

高齢者の認知機能低下に対する、心機能の向上を介した新規治療概念の構築（副題：PDE III阻害薬であるプレタールのもつ心拍数増加と強心作用に着目した、高齢者の認知機能低下に対する新規予防法・治療法の開発）（23-19）

主任研究者 清水敦哉 独立行政法人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。高齢者の増加に伴い認知機能低下患者数もまた増加することは明らかである。いっぽう既存治療で対処可能な認知機能低下患者数は限られており、認知症に対する新たな予防法や治療法の開発が早急に望まれている。本研究は、高齢者の認知機能低下の機序を心機能と脳循環の観点から解明し、さらに認知機能低下に対して速やかに実現可能な、心拍数に着目した新たな認知機能低下に対する治療概念の確立を試みるものである。

本年度までの研究結果より、脳血流の恒常性を維持するためには一定以上の心機能（心係数で  $3.0 \text{ L/min/m}^2$ ）が必要であり、心機能がこの水準を下回ると脳血流が顕著に低下することを明らかとした(清水・新畑・加藤ら)。さらに高齢者では、徐脈時の1回拍出量の増加による心拍出量低下に対する代償機能が若・中年者と比較して低いために、心拍数低下に依存して心機能は容易に低下することを明らかとした（清水・因田ら）。また低心機能群（心係数で  $2.5 \text{ L/min/m}^2$  未満）では高次脳機能は他群と比べて低下しており、さらにこのような高次脳機能の低下が心機能の改善により有意に改善することを明らかとした(清水・因田ら)。本検討結果より、徐脈を伴う高齢者に対しての心拍数増加による治療介入は、脳血流の改善を介して認知機能低下の予防と改善に有用であることを示した。

## 研究分担者

飯島 勝矢 (東京大学大学院医学研究科・加齢医学講座)  
長谷川 浩 (杏林大学医学部・高齢診療科講座)  
因田 恭也 (名古屋大学大学院医学研究科・循環器内科講座)  
新畑 豊 (国立長寿医療センター・神経内科)

## 研究協力者

加藤 隆司 (国立長寿医療センター・放射線治療部)  
野本憲一郎 (国立長寿医療センター・循環器内科)  
宮城 元博 (国立長寿医療センター・循環器内科)

## A. 研究背景と目的

本研究は、高齢者の認知機能低下の機序を心機能と脳循環の観点から解明し、さらに認知機能低下に対して速やかに実現可能な、心拍数に着目した新たな認知機能低下に対する治療概念の確立を目的とする。本研究の遂行により学術的観点からは、1) 高齢者に於ける脳血管のAuto-regulation機能の低下の有無、また機能低下が確認された場合にはその機序に関する一定の知見を得ることが可能となる。いっぽう認知機能低下に対する治療の観点から、2) 新規治療法を提供し、さらに作用機序の異なる既存治療との併用によって、認知症患者に対する治療の効率を高めることが期待できる。さらに医療経済的観点から、3) 認知機能の低下した高齢者数の増大により引き起こされると推定される介護負担の増大、社会福祉への過重な負荷、そして認知機能低下に起因した2次的疾患による医療費の増大、を大きく抑制することを期待する。

## B. 研究方法

### <対象者>

PM 植え込み後1年以上経過しており、安静時の自己心拍数が60bpm未満である者を初期検討対象者とした。その中から、脳血管障害既往のある者、神経変性疾患を合併している者、認知機能の低下している者(MMSE $\leq$ 24)、頸動脈超音波検査にて50%以上の狭窄を有することが判明した者、慢性呼吸器疾患の者、心臓弁膜症の者、心筋梗塞や心筋症の者、癌合併者は全て除外した。さらに検討期間内に心機能や脳血流に影響を与える疾患(心筋梗塞・持続性心房細動・脳梗塞・新規癌など)が出現した者や、投薬内容が変更された者は、検討対象から除外した。

### <Study Design>

登録後GDS15、I-ADL、MMSE、WMS-R論理記憶、Zarit介護度を、臨床心理士による面談形式にて評価した。その後、PM rate 60bpmにおける心機能をSwan-Ganz catheter法による熱希釈法を用いて評価した。同時に自己レートが40bpm以下の者を対象として40~110bpmに於ける心機能を評価した。

