

令和元年5月28日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15889

研究課題名(和文)フレイル高齢者における交感神経の特性及びバイオマーカーとしての有用性に関する研究

研究課題名(英文) Investigation of the sympathetic nervous activity as a biomarker for frailty in older adults

研究代表者

柴崎 孝二 (Shibasaki, Koji)

東京大学・医学部附属病院・登録診療員

研究者番号：20625735

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：歩行、トイレ動作、整容などの日常生活動作(activities of daily living, ADL)が低下したフレイルや要介護高齢者は、そうでない高齢者と比べ、交感神経機能に異常を来していることを発見した。フレイル・要介護高齢者で交感神経機能が低下すると、全身の血圧維持機構が破綻し、血圧低値となり、死亡率上昇を引き起こしていた。さらに食欲を抑制する血漿レプチン濃度が上昇し、食欲不振、低栄養を引き起こすことも示した。さらに認知機能低下者の精神的安定が骨折後のリハビリテーション効果を大きくする効果があることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者の要介護要因は脳血管障害、認知症、骨折、高齢による衰弱などが挙げられ、身体機能低下や日常生活動作に障害を生じる。私たちの研究において、高齢者が要介護に陥る原因の一つに自律神経のうち、特に交感神経活性の低下が関与していることが明らかとなった。心電図で測定できる交感神経が高齢者のフレイルや要介護の指標となれば、フレイル、要介護になりやすい高齢者を簡単に予測でき、予防的介入を早期より行うことができるようになる。そして、10兆円を超えた介護保険費用削減の一助にもなりうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We showed that older people with frailty, requiring care and dependent activities of daily living (walking, toileting and grooming) were decreased their sympathetic nervous activity compared with older people without frailty. We also found that low sympathetic nervous activity led low blood pressure, disturbance of blood pressure maintenance system and high mortality in older people with decreased sympathetic nervous activity. In addition, plasma leptin concentration which promotes appetite loss was higher in older people with low sympathetic nervous activity. Our data suggested that low sympathetic nervous activity possibly leads appetite loss and malnutrition. Further we showed the association between behavioral and psychological symptoms of dementia and rehabilitation outcome in hip fractured older people. To recover the behavioral and psychological symptoms of dementia indicated high physical functional recovery during rehabilitation.

研究分野：老年医学

キーワード：交感神経 自律神経 フレイル サルコペニア 要介護高齢者 バイオマーカー

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

1. 研究開始当初の背景

フレイル (frailty、虚弱) の概念は、日本老年医学会より「高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡等の転帰に陥りやすい状態」と定義され、身体的な側面だけでなく社会的な側面や精神・心理的な側面も重要視されている。一方で Friedらの指標では 1) weight loss, 2) self-reported exhaustion, 3) weakness, 4) slow walking speed, 5) low physical activity level の 5 項目が抽出され、身体機能の表現型を主軸とした定義がなされた。わが国におけるフレイルの評価については今後確立されることが期待され、高齢者の生命・機能予後の推定や包括的医療を実践する上でも大切である。しかしながら、フレイルの関連指標やバイオマーカーが未だ皆無に等しく、その同定、臨床応用に向けた有用性の確立は超高齢社会を迎えたわが国において社会的急務かつ喫緊の課題でもある。

これらの課題に対し、申請者はフレイル高齢者における特異的な交感神経活性の持つ臨床的バイオマーカーとしての有用性と臨床的応用について解明を進めてきた。そして交感神経の活性化は強力な身体機能改善効果とフレイル予防効果を発揮することを明らかにした。過剰な交感神経の活性化は中高年において高血圧、心不全を発症させ、死亡率を上昇させる因子として知られてきた。一方、加齢と共に低下する交感神経の働きは高齢者がフレイルに陥ったときにその重要性が大きく増すことを発見し、フレイルからの脱却作用を持つことを報告した。交感神経の本来の作用は、血圧を上昇させ、脳、心臓、他の臓器のみならず、四肢の筋肉に血液をより多く還流させ、骨格筋のタンパク合成を促し、筋量と筋力を増強させる。申請者は、本来交感神経が持つ働きに着目し、フレイル高齢者には心身の機能改善作用を発揮しているのではないかとこの着想に至った。実際にフレイル高齢者の中でも交感神経が活性化されている群のみで、運動介入により心身の機能が改善し、生存率改善にも繋がることを申請者は報告してきた。申請者の報告はすぐに海外での二次文献に収載されるほど、交感神経の本来備わっているフレイル改善効果とバイオマーカーとしての有用性は注目を浴びた。

