

長寿医療研究開発費 平成 25 年度 総括研究報告

高齢者の認知機能低下に対する、心機能の向上を介した新規治療概念の構築（副題：PDE III阻害薬であるプレタールのもつ心拍数増加と強心作用に着目した、高齢者の認知機能低下に対する新規予防法・治療法の開発）（23－19）

主任研究者 清水敦哉 独立行政法人国立長寿医療研究センター
内科総合診療部 循環機能診療科 医長

研究要旨

既に老年医学の領域では、加齢とともに主に微小血管病変による慢性の脳虚血（脳低灌流）に起因した大脳白質病変が出現し増大することが明らかとされている。いっぽう循環器領域でも、加齢とともに左室収縮機能の保持された拡張障害に伴う心不全（DHF）が出現し進行することが明らかとされている。本研究では、従来“老化”に起因すると考えられてきた高齢者の脳の形態的な異常の進行に、加齢に伴って進行する左室拡張機能の低下が直接的に関与しているかどうかを検討する目的で、前期高齢患者(n=75名、平均年齢 69.3 ± 3.4)を対象として、大脳白質病変体積(WMLs)と左室拡張機能(E/E'比)の関連性を、E/E'比に基づく3群(E/E' < 8 (Low E/E'); 8 < E/E' < 15 (Middle E/E'); and E/E' > 15 (High E/E'))の群間解析によって検討した。その結果、左室拡張機能低下が高度な患者では、大脳白質病変体積が有意に増加していることを明らかとした(3.6 ± 3.0 mL in Low E/E', 5.4 ± 6.5 mL in Middle E/E', 12.1 ± 11.0 mL in High E/E' : $p=0.016$)。さらに直線回帰解析にて、脳白質病変体積と左心室拡張障害進行度の指標である E/E' との間には、ある程度の相関関係がある ($|R|=0.377$, $p=0.0009$) ことが確認された。従って高齢患者では、左室拡張機能の低下は大脳白質病変進行の関連因子であることが示唆された。

主任研究者

清水敦哉 独立行政法人国立長寿医療研究センター
内科総合診療部 循環機能診療科 医長

分担研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 第一脳機能診療科 医長
飯島 勝矢 東京大学 高齢社会総合研究機構 准教授
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・循環器内科講座 講師

研究期間 平成 23 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

A. 研究目的

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、認知機能の低下に対して、心機能に着目した新たな視点から、予防法や治療法を確立することを目的とした。このための基礎的検討として、大脳白質病変と心機能の関連性についての Cross-Sectional Study を施行した。

B. 研究方法

1) 対象者

本検討は 65 歳から 75 歳までの国立長寿医療研究センター・循環器科に通院中の患者を登録対象とした。これらの患者のうち、心不全患者、心不全入院既往のある患者、虚血性心疾患患者、心臓超音波検査にて EF<50%の収縮障害を有する患者や大動脈弁や僧房弁に有意な異常を伴うことが確認された心臓弁膜症患者、心房細動患者、脳血管障害既往のある者、神経変性疾患を合併している患者、認知機能の低下している患者 (MMSE \leq 25)、頸動脈超音波検査にて 50%以上の狭窄を有することが判明した患者、癌合併患者は除外した。なお MRI を施行し得ない患者も除外した。

2) 研究デザイン・対象者

登録期間は平成 23 年 4 月～平成 26 年 3 月である。全ての参加者から、文書による informed consent を得た。登録後 2 か月以内に、T1,T2 強調 MRI、心臓超音波検査により EF 及び E/E'、頸部超音波検査、PWV、血液生化学検査 (BNP、HbA1c)、血圧、BMI を評価した。脳主幹動脈病変に起因した脳梗塞患者は、2 名の放射線科専門家による頭部 MRI 判読によって検討対象から除外された。次に全例に、高次脳機能検査 (MMSE, WMS-R1, WMS-R2, RCPM, TMT-A, TMT-B) を施行した。また鬱に関しても GDS を用いて評価した。初期登録は 81 名であったが、そのうち心房細動患者 3 名、また脳主幹動脈病変に起因した脳梗塞が確認されたものが 1 名、心臓超音波検査にて EF<50%の収縮障害を有する患者が 2 名の、合計 6 名が除外され、最終的に 75 人(平均年齢 69.4 \pm 3.4 歳)が検討対象者となった。

3) 解析時疾患定義

高血圧患者：既に降圧治療を継続している者、外来受診時の診察室血圧が異なる 2 度の機会とも 140/90 を越えていた者、あるいは 24 時間 ABPM で平均血圧が 135/85 を越えていた者。糖尿病患者：既に糖尿病に対して投薬治療が継続されている者、あるいは HbA1c が 6.0 を越えていた者。

(倫理面への配慮):

何れも患者対象の検討であり施設内の倫理委員会の承認を得ておこなった。対象患者は「疫学研究に関する倫理指針」及び「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、研究参加に

関する同意が得られた上で登録している。なお同意書の取得時には、説明者は各倫理委員会で承認を受けた説明文書を用いて適切かつ十分な説明を行っており、説明を受ける者の自由意思に基づき同意を得た。

C. 研究結果

1) 患者背景：

表 1 に全対象者のデータを示す。WMH 進行と DHF 進行の、共通の独立危険因子である HT、DM、年齢と、DHF 進行のみの独立危険因子である性別（女性）、BMI（肥満）を記載した。表の通り、HT、DM、年齢、性別、BMI とも、統計学的な有意差は 3 群間で確認されなかった。

表 1

| | Total | E/E'≤8 | 8<E/E'<15 | 15≤E/E' |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Number | 75 | 10 | 51 | 14 |
| Males | 36 | 8 | 22 | 6 |
| Age, years | 69.3 ± 3.4 | 69.1 ± 2.1 | 69.2 ± 3.6 | 69.6 ± 3.3 |
| Hypertension (n) | 55 | 6 | 37 | 12 |
| Diabetes mellitus (n) | 10 | 0 | 6 | 4 |
| IMT (mm) | 0.67 ± 0.11 | 0.65 ± 0.11 | 0.66 ± 0.10 | 0.73 ± 0.15 |
| PWV (cm/s) | 1816 ± 307 | 1665 ± 267 | 1835 ± 308 | 1853 ± 319 |
| BMI (kg/m ²) | 23.4 ± 3.9 | 22.3 ± 2.3 | 23.2 ± 3.4 | 24.6 ± 3.9 |
| Echocardiographic data | | | | |
| EF (%) | 65.7 ± 4.3 | 64.2 ± 1.6 | 65.6 ± 4.8 | 67.1 ± 3.4 |
| E/E' | 11.8 ± 3.5 | 7.1 ± 0.4* | 11.1 ± 1.9* | 17.4 ± 2.2* |
| BNP (pg/mL) | 29.9 ± 36.0 | 23.1 ± 20.2 | 26.2 ± 29.7 | 47.7 ± 57.1 |

*p < 0.01. IMT, carotid intimal media thickness; PWV, pulse wave velocity; BMI, body mass index; EF, ejection fraction; E/E', ratio of early diastolic mitral inflow (E) to early diastolic mitral annular tissue velocity (E'); BNP, plasma B-type natriuretic peptide.

2) 大脳白質病変は左室拡張障害が高度な患者で増大する：

表 2 に 3 群間での大脳白質病変の総和(WMLs)、脳質周囲白質病変(PVLs)、深部白質病変(DWMLs)を提示する。いずれの病変とも、E/E'値が高くなるにつれて増加することが確認された。

表 2

| | Total | E/E'≤8 | 8<E/E'<15 | 15≤E/E' |
|------------|-----------|------------|------------|--------------|
| WMLs (mL) | 6.4 ± 7.6 | 3.6 ± 3.0* | 5.4 ± 6.5* | 12.1 ± 11.0* |
| PVLs (mL) | 5.6 ± 6.8 | 3.4 ± 2.7* | 4.8 ± 5.8* | 10.2 ± 10.1* |
| DWMLs (mL) | 0.8 ± 1.4 | 0.2 ± 0.3* | 0.6 ± 1.0* | 1.9 ± 2.2* |

*p < 0.05. WMLs, white matter lesions; PVLs, periventricular white matter lesions; DWMLs, deep subcortical white matter lesions.

3) 高次脳機能は左室拡張障害の進行に伴って低下する傾向をもつ：

表 3 に 3 群間での高次脳機能を示す。3 群比較では統計学的な有意差は得られなかったものの、左室拡張障害の進行に伴って高次脳機能が低下する傾向は確認された。なお E/E'≤8 と 8<E/E' の 2 群間での比較では、MMSE (29.0 ± 0.9, 28.2 ± 2.0, p=0.040)、GDS (1.2 ± 0.9, 3.6 ± 2.6, p < 0.001) で有意な違いが、また TMT (B) (96.5 ± 27.8, 119.6 ± 48.9, p=0.151), TMT (B-A) (51.9 ± 26.7, 71.6 ± 41.5, p=0.151), RCPM (29.7 ± 2.4, 28.0 ± 4.6, p=0.091) と、より一層顕著な違いが確認された。

