

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04133

研究課題名(和文) 地域循環器疾患登録を用いた脳卒中発症者の機能予後に関する研究

研究課題名(英文) The association between functional disability and lifestyle-related factors among the general population, and the long-term functional prognosis of stroke.

研究代表者

高嶋 直敬 (TAKASHIMA, Naoyuki)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：80435883

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では約7000人の地域住民を対象とした追跡研究において、介護保険情報を収集し、循環器疾患、がんの発症、生死を追跡している追跡データベースと統合して、ベースラインデータ、循環器疾患発症、機能予後、生死までを一貫して検討できるコホートデータベースを構築した。循環器疾患発症から、その後の機能予後、生死までの検討は症例数が少なく十分な検討ができなかった。研究期間内にはベースライン時の情報をもとにして将来の機能予後低下を予測できる因子の探索を行い、ストレス対処行動及び炎症マーカーである高感度CRPによる全身性の低レベル炎症の程度によって機能予後を予測することができることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究によって、ストレス対処行動や高感度CRPが将来の機能予後低下を予測することが示唆された。この結果はストレス対処行動を修正することによって機能低下を予防できる可能性を示唆するものである。高感度CRPは循環器疾患の危険因子である喫煙や糖尿病などで上昇することが知られており、これらを治療等で改善することで機能予後が改善できる可能性を示唆する結果である。一部の疾患で報告されているように抗炎症薬による治療によって改善が認められるかは、さらなる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：In this study project, we followed 7000 participants. The study conducted follow-up surveys until 1st November 2019. The functional disability of the participants was determined from the long-term-care insurance program of the local government. In the present study, we analyzed the association between stroke incidence and future functional disability. Due to the small number of first-ever stroke incidence, we could not analyze the association between stroke incidence and future functional disability. We also examined the factors associated with a functional disability using this dataset. We found that stress coping strategies and high sensitivity CRP predicted future functional disability defined as long-term-care insurance program certification in the general Japanese older adult population.

研究分野：疫学

キーワード：機能予後 脳卒中 地域住民

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

わが国においては欧米諸国と比較すると急速な少子高齢化によって世界各国がこれまで経験したことがない高齢化率の上昇を認め、2005年以降は、高齢化率はトップを独走している。この状態は2060年まで続き、2060年には高齢化率は40%に達すると推計されている(平成27年版高齢社会白書)。一方で、東アジア諸国を中心としたアジア諸国では、わが国が経験したあるいはそれ以上の急速な高齢化が進むと推測されている。

死因別死亡では悪性新生物が全体のトップで増加傾向にあり、虚血性心疾患は7.2万人で横ばい、脳血管疾患(脳卒中)は11.2万人で減少傾向にある(平成27年人口動態統計)。わが国の脳卒中の死亡率が減少していることは明らかである。Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors (GDB) Studyによると、日本を含む高所得国では脳卒中の推定年齢調整発症率は2010年まで減少傾向が続いていると報告されている<sup>1</sup>。一方で、地域の疾患登録である高島循環器疾患登録研究<sup>2</sup>からは2001年までの約10年間に脳卒中の年齢調整発症率は下げ止まり傾向<sup>3</sup>にあることが示唆され、実際に年齢調整発症率自体が低下しているかは依然としてよくわからない。脳卒中死亡は減少傾向であるが要介護の原因の第一位で21.7%を脳血管疾患(平成25年国民生活基礎調査)がしめ脳卒中は介護給付費の1/4を占めると推定されている。また認知症の中には脳血管性認知症が含まれることから、脳卒中を原因とする介護給付はさらに多いことが推定される。しかし脳卒中発症後の機能予後などの実態についての報告は十分でない。

### 2. 研究の目的

一般に機能予後を評価するためには対面で機能評価を行う必要があり、研究目的で行う場合は、対面での追跡調査の参加率が疾患の発症者や機能低下者で低下する脱落バイアスが生じることが知られている。本研究では機能予後について、対面で調査を行うことによる脱落バイアスを避けるために、介護保険のデータ(認定介護情報及び認定介護度)を用いて追跡することを計画した。本研究は地域における脳卒中発症者の機能予後について、認定介護情報と突合したデータベースを構築し、関連を明らかにすること、さらに、一般地域住民における機能予後に与える要因について、地域一般住民を対象としたコホートデータに認定介護情報と突合したデータベースを構築して、関連を検討することの二つを目的としている。

### 3. 研究の方法

本研究では地域一般住民コホートである高島コホート研究<sup>4</sup>の研究対象者について高島市からの介護保険に関する認定調査票および認定介護の情報の提供を受けて実施した。

高島コホート研究の研究対象者の介護保険の認定介護情報及び認定調査票情報について2017年度に医学系研究に関する倫理指針の2017年の改定に伴う再審査を受審し、2014年度末までの3500件について必要な事項について転記作業を実施し、解析用データセットを作成した。さらに2019年度に2015年度から2019年11月1日までの追跡データについて電子データの形で提供を受け、追跡期間を延長し、延べ8710件、約1900人のデータセットを作成した。

機能予後については大崎国保コホート研究などの先行研究の事例<sup>5</sup>に合わせて、要支援1以上、要介護度を用いた健康寿命の算出の定義である要介護2以上の二つの定義でイベントの有無を判定した。さらに、認知症高齢者自立度についてもII以上と定義してイベント有無を判定した。イベントの要件を初回に満たした日をもって、イベントありとした。イベント判定したデータと高島コホート研究データとを統合した解析用のデータベースを作成した。

本研究ではコホート研究の解析は2006年から2014年までの第二期コホートのベースライン調査に参加した4760名のうち、循環器疾患既往がある者、及び2019年11月までに65歳未満の者、ベースライン調査から3年以内に死亡または機能低下をしたものを除いた約2900名について解析対象として検討を行った。脳卒中発症者の解析では40歳以上が介護保険給付の対象となる特定疾病であることから40歳未満の対象者を解析から除いたコホート研究対象者のうち初発脳卒中発症者で発症前にADLの低下がなく、かつ発症後一か月以内に死亡していない77名対象に解析を行った。

### 4. 研究成果

脳卒中発症の解析については現時点では初発脳卒中発症者が77名であり十分な解析を行うことでできなかった。暫定的な結果では退院時のmRSで2以上のものは約5割で、発症後1年以内に要介護となったものは全体の4割ですべてが要介護2以上であった。2019年11月の追跡終了までに15%が死亡し、要介護2以上のものは全体の6割に達した。また要介護2以上の認定者の要介護2以上の認定期間の中央値は発症後、3か月であった。引き続き、発症把握及び追跡期間の延長を行って、詳細な検討を行う予定としている。

機能予後に影響を与える要因について本研究期間内にストレス対処行動と将来の機能予後との関連について及び、全身性の炎症マーカーである高感度CRPが将来の機能予後を予測するかの二点について検討を行った。

ストレス対処行動はこれまでに生活習慣病や機能低下に関連する因子や循環器疾患発症な

どを含む肉体的な健康および心理的な健康と関連することが知られている<sup>6</sup>。このことから、ストレス対処行動が実際に将来の機能予後と関連するかについて、検討した。本検討では解析対象とする項目に回答していない者などを除いた2924名について2019年11月まで追跡を行い検討した。平均年齢は66歳で平均追跡期間は9.3年であった。追跡期間中に341名が機能低下(要支援1以上)を認め、機能低下を認める前に死亡した者は73名であった。ベースライン調査で回答した5つのストレス対処行動(感情を表現する、相談し、励ましてもらう、問題を前向きに考える、問題が解決するように取り組む、成り行きに任せる)の頻度と機能低下との関連について死亡を競合リスクとしたCox比例ハザードモデルを用いて解析した。性、年齢、喫煙、飲酒、血圧やHbA1cなどの循環器疾患危険因子などを調整した将来の機能低下の多変量調整ハザード比は”ほとんどない”をリファレンスとするとよく”前向きに考える”と答えたものは0.68(95%信頼区間[CI]0.51, 0.92)で教育歴を調整しても同様の結果であった。またよく”前向きに取り組む”と回答した者のハザード比は0.73(95%CI 0.55, 0.96)であった。残りの3つの項目について将来の機能低下と関連を認めなかった。男女別に送別して解析を行ったが、同様の結果であった。これらのことから、ストレス対処行動として”前向きに考える”、”前向きに取り組む”者は将来の機能低下のリスクが低いことが示唆された。調査報告によって質問の文章は若干異なるものの”前向きに考える”や”前向きに取り組む”といった回答をした者はうつ<sup>7</sup>やメンタルヘルス<sup>8</sup>と逆の相関がみられること、海馬容積と正相関<sup>9</sup>がみられることなどがこれまでに報告されている。うつ、メンタルヘルス、認知機能低下は機能予後に影響を与える要因であり、本研究での結果はこれらの過去の報告とは矛盾しない結果である。この結果については国際疫学会(2020年、メルボルン)で採択され報告予定であったが、新型コロナウイルスのパンデミックの影響を受けて学会自体の開催が延期となり報告することはできなかった。この内容については現在、英文誌に投稿中である。

