

高齢者の認知機能低下に配慮した至適血圧域の解明：老年期にある健常者と軽度認知機能低下患者を対象とした、認知機能保持ないしその改善を最終目的とした、適切な血圧管理法に関する研究 (30-8)

主任研究者 樂木 宏実 国立長寿医療研究センター 特任研究員

研究要旨

本研究はエビデンスの乏しい認知機能障害合併高血圧患者における降圧治療の有用性を多面的に検討することを目的とし、以下の研究を予定した。

(1) 軽度認知機能障害 (MCI) 患者での降圧治療の実態調査：オレンジレジストリの登録患者データの利活用の一環として実施する横断研究で、詳細な認知機能検査を基礎データとしてMCI患者における高血圧の合併状況や治療状況の実態を明らかにする。

(2) 認知機能障害合併高血圧患者における降圧治療が予後 (認知機能, 心血管イベント, 総死亡) に及ぼす影響の調査：実地診療で実施可能な簡易認知機能検査に基づく認知機能別の群分けをして、降圧治療の認知機能や脳心血管病発症への影響を主に循環器診療の立場から詳細に検討する観察研究(レジストリー研究)であり、MCI患者に対する高血圧治療のあり方を多面的に明らかにする。尚、本研究では当初、前向き介入研究として

(3) 認知機能障害合併高血圧患者に対する降圧利尿薬追加処方に関する多面的検討を計画していたが、安全面の配慮などを念頭に前向き介入研究は行わず、(1), (2)の中での解析項目に加える方針に変更を行った。本研究期間においては(2)の患者登録を完了し、(1)と(2)の統合データベースを作成した。データベースの横断解析を行い(a)内科外来通院中の高血圧患者の約1/3に無自覚な認知機能低下が認められること、(b)高年齢が高血圧患者の認知機能低下の規定因子であること、(c)内科外来通院中の認知機能低下高血圧患者はオレンジレジストリのMCI患者と年齢は同等であったが、高血圧はより重症であり手段的ADLはより保たれていたこと、などを明らかにした。本研究期間終了後も経年的データの蓄積と縦断解析を進める予定である。

主任研究者

樂木 宏実 国立長寿医療研究センター 特任研究員

分担研究者

秋下 雅弘 東京大学 老年病科 教授

梅垣 宏行 名古屋大学 老年科学 准教授

大石 充 鹿児島大学 心臓血管・高血圧内科学 教授
神崎 恒一 杏林大学 高齢医学 教授
清水 敦哉 国立長寿医療研究センター 循環器内科部
山本 浩一 大阪大学 老年・総合内科学 准教授

研究期間 2018年4月1日～2021年3月31日

A. 研究目的

生活習慣病管理の進歩が海外での認知症有病率低下に寄与したという報告がある一方、認知機能障害患者に対する降圧療法に関しては、生命予後、心血管病発症、認知機能などへの影響を検討したエビデンスが乏しい。認知症発症前の軽度認知機能障害(MCI)の段階での降圧治療は、心血管病発症抑制だけでなく認知症への進展抑制の可能性も秘めているが具体的エビデンスはない。

中年期における高血圧治療は認知症発症を抑制するとされているが、高齢高血圧患者においてその効果は明確でない。MCI 合併高血圧患者における脳心血管病発症抑制は、介護予防や医療費抑制の観点から重要であるが、このような集団に対する降圧治療の要否を判断できるエビデンスはない。認知症患者急増が予測される本邦において、認知症発症抑制といった臨床的側面に加え、認知機能低下患者において ADL 低下の要因となる脳心血管イベントを抑制可能か現在の本邦における高血圧の治療実態に応じて検討することは、エビデンスに基づく医療や介護の観点から必要である。

本研究は、正確に診断された MCI 患者における降圧治療の実態やその予後への影響を明らかとすることを特色とした研究である。MCI 患者を対象とすることで、一般の高血圧集団を対象とするより、降圧治療に伴う認知機能への影響を評価しやすい点において特色を有する。

