

(甲種)

表 題 夜間における血圧変動の検出技術構築およびその臨床的  
妥当性評価

論文の区分 博士課程

著 者 名 小久保（浦邊） 綾子

担当指導教員氏名 荻尾 七臣 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科  
専攻 地域医療学系  
専攻分野 循環器・呼吸器疾患学  
専攻科 心血管病学

2023年1月10日申請の学位論文

## 目次

1. 序論.....	3
1.1. 研究背景.....	3
1.2. 先行研究.....	5
1.3. 本研究の目的.....	5
2. 夜間連続血圧計の開発.....	7
2.1. 非侵襲の連続血圧計測手法.....	7
2.2. 従来のトノメトリ方式連続血圧計.....	7
2.3. BbB 血圧計の開発.....	8
2.4. 従来のトノメトリ方式連続血圧計との比較評価.....	11
2.5. 評価結果.....	12
2.6. 考察.....	15
3. Sec-surge 検出アルゴリズムの開発.....	17
3.1. アルゴリズムに求められる要件.....	17
3.2. 研究デザイン.....	17
3.3. Sec-surge ラベルの収集.....	19
3.4. Sec-surge 検出アルゴリズム開発.....	22
3.4.1. Sec-surge 特徴定義.....	22
3.4.2. 分類モデル構築.....	23
3.5. 評価方法.....	26
3.5.1. 性能評価.....	26
3.5.2. 検出性能のモデル比較評価.....	26
3.6. 評価結果.....	27
3.7. 考察.....	31
4. Sec-surge の臨床的意義.....	34
4.1. 研究デザイン.....	34
4.2. 従来血圧指標の定義.....	35

(甲種)

4.3. Sec-surge 指標の定義 .....	36
4.4. Sec-surge に対する要因ラベルと睡眠段階情報の付与 .....	38
4.5. 解析方法 .....	39
4.6. 評価結果 .....	40
4.6.1. 血圧サージ発生要因ごとの重症度比較 .....	42
4.6.2. 左室肥大との関連 .....	45
4.6.3. 動脈硬化との関連 .....	47
4.7. 考察 .....	50
5. 結論 .....	56
謝辞 .....	57
引用文献 .....	58

# 1. 序論

## 1.1. 研究背景

日本における死因の第1位は悪性新生物であるが、第2位は心疾患、第4位は脳血管疾患であり、これらの最大の危険因子は高血圧である[1], [2]。脳・心血管イベントは、死に至らしめなくても寝たきり状態や言語障害を引き起こすことも多く、患者および介護する家族のQOL(quality of life)を低下させる。イベント発症前の血圧管理が重要であると言えよう。国民の収縮期血圧の平均値は、通常男女ともに加齢に伴い上昇するが、いずれの年齢階級においても過去60年間で大きく低下した[2]。しかし、高血圧の有病率は過去40年間でわずかに減少傾向があるものの、50歳以上の男性で60%以上、60歳以上の女性で55%以上であり、依然として高い[2]。そして、高血圧治療を受けている患者において、降圧基準140/90mmHg未満を達成している割合は少なく、NIPPON DATA2010 および2016年国民健康・栄養調査データからは、高血圧有病者4300万人のうち血圧値がコントロールされているのは全体の27%に留まると推計されている。

血圧値をコントロールするためには、生活習慣改善や降圧薬服用など継続することが必要であるが、その効果を確認するためにも血圧値の計測が欠かせない。近年の高血圧治療ガイドラインには、家庭血圧測定と自由行動下血圧(ambulatory blood pressure monitoring [ABPM])は診察室血圧以上の臨床価値があると明確に記述された。家庭血圧測定では、起床後と就寝前の2回、上腕カフオシロメトリック法に基づく血圧計で測定することが推奨されている。家庭血圧は再現性が高く、白衣効果もなく、日常的に測定可能なため薬効の評価に適している。ABPMではカフオシロメトリック法によって15-30分間隔で24時間の血圧を測定する。通常把握することの難しい早朝や夜間、日中の血圧レベルを把握することができ、かつ、日内の血圧変動性の評価も可能となる。本邦においては、家庭血圧測定がまず推奨されているが、家庭血圧の値が高血圧の診断基準を前後する場合、もしくは家庭血圧の変動が大きい場合などに補助的にABPMが活用される。血圧値がコントロールされていない患者においては、その原因を把握するための測定としても有効であると言えよう。さらに、診察室や家庭血圧での朝・晩測定の血圧値がコントロールされている患者においても、それ以外の時間帯、とりわけ夜間

(甲種)

に血圧値が高い場合がある。このことに注目し、夜間血圧の研究に大きな関心が寄せられている[3], [4]。

夜間高血圧は、ABPM または家庭血圧計で測定した夜間血圧の平均値が 120/70mmHg である場合に診断される[2], [5]。通常、夜間は副交感神経が優位に働くため血圧は下がる。それにもかかわらず、夜間高血圧であるということは、心臓や血管に対して昼夜問わず負荷がかかることを意味し、疾患のリスクが高まる[6]。近年の研究では、ABPM によって測定された夜間の血圧レベルは、日中の血圧レベルよりも心血管イベントの強力な予測因子であることが示されている[7]–[12]。夜間の血圧測定のゴールドスタンダードは ABPM であるが、家庭血圧計によって測定された夜間血圧レベルも同様に将来の心血管イベントを予測することができ、また ABPM と同程度に標的臓器障害と関連する[6], [13]–[17]。近年では技術革新に伴い、ウェアラブルデバイスでの血圧測定への関心が高まっている[18]。日常生活において血圧測定ができれば、より長期的に本人の生活習慣と照らし合わせた血圧傾向（夜間血圧を含む）を確認することができ、ABPM の代わりとしても使用できるだろう。また、血圧計測可能なウェアラブルデバイスがより安価になり普及すれば、高血圧発症の予防もしくは、実際には発症しているけれども未自覚であった人の血圧管理に活用できる可能性も秘めている。

そして、近年では血圧変動に関する注目も高まっており、数々の研究がなされている[19]–[21]。世界 6 コホートのメタ解析では、ABPM で計測した夜間血圧の SD(standard deviation) が、血圧のレベルと独立して脳心血管死および発症を予測した[22]。夜間の血圧変動は、レム睡眠、覚醒反応などの交感神経活動や、睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea [OSA]) 発作発生時に、無呼吸が解除される時相で発生する一過性の急激な血圧上昇によって引き起こされると考えられる[23]–[25]。レム睡眠や覚醒反応そのものは健常人においても観測される生体反応ではあるが、OSAS 患者は交感神経活動がより顕著であり、夜間の血圧レベルが高く、さらに血圧変動が大きくなる[26], [27]。無呼吸発作が繰り返されると、周期的な低酸素血症および高二酸化炭素血症によって化学受容器が刺激され、交感神経の緊張がもたらされる[28]。そして、無呼吸中の呼気努力を促すために覚醒反応が引き起こされる。また、OSA で上気道が閉塞すると、呼気努力によって胸腔内が陰圧化する。そして、無呼吸からの解除に伴い陰圧化が解除される時相で、急激な血圧上昇が引き起こされる[28]。我々は、交感神経活動や無呼吸発作

(甲種)

からの開放によって引き起こされる、数十秒単位で血圧が急上昇する現象を **sec-surge** (blood pressure surge in seconds) と定義した。そして、我々は **sec-surge** 自体が心臓および血管に対して加速度的に急激な負荷を与え、心血管イベントのトリガになりうると仮説を立てている。先行研究において、OSAS 患者では心血管イベントおよび突然死は他の時間帯と比較して、夜間 (0~6 時) の発症率が高いことが示されており[29], [30]、**sec-surge** が関与している可能性がある。**Sec-surge** の存在そのものは 1990 年代から知られているが、捉えるためには侵襲的な連続血圧測定が必要であったため、研究が進んでこなかった。本研究では、まず、**sec-surge** を研究対象とするためのデバイスおよびアルゴリズムの開発を通して研究の基盤を作る。開発するデバイスは、家庭での計測を見据えたものとする。そして、**sec-surge** が心血管イベントのリスク因子になりうるのかを検証する。

## 1.2. 先行研究

OSA に伴う **sec-surge** を捉えるために、血中の酸素飽和度 (saturation of percutaneous oxygen [SpO<sub>2</sub>]) の低下をパルスオキシメータで検知し、そのときの血圧を測定する低酸素トリガ血圧計が開発されてきた[31]–[35]。先行研究では、低酸素トリガ血圧計で捉えた最大の収縮期血圧 (systolic blood pressure [SBP]) は、30 分間隔のインターバル計測した SBP の平均値よりも約 25mmHg 高かったことを明らかにした[34]。しかしながら、SpO<sub>2</sub> 低下をトリガとして血圧計測したとしても、計測方法は従来のカフオシロメトリック方式であるため、必ずしも **sec-surge** のピーク値を捉えることはできない。また、あくまで低酸素をトリガとしているため、交感神経活動による **sec-surge** を捉えることもできない。**Sec-surge** のピークの値やその形状を評価するためには連続血圧計測が必要となる。

## 1.3. 本研究の目的

本研究の主目的は、**sec-surge** が心臓と血管へ与える影響を評価することである。しかしながら、この目的を達成するためにはいくつかの事前準備が必要になる。夜間測定が可能な連続血圧計の開発と、**sec-surge** 事例を効率的に収集する仕組みである。前者については、共同研究先であり、本稿の著者が所属しているオムロンヘルスケア社が主体となって開発した。後者について、**sec-surge** を研究対象とするためには多くの **sec-surge** 事例を収集する必要があるが、その事例収集にも課題がある。重症な OSAS の判定基準は AHI (apnea hypopnea index)  $\geq$

(甲種)

30 であり、一晩あたりに換算すると数百の無呼吸・低呼吸エピソードが発生することになる。一晩約 3 万拍の連続血圧値データから sec-surge を人の手作業で正確に抽出することは非常に手間がかかる。さらに、sec-surge の明確な抽出基準は存在していないため、抽出するにしても作業を担当する個人間および個人内でその基準がばらつくことが予想される。そこで、これらの課題を解決するために sec-surge を一定の基準で自動検出するアルゴリズムを開発した。

本稿ではまず、共同研究先であるオムロンヘルスケア社が主体として開発してきた連続血圧計の開発について述べる[36]–[38]。そして、本研究のテーマである、(1)sec-surge の検出技術構築、(2)sec-surge の臨床的妥当性評価について述べる[37], [39]。(1)では、検出アルゴリズム開発について詳説し、その性能を評価する。(2)では、検出された sec-surge が心血管病リスクと独立して関連するかどうかを、従来の血圧指標と比較評価することで実証する。

(甲種)

## 2. 夜間連続血圧計の開発

本章では共同研究として実施した夜間連続血圧計 (beat-by-beat [BbB] 血圧計) の開発について述べる。

### 2.1. 非侵襲の連続血圧計測手法

連続血圧を非侵襲で計測する手法として、(1)トノメトリ法、(2)容積補償法、(3)脈波伝播時間 (pulse transit time [PTT]) による推定法がある。トノメトリ法では、橈骨動脈上の皮膚の上から圧力センサを押し付けて直接血圧を測定する[40], [41]。適度な押圧で血管の上部を平坦にさせることができれば、センサでの押圧力と血圧が同等となる。容積補償法では、手指にカフと PPG(photoplethysmography)センサを装着し、心臓の拍動に合わせて生じる血管の容積変化を PPG センサで捉える。そして、カフで外圧を加えながら血管内容積を一定に保つと (サーボ制御)、カフ圧と血圧が同等となる[42]–[44]。PTT 法では、脈波が動脈の二点間を通過するのに要した時間 (脈波伝播時間) が血圧に依存することを利用し、PTT を元に血圧を推定する[45], [46]。PTT は血圧値と反比例の関係にあることが知られている。

我々は心血管イベントゼロを達成するべく、日常的に家庭で計測可能な非侵襲連続血圧計の実現を目指している。そのためには、デバイスは小型かつ軽量で長時間測定できることが必要である。また、連続血圧に関する研究の初期段階では、推定値ではなく、圧情報を直接計測する手法であることが望ましいと考える。トノメトリ法は家庭血圧計でよく用いられるカフオシロメトリック方式と比べると低圧での測定が可能であるため、長時間の使用に耐えうる。容積補償法では、サーボ制御のためのポンプや弁が必要になるため大型になる。また、血流を阻害するため長時間の測定には適していない。PTT 法は患者の測定負荷は最も低いと考えられるが、得られる値は推定値であり、血管のコンプライアンスや血液の粘度の影響を受ける[46]。そのため、使用する患者に応じてパラメタを設定する必要がある。現状、PTT 法での連続血圧計測に期待が寄せられているが、その精度について議論が続いている[47]。よって、我々は上述の要件を満たすトノメトリ法を採用し、連続血圧計を開発した[38][36]。

### 2.2. 従来のトノメトリ方式連続血圧計

従来の非侵襲のトノメトリ方式連続血圧計として、JENTOW (JENTOW-7700, 日本コーリ



(甲種)

ン社)がある。JENTOWは医療機器として承認されており、sec-surgeを捉えることも可能であると考えられる[48]。しかし、医療機関での使用を想定しているため据え置き型で、家庭での日常的な測定には適さない。具体的には、JENTOWはセンサユニットと、大型の制御ユニットで構成される。センサユニットは、数十個の押圧センサ、押圧機構、位置調整機構を有し、制御ユニットはセンサユニットを制御するためのCPUやポンプ、圧解放弁を有する。それぞれのユニットはケーブルで接続されており、AC電源で駆動する。我々は、JENTOWと精度は同等かつ、小型、軽量で充電式のBbB血圧計を開発した。夜間の連続血圧を家庭で測定し、心血管イベントのリスクを日常的に把握できる状態を目指す。

## 2.3. BbB 血圧計の開発

オムロンヘルスケア社が主体となって開発したBbB血圧計[36], [37]を図2.1に示す。(A)はBbB血圧計測システムの構成図であり、(B)はBbB血圧計の外観である。46個の圧力センサを有するトノメトリセンサユニットを橈骨動脈上の皮膚に配置することで、脈波信号が計測される。脈波信号は125Hzのサンプリングレートで計測され、プロセッサに転送される。そして、46個のセンサの中で最も脈波振幅が大きかったセンサがアクティブセンサとして選択される。46センサの振幅は常時モニタリングされ、常に最大振幅のセンサがアクティブセンサとなる。一方、プロセッサの校正制御機構から、校正血圧値を測定すべきであるというトリガ信号を校正血圧計測ユニットが受信した場合、カフオシロメトリック法で校正血圧値が計測され

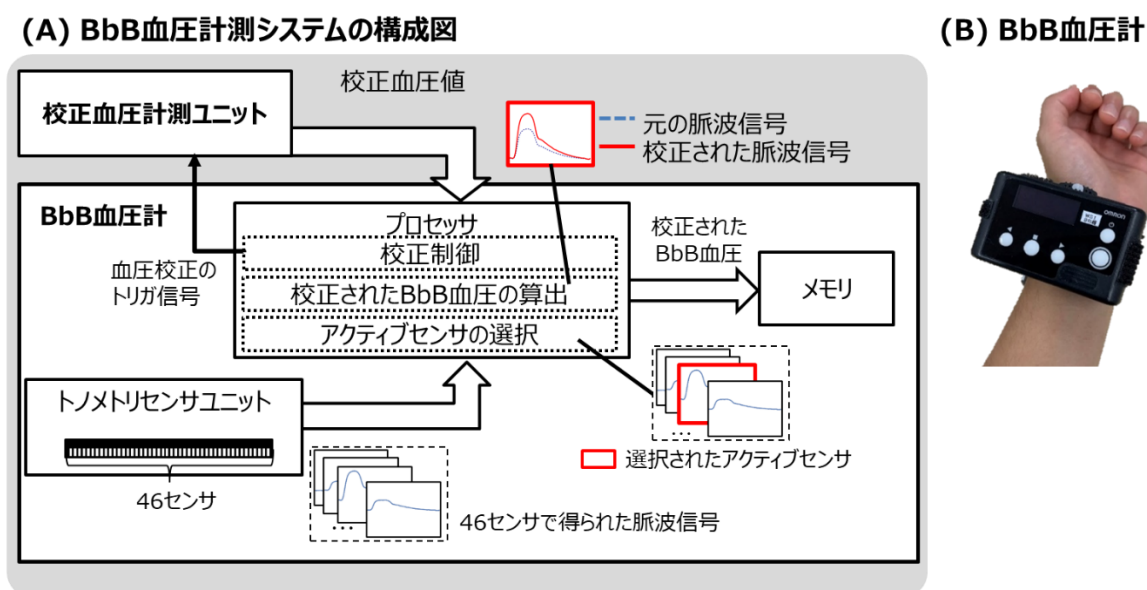


図 2.1 BbB 血圧計測システムの構成

(甲種)

る。血圧校正のトリガ信号は、計測開始時および、トノメトリセンサと皮膚の接触状態が体動等で大きく変化したことが検知されると送信される。アクティブセンサの脈波信号を校正血圧値で校正することで BbB 血圧値を取得することができる。

JENTOW はセンサユニットと制御ユニットの 2 つから構成され、それぞれがケーブルで接続されていたが、BbB 血圧計では 1 つの小さなユニット内にトノメトリセンサ、回路基板、バッテリーなどを統合した。小型化する上で工夫した点を以下に記す。まず、BbB 血圧計ではデバイスの装着位置をガイドする機能を設けた。JENTOW では位置調整機構により、手首にデバイスを装着すると橈骨動脈の位置を自動で検知する。ユーザはトノメトリセンサの位置合わせの必要がないが、一方でこの機構によってデバイスが大型になっていた側面もある。BbB 血圧計では、小型化のためにマニュアルで位置合わせをする仕様としたが、46 個のセンサから得られた脈波信号の振幅の分布から橈骨動脈の位置を推定する。センサ位置が若干ずれている場合はデバイスを取り外すことなく、デバイス上部の左右調整つまみを移動させることで正しい位置に合わせることができる。図 2.2 は、装着した結果位置が若干ずれていた例で、BbB 血圧計の有機 EL ディスプレイ上に左右調整つまみを左に 2 つ移動させる指示を表示したものである。このように、マニュアルでありながら装着のガイドを行う。次に、トノメトリセンサに周

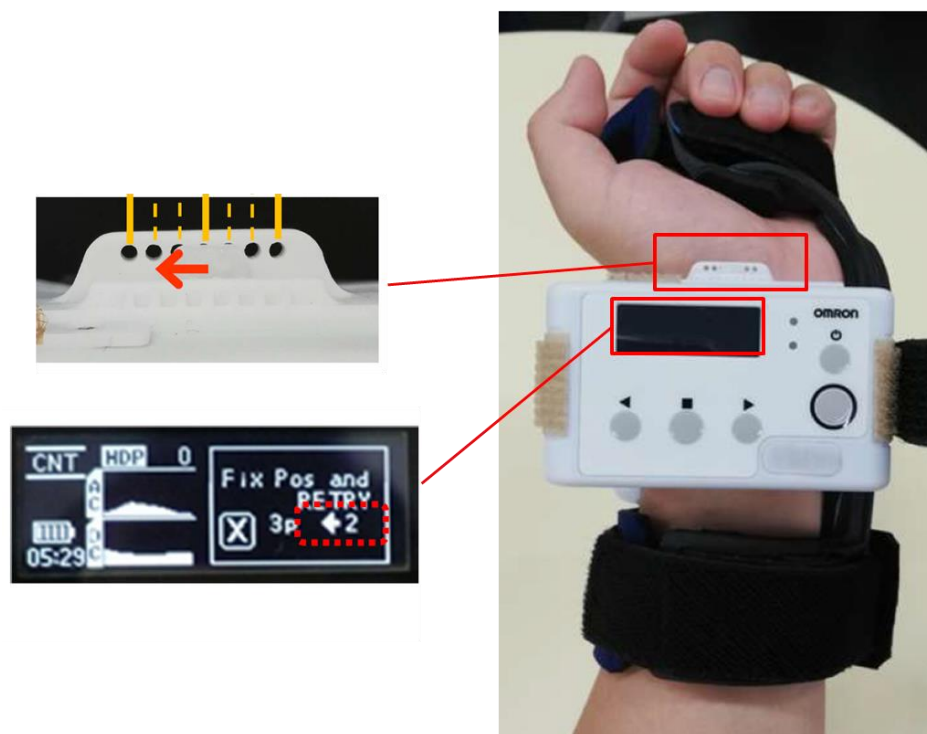


図 2.2 BbB 血圧計のセンサ位置をマニュアルで調整する例

(甲種)

辺回路を組み込み、耐ノイズ性を向上させたことで回路基板のサイズを縮小した[38]。最後に、電力消費量を削減したためコンセントから電力を供給する AC 電源ではなく、リチウムイオン電池を採用し、充電式のデバイスを実現した。充電式にすることでユーザはケーブルなどを気にすることなく BbB 血圧計を装着して就寝することができる。

図 2.3 は実際の夜間 BbB 血圧計測の例である。上から 3 段目のヒートマップは 46 センサで得られた振幅の強度を色で表したものである。(a)は sec-surge の前の血圧安定点、(b)は sec-surge ピーク点、(c)は体動によってアクティブセンサが変化した後の血圧安定点を示す。(a)と(b)の時点では、sec-surge で振幅強度が増した場合であっても、双方アクティブセンサは no.26 が選択されていた。そして、sec-surge が発生した数分後に体動が発生した後の(c)では、接触状態の変化を検知してアクティブセンサが no.16 に切り替わったが、血圧値は(a)の時点と同等であった。このように、軽微な皮膚とトノメトリセンサの接触状態変化であれば血圧校正せずに連続的に BbB 血圧を計測することが可能である。

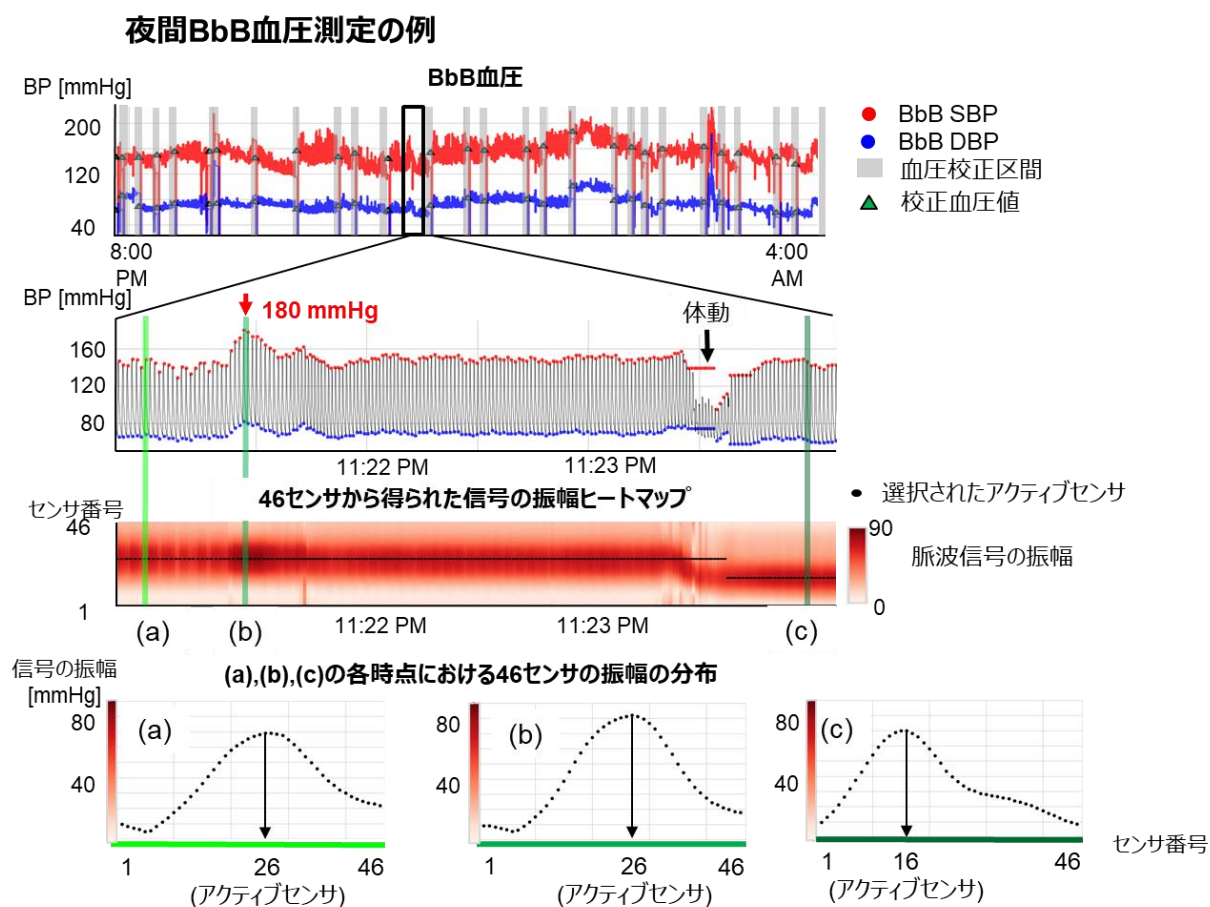


図 2.3 夜間 BbB 血圧計測の実例

(甲種)

我々が開発した BbB 血圧計を用いて、OSAS の疑いがある被験者に対して夜間の BbB 血圧を測定したところ（試験の詳細は次章以降で述べる。）、sec-surge を観測することに成功した。その一例を図 2.4 に示す。上段は一晩の計測結果であり、下段は高い血圧値が観測されていた 23 時周辺を拡大した図である。収縮期血圧が 200mmHg に迫る、連続した sec-surge を BbB 血圧計で観測することができた。

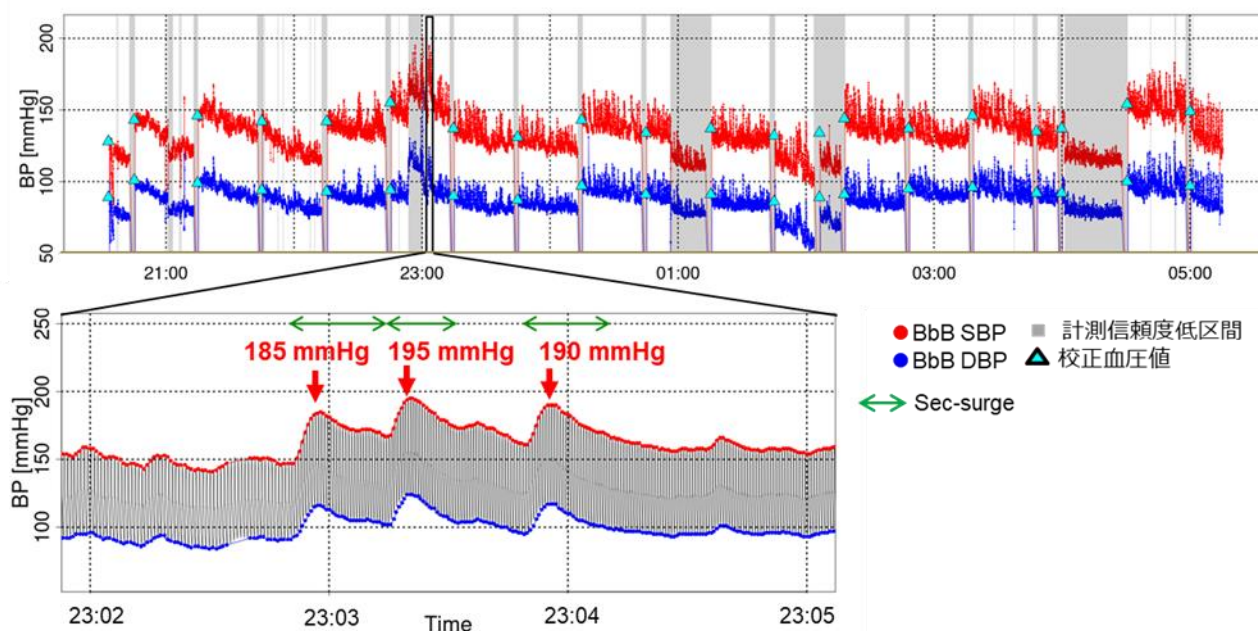


図 2.4 BbB 血圧計で捉えた sec-surge の一例

## 2.4. 従来のトノメトリ方式連続血圧計との比較評価

BbB 血圧計は開発途中のものであるため、国際的な基準による精度検証はなされていない。しかしながら、得られた血圧値をもって臨床的な意義を検証する上で、その値の信頼性を示すべきであると考えた。そこで我々は、BbB 血圧計のサイズ、重量および性能を従来のトノメトリ方式血圧計である JENTOW と比較検証した。BbB 血圧計の幅、奥行き、高さはデジタルノギスを用いて測定し、重量はデジタルスケールを用いて測定した。JENTOW のサイズおよび重量は取扱説明書に記載された値を確認した。

BbB 血圧計の性能評価試験には、30 名の被験者が参加した。被験者の左手首に BbB 血圧計を装着し、右手首に JENTOW を装着した。BbB 血圧計測の前に、カフオシロメトリック法の

(甲種)

血圧計を右上腕に装着し、血圧を測定した。その後、BbB 血圧を仰臥位で約 1 分計測した。まず初めに BbB 血圧値を校正するために、安静状態で約 10 秒間計測した。続いて性能評価対象区間として、安静状態で約 20 秒間計測し、その後血圧変動状態を約 30 秒間計測した。血圧変動状態では、sec-surge を引き起こすために約 15 秒間のバルサルバ法[49]を実施した。この一連の計測を一人の被験者あたり 3 回繰り返した。本試験では 90 例の測定機会データを取得したが、そのうち 9 例を除外対象とした。除外対象の内訳は、JENTOW での測定エラー発生が 7 例、計測時間 1 分未満が 2 例であった。本評価はオムロンヘルスケア株式会社の試験審査会にて承認を受けたものである（承認番号：IRB-1831）。

BbB 血圧計の性能は JENTOW で得られた脈波信号との一致性、一拍ごとの血圧値の差を評価し、両デバイスで得られた BbB 血圧の平均値および、血圧上昇値を比較した。それぞれの性能評価指標について説明する。脈波信号の一致性を評価する指標として、両デバイスで得られた脈波信号の相関係数を採用した。また、一拍ごとの血圧値のデバイス間の差はブランドアルトマン解析[50]で評価し、差は BbB 血圧計で計測した血圧値－JENTOW で計測した血圧値として計算した。また、計測中の BbB 血圧の平均値と、血圧上昇の程度の指標として BbB 血圧の最大値と最小値の差を、両デバイスから得られた血圧値に対して算出した。脈波の一致性および、計測中の BbB 血圧の平均値、最大最小差は、解析対象の 81 データに対して算出した。一拍ごとの血圧値の差は、81 データから得られた全 4234 拍の血圧値に対して算出した。

## 2.5. 評価結果

BbB 血圧計の性能評価試験に参加した被験者の属性を表 2.1 に示す。被験者の年齢は  $38.6 \pm 8.1$  歳（平均 $\pm$ SD）であった。被験者の多くが男性（83.3%）で、手首周囲は細め（ $15.5 \pm 1.1$ cm）であった。試験時に測定した上腕の収縮期血圧は  $118.6 \pm 10.0$  mmHg であった。まず、表 2.2 に BbB 血圧計と JENTOW のサイズや重量を比較した結果を示す。BbB 血圧計は JENTOW に比べて明らかに小型かつ軽量であった。次に、図 2.5 に BbB 血圧計と JENTOW を同時計測したときの脈波信号の一例を示す。圧力センサで検知した圧力値は、バルサルバ法を実施している間と後に上昇していた。BbB 血圧計と JENTOW で計測した脈波信号の相関係数は、 $0.98 \pm 0.02$ （平均 $\pm$ SD）であった。次に、一拍ごとの血圧値の差をブランドアルトマン解析で評価した結果を図 2.6 に示す。両者の収縮期血圧値の差は  $-0.3 \pm 4.7$  mmHg、拡張期

表 2.1 被験者属性 (n = 30)

年齢 [歳]	38.6 ± 8.1
男性:女性	25: 5
左手首周囲 [cm]	15.5 ± 1.1
上腕 SBP* <sup>1</sup> [mmHg]	118.6 ± 10.0
上腕 DBP* <sup>1</sup> [mmHg]	70.8 ± 7.2

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

\*1: 血圧はオシロメトリック法の血圧計で、BbB 血圧計測の前に右上腕で測定した。

表 2.2 BbB 血圧計と JENTOW の比較

項目		BbB 血圧計	JENTOW	
			制御ユニット	センサユニット
サイズ	幅 [cm]	9.3	28.0	5.8
	奥行き [cm]	7.5	29.0	3.3
	高さ [cm]	7.1	12.5	3.4
重量 [g]		150	7000	
電源		リチウムイオン電池	AC 電源	

血圧の差は  $0.7 \pm 3.4 \text{ mmHg}$  であった。最後に、両デバイスで計測した血圧値の平均値および、最大最小差の結果を表 2.3 に示す。バルサルバ法によって収縮期血圧値は約  $40 \text{ mmHg}$  上昇していた。平均値、最大最小差ともに両方で計測した血圧値はほぼ同等であった。



(甲種)

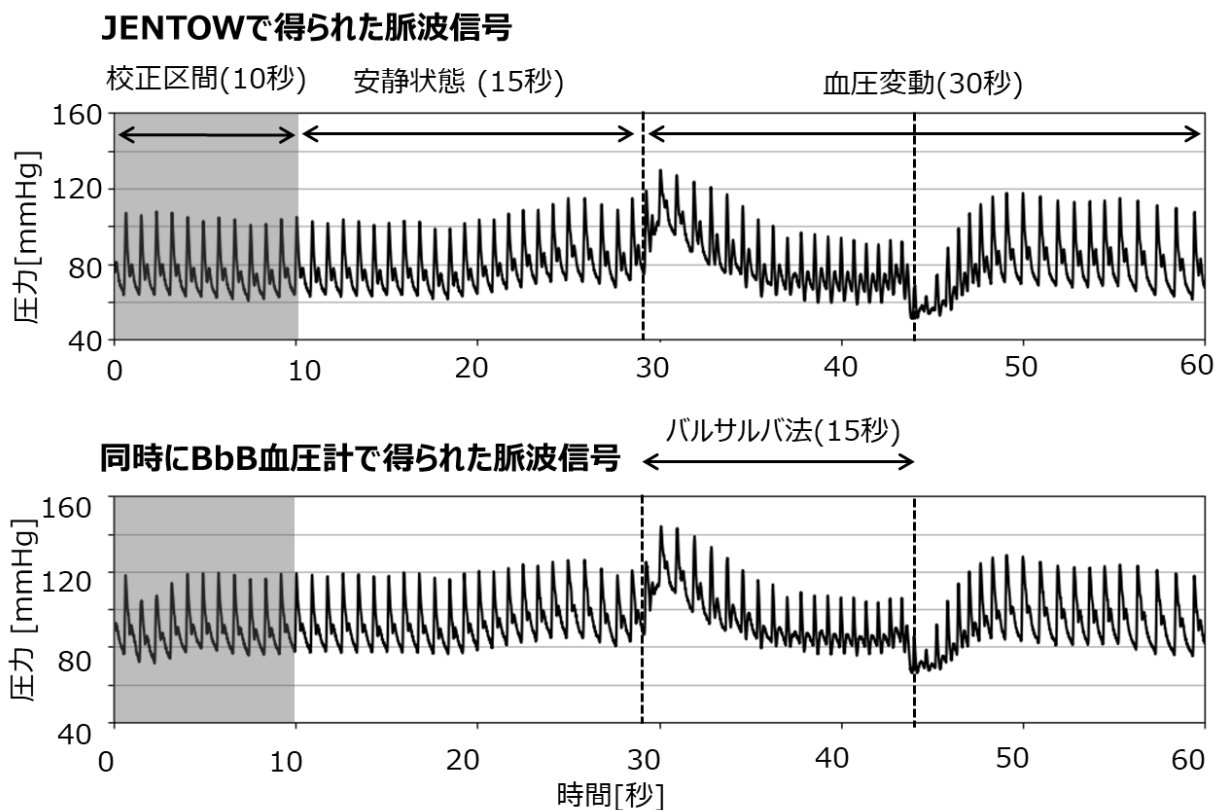


図 2.5 同時計測した BbB 血圧計と JENTOW の脈波の一例

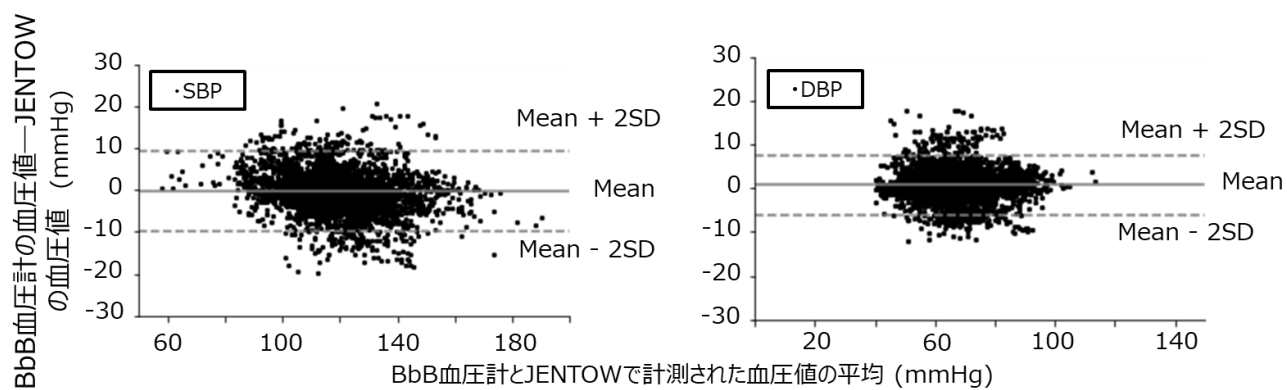


図 2.6 一拍ごとの血圧値のブランドアルトマン解析結果

(甲種)

表 2.3 BbB 血圧計と JENTOW で計測した BbB 血圧値 (測定機会数= 81)

	BbB 血圧計	JENTOW
BbB の SBP 平均値 [mmHg]	118.3 ± 10.6	118.6 ± 11.8
BbB の DBP 平均値[mmHg]	67.6 ± 8.5	66.9 ± 8.9
BbB の SBP 最大最小差[mmHg]	37.3 ± 17.2	39.2 ± 18.4
BbB の DBP 最大最小差[mmHg]	24.7 ± 10.5	24.3 ± 9.9

BbB, beat by beat; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

## 2.6. 考察

本章では、トノメトリ方式の非侵襲 BbB 血圧計の開発について述べた。開発した BbB 血圧計は、同じくトノメトリ方式で薬事承認を取得している JENTOW と比べて明らかに小型かつ軽量であった。さらにケーブルレスかつ充電式であるため、家庭での計測を目指すことができると考える。そして、性能評価試験において両者の性能が同等であることを示した。

BbB 血圧計測試験では、睡眠時無呼吸時の sec-surge を模した血圧変動状態を含めて、JENTOW との性能の一致性を評価した。まず、脈波信号の一致性に関しては、両者の相関係数は  $0.98 \pm 0.02$  であり、ほぼ同一であった。次に、一拍ごとの血圧値の差は、収縮期血圧において  $-0.3 \pm 4.7 \text{ mmHg}$ 、拡張期血圧において  $0.7 \pm 3.4 \text{ mmHg}$  であり小さかった。またブランドアルトマン解析の結果、分布は特定の方向に偏っておらず、固定誤差も比例誤差も見受けられなかった。さらに、一拍ごとの血圧値の一致性が高かったため、計測中の BbB 血圧の平均値および、最大最小差は両者でほぼ同等であった (収縮期血圧の平均値:  $118.3 \pm 10.6$  vs.  $118.6 \pm 11.8 \text{ mmHg}$ , 収縮期血圧の最大最小差:  $37.3 \pm 17.2$  vs.  $39.2 \pm 18.4 \text{ mmHg}$ , いずれも BbB 血圧、JENTOW の順)。以上のことから、BbB 血圧計で計測した血圧値は血圧変動区間を含んでいたとしても、従来デバイスの JENTOW とほぼ同等の性能を示していたため、臨床の現場での血圧値評価が可能なレベルであることが示唆された。

開発した BbB 血圧計の研究限界について述べる。第一に、BbB 血圧計は小型化かつ軽量化を実現し家庭での活用を目指しているが、現在普及している家庭血圧計と比べるとユーザビリティの面で劣る。トノメトリ方式では橈骨動脈上にトノメトリセンサを配置しなければならな



(甲種)

い。触診で橈骨動脈の位置を判定する必要があるが、非医療者にとっては難しい。よって、非医療者でもトノメトリセンサの位置調整ができるように、ガイド機能を改良することが必要となる。また、体動によりトノメトリセンサが橈骨動脈の位置からずれると、正しい血圧値を得ることができなくなる。大幅にずれてしまった場合は回復が困難なため、血圧値を評価する上で活用できない区間を判定する機能（データクレンジング）が必要となる。また、多少のずれに関しては血圧値を再校正することで、それ以降のデータを活用することができる。現状の BbB 血圧計においても再校正機能は有しているが、患者の睡眠を妨げないかつ、計測の信頼性を担保する校正の頻度とタイミングを検討する必要がある。第二に、性能評価試験の被験者数が少ない。デバイスのユーザビリティ改善が完了した段階で、サンプルサイズを増やし、より多様な属性の被験者で性能を評価する必要がある。

我々はすでに、本研究で対象としている sec-surge を今回開発した BbB 血圧計で観測することに成功している[51]。さらに、日単位の血圧変動を 30 分間の BbB 血圧計測で評価する研究にも本 BbB 血圧計は使用されている[52]。このように BbB 血圧計は、連続血圧に関する研究を推進するために活用が期待されている。

(甲種)

### 3. Sec-surge 検出アルゴリズムの開発

本章では一晩の時系列 BbB 血圧データから sec-surge を検出するアルゴリズム[39]について述べる。

#### 3.1. アルゴリズムに求められる要件

Sec-surge の抽出基準や臨床的に意義のある基準は世の中に存在していない。そのため、開発する sec-surge 検出アルゴリズムは、医師から広く受け入れられる信頼性の高いものである必要がある。また、Sec-surge を自動検出できるようになると、臨床研究におけるデータ解析がスムーズになることはもとより、夜間血圧測定の結果レポートを作成することができ、診察の場で医師は患者に対して結果をフィードバックすることが可能となる。これらの点を鑑みると、開発するアルゴリズムは以下三つの要件を満たす必要がある。

1. Sec-surge の高い検出感度：患者の心血管リスクの過小評価を避けるために、高い検出感度が求められる。
2. 理解しやすい検出ルール：アルゴリズムが医師に幅広く受け入れられるように、その検出ルールは理解が容易である必要がある[53]。また、将来の臨床研究において、sec-surge に関する基準（臨床的に意味がある特徴量とその基準など）が判明したときに、その基準を反映可能な仕組みである必要がある。
3. 速い処理速度：診察時に一晩の測定結果レポートを作成する場面を想定すると、短時間で解析完了する必要がある。

#### 3.2. 研究デザイン

本研究には、20 歳以上で、sec-surge が発生することが予想された夜間高血圧または、睡眠時無呼吸症候群の自覚症状がある外来患者が参加した。一晩の血圧データを取得するために 1 泊の入院検査とした。本研究は自治医科大学倫理審査委員会の承認を得ており（臨大 15-117, 臨 B17-028）、全ての被験者から研究参加に対する同意書を取得した。

データ取得の際は、被験者の左手首に BbB 血圧計を装着し、右上腕には BbB 血圧の血圧値校正に用いるカフオシロメトリック式自動電子血圧計（HEM-7220, オムロンヘルスケア社）を装着した。就寝前に仰臥位の状態で晩血圧を計測し、BbB 血圧計測を開始した状態で消灯し

(甲種)

て被験者の終夜 BbB 血圧を測定した。なお、研究に参加した被験者には、後日の外来診察時に主治医より夜間の計測結果をフィードバックした。被験者への結果説明は、1)夜間血圧のトレンドを示し、2)夜間血圧の平均値が 120/70mmHg 未満であるか、2)ピークの値はどの程度の 3 点で行った。そして、校正目的で測定したオシロメトリック法の夜間血圧の平均値が 120/70mmHg 以上あれば、夜間高血圧の診断目的で ABPM による 24 時間血圧評価を勧めた。

図 3.1 に研究対象としたデータの選択フローを示す。本研究で得られた全測定機会は 115 例であった。アルゴリズムを開発するためには、sec-surge の典型例を数多く収集する必要がある。よって、血圧計測中にエラーが発生していたデータ、一晩の有効解析時間 30 分未満であったデータ、心拍間の時間が大きくばらつく心房細動を有する被験者のデータを除外した、計 94 の測定機会をアルゴリズム開発の対象データとした。

アルゴリズム開発の全体像を図 3.2 に示す。まず、典型的な sec-surge 事例を収集するために、研究対象データに対して循環器の専門家による sec-surge の正解ラベルの付与を行った。そして、その正解ラベルが持つ特徴を学習するアルゴリズムを構築した。それぞれの詳細に関しては次節以降で説明する。

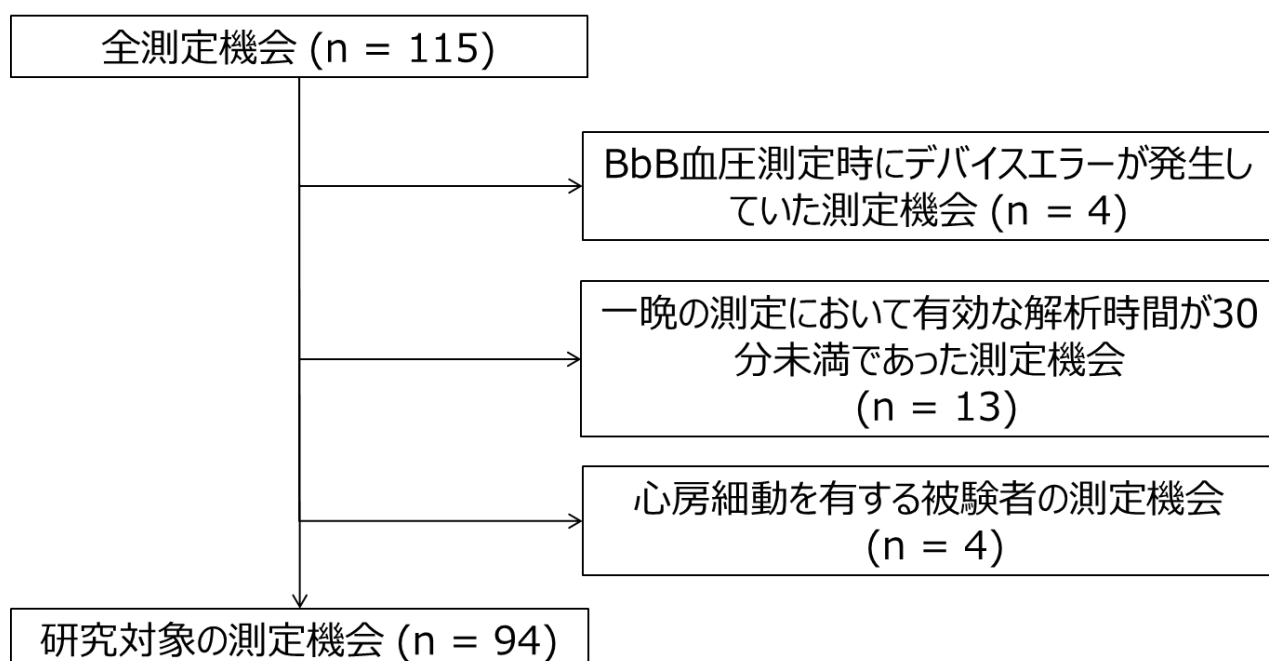


図 3.1 データ選択フロー

(甲種)

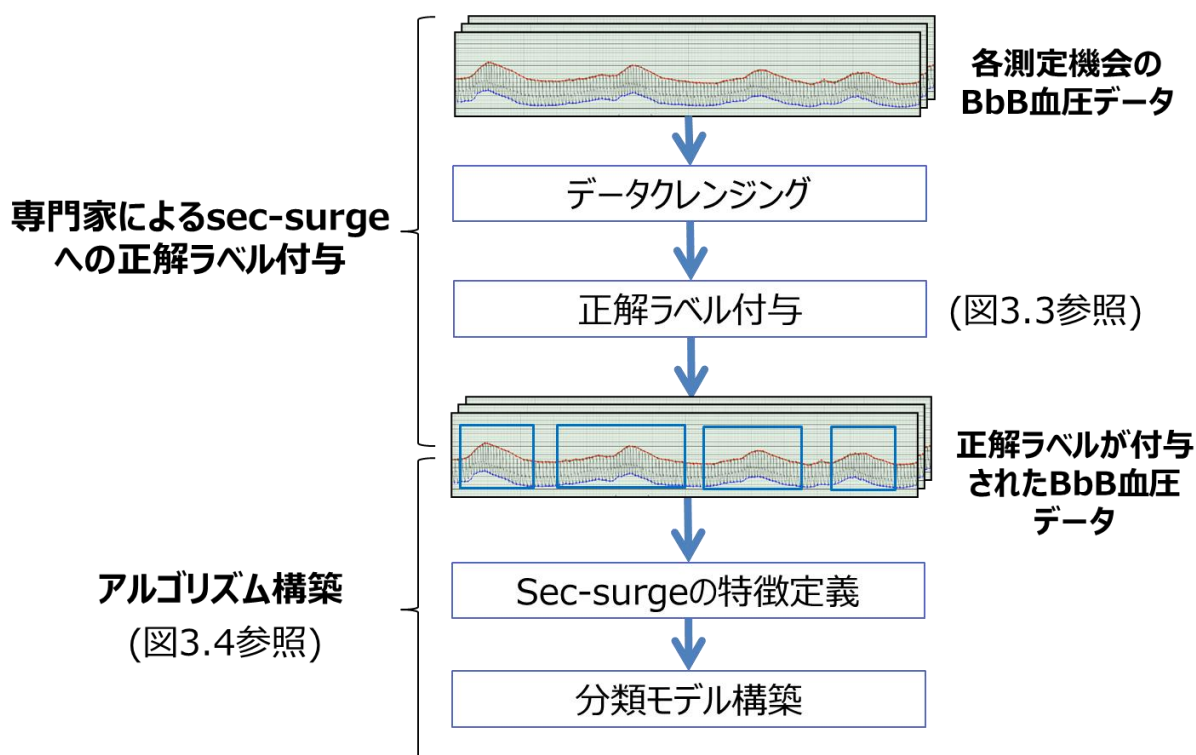


図 3.2 アルゴリズム開発の全体像

### 3.3. Sec-surge ラベルの収集

アルゴリズム開発において sec-surge の特徴を学習する（機械学習における教師あり学習）ことを目的として、sec-surge の正解ラベルを収集した。本節では正解ラベル付与の手順を説明する。

