

# 第7章 高齢者

- 前期高齢者（65歳以上75歳未満）では成人と同じく高 LDL コレステロール血症が冠動脈疾患の重要な危険因子である。
- 高齢者において冠動脈疾患の二次予防を目的としたスタチン治療が推奨できる。
- 前期高齢者の高 LDL コレステロール血症において冠動脈疾患、非心原性脳梗塞の一次予防を目的としたスタチン治療が推奨できる。
- 後期高齢者（75歳以上）の高 LDL コレステロール血症において冠動脈疾患や脳卒中の一次予防を目的とした脂質低下治療が提案できる。
- フレイルは高齢者に合併しやすい病態であり、心血管リスクである。高齢者における包括的な管理に、フレイルの評価を行うことが提案できる。

## 1 高齢者における脂質異常、動脈硬化性心血管疾患とその予防効果との関連

動脈硬化症を基盤とした ASCVD は加齢とともに増加し、患者の QOL や生命予後に悪影響を及ぼすことから、その一次予防、二次予防は極めて重要である<sup>1)</sup>。高齢者においても、TC、LDL-C、non-HDL-C と冠動脈疾患発症との間に関連を認めており、スタチン治療による冠動脈疾患や脳卒中の二次予防効果が認められることから、高齢者においても冠動脈疾患の二次予防を目的としたスタチン治療が重要であることが動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版で推奨された<sup>2)</sup>。一次予防に関しては、前期高齢者において冠動脈疾患や非心原性脳梗塞の一次予防を目的とした高 LDL-C 血症に対するスタチン治療が期待できることを動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版で推奨したが、後期高齢者における脂質低下療法による一次予防効果に関しては、明確なエビデンスがなかった。この点に対して近年わが国で RCT 研究が実施された。日本人後期高齢者高 LDL-C 血症患者3,796人を対象とした EWTOPIA75 試験において、エゼチミブによる脂質低下療法が初回複合心血管イベント（突然死、心筋梗塞、冠動脈再建、脳卒中）の発生を34%抑制した<sup>3)</sup>。これにより、後期高齢者（75歳以上）の高 LDL-C 血症においても、脂質低下治療により冠動脈疾患や脳卒中の一次予防が期待される。なお、85歳以上については EWTOPIA75 のサブ解析ではあるが、明確な有用性は示されておらず、この提案は84歳以下を対象とする。

近年、高齢者においてフレイルと動脈硬化性心血管疾患との関係に関する研究が進み、フレイルが ASCVD 発症の要因になり、逆に ASCVD がフレイルのリスクにもなることが明らかとなった<sup>4)</sup>。フレイル合併が高齢者 ASCVD の予後に影響を及ぼすことから、フレイルを適切に評価し、予防に努める必要がある。

## 2 フレイル・サルコペニア

加齢とともに身体の予備能力は低下し、一定以上に低下すると要介護状態に至る。介護が必要になる手前の段階、即ち、自立した生活を送れているものの健康障害をおこしやすい脆弱な状態をフレイルという<sup>5)</sup>。フレイルとは高齢期に全身の生理的予備能が様々な要因により低下することでストレスに対する脆弱性が増加し要介護状態に陥りやすい状態のことであり、身体的要素以外にも、うつや認知症などの精神的要素、および孤独や閉じこもりなどの社会的要素が原因となる。診断の際には、Fried の提唱した CHS 基準<sup>5)</sup> や、基本チェックリストの質問を取り入れた日本版 CHS 基準（J-CHS 基準）を用いる<sup>6)</sup>。これらの基準は共に、I 筋力低下、II 疲労感、III 身体活動低下、IV 歩行速度低下、V 体重減少に関する5つの項目を評価し、1つか2つの項目が該当する場合は「プレフレイル」、3つ以上に該当すると「フレイル」と診断する。フレイルの身体的要素にサルコペニアがあるが、その診断は、アジアサルコペニアワーキンググループ（Asian Working Group for Sarcopenia: AWGS）による診断基準を使用する<sup>7,8)</sup>。

### 3 ASCVDとフレイル・サルコペニア

The Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS) では、65歳以上の女性を対象に研究開始時にフレイル状態になかった集団において、冠動脈疾患の既往は3年後のフレイルへの進展と有意に関連していた（オッズ比1.47、95%信頼区間1.25-1.73)<sup>9)</sup>。同研究では高血圧集団や糖尿病集団でも将来的なフレイル進展リスクが有意に高く、冠動脈疾患・虚血性心疾患やその危険因子がフレイル進展に関する一連の原因となることが示された。

