

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08910

研究課題名(和文) 超高齢者の高血圧治療管理基準値の設定

研究課題名(英文) Research about optimal target blood pressure in very old population

研究代表者

神出 計 (Kamide, Kei)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80393239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者長期縦断疫学(SONIC)研究における、70,80,90歳の対象者における認知機能障害やフレイルなど老年症候群をアウトカムにすることで健康寿命延伸のための各年代の高血圧治療管理基準を明らかにすることを目的とした。解析の結果、70歳ではSBPが高いほどに、90歳ではSBPが低いほどに認知機能が低下していた。SBPが低い程認知機能が高くなる傾向は、降圧薬服用をしていない非フレイル群のみにしか認められず、降圧薬を服用しているフレイル群においてはDBPが低い程に有意に認知機能が低くなる傾向が認められた。超高齢者およびフレイル者での過降圧は認知機能の低下をもたらす可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to investigate the association of blood pressure (BP) level with physical frailty status and cognitive function among 70, 80 and 90 years old community dwelling Japanese. Community-dwelling older people aged  $70 \pm 1$  ( $n=1000$ ),  $80 \pm 1$  ( $n=978$ ) and  $90 \pm 1$  ( $n=272$ ) years participated in the invitation survey, SONIC study. BP, grip strength, 8-foot gait speed and cognitive function (MOCA-J) were examined on site. The physical frailty was assessed by the CHS criteria. Trend-analysis showed that subjects with higher SBP had lower MOCA-J score in age 70 years and subjects with lower SBP had lower MOCA-J score in age 90 years. These significant trends were seen only in the participants with antihypertensive treatment. Frailty status modified these trends. According to these results, BP target values should be set up by considering age differences. The causal relationship should be clarified whether the cognitive decline is caused by excessive reduction of BP.

研究分野：老年医学

キーワード：超高齢者 高血圧治療 認知機能障害 フレイル 管理基準

### 1. 研究開始当初の背景

我が国では今後、後期高齢者・超高齢者が非常に増加するためこれらに対する高血圧などの生活習慣病の診療が医療の中で大きなウェイトを占める。しかしながら超高齢者に対する高血圧の治療管理基準に対するエビデンスは乏しいため、超高齢者が非常に多い我が国においてエビデンスに基づく血圧管理目標値の設定は重要である。また高血圧や糖尿病といった生活習慣病は認知症、フレイルといった老年症候群との密接な関連が指摘されているため、健康寿命に直結する認知症やフレイルを起こさない高血圧管理基準を明らかにすることも非常に重要である。

### 2. 研究の目的

本研究は高血圧治療に関して、我々が健康長寿の要因探求のために行っている高齢者長期縦断疫学(SONIC)研究における、70,80,90歳の対象者における認知機能障害やフレイルなど老化関連疾患の発症・進展をアウトカムにした解析することで健康寿命延伸のための各年代の高血圧治療管理基準を明らかにする。

### 3. 研究の方法

対象者は SONIC 研究に参加した地域住民 70±1 歳 1000 人、80±1 歳 973 人、90±1 歳 272 人である。調査会場にて、血圧および軽度認知障害に鋭敏な MoCA-J による認知機能検査、握力と歩行速度を測定した。血圧値を収縮期血圧(SBP): ≤119, 120-139, 140-159, ≥160mmHg、拡張期血圧(DBP): ≤69, 70-79, 80-89, ≥90mmHg に分類し MoCA-J 得点 (MoCA) との関連を横断的に検討した。さらに握力と歩行速度より身体的フレイル有無を判定し、フレイル有無別に血圧値と認知機能の関連を検討した。これに加え、各年代の3年後調査に参加した対象者について MoCA を評価し、それぞれの血圧レベル別に MoCA 低下の程度を縦断的に比較した

### 4. 研究成果

横断的解析では、血圧平均値は 70 歳 140/79mmHg, 80 歳 146/77, 90 歳 140/72、身体的フレイル有 143/76, 無 143/79 であった。MoCA 平均値は 70 歳 23.5 点、80 歳 21.8、90 歳 18.1、フレイル有 21.3, 無 23.3 であった。傾向検定の結果 70 歳において SBP が高いほど有意に MoCA は低く、逆に 90 歳では SBP が低いほど MoCA は低いという傾向が示された。降圧薬内服有無で層別した場合、内服群にのみ同様の傾向を認めた。DBP では全年代に MoCA との関連はなかった。全年代を身体的フレイル有無別で検討したところ、非フレイル群では SBP が高いほど MoCA は低い、この関連性は降圧薬なし群のみで認められた。また、フレイル群の服薬あり群では DBP が低いほど MoCA が有意に低い傾向であった。次に縦断的解析において、3 年

後に認知機能が低下した者は 70 歳 37.9%、90 歳 41.2%であった。認知機能低下者の割合は、SBP レベル別に比較した場合に差はなく、ベースライン認知機能と 3 年後低下量にも相関は認められなかった。90 歳で 3 年後認知機能が低下した者の変化量については、ベースライン SBP が高い程に認知機能低下量が大きくなる傾向が有意に認められた。70 歳ではこれらの関連はみられなかった。3 年後の追跡率が約 60%と低かったことが縦断解析の結果に影響した可能性がある。

70 歳では SBP が高いほどに認知機能が低いという関連性が認められたが、90 歳では SBP が低いほどに認知機能が低くなるという逆の関連性が認められた。また、SBP が低い程認知機能が高くなる傾向は、降圧薬服用をしていない非フレイル群のみにしか認められず、さらに降圧薬を服用しているフレイル群においては DBP が低い程に有意に認知機能が低くなる傾向が認められた。これらの結果から、超高齢者およびフレイル者での過降圧は認知機能の低下をもたらす可能性が横断的解析で示唆された。これより特に超高齢者では SBP で 120mmHg 未満の降圧は認知機能を悪化させる可能性があるため年代ごとに降圧基準値を設定することが重要であることが示唆された。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. Nagasawa M, Takami Y, Akasaka H, Kabayama M, Maeda S, Yokoyama S, Fujimoto T, Nozato Y, Imaizumi Y, Takeda M, Itoh N, Takeya Y, Yamamoto K, Sugimoto K, Nakagawa T, Masui Y, Arai Y, Ishizaki T, Ikebe K, Gondo Y, Kamide K, Rakugi H. High plasma adiponectin levels are associated with frailty in a general old-old population: The SONIC study. *Geriatr Gerontol Int* 2018 (in press)
2. Ryuno H, Kamide K, Gondo Y, Kabayama M, Oguro R, Nakama C, Yokoyama S, Nagasawa M, Maeda-Hirao S, Imaizumi Y, Takeya M, Yamamoto H, Takeda M, Takami Y, Itoh N, Takeya Y, Yamamoto K, Sugimoto K, Nakagawa T, Yasumoto S, Ikebe K, Inagaki H, Masui Y, Takayama M, Arai Y, Ishizaki T, Takahashi R, Rakugi H. Longitudinal Association of Hypertension and Diabetes Mellitus with Cognitive Functioning in a General 70-year-old Population: The SONIC Study. *Hypertens Res* 40:665-670: 2017.
3. Ryuno H, Kamide K, Gondo Y, Kabayama M, Sugimoto K, Ikebe K, Ishizaki T, Arai Y, Rakugi H. Reply to 'Differences in the association between high blood pressure and cognitive functioning among the general

Japanese population aged 70 and 80 years'.  
*Hypertens Res* 40:302-303:2017.

4. Ryuno H, Kamide K, Gondo Y, Nakama C, Oguro R, Kabayama M, Kawai T, Kusunoki H, Yokoyama S, Imaizumi Y, Takeya M, Yamamoto H, Takeda M, Takami Y, Itoh N, Yamamoto K, Takeya Y, Sugimoto K, Nakagawa T, Ikebe K, Inagaki H, Masui Y, Ishizaki T, Takayama M, Arai Y, Takahashi R, Rakugi H. Differences of Association between High Blood Pressure and Cognitive Functioning among General Japanese Population Aged 70 and 80 Years: The SONIC Study *Hypertens Res* 39:557-563:2016.

5. Morris BJ, Chen R, Donlon TA, Evans DS, Tranah GJ, Parimi N, Ehret GB, Newton-Cheh C, Seto T, Willcox DC, Masaki KH, Kamide K, Ryuno H, Oguro R, Nakama C, Kabayama M, Yamamoto K, Sugimoto K, Ikebe K, Masui Y, Arai Y, Ishizaki T, Gondo Y, Rakugi H, Willcox BJ. Association analysis of *FOXO3* Longevity Variants with Blood Pressure and Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 29:1292-1300:2016.

〔学会発表〕(計 8 件)

1. Kabayama M, Kamide K, Gondo Y, Sugimoto K, Masui Y, Ishizaki Y, Arai Y, Rakugi H The Association of Blood Pressure with Frailty among Community-Dwelling Older People. The 21<sup>ST</sup> IAGG World Congress of Gerontology & Geriatrics. 2017年7月23 - 27日 San Francisco, California, USA

2. 澤山泰佳, 樺山 舞, 榎藤恭之, 龍野洋慶, 関口敏彰, 清重映里, 赤木優也, 山本浩一, 杉本 研, 池邊一典, 新井康通, 増井幸恵, 石崎達郎, 樂木宏実, 神出 計 地域一般住民高齢者における喫煙と認知機能 生活習慣病の関与:SONIC研究 第53回日本循環器病予防学会学術集会 2017年6月16~17日 京都

3. 澤山泰佳, 樺山 舞, 龍野洋慶, 杉本 研, 榎藤恭之, 増井幸恵, 新井康通, 石崎達郎, 樂木宏実, 神出 計 生活習慣病を有する地域一般住民高齢者における喫煙が認知機能に与える影響について:SONIC研究 第59回日本老年医学会学術集会 2017年6月14~16日 名古屋

4. 前田聡美, 竹屋 泰, 赤坂 憲, 山本浩一, 杉本 研, 榎藤恭之, 石崎達郎, 新井康通, 神出 計, 樂木宏実 高齢地域住民におけるA/G比と認知機能との関連 (SONIC研究) 第59回日本老年医学会学術集会 2017年6月14~16日 名古屋

5. 永澤元規, 鷹見洋一, 竹屋 泰, 杉本 研, 山本浩一, 樺山 舞, 池邊一典, 榎藤恭之, 神出 計, 樂木宏実 高齢者におけるフレイルと血中アディポネクチン濃度についての検討 SONIC研究 第59回日本老年医学会学術集会 2017年6月14~16日 名古屋

6. 樺山 舞, 神出 計, 龍野洋慶, 榎藤恭之, 山本浩一, 杉本 研, 増井幸恵, 新井康通, 石崎達郎, 樂木宏実 高齢者における血圧値と認知機能

の年代別関連性の検討 (SONIC研究) 第59回日本老年医学会学術集会 2017年6月14~16日 名古屋

7. 樺山 舞, 神出 計, 龍野洋慶, 中間千香子, 横山世理奈, 永澤元規, 平尾聡美, 小黒亮輔, 山本浩一, 杉本 研, 樂木宏実: 身体的フレイル指標および高次生活機能をアウトカムとした高齢者高血圧の治療における高圧下限値の検討 SONIC研究 第39回日本高血圧学会総会 平成28年9月30日~10月2日 仙台

8. Kabayama M, Kamide K, Gondo Y, Masui Y, Ryuno H, Nakaga T, Yamamoto K, Sugimoto K, Ikebe K, Arai Y, Ishizaki T, Rakugi H. The Association of The Blood Pressure with Frailty Indications among Community-Dwelling Older Man with or Without Antihypertensive Treatment. Hypertension Seoul 2016. Sep.24-29,2016 Seoul KOREA.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1)研究代表者  
神出 計 (KAMIDE, Kei) 大阪大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 80393239

(2)研究分担者  
樂木 宏実 (RAKUGI, Hiromi) 大阪大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 20252679

(3)連携研究者  
榎藤 恭之 (GONDO, Yasuyuki) 大阪大学・大学院人間科学研究科・准教授

研究者番号：40250196

池邊 一典 (IKEBE, Kazunori) 大阪大学・  
大学院歯学研究科・教授  
研究者番号：70273696

石崎 達郎 (ISHIZAKI, Tatsuro) 地方独立  
行政法人東京都健康長寿医療センター研究  
所・部長  
研究者番号：30246045

新井 康通 (ARAI, Yasumichi) 慶應義塾大  
学医学部・講師  
研究者番号：20255467

増井 幸恵 (Masui, Yukie) 地方独立行政法  
人東京都健康長寿医療センター研究所・研  
究員  
研究者番号：10415507

樺山 舞 (KABAYAMA, Mai) 大阪大学・大学  
院医学系研究科・助教  
研究者番号：50635498

杉本 研 (SUGIMOTO, Ken) 大阪大学・大学  
院医学系研究科・講師  
研究者番号：20437403

山本 浩一 (YAMAMOTO, Kouichi) 大阪大学・  
大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：00528424

小黑 亮輔 (OGURO, Ryouzuke) 大阪大学・  
大学院医学系研究科・特任助教  
研究者番号：70630705

(4)研究協力者  
なし