

## B. 研究方法

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。患者の選択基準は以下の通りである。

(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。

(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。

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。

## C. 研究結果

現在までに、冠動脈バイパス術中・術後の血糖コントロールが予後に及ぼす影響に関しての研究はあるが、術前からのコントロールがどのような影響を及ぼすかの検討は少ない。本研究では、術前からの血糖コントロールがどのような影響を及ぼすのかを、まず後ろ向きに検討し、将来的には前向き研究を行う方針としている。現在単独冠動脈バイパス術症例(2007年度85例、うち糖尿病患者56例: 2008年度55例、うち糖尿病患者25例)のデータの入力作業を行っている。

## D. 考察

糖尿病患者では、血管障害や腎障害などの合併症を併発することが多く、それら合併症を有する症例の遠隔成績は良好ではない。さらに遠隔期のみならず周術期にも、血糖コントロール不良例における易感染性の問題があり、術前から厳密な血糖コントロールを行うことで周術期、遠隔期のイベントを減少させる可能性があるのではと考える。

## E. 結論

後ろ向き研究を行い、今後その結果をもとに前向き研究を行い、冠動脈バイパス術における糖尿病患者の周術期管理の方針決定に役立てていきたい。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Relation of waveform of transit-time flow measurement and graft patency in coronary artery bypass grafting. JTCS 2007, 134. :789-91
- 冠疾患外科治療における MDCT の有用性 J Jpa Coron Assoc 2007, 13, 50
- 開心術後 MRSA 縦隔炎に対し、vacuum assist closure 療法を用いた 3 例の検討 循環器科 2008, 63(5):498-502
- 冠動脈側枝が責任病変である急性心筋梗塞の予後は良好か？ 冠疾患誌 2008, 14:100-4
- Is C-Reactive Protein a Predictor of Perioperative Events before Coronary Artery Bypass ? Circ Journal 2009; 73:818-9
- 大動脈瘤手術の術前冠動脈評価における MDCT の有用性と問題点 J Jpn Coll Angiol, 2009, 49:335-8
- Branch Segment Occlusion With Acute Myocardial Infarction is a Risk for Left Ventricular Free Wall Rupture Circ J 2009;73:1473-8
- Comparison of the waveforms of transit-time flowmetry and intraoperative fluorescence imaging for assessing coronary artery bypass graft patency Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2011:59:14-8

### 2. 学会発表

- 再冠動脈バイパス術における到達法とその 問題点 第 53 回関西胸部外科学会学術集会 2010.6.24 名古屋
- ハイリスク症例に対する人工心肺下 CABG 第 24 回日本冠疾患学会学術集会 2010.12.10 東京
- Surgical Outcome of Coronary Artery Bypass Grafting in Chronic Kidney Disease. 18<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2010.2.26 India
- 慢性腎臓病患者における冠動脈バイパス術の治療成績 第 40 回日本心臓血管外科学会学術集会 2010.2.15 神戸
- 80 歳以上超高齢者に対する CABG の成績と問題点 第 15 回日本冠動脈外科学会学術集会 2010.7.29 大阪
- 術後脳合併症回避のための CABG 治療戦略 第 15 回日本冠動脈外科学会学術集会 2010.7.29 大阪
- インドシアニングリーンを満ちた術中グラフト造影によるグラフト開存の予測 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会、 2010.10.24 大阪

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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）  
分担研究報告書

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

研究分担者 小西 宏明 自治医科大学

研究要旨

CABG を受ける糖尿病患者において術中、術直後の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。本研究では術前の血糖コントロールに着目し、短期および遠隔期成績にどのような影響を及ぼすか、さらに術前、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明らかにすることによりさらなる予後の改善に寄与すると考える。

A. 研究目的

術後 30 日以内または入院中の合併症を複合エンドポイントとして、血糖コントロールの影響を検証する。

B. 研究方法

・多施設共同研究参加14施設の担当医師は2007年から2008年に施行したCABGのうち、選択基準を満たした患者の以下の項目を登録する。データの集約に関しては本研究専用各施設担当者に配布したUSBキーを郵送にてデータセンター（京都大学EBMセンター）で回収し、欠損チェックや整合性チェックなどを行い、データを管理する。

- (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

・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エンドポイントである合併症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。

（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。また自治医科大学倫理委員会における承認を得ている。

C. 研究結果

平成 21 年度に完成したデータシートに即して各施設からのデータ集約を行った。データの基礎となるものは日本心臓血管外

科データベースに各施設で入力されたものを使用したが、本研究に特化して必要な項目（術中、術後の血糖値の推移など）については新たな項目を作成し、入力作業を行った。すべてのデータは USB キーによるオンラインデータ入力方式を採った。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

#### D. 考察

オンラインシステムは概ね正常に稼働した。特にデータのセキュリティに関しては匿名化などにより固守された。一方データそのものに関しては日本心臓血管外科データベースに入力された一部の項目を流用できる仕組みを採用したが、入力データの誤りなどが散見された。これらは今回のデータ入力システムのチェック機能が正常に稼働したことをいみじくも証明することとなった。今後同様の多施設データ集約システムにおいてデータチェック機能は必須であると考えられる。

#### E. 結論

本研究全体の総括は別項を参照。今回採用したデータ集約システムは正常に機能した。データチェック機能により訂正されたデータがあり、このようなシステムにおいては必須機能であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

該当なし

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

研究分担者 高梨 秀一郎 榊原記念病院心臓血管外科  
研究協力者 松山 重文 榊原記念病院心臓血管外科

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。1,522 例のうち、榊原記念病院からは 300 例以上の症例を登録した。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 ( $p<0.0001$ )。感染、腎不全、全死亡からなる複合エンドポイント(2)は DM 群 10.8%、non-DM 群 7.3% ( $p=0.027$ )と DM 群で有意に高かった。また術後感染において DM 群で 9.2%と non-DM 群の 6.1%に比べて有意に高かった ( $p=0.036$ )。感染の内訳では、深部胸骨・前縦隔感染は、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。DM 群の死亡原因は non-DM 群に比べて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。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、より厳重な血糖管理による感染症の予防の重要性が示された。

A. 研究目的

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

コントロールするべきか、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。

## 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 (1,522 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。

### 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

### 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

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術後イベ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
- 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 群が多かった。一方、慢性閉塞性肺疾患は non-DM 群が多かった。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、non-DM 群で 103, 140, 136 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、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。

#### 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) Fukui T, Manabe S, Shimokawa T, Takanashi S  
The Influence of Previous Percutaneous Coronary Intervention in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting.  
Ann Thorac Cardiovasc Surg. 16: 99-104 2010
- (2) Manabe S, Fukui T, Shimokawa T, Tabata M, Katayama Y, Morita S, Takanashi S  
Increased Graft Occlusion or String Sign in Composite Arterial Grafting for Mildly Stenosed Target Vessels.  
Annals of Thoracic Surgery 89: 683-688 2010
- (3) Fukui T, Tabata M, Manabe S, Shimokawa T, Takanashi S  
Graft Selection and One-Year Patency Rates in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting  
Annals of Thoracic Surgery 89:1901-5 2010
- (4) Fukui T, Tabata M, Manabe S, Shimokawa T, Morita S, Takanashi S  
Angiographic outcomes of right

internal thoracic artery grafts in situ or as free grafts in coronary artery bypass grafting  
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery  
139(4):868-73 2010

- (5) 高梨秀一郎、福井寿啓

びまん性冠動脈硬化病変の外科治療  
心臓 第42巻 第4号 2010

- (6) Fukui T, Takanashi S

Gender Differences in Clinical and Angiographic Outcomes After Coronary Artery Bypass Surgery  
Circulation Journal 74:2103-2108 2010

- (7) Fukui T, Tabata M, Manabe S, Shimokawa T, Shimizu J, Morita S, Takanashi S

Off-pump bilateral internal thoracic artery grafting in patients with left main disease.  
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 140:1040-5 2010

- (8) Manabe S, Fukui T, Tabata M, Shimokawa T, Morita S, Takanashi S.

Arterial graft deterioration one year after coronary artery bypass grafting  
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 140:1306-11 2010

### 2. 学会発表

- (1) Takanashi S.

Clinical results of aortic valve surgery in octogenarian- Sakakibara

Experience

The 12th South China International  
Congress of Cardiology 2010

- (2) 佐々木健一、福井寿啓、片山雄三、松山重文、田端実、高梨秀一郎

低左心機能症例に対する Off-pump  
CABG の成績

第 15 回 日本冠動脈外科学会学術大会  
2010.7.29

- (3) 片山雄三、福井寿啓、佐々木健一、宮島敬介、角田優、盧大潤、平岩伸彦、渡邊嘉之、松山重文、真鍋晋、田端実、高梨秀一郎

非川崎病冠動脈疾患に対する小児期  
CABG7 例の検討

第 15 回 日本冠動脈外科学会学術大会  
2010.7.29

- (4) 松山重文、福井寿啓、片山雄三、平岩伸彦、松下明仁、佐々木健一、真鍋晋、田端実、高梨秀一郎

内視鏡下グラフト採取の初期および中  
期成績

第 15 回 日本冠動脈外科学会学術大会  
2010.7.30

- (5) Surgery for Coronary Artery Disease  
< 3 > - Operative Techniques  
「Reconstruction of LAD By "Only  
Patch Grafting of IMA" - New Method  
of CABG」

The 20th Annual Congress of the  
Association of Thoracic and  
Cardiovascular Surgeons of Asia  
2010.10.30

- (6) 松山重文、福井寿啓、平岩伸彦、片山雄三、松下明仁、佐々木健一、内室智也、田端実、高梨秀一郎

本邦における SVR の臨床成績  
vs .STICH trial : 「虚血性心筋症に対  
する左室形成術の早期および中期成  
績」

第 24 回 日本冠疾患学会学術集会  
2010.12.10

- (7) 福井寿啓、高梨秀一郎

外科的完全血行再建の意義を問う：  
「80 歳以上の高齢者に対する  
Off-pump CABG」

第 24 回 日本冠疾患学会学術集会  
2010.12.11

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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）  
分担研究報告書

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

研究分担者 種本 和雄 川崎医科大学心臓血管外科  
研究協力者 滝内 宏樹 川崎医科大学心臓血管外科

研究要旨

冠動脈バイパス時の血糖コントロールが急性期、慢性期の予後に与える影響を明らかにするために、データ収集を行って前向き研究の準備を進めている。後ろ向き研究で明らかとなった糖尿病・非糖尿病の線引きなどについて、明らかに出来るようにデータ収集の精緻化を進める必要がある。

**A. 研究目的**

冠動脈バイパス術は術後成績の極めて安定した術式となってきた。一方ではほとんど全ての症例が全身の強い動脈硬化を有しており、また症例は年々高齢化してきている。加えて、糖尿病を有する患者も増加し、周術期血糖値の管理が術後成績に与える影響は大きいと考えられる。冠動脈バイパス術の周術期血糖管理が術後成績に与える影響について後ろ向きに検討して次の前向き研究に向けての準備とする。

**B. 研究方法**

2007年から2008年に当院で行われた単独冠動脈バイパス術31例を中央登録し、統計学的に解析を進めると同時に、我々の施設でもこの症例について検討を進めた。

（倫理面への配慮）

本学倫理委員会への申請を行い、本研究の施行については教室ホームページ

上で後悔している。併せて、症例登録削除を希望する患者は申し出ることが出来るようになってきている。症例は連結不可能な匿名化が行われた状態でデータを提供されているため、個人情報漏洩することは考えられない。

**C. 研究結果**

中央で集積された症例を検討した結果、糖尿病・非糖尿病の線引きの難しさなどの問題が明らかになった。当院の症例を検討したところ、糖尿病と診断された患者とそうでない患者とでは短期的な予後、合併症に差はなく、周術期血糖コントロールの予後に与える影響は明らかにできなかった。

**D. 考察**

次の前向き研究に向けての準備段階の研究であるが、糖尿病・非糖尿病の線引きの基準について、さらに明確にして進めた方が良いと考えられた。

## E. 結論

当院で行った冠動脈バイパス術のデータを後ろ向きに検討し、今後の研究遂行のために示唆に富む所見を得た。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

- (1) 最近のエビデンスに基づいた冠動脈疾患の治療戦略. 冠疾患誌 16:231-232, 2010
- (2) Restrictive mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation in patients with end-stage cardiomyopathy. Circulation Journal 75: 538-539, 2011

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

研究分担者 坂東 興 国際医療福祉大学 循環器外科

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%、 $p=0.037$ ) はいずれも 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るべきか、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手術例の内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、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）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。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

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作成した。データセットの作成は、今回新たに開発したプログラムを載せた USB メモリ上で行った。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 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術後イベ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
- 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)、末梢血管障害(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、non-DM群で103, 140, 136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1/6であったのに対してDM群で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、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。なぜならステロイドを併用することの多い人工心肺使用は術後血糖管理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は非糖尿病患者に比べて、未だ改善の余地があり、術後感染症の頻度が高かった。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)Bando K. Invited Commentary, Ann Thorac Surg 2011;91:97-103

(2)Bando K. Importance of Multi-Disciplinary Approach in Diabetic patients Undergoing Coronary Revascularization.

Circulation Journal 2011;75:266-267.

### 2. 学会発表

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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）  
分担研究報告書

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

研究分担者 久 容輔 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

研究要旨

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。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。

**A. 研究目的**

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。

**B. 研究方法**

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、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。本研

究は、全国14施設での多施設共同後ろ向き研究であり、データは、電子的臨床検査情報収集システム(EDC)を用いて入力・回収を行ない、データセンター(京都大学EBM研究センター)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。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く、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、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。

(倫理面への配慮)

本研究は、後ろ向き研究であり、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く、研究ID、その他情報も情報漏洩の防止のためすべて自動的に暗号化される。

### C. 研究結果

本研究では、複合エンドポイントに関しては、糖尿病の有無による差はなかったが、糖尿病患者に対する術中、術後の血糖コントロールは欧米の報告に比べ、不十分であることが示された(術中平均 173mg/dl、術後平均 182mg/dl)。また、術前 HbA1c が高いにもかかわらず糖尿病と診断されていない症例が認められたため、2 群の定義を改めて糖尿病と診断されたもの + HbA1c $\geq$ 6.1% (DM 群; n=592) とそれ以外 (non-DM 群; n=391) の群による解析を行ったところ、DM 群の術後感染はで 9.2% と non-DM 群の 6.1% に比べて有意に高かった (p=0.036)。同時に、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) という頻度であったが、DM 群の 2% という数字は、術後血糖値を厳格にコントロールしているポートランドグループの報告(0.3%)の約 7 倍に相当した。一方、死亡率に関しては、DM 群の総死亡 (2.1%) は、欧米の報告とほぼ同等であったが、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)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:13.9% vs non-DM: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:24.7% vs non-DM: 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。術後感染発生率では 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:1.5% vs non-DM:0.3%, p=0.053)、術後腎合併症 (DM:1.7% vs non-DM: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 と non-DM の比較では有意差を認めなかった。

### D. 考察

血糖コントロールに関しては施設間での差が存在すること、また低血糖発作の危険性を回避する目的で欧米の報告と比較して血糖は高めを許容している施設が多いと考えられた。今後前向き試験を行う際には施設間で統一したマニュアル作成が必要と考えられる。

### E. 結論

糖尿合併 CABG 患者では術後感染症を有意に起こしやすいことが確認された。また off-pump 手術は DM 患者で予想される術