

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500522

研究課題名(和文)末梢動脈圧脈波から中心血圧の新たな推定法の検討

研究課題名(英文) Estimation of central blood pressure from peripheral pressure waves by a new method

研究代表者

勝田 新一郎 (Katsuda, Shin-ichiro)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80285022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：末梢動脈圧脈波から中心血圧の一般化伝達関数を用いない簡便な推定法の開発を目的として、12および24か月齢の正常および遺伝性高コレステロール血症ウサギで同時記録した中心動脈、腕頭動脈および上腕動脈の圧脈波、血流波を解析した結果、末梢動脈圧脈波の第1、第2ピーク圧の平均値pSBPmは、動脈硬化の程度、月齢、血圧レベルに関係なく中心収縮期血圧に近似することが明らかになった。また、上腕動脈圧波形と末梢脈圧増幅機序は主に前肢末梢からの反射により説明された。中心血圧指標pSBPmは、反射圧脈波や脈波伝播特性を反映する末梢第1、第2ピーク圧の実測に基づくので、個体差を考慮した推定値であることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We tried to develop a new method to estimate central blood pressure (cSBP) from peripheral pressure waves without using generalized transfer function in the normal and Kurosawa and Kusanagi-hypercholesterolemic (KHC) rabbits aged 12 and 24 months. In the Bland & Altman plot analysis, we employed an average between peripheral 1st (pSBP) and 2nd (pSBP2) peak pressures (pSBPm). The mean bias between pSBPm and cSBP was almost zero, and the bias distributed within a narrower range without significant systematic bias in all strain and age groups. Analysis of forward and backward pressure waves in the ascending aorta and brachiocephalic and brachial arteries revealed that brachial pressure waveform and pulse pressure amplification could be determined only by wave reflections at the local peripheral arterial sites. These findings suggest that pSBPm enables easy, precise as well as individualized estimation of cSBP regardless of blood pressure level, age and extent of atherosclerotic lesions.

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・生体医工学・生体材料学

キーワード：中心血圧 末梢動脈圧脈波 推定法 KHCウサギ 粥状硬化 末梢動脈収縮期第2血圧 末梢動脈収縮期血圧

1. 研究開始当初の背景

- (1) ASCOT-CAFE 研究において、血管拡張性降圧薬アムロジピンは上腕血圧より中心血圧(cSBP)を有意に低下させることが示されて以来、cSBP が重要視されている。中心動脈で観察される圧脈波は、心臓からの血液駆出に伴う駆出波に末梢部位からの反射波が重畳したものである。cSBP は、血液駆出に加えて末梢の情報を含んでいるために、末梢血行動態の把握や降圧薬の効果判定などに非常に有用である。
- (2) 中心血圧を直接計測するには、カテーテルを大動脈弓部にまで挿入し、観血的に行う必要があるため、心臓カテーテル検査など特殊な条件下でしか実施されていない。そこで、トノメトリー法により非観血的に計測された橈骨動脈の圧脈波に一般化伝達関数(generalized transfer function: GTF)を適用してcSBPが推定されている。しかしながら、GTFによる推定は様々な人種、年齢の人に普遍的に適用可能であるという確証は得られていない。

2. 研究の目的

GTF を用いずに末梢動脈圧波から cSBP を推定する方法として、橈骨動脈圧脈波の 2 番目のピーク ($pSBP_2$) は中心血圧に近似することが高齢の高血圧患者において報告されている。しかしながら、正常血圧の若齢者では cSBP と $pSBP_2$ が乖離し、 $pSBP_2$ は正確な cSBP の推定値とはなり得ないことが報告されている。将来、臨床的にも cSBP を正確に推定することは重要な課題である。本研究では、正常および遺伝性高コレステロール血症 (Kurosawa and Kusanagi-hypercholesterolemic; KHC) ウサギを用い、血圧レベルや動脈硬化の有無、月齢にかかわらず中心血圧を簡便に推定する方法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 実験には 12 か月齢(M)の正常(、n=13) および KHC(、n=12)ウサギならびに 24 か月齢の正常(、n=8)および KHC(、n=9)ウサギを用い、ペントバルビタール(30 mg/kg、i.v.)麻酔下で仰臥位固定し、気道確保を行った。鎮痛薬として酒石酸ブトルファノールを筋肉内または静脈内に投与し、切開部には塩酸プロカインを塗布した。ミラー社製カテーテル先端型圧トランスデューサー(2Fr)を右総頸動脈から上行大動脈(AA)へ挿入し、もう 1 本のカテーテル圧トランスデューサーを右腕頭動脈にまで挿入した。さらに、右橈骨動脈より別のカテーテル圧トランスデューサーを上腕動脈遠位部(Br)にまで挿入した。気胸を起こさないように注意深く開胸し、右心房にはペースング用電極を装着した。超音波血流計プローブは、

上行大動脈、右鎖骨下動脈起始部(SC)および右上腕動脈遠位部～中央部に装着した。

- (2) 血管作動薬投与前において、レギュラーペースングに続いてランダムペースングを行った際の圧脈波と血流波を上記 3 か所で同時記録した。つぎに、シリンジポンプを用い、昇圧薬アンジオテンシン(Ang)を耳静脈から平均血圧が 140 mmHg 付近に達するまで持続的に投与した際の圧脈波と血流波の応答を、レギュラーペースング下および非ペースング下に上記 3 か所で同時記録した。続いて、降圧薬塩酸ニトロプルシッド(NTP)を平均血圧レベルが 80 mmHg 付近に低下するまで持続的に静脈内に投与し、圧脈波と血流波の応答を同様に記録した。圧脈波と血流波は A/D 変換装置を介して 1 ms 毎にパーソナルコンピューターで記録した。
- (3) 測定終了後、ウサギを安楽死させ、大動脈を起始部から総腸骨動脈分岐部まで摘出し、長軸方向に切開して内膜面の画像をスキャナーでパーソナルコンピューターに取り込み、硬化病変部および大動脈全体の面積を画像解析ソフトを用いて求め、病変面積率を算出した。
- (4) レギュラーペースング下で記録した圧脈波および血流波は、それぞれ連続する 20 心拍分を解析した。圧脈波は 4 次微分波を求め、原波形が Murgó らの分類で Type A の場合、4 次微分波が 2 番目に上方から下方へと基線と交わる時点を原波形の収縮期前方成分のピークとした。一方、原波形が Type C の場合、4 次微分波が 3 番目に下方から上方へと基線と交わる時点を原波形の収縮期後方成分のピークとした。圧脈波に占める反射波成分の割合を示す指標である augmentation index (AI)は、 S_2/S_1 として算出した。但し、 S_1 は収縮期前方成分の大きさ、 S_2 は収縮期後方成分の大きさである。
- (5) ウサギの前肢動脈系での血圧脈波伝播の詳細を解析し、脈波増幅(PPA)および $pSBP_2 \cdot pSBP_m$ と cSBP とを関連付けるメカニズムを明らかにするため、連続する 10 心拍の血圧・血流加算平均波形データを用い、離散フーリエ変換(DFT)によるインピーダンス解析結果から特性インピーダンスを得て Westerhof らの方法に基づく波形分離解析を行った。すなわち、各測定部位の前進波 Pf と後退波 Pb(反射波)を分離し、それぞれの圧脈波伝播に伴う変化を鎖骨下動脈分岐直後 SC の前進波(Pf_{SC}; 前肢動脈系への入力波)と比較し、相関係数と誤差の RMS (RMSE)で評価した。

4. 研究成果

(1) 粥状硬化病変の加齢に伴う変化
大動脈粥状硬化病変面積率は、24 か月齢の方が有意に大きかった($p < 0.01$)。

(2) 末梢動脈 AI の中心動脈 AI への追従性
12 および 24 か月齢の正常群、KHC 群ともに NTP による降圧および Ang による昇圧に伴って、AA と Br における圧脈波の振幅はそれぞれ減少および増加した。AA(cAI)と Br(pAI)の AI は、両月齢の正常群および KHC 群ともに血管作動薬投与によりほぼ平行して変化し、両部位での AI の回帰関係は保存されていた。また、cAI と pAI は強い相関(いずれも $p < 0.001$)を示した。

(3) 伝達関数を用いない末梢圧脈波から中心血圧の推定法の実験的検討
12 および 24 か月齢の正常群および KHC 群ともに、pSBP(いずれも $p < 0.001$)、pSBP₂(いずれも $p < 0.001$)および pSBP と pSBP₂の平均値(pSBP_m)(いずれも $p < 0.001$)は、それぞれ cSBP と強い相関関係を示した。Bland & Altman plot を用い、pSBP と cSBP の差を縦軸に、pSBP と cSBP の平均値を横軸にプロットすると、pSBP-cSBP は血圧レベルの上昇に伴い有意に下降した(図 1A および図 2A)。pSBP₂ と cSBP の差を縦軸に、pSBP₂ と cSBP の平均値を横軸にプロットすると、pSBP₂-cSBP はこれらの平均値の上昇に伴い有意に増加した(図 1B および

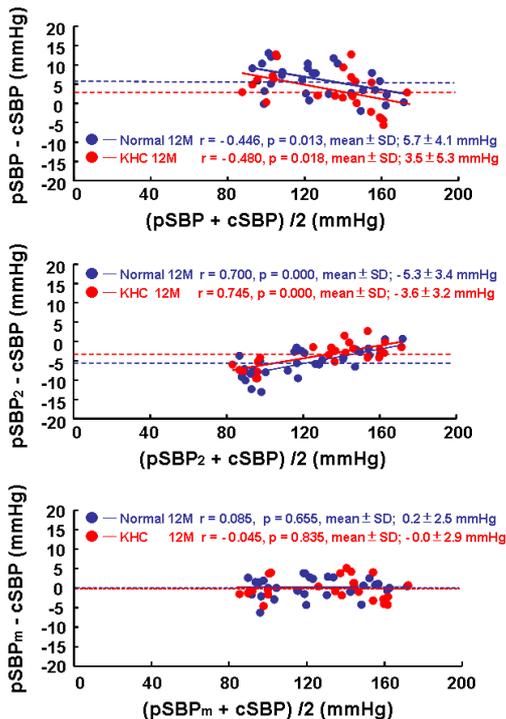


図 1 Bland & Altman plot による 12 か月齢の正常および KHC ウサギにおける cSBP と pSBP、cSBP と pSBP₂ および cSBP と pSBP_m との関係

図 2B)。

pSBP₂の代わりに pSBP と pSBP₂の平均値(pSBP_m)を用いると、pSBP_m-cSBP の平均値は、血圧レベルに依存した pSBP および pSBP₂ と cSBP との関係が相殺されるために、12 および 24 か月齢の正常群、KHC 群ともにほぼゼロであり、pSBP_m と cSBP の差の標準偏差は、pSBP₂を用いた場合よりはるかに小さかった(図 1C および図 2C)。

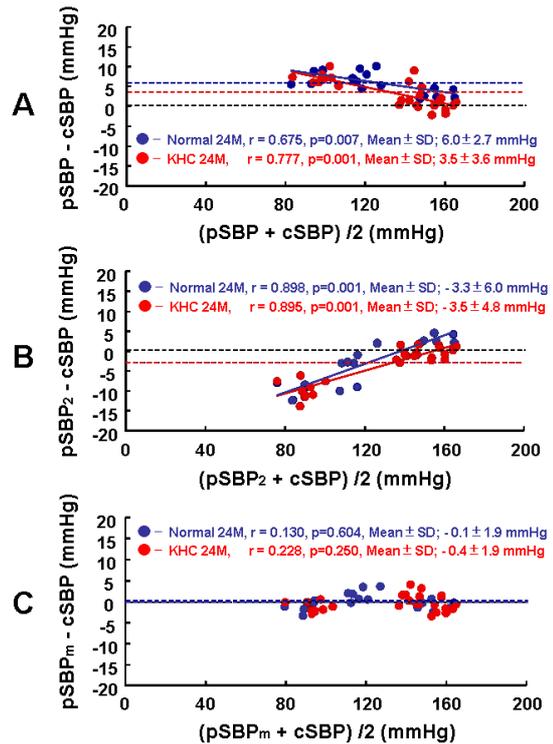


図 2 Bland & Altman plot による 24 か月齢の正常および KHC ウサギにおける cSBP と pSBP、cSBP と pSBP₂ および cSBP と pSBP_m との関係

(4) 末梢動脈における中心血圧の amplification

末梢動脈圧の中心動脈圧に対する%である pAI (%) と pSBP-cSBP との関係は、12 および 24 か月齢の正常群および KHC 群ともに pAI (%) と pSBP₂-cSBP との関係と鏡像的であった。したがって、単純にそれらの平均値 pSBP_mを取ると、上記の関係は相殺され、pAI (%) と pSBP_m-cSBP との関係はフラットになった。このことは、pSBP_mが cSBP に近似する理由の一つと考えられる。

(5) 波形分離解析による前肢動脈系での圧脈波伝播の詳細

P_{SC} は近傍の大動脈圧 P_{AA} に類似しているが、成分波 Pf_{SC} と Pf_{AA} の類似性は低い。すなわち、Pf_{AA} がそのまま前肢動脈を伝播するわけではないことが確認できた。そこで、分岐部で形成された入力波 Pf_{SC} の末梢への伝播を中心に検討したところ、中心側の Pf_{SC} と末梢

Pf_Br の一致性は、観測圧波形 (P_SC と P_BR ; $r=0.96$, $RMSE=2.8$ mmHg) に対し有意に高い ($r=0.99$, $RMSE=1.0$ mmHg, ともに $p<0.001$) ことが判明した (図 3)。また、前進波成分 Pf_SC は末梢観測波形 P_BR と高い相似性を示した ($r=0.98$, $p<0.001$)。

以上の所見は、上肢動脈系起始部に既に存在する反射成分波との差圧分が大動脈圧 P_AA から前進波 Pf_SC として入力され、変化せずに末梢に伝播して Pf_BR となる一方、上肢末梢では短い反射距離(時間)で反射した末梢後退波 Pb_Br が前進波 Pf_Br とほぼ同相かつ相似波形で重畳するため、上肢動脈系起始部(SC)で形成された Pf_SC と相似性が高い末梢圧波形 P_BR が形成されることを示唆している。また、用いた波形分離解析は、末梢の圧脈波反射現象のみを考慮した方法であることから、末梢圧脈波の形成または脈圧増幅現象のメカニズムとして、圧脈波反射以外の動脈の tapering による振幅拡大、脈波伝播速度の周波数依存性および圧依存性と血流速の影響による圧波形変化、末梢動脈での流速低下による圧ポテンシャル(側圧)上昇(Bernoulli の法則)等の要因の寄与は小さいことが示唆された。

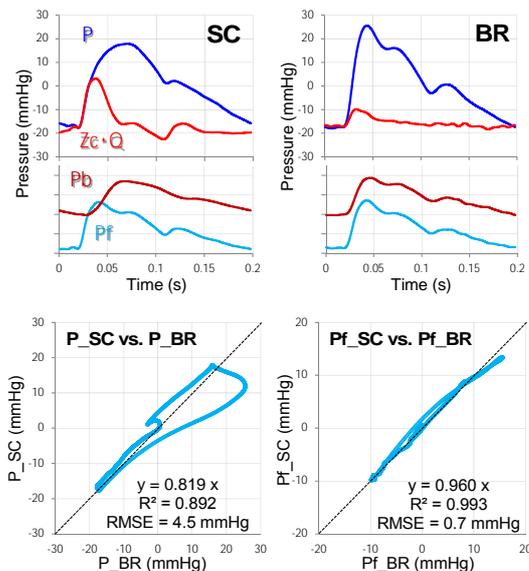


図 3 前肢動脈系の圧脈波伝播の詳細(波形分離解析結果の 1 例)

(6) 分担研究者 宮下はヒトの臨床データでも、(4)で記載した結果と同等の末梢圧 SBP と SBP₂ の cSBP に対する誤差 (bias) が rAI (%) との鏡像的回帰関係が同様に認められることを以前に確認している(雑誌論文)が、その機序を解明するため、心臓カテーテル患者 20 名の観血の大動脈・橈骨動脈圧トノメトリー波形同時記録の既存データを用い、DFT 周波数成分

解析を行った結果を同論文に記載した。すなわち、中心大動脈と末梢動脈の圧脈波 DFT スペクトルの比較で、第 1 高調波 (H1) には伝播による増幅はみられないのに対し、H2 以上の成分では顕著な増幅がみられた。末梢動脈収縮期第 2 ピークは大動脈の augmentation peak の時相に近く、低周波の H1 ~ H2 が主要な構成成分で、伝播による変化が小さいのに対し、第 1 ピークは H4 の関与が大きく増幅による変化が大きい。この現象が SBP₂ 法の基礎になっているものと考えられた。さらに、各ハーモニック成分の位相関係およびその伝播による変化には個体差が小さく、第 2 ピークでの H2 ~ H5 の変化と PPA の対応するハーモニック成分の伝播による変化が鏡像的(相殺される関係)になることが示唆され、SBP_m の特性の少なくとも一部を説明しうる結果と考えられた。

(7) **[結論]** 末梢動脈収縮期第 1 ピークと第 2 ピークとの平均値 pSBP_m は、月齢、動脈硬化の有無、進行度、血圧レベルにかかわらず中心血圧の簡便かつ正確な推定法として有用である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 7 件)

Katsuda S, Takazawa K, Miyake M, Kobayashi D, Kusanagi M, Hazama A. Local pulse wave velocity directly reflects increased arterial stiffness in a restricted aortic region with progression of atherosclerotic lesions, *Hypertens Res*, 37: 2014. in press. 査読有り

Katsuda S, Miyashita H, Shimada K, Miyawaki Y, Kojima I, Shioyai Y, Hazama A: Subservient relationship of the peripheral second systolic pressure peak to central hemodynamic parameters is preserved irrespectively of atherosclerosis progression in hypercholesterolemic rabbits *Hypertens Res*, 37: 19-25, 2013. 査読有り

Miyashita H, Katsuda S: Basis of monitoring central blood pressure and hemodynamic parameters by peripheral arterial pulse waveform analyses. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013, 査読有り, 2013, 221-224
DOI: 10.1109/EMBC.2013.6609477

Miyashita H: Clinical assessment of central blood pressure. *Curr Hypertens Rev*, Vol.8, No.2, 2012, 80-90. 査読有り, DOI: 10.2174/157340212800840708
Uramura K, Maejima Y, Shimomura K,

Santoso P, Katsuda S, Kobayashi D, Jodo E, Kodaira M, Otgon-Uul Z, Yang Y, Sakuma K, Takigawa M, Hazama A, Yada T. Chronic phencyclidine treatment induces long-lasting glutamatergic activation of VTA dopamine neurons, *Neurosci Lett*, 564: 72-77, 2014. 査読有り

Katsuda S, Miyake M, Kobayashi D, Hazama H, Kusanagi M, Takazawa K: Does the augmentation index of pulse waves truly increase with progression of atherosclerosis? An experimental study with hypercholesterolemic rabbits, *Am J Hypertens*, 26: 311-317, 2013. 査読有り
Hayashi S, Obara S, Murakawa M, Hazama A, Kusanagi M, Katsuda S. To what extent does aortic pulse wave velocity estimate early atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi-hypercholesterolemic rabbits? *Hypertens Res*, 34: 559-564, 2011. 査読有り

[学会発表](計11件)

Katsuda S, Miyashita H. Estimation of central systolic blood pressure from peripheral pressure waves in rabbits with and without atherosclerosis using a new second systolic peak pressure-based method. 35th Annual International IEEE EMBS Conference (EMBC2013), Osaka, Jul. 3, 2013.

