

表6 生化学検査値

	生存例 (n=11)	死亡例 (n=48)	p
Alb (g/dl)	3.55±0.26	3.26±0.48	**
TP (g/dl)	6.55±0.44	6.49±0.63	n.s.
T.Chol (mg/dl)	180.6±27.8	178.1±36.4	n.s.
HDL-C (mg/dl)	49.8±8.2	44.9±13.8	n.s.
TG (mg/dl)	76.6±25.6	98.4±49.8	n.s.
BS (mg/dl)	116.3±24.5	118.7±29.0	n.s.
BUN (mg/dl)	20.51±5.24	22.67±10.26	n.s.
Na (mEq/l)	144.82±1.29	140.68±4.51	***
K (mEq/l)	4.30±0.54	4.22±0.66	n.s.
Cl (mEq/l)	108.48±1.69	103.92±7.27	***

** : p<0.01 *** : p<0.001

表7 死亡率

生存期間 (月)	男性	女性	生活自立例	生活介助例	計
0~12	0 (0.0) *	21 (28.8) *	3 (13.6)	18 (25.3)	21 (22.6)
0~24	3 (15.0) **	41 (56.2) **	6 (27.3)	38 (53.5)	44 (47.3)
0~36	10 (50.0)	51 (69.9)	9 (40.9) *	52 (73.2) *	61 (65.6)
0~48	13 (65.0)	54 (74.0)	12 (54.5)	55 (77.5)	67 (72.0)
0~60	17 (85.0)	59 (80.8)	16 (72.7)	60 (84.5)	76 (81.7)
60 ~	17 (85.0)	60 (82.2)	16 (72.7)	61 (85.9)	77 (82.7)
平均	36.9±13.4 *** (n=17)	20.9±15.8 *** (n=60)	31.5±17.3 (n=16)	22.6±16.0 (n=61)	24.4±16.7 (n=77)
計	20 (100.0)	73 (100.0)	22 (100.0)	71 (100.0)	93 (100.0)

* : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001 () : %

表8 百寿者の死亡予測要因 (n=93)

項目	偏回帰係数	相対リスク	p値
生活	0.3571	1.43	0.668
年齢	0.0013	1.00	0.982
性別	-0.0093	0.99	0.982
生活の場所	-0.6887	0.50	0.293
疾患の数	0.4946	1.64	0.011*
ADL	0.0539	1.06	0.363
身体機能	-0.1645	0.85	0.172
社会生活	-0.0590	0.94	0.498
痴呆の有無	0.4934	1.64	0.590
HDSR	0.0542	1.06	0.305
収縮期血圧	-0.0109	0.99	0.379
拡張期血圧	0.0104	1.01	0.629
脈拍	0.0155	1.02	0.481

HDSR : 改訂長谷川式簡易知能評価スケール COXの重回帰型生命表 * : p<0.05

表9 百寿者の死亡予測要因 (n=59)

項目	偏回帰係数	相対リスク	p値
TP	0.244	1.27	0.500
Alb	-1.336	0.26	0.011*
BUN	0.034	1.04	0.046*
T.Chol	0.006	1.01	0.205
Na	-0.076	0.93	0.023*
HDL-C	-0.015	0.99	0.325

COXの重回帰型生命表 * : p<0.05

表10 直接死因

年齢, 性	直接死因
1) 100, 女性	心不全
2) 100, 女性	心不全
3) 103, 女性	腫瘍死 (大腸癌)
4) 100, 女性	腎不全
5) 100, 女性	心不全
6) 103, 女性	腫瘍死 (乳癌術後再発)
7) 101, 女性	虚血性肺炎
8) 105, 女性	心不全
9) 116, 女性	腫瘍死 (大腸癌, 甲状腺癌)
10) 102, 女性	敗血症
11) 100, 女性	多臓器不全

加齢による心拍変動の変化－百寿者を含めた検討

脇田 康志 (愛知医科大学第三内科学助教授)

A. 研究目的

我々は、以前から百寿者の自律神経機能を評価する目的で、心拍変動係数を用いて研究を行ってきた¹⁾。その結果、多くの百寿者において高度の自律神経機能障害が認められ、自律神経機能が保たれている例では日常生活活動も保たれ、痴呆の進行の無いものが多く、健やかな長寿の達成には自律神経機能の保持が重要な一因子であることを報告してきた。しかし、高度の自律神経機能の障害が多く認められるのも事実であり、これらの変化が加齢の過程においていつ始まり、いつ終わる(進行しなくなる)のかは明らかでなかった。

今回の研究目的は、百歳以下の各年齢層における心拍変動係数を調査し、各々の値の加齢による変化を百寿に至るまでの過程で検討することである。

B. 研究方法

20歳から29歳 13名、30歳から39歳12名、40歳から49歳8名、50歳から59歳11名、60歳から69歳7名、70歳から79歳の健常対象者計65名、および百寿者7名でホルター24時間心電図を記録した。得られた24時間の心電図RR間隔の変動を高速Fourier変換し周波数スペクトル解析をした。0.15～0.4Hzをhigh frequency(HF)、0.04～0.15Hzをlow frequency(LF)、0.003～0.04Hzをvery-low frequency(VLF)、0.003Hz以下をultra-low frequency(ULF)に分けそれぞれの周波数帯におけるパワーを算出した。またLFに対するHFの比LF/HF ratioを求めた。さらに、非周波数(fractal)解析として0.0001～0.01Hzの周波数成分に対するパワー値をそれぞれ対

数表示し、その傾きからspectral成分 β を算出した³⁾。

百寿者では日常生活活動能力(ADL)を0～27点に、また改定長谷川式痴呆検査で知能の程度を0～28点にスコア化し、ともに0点であったいわゆる寝たきり群とADL21点以上、痴呆検査で16点以上の健常群の2群に分けて検討した。

C. 研究結果

加齢による心拍変動の変化：HFは加齢とともに低下し、50歳代で平均16msに達し、以後70歳代まで変化を示さなかった。しかし、百寿者では平均26msであり、40歳代とほぼ同じ値を示した(図1)。LFも加齢とともに減少したが、その減少は70歳代まで続き、HFとは異なっていた(図2)。LF/HF比は、70歳代まで年齢による変化は見られなかったが、百寿者では1以下に低下していた(図3)。VLFも加齢とともに低下し、70～百寿者で最低値を示した(図4)。ULFは、20歳代で高値を

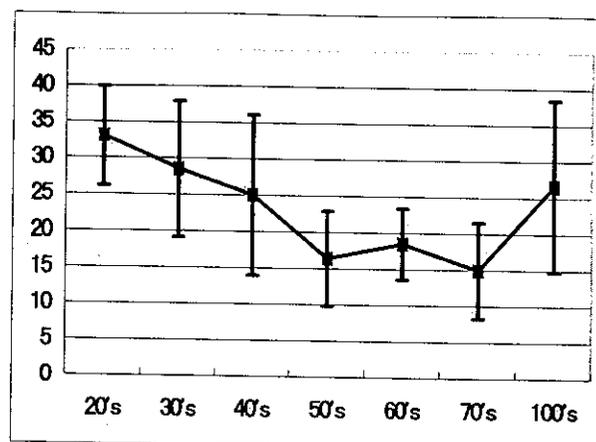


図1. 加齢によるHFの変化

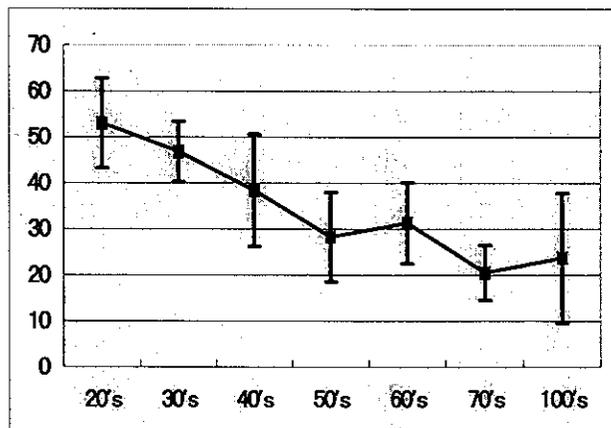


図2. 加齢によるLFの変化

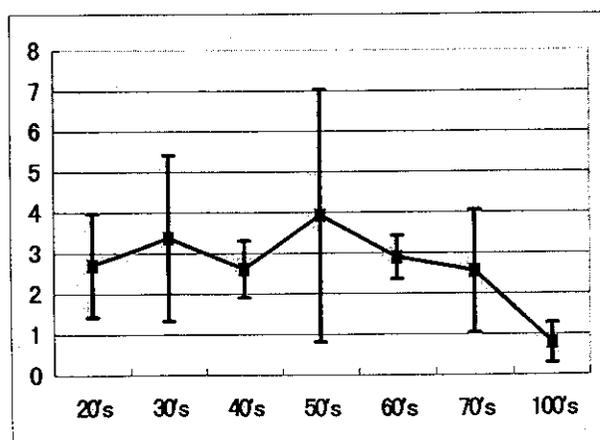


図3. 加齢によるLF/HFの変化

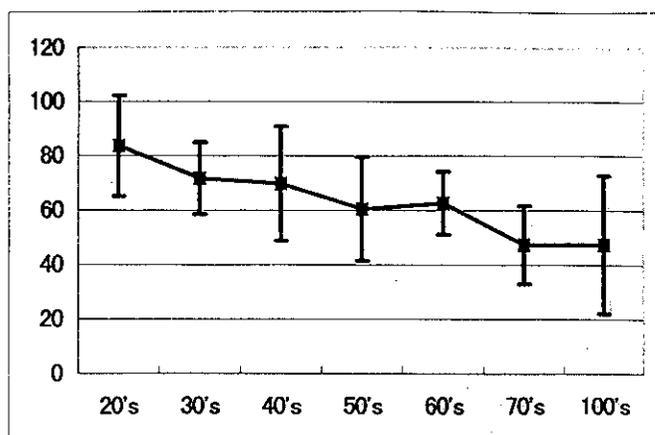


図4. 加齢によるVLFの変化

示したが、以後はほぼ横ばいであった(図5)。

一方、非線形解析による β は、20歳代では1に近い値を示したが、以後加齢とともに増大(傾きが急峻)していき、百寿者もその延長線上の値を示した(図6)。

百寿者の心拍変動の特徴：百寿者7名を寝たきりの3名と健常群の4名に分けると、LFは健常群で有意に高く、HFも高値を示す傾向にあった(図7)。またLF/HFも有意に健常群で高値を示した(図8)。VLF、ULFも健常群で高い傾向にあった(図9)。しかし、 β では差が無かった(図10)。

D. 考 察

心臓に対する自律神経機能を評価する目的で心拍変動が注目され、種々の病態におけるこの指標の変化が報告されている⁴⁾。更に、この心拍変動の減少が、種々の病態を伴った患者のみならず一般健常人においてもその生命予後と関連することも報告され注目を集めている⁵⁾。近年、高速Fourier変換を用いてこの変動をスペクトル表示し、変動周期の周波数帯別のパワー値を表現するようになり、各周波数帯がいかなる自律神経機能と関連しているか、またより予後と関連する指標は何かといった報告が為されるようになってきた。特に、極めて周期の長いVLF、ULFについては、その本質は依然不明であるが、生命予後と強く関連する可能性が示されている⁶⁾。さらに、心拍変動がフラクタル構造を示し、周波数に対するパワー値を対数表示したときの傾き β が健常人ではほぼ1を示すことも示され、自然界の多くの事象に見られるゆらぎ成分と共通していることから、注目を集めている⁷⁾。我々も、百寿者において、主にLF、HFを用いて検討しそれらが百寿者の生活の質、知能と関連し、更に彼らの生命予後とも関連することを報告してきた¹⁰⁾。

一方、この心拍変動が加齢とともに生理学的に減少することも報告されており⁷⁾、自律神

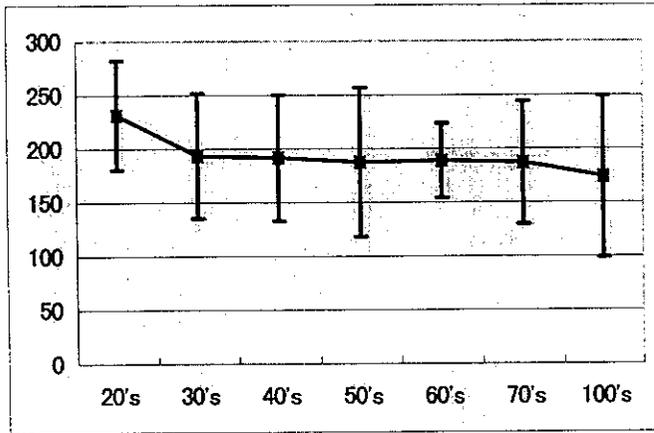


図5. 加齢によるULFの変化

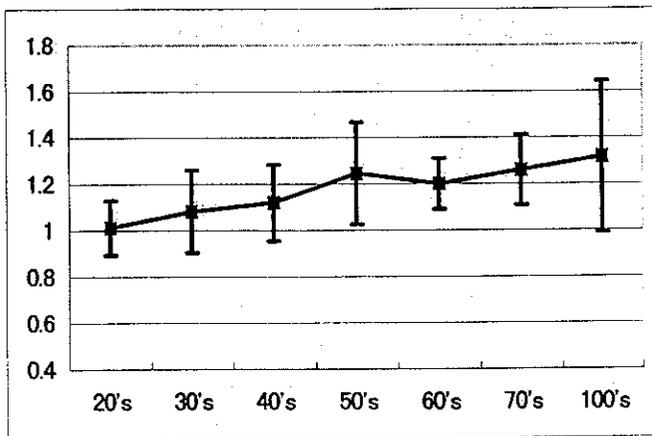


図6. 加齢によるβの変化

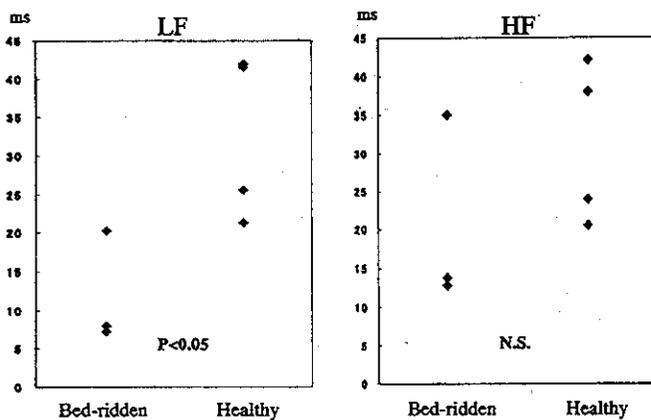


図7. 百寿者の健常群とねたきり群でのLFとHFの差.

経機能が加齢によって減衰してくると考えられている。しかし、これらの変化についての研究はせいぜい60歳代まで検討してあるのみであり、それ以上の高齢者でどう変化するのは検討がなされていない。また、近年注目されている低周波成分や非周波数成分についての報告はなく、今回の我々の研究がはじめての報告であろうと思われる。

今回の研究の結果から、HF成分は40歳代まで急速に低下し、以後ほぼ横ばいとなるが、百寿者では高値を示し、それは主に日常生活活動能力と知能が保たれている健全な百寿者においてHFが保たれていることによると思われる。LF成分も加齢とともに低下するが、その低下は70歳代まで続き、HF成分より高齢者で保たれていた。百寿者でもほぼ70歳代と同等であり、HF成分と類似の現象が観察された。LF/HFは、若年から中年にかけては変動を示さなかったが、70歳代から低下傾向を示し、百寿者では明らかに低値を示した。このことは、百寿者において、交感神経系の機能障害が強いことを示唆している可能性があると思われる。VLF成分もLF成分より緩徐なこう配ではあるが類似の年齢変化を示した。しかし、ULF成分は20歳代で高値を示した以外は加齢による変化が見られず、若年者に特有な心拍変動である可能性が示された。一方、非周波数成分であるβは百寿にいたるまではほぼ直線的に増加していた。今回は結果を示さなかったが、一部の百寿者ではその値は1.75に達しており、更にその変化は日常生活活動能力や知能に関連しておらず、他の周波数成分と異なり、純粋に年齢に強く影響されているようにみうけられた。βが、ある種の病態で変化することは報告されているが⁸⁾、その本質が何に由来しているのかは未だ明らかではない。しかし、周波数成分とは異なる機序によって発生している可能性があり、今後更に検討が必要であると思われる。

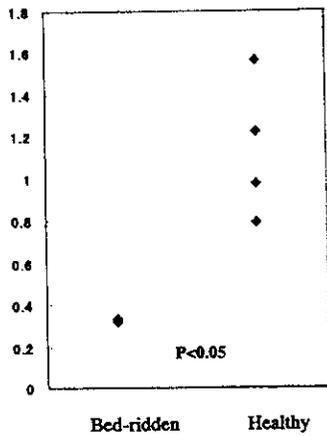


図8. 百寿者の健常群と寝たきり群でのLF/HFの差.

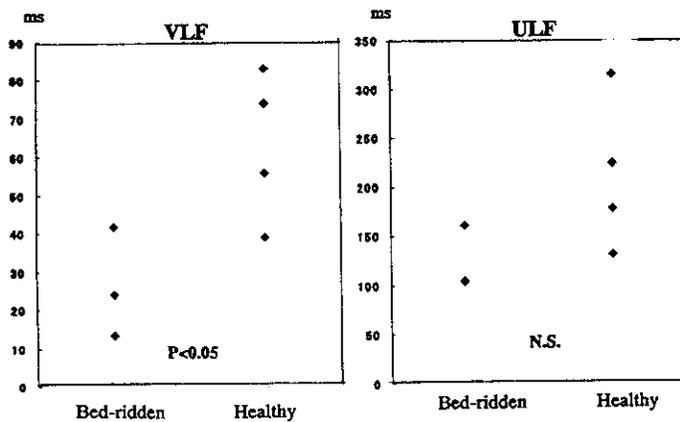


図9. 百寿者の健常群と寝たきり群でのVLF, ULFの差.

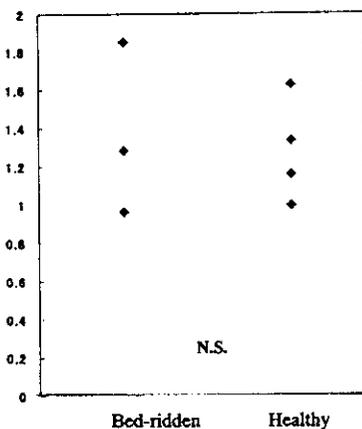


図10. 百寿者の健常群と寝たきり群での β の差.

E. 結 論

20歳から百寿に至るまでの心拍変動の変化から、周波数の高い成分(HF)ほど、加齢の課程で早期に障害され、以後変化を示さなかったが、百万寿者では例外的に高い者が存在し、それらはきわめて日常生活活動能力が高く知能が保たれている傾向にあった。周波数の低い成分では、百寿に至るまで低下していく傾向にあったが、ULFでは20歳代で高値を示したのみで、以後変化を示さなかった。一方 β は百寿者にいたるまで増加していき、その値は生活能力や知能とは関連がみられなかった。

F. 引用文献

- 1) Y.Okamoto, Y.Wakida, T.Yonemoto, K.Kanemakii, T.Iwa, T.Shiomi, T.Kobayashi. Heart rate variability in centenarians. Therapeutic Research. 15:3384-3387. 1994
- 2) Y.Wakida, Y.Okamoto, T.Iwa, T.Yonemoto, K.Kanemaki, T.Shiomi, K.Mizutani, T.Kobayashi. Arrhythmia in centenarians. PACE. 17:2217-2221. 1994
- 3) Iyengar-N; Peng-CK; Morin-R; Goldberger-AL; Lipsitz-LA. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. Am-J-Physiol. 1996; 271 (4 Pt 2): R1078-84
- 4) Nolan-J; Batin-PD; Andrews-R; Lindsay-SJ; Brooksby-P; Mullen-M; Baig-W; Flapan-AD; Cowley-A; Prescott-RJ; Neilson-JM; Fox-KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). Circulation. 1998 13; 98(15): 1510-6
- 5) Tsuji-H; Venditti-FJ Jr; Manders-ES; Evans-JC; Larson-MG; Feldman-CL; Levy-D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. Circulation. 1994; 90(2): 878-83
- 6) Bigger-JT Jr; Fleiss-JL; Steinman-RC; Rolnitzky-LM; Kleiger-RE; Rottman-JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial

infarction. *Circulation*. 1992; 85(1): 164-71

- 7) Yeragani-VK; Sobolewski-E; Kay-J; Jampala-VC; Igel-G Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc-Res*. 1997 Jul; 35(1): 35-42
- 8) Blaber-AP; Bondar-RL; Freeman-R. Coarse graining spectral analysis of HR and BP variability in patients with autonomic failure. *Am-J-Physiol*. 1996; 271(4 Pt 2): H1555-64

G. 学会発表

Y.Wakida, T.Iwa, T.Yonemoto, Y.Kato, T.Kobayashi, S.Sakata, J.Hayano. Harmonic and fractal components of heart rate variability in centenarians. *Cardiostim98*. Jun 18, 1998. Nice.

百寿者の心拍日内変動の検討

広瀬信義（慶應義塾大学医学部老年科専任講師）

百寿者のホルター心電図より心拍日内変動を解析し、概日リズムの検討を行った。百寿者では24時間周期パワーの減弱、8時間周期パワーの増強、24時間周期リズムの位相のずれが観察された。これらのことは体内時計が老化することを示す。今後どの様な因子がその老化に関与するか、生体老化にどの様な影響を及ぼすか、遺伝素因の関連についての検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

生体现象の多くは25時間周期の概日リズムを示す。コチゾルの分泌、コレステロール合成、睡眠リズムなどは概日リズムを示し加齢に伴い変化することが報告されている。

睡眠リズムは高齢者の不眠の大きな原因のひとつと考えられる。また近年薬剤の代謝にも概日リズムが存在し薬剤の投与法の検討が行われている。このように概日リズムは単なる生物現象でなく臨床医学的にも重要な現象であることが考えられる。概日リズムが加齢によりどの様な変化をするかの研究は少なく、今回我々は超高齢者である百寿者において概日リズムがどの様であるかを知る目的で心拍日内変動の検討を行った。

B. 研究方法

東京都および愛知県在住でホルター心電図検査に同意した百寿者50名を対象にした。比較対照群は慶応健康相談センター受診者のうち治療中の不整脈や明らかな脳心血管障害を有さない65才未満の50名（平均年齢 41 ± 11 才、男性24名、女性26名）とした。ホルター心電図施行時に、ADL、認知機能、睡眠パターンについても調査した。

心拍日内変動は調和解析を用いて解析した。24、12、8時間の3周期からなる余弦関数の和を最小二乗近似し各周期のパワーと位相を

比較した。各周期パワー（周期振幅の二乗の相対比）は最小二乗法のあてはまりのよさで重みづけした。ついで3つの周期パワーを変数として全対象をクラスター分析（K-mean's法）し、クラスターの発現頻度を比較した。

C. 研究結果

百寿者の内訳は男性13名、女性37名の計50名である。百寿者と対照群における24時間周期パワーは $32.7 \pm 16.0\%$ vs $45.8 \pm 17.8\%$ ($p < 0.01$)、12時間周期パワー $11.7 \pm 10.1\%$ vs $10.6 \pm 10.7\%$ 、8時間周期パワー $7.0 \pm 8.4\%$ vs $4.2 \pm 3.3\%$ で24時間周期パワーが百寿者で有意に減弱していた。

Acrophase(心拍数の低値を示す時刻)は比較対照群では夜間(23時より6時、ピークは2時)に分布したが、百寿者ではピークの時間は2時であるが全日にわたり分布した。

24、12、8時間の周期パワーを変数としてクラスター分析を行った。この結果24時間周期優位(クラスター1)、24+12時間周期優位(クラスター2)、24+8時間優位(クラスター3)、周期パワー低値型(クラスター4)、12時間周期優位(クラスター5)の5つに分類された。クラスター1は58例、2は15例、3は7例、4は13例、5は7例であった。百寿者と対照群におけるクラスターの発現頻度

を比較するとクラスター1：52vs64%、クラスター2：8vs22%、クラスター3：12vs2%、クラスター4：20vs6%、クラスター5：8vs6%であり有意に異なった ($\chi^2 = 11.4$, $p = 0.023$)

