

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K14975

研究課題名（和文）全国手術データベースを用いたCABG周術期の薬剤使用戦略の改善に向けた研究

研究課題名（英文）Assessing perioperative medication use in patients undergoing CABG in Japan

研究代表者

隈丸 拓（Kumamaru, Hiraku）

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：00511461

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ほぼ100%の症例カバー率を持つ日本心臓血管外科手術データベース（JCVSD）を用いて、本邦の日常診療において、ガイドラインでCABG周術期に使用が推奨される循環器系薬剤がどの程度使用されているか、ガイドライン遵守率が低い症例施設の特徴を明らかにした。2013-21年において、18歳以上で待機的単独CABGを施行された患者に対する術前アスピリン使用の割合は2013年の使用割合35.3%から2021年の45.4%まで増加し、術前スタチンについては45.5%から60.7%まで増加した。アスピリン使用は過去のPCI実施例、オフポンプ手術症例、ACS症例で割合が高かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、日本心臓血管外科手術データベースのデータ評価を基盤に、ガイドラインで冠動脈バイパス手術前の投与が推奨されるアスピリンが日本の日常臨床においてどのくらい使用されているかが明らかになった。アスピリンの術前使用割合は35.3%から2021年の45.4%まで増加しており、特に大規模施設、急性冠症候群症例、過去に経カテーテル冠動脈形成術を受けた症例、人工心臓を使わないバイパス手術などにおいて使われる割合が高かった。今後も冠動脈バイパス手術の周術期薬剤治療の実態の評価とガイドラインの遵守率向上に向けた働きかけが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we used the Japan Cardiovascular Surgery Database (JCVSD), which has an almost 100% coverage rate of cases, to examine the extent of utilization of cardiovascular drugs recommended during the perioperative period of coronary artery bypass grafting (CABG) according to guidelines in routine clinical practice in Japan. We aimed to identify the characteristics of cases and facilities with low adherence rates to the guidelines. From 2013 to 2021, the proportion of patients aged 18 and above who underwent elective isolated CABG and received preoperative aspirin and preoperative statin therapy increased from 35.3% in 2013 to 45.4% in 2021, and from 45.5% to 60.7% for statin therapy. Aspirin utilization was higher in cases with a history of previous percutaneous coronary intervention (PCI), off-pump surgery, and acute coronary syndrome (ACS) cases.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：周術期アスピリン使用 薬剤使用パターン CABG

## 1. 研究開始当初の背景

日本では年間1万5千件を超える冠動脈バイパス術(CABG)が実施されている。診療ガイドラインでは周術期に開始が推奨される薬物療法が指定されており、欧米では施設別遵守率などが大規模データベース等で評価され、医療の質・効率の向上に役立てられている。しかし、本邦ではガイドライン遵守に関するデータも対策も不足している。また、一部の薬剤については、術前に開始すべきかどうか、国際的にも、確定的なエビデンスが不足している。

虚血性心疾患は世界の死因第1位、本邦でも第2位に位置し、その代表的な外科的治療法がCABGである。CABGは本邦で年間約1万5千件以上施行されているが、死亡率は1-2%と安定化しているがさらなる改善が期待されており、徹底した周術期管理が望まれる。周術期のβブロッカー、スタチンやアスピリンなどの薬物治療の有効性にはエビデンスの蓄積とコンセンサスがある(ACCF/AHAガイドライン Hillis et al. J Am Coll Cardiol. 2011)。欧米では、このようなガイドラインで推奨される治療と実臨床での処方実態とに乖離がないかどうか、大規模な保険請求データベースなどを基盤に検証が行われており(Hall et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2014)。医療の質の評価指標の一つとして扱われると同時に、推奨治療から理由のない逸脱を防ぐ対策が行われている。一方、本邦においては、いくつかの施設における観察研究報告はあるものの(Hirakawa et al. Int Heart J. 2005、Kinoshita et al. Circ J. 2010)、全国レベルでのCABG周術期処方実態に関する信頼できるデータはない。申請者は、CABG周術期の薬物療法におけるガイドライン遵守率、遵守されない症例や施設の特徴を明らかにすることで、本邦のCABG患者の予後改善へ働きかけられると考えた。

一部の循環器関連薬剤の術前投与については、ガイドラインで一定の推奨があるものの、その有効性や安全性に関する確定的なエビデンスが不足している。例えばアスピリンの術前投与については、過去の無作為化対象試験(RCT)において術後の出血のリスクを高めると報告されていたが、近年報告されたATACAS試験において、術後出血のリスクを高めず、また死亡や血栓症を含むアウトカムの改善にもつながらないことが示された(Paintner et al. N Engl J Med 2016)。観察研究では、アスピリンの術前投与が周術期合併症を減少させる効果が報告されている(Bybee et al. Circulation 2005)。スタチンは、術前投与の効果を評価した17のRCTのメタアナリシスにおいて、術後の心房細動および在院日数を減少させる効果が示されたものの、術後死亡や脳梗塞・心筋梗塞、腎不全を低下させることはなかった(Kuhn et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015)。これは非心臓手術群における術前スタチンの投与の有効性を示したRCTや観察研究の結果と乖離している。エビデンスが確立していないアスピリン、スタチンなどCABG術前投与の有効性に関する信頼できるデータを出すことで、国際的に、CABG患者の予後改善に寄与できると考える。

## 2. 研究の目的

本研究では、ほぼ 100% の症例カバー率を持つ日本心臓血管外科手術データベース (JCVSD) を用いて、本邦の日常診療において、ガイドラインで CABG 周術期に使用が推奨される循環器系薬剤がどの程度使用されているか、ガイドライン遵守率が低い症例・施設の特徴は何か、アスピリン、スタチン、レニンアンジオテンシン系阻害薬などの CABG 術前投与は、良い臨床アウトカムと関連しているか、を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### 【データソース】

本研究では Japan Cardiovascular Surgery Database (JCVSD) adult division のデータを使用した。JCVSD は心臓血管外科手術の全国レジストリで、心臓血管外科専門医制度との関連のもとほぼ 100% の悉皆性を持つ。

### 【患者】

対象者は JCVSD における 18 歳以上の単独 CABG 患者で、2013-21 年に手術を受けた患者である。解析においては待機的手術を選択した。

### 【曝露】

CABG 実施 5 日前からのアスピリン使用、術前 24 時間以内のスタチン使用

### 【共変量】

患者レベル因子 age, sex, BMI, smoking status, comorbidities (kidney dysfunction, valve diseases, past CABG, PVD, past PCI, arrhythmia, COPD, diabetes, liver dysfunction, malignancy, history of psychosis), clinical presentation (AMI type, angina type, old MI, heart failure, cardiac shock, use of inotropics), surgical condition (on pump / off pump procedure)。施設レベル因子：average yearly CABG volume

### 【アウトカム】

—手術死亡 (30 日以内の死亡もしくは死亡退院)

—グラフト閉塞のための再手術

### 【解析】

術前アスピリンおよびスタチンの使用を各症例で評価を行い、また施設レベルでのそれぞれの薬剤の使用割合を評価した。階層化ロジスティック回帰分析を実施し、それぞれの薬剤の使用に関わる患者因子・施設因子を同定した。アスピリンについてはアスピリン使用群とアスピリン非使用群について 1 : 1 傾向スコアマッチングを実施し、アスピリンの使用におけるアウトカムに対するオッズ比を推定した。

#### 4 . 研究成果

単独 CABG 術前のアスピリン使用については、2013 年の使用割合 35.3%から 2021 年の 45.4%までその割合が増加し、また術前のスタチン投与については 2013 年は 45.5%だったが、2021 年には 60.7%まで増加した(図 1)。術前 24 時間以内のβ ブロッカーの使用については 2013 年に 34.5%、2021 年に 43.7%と過去報告の 30%程度から増加を認めた。

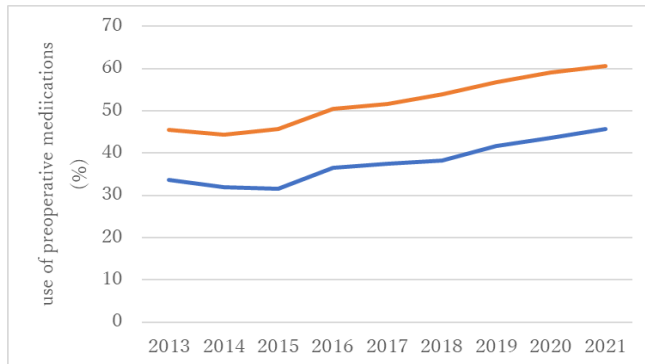


図 1 . 待機的単独 CABG における術前アスピリンおよびスタチンの使用割合 2013-2021

施設あたりの処方割合の分布については、アスピリンについてはなだらかな分布を示し、同一施設内でも投与されている症例と投与されていない症例が混在していることをうかがわせた。スタチンも同様に同一施設内で投与群と非投与群がいたが、全体での投与割合の高さを反映し、5 割を超える投与割合の施設が多かった(図 2)。

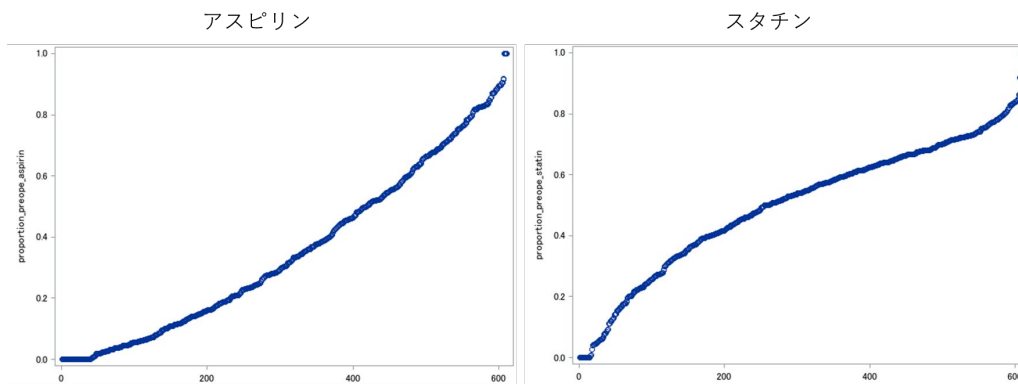


図 2 . 施設別の術前アスピリンおよびスタチンの投与割合の分布

術前薬剤使用との関連については、腎機能不全や悪性腫瘍、不整脈の併存群でアスピリン使用の割合が低く、オフポンプ手術、過去のカテーテルインターベンション、急性冠症候群症例でその割合が高かった。平均 CABG 実施数 20 未満の施設におけるアスピリンの使用割合は低かった。術前のスタチン使用は年齢が高いほどその投与割合は下がり、また BMI が高い群の処方割合が多かった。スタチンは急性冠症候群 vs. 安定狭心症における処方割合の違い、施設平均症例数による違いは大きくなかった。過去の PCI 症例での処方割合が高かった。

その他、退院時のスタチン処方については待機手術症例において 2013 年の 61.1%から 2021 年の 76.1%に上昇がみられた。ACEi/ARB 処方については 2013 年の 27.7%に対して 2021 年は 28.4%であり大きな変化を認めなかった。

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tatsuishi Wataru, Kumamaru Hiraku, Abe Tomonobu, Nakano Kiyoharu, Miyata Hiroaki, Motomura Noboru	4. 巻 70
2. 論文標題 Postoperative outcomes of valve reoperation are associated with the number of previous cardiac operations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 939 ~ 946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-022-01828-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kumamaru Hiraku, Jalbert Jessica J., Nguyen Louis L., Williams Lauren A., Miyata Hiroaki, Setoguchi Soko	4. 巻 17
2. 論文標題 Utility of automated data-adaptive propensity score method for confounding by indication in comparative effectiveness study in real world Medicare and registry data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0272975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0272975	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Okita Yutaka, Kumamaru Hiraku, Motomura Noboru, Miyata Hiroyuki, Takamoto Shinichi	4. 巻 164
2. 論文標題 Current status of open surgery for acute type A aortic dissection in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 785 ~ 794.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2020.09.147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Hiraku Kumamaru, Shun Kohsaka, Hiroaki Miyata, Aya Saito and Noboru Motomura
2. 発表標題 Preoperative Aspirin in Coronary Artery Bypass Grafting of 45,666 cases: A Retrospective Analysis of Nationwide Japanese Surgical Database
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiraku Kumamaru, Shun Kohsaka, Noboru Motomura, Hiroaki Miyata
2. 発表標題 Use of Preoperative aspirin in Patients undergoing elective isolated CABG
3. 学会等名 International conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 隈丸 拓
2. 発表標題 手術レジストリを用いた観察研究における適応による交絡の調整：propensity scoreに基づく手法と解釈
3. 学会等名 第75回日本胸部外科学会定期学術集会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	香坂 俊  (Kohsaka Shun)		
研究協力者	宮田 裕章  (Miyata Hiroaki)		
研究協力者	縄田 寛  (Nawata Kan)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------