

- 61 Alcendor RR, Gao S, Zhai P *et al.* Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ Res* 2007; **100**: 1512–1521.
- 62 Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM *et al.* SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J* 2007; **26**: 3169–3179.
- 63 Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 1999; **57**: 195–206.
- 64 Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E *et al.* hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 2001; **107**: 149–159.
- 65 Motta MC, Divecha N, Lemieux M *et al.* Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell* 2004; **116**: 551–563.
- 66 Chen J, Zhou Y, Mueller-Steiner S *et al.* SIRT1 protects against microglia-dependent amyloid-beta toxicity through inhibiting NF-kappaB signaling. *J Biol Chem* 2005; **280**: 40364–40374.
- 67 Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science* 2004; **305**: 1010–1013.
- 68 Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006; **443**: 787–795.
- 69 Detmer SA, Chan DC. Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; **8**: 870–879.
- 70 Schapira AH. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 97–109.
- 71 Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O *et al.* Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha. *EMBO J* 2007; **26**: 1913–1923.
- 72 Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest* 2008; **118**: 421–428.
- 73 Bäckesjö CM, Li Y, Lindgren U, Haldosén LA. Activation of Sirt1 decreases adipocyte formation during osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res* 2006; **21**: 993–1002.
- 74 Kodama Y, Seyama K, Yoshimi K *et al.* Survey of implementation of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines in nine Asian countries. *Geriatr Gerontol Int* 2007; **7**: 174–183.
- 75 Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, Rahman I. SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **177**: 861–870.

日本臨牀 67巻 増刊号7 (2009年11月28日発行) 別刷

# 高血圧 下

—日本における最新の研究動向—

## 臨床編

IX その他の高血圧の治療

高齢者高血圧

中橋 毅 森本茂人

## IX. その他の高血圧の治療

## 高齢者高血圧

The management of hypertension in the elderly

中橋 毅 森本茂人

**Key words** : 降圧目標値, 超高齢者, QOL, 認知症, 高血圧治療ガイドライン

## はじめに

日本は世界で最も高齢社会が進行している国の一つであり、現在では65歳以上の人口割合が約21%、75歳以上の人口割合も10%を超える超高齢社会である。一方、血圧は一般に加齢とともに収縮期血圧が上昇することから高血圧症の罹患率も年齢とともに増加し、70歳以上では約70%が高血圧症に罹患しているといわれる。したがって、現在の日本においては高血圧症の治療、とりわけ高齢者高血圧の治療は、国民衛生の観点からも非常に重要な課題といえる。しかし、高齢者には治療に際して留意すべき多くの特徴があり、高血圧症に限らず若年・壮年者に比べてより注意深い対応が求められる。なかでも、加齢に伴う各臓器機能の低下や薬物効果の個人差、複数の疾患を同時に有する多病性などは高血圧症治療においても特に注意が必要な事項であり、個別の降圧目標設定、個別の薬剤選択、合併症への配慮などが高血圧治療戦略を大きく左右する要素である。

## 1. これまでの高齢者高血圧に関する大規模試験

高齢者高血圧治療の変遷を振り返ると、まず初期に注目された事柄は高齢者に対する高血圧治療の有効性であったが、1970年代に高血圧と

死亡率の相関が明らかになるにつれ、それまで一般的であった降圧が臓器血流低下や血栓形成を助長するとして考えに変化が現れ、高血圧治療の有用性が受け入れられるようになった。1980年代以降、EWPHE試験<sup>1)</sup>で高齢者に対する高血圧治療がプラセボ群に比べて心血管合併症の発症を27%抑制することを示すなど、高齢者高血圧への介入が予後を改善するという知見の蓄積がみられ、高齢者においても高血圧治療の有用性が確立された。その後の高齢者高血圧治療の焦点は、主に年齢別降圧目標、高齢者に対する降圧薬選択、および降圧治療によるQOLの改善などに移っていくこととなり、その後の大規模試験では降圧目標別の比較、降圧薬間の比較、認知機能などに及ぼす影響などが検討されるようになった(表1)<sup>2-7)</sup>。

## 2. 高齢者高血圧の降圧目標と薬剤選択

我が国では、1980年代に蓄積された降圧治療についての知見を基に作成された‘高血圧診療のてびき’<sup>8)</sup>が最初に高齢者高血圧の治療開始血圧や降圧目標血圧を提示したといえる。ここでは治療開始血圧を収縮期血圧170-180mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上とし、降圧目標を拡張期血圧は90mmHg未満とし、収縮期血圧は60歳代で140-160mmHg未満、70歳以上で160-180mmHg未満とされていた。

Takeshi Nakahashi, Shigeto Morimoto: Department of Geriatric Medicine, Kanazawa Medical University 金沢医科大学 高齢医学科

表 1 高齢者を対象とした大規模試験

	STOP-2(1999) <sup>2)</sup>	SCOPE(2003) <sup>3)</sup>	HYVET(2008) <sup>4)</sup>	PATE-HT(2000) <sup>5)</sup>	JATOS(2008) <sup>6)</sup>	CASE-J(2008) <sup>7)</sup> (サブ解析)
対象年齢(歳)	70-84	70-89	≥80	≥60	65-85	75-84
平均年齢(歳)	76	76.4	83.6	70	73.6	78.3
症例数	6,614	4,964	3,845	1,748	4,418	751
降圧薬	(1)β遮断薬, 利尿薬 (2)Ca拮抗薬 (3)ACE阻害薬	(1)ARB (2)プラセボ ± 追加薬	(1)利尿薬 ± ACE阻害薬 (2)プラセボ	(1)ACE阻害薬 (2)Ca拮抗薬	(1)Ca拮抗薬: 厳格 (2)Ca拮抗薬: 緩徐	(1)ARB (2)Ca拮抗薬
試験方法	PROBE	二重盲検	二重盲検	オープン	PROBE	PROBE
追跡期間(年)	4	3.7	2.1	2.4	2	3.2
治療前血圧 (mmHg)	194/98	166/90	173/91	(1)151/84 (2)148/82	172/89	168/89
治療後血圧 (mmHg)	(1)158/81 (2)159/80	(1)145/80 (2)149/82	(1)144/78 (2)159/84	(1)142/80 (2)141/78	(1)136/75 (2)146/78	141/76
主要評価項目	心血管死	心血管イベント	脳卒中	心血管イベント	心血管イベント	心血管イベント
主要評価項目 の結果	NS	NS	(1)が有用 (p=0.055)	NS	NS	NS
その他の結果		(1)で非致死性脳卒中 中減少(p=0.04)	(1)で総死亡21%減少 (p=0.019)	到達血圧 120 mmHg未滿で 心イベント増加		到達血圧 150 mmHg以上で 心血管イベント増加

注: HYVETの治療後血圧は2年目のデータ. HYVETでの主要評価項目の抑制は統計学的には有意ではないが, 総死亡の有意な減少のために試験が途中中止となったためであり, 表の中では(1)が有用とした.

PROBE: prospective randomized open blinded endpoint.

この後、高齢者高血圧治療のガイドラインは日本老年医学会<sup>9</sup>および日本高血圧学会<sup>10</sup>から順次提示され、その過程で治療開始血圧、降圧目標血圧は高齢者高血圧についての大規模試験の知見の蓄積に応じて徐々に低く設定されるようになってきた。現在では前期高齢者においては140/90 mmHgを降圧目標血圧とすることについてはコンセンサスが得られてきているが、後期高齢者および超高齢者については、どこまでどのようにして血圧をコントロールするかが焦点となってきている。そこで注目すべき試験として、海外ではHYVET<sup>11</sup>、我が国ではJATOS<sup>12</sup>とCASE-J<sup>13</sup>が挙げられよう。

HYVET試験は80歳以上で収縮期血圧が160-199 mmHgかつ拡張期血圧110 mmHg以下の後期高齢者および超高齢者を対象としている点が特徴であり、これまで降圧治療の安全性や有用性が確立されていなかった患者群についての多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験である。HYVETでは実薬群で有意な総死亡、致死性脳卒中、心不全の発症の抑制が示され、起立性低血圧などの副作用についての解析ではプラセボ群と有意差を認めなかったことから、HYVETは後期～超高齢者における降圧治療の有用性を示したといえる。ただし、対象者の登録時血圧は173/91 mmHgであり、2年目の血圧は実薬群で144/80 mmHg、プラセボ群で159/86 mmHgであったことはII-III度高血圧を収縮期血圧150 mmHg以下にコントロールした場合の知見を意味し、140 mmHg以下までコントロールした場合の有用性やI度高血圧に対する降圧治療の有用性を裏付けるものとはなっていない点に注意が必要である。

JATOSは65-85歳の本態性高血圧患者を対象として厳格降圧群(収縮期血圧が140 mmHg未満)と緩和降圧群(収縮期血圧が140 mmHg以上160 mmHg未満)を比較した無作為介入試験である。観察期の血圧平均値は172/89 mmHgであり、2年後の血圧平均値は緩和降圧群で146/78 mmHg、厳格降圧群で136/75 mmHgを達成している。一次エンドポイントとして致死性・非致死性の脳・心血管疾患および腎不全の発症、

二次エンドポイントとして総死亡、脳・心血管疾患以外の疾患、安全性、降圧効果などが設定されたが、いずれのエンドポイントでも両群に有意差は認められなかった。しかし、被験者群を前期高齢者と後期高齢者に分けて一次エンドポイントを比較すると、前期高齢者では厳格降圧群でイベント発生率が低い傾向がみられたのに対して、後期高齢者では緩和降圧群でイベント発生率が低い傾向が認められた。後期高齢者においては前述のHYVETの結果とも矛盾なく、II-III度高血圧を収縮期血圧で140-150 mmHgにコントロールすることの有用性をJATOSは示唆しているものと思われる。

