

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：11302

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461248

研究課題名(和文) 双方向性大動脈血流の波形分析に基づく高血圧性臓器障害の病態解明

研究課題名(英文) Pulse waveform analysis of bidirectional aortic blood flow: Pathophysiological implications for target organ damage in hypertension

研究代表者

橋本 潤一郎 (Hashimoto, Junichiro)

宮城教育大学・保健管理センター・教授

研究者番号：50333795

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：中心血行動態の主要構成成分である拍動性大動脈血流が高血圧性臓器障害に及ぼす影響について検討した。高血圧患者を対象に双方向性大動脈血流脈波を非侵襲的に記録し、拡張早期逆流と収縮期順流の比(逆流比)や大動脈コンプライアンスを計測した。大動脈逆流比は推定糸球体濾過量と有意な関連を有し、大動脈硬化に伴う腎機能の低下に寄与することが明らかとなった。また、大動脈コンプライアンスは拡張期の大動脈圧減衰やsubendocardial viability indexと関連し、大動脈伸展性の低下が心筋虚血の要因となることが推測された。本研究の結果は、大動脈血流動態異常が高血圧性臓器障害を惹起する可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the pathogenic influence of aortic pulsatile flow on hypertensive target organ damage. Bidirectional pulse waveform of aortic flow velocity was noninvasively recorded in hypertensive patients to calculate the ratio of the early diastolic reverse velocity to the systolic forward velocity (the reverse flow ratio) and the aortic compliance. The aortic flow reversal was inversely associated with the estimated glomerular filtration rate, indicating its contribution to renal dysfunction caused by aortic stiffening. Also, the aortic compliance was associated with the aortic pressure decay during diastole and the subendocardial variability index, suggesting that decreased aortic compliance predisposes to myocardial ischemia. These results indicate that target organ damage in hypertension is potentially attributable to aortic stiffening-induced flow abnormalities.

研究分野：循環器内科学、腎臓内科学

キーワード：高血圧 大動脈 血流 臓器障害 腎機能 血行動態 動脈硬化 臨床病態学

1. 研究開始当初の背景

(1) 高血圧は心血管疾患の主要な危険因子であり、大動脈血圧（中心血圧）に代表される中心血行動態は高血圧性臓器障害の病態に主要な役割を演じることが知られている。しかしながら、中心血行動態を構成するもうひとつの主要要素である大動脈血流（中心血流）の重要性についてはほとんど検討されていない。

(2) 本研究者は先行研究において、大動脈血流波形が収縮期順流相と拡張早期逆流相により構成される双方向性を示すこと、大動脈の逆流率は、大動脈の硬化度に依存して増加すること、大動脈の拡張期逆流は頸動脈の拡張期順流を産生し、大動脈内プラーク剥離に伴う逆流性脳塞栓の原因となり得ることを明らかにしてきた（Hashimoto J et al. *Hypertension* 2013;62:542-549）。

2. 研究の目的

(1) 上記の背景から、大動脈内の双方向性血流が主要臓器への流入血流に大きな影響を及ぼす可能性が示唆される。そこで本研究では、大動脈双方向性血流の非侵襲的な記録方法と分析アルゴリズムを確立し、これを広く高血圧患者に適用し、その意義を検討することとした。

(2) 高血圧における臓器障害は、脳のみならず、腎臓や心臓など多臓器に及ぶ。本研究では、これら臓器障害の進展における大動脈血流異常の関与を明らかにするため、高血圧患者を対象として様々な臓器の機能と大動脈血流波形指標を測定し、両者の関連を調べた。本研究の遂行を通じて、「全身動脈樹という視点からみて、動脈枝に存在する主要臓器（心・脳・腎）の高血圧性障害は、動脈幹（大動脈）における血行動態の異常に起因する」という病態仮説を検証した。

3. 研究の方法

(1) 高血圧患者を対象として、デュプレックス超音波機器を用いて胸部近位下行大動脈の拍動性血流を記録し、その脈波形を独自の解析プログラムに基づいてアンサンブル平均した。続いて、収縮期順流ピーク速度 (V_{Fwd}) および拡張早期逆流ピーク速度 (V_{Rev}) を計測し、逆流 / 順流比 (R/F 比) を $R/F \text{ 比} = |V_{Rev}/V_{Fwd}|$ として求めた (図1)。また、トノメトリを用いて橈骨動脈血圧波形を記録し、伝達関数によって大動脈血圧波形に変換して、大動脈駆出圧波高 (P_{th}) を推定した。さらに頸動脈・大腿動脈間で脈波伝播速度 (PWV) を計測し、大動脈インピーダンス (Z_0) およびコンプライアンス (C_L) を以下の式により求めた：

$$Z_0 = P_{th} / (V_f \times R^2), \quad C_L = 1 / (Z_0 \times PWV)$$

(R は大動脈半径)

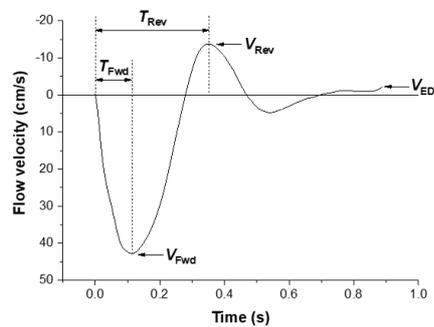


図1. 胸部下行大動脈の双方向性血流脈波

(2) 上記の大動脈血流・血圧指標と様々な高血圧性臓器障害・機能障害指標との関連を調査した。すなわち、腎機能指標として推定糸球体濾過量 (eGFR) を、腎血行動態指標として腎動脈エコー検査による区域動脈収縮期・拡張期血流速度を測定した。また、心筋酸素需要・供給バランスの指標として subendocardial viability index (SVI) を測定した。さらに、心血管リスクとなる様々な基礎特性をあわせて調査し、大動脈血行動態指標と高血圧性臓器障害の間に独立した関連が認められるかどうかを検討した。

4. 研究成果

(1) 対象とした高血圧患者のほぼ全例において、超音波およびトノメトリを用いた拍動性大動脈血流・血圧の非侵襲的記録が可能であることを確認した。また、波形解析に特化したアルゴリズムに基づくプログラムを作成し、波形の特性を定量的に分析する手法を確立することができた (図1)。今回の研究結果は、高血圧患者のみならず、他疾患を有する患者や一般成人においても、本手法を広く適用し、動脈硬化等の検出に応用できる可能性を示唆している。

(2) 高血圧患者における大動脈逆流 / 順流比と eGFR の関連を調査した結果、両者間に密接な関連が認められた。具体的には、eGFR は大動脈の PWV、R/F 比、脈圧および Z_0 と有意に相関したが、末梢動脈 PWV や平均血圧とは相関を認めなかった。大動脈 PWV と eGFR の間の関連は、年齢や糖尿病、高脂血症、降圧薬服用の影響とは独立したものであった。しかしながら、この関連を大動脈の R/F 比および脈圧でさらに補正したところ、この関連は減弱し、これに代わって大動脈 R/F 比が最も強い eGFR の規定因子となることが判明した ($P=0.001$)。さらに、大動脈 R/F 比が増大するにつれて、腎内への拡張期・収縮期に流入する血流が減少することが明らかとなった。これらの結果は、大動脈の硬化やインピーダンス・ミスマッチに伴って、大動脈内の拡張期逆流（下行大動脈から大動脈弓方向へ向かう逆行性血流）が増加すると、腎臓内へ流入する血流が減少し、最終的に腎機能が低下することを示唆する。

本研究から推定される大動脈硬化による腎機能低下の機序を図2に示す。伸展性の高い大動脈を有する健常者では、Windkessel機能により、心臓から収縮期に駆出された血液が大動脈内に貯留する。拡張初期には、貯留された血液の大部分が大動脈内を順行性に（腎臓方向に）流れ、わずかな一部は逆行性に大動脈弓方向へ向かう。これに対して、大動脈が硬化した高血圧患者では、収縮期に大動脈内に貯留する血圧が減少するとともに、拡張期に大動脈弓方向へ逆流する比率が上昇する。その結果、腎上部大動脈から腎臓内へ流入する血液量が減少し、最終的に腎血流量および糸球体濾過量が減少するものと考えられる。

