

平成 30 年 4 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25293141

研究課題名(和文) 高齢者フレイルティの包括的疫学研究

研究課題名(英文) Epidemiology of frailty in older people

研究代表者

田原 康玄 (Tabara, Yasuharu)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：00268749

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,500,000円

研究成果の概要(和文)：急速に人口構造が高齢化するなか、健康寿命の延伸が喫緊の課題である。高齢期における医学・生理学的な機能・器質の変化(フレイル)は相互に密接な関連を持つため、フレイルの包括的理解は病的老化のメカニズム解明、予防や治療効率の相乗的向上につながる。そこで本研究では、地域住民を対象としたコホート研究から、フレイルの包括的理解やその病因を明らかにすることを目的とした。その結果、高齢期の血圧調節障害の背景に無症候性脳血管障害が潜在すること、立位での姿勢保持能がフレイルの簡便な指標になることなど多くの知見を導出し、フレイルの理解深化とリスク因子の解明に貢献した。

研究成果の概要(英文)：A most important health burden in an era of population aging is frailty in older people, a composite phenotype of physical fragility and impairment. Clarifying interrelationship among factors of frailty, as well as risk factors for being frailty including lifestyle habits, are required for successful aging. We analyzed a datasets of population-based cohort studies to clarify these issues. Results of this study, i.e., clarifying associations between blood pressure dysregulation and asymptomatic cerebrovascular diseases, postural instability and cognitive impairment etc., would be helpful to further understanding etiology of frailty in older people.

研究分野：疫学

キーワード：高齢者 フレイルティ サルコペニア 循環器疾患 オミックス解析

### 1. 研究開始当初の背景

我が国のみならず主要先進国では、急速に人口構造が高齢化しており、健康長寿の実現による健全な高齢社会の実現が喫緊の課題となっている。高齢期における社会医学的課題は、①主たる死因の一つである循環器疾患(及び病後の寝たきり)、②社会参加や日常生活活動を阻害する身体活動性の低下(ロコモティブシンドローム)、③認知機能障害・認知症である。疫学研究から、これら疾患・機能障害のリスク因子とその寄与率とを明らかにすることが、病的老化を予防する上で欠かすことが出来ない。

これまでに、個々の疾患や身体機能の低下に関する疫学研究は多く行われ、なかでも循環器疾患については多くのエビデンスが蓄積されてきた。しかし、例えば循環器疾患のリスク因子である2型糖尿病が認知機能障害やロコモティブシンドロームを誘因する骨粗鬆症のリスクとなるように、高齢者における医学・生理学的な機能・器質の変化(フレイル)は相互に密接な関連を持つ。そのため、高齢者フレイルの包括的理解は、高齢期における病的老化のメカニズム解明、予防や治療効率の相乗的向上につながる。しかし、このような潜在的・同時併発的に進行する高齢者フレイルを包括的に検討した疫学研究はこれまでにない。

### 2. 研究の目的

高齢者フレイルに関する大規模疫学研究から、高齢期における医学・生理学面での機能低下と器質的变化、身体活動性の減弱、リスク因子(およびその疾患寄与率)、ならびに臓器障害・生命予後との相互関係を包括的に理解する。これまで見落とされてきたような生理学的・身体的表現型の変化が、潜在的な疾患を反映することが明らかにされることで、ハイリスク者の効率的なスクリーニングと予防介入とにつながる。インスリン抵抗性と認知機能低下との関連に例示されるように、新しい疾患発症パスウェイを解明する手がかりが得られ、治療・予防方法を開発する端緒となる。

### 3. 研究の方法

特徴の異なる2つのコホート(ながはまコホート・抗加齢ドックコホート)が持つ“強み”を相互に補完・連携してフレイル研究に取り組む。滋賀県長浜市民1万人を対象とするながはまコホートは、京都大学医学研究科が行う大規模コホートであり、診療科を越えた多くの臨床情報やオミックス解析のデータを蓄積している。愛媛大学病院抗加齢ドックの受診者を対象とした抗加齢ドックコホートは、人間ドックならではの高密度な臨床情報を有し、老化や認知機能など、フレイルに関するデータを多く持つ。これらのコホートを活用し、申請者らの成績を含め、これまでの研究からフレイルの要素と考えられる【共通