ADLとクラスターの関係について検討したが、ADLとクラスターの間に有意の関係は認めなかった。

D. 考 察

概日リズムの加齢変化を調べる目的で百寿者の心拍日内変動について検討した。心拍日内変動はホルター心電図検査により収集可能であり、採血などと比較して被験者にとり負担が少ない。

この研究により全対象の心拍日内変動は24、12、8時間周期に分類されることが示されこれらは各々サーカディアン、サーカセミディアン、ウルトラディアンに対応する。百寿者では若年群に比較して、24時間周期が減弱し、8時間周期が増加した。またクラスター分析の結果でも24時間優位パターンは百寿者では減弱していた。さらにacrophaseも若年に比較して広い範囲に分布していた。心拍日内変動は加齢に伴い24時間周期振幅の低下とacrophaseの前進傾向がおこることが報告されており、本研究とほぼ同じ結論であった。

なぜ加齢により心拍日内変動がおこるかについては、ヒト体内時計の中核は視交叉上核にあると考えられ加齢に伴い組織的、生理学的変化が報告されている。この中核の加齢変化により起こるものと考えられる。現在様々な体内時計の存在が示されており、これらの体内時計の階層性がどのようなものであるか現在研究されている。この方面に関連するものとして心拍日内変動とどのような生物現象が近似するかを調べることは興味深い。

どのような因子が心拍日内変動に関与するかを調べる目的でADLとの関係について検討したが、有意の関係はなかった。睡眠パター

ンについては昼夜逆転などの著しい睡眠障害は認めなかったが、詳細な睡眠パターンは不明であり今後の検討が必要である。栄養状態、認知機能との関係も検討したがいずれも日内変動のパターンとは関連しなかった。加齢に伴う日内変動に影響する因子の解析が今後重要と考えられる。

心拍日内変動の加齢変化がどのような影響をおよぼすかについては今のところ不明であり、現在予後との関連について調査を行っている。一般的に日内変動の加齢変化が生体の老化にどのような影響を及ぼすかということについて今後の検討が必要と考えられる。

近年遺伝子工学の進歩により体内時計に関与する遺伝子のcloningが行われている。このような生体時計の遺伝素因の検討のために様々な日内変動と遺伝子の多型性の関連を調べることは今後の課題となろう。

E. 結 論

百寿者の心拍日内変動より概日リズムを抽出し、若年対照群と比較した。百寿者では24時間周期パワーの低下が観察された。この現象にどのような因子が関与するか、どのような影響を生体老化に及ぼすかは今後の検討が必要である。さらに様々な日内変動の階層性を検討すること、日内変動におよぼす遺伝因子の影響についても今後の課題となろう。

研究協力者

清水健一郎 (商工中金健康管理センター)、新井康通、山村憲、海老原良典、高山美智代 (以上慶應義塾大学医学部老年科)、脇田康志、米本貴行 (以上愛知医科大学第三内科)、武田純枝、野路宏安 (慶應義塾大学病院食養管理室)

F. 研究報告

1. 論文発表

- ① 広瀬信義、新井康通、山村憲、他：百寿者

の研究、日本老年医学会雑誌麻酔学会誌。
1；1-12、1998

- ② 広瀬信義、海老原良典、小蘭康範、他：百寿者の多面的検討—身体的および社会学的アプローチ、慶應医学。75；189-199、1998
- ③ 武田純枝、野路宏安、広瀬信義、他：超高齢者の食事摂取と年代による変化、日老医誌。35；548-558、1998
- ④ 清水健一郎、広瀬信義、長谷川浩、他：百寿者の心拍概日変動、日老医誌。75；637-642、1998

沖縄百寿者の代謝系ホルモンとADLの変動に関する追跡研究

鈴木 信¹⁾、野崎 宏幸¹⁾、稲福 徹也²⁾、
秋坂 真史¹⁾、瑞慶覧涼子²⁾、小倉 正己¹⁾

1) 琉球大学医学部附属沖縄・アジア医学研究センター

2) 琉球大学医学部附属病院地域医療部

1997年沖縄県在中の百寿者71人と70歳老人36人のT₃、T₄、TSHを測定し、ADLと比較した。T₃、T₄は成人に比して70歳老人で低下傾向、百寿者では著明に低下していた。TSHは百寿者で有意に高値であった。ADLは身体的、認知、感覚器ともにT₃と相関したがTSHとは相関しなかった。TSH-甲状腺系はLH-エストロジオール系、LH-テストステロン系に比して生理的老化への関与が低いと思われたが、T₃は身体的老化、老衰の指標になると考えられる。一方TSHは高齢者の甲状腺機能のスクリーニングの段階で有用と考えられた。

キーワード：百寿者、T₃、TSH、ADL、トリヨードサイロニン

A. 研究目的

1998年日本の百歳老人数は10,158人となり21世紀を待たず予想より早く10,000人を超えた。1960年は144人であったから過去37年の間に70.5倍となったのである。しかもその大半が寝たきりや痴呆で代表される虚弱要介護老人となった。それは沖縄でも1976年にわずか6.2%であった施設百歳老人が1997年には52.1%になったことでもわかる。

現在の百歳老人の中にもかつてのような矍鑠百寿者、活動性の高い百寿者もいる。彼らは一種の長寿エリートかもしれない。しかし一方では多くの老人が虚弱状態のままでも十分な介護によって百歳を迎えることが出来るようになったのである。確かに一世紀を生き抜いたということはめでたい現象には違いない。しかし不健康で単に長生きをして周囲に迷惑を及ぼしているのであれば長寿を祝うことにはならない。長寿現象の目標は病的状態を長らえさせるためのものではない。健康長寿を

目指す研究の対象となる百歳老人にはその健康状態や生活パターンによってADLの程度が個々まちまちである人々が含まれている。

ところで百歳老人が多くなったとはいえ現在でも百寿は加齢の究極の状態には違いない。そこで健康百寿者の研究は人間の加齢、老化の自然経過と終末を探るためにもっとも良い対象と思われる。百寿者は内部環境の維持によって健康で百歳まで命を長らえることが出来たと考えると、内部環境をコントロールしている神経、内分泌、免疫系の状態を探ることが重要であろう。

殊に内分泌系の中核である視床下部、脳下垂体と末梢臓器との連携したホルモン環境を知ることが肝要である。今回はFSH、LHとエストロジオール、テストステロン及びDHEAについて調べたが、今回はTSHと甲状腺ホルモン及びそれらの制御とfeedback状況についてみることにした。

B. 研究方法

対象は1997年の沖縄本島在住の百寿者71人男15人女56人で、居宅者35人施設収容者36人である。居住地を訪問して肘静脈より採血しTSH、 T_3 、 T_4 を測定し、同時に理学所見やADLの記録、心電図、生化学、血液学検査等を行った。採血は可及的に安静空腹時としたが絶対安静の励行を強いることは出来ないが、おおよそ安静の状態の採血となった。

検体を琉大に持ち帰って可及的迅速に血漿を分離し、マイナス80度に冷凍保存し、百寿検診終了時点でまとめてSRLに空輸して測定を依頼した。測定はRIA固相法によった。

尚採血を含め調査に関しては充分の説明を行い県生活福祉部長寿対策室の了解を得た上、本人ならびに家族に同意を得て行った。統計検定は2項間では χ^2 またはANOVA検定を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

C. 研究結果

百寿者の T_3 の平均値は $0.7 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$ 最高 1.0 ng/ml で、70歳対照の $1.1 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ 、成人の標準値の $0.8 \sim 1.8 \text{ ng/ml}$ に比べて低かった。異常高値は一例もなかった。男性は $0.8 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ 、女性は $0.7 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$ であり男女間に有意差はなかった(図1)。

百寿者の T_4 の平均値は $7.4 \pm 1.6 \mu\text{g/dl}$ で T_3 と同様70歳対照の $8.5 \pm 1.5 \mu\text{g/dl}$ 、成人の標準値 $4.6 \sim 12.6 \mu\text{g/dl}$ に比して有意に低かった。なお男性は $7.2 \pm 1.7 \mu\text{g/dl}$ 、女性は $7.5 \pm 1.6 \mu\text{g/dl}$ であり、男女差はなかった(図2)。

TSHの平均値は $2.6 \pm 1.9 \mu\text{U/ml}$ で70歳対照の $1.5 \pm 0.7 \mu\text{U/ml}$ 成人の標準値の $0.4 \sim 3.5 \mu\text{U/ml}$ に比して有意に高かった。大半は正常値にあったが、異常高値は11例15.5%、異常低値は2例2.8%であった。なお男性は $2.5 \pm 1.4 \mu\text{U/ml}$ 、女性は $2.6 \pm 2.0 \mu\text{U/ml}$ で、男女差はなかった(図3)。

以上のデータから T_3 とTSHの高低を利用して百寿者の6分割のグループ分けを行った。

T_3 は成人の正常下限の 0.75 ng/ml をカットラインとし、正常群と低値群に分けた。異常高値例はなかった。TSHは健康成人の平均値3.5以下0.34以上をもって正常群と高値群、低値群に三分した。6分割群は次の通りである。即ち T_3 正常TSH高値をI群、 T_3 正常 TSH正常をII群、 T_3 正常TSH低値をIII群、 T_3 低値TSH高値をIV群、 T_3 低値TSH正常をV群、 T_3 低値TSH低値をVI群とした。その結果I群は6例6.5% II群は24例38.8%、III群は0例、IV群は5例7.0%、V群は34例47.9%、VI群は2例2.8%になった(図4)。

一方百寿者を井上法によってADLを調べ、11項目の総計値と身体的ADL、認知能力、感覚器能力別に平均値を求めた。その結果総ADLの平均値は55点満点で 31.4 ± 13.7 であった。70歳対照群としては36人(男19人、女17人)で満点に近い者のみを選んだ。カテゴリー一別百寿者のADLについて見ると5点満点で身体的ADLは平均 2.7 ± 1.4 で男性 3.5 ± 1.5 、女性 2.5 ± 1.4 で女性に低下が見られた。認知能力について見ると平均 3.3 ± 1.4 で男性 4.1 ± 1.1 、女性 3.1 ± 1.3 で女性で低かった。感覚器能力は平均 2.8 ± 1.0 で男性 3.2 ± 0.9 、女性 2.7 ± 1.0 で、男女間に有意差はなかった。

次に百寿者のADLを六群別に求めてみた。身体的ADLはI群 4.0 ± 1.0 、II群 3.4 ± 1.5 、IV群 2.7 ± 1.2 で T_3 正常群ではTSHが上がるほどADLが低下するが、有意差はなかった。またV群 2.0 ± 1.2 、VI群 3.1 ± 0.3 でADLはTSHの値とは無関係で T_3 の低いV群でI群に比して明らかに低かった(図5)。

この傾向は認知能力についても全く同じ傾向が認められた。即ちI群 4.1 ± 0.9 、II群 3.6 ± 1.4 、IV群 3.2 ± 1.4 、V群で 2.9 ± 1.3 、VI群 4.3 ± 0.4 であった(図6)。

感覚器能力でも同様で、I群 3.4 ± 1.3 、II群 3.0 ± 1.0 、IV群 2.8 ± 1.2 でV群 2.5 ± 0.9 、VI群 4.3 ± 0.4 であった(図7)。

D. 考 察

高齢者の甲状腺機能の評価は議論のあるところであるが、加齢とともに低下するとも報告されている¹⁾。一方分布が幅広いだけで、必ずしも低下しないと云う文献もある²⁾。概して女性では甲状腺機能が妊娠とともに低下して、さらに更年期になると一段と低下が現れると云われている。しかし我々の百歳及び70歳老人のデータをみると、甲状腺機能は男女ともに70歳老人でも低下傾向がみられるが男女差はなく、更年期だけにはっきりした変向点があるとは云えなからう。Mariothi S等は80歳までは甲状腺機能がよく保存されているが、超高齢で著明低下となると述べている³⁾ように、70歳代と100歳代を比較すると、加齢にともなって次第に低下する甲状腺機能は高齢期では後期になるほど一層著明になってくる事が分かる。

甲状腺ホルモン分泌が低下するとfeedback機構が働いて、下垂体機能が亢進して甲状腺刺激ホルモンのレベルが高くなるが、一般に甲状腺ホルモンの分泌が充分であれば、通常脳下垂体の機能が特に亢進することはない。従って甲状腺機能のスクリーニングにはTSHを最初に測るべきであるという論文が多い⁴⁾。

甲状腺と脳下垂体がともに正常に作動しているのは第II群で百歳者でも24人38.8%を占めた。V群が最も多く34人47.9%を占めたが、V群のような T_3 が低くTSHが正常な例は甲状腺機能が低下しているがfeedback機構が充分作動していない群である。しかしfeedback機構が弱いのか、反応遅延なのかは不明であるが、follow upをすればTSHが上がってくる可能性があると考えられる。この結果のみで脳下垂体の機能低下と考えるのは早計であろう。この中には、prostate thyroid axisの作動の影響をも考えねばならないケースもあるであろう⁵⁾。

Sawin STらはフラミンガム、スタディーでオリジナルコホートの60歳老人で、TSHを調

べ $10 \mu\text{U/ml}$ 以上が4.4% (女性5.9%、男性2.3%)であり、その中で39%が T_4 が低かったが残りの大半は正常の中間値であったと述べている。一方TSH $5-10 \mu\text{U}$ が5.9%にみられ、その中で12.7%が T_4 が低かったという⁶⁾。我々の百歳群では $10 \mu\text{U/ml}$ 以上は1例のみであったが、本例は T_3 が低下していて、甲状腺機能が明らかに低下していた。しかし $5-10 \mu\text{U/ml}$ は7人であったが、それらの内 T_3 が低く甲状腺機能が低下していたのは3人42.9%であった。ところでTSHの $3.5 \mu\text{U}$ をカットラインに採ると、I群とIV群を合わせた11人の中の10人の下垂体機能亢進者である。その中のIV群の4人40%が甲状腺機能低下であった。従って百歳者ではTSHの上昇群に甲状腺機能低下が一層多くみられたことになる。従ってTSHが超高齢では甲状腺機能のマーカーとしてより有用に思われた。

甲状腺機能が低下してfeedbackが充分作動しているIV群は少なからずあった。甲状腺ホルモンが充分であるのに下垂体機能が亢進しているのも同程度にあった。これらはTSHの高い第I群該当する。これらは甲状腺機能低下の準備状態であるのかもしれないが、一方前立腺起源のTSHを測っている可能性もある⁵⁾。更に脳下垂体の一次的原因によるものかもしれない。これらのもつ意味は単純ではなさそうである。

甲状腺機能正常で脳下垂体ホルモンの低下した第III群は一例も無かった。甲状腺も脳下垂体も共に機能が低下したのは第VI群に相当するものであり、ホルモン系の枯渇が想定される。この群は2人であった。その内1人は1年後に死亡したが、調査時点ではADLが比較的保存されていて、認知能力も中等度であった。これが全身的疲弊状態即ち死の切迫を表しているとは考え難かったが、2例なので偶然性の域をでていない。

甲状腺ホルモンは基礎代謝をコントロールしているの、人の身体的活動性との関連性

が強い。そこでADLと下垂体甲状腺系との関連性をみたところ、Ⅱ群とⅤ群との間に身体的ADLも認知能力も共に有意差があつて、甲状腺機能が身体活動、認知活動に明らかに影響しているが、Ⅰ群Ⅱ群間、ⅣⅤⅥ間に明らかな差がみられず、下垂体機能とADLの関連性は無いと思われた。殊にⅥ群に関しては甲状腺下垂体アクシスの機能低下がホルモン系の枯渇を必ずしも意味しているようには思われなかった。従つて甲状腺には老化の影響が考えられるが、甲状腺下垂体系ホルモンのみでは生理的老化の指標には成り得ないと思われた。

これらの現象はFSH、LHとエストラジオールないしテストステロンやDHEAとの関係にも当てはまると考え、男性ではLHとテストステロン、女性ではLHとエストラジオールについて甲状腺下垂体と同様に四分割してADLとの関連性を調べ以前に報告した⁷⁾が、末梢臓器も脳下垂体も共に正常作動をしている群から、feedback機構の正常に作動する末梢機能低下で下垂体が作動する群へ、やがてfeedbackも作動しない末梢・下垂体ともに疲弊する群へと進行するものと考えられ、加藤等の報告にみられるように、これら性ホルモンの動向がむしろ生理的老化の指標と成るように思われた⁸⁾。この点TSHとT₃のセットは初期老化への指標とはならないが、T₃は身体的老化、老衰の指標になると考えられる。一方TSHは高齢者の甲状腺機能のスクリーニングの段階で有用であると思われた。

E. 結 論

- 1) 1997年沖縄県在中の百寿者71人(男15人女56人)と70歳老人36人(男19人女17人)のT₃、T₄、TSHを測定し、ADL(身体的、認知、感覚器)と比較した。T₃、T₄は成人に比して70歳老人で低下傾向、百寿者では著明に低下していた。TSHは百寿者で有意に高値であった。
- 2) 百寿者をT₃とTSHの高低によって6分割した

即ちⅠ群(T₃高、TSH正)Ⅱ群(T₃正TSH正)Ⅲ群(T₃正TSH低)Ⅳ群(T₃低TSH高)Ⅴ群(T₃低TSH正)Ⅵ群(T₃低TSH低)である。

- 3) ADLは身体的認知、感覚器ともにⅠ、Ⅱ群に比しⅣ、Ⅴ、Ⅵ群で低くT₃はADLと相関した。Ⅲ群は0例であった。Ⅵ群は2例しかなかった。
- 4) TSHの高低はADLと相関がなかった。
- 5) 以上からTSH-甲状腺系はLH-エストラジオール系、LH-テストステロン系に比して生理的老化への関与が低いと思われたがT₃は身体的老化、老衰の指標になると考えられる。一方TSHは高齢者の甲状腺機能のスクリーニングの段階で有用と考えられた。

文 献

- 1) Jankowska-H;Endokrynolpol. 44(2):117-27,1993
- 2) Runnels-BL,Garry-PJ,Hunt-WC,Standefer-JC;J-Gerontol. 46(1):B39-44,1991
- 3) Mariotti-S,Barbesino-G,Caturegli-P,Bartalena-L,Sansoni-P,Fagnoni-F,Monti-D,Fagioli-U,Franceschi-C,Pinchera-A;J-Clin-Endocrinol-Metab.77(5):1130-4,1993
- 4) Sawin-CT,Galler-A,Kaplan-MM,Bacharach-P,Wilson-PW,Hershman-JM;Arch-Intern-Med.151(1):165-8,1991
- 5) Mani-Maran-RR, Subramanian-S, Rajendiran-G, Sunil-N Archunan-G, Arunakaran-J;Prostate36(1):8-13,1998
- 6) Sawin-CT,Castelli-WP,Hershman-JM,McNamara-P,Bacharach-P;Arch-Intern-Med.145(8):1386-8,1985
- 7) 鈴木 信;日本の百寿者.内分泌系202-208.中山書店,1997
- 8) 加藤堅一ほか;男子下垂体-性腺系機能.日本医会誌21:219,1970

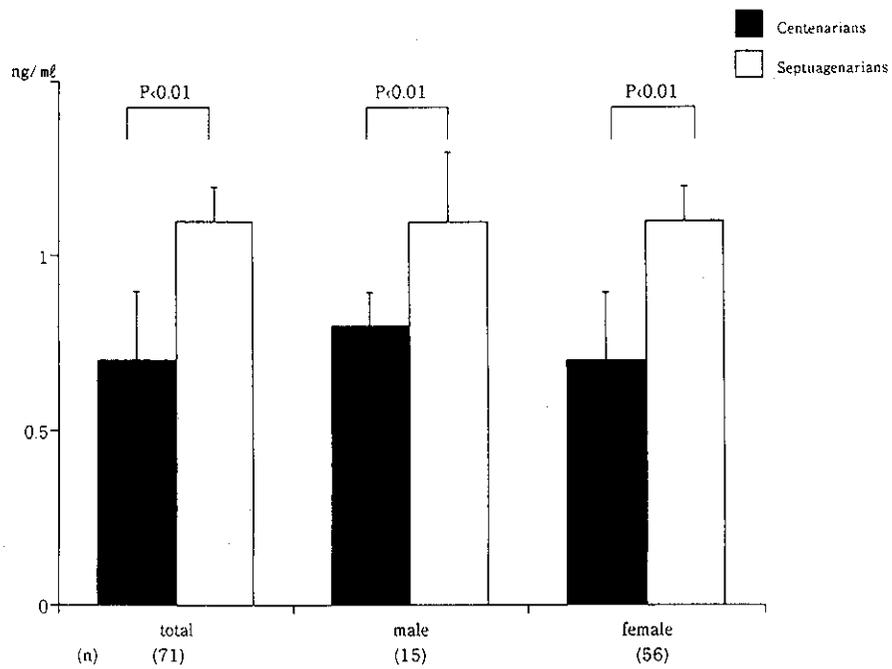


Fig. 1 Triiodothyronine Level of Centenarians

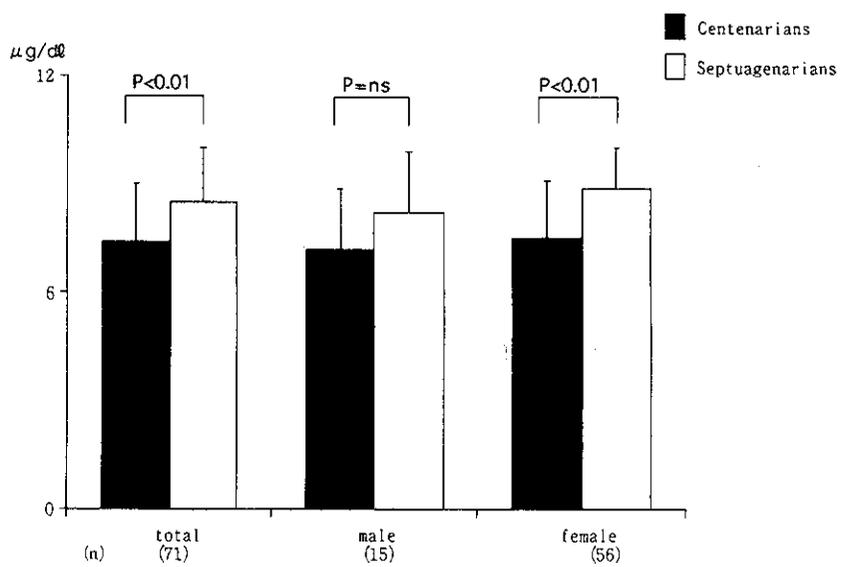


Fig. 2 Thyroxin Level of Centenarians

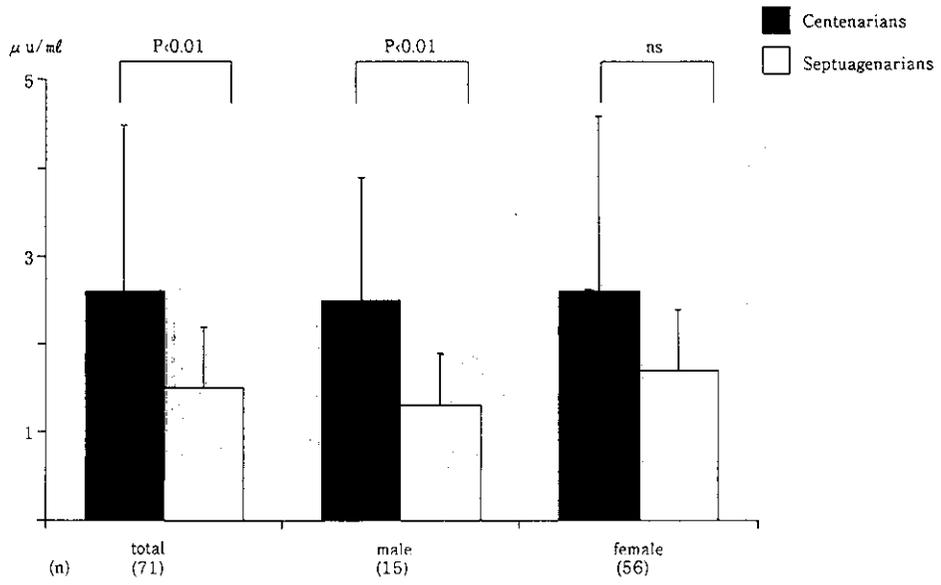


Fig. 3 Thyroid Stimulating Hormon of Centenarians

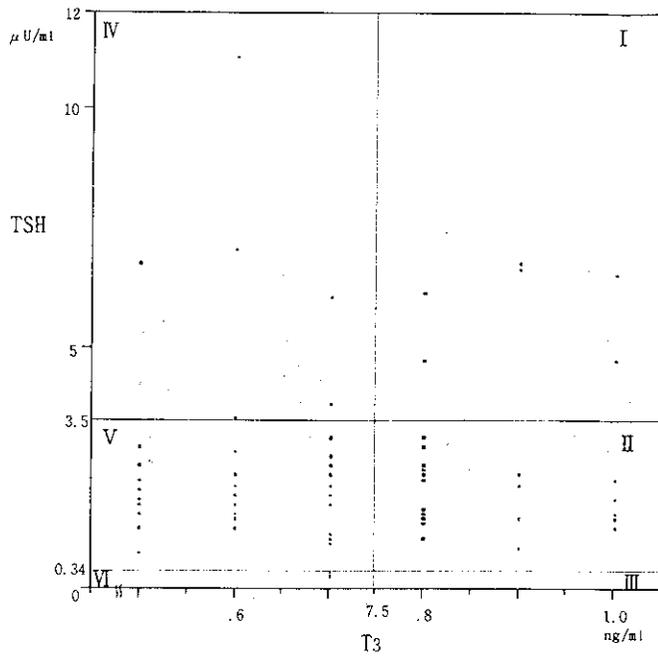


Fig. 4 Hextiles of Centenarians by Levels of T₃ and TSH

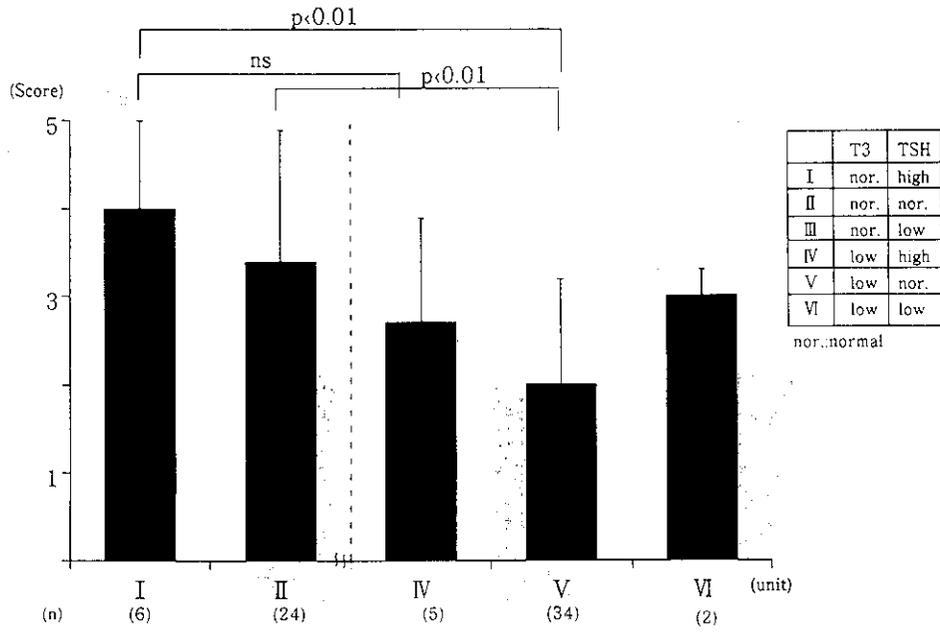


Fig. 5 Physical ADL in Centenarian's Hextiles by TSH and T₃

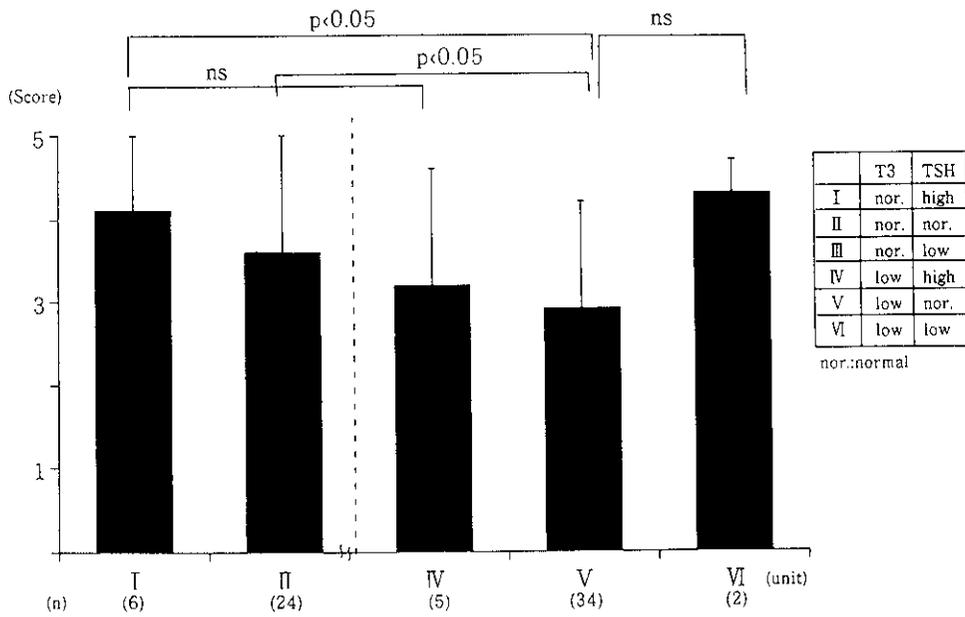


Fig. 6 Cognitive Ability of Centenarian's Hextiles by TSH and T₃

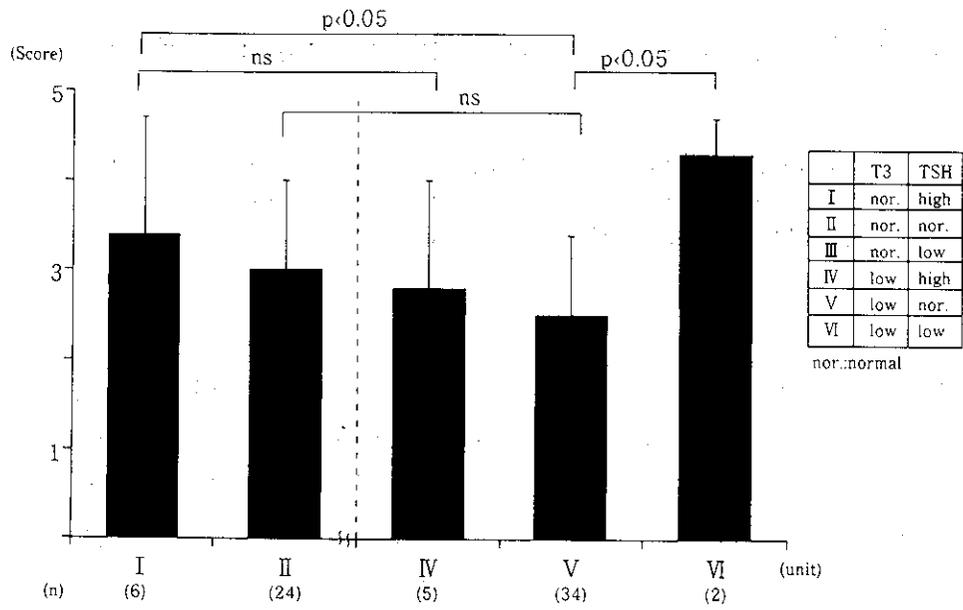


Fig. 7 Audiovisual Ability in Centenarian's Hextiles by TSH and T₃

百寿者の脳における argyrophilic grain の検討

吉田眞理 (愛知医科大学加齢医科学研究所助手)
橋詰良夫 (愛知医科大学加齢医科学研究所教授)
稲垣俊明 (名古屋市厚生院診療科部長)

百寿者の脳における argyrophilic grain の出現について神経病理学的検討を行った。19例中2例についてGallyas染色で顆粒状、免疫組織学的にTau陽性の argyrophilic grainの出現を認めた。1例はアルツハイマー型老年痴呆に合併して認められたものであるが、他の1例は痴呆を説明できる従来から知られている神経変性疾患としての神経病理所見が認められず、非アルツハイマー型老年痴呆として今後注目されるべき argyrophilic grain dementiaの症例と考えられた。

A. 研究目的

嗜銀性顆粒痴呆 (argyrophilic grain dementia, AGD) は1987年にBraak & Braakにより、おもに大脳辺縁系領域の灰白質のニューロピルに嗜銀性の顆粒状構造物 (argyrophilic grain) と白質にオリゴデンドログリア由来のcoiled bodyの出現を特徴として報告された概念である¹⁾。AGDはアルツハイマー病や進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症などの神経変性疾患に合併してみられることもあり、本疾患の疾患単位としての独立性には種々の議論があるが、池田らは臨床的に痴呆が確認され、大脳辺縁系に高度の argyrophilic grainの出現が主要病理所見である3症例を報告し、注目されてきている²⁾。今回我々は百寿者の脳における argyrophilic grainの検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

名古屋市厚生院で病理解剖された百寿者19例の脳について肉眼所見を検討後、前頭葉中心前回、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核、視床、海馬、中脳、橋、延髄、小脳虫部、小

脳半球、頸髄、胸髄、腰髄、仙髄の各部位について、H. E, Kluver-Barrera, Bodian, Holzer Gallyas-Braak染色を行い、免疫組織学的にはTau, Ubiquitin, Neurofilament, GFAPの抗体をもちいて argyrophilic grainの出現の有無について検討を行った。

C. 研究結果

Gallyas-Braak染色で argyrophilic grainは2例において認められた。1例は102歳の女性で死亡1年前から臨床的に痴呆が指摘されている。脳重量は960g。肉眼的には海馬の萎縮を認め、小脳上面には小梗塞を認めた。組織学的には老人斑はごくわずかであり、Alzheimer病とする所見は認められなかった。また大脳半球の白質にはBinswanger型血管性痴呆とする所見を認めなかった。Gallyas-Braak法では海馬から嗅内野皮質にかけてと、扁桃核に argyrophilic grainの出現を認めた(図1)。grainはTau, Ubiquitinに陽性であり、よく観察するとBodian染色でも確認出来た。側頭葉白質にはHolzer染色で著明な線維性グリオシスを認め(図2), Gallyas

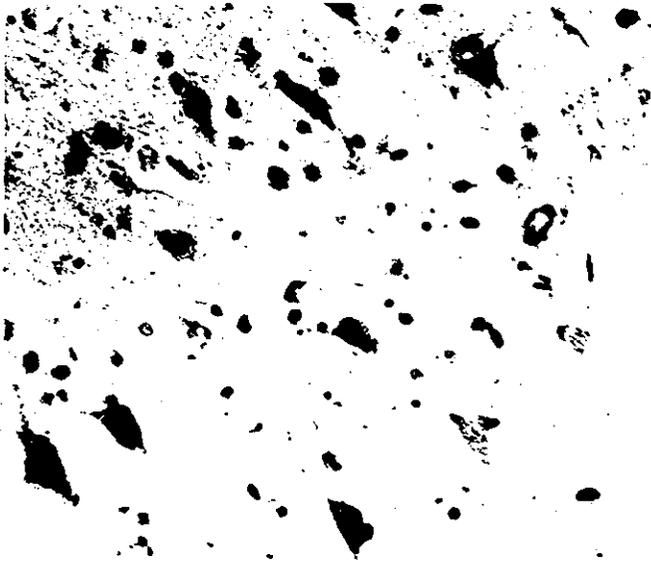


図1 ; 側頭葉皮質のargyrophilic grain。
Gallyas-Braak 染色 x50



図2 ; 側頭葉白質の線維性グリオシス。
Holzer染色 x3



図3 ; 側頭葉白質のcoiled body。
Gallyas-Braak 染色 x100

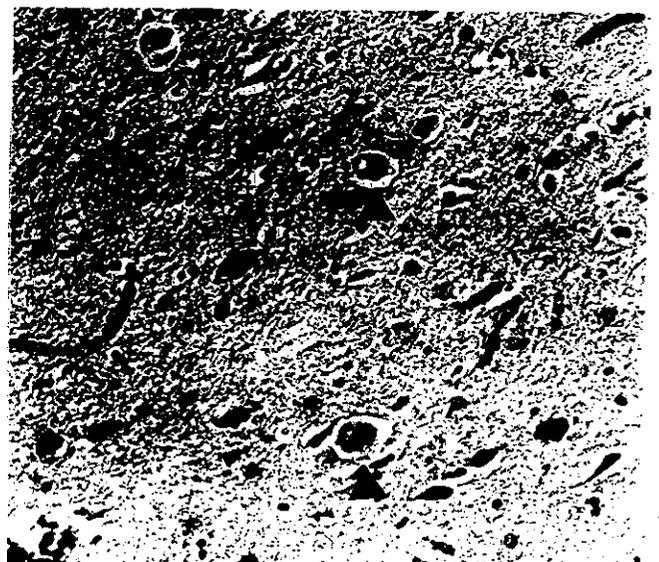


図4 ; 側頭葉皮質のBallooned neuron。
H.E 染色 x50

-Braak法ではoligodendroglia にcoiled bodyを認めた(図3)。また扁桃核、側頭葉内側皮質の神経細胞には胞体が風船状に腫大し、phosphorylated-Neurofilamentが陽性のBallooned neuronの出現を認めた(図4)。他の1例は101歳の女性で約6年前から痴呆が認められた患者であり、病理組織学的には皮質に多数の老人斑とアルツハイマー神経

原線維変化の出現を認め、Alzheimer型老年痴呆の所見を示したもので、嗅内野皮質に僅かにargyrophilic grainを認めた。

D. 考 察

我々は前年度までに百寿者の脳の神経病理所見を検討し、その主な病理所見について報告してきた。今年度は非アルツハイマー型痴呆の一つのタイプとして従来あまり知られて

いない argyrophilic grain dementia について検討を行った。百寿者における Argyrophilic grain dementia の病理組織学的特徴は、grain の出現以外に側頭葉皮質下白質の線維性グリオシスと oligodendroglia の coiled body の出現、皮質神経細胞の Ballooned neuron であった。このような所見は従来から知られている痴呆をきたす他の疾患、例えばアルツハイマー病、Pick 病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症のいずれとも異なった特徴を有しており特徴的なものである。今回 argyrophilic grain が出現した 1 例はアルツハイマー型老年痴呆例に合併したものであったが、他の 1 例は臨床的には痴呆が認められたにもかかわらず、従来から知られている痴呆を説明できる病変を認めず、その原因として argyrophilic grain の出現が重要な意義をもつものと考えられた。Argyrophilic grain dementia は比較的新しい疾患概念であり本邦ではまだ十分には臨床病理学的検索が行われていないが、池田らが指摘するように既存の痴呆疾患にあてはまらない痴呆症例の中には詳細な検索を行うことによって本症の病理所見が認められる例が存在する可能性が有る。まだ本症は臨床診断できるほどその病態は明らかではない点が多いが、今後注意深い観察によりその臨床症状の特徴が明らかにされるものと考えられる。今回の我々の検索でも百寿者においても argyrophilic grain dementia と考えられる症例を見つけ出す事ができ、本症については今後多くの研究者が注目し、さらに詳細な検討を加えて行く必要があると考えられる。

E. 結 論

非アルツハイマー型痴呆として Pick 病、Lewy 小体病、皮質基底核変性症、痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症など多数のまだ十分その原因が解明されず治療方法もない神経変性疾

患が存在し、精力的な研究が進められている。今回我々が検討を行った argyrophilic grain dementia もまたその一つとして今後注目されるべき痴呆性神経疾患である。現在のところ本症は臨床診断は難しいと考えられるので、原因不明の痴呆例では脳の詳細な神経病理学的検索を行い argyrophilic grain dementia について検索を行ってゆくことが極めて重要と考えられる。

F. 参考文献

1. Braak H, Braak E: Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 76:124-127, 1987.
2. 池田研二、秋山治彦、新井哲明ほか: Argyrophilic Grain Dementia (Braak) 3 症例の臨床病理学的検討。 *神経進歩* 42:855-865, 1998.

G. 研究報告

1. 橋詰良夫、吉田真理、汪寅ほか: 病理剖検所見、中枢神経。田内久編集、日本の百寿者 - 生命の医学的究極像を探る -。中山書店 p242-252, 1997.
2. Yin Wang, Hashizume Y, Yoshida M et al: Pathological changes of the spinal cord in centenarians. *Pathology International* 49:118-124, 1999.