表 3

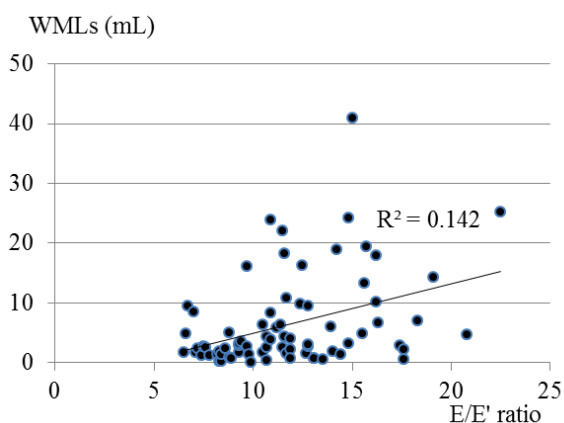
| | Total | E/E'≤8 | 8<E/E'<15 | 15≤E/E' |
|--------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| MMSE | 28.3 ± 1.9 | 29.0 ± 0.9 | 28.2 ± 1.8 | 27.9 ± 2.7 |
| Logical Memory (1) | 21.4 ± 7.0 | 22.0 ± 5.2 | 21.8 ± 6.8 | 19.0 ± 8.6 |
| Logical Memory (2) | 20.0 ± 7.6 | 20.8 ± 6.5 | 20.6 ± 7.4 | 17.1 ± 9.1 |
| RCPM | 28.3 ± 4.4 | 29.7 ± 2.4 | 28.4 ± 4.5 | 26.5 ± 4.7 |
| TMT-A (s) | 47.4 ± 14.4 | 44.6 ± 10.8 | 47.1 ± 14.8 | 51.3 ± 15.7 |
| TMT-B (s) | 116.3 ± 47.0 | 96.5 ± 27.8 | 117.7 ± 48.9 | 126.6 ± 50.6 |
| TMT(B-A)(s) | 69.0 ± 40.2 | 51.9 ± 26.7 | 70.6 ± 42.4 | 75.3 ± 39.0 |
| GDS | 3.2 ± 2.6 | 1.2 ± 0.9* | 3.4 ± 2.5* | 4.2 ± 3.0* |

*p < 0.01. MMSE, Mini-Mental State Examination; Logical Memory, logical memory in the revised Wechsler Memory Scale test; RCPM, Raven's Coloured Progressive Matrices; TMT, Trail-Making Test; GDS, Geriatric Depression Scale.

4) 左室拡張障害と大脳白質病変量の関連性：

左室拡張不全の進行度は、心臓超音波検査により得られた E/E' を指標とした。本分類は 2007 年の European Heart Journal に基づき設定した。図 1 に E/E' 値と大脳白質病変の総和 (WMLs) の関連性を提示する。

図 1.



上図より明らかなおおりに、脳白質病変体積と左室拡張障害進行度の指標である E/E' との間には、ある程度の相関関係がある ($|R|=0.377$ 、 $p=0.0009$) ことが確認された。

D. 考察

これまでの検討から、大脳白質病変および左室拡張障害は、加齢・糖尿病・高血圧症などの背景因子が病態の発症と進行に深く関わっていることが明らかとされているため、本検討結果が両病態の背景因子の共通性を単に追認する結果であったものであった可能性を、現段階では否定できない。

一方で、慢性的な低心機能患者では脳血流自動調節機能が低下し、脳が慢性的な虚血状態に陥ることを示唆する報告が近年蓄積されつつある。そして、左室拡張障害では心房からの左室流入血流の減少により心拍出量が低下すること、また大脳白質病変の主要な成立メカニズムが慢性的な脳血流低下であることを併せて考えると、左室拡張障害の進行と大脳白質病変量の進行との間に相関性が認められた機序が、単なる背景因子の共通性ではなく、心拍出量の低下が脳血流低下を介して大脳白質病変の出現や増加に関与したと解釈することもできる。この点については、対象者を 150 名にまで拡大して現在解析途上にある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 英語原著論文発表

【平成 25 年度】

1. **Shimizu A**, Sakurai T, Mitsui T, Miyagi M, Nomoto K, Kokubo M, Bando K Y, Murohara T, Toba K : Severity of left ventricular diastolic dysfunction correlates with volume of cerebral white matter hyperintensities in elderly patients without cardiovascular or cerebrovascular disease. *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.
3. Nomoto K, **Shimizu A**, Mitsui T, Miyagi M, Kokubo M, Bando K Y, Murohara T : Angiotensin receptor blockers inhibit the onset of de novo malignant tumors : 投稿中
4. **Shimizu A**, Arahata A, Kato T, Mori K, Miyagi M, Nomoto K, Kokubo M, Hayashi M, Sakurai T, Hattori H, Inden Y, Akishita M, Toba K, Murohara T: Subclinical cardiac dysfunction causes a chronic reduction of cerebral blood flow in elderly patients; cardiac function may be a key role in cerebral blood flow autoregulation:投稿中

