

心臓血管外科術後のせん妄発生が自律神経活動ならびに生命予後に与える影響

山本周平 (PT)¹⁾, 塚越大智 (OT)¹⁾, 佐藤正彬 (OT)²⁾
野瀧一平 (PT)²⁾, 古橋啓介 (OT)¹⁾

¹⁾ 信州大学医学部附属病院リハビリテーション部

²⁾ 信州大学医学部保健学科・大学院保健学研究科

キーワード：せん妄, 自律神経, 心疾患

はじめに

本研究の目的は, 自律神経活動と術後せん妄および術後イベントとの関連を検討することである。

背景

本邦における心臓血管手術の施行件数は, この 20 年で約 30 倍まで増加し, その後も高い施行件数を維持している¹⁾。また, 早期リハビリテーションに関するエキスパートコンセンサスが発表され, 集中治療 (以下, ICU) 領域で療法士がかかわる機会も増加している。

術後リハビリテーションの目的は, いかに術後の合併症を少なく退院できるか, また退院後のイベント発生を減らせるかという点である。しかし, 術後の経過を大きく阻害する要因のひとつがせん妄であり, 心臓手術患者の 11 ~ 46% がせん妄を発症すると報告されている²⁾。せん妄は ICU 滞在期間の延長, 術後合併症の増加, 死亡率²⁾, および長期的な認知機能低下に関連する³⁾。我々の高齢心不全を対象とした研究でも, 認知機能の低下はその後のイベント発生に強く関連することが認められており, せん妄も退院後のイベント発生に強い影響を与えると考えられる。せん妄と自律神経障害は関連することが報告されており, 心疾患患者にとって自律神経障害は有意な予後関連因子である。すなわち, せん妄発生より自律神経障害が引き起こされることで予後不良となる可能性が考えられるが, 自律神経評価を含めてせん妄と予後について検討した報告はきわめて少ない。

方法

1. 対象

対象は 2018 年 1 ~ 12 月までに当院で, 開胸または開腹による心臓血管外科術が施行され, 術後リハビリテーション介入をした 65 歳以上の高齢患者 177 名であった。そのうち, 補助人工心臓植込み患者, 下肢閉塞性動脈硬化症手術施行患者, ペースメーカー使用患者, 心房細動やその他の RR 間隔不整が持続する不整脈を有する患者, Electrocardiogram (以下, ECG) データ欠損患者が除外され, 除外後の 71 名を解析の対象とした。

対象者の属性として, 疾患名, 入院日, 退院日, 在院

日数, 年齢, 性別, 身長, 体重, Body Mass Index (以下, BMI), 使用薬剤, 入院前からの併存疾患, 喫煙歴, 心エコー検査値, 生化学検査値, 栄養状態, 手術形態 (予定 / 緊急), EuroSCORE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (以下, APACHE) II Score, ICU せん妄の有無を調査した。せん妄は集中治療室の看護師評価による Intensive Care Delirium Screening Checklist (以下, ICDSC) に基づき, 4 点以上をせん妄ありと判断した。同時に, 自律神経活動指標として ECG から心拍変動 (Heart Rate Variability/HRV) の HF (High Frequency Power), LF/HF (Low Frequency Power/High Frequency Power), RMSSD (Square root of the Squared Mean of the Difference of successive NN-intervals), SDNN (Standard deviation of the NN-intervals) を評価した。また, 退院後 1 年以内の再入院や死亡の有無を確認した。なお, 本研究は信州大学医学部倫理委員会の承認 (承認番号 4325) を得て実施した。

2. 評価項目

対象者の属性として, 疾患名, 入院日, 退院日, 在院日数, 年齢, 性別, 身長, 体重, BMI, 使用薬剤, 入院前からの併存疾患, 喫煙歴, 心エコー検査値, 生化学検査値, 栄養状態, 手術形態 (予定 / 緊急), EuroSCORE II, APACHE II Score, せん妄の有無を調査した。せん妄は ICU の看護師評価による ICDSC に基づき, 4 点以上をせん妄ありと判断した。同時に, 自律神経活動指標として ECG から心拍変動 (Heart Rate Variability/HRV) の HF, LF/HF, RMSSD, SDNN を評価した。HRV は昼間と夜間それぞれ 1 時間抽出し, 対応した時間に評価された ICDSC を収集した。HRV データ処理には数値解析ソフトウェア Kubios HRV ver.3.4 (Kubios) を用いた。また, 退院後 1 年以内の再入院や死亡の有無を確認した。

3. 統計解析

主要評価項目, 副次的評価項目, 背景情報について, せん妄あり群とせん妄なし群間で, 対応のない t 検定, Mann-whitney の U 検定, もしくは χ^2 検定を行った。また, せん妄の有無で死亡および再入院イベントに対して Kaplan-Meier (Kaplan-Meier) 法を行った。さらに, Cox 比例ハザード回帰分析を用いてせん妄, EuroSCORE II および APACHE II Score で調整を行い, 各 HRV 指標が死亡および再入院イベント発生へ与える影響を検討した。統計処理は EZR version 1.54 と STATA version 15.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA) を用い, 時計学的有意水準を 5% とした。

結果

せん妄群および非せん妄群の 2 群における患者背景および自律神経活動指標に関する結果を表 1 と 2 に示す。

表 1 セン妄群と非せん妄群の患者背景

	非せん妄群 n=39	せん妄群 n=32	P 値
Age (years)	73.5 [71.2, 81.0]	77.0 [70.7, 80.0]	0.51
Male gender (%)	34 (87.2)	20 (62.5)	0.02
BMI (kg/m ²)	23.7 (3.4)	22.2 (2.4)	0.06
NYHA class III/IV (%)	2 (16.7)	1 (20.0)	1.00
Brinkman index, mean	465.0 (604.6)	436.1 (585.7)	0.84
chest_surgery (n, %)	31 (79.5)	28 (87.5)	0.53
Mechanically Ventilated, mean (day)	1.31 (1.23)	2.35 (1.85)	0.01
Charlson Comorbidity Index, mean	2.0 [0.0, 7.0]	2.0 [0.0, 6.0]	0.58
APACHE II score, mean	15.0 [8.0, 35.0]	17.0 [10.0, 32.0]	0.13
Prescription at preoperative (%)			
ACE-I	4 (10.3)	1 (3.3)	0.38
ARB	0 (0.0)	1 (3.3)	0.44
Beta blocker	10 (25.6)	5 (16.7)	0.56
calcium antagonist	14 (35.9)	14 (46.7)	0.46
Diuretic	10 (25.6)	6 (20.0)	0.78

Values are median [interquartile range], n (%), or mean (standard deviation).

ACE-I; angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB; angiotensin receptor blocker, BMI; body mass index, NYHA; New York Heart Association.

表 2 セン妄群と非せん妄群の HRV 指標

	非せん妄群 n=39	せん妄群 n=32	P 値
HF (ms ²)			
昼間	14.58 [4.11, 74.92]	110.90 [7.39, 1124.48]	0.04
夜間	16.05 [0.44, 11328.90]	23.00 [0.14, 26493.76]	0.23
LF (ms ²)			
昼間	39.33 [5.79, 83.10]	73.90 [9.12, 650.54]	0.17
夜間	18.74 [0.07, 4893.48]	35.24 [0.02, 9221.78]	0.39
LF/HF (ratio)			
昼間	1.27 [0.45, 2.75]	0.53 [0.34, 1.01]	0.02
夜間	1.20 [0.06, 9.61]	0.60 [0.10, 7.47]	0.05
RMSSD (ms)			
昼間	8.20 [5.57, 14.89]	19.53 [6.71, 65.92]	0.04
夜間	8.27 [1.28, 223.12]	11.27 [0.63, 348.30]	0.23
SDNN (ms)			
昼間	9.45 [5.18, 15.09]	16.98 [7.25, 53.22]	0.08
夜間	7.47 [0.89, 159.64]	10.21 [0.55, 230.49]	0.21

Values are median [interquartile range]

HF; High Frequency, LF; Low Frequency, LF/HF; Low Frequency/High Frequency, HR; heart rate, SDNN; Standard deviation of NN-intervals, RMSSD; Root Mean Square of Successive Differences.

せん妄群は非せん妄群と比較して女性の割合が多く、人工呼吸器装着期間が有意に長かった。

また、一年以内の死亡および再入院の複合イベントを従属変数とした結果、せん妄群は非せん妄群と比較してイベント発生率が有意に高かった (図 1)。ま

た、イベント従属変数、ICU せん妄、各 HRV 指標、EuroSCORE II、APACHE II を独立変数とした単変量と多変量の Cox 比例ハザード回帰分析の結果を表 3、4、5 に示す。多変量解析で背景を調整したうえでもせん妄の有無は退院後一年以内の複合イベント発生に有意

