

7. 高齢者の検査値

高齢者における基準値と評価の留意点

7.1 高齢者の検査基準値の必要性

高齢者医療には過剰診断、過剰治療が多く、このため薬物副作用の頻度の増大や高齢者医療費の高騰を招く結果につながっているとの批判がある。高齢者では、一般成人に比べて代謝機能や排泄能などの予備力が低下しており、特に重大な疾患をもたない場合でも異常値を示すことがある。一般成人での基準値を医療の現場でそのまま使用することは、過剰診断、過剰治療につながってしまう可能性がある。

しかし、一方では高齢者では疾患による症状が出にくく症状も非定型的であり、このため症状からの診断が難しく、検査値が診断の決め手となることがある。したがって、高齢者では一般成人と区別して検査基準値を設ける必要がある。さらに高齢者では同時に多くの慢性疾患が合併していることが多く、それぞれの疾患による異常が互いに影響しあい、検査値の変動が複雑となる。このように、高齢者では検査基準値の設定と評価に多くの問題点がある¹⁾。本章では高齢者の基準値とその設定、異常値の評価について述べる。

7.2 正常値，基準値，診断値

検査値の判定には以前から「正常値」が使われてきた。しかし「正常」を医学的に定義し判定することはきわめて難しい。このため「正常値」という言葉は曖昧なままに使用されている。特定の検査値をもとにして臨床的判断を下す場合には、何らかの基準の設定が必要であり、「正常」であるか「異常」であるかを区別するために用いられる

検査値の「正常範囲」が正常値とすべきである。「正常値」は、個人の健康、生命予後や疾患に関する判断を下すための値であり、本来、個人個人によって値が異なっているはずである。特に高齢者では個人差が大きく、集団としての「正常値」を設定することは困難である。

こうした問題をもつ「正常値」に対して、最近では「基準値」という用語が使われることが多い。健康な基準個体を集めて基準母集団を設定し、そのなかから基準標本群を無作為に抽出し、抽出された集団の検査測定値を基準値とするものである。基準値の分布をもとにして、その95%内に含まれる値が基準範囲とするものである。これはNCCLS（米国臨床検査標準協議会）が定めた検査基準値の設定方法であり、測定値の基準となる値としての検査基準値が求められる。この基準値は健康者集団における平均的な検査値の範囲を示すものであり、基本的に健康状態の判定や疾患の有無の判断を行うように求められたものでないことに注意する必要がある。

特定の疾患が存在するかどうかの目的に使われる検査値の基準を「診断値」という。判別値とかカットオフ値ともいわれる。疾患をもつ患者の検査値の95%上限もしくは下限値、疾患群および健康群の検査値分布の交差点、検査値による疾患識別の感度と特異度から求めた疾患の最良の判定値などが使われる。疾患ごとの患者の検査測定値に加えて健康群での検査測定値が必要であり、一般的な臨床検査では診断値を提示することはほとんどなされていない。

7.3 高齢者における基準値設定の問題点

高齢者では基準値設定が重要であるにもかかわらず、その具体的な設定には多くの問題がある。通常行われる高齢者における基準値の設定では、「正常な」高齢者をまず定義する必要がある。一般的には日常生活活動に介助を要しておらず、貧血、糖尿病、腎不全、肺機能障害、痴呆、高血圧、高脂血症、脳卒中、虚血性心疾患などを有していないなどの基準が設けられるが、このような基準に当てはまる高齢者はきわめて少数の特別な人たちである。ほとんどの高齢者では何らかの慢性疾患をもっている。このため基準となる「正常な」母集団の設定が困難であり、またこうした特別な母集団での検査基準値の設定が臨床の場でどのような意義をもつのかという点の評価も難しい。また高齢者は健康状態の良し悪しにかかわらず、最近ではビタミン剤などのサプリメントを含めて何らかの薬物を服用している場合が多い。薬物は検査値に影響を与えることがあり、基準値を設定する際に問題となる。

高齢者では疾患があっても症状や所見が非定型的であり、検査の基準値からは異常としてとらえられないことがある。逆に日常生活を送るうえで支障となるような障害がなく、また特定の愁訴もない「健常な」高齢者でも検査所見で異常が認め

られることが多い。例えば自己抗体の出現は検査データとしては異常であるが、高齢者ではそれ自体が健康の障害を意味するわけではなく、必ずしも異常ととらえられるわけではない。このような個人差としての検査値の分布幅は、小児期から青年、中年、初老期と加齢とともに増大していき、高齢者では一般成人よりも大きな分布幅を示すようになる。また高齢者では予備力が低下していることが多い。機能的予備力の低下の影響は、検査値としての変化は出にくいが負荷時の変動が問題となり、高齢者では一般検査所見よりも負荷検査で大きな加齢変化が認められる。

さまざまな年齢を含む対象者に同時に検査を行って年齢群ごとの検査値の差を加齢変化としてとらえる調査方法を横断的調査という。横断的調査での検査値を縦軸、年齢を横軸にしてプロットしてみると、超高齢者では検査値には加齢変化がみられなかったり、むしろ高齢になるほど検査値が良くなったりしている。これを選択効果という²⁾。例えば、加齢とともに検査値が低下していくが、一定の値まで悪くなると死んでしまう場合を考えてみよう。検査値が一定のレベルまで下がってしまった人は死んでしまうため、横断的調査では、生き残った人での検査値の加齢変化は見かけ上、個人を実際に追跡した縦断的变化よりも小さくなってしまふ(図7.1左)。また、加齢とともに検査値が低下するが、若い人では低い検査値でも生き残

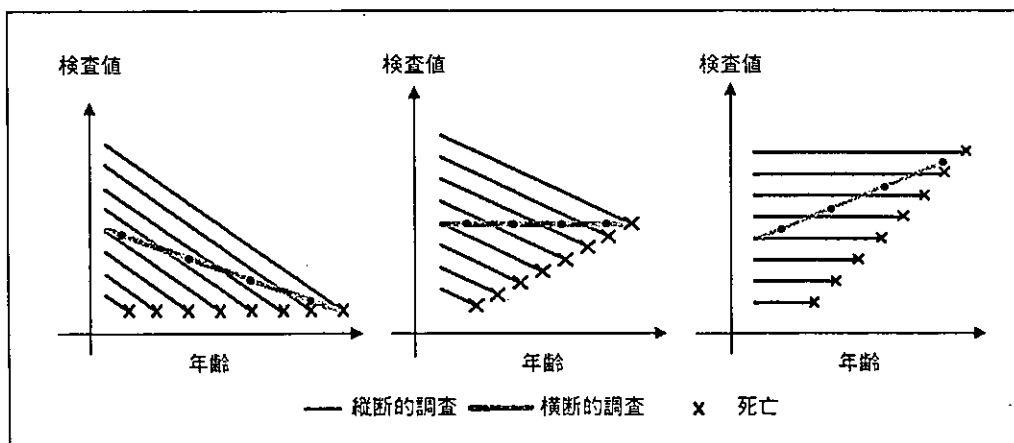


図7.1 検査値の横断的調査と縦断的調査による加齢変化 (Shock et al, 1984²⁾より改変)

検査値が悪くと死亡リスクが高くなる場合には検査結果がよい者だけが生き残っていく選択効果のため、横断的調査では検査値の加齢変化を過小評価する結果になる。

れるが、高齢になるほど低い検査値では生き残れない場合では、横断的調査による見かけ上の検査値では加齢変化はなくなってしまう(図7.1中)。さらに、個人個人では加齢で検査値は変化しないけれども、検査値が悪い人では長くは生きられないという場合を考えると、検査値が悪い人は早く死んでしまうため、生き残った人たちだけの横断的調査では、年齢が高くなるほど検査値は良くなっていく結果になる(図7.1右)。高齢まで生き残っている人たちは、数々の致命的な疾患にかからずに生き延びてきた、健康に優れたエリートであり、このエリートからさらに健康に優れた少数を選んで設定された基準値は、実際の臨床において使用できるかどうか疑問がある。

高齢者では生まれた時代の生活環境が現在と大きく異なり、このことが出生年代による検査基準値に影響を与えている。身長は高齢者では明らかに若年者よりも低い。加齢によって椎間の狭小化や、胸腰椎の変形、円背などが生じ、身長は低くなっていくが、断面調査での加齢による身長の差のほとんどは、発育期の栄養状態による世代間の差である。こうした世代間の差をコホート効果という。また戦争などの異常体験、飢餓の経験、戦後の急激な栄養や生活環境の変化の影響など、出生世代に関わりなく、時代の影響を受けている検査値もある。例えば血清コレステロールなどである。戦後の生活の欧米化、特に食事の変化により、すべての世代で1970年代から1990年代にかけて血清コレステロールの値は大きく増加している。これを時代効果という。

このように基準値の決定には多くの問題点がある。そのため、以下のような対応策が求められる。病気で医療機関を受診した高齢者や施設入所の高齢者の集団から基準値を求めたりするのではなく、独立した生活を営んでいる多数の健康な高齢者を地域住民から無作為で抽出し、多くの検査を行って結果をデータベース化する。同時に検査値へ影響を与える背景因子をできるだけ網羅的に調査し、検査値への影響を検討する。さらには検査

値間の相互の影響をみる。また同一の人たちを経年的に追跡する縦断的観察を行うことで、横断的検査で生じるような多くの偏りを除くことができる。数多くの検査値の老化に伴う変化について明らかにし、高齢者の検査基準値を作り上げていくためには、真の加齢変化をとらえていくような老化の広範な縦断的研究の実施が望まれる。

7.4 高齢者で特に留意しなければならない検査基準値

検査値には加齢変化のあまりみられないもの、加齢変化があっても臨床上あまり問題にならないものがある。加齢変化のみられない検査値には、生命維持に直接関わるようなものが多い。一方で、高齢者では一般成人とは別に基準値を特に設けて判定しなければならないものも多い。

一般血液生化学検査では、正常高齢者では血清蛋白、脂質、肝機能、電解質等に関して一般成人と別の基準値を設定する必要はない。アルカリホスファターゼは閉経後の女性で高くなる。血球計数では白血球数、血小板数などには加齢変化はない。赤血球数、ヘモグロビンは高齢者で低下傾向があるが、健康な高齢者では低下は少なく基準値の設定の必要はない。内分泌機能では血中の性腺ホルモンの低下および性腺刺激ホルモンの増加がみられ、高齢者での基準値が必要であるが、副腎皮質、甲状腺ホルモンに変化はない。肺機能では肺活量、1秒率、1秒量、動脈血酸素分圧の低下、全肺気量、残気量の増加がみられ、年齢を考慮した判定が必要である。免疫グロブリン(IgGおよびIgA)は増加し、血沈やCRPの増加もみられる。

糖代謝では空腹時血糖は上昇するが、わずかであり特別の基準値は不要である。糖負荷試験2時間値は増加するが、高齢者の糖尿病診断に特別の基準値が必要かどうかは議論のあるところである。腎機能は加齢とともに低下するが予備力は大きく、クレアチニンの上昇はわずかである。しかしクレアチニンクリアランスには低下がみられることが多い。循環機能では安静時の心拍出量には

変化はないが、最大心拍数、最大酸素摂取率は低下し、また左室拡張能などにも低下がみられる。

一般に65歳以上が高齢者といわれるが、65歳以上の者にすべて同一の検査基準値を当てはめるには問題がある場合もある。負荷試験のように、初老期から高齢期、超高齢期へと年齢が高くなるにつれて大きな加齢変動を示すこともあり、若年者との区別だけでなく、さらに細かい年齢を加味した基準値の設定が必要になる場合もある。

7.5 高齢者の異常値の評価、異常値をきたす要因

異常値は健常者での検査値の95%に入らない値であり、臨床検査によって異常値が得られた場合、疾患の罹患などによる身体機能の障害が原因であることが多い。しかし健常者の5%は基準値を外れる異常値をもっており、また健常群と疾患群の分布は重なることが多い。健常者でも異常値をもち、疾患群でも基準値の範囲内である場合があり、検査値が基準値を外れていても必ずしも疾病が原因であるわけではない(図7.2)。

では、疾病によらない異常値はどのような原因で起こりうるのであろう。検査値は多くの要因によって変動をする。これらのなかには高齢者に限

らず観察されるものが多いが、高齢者に特徴的にみられるものもある。高齢者の診療にあたっては異常値の評価に十分な注意が必要である。

検査値には個体差がある。個体差は一般に加齢とともに大きくなっていく。得られた検査値が、ある人では疾病罹患の指標になるような異常値であっても、他の人には異常でないことも多い。個体差には遺伝的要因、環境要因、潜在性の疾患による影響によるものなどが含まれる。遺伝的要因としては、体質性黄疸などのように遺伝的に特定の検査値に異常値がみられるが、特に身体機能に影響がない場合がある。遺伝的素因は生まれつき保持している要因であるが、環境要因との相互作用により検査値は影響を受けることにも注意しなければならない。高齢者は若年者に比べて移動が少なく、同一環境で長期に過ごしている場合が多い。長期にわたって固定された環境にさらされるため、高齢になるほど相対的に遺伝的要因の影響は小さくなり、環境因子の影響が大きくなる。これは高齢者で個人差が大きくなっていく原因の一つであろう。性差は一般成人では血清脂質、耐糖能など多くの検査値で認められる。しかし老化に伴って性差の要因である性ホルモンの分泌が減少し、高齢期には性差を示すような検査値は少なくなる。

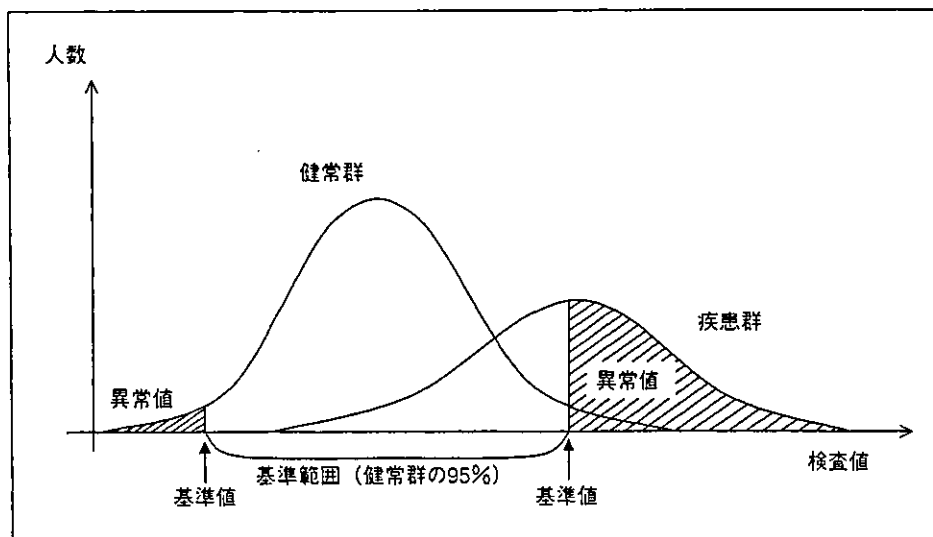


図7.2 基準値および基準範囲の設定と異常値 (下方, 2002³⁾より改変)

基準値は健常群の95%を含むように設定される。このため健常者でも基準値を外れる場合があり、また疾患群でも基準値内の場合もある。

個人個人の差に加えて、同一個人でも測定時の条件で異常値になることがある。これを個人内変動という。この変動は主として検体採取時の時間や体位、生活習慣による影響、薬物の影響などによって生じる。検査値は1日の時刻による変動(日内変動)、日々の変動(日差)、季節差によって異なることがある。日内変動を示す検査値としては血糖値、血清鉄、中性脂肪、脂肪酸、ビリルビン、副腎皮質ホルモンなどがある。これらの検査では採血の時刻に留意する必要がある。日本のような四季のはっきりしている国では食事や気温が季節によって大きく異なる。これにより検査値が影響を受けることがある。