【平成 24・23 年度】

該当なし

2. 和文・その他の文献

【平成 25 年度】

1. 宮城元博、**清水敦哉**；すぐに使える高齢者総合診療ノート；日本医事新報社 2013 256-61
2. **清水敦哉**；慢性疾患における薬剤アドヒアランス向上の工夫(慢性疾患における薬剤アドヒアランスを向上させる工夫・高血圧)；PROGRESS IN MEDICINE 2013,(6): 41-48

【平成 24 年度】

1. **清水敦哉**、新畑豊；高齢期における生活習慣病 長寿医療財団報告書 2013, 3 月：113-123

【平成 23 年度】

1. **清水敦哉**；高齢者心不全と認知機能:Geriatric Medicine 老年医学（特集：高齢者の心不全）2012;50(1)；ライフサイエンス

3. 学会発表

【国際学会】

【平成 23-25 年度】

1. **Shimizu A**, Miyagi M, Nomoto K, Kokubo M, Inden Y, Akishita M, Toba K, Murohara T : Impaired autoregulation of cerebral blood flow in patients with low-normal cardiac output. 85th American Heart Association Scientific Sessions 2012 (Los Angeles)
2. Nomoto K, Miyagi M, Kokubo M, **Shimizu A**, Murohara T : ARBs inhibit de novo onset of

malignant tumors, and Candesartan has a superior inhibitory effect compared with the others :
American Heart Association Scientific Sessions 2012 (Los Angeles; 2012. 11. 4)

- 3) Nomoto K, Miyagi M, Kokubo M, **Shimizu A**, Murohara T : Angiotensin receptor blockers inhibit the onset of denovo malignant tumors : *24th Scientific Meeting of International Society of Hypertension (Sydney; 2012. 10. 3)*

【国内学会】

【平成 25 年度】

- 1) M. Miyagi, T. Mitsui, K. Nomoto, M. Kokubo, A. Shimizu, H. Ishii, K. Toba, T. Murohara: Correlation between renal function and coronary plaque composition at non-culprit Lesions 第 22 回日本心血管インターベンション治療学会・学術集会、2013 年 7 月 (神戸)
- 2) 宮城 元博, 三井 統子, 野本 憲一郎, 小久保 学, 清水 敦哉:冠動脈プラーク形態と炎症系サイトカインの相関について;VH-IVUS による研究: 第 61 回日本心臓病学会学術集会、2013 年 9 月 (熊本)
- 3) 堀 博和、宮城 元博、三井 統子、野本 憲一郎、小久保 学、清水 敦哉: 3 剤による抗血栓療法により SAT の状況を打開できたがその後脳出血を合併した症例: 日本循環器学会第 142 回東海・第 127 回北陸合同地方会、2013 年 11 月 (金沢)
- 4) M. Miyagi, T. Mitsui, K. Nomoto, M. Kokubo, A. Shimizu, H. Ishii, K. Toba: Correlation between Plaque Instability and Inflammatory Mediators: 第 77 回日本循環器学会学術集会、2013 年 3 月 (横浜)

【平成 24 年度】

- 1) Miyagi M, Nomoto K, Kokubo Manabu, **Shimizu A**, Ishii H, Murohara T : Correlation Between Plaque Instability and Inflammatory Mediators (such as Cytokines and Oxidative Stress): Virtual Histology Intravascular Ultrasound Study.第 77 回日本循環器学会総会 (横浜)
- 2) 宮城 元博、野本 憲一郎、小久保 学、清水 敦哉、鳥羽 研二 : 後期高齢者の冠動脈硬化の特性の解明 ; 血管内超音波を用いて:第 54 回日本老年学会学術集会 (東京)
- 3) 清水 敦哉、宮城 元博、野本 憲一郎、小久保 学、清水 敦哉、鳥羽 研二 : 心 - 脳連関に関する検討 : 第 54 回日本老年学会学術集会 (東京)

【平成 23 年度】

- 1) Miyagi M, Nomoto K, Kokubo Manabu, **Shimizu A**, Ishii H, Murohara T : Impact of Monocyte Chemoattractant Protein-1 on Coronary Plaque Instability: Virtual Histology Intravascular Ultrasound Study 第 76 回日本循環器学会総会 (福岡)
- 2) Miyagi M, Nomoto K, Kokubo Manabu, **Shimizu A**, Ishii H, Murohara T : The Correlation Between Plaque Instability and Inflammatory Mediators (such as Cytokines and Oxidative Stress) 第 21 回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 (新潟)
- 3) Miyagi M, Nomoto K, **Shimizu A**, Ishii H, Murohara T : Predictors of Exerting Impact on Coronary Plaque Composition at Angiographically Severe Lesions; Intravascular Ultrasound (IVUS) Study. 第 43 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、札幌

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