

II-3, 認知機能およびADLとの関連

研究協力者 (財)東京都老人総合研究所心理学部門 稲垣宏樹, 増井幸恵

分担研究者 (財)東京都老人総合研究所心理学部門 権藤恭之

主任研究者 慶應義塾大学医学部老年内科 広瀬信義

本報告では、100歳高齢者の①認知機能の状態と特徴、②痴呆の発症率の推定、③認知機能とADLとの関連、の3点について検討を行った。東京23区内在住100歳以上高齢者183名について郵送および面接調査を行い、MMSEおよびNMスケールを用いて評価を行った。その結果、①100歳高齢者の認知機能の特徴として、記憶機能が低下した者が多く、日常生活レベルでの実行機能は比較的維持している者が多いことが示された。しかし、中には、廃用性の変化を示している能力があることが予想された。②痴呆の発症率に関してMMSEおよびNMスケールによる推定では、72.1~78.1%であった。先行研究との比較でこの数値はある程度妥当なものと考えられた。③認知機能とADLには非常に強い相関が認められたが、視・聴力との関連は示されなかった。100歳高齢者の認知機能の状態は、加齢の影響のみならず、身体機能や生活環境、それに随伴する活動性の制限やADLの変化など様々な要因の影響を受けて形成された結果であると考えられた。

キーワード: MMSE, NMスケール, ADLと相関, 痴呆, 性差

A. 研究目的

認知機能に対する加齢の影響に関して、一般的に知られているものに結晶性知能と流動性知能に対する加齢効果の違いが挙げられる¹⁾。蓄えられた経験や知識に基づく結晶性知能は加齢の影響を受けにくく高齢になっても保たれる一方、新しい学習や新しい環境へ適応するための問題解決能力によって特徴付けられる流動性知能は歳を経るにしたがって低下していくと言われている^{2), 3)}。この知見は、後期高齢期までの対象者によって見出されたものであるが、超高齢期には、結晶性知能においても加齢にともなう低下が示されるという結果が報告されている。

Holtbergら(1994)⁴⁾は、痴呆がないと判断された100歳高齢者の認知機能に関して、痴呆の簡易評価尺度であるMini-Mental State Examination(Folstein et al., 1974;以下, MMSE)⁵⁾を用いて、60歳, 80歳のコホートとの比較を行っている。その結果、100歳高齢者では、60歳代, 80歳代のコホートに比べ総得点では有意に低く、項目ごとでは4項目(注意/計算, 物品呼称, 文章反復, 聴覚指示)で80歳もしくは60歳コホートに比べて得点は悪くなく、遅延再生で80歳コホートと比べて得点は悪くなかったことを報告した。わが国では、1973年に東京都老人総合研究所が行った100歳調査(柄沢, 1973)⁶⁾において長

谷川式簡易知的評価スケール(長谷川ら, 1974;以下, HDS)⁷⁾を用いた認知機能の評価が行われている。この報告によれば、姓名や出身地、年齢、場所見当識、物品記銘(即時再生)に関しては、多くの対象者が正しく答えるが、時間見当識や最近の出来事に関する記憶、一般的知識(終戦の日、1年の日数、現在の総理大臣)、引き算や数字の逆唱では正解できる対象者は極めて少なかった。また、中里ら(1992)⁸⁾は、HDSを用いて、痴呆と診断された100歳高齢者と一般の痴呆性高齢者について比較し、場所見当識、年齢、最近の出来事に関する記憶、計算、逆唱、物品記銘(即時再生)の6項目に関して100歳高齢者で成績が悪かったことを報告した。項目によって違いのあるものの、多くの100歳高齢者で、認知機能の低下が示されている。

本稿では、現在の100歳高齢者の認知機能に関して、60-74歳および75-89歳の高齢者との比較、および日常生活レベルでの認知機能についての評価から、その状態と特徴を検討した。

認知機能の状態と関連のある側面として、次の2点についても検討を加えた。

第1に、100歳高齢者における痴呆の発症率である。痴呆の発症率は、一般に年齢が上がるごとに上昇することが報告されている⁹⁾。1985年の厚生省の報告では、痴呆の発症率は65歳以上人口全体で6.8%であるが、85歳以上の女性では30%近くに達す

るという結果が示されている。また、アルツハイマー型痴呆の発症率について調査した研究では、65歳以上全体で2~3%であるが、95歳以上では50%を超えることが報告されている。100歳高齢者に関しては、権藤・本間(2000)¹⁰⁾のレビューによると、わが国で行われた調査では57.2%から91.3%と、調査年や調査地域によってばらつきが見られるものの、より若い高齢者に比べ痴呆の発症率は高い値を示している。これらの研究の多くでは、CDR(Clinical Dementia Rating)やDSM-III-R(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III-Revised)といった診断基準に基づき分類が行われている。本調査ではこうした専門医による診断を実施していないため、あくまで推定値として、認知機能の評価スケールにより痴呆の発症率を推定した。

第2に、認知機能と日常生活活動能力(Activity of Daily Living:以下、ADL)との関連についてである。前期および後期高齢者や痴呆高齢者を対象としたいくつかの研究において認知機能の低さや痴呆の出現がADLの低下と関連があることが指摘されている(Fitz&Teri, 1994¹¹⁾;Gill, Richardson, &Tinetti, 1995¹²⁾;Femia, Zarit, &Johansson, 2001¹³⁾;Niegovanetal., 2001¹⁴⁾). 100歳高齢者に関して、柄沢(1976)⁶⁾は、HDSによる知的評価点と日常活動性の程度を比較し、知的評価の低いグループでは寝たきりあ

るいは寝たり起きたりの者が多く、活発に活動できる者は稀である一方、高得点のグループでは活動性の低い者が少なく活動性の高い者が多いことを報告している。また、視力や聴力との関連で、視力や聴力による知的衰退の影響は少ないことが確かめられている。本報告においても、認知評価スケールとADL評価スケールおよび視・聴力との関連を検討した。

以上のように、本報告では、現在のわが国における100歳高齢者の①認知機能の状態と特徴、②痴呆の発症率の推定、③認知機能とADLとの関連、の3点について検討を行った。

B. 研究方法

対象者

平成12年度厚生省全国高齢者名簿¹⁵⁾に記載されている東京23区内在住の100歳以上の高齢者1,206名。このうち、住民基本台帳の閲覧により住所が判明した745名に調査協力の依頼を行った。その結果、183名について訪問による聞き取り調査参加の同意を得た。

調査方法

認知機能の評価は、調査員が対象者の自宅に訪問し直接面接による調査を行った。

ADLに関しては、郵送調査法と訪問調査法により2種類のスケールを用いてデータを収集した。

表1
MMSEの下位項目

項目	項目内容
1. 時間見当識(5)	日付(年, 月, 日, 曜日), 季節を答える。
2. 場所見当識 (5)	都道府県, 市区町村, 建物, 階数, 地方を答える。
3. 即時再生 (3)	「鍵」「硬貨」「たばこ」を憶え, 繰り返して言う。
4. 計算/逆唱 (5)	100から順に7つずつ引く, もしくは「フジノヤマ」を逆から言う。
5. 遅延再生 (3)	「鍵」「硬貨」「たばこ」を思い出し, 言う。
6. 物品呼称 (2)	「時計」「鉛筆」の実物を見て, その名称を言う。
7. 文章反復 (1)	検査者に続いて短文(「みんなで力を合わせて綱を引きます」)を言う。
8. 聴覚指示 (3)	検査者から口頭で指示された「この紙を右手に持ってください」「半分に折ってください」「机に置いてください」に従う。
9. 視覚指示 (1)	「目を閉じてください」という文章を見て, 従う。
10. 文章作成 (1)	短い文章を書く。
11. 五角形模写 (1)	一部が重なった2つの五角形を模写する。

「項目」の項目名の後ろの()は満点

評価尺度

認知機能の評価には、Mini-Mental State Examination (MMSE) およびN式老年者用精神状態尺度 (NMスケール)¹⁶⁾を用いた。

また、ADLに関して、郵送調査においてバーセル指標¹⁷⁾、訪問調査時にN式老年者用日常生活動作能力評価尺度 (N-ADL尺度)¹⁶⁾による評価を行った。郵送調査では、視力、聴力、意思表示、会話の理解についても5段階から6段階による評価を行った。

①Mini-Mental State Examination (MMSE)

MMSEは痴呆の簡易評価尺度として利用されており、実施が簡便である。わが国では、痴呆簡易評価尺度としては長谷川式簡易知能評価スケールが用いられることが多いが、MMSEは国外でも広く用いられており、本研究では国際比較を行う必要性から、MMSEを使用した。痴呆か痴呆でないかのカットオフ・ポイントは、20/21点で、20点以下の者は、痴呆の疑いがある。項目内容は表1に示した。

②N式老年者用精神状態尺度 (NMスケール)

NMスケールは、日常生活における実際的な精神活動を捉える目的で開発されたスケールである。「家事、身辺整理」「関心・意欲、交流」「会話」「記名・記憶」「見当識」の5項目からなり、各項目についてその自立度を7段階で評価し、得点化する尺度である。得点の範囲は0点から50点で、得点が高いほど認知機能が維持されていることになる。また、得点により痴呆状態の評価を行うことができる。50-48点は「正常」、47-43点は「境界」、42-31点は「軽症痴呆」、3

0-17点は「中等度痴呆」、16-0点は「重度痴呆」とされている。

なお、本報告では、統計処理にエス・ピー・エス・エス株式会社製SPSS for Windows ver.11.01Jを用いた。

C. 研究結果

本稿では、欠損値のなかった178名(うち女性134名)について分析を行った。平均年齢は101.1 (SD1.61)歳(男性100.8 (SD1.28)歳、女性101.2 (SD1.70)歳)であった。

100歳高齢者の認知機能の概要

①MMSEによる認知機能の評価:前期および後期高齢者との比較

MMSE得点に関して、東京都老人総合研究所痴呆予防プロジェクトにおいて得られた前期高齢者96名(60-74歳、平均69.5歳、SD3.37)および後期高齢者46名(75-89歳、平均78.7歳、SD4.09)の成績と比較した。

得点の分布を図1に示した。横軸が得点、縦軸は各群における人数比率(%)を表している。図1を見てわかるとおり、前期・後期高齢者群が高い得点範囲に分布が集中しているのに対して、100歳高齢者では、かなり広い範囲に分布が散らばっている。

100歳高齢者のMMSE平均得点は11.8点 (SD8.74)、得点の範囲は0点から29点、得点の中央値は12点であった。得点の最頻値は0点で、0点だった対象者は34名であった。前期高齢者群で平均27.2点 (SD

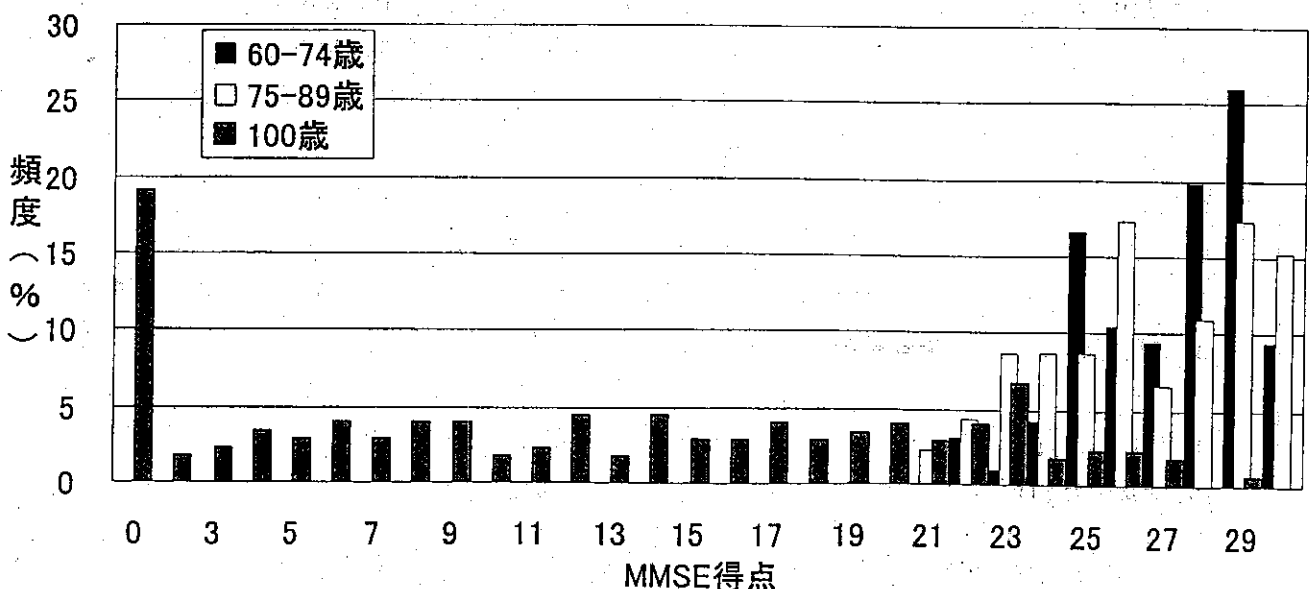


図1. 100歳高齢者および前・後期高齢者群のMMSE得点の分布

2.04), 後期高齢者群で平均26.6点(SD2.59)だった。

この平均得点に関して, 分散分析を用いて100歳高齢者と前期および後期高齢者について比較したところ, 100歳高齢者で有意に得点が低かった($F(2, 314)=152.99, p<.001$)。

続いて, MMSEの下位項目ごとに, 完全正答者の割合を見た。図2は, 各項目ごとの完全正答者の各群における人数の割合を示したものである。図2を見ると, 100歳高齢者では, 時間および場所の見当識,

計算/逆唱, 遅延再生で特に完全正答者数の割合が低かった(全対象者数の20%以下)。ついで, 即時再生, 文章反復, 文章作成, 五角形模写(40%以下), 物品呼称, 聴覚指示(60%以上)で比較的完全正答者数の割合は高かった。前期および後期高齢者では, 遅延再生を除き, 完全正答者の割合は80-90%であった。分散分析を用いて, 下位項目ごとに100歳高齢者と前期および後期高齢者の平均得点を比較したところ, すべての項目で, 100歳高齢者の得点が低かった。

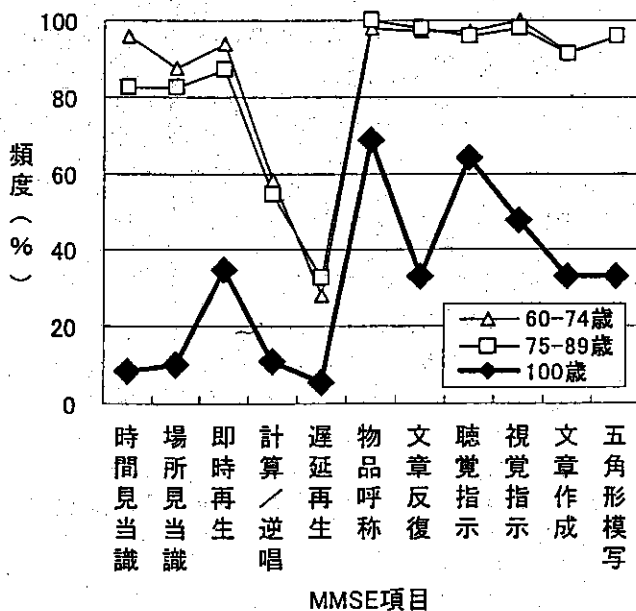
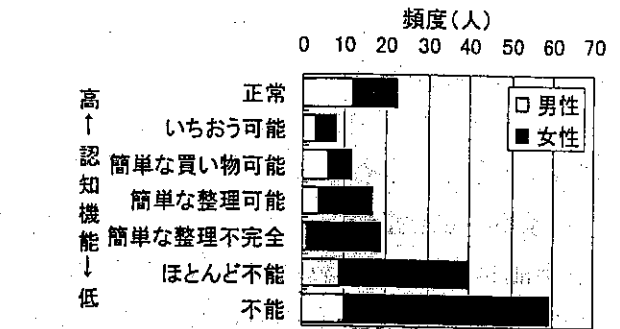
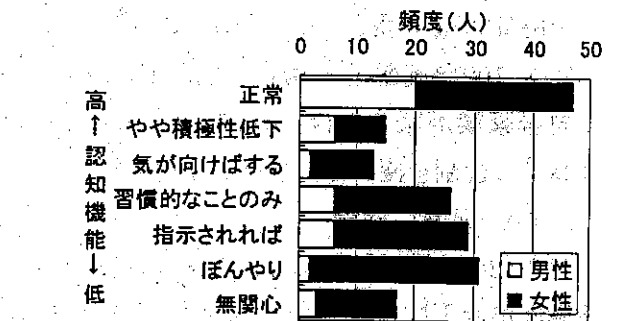


図2. MMSE下位項目ごとの完全正答者数

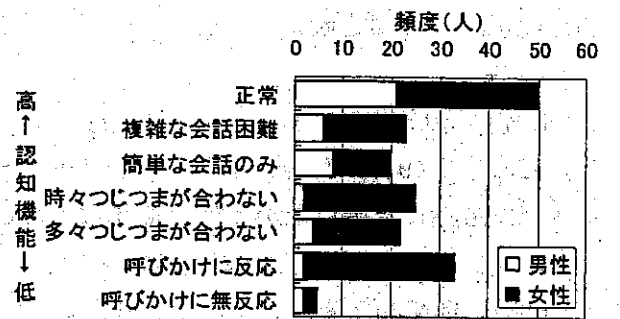
100歳高齢者では, MMSE得点に男女差が見られた。男性で平均15.5点(SD8.46), 女性10.6点(SD8.52)で, 女性に比べ男性で有意に高かった($F(1, 177)=8.412, p<.005$)。



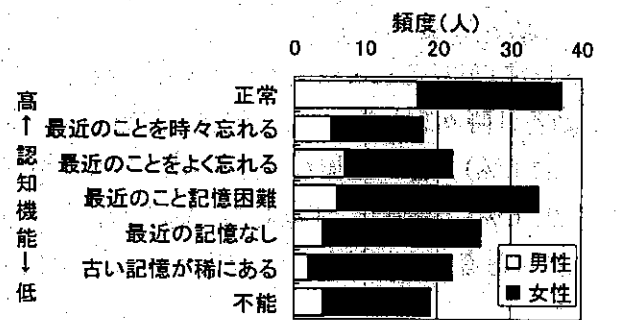
1) 家事, 身辺整理



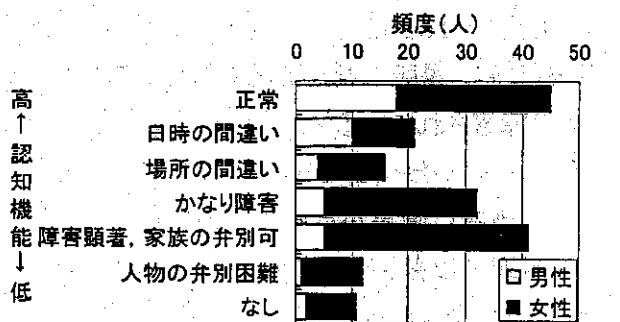
2) 関心・意欲, 交流



3) 会話



4) 記銘・記憶



5) 見当識

図3. NMスケールの下位項目ごとの自立度

②NMスケールによる認知機能の評価:日常生活レベルでの認知機能

NMスケールの下位項目ごとに自立度を分析した。結果は、図3にまとめて示した。

1)家事, 身辺整理

「不能」「ほとんど不能」が99名(55.6%)で過半数を占めた。「簡単なことも不完全」を入れると、118名(66.3%)の者が、ベッド周辺のもの整理であるとか短時間の留守番といった簡単な家事でもうまくできない。100歳高齢者の場合、危険防止などのために同居家族が家事のほとんどを行ってしまうため、家庭での役割を持っていないことが多い。

2)関心・意欲, 交流

47名(26.4%)が「正常」で最も多い。その一方で、積極性が低下している(「無関心」「ぼんやり」「指示されれば」「習慣的なことのみ」)100歳高齢者も103名(57.9%)おり、半数を超えていた。

3)会話

「正常」が50名(28.1%),「複雑な会話がやや困難」が23名(12.9%)で、約4割(41.0%)の100歳高齢者では会話に支障はなかった。「簡単な会話しかできない」「つじつまが合わない」者の割合は67名(37.6%),自発的な発話がない者(「呼びかけに反応」「無反応」)は、38名(21.3%)であった。

4)記録・記憶

「正常」が37名(20.8%)で最も多い、最近のことを忘れる(「時々忘れる」「よく忘れる」「記憶困難」)が74名(41.6%),古い記憶も不確かもしくはない者が67名(37.6%)であった。すなわち、約8割(79.2%)の100歳高齢者で、記憶能力に何らかの障害が認められた。

5)見当識

「正常」が41名(23.0%)で最も多かった。軽度の障害(日時,場所の見当識障害)は、37名(20.8%),かなり障害されているもしくは見当識がない者は96名(53.9%)であった。4分の3(74.7%)の100歳高齢者で見当識に障害が見られ、そのうち、かなり高度に見当識が障害された状態である「人物の弁別が困難」な100歳高齢者は64名(35.8%)いた。

下位項目のいずれにおいても、女性に比べ男性で得点が高かった。

痴呆の発症率の推定

MMSEにおける痴呆のカットオフ・ポイントである20点以下の対象者は、139名(78.1%)であった。NMスケールの平均得点は、26.2点(SD16.33)で、痴呆の分類では「正常」「境界」と判断されるのは48名(27.0%),「軽症」「中等度」「重度」に分類される対象者は130名(72.6%)と、全体の7割以上の対象者が痴呆の疑いありに分類された。図4に痴呆の重症度ごとの人数を示した。

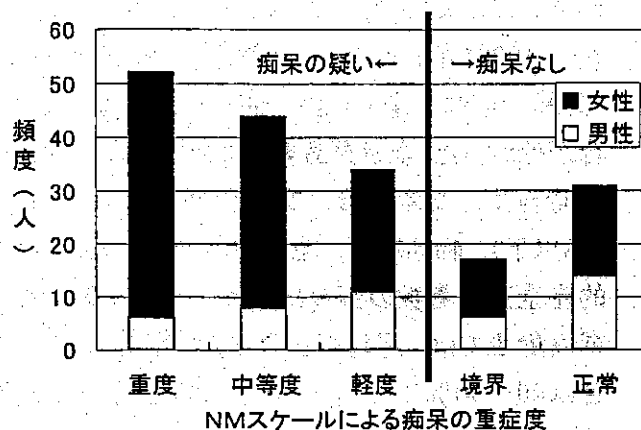


図4. NMスケールによる痴呆の重症度

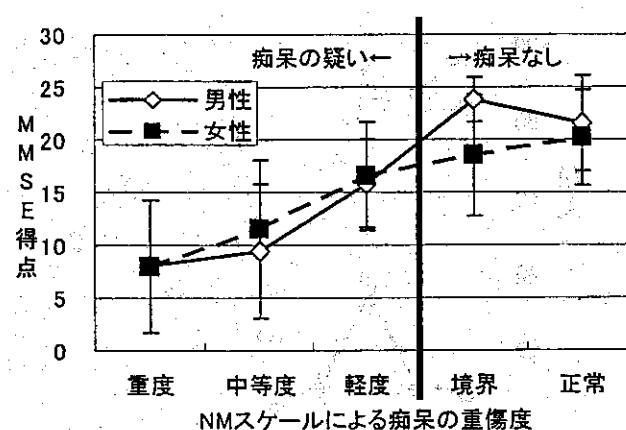


図5. NMスケールによる痴呆の重症度別のMMSE得点

MMSEとNMスケールとの相関は、0.754で有意な正の相関が示された($p < .0001$, Pearson). また、NMスケールの痴呆の重症度ごとに、MMSE得点を比較した。図5に、NMスケールによる痴呆の重症度ごとのMMSE得点を示した。痴呆の重症度×性別の2要因による分散分析を行った結果、痴呆の重症度の有意な主効果が示された($F(4, 125) = 15.031, p < 0.0001$). 痴呆の重症度が高くなるにつれ、MMSE得点は低くなっていた。性別の主効果、交互作用は有意

ではなかった。今回用いた2種類の認知スケール間で評価が一貫していることが示された。

認知機能とADLとの関連

①視力、聴力との関連

視力との相関は、MMSEで -0.031 ($p=0.722$, Pearson), NMスケールで -0.088 ($p=0.255$, Pearson)と、いずれも有意な関連は見られなかった。聴力との相関に関しては、NMスケールとの間に -0.215 と、有意な相関が認められた ($p=.005$, Pearson)が、相関係数の値はそれほど大きくはなく、きわめて弱い相関関係であった。MMSEで -0.149 ($p=.084$, Pearson)で有意な相関は認められなかった。

より詳細に検討する目的で、各スケールで欠損値のなかった対象者について、視力(「問題なし」から「顔の輪郭がわかる程度」の4条件、「全く見えない」に分類された対象者はいなかった)、聴力(「問題なし」から「全く聞こえない」の5条件)ごとに、MMSEおよびNMスケール得点を比較した。視力に関して、MMSE, NMスケール得点のいずれにおいても有意差は見られなかった(それぞれ $F(3, 123)=1.694$, $p=.172$; $F(3, 123)=0.329$, $p=.480$)。聴力に関しても、MMSE, NMスケール得点のいずれにおいても得点に有意差は見られなかった(それぞれ $F(4, 129)=0.886$, $p=.474$; $F(4, 129)=0.308$, $p=.271$)。

認知機能に対する視力や聴力の影響が考えられたが、関連は見られなかった。

②ADLとの関連

続いて、認知機能とADLの関連を検討するために、MMSE, NMスケールとADLの評価スケール(バーセル指標, N-ADL尺度)との間の相関関係について検討した。

バーセル指標との相関は、MMSEで 0.643 , NMスケールで 0.786 と、いずれも強い相関が認められた(両スケールとも $p<.0001$, Pearson)。N-ADL尺度との相関は、MMSEで 0.672 , NMスケールで 0.905 で、こちらも強い相関が認められた ($p<.0001$, Pearson)。100歳高齢者では、認知機能と身体機能が非常に密接な関連を持っていることが特徴であると考えられる。

D. 考察

本報告では、①100歳高齢者の認知機能の状態

と特徴、②痴呆の発症率の推定、③認知機能とADLとの関連、の3点について検討した。

100歳高齢者の認知機能の状態と特徴についてMMSEおよびNMスケールを用いて検討した。MMSEでは、100歳高齢者の得点を60~80歳代の高齢者と比較したところ、全体の平均得点では、100歳高齢者の得点は60~80歳代よりも低かった。また、得点の分布も大きく異なり、60~80歳代の分布が24~28点の付近に集中しているのに比べ、100歳高齢者では0点の者が最も多く得点は広い範囲に分布していた。下位項目ごとに完全正答者数を見ても、すべての項目で、100歳高齢者は60~80歳代の高齢者よりも人数が少なかった。100歳高齢者では、物品呼称や聴覚指示は比較的正答者数が多く、次いで即時再生、文章反復、文章作成、五角形模写、正答者数が少なかったのは時間および場所の見当識、計算/逆唱、遅延再生であった。こうした結果は、柄沢(1976)⁶⁾のHDSを用いた報告と一致する。

NMスケールによる認知評価では、記銘・記憶能力や見当識に何らかの障害がある人が8割を占めた。その一方で、周囲への関心、意欲が維持されている人、会話に支障のない人が多かった。記憶機能の低下が示されており、MMSEによる認知評価と一致する結果であった。

Rabbittら(2000)¹⁸⁾は、60~80歳の高齢者を対象に記憶および実行機能に関連する検査を実施し、記憶機能は加齢の影響を受けやすいのに対し、実行機能は年齢とは関連がなかったことを報告している。今回MMSEやNMスケールで示された100歳高齢者では、見当識や遅延再生、記銘といった記憶機能が大きく低下している。また、即時再生、文章反復、文章作成などの実行機能は、より若い高齢者よりは成績が悪いが、記憶機能に比べその低下は大きくなかった。こうした100歳高齢者の認知の状態は、Rabbittらが報告した加齢変化が進行した状態として考えられる。

このように、100歳高齢者の認知機能の特徴として、記憶機能が極めて低下した者が多く、「他者の指示に従う」「意思表示をする」「会話を理解する」といった日常生活レベルでの実行機能は比較的維持している者が多いことが判明した。しかし、低下している能力の中には、100歳高齢者の生活環境や家族・社

会関係に起因する活動性の低下によって、廃用性の変化を示している能力があることが予想される。例えば、NMスケールにおける評価のうち、家事、身辺整理が不完全・不能のものが多いのは、移動能力の低下によりさまざまな作業ができないもしくは非常に時間がかかることに加え、家庭内では世代交代が終了しており同居家族が家庭内での役割のほとんどを担っているため、100歳高齢者が家事等を行う必要性がないことが一因となっていることも考えられる。また、家庭内での役割もなく買い物に出かける機会も少ないことで計算等を行う必要もないし、外出の機会もなく社会的活動から遠ざかっている人がほとんどであって今日が何月何日か(時間の見当識)、ここがどこであるか(場所の見当識)といった情報は、ほとんどの100歳高齢者にとってあまり意味のないものとなっている。このように、認知機能の低下のみならず、生活環境などにおける活動性の制限から、日常使用されない認知機能の側面、使用されないがために知らない、もしくはわからなくなっている側面があると考えられる。この点については、100歳高齢者の日常生活における活動状況との関連を検討したり、活動性に制限のある100歳高齢者に対し介入を行い認知機能の変化を追うなどといった研究が必要であろう。

痴呆の発症率に関して、本報告では、MMSEおよびNMスケールを用いて推定を行った。MMSEにおける、痴呆と正常のカットオフ得点である20点以下の対象者は全体の78.1%、NMスケールにおける軽度から軽度までの痴呆の重傷度に分類されたのは72.1%であった。わが国で100歳高齢者の痴呆の発症率を調べた調査では、57.2~91.3%と調査年や調査地域によってばらつきが見られるが、本調査における推定値はこの範囲内にあり、また中里ら(1992)⁸⁾の東京都における調査では全対象者中の72.8%と報告されており、本調査の推定値とほぼ一致している。以上より本調査において報告されている痴呆の発症率は、あくまで推定値ではあるのだが、ある程度妥当であると考えられる。

認知機能とADLとの関連について、非常に強い相関が認められた。その一方で、認知機能と視力、聴力の関連については示されなかった。この結果は、柄沢(1976)⁹⁾の報告と一致している。また、80歳以

上の超高齢者を対象としたFemiaら(2001)の研究で、身体機能の低下のみならず、認知機能の低下が、ADLの低下に影響を持つことが指摘されており、100歳高齢者を含む超高齢期以降の特徴のひとつとして、認知機能とADLとは密接に関連していることが考えられた。ただ、どちらか一方の変化が他方の変化を規定するといった因果関係は本調査の結果からは明確ではなかった。

100歳高齢者の認知機能の状態は、加齢の影響もさることながら、身体機能や生活環境、またそれに随伴する活動性の制限やADLの変化などさまざまな要因の影響を受けて形成された結果であると考えられる。また、より若い高齢者よりもそれらの背景要因の影響を強く受けていることが予想される。今後、そうした背景要因が及ぼす影響を整理しつつ、どういった能力が低下するのかまた維持されるのかを詳細に検討することで、よりいっそう100歳高齢者の認知機能の特徴が明らかになるだろう。

E. 引用文献

- 1) Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence : A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, 54, 1-22.
- 2) Wechsler, D. 著, 茂木茂八, 安富利光, 福原知子共訳 (1972). 成人知能の測定と評価. 日本文化科学社. (Wechsler, D. (1958). *The measurement and appraisal of adult intelligence*. Baltimore: Williams & Wilkins.)
- 3) Schaie, K. W. (1996). *Intellectual development in adulthood: The Seattle longitudinal study*. Cambridge: Cambridge University Press.
- 4) Holtsberg, P. A., Poon, L. W., Noble, C. A., Martin, P., & Gabriel, R. K. (1994). Centenarian Cognitive Performance as Measured by Folstein Mini-Mental State Exam: Is the Cup Half Full or Half Empty? Holtsberg, P. A., Pugh, K. L. (eds.), *Georgia's Centenarians: The Quintessential Positive Models of Aging?* (47-64), Georgia, U.S.A.: University of Georgia Gerontology Center.
- 5) Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975) Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. Vol.12 (3), 189-198.
- 6) 柄沢昭秀. (1973). 100歳老人の精神機能. 東京都老人総合研究所(編). 第1回ゼロントロジー公開講座「百歳老人のプロジェクト研究」.
- 7) 長谷川和夫, 井上勝也, 守屋国光. (1974). 老人の痴呆診査スケールの一検討. *精神医学*, 16, 965-969.
- 8) 中里克治, 下仲順子, 本間昭. (1992). 100歳老人の認知機能-東京都100歳老人からの検討-. *発達心理学研究*, 3(1), 11-16.

- 9)柄沢昭秀. (1996). 高齢前期・後期における痴呆の疫学. 老年精神医学雑誌, 7, 509-515.
- 10)権藤恭之, 本間昭. (2000). 百寿者の心理・精神機能. *Geriatric Medicine (老年医学)* 9月号, 38(9), 1309-1314.
- 11)Fitz, A. G., & Teri, L. (1994). Depression, cognition, and functional ability in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42, 186-191.
- 12)Gill, T. M., Richardson, E. D., & Tinetti, M. E. (1995). Evaluating the risk of dependence in activities of daily living among community-living older adults with mild to moderate cognitive impairment. *Journal of Gerontology: Medical Science*, 50, M235-241.
- 13)Njegovan, V., Man-Son-Hing, M., Mitchell, S. L., & Molnar, F. J. (2001). The hierarchy of functional loss associated with cognitive decline in older persons. *Journals of Gerontology: Biological Sciences and Medical Sciences*. 56A(10), M638-M643.
- 14)Femia, E. E., Zarit, S. H., & Johansson, B. (2001). The disablement process in very late life: A study of the oldest-old in Sweden. *Journals of Gerontology: Psychological Sciences and Social Sciences*. 56B(1), P12-P23.
- 15)厚生省老人保健福祉局. (2000). 平成12年度全国高齢者名簿.
- 16)小林敏子, 播口之朗, 西村健, 武田雅俊ほか. (1988). 行動観察による痴呆患者の精神状態評価尺度 (NMスケール) および日常生活動作能力評価尺度 (N-ADL) の作成. *臨床精神医学*, 17(11), 1653-1668.
- 17)Collin, C., Wade, D. T., Davies, S., & Horne, V. (1998). The Barthel ADL Index: a reliability study. *International Disability Study*, vol.10, pp61-63, 1988.
- 18)Rabbitt, P., & Lowe, C. (2000). Patterns of cognitive ageing. *Psychological Research*. Vol. 63(3-4), 308-316.

II-4, 認知機能低下をきたす因子の検討

研究協力者 慶應義塾大学医学部老年内科 新井康通

主任研究者 慶應義塾大学医学部老年内科 広瀬信義

分担研究者 (財)東京都老人総合研究所心理学部門 権藤恭之

超高齢期の痴呆は同時に日常生活活動度(ADL)や身体機能の低下を伴うことが多く、高齢者の自立を損なうばかりでなく、介護者の介護負担度にも影響を与える重要な問題である。最近の疫学調査によれば超高齢者では高血圧やアポリポ蛋白 E(以下 ApoE と略す)多型などの従来の危険因子よりも、血清アルブミン値の低下に代表される栄養状態の悪化や、サイトカイン血症が認知機能の低下に関連することが報告されており、痴呆の発症メカニズムや予防方法が初老期痴呆と異なる可能性が指摘されている。本研究では加齢変化の究極を体現していると考えられる百寿者の痴呆の発症率を明らかにするとともに、百寿者の認知障害に関連する因子を特定し、超高齢期の痴呆の予防に役立てることを目的とした。その結果、百寿者の認知機能の低下に低栄養、HDL-C の低下、高サイトカイン(IL-6)血症、MTHFR 遺伝子の VV 多型が関連することを明らかにされた。今後、副作用が少なく、抗炎症作用のある薬剤により超高齢者の痴呆が予防できる可能性が示唆された。

キーワード: CDR, IL-6, IGF-1, アルブミン, HDL

A. 研究目的

高齢者では痴呆の発症率が加齢に伴って上昇することが知られている。超高齢期の痴呆は同時に日常生活活動度(ADL)や身体機能の低下を伴うことが多く、高齢者の自立を損なうばかりでなく、介護者の介護負担度にも影響を与える重要な問題である。脳血管性痴呆とアルツハイマー病が痴呆の2大原因疾患であるが、特に超高齢者の痴呆はこのどちらかに分類されず、老人性痴呆と一括して扱われることが多い。これは超高齢期の痴呆の症状がうつやその他の精神疾患や身体疾患による修飾を受けて典型的なアルツハイマー病や脳血管性痴呆の病型を呈さないこと、加齢にともなう動脈硬化の進展のためアルツハイマー病でも無症候性脳梗塞などの血管障害をともない混合型痴呆が増えることなどによる。また、最近の疫学調査によれば超高齢者では高血圧やアポリポ蛋白E(以下ApoEと略す)多型などの従来の危険因子よりも、血清アルブミン値の低下に代表される栄養状態の悪化や、サイトカイン血症が認知機能の低下に関連することが報告されており、痴呆の発症メカニズムや予防方法が初老期痴呆と異なる可能性が指摘されている。

本研究では加齢変化の究極を体現していると考えられる百寿者の痴呆の発症率を明らかにするとともに、百寿者の認知障害に関連する因子を特定し、超高齢期の痴呆の予防に役立てることを目的とした。

また、少数ではあるが認知機能も正常で、百歳になってもなお、仕事や社会活動を継続している百寿者の解析により高齢期痴呆の防御機構を解明できる可能性がある。

B. 研究方法

対象は東京都在住の百寿者75名(男性21名、女性54名、年齢100-105歳、平均年齢100.7±1.2歳)とした。認知機能はClinical Dementia Rating(CDR)を用いて評価した。すなわち、CDR0:痴呆なし、CDR0.5:痴呆の疑い、CDR1.0:軽度痴呆、CDR2.0:中等度痴呆、CDR3.0:高度痴呆の5段階に分類し、百寿者のうち、CDR0を認知機能正常群、CDR0.5以上を痴呆群として各パラメータを比較した。認知機能に関連する因子として血清脂質、栄養指標、インスリン様成長因子-1(以下IGF-1と略す)、炎症反応(CRP, IL-6)、血清ホモシステイン濃度および痴呆関連遺伝多型としてApoE、メチレンテトラヒドロ葉酸代謝酵素(MTHFR)の遺伝多型を検討した。

C. 研究結果

百寿者の血清脂質、ApoE多型と認知機能

75名の百寿者のうち、痴呆のあるものは56名(75%)だった。われわれの調査における痴呆の頻度はAsadaraが報告した山梨県の百寿者における頻度とほぼ同じであった。その結果、血清脂質の比較では痴呆ある百寿者ではHDL-C、ApoA1濃度が有意に

低下していた。さらにHDLの亜分画をみると、低下していたのは粒子径の小さいHDL3-CでありHDL2-Cは変わりなかった。

また、アルツハイマー病の危険因子であり、血清コレステロール濃度高値とも関連するApoE4型の頻度は痴呆のある百寿者のほうが高い傾向があった。

百寿者の栄養指標、炎症反応と認知機能

痴呆のある百寿者では血清アルブミン値をはじめとした栄養指標が有意に低下していた。さらに痴呆のある百寿者では、虚弱高齢者や透析患者、大手術後の患者の低栄養との関連が報告されている高サイトカイン血症(高IL-6血症)を認めた。Insulin-like Growth Factor1(IGF-1)は成長ホルモンによる刺激を受けて肝臓で合成される蛋白で、成長ホルモンとともに筋肉細胞や軟骨細胞の増殖、コラーゲン合成促進作用がある。血清IGF-1濃度は成人ではLean Body MassやBMIと相関するが、超高齢者ではIGF-1と体組成の相関はなくなり、むしろ、プレアルブミン、レチノール結合蛋白などの半減期の短い栄養指標と相関する。痴呆のある百寿者ではIGF-1濃度が低い傾向にあった。また、百寿者をIGF-1の低い群と高い群の2群に分割した場合、IGF-1の低い百寿者で痴呆の頻度が高かったことからIGF-1が超高齢者の痴呆と関連することが示唆された²⁾。

百寿者の血清ホモシステイン濃度、MTHFR遺伝多型と認知機能

高ホモシステイン血症は血管内皮障害や酸化ストレスの亢進によって脳梗塞などの動脈硬化症の危険因子となることが知られている。われわれは百寿者の血清ホモシステイン濃度を測定し、予想に反し高値であることを報告した³⁾。血清ホモシステイン濃度は腎機能の低下と関連があったが、認知機能とは関連がなかった。高ホモシステイン血症はビタミンB12や葉酸の欠乏、腎機能障害で起こるほか、MTHFR遺伝多型に関連してみられる。われわれは百寿者のMTHFR遺伝多型を検討し、これまでの報告同様、百寿者においてもVV多型では高ホモシステイン血症を示すことを明らかにした。さらに興味深いことに、MTHFR多型頻度は若年健常者と差はなかったが、VV型の百寿者では痴呆の発症頻度が高く、VV多型の危険因子としての強さはApoE4遺伝子にも匹敵することを明らかにした³⁾。

多変量解析を用いた痴呆の危険因子の検討

百寿者の認知機能の低下にはさまざまな因子が関連していることが明らかになったが、どの因子が最も重要であるのか、あるいは因子間の相互関係はどうか検討する目的でロジスティック多変量解析を行った。その結果、百寿者の痴呆と有意な関連があったのは血清アルブミン濃度のみであった。

D. 考察

本研究は横断調査であるため、因果関係を特定することはできなかったが、超高齢者の認知機能の低下に低栄養、HDL-Cの低下、高サイトカイン(IL-6)血症、MTHFR遺伝子のVV多型が関連することを明らかにした。なかでも血清アルブミン値の低下に代表される低栄養が百寿者の認知機能の低下にもっとも強く関連したことは注目に値する。痴呆が進行した場合、食欲低下やしばしば合併する嚥下困難によって低栄養に陥ることは临床上、しばしば経験される。しかし、本研究で調査した百寿者では痴呆のある群でも体重あたりの食事摂取量は保たれており、認知機能が正常の百寿者と差がなかった(別章参照)。つまり、痴呆のある百寿者の低栄養は摂取量の問題ではなく、高サイトカイン血症にともなう異化亢進が原因である可能性が示唆された。これに関しては非ステロイド系抗炎症薬がアルツハイマー型痴呆の予防に効果的であるという報告と重なる点があり興味深い。今後、超高齢者の免疫機能など高サイトカイン血症の背景にあるメカニズムの解明が重要であるが、われわれの結果は超高齢者の低栄養や認知機能の低下がcox2阻害剤などの副作用の少ない薬物により制御できる可能性を示した点に大きな意義がある。

血清脂質のうち、LDL-Cは動脈硬化の危険因子として重要性が確立されているが、最近、高齢者ではHDL-C濃度が虚弱度(frailty)の指標として有用であることが報告されている。虚弱老人にみられる低HDL-Cは低栄養やIL-6、TNF- α などの高サイトカイン血症を反映しているものと考えられるが、われわれの研究でも百寿者の認知機能やADLの低下が低HDL-Cと関連することが示された。現時点ではサイトカイン濃度の測定に比較し、HDL-C濃度の測定ははるかに簡便で安価であるため超高齢者では虚弱

度の指標としてHDL-Cの測定が薦められる。

E. 結論

本研究により百寿者の認知機能の低下に低栄養, HDL-Cの低下, 高サイトカイン(IL-6)血症, MTHFR 遺伝子のVV多型が関連することを明らかにされた。今後, 副作用が少なく, 抗炎症作用のある薬剤により超高齢者の痴呆が予防できる可能性が示唆された。

F. 参考文献

- 1)Arai Y, et al. Lipoprotein metabolism in Japanese centenarians-Effects of apolipoprotein E polymorphism and nutritional status. J Am Geriatr Soc 49: 1434-1441, 2001
- 2)Arai Y, et al. Serum insulin-like growth factor 1 in centenarians: implications of IGF-1 as a rapid turnover protein. J Gerontol A Bio Sci Med Sci 56A: M79-M82, 2001.
- 3)Nakazawa S, et al. Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in Japanese centenarians. 第17回国際老年病学会(2001年6月)にて発表

II-5, 病歴

研究協力者 慶應義塾大学医学部老年内科 高山美智代, 中澤進

主任研究者 慶應義塾大学医学部老年内科 広瀬信義

研究協力者 (財)東京都老人総合研究所 心理学部門 増井幸恵

百寿者の病歴を調査し、その特徴を検討した。東京都在住百寿者の中から無作為に抽出した 745 名を対象に、病歴、健康状態、日常生活活動度 (ADL) についてアンケートを郵送した。また、訪問調査を合わせて行い、健康調査 (認知機能を含む) を行った。335 名 (男性 68 名, 女性 267 名, 平均 101.2 歳) からアンケートの回答があり、120 名以上の訪問調査を終了した。対象者の ADL は、Barthel Index で平均 37.0 点 (男性 52.6 点, 女性 32.9 点)、認知機能は、MMSE で平均 11.7 点 (男性 15.2 点, 女性 10.6 点) でいずれも女性が有意に低かった。現病歴ありは 193 名 (57.6%) であった。内服薬ありは 165 名 (49.3%) で、循環器系薬が 159 名 (47.5%) と最多であった。既往歴は、骨折 140 名 (41.8%)、白内障 133 名 (39.7%) が圧倒的に多く、心疾患、高血圧、脳血管障害と続いた。悪性腫瘍は 18 名 (5.4%)、糖尿病は 7 名 (2.1%) であった。手術の既往ありは 119 名 (35.5%) で眼疾患、骨折、悪性腫瘍の手術が多かった。骨折は女性に多く、全骨折の 90.7% を占めた。骨折部位は、大腿骨と脊椎圧迫骨折が多かった。骨折の有無で 2 群に分けて ADL・MMSE を比較したところ、ADL・MMSE 共に骨折ありが有意に低く、女性の ADL・MMSE の低下に骨折が悪影響をおよぼしている可能性が示唆された。心疾患、脳血管障害、悪性腫瘍などの疾患を乗り越えて長寿を達成した百寿者が増加している一方、糖尿病の既往は極めて少なく、百寿達成の強い規定因子であると考えられた。

キーワード: 骨折, 白内障, 糖尿病, ADL

A. 研究目的

少子高齢化社会が急速に進んでいる近年、ただ長生きするだけでなく、いかに健康な老齢期を迎えるかということが、個人の人生の質の向上と社会の発展には欠かせない重要な要素である。本研究では、長寿のひとつのモデルと考えられる百寿者を対象に、その病歴を調査し、健康な老化との関連を検討する。

B. 研究方法

東京都在住の百寿者に文書でアンケートを行い、病歴と百寿者の健康状態や日常生活活動度 (Barthel Index) について調査する。また、同意を得た上で訪問調査を合わせて行い、アンケートの不足分を補足するとともに、百寿者の健康調査を行う。健康調査の内容は、身体計測、身体所見 (内科診察)、血液検査、心電図、認知機能 (MMSE)、栄養調査である。得られた結果から、百寿者の健康状態や病歴を総合的に検討する。

具体的には、2001年2月までに100歳以上となった対象者745名を無作為に抽出し、調査依頼文を郵送した。現在までに335名 (男性68名, 女性267名, 100歳-107歳, 平均年齢101.2歳) からアンケートの回

答を得ており、120名以上の訪問調査を終了している。

倫理面への配慮

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。対象者およびその家族への十分な説明と同意 (インフォームド・コンセント) を文書で行うことを原則とし、また、対象者の身体的苦痛や精神的負担が最小限になるように十分配慮した。個人情報情報の漏洩等、プライバシー保護に関することをはじめ、対象者に不利益が生じることのないように十分配慮した。

C. 研究結果

はじめに、対象者の背景として、日常生活活動度と認知機能について簡単に述べる。対象者の日常生活活動度は、Barthel Index で平均 37.0 点であった。男女別では、男性 52.6 点, 女性 32.9 点で女性の方が有意に低下していた。認知機能は、MMSE で平均 11.7 点であった。男女別では、男性 15.2 点, 女性 10.6 点で女性が有意に低かった。

現在の病気の有無 (現病歴) については、病気がある人 193 名 (57.6%)、ない人 103 名 (30.7%)、不明 39 名 (11.6%) であった (表 1)。

表 1. 百寿者の現病歴

	合計	男性	女性
現病歴あり	193(57.6)	39(57.4)	154(57.7)
現病歴なし	103(30.7)	23(33.8)	80(30.0)
不明	39(11.6)	6(8.8)	33(12.4)

○内は有効回答者数に対する百分率。

現在の内服薬の有無については、内服薬なしの人が170名(50.7%)で約半数を占めた(表2)。

表 2. 百寿者の服薬状況

	合計	男性	女性
内服薬あり	165(49.3)	33(48.5)	132(49.4)
内服薬なし	170(50.7)	35(51.5)	135(50.6)

○内は有効回答者数に対する百分率。

内服薬の種類は、循環器系薬剤を内服している人が159名(47.5%)で最多であった。消化器系薬剤が133名(39.7%)、呼吸器系薬剤が18名(5.4%)、精神・神経系の薬剤が56名(16.7%)、代謝・内分泌系薬剤が10名(3.0%)、整形外科系薬剤が20名(6.0%)、その他(漢方薬、ビタミン剤、ホルモン剤、抗生物質など)の薬剤を内服している人が58名(17.3%)であった(複数回答)(表3)。循環器系薬剤では降圧薬がもっとも多く49名、続いて利尿薬が40名、抗血小板・抗凝固薬が25名、強心薬が23名、冠血管拡張薬が20名、抗不整脈薬が2名であった。消化器系薬剤では、整腸・緩下薬が74名、健胃消化薬が59名であった。呼吸器系薬剤では、去痰薬が12名、気管支拡張薬が5名、鎮咳薬が1名で、抗生物質とあわせて服用している例も散見された。精神・神経系薬剤では、鎮静・安定・睡眠薬が37名、脳循環・代謝改善薬が11名、パーキンソン薬が4名、抗鬱薬が2名、最近承認された痴呆の薬が2名であった。代謝・内分泌系薬剤では、降脂薬が6名、降尿酸薬が3名で、糖尿病薬はわずかに1名であった。整形外科系薬剤では、活性型ビタミンDやカルシウム製剤などの骨粗鬆症の薬剤が12名、消炎鎮痛薬が8名であった(複数回答)(表4)。

過去の疾患(既往歴)については、骨折140名(41.8%)、白内障133名(39.7%)が圧倒的に多く、次いで心疾患73名(21.8%) (そのうち冠動脈疾患30名、9.0%)、高血圧69名(20.6%)、脳血管障害47名(14.0%)、呼吸器疾患41名(12.2%) (そのうち喘息1

表 3. 百寿者の内服薬

	合計	男性	女性
循環器系薬	159(47.5)	37(54.4)	122(45.7)
消化器系薬	133(39.7)	30(44.1)	103(38.6)
呼吸器系薬	18(5.4)	9(13.2)	9(3.4)
精神・神経系薬	56(16.7)	9(13.2)	47(17.6)
代謝・内分泌系薬	10(3.0)	3(4.4)	7(2.6)
整形外科系薬	20(6.0)	1(1.5)	19(7.1)
その他	58(17.3)	20(29.4)	38(14.2)

複数回答。○内は有効回答者数に対する百分率。

4名、4.2%、結核10名、3.0%)で、その他、消化器疾患33名(9.9%)、腎疾患15名(4.5%)、前立腺疾患14名(4.2%)、悪性腫瘍18名(5.4%)糖尿病7名(2.1%)、血液疾患5名(1.5%)、末梢動脈疾患4名(1.2%)、膠原病2名(0.6%)、パーキンソン病1名(0.3%)であった。手術をうけたことがある人は119名(35.5%)で、手術の内訳は、白内障や緑内障など眼科の手術51件、骨折の手術22件、悪性腫瘍の手術10件、婦人科・泌尿器科の手術9件、その他の手術(虫垂炎、ヘルニア、胆石、痔など)45件であった。骨折に関して、男女別に区分すると、骨折の既往ありは男性14名(20.6%)女性126名(47.2%)で女性に多かった(表5)。

表 4. 内服薬の種類

	合計	男性	女性
循環器系薬			
降圧薬	49	6	43
利尿薬	40	10	30
抗血小板・抗凝固薬	25	10	15
強心薬	23	5	18
冠血管拡張薬	20	5	15
抗不整脈薬	2	1	1
消化器系薬			
整腸・緩下薬	74	15	59
健胃消化薬	59	15	44
呼吸器系薬			
去痰薬	12	6	6
気管支拡張薬	5	2	3
鎮咳薬	1	1	0
精神・神経系薬			
鎮静・安定・睡眠薬	37	4	33
脳循環・代謝改善薬	11	3	8
パーキンソン薬	4	1	3
抗鬱薬	2	0	2
抗痴呆薬	2	1	1
代謝・内分泌系薬			
降脂薬	6	2	4
降尿酸薬	3	1	2
糖尿病薬	1	0	1
整形外科系薬			
骨粗鬆症薬	12	0	12
消炎鎮痛薬	8	1	7
その他の薬	58	20	38
複数回答			

表 5. 百寿者の既往歴

	合計	男性	女性
骨折	140(41.8)	14(20.6)	126(47.2)
白内障	133(39.7)	28(41.2)	105(39.3)
高血圧	69(20.6)	8(11.8)	61(22.8)
脳血管障害	47(14.0)	14(20.6)	33(12.4)
冠動脈疾患	30(9.0)	7(10.3)	23(8.6)
その他の心疾患	43(12.8)	11(16.2)	32(12.0)
気管支喘息	14(4.2)	5(7.4)	9(3.4)
肺結核	10(3.0)	5(7.4)	5(1.9)
その他の呼吸器疾患	17(5.1)	2(2.9)	15(5.6)
消化器疾患	33(9.9)	10(14.7)	23(8.6)
腎疾患	15(4.5)	2(2.9)	13(4.9)
前立腺疾患	14(4.2)	14(20.6)	0(0.0)
糖尿病	7(2.1)	1(1.5)	6(2.2)
血液疾患	5(1.5)	1(1.5)	4(1.5)
末梢動脈疾患	4(1.2)	0(0.0)	4(1.5)
膠原病	2(0.6)	0(0.0)	2(0.7)
パーキンソン病	1(0.3)	0(0.0)	1(0.4)
悪性腫瘍	18(5.4)	5(7.4)	13(4.9)
胃癌	2	1	1
大腸癌	2	0	2
乳癌	4	1	3
子宮癌	4	0	4
卵巣癌	1	0	1
前立腺癌	2	2	0
膀胱癌	1	1	0
皮膚癌	1	0	1
舌癌	2	0	2
手術歴	119(35.5)	28(41.2)	91(34.1)
眼疾患	51	14	37
骨折	22	1	21
悪性腫瘍	10	1	9
婦人科・泌尿器科疾患	9	3	6
その他	45	12	33

複数回答。()内は有効回答者数に対する各疾患の百分率。
悪性腫瘍と手術については、それぞれ内訳を示した。悪性腫瘍18名のうち1名(女性)は乳癌と子宮癌の重複癌であった。複数の手術歴を有する例があり、手術内訳の総数と手術歴の総数は一致しない。

全骨折件数150件のうち、女性は136件で90.7%を占めた。骨折の部位では、大腿骨が67件と最多で全骨折の44.7%、脊椎圧迫骨折は26件で2番目に多く17.3%であった。以後、上腕・前腕が17件、下腿・足が9件、恥骨・骨盤が8件、肋骨が5件、肩・鎖

表6. 骨折の部位別件数

骨折部位	合計	男性	女性
大腿骨	67(44.7)	3(2.0)	64(42.7)
脊椎	26(17.3)	4(2.7)	22(14.7)
肋骨	5(3.3)	2(1.3)	3(2.0)
上腕・前腕	17(11.3)	1(0.7)	16(10.7)
下腿・足	9(6.0)	0(0.0)	9(6.0)
肩・鎖骨	4(2.7)	1(0.7)	3(2.0)
恥骨・骨盤	8(5.3)	0(0.0)	8(5.3)
部位不明	14(9.3)	3(2.0)	11(7.3)
合計	150(100)	14(9.3)	136(90.7)

複数回答。()内は全骨折件数に対する百分率。骨が4件の順であった(表6)。

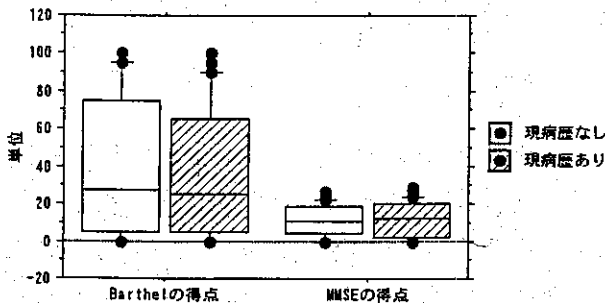


図1. 現病歴の有無による日常生活活動度(Barthel Index)と認知機能(MMSE)の比較

現病歴の有無で2群にわけて、Barthel IndexとMMSEをそれぞれ比較した(図1)。Barthel Indexは現病歴あり群で平均36.1点、なし群で平均38.1点で有意差を認めなかった。MMSEは、現病歴あり群で平均11.7点、なし群で平均11.1点で有意差を認めなかった。服薬の有無で2群にわけた検討では、Barthel Indexは服薬あり群で平均38.2点、なし群で平均35.7点、MMSEは服薬あり群で平均12.0点、なし群で平均11.4点で、いずれも有意差を認めなかった(図2)。

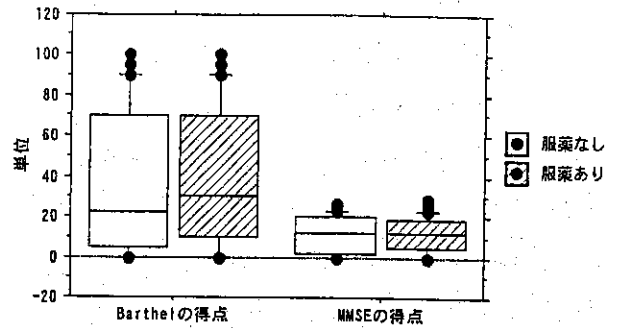


図2. 服薬の有無による日常生活活動度(Barthel Index)と認知機能(MMSE)の比較

骨折の有無で2群にわけた検討では、Barthel Indexは骨折あり群で平均29.7点、なし群で平均45.0点で、骨折あり群で有意に低かった(図3)。MMSEは、骨折あり群で平均10.5点、なし群で平均14.7点で、骨折あり群で有意に低かった(図3)。さらに、骨折部位で、大腿骨群、脊椎圧迫骨折群、その他の部位群の3群に分けて検討したが、Barthel Index、MMSEいずれも3群間で有意差は認めなかった(図4)。

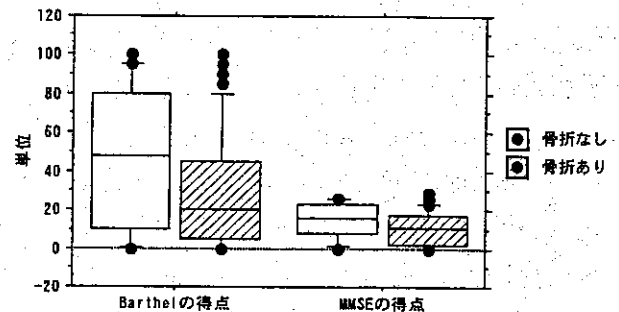


図3. 骨折の有無による日常生活活動度(Barthel Index)と認知機能(MMSE)の比較

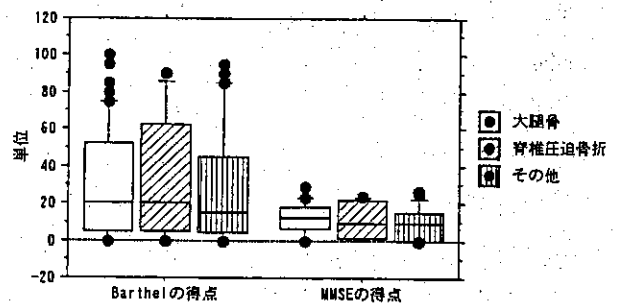


図4. 骨折部位による日常生活活動度(Barthel Index)と認知機能(MMSE)の比較

D. 考察

本調査は、百寿者とその家族の記憶に基づくアンケート調査であるため、記憶が薄れていることや思い違いなどが含まれることは否定できない。正確な病

歴を調査することは現実問題として不可能であろう。この点をふまえて調査結果を検討した。

現病歴を有する百寿者は、57.6%でおよそ3人に2人は何らかの病気を有していた。本間昭ら¹⁾は、昭和62年から平成元年の3年間に、東京都在住の294名の百寿者を対象に訪問調査と電話による聞き取り調査を行っている。それによると、現病歴のある人は45.9%（およそ2人に1人）とされ、本調査結果でやや増加していた。平成4年に首都圏（東京都、埼玉県、千葉県、神奈川県）在住の百寿者896名を対象に文書でアンケート調査を行った本間聡起らの報告²⁾では、現病歴を有する百寿者は66.1%で本研究と同様であった。

現病歴の有無では、百寿者の日常生活活動度や認知機能に差を認めないことから、疾患の程度は比較的軽症あるいは薬物療法などで上手くコントロールされていることが推測された。今回の研究では、現病歴の具体的な疾患名は不明であるが、内服薬の種類から推測することができる。内服薬で、多いものは循環器系と消化器系の薬剤で、循環器系薬剤は2人に1人が、消化器系薬剤は2.5人に1人が服用していた。循環器系薬剤では、降圧薬、利尿薬が多く、消化器系薬剤では、整腸・緩下薬が多かった。精神・神経系薬剤では、鎮静薬、安定薬、睡眠薬が多く、せん妄症状や睡眠障害が存在することをうかがわせた。代謝・内分泌系薬剤を内服している人は、少数であった。

また、既往歴に関しては、本間昭らの研究¹⁾では、眼疾患（15.3%）、胃腸疾患（14.3%）、呼吸器疾患（12.9%）、外傷（11.2%）の順に多いが、本調査の「骨折」を「外傷」に、「白内障」を「眼疾患」にあてはめて比較すると、両者とも大きく増加していた。胃腸疾患や呼吸器疾患はほぼ同様であった。本調査で上位を占めた心疾患、高血圧、脳血管障害は、本間昭らの研究¹⁾では、それぞれ心疾患7.1%、高血圧5.1%、脳血管障害6.8%で、いずれも本調査で大きく増加していた。また、本間昭らの研究¹⁾では記載のない「悪性腫瘍」の既往がある人が18名（5.4%）存在し、そのうち10名は手術を受けていた。

今回、骨折は、女性でほぼ2人に1人と高率に認められることが明らかとなったが、このことが女性の日

常生活活動度や認知機能の低下と関連している可能性が考えられた。特に大腿骨骨折や脊椎圧迫骨折は歩行など日常生活への影響が大きく、寝たきりになるリスクが高いと仮定し、骨折部位別に日常生活活動度と認知機能を検討したが、差を認めなかった。大腿骨骨折の手術を受けている例が20件（大腿骨骨折の29.9%）あり、骨折後の回復が比較的良好であった可能性がある。

現病歴を有しながらも日常生活活動度や認知機能が保たれている百寿者の増加や、心疾患、脳血管障害、悪性腫瘍など主要な死因となりうる疾患の既往歴を有する百寿者の増加から、近年の医療技術の進歩によって生きながらえる百寿者が増加していることが推察される。しかし、動脈硬化の重要な危険因子である糖尿病に関しては、有病率2.1%と少なかった。先の本間昭らの研究¹⁾では、糖尿病を有する百寿者は1%、本間聡起らの研究²⁾では0.3%にすぎず、依然として百寿を達成する規定因子になっていると考えられる。

E. 結論

長寿のひとつのモデルと考えられる東京都在住の百寿者335名を対象に、現病歴と既往歴を文書または面接でアンケート調査し、その特徴を検討した。1) 百寿者のほぼ3人に2人は、何らかの疾患を有していて、15年前の先行研究より増加していたが、10年前の先行研究と同様であった。2) 現病歴の有無、服薬の有無は、百寿者の日常生活活動度や認知機能に影響を与えなかった。3) 骨折の有無では、骨折ありの方が日常生活活動度、認知機能ともに有意に低かった。骨折部位による差は認めなかった。4) 既往歴では、骨折、白内障が圧倒的に多く、それぞれ約4割の人が既往ありであった。5) 特に女性のほぼ半数は骨折の既往を有し、このことが女性の日常生活活動度や認知機能に悪影響を与えている可能性が考えられた。6) 主要な死因である心疾患、脳血管障害、悪性腫瘍などの疾患を乗り越えて長寿を達成した百寿者の増加が推察された。7) 糖尿病の既往を有する百寿者は少なく、百寿を達成する強い規定因子になっていると考えられた。

F. 参考文献

- 1)本間昭ら:100 歳老人の精神・身体機能. 日老医学会誌
29:922-929. (1992)
- 2)本間聡起ら:日本の百寿者. 第Ⅱ章ライフスタイル.
48-55. 中山書店. (1997)

II-6. 生命予後に関する研究

研究協力者 慶應義塾大学医学部老年内科 清水健一郎

主任研究者 慶應義塾大学医学部老年内科 広瀬信義

分担研究者 (財)東京都老人総合研究所心理学部門 権藤恭之

分担研究者 愛知医大循環器内科 脇田康志

百寿者の予後調査を行った。対象は1992年次に身体機能、認知機能、栄養状態の3項目について調査した百寿者38名(男性10名、女性28名、平均年齢 100.9 ± 1.6 歳)である。住民台帳をもとに1996年次までの生命予後調査を行い、コックス比例ハザードモデルを用いて、百寿者の予後に影響を与える臨床因子の検討を行った。検討した因子は、身体機能として日常生活動作能力(ADL: activities of daily living)、認知機能としてCDR(clinical dementia rating)、栄養状態として血清アルブミン濃度、および初回調査時の年齢、性別、現病歴の6項目である。1996年次までに、対象38名中21名が死亡され、17名が健在であった。解析の結果、ADLレベル、認知機能、あるいは栄養状態が良好であるほど生命予後が良好であったが、各臨床因子で調整すると栄養状態のみが有意な因子として残った。すなわち、調整済みハザード比では、血清アルブミン濃度が1標準偏差(0.4g/dl)高値であるほど死亡リスクは0.44倍(95%信頼区間:0.23-0.85)に減じた。百寿者においても栄養状態を良好に保つことの重要性が示唆された。

キーワード: アルブミン, ADL, 認知機能, ハザード比

A. 研究目的

現在、本邦には約15000名の百歳以上の超高齢者(百寿者)がおり、それを含め、2025年次には国民の1/4以上を65歳以上の高齢者が占めると推測されている。このような超高齢化社会においては、社会負担の面からも、高齢者に対する社会医学的アプローチが重要であり、その1つとして百寿者の生命予後調査を行い、超高齢者の予後に影響を及ぼす因子の検討を行った。

B. 研究方法

対象は1992年次、身体機能、認知機能、栄養状態の3項目について調査した百寿者38名(男性10名、女性28名、平均年齢 100.9 ± 1.6 歳)である。住民台帳をもとに1996年次までの生命予後調査を行い、コックス比例ハザードモデルを用いて、百寿者の予後に影響を与える臨床因子の検討を行った。検討した因子は、身体機能、認知機能、栄養状態、初回調査時の年齢、性別、現病歴の6項目である。身体機能は日常生活動作能力(ADL: activities of daily living, 全介助-全自立まで0-6点評価)、認知機能はCDR(Clinical Dementia Rating, 正常:0, ほぼ正

常:0.5, 軽度痴呆:1, 中等度痴呆:2, 重度痴呆:3の半定量評価)、栄養状態は血清アルブミン濃度(ALB, 単位 g/dl)を用いて評価した。

(倫理面への配慮)

本調査は、百寿者もしくはその親族の同意を得て行われた。

C. 研究結果

初回調査時のADLは平均 3.3 ± 2.1 点、CDRは平均 1.6 ± 1.2 、ALBは平均 $3.6 \pm 0.4\text{g/dl}$ であった(mean \pm SD)。9名に有意な現病歴(慢性肺疾患:3名、高血圧:3名、脳動脈硬化症:1名、慢性心疾患:1名、耐糖能低下:1名)を認めた。予後調査の結果、1993年次までには2名、1994年次までには7名、1995年次までには5名、1996年次までには7名が死亡され、1996年次には対象38名中17名が健在であった。解析の結果、未調整ハザード比は、各因子とも1SD増加あたりADL:0.55(95%信頼区間:0.35-0.88)、CDR:1.88(95%信頼区間:1.17-3.04)、ALB:0.41(95%信頼区間:0.23-0.75)であり、ADLレベル、認知機能、あるいは栄養状態が良好であるほど生命予後が良好であった。しかしながら、臨床因子で調整すると栄養状態のみが有意な因子として残った。

すなわち、調整済みハザード比では、ALBが1SD高値であるほど、死亡リスクは0.44倍(95%信頼区間: 0.23-0.85)に減じた。年齢、性別、現病歴は有意な因子として検出されなかった。

D. 考察

超高齢者の生命予後調査に関する報告はほとんど見受けられない。本邦の高齢者を対象とした臨床研究においては、低ADLレベルほど死亡リスクが高かった、あるいは生存例の血清アルブミン濃度は非生存例のそれよりも高値であった、などの報告がある。本研究では38名の百寿者をもとに5年間の観察を行い、その生命予後に影響を及ぼす臨床因子の検討を行った。結果は、ADLレベル、認知機能、あるいは栄養状態が良好であるほど生命予後が良好であったが、各因子は相互に関連しうるため、それらで調節したところ、血清アルブミン濃度のみが唯一の生命予後決定因子として検出された。予後に対するADL、認知機能の影響は、栄養状態に依存している可能性があった。年齢、性別は有意な因子として検出されなかったが、百寿を達成した対象においてはこれらの影響は乏しくなるものと考えた。今後は、対象数を増し、より直接的な予後調査を行うことが課題である。

E. 結論

百寿者においても低栄養は生命予後を不良にするため、栄養状態を良好に保つことがSuccessful Agingには重要である。

論文発表

- 1) Arai, Y., Hirose, N., Nakazawa, S., Yamamura, K., Shimizu, K., Takayama, M., Ebihara, Y., Osono, Y., Homma, S. : Lipoprotein metabolism in Japanese centenarians: effects of apo E polymorphism and nutritional status. *J Am Geriatr Soc.*, 49, 1434-1441, 2001.
- 2) Arai, Y., Hirose, N., Yamamura, K., Shimizu, K., Takayama, M., Ebihara, Y., Osono, Y. : Serum insulin-like growth factor-1 in centenarians : Implications of IGF-1 as a rapid turnover protein. *J Gerontology*, 56, M79-M82, 2001.
- 3) 新井康通、広瀬信義 : 百寿者における研究—健康寿命の延長を目指して—。現代医療, 34(2), 77-81, 2002.
- 4) 広瀬信義、新井康通、榎藤恭之、西川佳之子 : 不老長寿への道 - 百寿者調査より - . 基礎老化研究, 25, 142-147, 2001.
- 5) 広瀬信義、新井康通、山村 憲、中澤 進、高山美智代、海老原良典、本間聡起、清水健一郎 : 百寿者の研究より示唆されるもの—加齢と炎症—。日老医誌, 38(2), 121-124, 2001.
- 6) Homma, S., Hirose, N., Ishida, H., Ishii, T., and Araki, G. : Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*. 32, 830-835, 2001.
- 7) Shimizu K, Hirose, N., Arai Y, Gondo, Y., Wakida Y: Determinants of further survival in centenarians. *Geriatrics and Gerontology International*, 1, 14-17, 2001.
- 8) Yamamura, K., Hirose, N., & Arai, Y. : Contribution of glutathione S-transferase M1 to longevity. *J Am Geriatr Soc.*, 49 : 338-339, 2001.
- 9) 広瀬信義、谷正人、鳥羽研二、大荷満生、新弘一、難波吉雄、大内尉義、井藤英喜、大庭建三 : 東京地区における介護保険導入に伴う介護状況の変化 1 - 導入前の介護状況 - . 日本老年医学会雑誌, 39, 20-21, 2002.
- 10) Shimizu K, Hirose, N., Arai Y, Yonemoto T, Wakida Y: Prognostic significance of heart rate variability in centenarians. *Clin Exp Hypertens*. 24, 91-97, 2002.
- 11) 石原治、榎藤恭之、Poon, L. W. : 短期・長期記憶に及ぼす加齢の影響について。心理学研究, 72(6), 516-521, 2002.
- 著書
- 12) Hirose, N. : Centenarians in Tokyo metropolitan area -Aging and Inflammation-. 第五回静岡健康・長寿学術フォーラム記録集, 静岡学術フォーラム事務局 (財団法人静岡総合研究機構) 編集, 静岡県/静岡健康・長寿学術フォーラム組織委員会発行, 136-141, 2001.
- 13) 広瀬信義、鈴木信、新井康通: 百寿者研究の現状と展望. 今日の老年医学 (日本老年医学会雑誌編集委員会編集). 中外医学社, 42-57, 2001.
- 14) 広瀬信義、新井康通、山村憲 : 超長寿命者の遺伝素因. 老化研究がわかる. (井出利憲編), 102-106, 羊土社, 2002.
- 学会発表
- 15) Arai Y, Hirose, N., Yamamura K, Nakazawa S, Takayama M, Ebihara Y. Reverse cholesterol transport and longevity. Tokyo Centenarian Study. 14th Drug Affecting Lipid Metabolism, New York, 2001.
- 16) 新井康通、広瀬信義、中沢進、山村憲、高山美智代、海老原良典、劉優紀子、榎藤恭之、稲垣宏樹、北川公路: 百寿者におけるParaoxonase遺伝多型の検討. 第43回日本老年医学会学術集会, 大阪, 2001.6.13-15
- 17) 新井康通、広瀬信義、中沢進、山村憲、阿部由紀子. 百寿者におけるリポ蛋白リパーゼおよび肝性リパーゼの遺伝多型の検討. 第33回日本動脈硬化学会総会, 東京, 2001.6.
- 18) Arai Y, Hirose, N., Yamamura K, Nakazawa S, Abe Y. No association between CETP deficiency and longevity-A study in Japanese centenarians. The 5th International Conference on Preventive Cardiology, Osaka, 2001.6.
- 19) Arai Y, Hirose, N., Yamamura K, Nakazawa S, Takayama M, Ebihara Y. Lipid and lipoprotein profiles in Japanese centenarians. 17th World congress of the International Association of Gerontology, Vancouver, 2001.7.
- 20) 新井康通、広瀬信義. 百寿者の認知機能と lipoprotein lipase, hepatic lipase, paraoxonase 1 遺伝多型の関連について. 第20回日本痴呆学会, 三重, 2001.10.
- 21) Ebihara, Y., Hirose, N., Arai, Y., Takayama, M., Yamamura, K., Nakazawa, S., Yamashita, K., Simomura, H., Nishikawa, K., Lau, Y., Gondo, Y., Inagaki, H., Kitagawa, K., & Masui, Y. : The Successful Care: >From the Analysis of Caregivers of Centenarians. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, Vancouver, 2001.7.1-6.
- 22) 藤森順子、西川佳之子、原田佳子、清水健一郎、広瀬信義、榎藤恭之、増井幸恵、稲垣宏樹、新井康道、海老原良典、山村憲、中澤進、高山美智代 : 百寿者家族の介護疲労度に関する分析 - Successful Careの解析 3 - . 第32回日本看護学会 - 老年看護 -, 2001.
- 23) 原田佳子、西川佳之子、藤森順子、清水健一郎、広瀬信義、榎藤恭之、増井幸恵、稲垣宏樹、新井康道、海老原良典、山村憲、中澤進、高山美智代 :