

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10548

研究課題名（和文）フレイル予防の視点を取り入れた高齢者の脂質管理に関する研究

研究課題名（英文）Lipid management in older people with a frailty prevention.

研究代表者

竹上 未紗（Takegami, Misa）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：50456860

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、心血管疾患の予防として重要な脂質異常症について、要介護のリスクであるフレイルを考慮に入れた上での管理のあり方を検討することを目的としたものである。

2014年から2016年に特定健診・後期高齢者健診を受けた65歳以上の住民14,532名（男性41.5%，平均年齢74.3歳）を研究対象とした。Hospital Frailty Risk Scoreにて中程度のフレイルと判定された対象は24.1%、重度のフレイルと判定された対象は3.2%であった。健診にて判定された脂質異常症は、5年後のフレイル発現と有意な関連が見られた。脂質異常症は、フレイル発現のリスクであることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者の脂質異常症と冠動脈疾患の発症についての日本の地域住民を対象としたエビデンスはほとんどない。スタチンは、心血管疾患の既往がある患者および前期高齢者の脂質管理の面から積極的に服用することが共通の認識となっているが、75歳以上の高齢者においてはスタチンの服用を推奨するだけのエビデンスがあるとはいえない。加えて、日本は欧米に比べ、心血管疾患の発症リスクは低く、要介護の原因である脳卒中のリスクが高いという特徴がある。このような状況の中、自治体保有の大規模データを活用してフレイル予防の視点を取り入れた高齢者の脂質管理に関するエビデンスを創出することは、データの質としての限界はあるものの意義がある。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to examine the management of dyslipidemia, which is important for cardiovascular disease prevention, considering frailty and the risk of requiring long-term care. This study included 14,532 residents aged 65 years or older (41.5% men, mean age: 74.3 years) who underwent specific and late-stage health check-ups between 2014 and 2016. Moderate and severe frailty according to the Hospital Frailty Risk Score was present in 24.1% and 3.2% of participants, respectively. Dyslipidemia assessed via medical examination was significantly associated with frailty development after 5 years. Dyslipidemia was suggested to be a risk factor for frailty development.

研究分野：疫学

キーワード：脂質異常症 フレイル 高齢者 介護予防 心血管疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢は、心血管疾患の重要なリスク因子である。高齢になればなるほど心血管疾患のリスクは高くなり、発症後の予後も不良である。中年期までの心血管疾患の一次予防として、肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症の対策が重要であるが、高齢期においてはフレイルやADLの低下を考慮に入れた生活習慣病の管理が必要である。

脂質異常症が冠動脈疾患のリスク因子であることは、国内外の多くの疫学研究により報告されている¹⁾が、高齢者に限定した研究は少ない。日本の10のコホート研究のメタ解析 (EPOCH-JAPAN) では、70歳以上の男性では総コレステロール(TC)が240 mg/dL以上で冠動脈疾患死亡が増加していたが、女性では関連は見られないことが報告されている²⁾。この研究では、TCと脳梗塞は関連がなく、脳出血とは逆の関連がみられたことも報告されている。NIPPONDATA90でも、65歳以上の高齢者においてNon HDLコレステロールと冠動脈疾患死亡との関連があったことが報告されているが、脳梗塞および脳卒中死亡との関連はみられていない³⁾。これらの研究は死亡との関連を検討したものであり、高齢者の脂質異常症と冠動脈疾患発症についての報告は日本ではほとんどなく、エビデンスの創出が求められる。

海外でのスタチンを用いた大規模臨床試験では、二次予防患者を含む70歳から82歳の高齢者において、プラバスタチンの投与により冠動脈疾患と脳卒中の複合イベントが15%低下することが報告されている。一方、一次予防の患者に限定したサブ解析ではその効果は認められなかった⁴⁾。日本での高齢者の一次予防を目的とした研究では、スタチン投与により冠動脈疾患および脳梗塞のイベント抑制降下が確認されている⁵⁾。しかし、この研究は65歳以上を対象としたものである。75歳以上の高齢者における一次予防効果については明らかではない。

要介護リスクであるフレイルには、加齢に伴う様々な機能変化や生理的な予備能力の低下だけでなく、薬剤によって誘発される医原性のフレイルも存在する⁶⁾。これらのことから、75歳以上の高齢者においては、心血管疾患の予防だけでなくフレイルを考慮に入れた脂質管理のためのエビデンスが求められている。

2. 研究の目的

本研究では、高齢者における脂質異常症とその後の心血管疾患発症およびフレイルとの関連を検討する。また、高齢者における脂質降下薬の服用による心血管疾患の発症抑制効果とフレイルへの影響を検討する。

3. 研究の方法

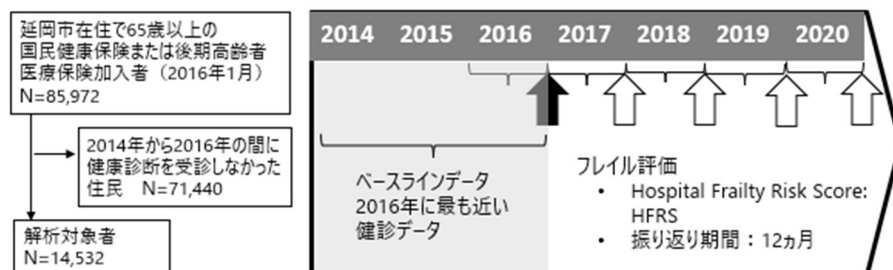
1) 対象と研究デザイン

本研究の対象は、宮崎県延岡市の2016年1月時点での国民健康保険または後期高齢者医療保険加入者のうち、2014年から2016年に特定健診・後期高齢者健診を受けた65歳以上の住民とした。対象者のフローを図1に示す。

2) 研究デザインと測定項目

研究デザインは、後ろ向きコホート研究とした。2014年から2016年の間に複数回健診を受診した対象者においては、2016年に近いデータを採用した。健診データから脂質異常症の既往、治療歴、LDLコレステロール(LDL-C)値およびその他の併存疾患の情報を得た。アウトカムである心血管疾患イベント(虚血性心疾患、脳梗塞、脳内出血)は2016年から2020年までのレセプトのICD10コードを用いて把握した。フレイルは、Hospital Frailty Risk Score (HFRS)^{7,8)}を用いて評価した。HFRSは、109のICD-10コードを用いたフレイル指標で、イギリスで開発された尺度であるが、日本のレセプトにおいてその予測的妥当性が検証されている⁸⁾。HFRSを用いた既存の研究では、5未満で低リスク、5以上15未満で中程度リスク、15以上で高リスクと評価されている。HFRS算出のための振り返り期間は12ヵ月とし、2016年から2020年の国民健康保険・後期高齢者医療保険のレセプトデータを用いて、HFRSスコアを算出した。死亡、転出は、国民健康保険・後期高齢者医療保険の台帳を用いて把握した。

図1 研究対象者フローと研究デザイン



3) 解析方法

脂質異常症の既往と5年後の心血管疾患イベント(虚血性心疾患、脳梗塞、脳内出血)との関連は、ロジスティック回帰モデルを用いた。その際、性別、年齢、高血圧、糖尿病、腎疾患、がん、貧血にて調整した。LDL-C値と5年後の心血管疾患の関連の検討のため、同様の解析を行った。その際、脂質降下薬服用者は分析から除外した。また、脂質異常症の既往がある対象者において、脂質降下薬の服用の有無とこれらの心血管疾患の関連を同様の解析を用いて検討した。

脂質異常症とフレイルとの関連を検討するために、5年後のフレイル(低リスク、中程度リスク、高リスク)をアウトカムとした多項ロジスティック回帰分析を行った。その際、性、年齢、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病、脳卒中、虚血性心疾患、腎疾患、がん、貧血にて調整した。同様に、脂質異常症の既往がある対象者に限定し、脂質降下薬とフレイルの関連を検討した。加えて、2016年から2020年のフレイルの進行がベースラインの脂質異常症と関連があるかを検討した。フレイルの遷移をLatent-class group-based trajectory modelingを用いて類型化し、類型化された遷移パターンと脂質異常症、および脂質低下薬服用との関連を、多項ロジスティック回帰モデルを用いて検討した。その際、性、年齢、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病、脳卒中、虚血性心疾患、腎疾患、がん、貧血にて調整した。

4) 倫理的事項

本研究は、国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を得て実施した。

4. 研究成果

解析対象者は、14,532名(男性41.5%, 平均年齢74.3歳)であった。追跡期間中に116名(0.8%)が脱落、935名(6.4%)が死亡した。Hospital Frailty Risk Scoreにて中程度のフレイルと判定された対象は24.1%、重度のフレイルと判定された対象は3.2%であった。5年間に於けるフレイル遷移パターンは、安定群(35.9%)、緩やかに進行(51.1%)、急激に進行(13.4%)に分けられた(図2)。

1) 脂質異常とイベントとの関連

脂質異常症、LDL-C値、および脂質降下薬の服用と5年後のイベント(虚血性心疾患、脳梗塞、脳内出血)との関連についての解析から以下のことが示された。(表1)

5年後の虚血性心血管疾患は、健診で把握された脂質異常症と統計的に有意な関連が見られた。しかしながら、脳梗塞、脳内出血との関連は見られなかった。

健診時に測定されたLDL-C値と5年後のイベント(虚血性心疾患、脳梗塞、脳内出血)との関連は、脂質異常症既往と同様、LDL-C値と統計的に有意な関連が見られたのは虚血性心血管疾患のみであった。

脂質降下薬の服用は、すべての疾患において関連が見られなかった。

2) 脂質異常とフレイルとの関連

脂質異常症および脂質降下薬の服用と5年後のHFRSで判定されたフレイルリスクとの関連を検討した結果を表2に示す。また、脂質異常症および脂質降下薬の服用と5年間のフレイルの遷移パターンとの検討の結果を表3に示す。これらの解析より、以下のことが示された。

脂質異常症の既往は、5年後の中程度フレイルリスクと統計的に有意な関連が見られた。重度のフレイルリスクは、脳卒中、虚血性心疾患を含む変数で調整後、関連は見られなかった。

フレイルの遷移パターンにおいては、5年間フレイルリスクが安定している群にくらべ、緩やかに進行する群、および急激に進行する群とも、ベースラインの脂質異常症と統計的に有意な関連が見られた。

