

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告

高齢者の認知症及びフレイルの発症・悪化を予防する、適切な循環器疾患
(高血圧・心不全・心房細動等)の管理法を確立するための長期縦断観察研究
(20-26)

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

患者個々の認知機能やフレイルの重症度に沿った適切な血圧管理法を明らかにすることを主目的とした横断・縦断観察研究を、循環器内科で加療している高血圧/高脂血症/慢性心不全の患者を主体として進めている。なお本研究の登録患者の一部は、J-MINT 研究および大阪大学・樂木先生主導の追跡研究の対象者でもある (J-MINT 研究: 30 名、大阪大学研究: 100 名)。また J-MINT 研究非該当者の認知機能と認知機能とフレイル評価は、全て当施設のロコモ・フレイルセンターにて実施している関係上、全てロコモ・フレイルセンターでも登録されている。令和 2~3 年度の現段階では、併せて 180 名程度の横断研究結果が得られている。現状における部分解析から、外来担当医師により自動車運転が可能と判断した通院患者 (平均年齢 76.0 ± 5.2 歳・99 名) のうち 30 名が MCI の、5 名が認知症の診断基準を満たすことを明らかにした。さらに同患者を対象とした認知機能低下の有無に基づく 2 群解析により、認知機能低下群 ($MMSE \leq 27$) では外来血圧はやや低めの傾向 (低下群; $131.3 \pm 16.3 / 70.6 \pm 13.1$ mmHg v.s. 健常群; $138.1 \pm 19.4 / 75.0 \pm 11.6$ mmHg) にあることが、一方フレイル・プレフレイル群の有無に基づく 2 群解析により、3) 健常群と比較して外来血圧はやや高めの傾向 ($138.8 \pm 19.3 / 75.5 \pm 15.9$ mmHg v.s. $134.3 \pm 18.3 / 72.5 \pm 10.0$ mmHg) にあることが確認された。また、認知機能低下群におけるフレイル・プレフレイル併存率は認知機能正常群と比較し明らかに高く (48.5% v.s. 25.8%)、一方フレイル・プレフレイル群における認知機能は健常群と比較して低い傾向にある (27.4 ± 2.4 v.s. 28.0 ± 2.1) ことが確認された。なお、従前より継続していた左室形態/機能変化と大脳白質病変増加速度との関連性についての重回帰分析を用いた検討より、平均 4.8 ± 2.2 年の観察期間で、登録時の MMSE スコアと E/e' が、大脳白質病変増加速度の規定因子となることが確認された。

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)

因田 恭也 名古屋大学 循環器内科講座 (准教授)

石川 譲治 東京都健康長寿医療センター 循環器内科（部長）
鳥羽 梓弓 東京都健康長寿医療センター 循環器内科（医員）

A. 研究目的

我が国の高齢化の進展に伴い、高齢者特有の疾患である認知症やフレイルの罹患高齢者が著しく増加している。一方で、普段我々が診療対象としている高血圧を主体とした循環器疾患は、その発症基盤に生体老化現象である動脈硬化の進展が深く関与しているため、基本的に、年齢-循環器疾患別罹患率の関係性が、年齢-認知症罹患率あるいは年齢-フレイル罹患率の関係性と、酷似することが確認されている。このような背景より我々は、当施設循環器科の定期的な通院患者を対象として、「認知機能及びフレイルスコアと、高血圧管理状態との関連性」を横断的・縦断的に評価することにより、認知症及びフレイルの発症と悪化に高血圧管理状態（降圧目標値や過降圧の有無等）がどのように関与するのかを明らかとし、最終的には認知症及びフレイルの発症や悪化を阻止するための、高血圧管理方法を明らかとすることを研究目標とする。

