

# 高所地域 Ladakh 住民に観察された認知機能の低下と、 動脈硬化度の亢進：平地（日本）住民（25,211 例）と 高所地域 Ladakh 住民（1,376 例）の比較

大塚邦明<sup>1)\*</sup>、Tsering Norboo<sup>2)</sup>、川崎孝広<sup>1)</sup>、石川元直<sup>1)</sup>、  
松林公蔵<sup>3)</sup>、奥宮清人<sup>4)</sup>

- 1) 東京女子医科大学東医療センター内科、  
2) Ladakh Institute of Prevention、Leh, Ladakh、  
3) 京都大学東南アジア研究所、4) 総合地球環境学研究所

## はじめに

近年、血管の硬さが疾病予後・生命予後の独立した指標であることが報告され注目されている<sup>1-6)</sup>。わが国は高齢社会を迎え、高齢化率は急速な勢いで増加し、その結果、冠動脈疾患や脳梗塞、あるいは、認知機能障害の頻度が急増している。これらの脳・心血管機能障害の早期発見には、血管の硬さの評価が有用である。最近、baPWV（日本コーリン）が脈波伝播速度（PWV）の測定機器として普及し、その臨床応用経験が数多く報告され、簡単に測定できる血管の硬さの指標として、その臨床的意義が注目されてきた<sup>7,8)</sup>。しかし、baPWV（上腕-足首間PWV）は、その読み取り値が従来の測定値（頸動脈-大腿動脈間PWV）より著しく大きく、大動脈よりは大腿動脈の血管の硬さを表現しているとの見解があり、また血圧値に依存して大きく変動すること等から、真の血管（弾性動脈）の硬さを表しているか否かについての議論が多い。

一方、2006年に開発された“Cardio-Ankle-Vascular-Index、CAVI”（VaSera VS-1000 system、フクダ電子、東京）は、下行大動脈の血管の硬さ（stiffness parameter、 $\beta$ ）を反映する新しい指標であり、その臨床的意義が注目されることとなった<sup>9,10)</sup>。

そこで本研究では、独自のアルゴリズムにより血圧値に依存しない、大動脈（弾性動脈）の硬さの測定法として開発された、CAVIを用いてその臨床的意義を、とくに高所在住の地域住民に焦点をあて、血圧値・動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）・生活習慣の諸指標・一般生化学検査値等、と血管の硬さとの関わりを解析することにより、生活習慣・

生活環境のCAVIに及ぼす影響を調査検討した。

## 対象と方法

Ladakh 地域の中心都市 Leh とその周辺の町村はチベット高原に隣接する標高 3300m から 4600m の高地に位置し、ヒマラヤ連山の麓に点在する集落と砂漠地帯からなる、人口 20 万の地域である。環境条件としては、昼夜と冬夏の温度差が大きいことが特徴である。インダス河上流であるため砂漠地表下には水は豊富であるが、飲水のための浄化設備が十分ではなく、下水設備もない。電気の普及が十分ではない文明途上地域であるため、住民は十分な心臓病・高血圧・脳卒中の診断と治療の恩恵を受けることができていない。さらに、高地であるがため、SpO<sub>2</sub> は 90% 前後と著しい慢性の低酸素血症と血色素量（Hb）16g/dl 前後の高 Hb 血症を呈していることが、この地域の特徴である<sup>11)</sup>。

## 検討 1 3 地域の高齢地域住民での検討

3つの町村、高知県土佐郡 T 町（平均年齢 80.7 歳の 324 名、男 97 名、女 227 名）、北海道樺戸郡 U 町（平均年齢 79.9 歳、男 47 名、女 70 名）、ならびにインド Ladakh 地域の Leh（平均年齢 74.7 歳の 40 名、男 19 名、女 21 名）在住の高齢地域住民を対象とした。検診は、2005 年 6 月～8 月の間に、各 3 地域を約 1 週間訪問し、以下の項目につき長寿検診を実施した。(1) 血管の硬さ（CAVI）。(2) 体位変換に伴う血圧の動揺性。(3) 1 時間ホルター心電図を用いた心拍のゆらぎ。(4) 抑うつアンケート調査と精神科医による診断。

\*e-mail: otsukagm@dnh.twmu.ac.jp

(5) ADL 機能のアンケート調査と Up & Go 試験、Functional Reach 試験、ボタン試験（指先の器用さ）。(6) 認知機能の調査として、MMSE、HDS-R、Kohs 立方体試験、実行機能。(7) SpO<sub>2</sub>、呼吸数と、体内時計の検査として、10 秒と 60 秒の時間予測 (Time Estimation)。(8) 12 誘導普通心電図。これらの指標間の相関を検討するとともに、多重ロジスティック回帰にて、各地域毎に CAVI 値を規定する要因につき検証した。P < 0.05 をもって統計上有意とした。

### 検討 2 高所在住地域住民での検討

検討 1 に続いて、2005 年 6 月～2008 年 6 月の間に、Ladakh 地域の Leh を含む 41 集落（町村）（標高 3300m から 4590m）の地域住民 1376 名（13-89 歳、平均 51.4 歳、男 815 名、女 561 名）を対象に、Health Watch 検診を実施し、血管の硬さ（CAVI）に及ぼす加齢の影響を検討した。対照としてわが国の検診センターならびに U 町での Health Watch 検診と長寿検診を受診した日本人 33,070 名（16-98 歳、平均 48.0 歳）の調査結果を解析した。33,070 名のうち、性別が不詳であった受診例を除き、25,211 例（男 13,366 名、女 11,845 名）を対象にして、男女別に Ladakh 地域住民と日本人との比

較を行った。

### 結果

#### 高知県 T 町の血管の硬さ（CAVI）についての検討

2004 年の 8 月に実施した、高知県 T 町の長寿検診にて記録された住民（平均年齢 80.7 歳、70～98 歳）の CAVI 値の平均は、9.89m/s（標準偏差 1.51、6.05～12.97）と動脈硬化を示す上昇をみとめた。図 1 左に年齢と CAVI、baPWV との関係を示す。図 1 右に血圧と CAVI、baPWV との関係を示す。年齢とともに CAVI、baPWV は大きくなる計測値をとっており、加齢に伴い血管の硬さが増大する様子が示されている。一方、収縮期血圧と CAVI、baPWV との関係のみをみると、baPWV は血圧に影響され直線的に増大する ( $r = 0.4031$ ) が、CAVI と血圧との間には統計上有意の関係は見出されていない。SpO<sub>2</sub> や呼吸数との相関もみられなかったが、心拍数との間には統計上有意の、粗な相関 ( $r = 0.1711$ ) が観察された。

CAVI 値は、Up & Go、ボタン試験、あるいは統計上有意ではないものの、Functional Reach などの ADL 機能と相関した。また、認知機能 (HDS-R) とも統計上有意の相関を示した。生化学検査との関連に関しては、蛋白・アルブミン・

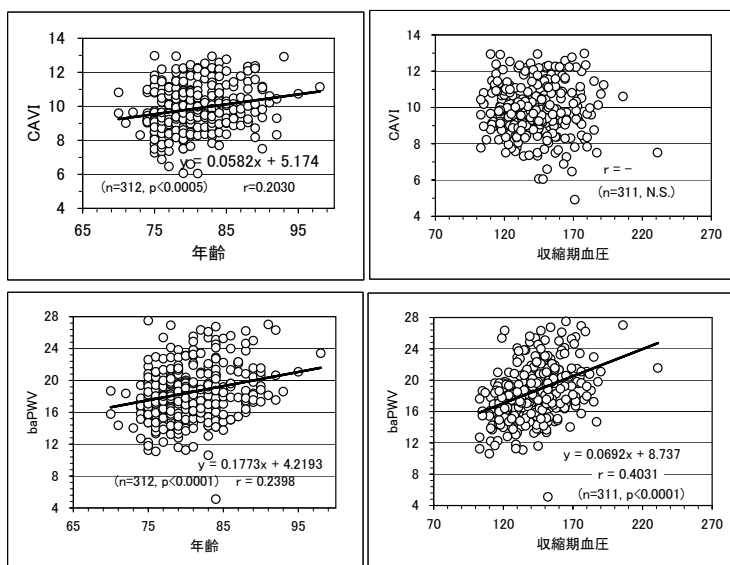


図 1 高知県 T 町高齢者住民にみられる血管の硬さと年齢・収縮期血圧との関係

HbA1c・血色素量 (Hb)・GOT・GPT・脂質 (総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール)とは相関しなかったが、尿酸値・尿素窒素と有意の正相関を示した。

### 高知県 T 町と Ladakh Leh の高齢地域住民の ADL 機能・認知機能・心電図所見の比較

Leh 町の高齢地域住民の SpO<sub>2</sub> は 88.0% で、T 町の高齢住民の 96.6% に比し統計上有意に低値であった。座位、臥位、立位の各々 2 回の血圧値と脈拍数のうち、拡張期血圧はいずれも T 町に比し Leh で高く、脈拍数も 6 回中 5 回の測定値で、Leh で大であった。臥位から立位に伴う一過性の心拍数増大も T 町住民に比し Leh 住民で大であった (13.8 vs. 9.9 bpm,  $p < 0.001$ )。Up & Go テストとボタテストには、統計上有意の差はみとめられなかったが、一方、Functional Reach (FR) は Leh 住民が 18.1cm と、T 町 25.7cm に比し統計上有意に小であった。

また、認知機能検査のために実施した、Kohs 立方体試験のスコアは、Leh 住民で著しく低く、T 町に比し 45% も小であった (9.0 vs. 16.4,  $p < 0.0001$ )。体内時計の成績は、10 秒予測が Leh 8.5 秒、T 町 11.5 秒、60 秒予測が Leh 42.7 秒、T 町 57.1 秒と、Leh 住民で統計上有意に小であった。心肥大の程度 (SV1+RV5) が、Leh 住民で有意に大 (29.0 vs. 24.7 mm,  $p < 0.05$ ) であった。

### 3 つの町村における高齢地域住民の血管の硬さ (CAVI) に寄与する要因の比較

U 町、T 町、Leh の 3 つの町村毎に、高齢地域住民の CAVI 値を規定する要因について、多重ロジスティック回帰をもちいて検証した。表 1 にその成績を示す。CAVI 値を規定する要因として、U 町では男性・収縮期血圧・認知機能 (HDS-R) の低下が、T 町では高齢・収縮期血圧・呼吸数が、Leh では高齢・女性・BMI・体内時計の異常・立位の拡張期血圧高値・速い日常歩行が抽出された。

表 1 CAVI 値を規定する要因とその地域較差

U 町 (n=111)

次数 変数名	$\beta$	SE( $\beta$ )	z 値	P	オッズ比	95%信頼区間	
0	-11.9798	6.032	1.986	0.04702			
Age	0.0804	0.063	1.267	0.20521			
性別 (男1,女0)	1.1147	0.543	2.052	0.04016	3.049	1.051	~ 8.840
BMI	-0.0703	0.076	0.929	0.35267			
Syst BP	0.0545	0.014	4.006	0.00006	1.313	1.149	~ 1.501
HDSR (2)	-0.1179	0.057	2.085	0.03708	0.790	0.633	~ 0.986
TE10-1	0.0330	0.049	0.671	0.50199			
Funct Reach	0.0072	0.039	0.185	0.85307			

T 町 (n=298)

次数 変数名	$\beta$	SE( $\beta$ )	z 値	P	オッズ比	95%信頼区間	
0	-17.3958	3.838	4.532	0.00001			
Age (5)	0.1014	0.035	2.913	0.00358	1.661	1.180	~ 2.336
性別	-0.3545	0.305	1.162	0.24538			
BMI	-0.0310	0.036	0.856	0.39194			
Syst BP 座位 (5)	0.0558	0.008	7.002	0.00000	1.302	1.233	~ 1.429
HDSR	-0.0334	0.031	1.077	0.28158			
呼吸数 (5)	0.0687	0.034	1.996	0.04599	1.410	1.006	~ 1.975
心拍数 (5)	0.0214	0.012	1.776	0.07581	1.113	0.989	~ 1.253

Leh (n=96)

96

次数 変数名	$\beta$	SE( $\beta$ )	z 値	P	オッズ比	95%信頼区間	
0	-8.7230	4.337	2.011	0.04430			
Age (5)	0.1083	0.046	2.359	0.01832	1.719	1.096	~ 2.695
性別 (男1,女0)	-1.3945	0.664	2.100	0.03574	0.248	0.068	~ 0.911
BMI (2.0)	0.1463	0.070	2.094	0.03625	1.340	1.019	~ 1.762
TE10-1 (2.0)	-0.2107	0.107	1.975	0.04824	0.656	0.432	~ 0.997
Diast BP 立位 (5)	0.0507	0.023	2.218	0.02659	1.288	1.030	~ 1.612
Heart Rate 立位 (5)	-0.0196	0.017	1.128	0.25949			
Up & Go (2.0)	-0.2619	0.125	2.096	0.03607	0.592	0.363	~ 0.967

### 年齢別にみた高所地域住民の CAVI

次いで、（高所地域在住の）Ladakh 地域住民 1376 名と（平地在住の）日本人 33070 名の Health Watch 検査の結果を比較した。表 2 に、平均身長・体重・血糖値・血圧・CAVI の、ラダック地域住民と日本人との比較を示す。ラダック地域住民は身長が低く、体重も少ない。空腹時血糖値も低値であった。一方、収縮期・拡張期血圧はいずれも高く、CAVI は高値であった ( $p < 0.00001$ )。年齢・性別に CAVI の値を日本人と比較した結果、ほとんどの年齢層においてラダック地域住民で高値であったが、その傾向は、男性よりも女性で明瞭であった（図 2・3、表 3・4）。

次いで、CAVI が高所在住の住民で高値である

ことの背景を検索するために、CAVI が 9.0 を超えることに関与する要因を、多変量解析により検討した。その結果、(1) 高所（100m の増加でオッズ比 1.240、 $p < 0.005$ )、(2) 収縮期血圧（10mmHg の増加でオッズ比 1.312、 $p < 0.005$ )、(3) 拡張期血圧（5mmHg の増加でオッズ比 1.136、 $p < 0.05$ )、(4) 総コレステロール（10mg/dl の増加でオッズ比 1.099、 $p < 0.05$ )、(5) LDL -コレステロール（10mg/dl の増加でオッズ比 1.107、 $p < 0.05$ )、(6) 喫煙習慣（オッズ比 1.688、 $p < 0.005$ ) が抽出された。

