

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2014～2018

課題番号：26520105

研究課題名(和文) 前高齢期から高齢期を見通し、予防医療や行政施策を個別化するための予測モデルの作成

研究課題名(英文) Development of a prediction model for the individualization of preventive health and administrative services by foresee the senior stage from the presenior stage

研究代表者

川村 孝 (Kawamura, Takashi)

京都大学・環境安全保健機構・教授

研究者番号：10252230

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：愛知県の大都市近郊の都市において、10年にわたって各年の64歳者に総合的な健康診断を実施し、各受検者をその後11年にわたって追跡して転帰(死亡もしくは要介護状態)の発生を把握した。単変量ロジスティック回帰分析によるスクリーニングで予測因子の候補を挙げ、多変量ロジスティック回帰分析によって項目を逐次選択しながら最終的な予測因子を決定して予測モデルを構築した。分析の結果、男性において離別を含む独身状態が重要な予後因子であることがあらたに判明した。構築された予測モデル峻別能は女性が0.763、男性が0.735と比較的良好であった。また、ブートストラップ法で検証した内的妥当性も十分に確保されていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、高齢期の入口に立つ個々の住民に対して医療や行政支援の必要性を見積もり、高齢者本人やその家族にとっての将来設計、また政策立案者、保健医療行政担当者、臨床医らの医療や支援の立案に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：In an suburban city in Japan, we had provided the integrated health checkups for the inhabitants aged 64 years, and obtained their outcomes, i.e., death and dependent status, following for 11 years. After picking up the potential predictors by simple logistic regression, we established the prediction modes selecting the predictors by multivariable logistic regression. In this analysis, we elucidated that unmarried status was a strong predictor. The discrimination performance was 0.763 for females and 0.735 for males. The internal validity tested by the bootstrap method was rather well.

研究分野：Epidemiology

キーワード：予測モデル 高齢者 死亡 要介護状態 独身状態

1. 研究開始当初の背景

加齢は世界で最も切迫したかつ重要な課題の一つである。平均寿命は2015～2020年の72歳から2045～2050年の77歳に伸びると予測されており、65歳以上の割合は2015年の8.3%から2060年の17.8%へと増加すると見積もられている。日本においても加齢の状況は例外ではなく、65歳以上の割合は急速に増加して2025年には30%に達する見込みである。このような急速な高齢化はかつて経験したことがなく、高齢者を支えるためにこの事実をしっかり向き合うことが重要である。

健康障害を予測し、予防措置を講ずることはとても重要である。政策立案者や福祉を担当する者は、限られて医療資源をハイリスク者に配分する必要があるが、高齢者の予後を予測することは、高齢者本人、家族、臨床家にとって精神的・経済的な備えをするために重要なことである。

健康指標を用いた高齢地域住民の死亡や機能障害の予測モデルはすでに報告されており、要介護状態の予測尺度も本邦で開発されているが、それらには2つの問題点がある。第一に、予測モデルは幅広い年令の成人をベースに作られているが、死亡予測において年令は支配的な要因である。加えて、リスク因子は高齢者と若年者では異なる。第二に、男女共通の単一のモデルが作られているが、死亡リスク因子には大きな男女差がある。従って、年令と性別を十分に考慮した予測モデルをつくる必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、総合的な健康診断データを用い、高齢期の入口においてその後11年間の死亡や要介護状態を予測するモデルを構築することである。

3. 研究の方法

〔対象者〕

研究の対象者は、地域コホートであるNew Integrated Suburban Seniority Investigation (NISSIN) プロジェクトから抽出した。当該研究の概要は既報であるが、愛知県日進市において、1996年から2005年までの各年に64歳を迎える住民に総合的な健康診断を無償で提供し、その後の11年間を追跡したものである。

合計3073人の住民(女性1525人、男性1548人、該当人口の44%)がコホートに登録され、さらに70歳時に再び総合的な健康診断に招待された。コホートの構成員は、二度目の健康診断、保健師による家庭訪問、介護保険制度、人口動態統計によって転帰が把握されている。

〔健康診断〕

健康診断は、臨床検査と質問票調査からなる。臨床検査には、体格(身長、体重)、血圧、血液検査(血算、肝機能、糖・脂質代謝)が、質問票調査には現症、既往歴、家族歴、生活機能(Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence [TMIG-IC])、抑鬱傾向(shorter version of the Geriatric Depression Scale [GDS])、精神的ストレスや満足度(life satisfaction index-K)、生活習慣(食生活、飲酒、喫煙、身体活動、睡眠、就労、コミュニティ活動、学歴、婚姻状態、同居者数、居住地)が含まれ、女性には出産歴等も尋ねている。

