

## 研究課題名

課題番号 26-8

高齢者の血管性認知症に対する心・脳連関に着目した新規予防法及び治療法の開発（副題：PDEⅢ阻害薬であるプレタールのもつ心拍数増加作用に着目した、高齢者の血管性認知症に対する新規予防法及び治療法の開発）

主任研究者 清水 敦哉（国立長寿医療研究センター 循環機能診療科 医長）

## 研究要旨

### ・3年間全体について

本研究は、高齢者の認知機能低下の機序を心機能と脳循環の観点から明らかとし、さらに認知機能の低下に対して新たな予防法・治療法を確立することを目標とするものである。このような予防法・治療法の実現性に対する基礎的検討として、認知機能低下と有意な関連性が指摘されている大脳白質病変量と、高齢者心機能低下の主因である左室拡張障害進行度との関連性を、平成 26 年度は横断的に、平成 27 年度は縦断的に、評価する。平成 27 年度検討により両病態の因果関係を言及し得れば、平成 28 年度に理論上心機能上昇作用を有すると考えられる Cilostazol による介入試験を実施する。

### ・平成 26 年度について

大脳白質病変量と左室拡張障害の進行との間に、中等度の相関性 ( $R^2=0.162$ ・ $|R|=0.402$ ) が認められることを明らかとした。いっぽう大脳白質病変の悪化に関与が示唆されている複数の因子について、大脳白質病変量との関連性を個別に再評価し、年齢・性別・収縮期血圧・BNP と大脳白質病変量の間にも、緩やかな相関性 ( $0.2<|R|<0.4$ ) が認められることを明らかとした。さらに上記 5 項目を説明変数とした重回帰分析を施行し、左室拡張機能障害の進行は大脳白質病変の出現と悪化における独立した関連因子 ( $p<0.001$ ) であることを明らかとした。なお 2014 年度に、本内容の一部を論文にて発表し、同時に欧州心臓病学会にて報告した。

## 主任研究者

清水 敦哉 国立長寿医療研究センター 循環機能診療科 医長

## 分担研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 部長

小林 信 国立長寿医療研究センター 麻酔科 医長

長谷川 浩 杏林大学医学部 老年学講座 准教授

因田 恭也 名古屋大学医学部 循環器内科学講座 准教授

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

#### A. 研究目的

本研究は、高齢者の認知機能低下の発症機序を、高齢者の加齢性心機能低下と脳血流に着目して明らかとし、同時に、既存薬剤による心機能への直接的な作用に着目して脳血管型認知機能低下に対する心機能修飾を介した新たな治療方法の確立を目的とする。このような予防法・治療法の実現性に対する基礎的検討として、認知機能低下との有意な関連性が明らかとされており、同時に脳の **hypoperfusion** が発症に関与すると推定されている大脳白質病変量と、高齢者心機能低下の主因である左室拡張障害進行度との関連性を、平成26年度は横断的に、平成27年度は縦断的に評価する。これらの検討により、両病態の因果関係を言及し得れば、平成28年度より理論上心機能上昇作用を有する **Cilostazol** による介入試験を実施し、脳血管型認知機能低下に対する心機能修飾を介した新たな治療方法を具現化する。

#### B. 研究方法

##### ・3年間全体について

高齢者の認知機能の低下に対して、心機能向上による脳血流の増大を介した新たな治療法を構築することを、本研究の最終的な目的とする。本目的を達成するために第一段階として2014年度には前期高齢患者を対象として横断研究を実施する。2015年度は第二段階として前記患者を対象とした縦断研究を実施し、左室拡張能低下度・大脳白質病変量の関係について時系列を交えて解析することにより、両病態の因果関係について明らかとする。さらに2016年度には第三段階として左室拡張能・年齢・性別を合致させた正常～軽度の認知機能低下患者からなる2群間で、理論上心機能上昇作用を有する **Cilostazol** 導入が、以後の大脳白質病変体積や認知機能に対してどのような効果を与えるかについて評価する。

##### ・平成26年度について

当施設の循環器科および動脈硬化科を受診した、認知機能の正常な65歳～75歳までの健常な前期高齢者患者が対象である。初期登録150症例、心房細動・左室収縮低下・脳梗塞既往の各患者を除外し、最終的に133名が解析対象となった。

##### ・研究対象者・方法は各段階とも共通で、下記の通り。

###### 【対象患者】

- ・当施設の循環器科および動脈硬化科を定期受診している認知機能の正常な65歳～75歳までの健常な前期高齢者患者。

###### 【研究方法】

- ・心臓超音波検査 (EF/LVDVI/E/E')・頭部MRI (大脳白質病変体積・分布)・頸動脈超音波

検査 (IMT) ・ ABI (PWV) ・ 24時間ABPM+Holter ECG (血圧 ・ 心拍数 ・ 心拍変動) ・ 血液生化学検査(BNP/HbA1c/cholesterol) ・ GDS15 ・ MMSE ・ 高次脳機能検査(TMT ・ WAIS-R 符号検査 ・ WMS-R論理記憶 I ・ II)

- ・ なお第三段階については介入研究 (Case control study) : 第一段階で登録された健常な前期高齢者群を、年齢 ・ 性別 ・ E/E'の3項目を適合させた2群に分け、それぞれCilostazol導入群 ・ 非導入群として、case control studyを実施する。投与開始2年後の大脳白質病変体積と認知機能に対するCilostazolの影響を評価する

#### (倫理面への配慮)

本研究で対象患者に対して施行する検査は、すべて非侵襲的で診断学的にも有益な検査のみであり、安全性に関する問題はない。また第三段階の平成27-28年度に予定している薬物投与による介入研究に関して、投与対象薬剤として選択されたCilostazol (商品名 ; プレタール) は市販後20年以上経過しており既に安全性は確立した薬剤である。なお本介入試験実施前に、必ず院内規定に基づき外部の第3者も交えた倫理 ・ 利益相反委員会の同意を得ることとする。他方、本研究の対象となる患者は、文面に基づき研究概要等を説明した上で、同意書により本人の同意の確認された患者に限る。また研究を進める中で、特定群に有意に有害事象が多いことが確認された場合には研究の終了や研究内容の変更を考慮する。

### C. 研究結果

平成 26 年度 ・ 短期研究計画/方法 : 65 歳 ~ 75 歳の健常な高齢者で、心不全や脳血管障害の既往、認知症、弁膜症、呼吸器疾患、あるいは心房細動がなく、左室収縮能が正常な者を対象として、左室拡張障害進行度 (E/E') と大脳白質病変量 (頭部 MRI : VSRAD-DARTEL 法により計測) との相関性を横断的に評価した。最終登録症例数は 150 症例で、うち広範な脳梗塞既往が判明した 2 症例及び発作性 ・ 慢性心房細動 15 症例を除外し、133 症例を解析対象とした。

平成 26 年 4 月の 75 症例集積時点で中間解析を行い、左室拡張障害進行度と大脳白質病変量との間に緩やかな相関性 ( $r=0.376$ ) があることを明らかとした (*Geriatrics & Gerontology International*: 2014; 14: 71-76.)。しかし大脳白質病変量に関与が示唆されていた他の因子 (年齢 ・ 性別 ・ 高血圧 ・ 糖尿病 ・ 高脂血症等) を交えた重回帰分析では、左室拡張障害進行度と大脳白質病変量との間の独立相関性を示すことはできなかった ( $p>0.05$ )。

平成 27 年 10 月時点で最終登録を終了した。最終登録者数は 150 名、別に心房細動患者データも獲得したため、除外基準による解析除外者は 17 名となり、最終解析対象者は 133 名となった。本解析により、左室拡張障害進行度 (E/E') と大脳白質病変量との間の相関性が再確認され、両者間に一定の相関性( $r=0.402$ ) があることが改めて明らかとなっ

た。さらに大脳白質病変ないし左室拡張障害との関連性が指摘されている、年齢・性別・収縮期血圧・拡張期血圧・IMT・eGFR・BMI・HbA1c・LDL-C・BNP・EFの影響について、大脳白質病変量との関連性を直線回帰により施行し4項目に於いて緩やかな相関性 ( $0.2 < |R| < 0.4$ )があることを明らかとした。これらの4項目にE/E'を加えた計5項目を説明変数とし、大脳白質病変量を目的変数として設定した多変量解析を実施し、最終的に、左室拡張障害進行度と年齢が、大脳白質病変量に有意に相関している(E/E' ;  $p=0.0001$ 、年齢 ;  $p=0.0164$ )ことを明らかとした。

#### D. 考察と結論

2014年4月に報告した75名対象の検討では、大脳白質病変量と左室拡張障害進行度との間の緩やかな相関性について明らかとしたものの、両病態への修飾因子を交えた重回帰分析による検討では、両病態の独立相関性について確認することが出来なかった。

それに対して、解析対象者が133名まで増加した本年度末の解析では、1) 大脳白質病変と左室拡張機能障害の進行度の指標であるE/E'の間には中等度の相関関係 ( $|R|=0.402$ )が認められること、さらに重回帰分析によって2) 両病態の進行に関与する複数因子の影響を除外しても、大脳白質病変の増大とE/E'の間には統計学的有意 ( $p=0.001$ )な独立相関性が認められること、を明らかとすることができた。

なお本検討は横断研究であり、両病態の因果関係については言及し得ない。しかし慢性的な低心機能患者では脳血流自動調節機能が低下し、脳が慢性的な虚血状態に陥ることが近年明らかとされつつあること、また左室拡張障害の進行が心拍出量の低下を惹起することが生理学的に明らかとされていることを併せて考慮すると、左室拡張障害の進行による心機能低下が脳の慢性的な血流低下を介して大脳白質病変を増加させ認知機能低下を惹起すると解釈することが可能であり、来年度は両病態の因果関係を明らかにすべく、時系列を交えた縦断的検討を進めることとした。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表 (平成26年度分・主任研究者分のみ記載)

##### 1. 論文発表

1. **Shimizu A**, Sakurai T, Mitsui T, Miyagi M, Nomoto K, Kokubo M, Bando K Y, Murohara T, Toba K: Left ventricular diastolic dysfunction is associated with cerebral white matter lesion (leukoaraiosis) in elderly patients without ischemic heart disease and stroke. *Geriatrics & Gerontology International*: 2014; 14: 71-76.
2. Ogama N, Sakurai T, **Shimizu A**, Toba K. Regional white matter lesions predict falls in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15: 36-41.

## 2. 学会発表

### ・国際学会・総会のみ

1. Nomoto K, Mitsui T, Miyagi M, Kokubo M, **Shimizu A**, Sakurai T, Toba K, Murohara T: Angiotensin receptor blockers reduce the incidence of malignant tumors in hypertensive patients at high risk of cancer: European Society of Cardiology Congress 2014 (Barcelona; 2014. 9.2.)
2. Miyagi M, Mitsui T, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**, Ishii H, Toba K, Murohara T: Impact of inflammatory markers on coronary plaque morphology: virtual histology intravascular ultrasound study: European Society of Cardiology Congress 2014 (Barcelona; 2014. 9.1.)
3. **Shimizu A**, Mitsui T, Miyagi M, Nomoto K, Kokubo M, Sakurai T, Toba K, Murohara T: Left ventricular diastolic dysfunction is independently associated with cerebral white matter lesion in elderly patients without ischemic heart disease and stroke: European Society of Cardiology Congress 2014 (Barcelona; 2014. 8.31.)
4. Kokubo M, **Shimizu**, Mitsui T, Miyagi M, Nomoto K, Sakurai T, Toba K: The impact of asleep systolic blood pressure on cerebral white matter lesions in elderly hypertensive patients: European Society of Cardiology Congress 2014 (Barcelona; 2014. 8.30.)
5. Miyagi M, Mitsui T, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**: Impact of Inflammatory Markers on Coronary Plaque Morphology: Virtual Histology Intravascular Ultrasound Study: World Congress of Cardiology Scientific Sessions 2014 (Melbourne; 2014.5.5)

### ・国内学会・総会のみ

1. 宮城 元博, 三井 統子, 野本 憲一郎, 小久保 学, **清水 敦哉**, 鳥羽 研二: 血管内超音波による高齢者冠動脈硬化の特徴; 第 56 回日本老年医学会学術集会 (福岡)
2. 小久保 学, **清水 敦哉**, 野本 憲一郎, 宮城 元博, 櫻井 孝, 鳥羽研二: 降圧治療中の高血圧患者における大脳白質病変増悪因子の検討; 第 56 回日本老年医学会学術集会 (福岡)
3. **清水 敦哉**, 櫻井 孝, 三井 統子, 宮城 元博, 野本 憲一郎, 小久保 学, 鳥羽研二: 高齢者では左室拡張不全の進行と大脳白質病変の進行には関連性が認められる; 第 56 回日本老年病学会 (福岡)

## 3. 和文総説

1. 野本憲一郎, **清水敦哉**; 高齢者の慢性心不全; スーパー総合医・南江堂・2014
2. **清水敦哉**; 心房細動・慢性心不全と認知機能低下との関連性について; 老年医学・ライフサイエンス・2014
3. **清水敦哉**; 多剤併用の高齢患者における個々の疾患に対する処方整理の考え方: 虚血性心疾患; 薬局・南山堂・2015

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし