

平成10年度厚生科学研究費（長寿科学総合研究事業）

人口集団の長期追跡による老化抑制
因子の解明に関する疫学的研究

主任研究者 柳川 洋 （自治医科大学）

分担研究者 児玉和紀 （財団法人放射線影響研究所）

坂田清美 （和歌山県立医科大学）

岡山 明 （滋賀医科大学）

人口集団の長期追跡による老化抑制因子の解明に関する疫学的研究

柳川 洋（自治医科大学公衆衛生学教授）

全国5つのコホート集団を対象にLife styleにおける老化促進因子、抑制因子を探索した結果、短命、ADL低下、死亡に影響を及ぼす要因として、BMI（低値と高値のU字型リスク）、身体活動量、高血圧、高血糖値、喫煙習慣などがあげられた。また、悪性新生物、虚血性心疾患に対する一次予防、血圧管理、適度な身体活動、規則正しい食生活、喫煙防止などの重要性が指摘された。

【研究組織】

○柳川 洋（自治医科大学公衆衛生学教授）

児玉和紀（財団法人放射線影響研究所
臨床研究部長）

岡山 明（滋賀医科大学福祉保健医学
助教授）

坂田清美（和歌山県立医科大学公衆衛
生学助教授）

A. 研究目的

高齢化社会を活力のあるものとするためには、高齢者に多くみられる疾病の予防、ADLの低下防止、肉体的、精神的活動性の維持が重要な課題となる。本研究の目的は、活動的な寿命の延長、疾病予防、生理機能低下の防止などの方策を科学的に追求することである。本研究の具体的な目標は、客観的な老化指標を明らかにした上で、Life styleにおける老化促進因子・抑制因子を探索し、総合的な長寿要因を解明することである。

B. 研究方法

1) 農村地域住民の老化予防に関する追跡研究

基本健診受診群と悉皆調査回答者群の健康度格差を検討し、基本健診データの長期追跡研究への応用可能性を検討することを目的とし、1994年に実施した悉皆調査と1995～97年の基本健診結果データを比較した。基本健診データの取り扱いについては、1995～97年の健診データのうち、各受診者ごとに最新のものを抽出して、症状出現率および治療歴を比較した。治療歴の有無については基本健診の場合は、受診時までに治療の有無にかかわらず一度でも指摘を受けた場合を疾病ありとしたが、悉皆調査では過去1年間に医療機関で治療を受けた者を疾病ありとした。

2) 原爆被爆者集団の老化予防に関する追跡研究

放射線影響研究所が追跡を行っている約2

万人のコホート集団（成人健康調査集団）内で発生した65歳未満の内因死による死亡者を短命者とし、1997年末時点で80歳以上の生存者或いは1997年末日までの死亡者のうち80歳以上生存した者をコントロールとして、両群の時代的背景を調整した上で、55歳前後の中年期の各種要因を比較した。検討した要因は、自覚症状、Body mass index (weight/height square, kg/m²)、収縮期血圧、血清総コレステロール、血色素量、白血球数、心電図所見、尿蛋白、喫煙、既往歴、身体活動量、食習慣、婚姻状況、教育歴、職業環境などである。

3) 山間地域住民の老化予防に関する追跡研究

1988、89年に和歌山県山間地域の3町村に設定したコホート集団3040人について、ベースライン調査を実施し、1989年から1996年末までの総死亡および悪性新生物、心疾患、脳血管疾患、呼吸器疾患、肝炎・肝硬変による死亡と生活要因との関連をコックスの比例ハザードモデルを用いて解析した。また、1998年に健康状態、過去1年間の治療状況、老化に関する症状の有無、ADLについて調査し、高齢者の活動度の評価のための指標（元気スコア）を作成した。

生活習慣の要因として、睡眠、歩行、飲酒、喫煙、Body Mass Index (BMI)を用いて、健康行動実践スコアを作成し、総合的な生活習慣と死亡との関連を観察した。

4) 日本を代表する無作為抽出集団の老化予防に関する長期追跡研究

1980年循環器疾患基礎調査の対象者を用いて、65歳以上の高齢者に対して、1994年に基本的な日常生活動作能力（ADL）に関する調査を行い、性別、年齢、食事摂取状

況を説明変数とし、日常生活動作の低下状況を目的変数とした重回帰分析を行った。また、説明変数として、年齢、血圧、血清総コレステロール、血糖値、喫煙習慣、飲酒習慣、食事摂取状況を取り上げ、ADL維持、ADL低下、死亡との多重ロジスティック分析を行った。

C. 研究結果

1) 農村地域住民の老化予防に関する追跡研究

悉皆調査のほうが基本健診よりも、何らかの症状を少なくとも一つ以上有するものの割合は高かった。また、悉皆調査では視力が落ちた、歯が悪くなった等の症状については50～59歳の年齢階級をピークに以後減少しており、基本健診と異なる傾向を示した。

既往歴ありの者は、悉皆調査では年齢と共に上昇する傾向が認められ、特に高血圧の増加が著しかった。基本健診における女性の貧血だけが59歳以下の年齢階級で高かったことを除いて、ほぼ同様の傾向を示した。

2) 原爆被爆者集団の老化予防に関する追跡研究

ロジスティック回帰分析による短命のオッズ比は、既往歴では悪性新生物10.3、虚血性心疾患3.62であった。尿蛋白陽性の陰性に対するオッズ比は8.90、心電図所見高度異常の者の正常に対するオッズ比は2.74となり、短命と強い関連があった。喫煙に関しては、1箱/日のオッズ比は1.62、食事時間不規則のオッズ比は1.79、夕食所要時間10分未満は30分以上に対して3.00であった。BMI及び身体活動量による短命へのリスクはU字型であった。血清総コレステロールは10mg/dlの上昇につき

0.93倍短命のリスクは低下した。

3) 山間地域住民の老化予防に関する追跡研究

生活習慣の要因別にみた死因別比例ハザード比をみると、長時間睡眠の者は総死亡、歩行時間の短い者は総死亡、悪性新生物死亡、脳血管死亡のリスクが上がった。飲酒については、やめた者で総死亡、心疾患のリスクが上昇した。喫煙者、BMI18未満の者では総死亡、心疾患のリスクが上昇した。

健康行動実践スコアの上昇に伴い、総死亡、心疾患（女）、呼吸器疾患（男）のリスクが低下した。また、元気スコアは、いずれの年齢においても女が高く、男女とも年齢とともに低下した。

