

## 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 年度は横断的な、平成 27 年度は縦断的な評価を試みた。平成 27 年度の検討結果によって、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 26～27 年度について

平成 26 年度に大脳白質病変量と左室拡張障害の進行度指標（E/E'）との間に、一定の相関性（ $r=0.381$ 、 $p<0.0001$ ）を認めることを明らかとし、論文として報告した。さらに平成 27 年度には、大脳白質病変量との関連性が報告されている複数因子を多変量解析により追加検討し、左室拡張障害進行度と年齢が、大脳白質病変量の関連因子である（E/E'； $p=0.0003$ 、年齢； $p=0.030$ ）ことを明らかとして、本内容を論文として報告した。さらに、本データのサブ解析により、夜間収縮期血圧が大脳白質病変病変量の有意な関連因子であること、また夜間収縮期血圧が 125mmHg を越える群では、大脳白質病変病変量が統計学的な有意差をもって増大することを明らかとし、論文として報告した。

### ・平成 28 年度について

平成 27 年 4 月より縦断研究を実施している。平成 28 年 3 月末時点で、およそ 100 症例の追跡検査を終了し、左室拡張障害進行度と大脳白質病変量の因果関係を明らかとすることを目標としている。

## 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

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27年4月1日～平成28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、27年度について

平成26年度は、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を対象とした横断研究を実施した。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名を解析対象とした。さらに平成27年度は登録患者を対象として縦断的研究を継続した。

・ 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・概要】

平成 26 年度の 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、国際学会報告 (*European Society of Cardiology Congress 2014 in Barcelona*) にて報告後、論文化して受理された (*Geriatrics & Gerontology International: 2014: 14: 71-76.*)。一方で本症例数では、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) を交えた多変量解析で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し得なかった ( $p=0.054$ )。従って以後も対象者登録を継続し、最終登録者数が 150 名に到達した時点 (10 月) で登録を終了した。なお心房細動患者データも比較対象として獲得したために解析除外者は 17 名となり、最終解析対象者は 133 名となった。最終解析により、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( $r=0.381$ 、 $p<0.0001$ )があることが改めて確認された。さらに大脳白質病変ないし左室拡張障害との関連性が先行論文により示唆されている、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3項目(年齢; $p=0.003$ 、収縮期血圧; $p=0.001$ 、BNP; $p=0.003$ )に於いて緩やかな相関性が認められることを明らかとした。これらの3項目にE/E'を加えた計4項目を説明変数とし、大脳白質病変量を目的変数と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';  $p=0.0003$ 、年齢; $p=0.030$ )ことを明らかとした。

### 【平成27年度・概要】

平成26年10月より順次縦断研究を開始した。年度末時点でおおよそ100症例が2度目の検査を終了した。なお平成26年度の最終結果について、本年度、論文として投稿し受理された (*Geriatrics & Gerontology International: 2015;15: 81-85*)。また平成26年度データを主体とした2次解析によって、夜間高血圧および血圧変動性が大脳白質病変病変量と有意に関連していることが明らかとなったため、同内容を国際学会 (*European Society of Cardiology Congress 2015 in London*) にて報告後、論文として投稿し受理された (*Geriatrics & Gerontology International: 2015: 15: 59-65*)。

・平成27年度結果：

1) 対象患者背景：

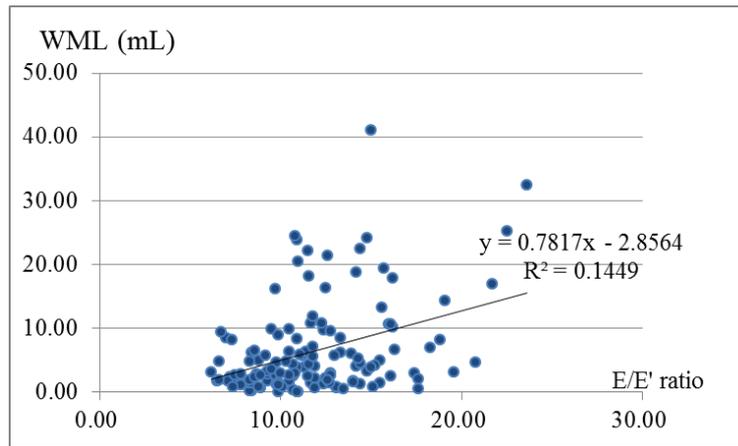
表1. 全対象者のデータ

	Total	Mean $\pm$ SD
Number (n)	133	
Males (n)	64	
Smoking episode (n)	42	
Age (years)		69.7 $\pm$ 3.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		23.6 $\pm$ 3.5
Echocardiographic data		
EF (%)		65.9 $\pm$ 4.8
E/E'		12.0 $\pm$ 3.7
SBP (mmHg)		129.0 $\pm$ 11.5
DBP (mmHg)		75.6 $\pm$ 7.2
IMT (mm)		0.7 $\pm$ 0.1
HbA1c (%)		5.9 $\pm$ 0.6
LDL-C (mg/dL)		109.6 $\pm$ 23.5
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )		69.0 $\pm$ 12.5
BNP (pg/mL)		27.0 $\pm$ 28.0
WMLs (mL)		6.5 $\pm$ 7.2
PVLs (mL)		5.7 $\pm$ 6.3
DWMLs (mL)		0.8 $\pm$ 1.4

BMI, body mass index; EF, ejection fraction; E/E', ratio of early diastolic mitral inflow (E) to early diastolic mitral annular tissue velocity (E'); SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; IMT, carotid intimal media thickness; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BNP, plasma B-type natriuretic peptide ; WMLs, white matter lesions; PVLs, periventricular white matter lesions; DWMLs, deep subcortical white matter lesions.

2) 大脳白質病変量は年齢・左室拡張障害進行度・収縮期血圧・BNP 値と正相関する：

表 1. (A) ; 大脳白質病変量 (WMLs) と左室拡張障害重症度指標 (E/E') の単相関



大脳白質病変量 (WMLs) は、左室拡張障害重症度 (E/E') が進行するにつれ増加すること ( $p < 0.001$ ,  $R = 0.381$ ) が確認された。

3) 表 2. (B) ; 大脳白質病変量 (WMLs) を従属因子とした単変量解析結果

	$\beta$ -coefficient	r-value	p-value
Sex	0.350	0.240	0.781
Smoking episode	2.368	0.144	0.098
Age	0.579	0.258	0.003*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.038	0.017	0.834
Echocardiographic data			
EF (%)	0.023	0.014	0.890
E/E'	0.793	0.381	0.000*
SBP (mmHg)	0.171	0.272	0.001*
DBP (mmHg)	0.083	0.082	0.345
IMT (mm)	8.995	0.141	0.104
HbA1c (%)	1.628	0.131	0.133
LDL-C (mg/dL)	0.020	0.063	0.469
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	-0.007	0.010	0.897
BNP (pg/mL)	0.065	0.253	0.003*

\* ;  $p < 0.05$ . 略語は表.1 参照：上記結果より、大脳白質病変量 (WMLs) は、年齢・左室拡張障害進行度・収縮期血圧・BNP 値と正相関することが確認された。

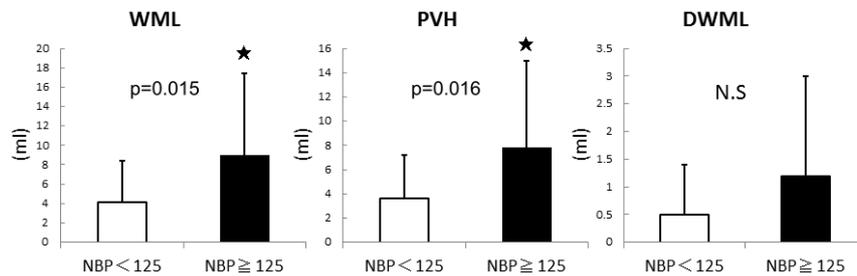
4) 大脳白質病変量 (WMLs) は、加齢と左室拡張障害進行度とともに悪化する傾向をもつ：  
表 3.

	p-value
Age	0.030*
E/E'	0.003*
SBP (mmHg)	0.089
BNP (pg/mL)	0.611

多変量解析により、年齢と左室拡張障害の進行度が、大脳白質病変量と正相関の関係性にあること、さらに年齢と較べて左室拡張障害の進行度はより強く大脳白質病変量と正相関することが明らかとなった。

5) 夜間高血圧は大脳白質病変量と有意に関連する：

図 4.