CASE-Jはハイリスク高齢者高血圧患者を対象としたARB(カンデサルタン)とCa拮抗薬(アムロジピン)の比較試験であり、一次エンドポイントを複合心血管イベントとし、副次評価項目として総死亡、心肥大退縮、離脱率、新規糖尿病発生などを設定している。血圧は両群でほぼ同等にコントロールされ、心血管イベントの発生率や内容には両群に差異を認めなかった。しかし、腎機能低下例での腎イベント発生抑制効果、心肥大退縮効果、糖尿病新規発症抑制効果などはARB群で有意に好ましい効果が観察された。更に、75歳以上の高齢者の到達血圧と心血管イベントのハザード比をみてみると150/85 mmHgあたりから心血管イベントのリスクの上昇が認められることから、現段階における後期高齢者の至適降圧目標設定にCASE-Jは貴重なエビデンスを提供したといえる(図1)。

さて、これらのエビデンスを提供する大規模試験が心血管イベント抑制のみならず臓器保護効果など幅広い治療効果の多面的解析や薬剤間の効果の検討を行うようになってきたことで、薬剤選択についての知見も蓄積されてきている。これまで、高齢者高血圧に用いる薬剤選択は、主に高齢者の合併症に応じて好ましくない降圧薬を除外して選択する、いわば消極的な選択であったが、近年、各降圧薬の心保護作用、腎保護作用、糖尿病発症抑制作用、認知症進展抑制作用など様々な副次的効果が確認されるようになると、むしろ高血圧患者の各臓器障害や合併

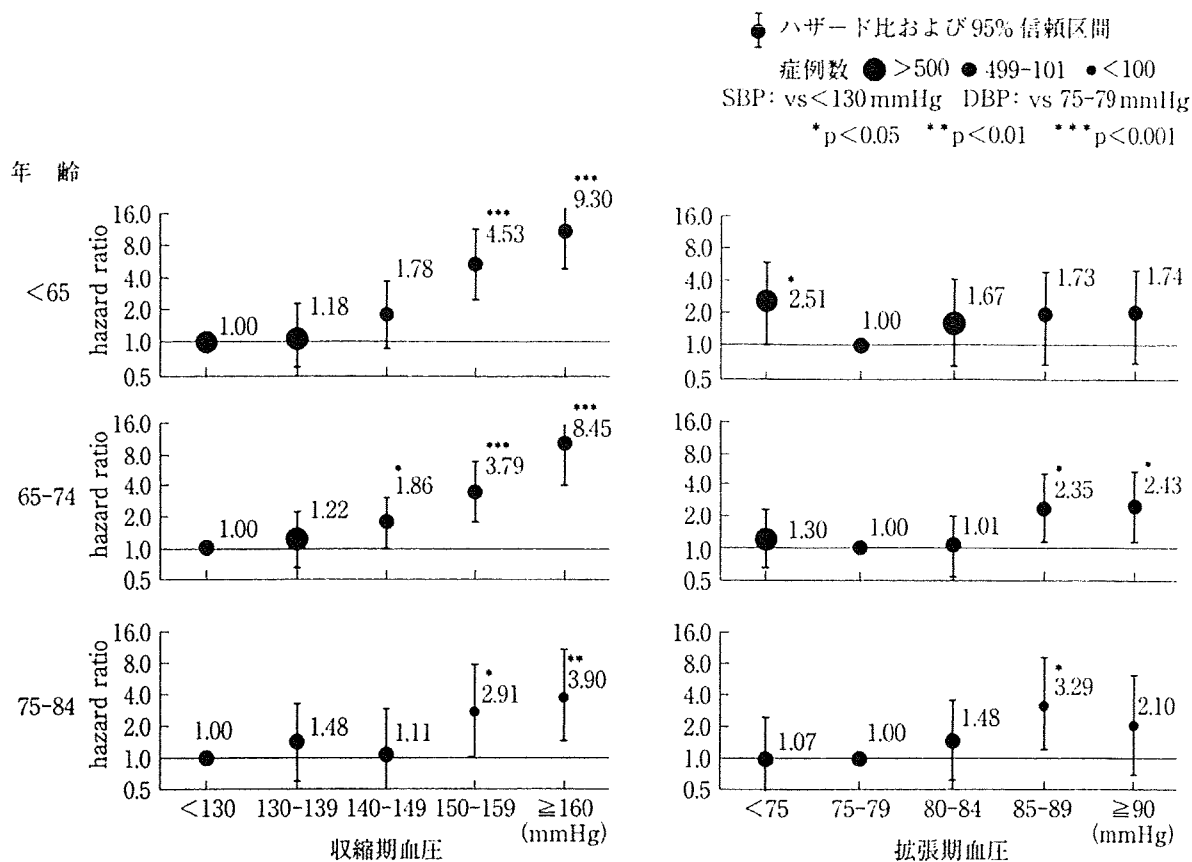


図1 年齢別到達血圧と心血管イベントのハザード比(文献<sup>7)</sup>より引用)

症に対して介入していく積極的な薬剤選択に変化しつつあり, JSH2009<sup>10)</sup>では高齢者高血圧の使用する薬剤は合併症に応じて積極的に使い分けていくことが推奨されている(表2)。しかし, 後期高齢者および超高齢者の合併症を有する場合の降圧治療についてはまだ十分なエビデンスの蓄積がないのが現状であり, 腎障害や糖尿病合併例などにおいても, 一般の高血圧治療と同様に更に低い降圧目標が有効なのか, あるいはARBなどにより若年者と同等の治療効果が得られるのかなどは確認されていない。

### 3. 降圧治療とQOL

高齢者高血圧治療の有用性はこれまで主に生命予後および脳・心血管疾患がエンドポイントとして評価されてきたことから, 高齢者のQOL改善にもたらす様々な効果について十分な知見が蓄積されてこなかった。しかし, 近年では認知機能, 骨折, 肺炎, QOLそのものなどに対し

ても降圧治療が好ましい効果をもたらすことが明らかにされてきている。

認知症患者の血圧は非認知症患者と比較して高値ではないが, 認知症発症前に高血圧の既往があったという縦断的研究があり, 70歳頃までの高血圧がその後の認知症発症に関与している可能性が考えられる<sup>11)</sup>。そこで高齢者高血圧に対して治療介入した場合の認知症発症についてみると, Syst-Eurのサブ解析など認知機能改善が認められたものとSCOPEなど有意差がみられていないものが散見される。HYVET-COGでは14%の減少をみるものの有意差はみられなかったことからメタ解析を行った結果, 降圧治療による認知機能改善は実薬群で有意に減少するとしている(図2)<sup>12)</sup>。以上から, 降圧治療による認知症発症抑制には, 認知症発症前の適切な時期での介入が重要であり, 選択すべき薬剤や認知機能の低下が現れてからの降圧目標値などについては今後の更なる検討が待たれ

表2 合併症を有する高齢者高血圧に対する降圧薬の選択(文献<sup>16</sup>より引用)

合併症	Ca拮抗薬 (ジヒドロピリジン)	ARB/ACE阻害薬	利尿薬	β遮断薬
脳血管障害慢性期	○	○	○ <sup>*1</sup>	
虚血性心疾患	○	○		○ <sup>*2</sup>
心不全		○	○	△ <sup>*3</sup>
腎障害	○ <sup>*4</sup>	○ <sup>*5</sup>	○ <sup>*6</sup>	
糖尿病	○ <sup>*4</sup>	○	△	△
脂質異常症	○	○	△	△
高尿酸血症	○	○ <sup>*7</sup>	△	
慢性閉塞性肺疾患				×
誤嚥性肺炎 <sup>*8</sup>		ACE阻害薬		×
末梢動脈疾患	○	○	△	
骨粗鬆症			○ <sup>*9</sup>	

○：積極的適応，空欄：適応可，△：使用に際して注意が必要，×：禁忌。

<sup>\*1</sup>脱水に注意，<sup>\*2</sup>冠縮性狭心症では増悪する可能性があるため，Ca拮抗薬を併用するなど慎重投与，<sup>\*3</sup>少量から開始し臨床経過を観察しながら慎重に使用，<sup>\*4</sup>ARB/ACE阻害薬で降圧不十分なときに積極的併用，<sup>\*5</sup>クレアチニン2mg/dL以上は慎重投与，<sup>\*6</sup>クレアチニン2mg/dL以上はループ利尿薬，<sup>\*7</sup>ロサルタンは尿酸値を低下させる，<sup>\*8</sup>不顕性を含め誤嚥性肺炎を繰り返す患者，<sup>\*9</sup>サイアザイド系利尿薬。

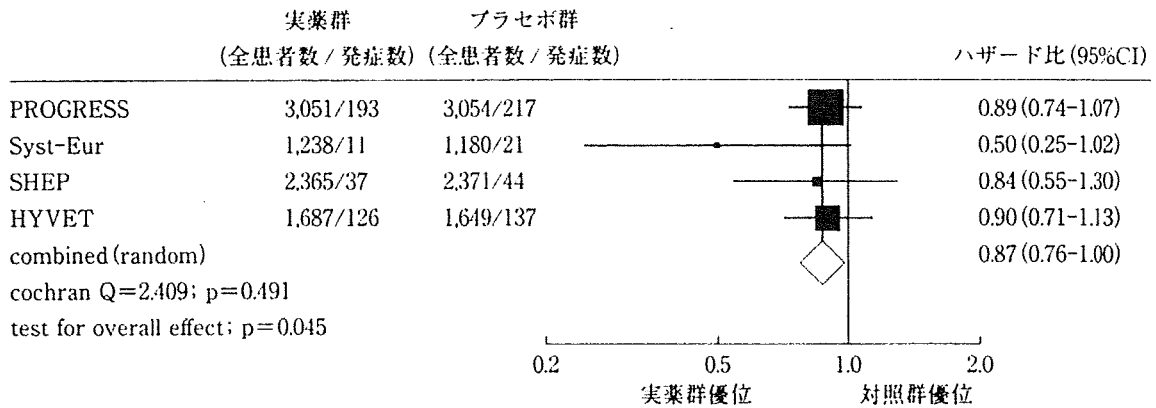


図2 降圧治療の認知症発症抑制に関するメタ解析(文献<sup>12</sup>より引用)

