

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	郭 海燕 (ガオ ハイヤン)
審査委員	主査 上野 修一 副査 前山 一隆 副査 青戸 守 副査 大蔵 隆文 副査 松井 誠司

論文名 高齢者における夜間血圧の異常は軽度認知機能障害と関連する  
審査結果の要旨

### はじめに

認知症は、超高齢社会となっている多くの国の健康問題の一つであり、軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment, MCI) は、健常者と認知症の境界にある状態を指す。記憶障害型 MCI (amnesic MCI, aMCI) は、高齢者の 6-10% を占め、アルツハイマー病の前駆状態とされ、認知症の予防において重要である。高血圧は心血管障害の危険因子であるが、aMCI と心血管障害は、動脈硬化や糖尿病など危険因子を共有しているため、血圧日内変動は、aMCI の危険因子であると予想される。しかしながら、血圧日内変動と認知機能低下の有意な関連についての研究はほとんどない。今回、血圧日内変動と aMCI の関連を、地域の中高齢者において調べ、その関連性を明らかにすることを目的とした。

### 対象者と方法

対象者は、愛媛大学病院抗加齢センターの医学調査プログラムに参加した、認知症がなく、症候性脳血管障害を持たない 144 例の健常中高齢者 (68±7 歳) である。対象者は、aMCI スクリーニング検査および自由行動下血圧モニタリング検査を受けた。aMCI は、コンピューターでの試験によって評価され、血圧日内変動は、日中は 15 分、夜間は 30 分に一度自動血圧測定できるように設計した機器によりモニターされた。血圧日内変動は、夜間の血圧の低下の程度により、極端な血圧低下群 (夜間の収縮期血圧が 20% 以上低下)、血圧低下群 (10-19% 低下)、血圧非低下群 (0-9% 低下)、血圧上昇群 (上昇したものすべて) の 4 群に分けた。また、末梢血から抽出した遺伝子 DNA を用い、Apolipoprotein E4 遺伝子多型を解析した。すべての参加者には書面によるインフォームドコンセントをとっている。

### 結果

極端な血圧低下群、血圧低下群、血圧非低下群、血圧上昇群の割合は、17.4、36.8、34.7、11.1% であった。年齢 ( $p=0.151$ )、性別 ( $p=0.740$ )、body mass index (BMI) ( $p=0.949$ ) による差はなかった。診察室での収縮期血圧 (systolic BP, SBP) は、血圧上昇群、非血圧低下群で、血圧低下群、極端な血圧低下群より有意に高かった ( $151\pm 25$ ,  $139\pm 20$ ,  $133\pm 17$ ,  $131\pm 20$  mmHg,  $p=0.005$ ) が、覚醒時 SBP は、4 つの群で変わりなかった ( $p=0.655$ )。以上より、

夜間血圧パターンは、夜間 SBP の差により決定されると考えられた。そのほかの 4 群における臨床的な差は、血圧上昇群と非血圧低下群では、動脈硬化を示唆する brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) 値が速いことであった ( $p=0.001$ )。

対象者中 38 名 (26.3%) が aMCI と診断された。aMCI 群は有意に高齢であり (74±6 歳, 非 aMCI 群 67±6 歳,  $p=0.025$ )、apoE 遺伝子  $\epsilon 4$  多型を持つものが有意に多かった (36.8, 18.9%,  $p=0.019$ )。診察室 SBP には有意差はなかった ( $p=0.358$ ) が、aMCI と baPWV 値には有意な相関がみられた ( $p=0.001$ )。夜間血圧パターンと aMCI の頻度には、J 字型の関連があった、すなわち、aMCI は、極端な血圧低下群の 32.0%、血圧低下群の 13.2%、非血圧低下群の 29.4%、血圧上昇群の 50.0% に認められた (全体の  $\chi^2$  乗値  $p=0.018$ )。aMCI と関連する因子を多重回帰したところ、異常な夜間血圧パターン群、すなわち、極端な血圧低下群、非血圧低下群、血圧上昇群を合わせたもの (Odds Ratio=3.06 [95% C.I. 1.06-9.93],  $p=0.039$ )、ApoE 遺伝子  $\epsilon 4$  多型を持つもの (Odds Ratio=5.30 [95% C.I. 1.74-17.5],  $p=0.003$ ) が有意な因子と確認された。

## 考察

夜間の血圧変動が初期の認知症の予測因子となると予想したが、今回の結果から、夜間の血圧変動と MCI 頻度に J 字型の関連があることが確認できた。これまで、夜間の血圧変動と無症候性ラクナ梗塞や大脳白質病変との有意な関連が報告され、無症候性脳梗塞が MCI 発症の予測因子となることが報告されている。今回の研究とこれらの結果を合わせると、異常な夜間血圧変動と MCI との関連が説明できると思われる。MCI の頻度は、夜間の血圧上昇群に最も多かった。また、血圧上昇群はやや高齢であり、動脈硬化を反映する baPWV が高かった。動脈硬化は認知障害の進展に関与すると考えられているので、夜間血圧上昇者で MCI が高頻度に起こることは、動脈硬化により起こる大脳血管の異常から説明できるかもしれない。今回の対象者には症候性脳梗塞例は含まれていない。aMCI は、最終的にアルツハイマー病に伸展するとされる。以上からすると、異常な夜間の血圧変動を持つことは、他の認知症ではなく、アルツハイマー病の予測因子かもしれない。異常な夜間血圧変動を持つ場合、aMCI の危険性を示す手がかりになるとと思われる。

本研究に関する公開審査会は平成 25 年 11 月 26 日に行われた。本研究は、地域住民を用いた血圧日内変動と軽度認知機能障害との関連を調べた研究であり、すでに Hypertension Research 33 巻, 32-36 頁, 2010 年に発表されている。内容について口頭で説明後に、委員から、検査での問題点、統計学的手法、夜間の血圧変化の原因、J 字型変化を見出した点、今後の研究方向性など本研究にかかわる技術的・方法論的問題から、結果に基づいた将来の展望まで広範囲に質疑がなされ、申請者は、研究に中心的に関わったものとして、いずれの質疑にも的確に回答した。以上から、審査会委員は一致して本研究が博士 (医学) の学位論文に値するものと結論した。