

大災害時の心血管イベント発生のメカニズムとそのリスク管理

—自治医科大学2004年提言より

苅尾七臣 (自治医科大学内科学部門循環器内科学講座)

● 要旨

近年、世界では多くの自然ならびに人為的大災害が発生している。災害時には、高齢者や心血管リスクが高い患者を中心に、その被害状況に比例して心血管イベントが増加する。その増加はとくに夜間から早朝にかけて著しく、ストレスが解除されない場合、数カ月継続する。この機序として震災時に生じた恐怖やその後の環境変化に伴う極めて強い精神心理ストレスや、睡眠障害による心血管リスク因子の増悪がある。ストレスは交感神経系や視床下部-副腎皮質系を活性化しサイトカインを増加させる。これらの系を介して、血圧昇圧、血液凝固亢進、糖代謝障害、炎症反応などが引き起こされ心血管イベントの増加につながる。災害時心血管イベントの予防の観点から、災害発生時の迅速な救急対応に加えて、ストレスの早期軽減を計る行政対応と、震災時の特徴を理解したリスク管理の徹底が重要であろう。

● はじめに

近年、世界では多くの自然災害やテロなどの人為的大災害が発生している。これらの大災害は発生時に多くの生命を奪うのみならず、そのストレスは生物学的にも大きな影響をおよぼし、循環器疾患、感染症、消化器疾患などを引き起こすことが報告されている。これらのエビデンスの集積を受けて、2006年の日本循環器学会とアメリカ心臓病学会(American Heart Association)の学術集会では、あいついで「心血管疾患と災害」をテーマにシンポジウムやスペシャルセッションが設けられ、発生時の対応の問題とそ

表 1 災害時の心血管イベントの特徴(自治医科大学2004)

- ・脳卒中、心筋梗塞、突然死が増加する
- ・被害状況と比例する
- ・災害後2～3カ月間持続する
- ・高齢者に多い
- ・夜間発症が多い(次に多いのは早朝)

の後に発生する循環器疾患の特徴を浮き彫りにし、それを今後の対応に活かすための活発な議論がなされた。

1995年1月17日午前5時46分に、淡路島北淡町を震源とするマグニチュード7.3の阪神・淡路大地震が発生した。この阪神・淡路地区を襲った大地震は死者6,000人強という未曾有の大惨事となった。当時、著者は自治医科大学卒業後の地域医療勤務において、その震源地である兵庫県北淡町の国保北淡診療所に赴任し、診療にあたっていた。また自治医科大学では医療救護班を結成し、被害の強かった阪神地域において医療活動を継続的に行った。

自治医科大学では、2004年10月の新潟県中越地震の発生時に、災害後の心血管イベントのより迅速かつ有効な予防につながることを期待し、同年11月に自治医科大学提言「災害時の心血管リスク管理」を発表した(表1)¹⁾。本稿ではこの提言をもとに、災害時の心血管イベントの特徴とそのリスクの増悪のメカニズムと管理の要点を総括したい。

● 心血管イベントによる死亡が倍増

災害時には心血管イベントが明確に増加する。淡路島北淡町では、震災発生日以降の約3カ月間に発

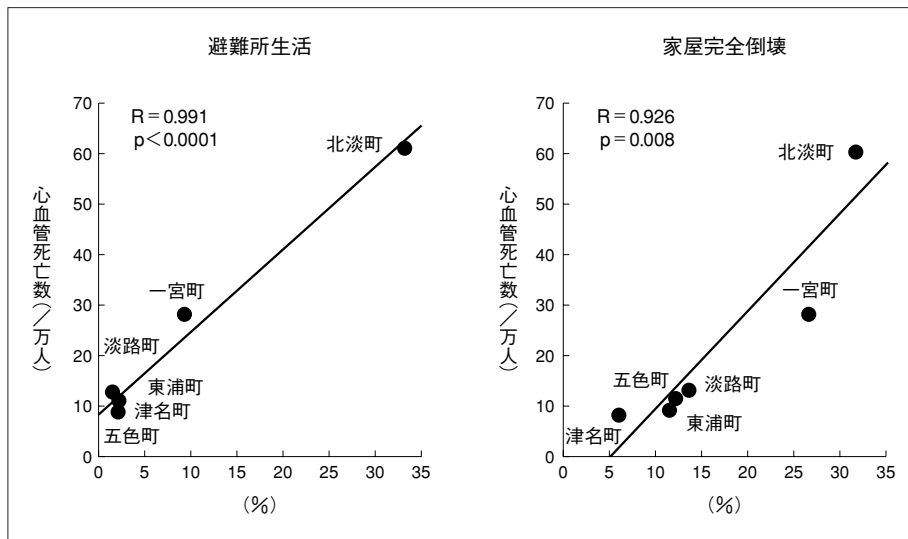


図 1
地震ダメージと心血管死亡の関係
(兵庫県津名郡医師会による分析)
(文献3より引用改変)

心理的なストレスや生理学的な負担は心血管疾患発症と関係するが、阪神淡路大震災における地震ダメージの程度が心血管疾患死亡と正の相関を示すことが報告されている。震源地に近い6つの地域における避難所生活の割合または家屋完全崩壊の割合と心血管死亡人数をプロットしてみると、両者の間に有意な正の相関関係が認められた。このことは、地震によりライフスタイルの変化を余儀なくされるといふ継続的なストレスが、心血管疾患の潜在的なリスクとなることを示している。

