

令和元年9月4日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19298

研究課題名(和文)心不全における認知機能低下の機序解明と予後との関連

研究課題名(英文) Mechanism elucidation of cognitive cognitive impairment and its association with prognosis in heart failure

研究代表者

木田 圭亮 (Kida, Keisuke)

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60465432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：Me-CDTによる認知機能のスクリーニングを行なった心不全患者202例(平均年齢 70 ± 11 歳)のうち、130名(64%)が8.5点以下で認知症の疑い、9点以上の正常は72名(36%)であった。心不全患者の認知機能低下と再入院の関連について予後調査を施行し、3年間では関連を認めなかったが、1年以内での心不全再入院において、再入院群の方が有意差にMe-CDTの点数が低下していた(5.8 ± 2.5 , $7.1 \pm 2.$, $p=0.04$)

研究成果の学術的意義や社会的意義

Me-CDTによる認知機能のスクリーニングを行なった心不全患者202例(平均年齢 70 ± 11 歳)のうち、130名(64%)が8.5点以下で認知症の疑い、9点以上の正常は72名(36%)であり、高率に認知機能低下という結果であった。心不全の再入院における認知機能低下は重要なファクターであり、かつAGEsであるペントシジンは認知機能や心不全再入院と関連を認めた。フレイルの一要素である認知症、特に軽度認知障害(MCI; mild cognitive impairment)については、まずはスクリーニングが重要であり、今後は前向き介入により心不全再入院が可能な検証が必要である。

研究成果の概要(英文)：Of the 202 patients taking the screening test for dementia (mean age, 70 ± 11 years old), 130 patients were diagnosed as having dementia (the score < 8.5 , 64%), whereas 72 patients are identified within the normal range (the score ≥ 9.0 , 36%). The prognostic survey on the association between cognitive decline and HF rehospitalization had no association in 3 years, although, the readmitted patients in 1 year revealed the significantly lower Me-CDT scores (5.8 ± 2.5 , 7.1 ± 2.4 , $p = 0.04$).

Cognitive decline played a crucial factor in HF rehospitalization. Pentosidine, AGEs, was also associated with cognitive function and HF rehospitalization. Dementia, one of the Frail factors, should be screened; in particular, the screening test for MCI will be indispensable in a prospective intervention to verify whether HF rehospitalization is required or not.

研究分野：心不全

キーワード：軽度認知障害 認知的フレイル スクリーニング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国は、超高齢化社会を迎え、2055年には高齢化率は40.5%に達し、国民の2.5人に1人が65歳以上の高齢者となる社会が到来する。慢性心不全は高血圧、虚血性心疾患、心筋症などの器質的心疾患の終末像であり、その患者さんの多くが高齢者であり、さらに年齢とともに心不全になることが知られている。高齢心不全患者は増加の一途をたどっており、今後さらに増加していくことが予想され、今や高齢者の慢性心不全は我が国における主要な社会問題となった。特に、65歳以上の人口が2005年から2035年までに増加する上位10都市に、当院の医療圏である横浜市(第1位)、川崎市(第6位)がランクインしており、高齢者の心不全は当院においても重要な課題となっている。

高齢者心不全は、単に心臓そのものの不全心の問題だけではなく、高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病に加えて、慢性腎臓病、貧血、COPD、骨粗鬆症などの心臓以外の合併症を多く抱えていることと、独居や老老介護など社会的な問題もある。中でも、認知症は今後さらに重要になると考えている。また、近年では軽度認知障害(MCI;mild cognitive impairment)が注目され、心不全管理においても、明らかな認知症よりもMCIをスクリーニングにより早期発見することが重要と考えている。認知症の原因として、終末糖化産物(AGEs)であるペントシジンが注目され、糖尿病、高血圧など生活習慣病との関連が報告されている。特に、高齢者心不全は左室駆出率の保たれた心不全が多いのが特徴で、治療薬もないため、以前と比較しても予後は改善しておらず、本研究の結果が新たな治療戦略の1つになり得る可能性があり、本研究は、左室駆出率の保たれた心不全に注目している。

2. 研究の目的

高齢者心不全は超高齢化社会を迎えた我が国において主要な社会問題であり、不全心の問題だけではなく、心臓以外の合併症を多く抱えている。中でも、認知症は今後さらに重要になると考えている。また、近年では軽度認知障害(MCI;mild cognitive impairment)が注目され、心不全管理においても、明らかな認知症よりもMCIをスクリーニングにより早期発見することが重要と考えている。認知症の原因として、終末糖化産物(AGEs)であるペントシジンが注目され、糖尿病、高血圧など生活習慣病との関連が報告されている。特に、高齢者心不全は左室駆出率の保たれた心不全が多いのが特徴で、そのメカニズムは不明な点が多い。

3. 研究の方法

対象：急性心不全で入院している退院前の心不全入院患者。

デザイン：心不全患者における認知症の機序解明について、認知症の評価と終末糖化産物(AGEs)であるペントシジンの測定を行い、関連について検討する。また、心不全再入院や心血管関連死などの心血管イベントの予後追跡調査を行う。

評価項目：以下の項目について測定する。

採血；神経体液性因子(脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、高感度CRP)、サイトカイン(高感度TNF- α 、IL-6)やcollagen N-terminal propeptide(P-NT)、Metalloproteinase(MMPs)、Tissue Inhibitor of MMP(TIMPs)と終末糖化産物(AGEs)であるペントシジン。

心臓超音波検査；仰臥位にて超音波装置(vivid E9;GE 横河メディカルシステム社製またはiE33;フィリップスエレクトロニクスジャパン社製)を使用し、心機能(左室駆出率、strain解析など)を測定し、左室駆出率の保たれた心不全を左室駆出率40%以上と定義する。

改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R);最も使用頻度の高い認知症のスクリーニングテストのひとつ。設問は9問で、所要時間も5分程度である。

Mini-Mental State Examination (MMSE); 設問は 11 問であり, 動作性の課題を含むため、所要時間は 10-15 分程度を要する。

□Memory-entailed clock drawing test (Me-CDT); 時計描画テストに近時記憶、見当識の要素を加えた、パソコンを使用した 3 分間で実施可能な認知症診断テストである。

予後追跡調査; 心不全再入院、心血管関連死などの心血管イベント

倫理面への配慮

本研究は、本学の生命倫理委員会での承認(第 1735 号)を得ている。試験実施に係るデータ類及び同意書等を扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

研究意義

欧米では、認知症は心不全の再入院のリスクであると報告されている(Dodson 2013)ものの、日本人でのデータは未だない。また、心不全患者における認知症とペントシジンの関連、再入院リスクであるという報告は未だない。そこで今回我々は、心不全入院患者を対象に認知症のスクリーニングとペントシジンを測定し、特に再入院に注目して心不全と認知症の関連について検討したい。日本人の心不全患者においても同様な結果を期待しているが、左室駆出率の低下した心不全と保たれた心不全での検討はされておらず、異なった結果が得られた場合は、その差異を検討することで、更なる課題を見出すことができる可能性もあり、大変興味深いと考えている。特に、左室駆出率の保たれた心不全のメカニズムは不明な点が多く、これまで多くの心不全治療薬において臨床試験が行われてきたが、いずれの薬剤においても予後改善効果はなく、本研究の結果が新たな治療戦略の 1 つになり得る可能性がある。

4 . 研究成果

(1) Me-CDT による認知機能のスクリーニングを行なった心不全患者 202 例(平均年齢 70 ± 11 歳)のうち、130 名(64%)が 8.5 点以下で認知症の疑い、9 点以上の正常は 72 名(36%)であった。MMSE による評価でも同様に 145 名(72%)が 27 点以下で軽度認知機能障害、121 名(60%)が 23 点以下で認知症の疑いであり、認知機能の低下が高率に存在することが示唆された。また、Me-CDT と MMSE のスコアには正の相関関係を認めた($r=0.64, p<0.0001$)。しかし、2017 年に公表された認知症疾患診療ガイドラインでは軽度認知機能障害の評価として、MMSE では十分でないため、Montreal Cognitive Assessment-Japanese version; MoCA-J が推奨され、MMSE 単独ではなく、文章の記憶などやや複雑な記憶検査を加えると健忘型軽度認知障害をより診断しやすいとされている。本研究はあくまでも心不全患者での認知症もしくは軽度認知機能障害のスクリーニングと終末糖化産物(AGEs)であるペントシジン、そして退院後の予後との関連の検討であり、特に問題はないと思われるが、今後の研究には本研究では使用しなかった MoCA-J についても取り入れていきたいと考えている。