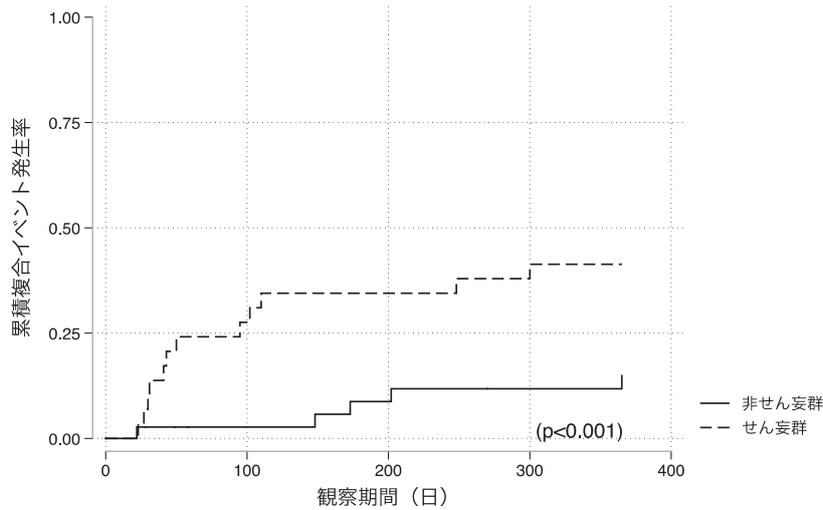


図1 せん妄の有無と退院後の複合イベントの関係

表3 単変量のCOX比例ハザードモデル

	昼間			夜間		
	HR	95% CI	P 値	HR	95% CI	P 値
ICU せん妄	4.37	1.41-13.55	0.01	4.37	1.41-13.55	0.01
HF**	1.00	1.00-1.00	0.03	1.00	1.00-1.00	0.03
LF/HF**	0.84	0.61-1.18	0.32	0.84	0.61-1.18	0.32
SDNN**	1.01	1.00-1.02	<0.01	1.01	1.00-1.02	<0.01
RMSSD**	1.01	1.00-1.01	<0.01	1.01	1.00-1.01	<0.01

CI: confidence interval, HR: hazard ratio
* 対数変換後データ

表4 多変量のCOX比例ハザードモデル (昼間のHRV使用)

	多変量解析**									
	HR(95% CI)	P 値	HR(95% CI)	P 値	HR(95% CI)	P 値	HR(95% CI)	P 値	HR(95% CI)	P 値
ICU せん妄	3.59(1.09-11.83)	0.03	2.67(0.88-8.23)	0.08	2.79(0.91-8.58)	0.07	2.70(0.88-8.32)	0.08	2.75(0.89-8.52)	0.07
HF*			1.24(1.02-1.51)	0.03						
LF/HF*					0.48 (0.15-1.65)	0.25				
SDNN*							3.01(1.13-8.45)	0.02		
RMSSD*									2.88(1.16-7.10)	0.02

* 対数変換後データ. ** EuroSCORE II, APACHE II Score にて調整.

表5 多変量のCOX比例ハザードモデル (夜間のHRV使用)

	多変量解析**									
	HR(95% CI)	P 値	HR(95% CI)	P 値	HR(95% CI)	P 値	HR(95% CI)	P 値	HR(95% CI)	P 値
ICU せん妄	3.59(1.09-11.83)	0.03	2.76(0.90-8.47)	0.07	2.78(0.90-8.59)	0.07	2.77(0.90-8.51)	0.07	2.75(0.90-8.45)	0.07
HF*			1.01(0.83-1.23)	0.89						
LF/HF*					0.63(0.19-2.0)	0.43				
SDNN*							0.99(0.40-2.44)	0.98		
RMSSD*									1.12(0.46-2.73)	0.80

* 対数変換後データ. ** EuroSCORE II, APACHE II Score にて調整.

な影響を与える傾向があった。さらに、HRV指標についてみると、夜間のHRV指標は有意な因子ではなかったが、昼間のHRV指標は副交感神経指標であるHF、RMSSD、また自律神経のバランスを示すSDNNは有意な因子として抽出された。

考 察

本研究結果から、心臓血管外科術後患者においてせん妄群は非せん妄群と比較して昼間の副交感神経活動が亢進しており、さらにせん妄の存在と昼間の副交感神経活動の亢進は、それぞれ一年以内の死亡と再入院を予測する独立した因子であることが示された。