脳室周囲脳白質病変の体積は、夜間血圧が 125mmHg 以上の群で有意に増大していることが明らかとなった。また深部白質病変体積は、夜間血圧が 125mmHg 以上の群で増大する傾向にあることが明らかとなった。一方、夜間/昼間血圧変動比がより大きい患者群で、大脳白質病変量が増加する傾向 ( $p=0.06$ ) にあることも確認された。

#### D. 考察と結論

平成 26 年度の 133 名を対象とした検討によって 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' との間には一定の関連性( $r=0.381$ 、 $p<0.0001$ ) が認められること、さらに多変量解析によって 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' との間には統計学的有意( $p=0.0003$ )な独立相関性が認められること、を明らかとした。なおこれらは横断研究により得られた結果であり、両病態の因果関係については言及できていない。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、平成 27 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遂行中である。なお昨年度データの 2 次解析結果より、血圧変動性及び夜間収縮期高血圧は大脳白質病変進行の関連因子であることが新たに明らかとなったため、ここに付記する。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表 (平成 26・27 年度分・主任研究者分のみ記載)

##### 1. 英文原著

1. **Shimizu A**, Kokubo M, Mitsui T, Miyagi M, Nomoto K, Murohara T, Toba K, Sakurai T: Left ventricular diastolic dysfunction is directly associated with cerebral white matter hyperintensities in elderly patients. *Geriatrics & Gerontology International*: 2015;15: 81-85.
2. Kokubo M, **Shimizu A**, Mitsui T, Miyagi M, Nomoto K, Murohara T, Toba K, Sakurai T: The impact of night-time blood pressure on cerebral white matter hyperintensities in elderly hypertensive patients. *Geriatrics & Gerontology International*: 2015: 15: 59-65.
3. **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.
4. 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. Kokubo M, **Shimizu A**, Nomoto K, Miyagi M, Mitsui T, Sakurai T, Toba K. Ambulatory monitoring derived

blood pressure variability is associated with cerebral white matter lesions in elderly hypertensive patients: European Society of Cardiology Congress 2015 (London; 2015.9.1)

2. Miyagi M, Mitsui T, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**, Ishii H, Toba K, Murohara T: The effects of optimal medical therapy on coronary plaque: European Society of Cardiology Congress 2015 (London; 2015.9.1)
3. Nomoto K, Mitsui T, Miyagi M, Kokubo M, **Shimizu A**, Murohara T, Diuretics, having a tendency of more antihypertensive effect at a low temperature, reduce the seasonal variability of blood pressure. European Society of Cardiology Congress 2015 (London; 2015.8.30)
4. Mitsui T, Bando K Y, Nishimura K, Kawase H, Aoyama M, Monji A, Miyagi M, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**, Murohara T Glucagon-like-peptide-1(GLP-1) directly promotes angiogenesis via PKA/AMPK – dependent autophagy in endothelial cells. European Society of Cardiology Congress 2015 (London; 2015.8.30)
5. 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.)
6. 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.)
7. **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.)
8. 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.)
9. 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. 小久保 学・野本 憲一郎・**清水 敦哉**・宮城 元博・櫻井 孝・鳥羽 研二 24 時間 ABPM を用いた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 47 回日本動脈硬化学会総会 (仙台; 2015 年 7 月)
2. 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: 冠動脈石灰化形成に寄与する因子の検討; 第 47 回日本動脈硬化学会学術集会 (仙台; 2015 年 7 月)
3. Miyagi M, Mitsui T, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**: The impact of optimal medical therapy on coronary plaque; 第 24 回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 (福岡; 2015 年 7 月)
4. 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: 冠動脈石灰化に寄与する因子の検討; 第 57 回日本老年医学会学術集会 (横浜; 2015 年 6 月)

5. 小久保 学・野本 憲一郎・**清水 敦哉**・宮城 元博・櫻井 孝・鳥羽 研二 24 時間血圧計 (ABPM) における血圧変動性は脳白質病変と関連する 第 57 回日本老年医学会学術集会 (横浜; 2015 年 6 月)
6. 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; 2014 年 6 月)
7. 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; 2014 年 6 月)
8. **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; 2014 年 6 月)

### 3. 和文総説

1. **清水敦哉**; かかりつけ医のための老年病 100 の解決法・高齢者への“むくみ”への対処法・メディカルレビュー社・2015
2. **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
3. 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
4. **清水敦哉**; 心房細動・慢性心不全と認知機能低下; 老年医学・ライフサイエンス・2014

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし