

総括研究報告書

高齢者の健診のあり方に関する科学的エビデンスを
構築するための研究

研究代表者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

研究要旨 縦断的データの整備を行うとともに、高齢者特有の病態について将来の発症を予測するための健診項目とそのカットオフ値を明らかにすることを目的として解析を行った。無作為抽出された地域住民を対象とし、平成9年度から2年ごとに行ってきた「国立長寿医療研究センター老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」の第1次調査から第7次調査の15年間のデータを用いた解析では、高齢者に特有な脆弱、抑うつ、低栄養、骨粗鬆症を予測するためには、血液検査所見は有用であったが、食事調査による栄養素摂取量や体力、身体活動量の検査も有用であることがわかった。また認知症の発症には比較的年齢が低い高齢者では過栄養やメタボリックシンドロームが、年齢が高い世代ではアルブミンやマグネシウムの低下など低栄養がリスクとなっていた。頭部MRIは認知症を予見する優れた検査であった。大規模健診コホートの23年間の解析では、65歳未満では一般的な検査が将来の低栄養・虚血性心疾患発症の予測に役立っていたが、既に高齢になっている人たちでは、一般的な検査はその時点での疾患の発見には役立つが、虚血性心疾患では将来の発症には一般検査所見以外の影響が大きいため予測には役立たないと推測された。

下方浩史：名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

安藤富士子：愛知淑徳大学健康医療科学部教授

葛谷雅士：名古屋大学大学院医学系研究科教授

A．研究目的

わが国では高齢者の割合が急増する中で、高齢者の健康増進、疾病の予防、早期発見・早期治療を目指すことが求められている。しかし現在行われている健診は中年層をターゲットにして、がんや生活習慣病に対する検査項目が設定され、判定基準が決められてきた。本研究では、膨大な一般健診データを有す

るコホート、高齢者に特有の疾患や病態に関しての詳細な検査データを有する一般住民コホートの、ふたつの長期にわたって追跡されている既存の大規模コホートを用いて、今年度は、縦断的データの整備を行うとともに、高齢者特有の病態について将来の発症を予測するための健診項目とそのカットオフ値を明らかにすることを目的として解析を行った。さらに、遺伝的素因との関連を調べるために、ゲノムワイド関連解析（GWAS）として全エクソーム解析を実施した。

B．研究方法

大規模健診疫学研究

1989年から2012年までの23年間で名古屋市内の人間ドック機関を受診した男性54,475人、女性27,644人の合計82,119人を対象として検討を行った。平均年齢は44.4±9.4歳、年齢分布は14歳～99歳であった。対象者の372,185回の検査結果を使って検討を行った。検査項目は人間ドック健診で行っている血液一般生化学検査、血液像検査の結果を用いた。低栄養は日本肥満学会の基準からBMIが18.5未満とした。心虚血性変化は、心電図での診断所見から、虚血性変化に準じる所見を用いた。

地域住民疫学研究

対象は「国立長寿医療研究センター老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」は長寿医療研究センター周辺（大府市および知多郡東浦町）の参加者で、地域住民からの無作為抽出（観察開始時年齢40～79歳）されている。対象者は40、50、60、70歳代男女同数とし1日7人、1年間で約1,200人について多数の老化関連要因の検査調査を、年間を通して行い、2年ごとに追跡観察を行った。

追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約2,400人のダイナミックコホートとすることを目指してきた。

健康医療科学部については、1次調査参加者2,267人（男性1,139人、女性1,128人）のうち、上記の病態それぞれの所見を有しない者について、第7次調査までの病態発症を予測する解析を行った。認知症については、第2次調査に参加し、認知機能低下がなく、その後約2年間隔で行われた第3次～第7次調査に少なくとも1回は参加した60歳以上男女922人を対象とした。ADL低下についても第2次調査全参加者2,259人（40-81歳）の中でADLの低下がなかった者で、第3次～7次調査に少なくとも1回は参加した1,639人を対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守して行った。地域住民無作為抽出コホートに関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。大規模健診データに関しては、人間ドックにおける既存資料を個人の特がまったくできない連結不可能匿名化された状態で提供を受けている。「疫学研究における倫理指針」を遵守し、全体として集団的に集計解析を行い、個人情報への厳守に努めている。

C．研究結果

大規模健診疫学研究

平成24年の検査結果23,552人のデータを整理確認した。平成24年までの23年間の縦断的データを用いて解析を行った。将来の低

栄養を予測する血液検査項目について検討を行った。65歳以上の高齢男女では、血糖、リポ蛋白、カリウム、中性脂肪など栄養に関連する検査値が有意になっていた。男女別にみると、男性では全体での結果とほぼ同様の順になっていたが、女性では電解質や脂質、総蛋白の影響が比較的大きく、糖代謝に関連する検査値の影響は小さかった。65歳未満男女ではほとんどすべての項目で有意な結果となったが、アルブミンだけが有意ではなかった。男女別でみると、男女全体と同様に脂質栄養に関連する項目のAUCが比較的大きかった。

虚血性心疾患発症については、65歳以上男女におけるではAUCの値は低栄養の場合と比べると全体に低く、有意であったのはリポ蛋白、GPT、アルブミン、GTPのみであった。65歳以上男性では、GOT、GPT、アルブミン、GTP、血小板数のみが有意で、65歳以上女性ではLDH、GOT、総蛋白のみが有意であった。65歳未満男女では多くの項目で有意になっていたが、AUCはやはり小さく、これは男女別にみても同様であった。

地域住民疫学研究

平成24年7月に終了した第7次調査2,330人のデータの整理確認を行った。第7次調査までの縦断的解析で、60歳代で認知症発症のリスクファクターとなったのは自覚的健康度が低いこと、頭部MRI検査でのPVH・脳室拡大所見、血清遊離T3、クレアチニン、AST、ALT、空腹時インスリンが高いことであった。70歳以上では低アルブミン・マグネシウム、高インスリン・シアル酸、頭部MRIでのPVHであった。

老研式活動能力指標総合点を指標としたADL低下のリスクファクターは40歳以上64

歳未満の中年群では白血球の増加、と血清マグネシウムの低下、高齢者群では血清コリンエステラーゼ・マグネシウム・赤血球MCHC低値、アルカリフォスファターゼ高値であった。手段的自立低下のリスクファクターは中年群では高血清DHLA、高血圧症の既往、低GPTであった。65歳以上では脂質異常症、空腹時インスリンが高いこと、一日の歩行数や自覚的健康度が低いこと、頭部MRIにおける後部脳室拡大、PVHがリスクファクターとなっていた。年代により認知機能障害・ADL低下のリスクファクターは異なり、健診項目を性・年代に応じてきめ細やかに設定することが必要と考えられた。

脆弱は歩行速度と強く関連しており、速歩、普通歩ともに将来の脆弱を予測するもっとも強い因子であった。そのカットオフ値は速歩で98m/分、普通歩で77m/分であった。全身反応時間、脚伸展パワー、閉眼片足立ち、上体起こしなどの体力の指標に次いで、一日歩数、余暇運動量などの身体活動の指標が有用な予測因子であった。BMI、インスリン、血清鉄、体脂肪率、ヘモグロビン、血清総蛋白など栄養に関連する要因の影響も比較的大きかった。

抑うつに関しても脆弱と同様に、栄養や体力が将来の抑うつ発症に関連していた。最も関連が強かったのは総エネルギー摂取量であり、1665kcal以下で抑うつ発症の可能性が高くなっていた。興味深いのは甲状腺ホルモンや炎症反応の指標であるシアル酸が抑うつ発症の関連要因となっていたことであった。

低栄養を予測する要因としては、やはり総エネルギー摂取量が最も強い要因でありカットオフ値は1605kcalであった。また、血液検査でも栄養に関連する物の影響が強かった

が、高感度 CRP やテストステロンなどの性ホルモンに関連する要因の影響も強かった。

骨粗鬆症については、女性を中心に解析を行った。中年群では骨性アルカリフォスファターゼや NTx、DPD、オステオカルシンなどの骨代謝マーカーが重要であったが、高年女性では、骨代謝マーカーは骨性アルカリフォスファターゼのみが有意であった。また、他の要因も中年女性に比べて関与は小さかった。

高齢者の疾患予測には多因子遺伝と生活習慣の交互作用も考慮に入れる必要がある。遺伝子多型を探って高齢者健診に役立てることを目指し、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) として全エクソーム解析を実施した。NILS-LSA 参加者 2,173 人の保存 DNA 検体を用い、各検体の 244,770 のエクソーム多型のタイピングを終了した。来年度にはこれらの遺伝子データを用いた解析を実施する予定である。

D . 考察

わが国では高齢者が今後急増し、2050 年には日本人の 2.5 人に 1 人が 65 歳以上となると推計されている。高齢者の割合が増加する中で、高齢者の健康増進、疾病の予防、早期発見・早期治療を目指すことが求められている。しかし、現在行われている健診は中年者をターゲットにして検査項目が設定されてきた。中年者と高齢者では罹患する疾患の種類や頻度が大きく異なる。生活習慣病の罹患率は年齢によって異なり、また高齢者特有の疾患も多い。超高齢社会を迎え、健診のあり方について時代の変化に合わせた対応が必要であろう。高齢者に対する健診や検査データの解釈のあり方を検討する本研究は時代の要請であるといえる。

本研究により高齢者にとって重要な疾患や病態が選定され、認知機能障害、抑うつ、低栄養、脆弱などは、数百万人の患者がいて、将来、少なくとも 2030 年から 2040 年頃までは患者数が急増していくことが明らかとなった。また、これらの疾患のそのスクリーニング方法や予測の可能性が示された。疾患重視の今までの健診とは異なり、高齢者に高頻度にみられる疾患、高齢者に特有な疾患だけでなく、抑うつや閉じこもり、認知機能障害などの「こころの健康」や骨折、転倒、難聴、低栄養、ADL 低下など高齢者の健康維持や QOL に深く関わる問題を潜在的に有するハイリスク者の早期発見が可能となると期待される。

今後は、ふたつの大規模コホートの解析から得られたエビデンスを基に、高齢者健診でのターゲット疾患とその検査項目の組み合わせのプロトコールを作成し、高齢者健診に必要なミニマムエッセンシャルな検査項目の組合せを決定する。また、このような検査結果からの総合的な判定基準の設定を目指す。疾患の有無を診断するための基準値だけでなく、将来の疾患発症予測や早期発見のための基準値を、縦断的なデータ解析から決定する。

本研究による高齢者健診に必要なミニマムの検査項目の組み合わせは費用対効果が高いと期待される。高齢者健診をより効率的に行うことが可能となり、さらには高齢者の健康維持、社会参画を促進し、医療費の削減につながっていくものと期待される。厚生労働省が今後定める高齢者健診だけではなく、75 歳未満の一般的な健診項目にもトータルとしてのエビデンスが少ないことに対して、新しい健診システムのあり方を示すことができる。

E．結論

無作為抽出された地域住民を対象とした15年間のデータを用いた解析では、高齢者に特有な脆弱、抑うつ、低栄養、骨粗鬆症を予測するためには、血液検査所見は有用であったが、食事調査による栄養素摂取量や体力、身体活動量の検査も有用であることがわかった。また認知症の発症には比較的年齢が低い高齢者では過栄養やメタボリックシンドロームが、年齢が高い世代ではアルブミンやマグネシウムの低下など低栄養がリスクとなっていた。頭部MRIは認知症を予見する優れた検査であった。大規模健診コホートの23年間の解析では、65歳未満では一般的な検査が将来の低栄養・虚血性心疾患発症の予測に役立っていたが、既に高齢になっている人たちでは、一般的な検査はその時点での疾患の発見には役立つが、将来の発症には一般検査所見以外の影響が大きいため予測には役立たないと推測された。

F．研究発表

各分担研究報告書に記載した。

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし