

厚生省厚生科学研究費補助金

長寿科学総合研究

平成10年度研究報告

沖縄における長寿背景要因に関する研究
－特に長寿者の疾病構造とライフスタイル－

1999・3

主任研究者 佐藤秩子

目 次

○沖縄における長寿背景要因に関する研究—特に長寿者の疾病構造とライフスタイル— 佐藤秩子（愛知医科大学加齢医科学研究所客員教授）	1
○沖縄長寿の背景を探る—腎における形態像の地理病理学的検討— 佐藤秩子（愛知医科大学加齢医科学研究所客員教授）	4
○沖縄—離島における長寿関連要因に関する研究—85歳達成に関する医学的縦断研究— 稲福徹也（琉球大学医学部附属病院地域医療部助手）	7
○沖縄の剖検例100例の肺内土壌粒子沈着と各種閉塞性肺病変の発生機序との関係 伊藤悦男（琉球大学医学部病理学第一講座教授）	15
○アテローム硬化病変における高血圧・高コレステロール血症に対する組織学的反応の差異 石井壽晴（東邦大学医学部第二病理学教授）	22
○沖縄における長寿背景要因に関する研究—とくに血液生化学的危険因子の面からの検討— 渡辺 務（愛知医科大学第三内科学客員教授）	28
○沖縄地方および東海地方の脳組織におけるadvanced glycation end productおよび その受容体RAGEの発現と加齢との関連についての検討 道勇 学（名古屋大学医学部神経内科学講師）	35
○長寿関連要因の疫学的分析—愛知県と沖縄県の比較— 伊藤 隆（愛知医科大学公衆衛生学教授）	40
○制限給餌ラットにおける主要な疾病の発現様相と寿命への影響 伊藤美武（愛知医科大学加齢医科学研究所老化動物育成部門講師）	45
○研究者名簿	52

沖縄における長寿背景要因に関する研究 —とくに長寿者の疾病構造とライフスタイル—

佐藤 秩子 (愛知医科大学加齢医科学研究所客員教授)

沖縄長寿の背景要因を探るため、疾病構造を焦点に、本土に比し沖縄に多い疾病、少ない疾病、頻度の変わらないものを抽出し、発生要因の基礎的検討、環境要因との関連を動物実験の成績も加え比較検討した。また住民の長期縦断検索により沖縄と本土との長寿関連要因を比較した。

分担研究者

- 稲福 徹也 (琉球大学医学部附属病院地域医療部助手)
伊藤 悦男 (琉球大学医学部病理学第一講座教授)
石井 壽晴 (東邦大学医学部第二病理学教授)
渡辺 務 (愛知医科大学第三内科学客員教授)
道勇 学 (名古屋大学医学部神経内科学講師)
伊藤 隆 (愛知医科大学公衆衛生学教授)
伊藤 美武 (愛知医科大学加齢医科学研究所老化動物育成部門講師)

A. 研究目的

現在沖縄県は日本一の長寿県である。この実態を各方面から調査・解明することは、わが国、いや人類全体における“長寿への道”への指針になる筈である。本土と地理的にも離れ、また地質的にも異なる島嶼地域であり、さらに沖縄県内においても各島々によって気候的にも風俗習慣的にも異なった環境のもとにあり、要因は複雑である。また沖縄県から多くの移民が行っているハワイ、ブラジルで、異なった環境で同じように長寿であるか否かの検討成績もこの問題解明の一役を担っていると思われる。

これらの点を踏まえ、長寿に最も支配的に

関与すると思われる疾病について、その疾病発生機序の基本的究明、発現様相の特徴を分析するとともに、本土との環境・栄養・ライフスタイルなどの背景要因と疾病とのかかわりについての差の究明に焦点をあてる。一方沖縄に特異的な疾病、その発生に本土との差のない疾病もある筈で、沖縄では脳・血管の疾患が少ないことと対照的に、子宮癌、肺癌が本土に比して多いという現実がある。子宮癌は復帰後15年ではほぼ本土並になったが、肺癌は喫煙率が低いにも拘らず発生率は本土に比して高く、また高齢者に閉塞性肺疾患の多いことが問題になっている。これらの多様な疾病の発現様相解明を、地理病理学的、臨床医学的、疫学的に進めることにより、長寿への道に大きな指針を与えようとするものである。

B. 研究方法

a) 沖縄に特異的な疾病について:

沖縄土壌粒子の肺への沈着様相の検討のため、琉球大学剖検例100例について、光学顕微鏡的、電子顕微鏡的に粒子の沈着状態、これに伴う肺の病変を観察するとともに、粒子そのものの性格を検討するために、X線回折、原子吸光分析など物理化学分析を行った。

b) 沖縄に少ないとされる疾病について:

寿命の長短に強い影響を与えるのは、成人

期にみられる致命的疾患であろうことは論を俟たない。栄養環境などは、直接寿命に影響するというよりは、これら成熟後の致命的な疾患の発生に影響すると考えるべきで、血管系の疾患をとくに問題にした。臨床的に愛知県と沖縄県の健康高齢者・百寿者の循環器機能検査の成績を比較した。

動脈硬化発生要因の基本的検討のため、アテローム硬化性変化の形態像についてコンピュータ画像解析と組織像観察を行った。また剖検例の腎組織の組織学的検討により、腎内動脈硬化度、動脈硬化と関連の有無の検討を含めた、糸球体・尿細管病変について、琉球大学剖検例と在ハワイ日本人例（この中には沖縄県人もかなり含まれている）を比較し、地理病理学的考察を行った。

c) 本土との間に発現様相にあまり差がないもの：

加齢とともに脳内沈着が増加するというAGE=advanced glycation endproductsおよびその受容体の発現様相を沖縄地方(11例)と東海地方(13例)の剖検脳について、抗CML抗体、抗RAGE抗体を用い免疫組織化学的手法により光顕的に観察した。

d) ライフスタイル、長寿関連要因についての縦断的研究として、沖縄県では離島(久米島、14年間、653名)、本土では、愛知県三好町(15年間、493名)について、沖縄県群では、早期死亡者、晩期死亡者における生存曲線に影響する、医学的身体機能検査成績、喫煙・飲酒習慣など、愛知県群については、死亡原因、健康状態、ADL、喫煙・飲酒習慣、運動習慣などの関連要因について、両者ともCox's proportional hazard modelを用いて有意性を検討した。

e) 愛知県の百寿者の循環器機能検査成績をこれまでに発表された沖縄における成績(鈴木)と比較した。

f) 栄養環境と寿命・疾病発生の関連に焦点を合わせ、60%にカロリー制限されたラット

の長期飼育実験を行い、12,24,29,33か月齢で屠殺検討した。

C. 研究結果

a) 琉球大学剖検肺100例の検討により、全症例にシルト岩粒子の沈着が認められた。中等度以上の沈着を示すものが49%と約半数を占めた。組織反応は、瀰漫性肺胞障害(DAD)で91%に認められ、肺胞壁の線維化と肥厚がこれについて68%に認められた。この他肺水腫63%、肺胞上皮脱落61%、気管支拡張54%、硝子膜症53%、無気肺50%、肺出血43%などがみられたが、やや特異的なものとして、肺胞上皮の化生性増殖が33%にも認められ、気管支癌との鑑別に迷うものさえみられた。肺の基本構造は破壊され、組織の改築・変形の進行しているものが多かった。偏光顕微鏡による検討で、沈着物質がシルト岩粒子であることはほぼ確かめられた。

b) アテローム硬化の形態像のコンピュータ解析により、動脈中を血液が流れる時、その境界で血管壁に血行力学的負荷が与えられ動脈に傷害としてのアテローム硬化が生じる、動脈壁の組織反応は負荷の種類により異なった反応を示すが、壁の主成分である平滑筋細胞はこれに抗する潜在的能力を持つ、などが確かめられた。琉球大と在ハワイ日本人剖検例の腎の組織学的検討で、腎内動脈硬化の程度は琉球大例に特に軽微であった。糸球体・尿細管の病変は、細動脈硬化につづいて進むようであったが、琉球大例においてのみ、僅かな例ではあるが、糸球体病変と関連しない尿細管病変のあることが認められた。

c) 脳内のAGE、およびその受容体RAGEの発現は加齢にともなって増加はするが、沖縄地域と東海地域の例との間に差は認められなかった。

d) 14-15年間の縦断的検討による長寿達成要因の疫学的分析は、生存曲線におよぼす因子として沖縄では中性脂肪、BMLHb、GPT、喫煙

習慣、愛知県においては、ADL喫煙習慣が有意に関連し、愛知県群での死亡原因は悪性新生物(23.0%)、心疾患(26.1%)、脳血管疾患(10.3%)、その他の疾患(27.3%)という結果であった。

e) 循環機能検査成績については愛知県の百寿者とこれまでの鈴木の発表した沖縄百寿者の成績とを比較検討したが、百寿を達成した人々においての両者間の差は認められなかった。

f) 栄養環境・疾病発生の関連に焦点を合わせ、カロリー制限されたラットの長期飼育実験では(ドンリュウ雄ラット135匹)、自由摂取群(AD群)では、慢性腎症が主要な病変となるが、制限群(DR群)では29か月齢でも病変は認められなかった。BUN, UA, Creatinine 値は加齢とともに大となったが、DR群に少なく、AD群では11か月以後尿蛋白も認められ、血清過酸化脂質はAD群に比してDR群に有意に低かったが、腎組織内の比較では差がなかった。下垂体腺腫はAD群で18か月頃から出現し、DR群では24か月頃から現れ始める。また加齢とともに心筋症がみられるようになるが、両群間に差はなかった。最高・最低血圧にも差はなかった。

D. 考 察

動脈硬化と栄養環境の関連については、多くの報告があるが、必ずしも直線的に結びついていない。異なるカロリー、異なる栄養配分の餌を長期与えた動物実験によれば、高カロリー長期飼育で殆どのラットは重篤な腎症にかかり高齢に達することなく死亡し、制限給餌により腎症を防ぎ、また下垂体腫瘍の発生を遅延させることが出来る。しかし疾病によっては、臓器によってその発現様相が必ずしも同様ではなく、給餌とは全く関係のない変化もある。ラットに動脈硬化という病変のないのも栄養環境と疾病と単純に関連させ得ない一つの問題点となっている。血管のアテ

ローム硬化という点からみれば、これを一つの指標としてこれに対する危険因子と栄養環境(食事内容)について考えることもできるが、単純ではなく、琉球大剖検例腎における動脈の変化とはあまり関係しないような尿細管の病変のみられる点はやや不気味でもある。いずれにしても本質的な形態学的老化像には沖縄と本土との間に差はなく、一方では特異な沖縄の土壌による呼吸器の病変が汎く基礎にあって、なお日本一の長寿を保つその要因は単一のものとは考えられない。

E. 結 論

沖縄長寿に支配的といわれる疾病のいくつかを対象にして、その発生に関連するとされる、栄養環境、疫学的要因などを動物実験の成績も加えて検討したが、必ずしも直線的な関連性を示すものに乏しく、要因は複雑で、一層多角的な検討の必要性が認められた。

沖縄長寿の背景を探る

－腎における形態像の地理病理学的検討－

佐藤 秩子 (愛知医科大学加齢医科学研究所客員教授)

琉球大学剖検腎臓の動脈硬化度、糸球体、尿細管の病像の相互関連性について組織学的に検討するとともに、在日日本人、在ハワイ日本人例、在米白人例における成績と比較した。琉球大例では動脈硬化度が極めて軽度であったが、関連のない尿細管の変化が若干みられ、今後課題を残した。

A. 研究目的

沖縄長寿の要因の一つとして、長寿県沖縄の特殊な栄養環境がこれまで話題になってきた。本土と地理的にも離れた島嶼地域であり、さらに沖縄県内においても、夫々気候、風俗習慣も異なった環境のもとにあり、その遺伝的背景についても云々され、要因は複雑である。沖縄からブラジル、ハワイへ移民として行った人々が必ずしも沖縄に残っている人と同様に長寿ではないのも栄養環境の影響によるものであろう点を強く支持する成績もみられる。人種・栄養環境を異にするヒトの肝臓の検討に琉球大学剖検例肝組織を加えて検討し、本質的な老化の形態像とされる実質細胞の逐齡的消長そのものには琉球大学剖検例でも特別な差はみられず、生理的老化にオーバーラップする疾病の発現様相と沖縄長寿との間に問題があろうことが推測された。続いて琉球大学剖検例腎組織における腎内動脈硬化度について比較検討し、在日日本人、在ハワイ日本人例に比して、腎内中・小・細動脈のいずれのサイズの血管においても、どの年代においても極めて軽微であることが確かめられ、これらの動脈硬化度の消長が必ずしも遺伝的環境のみによるものとは到底結論できないものであった。沖縄には血管系の疾病が特に少ないといわれる一面、腎透析患者の年齢が、本土に比してやや若年から始まっている

という臨床報告がある。

実験動物(ラット)においては、摂取飼料の総カロリーの過剰により、生後12か月頃より重篤・致命的な慢性腎症が発症し、60%量に制限給餌して、始めて老齢ラットを得ることが出来る。しかしラットには動脈硬化はみられない。これらの成績を踏まえ、腎組織を対象に、琉球大学例と、沖縄からの移民も多い在ハワイ日本人例との比較検討を行った。

B. 研究方法

琉球大学剖検例男45例(26-91歳)、在ハワイ日本人男83例(39歳-94歳)を対象にして、細動脈硬化度について、在ハワイ例△、琉球大例●を夫々一例ずつプロットし、一方、糸球体病変(メサンギウム領域の拡大、肥厚、毛細血管壁の肥厚→硝子化、ポウマン囊の線維化→硝子化など)、主部尿細管の病変-所見として刷子縁の明瞭さ、細胞質の膨化・変性の有無、異常沈着物の有無などを基準に病変の有無・程度を検討し、尿細管病変の程度を縦軸に、糸球体病変を横軸にとって、各例ごとにプロットした(図1)。その位置にある例数の多寡に応じて●△のサイズを大きくして表現した。

