

表 題 体位変換による心拍変動と心不全マーカーとの関連および臨床的意義

論文の区分 論文博士

著 者 名 大場 祐輔

所 属 自治医科大学内科学講座循環器内科学部門

2019年 2月 15日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系専攻 心血管病学専攻科
職名・氏名 荻尾 七臣 教授

目次

序論	3
方法	
対象者	5
血圧、脈拍測定	7
Dipper、non-dipper の定義	7
心電図検査	8
心臓超音波検査	8
血液検査	8
統計解析	9
結果	
研究 I Non-dipper PR 研究	
患者背景	10
Non-dipper PR と心不全マーカーの関連	12
Dipper と Non-dipper 型の脈拍・血圧の組み合わせと心不全マーカーとの関連	13
β 遮断薬服用群を除外した対象群でのサブ解析	17
研究 II 体位性心拍変動研究	
患者背景	18
体位性心拍変動と心不全マーカーとの関連	19
考察	
Non-dipper PR と心不全マーカーの関連	22
Dipper と Non-dipper 型の脈拍・血圧の組み合わせと心不全マーカーとの関連	23

Non-dipper PR 群が心不全マーカーと関連する機序	24
体位性心拍変動と心不全マーカーとの関連	26
体位性心拍変動の低下が心不全マーカーと関連する機序	26
慢性心不全診療フローにおける本研究の位置づけ	28
研究の限界	30
今後の展望	30
結語	31
文献	31
倫理面の配慮	35
謝辞	35

序論

厚生労働省の人口動態統計によると、日本における死因別死亡総数の順位では、心疾患による死亡は悪性新生物に次ぎ 2 番目に多い。そのなかでも、心不全による死亡は心疾患の内訳のなかで最も死亡数が多い疾患である。循環器疾患診療実態調査報告書によると、2017 年度の循環器専門施設・研修関連施設における心不全による入院患者数は 26 万 157 人で、年に 1 万人以上の割合で増加している。日本全体における心不全患者の総数に関する正確な統計はないが、推計では 2005 年において約 100 万人、2020 年には 120 万人に達するとされている [1]。

このような現状から、心血管イベントの中でも心不全に対する対応は差し迫った課題であり、日本循環器学会における急性・慢性心不全診療ガイドラインでは、心不全の発症・進展を 4 つのステージに分類している（ステージ A：器質的心疾患のないリスクステージ、ステージ B：器質的心疾患のあるリスクステージ、ステージ C：心不全ステージ、ステージ D：治療抵抗性心不全ステージ）。ステージ A と B は心不全発症前のステージであり、心不全発症前の段階で心不全ステージに含めることによって、心不全発症を予防することの重要性を強調している。高血圧、糖尿病、冠動脈疾患既往などが心不全発症のリスク因子とされ、そのようなリスク因子を有する患者において心不全ステージの進行を予防することが重要であるが、心不全ステージ進行のハイリスク群を同定する確立した方法がないのが現状である。

近年、安静時心拍数の上昇と心血管予後との関連が報告されるようになった [2-9]。しかしながら、外来での安静時心拍数は一定点での評価に過ぎないという欠点がある。一方、24 時間自由行動下血圧モニタリング（ABPM）で捉えられる血圧・心拍変動異常は、症例の日常生活の活動、睡眠状況を反映した血行動態

の表現型の一つと考えられ、心拍変動を捉えるのに有用である。

健常者は日中に比べ夜間で血圧が低下するが、その血圧変動低下を呈する群 (Non-dipper BP 群) は心不全を含めた心血管イベントならびに心血管死亡のリスクが高いことが報告されている [10-12]。血圧と同様に、健常者では日中に比べ夜間で心拍数が低下するが、その心拍変動低下を呈する群 (Non-dipper PR 群) は総死亡や脳卒中との関連が報告されるようになった [13, 14]。しかしながら、Non-dipper PR と心不全、心臓臓器障害との関連を示した報告はない。

座位・立位から臥位への体位変換で、健常者は心拍数が低下することが知られている。体位性の血圧変動異常と脳卒中や冠動脈疾患、臓器障害との関連についての報告があるが [15-18]、体位性血圧変動異常と心不全との関連を示した報告はない。また、体位性心拍変動異常の臨床的意義について報告した論文はほとんどない。唯一の報告として、Maeder らは症候性慢性心不全患者 (NYHA \geq II) を対象とした研究において、立位から臥位への体位変換で、心拍数が 3 bpm 以下しか低下しない群は、それ以上心拍数が低下する群に比べて、心不全再入院のリスクであったと報告した [19]。しかしながら、体位性心拍変動異常と臓器障害との関連を示した報告はない。

左室肥大は心不全発症と関連しており、心エコーにより計測される左室心筋重量係数 (LVMI) は強力な心不全発症の予測因子である [20]。より簡便な血液検査で評価できる脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は、心容量負荷のサロゲートマーカーであるが [21]、心血管イベントの予測因子でもあり [22]、日本人一般住民においては心不全および死亡の予測因子であったという報告もある [23]。

そこで今回我々は、心不全を起こしていない段階のハイリスク患者において、Non-dipper PR は心臓臓器障害 (LVMI、BNP) と関連するのではないかと仮説を立てた。さらに、より短時間での体位変換における心拍変動を検出する方法とし

て、座位で測定される外来脈拍数と臥位で測定される心電図心拍数 (ECG-HR) との差 (Δ HR) が小さい群、すなわち座位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくい群においても心臓臓器障害 (LVMI、BNP) と関連があるのではないかと仮説を立てた。

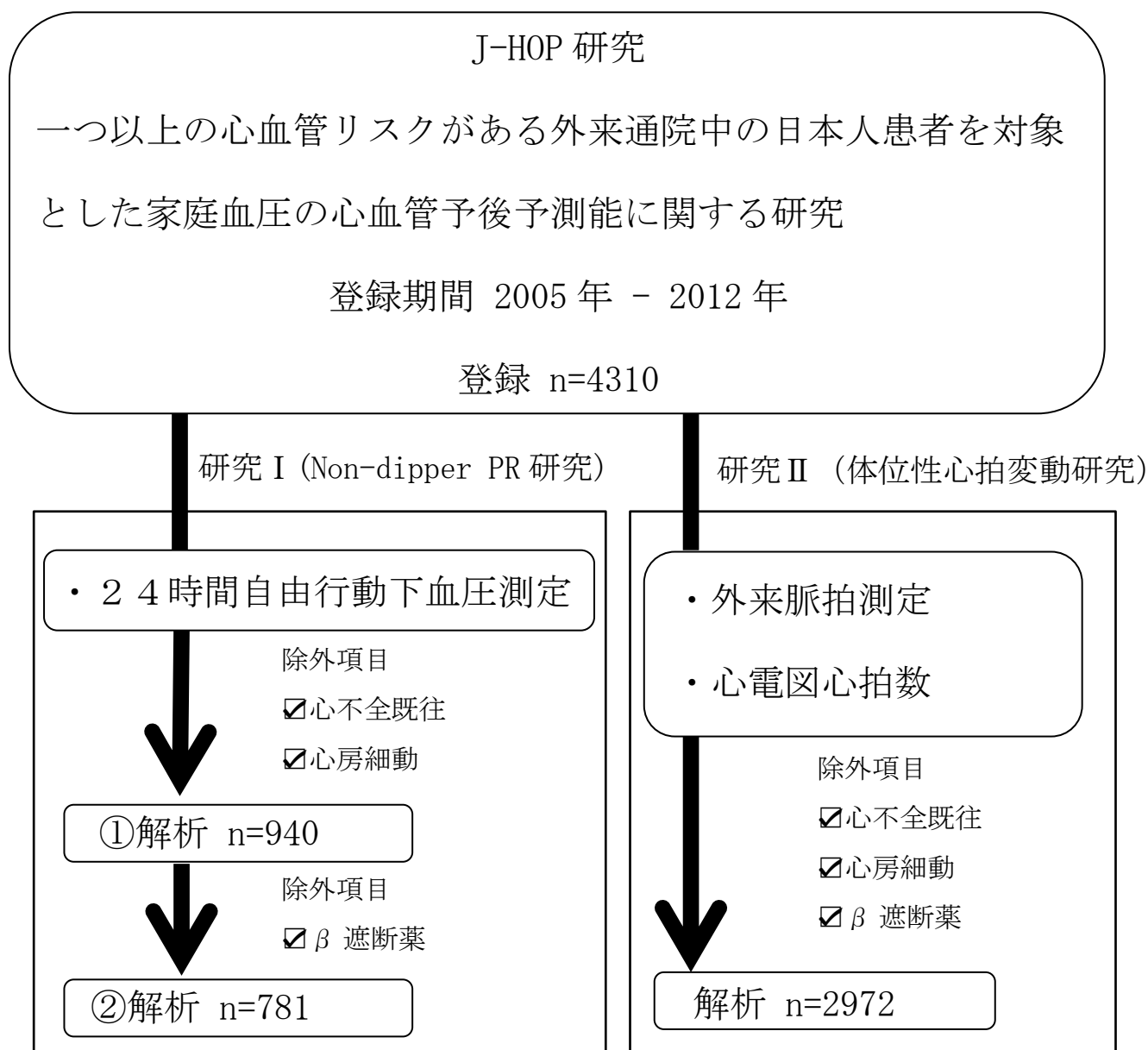
方法

日本人における家庭血圧の心血管予後推定能に関する研究 Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) 研究を実施した[24]。本研究は J-HOP 研究のサブ解析である。

対象者

心血管リスク (高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙) のうち 1 つ以上をもつ 4310 名のうち、1) 6 ヶ月以内の虚血性心疾患、脳血管障害 (無症候性または一過性は含まない)、大動脈解離、慢性動脈閉塞または入院を要する心不全の既往のある患者、2) 慢性透析中の患者、3) その他の重篤疾患 (癌、膠原病など)、4) 本人からインフォームドコンセントが取れない患者は除外した。エントリーした全ての患者からインフォームドコンセントを得た。(図 1)

図 1 研究デザイン



研究 I (Non-dipper PR 研究)

ABPM を使用した患者のうち、心不全の既往のある患者、心房細動を有する患者を除外した 940 名を対象とした。β 遮断薬内服は心拍変動に影響を及ぼすことが予想されるため、β 遮断薬を服用している患者を除外した 781 人を対象にサブ解析した。

研究Ⅱ（体位性心拍変動研究）

外来脈拍測定および心電図測定された患者のうち、心不全の既往のある患者、心房細動を有する患者、 β 遮断薬を服用している患者を除外した 2972 名について検討した。

血圧、脈拍測定

外来血圧は自動血圧測定器（オムロン社製 HEM-5001）を用いて測定した[25]。この血圧計では、15 秒の間隔を置いて、3 回の自動血圧・脈拍測定が行われる。外来血圧、脈拍は 5 分の安静の後に座位で測定された。外来血圧、脈拍は、それぞれの患者において、2 度の診察で計 6 回測定し、その平均値とした。ABPM（A & D 社製 TM-2421、TM-2425）で 30 分毎に血圧および脈拍を 24 時間記録した。

Dipper、Non-dipper の定義

夜間収縮期血圧の平均が日中収縮期血圧の平均より 10%以上下降するものを dipper BP、10%未満しか下降しないものを non-dipper BP と定義した。夜間脈拍の平均が日中脈拍の平均より 10%以上下降するものを dipper PR、10%未満しか下降しないものを non-dipper PR と定義した（表 1）。患者の行動記録より、夜間血圧は就寝時から起床時までの血圧値の平均、日中血圧はそれ以外の血圧値の平均、夜間脈拍は就寝時から起床時までの脈拍値の平均、日中脈拍はそれ以外の脈拍値の平均で算出した。

表 1 non-dipper PR、non-dipper BP の定義

non-dipper BP	$(\text{日中収縮期血圧} - \text{夜間収縮期血圧}) / \text{日中収縮期血圧} < 0.1$
non-dipper PR	$(\text{日中脈拍} - \text{夜間脈拍}) / \text{日中脈拍} < 0.1$

心電図測定

心電図はそれぞれの施設で、速度 25 mm/秒、感度 10 mm/mV または 5 mm/V で記録した。期外収縮を含まない、連続する 3 つの RR 間隔を 0.01 mm 単位で計測し、その平均から心拍数を算出した ($60000 \text{ msec} / [1 \text{ 心拍目の RR} + 2 \text{ 心拍目の RR} + 3 \text{ 心拍目の RR}] \text{ mm} \times 40 \text{ msec} / 3$)。

ΔHR の定義と 5 分位

外来脈拍数と ECG-HR との差 (外来脈拍数 - ECG-HR) を ΔHR と定義した。さらに ΔHR を 5 分位に分け、以下のように分類した (第 1 分位 $\leq -1 \text{ bpm}$ [n=588]、第 2 分位 0-4 bpm [n=598]、第 3 分位 5-8 bpm [n=594]、第 4 分位 9-12 bpm [n=597]、第 5 分位 $13 \text{ bpm} \leq$ [n=595])。

心臓超音波検査

心臓超音波検査はそれぞれの施設で行った。American Society of Echocardiography と European Association of Echocardiography のガイドラインに沿って M-mode または B-mode で計測した [26]。左室心筋重量 (LVM) は $0.8(1.04([\text{拡張末期左室内径} + \text{拡張期左室後壁厚} + \text{拡張期左室中隔壁厚}]^3 - [\text{拡張末期左室内径}]^3)) + 0.6\text{g}$ 、LVMI は LVM/体表面積とした。左室収縮率は Teichholz 法または Simpson 法を用いて算出した。左室長軸像で左房径を計測した。パルスドプラ法により、左室急速流入血流速度 (E 波) および心房収縮期流入血流速度 (A 波) を測定し、その比を E/A ratio とした。

血液検査

血液検査は早朝外来受診時に静脈採血した。採取した検体は遠心 (3,000 g ×

15 分間) で血漿分離したのち、4°C で保存し、24 時間以内にエスアールエル社へ送られ、24 時間以内に測定された。血漿 BNP 濃度は高感度、非競合型ラジオイムノアッセイ (塩野義製薬社製、ShionoRIA BNP、大阪) により測定した。BNP 値 ≥ 35 pg/ml を BNP 高値群と定義した [27]。

統計解析

数値は平均 \pm 標準偏差、百分率で示した。BNP は正規分布しないことから、中央値 (25%パーセンタイル、75%パーセンタイル) で示し、対数変換して統計解析した。2 群の比較は t 検定を用い、3 群以上の比較は ANOVA 検定を用いた。カテゴリ変数の比較は χ^2 乗検定を用いた。重回帰分析を用いて、年齢、性、body mass index (BMI)、推算糸球体濾過量 (eGFR)、脂質異常症、糖尿病、夜間収縮期血圧、夜間脈拍を補正後、Non-dipper PR と log BNP の関連について検討した。さらに年齢、性、BMI、eGFR、脂質異常症、糖尿病、夜間収縮期血圧、夜間脈拍、Non-dipper BP を補正し、Non-dipper PR と log BNP の関連について検討した。年齢、性、BMI、脂質異常症、糖尿病、夜間収縮期血圧、夜間脈拍を補正後、ロジスティック回帰分析を用いて Non-dipper PR における BNP 高値群のオッズ比 (95%信頼区間) を解析した。さらに、年齢、性、BMI、脂質異常症、糖尿病、夜間収縮期血圧、夜間脈拍、Non-dipper BP を補正後、ロジスティック回帰分析を用いて Non-dipper PR における BNP 高値群のオッズ比 (95%信頼区間) を解析した。 Δ HR5 分位と BNP、LVMI との関連については、年齢、性、BMI、喫煙、心血管イベントの既往、高血圧、糖尿病、総コレステロール、HDL コレステロール、外来収縮期血圧、ECG-HR で補正し、値は平均 (95%信頼区間) で示した。また、外来収縮期血圧の代わりに外来脈圧で補正して Δ HR5 分位と BNP、LVMI との関連について検討した。P 値が 0.05 未満をもって統計学的に有意とした。解析ソフトは

SPSS version 22 (IBM 社製)を用いた。

結果

研究 I (Non-dipper PR 研究)

患者背景

表 2 に ABPM を使用した対象集団を Dipper PR、Non-dipper PR に分けた患者背景を示す。Non-dipper 群では Dipper 群に比べて、有意に年齢が高く (67.3 ± 10.4 vs 64.8 ± 11.5 歳、p=0.004)、降圧薬服用数が多く (2.2 ± 1.1 vs 1.9 ± 0.9、p<0.001)、β 遮断薬の使用率が高かった (33.3 vs 12.1%、p<0.001)。外来拡張期血圧、24 時間拡張期血圧、日中拡張期血圧および夜間拡張期血圧は有意に Non-dipper 群で低値であったが、年齢で補正すると有意差は認めなかった。

表 2 患者背景 (研究 I)

	Dipper PR (n=727)	Non-dipper PR (n=213)	p
年齢 (歳)	64.8 ± 11.5	67.3 ± 10.4	0.004
男性 (%)	44.7	49.3	0.17
Body mass index (kg/m ²)	24.6 ± 3.5	24.3 ± 3.2	0.39
喫煙 (%)	11.6	9.4	0.38
高血圧 (%)	96.3	94.3	0.21
脂質異常症 (%)	36.3	37.1	0.83
糖尿病 (%)	17.4	19.7	0.43
降圧薬服用数 (n)	1.9 ± 0.9	2.2 ± 1.1	<0.001
Ca 拮抗薬 (%)	64.0	64.8	0.83
ACE 阻害薬 (%)	7.4	10.8	0.12
ARB (%)	63.3	64.3	0.78

β 遮断薬 (%)	12.1	33.3	<0.001
ループ利尿薬 (%)	1.2	2.3	0.24
サイアザイド利尿薬 (%)	32.6	32.4	0.96
外来収縮期血圧 (mmHg)	139 \pm 15	140 \pm 15	0.79
外来拡張期血圧 (mmHg)	81 \pm 11	78 \pm 11	0.004
外来脈拍 (bpm)	72 \pm 11	69 \pm 12	<0.001
24 時間収縮期血圧 (mmHg)	130 \pm 12	130 \pm 12	0.86
24 時間拡張期血圧 (mmHg)	77 \pm 9	75 \pm 8	0.01
24 時間脈拍 (bpm)	68 \pm 8	67 \pm 9	0.08
日中収縮期血圧 (mmHg)	135 \pm 13	134 \pm 13	0.84
日中拡張期血圧 (mmHg)	80 \pm 10	78 \pm 9	0.02
日中脈拍 (bpm)	73 \pm 9	68 \pm 10	<0.001
夜間収縮期血圧 (mmHg)	120 \pm 14	119 \pm 15	0.64
夜間拡張期血圧 (mmHg)	70 \pm 9	68 \pm 9	0.004
夜間脈拍 (bpm)	59 \pm 7	65 \pm 9	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	71.0 \pm 17.2	67.9 \pm 19.4	0.03
左室駆出率 (%)	72.0 \pm 8.6	70.7 \pm 8.7	0.09
E/A ratio	0.83 \pm 0.25	0.85 \pm 0.29	0.30
左房径 (mm)	36.9 \pm 5.7	37.3 \pm 5.4	0.48

値は平均 \pm 標準偏差あるいは 100 分率で示す。

PR: pulse rate、ACE: angiotensin converting enzyme、ARB: angiotensin receptor blocker、eGFR: estimated glomerular filtration rate、E/A ratio: the ratio of peak early to late diastolic filling velocity