項目】については、両コホートで調査を進め、相互に研究結果を検証していく。これとは別に、各コホートに独自の研究課題【個別項目】を設定し、有用な成果が得られた場合は、逐次、相互移植を進め【個別→共通項目へ】、検証を重ねる。このような相互連携型のコホート研究により、多くの疫学的仮説について、再現性を検証しながらエビデンスを積み、フレイルの全貌解明へと繋げる。

### 4. 研究成果

本研究から得られた成果のうち、幾つかを抜粋して記載する。

高齢者における血圧調節能の低下は、フレイルの一つの表現型と考えられる。血圧調節に関する指標は複数あるが、これまで見落とされてきたものに食後の低血圧がある。抗加齢ドックコホートで昼食前後の血圧差を測定し、無症候性脳血管障害の関連を検討したところ、ラクナ梗塞巣の数が多いほど、食後の血圧低下が大きいことが明らかとなった(図1)。高齢者の血圧調節障害には、動脈硬化などの循環器系因子のみならず、潜在的な臓器障害が関連しているといえる。

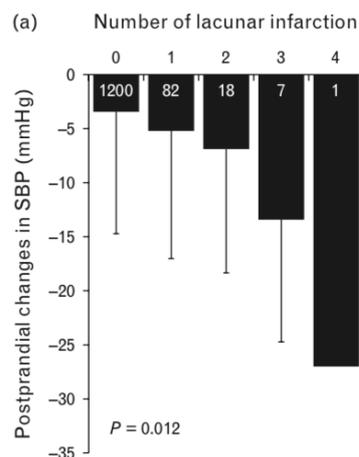


図1 無症候性ラクナ梗塞数と食後血圧低下

片足での立位保持時間(One-leg standing time: OLST)も、無症候性脳血管障害と関連することが明らかになった。図2に示すように、ラクナ梗塞数(A)、微小出血数(B)、白質病変の程度(C)が悪化するほど、片足で立位を保持できない頻度が直線的に増加した。