加齢に伴う血圧の変化における高所環境の影響として、拡張期血圧の変化が特異的であった。一般に、拡張期血圧は 60 歳頃を境に低くなり、脈

表 2 ラダック地域住民の平均身長・体重・血糖値・血圧・CAVI の、日本人との比較

Variables	Japanese					Ladakhi					Statistics	
	n	Mean	SD	Max	Min	n	Mean	SD	Max	Min	t-value	p-value
Age	33085	48.0	12.52	16	98	1376	51.4	14.82	13	89	-9.910	<0.00001
Body Length	32950	162.7	8.77	124	196	933	156.0	8.89	103	197	22.937	<0.00001
Body Weight	28847	62.0	12.23	22.9	133.7	933	55.6	10.54	30	100	15.795	<0.00001
BMI	28852	23.0	3.44	10	55.6	933	22.8	3.85	14.17	51.84	1.757	N.S.
Fasting Glucose	17565	91.6	19.22	47	568	666	82.5	10.41	46	142	12.197	<0.00001
Syst BP	32962	124.5	16.45	82	241	1352	129.4	22.63	84	259	-10.490	<0.00001
Diast BP	32962	75.5	11.48	44	148	1352	80.7	13.32	40	153	-16.134	<0.00001
CAVI mean	33070	7.70	1.04	4.01	15.27	1376	8.04	1.48	4.50	15.60	11.671	<0.00001
CAVI max	33070	7.88	1.09	4.1	18.5	1376	8.44	1.75	4.6	20.1	-18.237	<0.00001

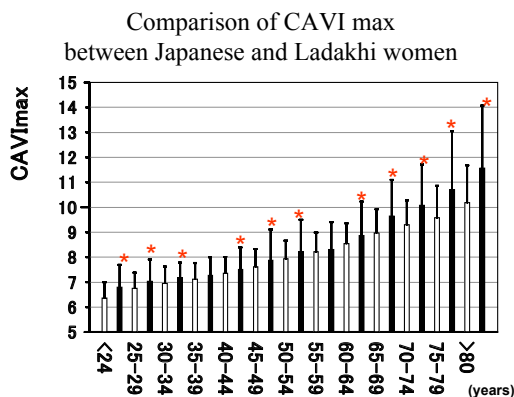


図 2 ラダック地域女性住民の CAVI の値

年齢・性別に CAVI の値を（平地在住の）日本人と比較。CAVI の値は左右 2 回測定中の最大値を採用。ほとんどの年齢層においてラダック地域住民の CAVI 値が日本人よりも高い（\* 統計上有意であることを示す）。数値は表 3 を参照。

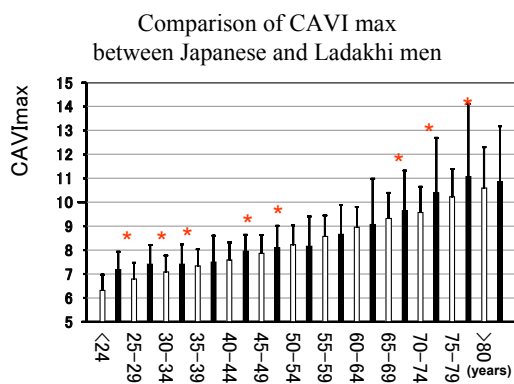


図 3 ラダック地域男性住民の CAVI の値

年齢・性別に CAVI の値を（平地在住の）日本人と比較。CAVI の値は左右 2 回測定中の最大値を採用。ほとんどの年齢層においてラダック地域住民の CAVI 値が日本人よりも高い（\* 統計上有意であることを示す）。数値は表 3 を参照。

表3 年齢・性別に、平地在住の日本人と比較した、ラダック住民のCAVI max の値  
(CAVIの値は左右2回測定中の最大値を採用)

CAVI max (Female)

Group of Age (year)	Japanese			Ladakhi			Statistics	
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	t-value	p-value
<24	325	6.37	0.62	27	6.80	0.89	-3.324	<0.001
25-29	564	6.76	0.62	37	7.03	0.88	-2.457	<0.05
30-34	1037	6.96	0.67	46	7.18	0.60	-2.300	<0.05
35-39	1409	7.13	0.64	72	7.27	0.73	-1.776	N.S.
40-44	1424	7.36	0.66	108	7.50	0.89	-2.055	<0.05
45-49	1496	7.62	0.70	102	7.87	1.24	-3.287	<0.0005
50-54	1992	7.95	0.71	110	8.22	1.28	-3.581	<0.0005
55-59	1935	8.22	0.77	71	8.31	1.09	-0.961	N.S.
60-64	810	8.56	0.80	82	8.86	1.37	-3.044	<0.0005
65-69	353	8.98	0.94	60	9.64	1.46	-4.603	<0.00005
70-74	158	9.30	0.98	52	10.07	1.64	-4.117	<0.0001
75-79	179	9.59	1.27	35	10.70	2.34	-4.031	<0.0001
>80	163	10.19	1.49	13	11.56	2.51	-3.001	<0.0005

CAVI max (Male)

Age Group (year)	Japanese			Ladakhi			Statistics	
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	t-value	p-value
<24	279	6.30	0.67	11	7.18	0.74	-4.272	<0.00005
25-29	859	6.79	0.67	27	7.40	0.82	-4.586	<0.00005
30-34	1644	7.08	0.69	29	7.41	0.83	-2.559	<0.05
35-39	1656	7.34	0.69	45	7.50	1.11	-1.434	N.S.
40-44	1433	7.60	0.72	73	7.95	0.68	-4.1	<0.00005
45-49	1457	7.87	0.76	59	8.09	0.92	-2.269	<0.05
50-54	1544	8.21	0.82	60	8.17	1.24	0.44	N.S.
55-59	2057	8.56	0.88	59	8.66	1.21	-0.877	N.S.
60-64	1263	8.95	0.85	61	9.06	1.92	-0.857	N.S.
65-69	594	9.31	1.07	50	9.65	1.67	-2.003	<0.05
70-74	273	9.57	1.07	40	10.38	2.30	-3.707	<0.0005
75-79	196	10.24	1.14	23	11.08	3.04	-2.629	<0.01
>80	111	10.59	1.72	24	10.84	2.33	-0.608	N.S.

表4 年齢・性別に、平地在住の日本人と比較した、ラダック住民のCAVI mean の値  
(CAVIの値は左右2回測定中の平均値を採用)

CAVI mean (Female)

Group of Age (year)	Japanese			Ladakhi			Statistics	
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	t-value	p-value
<24	325	6.18	0.57	27	6.61	0.80	-3.636	<0.0005
25-29	564	6.56	0.57	37	6.78	0.83	-2.189	<0.05
30-34	1037	6.77	0.61	46	6.98	0.56	-2.235	<0.05
35-39	1409	6.96	0.59	72	6.99	0.61	-0.501	N.S.
40-44	1424	7.18	0.61	108	7.17	0.67	0.187	N.S.
45-49	1496	7.45	0.66	102	7.55	1.12	-1.401	N.S.
50-54	1992	7.78	0.67	110	7.83	0.99	-0.746	N.S.
55-59	1935	8.05	0.72	71	7.94	0.97	1.294	N.S.
60-64	810	8.39	0.77	82	8.44	1.10	-0.505	N.S.
65-69	353	8.77	0.86	60	9.20	1.27	-3.334	<0.0001
70-74	158	9.10	0.87	52	9.46	1.38	-2.205	<0.05
75-79	179	9.40	1.22	35	9.81	1.70	-1.695	N.S.
>80	163	9.94	1.37	13	10.58	1.85	-1.569	N.S.