Non-dipper PR と心不全マーカーの関連

Non-dipper PR 群は Dipper PR 群に比べて有意に BNP が高値であり (BNP 中央値 20.5 vs 18.3 pg/ml、 $p < 0.001$) (図 2A)、BNP 高値群 (BNP ≥ 35 pg/ml) の割合も多かった (39.9 vs 26.1%、 $p < 0.001$) (図 2B)。

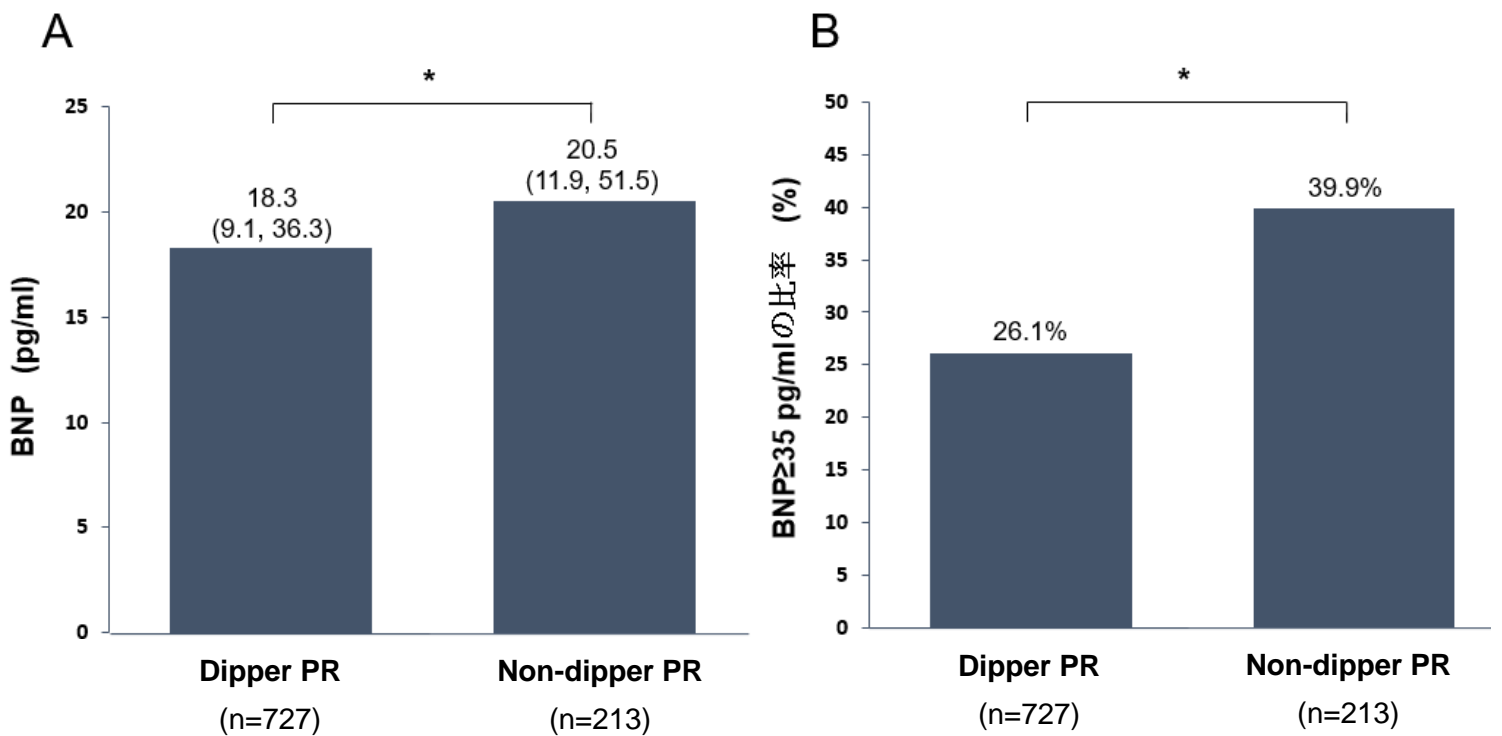


図 2 Dipper PR 群、Non-dipper PR 群における血中 BNP および BNP 高値群の割合

BNP: brain natriuretic peptide

A: 血中 BNP (中央値および 25, 75% パーセンタイル)、B: BNP 高値群 (BNP ≥ 35 pg/ml)の割合 * $p < 0.001$

一方、LVMI は Dipper PR 群と Non-dipper PR 群で有意差を認めなかった (LVMI 平均値 114.3 ± 32.8 vs 110.2 ± 30.0 g/m²、 $p = 0.12$)。しかしながら、LVMI は男性が女性に比べて有意に高値であることから (LVMI 平均値 117.5 ± 32.2 vs 105.7 ± 28.1 g/m²、 $p < 0.001$)、男女に分けて解析したところ、女性において Non-dipper PR 群は Dipper PR 群に比べて有意に LVMI が高値であった (LVMI 平均値

111.3±32.4 vs 104.2±26.7 g/m²、p=0.03) (図 3A)。一方、男性では有意差は認めなかった (LVMI 平均値 117.2±33.1 vs 117.6±32.0 g/m²、p=0.92) (図 3B)。

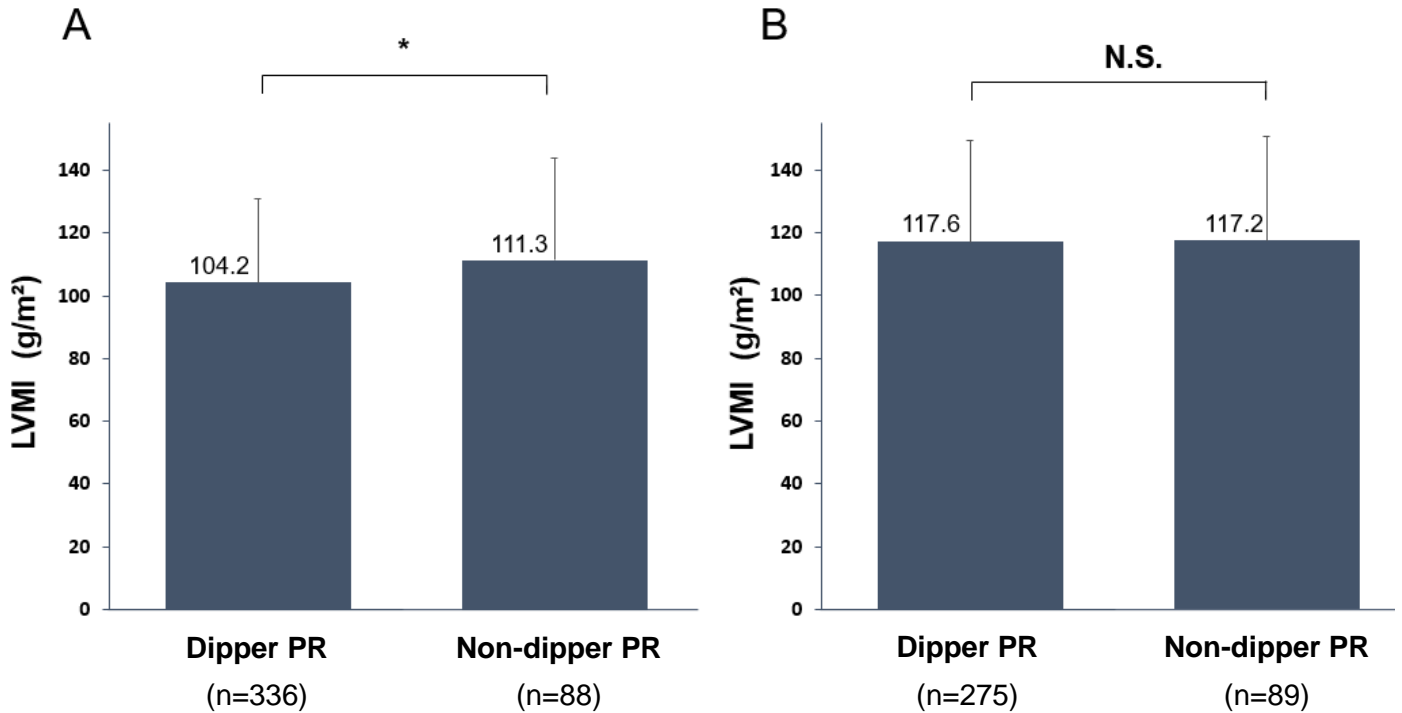


図 3 Dipper PR 群、Non-dipper PR 群と左室心筋重量係数 (LVMI)

LVMI: left ventricular mass index

A: 女性、B: 男性 *p=0.03

Dipper と Non-dipper PR・BP の組み合わせと心不全マーカーの関連

対象集団を Dipper BP かつ Dipper PR 群 (n=395)、Dipper BP かつ Non-dipper PR 群 (n=122)、Non-dipper BP かつ Dipper PR 群 (n=332)、Non-dipper BP かつ Non-dipper PR 群 (n=91) に分けたところ、BNP 値は有意差をもって段階的に高値を示した (Dipper BP かつ Dipper PR 群 15.6 pg/ml、Dipper BP かつ Non-dipper PR 群 19.4 pg/ml、Non-dipper BP かつ Dipper PR 群 23.0 pg/ml、Non-dipper BP かつ Non-dipper PR 群 30.9 pg/ml) (図 4A)。Dipper BP 群および Non-dipper BP 群いずれにおいても Non-dipper PR は BNP 高値と関連し、Non-

dipper BP かつ Non-dipper PR 群が最も BNP 値が高値であった。

BNP 高値群 (BNP \geq 35 pg/ml) の割合は、Dipper BP かつ Dipper PR 群 21%、Dipper BP かつ Non-dipper PR 群 35%、Non-dipper BP かつ Dipper PR 群 33%、Non-dipper BP かつ Non-dipper PR 群 46%であり (図 4B)、Non-dipper BP かつ Non-dipper PR 群が最も BNP 高値群の割合が高かった。

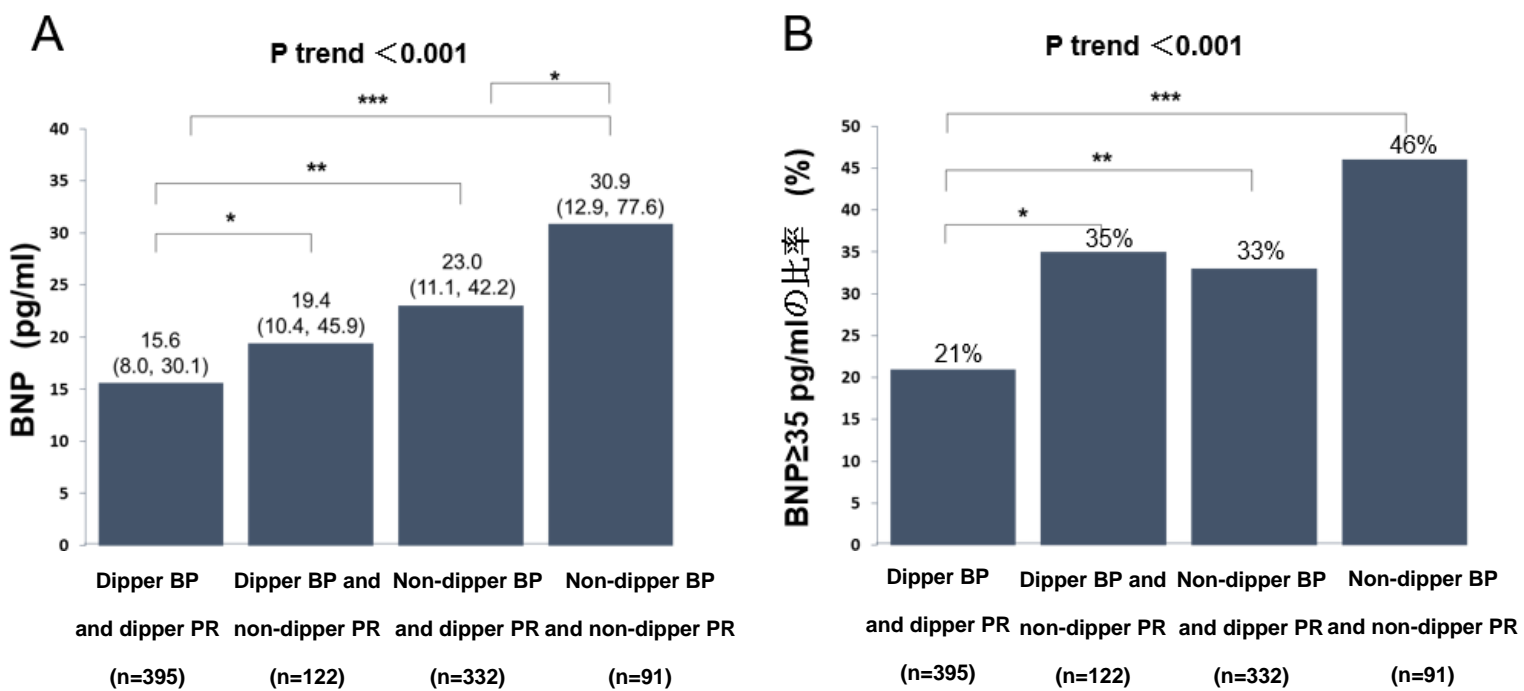


図 4 Dipper 型、Non-dipper 型の脈拍・血圧の組み合わせと血中 BNP および BNP 高値群の割合

BNP: brain natriuretic peptide

A: 血中 BNP (中央値および 25, 75% パーセンタイル)、B: BNP 高値群 (BNP \geq 35 pg/ml)の割合

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001

重回帰分析では、年齢、性、BMI、eGFR、脂質異常症、糖尿病、夜間収縮期血圧、夜間脈拍を補正後も Non-dipper PR は log BNP の独立した関連因子であった ($\beta=0.164$, $P<0.001$) (表 3 model 1)。また Non-dipper BP を加えて補正後しても、Non-dipper PR は log BNP の独立した関連因子であった ($\beta=0.164$, $P<0.001$) (表 3 model 2)。

表 3 Log BNP に対する重回帰解析

	Model 1		Model 2	
	β	p	β	p
年齢	0.379	<0.001	0.376	<0.001
男性	-0.076	0.008	-0.076	0.007
Body mass index	-0.055	0.058	-0.055	0.061
eGFR	-0.040	0.20	-0.039	0.22
脂質異常症	-0.023	0.41	-0.023	0.41
糖尿病	0.043	0.14	0.042	0.14
夜間収縮期血圧	0.107	<0.001	0.098	0.003
夜間脈拍	-0.243	<0.001	-0.242	<0.001
Non-dipper PR	0.164	<0.001	0.164	<0.001
Non-dipper BP	0.019	0.55

BNP: brain natriuretic peptide、eGFR: estimated glomerular filtration rate、PR: pulse rate、BP: blood pressure

年齢、性、BMI、脂質異常症、糖尿病、夜間収縮期血圧、夜間脈拍を補正後、Non-dipper PR における BNP 高値群のオッズ比は 2.60 倍（95%信頼区間 1.75-3.82、 $p < 0.001$ ）であった（表 4 model 1）。さらに Non-dipper BP を加えて補正しても、Non-dipper PR における BNP 高値群のオッズ比も 2.60 倍で（95%信頼区間 1.76-3.84、 $p < 0.001$ ）BNP 高値群の独立した予測因子であった（表 4 model 2）

表 4 BNP \geq 35 pg/ml に対するロジスティック解析

	Model 1		Model 2	
	オッズ比(95% CI)	p	オッズ比(95% CI)	p
年齢 (10 歳)	2.37 (2.00-2.83)	<0.001	2.35 (1.97-2.81)	<0.001
男性	0.88 (0.64-1.22)	0.44	0.88 (0.63-1.21)	0.42
Body mass index (kg/m ²)	0.98 (0.93-1.03)	0.37	0.98 (0.93-1.03)	0.38
脂質異常症	1.03 (0.74-1.43)	0.87	1.03 (0.74-1.44)	0.85
糖尿病	1.22 (0.83-1.86)	0.29	1.23 (0.82-1.85)	0.31
夜間収縮期血圧 (10mmHg)	1.22 (1.09-1.36)	0.001	1.19 (1.04-1.35)	0.01
夜間脈拍 (10 bpm)	0.54 (0.43-0.67)	<0.001	0.54 (0.44-0.68)	<0.001
Non-dipper PR	2.60 (1.75-3.82)	<0.001	2.60 (1.76-3.84)	<0.001
Non-dipper BP	1.17 (0.82-1.68)	0.39

BNP: brain natriuretic peptide、CI: confidence interval、PR: pulse rate、BP: blood pressure

β 遮断薬服用群を除外した対象群でのサブ解析

β 遮断薬服用下では、血圧および心拍変動に影響を与えることが予想される。そのため、β 遮断薬服用している患者を除外した 781 人を対象にサブ解析を行った。

Non-dipper PR 群は Dipper PR 群に比べて有意に BNP 値が高値であった (BNP 中央値 17.4 vs 16.7 pg/ml、 $p=0.046$)。重回帰分析では、年齢、性、BMI、脂質異常症、糖尿病、夜間収縮期血圧、夜間脈拍、Non-dipper BP を補正後も Non-dipper PR は log BNP の独立した関連因子であった ($\beta=0.11$ 、 $P=0.001$)。Dipper と Non-dipper 型の脈拍及び血圧の組み合わせと BNP 値においては、BNP 値は有意差を持って階段状に上昇した (Dipper BP かつ Dipper PR 群 14.3 pg/ml、Dipper BP かつ Non-dipper PR 群 16.4 pg/ml、Non-dipper BP かつ Dipper PR 群 22.2 pg/ml、Non-dipper BP かつ Non-dipper PR 群 25.6 pg/ml、 $p<0.001$)

(図 5)。

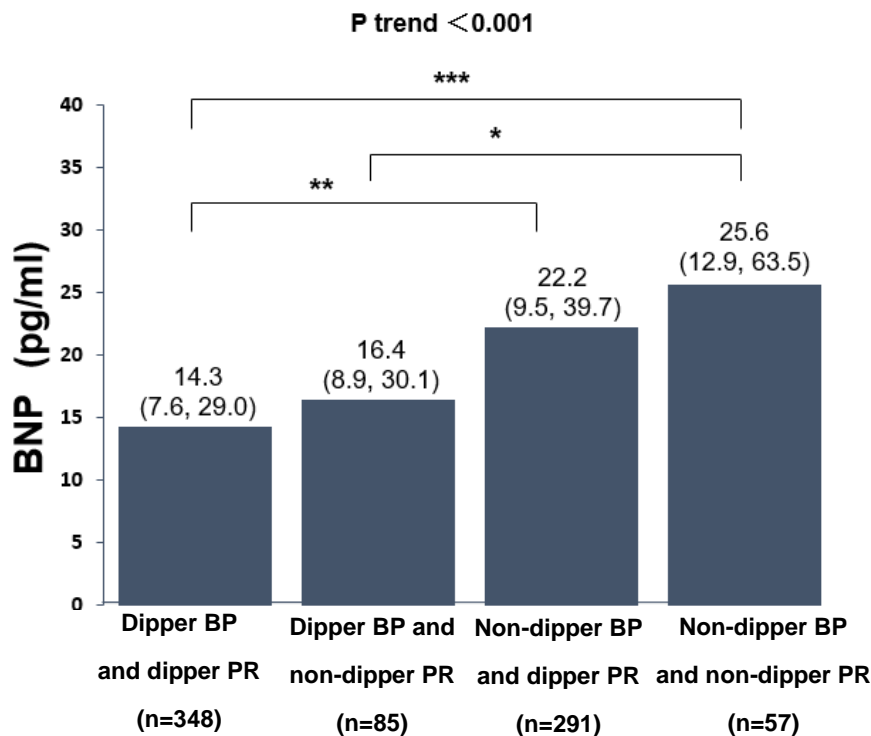


図 5 β 遮断薬服用群を除外した対象群における Dipper、Non-dipper 型の脈拍・血圧の組み合わせと血中 BNP
BNP: brain natriuretic peptide

血中 BNP (中央値および 25, 75% パーセンタイル) * $p<0.05$ 、** $p<0.01$ 、*** $p<0.001$

研究Ⅱ（体位性心拍変動研究）

患者背景

表 5 に患者背景を示す。対象集団の平均年齢は 64.3 ± 10.8 歳、男性の比率が 45%であった。外来脈拍と ECG-HR の平均はそれぞれ 72.1 ± 10.3 bpm、 66.6 ± 11.9 bpm と、外来脈拍は ECG-HR に比べて有意に高値であり ($p < 0.001$)、強い相関関係を認めた ($r = 0.64$ 、 $p < 0.001$)。

表 5 患者背景（研究Ⅱ）

	N=2972
年齢（歳）	64.3 ± 10.8
男性（%）	45
Body mass index (kg/m^2)	24.2 ± 3.5
喫煙（%）	12
飲酒（%）	27
心血管イベントの既往（%）	11
高血圧（%）	90
糖尿病（%）	24
降圧薬服用数（n）	1.3 ± 1.1
Ca拮抗薬（%）	46
ACE阻害薬（%）	5
ARB（%）	47
利尿薬（%）	21
α 遮断薬（%）	4
総コレステロール（mg/dl）	203.1 ± 32.5
HDLコレステロール（mg/dl）	58.5 ± 15.7
外来収縮期血圧（mmHg）	141.5 ± 16.1

外来拡張期血圧 (mmHg)	82.0±10.3
外来脈圧 (mmHg)	59.5±13.9
外来脈拍 (bpm)	72.1±10.3
ECG-HR (bpm)	66.6±11.9
eGFR (ml/min/1.73m ²)	74.8±16.8
BNP (pg/dl)	16.1 (7.7, 30.6)
LVMI (g/m ²), n=1061	97.1±24.9
左室駆出率 (%)	71.9±9.0
E/A ratio	0.87±0.36
左房径 (mm)	36.8±5.5

値は平均±標準偏差、中央値 (25%, 75%)あるいは100分率で示す。

ACE: angiotensin converting enzyme、ARB: angiotensin receptor blocker、HDL: high density lipoprotein、ECG: electrocardiogram、HR: heart rate、eGFR: estimated glomerular filtration rate、BNP: brain natriuretic peptide、LVMI: left ventricular mass index、E/A ratio: the ratio of peak early to late diastolic filling velocity

体位性心拍変動と心不全マーカーとの関連

表6にΔHRを5分位にしたときの患者背景を示す。年齢、外来収縮期血圧、外来脈圧は第5分位から第1分位にかけて上昇し、外来拡張期血圧は低下した。外来脈拍は第5分位から第1分位にかけて減少、ECG-HRは増加した。その他は5群間で有意差はなかった。

表 6 ΔHR の 5 分位による患者背景

	第 1 分位 ≤ -1 bpm (n=588)	第 2 分位 0 - 4 bpm (n=598)	第 3 分位 5 - 8 bpm (n=594)	第 4 分位 9 - 12 bpm (n=597)	第 5 分位 13 bpm ≤ (n=595)	P
年齢 (歳)	65.5±10.8	64.4±10.8	64.7±9.9	64.0±10.7	63.0±11.7	0.003
男性 (%)	42	43	45	47	47	0.369
Body mass index (kg/m ²)	24.2±3.4	24.1±3.5	24.2±3.6	24.1±3.4	24.2±3.4	0.974
喫煙 (%)	12	12	11	13	13	0.716
飲酒 (%)	28	27	29	26	26	0.741
心血管イベントの既往 (%)	10	12	10	10	11	0.778
高血圧 (%)	89	90	90	89	91	0.785
糖尿病 (%)	25	22	23	26	24	0.492
降圧薬服用数 (n)	1.3±1.0	1.3±1.0	1.3±1.1	1.3±1.1	1.3±1.1	0.646
Ca 拮抗薬 (%)	46	44	46	47	48	0.866
ACE 阻害薬 (%)	6	6	5	4	6	0.750
ARB (%)	45	47	48	48	48	0.730
利尿薬 (%)	20	23	19	21	24	0.182
α 遮断薬 (%)	5	3	4	4	5	0.704
総コレステロール (mg/dl)	202.0±33.7	203.7±32.3	202.6±30.8	204.5±33.3	203.0±32.4	0.727
HDL コレステロール (mg/dl)	58.7±15.2	59.1±16.6	57.5±15.2	58.9±15.9	58.3±15.4	0.471
外来収縮期血圧 (mmHg)	143.0±16.8	142.3±16.0	141.4±16.5	140.8±15.8	140.2±15.6	0.032
外来拡張期血圧 (mmHg)	80.8±10.1	81.4±10.3	81.6±10.6	82.2±10.2	83.9±10.2	<0.001
外来脈圧 (mmHg)	62.1±14.7	60.8±13.8	59.8±13.8	58.6±13.5	56.3±12.9	<0.001
外来脈拍 (bpm)	69.9±10.1	69.0±9.9	70.2±9.7	72.5±9.0	78.8±9.6	<0.001
ECG-HR (bpm)	78.2±12.6	67.1±10.0	64.1±9.7	62.4±8.9	61.3±9.4	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	75.3±17.3	74.1±17.3	75.6±16.7	74.5±15.4	74.5±17.4	0.516
左室駆出率 (%)	70.9±11.2	71.8±8.7	72.5±8.2	71.9±8.6	71.9±8.7	0.507
E/A ratio	0.87±0.36	0.88±0.29	0.84±0.24	0.86±0.27	0.89±0.56	0.587
左房径 (mm)	37.8±5.4	37.7±5.7	36.3±5.5	36.3±5.2	36.3±5.3	0.002

値は平均±標準偏差あるいは 100 分率で示す。

ACE: angiotensin converting enzyme、ARB: angiotensin receptor blocker、HDL: high density lipoprotein、ECG: electrocardiogram、HR: heart rate、eGFR: estimated glomerular filtration rate、E/A ratio: the ratio of peak early to late diastolic filling velocity

図6に年齢、性、BMI、喫煙、心血管イベントの既往、高血圧、糖尿病、総コレステロール、HDLコレステロール、外来収縮期血圧、ECG-HRを補正後の Δ HR5分位とBNP、LVMIを示す。BNPおよびLVMI共に第5分位から第1分位にかけて上昇した。

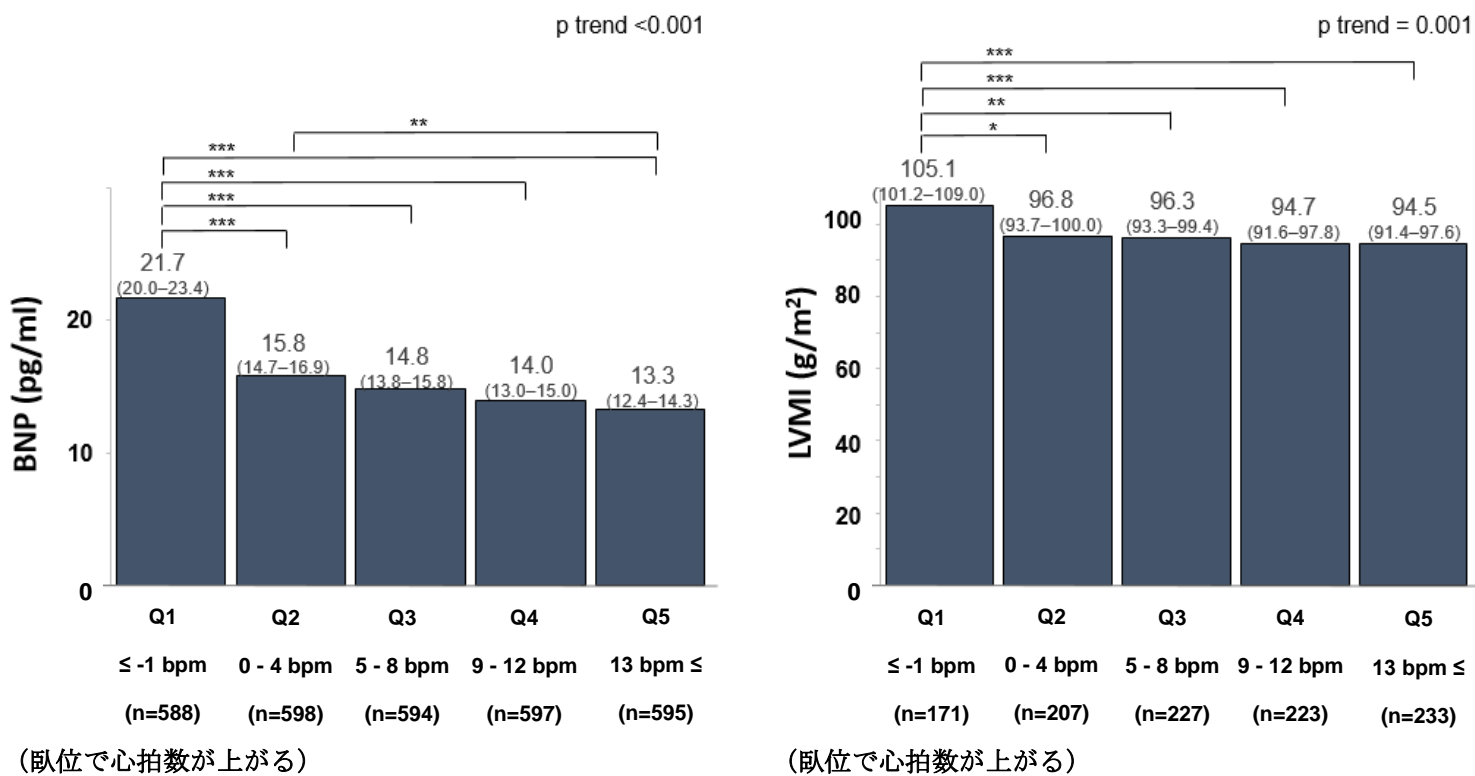


図6 Δ HR (5分位)の血中BNPおよび左室心筋重量係数 (LVMI)

平均 (95%信頼区間) HR: heart rate、BNP: brain natriuretic peptide、LVMI: left ventricular mass index
 年齢、性、body mass index、喫煙、心血管イベントの既往、高血圧、糖尿病、総コレステロール、HDLコレステロール、外来収縮期血圧、心電図心拍数を補正 *P<0.05, **P<0.01, ***P≤0.001

外来収縮期血圧の代わりに外来脈圧で補正しても、第1分位でBNPおよびLVMIは最も高値であった。重回帰分析では、年齢、性、BMI、喫煙、心血管イベントの既往、高血圧、糖尿病、総コレステロール、HDLコレステロール、外来収縮期血圧、ECG-HRを補正後も、 Δ HRはlog BNPおよびLVMIの独立した関連因子であった(log BNP: $\beta = -0.179$, $p < 0.001$, LVMI: $\beta = -0.113$, $P = 0.001$)。外来収縮期血圧の代わりに外来脈圧で補正しても結果は同様であった(log BNP: $\beta = -0.156$, $p < 0.001$, LVMI: $\beta = -0.081$, $P = 0.017$)。

考察

本研究は、まだ心不全を発症していない心不全ステージAまたはBのハイリスク日本人患者において、Non-dipper PRはBNP高値と関連することを示した。さらに女性においてはLVMI高値とも関連することを示した。また、心拍変動に影響を及ぼす β 遮断薬服用群を除外しても同様の結果が得られた。また、体位変換において臥位で心拍数が下がりにくい群は、BNPおよびLVMI高値と関連していた。

Non-dipper PRと心不全マーカーの関連

本研究では、Non-dipper PRはBNPの独立した関連因子であった。さらにNon-dipper PRは女性においてLVMIの独立した関連因子でもあった。Non-dipper PRはBNPの独立した関連因子であることは、 β 遮断薬服用群を除外した群で解析しても同様であった。BNPは、心不全患者の重症度や予後予測マーカーとして確立されている[28]。一方、明らかな心不全を有していない集団においても、BNP値は心容量負荷のサロゲートマーカーであるだけでなく[21]、心血管イベントの予測因子でもあることが報告されている[22]。本邦においても、日本人一般住

民 13, 209 名 (平均年齢 62 歳、BNP 平均値; 男性, 14.2 pg/ml; 女性 16.9 pg/ml) を平均 5.8 年間追跡したところ、BNP 値の上昇は心不全および死亡の予測因子であったことが報告されている [23]。今回、BNP \geq 35 pg/ml をカットオフに用いたが、この値はガイドラインにおいては、心不全を疑う閾値として提唱されている。加えて、Kara らの報告では、心血管イベント発症前の一般住民 3589 人 (平均年齢 59 歳; BNP 中央値 17.7 pg/ml) を平均 8.9 年追跡したところ、BNP \geq 35 pg/ml をカットオフに将来の心血管イベント発症リスクの増加と関連があると報告しており、BNP \geq 35 pg/ml の BNP $<$ 35 pg/ml と比較した心血管イベントのハザード比は 2.1 倍、既知のリスク因子を補正しても 1.68 倍であった [29]。したがって、まだ心不全を発症していない心不全ステージ A または B のハイリスク患者の中でも、non-dipper PR を示す群は特に、心血管イベント発症のハイリスクであると考えられる。

さらに、LVMI は BNP よりも強力な心血管イベントの予測因子である [20]。女性は男性よりも拡張障害を主病態とした心機能の保たれた心不全が多く、特に高齢の高血圧を合併した女性で心機能の保たれた心不全が多い [30]。今回、女性でのみ LVMI に差があった理由として、左室収縮能が保たれた潜在性心不全の率が高かった可能性がある。本研究では女性で Non-dipper PR は LVMI の独立した関連因子であり、特に高血圧を有する高齢女性において Non-dipper 型の心拍変動を示す場合には心不全リスクを予測するのに役立つものと考えられる。

Dipper と Non-dipper PR・BP の組み合わせと心不全マーカーとの関連

Non-dipper PR は Non-dipper BP を含めた変量因子で補正しても、log BNP の独立した関連因子であり、Dipper BP であっても Non-dipper BP であっても、Non-dipper PR であることが BNP 高値と関連していた。中でも Non-dipper BP か

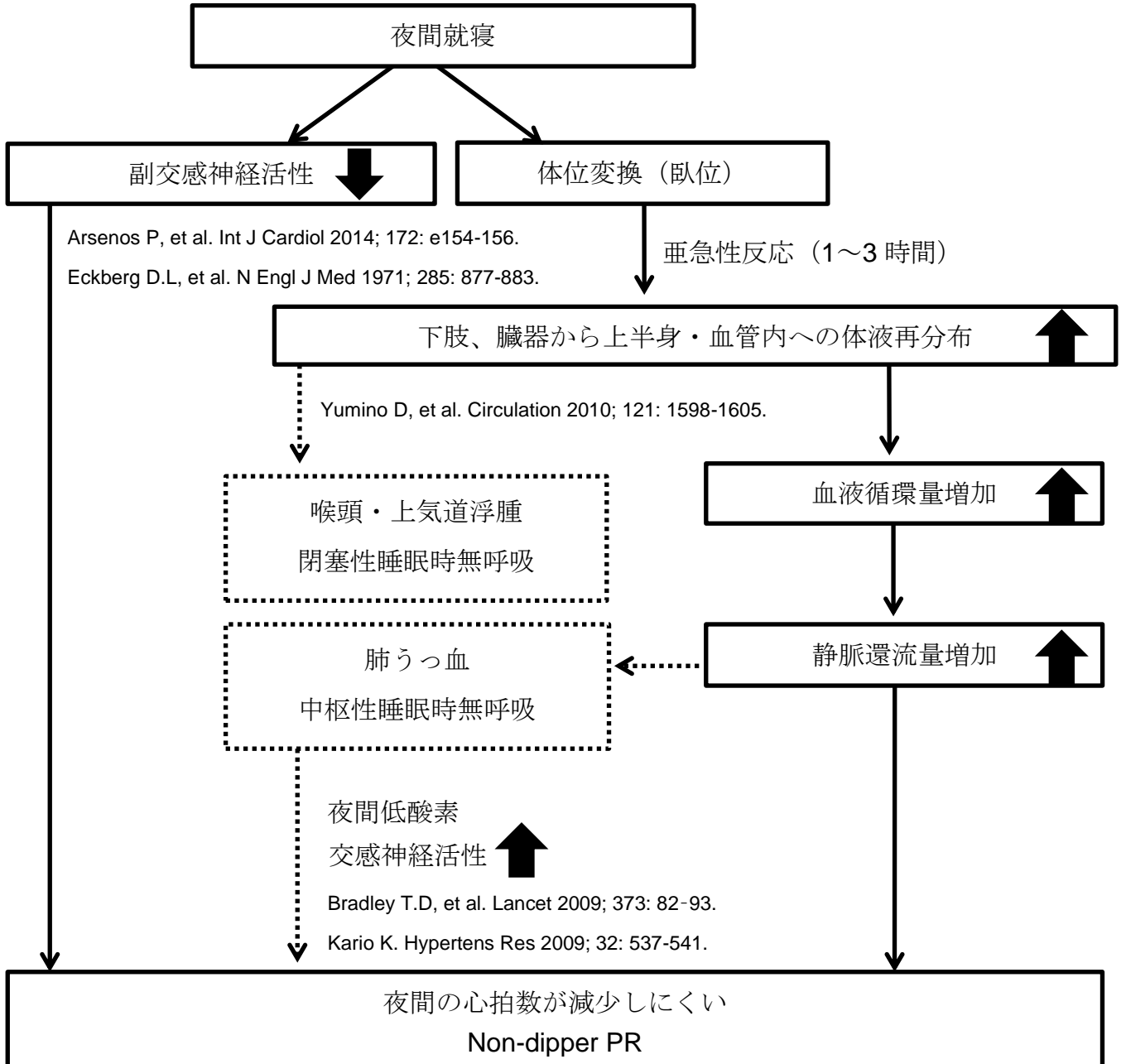
つ Non-dipper PR を示す群が最も BNP 値が高値であった。Non-dipper BP は心血管イベントと関連があることが示されている[10-12]。さらに我々は過去に、日本人の高血圧を有する患者において、心血管イベントに Non-dipper BP と Non-dipper PR の間に相乗効果を認めたと報告した[14]。non-dipper PR は non-dipper BP の患者のリスク層別化に役立ち、まだ心不全を発症していない段階のハイリスク患者において、Non-dipper BP かつ Non-dipper PR を示す群は、将来の心不全発症の最もハイリスクな集団であると考えられる。

Non-dipper PR 群が心不全マーカーと関連する機序 (図 7)

健常者では、夜間就寝時は副交感神経優位になり、日中に比べて夜間の心拍数が低下する Dipper PR を示す[31]。しかしながら、心不全患者では副交感神経障害との関連が報告されており[32, 33]、夜間就寝時の自律神経機能が障害され、日中に比べて夜間の心拍数が低下しない Non-dipper PR を示すと考えられる。

また、夜間就寝時は臥位の持続により 1-3 時間かけて下肢および臓器から、上半身・血管内への体液再分布を認める。この体液再分布により血液循環量は増加する。健常者において、臥位になることによる循環血液量増加が心拍数に与える影響は少ないが、潜在性心不全患者においては影響を与え、夜間心拍数が低下しない Non-dipper PR を引き起こす。またこの再分布は、喉頭・上気道浮腫を来し、閉塞性無呼吸症候群と関連する[34]。また、静脈還流量が増加することで、肺うっ血から中枢性睡眠時無呼吸症候群とも関連する[34]。閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸症候群の合併は夜間低酸素を引き起こし、交感神経活性を亢進させる[35, 36]。これも夜間心拍数の低下しない Non-dipper PR をきたし得る。

図7 心不全と Non-dipper PR が関連する機序



体位性心拍変動と心不全マーカーとの関連

今回我々は、まだ心不全を発症していない段階のハイリスク患者において、 Δ HRが小さい群、すなわち座位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくい群はBNP・LVMI高値と関連することを初めて示した。

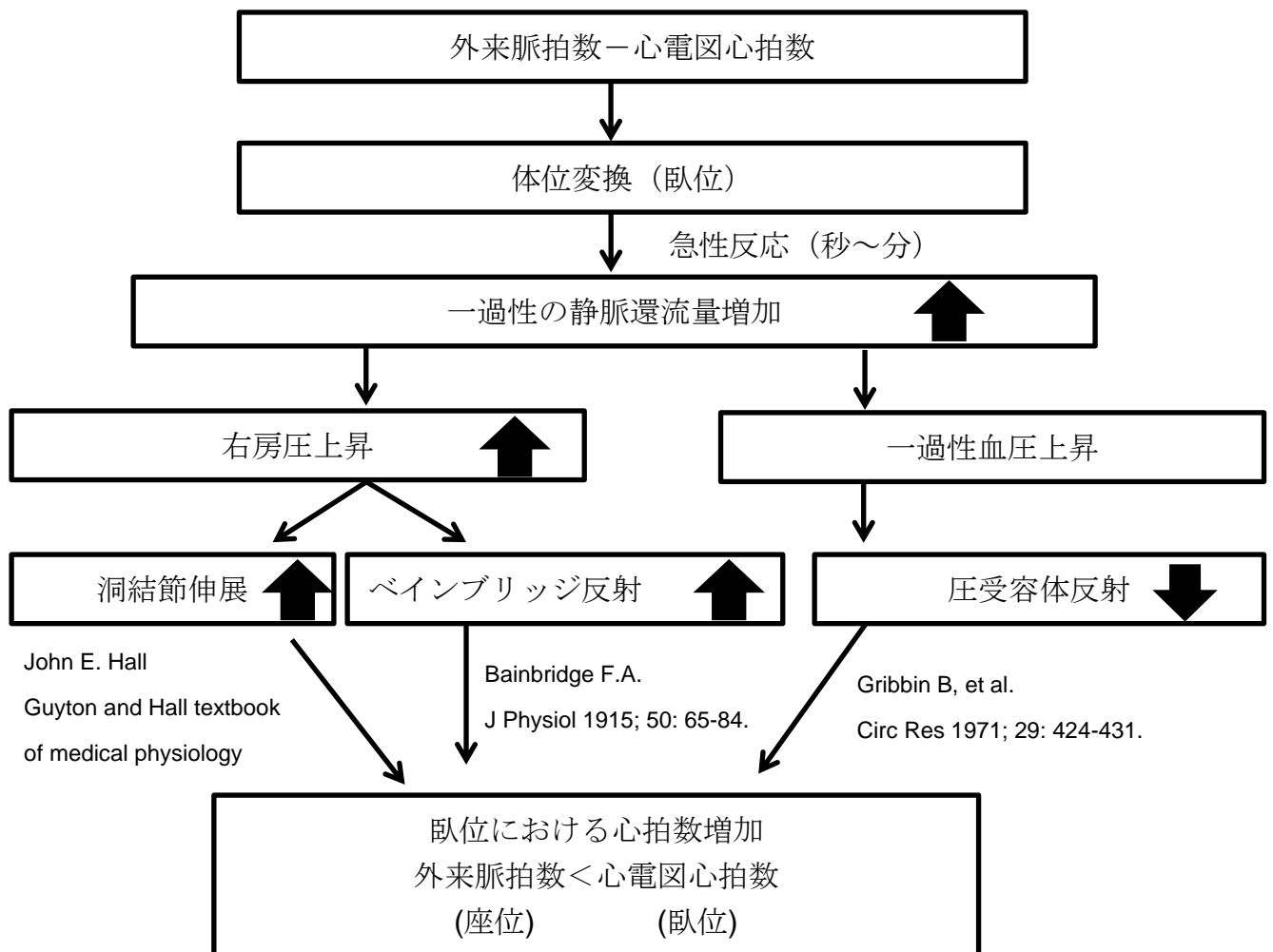
健常者では、座位から臥位への体位変換で、心拍数は1-2 bpm程度低下することが知られている[37]。一方、Maederらは症候性の慢性心不全患者において、立位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくい群は心不全入院の予測因子であったと報告している[19]。過去の報告において高血圧患者におけるLVMI 10 g/m^2 の増加は、心血管イベントリスクを10%増加させるとの報告がある[38]。したがって、本研究において Δ HRの第1分位は第5分位よりもLVMIが約 10 g/m^2 高値であるという結果から、本研究の座位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくい群では血圧を含めた関連因子と独立して心血管イベントが10%高いハイリスク群に相当すると考えられる。

体位性心拍変動の低下が心不全マーカーと関連する機序 (図8)

体位変換における急性期の心拍変動には、主に2つの反射が関与している。一つはベインブリッジ反射であり、座位から臥位に体位変換することによって増加する一過性静脈還流量を右房圧上昇として感知し、心拍数を増加させるというポジティブフィードバック系である[39]。関与は小さいものの、右房圧上昇による洞結節伸展の直接刺激によっても心拍数は増加する[40]。もう一つは血圧の維持機構として働く圧受容体反射である。これは臥位になることによって増加した静脈還流量によって血圧が上昇しないように働くネガティブフィードバック系であり、心拍数を減少させる。健常者では、この2つの反射系が均衡を保ち、表現型としては、座位から臥位への体位変換で心拍数は低下する[37]。

潜在性心不全患者は、健常者に比べて循環血液量が多いことから、臥位への体位変換による一過性静脈還流量増加の与える影響が大きい。これは、右房圧上昇から洞結節伸展による直接作用、ペインブリッジ反射を引き起こす。一方、潜在性心不全患者は交感神経が亢進しており、圧受容体反射が障害されることが知られており [41]、心拍数を減少させる方向へ働くネガティブフィードバック系が障害されている可能性がある。そのため、潜在性心不全患者においては座位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくいと考えられる。

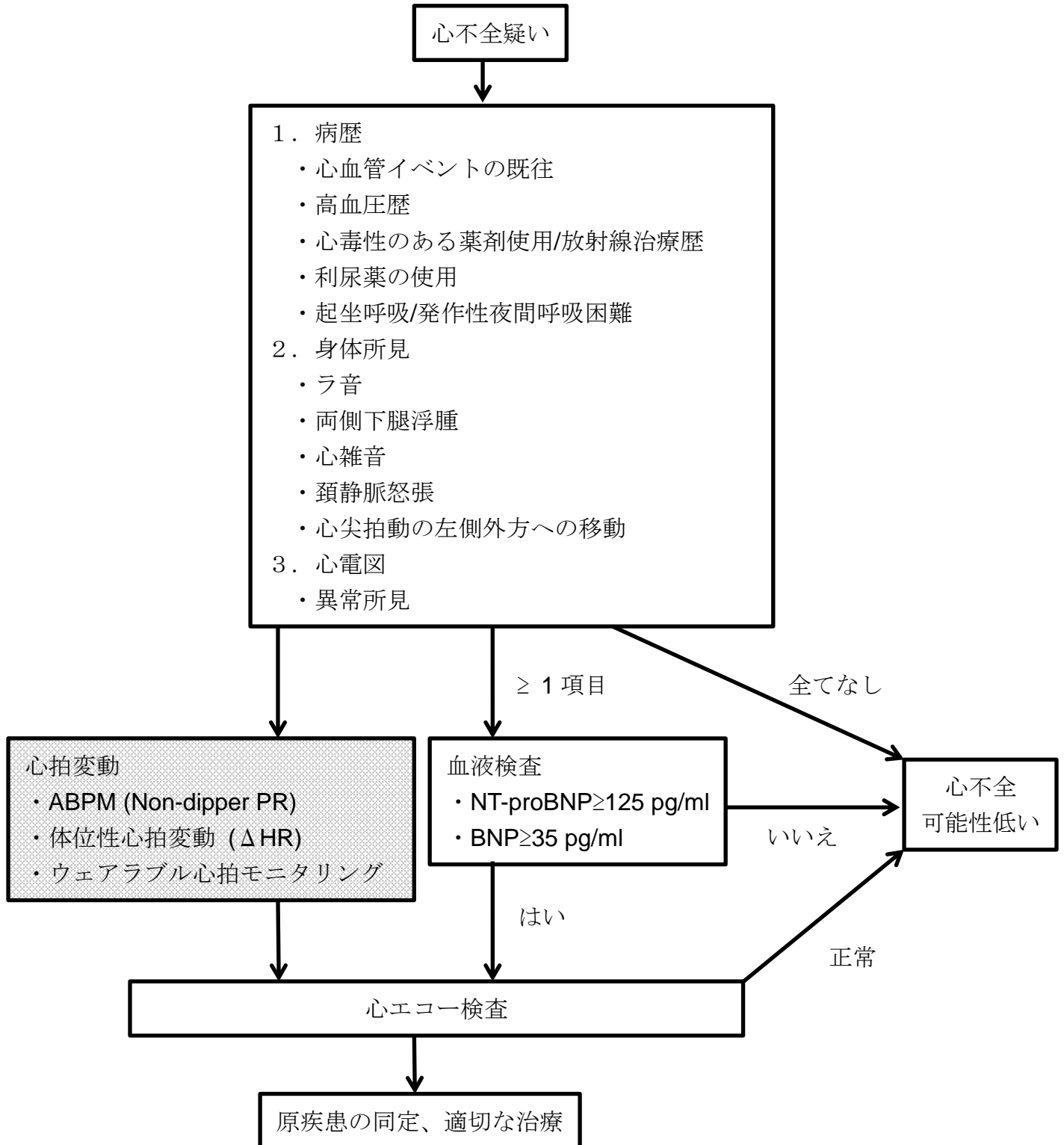
図 8 心不全と体位性心拍変動が関連する機序



慢性心不全診療フローにおける本研究の位置づけ (図 9)

本研究は、心不全発症前のハイリスク日本人患者を対象として、座位から臥位への体位変換で心拍数が低下しにくい群と心不全マーカとの関連を示した初めての報告である。体位変換による心拍変動という簡便な方法により、これまでとは異なるアプローチで心不全発症のハイリスク群を層別化し、心不全発症予防につながることを期待される。欧州心臓病学会 (ESC) ガイドラインにおける慢性心不全の診断フローチャートでは、心不全の診断において、自覚症状、既往歴、身体所見、心電図をまず検討する。既往歴とは、心血管イベントの既往、高血圧、化学療法歴など、心不全発症のリスク因子として知られているものを指す。慢性心不全を疑う場合、次に行うべき検査は血中 BNP または N 末端プロ BNP (NT-proBNP) 値の測定である。診断のためのカットオフ値は BNP \geq 35 pg/ml、NT-proBNP \geq 125 pg/ml である。したがって、これ以上の血中 BNP あるいは NT-proBNP 値を示す場合には、心エコー検査を行うことになる。しかしながら、血中 BNP 値や NT-proBNP 値は軽度の心不全患者や高度肥満を有する心不全患者などではこの値を下回ることもある。また年齢、性、腎機能などにも影響を受けるといった欠点もある。したがって、図 9 に示すように、慢性心不全の診断フローチャートに ABPM による non-dipper PR 型心拍変動の同定、体位性心拍変動低下の検出、さらには現在本研究室で開発を進めているウェアラブル心拍モニタリングによる心拍変動の検出を加える事で、心不全発症および増悪をより早期に捉えることが可能であると考えられる。

図9 慢性心不全の診断フローチャート



研究の限界

第一に、本研究は横断研究であり、non-dipper PR と BNP、LVMI との関連、 Δ HR と BNP、LVMI との関連についての因果関係については言及できない。第二に、体位変換における心拍変動低下は自律神経の調節障害、圧受容体反射の障害などが機序として考えられるが、その定量的評価は十分に行えていない。第三に、研究Ⅱにおいて、我々は体位性心拍変動を求めるために ECG-HR と外来脈拍を用いた。両者は測定方法が異なる。そのため今後の研究では、測定方法を統一した状態で、座位から臥位への体位変換で心拍変動を測定する必要があると考える。

今後の展望

血液検査で評価できる BNP は、心不全患者の重症度や予後予測マーカーとして、また明らかな心不全を有していない集団においても心血管イベントの予測因子として簡便で有用なマーカーであるが、1-2 か月毎の診察で測定されるものであり、その間の推移については評価できない。ABPM においては、夜間心拍数をモニタリングすることのできる非常に有用な検査であるが、頻回に測定することは困難である。そこで我々は、現在腕時計型のウェアラブル心拍モニタリングの開発を行っている。ウェアラブル心拍モニタリングにより、より簡便で、より詳細に夜間と日中のモニタリングがリアルタイムに可能となる。また、立位・臥位といった体位性心拍変動も捉えることが可能となる。血圧や心拍と環境要因を同時時系列的にモニターするシステムであり、まだ心不全発症前の患者においては、将来の心不全発症リスクを予見し、より早期に介入することによって、心不全発症予防に役立てることが出来るようになる。さらに、心不全患者においては、リアルタイムのモニタリングによって、心不全発症予防および心不全重症化

の抑制に役立てることができると考える。

結語

本研究は、心不全発症前のハイリスク患者を対象として、心拍変動（日内変動・体位変動）と心不全マーカーとの関連について示した初めての報告である。体位変換による心拍変動という簡便な方法により、これまでとは異なるアプローチで心不全発症のハイリスク群を層別化し、心不全発症予防につながることで期待される。

引用文献

1. Okura, Y., et al., Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J*, 2008. 72(3): p. 489-91.
2. Gillman, M.W., et al., Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*, 1993. 125(4): p. 1148-54.
3. Menotti, A., et al., Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations; the FINE study. Finland, Italy, Netherlands, Elderly. *Eur Heart J*, 2001. 22(7): p. 573-9.
4. Palatini, P., et al., Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med*, 2002. 162(20): p. 2313-21.
5. Fujiura, Y., et al., Heart rate and mortality in a Japanese general population: an 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*, 2001. 54(5): p. 495-500.
6. Okamura, T., et al., Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J*, 2004. 147(6): p. 1024-32.
7. Jouven, X., et al., Relation of heart rate at rest and long-term (>20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol*, 2009. 103(2): p. 279-83.

8. Hozawa, A., et al., Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens*, 2004. 17(11 Pt 1): p. 1005-10.
9. Tverdal, A., V. Hjellvik, and R. Selmer, Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379,843 men and women aged 40-45 years. *Eur Heart J*, 2008. 29(22): p. 2772-81.
10. Fagard, R.H., et al., Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*, 2009. 23(10): p. 645-53.
11. Verdecchia, P., et al., Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*, 1994. 24(6): p. 793-801.
12. Ingelsson, E., et al., Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *Jama*, 2006. 295(24): p. 2859-66.
13. Ben-Dov, I.Z., et al., Blunted heart rate dip during sleep and all-cause mortality. *Arch Intern Med*, 2007. 167(19): p. 2116-21.
14. Kabutoya, T., et al., The effect of pulse rate and blood pressure dipping status on the risk of stroke and cardiovascular disease in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 2010. 23(7): p. 749-55.
15. Fedorowski, A., et al., Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*, 2010. 31(1): p. 85-91.
16. Matsubayashi, K., et al., Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke*, 1997. 28(11): p. 2169-73.
17. Fan, X.H., et al., Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 2010. 23(8): p. 829-37.
18. Kario, K., et al., U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(1): p. 133-41.
19. Maeder, M.T., et al., Prognostic Value of the Change in Heart Rate

- From the Supine to the Upright Position in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc*, 2016. 5(8).
20. Levy, D., et al., Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 1990. 322(22): p. 1561-6.
 21. Murdoch, D.R., et al., Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J*, 1999. 138(6 Pt 1): p. 1126-32.
 22. Wang, T.J., et al., Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*, 2004. 350(7): p. 655-63.
 23. Nakamura, M., et al., Gender-specific risk stratification with plasma B-type natriuretic peptide for future onset of congestive heart failure and mortality in the Japanese general population. *Int J Cardiol*, 2010. 143(2): p. 124-9.
 24. Ishikawa, J., et al., An increased visceral-subcutaneous adipose tissue ratio is associated with difficult-to-treat hypertension in men. *J Hypertens*, 2010. 28(6): p. 1340-6.
 25. Eguchi, K., et al., What is the optimal interval between successive home blood pressure readings using an automated oscillometric device? *J Hypertens*, 2009. 27(6): p. 1172-7.
 26. Lang, R.M., et al., Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, 2006. 7(2): p. 79-108.
 27. Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016. 37(27): p. 2129-2200.
 28. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年度改訂版)〈j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf〉
 29. Kara, K., et al., NT-proBNP is superior to BNP for predicting first cardiovascular events in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Int J Cardiol*, 2015. 183: p. 155-61.

30. Zsilinszka, R., et al., Sex Differences in the Management and Outcomes of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients Presenting to the Emergency Department With Acute Heart Failure. *J Card Fail*, 2016. 22(10): p. 781-8.
31. Verdecchia, P., et al., Adverse prognostic value of a blunted circadian rhythm of heart rate in essential hypertension. *J Hypertens*, 1998. 16(9): p. 1335-43.
32. Arsenos, P., et al., Elevated nighttime heart rate due to insufficient circadian adaptation detects heart failure patients prone for malignant ventricular arrhythmias. *Int J Cardiol*, 2014. 172(1): p. e154-6.
33. Eckberg, D.L., M. Drabinsky, and E. Braunwald, Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med*, 1971. 285(16): p. 877-83.
34. Yumino, D., et al., Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*, 2010. 121(14): p. 1598-605.
35. Kario, K., Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: mechanism of the linkage and 24-h blood pressure control. *Hypertens Res*, 2009. 32(7): p. 537-41.
36. Bradley, T.D. and J.S. Floras, Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*, 2009. 373(9657): p. 82-93.
37. Palatini, P., et al., Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens*, 2006. 24(4): p. 603-10.
38. Verdecchia, P., et al., Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001. 38(7): p. 1829-1835.
39. Bainbridge, F.A., The influence of venous filling upon the rate of the heart. *J Physiol*, 1915. 50(2): p. 65-84.
40. John E. Hall, Arthur C. Guyton. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, 13th Edition. Philadelphia: ELSEVIER, 2015.
41. Gribbin, B., et al., Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res*, 1971. 29(4): p. 424-31.

倫理面の配慮

本研究は自治医科大学倫理委員会の認定のもとに行った。

謝辞

本研究を行うにあたり終始ご指導頂きました自治医科大学内科学講座循環器内科部門 苅尾七臣教授に厚くお礼申し上げます。また、本研究の推進に尽力頂いた甲谷友幸先生、星出聡先生に厚くお礼申し上げます。