B. 研究方法

【ロコモ・フレイルセンターにて以下の評価を実施する】

- ①基本情報：年齢、性別、教育年数、家族構成、介護認定状況、依存症、服薬内容、既往歴、生活歴、生活習慣（嗜好品、活動度、仕事の有無など）
- ②身体測定：身長、体重、下腿周囲長、InBodyによる身体組成計測
- ③身体機能：歩行速度、握力、Short Physical Performance Battery[SPPB]、開眼片脚立ち
- ④高次脳機能評価2)：MOCA[Montreal Cognitive Assessment]、MMSE[Mini Mental State Examination]、GDS[Geriatric Depression Scale]-15)
- ⑤生活機能評価：Barthel Index、老研式活動能力指標、JST[Japan science and technology agency]版手段的ADL評価尺度、Flow-FIM [Functional Independence Measure]（機能的自立度評価表）
- ⑥活動性評価：質問紙法
- ⑦栄養評価：MNA[Mini Nutritional Assessment]
- ⑧フレイル評価3)：CHS基準*、基本チェックリスト、転倒スコア、フレイル健診の15の質問項目
- ⑨社会性評価：Lubben social network scale短縮版[LSNS-6]
- ⑩血液検査：血算（白血球数、赤血球数、血小板数）、白血球分画、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血液化学（総Bil、直接Bil、ALP、ChE、AST、ALT、 γ -GTP、AMY、CK、UN、CRE、Na、K、Cl、Ca、P、TP、ALB）、脂質（T-Cho）、甲状腺ホルモン（TSH、FT3、FT4）、PTH、高感度CRP、HbA1c、IGF-1、25(OH)vitD
- ⑪併存疾患数（Charlson Index）、服薬数、QOL（Visual Analogue Scale）

【循環器科にて以下の評価を実施する】

⑫循環動態管理指標となる検査項目：心臓超音波検査（EF/LAVI/E/E'/TR）・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）

⑬大脳白質病変：・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）；1.5Tにて実施した対象者は自動解析ソフトSNIPERにより、3Tにて実施した対象者は三重大大学脳白質病変自動解析ソフトにより解析する。

【解析方法】

SPSS 統計解析ソフトにより多変量解析し、評価検討する

（倫理面への配慮）

本研究は施設内倫理委員会でも承認された純粋な観察研究である。また対象患者に対して施行する検査は、すべて軽微な侵襲検査（採血等）かつ高血圧管理上も有益な、確立された検査のみである。従って本研究による安全性に関する問題はない。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得られた患者に限る。

C. 研究結果

【研究結果】

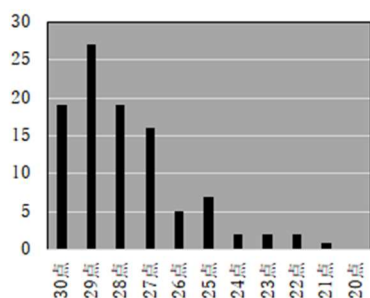
1) 解析対象者の内訳 及び認知機能・フレイルに関する全体像

a) 背景因子

全体数	99 名
平均年齢	75.8 ± 3.1 歳
性別	
男性	55 名
女性	44 名
教育歴	12.0 ± 2.7 年
MMSE	28.1 ± 2.0 点

b) 認知機能・フレイルについての全体像

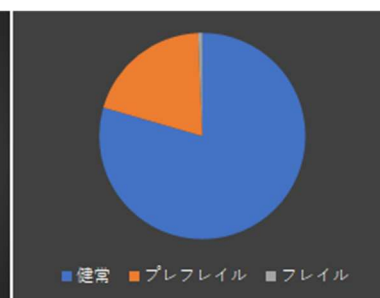
1. MMSE スコア



2. 認知機能の分布

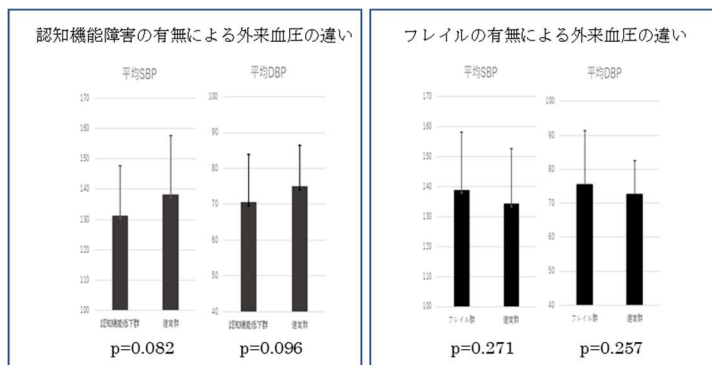


3. フレイルの分布



➡外来担当医師により自動車運転が可能と判断した通院患者（平均年齢 75.8±3.1 歳・99 名）のうち、30 名は MCI、5 名は認知症であることが明らかとなった。

