

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590878

研究課題名(和文) 血圧変動性を重視した新たな高齢者循環管理：次世代型血圧センシングの開発

研究課題名(英文) New strategy for blood pressure management with detection of inappropriate blood pressure variability in the elderly: Development of useful cuff-less 'Wearable blood pressure sensor'

研究代表者

飯島 勝矢 (IIJIMA, KATSUYA)

東京大学・高齢社会総合研究機構・准教授

研究者番号：00334384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：臨床研究：東日本大震災直後から釜石市仮設住宅高齢者に対し見守り機能を兼ねた血圧遠隔管理システムを3年間継続し、血圧管理に加え本人の健康増進への意識啓発や閉じこもり予防への付加的効果も得ることが出来た。高齢者血圧管理における超短期変動に焦点をあて「ウェアラブル血圧センサー」を開発・臨床診療導入し、降圧管理への有用性を確認した。

基礎研究：過度な血圧変動を生み出す主病態の一つが血管石灰化による動脈壁硬化であるため、慢性腎不全による高リン血症を臨床背景として、新たな血管石灰化ex vivoモデル(マウス大動脈摘出下、高リン状態での培養による大動脈切片の石灰化誘導)を構築し、その優位性を確認し得た。

研究成果の概要(英文)：<Research No.1> After East Japan earthquake, the remote control system of blood pressure (BP) in elderly evacuees in Kamaishi city was conducted. This challenging system could reflect inadequate BP variability (BPV) quickly and accurately and may give them additional effects on awareness to health promotion and homebound prevention.

<Research No.2> We developed wearable continuous BP monitoring sensor without a cuff-stress in the elderly. This device might approach to the potential to achieve the quality-up of treatment strategy with consideration for very short-term BPV.

<Research No.3> We established the great experimental model of vascular calcification (VC) using organ culture of aorta. Aortas were dissected from mice and cultured with inorganic phosphate to induce VC. This organ culture ex-vivo model of VC can achieve to assess morphometric and phenotypic changes and so on. It suggests that this model will be useful to explore the molecular mechanisms of VC and senescent pathology.

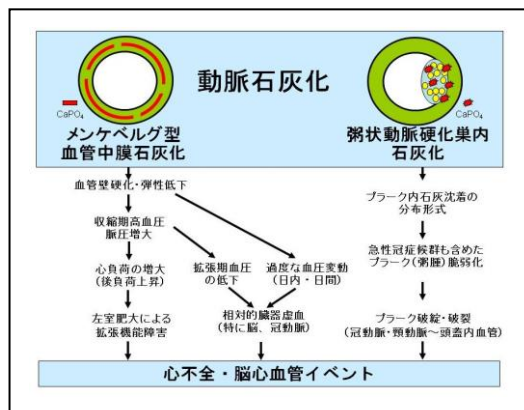
研究分野：老年医学

キーワード：血圧変動 動脈壁硬化 ウェアラブル血圧センシング 動脈石灰化 ex vivo新実験モデル構築 被災地
血圧遠隔管理システム

1. 研究開始当初の背景

未曾有の高齢化が進む今、高齢者の慢性疾患管理が重要になっている。中でも高血圧罹患率は非常に高い。高血圧を基盤とする様々な疾病の予防には普段からの厳格な管理が必要であるが、その達成には、高齢者高血圧の特徴を熟知する必要がある。いわゆる血管老化とは、大動脈から中小の筋性動脈を中心に「動脈壁硬化」に代表され、その原因にはコラーゲン沈着や弾性線維エラスチンの脱落・変性などに加えて、過剰な石灰化がある。図1に示すように、血管石灰化により動脈壁硬化がさらに進展することで Windkessel(ふいご)機能が低下し、孤立性収縮期高血圧を呈しやすくなる(Iijima K. et al; J Atheroscler Thromb. 2009;16:256-64. Iijima K. et al; Atherosclerosis. 2010;210:137-44)。その結果、拡張期血圧はあまり高値を示さず、症例によっては冠動脈還流圧の低下が惹起される。もう一つの特徴として、圧受容器反射機能の低下などにより血圧の自動調節が破綻し、著明な血圧変動を起こしやすくなっていく。その過度の血圧変動が脳心血管疾患の発症や相対的臓器虚血を惹起し、特に脳虚血の場合にはめまいや立ちくらみ、排尿後の失神、ひいては転倒リスクにつながる。さらに詳細な病態としては脳の多発性ラクナ梗塞や広汎な白質病変を惹起することにもつながり、認知機能低下の温床にもなる可能性が非常に高い。これらの現象は高齢者本人の生活の幅や質、いわゆる日常生活活動度 ADL を大きく損ねる契機となってしまう。よって、「いかに『高齢者の血圧変動』をより詳細に、かつ簡便に評価し、そして臨床診療における高齢者の包括的健康管理に活用するか」が超高齢化社会の大きな課題の一つと言える。

(図1) 血管石灰化を背景とした循環動態の変化と心血管イベント発症との関連



血圧変動には①24時間自由行動下自動血圧測定(Ambulatory Blood Pressure Monitoring: ABPM)から判定される「血圧の日内変動」と②自宅での血圧連日測定による「日間変動」の2つがある。どちらも変動のレベルが大きいほど、脳心血管イベント発症のリスクが高いことは数多くの臨床研究

によって報告されており、我々も同様の結果を報告している(Eto M, Iijima K, et al: Hypertens Res. 2005;28:1-7)。さらに高齢者の血圧短期変動の中には起立性低血圧や食後低血圧も含まれ、日常生活に障害を惹起しやすい。また、逆に身体的負荷・精神的ストレスによる過剰な昇圧なども代表的であり、両面とも軽視することは出来ない。震災列島である日本において過去の大震災発生後の血圧管理の不十分さが言われてきたが、今回、東日本大震災により甚大な被害を受けた東北地方沿岸部は元来、塩分摂取量が多く脳卒中発症が多い地域とされており、発災後半年以上が経過した今、以前にもまして慢性期以降の血圧管理が大きく問われている。しかし、従来のカフ式血圧測定では頻回な測定に限界があり、同時にカフでの圧迫により患者さんへの負担も増える。さらに、実際の臨床現場では医療機関における外来受診時の単回測定によってワンポイントで評価されており、個々の血圧変動の実態を把握することが出来ていないのが現状である。

2. 研究の目的

高齢者の循環動態の管理を難しくしているのが「過度な血圧変動」である。それにより、慢性的に相対的臓器虚血が誘発され、最終的に様々な疾患や立ちくらみやめまい、転倒リスク、排尿後失神など老年症候群の発症につながる。

我々は従来のカフ圧迫を必要としない一心拍毎の連続的血压センシングを可能にしたウェアラブル血压センサーを用いて、高齢者の『超短期変動』を可視化し、より細やかな循環管理の提供を目的とした。

さらに、大震災後の被災地での血圧遠隔管理を通じて、慢性期におけるストレスの影響や季節変動を確認し、高血圧を背景とする疾患発症の予防に努める。

この血圧変動性には血管石灰化を基盤とする動脈壁硬化が関わっており、動物モデルを用いて血管石灰化の分子機序・発症要因に対して基礎的検討も行う。これらの研究から、個々の高齢者のQOLを維持し、サクセスフル・エイジングの達成を最終的な目的とした。

下記のような目的・達成目標を掲げた。

【臨床研究】

我々は、カフなしで脈波伝播速度を用いて連続的に一心拍毎の血圧をモニタリングできる血圧センサーを東京大学工学部(山田一郎教授研究室)と共同で開発し、臨床への応用を進めてきた。具体的には、心電のR波と脈波の立ち上がり点の時間差である脈波伝達時間(Pulse Arrival Time: PAT)から、収縮期血圧値を算出することで血圧推定を行っている。脈波の計測部位としては、体動による変化を最低限に抑えられる目的で耳垂を選択している。高齢者での短期変動に注目し、このウェアラブル血圧センサーを用いた臨

床研究を行う。特に、様々な負荷に対する短時間での昇圧変化、および日常生活の中での起立時や食後、排泄時などの血圧低下など、『超』短期変動に焦点を合わせ、高齢者の臨床病態や慢性脳虚血への影響、さらには老年症候群との関連を検討した。また被災地の仮設住宅への入居高齢者を中心に、仮設住居内での自動血圧計を用いた自己測定を行い、血圧データを送信することにより東京大学において遠隔管理システムを実施し、現地の医療機関との連携下で大災害後の慢性期におけるきめ細やかな健康管理サービスを施行した。

【基礎研究】

高齢者における過度な血圧変動には、『血管石灰化』を基盤とする動脈壁硬化が大きく関わっており、特に動物実験を用いてその分子機序・発症要因をより詳細に解明し、予防・治療戦略に結び付けたい。すでに、我々は血管中膜を構成している血管平滑筋細胞が様々な因子によって能動的に骨組織に類似した変化を見せることを同定し、そこに同細胞の細胞老化現象と大きく関与していることを報告している (Iijima K, et al: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2054-62)。さらに、石灰沈着に先行しアポトーシス現象が必須であることも解明し、多くの論文により報告してきた (Son BK, Iijima K, et al. *Circ Res.* 2006;98:1024-31, *J Atheroscler Thromb.* 2008;15:63-8.)。よって、本研究では動物モデルを用いて血管石灰化の発症要因を解明しながら、動脈壁硬化と血圧変動との関連を分子生物学的に検討した。

3. 研究の方法

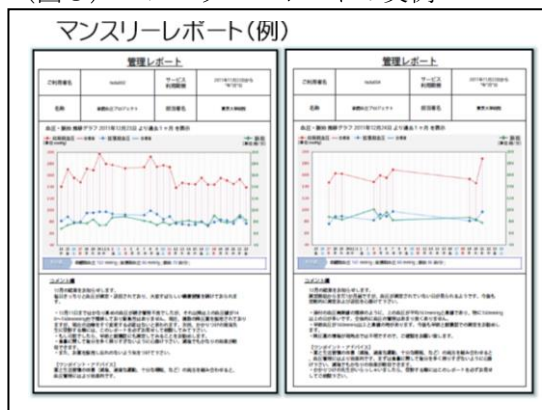
【臨床研究①】

東日本大震災の直後から仮設住宅高齢者に対して見守り機能を兼ねた血圧遠隔管理システムを3年間継続してきた。岩手県釜石市平田総合運動場および大槌町吉里吉里地区参加者に対して自己測定（朝夕2回）後にデータ送信し、判読後に月1回マンスリーレポートを現地にフィードバックした。

(図2) 血圧遠隔管理システムの説明風景



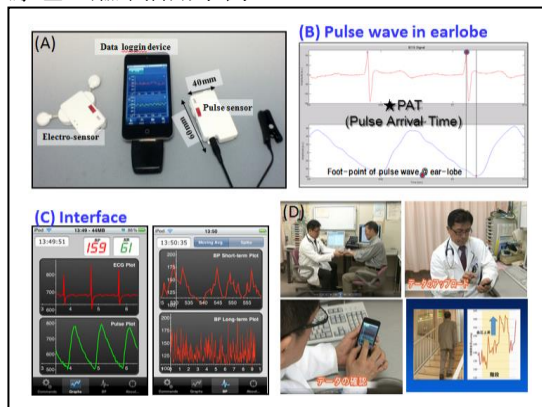
(図3) マンスリーレポートの実例



【臨床研究②】

高齢者血圧管理では動脈壁硬化を背景に血圧変動が大きくなる。そこで超短期変動に焦点をあて「ウェアラブル血圧センサー」を臨床診療に導入し、降圧管理への有用性を検討した。

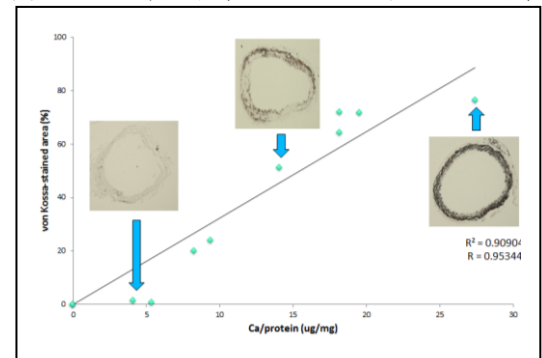
(図4) ウェアラブル血圧センサーの概要・原理・臨床活用事例



【基礎研究】

過度な血圧変動を生み出す主病態の一つが血管石灰化による動脈壁硬化である。慢性腎不全による高リン血症を臨床背景として、新たな血管石灰化 ex vivo モデルを構築する。具体的には、マウス大動脈摘出下で高リン状態での培養による大動脈切片の石灰化誘導し、石灰化の定量評価と様々な関連因子の発現調節を分子生物学的的手法にて評価をした。

(図5) マウス大動脈切片に対する高リン培養による血管石灰化 ex vivo 実験モデル構築

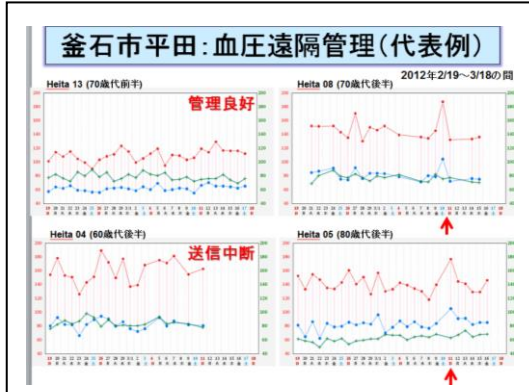


4. 研究成果

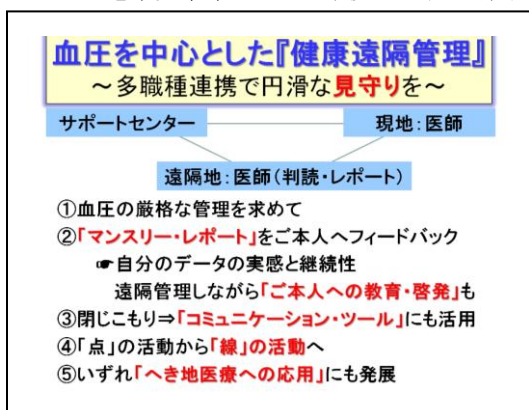
【臨床研究①】

季節性変動も如実に把握でき、かつ本人の健康増進への意識啓発および閉じこもり予防への付加的効果も得ることが出来た。特に管理不良や過剰な血圧変動等に対する確に評価し、現地のかかりつけ医による治療へも反映もできた。

(図6) 遠隔データ管理の実例：連日測定し管理良好の例や測定が途中で中断され管理具合も不良である例もある。また、東日本大震災の発災からちょうど1年後には血圧の過剰な上昇が捉まえられたケースもあった。



(図7) 3年間継続してきた血圧遠隔管理システムの意義・位置付け・今後の展開と期待



【臨床研究②】

東大病院老年病科の高齢外来患者の自由行動下(外来入室時の白衣現象、階段昇降や長距離歩行、休憩等)において、過度な血圧上昇の遷延や過降圧など自由行動下での血圧変動を描出した。

(図8) 様々な条件下での血圧昇降

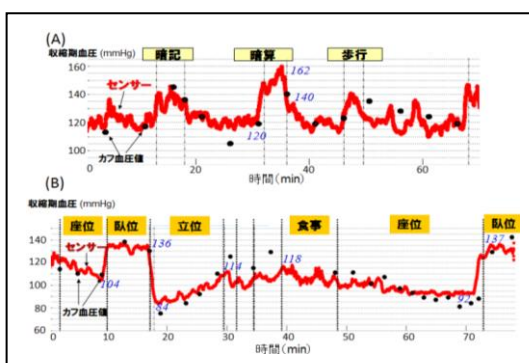
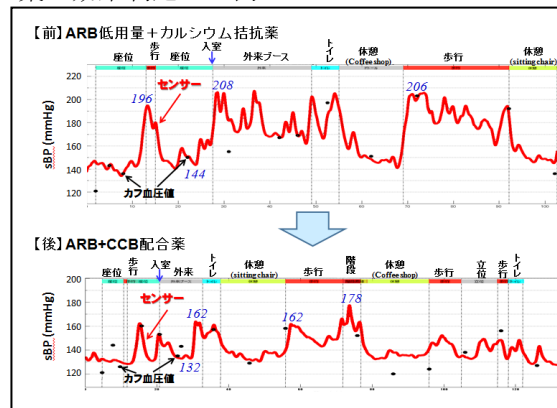


図8においては、メンタルストレス反応性昇圧(上段)および起立性低血圧および食後低血圧(下段)の1例を示している。本センサーにより、鋭敏に血圧値の昇降を描出出来ており、また従来のカフ血圧値とも大幅な差異は認めなかった。さらに、このデバイスにより心負荷の指標の一つとされている「Double Product(収縮期血圧と心拍数の積)」も算出・描出することができることから、心機能低下症例に対しての過剰な負荷予防にも有用であった(図未掲載)。

また、図9上段に外來自由行動下血圧の1例を示す。外來での呼び出しや階段昇降、長距離散歩などで急激に血圧上昇していることが分かり、逆に休憩動作により比較的迅速にクールダウンしていることも判明した。同一朝礼において、図9下段には自由行動下での降圧薬の効果判定の結果を示す。降圧薬の処方内容としては、(前) ARB 低用量とカルシウム拮抗薬の2種類⇒(後) ARB とカルシウム拮抗薬の配合剤へ切替を行った。降圧薬の変更などにおいても、より自由行動下でのデータを基に管理が出来、降圧管理の質の向上に繋げる可能性を示すことが出来た。

(図9) 外來自由行動下の血圧、および降圧薬の効果判定の1例



(図10) ウェアラブル血圧センサーの有用性

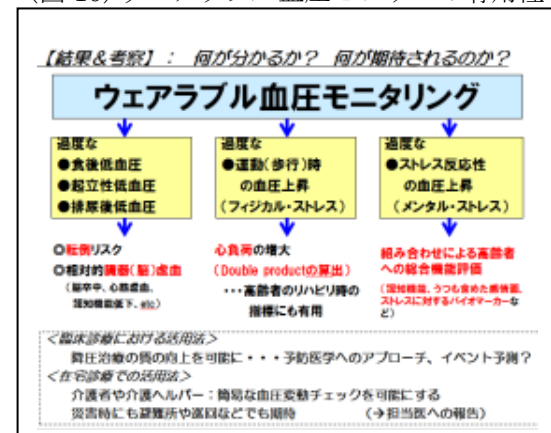


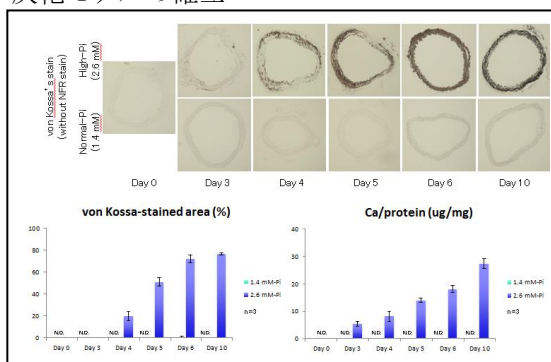
図10に示すように、本センサーにより様々な状況下における血圧の昇降を描出することが出来ることを臨床症例を用いて検証し得た。この有効性は単なる血圧の厳格管理だけではなく、過度な降圧管理や血圧変動の確

認、ひいては臓器虚血に伴うめまい・立ちくらみや転倒リスクにも大きな優位性を発揮する可能性がある。いずれは地域医療の場にも応用され、よりリアルタイムに情報共有がされ、よりきめ細やかな管理を達成してくれることは間違いない。

【基礎研究】

まず、野生型マウスから摘出した 5 mm 長の胸部大動脈切片を、細胞培養プレートにて、リン濃度 1.4 mM の DMEM に無機リンを添加して 2.6 mM に調整した高リン濃度培養液で培養した結果、胸部大動脈切片平滑筋層の石灰化が von Kossa 染色にて同定された。

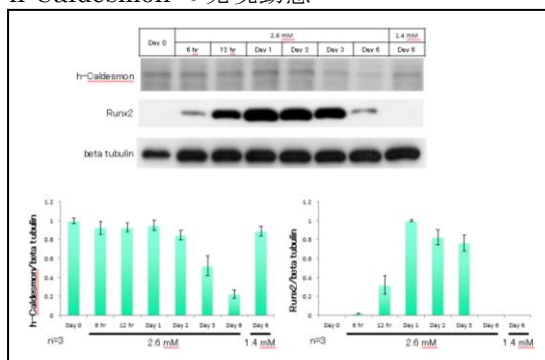
(図 1 1) 高リン刺激による ex vivo 血管石灰化モデルの確立



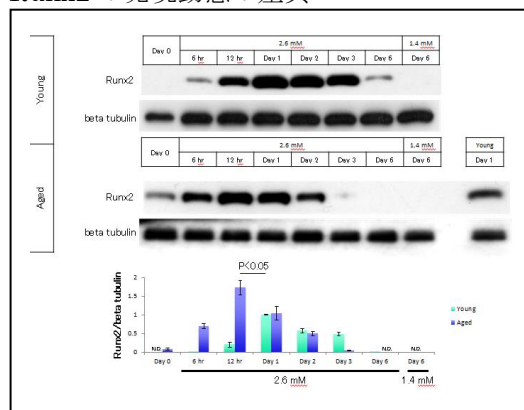
本実験モデルが高リン刺激による大動脈平滑筋層の石灰化を惹起できたことから、腎不全と同様にメンケベルグ型血管石灰化を特徴の一つとする血管の加齢性変化について、野生型の若齢マウス (12~18 週齢) と高齢マウス (40~52 週齢) の胸部大動脈切片を用い、それぞれ高リン刺激による石灰化を観察した。若齢マウスと比較して、高齢マウスの胸部大動脈切片は、同一の高リン刺激にて石灰化の程度が亢進していた。以上より、加齢が血管石灰化の危険因子である可能性が示唆された。

また、血管石灰化の過程において、その機序のひとつである血管平滑筋細胞の骨芽細胞様形質転換が、本実験モデルにおける Runx2、h-Caldesmon の発現動態より分子生物学的に認められた。以上より、本実験モデルが、石灰化像の観察だけにとどまらず、血管で生じている血管石灰化の分子機序をも探求できる可能性が示された。

(図 1 2) 本実験モデルにおける Runx2、h-Caldesmon の発現動態



(図 1 3) 若齢マウスと老齢マウスにおける Runx2 の発現動態の差異



次に、本実験モデルが病態モデルマウスにも適用できるかを検討するため、血管石灰化を呈する臨床病態として、Streptozocin 腹腔内投与による糖尿病モデルマウスを用いた。対照群と比較して、糖尿病を発症したマウスから摘出した胸部大動脈は、高リン刺激を加えると、より石灰化しやすいという Legacy effect が示唆され、本実験モデルが病態モデルマウスにも適用できる可能性が示された。

更に、本実験モデルの遺伝子改変マウスへの適用を検討するために、Sirt1 ヘテロノックアウトマウス (Sirt1+/-マウス) を用いた。Sirt1 は老化制御遺伝子として知られており、HASMC を用いた研究にて、Sirt1 が血管石灰化に対する保護作用を有していることが報告されている。

Sirt1+/+マウスと比較して、Sirt1+/-マウスから摘出した胸部大動脈では高リン刺激による石灰化が亢進し、本実験モデルにおいても Sirt1 の血管石灰化に対する保護作用が認められたことから、本実験モデルが遺伝子改変マウスにも適用できる可能性が示された。

以上より、本研究にて創案した、高リン刺激にて胸部大動脈切片に石灰化を誘導するという新たな実験モデルが、加齢や病態といった血管の背景を反映した石灰化像を観察できるだけではなく、血管石灰化で生じている血管平滑筋細胞の骨芽細胞様形質転換といった分子機序をも再現しており、さらには遺伝子改変マウスにも適用できることから、分子生物学的な研究にも利用できる可能性が示唆され、本研究が今後の血管石灰化研究の発展に寄与すると考えられた。

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 14 件)

1. Iijima K, Ito Y, Son BK, Akishita M, Ouchi Y. Pravastatin and Olmesartan Synergistically Ameliorate Renal Failure-Induced Vascular Calcification. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(9):917-29.
2. Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Iijima K, et al. Association of decreased

- sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(1):159-66.
3. Iijima K. Learn from the importance of physical activity level in the elderly. How should we encourage and keep it?. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2013;50(1):56-9.
 4. Iijima K. Actions of the Japan Geriatric Society on the 2011 Great East Japan Earthquake: Emerging issues of a "super-aging" society. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2013;50(4):510-4.
 5. Ota H, Iijima K., Eto M, et al. trans-Resveratrol in Gnetum gnemon Protects against Oxidative-Stress-Induced Endothelial Senescence. *J Nat Prod.* 2013;76(7):1242-7.
 6. Yonenaga A, Ota H, Iijima K., et al. Marked improvement of elderly postprandial hypotension by dipeptidyl peptidase IV inhibitor. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13(1):227-9.
 7. Son BK, Akishita M, Iijima K., et al. Thrombomodulin, a novel molecule regulating inorganic phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification. *J Mol Cell Cardiol.* 2013 Mar;56:72-80.
 8. Iijima K. Molecular mechanism of vascular calcification: Essential role of mammalian sirtuin SIRT1 in cellular senescence. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2012;49(3):307-10.
 9. Takahashi T, Matsumoto S, Iijima K., Morimoto S. Guidelines for Nonmedical Care Providers to Manage the First Step of Emergency Triage of Elderly Evacuees: Downloaded via Smart Phones in Japan. *J Experimental and Clinical Medicine.* 2012;59(11):2189-91.
 10. Iijima K. Hyperphosphatemia and cardiovascular diseases: Impact of vascular calcification and endothelial dysfunction. *Clin Calcium.* 2012;22(10):1505-13.
 11. Iijima K. Aging and vascular senescence: insights from clinical and basic approaches. *Nihon Rinsho.* 2011;69(10):294-9.
 12. Inajima T, Iijima K., Yanagimoto S, et al. Relation Between Blood Pressure Estimated by Pulse Wave Velocity and Directly Measured Arterial Pressure. *Journal of Robotics and Mechatronics* Vol.24 No.5, 2012.
 13. 飯島勝矢, 亀山祐美, 秋下雅弘, et al. 高齢者におけるウェアラブル血圧センサーの臨床応用: ~認知機能およびストレス感受性からみた血圧短期変動評価への有用性の検討~ Validity and Usefulness of 'Wearable Blood Pressure Sensing' for Detection of Inappropriate Short-Term Blood Pressure Variability in the Elderly: Impact of Cognitive Function and Stress Response. *人工知能学会論文誌*, 2012;27:40-45.
 14. Ota H, Iijima K., Ouchi Y, et al. Testosterone Deficiency Accelerates Neuronal and Vascular Aging of SAMP8 Mice: Protective Role of eNOS and SIRT1. *PLoS One.* 2012;7(1):e29598. Epub 2012 Jan 4.

[学会発表] (計 10 件)

1. Katsuya Iijima. 血圧変動性高血圧への治療戦略 Future Perspectives in New Approach using 'Cuff-less Wearable Blood Pressure Sensor' for Very Short-Term Blood Pressure Variability in the Elderly. 2014 年 日本循環器学会 Topics (2014 年 3 月) 東京
2. 飯島勝矢. 『ICT の進化と未病社会』見守り機能を兼ねた血圧遠隔管理システム: ~被災

- 地・岩手県釜石市での取り組みからのメッセージ~. 第 20 回日本未病システム学会学術総会 2013 年 11 月 9 日~10 日 (東京).
3. 稲島司, 飯島勝矢. 脈波伝播速度法を応用した非侵襲的収縮期血圧モニタリング: 観血的測定法との比較. 第 1 回看護理工学会学術集会 2013 年 7 月 1 日
 4. Katsuya Iijima. ANTAGONIZE CARDIO-VASCULAR AGEING: MECHANISMS OF VASCULAR AGING AND ITS REGULATION BY SIRTUIN ACTIVATION. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) 2013 2013 年 6 月 23 日~27 日 (韓国ソウル)
 5. Katsuya Iijima, Lopez Guillaume, Masaki Shuzo, et al. Advantageous Approach using 'Wearable Blood Pressure Sensor' to Achieve Appropriate Blood Pressure Control with Consideration for Very Short-Term Variability in Elderly. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) 2013 2013 年 6 月 23 日~27 日 (韓国ソウル)
 6. 飯島勝矢, 秋下雅弘, 大内尉義. 高齢者血圧管理におけるカフレス・ウェアラブル血圧センサーの有用性: 「超」短期血圧変動を意識した質の高い降圧治療を目指して. 第 2 回臨床高血圧フォーラム (2013 年 5 月 25~26 日: 東京)
 7. Katsuya Iijima, Koji Shibasaki, Minoru Kamata. Disasters and Cardiovascular Diseases: Comprehensive Management with Multidisciplinary Cooperation Utilizing Remote Blood Pressure Control for Elderly Evacuees: Learn from the Great East Japan Earthquake. 日本循環器学会 2013 年 3 月 15 日~17 日 (横浜)
 8. Katsuya Iijima, Lopez Guillaume, Masaki Shuzo, et al. Advantageous Approach of 'Wearable Blood Pressure Sensing' in Elderly: To Achieve Delicate BP Control with Consideration for Very Short-Term Variability. 日本循環器学会 2013 年 3 月 15 日~17 日 (横浜)
 9. 飯島勝矢, Lopez Guillaume, 酒造正樹, et al. <ハイテクオリティ血圧治療を目指す> カフ・レスのウェアラブル血圧センサーによる『超短期変動』を意識した高齢者高血圧マネジメント: ~その有用性と今後いかに従来の高血圧治療に反映させるのか~. 第 1 回臨床高血圧フォーラム (2012 年 5 月 12~13 日: 大阪)
 10. 飯島勝矢, Lopez Guillaume, 酒造正樹, et al. カフレス・ウェアラブル血圧センシングを用いた自由行動下での高齢者高血圧管理の試み Usefulness of cuff-less wearable blood pressure sensing on hypertensive management in the elderly under free activities. 2012 年 第 35 回 日本高血圧学会総会 (2012 年 9 月 20~22 日: 名古屋)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権] ○出願状況 (計 0 件)

[その他] ホームページ等なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者
飯島 勝矢 (東京大学・高齢社会総合研究機構・准教授)
研究者番号: 00334384

(2) 研究分担者
大田 秀隆 (東京大学・医学部附属病院・助教)
研究者番号: 20431869
柴崎 孝二 (東京大学・高齢社会総合研究機構・特任研究員)
研究者番号: 20625735