

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670679

研究課題名(和文) 睡眠時無呼吸患者の術前24時間血圧変動パターンと術後心機能

研究課題名(英文) Association between 24 hour ambulatory blood pressure monitoring and postoperative cardiac function in patients with sleep apnea syndrome

研究代表者

岡崎 純子 (Okazaki, Junko)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：80645531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠時無呼吸(SAS)患者の中でも特に術後合併症のリスクが高い患者を予測し、安全な周術期管理体制を構築するために、リスク評価として、24時間自由行動下血圧測定(ABPM)の有用性を検討した。SASと高血圧を合併する腹部手術患者の術前術後にABPM・トロポニンT・NT-proBNPを測定した。現時点では症例数が少なく、トロポニンT・NT-proBNPに関しては結論が出せないが、術後の血圧変動パターンは測定できた7例中6例で悪化が見られた。

研究成果の概要(英文)：To address perioperative risk assessment in patient with sleep apnea syndrome, we tested the usefulness of 24hour ambulatory blood pressure monitoring(ABPM) in patient undergoing abdominal surgery. ABPM, troponinT value, NT-proBNP value were measured before the surgery and 2POD. Worsening of nocturnal hypertension was observed in 6 of 7 patients.

研究分野：麻酔科学

キーワード：SAS ABPM

1. 研究開始当初の背景

最近のメタ分析では、睡眠時無呼吸の存在は術後呼吸合併症の頻度を増加させるばかりでなく、術後心イベントの発生率も約2倍増加させると報告されている(文献1)。しかしながら周術期循環変動や合併症のメカニズムやその危険因子、予防方法に関する研究はなされていない。睡眠時無呼吸患者は、薬剤耐性のコントロール不良な高血圧患者の約8割に合併するなど、血圧コントロール不良患者が多い。また、実際最近の報告では高血圧患者の中でも特に、non-dipper と呼ばれる夜間の血圧低下を認めない患者の予後が不良であることが示された(文献2)。であれば、近年臨床でも使用可能な測定装置が開発され保険治療適応にもなっている24時間自由行動下血圧測定の臨床的意義は大きく、この24時間血圧変動パターン(ABPMパターン)が、睡眠時無呼吸患者の周術期循環合併症との関連性もあるのではないかと考えられる。非心臓手術ではないが、冠動脈疾患患者の冠動脈手術後の心筋梗塞の頻度は、dipper型28.6%に対して、non-dipper型は71.4%と報告され、ABPMパターン解析の有用性が示唆されている(文献3)。非心臓手術術後の術後高感度トロポニンT0.03ng/ml以上で示唆される心筋障害は8%の頻度で発生し、術後3日間の高感度トロポニンTの最高値と術後30日以内の死亡との関係が報告されているので、高感度トロポニンTを術後循環系合併症の客観的マーカーとして活用する科学的エビデンスも存在する(文献4、5)。しかし、非心臓手術において、ABPMパターンと高感度トロポニンT術後変化の関連性を調べた研究は無い。

2. 研究の目的

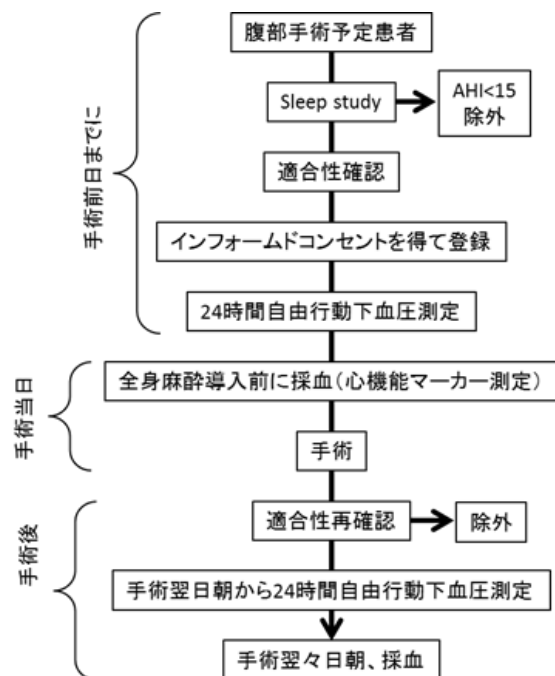
本研究の目的は、中等症以上の睡眠時無呼吸患者において、術後トロポニンTの増加は、

術前血圧日内変動が non-dipper 型の患者でより大きいという仮説を検証することである。このために、腹部手術を受ける予定の高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対して、術前後に24時間血圧変動パターンを調べ、dipper型では non-dipper 型と比べて手術前後のトロポニンTが増加しているかどうかを検証する前向き観察研究である。

睡眠時無呼吸患者の中でも特に術後合併症のリスクが高い患者を予測し、安全な周術期管理体制を構築するために重要な臨床研究と考える。

3. 研究の方法

腹部手術を受ける20歳から80歳までの成人で高血圧と中等症以上(AHI:15)のSAS合併患者40名を対象とした。シフトワーカー、CPAP治療中、心機能低下患者(左室駆出率30%以下またはNYHA2度以上)、頭蓋内病変のある患者、低酸素血症のある患者、気管切開、手術室での抜管が予定されていない患者は除外した。



ABPM を術前と手術翌日に試行し、手術直前と術後2日目朝に心筋障害のマーカーであるトロポニンTと心不全状態のマーカー

である NT-proBNP の測定を目標とした。このうち、dipper 型と non-dipper 型の患者数が約半数ずつに分布すれば、仮説の検証が可能と考えて研究を進めた。

4. 研究成果

現時点で、10 名の患者から同意を得て研究を実施した。

術前 dipper 群

SAS 重症度	トロポニン T (ng/ml)		NT-proBNP (pg/ml)		術後血圧 パターン
	術前	術後	術前	術後	
中等症	0.01	0.009	22	46	non-dipper
中等症	0.01	0.008	46	235	riser
中等症	0.008	0.005	10	7	non-dipper
中等症	0.005	0.006	13	60	riser

術前 non-dipper 群

SAS 重症度	トロポニン T (ng/ml)		NT-proBNP (pg/ml)		術後血圧 パターン
	術前	術後	術前	術後	
重症	0.006	0.007	13	78	riser
中等症	0.006	0.007	26	85	dipper
重症	0.004		478		
重症	0.01		63		
中等症	0.006		11		non-dipper
中等症	<0.003		138		

術前の sleep study では、7 名が中等症、3 名が重症の睡眠時無呼吸患者であった。術前の ABPM の血圧変動パターンは中等度 SAS 患者の 7 例中 3 例が non-dipper、4 名が dipper であったのに対し、重症 SAS の患者 3 例は全例 non-dipper であった。術後の血圧変動パターンは 7 例で実施できたが、1 例を除きすべての患者で血圧変動パターンが悪化した。日中と夜間の平均血圧差は、術前 11 ± 7 mmHg

に対し、術後 3 ± 9 mmHg と症例数は少ないものの減少する傾向を認めている ($n=7$, $P=0.10$)。トロポニン T 値は、術前 0.008 ± 0.002 に対し、術後 0.007 ± 0.001 ng/ml と大きな変化なく、基準値 0.014 ng/ml を超えた症例もなかった。NT-proBNP は、術前 22 ± 13 pg/ml に対し、術後 85 ± 78 pg/ml ($P=0.07$)と明らかな増加傾向を認めた。術前 non-dipper であったが術後に riser となった中等症 SAS 患者では、NT-proBNP が 46 pg/ml から 235 pg/ml へと臨床的にも心不全を示唆する有意な増加を認めた。

現在のところ目標症例数に達していないため、結論は出せないが、研究仮説を支持するようにも解釈できる中間結果となっている。術後 8%の患者でトロポニン T が 0.03 ng/ml まで上昇するとの報告があり(文献 4), 症例数が増えれば心筋障害の発生例, さらには dipper/non-dipper 群間での差が見られる可能性があるが、現時点では血圧変動パターンと心筋障害との関連性は支持されていない。NT-proBNP は、周術期の体液変動などにも影響されるため、必ずしも純粋な心機能マーカーとは言えないが、夜間血圧変動パターンの悪化との関連する結果は、今後さらに症例を重ね、かつ今回の結果をもとに研究を推進させる意義を支持するものと考えられる。

< 引用文献 >

- 1) Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. Br J Anaesth. 2012 Dec; 109(6):897-906.
- 2) Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: mechanism of the linkage and 24-h blood pressure control. Hypertens Res.

2009 Jul;32(7):537-41.

- 3) Bahçivan M, Gülel O, Kolbakir F. The effect of preoperative circadian blood pressure pattern on early postoperative outcomes in patients with coronary artery bypass graft surgery. Anadolu Kardiyol Derg. 2008 Oct;8(5):354-9.
- 4) Botto F et al. Myocardial injury after noncardiac surgery. Anesthesiology 2014; 120:564-78

5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 1件)

安部大地、川中涼子、岡崎純子 睡眠時無呼吸患者における24時間血圧変動パターンと新機能の手術前後の変化に関する研究
第1355回千葉医学会例会 2017.1.28 千葉県千葉市クロスウェーブ幕張

6 . 研究組織

(1)研究代表者

岡崎 純子 (OKAZAKI, Junko)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：80645531