4) 日本を代表する無作為抽出集団の老化予防に関する長期追跡研究

ADL低下の危険因子として、高血圧、高血糖、喫煙、禁酒、高年齢があげられ、予防因子として高コレステロール、飲酒、肥満があげられた。観察期間中の死亡者も含めて、非自立および死亡に影響を及ぼす要因を観察した結果、予防要因としては、卵の摂取、肉の摂取があげられた。

検査所見、喫煙習慣、飲酒習慣、食事摂取状況も考慮して、3段階多重ロジスティック解析を行った結果、ADL低下危険因子として高血糖、予防因子として肉の摂取があげられた。また、死亡の危険因子として、高血圧、高血糖、喫煙、禁酒、死亡の予防因子としては、血清総コレステロール高値、肥満があげられた。

D. 考察

1) 農村地域住民の老化予防に関する追

跡研究

住民健診受診者は悉皆調査回答者よりも症状出現割合が低い傾向にあった。悉皆調査は郵送法により行われ、本人以外の者が回答することが可能であったためと考えられる。疾病ありの場合はほぼ同一であった。基本健診は過去における既往を全て含み、悉皆調査は過去1年間のみの既往を調査していることから、基本健診の方がより広い範囲を含むので、過去1年のみに限定すれば基本健診受診者は悉皆調査よりも既往歴を有する割合が低いと考えられる。

2) 原爆被爆者集団の老化予防に関する追跡研究

中年期にみられる短命要因として、高血圧、尿蛋白陽性、心電図異常があげられた。いずれも脳卒中や虚血性心疾患などの危険因子であり、短命に繋がることは容易に理解できる。

Body mass indexについては、短命のリスクとして痩身または肥満が指摘され、適度の体型を保持し続けることが長命のためには必要であろう。低ヘモグロビンや低コレステロールが、BMIの痩身と同じように、消耗性疾患や出血性疾患の潜在的存在や、低栄養状態を示し、短命のリスクと考えられた。喫煙中断者のリスクは高く、疾患罹患や検査値の異常によって禁煙を余儀なくされ、健康を害している者が含まれていることが想像できる。

身体活動量のリスクはBMIと同様にU字型を示した。低身体活動は、何らかの原因疾患の存在を示している可能性があり、そのことが死亡リスクを高めていると考えられる。

3) 山間地域住民の老化予防に関する追跡研究

健康行動実践スコアの上昇により、心疾患、

呼吸器疾患ではリスクの低下が大きくこれらの疾患では生活習慣の改善による効果が大きいことを示唆している。特に男の生活習慣の改善により死亡のリスクの低下を図ることが可能と考えられる。高齢者の活動度の指標として元気スコアを作成したが、高齢の男ではBMIが活動度に影響を与えており、適正体重の維持が活動度を維持する上でも重要である。また、収縮期血圧は高齢者で活動度に影響を与えており、血圧の適正管理は死亡のみならず活動度維持に必要と考えられる。

4) 日本を代表する無作為抽出集団の老化予防に関する長期追跡研究

脳卒中既往の有無でADL自立の割合に差がみられ、高齢者のADL低下に及ぼす寄与度の高いことがわかった。下肢骨折の人口寄与割合は女性で高く、閉経後の骨粗しょう症増加が関与していると考えられる。高血圧、高血糖、喫煙、禁酒などがADL低下に影響していたが、循環器疾患の危険因子である高コレステロール、飲酒、肥満はADL低下の予防因子として働いていた。

食事摂取に関しては、肉の摂取頻度が予防因子として働いていた。死亡の危険因子として最大血圧値、高血糖、喫煙、禁酒があげられた。

E. 結論

1. 中年期の介入しうる短命要因としてBMI (U字型のリスク)、身体活動量の不足、高血圧、食習慣、喫煙習慣があげられた。

2. 生活習慣病による死亡の危険因子として、運動不足、喫煙、高血圧などがあげられた。

3. 高齢であっても日常生活動作能力を維

持する要因として、若い頃より喫煙しないこと、高血圧にならないこと、血糖値を上昇させないことがあげられた。

4. 基本健診データを用いた追跡情報に既往歴が有用であると考えられた。

5. 以上の成績より、悪性新生物、虚血性心疾患に対する一次予防、血圧管理、適度な身体活動、規則正しい食生活、喫煙防止などの重要性が指摘された。

農村地域住民の老化予防に関する追跡研究

分担研究者 柳川 洋 自治医科大学公衆衛生学教授

悉皆調査と基本健診結果データを比較し、症状出現率および治療歴を検討し比較した。悉皆調査及び基本健診ともに年齢と共に自覚症状出現割合が上昇する傾向を認めた。既往歴では、女性の貧血以外は基本健診と悉皆調査で同様の傾向がみられた。基本健診データを用いて追跡調査を実施する場合、疾病の既往歴及び各種検査結果が個人の健康水準を反映していると考えられた。

キーワード：悉皆調査、基本健診、追跡調査、疫学

A. 研究目的

基本健診受診群と悉皆調査回答者群の健康度格差を検討し、基本健診データの長期追跡研究への応用可能性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

栃木県M町住民を対象に1994年に実施した悉皆調査と1995～97年の基本健診結果データを結合し、双方の相違点を比較した。基本健診データの取り扱いについては、1995～97年のデータのうち、各受診者ごとに最新のものを抽出し、両者の症状出現率および治療歴を比較した。ただし、悉皆調査の質問項目は基本健診とは内容が多少異なっており、特に疾病の有無については基本健診では健診受診までに治療の有無にかかわらず一度でも指摘を受けた場合を疾病ありとしたが、悉皆調査では過去1年間に医療機関で治療を受けた者を疾病ありとした。

C. 研究結果

1. 両調査の回収率

悉皆調査では、対象地域の20歳以上の住民7185人のうち、3967人(55.2%)から回答を得られた。表1に回答者の性・年齢分布を示す。女性の方が若干多く、年齢階級では男女ともに50～59歳の回答者が少なかった。1995～97年の間に少なくとも1度基本健診を受診した者は2665名であった。表2に受診者の性・年齢分布を示す。女性の受診者数は男性の約3倍であった。年齢階級では男性の60～69歳、女性の39歳以下の階級で受診者数が多くなっていた。

2. 自覚症状

悉皆調査でとりあげた老化関連症状では、視力が落ちた、歯が悪くなった、については50～59歳でピークを示した後、減少していた。その他の症状では加齢と共に出現割合が上昇していた。(図1, 2)

基本健診における自覚症状では、男では手足のしびれ、目がかすむ、どうき・息切れは

年齢と共に上昇する傾向を認めたが、頭痛・めまい、のどの渇きについては年齢との関連は見られなかった。女では頭痛・めまいが男の約2倍認められた。その他の症状は男とほぼ同じ傾向であった。加齢と共に症状出現割合が上昇する傾向を認めた。(図3, 4)

悉皆調査の方が基本健診よりも、何らかの症状を少なくとも一つ以上有するものの割合は高かった。

3. 既往歴

悉皆調査で質問した過去1年間の治療経験は、年齢と共に上昇する傾向が認められた。特に高血圧の増加が著しかった。基本健診における既往歴もほぼ同様の傾向を示した。脳卒中、高血圧、糖尿病では年齢とともに疾病を有する者の割合が増加していた。男の肝臓病、女の貧血は年齢と共に逆に減少する傾向が見られた。(図5, 6)

女の貧血だけは59歳以下の年齢階級で基本健診の方が高かった。脳卒中、高血圧、糖尿病の割合も悉皆調査とほぼ同様であった。(図7, 8)

D. 考察

1. 自覚症状出現割合について

基本健診受診者は悉皆調査回答者よりも自覚症状出現割合が低い傾向にあった。完全に同一の質問形式ではなかったという問題点は存在するが、この違いを生んだ背景としては、悉皆調査は郵送法により、本人が寝たきりの場合でも他の者が記載し回答することが可能であったためと思われる。また、現在何らかの疾病により治療中のために基本健診未受診とする者が一部に存在することも影響していると考えられる。

疾病ありの者はほぼ同一の割合であったが、

基本健診は過去における既往を全て含み、悉皆調査は過去1年間のみの既往を調査していることから、基本健診の方がより広い範囲を含むので、過去1年の治療歴に限定すれば基本健診受診者は悉皆調査よりも割合が低いと考えられる。

E. 結論

基本健診受診者と悉皆調査回答者を比較した場合、自覚症状を訴えるものの割合が大きく異なっていた。基本健診データを用いて追跡調査を実施する場合には、疾病の既往及び各種検査結果を用いた方がより実態を反映すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Y. Fujita, H. Yanagawa, et al:
Physical-strength test and mortality among visitors to health-promotion centers in Japan. J Clin Epidemiol, Vol. 48, No. 11: 1349-1359, 1995.

2. 学会発表

- 1) 平岡純, 柳川洋他: 継続的な運動習慣の健康影響に関する比較研究, 第53回日本公衆衛生学会総会, 1994.

表1 性・年齢別悉皆調査回答者数

| | 39歳以下 | 40～49歳 | 50～59歳 | 60～69歳 | 70歳以上 | 総数 |
|----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| 男 | 360 (20.9) | 358 (20.8) | 277 (16.1) | 408 (23.7) | 317 (18.4) | 1720 (100.0) |
| 女 | 504 (22.4) | 416 (18.5) | 360 (16.0) | 491 (21.9) | 476 (21.2) | 2247 (100.0) |
| 合計 | 864 (21.8) | 774 (19.5) | 637 (16.1) | 899 (22.7) | 793 (20.0) | 3967 (100.0) |

単位 人、()内は%

表2 性・年齢別基本健診受診者数

| | 39歳以下 | 40～49歳 | 50～59歳 | 60～69歳 | 70歳以上 | 総数 |
|----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| 男 | 81 (11.7) | 140 (20.3) | 89 (12.9) | 245 (35.5) | 136 (19.7) | 691 (100.0) |
| 女 | 679 (34.4) | 465 (23.6) | 300 (15.2) | 366 (18.5) | 164 (8.3) | 1974 (100.0) |
| 合計 | 760 (28.5) | 605 (22.7) | 389 (14.6) | 611 (22.9) | 300 (11.3) | 2665 (100.0) |

単位 人、()内は%

図1 悉皆調査における年齢別症状出現率 (男)

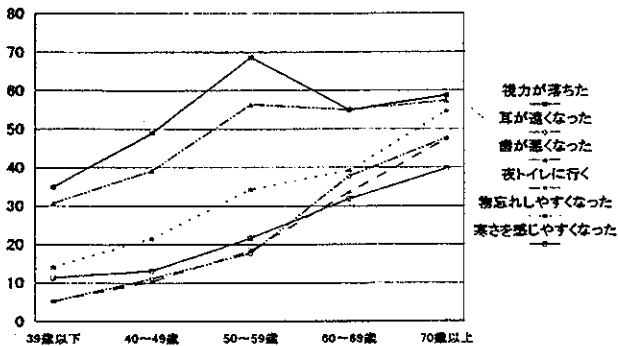


図2 悉皆調査における年齢別症状出現率 (女)

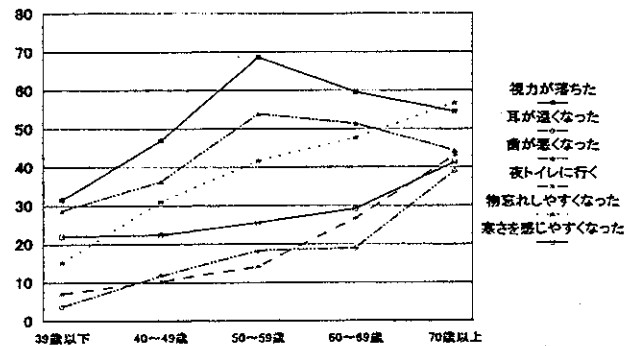


図3 基本健診における年齢階級別症状出現率 (男)

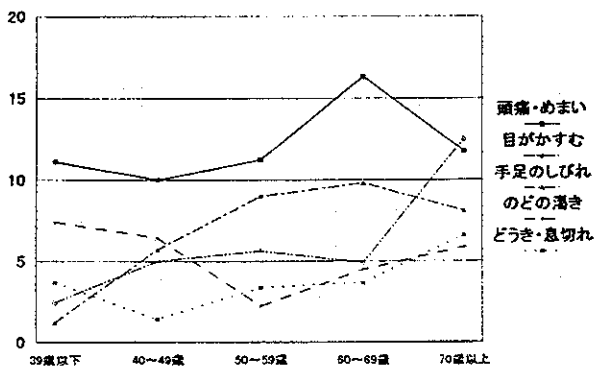


図4 基本健診における年齢階級別症状出現率 (女)

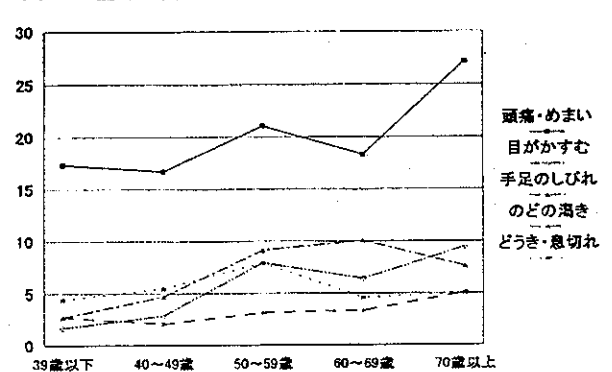


図5 悉皆調査における年齢別過去1年間に治療を受けた者の割合（男）

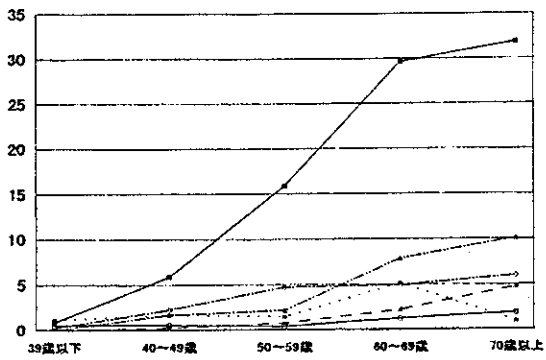


図6 悉皆調査における年齢別過去1年間に治療を受けた者の割合（女）

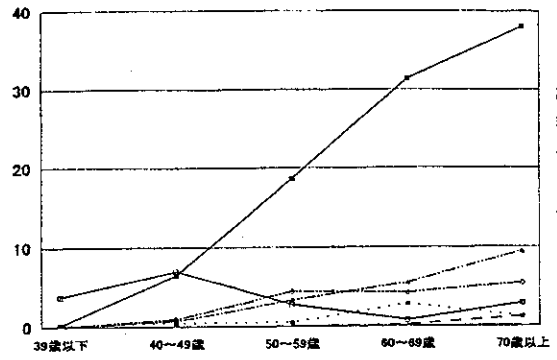


図7 基本健診における年齢別疾病既往割合（男）

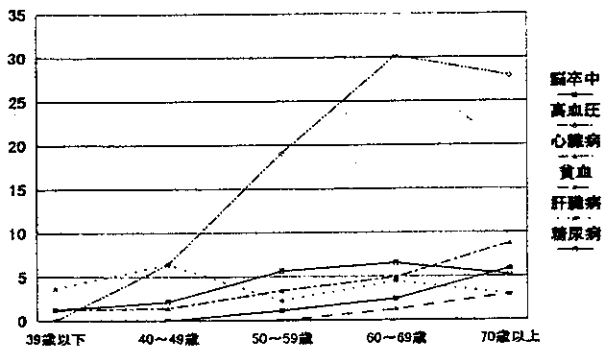
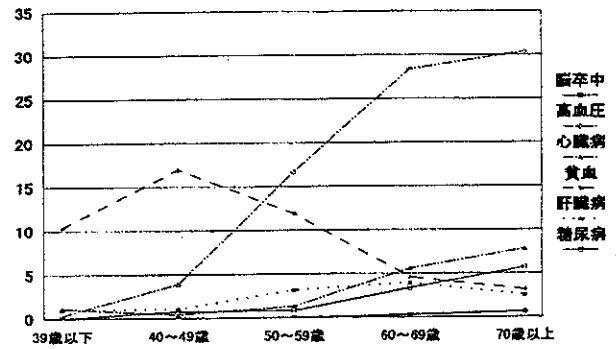


図8 基本健診における年齢別疾病既往割合（女）



原爆被爆者集団における短命と長命の症例・対照研究

分担研究者 児玉和紀 (財)放射線影響研究所臨床研究部・部長

長寿を促進する要因や長寿を阻害する短命の要因を解明することは、老化研究における主要な課題である。本研究では、40年近く追跡調査しているコホート集団内で発生した65歳未満の外因死を除く死亡者178名をケースとして、同じ居住都市・性・出生年をもつ80歳以上の生存者をランダムに1対2にマッチさせ、過去にさかのぼった彼らの中年期の諸検査成績の中から短命要因を探索した。心電図高度異常、悪性新生物や虚血性心疾患の既往は、ベースラインから直近の死亡を通しての短命要因であった。尿蛋白陽性、低コレステロール血症は、直近の死亡を予測するばかりではなく、比較的長期な死亡を予測する有意な要因であった。短命の有意な要因ではあるが、介入しうる要因としてU字型のリスクをもつBMIや身体活動量、収縮期血圧の上昇、食習慣、喫煙習慣があげられた。従って、長寿の達成の為には、悪性新生物や虚血性心疾患の一次予防と共に、血圧の管理、適度な体型および身体活動、規則正しい食生活、喫煙に手を染めない事などが重要であると考えられた。

キーワード：コホート内症例対照研究、中年期健康情報、短命要因、生活習慣、長寿

A. 研究目的

長寿科学研究の目的の1つは、長寿の達成のための方策を探求することにある。その為には、長寿を促進する要因を特定しそれを積極的に取り入れ、或いは長寿を阻害する要因や短命の要因を解明しそれを除去することが1つの重要な課題であると思われる。長命或いは短命の要因の解明には、長命者のみを対象とする或いは短命者のみを対象とする横断研究では不十分であり、長命者と短命者とを比較検討し、その両者の差異を通して初めて探求できるものと思われる。特に、過去の同じ時期の同じ検査時年齢の時に測定された血液生化学や尿検査成績あるいは日常生活習慣や活動に両者の間で、既に差違がみられていたのかどうかは、その後の短命と長命とを決定する要因の解明に重要な示唆を与えるものと思われる。そして、短命者と長命者両者のこの比較が可能となるのは長期

縦断追跡対象集団においてのみであろう。

そこで、本研究では、長期に亘って追跡調査している集団内に発生した長命者と短命者をマッチングさせてコホート内 nested case-control studyを行い、彼らの過去の検査成績や日常活動を比較検討し、長命要因或いは短命要因を探求した。

B. 研究方法

放射線影響研究所は、広島長崎の原爆放射線被曝による後影響を臨床検査を通して調査する目的で、被曝者とそのコントロールを含む約2万人のコホート集団（成人健康調査集団）を1950年に設定した。その後、このコホート集団を対象として、1958年より2年に1度の定期検診が開始され、今日まで40年間追跡調査されている。この検診によって病歴、身体所見、諸検査成績、臨床診断など

の情報が得られている。死亡の把握は、ほぼ100%完全である。

本研究では、このコホート内で発生した、65歳未満で内因死で死亡した短命者をケースとし、1997年末日時点で80歳以上の生存者或いは1997年末日までの死亡者であっても80歳以上は生存していた者をコントロールとして選択した。研究デザインを図1に示している。これらケースとコントロール両者の過去の検査成績を比較する上で、その検査が行われた時代 (calendar year) と検査時年齢は考慮しなければいけない主要な交絡要因となる。そこで、まず、1968-70年に検査を受けたという条件をケースとコントロールに課した。そうすることによって、検査を行った時代的背景を同一とした上で、両者を比較した。この1968-70年という年代は、その比較を55歳前後の中年期の検査成績でおこなうという目的の為に選ばれた。次に、検査時年齢に関しては、マッチング条件の一つとして採用した。つまり、ケースとコントロールとも検査時の年齢が1968-70年において同じであるようにした。更に、居住都市 (広島/長崎) と性ともって、ケースとコントロールをマッチさせた。この様に、ケースとコントロールは、1968-70年に検査を受けたという条件の下で、居住都市、性、検査時年齢がマッチングされている。

コントロールは1997年時点までの80歳以上の生存者であるので、短命者及び長命者とも出生年は少なくとも1917年以前である。このことは、必然的に、短命者或いは長命者の1968-70年時の検査時年齢が50-64歳であるという制限を与えた。この制限を満たす65歳未満の死亡者をコホート内で探すと187名いた。これらケースと80歳以上生存者のコントロールを、居住都市、性、検査時年齢のマッチング条件に適合させて1:2でランダムに選択すると、178名のケースと356名のコントロールがマッチした。(表1)

検討した要因は、自覚症状、Body mass index (weight/height square, kg/m²)、収縮期血圧、血清総コレステロール、血色素量、白血球数、心電図所見、尿蛋白、喫煙、既往歴、身体活動量、食習慣、婚姻状況、教育歴、職業、職業環境である。更に、対象者には原爆放射線被曝者が含まれているという本集団に特有な要件として、個々人の被曝線量も要因として考慮した。各要因のodds ratioはconditional logistic modelを適用して求め、その有意性は尤度比検定に基づいた。有意性は各要因はmain effectsのみ考慮した。

C. 研究結果

65歳未満の178人の死亡者のうち、22の胃がん、13の肺がんを含む悪性新生物による死亡が79人で44.1%を占め、第1位の死亡原因であった。心筋梗塞18、脳出血16の循環系疾患の死亡は35.7%であり、悪性新生物と循環系疾患による死亡が全体の80%近くを占めていた。呼吸器系の疾患は6.7%、消化器系の疾患による死亡は4.5%であった。

選定されたケースとコントロールの性、検査時年齢及びいくつかの要因のbackground characteristicsを表2に示している。元来、本コホートは男女比1:2で構成されているが、65歳未満死亡者のケース群においては男性の割合は約60%を占めており、短命者における男性優位を示している。検査時年齢の平均は、56.1yrであり、死亡時年齢の平均は60.9±3.1yrであった。ケース群とコントロール群との粗比較では、収縮期血圧のレベル、尿蛋白陽性、心電図の高度異常、悪性新生物及び虚血性心疾患の既往歴の有無に大きな差異が認められた。BMIや身体活動量においては、平均値では差がないが、両側のcategoryの割合はケース群の方が高かった。食習慣では、食事時間が不規則である割合、また、夕食にかかる時間が10分未満という割合はケース群の方が高かった。被

曝線量はケース群の方が高かった。自覚症状、婚姻状況、教育歴、職業、職業環境については、特筆すべき差はなかった。(表2)

表3には、これらの変数を同時に考慮した conditional logistic modelによる短命のodds ratioを示している。当然ながら、既往歴は短命と深く係わっている要因である。悪性新生物のodds ratioは10.3で95%信頼区間(CI)は2.77、50.5であり、虚血性心疾患のodds ratioは3.62 (95% CI: 1.07, 13.5)であった。尿蛋白陽性の陰性に対するodds ratioは8.90 (95%CI: 2.93, 33.3)、心電図所見の高度異常の正常に対するodds ratioは2.74 (95%CI: 1.23, 6.32)となり、短命と強い関連があった。収縮期血圧は10mmHg上昇につきodds ratioは1.14 (95%CI: 1.03, 1.26) で有意であり、喫煙に関しては、1 packでのodds ratioは1.62、95%CIは0.93, 2.87となったがmarginally significantである。食事時間が不規則であることのoddsは規則的であることのoddsより1.79倍高く、夕食にかかる時間が10分未満は30分以上かけるのに比べて3.00倍のodds ratioであった。BMI及び身体活動量による短命へのリスクは有意にU-shape状であり、それぞれ、22.3kg/m²、31.2 pointのとき短命のriskはbottomとなった。一方、血清総コレステロールは10mg/dlの上昇につき0.93倍と短命のリスクは下がった。本コホート特有の放射線への被曝に関しては、1Gyでの短命のriskは1.39であったが、有意ではない。しかしながら、悪性新生物の既往歴をモデルから除外したとき、odds ratioは1.58、その95%CIは1.06, 2.45となり有意となった。

既に罹患している疾患による短命への影響を除外するために、1968-70年のbaselineから2年以内の死亡者を除いて解析を行った(表3)。予想した通り、悪性新生物や虚血性心疾患による短命のodds ratioは高いものの有意ではなくなった。心電図所見における高度異常のリスクも有意ではない。こ

のように、これらの要因は短命の要因であると同時に、直近の死亡をもたらす要因であるのかもしれない。一方、収縮期血圧、尿蛋白陽性の短命へのリスクは有意に高く、血清総コレステロールのリスクは低かった。また、食習慣の違いによるリスクも有意であり、BMI及び身体活動量のU-shape状のリスクも保存された。更に、被曝線量の1Gyでのodds ratioは、2年以内の死亡を除くことによって、1.77と有意に高くなった。(表3)

D. 考察

本研究では、40年近く追跡調査している19961人のコホート集団内で発生した65歳未満の外因死を除く死亡者と80歳以上の生存者をマッチングさせて、中年期に測定された諸検査成績の中から短命要因を探索した。本研究における短命者の死亡年の平均は1973年であり、平均死亡年齢は約60歳であったので、その前後で対応する日本の死亡統計を本研究の男女比に直して比較してみると、死因の第1位は悪性新生物であり32.5%、2位・3位が22.6%の脳卒中、13.9%の心疾患の循環器疾患であった。これらの疾患は我が国においてこの年齢層の死因の重要な位置を占めている。本研究では悪性新生物の死亡割合は44.1%と非常に高い。日本の死亡統計が対象とする母集団とは異なって、本研究における対象集団はbaseline examinationを受診しているという条件がついており、短命者がbaseline時から平均して約5年以内という短期間に死亡するのは悪性新生物による可能性が高いことは想像に難くない。

中年期にみられる短命要因として、収縮期血圧が特定された。しかも、収縮期血圧の有意性は、baselineから2年以内の死亡を除外しても保存された。高血圧は脳卒中や虚血性心疾患などの循環器疾患のrisk factorであることは我が国でも既に多くの研究で確認されている。従って、収縮期血圧

の上昇により循環器疾患の罹患あるいは死亡が増加し、ひいては短命に繋がることは容易に理解できる。尿蛋白陽性や心電図における高度異常も有意な短命要因であることが判明した。尿蛋白陽性や心電図高度異常は、循環器疾患の重要なrisk factorとして認められており、虚血性心疾患などに罹患して死亡しやすくなることも考えられる。baselineから2年以内の死亡を除いた解析において、心電図高度異常は有意な要因ではなくなったことから、心電図高度異常は検査をした後の比較的早い時期の死亡を予測していると考えられる。Body mass indexについての死亡率はUまたはJ字型の形で死亡率が高いことが知られている。本解析結果においても、短命のriskとして痩身または肥満は有意であり、 22.3kg/m^2 がriskのボトムであった。痩身の短命へのriskの理由は明らかではないが、baseline時に、なんらかの消耗性疾患が潜在的に存在していた可能性は否定できない。一方、肥満は虚血性心疾患などの循環器疾患のrisk factorであり、その疾患の罹患或いは死亡を介して短命のriskとなった可能性がある。従って、適度の体型を保持し続ける事が長命のためには必要であろう。

baseline時の疾患の存在は当然ながら、その後の死亡と強い関連性があり、本研究においても悪性新生物既往のodds ratioは10.3と最も高く、虚血性心疾患既往のodds ratioも3.62とこれらの疾患の存在は有意な短命要因であることが判明した。しかしながら、baselineから2年以内の死亡を除外すると、これらのodds ratioは高いものの有意性は消えた。この事は、悪性新生物や虚血性心疾患は直近の死亡を通しての短命要因であることを示している。中年期において悪性新生物、虚血性心疾患の一次予防は長寿の達成には必要である。

総コレステロールの低値は、短命へのriskであり、データとして示していないが、特に、 130mg/dl 未満の低コレステロールの短命へのriskは3.61

(95%CI:1.33, 10.8)である。baseline時から2年間の死亡を除外した解析においても有意となったことから、低コレステロール血症への曝露は、短期のみならず比較的長期の死亡に対しても関連を持っていることを示している。ヘモグロビンレベルは短命とはnegativeな関連であったが、有意ではなかった。しかしながら、総コレステロールレベルをモデルから除外すると、ヘモグロビンは有意な要因となった。この事は、低ヘモグロビンや低コレステロールが、BMIの痩身と同じように、消耗性疾患や出血性疾患の潜在的な存在や、低栄養状態を示し、それが短命のriskとなっていることを示唆しているかもしれない。

喫煙に関しては、解釈は複雑である。喫煙中断者の死亡riskは高いことが知られている。本解析においても、喫煙中断者におけるodds ratioは、baseline時から65歳未満の全死亡者を含めた解析では1.51と有意ではないものの高い値を示した。喫煙中断者には、悪性新生物などの疾患への罹患や検査値の異常によって禁煙を余儀なくされ、健康を害している者が含まれていることと充分想像できる。事実、喫煙中断者の69.2%は中断の理由として、病気によると述べている。この事は、2年以内の死亡者を除外し、悪性新生物や虚血性心疾患のriskが有意でなくなったとき、喫煙中断者のodds ratioは3.26とriskは高くなり有意となったことに反映されている。1日1箱の喫煙者のodds ratioは、2年以内の死亡者を除外すると有意ではなかったが、それでもbaselineからの全ての死亡者を含んだときのodds ratio 1.62に匹敵しており、喫煙は短命にはriskとなりうることを示唆している。

身体活動量のriskはBMIと同様にU字型を示した。低身体活動は、何らかの原因疾患の存在を示している可能性があり、そのことが死亡riskを高めていると考えられる。そうかといって、激しい身体活動もriskであり、本研究では、31.2 pointsでrisk

が最低となった。身体活動の内容は不明であるが、例えば、この31.2 pointsは、睡眠に8時間、sedentary activityに8時間、slight activityに5時間、moderate activityに3時間を費やしたときの身体活動量に対応している。適度な身体活動が長命にとって良いのであろう。

食習慣の短命の有意性について興味ある結果が得られた。食事時間が不規則であること、夕食にかける時間が10未満という短時間での食習慣は短命への有意なriskとなった。一方、朝食や昼食にかける時間には有意性は存在しなかった。本来、時間をかけてゆっくりと食事をすべき夕食に時間をかけられずしかも食事時間が不規則というのは、職業的な背景やストレス、長時間の連続的な労働があるのかもしれない。今その情報は入手できないが、仕事の内容など細かな情報を得て要因解析した上で判断する必要がある。しかしながら、職業分類そのものは有意な要因として検出できなかったのも、或いは、職業ではなく食習慣そのものがriskなのかもしれない。もしそうならば、規則的な日常生活習慣が長命を享受するためには必要であることを食習慣の有意性は教えている。

我々の集団の特徴である放射線被曝の影響についてコメントが必要であらう。原爆被曝者を対象とする研究から、放射線被曝は悪性新生物の発生や死亡のrisk factorであることはよく知られている。そこで、本研究では、個々人の被曝線量を要因の1つとして解析に加えて放射線被曝が短命の要因となるのかどうかを検討した。baselineからの全ての死亡を含めた解析では、被曝線量は短命へのリスクとして有意ではなかった。しかしながら、この事は、被曝線量は短命へのリスクとはならないこと意味していない。事実、悪性新生物の既往の有無をモデルから除外すると被曝線量は有意な要因となった。つまり、放射線への被曝は、悪性新生物の発生を介して短命のリスクとなることを

意味している。この事は、baselineから2年以内の死亡者を除外してみると、悪性新生物の既往歴の有無の有意性はなくなり、被曝線量はriskとして有意となったことから窺える。放射線被曝は新たな悪性新生物の発生や、ガン以外の疾患の発生を通して寿命の短縮をもたらしている可能性を示している。

本研究では、本コホート集団内で65歳未満での死亡者は全体で2,723人（死亡時年齢: 8-64歳）いた。そのうち、1968-70年の検査時に生存していて、長命者とマッチングが可能な出生年が1917年以前の人は250人いた。この250人のうち、1968-70年時の検査時年齢が50-64歳であったマッチング候補者187名いた。そのうち、178人が長命者とマッチした。このように高いマッチング率は、追跡しているコホートの構成に由来している。本コホートは、原爆の放射線による健康影響を調査するために、爆心地からの被曝距離別に被曝都市（広島/長崎）、性、1945年の被曝時年齢がマッチされた被曝者からもともと構成されていたからである。

今回考慮した要因の中で、自己申告に基づく自覚症状、白血球数、職業、婚姻状況、食事の味付などは有意な要因ではなかった。これら以外の短命のriskをもたらす要因について更に研究を続けなければならない。本研究では、短命者をケースとした関係上、短命のodds ratioとして各要因のriskを算出しているが、そのriskを逆にすれば長命をもたらすodds ratioとしても解釈できる。更に、本研究では、長命者を80歳以上の生存者としたが、長寿の要因を解明するには、85歳或いは90歳以上の生存者を対象にしてADLやQOLを考慮した解析が必要であらう。その点に関しては本研究は不十分であるが、短命を抑制し長寿を達成する為に、改善可能な要因が幾つか検出できたことは本研究からの貴重なメッセージであらう。最後に、長寿研究にお

いて、85歳或いは90歳以上の生存者を症例とする症例・対照の研究デザインで十分なサンプルサイズを保証し、中年期検査成績の情報を得ようとするには、40-50年近くの長期にわたる追跡調査が必要である。このような研究を行うのは実際にははなはだ困難であるが、我々のコホートの対象人数は2万人と数も多く、既に40年間も追跡しているので、長寿研究に貢献できる集団となっている。追跡を更に蓄積し研究を継続する必要がある。

E. 結論

40年近く追跡調査しているコホート集団内で発生した65歳未満の外因死を除く死亡者178名をケースとして、同じ居住都市・性・出生年をもつ80歳以上の生存者をランダムに1対2にマッチさせ、過去にさかのぼった彼らの中年期の諸検査成績の中から短命要因を探索した。心電図高度異常、悪性新生物や虚血性心疾患の既往は、ベースラインから直近の死亡を通しての短命要因であった。尿蛋白陽性、低コレステロール血症は、直近の死亡を予測するばかりではなく、比較的長期な死亡を予測する有意な要因であった。短命の有意な要因ではあるが、介入しうる要因としてU字型のリスクをもつBMIや身体活動量、収縮期血圧の上昇、食習慣、喫煙習慣があげられた。従って、長寿の達成の為には、悪性新生物や虚血性心疾患の一次予防と共に、血圧の管理、適度な体型および身体活動、規則正しい食生活、喫煙に手を染めない事などが重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 研究協力者

笠置文善 (財)放射線影響研究所 統計部

図1. 短命者と長命者の症例・対照研究

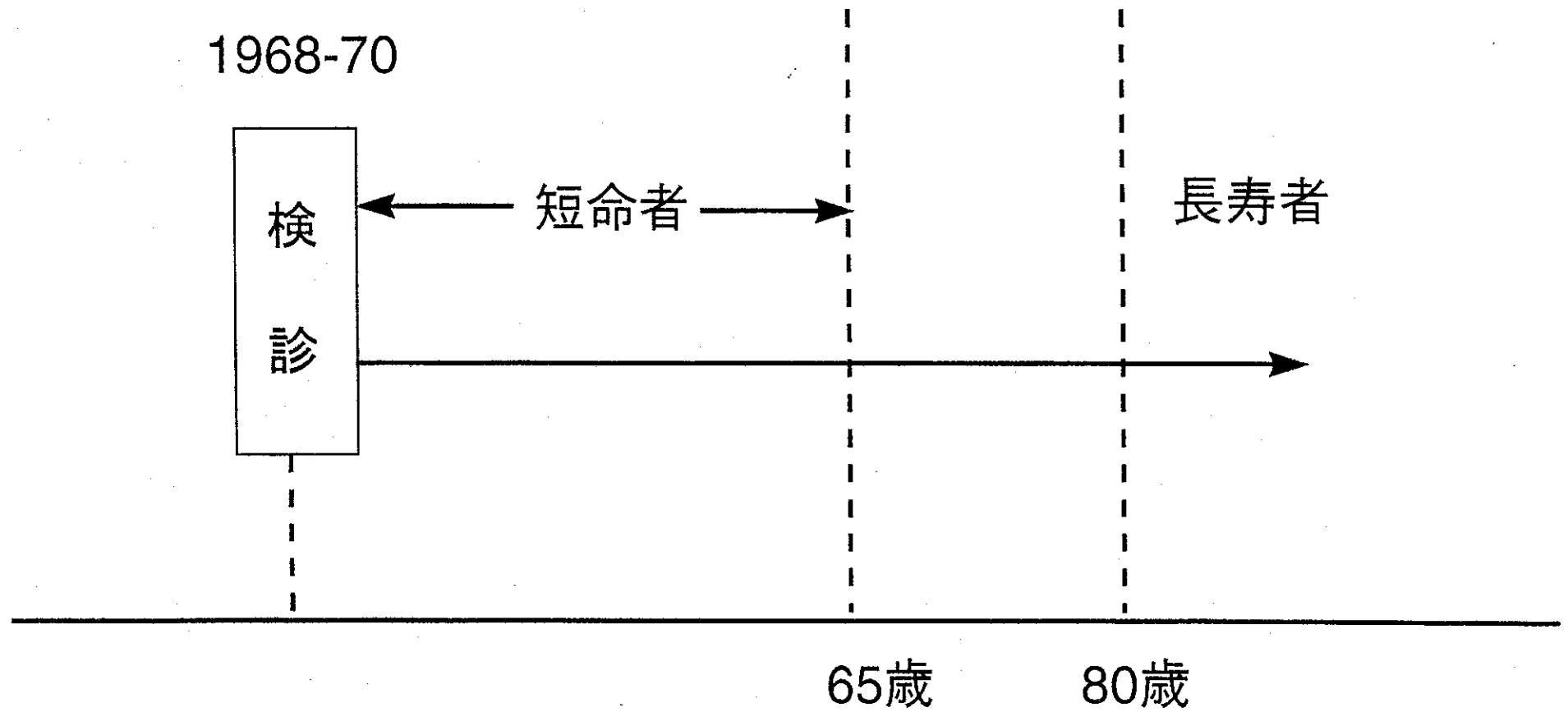


表 1. 性別対象者数

| | 男性 | 女性 | 合計 |
|----|-----|-----|-----|
| 症例 | 105 | 73 | 178 |
| 対照 | 210 | 146 | 356 |

