

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2013

課題番号：21390247

研究課題名(和文) 夜間睡眠時トリガー血圧測定計の開発と臨床応用へ向けた国際多施設研究への展開

研究課題名(英文) Development of nocturnal triggered blood pressure monitor and international research for its clinical application

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) 13,600,000円、(間接経費) 4,080,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠時無呼吸に伴う血圧の急激な上昇(血圧サージ)を検出する機器開発を進め、平成25年度までに、夜間低酸素をトリガーに血圧サージを計測し、計測データは自動的にサーバに転送され、インターネット回線を通じて測定結果を容易に把握・分析できる“IT夜間家庭血圧モニタリングシステム”を構築した。本システムを用いて、血圧サージと心血管リスクの関係を明らかにする多施設研究を開始し、520症例の登録を完了した。さらに、遮断薬ないしはカルシウム拮抗薬の就寝前投与により、血圧サージが有意に低下することを確認した。また、低脈拍数をトリガーに基底血圧を検出するアルゴリズムを本システムに搭載し、性能検証を開始した。

研究成果の概要(英文)：We have been trying to develop the blood pressure monitor which detects blood pressure surges induced by sleep apnea episodes in obstructive sleep apnea syndromes. Until now, we have developed the IT-based nocturnal blood pressure monitoring system which detects blood pressure surges by using the signals of oxygen desaturation falls and transmits the data to the data server and analyze and display these data automatically. By using this system, we have started multi-center clinical research aimed to reveal the relationship between blood pressure surge and cardiovascular risks. Until now, the number of recruiting patients is over 520. Furthermore, we revealed the nighttime dosing of both vasodilating and sympatholytic antihypertensive drugs is effective to reduce blood pressure surge significantly. And we have also developed the algorithm which detects nocturnal basal blood pressure by using the signals of low heart rate and have started its performance verification.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：トリガー血圧計 家庭血圧計 睡眠時無呼吸症候群 夜間低酸素 夜間高血圧 基底血圧

1. 研究開始当初の背景

夜間高血圧は将来の心血管イベントとの関連が強く、その計測・評価は高血圧診療上、極めて重要である。夜間高血圧に含まれる病態の一つに、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)がある。OSASは、国内罹患者数が数百万人と推定され、また治療抵抗性高血圧となる二次性高血圧の最も多い要因であり、心臓突然死や脳血管疾患の重大な危険因子とされている。OSASでは、夜間睡眠中に周期的な低酸素血症を繰り返すが、この低酸素血症発作時に、急峻で甚大な血圧サージを起し、心血管イベントのトリガーとなると想定されている。したがって、より正確なリスク評価のためには血圧サージの計測が極めて重要であると考えられるが、従来の夜間血圧モニタリング手法では、無呼吸の時相に同期して血圧測定ができないため、この急峻な血圧変動を正確に測定できず、リスクを過小評価する課題があった。そこで我々は、睡眠時無呼吸で引き起こされる夜間低酸素発作時の経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)の低下をトリガーにして血圧サージを検出する夜間低酸素トリガー血圧計(Trigger Sleep BP Monitoring : TSP)を開発し、臨床応用への発展を目指し、その臨床的価値を国際多施設研究で実証することを計画した。さらに、TSPを用いて検出された血圧サージを含めた夜間高血圧の治療法の確立を目指し、遮断薬投与による交感神経および心機能抑制により、睡眠時の過度の血圧上昇を抑制させる効果を、カルシウム拮抗薬と比較する研究を計画した。

2. 研究の目的

(1) 夜間低酸素トリガー血圧計の開発と臨床研究の実施

我々が開発したTSPは、睡眠時無呼吸にともなう酸素飽和度の低下を検知し、睡眠時の過度の血圧上昇(血圧サージ)を計測する。これは、夜間就寝中にある一定の酸素飽和度の低下の域値を設定し、血圧測定を起動させるものである。しかしながら、重症OSAS患者においては一晩の無呼吸発作の回数が500回を超えることもあり、無呼吸が起こる度に血圧測定を行うと、被験者の睡眠を著しく阻害するという問題が生じた。そこで、血圧測定の頻発を防止するため、一旦血圧測定が起動された後しばらくは血圧測定をトリガーしない禁止期間を設定した。ところが、この禁止時間中に重大な無呼吸発作が起こることがあり、それを看過することで病態を充分反映した測定結果が得られないという問題が生じた。また、逆に軽症患者ではSpO₂低下量が少なく、トリガー条件が満足されないため血圧変動の観測自体ができないという問題があった。そこで、これらの問題を解消すべく、新たな血圧測定トリガアルゴリズム(以下、新アルゴリズム)を開発し、その性能を臨床的に評価した。また、新アルゴリ

ズムの妥当性が確認できた時点で、家庭血圧計に新アルゴリズムを搭載した、IT夜間低酸素トリガー血圧計およびそのデータ管理システム(Information technology based, at-home trigger Sleep BP monitoring with a 3G web system : ISP)を構築することとした。そして、ISPを活用して、多施設研究である“治療抵抗性高血圧・循環器疾患における睡眠血圧と呼吸障害の頻度と予後に関する研究(SPREAD研究)”を開始した。また、血圧サージをより定量的に評価することを目的とし、夜間睡眠中の低脈拍数をトリガー信号として夜間基底血圧を特異的に計測する脈拍基底トリガアルゴリズムをコンピュータシミュレーションにより構築し、同アルゴリズムをISPに搭載し、臨床評価を開始した。

(2) 夜間高血圧の治療法に関する研究

睡眠時無呼吸症候群を有し夜間高血圧を呈する患者に対する治療法の一つとして、TSPを用いて、遮断薬による交感神経および心機能抑制により、睡眠時の過度の血圧サージを抑制させる効果を、カルシウム拮抗薬と比較することを目的とし、患者登録・データ解析をすすめた。

3. 研究の方法

(1) 夜間低酸素トリガー血圧計の開発と臨床研究の実施

基本的構成と機能

TSPはパルスオキシメータ、オシロメトリック血圧計、インターフェイス回路、パソコン(PC)からなる(Fig. 1)。パルスオキシメータがSpO₂を5秒間隔で連続監視し、その信号に基づいてPCプログラムが無呼吸発作を検出する。無呼吸発作が検出されると、PCプログラム中のトリガアルゴリズムが血圧測定すべき条件が満足されたかを判断し、された場合には血圧計に対して測定開始を指示する。血圧測定完了後、PCプログラムは測定結果(収縮・拡張期血圧、脈拍数)と時刻を血圧計から受信してメモリーに保存する。

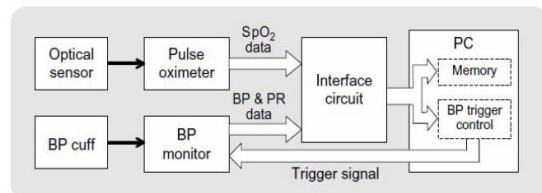


Fig. 1 システムのブロックダイアグラム

血圧測定トリガアルゴリズムの機能設計

従来のアルゴリズムでは、無呼吸によってSpO₂が低下し、ある固定閾値を下回った時に血圧測定をトリガーしていた(固定閾値法、Fig.2-上段)。この固定閾値は、就寝直前のSpO₂値より10%低い値とした。ただし、一

旦血圧測定が起動された後、10分の禁止時間を設けた。新アルゴリズムでは、各被験者の最低 SpO₂ を逐次監視し、それを閾値として血圧測定をトリガーする可変閾値法を導入した (Fig.2-下段)。これにより、重大な無呼吸を確実に捕捉するとともに、軽度の無呼吸しか呈しない被験者でも必要な血圧測定が起動されるようにした。ただし、単純に最低 SpO₂ 更新時だけの測定では、最低値が睡眠初期に現れた場合、それ以降、血圧測定が起動されないため、閾値を時間比例的に上昇させるようにした。これにより、重度の低酸素状態が長時間起こらない場合には比較的軽度の無呼吸でも血圧測定が実行されるようにした。閾値の上昇速度は毎時 10%とした。

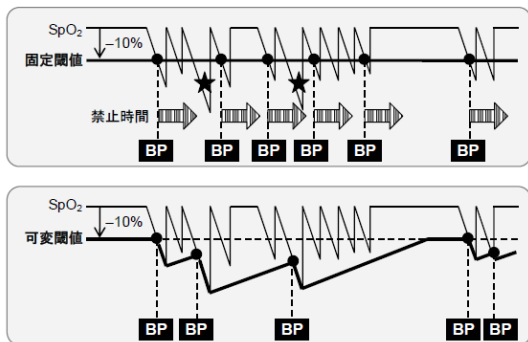


Fig. 2 新旧トリガアルゴリズムの比較

上段：固定閾値法（旧アルゴリズム）
下段：可変閾値法（新アルゴリズム）

新アルゴリズムの臨床評価

新アルゴリズムの性能は、次の2つの項目を旧法と比較して評価した。

第一に、本システムで捉えた血圧サージの妥当性を評価した。血圧サージは睡眠時無呼吸による低酸素状態が起こす血圧上昇であり、低酸素の程度が大きいくほど血圧サージの昇圧量も大きくなる、つまり低下後の SpO₂ と血圧サージは負相関するとの仮説が成り立つ。そこで、各被験者について一晩の間で最も低かった最低 SpO₂ 値 (Minimum SpO₂) と最大であった血圧サージ (Sleep BP surge) を算出し、被験者全員にわたっての両者の相関を新旧アルゴリズムで比較した。

第二に、その血圧サージ捕捉の妥当性を如何に少ない血圧測定回数で発揮できたかを評価した。重要な無呼吸を逃さず捉えるには、血圧測定回数を増やすことで確率は高くなる。しかし、それでは頻繁な血圧測定時の腕の圧迫により被験者の睡眠を阻害する上、覚醒によって本来の病態を捕捉できなくなる。したがって、血圧測定が少ないことは、夜間血圧測定の重要な性能の1つである。今回の試験では、同一被験者で新旧アルゴリズムそれぞれを用いた2晩の血圧測定回数を比較した。

ISPの開発と SPREAD 研究の実施

上記にて、新アルゴリズムの妥当性が確

認できたので、本アルゴリズムを家庭血圧計に搭載し、ITを用いてデータを管理できるモニタリングシステム (ISP) を構築した。

システムの全体像を示す (Fig.3)。まず、医療施設において、自己測定装置に患者 ID を書き込み、患者に装置を貸出す。患者は自宅にて、血圧腕帯とパルスオキシメータのプローブを装着した状態で就寝時測定を行う。測定中は、終夜の SpO₂ を連続的に測定するほか、所定時刻 (午前 2、3、4 時) と低酸素発現時に自動的に血圧が測定され、それぞれ血圧計メモリーに一時的に記録される。記憶された血圧および脈拍数と SpO₂ 値は、起床時血圧測定完了直後、機器に内蔵された通信装置 (3G 回線) によってサーバーに自動伝送される。自動転送されたデータは患者 ID 別に保存され、インターネットを介して各施設の WEB アプリより閲覧することができる。また、WEB アプリは血圧データ閲覧機能のほか、患者データの登録機能やテキスト形式でのデータ出力機能を有する。

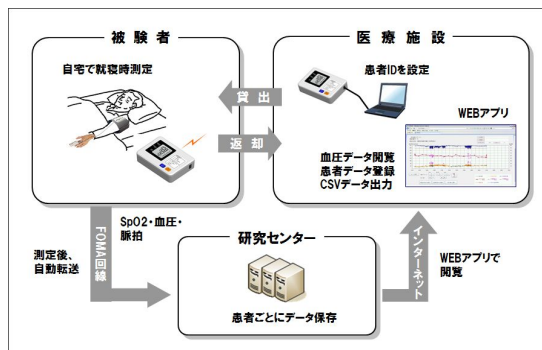


Fig. 3 ISP のシステム全体像

この ISP を用いて、治療抵抗性高血圧患者および循環器疾患患者の睡眠時無呼吸の頻度と夜間高血圧との関連の実態を評価し、ハイリスク患者を抽出することで、その結果に基づき、最適な治療を行うことを目的とした Sleep Pressure and disordered breathing in Resistant hypertension And cardiovascular Disease (SPREAD) 研究を開始した。本研究は、本邦での全国多施設追跡研究であり、本研究に登録された症例に対しては予後を調査し、ベースラインデータを含めて、睡眠時無呼吸の頻度と血圧サージの病態や疾患との因果関係を明らかにする。

対象は、治療抵抗性高血圧患者 (降圧薬 3 剤以上投与中で、外来収縮期血圧 130mmHg 以上または拡張期血圧 80mmHg 以上) と循環器疾患 (冠動脈疾患、心不全、末梢動脈疾患、大動脈解離、大動脈瘤) 患者の各 1000 名 (計 2000 名) を登録する。

症例登録時に、ベースラインデータとして、年齢、身長、体重、生活習慣、合併症、既往歴と治療薬に関する情報を前述の Web アプリから登録する。また、可能であれば、血液検査、胸部 X 線検査、心臓超音波検査、頸動脈超音波検査、脈波伝播速度 (PWV)、中心血

圧測定を実施する。追跡は、1年毎にカルテ情報もしくは郵便または電話による聴き取り調査を5年間実施する。

評価方法としては、横断研究と前向き研究の2段階で実施する。横断研究では、ベースラインデータ、夜間血圧、酸素飽和度の測定結果から、本研究対象者における夜間高血圧、酸素飽和度の実態の検討を行う。具体的には、治療抵抗性高血圧患者または循環器疾患患者における夜間高血圧、夜間低酸素の頻度、または夜間低酸素に伴う夜間高血圧の頻度およびその規定因子を明らかにする。前向き研究では、ベースライン時に得られた情報を含め、夜間血圧の程度および夜間低酸素の程度とエンドポイントとの因果関係を明らかにする予定である。

脈拍基底トリガアルゴリズム開発

TSPにて計測された就寝中の脈拍数データから、就寝中の最低脈拍数の時相に血圧測定をトリガーする脈拍基底トリガアルゴリズムを構築した。具体的には、ベースライン時の脈拍数よりも低値かつ脈拍数変化がボトム値を示すようなタイミングでトリガーがかかるアルゴリズムを構築し、実際の就寝時最低脈拍数と、アルゴリズムによりトリガーがかかる時点の最低脈拍数を、26名のデータを用いてコンピュータシミュレーションにより比較した。

(2) 夜間高血圧の治療法に関する研究

睡眠時無呼吸症候群を有し夜間高血圧を呈する患者11名に対する遮断薬とカルシウム拮抗薬の夜間血圧および血圧サージ抑制効果を、クロスオーバー法により比較検証した。具体的には、ベースライン時にTSPを実施し、その後2週間～8週間のウォッシュアウト期間を経て、遮断薬またはカルシウム拮抗薬を就寝前に服用し、TSPを実施するよう指示した。その後2週間後に、薬剤を変更し、同様な検査を実施した。解析は、夜間就寝中の血圧値、血圧サージ量などを、ベースライン時と各薬剤間、または各薬剤間同士で比較検定した。

4. 研究成果

(1) 夜間低酸素トリガー血圧計の開発と臨床研究の実施

新アルゴリズムの妥当性

Fig.4に示すように、Minimum SpO2とSleep BP surgeとの相関は旧アルゴリズムのみ作動時には有意でなかったが($p=0.058$)、新旧アルゴリズム同時作動時には高い相関を示した($p<0.001$)。さらに、Minimum SpO2に対するSleep BP surgeの傾きは著明に増大しており、無呼吸発作の低酸素時の血圧変動の最大値をよりの確にとらえたものと考えられた。これにより、新アルゴリズムが血圧サージの妥当性を大幅に改善したと考えた。測定回数は、新旧アルゴリズム同

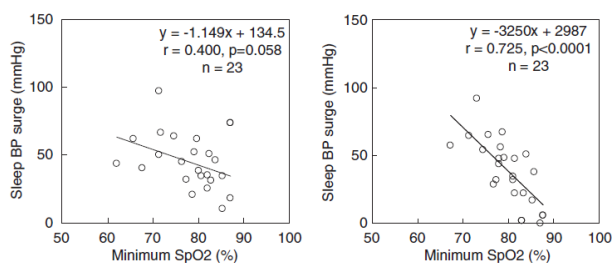


Fig. 4 旧アルゴリズムのみ作動時(左)と新旧アルゴリズム同時作動時の最低SpO2と血圧サージとの相関

時作動時と新アルゴリズムのみ作動時と比較すると、新アルゴリズムのみで有意に低下し、新アルゴリズム単独作動によって測定回数が半減する効果が確認できた(61 ± 55.0 vs. 36 ± 22.7 回, $p=0.004$)(Fig. 5)。

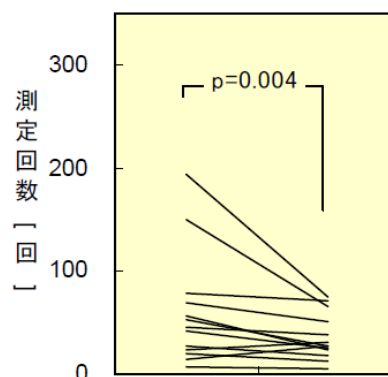


Fig. 5 新旧アルゴリズム同時作動時と新アルゴリズムのみ作動時の血圧測定回数の比較

ISPの開発とSPREAD研究の実施

計画通りISPの開発を完了し、SPREAD研究を開始した。これまでに、計5回のSPREAD研究会を開催し、新規研究施設に研究の参加案内を行うとともに、実際の症例紹介や気づき点、課題をディスカッションする場を設け(Fig. 6)、研究参画施設の拡大および被験者登録を進めた。2014年3月時点では、本学を含め14施設でシステムが稼働状態であり、累計520症例の登録を完了した。



Fig. 6 SPREAD研究会の実施風景

脈拍基底トリガアルゴリズム開発

実測の脈拍数最低値と脈拍基底トリガアルゴリズムでトリガーされた時点の脈拍数の最低値は有意に相関し ($r = 0.989$, $p < 0.001$)、構築したアルゴリズムを用いれば、就寝中の最低脈拍数の時相で血圧測定を実行できる可能性が確認できた。この結果を受けて、本アルゴリズムをISPに搭載し、実データによる性能検証を開始した。Fig. 7に示すように、就寝中の最低脈拍数付近でトリガーが起動することが確認され、従来の定時測定による夜間血圧計測では捉えられない夜間基底血圧を検出できる可能性を見出している。

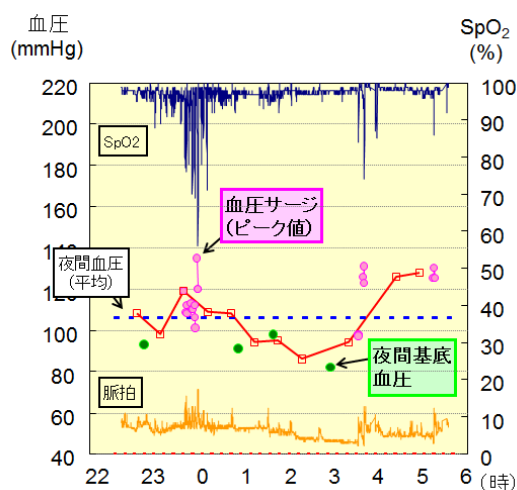


Fig. 7 脈拍基底トリガアルゴリズムの実測例

(2) 夜間高血圧の治療法に関する研究

睡眠時無呼吸症候群を有し夜間高血圧を呈する患者に対する遮断薬とカルシウム拮抗薬との効果の比較試験では、就寝前の両薬剤投与により、夜間の血圧平均値のみならず無呼吸に伴う血圧サージが有意に低下することを確認し、特に、遮断薬では有意差はないもののカルシウム拮抗薬に対して血圧サージ抑制効果が大きいことを見出した。この解析結果を基に論文化を行い、Journal of Clinical Hypertension誌にアクセプトされ、まもなく掲載予定である。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計85件)

Kario K.

Proposal of a new strategy for ambulatory blood pressure profile-based management of resistant hypertension in the era of renal denervation.

Hypertens Res. 2013 Jun;36(6):478-84. 査読有 doi: 10.1038/hr.2013.19.

Kario K.

Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor.

Nat Rev Nephrol 2013; 9: 726-738. 査読有 doi: 10.1038/nrneph.2013.224.

Nagai M, Hoshide S., Nishikawa M, Shimada K, Kario K.

Sleep duration and insomnia in the elderly: Associations with blood pressure variability and carotid artery remodeling.

Am J Hypertens. 2013 ;26:981-989. 査読有 doi: 10.1093/ajh/hpt070.

Kabutoya T., Hoshide S., Ogata Y, Eguchi K., Kario K.

Masked hypertension defined by home blood pressure monitoring is associated with impaired flow-mediated vasodilatation in patients with cardiovascular risk factors.

J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15:630-636. 査読有 doi: 10.1111/jch.12155.

Ishikawa J, Hoshide S., Eguchi K., Ishikawa S., Shimada K, Kario K.

Nighttime home blood pressure and the risk of hypertensive target organ damage.

Hypertension. 2012;60:921-928. 査読有 <http://hyper.ahajournals.org/content/60/4/921.long>

Eguchi K., Hoshide S., Ishikawa S., Shimada K, Kario K.

Short sleep duration and type 2 diabetes enhance the risk of cardiovascular events in hypertensive patients. Diabetes Res Clin Pract. 2012;98:518-523. 査読有 doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.014.

Nagai M, Hoshide S., Ishikawa J, Shimada K, Kario K.

Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for cognitive function in the elderly at high risk of cardiovascular disease. 査読有
J Hypertens. 2012;30:1556-1563.
doi: 10.1097/HJH.0b013e3283552735.

Shirasaki O, Kuwabara M, Saito M, Tagami K, Washiya S, Kario K. Development and clinical application of a new technique for detecting 'sleep blood pressure surges' in sleep apnea patients based on a variable desaturation threshold. Hypertens Res. 2011 Aug;34(8):922-8. 査読有
doi: 10.1038/hr.2011.52.

[学会発表](計3件)

Kario K.

Poster Session : Hypertension: Clinical - Drug treatment, measurement and blood pressure “Effects of nighttime single-dose administration of vasodilating vs sympatholytic antihypertensives on sleep blood pressure in hypertensives with sleep apnea syndrome –a crossover study-”.

American Heart Association, Scientific Sessions 2013.

November 19, 2013. Dallas, Texas.

Kario K.

Breakfast Workshop: Morning blood pressure rise revisited Morning blood pressure surge: methodological and clinical aspects.

19th European Meeting on Hypertension; Jun 13, 2009. Milan

Kario K.

ESH Working Group Symposium : Working Group on Hypertension in Diabetes Effects on ambulatory BP and diabetes on target organ damage and CV disease.

19th European Meeting on Hypertension; Jun 13, 2009. Milan

[産業財産権]

出願状況(計2件)

名称: 心血管リスク評価装置

発明者: 白崎 修、桑原 光巨、苅尾 七臣

権利者: 自治医科大学、オムロンヘルスケア株式会社

種類: 特許権

番号: 特願 2011-115845

出願年月日: 平成 23 年 5 月 24 日

国内外の別: 国内

名称: 血圧測定装置

発明者: 白崎 修、渡邊 孝史、桑原光巨、苅尾 七臣

権利者: 自治医科大学、オムロンヘルスケア株式会社

種類: 特許権

番号: 特願 2011-115846

出願年月日: 平成 23 年 5 月 24 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

星出 聡 (Hoshide, Satoshi)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 90326851

新保 昌久 (Shimpo, Masahisa)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 70406049

江口 和男 (Eguchi, Kazuo)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号: 80364503

甲谷 友幸 (Kabutoya, Tomoyuki)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号: 00458291

石川 鎮清 (Ishikawa, Shizukiyo)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 70306140

(3) 研究協力者

永井 道明 (Nagai, Michiaki)

自治医科大学・医学部・病院助教

研究者番号: 30719696

白崎 修 (Shirasaki, Osamu)

オムロンヘルスケア株式会社

研究者番号: 80619023

桑原 光巨 (Kuwabara, Mitsuo)

オムロンヘルスケア株式会社

研究者番号: 40721973