生じた脳卒中および心血管イベントによる死亡(脳卒中および突然死を含む冠動脈疾患による死亡)の総計は、前年度同時期に比べて倍増した(12~22人)という結果が得られている。同震災が北淡町(人口約1万1,500人)に与えた人的被害は死者38人、負傷者831人という数値から考えても、循環器疾患による死亡例が想像以上に高率に起こっていたことが伺える。

津名郡医師会として後日行った震災後の循環器疾患死亡例の分析の成績を図1にまとめる^{2)~5)}。致死性脳卒中は70~80歳代、突然死を含む冠動脈疾患による死亡は60~70歳代の高齢者で増え、これらは被害状況(家屋倒壊の程度や避難所生活の割合など)の大きさと発症頻度は正比例していた(図1)。震源地の北淡町は、当然のごとく、物理的な被害状況が大きく(3世帯に1件が家屋全壊の状況)、そのうえ65歳以上の高齢者人口比率が約30%と高い地域だったため、他の被災地域に比べて、心血管イベントの発生率が高くなったと推察される。とくに夜間発症例が著明に増え(図2)、その被災後2~3カ月にわたって発症増加が継続した。さらに、震災時の淡路島の機関病院であった兵庫県立淡路病院では、急性心筋梗塞が増加した⁶⁾。

2004年の新潟県中越地震においても地震の発生後は急性冠症候群、肺塞栓症、さらには強い精神的ス

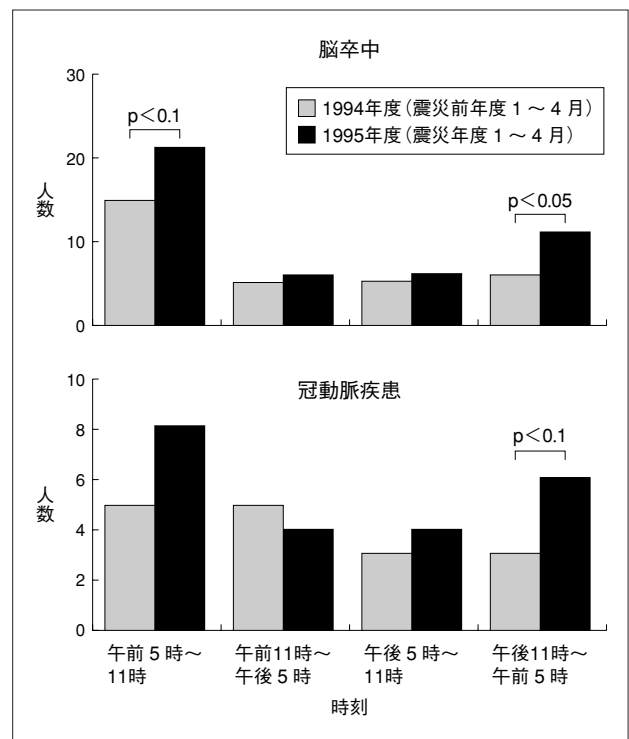


図 2 阪神淡路大震災時(1995年1月17日発生)の震源地の心血管イベント死亡と発症時刻

(文献3, 4より引用改変)

震災後の心血管イベントは夜間と早朝が増加する。

トレスにより引き起こされることが知られる、たこつば型心筋症の発症が増加したことが新潟大学なら

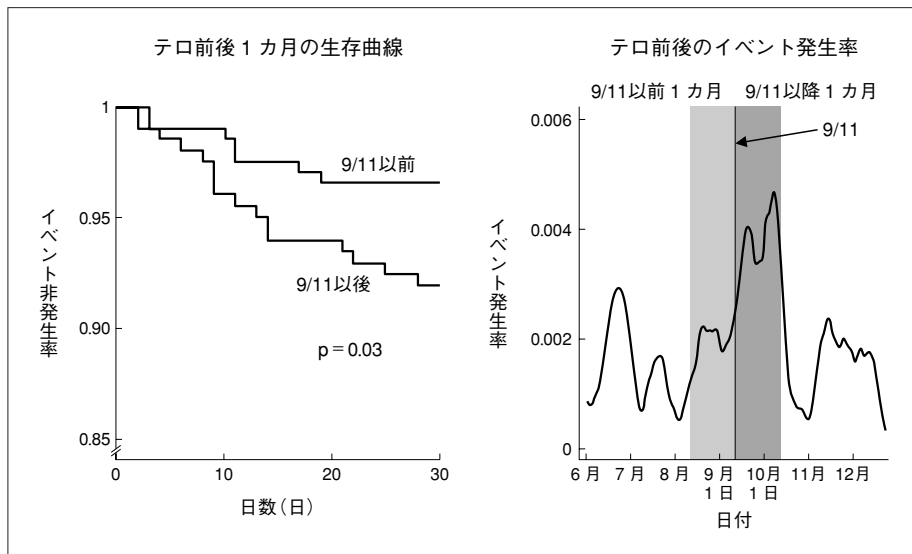


図3 米国9.11テロ時のイベント発生の変化(文献8より引用改変)

ストレスは心血管イベント発生に影響を与える。定期的にフォローアップされていたICD植込み患者200名について、米国9.11テロ以前3カ月間およびテロ以後13カ月の記録を吟味し、イベント(ICDを作動させた致死的心室性不整脈(頻脈・細動))発生状況を調査した。その結果、テロ以後1カ月間のイベント発生率はそれ以外のすべての月よりも有意に高く、テロ以前1カ月間と比較すると約2.3倍になっていた。このように、亜急性のストレスは不整脈の誘因となることが示された。

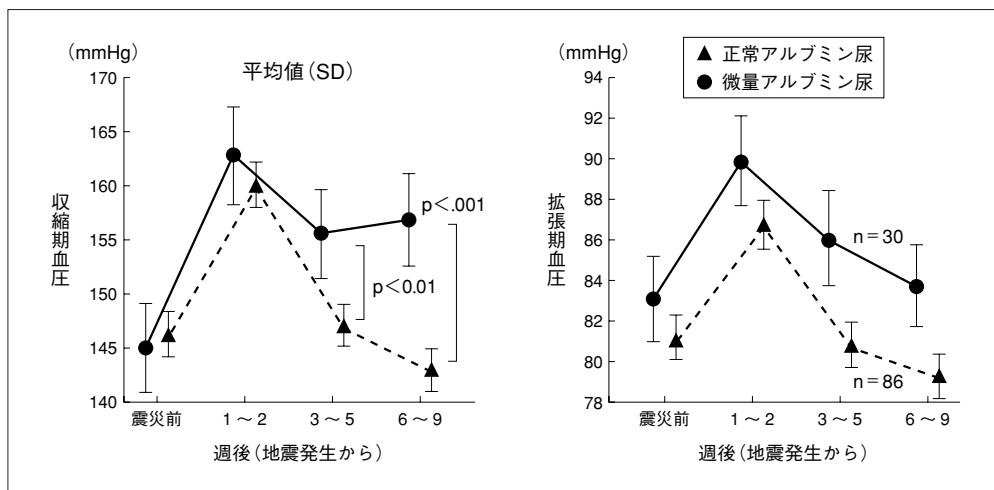


図4 高血圧患者の震災後の血圧上昇と微量アルブミン尿症(文献10, 18より引用改変)

震災後の血圧上昇は一過性で、1カ月では下降するが、軽度腎障害があった場合には遷延する。

びに被災周辺地域の医療機関から報告されている⁷⁾。
また植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator; ICD)を施した患者を対象に、米国9.11テロ攻撃前後の致死的心室性不整脈の発生を検討した研究では、ICDが発動した致死的不整脈の発生はテロ後に増加し、それが1カ月以上にわたり持続していることが示された(図3)⁸⁾。

● ストレスによる血圧上昇

震災時直後から2~4週間は血圧が収縮期血圧で5~15mmHg程度上昇した(図4)^{9)~11)}。国立循環器

病センターや神戸大学医学部からの報告においても同様の上昇がみられている¹²⁾¹³⁾。米国では家庭血圧のデータを電話機から管理センターに電送し、実地医家に伝達されるテレメディスンシステムが普及しているが、コロンビア大学Thomas G Pickering教授から送られてきた同システムで記録した血圧データでは、2001年9月11日、World Trade Centerビルの崩壊時にも著明な血圧上昇がみられ、それが数日持続している(図5)。災害時の昇圧の程度が高い人は、血圧が心血管イベント発生の直接のトリガーになる危険度も高く、治療が望まれるハイリスク群と考え

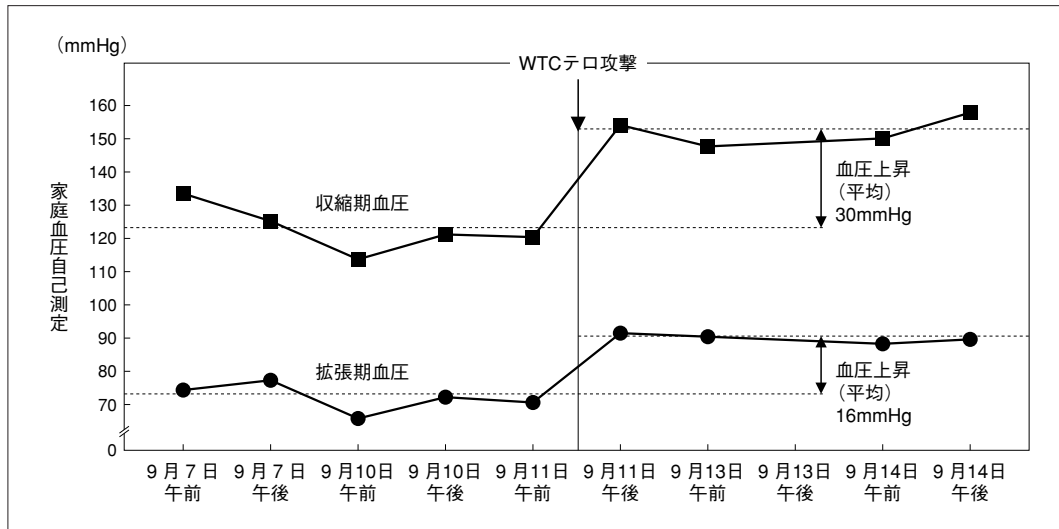


図 5
World Trade Center
テロ攻撃の血圧への
影響

られる。しかし、この昇圧は一過性であり、震災時の血圧は4週目には大半が下降することから、降圧療法の開始と中止に関しては慎重であるべきである。図6に災害時の血圧管理を示すが、状況が許せば、避難所に1台血圧計を配備し、そこで測定した血圧や家庭で測定した血圧を指標に血圧コントロールを行うのが望ましい^{14) 15)}。なぜなら救護班や医療機関で測定した血圧は、災害時には白衣効果によりさらに血圧レベルが上昇している可能性があるからである。血圧レベルは白衣効果の影響を除外し、2週間毎に再評価し、そのレベルを120~140/80~90mmHg程度にコントロールしておくのがよいと思われる。

血圧は精神的ストレスの影響を受けて著明に変動するが、その個人差は極めて大きいことが特徴である(図7)¹⁶⁾。この個人差には、ストレスに対する脳の認識過程が強く影響し、一つのストレスに対する昇圧程度は、他のストレスによる反応とは関連がないことが多い。しかし、われわれの成績では、この白衣効果による昇圧程度と震災時の昇圧には、弱いながらも有意の相関がみられた。このことは、強度の精神的ストレスによる昇圧と医療環境による白衣効果という特殊状況時の昇圧になんらかの共通する発生機序が存在することを示している。また、逆に神経系に障害のある糖尿病患者や、交感神経 α 遮断薬

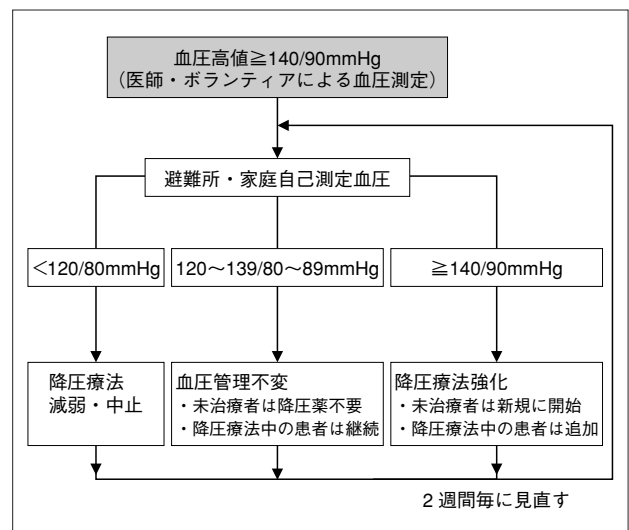


図 6 災害時の血圧管理(自治医科大学2004)

や β 遮断薬を服用中の患者では上昇が少ないという成績も得られていることから、その昇圧機序に交感神経の活性化が関与していることが伺える^{10) 17)}。

一方、この血圧レベルの上昇の遷延には異なる要因が関与していた。通常は3~4週間でもとの血圧に戻るが、微量アルブミン尿を有する患者は高血圧状態が遷延する傾向が強かった(図4)¹⁰⁾。また、本来は正常値に復帰するはずの震災後9週が経過しても血圧高値が持続する症例が3例、認められた(表2)。

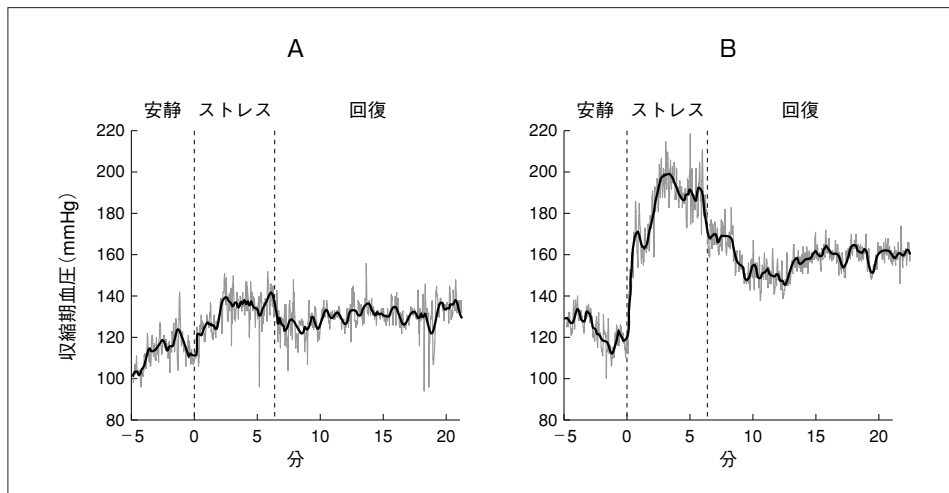


図7 精神ストレス負荷テストによる
血圧反応の違い

(文献16より引用改変)

A：低反応者，B：高反応者
精神ストレスによる昇圧反応には
著明な個人差がみられる。

表2 地震の24時間血圧計への影響(白衣高血圧3名)

	患者A		患者B		患者C	
	前	後	前	後	前	後
外来血圧	164/90	175/93	166/88	182/93	162/89	178/92
24時間血圧	121/71	143/86	134/72	160/88	125/64	142/81
昼間血圧	127/74	151/91	136/74	161/89	133/70	149/85
夜間血圧	108/64	129/77	130/67	158/85	105/49	123/70

(文献18より引用改変)

この3例の震災前の血圧値は診察室血圧は160/90 mmHg以上と高値だったが、24時間平均血圧は135/85mmHg未満と、典型的な白衣高血圧であり、震災前には降圧薬の投与が控えられていた症例である¹⁸⁾¹⁹⁾。しかし、9週の時点で血圧を測ると、診察室血圧は震災前値よりも上昇を認めた他、24時間平均血圧も高値となっており、震災を契機に持続性高血圧に移行したと考えられた。これら症例には1年間の薬物治療が行われた。この3例はいずれも微量アルブミン尿を伴っていた。したがって、ストレス時の昇圧が継続し、高血圧が成立する機序に腎機能が重要であることが伺える。腎障害者ではストレス負荷時にナトリウム貯留が増加していることが影響した可能性がある。したがって、降圧薬の選択については、心血管イベントの発症トリガー抑制の観点から、交感神経系抑制薬を処方し、血圧回復の視点からは、