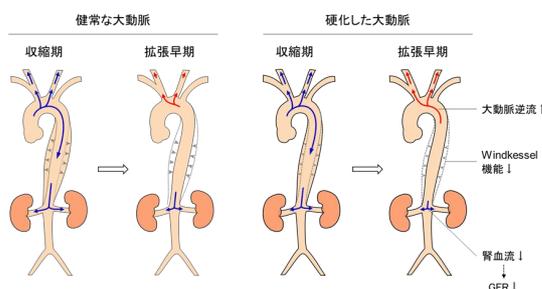


図2. 収縮期・拡張早期における大動脈と腎動脈の推定血流パターン（青矢印は順流、赤矢印は逆流を示す）

(3) 大動脈血流波形分析によって計測される大動脈コンプライアンスと、心筋の酸素需要・供給バランスを規定するSVIの関係について検討した結果、両者の間に有意な正の相関を認められた($r=0.37$, $P<0.001$)。また、大動脈コンプライアンスは、大動脈の拡張期圧減衰(diastolic pressure decay)と密接な関連を有することが判明した($r=-0.65$, $P<0.001$)。さらに、媒介分析(mediation analysis)を用いたデータ解析から、大動脈コンプライアンスとSVIの関係は大動脈圧減衰によって仲介されることが明らかとなった。以上の結果から、大動脈の伸展性が減少する大動脈硬化では、拡張期の圧減衰が早まることによって心筋の酸素需給バランスが崩れ、高血圧患者において心筋虚血を惹起することが示唆された。また、心筋虚血の予測には、大動脈血流波形分析が有用である可能性が推測された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計26件)

Takeshi Fujiwara, Yuichiro Yano, Satoshi Hoshide, Hiroshi Kanegae, Junichiro Hashimoto, Kazuomi Kario. Association of change in central nocturnal blood pressure with change in urine albumin-creatinine ratio by a valsartan/amlodipine combination therapy. *Am J Hypertens* 2018 (査読有, 印刷中) doi: 10.1093/ajh/hpy078
Kazuo Eguchi, Hiroshi Miyashita,

Tsuneo Takenaka, Yasuharu Tabara, Hirofumi Tomiyama, Yasuaki Dohi, Junichiro Hashimoto, Takayoshi Ohkubo, Kazuomi Kario, Kazuyuki Shimada. High central blood pressure is associated with incident cardiovascular events in treated hypertensives: the ABC-J II Study. *Hypertens Res* 2018 (査読有, 印刷中)

Eikan Mishima, Shu Umezawa, Takehiro Suzuki, Miki Fujimura, Michiaki Abe, Junichiro Hashimoto, Takaaki Abe, Sadayoshi Ito. Low frequency of cervicocranial artery involvement in Japanese with renal artery fibromuscular dysplasia compared with that of Caucasians. *Clin Exp Nephrol* 2018 (査読有, 印刷中)

doi: 10.1007/s10157-018-1575-1

Junichiro Hashimoto, Michael F. O'Rourke. Inflammation and arterial stiffness in chronic kidney disease: Cause or consequence? *Am J Hypertens* 2017;30:350-352 (査読有)

doi: 10.1093/ajh/hpx007

Eikan Mishima, Takehiro Suzuki, Junichiro Hashimoto, Takaaki Abe, Sadayoshi Ito. 'Lead pipe'-like stiff aorta with grossly widened pulse pressure in burned-out Takayasu arteritis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:819 (査読有)

doi: 10.1093/ehjci/jex047

Eikan Mishima, Takehiro Suzuki, Kazumasa Seiji, Yasutoshi Akiyama, Hideki Ota, Junichiro Hashimoto, Kei Takase, Takaaki Abe, Sadayoshi Ito. Selective embolization therapy for intrarenal artery stenosis causing renovascular hypertension: Efficacy and follow-up renal imaging. *J Clin Hypertens* 2017;19:1028-1031 (査読有)

doi: 10.1111/jch.13040

Junichiro Hashimoto, Sadayoshi Ito. Central diastolic pressure decay mediates the relationship between aortic stiffness and myocardial viability: potential implications for atherosclerosis-induced myocardial ischemia. *J Hypertens* 2017;35:2034-2043 (査読有)

doi: 10.1097/HJH.000000000000143

Junichiro Hashimoto. Central hemodynamics for management of arteriosclerotic diseases. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:765-778 (査読有)

doi: 10.5551/jat.40717

橋本 潤一郎. 動脈硬化の臨床評価指標: 中心血行動態. 動脈硬化予防 2016;15:5-11 (査読無)

伊藤 貞嘉, 松尾 汎, 橋本 潤一郎, 山本 秀也. 心血管病診療における血管の評価 動脈硬化予防 2016;15:62-78 (査読無)

Eikan Mishima, Yoichi Takeuchi, Tasuku Nagasawa, Junichiro Hashimoto. Prelude to Takotsubo cardiomyopathy: subclinical progression of antecedent myocardial ischaemia prior to symptom onset. *Eur Heart J* 2016;37:2845 (査読有)

橋本 潤一郎. 今, 知っておきたい中心血圧: 臨床研究の流れ. *Arterial Stiffness* 2016;22:19-20 (査読無)

橋本 潤一郎. 中心血行動態の臓器障害機序. 診断と治療の ABC: 高血圧 2016;116:93-100 (査読無)

橋本 潤一郎. 中心血行動態と腎臓. 日本透析医会雑誌 2016;31:349-355 (査読無)

Eikan Mishima, Koichi Kikuchi, Hideki Ota, Yasutoshi Akiyama, Takehiro Suzuki, Kazumasa Seiji, Junichiro Hashimoto, Kei Takase, Takaaki Abe, Sadayoshi Ito. Detection of segmental renal ischemia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: clinical utility for diagnosis of renovascular hypertension. *J Clin Hypertens* 2016;18:364-365 (査読有)

doi: 10.1111/jch.12675

Eikan Mishima, Junichiro Hashimoto, Yasutoshi Akiyama, Hisato Shima, Kazumasa Seiji, Kei Takase, Takaaki Abe, Sadayoshi Ito. Impact of small renal ischemia in hypertension development: renovascular hypertension caused by small branch artery stenosis. *J Clin Hypertens* 2016;18:248-249 (査読有)

10.1111/jch.12661

橋本 潤一郎, 伊藤 貞嘉. 大動脈逆流が腎機能を規定する: 高血圧症に伴う大動脈硬化による腎機能障害の潜在的機序. 血圧 2016;23:242-243 (査読無)

Junichiro Hashimoto, Sadayoshi Ito. Aortic blood flow reversal determines renal function: potential explanation for renal dysfunction caused by aortic stiffening in hypertension. *Hypertension* 2015;66:61-67 (査読有)

doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05236

Eikan Mishima, Junichiro Hashimoto, Yasutoshi Akiyama, Kazumasa Seiji, Kei Takase, Takaaki Abe, Sadayoshi Ito. Posterior reversible encephalopathy syndrome treated with renin-angiotensin system blockade. *J Neurol Sci* 2015;355:219-221 (査読有)

doi: 10.1016/j.jns.2015.06.007

橋本 潤一郎, 伊藤 貞嘉. 中心血行動態と心腎症候群. 血圧 2015;22:268-269 (査読無)

⑳ Junichiro Hashimoto, Sadayoshi Ito. Central pulse pressure links microalbuminuria with plasma B-type natriuretic peptide elevation: causal implication for cardiorenal syndrome in hypertension. *J Hypertens* 2014;32:1665-1671 (査読有)

doi: 10.1097/HJH.0000000000000242

㉑ Annie Herbert, John K. Cruickshank, Stephane Laurent, Pierre Boutouyrie, the reference values for arterial measurements collaboration (Study authors: Junichiro Hashimoto, et al.). Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2014;35:3122-3133 (査読有)

doi: 10.1093/eurheartj/ehu293

㉒ Junichiro Hashimoto. Central hemodynamics and target organ damage in hypertension. *Tohoku J Exp Med* 2014;233:1-8 (査読有)

http://www.journal.med.tohoku.ac.jp/2331/233_1.pdf

㉓ 橋本 潤一郎, 伊藤 貞嘉. 中心血行動態. 最新医学 2014;69:163-170 (査読無)

㉔ 橋本 潤一郎. 危険因子: 中心血圧. 動脈硬化予防 2014;13:89-91 (査読無)

㉕ 橋本 潤一郎. 生理機能検査 最新の動向 血圧脈波測定: PWVと中心血圧・AI. 臨床病理レビュー 2014;151:27-37 (査読無)

[学会発表](計18件)

橋本 潤一郎. 中心大動脈の血圧と腎臓. 第60回日本腎臓学会学術総会, 2017

Junichiro Hashimoto. Mechanisms of kidney injury and dysfunction due to large artery stiffening. Pulse of Asia Symposium, 2017

橋本 潤一郎. 中心血行動態と高血圧性臓器障害. 第39回日本高血圧学会総会, 2016

橋本 潤一郎. 脳卒中における中心血行動態の病態生理学的関与. 第39回日本高血圧学会総会, 2016

橋本 潤一郎. 中心血圧の研究. 第39回日本高血圧学会総会, 2016

Junichiro Hashimoto. Epidemiology and consequences of early vascular aging. 26th Scientific Meeting of International Society of Hypertension, 2016

Junichiro Hashimoto. Collective

discussion on cardiometabolic risk and vascular health. 26th Scientific Meeting of International Society of Hypertension, 2016

Junichiro Hashimoto. Clinical implications of central hemodynamics on aortic and end-organ diseases. 26th Scientific Meeting of International Society of Hypertension, 2016

Junichiro Hashimoto, Sadayoshi Ito. Diastolic exponential decay of central blood pressure mediates between aortic stiffness and coronary perfusion. 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention, 2016

橋本 潤一郎. 動脈スティフネスと腎機能の視点からみた血圧変動. 第5回臨床高血圧フォーラム, 2016

橋本 潤一郎. 中心血圧測定の意義. 第80回日本循環器学会, 2016

Junichiro Hashimoto. Aortic flow and pressure dynamics: Clinical relevance to target organs in hypertension. 10th International Workshop on Structure and Function of the Vascular System, 2016

橋本 潤一郎, 伊藤 貞嘉. 中心血行動態と高血圧性腎障害. 第38回日本高血圧学会, 2015

橋本 潤一郎. 非侵襲的動脈硬化検査をガイドラインにどう反映させるか: 中心血圧・AI. 第47回日本動脈硬化学会, 2015

橋本 潤一郎. 高血圧診療における血管機能検査: 中心血圧, AI. 第37回日本高血圧学会, 2014

橋本 潤一郎. 中心動脈血圧とその展望. 第37回日本高血圧学会, 2014

Junichiro Hashimoto, Sadayoshi Ito. Diastolic blood flow reversal in the descending aorta determines renal function: potential explanation for renal dysfunction due to aortic stiffening. 25th International Society of Hypertension, 2014

Junichiro Hashimoto. Central hemodynamics and renal damage/dysfunction in hypertension. Pulse of Asia Symposium, 2014

[図書](計1件)

Junichiro Hashimoto, Michael F. O'Rourke. Oxford University Press, Oxford Textbook of Geriatric Medicine: Physical factors in arterial ageing, 2017, ch.97, pp.1-16. doi:10.1093/med/9780198701590.003.0097

[産業財産権]

出願状況(計1件)

名称: 大動脈血流波形分析に基づく腎機能の評価

発明者: 橋本潤一郎

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2014-118632 号

出願年月日: 平成 26 年 6 月 9 日

国内外の別: 国内

取得状況(計1件)

名称: 大動脈血流波形分析による動脈硬化度の評価

発明者: 橋本潤一郎

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特許第 6239341 号

取得年月日: 平成 29 年 11 月 10 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等:

<http://www.miyakyo-u.ac.jp/KyouinDB/public/teacher/view/185>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 潤一郎 (HASHIMOTO, Junichiro)

宮城教育大学・保健管理センター・教授

研究者番号: 50333795