

## 『循環器疾患患者における高齢者の特性に応じた治療法等の選択に係る調査』

研究代表者 清水 敦哉 国立長寿医療センター 救急診療科医長

### 研究要旨

現在我が国は急速に高齢化社会へ変貌しつつある。高齢者の絶対数は増大するものの、既存治療を漫然と続ける限り高齢者の疾病罹患率に低下を期待することは出来ず、介護の必要な高齢者数は今後も著しく増加していくことが予想される。高齢者が介護を要するに至った基礎疾患の半数以上は、脳梗塞後遺症や脳血管型認知症などの脳循環不全である。従って我々は循環動態と脳循環や認知機能との関連性を詳細に検討した。本年度の検討から、1) 高齢者では脳血流自己調節機能の低下により、心機能が全脳血流を規定している可能性が示唆された。2) (a)運動時の周期性呼吸を定量化する方法を確立した。(b)本手法により慢性心不全患者に於ける周期性呼吸は、脳幹部を含む非皮質脳梗塞に於いて出現頻度が高くまた呼吸振幅が大きいことを確認した。3) 脳血管障害による認知機能低下をもつ患者では、生体内で血管新生機能の中心的役割を担う血管血球系幹細胞数が顕著に低下していることが確認された。次年度はこれらの結果をさらに発展させ臨床治療に反映させることにより、高齢者が健康で自立的な生活を長期にわたって送ることが可能な医療の実現を目指す。

### 研究分担者

杉町 勝 (国立循環器病センター)  
田口 明彦 (国立循環器病センター)  
服部 英幸 (国立長寿医療センター)  
末永 正機 (国立長寿医療センター)

### 研究協力者

加藤 隆司 (国立長寿医療センター)  
新畑 豊 (国立長寿医療センター)  
水野 広海 (国立長寿医療センター)  
野本憲一郎 (国立長寿医療センター)

悪し生活の質や生命予後が却って悪化することも経験される。従って複数の合併症や潜在的な異常をもつ高齢患者に対して期待される医療とは、合併症にも相応に配慮し、高齢者の生命予後や生活の質を“総合的に”向上させる包括的な医療であると考えられ、このような観点から従来の循環器疾患に対する治療法を合併症への影響の面から再評価し、循環器疾患の治療内容を再構築することが必要である。

いっぽう現在高齢者の生命予後・生活の質・介護の点で最も大きな問題となっている合併症は、脳血管障害・認知機能障害・抑うつ症などの中枢神経・高次脳機能障害である。実際に高齢要介護者発生原因の約半数はこれらの疾患である。従って本研究グループでは脳循環障害や脳血管障害を主要なテーマとした。

なお本検討では、合併症に配慮した循環器疾患の新規治療指針の構築や新規治療法の開発を、以下の3つの面からアプローチすることによって実現化を試みる。すなわち1) 心機能が脳血液循環や高次脳機能に及ぼす影響を検討することにより、循環器疾患(高血圧症、心不全、不整脈など)に対して現在行われている治療内容の再評価と新規治療指針の構築、2) 脳血管障害部位と心不全の発症に関連した、新規

### A. 研究目的

高齢患者の合併症に配慮した循環器疾患の新規治療指針の構築や新規治療法の開発により、高齢者の生活の質的改善や生命予後の改善を具現化することを研究グループの目的とする。

すでにこれまでに多くの大規模臨床研究や基礎的研究から、単一疾患に対する治療指針は確立している。しかしながら高齢患者では1個体に複数の疾患を抱えているという特徴があり、時にはある疾患に対してガイドラインに従った治療を行うことにより、合併症が増

指標の検索と同定、3) 認知機能障害に対する血管血球系幹細胞を用いた新規治療法開発についての基礎的検討 である。

## B. 研究方法

1) 心機能の脳血液循環・高次脳機能に及ぼす影響についての検討: 健常者では脳血管自体の持つ自動調節機能 (Auto-regulation System) によって、心拍出量や血圧が変化しても脳血流量 (Cerebral blood flow / CBF) は常に安定していることが明らかとされている。しかし高齢者ではこのような自動調節機能の低下を疑わせる報告もあり、継続的な心拍出量の変動が脳血流量や認知機能に影響する可能性は否めない。この点を明らかとすべく、人工ペースメーカー (以下 PM) 植え込み患者を対象として、全脳血流量や血流分布は脳血流シンチ (Distribution and Quantification 法・IPM/ARG) を用いて、心機能は心臓超音波検査と PM 治療の一環として行った右心カテーテル検査によって、精神神経症状は MMSE と高次機能検査によって各々評価した。

2) 脳血管障害部位と心不全の発症に関連した新規指標の検索と同定: 高齢者に多い慢性心不全で認められる周期性呼吸は、患者生存率や再入院率と密接に関連しており、心不全の主要な病態生理であると考えられている。一方脳梗塞は周期性呼吸の主要病因のひとつである。従って一部の脳梗塞は、「周期性呼吸を介して」心不全症状や予後への修飾作用を持つ可能性が高いと推測される。このような観点から本年度は、周期性呼吸の再現が可能な心肺運動負荷試験の蓄積データを再解析し、周期性呼吸の定量化を行い (周期性呼吸の定量化は分時換気量の変化をフーリエ変換して算出)、周期性呼吸を「周期と振幅 (以下 OSC 指数)」の2項により定量化し得た。本手法の妥当性について心不全患者を対象として確認した後、脳梗塞の有無により周期性呼吸を有する心不全患者の治療法に差異があるのか、また治療法の選択を変更する必要があるのか、について検討した。なお脳梗塞の既往については対象患者カルテをもとに調査し、既往のある例についてはCTまたはMRIにより梗塞部位を確認した。

3) 認知機能障害に対する血管血球系幹細胞を用いた新規治療法開発についての基礎的検討: 全身的な循環動態、認知機能障害、およびそれらに対する強い影響が示唆されている末梢血中血管血球系幹細胞の関連を明らかにすることを目的として検討を進めた。脳血管障害を有する外来通院患者を対象として循環動態、認知機能障害、認知症有無、神経機能障害、末

梢血中血管血球系幹細胞数を評価し、相互の関連性について評価した。

(倫理面への配慮)

患者対象の検討に関しては、各施設の倫理委員会の承認を得ている。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. D. 研究結果と考察

1) 心機能の脳血液循環・高次脳機能に及ぼす影響についての検討: 脳血流シンチと心臓超音波検査、及び PM 治療の一環として行った右心カテーテル検査結果を総合すると、今回の限られた高齢患者群では、全脳血流量は心機能が良好であるほど高くなる傾向があると推測される結果であった。このことから高齢者の全脳血流量は、Auto-regulation System の機能低下のため直接心機能に依存している可能性があるものと推測された。また本検討の対象とした高齢の PM 植え込み患者では、意欲とやる気との間に乖離が認められ、患者自身の漠然とした身体面への不安と家族による生活制限への過干渉により、抑うつ傾向を有することが確認された。

2) 脳血管障害部位と心不全の発症に関連した新規指標の検索と同定: 慢性心不全患者の周期性呼吸に関する検討から、心臓死を来し易い周期性呼吸「顕著」群は OSC 指数 > 50% に相当し、いっぽう予後良好な周期性呼吸「なし」群は OSC 指数 < 35% に相当することが明らかとなった。また周期性呼吸の長周期群は短周期群に比べ、全死亡、心臓死ともに高率であることが確認された。さらに慢性心不全患者に於ける周期性呼吸は、皮質脳梗塞と比較して脳幹部を含む非皮質脳梗塞に於いて出現頻度が高いことが確認された。また非皮質脳梗塞例と非梗塞例の OSC 指数のヒストグラムを比較したところ、非梗塞例では 40% が最も多かった (平均 45%) のに対し、梗塞例では 45% が最多 (平均 47%) の分布を示していた。今後、梗塞例、非梗塞例間に心不全の重症度、予後、治療法、治療効果の差異があるかどうかについても検討を行う必要があると考えられた。

3) 認知機能障害に対する血管血球系幹細胞を用いた新規治療法開発についての基礎的検討: 98 名の患者を対象に評価を行った。その結果、血管新生の中心的役割を担う血管血球系幹

細胞である CD34 陽性細胞数の減少と認知機能 (MMSE) の低下、および CD34 陽性細胞数の減少と CDR の悪化に関して有意な相関を認めた。いっぽう心拍数・血圧と認知機能障害・神経機能障害や CD34 細胞数との間には有意な相関は認められなかった。この理由として計測時のばらつきの多さと限定された患者数があると考えられ、次年度には対象患者規模を一段と大きくして検討を進める必要がある。

#### E. 結論

心臓を中心とした全身循環と脳循環・高次脳機能は、高齢者では密接に関連しているものと考えられた。本年度の結果を踏まえ次年度にはより信頼性の高いデータとするべく、対象患者規模の拡大あるいは更なる詳細な解析をすすめ、高齢者の脳神経機能・認知機能の維持あるいは生命予後の改善に有用な基盤データとする必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

本年度該当なし。

##### 2. 学会発表

本年度該当なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

本年度該当なし。

##### 2. 実用新案登録

本年度該当なし。

##### 3. その他

本年度該当なし。