

200500557 A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

健康長寿に関与する要因の研究  
-超百寿者及び長寿sib調査

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 広瀬 信義

分担研究者 三木 哲郎

権藤 恭之

小島 俊男

平成18(2006)年 4月

## 目次

I. 総括研究報告	
健康長寿に関与する要因の研究—超百寿者及び長寿sib調査 —————	2
広瀬信義	
II. 分担研究報告	
II-1, 長寿モデル探索のための百寿者の機能分類 —————	9
権藤恭之、稲垣宏樹	
II-2, 超高齢者用認知機能評価尺度の開発 —————	13
増井幸恵、権藤恭之、稲垣宏樹、広瀬信義	
II-3, 百寿者の病歴profileに関する研究 —————	17
高山美智代、広瀬信義	
II-4, 百寿者におけるアデイポネクチンの研究—長寿と脂肪組織— ----	21
新井康通、中澤進、山村憲、小島俊男、広瀬信義	
II-5, 血液型と長寿との関連性について —————	25
清水健一郎、広瀬信義	
II-6, 百寿者の遺伝背景—長寿遺伝子同定の戦略— —————	27
小島俊男、権藤恭之、新井康通、広瀬信義	
II-7, 超高齢者ゲノム多型性の検討 —————	30
小島俊男	
II-8, 愛媛地区超百寿者・sib調査・超高齢者ゲノム多型の検討 ----	32
三木哲郎	
II-9, 平成17年度の総括と18年度の計画 —————	36
—百寿者調査の将来展望—	
広瀬信義、三木哲郎、権藤恭之、小島俊男	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 —————	40
IV. 研究成果の刊行物・別刷 —————	43

# I, 総括研究報告

主任研究者

広瀬信義

## 健康長寿に関与する要因の研究

### —超百寿者及び長寿 sib 調査—

主任研究者 広瀬信義 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）講師

#### 研究要旨

急速に進行する高齢社会を迎えて、健康長寿は個人的にも社会的にも強く望まれている。健康長寿のモデルである百寿者を対象に包括的な調査を行い、健康長寿に関連する遺伝素因、環境要因を明らかにすること、海外百寿者との詳細な比較を行い普遍的な加齢現象と地域的な加齢現象を明らかにすることが本調査の目的である。

百寿者は従来健康長寿のモデルと考えられていたが、その機能を見ると認知症がなく自立しているものは20%であった。病歴についても現病歴がないものは5%弱であり、従来考えられた健康長寿モデルではないことが示唆された。長寿関連の因子として、1) 生活習慣病にならないこと、2) アデイポネクチンの高値、3) B型の血液型が挙げられる。今後の研究方向として、1) 超百寿者（105歳以上者）と長寿同胞調査を行い長寿遺伝子の同定を行うこと、2) 海外比較を行うことにより universal と local な加齢現象を明らかにすること、3) 国内超高齢者との比較を行い百寿者の特殊性を明らかにすることを目指す

#### A, 研究目的とこれまでの研究成果

高齢者の急増と少子化が進行しており、高齢者対策をどうするかが社会的な注目を集めている。高齢者の方にいくつまで生きてほしいかと尋ねると「元気ならいくつまでも良いが、家族に迷惑をかけるなら早く死んでしまいたい」という方が多い。このように健康長寿は個人的にも社会的にも強く望まれている。百寿者は今まで健康長寿（successful aging）のモデルと考えられ約30年前より調査が行われてきた。

我々の百寿者調査は1992年より始まった。この時は主に医学的な特徴を調べる調査であった。その後海外百寿者研究者と交流が始まり共通のprotocolで包括的な調査を行うよう準備を

した。この調査は平成11年から13年にわたり長寿科学総合研究事業の補助を受けて東京在住の百寿者を対象に行われた（百寿者の多面的検討とその国際比較、主任研究者 広瀬信義）。その結果、百寿者の医学的特徴は、1) 糖尿病が少ない、2) 動脈硬化が少ない、3) 炎症反応亢進、4) 低栄養、5) 高アデイポネクチン血症、6) 凝固因子の活性化である。また心理的な特徴としては、1) 性格が他の年代と異なる、2) 幸せ感が高いということが判明した。これらの所見から、1) 老化炎症仮説、2) 強力な防御因子の存在、3) 脂肪組織は抗老化組織、4) 性格が長寿に関連するという仮説を提唱した。さらに100歳老人よりも103歳以

