

高齢者の認知機能低下に対する、心機能への修飾を介した、新規の予防法と治療法の開発（高齢者に普遍的に合併する左室拡張障害が脳循環へ与える影響に着目して）

（29-7）

主任研究者 清水 敦哉 国立長寿医療研究センター 循環器内科部（部長）

#### 研究要旨

##### 【3年間全体について】

本研究は、高齢者の循環動態（心機能・血圧）が認知機能・加齢性脳変性に対して与える影響を評価することにより、認知機能維持に配慮した循環器疾患（心不全・高血圧など）の適切な管理法を明らかにするものである。本目標を達成するべく、2017年度より当施設循環器科で継続的に管理を受けている患者を対象とした縦断データベース作成を開始した。2019年度終了時点では195名（内訳：65～74歳;139名、75歳以上;56名）が登録された状況にある。

なお本データを元に、循環動態に関わる項目と大脳白質病変量との関連性について、適宜途中解析を実施してきた。そして1) 左室拡張機障害重症度と大脳白質病変増加速度との間には明らかな関連性があること、2) 加齢性脳変性が進行した患者では、健常者同等の降圧目標値の達成は、却って脳変性を悪化させ認知機能が低下する危険性が高いこと、3) 高齢の高血圧患者では画一的な降圧目標値を設定するべきではなく、患者の高血圧性臓器障害進行度に応じた個別の降圧目標値の設定が、認知機能を維持するには必要であること、との結果が得られたため、これらを国際学会や国内学会にて報告した。

##### 【2019年度について】

一方で、フレイル予防に配慮した循環器疾患の適切な管理法を明らかにすることもまた、高齢者医療では大変重要であると考えられた。従って2019年度には研究計画を一部修正して、登録患者のフレイル状態についての評価を開始した。なお計画変更のための倫理承認が2019年度末にずれ込んだため、フレイル状態についての評価を終えたのは、現段階では全登録者のうち数名である。

#### 主任研究者

清水 敦哉 国立長寿医療研究センター 循環器内科部 部長

#### 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

野本憲一郎 国立長寿医療研究センター 循環器内科部 医師

長谷川 浩 杏林大学医学部 医学部高齢医学 准教授

因田 恭也 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授

研究期間 2017年4月1日～2020年3月31日

#### A. 研究目的

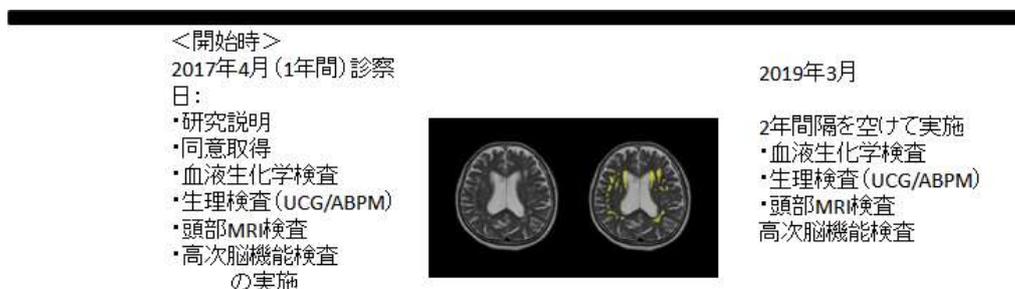
高齢者の循環動態（心機能・血圧）が認知機能・加齢性脳変性に対して与える影響を評価することにより、認知機能維持に配慮した循環器疾患（心不全・高血圧など）の適切な管理法を明らかとすることを、全体の研究目的とした。

#### B. 研究方法

##### 【3年間全体について】

2017年度より当施設循環器科で継続的に管理を受けている患者を対象とした縦断データベースの作成を開始した。計画は図.1の通り。

図.1



当初計画した検討項目の詳細は下記の通り。

#### 検討項目

・心臓超音波検査（EF/LVDVI/E/E'）・頭部MRI（大脳白質病変体積・分布領域・脳実質体積・大脳微小出血）・頸動脈超音波検査（IMT）・ABI（PWV）・24時間ABPM+Holter ECG（血圧・心拍数・peak/bottom値・variability HF/LF成分分析）・血液生化学検査(BNP/HbA1c/cholesterol) ・GDS15・MMSE ・高次脳機能検査（MoCA-J）