ICUでのせん妄発症はICU滞在期間の延長、術後合併症の増加、死亡率上昇にかかわること²⁾が報告されており、本研究の結果でも先行研究と同様の結果が得られた。本研究の新規性は、せん妄に自律神経評価を組み合わせて実施したところである。一般的に、心疾患患者においては交感神経活動が予後不良因子として報告されており、副交感神経活動の高い方が予後がよいことが報告されている。しかしながら、この自律神経活動で報告されている疾患は心筋梗塞や心不全患者のデータが大半であり⁴⁾、心臓血管外科術後やせん妄を加味した報告は少ない。今回の結果で新たに明らかになったことは、心不全患者を対象とした先行結果と異なり、心臓血管外科術後患者は昼間の副交感神経活動が高い方が予後不良となったことである。この理由として、心臓血管外科術後患者は低活動性せん妄が多いことが理由として考えられる。せん妄を活動性、低活動性、混合性の3種類に分けた場合、低活動性せん妄は活動性せん妄や混合性せん妄と比較して死亡率が高く⁵⁾、また低活動性せん妄は副交感神経が高い⁶⁾ことが報告されている。すなわち、今回の結果でせん妄群の昼間の副交感神経活動が高かった理由として、せん妄のなかでも低活動性せん妄が多く存在したことで、予後不良となった可能性が考えられた。さらに、特筆すべきは夜間の副交感神経活動ではなく、昼間の副交感神経の亢進が予後不良因子となった点である。副交感神経活動は休息時に働く自律神経機構であるため、活動的になるはずの日中で休息していることが不良アウトカムにつながっていることを示している。多変量COX比例ハザードの結果において、せん妄や術前後のリスク因子を調整したうえでも、昼間の副交感神経活動が予後不良因子として抽出されており、今後リハビリの重要なアウトカムになり得ると考えられる。

本研究の限界として、本研究のせん妄評価はICDSCを用いており、せん妄のサブタイプの評価を行っていないため、低活動性せん妄の副交感神経活動が不明なこと、またICU内のせん妄と自律神経活動の評価に限定していたこと、が考えられる。したがって、今後さらなる検証が必要となる。

結 論

心臓血管外科ICU患者において、せん妄群では非せん妄群に比べ日中の副交感神経活動が増加していた。さらに、せん妄の存在と日中の副交感神経活動の増加は、それぞれ死亡と1年以内の再入院という複合イベントの独立した予測因子であることが示された。

謝辞：データ収集にご協力いただいた信州大学医学部附属病院心臓リハビリテーションチームメンバーに心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Sakata R, Fujii Y, *et al.*: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2008: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 58: 356-383.
- 2) Inouye SK, Westendorp RG, *et al.*: Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014; 383: 911-922.
- 3) Saczynski JS, Marcantonio ER, *et al.*: Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med.* 2012; 367: 30-39.
- 4) Galinier M, Pathak A, *et al.*: Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000; 21: 475-482.
- 5) Kiely DK, Jones RN, *et al.*: Association between psychomotor activity delirium subtypes and mortality among newly admitted post-acute facility patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 174-179.
- 6) Zaal IJ, van der Kooij AW, *et al.*: Heart rate variability in intensive care unit patients with delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015; 27: e112-e116.

発表実績

【学会発表】

- 1) 塚越大智, 山本周平, 野瀧一平, 佐藤正彬, 古橋啓介: 心臓血管外科術後のせん妄と副交感神経活動は一年以内の再入院と死亡に強く関連する。第5回日本循環器理学療法学会学術大会。2021年8月28日

(Appendix)

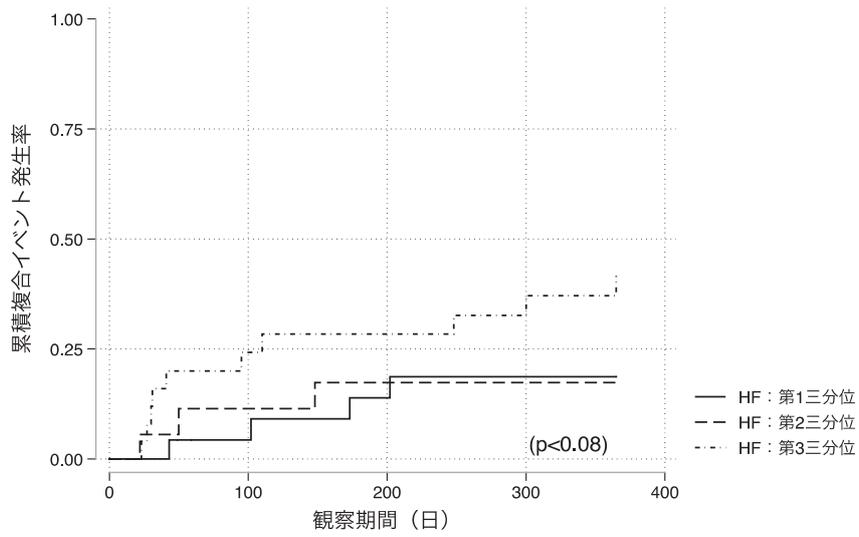


図2 HFと退院後の複合イベントの関係
 第1三分位：0.13-8.58, 第2三分位：9.27-74.06, 第3三分位 =3：74.47-26,494.76