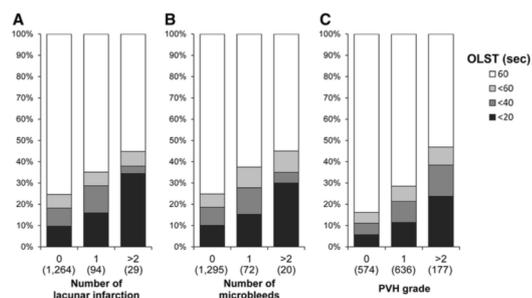


図2 片足立ち時間と無症候性脳血管障害

片足立ち時間の短縮は、脳血管障害のみならず

らず、認知機能の低下 (TDAS スコアの低下) とも関連しており (図3)、高齢者における片足での立位保持時間は、フレイルの簡便な指標になることが示された。

この成績は、米国心臓協会のホームページに掲載された他、海外の様々メディアで取り上げられた。

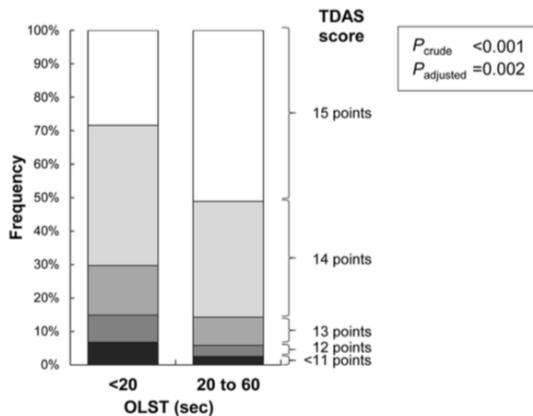


図3 片足立ち時間と認知機能

片足立ち時間の短縮と、サルコペニアの代表的指標である握力低下とを構成要素としてフレイルスコアを定義したところ、性別や年齢、BMI、平均血圧などの主要な共変量の調整後も、フレイルスコアは脈波伝播速度で評価した大動脈の壁硬化や、それに伴う中心血圧の増高と独立して関連した (図4)。これまでに複数のフレイルスコアが提案されてきたが、その多くは歩行速度を要素として含むため、医療機関のような限られたスペースで活用することは困難であった。ベッドサイドで実施できる本スコアは、場所や環境に依存せず活用できる点で優れたスコアといえる。

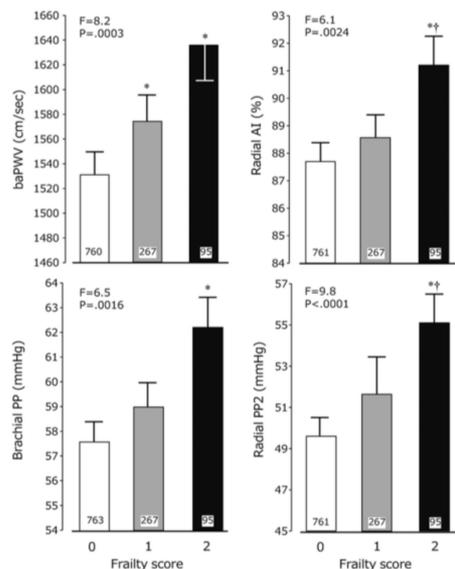


図4 フレイルスコアと動脈硬化指標

動脈硬化は循環器疾患の主要なリスク因子である。従って、動脈硬化をより早期に予測することは、循環器疾患のみならず高齢者のフレイル予防に重要である。細小血管の障害

が大動脈硬化に先行することは病態生理学的に確認されているが、ヒトを対象に非侵襲的に細小血管障害を適切に評価できる指標はない。非侵襲的に繰り返し測定可能な細小血管の指標として、網膜細動脈径 (CRAE)・静脈径 (CRVE) に着目して検討したところ、網膜血管の狭小化が大血管の壁硬化に先行すること (図5)、継続研究から、特に中年期において、網膜結果の狭小化が大動脈硬化を予測指標であることを明らかにした。

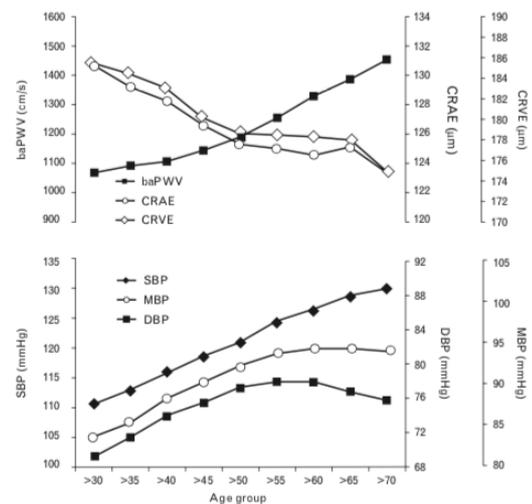


図5 網膜血管の狭小化と大動脈硬化

血液マーカーとの関連では、主要なアディポサイトカインのうち、レプチン高値がアディポネクチンとは独立して CT で計測した下肢筋量の低下と有意に関連した (図6)。骨格筋にはレプチン受容体が存在することが指摘されていることから、レプチン刺激の減弱が骨格筋量の低下を来す可能性が考えられた。

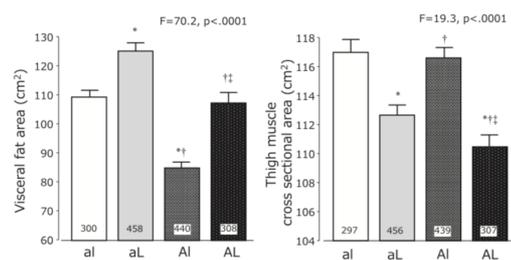


図6 アディポサイトカインと骨格筋量

アディポサイトカインに加えて、心房性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) も過度の骨格筋量の低下であるサルコペニアと関連した (図7)。サルコペニアに肥満を合併したサルコペニア肥満が、最も予後に優れないことが指摘されているが、BNP との関連は、肥満を合併しないサルコペニアで顕著であった。この関係は、アディポサイトカインや年齢、性別、内臓脂肪の蓄積など主要な共変量とは独立であったが、そのメカニズムについては明らかになっていない。

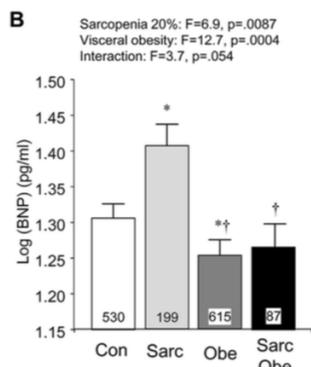


図7 サルコペニアとBNP濃度

BNP濃度は、骨格筋量のみならず、睡眠時の血圧上昇とも有意に関連した。一般に、睡眠時血圧は10~20%程度低下し、低下量の減少や夜間の昇圧は、循環器疾患などのリスク因子となることが知られている。高齢期に多い食塩感受性の亢進と、それに伴う圧利尿の持ち越しが夜間血圧を高める一つの因子であることから、体液量を反映するBNP濃度との関連を検討し、夜間昇圧とに有意な関連を見出した(図8)。夜間血圧の異常(血圧日内変動の異常)も高齢者のフレイルを表す指標であるが、高齢者において夜間血圧を正常化するためには、減塩が有効であることを裏付ける成績である。

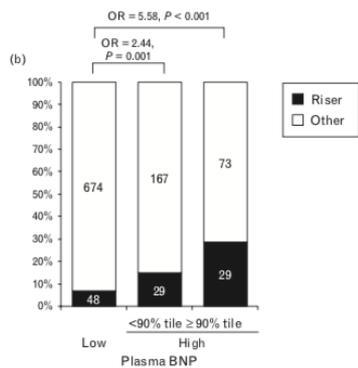


図8 BNP濃度と夜間血圧上昇

減塩には食塩摂取量を評価することが不可欠であるが、その正確な評価は難しい。最近になって開発された尿のナトリウムとカリウム比(ナトカリ比)を用いて、随時尿のナトカリ比を測定することで、食塩摂取量を簡便に評価できることを見出した(図9)。

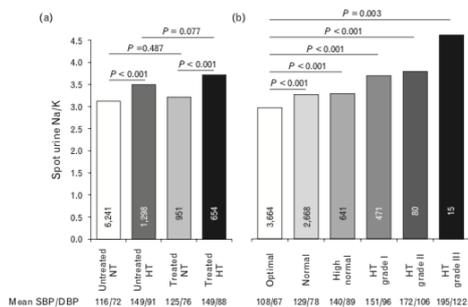


図9 随時尿ナトカリ比と高血圧

高齢者のリスク軽減に有効な指標となることが期待される。

食塩の過剰摂取とともに、アルコールの多量摂取も循環器疾患のリスクを高め、高齢期の予後を悪化する。従来、1合程度の飲酒は循環器疾患に予防的であることが言われてきたが、そのメカニズムは十分に明らかになっていない。日本人を含むアジア人では、アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)の遺伝型によって飲酒量が強く規定される。そこでこの遺伝型を操作変数としたメンデルランダム化解析を行い、交絡因子の影響を排除して飲酒量と血清コレステロール量との関連を検討した。その結果、飲酒量とHDLコレステロール濃度とに有意な関連を認め、飲酒による循環器リスクの軽減効果にはHDLコレステロールの増加が介在することを立証した。加えて、飲酒によってLDLコレステロール総量は減少するものの細胞障害性の高いsdLDLコレステロール量は増加させることも明らかにした。

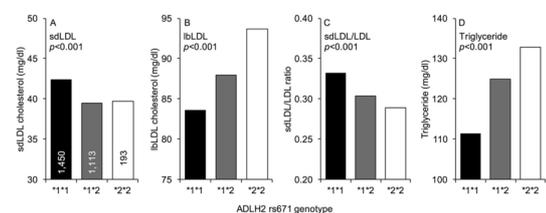


図10 ALDH2遺伝子型とコレステロール濃度

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文]

(計62件のうち24件を抜粋して記載)

1. Tabara Y, Okada Y, Uetani E, Nagai T, Igase M, Kido T, Ochi N, Ohara M, Takita R, Kohara K, Miki T. Postprandial hypotension as a risk marker for asymptomatic lacunar infarction. *J Hypertens*. 2014; **32**:1084-90.
2. Tabara Y, Muro S, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Nakayama T, Mishima M, Matsuda F; Nagahama Study Group. Airflow limitation in smokers is associated with arterial stiffness: the Nagahama Study. *Atherosclerosis*. 2014; **232**:59-64.
3. Tabara Y, Takahashi Y, Kohara K, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Igase M, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Miki T, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama Study Group. Association of longer QT interval with arterial waveform and lower pulse pressure amplification: the Nagahama Study. *Am J Hypertens*. 2013; **26**:973-980.
4. Tabara Y, Takahashi Y, Setoh K, Muro S, Kawaguchi T, Terao C, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Mishima M, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama Study Group. Increased aortic wave reflection and smaller pulse pressure amplification in smokers and passive smokers confirmed by urinary cotinine levels:

- the Nagahama Study. *Int J Cardiol.* 2013; **168**:2673-2677.
5. Miyawaki S, Kohara K, Kido T, Tabara Y, Igase M, Miki T, Sayama K. Facial pigmentation as a biomarker of carotid atherosclerosis in middle-aged to elderly healthy Japanese subjects. *Skin Res Technol.* 2016; **22**:20-24.
  6. Tabara Y, Okada Y, Ohara M, Uetani E, Kido T, Ochi N, Nagai T, Igase M, Miki T, Matsuda F, Kohara K. Association of postural instability with asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive decline: the Japan Shimanami health promoting program study. *Stroke.* 2015; **46**:16-22.
  7. Ohara M, Kohara K, Tabara Y, Igase M, Miki T. Portable indices for sarcopenia are associated with pressure wave reflection and central pulse pressure: the J-SHIP study. *J Hypertens.* 2015; **33**:314-322.
  8. Okada Y, Kohara K, Ochi M, Nagai T, Tabara Y, Igase M, Miki T. Mechanical stresses, arterial stiffness, and brain small vessel diseases: Shimanami Health Promoting Program Study. *Stroke.* 2014; **45**:3287-3292.
  9. Kohara K, Ochi M, Okada Y, Yamashita T, Ohara M, Kato T, Nagai T, Tabara Y, Igase M, Miki T. Clinical characteristics of high plasma adiponectin and high plasma leptin as risk factors for arterial stiffness and related end-organ damage. *Atherosclerosis.* 2014; **235**:424-429.
  10. Ohara M, Kohara K, Tabara Y, Ochi M, Nagai T, Igase M, Miki T. Sarcopenic obesity and arterial stiffness, pressure wave reflection and central pulse pressure: the J-SHIP study. *Int J Cardiol.* 2014; **174**:214-217.
  11. Murase K, Tabara Y, Takahashi Y, Muro S, Yamada R, Setoh K, Kawaguchi T, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Mishima M, Chiba T, Chin K, Matsuda F. Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: the Nagahama Study. *Sleep.* 2014; **37**:1809-1815.
  12. Yamashita T, Kohara K, Tabara Y, Ochi M, Nagai T, Okada Y, Igase M, Miki T. Muscle mass, visceral fat, and plasma levels of B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the J-SHIP Study). *Am J Cardiol.* 2014; **114**:635-640.
  13. Kumagai K, Tabara Y, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Oishi M, Yoshikawa M, Kimura Y, Tsujikawa A, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study group. Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study. *J Hypertens.* 2015; **33**:323-329.
  14. Tabara Y, Igase M, Okada Y, Nagai T, Miki T, Ohyagi Y, Matsuda F, Kohara K. Usefulness of the second derivative of the finger photoplethysmogram for assessment of end-organ damage: the J-SHIP study. *Hypertens Res.* 2016; **39**:552-556.
  15. Tabara Y, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Gotoh N, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama Study group. Synergistic association of elevated serum free fatty acid and glucose levels with large arterial stiffness in a general population: The Nagahama Study. *Metabolism.* 2016; **65**:66-72.
  16. Tabara Y, Takahashi Y, Kumagai K, Setoh K, Kawaguchi T, Takahashi M, Muraoka Y, Tsujikawa A, Gotoh N, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Yoshimura N, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama study group. Descriptive epidemiology of spot urine sodium-to-potassium ratio clarified close relationship with blood pressure level: the Nagahama study. *J Hypertens.* 2015; **33**:2407-2413.
  17. Ohara M, Kohara K, Okada Y, Ochi M, Nagai T, Ohyagi Y, Tabara Y, Igase M. Office-based simple frailty score and central blood pressure predict mild cognitive impairment in an apparently healthy Japanese population: J-SHIP study. *Sci Rep.* 2017; **7**:46419.
  18. Kohara K, Okada Y, Ochi M, Ohara M, Nagai T, Tabara Y, Igase M. Muscle mass decline, arterial stiffness, white matter hyperintensity, and cognitive impairment: Japan Shimanami Health Promoting Program study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; **8**:557-566.
  19. Tabara Y, Arai H, Hirao Y, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Kosugi S, Ito Y, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama study group. Different inverse association of large high-density lipoprotein subclasses with exacerbation of insulin resistance and incidence of type 2 diabetes: The Nagahama study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; **127**:123-131.
  20. Tabara Y, Arai H, Hirao Y, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Kosugi S, Ito Y, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama study group. The causal effects of alcohol on lipoprotein subfraction and triglyceride levels using a Mendelian randomization analysis: The Nagahama study. *Atherosclerosis.* 2017; **257**:22-28.
  21. Tabara Y, Igase M, Miki T, Ohyagi Y, Matsuda F, Kohara K; J-SHIP Study Group. B-type natriuretic peptide is a determinant of the nocturnal increase in blood pressure independently of arterial hypertrophy and hypoxia. *J Hypertens.* 2016; **34**:2393-2401.
  22. Tabara Y, Ueshima H, Takashima N, Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Zaid M, Sumi M, Kohara K, Miki T, Miura K; SESSA Research Group; J-SHIP Study Group. Mendelian randomization analysis in three Japanese

populations supports a causal role of alcohol consumption in lowering low-density lipid cholesterol levels and particle numbers. *Atherosclerosis*. 2016; **254**:242-248.

23. Tabara Y, Igase M, Miki T, Ohyagi Y, Matsuda E, Kohara K; J-SHIPP study group. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIPP study. *Hypertens Res*. 2016; **39**:664-9.
24. Tabara Y, Kohara K, Ochi M, Okada Y, Ohara M, Nagai T, Igase M. Association of office-based frailty score with hypertensive end organ damage in the J-SHIPP cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2016; **216**:25-31.