(2) 採血項目の結果は全体で、神経体液性因子(脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP) $322 \pm 219\text{pg/ml}$ 、高感度 CRP $3,116 \pm 4,656\text{ng/ml}$)、サイトカイン(高感度 TNF- $1.3 \pm 0.7\text{pg/ml}$ 、IL-6 $4.0 \pm 3.6\text{pg/ml}$)、Metalloproteinase-1(MMP-1) $16.3 \pm 11.0\text{ng/ml}$ 、Tissue Inhibitor of MMP-1(TIMP-1) $200 \pm 41\text{ng/ml}$ 、終末糖化産物(AGEs)であるペントシジン濃度は $0.060 \pm 0.048 \mu\text{g/ml}$ であった。そのうち、ペントシジン濃度は再入院群の方が有意に高値($0.116 \pm 0.069, 0.041 \pm 0.017 \mu\text{g/ml}$, $p=0.0007$)であり、Me-CDT の点数とは負の相関関係を認めた($r=-0.52, p=0.02$)。しかし、それ以外の他の項目については心不全の再入院や認知機能とは関連を認めな

かった。

(3)心不全患者の認知機能低下と再入院の関連について予後調査を施行し、3年間では関連を認めなかったが、1年以内での心不全再入院において、再入院群の方が有意差に Me-CDT の点数が低下していた (5.8 ± 2.5 , 7.1 ± 2.4 , $p=0.04$) が、採血項目との関連は認めなかった。再入院の原因は多岐にわたり、認知機能が再入院にどこまで寄与していたかは不明であるが、非常に興味深い結果であった。また、患者本人の認知機能低下を補う家族のサポート力も大きく関連していると思われる、今後の研究の課題と思われた。

(4)心不全の再入院における認知機能低下は重要なファクターであり、かつ AGEs であるペントシジンは認知機能や心不全再入院と関連を認めた。フレイルの一要素である認知症、特に MCI については、まずはスクリーニングが重要であり、今後は前向きな介入により心不全再入院が可能かの検証が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1. 木田圭亮.【超高齢心不全患者の多角的マネージメント】超高齢心不全患者とフレイル. 心臓リハビリテーション 2017;23:106-111. 査読無
2. 木田圭亮, 鈴木規雄, 明石嘉浩.【高齢者における心臓大血管治療の適応と限界-フレイル(Frailty)とは-】高齢者のフレイルは何を指標に診ていけばいいのか?. 心臓 2015;47:1258-1265. 査読無

〔学会発表〕(計6件)

1. 土井駿一, 鈴木規雄, 伊藤史之, 足利光平, 石橋祐記, 木田圭亮, 原田智雄, 明石嘉浩, 田中逸. 外来通院中の慢性心不全患者における血圧低値はフレイルと関連する, 第68回日本体質医学会総会, 2018年.
2. 木田圭亮. チームで取り組む, 心疾患患者に対するフレイルと認知症対策, 第66回日本心臓病学会学術集会, 2018年.
3. 木田圭亮, 土井駿一, 伊藤史之, 鈴木規雄, 足利光平, 黄世捷, 鈴木健吾, 原田智雄, 明石嘉浩. 高齢フレイル心不全患者の多角的マネージメント, 第82回日本循環器学会学術集会, 2018年.
4. 木田圭亮, 鈴木規雄, 伊藤史之, 鈴木健吾, 原田智雄, 明石嘉浩. 超高齢心不全患者とフレイル, 第23回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2017年.
5. 木田圭亮. 心不全に対するフレイル、サルコペニア対策, 脳心血管抗加齢研究会 2016, 2016年.
6. 木田圭亮. 心不全に潜む軽度認知障害を見逃すな!, 第4回心不全教育セミナー<心不全の病診連携>, 2015年.

〔図書〕(計1件)

1. 木田圭亮.【循環器疾患患者さんとフレイル・サルコペニア】心不全とフレイル・サルコペニア. 循環器ナーシング 2017;7:18-27.

〔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:
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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：明石 嘉浩

ローマ字氏名：(Yoshihiro, J Akashi)

研究協力者氏名：鈴木 健吾

ローマ字氏名：(Kengo, Suzuki)

研究協力者氏名：鈴木 規雄

ローマ字氏名：(Norio, Suzuki)

研究協力者氏名：伊藤 史之

ローマ字氏名：(Chikayuki, Ito)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。