2) 認知機能障害・フレイルの有無に基づく外来血圧について



➡認知機能低下群（MMSE≤27）では認知機能正常群（28≤MMSE）と比較し、外来血圧はやや低めの傾向（131.3 ± 16.3 / 70.6 ± 13.1 mmHg v.s. 138.1 ± 19.4 / 75.0 ± 11.6 mmHg）が、一方フレイル・プレフレイル群では健常群と比較して、外来血圧はやや高めの傾向（138.8 ± 19.3 / 75.5 ± 15.9 mmHg v.s. 134.3 ± 18.3 / 72.5 ± 10.0 mmHg）にあることが確認された。

3) 対象者の認知機能とフレイルとの関係性：

	フレイル (+)	フレイル (-)	合計
MMSE<28	16	17	33
28≤MMSE	17	49	66
合計	33	66	99

χ² 検定 p=0.0237

➡認知機能低下群におけるフレイル・プレフレイル併存率は認知機能正常群と比較し明らかに高く（48.5% v.s. 25.8%）、一方フレイル・プレフレイル群における認知機能は健常群と比較して低い傾向にある（27.4 ± 2.4 v.s. 28.0 ± 2.1）ことが確認された。

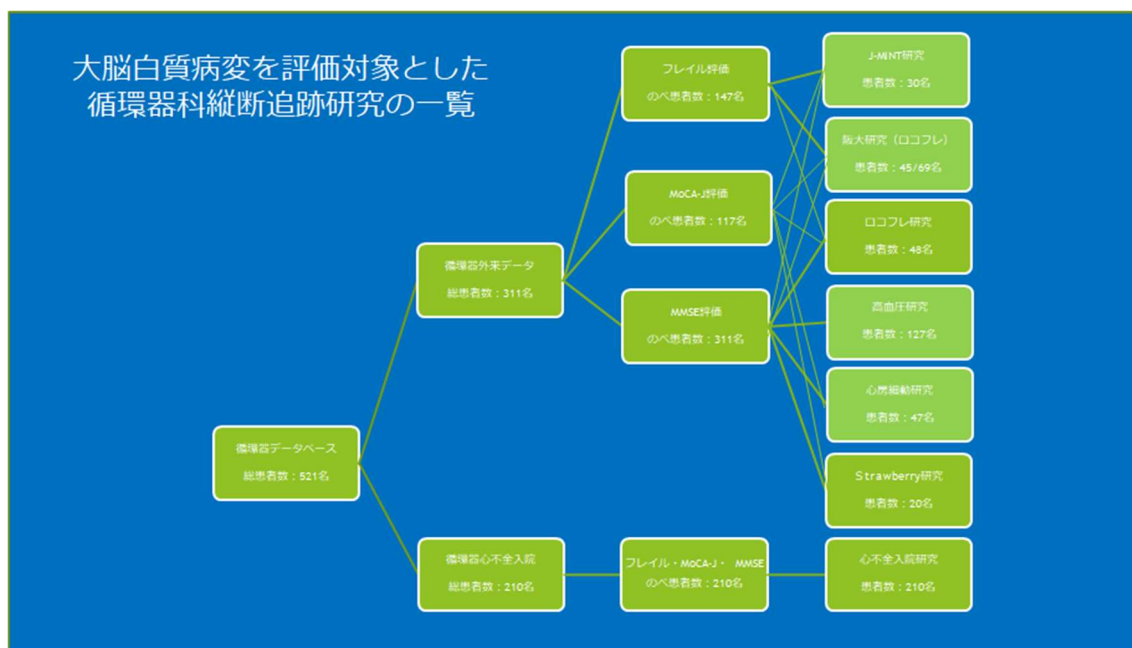
4) 左室形態/機能変化と大脳白質病変増加速度についての重回帰分析を用いた検討

	Non-standardizing coefficient	Standardizing coefficient			95% confidence interval for B		Multicollinearity statistics
	B	Beta	t	p value	Lower limit	Upper limit	VIF
(constant)	3.479		2.456	0.016	0.671	6.286	
MMSE	-0.051	-0.194	-2.405	0.018	-0.093	-0.009	1.229
Sex	-0.065	-0.072	-0.858	0.393	-0.216	0.086	1.326
Age	-0.007	-0.042	-0.544	0.588	-0.031	0.018	1.097
BMI	-0.023	-0.159	-1.942	0.055	-0.046	0.000	1.258
EF	-0.006	-0.064	-0.786	0.433	-0.022	0.009	1.242
E/e'	0.085	0.471	4.936	0.000	0.051	0.119	1.717
e'	-0.044	-0.156	-1.736	0.085	-0.095	0.006	1.516
eGFR	0.000	-0.007	-0.097	0.923	-0.005	0.004	1.114
BNP	0.001	0.71	0.858	0.393	-0.002	0.004	1.274
HbA1c	-0.053	-0.062	-0.807	0.422	-0.182	0.077	1.127
eLDL-C	-0.003	-0.132	-1.716	0.089	-0.006	0.000	1.102
Systolic BP	0.000	0.007	0.094	0.925	-0.006	0.006	1.102

➡平均観察期間は 4.8 ± 2.2 年。analysis of variance(ANOVA)の結果は $p=5.9908 \times 10^{-9}$ と有意であった。調整済み R^2 は 0.368 であった。大脳白質病変の増加割合は MMSE と負の相関(β coefficient=-0.082)を、E/e' と正の相関(β coefficient=0.471)を認めた。

5) 循環器科データベースの作成

中間報告書作成時点 (2021 年 10 月段階)



➡循環器科が関与する縦断型臨床研究のデータベース化を進めている。既に現在のはのべ 1200 名まで規模が拡大しており、今後本データを用いて論文作成を進める予定である。

D. 考察と結論

解析対象者は平均年齢 76.0 ± 5.2 歳・99 名である。認知機能低下群 ($MMSE \leq 27$) では認知機能正常群 ($28 \leq MMSE$) と比較し、外来血圧はやや低めの傾向 ($131.3 \pm 16.3 / 70.6 \pm 13.1$ mmHg v.s. $138.1 \pm 19.4 / 75.0 \pm 11.6$ mmHg) が、一方フレイル・プレフレイル群では健常群と比較して、外来血圧はやや高めの傾向 ($138.8 \pm 19.3 / 75.5 \pm 15.9$ mmHg v.s. $134.3 \pm 18.3 / 72.5 \pm 10.0$ mmHg) にあることが確認された。なお認知機能低下群におけるフレイル・プレフレイル併存率は認知機能正常群と比較し明らかに高く (48.5% v.s. 25.8%)、一方フレイル・プレフレイル群における認知機能は健常群と比較して低い傾向にある (27.4 ± 2.4 v.s. 28.0 ± 2.1) ことが確認された。なお本結果は外来時測定血圧を解析対象とした。今後さらに蓄積患者数を増やし、ABPM による詳細な血圧データに基づく横断・縦断観察研究の継続方針である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表（主任研究者分のみ記載）

1. 論文発表

A. 国際誌

1. Farhad Pazan , Yana Gercke, Christel Weiss, Kojima Taro, Martin Wehling, Hiroshi Akazawa, Taro Kojima, Ryota Kumaki, Masahiro Akishita , Yasushi Takeya, Yoshiyuki Ohno, Takashi Yamanaka, Koichi Kozaki, Yusuke Suzuki, Katsuyoshi Mizukami, Fumihiro Mizokami, Yoshiyuki Ikeda, **Atsuya Shimizu**. Corrigendum to "The JAPAN-FORTA (Fit fOR The Aged) list: Consensus validation of a clinical tool to improve drug therapy in older adults" [Archives of Gerontology and Geriatrics 91 (November-December) (2020) 104217] Arch Gerontol Geriatr. 2020;91:104217. doi:10.1016/j.archger.2020.104217.
2. Hirashiki A, **Shimizu A**, Arai H. Cardiopulmonary Exercise. Int J Cardiovasc Dis Diagn. 2020;5(1):018-021.
3. Hashimoto K, Hirashiki A, Kawamura K, Sugioka J, Mizuno Y, Tanioku S, Sato K, Ueda I, Itoh N, Nomoto K, Kokubo M, **Shimizu A**, Kondo I. Short physical performance battery score and driving a car are independent factors associated with life-space activities in older adults with cardiovascular disease. Geriatr Gerontol Int. 2021 Oct;21(10):900-906. doi: 10.1111/ggi.14254.
4. Hirashiki A, **Shimizu A**, Suzuki N, Nomoto K, Hashimoto K, Sugimoto T, Sato K, Sakurai T, Washimi Y, Murohara T, Arai H. Exercise Capacity and Frailty are Associated with Cerebral White Matter Hyperintensity in Older Adults with Cardiovascular Disease. Int Heart J . 2022;63(1):77-84. doi: 10.1536/ihj.21-377.
5. Yamamoto K, Akasaka H, Yasunobe Y, **Shimizu A**, Nomoto K, Nagai K, Umegaki H, Akasaki Y, Taro Kojima, Kozaki K, Kuzuya M, Ohishi M, Akishita M, Takami Y, Rakugi H, Cherry Study Group. Clinical characteristics of older adults with hypertension and unrecognized cognitive impairment. Hypertens Res. 2022 Apr;45(4):612-619. doi: 10.1038/s41440-022-00861-z.
6. Hirashiki A, **Shimizu A**, Suzuki N, Nomoto K, Kokubo M, Hashimoto K, Sato K, Izumi K, Murohara T, Arai H. Composite Biomarkers for Assessing Frailty Status in Stable Older Adults With Cardiovascular Disease Circ Rep. 2022 Feb 5;4(3):123-130. doi: 10.1253/circrep.CR-21-0143. eCollection 2022 Mar 10.
7. Hirashiki A, **Shimizu A**, Kokubo M, Nomoto K, Suzuki N, Arai H. Systematic Review of the Effectiveness of Community Intervention and Health Promotion Programs for the Prevention of Non-communicable Diseases in Japan and other East and Southeast Asian Countries. Circ Rep. 2022 Mar 29;4(4):149-157. doi: 10.1253/circrep.CR-21-0165. eCollection 2022 Apr 8.

B. 国内誌

和文原著：

1. 橋本 駿, 平敷安希博, 川村皓生, 植田郁恵, 佐藤健二, 佐竹 昭介, 川島一博, 野本憲一

郎, 小久保 学, 清水敦哉, 近藤和泉: 高齢心不全患者のフレイル評価における基本チェック リスト下位項目と心不全の予後予測指標の関連: 心臓リハビリテーション (JJCR): 2020/5/1

2. 飯塚祐美子、平敷安希博、橋本 駿、佐竹昭介、清水敦哉、志水正明: 高齢心不全患者の Stage 分類によるフレイルおよび 栄養状態についての検討: 日本病態栄養学会誌: 2020/5/1
3. 間瀬広樹、溝神文博、有原大貴、川端康次、清水敦哉、新屋智之、北俊之、秋山哲平 経口フルオロウラシル系抗癌剤とワルファリンの併用が PT-INR へ及ぼす影響 国立医療学会誌「医療」Vol. 75 No. 2 (162-164) 2021

和文総説:

1. 清水敦哉: 高血圧診療のトピックス・SPRINT 研究がもたらした高血圧診療のパラダイムシフト・積極的降圧による認知症予防の可能性: 日本臨床増刊号・高血圧・下: 2020/7/1
2. 野本憲一郎, 清水敦哉: フレイル患者の虚血性心疾患に対する適切な治療は薬物療法か? 冠動脈再建術か?: Heart View: 2020/5/1
3. 川島一博, 清水敦哉: フレイル患者に対する抗凝固療法: どう実践すればよいか?: Heart View: 2020/5/1
4. 清水敦哉 合併症への対応・循環器疾患・心不全 認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための認知症診療ハンドブック 2021
5. 清水敦哉 カンファレンスで考えるポリファーマシー脳血管障害後・慢性期の血圧管理とその対応 Geriatric Medicine (老年医学). 59 (10): p410-17. 2021
6. 清水敦哉 高齢者のための在宅活動ガイド HEPOP-疾患別 楽しく続ける運動メニュー 72 選 「高血圧」. 2021
7. 平敷安希博、清水敦哉、荒井秀典 HFpEF に対する心臓リハビリテーション 心臓リハビリテーション (JJCR) 2022;28(1):1-20. 2022

2. 学会発表

1. 野本憲一郎, 川島一博, 平敷安希博, 小久保学, 清水敦哉, 荒井秀典: 夜間収縮期血圧と大脳白質病変増加量との関連性から検討した高齢者の至適血圧管理についての考察: 第 62 回 日本老年医学会学術集会: 2020/8/4: 東京
2. 平敷安希博、野本憲一郎、小久保学、清水敦哉、荒井秀典: フレイル合併高齢心不全患者における大脳白質病変と運動耐容能との関連: 第 62 回 日本老年医学会学術集会: 2020/8/4: 東京
3. 平敷安希博、清水敦哉、荒井秀典: 高齢心不全患者における栄養指導を融合させた外来心臓リハビリの実践: 第 26 回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会: 2020/7/18: 福岡
4. 杉岡純平、平敷安希博、谷奥俊也、水野佑美、西崎成紀、橋本駿、川村皓生、植田郁恵、伊藤直樹、川島一博、清水敦哉、近藤和泉: 高齢心不全患者における大脳白質病変と認知

機能との関連：第 26 回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会：2020/7/18：福岡

5. 橋本駿、平敷安希博、杉岡純平、谷奥俊也、水野佑美、西崎成紀、川村皓生、植田郁恵、伊藤直樹、川島一博、清水敦哉、近藤和泉：高齢心不全患者の活動範囲の程度における関連因子の検討：第 26 回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会：2020/7/18：福岡
6. Hirashiki A, Nomoto K, Kokubo M, Shimizu A, Kondo I, Arai H : Benefits of Using a Balance Exercise Assist Robot with Resistance Training in Elderly Patients with Cardiovascular Disease : 第 85 回 日本循環器学会学術集会：2021/3/27：横浜
7. Hirashiki A, Nomoto K, Kokubo M, Shimizu A, Kondo I, Arai H : Effects of Cardiac Rehabilitation after Discharge on Frailty and Balance in Elderly Patients with Cardiovascular Disease : 第 85 回 日本循環器学会学術集会：2021/3/27：横浜
8. 都築栄晴、平敷安希博、橋本 駿、佐藤健二、植田郁恵、伊藤直樹、清水敦哉、近藤和泉：心血管疾患を有する高齢者におけるフレイルとバランスに対する外来心臓リハビリテーションの効果. 第 27 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会. 2021.6.19.WEB(千葉)
9. 橋本 駿、平敷安希博、杉岡純平、谷奥俊也、佐藤健二、植田郁恵、川村皓生、伊藤直樹、清水敦哉、近藤和泉：高齢循環器疾患患者に対する Balance Exercise Assist Robot (BEAR) の効果検証.第 27 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会.2021.6.19. WEB(千葉)
10. 野本憲一郎、清水敦哉：脳循環を介する脳老化進展と動脈硬化～血圧管理・心機能も交えて.第 53 回日本動脈硬化学会学術集会（シンポジウム）.2021.10.23. WEB／京都
11. 平敷安希博、清水敦哉：地域在住のフレイルを合併した心血管患者に対する新たな外来心臓リハビリテーションの試み.第 53 回日本動脈硬化学会学術集会（シンポジウム）.2021.10.24. WEB／京都
12. 溝神文博、清水敦哉：Multidisciplinary approach for medication review to older in-patients with polypharmacy 第 86 回日本循環器学会学術集会（シンポジウム）.2022.3.13. WEB（神戸）

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