査

退院時もしくは退院後 1 ヶ月以内の、CAG もしくはマルチスライス CT によるバイパスグラフトの開存性

血液学的検査

HbA1c、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

8. 血糖コントロールの定義

HbA1c または血糖値を 4 段階で評価する。

8.1. 術前

術前は HbA1c と血糖値を用い、それぞれ個別に評価する。HbA1c は術前 1～2 ヶ月間の血糖のコントロール状態を評価するものであり、入院後の血糖値は術直前のコントロール状態を評価するものである。

HbA1c については以下のようにする。

【level 0】HbA1c 5.8%未満

【level 1】HbA1c 5.8～6.5%未満

【level 2】HbA1c 6.5～8.0%未満

【level 3】HbA1c 8.0%以上

血糖値については以下のようにする。

【level 0】空腹時血糖 110 mg/dl 未満かつ食後 2 時間（随時血糖）140 mg/dl 未満。

【level 1】空腹時血糖 130 mg/dl 未満かつ食後 2 時間（随時血糖）180 mg/dl 未満で【level 0】でないもの。

【level 2】空腹時血糖 160 mg/dl 未満かつ食後 2 時間（随時血糖）220 mg/dl 未満で【level 0】でも【level 1】でもないもの。

【level 3】空腹時血糖 160 mg/dl 以上または食後 2 時間（随時血糖）220 mg/dl 以上のもの。

8.2. 術中

術中は血糖値を評価する。術中の血糖値に関しては測定時期により①術開始時血糖（CABG 処置前）；Pre-CPB、②CABG 処置中血糖；During-CPB、③CABG 処置後血糖；Post-CPB、④手術終了時血糖；End of Surgery の血糖値の平均を算出する。

術中平均血糖値 (MPG)=(Pre-CPB+During-CPB+Post-CPB+End of Surgery)/4

人工心肺を使用しない off-pump CABG については、術中の全測定値を平均する。人工心肺を使用するが心拍動下で行う on-pump beating CABG についても術中の全測定値を平均する。

【level 0】MPG 110 mg/dl 未満のもの。

【level 1】MPG 130 mg/dl 未満で【level 0】でないもの。

【level 2】MPG 160 mg/dl 未満で【level 0】でも【level 1】でもないもの。

【level 3】MPG 160 mg/dl 以上のもの。

8.3. 術後

術後は血糖値で評価する。術後食事が開始されるまでと、食事が開始されてからを区別する。

食事開始前は 3 回以上の血糖値を記録し、その平均を算出する。

食事開始後、1 日目、2 日目、3 日目は各食前と眠前の血糖値の平均を算出する。

食事開始前の平均血糖 MPG の重症度判定は術中と同じ判定基準を用いる。

食事開始後の平均血糖 MPG の重症度判定は以下の判定基準で行う。

【level0】MPG110mg/dl 未満のもの。

【level 1】MPG 130 mg/dl 未満で【level 0】でないもの。

【level 2】MPG 160 mg/dl 未満で【level 0】でも【level 1】でもないもの。

【level 3】MPG 160 mg/dl 以上のもの。

【術前】

HbA1c(%)	5.8	6.5	8.0
	Level 0	Level 1	Level 2
			Level 3
空腹時血糖(mg/dl)	110	130	160
	Level 0	Level 1	Level 2
			Level 3
随時血糖 (mg/dl)	140	180	220

【術中・術後】

平均血糖(mg/dl)	110	130	160
	Level 0	Level 1	Level 2
			Level 3

9. イベントの定義

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。

9.1. 急性心筋梗塞

9.1.1. 急性心筋梗塞(周術期)

術後 48 時間以内を周術期と定義し、以下の項目の内、2 つ以上を満たすもの。

- (1) CK-MB が total CK の 5%以上かつ CK が正常上限の 3 倍以上に上昇している。または CK-MB が 100 以上場合。
- (2)典型的な症状を認める。
- (3)典型的な心電図変化（12 誘導心電図で 2 つ以上連続する誘導で新たに出現した ST-T 変化または Q 波）を認める。
- (4)心エコーで新規かつ 24 時間以上続く壁運動異常を認める。

尚、剖検にて急性心筋梗塞が診断されている場合は、上記を全て満たさなくても急性心筋梗塞とする。

9.1.2. 急性心筋梗塞(非周術期)

術後 48 時間以降で、以下の項目の内、2 つ以上を満たすもの。

- (1) CK-MB が total CK の 5%以上かつ CK が正常上限の 2 倍以上に上昇している。もしくは迅速トロポニン T または H-FABP が陽性。

以下は 9.1.1 の(2)～(4)に準ずる。

9.2. 脳卒中

以下の項目を全て満たす脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血を脳卒中とする。

1. 明確な局所神経症候または昏睡が認められ、その神経学的所見が他の原因に起因しない。
2. 神経症候が 24 時間以上持続（死亡した場合はこの限りではない）。
3. CT または MRI で確認されたもの。

尚、剖検にて脳卒中が診断されている場合は、上記を全て満たさなくても脳卒中とする。

9.3. 腎合併症

以下のいずれかに相当する場合を腎合併症とする。

1. 術後の血清クレアチニンが術前の 2 倍以上（2.0mg/dL 以下はイベントとしない）。

2. 新規に血液透析もしくは腹膜透析を要した場合。

9.4. その他の心血管イベントによる死亡

術後タンポナーデ、重篤な不整脈(VT/VF, asystole)、PCIの合併症等による死亡。

9.5. 心血管イベント・感染症以外が原因の死亡

死亡原因が、心血管イベントと感染症以外のもの。

9.6. 感染症

9.6.1. 深部胸骨・前縦隔感染

術後30日以内に起こった感染で、深部胸骨・前縦隔（筋層、胸骨、縦隔）に及んでいるもの。

さらに以下の少なくとも1つにあてはまる場合：

- a. 深部胸骨・前縦隔、また刺創を通じて縦隔や体腔に留置されているドレーンから膿性排液がある。
- b. 深部胸骨・前縦隔から無菌的に採取した液体または組織検体から病原体が分離される。
- c. 深部切開創が自然に離開した場合あるいは培養されておらず、以下の感染の徴候や症状が少なくとも1つある：発熱（ $>38^{\circ}\text{C}$ ）、限局した疼痛、限局した圧痛。（培養陰性の場合はこの基準を満たさない。）
- d. 深部胸骨・前縦隔に及ぶ膿瘍または他の感染の証拠が、直接的検索、再手術中、組織病理学的、放射線学的検査によって発見される。
- e. 手術医または主治医による深部胸骨・前縦隔感染の診断。

9.6.2. 胸骨正中創の表層感染

手術後30日以内に起こった感染で、切開創の皮膚と皮下組織に達しているが筋層・胸骨には及んでいないもの。

さらに以下の少なくとも1つにあてはまる場合：

- a. 表層切開創から膿性排液がある。
- b. 表層切開創から無菌的に採取した液体または組織から病原体が分離される。
- c. 以下の感染の徴候や症状が少なくとも1つある：疼痛、圧痛、限局性腫脹、発赤、熱感、さらに表層切開創が手術医によって意図的に開放され、培養陽性あるいは培養されなかった場合（培養陰性の場合はこの基準を満たさない）。
- d. 手術医または主治医による表層切開創感染の診断。

9.6.3. 下肢静脈・上腕動脈採取部感染

手術後30日以内に起こった感染で以下の少なくとも1つにあてはまる場合：

- a. 以下の感染の徴候や症状が少なくとも1つある：疼痛、圧痛、腫脹、発赤、熱感。
- b. 切開創が手術医によって意図的に開放された、もしくは組織の切除や洗浄ドレナージを必要としたもので、培養陽性あるいは培養されなかった場合（培養陰性の場合はこの基準を満たさない）。
- c. 手術医または主治医による切開創感染の診断。

9.6.4. 血流感染

手術後30日以内に起こった感染で以下の1または2を満たすもの。

- 1：1回以上の血液培養で病原体が検出され、かつ検出された病原体は他の部位の感染症に関係がない（例：肺炎）。
- 2：38度を超える発熱、悪寒、低血圧のいずれかが認められる。かつ、一般の皮膚汚染菌（コアグララーゼ陰性ブドウ球菌、バチルス属、プロピオニ菌、マイクロコッカス等）が異なる機会に採取された2回以上の血液培養で検出される。

9.6.5. 尿路感染

手術後30日以内に起こった感染で他の感染症では説明できない38℃を超える発熱が認められ、かつ以下の条件を1つ以上満たすもの。

- 1：尿定量培養で $10^5/\text{mm}^3$ 以上の細菌が検出される。
- 2：膿尿（尿沈渣で1視野に10個以上の白血球）が認められる。

9.6.6. 肺炎

手術後30日以内に起こった感染で胸部X線写真で新たな、もしくは進行性の浸潤影または異常影の存在に加えて、発熱、白血球数異常、気道の膿性分泌物のうち2項目を満たすもの。人工呼吸器関連肺炎（VAP）では、さらに気管内吸引や気管支肺胞洗浄で採取された検体から $10^4 \sim 10^5$ （2+）の起炎菌が分離される、または血液や胸水の培養が陽性で、気道の検出菌と一致するもの。