B. 研究方法

(1) 全体計画

研究目的別に2つの研究計画を立案する。研究1で登録した症例を研究2に組み入れて追跡し、研究計画の進行に応じて有機的に連携させた形で計画を進める(p8図参照)。

研究1. 軽度認知機能障害 (MCI) 患者での降圧治療の実態調査

対象者：オレンジレジストリに登録されたデータベースを基に、本研究に必要なデータを追加登録し、本研究で解析する。

登録時の収集データ：

オレンジレジストリに登録された基本データ(特に認知機能関連、教育歴など)のほか、高血圧や生活習慣病関連のデータを診療録から集める。検査データ収集の優先順位は、オレンジレジストリ登録日、オレンジレジストリ登録前(6か月以内で登録日に近い日)とす

る。原則として新規検査は実施しない。

病歴： 脳卒中(脳梗塞、脳出血)、心筋梗塞、心不全、心房細動、透析(定期的な血液・腹膜透析)、入院を要した骨折、悪性腫瘍、その他

血圧関連： 診察室血圧、家庭血圧、自由行動下血圧、心電図

特殊検査： 動脈硬化関連検査(頸動脈エコー、ABI、PWV)、心機能関連検査 (心エコー、BNP)

血液検査： HbA1c, T-Chol, HDL-C, Cr, Albなど

老年医学的データ： CGA、J-CHS基準でのフレイル評価、サルコペニア関連

治療内容： 降圧薬、糖尿病薬、脂質異常症薬、骨粗鬆症薬、認知症関連薬、抗精神病薬、睡眠薬、服薬アドヒアランス

解析計画：

- レジストリーに登録されたMCI患者での高血圧合併率、高血圧患者の臓器合併症および治療状況の実態を明らかにし、本邦ならびに海外における類似研究と比較検討することで、日本におけるMCI患者の高血圧治療の実態に特異性があるか否かを検討する。

観察研究との連結：

- オレンジレジストリにおける追跡データと連結させ、高血圧治療状況が予後(認知機能、心血管イベント、ADL など)に与える影響を解析する。
- 同意を得られた症例は、研究2にも登録する。必要データの再取得が必要な症例への対応は、研究2のプロトコルにあわせて適宜検討する。

研究2. 認知機能障害合併高血圧患者における降圧治療が予後（認知機能,心血管イベント,総死亡）に及ぼす影響の調査

高齢高血圧患者を対象に、認知機能正常、MCI、認知症の3群*3にわけて、血圧コントロール状況、降圧薬使用状況（降圧薬の有無や降圧薬の種類）と予後(認知機能、心血管イベント、ADL など)との関連を検討する。尚、研究実施の実情を踏まえ一部の調査内容を変更しており、下記は変更した内容である。

対象者と人数：

65歳以上の高血圧患者で、MMSE検査を実施可能な患者。初年度は計200例を目標に開始する。初年度に解析計画を確定し、最終的な目標数を設定し、2年間で登録を完了する。

参加施設：

高血圧患者を対象に、認知機能評価(Mini Mental Score Examination (MMSE))、高齢者総合機能評価(CGA)、J-CHS基準でのフレイル評価*4を実施可能な施設。外来・入院は問わない。オレンジレジストリ参加の施設で協力の得られる施設を対象とする。

調査項目：

病歴：糖尿病、脂質異常症、脳卒中、虚血性心疾患、心不全、心房細動、悪性腫瘍、その

他

認知機能関連データ： MMSE、CDR、教育歴など

血圧関連：診察室血圧、家庭血圧

血液検査： T-Chol, HDL-C, LDL、血糖、HbA1C、Cr, Alb, 随時尿での尿蛋白(定性)など

老年医学的データ： Berthel Index、 IADL、 GDS、 J-CHS基準でのフレイル評価*4、

治療内容：降圧薬、糖尿病薬、脂質異常症薬、骨粗鬆症薬、認知症関連薬、抗精神病薬、睡眠薬、抗血栓薬

評価項目：

- 認知機能の変化
- 入院を要したイベント(心血管疾患(心不全、脳卒中(脳出血、脳卒中)、心筋梗塞)、骨折、肺炎、がんなど。検査入院や教育入院は除外)
- 転倒回数/年
- 死亡
- フレイル指標の変化
- 血圧の変化(降圧薬の内容、診察室血圧(起立時血圧を含む)、家庭血圧)

観察期間：

- 1年ごとのフォローアップ調査で2年ごとに解析を行う。
- 10年間のフォローアップを目標とする。

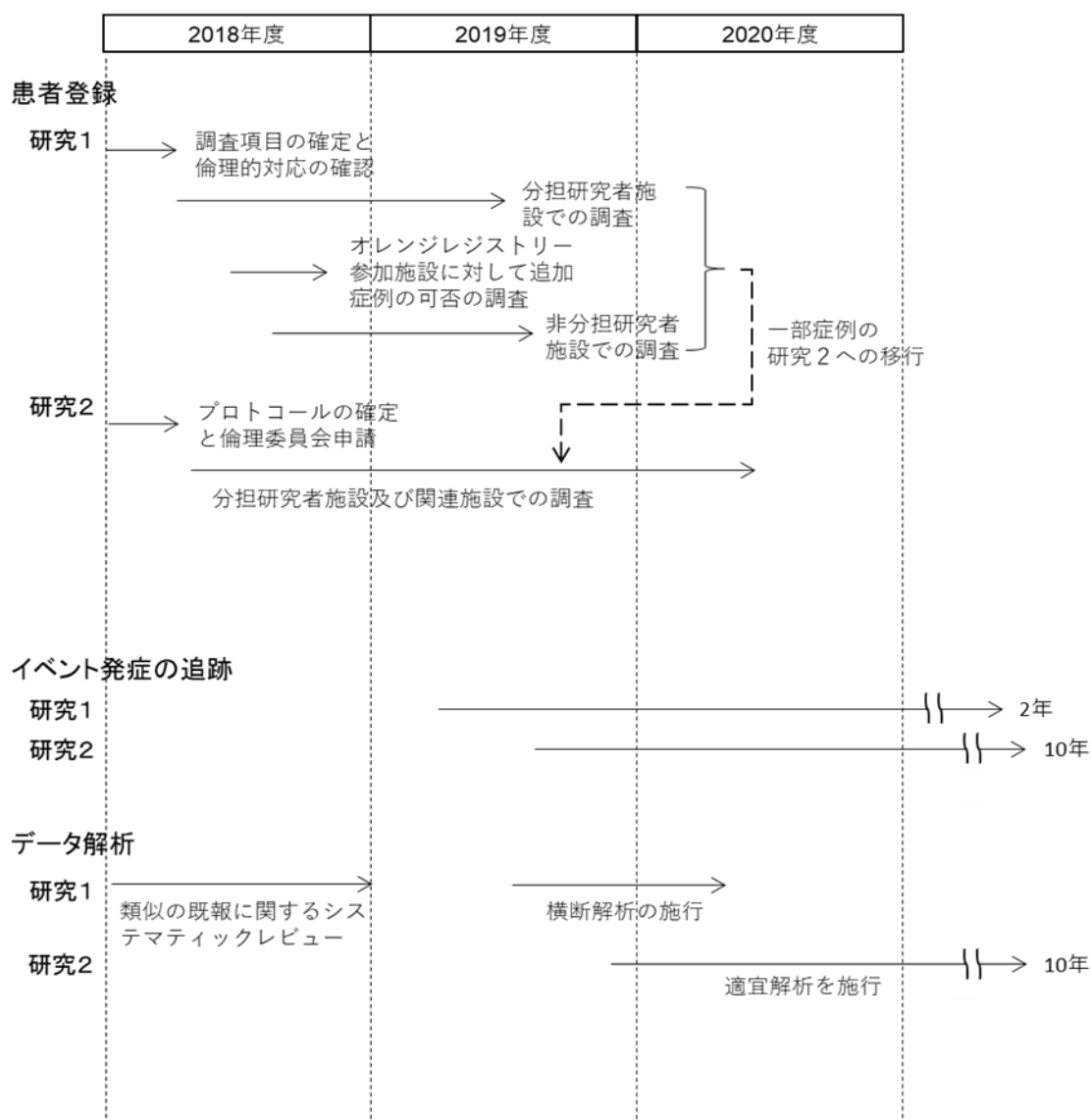
*3 認知機能検査(MMSE)により分類

*4 CHS基準 (*J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 56: M146-M156, 2001) は、次の5つの基準(体重減少(2-3kg/年)、活力の低下、活動性の低下、握力の低下、歩行速度の低下)のうち、3つを満たす場合フレイル、1つまたは2つを満たす場合をプレフレイルと判定する。

研究スケジュール表 (●: 必須項目、○: オプション項目)

Visit	1#	2	3	4	5	6	...
時期 (月) (±2 か月)	0	6	12	18	24	30	...
説明と同意取得	●						
適応基準・除外基準の確認	●						
基本情報 ¹⁾	●						
診察 ²⁾	●	●	●	●	●	●	...
血圧 ³⁾ ・脈拍測定	●	●	●	●	●	●	...
神経心理検査 ⁴⁾	●		●		●		...
総合的機能評価 ⁵⁾	●		●		●		...
身体運動機能評価 ⁶⁾	●		●		●		...
血液・尿検査 ⁷⁾	●	○	●	○	●	○	...
画像検査(頭部 MRI)	○		○		○		

- 1) 年齢、生年月日、性別、既往歴、居住地、生活歴、教育歴
 - 2) 身長、体重、心血管系疾患のイベント、降圧薬の詳細、処方の有無（抗認知症薬、糖尿病治療薬(種類別)、脂質異常症治療薬(種類別)など）
 - 3) 診察室血圧、家庭血圧(オプション)、24時間自由行動下血圧(オプション)
 - 4) MMSE
 - 5) Barthel Index、IADL、GDS-15 を含む
 - 6) 握力、歩行測度
 - 7) HbA1c, T-Chol, HDL-C, Cr, Alb, 空腹時血糖, 随時尿での尿蛋白（定性または定量）
- # : Visit 1 について、同意取得日またはそれ以降で神経心理検査と血圧測定が実施された日を基準日 (Visit 1) とする。Visit 1 のデータは原則として基準日またはそれ以後 1 か月以内に収集するが、同意取得前の情報を使用することも認める。



(倫理面への配慮)

研究1に関しては、既にインフォームド・コンセントを取得したオレンジレジストリー登録患者を対象に行う研究となる。本研究に使用する際、患者の個人情報を除いたデータベースの提供を受ける予定であり、新たなインフォームド・コンセントについては必要ないとする。本研究への二次利用についての通知・公表についてはその内容をインターネット上で公開する。

研究2に関しては、文書による説明の上研究対象者本人から、インフォームド・コンセントを文書で得る。認知機能低下により判断能力が低下していると判断される研究対象者に関しては、共同参画者（スタディパートナー）を代諾者とする。その場合、代諾者及び研究対象者に文書による説明の上インフォームド・コンセントを文書で得る。

C. 研究結果

2019年度までに各施設で研究2の症例登録を行い計337例の登録を完了した。データベースを完成しデータクリーニングを行った結果、計304例を解析対象症例とした。2020年度に行った横断解析では、304例中約105例がMMSE27点以下の認知機能低下(cognitive impairment(CI)とする)症例であった。また、対象群として研究1のオレンジジストリから降圧薬内服中の登録MCI患者360名を抽出し比較検討した。Table 1に研究患者の臨床背景を示す。以下のTable 1に研究1、研究2をCIの有無で分類した対象者の臨床背景を示す。研究2のCIの有無で分類した比較では、CI(+)の群はCI(-)の群に比し、高齢で、教育歴が短かったが、性別や他の生活習慣病の有無やBMIには差を認めなかった。また、基本的ADL(Barthel index)は両群で差を認めなかったが、手段的ADL(IADL)はCI(+)の群で有意に低値であった。高齢者うつスケール(GDS)は両群で差を認めなかった。高血圧治療に関しては、診察室血圧や降圧薬数や降圧薬の種類には差を認めなかった。また家庭血圧が測定可能であった高血圧患者に限定した解析においても平均家庭血圧には差を認めなかった(CI(+) vs. CI(-); 134±14/75±11 vs. 132±10/76±9)。