まず図 3.2 で示すように、得られた BbB 血圧データに対してデータクレンジングを行った。以下の 5 つの基準のいずれかに合致した場合を「低信頼性区間」と定義し、正解ラベル付与や、アルゴリズムの開発・評価の対象外とした。

1. 体動：体動が発生するとトノメトリセンサと撓骨動脈間の接触状態が変化し、その間に得られた血圧値は信頼できない。体動が発生していた区間は、BbB 血圧計に内蔵されている 3 軸加速度センサの値をもって特定した。
2. 拍検出の失敗：BbB 血圧計では時折拍検出を失敗することがある。検出失敗区間はデバイスエラーが発生していたとして、信頼性が低いと判断した。
3. 血圧外れ値：生理学的に考えて血圧値が高すぎるまたは低すぎる場合は、信頼性が低い区

(甲種)

間と判断した。収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧のいずれかが基準を逸脱していた場合、外れ値とみなした。なお、この基準値に関しては BbB 血圧計を開発したオムロンヘルスケア社の機密情報であるため、ここでは触れない。

4. 血圧値のシフト：体動が発生してトノメトリセンサが橈骨動脈の位置からずれると、体動が落ち着いたあとでもその状態が維持され、体動発生前と血圧値が大きく異なる場合がある。よって、血圧値が突然急激にベースラインから変化した場合は信頼性が低い区間であると判断した。

5. 脈波信号が弱い：BbB 血圧はトノメトリセンサから得られた脈波信号を、カフオシロメトリック法で計測した血圧値で校正することで算出される。体動等でトノメトリセンサの位置がずれた場合は、得られる脈波信号の振幅が小さくなるため信頼性が低いと判断した。

そして、データクレンジング後のデータに対して、専用ツールを用いて sec-surge の正解ラベルを付与した。正解ラベルの情報としては、sec-surge の開始点、ピーク点、終了点の時刻およびそのときの収縮期血圧値が保持された。

正解ラベルの付与手順を図 3.3 に示す。Step I から III にかけて段階的に sec-surge の候補を絞りこむ手順とした。各 Step においていくつか基準があるが、いずれも収縮期血圧を元に判断した。まず、Step I において循環器の専門家ではない作業員によって手作業で sec-surge 正解例の候補を抽出した。その際、全ての sec-surge 事例が抜けもれなく含まれるように抽出

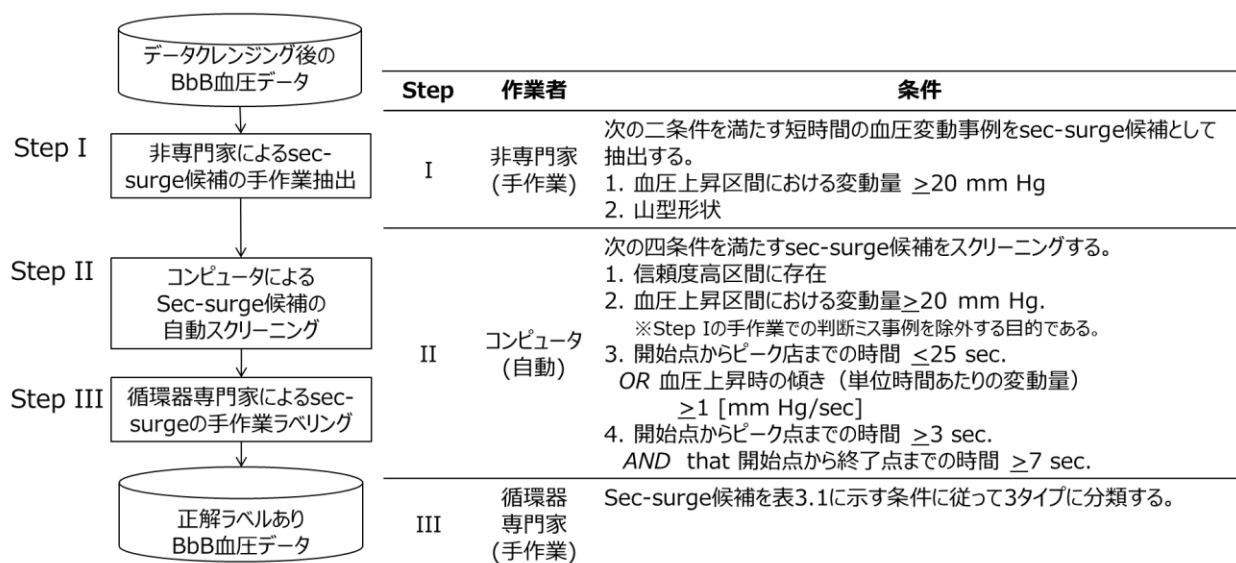


図 3.3 Sec-surge 正解ラベル付与手順

(甲種)

基準は甘く設定した。作業者は、実際の候補抽出作業に携わる前に1週間以上の訓練を受けた。次に、Step II では、I で抽出した sec-surge 正解例候補を精錬化するために、コンピュータでスクリーニングした。また、Step I は人の手作業であったため、作業者の疲れなどによる判断ミスを除外することも Step II の目的の一つであった。次に Step III では、循環器の専門家が sec-surge 正解例候補の形状を目視確認し、(1)sec-surge, (2)undetermined BPV, (3)noisy BPV のいずれかのタイプに振り分けた。分類の条件を表 3.1 に示す。Sec-surge 正解例候補のうち、少しでも sec-surge の可能性がある事例は sec-surge (正解ラベル) とした。なお、undetermined BPV とは、血圧値はある程度変動しているが、sec-surge とともにノイズとも言い切れない微妙な事例を指す。Step I, II, III の各種基準は循環器の専門医である本学 荻尾 七臣教授と、本学にて心血管病学を専攻し博士号を取得した桑原 光巨氏と議論して決定したものである。また、桑原 光巨氏は Step III の作業を担当した。本論文の著者、つまりアルゴリズムの開発者 (小久保 綾子) は正解ラベル付与作業に関与していない。

表 3.1 Sec-surge 候補の分類条件

タイプ	条件
Sec-surge	Sec-surge 候補のうち、他の 2 タイプに分類されなかったもの。
Undetermined BPV	Sec-surge 候補のうち、循環器の専門家の判断において次の 4 条件のいずれかに合致したもの。 1. 血圧上昇中の傾きが小さい。 2. 血圧上昇中の SBP のばらつきが大きい。 3. 呼吸による血圧のゆらぎである。 4. 体動による瞬間的な変動を開始点から終了点の間に含む。
Noisy BPV	Sec-surge 候補のうち、循環器の専門家の判断において次の 2 条件のいずれかに合致したもの。 1. 体動によって引き起こされたもの。 2. 血圧が上昇した後、開始点の SBP 付近まで血圧値が戻らなかったもの。

BPV: blood pressure variability, SBP: systolic blood pressure

(甲種)

### 3.4. Sec-surge 検出アルゴリズム開発

アルゴリズム開発のステップを図 3.4 に示す。アルゴリズムでは、まず時系列の BbB 血圧データから大まかに sec-surge 候補を検出し、検出した候補に対して sec-surge の形状を定量的に表現した特徴量を算出する (sec-surge 特徴定義)。そして、その特徴量をもって sec-surge であるか否かを判定するモデルを構築する (分類モデル構築)。3.1 節でも述べた通り、検出アルゴリズムには高い感度が求められるため、最初は網羅的に血圧変動を検出し、徐々にその候補を絞り込むという構想である。なお、sec-surge 特徴定義では BbB 収縮期血圧 (BbB systolic blood pressure [SBP]) に対して各処理を行う。アルゴリズムはすべて R 言語で開発した。

#### 3.4.1. Sec-surge 特徴定義

Sec-surge の特徴定義は、ピーク点検出、開始点/終了点検出、特徴算出の要素から成る。先行研究において提唱された、時系列加速度データにおける人間の身体活動認識システムのフレームワーク [54] を本研究に合わせて部分的に適用した。ピーク点検出では、時系列 BbB SBP データに対してスライディングウィンドウを用いて極大点を検出した。検出された全ての極大点を sec-surge の候補とした。開始点/終了点検出では、まず検出されたピーク点を起点とし

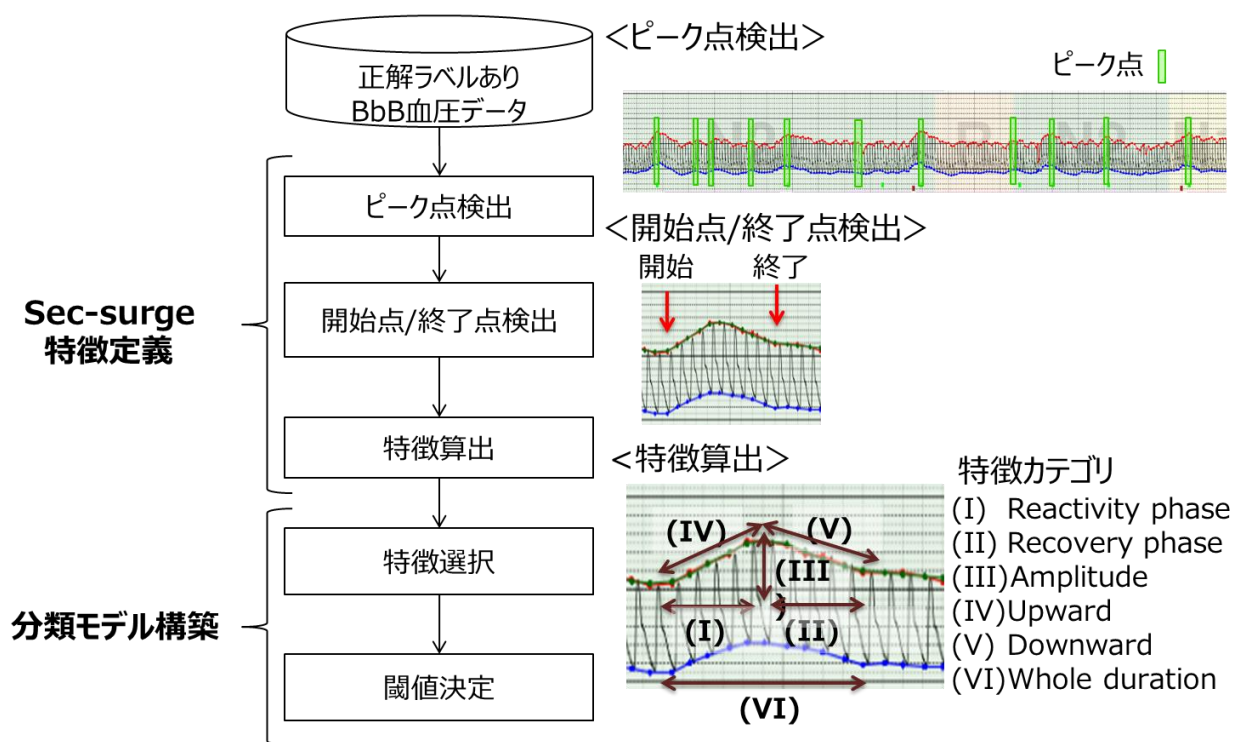


図 3.4 sec-surge 検出アルゴリズムの開発ステップ

(甲種)

て開始点の探索範囲を設定し、その範囲において、BbB SBP が安定していた最終点を開始点として特定した。BbB SBP の安定性は、探索区間内における各拍間の BbB SBP の差などのパラメタで評価した。最終的に開始点を特定するためのパラメタを計 10 個用意した。それぞれのパラメタに対してしきい値の候補を 5 段階ほど設定し（パラメタによって段階数は若干異なる）、パラメタの組み合わせを総当たりで作成した。全ての組み合わせで開始点検出を行い、その中で最も正解ラベルと開始点の位置が一致していたパラメタの組み合わせを採用した。終了点は、ピーク点から変動量（ピーク点 SBP — 開始点 SBP）が 75%低下した点とした。

特徴算出では、sec-surge の形状を 6 つのカテゴリに分けて特徴量として定量化した。6 つのカテゴリは、sec-surge の事例を確認する際に、循環器の専門家が着目するポイントを表したものであり、専門家と議論の上決定したものである。先行研究で提唱された特徴量[55]も含め、計 48 個の特徴量を設計した。48 個の特徴量は、次節で説明する分類モデルにおける入力変数として使用される。

### 3.4.2. 分類モデル構築

分類モデルの構築は、sec-surge を分類するのに有効な変数（特徴量）の選択と、選択された変数に対する閾値の決定の 2 要素から成る。分類モデルでは、特徴算出まで完了した sec-surge 候補事例を入力とし、選択された変数がそれぞれの設定閾値以上の値であれば、当該事例を sec-surge として分類する。この考え方を次の式 (1) および (2) で構成される関数  $f$  として定式化した。

$$f = \prod_{i=1}^n g(x_i, a_i) \quad (1)$$

$$g(x_i, a_i) = \begin{cases} 1 (\text{sec} - \text{surge}), & x_i \geq a_i \\ 0 (\text{NOT sec} - \text{surge}), & x_i < a_i \end{cases} \quad (2)$$

ここで、 $n$  は選択された変数の数である。関数  $f$  は  $n$  個の関数  $g$  の論理積である。関数  $g$  は変数  $x_i$ （特徴量）が閾値  $a_i$  以上の値であれば 1 を出力する。つまり、 $n$  個の関数  $g$  が全て 1 を出力すれば、当該事例は sec-surge として判定される。分類モデル構築では、全特徴変数  $\mathbf{x}' = (x_1, \dots, x_{48})$  から sec-surge 判定に用いる変数  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$  および、その閾値  $\mathbf{a} = (a_1, \dots, a_n)$  を決定する。

特徴選択では変数  $\mathbf{x}$  と、仮決めの閾値  $\mathbf{a}'$  を決定する。図 3.5(A) に特徴選択のフローチャートを示す。まず、一つの変数  $x_i'$  に対して閾値を何段階か設定し、それぞれを一つの分類器とみなす。そして、各閾値において性能評価指標である再現率、適合率、F 値[56]を算出する。再現



(甲種)

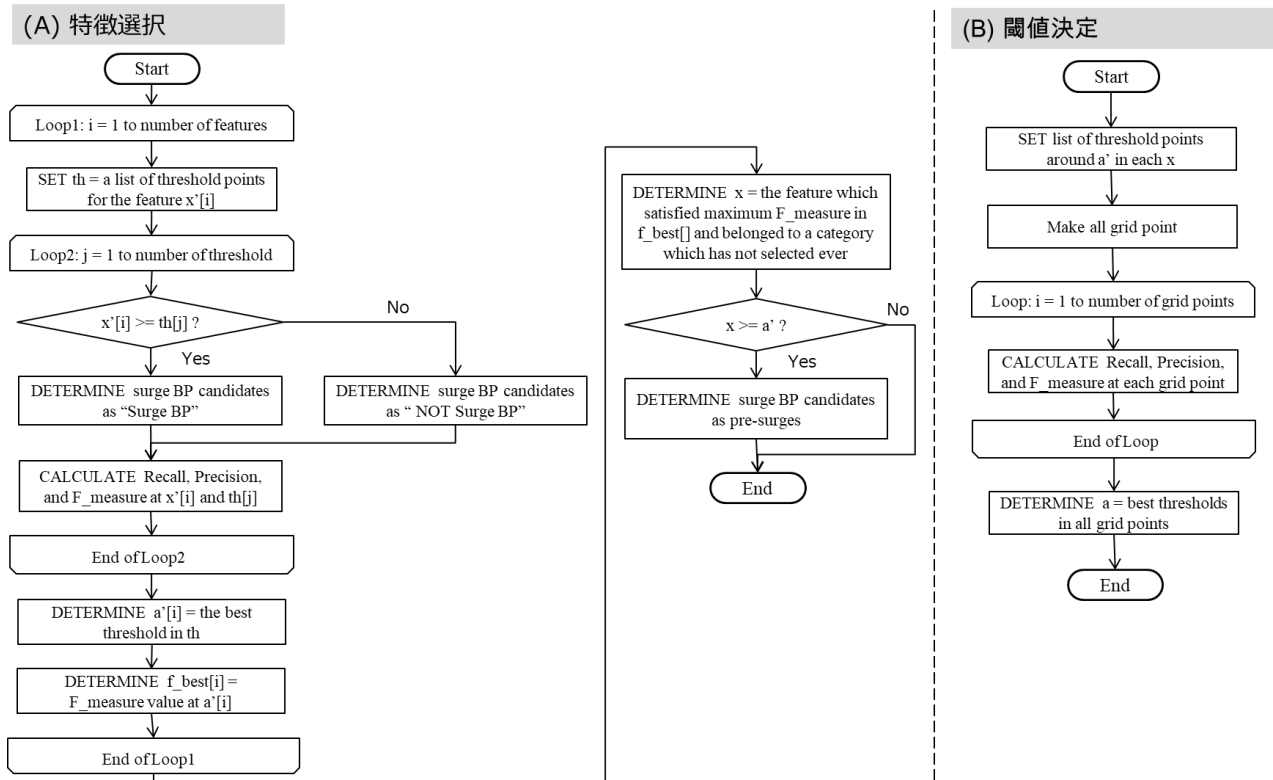


図 3.5 特徴選択と閾値決定のアルゴリズム

率、適合率、F 値は次の式(3),(4),(5)で定義される。

$$\text{再現率} = \frac{TP}{TP+FN} \quad (3)$$

$$\text{適合率} = \frac{TP}{TP+FP} \quad (4)$$

$$F \text{ 値} = \frac{2 \times \text{再現率} \times \text{適合率}}{\text{再現率} + \text{適合率}} \quad (5)$$

ここで、TP は true positive (真陽性)、FP は false positive (偽陽性)、FN は false negative (偽陰性) を指す。再現率と適合率はトレードオフの関係であり、F 値は両者のバランスを考慮した指標で、両者の調和平均で表される。これを全ての変数に対して実行し、全ての変数と全ての閾値の組み合わせの中で最も F 値が高かった  $x_i$  と  $a_i'$  の組み合わせを関数  $g$  として仮決める。そして、関数  $g$  が 1 と出力した事例を pre-surge 事例と定義する (概念を図 3.6 に示す)。この時点では一つの特徴量で判定しただけであるため、pre-surge 事例には非 sec-surge 事例を多く含む。そして、入力を pre-surge 事例としてこのプロセスを複数回実行し、徐々に非 sec-surge 事例を除外する。プロセスを繰り返す際は、先に選択された変数が属する特徴カテゴリ (図 3.4 参照) の変数は選択しない。つまり、選択された特徴量は全て別の特徴カテゴリに属

(甲種)

する。こうすることで、アルゴリズムにおいても医師が **sec-surge** を評価するときの観点をある程度カバーすることができる。一般的な機械学習の分類手法では、専門家の知見を考慮することは難しい。ここで述べた方法は、開発したアルゴリズムの特長の一つである。選択される特徴量の数は、最大で特徴カテゴリ数の 6 個である。変数の数は、1~6 個のうち、最も検出性能が高い場合を採用することとした。

閾値決定においては、仮決めしていた閾値  $a'$  をグリッドサーチでチューニングし、 $a$  を決定する。図 3.5(B)に閾値決定のフローチャートを示す。決定された  $x$  と  $a$  をもって上述の関数  $g$  および  $f$  が確定する。関数  $f$  の出力結果が 1 であった事例が、本アルゴリズムによる **sec-surge** 検出結果である。

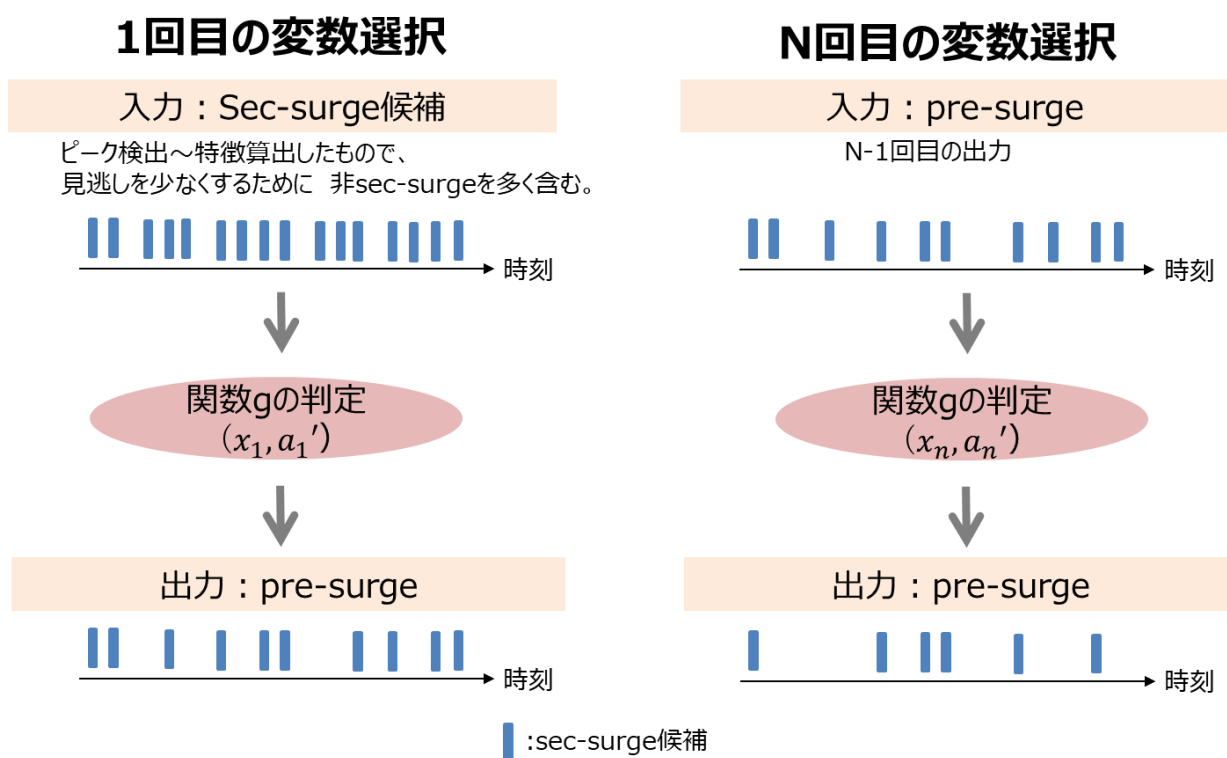


図 3.6 変数選択とともに **sec-surge** 候補が絞り込まれる概念図

(甲種)

## 3.5. 評価方法

### 3.5.1. 性能評価

アルゴリズムの性能を(1)検出性能、(2)sec-surge 開始点の平均絶対誤差、(3)平均処理時間の観点で評価した。評価にはデータクレンジングが完了した後の、低信頼度区間を含まないデータを用いた。検出性能および sec-surge 開始点の平均絶対誤差は、正解ラベルと照らし合わせてその一致性を評価した。

検出性能の評価にあたっては、機械学習のモデル評価で一般的に用いられる k-fold 交差確認法を用いた[57]。k-fold 交差確認法では、保有しているデータを k 群に分け、k-1 群でモデルを学習し、残りの 1 群でモデルを評価する。これを k 回繰り返し、得られた k 個の評価結果の平均値を性能値とする。本研究では k の値を 5 とし、データ数と sec-surge 発生回数が群間で均一になるように、解析対象の 94 機会データをランダムに割り付けた。検出性能の指標には、3.4.2 項で述べた再現率と適合率を採用した。

Sec-surge 開始点の平均絶対誤差[58]は、検出アルゴリズムの開始点の一致性を表す指標である。ピーク点を正しく検出できていたとしても、開始点がずれていると各種特徴量の値に影響が及ぶため、開始点の一致性を以下の式(6)で評価した。

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |S_{li} - S_{di}| \quad (6)$$

$n$ は sec-surge の数で、 $S_{li}$ は正解ラベル、 $S_{di}$ は検出結果である。検出された開始点自身と、それをもって算出される sec-surge の変動量のそれぞれに対して、式(6)を適用して評価した。

平均処理時間は、一晩の BbB 血圧データから sec-surge の検出結果を出力するまでに要した時間を全測定機会に平均したものである。なお、実診療で用いられる PC の仕様と同等のマシンスペックで計測した (CPU 数 : 2、RAM(random access memory) : 7.5GB, CPU : Intel® Xenon®, 2.20GHz)。

### 3.5.2. 検出性能のモデル比較評価

前項で述べた性能指標のうち、検出性能として重要な再現率・適合率については、他の機械学習による分類モデルの検出性能と比較評価を行った。図 3.4 に示す特徴算出までは全てのモデルで共通とし、分類モデルのみの性能を評価した。比較対象とした機械学習の分類モデルと、

(甲種)

利用した R 言語のパッケージ名を表 3.2 に示す。CART 決定木、サポートベクターマシン、アダブーストの各モデルが固有で持つハイパーパラメータは R パッケージのデフォルトの値を用いた。本研究で開発した分類モデルと、表 3.2 の各モデルの検出性能に有意な差があるかを検証するために、ウィルコクソンの順位和検定を用いた。

表 3.2 比較対象とした機械学習の類手法

手法	略	使用した R 言語パッケージ
線形判別分析	LDA (linear discriminant analysis)	{MASS}
CART 決定木	C-DT (decision tree)	{rpart}
ロジスティック回帰	LR (logistic regression)	{MASS}
サポートベクターマシン	SVM (support vector machine)	{e1071}
アダブースト	AB (AdaBoost)	{adabag}

## 3.6. 評価結果

Sec-surge の正解ラベルは計 3272 事例収集した。表 3.3 に研究対象とした測定機会の属性データを示す。BMI は肥満の基準を超えており、OSAS の基準に合致していた測定機会が全体

表 3.3 被験者属性 (測定機会数 = 94)

年齢 [歳]	61.7 ± 11.6
男性: 女性	74: 20
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27.2 ± 5.2
OSAS の基準に合致*1 [%]	33.0
晩 SBP*2 [mmHg]	131.3 ± 15.5
晩 DBP*2 [mmHg]	78.0 ± 9.6
晩 PR*2 [beats/min.]	68.7 ± 9.6

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PR, pulse rate.

\*1: OSAS の基準は apnea hypopnea index ≥ 5 とした。

\*2: 晩血圧はオシロメトリック法の血圧計で、BbB 血圧計測の前に仰臥位で測定した。

(甲種)

の 1/3 であった。

分類モデルを構築した結果、upward, downward, reactivity phase, recovery phase の特徴カテゴリからそれぞれ 1 つずつ、計 4 個の特徴量が選択された。特徴数が 3 個の場合であっても性能は同等であったが、4 個の場合は sec-surge の上昇時と下降時をバランスよく評価していたことから、最終的に 4 個を採用した。選択された変数間の相関係数の絶対値は、最大でも 0.37 未満であり、多重共線性はなかった。

図 3.7 はアルゴリズムによる sec-surge 検出の典型例である。図 3.7(A)の例では 4 分 30 秒

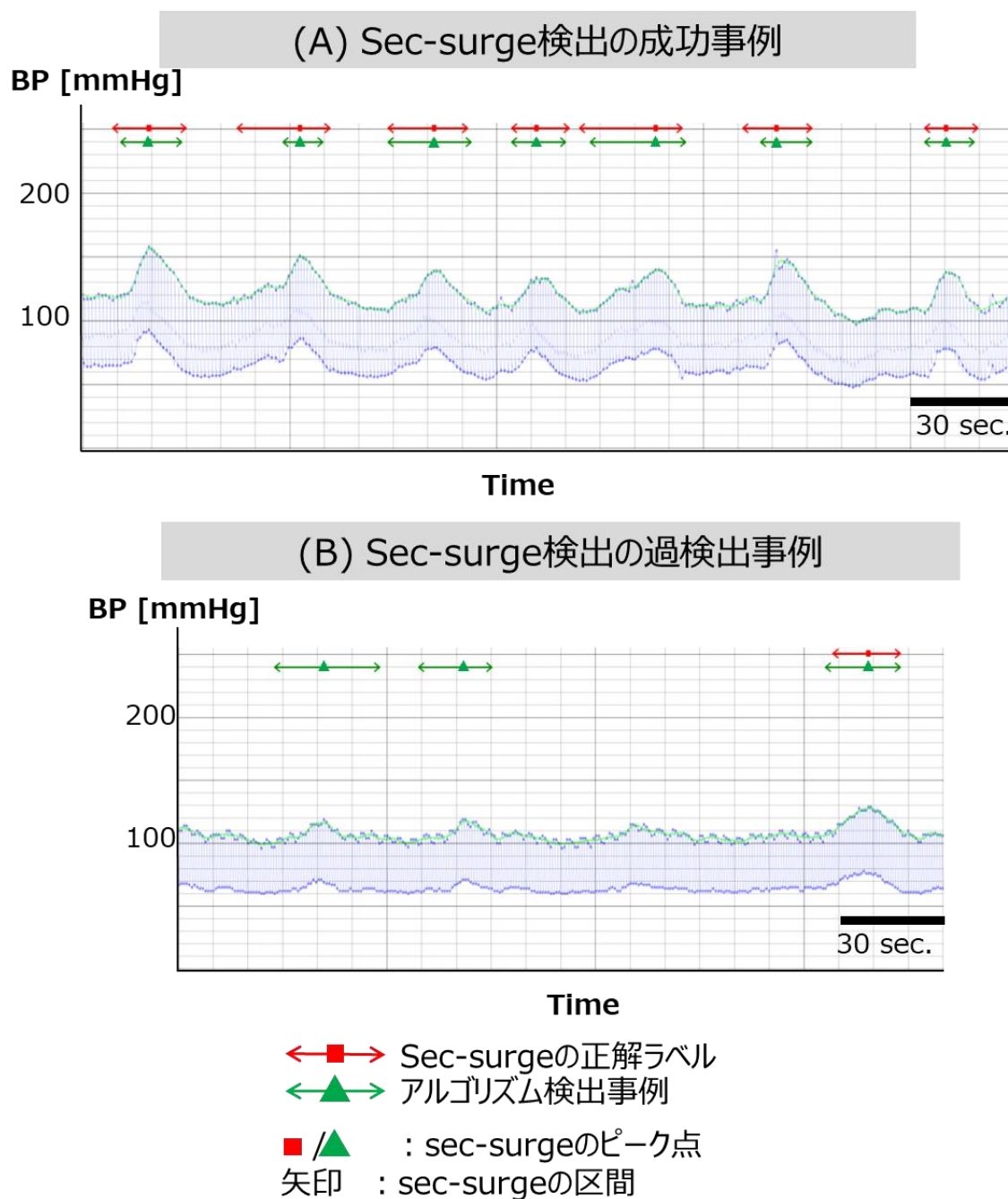


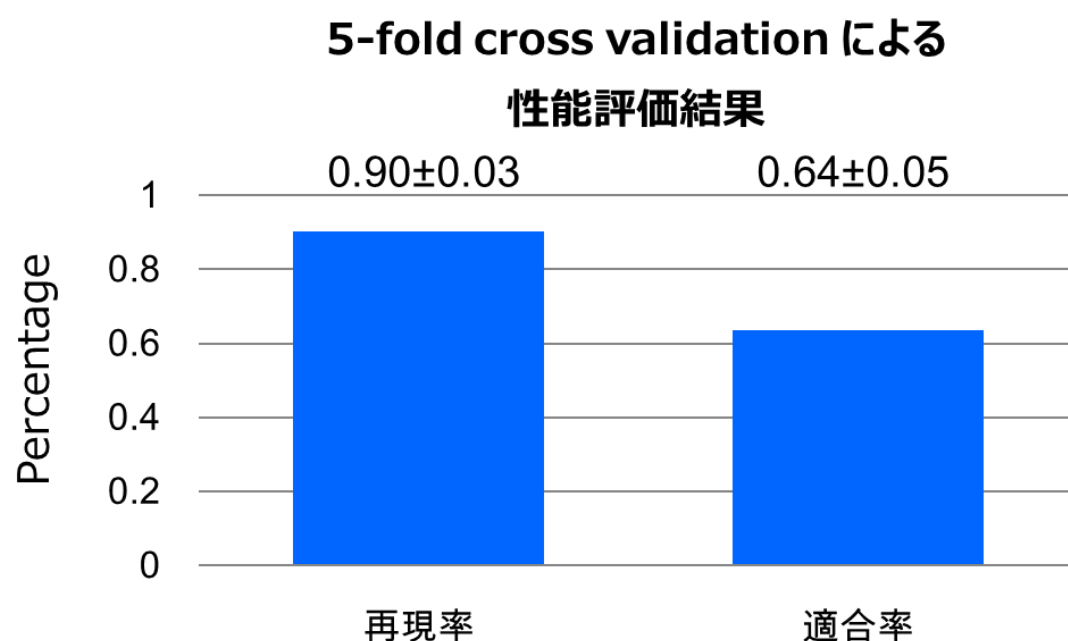
図 3.7 アルゴリズムによる sec-surge 検出の典型例

(甲種)

ほどの短い間に sec-surge が連発しており、いずれもアルゴリズムで検出できていた。しかしながら、sec-surge の開始点は正解ラベルからずれている場合もあった。図 3.7(B)は、アルゴリズムが過検出した例である。アルゴリズムでは 3 例検出していたが、左の 2 事例は正解ラベルには含まれていなかった。

検出性能を 5-fold 交差確認法で評価した結果を図 3.8 に示す。再現率は  $0.90 \pm 0.03$ 、適合率は  $0.64 \pm 0.05$  であった。検出結果の詳細は、正検出が 2950 例、過検出が 1698 例、未検出が 322 例であった。

Sec-surge 開始点の一致性の評価結果を図 3.9 に示す。図 3.9(A)はアルゴリズムが検出した開始点と正解ラベルの開始点の誤差を表したヒストグラムである。ヒストグラムの正方向は、アルゴリズムで検出された開始点が、正解ラベルよりもピーク点寄りに検出されていたことを



＜検出結果の混同行列＞

正解ラベル アルゴリズム	Labeled	Non-labeled	Total
Detected	2950	1698	4648
Un-detected	322	-	-
Total	3272	-	-

“-” はカウントできないことを示す。

図 3.8 検出性能の評価結果

(甲種)

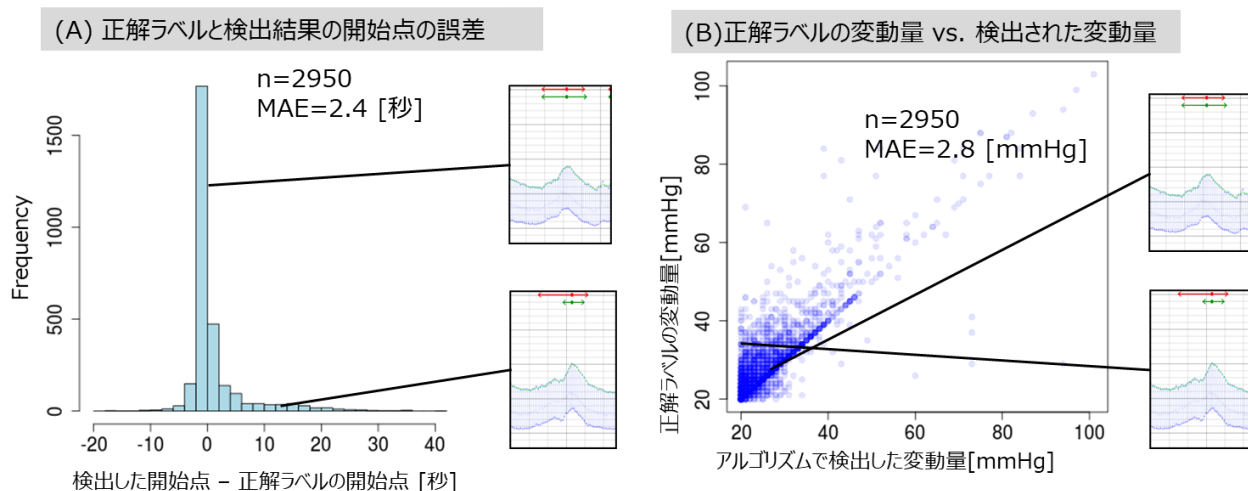
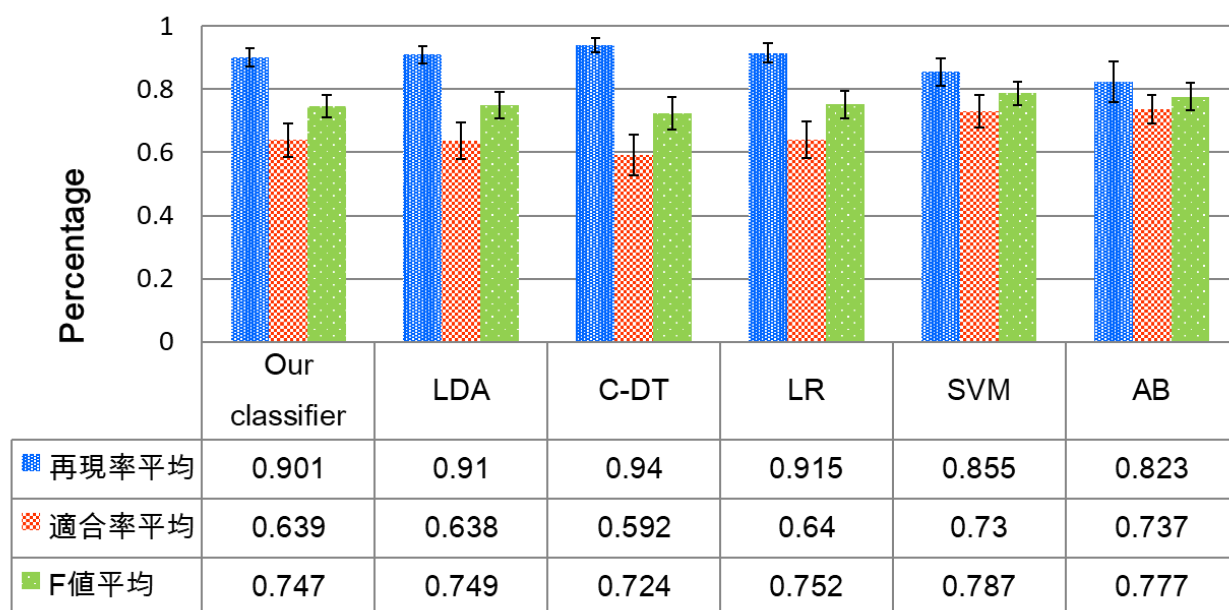


図 3.9 sec-surge 開始点の一致性評価結果

表す。MAE は 2.4 秒であり、多くは 0 秒付近に分布していた。図 3.9(B)は正解ラベルの変動量と検出結果の変動量をプロットした散布図である。MAE は 2.8mmHg であった。多くは両者の変動量が一致していたが、正解ラベルよりも変動量を過小評価している事例 ( $y = x$  の直線よりも上の領域に分布) もあった。

BbB 血圧測定の一機会あたりの処理時間は  $11.0 \pm 4.7$  秒(94 機会の平均 $\pm$ SD)であった。

本研究で開発した sec-surge 分類モデルの検出性能を、他の分類手法と比較した結果を図 3.10 に示す。ウィルコクソンの順位和検定の結果、再現率・適合率ともに他の分類手法と統計的に有意な差はなかった。

**(A) Our classifier vs. 他の機械学習手法****(B) Wilcoxon順位和検定の結果**

	P value				
	LDA	C-DT	LR	SVM	AB
再現率	0.313	0.063	0.313	0.063	0.063
適合率	0.688	0.063	0.313	0.063	0.063
F値	0.125	0.063	0.063	0.063	0.063

図 3.10 他の機械学習手法との性能比較結果

**3.7. 考察**

本研究は、BbB 血圧計測デバイスで得られた一晩の計測データから、sec-surge を自動検出するアルゴリズムを開発・評価した世界初の研究である。本アルゴリズムでは sec-surge を定義する約 50 個の特徴を設計し、その中で sec-surge か否かを判定するのに有効な特徴量を選択した。選択された特徴量全てがそれぞれに設定された閾値以上であれば、sec-surge と判定した。そして、3.1 節で述べた 3 つの要件、「高い検出感度」、「理解しやすい検出ルール」、「速い処理速度」を満たすものとなった。

我々が開発したアルゴリズムは一晩の BbB 血圧データから再現率 0.90 で sec-surge を検出し、その処理時間は 11.0 ± 4.7 秒であった。人の手作業で実際に sec-surge を抽出することを考えると、臨床現場において十分に活用できることが示唆された。また、実際の診察で一晩の計測レポートを出力する場面を想定しても、患者と医師を待たせることなく使用できると考



(甲種)

えられる。

一方で、適合率は 0.64 であった。再現率と適合率はトレードオフの関係にあるため、高い検出感度を実現することを考えると想定範囲内であった。図 3.7(B)でも示した通り、アルゴリズムは正解ラベルが付与されていないが、sec-surge の形状に類似した事例を過検出していた。過検出には以下の 3 つの原因が考えられる。まず、過検出事例は sec-surge 基準の閾値周辺に分布していたものであった。そのため、正解ラベル付与手順の最初の作業者にとって、sec-surge かどうかの判断が難しかった可能性がある。作業者が特定した開始点位置が一拍でもずれていれば、その事例は正解ラベルの基準を満たし、アルゴリズムで検出することが起こりうる。現状、sec-surge に関する明確な基準、特に開始点の特定基準がない中、手作業での抽出が難しいことは想像に容易い。よって、アルゴリズムを用いて sec-surge の可能性がある事例は全て抽出し、今後その抽出基準をより洗練することが望ましい。次に、正解ラベルを付与するときに作業者による見落とし、つまりヒューマンエラーが発生していた可能性がある[59]。Smith ら[60]は、注意深さが要求される日常的な作業において、エラー率が 1%以上であると報告した。Sec-surge に対する正解ラベル付与作業は日常的な作業よりもさらなる注意が必要となり、疲労が蓄積されるとエラー率はさらに上がることが予想される。最後に、アルゴリズムが特定した事例には noisy BPV が含まれていた可能性がある。Noisy BPV を除外するためには、ノイズと sec-surge の特性を理解し、アルゴリズムの改良を検討する必要がある。これらの理由で過検出事例が含まれていたが、全てが検出すべきでない事例というわけではなかった。今後の臨床研究においては、今回の過検出事例も含めて幅広く sec-surge の対象とし、臨床的な意義をもって真に検出すべき sec-surge の対象を絞り込むことが望ましい。具体的には、臨床研究の中で心血管病のリスクと関連する sec-surge の程度 (sec-surge の変動量や傾き) を検証し、そこで得られた sec-surge の基準値をアルゴリズムに反映することが必要であると考ええる。

検出した Sec-surge 開始点の正解ラベルとの一致性に関しては、MAE は 2.4 秒であり大半は正しく検出されていた。しかしながら検出事例の中では、開始点が正解ラベルと比べてピーク点の方向にずれているものもあった。特に、上昇時間が長く、かつ上昇時間が 2 つのフェーズで構成されている sec-surge (図 3.7.(A)左から 2 つ目の例など) においてこの齟齬は発生する傾向にある。閉塞性無呼吸が発生すると血液中の酸素飽和度が低下し、交感神経が亢進する

(甲種)

ため血圧値は徐々に上昇する。無呼吸中は呼気努力によって胸腔内圧が陰圧化し、静脈還流量が増加する。そして、呼吸が再開するタイミングで、増大していた静脈還流量が一気に動脈内に流れ込み、血圧は顕著に上昇する[23]。開発したアルゴリズムでは、後半の顕著な血圧上昇の変化点を **sec-surge** の開始点として検出する場合があった。

最後に、モデル比較評価の結果、我々が開発した **sec-surge** の分類モデルは他の機械学習手法の性能と遜色なかった。しかしながら、本研究のモデルはいくつかの特徴量がそれぞれに設定された閾値以上であるかどうかで **sec-surge** を判定するため、たとえ分類モデルに関する知識がなくても検出ルールが明快である。特に、現状は **sec-surge** の抽出基準がないため、今後その基準が更新される可能性を考慮すると、検出ルールがわかりやすい本アルゴリズムは拡張性が高いと考えられる。また、特徴選択においては医師が **sec-surge** を評価する際の観点を取り入れているため、他のモデルに比べてより説明性があると考えられる。

本アルゴリズムにはいくつかの研究限界がある。まず、適合率の考察の部分でも述べたが、過検出事例の一部にはノイズと思しき変動も含まれていた。そのため、今後臨床研究で活用する場合は、検出結果を人の目で確認しノイズ事例を省くことが望ましい。ただし、人が検出された **sec-surge** 事例を確認する工程を入れたとしても、一晩の全データから抽出することに比べると、手間は圧倒的に削減できる。次に、本アルゴリズムは心房細動の患者には適さない。心房細動の患者は BbB 血圧値が大きくばらつくため、特徴が満足に算出できないことが予想される。最後に、BbB 血圧計は開発中であり現段階では薬事承認を取得していない。そのため、今後仕様が確定した BbB 血圧計においては、本研究で検討した特徴点検出や分類モデル構築のパラメタを再度チューニングする必要がある。

**Sec-surge** の抽出基準が存在しない中、効率的に **sec-surge** を検出するために本アルゴリズムを開発した。これにより、**sec-surge** に関する臨床研究の基盤を構築できたと考える。今後の臨床研究で **sec-surge** の意義が見出され、さらに研究が拡大すれば、真に意味のある **sec-surge** の基準が明らかになると期待できる。未知の事柄が多い現段階では、感度高く幅広い事例を抽出し、なおかつ今後の拡張性を考慮して検出ルールの修正が容易であることが重要であると考ええる。次の章では **sec-surge** の臨床的な意義を検証した研究について述べるが、実際に本アルゴリズムを適用し、**sec-surge** を抽出する手間を削減した。

## 4. Sec-surge の臨床的意義

我々は sec-surge が心血管イベントを引き起こすトリガとなりうると仮説を立てているが、実際に心血管病に対する独立した予測因子であるかどうかは不明である。そこで、本章では、標的臓器障害と sec-surge との関連を従来の夜間血圧指標と比較評価した研究について述べる [37]。標的臓器障害として左室肥大の指標である LVMI を、動脈硬化の指標として baPWV を採用した。さらに、sec-surge を発生させる要因によって sec-surge の重症度がどう異なるのかについても評価した。この評価によって、臨床現場においてどの要因の sec-surge を対処すべきかを明らかにする。

### 4.1. 研究デザイン

本研究は鷺谷病院にて、高血圧もしくは睡眠時無呼吸の自覚症状がある患者を募集し、研究参加への仮登録を行った。次に、ABPM もしくは夜間の自動測定機能を有する家庭血圧計で夜間の血圧を測定し、夜間の平均 SBP が 120mmHg 以上であれば本登録とした。本登録した被験者は計 48 名であり、全ての被験者から研究参加に対する同意書を取得した。本研究は自治医科大学倫理審査委員会の承認を得ている（臨 B17-028, 臨 B17-051）。

被験者の一晩の血圧データを取得するために 1 泊の入院検査とした。被験者の左手首に BbB 血圧計、右上腕にカフオシロメトリック式の血圧計（HEM-7220, オムロンヘルスケア社）および、ポリソムノグラフィ(polysomnography [PSG], PSG-1100, 日本光電社)をスタッフが装着し、その後終夜の計測を実施した。そして、この計測を 1 か月以内に 2 晩実施した。なお、研究に参加した被験者には、後日主治医より夜間の計測結果をフィードバックした（3.2 節に記載した内容と同様）。

図 4.1 に本研究の対象としたデータの選択フローを示す。上述の通り 48 名が参加したが、2 晩とも解析に必要なデータが十分に存在していなかった被験者および、心房細動を有する被験者（BbB 血圧値が大きくばらつくため、sec-surge の評価ができない）の計 7 名を除外した。計 41 名を sec-surge の重症度が無呼吸性(sleep apnea [SA]性)sec-surge と非無呼吸性(非 SA 性)sec-surge で異なるかどうかを解析する対象者とした。また、41 名のうち、外来での心臓 MRI データが存在していた 18 名を左室肥大との関連解析の対象者とし、同じく外来での脈波

(甲種)

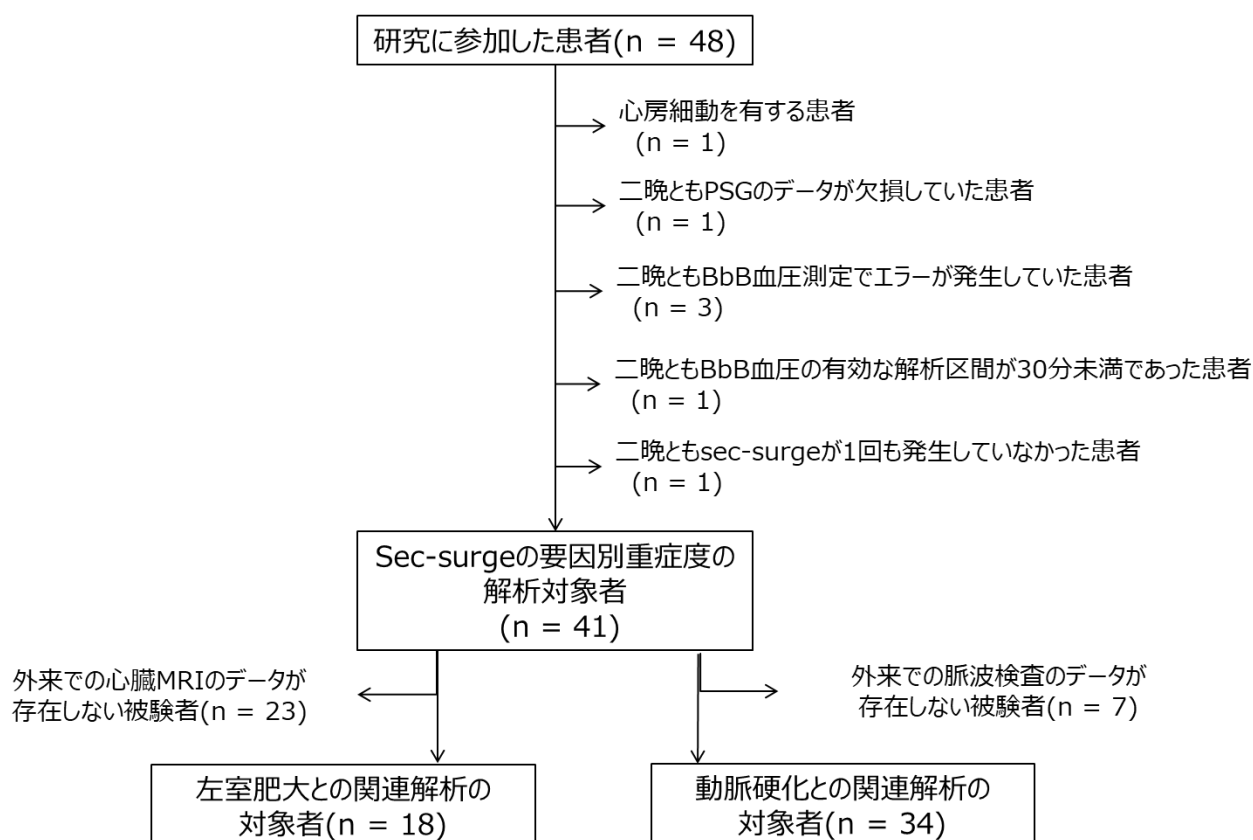


図 4.1 データ選択フロー

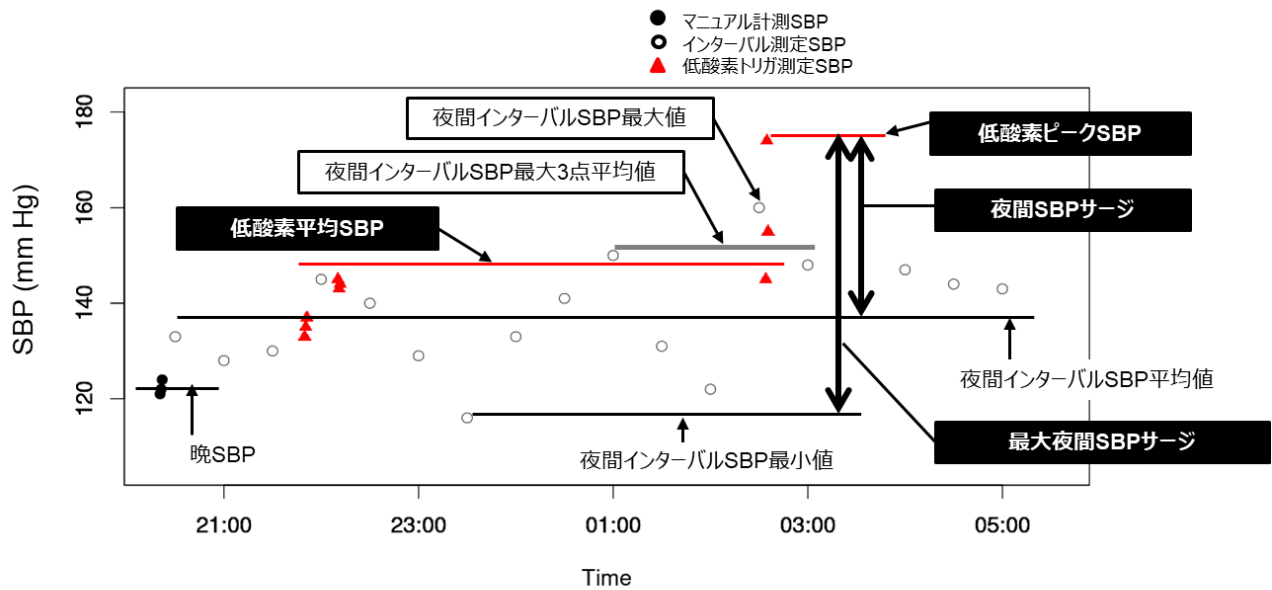
検査のデータが存在していた 34 名を動脈硬化との関連解析の対象者とした。

PSG のデータは解析ソフト Polysmith（日本光電社）で解析した。心臓 MRI は OPTIMA MR450w Expert 1.5T（GE ヘルスケア社）で実施し、左室心筋重量は解析ソフト cardiacVX（GE ヘルスケア社）と Vitrea（キャノンメディカルシステムズ社）を用いて解析した。LVMI は左室心筋重量を体表面面積（藤本式で算出）で除した。動脈硬化指標として、脈波検査装置（BP-203RPE III, フクダコーリン社）で計測した baPWV(brachial-ankle pulse wave velocity)を用いた。BaPWV を算出する際、上腕と足首の 2 点間距離は被験者の身長と体重を元に装置が算出した。また、解析には左右の平均値を用いた。

## 4.2. 従来血圧指標の定義

診察室血圧は本研究の募集時に測定した。従来の夜間血圧指標は上腕のカフオシロメトリック式の血圧計で測定した。この血圧計は夜間の 30 分ごとに血圧を測定するインターバル測定機能と、酸素飽和度が低下したことをパルスオキシメータで検知し、これをトリガとして血圧を計測する低酸素トリガ測定機能[31]–[34]を備えていた。図 4.2 は従来の夜間血圧指標の定義

(甲種)



夜間インターバルSBPのSD : インターバル測定したSBPの標準偏差

夜間インターバルSBPのCV :  $100 \times \text{夜間インターバルSBPのSD} / \text{夜間インターバルSBP平均値}$

$$\text{夜間インターバルSBPのARV} : \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} |SBP_{i+1} - SBP_i|$$

図 4.2 カフオシロメトリック法による従来の夜間血圧指標の定義

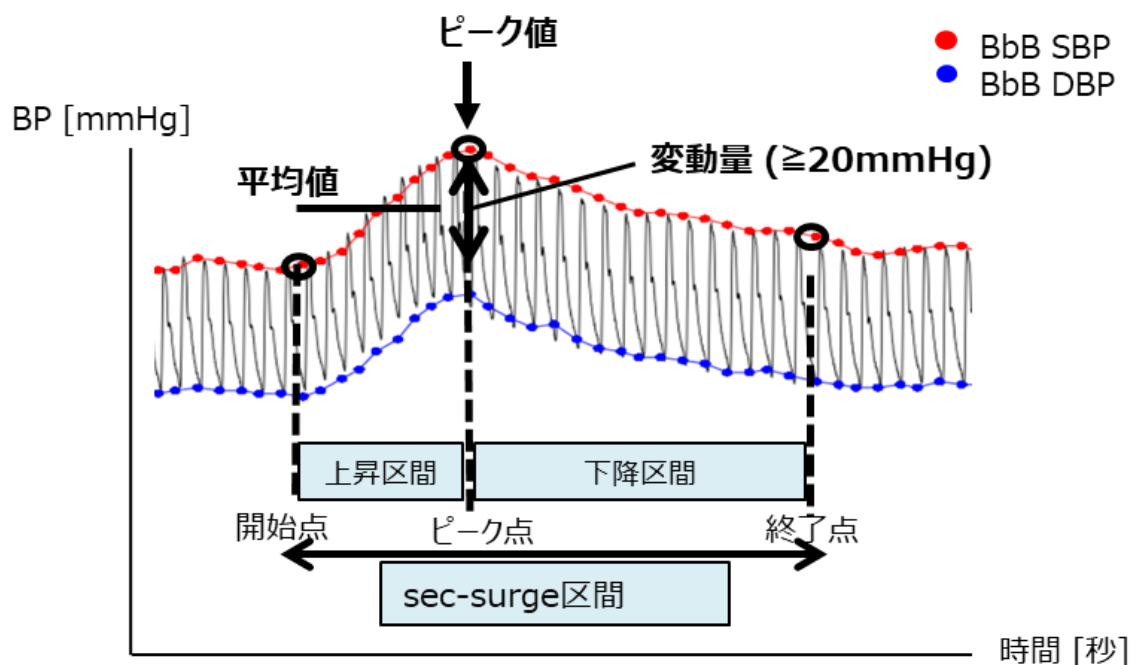
を示したものである。指標はいずれも SBP に対して算出した。まず、BbB 血圧計での計測を開始する直前（就寝直前）に、ベッドに仰臥位で寝た状態で臨床検査技師が血圧を 3 回測定した。3 回測定した平均値を晩 SBP と定義した。次に、夜間インターバル測定によって得られた SBP に対して、血圧レベルの指標として、平均値、最大値、最小値、そして最大値を含め上位 3 点の平均値（最大 3 点平均値）を定義した。そして、血圧変動指標として、SD、変動係数 (coefficient of variation [CV])、平均変動幅(average real variability [ARV])[61]を定義した。次に、低酸素トリガ測定によって得られた SBP（低酸素トリガ SBP）に対して、その平均値を低酸素平均 SBP と定義した。また、低酸素トリガ SBP のうち、最も高かった値を低酸素ピーク SBP と定義した[34], [62]。そして、低酸素ピーク SBP と夜間インターバル SBP 平均値の差を夜間 SBP サージと定義した[34], [62]。また、低酸素ピーク SBP と夜間インターバル SBP 最小値の差を最大夜間 SBP サージと定義した[62]。

### 4.3. Sec-surge 指標の定義

Sec-surge は 3 章で説明したアルゴリズムで検出し、検出した事例に対して表 3.1 に従って

(甲種)

目視で分類した。分類の結果、sec-surge と判定された事例を本研究の対象とした。Sec-surge 指標の定義を図 4.3 に示す。指標はいずれも BbB の SBP に対して算出した。Sec-surge 区間における最大値を sec-surge ピーク値、同区間における平均値を sec-surge 平均値と定義した。



Sec-surge指標	定義
Sec-surge index [回 / 時間]	有効解析区間中のsec-surgeの回数
sec-surgeピーク値[mmHg]	Sec-surge区間中のBbB SBP最大値
sec-surge平均値[mmHg]	Sec-surge区間中のBbB SBP平均値
sec-surge変動量[mmHg]	ピーク点SBP – 開始点SBP
sec-surge上昇区間中の積分値[mmHg]	$\sum_{i=\text{開始点}}^{\text{ピーク点}} BbB\ SBP(i)$
sec-surge下降区間中の積分値[mmHg]	$\sum_{i=\text{ピーク点}}^{\text{終了点}} BbB\ SBP(i)$
sec-surge区間中の積分値[mmHg]	$\sum_{i=\text{開始点}}^{\text{終了点}} BbB\ SBP(i)$
sec-surge上昇時間[秒]	ピーク点 – 開始点
sec-surge下降時間[秒]	終了点 – ピーク点
sec-surge時間[秒]	終了点 – 開始点
sec-surge上昇中傾き[mmHg/秒]	sec-surge変動量 / sec-surge上昇時間
sec-surge下降中傾き[mmHg/秒]	sec-surge変動量 / sec-surge下降時間

図 4.3 Sec-surge 指標の定義

(甲種)

ピーク点における SBP と開始点における SBP の差を sec-surge 変動量と定義した。上昇区間、下降区間、sec-surge 区間それぞれにおける SBP の積分値を定義した。上昇区間、下降区間、sec-surge 区間の時間をそれぞれ sec-surge 上昇時間、sec-surge 下降時間、sec-surge 時間として定義した。変動量を上昇時間で除したものを sec-surge 上昇中傾き、変動量を下降時間で除したものを sec-surge 下降中傾きとして定義した。各 sec-surge 指標は一晚において検出された sec-surge 事例の平均値とした。また、有効解析時間における sec-surge の発生回数を sec-surge index として定義した。

さらに、有効な解析区間内に存在していた BbB の SBP に対して、従来血圧指標と同様に一晚の平均値、最大値、SD, CV, ARV を算出した。ただし、最大値に関してはノイズを含む血圧値を含まないように 95 パーセンタイル点を代用した。また、BbB 血圧の校正に用いたカフオシロメトリック法による血圧値の平均値と、最大値も算出した。

#### 4.4. Sec-surge に対する要因ラベルと睡眠段階情報の付与

Sec-surge の重症度を sec-surge の発生要因間で比較するために、各 sec-surge 事例に対して要因ラベル (SA 要因／非 SA 要因) を付与した。また、睡眠段階ごとの sec-surge の重症度を確認するために、各 sec-surge 事例に対して睡眠段階情報を付与した。

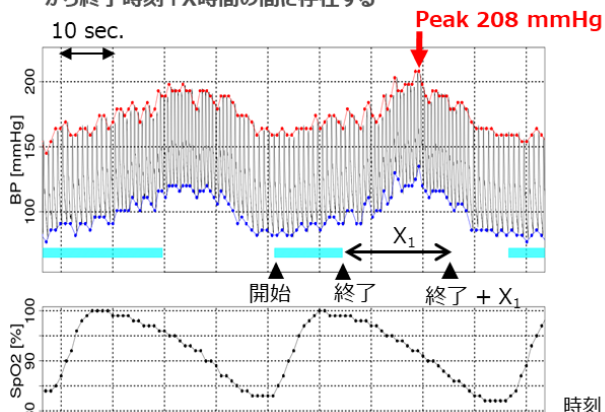
まず、PSG の解析ソフト Polysmith での無呼吸・低呼吸および睡眠段階の判定について説明する。無呼吸は、呼気信号がベースラインから 10 秒以上の時間をもって 90% 以上低下しているという条件で定義された。低呼吸は、酸素飽和度の 4% 以上の低下を伴い、かつ呼気信号がベースラインから 10 秒以上の時間をもって 30% 以上低下しているという条件で定義された。睡眠段階は 30 秒のエポックごとに自動で判定された。

次に、Polysmith が判定した情報と sec-surge の対応付けの方法について説明する (図 4.4)。当該 sec-surge のピークが、(1)無呼吸・低呼吸イベントの開始時刻から終了時刻+X 秒の間に存在する、(2)酸素飽和度低下区間内に存在し、なおかつそのときの酸素飽和度低下量が 4% 以上であるのいずれかに合致していれば、SA 要因を付与し、合致していなければ非 SA 要因を付与した。通常、閉塞性無呼吸が終了すると同時に sec-surge の血圧上昇は開始する[23]。そのため、無呼吸・低呼吸イベントと、sec-surge を紐づけるためにはバッファの時間、つまり X 秒を設ける必要がある。Sec-surge の上昇時間は、無呼吸の終了からピーク点までの時間をカバ

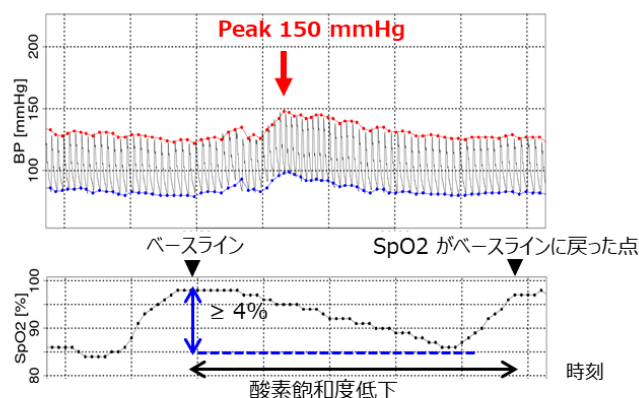
(甲種)

### (A) SA要因ラベルの付与：(1),(2)のいずれかを満たす場合

(1) sec-surgeピーク値が無呼吸・低呼吸イベントの開始時刻から終了時刻+X時間の間に存在する



(2) sec-surgeピーク値が酸素飽和度低下区間に存在し、なおかつそのときの酸素飽和度低下量が4%以上である



### (B) 睡眠段階ラベルの付与

Sec-surgeピーク値が存在している区間の睡眠段階情報を付与する

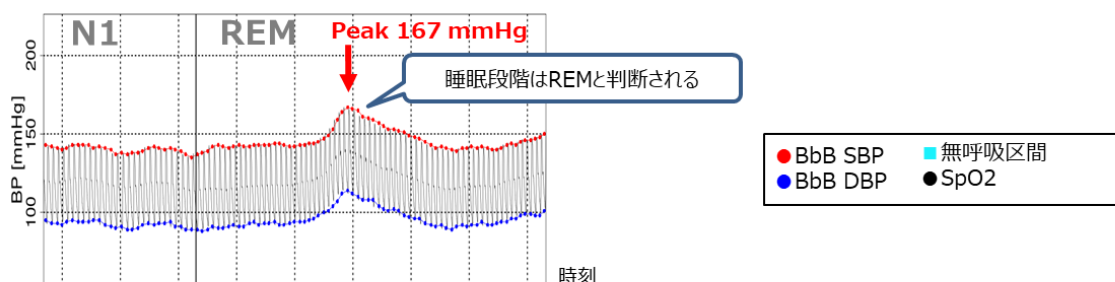


図 4.4 各 sec-surge 事例に対する SA 要因ラベルと睡眠段階ラベルの付与基準

一すると考え、上昇時間の 95 パーセンタイル点の値を X の値として設定した。X の値は 21.2 秒であった。そして、当該 sec-surge のピーク値が存在しているエポックの睡眠段階（覚醒、rapid eye movement[REM], Non-REM1, Non-REM2, 徐波睡眠）を睡眠段階ラベルとして付与した。図 4.4(B)の例においては、ピークが存在しているエポックが REM ステージであったため、睡眠段階ラベルには REM が付与される。

## 4.5. 解析方法

血圧指標および PSG に関する指標は測定機会ごとに計算し、解析には二晩の平均値を用いた。Sec-surge 発生要因間の重症度解析では、SA 要因 sec-surge と非 SA 要因 sec-surge の比較および、重症 OSAS 患者（AHI  $\geq 30$ ）と非重症 OSAS 患者（AHI  $< 30$ ）の比較に t 検定を用いた。Sec-surge の重症度は、sec-surge の発生回数、ピーク値、変動量の 3 つで評価した。臓器障害指標との関連解析では、LVMI、および、baPWV と各種血圧指標の関連をピアソンの相



(甲種)

関係数を用いて評価した。さらに、sec-surge 指標が従来血圧指標と独立して臓器障害指標と関連するかを検証するために、重回帰分析を行った。その際の従属変数は LVMI および baPWV とし、各従属変数に対してそれぞれ独立変数を設定して重回帰モデルを構築した。独立変数は N 数を鑑み、従属変数とのピアソンの相関係数が高かった sec-surge 指標 1 つと、従来血圧指標 1 つとした。すべての解析において有意水準は 0.05 とした。また、すべての解析は R 言語バージョン 3.6.0 で実施した。

## 4.6. 評価結果

解析対象者の属性を表 4.1 に示す。41 名中 2 名は無呼吸の観点において健常者であった(AHI < 5)。8 名は軽度( $5 \leq \text{AHI} < 15$ )、7 名は中度( $15 \leq \text{AHI} < 30$ )、24 名は重度( $\text{AHI} \geq 30$ )の無呼吸患者であった。OSAS 重症群と非重症群間で、無呼吸低呼吸指数、SpO<sub>2</sub> が 90%未満であった時間のパーセンテージ、一晩における SpO<sub>2</sub> の最低値など、無呼吸発生の程度に起因する指標に有意な差があった。また、覚醒反応指数や、Non-REM2 の時間のパーセンテージなど、無呼吸による睡眠の質低下に関する指標も群間で有意な差があった。

表 4.2 は睡眠段階ごとのインターバル計測血圧、低酸素トリガ血圧、sec-surge の重症度指標をまとめたものである。睡眠全体における Sec-surge ピーク値は、インターバル血圧に比べて約 20mmHg 高かった ( $148.2 \pm 18.5$  vs.  $127.2 \pm 14.7$  mmHg)。

左室肥大との関連解析の対象被験者の LVMI は  $68.9 \pm 13.2$  g/m<sup>2</sup> であった。また、動脈硬化との関連解析の対象被験者の baPWV は  $1687.1 \pm 322.9$  cm/秒であった。

本研究の被験者数は 41 名であったが、有効であった測定機会の数は 73 機会であった。73 機会において、一晩の BbB 血圧計測の平均拍数は  $23999.0 \pm 8260.8$  拍であった。一方で、有効な解析対象とした拍数は、 $14953.2 \pm 8003.4$  拍であり、率にして  $60.8 \pm 21.8\%$  であった。

表 4.1 研究対象被験者の属性

	Sec-surge 発生要因による 重症度比較の対象被験者			Sec-surge と左室肥 Sec-surge と動脈硬 大の関連解析の対 化の関連解析の対	
	全体 (n = 41)	AHI < 30 (n = 17)	AHI ≥ 30 (n = 24)	象被験者 (n = 18)	象被験者 (n = 34)
年齢 [歳]	63.2 ± 12.6	60.5 ± 14.9	65.2 ± 10.6	65.0 ± 12.5	63.9 ± 12.6
男性:女性 (%)	29:12 (29.3)	10:7 (41.2)	19:5 (20.8)	12:6 (33.3)	23:11 (32.4)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27.3 ± 4.4	26.7 ± 4.8	27.7 ± 4.2	27.0 ± 4.6	27.2 ± 4.6
高血圧治療中, n (%)	33 (80.5)	14 (82.4)	19 (79.2)	15 (83.3)	28 (82.4)
糖尿病, n (%)	6 (14.6)	4 (23.5)	2 (8.3)	2 (11.1)	6 (17.6)
狭心症の既往歴 (%)	2 (4.9)	1 (5.9)	1 (4.2)	2 (11.1)	2 (5.9)
心筋梗塞の既往歴, n (%)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (5.6)	1 (2.9)
脳卒中の既往歴, n (%)	3 (7.3)	2 (11.8)	1 (4.2)	1 (5.6)	3 (8.8)
無呼吸低呼吸指数 [回 / 時間]	33.8 ± 21.0	14.0 ± 8.0	47.8 ± 15.0 *	30.9 ± 24.4	32.9 ± 22.1
覚醒反応指数 [回/ 時間]	22.9 ± 16.3	14.2 ± 4.2	29.2 ± 18.8 *	18.1 ± 10.4	22.3 ± 17.4
SpO2 < 90 % [%]	19.6 ± 17.4	10.0 ± 11.9	26.3 ± 17.7 *	16.3 ± 19.2	18.8 ± 18.5
Lowest SpO2 [%]	77.7 ± 8.8	81.7 ± 7.0	74.9 ± 9.0 *	79.3 ± 9.4	79.2 ± 8.1
全睡眠時間 [分]	423.6 ± 93.7	446.2 ± 83.8	407.6 ± 98.7	419.1 ± 99.4	431.3 ± 90.5
睡眠効率 [%]	68.5 ± 16.0	71.9 ± 14.5	66.1 ± 16.9	68.6 ± 17.4	70.3 ± 15.1
REM [%]	11.4 ± 6.0	11.3 ± 5.7	11.5 ± 6.3	12.1 ± 6.1	10.9 ± 6.0
Non-REM1 [%]	25.4 ± 11.6	17.9 ± 9.0	30.7 ± 10.3 *	20.5 ± 9.7	25.1 ± 11.5
Non-REM2 [%]	57.1 ± 11.7	64.1 ± 9.0	52.1 ± 10.9 *	60.7 ± 11.9	58.4 ± 11.1
徐波睡眠 [%]	6.1 ± 7.5	6.8 ± 7.7	5.7 ± 7.5	6.7 ± 7.1	5.6 ± 6.4

データは平均 ± SD (standard deviation) もしくは、頻度とパーセンテージで表す。

AHI, apnea hypopnea index; SpO2, oxygen saturation; REM, rapid eye movement.

\*: 睡眠時無呼吸症候群の程度が重症ではなかった被験者(AHI < 30)と比較して、t 検定で有意な差があった( $P < 0.05$ )。

(甲種)

表 4.2 各睡眠段階における夜間血圧値 (n = 41)

夜間血圧指標	睡眠全体	覚醒	REM	Non-REM1	Non-REM2	徐波睡眠
インターバル血圧						
N	16.7 ± 5.8	5.4 ± 3.9	1.2 ± 1.4	2.6 ± 1.7	6.9 ± 3.7	0.6 ± 0.8
SBP [mmHg]	127.2 ± 14.7	129.9 ± 16.4	130.1 ± 18.7	127.5 ± 14.3	125.7 ± 15.4	116.1 ± 16.7
DBP [mmHg]	77.6 ± 10.3	80.4 ± 12.0	79.6 ± 11.9	76.7 ± 11.1	76.8 ± 10.9	70.2 ± 9.7
PR [beats / min.]	60.7 ± 8.9	63.3 ± 10.0	60.5 ± 9.9	60.6 ± 10.0	59.6 ± 8.2	59.2 ± 9.2
低酸素トリガ血圧						
N	11.5 ± 14.2	2.2 ± 3.4	1.9 ± 3.4	2.9 ± 4.2	4.1 ± 6.6	0.3 ± 1.6
低酸素ピーク SBP [mmHg] <sup>1)</sup>	147.6 ± 22.7	—	—	—	—	—
低酸素平均 SBP [mmHg]	130.4 ± 18.5	128.6 ± 16.8	129.3 ± 19.9	127.5 ± 21.0	127.1 ± 20.7	110.6 ± 9.3
低酸素平均 DBP [mmHg]	79.7 ± 16.0	79.6 ± 16.6	78.6 ± 14.7	78.4 ± 12.3	78.4 ± 13.5	69.1 ± 10.9
低酸素平均 PR [beats / min.]	63.4 ± 9.1	64.5 ± 9.5	61.8 ± 11.1	61.9 ± 9.6	62.1 ± 9.9	61.7 ± 4.7
Sec-surge <sup>2)</sup>						
発生回数						
全体 [回]	36.0 ± 40.2	5.4 ± 8.2	2.8 ± 4.0	6.0 ± 7.6	19.5 ± 23.3	2.2 ± 6.6
SA 性 sec-surge [回]	19.5 ± 26.0	3.3 ± 6.4	1.6 ± 2.4	4.1 ± 6.4 *	10.1 ± 14.7	0.4 ± 0.7
非 SA 性 sec-surge [回]	16.4 ± 29.8	2.1 ± 3.7	1.2 ± 2.7	1.9 ± 2.5	9.4 ± 17.7	1.9 ± 6.4
ピーク値						
全体 [mmHg]	148.2 ± 18.5	149.5 ± 19.6	151.2 ± 19.4	147.3 ± 19.7	147.4 ± 18.9	140.1 ± 16.7
SA 性 sec-surge [mmHg]	148.2 ± 18.5	147.6 ± 20.0	151.3 ± 22.2	147.7 ± 21.4	147.3 ± 19.1	139.8 ± 15.5
非 SA 性 sec-surge [mmHg]	149.3 ± 19.2	151.1 ± 19.7	150.5 ± 24.4	145.8 ± 19.8	148.3 ± 20.0	139.7 ± 18.3
変動量						
全体 [mmHg]	25.8 ± 4.8	26.2 ± 6.0	26.0 ± 4.4	25.6 ± 3.5	25.7 ± 5.5	24.0 ± 3.6
SA 性 sec-surge [mmHg]	26.0 ± 4.3	25.4 ± 7.0	27.0 ± 7.2	26.7 ± 5.0 *	25.9 ± 4.4	25.3 ± 3.2
非 SA 性 sec-surge [mmHg]	25.8 ± 5.7	26.8 ± 6.5	25.5 ± 5.6	24.1 ± 3.0	25.6 ± 6.1	23.8 ± 4.1

データは平均 ± SD (standard deviation)で表す。

SBP indicates systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PR, pulse rate; REM, rapid eye movement; SWS, slow wave sleep; sec-surge, blood pressure surge in seconds; and SA, sleep apnea.

1) 低酸素ピーク SBP は低酸素トリガ機能で測定された血圧値の中で最も高かった SBP を指す。

2) 41 名中 5 名は SA 要因 sec-surge が一度も発生していなかった。別の 5 名においては非 SA 要因 sec-surge が一度も発生していなかった。SA 性 sec-surge はポリソムノグラフィ検査で無呼吸または低呼吸と判断されたか、SpO<sub>2</sub> が 4% 以上低下していた事例である。非 SA 性 sec-surge には、REM 睡眠や覚醒反応で誘発された事例等を含む。

\*: t 検定において非 SA 性 sec-surge と比較して有意な差があった ( $P < 0.05$ )。

#### 4.6.1. 血圧サージ発生要因ごとの重症度比較

Sec-surge のピーク値は、睡眠全体において SA 要因、非 SA 要因間で有意な差はなく (148.2 ± 18.5 vs. 149.3 ± 19.2 mmHg)、各睡眠段階においても同様に有意な差はなかった (表 4.2)。Sec-surge の発生回数および変動量も、要因間で有意な差はなかった (発生回数 : 19.5 ± 26.0 vs. 16.4 ± 29.8 回、変動量 : 26.0 ± 4.3 vs. 25.8 ± 5.7 mmHg)。また、図 4.5 に示すように、SA 性 sec-surge と非 SA 性 sec-surge はそのピーク値と変動量が有意かつ、強く関連していた (ピーク値 :  $r = 0.874$ ;  $p < 0.01$ ;  $n = 31$ 、変動量 :  $r = 0.473$ ;  $p < 0.01$ ;  $n = 31$ )。

表 4.3 は、睡眠全体における夜間血圧指標を OSAS 重症患者 (AHI ≥ 30) と非重症患者 (AHI < 30) 間で比較した結果である。SA 性 sec-surge の回数は、重症患者において非重症患者より

(甲種)

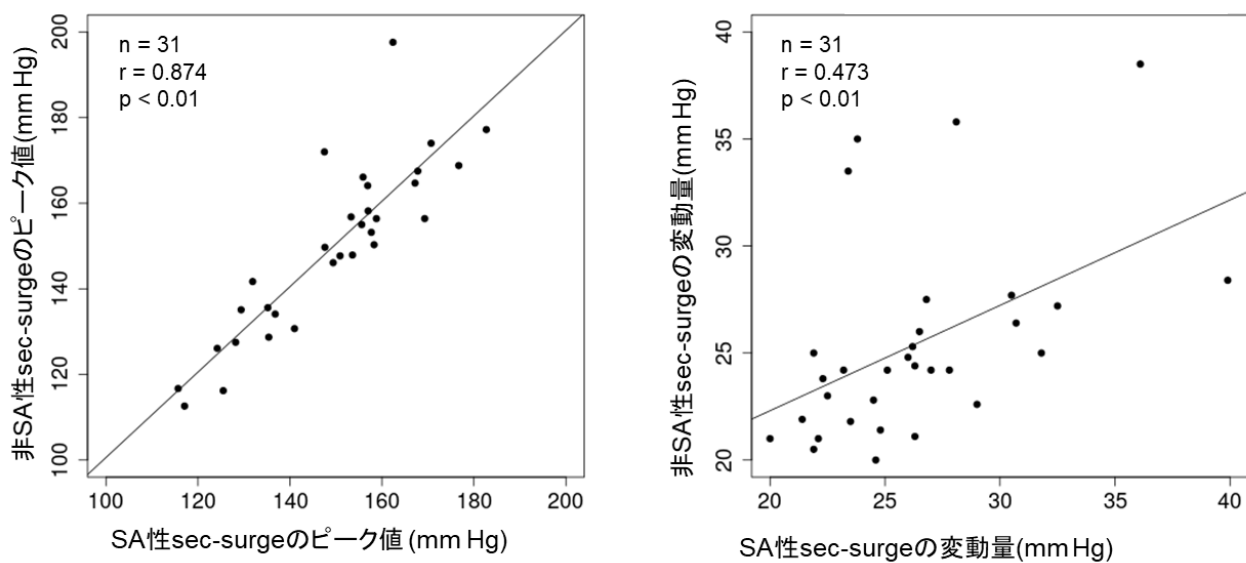


図 4.5 SA 性 sec-surge と非 SA 性 sec-surge の関連

も有意に多かった( $25.8 \pm 31.6$  vs.  $10.7 \pm 10.3$  回)。一方で、非 SA 性 sec-surge の回数は非重症患者に比べて有意に少なかった( $6.9 \pm 6.8$  vs.  $29.9 \pm 42.7$  回)。Sec-surge のピーク値と変動量は患者群間で有意な差はなかった (ピーク値 :  $147.8 \pm 21.1$  vs.  $148.8 \pm 14.6$  mmHg、変動量 :  $25.4 \pm 3.9$  vs.  $26.3 \pm 6.0$  mmHg)。従来の夜間血圧指標においては、低酸素トリガ血圧が測定された回数は OSAS 重症患者の方が有意に多かった。その他の指標は患者群間で有意な差はなかった。

(甲種)

表 4.3 OSAS 重症患者と非重症患者における夜間血圧指標の比較 (n = 41)

夜間血圧指標	全睡眠時間	
	AHI < 30 (n = 17)	AHI ≥ 30 (n = 24)
インターバル血圧		
N	17.5 ± 6.1	16.1 ± 5.7
SBP [mmHg]	127.2 ± 12.1	127.2 ± 16.4
DBP [mmHg]	78.3 ± 7.0	77.2 ± 12.1
PR [beats / min.]	58.4 ± 8.3	62.2 ± 9.1
低酸素トリガ血圧		
N	5.3 ± 7.6	15.9 ± 16.2 †
低酸素平均 SBP [mmHg]	128.9 ± 14.1	131.2 ± 20.4
低酸素平均 DBP [mmHg]	76.0 ± 10.1	81.4 ± 18.0
低酸素平均 PR [beats / min.]	62.0 ± 8.7	64.0 ± 9.4
Sec-surge		
発生回数		
全体 [回]	40.6 ± 47.7	32.7 ± 34.7
SA 性 sec-surge [回]	10.7 ± 10.3	25.8 ± 31.6 *†
非 SA 性 sec-surge [回]	29.9 ± 42.7	6.9 ± 6.8 †
ピーク値		
全体 [mmHg]	148.8 ± 14.6	147.8 ± 21.1
SA 性 sec-surge [mmHg]	149.4 ± 16.7	147.6 ± 19.7
非 SA 性 sec-surge [mmHg]	149.8 ± 14.4	149.0 ± 22.7
変動量		
全体 [mmHg]	26.3 ± 6.0	25.4 ± 3.9
SA 性 sec-surge [mmHg]	26.4 ± 3.9	25.8 ± 4.6
非 SA 性 sec-surge [mmHg]	26.4 ± 6.6	25.3 ± 5.0

データは平均 ± SD (standard deviation)で表す。

SBP indicates systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PR, pulse rate; sec-surge, blood pressure surge in seconds; SA, sleep apnea; and AHI, apnea hypopnea index.

\*: t 検定において非 SA 性 sec-surge と比較して有意な差があった ( $P < 0.05$ )。

†: t 検定において非重症 OSAS 患者(AHI<30)と比較して有意な差があった ( $P < 0.05$ )。

(甲種)

#### 4.6.2. 左室肥大との関連

左室肥大指標 LVMI と各血圧指標の単相間の結果を表 4.4 に示す。夜間インターバル SBP 平均値と BbB 計測 SBP の平均値はほぼ同程度であり、夜間高血圧の診断基準[2], [5]付近に分布していた ( $122.6 \pm 10.6$  vs.  $122.4 \pm 15.3$  mmHg)。BbB 計測の校正血圧平均値および最大値、BbB 計測 SBP の平均値は、それぞれ LVMI と有意に関連していた ( $r = 0.614$ ,  $p < 0.01$ ,  $n = 18$ ;  $r = 0.635$ ,  $p < 0.01$ ,  $n = 18$ ;  $r = 0.492$ ,  $p = 0.038$ ,  $n = 18$ )。Sec-surge ピーク値および、sec-surge ピーク値の最大値はそれぞれ LVMI と有意に関連していた ( $r = 0.607$ ,  $p < 0.01$ ,  $n = 18$ ;  $r = 0.579$ ,  $p = 0.012$ ,  $n = 18$ )。また、sec-surge ピーク値と、BbB 計測の校正血圧平均値との間に強い相関関係が確認された ( $r = 0.870$ ,  $p < 0.01$ ,  $n = 41$ )。そして、sec-surge を SA 性、非 SA 性に分類したとしても、いずれの要因においても sec-surge のピーク値と LVMI の間には強い相関関係が維持されていた (SA 要因 :  $r = 0.551$ ,  $p = 0.041$ ,  $n = 14$ 、非 SA 要因 :  $r = 0.606$ ,  $p = 0.017$ ,  $n = 15$ )。また、sec-surge 区間中の積分値および、sec-surge 下降区間中の積分値はそれぞれ LVMI との関連が有意傾向であった ( $r = 0.401$ ,  $p = 0.099$ ,  $n = 18$ ;  $r = 0.407$ ,  $p = 0.094$ ,  $n = 18$ )。低酸素トリガ計測で捉えた低酸素ピーク SBP も LVMI との間に強い相関関係が確認されたが、18 名中 6 名において低酸素トリガ血圧の値が存在していなかった。その他の従来夜間血圧指標と LVMI の間に関連は確認されなかった。

Sec-surge 指標が他の血圧指標と独立して LVMI と関連するかを示すために、LVMI を従属変数として重回帰分析を実施した。4 つのモデルの評価結果を表 4.5 に示す。上述の単相間の解析結果において、LVMI と強く相関していた sec-surge ピーク値を独立変数として全てのモデルに組み入れた。もう一方の独立変数は、モデル 1 には従来夜間血圧指標で、血圧レベルを表す夜間インターバル SBP 平均値を組み入れた。モデル 2 では、同じく従来指標で血圧変動性を表す夜間インターバル SBP の SD を組み入れた。モデル 3 と 4 には、BbB 計測 SBP の平均値と SD をそれぞれ血圧レベル指標、血圧変動性指標として組み入れた。モデル 3 を除いて、sec-surge のピーク値はもう一方の指標と独立して LVMI と関連し、なおかつ寄与も大きかった。なお、モデル 3 の独立変数間では強い相関が確認された ( $r = 0.916$ ,  $p < 0.01$ ,  $n = 41$ )。

(甲種)

表 4.4 LVMI と血圧指標の単相関 (n = 18)

血圧指標	被験者一人あたりの血 圧計測数 (Mean ± SD)	測定値 (Mean ± SD)	r	P value
従来のオシロメトリック血圧 (n = 18)				
診察室 SBP [mmHg]	2.0 ± 0.0	136.1 ± 15.7	0.256	0.305
晩 SBP [mmHg]	2.9 ± 0.2	125.2 ± 10.8	0.240	0.338
夜間インターバル SBP 平均値 [mmHg]	17.2 ± 4.3	122.6 ± 10.6	0.267	0.285
夜間インターバル SBP 最大値 [mmHg]	17.2 ± 4.3	141.4 ± 15.7	0.136	0.591
夜間インターバル SBP 最小値 [mmHg]	17.2 ± 4.3	106.0 ± 10.7	0.179	0.477
夜間インターバル SBP 最大 3 点平均値 [mmHg]	17.2 ± 4.3	137.0 ± 14.5	0.157	0.533
夜間インターバル SBP の SD [mmHg]	17.2 ± 4.3	9.7 ± 3.2	-0.066	0.794
夜間インターバル SBP の CV [%]	17.2 ± 4.3	7.9 ± 2.4	-0.156	0.536
夜間インターバル SBP の ARV [mmHg]	17.2 ± 4.3	9.0 ± 2.8	0.179	0.478
低酸素トリガ血圧 (n = 12) <sup>1)</sup>				
低酸素平均 SBP [mmHg]	15.6 ± 18.2	127.7 ± 13.1	0.388	0.212
低酸素ピーク SBP [mmHg]	15.6 ± 18.2	141.2 ± 14.2	0.602	0.038
夜間 SBP サージ [mmHg]	15.6 ± 18.2	19.6 ± 13.2	0.288	0.364
最大夜間 SBP サージ [mmHg]	15.6 ± 18.2	38.8 ± 16.6	0.259	0.415
Beat-by-beat 血圧 (n = 18)				
BbB 計測の校正血圧平均値 [mmHg]	23.3 ± 10.6	136.4 ± 15.0	0.614	<0.01
BbB 計測の校正血圧最大値 [mmHg]	23.3 ± 10.6	158.9 ± 18.8	0.635	<0.01
BbB 計測 SBP の平均値 [mmHg]	14570 ± 7965	122.4 ± 15.3	0.492	0.038
BbB 計測 SBP の最大値 [mmHg]	14570 ± 7965	150.0 ± 23.5	0.280	0.260
BbB 計測 SBP の SD [mmHg]	14570 ± 7965	16.2 ± 8.2	-0.085	0.737
BbB 計測 SBP の CV [%]	14570 ± 7965	13.3 ± 6.0	-0.218	0.384
BbB 計測 SBP の ARV [mmHg]	14570 ± 7965	2.6 ± 1.2	-0.030	0.904
Sec-surge (n = 18)				
Sec-surge index [回/ 時間]	32.8 ± 40.3	6.9 ± 6.5	0.239	0.340
Sec-surge ピーク値の最大値 [mmHg]	32.8 ± 40.3	165.1 ± 27.8	0.579	0.012
Sec-surge ピーク値 [mmHg] <sup>2)</sup>	32.8 ± 40.3	144.6 ± 17.0	0.607	< 0.01
Sec-surge 平均値 [mmHg] <sup>2)</sup>	851 ± 1100	132.8 ± 15.4	0.616	< 0.01
Sec-surge 変動量 [mmHg] <sup>2)</sup>	32.8 ± 40.3	25.8 ± 6.8	0.157	0.533
Sec-surge 上昇区間中の積分値 [mmHg] <sup>2)</sup>	412 ± 477	1546 ± 459	0.286	0.250
Sec-surge 下降区間中の積分値 [mmHg] <sup>2)</sup>	472 ± 671	1818 ± 539	0.401	0.099
Sec-surge 区間中の積分値 [mmHg] <sup>2)</sup>	851 ± 1100	3220 ± 829	0.407	0.094
Sec-surge 上昇時間 [秒] <sup>2)</sup>	32.8 ± 40.3	10.7 ± 3.4	0.033	0.896
Sec-surge 下降時間 [秒] <sup>2)</sup>	32.8 ± 40.3	13.0 ± 4.5	0.172	0.495
Sec-surge 時間 [秒] <sup>2)</sup>	32.8 ± 40.3	23.7 ± 6.5	0.138	0.585
Sec-surge 上昇中傾き [mmHg/秒] <sup>2)</sup>	32.8 ± 40.3	2.9 ± 0.8	0.296	0.233
Sec-surge 下降中傾き [mmHg/秒] <sup>2)</sup>	32.8 ± 40.3	2.1 ± 1.2	-0.247	0.324

データは平均 ± SD (standard deviation)で表す。

Abbreviations: sec-surge, surge blood pressure in seconds; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SD, standard deviation; and CV, coefficient of variation.

1) 被験者 6 名において低酸素トリガ血圧計で酸素飽和度低下が検出されなかった。

2) 各 sec-surge 指標は一晚の平均値として算出した。

(甲種)

表 4.5 LVMI を従属変数とした重回帰分析

モデル	独立変数	$\beta$ (95% CI)	P value
1	Sec-surge ピーク値	0.626 (0.125 — 1.127)	0.018
	夜間インターバル SBP 平均値	-0.040 (-0.541 to 0.462)	0.868
2	Sec-surge ピーク値	0.723 (0.290 — 1.156)	< 0.01
	夜間インターバル SBP の SD	-0.325 (-0.758 to 0.108)	0.130
3	Sec-surge ピーク値	0.663 (-0.150 to 1.477)	0.103
	BbB 計測 SBP の平均値	-0.067 (-0.881 to 0.746)	0.863
4	Sec-surge ピーク値	0.604 (0.166 — 1.042)	0.010
	BbB 計測 SBP の SD	-0.041 (-0.479 to 0.397)	0.843

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; sec-surge, blood pressure surge in seconds.

#### 4.6.3. 動脈硬化との関連

動脈硬化指標 baPWV と各血圧指標の単相間の結果を表 4.6 に示す。本解析でも LVMI と同様に夜間インターバル SBP 平均値と BbB 計測 SBP の平均値はほぼ同程度であった( $126.9 \pm 14.2$  vs.  $125.3 \pm 16.6$  mmHg)。Sec-surge 上昇時間、sec-surge 時間は baPWV と有意に関連していた( $r = 0.481, p < 0.01, n = 34$ ;  $r = 0.443, p < 0.01, n = 34$ )。そして、sec-surge を SA 性、非 SA 性に分類したとしても、いずれの要因においても sec-surge の上昇時間と baPWV の間には同程度の相関関係が維持されていた (SA 要因 :  $r = 0.419, p = 0.024, n = 29$ 、非 SA 要因 :  $r = 0.473, p < 0.01, n = 30$ )。また、sec-surge 区間中の積分値、sec-surge 上昇区間中の積分値、sec-surge 上昇中傾きはそれぞれ baPWV との関連が有意であった( $r = 0.372, p = 0.030, n = 34$ ;  $r = 0.366, p = 0.033, n = 34$ ;  $r = -0.362, p = 0.035, n = 34$ )。従来血圧指標においては、夜間インターバル SBP 最小値および、夜間インターバル SBP 平均値が有意または有意傾向であった( $r = 0.334, p = 0.058, n = 33$ ;  $r = 0.350, p = 0.046, n = 33$ )。

Sec-surge 指標が他の血圧指標と独立して baPWV と関連するかを示すために、baPWV を従属変数として重回帰分析を実施した。3 つのモデルの評価結果を表 4.7 に示す。



(甲種)

表 4.6 baPWV と血圧指標の単相関(n = 34)

血圧指標	被験者一人あたりの血圧 計測数 (Mean ± SD)	測定値 (Mean ± SD)	r	P value
従来のオシロメトリック血圧 (n = 33)				
診察室 SBP [mmHg]	2.0 ± 0.2	138.1 ± 15.2	0.204	0.255
晩 SBP [mmHg]	2.8 ± 0.5	126.8 ± 12.1	0.243	0.166
夜間インターバル SBP 平均値 [mmHg]	15.9 ± 6.2	126.9 ± 14.2	0.334	0.058
夜間インターバル SBP 最大値 [mmHg]	15.9 ± 6.2	146.5 ± 20.9	0.218	0.224
夜間インターバル SBP 最小値 [mmHg]	15.9 ± 6.2	108.7 ± 12.2	0.350	0.046
夜間インターバル SBP 最大3点平均値 [mmHg]	15.9 ± 6.2	141.4 ± 19.9	0.265	0.136
夜間インターバル SBP の SD [mmHg]	15.9 ± 6.2	10.4 ± 4.7	0.070	0.698
夜間インターバル SBP の CV [%]	15.9 ± 6.2	8.1 ± 3.1	-0.026	0.886
夜間インターバル SBP の ARV [mmHg]	15.9 ± 6.2	9.8 ± 3.8	0.048	0.790
低酸素トリガ血圧 (n = 25) <sup>1)</sup>				
低酸素平均 SBP [mmHg]	11.7 ± 13.8	131.6 ± 17.0	0.129	0.539
低酸素ピーク SBP [mmHg]	11.7 ± 13.8	145.8 ± 19.0	0.191	0.361
夜間 SBP サージ [mmHg]	11.7 ± 13.8	19.3 ± 10.9	-0.156	0.466
最大夜間 SBP サージ [mmHg]	11.7 ± 13.8	43.7 ± 20.8	0.076	0.720
Beat-by-beat 血圧 (n = 34)				
BbB 計測の校正血圧平均値 [mmHg]	23.4 ± 11.2	135.9 ± 14.7	0.041	0.816
BbB 計測の校正血圧最大値 [mmHg]	23.4 ± 11.2	159.4 ± 18.9	0.100	0.575
BbB 計測 SBP の平均値 [mmHg]	14914 ± 7150	125.3 ± 16.6	0.121	0.494
BbB 計測 SBP の最大値 [mmHg]	14914 ± 7150	150.9 ± 22.3	0.008	0.963
BbB 計測 SBP の SD [mmHg]	14914 ± 7150	15.4 ± 7.1	-0.120	0.500
BbB 計測 SBP の CV [%]	14914 ± 7150	12.4 ± 5.2	-0.174	0.325
BbB 計測 SBP の ARV [mmHg]	14914 ± 7150	2.5 ± 1.1	0.076	0.671
Sec-surge (n = 34)				
Sec-surge index [回/ 時間]	37.9 ± 43.1	8.3 ± 7.6	-0.128	0.469
Sec-surge ピーク値の最大値 [mmHg]	933 ± 1073	169.1 ± 27.5	-0.101	0.572
Sec-surge ピーク値 [mmHg] <sup>2)</sup>	933 ± 1073	146.6 ± 18.7	0.052	0.771
Sec-surge 平均値 [mmHg] <sup>2)</sup>	933 ± 1073	135.0 ± 18.1	0.031	0.863
Sec-surge 変動量 [mmHg] <sup>2)</sup>	933 ± 1073	25.5 ± 5.1	0.103	0.561
Sec-surge 上昇区間中の積分値 [mmHg] <sup>2)</sup>	455 ± 486	1590 ± 439	0.366	0.033
Sec-surge 下降区間中の積分値 [mmHg] <sup>2)</sup>	516 ± 645	1774 ± 501	0.277	0.113
Sec-surge 区間中の積分値 [mmHg] <sup>2)</sup>	933 ± 1073	3217 ± 803	0.372	0.030
Sec-surge 上昇時間 [秒] <sup>2)</sup>	455 ± 486	10.7 ± 2.9	0.481	0.004
Sec-surge 下降時間 [秒] <sup>2)</sup>	516 ± 645	12.3 ± 4.0	0.287	0.100
Sec-surge 時間 [秒] <sup>2)</sup>	933 ± 1073	22.9 ± 5.8	0.443	0.009
Sec-surge 上昇中傾き [mmHg/秒] <sup>2)</sup>	455 ± 486	2.9 ± 0.7	-0.362	0.035
Sec-surge 下降中傾き [mmHg/秒] <sup>2)</sup>	516 ± 645	2.0 ± 1.0	-0.119	0.502

データは平均 ± SD (standard deviation)で表す。

Abbreviations: CV, coefficient of variation; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; sec-surge, blood pressure surge in seconds.

1) 被験者 9 名において低酸素トリガ血圧計で酸素飽和度低下が検出されなかった。

2) 各 sec-surge 指標は一晩の平均値として算出した。

(甲種)

表 4.7 baPWV を従属変数とし、比較対象を従来血圧指標とした重回帰分析

モデル	独立変数	$\beta$ (95% CI)	P value
1	Sec-surge 上昇時間	0.447 (0.115–0.780)	0.010
	夜間インターバル SBP 平均値	0.190 (–0.144 to 0.525)	0.255
2	Sec-surge 上昇時間	0.447 (0.126–0.769)	<0.01
	夜間インターバル SBP 最小値	0.235 (–0.088 to 0.558)	0.148
3	Sec-surge 上昇時間	0.510 (0.184–0.836)	<0.01
	夜間インターバル SBP の SD	–0.010 (–0.337 to 0.318)	0.953

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; sec-surge, blood pressure surge in seconds.

上述の単相関の解析結果において、baPWV と強く相関していた sec-surge 上昇時間を独立変数として全てのモデルに組み入れた。もう一方の独立変数は、モデル 1 には従来の夜間血圧指標で、血圧レベルを表す夜間インターバル SBP 平均値を組み入れた。モデル 2 では、同じく血圧レベルを表し、単相関で baPWV との関連が有意であった夜間インターバル SBP 最小値を組み入れた。モデル 3 では、従来指標で血圧変動性を表す夜間インターバル SBP の SD を組み入れた。全てのモデルにおいて sec-surge の上昇時間はもう一方の指標と独立して baPWV と関連し、なおかつ寄与も大きかった。また、sec-surge 上昇時間が他の sec-surge 指標と独立して baPWV と関連するかを示すために、追加解析として独立変数を sec-surge 上昇時間、もう一方の独立変数を(A) sec-surge ピーク値、(B)sec-surge 変動量とした 2 モデルを構築した (表 4.8)。Sec-surge の血圧レベルを表す指標として sec-surge ピーク値を、血圧変動性を表す指標として sec-surge 変動量を選択した。Sec-surge の指標を比較対象とした場合でも、sec-surge の上昇時間は独立して baPWV と関連し、寄与も大きかった。

(甲種)

表 4.8 baPWV を従属変数とし、比較対象を sec-surge 指標とした重回帰分析

モデル	独立変数	$\beta$ (95% CI)	P value
A	Sec-surge 上昇時間	0.480 (0.158–0.801)	<0.01
	Sec-surge ピーク値	0.032 (–0.289 to 0.353)	0.840
B	Sec-surge 上昇時間	0.549 (0.191–0.906)	<0.01
	Sec-surge 変動量	–0.148 (–0.505 to 0.109)	0.405

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; sec-surge, blood pressure surge in seconds.

## 4.7. 考察

本研究は、夜間の BbB 血圧計で計測した sec-surge と標的臓器障害との関連を示した世界初の研究である。BbB 血圧計を用いることで、従来の夜間インターバル測定機能では見逃していた sec-surge のピーク値を捉えることができた。そしてそのピーク値は、従来の夜間血圧指標と独立して、かつ強く左室肥大を表す LVMI と関連していた。Sec-surge の上昇時間もまた、従来の夜間血圧指標と独立して動脈硬化を表す baPWV と関連していた。さらに、sec-surge の回数、ピーク値、変動量で定義した重症度は、sec-surge の発生要因間 (SA/非 SA) で同等であった。そして、SA 性 sec-surge と非 SA 性 sec-surge に分類したとしても、LVMI, baPWV との関連の強さはそれぞれ維持されていた。まとめると、sec-surge は発生要因に依らず、また従来の夜間血圧指標と独立して LVMI および baPWV と関連しており、心血管系に対する負荷を反映していることが示唆された。Sec-surge を評価することは、夜間血圧管理において意味があると考ええる。

Sec-surge のピーク値は、従来の夜間血圧指標である夜間インターバル SBP 平均値よりも 20mmHg 以上高い値を捉えていた ( $148.2 \pm 18.5$  vs.  $127.2 \pm 14.7$  mmHg)。インターバル測定は、血圧上昇を評価する上で不十分であると言える。一方、低酸素トリガ血圧計で捉えた低酸素ピーク SBP の値は、sec-surge のピーク値とほぼ同等であった ( $147.6 \pm 22.7$  mmHg)。しかしながら、低酸素トリガ血圧計では、パルスオキシメータが低酸素を検知した 15 秒後にカフオシロメトリック法で血圧を 3 回計測するため、必ずしも血圧上昇のピーク値を捉えられると

(甲種)

は限らない[63]。また、18名中6名において低酸素トリガ機能による血圧値が測定されていなかった。Almeneessierらは、32名のOSAS患者において、睡眠環境下のBbB血圧を無呼吸イベント中、および前後の区間で評価した[64]。BbB血圧にはPTT法で取得した推定値を用いていた。無呼吸イベント後のSBPピーク値の3点平均(本研究でのsec-surgeピーク値と類似した指標)は、ノンレム睡眠期において127mmHg、レム睡眠期において130mmHgであった。無呼吸イベント前後のSBPの変化量(本研究でのsec-surge変動量と類似した指標)はノンレム睡眠期において約4mmHg、レム睡眠期において約7mmHgであった。絶対値および血圧変動の算出方法は本研究と若干異なることを考慮しても、被験者がOSASである点が共通しているのにも関わらず、本研究でのピーク値(148.2mmHg)および変動量(25.8mmHg)と比べると低い値であった。PTT法を用いたSBPとDBPの推定値は、血管の弾性や前駆出時間(左室の電氣的興奮から左室の駆出が開始するまでの時間)の影響を受けることが知られている。特に、指先でPTTが測定されるとより血管の性質の影響を強く受ける。これにより、先行研究では値が過小評価されていた可能性がある。Kwonらは、終夜PSG検査もしくはスプリットナイト検査を受けることが決まっていた17名の患者において、脈波分解分析[65]を用いて連続血圧を計測した[66]。睡眠時無呼吸に伴う血圧上昇(無呼吸イベント後60秒以内における最大のSBP変化量で、本研究でのsec-surge変動量と類似した指標)の中央値は13.9mmHgであった。血圧レベル(絶対値)に関しては評価されていなかった。本研究のsec-surge変動量よりも低い値であるが、被験者全員がOSAS患者ではなかった(17名中10名がOSAS)ことが影響していた可能性がある。また、本研究ではsec-surge検出アルゴリズムでsec-surgeの開始点とピーク点を特定し、1つずつのsec-surge事例をより正確に評価した。これにより、本研究では上述の2つの研究に比べて、ピーク値、変動量ともにより精緻に捉えることができた可能性がある。

ここからは、LVMIおよびbaPWVと各種血圧指標の関連を、sec-surgeを含むBbBの血圧変動と、従来の夜間血圧指標(平均値、SD)の観点で考察する。まず、Sec-surgeのピーク値は、従来の夜間血圧指標と独立してLVMIと関連していた。また、baPWVと最も関連していたのは、従来の夜間血圧指標でもなく、さらにsec-surgeのピーク値でもなく、sec-surgeの上昇時間であった。また、BbBの血圧変動指標(BbB計測SBPのSDなど)に関しては、LVMI,

(甲種)

baPWV とともに有意な関連は見られなかった。いくつかの先行研究において、日中に仰臥位で 5-10 分程度 BbB 計測した血圧変動指標が、脳卒中や標的臓器障害の予測因子になりうることを示されている。Webb らは、脳血管イベントを起こした患者において、容積補償法で測定した 5 分間の血圧変動が day-to-day の血圧変動指標と同程度に脳卒中や心血管イベントの予測能力があることを示した[67], [68]。Wei らは、未治療の高血圧患者 128 名において、容積補償法で測定した 10 分間の血圧変動が血圧レベルと独立して LVMI に関連していたことを示した。一方で、carotid-femoral(cf)PWV (同じく動脈硬化を表す指標) との関連については、血圧レベルとの関連は有意であったが、血圧変動指標とは有意な関連は見られなかった。Sec-surge も一種の BbB の血圧変動であるが、一般的な SD などの変動性指標とは意味が異なる可能性がある。就寝中、覚醒時よりも交感神経活動が落ち着いている状態で発生した sec-surge は、無呼吸など負荷が加わったときの変動分のみを評価している。そのため、心血管系に対する負荷を、SD などの BbB の血圧変動指標に比べてより直接的に評価できる可能性がある。

次に、従来の夜間血圧指標の結果について考察する。本研究において夜間インターバル SBP の平均値は LVMI と関連していなかった( $r = 0.267$ ,  $p = 0.285$ ,  $n = 18$ )。一方で、baPWV との関連は有意傾向であった( $r = 0.334$ ,  $p = 0.058$ ,  $n = 33$ )。そして、夜間インターバル SBP の SD は LVMI, baPWV とともに有意な関連はなかった。心血管病のリスクを少なくとも 1 つ以上持つ被験者 2563 名を対象とした Japan Morning Surge Home Blood Pressure(J-HOP)研究において、深夜 2,3,4 時に測定した血圧の平均値は LVMI および、baPWV と有意に関連していた(LVMI:  $r = 0.18$ ,  $p < 0.001$ , baPWV:  $r = 0.31$ ,  $p < 0.001$ )[69]。本研究において、LVMI との関連は有意ではなかったものの、LVMI, baPWV とともに相関係数の値は先行研究の値と近かった。Schillaci らは、2089 名の未治療の高血圧患者において、ABPM で計測した 24 時間の血圧レベルおよび、夜間血圧の SD が cfPWV と関連していたことを示した(24 時間の血圧レベル;  $r = 0.25$ ,  $p < 0.01$ , 夜間血圧の SD:  $r = 0.18$ ,  $p < 0.01$ )[70]。そして、夜間血圧の SD は 24 時間の血圧レベルとは独立して cfPWV に関連していた。Garcia らもまた、344 名の高血圧患者において ABPM で捉えた夜間の SD が cfPWV と関連することを示したが( $r = 0.199$ ,  $p < 0.001$ )、24 時間の血圧レベルとは独立していなかった[71]。本研究において、夜間インターバル SBP の SD が baPWV と有意に関連していなかったという点は先行研究と異なるが、血圧レベル指

(甲種)

標の方が baPWV により関連したという点は共通していた。これらをまとめると、本研究における従来の夜間血圧指標（平均、SD）と臓器障害指標（LVMI, baPWV）との関連は、先行研究と相関係数の程度が類似していた。その上で、本研究で定義した sec-surge 指標は、単相関分析において臓器障害指標との相関係数が従来指標と比べてより高く、重回帰分析においては従来夜間血圧指標と独立して関連し、臓器障害指標により寄与していた。よって、sec-surge 指標は、従来の夜間血圧指標と比べて心血管リスクを評価するのに優れている可能性がある。また、Palatini らは既に、7112 名の高血圧患者を対象とした前向き研究のメタアナリシスにおいて、ABPM で捉えた夜間血圧の SD が、血圧レベルと独立して心血管イベントと関連することを示している[22]。先でも述べた通り、夜間血圧の SD と sec-surge の血圧変動は、意味や発生するタイムスパンが異なると考える。血圧変動はタイムスパンや発生要因など、定義によって様々な種類がある（年単位、季節ごと、day-to-day,...,beat-by-beat、ストレス、喫煙等）。我々は、これらの血圧変動が同時に発生すると非常に大きな血圧変動となり、心血管イベントのトリガになりうるという、「血圧サージ共振仮説」を提唱している[51]。Palatini らが既に示しているように、夜間の SD で表される血圧変動は心血管病のリスク因子であるので、それに sec-surge が重なると、心臓に対する負荷は著しく高くなり、心血管イベントのリスクが高まる可能性がある。

予想とは反して、sec-surge の重症度（回数、ピーク値、変動量）は SA 性（無呼吸・低呼吸イベントや低酸素起因）と、非 SA 性 sec-surge（交感神経亢進など）で差はなかった。BbB 血圧を評価した Kwon らの研究[66]（本節で既に紹介）においても、無呼吸・低呼吸と関連した血圧上昇と関連しなかった血圧上昇（覚醒反応などが起因）で、両者の血圧変動量に有意な差はなかった(SAS 性：13.8mmHg, 非 SAS 性：14.9mmHg)。本研究での結果は先行研究と一貫性がある。OSAS 患者において圧反射機能が低下することが知られている[72]。本研究の被験者は大半が OSAS 患者であったため、圧反射機能障害によって交感神経の亢進がもたらされ、非 SA 性 sec-surge も多く発生していたものと考えられる。そして、本研究において、一人あたりの一晩の平均 sec-surge 数は約 36 回であり、そのうち約 16 回が非 SA 性であった。つまり sec-surge 全体の 44%が非 SA 性ということになるが、これらを低酸素トリガ血圧計では捉えることができない。さらに、sec-surge をそれぞれの要因に分類したとしても、LVMI お

(甲種)

およびbaPWVとの関連は要因間で同等であった(LVMI:  $r = 0.551$ ,  $p = 0.041$ ,  $n = 14$ ;  $r = 0.606$ ,  $p = 0.017$ ,  $n = 15$ , baPWV:  $r = 0.419$ ,  $p = 0.024$ ,  $n = 29$ ;  $r = 0.473$ ,  $p < 0.01$ ,  $n = 30$ , いずれもSA性、非SA性の順)。これらの結果から、sec-surgeは発生要因に依らず、心血管系に対して影響を及ぼす可能性があることが示唆された。そして、従来の低酸素トリガ血圧計のように、SA要因のみを捉える対象とすると全体の約4割のsec-surgeを見逃し、心血管リスクを過小評価する可能性がある。よって、1心拍ごとに計測可能なBbB血圧計で夜間血圧を評価することが望ましいと考える。

LVMIとの関連が有意または有意傾向であったsec-surge指標は、全て血圧の絶対値レベルに関する指標であった。血圧の絶対値に関する指標は、他のsec-surge指標よりも心臓に対する負荷を反映する可能性がある。睡眠中は臥位であるため下肢からの静脈還流量が増加し、左室の前負荷は増大する[3]。その状況下でsec-surgeはさらなる負荷を急激に心臓に対して加えるため、ピーク値と左室肥大が強く関連していた可能性がある。一方でbaPWVとの関連が有意であったsec-surge指標は、血圧上昇区間に関する指標であり、特にその時間が強く関連していた。動脈硬化は、血圧制御を司る圧受容器反射の感度と関連することが知られている[73]。Sec-surgeの時間は睡眠時無呼吸や交感神経亢進に伴う血圧上昇を、元のベースラインの血圧値に回復させるための血圧制御時間と捉えることができる。そのため、sec-surgeの時間、とりわけ、血管に対して急激な負荷が加わっている上昇時間がbaPWVと強く関連していた可能性がある。このように、同じsec-surgeという現象であっても着目する指標を変えれば、別の臓器障害指標と関連していた。よってsec-surgeを評価することで、心血管イベントのリスクを複数の観点で評価できる可能性が示唆された。

本研究にはいくつかの研究限界がある。第一に、本研究はサンプルサイズが小さく、かつ被験者はほぼOSASの患者で、検証対象とした指標は夜間のみであった。Sec-surge指標の有意性を日中の血圧指標と直接的に比較はできていないが、最近のABPMに関する研究において夜間血圧は日中血圧よりも心血管イベントと関連することが示されている。また、サンプルサイズは小さかったが、一人あたりの評価に用いた計測数は多いため(一晩あたり約15000拍の血圧値および、1時間あたり約40回のsec-surgeを用いており、さらに二晩のデータを平均した。)、結果の安定性は増していたと考えられる。本研究での知見がどの範囲まで適用できるか

(甲種)

は、OSAS でない患者を含めるなど多様な被験者属性で、かつより大規模で検証する必要がある。また今回は、外来診察時の主治医判断の下で実施された心臓 MRI の検査結果を利用したが(本研究のために計測したものではない)、大規模な検証を実施するには、より計測が簡便な心エコー検査も検討するべきであると考え。第二に、一晩の BbB 血圧計測において、カフオシロメトリック法による校正血圧測定が頻繁に発生していた(約 23 回)。患者の睡眠を妨げないように、校正回数は必要最小限であることが望ましい。校正血圧は、血圧値が変化したとデバイスが判定すると測定される。この血圧値変化には、体動によるセンサと皮膚の接触状態変化も含まれるが、頻繁な sec-surge の発生も関与していると考えられる。現に、結果にも示したように、校正血圧値平均値と sec-surge ピーク値が強く関連していた( $r = 0.870$ ,  $p < 0.01$ ,  $n = 41$ )。つまり、校正血圧値も sec-surge のピークを捉えていたようである。しかしながら、校正血圧値は BbB 血圧を常時モニタリングしているからこそ測定できる値であり、BbB 血圧こそが真であると考え。また、BbB 血圧計測が睡眠の質に与えた影響であるが、PSG で計測した睡眠効率(中途覚醒時間を除いた睡眠時間/就床から起床までの時間)は、68.5%であった。過去の低酸素トリガ血圧計の研究では、本研究と同様に OSAS 患者を対象として終夜 PSG とインターバル血圧および低酸素トリガ血圧を測定しており、睡眠効率は 67.4%であった( $n = 55$ ,  $AHI = 32.6$ )[62]。測定環境の差異は BbB 血圧計の有無であり、BbB 血圧計測そのものが睡眠の質に影響を与えたとは考えにくい。ただし、患者の通常の睡眠と比較すると、その他のデバイスの計測も相まってストレスを感じやすい環境であったと考える。患者の睡眠を妨げないように、少ない校正回数でいかに正確な BbB 血圧計測を実現するかが今後の鍵である。第三に、BbB 血圧計は開発途中であるため、精度検証が完了していない。しかし、2 章でも述べた通り、安静状態および血圧変動状態を含めた実験環境において、BbB 血圧計が従来のトノメトリ方式連続血圧計と同等の性能であったことは検証済みである。ただし、本章の評価結果に示したように、全 73 機会の測定において有効拍数率は約 61%であった。解析有効拍における性能はある程度担保できていると考えるが、有効拍数率を向上すること、主に体動によって発生する接触状態変化への対応が課題である。第四に、sec-surge の再現性について検討できていない。本稿の序論でも述べたが、これまで sec-surge を対象とした研究は進められてきていなかった。よって、まず sec-surge という現象が個人内でどの程度の再現性をもって発



(甲種)

生するのかを検証する必要がある。今回、一人あたり二晩の夜間 BbB 血圧計測を実施したが、一晩目もしくは二晩目のどちらかのデータが十分な長さでなかった事例が存在した。そのため、再現性の検討に必要なデータを揃えることができなかった。よって、今後は BbB 血圧計のユーザビリティとロバスト性を向上した上で、sec-surge の再現性を検証する必要がある。

## 5. 結論

本研究では、夜間の連続血圧測定を可能にするトノメトリ方式の BbB 血圧計と、一晩の BbB 血圧から、交感神経活動や睡眠時無呼吸からの解放に伴って発生する sec-surge を自動で検出するアルゴリズムの開発について述べた。さらに、sec-surge 指標と心臓と血管の臓器障害指標である LVMI と baPWV との関連を、従来の夜間血圧指標と比較検証した。

開発した BbB 血圧計は、薬事承認を取得している従来のトノメトリ方式連続血圧計と比べて小型かつ軽量でありながら、性能は同等であることを示し、家庭での夜間連続血圧測定に活用できる可能性が示唆された。一方で、ユーザビリティの面ではトノメトリセンサの位置決めが難しいこと、測定のロバスト性の面では体動に対するずれに弱いこと、校正血圧が頻繁に測定されたことなど課題も露呈した。今後は、これらの課題点を解決できるようにオムロンヘルスケア社にてデバイスを改良する予定である。そして、より幅広いフィールドでの臨床応用を目指し、改良したデバイスにおいて精度検証を実施したい。

本研究では、一晩の BbB 血圧データから sec-surge を自動検出するアルゴリズムを世界で初めて開発した。Sec-surge を手作業で抽出しようとする、非常に手間がかかり、かつ抽出基準が一定ではなくなるという課題をアルゴリズムで解決した。また、臨床で活用する上でアルゴリズムに求められる要件は、「高い検出感度」、「理解しやすい検出ルール」、「速い処理速度」の 3 つである。これらの要件に対し、開発したアルゴリズムは一晩の BbB 血圧データから再現率 0.90 で sec-surge を検出し、その処理時間は  $11.0 \pm 4.7$  秒であった。また、検出ルールは、選択された特徴量にそれぞれ個別の閾値を設定し、それらの AND 条件で判定するという非常にシンプルなものを実現した。これらの結果から、要件を十分に満たすアルゴリズムを開発できたと考える。さらに、sec-surge の分類モデルの性能は、他の機械学習手法と遜色なかった。そして、本アルゴリズムを 4 章で述べた sec-surge の臨床的意義を検証する研究において実際

(甲種)

に活用した。また 4.7 節でも述べたが、Sec-surge に関する先行研究では、sec-surge1 事例ごとの変動量やその他形状に関する特徴量の評価がなされておらず、本研究の変動量に比べて小さい傾向があった。本研究では、アルゴリズムを用いて各 sec-surge 事例の特徴を算出したため、より変動量を精緻に評価できた可能性がある。

さらに本研究では、sec-surge と左室肥大指標 LVMI および動脈硬化指標 baPWV の関連を世界で初めて明らかにした。まず、従来の ABPM に代表される夜間のインターバル測定機能では、sec-surge のピークは見逃されていたが、BbB 血圧計測では捉えることができた。そして重回帰分析の結果、sec-surge のピーク値は、従来の夜間血圧指標と独立して LVMI と、上昇時間は baPWV と関連していた。Sec-surge という現象において着目する指標を変えれば、異なる心血管系に対する負荷を反映している可能性が示唆された。さらに、sec-surge の回数、ピーク値、変動量は、SA 性 sec-surge と非 SA 性 sec-surge で有意な差はなかった。よって、sec-surge を評価する際には、発生要因に依らず全てを解析対象とすることが望ましいと考える。また、BbB 血圧計測だからこそ、全ての発生要因による sec-surge を捉えることができると言える。

「Sec-surge が心血管イベントのトリガとなりうる」という我々の仮説はまだ検証しきれていないが、本研究によって、sec-surge と心血管イベントリスク、すなわち臓器障害指標との関連を明らかにした。夜間の血圧レベルに加えて sec-surge も評価することで、より確実な夜間血圧管理を実現し、心血管リスクを精緻に評価できる可能性が示唆された。

## 謝辞

本研究を行うに際し、終始一貫して直接ご指導賜りました本学循環器内科学部門 荻尾 七臣教授に厚く御礼申し上げます。

本論文をまとめるにあたり、ご指導賜りました、本学臨床薬理学部門 今井 靖教授、本学公衆衛生学部門 牧野 伸子教授、本学情報センター 三重野 牧子准教授に深く感謝いたします。

研究実施に際して、ご助言をくださいました本学循環器内科学部門 富谷 奈穂子氏、遠隔地で就学している私の各種手続きをサポートいただきました本学循環器内科学部門 濱寄 春菜氏、論文誌への投稿の際にサポートいただきました本学循環器内科学部門 大倉 綾子氏、病院で取得したデータを取りまとめいただきました本学循環器内科学部門 森本 智子氏に感謝い

(甲種)

たします。

主要論文執筆の際に数々のご指導及びご助言をくださいましたオムロンヘルスケア株式会社 技術開発統轄部 技術専門職 志賀 利一氏、同社 技術開発統轄部 学術開発部グループリーダー 山下 新吾氏、同社 技術開発統轄部 学術開発部 基幹職 桑原 光巨氏、同社 循環器疾患事業統轄部 循環器疾患商品事業部 基幹職 太田 勇輝氏、オムロン株式会社 技術・知財本部 技術専門職 中嶋 宏氏に深く感謝いたします。

本研究を行うに際し、最も重要とも言える BbB 血圧計の開発に携わってくださいましたオムロンヘルスケア株式会社 技術開発統轄部 要素技術開発部の開発メンバに深く感謝いたします。本当に多くの方々にご尽力いただきました。

就学にあたりサポートをいただきましたオムロンヘルスケア株式会社 技術開発統轄部 統轄部長 濱口 剛宏氏、同社 技術開発統轄部 要素技術開発部 部長 來海 雅俊氏、同社 技術開発統轄部 学術開発部 部長 四ノ宮 昇氏、技術開発統轄部 要素技術開発部 グループリーダー 清水 里恵氏に深く感謝いたします。

初期の sec-surge 検出技術の相談に乗ってくださいましたオムロン株式会社 技術・知財本部 旧ネットヘルスケアチームの皆様へ深く感謝いたします。

最後に、いつも私の心の支えとなり私を励ましてくれる夫、在学中に産まれ毎日元気をくれる娘、そして父母に感謝します。家族がいてくれたからこそ、会社での仕事、学生としての研究に励むことができました。

## 引用文献

- [1] 厚生労働省, “令和3年人口動態統計.”
- [2] S. Umemura, H. Arima, S. Arima, K. Asayama, Y. Dohi, Y. Hirooka, T. Horio, S. Hoshide, S. Ikeda, T. Ishimitsu, M. Ito, S. Ito, Y. Iwashima, H. Kai, K. Kamide, Y. Kanno, N. Kashihara, Y. Kawano, T. Kikuchi, K. Kitamura, T. Kitazono, K. Kohara, M. Kudo, H. Kumagai, K. Matsumura, H. Matsuura, K. Miura, M. Mukoyama, S. Nakamura, T. Ohkubo, Y. Ohya, T. Okura, H. Rakugi, S. Saitoh, H. Shibata, T. Shimosawa, H. Suzuki, S. Takahashi, K. Tamura, H. Tomiyama, T. Tsuchihashi, S. Ueda, Y. Uehara, H. Urata, and N. Hirawa, “The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019),” *Hypertens. Res.*,

- vol. 42, no. 9, pp. 1235–1481, 2019, doi: 10.1038/s41440-019-0284-9.
- [3] K. Kario, “Nocturnal Hypertension,” *Hypertension*, vol. 71, no. 6, pp. 997–1009, Jun. 2018, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971.
- [4] K. Asayama, T. Fujiwara, S. Hoshide, T. Ohkubo, K. Kario, G. S. Stergiou, G. Parati, W. B. White, M. Weber, and Y. Imai, “Nocturnal Blood Pressure Measured by Home Devices: Evidence and Perspective for Clinical Application,” *J. Hypertens.*, vol. 37, no. 5, pp. 905–916, 2019, doi: 10.1097/HJH.0000000000001987.
- [5] B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, E. A. Rosei, M. Azizi, M. Burnier, D. Clement, A. Coca, G. De Simone, A. Dominiczak, T. Kahan, F. Mahfoud, J. Redon, L. Ruilope, A. Zanchetti, M. Kerins, S. Kjeldsen, R. Kreutz, S. Laurent, G. Y. H. Lip, R. McManus, K. Narkiewicz, F. Ruschitzka, R. Schmieder, E. Shlyakhto, K. Tsioufis, V. Aboyans, and I. Desormais, “2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension,” *Eur. Heart J.*, vol. 39, pp. 3021–3104, 2018, doi: 10.1097/HJH.0000000000001961.
- [6] K. Kario, H. Kanegae, N. Tomitani, Y. Okawara, T. Fujiwara, Y. Yano, and S. Hoshide, “Nighttime Blood Pressure Measured by Home Blood Pressure Monitoring as an Independent Predictor of Cardiovascular Events in General Practice,” *Hypertension*, vol. 73, no. 6, pp. 1240–1248, 2019, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12740.
- [7] J. A. Staessen, L. Thijs, R. Fagard, E. T. O’Brien, D. Clement, P. W. de Leeuw, G. Mancia, C. Nachev, P. Palatini, G. Parati, J. Tuomilehto, and J. Webster, “Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension,” *JAMA*, vol. 282, no. 6, pp. 539–46, Aug. 1999, Accessed: Jan. 18, 2019. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10450715>
- [8] T. G. Pickering, J. E. Hall, L. J. Appel, B. E. Falkner, J. Graves, M. N. Hill, D. W. Jones, T. Kurtz, S. G. Sheps, and E. J. Roccella, “Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Cou,” *Circulation*, vol. 111, no. 5, pp. 697–716, Jan. 2005, doi:

10.1161/01.HYP.0000150859.47929.8E.

- [9] R. Sega, R. Facchetti, M. Bombelli, G. Cesana, G. Corrao, G. Grassi, and G. Mancia, “Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study,” *Circulation*, vol. 111, no. 14, pp. 1777–1783, Apr. 2005, doi: 10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B.
- [10] M. Kikuya, T. Ohkubo, K. Asayama, H. Metoki, T. Obara, S. Saito, J. Hashimoto, K. Totsune, H. Hoshi, H. Satoh, and Y. Imai, “Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study,” *Hypertension*, vol. 45, no. 2, pp. 240–5, Feb. 2005, doi: 10.1161/01.HYP.0000152079.04553.2c.
- [11] J. Boggia, Y. Li, L. Thijs, T. W. Hansen, M. Kikuya, K. Björklund-Bodegård, T. Richart, T. Ohkubo, T. Kuznetsova, C. Torp-Pedersen, L. Lind, H. Ibsen, Y. Imai, J. Wang, E. Sandoya, E. O’Brien, J. A. Staessen, and International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators, “Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study,” *Lancet*, vol. 370, no. 9594, pp. 1219–1229, Oct. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61538-4.
- [12] K. Kario, S. Hoshide, H. Mizuno, T. Kabutoya, M. Nishizawa, T. Yoshida, H. Abe, T. Katsuya, Y. Fujita, O. Okazaki, Y. Yano, N. Tomitani, and H. Kanegae, “Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis: Practitioner-Based Nationwide JAMP Study,” *Circulation*, vol. 142, no. 19, pp. 1810–1820, 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730.
- [13] T. Fujiwara, S. Hoshide, N. Tomitani, H. Cheng, A. A. Soenarta, Y. Turana, C. Chen, H. Van Minh, G. P. Sogunuru, J. C. Tay, T. Wang, Y. Chia, N. Verma, Y. Li, J. Wang, and K. Kario, “Clinical significance of nocturnal home blood pressure monitoring and nocturnal hypertension in asia,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. in press, p. jch.14218, Feb. 2021, doi: 10.1111/jch.14218.
- [14] B. C. Jaeger, O. P. Akinyelure, S. Sakhuja, J. D. Bundy, C. E. Lewis, Y. Yano, G. Howard, D. Shimbo, P. Muntner, and J. E. Schwartz, “Number and timing of ambulatory blood pressure monitoring measurements,” *Hypertens. Res.*, vol. in press, 2021, doi: 10.1038/s41440-021-00717-

(甲種)

y.

- [15] K. Kario, S. Hoshide, M. Nagai, Y. Okawara, and H. Kanegae, “Sleep and cardiovascular outcomes in relation to nocturnal hypertension: the J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study,” *Hypertens. Res.*, vol. in press, 2021, doi: 10.1038/s41440-021-00709-y.
- [16] S. Hoshide, H. Kanegae, and K. Kario, “Nighttime home blood pressure as a mediator of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in cardiovascular events,” *Hypertens. Res.*, vol. 44, no. 9, pp. 1138–1146, Sep. 2021, doi: 10.1038/s41440-021-00667-5.
- [17] J. Ishikawa, S. Hoshide, K. Eguchi, S. Ishikawa, K. Shimada, and K. Kario, “Nighttime Home Blood Pressure and the Risk of Hypertensive Target Organ Damage,” *Hypertension*, vol. 60, no. 4, pp. 921–928, 2012, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.
- [18] K. Kario, “Management of Hypertension in the Digital Era: Small Wearable Monitoring Devices for Remote Blood Pressure Monitoring,” *Hypertension*, vol. 76, no. 3, pp. 640–650, 2020, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14742.
- [19] M. Kikuya, A. Hozawa, T. Ohokubo, I. Tsuji, M. Michimata, M. Matsubara, M. Ota, K. Nagai, T. Araki, H. Satoh, S. Ito, S. Hisamichi, and Y. Imai, “Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities,” *Hypertension*, vol. 36, no. 5, pp. 901–906, Nov. 2000, doi: 10.1161/01.HYP.36.5.901.
- [20] S. L. Stevens, S. Wood, C. Koshiaris, K. Law, P. Glasziou, R. J. Stevens, and R. J. McManus, “Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis,” *BMJ*, vol. 354, Aug. 2016, doi: 10.1136/BMJ.I4098.
- [21] O. Marrone and M. R. Bonsignore, “Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: Current perspectives,” *Nature and Science of Sleep*, vol. 10. Dove Medical Press Ltd, pp. 229–242, 2018. doi: 10.2147/NSS.S148543.
- [22] P. Palatini, G. Reboldi, L. J. Beilin, E. Casiglia, K. Eguchi, Y. Imai, K. Kario, T. Ohkubo, S. D. Pierdomenico, J. E. Schwartz, L. Wing, and P. Verdecchia, “Added Predictive Value of Night-Time Blood Pressure Variability for Cardiovascular Events and Mortality: The Ambulatory Blood Pressure–International Study,” *Hypertension*, vol. 64, no. 3, pp. 487–493, Sep. 2014, doi:

10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03694.

- [23] V. K. Somers, M. E. Dyken, M. P. Clary, and F. M. Abboud, “Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea,” *J. Clin. Invest.*, vol. 96, no. 4, pp. 1897–1904, Oct. 1995, doi: 10.1172/JCI118235.
- [24] V. K. Somers, M. E. Dyken, and J. L. Skinner, “Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans,” *J. Auton. Nerv. Syst.*, vol. 44, no. 2–3, pp. 253–259, 1993, Accessed: Jan. 31, 2019. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8227959>
- [25] E. Sforza, V. Capecci, and E. Lugaresi, “Haemodynamic effects of short-term nasal continuous positive airway pressure therapy in sleep apnoea syndrome: monitoring by a finger arterial pressure device,” *Eur. Respir. J.*, vol. 5, no. 7, pp. 858–863, Jul. 1992.
- [26] K. Kario, “Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: Ambulatory blood pressure,” *Hypertens. Res.*, vol. 32, no. 6, pp. 428–432, 2009, doi: 10.1038/hr.2009.56.
- [27] K. Kario, D. A. Hettrick, A. Prejbisz, and A. Januszewicz, “Obstructive Sleep Apnea–Induced Neurogenic Nocturnal Hypertension,” *Hypertension*, vol. 77, no. 4, pp. 1047–1060, Apr. 2021, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16378.
- [28] “循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン(JCS2010),” *Circ. J.*, vol. 74, no. suppl. II, pp. 963–1051, 2010.
- [29] F. H. Sert Kuniyoshi, A. Garcia-Touchard, A. S. Gami, A. Romero-Corral, C. van der Walt, S. Pusalavidyasagar, T. Kara, S. M. Caples, G. S. Pressman, E. C. Vasquez, F. Lopez-Jimenez, and V. K. Somers, “Day–Night Variation of Acute Myocardial Infarction in Obstructive Sleep Apnea,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 52, no. 5, pp. 343–346, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.027.
- [30] A. S. Gami, D. E. Howard, E. J. Olson, and V. K. Somers, “Day–Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 12, pp. 1206–1214, Mar. 2005, doi: 10.1056/NEJMoa041832.
- [31] O. Shirasaki, S. Yamashita, S. Kawara, K. Tagami, J. Ishikawa, K. Shimada, and K. Kario, “A

- New Technique for Detecting Sleep Apnea–Related ‘Midnight’ Surge of Blood Pressure,” *Hypertens. Res.*, vol. 29, no. 9, pp. 695–702, 2006, doi: 10.1291/hypres.29.695.
- [32] O. Shirasaki, M. Kuwabara, M. Saito, K. Tagami, S. Washiya, and K. Kario, “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.*, vol. 34, no. 8, pp. 922–928, Aug. 2011, doi: 10.1038/hr.2011.52.
- [33] M. Kuwabara and K. Kario, “Development of a Triggered Nocturnal Blood Pressure Monitoring which Detects Nighttime Blood Pressure Surges in Sleep Apnea Syndrome,” *Curr. Hypertens. Rev.*, vol. 12, no. 1, pp. 27–31, Mar. 2016, doi: 10.2174/1573402112666160114093500.
- [34] M. Kuwabara, H. Hamasaki, N. Tomitani, T. Shiga, and K. Kario, “Novel Triggered Nocturnal Blood Pressure Monitoring for Sleep Apnea Syndrome: Distribution and Reproducibility of Hypoxia-Triggered Nocturnal Blood Pressure Measurements,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. 19, no. 1, pp. 30–37, Jan. 2017, doi: 10.1111/jch.12878.
- [35] M. Kuwabara, N. Tomitani, T. Shiga, and K. Kario, “Polysomnography-derived sleep parameters as a determinant of nocturnal blood pressure profile in patients with obstructive sleep apnea,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. 20, no. 6, pp. 1039–1048, Jun. 2018, doi: 10.1111/jch.13308.
- [36] Y. Ota, A. Kokubo, S. Yamashita, and K. Kario, “Development of Small and Lightweight Beat-By-Beat Blood Pressure Monitoring Device Based on Tonometry,” in *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, 2021, p. in press.
- [37] A. Kokubo, M. Kuwabara, Y. Ota, N. Tomitani, S. Yamashita, T. Shiga, and K. Kario, “Nocturnal blood pressure surge in seconds is a new determinant of left ventricular mass index,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. 24, no. 3, pp. 271–282, Mar. 2022, doi: 10.1111/JCH.14383.
- [38] Y. Kato and T. Hamaguchi, “Sensor Technology to Realize Continuous Blood Pressure Monitoring: Development and Practical Application of High-precision Multi-element MEMS Pressure Sensor,” *OMRON Tech.*, vol. 50, no. 004EN, pp. 1–10, 2019.
- [39] A. Kokubo, M. Kuwabara, H. Nakajima, N. Tomitani, S. Yamashita, T. Shiga, and K. Kario, “Automatic detection algorithm for establishing standard to identify ‘surge blood pressure,’” *Med.*



- Biol. Eng. Comput.*, vol. 58, no. 6, pp. 1393–1404, Apr. 2020, doi: 10.1007/S11517-020-02162-4.
- [40] G. L. Pressman and P. M. Newgard, “A Transducer for the Continuous External Measurement of Arterial Blood Pressure,” *Ire Trans. Biomed. Electron.*, vol. 10, no. 2, pp. 73–81, 1963, doi: 10.1109/TBMEL.1963.4322794.
- [41] G. M. Drzewiecki, J. Melbin, and A. Noordergraaf, “Arterial tonometry: Review and analysis,” *J. Biomech.*, vol. 16, no. 2, pp. 141–152, Jan. 1983, doi: 10.1016/0021-9290(83)90037-4.
- [42] G. P. Molhoek, K. H. Wesseling, J. J. M. Settels, E. Vollenhoven, H. W. H. Weeda, B. Wit, and A. C. Arntzenius, “Evaluation of the Penàz servo-plethysmo-manometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure,” *Basic Res. Cardiol.*, vol. 79, no. 5, pp. 598–609, Sep. 1984, doi: 10.1007/BF01910489.
- [43] K. Yamakoshi, A. Kamiya, H. Shimazu, H. Ito, and T. Togawa, “Noninvasive automatic monitoring of instantaneous arterial blood pressure using the vascular unloading technique,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 21, no. 5, pp. 557–565, Sep. 1983, doi: 10.1007/BF02442380.
- [44] G. Parati, R. Casadei, A. Gropelli, M. Di Rienzo, and G. Mancia, “Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing,” *Hypertension*, vol. 13, no. 6\_pt\_1, pp. 647–655, Jun. 1989, doi: 10.1161/01.HYP.13.6.647.
- [45] W. Chen, T. Kobayashi, S. Ichikawa, Y. Takeuchi, and T. Togawa, “Continuous estimation of systolic blood pressure using the pulse arrival time and intermittent calibration,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 38, no. 5, pp. 569–574, Sep. 2000, doi: 10.1007/BF02345755.
- [46] R. Mukkamala, J.-O. Hahn, O. T. Inan, L. K. Mestha, C.-S. Kim, H. Toreyin, and S. Kyal, “Toward Ubiquitous Blood Pressure Monitoring via Pulse Transit Time: Theory and Practice,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 62, no. 8, pp. 1879–1901, Aug. 2015, doi: 10.1109/TBME.2015.2441951.
- [47] R. Mukkamala, M. Yavarimanesh, K. Natarajan, J.-O. Hahn, K. G. Kyriakoulis, A. P. Avolio, and G. S. Stergiou, “Evaluation of the Accuracy of Cuffless Blood Pressure Measurement Devices: Challenges and Proposals,” *Hypertension*, vol. 78, no. 5, pp. 1161–1167, Nov. 2021, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17747.

- [48] T. Sato, M. Nishinaga, A. Kawamoto, T. Ozawa, and H. Takatsuji, “Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry,” *Hypertension*, vol. 21, no. 6 Pt 1, pp. 866–74, Jun. 1993, Accessed: Dec. 13, 2018. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8500866>
- [49] L. Pstras, K. Thomaseth, J. Waniewski, I. Balzani, and F. Bellavere, “The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples,” *Acta Physiol.*, vol. 217, no. 2, pp. 103–119, Jun. 2016, doi: 10.1111/apha.12639.
- [50] J. Martin Bland and D. Altman, “Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement,” *Lancet*, vol. 327, no. 8476, pp. 307–310, Feb. 1986, doi: 10.1016/S0140-6736(86)90837-8.
- [51] K. Kario, “Evidence and Perspectives on the 24-hour Management of Hypertension: Hemodynamic Biomarker-Initiated ‘Anticipation Medicine’ for Zero Cardiovascular Event,” *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 59, no. 3, pp. 262–281, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.pcad.2016.04.001.
- [52] H. Kinoshita, H. Mannoji, K. Saku, J. Mano, T. Miyamoto, K. Todaka, T. Kishi, S. Kanaya, and K. Sunagawa, “Power Spectral Analysis of Short-Term Blood Pressure Recordings for Assessing Daily Variations of Blood Pressure in Human,” in *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Jul. 2018, pp. 1–4. doi: 10.1109/EMBC.2018.8513040.
- [53] J. LEE and N. MORAY, “Trust, control strategies and allocation of function in human-machine systems,” *Ergonomics*, vol. 35, no. 10, pp. 1243–1270, Oct. 1992, doi: 10.1080/00140139208967392.
- [54] A. Bulling, U. Blanke, and B. Schiele, “A tutorial on human activity recognition using body-worn inertial sensors,” *ACM Comput. Surv.*, vol. 46, no. 3, pp. 1–33, Jan. 2014, doi: 10.1145/2499621.
- [55] K. Kario, J. E. Schwartz, W. Gerin, N. Robayo, E. Maceo, and T. G. Pickering, “Psychological and physical stress-induced cardiovascular reactivity and diurnal blood pressure variation in women with different work shifts,” *Hypertens. Res.*, vol. 25, no. 4, pp. 543–51, Jul. 2002, Accessed: Dec. 13, 2018. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12358139>

- [56] D. M. W. Powers, “Evaluation: From precision, recall and f-measure to ROC, informedness, markedness and correlation,” *J. Mach. Learn. Technol.*, vol. 2, no. 1, pp. 37–63, 2011, Accessed: Feb. 19, 2019. [Online]. Available: <http://www.bioinfo.in/contents.php?id=51>
- [57] C. Bishop, “パターン認識と機械学習 上,” 丸善出版, 2012.
- [58] C. Willmott and K. Matsuura, “Advantages of the mean absolute error (MAE) over the root mean square error (RMSE) in assessing average model performance,” *Clim. Res.*, vol. 30, no. 1, pp. 79–82, Dec. 2005, doi: 10.3354/cr030079.
- [59] J. T. Reason, *Human error*. Cambridge University Press, 1990.
- [60] D. J. (David J. Smith, *Reliability, maintainability and risk : practical methods for engineers*. Elsevier Butterworth-Heinemann, 2005.
- [61] L. Mena, S. Pintos, N. V. Queipo, J. A. Aizpúrua, G. Maestre, and T. Sulbarán, “A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability,” *J. Hypertens.*, vol. 23, no. 3, pp. 505–511, 2005, doi: 10.1097/01.HJH.0000160205.81652.5A.
- [62] N. Sasaki, M. Nagai, H. Mizuno, M. Kuwabara, S. Hoshide, and K. Kario, “Associations Between Characteristics of Obstructive Sleep Apnea and Nocturnal Blood Pressure Surge,” *Hypertension*, vol. 72, no. 5, pp. 1133–1140, Nov. 2018, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11794.
- [63] K. Kario, “Sleep and Circadian Cardiovascular Medicine,” *Encycl. Cardiovasc. Res. Med.*, pp. 424–437, Jan. 2018, doi: 10.1016/B978-0-12-809657-4.99606-6.
- [64] A. S. Almeneessier, M. Alshahrani, S. Aleissi, O. S. Hammad, A. H. Olaish, and A. S. BaHammam, “Comparison between blood pressure during obstructive respiratory events in REM and NREM sleep using pulse transit time,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 3342, pp. 1–10, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-60281-2.
- [65] M. C. Baruch, K. Kalantari, D. W. Gerdt, and C. M. Adkins, “Validation of the pulse decomposition analysis algorithm using central arterial blood pressure,” *Biomed. Eng. Online*, vol. 13, no. 1, p. 96, 2014, doi: 10.1186/1475-925X-13-96.
- [66] Y. Kwon, M. Baruch, P. L. Stafford, H. Bonner, Y. Cho, S. Mazimba, J. G. Logan, D. Shimbo, S.-H. Park, G.-M. Lin, A. Azarbarzin, D. A. Calhoun, R. Berry, and R. M. Carey, “Elucidation of

obstructive sleep apnoea related blood pressure surge using a novel continuous beat-to-beat blood pressure monitoring system,” *J. Hypertens.*, vol. 40, no. 3, Nov. 2021, doi: 10.1097/HJH.0000000000003041.

- [67] A. J. S. Webb, A. Lawson, K. Wartolowska, S. Mazzucco, and P. M. Rothwell, “Progression of Beat-to-Beat Blood Pressure Variability Despite Best Medical Management,” *Hypertension*, vol. 77, no. 1, pp. 193–201, Nov. 2020, doi: 10.1161/hypertensionaha.120.16290.
- [68] A. J. S. Webb, S. Mazzucco, L. Li, and P. M. Rothwell, “Prognostic significance of blood pressure variability on beat-to-beat monitoring after transient ischemic attack and stroke,” *Stroke*, vol. 49, no. 1, pp. 62–67, Jan. 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019107.
- [69] K. Kario, S. Hoshida, H. Haimoto, K. Yamagiwa, K. Uchiba, S. Nagasaka, Y. Yano, K. Eguchi, Y. Matsui, M. Shimizu, J. Ishikawa, S. Ishikawa, and J-HOP study group, “Sleep Blood Pressure Self-Measured at Home as a Novel Determinant of Organ Damage: Japan Morning Surge Home Blood Pressure (J-HOP) Study,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. 17, no. 5, pp. 340–348, May 2015, doi: 10.1111/jch.12500.
- [70] G. Schillaci, G. Bilo, G. Pucci, S. Laurent, I. MacQuin-Mavier, P. Boutouyrie, F. Battista, L. Settimi, G. Desamericq, G. Dolbeau, A. Faini, P. Salvi, E. Mannarino, and G. Parati, “Relationship between short-term blood pressure variability and large-Artery stiffness in human hypertension: Findings from 2 large databases,” *Hypertension*, vol. 60, no. 2, pp. 369–377, Aug. 2012, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491/-/DC1.
- [71] Á. García-García, L. García-Ortiz, J. I. Recio-Rodríguez, M. C. Patino-Alonso, C. Agudo-Conde, E. Rodriguez-Sanchez, and M. A. Gómez-Marcos, “Relationship of 24-h blood pressure variability with vascular structure and function in hypertensive patients,” *Blood Press. Monit.*, vol. 18, no. 2, pp. 101–106, Apr. 2013, doi: 10.1097/MBP.0B013E32835EBC58.
- [72] G. Parati, M. Di Rienzo, M. R. Bonsignore, G. Insalaco, O. Marrone, P. Castiglioni, G. Mancia, and G. Bonsignore, “Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep,” *J. Hypertens.*, vol. 15, no. 12, pp. 1621–1626, 1997.

(甲種)

- [73] F. U. Mattace-Raso, A. H. van den Meiracker, W. J. Bos, T. J. van der Cammen, B. E. Westerhof, S. Elias-Smale, R. S. Reneman, A. P. Hoeks, A. Hofman, and J. C. Witteman, “Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: The Rotterdam Study,” *J. Hypertens.*, vol. 25, no. 7, pp. 1421–1426, Jul. 2007, doi: 10.1097/HJH.0b013e32811d6a07.