

長寿医療研究開発費 平成30年度 総括研究報告

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。平成30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平成30年9月に構成し終えた。平成31年3月の段階の追加は概ね50症例、全体として160名程度の縦断データベースとなった。
- 2) 縦断研究：現在集積されている112名分の縦断データを用いて、様々な解析を進めつつある。現段階では、1) 左室拡張障害重症度が脳白質病変増加量 (mL/年) の規定因子であることを、縦断的な解析結果としては世界で初めて明らかとした。さらに、現在も定見のない認知機能低下を伴う高齢高血圧患者に対する血圧管理についても、2) 脳変性が進行していない高齢高血圧患者では、若・中年者と同一基準の降圧治療が脳変性を予防することを示す一方で、既に脳変性が進行している高齢者では、収縮期血圧が110mmHg未満に陥るような過度の降圧治療は、脳変性を促進することを明らかとした。これらのデータは、昨年～本年度の国内外の学会総会で、シンポジウムあるいは一般演題として採択され報告した。また上記1) は国際誌に現在投稿中であるが、上記2) については投稿時に statistical power の不足を指摘されたため、現在症例数増により対応中である。

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

## 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/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】

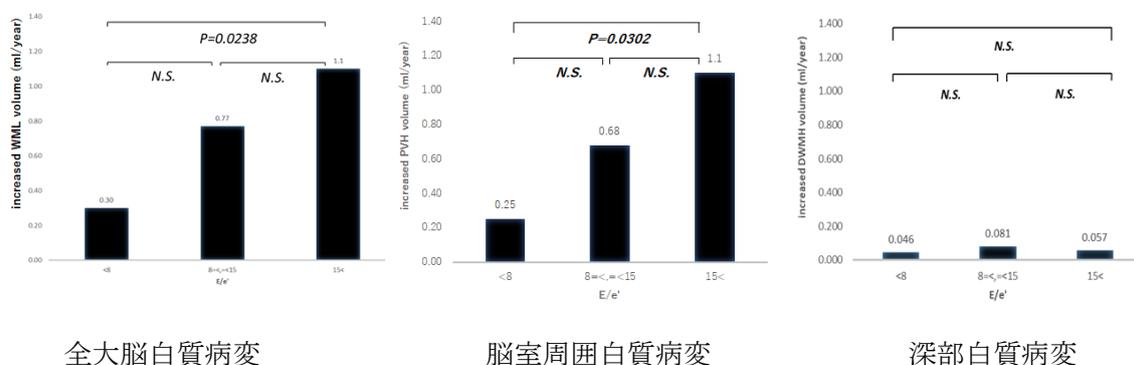
本研究で対象患者に対して施行する検査は、すべて非侵襲的で診断学的にも有益な検査のみであり、安全性に関する問題はない。

## C. 研究結果

### 縦断研究結果

#### 【1. 左室拡張障害重症度は大脳白質病変増加速度 (mL/年) を規定する】

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、大脳白質病変量の増大速度は上昇する。なおその主体

は脳室周囲白質病変であることが明らかとされた。

Table : 多変量解析結果

全大脳白質病変					脳室周囲白質病変				
	Rate of increase of WMH volume (mL/y)					Rate of increase of PVH volume (mL/y)			
	Univariate		Multivariate			Univariate		Multivariate	
	$\beta$ -coefficient	p value	$\beta$ -coefficient	p value		$\beta$ -coefficient	p value	$\beta$ -coefficient	p value
Male (%)	-0.098	0.305	-	-	Male (%)	-0.132	0.166	-	-
Age (y)	0.103	0.280	-	-	Age (y)	0.116	0.224	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.157	0.101	-	-	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.118	0.217	-	-
24-h ABPM data					24-h ABPM data				
Systolic BP (mmHg)	-0.166	0.087	-	-	Systolic BP (mmHg)	-0.139	0.152	-	-
Diastolic BP (mmHg)	-0.025	0.796	-	-	Diastolic BP (mmHg)	-0.006	0.953	-	-
Mean BP (mmHg)	0.093	0.338	-	-	Mean BP (mmHg)	0.117	0.227	-	-
Hyperlipidemia (%)	-0.036	0.705	-	-	Hyperlipidemia (%)	-0.013	0.891	-	-
Diabetes mellitus (%)	0.189	0.047*	0.150	0.112	Diabetes mellitus (%)	0.198	0.038*	0.161	0.088
IMT (mm)	0.009	0.926	-	-	IMT (mm)	0.028	0.768	-	-
PWV (cm/s)	-0.048	0.621	-	-	PWV (cm/s)	0.023	0.812	-	-
BNP (pg/mL)	0.090	0.350	-	-	BNP (pg/mL)	0.098	0.310	-	-
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-0.127	0.186	-	-	eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-0.130	0.173	-	-
Echocardiographic data					Echocardiographic data				
EF (%)	-0.062	0.521	-	-	EF (%)	-0.050	0.600	-	-
E/E'	0.251	0.008*	0.225	0.018*	E/E'	0.238	0.012*	0.210	0.027*
E/A	0.015	0.877	-	-	E/A	-0.005	0.959	-	-
DT (ms)	-0.173	0.080	-	-	DT (ms)	-0.181	0.067	-	-

→ 多変量解析によって、全大脳白質病変量・脳室周囲白質病変量の増大速度とも、左室拡張障害 (E/E') のみにより規定されることを、明らかとした。

【2. 脳変性進行患者では、ガイドラインに則った降圧治療では脳変性は促進する】

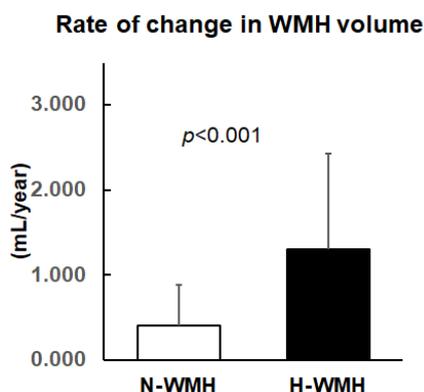
平均白質病変量 5.50mL に基づいて、健常群；白質病変量 5.50mL 未満、脳変性進行群；同 5.50mL 以上として解析した。

① 表 : 2×2 群・背景因子比較

Parameters	N-WMH			H-WMH		
	NSBP ≤ 125	NSBP > 125	p value	NSBP ≤ 110	NSBP > 110	p value
	(n = 46)	(n = 20)		(n = 11)	(n = 28)	
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

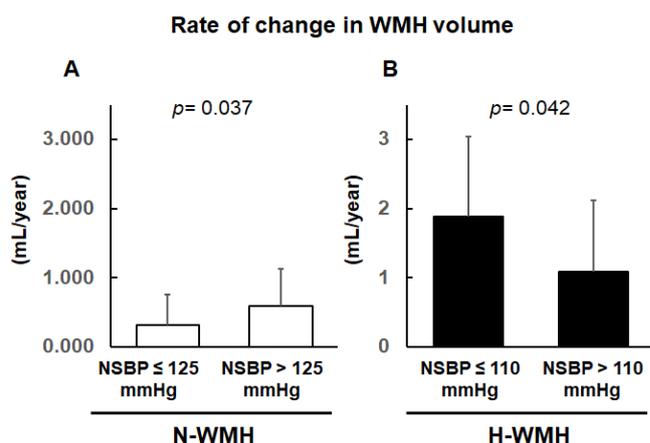
## ② 群間比較結果

図1：大脳白質病変量の増大速度（mL/年）の2群比較



☞ 健常群と比べ、脳変性進行群では大脳白質病変量の増大速度（mL/年）が有意に高い。

図2：大脳白質病変量の増大速度（mL/年）の夜間収縮期血圧に基づく各群内での2群比較

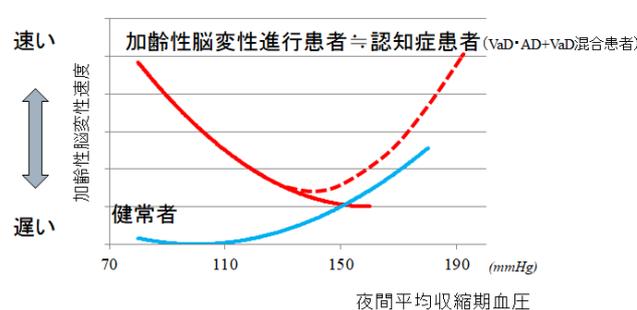


☞ 健常群では夜間収縮期血圧が高め（125mmHg以上）の群が、一方、脳変性進行群では夜間収縮期血圧が低め（110mmHg以下）の方が、大脳白質病変量の増大速度は有意に高い。従って認知機能保持を考えると、健常者ではガイドライン推奨通り、より血圧は低めに保持することが望ましく、一方認知機能が低下しつつある脳変性進行患者では、血圧は健常者と比べてやや高め（110mmHg以上）に管理することが望ましいと考えられる。

## 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. 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

## 2. 学会発表（主任研究者のみ）

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

## 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