次にPM rate 60bpm慢性期とPM rate 70bpm慢性期の2条件に於ける脳血流と心係数を評価し、両者の関連性について検討した。なおPM rate変更による血行動態の一過性変化が完全に消失するまでの期間として、PM rate変更から評価まで3か月の間隔を空けた。またPM rateの増大変更と減少変更による結果への影響を排除する目的で、PM rateを前値60bpmから後値70bpmへ増大変更して2条件に於ける脳血流と心係数を評価したものに加え、無作為に選択した一部の対象者は、検討開始に先立つ3か月前よりPM rateを70bpmへ設定変更し、検討そのものはPM rateを前値70bpmから後値60bpmへ減少変更して2条件に於ける脳血流と心係数を評価した。

#### <脳血流測定法>

SPECT 撮像は SIEMENS 社製 ECAM・E-soft を用いた。Iida らの手法に従って、Nihon Medi-physics 社製 Iodine-123-N-isopropyl-p-iodoamphetamin ( $^{123}\text{I-IMP}$ ) 185MBq を1分間で経静脈的に定速投与した。投与開始 10 分後に動脈採血を行い、15 分～45 分に画像収集を施行した(A)。なお本検討では、 $^{123}\text{I-IMP}$  による脳血流の定量的測定法として、一点動脈採血による ARG 法を採用した。全脳血流量の計算方法は、各々の対象者から得られた SPECT の CBF イメージファイルの最大値から上部 50%のカウントを持つ領域の平均値を脳実質のカウントとみなして、これを全脳平均血流量 (CBF)として算出した。なお本脳血流測定法の妥当性について、既存の VOI 法(VOI-Classic プログラム)を使用し算出した全脳血流量測定値と比較検討され、確認された(新畑ら)。

#### (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 研究結果および考察

1) 高齢者心機能の特性：高齢 PM 患者では左室弛緩能が低下しているために、心拍数低下に依存して心機能は低下した。いっぽう中年 PM 患者では左室弛緩能が高いため、一回拍出量の増大による代償により、心拍数の低下による心機能の低下は緩やかであった(図.1 参照)。従って、左室拡張不全が普遍的に存在する高齢者では、徐脈時の心機能は、脳血流の自動調節機能による代償不能な水準にまで、容易に落ち込むことが明らかとなった。従って本研究の前提となる、“高齢者徐脈は脳血流低下を介して大脳白質病変や認知機能低下を発症させる”可能性が高いことが示された(分担報告書:因田ら参照)。

2) 高齢者心機能と脳循環：本年度の検討により、脳血流の自動調節機構が安静時心係数に依存した応答特性を持つことを初めて明らかとした。さらに健常な高齢者であっても、加齢に基づく安静時心係数の低下のために、その多くの脳血流は慢性的に低下した状況に陥っていることが明らかとなった。いっぽう高血圧、糖尿病、心房細動など、加齢とともに発症頻度が増加し、かつ安静時心係数の低下を助長することが知られている疾患を合併している高齢者では、脳血流がより一層低下することが、認知症の発症や悪化の要因となっている可能性が示唆された(分担報告書:清水・新畑ら参照)。

3) 高齢者心拍数と脳循環：心拍数の増加による脳血流量分布の変化を検討した。その結果心拍数の増加により、脳血流分布は変わらずに全体の脳血流が一様に増加することを確認した(分担報告書:新畑ら参照)。

4) 高齢者心機能と高次脳機能：右心カテーテル検査により心機能を評価した連続 22 名について心係数-MMSE、および心係数-WMS-R の関連性を評価した。その結果、低心機能群 (C.I.<2.5) では WMS-R の点数が有意に低く、さらにこのような高次脳機能の低下が心機能の改善により有意に改善することを明らかとした(分担報告書:因田ら参照)。

## E. 結論

本年度の研究結果より、脳血流の恒常性を維持するためには一定以上の心機能（心係数で  $3.0 \text{ L/min/m}^2$ ）が必要であり、心機能がこの水準を下回ると脳血流が顕著に低下することを明らかとした(清水・新畑・加藤ら)。さらに高齢者では若・中年者と比較して安静時心機能は有意に低下(心係数で  $2.5\sim 2.7 \text{ L/min/m}^2$ )しており、徐脈時に心機能低下はより顕著となることを明らかとした。また安静時心機能が低下している群では、高次脳機能は有意に低下することを明らかとした(清水・因田ら)。本検討結果より、徐脈を伴う高齢者に対しての心拍数増加による治療介入は、脳血流の改善を介して認知機能低下の予防や改善に有用な可能性があるものと推測された。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
分担研究者項参照。
2. 学会発表  
分担研究者項参照。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし