

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2012～2015

課題番号：24406003

研究課題名(和文)内科学&老年学総合アプローチによるアジア女性健康長寿研究：更年期～後期高齢期まで

研究課題名(英文)The research of longevity of asian female by the integrated approach through internal medicine and gerontology:from menopause to very elderly

研究代表者

林 登志雄 (Hayashi, Toshio)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80303634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：東アジア3カ国(日本、中国、韓国)にて動脈硬化及び老化関連疾患罹患状況、健診成績、幸福感等を検討した。四川医科大、雲南中医学院、韓国成均館大及び名古屋大医学部(老年科、産婦人科)教授等と共に、所属医、看護師等が参加し研究を進めた。2008年からのコホート(高齢女性1078名)に、問診、各種検査、動脈硬化/血栓関連遺伝子変異(VII因子R359ミスマッチ変異等)を検討した。遺伝子変異は全遺伝子にて日韓は同一で、中国とはV因子Leidenを除き乖離がありメタボリック症候群発症率が高く、健診システムが整備過程で性差を認めた。本邦も健診項目が減少し高齢者を意識した項目はなく今後の改善点と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relation and the effect of atherosclerotic and aging related diseases, the medical examinations and the sense of well-being between Japan, China and South Korea. Physicians and nurses of Sichuan medical university, Kuming Chinese medical college, Samsung Medical Center, and Nagoya University of Medical School attended the study. For the objectives, elderly female (older than 65y.o., n=1078), medical, physical and laboratory examinations, and genetic mutations were investigated. There are no difference in pattern of genetic mutation between Japaneses and Koreans. As there are no medical health examination system for elderly between three countries, it is important for pursuit of the development of ideal medical health examination for elderly, especially in Asia.

研究分野：老年科学、在宅医療学

キーワード：閉経後女性 加齢 東アジア 健康長寿 遺伝子変異

1. 研究開始当初の背景

(1) 動脈硬化症の性差と閉経後女性ホルモン補充療法(HRT):女性では基本的に世界各国で男性より6-8年平均寿命が長く、癌や虚血性心疾患(IHD)等の各疾患撲滅による長寿化(各2、3年程度)よりも長い。閉経後数年まで続く女性のIHD、脳血管障害(CVA)の低発症率が一因でエストロゲンによる。多くの悪性腫瘍は閉経後に増え大腸癌は急増する。HRTは骨粗鬆症、動脈硬化症にも期待され、97年12万人の米国看護師試験ではIHD罹患率が半減、欧米のHRT実施率は40%に至った。だがWHI(02年)ではIHDは増加、大腸癌が減少した。対象者の動脈硬化リスク(BMI28、高血圧患40%)等、本邦と異なる背景や子宮体癌予防目的のプロゲステロンによる動静脈血栓も注目される。子宮摘出後女性のエストロゲン単独投与(WHI)はIHDが減少し韓国は今尚推奨(16%)し本邦は2%以下である。

(2) アジア女性の動脈硬化性疾患と薬物療法:欧米に比しアジア各国のIHD罹患率は低くCVA罹患率が高い。閉経後女性の総合研究は稀でメタボリック症候群(MS)の従来の基準は、本邦のみ女性の腹囲90cm以上と男性より大きくMS女性は少ない。遺伝子では血栓、生活習慣病、悪性腫瘍、長寿遺伝子等の知見がでてきた。治療では各学会ガイドラインや欧米のSTOPP/START等、高齢者処方標準化も想定される。

2. 研究の目的

世界からみた本邦閉経後女性の健康長寿達成プラン提言を目的とし、基盤B海外学術調査(H20-23年度)のコホート研究を継続完遂し以下の如く発展させる。

(1) 対象を更年期主体から前期及び後期高齢者にまで広げる。

(2) 生活習慣病(含メタボリック症候群:MS)、動脈硬化性疾患(虚血性心疾患:IHD、脳血管障害:CVA)に加え悪性腫瘍、認知症等の老年症候群も調査する。

(3) 治療投薬内容をデータベース化する。

(4) 老年医学、総合内科学的アプローチにて、ジ

エンダーを医学、社会的に検証する。8年かけ研究拠点を各国に整備し検査成績、疾病名、治療状況、遺伝子変異の調査成績を集積してきた。動脈硬化性疾患や認知症罹患率が高く要介護度の高い後期高齢、悪性腫瘍罹患率の高い前期高齢者を含む本邦女性への各因子の影響に対する検討結果を統計専門家の指導を受け疫学的に評価する。欧米との体型、遺伝、内分泌、社会的差異を踏まえ世界初の閉経後から後期高齢までの女性健康長寿達成プランを提言する。