上者が機能が低い方が多いことが判明した。そこで100歳老人よりも105歳（超百寿者）が“選ばれた人”、つまり健康長寿モデルと仮定した。この仮説の検討を中心に調査を行うことにした。残念ながら研究が採択されなかったため、東京百寿者調査参加者の予後調査、データの整理、解析を行ってきた。平成17年に長寿科学に採択されて全国超百寿者の調査を行ってきた。この報告書では、東京百寿者調査の結果（h13年から以降のデータ）を中心に発表する。

## B, 研究方法

研究方法についてはII-1章に詳記した。

かいつまんで述べると2000年より2002年に東京都23区には推定1735名の100歳以上者が在住していた。このうち住所の判明した1194名に調査勧誘の手紙を送った。調査協力を承諾した百寿者にアンケートを送り、生活歴、嗜好品、現病歴、既往歴、内服薬、ADL、性格などを調べた。さらに訪問調査に同意した百寿者については医師（老年医学専門医）、看護師、心理学士による訪問調査を行い、1）身体測定、2）理学所見、3）採血、4）病歴、治療歴の確認、5）認知機能（MMSEおよびCDR）、6）ADL（Barthel Index）の確認などを行った。

### <倫理面への配慮>

本調査に当たって、本人及び家族に文書により十分な説明をおこなった。その後本人（可能な場合は）または家族より同意文書への署名を得た。この調査は慶應義塾大学医学部倫理委員会、東京都老人総合研究所、理化学研究所、愛媛大学医学部の承認を得た。

## C, 研究結果

### C-1、長寿モデル探索のための百寿者の機能分類

長寿遺伝子探索のターゲット集団の絞り込みを行うために、東京百寿者研究の参加者を視聴覚機能、認知機能、身体機能により分類した。304

名の訪問調査参加者を分類した結果、「非常に優秀」、「正常」、「虚弱」、「非常に虚弱」は、それぞれ、2%、18%、55%、25%となった。この分類は、血清アルブミン濃度、調査後1年の死亡率、といった外的な基準や、過去の習慣的飲酒や喫煙と関連していた。死亡率や機能状態との関係から本分類によって分類された、「優秀」および「正常」群は、長寿遺伝子探索における調査対象として超百寿者に比する可能性が示された。

### C-2、超高齢者用認知機能評価尺度の開発

超高齢者の認知機能を第三者の観察によって評定する尺度を作成した。対象者は東京23区在住の100歳以上高齢者233名であった。対象者の日常生活の様子をよく知る家族や施設職員によって尺度の評定が行われた。項目反応理論を用いて、19項目の完全版と10項目版の短縮版を構成した。尺度の信頼性は高かった（ $\alpha=0.94, 0.87$ ）。MMSEとの得点との相関も高く（ $r=0.85, 0.83$ ）、妥当性も高いことが示された。また、MMSEでは測定不可能な低いレベルの認知機能を持つ者にも適用できること、視聴覚障害の影響も少ないことが示された。本尺度は応答困難や視聴覚障害で認知テストの実施が困難な超高齢者にも簡便に実施できるため、面接調査のみならず郵送調査や電話調査での活用が期待される。

### C-3 百寿者の病歴 profile に関する研究

百寿者は健康長寿モデルと考えられている。近年、百寿者の増加は著しく本当に健康長寿モデルかどうかについて議論されるようになった。我々は2000年より東京地区の百寿者を対象に調査を行い、1）どの様な疾患を持っているか、2）どの様な治療が行われているか、3）疾患 profile と機能について検討した。対象は東京都在住の百寿者302名（男性65名、女性237名）である。97%の百寿者が何らかの病気を持っていた。病歴で多いものは順に高血圧、骨折、白内障、心疾患、消化器疾患、脳卒中であった。糖尿病の罹患率は6%と低かつ

た。日本人の3大死因である脳卒中、心疾患、癌に100歳までならなかった割合は61%であった。百寿者の機能に影響を与える疾患は、脳卒中と骨折でいずれも負の影響を示した。興味深いことに高血圧は良好な機能と関連していた。長寿達成には生活習慣病にならないことが重要であるが、100歳時の機能を保つためには脳卒中と骨折の予防が重要であることが示唆された。

#### C-4、百寿者におけるアディポネクチンの研究—長寿と脂肪組織—

百寿者ではアディポネクチン濃度が若年群に比較して2倍高かった。高齢者対照群における濃度は若年群と百寿者群の中間値を示しており、加齢に伴い上昇していくものと考えられる。アディポネクチン遺伝子多型の頻度については若年群と有意差を認めなかった。このためアディポネクチンが高い理由としては環境要因によると考えられる。アディポネクチンの *in vivo* での作用を推測するために各種パラメーターとの相関を調べた。百寿者ではアディポネクチン濃度はBMI、レプチン、HbA1C、CRP、E-selectinと有意の負の相関を示した。またHDL-Cとは正の相関を認めた。一方、若年群ではHDL-Cとのみ正の相関を認めた。これらの結果より、百寿者においてはアディポネクチンは抗炎症作用、抗動脈硬化作用(内皮マーカーのE-selectinと負、HDLと正の相関)、抗糖尿病作用(HbA1Cと負の相関)を示す可能性があることが示唆された。脂肪細胞の萎縮するリポジストロフィー、大型化する肥満を考えると小型の機能の良い脂肪組織は抗老化作用を持つ可能性があり、今後脂肪組織の分化増殖を司る要因の検討が興味深い。

C-5、血液型と長寿との関連性について67名、女性202名、平均年齢101.2±1.8歳)と対照群との間でABO血液型(表現型)の比較を行った。対照群は東京在住で2003年度に慶應健康相談センターで人間ドックを受診した7153名(男性5480名、女

性1673名、平均年齢54.8±11.0歳(対照群1)、およびそれらのうちの70歳以上の群740名(対照群2、平均年齢74.8±4.4歳)、80歳以上の群118名(対照群3、平均年齢82.8±2.8歳)の3つである。採血で確認した血液型の頻度分布はA、O、B、ABの順に、百寿者では34.2%、28.3%、29.4%、8.2%であったが、対照群1は38.6%、30.1%、21.9%、9.4%であり、百寿者ではB型の頻度が有意に多かった(カイ二乗値8.41、 $p=0.04$ )。この傾向は、対照群2、対照群3との比較においても見られた。また、百寿者の28.6%は有意な疾患の病歴が見られなかったが、これと血液型とは関連が見られなかった。その事由等は現在検討中であるが、以上のデータは、B型のヒトは長寿を全うしやすいのかもしれないことを示唆する。

#### C-6、百寿者の遺伝背景—長寿遺伝子同定の戦略—

少子高齢化が急激に進行しており、個人的にも社会的にも健康長寿達成が強く望まれている。近年の遺伝子工学の進歩により長寿関連遺伝子の同定も不可能ではなくなったと考える機運がある。どのような戦略でアプローチをするべきかについて検討した。

長寿と遺伝の関係は単純なものではなく、百寿者の家系を調べると長寿家系(familial longevity)と非長寿家系(sporadic longevity)があることが判明した。遺伝的背景の強い長寿者とそうでない長寿者がいる。さらに近年100歳以上者の急激な増加があり、百寿者は人の長寿モデルとはいえない状況にある。このような状況では、1) 極端な長寿者を対象に、2) 高密度SNPを用いたwhole genome scanを行い全ゲノム相関解析を行う、3) さらに遺伝素因の強い長寿sibを収集して高密度SNPによる連鎖解析を行う、4) 最後に相関解析と連鎖解析を重ね合わせることにより長寿に関連する遺伝

子の同定が可能となろう。長寿遺伝子が同定されればその作用、生合成を検討することにより科学的根拠に基づいた抗加齢医療が可能となろう。

C-7、 超高齢者ゲノム多型性の検討  
健康長寿の実現に向けて、健康長寿モデルである105歳以上の超百寿者を対象に、その遺伝的要因を明らかにすることを目的とした。本研究では、SNPs タイピング用高密度 DNA マイクロアレイを用いて超百寿者150検体のゲノム全域50万SNPs タイピングを行った。今後、若年対照群150検体を対象としてゲノム全域50万SNPs タイピングを行い、超百寿者-若年対照群相関解析によりゲノム全域を網羅する健康長寿関連候補遺伝子リストを作成する。長寿者同胞の検体収集が十分に済んだ時点でゲノム全域連鎖解析を行う。健康長寿関連候補遺伝子リストについて連鎖領域での絞込みにより、より精度の高いリストとする。また、ヒトゲノム解読完了後、急速に明らかになりつつあるヒトゲノムのコピーナンバー多型についても、高密度 DNA マイクロアレイデータを用いて超百寿者でのゲノム全域での検索を行い、健康長寿を可能とする遺伝背景について総合的に検討を行う。

C-8、 愛媛地区超百寿者・sib 調査・超高齢者ゲノム多型の検討

健康長寿の実現に向けて、105歳以上の超百寿者を対象に、その遺伝的要因を明らかにすることを目的とした。その前段階として、本研究では、愛媛県下の一般地域住民を対象とし、既報の動脈硬化性疾患感受性遺伝子多型を年齢階層別に比較検討することで、当該遺伝子多型と健康長寿との関連を探った。加齢に伴い、血圧やPWV、IMTなどの動脈硬化性マーカーは、有意に増加したが、解析したAGT 遺伝子 M235T 多型、eNOS 遺伝子 Glu298Asp 多型、MTHFR 遺伝子 C677T 多型、ADD1 遺伝子 Gly460Trp 多型の頻度に変化は認められなかった。今後、百寿者サンプルを集積しつつ、遺伝-環境相互作用を柱とした感受性遺

伝子解析を進めていく計画である。

D、 考察

百寿者調査の意義については、1) 急増しており5000人に1人の割合で存在すること、2) 様々な障害や機能低下を持つ百寿者が多いことなどから、健康長寿モデルではないと考える研究者が増えてきた。そのため新しい研究方向が模索されている。この新しい研究方向としては、1) 百寿者の同胞、2) 百寿者の子供、3) supercentenarian study (110歳以上者)、4) semisupercentenarian study(105歳以上者)、5) 超高齢者調査などが行われている。これらの目的は、1) 人の究極の加齢現象を明らかにする、2) 健康長寿達成の秘訣(遺伝的、環境的)を明らかにする、3) 抗老化物質の同定、4) 海外との比較により世界共通(universal)と地域特有(local)な老化要因を明らかにすることにある。これらの検討を通して、科学的に根拠のある抗老化療法確立を目指したい。

E、 結論

研究の方向性についてBで述べたが、これらの議論をふまえて次年度(以降)の研究計画を明らかにしたい(II-9章、図1)。

次年度の研究計画は大きく分けて三つの研究からなる。

一つは人長寿モデルである超百寿者と若年対照群を対象とした高密度SNPによるwhole genome scanである。全ゲノム相関解析により、従来の候補遺伝子検討による相関解析とは異なった遺伝子が浮かび上がることが予想される。多型性の異なる遺伝子の構造、機能、合成の解明を行うことにより科学的な根拠に基づいた抗老化医療が確立できるものと考えられる。本年度の研究目的は多型性の異なる遺伝子のリストを完成し公表することである。このリストが老化研究の方向性を決める上で重要な役割をすると考え

る。構造、機能、合成の解明は将来の課題となる。

第二の研究は国際比較である。詳細なデータベースが構築された日本（東京百寿者調査；TCS）とアメリカ（Georgia Centenarian study）で比較を行うことによりどの因子が local であるか、また universal 因子は何かを明らかに出来ることが予想される。またこの研究が世界中で比較研究が行われるきっかけになることを期待したい。

第3の研究としては、国内比較研究と超高齢者と百寿者の比較研究である。愛媛地区での調査と東京地区と比較して行う予定である。

#### F, 健康危険情報

なし

#### G, 研究発表

##### 1, 論文発表

1, Gondo Y, Hirose N, et al.: Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: developing better phenotypes of exceptional longevity. *Journal of Gerontology*. 61A, 305-310: 2006

2, Yasumichi Arai, Susumu Nakazawa, Toshio Kojima, Michiyo Takayama, Yoshinori Ebihara, Ken-ichirou Shimizu, Ken Yamamura, Satoki Homma, Yasunori Osono, Yasuyuki Gondo, Yukie Masui, Hiroki Inagaki, Kohji Kitagawa, Nobuyoshi Hirose: High adiponectin concentration and its role for longevity in female centenarians, *GGI* 6.32-39, 2006

3, 広瀬信義、新井康通、高山美智代、中澤進、海老原良典、山村憲、権藤恭之、小島俊男：百寿者の抗老化機序—健康長寿達成に向けて— *日本内科学会雑誌* 95:447-452, 2006年

4, Yasuyuki Gondo, Nobuyoshi Hirose, Yasumichi Arai, Ken Yamamura, Ken-ichirou Shimizu, Michiyo Takayama, Yoshinori Ebihara, Susumu Nakazawa, Hiroki Inagaki, Yukie Masui, and Koji Kitagawa:

Contribution of an affect-associated gene to human longevity: Prevalence of the long-allele genotype of the serotonin transporter-linked gene in Japanese centenarians. *Mechanism of aging and development* 126: 1178-1184, 2005

5, Niemi A-K, Moilanen JS, Tanaka M, Hervonen A, Hurme M, Lehtimäki T, Arai Y, Hirose N, Majamaa K: A combination of three common inherited mitochondrial DNA polymorphisms promotes longevity in Finnish and Japanese subjects *European Journal of human genetics* 13: 166-170, 2005

6, 広瀬信義、小島俊男、権藤恭之、新井康通：百寿者の遺伝背景—長寿遺伝子同定の戦略— *日本老年医学会雑誌* 42巻 664-665, 2005年

7, Abe M, Wu Z, Yamamoto M, Jin JJ, Tabara Y, Mogi M, Kohara K, Miki T, Nakura J: Association of dopamine beta-hydroxylase polymorphism with hypertension through interaction with fasting plasma glucose in Japanese. *Hypertens Res*. 28, 215-21, 2005

8, 増井幸恵・権藤恭之・稲垣宏樹・広瀬信義：超高齢者用認知機能評価尺度の開発. *老年精神医学雑誌*. 16, 837-845, 2005

9, Tanaka M, Cabrera VM, González AM, Larruga JM, Takeyasu T, Fuku N, Guo LJ, Hirose R, Fujita Y, Kurata M, Shinoda K, Umetsu K, Yamada Y, Oshida Y, Sato Y, Hattori N, Mizuno Y, Arai Y, Hirose N, Ohta S, Ogawa O, Tanaka Y, Kawamori R, Shamoto-Nagai M, Maruyama W, Shimokata H, Suzuki R, and Shimodaira H: Mitochondrial Genome Variation in Eastern Asia and the Peopling of Japan. *Genome Research* 14: 1832-1850, 2004

10, Hirose et al.: Tokyo centenarian study: aging inflammation hypothesis. *GGI* 4:S182-S185: 2004

11, Kojima T, Kamei H, Aizu T, Arai Y, Takayama M, Nakazawa S, Ebihara Y, Inagaki H, Masui Y,



Gondo Y, Sakaki Y, Hirose N.: Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways. *Exp Gerontol.* 39: 1595-1598, 2004

12, Shimizu K, Hirose N, Ebihara Y, Arai Y, Hamamatsu M, Nakazawa S, Masui Y, Inagaki H, Gondo Y, Fujmori J, Kanno Y, Konishi K, Kitagawa K: Blood type B might imply longevity. *Experimental gerontology* 39: 1563-1565, 2004

13, Arai Y, Hirose N: Aging and HDL metabolism; in elderly people over than 100 years old. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 11: 246-252, 2004

## 2, 学会発表

1, Ninth International Human Genome Meeting (HGM2004) Berlin, Germany, April 4-7, 2004 Molecular variation of LMNA gene in Japanese centenarians. Kojima T, Kamei H, Arai Y, Ebihara Y, Gondo Y, Hirose N, Sakaki Y.

2, 2nd International Conference on Functional Genomics of Ageing Crete, Greece, April 28-May 1, 2004 Association analysis of the SHC1 gene locus with longevity in the Japanese population. Kojima T, Kamei H, Arai Y, Gondo Y, Hirose N, Sakaki Y, et al.

3, 7th International Symposium on Neurobiology and Neuroendocrinology of Aging Bregenz, Austria, July 18-23, 2004 Association analysis

between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways. Kojima T, Kamei H, Aizu T, Arai Y, Takayama M, Nakazawa S, Ebihara Y, Inagaki H, Masui Y, Gondo Y, Sakaki Y, Hirose N.

4, 18th Congress of the International Association of Gerontology (Rio 2005) Rio de Janeiro, Brazil, June 26-30, 2005 Genetic analyses from the semisupercentenarian study of Japan. Kojima T.

5, The American Society of Hypertension 20th Annual Scientific Meeting New York, USA, May14-18, 2005

Genetic risk factors for arterial stiffness. Kohara K, Tabara Y, Nagai T, Nakura J, and Miki T.

6, 第47回日本老年医学会学術集会 平成17年6月15日~17日 東京

加齢に伴う腎機能低下に関連する遺伝要因の検索: J-SHIPP 研究 小原克彦・田原康玄・永井勲久・伊賀瀬道也・名倉潤・三木哲郎

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## II, 分担研究報告

### 分担研究者

権藤恭之

小島俊男

三木哲郎

### 共同研究者

増井幸恵

稲垣宏樹

高山美智代

清水健一郎

新井康通

中澤進

山村憲

## 長寿モデル探索のための百寿者の機能分類

分担研究者 権藤恭之 東京都老人総合研究所 研究員  
共同研究者 稲垣宏樹 東京都老人総合研究所

長寿遺伝子探索のターゲット集団の絞り込みを行うために、東京百寿者研究の参加者を視聴覚機能、認知機能、身体機能により分類した。304名の訪問調査参加者を分類した結果、「非常に優秀」、「正常」、「虚弱」、「非常に虚弱」は、それぞれ、2%、18%、55%、25%となった。この分類は、血清アルブミン濃度、調査後1年の死亡率、といった外的な基準や、過去の習慣的飲酒や喫煙と関連していた。死亡率や機能状態との関係から本分類によって分類された、「優秀」および「正常」群は、長寿遺伝子探索における調査対象として超百寿者に比する可能性が示された。

