

氏名（本籍）	西垣玲奈	（東京都）
学位の種類	博士（薬学）	
学位記番号	甲第86号	
学位授与年月日	平成14年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者	
学位論文の題名	術後高血圧に対する危険因子の探索ならびに降圧療法の検討	
論文審査委員	主査	教授 高橋 朋子
	副査	教授 全田 浩
	副査	教授 吉田 正

論文内容の要旨

近年、高齢者人口の増加、高齢者に対する手術適応の拡大、さらに若年者層における生活習慣病の増加に伴い、様々な背景因子を持つ患者に手術を施行する機会が多くなっている。その結果、高血圧症を合併する患者の手術例数が増加している。高血圧患者では種々の潜在的な器質的、機能的臓器障害があると考えられている。したがって、手術、麻酔などの侵襲下では正常血圧者よりも臓器失調が高頻度に生じ易いと考えられている。

術後における異常な血圧上昇の原因は、低酸素（血）症、高炭酸（血）症、疼痛、麻酔覚醒時の興奮や気管内挿管などによる不快、過剰輸血・輸液、低体温、膀胱充満、脳圧上昇などによるが、主因は、疼痛35%、興奮17%、高炭酸症15%で不明が17%と報告されている。術後高血圧の発症にはこれらの複数の要因が絡んでいることが予想される。

術後の血圧管理の目的は、脳出血、手術野出血、心筋虚血、内臓虚血、心不全、不整脈や腎不全などの術後合併症の阻止にある。特に、高血圧症患者に手術が施行される場合は術後の血圧上昇をきたしやすい。高血圧症患者は術後の高血圧合併症誘発の危険性が高いため、周術期における的確な血圧コントロールが重要となる。

術後高血圧を発症させる要因を2つに分類することができる。1つは個々の患者の特性による背景因子によるものである。これには、性別、年齢、BMI (body mass index)、術前合併症の有無といった術前因子と、術中の in out balance や術式内容といった術中因子がある。他の1つは手術によってもたらされる手術

由来因子である。これには、不安や興奮などの精神的ストレスや疼痛などの物理的ストレスなどがある。手術由来因子による術後高血圧発症は、低酸素症に対する酸素療法のような誘因因子の除去や疼痛に対する鎮痛薬および鎮静薬の投与により対処できる。一方、患者背景因子は術前に得られる情報であり、この因子から術後高血圧発症のリスクを予め予想できるならば術後に高血圧症を発症した場合に備え、循環動態の厳重な管理や積極的降圧療法を試みるなどの対応策を考えることができる。性別や年齢といった固定の因子からその患者の特性値に由来し決定された危険率を検討し、同時に術前血圧や BMI などの変動因子に対し術前にコントロールを行うことは重要であると思われる。

本研究は、消化器外科で手術適応の入院患者 189 症例を対象として、術後高血圧の指標となる術後最高収縮期血圧と術後高血圧性急迫症に関与する危険因子の探索解析を行った。術後から経口薬投与開始までの期間内に、収縮期血圧が 180mmHg 以上の高値を示した症例を高血圧性急迫症発症症例とした。189 症例中 37 症例 (19.6%) が術後高血圧性急迫症を発症していた。また、同期間内における最高収縮期血圧を術後最高収縮期血圧とした。

術前因子として年齢、性別、BMI、術前平均収縮期血圧および 5 つの術前合併症 (高血圧症、糖尿病、心血管障害、脳血管障害、腎障害) の 9 因子を用いた。術中因子として total water balance と手術侵襲度グレードの 2 因子を用いた。これら計 11 因子を用いて探索解析を行った。その結果、術後最高収縮期血圧に対しては、術前平均収縮期血圧、年齢、BMI、手術侵襲度グレードの 4 因子が危険因子として関与していることが認められ、術前平均収縮期血圧、年齢と手術侵襲度グレードは正の相関を示し、BMI は負の相関を示した。また、術後高血圧性急迫症の発症には、術前平均収縮期血圧、年齢と BMI の 3 因子が危険因子として関与していることが認められ、術前平均収縮期血圧と年齢は正の相関を示し、BMI は負の相関を示した。

