

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06053

研究課題名（和文）心臓手術施行患者における自律神経活動の経時的変化の解明

研究課題名（英文）Temporal changes in cardiac autonomic nervous activity in patients after cardiovascular surgery

研究代表者

佐々木 康之輔（Sasaki, Konosuke）

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：50755642

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,400,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は、心臓血管外科手術施行患者の自律神経活動の術後変化を明らかにすることを目的とした。対象は、弁膜症疾患、冠動脈疾患、大動脈疾患のいずれかに対する心臓血管外科手術予定の患者とし、心拍変動周波数解析を用い、自律神経活動を術前、術後3日目、術後7日目、術後14日目に評価した。術後の自律神経活動、とくに副交感神経活動は、術前と比較して術後3日目に有意に減少し、術後14日目においても低値であった。交感神経活動は、評価期間中、有意差は認めなかったものの高値であった。これらより、術後の自律神経活動のバランスは術後14日目まで交感神経活動優位であることを示唆し、術後不整脈の発症に關与する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We aimed to evaluate temporal changes in cardiac autonomic nervous activity of cardiovascular surgery patients. Consecutive 50 patients who underwent cardiovascular surgery for valvular, ischemic heart and aortic diseases were enrolled. Electrocardiography was recorded for 15 min at supine position preoperatively and on the third, seventh, and fourteenth postoperative days to evaluate autonomic nervous activity by using spectral analysis of heart rate variability. Nine of 50 patients were excluded from further analysis. The autonomic nervous activity, defined as the total power, has been suppressed throughout postoperative days compared to that on the preoperative day. Especially, the high frequency power, an index of cardiac parasympathetic nerve activity, markedly decreased all postoperative days, and it did not recover to the preoperative level. The impaired autonomic nervous activity may continue immediately after cardiovascular surgery until the fourteenth postoperative day.

研究分野：急性期看護

キーワード：周術期看護 自律神経活動 心拍変動 術後心房細動 心臓血管疾患

1. 研究開始当初の背景

心臓手術後の合併症のひとつである術後心房細動 (Af: atrial fibrillation) は、非心臓手術後と比較し、30~40%と高頻度に発症することが知られている。Af は、心拍出量低下、低血圧、頻脈を来し、動悸・めまい・ふらつき・全身倦怠感などの症状を出現させる。近年、早期離床が人工呼吸器装着期間の短縮や術後 ADL (Activity of daily living) の早期獲得に寄与することが示されるなかで、術後 Af は急性期看護において早期離床の弊害となる大きな問題となっている。早期離床ができず、術後安静臥床状態が長期化すると、筋肉・関節機能や心肺機能が衰える廃用性萎縮を招き、高齢者では不穏・せん妄などの周術期認知機能障害が生じ、術後の回復はさらに遅延する。また、術後 Af は、一過性のものにして、一度発症すると在院日数が延長するだけでなく脳梗塞発症率は約3倍となり、遠隔期予後の悪化につながる事が報告されている。

術後 Af 発症の原因はいくつか存在するが、自律神経活動のアンバランスが大きな素因として考えられている。心疾患患者の自律神経活動バランスの乱れは、術前から既に生じており、副交感神経活動が低下し、交感神経活動が優位となっている。また、手術中には、副交感神経活動が全身麻酔薬の影響を受けて著明に抑制される。加えて、術後の交感神経活動は、手術による生体への大きな侵襲が内因性カテコラミンの分泌を促進するため、賦活化される。このように、心疾患患者の術後の自律神経活動は、術前と比較し、より一層交感神経活動が優位な状態にあると推測される。しかし、術後の回復過程で、自律神経活動のバランスがどのような推移をたどるかは、いまだ明らかにされていない。仮に、副交感神経活動の機能回復が遅延し、交感神経活動優位が続く状態で早期離床を行うと、心負荷増大に伴い交感神経活動はさらに亢進され、Af が惹起する危険性は高まると危惧される。

自律神経活動を臨床で客観的に評価するにあたり、心電図波形の R-R 間隔から得られる心拍変動を周波数解析する手法が、非侵襲的かつ定量的であるため、最も有用であると考えられる。したがって、本研究では、心臓手術後の自律神経活動の変化の解明に、心拍変動周波数解析を活用することとした。

2. 研究の目的

自律神経活動を非侵襲的かつ定量的に評価できる心拍変動周波数解析を用いて、心臓手術施行患者における術後の自律神経活動の推移を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象者

2015年11月から2016年6月の期間に心疾患、大動脈疾患のいずれかに対して心臓血管

外科手術施行予定の患者 50 名を連続的に登録した。除外基準は、未成年患者、植え込みペースメーカー装着患者、再手術施行患者、基礎疾患に Af を認める患者、術前から期外収縮などの不整脈が頻発する患者、透析患者、補助人工心臓植込み患者、認知症または対象者自身の意思決定が不可能な患者、緊急手術患者とした。

対象者全員に、研究参加前に本研究の主旨について十分な説明を書面および口頭で行い、同意を得た。なお、本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理審査委員会の承認を受けた後に行った。

(2) 測定手順

全ての対象者に、測定前日の 12 時間前からカフェインを含む飲料の摂取および激しい運動を控えること、さらに十分な睡眠を確保し、実験開始 2 時間前までに食事を摂取することを依頼した。測定は、9時から17時の間で、室温湿度が調節された空調設備のある部屋で行った。

測定当日は自律神経活動を評価するため、心電図電極を左前胸部に装着、ワイヤレス生体センサー RF-ECG (GMS Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用い、ベッド上仰臥位で 5 分間の安静保持後、心電図を 15 分間記録した。測定時期は、術前、術後 3 日目、術後 7 日目、術後 14 日目の合計 4 回とした。

測定期間中に術後 Af を発症した場合は、その後の測定を中止した。Af は心臓血管外科医により診断され、薬剤による治療介入を伴い、5 分以上持続したものと定義した。また、術後閉胸が困難な患者、術後再開胸を行った患者、術後 7 日目で循環動態が不安定または人工呼吸器が離脱できない患者、集中治療室長期滞在患者も本実験の中止基準とした。

(3) 心拍変動解析

心電図から得た心電図波形の R 波ピーク位置は直ちに同定され、MemCalc 法による心拍変動周波数解析をリアルタイムに行った。0.003Hz から 0.40Hz の周波数帯域で得られた周波数成分を Total power (TP)、0.04Hz から 0.15Hz の周波数帯域から得られた周波数成分を Low frequency component (LF)、0.15Hz から 0.40Hz の周波数帯域から得られた周波数成分を High frequency component (HF) と定義した。心拍変動周波数解析には、MemCalc/Bonaly Light (GMS Co., Ltd., Tokyo, Japan) を使用した。本研究では、TP を自律神経活動全体の指標、HF を心臓副交感神経活動の指標、LF と HF の比 (LF/HF) を交感神経活動の指標として用いた。心拍変動の周波数解析で使用した心電図記録は、安静保持後の 10 分から 15 分までの安定したデータを採用した。なお、心電図測定中に上室性または心室性不整脈を解析区間の 5% 以上に認めた場合は、分析から除外した。さらに、呼吸数が

9 回/分以上であることを周波数解析の条件とした。

(4) 統計解析

登録した患者 50 名の内、9 名を除いた 41 名で最終解析を行った。1 名が緊急手術、1 名が緊急再手術、3 名がステントグラフト挿入術施行、1 名が術後急性脳梗塞発症、1 名が手術施行なし、1 名が自律神経失調症、1 名がその他の理由で解析から除外した。患者背景、術前心機能データ、術前血液データ、手術データ、術後データは平均値 ± 標準偏差あるいは中央値(四分位範囲)で、心拍数、血圧、心拍変動解析値は平均値 ± 標準誤差で表し、統計処理は SPSS 21.0 software(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を用いた。心拍数、血圧、心拍変動解析値に対する正規性の評価には、コルモゴロフ-スミルノフ検定を用いた。正規分布を示した心拍数、血圧に対しては分散分析を行い、事後検定でダネット法の多重比較を実施した。正規分布に従わなかった TP、HF、LF/HF にはクラスカルウォリス検定を行い、p 値が 0.05 未満と有意差がある場合は事後検定としてマンホイットニーの U 検定を用いた。なお、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

4. 研究成果

(1) 患者背景

患者 41 名の年齢、BMI (Body mass index) はそれぞれ 66.2 ± 12.3 歳、 $23.8 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ で、29 名(71%)が男性であった。合併症として、高血圧は 2 名(6%)、糖尿病は 8 名(20%)、軽度慢性閉塞性肺疾患は 13 名(32%)であった。疾患分類として、弁膜症が 16 名(39%)、大動脈瘤が 19 名(46%)、虚血性心疾患が 5 名(12%)、その他が 1 名(3%)であった。

(2) 術前心機能・血液データ

術前の心臓超音波検査では、左室駆出率が $58.1 \pm 14.5\%$ 、左房径が $41.5 \pm 5.5 \text{ mm}$ 、左室拡張末期径が $56.1 \pm 10.5 \text{ mm}$ 、左室収縮末期径が $39.0 \pm 10.6 \text{ mm}$ であった。術前のクレアチニンは $0.92 \pm 0.22 \text{ mg/dl}$ 、推算糸球体濾過量は $62.6 \pm 15.2 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、カリウムは $4.2 \pm 0.3 \text{ mEq/l}$ 、ヘモグロビン A1c は $5.4 \pm 0.3\%$ 、脳性ナトリウム利尿ペプチドは、 $55.5 (21.0 - 125.6) \text{ pg/ml}$ であった。

(3) 手術・術後データ

手術時間は 8.0 ± 2.7 時間、人工心肺装着時間は 4.7 ± 1.7 時間、心停止時間は 3.2 ± 1.2 時間であった。術後経過において、人工呼吸器装着期間は $18 (15.3 - 55)$ 時間、集中治療室滞在日数は $5 (4 - 7)$ 日であった。術後 Af は、19 名(46%)に発症し、術後 5.7 ± 4.3 日に引き起こされていた。術後 3 日目以降に Af を発症した患者は 9 名(21%)であった。

(4) 心拍数・血圧の術後の推移

心拍数は、術前と比較し、術後 3 日目では有意に増加、その後は術後 14 日目まで高値を示した(図 1)。一方、収縮期血圧と拡張期血圧の術後変化に統計学的有意差は認めなかった(図 2)。これは、薬物治療が適切に行われた結果であると推測された。

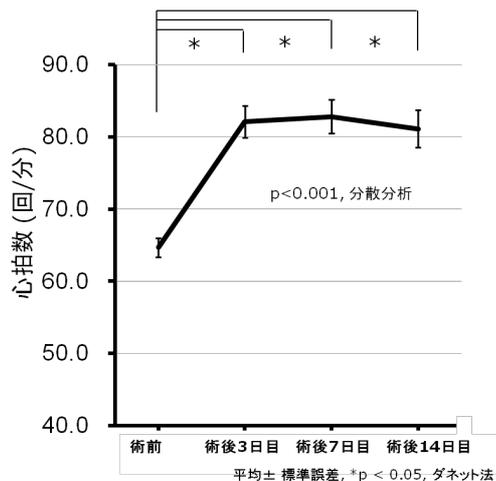


図1. 術後の心拍数の推移

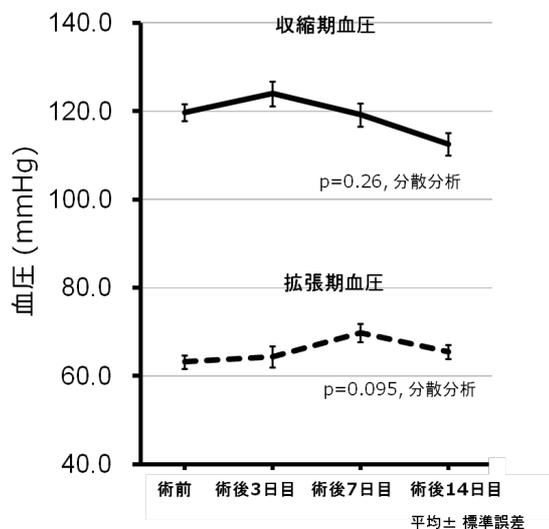


図2. 術後の血圧の推移

(5) 心拍変動解析値の術後の推移

自律神経活動の全体を反映する TP は、術前に比べて、術後 3 日目に 84%と有意に減少し、その後は術後 14 日目まで低値を示した(図 3)。心臓副交感神経活動の指標である HF は、TP と同様、術前と比較して術後 3 日目で 93%減少、術後 14 日目まで低値を維持した(図 4)。一方、交感神経活動の評価に使用される LF/HF は、統計学的な有意差は認めなかったものの、術前から術後まで高値を示した(図 5)。これらのことから、心臓副交感神経活動は術後著明に抑制される一方で、交感神経活動は活性化されており、術後 14 日目までは交感神経活動優位の状態であることが示唆された。この交感神経活動優位が術後 Af 発症につながる 1 つの要因である可

能性が考えられた。しかし、交感神経活動優位の状態においても、術後 Af を発症しない症例は 22 名 (54%) いたことから、それらの違いを明らかにするため、早期離床のプロセスを検討に加え、今後さらなる解析が必要である。

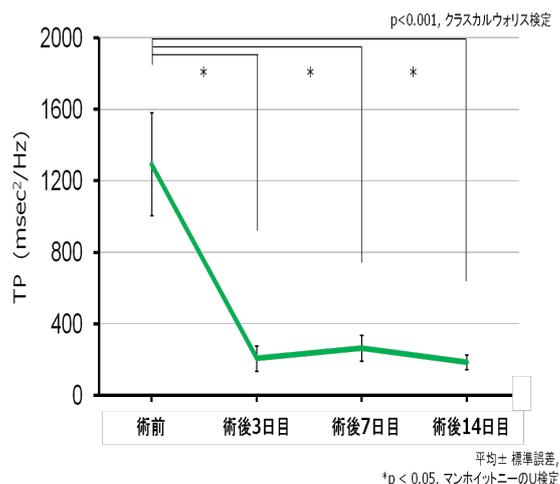


図3. 術後の自律神経活動の推移

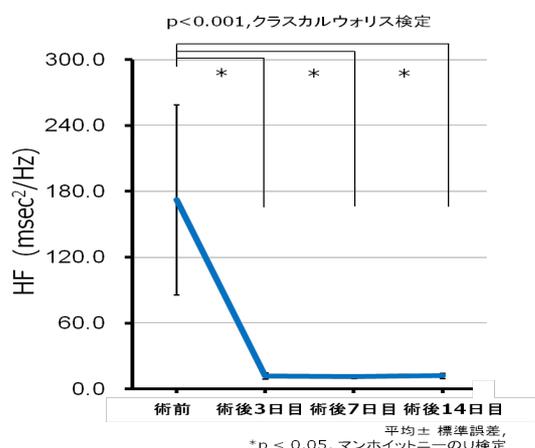


図4. 術後の副交感神経活動の推移

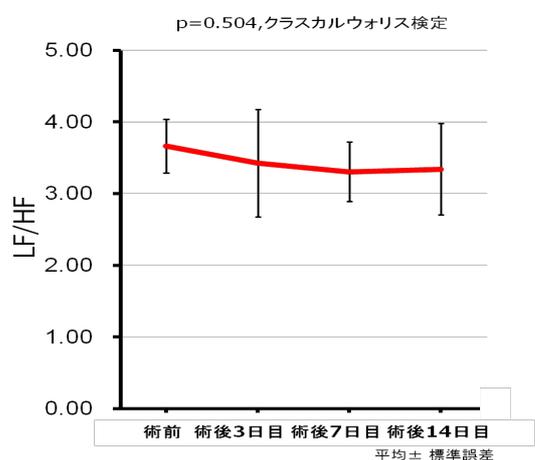


図5. 術後の交感神経活動の推移

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)
 1. Konosuke Sasaki, Mayu Haga, Sarina Bao, Haruka Sato, Yoshikatsu Saiki, Ryoko Maruyama. The Cardiac Sympathetic Nerve Activity in the Elderly Is Attenuated in the Right Lateral Decubitus Position. Gerontology & Geriatric Medicine. 2017;3:1-9. doi:10.1177/2333721417708071 (査読あり)

〔学会発表〕(計 2 件)
 1. 佐々木康之輔、心臓血管外科手術施行患者における自律神経活動の術後変化 初期観察研究、第 36 回日本看護科学学会学術集会 (2016 年 12 月 11 日) 東京国際フォーラム・東京
 2. Konosuke Sasaki, Marina Suzuki, Kiichiro Kumagai, Syunsuke Kawamoto, Yoshikatsu Saiki. Persistent impairment of cardiac autonomic nervous activity in patients after cardiovascular surgery. The 20th East Asian Forum of Nursing Scholars (2017 年 3 月 9 日 ~ 2017 年 3 月 10 日), Hong Kong (China)

6. 研究組織
 (1) 研究代表者
佐々木 康之輔 (Konosuke Sasaki)
 東北大学・医学系研究科・助教
 研究者番号: 50755642

(4) 研究協力者
齋木 佳克 (Yoshikatsu Saiki)
 東北大学・医学系研究科・教授

川本 俊輔 (Shunsuke Kawamoto)
 東北大学・医学系研究科・准教授