症例：対照 = 1 : 2

出生年：平均1911年

調査時年齢 = 56.1 ± 3.5 歳

表2. 短命者と長命者の背景要因

| | | 短命者 | 長命者 |
|--------------------------|-----------|------------|------------|
| N | | 178 | 356 |
| 平均年齢 (歳) | | 56.1 | 56.1 |
| 性 | 男 | 59.0% | 59.0% |
| | 女 | 41.0% | 41.0% |
| SBP (mmHg) | | 138.8±28.0 | 128.2±21.3 |
| 総コレステロール(mg/dL) | | 181.1±40.1 | 184.6±33.6 |
| Hb (g/dL) | | 13.2± 1.7 | 13.3± 1.5 |
| 尿蛋白 | 陰性 | 81.4% | 95.6% |
| | ± | 5.1 | 2.2 |
| | +以上 | 13.5 | 2.2 |
| 心電図 | 正常 | 47.8% | 58.7% |
| | 軽度異常 | 29.2 | 30.3 |
| | 高度異常 | 23.0 | 11.0 |
| 悪性新生物 | | 7.3% | 1.4% |
| 虚血性心疾患 | | 7.3% | 2.0% |
| 糖尿病 | | 13.5% | 9.0% |
| 食事 | 規則的 | 78.7% | 85.7% |
| | 不規則 | 21.3 | 14.3 |
| 夕食時間 | 10分未満 | 11.3% | 5.7% |
| | 10-30分 | 62.1 | 64.2 |
| | 30分以上 | 26.6 | 30.1 |
| 喫煙 | No | 35.4% | 47.2% |
| | Quit | 10.7 | 7.9 |
| | Current | 53.9 | 44.9 |
| | 喫煙者での本数 | 16.5±10.4 | 16.7± 8.8 |
| BMI (kg/m ²) | | 22.4± 4.1 | 22.0± 3.1 |
| | ~18.9 | 20.2% | 15.4% |
| | 27.0~ | 12.4% | 5.9% |
| 身体活動量 | | 26.8± 4.2 | 26.9± 2.8 |
| | 24.0~24.9 | 24.7% | 17.4% |
| | 35.0~ | 4.5% | 3.1% |
| 被曝線量 (Gy) | | 0.37±0.81 | 0.24±0.45 |

表 3. Baseline examinationからの全死亡者を対象とした
ときと2年以内の死亡を除外したときの
短命のodds ratio

| | | 全ての死亡者 | 2年以内の 死亡除外 |
|--------------------------|---|---|--------------------|
| SBP | 10mmHg上昇 | 1.14** | 1.14* |
| 総コレステロール | 10mg/dL上昇 | 0.93* | 0.89* |
| Hb | 1g/dL上昇 | 0.98 ^{ns} | 0.99 ^{ns} |
| 尿蛋白 | 陰性 | 1.00 | 1.00 |
| | ± | 1.75 ^{ns} | 1.46 ^{ns} |
| | +以上 | 8.90** | 10.8** |
| 心電図 | 正常 | 1.00 | 1.00 |
| | 軽度異常 | 1.08 ^{ns} | 1.08 ^{ns} |
| | 高度異常 | 2.74* | 1.59 ^{ns} |
| 悪性新生物 | 有/無 | 10.3** | 2.13 ^{ns} |
| 虚血性心疾患 | 有/無 | 3.62* | 2.43 ^{ns} |
| 糖尿病 | 有/無 | 1.07 ^{ns} | 1.32 ^{ns} |
| 食事 | 不規則/規則 | 1.79 ⁺ | 2.84* |
| 夕食時間 | 30分以上 | 1.00 | 1.00 |
| | 10-30分 | 1.17 ^{ns} | 1.02 ^{ns} |
| | 10分未満 | 3.01* | 2.87* |
| 喫煙 | No | 1.00 | 1.00 |
| | Quit | 1.51 ^{ns} | 3.26 ⁺ |
| | Current (1pack) | 1.62 ⁺ | 1.57 ^{ns} |
| BMI (kg/m ²) | U-shape* | U-shape** | |
| | bottom 22.3kg/m ² 0.91 (1kg/m ² ↑ at 19) | bottom 22.1kg/m ² 1.08 (1kg/m ² ↑ at 24) | |
| 身体活動量 | U-shape* | U-shape* | |
| | bottom 31.2 0.86 (1point ↑ at 28) | bottom 30.0 1.09 (1point ↑ at 33) | |
| 被曝線量 | at 1Gy | 1.39 ^{ns} | 1.77* |

** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$, + : $0.05 < p < 0.10$
ns: not significant

山間地域住民の老化予防に関する研究

分担研究者 坂田 清美 和歌山県立医科大学公衆衛生学

和歌山県内における3町村の40～79歳住民コホート集団を8年間追跡した結果、死亡262人と転出115人を確認した。死因別には悪性新生物、心疾患、事故、呼吸器疾患、脳血管疾患の順となった。死亡に影響を与えている生活習慣因子として、9時間以上の睡眠、1日30分未満の睡眠、飲酒をやめたこと、喫煙、BMIが18未満であることがあげられた。HPIスコアの上昇により総死亡ではハザード比が0.71、心疾患死亡0.64、呼吸器疾患死亡0.59と有意にリスクが低下した。高齢者の活動度の指標としての元気スコアには、高齢者の男ではBMIが、高齢者の女では収縮期血圧が関与していた。

キーワード：コホート研究、HPI、元気スコア

A. 研究目的

高齢化社会を活力のあるものとするためには、高齢者に多くみられる疾病の予防、ADLの低下防止、肉体的、精神的活動性の維持が重要な課題となる。本研究では、和歌山県山間地域のM村、N村、M町に1988、89年に設定したコホート集団を利用し、ベースラインで得られた健康と日常生活に関する調査項目と毎年得られる健康診査成績、死亡情報をリンクし、どのような生活因子が死亡に寄与しているかを明らかにする。さらに1998年に、M村にて現状調査を実施し、高齢者の疾病予防ならびに活動性の維持向上に役立てることを目的としている。

B. 研究方法

和歌山県の3町村にて、1988年から1989年に

かけて村内の40～79歳の全住民4238人を対象としてベースライン調査を実施した。調査に協力の得られた者は、男1308人、女1740人の計3048人である。項目は、飲酒、喫煙、運動、睡眠、食事内容、仕事のストレスなど健康と日常生活に関する125項目で、自記式留置調査で行った。1988年以來、設定したコホート集団の毎年12月31日現在の死亡と転出を確認しているところである。本研究では、1989年から1996年末までの総死亡および悪性新生物、心疾患、脳血管疾患、呼吸器疾患、肝炎・肝硬変による死亡と生活要因との関連をコックスの比例ハザードモデルを用いて解析した。総死亡については事故死を含めた解析をし、死因別死亡では事故死を除いて解析した。また、悪性新生物、心筋梗塞、脳血管疾患の既往者は解析から除外した。生活習慣の要因に