

## 長寿医療研究開発費 2023年度 総括研究報告

### 老年症候群に対する循環器病管理による影響を明らかにするための、多施設共同の包括的 縦断観察研究 (22-9)

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)

#### 総括研究要旨

本研究は、循環器病を合併する高齢患者への治療方法や管理方法の違いが、遠隔期の老年症候群の悪化あるいは生活予後・生命予後に、どのような影響をあたえるのかを明らかにすることを目的とした縦断観察研究である。本研究目標を達成するために、1) 心不全入院患者・2) 高血圧通院患者・3) 全循環器病患者の登録グループごとに、A) 共通検査項目 とB) 疾患別検査項目 からなる、循環器内科部の縦断的連結データベースを作成し継続的に追跡している。2024年度3月時点の全登録症例数はのべ1414名 (内訳: 外来通院のみの登録患者数: 964名・心不全入院の登録患者数: 450名) である。一方同時点での心不全や悪性腫瘍などによる死亡が119名、また施設入所や他医療機関への紹介による当施設への通院終了による追跡終了症例が145名確認されたため、現在追跡中の症例数は1150名であり、本データを随時解析し。併せて多施設共同登録研究も進行しつつあり、名古屋大学・東京都健康長寿医療センター以外に、新たに西知多総合病院・半田市立半田病院も心不全患者登録・追跡研究に関する倫理委員会承認が得られた段階にはあるものの、議論の残る箇所もあり未だ患者登録には至っていない。

一方昨年度中に得られた解析結果としては、1) 心血管疾患で入院した高齢者が、退院後に、外来心臓リハビリを4か月間、バランス訓練アシストロボット(BEAR)により行い、BEAR群を用いたリハビリテーションは従来の心臓リハビリと同等で、FIM-motorとGNRIについては従来法を上回る改善が認められたことを確認し、国際誌にて報告した。また2) フレイルの主疾患の一つである動脈硬化に関する分子生物学的発生メカニズムについてGene Expression Omnibus (公開データベース) を用いて解析し、動脈硬化は単純な細胞老化ではなく、ファゴサイトーシスの亢進やリソソームの過活動が関与して発症していることを明らかにした。本内容を国内学会にて報告した。さらに3) 認知機能との関連性が指摘されている大脳白質病変と血圧の管理状況との関連性を検討し、脳白質病変量の小さな群では夜間収縮期血圧が110~120mmHgの領域で、一方大脳白質病変量の大きな群では夜間収縮期血圧が130~140mmHgの領域で、大脳白質病変量の増加が最も抑制されることを明らかにした。

#### 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)

上原 敬尋 国立長寿医療研究センター 集中医療科（医長）  
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（医師）

#### 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フレイルや認知症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-フレイル罹患率あるいは年齢-認知症罹患率の関係性と、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、「フレイルや認知症等の老年症候群と、循環器疾患やその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、フレイルや認知症といった老年症候群の発症と悪化に対して循環器疾患の有無やその管理状態がどのように関与するのかを明らかとし、老年症候群の発症や悪化を阻止するための、循環器疾患管理方法を明らかとすることを最終的な研究目標とする。

#### B. 研究方法

本研究は、循環器疾患を合併する高齢患者に対する治療法や管理法の違いが、遠隔期の老年症候群の悪化あるいは生活予後や生命予後にどのような影響をあたえるのかを明らかとする縦断観察研究である。本研究目標を達成するために、1) 心不全入院患者・2) 高血圧通院患者・3) 全循環器病患者の登録グループごとに、A) 共通検査項目 と B) 疾患別検査項目 からなる縦断連結データベースを作成する。また様々な介入が、細胞レベルでどのような遺伝子発現の変化を介して得られたのか、とのメカニズム解明を将来的に見据え、高齢心不全の基礎病態である心房細動及び高齢者高血圧（本態性高血圧）の基礎病態である動脈硬化進展について、Gene Expression Omnibus（公開データベース）に基づく解析を進めた。

##### 【分担研究テーマ（細項目）】

1. 高齢の心不全入院患者の合併症・治療内容（多様な心臓リハビリテーションメニュー・薬物治療内容など）が、その後の臓器機能（心肺機能・フレイル・認知機能・頭部画像）・生活機能（KCL・ADL）・施設入所・再入院（の原因疾患）・生命予後へ与える影響について評価。
2. 高齢患者の心機能や高血圧管理状況が、その後の臓器機能（心肺機能・フレイル・認知機能・頭部画像）・生活機能（KCL・ADL）・施設入所・再入院（の原因疾患）・生命予後へ与える影響について評価。
3. COVID19 流行が高齢患者の活動性・通院忌避・病状悪化・施設入所・再入院・生命予後へ与える影響について評価。
4. 高齢循環器病入院患者の、退院後の施設入所・再入院・生命予後に関する追跡に基づく、医療体制のシームレス化実現するための問題点の抽出。

5. 高齢循環器疾患の遺伝子発現制御を介した発症メカニズムの解明。

【登録時ないし登録前後3か月以内に実施する項目】

A) 共通検査項目：循環器系諸検査（UCG・ABPM・頸部US・ABI・Holter）・血液生化学検査・臓器機能（心機能・肺機能・フレイル・認知機能・頭部画像）・生活機能（KCL・ADL）

B) 疾患別検査項目：CPX（AT・peak VO<sub>2</sub>・WR他）

【登録後の継続的な追跡項目】

施設入所・再入院（の原因疾患）・死亡

【定期的追跡項目】

共通検査項目：循環器系諸検査（UCG・ABPM・頸部US・ABI・Holter）・血液生化学検査・臓器機能（心機能・肺機能・フレイル・認知機能・頭部画像）・生活機能（KCL・ADL）

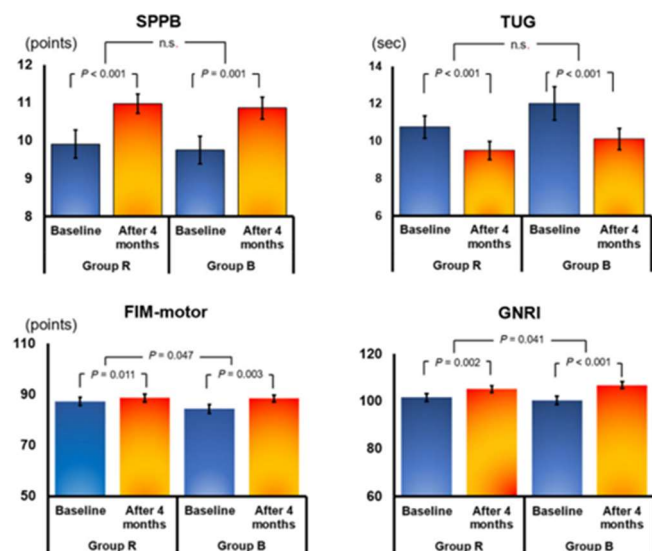
（倫理面への配慮）

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

【研究計画 1. 高齢心不全入院患者の心リハビリプログラムが老年症候群へ及ぼす効果】

① 高齢心不全患者のバランス能力低下に対する BEAR（リハビリ・ロボット）の効果



Group R：レジスタンストレーニング群

Group B：BEAR群

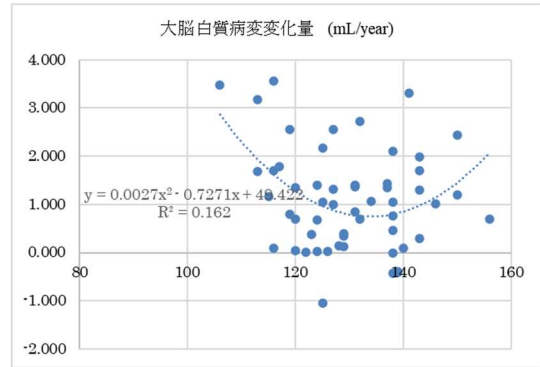
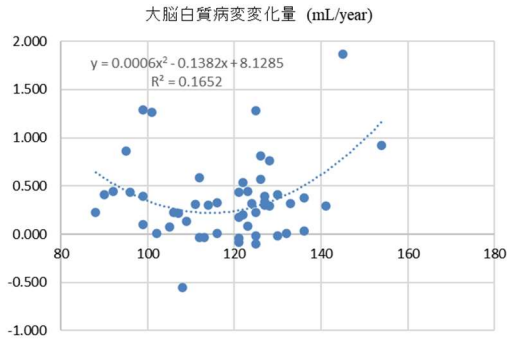
➡BEARを用いた心臓リハビリテーションは、高齢者心不全患者の身体機能とバランス能力を改善することを報告した (*J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022, 9(6),191)。

【研究計画2. 高齢者高血圧管理状況や心機能が老年症候群へ及ぼす影響】

① 老年症候群（認知機能）と高血圧管理値（夜間平均血圧）との関連性

登録時大脳白質病変量 < 5.6mL（年齢；69.2 ± 3.2）

登録時大脳白質病変量 > 5.6mL（年齢；69.8 ± 4.2）



➡本研究により、夜間管理血圧値が至適血圧領域にある患者と比べると、高過ぎであろうと低過ぎであろうと大脳白質病変は相対的に増大し易いことを明らかとした。さらに大脳白質病変量が小さい群（動脈硬化性臓器障害の進行していないと考えられる群）では、夜間収縮期血圧が110～120mmHgの領域で悪化が最も抑制されること、そして登録時の大脳白質病変量が大きい群（動脈硬化性臓器障害が進行していると考えられる群）では夜間収縮期血圧が130～140mmHgの領域で悪化が最も抑制されることが確認された。本結果より認知機能保持には患者の大脳白質病変量に基づく至適血圧域に降圧目標を設定・管理することが重要であると考えられた。

② 老年症候群（認知機能）と左室拡張障害重症度（高血圧に起因）の関連性

頭部 MRI 画像

E/e' と白質病変増加速度の関係性

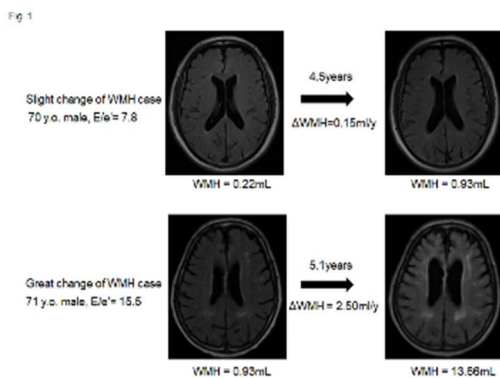
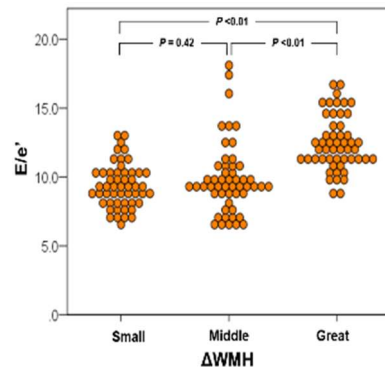


Fig. 2

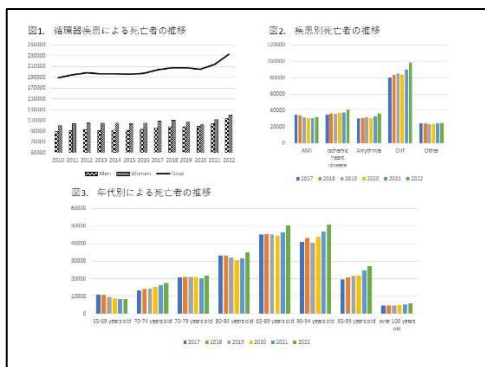


➡心臓超音波検査により得られる左室の機能的形態的変化と大脳白質病変量増大、フレイルの進行、認知機能の悪化に着目して検討を進め、左室拡張障害重症度の高い患者では大脳白質病変悪化速度が大きいことを明らかとした (Circ Rep. 2023 Jan 26;5(2):38-45)。

**【研究計画3.4 循環器病高齢患者の生活習慣・医療・施設入所・生命予後に対してCOVID19流行が与える影響の評価、及びイベント発生患者の追跡に基づく医療体制のシームレス化を実現するための問題点の抽出】**

**① 日本における心臓疾患死亡の分析（COVID19死亡も併せた解析）**

A) 年度・年齢別死亡者の推移



B) 循環器疾患による死亡予測モデル



➡ 上記 A)より、循環器疾患死亡は、2019 年から 2020 年まで減少傾向を示したが、2021 年以降増加に転じた。主疾患は心不全であるが、AMI・虚血性心疾患・不整脈等の循環器疾患死亡件数も増加していた。一方、COVID19 蔓延以前の 2010 年～2019 年の死亡データより作成した死亡予測モデルと COVID19 蔓延後の 2020 年以降の実測値（観測死亡数）との乖離から、循環器疾患死亡に対する COVID19 の影響を評価した (B)。その結果、COVID19 蔓延後一貫して循環器疾患による超過死亡が続いていることが確認された。本結果は COVID19 蔓延による受診控えに起因する治療の遅れが原因であったとも解釈し得る。今後年齢調整等による解析を予定している。なお本内容は国際学会にて報告した (ESC Congress. 2023.8.27, Amsterdam)。

**② 認知症を有する心不全患者の生命予後について**

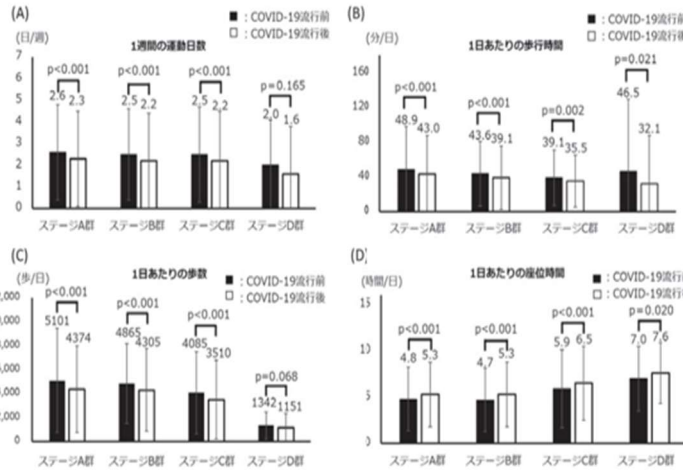
認知症を合併する心不全患者の生命予後に関する先行研究はないため、本縦断データを用いて後方視的に検討している。2023 年 9 月時点で明らかとなったのは以下のとおりである。a) 全心不全死亡件数は 20 件で、死亡時の平均年齢は  $89.4 \pm 3.3$  歳（男性 10 例： $89.3 \pm 2.3$  歳、女性 10 例： $89.5 \pm 3.7$  歳） b) 心不全初回発症（心不全ステージ C 到達）時点から死亡迄の平均期間は  $2.4 \pm 3.3$  年であった。なお認知症合併の 4 症例では「のべ入院期間」が長い傾向にあった。c) 全心不全死亡患者の基礎疾患は、高血圧；19 例、心房細動；9 例、慢性腎臓病；10 例、弁膜症；6 例、虚血性心疾患；6 例であった。d) 全心不全死亡患者の心不全病型分類は HFpEF；12 例、HFrEF；8 例であった。

**③ 循環器病高齢患者の生活習慣・医療・施設入所・生命予後に対して COVID-19 流行が与える影響の評価**

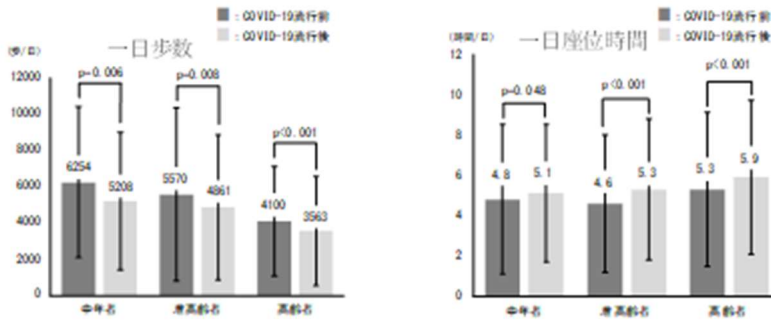
COVID-19 の流行による生活様式の変化と循環器疾患の予後に関する影響に関し評価を実施した。