##### 【2019年度について】

フレイル予防に配慮した循環器疾患の適切な管理法を明らかにすることもまた、より良い高齢者医療を具現化する上で重要性が高いと考えられたため、新たにフレイルについての評価を登録時と2年後に実施する計画へと変更した。

（倫理面への配慮）

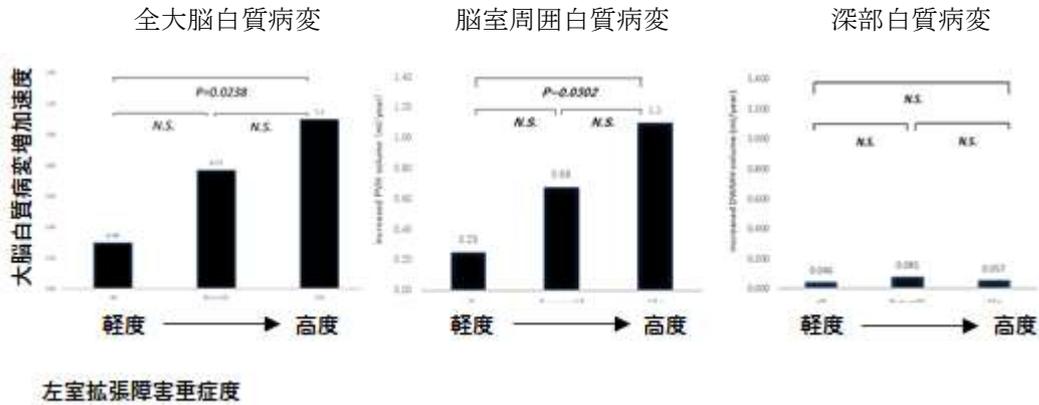
##### 【3年間全体について】

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。また本研究計画は、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が得られた内容である。なおフレイル評価項目の追加に際して、同委員会へ変更申請し、承認を得た。

C. 研究結果

結果 1. 左室拡張障害の重症度と大脳白質病変増加速度との関連性についての検討

Fig: 大脳白質病変増加速度 (mL/年)



□ 左室拡張障害の重症化に伴って、大脳白質病変の増加速度は上昇する。また増大の主体が脳室周囲の白質病変であることを明らかとした。

Table : 多変量解析結果

全大脳白質病変				脳室周囲白質病変				
Table 2a WMH	Rate of increase of WMH volume (mL/y)			Table 2b PVH	Rate of increase of PVH volume (mL/y)			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	β-coefficient	p value	β-coefficient	p value	β-coefficient	p value	β-coefficient	p value
Male (%)	-0.098	0.305	-	-	-0.132	0.166	-	-
Age (y)	0.103	0.280	-	-	0.116	0.224	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.157	0.101	-	-	0.118	0.217	-	-
24h-ABPM data								
Systolic BP(mmHg)	-0.166	0.087	-	-	-0.139	0.152	-	-
Diastolic BP(mmHg)	-0.025	0.796	-	-	-0.066	0.953	-	-
Mean BP(mmHg)	0.093	0.338	-	-	0.117	0.227	-	-
Hyperlipidemia (%)	-0.036	0.705	-	-	-0.013	0.891	-	-
Diabetes mellitus (%)	0.189	0.041*	0.150	0.112	0.198	0.038*	0.161	0.088
E/ET (mm)	0.009	0.926	-	-	0.028	0.768	-	-
PWV (cm/s)	-0.048	0.621	-	-	0.023	0.812	-	-
BNP (pg/mL)	0.090	0.350	-	-	0.098	0.310	-	-
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-0.127	0.186	-	-	-0.130	0.173	-	-
Echocardiographic data								
EF (%)	-0.062	0.521	-	-	-0.050	0.600	-	-
E/A	0.351	0.008*	0.225	0.018*	0.238	0.012*	0.210	0.027*
DT (ms)	-0.173	0.080	-	-	-0.181	0.067	-	-

□ 多変量解析によって、全大脳白質病変・脳室周囲白質病変の増加速度とも、左室拡張障害の重症度が唯一の規定因子であることを示した。

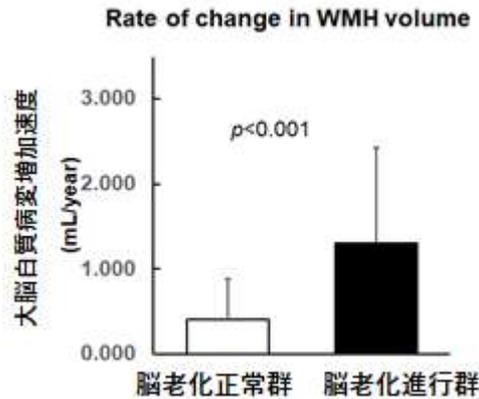
結果 2. 高血圧管理状況と大脳白質病変悪化と関連性についての検討

A) 表 : 2×2 群・背景因子比較

Parameters	N-WMH			H-WMH		
	NSBP ≤ 125 (n = 46)	NSBP > 125 (n = 20)	p value	NSBP ≤ 110 (n = 11)	NSBP > 110 (n = 28)	p value
Age (years)	68.8 ± 3.2	69.9 ± 3.3	0.21	69.3 ± 3.0	69.8 ± 4.7	0.76
Male (%)	26 (56.5 %)	10 (50.0 %)	0.62	6 (54.5 %)	15 (53.6 %)	0.95
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2 ± 2.5	24.0 ± 4.4	0.38	23.5 ± 2.9	23.9 ± 3.5	0.75
PWV (m/sec)	16.8 ± 3.3	18.3 ± 2.6	0.09	16.0 ± 1.6	17.8 ± 2.8	0.05
IMT (mm)	0.68 ± 0.13	0.72 ± 0.12	0.21	0.69 ± 0.11	0.71 ± 0.10	0.70
Diabetes Mellitus (%)	3 (6.5 %)	4 (20.0 %)	0.10	1 (9.1 %)	6 (21.4 %)	0.37
Hyperlipidemia (%)	26 (56.5 %)	12 (60.0 %)	0.79	7 (63.6 %)	12 (42.9 %)	0.22
24hr-ABPM						
All-day						
Systolic BP (mmHg)	124.9 ± 9.2	138.6 ± 9.0	<0.001	121.0 ± 9.9	132.1 ± 9.4	0.002
Diastolic BP (mmHg)	74.8 ± 5.8	79.7 ± 7.0	0.004	74.4 ± 5.3	75.7 ± 5.5	0.49
Day-time						
Systolic BP (mmHg)	127.7 ± 10.5	139.7 ± 10.0	<0.001	125.4 ± 10.8	133.9 ± 9.3	0.02
Diastolic BP (mmHg)	77.6 ± 7.0	80.9 ± 6.7	0.08	76.5 ± 6.4	77.0 ± 5.9	0.82
Night-time						
Systolic BP (mmHg)	11.1 ± 10.5	135.2 ± 9.7	<0.001	105.0 ± 4.7	126.7 ± 13.0	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	66.6 ± 6.1	75.5 ± 9.5	<0.001	65.5 ± 4.6	71.3 ± 7.2	0.02
Baseline WMH volume	2.31 ± 1.31	2.38 ± 1.59	0.87	7.98 ± 2.52	12.0 ± 5.98	0.005

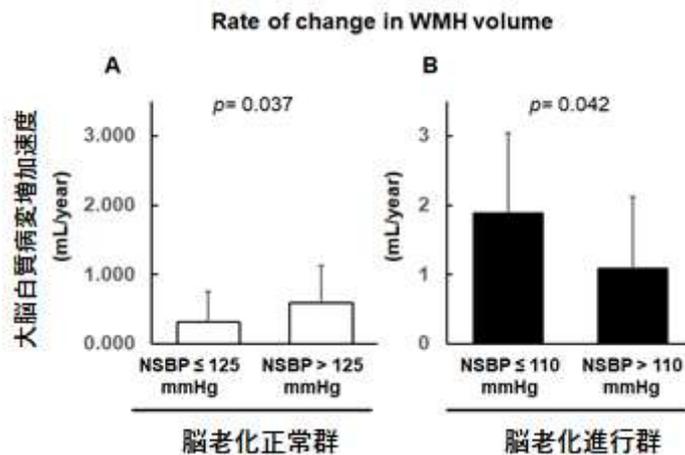
B) 群間比較結果

図1：大脳白質病変量の増加速度（mL/年）の2群比較



□ 脳老化正常群と比べ、脳老化進行群の大脳白質病変増加速度（mL/年）はより速い。

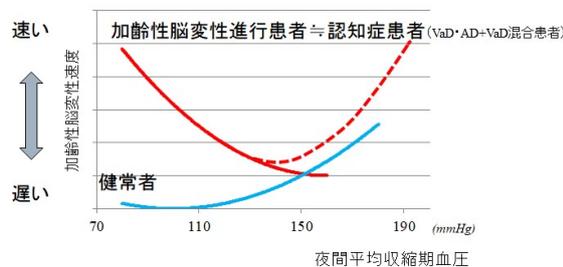
図2：各群における夜間収縮期血圧と大脳白質病変増加速度（mL/年）の比較



□ 健常群では夜間収縮期血圧が高値（125mmHg以上）の群が、一方脳変性進行群では夜間収縮期血圧が低値（110mmHg以下）の群が、大脳白質病変増加速度は有意に速い。

D. 考察と結論

概念図



本結果より、脳老化が進行していない健常高齢者の血圧は、若・壮年者と同様に低く管理することが、一方脳変性の進行した高齢者（認知機能低下患者など）の血圧は、健常者と比べて高く管理することが、認知機能の悪化を阻止する上では望ましいと考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2017 年度

1. Hirashiki A, Shimizu A, Toba K, Murohara T, et al. Left main coronary artery compression by a dilated main pulmonary artery and left coronary-sinus of Valsalva aneurysm in a patient with heritable pulmonary arterial hypertension and FLNA mutation. *Pulm Circ.* 2017; 7: 734-40.
2. Hirashiki A, Shimizu A, Toba K, Murohara T, et al. Repeated Assessment of Exercise Capacity under Goal-Oriented Sequential Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. Mini Review: *J Card Pulm Rehabil.* 2017, 1: 103.
3. Hirashiki A, Shimizu A, Murohara T, et al. Circulatory power and ventilatory power over time under goal-oriented sequential combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2017; 7: 448-54.
4. Osugi N, Shimizu A, Murohara T, et al. Coronary artery calcification scores improve contrast- induced nephropathy risk assessment in chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol.* 2017; 21: 391-7.
5. 川瀬治哉、清水敦哉：日本医事新報(4894)・質疑応答・病院血圧が家庭血圧より低いのはなぜか・ p58-59：日本医事新報社：2017年12月刊
6. 清水敦哉；すぐに使える高齢者総合診療ノート（第2版）；心不全：日本医事新報社；2017年12月刊

2018 年度

1. Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Shimizu A, Kokubo M, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Postprandial Hyperglycemia Is Associated With White Matter Hyperintensity and Brain Atrophy in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2018, 10. 273. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00273
2. Saji N, Sakurai T, Ito K, Tomimoto H, Kitagawa K, Miwa K, Tanaka Y, Kozaki K, Kario K, Eto M, Suzuki K, Shimizu A, Niida S, Hirakawa A, Toba K: Protective effects of oral anticoagulants on cerebrovascular diseases and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: protocol for a multicentre, prospective, observational, longitudinal cohort study (Strawberry study). *BMJ Open.* 2018,8(11): e021759, DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021759
3. Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Shimizu A, Kokubo M, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Association of Glucose Fluctuations with Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Medicine.* 2019, 8(3):319, DOI: 10.3390/jcm8030319