検査値の運動による影響、食事による影響、飲酒や喫煙による影響が知られている。一般成人では軽度な運動の検査値への影響はほとんどないが、高齢者では軽い運動や打撲によって筋組織からの逸脱酵素であるCPK, GOT, LDHの上昇がみられることがある。その上昇は運動直後よりも翌朝に最大となる。安静に横になっている場合と起立し活動している場合では循環血漿量が異なる。立位で活動をしている場合には血液の濃縮が起こり、血清蛋白質の濃度が上昇する。血清総蛋白量や血清アルブミンのみならず、血清蛋白に結合して血清中に存在するカルシウムやビリルビン、コレステロールなどの測定値も立位活動時に上昇し、安静仰臥時では低下する。この低下は立位を30分ほどとることで回復する。血糖値および中性脂肪、遊離脂肪酸は食後の採血で大きく変動する。飲酒者では γ GTPおよび中性脂肪、尿酸値の上昇がある。喫煙によってCEAが上昇するが、この変化は若年者ではあまり顕著でなく、高齢になるほど上昇が大きくなるので注意が必要である。このように生活習慣による測定値の変化には十分に注意をしなければならぬ。さらに、多くの薬物が検査値に影響を与えることが知られている。

高齢者では、何らかの薬物を服用していることが多く、高齢者における異常値の評価を行う場合にはこうした薬物の検査値への影響を十分に考慮する必要がある。

これら検査値の個人間変動、個人内変動による異常値に加えて、除外しなければいけないのは検査の技術的要因による異常値である。技術的要因には検査機器や検体保存による固有誤差と、検査手技、検体採取時の技術的問題によって生じる技術誤差がある。前者は標準血清によるモニタリングなどを定期的に行うことで防ぐことができる。また後者では、採血時の溶血が重要である。特に高齢者では静脈が脆く採血が困難であることがしばしばあり、溶血を起こしやすく、その結果、血清カリウムやLDHなどの測定値が高値になるので注意が必要である。

高齢者の検査基準値の設定は難しく、それ以上に異常値の評価は難しい。高齢者では異常値が必ずしも疾病を意味しているわけではないし、基準値に入っていれば健康というわけでもない。検査値の評価は疾病の診断や治療効果の判定にきわめて重要であるが、一方で検査値だけにとらわれて患者の全体像を見失ってはならない。検査値がすべてではない。心身の症状や環境因子などを含めた総合的な判断力が、高齢者医療を行っていく者には求められている。 [下方浩史]

■文献

- 1) 下方浩史：老年者における正常値、基準値設定の方法。老年者における基準値のみかた, pp 4-11, 診断と治療社, 1997
- 2) Shock NW, Greulich BC, Andres R, et al: Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging, NIH Publication No. 84-2450, 1984
- 3) 下方浩史：異常値の評価。老年医学テキスト改訂版(日本老年医学会編), pp 121-123, メジカルビュー社, 2002

老化に関する長期縦断疫学研究

下方浩史, 安藤富士子¹

日本の社会は急速に高齢化が進んでいる。健やかな長寿を目指すための老年医学は21世紀の医学の主役になっていくことだろう。高齢者に多くみられるいわゆる老年病は、慢性に経過し治療が難しく予防が重要である。しかしその基礎になるエビデンスがまだまだ不足している。遺伝素因や生活環境が欧米と大きく異なる日本では独自の老化や老年病、高齢者の健康に関するさまざまなデータの収集が必要である。

同一の人を長期にわたって追跡し、加齢に伴う変化を繰り返し観察調査する疫学研究を長期縦断疫学研究という。老化の研究には、若年者と高齢者の検査値を比べるだけでは十分ではない。老化や老年病の成因は、長期にわたって大規模の集団を継続して追跡していく長期縦断疫学研究によって、初めて正確に解明されるものである^{1, 2)}。

老化の研究には医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学などの広い分野にわたる研究が必要であり、このため学際的かつ詳細を極めた縦断的調査を行っていかねばならず、特定の調査機関で精度の高い検査を実施する必要がある。また長期縦断疫学研究は、その調査が継続的かつ信頼性の高いものであることが不可欠である。特に常設の

検査施設での詳細な検討を行う施設型での縦断研究には人材・設備・経費が莫大なものとなるため国家的なプロジェクトとして進めることが重要であろう。

長期縦断疫学研究はどのように実施されているだろうか。世界各地で行われている縦断疫学調査の多くは、癌や循環器疾患などの特定の疾患をエンドポイントとしたコホートスタディである。老化や老年病を対象にした大規模な縦断研究はまだ数少ない。代表的な老化の縦断的研究を表29に示した³⁾。老化の縦断研究には10年以上にわたる年月、膨大な人材、費用を要し、国際的にみても施設内で行われている詳細で学際的な老化の縦断的研究はアメリカ合衆国の国立老化研究所(National Institute on Aging; NIA)において1958年に開始されたBaltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) などごく少数である。BLSAは年間を通して専用の施設内で検査を行う施設型の老化に関する縦断的研究である⁴⁾。人件費を除いても年間6億円もの費用をかけて実施され、研究結果は欧米人の真の老化をとらえたものとして高く評価されており、その調査法は老化の疫学研究の基礎となっている。

日本では東京都老人総合研究所が、1976年から小金井市の高齢者の縦断的追跡をしている。地域住民の老化や老年病に関わるフィールド調査を行い、数多くの成果を上げている⁵⁾。しかしフィールドに出る調査では使用可能な検査機器が限られ、調査のための時間的な制約もある。BLSAのような学際的、包括的な施設型の老化の縦断的研究を日本でも行っていくことが求められていた。



国立長寿医療研究
センター疫学研究部部長

下方浩史

1: 国立長寿医療研究センター疫学研究部室長

平成2年から長寿科学総合研究事業が当時の厚生省の下で始まった。これにより「老化に関する縦断的研究」が研究班として結成された。長期縦断疫学プロジェクトとして、老化の指標の検討、縦断的研究の方法論についての検討、既存のコホートを中心とした実際の追跡調査での問題点の提起やその解決方法の検討などが行われ、平成4年度からは縦断的研究のためのパイロットスタディが開始された。平成8年度には「老化に関する縦断的研究マニュアル」が編集出版された⁶⁾。

国立長寿医療研究センターでは、平成8年度に日本で唯一の長期縦断疫学研究室が設置され、これを機に平成9年11月から老化の長期縦断疫学調査研究（NILS-LSA：National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging）が開始された^{7, 8)}。本研究は長寿医療研究センターの施設内で、頭部MRI、末梢骨定量的CT（peripheral Quantitative Computed Topography；pQCT）および二重X線吸収装置（Dual

Energy X-Ray Absorptiometry；DXA）の4スキャンでの骨量評価、腹部CTによる内臓脂肪の測定、老化・老年病関連DNA検査、包括的心理調査、運動調査、写真記録を併用した栄養調査などを約2,300名の対象者の全員に2年に一度ずつ、毎日7名を朝8時30分から夕方5時まで業務として行っている。このために要するスタッフは研究者や医師、放射線技師、心理学者、管理栄養士、看護師、臨床検査技師、アシスタントなど90人以上である。調査を行っているどの分野においてもその内容および規模ともに老化の縦断研究としては、世界に誇ることのできるものとなっている（表30）。さらに東京都老人総合研究所などとの多施設共同での分担比較調査、NIAやホルルハートスタディなどとの国際比較研究などを含み、極めて包括的内容であり、アジア地域における老化の施設型大規模縦断疫学調査として極めて重要である。

老化に関する長期縦断疫学研究は、老化や老年病に関する基礎的なデータを蓄積し解析して

表29 代表的な老化の縦断的研究

名称	開始年	調査機関	対象	人数	追跡サイクル	対象年齢	特徴
1. Duke Study	1955	Duke大学	地域在住男女	267	2~4年	60歳~90歳	歴史的縦断研究
2. BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging)	1958	NIA(国立老化研究所)	米国内ボランティア	1,200	2年	20歳~	包括的縦断研究の象徴的存在
3. Normal Aging Study	1963	Boston退役軍人病院	ボストン近郊の退役軍人	2,032	5年	25歳~75歳	対象者は健常人
4. Rotterdam Study	1990	Erasmus大学	ロッテルダムの地域住民	11,854	2年	55歳~98歳	神経老年病,心疾患,運動器疾患,眼科疾患を対象
5. 小金井Study	1976	東京都老人総合研究所	東京都小金井市住民	477	5年	69歳~71歳	日本の縦断研究の草分け的存在,社会・心理面も考慮
6. NILS-LSA (National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging)	1997	国立長寿医療研究センター	愛知県大府市・東浦町住民	2,267	2年	40歳~79歳	日本で最初の施設型の包括的な老化の縦断研究

(文献3より一部改変)

いくことで老年学、老年医学の発展に寄与して
いくだろう。さらに日本における長期縦断疫学

研究の実施は日本人の真の老化像と環境・遺伝
要因が老化に与える影響を解明する上で極めて

表30 NILS-LSA研究成果例の紹介

①遺伝学分野

- ・MMP-1, CCR2, インターロイキン-6, ビタミンD受容体, オステオカルシン, TGF- β 1, オステオプロテゲリン, エストロゲン受容体 α などの遺伝子多型が骨密度に関連することを確認, あるいは新たに見出した。これらのうちいくつかの遺伝子多型は男性の骨形成や骨塩減少に関連することが初めて明らかになった。
- ・TGF- β 1の遺伝子多型が日本人の高血圧に関連することを初めて明らかにした。
- ・エストロゲン受容体 α の変異が閉経後の女性の肥満に関連すること, コレシストキニンA受容体遺伝子, ミトコンドリア遺伝子15497の多型が中高年者の肥満に関連することも新たに見出した。

②医学分野

- ・頸動脈の内中膜肥厚の加齢変化について検討し総頸動脈内中膜肥厚は加齢によって増大するが, 頸動脈分岐部のプラークは加齢の影響はそれほど強くないことを示した。
- ・約1割の対象者が日常生活視力0.5未満であり, そのほとんどは適切な屈折矯正により, 0.5以上へ視力の改善がみられた。中高年者では不適切な眼鏡により日常生活視力に障害が生じている可能性が高いことがわかった。
- ・加齢に伴う眼圧変化の要因を検討し, 肥満および高血圧, 角膜中心厚の増大が眼圧を上げ, 一方対象者の年齢が眼圧を下げていることがわかった。
- ・脳MRI所見と2年間の認知機能変化との関係を男性中高年者で検討し, 脳室周囲高信号(PVH)が認知機能低下の危険因子であることを明らかにした。

③運動生理分野

- ・中高齢者の歩行動作を三次元動作解析により定量化することにより中年期から高齢期の連続的な歩行動作の加齢変化を明らかにした。2,000人を超える一般住民でのこれほど多数の動作解析データの蓄積は他にはないと思われる。
- ・若い頃の運動習慣は, 中年になってからの女性の筋力維持に重要であることを明らかにした。中高年女性の現在の握力, 脚伸展パワー, 膝進展筋力は, 若い頃の運動歴がある群で有意に高く, 身体活動量と有意に関連していた。

④栄養分野

- ・大豆・大豆食品摂取量および大豆イソフラボノイドであるダイゼイン, ゲニステイン摂取量と骨密度について, 男性で大腿骨頸部, 転子部において有意な正の相関がみられた。
- ・栄養摂取が高齢者の抑うつに及ぼすことを明らかにした。抑うつがなかった高齢男性で2年後抑うつが出現した者では出現しなかった者と比較して, 初回調査時の魚介類由来脂肪・ビタミンDの摂取量が有意に少なかった。魚介類由来脂肪摂取が2.6g増加すると2年後の抑うつの危険率は1/3になった。
- ・サプリメント摂取の面接調査を実施しデータベースを作成した。男性の54.5%, 女性の61.2%が何らかのサプリメントを摂取していた。

⑤身体組成分野

- ・高年男性の安静時代謝量は腹部の脂肪蓄積と, 高年女性では全身の脂肪蓄積と関連しており, 安静時代謝量は高年者の身体組成, 体脂肪分布に影響を与えることを明らかにした。

⑥心理学分野

- ・老いの自覚は身体的な衰えよりも, 家族特に子供とのトラブルの結果として老いを感じる人が多いという結果が得られた。
- ・高年者では肯定的交流が否定的交流よりも抑うつと強い関連を持ち, 血縁者との肯定的交流が非血縁者との否定的交流による抑うつ増大効果を抑制することが明らかとなった。

重要であり、その成果は今後、国民全体の保健や医療、福祉の向上を通して社会に大きく貢献していくものと期待される。

文献

- 1) 下方浩史, ほか: 健康科学における縦断加齢研究. 健康支援 1: 11-19, 1999.
- 2) 安藤富士子, ほか: 老化の疫学研究. 現代医療 34: 382-388, 2002.
- 3) 安藤富士子: 老化と老年病の研究—加齢研究の方法—縦断的研究. 平成 8 年度厚生省老人保健事業推進費等補助金 (老人保健健康増進等事業分). 長寿科学研究エンサイクロペディア情報開発事業報告書. 長寿科学振興財団, 東京, p306-307, 1997.
- 4) Shock NW, et al: Design and operation of the Baltimore Longitudinal Study of Aging. In: Normal Human Aging: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Washington DC: Government Printing Office, 131-159, 1984.
- 5) 柴田 博: 小金井研究のもたらしたものの. 日老医誌 38: 99-101, 2001.
- 6) 葛谷文男, ほか: 老化に関する縦断的研究マニュアル. 診断と治療社, 東京, 1996.
- 7) Shimokata H, et al: A new comprehensive study on aging - the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). J Epidemiol 10: S1-S9, 2000.
- 8) 下方浩史: 長期縦断研究の目指すもの. Geriatric Medicine 36: 21-26, 1998.

A. 老年病へのアプローチ

老化はすべての人間にとって避けられないものである。しかしなぜ老化が起こるのかについては老化遺伝子の研究等が進んでいるにもかかわらず未だにはっきりとした回答はでていない。老化の進行は個人差が大きい。老化の指標を用いて老化の進行の程度を客観的に判定しようとする試みもなされている。老化疫学の分野では栄養や運動、ライフスタイルの改善による老年病予防、老化進行の制御の可能性についての検討もなされている。老化の進行とともに様々な疾病に対する罹患率が高くなり、また高齢者に特有にみられる疾病としての老年病も出現する。しかし高齢者は一般成人に比べて生理機能が低下しており、また機能低下が検査結果としてあらわれない場合でも予備力が低下していることが多い。小児に対して小児科医が必要であるように、高齢者に対して高齢者の特性や老年病についての専門的な知識を持つ老年科医が必要である。大学における医学教育での老年医学の持つ重要性を認識し、老年科の講座を充実させるとともに、卒後の研修や一般医師への教育にも積極的に取り組んで行かねばならない。高齢者の診断と治療にあたっては、疾病のみにとらわれず、高齢者特有の症状にも留意が必要である。老年症候群は高齢者に多くみられる臨床的に重要な意味を持つ症状についての症候群をいう。これらは健忘症候群、褥瘡、尿失禁、視覚障害、聴力障害、睡眠障害、運動障害、便秘など多彩であり、かつ慢性的に続き、日常生活に大きな影響を与えることが多い。死生観は加齢とともに変化する。老年病を診るにあたっては死を常に身近に感じている高齢者の心情を理解し、治療、介護、看護を行って行かねばならない。ターミナルケ

アについても死期が比較的明らかな癌患者、長期にわたって寝たきりとなることの多い慢性進行性疾患患者、意志の疎通が不可能となる痴呆患者等さまざまな患者への対応が必要となる。いままでおろそかにされがちであった高齢者へのインフォームド・コンセントなどについても検討を進めて行かねばならないだろう。このように老年病の分野は基礎研究から実際の臨床の場、そして心理社会的分野までを含む幅広いものであり、その重要性からみても今後の重点的研究の推進が望まれる。

[下方 浩史]

老化と加齢

加齢は受精とともに始まり、全生涯にわたる時間経過に伴う生体の緩慢な変化であって、「老化」という言葉を広義に使う場合には、加齢と老化は同義となる。しかし一般には「老化」は個体の身体的成長が終了し、成熟を迎えた後の変化を指す。

老化の過程は個体を死に近づける方向での変化であって、一般に生体機能の低下を伴う。老化による変化とその結末である死は、生物としての人間の宿命であり、生物として生き続けようとする限り避けられないものである。老化の過程の特徴は、次に示すような Strehler の 4 原則としてまとめられている。①老化は生物すべてに普遍的に生じる過程であり(普遍性)、②遺伝的に決定された生体に内在する(内在性)ものである。③徐々に進行し、生じた変化は不可逆性である(進行性)。④老化による変化は生体にとって有害であり、脆弱化を来たす(有害性)。

[下方 浩史]

A. 老年病へのアプローチ

老化はすべての人間にとって避けられないものである。しかしなぜ老化が起こるのかについては老化遺伝子の研究等が進んでいるにもかかわらず未だにはっきりとした回答はでていない。老化の進行は個人差が大きい。老化の指標を用いて老化の進行の程度を客観的に判定しようとする試みもなされている。老化疫学の分野では栄養や運動、ライフスタイルの改善による老年病予防、老化進行の制御の可能性についての検討もなされている。老化の進行とともに様々な疾病に対する罹患率が高くなり、また高齢者に特有にみられる疾病としての老年病も出現する。しかし高齢者は一般成人に比べて生理機能が低下しており、また機能低下が検査結果としてあらわれない場合でも予備力が低下していることが多い。小児に対して小児科医が必要であるように、高齢者に対して高齢者の特性や老年病についての専門的な知識を持つ老年科医が必要である。大学における医学教育での老年医学の持つ重要性を認識し、老年科の講座を充実させるとともに、卒後の研修や一般医師への教育にも積極的に取り組んで行かねばならない。高齢者の診断と治療にあたっては、疾病のみにとらわれず、高齢者特有の症状にも留意が必要である。老年症候群は高齢者に多くみられる臨床的に重要な意味を持つ症状についての症候群をいう。これらは健忘症候群、褥瘡、尿失禁、視覚障害、聴力障害、睡眠障害、運動障害、便秘など多彩であり、かつ慢性的に続き、日常生活に大きな影響を与えることが多い。死生観は加齢とともに変化する。老年病を診るにあたっては死を常に身近に感じている高齢者の心情を理解し、治療、介護、看護を行って行かねばならない。ターミナルケ

アについても死期が比較的明らかな癌患者、長期にわたって寝たきりとなることの多い慢性進行性疾患患者、意志の疎通が不可能となる痴呆患者等さまざまな患者への対応が必要となる。いままでおろそかにされがちであった高齢者へのインフォームド・コンセントなどについても検討を進めて行かねばならないだろう。このように老年病の分野は基礎研究から実際の臨床の場、そして心理社会的分野までを含む幅広いものであり、その重要性からみても今後の重点的研究の推進が望まれる。

〔下方 浩史〕

老化と加齢

加齢は受精とともに始まり、全生涯にわたる時間経過に伴う生体の緩慢な変化であって、「老化」という言葉を広義に使う場合には、加齢と老化は同義となる。しかし一般には「老化」は個体の身体的成長が終了し、成熟を迎えた後の変化を指す。

老化の過程は個体を死に近づける方向での変化であって、一般に生体機能の低下を伴う。老化による変化とその結末である死は、生物としての人間の宿命であり、生物として生き続けようとする限り避けられないものである。老化の過程の特徴は、次に示すような Strehler の 4 原則としてまとめられている。①老化は生物すべてに普遍的に生じる過程であり(普遍性)、②遺伝的に決定された生体に内在する(内在性)ものである。③徐々に進行し、生じた変化は不可逆性である(進行性)。④老化による変化は生体にとって有害であり、脆弱化を来たす(有害性)。

〔下方 浩史〕

いは相対的な老化の進行状態の指標としての老化度という概念を統計学的に正確に定義する必要がある。同じ個人だけについても外見、運動機能、生理機能、精神・神経機能などの老化は必ずしも並行しては進まない。個人個人について総合的な見地からみた老化度に加えて、いろいろな側面からの生物学的年齢あるいは老化度が定義できれば、老化の進行の程度の更に詳細な検討もできよう。

老化は制御されるものなのか、無秩序に進んでしまうものなのか、遺伝因子、環境因子にどの程度左右されるのか、これらは老化研究の焦点でもある。老化度はこうした研究に有用であり、かつ欠くことのできない道具でもある。

2. 生物学的年齢

実際の年齢は暦の上での年齢、すなわち暦年齢であり、これに対して老化の進行状態からみた年齢を生物学的年齢(biological age)という。この生物学的年齢を推定するには、いろいろな方法がある。

①因子分析による方法、②判別関数による方法、③死亡確率から推定する方法、④老化の進行状態をプロフィールとしてみる方法、⑤各変量を正規化しその和を求めるもの、⑥重回帰分析による方法などがある。

いずれの方法も多変量を扱い、複雑な計算が要求される。

われわれは重回帰分析によって生物学的年齢を求めているが、できるだけ多面的に項目を選び、それぞれ生理機能からみた年齢、運動機能からみた年齢、外見からの年齢を求めると同時に、全項目からの総合的な生物学的年齢も推定している(表)。

3. 老化度

暦年齢に対して生物学的年齢がどの程度進んでいるか、遅れているかを示せば、それを老化度と定義できる。暦年齢と生物学的年齢との差を求める方法と、比をとる方

表 筆者らが最近の調査で老化度を測定するために用いた項目

- | |
|--|
| 1) 運動機能 physical strength: 握力, 腕立て伏せ, 垂直跳び, 反復横跳び, 閉眼片足立ち, 立位体前屈, 踏台昇降 |
| 2) 生理機能: 血圧, 指尖容積波(鼻脚時間), 近視力, 聴力(dB/8000Hz), 皮膚二点認識能, 肺活量 |
| 3) 外見: 身長, 体重, 毛髪量, 白髪量, 歯牙脱落数, 顔面のしわ, 顔面の色素沈着 |

法が考えられる。例えば20歳のヒトの生物学的年齢が25歳とすると差は5歳であるが、この差を老化度とすれば、70歳のヒトの生物学的年齢が75歳である場合と同じに評価されてしまう。生物学的年齢に対する暦年齢の比をとって老化度とする方が好ましいと考える。われわれは生物学的年齢に対する暦年齢の割合をパーセントで求めて老化度と定義している。

さて先に述べたように、老化度の測定自体も興味あるものだが、この老化度を用いて促進させる因子、老化の進み方を遅くする因子の検討ができる可能性がある。

[葛谷 文男]

老化の指標—ヒトの老化をどう見るか

生物学的年齢

biological age

生物としてのヒトの老化の進行には個人差が大きい。老化の進行を生活習慣などの修飾で制御されるかどうかの検討を行う場合には、老化の進行状態を正確に評価する必要がある。老化の評価に用いられる指標にはいろいろなものがあるが、そのひとつとして生体機能の老化の程度から推定された年齢である生物学的年齢を用いることができる。

暦の上での年齢を暦年齢(chronological age)というが、これに対して生体機能の老化の程度から推定された年齢を生物学的年齢(biological age)と表現する。生物学的年

齢は一般に多くの老化の指標を統計学的に処理し推定が行われる。

老化の指標から老化の評価を行う場合、血液生化学所見、運動機能、感覚器機能など、相互に関連を持つ数多くの老化の指標から直接に老化の評価を行うことは、複雑で困難な作業であり、また実際には分かりにくいものになってしまう。しかし、さまざまな老化の指標から、総合的な老化の指標である生物学的年齢を推定し、これを用いて、実際の年齢に比べ身体機能から年齢がどの位進んでいるのか、あるいは逆に若いのかの判定を行うことで、老化の評価を容易に、客観的に行うことができる。

生物学的年齢の推定を行う方法については、1960年代からさまざまな方法が検討されてきた。例えば、因子分析による方法、判別関数による方法、死亡確率から推定する方法、老化の進行状態をプロフィールとしてみる方法、各変量を0正規化しその和を求める方法、重回帰分析による方法などである。これらの推定方法はいずれの方法も多くの変量を同時に扱い、複雑な計算が要求されるが、現在では市販のコンピュータソフトウェアで簡単に計算できるようになってきた。これらの生物学的年齢の統計学的推定方法のうち、重回帰分析による方法が現在まで最も広く行われている。これは個人の生物学的年齢の平均値が歴年齢と一致するとの仮定のもとに、暦年齢を従属変数とし、また独立変数としては年齢によって大きく変化する多数の項目を取り上げ、それらの間で回帰分析を行うものである。この結果得られた重回帰式から推定される年齢が生物学的年齢であると定義される。生物学的年齢を利用した老化の研究は現在まだその数は少ないが、疾患が老化を促進すること、運動や生活習慣が老化の進行に影響を与えることなどが報告されている。

〔下方 浩史〕

老化の指標—ヒトの老化をどう見るか

加齢曲線

小児では成長曲線という用語が使われる。成長過程において、月齢もしくは年齢と身長や体重などの関係をグラフに示したもので、その月齢・年齢において、測定値が上から何%のところであることを示すパーセンタイルで表示することが多い。小児、特に乳幼児における身体的成長の進捗を判定するような場合に利用される。加齢曲線はこれを成長終了後も含めた全生涯にわたって拡張した概念である。

加齢曲線は米国の Shock が、一般成人から高齢者までの被験者を用いて、さまざまな生理機能の測定を行い、その結果を横断的にまとめて示したものが有名である。加齢に伴って、多くの生理機能は低下するが、その低下速度は臓器ごとに異なっている。様々な年齢の人たちを含む集団で検査を行い、年齢別の測定値の差を加齢変化とする横断的方法で求められた加齢曲線は機能に優れた者が生き残るといった生存効果を含むものであり、加齢による変化を過小評価してしまう危険性がある。また時代や出生年代の影響を受けるため、真の老化による変化を描いたものではない。例えば身長の加齢曲線を描く場合を考えてみる。現在の若年者と高齢者では成長期の栄養状態が異なっており、現在の高齢者が若かったときの身長と、現在の若年者の身長には大きな差がある。横断的なデータに基づく加齢曲線では、こうした出生年代による差を加齢変化としてしまう可能性がある。横断的計測値によるこうした影響を除くため、縦断的計測値の各年齢における変化率を積分して求められた曲線を加齢曲線とする手法なども考慮されているが、まだ一般的ではない。

〔下方 浩史〕

齢は一般に多くの老化の指標を統計学的に処理し推定が行われる。

老化の指標から老化の評価を行う場合、血液生化学所見、運動機能、感覚器機能など、相互に関連を持つ数多くの老化の指標から直接に老化の評価を行うことは、複雑で困難な作業であり、また実際には分かりにくいものになってしまう。しかし、さまざまな老化の指標から、総合的な老化の指標である生物学的年齢を推定し、これを用いて、実際の年齢に比べ身体機能から年齢がどの位進んでいるのか、あるいは逆に若いのかの判定を行うことで、老化の評価を容易に、客観的に行うことができる。

生物学的年齢の推定を行う方法については、1960年代からさまざまな方法が検討されてきた。例えば、因子分析による方法、判別関数による方法、死亡確率から推定する方法、老化の進行状態をプロフィールとしてみる方法、各変量を0正規化しその和を求める方法、重回帰分析による方法などである。これらの推定方法はいずれの方法も多くの変量を同時に扱い、複雑な計算が要求されるが、現在では市販のコンピュータソフトウェアで簡単に計算できるようになってきた。これらの生物学的年齢の統計学的推定方法のうち、重回帰分析による方法が現在まで最も広く行われている。これは個人の生物学的年齢の平均値が暦年齢と一致するとの仮定のもとに、暦年齢を従属変数とし、また独立変数としては年齢によって大きく変化する多数の項目を取り上げ、それらの間で回帰分析を行うものである。この結果得られた重回帰式から推定される年齢が生物学的年齢であると定義される。生物学的年齢を利用した老化の研究は現在まだその数は少ないが、疾患が老化を促進すること、運動や生活習慣が老化の進行に影響を与えることなどが報告されている。

[下方 浩史]

老化の指標—ヒトの老化をどう見るか

加齢曲線

小児では成長曲線という用語が使われる。成長過程において、月齢もしくは年齢と身長や体重などの関係をグラフに示したもので、その月齢・年齢において、測定値が上から何%のところであることを示すパーセンタイルで表示することが多い。小児、特に乳幼児における身体的成長の進捗を判定するような場合に利用される。加齢曲線はこれを成長終了後も含めた全生涯にわたって拡張した概念である。

加齢曲線は米国の Shock が、一般成人から高齢者までの被験者を用いて、さまざまな生理機能の測定を行い、その結果を横断的にまとめて示したものが有名である。加齢に伴って、多くの生理機能は低下するが、その低下速度は臓器ごとに異なっている。様々な年齢の人たちを含む集団で検査を行い、年齢別の測定値の差を加齢変化とする横断的方法で求められた加齢曲線は機能に優れた者が生き残るという生存効果を含むものであり、加齢による変化を過小評価してしまう危険性がある。また時代や出生年代の影響を受けるため、真の老化による変化を描いたものではない。例えば身長の加齢曲線を描く場合を考えてみる。現在の若年者と高齢者では成長期の栄養状態が異なっており、現在の高齢者が若かったときの身長と、現在の若年者の身長には大きな差がある。横断的なデータに基づく加齢曲線では、こうした出生年代による差を加齢変化としてしまう可能性がある。横断的計測値によるこうした影響を除くため、縦断的計測値の各年齢における変化率を積分して求められた曲線を加齢曲線とする手法なども考慮されているが、まだ一般的ではない。

[下方 浩史]

も成長、成熟期の栄養環境によって規制され、成長・成熟期に良好な栄養環境にあったものは、成熟は早く、老性細胞減数の速度は比較的ゆるやかであった。発育が遅れ、成熟期も遅れた低栄養群では細胞減数は速やかに進行するようであった。在ハワイ1世群のように成熟後の良好な栄養環境は、減数を代償する細胞容積の動向に影響を与えるものであっても、本質的な加齢変化としての細胞数の動向、すなわち本質的な老化の制御には関与しないことが認められた。しかし、例えば在ハワイ日本人2, 3世では成長・成熟期に好影響を与えた栄養環境が、若年からの高度な腎の動脈硬化を招来するという事実も認められ、栄養環境は成熟後の疾患、即ち、生活習慣病の発生、ひいては寿命の短縮に大いに関係していることが考えられた。

栄養環境を異にする動物実験(ラット、高・中・低蛋白質の飼料、自由摂取・飼料投与を60%に制限など)によれば、自由摂取群、とくに高蛋白質飼料群では生後12ヵ月以後、重篤な腎障害ですべて死亡し、60%制限食群では腎障害は発生せず健康な老化実験動物を得ることができた。また制限食により自由摂取群よりも腫瘍発生の時期を遅らせることも可能であることが確かめられている。肝臓における形態像はわれわれの地理病理学的検討成績を裏付けるものであった。しかし肝臓における本質的な老化の進展を遅らせるような栄養条件が、腎臓では致死的な老年病性変化の重要な要因の一つとなっていることも示唆された。成熟後、比較的低栄養環境にあっても成人病変化から免れることができれば、いわゆる長命を期待することは可能である。

〔佐藤 秩子〕

老化と生理機能

野生動物では、歳をとって運動機能が低下すれば、草食動物では肉食動物の餌食になり、また肉食動物では獲物がとれず、生きられない。進行した老化による変化は、ペットや実験動物など特殊な例を除き、人間以外には自然界では、ほとんど観察されない。

老化による生理機能の変化は、細胞レベルの老化が、臓器レベル・器官の老化として現れたものであり、ホメオスタシスの低下という形で個体レベルの老化につながっていく。生理機能は臓器により程度の差はあれ、年齢とともに着実に低下する。機能の変化がはっきり現れない場合でも、予備能力は低下しており、身体にストレスがかかったときなどに、現れるようになる。

老化による生理機能の変化は運動や栄養、薬物などの使用によってある程度までは改善することができる。疾病による影響のない、理想的な老化を正常老化という。一方では、疾病や不適切な生活習慣などによって生理機能の低下が大きく進むこともある。これを病的老化という。

〔下方 浩史〕

生理機能の加齢変化

加齢による諸種身体生理機能の変化は程度の差はあっても一様に右肩下がりのダウンヒルコースをとると一般に信じられがちであり、また老年学者、老年医学者の中でもそれを当然(あるいは前提)として論議を進める人も少なくない。現に網膜の明暗順応や、聴覚・味覚など特に感覚器官の機能は年齢に従って低下していくものが多い。

しかし、生命維持に直接関係する消化

表 高齢者の検査値に変動を与える要因

1. 技術的要因	1) 固有誤差	採血および採取器具の問題 検体保存 測定器具, 装置の差異
	2) 技術誤差	測定技術の差異 検体採取技術の問題(汚染, 溶血)
2. 個人間変動	1) 遺伝的要因	素因, 性差, 人種
	2) 環境要因	地域(気温, 湿度, 食習慣), 職業
	3) 年齢	初老期, 老年期, 超高齢期
	4) 潜在性疾患	心不全, うつ病, 骨関節炎, 骨粗鬆症 糖尿病, 高血圧, 貧血, 慢性気管支炎 萎縮性胃炎, 慢性尿路感染症
3. 個人内変動	1) 時間的要因	日内変動, 日差, 季節差
	2) 生活習慣	喫煙, 飲酒, 食事, 運動, ADL
	3) 薬物	測定値への直接作用 生理作用を介した間接作用
	4) 体位	立位, 臥位, 寝たきり

下方浩史: 高齢者の検査値の変化と意義. 老年医学テキスト(日本老年医学会編)pp.68~73, メディカルビュー社, 東京, 1997 より.

ドック受診者のそれぞれの検査値を検討し, 従来高齢になると個人差が大きくなり検査値のばらつきが大きくなるといわれてきたが, 背景がほぼ一定で, 比較的健常者が多いとおもわれる高齢者集団では, 代表的な検査値については比較的狭い範囲の基準値をもち, むしろ若年人間ドック受診者群に近いことが報告されている. 対象集団を絞り込めばそれだけ基準値を狭めることができる. しかしそれが高齢者一般を代表することになるのか否かはまだ十分な議論がされていない.

第二の問題は, 得られたデータをどのように処理することが基準値の設定として妥当性を持つかということである. 現在用いられている統計的手法の多くが, データの正規性に依存している. GOT, GPT などでは右側になだらかな分布になることが多く, 対数に変換することによって正規性を得ている. 単純な算術計算によって求めた標準偏差はその検査値が正規分布しているという仮定がないかぎり非現実的なものになってしまうおそれがある. 得られた平均値と標準偏差(SD)を使用して下限を平均値-1.96 SD, 上限を平均値+1.96 SD と設定すれば, この範囲内にサンプルの95%が

含まれるはずであり, それを基準値として考えることが現在は支配的である.

第三に加齢による変化を考える場合, 横断的な年齢別基準値が必ずしも加齢変化を示しているわけではないことに注意しなければならない. 同一集団に対する縦断的な追跡調査によって加齢変化を検討していく必要があると思われる. [井口 昭久]

正常値と基準値

検査値の変動

検査値の変動は表に示したように多くの要因によって生じる. これらの中には高齢者に限らず観察されるものが多いが, 高齢者に特徴的にみられるものもある.

検査値変動の技術的要因として採血時の溶血が問題となる場合が多い. 血清カリウムやLDHが高値になるので注意が必要である.

個人間変動による検査値の変化に関しては, 潜在性の疾患の存在や長期にわたって固定された環境要因にさらされることなどによって個人差が加齢とともに大きくなるが, 一般に検査値の性差は高齢者では小さくなる.

個人内変動は、同一対象者において測定時の種々の要因で検査値が変動する場合をいう。検体採取時の時間や体位、生活習慣による影響、薬物の影響などが個人内変動の要因となる。日差を示す検査値としては血清鉄、中性脂肪、脂肪酸、ビリルビン、副腎皮質ホルモンなどがある。運動によって大きく影響を受ける検査項目もある。筋組織からの逸脱酵素であるCPKやGOT、LDHの上昇が運動後にみられる。これらの検査値は登山などの負荷の大きい運動でなくても、特に高齢者ではレクリエーション程度の軽度の運動で上昇がみられることもある。血清蛋白のように安静時と立位での検査値が異なるものもある。寝たきり老人などでは注意が必要である。血糖値および中性脂肪、遊離脂肪酸は食後の採血で大きく変動することはよく知られている。しかしこれら以外の血液生化学検査は空腹時採血でなくても、大きな変動はないものが多い。〔下方 浩史〕

臨床検査

高齢者では、若年者と比べ代謝機能や排泄能が低下しており、若年者とは異なった基準値が必要であるとの認識が広まりつつある。その一方で、正常高齢者の範囲や個人差の拡大など、高齢者の基準値の設定は若年者以上に困難な面があり、統一された基準が存在しないのが現状である。ここでは、日常臨床上よく用いられる臨床検査項目について、簡潔に触れておく。詳細については、個々の検査項目の項を参照していただきたい。

血圧 収縮期血圧は加齢とともに上昇する。従って、高齢者の収縮期血圧の正常上限を160～170 mmHgとすることが多い。一方、拡張期血圧は不変である。また、個

人差も大きくなっていく。

動脈血ガス分析 動脈血酸素分圧(PaO₂)は加齢とともに低下する。しかし、年齢に関わらず60 mmHg以下は呼吸不全と診断する。動脈血炭酸ガス分圧(PaCO₂)、pHは変動しない。

末梢血血液検査 ヘモグロビン値(Hb)は加齢とともに減少する。高齢者では、Hb 11.0 g/dL以下を貧血とすると簡便である。顆粒球系・血小板数は変化しない。高齢者の場合、悪性腫瘍による二次性貧血もあり注意を要する。

肝機能検査 蛋白摂取や吸収力の低下により、血清アルブミン値が低下する。GOT、GPT、T-Bilなどはほとんど変動しないとされている。高齢者の薬物治療においては、血清アルブミン値の低下により、血中に遊離型の薬物が増加し薬理作用が強く現れ、副作用も現れやすい。

腎機能検査 尿素窒素(BUN)は、加齢とともに増加する。ただし、食事などの影響も大きい。クレアチニン・クリアランスは、加齢とともに減少する。このため、腎排泄性の薬物の場合、加齢により排泄が遅延するため、思いがけず血中濃度が上がることがある。一方、血清クレアチニン値は、加齢による筋肉の減少のため、正常範囲内にとどまるか、あるいは減少することも多い。従って、高齢者においては血清クレアチニン値で腎機能を評価する時は注意が必要である。

脂質代謝検査 総コレステロール、トリグリセリドは、加齢に伴って上昇する。HDLコレステロールは、加齢による変化はない。

〔井口 昭久〕

れるエストロゲン剤としては結合型エストロゲン(0.3125~0.625 mg/日)が一般的であるが, 17 β -エストラジオールの貼付剤も普及しつつある。黄体ホルモン剤としては酢酸メドロキシプロゲステロン(2.5~5.0 mg/日)が多用されている。

更年期障害や皮膚・粘膜の萎縮症状に対する HRT の効果は, 2~3ヵ月で得られるが, 高齢者に対する HRT は尿路感染症や尿失禁を減少させ, 局所を清潔に保つうえできわめて有用とされる。エストロゲンは骨芽細胞や破骨細胞に対する直接作用や Ca 代謝を介した間接作用により骨形成促進作用および骨吸収抑制作用を発揮するが, 中でも骨吸収抑制作用が重要視されている。閉経後にみられる急激な骨量減少は骨吸収の亢進によるもので, 閉経早期から HRT を実施することにより骨量減少は緩慢になり, 骨粗鬆症に起因する骨折率を半減させる。エストロゲンは肝臓や末梢組織の LDL レセプターを誘導して血中 LDL コレステロール値を低下させ, その一方で肝性トリグリセライドリパーゼ活性を抑制して HDL コレステロール値を上昇させる。そのため閉経を境にして女性の血清総コレステロール値は上昇するが, 多くの場合 HRT による正常化が可能である。またエストロゲンには強い抗酸化作用があり, これにより LDL の酸化・変性が抑制されるし, さらに血管壁局所における動脈硬化巣の発生過程が各段階でブロックされ, 動脈硬化の発生が防止される。そのため HRT を長期間実施すると, 虚血性心疾患による死亡者数は半減する。HRT による平均寿命の延長も報告されているが, HRT は寿命の延長よりも有害事象の発生を寿命近くまで遅らせることの方がより重要と考えられている。ただ HRT は子宮体癌, 乳癌, 血栓症などの既往者や重篤な肝・心・腎疾患を有する例は禁忌あるいは不適応と

されている。

〔大濱 紘三〕

老化と老年病の疫学

疫学は一定の人間集団を対象として, その集団の中で起こってくる健康に関連するさまざまな問題とその頻度や分布を明らかにし, またその要因を検討することで, 健康問題の予防や治療などの対策を科学的に考えていくことを目指している。元来は疫学研究は急性感染症の流行, 伝播を研究するものであったが, 多くの感染症がコントロールされるようになって, 現在ではむしろ非感染性の慢性疾患の病因や予防についての研究が主体となっており, 特に癌や循環器病などの成人病, 難病などについては, 欧米だけでなくわが国でも疫学的研究がさかんに行われている。

しかし, その中で老化や老年病の疫学については今まで研究があまり進んでいなかった。老化を促進させる要因を探り, 健康で長生きするための方法を明らかにすることを目指した疫学的研究である「老化疫学」は, その重要性にもかかわらず現在なお大きく遅れている。老化と老年病の疫学の方法論が, 疾患や障害の頻度, 分布を記述するに止まらず, 繰り返し観察することで加齢変化や疾患の発生をとらえることを必要としており, 時間と費用を要することが多いことが, 「老化疫学」が他の分野に比べて立ち後れている要因のひとつとなっている。〔下方 浩史〕

加齢研究の方法

加齢, 老化の疫学的研究には, 老化に関連する健康問題の検討と, 正常な老化による変化を観察するという2つの大きな目的

れるエストロゲン剤としては結合型エストロゲン(0.3125~0.625 mg/日)が一般的であるが、17 β -エストラジオールの貼付剤も普及しつつある。黄体ホルモン剤としては酢酸メドロキシプロゲステロン(2.5~5.0 mg/日)が多用されている。

更年期障害や皮膚・粘膜の萎縮症状に対するHRTの効果は、2~3ヵ月で得られるが、高齢者に対するHRTは尿路感染症や尿失禁を減少させ、局所を清潔に保つうえできわめて有用とされる。エストロゲンは骨芽細胞や破骨細胞に対する直接作用やCa代謝を介した間接作用により骨形成促進作用および骨吸収抑制作用を発揮するが、中でも骨吸収抑制作用が重要視されている。閉経後にみられる急激な骨量減少は骨吸収の亢進によるもので、閉経早期からHRTを実施することにより骨量減少は緩慢になり、骨粗鬆症に起因する骨折率を半減させる。エストロゲンは肝臓や末梢組織のLDLレセプターを誘導して血中LDLコレステロール値を低下させ、その一方で肝性トリグリセライドリパーゼ活性を抑制してHDLコレステロール値を上昇させる。そのため閉経を境にして女性の血清総コレステロール値は上昇するが、多くの場合HRTによる正常化が可能である。またエストロゲンには強い抗酸化作用があり、これによりLDLの酸化・変性が抑制されるし、さらに血管壁局所における動脈硬化巣の発生過程が各段階でブロックされ、動脈硬化の発生が防止される。そのためHRTを長期間実施すると、虚血性心疾患による死亡者数は半減する。HRTによる平均寿命の延長も報告されているが、HRTは寿命の延長よりも有害事象の発生を寿命近くまで遅らせることの方がより重要と考えられている。ただHRTは子宮体癌、乳癌、血栓症などの既往者や重篤な肝・心・腎疾患を有する例は禁忌あるいは不適応と

されている。

〔大濱 紘三〕

老化と老年病の疫学

疫学は一定の人間集団を対象として、その集団の中で起こってくる健康に関連するさまざまな問題とその頻度や分布を明らかにし、またその要因を検討することで、健康問題の予防や治療などの対策を科学的に考えていくことを目指している。元来は疫学研究は急性感染症の流行、伝播を研究するものであったが、多くの感染症がコントロールされるようになって、現在ではむしろ非感染性の慢性疾患の病因や予防についての研究が主体となっており、特に癌や循環器病などの成人病、難病などについては、欧米だけでなくわが国でも疫学的研究がさかんに行われている。

しかし、その中で老化や老年病の疫学については今まで研究があまり進んでいなかった。老化を促進させる要因を探り、健康で長生きするための方法を明らかにすることを旨とした疫学的研究である「老化疫学」は、その重要性にもかかわらず現在なお大きく遅れている。老化と老年病の疫学の方法論が、疾患や障害の頻度、分布を記述するに止まらず、繰り返し観察することで加齢変化や疾患の発生をとらえることを必要としており、時間と費用を要することが多いことが、「老化疫学」が他の分野に比べて立ち後れている要因のひとつとなっている。

〔下方 浩史〕

加齢研究の方法

加齢、老化の疫学的研究には、老化に関連する健康問題の検討と、正常な老化による変化を観察するという2つの大きな目的

表 加齢研究の方法

1. 横断的研究
1) 横断的研究(cross-sectional study) (狭義)
2) 患者対照研究(case-control study)
2. 縦断的研究
1) 縦断的横断研究(longitudinal cross-sectional study)
① 連続的横断研究(successive cross-sectional study)
② ネスティッド患者対照研究(nested case-control study)
2) コホート研究(cohort study)
① 前向きコホート研究(prospective cohort study)
② 後ろ向きコホート研究(retrospective cohort study)
3) 縦断的研究(longitudinal study) (狭義)
4) 介入研究(intervention study)

がある。老年病の発症のリスクファクターの検討を目的とした調査、老年病の予防とその判定、健康を守り、長寿を全うするための生活指針を探る健康医学的研究、寿命を規定する要因の検討などが、老化に関連した健康問題の研究として重要であろう。

加齢とともに生体機能は低下していく。正常な老化の過程を明らかにし、また加齢の研究での共通する基礎資料として加齢による身体機能や精神活動の変化についての詳細なデータの集積していくことも重要である。例えば加齢による検査値の変化の基準値作成は、高齢者の診療にあたって欠くことができないものであろう。加齢研究の方法論は老年学、老年医学の最も基本をなすものであるとあってよい。

加齢研究の実際の方法としては、表に示したように大きく分けて横断的方法と縦断的方法の二つがある。このうち若年者から高齢者まで、なるべく多数の集団で種々の検査を一度に実施し、検討を行う方法が横断的研究である。一方、縦断的研究は同一の個人を継続して観察し、加齢による実際の変化、加齢に関連する要因、寿命などをとらえようとするものである。一般には縦断的研究は長期わたっての継続が必要で、一度の調査で終了してしまう横断的研究に比べて実施が困難であることが多い。

(下方 浩史)

加齢研究の方法

横断的研究

cross-sectional study

横断的研究(cross-sectional study)とは、特定集団の調査時点の情報を分析する研究方法である。横断的研究は、主に有病者の推計や集団間の疾病状況の比較など、公衆衛生上の問題の大きさの評価に用いられる。また、横断的研究を反復することにより、健康現象のサーベイランス(surveillance)を行ったり、成長や発達あるいは老化過程の推移やコホート効果(cohort effect)の分析、健康政策の評価などにも用いられる。さらに、疾病状況と同時に関連要因の曝露状況を把握し、関連要因の推察に用いられる場合もある。

疾病状況の指標としては、有病率(prevalence rate)と罹患率(incidence rate)がある。有病率は、単位人口に対する一時点における疾病異常者の割合である。罹患率は、事故や外傷の場合は発生率、感染症の場合は感染率、症状や発作などの場合は発症率とも呼ばれ、単位人口に対する一定期間内の新発生患者の割合を示す。横断的研究では通常調査時点の健康現象を分析するため、多発性硬化症や慢性気管支炎のように、有病率は高いが、罹患率が非常に低く、コホート研究が困難な疾病の研究に有用である。しかし、罹患率は高くとも致命率が高かったり罹患期間が短く、有病率が低い疾病の研究にはあまり適していない。特殊型として、緊急疫学的評価(rapid epidemiological assessment)がある。これは災害や急性感染症の流行などの際に、集団に数日以内に生じると考えられる緊急のヘルスニーズの把握のために、クラスター標本抽出および簡便で迅速なデータ収集法により行われる横断的研究である。

横断的研究でよく問題となる主なバイア