心不全 Stage 分類別の

a) 1日の歩行数・歩行時間、1週間の運動日数、1日の座位時間



b) 年齢別の1日歩行数、1日座位時間

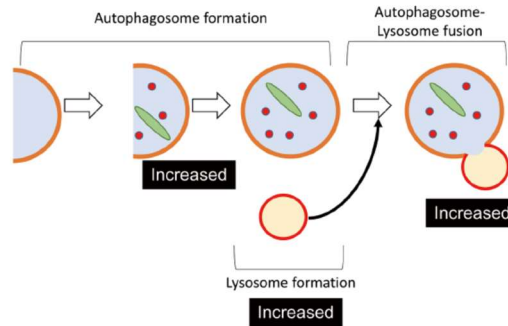
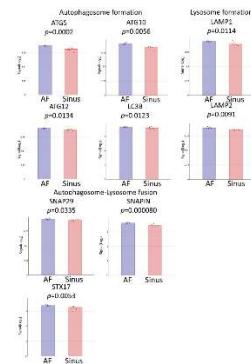


➡心不全Stage分類 A~Dの比較、および年齢（中年、准高齢者、高齢者）の3群に分類した比較に関しても、COVID-19流行前に比し、流行後では、運動習慣、一日歩数が有意に減少、座位時間は有意に増加していた。また、その流行前後の変化量は、どの群においても有意差は認めなかった。本結果を2つの国内論文誌に投稿し受理された

【研究計画 5. 心房細動維持におけるオートファジーの関与についての検討結果】

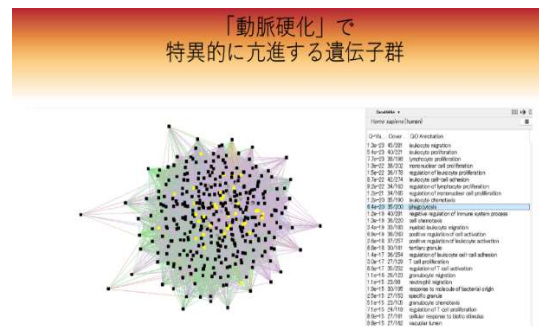
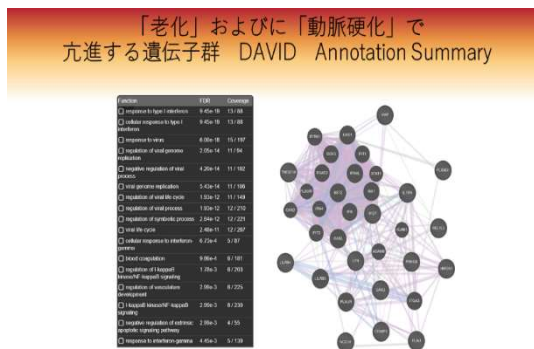
① 心房細動維持におけるオートファジーの関与についての検討結果

A) 心房細動患者で発現亢進した遺伝子 B) 本結果に基づくオートファジーの関与様式



➡オートファゴソーム形成に関与する ATG5・ATG10・ATG12・LC3B、そしてリゾソーム形成に関与する LAMP1・LAMP2、オートファゴソーム-リゾソーム融合に関与する SNAP29・STX17 の併せて 7 因子が、心房細動患者の左房に於いて発現亢進していることを国際誌に報告した (*Circ Rep.* 2023 Mar 24;5(4):114-122.)。また本研究は令和 5 年度・科学研究費助成事業 (科研費)・若手研究として採択された。

## ② 老化と動脈硬化における原因遺伝子解析



➡動脈硬化はインターフェロンをはじめとする細胞外からの影響を強く受けているという先行研究も支持した。しかし老化では著明な変化を認めないものの動脈硬化のみで変化が顕著だった遺伝子群では、ファゴサイトーシスが有意に変化しているパスウェイであったことを考え併せると、動脈硬化は単純な細胞老化ではなく、ファゴサイトーシスの亢進やリゾソームの過活動が関与している可能性を示唆した (第 55 回日本動脈硬化学会総会・2023 年 7 月・宇都宮)。

## D. 考察と結論

現在我々が作成している「循環器病を合併する高齢患者の縦断データベース」に基づく検討により、フレイルや認知症などの老年症候群と循環器疾患との間には、発症や増悪という観点より密接な相関性が認められることを、様々な解析結果より明らかとし得た。今後もデータ蓄積を継続することには十分な意義があると考えられる。

