

平成 30 年 9 月 1 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2015～2017

課題番号：15KT0091

研究課題名(和文) 超高齢者フレイル対策の提言に資する国際比較共同研究

研究課題名(英文) International comparative collaboration study of frailty among the oldest old

研究代表者

高山 美智代 (Takayama, Michiyo)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：60265824

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：85歳以上の超高齢者を対象にした学際的研究Tokyo Oldest Old Survey on Total Healthは、2008～2009年の第一次、2011～2012年の第二次、2015～2016年の第三次健康調査からなる。超高齢期の健康長寿阻害要因として重要なフレイルに関連する項目を縦断調査した。第三次健康調査には218名(93.4±1.7歳)が参加した。コックスハザード回帰分析で、6年間の総死亡予測因子としてIADLと握力の重要性が示唆された。超高齢社会への対応は世界共通の課題であり、英国、ニュージーランド、オランダと国際比較共同研究を推進していく。日本は食習慣と口腔機能を担当する。

研究成果の概要(英文)：The Tokyo Oldest Old survey on Total Health (TOOTH) is a multidisciplinary study of the oldest old, those 85 years of age or older. The TOOTH is composed of three waves of comprehensive health research; the first wave was performed from 2008 to 2009, the second from 2011 to 2012, and the third from 2015 to 2016. We have collected longitudinal data relating to frailty, a major factor of disability among the oldest old. A total of 218 subjects, mean age 93.4±1.7 years, participated to the third wave. Cox hazard regression analyses revealed that IADL and grip power were negatively associated with the six-year mortality. Since effectively managing the rapid aging of society is a worldwide challenge, an international collaborative team has been organized consisting of representatives from the UK, New Zealand, the Netherlands and Japan. The Japanese representatives will manage the international comparative collaboration study of the dietary habits and oral health among the oldest old.

研究分野：老年医学

キーワード：超高齢者 フレイル 健康長寿 疫学研究 国際比較共同研究

1. 研究開始当初の背景

世界一の長寿国として知られる日本は、2015年現在、高齢者人口26.7%の超高齢社会に突入した。今後も後期高齢者(75歳以上)の急速な増加が予測されている。社会の急速な高齢化を背景に、医療費をはじめとした社会保障費は右肩上がりに増加し、国民の負担となっている。将来にわたって持続可能な社会を実現させるためには、国民ひとりひとりが健康長寿を達成することが極めて重要な課題である。要介護リスクは後期高齢者以降の年代で増加するが、後期高齢者以降、特に超高齢者(85歳以上)世代の健康に関する日本人のデータは不足していた。一方、海外では、1990年代からオランダやイギリスなどで超高齢者を対象にした疫学研究が先行していた。海外の超高齢者研究は、いずれも、医学、社会学、栄養学など異分野が連携した老年学的視点から成る学際的疫学研究であることが大きな特徴である。そこで、我々は英国Newcastle85+研究を参考に、東京都心部に在住の超高齢者を対象にした学際的疫学研究を2008年に立ち上げた(Tokyo Oldest Old Survey on Total Health: 以下、TOOTH研究)。医学、歯学、社会学、栄養学などの異分野を統合した研究である。TOOTH研究は2008~2009年度の第一次健康調査(基礎調査)、2011~2012年度の第二次健康調査(3年後調査)、2015~2016年度の第三次健康調査(6年後調査)からなる(図1)。超高齢期の健康長寿阻害要因として特に重要な‘フレイル’に関連する項目(身体機能、認知機能、社会活動、口腔機能と栄養など)を経時的に調査し、日本人超高齢者のデータベースの構築を目指している。また、社会の高齢化は世界規模で進行していることから、海外の超高齢者研究グループと連携して国際比較共同研究を立ち上げ、急速に進行する超高齢社会への対応を検討することを目標に研究を推進している。

2. 研究の目的

本研究課題では(1)TOOTH研究における第三次健康調査の遂行、ならびに、(2)海外の超高齢者研究との国際比較共同研究を立ち上げることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) TOOTH研究 第三次調査

TOOTH研究のプロトコールの詳細は参考文献1)に記した。健康調査の内容を簡潔に述べると、病歴などの問診、内科診察、歯科診察、血液・尿・唾液検査、心電図、頸動脈超音波、骨密度、身体計測、体力測定、身体活動量、食事調査、神経心理検査などである。被験者には調査会場(慶應義塾大学病院)ま

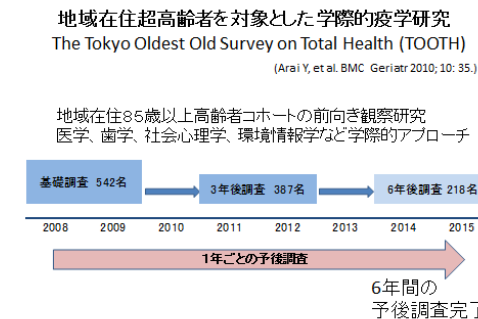
でいらしていただき、老年病専門医師、歯科医師、看護師、臨床検査技師ら高齢者の診療に精通したスタッフが調査を担当した。足が不自由などの理由で会場まで出向くことが困難な方には、訪問や電話にて可能な範囲の調査を実施した。

第三次健康調査の被験者は、合計218名(平均年齢 93.4 ± 1.7 歳)、そのうち来院調査は55名、訪問調査が133名、電話による調査が30名であった。

また、予後調査として、全被験者を対象に、第一次健康調査の時点から1年ごとに電話や手紙で健康状態の変化や入院・入所の有無などを追跡調査した。調査期間中、68名が追跡不可能となり(ドロップアウト)、最終的な予後調査の追跡率は87.5%であった。

調査で得られたデータを基に、超高齢者の生命予後に関連する要因について、特に超高齢者の健康長寿を脅かす因子として重要な‘フレイル’に着目して検討した。

図1



参考文献1) Arai Y, et al. BMC Geriatrics 2010; 10: 35.

(2) 海外の超高齢者研究グループとの国際比較共同研究の立ち上げ

TOOTH研究立ち上げ当初から交流のある英国Newcastle85+研究チームと連携し、国際学会でのシンポジウムや国際会議を開催して国際比較共同研究の立ち上げについて協議した。

4. 研究成果

(1) 超高齢者の生命予後に関連する要因: TOOTH研究より

TOOTH研究のコホート542名のうち、第一次健康調査で体力調査と食事調査を実施した495名の6年間の総死亡に関連する要因を検討した。6年間で男性93名、女性85名、合計178名が死亡した(図2)。男性は有意に予後不良であった。死亡原因は、心血管死、悪性腫瘍、肺炎の三大疾患が67%を占めた(表1)。総死亡を目的変数としたコックス比例ハザードモデルの多変量解析では、男性

では手段的日常生活活動度 (IADL) と握力、女性では IADL と握力に加えて、年齢とアルブミンが有意な変数として抽出された (表 2)。総じて、男女ともに IADL と握力が超高齢者の予後予測因子として重要であることが示唆された。

海外の先行研究においても、超高齢者の生命予後と握力との関連が報告されている。オランダの Leiden85+研究では、平均 9.5 年の追跡で握力の最も低い群は総死亡率リスクが 1.35 倍になることを報告した (Ling C, et al. CMAJ 2010)。また、低い握力は日常生活活動度 (ADL) や認知機能の低下予測因子であることも報告している (Taekema D, et al. Age and Ageing 2010)。そこで、TOOTH 研究において、ベースラインの握力を三分位に分けて、IADL と認知機能 (MMSE) の 6 年後の変化を比較したところ、IADL と MMSE のいずれも、最も握力の弱い群は、最も握力の高い群と比較して有意に低下が大きいことが明らかとなった (図 3)。

握力は全身の筋力を反映する指標として知られているが、単に筋力のみならず、超高齢者の生活能力や認知機能の低下を予測する可能性があり、フレイルの有用なバイオマーカーとなりうる。

図 2

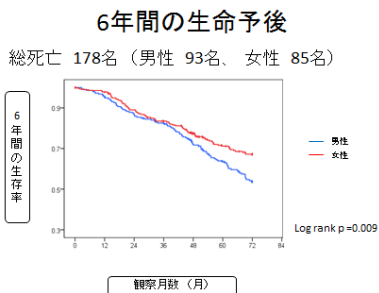


表 1

| 死亡原因 | |
|------------------|------------|
| | n (%) |
| 総死亡数 (全体に対する割合) | 178 (36.0) |
| 死亡原因 (総死亡に対する割合) | |
| 心血管疾患 (突然死含む) | 43 (24.2) |
| 悪性腫瘍 | 39 (21.9) |
| 肺炎 | 37 (20.8) |
| 老衰 | 33 (18.5) |
| 認知症末期 | 5 (2.8) |
| 不明 | 21 (11.8) |

表 2

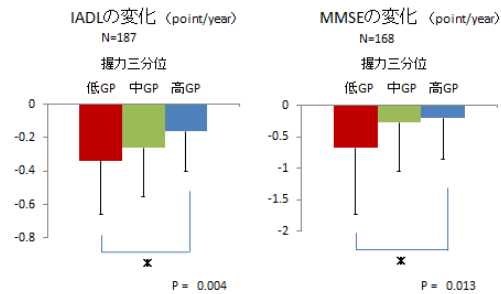
コックス比例ハザードモデル (多変量解析)

| | 男性 | | 女性 | |
|---------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Exp (B) | 95% CI | Exp (B) | 95% CI |
| 年齢 | | | 1.128* | 1.012 - 1.258 |
| IADL | 0.720* | 0.557 - 0.930 | 0.749* | 0.584 - 0.959 |
| MMSE | | | | |
| BMI | | | | |
| 握力 | 0.943* | 0.895 - 0.994 | 0.871* | 0.794 - 0.956 |
| Log TUG | | | | |
| アルブミン | | | 0.353* | 0.127 - 0.977 |
| Log CRP | | | | |
| 慢性疾患の数 | | | | |

*: p < 0.05
#: ステップワイズ変数増加法

図 3

握力と機能の変化 (6年間)



(2) 国際比較共同研究の立ち上げ

2015 年 7 月に英国 Newcastle 大学を訪問し、超高齢者疫学研究の国際比較共同研究立ち上げについて協議した。その結果、互いのデータを共有し、生命予後やフレイルに関連する要因を国際比較することで合意した。

その後、ニュージーランドの Auckland 大学の研究グループとの交流が深まり、2017 年 7 月に米国サンフランシスコで開催された The 21th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics において英国、ニュージーランド、日本の超高齢者疫学研究チームで打ち合わせを行った。その中で日本の研究チームは、食事調査と口腔機能に関する国際比較データの解析結果を報告した。すなわち、口腔機能が低く食事摂取不良の群は 3 年間の生存率が有意に低い、これは日本と英国で共通している現象であること、日本の超高齢者では口腔機能が低いと低栄養の割合が高まるのに対して、ニュージーランドの超高齢者では口腔機能が低いと肥満の割合が高まることなどである。これらの研究成果が評価され、日本の研究チームは食事調査と口腔機能に関する分野において国際比較共同研究をリードする役割を担うこととなった。

さらに、超高齢者疫学研究のパイオニアであるオランダ Leiden 大学の研究グループも参加することが決定し、日本、英国、ニュージーランド、オランダの4か国で国際比較共同研究を推進していくこととなった。

現在、研究助成金(Catalyst:Seeding2018、研究代表者 Auckland 大学 Ngairé Kerse 教授)に共同申請を行っており、採択されれば2018~2019年に日本で第1回国際会議を開催する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計16件)

(1)Eguchi Y, Tasato K, Nakajima S, Noda Y, Tsugawa S, Shinagawa S, Niimura H, Hirose N, Arai Y, Mimura M. Relationships between socio-clinico-demographic factors and global cognitive function in the oldest old living in the Tokyo Metropolitan area: Reanalysis of the Tokyo Oldest Old Survey on Total Health (TOOTH). *Int J Geriatr Psychiatry* 2018. doi:10.1002/gps.4873. (Epub ahead of print) (査読有)

(2)Hirata T, Arai Y, Takayama M, Abe Y, Ohkuma K, Takebayashi T. Carotid plaque score and risk of cardiovascular mortality in the oldest old: Results from the TOOTH study. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:55-64. (査読有)

(3)Iinuma T, Hirata T, Arai Y, Takayama M, Abe Y, Fukumoto M, Fukui Y, Gionhaku N. Perceived swallowing problems and mortality risk in very elderly people ≥ 85 years old: Results of the Tokyo Oldest Old Survey on Total Health study. *Gerodontology* 2017;34:313-319. (査読有)

(4)Oguma Y, Osawa Y, Takayama M, Abe Y, Tanaka S, Lee IM, Arai Y. Validation of questionnaire-assessed physical activity in comparison with objective measures using accelerometers and physical performance measures among community-dwelling adults aged ≥ 85 years in Tokyo Japan. *J Phys Act Health* 2017;14:245-252. (査読有)

(5)Osawa Y, Arai Y, Oguma Y, Hirata T, Abe Y, Azuma K, Takayama M, Hirose N. Relationships of muscle echo intensity with walking ability and physical activity in the very old population. *J Aging Phys Act* 2017;25:189-195. (査読有)

(6)Osawa Y, Arai Y, Takayama M, Hirata T, Kawasaki M, Abe Y, Iinuma T, Sasaki S, Hirose N. Identification of dietary patterns and their relationships with general and oral health in the very old. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017;26:262-270. (査読有)

(7)佐藤亮平、新井康通、阿部由紀子、高山美智代、漆原尚巳. 抗コリン作動薬及び鎮静薬による薬剤負荷が超高齢者のアウトカムへ与える影響 The Tokyo Oldest Old survey on Total Health (TOOTH). *日本老年医学会雑誌* 2017;54:403-416.

