

令和 3 年 10 月 18 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11756

研究課題名(和文) 左室拡張能、圧受容体反射感受性とバイオマーカーによる術後心血管リスク因子の同定

研究課題名(英文) Identification of risk factors of postoperative cardiovascular abnormalities using left ventricular diastolic function, baroreflex sensitivity and biomarkers

研究代表者

梶谷 淳 (KOHJITANI, ATSUSHI)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授

研究者番号：60304325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：近年高齢者において、左室が硬くて広がりにくい(拡張障害)ため、左室駆出率は保たれているが心不全症状を呈する患者が増加している。歯科・口腔外科手術を受ける高齢者では、バイオマーカー値で評価すると、最大25%程度の患者に軽度の心不全や微小心筋傷害を有する可能性が明らかになった。左室拡張能を反映する僧帽弁輪移動速度に独立して影響を与える因子は、年齢、空腹時血糖値、加速度脈波加齢指数であり、左室拡張能の推定には年齢だけでなくインスリン抵抗性を考慮する必要があること、簡便に測定できる加速度脈波が有用であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者は、口腔外科手術後1週間以内に循環器系異常(異常高血圧、虚血性心電図異常、血圧低下)を発症した患者は、全例が左室拡張障害を有することを見出している。本研究の結果より、左室拡張能には年齢だけでなくインスリン抵抗性が関与し、簡便に測定できる加速度脈波が左室拡張能の推定に有用であることが明らかになった。高齢者の安全な周術期管理のためには、従来の心血管リスク因子だけでなく、これらの項目を評価すべきである。

研究成果の概要(英文)：Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is rapidly increasing in elderly populations. HFpEF patients are vulnerable to induce hypertension and occasionally further myocardial ischemia in response to acute stress in dental settings. It is suggested that 25% of patients receiving oral and maxillofacial surgery might have mild cardiac failure or myocardial injury. Independent factors affecting diastolic function of the left ventricle were age, fasting blood glucose, and the aging index of the accelerated finger photoplethysmogram, suggesting insulin resistance should be considered to estimate diastolic function as well as age. Accelerated finger plethysmogram is useful to estimate diastolic function.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：左室拡張能 左室拡張障害 高感度心筋トロポニンT BNP NT-proBNP 加速度脈波

## 1．研究開始当初の背景

(1) 近年高齢者において、左室が硬くて広がりにくい(拡張障害)ため、左室駆出率は保たれているが心不全症状を呈する(heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF)患者が増加している。申請者は、口腔外科手術後1週間以内に循環器系異常(異常高血圧、虚血性心電図異常、血圧低下)を発症した患者は、全例が左室拡張障害を有することを見出した[1]。

(2) 一方、申請者は光電式指尖容積脈波から得られた加速度脈波パラメータ群の解析により、大血管の壁硬化や左室後負荷を反映するパラメータから、急性ストレス時に異常高血圧を呈する患者を予測できること[2]、高血圧症の維持・進展に重要な役割を果たす圧受容体反射感受性の低下を評価できること[3]をこれまでに明らかにしている。さらに、手術後は血管充血反応指数(reactive hyperemia index; RHI)で評価した血管内皮機能が著しく低下し、その回復には4日前後を要すること、肥満・糖尿病を有する患者では血管内皮機能の回復が遅延すること[4]を明らかにしてきた。

## 2．研究の目的

本研究の目的は、歯科・口腔外科手術後の循環器系異常の発症をアウトカムとして、従来の心血管リスク因子だけでなく、心エコー図検査の左室拡張能を反映するパラメータ群、簡便に測定できる加速度脈波パラメータ群、脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide; BNP)や高感度心筋トロポニンなどのバイオマーカーから、術後循環器系異常の発症に独立して影響を与える因子を特定し、高リスク患者を効率的に判別することである。

## 3．研究の方法

(1) 全身麻酔・静脈内鎮静下に歯科・口腔外科手術を予定された患者で、高齢・高血圧症・糖尿病・脂質異常症などの心血管リスク因子により当院心臓血管内科を対診し、心エコー図検査を実施した患者を対象とした。手術前の診察時に同意を得て、光電式指尖容積脈波の測定とバイオマーカー測定のための採血を行った。手術後1週間以内の循環器系エピソード(異常高血圧[SBP 170mmHg]、虚血性心電図異常、血圧低下[SBP <80mmHg])を前向きに追跡調査した。

(2) 左室拡張能を表すパラメータ群(組織ドプラ法による僧帽弁輪移動速度 $e'$ 、左房圧を反映する $E/e'$ など)、加速度脈波パラメータ群( $b/a$ ,  $c/a$ ,  $d/a$ , 加速度脈波加齢指数[aging index; AGI])、バイオマーカーでは、心負荷の指標として血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)およびヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)、微小心筋傷害の指標として血漿中高感度心筋トロポニンT(hs-TnT)および高感度心筋トロポニンI(hs-TnI)を測定した。

(3) 心エコー図上、左室の能動的弛緩を反映するのが拡張早期波(E波, [cm/s])、左房による血液の押し込みを反映するのが心房収縮波(A波, [cm/s])である。僧帽弁基部(心室中隔および左室側壁)の僧帽弁輪移動速度( $e'$ , [cm/s])は、左室の長軸方向への弛緩を評価する。拡張早期波Eを僧帽弁輪移動速度 $e'$ で除した $E/e'$ は左房圧を反映する。

(4) 統計処理はANOVAで行い、左室拡張能を反映する $e'$ (中隔と側壁の平均値)と有意に相関するパラメータを抽出し、多変量解析を用いて $e'$ に独立して影響を与える因子を検索した。同様に術後循環器系異常を発症した群と発症しなかった群で群間差を生じるパラメータを検索した。それぞれのパラメータについてROC曲線を作成し、AUCおよび循環器系異常を予測するカットオフ値を調べた。多変量解析を用いて循環器系異常発症に独立して影響を与える因子を検索した。

#### 4. 研究成果

(1) 4種類のバイオマーカーおよび心エコー図検査の拡張能を表す $e'$ が全てそろい、術後循環器系異常の追跡が終了している患者は157例(平均年齢 $70.4 \pm 11.8$ 歳、男性92例、女性65例)であった。BNP値は $22.5 \pm 30.6$  pg/mL、NT-proBNP値は $149.7 \pm 278.0$  pg/mL、hs-TnT値は $0.010 \pm 0.007$  ng/mL、hs-TnI値は $6.39 \pm 9.03$  pg/mLであった(Mean  $\pm$  SD)。ただし、104例でhs-TnIは測定限界(4.0 pg/mL)未満値となり、便宜的に4.0 pg/mLとして統計処理を行った。

軽度の心不全の可能性があるとされるBNP 40 pg/mL、NT-proBNP 125 pg/mLの患者は157例中それぞれ23例(14.6%)、40例(25.4%)であり、微小心筋傷害が示唆されるhs-TnT 0.014 ng/mL、hs-TnI 26.2 pg/mLの患者はそれぞれ37例(23.5%)、4例(2.5%)であった。治療対象となる心不全の可能性があるとされるBNP 100 pg/mL、NT-proBNP 400 pg/mLの患者はそれぞれ4例(2.5%)、13例(8.2%)であった。

