

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 16 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390212

研究課題名（和文） 高齢者の健康アウトカムを予測する血清 β_2 ミクログロブリンの意義とその機序研究課題名（英文） Clinicoepidemiologic relevance of serum β_2 -microglobulin and its mechanism in predicting health-related outcomes in older adults

研究代表者

新開 省二（SHINKAI SHOJI）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・

東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：60171063

研究成果の概要（和文）：

一般高齢者において血清 β_2 -microglobulin (β_2 -M) 濃度が軽度から中等度高いことの臨床疫学的意義については不明であった。われわれは世界に先駆けて、血清 β_2 -M 濃度が一般高齢者における死亡（余命）を有意に予測することを報告した。本研究では、血清 β_2 -M の臨床疫学的意義をさらに明らかにするために、長期縦断研究のデータを用いて、死因別死亡、慢性腎臓病の発症、体力（歩行速度）の低下との関連を調べたものである。その結果、血清 β_2 -M 濃度は、循環器疾患なかでも脳卒中死亡と極めて強い関連があり、その機序に慢性腎疾患（CKD）が介在する可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

Clinico-epidemiologic relevance of slightly to moderately increased concentration of serum β_2 -microglobulin (β_2 -M) has remained unknown. We reported for the first time that serum β_2 -M concentration is a novel and strong predictor for all-cause mortality in a general population of older adults. This study examined the associations of baseline β_2 -M concentration and subsequent cause-specific mortality, chronic kidney disease (CKD), and mobility limitation using a longitudinal study on aging. Higher concentrations of serum β_2 -M significantly increased the risk for cardiovascular mortality, especially stroke. The precise mechanism still remains unclear; however, renal mechanism may at least in part explain the association.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|----------|------------|-----------|------------|
| 平成 21 年度 | 5,200,000 | 1,560,000 | 6,760,000 |
| 22 年度 | 4,000,000 | 1,200,000 | 5,200,000 |
| 23 年度 | 4,700,000 | 1,410,000 | 6,110,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 13,900,000 | 4,170,000 | 18,070,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード： β_2 ミクログロブリン、高齢者、健康アウトカム、予測因子、縦断研究

1. 研究開始当初の背景

血清 β_2 -microglobulin (β_2 -M) は臨床領域では腎機能や一部悪性腫瘍のマーカーとして多用されている。しかし、軽度から中等度高いことの臨床疫学的意義についてはよくわかっていない。われわれは先に血清 β_2 -M が一般高齢者における総死亡を有意に予測することを報告した (Arch Intern Med 2008; 168: 200-206)。本研究ではその臨床疫学的意義をさらに解明するため、以下 3 つの事項に取り組んだ。

2. 研究の目的

(1) 一般高齢者における血清 β_2 -M とのちの 3 大死因別死亡との関連性を明らかにすること。これまでのところ、血清 β_2 -M と死因別死亡との関連性を明らかにした研究は見当たらない。

(2) 慢性腎臓病 (CKD) をもたない地域高齢者において、のちの CKD の発症を予測する上で血清 creatinine 濃度に基づく推定糸球体濾過率 (eGFR) よりも、血清 cystatin C 濃度の方が優れているとする報告がある (Ann Intern Med 2006; 145: 237-246)。最近日本腎臓学会から日本人向けの GFR 推定式が出された。そこで、わが国の地域高齢者における CKD の新規発生を予測する上で、日本人向けの eGFR と血清 cystatin C 濃度のどちらが優れているのか、さらには cystatin C と分子量および体内動態が類似し、GFR をも反映する血清指標である β_2 -microglobulin (β_2 -M) はどうであるのか、それぞれの予測力を比較した。

(3) 高齢者においては下肢機能を反映する歩行速度は、その後の adverse health outcome (死亡や ADL 障害) の発症を予測する優れた指標であり、歩行速度は高齢者のいわば“バイタルサイン”の一つとみなされている (JAMA 2011; 305: 50-58)。しかし、歩行速度が低下することの予測因子についてはほとんど解明されていない。そこで、血清 β_2 -M を含む多変数の中から、歩行速度低下の予測因子を抽出した。

3. 研究の方法

(1) 対象は都老研の長期縦断研究 (TMIG-LISA) の初回調査 (小金井 1991 年、南外 1992 年) を受け ADL 障害がないと判定

された高齢者 (≥ 65 歳) 1,048 人 (男 439、女 609) である。初回調査では問診と医学健診を実施した。その後、対象者を 2001 年末 (小金井) または 2002 年末 (南外) まで 10 年間追跡した。この間の死亡例については指定統計目的外使用の許可を得て原死因を特定し、がん、循環器疾患、その他に 3 分類した。初回調査時の血清 β_2 -M 濃度を男女別三分位にわけ、Kaplan-Meier 法により生存曲線を比較し、さらに Cox 比例ハザードモデルを用いて各死因との独立した関連性を調べた。

(2) 対象は都老研の長期縦断研究 (TMIG-LISA) の調査地域の一つである秋田県南外村において、初回調査 (1992 年) を受け ADL 障害がなくかつ CKD でないと判定された高齢者 (≥ 65 歳) 530 人 (男 226 人、女 304 人) である。初回調査では問診および採血を含む医学健診を実施した。その後、対象者は 1996 年 (4 年後) から 2000 年 (8 年後) の間、毎年の健診にて CKD の有無が調べられた。CKD は日本人向けの推定式で算出された eGFR が $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満と定義した。追跡期間中の CKD の新規発症と 3 指標 (eGFR、cystatin C、 β_2 -M) との関連の強さは、530 人のベースライン時の値の分布からそれぞれ三分位をもとめ、第 1 三分位 (値が良いもの) に対する第 2 および第 3 三分位の発症リスク比 (オッズ比) で評価した。その際多重ロジスティックモデルを用いて潜在的な交絡要因 (性、年齢、脳卒中、高血圧、糖尿病、心疾患の既往、血圧、尿蛋白の有無、BMI、Hb、Alb、血清脂質、HbA1c、CRP、IL-6、TNF- α) を調整した。さらに、CKD 発症の予測力は 3 指標の ROC 曲線を描き、それぞれのカーブ下面積 (AUC) を比較した。

(3) 対象は都老研の長期縦断研究 (TMIG-LISA) の初回調査 (小金井 1991 年、南外 1992 年) を受け、ADL 障害がなくかつ通常歩行速度が同性・同年齢階級 (65-74 歳、75 歳以上) 内で上位 75% にあった高齢者 808 名のうち、2 年後の追跡調査でも歩行速度が測定された 656 名 (81.2%) である。2 年後の歩行速度が、初回調査時の基準で下位 25% に該当したものを歩行速度低下者と定義し、非低下者との間で初回調査時に収集した人口社会学的属性、既往歴、血圧、血液検査値、歩行速度などを比較した。また、多重ロジス

ティックモデルを用いて重要な交絡要因を調整してもなお有意な関連性を示す予測因子を探った。

4. 研究成果

(1) 追跡期間中 303 人 (男 169、女 134) が死亡し、その内訳はがん 74、循環器疾患 115 (うち脳卒中 57、心疾患 55)、その他 102、不明 12 であった。血清 β_2 -M 濃度が高いほど循環器疾患死亡リスクが高かった。性、年齢、調査地域、既往歴、BMI、血圧、Hb、Alb、HbA1c、T-Chol、HDL-Chol、尿蛋白、eGFR、cystatin C、WBC、logCRP、logIL-6、健康度自己評価、うつの有無を調整した、第 2 および第 3 三分位のハザード比 (第 1 三分位 =reference) は、循環器疾患では 2.36 (95%CI: 1.21-4.61)、3.31 (1.62-6.76)、うち脳卒中では 3.78 (1.45-9.88)、4.58 (1.59-13.2) であった。

(2) 追跡対象者 530 人から、健診を受けずに死亡 (65 人) あるいは生存 (15 人) したものを除いた 450 人を、解析対象とした。うち 73 人 (16.2%) が CKD を発症した。CKD の累積罹患率 (と調整済みオッズ比) は、eGFR の第 1 三分位 (eGFR=86mL/min 以上) 7.3% (OR=reference) に対し、第 2 三分位 (83-86mL) 7.5% (OR=0.85; 95%CI=0.35-2.07)、第 3 三分位 (60-73mL) 36.0% (OR=6.80; 3.21-14.42) であった。一方、cystatin C では 7.3% (OR=reference)、15.9% (OR=2.32; 1.08-4.97)、27.6% (OR=4.38; 2.05-9.35) であり、 β_2 -M では 10.6% (OR=reference)、10.4% (OR=1.09; 0.53-2.24)、34.6% (OR=4.44; 2.13-9.25) であった。ROC 曲線の AUR は、eGFR は 0.744 であったのに対し cystatin C は 0.713、 β_2 -M は 0.703 であった。

(3) 2 年後、歩行速度が低下したものは 84 名 (12.8%) であった。歩行速度が低下した群は非低下群よりも初回調査時の歩行速度が遅かった他、健康度自己評価が悪い、腎機能マーカー (血清 cystatin C、 β_2 -microglobulin 濃度) や炎症性マーカー (血清 IL-6、TNF- α 、CRP 濃度) が高いという特徴があった。歩行速度の低下に独立して関連した要因は、初回調査時の歩行速度、健康度自己評価、血清 IL-6 濃度の 3 つであった。初回調査時の歩行速度では、第 3 三分位に対する第 2、第 1 三分位のオッズ比 (95%CI) は 3.05 (1.24-7.51)、12.5

(5.38-29.2) であり、健康度自己評価では「悪い/良い」のそれは 2.71 (1.51-4.87)、血清 IL-6 の第 3 三分位に対する第 2、第 1 三分位のそれは 1.86 (0.94-3.68)、2.15 (1.07-4.31) であった。

(4) まとめ

本研究により明らかになった血清 β_2 -M の臨床疫学的意義は次の通りであった。

① 血清 β_2 -M は、一般高齢者における循環器疾患 (とりわけ脳卒中) 死亡の強い独立した予測因子であった。

② CKD 発症の予測力においては eGFR よりも cystatin C が優れているとはいえず、また β_2 -M は cystatin C とほぼ同程度の予測力を示した。

③ 地域高齢者において歩行速度の低下を予測する因子は、歩行速度 (正常低値)、健康度自己評価 (悪い) および血清 IL-6 (正常高値) であり、血清 β_2 -M は独立した予測因子ではなかった。

以上から、血清 β_2 -M 濃度は、循環器疾患なかでも脳卒中死亡と極めて強い関連があった。現時点では、その機序を特定することはできないが、少なくとも部分的には慢性腎疾患 (CKD) を介していると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

① Taniguchi Y, Yoshida H, Fujiwara Y, Motohashi Y, Shinkai S. A prospective study of gait performance and subsequent cognitive decline in a general population of older Japanese. J Gerontol A Biolo Sci Med Sci, 査読有, in press.

② 西真理子, 新開省二, 吉田裕人, 藤原佳典, 深谷太郎, 天野秀紀, 渡辺直紀, 小川貴志子, 金美芝. 地域在宅高齢者における「虚弱」の疫学的特徴. 日老医誌, 査読有, 印刷中

③ 吉田裕人, 西真理子, 渡辺直紀, 藤原佳典, 深谷太郎, 小川貴志子, 金美芝, 李相倫, 新開省二. FI-J を用いた「虚弱」の予知因子に関する研究. 日老医誌, 査読有, 印刷中

④ Yamada Y, Nishida T, Ichihara S, Sawabe M, Fuku N, Nishigaki Y, Aoyagi Y, Tanaka M, Fujiwara Y, Yoshida H, Shinkai S, Satoh K, Kato K, Fujimaki T, Yokoi K, Oguri M, Yoshida T, Watanabe S, Nozawa Y, Hasegawa A, Kojima T, Han B-G, Ahn Y, Lee M, Shin D-J, Lee JH, Jang Y. Association of a

polymorphism of BTN2A1 with myocardial infarction in East Asian populations.

Atherosclerosis, 査読有, 2011; 215: 145-152. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.005

⑤小川貴志子, 藤原佳典, 吉田裕人, 西真理子, 深谷太郎, 金美芝, 天野秀紀, 李相侖, 渡辺直紀, 新開省二. 「基本チェックリスト」を用いた虚弱判定と虚弱高齢者の血液生化学・炎症マーカーの特徴. 日老医誌, 査読有, 2011; 48: 545-552.

⑥Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, Sugiyama M, Ijuin M, Sakuma N, Inagaki H, Iwasa H, Ura C, Yatomi N, Ishii K, Tokumaru AM, Homma A, Nasreddine A, Shinkai S. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. Geriatr Gerontol Int, 査読有, 2010; 10: 225-232.

⑦新開省二, 渡辺直紀, 吉田裕人, 藤原佳典, 天野秀紀, 李相侖, 西真理子, 土屋由美子. 要介護状態化リスクのスクリーニングに関する研究—介護予防チェックリストの開発—. 日本公衛誌, 査読有, 2010; 57: 345-354.

[学会発表] (計 11 件)

①Shinkai S, Fujiwara Y, Yoshida H, Nishi M, Murayama H, Yoshida H, Suzuki T. Physical performance and cardiovascular death in a general population of older Japanese. The Gerontological Society of America 64th Annual Scientific Meeting. Boston, MA, USA, 2011.11.18-22.

②Shinkai S. Epidemiologic study on frailty using the Japanese-version of Frailty Index. Prevalence, outcomes, and predictors. The 11th Korea-Japan Joint Symposium. The 48th Annual Congress of the Korean Geriatrics Society. Seoul, Korea, 2011.11.26.

③Shinkai S, Yoshida H, Nishi M, Fujiwara Y, Fukaya T, Ogawa K, Kim M-J. Frailty Index for Japanese older adults: A validation study of the 15-items questionnaire “Kaigo-Yobo Check-List” as a Frailty Index. The 9th Asia/Oceania Regional Congress of Geriatrics and Gerontology, Melbourne, Australia, 2011. 10. 24-27.

④新開省二, 藤原佳典, 吉田裕人, 天野秀紀, 谷口優, 吉田英世, 鈴木隆雄. 地域高齢者における体力と 3 大死因群別死亡に関する 8 年

間の追跡研究. 第 21 回日本疫学会学術総会, 札幌, 2011. 1. 21-22.

⑤Shinkai S, Fujiwara Y, Yoshida H, Nishi M, Amano H, Yoshida H, Suzuki T. Serum β 2-microglobulin and cause-specific mortality in a general population of older adults. The Gerontological Society of America 63rd Annual Scientific Meeting. New Orleans, LA, USA, 2010.11.19-23.

⑥新開省二, 藤原佳典, 吉田裕人, 天野秀紀, 西真理子, 吉田英世, 鈴木隆雄. 地域高齢者における体力、栄養状態と循環器疾患死亡に関する追跡研究. 第 69 回日本公衆衛生学会総会, 東京, 2010. 10. 27-29.

⑦新開省二, 藤原佳典, 吉田裕人, 天野秀紀, 西真理子, 吉田英世, 鈴木隆雄. 地域高齢者における体力と 3 大死因群別死亡に関する追跡研究. 第 52 回日本老年医学会学術集会 (優秀演題賞候補セッション), 神戸, 2010. 6. 24-26.

⑧Shinkai S, Fujiwara Y, Yoshida H, Nishi M, Amano H, Yoshida H, Suzuki T. Serum β 2-microglobulin and cause-specific mortality in a general population of older adults. The Joint Scientific Meeting of the International Epidemiological Association Western Pacific Region and the 20th Japan Epidemiological Association. Koshigaya, Saitama, Japan, 2011.1.10

⑨新開省二, 藤原佳典, 吉田裕人, 天野秀紀, 深谷太郎, 西真理子, 吉田英世, 鈴木隆雄. 地域高齢者における低栄養状態と主要死因別死亡に関する追跡研究. 第 68 回日本公衆衛生学会総会, 奈良, 2009. 10. 21-23.

⑩新開省二, 藤原佳典, 吉田裕人, 天野秀紀, 吉田英世, 鈴木隆雄, 渡辺修一郎, 柴田博. 地域高齢者における歩行速度低下の予測因子. 第 51 回日本老年医学会学術集会, 横浜, 2009. 6. 18-20.

⑪Shinkai S, Fujiwara Y, Yoshida H, Amano H, Lee S, Watanabe N, Yoshida H, Suzuki T. Predictors for walking speed loss among community-dwelling older adults. The XIXth IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Paris, France, 2009. 7. 5-9.

[図書] (計 3 件)

①新開省二. 東大出版会, 発達科学入門 3 巻 (高橋恵子・湯川良三・安藤寿康・秋山弘子, 編), 2012, 291 ページ (うち pp.223-236) .

②新開省二, 成田美紀. 文光堂, エクササイ
ズ科学 (田中喜代次, 田畑泉, 編), 2011, 279
ページ (うち pp.220-232) .

③新開省二. 草思社, 50歳を過ぎたら「粗食」
はやめなさい! 低栄養は老化を促進する,
2011, 206 ページ.

[その他]

ホームページ等

http://www.tmg Hig.jp/J_TMIG/j_research/DB10.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

新開 省二 (SHINKAI SHOJI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療セ
ンター (東京都健康長寿医療センター研究
所)・東京都健康長寿医療センター研究
所・研究部長

研究者番号 : 60171063

(2)研究分担者

藤原 佳典 (FUJIWARA YOSHINORI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療セ
ンター (東京都健康長寿医療センター研究
所)・東京都健康長寿医療センター研究
所・研究部長

研究者番号 : 50332367

吉田 裕人 (YOSHIDA HIROHITO)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療セ
ンター (東京都健康長寿医療センター研究
所)・東京都健康長寿医療センター研究
所・研究員

研究者番号 : 4041549367