一方、フレイルが冠動脈疾患・虚血性心疾患の予後を規定するという研究も存在する。The Health Aging and Body Composition Study (HABC) はフレイルが心血管疾患発症リスクとなることを初めて明らかにした<sup>10)</sup>。70~79歳の3,075名を対象とした研究において、400 m 歩行時間が362秒よりも長い歩行速度が低下した集団では、400 m 歩行時間が290秒未満の歩行速度低下のない集団と比較して、その後の心血管疾患発症が有意に増大しており（ハザード比1.61、95%信頼区間1.05-2.45）、4.9年間の総死亡率も高値であった（ハザード比3.23、95%信頼区間2.11-4.94）。歩行速度が心血管イベントに影響を及ぼすという同様な研究はほかにも数多く報告されている。イタリアの一般住民コホート研究 Pro.V.A. では、65歳以上の一般住民の中でベースライン時にフレイル・心血管疾患・がん・認知症のなかった人において、プレフレイルが心血管疾患発症に及ぼす影響を、新規発症心血管疾患（冠動脈疾患、心不全、脳卒中、PAD、心臓血管疾患死）を評価項目として検討している<sup>11)</sup>。イタリア・パドヴァ市周辺2地域の住民からランダムに登録された65歳以上の白人3,099人（女性1,854人、男性1,245人）のうち、プレフレイルを含む、非フレイルの高齢者で心血管合併症のなかった1,567人を4.4年間追跡したところ、551例で心血管疾患が発症し（心血管疾患死84例、重度の狭心症27例、急性心筋梗塞36例、心不全249例、脳卒中8例、PAD 147例）、プレフレイルと心血管疾患発症には有意な関連が認められた。心血管疾患危険因子、炎症マーカー、HbA1c レベルで調整を行ったところ、フレイル5項目中1項目該当および2項目該当群は、いずれも該当項目無し群にくらべて心血管疾患リスクが有意に高かった（ハザード比1.25；95%信頼区間1.05~1.64、 $p=0.03$ 、1.79；1.27~2.52、 $p=0.001$ ）。

冠動脈疾患とりわけ心筋梗塞では心機能障害から将来的に心不全へと発展しうが、Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) 研究では、200人の慢性心不全患者（平均年齢 $66.9 \pm 10.4$ 歳）で筋肉量をDXAで評価した

ところ、慢性心不全の20%に筋肉量の低下を認められた<sup>12)</sup>。

PADでは肢の予後のみならず生命予後が極めて不良であることが指摘されているが、その要因として、PAD患者の約50%に心・脳血管障害を合併することが挙げられる<sup>13)</sup>。CADや脳血管疾患、さらにPADが複合的に合併している病態をpolyvascular diseaseとする概念が導入されたが<sup>14)</sup>、高齢者ではpolyvascular diseaseとなり易いこと、さらに下肢虚血による歩行障害を来す病態であることを考えると、PADとフレイル・サルコペニアには関連性があることが予測される。しかしながら、現状では、PADとフレイル・サルコペニアとの関連性における報告は少ない。台湾より報告されている研究によると、1,036名の地域在住65歳以上高齢者（男性539名、女性497名、平均年齢 $74.2 \pm 6.6$ 歳）のうち、143名（13.8%）にフレイルが、また74名（7.1%）にPADが存在していた。さらにフレイル症例ではPAD合併リスクが3倍以上高値であった<sup>15)</sup>。下肢切断が施行された症例を対象とした後ろ向き研究によると、379名の対象患者（平均年齢 $59 \pm 15$ 歳）の術後30日以内の再入院率は22.7%であり、フレイルスコアが高くなればなるほど再入院率が上昇していた<sup>16)</sup>。PADの予後とフレイルとの関連に関する同様な報告として、外科的バイパス手術が施行されたPAD患者4,704名（平均年齢 $67.9 \pm 11.7$ 歳）におけるmodified frailty index (mFI)を用いたフレイルの合併調査研究がある。この研究ではフレイル合併を軽度から重度まで4段階に分けて調査しているが、フレイル軽度（1度）の合併は14.6%、2度で55.9%、3度で26.9%、4度で2.6%と多くの症例でフレイルを合併しており、さらにmFIが高いほど死亡率が高かった<sup>17)</sup>。

### 文 献

- 1) Arai H, Mortaki K, Rane P, *et al.* Estimating years of life lost due to cardiovascular disease in Japan. *Circ J* 2019;83:1006-10.
- 2) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. 日本動脈硬化学会 2017.
- 3) Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, *et al.* Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75) : a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019;140:992-1003.
- 4) Uchikado Y, Ikeda Y, Ohishi M. Current understanding of the role of frailty in cardiovascular disease. *Circ J* 2020;84:1903-8.
- 5) Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
- 6) Satake S, Arai H. The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int* 2020;20:992-3.
- 7) Chen LK, Woo J, Assantachai P, *et al.* Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:300-7.e2.

- 8) サルコペニア診療ガイドライン作成委員会. サルコペニア診療ガイドライン2017年版 一部改訂. 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 2020.
- 9) Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, *et al.* Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1321-30.
- 10) Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, *et al.* Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006;295:2018-26.
- 11) Sergi G, Veronese N, Fontana L, *et al.* Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:976-83.
- 12) Fülster S, Tacke M, Sandek A, *et al.* Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013;34:512-9.
- 13) Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, *et al.* Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis* 2009;204:e86-92.
- 14) Setacci C, de Donato G, Setacci F, *et al.* Diabetic patients: epidemiology and global impact. *J Cardiovasc Surg Torino* 2009;50:263-73.
- 15) Lin CH, Chou CY, Liu CS, *et al.* Association between frailty and subclinical peripheral vascular disease in a community-dwelling geriatric population: Taichung Community Health Study for Elders. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15:261-7.
- 16) Fang ZB, Hu FY, Arya S, *et al.* Preoperative frailty is predictive of complications after major lower extremity amputation. *J Vasc Surg* 2017;65:804-11.
- 17) Ali TZ, Lehman EB, Aziz F. Modified frailty index can be used to predict adverse outcomes and mortality after lower extremity bypass surgery. *Ann Vasc Surg* 2018;46:168-77.