

長寿医療研究開発費 平成28年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

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）（26-8）

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した。

このような認知機能低下に対する予防法・治療法の実現性に対する基礎的検討として、認知機能低下と強い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との関連性を、平成26年度は横断的に、平成27～28年度は縦断的に調査した。個々の調査結果の多変量解析によって、左室拡張障害重症度指標（E/e'）は、横断調査では大脳白質病変量と、縦断調査では大脳白質病変増加量と、統計学的有意（横断； $p<0.001$ 、縦断； $p=0.036$ ）に相関することを明らかとした。これらの結果は、「左室拡張障害の進行により生じる心機能低下」が「大脳白質病変の出現と進行を規定する直接的な作用因子であること」を示しており、脳循環が心機能により規定されていることを明らかとした検討となった。従って上記内容より、薬物的な心機能向上を介する認知症治療は、生理学的観点からも妥当な治療法であることを立証し得たと考える。なお本検討内容は、2017年3月の日本循環器学会総会・シンポジウムにて報告した。

一方、認知症患者の至適血圧については未だ定見がない。我々は縦断的調査のサブグループ解析を実施し、大脳白質病変の大きい加齢性脳変性進行群では収縮期血圧が低いと、大脳白質病変のほとんど無い健常群では収縮期血圧が高いと、大脳白質病変の増大が加速することを明らかとした。従って従来の報告も考慮すれば、加齢性脳変性進行群の典型例である認知症患者の血圧管理は、高血圧（ $140\text{mmHg}\leq$ ）のみならず過剰降圧（ $\leq 110\text{mmHg}$ ）には特に留意すべきであると考えられた。本検討内容は、2017年5月の日本高血圧学会・臨床高血圧フォーラム・シンポジウムにて報告した。

・平成28年度について

上記のうち、縦断的調査の解析を実施した。実際には、左室拡張障害進行度指標（E/e'）と大脳白質病変増加量の単変量解析により、両者に統計学的有意（ $p=0.015$ ）な相関性を確認し、引き続き多変量解析を実施、両者に統計学的有意（ $p=0.036$ ）な相関性を再確認した。また認知症患者の至適血圧に関する検討は、全て平成28年度の実施内容である。

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 手術・集中治療部麻酔科 (医長)

長谷川 浩 杏林大学医学部 高齢診療科講座 (准教授)

因田 恭也 名古屋大学 大学院医学研究科 (准教授) (平成26年度～27年度のみ)

研究期間 平成26年4月1日～平成29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機序を、老化とともに普遍的に進行する左室拡張不全と心拍出量低下に着目して、老化に基づく心機能低下が及ぼす脳循環への影響を明らかにするとともに、脳血管型の認知機能低下に対する実現可能な治療方法の確立を目的とした。

B. 研究方法

・3年間全体について

【研究概略】

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にし、さらに認知機能の低下に対して、心機能への薬物的修飾を介した新たな予防治療法を確立することを長期目標として設定した。

本長寿医療研究開発費では、このような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の体積と、近年高齢者心機能低下の主因であることが明らかとされた左室拡張障害との関連性について検討した。さらに認知症患者の至適血圧については未だ定見がないことを鑑み、血圧と加齢性脳変性との関連性についても検討した。

【対象患者】

当施設循環器科外来へ定期通院中の65歳から75歳までの高血圧患者で、同意書に基づく本研究の主旨・内容説明を行い、研究への参加を書面による説明にて承諾された患者を対象とした。なお下記選択基準を満たし、かつ、選択除外基準を満たさないことを条件として選別した。

(1) 選択基準：

- ・脳梗塞既往や重度認知症の合併のないもの。
- ・心筋梗塞や心臓弁膜症に起因した明瞭な心不全を合併していないもの。
- ・心臓超音波検査により、左室収縮能が正常であるもの。

(2) 除外基準

・頭部 MRI 実施不能なもの。

【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)・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)

【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、すべて非侵襲的で患者の疾患管理や診断上も有益な検査のみであり、安全性に関する問題はない。

【年度別計画】

・平成26～27年度について：

平成25年度に実施した「心機能と加齢性脳変性（大脳白質病変）の関連性について」の横断研究の対象者134名について、平均2年の観察期間後に再度、規定（後述）の検査項目を実施、加齢性脳変性及び高次脳機能の変化を継続的に評価し、データを蓄積した。

・平成 28 年度について：

83 名のデータが得られた段階で加齢性脳変性（大脳白質病変）と心臓超音波検査法により得られた心機能（おもに左室拡張能：E/e'）との関連性を、直線回帰分析（単変量・多変量解析）により評価した。さらに血圧と加齢性脳変性との関連性についても、多変量解析及び群間比較により評価した。

C. 研究結果

・3年間全体について

横断研究並びに縦断研究により、以下の点を明らかとした。

- 1) 横断研究より：大脳白質病変量は左室拡張障害重症度と相関する。
- 2) 横断研究より：大脳白質病変量は、夜間収縮期血圧 $\geq 125\text{mmHg}$ 群で高値である。
- 3) 縦断研究より：大脳白質病変量増加速度は、左室拡張障害が重度なほど速い。
- 4) 縦断研究より：加齢性脳変性進行患者では、夜間収縮期血圧 $\leq 110\text{mmHg}$ 群で大脳白質病変量増加速度は速く、健常者では夜間収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ 群で大脳白質病変量増加速度は速い。

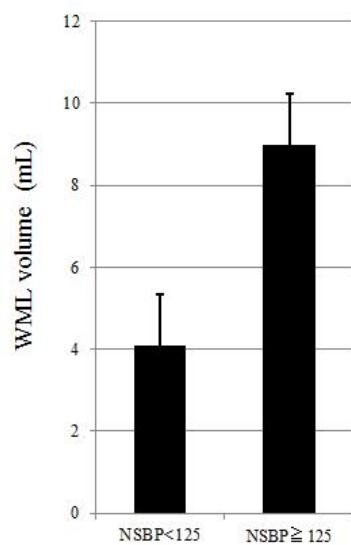
【横断研究結果】

- 1) について：大脳白質病変量に関する多変量解析結果

大脳白質病変体積(mL)				
	Univariate		Multivariate	
	β -coefficient	p value	β -coefficient	p value
Age (years)	0.523	0.019	0.357	0.074
Male	-0.097	0.945	-	-
BMI (kg/m ²)	-0.061	0.786	-	-
PWV (m/sec)	0.003	0.238	-	-
IMT (mm)	10.250	0.077	8.447	0.096
BNP (pg/mL)	0.004	0.875	-	-
eGFR (mL/min/1.73m ²)	-0.089	0.476	-	-
Type II diabetes	0.305	0.892	-	-
Hyperlipidemia	-1.257	0.370	-	-
EF (%)	-0.171	0.254	-	-
E/e' ratio	0.809	<0.001	0.770	<0.001
24h-SBP (mmHg)	0.016	0.787	-	-
24h-DBP (mmHg)	-0.089	0.412	-	-

※E/e' (左室拡張障害重症度指標) と大脳白質病変量との間には、有意な相関性が存在することが確認された。

2) について：大脳白質病変量と夜間収縮期血圧に関する 2 群比と多変量解析結果



Parameters	NBP < 125 (n = 47)	NBP ≥ 125 (n = 37)	P
Age (years)	69.7 ± 3.6	69.8 ± 3.6	0.96
Male (%)	24 (51.1%)	16 (43.2%)	0.47
Height (cm)	159.4 ± 8.4	155.9 ± 7.4	0.098
Bodyweight (kg)	60.0 ± 10.1	57.2 ± 10.6	0.31
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 3.4	23.3 ± 3.4	0.82
Diabetes	7 (14.9%)	7 (18.9%)	0.62
Lipidemia	14 (29.8%)	17 (45.9%)	0.12
Office BP			
Systolic (mmHg)	133.7 ± 12.2	132.0 ± 12.4	0.61
Diastolic (mmHg)	78.3 ± 6.5	75.8 ± 9.9	0.24
HR (b.p.m.)	72.4 ± 12.5	71.2 ± 8.5	0.68
Dipper (%)	30 (63.8)	8 (21.6)	0.0002
IMT (mm)	0.66 ± 0.02	0.71 ± 0.03	0.13
ABI	1.14 ± 0.22	1.14 ± 0.07	0.81
baPWV (cm/s)	1726 ± 273	1858 ± 265	0.07
UA (mg/dL)	5.4 ± 1.1	5.7 ± 1.8	0.45
BUN (mg/dL)	16.7 ± 3.8	16.1 ± 5.7	0.62
Cr (mg/dL)	0.82 ± 0.18	0.78 ± 0.22	0.53
LDL (mg/dL)	113 ± 18	111 ± 31	0.81
HDL (mg/dL)	54 ± 13	57 ± 12	0.41
TG (mg/dL)	150 ± 153	116 ± 49	0.24
glucose (mg/dL)	119 ± 33	116 ± 28	0.69
HbA1c (%)	6.0 ± 0.5	6.1 ± 0.7	0.64

※大脳白質病変量は、夜間収縮期血圧 ≥ 125mmHg 群では有意に高いことが確認された。

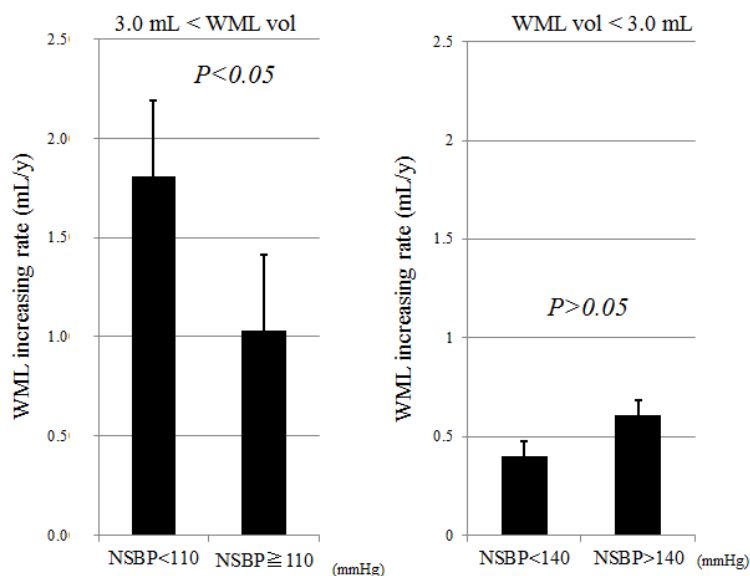
【縦断研究結果】

3) について：大脳白質病変量増加速度に関する多変量解析結果

	大脳白質病変体積変化量(mL/年)			
	Univariate		Multivariate	
	β -coefficient	p value	β -coefficient	p value
Age (years)	0.064	0.072	0.056	0.094
Male	0.051	0.815	-	-
BMI (kg/m ²)	-0.023	0.514	-	-
PWV (m/sec)	0.001	0.681	-	-
IMT (mm)	0.105	0.909	-	-
BNP (pg/mL)	0.001	0.820	-	-
eGFR (mL/min/1.73m ²)	-0.002	0.783	-	-
Type II diabetes	0.263	0.455	-	-
Hyperlipidemia	0.086	0.697	-	-
EF (%)	-0.052	0.026	-0.048	0.030
E/e' ratio	0.084	0.003	0.074	0.008
24h-SBP (mmHg)	0.007	0.454	-	-
24h-DBP (mmHg)	-0.013	0.427	-	-

※大脳白質病変量増加速度は、左室拡張障害が重度なほど、速いことが確認された。

4) について：追跡開始時の大脳白質病変量と夜間収縮期血圧に基づく 4 群比較解析結果



※加齢性変性進行群 (3.0mL < WML vol) では夜間収縮期血圧が低めの群で、健常群 (WML vol < 3.0mL) では夜間収縮期血圧が高めの群で、大脳白質病変増大速度が速いことが確認された。

・平成 28 年度について

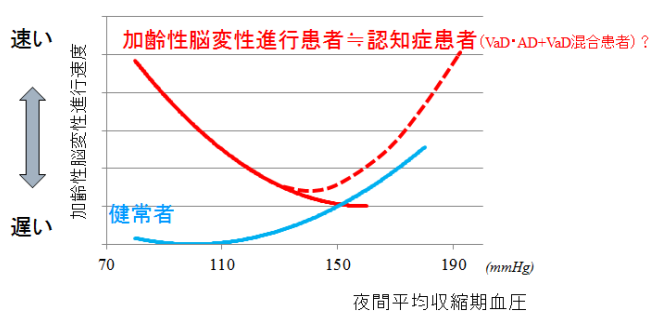
上記 3) ・ 4) が該当する。

D. 考察と結論

1) 心機能と認知症に関して：脳の慢性虚血は、神経細胞に Alzheimer 病様の病理変化を惹

起するとの動物実験結果が得られている。また慢性的な低心機能患者では、脳が慢性虚血状態に陥ることを示唆する報告が蓄積されつつある。大脳白質病変形成メカニズムが継続的な脳虚血（脳低灌流）であることを考え併せると、左室拡張障害重症度と大脳白質病変増加量との相関は、加齢性心機能低下が脳血流低下を介して認知障害の発生基盤となっていることを意味していると解釈できる。これらの結果より、薬物的な心機能向上を介する認知症治療は、生理学的観点からも妥当な治療法であることを立証し得たと考える。

2) 認知症と血圧に関して：VaDのみならずADの発症や悪化にも、脳血管因子（障害）が深く関与していることが明らかとされている。従って認知機能低下ないし認知症を有する患者の多くが、脳血管病変を潜在的に有していると考えられる。このような前提に立ちつつ我々の検討結果に基づいて考えると、認知機能低下を認める患者では、過度（SBP<110mmHg）の降圧を避けつつ、脳血管病変の進行促進（SBP>140mmHg）を来さない適切な降圧治療が、認知機能保持にとって望ましいものと推測された。（下図参照）



E. 健康危険情報

本検討終了まで有害事象に関する申し出はなかった。

F. 研究発表

1. 英文論文発表

平成 26 年度

- 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.

平成 27 年度

- 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.

平成 28 年度

- 1) Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Shimokata S, Takeshita K, **Shimizu A**, Toba K, Murohara T, Kondo T. Circulatory power and ventilatory power over time under goal-oriented sequential combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*.2017; 7; 1-7
- 2) Osugi N, Suzuki S, Shibata Y, Tatami Y, Harata S, Ota T, Hayashi M, Yasuda Y, Ishii H, **Shimizu A**, Murohara T. Coronary artery calcification scores improve contrast-induced nephropathy risk assessment in chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol*. 2016: 1-7: doi:10.1007/s10157-016-1298-0

2. 国際学会発表

平成 26 年度

- 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)

平成 27 年度

- 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)

平成 28 年度

- 1) Hirashiki A, Kondo T, **Shimizu A**, Murohara T. Impact of exercise capacity for right and left heart failure. INTERNATIONAL ACADEMY OF CARDIOLOGY ANNUAL SCIENTIFIC SESSIONS 2016 21st WORLD CONGRESS ON HEART DISEASE (Boston: 2016.8.1)

3. 国内学会発表・総会のみ

平成 26 年度

- 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; 2014 年 6 月)
- 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; 2014 年 6 月)
- 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; 2014 年 6 月)

平成 27 年度

- 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)

平成 28 年度

- 1) **Shimizu A** Heart failure and Cognitive impairment 第 81 回日本循環器学会学術集会・シンポジウム (2017.3.19 : 金沢)
- 2) 大杉直弘・**清水 敦哉** Regional white matter lesions predict falls in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. 第 81 回日本循環器学会学術集会・シンポジウム (2017.3.18 : 金沢)
- 3) **清水 敦哉** 心不全による再入院を減らすための多職種連携 第 58 回日本老年医学会・シンポジウム (2016.6.8 : 金沢)

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