### A. 目的

平均寿命の伸長に伴う、百寿者の爆発的な増加に伴い、100歳まで生存したということだけでは、百寿者を長寿遺伝子探索のターゲットとは考えることが難しくなってきた。我々が現在、超百寿者を研究のターゲットにして、調査を行っている理由もそこにある。一方、別の研究方略として、百寿者をその特徴から類型化し、長寿遺伝子探索のターゲット群を絞り込むという方法も考えられている。ニューイングランド百寿者研究では、百寿者を病歴から分類しており、イタリア百寿者研究では、病歴と心身機能の組み合わせから分類を試みている。しかし、前者は、罹患歴がありながら、健康長寿を達成した百寿者を分析の対象外にする可能性があるり、後者は、前者における問題と共に、従属変数である可能性の高い、罹患歴と独立変数である可能性の高い心身機能を混合しているために、分類結果の意味を解釈しにくい。そこで、本研究は、東京百寿者研究の参加者を対象に視聴覚、認知機能、身体機能から百寿者の機能分類を行い、長寿遺伝子探索のターゲット群の絞り込みと行うことを目的にした。

### B. 方法

2000年度全国高齢者名簿には東京都23区在住で2001年3月31日までに既に100歳を超えているか100歳になる者1206名が記載されていた。また、2001年度全国高齢者名簿では2002年3月31日までに新たに100歳になる者が535名存在した。このうち、住所が判明した1194名（68.6%）に郵送にて調査概要の説明と協力の依頼を行なった。この調査協力依頼に対し、本人もしくは家族が訪問による面接調査への協力が同意が得られた304名（男性65名、女性239名）について、訪問調査を実施した。

Table 1. に参加者の内訳を記す。

視聴覚に関する機能の評価は、「問題ない」から「全く機能がない」の5段階で、認知機能は、CDR および MMSE で、身体機能はバーセル指標で評価した。

### c. 結果

Table 1. 参加者の背景要因

要因	性別				合計	
	男性		女性			
		%		%		%
参加者数	65	21.4	239	78.6	304	100
年齢						
100	38	58.5	134	56.1	172	56.6
101-102	16	24.6	62	25.9	78	25.7
103-107	11	16.9	43	18	54	17.8
平均(標準偏差)	101.1	-1.7	101.2	-1.7	101.1	-1.7
居住状況						
独居	2	3.1	6	2.5	8	2.6
同居者あり	49	75.4	149	62.3	198	65.1
入所中・入院中	14	21.5	84	35.1	98	32.2
学歴						
未就学	0	0	3	1.3	3	1
初等教育	37	56.9	130	54.4	167	54.9
中等教育	3	4.6	63	26.4	66	21.7
高等教育	24	36.9	36	15.1	60	19.7
不明	1	1.5	7	2.9	8	2.6
職歴						
ブルーカラー	19	29.2	45	18.8	64	21.1
ホワイトカラー	46	70.8	85	35.6	131	43.1
主婦・無職	0	0	100	41.8	100	32.9
不明	0	0	9	3.8	9	3
出生地						
関東	25	38.8	121	50.8	146	48.5
その他の地方	40	62.2	117	48.4	157	51.1
不明	0	0	1	0.5	1	0.4

### 視聴覚機能

視聴覚機能の分布を Table 2 に示す。視聴覚においては112名（36.8%）、聴覚においては83名の（27.3%）参加者が「問題なし」とされた。一方、他の参加者では何らかの問題が報告され

たが、視覚および聴覚機能を失った者はそれぞれ4名(1.3%)と少数であった。大半の者(253名; 83.2%)が視覚および聴覚いずれかで問題があると報告され、両者とも機能が保たれていた者は51名(16.8%)のみであった。

### 身体機能

バーセル指標得点とそれに基づいたADLレベルをTable 2に示す。「自立」74名(24.3%)、「少しの介護が必要」40名(13.2%)「一部要介護」43名(14.1%)「要介護」44名(14.5%)「ほとんど寝たきり」103名(33.9%)であることが示された。74名の自立した者の内、バーセル指標で100点であり「完全に自立」といえる者は26名(8.6%)であった。性を要因に一要因の分散分析を行った結果男性(59.2; SD = 34.9)は、女性(40.0; SD = 33.7)よりも、身体機能が高いことが示された( $p < .01$ )。

Table 2. 性別ごとの感覚機能・身体機能の分布

	男性		女性		合計		
	N	%	N	%	N	%	
<b>視覚機能</b>							
問題なし	30	46.2	82	34.3	112	36.8	
大体見えるが不完全	23	35.4	72	30.1	95	31.3	
大きな活字が見える	8	12.3	57	23.8	65	21.4	
顔の輪郭がわかる	3	4.6	25	10.5	28	9.2	
全く見えない	1	1.5	3	1.3	4	1.3	
<b>聴覚機能</b>							
問題なし	19	29.2	64	26.8	83	27.3	
大声で話せば聞こえる	14	21.5	65	27.2	79	26	
耳元で話せば聞こえる	6	9.2	29	12.1	35	11.5	
耳元で大きな声で話せば聞こえる	25	38.5	77	32.2	103	33.9	
全く聞こえない	1	1.5	3	1.3	4	1.3	
<b>身体機能(バーセル指標)</b>							
自立	100	12	18.5	14	5.9	26	8.6
80-99	16	24.6	32	13.4	48	15.8	
最小限の介助が必要	60-79	8	12.3	32	13.4	40	13.2
一部自立	40-59	7	10.8	36	15.1	43	14.1
多くの介助が必要	20-39	9	13.8	35	14.6	44	14.5
全介助	<20	13	20	90	37.7	103	33.9
平均(標準偏差)	59.2	34.9	40	33.7	44.1	34.8	***

注: \*\*  $p < .01$

† 性の主効果有意

Table 3. CDR、MMSEの分布と認知機能の状態の分類

	男性		女性		合計			
	N	%	N	%	N	%		
<b>CDRの分類</b>								
正常	0	28	43.1	46	19.2	74	24.3	***†
認知症の疑いあり	0.5	10	15.4	32	13.4	42	13.8	
認知症	1	11	16.9	46	19.2	57	18.8	
	2	5	7.7	24	10	29	9.5	
	3	5	7.7	45	18.8	50	16.4	
	4	2	3.1	25	10.5	27	8.9	
	5	4	6.2	21	8.8	25	8.2	
<b>MMSE</b>								
問題なし	≥21	24	36.9	36	15.1	60	19.7	
問題あり	11-20	17	26.2	76	31.8	93	30.6	
重篤な問題あり	0-10	17	26.2	102	42.7	119	39.1	
実施不能		7	10.8	25	10.5	32	10.5	
<b>不能理由</b>								
視覚障害あり		1	1.5	3	1.3	4	1.3	
聴覚障害あり		1	1.5	5	2.1	6	2	
言語障害あり		1	1.5	3	1.3	4	1.3	
虚弱		3	4.6	5	2.1	8	2.6	
参加拒否		1	1.5	9	3.8	10	3.3	
MMSE 平均(標準偏差)		16.1	(8.9)	11.5	(8.3)	12.5	(8.6)	***†
<b>認知機能の状態の分類</b>								
優秀		24	36.9	36	15.1	60	19.7	
良好		14	21.5	42	17.6	56	18.4	
軽度の障害		16	24.6	70	29.3	86	28.3	
重度の障害		11	16.9	91	38.1	102	33.6	

注: CDR = Clinical Dementia Rating; MMSE = Mini-Mental State Examination

\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$

† 性の主効果あり

### 認知機能

CDRによる認知機能評価の結果0点の者74名(24.3%)、0.5点の者42名(13.8%)であり、認知機能が保たれていると判断できた。残りの188名(61.8%)が認知症であると考えられた(Table 3)。認知症である者の頻度を $\chi^2$ 乗検定で性別に比較した結果、女性でその頻度が高かった( $p < .01$ )。MMSEは得点によって、「問題ない」(score  $\geq 21$ )、「問題あり」(score 11-20)および「重篤な問題あり」(score 0-10)の3つのレベルに分類した。(Table 3):性を要因に一要因の分散分析を行った結果、男性(16.1; SD = 8.9)は、女性(11.5; SD = 8.3)よりも認知機能が保たれていることが示された。認知機能の状態は上記の2つの尺度を元に分類を行った。「優秀」は、CDRで「正常」でMMSEが「問題ない」、「良好」はMMSEの得点に関係なくCDR 0点もしくは0.5点以上、「軽度の障害」はCDRが1点から2点、「重度の障害」はCDRが3点から5点とし分類を行った。結果として60名(19.7%)が「優秀」56名(18.4%)が「良好」86名(28.3%)が「軽度の障害」102名が(33.6%)「重度の障害」に分類された。

