

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06494

研究課題名(和文) ダウン症患者における睡眠呼吸障害の実態調査と有効な看護介入の確立

研究課題名(英文) A study for establishment of assessments by registered nurse for sleep disordered breathing to prevent cardiovascular diseases in patients with Down syndrome

研究代表者

澤渡 浩之 (Sawatari, Hiroyuki)

九州大学・総合研究博物館・専門研究員

研究者番号：30757034

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：循環器疾患を持つダウン症者(DS)において、罹患率の高い睡眠呼吸障害(SDB)に着目し、看護サイドでも実施可能な心イベント発症予防のための基礎的情報の確立に重点を置き、研究を遂行した。本研究は、DSにおける循環器疾患増悪予防の第一段階として、慢性心不全患者(HF)において、心イベントの発生に寄与する血管内皮機能とSDBとの関連について検討した。結果、SDBによって引き起こされた低酸素血症の蓄積が血管内皮機能障害に関連していた。夜間も密接にベッドサイドにいる看護師による、睡眠中の低酸素血症に着目した評価は、HFや循環器疾患を持つDSにおいて、循環器疾患増悪予防に寄与できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted as the first study for management of patients with down syndrome and cardiovascular diseases to prevent cardiac events, and investigated the relationship between arterial endothelial function and sleep disordered breathing in patients with chronic heart failure. This study showed that the endothelial function related to accumulated hypoxia in the patients with chronic heart failure. The assessment, focus on hypoxia during sleep, by registered nurse might have a pivotal role for prevention of cardiac events not only in patients with chronic heart failure but also in patients with down syndrome and cardiovascular diseases.

研究分野：睡眠医学・循環器内科学・看護学

キーワード：循環器 血管内皮 睡眠呼吸障害 低酸素血症 看護学 ダウン症

1. 研究開始当初の背景

ダウン症者の半数が、先天性心疾患心疾患を合併しており、先天性心疾患(特にファロー四徴症)を合併しているダウン症者は、睡眠呼吸障害を引き起こしている確率が高いことが示唆されている。[1]

睡眠呼吸障害を合併している患者は、夜間幾度もなく覚醒をするため、日中の過度の眠気、認知機能低下や学習能力の低下など多くの悪影響を受けている。また、循環器疾患を合併している患者においては、睡眠呼吸障害による、交感神経系の過度の亢進や静脈還流量増大に伴う心負荷の増大などによって、心血管イベントをより引き起こしやすくなることが知られている。[2, 3]

しかし、現在、循環器疾患を合併したダウン症者における睡眠呼吸障害への看護ケアの意義は確立されていない。また、ダウン症者が循環器疾患の増悪で入院し、睡眠呼吸障害を合併していたとしても気づかれていない場合が多い。その原因として、このような循環器疾患患者は、睡眠呼吸障害の発見のきっかけとなる日中の過度の眠気を伴わないことが多いなど睡眠呼吸障害に関する訴えが少ない。さらに、睡眠呼吸障害の典型例である肥満がなくともダウン症者の睡眠呼吸障害合併率が多いことが挙げられる。看護師は夜間も密接に患者に接していることから睡眠呼吸障害の早期発見や管理に大きく貢献できると考えられる。しかし、循環器疾患を合併しているダウン症者において、看護師による睡眠呼吸障害の早期発見のための有効な評価法は確立していない。

一方、血管内皮機能は、心血管イベントの発生に関連しており、睡眠呼吸障害に伴う炎症性物質や酸化ストレスを増加により、障害されることが知られている。[4-7]

2. 研究の目的

本研究は、ダウン症者における看護師による積極的な循環器疾患増悪予防法の確立を目指す。その第一段階として、慢性心不全患者において、心イベントの発生に寄与する血管内皮機能と睡眠呼吸障害との関連について検討することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、23名の慢性心不全を合併していない睡眠呼吸障害患者と30名の慢性心不全患者を対象とした。

全対象者に、睡眠呼吸障害の重症度を評価できる終夜睡眠ポリグラフィ(PSG)と血管内皮機能を評価できる血流依存性血管拡張検査を施行した。また、睡眠呼吸障害の重症度の評価として従来用いられている無呼吸低呼吸指数(1時間当たりの無呼吸低呼吸の回数; AHI)、酸素低下指数(1時間当たりの3%以上酸素飽和度が下がった回数; 3%ODI)と最低酸素飽和度(計測中の酸素飽和度の最低値; Minimum SpO₂)を算出した。睡眠中の低

酸素血症の蓄積の指標として、Time Desaturation Summation Index (TDS)を新しく考案した(式: $TDS = [100\% - \text{平均血中酸素飽和度}] \times \text{実睡眠時間}$)。

統計解析には、2群の差を検討するためにKolmogorov-Smirnov検定をした後、T検定・Mann-Whitney U検定もしくは2検定を行った。また、相関を検討するため、Pearsonの積率相関係数もしくはSpearmanの順位相関係数を算出した。さらに、単回帰分析にてp値0.01未満の変数を変数として多変量解析を行った。また、回帰直線の傾きの差を検証するために、mixed effects regression modelを用いた。すべての統計解析は、両側検定にて $p < 0.05$ を有意とした。

4. 研究成果

慢性心不全患者の左室駆出率は、 $27.7 \pm 10.2\%$ でニューヨーク心臓協会心機能分類は、からだった。また、最も多い基礎心疾患は、拡張型心筋症だった。

睡眠呼吸障害の重症度は、心不全を合併していない睡眠呼吸障害患者が有意に高かった(AHI: 42.2 ± 24.1 vs 17.7 ± 15.1 回/時, $p < 0.001$; 3%ODI: 33.1 ± 20.1 /hour, $p < 0.001$; TDS: 39.1 ± 11.0 vs. 47.5 ± 16.6 %*hour, $p < 0.05$)。しかし、血流依存性血管拡張反応は、両群間に差はなかった(4.3 ± 2.6 vs. $5.2 \pm 2.7\%$)。

慢性心不全患者において、喫煙歴・収縮期血圧・TDSが有意に血流依存性血管拡張反応と多変量解析にて補正を行った後においても、有意に関連していた(喫煙歴: $= -0.31$, $p < 0.05$; 収縮期血圧: $= -0.54$, $p < 0.05$; TDS: $= -0.66$, $p < 0.01$)。一方、心不全を合併していない睡眠呼吸障害患者においては、TDSのみ多変量解析にて補正した後においても有意に血流依存性血管拡張反応と関連していた($= -0.42$, $p < 0.01$)。

また、慢性心不全患者と心不全を合併していない睡眠呼吸障害患者との間において、TDSと血流依存性血管拡張反応との回帰直線の傾きの有意差は無かった。

本研究の結果は、これまで一般的に睡眠呼吸障害の重症度の評価に用いられてきた、無呼吸・低呼吸の回数ではなく、睡眠中における酸素化の状態が、心血管イベントに関連する血管内皮機能障害と関連することを示唆する。この評価は、ベッドサイドにいる看護師でも容易に可能であり、看護師サイドによる積極的な循環器疾患増悪予防策となりうる。

本研究の成果は、循環器看護領域において世界的にも未開拓な循環器疾患を合併したダウン症者への看護ケアを構築し、示唆を得られるものである。本研究により、夜間に密接に患者に関わる看護師のケアの重要性が明らかになり、看護師による夜間の患者の睡

眠状態の評価が、生活の質や安楽の低下を招く心血管イベントの発生予防に大きく寄与できる可能性が示めされた。

<引用文献>

[1] Sawatari H, Chishaki A, Nishizaka M, Matsuoka F, Yoshimura C, Kuroda H, et al. A nationwide cross-sectional study on congenital heart diseases and symptoms of sleep-disordered breathing among Japanese Down's syndrome people. Intern Med. 2015;54:1003-8.

[2] Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Jr., Daughters GT, 2nd, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. N Engl J Med. 1979;301:453-9.

[3] Elmasry A, Lindberg E, Hedner J, Janson C, Boman G. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. Eur Respir J. 2002;19:511-7.

[4] Koong AC, Chen EY, Giaccia AJ. Hypoxia causes the activation of nuclear factor kappa B through the phosphorylation of I kappa B alpha on tyrosine residues. Cancer Res. 1994;54:1425-30.

[5] Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. Am J Physiol Cell Physiol. 2001;280:C719-41.

[6] Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1149-60.

[7] Meyer B, Mortl D, Strecker K, Hulsman M, Kulemann V, Neunteufl T, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1011-8.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1件)

Hiromi Kuroda, Hiroyuki Sawatari, Shin-ichi Ando, Tomoko Ohkusa, Anita Rahmawati, Junji Ono, Mari Nishizaka, Nobuko Hashiguchi, Fumio Matsuoka, Akiko Chishaki. A Nationwide, Cross-sectional

Survey on Unusual Sleep Postures and Sleep-disordered Breathing-related Symptoms in People with Down Syndrome. Journal of Intellectual Disability Research. 査読あり, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jir.12379.

[学会発表](計 2件)

Hiroyuki Sawatari, Shin-ichi Ando, Mari Nishizaka, Mami Miyazono, Shujiro Inoue, Masao Takemoto, Takafumi Sakamoto, Tomotake Tokunou, Chie Magota, Sakiko Handa, Umpei Yamamoto, Tomoko Ohkusa, Akiko Suyama Chishaki. The accumulated hypoxemia during sleep independently predicted vascular endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure, SLEEP 2016. Denver-USA June 11-15, 2016.

Hiroyuki Sawatari, Shin-ichi Ando, Mari Nishizaka, Mami Miyazono, Shujiro Inoue, Masao Takemoto, Takafumi Sakamoto, Tomotake Tokunou, Chie Magota, Sakiko Handa, Umpei Yamamoto, Tomoko Ohkusa, Akiko Chishaki. Accumulated Hypoxemia by SDB Related to Vascular Endothelial Dysfunction Even in Patients with Heart Failure. Cardiosleep 2016. Prague-Czech Republic. April 29-May 1, 2016

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

澤渡 浩之 (Hiroyuki Sawatari)

九州大学 総合研究博物館 専門研究員

研究者番号：30757034

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし