

令和元年6月18日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26293192

研究課題名(和文) ITマルチトリガー夜間家庭血圧モニタリングシステムの開発と臨床応用

研究課題名(英文) Research and development of IT multi-trigger nocturnal home blood pressure monitoring system and clinical study

研究代表者

苅尾 七臣 (Kario, Kazuomi)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：60285773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、新規・夜間家庭血圧モニタリングシステムの研究開発を行った。特に夜間低酸素や心拍変動で血圧測定を開始するトリガー家庭血圧モニタリングシステムは世界初である。本システムを用いて、治療抵抗性高血圧と睡眠時無呼吸症候群の患者を対象に、連日家庭血圧モニタリングを行い、著明な夜間血圧サージを感度よく検出した。この夜間血圧サージはREM睡眠で睡眠時無呼吸発作が長い場合に最大となった。さらに遠隔操作可能なマルチトリガーシステム(MIHOP)を開発し、夜間血圧の測定条件を検討した。全国多施設共同追跡研究では、コントロール不良夜間高血圧が独り立ちした予後リスクとなることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高血圧は、脳卒中や心筋梗塞など循環器疾患の最大のリスク因子の一つである。近年の国内外の高血圧治療ガイドラインでは、家庭血圧の重要性がますます強調されている。家庭血圧は通常、早朝と就寝時に測定するが、本研究では家庭で測定する夜間血圧に着目した。特に睡眠時無呼吸症候群は、夜間発症の突然死や心筋梗塞が多いが、その夜間発症誘因と考えられる夜間血圧サージを特異的にとらえる血圧計を世界で初めて開発し、家庭血圧モニタリングに導入した。夜間家庭血圧の臨床導入で、循環器疾患イベント発症ゼロを目指した、よりの確な個別高血圧診療が達成できる。

研究成果の概要(英文)：We have newly developed nocturnal home BP telemonitoring system. The concept of nocturnal home BP monitoring (HBPM) with trigger BP measurement is novel, and it successfully detected marked day-by-day variability of hypoxia-triggered nighttime BP surge in OSAS.

Using the trigger nocturnal HBPM, we have started the SPREAD registry. In the substudy with polysomnography data simultaneously collected, the major independent determinants of nocturnal BP surge are the lowest saturation of oxygen and REM sleep. As there is no consensus on measurement schedule of the nocturnal HBPM, we have tested the difference between the 2 schedules (measurement at AM2,3,4 o'clock; or 2, 3, 4-hrs after going to bed) and found no significant difference. In our nation-wide nocturnal home BP registry (JHOP Nocturnal BP study), uncontrolled nocturnal home BP is significant CV risk independently of office, morning home, and evening home BPs.

研究分野：循環器内科

キーワード：夜間血圧 スリープサージ トリガー血圧計 IT家庭血圧モニタリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

夜間高血圧は心血管疾患の強いリスク因子であるが、その測定・評価法は確立していない。我々はこれまでに、家庭血圧計で測定した夜間血圧（午前 2, 3, 4 時の平均）が 24 時間血圧モニタリング（**ABPM**）の夜間血圧よりも、より密接に臓器障害に関連していることを明らかにした。特に、睡眠時無呼吸症候群の特徴である血圧変動が大きい夜間高血圧は、夜間の著名な血圧変動により夜間発症の心血管イベントの誘因となると推定されるが、**ABPM** での一定間隔（通常 30 分間隔）測定では無呼吸発作時の血圧変動を過小評価してしまう。そこで、睡眠時無呼吸発作時の血圧変動を特異的に測定する世界初の夜間低酸素トリガー血圧計（**SP-1**）を開発した（**H21-25 年基盤研究 B_21390247**）。しかし、この **SP-1** は入院を要することから、利用できる対象者は限定的である。また、入院検査では、過労や飲酒などで憎悪する睡眠時無呼吸による急激な血圧上昇を過小評価する可能性があること等から、本技術の家庭血圧計への導入を検討した。

2. 研究の目的

本研究では、我々が開発した夜間低酸素トリガー血圧計（**SP-1**）技術を発展させ、【1】家庭血圧測定に応用し、心拍数をトリガー信号に加えた **IT** マルチトリガー夜間家庭血圧モニタリングシステム（**ISP**）を試作し、最終的に睡眠を妨げることなく、正確に血圧変動のピークを捉える連続測定 **ISP(CISP)**を開発する。【2】**ISP** で、ハイリスク高血圧患者 2000 名の夜間血圧を測定し、心血管イベントを追跡することにより、新規・夜間血圧リスク指標を創出し、その臨床的意義を検証する。さらに【3】臨床試験により、夜間血圧指標に対する治療効果を判定し、【4】国際比較研究を展開する。本研究により夜間睡眠血圧を含む家庭血圧の測定・評価法を確立し、国際標準化を図ることで、我が国が次世代の高血圧診療を牽引する基盤とする。

3. 研究の方法

(1) IT マルチトリガー夜間家庭血圧モニタリングシステム（**ISP**）の開発

我々が開発した夜間低酸素トリガー血圧計（**SP-1**）技術を発展させ、家庭血圧測定に応用し、心拍数をトリガー信号に加えた **IT** マルチトリガー夜間家庭血圧モニタリングシステム（**ISP**）を開発する。深睡眠で見られる一定時間の低心拍をトリガーにすることにより、夜間基底血圧を検出できる。

(2) **SPREAD (Sleep Pressure and disordered breathing in REsistant hypertension And cardiovascular Disease)** 研究

この家庭血圧計（**ISP**）を用いて、ハイリスク高血圧患者 2000 名の夜間血圧を測定（2 晩以上）し、心血管イベントを追跡する臨床研究を実施する。新規・夜間血圧リスク指標を創出し、その臨床的意義を検証する。サブ研究として、新規に閉塞性睡眠時無呼吸と診断された患者 42 名を対象に、**ISP** と **PSG** と同時装着し、サージ血圧の規定因子を検討する。

(3) 遠隔トリガーシステムの開発と夜間家庭血圧の測定スケジュールと臨床予後の検討

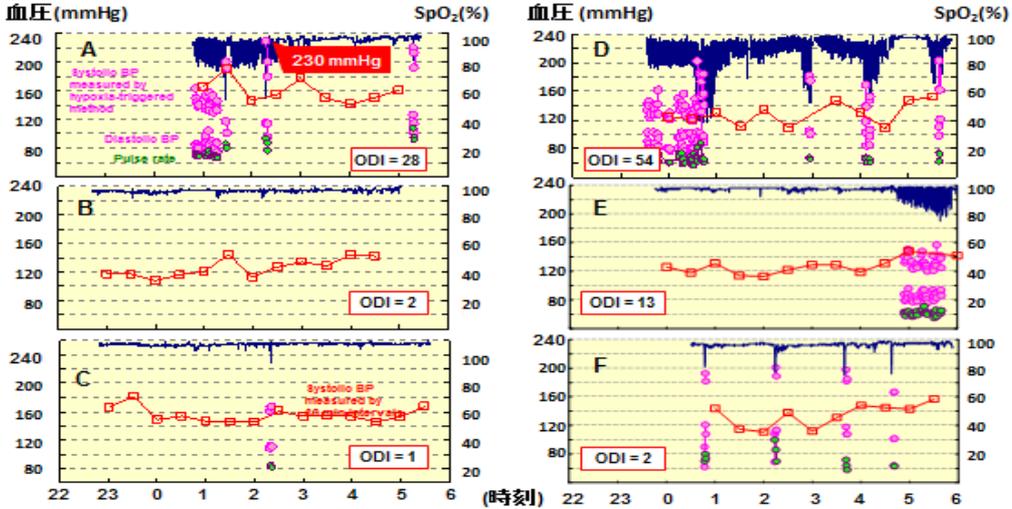
遠隔トリガーシステムであるマルチトリガー **IT** 家庭血圧モニタリングシステム（**MIHOP**）システムを開発する。夜間家庭血圧の標準的測定スケジュールは国際的にも定まっていない。開発した **MIHOP** を用いて高血圧患者 48 名を対象に、午前 2 時、3 時、4 時の定時設定法と、就寝後 2 時間後、3 時間後、4 時間後と個別就寝時設定法を、1 週間ずつクロスオーバーで検討する。さらに、既存コホートを用いて、午前 2 時、3 時、4 時の定時に 2 週間測定した夜間家庭血圧と予後との関連を検討する。

4. 研究成果

(1) IT マルチトリガー夜間家庭血圧モニタリングシステム（**ISP**）の開発

夜間低酸素トリガー血圧計を、家庭血圧計に応用し、低酸素に加え、心拍数をトリガー信号に加えた **IT** マルチトリガー夜間家庭血圧モニタリングシステム（**ISP**）を完成させた。リスク時の信号をトリガーに選択的に血圧を測定し、夜間睡眠時無呼吸発作時の著明なサージ血圧をとらえるコンセプトと家庭血圧計は世界で初めてである。**ISP** により、自宅で連日の睡眠時無呼吸症候群の無呼吸発作で誘発される夜間血圧サージを感度よくとらえることができた。図 1 に持続性陽圧呼吸療法（**CPAP**）中の重症睡眠時無呼吸症候群の連日夜間血圧モニタリングを示す。連日の **CPAP** アドヒアランスと夜間血圧サージの程度に著明な日間差が示され、**ISP** は、一日だけの特殊条件下の入院・睡眠ポリグラフ検査だけではわからない夜間サージリスクを感度よく検出することが確認された。

図1. 自宅で就寝中に心肺停止になった58歳男性・睡眠時無呼吸患者の連日・ICT夜間トリガー家庭血圧モニタリング



Kario, Essential Manual of 24-hour Blood Pressure Management from Morning to Nocturnal Hypertension. Wiley, pp.1-309, 2018.

図1の説明

- A) CPAP を装着せずに睡眠したところ、夜間睡眠血圧が 230mmHg まで上昇した。そこで覚醒し、その後 CPAP 装着して睡眠。血圧は低下した。
 - B) C) CPAP を装着して睡眠。夜間血圧サージなし。
 - D) 終夜 CPAP を装着せず睡眠。著名なサージがみられる。
 - E) 朝方に CPAP が外れる。
 - F) 短時間の無呼吸発作で引き起こされるスパイク上の血圧サージがみられる。
- CPAP 中にも関わらず、夜間血圧サージの連日大きく異なる。
この連日の血圧サージを可視化することにより、CPAP のアドヒアランスが向上する。

(2) SPREAD 研究

この画期的な ISP 家庭血圧計の開発により、これまで入院でしかできなかった夜間サージ血圧の検出が家庭でできるようになり、クラウドコンピュータを用いたデータの一元集約管理ができるようになったことで、全国多施設臨床研究 (SPREAD 研究) の実施が容易となった。

SPREAD 研究では、治療抵抗性高血圧または循環器疾患を有する患者 1573 例の登録が平成 30 年度に完了し、心血管イベントの発症も追跡した。SPREAD 研究の登録患者で、著明な睡眠サージを示す患者において、脳出血や心房細動などの夜間発症イベントがみられた。本研究で、トリガー血圧計で得られた新規夜間血圧指標と心血管予後との関連が明らかになると考える。

本研究のサブ研究として実施した PSG 同時装着試験では、睡眠時無呼吸発作に関連した PSG 指標の中で、夜間睡眠血圧サージの規定因子は、夜間最低酸素分圧の低下と REM 睡眠期間であることを初めて明らかにした (Hypertension 2018;72:1133-1140)。AHI はサージの程度とは直接的には関連しなかった。したがって、睡眠時無呼吸患者の循環器疾患のリスクは、睡眠時無呼吸の頻度 (AHI) ではなく、REM 睡眠時の無呼吸発作の持続時間の長さであることが示された。

(3) 遠隔トリガーシステムの開発と夜間家庭血圧の測定スケジュールと臨床予後の検討

新たなマルチトリガーIT 家庭血圧モニタリングシステム (MIHOP) システムの開発を行った。本システムは、上腕血圧計、Bluetooth 内蔵パルスオキシメータ等複数のデバイスからのデータをタブレットに送信し、個々に使用デバイスやトリガープログラムを設定できる遠隔操作可能なマルチトリガー家庭血圧モニタリングシステムである。本システムは現在開発中の手首型血圧計と連続血圧モニタリングとの接続も可能とした (図2)。

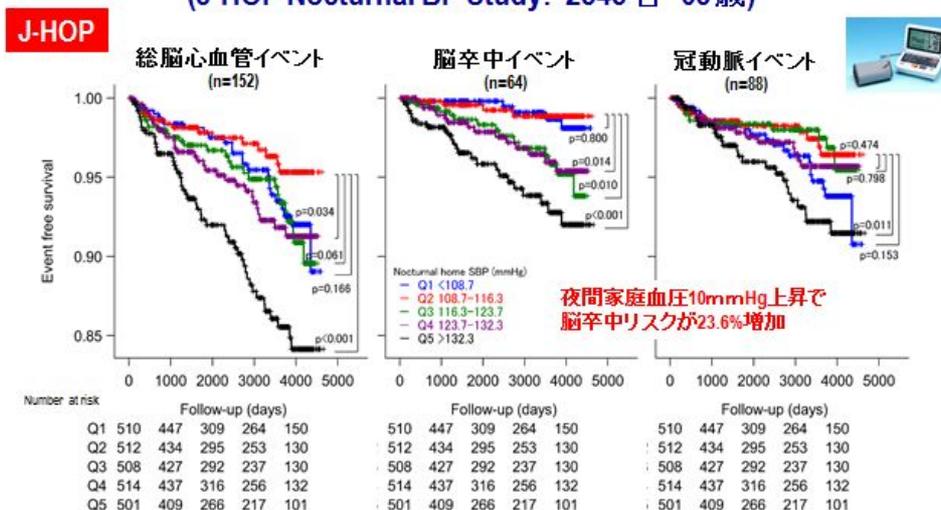
図2. マルチトリガーIT家庭血圧モニタリングシステム (MIHOP)



本システムを用いた夜間家庭血圧測定スケジュールの検討では、午前2時、3時、4時の定時設定法で測定した場合と、就寝後2時間後、3時間後、4時間後と個別就寝時設定法で測定した場合に有意差はなく、いずれのスケジュールで測定した夜間家庭血圧も同等性が確認された(J Clin Hypertens 2018;20:159-167)。今後、市販される夜間家庭血圧モニタリングでは、就寝後2時間後測定と午前2時定時測定を標準としたい。

全国多施設家庭血圧登録研究 **JHOP** で夜間家庭血圧を測定した **JHOP Nocturnal BP study** (2545名、平均63歳)を用いて、夜間家庭血圧の臨床的意義を検討したところ、午前2時、3時、4時に測定した夜間家庭血圧で定義したコントロール不良夜間高血圧が早朝血圧とは独立して脳卒中と冠動脈疾患イベントのリスクになることを世界で初めて明らかにした (**Hypertension 2019;73:1240-1248**) (図3)。

図3. 夜間家庭血圧の増大が循環器イベントリスクを上げる
(J-HOP Nocturnal BP Study: 2545名 63歳)



これらの研究に加え、**2018**年以降に夜間血圧のエビデンス論文を10編以上発表し、我が国が夜間家庭血圧測定の国際標準化を主導する素地を作った (Hypertension. 2018;71:997-1009; J Hypertens 2019; 37: 905-916)。

我々は本研究費を得て、革新的な夜間家庭血圧測定デバイスと伝送システムの開発を行い得たことに感謝したい。今後、本研究を一心拍毎の連続血圧モニタリングの開発へつなげ、それを利活用した臨床研究を行い、エビデンスの構築と社会実装を行ってゆきたい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

Nighttime Blood Pressure Measured by Home Blood Pressure Monitoring as an Independent Predictor of Cardiovascular Events in General Practice.

Kario K, Kanegae H, Tomitani N, Okawara Y, Fujiwara T, Yano Y, Hoshide S.

Hypertension. 査読有.2019 Jun;73(6):1240-1248.

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12740.

Validation of a wrist-type home nocturnal blood pressure monitor in the sitting and supine position according to the ANSI/AAMI/ISO81060-2:2013 guidelines: Omron HEM-9600T.

Kuwabara M, Harada K, Hishiki Y, Kario K.

J Clin Hypertens (Greenwich). 査読有.2019 Jan 4. doi: 10.1111/jch.13464. [Epub ahead of print]

Nocturnal blood pressure measured by home devices: evidence and perspective for clinical application.

Asayama K, Fujiwara T, Hoshide S, Ohkubo T, Kario K, Stergiou GS, Parati G, White WB, Weber MA, Imai Y; International Expert Group of Nocturnal Home BP

J Hypertens. 査読有.2019; 37: 905-916 doi: 10.1097/HJH.0000000000001987.

Associations Between Characteristics of Obstructive Sleep Apnea and Nocturnal Blood Pressure Surge.

Sasaki N, Nagai M, Mizuno H, Kuwabara M, Hoshide S, Kario K.

Hypertension. 査読有.2018 Nov;72(5):1133-1140.

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11794.

Comparison of different schedules of nocturnal home blood pressure measurement using an information/communication technology-based device in hypertensive patients.

Fujiwara T, Nishizawa M, Hoshide S, Kanegae H, Kario K.

J Clin Hypertens (Greenwich). 査読有.2018 Nov;20(11):1633-1641. doi: 10.1111/jch.13407. Epub 2018 Oct 23.

Differential Approaches are Much Needed for "Real World" Management of Hypertension in the Era of "Hypertension Paradox".

Kario K.

Curr Hypertens Rev. 査読有.2018;14(1):2-5. doi: 10.2174/157340211401180611103932.

Polysomnography-derived sleep parameters as a determinant of nocturnal blood pressure profile in patients with obstructive sleep apnea.

Kuwabara M, Tomitani N, Shiga T, Kario K.

J Clin Hypertens (Greenwich). 査読有.2018 Jun;20(6):1039-1048. doi: 10.1111/jch.13308. Epub 2018 May 30.

Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence.

Kario K. Hypertension. 査読有.2018 Jun;71(6):997-1009.

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971.

Comparative effects of valsartan plus either cilnidipine or hydrochlorothiazide on home morning blood pressure surge evaluated by information and communication technology-based nocturnal home blood pressure monitoring.

Fujiwara T, Tomitani N, Kanegae H, Kario K.

J Clin Hypertens (Greenwich). 査読有.2018 Jan;20(1):159-167. doi: 10.1111/jch.13154. Epub 2018 Jan 5.

[学会発表](計 4 件)

Kario K. Parallel Session 28; Obstructive Sleep Apnea.

Sleep blood pressure surge in sleep apnea: research and development of device and evidence. The 27th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Beijing, China, September 20-23, 2018.

Kario K. Diagnosis and Treatment of Hypertension; Session I 24-hr Blood Pressure Management from Morning to Nocturnal Hypertension: Up-to-date. China Heart Congress, CHC 2017, Beijing, China,

Kario K. Hypertension Forum: Session 4 Population and Clinical Studies; "Nocturnal Home Blood Pressure Monitoring". The 10th Oriental Congress of Cardiology (OCC 2016), Shanghai, China, May 26-29, 2016.

Kuwabara M, Hoshide S, Hamasaki H, Kario K. Reproducibility of nocturnal blood pressure in sleep apnoea syndrome. 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Milan, Italy. June 12-15, 2015.

[図書](計 2 件)

Essential manual of 24-hour blood pressure management from morning to nocturnal hypertension. Kazuomi Kario. Wiley-Blackwell. 138 ページ. 2015 年

Essential Manual on Perfect 24-hour Blood Pressure Management from Morning to Nocturnal Hypertension: Up-to-date for Anticipation Medicine. Kazuomi Kario. ワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社. 328 ページ. 2018 年

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 星出 聡

ローマ字氏名: HOSHIDE Satoshi

所属研究機関名: 自治医科大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 90326851

研究分担者氏名: 新保 昌久

ローマ字氏名: SHIMPO Masahisa

所属研究機関名: 自治医科大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 70406049

研究分担者氏名: 石川 鎮清

ローマ字氏名: ISHIKAWA Shizukiyo

研究分担者氏名: 川人 宏次

ローマ字氏名: KAWAHITO Koji

所属研究機関名：自治医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：**70306140**

研究分担者氏名：三澤 吉雄
ローマ字氏名：**MISAWA Yoshio**
所属研究機関名：自治医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：**90209742**

研究分担者氏名：河野 健
ローマ字氏名：**KONO Ken**
所属研究機関名：自治医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：**10327330**

研究分担者氏名：小形 幸代
ローマ字氏名：**OGATA Yukiyo**
所属研究機関名：自治医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：**10448847**

研究分担者氏名：市田 勝
ローマ字氏名：**ICHIDA Masaru**
所属研究機関名：自治医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：**30306146**

研究分担者氏名：小古山 由佳子
ローマ字氏名：**OGOYAMA Yukako**
所属研究機関名：自治医科大学
部局名：医学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：**80742030**

所属研究機関名：自治医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：**90281740**

研究分担者氏名：江口 和男
ローマ字氏名：**EGUCHI Kazuo**
所属研究機関名：自治医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：**80364503**

研究分担者氏名：甲谷 友幸
ローマ字氏名：**KABUTOYA Tomoyuki**
所属研究機関名：自治医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：**00458291**

研究分担者氏名：池本 智一
ローマ字氏名：**IKEMOTO Tomokazu**
所属研究機関名：自治医科大学
部局名：医学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：**10458284**

研究分担者氏名：石川 謙治
ローマ字氏名：**ISHIKAWA Joji**
所属研究機関名：自治医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：**90382879**