9.7. 感染症に伴う関連死亡

手術後30日以内に起こった感染症・敗血症とそれに伴う多臓器不全による死亡。

10. 解析

10.1. 必要対象者数

本研究は観察研究であり、CABG手術を受けた糖尿病患者について血糖コントロールの状況と複合エンドポイントである、術後入院中の心血管死亡、入院中の心血管イベント、

術後感染とその関連死亡との関係を探索的に調べることを目的としているが、糖尿病患者に特有のリスクを調べるため、糖尿病を合併していない CABG 手術施行患者も合わせて解析を行う。このため、参加施設で 2007 年 1 月 1 日-2008 年 12 月 31 日の 2 年間に実施された選択基準を満たすすべての CABG 手術患者を対象とする。

10.2. 解析

10.2.1. 主要な解析

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 functional 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 (PAD) の有無、術前左室駆出率 (LVEF) <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。

10.2.2. 副次的解析

副次的エンドポイントについて、「10.2.1. 主要な解析」と同様の解析を行う。

術前、術中、術後の血糖コントロール状況の相互関連を解析する。

10.2.3. サブグループ解析

糖尿病を持つ対象者を性、年齢、肥満度 (BMI) でサブグループに分け、サブグループごとに、血糖コントロール状況と複合エンドポイントとの関連を調べる。

11. データの品質管理と品質保証、試験実施計画書の改訂

11. 1. 症例報告書の作成と報告

データの報告は、各研究実施医療機関の研究担当医師の責務である。各研究実施施設の研究担当医師は、原資料(カルテ等)と EDC によるデータ報告との整合性に責任を負う。本

研究への協力医師や臨床研究コーディネーターなど他の研究協力者に対しては、研究に関連する情報を周知徹底する。

11. 2. データマネジメント

データは、EDC を用いて入力・回収を行ない、データセンターにて中央管理する。入力時に論理チェックを EDC のシステム内で行うとともに、データセンターの標準業務手順書にしたがって、最終的なデータ固定を行う。

11. 3. 記録の保存

各研究実施医療機関の研究担当医師は、研究実施に係わる文書（各施設の倫理委員会申請・承認書の控、患者識別コードリスト、データ入力に用いた USB メモリ、その他データの整合性を保証するのに必要な書類または記録など）を所定の期間（研究発表後 5 年）保存する。

11.4. 個人情報の保護について

登録患者の氏名が参加施設からデータセンターへ知らされることはない。研究 ID は、データ入力に用いた USB メモリ内で自動的に割り当てるものとし、データセンターへは研究 ID のみ送られるものとする。患者の登録、研究実施に係わる文書の作成、取り扱い等において患者情報の機密保護に充分配慮し、その方法は各研究実施医療機関における規定に準ずる。また、USB メモリに入力されたデータは、情報漏洩の防止のためすべて自動的に暗号化される。データ入力用に用いた USB メモリは各研究実施医療機関で厳重に保管する。

11.5. 研究実施計画書の改訂

研究計画を変更する場合は、運営委員会において改定に関する検討を行い、倫理委員会に申請し、承諾を得る。

12. 結果の公表

主任研究者は研究結果の論文投稿および公表について責任を持つ。公表の際には対象者の秘密を保全する。

13. 研究実施体制

全ての委員会は、別に定める委員会運営規定に従って運営する。

主任研究者

坂田 隆造	(京都大学)	
高梨 秀一郎	(榊原記念病院)	
坂東 興	(国際医療福祉大学塩谷病院)	(50 音順)

13.1. 運営委員会

委員長	上田 裕一	
	上嶋 健治	
	大北 裕	
	岡林 均	
	木村 剛	
	小西 宏明	
	坂田 隆造	
	佐藤 俊哉	
	高梨 秀一郎	
	坂東 興	
	南方 謙二	
	宮本 恵宏	(50 音順)

13.2. プロトコル作成委員会

委員長	坂東 興	
	上嶋 健治	
	小西 宏明	
	佐藤 俊哉	
	南方 謙二	
	宮本 恵宏	(50 音順)

13.3. 研究実施医療機関、研究担当医師

岩手医科大学附属病院	満永 義乃
自治医科大学附属病院	小西 宏明
榊原記念病院	松山 重文
名古屋大学附属病院	水谷 真一
国際医療福祉大学塩谷病院	坂東 興
京都大学附属病院	南方 謙二
京都府立医科大学附属病院	土井 潔
富永病院	岡本 祐樹

和歌山医科大学附属病院	本田 賢太郎	
神戸大学附属病院	岡田 健次	
神戸市立医療センター中央市民病院	庄村 遊	
川崎医科大学附属病院	手島 英一	
久留米大学附属病院	有永 康一	
鹿児島大学附属病院	久 容輔	(地域別)

13.4. 臨床評価委員会

13.4.1. 組織

臨床評価委員会は、主任研究者及び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イベントを評価する。以下の委員にて構成される。

委員長	梶田 出	(武田病院予防医学・EBMセンター)	
	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 耕太郎	(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)

13.4.2. イベント評価と判定結果報告

臨床評価委員会は、各担当医師から報告された患者調査票を基にイベントを評価する。必要であれば、さらに各施設に追加資料を要求することができる。臨床評価委員会は、イベント評価の判定結果を患者リストに記入して、京都大学 EBM 研究センターに提出する。

13.4.3. 臨床評価委員会の開催時期と出席者

臨床評価委員会は、京都大学 EBM 研究センターへのイベント報告数に応じて、委員長が開催する。臨床評価委員会には、「1. 組織」に挙げた委員のほか、臨床評価委員が委託した者及び書記が出席できる。

13.5. 外部評価委員会

井村 裕夫	(先端医療振興財団)
春日 雅人	(国立国際医療センター)

菊池 晴彦 (神戸市立医療センター中央市民病院)
北村 惣一郎 (国立循環器病センター)
永井 良三 (東京大学)
矢崎 義雄 (国立病院機構) (50音順)
Anthony P. Furnary (Providence St. Vincent Medical Center, USA)

13.6. データセンター

京都大学 EBM 研究センター
データ管理責任者 中尾 一和

13.7. 研究事務局

京都大学医学部附属病院心臓血管外科

13.8. 研究者一覧

有永 康一 (久留米大学医学部附属病院)
上嶋 健治 (京都大学 EBM 研究センター)
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)
大庭 幸治 (京都大学 EBM 研究センター)
那須 通寛 (神戸市立医療センター中央市民病院)
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)
坂田 隆造 (京都大学医学部附属病院)
佐藤 俊哉 (京都大学大学院医学研究科)
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)
福富 まさ美 (京都大学 EBM 研究センター)
藤本 明 (京都大学 EBM 研究センター)
榊田 出 (武田病院予防医学・EBM センター)
南方 謙二 (京都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)

保野 慎治 (京都大学 EBM 研究センター) (50 音順)

13.9. 主任研究者の連絡先

坂田 隆造 京都大学医学部附属病院
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
電話番号 075-751-3780

高梨 秀一郎 榊原記念病院
〒183-0003 東京都府中市朝日町 3-16-1
電話番号 042-314-3111

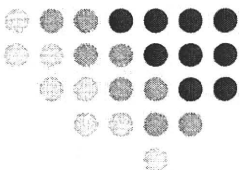
坂東 興 国際医療福祉大学塩谷病院
〒329-2145 栃木県矢板市富田 77
電話番号 028-744-1155

(50 音順)

14. 文献

- 1) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：平成 19 年度国民健康・栄養調査結果の概要
- 2) Berghe GVD, Wouters P, Weehers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345: 1359-67
- 3) Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1007-21
- 4) Hagl C, Galla JD, Spielvogel D, et al. Diabetes and evidence of atherosclerosis are major risk factors for adverse outcome after elective thoracic aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1005-12

データ入力システム

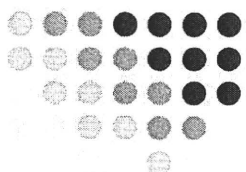


Electronic Data Capture System

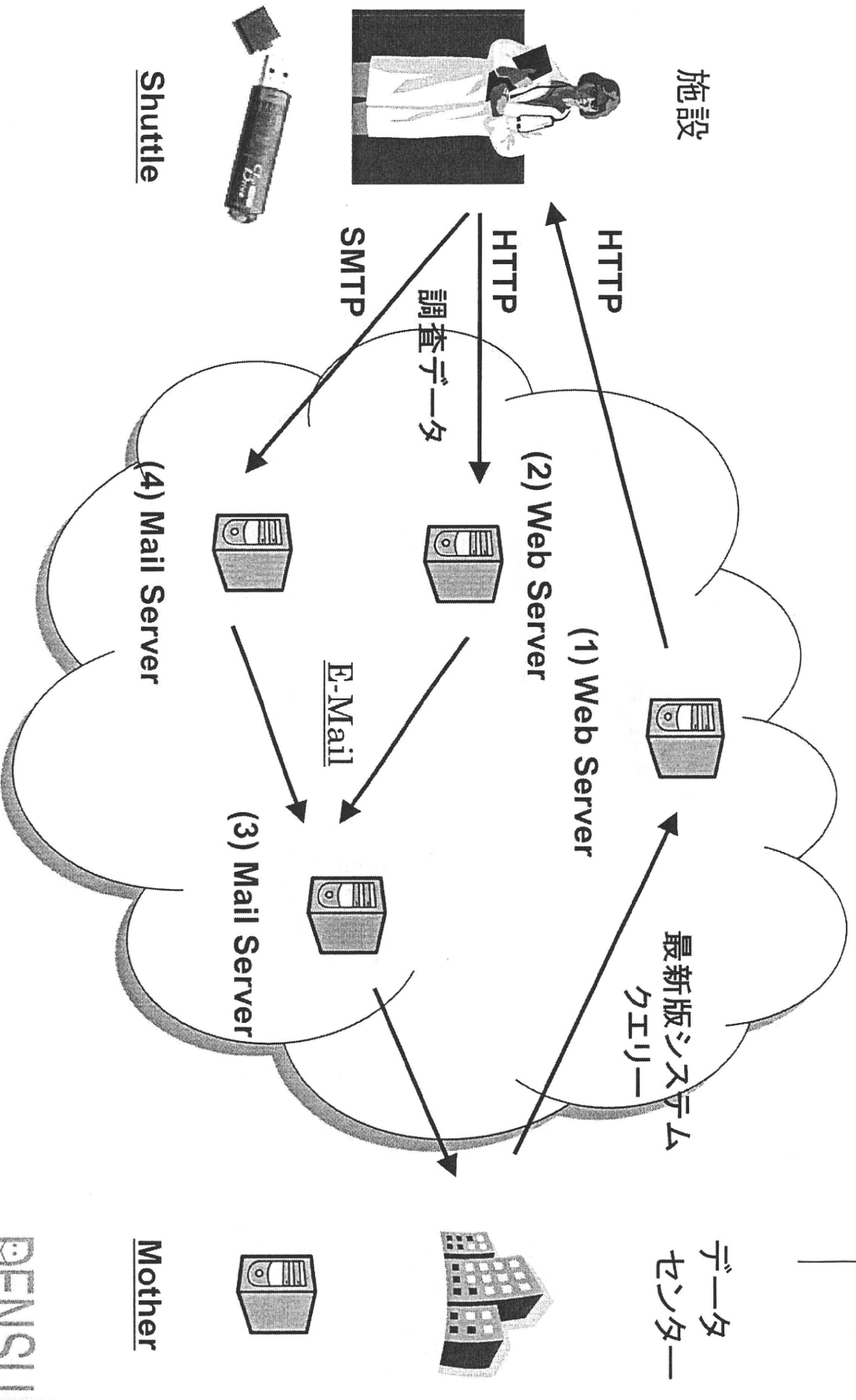
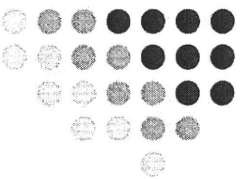
Satellite

Satellite の目的

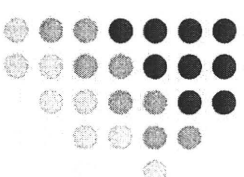
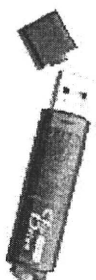
- ▶ 正確に調査データを収集にすること
- ▶ 効率的に調査データを収集すること
- ▶ 安全に調査データ収集をすること



Satellite の仕組み



Shuttle について(1)



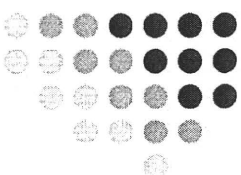
Shuttle ≡ 紙の調査票

- 調査データ入力画面がインストールされたUSBメモリ
- 調査データ(暗号化済)が保存されたUSBメモリ

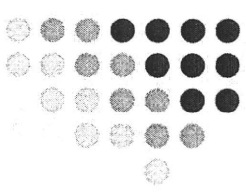
Shuttle について(2)



- インターネットに接続していなくても入力可能です
- 調査データ保存時に入力データチェックが実行されます
- データが「確定」したら、送信します
- 「確定」は、署名捺印と同等の意味です



Shuttle 使用の流れ (1)



① Shuttleの受取

Shuttleと初期ID/パスワード、及び操作マニュアルをセットで受け取ってください。

② データ送信のテスト

インターネット上のホームページが閲覧できるWindowsパソコンで、データ送信が可能かどうかを確認して下さい。