〔介護保険制度〕

日本政府は2000年に65歳以上の高齢者と40歳以上の障害者を対象に介護保険制度を構築した。要支援1から要介護5まで多段階に分かれるが、要介護2以上が本格的な要介護状態と認識されている。

〔予測因子および転帰〕

予測因子は64歳時の健康診断のデータから抽出した。また、転帰は75歳までに生じたすべての死亡および要介護2以上の要介護状態とし、人口動態統計もしくは介護保険制度によって把握した。

〔統計解析〕

男女別に予測モデルを構築した。要介護状態になることなく日進市から転出した者は分析から除外した。

予測モデルを作成するため、最初に個々の要因と転帰との関連を単変量ロジスティック回帰を行い、P値が0.1以下の変数を採用した。連続量のカットオフ値はYouden Indexで決定した。名義・順序尺度はダミー変数で取り扱った。3つ以上の選択肢を持つ項目は全体の用量反応関係を見て2値に区分した。その後、多変量ロジスティック回帰を行い、ステップワイズ法で変数を選択しながら最終モデルを決定した。receiver-operating characteristic (ROC) 曲線を描いてc統計量を算出し、Hosmer-Lemeshow検定を行って較正を行った。最後にブートストラップ法を用いて3600回の試技を行い、過剰適合を補正した。なお、統計解析にはSTATA 15.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA) およびR ver. 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いた。

〔倫理的配慮〕

インフォームド・コンセントについては、1996年から2001年まではオプトアウト方式で、それ以降は書面による個別の同意を得た。本研究は、名古屋大学ほか3施設の倫理委員会の承認を得て実施している。

4. 研究成果

〔主要結果〕

1525人の64歳健診受検女性のうち、75歳までに要介護にならずに転出した106名を解析から除外した。ベースライン時点でTMIGスコアは比較的良好であった。1419名の適格者のうち、105名に転帰事象(60名の死亡、45名の生存要介護状態)が発生していた。

単変量ロジスティック解析により、リスク・防護因子として27の変数が挙がり、最終モデルには検査値4項目(BMI \geq 22.6kg/m²、収縮期血圧 \geq 156mmHg、ヘモグロビン \geq 14.5mg/dl、ALT \geq 35U/ml)、既往歴3項目(耳鼻科疾患、脳卒中、膀胱炎)、家族歴1項目(高血圧)、心理状態1項目(life satisfaction index-K \geq 4)、生活習慣6項目(満腹まで食べる、飲酒、喫煙、遅い歩行、夜間覚醒、長時間睡眠)の計15因子が残った(表1)。この予測モデルのc統計量は0.763(95%信頼区間[CI]:0.714-0.813)、適合性は十分(Hosmer-Lemeshow検定 $p=0.93$)であった。また、過剰適合を考慮したc統計量は0.734(95%CI:0.685-0.784)であった。

1548人の64歳健診受検男性のうち、75歳までに要介護にならずに転出した103名を解析から除外した。ベースライン時点でTMIGスコアは比較的良好であった。1445名の適格者のうち、211名に転帰事象(172名の死亡、39名の生存要介護状態)が発生していた。

単変量ロジスティック解析により、リスク・防護因子として36の変数が挙がり、最終モデルには検査値3項目(収縮期血圧 \geq 130mmHg、ALT \geq 29U/ml、血清クレアチニン \geq 0.9mg/dl)、現症1項目(糖尿病)、既往歴2項目(脳出血、肝炎)、家族歴2項目(高血圧/がん)、生活習慣6項目(不規則な夕食、間食や夜食、塩辛いもの好き、喫煙、遅い歩行、入眠まで長時間)ならびに社会的因子2項目(低学歴、独身状態)の計16因子が残った(表2)。この予測モデルのc統計量は0.735(95%CI:0.699-0.771)、適合性は十分(Hosmer-Lemeshow検定 $p=0.58$)であった。また、過剰適合を考慮したc統計量は0.713(95%CI:0.677-0.748)であった。

〔考察〕

本研究の強みは、64歳という特定年令で検討したこと、および性別に検討したことである。年令を64歳に特定することで、転帰発生に強く影響する年令のバラツキによる交絡を除去したことである。64歳はまた、退職して年金生活に入る大きな変曲点となる年令である。人口動態統計では、この年令あたりから死亡率や罹患率が急速に増加する。したがって、人々はこの年令でその後の人生について検討し、対策を練る必要がある。また、ホルモン分泌やサイトカインの活性などの生物学的諸因子^{28, 29}、婚姻や健康管理の状況は男女によって大きく異なる。したがって予測モデルは性別に作成されるべきであろう。

Table 1 Predictors for all-cause death and dependent status of care demand level 2 or more by the end of the year of age 75 years for the final prediction model (women)

	Subjects	Outcome [†] (%)	β-coefficient	OR	95% CI
Laboratory testing					
Physique					
BMI ≥22.6	688	41 (6.0)	-0.81	0.44	0.28 — 0.70
Systolic blood pressure ≥156 mm Hg	136	23 (16.9)	1.19	3.30	1.88 — 5.79
Blood test					
Hemoglobin ≥14.5 mg/dl	62	11 (17.7)	1.17	3.21	1.50 — 6.89
ALT ≥35.0 U/ml	82	11 (13.4)	0.77	2.16	1.03 — 4.52
Questionnaire					
Past medical history					
Otolaryngological diseases	180	20 (11.1)	0.80	2.23	1.27 — 3.92
Stroke	34	9 (26.5)	1.57	4.79	1.92 — #####
Cystitis	179	6 (3.4)	-0.89	0.41	0.17 — 0.98
Family medical history					
Hypertension	289	13 (4.5)	-0.68	0.50	0.26 — 0.96
Life satisfaction index-K ≥4	1069	66 (6.2)	-0.48	0.62	0.39 — 0.97
Eating full or moderate amount	638	38 (6.0)	-0.43	0.65	0.42 — 1.02
Alcohol drinker	284	29 (10.2)	0.60	1.82	1.12 — 2.95
Current smoker	48	10 (20.8)	1.25	3.50	1.56 — 7.84
Slow gait	196	28 (14.3)	0.97	2.63	1.56 — 4.45
Night-time awakening ≥3 times	89	15 (16.9)	1.01	2.75	1.45 — 5.22
Daily sleeping ≥8 hours	265	29 (10.9)	0.48	1.62	0.99 — 2.65
Intercept			-3.16		

BMI, body mass index; ALT, alanine transaminase; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

[†]Death or dependent status of care demand level 2 or more.

Table 2 Predictions for all-cause death and dependent status of care demand level 2 or more by the end of the year of age 75 years for the final prediction model (men)

	Subjects	Outcome [†] (%)	β-coefficient	OR	95% CI
Laboratory testing					
Physique					
Systolic blood pressure ≥130 mm Hg	972	165 (17.0)	0.61	1.84	1.26 — 2.67
Blood test					
ALT ≥29.0 U/ml	269	57 (21.2)	0.43	1.54	1.06 — 2.23
Serum creatinine ≥0.9 mg/dl	729	123 (16.9)	0.46	1.58	1.15 — 2.18
Questionnaire					
Present illness					
Diabetes mellitus	205	47 (22.9)	0.55	1.74	1.16 — 2.60
Past medical history					
Hemorrhage stroke	17	7 (41.2)	1.32	3.74	1.27 — 11.00
Hepatitis	77	21 (27.3)	0.99	2.69	1.51 — 4.81
Family medical history					
Cancer	560	62 (11.1)	-0.49	0.61	0.44 — 0.86
Hypertension	261	28 (10.7)	-0.52	0.60	0.38 — 0.94
Irregular dinner time	1196	186 (15.6)	-0.65	0.52	0.32 — 0.84
Frequently eating snack/midnight snack once per week or more	584	99 (17.0)	0.38	1.47	1.07 — 2.02
Preference of salty tastes	1302	180 (13.8)	-0.69	0.50	0.31 — 0.80
Current smoker	457	94 (20.6)	0.72	2.05	1.48 — 2.84
Slow gait	175	44 (25.1)	0.69	1.99	1.31 — 3.03
Time to fall asleep (≥30 minutes)	175	38 (21.7)	0.48	1.62	1.06 — 2.49
Junior high school or lower level of education	415	78 (18.8)	0.30	1.35	0.97 — 1.89
Divorced, widowed, or never married	67	19 (28.4)	1.14	3.12	1.73 — 5.65
Intercept			-2.56		

ALT, alanine transaminase; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

[†]Death and dependent status of care demand level 2 or more.

本研究は死亡だけでなく心身に介護を要する状態を含めた予測モデルを作成した。要介護状態は高齢者自身にとって、またその家族にとって大きな問題となる。逆に機能障害のみに焦点を当てると、究極の機能障害である死亡を無視することになる。本研究の「要介護以上」という複合転帰は高齢者の予後として意義が大きいと思われる。

本研究で構築した予測モデルの予測性能は死亡や機能障害を予測する旧来のモデルと大きな違いはないが、その構成要因は多少異なっている。本モデルではいくつかの生活習慣が含まれ一方で既往歴などは予測因子から外れている。それは本研究の対象者がすべて通常の生活を送っている64歳者であって、他の研究の対象者より若く元気であり、疾病の有病割合が低いことが挙げられよう。

興味深いことに、男性では婚姻状態と学歴が転帰とよく関連していた。以前から婚姻状態が虚弱に関連していること、独居や孤食は死亡率を高めることが報告されている。離婚・死別・未婚、あるいは独居・孤食は不健康な生活習慣を招き、不幸な転帰を惹起しやすいことが予想される。反対に高学歴は高い収入や教養につながり、定期健診や早期治療を受けやすいのかもしれない。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、介護保険制度は2000年に導入されたので、それ以降でない要介護状態は把握できない。しかし、それ以前に要介護状態に陥った者は2000年以降に要介護の申請を行うことが予想され、大きな把握漏れはないと思われる。第二に、要介護状態は主観的なものであることである。しかし、介護保険の適用は専門家の会議で決定されるので、ある程度の客観性や定常性は確保されるであろう。第三に、予後を左右しうる遺伝子や血中成分は本研究の予測モデルには含めていない。一部は我々の他の研究で関連を確認しているが、本研究では日常の臨床や行政の実務に供しやすいことを重視した。最後に、ベースライン・データを得てから20年以上が経過しており、この間にIT技術が飛躍的に進歩して高齢者のライフ・スタイルも変わってきたことである。この「時代遅れ」は長期のコホート研究の宿命ではある。

〔結論〕

高齢期の入口に立つ年令の住民を長期に追跡する地域コホートにおいて11年間の死亡や要介護状態の発生を予測する男女別々の予測モデルを構築した。それは、健診の検査や問診の結果をベースに女性で15項目、男性で16項目からなるもので、予測性能は悪くなかった。この予測モデルは高齢者本人やその家族にとっての将来設計、また政策立案者、保健医療行政担当者、臨床医らの医療や支援行政の立案に役立つことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

- (1) Okabayashi S, Kawamura T, Noma H, et al. Prediction of death or dependent status among community-dwelling younger elderlies. (投稿準備中)
- (2) Okabayashi S, Kawamura T, Wakai K, et al. Lifestyle and psychosocial factors and a decline in competence in daily living among Japanese early elderly people: from an age-specified community-based cohort study (NISSIN project). *Environment Health Prev Med* 2019; 24: 28.
- (3) Zhao W, Ukawa S, Kawamura T, et al. The associations of dietary patterns with all-cause mortality and other lifestyle factors in the elderly: An age-specific prospective cohort study. *Clin Nutr* 2019 Feb; 38(1): 288-296.
- (4) Kojima R, Ukawa S, Kawamura T, et al. Association of adiponectin with cancer and all-cause mortality in a Japanese community-dwelling elderly cohort: a case-cohort study. *J Epidemiol* 2018; 28(8): 367-372.
- (5) Matsunaga T, Naito M, Kawamura T, et al. Leisure-time physical activity and risk of disability

incidence: A 12-year prospective cohort study among young elderly of the same age at baseline. J Epidemiol 2017; 27(11): 538-545.

- (6) Kojima R, Ukawa S, Kawamura T, et al. Association between falls and depressive symptoms or visual impairment among Japanese young-old adults. Geriatr Gerontol Int 2016; 16(3): 384-391.

[学会発表] (計1件)

- (1) Okabayashi S. Factors associated with the decline in competence of daily living among Japanese early-elderly: finding from the NISSIN prospective cohort study. The 48th Asia-pacific Academic Consortium for Public Health Conference (Tokyo). Sep 17, 2016.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

氏名:玉腰暁子

ローマ字氏名: Akiko Tamakoshi

所属機関:北海道大学

部局名:医学研究院公衆衛生学

職名:教授

研究者番号:90236737

氏名:若井建志

ローマ字氏名: Kenji Wakai

所属機関:名古屋大学

部局名:医学系研究科予防医学

職名:教授

研究者番号:50270989

(2) 研究協力者

氏名:岡林里枝

ローマ字氏名: Satoe Okabayashi

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。