

寄稿

高齢者の降圧治療と認知症

茂木正樹¹¹ 愛媛大学大学院医学系研究科 薬理学

Efficacy of Antihypertensive Treatment on Dementia in Older People

Masaki Mogi¹¹Department of Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine

和文要約

著増する認知症への対策が急がれている。高齢者の認知症はアルツハイマー病や血管認知症が混在する混合性認知症が多く、血管性要因が関与することから若年期の生活習慣病との関連が唱えられている。中年期の高血圧は血管障害を誘導して将来の認知症との関連が疫学的に示されているが、高齢期での高血圧が認知症に与える影響についてはよくわかっていない。SPRINT 試験は標準的な降圧治療よりも、より厳格な降圧治療群において、心血管合併症や生命予後が改善されることを証明したが¹、認知症との関連も解析され、75歳以上の高齢者においても厳格な降圧により軽度認知機能障害（MCI）の発症が有意に抑制されることがわかった。また脳や海馬の容量は減少するものの脳血流が増加すること、こうした脳への影響は腎機能障害と関連があることもわかってきた。一方で、血圧変動性がある高齢者ではその効果が見られなくなること、心房細動を有する高齢者では厳格降圧群でむしろ認知機能が悪化することなど、特定の高齢者では厳格な降圧がデメリットになることが示されている。以前より、認知機能低下患者において交感神経系の活性化が見られることが報告されている。厳格な降圧治療により、しっかりと降圧されかつ交感神経系の活性も適切に抑制された高齢者では認知症の進行が抑えられる可能性があるが、血圧の変動が大きいと潜在的な低血圧による脳への血流低下状態が誘導され、認知機能の低下につながると考察する。このように、高齢者の降圧治療については過度の血圧低下がないかに注意する必要があるが、老若男女を問わず、高血圧患者は少なくとも140/90mmHg以下の標準的治療目標値は達成されなくてはならない。しかし、多くの降圧薬が存在するにもかかわらず実際の高血圧の治療管理率は低く、将来の認知症患者を減らすために、適切な降圧療法が望まれる。

Key words: 認知症, 高血圧, 降圧薬, 血管障害, 交感神経

はじめに

人生100年時代を迎え、認知症を含めたフレイルへの適切な介入による高齢者の健康寿命の延伸が求められている。高血圧などの生活習慣病は血管障害を惹起し、脳においては虚血性・出血性障害を起こすだけでなく、慢性虚血を誘導し、高齢者の認知症に関与することがわかってきた。特に中年期の高血圧は将来に認知症の危険因子になることが疫学的にも証明されてきていることから、若年時より将来の心血管病を予防する対策が有用であると考えられる。しかし、降圧薬による適切な血圧管理が、高齢者における認知症の予防に実際に寄与するかについての介入試験は難しく、降圧薬が認知症予防薬として作用するかは証明されていない。一方で、高齢者の高血圧患者においては脳血流の自動調節能が低下していると考えられ、低血圧により脳の虚血が誘発され、降圧療法により認知症をかえって増加することも危惧されて

いる。こうしたことから、高齢者における降圧治療については難しい側面があるのが実際である。

高齢者の認知症とは

高齢者では、アルツハイマー病と血管性認知症を共に合併する混合型認知症（mix dementia）の割合が増加する。また、最近の基礎研究や疫学研究からも、アルツハイマー病の発症や進展要因に脳血管障害の関与が示唆されることから、高齢者で認められる認知症は、各人の生活上の様々なイベント、特に生活習慣病によって積み重なった病態（重荷：burden）の蓄積による最終結果であると考えられている（図1）¹。特に動脈硬化や小血管病などの血管障害が及ぼす影響が大きいことから、中年期の高血圧が将来に高齢者の認知症の危険因子であると疫学的に示されて久しく²、アメリカ心臓病学会から発表された高血圧と認知症に関する声明（statement）

連絡先：茂木正樹 〒791-0216 愛媛県東温市志津川454 e-mail：mmogi@m.ehime-u.ac.jp

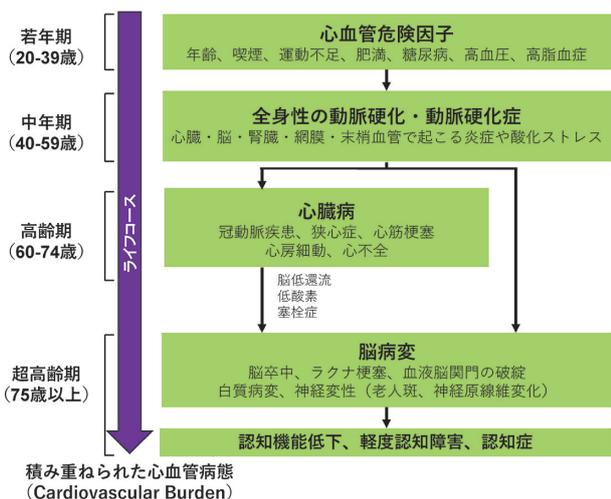


図1 高齢者認知症はライフコースに伴った心血管病態の集積した最終結果である (文献1より筆者作成)

でも、「中年期の高血圧が老年期の認知機能に有害な影響を与えるという強いエビデンスはある」とされている³⁾。

アルツハイマー病の根本的な治療薬が未だないことや血管性認知症の治療は予防しかないことなどからも、認知症の治療に関しては予防と早期発見に力点が置かれており、高血圧と認知症に関連したPubMedでの論文報告は近年著増している(図2)。

一方で、高齢期の高血圧が認知症を誘導・進展する危険因子となるかについてはよくわかっておらず、長期にわたる介入試験は難しい。いくつかの降圧治療の介入試験の副次評価項目として検討されている認知機能への結果を見ることである程度の効果が予測されるが、今後も証明されるのは難しい状況である。

最近の降圧に関するトピックとしては、どれだけ厳格に血圧を下げるべきかということで、厳格な降圧による臓器効果を証明したThe Systolic blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) 研究やStrategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients (STEP) 研究などの報告から、ガイドラインで推奨されるよりもさらに厳格な降圧治療による心血管イベントの抑制効果が報告されている。これらの報告において、高齢者の血圧管理と認知機能についての報告も散見される。そこで、こうした研究に関連した二次解析の結果の報告を参考にして、高齢者において厳格な治療を行った場合の認知機能への影響について概説する。

SPRINT 研究と認知症に関連した報告

SPRINT 研究は高血圧治療に非常に大きなインパクトを与えた研究で2015年に *New England Journal of Medicine* に掲載された⁴⁾。2型糖尿病、脳卒中の既往、高度の腎臓病、症候性の心不全患者を含まない9,361人

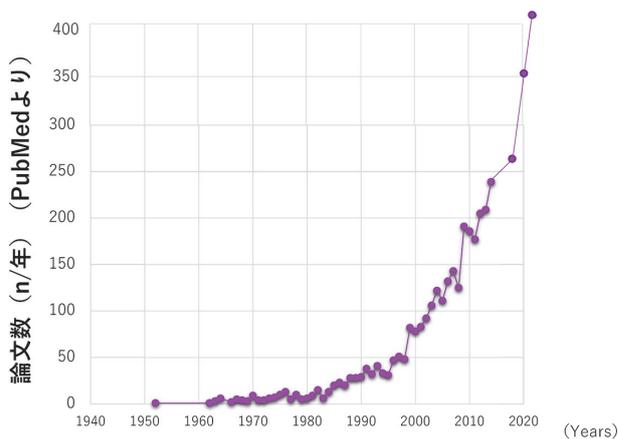


図2 高血圧と認知症に関連する論文報告の推移 (PubMedの検索より筆者作成)

において、収縮期血圧を140mmHg未満へ降圧した群(標準治療群)と、120mmHg未満へ降圧した群(厳格降圧群)の2群で比較したところ、厳格降圧群で心血管合併症や生命予後が改善されることが示された。さらに75歳以上の高齢者に限っても厳格降圧群の方が予後へのよい効果が認められた。認知機能に関してはSPRINT-Memory and cognition IN Decreased Hypertension (MIND) 試験として、2,921人を対象とした検討結果が報告され、厳格降圧群において軽度認知機能障害(mild cognitive impairment; MCI)の発症を有意に減少させた(hazard ratio (HR), 0.85; 95% confidence interval (CI), 0.74-0.97)⁵⁾。さらにMCIの中でもアルツハイマー病への移行が最も多いとされるamnesicやmulti-domain subtype MCIにおいて特にリスク減少効果が認められた⁶⁾。一方で、ほぼ確実な認知症(probable dementia; PD)のリスク軽減は認められなかった(HR, 0.83; 95% CI, 0.67-1.04)。SPRINT-MIND 試験は高齢者に限った検討ではないため、年齢別の比較もされているが、75歳以上の高齢者と75歳未満の対象者とは特に効果に差は認められなかった。以上より、高齢者で危惧される厳格な降圧に伴った認知症の進行は否定された⁷⁾。

SPRINT および SPRING-MIND 試験においては、MRIによる脳の容量(total brain volume; TBV)や大脳白質病変(white matter lesion; WML)の変化についても検討されている。結果は、厳格降圧群ではTBVが減少するものの(群間差, -3.7 cm^3 ; 95% CI, -6.3 to -1.1), WMLの増加は抑制されることが示された(群間差, -0.54 cm^3 ; 95% CI, -0.87 to -0.20)⁸⁾。また、海馬の容積についても厳格降圧群で有意な減少を示した(群間差, -0.033 cm^3 ; 95% CI, -0.062 to -0.003)⁹⁾。この差について、腎機能の影響が示唆されている。eGFRが $60\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 未満の群では、厳格降圧群でWMLとTBVが共に減少傾向を示し、尿中アルブミ

ン/クレアチニン比が 30 mg/g を超える参加者 151 人の検討では、WML は変わらないものの、TBV の有意な減少が認められた¹⁰⁾。一方、アルツハイマー病初期のアミロイドβに関連した神経障害を示すマーカーであるニューロフィラメント L (Neurofilament light chain L; NfL) は厳格降圧群で増加したが¹¹⁾、この関連は血圧ではなく腎機能で補正をかけると弱くなった¹²⁾。さらに、興味深いことに脳血流量を測定した 547 人の対象者において、標準治療群では全脳血流量は変化しなかったにもかかわらず (37.96 to 37.12; difference, -0.84; 95% CI, -2.30 to 0.61 mL/100 g/min)、厳格降圧群では血流量が増加していた (38.90 to 40.36; difference, 1.46; 95% CI, 0.08-2.83 mL/100 g/min)。また、灰白質、白質、脳室周囲白質の血流量も厳格降圧群で脳血流が増加した (図 3)¹³⁾。さらに興味深いことには心血管疾患の既往を有する参加者において、より顕著な脳血流量の増加が認められたとされる。以上の結果を図 4 にまとめる。厳格な降圧は、標準的な降圧に比べて脳の形態学的変化には利点を示さなかったが、脳血流を増やすなど、虚血性変化には進展の抑制効果があると考えられた。また、この影響は腎機能との関連が示唆された。なお、前述の脳血流増加の報告においては、腎臓病変の有無には関わらず、厳格降圧群では脳血流は増加の傾向が認められたことは付記しておきたい¹⁰⁾。こうしたことから、厳格な降圧を行うことによって必ずしも脳の萎縮が抑制されるわけではなく、血流の改善効果が有意に働いた可能性がある。厳格降圧群ではどのような検討群でも WML の増加が抑制されることは一貫しており、WML が 1 年当たり 1 cm³ 増加するごとに、持続する認知機能の障害リスク

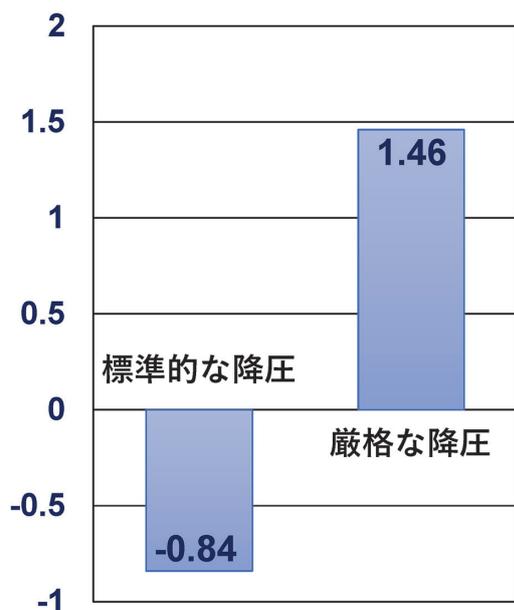


図 3 厳格降圧群では脳血流が増加し、標準治療群では低下した (文献 13 を基に筆者作成: 547 人を 4 年間フォローアップした結果)

が 94% 増加することも報告されていることから¹⁴⁾、厳格降圧群における WML の増加の抑制効果が MCI の進行抑制に関係している可能性がある。

認知症進展抑制に影響を与えた群

しかし一方で、厳格降圧群での効果はある群では見出されなかった。それは収縮期血圧の変動性 (blood pressure variability; BPV) が大きい場合と心房細動を有している場合である。de Havenon らのグループは BPV が大きい群では MCI から PD への発症頻度が著しく高くなることを示し (lowest BPV vs. highest BPV, HR, 1.69; 95% CI, 1.25-2.28)、厳格降圧群と標準降圧群での差はなくなる。つまり、平均血圧とは無関係に血圧変動性が重要であることがわかる^{15,16)}。この論文では BPV の増大が動脈硬化を促進して間欠的な脳低環流を誘導した可能性や、低血圧の影響が考察されている。いまのところ、過剰降圧による大脳白質病変の増悪を確認した報告はないようだが、BPV の増大が微小脳梗塞や白質病変、ウィリス輪のアテローム性動脈硬化などの血管病理や神経原線維変化を増大させることが報告されている¹⁷⁾。積極的な降圧により、平均 75 歳の高齢者において、全灰白質の脳血流が増加することも報告されており¹⁸⁾、その理由として積極的な血圧低下により、脳血流の増加に加えて脳血流の自動調節能曲線が上方および左方に移動することが示唆されている。

一方、ベースラインで心房細動を有していた 778 人と有していない 8,583 人における検討では、厳格降圧群においては、心房細動を合併しない患者の PD リスクは減少したが (HR, 0.75; 95% CI, 0.60-0.95)、心房細動を有する患者の PD リスクは逆に増加した (HR, 2.22; 95% CI, 1.03-4.80)¹⁹⁾。この論文の考察では、心房細動による心拍出量や脳灌流の低下、低血圧が誘導されやす

	厳格な降圧 MCIリスク↓, PDリスク→	標準的な降圧
全脳容積	腎機能に依存 ↓ ↓	↓
海馬容積	↓ ↓	↓
白質病変	腎機能に依存 ↑	↑ ↑
ニューロフィラメントライトチェーン L	腎機能に依存 ↑ ↑	↑
脳血流	心血管疾患の既往者ほど増加 腎機能とは関連なし ↑	↓

図 4 厳格な降圧が脳に与える効果の要約 (文献 8 ~ 12 を基に筆者作成)

いことや血管系疾患の既往が高いことなどが要因として挙げられているが、実際にこの研究では厳格降圧群において心房細動の有無で、低血圧や失神、脳卒中のリスクに有意な相互作用は観察されなかったという。

厳格な降圧群において血圧変動性が大きい場合や心房細動を有する場合に認知機能低下の抑制効果がない理由として、個人的な考察ではあるが、交感神経の亢進の影響があるのではないかと考察する。認知症患者では自律神経のバランスが乱れていることが報告されている。例えば、古い報告ではあるが、アルツハイマー病患者では交感神経の亢進と副交感神経の減弱が認められる²⁰⁾。また、MCI患者においては自律神経のバランス不全が認められる²¹⁾。Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC)試験において、中年期の安静時心拍数の上昇が、認知機能の低下と認知症の発症に関連を示したことが報告されている²²⁾。さらに、Framingham研究からは、自律神経のバランス不全は、特に高齢の男性において認知症を進展させることが最近報告されている²³⁾。BPVの増大は交感神経亢進の影響を示唆しているとも考えられ²⁴⁾、心房細動においても交感神経系の活性化とその変調に関連していることは既知であろう²⁵⁾。交感神経の活性化は脳血管収縮および脳血流減少作用を有する²⁶⁾。高血圧患者すべての交感神経が活性化しているわけではないが²⁷⁾、高齢者における認知症予防のためには、厳格降圧を意図して十分に使用された降圧薬治療により、交感神経系がしっかりと抑制された効果によるものではないかと考察される²⁸⁾。

低血圧と認知症

前述のARIC研究において4,761人を対象に24年間の経過を追ったところ、正常血圧が維持された対照群と比較して、中年期と高齢期に高血圧である群で1.49倍、中年期に高血圧で高齢期に低血圧である群で1.62倍、認知症になる危険性が高くなると報告されている²⁹⁾。ま

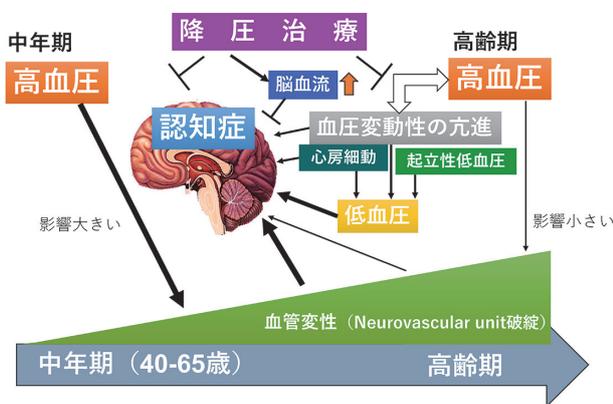


図5 血圧と認知症についての概念図 (筆者作成)

↓：増強を示す。↑：抑制を示す。矢印の太さは関連性の大きさを表す。

た、Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)研究からは、超高齢者で起立性高血圧があると認知機能低下の危険因子であることが見出されている³⁰⁾。特に起立性低血圧には診断されないものの、症状を伴う潜在的起立性低血圧患者の方が、起立性低血圧と診断された患者よりも認知機能低下のリスクが高かったことは興味深い。したがって、厳格降圧群において、BPVの大きな群や心房細動などにより、起立性低血圧のクライテリアは満たさなくても、潜在的な低血圧を来しており、認知症の危険性が高くなっていった可能性もある。図5に中年期と高齢者での血圧が認知機能に与える影響についてまとめた図を示す。

降圧治療の種類と認知症

降圧薬の種類と認知症の予防効果については、ここ10年以上盛んに検討され、我々も基礎研究からレニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の認知機能抑制効果が期待できる可能性について報告してきた^{31~33)}。疫学研究の結果もRAS阻害薬の効果を示す論文が見られたが、最近ではその優位性よりも血圧をしっかりと下げることの重要性が指摘されていた。しかし、最近RAS阻害薬の効果、特にアンジオテンシンII型受容体ブロッカー(ARB)の認知症抑制効果が改めて報告されている。The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)研究への参加者の3年間のフォローアップにより39.2%が認知症に進行した高血圧を有するMCI患者403人を対象として、降圧薬の予防効果を検証したところ、ARB服用者がアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬服用者あるいは他の降圧薬服用者、さらには降圧薬非服用群と比べて認知症への移行を抑制する可能性が示された³⁴⁾。また、6か国の12,849人を対象としたメタ解析では、血液脳関門通過性のあるRAS阻害薬(captopril, fosinopril, lisinopril, perindopril, ramipril,trandolapril, telmisartan, candesartan)服用者では血管障害リスクの高い傾向がある患者群にもかかわらず、血液脳関門非通過性薬剤を服用している高齢者と比較してより良い記憶想起を示した³⁵⁾。SPRINTにおいても8,685人を対象とした二次解析で、アンジオテンシンII2型および4型受容体を刺激する薬(ARB,ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬,サイアザイド系利尿薬)のみを服用している患者は、阻害する薬(ACE阻害薬,β遮断薬,非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬)のみを含む降圧薬服用者と比較して、PDあるいはamnesic MCIの発生率が低いことが示された³⁶⁾。ACE阻害薬とARBとの比較については、両薬剤を新規で開始した対象者における認知機能の検討が最近報告されたが、ARBはACE阻害薬に比べて、標準治療群ではamnesic MCIまたはPDの割合が低かったが、厳格治療群で

は差は認められなかったと報告されている³⁷⁾。このように、RAS 阻害薬の抗認知症薬としての効果に再び期待が持たれている。

降圧治療の管理率の低い状況

さて、高血圧治療の問題点についても最後に述べておきたい。高血圧はアンメットメディカルニーズが低い、すなわち治療の満足度も高く、適切な治療薬が多く存在する「疾患」であると言われる。高血圧は国民病で約4,500万人の国民が罹患しているが、そのうちの1,800万人強は治療を受けていないことから、高血圧がサイレントキラーとして将来の脳心血管病につながることを啓発して治療を進めて行く必要がある。一方で、病院で治療しているにもかかわらず、血圧が140/90 mmHg未満にコントロールできていない患者が1,250万人いると言われる(図6)。このように多くの降圧薬があり、治療満足度の高い高血圧診療において、血圧がきちんとと管理できている患者の割合は男性で4割、女性で5割程度

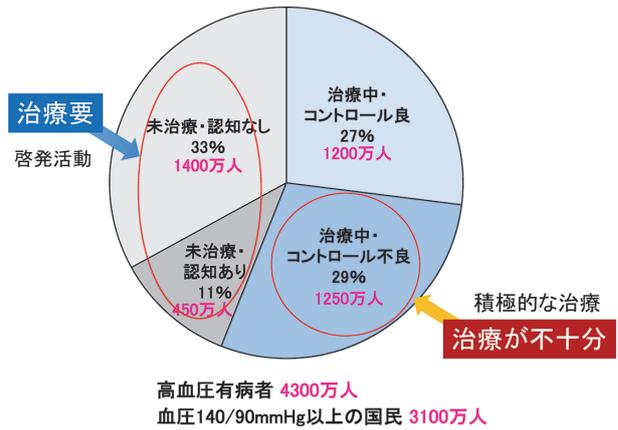


図6 わが国の高血圧有病者、薬物治療者、管理不良者などの推計数(2017年)(高血圧治療ガイドライン2019より) 有病率、治療率、コントロール率は2016年(平成28年)国民健康・栄養調査データを使用。人口は平成29年推計人口。認知率はNIPPON DATA2010から67%として試算。高血圧有病は血圧140/90 mmHg以上または降圧薬服薬中、コントロールは140/90 mmHg未満。

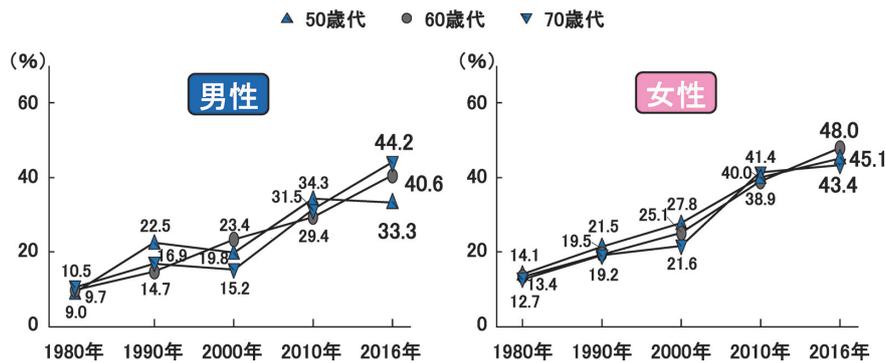


図7 性・年齢階級別の高血圧症管理率^{*1}の年次推移(1980-2016年)(高血圧治療ガイドライン2019より)
^{*1} 降圧薬を服用している者のなかで収縮期血圧140 mmHg未満かつ拡張期血圧90 mmHg未満の者の割合。第3次循環器疾患基礎調査(NIPPON DATA80)、第4次循環器疾患基礎調査(NIPPON DATA90)、第5次循環器疾患基礎調査、平成22年国民健康・栄養調査、平成28年国民健康・栄養調査[すべて1回目の血圧測定値を使用]。

Clinical inertia(臨床イナーシャ)

inertia: 慣性モーメント(同じ状態を続けようとする力)

Phillipsらは2001年に、高血圧、糖尿病、脂質異常症など自覚症状のない疾患で治療が十分に行われていない大きな原因はClinical inertiaであると報告している。

患者さんの問題を認識していながらそれを解決する行動を起こすことができないこと

臨床イナーシャには医療提供側、患者側、医療制度の問題など多岐の因子が関与する。

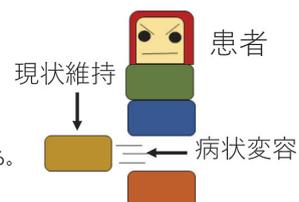


図8 Clinical inertia(臨床イナーシャ)(筆者作成図)

と考えられる (図7)。このような状況が起こるのも、高血圧が慢性で長期にコントロールが必要な生活習慣病であること、そして医療従事者と患者との間で、大きな変化を望まない積極性が少ない治療になってしまうことなどが要因に挙げられる。これは臨床イナーシャと言われているが (図8)、将来起こる可能性の高い、脳心血管病、そして慢性腎臓病、認知症などを、日常のしっかりした血圧管理が防ぐことを改めて自覚して、高血圧診療を進めていくべきであろう。

おわりに

以上、SPRINT および SPRINT-MIND 研究を中心に、高齢者における降圧治療についてまとめた。高血圧患者は4,300万人おり、原因の不明な本態性高血圧患者がほとんどであることや、加齢によってさまざまな影響を受けた高齢者の降圧治療は一筋縄ではいかぬものであるが、血圧の変動性や心房細動などの存在がなければ、高齢者でもできるだけ厳格に降圧治療することが、根本的な治療法がまだない認知症をできるだけ防ぐための要点になるのではないかと考える。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

引用文献

- 1) Qiu C, Fratiglioni L, A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline, *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12, 267-277.
- 2) Barnes DE, Yaffe K, The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*, 2011, 10, 819-828.
- 3) Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al., Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association, *Hypertension*, 2016, 68, e67-e94.
- 4) Group SR; Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al., A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control, *N Engl J Med*, 2015, 373, 2103-2016.
- 5) Group SMIfTSR; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, et al., Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial, *JAMA*, 2019, 321, 553-561.
- 6) Gaussoin SA, Pajewski NM, Chelune G, Cleveland ML, Crowe MG, Launer LJ, et al., Effect of intensive blood pressure control on subtypes of mild cognitive impairment and risk of progression from SPRINT study. *J Am Geriatr Soc*, 2022, 70, 1384-1393.
- 7) Supiano MA, Williamson JD, New guidelines and SPRINT results: implications for geriatric hypertension, *Circulation*, 2019, 140, 976-978.
- 8) Group SMIfTSR; Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, Chelune G, Cheung AK, et al., Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions, *JAMA*, 2019, 322, 524-534.
- 9) Nasrallah IM, Gaussoin SA, Pomponio R, Dolui S, Erus G, Wright CB, et al., Association of intensive vs standard blood pressure control with magnetic resonance imaging biomarkers of Alzheimer disease: secondary analysis of the SPRINT MIND randomized trial, *JAMA Neurol*, 2021, 78, 568-577.
- 10) Kurella Tamura M, Gaussoin S, Pajewski NM, Zaharchuk G, Freedman BI, Rapp SR, et al., Kidney disease, hypertension treatment, and cerebral perfusion and structure, *Am J Kidney Dis*, 2022, 79, 677-687.e1.
- 11) Benedet AL, Leuzy A, Pascoal TA, Ashton NJ, Mathotaarachchi S, Savard M, et al., Stage-specific links between plasma neurofilament light and imaging biomarkers of Alzheimer's disease, *Brain*, 2020, 143, 3793-3804.
- 12) Pajewski NM, Elahi FM, Tamura MK, Hinman JD, Nasrallah IM, Ix JH, et al., Plasma amyloid beta, neurofilament light chain, and total tau in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), *Alzheimers Dement*, 2022, 18, 1472-1483.
- 13) Dolui S, Detre JA, Gaussoin SA, Herrick JS, Wang DJJ, Tamura MK, et al., Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral blood flow: secondary analysis of the SPRINT MIND randomized clinical trial, *JAMA Neurol*, 2022, 79, 380-389.
- 14) Prabhakaran S. Blood pressure, brain volume and white matter hyperintensities, and dementia risk, *JAMA*, 2019, 322, 512-513.
- 15) de Havenon A, Anadani M, Prabhakaran S, Wong KH, Yaghi S, Rost N, Increased blood pressure variability and the risk of probable dementia or mild cognitive impairment: a post hoc analysis of the SPRINT MIND trial. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10, e022206.
- 16) de Havenon A, Muddasani V, Anadani M, Prabhakaran S. Impact of mean blood pressure and blood pressure variability after diagnosis of mild cognitive impairment and risk of dementia, *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23, 2124-2128.
- 17) Ma Y, Blacker D, Viswanathan A, van Veluw SJ, Bos D, Vernooij MW, et al., Visit-to-visit blood pressure variability, neuropathology, and cognitive decline, *Neurology*, 2021, 96, e2812-e2823.
- 18) Tryambake D, He J, Firbank MJ, O'Brien JT, Blamire AM, Ford GA, Intensive blood pressure lowering increases cerebral blood flow in older subjects with hypertension, *Hypertension*, 2013, 61, 1309-1315.
- 19) Jiang C, Lai Y, Du X, Wang Y, Li S, He L, et al., Effects of intensive blood pressure control on cardiovascular and cognitive outcomes in patients with atrial fibrillation: insights from the SPRINT trial, *Europace*, 2022, 24, 1560-1568.
- 20) Aharon-Peretz J, Harel T, Revach M, Ben-Haim SA, Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiac innervation in patients with Alzheimer's disease, *Arch Neurol*, 1992, 49, 919-922.
- 21) Nicolini P, Ciulla MM, Malfatto G, Abbate C, Mari D, Rossi PD, et al., Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: evidence from power spectral analysis of heart rate variability in a cross-sectional case-control study, *PLoS One*, 2014, 9, e96656.
- 22) Wang S, Fashanu OE, Zhao D, Guallar E, Gottesman RF,

- Schneider ALC, et al., Relation of elevated resting heart rate in mid-life to cognitive decline over 20 years (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] Study), *Am J Cardiol*, 2019, 123, 334-340.
- 23) Weinstein G, Davis-Plourde K, Beiser AS, Seshadri S, Autonomic imbalance and risk of dementia and stroke: the Framingham Study, *Stroke*, 2021, 52, 2068-2076.
 - 24) Nagai M, Dote K, Kato M, Sasaki S, Oda N, Kagawa E, et al., Visit-to-visit blood pressure variability and Alzheimer's disease: links and risks, *J Alzheimers Dis*, 2017, 59, 515-526.
 - 25) Carnagarin R, Kiuchi MG, Ho JK, Matthews VB, Schlaich MP, Sympathetic nervous system activation and its modulation: role in atrial fibrillation, *Front Neurosci*, 2018, 12, 1058.
 - 26) Koep JL, Taylor CE, Coombes JS, Bond B, Ainslie PN, Bailey TG, Autonomic control of cerebral blood flow: fundamental comparisons between peripheral and cerebrovascular circulations in humans, *J Physiol*, 2022, 600, 15-39.
 - 27) Di Raimondo D, Miceli G, Casuccio A, Tuttolomondo A, Butta C, Zappulla V, et al., Does sympathetic overactivation feature all hypertensives? Differences of sympathovagal balance according to night/day blood pressure ratio in patients with essential hypertension, *Hypertens Res*, 2016, 39, 440-448.
 - 28) Liu J, Tseng BY, Khan MA, Tarumi T, Hill C, Mirshams N, et al., Individual variability of cerebral autoregulation, posterior cerebral circulation and white matter hyperintensity, *J Physiol*, 2016, 594, 3141-3155.
 - 29) Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, et al., Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia, *JAMA*, 2019, 322, 535-545.
 - 30) Peters R, Anstey KJ, Booth A, Beckett N, Warwick J, Antikainen R, et al., Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort, *Eur Heart J*, 2018, 39, 3135-3143.
 - 31) Iwanami J, Mogi M, Tsukuda K, Wang XL, Nakaoka H, Kanno H, et al., Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation by compound 21 prevents vascular dementia, *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9, 250-256.
 - 32) Jing F, Mogi M, Sakata A, Iwanami J, Tsukuda K, Ohshima K, et al., Direct stimulation of angiotensin II type 2 receptor enhances spatial memory. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32, 248-255.
 - 33) Mogi M, Iwanami J, Horiuchi M. Roles of brain angiotensin II in cognitive function and dementia, *Int J Hypertens*, 2012, 2012, 169649.
 - 34) Deng Z, Jiang J, Wang J, Pan D, Zhu Y, Li H, et al., Angiotensin receptor blockers are associated with a lower risk of progression from mild cognitive impairment to dementia, *Hypertension*, 2022, 79, 2159-2169.
 - 35) Ho JK, Moriarty F, Manly JJ, Larson EB, Evans DA, Rajan KB, et al., Blood-brain barrier crossing renin-angiotensin drugs and cognition in the elderly: a meta-analysis, *Hypertension*, 2021, 78, 629-643.
 - 36) Marcum ZA, Cohen JB, Zhang C, Derington CG, Greene TH, Ghazi L, et al., Association of antihypertensives that stimulate vs inhibit types 2 and 4 angiotensin II receptors with cognitive impairment, *JAMA Netw Open*, 2022, 5, e2145319.
 - 37) Cohen JB, Marcum ZA, Zhang C, Derington CG, Greene TH, Ghazi L, et al. Risk of mild cognitive impairment or probable dementia in new users of angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors: a secondary analysis of data from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), *JAMA Netw Open*, 2022, 5, e2220680.