4. 清水敦哉：認知症患者の降圧療法：血圧・Vol25・no.8 p575-578(先端医学社)：2018/5/1
5. 清水敦哉：専門領域から見た処方適正化のアプローチ・循環器疾患：月刊薬事 Vol60・no11 p31-34(じほう)：2018/8/1

2019 年度

1. Hirashiki A, Adachi S, Okumura N, Nakano Y, Shimokata S, Shimizu A, Arai H, Toba K, Murohara T, Kondo T.; Medium-term health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension treated with goal-oriented sequential combination therapy based on exercise capacity. Health and Quality of Life Outcomes. 2019 Jun 14;17(1):103. doi: 10.1186/s12955-019-1178-x.
2. Hirashiki A, Kondo T, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Shimokata S, Okumura N, Shimizu A, Washimi Y, Arai H, Murohara T.; Goal-Oriented Sequential Combination Therapy Evaluated Using Cardiopulmonary Exercise Parameters for the Treatment of Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension — Goal-Oriented Therapy Evaluated by Cardiopulmonary Exercise Testing for Pulmonary Arterial Hypertension (GOOD EYE) —Circulation Reports Circ Rep 2019; 1: 303–311 doi:10.1253/circrep
3. Kawashima K, Hirashiki A, Nomoto K, Kokubo M, Shimizu A, Sakurai T, Kondo I, Washimi Y, Arai H, Toba K, Murohara T.; Peak Work Rate during Exercise Could Detect Frailty Status in Elderly Patients with Stable Heart Failure. International Heart Journal. 2019 Nov 30;60(6):1366-1372. doi: 10.1536/ihj.19-120. Epub 2019 Nov 15.
4. Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Shimizu A, Kokubo M, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M, Association of Glucose Fluctuations with Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. J. Clin. Med. 2019, 8, 319; doi:10.3390/jcm8030319
5. 清水敦哉 心不全（第2版）下-最新の基礎・臨床研究の進歩- XIX.看護・管理・支援 心不全と認知機能障害 日本臨床 77 巻増刊号2 59-65 2019 年 5 月 31 日
6. 清水敦哉、荒井秀典 循環器疾患最新治療 2020-2021 XIV その他 サルコペニア・フレイルと心臓 南江堂 377-386 2020 年 1 月 30 日

## 2. 学会発表

2017 年度

1. 清水敦哉：老年科医に必要な高齢者手術の予後指標について・内科医の立場から：第59回・日本老年医学会総会・学術集会・シンポジウム 2017.6.16 (名古屋)
2. 清水敦哉・鳥羽研二：認知症患者の降圧療法：第6回・日本高血圧学会・臨床高血圧フォーラム・シンポジウム 2017.5.13 (岡山)
3. Shimizu A：Heart failuer and Cognitive impairment ; Left ventricular diastolic dysfunction is directly

associated with the formation and development of cerebral white matter lesions in elderly patients :  
The 81<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 第81回・日本循環器学会  
総会・学術集会・シンポジウム 2017.3.19 (金沢)

2018 年度

1. The Severity of Left Ventricular Diastolic Dysfunction Directly Defines the Progress of Abnormal Brain Aging: The Prospective Study of Young-Old Hypertensive Patients. ポスター, Nomoto K, Kawashima K, Hirashiki A, Kokubo M, Shimizu A, Arai H, Murohara T, *AHA Scientific Sessions 2018. Chicago*, 2018/11/11, 国外
2. Cardiopulmonary Exercise Testing for Assessing Frailty Status in Stable Elderly Patients With Heart Failure. ポスター, Kawashima K, Hirashiki A, Nomoto K, Kokubo M, Shimizu A, Arai H, Murohara T, *AHA Scientific Sessions 2018. Chicago*, 2018/11/10, 国外
3. The Severity of Left Ventricular Diastolic Dysfunction Directly Defines the Progress of Abnormal Brain Aging, ポスター, Nomoto K, Kawashima K, Hirashiki A, Kokubo M, Shimizu A, Arai H, Murohara T, 第83回日本循環器学会総会, 横浜, 2019/3/29, 国内
4. 高齢心不全患者における心肺運動負荷試験によるフレイルの検出, 口頭, 平敷安希博, 川島一博, 野本憲一郎, 小久保学, 清水敦哉, 第22回日本心不全学会学術集会, 横浜, 2018/10/11, 国内
5. 高齢心不全患者の生活活動に関連する因子の検討, 口頭, 橋本駿, 平敷安希博, 谷奥俊也, 西崎成紀, 小原伊都子, 相本啓太, 川村皓生, 植田郁恵, 伊藤直樹, 松尾宏, 清水敦哉, 近藤和泉, 第22回日本心不全学会学術集会, 横浜, 2018/10/10, 国内
6. フレイル合併高齢心不全患者における CPX の意義, 口頭, 平敷安希博, 野本憲一郎, 橋本駿, 佐藤健二, 伊藤直樹, 小久保学, 清水敦哉, 日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 横浜, 2018/7/15, 国内

2019 年度

1. Exercise capacity is negatively associated with cerebral white matter hyperintensity in elderly patients with heart failure. Hirashiki A, Kawashima K, Nomoto K, Kokubo M, Shimizu A, Arai.H. Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure. 2019/5/25, Athens, ポスター
2. Use of composite laboratory measurements to assess frailty in stable elderly patients with heart failure. Hirashiki A, Kawashima K, Nomoto K, Kokubo M, Shimizu A, Arai.H. Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure. 2019/5/25, Athens, ポスター
3. Cardiopulmonary exercise testing for assessing frailty status in stable elderly patients with heart failure. Hirashiki A, Kawashima K, Nomoto K, Kokubo M, Shimizu A, Arai.H. Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure. 2019/5/27, Athens, ポスター
4. Relationship between domains of Kihon Checklist with frailty status and exercise capacity in stable elderly patients with heart failure. Hirashiki A, Kawashima K, Nomoto K, Kokubo M, Shimizu A,

Arai.H. Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure. 2019/5/27, Athens, ポスター

5. Peak Work Rate during Exercise Could Detect Frailty Status in Elderly Patients with Stable Heart Failure. Kawashima K, Nomoto K, Hirashiki A, Kokubo M, Shimizu A, Arai.H. European Society of Cardiology 2019/9/1, Paris, ポスター
6. Heart failure with preserved ejection fraction defines the progression of abnormal brain aging: a prospective study of young-old hypertensive patient. Nomoto K, Kawashima K, Hirashiki A, Kokubo M, Shimizu A, Toba K, Murohara T. European Society of Cardiology Asia with APSC & AFC 2019/11/9, Singapore, ポスター
7. 高齢心不全患者の生活活動度に関連する因子の検討. 橋本駿, 平敷安希博, 杉岡純平, 谷奥俊也, 水野佑美, 西崎成紀, 小原伊都子, 阿部良一, 川村皓生, 植田郁恵, 伊藤直樹, 松尾宏, 川島一博, 清水敦哉, 近藤和泉 第 25 回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2019/7/13 国内, 口頭
8. 高齢心不全患者の Stage 分類におけるフレイルおよび栄養状態. 飯塚 祐美子、平敷 安希博、橋本 駿、佐竹 昭介、服部 加世子、石河 貴大、富田 沙希、後藤 美穂紀、若松 俊孝、清水 敦哉、志水 正明. 第 25 回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2019/7/13 国内, 口頭
9. フレイルと心肺運動負荷試験による運動耐容能との関連 平敷安希博、清水敦哉、川島一博 野本憲一郎、小久保学、荒井秀典 第 61 回 日本老年医学会学術集会 2019/6/7 国内, 口頭
10. フレイルを合併した高齢心不全患者の Stage 分類による栄養状態と抑うつについての検討 飯塚祐美子、平敷安希博、橋本 駿、佐竹 昭介、服部 加世子、石河 貴大、富田 沙希、若松 俊孝、清水 敦哉、志水 正明 第 22 回日本病態栄養学会年次学術集会 2019/1/11 国内, 口頭

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし