

糖尿病合併冠動脈疾患の外科治療

廣谷 隆, 大坪 諭, 吉武秀一郎, 高木 淳, 竹内 成之

糖尿病(DM)症例では、無症候性に冠動脈病変が進行するため、低心機能症例が多く、腎機能障害合併例も多く、手術においては創感染も起こしやすい。そのため、冠動脈インターベンションも外科治療も、非DM症例に比べて治療成績は不良とされている。当院では、創感染対策を行いつつ、両側内胸動脈をできるだけ用いて、心停止下に完全血行再建を行うことを原則とし、手術成績改善に努めてきたが、その結果を検討した。【対象】1995.1から2005.1までに当院で施行したDM合併例に対する冠動脈バイパス術連続353例を対象とした。年齢は30-88(平均65.6)歳、LMT病変64、3枝病変202、術前IABP装着70、慢性透析37、再手術12であった。手術は、バイパス本数1-7(平均3.2)、内胸動脈使用率96%、両側内胸動脈使用率65%であった。【結果】病院術死亡率1.7%、術後胸骨感染合併率2.0%であった。遠隔期成績は10年生存率、心事故回避率がそれぞれ93%、88%で、非DM症例と比べて遜色なかった。

KEY WORDS: coronary artery bypass grafting, diabetes, internal thoracic artery, long-term results

Hirofumi T, Ohtsubo S, Yoshitake S, Takaki J, Takeuchi S: **Coronary artery bypass grafting for patients with diabetes.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 94-99

I. はじめに

本邦における糖尿病有病者数の増加は著しく、加えて、糖尿病患者が非糖尿病患者に比して2~4倍冠動脈疾患を合併しやすい¹⁾とも言われており、糖尿病を合併した冠動脈疾患患者数は急増している。糖尿病患者は、冠動脈疾患に認められる典型的な症状を欠くことが多いため、診断時には多枝病変を有する場合が多く、また、すでに過去において心筋梗塞を発症している場合も多く、従って低心機能状態に陥り、初発症状が息切れなどの心不全兆候であることも少なくない。BARI(Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)スタディによれば、内科的治療を施されている糖尿病患者の30%が多枝病変患者であったという。また、逆に冠動脈インターベンション(PCI)または冠動脈バイパス術(CABG)を受けた患者の25%が糖尿病で治療を受けていたという²⁾。このようにPCIもしくはCABGの適応となる糖尿病患者は今後も増え続けることが予想される。しかし一方で、糖尿病患者では、PCIやCABGの成績が、近接期においても遠隔期においても、非糖尿病患者に劣っているという報告は多く³⁻⁵⁾、対策が望まれる。

PCIは、balloon angioplastyに限って言えば、BARIスタディ⁶⁾をはじめ、EAST(Emory Angioplasty vs Surgery Trial)⁷⁾、CABRI(Coronary Angioplasty vs Bypass

Revascularization Investigation)⁸⁾といった大規模ランダムマイズドスタディのいずれにおいても、CABGに遠隔死亡率で大きく劣る(4~8年後で2倍近く高率)ことが知られている。原因として、糖尿病患者においては、balloon angioplasty 6カ月後の再狭窄率が50%、閉塞率が18%にもものぼることなどが挙げられている²⁾。しかし、昨今のPCIの進歩は著しく、冠動脈ステントの導入に続き、薬剤溶出ステント(DES)や新しい血小小板受容体ブロッカーの臨床応用が始まり、近接期成績はCABGに匹敵するといった報告⁹⁾も見られるようになった。今後、遠隔期成績がどうなるかを注視していく必要がある。

一方、CABGにおいては、術前後の血糖管理の重要性などが見直され¹⁰⁾、感染対策も徹底され、近接期成績は非糖尿病と同等であるといった報告が多く見られるようになった^{11, 12)}。また、遠隔期成績においても、CABGがPCIに優るための条件として、最初のBARIスタディ¹³⁾が内胸動脈(ITA)の使用をあげたことを契機として、糖尿病患者においてもITA使用が標準化された。また、ITAを両側使用すると、胸骨血流が低下して胸骨感染が起こりやすくなるといった報告¹⁴⁾を根拠に、当初は、両側ITAの使用が控えられていたが、ITA採取の際のハーモニックスカルペルの使用や、ITAのスケルトナイゼーションの導入により、胸骨血流の低下の危険は少なくなり、胸骨の固定法も工夫されて、胸骨感染の危険性が低下したことを受けて、糖尿病患者に対しても積極的に両側ITAを使用する施設が増加し¹⁵⁻¹⁷⁾、CABGの遠隔期成績も改善されてきた。

当院の糖尿病症例に対するCABGの基本方針は、右内胸動脈を症例によって、左前下行枝、対角枝、鋭角枝、

東京都済生会中央病院心臓血管外科(〒108-0073 東京都港区三田1-4-17)

(本論文の要旨は第23回日本冠疾患学会学術集会、2009年12月・大阪にて発表した)

(2010.6.21 受付, 2011.1.27 受理)

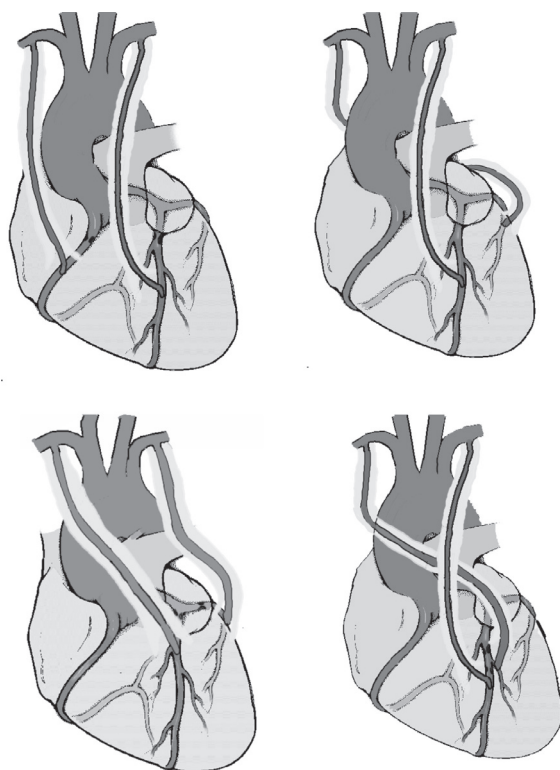


図1 右ITAを症例によって右冠動脈、対角枝、左前下行枝、鋭角枝へのバイパスに使用することで、できるだけ多くの症例で、両側ITAをCABGに使用した。

右冠動脈へ適宜使い分けることによって、できるだけ多くの多枝病変症例に対して、両側内胸動脈を使用することとしてきた(図1)。また、胸骨感染に備えるために、胸骨の固定を強固にする工夫を行ってきた。糖尿病の病期期間が長くなると、高率に腎機能障害を合併するので、将来の血液透析の可能性も考慮して、バイパス材料に橈骨動脈は使用しないこととしてきた。また、すでに血液透析が導入されていた症例でも、できる限り両側内胸動脈を使用し、その際、内シャント作成側と同側の内胸動脈は、透析時の内胸動脈の血流の低下を危惧して、左前下行枝には吻合しなかった。

II. 対象および方法

糖尿病症例に対しても両側内胸動脈使用をルーチンとした1995.1から2005.1までの10年間を対象期間とし、この間に当院で施行された糖尿病を合併した症例に対する単独CABG連続353例を対象症例として、同時期の非糖尿病症例281例とレトロスペクティブに手術成績を比較検討した。

データは平均値±標準偏差で示した。統計学的有意差検定は、平均値についてはt検定を、百分率についてはカイ2乗検定を用い、危険率は5%とした。生存分析では生存率算出にKaplan-Meier法を用い、有意差検定にログランクテストを用いた。

糖尿病の診断は空腹時血糖140 mg/dl以上とした。対象症例中、食事療法のみであった症例はなく、45例

(13%)が内服治療を、308例(87%)がインスリン療法を受けていた。対象期間中の全CABGは634例であったので、今回対象となった糖尿病合併例は全体の56%にあっていた。年齢は30~88(平均65.6±8.8)歳、男性263例、女性90例で、冠動脈病変はLMT 64例、3VD 202例、2VD 70例、1VD 17例であった。急性心筋梗塞例(発症1カ月以内)52例、慢性透析例37例、術前からIABPが装着されていた例70例、再手術例12例であった。表1に術前状態を、対象と同期間に行われた非糖尿病症例に対するCABGと対比して示した。糖尿病例では有意に3VDが多く($p<0.01$)、1VDが少なかった($p<0.05$)。また、慢性透析例は糖尿病症例に比して圧倒的に多かった($p<0.001$)。

手術は、質の高い吻合と完全血行再建を常に目指す目的で、全例、体外循環、心停止下に中樞側、末梢側吻合ともに行ってきた。末梢側吻合数は1~7(平均3.2±1.1)カ所/患者、大動脈遮断時間は20~230(平均111±39)分であった。ITA利用状況は、338例(96%)で少なくとも一側のITAを使用し、228例(65%)で両側ITAを使用した。同期間の非糖尿病例の両側ITA使用率は67%であった(表2)。

III. 結 果

病院死亡は6例(1.7%)で、死因はLOS 3例、肺梗塞、大動脈瘤破裂、脳梗塞各1例であった。術後合併症は、胸骨感染7例(2.0%)、脳梗塞10例(2.8%)であった。胸骨

表1 術前状態

	糖尿病	非糖尿病	有意差
症例数(例)	353	281	-
年齢(平均)(歳)	30-88(65.6±8.8)	32-90(64.8±10.0)	-
性別(女性)(%)	25.5	18.8	-
病変 LMT(%)	18.1	23.3	-
3VD(%)	57.2	45.3	p<0.01
2VD(%)	19.8	22.0	-
1VD(%)	4.82	9.06	p<0.05
急性心筋梗塞(%)	14.7	16.0	-
慢性透析(%)	10.5	2.79	p<0.001
術前 IABP 装着(%)	19.8	21.6	-
再手術(%)	3.40	2.79	-

LMT：左冠動脈主幹部病変，3VD：3枝病変，2VD：2枝病変，1VD：1枝病変
糖尿病合併 CABG 症例では，3VD が有意に多く，1VD が有意に少なかった。また，慢性透析例が有意に多かった。

表2 手術

	糖尿病	非糖尿病
末梢側吻合数(箇所/患者)	1-7(3.2±1.1)	1-7(3.2±1.1)
大動脈遮断時間(平均)(分)	20-230(111±39)	30-251(111±37)
ITA 使用率(%)	96	95
両側 ITA 使用率(%)	65	67

ITA：内胸動脈
手術に関するパラメーターは，両側 ITA 使用率を含めて，糖尿病合併 CABG 症例と非糖尿病合併 CABG 症例とで差はなかった。

表3 手術近接期成績

	糖尿病	非糖尿病
病院死亡率(%)	1.7	1.7
合併症		
胸骨感染(%)	2.0	0.71
脳梗塞(%)	2.8	1.7
バイパス開存率(近接期)		
全体(%)	97.9	96.5
ITA(%)	98.5	98.5
SV(%)	97.1	91.9

ITA：内胸動脈，SV：大伏在静脈
糖尿病症例と非糖尿病症例(1995.1-2005.1)の手術近接期成績に有意差はなかった。

感染の7例のうち，5例が両側 ITA 使用例(胸骨感染併発率2.2%)で，2例が一側 ITA 使用例(胸骨感染併発率1.8%)であった。術後7日目に施行した大動脈造影検査の結果，バイパス開存率は97.9%(ITA 98.5%，静脈97.1%)であった。表3に手術近接期成績を，同期間に行われた非糖尿病症例に対する CABG の手術成績と対比して示した。

遠隔期成績は，外来診療録にて追跡し得た344例(97%)について検討した。Kaplan-Meier 法による累積生存率は5年93%，10年93%で，非糖尿病症例の5年95%，10年94%と有意差を認めなかった(図2)。新たな心筋梗塞の発症，再手術，PCI，心臓死を心事故としたときの心事故回避率は5年92%，10年88%で，非糖尿病症

例の5年93%，10年91%と有意差を認めなかった(図3)。また，糖尿病症例で，両側 ITA 使用例と一側 ITA 使用例との間で，心事故回避率を比較検討したところ，両側 ITA 使用例では5年92%，10年88%であったが，一側 ITA 使用例では5年91%，10年77%で，両側 ITA 使用例の方が良好な傾向が認められたが，有意差は認められなかった(図4)。

IV. 考 察

現在，ITA がすべてのバイパス材料の中で，もっとも優れた長期開存性を有することは異論がない。従って，一般的に両側 ITA を用いて行う CABG が，一側 ITA を

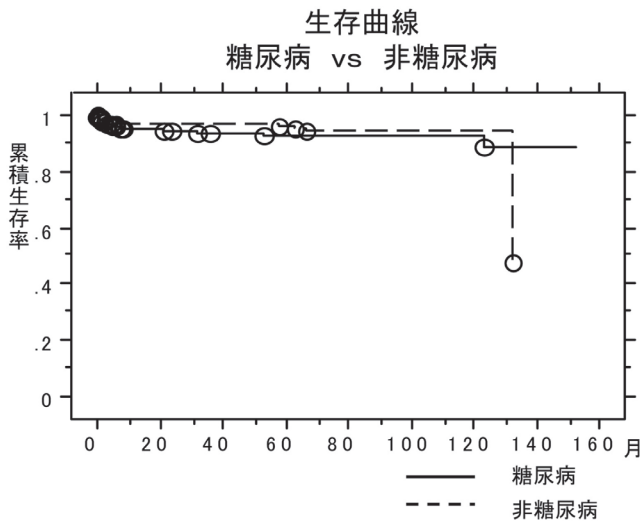


図2 糖尿病症例と非糖尿病症例で、CABG術後の累積生存率に差は認められなかった。

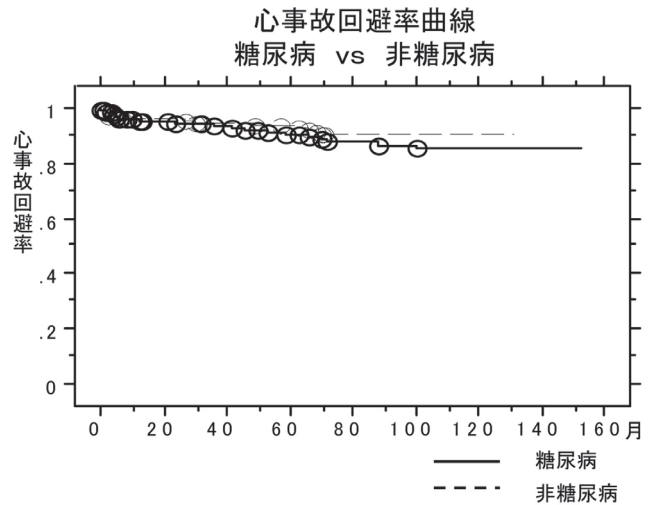


図3 新たな心筋梗塞の発症、再手術、PCI、心臓死を心事故としたときの心事故回避率において、糖尿病症例と非糖尿病症例の間で有意差は認められなかった。

用いた場合に比して、同等の手術リスクであれば、遠隔期成績がより良いことは明らかである^{18, 19)}。まして、冠動脈に瀰漫性病変を形成する傾向の強い糖尿病症例においては、作成したバイパスのランオフが悪いため、近接期開存性にも優れるITAの優位性はより際だつと考えられる。本邦においては、欧米に比べて両側ITA使用CABGを標準術式とする施設が多いが、糖尿病症例に対しては、両側ITAの使用が敬遠されるのが通常である。外科手術における術後創感染リスクが糖尿病において増すことは周知のことであり²⁰⁾、本研究においても、糖尿病症例の胸骨感染合併率(2.0%)は非糖尿病症例(0.71%)の約3倍に達した。加えて、CABGにおいて、両側ITAを使用することで、胸骨感染の合併率がさらに高まる^{21, 22)}といった報告があり、このため、殊に糖尿病症例では、両側ITAの使用を敬遠する施設が多いと思われる。両側ITAを採取すると、胸骨の血流が低下して、感染が起こりやすくなるといった意見もある¹⁴⁾が、胸骨感染の予防には、胸骨の固定を強固にすることが重要との考えもある^{23, 24)}。当院では、胸骨を固定する際に、従来の鋼線のみ固定に加えて、幅広い短冊状ステンレスバンド(スターナバンド)を胸骨外側に通してさらに固定を強化した上、胸骨の前後方向の動揺を抑えるために、骨折手術の際に使用する生体内吸収性骨接合材を胸骨内に2本留置する方法を採用してきた(図5)。ITA採取の際には、胸骨の血流保持のために、ITAをスケルトナイズして採取することを推奨する報告もある²⁵⁾が、当院では電気メスを用いてペディクルで両側ITAを採取しているが、一側ITA使用の場合と比べて胸骨感染合併率に差は認められなかった(両側ITA使用2.2%、一側ITA使用1.8%)。

脳合併症については、発症率2.8%と高率であったが、糖尿病症例においては、冠動脈のみならず脳動脈の動脈

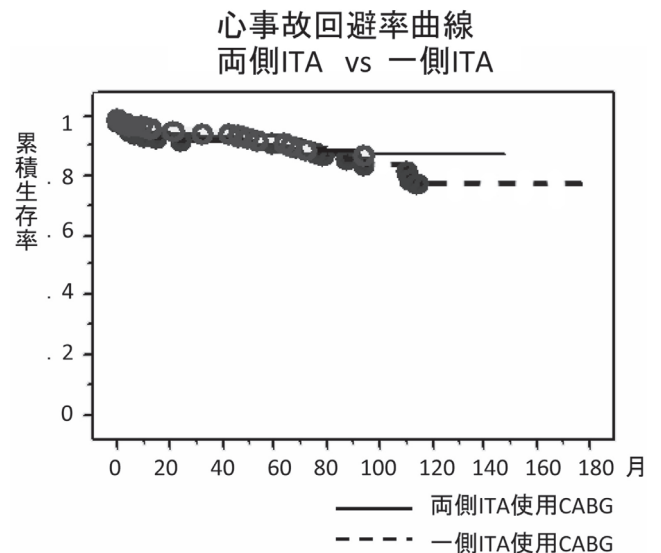


図4 糖尿病症例において、両側ITA使用CABGと一側ITA使用CABGの間で、心事故回避率に有意差は認められなかった。

硬化も瀰漫性で高度であることが一因と考えられる。術前MRI所見、頸動脈超音波検査所見、術中大動脈超音波検査所見などにより、IABPの併用などの術中補助手段の適応の検討、人工心肺非使用CABGの適応、術前または術中同時施行の頸動脈内膜摘除術の適応などの考慮も必要かと考えている。

手術死亡率、合併症発生率に差がなければ、両側ITA使用CABGは、一側使用に比べて遠隔期成績が優ることは容易に予想され、また実際にそのような報告例も多い^{18, 19)}。しかし、現在では多くの施設で行われるようになったものの、糖尿病患者に対する両側ITA使用CABGの歴史は浅い施設が多く、したがって遠隔期成績の報告例は少な

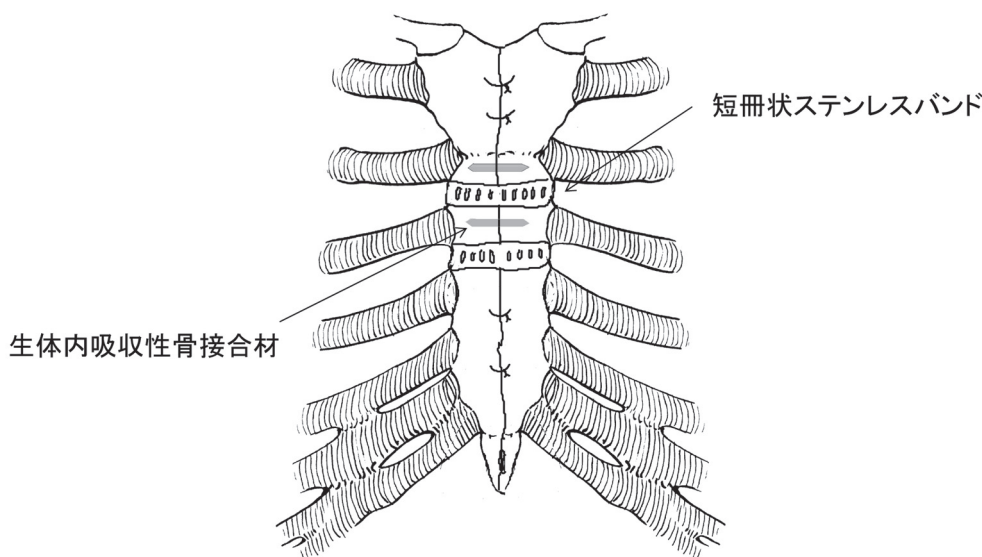


図5 当院における胸骨固定法. 従来の鋼線のみ固定に加えて, 幅広い短冊状ステンレスバンド(スターナバンド)を胸骨外側に通してさらに固定を強化した上, 胸骨の前後方向の動揺を抑えるために, 骨折手術の際に使用する生体内吸収性骨接合材を胸骨内に2本留置した.

い. 当院では, 糖尿病合併症例に対する両側 ITA 使用を 1995 年から積極的に行ってきており, 2005 年までの 10 年間で CABG を行った糖尿病症例の 65% に両側 ITA を使用し, 非糖尿病症例の 67% と同等であった. これらの糖尿病合併症例について, 遠隔期成績を検討したところ, 10 年生存率は 93% と非糖尿病症例の 94% と同等であった. 糖尿病症例の PCI の遠隔期成績が不良であることを考慮すると, 糖尿病合併症例に対する手術適応を拡大する必要があるかもしれない.

しかしながら, PCI 領域においても, DES や血小板受容体ブロッカーの臨床応用が始まり, 近接期成績は画期的に改善しており, CABG に匹敵するといった報告⁹⁾も見られるようになった. 従来, 多枝病変症例においては CABG の遠隔成績が PCI に優るといわれているが, 糖尿病症例に対する DES 導入後の PCI の遠隔期成績がどうであるか注目したい.

今回の研究では, 遠隔期成績において, 両側 ITA 使用 CABG の一側 ITA 使用 CABG に対する優位性をはっきりと示せなかったが, 2003 年に Ann Thorac Surg に著者らが報告したように¹⁵⁾, 非糖尿病症例においては, 両側 ITA 使用の優位性が明確に示されることから, 糖尿病そのものの生命に対するリスクが, 遠隔期成績に影響するため, 両側 ITA が遠隔期成績にもたらすメリットが減らされている可能性があると考えられる. また, 両側 ITA を使用する例では, 多枝病変症例や冠動脈のランオフが不良な症例が多く, 術式選択時にすでにバイアスがかかっていることも一因であろう. おそらく, より長期の観察により, 両側 ITA 使用 CABG の優位性が明らかになるであろうと思われる.

V. 結 語

糖尿病合併例では, 非合併例に比して創感染率は高率だが, 胸骨固定の強化などの対策を講じれば, 両側 ITA を使用しても, 一側 ITA 使用例並みに胸骨感染の発生を抑えることができた. 右 ITA を臨機応変に適応するなどして, 積極的に両側 ITA を使用することで, 糖尿病合併例においても, 近接期, 遠隔期成績ともに非糖尿病例並みにすることができたことは, 糖尿病合併例の手術適応の拡大も示唆されるべきと考えられた.

文 献

- 1) Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, Heiss G: Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1077-1083
- 2) Van Belle E, Ketelers R, Bauters C, Périé M, Abolmaali K, Richard F, Lablanche JM, McFadden EP, Bertrand ME: Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up. A key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001; **103**: 1218-1224
- 3) BARI Investigators: Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 1997; **96**: 1761-1769
- 4) Kip KE, Faxon DP, Detre, KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW: Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; **94**: 1818-1825

- 5) Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, Guyton RA: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; **67**: 1045–1052
- 6) BARI Investigators: Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; **87**: 947–950
- 7) King SB IIIrd, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS: Eight-year mortality in the Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1116–1121
- 8) Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilesley CD, Sigwart U, Rickards AF; CABRI Investigators (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation): Difference in mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 947–950; A3
- 9) Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA; Arterial Revascularization Therapies Study Group: Comparison of coronary-artery surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1117–1124
- 10) Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V, Schmidt K, O’Shea-Mahler E, Johnson D, Henske J, McCarthy PM, Gleason TG, McGee EC, Molitch ME: Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care* 2007; **30**: 823–828
- 11) Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G, Contini M, Vitolla G, Iacò AL, Canosa C, D’Alessandro S: Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary bypass surgery in multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **125**: 144–154
- 12) Hirotsu T, Kameda T, Kumamoto T, Shirota S, Yamano M: Effect of coronary bypass grafting using internal mammary arteries for diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 532–538
- 13) The BARI investigators: Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1997; **96**: 1761–1769
- 14) Lorberboym M, Medalion B, Bder O, Lockman J, Cohen N, Schachner A, Cohen AJ: Tc-99m ethylcysteinate dimer brain SPECT perfusion imaging in ictal nonepileptic visual hallucinations. *Nucl Med Commun* 2002; **23**: 47–52
- 15) Hirotsu T, Nakamichi T, Munakata M, Takeuchi S: Risks and benefits of bilateral internal thoracic artery grafting in diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2003; **76**: 2017–2022
- 16) Locker C, Mohr R, Lev-Ran O, Uretzky G, Frimerman A, Shaham Y, Shapira I: Comparison of bilateral thoracic artery grafting with percutaneous coronary interventions in diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**: 471–476
- 17) Agrifoglio M, Trezzi M, Barili F, Dainese L, Cheema FH, Topkara VK, Ghislandi C, Parolari A, Polvani G, Alamanni F, Biglioli P: Double vs single internal thoracic artery harvesting in diabetic patients: role in perioperative infection rate. *J Cardiothorac Surg* 2008; **23**: 35
- 18) Galbut DL, Traad EA, Dorman MJ, DeWitt PL, Larsen PB, Kurlansky PA, Carrillo RG, Gentsch TO, Ebra G: Coronary bypass grafting in the elderly: single versus bilateral internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **106**: 128–136
- 19) Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, Houghtaling PL, Arnold JH, Akhrass R, McCarthy PM, Cosgrove DM: Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **117**: 855–872
- 20) Neumayer L, Hosokawa P, Itani K, El-Tamer M, Henderson WG, Khuri SF: Multivariable predictors of postoperative surgical site infection after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007; **204**: 1178–1187
- 21) Cosgrove DM, Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Stewart RW, Gill CC, Golding LA, Goormastic M: Does bilateral internal mammary artery grafting increase surgical risk? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; **95**: 850–856
- 22) Accola KD, Jones EL, Craver JM, Weintraub WS, Guyton RA: Bilateral mammary artery grafting: avoidance of complications with extended use. *Ann Thorac Surg* 1993; **56**: 872–879
- 23) Bray PW, Mahoney JL, Anastakis D, Yao JK: Sternotomy infections: sternal salvage and the importance of sternal stability. *Can J Surg* 1996; **39**: 297–301
- 24) Hirotsu T, Kameda T, Kumamoto T, Shirota S: A new technique for closing a disrupted sternum. *J Am Coll Surg* 2000; **191**: 333–335
- 25) De Paulis R, de Notaris S, Scaffa R, Nardella S, Zeitani J, Del Giudice C, De Peppo AP, Tomai F, Chiariello L: The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: the role of skeletonization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **129**: 536–543