[学会発表]

(計 52 件のうち 11 件を抜粋して記載)

1. 田原康玄・伊賀瀬道也・岡田陽子・永井勅久・上谷英里・城戸知子・越智南美子・多喜田理絵・小原克彦・三木哲郎. 一般地域住民における大脳白質病変および軽度認知機能低下と TRIM65 遺伝子多型. 第 55 回日本老年医学会学術集会. 2013 年 6 月 4~6 日. 大阪.
2. 田原康玄・伊賀瀬道也・岡田陽子・永井勅久・上谷英里・多喜田理絵・城戸知子・越智南美子・小原克彦・三木哲郎. 一般地域住民における食事性低血圧と無症候性脳血管障害. 第 55 回日本老年医学会学術集会. 2013 年 6 月 4~6 日. 大阪.
3. 田原康玄・上谷英里・伊賀瀬道也・城戸知子・越智南美子・多喜田理絵・小原克彦・三木哲郎. 一般地域住民における食後血圧上昇と動脈硬化. 第 55 回日本老年医学会学術集会. 2013 年 6 月 4~6 日. 大阪.
4. 田原康玄・高橋由光・瀬藤和也・室繁郎・川口喬久・寺尾知可史・小杉真司・関根章博・山田亮・三嶋理晃・中山健夫・松田文彦. 喫煙および受動喫煙は中心血圧高値の独立したリスク因子である:長浜スタディ. 第 36 回日本高血圧学会総会. 2013 年 10 月 24~26 日. 大阪.
5. 田原康玄・伊賀瀬道也・岡田陽子・永井勅久・上谷英里・多喜田理恵・城戸知子・越智南美子・三木哲郎・小原克彦. 地域住民における食事性低血圧と無症候性脳血管障害. 第 37 回日本高血圧学会総会. 2014 年 10 月 17~19 日. 横浜.
6. 田原康玄・高橋由光・川口喬久・瀬藤和也・寺尾知可史・山田亮・小杉真司・関根章博・中山健夫・松田文彦. 血中遊離脂肪酸濃度は相対的な中心血圧低値と関連する:長浜研究. 第 37 回日本高血圧学会総会. 2014 年 10 月 17~19 日. 横浜.
7. 田原康玄・ながはまスタディーグループ. 中心血圧は上腕血圧よりも網膜血管の狭小化に強く関係する. 第 38 回日本高血圧学会総会. 2015 年 10 月 9~11 日. 松山.
8. 田原康玄・伊賀瀬道也・岡田陽子・永井勅久・大八木保政・三木哲郎・松田文彦・小

原克彦. 地域住民における加速度脈波と潜在性動脈硬化性病変との関連. 第 5 回臨床高血圧フォーラム. 2016 年 5 月 13~15 日. 東京.

9. 田原康玄・川村良一・伊賀瀬道也・大八木保政・三木哲郎・大沼裕・大澤春彦. レジスチン高値は大動脈硬化を来す~メンデルランダム化解析による検討. 第 59 回糖尿病学会年次学術集会. 2016 年 5 月 19~21 日. 京都.
10. 田原康玄・上島弘嗣・高嶋直敬・久松隆史・藤吉 朗・Maryam Zaid・炭 昌樹・小原克彦・三木哲郎・三浦克之・SESSA 研究グループ. 飲酒は LDL コレステロール濃度と LDL 粒子数を減らす~メンデルランダム化解析. 第 52 回日本循環器病予防学会学術集会. 2016 年 6 月 17~18 日. 埼玉.
11. 田原康玄・ながはまスタディーグループ. 高血圧リスク因子としての随時尿ナトリウムカリウム比の有用性. 第 39 回日本高血圧学会総会. 2016 年 9 月 30 日~10 月 2 日. 仙台.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田原康玄 (TABARA, Yasuharu)  
京都大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号: 00268749

### (2) 研究分担者

松田文彦 (MATSUDA, Fumihiko)  
京都大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 50212220

中山健夫 (NAKAYAMA, Takeo)  
京都大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 70217933

三木哲郎 (MIKI, Tetsuro)  
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 00174003

小原克彦 (KOHARA, Katsuhiko)  
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 30260384

伊賀瀬道也 (IGASE, Michiya)  
愛媛大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号: 90314955

### (3) 連携研究者

該当なし

### (4) 研究協力者

該当なし