高感度CRPは動脈硬化等の全身性の炎症反応を反映するといわれており、これまでの多くの研究から、高感度CRPは喫煙者で高いこと、将来の循環器疾患発症の予測因子であることが知られている。機能予後との関連は横断研究では高感度CRPが高値者ではADLの低下がみられること<sup>10-13</sup>が報告されているが、縦断研究では関連がみられない<sup>12,13</sup>ことから、高感度CRPと機能予後との関連については一致した報告がなされていない。そこで、本研究において構築したデータを用いて、高感度CRPが将来の機能予後を予測するかについての検討を行った。ベースライン調査時点で高感度CRPが測定できなかったものおよび、ベースライン調査前の二週間以内に外傷や風邪等に感染した者、高感度CRPが1.0mg/dl以上のものを除外した2610名(男性1056名、女性1554名)を対象に解析を行った。平均追跡期間は9.3年、平均年齢は66歳であった。追跡期間中に328名が機能低下(要支援以上)し、67名は機能低下なしに死亡した。死亡を競合リスクとして考慮したCox比例ハザードモデルを用いて高感度CRPが0.1mg/dl未満のものをリファレンスとして解析を行った。性、年齢、喫煙、飲酒、血圧やHbA1cなどの循環器疾患危険因子などを調整した将来の機能低下の多変量調整ハザード比は高感度CRPが3.0mg/dl以上の者は2.38(95%CI、1.56, 3.63)と優位に上昇していた。さらに教育歴を調整しても同様の結果であった。また男女ともに同様の傾向を認めた。また喫煙の有無で層別化すると高感度CRPが3.0mg/dl以上の者の多変量調整ハザード比は非喫煙者では低値の者の2.01倍(95%CI、1.16, 3.51)であった。一方で喫煙者では同じく高感度CRPが低値のものと比較する5.02倍(95%CI、1.81, 13.93)であった。このことから高感度CRPが高値であることは喫煙の有無にかかわらず、将来の機能低下を予測することまた喫煙者で高値である者は将来の機能低下のリスクが極めて高いことが明らかとなった。

本研究からストレス対処行動と将来の機能低下とは関連がみられることが明らかとなった。認知行動療法等でストレス対処行動自体を変容させることで将来の機能低下に予防的に働くかについては今後のさらなる検討が必要であると思われる。高感度CRPは喫煙の有無にかかわらず将来の機能低下と優位な関連がみられた。このことから高感度CRPは将来の機能低下を予測因子となりうる可能性が示唆された。本研究で、構築したデータを用いて、食事などに着目した解析など、将来の機能予後と関連する要因についての詳細な検討や、障害高齢者自立度および認知症高齢者自立度などを用いた認知症や寝たきりなどとの関連などについて詳細な解析を、予定している。

## リファレンス

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383:245-254.
2. Kita Y, Turin TC, Rumana N, et al. Surveillance and measuring trends of stroke in Japan: the Takashima Stroke Registry (1988 - present). *Int J Stroke* 2007;2:129-132.
3. Kita Y, Turin TC, Ichikawa M, et al. Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990-2001. *Int J Stroke* 2009;4:241-249.

4. Takashima N, Turin TC, Matsui K, et al. The relationship of brachial-ankle pulse wave velocity to future cardiovascular disease events in the general Japanese population: the Takashima Study. *J Hum Hypertens* 2014;28:323-327.
5. Hozawa A, Sugawara Y, Tomata Y, et al. Relationship between serum isoflavone levels and disability-free survival among community-dwelling elderly individuals: nested case-control study of the Tsurugaya project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:465-472.
6. Taylor SE, Stanton AL. Coping resources, coping processes, and mental health. *Annu Rev Clin Psychol* 2007;3:377-401.
7. Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, et al. Coping strategies and their correlates with depression in the Japanese general population. *Psychiatry Res* 2009;168:57-66.
8. Nowlan JS, Wuthrich VM, Rapee RM. Positive reappraisal in older adults: a systematic literature review. *Aging Ment Health* 2015;19:475-484.
9. Kida H, Nakajima S, Shikimoto R, et al. Approach-oriented coping strategy level may be related to volume of the whole hippocampus in the elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 2020;74:270-276.
10. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Peripheral blood markers of inflammation and functional impairment in elderly community-dwellers. *Exp Gerontol* 2004;39:1415-1422.
11. Kuo HK, Bean JF, Yen CJ, Leveille SG. Linking C-reactive protein to late-life disability in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:380-387.
12. Dhamoon MS, Cheung YK, Moon YP, et al. C-reactive protein is associated with disability independently of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Age Ageing* 2017;46:77-83.
13. Lassale C, Batty GD, Steptoe A, et al. Association of 10-Year C-Reactive Protein Trajectories With Markers of Healthy Aging: Findings From the English Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019;74:195-203.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	喜多 義邦  (KITA Yoshikuni)  (30147524)	敦賀市立看護大学・看護学部・教授    (23402)	
研究分担者	三浦 克之  (MIURA Katsuyuki)  (90257452)	滋賀医科大学・医学部・教授    (14202)	
研究分担者	野崎 和彦  (NOZAKI Kazuhiko)  (90252452)	滋賀医科大学・医学部・教授    (14202)	
研究分担者	田中 佐智子  (TANAKA Sachiko)  (50453824)	滋賀医科大学・医学部・准教授    (14202)	

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