

中高年齢者の起立性低血圧と認知機能との関連性について

岩原 昭彦 (京都女子大学 発達教育学部, iwahara@kyoto-wu.ac.jp)

The relationship between orthostatic hypotension and cognitive functions in the middle-aged and elderly people
Akihiko Iwahara (Department of Education, Kyoto Women's University, Japan)

Abstract

Few studies have explored the relationship between orthostatic hypotension (OH) and cognition. The aim of this study was to examine the association of OH with cognitive functions and its modification effect by blood pressure status in the middle aged and the older. Participants were 819 community-dwelling middle aged and older persons without dementia. The cognitive functions were measured by means of logical memory test, D-CAT (digit cancellation test), verbal fluency test and MMSE. The OH was defined as a drop of 20 mmHg or more in systolic blood pressure or of 10 mmHg or more in diastolic blood pressure on standing from a seated position. Blood pressure (BP) was used to categorize participants as hypertensives or normotensives. Participants were divided into two OH groups (OH+ and OH-) and two BP groups (hypertensives or normotensives). ANCOVA, using age, sex, education, and usage of antihypertensive drugs as covariate, OH group and BP group as independent variables, and scores on the cognitive tasks as dependent variables, was conducted to investigate the effect of an interaction between OH and BP status. A significant interaction was shown for the score on logical memory test. The score of logical memory test in OH+ group was higher than that in OH- groups in the hypertensives condition. On the contrary, the score of logical memory test in OH+ group was lower than that in OH- groups in the normotensives condition. The conditions under which orthostatic hypotension decreased cognitive functions were discussed.

Key words

orthostatic hypotension, cognitive function, cognitive impairment, elderly people, blood pressure

1. はじめに

起立性低血圧が認知機能の低下と関連するという報告が多数なされている一方で、両者には関連性が認められないという報告も散見する。起立性低血圧は、仰臥位または座位から立位への体位変換にともない、起立3分以内に収縮期血圧が20 mmHg以上低下するか、または収縮期血圧の絶対値が90 mmHg未満に低下、あるいは拡張期血圧の10 mmHg以上の低下が認められた際に診断される(井上他, 2007)。住民全体の罹患率は6~30%で、高齢者に限定すると50%を超えると疫学研究の報告では推定されているものの、患者背景の統一が困難であり、罹患率も一定しない。起立性低血圧には、圧受容器反射の異常等によって引き起こされる心臓血管障害に原因を認めるものなど以外にも複数の病因論が関与している。中でも、神経性起立性低血圧は、ノルエピネフリンが心臓や抹消の組織に不適切に放出されてしまうなどの自律神経系の不全によってもたらされるものである。神経性起立性低血圧は、パーキンソン病患者やレビー小体型認知症患者などの α シヌクレインの蓄積によって生じる神経変性疾患患者に共通して認められる症状である。起立性低血圧の主要な症状は、めまいやふらつき、かすみ目、頭痛、疲労などであるが、失神や転倒などの症状が関連して生じることで日常生活上のQOL (quality of life) が大きく低下する。さらには、起立性低血圧が循環器疾患や脳血管障害を原因とする罹患率を増加させ、ひいては死亡率を

高めることが知られている。

近年、起立性低血圧と認知機能障害との関連性についての研究が盛んに行われるようになってきた。しかしながら、認知症患者には起立性低血圧の有病率が高いという証拠が多く報告されているにも関わらず、起立性低血圧と認知機能との関連性については論争の最中であり、結論が出ていない。これまでに実施された横断研究を概観してみると、起立性低血圧と認知機能との関連性が認められた研究と認められていない研究は約半数ずつである。関連性が認められた研究の中で、認知症のスクリーニング検査であるMMSE (Mini Mental State Examination) や前頭葉機能検査であるFAB (Frontal Assessment Battery) との関連性を報告しているものは少数ではあるが存在する (Aydin, Soysal, & Isik, 2017; Bengtsson-Lindberg et al., 2015; Coutaz, Iglesias, & Morisod, 2012; Frewen, Savva, Boyle, Finnucane, & Kenny, 2014; Otsuka, Cornelissen, Yamanaka, Oinuma, Sasaki, Yamanaka, Okumiya, & Matsubayashi, 2014)。Aydin et al. (2017) は入院患者を、Bengtsson-Lindberg et al. (2015) はメモリークリニックの患者を、Coutaz et al. (2012) は入院患者を対象としており、地域住民を対象とした多くのコホート研究ではMMSEやFABとの関連性が認められていない。地域住民を対象とした研究で起立性低血圧と認知機能との間に関連性が認められているのは、Frewen et al. (2014) と Otsuka et al. (2014) の研究のみである。Frewen et al. (2014) では、高齢者を対象とした大規模な集団ベースのサンプルにおいて、潜在的な交絡因子とは独立して、起立性低血圧が全般的な認知機能の低下と関連することが女性においてのみ認められている。Otsuka et al. (2014) は、地域住民をMMSEの得点

に基づいて、認知機能低群（25～26点）、中群（27～28点）、高群（29～30点）の3群に分割したうえで、起立性低血圧との関連性を検証したところ、低群の起立時の血圧が有意に低下していた。記憶機能および注意機能や遂行機能などのより高次な認知機能を測定することを目的として開発された神経心理学的検査を指標とした研究においても起立性低血圧と認知機能との間に関連性が認められている（Centi et al., 2017; Kim et al., 2012; Peralta et al., 2007）。これらの研究はパーキンソン病の患者を対象としてものものであり、地域住民を対象とした研究で、起立性低血圧と神経心理学検査結果との間に関連性を認めたものは見当たらない。

起立性低血圧と認知機能との関連性を縦断研究によって検証したものを概観してみると、約半数の研究が両者に関連があることを認めている。関連性が認められた研究は、追跡期間が長く、全般的認知機能検査だけでなく、種々の神経心理学検査を用いているものが多かった（Elmstahl & Widerstorm, 2014; Hayakawa et al., 2015; Hung et al., 2017; O'Hara et al., 2017; Wolters et al., 2016）。たとえば、O'Hara et al. (2017) は、地域在住の高齢者を対象に6年間にわたってOHの検査を行い、14年後に神経心理学的評価と脳画像で認知状態を評価した。起立後1分間の座位から起立までの収縮期血圧の変化率である平均収縮期起立血圧反応は、認知状態が正常な人に比べて認知症の人では低いこと、および平均収縮期血圧反応が1ポイント上昇するごとに、認知症診断のオッズは9%低下したことを明らかにした。一方で、追跡期間が短く、全般的認知機能検査のみを用いている研究では、起立性低血圧と認知機能との関連性が認められていない（Curreri et al., 2016; Soennesyn et al., 2014）。Soennesyn et al. (2014) は、軽度～中等度の認知症の高齢者を4年間にわたって追跡調査し、MMSEスコアとCDR（Clinical Dementia Rating）を用いて認知機能の低下を評価したところ、OHの有無と認知機能の低下には関連がないことを明らかにした。

概して、変性疾患患者を対象とした研究では、起立性低血圧が認知機能を低下させる傾向がある、一方で、地域住民を対象とした研究では、起立性低血圧と認知機能との関連性を認めない傾向がある。地域住民を対象とした研究でも、仰臥位高血圧症を合併している場合には起立性低血圧と認知機能が関連することが認められている。地域住民を対象とした研究で、起立性低血圧と認知機能との関連性が一貫して認められない背景として、起立性低血圧症に合併する高血圧症や降圧剤の服用状況が、起立性低血圧と認知機能との関連性に交絡している可能性がある。本研究では、先行研究では考慮されていない高血圧症の発症という要因を独立変数に組み込むことで、起立性低血圧と認知機能との関連性を検証し、両者の関連性についての議論に対するエビデンスを得ることを目的とする。

2. 方法

2.1 対象者

A県で実施した住民健診で起立負荷検査を受診した819

名（平均年齢61.4±10.1歳、男性43.2%）を対象とした。なお、すべての検査に対象者は自主的に参加し、自治体との契約により個人を特定しない研究資料としての使用は許可されているため、対象者とのインフォームドコンセントは得られていたと見なせる。

2.2 課題及び手続き

2.2.1 名古屋大学認知機能検査バッテリー（NU-CAB ver.2）

対象者の高次脳機能を、名古屋大学認知機能検査バッテリー（八田，2004）を使用して個別に測定した。本研究では、名古屋大学認知機能検査バッテリーの一部分を使用した。検査に要した時間は平均して15分であった。

2.2.1.1 MMSE

MMSEは入院患者用の認知障害の測定を目的とした短くかつ標準化された尺度として、BaltimoreのJohns Hopkins大学のFolstein夫妻が開発したものである（Folstein, Folstein, & McHugh, 1975）。MMSEは11の設問からなり、各設問の得点の単純加算がMMSEの総得点（30点）となる。MMSEは総合点が低いほど認知障害の存在が推定できる。

2.2.1.2 D-CAT 検査

情報処理速度および注意機能を測定する検査項目として、D-CAT検査（八田・伊藤・吉崎，2001）を用いた。この検査は、ランダムに配置された一桁の数字の行列の中から、指定された1文字（D-CAT1：第1試行で実施し、抹消する数字は「6」であった）、または3文字（D-CAT3：第2試行で実施し、抹消する数字は「8」と「3」と「7」であった）を1分間にできるだけ早く見落としなく抹消することが求められるものであった。

2.2.1.3 論理的記憶検査

記憶機能を測定する検査項目として、Wechsler記憶検査の論理記憶項目にあたる散文記憶を用いた。対象者は、検査者が読み上げた25個のアイデア・ユニットからなる短文を2回聞いた後に、自由に再生することが求められていた。

2.2.1.4 言語流暢性検査

言語機能を測定する検査項目として、文字流暢性検査と意味流暢性検査を実施した。両検査は、伊藤・八田（2002）の実施手順および採点基準に従って実施された。文字流暢性検査は、「あ」または「か」で始まる普通名詞を1分間にできるだけ多く産出させる課題であった。対象者には「あ」条件か「か」条件のどちらかをランダムに割り振った。意味流暢性検査は、「動物」か「スポーツ」に属する事例を1分間にできるだけ多く産出させる課題であった。対象者には「動物」条件か「スポーツ」条件のどちらかをランダムに割り振った。したがって、対象者は、文字流暢性検査および意味流暢性検査を1つずつ実施することが求められた。なお、文字流暢性検査と意味流暢性検

査の実施順序は対象者間でカウンターバランスされていた。

2.2.2 起立負荷検査

起立負荷検査は座位（1分）、立位（2分）、座位（1分）の簡便法で行った。検査中は、左上腕部より血圧を1分間隔で測定した。測定と解析はきりつ名人（クロスウェル社）を用いて行った。座位時と比較して立位時に収縮期血圧（SBP）が20 mmHg以上もしくは拡張期血圧（DBP）が10 mmHg以上低下した対象者を起立性低血圧群（以後、OH+群）、低下しなかった対象者を非起立性低下群（以後、OH-群）とした。

3. 結果

3.1 対象者の属性

住民健診を受診した819名のうち、OH+群は169名、OH-群は650名であった（表1参照）。OH+群の方がOH-群よりも平均年齢が高かった（ $t(817) = 4.02, p < .001$ ）。同様に、教育歴はOH+群の方が低いことが（ $t(817) = 4.71, p < .001$ ）、収縮期血圧はOH+群の方が高いことが（ $t(814) = 7.62, p < .001$ ）、拡張期血圧はOH+群の方が高いことが（ $t(814) = 4.78, p < .001$ ）明らかとなった。収縮期血圧と拡張期血圧の両方あるいはどちらかが140 mmHg/90 mmHg以上の場合、高血圧と判定した。高血圧と判定された割合はOH+群の方が高かった（ $\chi^2(1) = 26.77, p < .001$ ）。降圧剤の使用率についてもOH+群の方が高かった（ $\chi^2(1) = 16.53, p < .001$ ）。一方で、男性と女性の割合およびMMSE得点については、OH+群とOH-群とに違いは認められなかった。

3.2 起立性低血圧と認知機能との関連性

高血圧の要因を考慮したうえで起立性低血圧と認知機能との関連性を検討するために、起立性低血圧と高血圧を独立変数、認知機能検査における各種の課題遂行成績を従属変数、年齢と性別、教育歴、降圧剤の服薬状況を共変量とした二要因の共分散分析を実施した。結果を表2に示す。なお、分析に際して、MMSEの得点が23点以下で認知機能低下が疑われる対象者（15名）を除外したため、分析対象者は804名であった。なお、壮年群（65歳未満）と高齢群（65歳以上）とに対象者を層化し、年齢を要因とした三要因共分散分析を実施したが、年齢群によって結果のパターンに違いは認められなかったため、以下では、年齢群を要因としない二要因共分散分析の結果のみ記述することにした。

3.2.1 D-CAT1

D-CAT検査の1文字抹消条件における作業量に対して、年齢と性別、教育歴、降圧剤の服薬状況を共変量とした2（起立性低血圧：OH+ / OH-）× 2（高血圧：あり / なし）の2要因共分散分析を実施した。分析の結果、起立性低血圧および高血圧の主効果（ $F(1, 798) = 0.19, n.s.$; $F(1, 798) = 0.66, n.s.$ ）も交互作用（ $F(1, 798) = 0.02, n.s.$ ）も有意でなかった。起立性低血圧や高血圧と1文字抹消検査との関連性は認められなかった。

3.2.2 D-CAT3

D-CAT検査の3文字抹消条件における作業量に対して、年齢と性別、教育歴、降圧剤の服薬状況を共変量とした2（起立性低血圧：OH+ / OH-）× 2（高血圧：あり / なし）の2要因共分散分析を実施した。分析の結果、起立

表1：各群における対象者の属性

	OH- ($n = 650$)	OH+ ($n = 169$)	p value
年齢（歳）	59.69 ± 10.05	63.08 ± 10.23	<.001
男性（%）	42.31	47.34	<i>n.s.</i>
教育歴（年）	11.57 ± 2.06	10.64 ± 2.64	<.001
収縮期血圧（mmHG）	122.94 ± 15.99	133.47 ± 15.69	<.001
拡張期血圧（mmHG）	72.49 ± 9.91	76.59 ± 9.60	<.001
高血圧（%）	14.48	31.74	<.001
降圧剤の使用（%）	26.74	42.61	<.001
MMSE（点）	27.91 ± 2.23	27.71 ± 2.10	<i>n.s.</i>

表2：各群における認知機能検査成績

	高血圧症なし		高血圧症あり		p value
	OH- ($n = 547$)	OH+ ($n = 112$)	OH- ($n = 93$)	OH+ ($n = 52$)	
D-CAT1	293.34 ± 66.83	285.93 ± 74.44	282.49 ± 71.83	285.46 ± 60.88	<i>n.s.</i>
D-CAT3	184.63 ± 42.38	185.17 ± 41.08	178.80 ± 41.22	181.42 ± 38.40	<i>n.s.</i>
論理的記憶	15.03 ± 4.60	14.11 ± 4.36	13.58 ± 4.61	15.37 ± 4.30	<.01
文字流暢性	8.64 ± 3.57	8.40 ± 3.50	7.63 ± 3.30	8.00 ± 3.73	<i>n.s.</i>
意味流暢性	14.17 ± 4.07	13.73 ± 3.87	13.61 ± 4.73	13.90 ± 4.35	<i>n.s.</i>

性低血圧および高血圧の主効果 ($F(1, 798) = 1.06, n.s.$; $F(1, 798) = 0.06, n.s.$) も交互作用 ($F(1, 798) = 0.10, n.s.$) も有意でなかった。起立性低血圧や高血圧と3文字抹消検査との関連性は認められなかった。

3.2.3 論理的記憶検査

口頭自由再生数に対して、年齢と性別、教育歴、降圧剤の服薬状況を共変量とした2(起立性低血圧: OH+ / OH-) × 2(高血圧: あり / なし) の2要因共分散分析を実施した。分析の結果、起立性低血圧および高血圧の主効果 ($F(1, 798) = 2.23, n.s.$; $F(1, 798) = 0.90, n.s.$) は有意でなかったが、交互作用 ($F(1, 798) = 6.73, p < .01$) は有意であった。ボンフェローニ法による下位検定の結果、高血圧がある対象者においては、OH+ 群の方がOH- 群よりも記憶成績が高くなること、高血圧がない対象者においては、OH+ 群の方がOH- 群よりも記憶成績が低くなること、高血圧を発症しているか否かで、起立性低血圧と認知機能との関連性が逆転することが示された。

3.2.4 文字流暢性検査

文字流暢性検査における生成語数に対して、年齢と性別、教育歴、降圧剤の服薬状況を共変量とした2(起立性低血圧: OH+ / OH-) × 2(高血圧: あり / なし) の2要因共分散分析を実施した。分析の結果、起立性低血圧および高血圧の主効果 ($F(1, 798) = 0.79, n.s.$; $F(1, 798) = 1.28, n.s.$) も交互作用 ($F(1, 798) = 0.27, n.s.$) も有意でなかった。起立性低血圧や高血圧と文字流暢性検査との関連性は認められなかった。

3.2.5 意味流暢性検査

意味流暢性検査における生成語数に対して、年齢と性別、教育歴、降圧剤の服薬状況を共変量とした2(起立性低血圧: OH+ / OH-) × 2(高血圧: あり / なし) の2要因共分散分析を実施した。分析の結果、起立性低血圧および高血圧の主効果 ($F(1, 798) = 0.79, n.s.$; $F(1, 798) = 0.10, n.s.$) も交互作用 ($F(1, 798) = 0.27, n.s.$) も有意でなかった。起立性低血圧や高血圧と意味流暢性検査との関連性は認められなかった。

4. 考察

本研究の目的は、高血圧症の発症状況を考慮したうえで、起立性低血圧と認知機能との関連性を検証することであった。論理的記憶検査の成績においてのみ、起立性低血圧と高血圧との交互作用を認めた。高血圧症がある場合では、OH+ 群の方がOH- 群よりも記憶成績が高く、高血圧症がない場合では、OH+ 群の方がOH- 群よりも記憶成績が低くなること、高血圧症を発症しているか否かで、起立性低血圧と認知機能との関連性が逆転することが示唆される結果となった。くわえて、これらの結果は、高齢群と壮年群で違いが認められなかった。

起立性低血圧は、仰臥位に比べて直立姿勢において、持続的な血流の低下が認められる疾患であり、その有病率は地域住民で6～30%、老人施設では50%以上だと言われている (Frewen et al., 2014)。本研究における有病率は21%であり、Frewen et al. (2014) の見解と一致している。起立性低血圧の症状には、ふらつき、めまい、目のかすみ、脱力感、疲労感、吐き気、動悸、震え、頭痛、首の痛みなどがあり、それにともなって失神、転倒、怪我の可能性も高くなる。起立性低血圧を有する高齢者の約30%は無症状であるが、生活の質を低下させることにくわえて、心血管障害や脳血管障害、死亡のリスクが高まることが知られているために、早期に処置することが求められる。高齢者の起立性低血圧の発症率が高いことから、認知機能の低下や認知症の発症との関連についても盛んに検証がなされているものの、一致した見解は得られていない。

本研究では、高血圧症を発症している場合には、起立性低血圧をとともう対象者の記憶成績が高くなることを明らかにした。Yap et al. (2008) は、中国人の高齢者を対象としたコホート研究で、高血圧症を発症している場合、起立性低血圧症者は血圧が正常の者よりも、認知機能障害のオッズが低下することを明らかにした。彼らは対象者を低血圧、正常、高血圧の3群に分割し、各群において起立性低血圧が認知機能障害と関連するかを検討した。低血圧で起立性低血圧がある対象者は、起立性低血圧がない対象者よりも認知機能障害を引き起こす可能性が4倍高かった一方で、高血圧で起立性低血圧のある対象者は、認知機能障害を引き起こす可能性が半分になった。血圧が正常な対象者は、起立性低血圧が認知機能障害と関連しなかった。Yap et al. (2008) の研究と本研究とは、類似した結果が認められている。MMSE得点を用いたYap et al. の研究と論理的記憶検査を用いた本研究ではアウトカムが違っていたものの、高血圧症の対象者が起立性低血圧を伴う場合に遂行成績が向上する点は類似している。Yap et al. が指摘するように、高血圧症の参加者は、降圧剤を使用していることが多く(本研究においても、約43%の対象者が服用していた)、降圧剤の副作用として起立性低血圧を引き起こしている可能性が考えられる。高血圧症の参加者が治療をした結果として起立性低血圧が併発されていたとすれば、当該の対象者で記憶成績が向上したのは、降圧剤の服用による効果であるかもしれない。カルシウム拮抗薬やアンジオテンシン系に作用するような降圧剤の服用が神経保護作用をもたらすこと、あるいは、降圧剤によって脳灌流圧が低下することで大脳の機能が回復することを考慮すると (Rawlings et al., 2018)、高血圧症がある対象者が起立性低血圧を合併していた場合に記憶成績が向上していたことを説明できる。しかしながら、本研究では降圧剤の服用状況を調整した後も、効果が有意なものとして残っていたことは注目に値する。降圧剤の効果以外のメカニズムが働いている可能性も考えられるため、今後のさらなる検証を重ねる必要がある。

高血圧症を発症していない場合においては、起立性低

血圧をとまう対象者の記憶成績が低下することが本研究でも明らかになった。起立性低血圧が認知機能障害を引き起こすメカニズムとしては、①繰り返される脳内低灌流、②仰臥位脳血流の局所パターンの変化、③仰臥位高血圧、④白質病変、⑤コリン作動性およびアドレナリン作動性脳血管調整機能の低下、⑥大脳皮質および皮質下の α シヌクレインの蓄積との相乗効果が考えられている (Robertson et al., 2019)。具体的には、Iseli et al. (2019) が起立性低血圧と認知機能低下との関連性が生じるメカニズムについての仮説を以下のように提唱している。全身血圧の急激な変化に対して、脳循環は脳自動調節によって維持されるのだが、直立傾斜時の脳血流研究では、健康高齢者とアルツハイマー型認知症患者の両方で、起立性低血圧における前頭部の脳血流量の低下が確認されている。また、収縮期血圧の急激な変化は、遂行成績の低下と関連しており、特に、起立性低血圧とパーキンソン病患者における認知課題の遂行成績の悪化との関連性が多く報告されている。これらの研究の成果から、起立性低血圧における脳血流変化が認知機能に影響を与えるという仮説が支持されると考えられる。また、脳への血流の低下は、皮質下梗塞や白質病変につながる可能性があるとともに、アミロイド β の沈着とも関与している可能性がある。起立性低血圧が記憶成績を低下させるのは、脳血流の調節障害が生じることで、無症候性脳梗塞や深部白質病変が生じることによることが示唆される。

認知症のスクリーニング検査のみが認知機能の指標として使用されているという Yap et al. (2008) の研究の問題点は、神経心理学検査バッテリーを使用した本研究では改善されている。しかしながら、起立性低血圧と認知機能との関連性を検証した過去の研究において、遂行機能検査の成績と起立性低血圧とが強く関連することが認められているにも関わらず (Allcock et al., 2006; Robertson et al., 2016)、本研究では注意機能検査や遂行機能検査では彼らの研究結果を追認できなかった。起立性低血圧がある対象者の脳血流量が低下し、白質病変（特に前頭葉において）を引き起こすことが、認知機能、特に注意機能や遂行機能を低下させる原因だと考えられている (Ballard et al., 2000; Colloby et al., 2011)。起立性低血圧と注意機能や遂行機能といった前頭葉機能との関連性がなぜ認められなかったのかについては更なる検証が必要であろう。

多くのコホート研究が明らかにしているのは、起立性低血圧が認知症を発症するリスクを増大させることである。それらの研究では、拡張期血圧よりも収縮期血圧の調節が認知機能障害と強く関連していることや、起立性低血圧が重度になるほどリスクが高くなることが明らかにされている。起立性低血圧が認知機能障害の発症や進行に与える影響は、生活の質を大きく低下させるものであるために、そのメカニズムを解明することは急務である。しかしながら、多くの研究で使用されている認知機能評価や認知機能障害の発症に関する指標は MMSE のような全般的認知機能をスクリーニングするものであり、包括的に認知機能を評価するツールを用いた研究は未だ少

数しか実施されていない。また、起立性低血圧の変化と種々の認知機能の変化との関連性を検証した縦断研究も十分に実施されていない。起立性低血圧は、無症状であることも多いために、高齢者の認知機能の低下を防止するためには、日常的に起立性低血圧を評価することが重要であると考えられる。認知症の発症に関わる危険因子を簡便な生理学的指標と行動科学的指標に求めていくことは、認知症の早期発見・早期介入のためには重要である。このことを推進するためにも、起立性低血圧と認知機能との関連性を今後も詳細に検討する必要がある。

謝辞

本研究は科学研究費補助金（研究代表者：岩原昭彦、基盤研究（C）課題番号：20K03426）および平成30年度京都女子大学研究用機器備品助成の交付を受けて実施された。

引用文献

- Allcock, L. M., Kenny, R. A., Mosimann, U. P., Tordoff, S., Wesnes, K. A., Hildreth, A. J., & Burn, D. J. (2006). Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: Association with cognitive decline? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21 (8), 778-783.
- Aydin, A. E., Soysal, P., & Isik, A.T. (2017). Which is preferable for orthostatic hypotension diagnosis in older adults: Active standing test or head-up tilt table test? *Clinical Interventions in Aging*, 12, 207-212.
- Ballard, C., O'Brien, J., Barber, B., Scheltens, P., Shaw, F., McKeith, I., & Kenny, R. A. (2000). Neurocardiovascular instability, hypotensive episodes, and MRI lesions in neurodegenerative dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 442-445.
- Bengtsson-Lindberg, M., Larsson, V., Minthon, L., Wattmo, C., & Londos, E. (2015). Lack of orthostatic symptoms in dementia patients with orthostatic hypotension. *Clinical Autonomic Research*, 25 (2), 87-94.
- Centi, J., Freeman, R., Gibbons, C. H., Nearing, S., Canova, A. O., & Cronin-Golomb, A. (2017). Effects of orthostatic hypotension on cognition in Parkinson disease. *Neurology*, 88, 1, 17-24.
- Colloby, S. J., Vasudev, A., O'Brien, J. T., Firbank, M. J., Parry, S. W., & Thomas, A. J. (2011). Relationship of orthostatic blood pressure to white matter hyperintensities and subcortical volumes in late-life depression. *British Journal of Psychiatry*, 199 (5), 404-410.
- Coutaz, M., Iglesias, K., & Morisod, J. (2012). Is there a risk of orthostatic hypotension associated with antihypertensive therapy in geriatric inpatients? *European Geriatric Medicine*, 3 (1), 1-4.
- Curreri, C., Giantin, V., Veronese, N., Trevisan, C., Sartori, L., Musacchio, E., Zambon, S., Maggi, S., Perissinotto, E., Corti, M. C., Crepaldi, G., Manzato, E., & Sergi, G. (2016).

- Orthostatic changes in blood pressure and cognitive status in the elderly: The Progetto Veneto Anziani study. *Hypertension*, 68 (2), 427-435.
- Elmstahl, S. & Widerstrom, E. (2014). Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skane. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 1993-2002.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Minimal state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Frewen, J., Savva, G. M., Boyle G., Finncane, C., & Kenny, R. A. (2014). Cognitive performance in orthostatic hypotension: Findings from a nationally representative sample. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62 (1), 117-122.
- 八田武志 (2004). 住民検診を対象とした認知機能検査バッテリー (NU-CAB) 作成の試み. 人間環境学研究, 2, 15-20.
- 八田武志・伊藤保弘・吉崎一人 (2001). D-CAT (注意機能スクリーニング検査) 使用手引き. ユニオンプレス.
- Hayakawa, T., McGarrigle, C. A., Coen, R. F., Soraghan, C. J., Foran, T., Lawlor, B. A., & Kenny, R. A. (2015). Orthostatic blood pressure behavior in people with mild cognitive impairment predicts conversion to dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63 (9), 1868-1873.
- Huang, H., Zheng, T., Liu, F., Wu, Z., Liang, H., & Wang, S. (2017). Orthostatic hypotension predicts cognitive impairment in the elderly: findings from a cohort study. *Front. Neurology*, 8, 121.
- 井上博・相澤義房・安部治彦・古賀義則・小林洋一・住友直方・高瀬凡平・鄭忠和・中里祐二・中野起・西崎光弘・堀進悟・松崎益徳・宮武邦夫・尾辻豊・河野律子・清水昭彦・鈴木昌・住吉正孝・濱崎秀一・水牧功一・宮武論・安田正之・山田典一・渡辺則和・奥村謙・島田和幸・竹下彰・杉本恒明・山口徹 (2007). 失神の診断・治療ガイドライン. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 71, 1049-1101.
- Iseri, R., Nguyen, V. T. V., Sharmin, S., Reijnierse, E. M., Lim, W. K., & Maier, A. (2019). Orthostatic hypotension and cognition in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Experimental Gerontology*, 120, 40-49.
- 伊藤恵美・八田武志 (2002). 日本人の言語流暢性—日本語版言語流暢性テストの標準化について—. 情報文化研究, 15, 81-96.
- Kim, J. S., Oh, Y. S., Lee, K. S., Y. I., Yang, D. W., & Goldstein, S. (2012). Association of cognitive dysfunction with neuro-circulatory abnormalities in early Parkinson disease. *Neurology*, 79 (13), 1323-1331.
- O'Hare, C., Kenny, R. A., Aizenstein, H., Boudreau, R., Newman, A., Launer, L., Satterfield, S., Yaffe, K., Rosano, C., Health ABC Study (2017). Cognitive status, gray matter atrophy, and lower orthostatic blood pressure in older adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57 (4), 1239-1250.
- Otsuka, K., Cornelissen, G. C., Yamanaka, T., Oinuma, S., Sasaki, J., Yamanaka, G., Okumiya, K., & Matsubayashi, K. (2014). Comprehensive geriatric assessment reveals sleep disturbances in community-dwelling elderly adults associated with even slight cognitive decline. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62 (3), 571-573.
- Peralta, C., Stampfer-Kountchev, M., Karner, E., Köllensperger, M., Geser, F., Wolf, E., Seppi, K., Benke, T., Poewe, W., & Wenning, G. K. (2007). Orthostatic hypotension and attention in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Neural Transmission*, 114 (5), 585-588.
- Rawlings, A. M., Juraschek, S. P., Heiss, G., Hughes, T., Meyer, M. L., Selvin, E., Sharrett, A. R., Windham, B. G., & Gottesman, R. F. (2018). Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology*, 91 (8), e759-e768.
- Robertson, A. D., Espay, S., Merola, A., Camicioli, R., Lang, A. E., & Mesellis, M. (2019). Orthostatic hypotension and dementia incidence: Links and implications. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 2181-2194.
- Robertson, A. D., Messner, M. A., Shirzadi, Z., Kleiner-Fisman, G., Lee, J., Hopyan, J., Lang, A. E., Black, S. E., MacIntosh, B. J., & Masellis, M. (2016). Orthostatic hypotension, cerebral hypoperfusion, and visuospatial deficits in Lewy body disorders. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, 80-86.
- Sonnesyn, H., Nilsen, D. W., Rongve, A., Nore, S., Ballard, C., Tysnes, O. B., & Aarsland, D. (2009). High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28 (4), 307-313.
- Yap, P. L. K., Niti, M., Yap, K. B., & Ng, T. P. (2008). Orthostatic hypotension, hypotension and cognitive status: early comorbid markers of primary dementia? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26 (3), 239-246.
- Wolters, F. J., Mattace-Raso, F. U. S., Koudstaal, P. J., Hofman, A., M., Ikram, A., & Heart Brain Connection Collaborative Research Group (2016). Orthostatic hypotension and the long-term risk of dementia: A population-based study. *PLoS Medicine*, 13 (10), e1002143.

(受稿：2022年5月20日 受理：2022年6月9日)