C. 研究結果

腎内動脈の中、小、細動脈のサイズの異な

る動脈のうち、細動脈硬化度がもっとも軽度である。琉球大、在ハワイ例両群ともに逐齡的に軽度ながら硬化度が進むが、琉球大例では極めて軽度、ゆるやかで、わずかに80-90歳代で++例がみられるのみである。在ハワイ日本人例では、60歳代から硬化度の進んだ例が現れ始め、80-90歳代ではやや強い例が増加してくる。いずれにしても琉球大例では80歳代でも大部分の例で硬化度±までである。

糸球体病変と尿細管病変については：(図2)全体に糸球体病変に比して、尿細管病變の軽度なものが多い。(両者ともに-という症例が多い) 在ハワイ日本人例では、糸球体病變と尿細管病變は関連しつつ進捗しているようである。一方琉球大例では、糸球体に±以上の病變のみられる例が殆どないにも拘らず、糸球体の変化と関係なく尿細管病變を認める症例がかなりみられたのが注目された。

D. 考 察

在ハワイ日本人例では(ここにもかなりの沖縄県人が含まれている)糸球体病變が先行し(さらに細動脈硬化がそれに先行していると想定される)、次第に尿細管に及んで行くようである。琉球大例では、両者の病變は極めて軽度で、細動脈硬化は60歳以後わずかにみられるようになってくるが、これらの例でも糸球体・尿細管には変化は殆どみられない。しかしこれとは別に糸球体には殆ど変化がなく、尿細管に軽度ながら病變のある症例がみられる(図2)。症例数も十分ではなく、結論をいそいではならないが、臨床的にやや若年者から、沖縄では透析患者がみられるという点もみのがせないし、栄養環境、総エネルギーと密接に関連しながらも動脈硬化像をみないラットの致死的な慢性腎症の存在がある点など、環境(栄養環境)と、一方で腎内動脈硬化、他方で動脈硬化と関係のない腎病變の存在があるとすれば、これは今後の重要検

討課題であろうし、慎重に分析すべきもので、要因の複雑さ、その検討の困難さが予見される。

E. 結 論

琉球大学剖検例の腎臓について、組織学的に主として各種の大きさの腎内動脈の硬化度の逐齡的消長を検討し、在日日本人、在ハワイ日本人、在米白人例の消長と比較検討した。さらに一例づつについて、糸球体病變と尿細管の病像との関連についても検討した。琉球大例の腎内動脈硬化度は極めて軽度であった。糸球体病變と尿細管病變の関連については、在ハワイ日本人例では、ほぼ両者関連して進捗して行くようであったが、琉球大例においては、全体に極めて病變が軽度であったが、糸球体病變と関連せず、尿細管に病變のみられる例が若干あり、栄養環境と密接に関連しながら、動脈硬化のないラットの致死的な腎症の存在、沖縄における腎透析患者の近年の増加などとの関連について今後の問題が提供された。

F. 研究発表

1.論文発表

- ① 佐藤秩子：百寿者の死因と病理所見. 臨床科学, 34:1449-1458, 1998.

図1 腎内細動脈硬化度の逐齡的消長

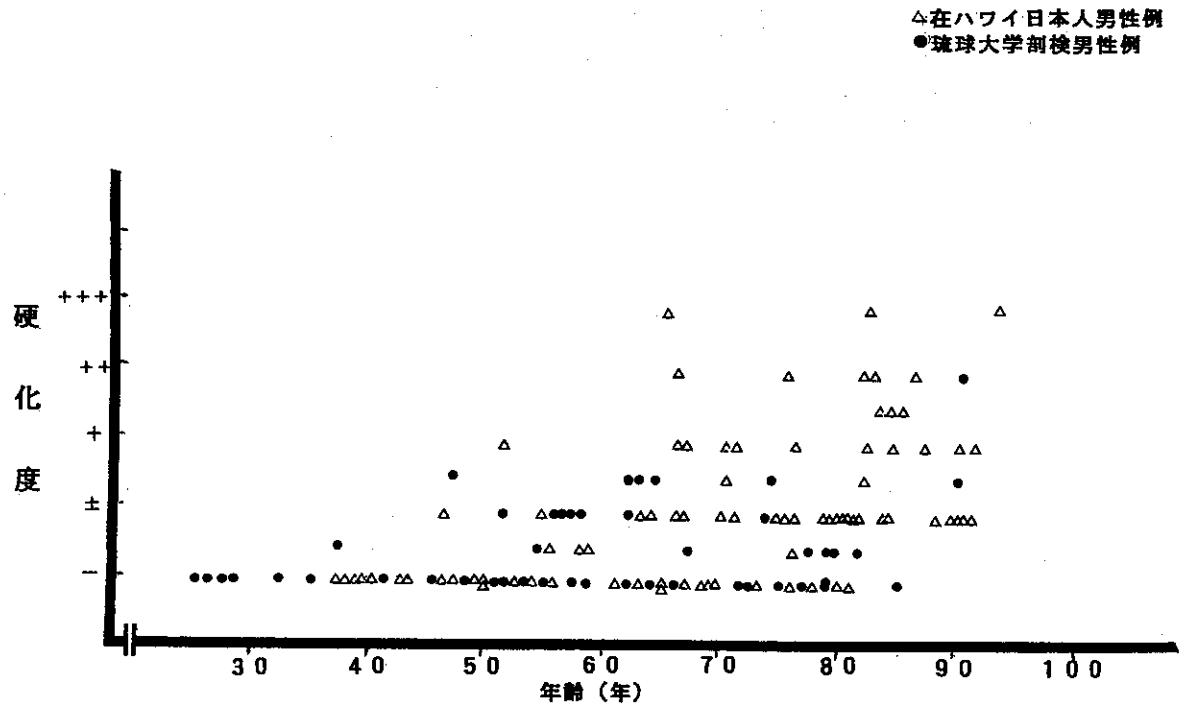
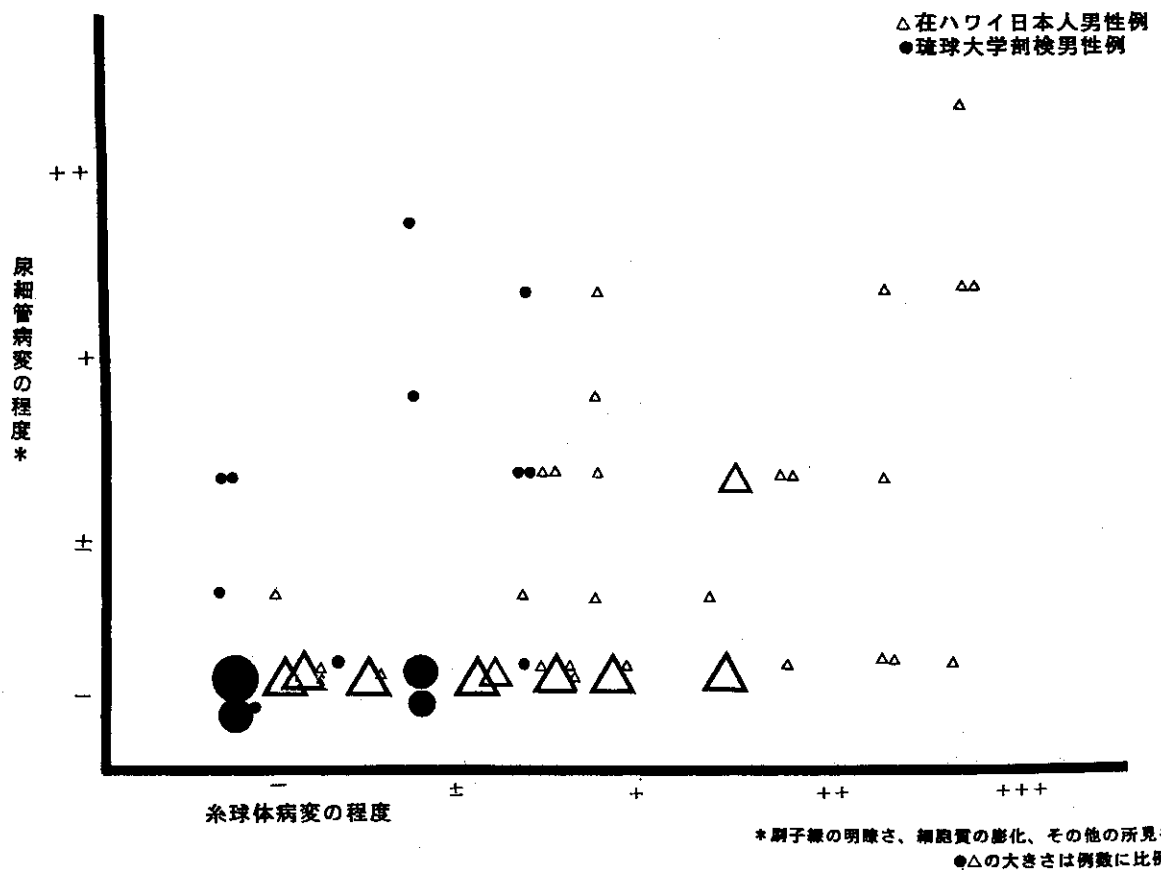


図2 腎内糸球体病変と尿細管病変との関連



沖縄一離島における長寿関連要因に関する研究 —85歳達成に関する医学的縦断研究—

稲福徹也（琉球大学医学部附属病院地域医療部助手）

安次富郁哉（琉球大学医学部附属病院地域医療部技官）

鈴木 信（琉球大学医学部附属沖縄・アジア医学研究センター教授）

沖縄人の長寿達成の医学的要因を明らかにする目的で、沖縄一離島の住民について縦断研究を行った。対象は71～84歳で既往歴のある者と転出者を除外した男性138人、女性147人である。14年間の追跡期間中、死亡者も含め85歳達成群は216人（75.8%）であった。ロジスティック回帰分析により年齢と性を調整後、85歳達成に関与する因子は「塩分の嗜好なし」と「食欲不振の自覚なし」であった。肥満度、血圧、総コレステロール値、ヘモグロビン値、喫煙、飲酒などはいずれも明らかな因子ではなかった。

キーワード：沖縄長寿、長寿達成要因、平均余命、塩分嗜好

A. 研究目的

長寿達成の要因については公衆衛生、栄養、社会・経済、文化、遺伝、臨床医学などさまざまな側面から検討されており多因子の関与が考えられる^{1,2)}。医学面では多くの疫学研究により、ある特定の疾患死亡に関係する危険因子が明らかにされているが、長寿達成の要因に関する医学的研究は少ない³⁾。本研究の目的は、世界一長寿地域と言われる沖縄において85歳達成の医学的要因を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象地域は沖縄県那覇市の西方約100kmに位置する一離島の久米島である。島の人口は約1万人で、主な産業はさとうきびを中心とした農業である。対象者は1983～84年に久米島仲里村、具志川村にて住民検診を受けた者で、初回受診時（以下初診時）の年齢により13～14年後の1997年に85歳以上に達す

る可能性のある者を選び、その時点での悪性腫瘍、心疾患、脳卒中の既往歴を有する者、1997年までの転出者を除外した。すなわち（表1）に示すように、83年受診者の71～84歳と84年受診者の72～84歳の326人のうち、既往歴を有する7人、転出者34人、を除いた285人（男性138人、女性147人）を対象とした。転出者の平均年齢は76.5歳であり特定の年齢層が多く転出したわけではない。なお2村の検診受診率は60歳台54.4%、70歳台47.6%、80歳台20.7%であった。

1997年11月時点の転帰を生存者と死亡者に分け、死亡者は死因、死亡年月日、死亡時年齢を調査した。生存者（1997年11月時点で85歳以上である）と死亡時年齢85歳以上の者をあわせて「85歳達成群」とした。死亡時年齢84歳以下の者を「84歳以下死亡群」とした（表2）。結果は、初診時の各項目（因子）について、男女別に「85歳達成群」と「84歳以下死亡群」を比較し85歳達成に関与する

因子を選出した。統計は数量データについては検定を、質的データはカイ2乗検定を用いた。さらに両群間で差がみられた因子($p < 0.1$)について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討した。

初診時に調査した項目は理学所見、臨床検査所見、嗜好、自覚症状、家族歴などである(表3)。高血圧とは検診時の収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上の者、または問診上で高血圧の指摘(治療中も含む)を受けている者とした。飲酒量は初診時点の1週間の飲酒量をエタノール換算した量で表わした。飲酒習慣と喫煙習慣はともに初診時点のものとした。職業は主婦も含めて仕事をしている者を「職業あり」とした。自覚症状は「食欲の有無」と「最近のやせ」について調査した。家族歴では、悪性腫瘍、心疾患、脳卒中、高血圧、糖尿病の家族歴を有するものを「疾病あり」、悪性腫瘍を除いた疾病の家族歴を有するものを「動脈硬化性疾患あり」、老衰で死亡した者の家族歴を有するものを「老衰による死亡あり」とした。

C. 研究結果

調査終了時の転帰を(表2)に示す。生存群139人、死亡群146人で、死亡群のうち死亡時年齢85歳以上は77人、84歳以下は69人であった。85歳達成群は男性100人(72.5%)で、女性116人(78.9%)であり、対象者の7割以上が85歳に達した。

初診時年齢層別の85歳達成率(表3)では、71~74歳で72.6%、75~79歳で72.8%、80~84歳で86.2%で、80歳以上では85歳達成群の割合が多くなった。

死亡者について死亡時年齢層別に死因を検

討すると(表4)、84歳以下では悪性新生物、心疾患、脳血管疾患、肺炎の順で全体の順と変わらないが、85歳以上では脳血管疾患、心疾患、悪性新生物、肺炎の順で脳血管疾患が1位であった。

初診時の受診者背景を(表5)に示す。Body mass index、血清脂質(総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪)は女性で有意に高値、赤血球数、ヘモグロビンは男性で有意に高値であった。心電図異常は男性に高頻度で、飲酒・喫煙習慣、「職業あり」、家族歴に「疾病あり」は男性に高頻度であった。以上のように多くの項目で男女差がみられた。

初診時の各項目について男女別に「85歳達成群」と「84歳以下死亡群」を比較した(表6)。平均年齢は男性で0.6歳、女性で1.6歳。「85歳達成群」の方が高かった。Body mass index、収縮期および拡張期血圧、生化学や血算などの血液検査、心電図異常、「徐脈あり」の項目は男女とも両群間で差がなかった。飲酒習慣や喫煙習慣は男女とも両群間で有意差はなかったものの、女性では「85歳達成群」の方が喫煙習慣と飲酒習慣の頻度がやや多かった。職業ありの割合は男女とも「85歳達成群」の方がやや多かったが有意差はなかった。糖分の嗜好は男女とも両群間で差がなかったが、塩分の嗜好は、女性では「84歳以下死亡群」の方が塩分嗜好ありの頻度が高い傾向であった。「やせ」の自覚は男女とも両群間で差がなかったが、食欲の自覚は、女性では「84歳以下死亡群」で「食欲不振」の頻度が高い傾向であった。家族歴では男女とも両群間で差はなかった。

個々の検討で差の傾向がみられた因子、女性の「塩分の嗜好あり」と「食欲不振の自覚」

について、年齢と性を調整したロジスティック回帰分析を行った（表7）。85歳達成に關与する要因は、塩分の嗜好なしでオッズ比3.18、「食欲不振」の自覚なしでオッズ比2.82であった。

D. 考 察

本研究では年齢は71～84歳（平均76.1歳）で高齢者を対象とした。初回検診時1983年の日本人の76歳の平均余命⁹⁾は男性8.22年、女性10.09年であり、対象者の平均年齢を集団の代表として男性84.2歳（76.0+8.2）、女性86.3歳（76.2+10.1）以上生存すれば長命と考えることができる。この点で本研究の転帰を85歳達成としたのは妥当な年齢と考える。

対象者の年齢には13歳の幅があるため、初診時年齢が上がるにつれて85歳達成の確率も上昇すると考えられる。実際に（表3）に示すように初回検診時年齢81～84歳では85歳達成率は86.2%で他の年齢層に比較して高率となっている。この点に関して初診時年齢にその年齢の平均余命を加算して目標年齢とし、目標年齢を超えた群とこえない群で比較してみたが同様の結果であった（データは未提示）。

死因については死亡時年齢85歳以上群とそれ未満群に分けて検討すると、（表4）のごとく3大死因の順序は逆転していた。これは日本人の死因順位⁹⁾が、70-74歳は悪性新生物、心疾患、脳血管疾患の順で、75-84歳は悪性新生物、脳血管疾患、心疾患の順で、85-89歳は脳血管疾患、心疾患、悪性新生物の順であることと類似しており、今回の対象者の死因構造が日本全体と特に異なるものではない。

本研究の結果、脳血管疾患や虚血性心疾患

の危険因子とされる高血圧、肥満、高コレステロール血症、その他住民検診で施行される血算、心電図所見などは、85歳達成を予測する因子ではなかった。まず対象は検診受診者のうち悪性腫瘍、脳卒中、心疾患などの既往を有する者は除外しているため、いわゆる3大死因の危険因子が低い集団と考えられる。また一般に住民検診受診者は健康問題について関心が高いと考えられ、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症などを有しながらも、検診後にきちんと自己管理している可能性も考えられる。以上のように動脈硬化性疾患（脳血管疾患と心疾患）の危険因子が比較的少ないと考えられる集団で、その危険因子の關与について検討しているので有意差がなかった可能性がある。次に対象は平均年齢76.1歳の高齢者集団であり、その年齢まで至るまで疾病に罹患せず生存してきたこと自体3大死因の危険因子が少ない集団であると考えられる。すなわち71歳以上という年齢層は淘汰されてきた集団であり、このような集団では検診時所見の異常値はその後の寿命にはそれ程大きな影響を及ぼさない可能性があると考えられる。

今回の検討では、85歳達成に關与する因子は「塩分の嗜好なし」と「食欲低下の自覚なし」であった。塩分の嗜好のない人（普通または嫌い）は嗜好ある人に比べて約3.2倍85歳達成の確率が高いという結果であるが、塩分の嗜好は高血圧や胃癌に關連すると考えられるのでこの点を検討する必要がある。塩分の嗜好と悪性新生物による死亡の間には、「塩分の嗜好あり」の者は悪性新生物による死亡の割合が高い傾向（ $p < 0.1$ ）にあったが、特に胃癌が多いことはなかった（データ未提示）。塩分の嗜好と高血圧の間には關連はなかった。また塩分の嗜好は若年時からの生活習慣に密

接に関係していると考えられ、他の交配因子の存在は否定できない。沖縄の長寿要因の1つに塩分摂取量が日本本土と比較して少ないことがあげられているが、今回の結果はこれを支持するものである。

食欲不振の自覚のない人はある人の約2.8倍85歳達成の確率が高いということであるが、84歳以下死亡群の中で「食欲不振あり」の内訳を検討すると、全9人のうち3人は検診後2年以内に死亡しており死因は自殺、肝硬変、呼吸不全であった。すなわち検診の時点で食欲不振の人は何らかの内科的あるいは精神的問題を抱えている人が含まれている可能性がある。その他の6人は検診後6~9年の間に死亡しており死因は脳血管疾患、心疾患、悪性新生物、老衰であった。

長寿要因を検討した米国のFramingham study³⁾では、50歳の健康な男女を25年間追跡調査し75歳達成の因子を検討している。男女で1日喫煙量(少ない)、収縮期血圧(低い)、肺活量(多い)、男性で心拍数(低い)、女性で親が75歳以上生存などが75歳達成の要因であった。欧米では動脈硬化性疾患の危険因子が長寿を妨げる要因として強いようであるが、沖縄を含めたわが国では欧米と死因構造が異なることもあり、本研究の結果のように長寿要因も異なっていると考えられる。

E. 結 論

日本の中で長寿地域である沖縄一離島において、85歳達成の医学的要因について検討したところ、「塩分の嗜好なし」「食欲不振の自覚なし」がその因子であった。今後さらに沖縄の長寿背景要因を明らかにするためには、他の地域の同様な対象について沖縄と比較することが必要であろう。

F. 引用文献

- 1) 長寿のあしあと 沖縄県長寿の検証記録 沖縄県環境保健部 : 291-564, 1995
- 2) MG. Marmot, GD. Smith: Why are the Japanese living longer?, BMJ, 299:1547-1551, 1989
- 3) RJ. Goldberg, M. Larson, et al: Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged man and women, Arch Intern Med, 156:505-509, 1996
- 4) 第16回生命表 厚生省大臣官房統計情報部編 : 200-203
- 5) 国民衛生の動向・厚生指標 臨時増刊・第44巻第9号 : 426-427, 1997

G. 研究発表

2. 学会発表

- ① 稲福徹也, 安次富郁哉他、沖縄県離島における脳血管疾患に関する縦断コホート研究、第23回日本脳卒中学会総会、1998
- ② T. Inafuku, I. Ashitomi, et al, Effect of Body-Mass Index on Mortality of Rural People in an Island of Okinawa, Japan, International Symposium on "Aging and Health: A Global Challenge for the 21st Century, 1998
- ③ 稲福徹也, 安次富郁哉他、一般住民における検診時所見と生命予後の関係-久米島14年間の縦断的研究-、第90回沖縄県医師会医学会総会、1998
- ④ 安次富郁哉, 富村京他 : 高齢者の Successful Agingに関する研究、第8回九州農村医学会 第12回医療科学研究会、1998
- ⑤ 安次富郁哉, 稲福徹也他 : 85歳以上在宅高齢者の日常生活動作能力に関する研究、第26回民族衛生学会沖縄地方会、1998

表1 対象者

	男性	女性	合計
1997年に85歳以上 達成可能な者	154	172	326
調査開始時に既往歴あり	5	2	7
転出者	11	23	34
解析対象者	138	147	285

表2 調査終了時の転帰 n=285

		男性		女性	
生存群 n=139	A: 転帰時年齢85歳以上 n=139	54	85歳達成群 n=100 (72.5%)	85	85歳達成群 n=116 (78.9%)
死亡群 n=146	B: 死亡時年齢85歳以上 n=77	46		31	
	C: 死亡時年齢84歳以下 n=69	38	84歳以下死亡群 n=38	31	84歳以下死亡群 n=31
合計		138		147	

85歳達成群: A+B, 84歳以下死亡群: C

表3 初回の年齢層別の85歳達成率 n=285

	71~74歳 n=117	75~79歳 n=103	80~84歳 n=65	全体 n=285
85歳達成群 (%)	72.6	72.8	86.2	75.8

表4 死亡時年齢別の死因 n=137

	死亡時年齢84歳以下 n=68	死亡時年齢85歳以上 n=69	全体 n=137
悪性新生物 (%)	38.2	20.3	29.2
心疾患 (%)	22.1	21.7	21.9
脳血管疾患 (%)	14.7	26.1	20.4
肺炎 (%)	8.8	10.1	9.5
その他 (%)	16.2	21.7	20.0

表5 初回検診時の受診者背景 n=285

	男性 n=138		女性 n=147		p値
	No.	平均値または頻度	No.	平均値または頻度	
年齢, yo	138	76.0±3.7	147	76.2±3.9	n.s.
Body mass index, kg/m ²	138	21.5±2.8	142	23.8±3.5	<0.0001
収縮期血圧, mmHg	138	138.1±18.7	145	142.0±19.8	<0.1
拡張期血圧, mmHg	138	79.7±9.8	144	80.5±10.2	n.s.
高血圧 (%)	138	56.5	147	59.9	n.s.
総コレステロール, mg/dl	135	185.2±32.7	144	220.3±41.3	<0.0001
HDL-コレステロール, mg/dl	106	54.2±14.4	108	49.8±12.2	<0.05
LDL-コレステロール, mg/dl	121	136.5±33.8	129	180.4±57.5	<0.0001
中性脂肪, mg/dl	106	97.3±56.8	108	153.7±103.5	<0.0001
赤血球数, ×10 ⁴ /μ	135	440.0±45.9	143	428.2±35.6	<0.05
ヘモグロビン, g/dl	135	13.8±1.4	145	12.9±1.1	<0.0001
心電図異常あり (%)	116	37.9	124	21.0	<0.005
徐脈(60未満/min)あり (%)	133	10.5	139	6.5	n.s.
飲酒量, EtOH-ml/W	134	166±282	138	4.1±39.0	<0.0001
飲酒習慣 (%)	134	53.0	139	2.2	<0.0001
喫煙量, 本/日	134	6.3±7.9	141	1.0±3.4	<0.0001
喫煙習慣 (%)	134	47.8	141	10.6	<0.0001
職業あり (%)	134	66.4	136	44.1	<0.0005
塩分の嗜好あり (%)	135	17.8	140	18.6	n.s.
糖分の嗜好あり (%)	135	64.4	140	57.1	n.s.
「食欲不振」の自覚 (%)	107	8.4	103	10.7	n.s.
「やせ」の自覚 (%)	107	14.0	104	20.2	n.s.
家族歴に疾病あり (%)	136	28.7	144	16.7	<0.05
家族歴に動脈硬化性疾患あり (%)	136	22.1	144	13.9	<0.1
家族歴に老衰による死亡あり (%)	136	50.0	144	43.8	n.s.

表6 初回検診時の各因子と85歳達成の関連 n=285

	男性 n=138			女性 n=147		
	85歳達成群 n=100	84歳以下 死亡群 n=38	p値	85歳達成群 n=116	84歳以下 死亡群 n=31	p値
初回時の年齢, yo	76.2	75.6	n.s.	76.5	75.1	<0.1 ¶
Body mass index, kg/m ²	21.4	21.8	n.s.	23.6	24.5	n.s.
収縮期血圧, mmHg	139.1	135.5	n.s.	142.0	142.1	n.s.
拡張期血圧, mmHg	79.9	79.2	n.s.	80.4	80.9	n.s.
高血圧 (%)	58.0	52.6	n.s.	58.6	64.5	n.s.
総コレステロール, mg/dl	186.5	181.9	n.s.	219.7	222.8	n.s.
HDL-コレステロール, mg/dl	54.2	54.3	n.s.	49.6	50.3	n.s.
LDL-コレステロール, mg/dl	138.7	130.9	n.s.	181.4	176.3	n.s.
中性脂肪, mg/dl	95.1	102.5	n.s.	160.0	131.5	n.s.
赤血球数, ×10 ⁴ /μ	438.6	443.6	n.s.	427.5	430.9	n.s.
ヘマトクリット, g/dl	13.7	14.0	n.s.	12.9	12.9	n.s.
心電図異常あり (%)	36.4	42.9	n.s.	22.5	13.6	n.s.
徐脈(60未満/min)あり (%)	9.3	13.9	n.s.	7.2	3.6	n.s.
飲酒量, 1日/100ml/W	162.4	175.5	n.s.	5.2	0	n.s.
飲酒習慣 (%)	54.5	48.6	n.s.	2.8	0	n.s.
喫煙量, 本/日	6.7	5.4	n.s.	1.3	0.2	n.s.
喫煙習慣 (%)	47.5	48.6	n.s.	12.7	3.2	n.s.
職業あり (%)	68.7	60.0	n.s.	46.7	35.5	n.s.
塩分の嗜好あり (%)	15.0	25.7	n.s.	15.6	29.0	<0.1 ¶
糖分の嗜好あり (%)	65.0	62.9	n.s.	58.7	51.6	n.s.
「食欲不振」の自覚 (%)	6.3	14.3	n.s.	7.7	20.0	<0.1 ¶
「やせ」の自覚 (%)	15.2	10.7	n.s.	19.0	24.0	n.s.
家族歴に疾病あり (%)	27.0	33.3	n.s.	16.8	16.1	n.s.
家族歴に動脈硬化性疾患あり (%)	21.0	25.0	n.s.	14.2	12.9	n.s.
家族歴に老衰による死亡あり (%)	53.0	41.7	n.s.	42.5	48.4	n.s.

† :p<0.05 ¶ :p<0.1

表7 85歳達成に関与する因子 n=210

因子	調整後オッズ比	95%信頼区間	P値
塩分の嗜好なし	3.18	1.42-7.08	<0.005
「食欲なし」の自覚なし	2.82	1.04-7.52	<0.05

ロジスティック回帰モデル（年齢、性を調整）

沖縄の剖検例100例の肺内土壌粒子沈着と各種閉塞性肺病変の発生機序との関係

伊藤悦男 (琉球大学医学部病理学第一講座教授)

森岡孝満 (琉球大学医学部助手)

嘉陽清美 (琉球大学医学部教務職員)

沖縄には高齢者に閉塞性肺疾患が多く特異な疾病構造をなしている。この原因を探るため、沖縄住民の剖検例 100 例の肺組織を検索した。その結果、全例にシルト岩粒子の著明な沈着と共に肺組織の破壊や線維化、構造改変が見られた。この事実から、沖縄住民に多発する慢性肺疾患の基礎には土壌粒子の吸引による組織障害があるという事が明らかとなった。

キーワード：慢性肺疾患、塵肺症、環境、土壌、シルト

A. 研究目的

沖縄は長寿者が最も多い地域として知られており、疾病構造にも特徴がある。それは、長寿に関連する脳血管系の疾患が少ない事とは対照的に子宮癌、肺癌が日本本土の他府県に比較して多いという事実である。このうち子宮癌に関しては、本土復帰以後 10 年から 15 年間で、ほぼ本土並の状態となった⁽¹⁾。これに対して肺癌は減少する傾向を示さず、年齢別肺癌死亡率において比較すると、40 歳以上では日本本土の他府県よりも、いずれも高値を示し現在もなを増加し続けている^(4,5)。観光立県を目指す、一見良好な自然環境に恵まれているかに見える沖縄において肺癌が多発している原因の究明は、住民の健康に係わる重要な事であるだけに、早急に解決されなくてはならない課題である。

高齢者の多くが悩まされている疾患に呼

吸器系の障害が上げられるが、高齢者の多くは慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、器質化肺炎、肺線維症などの慢性の肺疾患に罹患しやすく、肺癌の発生率も本土に比較して高いことを特に考慮する必要がある。

当地では、この呼吸器障害の原因は今まで不明とされて来たが、我々はこの慢性呼吸器疾患の原因に沖縄の特殊土壌と呼ばれるジャーガル（沖縄方言：クチャ）、島尻マーヅ、国頭マーヅ^(6,7,8)に多量含まれているシルト岩の微細粒子と粘土の微細粒子が長期にわたり吸引され、肺組織を破壊している可能性を疑ってきた。そしてマウスによる実験的塵肺症の作成を試みたり⁽¹⁰⁾、沖縄住民の剖検肺組織中のシルト岩粒子の沈着量を計測したりしてきた。

この度は検索対象の剖検例を 100 例に増やし、組織学的にシルト岩粒子の沈着状況とこれと関連があると思われる肺病変を検

索し、呼吸器疾患の原因としての土壌粉末吸引の意義を検討した。

B. 研究方法

1. 琉球大学医学部附属病院で1984年から1996年までに行われた剖検例671例の内から無作為に100症例を選び、これらの肺組織について光学顕微鏡的、電子顕微鏡的に土壌粒子の沈着、および、これと関連していると思われる病変を組織学的に検索する。しかし、検索症例には通常の屋外生活経験がほとんどないと思われた15歳以下の小児例は除外した。

2. 走査電子顕微鏡による検索には、肺組織のパラフィン包埋切片をカーボンステージに載せ、脱パラフィン後、イオンコーティングを施して顕鏡した。またX線回析分析で肺組織内に沈着したシルト岩粒子や粘土粒子の検索を行った。

3. 沖縄県内の土壌（ジャーガル）を採取し、そのままの性状および蒸留水で洗浄し分画沈殿によって得た各分画について、走査電顕による粒子の大きさの測定、形態学的な観察を行い、さらにX線回析分析、原子吸光分析など物理化学的な検索をした。

C. 研究結果

1. 検索症例の臨床病理学的事項

検索剖検例の年齢は16歳から84歳で、平均は61.5歳であった。性別は男性66、女性34例であった。主病診断は悪性腫瘍が74例、腫瘍以外の病気26例であった。悪性腫瘍の中で主なものは、食道癌14例、肺癌8例、肝臓癌8例、白血病8例などが主なものであった。

組織学的検索では、全症例にシルト岩粒

子の沈着が偏光顕微鏡で確認された。沈着量は症例により異なるが、中等度以上の沈着を示すものは49%で約半数を占めた。また、一番共通していた組織反応はびまん性肺泡障害 Diffuse Alveolar Damage (DAD) で91%の症例に認められた。次いで目立つ組織所見は肺胞壁の線維化による肥厚で68%の症例に認められた。この他に多く見られた病変は肺水腫63%、肺胞上皮の肺胞内脱落61%、気管支拡張が54%、硝子膜症を示すものが53%見られた。この他では無気肺50%、肺出血43%、肺気腫34%、気管支肺炎33%などがあった。やや特異な所見としては肺胞上皮の気管支上皮化生と増殖が33%見られたことであり、中には気管支癌と区別出来ないものも含まれていた。

全体的には、肺の基本構造が破壊され、間質の肥厚と線維化、組織の改築による変形が広範で高度に進行し、正常肺といえるものが殆どなかったのは意外な結果であった。偏光顕微鏡でシルト岩粒子の局在を検索すると、沈着している部位が炭粉沈着部位と一致しており、主に胸膜下や肺門リンパ節、気管支周囲結合織等の小葉間結合織に認められたが、この他不規則に肺胞壁にも沈着していた。またこれらは大型の貪食細胞内に炭粉と共に捕捉された像を示し、これは標本作成時にコンタミネーションとして入った異物との区別に役立つ所見であった。またこれらの沈着部位に高度な線維増生を示す部分が多く見られた。

2. 走査電顕所見

肺のパラフィン包埋切片の走査電顕検索では、肺胞壁の肥厚や増生した線維組織の間に沈着しているシルト岩粒子や粘土粒子

が多量に見られた。土壌粒子の大きさにはかなり幅があり、ごく微細な 0.02~2.0 程度の粘土粒子から 5~30 ミクロンに達する大きなシルト岩粒子など混在して見られた。これらの部位では在来の組織構造は線維増生による高度な改変を示していた。

この沈着物質の X 線回析分析では Si, Al, Fe, Mg, Ti, Ca などの反応が高く、シルト岩原石と同じ反応を示していた。これらの結果は、土壌の粉末が吸引され、特にその中のシルト岩粒子が多量に肺組織内にまで侵入して沈着していることを示していた。

3. シルト岩粒子の検索

沖縄の表層土壌はジャーガル、島尻マーヅ、国頭マーヅの 3 種類からなり⁽⁴⁾、これらの成分の約 90% 近くを粘土とシルトが占め、他は少量の砂と礫からなっていることが知られている。特に本島南部に多いジャーガルには粘土が約 45%、シルト岩が約 45% が含まれ、島尻マーヅには粘土が 60% も含まれている^(6,7,8)。これらの土壌は乾燥状態では岩のような硬さを示しているが、水分を吸収しやすく、多量の水を加えると粘土状、ペースト状あるいは水に懸濁した状態とする事が出来る。これを蒸留水に懸濁させ、沈殿物採取を 4, 5 回繰り返して沈殿速度による分離を行い分画を作った。この方法により、粒の揃った土壌粒子の分画を得ることができた。この大きさは 0.02 ミクロンから数ミクロンの大きさで、不整形の石ころ状を呈している。

シルト岩の化学組成は、雲母、スメクタイトそしてクロライトおよびカオリナイトとされ、いずれも珪酸アルミニウムの化合物を多量の含んでいる⁽⁹⁾。シルト岩粒子

の X 線回析分析の結果、Si, Al, Mg, Fe, Ca が有意に高く検出され、分子式では SiO₂, Al₂O₃, MgO, Fe₂O₃, CaO などからなっていた。同じく、剖検例の肺組織を融解させ、組織濾過した後の残渣物を X 線回析で検索した結果、シルト岩粒子と同じ組成の鉱物であることが証明出来た。

D. 考 察

沖縄は四方を海で囲まれ、工業も公害もない自然環境に恵まれた観光地である。しかし、臨床家の間では、意外にも呼吸器疾患が多い事が知られており、特に高齢者では慢性気管支炎や気管支拡張症、炎症反応を伴わない肺線維症などの閉塞性肺疾患が多い⁽¹⁾。しかし、この原因は長年不明で、むしろ、この地域の特徴として的高温多湿、気道感染症の可能性の高さが原因として漠然と疑われていたに過ぎない。しかし一方、道路工事や建設業の作業員が長年仕事を続けると肺の病気になるとか、砂糖キビ農作業や畑作農業に従事する人に呼吸困難を訴える人が多いことなどが一部の住民の間で知られていたようである。外国でも農夫に肺疾患で亡くなり人が多いことは知られている⁽¹⁵⁾。沖縄は季節風が強く、その季節には土埃が増えて屋内にまで白い埃が入ってくる⁽²⁾。特にこの季節には息苦しい感じがする経験から、我々はこの土埃が呼吸器の障害を起こしている可能性を疑った。しかし、今まで日常接するこの土壌粉塵の吸引が、呼吸器に有害だという報告はなかった。

ところが、この土埃の病因性を実証する目的で行った動物実験結果では、マウスの肺に激しい急性の病変を発生させることが出来た^(10,11,12)。の結果を踏まえ、今度は沖縄

住人の剖検例を病理組織学的に検索して、シルト岩粒子や粘土粒子の沈着状況と肺組織の各種病的所見の両者との間にかなり明瞭な関連のあることが明らかとなった。即ち、慢性的な長期間の吸入により肺組織内にいわゆる PM10 程度の微粒子の沈着と固定化が起り、これが組織破壊や線維化と明らかに関連していた^(13,14)。更に重要と考えられたのは、沈着していた粒子よりも、更に微細な粒子である PM 2.5 以下の粘土粒子が、実際には沈着粒子量の数百倍から数千倍も吸引されていたであろうと推定されたことである。

走査電顕による観察では、2 μm 以下の微細粒子の沈着も同時に証明出来、組織障害に関係していることが推測された。この大きさの微細粒子はマクロファージに貪食されて細胞を破壊し、ケミカルメディエーターなどの放出による線維化など、構造改築に関与している可能性が高いといわれている。この事から考察すれば、高率に検出されたびまん性肺胞障害(DAD)や線維化の発生機序に一番関与している可能性が疑われる。

これらの変化は肺の本来の呼吸機能を低下させるのみならず、肺水腫、肺出血などの循環障害、気管支拡張症などの続発と密接に関連している。そして、ウイルス性肺炎、気管支肺炎などの肺感染症などを容易にし、増悪させる抵抗減弱部位を形成する等の基礎病変となっている事が容易に疑われた。

珪肺症は職業性塵肺症として有名で、これが独特の線維症を起こし、また肺がんの発生とも強く関連していることは明らかとなった⁽⁹⁾。しかし、この粘土やシルト岩粒

子の吸引が慢性呼吸器疾患の原因となるという知識や情報は現在に至るまで無かった故に、この危険性を住民が考慮して来なかった。特に職業的に塵埃に暴露される農業、建設工事、道路工事、水道管理設工事の従事者はもとより、一般住人の健康にとっても重大な問題だということが明らかとなったのである⁽¹⁵⁾。

事実、沖縄では臨床的には炎症反応のない肺線維症患者が多く、その肺組織生検でシルト岩粒子の沈着が組織中に確認出来た症例を多数経験している。従来職業性の激烈な塵肺症とは異なるが潜行性に発症してくる一種の塵肺症といえよう。

沖縄では環境性の PM2.5 以下の微粒子は、その主体を粘土及びシルト粒子が占めているのではないかと思われる。

E. 結 論

我々は沖縄住民による土壌粉末の吸引が呼吸器障害を起こしていることを疑い、マウスによる実験塵肺症の作成に成功した。この度、沖縄住人の剖検例 100 例の肺を検索した結果、全例にシルト岩粒子の沈着を認めた。それと共にびまん性肺胞障害(DAD)が9割の症例に見られ、線維化も68%に認められた。これらから「土壌粒子塵肺症」とも言える病変が住民の肺に生じ、種々の慢性閉塞性肺疾患の基礎病変を成している事が確認された。

沖縄住人がこの土埃の吸引が呼吸器に有害である事を知り、少しでも予防する努力をすれば更に健康で、寿命を延ばす事も期待出来る。

F. 引用文献