

外来血圧変動性と高血圧性臓器障害-頸動脈硬化および認知機能障害との関連

論文博士

永井 道明

所属 自治医科大学循環器内科学講座 病院助教

2014年10月5日申請の学位論文

紹介教授

自治医科大学内科学講座循環器内科学部門 教授 苅尾 七臣

研究指導協力教員

自治医科大学内科学講座循環器内科学部門 准教授 星出 聡

目次

はじめに.....	3
方法.....	4
結果.....	9
考察.....	19
研究の限界.....	24
おわりに.....	24
参考文献.....	25
謝辞.....	32
付・発表リスト.....	32

はじめに

血圧レベルそれ自体が脳卒中の危険因子であり^{1,2}、降圧治療による脳卒中発症の予防効果は他のリスク因子と比較しても高い³。長期間の平均血圧レベルが脳心血管疾患発症の原因であると考えられている²。

近年、外来収縮期血圧の変動性はハイリスク高齢者において増大し⁴、再現性も高いことが示されている⁵。UK-TIA 研究や ASCOT-BPLA 研究において、外来収縮期血圧の変動性の増大が平均血圧値とは独立した脳卒中発症の予測因子であったが、外来血圧変動性の増大と脳卒中発症との関連における病態生理は不明な点が多い⁶。

高血圧は頸動脈リモデリングの危険因子であり、頸動脈内膜中膜複合体厚 (Intima media thickness: IMT) は非侵襲的にエコーで測定できる頸動脈リモデリングの指標である。高血圧と IMT 増大との関連が示され^{7,8}、多くの研究で IMT 高値は脳卒中や心筋梗塞発症の危険因子であった^{9,10}。一方、stiffness parameter β (SP β) は血管弾性の指標であり¹¹、薬効動態や治療効果の検討に用いられることが多い¹²。また、SP β 高値は冠動脈疾患発症に関与することが示されている¹³。

近年、Brickman ら¹⁴ は頭部 MRI 画像を用い、血圧高値かつ外来収縮期血圧の変動性が増大した高齢者において大脳白質病変体積が増大していることを報告した。高血圧は脳血管性認知症のリスクであり^{15,16}、これまで血圧レベルと認知症または認知機能低下との関連が検討されてきた。一方、Kungsholmen Project では、高齢者において認知症発症の 3~6 年前に収縮期血圧低下を認めている¹⁷。

また Sakakura らの検討¹⁸では、高齢者において覚醒時の血圧変動性高値は認知機能低下と有意な関連を示した。

以上の観点から、我々はハイリスク高齢者において、外来血圧の変動性が頸動脈リモデリングおよび認知機能低下に関与すると仮定し、それらの関連を検討した。次に外来血圧変動性と認知機能との関連に対する頸動脈リモデリングの影響を検討する目的で、両者の認知機能低下に対する交互作用の有無について検討した。

方法

対象

本研究はHiroshima Shobara city Soryo town COhort (3SCO)研究の一環として行われた。一つ以上の心血管疾患リスク（高血圧、糖尿病、脂質異常症、または喫煙）を有するハイリスク高齢者を対象とした。全対象は月一回の外来受診されている。選択基準は以下である。1) 70歳以上、2) 広島県庄原市総領町に在住および 3) 超音波検査への同意。問診、身体所見、心電図、胸部Xp、超音波および採血上、肝不全（aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase >40 IU/L）、冠動脈疾患および脳卒中既往（一過性脳虚血発作を含む）、心房細動を含む不整脈、うっ血性心不全、腎不全および悪性腫瘍を有する患者は除外された。最終的には201名の対象が本研究に組み込まれた。

ベースライン時の外来血圧、頸動脈超音波および採血は全対象に対し施行された。Body mass index (BMI)は体重(kg)/身長 (m)²として算出し、採血、外来血圧測定、認知機能評価および頸動脈超音波は2007年4月から2008年3月まで

の間に施行した。本研究は広島県庄原市内に設置された倫理委員会の認定のもと行った。

外来血圧測定

各外来受診時、外来血圧は自動血圧測定計(Omron HEM-5001, OMRON Healthcare, Kyoto, Japan)を用いて5分間の安静の後に、1機会3度計測した。¹⁹各受診時の2回目と3回目の血圧平均値を算出し、これを外来血圧値とした。月1回計12回の血圧値から average BP、standard deviation (SD)、coefficient of variation (CV); $CV=SD/\text{average value in the 12 visits} \times 100$ [%]、maximum、minimum および delta BP を算出した。Delta BP は12か月間の血圧測定のうち収縮期および拡張期血圧の maximum 値と minimum 値の差とした。

認知機能評価(図 1a, 1b)

認知機能はMini Mental State Examination (MMSE)を用いて評価し、²⁰ 30点満点中、24点以下を認知機能低下とされる²¹。MMSEスコアは、時および場所の見当識、計算、物品の呼称、図形の描写を含む11の質問からなる(図1a)。同時にGlobal Deterioration Scale (GDS)も用いて認知機能の評価した。GDSは認知機能と日常生活動作を総合した評価バッテリーである²²。GDSは1-7の7段階で評価され、3点以上で認知機能低下とされる(図1b)²²。

採血

採血により glucose、HbA1c、triglyceride、low density lipoprotein (LDL)および high density lipoprotein (HDL)を測定した。

図1a. MMSE スコアの記入例

17/5



表7 Mini-Mental State Examination (MMSE)
 (Polstein, M.F. et al. J Psychiat Res 12:189, 1975)

	質問内容	回答	得点	
1 (5点)	今年は何年ですか	年 1975	1	
	今の季節は何ですか	春	0	
	今日は何曜日ですか	曜日 日	1	
	今日は何月何日ですか	月 5 日 1	1	
2 (5点)	ここは何県ですか	県 北海道	0	
	ここは何市ですか	市 札幌市	0	
	ここは何病院ですか	病院 札幌	0	
	ここは何階ですか	階 1	0	
	ここは何地方ですか (例 関東地方)	地方 北	1	
3 (3点)	物品名3個 (相互に無関係) 検査は物の名前を一秒間に一個ずつ言う。その後 被験者に繰り返させる。 正答一個につき1点を与える。3個まで言うまで繰り返 す。(6回まで) 何回繰り返したかを記せ。	りんご、 バナナ、 りんご	0	
	4 (5点)	100から順に7を引き、(5回まで)あるいは 「マジノヤマ」を逆唱させる	93, 86, 79, 72, 65	0, 1, 0 1, 0
5 (3点)	3で割り切れた物品名を再度復唱させる	りんご, バナナ	2	
6 (2点)	(時計を見せながら) これはなんですか	時計	0	
	(鉛筆を見せながら) これはなんですか	鉛筆	0	
7 (1点)	次の文章を繰り返させる。 「みんなで力をあわせて綱を引きます。」	同じ	0	
8 (3点)	(3段階の命令) 「右手でこの紙を持ってください」 「それを半分に折りたたんでください」 「机の上に置いてください」	同じ	0 0 0	
	9 (1点)	(次の文章を読んでその指示に従ってください。) 「目を閉じなさい」	同じ	0
	10 (1点)	(何か文章を書いてください。)	同じ	0
	11 (1点)	(次の図形を書いてください)	X	1
		合計得点	21	



構成

「今日は天気がいい日です。」

図1b. GDS スコア

段階1: 認知低下なし;

記憶の欠落の自覚的な訴えがない。臨床面接において明白な記憶の欠落がない。

段階2: 非常に軽度の認知低下(加齢による記憶機能低下);

- a. 見慣れた物のおき場所を忘れること b. よく知っている者の名前を忘れること

段階3: 軽度の認知低下;

最も早い明確な欠損。以下の項目の1つ以上に当てはまること。

- a. 患者は不慣れた場所での旅行で道に迷う b. 仕事の同僚は患者の比較的劣った成績に気づく
c. 精通した単語や名前を想起しづらくなることの明瞭化
d. 患者は文章は本を読むと比較的少量の部分の保持は可能
e. 患者は新たに紹介された人たちの名前を覚えていく能力が低下すると口にする可能性
f. 患者は価値のある物をなくしたり置き忘れたりすることがある可能性
g. 集中力の低下は検査で明らかになるかもしれない

段階4: 中度の認知低下;

- a. 現在や最近の出来事についての記憶 b. ある人物の歴史の記憶
c. 連続した引き算における集中力 d. 場所の見当識の障害と金銭授受の障害
以下の項目は欠落しないことが多い。

- a. 時間と場所の見当識 b. 親しい人物や知人の顔の認知 c. よく知っている場所へ行く能力

段階5: 中度に深刻な認知低下;

患者は多少の援助なしに生存することができない。患者は面接の間、自分の現在の生活と主要な関係のある側面について思い出すことができない。

段階6: 重度の認知低下;

- a. 妄想的な行動、例えば患者は配偶者をうそつきだと訴えたり、想像上の人物や鏡に映った自分に話しかけたりする。
b. 強迫観念的な症状、例えば単純な掃除の行動を繰り返し続ける可能性。
c. 心配の症状、実際には起こらない暴力的な出来事があるかもしれないと思い、不安になる。
d. 認知的意思欠乏、すなわち目的のある行動の方針を決めるまで考えを維持できないことからくる意思の低下。

段階7: 重篤な認知低下;

すべての言語能力は、この段階を通して失われる。ほとんどの場合、話しことばは見られない。

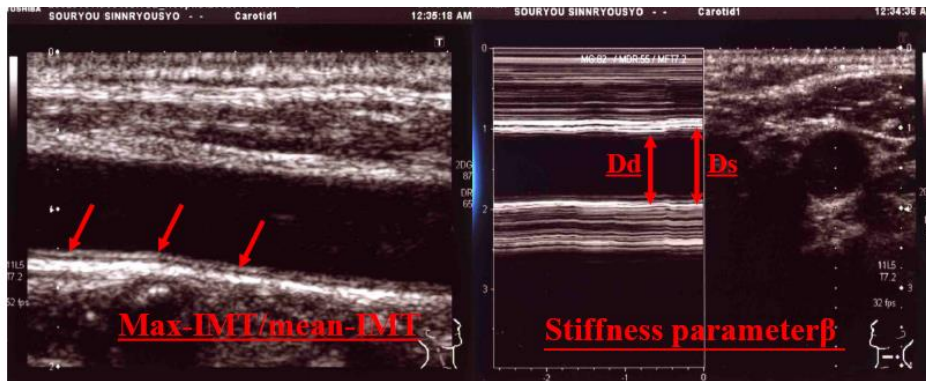
(参考文献22を参考に作成)

頸動脈超音波における IMT および stiffness Parameter β の評価(図 2)

総頸動脈における IMT および SP β は高解像度超音波(SSA- 660A Xario, Toshiba Medical System, Tochigi, Japan)を用い、7.5-MHz リニア型のプローブで測定した。エコーは頸動脈分岐部から心臓側へ最大4cmの部分に対し施行し、左右の短軸および長軸像を描出し、血管の遠位側を中心に計測した。左右総頸動脈のなかで最もIMTが高値を示す部分をmax-IMTとした。またmax-IMTを特定し、同部位より遠位側および近位側に1cm離れた部位のIMTを計測し、左右計6点のIMTの平均値をmean-IMTとした。SP β は左右頸動脈分岐部の心臓側2cm以内のプラークのない部分に対し短軸を5心拍以上描出し、M-modeで評価したsystolic (Ds)およびdiastolic (Dd)の径を計測した²³。同時に測定したSystolic

(Ps)およびdiastolic (Pd) 血圧値をもとに²⁴、 $SP\beta = \ln(Ps/Pd) \times Dd/(Ds-Dd)$ の数式から算出し、左右の計測値の平均を本研究におけるSP β とした^{11,24}。

図 2. 外頸動脈エコー計測の 1 例



統計解析

連続変数に関してはKolmogorov–Smirnovテストにより正規性を検討した。データはmeans (\pm SD)または率 (%)として表記した。パラメトリック(正規性を示す)変数の相関係数はPearson’s correlationを、ノンパラメトリック(正規性を示さない)変数の相関係数はSpearman’s correlationを用い算出した。重回帰分析は外来血圧変動性が頸動脈硬化または認知機能に及ぼす影響を検討する目的で施行した。回帰分析におけるモデルはmax-IMT、SP β 、認知機能スコアおよび認知機能低下とPearson’sまたはSpearman’s correlation testにおいて $p < 0.05$ の因子をモデルに投入した。すべての解析において $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判断した。すべての解析はSPSS version 11.5J statistical software (SPSS, Chicago, IL, USA)を用いて施行した。

結果

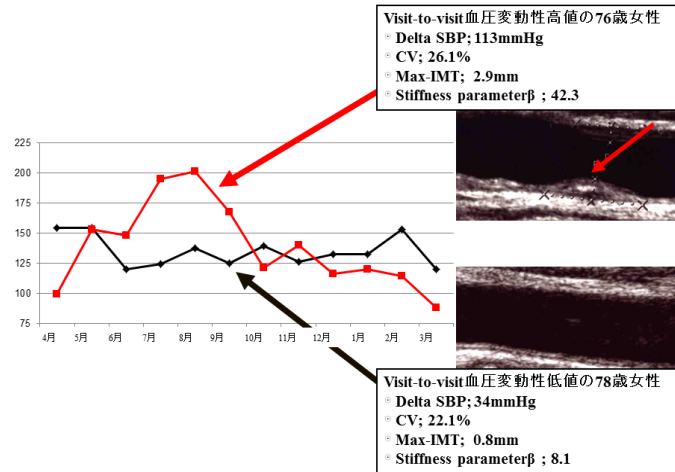
対象患者の平均年齢は79.9±6.4歳(女性 75%)であった。表1に患者基礎情報、頸動脈エコー所見、認知機能および外来血圧変動性の指標を示す。また図3に2例の高齢女性における外来血圧変動性と頸動脈エコーとの関連を示す。

表1. 患者基礎情報

	平均 ± 標準偏差
人数	201
年齢 (y)	79.9 ± 6.4
女性 (%)	74.8
Body mass index	23.7 ± 2.8
高血圧 (%)	75.9
糖尿病 (%)	13.9
脂質異常症 (%)	36.4
喫煙 (%)	19.9
降圧薬の内服 (%)	71.2
内服中の降圧薬の数	1.49 ± 1.28
レニン-アンジオテンシン系阻害薬 (%)	37.4
カルシウム拮抗薬 (%)	51.3
スタチン (%)	30.2
空腹時血糖 (mg/dl)	108.1 ± 33.6
HbA1c (%)	5.45 ± 0.97
中性脂肪 (mg/dl)	109.2 ± 49.9
HDLコレステロール (mg/dl)	57.1 ± 13.4
LDLコレステロール (mg/dl)	108.2 ± 25.1
外来血圧の指標	
Average SBP (mmHg)	145.6 ± 17.6
SD SBP (mmHg)	32.4 ± 4.57
CV SBP (%)	22.3 ± 1.35
Maximum SBP (mmHg)	169.5 ± 21.1
Minimum SBP (mmHg)	121.9 ± 17.7
Delta SBP (mmHg)	47.6 ± 19.5
Average DBP (mmHg)	81.1 ± 9.02
SD DBP (mmHg)	31.6 ± 4.49
CV DBP (%)	39.0 ± 4.36
Maximum DBP (mmHg)	98.9 ± 13.9
Minimum DBP (mmHg)	66.1 ± 9.76
Delta DBP (mmHg)	32.9 ± 14.4
Average pulse pressure (mmHg)	59.1 ± 12.4
Mean IMT (mm)	1.03 ± 0.30
Stiffness parameter β	13.3 ± 9.14
MMSEスコア	25.8 ± 4.69
MMSEスコア低値 (%)	22.6
GDSスコア	2.18 ± 1.49
GDSスコア低値 (%)	32.3

値は平均 ± 標準偏差または割合(%)で示す。HDLはhigh density lipoproteinを示す; LDL, low density lipoprotein; BP, blood pressure; SBP, systolic BP; DBP, diastolic BP; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; MMSE, Mini-Mental State Examination; GDS, global deterioration scale.

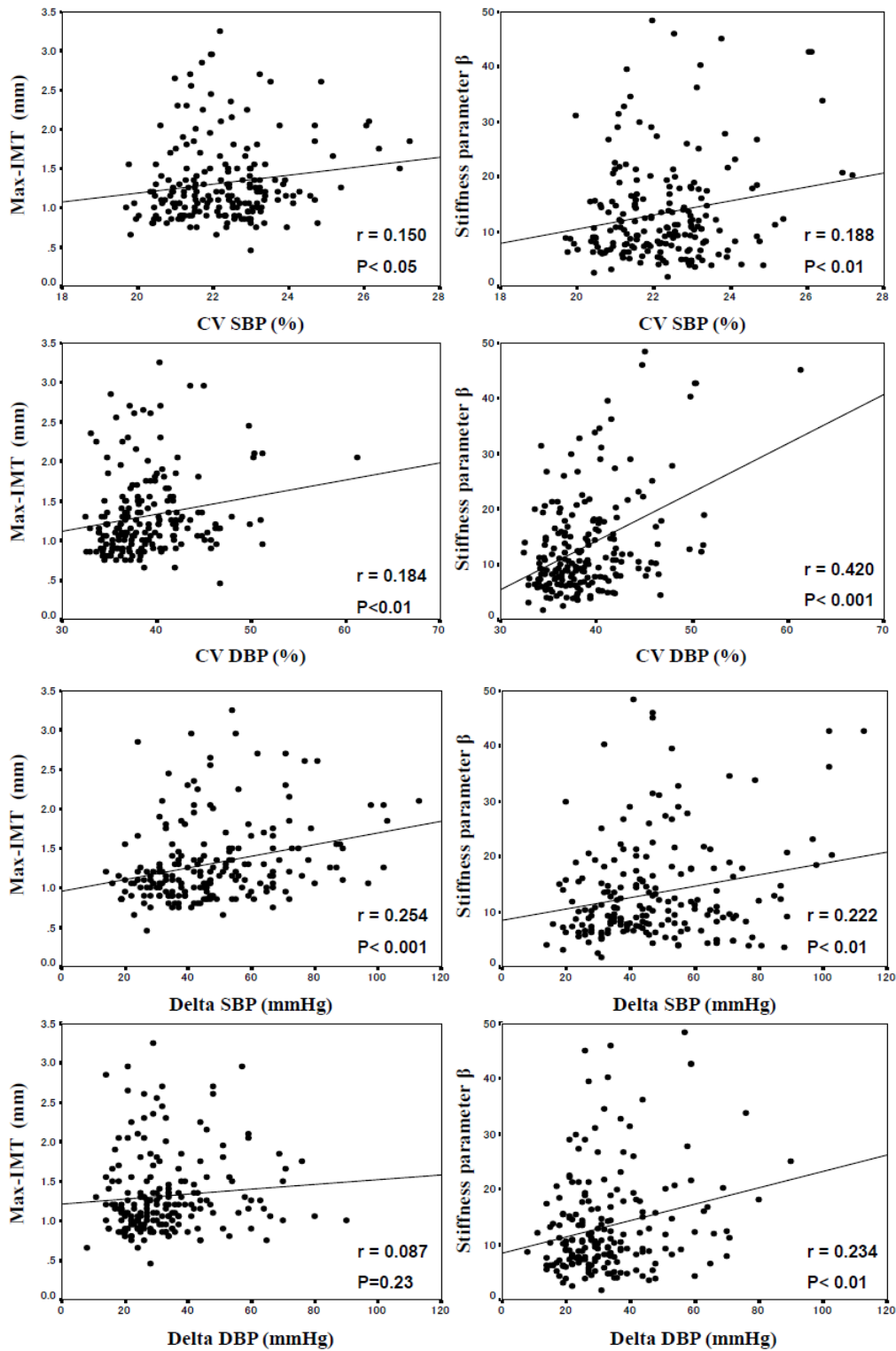
図3. 高齢女性2例における外来血圧変動性と頸動脈リモデリングの関連



外来血圧変動性と頸動脈リモデリング

Max-IMTとSP β は有意な正の相関関係にあった ($r=0.21$, $p<0.01$)。Max-IMTは年齢 ($r=0.18$, $p<0.05$)、喫煙 ($r=0.15$, $p<0.05$)、レニン - アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬の使用 ($r=0.15$, $p<0.05$)、CV ($r=0.15$, $p<0.05$)およびdelta ($r=0.28$, $p<0.001$) SBP、およびCV DBP ($r=0.18$, $p<0.01$)と有意な正の相関関係にあり、女性 ($r=-0.27$, $p<0.001$)、HDL ($r=-0.18$, $p<0.05$)、およびminimum systolic blood pressure (SBP) ($r=-0.16$, $p<0.05$)と有意な負の相関関係にあった (図4)。Stiffness parameter β は年齢 ($r=0.28$, $p<0.001$)、SD ($r=0.17$, $p<0.05$)、CV ($r=0.19$, $p<0.01$)、maximum ($r=0.18$, $p<0.05$) およびdelta ($r=0.22$, $p<0.01$) SBP、SD ($r=0.18$, $p<0.05$)、CV ($r=0.42$, $p<0.001$)、およびdelta ($r=0.23$, $p<0.01$) diastolic blood pressure (DBP)と有意な正の相関関係にあり、喫煙歴 ($r=-0.14$, $p<0.05$)、HDL ($r=-0.14$, $p<0.05$)、average ($r=-0.15$, $p<0.05$)、およびminimum ($r=-0.23$, $p<0.01$) DBPと有意な負の相関関係にあった (図4)。

図 4. 外来血圧変動性と頸動脈エコー指標の相関



CV SBP, CV DBP および delta SBP は max-IMT および stiffness parameter β と有意な相関を認めた。一方, delta DBP は stiffness parameter β とのみ有意な相関を認めた。CV は Coefficient of variation を示す; BP, blood pressure; SBP, systolic BP; DBP, diastolic BP.