Miyashita H, Katsuda S. Basis of monitoring central blood pressure and hemodynamic parameters by peripheral arterial pulse waveform analyses. 35th Annual International IEEE EMBS Conference (EMBC2013), Osaka, Jul. 6, 2013.

宮下 洋, 勝田新一郎, 河野知記, 勝木孝明, 島田和幸, 苅尾七臣. 末梢血圧と中心血圧の違いの物理的基礎と臨床的な意味. 第13回臨床血圧脈波研究会, 大阪, 2013/6/8.

宮下 洋, 勝田新一郎, 苅尾七臣. 上肢動脈系における脈波増幅のメカニズム. ウサギでの高精度データによる脈波伝播の実証的検討. 第53回脈波・加速度脈波研究会, 東京, 2013/6/1.

宮下 洋, 河野知記, 星野史博, 勝田新一郎, 苅尾七臣. 収縮期血圧が一致する理由: 脈波波形周波数成分分析による検討. 第24回血圧管理研究会, 京都, 2012/12/1.

勝田新一郎, 宮下 洋, 塩貝有里, 小嶋 巖, 宮脇義徳, 挾間章博. 伝達関数を用いない末梢動脈圧脈波から中心動脈圧の推定法の粥状硬化進行の影響についての検討. 第49回日本臨床生理学会総会(サテライト研究会 第6回加速度脈波研究会), 長崎,

2012/10/19.

宮下 洋, 勝田新一郎, 苅尾七臣: 橈骨動脈収縮後期血圧(rSBP₂)に基づく中心血圧関連指標推定の妥当性に関する基礎的検討. 第49回日本臨床生理学会総会(サテライト研究会 第6回加速度脈波研究会), 長崎, 2012/10/19.

Miyashita H, Kawano T, Hoshino F, Katsuda S, Shimada K: Impact of racial difference compensation in generalized pressure transfer function-based central blood pressure estimation from the radial artery pressure waveform. The 22th European Society of Hypertension (22th ESH), London, 26th, Apr. 2012.

宮下 洋, 河野知記, 星野史博, 勝田新一郎, 苅尾七臣, 島田和幸. 一般化大動脈橈骨動脈圧伝達関数(GTF)法による中心血圧推定における人種差補正の効果. 第23回血圧管理研究会, 京都, 2011/12/3.

宮下 洋, 勝田新一郎, 島田和幸. 日本人仕様 GTF(大動脈-橈骨動脈一般化伝達関数)による中心血圧推定の評価. 第48回日本臨床生理学会総会, 東京, 2011/11/5.

勝田新一郎, 宮下 洋, 島田和幸, 小嶋 巖, 宮脇義徳, 挾間章博. 粥状硬化進行による中心動脈と末梢動脈圧波 augmentation index の追従性の検討. 第48回日本臨床生理学会総会, 東京, 2011/11/5.

[図書](計2件)

勝田新一郎, 心電図検査の実際(ウサギ), 血圧検査の基礎と実際(ウサギ), 「基礎と臨床のための動物の心電図・心エコー・血圧・病理学検査」, 菅野 茂, 局博一, 桑原正貴, 中田義禮 編, 増補改訂版, 第 章, p.59-64, 第 章, p.121-128, アドスリ -, 東京, 2013.

宮下 洋, 末梢血圧と中心血圧の違いの物理的基礎と臨床的な意味. *Arterial Stiffness*, No.19, p.30-31, メジカルビュー社, 2013.

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

勝田 新一郎 (SHIN-ICHIRO KATSUDA)
福島県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：23500522

(2) 研究分担者

宮下 洋 (MIYASHITA HIROSHI)
自治医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90301449

(3) 連携研究者

()

研究者番号：