腎機能に好ましいレニン・アンジオテンシン(RAS)系抑制薬を追加するという処方が適当であると考えられる。

● 血栓傾向が著明に強くなる

震災後には、増悪する心血管リスク因子は血圧だけではない。被災者では、血液凝固亢進状態が生じている。われわれが、阪神・淡路大震災前後の血液レオロジー規定因子を検討したところ、ヘマトクリット、フィブリノゲンといった血液粘度を示す指標や生体内の凝固・線溶系亢進を示す分子マーカーであるフィブリン分解産物Dダイマーが有意に上昇していた(図8)⁹⁾。本成績は、震災後1～2週後の測定値であるが、この血栓傾向は数カ月持続し、ストレスの強度に比例し、被災により家族の入院があったり、家屋が全壊した高ストレス群でフィブリノゲンやDダイマーの上昇率がより高いことが明らかとなった。また、内皮細胞障害マーカーであるフォンビルブランド因子も震災後に増加していた(図9)⁹⁾。

このように被災後に血栓傾向が生じる理由として考えられるのは、まず昇圧機序と同様のストレスによる交感神経系の活性化があげられる。交感神経の亢進により、血小板凝集が亢進することが知られている。次に、摂水不足の影響が考えられる。つまり震災でライフラインが破壊され、被災初期の飲料水

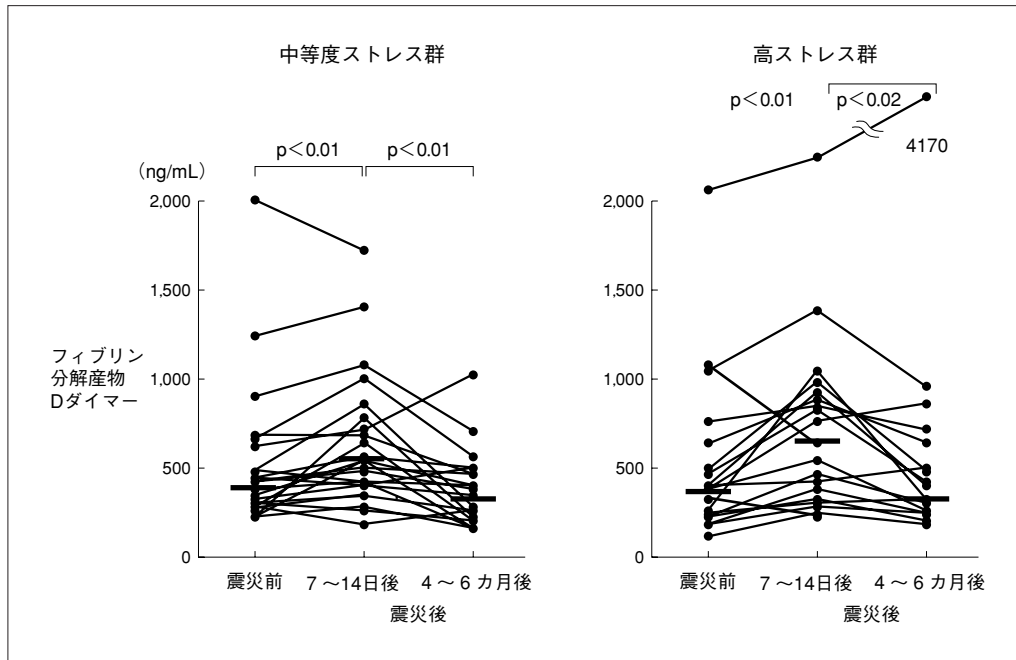


図8
震災時のストレスと血栓
マーカー

(文献9より引用改変)
震災後の血液凝固・線溶活性の指標であるフィブリン分解産物Dダイマーが上昇し、血栓傾向が生じる。その上昇程度は高ストレス群(家屋が全壊もしくは、家族が入院)で大きい。

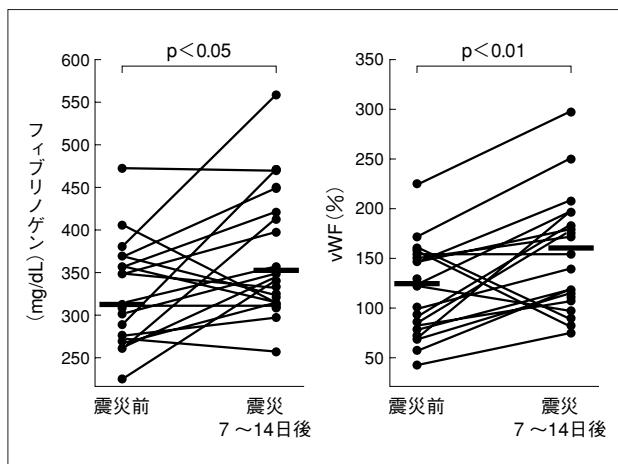


図9 震災時のストレスと凝固・内皮障害マーカー(高ストレス群)

震災後、高ストレス群では、血液凝固因子フィブリノゲンと内皮細胞障害マーカーであるフォンビルブランド因子(vWF)が上昇する。

の供給が遅れたことに原因がある。また飲料水の配給体制が整ったあとも、冬に起こった震災では夜間に避難所の外に設置された仮設トイレに行くのを嫌がり、水分を控える避難者が多かったことなども摂水不足を惹起したと考えられる。脱水により血液濃

縮が生じ、ヘマトクリットが増加し、感染などによる炎症反応の亢進により、フィブリノゲンなどが増加する。さらに脱水は、RAS系を活性化する。RAS系の発生産物であるアンジオテンシンIIやアンジオテンシンIVは組織プラスミノゲン活性化阻害因子-1(PAI-1)の産生を増加させることが知られている。また、血栓は血流うっ滞でも生じやすくなる。避難所生活による身体活動の低下や、車のなかでの生活では、下肢の血流がうっ滞し、深部静脈血栓が生じやすくなる。実際、中越地震後には肺塞栓症が増加した。

● ストレスは血糖にも悪影響を与える

これまで、イタリア、ナポリを襲った震災後に実施された検診において、血清コレステロール、中性脂肪の一過性上昇を認めたという知見が報告されている。しかし、われわれの調査でも種々の生化学的検査を行ったが、イタリアの報告を支持するデータは得られなかった(表3)²⁾。したがって、血圧や血栓傾向については、被災初期に注意すべきリスク因子であるのに対して、被災初期のストレスは脂質に

表 3 阪神淡路大震災時の脂質変化

	阪神淡路大震災	
	震災前	7～14日後
総コレステロール(mg/dL)	201(185～226)	187(179～213)
HDL-コレステロール(mg/dL)	42(38～49)	41(35～48)
リポ蛋白(a)(mg/dL)	14(7.0～23)	15(7.8～21)

は影響を与えないと考えられる。しかし、脂質は避難生活の長期化による偏った食生活の継続で悪化する可能性があることから、急性期を過ぎた時期には気をつける必要がある。

また、他に検討したリスク因子のなかで、災害後の悪化を認めたものに血糖があげられる。実際、神戸大学から阪神・淡路大震災後には新規糖尿病発症者が増え、糖尿病患者の血糖コントロールが悪化したとの報告がある。ストレスの存在は、交感神経系の活性化に加えて、視床下部、下垂体、副腎系の活性化や、サイトカインの産生をひき起こす。したがって、コルチゾール増加やサイトカインの影響により、高血糖状態が惹起されたと考えられる。このため、避難生活では糖分や炭水化物の摂取の減少を心がけることが肝要である。表 4 に災害時の心血管レベルの特徴をまとめる。

以上のように、災害は恐怖という急性ストレスに加えて、避難所生活の不自由さや肉親の死亡などの環境ストレスが重積し、交感神経や視床下部、下垂体、副腎系などを介して、心血管イベント発生の種々のリスク因子の増悪を招くことになる(図10)²⁰⁾。

● 災害のリスクと日内変動

血圧に加えて、血管攣縮、血小板凝集、凝固線溶系のバランスなど、災害時のストレスで変動した心血管リスク因子は、心血管イベントの発症のトリガーとなる急性リスク因子ともいえ、高血圧、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化自体を促進する慢性のリスク因子と区別できる²¹⁾²²⁾。これまでに報告されているストレスで増加する血栓性リスク因子をまとめる(表 5)。これらのリスク因子は、健常者やハイリス

表 4 災害時のリスク因子の増悪とその特徴(自治医科大学2004)

血圧	一過性に上昇(直後から2～4週間上昇し、4週目には大半が下降する) 収縮期血圧で5～15mmHg程度上昇する 血圧上昇は白衣効果と相関がみられる 糖尿患者や交感神経遮断薬(α遮断薬・β遮断薬)服用中の患者では上昇が少ない 軽度腎障害(微量アルブミン尿)で血圧上昇が遅延する
血栓傾向	血液凝固・線溶亢進 血液粘度(ヘマトクリット・フィブリノゲン)上昇 内皮細胞刺激・機能不全 抗凝固(ワルファリン)療法中のコントロールが悪化
炎症	炎症反応の増加
脂質	ストレスによっては不変(長期的には食事の影響を受ける)
血糖	上昇する 新規糖尿病発症が増加 糖尿病患者の血糖コントロールが悪化

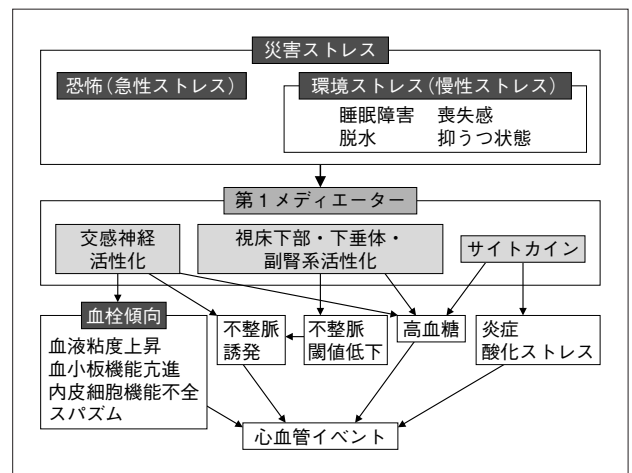


図10 災害時の心血管イベントのメカニズム(自治医科大学2004)

ク患者にかかわらず、通常は早朝に増悪し、夕方から夜間にかけて改善する日内変動を示す。血圧にも明確な日内変動変動がみられ、著しい血圧モーニングサージや夜間血圧下降が上昇するRiser型を示す高血圧患者では臓器障害が進行し、心血管イベントが増加していることから^{23)～26)}、現在、早朝高血圧が注

表5 ストレスで増悪する血栓性リスク因子

凝固因子	フィブリノゲン	第Ⅷ因子
血液粘度	ヘマトクリット	
線溶系因子	組織プラスミノゲンアクチベータ活性(tPA) (低下)	tPAインヒビター1(PAI-1)
血小板・血管因子	血小板凝集能	フォンビルブランド因子

tPAを除く他の因子はすべて増加する。
これらの因子は日内変動を有し、早朝に増悪する。

目され、その管理の重要性が指摘されている^{27) 28)}。これらの急性リスク因子には、季節変動もみられ、冬季に増悪し、心血管イベントの冬季の発生を増加させる可能性がある²⁹⁾。この日内変動は、心血管疾患の発症時間帯の頻度と一致する。

心血管イベントの発生にはリスク因子のレベルが増悪し、一定の閾値に達したときに発症すると考えられる。日内変動のベースラインが低い健常者では急性リスク因子が増悪したときでも閾値を超えないが、高齢者や慢性リスク因子を有する患者ではベースラインのリスクが増加しており、日内変動の高いところが非常に発症閾値に近いレベルにある。そこにこれらの心血管リスクに影響を与えるストレスが加わると、閾値を容易に突破し、心血管疾患の発症にいたると考えられる(図11)。

10年前の震災で得られた貴重な教訓の一つが、災害後に起きる心血管イベントは夜間発症例が多いと

いう特徴である。一般的に、通常時には日内変動の関係から早朝から午前中にかけてのイベント発症が増加することが知られているが、震災後は通常好発時間帯のほか、普通はあまり発生しない就寝時間帯の発生件数が著明に増加する(図2)。本来、夜間就寝時には交感神経が抑制され、副交感神経優位の状況となり、血压をはじめとする心血管リスクは減少する。しかし、明け方を襲った震災後には寝るという行為への恐怖や、避難生活という環境の変化から睡眠障害や微小覚醒、そして夜間行動が増加し、交感神経の亢進につながり、夜間発症リスクが増加したと考えられる。抑うつ状態では夜間血压の下降が起りにくく³⁰⁾、夜間発症の心筋梗塞が多いことが報告されている。また、心血管リスク閾値の観点からみると、一般的に夜間就寝時間帯は、心筋虚血の閾値自体が低下している状態にあり、そこに本来は生じ得ない夜間の交感神経活性化が起こったことが、昇圧や脈拍の増加となり、夜間のイベント発症につながった可能性がある。

● 適切なストレス対処と適切な睡眠の確保を

これらのストレスに関連した心血管リスク因子の軽減には、全般的には睡眠環境の改善(具体的に夜間は避難所の電気を消し、避難所でのプライバシー確保)することが重要である(表6)¹⁾。血压は家庭や避難所で早朝血压を測定し、2週間毎に降圧療法を見

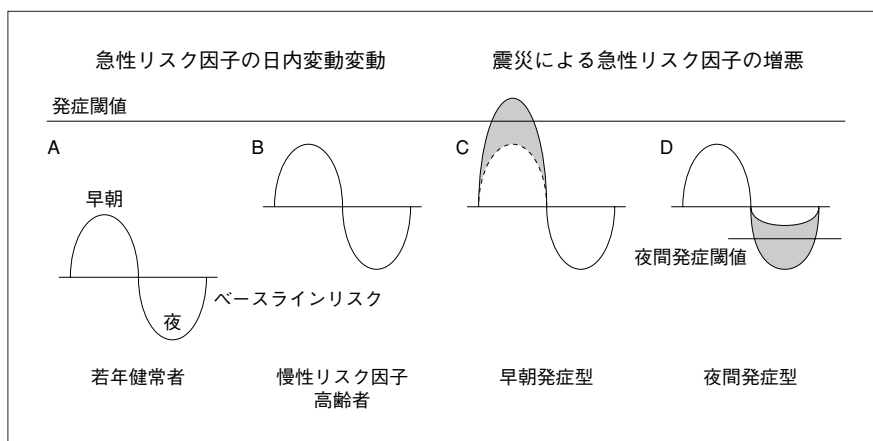


図11 急性リスク因子のストレスによる増悪と日内変動の心血管イベント発症への影響

表 6 災害時のリスク因子の具体的管理(自治医科大学 2004)

全般	睡眠環境の改善 ・夜間は避難所の電気を消す ・避難所でのプライバシーを確保
血圧	家庭もしくは避難所で早朝血圧を測定する 2週間毎に降圧療法を見直す 食塩摂取を減少させ、カリウムの多い食事(緑色野菜, 果物, 海藻類)を摂る
血栓傾向	水分摂取の推奨(夜間尿が増えるが, 仮設トイレを避難所で出入り口の近くにして整備する) 身体活動の維持(時間を決めて歩行する) 緑色野菜を多く摂る 抗凝固(ワルファリン)療法の正確な評価
炎症	マスクの配布, 衛生環境の整備
血糖	身体活動の維持 糖分と炭水化物の摂取を減少させる 糖尿病患者は血糖コントロールの正確な評価

直すべきであろう。食事は食塩摂取を減少させ、カリウムの多い食事(緑色野菜, 果物, 海藻類)を多く摂る。血栓傾向の予防には、水分摂取を推奨し(夜間尿が増えるが, 仮設トイレを避難所で出入り口の近くにして整備する), 身体活動の維持(時間を決めて歩行する), 緑色野菜を多く取るなどがあげられる。抗凝固(ワルファリン)療法中では正確な評価とコントロールが必要である。感染症による炎症は心血管イベントの誘因となることから、マスクの配布, 衛生環境の整備を徹底させるべきである。高血糖の予防には身体活動を維持し、糖分と炭水化物の摂取を減少させ、糖尿病患者では血糖コントロールの悪化に留意することが大切である。

