

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

本研究は、高齢者心機能と循環動態変化の脳形態への影響に着目して、高齢者の認知機能低下に対する、心機能や循環動態への修飾を介した新規予防法や治療法の開発を目標とするものである。H29年度は症例登録を進めつつ、1) 当施設循環器内科で継続加療を受けている患者レジストリー・システムの確立、2) これまでに蓄積された65～75歳を対象とした縦断研究結果に基づく解析、を主体として研究を進めた。以下に個別詳細を記載する。

1) 患者レジストリー・システムの確立：株式会社JUPPOと提携して電子カルテシステムとの連動を模索しつつ、ファイルメーカー活用による登録システムを構成中である。また本集積データは、オレンジレジストリーや大阪大学等との共同研究でも相互使用可能なデータとすることを考えており、もう少し完成までには時間を要する状況にある。

2) 縦断研究：およそ110名の蓄積データをもとに、A) 左室拡張能 (E/e')、B) 夜間収縮期血圧 に着目して、大脳白質病変量増大速度 (mL/年) と A) は 関連の有無について、B) は関連様式について、それぞれ評価・検討した。その結果 A) ・ B) ともに一定の新規知見が得られたため、何れも現在論文報告準備段階にある。結果は分担報告書に詳記し、本稿での記載は控えるが、全体総括としては、高齢者では年齢階層に基づく画一的な治療を推奨するべきではなく、各個体の合併症や臓器障害等の背景に応じて適宜治療内容を調整することが、認知機能保持にとっては重要であるとの結論が得られた。

本年度は、1) 患者レジストリー・システムを早期に完成させ、2) 縦断研究結果を速やかな投稿し、オレンジレジストリーや大学等の外部施設と連携し、研究を遂行する予定である。

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

A. 研究目的

本研究は、高齢者心機能と循環動態変化の脳形態への影響に着目して、高齢者の認知機能低下に対する、心機能や循環動態への修飾を介した新規予防法や治療法の開発を目標とするものである。なお本研究では、老化によってもたらされる脳形態異常の中でも、認知機能や老年症候群との関連性が明らかとされている大脳白質病変を対象として、縦断的・定量的に高齢者の循環動態との関連性を明らかとするとともに、既存薬物を用いた実現可能な認知機能低下に対する治療方法の確立を目的とする。

B. 研究方法

【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')・頭部 MRI (大脳白質病変重症度 (体積・分布) は新規自動解析システム (SNIPER) により評価)・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)

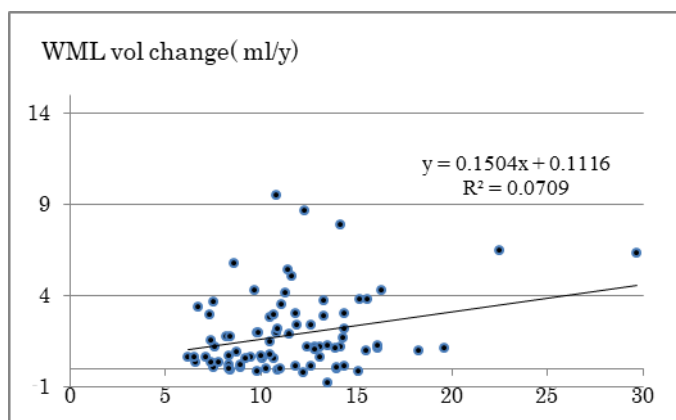
【倫理面への配慮】

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。

C. 研究結果

A) 左室拡張障害と大脳白質病変増加速度 (mL/年) の関連 :

縦断研究 : 多変量解析結果 : E/e' ; β -coefficient; 0.074, $p=0.012$



上記より横断研究と同様に縦断研究に於いても、大脳白質病変量は、左室拡張障害重症度 (E/e') が高くなるに連れ、悪化することが明らかとなった。なお大脳白質病変増加速度に寄

与する因子は、単変量解析では、E/e'以外にはDM (p=0.047) の計2項目であったが、2項目を含む多変量解析ではE/e'のみ統計学的有意性が確認された。本結果より左室拡張能の低下は脳白質病変悪化の有意な予測因子であること (β -coefficient; 0.074, p=0.012) が確認された。

B) 脳白質病変悪化を阻止する、加齢性脳変性重症度に応じた至適血圧の違い：

(最終データは近日投稿予。本稿では旧データを提示)

