

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K17431

研究課題名（和文）急性大動脈解離患者における安静降圧療法管理中の自律神経活動の評価指標の確立

研究課題名（英文）Evaluation of an index of autonomic nervous system activity during conservative management in patients with acute Type B aortic dissection.

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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：安静降圧療法が必要なB型急性大動脈解離患者において、急性炎症反応や疼痛の惹起により、自律神経活動のバランスは乱れ、血圧管理に影響をおよぼすと推測されるが、大動脈解離発症後の自律神経活動の変化はこれまで解明されていない。したがって、安静降圧療法管理となるB型急性大動脈解離患者を対象に、自律神経活動の変化を経時的観点から明らかにすることを目的とした。2017年9月から2020年3月の期間に、B型急性大動脈解離を発症し入院、安静降圧療法管理とされた患者を2施設で登録した。心拍変動および血圧変動の周波数解析より、非侵襲的に自律神経活動系を評価するとともに、圧受容器反射感受性も確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに検証されていなかった急性疾患という特徴を有している急性大動脈解離における経時的および経日的な自律神経活動の変化を明らかにすることが出来た。血圧変動が、退院後の大動脈関連イベント（再入院、予定外手術など）に影響する可能性が示唆されていることから、これら自律神経活動の変化も関連している可能性が考えられる。自律神経活動の変化が大きいときの離床は血圧変動に影響をおよぼすかもしれない。

研究成果の概要（英文）：In patients with type B acute aortic dissection requiring conservative therapy, the balance of autonomic nervous activity is presumably disturbed by the acute inflammatory response and pain, which may affect blood pressure control; however, the changes in autonomic nervous activity after acute aortic dissection have not been elucidated. Therefore, we aimed to clarify the changes in autonomic activity in the patients. Between September 2017 and March 2020, patients with type B acute aortic dissection who were hospitalized and treated with rest and antihypertensive therapy were enrolled in two centers. Analysis of heart rate variability and blood pressure variability allowed for noninvasive assessment of autonomic nervous system activity, and baroreceptor reflex sensitivity was also examined.

研究分野：周術期看護

キーワード：急性大動脈解離 心臓血管外科 保存的 自律神経活動 血圧変動 安静降圧療法 心拍変動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急性大動脈解離は突然生じる大動脈壁内膜の亀裂を発端とし、大動脈壁が中膜層で二腔になった状態で、本邦の高齢化社会到来や高血圧・動脈硬化症患者の増加に伴い、その発症件数は年々増えている。急性大動脈解離のうち、下行大動脈以下に大動脈解離がおよぶ Stanford B 型急性大動脈解離に対する治療は、合併症がない場合、安静降圧治療による保存的療法の選択される)。急性大動脈解離発症後は、白血球や CRP 等の炎症マーカーが著明に上昇し、急性炎症反応が引き起こされる。また、心負荷の指標である BNP も高度な炎症を示す大動脈解離の急性期に上昇することが報告されている。これらの生体反応や解離に起因した疼痛等は、自律神経活動に大きく影響をおよぼし、自律神経活動のバランスは乱れている状態にあると推測される。この自律神経活動の乱れは、血圧に直接影響をおよぼすことから、血圧管理を難渋させ、解離性大動脈瘤の拡大・破裂を招く要因となり得る。したがって、安静降圧療法管理下では、この自律神経活動の乱れを助長させないよう、安静度に制限を設け、鎮痛を適宜実施し、血圧を厳密に管理することで、解離性大動脈瘤の拡大・破裂リスクを避けている。しかし、これまでのところ Stanford B 型急性大動脈解離発症後の自律神経活動の変化は解明されておらず、自律神経活動のバランスの乱れがどの程度血圧管理に影響をおよぼしているかは不明である。加えて、近年では、血圧の絶対値だけでなく、血圧変動の大小が退院後の予後に関連していることが示唆され、重要な指標として注目されているが、血圧変動に直接関連すると考えられる血管運動性交感神経活動や圧受容器反射感受性が急性期においてどのように経時的に変化していくかも不明であった。そのため、本研究では、急性大動脈解離発症後の血圧に影響をおよぼすこれら生理学的な自律神経活動の変化を包括的に解明するため、心拍変動・血圧変動の周波数解析を活用することとした。

2. 研究の目的

本研究は、安静降圧療法管理となる Stanford B 型急性大動脈解離患者の自律神経活動の経時の変化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

観察研究として、2017 年 9 月から 2020 年 3 月の期間に、Stanford B 型急性大動脈解離を発症し入院、安静降圧療法管理とされた患者 21 名を 2 施設で登録した。除外基準は、開胸手術で人工血管置換術を受ける患者、年齢が 20 歳未満の患者、基礎疾患に心房細動を認める患者、期外収縮等の不整脈が頻発する患者、ペースメーカー装着患者、透析患者、自律神経失調症既往のある患者とした。

(2) 倫理的配慮

今回対象となる疾患は急性疾患であることから、対象者が本研究の説明を聞くことが出来ない可能性があることを想定しつつ、また、可能な限り入院時から継続してデータを収集することも重要となるため、あらかじめ実施施設ホームページ上で情報公開を行った。本研究は非侵襲的手法でデータ収集が可能であったことから、対象者やその家族の心情にも配慮し、対象者または家族の方に本研究の内容を説明するまでの期間、このようにオプトアウトの対応とした。患者家族には患者が入院してから数日以内に本研究内容を説明し、同意が得られない場合は取得データを破棄する方針とした。また、家族から同意が得られた場合においても、患者の状態が安定した後に患者にも説明を実施した。いずれにしても患者の同意を重要視し、患者の同意を以て最終的な登録に至った。なお、本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得た後に実施した(倫理委員会初回承認番号 2017-1-307、直近の承認番号 2022-1-577)。

(3) 測定方法

患者が集中治療室に入室し、動脈圧ライン留置および心電図電極装着によるモニター管理が整った後、集中治療室に設置しているモニター(NIHON Kohden)に A/D コンバータを装着した。常時モニタリングされている心拍数および血圧の情報を心拍・血圧リアルタイム解析プログラム(MemCalc/Tonam2C, GMS Co. Ltd., Tokyo)が搭載された PC に転送した。集中治療室滞在中は、本方法にて、自律神経活動の指標となる心拍変動および血圧変動周波数解析値を連続的に取得した。動脈圧ラインは集中治療室退室時に抜去されることが多いため、血圧変動周波数解析は、集中治療室退室時、または動脈圧ラインを抜去する時までとした。本研究の参加により動脈圧ライン留置期間に影響をおよぼすことはなく、治療方針に則ることとした。集中治療室退室後、病棟でも NIHON Kohden モニターで心電図を記録する場合にのみ、前述した方法でデータ収集を継続した。モニターが異なる場合(A/D コンバータの接続困難)またはモニター管理が終了となった場合に、上記手法による測定を中止し、一時的に心電図を装着して評価する方法を検討した。心拍変動および血圧変動データから Memcalc 法によって得られた周波数成分である低周波成分(Low frequency: LF)と高周波成分(High frequency: HF)を評価に用いた。心拍変動から得られる HF は迷走神経活動の指標、LF と HF の比は交感神経活動の指標として、血圧変動から得

られる LF は血管運動性交感神経活動の指標として用いた。加えて、連続的な心拍数および血圧データを活用し、圧受容器反射感受性 (Baroreflex sensitivity: BRS) も算出した。

4. 研究成果

[患者特性および臨床的経過の概要]

20 名の患者の内、生体データ取得が出来ていなかった患者 1 名、データ取得不十分の患者 1 名、ステントグラフト挿入術施行後の安静降圧療法管理となった患者 2 名、腋窩 大腿動脈バイパス術後の安静降圧療法管理となった患者 1 名の合計 5 名を除いた 16 名で検証を行った。平均年齢は 63.4 (標準偏差 16.0) 歳であり、若年で 30 代、高齢で 80 代であった。11 名が男性であり、BMI は $23.5 \pm 3.6 \text{kg/m}^2$ であった。Debaquey 分類では IIIa が 1 名、他はすべて IIIb であり、偽腔開存が 8 例、偽腔閉塞が 8 例であった。今回の大動脈解離発症前に、以前に大動脈解離を発症したエピソードのある患者は 5 名で、既に大動脈置換術が 4 例で実施されていた。Marfan syndrome は 2 名であった。病院来院時の意識は清明であり、全員受け答えが可能な患者群であった。人工呼吸器装着および CHDF 使用患者はいなかった。集中治療室滞在期間は 5.3 ± 2.1 日であり、Fentanyl を使用した患者は 12 名であり、全例で Dexmedetomidine Hydrochloride が一時的または持続的に使われた。解離発症日の同日に入院した患者は 15 名で、1 名は発症後から 1 日経過後の入院であった。離床過程として、ベッド上 45 度までのギャッチアップが許可されたのは 3.9 ± 2.4 日 (入院日起点)、ベッド上座位は 7.5 ± 3.2 日、立位は 11.0 ± 4.1 日、歩行許可は 14.5 ± 4.6 日であった。在院日数は 36.8 ± 15.9 日で、14 名が自宅退院、2 名が転院であり、全例が生存退院した。

[入院日からデータ取得開始までの期間について]

16 名中、入院当日よりデータ取得が出来たのは 5 名、入院後 1 日目より開始したのは 8 名、入院後 2 日目からは 1 名、入院後 3 日目からは 2 名であった。

[自律神経活動および BRS における経時的変化の概要]

・心拍変動周波数解析から得られた結果

HF: 日内変動を認めるものの、経日的変化としても変動が大きかった

LF/HF: HF と比較すると、著名な変化を示さなかった

・血圧変動周波数解析から得られた結果

LF: 経日的に上昇していく傾向を認めた

・BRS の結果

経日的に上昇していく傾向を認めた

本研究における研究限界としては、以下が挙げられる。

・症例数が少ない点

・急性 B 型大動脈解離発症前の自律神経活動レベルが不明である点

・安静降圧療法管理で使用する薬剤が自律神経活動に影響をおよぼす点

以上より、上記限界があるものの、本研究手法で、B 型急性大動脈解離の自律神経活動の推移を検証することが出来た。今後は、血圧の変動との関連性を評価していく予定である。

[本研究実施過程における新型コロナウイルスの影響]

本研究を行っている過程で、本邦における新型コロナウイルス感染によって研究遂行に支障を来したため、新規患者登録が困難となる状況が発生し、協議を重ねた上で、データの新規取得を断念するに至った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐々木康之輔、鎌倉美穂、川本俊輔、齋木佳克
2. 発表標題 急性B型大動脈解離患者を対象とした安静降圧療法管理中の自律神経活動の経時的変化
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2024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	齋木 佳克 (Saiki Yoshikatsu)	東北大学・医学系研究科・教授	
研究協力者	川本 俊輔 (Kawamoto Shunsuke)	東北医科薬科大学・医学部・教授	
研究協力者	鎌倉 美穂 (Kamakura Miho)	東北医科薬科大学・医学部・研究員	

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
---------	---------