(2) NT-proBNP、hs-TnT、hs-TnIはそれぞれ $e'$ に有意な負の相関を示した( $R = -0.18, -0.32, -0.20, P = 0.0235, <0.0001, 0.0096$ )。左房圧を反映する $E/e'$ (側壁)との相関では、NT-proBNP、hs-TnT、hs-TnIはいずれも有意な正の相関を示した( $R = 0.34, 0.26, 0.17, P < 0.0001, 0.0009, 0.0283$ )。  $e'$ は、年齢( $R = -0.49, P < 0.0001$ )、身長( $R = 0.20, P = 0.0120$ )、体重( $R = 0.16, P = 0.0434$ )、高血圧症の既往( $P = 0.0331$ )、空腹時血糖値( $R = -0.18, P = 0.0255$ )、加速度脈波のb/a( $R = -0.27, P = 0.0006$ )、c/a( $R = 0.25, P = 0.0014$ )、d/a( $R = 0.20, P = 0.0132$ )、AGI( $R = -0.33, P < 0.0001$ )に有意に相関した。 $e'$ に独立して影響を与える因子は、年齢、性別、身長、空腹時血糖値、高血圧症の既往、AGIおよびhs-TnTで補正すると、年齢( $P = 0.0003$ )、空腹時血糖値( $P = 0.0083$ )、AGI( $P = 0.0133$ )であった。ロジスティック解析では、 $e' < 8.0$  cm/sを予測するAUCとカットオフ値はそれぞれ、AUCの高いものから年齢(0.73, 71.0歳)、AGI(0.71, 0.18)、hs-TnT(0.66, 0.009 ng/mL)、身長(0.60, 162.4 cm)、空腹時血糖値(0.53, 99.0 g/dL)であった。

(3) 術後循環器系異常を発症した患者と発症しなかった患者で群間差を生じたのは、体重( $P = 0.0313$ )、BMI( $P = 0.0215$ )、AGI( $P = 0.0302$ )、心エコー図検査の左室心筋重量( $P = 0.0299$ )、左室心筋重量係数( $P = 0.0009$ )、 $e'$ (側壁; $P = 0.0286$ )および $e'$ (中隔と側壁の平均値; $P = 0.0463$ )、バイオマーカーではBNP( $P = 0.0126$ )、NT-proBNP( $P = 0.0001$ )、hs-TnT( $P = 0.0087$ )、および手術時間( $P = 0.0091$ )と出血量( $P = 0.0199$ )であった。左室心筋重量係数(OR = 0.976; 95%CI 0.957 – 0.995)、BNP(OR = 1.011; 95%CI 0.984 – 1.039)、NT-proBNP(OR = 0.996; 95%CI 0.992 – 1.000)、hs-TnT(OR = 1.023; 95%CI 0.935 – 1.120)、AGI(OR = 0.236; 95%CI 0.044 – 1.246)、 $e'$ (OR = 1.163; 95%CI 0.839 – 1.611)、手術時間(OR = 0.835; 95%CI 0.701 – 0.995)、出血量(OR = 0.999; 95%CI 0.996 – 1.003)で補正した術後循環器系異常の発症に独立して影響を与える因子は、(1)左室心筋重量係数( $P = 0.0103$ )、(2)NT-proBNP( $P = 0.0179$ )、(3)手術時間( $P = 0.0441$ )であった。ロジスティック解析では、術後循環器系異常を予測するAUCとカットオフ値はそれぞれ、AUCの高いものからNT-proBNP(0.72, 67.0 pg/mL)、BNP(0.68, 16.8 pg/mL)、左室心筋重量係数(0.68, 97.8)、AGI(0.63, 0.02)、手術時間(0.605, 11.0 h)、 $e'$ (0.604, 6.0 cm/s)、hs-TnT(0.58, 0.024 ng/mL)、出血量(0.57, 390 g)であった。

(4) 近年心不全患者や、高齢者において左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)患者の増加が指摘されており、歯科においても心不全患者が受診する機会が増加していると考えられる。HFpEFをきたす基礎疾患には高血圧症だけでなく、冠動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病、肥満、慢性閉塞性肺疾患などがあり、高齢者に合併しやすい多くの全身疾患が関与している。左室拡張障害の有病率は45~54歳で6.2%であるのに対し、55~64歳で19.6%、65~74歳で44.8%、75歳以上で70.8%と飛躍的に上昇する[5]。

本研究の結果より、単純にバイオマーカー値のみで評価すると、歯科・口腔外科手術を受ける高齢者では最大25%程度の患者に軽度の心不全や微小心筋傷害を有する可能性が明らかになった。最大8%程度の患者では、治療対象となる心不全を有する可能性が示唆された。HFpEF患者では左室が硬くて広がりにくいいため、左室拡張末期圧(左室充

