（様式 13）

論文審査の要旨

報告番号	総研第 670 号	学位申請者	四道 瑠美
審査委員	主査 橋口 照人	学位	博士（歯学）
	副査 齋藤 充	副査	佐藤 友昭
	副査 松永 明	副査	安田 久代

Estimation of the risk of postoperative hypertension following minor to moderate surgery using an echocardiogram and biomarkers

（心エコー図検査パラメータおよびバイオマーカーを用いた
小～中程度侵襲手術後の異常高血圧発症リスクの評価）

近年、本邦では高齢化の進行に伴い、非心臓手術を受ける高齢者は増加しているが、高血圧症・糖尿病・冠動脈疾患・脳血管障害等の複数の疾患を有する患者では、術後の心筋虚血発作の危険性が高いとされている。特に高齢の心血管ハイリスク患者において、術後心筋虚血発作は30日以内の死亡の独立予測因子とされており避けなければならない。また、非心臓手術後にはしばしば術後異常高血圧（HT）が認められるが、HTによる高血圧状態が持続すると心筋虚血発作を惹起し得ることから注意を要する。学位申請者のグループは後方視的研究により、歯科口腔外科手術後1週間以内にHTを呈した患者の全例で左室拡張能が低下していたことを見出した（Yamashita, K. et al. Int Heart J 2018; 59: 1359-1367）。左室拡張能障害とは左室が硬く拡がり難くなる病態で、左室駆出率（＝一回拍出量/左室拡張末期容積）が正常ないし軽度低下であったとしても、重症度が高ければ一回拍出量は低下し肺鬱血を伴う心不全となる。本研究では、鹿児島大学病院において全身麻酔下での歯科口腔外科手術を受ける患者を対象に、手術2週前に採取した血液サンプルにおける4つのバイオマーカー、つまり心負荷の指標である脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）とBNP前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）、および、心筋障害の指標である高感度心筋トロポニンTサブユニット（hs-TnT）と同Iサブユニット（hs-TnI）を測定し、左室拡張機能評価に用いられる心エコー図検査の評価項目（主にE/e' lateral）との関係を分析した。さらに上記のバイオマーカー、心エコー図検査の評価項目に加え、患者の性別・身長・体重、循環機能に影響を及ぼす基礎疾患、降圧薬等の服用歴、一般血液検査項目、入院時血圧・術前血圧、手術の時間・出血量・侵襲の程度等の様々なパラメータからHT発症を予測することが可能か検討した。

その結果、以下の知見が得られた。

1) 対象患者は213例で、HT発症群は32例、正常群は181例であった。

2) 正常群とHT群の間における各パラメータの有意差について検討したところ、入院時の収縮期血圧、高血圧の有病率、血中ヘモグロビン濃度がHT群で高かった。処置内容では、抜歯・嚢胞摘出・良性腫瘍切除・インプラント埋入のような簡単で短時間なものの割合がHT群で低かった。心エコー図検査のパラメータでは、左室後壁厚（PWT）、左室心筋重量係数（LVMI）、左室充満圧を反映するE/e' lateralがHT群で大きかった。バイオマーカーでは、BNP、NT-proBNP、hs-TnTがHT群で高値を示した。

3) バイオマーカーとE/e'との関連を検討したところ、NT-proBNP、hs-TnTはE/e' lateralと有意な正の相関を示したが、BNP、hs-TnIはE/e' lateralと相関しなかった。左室充満圧の上昇を示唆するE/e' lateral ≧ 12の判別に有用なバイオマーカーを特定するためROC曲線を描記したところ、AUCが高い順にBNP［AUC = 0.66; カットオフ（CO）値 22.8 pg/mL］、NT-proBNP（AUC = 0.66; CO値 117.0 pg/mL）、hs-TnT（AUC = 0.61; CO値 11.0 ng/L）であった。しかし、BNPのCO値は正常範囲内（< 40 pg/mL）であり左室充満圧の上昇を判別する因子として適切でないと判断した。

4) HT発症の予測に有用なバイオマーカーを特定するためROC曲線を描記したところ、AUCが高い順にNT-proBNP（AUC = 0.71; CO値 176.0 pg/mL）、BNP（AUC = 0.68; CO値 17.7 pg/mL）、hs-TnT（AUC = 0.62; CO値 17.0 ng/L）であった。しかし、BNPのCO値は正常範囲内であり術後異常高血圧を判別する因子として適切でないと判断した。

5) HT発症の独立予測因子を決定するため、HT発症の有無を目的変数、4つのバイオマーカーを説明変数として二項多重ロジスティック解析分析を行うと、有意な因子はNT-proBNPとhs-TnTであった。更に説明変数として(1) E/e' lateralを加えた場合、有意な因子はNT-proBNPとhs-TnT、(2) 入院時の収縮期血圧を加えた場合、有意な因子はNT-proBNPと入院時の収縮期血圧、(3) 術前の高血圧症の有無を加えた場合、有意な因子はNT-proBNPのみであった。

本研究の結果から、全身麻酔下での歯科口腔外科手術後の異常高血圧発症の予測にはNT-proBNPとhs-TnT、入院時の収縮期血圧が有用であり、これらは術前の左室充満圧の上昇を反映したものであることが示された。術前の採血により術後の心筋虚血を起こす可能性の高い患者を判別し、術後モニタリングを行うことで早期発見・早期治療することが可能となり、その臨床的意義は大きい。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。