● おわりに

災害時には、発生直後から心血管イベントが発生し、その増加は数カ月継続する。災害発生時には的確な緊急時の救急対応に加えて、心血管イベントのリスクが増加していることを念頭におき、その後のストレスを最小限にとどめ、心血管リスクを可能な限り早く適切に管理することが重要である。

文 献

- 1) Kario K, Shimada K, Takaku F : Management of Cardiovascular Risk in Disaster : Jichi Medical School (JMS) Proposal 2004. *Japanese Medical Association Journal* 2005 ; 48 : 363-376
- 2) Kario K, Matsuo T : Increased incidence of cardiovascular attacks in the epicenter just after the Hanshin-Awaji earthquake. *Thromb Haemost* 1995 ; 74 : 1207
- 3) Kario K, Ohashi T, on behalf of the Tsuna Medical Association : Increased coronary heart disease mortality after the Hanshin-Awaji earthquake among the older community on Awaji Island. *J Am Geriat Soc* 1997 ; 45 : 610-613
- 4) Kario K, Ohashi T, on behalf of Tsuna Medical Association : After major earthquake, stroke death occurs more frequently than coronary heart disease death in very elderly subjects. *J Am Geriat Soc* 1998 ; 46 : 537-538
- 5) Kario K : Does earthquake-induced cardiovascular disease persist or be suppressed after the major quake? *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 553-554
- 6) Suzuki S, Sakamoto S, Miki T, Matsuo T : Hanshin-Awaji earthquake and acute myocardial infarction. *Lancet* 1995 ; 345 : 981
- 7) Watanabe H, Kodama M, Okura Y, et al : Impact of earthquakes on Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA* 2005 ; 294 : 305-307
- 8) Steinberg JS, Arshad A, Kowalski M, et al : Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Center attack. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : 1261-1264
- 9) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al : Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive patients : Possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 926-933
- 10) Kario K, Matsuo T, Shimada K, Pickering TG : Factors associated with the occurrence and magnitude of earthquake-induced increases in blood pressure. *Am J Med* 2001 ; 111 : 379-384
- 11) Kario K, Shimada K, Pickering TG : Does acute catastrophic psychological stress disrupt diurnal cardiovascular variability? *Hypertension* 2002 ; 39 : e22-24
- 12) Saito K, Kim JI, Maekawa K, et al : The great Hanshin-Awaji earthquake aggravates blood pressure control in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997 ; 10 : 217-221
- 13) Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, et al : Effect of the Hanshin-Awaji earthquake on home blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997 ; 10 : 222-225
- 14) Kario K : Management of high casual blood pressure in a disaster situation : The 1995 Hanshin-Awaji earthquake. *Am J Hypertens* 1998 ; 11 : 1138-1139
- 15) Kario K, Pickering TG : Guidelines for home- and office-

- based blood pressure monitoring. *JAMA* 2004 ; 291 : 2315
- 16) Kario K, Schwartz JE, Gerin W, et al : Psychological and physical stress-induced cardiovascular reactivity and diurnal blood pressure variation in women with different work shifts. *Hypertens Res* 2002 ; 25 : 543-551
- 17) 斎藤公明 : 震災ストレスと高血圧症. *医薬の門* 1996 ; 36 : 270-279
- 18) Kario K, Matsuo T, Ishida T, Shimada K : "White coat" hypertension and the Hanshin-Awaji earthquake. *Lancet* 1995 ; 345 : 1365
- 19) Kario K, Matsuo T, Shimada K : Follow-up of white coat hypertension in the Hanshin-Awaji earthquake. *Lancet* 1996 ; 347 : 626-627
- 20) Kario K, McEwen B, Pickering TG : Disaster and the heart. *Hypertens Res* 2003 ; 26 : 355-367
- 21) Muller JE, Tofler GH, Stone PH : Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989 ; 79 : 733-743
- 22) Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH : Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques : The Lexicon of a New Frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 23 : 809-813
- 23) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al : Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001 ; 38 : 852-857
- 24) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al : Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives : a prospective study. *Circulation* 2003 ; 107 : 1401-1406
- 25) Kaneda R, Kario K, Hoshida S, et al : Morning blood pressure hyperreactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population. *Am J Hypertens* 2005 ; 18 : 1528-1533
- 26) Kario K, Ishikawa J, Pickering T, et al : Morning hypertension : The strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive penitents. *Hypertens Res* 2006 ; 29 : 581-587
- 27) Kario K : Morning surge and variability in blood pressure : A new therapeutic target? *Hypertension* 2005 ; 45 : 485-486
- 28) Kario K : Time for focus on morning hypertension. Pitfall of current antihypertensive medication. *Am J Hypertension* 2005 ; 18 : 149-151
- 29) Kario K : Caution for winter morning surge in blood pressure. A possible link with cardiovascular risk in the elderly. *Hypertension* 2006 ; 47 : 139-140
- 30) Kario K, Schwartz JE, Davidson KW, Pickering TG : Gender differences in associations of diurnal blood pressure variation, awake physical activity and sleep quality with negative affect : The Work Site Blood Pressure Study. *Hypertension* 2001 ; 38 : 997-1002