るところである。

骨粗鬆症についても，高血圧と骨密度低下の関連がいわれるようになり，降圧治療の介入と骨折リスクについての大規模な調査が行われるようになった。その結果，降圧薬の種類にかかわらず降圧治療は骨折リスクを軽減することが明らかにされてきている。なかでもサイアザイド系利尿薬は，尿中へのCa排泄を抑制することにより血清Ca増加がもたらされ，骨密度増加に働く機序が考えられ，幾つかの前向き試験でも骨密度減少を抑制することが確認されている<sup>13</sup>。このように降圧治療は特に閉経後の高齢女性において骨密度減少を抑制し骨折頻度を低

下させる効果が期待されている。

このほか，高血圧治療が高齢者のQOLそのものに及ぼす影響についても検討されており，Syst-EurではACE阻害薬による咳などの影響により実薬群でQOLの低下が指摘されていたが，ARBを用いたSCOPEではむしろ降圧治療は高齢者のQOL改善に良い影響を与えることが報告されている。しかしながら，ACE阻害薬は咳を誘発する一方で高齢者に多くみられる誤嚥性肺炎の発症抑制に有効とされており，QOLの指標の設定いかんではACE阻害薬もQOLの維持・向上に有効に作用しうるものと考えられる<sup>14</sup>。Grimmらは5種類の降圧薬およびプラセボを用いた群

について高齢者のQOLを健康状態、精神衛生、生活機能、社会活動、生活の満足度などを評価するための質問票により評価した結果、いずれの降圧薬でもQOLは改善し、特に $\beta$ 遮断薬と利尿薬で大きな改善効果がみられたとしている<sup>15)</sup>。

### おわりに

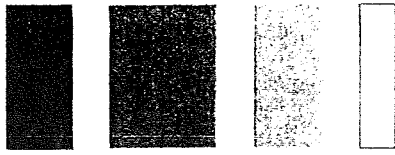
このように高齢者高血圧の治療戦略を確立す

るうえでは、超高齢者の降圧目標設定、合併症を有する場合の降圧目標や薬剤選択、QOLの改善効果などを検討したエビデンスが必要であり、これらを得るために現在も我が国で多くの多施設試験が進行中である。これからますます増加するであろう高齢者高血圧患者に対して、ひとりひとりに適したテーラーメイド医療としての降圧治療が提供できる環境が整えられていくことが望まれる。

### ■ 文 献

- 1) Amery A, et al: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* **i**: 1349-1354, 1985.
- 2) Hansson L, et al: Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* **354**: 1751-1756, 1999.
- 3) Lithell H, et al: SCOPE Study Group: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* **21**: 875-886, 2003.
- 4) Beckett NS, et al: HYVET Study Group: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* **358**: 1887-1898, 2008.
- 5) Ogihara T: Practitioner's Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly Hypertension (The PATE-Hypertension Study) in Japan. *Am J Hypertens* **13**: 461-467, 2000.
- 6) JATOS Study Group: Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* **31**(12): 2115-2127, 2008.
- 7) Ogihara T, et al: The optimal target blood pressure for antihypertensive treatment in the Japanese elderly patients with high-risk hypertension: a subanalysis of Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res* **31**: 1595-1601, 2008.
- 8) 高血圧診療のてびき(厚生省・日本医師会編), 日本医事新報社, 1990.
- 9) 荻原俊男ほか: 老年者高血圧治療ガイドライン—2002年改訂版—(厚生労働省長寿科学総合研究班). *日老医誌* **39**: 322, 2002.
- 10) 高血圧治療ガイドライン2009(日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会編), ライフサイエンス出版, 2009.
- 11) Skoog I, et al: 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* **347**(9009): 1141-1145, 1996.
- 12) Peters R, et al: HYVET investigators: Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* **7**(8): 683-689, 2008.
- 13) Reid IR, et al: Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* **109**(5): 362-370, 2000.
- 14) Okaishi K, et al: Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens* **12**(8 Pt 1): 778-783, 1999.
- 15) Grimm RH Jr, et al: Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* **157**(6): 638-648, 1997.





## 心血管死亡および急性心筋梗塞の 予測因子としての頸動脈雑音—メタ解析

Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction : a meta-analysis.

Pickett CA *et al* : *Lancet* 371 : 1587-1594, 2008

中橋 毅 森本茂人

金沢医科大学 高齢医学

### はじめに

頸動脈雑音のもつ意味については、これまでおもに脳血管疾患の予測因子として注目されてきたが、脳血管疾患発症の予後予測因子としては頸動脈雑音の有無よりも頸部血管エコー検査などによって得られる狭窄の程度のほうがすぐれていることが明らかにされてきている。しかし、米国予防医療専門委員会 (U.S. Preventive Services Task Force : USPSTF)、カナダ予防医療専門委員会 (Canadian Task Force on Preventive Health Care : CTFPH) あるいは米国家庭医学会 (American Academy of Family Physicians : AAFP) などが無症候性の頸動脈雑音のスクリーニングを推奨しているように、頸動脈雑音は脳血管疾患の予後予測因子としてよりも全身の動脈硬化性病変の指標として重要な理学所見と考えられる。本研究では過去の報告のメタアナリシスから頸動脈雑音と心血管死亡や急性心筋梗塞発症との関連が検討されている。

### 対象と方法

医学論文のデータベースである MEDLINE (1966年/8月~2007年) および EMBASE (1974年/8月~2007年) から頸動脈雑音に関する報告 622 件を抽出し、そのなかからメタアナリシスに使用し得るデータを含んだ 22 件の報告について、Hyden ら<sup>1)</sup>の方法にしたがって各データの質が評価されたうえで頸動脈雑音の有無と心血管死亡、あるいは急性心筋梗塞の発症との関連が検討された。

### 結果

検討対象となった 22 件の報告のうち、対象設定の基準を満たしたものは 15 件、追跡方法の基準を満たしたものは 13 件、予後についての情報を満たすものは 18 件、急性心筋梗塞についての情報を有するものは 8 件、心血管死亡についての情報を有するものは 16 件であった。表 1 にはメタアナリシスの対象となった報告のサマリーを示した。

頸動脈雑音を有する症例の急性心筋梗塞発症頻度は 100 人・年あたり 3.69 (95%信頼区間 2.97~5.40) であったのに対して、頸動脈雑音を有さない症例の急性心筋梗塞発症頻度は 1.86 (95%信頼区間 0.24~3.48) であり、急性心筋梗塞発症の相対危険度は 2.15 (95%信頼区間 1.67~2.78) であった (図 1)。頸動脈雑音を有する症例の心血管死亡の頻度は 100 人・年あたり 2.85 (95%信頼区間 2.16~3.54) であったのに対して、頸動脈雑音を有さない症例の心血管死亡の頻度は 1.11 (95%信頼区間 0.45~1.76) であり、心血管死亡の相対危険度は 2.27 (95%信頼区間 1.49~3.49) であった (図 2)。

### 考察

本メタアナリシスの結果からは心血管死亡や急性心筋梗塞発症のリスクは頸動脈雑音を有する症例で約 2 倍に上昇していることが明らかとなった。頸動脈の聴診は簡便で費用もかからないことから、全身の動脈硬化性病変を有する症例のスクリーニング検査として非常に有用と考えられる。このメタアナリシスの対象をフラミンガム研究における年齢、喫煙、高血圧、脂質異常症などから

表 1. 対象報告の交絡因子

交絡因子	掲載報告数	中央値 (範囲)
年齢(歳)	22	65 (60~88)
性別(男性)	22	51% (20~100)
人種(白人)	6	94% (60~100)
糖尿病	15	14% (5~28)
高脂血症	8	36% (10~54)
喫煙	13	59% (13~74)
高血圧	16	51% (30~84)
頸動脈狭窄(>50%)	7	50% (18~100)
閉塞性動脈硬化症	7	23% (13~100)
冠動脈疾患	14	32% (5~56)

ASCAD=arteriosclerotic coronary artery disease.  
 ASPVD=arteriosclerotic peripheral vascular disease.

割り出される予後と比較した場合、頸動脈雑音の有無はこの予後予測方法とほぼ同等と考えられる。また同様に、このメタアナリシスにおいて頸動脈雑音を有する症例の急性心筋梗塞の年間発症率が3.7%であったことは、全米コレステロール教育プログラム(NCEP/ATP III)が定義する心血管イベント発症のハイリスク群に相当し、同プログラムがハイリスク因子とする糖尿病(心血管イベント年間発症率:2.5%)や末梢血管障害(心血管イベント年間発症率:2~3.8%)に匹敵すると考えられる<sup>2)</sup>。

本研究の限界としては、各報告のあいだでデータの質のばらつきが大きいこと、糖尿病、高血圧といった心血管危険因子などの予後に関連する背景因子が十分収集されていないこと、検討に十分な報告数が得られなかったこと、最大観察期間が7年とかぎられていたこと、そして頸動脈の動脈硬化性変化に対する聴診の特異度は94~99%と高いものの、感度は11~51%と低いことなど

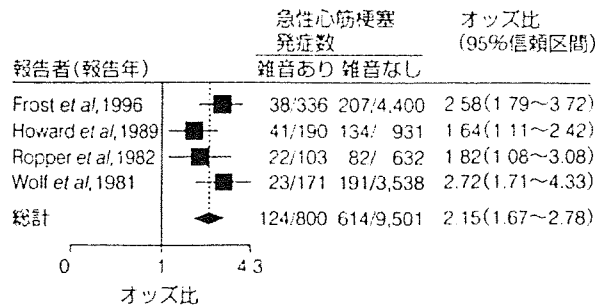


図 1. 頸動脈雑音を有する症例の急性心筋梗塞発症の相対危険度

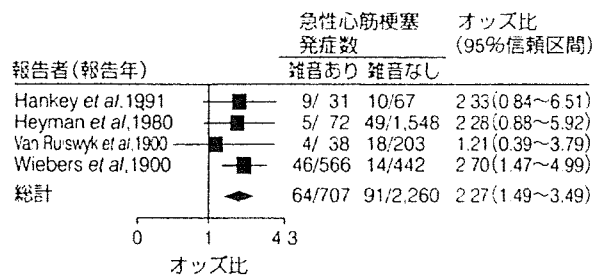


図 2. 頸動脈雑音を有する症例の心血管死亡の相対危険度

があげられている。

頸動脈雑音が聴取された場合には急性心筋梗塞などの心血管イベント発症のハイリスク群として対応することが望ましいと考えられる。

文 献

- Hyden JA et al : *Ann Intern Med* 144 : 427, 2006
- NCEP/ATP III : *JAMA* 285 : 2486, 2001

## 薬剤性老年症候群 認知機能, 排尿障害, 誤嚥

森本 茂人\*  
もりもと しげと

- 薬物による副作用によって、認知機能障害、排尿障害、嚥下性肺炎などの老年症候群が引き起こされることがある。
- 認知機能障害は種々の向精神薬とともに中枢性降圧薬、糖尿病薬などの副作用で惹起される場合が多い。
- 排尿障害のうち、尿失禁は中枢性排尿機能を低下させる向精神薬や、尿量を増加させる利尿薬などで、また排尿困難は頻尿予防薬の抗コリン薬によりもたらされることが多い。
- 嚥下性肺炎は抗コリン薬のほか、胃酸分泌低下薬などでもたらされる。

**Key Words** 薬物副作用, 老年症候群, 認知機能障害, 排尿障害, 嚥下性肺炎

Copeらにより「高齢者の生活機能低下の引き金となる5つのI」であげられる、知的機能の低下 (Impaired cognition)、運動能の低下 (Impaired mobility)、恒常性維持機能の低下 (Impaired homeostasis)、失禁 (Incontinence) と並んで、医原性の疾患 (Iatrogenic) は高齢者の生活の質を大きく低下させる要因となる。日本老年医学会では高齢者に対して慎重な投与が必要となる薬物をリストアップし、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005」を刊行し、またホームページにこれらの薬物を紹介し、注意を喚起しているが、高齢者においては薬物副作用が出現しやすく、薬物自体が、抑うつ、意識障害、食欲低

下、尿失禁、睡眠障害、健忘、せん妄、嚥下障害、ふらつき・転倒など、虚弱高齢者に特有ないわゆる老年症候群を惹起する場合がある。本稿においては特に、認知機能障害 (健忘、せん妄)、排尿機能、嚥下機能に悪影響を与えうる薬物につきまとめて示す。

### □ 認知機能障害

#### 1. 薬剤起因性認知機能障害

認知症は、物心付いた以後の経験という資産として蓄えてきた記憶、言語の喪失、オリエンテーションや物の使い方がわからないなどの中核症状と、この中核症状の故に家族や近隣社会との軋轢

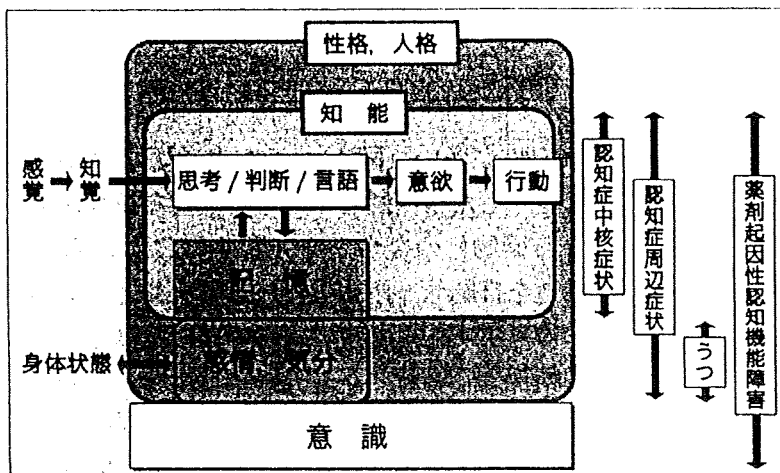


図1 老年症候群としての認知症、うつ状態と薬剤起因性の認知機能障害の関係

\*金沢医科大学 高齢医学

表1 認知機能障害を招来しうる薬剤：高齢者に対し特に慎重な投与を要する薬物のリスト（文献2）より

系 統	薬物（一般名）	商品名	理由，おもな副作用
睡眠薬（バルビツレート系）	ベントバルビタール	ラボナ	中枢性副作用，依存性
	アモバルビタール	イソミタール	同上
	バルビタール	バルビタール	同上
	合剤	ベゲタミン A, ベゲタミン B	中枢性副作用，抗コリン作用
睡眠薬（ベンゾジアゼピン系）	フルラゼパム	インスミン，ダルメート，ベノジュール	過鎮静，転倒，抗コリン作用，筋弛緩作用，長時間作用
	ハロキサゾラム	ソメリン	同上
	クアゼパム	ドラール	長時間作用型
	トリアゾラム	ハルシオン	健忘症状
抗不安薬（ベンゾジアゼピン系）	クロルジアゼポキシド，ジアゼパムをはじめとするベンゾジアゼピン系抗不安薬	コントロール，バランス，セルシン，セレナミン，セレンジン，ホリゾンなど	過鎮静，転倒，抗コリン作用，筋弛緩作用，長時間作用
抗精神病薬（フェノチアジン系）	チオリダジン，レボメプロマジン，クロルプロマジンなど	メレリル，ヒルナミン，レボトミン，コントミン，ウインタミンなど	錐体外路症状，抗コリン作用，起立性低血圧，過鎮静，チオリダジンはさらに併用禁忌多剤
抗てんかん薬	フェノバルビタール	フェノバル，ルミナール	中枢性副作用，転倒
	フェニトイン	アレピアチン，ヒダントール，フェニトイン N	同上
麻薬性鎮痛薬（経口）	ペンタゾシン	ソセゴン，ペンタジン，ペルタゾン	中枢性副作用（錯乱，幻覚）
降圧薬（中枢性交感神経抑制薬）	メチルドパ	アルドメット	徐脈，うつ
	クロニジン	カタプレス	起立性低血圧，鎮静，めまい
降圧薬（ラウオルフィア）	レセルピン	アポブロン	うつ，インポテンツ，鎮静，起立性低血圧
血糖降下薬（第1世代スルホニル尿素）	クロルプロバミド	アベマイド	低血糖の遷延，低血糖性脳症
	アセトヘキサミド	ジメリン	同上
血糖降下薬（ビグアナイド薬）	メトホルミン	グリコラン，メルビンなど	低血糖，乳酸アシドーシス，低血糖性脳症など，高齢者では禁忌
	ブホルミン	ジベトス B, ジベトン S	同上
骨格筋弛緩薬	メトカルバモール	ロバキシシ	抗コリン作用（口渇，便秘，排尿困難），鎮静，虚弱

により引き起こされる，うつ，せん妄，徘徊，拒食，不潔行為などの問題行動からなる周辺症状とからなる。人間の精神活動は本来，意識の土台の上に，感情・気分が上敷きとなり，この上に判断し行動する知能が載っている構造となっている（図1）。薬物が引き起こす認知機能障害は，過去の記憶や言語をつかさどる記憶野のみを標的とするものではなく，より深層の意識や感情・気分を抑制することにより，二次的に認知機能障害を惹起

するものが多い（図1）。日本老年医学会がリストアップした「高齢者に対して慎重な投与が必要となる薬物」のなかから，表1にはこれらの深層構造を抑制し，認知機能に影響を与える薬剤をまとめて示す。これらの薬剤のなかには，

向精神薬である

- ① 長期作用型バルビツレート系睡眠薬
- ② 長時間作用型あるいは超短期作用型ベンゾジアゼピン系睡眠薬

表2 せん妄を招来しうる薬剤：高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト（文献2）より

系 統	薬物（一般名）	商品名	理由、おもな副作用
睡眠薬（バルビツレート系）★	ベントバルビタール	ラボナ	中枢性副作用、依存性
	アモバルビタール	イソミタール	同上
	バルビタール	バルビタール	同上
	合剤	ベゲタミン A, ベゲタミン B	中枢性副作用、抗コリン作用
睡眠薬（ベンゾジアゼピン系）★	フルラゼパム	インスミン、ダルメート、ベノジール	過鎮静、転倒、抗コリン作用、筋弛緩作用、長時間作用
	ハロキサゾラム	ソメリン	同上
	クアゼパム	ドラー	長時間作用型
	トリアゾラム	ハルシオン	健忘症状
抗不安薬（ベンゾジアゼン系）★	クロルジアゼポキシド、ジアゼパムをはじめとするベンゾジアゼピン系抗不安薬	コントロール、バランス、セルシン、セレナミン、セレレンジン、ホリゾンなど	過鎮静、転倒、抗コリン作用、筋弛緩作用、長時間作用
抗うつ薬	アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミンなどの三環系抗うつ薬★	トリプタノール、トフラニール、アナフラニールなど	抗コリン作用、起立性低血圧、QT延長
抗そううつ薬	炭酸リチウム	リーマス	
抗パーキンソン病薬	レボドパ★	ドバトン、ドバゾール、ドパール	抗コリン作用、（運動異常を特徴とする）
	アマタジン	シンメトレル、アテネジンなど	
	プロモクリプチン	バルキゾン、パーロデルなど	
	トリヘキシフェニジル★	アーテン、トレミン、セドリーナ、ピラミスチンなど	抗コリン作用
抗てんかん薬★	フェノバルビタール	フェノバル、ルミナール	中枢性副作用、転倒、（眼振を特徴とする）
	フェニトイン	アレビアチン、ヒダントール、フェニトイン N	同上
消化性潰瘍治療薬	H <sub>2</sub> ブロッカー（シメチジン、ファモチジンなど）	タガメット、ガスターなど	
降圧薬	レセルピン★	アポプロン、レセルピエムなど	うつ、インポテンツ、鎮静、起立性低血圧
	プロプラノロール	インデラル、ノルモテンズ、ソラシロール、サワター LA	
循環器薬	リドカイン	キシロカイン、オリベス、リドクイック	
	メキシレチン	メキシチール、メキシレートなど	
	ジギタリス	ジゴキシ、ジゴシン、ラニラピッド、ジギラノゲン C など	
その他	ステロイド	グリコラン、メルピンなど	
	甲状腺末	チロキシ	
	アミノフィリン	アルビナ、キョーフィリン、ネオフィリン	
	テオフィリン	スローピッド、テオドール、テオロング、ユニフィル	
	インターフェロン		
	抗ヒスタミン薬		
	抗癌薬		
	抗結核薬		

★は「高齢者に対し特に慎重な投与を要する薬物のリスト（文献2）」に掲載されている薬剤

表3 尿失禁の原因となりうる薬剤：高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト（文献2）より

系統	薬物（一般名）	商品名	理由、おもな副作用
降圧薬（ $\alpha_1$ 遮断薬）	塩酸ブラゾシン	ミニプレスなど	尿道括約筋機能障害、起立性低血圧
	塩酸ブナゾシン	デタントールなど	同上
	塩酸テラゾシン	バソメット、ハイトラシン	同上
	ウラビジル	エブランチル	同上
	メシル酸ドキサゾシン	カルデナリン	同上
睡眠薬（バルビツレート系）★	ベントバルビタール	ラボナ	中枢性排尿機能抑制、依存性
	アモバルビタール	イソミタール	同上
	バルビタール	バルビタール	同上
睡眠薬（ベンゾジアゼピン系）★	クアゼパム	ドラール	中枢性排尿機能抑制、長時間作用型
	トリアゾラム	ハルシオン	中枢性排尿機能抑制、健忘症状
利尿薬	ループ利尿薬	ラシックスなど	体液貯留例での尿量増加
	サイアザイド系利尿薬	フルイトラン、ナトリックスなど	同上
	カリウム保持性利尿薬	アルダクトンなど	同上
抗認知症薬	ドネペジル	アリセプト	約1%例に尿失禁発症

★は「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト（文献2）」に記載されている薬剤

③ 長期作用型ベンゾジアゼピン系抗不安薬

④ フェノチアジン系抗精神病薬

⑤ 抗てんかん薬

⑥ 経口麻薬性鎮痛薬

のみならず、

⑦ 中枢性交感神経抑制性およびラウオルフィア系降圧薬

⑧ 遷延性低血糖による低血糖脳症を引き起こしやすい第1世代スルホニル尿素系およびビグアナイド系血糖降下薬

⑨ 過鎮静を引き起こす骨格筋弛緩薬（メトカルバモール）

など多彩な薬剤が含まれ、認知症類似の物忘れ症状を引き起こす。本来の認知症は基本的には比較的安定した認知機能障害であり、意識障害は認めないが、薬物起因性の物忘れ症状は次のような特徴を有する。

- i) 注意力低下から傾睡傾向にいたる意識障害を併発している。
- ii) 薬物服用に応じた認知機能障害の程度の経時的な変化を認める。
- iii) 急激かつ激しい経過をとる「せん妄」症状を示すものが含まれる。

iv) 薬物の中止により元に戻る、いわゆる治療可能な認知機能障害を示す（ほとんどの薬剤では1週間以内に物忘れ症状の消失を認める）。

v) 逆に薬物の過剰投与により、いわゆる薬物拘束を起こしうる。

## 2. せん妄

特に上記iii) にあける「せん妄」は、表2にあける多岐にわたる薬物により誘発され、入院や睡眠障害を契機として発症することが多く、①意識混濁と意識変容、②健忘と見当識障害、③精神運動異常、④睡眠・覚醒障害、⑤日内変動などを特徴とする錯乱状態で、脳血管障害やアルツハイマー型認知症が基盤にある例において多発する。せん妄の特徴としては、ベンゾジアゼピン系睡眠薬のニトラゼパム、フルラゼパム、降圧薬のプロプラノロールでは悪夢の訴えが多く、抗コリン薬によるせん妄では即時記憶や中間記憶の想起障害の訴えが多く、抗パーキンソン病薬のレボドパでは運動障害、ジギタリスでは徐脈を認めることが多く、原因薬剤をある程度推定しうる。せん妄の治療としては、興奮状態が激しくただちに鎮静を要す時はジアゼパム（セルシン<sup>®</sup>、ホリゾ

表4 抗コリン作用を示し、尿閉・排尿障害をきたしうる薬剤：高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト（文献2）より

系統	薬物（一般名）	商品名	理由、おもな副作用
睡眠薬（バルビツレート系）	合剤	ベゲタミンA, ベゲタミンB	中枢性副作用, 抗コリン作用（口渴, 便秘, 排尿困難）
睡眠薬（ベンゾジアゼピン系）	フルラゼパム	インスミン, ダルメート, ベノジール	過鎮静, 転倒, 抗コリン作用（口渴, 便秘, 排尿困難）, 筋弛緩作用, 長時間作用
	ハロキサゾラム	ソメリン	同上
抗不安薬（ベンゾジアゼピン系）	クロルジアゼポキシド, ジアゼパムをはじめとするベンゾジアゼピン系抗不安薬	コントロール, バランス, セルシン, セレナミン, セレンジン, ホリゾンなど	同上
抗うつ薬	アミトリプチリン, イミプラミン, クロミプラミンなどの三環系抗うつ薬	トリプタノール, トフラニール, アナフラニールなど	抗コリン作用（口渴, 便秘, 排尿困難）, 起立性低血圧, QT延長
	マプロチリン	ルジオミールなど	抗コリン作用（口渴, 便秘, 排尿困難）
抗精神病薬（フェノチアジン系）	チオリダジン, レボメプロマジン, クロルプロマジンなど	メレルリル, ヒルナミン, レボトミン, コントミン, ウインタミンなど	錐体外路症状, 抗コリン作用（口渴, 便秘, 排尿困難）, 起立性低血圧, 過鎮静, チオリダジンはさらに併用禁忌多剤
抗パーキンソン病薬	トリヘキシフェニジル	アーテン, トレミン, セドリナー, ピラミスチンなど	抗コリン作用（口渴, 便秘, 排尿困難）
骨格筋弛緩薬	メトカルバモール	ロバキシシ	抗コリン作用（口渴, 便秘, 排尿困難）, 鎮静, 虚弱
平滑筋弛緩薬	オキシブチニン	ボラキス	同上
腸管鎮痙薬	ブチルスコポラミン	ブスコバン, ブチスコ	抗コリン作用（口渴, 便秘, 排尿困難）, 眼圧上昇, 頻脈
	プロバンテリン	プロ・バンサイン	同上

ン®) やフルニトラゼパム（サイレース®）の静注を必要とし、またゆっくり鎮静する時は環境への配慮、ハロペリドール（セレネース®）の点滴静注、ハロペリドール、スルピリド（ドグマチール®）の経口投与を行うが、いずれの場合にも、逆にこれらの治療薬がもたらす過鎮静、嚥下障害、腸管麻痺、転倒、パーキンソニズムなどの副作用に注意を必要とする。

## □ 薬剤起因性排尿障害

（尿失禁、尿閉/排尿障害）

### 1. 尿失禁

尿失禁はCopeがあげる老年者における生活機能障害を引き起こす5要素の1つに数えられているごとく、高齢者のQOLの低下の一大原因となる。高齢者においては、膀胱機能の低下（膀胱壁の肥厚化、線維化）や尿道括約筋の機能低下、下

述する膀胱の過活動性による切迫性尿失禁、尿量過多に排尿困難（多くの場合は前立腺肥大症）が加わった溢流性尿失禁、認知症や脳血管障害による尿意の喪失による機能的尿失禁などが増加する。

高齢者における薬剤起因性の尿失禁は、この中枢性排尿機能を低下させる向精神薬や、尿量を増加させる薬剤により引き起こされる（表3）。 $\alpha_1$ 遮断薬は、前立腺肥大症の治療薬として用いられるが、降圧薬としても用いられており、尿道括約筋の機能低下例では尿失禁につながる。またバルビツレート系睡眠薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬などの向精神薬はいずれも中枢性排尿機能を低下させ尿失禁を引き起こしうる。また、認知症に対して幅広く用いられているドネペジル投与例の約1%に尿失禁が発症することが報告されている。さらに、利尿薬（ループ利尿薬、サイアザイド系、カリウム保持性）は、心不全例などの体液増加例

ではいずれも尿量増加により、尿失禁につながる。

## 2. 尿閉, 排尿障害

一方、薬剤起因性の尿閉を引き起こす薬物の代表は抗コリン作用を示す数々の薬剤であり、表4にまとめて示す。これらの抗コリン作用を示す薬剤は副作用として、口渇、便秘、尿閉・排尿障害をきたしやすい。これらの薬剤のなかには、高齢者に多く用いられるバルビツレート系睡眠薬、ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬、三環系を主とする抗うつ薬、フェノチアジン系抗精神病薬、抗パーキンソン病薬などの向精神薬のほか、骨格筋弛緩薬、腸管鎮痙薬などが含まれる。また、高齢者の頻尿・尿失禁の治療薬として用いられてきた塩酸オキシブチニン（ボラキス®）は、投与例の4%に逆に排尿障害を認め、またさまざまな精神症状（幻覚、急性精神病様症状、見当識障害、無気力、眠気）などが報告されている。

### □ 薬剤起因性嚥下性肺炎

高齢者の肺炎のほとんどは嚥下性肺炎であり、嚥下機能障害を惹起あるいは増悪させる薬物は嚥下性肺炎の誘引となる。特に

- ① 意識レベルの低下につながるバルビツレート系あるいはベンゾジアゼピン系薬物（睡眠薬、鎮静薬、抗不安薬）
- ② 上記バルビツレート系あるいはベンゾジアゼピン系薬物を含む抗コリン薬（表4）は、唾液分泌障害による口渇が原因となる嚥下

障害助長、また便秘による糞便塞栓が原因となる嘔吐および誤嚥の両機序により嚥下性肺炎の危険因子となる。

- ③ 胃酸分泌低下による食物殺菌能低下を引き起こすH<sub>2</sub>ブロッカー、プロトンポンプ阻害薬（PPI）の長期連用などに注意が必要である。

### おわりに

高齢者においては、薬物副作用が出現しやすく、かつ出現時には重篤になりやすい。薬物副作用によって起こされる事故は、他の臓器の急性疾患よりもたらされるものと同様の種々の老年症候群を引き起こし、高齢者のQOLを低下させる。逆に、薬物副作用は、前述の日本老年医学会が公表している『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2005』、『高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト』、さらには地域医療における「お薬手帳」の活用による重複受診時の薬物重複投与による副作用、相互作用の予防など、予防しうる側面も持っている。高齢者医療に携わる医療関係者の注意喚起が望まれる。

### 文献

- 1) 日本老年医学会、編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2005、メジカルビュー社、東京、2005
- 2) 日本老年医学会、編：高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト、2005



## ORIGINAL ARTICLE

# Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study

Haiyan Guo<sup>1</sup>, Yasuharu Tabara<sup>2</sup>, Michiya Igase<sup>1</sup>, Miyuki Yamamoto<sup>1</sup>, Namiko Ochi<sup>1</sup>, Tomoko Kido<sup>1</sup>, Eri Uetani<sup>1</sup>, Keiko Taguchi<sup>1</sup>, Tetsuro Miki<sup>1</sup> and Katsuhiko Kohara<sup>1</sup>

Mild cognitive impairment (MCI), a syndrome characteristic of the transition phase between normal cognitive function and dementia, has been shown to carry the risk of progression to dementia. Dysregulation of blood pressure (BP) is thought to be an indicator of cerebrovascular damage, including cognitive impairment. Here, we investigated the possible association of circadian BP variation with MCI in community-dwelling persons exhibiting no definitive dementia. Our study enrolled 144 persons (68 ± 7 years). Nocturnal BP profile was defined as dipper, with a 10–19% drop in nocturnal systolic BP; extreme dipper, ≥20% drop; non-dipper, 0–10% drop; and riser, any increase in nocturnal BP. MCI was assessed using the MCI screen, a cross-validated, staff-administered battery of tests. Subjects with MCI ( $n=38$ ) were significantly older (74 ± 6, 67 ± 6 years,  $P<0.001$ ) and had higher frequency of apolipoprotein E ε4 allele (36.8, 18.9%,  $P=0.018$ ). Although the ambulatory measured BP and the percent changes in nocturnal systolic BP (−10 ± 12% and −12 ± 8%, respectively;  $P=0.291$ ) did not differ between MCI subjects and normal controls, frequency of MCI was significantly higher in the extreme dippers (32.0%), non-dippers (30.0%) and risers (50.0%) than in dippers (13.2%,  $P=0.018$ ). Multiple logistic regression analysis identified a blunted nocturnal BP decline, non-dipping or increase in nocturnal BP and extreme drop in BP as potent determinants of MCI (odds ratio 3.062,  $P=0.039$ ), after adjustment for possible confounding factors, including apolipoprotein E ε4 genotype. Abnormal nocturnal BP profile was found to be a strong indicator of MCI in otherwise apparently healthy community-dwelling elderly persons.

*Hypertension Research* (2010) 33, 32–36; doi:10.1038/hr.2009.172; published online 23 October 2009

**Keywords:** ambulatory blood pressure monitoring; mild cognitive impairment; nocturnal blood pressure

## INTRODUCTION

Mild cognitive impairment (MCI) is a syndrome defined as cognitive decline greater than expected for an individual's age and education level that does not notably interfere with activities of daily life.<sup>1</sup> MCI is classified into four subtypes: amnesic MCI involving only memory impairment (single domain) or memory impairment along with deficits in another cognitive domain such as language function, visuospatial skills, or executive function (multiple domain) and non-amnesic MCI involving discrete cognitive impairments in single or multiple domains other than memory function.<sup>2</sup> MCI prevalence has been estimated to be between 6 and 10% based on community assessments,<sup>3</sup> a frequency about four times that of dementia. MCI also exhibits Alzheimer-type dementia-like neuropathology on autopsy, and at least half of those diagnosed with MCI, in particular amnesic MCI subtype, eventually progress into Alzheimer-type dementia (AD) with a smaller percentage progression to other forms of dementia,

such as vascular dementia, frontotemporal dementia or dementia with Lewy bodies.<sup>2</sup> Early detection of amnesic MCI in the transition phase between healthy aging and dementia is essential in the secondary prevention of dementia. Although no disease-modifiable treatment specifically targeting degenerative dementia has been discovered, control of risk factors such as isolated systolic hypertension is known to be associated with a decrease in incidence of dementia.<sup>4</sup>

Blood pressure (BP) instability has been hypothesized to be associated with MCI due to the traditional cardiovascular risk factors common to both, including arterial stiffness,<sup>5</sup> hypertension<sup>6</sup> and diabetes mellitus.<sup>7</sup> Matsubayashi *et al.*<sup>8</sup> reported a significant association between postural dysregulation in systolic BP and low scores on neurobehavioral functional tests among elderly with no cognitive impairment. Few reports, however, have investigated the association between circadian BP variation and MCI in the general population.

<sup>1</sup>Department of Geriatric Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon City, Ehime, Japan and <sup>2</sup>Department of Basic Medical Research and Education, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon City, Ehime, Japan

Correspondence: Dr Y Tabara, Department of Basic Medical Research and Education, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon City, Ehime 791-0295, Japan. E-mail: tabara@m.ehime-u.ac.jp

Received 2 February 2009; revised 15 July 2009; accepted 30 August 2009; published online 23 October 2009

Here, we analyzed the possible association between nocturnal BP profile and amnesic MCI in community-dwelling middle-aged to elderly general subjects with no definitive dementia.

## METHODS

### Study subjects

The study enrolled 144 middle-aged to elderly persons (aged  $\geq 50$  years) with no definitive dementia (Table 1). Subjects were participants in the Ehime University Hospital medical checkup program, which is provided to residents of Ehime Prefecture, Japan, and is specifically designed to evaluate aging-related disorders such as atherosclerosis, cardiovascular disease and MCI. Among participants (aged  $\geq 50$  years) from February 2006 to August 2008 (8 persons per week), who provided informed consent ( $n=761$ ), those who had no history of symptomatic cerebrovascular disease and definitive dementia ( $n=759$ , 99.7%), underwent MCI screening ( $n=461$ , 60.6%) and ambulatory BP monitoring ( $n=239$ , 31.4%), completed all clinical measurement and genotyping ( $n=227$ , 29.8%) and were not receiving antihypertensive treatment ( $n=144$ , 18.9%) were enrolled in the analysis. All clinical data used in this study were obtained through the checkup process. This cross-sectional investigation was carried out as part of the Shimanami Health Promoting Program (J-SHIP Study), a longitudinal study evaluating factors related to cardiovascular disease, dementia and death.<sup>9</sup> This series of studies was approved by the Ethics Committee of Ehime University Graduate School of Medicine.

### Assessment of MCI

MCI was assessed by the Japanese version of the MCI screen (MCIS),<sup>10–12</sup> a 10-min long, computationally scored, staff-administered test. Validity and specificity in the differentiation of normal aging from MCI and mild dementia are described elsewhere. The overall accuracy in discriminating both amnesic and mixed cognitive domain types of MCI from normal aging is 97%.<sup>10</sup> The MCIS has been translated into Japanese and cross validation has been confirmed using the Clinical Dementia Rating Scale as a reference (overall accuracy 96.4%).<sup>12</sup>

### 24-h ambulatory BP monitoring

Ambulatory BP was monitored using a cuff-oscillometric device (TM-2431; A&D, Tokyo, Japan), a fully automatic device that was pre-set to measure BP

and heart rate every 15 min during the day (0700 to 2000 hours) and every 30 min at night. Outliers of ambulatory BP reading were rejected using an A&D method; a most widely used simple rejection method that excludes BP readings outside of a specified range.<sup>13</sup> Sleep duration was assessed by individual interview, and overall averages of 24-h, awake and sleeping ambulatory BP values were calculated for each individual. The percentage decline in nocturnal BP was calculated with the following equation: ((daytime BP–nighttime BP)  $\times$  100)/daytime BP. Subjects were classified into four groups based on nocturnal systolic BP decline: extreme dipper, with a decline in nocturnal systolic BP  $\geq 20\%$ ; dipper, 10–19%; non-dipper, none to 9% and riser, increase in nocturnal systolic BP.<sup>14</sup>

### Measurement of arterial stiffness

Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) was measured as an index of arterial stiffness and calculated using the time interval between the wave fronts of the brachial and ankle waveforms and the path length from the brachium to the ankle. The path lengths from the suprasternal notch to the brachium (Lb) and ankle (La) were obtained using the following formulas:  $Lb=0.2195 \times \text{height} - 2.0734$  and  $La=0.8129 \times \text{height} + 12.328$ . A significant and strong correlation between the baPWV and carotid-femoral PWV has been reported.<sup>15</sup> A brief explanation of this device as well as the validity and reproducibility of its measurements have been provided elsewhere.<sup>16</sup>

### Genotyping

Genomic DNA was extracted from peripheral blood using a QIAamp DNA blood kit (Qiagen, Hilden, Germany). A single-nucleotide polymorphism (SNP; T334C [Cys112Arg], rs429358) on the apolipoprotein E (APOE) gene was analyzed using the TaqMan probe assay (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) with commercially available primers and probes purchased from the Assay-on-Demand system (C\_3084793\_20). The fluorescence level of PCR products was measured using an ABI PRISM 7900HT sequence detector (Applied Biosystems). The APOE isotype-related genotypes are combinations of the APOE  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  and  $\epsilon 4$  alleles derived from the two genotypes of the rs429358 (T334C) and rs7412 (C472T):  $\epsilon 2$ , 334T/472T;  $\epsilon 3$ , 334T/472C and  $\epsilon 4$ , 334C/472C. Risk genotype for AD ( $\epsilon 4$ ) was detected by analyzing the SNP rs429358 (T334C). Frequency of homozygotes and heterozygotes of the  $\epsilon 4$

**Table 1** Clinical characteristics of study subjects categorized by nocturnal BP profile

	Total subjects (n=144)	Extreme dipper (n=25)	Dipper (n=53)	Non-dipper (n=50)	Riser (n=16)	P-value
Age (years)	68 $\pm$ 7	69 $\pm$ 7	67 $\pm$ 7	68 $\pm$ 7	71 $\pm$ 8	0.151
Sex (male/female)	49/95	9/16	15/38	19/31	6/10	0.740
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23 $\pm$ 3	23 $\pm$ 2	23 $\pm$ 3	23 $\pm$ 3	23 $\pm$ 3	0.949
Hypnotic treatment (n)	9	2	3	3	1	0.983
Type II diabetes (n)	16	5	1	9	1	0.025
Pulse wave velocity (cm s <sup>-1</sup> )	1651 $\pm$ 326	1536 $\pm$ 357	1576 $\pm$ 249	1716 $\pm$ 315	1866 $\pm$ 400	0.001
<b>Systolic BP</b>						
Clinic (mm Hg)	136 $\pm$ 20	131 $\pm$ 20	133 $\pm$ 17	139 $\pm$ 20	151 $\pm$ 25	0.005
24 h (mm Hg)	130 $\pm$ 15	128 $\pm$ 10	128 $\pm$ 12	131 $\pm$ 16	136 $\pm$ 20	0.236
Awake (mm Hg)	133 $\pm$ 15	136 $\pm$ 11	132 $\pm$ 13	133 $\pm$ 17	134 $\pm$ 20	0.655
Sleeping (mm Hg)	118 $\pm$ 18	103 $\pm$ 8	113 $\pm$ 12	124 $\pm$ 15	143 $\pm$ 21	<0.001
Nocturnal BP change (%)	-11 $\pm$ 0	-25 $\pm$ 4	-15 $\pm$ 3	-6 $\pm$ 3	7 $\pm$ 4	<0.001
<b>Diastolic BP</b>						
Clinic (mm Hg)	76 $\pm$ 0	75 $\pm$ 12	76 $\pm$ 10	77 $\pm$ 9	80 $\pm$ 12	0.356
24-h (mm Hg)	76 $\pm$ 7	76 $\pm$ 4	77 $\pm$ 7	77 $\pm$ 7	77 $\pm$ 7	0.905
Awake (mm Hg)	79 $\pm$ 7	80 $\pm$ 5	79 $\pm$ 7	78 $\pm$ 8	76 $\pm$ 7	0.253
Sleeping (mm Hg)	69 $\pm$ 9	60 $\pm$ 4	66 $\pm$ 7	73 $\pm$ 7	79 $\pm$ 6	<0.001
Nocturnal BP change (%)	-12 $\pm$ 10	-25 $\pm$ 5	-17 $\pm$ 5	-7 $\pm$ 5	4 $\pm$ 6	<0.001
Apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele (n)	34	6	12	11	5	0.281

Abbreviation: BP, blood pressure.

Values are mean  $\pm$  s.d. Ambulatory blood pressure was measured in 15-min intervals during the day (0700 to 2200 hours) and in 30-min intervals at night. Circadian blood pressure pattern was defined as follows: extreme dipper, with a decline in nocturnal systolic blood pressure  $\geq 20\%$ ; dipper, 10–19%; non-dipper, 0–9%; and riser, increase in nocturnal systolic blood pressure. Type II diabetes was diagnosed as either or both fasting blood glucose  $\geq 126$  mg per 100 ml or the current use of oral antidiabetic agents.

genotype in our subjects was 2.8% ( $n=4$ ) and 20.8% ( $n=30$ ), respectively ( $P$ -value for Hardy–Weinberg equilibrium is 0.277).

### Statistical analysis

Values are listed as mean  $\pm$  standard deviation. Analysis of variance was used to assess differences in numeric variables among groups, whereas the  $\chi^2$ -test was used to assess frequency differences. Factors independently associated with MCI were assessed by logistic regression analysis. All analyses were conducted using commercially available statistical software (JMP version 7, SAS Institute, Cary, NC, USA). A two-tailed  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

Clinical characteristics of study subjects categorized by nocturnal BP profile are summarized in Table 1. No significant differences were observed in age, sex or body mass index (BMI) among these four groups. However, frequency of type II diabetes was significantly higher in subjects with an abnormal nocturnal BP pattern (16.5%) than in dippers (1.9%,  $P=0.007$ ). Non-dippers and risers also showed significantly higher clinic measured systolic BP and baPWV.

Clinical characteristics of the 38 subjects diagnosed with MCI are summarized in Table 2. A mini-mental state examination (MMSE) was administered to a small number of randomly selected subjects ( $n=29$ ), and subjects with MCI showed lower MMSE scores (mean score,  $28.0 \pm 2.5$ ) than the normal controls ( $29.7 \pm 0.6$ ). Further, MCI subjects were significantly older, more diabetic and more often had the APOE  $\epsilon 4$  genotype. MCI subjects also showed significantly higher ambulatory measured, but not clinic measured, systolic BP. Significant correlation was also observed between MCI and baPWV.

Although MCI subjects showed significantly higher average systolic BP over 24 h, no marked differences were observed in the percent

changes in nocturnal BP. However, the frequency of MCI was significantly higher and a J-shaped relationship was observed between these two parameters (Figure 1). Multiple logistic regression analysis for MCI was performed to further clarify the factors independently associated with MCI, including APOE  $\epsilon 4$  genotype and other possible confounding factors (Table 3). An abnormal nocturnal BP pattern was identified as an independent and potent determinant of MCI, with an odds ratio (3.062).

## DISCUSSION

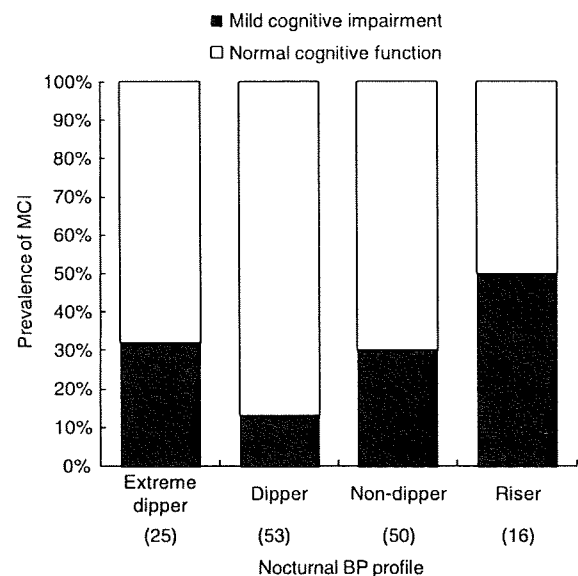
Here, we analyzed the possible association between nocturnal BP profile and amnesic MCI in community-dwelling middle-aged to elderly subjects with no definitive dementia. Results showed that both a blunted nocturnal BP decline, namely, non-dipping and increase in nocturnal BP, and extreme drop in BP were related to MCI; J-shaped relationship between nocturnal BP change and frequency of MCI. To our knowledge, this study is the first to identify a J-shaped relationship between nocturnal BP profile and MCI.

Although several attempts have been made to discern the mechanisms leading to a decline in cognitive performance in the elderly, most have been focused on cholinergic dysfunction,<sup>17</sup> neurodegenerative disease,<sup>18,19</sup> cerebrovascular disease<sup>18</sup> and mutations in APOE alleles.<sup>20</sup> Arterial stiffness assessed by PWV has also been suggested to contribute to the progression of cognitive impairment.<sup>5</sup> Here, however, we found that although the baPWV of MCI subjects was significantly higher than that of normal controls, the significance of this association was lost on adjustment for age. Further, BP was found not to be an independent determinant for MCI. The inverse relationship between BP and cognitive function previously found in longitudinal epidemiological studies may be unrecognizable in cross-sectional

**Table 2 Clinical characteristics of study subjects with MCI**

	Mild cognitive impairment ( $n=38$ )	Normal cognitive function ( $n=106$ )	$P$ -value
Age (years)	$74 \pm 6$	$67 \pm 6$	$<0.001$
Sex (male/female)	17/21	32/74	0.104
Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23 \pm 3$	$23 \pm 3$	0.818
Hypnotic treatment	5	4	0.040
Type II diabetes ( $n$ )	7	9	0.095
Brachial-ankle pulse wave velocity ( $\text{cm s}^{-1}$ )	$1808 \pm 380$	$1595 \pm 285$	0.001
<b>Systolic BP</b>			
Clinic (mm Hg)	$139 \pm 19$	$136 \pm 20$	0.358
24-h (mm Hg)	$135 \pm 15$	$128 \pm 14$	0.019
Awake (mm Hg)	$138 \pm 14$	$131 \pm 15$	0.020
Sleeping (mm Hg)	$125 \pm 23$	$116 \pm 15$	0.008
Nocturnal BP change (%)	$-10 \pm 12$	$-12 \pm 8$	0.291
<b>Diastolic BP</b>			
Clinic (mm Hg)	$76 \pm 11$	$77 \pm 10$	0.537
24-h (mm Hg)	$76 \pm 6$	$77 \pm 7$	0.888
Awake (mm Hg)	$78 \pm 6$	$79 \pm 7$	0.774
Sleeping (mm Hg)	$70 \pm 10$	$68 \pm 8$	0.193
Nocturnal BP change (%)	$-10 \pm 12$	$-13 \pm 9$	0.127
Apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele ( $n$ )	14	20	0.025

Abbreviation: BP, blood pressure. Values are mean  $\pm$  s.d. Mild cognitive impairment was assessed by MCI screen.<sup>12</sup> Ambulatory blood pressure was measured in 15-min intervals during the day (0700 to 2000 hours) and at 30-min intervals at night. Type II diabetes was diagnosed as either or both fasting blood glucose  $\geq 126$  mg per 100 ml or the current use of oral antidiabetic agents.



**Figure 1** Frequency of mild cognitive impairment (MCI) subjects by nocturnal blood pressure (BP) pattern. Nocturnal BP pattern was defined as follows: extreme dipper, with a decline in nocturnal systolic BP  $\geq 20\%$ ; dipper, 10–19%; non-dipper, 0–9% and riser, increase in nocturnal systolic BP. The number of subjects in each group is represented in each column. Overall  $P$ -value assessed by  $\chi^2$ -test was 0.018.

**Table 3** Multiple logistic regression analysis for MCI

	Odds ratio (95% CI)	P
Age (years)	1.227 (1.120–1.365)	<0.001
Sex (female)	0.350 (0.122–0.951)	0.039
Clinic systolic BP (mm Hg)	0.980 (0.946–1.012)	0.224
Hypnotic treatment	3.089 (0.450–23.08)	0.252
Type II diabetes	2.992 (0.780–11.68)	0.109
Brachial-ankle pulse wave velocity (cm s <sup>-1</sup> )	1.001 (0.999–1.004)	0.156
Apolipoprotein E ε4 allele	5.298 (1.737–17.52)	0.003
Nocturnal BP profile dipper	Reference	
extreme dipper/ non-dipper/riser	3.062 (1.057–9.930)	0.039

Abbreviations: BP, blood pressure; CI, confidence interval.

observational studies, presumably due to BP instability in the phases shortly before dementia, possibly related to a central dysregulation of prefrontal autonomic centers.<sup>21</sup> Although we found no association between MCI and BP or baPWV, the prognostic significance of these parameters remains to be elucidated.

In contrast, we identified a marked association between abnormal nocturnal BP profile and MCI, an observation in agreement with the concept that early dementia is preceded by BP instability. An association has been reported between cognitive decline and increased BP variability as assessed by standard deviation of 24-h BP readings.<sup>22</sup> These results lend support to our present finding that abnormalities in cognitive function are associated with a dysregulation in nocturnal BP profile.

However, the association of an extreme drop in nocturnal BP with cognitive decline remains to be determined. Among studies to date, van Bortel *et al.*<sup>23</sup> reported lower levels of cognitive function in non-dippers than in dippers, but did not separately analyze the effects of extreme dipping. Furthermore, Nagai *et al.*<sup>24</sup> reported a positive association between the percent changes in nocturnal BP (as a numeric variable) and MMSE score in untreated hypertensive subjects, but again did not separately analyze the effects of an extreme decrease in BP. In this study, changes in nocturnal BP itself did not differ between MCI subjects and normal controls (Table 2) due to the high prevalence of MCI among not only non-dippers and risers but also extreme dippers (Figure 1). These discrepancies between the previous and present studies may have been partly due to differences in subject profile. However, extreme dippers are often given a poor prognosis in regard to the subsequent development of cerebrovascular disease<sup>25</sup> and senile-onset depression<sup>26</sup> that is frequently accompanied by cognitive decline. On this basis, both an extreme drop and a non-dipping pattern in nocturnal BP should be considered related to cognitive decline. Although the relationship between cerebral hypoperfusion and dementia has not been fully elucidated,<sup>27,28</sup> lower nocturnal BP may cause dementia through cerebral hypoperfusion or may conversely be consequent to incipient dementia.

Underlying mechanisms relating abnormal nocturnal BP profile and MCI are uncertain. Sander *et al.*<sup>29</sup> reported a positive association between abnormal nocturnal BP patterns with extent of cerebral white matter lesions in elderly persons. Kario *et al.*<sup>30</sup> reported a higher frequency of asymptomatic lacunar infarction in elderly subjects with non-dipping profiles. These authors also found that reduced total brain matter was involved in the association between blunted nocturnal BP changes and lower MMSE score.<sup>24</sup> Furthermore, in a recent longitudinal analysis found that increased white matter

hyperintensities could be a predictor of progression from normal to MCI.<sup>31</sup> Association of silent cerebral infarctions with the development of MCI was also reported in another community-based longitudinal study.<sup>32</sup> By considering these findings together with our present data, asymptomatic cerebrovascular damages were thought to be one of possible mechanisms explainable for the relation between abnormal nocturnal BP profile and MCI in apparently healthy elderly persons.

Subjects of this study had no history of symptomatic cerebrovascular disease, and none were diagnosed as multiple domain-impaired amnesic MCI or non-amnesic MCI. As amnesic MCI eventually progress into AD with a smaller percentage progression to other forms of dementia, abnormal nocturnal BP profile may therefore predict future development of AD type dementia, but not vascular type dementia.<sup>33</sup>

In this study, incidence of MCI was highest among risers. As a group, risers were slightly older and had higher baPWV. Among the others, non-dippers also showed high baPWV, whereas no marked difference was observed between extreme dippers and dippers (Table 1). The mechanism underlying the relationship between blunted nocturnal BP drop and MCI may thus differ somewhat with that of extreme dippers, that is, advanced arteriosclerosis and cerebral arterial remodeling in risers and non-dippers,<sup>34</sup> and cerebral hypoperfusion due to the nocturnal BP fall in extreme dippers.<sup>28,35</sup> Recently, excessive sympathetic activation was represented to be a factor potentially responsible for the day–night BP difference.<sup>36</sup> Associations of salt sensitivity and sodium loadings with non-dipping profile were also reported.<sup>37–39</sup> Furthermore, it was also reported that extreme dippers frequently complicate orthostatic hypertension.<sup>40</sup> Autonomic dysfunction and consequent circadian BP dysregulation may represent a brain abnormality.

MCI is diagnosed as a level of cognitive deterioration not severe enough to consistently impair daily productivity and instrumental activities of daily living, but of sufficient severity to be noticeable by others and measurable by psychometric and other clinical assessments.<sup>41</sup> Although MMSE is frequently used to assess cognitive function in clinical studies, its sensitivity and specificity in distinguishing MCI from normal aging has been reported as 71 and 85%, respectively.<sup>10</sup> In this study, however, MCIS had a higher accuracy than MMSE in differentiating MCI (overall accuracy in Japanese subjects is 96.4%).<sup>12</sup> This observation further implies that an abnormal nocturnal BP profile may be a marker for distinguishing very early-stage cognitive decline.

Several limitations of this study warrant mention. First, subjects who underwent MCI screening were not randomly selected from among all medical checkup program participants, and thus the frequency of MCI among study subjects may not completely reflect prevalence in the general community. Second, our study samples are relatively small to identify risk factors with smaller effects. However, a nocturnal BP profile was identified as a risk factor for MCI in this study setting independent of established risk factors including APOE ε4 genotype. Nocturnal BP profile therefore may have substantial power to identify at-risk persons. Third, we did not evaluate brain MRI images due to limited number of subjects who undertaken MRI measurement. We also did not measure neurological parameters. These data may provide further information to assess the clinical significance of nocturnal BP profile.

In conclusion, abnormal nocturnal BP profile was a sensitive marker of MCI in community-dwelling, apparently healthy elderly persons. Early detection of at-risk persons may lead to the prevention of cognitive function degeneration and the onset of dementia.