3. 研究の方法

(1) 倫理委員会:本邦、韓国等3カ国の各大学倫理委員会より承認済。

(2) 被験者選定、同意取得:申請者及び各共同研究者所属大学病院外来の閉経後(自立前期後期高齢)被験者依頼。後期高齢女性500名確保。

(3) 被験者への各種調査(問診): HRT、各生活習慣病、メタボリック症候群診断治療状況、病名、合併症、家族歴、現疾患の治療、living will、高齢者総合機能評価。

(4) 被験者の各種調査(診察、採血等):身長、体重、腹囲、血圧、血液脂質値、糖代謝等一般生化学解析。

(5) 被験者の各種調査(遺伝子変異):血栓形成性関連因子の遺伝子変異:eNOS等代謝酵素系遺伝子変異、悪性腫瘍関連遺伝子変異解析。終末期医療に対するLiving Willを調査。

(6) 被験者の各種調査(合併症、副作用)。

4. 研究成果

調査は、日本:名古屋大学医学部老年科(研究代表者 林 登志雄講師他 医師1名、研究員3名)、中国:雲南省雲南中医学院(海外研究協力者:余 澤雲 准教授、張 傑准教授、四川省成都四川医科大学老年科 丁 群芳准教授、韓国:成均館医科大学(Samsung Medical Center)産婦人科Byung-Koo Yoon教授、Inchon University, Medical Center, Dept. of Cardio-logy Kwang Kon Koh教授)の参加、協力にて施行された。調査にあたっては、原則年1回は代表者と連絡会議をもち(日中韓一同に会しての会議は日程上難しかった)、相互間では電子メールを

用い、頻繁に連絡を取り合い方法、進行状況の確認、困難例（追跡困難、検査非同意に転換）等の把握、共通対応法の策定等に努めた。遺伝子変異は調査全遺伝子（血栓形成性関連因子の遺伝子変異：第 V 因子 Leiden, プロトロンピン G20210A, 第 XIII 因子 Val34Leu, 第 VII 因子 Arg353Gln, MTHFR C677T, β -fibrinogen G-455A, PAI-1 4G/5G), メタボリック症候群関連遺伝子変異:PPAR α Leu162Val等, 血管内皮機能,女性ホルモン関連遺伝子変異:eNOS Glu298Asp, ER α IVS1-401等や悪性腫瘍関連遺伝子変異解析変異発現率も含め)につき日本と韓国は全て同一(プロトロンピン G20210A, 第 XIII 因子 Val34Leu, PPAR α Leu162Val はすべて wild type のみで同じ)で,凝固第 V 因子 Leiden 変異はアジア全地区に認めず,また中国 2 地区と日本、韓国の間では第 V 因子 Leiden 以外の血栓形成性関連遺伝子変異を中心に乖離があった。以上の結果を踏まえ日本と韓国をおのおの及び一つの東アジアの集団として、国別また閉経後ホルモン補充療法(HRT)の有無によって遺伝子多型と臨床検査値との相関を解析した。HRT未施行群において、異なる遺伝子型と臨床検査値の比較により、第 VII 因子 Arg353Gln と HDL コレステロール、eNOS Glu298Asp とトリグリセリド及びナトリウム利尿ペプチドと ER α IVS1-401 との関連が示された。HRT 施行群においては別に PAI-1 4G/5G とトリグリセリドとの関連が示され、その他 PAI-1 4G/5G と HDL コレステロール、ER α IVS1-401 と LDL コレステロール、eNOS Glu298Asp とトリグリセリドとの関連が相関する傾向にあった。うつと QOL の関連等も調査した。高齢者うつスコア検査(GDS-15)を中心に 3 種の調査票を用い施行したが、3 力国ともうつがあると QOL 低下に関連する傾向等が示された。韓国が最もうつスコアテストの平均点が高く、うつ症状を示す方も多い傾向があり、ついで本邦高齢女性が前後期間問わず多い傾向にあったが有意差はほとんど認められなかった。検査、採血結果では中国はメタボリック症候群発症率が他の 2 国に比し高齢者にも高く欧米の比率に近かった(診断基準として本邦、IDF どちらを取っても該当)。しかしながら、高齢女性の健康維持対策としての健診システムは韓国と共に整備されておらず、韓国では一部住民は自発的に健診等を受けていたが、中国高齢女性では今回の調査地域、時期の問題もあったかもしれないがその比率は低かった。一方で本邦も高齢女性に目を向けると、非高齢者同様、健診項目が減少し高齢者を意