(8)Kawasaki M, Arai Y, Takayama M, Hirata T, Takayama M, Abe Y, Niimura H, Mimura M, Takebayashi T, Hirose N. Carotid atherosclerosis, cytomegalovirus infection, and cognitive decline in the very old: a community-based prospective cohort study. *Age(Dordr)* 2016;38:29. (査読有)

(9)Iinuma T, Arai Y, Takayama M, Abe Y, Ito T, Kondo Y, Hirose N, Gionhaku N. Association between maximum occlusal force and 3-year all-cause mortality in community-dwelling elderly people. *BMC Oral Health* 2016;16:82. (査読有)

[学会発表](計15件)

(1)Hirata T. Personality, health behavior, and mortality in the very old. The 21st IAGG World Congress of Gerontology & Geriatrics, 2017.

(2)Hirata T. Electrocardiographic abnormalities and all-cause mortality. The 21st IAGG World Congress of Gerontology & Geriatrics, 2017.

(3)平田匠. 超高齢者におけるApoE遺伝子型と心血管リスクとの関連: TOOTH研究. 第59回日本老年医学会学術集会. 2017年.

(4)新井康通. 超高齢者における頸動脈プラークに寄与するバイオマーカーの検討. 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2017年.

(5)平田匠. 超高齢者における頸動脈プラークスコアと3年後の認知機能低下の関連: TOOTH研究. 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2017年.

(6)新井康通. 超高齢者コホート研究における脱落群の要因についての検討. 第58回日本老年医学会学術集会. 2016年.

(7)飯沼利光. 口腔機能が健康寿命の延伸に及ぼす影響. 第 23 回日本歯科医学会総会. 2016 年.

(8)平田匠. 超高齢者における頸動脈プラークスコアと心血管疾患死亡の関連:TOOTH 研究. 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2016 年.

(9)高山美智代. 超高齢者の生命予後に影響する因子の多面的検討:6 年間の縦断研究 TOOTHより. 第 58 回日本老年医学会学術集会. 2016 年.

(10)平田匠. 超高齢者における 3 年間の骨折発症に関する危険因子の検討:TOOTH 研究. 第 58 回日本老年医学会学術集会. 2016 年.

(11)大澤祐介. 地域在住 85 歳以上高齢者における食事パターンと口腔機能との関連性. 第 37 回日本臨床栄養学会総会/第 36 回日本臨床栄養協会総会/第 13 回大連合大会. 2015 年.

(12)Arai Y. Correlates of cognitive impairment in the very old in different cultures: Japan and the UK. British Society of Gerontology Annual Conference. 2015.

(13)Osawa Y. Biomedical and lifestyle factors for cognitive decline in the very old. British Society of Gerontology Annual Conference. 2015.

〔図書〕(計 0 件)
なし

〔産業財産権〕
なし

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ(TOOTH 研究の概要)

長寿社会における高齢者の暮らし方に関する学術調査(TOOTH)
<http://www.keio-centenarian.com/study/koourei>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

高山 美智代 (TAKAYAMA, Michiyo)
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師
研究者番号:60265824

(2)研究分担者

新井 康通 (ARAI, Yasumichi)
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師
研究者番号:20255467

(3)連携研究者

飯沼 利光 (IINUMA, Toshimitsu)
日本大学・歯学部・教授
研究者番号:10246902

小熊 祐子 (OGUMA, Yuko)
慶應義塾大学・スポーツ医学研究センター
(日吉)・准教授
研究者番号:00255449

平田 匠 (HIRATA, Takumi)
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任助教
研究者番号:00383795

広瀬 信義 (HIROSE, Nobuyoshi)
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特別招聘教授
研究者番号:90142421

(4)研究協力者

大澤 祐介 (OSAWA, Yusuke)

阿部 由紀子 (ABE, Yukiko)

福本 宗子 (FUKUMOTO, Motoko)

児林 聡美 (KOBAYASHI, Satomi)

川崎 翠 (KAWASAKI, Midori)

佐藤 亮平 (SATO, Ryohei)