重回帰分析において、delta SBP ($p<0.001$) および CV DBP ($p<0.05$)は、年齢、性、喫煙、および RAS 阻害薬の使用で補正後も max-IMT と有意な関連を示した(Table3)。CV ($p<0.05$)および delta ($p<0.05$) SBP、average ($p<0.05$)、SD ($p<0.05$)、CV ($p<0.001$)、minimum ($p<0.05$)、および delta ($p<0.01$) DBP は年齢、喫煙、HDL で補正後 stiffness parameter β と有意な関連を示した(表 2)。

**表 2. Max-IMT および stiffness parameter β values
を従属因子とした重回帰分析**

因子	Max-IMT (mm)			Stiffness parameter β		
	B	95% CI	p value	B	95% CI	p value
Average SBP (mmHg)	0.0002	-0.004 to 0.004	$p=0.87$	0.038	-0.034 to 0.109	$p=0.29$
SD SBP (mmHg)	0.004	-0.011 to 0.020	$p=0.56$	0.262	-0.010 to 0.534	$p=0.06$
CV SBP (%)	0.050	-0.002 to 0.102	$p=0.06$	1.159	0.244 to 2.074	$p<0.05$
Maximum SBP (mmHg)	0.003	-0.001 to 0.006	$p=0.11$	0.053	-0.006 to 0.113	$p=0.08$
Minimum SBP (mmHg)	-0.003	-0.007 to 0.001	$p=0.09$	-0.007	-0.078 to 0.064	$p=0.84$
Delta SBP (mmHg)	0.006	0.003 to 0.010	$p<0.001$	0.072	0.006 to 0.137	$p<0.05$
Average DBP (mmHg)	-0.004	-0.011 to 0.004	$p=0.37$	-0.140	-0.277 to -0.002	$p<0.05$
SD DBP (mmHg)	0.005	-0.011 to 0.020	$p=0.56$	0.289	0.013 to 0.565	$p<0.05$
CV DBP (%)	0.016	0.0002 to 0.32	$p<0.05$	0.781	0.512 to 1.050	$p<0.001$
Maximum DBP (mmHg)	0.001	-0.004 to 0.006	$p=0.59$	0.046	-0.043 to 0.135	$p=0.31$
Minimum DBP (mmHg)	-0.002	-0.010 to 0.005	$p=0.53$	-0.161	-0.289 to -0.034	$p<0.05$
Delta DBP (mmHg)	0.002	-0.003 to 0.007	$p=0.34$	0.118	0.032 to 0.204	$p<0.01$

Max-IMTはmaximum intima-media thicknessを示す; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SD, standard deviation; CV, Coefficient of variation. それぞれの血圧変動性指標は別々にベースライン回帰分析モデル(Max-IMTに対しては年齢、性、喫煙およびHDLを含み、stiffness parameter β は年齢、喫煙およびHDLを含む)へ投入。

Delta SBP と max-IMT との関連は、 average、SD、CV、maximum または minimum SBP のいずれかで補正後も有意であった (順に $p<0.01$, $p<0.001$,

p<0.01, p<0.01, p<0.01)。CV DBP と max-IMT との関連は、SD DBP で補正後も有意であったが(p<0.05)、average、maximum、minimum または delta DBP のいずれかで補正後、有意性は消失した(表 3a)。

CV SBP と stiffness parameter β との関連は、average、maximum または minimum SBP のいずれかで補正後も有意であったが(順に p<0.05, p<0.05, p<0.05)、SD または delta SBP で補正後に有意性は消失した。Delta SBP と stiffness parameter β との関連は、average または minimum SBP で補正後も有意であったが(順に p<0.05, p<0.05)、SD、CV、または maximum SBP で補正後、有意性は消失した。CV DBP と stiffness parameter β との関連は average、SD、CV、maximum または minimum DBP で補正後も有意であった(順に p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001)。Delta DBP と stiffness parameter β との関連は average、SD、または maximum DBP で補正後も有意であったが (順に p<0.01, p<0.05, p<0.01)、CV または minimum DBP で補正後、有意差は消失した(表 3b)。

**表 3a. 他の血圧変動性指標を追加補正した max-IMT
を従属因子とする重回帰分析**

Additional adjusted factor	CV SBP (%)	Delta SBP (mmHg)	CV DBP (%)	Delta DBP (mmHg)
	B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)
1 +Average BP (mmHg)	0.051 (-0.001 to 0.10)	0.007 (0.003 to 0.01)***	0.016 (-0.001 to 0.03)	0.003 (-0.002 to 0.008)
2 +SD BP (mmHg)	0.056 (-0.003 to 0.12)	0.007 (0.003 to 0.01)***	0.021 (0.001 to 0.04)*	0.002 (-0.003 to 0.007)
3 +CV BP (%)	-	0.007 (0.002 to 0.01)**	-	0.001 (-0.004 to 0.006)
4 +Maximum BP (mmHg)	0.040 (-0.02 to 0.10)	0.007 (0.003 to 0.01)**	0.016 (0.0001 to 0.03)*	0.003 (-0.004 to 0.01)
5 +Minimum BP (mmHg)	0.043 (-0.01 to 0.10)	0.006 (0.002 to 0.01)**	0.016 (-0.001 to 0.03)	0.002 (-0.003 to 0.007)
6 +Delta BP (mmHg)	-0.004 (-0.07 to 0.06)	-	0.015 (-0.001 to 0.03)	-

表 3b. 他の血圧変動性指標を追加補正した

stiffness parameter β values を従属因子とする重回帰分析

Additional adjusted factor	CV SBP (%)	Delta SBP (mmHg)	CV DBP (%)	Delta DBP (mmHg)
	B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)
1 +Average BP (mmHg)	1.125 (0.21 to 2.04)*	0.067 (0.0001 to 0.13)*	0.753 (0.48 to 1.03)***	0.144 (0.06 to 0.23)**
2 +SD BP (mmHg)	0.952 (-0.10 to 2.00)	0.055 (-0.02 to 0.13)	0.933 (0.60 to 1.23)***	0.097 (0.004 to 0.19)*
3 +CV BP (%)	-	0.035 (-0.05 to 0.12)	-	0.058 (-0.03 to 0.14)
4 +Maximum BP (mmHg)	0.990 (0.003 to 1.98)*	0.057 (-0.03 to 0.14)	0.774 (0.50 to 1.04)***	0.203 (0.07 to 0.34)**
5 +Minimum BP (mmHg)	1.186 (0.25 to 2.12)*	0.079 (0.009 to 0.15)*	0.740 (0.46 to 1.02)***	0.090 (-0.002 to 0.18)
6 +Delta BP (mmHg)	0.872 (-0.27 to 2.01)	-	0.728 (0.45 to 1.14)***	-

Max-IMTはmaximum intima-media thicknessを示す; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SD, standard deviation; CV, Coefficient of variation. 血圧変動性指標であるSBPまたはDBPの独立因子および追加補正因子はベースライン回帰分析モデル(Max-IMTに対しては年齢、性、喫煙およびHDLを含み、stiffness parameter β は年齢、喫煙およびHDLを含む)へ投入。
*有意差 $p<0.05$. **有意差 $p<0.01$. ***有意差 $p<0.001$.

Backward-forward ステップワイズ重回帰分析において年齢、性、HDL、収縮期および拡張期の average、SD、CV、maximum、minimum および delta をモデルに入れ解析した結果、delta SBP (B=0.007; 95%CI: 0.004 to 0.011; $p<0.001$)は max-IMT に有意な関連を示し、CV DBP (B=0.889; 95%CI: 0.612 to 1.167; $p<0.001$)は stiffness parameter β に有意な関連を示した。

外来血圧変動性と認知機能

MMSEスコアおよびGDSスコアの平均値は 25.8 ± 4.69 および 2.18 ± 1.49 であった。本対象のなかにはMMSE低値患者が存在していたが、ほとんどの患者が家族、ホームヘルパーまたは地域住民サポートによりにより内服加療を継続されており、内服コンプライアンスは高かった。

MMSEスコアとGDSスコアは有意な正の相関関係にあった($r=-0.85$, $p<0.001$)。

MMSEスコアは年齢 ($r=-0.34$, $p<0.001$)、DM ($r=-0.17$, $p<0.05$)、LDL ($r=0.18$,

p<0.05)、 CV (r=-0.27, p<0.001)、 minimum (r=0.18, p<0.05)およびdelta (r=-0.29, p<0.001) SBP、 maximum (r=-0.15, p<0.05)およびdelta (r=-0.21, p<0.01) DBPと有意な相関関係にあった。

MMSE低値は年齢 (r=0.33, p<0.001)、カルシウム拮抗薬(calcium channel blocker; CCB)内服 (r=-0.16, p<0.05)、LDL (r=-0.15, p<0.05)、mean IMT (r=0.16, p<0.05)、CV (r=0.26, p<0.001)、minimum (r=-0.18, p<0.05)およびdelta (r=0.29, p<0.001) SBP、 maximum (r=0.22, p<0.01)およびdelta (r=0.28, p<0.001) DBPと有意な相関関係にあった。