識した項目はなく、就業状況も含め男女差を認める要因の一つとなっており今後の課題と考えられた。

以上、遺伝子変異 SNP は、東アジア諸国における閉経後から高齢女性における動脈硬化疾患の病態生理学の特徴(欧米等の違い等)を理解することによって有益であると考えられた。老年医学領域において、閉経後から高齢女性に接する際には、うつ症状に対しても十分に注意をする必要があると考えられた。

高齢女性の健康維持は高齢社会の活力維持にも大きな役割を果たす。今回調査した 3 力国は世界的にも出生率が低く高齢者問題が今後ますます重要になってくる事が理解されており、今回の調査結果からは男性との比較は一部にとどまったが診断機会も総じて男性より低く、さらに性差を意識した制度はほとんど取り入れられていないように思われた。高齢者の健診制度を始め、健康維持の観点からのさらなる施策充実が重要と考えられた。

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 11 件)

Oh PC, Sakuma I, Hayashi T, Koh KK.

Angiotensin converting enzyme inhibitors remain the first treatment of choice. Korean J Int. Med. 31, 227-41: 2016 査読有

Hirano A, Umegaki H, Suzuki Y, Hayashi T,

Kuzuya M. Effects of leisure activities at home on perceived care of dementia patients: a randomized controlled study. Int. Psychogeriatr. 28,261-8:2016 査読有

Koh KK, Oh PC, Hayashi T, Shin EK. Vascular and metabolic effects of ezetimibe combined with simvastatin in patients with hypercholesterolemia. Int. J. Cardiol. 199,126-131:2015 査読有

Hattori Y, Hattori K, Hayashi T. Pleiotropic benefits of metformin: macrophage targeting its anti-inflammatory mechanisms.

Diabetes.64,1907-9:2015 査読有

Maeda M, Hayashi T, Mizuno N, Hattori Y,

Kuzuya M. Intermittent high glucose implements

stress-induced senescence in human vascular endothelial cells. Plos One 10,e012169-175:2015
査読有

Hayashi T, Yamaguchi T, Ina K, Maeda M, Sakakibara Y, Kuzuya M, Hattori Y. eNOS-Dependent Anti- senescence Effect of the Calcium Channel Blocker in Human Endothelial Cells. Plos One 9:e888391-7;2014 査読有

Hayashi T, Kotani H, Yamaguchi T, Ina K, Maeda M, Kuzuya M, Hattori Y, Ignarro LJ. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes. PNAS USA 111,1168-73:2014 査読有

M orita M, Hayashi T, Ochiai M, Maeda M, Kuzuya M. Oral supplementation with a combination of L- citrulline and L-arginine rapidly increases plasma L-arginine concentration. Biochem Biophys Res Commum. 454,53-57:2014. 査読有

Ina K, Hayashi T, Araki A 他14名 Importance of high density lipoprotein cholesterol levels in elderly diabetic people with type IIb dyslipidemila. Geriatri Gerontol Int. 14,806-810:2014 査読有

Hayashi T, Kubota K, Kawashima S 他12名 Efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of cerebrovascular attack of 1016 patients older than 75 years among 4014 type 2 diabetic individuals. Int. J. Cardiol. 177; 860-866:2014. 査読有

Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H. 他8名 Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. Cardiovasc. Diabe. 12;1-10:2013 査読有

[学会発表](計20件)

林 登志雄, 高齢者糖尿病診断基準について、第59回日本糖尿病学会会長指定シンポジウム 国立京都国際会館 2016年5月20日 京都府京都市

林 登志雄, 高齢者と糖尿病、第9回日本性差医学-医療学会シンポジウム ニューオーナニイン札幌 2016年1月30日 北海道札幌市

前田守彦、林 登志雄、山口知恵 東アジア3カ国における閉経後から後期高齢女性の打つ、QOL Living Well の検討 第9回日本性差医学-医療学会シンポジウム ニューオーナニイン札幌 2016年1月30日北海道札幌市

Ina K, Hayashi T, Kuzuya M. Characteristics of inpatient at geriatric department in Japan. European Union of Geriatric Medical Science. 2015. Oslo Congress Centre 2015年9月18日 オスロ、ノルウェー

林 登志雄、後期高齢者糖尿病罹患患者合併症発症予測因子について、第57回に本老年医学会学術集会最優秀演題賞候補セッション パシフィコ横浜 2015年6月14日 神奈川県横浜市

Hayashi T, Watanabe H, Noda M, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Ina K, Kubota K and JCDM group. Effect of the Education in Hospitalization of Diabetic Individuals. 75th American Diabetic Associations Scientific Sessions. Boston Convention and Exhibition Center 2015年6月7日 ボストン、アメリカ

Ina K, Hayashi T, Kuzuya M. The Effect of Factor Xa on Diabetic Vasculopathy through Antiaging and Antiathero- sclerotic Effects. 75th American Diabetic Associations Scientific Sessions. Boston Convention and Exhibition Center 2015年6月7日 ボストン、アメリカ

Hayashi T. Effect of Educational Hospitalization of Diabetes- one year follow up nation wide survey for 1200 Duabetologists. 10th IDF-WPR Scientific Meeting 2014. サンテック・シンガポール国際会議展示場 2014年11月23日 シンガポール、シンガポール

Hayashi T. Predictors of Ischemic Heart Diseases and Cerebrovascular Attack in Diabetics for 9.1 years study. 10th IDF-WPR Meeting 2014. サンテック・シンガポール国際会議展示場 2014年11月23日シンガポール、シンガポール

Ina K, Hayashi T. Lower HDL-C is associated with the risk of stroke in Diabetic Individuals. 10th IDF-WPR Scientific Meeting 2014. サンテック・シンガポール国際会議展示場 2014年11月22日シンガポール、シンガポール

Hayashi T. Metabolic Predictors of Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Attack in Late Elderly Individuals. 74th American Diabetic Association. Moscone Center 2014年6月14日 サンフランシスコ、アメリカ

林 登志雄、他6名、糖尿病地域医療連携の実際：糖尿病専門医実態調査から
第57回日本糖尿病学会シンポジウム 大阪国際会議場 2014年5月23日大阪府大阪市

Hayashi T. Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Study-New findings in late elderly. 20th International Assoc. of Gerontology and Geriatrics. COEX 2013年6月23~27日 ソウル、韓国

Hayashi T. Low HDL-C is associated with risk of ischemic heart disease and stroke in elderly diabetic individuals. 20th International Assoc. of Gerontology and Geriatrics. COEX 2013年6月23~27日 ソウル、韓国

Hayashi T. East Asian Research for Health and Longevity supported by JSPS. 20th International Assoc. of Gerontology and Geriatrics. COEX 2013年6月23~27日 ソウル、韓国

Hayashi T. Medical economic analysis of elderly diabetic individuals. 20th International Assoc. of Gerontology and Geriatrics. COEX 2013年6月23~27日 ソウル、韓国

Hayashi T. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors of ischemic heart disease and stroke in elderly diabetic individuals. COEX 2013年6月23~27日 ソウル、韓国

伊奈 孝一郎、林 登志雄 閉経後高齢女性の骨粗鬆症におけるホルモン補充療法後の選択的エストロゲン受容体調節薬の効果
第55回日本老年医学会学術集会 大阪国際会議場 2013年6月5~6日大阪府大阪市

林 登志雄、他2名脂質制御の糖尿病性心血管病予防効果：コホート研究 5.5年間の医療経済効果 第55回日本老年医学会学術集会 大阪国際会議場 2013年6月5~6日大阪府大阪市

林 登志雄、他7名、高脂血症薬の2型糖尿病罹患患者心血管病合併予防効果について-非高齢者から後期高齢者迄の年代別検討
第28回6学会合同日本老年学会優秀演題 大阪国際会議場 2013年6月4~6日 大阪府

大阪市

〔図書〕(計1件)

Hayashi T. nterdisciplinary Concepts in Cardiovascular Health Chapter 2 Aging, Chapter 3 Gender, 224 pp25-52, Springer Press 2013.

6. 研究組織

(1)研究代表者

林 登志雄(HAYASHI, Toshio)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：80303634

(2)研究分担者

久保田 潔(KUBOTA, Kiyoshi)
東京大学・医学部附属病院・特任教授
研究者番号：30301146

(平成24-平成25年度)

梅垣 宏行(UMEGAKI, Hiroyuki)
名古屋大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：40345859

(平成24-平成25年度)