

長寿医療研究開発費 平成22年度 総括研究報告

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(21指-15)

研究代表者 清水敦哉 国立長寿医療研究センター 内科総合診療部 循環機能診療科 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・呼吸動態と脳循環や認知機能との関連性を詳細に検討した。2年間の検討から、1) 低心機能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) 脳梗塞の有無にかかわらず、周期性呼吸は慢性心不全患者における全死亡および心不全入院率に対する強力な予測因子であることが確認された。3) 脳血管障害による認知機能低下をもつ患者では、認知症患者においてはCD34細胞数の有意な減少が認められた。一方心拍数および収縮期・拡張期血圧と認知症の有無・MMSE・CDR・mRS・BI・NIHSS・CD34細胞数の関連では有意な相関は見られなかった。

主任研究者

清水 敦哉 (国立長寿医療研究センター 内科総合診療部 循環機能診療科 医長)

分担研究者

杉町 勝 (国立循環器病研究センター 循環動態制御部 部長)

田口 明彦 (国立循環器病研究センター 循環動態制御部 脳循環研究室 室長)

服部 英幸 (国立長寿医療研究センター 精神診療部 精神科 医長)

末永 正機 (国立長寿医療研究センター
内科総合診療部 循環機能診療科 医師 【平成21年度のみ】)

新畑 豊 (国立長寿医療研究センター
脳機能診療部 第一脳機能診療科 医長 【平成22年度のみ】)

研究協力者

加藤 隆司 (国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター
脳機能画像診断開発部 分子画像開発室長)

野本憲一郎 (国立長寿医療研究センター 内科総合診療部 循環機能診療科 医師)

宮城 元博 (国立長寿医療研究センター 内科総合診療部 循環機能診療科 医師)

研究期間 平成21年6月26日～平成23年3月31日

A. 研究背景と目的

高齢患者の特性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。

現在我が国の65歳以上の高齢者人口は2,806万人であり、高齢化率はすでに22%にまで達し、さらに5年後の2015年には総人口の26%が高齢者になると予測されている。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、高齢者の脳循環障害・脳血管障害・高次脳機能と心機能との関連性を主要なテーマとして検討した。

なお本研究班では具体的に以下の3点に関して検討を進めた。すなわち1) 高齢者心機能が脳血液循環や高次脳機能に及ぼす影響、2) 脳幹部梗塞と呼吸循環動態の変動特性の解明、3) 血管血球系幹細胞と脳循環代謝・認知機能障害、である。

B. 研究方法

1) 高齢者心機能が脳血液循環・高次脳機能に及ぼす影響

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。この点を明らかにすべく、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) 脳幹部梗塞と呼吸循環動態の変動特性の解明

慢性心不全は原因にかかわらず病態の進行した心疾患の終末像であり、高齢化に伴って増加している。慢性心不全では種々の病態が複雑に関係し合い、そのひとつの神経体液性因子の賦活化は薬物療法の主たる対象である。種々の呼吸異常 (浅速呼吸、運動時換気亢進、二酸化炭素感受性亢進、周期性呼吸、睡眠時無呼吸[閉塞性・中枢性]) は生存率や再入院率とも関係し、そのような病態のひとつであると考えられる。しかし高齢者に多い脳梗塞 (脳幹部梗塞) でも呼吸異常 (Cheyne-Stokes 型呼吸) が知られている。私たちは、軽度の運動によって周期性呼吸を再現させ、周期性呼吸が見られる症例における脳梗塞の寄与について検討した。これをもとに、脳梗塞の有無によって周期性呼吸を有する心不全患者の予後に差異があるか検討した。また周期性呼吸の機序を解明するために心不全のモデル動物を用いた検討を行った。

3) 血管血球系幹細胞と脳循環代謝・認知機能障害

脳血管障害等を有する循環器病センター外来通院患者を対象に、心拍数、血圧、MMSE (Mini-Mental State Examination)、CDR (Clinical Dementia Rating)、mRS (modified Rankin Scale)、BI (Barthel Index)、NIHSS (NIH Stroke Scale) の評価を行うとともに、CD34 陽性細胞数の測定を行い、それら相互の関連に関して検討を行った。心拍数および血圧は、神経学的スコア評価時の計測値(評価時心拍数および評価時収縮期・評価時拡張期血圧)、およびその前後各 5 回の診察時(合計 11 回)の平均値(平均心拍数および平均収縮期・平均拡張期血圧)を用いた。認知症の判定は、CDR が 0.5 点以上あるいは MMSE23 点以下の患者を認知症[+]とした。

(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) 高齢者心機能が脳血液循環・高次脳機能に及ぼす影響

潜在的な低心機能状態にある高齢者 PM 患者では、平均血圧が変わらなくても、PR の変更による心機能の低下によって全脳血流量も低下することが示された。これまでも心機能低下と白質病変の出現・脳萎縮・脳機能低下との間に有意な関連性があることが、多くのコホート研究により指摘されている。しかしこれらの先行する報告では、脳の異常所見の出現と心機能低下との間の“直接的な因果関係”を十分には説明できてはいなかった。本検討において我々は、心機能の低下によって脳血流量自体も低下することを示した。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高次脳機能に関する検討から明らかとなった。

2) 脳幹部梗塞と呼吸循環動態の変動特性の解明

既存の臨床データを用いた後方視的研究については、データの蓄積、整理、解析等をするため、慢性心不全患者における運動時周期性呼吸および脳幹部脳梗塞が全死亡および心不全入院率のエンドポイントにおよぼす影響を明らかにした。周期性呼吸は全死亡の予測因子ではないが、脳梗塞の有無にかかわらず心不全入院率の予測因子であった。当初の後方視的研究が一応の結論に達したため、呼吸異常を呈する慢性心不全動物モデルを用いた機序解明へと計画を進展させている。ラット冠動脈閉塞モデルでは制御部の感受性亢進と有

効肺胞換気の低下（死腔率の増加）が見られた。しかし、心不全の程度のばらつきが大きかったため、心不全モデルマウスでの使用を目的に新しい呼吸計測方法を検討したが、十分な精度が得られなかった。

3) 血管血球系幹細胞と脳循環代謝・認知機能障害

本研究においては陳旧性脳梗塞患者における認知機能障害と末梢血中血管血球系幹細胞の減少の間には有意な相関が観察されたものの、心拍数や血圧の低下と認知機能障害や神経機能障害との間には有意な関連は観察されなかった。脳の循環動態の維持においてAuto-regulation機能が重要な役割を果たしていることが知られているが、Auto-regulation機能が低下している脳血管障害患者においても、失神発作等を誘発しない程度の心拍数および血圧の低下は認知機能に有意な影響を与えるものではないと考えられた。

E. 結論

心臓・呼吸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を作成する必要がある。

F. 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。

G. 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

なし。