GDSスコアは年齢 (r=0.41, p<0.001)、HL (r=-0.17, p<0.05)、LDL (r=-0.15, p<0.05)、CV (r=0.14, p<0.05)、minimum (r=-0.17, p<0.05)およびdelta (r=0.23, p<0.001) SBP、 delta (r=0.18, p<0.05) DBPと有意な相関関係にあった。

GDSスコア高値は年齢 (r=0.38, p<0.001)、CV (r=0.16, p<0.05)、minimum (r=-0.21, p<0.01)およびdelta (r=0.32, p<0.001) SBP、 maximum (r=0.14, p<0.05)およびdelta (r=0.23, p<0.001) DBPと有意な相関関係にあった。

表 4 では、重回帰分析における交絡因子で補正後の外来血圧変動性の指標とMMSE スコアおよび GDS スコアとの関連が示されている。

表 4. MMSE スコアおよび GDS スコアを従属因子とした重回帰分析

Trait	MMSE score			GDS score		
	B	95% CI	p value	B	95% CI	p value
Average SBP (mmHg)	0.022	-0.014 to 0.058	p=0.23	-0.007	-0.018 to 0.004	p=0.20
SD SBP (mmHg)	-0.028	-0.167 to 0.112	p=0.69	-0.009	-0.052 to 0.034	p=0.68
CV SBP (%)	-0.818	-1.26 to -0.372	p<0.001	0.131	-0.012 to 0.274	p=0.07
Maximum SBP (mmHg)	-0.006	-0.036 to 0.025	p=0.71	-0.001	-0.010 to 0.009	p=0.86
Minimum SBP (mmHg)	0.050	0.016 to 0.085	p<0.01	-0.013	-0.024 to -0.002	p<0.05
Delta SBP (mmHg)	-0.050	-0.082 to -0.018	p<0.01	0.010	0.0002 to 0.021	p<0.05
Average DBP (mmHg)	-0.040	-0.109 to 0.028	p=0.25	0.005	-0.016 to 0.027	p=0.63
SD DBP (mmHg)	-0.033	-0.175 to 0.108	p=0.64	-0.008	-0.052 to 0.036	p=0.73
CV DBP (%)	0.059	-0.088 to 0.206	p=0.43	-0.024	-0.069 to 0.021	p=0.29
Maximum DBP (mmHg)	-0.039	-0.083 to 0.005	p=0.08	0.009	-0.005 to 0.023	p=0.19
Minimum DBP (mmHg)	0.010	-0.055 to 0.075	p=0.75	-0.005	-0.025 to 0.015	p=0.62
Delta DBP (mmHg)	-0.043	-0.087 to 0.001	p=0.053	0.011	-0.002 to 0.025	p=0.11

MMSEはMini-Mental State Examinationを示す; GDS, global deterioration scale; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SD, standard deviation CV, coefficient of variation. それぞれの血圧変動性指標は別々にベースライン回帰分析モデル(MMSEスコアに対しては年齢、糖尿病およびLDLを含み、GDSスコアは年齢、脂質異常症およびLDLを含む)へ投入。

表 5 ではロジステック重回帰分析における交絡因子で補正後の VVV と MMSE スコア低値および GDS スコア高値との関連が示されている。

これらのモデルにおいて、頸動脈 IMT と delta SBP は MMSE 低値に対して有意な交互作用を認めた ($p<0.05$)。

一方、stiffness parameter β と delta SBP は MMSE 低値に対して有意な交互作用を認めた ($p<0.05$)。

表 5. MMSE スコア低値および GDS スコア高値を
従属因子としたロジスティック重回帰分析

Trait	Low MMSE score			High GDS score		
	Odds ratio	95% CI	p value	Odds ratio	95% CI	p value
Mean SBP (mmHg)	0.993	0.972 to 1.014	p=0.49	0.991	0.973 to 1.010	p=0.34
SD SBP (mmHg)	1.029	0.950 to 1.114	p=0.49	1.001	0.932 to 1.073	p=0.98
CV SBP (%)	1.603	1.199 to 2.143	p<0.01	1.277	1.002 to 1.628	p<0.05
Maximum SBP (mmHg)	1.005	0.987 to 1.023	p=0.60	1.005	0.990 to 1.021	p=0.52
Minimum SBP (mmHg)	0.976	0.954 to 0.998	p<0.05	0.974	0.955 to 0.993	p<0.01
Delta SBP (mmHg)	1.027	1.007 to 1.047	p<0.01	1.029	1.011 to 1.047	p<0.01
Mean DBP (mmHg)	1.030	0.990 to 1.071	p=0.15	1.010	0.975 to 1.045	p=0.59
SD DBP (mmHg)	1.030	0.951 to 1.117	p=0.47	0.999	0.930 to 1.074	p=0.98
CV DBP (%)	0.960	0.872 to 1.057	p=0.41	0.964	0.891 to 1.043	p=0.36
Maximum DBP (mmHg)	1.040	1.013 to 1.069	p<0.01	1.021	0.997 to 1.045	p=0.09
Minimum DBP (mmHg)	1.005	0.969 to 1.043	p=0.77	0.984	0.951 to 1.018	p=0.35
Delta DBP (mmHg)	1.036	1.009 to 1.063	p<0.01	1.029	1.005 to 1.053	p<0.05

MMSEはMini-Mental State Examinationを示す; GDS, global deterioration scale; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SD, standard deviation CV, coefficient of variation. それぞれの血圧変動性指標は別々にベースライン回帰分析モデル(MMSEスコア低値に対しては年齢、カルシウム拮抗薬内服、LDLおよびmean-IMTを含み、GDSスコア高値は年齢を含む)へ投入。

CV SBP と MMSE スコアとの関連は average SBP で補正後も有意な関連にあった(表 6a)。

Delta SBP と MMSE スコアとの関連は average SBP で補正後も有意な関連にあった。Delta SBP と GDS スコアとの関連は average DBP で補正後も有意な関連にあった(表 6a)。

表 6a. 他の血圧変動性指標を追加補正した MMSE スコアおよび GDS スコア
を従属因子とする重回帰分析

Additional adjusted factor	MMSE		GDS	
	CV SBP (%)	Delta SBP (mmHg)	CV SBP (%)	Delta SBP (mmHg)
	B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)
1 +Average SBP (mmHg)	-0.840 (-1.26 to -0.39)***	-0.055 (-0.09 to -0.02)***	0.138 (-0.005 to 0.28)	0.012 (0.002 to 0.2)*
2 +SD SBP (mmHg)	-1.010 (-1.52 to -0.50)***	-0.057 (-0.09 to -0.02)**	0.190 (0.03 to 0.35)*	0.013 (0.002 to 0.03)*
3 +CV SBP (%)	-	-0.024 (-0.06 to 0.16)	-	0.007 (-0.005 to 0.02)
4 +Maximum SBP (mmHg)	-0.909 (-1.39 to -0.43)***	-0.073 (-0.11 to -0.03)***	0.157 (0.003 to 0.31)*	0.017 (0.004 to 0.03)**
5 +Minimum SBP (mmHg)	-0.706 (-1.16 to -0.25)**	-0.038 (-0.07 to -0.004)*	0.098 (-0.05 to 0.24)	0.007 (-0.004 to 0.02)
6 +Delta SBP (mmHg)	-0.618 (-1.18 to -0.06)*	-	0.067 (-0.11 to 0.25)	-

Additional adjusted factor	MMSE		GDS	
	CV DBP (%)	Delta DBP (mmHg)	CV DBP (%)	Delta DBP (mmHg)
	B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)	B (95%CI)
1 +Average DBP (mmHg)	0.044 (-0.11 to 0.34)	-0.039 (-0.08 to 0.005)	-0.023 (-0.07 to 0.02)	0.011 (-0.003 to 0.03)
2 +SD DBP (mmHg)	0.118 (-0.06 to 0.30)	-0.046 (-0.09 to 0.002)	-0.029 (-0.09 to 0.03)	0.014 (-0.001 to 0.03)
3 +CV DBP (%)	-	-0.051 (-0.10 to -0.006)*	-	0.014 (0.0002 to 0.03)*
4 +Maximum DBP (mmHg)	0.065 (-0.08 to 0.21)	-0.032 (-0.10 to 0.04)	-0.026 (-0.07 to 0.02)	0.010 (-0.01 to 0.03)
5 +Minimum DBP (mmHg)	0.073 (-0.08 to 0.23)	-0.048 (-0.09 to 0.0001)	-0.031 (-0.08 to 0.02)	0.012 (-0.02 to 0.02)
6 +Delta DBP (mmHg)	0.103 (-0.05 to 0.25)	-	-0.037 (-0.08 to 0.01)	-

MMSEはMini-Mental State Examinationを示す; GDS, global deterioration scale; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SD, standard deviation CV, coefficient of variation. 血圧変動性指標であるSBPまたはDBPの独立因子および追加補正因子はベースライン回帰分析モデル(MMSEスコアに対しては年齢、糖尿病およびLDLを含み、GDSスコアは年齢、脂質異常症およびLDLを含む)へ投入。
*有意差 p<0.05. **有意差 p<0.01. ***有意差 p<0.001.

CV および delta SBP と MMSE スコア低値との関連は average SBP で補正後も有意な関連にあった(表 6b)。

CV および delta SBP と GDS スコア高値との関連は average SBP で補正後も有意な関連にあった。Delta DBP と MMSE スコア低値および GDS スコア高値との関連は average DBP で補正後も有意な関連にあった(表 6b)。

表 6b. 他の血圧変動性指標を追加補正した MMSE スコア低値および GDS スコア高値 を従属因子とするロジスティック重回帰分析

Additional adjusted factor	Low MMSE score		High GDS score	
	CV SBP (%)	Delta SBP (mmHg)	CV SBP (%)	Delta SBP (mmHg)
	Odds ratio (95%CI)	Odds ratio (95%CI)	Odds ratio (95%CI)	Odds ratio (95%CI)
1 +Average SBP (mmHg)	1.626 (1.21 to 2.18)**	1.029 (1.01 to 1.05)**	1.294 (1.01 to 1.65)*	1.031 (1.01 to 1.05)***
2 +SD SBP (mmHg)	1.747 (1.25 to 2.44)**	1.028 (1.01 to 1.05)*	1.384 (1.05 to 1.83)*	1.034 (1.01 to 1.06)***
3 +CV SBP (%)	-	1.010 (0.99 to 1.04)	-	1.029 (1.01 to 1.05)*
4 +Maximum SBP (mmHg)	1.697 (1.23 to 2.34)**	1.037 (1.01 to 1.06)**	1.289 (0.99 to 1.68)	1.040 (1.02 to 1.06)***
5 +Minimum SBP (mmHg)	1.534 (1.14 to 2.06)**	1.021 (0.99 to 1.04)	1.204 (0.94 to 1.55)	1.023 (1.004 to 1.04)*
6 +Delta SBP (mmHg)	1.465 (1.02 to 2.11)*	-	0.995 (0.73 to 1.36)	-

Additional adjusted factor	Low MMSE score		High GDS score	
	CV DBP (%)	Delta DBP (mmHg)	CV DBP (%)	Delta DBP (mmHg)
	Odds ratio (95%CI)	Odds ratio (95%CI)	Odds ratio (95%CI)	Odds ratio (95%CI)
1 +Average DBP (mmHg)	0.967 (0.88 to 1.07)	1.034 (1.01 to 1.06)*	0.966 (0.89 to 1.05)	1.029 (1.004 to 1.05)*
2 +SD DBP (mmHg)	0.912 (0.81 to 1.03)	1.038 (1.01 to 1.07)**	0.947 (0.86 to 1.04)	1.035 (1.01 to 1.06)**
3 +CV DBP (%)	-	1.050 (1.02 to 1.08)**	-	1.037 (1.01 to 1.06)**
4 +Maximum DBP (mmHg)	0.927 (0.83 to 1.03)	1.014 (0.98 to 1.06)	0.956 (0.88 to 1.04)	1.031 (0.99 to 1.07)
5 +Minimum DBP (mmHg)	0.960 (0.87 to 1.06)	1.044 (1.02 to 1.07)**	0.945 (0.87 to 1.03)	1.028 (1.003 to 1.05)*
6 +Delta DBP (mmHg)	0.883 (0.78 to 0.99)*	-	0.923 (0.84 to 1.01)	-

MMSEはMini-Mental State Examinationを示す; GDS, global deterioration scale; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SD, standard deviation CV, coefficient of variation. 血圧変動性指標であるSBPまたはDBPの独立因子および追加補正因子はベースライン回帰分析モデル (MMSEスコア低値に対しては年齢、CCB内服、LDLおよびmean-IMTを含み、GDSスコア高値は年齢を含む)へ投入。
*有意差 p<0.05. **有意差 p<0.01. ***有意差 p<0.001.

考察

外来血圧変動性と動脈リモデリング

本研究において外来血圧変動性高値は平均血圧値とは独立して頸動脈リモデリングに関与した。外来血圧変動性と頸動脈リモデリングとの関連に対する報告は、世界で初めてのものであり、本報告により、外来血圧変動性と脳卒中発症との関連に対して、頸動脈リモデリングが病態生理として関与する可能性を示唆するものである。

外来血圧変動性と頸動脈IMT

本研究ではCV、Delta SBP、およびCV DBPはMax-IMTと有意な関連を示した。

Delta SBPおよびCV DBPは平均血圧値とは独立してMax-IMTと有意な関連を示した。ステップワイズ重回帰分析ではdelta SBPのみがMax-IMTの有意な指標であった。

高血圧が頸動脈のアテロームに関連することが報告されている^{25,26} 一方で、両者が有意な関連を認めないとする報告もある^{27,28}。血圧レベル自体が頸動脈リモデリングに関して有意な因子とはなり得ない可能性が指摘される。

血圧変動の増大は頸動脈のずり応力増大に寄与する²⁹。これによりNADHオキシダーゼ活性は増大し³⁰、接着因子の発現が誘導され³¹、結果としてredox-sensitive geneの発現に結び付くことが考えられる。このように外来血圧変動性の増大に関連した血管壁への張力変化により、ずり応力の変動に特有のシグナルが生じ、結果としてIMT肥厚が進むことが考えられる^{30, 31}。

実薬を用いた臨床試験のメタ解析で³²、カルシウム拮抗薬はアンジオテンシン変換酵素阻害薬に比し、IMT増大を抑制することが示されている。最近の研究ではレニン-アンジオテンシン系阻害薬により血圧変動性は増大する^{33,34}。本研究では、RAS阻害薬はmax-IMTと有意な相関関係にあったが、Delta SBPとCV DBPはMax-IMTとRAS阻害薬の使用で補正後も有意な関連は残存した。外来血圧変動性と頸動脈IMTとの関連は、降圧薬の種類とは独立した効果であることが考えられる。

外来血圧変動性とStiffness Parameter β

本研究ではstiffness parameter β はSD、CV、maximumおよびdelta SBP、

average、SD、CVおよびdelta DBPと有意な相関関係にあった。またCVおよびdelta SBPとDBPは平均血圧値とは独立して、stiffness parameter β に關与した。

これまでの研究では stiffness parameter β の左室収縮能³⁵、インスリン抵抗性²³、および腎機能低下への關与が示されている³⁶。高血圧患者において stiffness parameter β が高値を示すが、stiffness parameter β は血圧の急激な変化に対しては影響を受け難い^{11,23}。本研究では平均収縮期血圧は stiffness parameter β と關連なく、delta SBP が平均血圧値とは独立して stiffness parameter β に關与した。以上より、ハイリスク高齢者において収縮期血圧の外来血圧変動性は平均収縮期血圧に比べ、強い頸動脈ステッフネスに対する關連因子であると考えられる。

高齢者において拡張期の外来血圧変動性に関して、収縮期の外来血圧変動性とは異なる解釈が必要と考えられる。フラミンガム研究では、DBP は 60 歳までは増大するが、以後は大血管ステッフネスの亢進に伴い低下傾向となる。一方で、SBP は 80 歳まで増大する³⁷。Ni らの報告では、高齢の本態性高血圧患者において、脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV) 高値、および DBP 低値が示されている³⁸。我々の検討では SD、CV および delta DBP が stiffness parameter β に対する有意な正の關連因子であった。UK-TIA 研究では、拡張期ではなく収縮期の外来血圧変動性が脳卒中の有意な關連因子であった⁶。UK-TIA 研究 (平均 60.3 歳) に比し、本研究 (平均 79.9 歳) では、平均年齢が高く、頸動脈硬化も本研究において進展していることが示唆される。以上の点で、DBP 低値および DBP の外来血圧変動性高値が stiffness parameter β に關与した可能性が指摘される。

ASCOT-BPLA ABPM研究では、自由行動下血圧測定(Ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)で評価した日中覚醒時の血圧変動性が外来血圧変動性と有意な相関関係にあった⁶。これまでに、SanderらはABPMで評価した日中覚醒時の収縮期血圧変動性が頸動脈IMTと有意な正の相関関係にあった³⁹。また未治療高血圧患者において24時間の収縮期および拡張期血圧の変動性がPWVと関連したとの報告もある⁴⁰。これらの結果から、ABPMによる短期間の血圧変動性に加え、長期にわたる血圧変動性もまた頸動脈リモデリングの指標となる可能性が指摘される。

本研究は横断的検討であり、増大が動脈リモデリングの原因なのか、それとも単なる指標であるかに関しては明確ではない。血圧変動性の規定因子のひとつに頸動脈の圧受容体の感受性低下が挙げられる⁴¹。高血圧患者における血管構造の変化は圧受容体反射(baroreceptor sensitivity ; BRS)を減弱させる。若年～中年者における大血管のコンプライアンス低下はBRSを低下させる⁴²。動脈硬化それ自体が心拍出量の変動に対して血圧変動性を増悪させる可能性が指摘される。一方、Sanderらは、3.3年間の追跡調査においてABPMで測定した日中覚醒時の収縮期血圧変動性がIMT肥厚に関与することを示した⁴³。本研究対象においても、横断研究であるが外来血圧変動性の増大が動脈リモデリングの進展に関与することが考えられるが、更なる前向きな検討が必要である。

外来血圧変動性と認知機能

本研究では、外来血圧変動性の増大がハイリスク高齢者において認知機能障害に平均血圧値とは独立して関連した。重回帰分析においてCVおよびdelta SBP

は認知機能低下に有意な正の関連を示した。これらは、世界で初めて高齢者において外来血圧変動性と認知機能低下との関連を示した報告である。

高血圧は認知症の危険因子であるが^{15,16}、これまでの降圧治療と認知機能に関わる研究結果は一定していない⁴⁴。また、これまでの検討では血圧値と認知機能との関連が検討されているが、本研究では長期間の外来血圧変動性が認知機能低下の指標であった。外来血圧変動性が脳細動脈や大血管病変に関与することが示され¹⁴、長期間の外来血圧変動性と認知機能障害との関連は脳細動脈病変を介して生じていることが示唆される。

脳細動脈は脳灌流の変動に対して強い影響を受ける。Brickmanら¹⁴は、高齢者において外来血圧変動性と白質病変の体積との関連を示した。正常血圧者においても血圧変動性増大は血圧低値の場合、脳灌流圧の低下を引き起こし、脳細動脈の血流低下をもたらす、結果として脳虚血の進展を助長する。この現象は、血圧低値かつ変動性低値の群に比し、血圧低値かつ変動性高値の群において顕著であると考えられる¹⁴。以上から、外来血圧変動性の増大は脳白質病変に寄与し、結果として認知機能低下に関与すると考えられる⁴⁵⁻⁴⁷。

本研究において、平均血圧値とは独立して頸動脈IMTがCVおよびdelta SBPと関与することが示されている。一方、WendellらはIMT高値が心血管疾患既往のない成人における認知機能低下に関与することを示した⁴⁸。白質病変などの脳細動脈病変に加え、頸動脈レベルの肥厚が脳血流低下を助長し、認知機能低下に結び付く可能性が指摘される。本研究では、頸動脈IMT高値は認知機能低下に関与し、特にIMTとdelta SBPがMMSEスコア低値に対して有意な交互作用を

有していた。また、stiffness parameter β とdelta SBPとの有意な交互作用をMMSEスコア低値に対して認めている。この点において、頸動脈IMTの肥厚群において外来血圧変動性高値は相乗的に認知機能低下に関与する可能性が指摘される。細動脈病変に加え、大血管リモデリングも外来血圧変動性高値と認知機能低下との関連に対して病態生理として関与する可能性が指摘できる。

研究の限界

本研究は横断研究のデザインである。この点で外来血圧変動性が頸動脈リモデリングおよび認知機能低下の原因か結果かの判断は困難である。これまでの研究では年齢および女性が外来血圧変動性の増大に関与することが示されている。^{6, 26} 本研究では年齢および女性の割合がこれまでの研究に比し高値であり、これらの因子が外来血圧変動性を増大させ、結果に関与した可能性は否定できない。多くの患者において降圧治療薬が内服され、これが外来血圧変動性と頸動脈硬化および認知機能低下との関連に影響を及ぼしている可能性が考えられる。

おわりに

本研究では、ハイリスク高齢者において外来血圧変動性高値が頸動脈リモデリングおよび認知機能低下に対する平均血圧値とは独立した関連因子であった。特にハイリスク高齢者において外来血圧変動性の増大は動脈リモデリングと相乗的に認知機能障害に関連することが示唆された。以上から、外来血圧変動性の増大は主に脳血管性認知症の危険因子と考えられるが、アルツハイマー病発症に関与するか否かに関しては、これまでほとんど検討されていない。アミロイド β など病態を含めた多角的な観点から外来血圧変動性と認知機能障害の関連を検討することは、多いに注目される課題であると考えられる。加えて、外

来血圧変動性の抑制を視野に入れた降圧療法は脳心血管疾患の抑制のみならず、認知症発症予防に結び付く可能性が指摘される。今後、このような観点からも外来血圧変動性の病態への理解が深まることが期待される場所である。

参考文献

1. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C, for the UKTIA Collaborative Group. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ*. 1996;**313**:147.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;**335**:765-774.
3. Lwes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease 2001. *Lancet*. 2008;**371**:1513-1518.
4. Cuffe R, Howard SC, Algra A, Warlow CP, Rothwell PM. Medium-term variability of blood pressure and potential underdiagnosis of hypertension in patients with previous transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke*. 2006;**37**:2776-2783.
5. Howard SC, Rothwell PM. Reproducibility of measures of visit-to-visit variability in blood pressure after transient ischemic attack or minor stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;**28**:331-340.
6. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Sever

- PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;**375**:938-948.
7. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC Study. *Am J Epidemiol*. 1991;**134**:250-256.
8. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med*. 1991;**229**:225-231.
9. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;**11**:1245-1249.
10. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;**340**:14-22.
11. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1989;**80**:78-86.
12. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical

applications. *Eur Heart J*. 2006;**27**:2588-2605.

13. Stork S, van den Beld AW, von Schacky C, Angermann CE, Lamberts SW, Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation*. 2004;**110**:344-348.
14. Brickman AM, Reitz C, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Muraskin J, DeCarli C, Brown TR, Mayeux R. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Arch Neurol*. 2010;**67**:564-569.
15. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996; **347**:1141-1145.
16. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009;**54**:233-240.
17. Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. Decline in blood pressure over time and risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Stroke*. 2004;**35**:1810-1805.
18. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive function in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *Am J Hypertens*. 2007;**20**:720-727.
19. Kario K, Hoshida S, Shimizu M, Yano Y, Eguchi K, Ishikawa J, Ishikawa S, Shimada K. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal

- protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens*. 2010;**28**:1574-1583.
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;**12**:189-198.
21. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. 4th ed. Oxford University Press; Oxford 2004
22. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;**139**:1136-1139.
23. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Izumotani K, Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Okuno Y, Mori H. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;**21**:1178-1182.
24. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, Asakawa T, Hirai T. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res*. 1987;**21**:678-687.
25. Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P, Riley W, Heiss G. Risk factors and segmentspecific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke*. 1996;**27**:69-75.
26. Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ, Baker HL, O'Fallon WM, Wiebers DO. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*. 1990;**21**:707-714.

27. Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension*. 1999;**34**:51-56.
28. Zanchetti A. Intermediate endpoints for atherosclerosis in hypertension. *Blood Press. Suppl* 1997;**2**:97-102.
29. O'Rourke MF. Basic concepts for the understanding of large arteries in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;**7**:14-21.
30. De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishizaka N, Nerem RM, Alexander RW, Griending KK. Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox state: role of a superoxide-producing NADH oxidase. *Circ Res*. 1998;**82**:1094-1101.
31. Chappell DC, Varner SE, Nerem RM, Medford RM, Alexander RW. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res*. 1998;**82**:532-539.
32. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2006;**37**:1933-1940.
33. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: Findings from NHANESIII, 1988 to 1994. *Hypertension*. 2011;**57**:160-166.
34. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure

- and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;**375**:906-915.
35. Mizuguchi Y, Tanaka H, Oishi Y, Miyoshi H, Emi S, Ishimoto T, Nagase N, Oki T. Predictive value of associations between carotid arterial sclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular risk factors. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;**20**:806-812.
36. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, Ishimura E, Emoto M, Okamura T, et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care*. 1998;**21**:1848-1855.
37. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;**96**:308-315.
38. Ni Y, Wang H, Hu D, Zhang W. The relationship between pulse wave velocity and pulse pressure in Chinese patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2003;**26**: 871-874.
39. Sander D, Klingelhofer J. Diurnal systolic blood pressure variability is the strongest predictor of early carotid atherosclerosis. *Neurology*. 1996;**47**:500-507.
40. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Hayashi M. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2006;**20**:529-536.
41. Omboni S, Parati G, Di Rienzo M, Wieling W, Mancia G. Blood pressure

- and heart rate variability in autonomic disorders: a critical review. *Clin Auton Res*. 1996;**6**:171-182.
42. Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol*. 1995;**268**:H411-418.
43. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;**102**:1536-1541.
44. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;**2**: CD004034.
45. Brickman AM, Muraskin J, Zimmerman ME. Structural neuroimaging in Alzheimer's disease: do white matter hyperintensities matter? *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;**11**:181-190.
46. Brickman AM, Honig LS, Scarmeas N, Tatarina O, Sanders L, Albert MS, Brandt J, Blacker D, Stern Y. Measuring cerebral atrophy and white matter hyperintensity burden to predict rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;**65**:1202-1208.
47. Smith EE, Egorova S, Blacker D, Killiany RJ, Muzikansky A, Dickerson BC, et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol*. 2008;**65**:94-100.
48. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR.

Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke*. 2009;**40**:3180-3185.

謝辞

本研究を行うにあたり終始ご指導いただきました自治医科大学循環器内科学部門 苅尾七臣教授、同 星出 聡准教授、新小山市民病院 島田和幸院長、東京都長寿医療センター 石川譲治先生に厚くお礼申し上げます。

付、発表リスト

A. 原著論文

1. Nagai M, Kario K: Visit-to-visit blood pressure variability: a possible marker of cognitive decline in Alzheimer disease? *Neurobiol Aging* 2014 (In press).
2. Nagai M, Hoshide S, Kario K: BP variability and cognitive impairment: Vascular risk factors for Alzheimer disease? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014 (In press).
3. Nagai M, Hoshide S, Nishikawa M, Shimpo M, Kario K: Visit-to-visit blood pressure variability in the elderly: associations with cognitive impairment and carotid artery remodeling. *Atherosclerosis* 2014;**233**:19-26.
4. Nagai M, Kario K: Visit-to-visit blood pressure variability, silent cerebral injury, and risk of stroke. *Am J Hypertens* 2013;**26**:1369-1376.
5. Nagai M, Hoshide S, Nishikawa M, Shimada K, Kario K: Sleep duration and insomnia in the elderly: associations with blood pressure variability and carotid artery remodeling. *Am J Hypertens* 2013;**26**:981-989.
6. Nagai M, Hoshide S, Kario K: Role of 24-hour blood pressure management in preventing kidney disease and stroke. *Contrib Nephrol* 2013;**179**:67-80.
7. Nagai M, Kario K: What is the truth? Differences in ambulatory blood pressure data

- between monitors. *J Clin Hypertens* 2013;15:326-327.
8. Nagai M, Hoshide S, Kario K: Association of prothrombotic status with markers of cerebral small vessel disease in elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2012;25:1088-1094.
 9. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K: Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for cognitive impairment in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Hypertens* 2012;35:1556-1563.
 10. Nagai M, Kario K: Chronic kidney disease, 24-h blood pressure burden and their effects on silent cerebral injury and cognitive impairment: might age serve as a modulator? *Hypertens Res* 2011; 34:1253-1354.
 11. Nagai M, Hoshide S, Kario K: Visit-to-visit blood pressure variability and carotid artery atherosclerosis: heart rate was not a confounder. *Hypertension* 2011; 58:e16.
 12. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K: Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5:184–192.
 13. Nagai M, Hoshide S, Kario K: Hypertension and dementia. *Am J Hypertens* 2010; 23:116–124.
 14. Nagai M, Hoshide S, Kario K: Sleep duration as a risk factor for cardiovascular disease- a review of the recent literature. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:54-61.
 15. Nagai M, Kario K: Blood pressure, aging, vascular disease, and their effects on brain volume. *Am J Hypertens* 2009; 22:1135.
 16. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K: Insular cortex atrophy as an independent determinant of disrupted diurnal rhythm of ambulatory blood pressure in elderly hypertension. *Am J Hypertens* 2009; 22:723–729.
 17. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K: Ambulatory blood pressure is an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly

hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:1636–1641.

18. Nagai M, Kishi K, Kato S: Insular cortex and neuropsychiatric disorders: A review of recent literature. *Eur.Psychiatry* 2007;22:387-394.
19. Nagai M, Yamada H, Kitamoto M, Ikeda J, Mori Y, Monzen Y, Fukuhara T: Facial nerve palsy due to temporal bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;20:1131-1132.

B. 総説、著書

- 1.永井道明, 苅尾七臣; 睡眠時無呼吸症候群 カレントセラピー 2013;31:218.
- 2.永井道明, 苅尾七臣; 不眠と高血圧・Non-dipper 月刊循環器 2013;3:50-54.
- 3.永井道明, 苅尾七臣; 高血圧, 慢性腎臓病-血圧日内変動と新たな降圧治療に向けて *Progress In Medicine* 2012;32:2017-2021.
- 4.永井道明, 苅尾七臣; 高血圧(腎を含む)とアルツハイマー病[臨床] *Cardiovascular Frontier* 2012;3:215-221.
- 5.永井道明, 苅尾七臣; 血管と脳心連関 *Angiotensin Research* 2011;8:22-28.
- 6.永井道明, 苅尾七臣; 診察室血圧変動性-新たな脳心血管リスクとしての Visit-to-visit 血圧変動性. *動脈硬化予防* 2011;9:43-47.
- 7.永井道明, 苅尾七臣; メタボリックシンドロームと脳疾患 *RAJ Journal* 2011;6:10-11.
- 8.永井道明, 苅尾七臣; 睡眠障害が身体に及ぼす影響. *治療* 2011;93:184-190.
- 9.永井道明, 苅尾七臣; 高齢者医療における睡眠呼吸障害診療の実際. *総合臨床* 2011; 60:1682-1687.
10. 永井道明, 苅尾七臣; 早朝・夜間高血圧と睡眠時無呼吸症候群. *血圧* 2011; 18:985-990.
11. 永井道明, 苅尾七臣; 循環器と睡眠時無呼吸. *心臓* 2011; 43:1061-1068.
12. 永井道明, 苅尾七臣; 循環器疾患と睡眠. *医学のあゆみ* 2011; 236:44-50.

13. 永井道明, 加藤 敏: 島皮質: 総論. *Clinical Neuroscience* 2010;28:372-379.
14. 永井道明, 苅尾七臣: 他疾患を合併する高血圧④[高尿酸血症]について, *ガイドライン/ガイドランス高血圧こう診る・こう考える*, 苅尾七臣 (編); 2010, pp61-62, 日本医事新報社, 東京.
15. 永井道明, 苅尾七臣: 他疾患を合併する高血圧③[閉塞性睡眠時無呼吸症候群]について, *ガイドライン/ガイドランス高血圧こう診る・こう考える*, 苅尾七臣 (編); 2010, pp56-60, 日本医事新報社, 東京.
16. 永井道明, 苅尾七臣: 他疾患を合併する高血圧②[メタボリックシンドローム]について, *ガイドライン/ガイドランス高血圧こう診る・こう考える*, 苅尾七臣 (編); 2010, pp53-55, 日本医事新報社, 東京.
17. 永井道明, 苅尾七臣: 他疾患を合併する高血圧①[糖尿病]について, *ガイドライン/ガイドランス高血圧こう診る・こう考える*, 苅尾七臣 (編); 2010, pp50-52, 日本医事新報社, 東京.
18. 永井道明, 苅尾七臣; 高血圧と臓器障害-高血圧治療ガイドライン 2009 を読む. *Vascular Lab* 2010; 67:24-31.
19. 永井道明, 苅尾七臣; 循環器と睡眠時無呼吸. *循環器科* 2010; 67:252-261.
20. 永井道明, 苅尾七臣; 睡眠と高血圧のかかわりを探る. *Life Style Medicine* 2009; 3:199-204.
21. 永井道明, 苅尾七臣: 睡眠時無呼吸症候群と診断されている 48 歳男性です。肥満があります。家庭血圧では 135/88mmHg 前後です。降圧治療の適応と降圧目標について教えてください, *高血圧診療 Q&A 活用! 家庭血圧&ABPM*, 桑島巖・苅尾七臣 (編); 2009, pp163-165, 中外医学社, 東京.
22. 永井道明, 苅尾七臣: 夜間睡眠障害と訴える患者さんがいますが夜間血圧値に影響しませんか。対応について教えてください, *高血圧診療 Q&A 活用! 家庭血圧&ABPM*, 桑島巖・苅尾七臣 (編); 2009, pp35-38, 中外医学社, 東京.
23. 永井道明, 苅尾七臣; 脳卒中降圧療法の最新エビデンス(急性期から慢性期)-脳卒中予防

- と降圧療法. 医学のあゆみ 2009; 231:465-472.
24. 永井道明, 苅尾七臣; 脳血管障害と心臓病－脳・心連関. 循環器科 2009; 66:161-170.
 25. 永井道明, 苅尾七臣: 脳血管障害 ESPRIT, Date Update Cardiovascular 4th Edition, 小川 聡 (編); 2009, pp206-207, 先端医学社, 東京.
 26. 永井道明: 脳卒中の急性期管理 / 脳卒中の慢性期再発予防, パーフェクト 24 時間高血圧診療, 苅尾七臣(編); 2009, pp176-190, 南山堂, 東京.
 27. 永井道明: 認知機能障害・無症候性脳血管障害, パーフェクト24時間高血圧診療, 苅尾七臣(編); 2009, pp143-154, 南山堂, 東京.
 28. 永井道明, 苅尾七臣; 各種疾患治療薬による脳卒中予防に関する EBM－高血圧. 総合臨床 2009; 58:310-319.
 29. 永井道明, 苅尾七臣; 高血圧治療と脳梗塞再発予防. Mebio 2009; 26:38-45.
 30. 永井道明, 苅尾七臣; Information up-to-date 高齢高血圧における ABPM と脳萎縮および認知機能. 血圧 2009; 16:214-215.
 31. 永井道明, 苅尾七臣; 高血圧と脳疾患 - 認知機能障害との関連から -. 分子脳血管病 2009; 8:30-37.
 32. 永井道明, 岸 浩一郎, 加藤 敏: 大脳皮質島葉と精神神経疾患 - 最近の研究の展望 -. 精神科治療学 2008;23:898 - 899.
 33. 永井道明, 苅尾七臣; 脳卒中 1 次予防としての降圧 - Dipper、Nondipper 型と降圧薬. 医薬ジャーナル 2008; 44:2151-2157.
 34. 永井道明, 苅尾七臣; 高血圧と睡眠障害. ねむりと医療 2008; 1:80-85.
 35. 永井道明, 星出聡, 苅尾七臣; メタボリック症候群が関係する睡眠障害. ねむりと医療 2008; 1:22-26.
 36. 永井道明, 星出聡, 苅尾七臣; 治療抵抗性高血圧に潜む睡眠時無呼吸症候群(ワンポイントアドバイス). Medical Practice 2008; 25:2297.

37. 永井道明, 苅尾七臣; 高血圧における SAS、SAS における高血圧. *Medical Practice* 2008; 25:1164-1169.
38. 永井道明, 苅尾七臣; *Information up-to-date* 睡眠時無呼吸と仮面高血圧. *血圧* 2008; 15:1020-1021.
39. 永井道明, 苅尾七臣: 高血圧と睡眠時無呼吸症候群, 睡眠時無呼吸症候群 - 循環器科医必須知識, 麻野井英次(編); 2008, pp142-151, メジカルビュー社, 東京.
40. 永井道明, 苅尾七臣; 睡眠時無呼吸と心血管イベント. *Geriatric Medicine* 2008; 46:1479-1486.
41. 永井道明, 苅尾七臣: 白衣高血圧, 高血圧を識る・個別診療に活かす, 新心臓病プラクティス 11, 苅尾七臣・島田和幸(編); 2008, pp279-283, 文光堂, 東京.
42. 永井道明, 苅尾七臣; 睡眠時無呼吸と高血圧-睡眠時無呼吸症候群の血圧に及ぼすインパクト: 疫学、病態生理、そして治療. *医学のあゆみ* 2008; 224:903-909.
43. 永井道明, 苅尾七臣; 夜間高血圧の病態と心血管リスク. *Current Therapy* 2008; 26:121-126.
44. 永井道明, 苅尾七臣; *Information up-to-date* ABPM と虚血性脳血管障害. *血圧* 2007; 14:1156-1157.
45. 永井道明, 苅尾七臣; 無症候性脳梗塞と降圧療法. *分子脳血管病* 2007; 6:396-401.
46. 永井道明, 苅尾七臣: 睡眠時無呼吸症候群を伴う早朝高血圧 (服薬) . *スズケンファーマ* 2007; 10:1.
47. 永井道明, 苅尾七臣: 睡眠時無呼吸症候群を伴う早朝高血圧 (ケーススタディ) . *スズケンメディカル* 2007; 10(4):1-3.
48. 永井道明, 星出聡, 苅尾七臣: 休養・睡眠管理の技法. *循環器科* 61 ; 250-256, 2007.
49. 永井道明, 苅尾七臣: 脳卒中危険因子に対する薬物療法 - 高血圧, *Geriatric*

Medicine44 : 1385-1392, 2006.

50. 永井道明, 島田和幸 : 疾患よりみた ARB 使用の利点 (臨床スタディを中心に) - 本態性高血圧, *The ARB*, 堀内正嗣(編) ; 2006, pp321-328, メディカルレビュー社, 東京.
51. 永井道明, 苅尾七臣, 島田和幸 : 早朝高血圧の診断と治療, 新目でみる循環器病シリーズ 8, 島本和明(編) ; 2006, pp145-152, メジカルビュー社, 東京.
52. 永井道明, 星出聡, 苅尾七臣 : 脳卒中慢性期の血圧管理. *日本臨床* 64(Suppl6) ; 373-383,
53. 永井道明, 苅尾七臣 : 危険因子 : 高血圧 : 無症候性脳梗塞, *動脈硬化予防* 4 ; 78-81, 2006. 2006.
54. 永井道明, 加藤 敏 : 島皮質と帯状回. *Clinical Neuroscience* 2005;23:1231 - 1235.
55. 永井道明, 苅尾七臣 ; *Information up-to-date* 仮面高血圧の診断法. *血圧* 2005; 12:1402-1403.
56. 永井道明, 岸 浩一郎, 加藤 敏 : 大脳皮質島葉と心身機能. *精神医学* 2003;2002:45:6 - 20.
57. 永井道明, 岸 浩一郎, 加藤 敏 : 大脳皮質島葉と諸機能. *神経研究の進歩* 2002;46:157 - 174.

C. 学会発表

1. 第 23 回日本神経科学会 (2000 年 9 月、横浜)
Koichiro Kishi, Michiaki Nagai, "A neural network model for synesthesia."
2. 第 68 回日本循環器病学会学術集会 (2004 年 3 月、東京)
Michiaki Nagai, Kazuomi Kario, Kazuyuki Shimada, "Brain Atrophy and Disrupted Diurnal BP Variation in Elderly Hypertensives -Jichi Medical School ABPM study Wave2 Core-"
3. 第 40 回日本肝臓研究会 (2004 年 6 月、つくば)
永井道明、山田博康、北本幹也、鬼武敏子、児玉美千世、渡辺千之、佐藤 理、平本智樹、隅岡正昭、今川 勝、福原敏行、"側頭骨転移の圧排により顔面神経麻痺を発症した肝

細胞癌の一例”

4. 第 27 回日本高血圧学会学術集会 (2004 年 10 月、栃木)
永井道明、苅尾七臣、島田和幸、“夜間睡眠時血圧の脳実質体積に及ぼす影響の検討- Jichi Medical School ABPM study, Wave 2 Core -”
5. 第 69 回日本循環器病学会学術集会 (2005 年 3 月、横浜)
Michiaki Nagai, Kazuomi Kario, Kazuyuki Shimada, “Sleep pulse pressure as an independent predictor of brain atrophy in elderly hypertension -Jichi Medical School ABPM study Wave2 Core-”
6. 第 30 回日本脳卒中学会総会 (2005 年 4 月、盛岡)
永井道明、木矢克造、佐藤秀樹、溝上達也、並河慎也、大下純平、近藤浩、“脳塞栓症の予後因子に関する検討”
7. 第 47 回日本老年医学会学術集会 (2005 年 6 月、東京)
永井道明、苅尾七臣、島田和幸、“夜間睡眠時脈圧の脳実質体積に及ぼす影響の検討- Jichi Medical School ABPM study, Wave 2 Core -”
8. American Society of Hypertension, 20th Annual Meeting 2005 (2005 年 5 月、California)
Michiaki Nagai, Kazuomi Kario, Kazuyuki Shimada, “Impact of sleep systolic blood pressure on brain atrophy in elderly hypertension-Jichi Medical School ABPM study Wave 2 core - ”
9. 第 70 回日本循環器病学会学術集会 (2006 年 3 月、愛知)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Sleep pulse pressure as an independent risk factor for left insular cortex atrophy: -Jichi Medical School ABPM Study, Wave 2 Core -”
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Arterial stiffness as an independent risk factor of brain atrophy in the elderly women?- JMS ABPM Study Wave 2 Core - ”
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Impact of nocturnal hypoxia on brain atrophy in elderly hypertensive men. - JMS ABPM Study Wave 2 Core -”
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Predominant left-side insular cortex atrophy in elderly hypertensive patients with

sleep apnea - JMS ABPM Study Wave 2 Core -”

10. 第 47 回日本人間ドック学会学術大会（2006 年 10 月、沖縄）

永井道明, 瀬戸学, 服部宜裕, 西村直之, 上田裕之, 鎌田耕治, 表文恵, 中島浩一郎, 中西敏夫, “心電図異常を有したドック患者における脂肪肝と自律神経機能の関係”
永井道明, 瀬戸学, 服部宜裕, 西村直之, 上田裕之, 鎌田耕治, 表文恵, 中島浩一郎, 中西敏夫, “心電図異常を有したドック患者における萎縮性胃炎と自律神経機能の関係”

11. International Society of Hypertension 2006（2006 年 11 月、福岡）

Michiaki Nagai, Joji Ishikawa, Satoshi Hoshide, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Is arterial stiffness an independent risk factor of brain atrophy in the elderly hypertensives? - Jichi Medical School ABPM Study Wave 2 Core-”

Michiaki Nagai, Joji Ishikawa, Satoshi Hoshide, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Is sleep pulse pressure an independent risk factor for left insular cortex atrophy? - JMS ABPM Study Wave 2 Core - ”

Michiaki Nagai, Joji Ishikawa, Satoshi Hoshide, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Is predominant left-side insular cortex atrophy in elderly hypertensive patients with sleep apnea ? - Jichi Medical School ABPM Study Wave 2 Core - ”

12. 第 71 回日本循環器病学会学術集会（2007 年 3 月、神戸）

Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Is insular cortex atrophy associated with BNP elevation - JMS ABPM Study Wave 2 Core - ”

Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Impact of nocturnal blood pressure on brain matter volume and cognitive function - JMS ABPM Study Wave 2 Core - ”

Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Hiroshi Sugino, Joji Ishikawa, Jyunichi Kurokawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Strong association of Cystatin C and home blood pressure measures.”

13. 第 8 回 Neurocardiology Workshop（2007 年 7 月、東京）

永井道明, 星出 聡, 石川譲治, 島田和幸, 苅尾七臣 “夜間睡眠時血圧の脳実質体積、及び認知機能に対する影響の検討”

14. 第 30 回日本高血圧学会学術集会（2007 年 10 月、沖縄）

- 永井道明、星出 聡、石川譲治、島田和幸、苅尾七臣 “夜間睡眠時血圧の脳実質体積、認知機能、及び抑うつ度に対する影響の検討- Jichi Medical School ABPM study, Wave 2 Core -”
15. American Heart Association, Scientific Session 2007 (2007年11月、Orlando Florida)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario,
“Ambulatory Blood Pressure as an Independent Determinant of Brain Atrophy and Cognitive Function in the Elderly Hypertension.”
16. 第72回日本循環器病学会学術集会 (2008年3月、福岡)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario,
“Impact of arterial stiffness on brain atrophy and cognitive function in the elderly hypertension.- JMS ABPM Study Wave 2 Core - ”
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario,
“Independent impact of high morning blood pressure and sleep-disordered breathing on silent cerebral disease and cognitive impairment.”
17. European Society of Hypertension / International Society of Hypertension 2008 (2008年6月、Berlin)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario,
“Is insular cortex atrophy associated with disruption of ambulatory blood pressure and cardiac function? Jichi Medical School ABPM study, Wave 2 Core”
18. 第9回 Neurocardiology Workshop (2008年7月、東京)
永井道明、星出 聡、石川譲治、島田和幸、苅尾七臣 “島皮質萎縮の血圧日内変動と睡眠呼吸障害に及ぼす影響の検討-Jichi Medical School ABPM Study, Wave 2 Core-”
19. 第31回日本高血圧学会学術集会 (2008年10月、札幌)
永井道明、星出 聡、石川譲治、島田和幸、苅尾七臣 “島皮質萎縮の血圧日内変動に及ぼす影響の検討- Jichi Medical School ABPM study, Wave 2 Core -”
永井道明、星出 聡、石川譲治、島田和幸、苅尾七臣 “夜間睡眠時血圧、睡眠呼吸障害の脳実質体積、認知機能に対する影響の検討- Jichi Medical School ABPM study, Wave 2 Core -”
20. American Heart Association, Scientific Session 2008 (2008年11月、New Orleans)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario,

“Insular Cortex Atrophy as an Independent Determinant of Disrupted Diurnal Rhythm of Ambulatory Blood Pressure in Elderly Hypertension.”

21. 第 10 回 Neurocardiology Workshop-シンポジウム (2009 年 7 月、東京)
永井道明、星出 聡、石川譲治、島田和幸、苅尾七臣 “脳血管障害と心臓病”
22. 第 74 回日本循環器病学会学術集会 (2010 年 3 月、京都)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario,
“GFR based on Cystatin-C as an independent determinant for carotid artery
stiffness in the high risk elderly for cardiovascular disease.”
23. NeuroTalk-2010 Conference (2010 年 6 月、Singapore)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Kazuomi Kario, “The insular cortex and
cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis.”
24. American Heart Association, Scientific Session 2010 (2010 年 11 月、Chicago)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario,
“Visit-to-visit blood pressure variations: New independent determinants for carotid
artery measures in the high risk elderly of cardiovascular disease”
25. 第 75 回日本循環器病学会学術集会 (2011 年 8 月、横浜)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario,
“Is Visit-to-visit Pulse Pressure Variability Associated with Carotid Artery
Measures in the High-Risk Elderly of Cardiovascular Disease?”
26. 第 75 回日本循環器病学会学術集会 (2011 年 8 月、横浜)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario,
“Visit-to-visit Blood Pressure Variations: New Independent Determinants for
Kidney Function in the High-risk Elderly of Cardiovascular Disease”
27. NeuroTalk-2011 Conference (2011 年 6 月、Dalian)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Kazuomi Kario, “Blood Pressure Variation and
Variability, and Their Effects on Cerebrovascular Disease.”
28. 日本睡眠学会第 36 回定期学術集会 (2011 年 10 月、京都)
永井道明、星出 聡、苅尾七臣 “睡眠と循環器疾患-3SCO 研究の視点も含め”

29. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 (2011 年 6 月、横浜)
永井道明、苅尾七臣 “ガイドラインを高血圧の治療にいかす”
30. 第 54 回日本老年医学会学術集会 (2012 年 6 月、東京)
永井道明、島田和幸、苅尾七臣、“高齢高血圧患者における血液凝固系と大脳白質病変との関連に対する検討”
31. 第 54 回日本老年医学会学術集会 (2012 年 6 月、東京)
永井道明、島田和幸、苅尾七臣、“ハイリスク高齢者における Visit-to-visit 血圧変動性の認知機能に対する影響の検討”
32. American Heart Association Scientific Session 2012 (2012 年 11 月、LA、USA)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Visit-to-visit BP variability and carotid artery atherosclerosis: A synergetic impact on cognitive dysfunction”
33. American Heart Association Scientific Session 2012 (2012 年 11 月、LA、USA)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Sleep duration: Associations for cognitive function and visit-to-visit blood pressure variability.”
34. 第 77 回日本循環器病学会学術集会 (2013 年 3 月、横浜)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Sleep Duration: Associations for Cognitive Function and Visit-to-visit Blood Pressure Variability”
35. 第 77 回日本循環器病学会学術集会 (2013 年 3 月、横浜)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Joji Ishikawa, Kazuyuki Shimada, Kazuomi Kario, “Visit-to-visit BP variability and carotid artery atherosclerosis: A synergetic impact on cognitive dysfunction”
36. American Heart Association Scientific Session 2012 (2013 年 11 月、Dallas、USA)
Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Mami Nishikawa, Masahisa Shimpo, Kazuomi Kario, “Sleep duration, kidney function, and their effects on silent cerebral injury in the elderly hypertensives.”

37. American Heart Association Scientific Session 2012 (2013 年 11 月、Dallas、USA)

Michiaki Nagai, Satoshi Hoshide, Masahisa Shimpo, Kazuomi Kario, "Visit-to-visit BP variability and progression of carotid artery remodeling: A 4-year follow up study"