しかしながら、交感神経機能の低下に関わる因子やフレイルとの関連はいくつか未解明なことが残されており、臨床応用には至っていない。そこで本研究を計画した。

2. 研究の目的

申請者はフレイル高齢者における特異的な交感神経活性と、その臨床的有用性について解明を進めてきた。フレイルの関連指標やバイオマーカーが未だ皆無に等しく、その同定、臨床応用の確立は喫緊の課題である。本研究の目的は交感神経が持つフレイル高齢者に対する身体機能改善効果の作用機序を明らかにし、バイオマーカーとしての有用性を検討することである。フレイル関連因子の横断研究、介入研究による交感神経活性化機序の解明、前向きコホート研究による交感神経が将来的なフレイル予測因子となりうるかを検討する。交感神経をフレイルの早期発見、早期介入バイオマーカーへの応用ができれば、クリニックや健康診断においてもボタン一つで簡単に測定できるこれまでにない簡易な高齢者のフレイル診断が可能となる。

3. 研究の方法

(1) 老化関連因子との関連を解析(横断研究)

交感神経と血漿レプチンとの関連が多く報告されているが、高齢者、特に身体機能の低下した高齢者での意義は不明確なままである。そこで、75歳以上の健常高齢者、フレイル高齢者を対象に、血漿レプチン濃度、身体機能として、functional independence measure (FIM)、Barthel index を測定し、同時に交感神経の指標を 24 時間ホルター心電図を用いて測定した。ホルター心電図より得られた、副交感神経の指標 (High frequency: HF) と交感神経の指標 (low frequency/high frequency: LF/HF) と各指標の単相関、さらに年齢、性別、身体機能、認知機能など加齢と関わる交絡因子の影響を最小限にとどめるためにこれらの因子を用いて重回帰分析にて上記の関連を検討した。

(2) 交感神経の血圧、生命予後に対する長期的作用の解明(前向きコホート研究)

フレイル高齢者においては、基準となる血圧値がガイドラインに明記されているように、中高年とは扱いが異なる。高血圧では多くの観察研究から、血圧低値は特に 75 歳以上のフレイル高齢者でのみ予後不良因子とされてきた。この機序を解明するべく、24 時間血圧計を用いた血圧測定と、24 時間ホルター心電図による交感神経及び副交感神経測定を行い、フレイル高齢者の縦断的予後追跡調査を行った。第一次エンドポイントは死亡とした。

(3) 認知機能とリハビリテーションの関連を解析(縦断研究)

交感神経活性が高齢者におけるフレイルのみならず、精神・心理的状态への影響も有しているかも検討した。交感神経、副交感神経活性の異常との関連が報告されている、認知症に伴う行動・心理症状とフレイルや運動・リハビリテーション介入影響に関連があるかを検討した。

方法として、我が国のリハビリテーション領域における大規模データベースに参加し、共同で症例の蓄積を行った。本研究の対象は 65 歳以上で、大腿骨近位部骨折後にリハビリテーションを要した症例とした。認知機能は Mini-Mental State Examination (MMSE) で、精神・心理状態は behavioral psychological symptoms of dementia (BPSD) で評価した。756 人を対象とし、BPSD をリハビリテーション開始時と終了時の 2 回評価を行い、BPSD がリハビリテーション開始時、及び終了時認めなかった群を BPSD (-/-)、開始時、終了時共に BPSD を認めた群を BPSD (+/+), また BPSD の推移により BPSD (-/+), BPSD (+/-) 群の合計 4 群でリハビリテーションによる身体

機能改善効果に差があるかを検討した。身体機能、Activities of daily living (ADL)指標としてFIMを用いた。

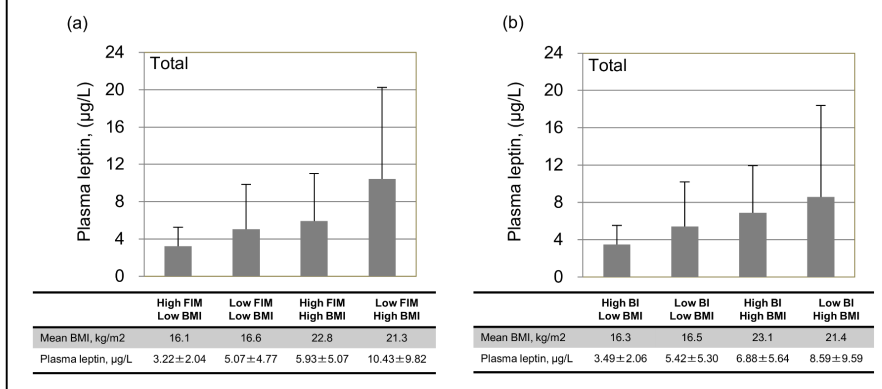
4. 研究成果

(1) 老化関連因子との関連を解析(横断研究)

血漿レプチン濃度は女性の方が高く、身体機能・ADL指標であるFIMとBarthel indexと有意に負の関連をしていた(図1)。しかしながら本来認められるはずの交感神経と血漿レプチン濃度は単相関、重回帰分析ともに関連が認められなかった。

本来、血漿レプチン濃度が上昇すると、視床下部を介して交感神経が活性化され、血漿レプチン濃度を低下させるフィードバックが起こる。しかしながら、身体機能やADLの低下したフレイル高齢者ではこのフィードバックが機能せず、血漿レプチン濃度が上昇したまま維持する可能性が示唆された。血漿レプチンには食欲抑制作用もあるため、交感神経活性の低下と引き続いて起こる血漿レプチン濃度の上昇は高齢者の食欲低下、低栄養を促進し、さらなるフレイルへと続く可能性が示唆された。

図1: body mass index、activities of daily livingで4群に分けたときの血漿レプチン濃度の差



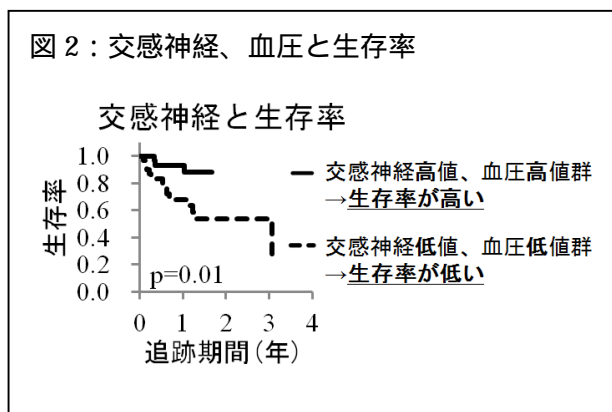
(2) 交感神経の血圧、生命予後に対する長期的作用の解明(前向きコホート研究)

フレイル高齢者では交感神経及び、副交感神経機能の低下が血圧制御機構を破綻させ、死亡率上昇に関与していること示した(図2)。フレイル高齢者において血圧高値は日中のLF、HFと有意な正の相関を示した。

24時間測定した血圧を中央値で高値群と低値群の2群に分けたところ、血圧高値群は低値群と比べて有意に死亡率が低く、解析結果からは血圧140/80mmHg以上の群で死亡率低下が認められた。

本来血圧高値は大動脈弓や頸動脈にある圧受容体反射により感知され交感神経を介して脳幹中枢にそのシグナルが伝達され、全身の血管拡張を引き起こし血圧が低下する。しかしながら、フレイル高齢者では交感神経活性の低下により圧受容体機能が障害され血圧高値のフィードバック機構が機能していないことを示した。低血圧を感知する心肺圧受容体は心房に位置し副交感神経を介して、血圧低値時に全身の血圧を上昇させる。フレイル高齢者ではこの副交感神経機能も障害され、低血圧時でも血圧上昇を認めなかった。このため、フレイル高齢者では血圧変動が大きくなるばかりでなく、運動や呼吸器疾患等の急性期疾患罹患時など、酸素需要が増加した際でも血流増加が起こらず、脳を含む主要臓器の血液還流量低下を来していた。つまり、フレイル高齢者では交感神経及び副交感神経活性低下が血圧調整機構の破綻を引き起こし、総死亡上昇にも関与していたと考えられた。

図2: 交感神経、血圧と生存率



(3) 認知機能とリハビリテーションの関連を解析(縦断研究)

認知症に伴う行動・心理症状が身体的フレイルやリハビリテーション介入に影響を及ぼしており、交感神経、副交感神経の回復と身体的フレイルが同時に改善する可能性を示唆した。

リハビリテーション介入によりFIMの改善した点数(FIM利得)、及び、FIM利得を在院日数で割った1日あたりのFIM利得(FIM効率)は、認知機能の低下していない群において認知機能低下群と比較し有意に改善していた(FIM利得: 24.8 ± 18.7, 17.1 ± 17.6 p<0.001、FIM効率: 0.78 ± 0.78, 0.50 ± 0.70 p<0.001)。

BPSDで分けた4群でのFIM利得はBPSD(-/-)、BPSD(+/-)、BPSD(-/+)とBPSD(+/+)それぞれ17.5 ± 16.9、27.3 ± 19.7、17.8 ± 12.2と12.2 ± 17.2であり、BPSDの消失したGroup(+/-)で有意にFIM利得が高かった。各因子で補正したところ、Group(+/-)で認知機能

低下のない群と同等のFIM利得が認められた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

Shibasaki K, Yamada S, Akishita M, Ogawa S. Plasma Leptin Concentration and Sympathetic Nervous Activity in Older Adults With Physical Dysfunction. J Endocr Soc. (査読有) 2018 Aug 13;2(9):1040-1049. doi: 10.1210/js.2018-00104. eCollection 2018

Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Ouchi Y, Akishita M. Role of autonomic nervous activity, as measured by heart rate variability, on the effect of mortality in disabled older adults with low blood pressure in long-term care. Geriatr Gerontol Int. (査読有) 2018 Aug;18(8):1153-1158. doi: 10.1111/ggi.13328. 2018.

Shibasaki K, Asahi T, Mizobuchi K, Akishita M, Ogawa S. Rehabilitation strategy for hip fracture, focused on behavioral psychological symptoms of dementia for older people with cognitive impairment: A nationwide Japan rehabilitation database. PLoS One. (査読有) 2018 Jul 5;13(7):e0200143. doi: 10.1371/journal.pone.0200143. eCollection 2018.

Akishita M, Kozaki K, Iijima K, Tanaka T, Shibasaki K, Ogawa S, Arai H. Chapter 1 Definitions and diagnosis of sarcopenia. Geriatr Gerontol Int. (査読有) 2018 May;18 Suppl 1:7-12. doi: 10.1111/ggi.13311.

Shimokata H, Shimada H, Satake S, Endo N, Shibasaki K, Ogawa S, Arai H. Chapter 2 Epidemiology of sarcopenia. Geriatr Gerontol Int. (査読有) 2018 May;18 Suppl 1:13-22. doi: 10.1111/ggi.13320.

Takumida H, Yakabe M, Mori H, Shibasaki K, Umeda-Kameyama Y, Urano T, Mano T, Hayashi A, Ikemura M, Ogawa S, Akishita M. Case of a 78-year-old woman with a neuronal intranuclear inclusion disease. Geriatr Gerontol Int. (査読有) 2017 Dec;17(12):2623-2625. doi: 10.1111/ggi.13174. 2017

安藤 克敏, 石井 正紀, 米永 暁彦, 柴崎 孝二, 山口 泰弘, 浦野 友彦, 小川 純人, 秋下 雅弘. 非結核性抗酸菌症治療中に気胸を発症した高齢女性の1例: 日本老年医学会雑誌(査読有) 55巻1号

〔学会発表〕(計17件)

<海外>

Saori Harada, Koji Shibasaki, Akiko Sampei, Yuya Yoshioka, Mitsutaka Yakabe, Akihiko Yonenaga, Koichi Toyoshima, Taro Kojima, Masaki Ishii, Yumi Umeda-Kameyama, Tomohiko Urano, Yasuhiro Yamaguchi, Sumito Ogawa, Masahiro Akishita. Combining Cognitive Function Test Score With Japanese Fall Risk Index Leads To Fall-prone Inpatients. Gerontological society of America 2018 annual scientific meeting, Boston Massachusetts USA. 2018

Aya Komuro, Shinya Ishii, Miya Oura, Daichi Konno, Tatsuya Hosoi, Koji Shibasaki, Mitsutaka Yakabe, Taro Kojima, Masaki Ishii, Yumi Umeda-Kameyama, Yasuhiro Yamaguchi, Sumito Ogawa, Masahiro Akishita. The utility of CGA7, the simplified CGA screening tool in acute care settings. American geriatrics society 2018 annual scientific meeting, Orland Florida, USA. 2018

Miya Oura, Aya Komuro, Daichi Konno, Tatsuya Hosoi, Shinya Ishii, Koji Shibasaki, Mitsutaka Yakabe, Taro Kojima, Masaki Ishii, Yumi Umeda-Kameyama, Yasuhiro Yamaguchi, Sumito Ogawa, Masahiro Akishita. Association between urinary incontinence and other geriatric syndromes. American geriatrics society 2018 annual scientific meeting, Orland Florida, USA. 2018

Shibasaki Koji, Yamada Shizuru, Ogawa Sumito, Masahiro Akishita. Dietary Consumption and Self-Reported Health Status in Older Adults. -A Cross-Sectional Study-. 13th EUGMS (European Union Geriatric Medicine Society) Congress 2017, Nice, France. 2017
Akiko Sampei, Saori Harada, Koji Shibasaki, Yuya Yoshioka, Mitsutaka Yakabe, Akihiko Yonenaga, Koichi Toyoshima, Taro Kojima, Masaki Ishii, Yumi Kameyama, Yasuhiro Yamaguchi, Tomohiko Urano, Sumito Ogawa, Masahiro Akishita. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Japanese Geriatric Ward. 13th EUGMS (European Union Geriatric Medicine Society) Congress 2017, Nice, France. 2017

Yuya Yoshioka, Saori Harada, Koji Shibasaki, Akiko Sampei, Mitsutaka Yakabe, Akihiko Yonenaga, Koichi Toyoshima, Taro Kojima, Masaki Ishii, Yumi Kameyama, Yasuhiro Yamaguchi, Tomohiko Urano, Sumito Ogawa, Masahiro Akishita. The effect of drug adjustment on hospitalized patients and its examination. 13th EUGMS (European Union

Geriatric Medicine Society) Congress 2017, Nice, France. 2017
Saori Harada, Koji Shibasaki, Akiko Sampei, Yuya Yoshioka, Mitsutaka Yakabe, Akihiko Yonenaga, Koichi Toyoshima, Taro Kojima, Masaki Ishii, Yumi Kameyama, Tomohiko Urano, Yasuhiro Yamaguchi, Sumito Ogawa, Masahiro Akishita. The Combination of Cognitive Function Test Score and Japanese Fall Risk Index Effectively Identifies the Fall-prone Elderly Patients. 13th EUGMS (European Union Geriatric Medicine Society) Congress 2017, Nice, France. 2017
Koji Shibasaki, Sumito Ogawa, Keiko Mizobuchi, Toshiomi Asahi, Masahiro Akishita. Cognitive function during rehabilitation after hip fracture. IAGG 2017 World Congress of Gerontology and Geriatrics, San Francisco, USA. 2017

< 国内 >

岩田 裕子, 柴崎 孝二, 橋本 征治, 星 和宏, 宮脇 正次, GONG QIAN, 矢可部 満隆, 橋詰 剛, 石井 正紀, 亀山 祐美, 小島 太郎, 山口 泰弘, 小川 純人, 秋下 雅弘. 認知機能低下と入院期間関連因子の検討第 38 回日本認知症学会学術集会, 札幌 2018
柴崎孝二. サルコペニア・フレイルの診断・評価と今後の展望. 第 60 回日本老年医学会シンポジウム. 2018

星 絵美, 柴崎 孝二, 金信敬, 山田思鶴, 小川純人, 秋下雅弘. 地域在住高齢者における体重減少と手段的日常生活動作及び身体機能の関連. 第 2 回日本リハビリテーション医学会 秋季学術集会. 2018

田島由莉子, 柴崎孝二, 栗林真里, 丸林実季, 小川純人, 旭俊臣. 回復期リハビリテーション病棟における骨関節疾患患者に対する言語聴覚士介入の有効性. 第 2 回日本リハビリテーション医学会 秋季学術集会. 2018

栗林真里, 柴崎孝二, 田島由莉子, 丸林実季, 小川純人, 旭俊臣. 言語聴覚士の骨関節疾患患者への介入と栄養改善効果について. 第 8 回日本リハビリテーション栄養学会学術集会. 2018 柴崎孝二, 小川純人, 山田思鶴, 秋下雅弘. 高齢者の身体機能・体組成とレプチンとの関連性. 第 59 回日本老年医学会学術集会, 名古屋. 2017

柴崎 孝二, 小川 純人, 山田 思鶴, 秋下 雅弘. 認知機能障害者における血中レプチン濃度と認知機能との関連. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢. 2017

大浦 美弥, 濱谷 広頌, 矢可部 満隆, 柴崎 孝二, 石井 正紀, 小島 太郎, 亀山 祐美, 山口 泰弘, 小川 純人, 秋下 雅弘. アルツハイマー病患者が弱アルカリ性物質の誤飲を伴い喉頭浮腫を来した一例. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢. 2017

柴崎 孝二, 小川 純人, 山田 思鶴, 秋下 雅弘. 基本チェックリスト評価に基づくフレイルと食品摂取頻度との関連性. 日本サルコペニア・フレイル学会 第 4 回学会大会, 京都. 2017

柴崎孝二, 小川純人, 山田思鶴, 秋下雅弘. 性差に着目した食品摂取頻度と自己健康感との関連. 第 17 回日本 Men ' s Health 医学会, 東京. 2017

〔図書〕(計 2 件)

荒井秀典, 秋下雅弘, 飯島勝矢, 小川純人, 木下かほり, 葛谷雅文, 神崎恒一, 佐竹昭介, 柴崎孝二, 杉本研, 田中友規, 山田実, 吉村芳弘, 楽木宏美, 若林秀隆. サルコペニア診療実践ガイド. ライフサイエンス出版. 2019 年
サルコペニア診療ガイドライン作成委員会編集. サルコペニア診療ガイドライン 2017 年版 2017 年

〔産業財産権〕

該当なし

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 秋下 雅弘

ローマ字氏名: (AKISHITA, masahiro)

研究協力者氏名: 小川 純人

ローマ字氏名: (OGAWA, sumito)

研究協力者氏名: 旭 俊臣

ローマ字氏名: (ASAHI, toshiomi)

研究協力者氏名: 山田 思鶴

ローマ字氏名: (YAMADA, shizuru)

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。