Table 1. 研究対象者の臨床背景

	研究1 対象者 (n=360)	研究2 CI (+) (n=105)	研究2 CI (-) (n=199)
年齢, 年	79.4±5.8	78.9±6.6	74.8±5.3
性別, 男性 (%)	165 (45.8)	52 (49.5)	93 (46.7)
教育歴, 年	11.8±2.7	12.3±3.5	13.2±3.0
糖尿病, n (%)	99 (22)	42 (40)	63 (32)
脂質異常症, n (%)	159 (36)	65 (62)	110 (55)
BMI (kg/m ²)	23.4±3.2	23.9±2.8	23.8±3.2
Barthel index	98.1±6.0	98.2±4.2	99.1±3.3
IADL(得点率, %)	86.2±18.8	93.3±13.8	97.8±10.4
MMSE	25.2±2.9	25.1±2.1	29.0±0.8
GDS	3.3±2.7	2.9±3.0	2.5±2.6
降圧薬数	1.8±0.9	2.1±0.9	2.1±1.0
収縮期血圧, mmHg	141±21	143±18	141±17
拡張期血圧, mmHg	78±13	76±12	76±11

(有意差記号は省略)

続いて、研究2の患者を対象に認知機能低下に関連する因子を決定する多変量解析を行った。Table 2に示す通り年齢がCI(+)に関連する唯一の因子であることが確認された。

	オッズ比	95% 信頼区間	p
年齢, 歳	1.15	1.08-1.22	<0.0001
男性	1.32	0.68-2.61	0.42
教育歴, 年	0.91	0.81-1.02	0.13
BMI (kg/m ²)	1.04	0.94-1.15	0.42
降圧薬数	0.93	0.66-1.29	0.66
IADL (%)	0.99	0.96-1.02	0.42

次に研究 2 の認知機能低下患者(CI(+))と研究 1 (オレンジレジストリ) の対象者で比較検討を行った(table 1)。その結果両群間に年齢、性別、教育歴と MMSE に差を認めなかった。研究 2 の参加者は糖尿病と脂質異常症の罹患率が有意に効率であり、血圧値は変わらないものの降圧薬数が有意に多かった。一方、研究 1 の登録者は研究 2 の認知機能低下患者に比し IADL が有意に低い結果であった。

D. 考察と結論

本研究から認知機能低下の訴えを認めない外来通院高齢高血圧患者において約 1/3 に MCI 相当の認知機能低下(CI)が認められることが明らかになった。CI を有する患者は CI のない患者に較べて約 5 歳高齢であり、年齢は CI の唯一の規定因子であった。これらの患者はオレンジレジストリの高血圧患者とほぼ同年齢であり、無症状であったとしても加齢が認知機能低下の強い因子となることが示唆される。外来における生活習慣病患者と認知機能低下の関連に関しては糖尿病患者に関していくつか報告されており、今回の検討と同じ基準で CI を定義した研究では 37%の日本人糖尿病患者に無自覚な CI を認めることを報告している(Diabetol Int. 2017 Jun; 8(2): 193–198.)。高血圧通院患者の CI の有無について検討をした研究は過去に報告されておらず、高血圧患者においても糖尿病患者と同等度の高率に CI が潜在することが明らかになった点は意義深い。一方、研究 2 の対象者は、高血圧を診療している大学病院などの内科外来でリクルートされており、降圧薬数などから推察される高血圧の重症度も比較的高いことが予測される。この高血圧重症度の高さが高頻度の CI の要因となるかどうかは今後他のコホート研究との比較が必要である。研究 2 では降圧薬の種類や家庭血圧も含めて高血圧のコントロール状況も詳細に検討し

た。その結果、CIの有無で高血圧の重症度やコントロール状況には家庭血圧も含めて差を認めないことが明らかになった。認知機能低下はアドヒアランスの低下を介して血圧コントロール不良に関連するという予測に合致しない結果であったが、長期的な血圧コントロール状況への影響に関しては今後の縦断的な解析が必要である。

オレンジレジストリ参加者を対象にした研究1と研究2のCI(+)群を比較した検討においても両コホートの背景を明瞭に反映した結果が得られている。すなわち、両群は年齢と認知機能(MMSE)においてほぼ同等であったが、研究2のCI(+)群は高血圧の重症度が有意に高く、手段的ADLは比較的保たれている結果であった。これは大病院の外来に通院中の高血圧患者の高血圧重症度が高く、ADLが維持されているため認知機能低下が発見されていないことを反映しているものと考えられる。今後、両コホートの臨床的転帰を縦断的に解析することによって、このような背景の差が認知機能低下高齢高血圧患者の予後に及ぼす影響が明らかになることが期待される。

本解析の限界(limitation)は以下の通りである。

1. 研究1では一機会の診察室血圧であり、血圧変動性が加味されていない。
2. 研究2では認知機能評価をMMSE結果に依存しており、臨床的なMCIの診断とは必ずしも一致しない。
3. 研究2の家庭血圧測定は自力での測定が可能なレベルの認知機能が保たれている必要があり結果に影響した可能性がある。
4. 今回は背景のみの解析であり縦断的な解析ではない。

4.に関しては今後も経年的なデータ収集を行う計画にしており、縦断解析を行って認知機能低下が高血圧患者の臨床的転帰にどのような影響を及ぼすのか検討を行う予定である。本研究計画期間において、高血圧患者を老年医学の専門的見地から観察するコホートを構築できたことには意義があり、今後、認知機能低下高血圧患者の適切な血圧管理に資するエビデンスが集積されることが期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2018年度

- 1) A klotho gene single nucleotide polymorphism is associated with the onset of stroke and plasma klotho concentration. Aging (Albany NY). 2018 Dec 31;11(1):104-114.
- 2) Hardness of the habitual diet and its relationship with cognitive function among 70-year-old Japanese elderly: Findings from the SONIC Study. J Oral Rehabil. 2019 Feb;46(2):151-160.

- 3) Diabetic nephropathy is associated with frailty in patients with chronic hemodialysis. *Geriatr Gerontol Int.* 2018 Dec;18(12):1597-1602.
- 4) Development of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items, for the assessment of cognitive and daily functions. *Geriatr Gerontol Int.* 2018 Oct;18(10):1458-1462.
- 5) Influence of lack of posterior occlusal support on cognitive decline among 80-year-old Japanese people in a 3-year prospective study. *Geriatr Gerontol Int.* 2018 Oct;18(10):1439-1446.
- 6) Angiotensin-converting enzyme 2 deficiency accelerates and angiotensin 1-7 restores age-related muscle weakness in mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018 Oct;9(5):975-986.
- 7) The Prevalence of Frailty and its Associated Factors in Japanese Hemodialysis Patients. *Aging Dis.* 2018 Apr 1;9(2):192-207.
- 8) Comparison between L-type and N/L-type calcium channel blockers in the regulation of home blood-pressure variability in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2018 Apr;41(4):290-298.
- 9) Peripheral artery disease is associated with frailty in chronic hemodialysis patients. *Vascular.* 2018 Aug;26(4):425-431.
- 10) High plasma adiponectin levels are associated with frailty in a general old-old population: The Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians study. *Geriatr Gerontol Int.* 2018 Jun;18(6):839-846.

2019 年度

- 1) Chapter 4 Frailty and specific diseases. *Geriatr Gerontol Int.* 2020 Feb;20 Suppl 1:25-37.
- 2) The importance of stroke as a risk factor of cognitive decline in community dwelling older and oldest peoples: the SONIC study. *BMC Geriatr.* 2020 Jan 22;20(1):24.
- 3) Risk factors for adverse drug reactions in older inpatients of geriatric wards at admission: Multicenter study. *Geriatr Gerontol Int.* 2020 Feb;20(2):144-149.
- 4) Fall-related mortality trends in older Japanese adults aged ≥ 65 years: a nationwide observational study. *BMJ Open.* 2019 Dec 11;9(12):e033462.
- 5) Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia. *Hypertens Res.* 2020 Mar;43(3):162-167.
- 6) Age group differences in association between IADL decline and depressive symptoms in community-dwelling elderly. *BMC Geriatr.* 2019 Nov 13;19(1):309.

- 7) Factors associated with changes of care needs level in disabled older adults receiving home medical care: Prospective observational study by Osaka Home Care Registry (OHCARE). *Geriatr Gerontol Int.* 2019 Dec;19(12):1198-1205.
- 8) Angiotensin 1-7 alleviates aging-associated muscle weakness and bone loss, but is not associated with accelerated aging in ACE2-knockout mice. *Clin Sci (Lond)*. 2019 Sep 24;133(18):2005-2018.
- 9) Validation of an automated home blood pressure measurement device in oldest-old populations. *Hypertens Res.* 2020 Jan;43(1):30-35.
- 10) Novel Method for Rapid Assessment of Cognitive Impairment Using High-Performance Eye-Tracking Technology. *Sci Rep.* 2019 Sep 10;9(1):12932.
- 11) Serum albumin/globulin ratio is associated with cognitive function in community-dwelling older people: The Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians study. *Geriatr Gerontol Int.* 2019 Oct;19(10):967-971.
- 12) Comparison of blood pressure values-self-measured at home, measured at an unattended office, and measured at a conventional attended office. *Hypertens Res.* 2019 Nov;42(11):1726-1737.
- 13) Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig.* 2019 Nov;10(6):1471-1479.
- 14) Severity of obstructive sleep apnea is associated with the nocturnal fluctuation of pulse rate, but not with that of blood pressure, in older hypertensive patients receiving calcium channel blockers. *Geriatr Gerontol Int.* 2019 Jul;19(7):604-610.
- 15) A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Jun;30(6):1073-1085.
- 16) The Usefulness of an Alternative Diagnostic Method for Sarcopenia Using Thickness and Echo Intensity of Lower Leg Muscles in Older Males. *J Am Med Dir Assoc.* 2019 Sep;20(9):1185.
- 17) Lack of posterior occlusal support predicts the reduction in walking speed in 80-year-old Japanese adults: A 3-year prospective cohort study with propensity score analysis by the SONIC Study Group. *Gerodontology.* 2019 Jun;36(2):156-162.
- 18) Association between long-term care and chronic and lifestyle-related disease modified by social profiles in community-dwelling people aged 80 and 90; SONIC study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019 Mar-Apr;81:176-181.

2020 年度

- 1) Impact of occlusal force on decline in body mass index among older Japanese adults:

- Finding from the SONIC study. J Am Geriatr Soc. 2021 Mar 24.
- 2) Association between physical function and onset of coronary heart disease in a cohort of community-dwelling older populations: The SONIC study. Arch Gerontol Geriatr. 2021 Mar 4;95:104386.
 - 3) Association between uric acid and atherosclerosis in community-dwelling older people: The SONIC study. Geriatr Gerontol Int. 2021 Jan;21(1):94-101.
 - 4) Association between heart diseases, social factors and physical frailty in community-dwelling older populations: The septuagenarians, octogenarians, nonagenarians investigation with centenarians study. Geriatr Gerontol Int. 2020 Oct;20(10):974-979.
 - 5) Associations of blood pressure levels with clinical events in older patients receiving home medical care. Hypertens Res. 2021 Feb;44(2):197-205.
 - 6) Association between physical function and long-term care in community-dwelling older and oldest people: the SONIC study. Environ Health Prev Med. 2020 Sep 1;25(1):46.
 - 7) The association of blood pressure with physical frailty and cognitive function in community-dwelling septuagenarians, octogenarians, and nonagenarians: the SONIC study. Hypertens Res. 2020 Dec;43(12):1421-1429.
 - 8) Association of anemia and SRH in older people: the SONIC study. Geriatr Gerontol Int. 2020 Jul;20(7):720-726.
 - 9) Impact of Cognitive Frailty on Activities of Daily Living, Cognitive Function, and Conversion to Dementia Among Memory Clinic Patients with Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. 2020;76(3):895-903.
 - 10) Different effects of the deletion of angiotensin converting enzyme 2 and chronic activation of the renin-angiotensin system on muscle weakness in middle-aged mice. Hypertens Res. 2020 Apr;43(4):296-304.
 - 11) Day-to-day blood pressure variability is associated with lower cognitive performance among the Japanese community-dwelling oldest-old population: the SONIC study. Hypertens Res. 2020 May;43(5):404-411.
 - 12) Occlusal force predicted cognitive decline among 70- and 80-year-old Japanese: A 3-year prospective cohort study. J Prosthodont Res. 2020 Apr;64(2):175-181.