① 追跡開始時点の脳白質病変量に基づく2群検討

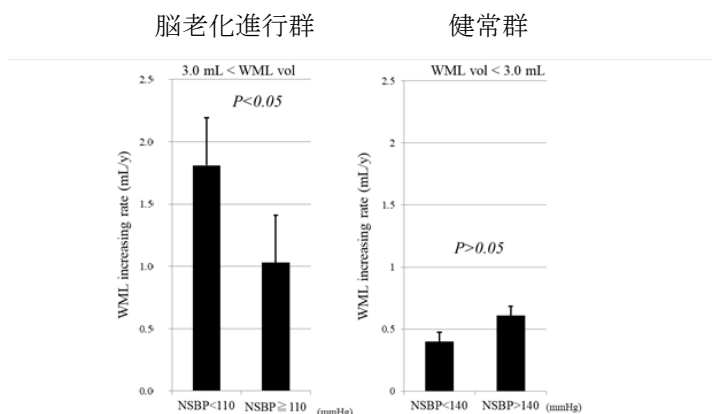
	3.0 mL < WML vol	WML vol < 3.0 mL	p value
<i>Number</i>	40	41	
<i>Age (years)</i>	69.7 ± 3.0	69.4 ± 3.1	0.30
<i>Males (%)</i>	19 (47.5%)	22 (53.7%)	0.70
<i>BMI (kg/m²)</i>	23.3 ± 2.8	23.6 ± 3.4	0.75
<i>PWV (m/sec)</i>	17.6 ± 2.8	17.1 ± 3.1	0.94
<i>IMT (mm)</i>	0.73 ± 0.12	0.71 ± 0.12	0.38
<i>eGFR (mL/min/1.73m²)</i>	68.2 ± 13.3	70.4 ± 12.6	0.41
<i>HbA1c (%)</i>	5.8 ± 0.5	5.8 ± 0.4	0.32
<i>LDL-C (mg/dL)</i>	106.3 ± 20.8	113.7 ± 21.3	0.29
<i>24hr-ABPM</i>			
<i>All-day</i>			
<i>Systolic BP (mmHg)</i>	130.3 ± 12.8	128.6 ± 12.6	0.27
<i>Diastolic BP (mmHg)</i>	76.2 ± 7.0	76.1 ± 5.8	0.64
<i>Day-time</i>			
<i>Systolic BP (mmHg)</i>	133.2 ± 12.7	131.9 ± 12.6	0.28
<i>Diastolic BP (mmHg)</i>	76.2 ± 7.0	78.4 ± 5.6	0.51
<i>Night-time</i>			
<i>Systolic BP (mmHg)</i>	120.3 ± 15.9	118.3 ± 15.6	0.31
<i>Diastolic BP (mmHg)</i>	70.1 ± 7.7	69.7 ± 6.2	0.74
<i>WML volume (mL)</i>	9.16 ± 6.81	1.73 ± 0.86	<0.01

開始時の脳白質病変量以外には、2群間の背景因子に有意な違いのないことが確認された。

【補足】

- ・ 3.0mL < WNL (脳老化進行群：加齢性脳変性が相対的に進行している群)
- ・ WNL < 3.0mL (健常群：加齢性脳変性が相対的に進行していない群)

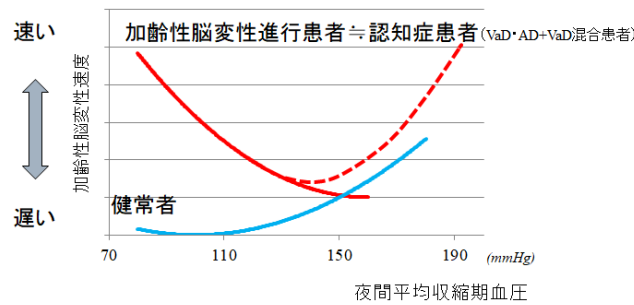
② 縦断研究結果：夜間収縮期血圧に基づく2群検討



1. 脳老化進行群 (3.0mL < WML) では健常群 (WML vol < 3.0mL) と較べて白質病変の増大速度が速い。
2. 脳老化進行群 (3.0mL < WML) では、夜間収縮期血圧が低め (110mmHg 未満) の方が、健常群 (WML vol < 3.0mL) では夜間収縮期血圧が高め(140mmHg 以上)の方が、対の群と較べて白質病変の増大速度が速い。

D. 考察と結論

- A) 左室拡張障害と大脳白質病変増加速度 (mL/年) の関連：高血圧・糖尿病・肥満・心房細動等の合併や管理不良によって、左室拡張障害は悪化することが明らかとされている。我々の結果は、これらの左室拡張障害の危険因子の管理が、大脳白質病変増大抑制、ひいては認知機能低下に於いて重要であることを示していると考えられた。
- B) 大脳白質病変悪化を阻止する、加齢性脳変性重症度に応じた至適血圧の違い：
1. 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も考えられる。
 2. 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) を来さない程度の、至適な降圧治療が、認知機能保持にとって望ましいものと推測された。
 3. 上記結果に基づく血圧と大脳白質病変増加速度との関係性の模式図。



E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

論文発表 (主任研究者のみ)

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. *Pulm Circ.* 2017;7(2):448-454
2. Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Ogo T, Nakanishi N, Morisaki T, Morisaki H, **Shimizu A**, Toba K, Murohara T, Kondo T; 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(3):734-740
3. Hirashiki A, **Shimizu A**, Toba K, Murohara T and Kondo T. Repeated Assessment of Exercise Capacity under Goal-Oriented Sequential Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Mini Review: J Card Pulm Rehabil.* 2017, 1: 103
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. (8人省略・9番目)

2. 学会発表 (主任研究者・シンポジウムのみ)

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. 清水敦哉、鳥羽研二 認知症患者の降圧療法 第6回 臨床高血圧フォーラム・シンポジウム (2017.5.13 岡山)
3. 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-高齢者手術の限界・内科医の立場から 第59回 日本老年医学会学術集会・シンポジウム (2017.6.16 名古屋)

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