

201021060B

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 21 年度～22 年度 総合研究報告書

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

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

平成 21~22 年度 総合研究報告書

平成 23 (2011) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告書	-----3
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 京都大学心臓血管外科	坂田 隆造
(資料 1) 研究計画書	
(資料 2) データシート	
(資料 3) データ入力システム	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----46
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----60

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
京都大学病院 副院長
心臓血管外科 教授

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、糖尿病の合併ならびに術前、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 mg/dl, 172 mg/dl, 168 mg/dl、non-DM 群で 103 mg/dl, 140 mg/dl, 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)。術後感染発症率においては 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)の発症率は、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、総死亡率は 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、術後感染発生率は DM 群(8.3%)、non-DM 群(6.1%)に差を認めなかったが(p=0.210)、総死亡率(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、術後感染発生率については、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)。また総死亡率も 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。

研究分担者

1. 有永 康一 久留米大学医学部附属病院 心臓血管外科 助教
2. 上嶋 健治 京都大学大学院医学研究科 EBМ 研究センター 教授
3. 上田 裕一 名古屋大学医学部附属病院 心臓外科 教授
4. 大北 裕 神戸大学医学部附属病院 心臓血管外科 教授
5. 岡林 均 岩手医科大学附属病院 循環器医療センター センター長・教授
6. 岡村 吉隆 和歌山県立医科大学附属病院 第一外科 教授
7. 小西 宏明 自治医科大学附属病院 手術部 教授
8. 佐藤 俊哉 京都大学大学院医学研究科 医療統計学 教授
9. 高梨 秀一郎 榊原記念病院 成人心臓外科 主任部長
10. 種本 和雄 川崎医科大学附属病院 胸部心臓血管外科 教授
11. 坂東 興 国際医療福祉大学塩谷病院 循環器外科 教授
12. 久 容輔 鹿児島大学医学部附属病院 心臓血管外科 助教
13. 南方 謙二 京都大学医学部附属病院 心臓血管外科 助教
14. 宮田 茂樹 国立循環器病研究センター 輸血管管理室 医長
15. 宮本 恵宏 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 部長
16. 夜久 均 京都府立医科大学附属病院 心臓血管・呼吸器外科 教授

(50 音順)

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。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。

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 宮本恵宏部長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)榊田出センター長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。

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、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した。

（臨床評価委員長）

榊田 出（武田病院グループ予防医学・EBM センター長）

（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 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）

第1回臨床評価委員会は平成22年6月18日（金）京都大学病院内で開催され、データ入力時に各研究参加施設から提題された症例に関するイベントの評価を行った。以降は、電子メールを用いた委員持ち回り会議にて検討した。

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電子的臨床検査情報収集システム(EDC; electronic data capturing)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患者氏名を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。

データ入力・送信は平成 22 年 4 月 1 日から開始し、同年 7 月 15 日で終了、その後一カ月をかけてデータクリーニングを行い、データ固定の後、京都大学大学院医学研究科 医療統計学教室に送られた。

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。研究参加施設において CABG 手術を受けた患者について糖尿病の有無、および術前、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
- 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。特に、各研究参加施設からデータセンターに患者情報を送信する際には、患者氏名などは匿名化し、プライバシーの保護を行った。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 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が不良であり、術後感染症の頻度が非糖尿病群に比べて高かった。

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. 研究発表

後述

G. 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	16
2. 目的	16
2.1. 主要目的	16
2.2. 副次目的	16
3. 対象患者	17
3.1. 選択基準	17
4. 研究デザイン	17
5. 倫理的配慮	17
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	17
5.2. 研究開示方法	17
6. 患者登録	18
7. 有効性評価のための臨床検査項目	18
7.1. 患者背景	18
7.2. 有効性の評価のための臨床検査	18
7.2.1. 術前検査	18
7.2.2. 術中検査	18
7.2.3. 術後検査	18
7.2.4. 退院時検査	19
8. 血糖コントロールの定義	19
8.1. 術前	19
8.2. 術中	19
8.3. 術後	20
9. イベントの定義	21
9.1. 急性心筋梗塞	21
9.1.1. 急性心筋梗塞(周術期)	21
9.1.2. 急性心筋梗塞(非周術期)	21
9.2. 脳卒中	21
9.3. 腎合併症	21
9.4. その他の心血管イベントによる死亡	22
9.5. 心血管イベント・感染症以外が原因の死亡	22
9.6. 感染症	22
9.6.1. 深部胸骨・前縦隔感染	22
9.6.2. 胸骨正中創の表層感染	22

9.6.3. 下肢静脈・上腕動脈採取部感染	22
9.6.4. 血流感染	23
9.6.5. 尿路感染	23
9.6.6. 肺炎	23
9.7 感染症に伴う関連死亡	23
10. 解析	23
10.1. 必要対象者数	23
10.2. 解析	24
10.2.1. 主要な解析	24
10.2.2. 副次的解析	24
10.2.3. サブグループ解析	24
11. データの品質管理と品質保証、研究実施計画書の改訂	24
11.1. 症例報告書の作成と報告	24
11.2. データマネージメント	25
11.3. 記録の保存	25
11.4. 個人情報の保護について	25
11.5. 研究実施計画書の改訂	25
12. 結果の公表	25
13. 研究実施体制	25
13.1. 運営委員会	26
13.2. プロトコル作成委員会	26
13.3. 研究実施医療機関、研究担当医師	26
13.4. 臨床評価委員会	27
13.4.1. 組織	27
13.4.2. イベント評価と判定結果報告	27
13.4.3. 臨床評価委員会の開催時期と出席者	27
13.5. 外部評価委員会	27
13.6. データセンター	28
13.7. 研究事務局	28
13.8. 研究者一覧	28
13.9. 研究代表者の連絡先	29
14. 文献	29

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。

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、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

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