## E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表（主任研究者所属機関分のみ記載）

1. Kamihara T, Kinoshita T, Kawano R, Tanaka S, Toda A, Ohara F, Hirashiki A, Kokubo M, **Shimizu A**. Upregulated Genes in Atrial Fibrillation Blood and the Left Atrium. Karger Publishers 2024 Mar 7 Cardiology. doi: 10.1159/000537923. Online ahead of print. PMID: 38452746
2. Kamihara T, Tabuchi M, Omura T, Suzuki Y, Aritake T, Hirashiki A, Kokubo M, **Shimizu A**. Evolution of a Large Language Model for Preoperative Assessment Based on the Japanese Circulation Society 2022 Guideline on Perioperative Cardiovascular Assessment and Management for Non-Cardiac Surgery. Scholar One 2024 MAR 15 Circulation Reports. DOI:10.1253/circrep.CR-24-0019 LicenseCC BY-NC-ND 4.0
3. 原 克典、平敷 安希博、佐藤 健二、五十村 萌華、川村 皓生、植田 郁恵、橋本 駿、伊藤 直樹、上原 敬尋、小久保 学、**清水 敦哉**、加賀谷 斉 COVID-19 流行による心血管疾患患者の活動量の変化 ～心不全ステージ分類別の比較～ 心臓リハビリテーション (JJCR) 29 巻 3-4 号 Page229-235(2023.11)
4. 植田 郁恵、平敷 安希博、橋本 駿、杉岡 純平、佐藤 健二、川村 皓生、伊藤 直樹、上原 敬尋、小久保 学、**清水 敦哉**、加賀谷 斉 心血管疾患患者の再入院と関連する神経心理学的検査の探索的検討. 心臓リハビリテーション (JJCR) in press
5. 五十村 萌華、平敷 安希博、佐藤 健二、原 克典、川村 皓生、植田 郁恵、橋本 駿、伊藤 直樹、上原 敬尋、小久保 学、**清水 敦哉**、加賀谷 斉 COVID-19 流行下における心血管疾患患者の活動量変化に関する年代別解析 日本老年医学会雑誌 Japanese Journal of Geriatrics in press

2. 学会発表（主任研究者所属機関分のみ記載）

1. Hirashiki A, Kokubo M, **Shimizu A**, Arai H. Reduced daily steps walked and increased sedentary time under COVID-19 are associated with poorer prognosis in outpatients with cardiovascular disease. IAGG-AOR2023, June 13 2023 Yokohama
2. Kamihara T, Hirashiki A, Kokubo M, **Shimizu A**. Contradictory Autophagic Dynamics in Aging and Atrial Fibrillation: A Bioinformatics Analysis. IAGG-AOR2023, June 12 2023 Yokohama
3. Kokubo M, **Shimizu A**, Kamihara T, Hirashiki A, Arai H. Rising cardiac disease-related mortality rates in people aged over 90 years and 70–74 years old. IAGG-AOR2023, June 13 2023 Yokohama



4. Kokubo M, **Shimizu A**, Kamihara T, Hirashiki A, Arai H. Did the coronavirus disease 2019 pandemic affect deaths from cardiovascular diseases in Japan? ESC Congress 2023  
2023.8.27 Amsterdam
5. 平敷 安希博、上原 敬尋、小久保 学、**清水 敦哉**、荒井 秀典 加齢に伴う脳動脈硬化性変化と認知機能、心機能との関連 シンポジウム3 老化と動脈硬化 第55回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2023.7.8 宇都宮
6. 上原 敬尋、**清水 敦哉**、平敷 安希博、小久保 学、荒井 秀典 トランスクリプトーム解析を用いた老化と動脈硬化における原因遺伝子解析 第55回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2023.7.8 宇都宮
7. Hirashiki A, Kamihara T, Kokubo M, Hashimoto K, Kagaya H, **Shimizu A**. Exercise capacity and frailty are associated with cerebral white matter hyperintensity in older adults with cardiovascular disease. 循環器学のトピックスと心臓リハビリテーション-新たな研究領域の開拓 学術委員会特別企画シンポジウム パネルディスカッション3 微小循環の視点から from the perspective of microcirculation 第29回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2023.7.15 横浜
8. 上原 敬尋、平敷 安希博、橋本 駿、植田 郁恵、加賀谷 斉、小久保 学、**清水 敦哉** 高齢心不全患者における簡便なうつ評価ツールとしての「基本チェックリストうつ項目」の可能性 YIA セッション 第29回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2023.7.15 横浜
9. 大矢 湖春、平敷 安希博、橋本 駿、植田 郁恵、佐藤 健二、伊藤 直樹、**清水 敦哉**、加賀谷 斉 フレイルを有した高齢循環器患者におけるバランス練習ロボットの安全性と効果検証 サルコペニア・フレイル1 第29回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2023.7.15 横浜
10. 平敷 安希博、上原 敬尋、小久保 学、橋本 駿、植田 郁恵、加賀谷 斉、**清水 敦哉** 産学連携で開発した Balance exercise assist robot の入院を要した高齢心疾患患者に対する安全性と有効性 学術委員会特別企画シンポジウム 循環器学のトピックスと心臓リハビリテーション-新たな研究領域の開拓 第29回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2023.7.16 横浜
11. 谷奥 俊也、平敷 安希博、橋本 駿、植田 郁恵、伊藤 直樹、**清水 敦哉**、加賀谷 斉 呼吸機能障害を合併した高齢循環器疾患患者の特徴 第29回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2023.7.16 横浜
12. 原 克典、平敷 安希博、橋本 駿、植田 郁恵、**清水 敦哉**、加賀谷 斉 TAVI を施行した高齢患者に対し、多因子運動によりフレイルおよびADLが改善した1例 日本心臓リハビリテーション学会 第9回東海支部地方会 2023.11.19 岐阜
13. 平敷 安希博、橋本 駿、植田 郁恵、谷奥 俊也、山崎 栄晴、原 克典、大矢 湖春、五十村 萌華、柳澤 英樹、伊藤 直樹、上原 敬尋、小久保 学、**清水 敦哉** 国立長

寿医療研究センターにおける心臓リハビリテーション7年間の軌跡 日本心臓リハビリテーション学会 第9回東海支部地方会 2023.11.19 岐阜

14. 平敷 安希博、上原 敬尋、小久保 学、橋本 駿、植田 郁恵、清水 敦哉 Effects of COVID-19 on prognosis in Older Outpatients with Cardiovascular Disease. 第88回日本循環器学会学術集会 2024.3.9 神戸
15. 平敷 安希博、上原 敬尋、小久保 学、橋本 駿、植田 郁恵、清水 敦哉 Prolonged Sedentary times during the COVID-19 Pandemic is Associated with Poor Prognosis in Outpatients with Cardiovascular Disease. 第88回日本循環器学会学術集会 2024.3.10 神戸
16. 平敷 安希博、上原 敬尋、小久保 学、橋本 駿、植田 郁恵、清水 敦哉 Reduced Number of Daily Steps during the COVID-19 Pandemic is Associated with Poor Prognosis in Outpatients with Cardiovascular Disease. 第88回日本循環器学会学術集会 2024.3.8 神戸
17. 平敷 安希博、上原 敬尋、小久保 学、橋本 駿、植田 郁恵、清水 敦哉 Prognostic Significance of Serum Uric Acid in Older Adults Hospitalized with Cardiovascular Disease. 第88回日本循環器学会学術集会 2024.3.8 神戸
18. 栗脇 友子、山本 明子、荒木 三千枝、上原 敬尋、平敷 安希博、小久保 学、清水 敦哉 高カリウム血症31症例から紐解く Fantastic Four の時代に看護師に求められること 第88回日本循環器学会学術集会 2024.3.8 神戸
19. 田淵 克宗、上原 敬尋、竹嶋 智香子、河原 奈津実、平敷 安希博、小久保 学、清水 敦哉 外科病棟心不全療養指導士とA I非心臓手術における術前チーム医療における可能性 第88回日本循環器学会学術集会 2024.3.9 神戸
20. 橋本 駿、平敷 安希博、植田 郁恵、川村 皓生、上原 敬尋、清水 敦哉、加賀谷 斉 高齢心血管疾患患者における基本チェックリストと予後との関連の検討 第88回日本循環器学会学術集会 2024.3.10 神戸
21. 上原 敬尋、平敷安希博、小久保 学、清水 敦哉 Iron Kinetics and Lysosome might be Involved in the Onset and Persistence of Atrial Fibrillation. 第88回日本循環器学会学術集会 2024.3.8 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