

氏 名	小久保 綾 子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 680 号
学位授与年月日	令和 5 年 3 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教 授 今 井 靖 (委 員) 教 授 牧 野 伸 子 准教授 三重野 牧 子

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

夜間の血圧管理は心血管病の発症および、標的臓器障害の予防において重要である。数々の先行研究で、夜間の血圧レベルは日中の血圧レベルよりも心血管病のより強力な予測因子であることが示されてきた。さらに、夜間の血圧変動は血圧レベルとは独立して心血管病のリスクと関連することも示されている。夜間の血圧変動は、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syndrome [OSAS]）や OSA に関連した交感神経活動の亢進によって引き起こされる。OSAS 患者において侵襲的に連続血圧を計測した研究では、呼吸再開に伴い血圧が急上昇する血圧サージ（nocturnal blood pressure surge in seconds [sec-surge]）が観測された。Sec-surge は心血管系に対して急激な負荷を与え、心血管イベント発生のトリガとなりうると我々は仮説を立てている。OSA による sec-surge を捉えるために、先行研究では低酸素トリガ血圧計が開発された（SpO2 低下を検知し血圧を計測）。しかし、計測方法はカフオシロメトリック法であるため、必ずしも sec-surge の血圧値を測定できるとは限らない。つまり、sec-surge を正しく捉えるためには連続血圧計測が必要となる。

本研究ではまず、sec-surge を捉えることを目的として、非侵襲の連続血圧計（beat-by-beat [BbB]血圧計）を開発しその性能を評価した（研究 1）。また、sec-surge についての研究を進める上で、sec-surge 事例を一晩約 3 万拍のデータから手作業で抽出するのは非常に手間と時間がかかる。これを解決するために sec-surge を自動検出する技術を開発し、その性能を評価した（研究 2）。そして、sec-surge の臨床的な意義を明らかにするために、sec-surge が従来の夜間血圧指標と独立して心血管病リスクと関連するかを検証した。さらに、発生要因による sec-surge の重症度の違いを評価した（研究 3）。

### 2 研究方法

#### <研究 1>

非侵襲の連続血圧計測手法であるトノメトリ法を採用し、BbB 血圧計を開発した。複数の圧力センサを橈骨動脈上の皮膚に配置し、脈波信号を計測する。最も振幅が大きかったセンサの脈波信号を、カフオシロメトリック法で計測した血圧値で校正する。

開発した BbB 血圧計を従来の据え置き型連続血圧計（JENTOW）と、サイズ、重量、性能の

観点で比較評価した。性能評価試験には、オムロンヘルスケア社の社員 30 名が参加した。被験者の両手首に BbB 血圧計と JENTOW をそれぞれ装着し、約 1 分間同時計測した。計測には安静状態と血圧変動状態の両方を含めた。性能は脈波の一致性（相関係数）と 1 拍ごとの血圧値の誤差で評価した。

#### <研究 2>

夜間高血圧かつ OSAS の自覚症状がある者を対象とし、94 機会の一晚 BbB 血圧測定データを取得した。測定データに対して、sec-surge の正解ラベルを循環器の専門家が認めた基準で付与し、正解ラベルの特徴を学習して検出アルゴリズムを構築した。設計した特徴量の中から sec-surge をよく表すものを選択してその閾値を決定した。そして、検出結果と正解ラベルを照らし合わせ、検出性能を 5-fold 交差確認法で評価した。評価指標として、一晚の測定データから sec-surge を検出するのに要した時間と、検出の再現率および適合率を採用した。さらに、他の機械学習モデルの性能と比較評価した。

#### <研究 3>

研究 3 では、①sec-surge の発生要因による sec-surge 重症度の違い、②左室肥大との関連、③動脈硬化との関連の三点を検証した。夜間高血圧かつ OSAS の自覚症状がある 41 名を対象とし、終夜のポリソムノグラフィ、BbB 血圧、上腕血圧を計測した。一晚目の計測から 1 か月以内に二晩目の計測を同様に実施した。41 名を①の解析対象とし、外来での心臓 MRI の検査結果を有する 18 名を②の解析対象、外来での脈波検査の結果を有する 34 名を③の解析対象とした。一晚データに対して、従来の血圧指標（30 分ごとの測定値の平均など）と、sec-surge 指標（ピーク値など）を算出した。また①の検証のために、各 sec-surge 事例に対して要因ラベル(SA [sleep apnea] 要因／非 SA 要因)を付与した。要因間の sec-surge 重症度の違いは、t 検定を用いて比較した。重症度は発生回数、ピーク値、変動量の 3 つで定義した。左室肥大の指標として LVMI (left ventricular mass index)、動脈硬化の指標として baPWV (brachial-ankle pulse wave velocity) を採用し、それぞれと各種血圧指標との関連を、単相関係数と重回帰分析で評価した。

### 3 研究成果

#### <研究 1>

BbB 血圧計の重量は 150g、JENTOW の重量は 7kg であり、明らかに小型なデバイスを実現した。性能評価試験では計 4234 拍の血圧値が得られた。両者の脈波信号の相関係数は  $0.98 \pm 0.02$  であった。一拍ごとの血圧値の誤差は収縮期血圧で  $-0.3 \pm 4.7 \text{ mmHg}$ 、拡張期血圧で  $0.7 \pm 3.4 \text{ mmHg}$  であった。

#### <研究 2>

計 3262 個の正解ラベルを取得した。5-fold 交差確認の結果、検出性能は再現率が  $0.90 \pm 0.03$ 、適合率が  $0.64 \pm 0.05$  であった。処理時間は一人当たり  $11.0 \pm 4.7$  秒であった。また、他の機械学習モデルと性能は同等であった。

#### <研究 3>

Sec-surge 重症度は、いずれの観点においても SA 要因、非 SA 要因間で有意な差はなかった（発生回数：  $19.5 \pm 26.0$  vs.  $16.4 \pm 29.8 \text{ mmHg}$ 、ピーク値：  $148.2 \pm 18.5$  vs.  $149.3 \pm 19.2 \text{ mmHg}$ 、変動量：  $26.0 \pm 4.3$  vs.  $25.8 \pm 5.7 \text{ mmHg}$ 、SA 要因、非 SA 要因の順）。

左室肥大との関連解析では、sec-surge のピーク値は LVMI と強い相関が見られた ( $r = 0.607$ ,  $p < 0.01$ ,  $n = 18$ )。また、sec-surge を SA 要因と非 SA 要因に分類しても、いずれも有意に関連していた。従来指標の中では、低酸素トリガ血圧計で捉えた最大の収縮期血圧が LVMI と関連していたが、18 名の被験者のうち 6 名で SpO<sub>2</sub> 低下が検出されず血圧が測定されなかった。重回帰分析においても、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。

動脈硬化との関連解析では、sec-surge の上昇時間は baPWV と相関が見られた ( $r = 0.481$ ,  $p < 0.01$ ,  $n = 34$ )。また、SA 要因と非 SA 要因に分類しても、いずれも有意に関連していた。従来指標の中では、インターバル測定した収縮期血圧の最小値が baPWV との関連が有意であった ( $r = 0.350$ ,  $p = 0.046$ ,  $n = 34$ )。重回帰分析においても、sec-surge の上昇時間は従来の夜間血圧指標と独立して baPWV と関連していた。

## 4 考察

### <研究 1>

開発した BbB 血圧計は、薬事承認されている従来の連続血圧計と比べて明らかに小型であった。また、性能評価試験では sec-surge を模した血圧変動状態を含めて評価したが性能はほぼ同等であり、臨床の現場においても血圧値評価が可能であると考えられる。

### <研究 2>

人が手作業で sec-surge の抽出を試みる場合、膨大な時間がかかりなおかつ抽出基準は一定ではない。開発したアルゴリズムは短時間で高い感度の検出を実現したため、実際の臨床現場でも活用できることが示唆された。また、検出性能は他の機械学習モデルと遜色なく、さらに本研究で開発したアルゴリズムは検出ルールを理解のしやすさおよび、ルール修正の容易性の点で優れていると考えられる。

### <研究 3>

本研究は、sec-surge と標的臓器障害の関連を従来の血圧指標と比較検証した世界初の研究である。Sec-surge のピーク値は左室肥大と、上昇時間は動脈硬化と関連しており、いずれも従来の夜間血圧指標と独立しなおかつより強く関連していた。また、sec-surge を要因で分類しても、両者の臓器障害指標との関連は同等であった。さらに、要因間で sec-surge の重症度に差はなかった。以上のことから、sec-surge は発生要因に依らず臓器障害の独立した予測因子であることが示唆され、夜間の血圧管理において着目する価値があると考えられる。そして連続血圧計測でのみ、全ての sec-surge を捉えることができる。

本研究のサンプルサイズは小さく、かつ被験者の多くが OSAS の患者であったため、sec-surge の有効性を確認するためにはより大規模かつ、多様な患者属性の被験者群で再度検証することが必要である。

## 5 結論

本研究ではまず、sec-surge を捉えるために、小型かつ従来のデバイスと性能が同等である BbB 血圧計を開発した。そして sec-surge の検出アルゴリズムを開発し、さらに sec-surge と左室肥大および動脈硬化の関連を従来の血圧指標と比較検証した。アルゴリズムによって sec-surge を高速かつ感度高く検出できたため、臨床応用しうることが示唆された。そして、sec-surge の指標は

従来の血圧指標と独立して臓器障害指標と関連していることを明らかにした。また、sec-surge の発生要因ごとにその重症度に違いはなかった。sec-surge はその発生要因に依らず、心血管リスク評価に有用である可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

高血圧診療において血圧変動は心血管イベントに結び付く重要な検討課題であり、小久保氏は夜間連続血圧計の開発、秒単位での血圧サージ(Sec-Surge と命名)の検出法を開発、加えてその血圧サージの臨床的意義について検討している。

研究の臨床的意義が高く、かつ独創性にも優れ博士論文審査として全員一致で合格と判断した。

Minor な指摘事項となるが、論文では 3 つの研究として項目立てをしているが、論文要旨では研究 1, 2 と 2 つに分けており、論文（本編）に合わせた記載に論文要旨を変更すること。また表 4. 2 の表中に 1)とあるが、それが何を指すか不明であり、修正を行うこと。

## 最終試験の結果の要旨

軽微な修正を指示していたが全て修正がなされており、今回の修正稿を最終的な論文として良いと考え、3 名の審査員全員一致で合格と判断した。