脂質低下薬の服用は、フレイルリスク、およびフレイルの遷移のどちらでも関連が見られなかった。

図2 フレイルの遷移パターン

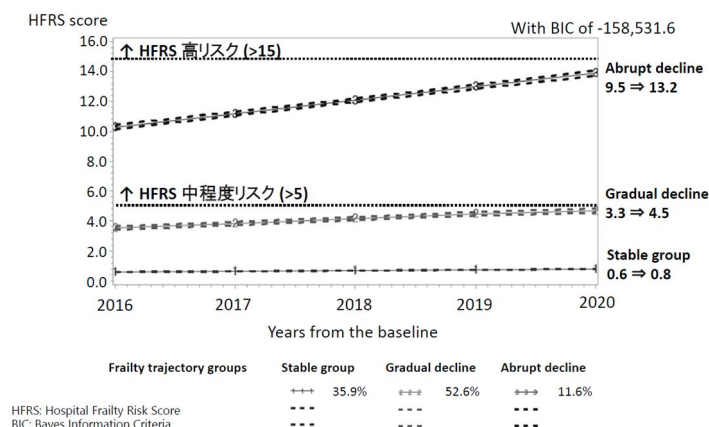


表1 脂質異常症既往、LDL コレステロール値、脂質降下薬と5年後のイベントとの関連

	イベント数 (%)	Unadjusted		Adjusted	
		OR	95%CI	OR *	95%CI
虚血性心疾患					
全対象者 (n=14532)					
脂質異常症既往なし	205 (2.12)				
脂質異常症既往あり	156 (4.11)	1.98	(1.60 - 2.45)	1.34	(1.07 - 1.71)
全対象者, 脂質降下薬服用者除く (n=10725)					
LDL-C (mg)					
<80	21 (3.51)	1.94	(1.18 - 3.17)	1.37	(0.82 - 2.28)
80 - 119	72 (1.85)	1.00		1.00	
120 - 159	92 (2.14)	1.16	(0.85 - 1.59)	1.57	(1.13 - 2.17)
≥160	30 (2.69)	1.47	(0.95 - 2.26)	2.64	(1.67 - 4.17)
		<i>p for trend, p=0.041</i>		<i>p for trend, p<0.001</i>	
脂質異常症既往に限定 (n=4053)					
脂質降下薬服用なし	10 (4.37)	1.00		1.00	
脂質降下薬服用あり	146 (4.09)	0.93	(0.49 - 1.80)	1.00	(0.50 - 2.00)
脳梗塞					
全対象者 (n=14532)					
脂質異常症既往なし	211 (2.18)	1.00		1.00	
脂質異常症既往あり	90 (2.37)	1.09	(0.85 - 1.40)	0.89	(0.68 - 1.17)
全対象者, 脂質降下薬服用者除く (n=10725)					
LDL-C (mg)					
<80	23 (3.85)	1.71	(1.07 - 2.73)	1.35	(0.84 - 2.18)
80 - 119	89 (2.28)	1.00		1.00	
120 - 159	94 (2.19)	0.96	(0.71 - 1.28)	1.25	(0.92 - 1.69)
≥160	10 (0.90)	0.39	(0.20 - 0.75)	0.61	(0.31 - 1.20)
		<i>p for trend, p=0.001</i>		<i>p for trend, p=0.090</i>	
脂質異常症既往に限定 (n=4053)					
脂質降下薬服用なし	5 (2.18)	1.00		1.00	
脂質降下薬服用あり	85 (2.38)	1.09	(0.43 - 2.72)	1.33	(0.52 - 3.36)
脳内出血					
全対象者 (n=14532)					
脂質異常症既往なし	55 (0.57)	1.00		1.00	
脂質異常症既往あり	29 (0.76)	1.35	(0.85 - 2.12)	1.29	(0.80 - 2.09)
全対象者, 脂質降下薬服用者除く (n=10725)					
LDL-C (mg)					
<80	7 (1.17)	1.70	(0.74 - 3.92)	1.40	(0.60 - 3.28)
80 - 119	27 (0.69)	1.00		1.00	
120 - 159	20 (0.47)	0.67	(0.38 - 1.20)	0.77	(0.42 - 1.39)
≥160	4 (0.36)	0.52	(0.18 - 1.48)	0.68	(0.23 - 2.00)
		<i>p for trend, p=0.110</i>		<i>p for trend, p<0.548</i>	
脂質異常症既往に限定 (n=4053)					
脂質降下薬服用なし	3 (1.31)	1.00		1.00	
脂質降下薬服用あり	26 (0.73)	0.55	(0.17 - 1.84)	0.59	(0.17 - 2.02)

ロジスティック回帰モデル

OR: odds ratio, CI: confidence interval

* 性、年齢、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病、腎疾患、がん、貧血にて調整

表2 脂質異常症既往、脂質降下薬と5年後のフレイルとの関連

	Unadjusted		Adjusted	
	OR	(95%CI)	OR	(95%CI)
HFRS 中程度リスク (n=3501, 26.9%)				
全対象者 (n=14532)				
脂質異常症既往あり	1.45	(1.33 - 1.57)	1.12	(1.01 - 1.24)
脂質異常症既往に限定 (n=4053)				
脂質降下薬服用あり	1.00	(0.75 - 1.35)	1.25	(0.89 - 1.75)
	Unadjusted	(95%CI)	Adjusted	(95%CI)
HFRS 高リスク (n=462, 3.4%)				
全対象者 (n=14532)				
脂質異常症既往あり	1.34	(1.10 - 1.64)	1.00	(0.80 - 1.26)
脂質異常症既往に限定 (n=4053)				
脂質降下薬服用あり	1.13	(0.54 - 2.35)	1.47	(0.67 - 3.26)

多項ロジスティック回帰モデル

OR: odds ratio, CI: confidence interval

* 性、年齢、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病、脳卒中、虚血性心疾患、腎疾患、がん、貧血、2016年HFRSスコアにて調整

表 3 脂質異常症既往、脂質降下薬と 5 年間のフレイル遷移パターンとの関連

	Unadjusted		Adjusted	
	OR	(95%CI)	OR	(95%CI)
HFRS Gradual decline (n=7,645, 52.6%)				
全対象者 (n=14532)				
脂質異常症既往あり	1.86	(1.71 - 2.02)	1.89	(1.67 - 2.13)
脂質異常症既往に限定 (n=4053)				
脂質降下薬服用あり	0.97	(0.71 - 1.32)	0.79	(0.52 - 1.20)
	Unadjusted		Adjusted	
	OR	(95%CI)	OR	(95%CI)
HFRS Abrupt decline (n=1,674, 11.5%)				
全対象者 (n=14532)				
脂質異常症既往あり	1.29	(1.15 - 1.44)	1.29	(1.07 - 1.56)
脂質異常症既往に限定 (n=4053)				
脂質降下薬服用あり	0.99	(0.68 - 1.48)	1.31	(0.68 - 2.51)

多項ロジスティック回帰モデル

OR: odds ratio, CI: confidence interval

* 性、年齢、BMI、喫煙、高血圧、糖尿病、脳卒中、虚血性心疾患、腎疾患、がん、貧血、2016年HFRSスコアにて調整

健診にて把握された脂質異常症は、5年後のフレイル発現と有意な関連が見られ、脂質異常症は、フレイル発現のリスクであることが示唆された。また、フレイルの進行と脂質異常症は、虚血性心疾患、脳卒中などの他の疾患を調整後も統計的に有意な関連が見られた。これらのことから、脂質異常症の予防がフレイルの進行を抑制する可能性が示唆された。一方で、脂質降下薬は、虚血性心疾患等のイベント、およびフレイルにおいても、その抑制効果は見られなかった。本研究対象が健診受診者を対象としており、脂質異常症の既往がある対象において脂質降下薬を服用している割合が高かったことが原因の一つと考えられる。脂質降下薬の服用およびそのコンプライアンスがフレイル進行の抑制に有用であるかどうかは、別の集団において更なる検討が必要である。

引用文献

- 1) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis*. 2007;190(1):216-23.
- 2) Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, et al. Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65 594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(5):e001974.
- 3) Ito T, Arima H, Fujiyoshi A, et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and the long-term mortality of cardiovascular diseases: NIPPON DATA 90. *Int J Cardiol*. 2016;220:262-7.
- 4) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.
- 5) Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, et al. Low-dose pravastatin and age-related differences in risk factors for cardiovascular disease in hypercholesterolaemic Japanese: analysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MEGA study). *Drugs Aging*. 2011;28(9):681-92.
- 6) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12(4):761-2.
- 7) Gilbert T, Neuburger J, Kraindler J, et al. Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study. *Lancet*. 2018;391(10132):1775-82.
- 8) Nishimura S, Kumamaru H, Shoji S, et al. Assessment of coding-based frailty algorithms for long-term outcome prediction among older people in community settings: a cohort study from the Shizuoka Kokuho Database. *Age Ageing*. 2022;51(3).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Murata S, Takegami M, Ogata S, Ono R, Nakatsuka K, Nakaoku Y, Iihara K, Hagihara A, Nishimura K.	4. 巻 37
2. 論文標題 Joint effect of cognitive decline and walking ability on incidence of wandering behavior in older adults with dementia: A cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Geriatric Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/gps.5714	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higashiyama A, Wakabayashi I, Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Takegami M, Honda-Kohmo K, Okayama A, Miyamoto Y.	4. 巻 28
2. 論文標題 The risk of fasting triglycerides and its-related indices for ischemic cardiovascular diseases in Japanese community-dwellers: the Suita study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1275-1288
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.62730	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ono R, Takegami M, Yamamoto Y, Yamazaki S, Otani K, Sekiguchi M, Konno SI, Kikuchi SI, Fukuhara S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of lumbar spinal stenosis on metabolic syndrome incidence in community-dwelling adults in Aizu cohort study (LOHAS)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-15173-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto W, Toh R, Takegami M, Imanishi J, Hamana T, Odajima S, Takemoto M, Kuroda K, Hatani Y, Yamashita S, Iwasaki M, Inoue T, Okamoto H, Todoroki T, Okuda M, Hayashi T, Konishi A, Tanaka H, Shinohara M, Nagao M, Murata S, Ogata S, Nishimura K, Hirata KI.	4. 巻 10
2. 論文標題 Aetiology of chronic heart failure in patients from a super-aged society: the KUNIUMI registry chronic cohort	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail	6. 最初と最後の頁 100-110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.14162	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹上 未紗, 村田 峻輔, Morris Kensuke, 中奥 由里子, 中塚 清将, 木村 倫人, 清重 映里, 尾形 宗士郎, 西村 邦宏
2. 発表標題 フレイルの遷移パターンと改善可能な心血管疾患リスク因子との関連
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Morris Kensuke, Takegami Misa, Murata Shunsuke, Nakatsuka Kiyomasa, Ogata Soshiro, Nishimura Kunihiro
2. 発表標題 Cognitive and Mortality Transitions based on Functional Status in Older Adults with Heart Failure
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	西村 邦宏	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長	
	(Nishimura Kunihiro)		
	(70397834)	(84404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------