

令和元年5月31日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05263

研究課題名(和文)現代の後期高齢者における循環器疾患リスク要因の検証

研究課題名(英文)Significance of cardiovascular risk factors among recent older Japanese aged 75 years or over.

研究代表者

大久保 孝義 (Ohkubo, Takayoshi)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：60344652

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：全国33コホートの大規模研究「日本動脈硬化縦断研究(JALS)」で長期追跡されている高齢者を対象に、ベースライン調査で測定した各種危険因子および問診項目と総死亡、循環器疾患発症・死亡(脳卒中、心筋梗塞)との関連を性・年代別(中高年(65歳未満)、前期高齢者、後期高齢者)に検討した。これらをもとに発症・死亡の予測に有用な測定項目・問診項目を明らかにし、リスクスコア算出のためのモデル化を行った。加えて、高齢者における心房細動について詳細な分析を行い、心房細動の存在が脳梗塞のみならず脳出血発症リスクの有意な増大と関連していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全国規模のコホート研究によるリスクスコア作成、高齢者の危険因子の同定により、本研究成果は国内の循環器疾患関連のガイドライン・施策策定に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：The Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) is a large-scale study for statistical integration of individual data obtained from 33 cardiovascular cohort studies conducted in all parts of Japan. Using the JALS data, we examined the association between major cardiovascular risk factors and mortality/morbidity from cardiovascular diseases including stroke and myocardial infarction by gender and age categories (middle-aged, young-old and old-old). We revealed several significant factors and established risk prediction models by each group. We further conducted detailed analysis on the impact of atrial fibrillation on stroke and their subtypes in the old population.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：高齢者保健 脳卒中 心筋梗塞 心房細動

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

わが国の保健施策や治療ガイドラインでは、高齢者、特に75歳以上の後期高齢者に特異的な方策や疾病管理目標値が示されている。例えば、平成20年度からの特定健診の対象者は、ほとんどの保険者で75歳未満となっている。また、2014年の日本高血圧学会ガイドラインでは後期高齢者の降圧目標を通常の140/90 mmHgではなく150/90 mmHgと設定している。しかしながら、長期的な予後、特に循環器疾患発症との関連から、後期高齢者において有用な測定指標や基準値を設定したものは少ない。この背景として、わが国の循環器コホート研究の個々の規模が十分に大きくはなく、後期高齢者において、疾患別の危険因子に関する検討を十分に行い得なかったことがある。さらに、平成20年度からの特定健診・保健指導の導入により、これまで住民健診を基盤に研究を実施してきた多くの循環器コホート研究で、後期高齢者を研究集団に組み入れることが難しい状況となっている。

一方、65歳以上人口が全体の25.9%、75歳以上も12.5% (2014年総務省推計)と超高齢社会を迎えた我が国では、高齢者数の増加・平均寿命の延伸により、認知症、サルコペニア、Frailtyなどの老年期に多い疾患が増加しており、高齢者リスク評価の必要性は一層高まっている。

さらに、これらの影響には性差が認められる。男性では要介護発生に及ぼす循環器疾患の寄与が大きく、循環器疾患の発症から要介護、死亡の転帰をとる可能性が高いのに対して、女性ではこの経過が男性よりも数年遅れて生じ、かつ要介護発生に筋骨格系疾患の与えるインパクトも大きいことが国民生活基礎調査等から示されている。このことは、男女を層別化した分析の必要性や、高齢者のリスク評価における競合リスク取り扱いの重要性を示している。しかしながら、国内外の高齢者リスク評価において、成人期から高齢期に至るまでの年齢、性差に着目した疾患のlife courseの視点を盛り込んだ報告は数少ない。また、高齢者の服薬率は高く、後期高齢者におけるリスク評価を行う上で、血圧、脂質、血糖に関連する服薬の影響も十分に考慮しなければならないが、服薬の影響を正しく評価するうえで十分な規模・追跡期間を有する集団を単独で設定することは困難である。世界に類を見ないスピードで超高齢社会が進行しつつある我が国から、高齢者のリスクファクターの特徴とこれらの循環器疾患発症・死亡への寄与を定量的に示し、今後の社会保障の在り方を提示することは、我が国のみならず国際的にも先駆的かつ意義の大きな試みである。

日本動脈硬化縦断研究(JALS)は、2002年より開始された全国規模の循環器コホート研究である。全国33箇所10万人を超える大規模な集団に対して、ベースライン調査時、問診、身体計測、血液生化学所見などの調査項目を標準化し、統一化された調査票を用いて運動習慣・食習慣について調査を実施した上で、同様に標準化された手法で追跡調査を継続している。後期高齢者のリスクを正しく評価するためには、後期高齢者までをカバーし、性・年齢別のリスク検討が可能な大規模かつ多岐にわたる調査データを有する集団が必要である。JALSでは、2000年代の新しい年代の集団を長期追跡しており、規模の大きさを生かした性・年齢別の詳細なリスク要因の検討を行い得る。これより、JALSは現代の日本人後期高齢者の循環器疾患発症リスク要因を検証するために最適のコホート研究と考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、2002年より開始された全国33コホートの大規模研究「日本動脈硬化縦断研究(JALS)」で長期追跡されている高齢者、特に75歳以上の後期高齢者13,475名を対象に、高齢者のリスクファクターの特徴と循環器疾患発症・死亡への寄与を定量的に評価することを目的としている。

### 3. 研究の方法

#### (1) 循環器疾患死亡・発症データベース構築

2002~2004年にベースライン調査を実施したJALS各コホート集団から提出された死亡、発症例について、2010年末までの死亡・発症データベースを構築する。

死亡例(2010年末で5,935例): 生死、転居日、死亡日の情報は、JALS各コホートからJALS中央事務局に提出されている。その情報をもとに、人口動態統計の二次利用使用申請を行い、市町村、性別、生年月日、死亡日をキー変数として照合し、死因を確定する。

発症例(2010年末で脳卒中2,437例、急性心筋梗塞444例、疑い例を含む): JALS参加コホートでは、標準化した発症定義、発症登録項目を用いて、発症登録が実施されている。初発例に限らず、再発例も登録している。脳卒中については、病型だけでなく詳細な梗塞・出血の発症部位についても登録している。これらをもとに、循環器疾患発症の判定を行い、発症・病型等を確定する。

#### (2) 各種危険因子の寄与比較、および新しい統計手法の検討

ベースライン調査で測定した各種危険因子(身体測定項目、血圧値、脈拍、糖脂質代謝指標等)および問診項目(既往、服薬状況、食事調査、身体活動調査(家事、運動以外の余暇活動など低強度活動を含む)、睡眠時間、飲酒、喫煙)と総死亡、循環器疾患発症・死亡(脳卒中、心筋梗塞)との関連を性・年代別(中高年(65歳未満)、前期高齢者、後期高齢者)に検討する。

これらの解析に際して、競合リスク解析、欠損値の処理、ベイズ流手法による外部情報の活用など新しい統計手法についても検討する。

(3) 後期高齢者に有用な測定・調査項目の提案

性別および年代別に、発症・死亡の予測に有用な測定項目・問診項目を明らかにする。それに基づき、後期高齢者に有用な測定・問診項目を提案する(平成29年度)。

(4) 心房細動など後期高齢者に多く認められるリスクファクターの重点評価

古典的リスクファクターに加え、心房細動など、後期高齢者に多く認められる疾病との関連が報告されている。

下記のリスクファクターに着目し、測定を継続的に行っているコホートを中心として、循環器疾患発症・死亡との関連を検討する。

1) 臓器障害指標(心電図、PWV、アルブミン尿、eGFR、等)

2) 服薬評価(降圧剤、脂質異常症治療薬、抗凝固薬、糖尿病治療薬、等)

3) 食事(特にたんぱく質に関連する食品評価)

4) 身体活動(特にサルコペニア・Frailtyに関する評価も含む)

#### 4. 研究成果

多数例の死亡(2010年末で5,935例)および発症データベース構築(2010年末で脳卒中2,437例、急性心筋梗塞444例、疑い例を含む)を構築した。JALS参加コホートでは、標準化した発症定義、発症登録項目を用いて、発症登録が実施されている。初発例に限らず、再発例も登録している。脳卒中については、病型だけでなく詳細な梗塞・出血の発症部位についても登録している。

構築したデータベースをもとに、ベースライン調査で測定した各種危険因子および問診項目と総死亡、循環器疾患発症・死亡(脳卒中、心筋梗塞)との関連:性・年代別(中高年(65歳未満)、前期高齢者、後期高齢者)に検討した。特に、イベント数が多い脳卒中について病型別に詳細な検討を行い、高血圧・糖尿病・喫煙・心房細動は、前期高齢者・後期高齢者のいずれにおいても脳梗塞の有意なリスクとなるものの、慢性腎臓病は前期高齢者においてのみ脳梗塞の有意なリスクとなる(交互作用の $p<0.01$ )こと、高脂血症の存在は前期高齢者・後期高齢者のいずれにおいても脳出血の有意なリスクとなること、やせた体格は後期高齢者においてのみ脳出血の有意なリスクとなる(交互作用の $p=0.02$ )こと、等の知見を得た。特に、高齢者における心房細動について詳細な分析を行い、心房細動の存在は脳梗塞のみならず脳出血発症リスクの有意な増大と関連していることを明らかにした。

また、65歳未満を含めたJALSコホート全体を対象に、発症・死亡の予測に有用な測定項目・問診項目を明らかにしてモデル化を行い、5年および10年の絶対リスクスコアを算出した。

また、ベースライン調査で測定した血圧値をもとに高血圧の有病率・治療率・管理率について性・年代別に詳細な分析を行った。加えて、最新のガイドラインにおける降圧目標値の変更に伴い血圧管理割合が特に中壮年層で低下することを明らかにした。

今後は競合リスク解析、欠損値の処理、ベイズ流手法による外部情報の活用など新しい統計手法を用いて、性別および年代別に、発症・死亡の予測に有用な測定項目・問診項目を明らかにし、個別化したリスクスコアを作成していく予定である。また、同時に開発したスコアを国内の循環器疾患関連のガイドライン・施策に用いるために学会等との連携も深めたいと考えている。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

[Harada A, Ueshima H, Kinoshita Y, Miura K, Ohkubo T, Asayama K, Ohashi Y; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group.](#)

[Absolute risk score for stroke, myocardial infarction, and all cardiovascular disease: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study.](#)

[Hypertens Res. 2019 Apr;42\(4\):567-579. doi: 10.1038/s41440-019-0220-z. Epub 2019 Feb 13.](#)

[Asayama K, Kinoshita Y, Watanabe S, Ohkubo T, Ando T, Harada A, Ohashi Y, Ueshima H, Imai Y; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study \(JALS\) group.](#)

Impact of diastolic blood pressure threshold for the young population: the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS).

J Hypertens. 2019 Mar;37(3):652-653. doi: 10.1097/HJH.0000000000002025.

大久保 孝義、日本動脈硬化縦断研究

高齢者における心房細動と脳梗塞・脳出血発症との関連: 日本動脈硬化縦断研究

日本老年医学会雑誌 55(Suppl.) 125-126 2018年5月

Asayama K, Hozawa A, Taguri M, Ohkubo T, Tabara Y, Suzuki K, Ando T, Harada A, Ohashi Y, Ueshima H, Toyoshima H, Imai Y; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) group.

Blood pressure, heart rate, and double product in a pooled cohort: the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study.

J Hypertens. 2017 Sep;35(9):1808-1815. doi: 10.1097/HJH.0000000000001399.

〔学会発表〕(計 1 件)

第 60 回日本老年医学会学術集会

高齢者における心房細動と脳梗塞・脳出血発症との関連: 日本動脈硬化縦断研究

大久保 孝義

2018年6月15日、京都

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 大橋 靖男

ローマ字氏名：(OHASHI,yasuo)

所属研究機関名：中央大学

部局名：理工学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：00134461

研究分担者氏名：原田 亜紀子

ローマ字氏名：(HARADA,akiko)

所属研究機関名：中央大学

部局名：理工学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：00451774

研究分担者氏名：上島 弘嗣

ローマ字氏名：(UESHIMA,hirotsugu)

所属研究機関名：滋賀医科大学

部局名：アジア疫学研究センター

職名：特任教授

研究者番号(8桁)：70144483

研究分担者氏名：浅山 敬

ローマ字氏名：(ASAYAMA,kei)

所属研究機関名：帝京大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号(8桁)：80431518

研究分担者氏名：北村 明彦

ローマ字氏名：(KITAMURA,akihiko)

所属研究機関名：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）

部局名：東京都健康長寿医療センター研究所

職名：研究部長

研究者番号(8桁)：80450922

研究分担者氏名：山田 美智子

ローマ字氏名：(YAMADA,michiko)

所属研究機関名：公益財団法人放射線影響研究所

部局名：広島臨床研究部

職名：主任研究員

研究者番号(8桁)：90359456

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。