2. 学会発表

2018 年度

- 1) 第 22 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 高峰讓吉賞受賞講演 2018.4.29 宮崎
楽木宏実
心血管内分泌代謝学、高血圧学から老年医学へ
- 2) 第 7 回臨床高血圧フォーラム 会長特別企画 2018.5.19 京都
神出計、樺山舞、楽木宏実

- 高齢者における降圧目標
- 3) 第 61 回日本腎臓学会学術総会 2018.6.9 新潟
 楽木宏実、伊藤貞嘉、伊藤裕、奥田恭行、飯島摂子
 中等度腎機能障害患者に対するエサキセレン(CS-3150)単剤又は RA 系阻害薬との併用投与の降圧効果および安全性
- 4) 第 60 回日本老年医学会学術集会 高齢者医療研修会 2018.6.16 京都
 楽木宏実
 高齢者の 生活習慣病対策
- 5) 第 40 回日本血栓止血学会 第 10 回 Bayer Thrombosis Seminar 2018.6.28 札幌
 楽木宏実
 高血圧のエビデンスと血栓症リスク
- 6) 第 41 回日本高血圧学会総会 特別企画 5 各学会理事長からの提言：高血圧学に望むもの 2018.9.15 旭川
 楽木宏実
 老年医学の観点を備えた高血圧学の展望
- 7) 第 73 回日本体力医学会大会 2018.9.18 福井
 楽木宏実
 生活習慣病とサルコペニア・フレイル
- 8) 第 30 回地域医療の課題とその対策（医学振興银杏会シンポジウム） 2018.10.5 吹田
 楽木 宏実
 老年医学的アプローチによる健康長寿
- 9) 第 39 回日本妊娠高血圧学会学術集会 2018.11.2 吹田
 楽木宏実
 日本高血圧学会が示す女性の高血圧診療
- 2019 年度
- 1) 第 8 回臨床高血圧フォーラム 2019.5.11 久留米
 楽木宏実
 高血圧治療において新しい MRB がなぜ必要か？～Hypertension Paradox をいかに克服するか～
- 2) 第 8 回臨床高血圧フォーラム 2019.5.12 久留米
 楽木宏実
 高齢者高血圧
- 3) 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集 2019.5.24 仙台
 楽木宏実
 糖尿病・耐糖能異常におけるサルコペニアの実態調査とリスク因子の抽出
- 4) 第 62 回日本老年医学会学術集会 2019.6.6 仙台
 楽木宏実
 高齢者の生活習慣病対策
- 5) 第 62 回日本老年医学会学術集会 2019.6.6 仙台
 楽木宏実
 日本老年医学会「ACP 推進に関する提言」2019

- 6) 第 62 回日本老年医学会学術集会 2019.6.7 仙台
杉本 研、樂木 宏実
サルコペニアの早期診断と予防の現状
- 7) 第 62 回日本老年医学会学術集会 2019.6.8 仙台
樂木宏実
日本老年医学会の今後 5 年間の課題
- 8) 第 155 回日本医学会シンポジウム 2019.6.29 東京
樂木宏実
フレイルの概念と対策
- 9) 第 51 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2019.7.12 京都
樂木宏実
健やかな血管を保つための血圧管理
- 10) 第 36 回滋賀医学会総会 2019.11.2 大津
樂木宏実
高齢者の多様な病態を意識した高血圧診療のポイント
- 11) 第 55 回日本高血圧関連疾患モデル学会 2019.11.29 高松
樂木宏実
レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系研究の新展開 ～老化、高血圧、MRB
～
- 12) 第 20 回動脈硬化教育フォーラム 2020.2.2 東京
樂木宏実
高血圧治療ガイドライン 2019
- 13) 第 25 回日本女性医学学会ワークショップ 2020.3.28 大阪
樂木宏実
女性の高血圧管理：JSH2019 から

2020 年度

- 1) 第 117 回日本内科学会講演会 緊急シンポジウム 2020.8.7.8.9 (Web 配信)
樂木宏実
老年内科、高血圧治療の立場から
- 2) 第 54 回 糖尿病学の進歩 2020.9.2 (Web 配信)
樂木宏実 2020.9/14～9/23 (オンデマンド配信)
高齢者に対する血圧管理をどう考えるか
- 3) 第 56 回 日本循環器病予防学会学術集会 2020.12.13 (Web 配信)
樂木宏実 2020.12.1～12.21 (オンデマンド配信)
老年医学的観点からの高血圧管理

- 4) 第62回 日本老年医学会総会学術集会 2020.8.6 (Web 配信)
楽木宏実 2020.8.17～9/17 (オンデマンド配信)
高齢者高血圧診療ガイドラインを臨床に活かす

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