

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：17701
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2022
課題番号：19K10319
研究課題名（和文）バイオマーカー、心拍変動解析および加速度脈波を用いた左室拡張機能の推定法の確立
研究課題名（英文）Estimation of left ventricular diastolic function using biomarkers, heart rate variability and accelerated finger photoplethysmogram indices
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） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：歯科口腔外科手術が予定された患者で、心エコー図検査が実施された患者95例で、心エコー図検査のパラメータ群と心拍変動解析のパラメータ群の関係を検索した。僧帽弁輪移動速度（ e' ：中隔と側壁の平均値）は $\log TP$ 、 $\log LF$ 、 $\log LF/HF$ と正の相関を示したが、 $\log HF$ とは相関しなかった。左室充満圧を反映する E/e' は $\log LF/HF$ と負の相関を示し、 $\log RMSSD$ と正の相関を示した。 $e' < 8\text{cm/s}$ を予測する $\log LF$ 、 $\log LF/HF$ のROC曲線のAUCはそれぞれ0.66、0.70であり、重度の拡張障害を見分ける上で心拍変動解析が有用な可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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。申請者は、口腔外科手術後1週間以内に介入を要した異常高血圧、虚血性心電図異常や血圧低下を呈した患者の術前リスクとして、左室拡張障害があることを初めて見出した。しかし、左室拡張能を知るには心エコー図検査を実施しなければならず、歯科を受診する高齢者が増加するなかで、全ての患者を循環器専門医にコンサルトすることは現実的でない。申請者は、左室拡張能が低下した患者を心拍変動解析のパラメータ群から推測する方法を見出し、歯科患者の安全性の向上に寄与できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We examined relationships between parameters of echocardiogram and those of heart rate variability in 95 patients undergoing oral and maxillofacial surgery. Early diastolic septal and lateral annular velocity measured from tissue Doppler imaging [e'] was positively correlated with $\log TP$, $\log LF$ and $\log LF/HF$, but not $\log HF$. E/e' of the lateral wall, which is used to estimate LV filling pressure, negatively correlated with $\log LF/HF$, and positively correlated with $\log RMSSD$. The AUC of $\log LF$ and $\log LF/HG$ predicting $e' < 8\text{cm/s}$ were 0.66 and 0.70, respectively, suggesting heart rate variability is useful to predict patients with severe diastolic function.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：左室拡張機能 心拍変動解析 バイオマーカー 指尖容積脈波 左室駆出率の保たれた心不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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) 全身麻酔または静脈内鎮静法下に歯科・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。
- (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。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。

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95例（平均年齢 67.9 ± 15.4 歳、男性57例、女性38例）であった。

- (2) 心エコー図検査のパラメータ群（男性vs女性）は、左室駆出率（ 67.9 ± 7.2 vs 70.7 ± 6.8 %）、左室心筋重量係数（ 105.3 ± 24.9 vs 94.0 ± 21.2 ）、僧帽弁輪移動速度（ e' :中隔と側壁の平均値； 7.5 ± 2.0 vs 7.8 ± 2.0 cm/s）、左室充満圧を反映する左室側壁の E/e' （ 7.0 ± 2.2 vs 7.5 ± 2.7 ）であった。
- (3) 心拍変動解析のパラメータ群との相関では、 e' は $\log TP$ （ $P=0.0029, R=0.31$ ）、 $\log LF$ （ $P=0.0002, R=0.39$ ）、 $\log LF/HF$ （ $P=0.0065, R=0.28$ ）と正の相関を示したが、 $\log HF$ とは相関しなかった。
- (4) 左室充満圧を反映する E/e' は、 $\log LF/HF$ と負の相関を示し（ $P=0.0158, R=-0.26$ ）、 $\log RMSSD$ と正の相関を示した（ $P=0.0073, R=0.28$ ）。
- (5) 加速度脈波パラメータ群との相関では、 e' は b/a （ $P=0.0244, R=-0.24$ ）、加速度脈波加齢指数（AGI）（ $P=0.0201, R=-0.24$ ）と負の相関をみとめたが、 c/a および d/a とは相関をみとめなかった。
- (6) バイオマーカー（BNP, NT-proBNP, 高感度心筋トロポニンT、高感度心筋トロポニンI）と e' および E/e' との相関はみとめなかった。
- (7) ロジスティック解析では、左室拡張機能の低下を示す $e' < 8$ cm/sを予測する $\log LF, \log LF/HF$ のROC曲線のAUCはそれぞれ0.66、0.70であり、カットオフ値は4.2、0.43であった。加速度脈波パラメータを用いると、 $e' < 8$ cm/sを予測するAGIのROC曲線のAUCは0.67、カットオフ値は0.37であった。
- (8) 本研究の結果より、重度の左室拡張障害を見分ける上で、心拍変動解析や加速度脈波のパラメータ群が有用である可能性が示唆された。LF成分やLF/HF成分が e' に相関する理由は明らかではない。LF成分は、近年交感神経活動というよりは、抵抗血管に分布する血管運動神経を介して血圧を調節する圧受容体反射感受性（baroreflex sensitivity; BRS）を反映することが明らかになっている。したがって、動脈硬化の進行に伴う圧受容体反射の低下や血圧変動性の亢進が、慢性的な左室後負荷の増加を介して、長期的な左室拡張能の低下につながっているのかも知れない。

<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. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shidou R, Kohjitani A, Miyata M, Yamashita K, Ohno S, Ohishi M, Sugimura M.	4. 巻 63
2. 論文標題 Estimation of the risk of postoperative hypertension following minor to moderate surgery using an echocardiogram and biomarkers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1536/ihj.22-074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 四道瑠美、梶谷 淳、山下 薫、大野 幸、杉村光隆
2. 発表標題 歯科・口腔外科患者におけるバイオマーカーと左室拡張能および術後異常高血圧発症との関連
3. 学会等名 第49回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新納彩子、大野 幸、梶谷 淳、山下 薫、白川由紀恵、祐徳美耀子、杉村光隆
2. 発表標題 心停止の既往を有しICD植込み後で代謝性アルカローシスを来した発達障害患者に対する全身麻酔経験
3. 学会等名 第49回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内野美奈子、山下 薫、岐部俊郎、宇都明莉、四道瑠美、梶谷 淳、杉村光隆
2. 発表標題 静脈内鎮静法が抜歯時の自律神経系と心理状態に与える影響
3. 学会等名 第49回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下 薫, 岐部 俊郎, 四道 瑠美, 梶谷 淳, 杉村 光隆
2. 発表標題 歯科・口腔外科手術患者のバイオマーカーと、左室拡張能・術後循環器系異常との関連
3. 学会等名 第48回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野 幸, 青山 歌奈絵, 山下 薫, 梶谷 淳, 杉村 光隆
2. 発表標題 口唇形成術を目的とした乳児における全身麻酔中の酸素化に影響を与える因子の検討
3. 学会等名 第48回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四道 瑠美, 梶谷 淳, 山下 薫, 大野 幸, 杉村 光隆
2. 発表標題 エピネフリン添加リドカインとフェリプレシン添加プリロカインによる局所麻酔が自律神経系と循環動態に与える影響の評価 ランダム化比較試験
3. 学会等名 第48回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 四道瑠美、梶谷 淳、山下 薫、大野 幸、杉村光隆
2. 発表標題 歯科・口腔外科手術患者のバイオマーカー、加速度脈波加齢指数と左室拡張能および術後循環器系異常との関連
3. 学会等名 第47回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下 薫、岐部俊郎、大野 幸、靱谷 淳、杉村光隆
2. 発表標題 歯科治療中の神経学的評価モデルの確立 科学埋伏智歯抜歯中の音楽介入は自律神経系と心理状態に影響を与える
3. 学会等名 第47回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2019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
研究分担者	宮田 昌明 (Miyata Masaaki) (00347113)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	
研究分担者	湯浅 敏典 (Yuasa Toshinori) (00535643)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師 (17701)	
研究分担者	大野 幸 (Ohno Sachi) (00535693)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師 (17701)	
研究分担者	四道 瑠美 (Shidou Rumi) (00825391)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・医員 (17701)	
研究分担者	山下 薫 (Yamashita Kaoru) (50762613)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教 (17701)	

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