満圧)が上昇しており、血圧上昇や心房細動などの不整脈により肺うっ血や心拍出量低下が助長され、心不全が急性増悪しやすい[6]。全身麻酔下手術だけでなく、歯科治療時にも精神的緊張やアドレナリンを含有する局所麻酔薬の投与、痛み刺激が急性ストレスとなり、このような心不全症状を呈する可能性がある。実際、当院歯科部門の過去20年間の院内救急コール210例の統計では、急性ストレスに関連した循環器系異常が69例(異常高血圧57例、胸痛・狭心症6例、頻脈・不整脈6例)とほぼ3分の1を占めていた[7]。

非心臓手術後の循環器系合併症と左室拡張能との関連については、口腔外科手術後1週間以内に循環器系異常(異常高血圧、虚血性心電図異常、血圧低下)を発症した患者は、全例が左室拡張障害を有することを見出した申請者らの報告[1]以外には見当たらない。この報告により、術後の循環器系異常を予測するには、従来の心血管リスク因子だけでなく左室拡張能にも着目する必要性が明らかになった。左室拡張能を正確に知るには心エコー図検査を実施する必要があるが、全ての症例を循環器内科に対診することは現実的でない。本研究の結果より、e'に独立して影響する因子は年齢、空腹時血糖値、加速度脈波のAGIであった。2型糖尿病の自然歴では、糖尿病と診断される以前からインスリン抵抗性と空腹時血糖値は徐々に増加する[8]ことから、空腹時血糖値の上昇はインスリン抵抗性の増大を表すと考えられる。一般住民を対象としHOMA-IRでインスリン抵抗性を評価した研究では、HOMA-IR高値群で高血圧症を有すると左室拡張障害が悪化することが報告されている[9]。高血糖はNADPH oxidaseの活性化を介してスーパーオキシドを産生することから、酸化ストレス機序で左室拡張能の低下が起こっているものと推察された。また加速度脈波は簡便に測定できるが、AGIは高血圧症の既往やhs-TnTよりも特異性が高く、注目される。

術後循環器系異常の発症に独立して影響する因子は左室心筋重量係数、NT-proBNPと手術時間であり、左室肥大、左室圧負荷が増大した患者に長時間手術を行うと循環器系異常が起こりやすいことが明らかになった。

#### <引用文献>

- [1] Yamashita K, Kohjitani A, Miyata M, Ohno S, Tohya A, Ohishi M, Sugimura M. Predictive factors of postoperative blood pressure abnormalities following a minor-to-moderate surgery. *Int Heart J* (2018) 59:1359-67.
- [2] Kohjitani A, Miyata M, Iwase Y, Sugiyama K. Responses of the second derivative of the finger photoplethysmogram indices and hemodynamic parameters to anesthesia induction. *Hypertens Res* (2012) 35:166-72.
- [3] Kohjitani A, Miyata M, Iwase Y, Ohno S, Tohya A, Manabe Y, Hashiguchi T, Sugiyama K. Associations between the autonomic nervous system and the second derivative of the finger photoplethysmogram indices. *J Atheroscler Thromb* (2014) 21:501-8.
- [4] Ohno S, Kohjitani A, Miyata M, Tohya A, Yamashita K, Hashiguchi T, Ohishi M, Sugimura M. Recovery of endothelial function after minor-to-moderate surgery Is impaired by diabetes mellitus, obesity, hyperuricemia and sevoflurane-based anesthesia. *Int Heart J* (2018) 59:559-65.
- [5] Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* (2003) 289:194-202.
- [6] Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* (2006) 21:240-8.
- [7] Sugiyama K, Manabe Y, Ohno S, Tohya A, Yamashita K, Kohjitani A. Medical emergencies experienced in the dentistry department of Kagoshima University Medical and Dental Hospital. *J Jpn Dent Soc Anesthesiol* (2015) 43:645-52.
- [8] Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med* (2009) 122:S37-50.

- [9] Bamaiyi AJ, Woodiwiss AJ, Peterson V, Gomes M, Libhaber CD, Sareli P, Norton GR. Insulin resistance influences the impact of hypertension on left ventricular diastolic dysfunction in a community sample. *Clin Cardiol* (2019) 42:305-11.

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計3件)

Yamashita K, Kohjitani A, Miyata M, Ohno S, Tohya A, Ohishi M, Sugimura M. Predictive factors of postoperative blood pressure abnormalities following a minor-to-moderate surgery. *Int Heart J* (2018) 59:1359-67. DOI: 10.1536/ihj.17-612( 査読有 )

Ohno S, Kohjitani A, Miyata M, Tohya A, Yamashita K, Hashiguchi T, Ohishi M, Sugimura M. Recovery of endothelial function after minor-to-moderate surgery is impaired by diabetes mellitus, obesity, hyperuricemia and sevoflurane-based anesthesia. *Int Heart J* (2018) 59:559-65. DOI: 10.1536/ihj.17-143 ( 査読有 )

Tohya A, Kohjitani A, Ohno S, Yamashita K, Manabe Y, Sugimura M. Effects of glucose-insulin infusion during major oral and maxillofacial surgery on postoperative complications and outcomes. *JA Clin Rep* (2018) 4:9. DOI: 10.1186/s40981-018-0148-3 ( 査読有 )

### 〔学会発表〕(計7件)

四道瑠美, 糀谷 淳, 大野 幸, 遠矢明菜, 眞鍋庸三, 杉村光隆. 歯科・口腔外科手術患者の左室拡張機能と血液生化学バイオマーカーの関連. 第46回日本歯科麻酔学会総会・学術集会, 2018年.

糀谷 淳, 宮田昌明, 山下 薫, 四道瑠美, 大石 充, 杉村光隆. 術前の左室拡張機能と、歯科・口腔外科手術後の血圧異常の関連について. 第7回臨床高血圧フォーラム, 2018年.

高橋美菜子, 糀谷 淳, 大野 幸, 佐古沙織, 山下 薫, 杉村光隆. 術前の左室拡張機能と歯科・口腔外科手術後の循環器系合併症の関連について 多項ロジスティック回帰分析を用いたリスク因子の同定. 第45回日本歯科麻酔学会総会・学術集会, 2017年.

糀谷 淳. 吸入麻酔薬を再評価する 小児麻酔における吸入麻酔薬の有用性. 第45回日本歯科麻酔学会総会・学術集会, 2017年.

糀谷 淳, 大野 幸, 遠矢明菜, 山下 薫, 眞鍋庸三, 杉村光隆. 左室拡張機能と加速度脈波パラメータ群の関係について. 第44回日本歯科麻酔学会総会・学術集会, 2016年.

大野 幸, 糀谷 淳, 山下 薫, 杉村光隆. 術前の左室拡張機能と口腔外科手術後の循環器系合併症の関連について. 第44回日本歯科麻酔学会総会・学術集会, 2016年.

糀谷 淳, 山下 薫, 宮田昌明, 大石 充, 杉村光隆. 全身麻酔下で行った中程度侵襲手術の周術期における血管内皮機能の推移. 第39回日本高血圧学会総会, 2016年.

### 〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕該当なし

〔その他〕

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：宮田 昌明

ローマ字氏名：(Miyata, Masaaki)

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学総合研究科

職名：客員研究員

研究者番号(8桁)：00347113

研究分担者氏名：山下 薫

ローマ字氏名：(Yamashita, Kaoru)

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：附属病院

職名：医員

研究者番号(8桁)：50762613

研究分担者氏名：大野 幸

ローマ字氏名：(Ohno, Sachi)

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域 附属病院

職名：助教

研究者番号(8桁)：00535693

研究分担者氏名：遠矢 明菜

ローマ字氏名：(Tohya, Akina)

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域 附属病院

職名：助教

研究者番号(8桁)：80593649

(2)研究協力者

なし