CAVI mean (Male)

Group of Age (year)	Japanese			Ladakhi			Statistics	
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	t-value	p-value
<24	279	6.14	0.63	11	6.96	0.79	-4.258	<0.00005
25-29	859	6.62	0.64	27	7.11	0.80	-3.881	<0.0005
30-34	1644	6.92	0.64	29	7.19	0.75	-2.244	<0.05
35-39	1656	7.18	0.65	45	7.19	0.92	-0.142	N.S.
40-44	1433	7.44	0.67	73	7.66	0.60	-2.821	<0.0005
45-49	1457	7.69	0.70	59	7.69	0.79	0.044	N.S.
50-54	1544	8.04	0.76	60	7.78	1.09	2.582	<0.01
55-59	2057	8.38	0.83	59	8.31	1.09	0.655	N.S.
60-64	1263	8.76	0.79	61	8.56	1.51	1.784	N.S.
65-69	594	9.09	0.90	50	9.22	1.45	-0.94	N.S.
70-74	273	9.33	0.90	40	9.81	1.96	-2.6	<0.01
75-79	196	9.95	1.05	23	10.38	2.26	-1.571	N.S.
>80	111	10.25	1.53	24	10.06	1.88	0.518	N.S.

圧が増大して行くことが知られている。一方、高所環境（レー町の地域住民）では、加齢とともに収縮期血圧と同様に、拡張期血圧も高くなることが観察された（図4右）。ラダック地域全住民の、年齢別の血圧変化を表5・6に示す。

#### CAVI に及ぼす要因としての低酸素血症

高所地域住民は空気中の酸素分圧が小さいため、慢性的に低酸素血症を呈している。そこで  $SpO_2$  と CAVI との関連を検討した。図5に示すとおり、 $SpO_2$  が低い地域住民ほど、CAVI が高値であることが観察された ( $p < 0.000001$ )。前述の通り、CAVI に関与する要因の1つとして女性が抽出されている。そこで、男女別に、 $SpO_2$  と CAVI との関連性を検討した。その結果、図6に示すとおり、 $SpO_2$  と CAVI との関連は、男性には見られず、女性においてのみ、統計上有意の関連性が観察された ( $p < 0.0000005$ )。加齢ともなう CAVI 上昇の勾配も、男性が0.049、女性が0.063であり、その勾配の大きさは、女性で統計上有意に大であった ( $p < 0.05$ ) (図7)。

#### 考察

北海道の豪雪地域 U 町においては、すでに2000年7月から毎年、長寿検診を実施してきた<sup>12-14</sup>)。高知県の山村 T 町においては、2004年度から新たに長寿検診を開始した。標高3300mから4600mの高地に位置するインド Ladakh 地域とその首都 L 町（標高3524m）では、2001年8月に初年度の調査を終えており、上腕-足首間の脈波速度 (baPWV) の計測に関しては、75歳以上の後期高齢者400名の記録を得ており、認知機能・血圧心拍変動・抑うつ等との相関がみられることを観察している。しかし、baPWV の計測法ではその測定値が血圧値に大きく依存しており、真の血管の硬さを表しているか議論されている。そこで本研究では、独自のアルゴリズムにより、血圧値に依存しない測定法として開発された、CAVI 値（フクダ電子、東京）を用いて調査した。

ラダック (Ladakh) はインド最北部（北緯33～35度、東経76～79度附近）に位置し、南のヒマラヤ山脈と北のカラコルム山脈にはさまれた山岳・高原地帯である。北へカラコルム山脈を越えると、中国新疆ウイグル自治区、チベット高原を東に進むと中国西藏自治区になる。ラダックは

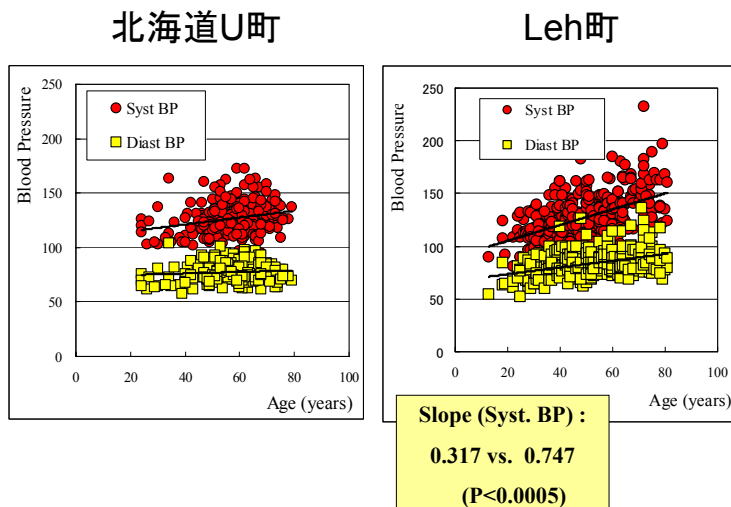


図4 収縮期・拡張期血圧に及ぼす年齢の影響（断面調査）

北海道 U 町で拡張期血圧が60歳を越えて低くなって行くのに比し（図4左）、高所環境（レー町の地域住民）では、加齢とともに収縮期血圧と同様に、拡張期血圧も高くなって行くことが観察される（図4右）。ラダック地域での年齢別の血圧変化は表5・6を参照。

表5 年齢・性別に、平地在住の日本人と比較した、ラダック住民の収縮期血圧 (SBP) の値

SBP (Female)

Group of Age (year)	Japanese			Ladakhi			Statistics	
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	t-value	p-value
<24	325	107.19	11.63	25	112.52	18.59	-2.097	<0.05
25-29	564	108.58	10.57	37	111.16	12.98	-1.417	N.S.
30-34	1037	110.68	11.48	44	112.52	11.10	-1.047	N.S.
35-39	1409	113.41	13.39	71	116.70	16.47	-1.997	<0.05
40-44	1424	115.21	15.61	108	119.67	14.42	-2.874	<0.005
45-49	1496	119.83	17.31	100	123.14	18.92	-1.843	N.S.
50-54	1992	123.81	18.84	108	125.58	16.84	-0.958	N.S.
55-59	1935	125.22	21.20	71	125.61	18.37	-0.153	N.S.
60-64	810	126.57	24.02	82	132.76	20.69	-2.248	<0.05
65-69	353	125.52	28.40	60	137.72	19.60	-3.197	<0.005
70-74	158	130.51	23.05	51	140.49	25.17	-2.629	<0.01
75-79	182	145.03	23.79	33	149.79	29.54	-1.017	N.S.
>80	171	152.19	24.10	13	166.23	26.31	-2.013	<0.05

SBP (Male)

Age Group (year)	Japanese			Ladakhi			Statistics	
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	t-value	p-value
<24	279	120.27	10.78	9	120.78	13.80	-2.097	<0.05
25-29	859	119.80	11.27	25	123.20	13.39	-1.417	N.S.
30-34	1644	121.29	12.17	29	121.76	21.12	-1.047	N.S.
35-39	1656	122.75	14.22	43	125.74	14.73	-1.997	<0.05
40-44	1433	124.23	15.27	72	127.89	15.86	-2.874	<0.005
45-49	1457	126.11	15.10	58	130.07	19.15	-1.843	N.S.
50-54	1544	128.01	18.44	59	134.37	23.03	-0.958	N.S.
55-59	2057	131.38	19.48	58	135.17	17.75	-0.153	N.S.
60-64	1263	132.49	18.33	61	139.25	25.15	-2.248	<0.05
65-69	594	134.06	21.74	49	136.67	20.51	-3.197	<0.005
70-74	273	136.88	18.14	39	155.33	30.80	-2.629	<0.01
75-79	199	141.34	18.58	23	145.22	32.28	-1.017	N.S.
>80	112	145.45	21.52	24	143.96	34.93	-2.013	<0.05

表6 年齢・性別に、平地在住の日本人と比較した、ラダック住民の拡張期血圧 (DBP) の値

DBP (Female)

Group of Age (year)	Japanese			Ladakhi			Statistics	
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	t-value	p-value
<24	325	62.86	8.31	25	65.84	10.47	-1.696	N.S.
25-29	564	64.54	8.07	37	67.76	9.45	-2.507	<0.05
30-34	1037	65.64	8.58	44	70.00	8.25	-3.306	<0.001
35-39	1409	67.15	9.34	71	73.65	9.64	-5.710	<0.00001
40-44	1424	68.85	10.86	108	74.59	9.10	-5.355	<0.00001
45-49	1496	71.66	11.60	100	76.60	13.23	-4.083	<0.0001
50-54	1992	73.75	12.20	108	77.53	9.34	-3.169	<0.005
55-59	1935	74.78	13.50	71	80.20	12.06	-3.334	<0.001
60-64	810	75.03	14.31	82	80.46	10.94	-3.340	<0.001
65-69	353	73.95	16.58	60	82.98	16.22	-3.914	<0.0005
70-74	158	76.61	13.25	51	85.80	17.94	-3.930	<0.0005
75-79	182	81.10	12.61	33	87.36	12.91	-2.617	<0.01
>80	171	82.92	10.63	13	92.85	16.49	-3.105	<0.005

DBP (Male)

Age Group (year)	Japanese			Ladakhi			Statistics	
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	t-value	p-value
<24	279	67.97	7.65	9	79.67	7.98	-1.696	<0.10
25-29	859	69.46	8.50	25	77.04	11.93	-2.325	<0.05
30-34	1644	72.14	9.36	29	77.52	13.52	-3.306	<0.001
35-39	1656	75.13	10.71	43	82.70	10.74	-5.710	<0.00001
40-44	1433	77.57	11.57	72	84.67	11.28	-5.355	<0.00001
45-49	1457	79.72	11.16	58	84.66	12.84	-4.083	<0.0001
50-54	1544	81.32	12.56	59	87.63	12.88	-3.169	<0.005
55-59	2057	82.56	12.35	58	88.98	10.92	-3.334	<0.001
60-64	1263	81.97	11.57	61	88.08	12.93	-3.340	<0.001
65-69	594	81.70	13.07	48	83.48	12.75	-3.914	<0.0005
70-74	273	81.80	11.06	40	90.53	13.14	-3.930	<0.0005
75-79	199	80.85	9.83	23	84.39	9.79	-2.617	<0.01
>80	112	81.26	10.74	24	84.96	12.20	-3.105	<0.005

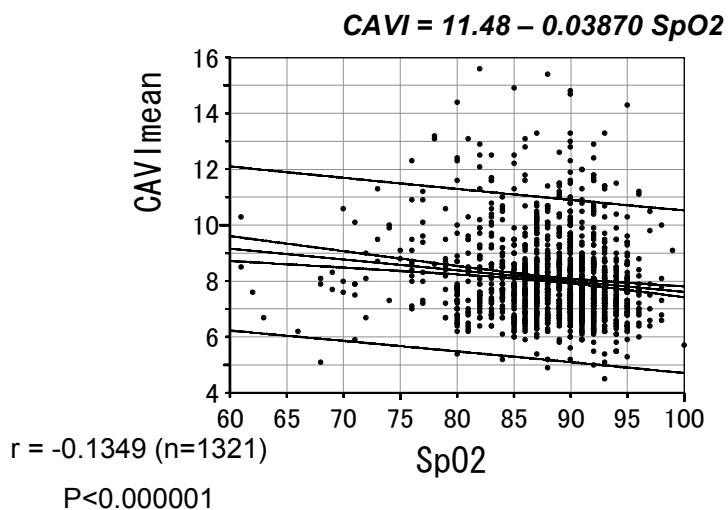


図5 Ladakh 住民の SpO<sub>2</sub> と CAVI の相関関係  
SpO<sub>2</sub> が低い地域住民ほど、CAVI が高値である。

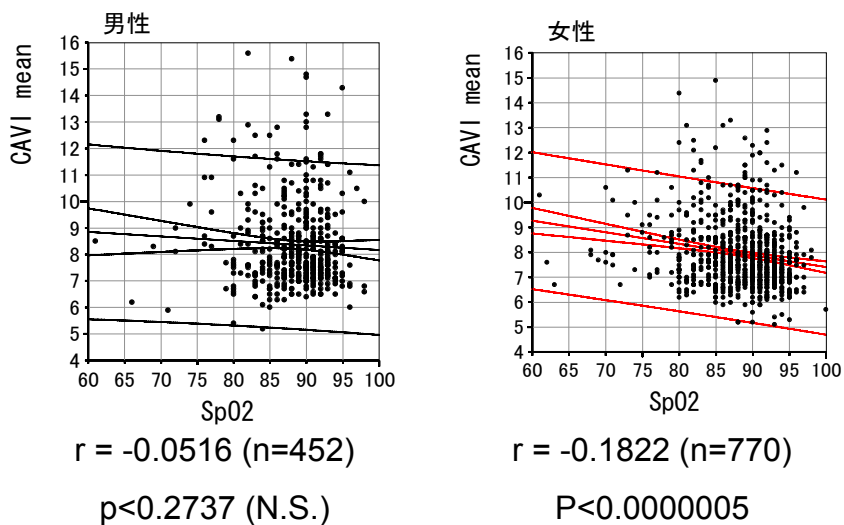


図6 Ladakh 住民の安静時の SpO<sub>2</sub> と CAVI の相関関係にみられる男女差  
SpO<sub>2</sub> と CAVI との関連は、男性には見いだされず、女性でのみ観察される。



## 勾配の差の検定:

0.049 vs. 0.063 ( $p=0.05$ )

男性 (n=267)

“CAVI = 0.049 Age + 5.32”

女性 (n=446)

“CAVI = 0.063 Age + 4.57”

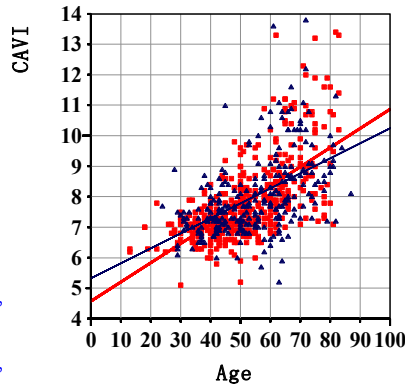


図7 年齢と血管の硬さ (CAVI) の相関にみられる性差

加齢にともなう CAVI 上昇の勾配は、男性が 0.049、女性が 0.063 で、女性で統計上有意に大きい。

その大半が標高 3000m を越える山岳・高原地帯で、東部には 4000m を越えるチャンタン高原が広がっている。チベットのカイラス山を源とするインダス河と、その支流（ザンスカール川等）流域を中心に、町が集中し、住民はラダック地域に点在して生活している。人口 20 万の地域である。地表下には水は豊富であるが、降水量は少なく（年間降水量は約 80mm でデリーの約 1/8）、きわめて乾燥した気候で、砂塵が多い。冬は氷点下 20 度まで達する極寒の世界であるが、雪は少ない。一方、夏は日差しが強く 30℃ にもなるが、昼夜の温度差が大きく、夜間は冷え込みが厳しい。1 日の中に夏から冬があると言われている。

中心都市レー（Leh）は標高 3524m の高地に位置し、飲水のための浄化設備が十分ではなく、下水設備もない。電気の普及が十分ではなく、夏場に太陽光を利用した発電を行っているだけで、夜間は消灯での生活を送っている、文明途上地域である。

地域住民の大半はラダック仏教徒であるが、約 15% の住民がイスラム教を、約 1% の住民がキリスト教を信仰している。仏教はラダック住民の日常生活に深く浸透しており、いずれの民家にも仏壇がある。一家から少なくとも一人は僧・尼僧を出すことが義務づけられており、寺院・僧院は数多く存在する。

ラダックの暦はチベット暦が使われており、そ

のため太陽暦での生年月日が不詳である。そのため正確な年齢が聴取できない。婚姻は、かつては一妻多夫制がしかれていたが、インド独立後は法律で禁止され、現在は一夫一婦制となっている。食事は、ダル豆・野菜カレー・チャパティ・ライスなどが一般的で、バター茶をひっきりなしに飲む。甘いミルクティ（チャイ）も好まれる。チンコー麦を発酵させてつくった醸造酒（チャン）が飲まれるが、アルコール度数は低い。

上述の通り、文明途上地域であるため、住民は十分な心臓病・高血圧・脳卒中などの診断と治療の恩恵を受けることができていない。さらに、高地であるがため、 $SpO_2$  は 90% 未満で、著しい慢性の低酸素血症を呈している。その適応の 1 つとして、呼吸数が速く、心拍数も多い。血色素量 (Hb) は 16g/dl を超える高 Hb 血症を呈していることなどが、この地域住民の呼吸循環生理学的特徴である。伝統医学として、脈拍による診察、生薬の投与による治療が行われており、西洋医学による医療を受ける機会は、まだ少ない。

このような過酷な低酸素環境に順応するために、高所住民は、長年にわたる絶妙な環境利用の知恵を有し、伝統的な食生活や生活習慣を持続してきた。すなわち、呼吸数を増やし、血液中の Hb 濃度を上昇するとともに、ゆっくり歩くことを習慣づけてきた。また低酸素分圧と低二酸化炭素分圧からくる、酸・塩基バランスを改善し、動

脈圧受容器反射や化学受容器反射の感受性を調整するために、たとえば頸動脈小体が大きくなるなどの順応を獲得している。

高知県の山村 T 町と 3524m の高地に位置する Leh の検診結果の比較により、Leh 住民の SpO<sub>2</sub> が低いこと、拡張期血圧が高いこと、脈拍数が速く、立位に伴う一過性の心拍数の増大が大きいことが見いだされた。ADL 機能として調査した、Up & Go テストとボタンテストには、統計上有意の差はみとめられなかったが、一方、Functional Reach (FR) は Leh 住民が拙劣であった。認知機能検査のために実施した、Kohs 立方体試験のスコアは、Leh 住民で著しく低く、T 町に比し 45% も小であった (9.0 vs. 16.4,  $p < 0.0001$ )。体内時計の成績は、10 秒予測、60 秒予測がいずれも Leh 住民で統計上有意に小であった。日常行動から複雑な精神活動まで、ほとんどの高次脳機能の活動に、時間認知の関与が推察されており、ラダック住民に観察された時間予測の異常は、認知機能の低下を表していると推察される。高所地域住民に観察された、これらの認知機能の低下には、様々な要因が関与していると推察される。West<sup>15)</sup> は、4000m の高所に住む人々に計算間違いが多いこと、視覚の低下があること、短期記憶や決断力の低下が認められることを述べ、その機序として、脳機能が低酸素に敏感であり、その結果、カルシウム代謝や神経伝達物質の代謝障害が生じること、シナプスの機能が傷害されること等を推測した。その後、Hayashi ら<sup>16)</sup> は聴覚脳幹反応試験で P300 の遷時が延長すること、Titus ら<sup>17)</sup> はラットで海馬神経細胞が萎縮することを観察し、高所における認知機能の低下に関与する一因であろうと推測しているものの、高所における低酸素 (hypobaric hypoxia) が、認知機能を障害する、機序に関する研究はまだ十分ではない。

筆者らの 2005 年の検討では、ラダック地域住民 39 名 (74.7 歳)、T 町地域住民 323 名 (80.7 歳) の比較で、CAVI 測定値は各々、9.49 と 10.01m/sec であり、統計上の有意差は認められなかった<sup>11)</sup>。高所住民が平地住民に比し、収縮期血圧・拡張期血圧のいずれもが高く、なかでも拡張期血圧は、平地住民とは異なり、60 歳以上であっても加齢とともに高くなることを報告している (図 4)<sup>18)</sup>。それゆえ、動脈硬化度は高所住民の方が高いと予

測していた。70 歳以上を対象とした検討で、CAVI 測定値に有意差が認められなかった理由として、筆者らは、環境への適応が十分であることを推察した。すなわち、高所に住む地域住民は、厳しい環境の中で生活し、一生の間に身体に刻んだ経験を、それなりに適応するための遺伝子多型を獲得することにより、次世代に伝えている。例えば、高所低酸素 (hypobaric hypoxia) 環境では、交感神経活動が亢進し、末梢血管や肺動脈を収縮し、高血圧や肺高血圧をもたらす<sup>18)</sup>。この交感神経亢進-血管収縮-高血圧-肺高血圧連鎖反応に順応し、適応するために、血管拡張作用を有する NO 産生を亢進する術として、血管内皮での NO 生成に関与するいくつかの特有な遺伝子を獲得している。eNOS の遺伝子変異<sup>19)</sup> や NOS3 遺伝子多型<sup>20)</sup> がそれである。また、血管収縮作用を有するペプチドホルモンの産生を抑制する術として、アンジオテンシン変換酵素<sup>21)</sup> や、アルドステロン合成に関与する CYP11B2 遺伝子<sup>22)</sup>、あるいは、*endothelin-1 (ET-1)* 遺伝子多型<sup>23)</sup> を獲得し、それらを次世代に伝えることにより、高血圧や肺高血圧を軽減する手段として適応を図ってきたと推察される。

今回の検討では、CAVI 測定値は、平地住民 (日本人) に比し、高所住民で有意に大であった。CAVI の測定対象者数が、日本で (男 13,366、女 11,845 例) に、Ladakh で (男 561、女 815 例) に著しく増加したことにより、高所在住の影響が、繊細に評価できたためと推察される。すなわち、高所の過酷な環境において、地域住民はそれなりに適応してはいるものの、その適応の程度には限界があることがうかがわれる。慢性的な低酸素血症にともない交感神経活動が亢進し、また、収縮期血圧と拡張期血圧はいずれもが高い。今回の検討でも、表 5・6 に示す通り、収縮血圧は若年・中年・高年の多くの年齢群で、そして拡張期血圧は男女とも、若年・中年・高年のほとんどの年齢群で、高所住民が平地住民に比し高値を示した。この影響を受けて、平地住民以上に血管の硬さが亢進していることが推察される。糖代謝異常の有無、あるいは、LDL-コレステロールの高値や HDL-コレステロールの低下の有無が、高所地域住民でどのように影響しているかは、今後の課題であるが、血管の硬さは生命予後・疾病予後の優れた

指標である。それゆえ、高所住民の健康管理に際しては、動脈硬化の進展を抑制するための、適切でそして強力な、治療介入が必要であることを表している。

心肥大の程度（心電図のSV1+RV5）が、Leh住民で有意に大（29.0 vs. 24.7 mm,  $p < 0.05$ ）であった。心肥大の程度がLeh住民で有意に大であったことの背景にも、同様の要因が関与していると推察される。

ここに得られた調査結果は、脳梗塞をはじめとする心血管系事故の発症を予知し、予防するのに、CAVIが有用であることを示している。従来、血管の硬さは頸動脈－大腿動脈間を測定することにより計測されてきた。最近わが国では、簡便で、再現性良く、技術的な習熟を必要としない測定機器として、baPWVが登場し普及している。しかし、この測定値baPWVは、従来の測定法に比し、得られる計測値が著しく大きく、また血圧値に大きく依存することが議論され、批判されている。この研究で用いたCAVI値は、心臓－足首間の脈波速度であり、心臓－上腕間の筋性動脈成分の寄与を、理論的に除外した計測値である。また、baPWV測定に用いられる強い上腕・下肢の圧迫を30mmHgに軽減することにより、痛み反射に伴う一過性の著しい交感神経緊張をも軽減している。その結果、CAVI値は、頸動脈－大腿動脈間の脈波速度に極めて近似した値が得られる。臨床医学・予防医学におけるCAVIの有用性が期待される。

75歳以上の高齢者を対象とした、3つの地域住民のフィールド医学調査結果から、多重ロジスティック回帰解析を用いて、CAVIの決定因子の抽出を試みた。その結果、U町では男性・収縮期血圧・認知機能（HDS-R）の低下が、T町では高齢・収縮期血圧・呼吸数が、Lehでは女性・高齢・BMI・体内時計の異常・立位の拡張期血圧高値・速い日常歩行が抽出された。環境や生活スタイルの違いによって、血管の硬さを決定する要因が異なることを意味している。Lehでは、女性が動脈硬化の危険因子として抽出された。一方、多重ロジスティック回帰解析とは別に、SpO<sub>2</sub>が低い地域住民ほど、CAVIが高値であることが観察されたが、これを男女別に検討すると、SpO<sub>2</sub>とCAVIとの関連は、男性には見られず（図6左）、女性

にのみ観察された（図6右）。また、高齢者ほどCAVI測定値は高値であったが、年齢とCAVIとの直線回帰の勾配も、男性の0.049に比し、女性が0.063を示し、その勾配の大きさは、女性で統計上有意に大であった（図7）。このように下行大動脈の血管の硬さ（stiffness parameter,  $\beta$ ）を反映する指標、“CAVI”に関与する要因の1つとして、女性が抽出された。その機序は明らかではないが、この地域の女性が男性に比し、ボタン試験やFunctional Reachが女性で拙劣であること、Kohs立方体試験のスコアが著しく悪いこと、SpO<sub>2</sub>が低いこと等の所見（いずれも、この論文中には記載なし）とあわせて考察すると、家屋・屋外労働、教育、出産・育児等、いずれも男性に比し過酷な労働状況・生活環境にあったことがその1因であると推察される。ラダックではガスや電気の普及が十分ではなく、熱源は様々な燃料を燃やすことにより得られていた。それを主として担当するのが女性であり、塵肺症やけい肺症などの呼吸障害に罹患する確率が高いと推察される。教育をうける機会が、女性にはほとんどなかったことも大きな要因であろう。また、1947年8月15日、イギリス統治下から独立するとともに、ラダックでの生活様式であった1妻多夫制が禁止された。1妻多夫制が、妊娠の機会を増やし、多産につながっていたとすれば、妊娠・出産に伴う体力の低下、あるいは内分泌・自律神経系の調節障害等が、1因であったと推察される。心血管系事故の発症を予防するには、臨床医学的検査成績とともに、ADLやQOL、抑うつ、認知機能、社会的環境、自然環境など、様々な要因を総合的に評価し、地域に即した医療のとり組み（Glocal, i.e., global and local, Comprehensive Assessment）が必要であることを示している。

## 結論

高所地域に在住する住民の血管の硬さを、平地に在住する日本人のそれと比較することにより、CAVIの臨床的意義を検討した。血管の硬さを評価する指標として、数年前から急速に普及してきたbaPWV測定値に比べて、CAVIは、血圧の高低に影響されないことが明らかにされた。血管の硬さは、生命予後・疾病予後の優れた指標である。それゆえ、今後の医学調査研究において、なくて

はならない指標の1つであると考えられる。一方、動脈硬化の進展は、生活習慣や環境要因に大きく左右される。心血管系事故の発症を予防するには、CAVIを中心とした臨床検査とともに、ADL機能や認知機能、生活習慣や環境要因などを総合的に評価し、地域に即した診断と治療を求めるという医療のとり組み（Glocal Comprehensive Assessment, GCA）が必要である。

（本稿は、平成20年度総合地球環境学研究所プロジェクト3-4PR人の生老病死と高所環境—3大「高地文明」における医学生理・生態・文化的適応（プロジェクトリーダー：奥宮清人）として実施された研究成果の一部（未発表の内容を含む）である。）

#### 参考文献

- 1) Meaume S, Benetos A, Henry OF et al.: Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:2046-2050.
- 2) Fujiwara Y, Chaves P, Takahashi R et al.: Relationships between brachial-ankle pulse wave velocity and conventional atherosclerotic risk factors in community-dwelling people. *Preventive Medicine* 2004; 39:1135-1142.
- 3) Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al.: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39:10-15.
- 4) Laurent S, Katsahian S, Fassort C et al.: Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34:1203-1206.
- 5) Dijk JM, van der Graaf Y, Grobbee DE et al.: Increased arterial stiffness is independently related to cerebrovascular disease and aneurysms of the abdominal aorta. The second manifestations of arterial disease (SMART) study. *Stroke* 2004; 35:1642-1646.
- 6) Asmar R: Arterial stiffness and pulse wave velocity. Amsterdam: Elsevier, 1999, p 9-15.
- 7) Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K et al.: Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002; 25:359-364.
- 8) Yamashina A, Tomiyama H, Arai T et al.: Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure. *Hypertens Res* 2003; 26:801-806.
- 9) Shirai K, Otsuka K, Takata M: A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle-vascular-index (CAVI). *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 101-107.
- 10) Takata A, Ogawa H, Wakeyama T et al.: Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. *Hypertens Res* 2008; 31: 1347-1355.
- 11) Otsuka K, Norboo T, Otsuka Y, Higuchi H, Hayajiri M, Narushima C, Sato Y, Tsugoshi T, Murakami S, Wada T, Ishine M, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Chogyal T, Angchuk D, Ichihara K, Cornelissen G, Halberg F: Chronoecological health watch of arterial stiffness and neuro-cardio-pulmonary function in elderly community at high altitude (3524 m), compared with Japanese town. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 58s-67s.
- 12) Otsuka K, Cornelissen G, Schwartzkopff O et al: Clinical chronobiology and chronome-geriatrics. At variance with recommendations of subsequent guidelines, yet focusing indeed on pre-hypertension in the physiological range. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 164s-198s.
- 13) Otsuka K, Murakami S, Kubo Y et al: Chronomics for chronoastrobiology with immediate spin-offs for life quality and longevity. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 1s-18s.
- 14) Otsuka K, Mitsutake G, Yano S: Depression, quality of life, and lifestyle: chronoecological health watch in a community. *Biomed Pharmacother*. 2002;56: 231s-242s.
- 15) West JB: The physiologic basis of high-altitude diseases. *Annals Internal Med* 2004; 141: 789-800.
- 16) Hayashi R, Matsuzawa Y, Kubo K, Kobayashi T: Effects of simulated high altitude on event-related

- potential (P300) and auditory brain-stem responses. *Clinical Neurophysiology* 2005; 116: 1471-1476.
- 17) Titus ADJ, Shankaranarayana Rao BS, Harsha HN, Ramkumar K, Srikumar BN, Singh SB, Chattarji S, Raju TR: Hypobaric hypoxia-induced dendritic atrophy of hippocampal neurons is associated with cognitive impairment in adults rats. *Neuroscience* 2007; 145: 265-278.
- 18) Otsuka K, Norboo T, Otsuka Y, Higuchi H, Hayajiri M, Narushima C, Sato Y, Tsugoshi T, Murakami S, Wada T, Ishine M, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Chogyal T, Angchuk D, Ichihara K, Cornelissen G, Halberg F: Effect of aging on blood pressure in Leh, Ladakh, a high-altitude (3524 m) community, by comparison with a Japanese town. *Biomedicine Pharmacotherapy* 2005; 59: 54s-57s.
- 19) Ahsan A, Charu R, Pash MAQ, Norboo T, Charu R, Afrin F, Ahsan A, Baig MA: eNOS allelic variants at the same locus associate with HAPE and adaptation. *Thorax* 2004; 59: 1000-1002.
- 20) Ahsan A, Norboo T, Baig MA, Pasha MAQ: Simultaneous selection of the wild-type genotypes of the G894T and 4B/4A polymorphisms of NOS3 associate with high-altitude adaptation. *Annals of Human genetics* 2005; 69: 260-267.
- 21) Pasha MAQ, Khan AP, Kumar R et al.: Angiotensin converting enzyme insertion allele in relation to high altitude adaptation. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 531-536.
- 22) Rajput C, Arif E, Vibhuti A, Stobdan T, Khan AP, Norboo T, Afrin F, Pasha MAQ: Predominance of interaction among wild-type alleles of CYP11B2 in Himalayan natives with high-altitude adaptation. *Biochemical Biophysical research communications* 2006; 348: 735-740.
- 23) Rajput C, Najib S, Norboo T, Afrin F, Pasha MAQ: Endothelin-1 gene variants and levels associate with adaptation to hypobaric hypoxia in high-altitude natives. *Biochemical Biophysical research communications* 2006; 341: 1218-1224.

## Summary

### Impaired Cognitive Function and Increased Aortic Stiffness, Estimated by Cardio-Ankle Vascular Index, in Ladakh, at an Altitude of 3250 to 4647 m, Compared with Japanese Town

Kuniaki Otsuka<sup>1)</sup>, Tsering Norboo<sup>2)</sup>, Takahiro Kawasaki<sup>1)</sup>, Motonao Ishikawa<sup>1)</sup>, Kozo Matsubayashi<sup>3)</sup>, Kiyohito Okumiya<sup>4)</sup>

1) Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East, Tokyo

2) Ladakh Institute of Prevention, Leh, Ladakh

3) Center for Southeast Asian Studies, Kyoto University, Kyoto

4) Research Institute for Humanity and Nature, Kyoto

This investigation was particularly focused on chronoecology in Ladakh, to study circulation as a physiological system at high altitude, as a comparison with the chronoecological study in several Japanese towns. Aortic stiffness of cardio-ankle vascular index (CAVI) was measured using a VaSera instrument (Fukuda Denshi, Tokyo) in 25,211 Japanese (13,366 men and 11,845 women) and in 1,336 Ladakhis (561 men and 815 women), living at an altitude of 3250 to 4647 m.

Effects of high altitude on neuro-cardiovascular function were studied by glocal (i.e., global and local) comprehensive assessment, including the Kohs block design test, the Up & Go, the Functional Reach and the Button tests, in Japanese T-town (80.7 years, 97 men and 227 women), in Japanese U-town (79.9 years, 47 men and 70 women), and in Leh, Ladakh (74.7 years, 19 men and 21 women) at an altitude of 3250 m. Residents in the high-altitude community of Leh had a poorer cognitive function, estimated by the Kohs block design test (9.0 vs. 16.4 points,  $p<0.0001$ ) and poorer ADL functions (Functional Reach: 18.1 cm vs. 25.7 cm,  $p<0.0001$ ). Time estimation of 10-sec was shorter at high altitude (8.5 vs. 16.4 sec,  $p<0.0001$ ). A higher voltage of the QRS complex (SV1+RV5) was observed in the ECG of Leh residents (29.0 vs. 24.7 mm,  $p<0.05$ ).

Japanese and Ladakhi subjects, investigated CAVI, were classified into 13 age-groups every 5-year from under 25-year to over 80-year. CAVI values increased along with age in both Ladakhi and Japanese people. Highland people showed a higher CAVI values than the lowland people, and high-altitude Ladakhi people showed higher systolic and diastolic BP values than Japanese people at low-altitude, most of the 13 age-groups both in men and women.

In conclusion, people living at high altitude have a higher risk of cardiovascular disease than low-altitude peers. To determine how these indices are associated with maintained cognitive function deserves further study by the longitudinal follow-up of these communities in terms of longevity and aging in relation to their neuro-cardio-pulmonary function. Our data indicate the need for a more comprehensive cardiovascular assessment for a better diagnosis and a more fruitful treatment. Longitudinal observations of effects of socio-ecologic factors on the cardiovascular system should help prevent strokes and other cardiovascular events, especially at high-altitude.

Keywords: cognitive function, aortic stiffness, cardio-ankle vascular index (CAVI), high altitude