

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17156

研究課題名（和文）最適な心血管イベントリスク評価に向けた血圧変動の新規評価手法開発

研究課題名（英文）Novel method for blood pressure variability estimation for optimal cardiovascular event risk assessment

研究代表者

萬納寺 洋士 (Mannoji, Hiroshi)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：80869553

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）：本研究は心血管イベントリスク評価のため、血圧変動を定量的に評価し、その臨床応用を図るものである。ラットを用いた動物実験では、連続記録した血圧波形に対し周波数解析を用いた評価を行うことで、個体ごとの血圧制御機能を評価できることが分かった。また、同アルゴリズムを臨床研究に応用し、15分から30分の連続血圧波形記録により24時間の血圧変動が評価できることが証明された。基礎研究、臨床研究はそれぞれ英文科学雑誌に採択されている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心血管イベントは一度起きると後遺症が残る可能性が高い。このため健康寿命延長のためには心血管のイベントリスクをより正しく評価し、リスクに応じた治療を行うことが重要となる。本研究ではこれまで評価に長時間の記録が必要であった血圧変動を、独自のアルゴリズムにより短時間で評価することを可能とした。検査時間が24時間から30分に短縮できたことは大きな意義を持ち、今後臨床応用が期待される。また本研究成果は英文科学誌に2篇採択されており、高血圧分野における今後の研究に対しても貢献がなされた。

研究成果の概要（英文）：This study quantitatively evaluates blood pressure fluctuations and aims for clinical application in order to evaluate the risk of cardiovascular events. In animal experiments using rats, it was found that the blood pressure control function of each individual can be evaluated by evaluating the continuous blood pressure waveform using frequency analysis. In addition, by applying this algorithm to clinical studies, it was proved that 24-hour blood pressure fluctuation can be evaluated by continuous blood pressure waveform recording for 15 to 30 minutes.

研究分野：循環器内科

キーワード：血圧変動 高血圧 心血管イベント 動脈圧受容器反射

### 1. 研究開始当初の背景

血圧変動の存在は高血圧患者の心血管イベントリスクをさらに増加させる。我々はこれまでの研究で、血圧制御の主要な規定因子である動脈圧反射機能を連続血圧波形から定量的に推定する手法を開発した。これは動脈圧反射が特定の周波数帯 (<0.1 Hz) で血圧調節に寄与していることに着目し、連続血圧波形を周波数解析し得られた Power spectrum density (PSD) の傾きを数値化することで、動脈圧反射機能依存の特徴量 (Baroreflex index: BRI) を検出するものである。本研究は臨床応用可能な BRI 測定手法を考案し、動物実験で検証した上で、人における BRI 測定を行い、血圧変動の評価指標としての妥当性を証明することを目的とする。

### 2. 研究の目的

短時間の連続血圧測定データから簡便かつ安定的に動脈圧反射機能 (Baroreflex Index: BRI) を推定し、血圧の変動性を評価する手法を基礎研究により確立する。また、臨床研究で同手法の妥当性を証明し、臨床応用につなげる。

### 3. 研究の方法

動物実験においては、動脈圧反射機能を持つラットモデルを作成し、テレメトリーで記録した 12 時間血圧から算出した BRI を基準として、解析手法変更の時短化への影響を検証した。また、高血圧自然発症ラット (SHR) 高血圧性心不全ラット (Dahl-salt sensitive) において同様の手法を用いて BRI を算出した。

人においても同様の解析が行えることを確認するために、臨床研究として 56 人の健常人 (28 ~ 85 歳) において 30 分間非侵襲的連続血圧を記録した。同記録から PSD を計算し、他自律神経指標と共に比較した。

臨床研究として 30 人の健常人において 30 分間非侵襲的連続血圧を記録し、超短時間記録における血圧変動として解析を行なった。この結果と、現在血圧変動の評価に利用されている 24 時間血圧計における血圧変動とを比較した。血圧変動を評価するために必要な記録時間を決定し、短時間記録から 1 日の血圧変動を推定する手法を開発した。

### 4. 研究成果

動物実験においてはテレメトリーで記録した 12 時間血圧から算出した結果として、15 分程度の記録時間で従来の手法と同等の解析が行えることが示された。また、高血圧自然発症ラット (SHR) 高血圧性心不全ラット (Dahl-salt sensitive) において病態の進行に伴い、BRI が低下することが確認された。

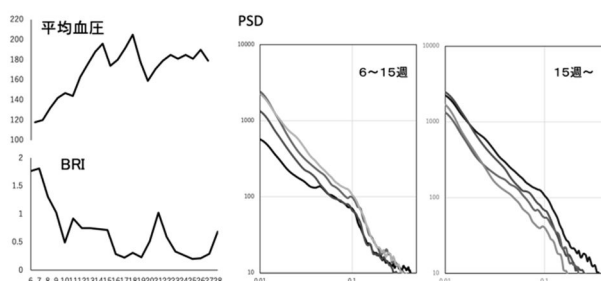


図1 ラット病態モデルにおける検証。病態の進行に伴い血圧波形の PSD (Power spectrum density: 周波数解析を行なったもの) の傾きは大きくなり、血圧上昇に先立ち BRI が低下することが示された。

臨床研究において、30 分間非侵襲的連続血圧でも同様の解析が行えることが確認された。また、加齢に伴う動脈圧反射機能の低下によって PSD の勾配が急峻化する(BRI が低下する)ことが確認された。同研究成果を下記に報告した。

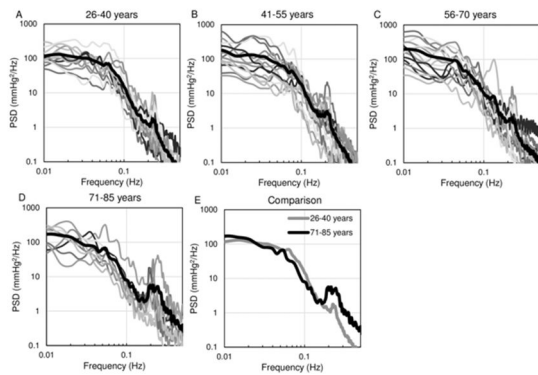


図2 年齢ごとの血圧 PSD。加齢に伴い低周波数帯での血圧変動が大きくなり、PSD の傾きが大きくなる（文献 1 より）

30 分間非侵襲的連続血圧を記録し、24 時間血圧計における血圧変動を推定する手法を開発した。これまでの研究で動脈圧反射機能が短時間で評価出来ていたことから、本検証では短時間で連続血圧波形から血圧変動を推定し得ること仮定、証明し、同研究成果を下記に報告した。本成果を臨床応用することで、これまでごく限られた症例にのみ適応されていた血圧変動の評価をより簡便に行い心血管イベントリスクの評価につなげられる。

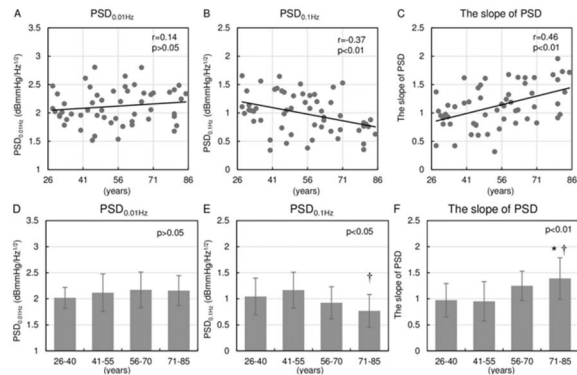


図3 年齢ごとの血圧 PSD を数値化したもの。加齢に伴う血圧制御機構を数値化できる可能性が示された（文献 1 より）

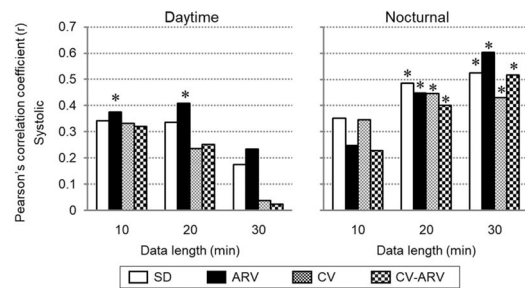


図4 年齢ごとの血圧 PSD を数値化したもの。加齢に伴う血圧制御機構を数値化できる可能性が示された（文献 2 より）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mano Jumpei, Saku Keita, Kinoshita Hiroyuki, Mannoji Hiroshi, Kanaya Shigehiko, Sunagawa Kenji	4. 巻 16
2. 論文標題 Aging steepens the slope of power spectrum density of 30-minute continuous blood pressure recording in healthy human subjects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0248428
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0248428	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 該当する

1. 著者名 Kinoshita Hiroyuki, Saku Keita, Mano Jumpei, Mannoji Hiroshi, Kanaya Shigehiko, Sunagawa Kenji	4. 巻 45
2. 論文標題 Very short-term beat-by-beat blood pressure variability in the supine position at rest correlates well with the nocturnal blood pressure variability assessed by ambulatory blood pressure monitoring	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1008 ~ 1017
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-022-00911-6	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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