さらに、ロジスティック回帰分析の結果より、術後の高血圧性急迫症発症に関与する術前平均収縮期血圧が 10mmHg 上昇することによるオッズ比は約 4.4 ($=1.16^{10}$)、年齢が 10 歳加齢されることによるオッズ比は約 3.7 ($=1.14^{10}$) になり、術前平均収縮期血圧の上昇および加齢により発症の危険性が増加することが認められた。このように術後高血圧発症に対する危険率が明確になったことで、発症の予測に対する情報を具体的に数値化して検討することが可能となった。

本研究において、術前平均収縮期血圧は、術後最高収縮期血圧との間に著し

い相関を示し、術後高血圧性急迫症に最も関与する危険因子であることが認められた。一方、術前合併症としての高血圧症の有無は術後高血圧性急迫症に関与する因子としては認められなかった。術後高血圧を発症した患者では術前合併症として高血圧症を有する患者が多いとの報告があるが、今回の研究結果からは、術前合併症としての高血圧症の有無よりも術前の血圧コントロールこそが重要であることが示唆された。また、年齢が正の危険因子であることから、手術適応の拡大に伴い将来増加すると考えられる高血圧症を合併した高齢者に手術を施行する場合には、必要に応じて術前に降圧薬を投与し安定した血圧コントロールを行っておく必要があると考えられる。

発症してしまった術後高血圧に対しては、その高血圧の誘因の除去と降圧療法を行う。本研究における降圧療法では、術後経口投与不可時における降圧薬物療法のうち投与方法が簡便である2剤を選択した。効果が緩徐で効果持続時間が長いニトログリセリン（TNG）テープと、効果発現時間が速く確実な降圧効果が期待されるニフェジピン（NIF）舌下投与に着目し検討を行った。作用発現時間、効果持続時間と有効性の程度が異なる2剤における各降圧効果を検討することにより、術後高血圧の状況に対して適切な薬物療法を選択するための幅広い情報の提供が可能になると考えられる。

消化器外科で手術適応の入院患者のうち、術後高血圧に対しTNGテープ、またはNIFの舌下投与適応患者29症例を対象として、術後高血圧に対する治療効果と有用性に関する検討を行った。29症例中TNGテープのみの適応患者は7症例、NIF舌下投与適応のみの患者は18症例、TNGテープ貼付とNIF舌下投与の両適応患者が4症例であった。NIF舌下投与による降圧効果は、NIF舌下投与適応患者22症例中、投与後30分以内の血圧測定が行われていた20症例について行った。そのうちNIF5mg舌下投与は11症例、10mg舌下投与は9症例であった。

術後の高血圧に対するTNGテープの治療効果を貼付後12時間まで検討した結果、貼付後2時間以降に有意な収縮期血圧の低下を認めたが、拡張期血圧の有意な低下は認められなかった。また、半数以上の患者がTNGテープ貼付期間中に180mmHg以上の高い血圧を示した。TNGテープ貼付により持続的な降圧効果は認められるものの、効果発現までに時間を要し、常に有効な血圧コントロールが得られるわけではなかった。高血圧歴が長く細動脈病変が進んだ高齢者では脳血流量の自動能が低下し、短時間の急激な降圧に適応できない場合があるため、このような緩徐な血圧降下が望ましい症例には、過度の降圧作用の

ない TNG テープは有用であると思われる。また、容量負荷や、虚血性心疾患を伴った高血圧症例の場合には、TNG の心疾患に対する作用との両効果を期待して使用することもできると思われる。ただし、常に血圧をモニターし、著明な血圧上昇には NIF や TNG の舌下投与といった作用発現の速い剤形のを併用し、個々の患者の状態に応じた血圧コントロールが必要であると考えられる。

NIF 舌下投与による降圧効果は、5mg および 10mg 投与ともに有意な血圧降下が認められ、術後の異常高血圧への対応として有効であることが示された。さらに、今回得られた結果と既に報告されている結果を併せると、NIF 10mg により舌下投与後 20～30 分以内で約 20%の収縮期血圧の下降が期待できると思われる。

NIF 舌下投与は血圧降下作用の調節性に乏しいといわれているが、重回帰分析の結果から、年齢、NIF 投与量、投与前平均動脈圧の 3 因子は、NIF 舌下投与後 30 分以内の平均動脈圧を予測するのに有用であると考えられる。得られた重回帰式により、投与後平均動脈圧は、投与前平均動脈圧を 10mmHg 下降させることにより 7.3mmHg、年齢が 10 歳加齢すると 5.1mmHg、NIF 投与量を 5mg 増加すると 6.2mmHg 下降することが推測される。術後高血圧発症において、収縮期血圧が 180mmHg あるいは拡張期血圧が 110mmHg 以上を示す場合には 160/95mmHg 程度あるいは術前血圧の 20%以内を目安に降圧を試みるとされていることから、求めた投与後の平均動脈圧から降下率が 20%以上になる患者や術前・術後合併症をふまえ急速な降圧により臓器不全を生じる危険性が高い患者には、NIF 投与量の調節によって、降圧の程度をコントロール出来る可能性があると思われる。

以上の結果は、臨床現場において適正な薬物療法を行うためのみではなく、予防医学的な見地からも意義のあるものと思われる。

論文審査の結果の要旨

近年の医療技術の進歩により、外科領域では高齢者や従来手術が不可能とされた患者への手術適応例が増加している。しかしながら、高齢患者においては複数の疾患を有するケースが多く、複雑な患者背景を有する患者の手術時および手術後における患者管理は極めて難しく危険性が高いことは否めない。一般に（とくに高血圧患者では）、手術後は不安等の精神的あるいは痛み等の物理的ストレスにより血圧上昇を来しやすく、手術部位の治療以外にも患者の全身管理が必要である。

本研究は術後患者のQOL維持の一環として、術後高血圧を如何に管理するかについてレトロスペクティブ・スタディにより検討したものである。具体的には、消化器疾患の入院患者を対象として、多変量解析により術後高血圧発症の危険因子の探索解析を行っている。また、術後高血圧に対する薬物療法としてニトログリセリン（TNG）テープ貼付およびニフェジピン（NIF）舌下投与の降圧効果についても検討している。以下に、結果を要約する。

術後高血圧性急迫症を発症していたのは、189症例中37症例（19.6%）である。危険因子の探索には、術前因子として年齢、性別、BMI (body mass index)、術前平均収縮期血圧の4因子、術前合併症（高血圧、糖尿病、心血管障害、脳血管障害、腎障害）の5因子、術中因子としてtotal water balance、手術侵襲度グレードの2因子の計11因子について解析している。その結果、術後最高収縮期血圧に対して、術前平均収縮期血圧、年齢、手術侵襲度グレード、BMIの4因子が危険因子として関与し、前3因子は正の相関をBMIは負の相関を示すことが明らかにされた。また、術後高血圧性急迫症の発症の危険因子としては、術前平均収縮期血圧、年齢、BMIの3因子が関与し、前2因子は正の相関をBMIは負の相関を示すことを明らかにしている。さらに、ロジスティック回帰分析により、術後高血圧性急迫症の発症に対して、術前平均収縮期血圧の上昇（10mmHg上昇によるオッズ比 = $4.4 = 1.16^{10}$ ）や加齢（10歳加齢によるオッズ比 = $3.7 = 1.14^{10}$ ）による危険率を具体的に求めている。これらの解析結果より、術後高血圧の発症には、術前合併症としての高血圧の有無よりも術前の血圧コントロールこそが重要であると示唆している。

さらに、本研究では降圧薬物療法としてTNGテープ貼付11症例と、NIF舌下投与18症例を対象に、術後の血圧上昇に対する治療効果と有用性に関する検討を行っている。TNGテープは持続的な降圧作用はあるものの、効果が緩徐で

必ずしも常に有効な血圧コントロールが得られてはいなかった。術後の異常高血圧に対しては、カルシウム拮抗薬であるNIF舌下投与による降圧が有効であったが、拡張期血圧の急激な低下により臓器不全を生じる可能性が高い症例には慎重に使用することの必要性を明らかにしている。

本研究は、術後高血圧の危険因子を明らかにし、降圧療法の効果を解析した点で、臨床や予防医学的見地から有意義であり、博士（薬学）として評価できる論文である。