## 機能面からみた総合的な分類

上記の視聴覚機能、身体機能、認知機能の3つの機能側面から参加者を4つの群に分類した。第1の群は、「非常に優秀」で視聴覚機能に問題が無く、身体的に「完全に自立」(Barthel index = 100)しており認知機能が「優秀」(CDR = 0; MMSE  $\geq$  21)な対象者であった。第2は「正常」であり視聴覚機能に関係なく、身体的に「自立」(Barthel index  $\geq$  80)しており、認知的には「良好」(CDR  $\leq$  0.5)な対象者である。第3は「虚弱」で身体的に「何らかの介護必要」(Barthel index  $\leq$  79)であるか認知症(CDR  $\geq$  1)である対象者であった。最後の群は、「非常に虚弱」で「全介助」(Barthel index  $<$  20)で認知機能が「重度の障害」(CDR  $\geq$  3)であった。Table 4に性別にそれぞれの群に分類された者の内訳を示す。わずか5名(1.6%)が「優秀」、56名(18.4%)が「正常」と分類された。正常な対象者のなかで19名(33.9%)が身体的に「完全に自立」で32名(57.1%)が認知機能が「優秀もしくは「良好」と分類された。ほとんどの対象者は(167名; 54.9%)は「虚弱」と分類されその中でも13名(7.8%)身体的に「自立」であったが、認知的に問題が見られた。一方23名(13.8%)は認知機能が保たれていたが、身体的に問題が見られた。76名(25.0%)は、「非常に虚弱」と分類された。

### 4分類の妥当性

群間の多重比較の結果、「優秀」と「正常」および、「虚弱」と「非常に虚弱」の間に差が認められた( $p < .05$ )。また、「非常に虚弱」と「虚弱」間にも有意な差が認められた( $p < .05$ )。死亡率においても同様の主効果が観察され( $p < .05$ )。「正常」および、「虚弱」は、「非常に虚弱」群と比較して生存率が高いことが示された。「優秀」群は全員が生存していた。また、この分類では、「優秀」群の人数が少なかったため、統計的には有意にはならなかったが、図に示すように、「優秀」群と「正常」群の間には、明確な違いが見いだされた。この結果は、認知機能や身体機能の値のみを単独で独立変数として比較するよりも、顕著な違いであった(Figure 1)。

環境要因の影響に関しては、機能が高い百寿者では喫煙率は低く、飲酒率は高かった。これは統計的にも有意であった( $p < .01$ )。百寿者そのものに喫煙者が少ない傾向があるが( $n = 47, 15.4\%$ )、現在喫煙している3名の参加者は「虚弱」群に分類された。また、喫煙者の中で「正常」に分類された5人の参加者も60歳代には禁煙していた。飲酒にはそのような傾向は観察されなかった。

### D. 考察

視聴覚機能、認知機能、身体機能から百寿者を4つの群に分類することが出来た。また、この方法は身体の栄養状態の代表値である血清

Table 4. 4つの機能的分類と外部基準との関係 (血清アルブミン濃度, 1年後の死亡率 およびライフスタイル)

	優秀		正常		虚弱		非常に虚弱	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
分類対象者の割合 (%)	5	1.6	56	18.4	167	54.9	76	25
年齢	101.2	2.2	100.6	1.2	101.1	1.6	101.6	2.1
血清アルブミン濃度, (g/dl)	4.2	0.3	3.9	0.3	3.6	0.4	3.4	0.4 **†
1年後の死亡率	0	0	0.2	0.4	0.2	0.4	0.4	0.5 **
ライフスタイル								
飲酒率	0.8	0.4	0.49	0.5	0.38	0.5	0.17	0.4 ***‡
喫煙率	0	0	0.15	0.4	0.2	0.4	0.14	0.4 **

Notes: 血清アルブミン濃度は採血可能者のみの結果(N = 264; men = 59, women = 205).

初年度の訪問調査後フォローアップ不能になった対象者が1人出たため、1年後の死亡率は303人を対象として計算した。

1年後の死亡率および飲酒率、喫煙率では「いいえ」(生存)を0、「はい」(死亡)を1として計算した。

\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ .

† 群の主効果有意。

‡ 性の主効果有意。

4つに分類の妥当性を検討するために、血清アルブミン値、調査後1年の死亡率を群間で比較した。また、機能に影響を与える環境要因の代表として、過去の習慣的飲酒および喫煙の有無を群間で比較した(Table 4)。まず、群および性別を独立変数、年齢を従属変数とした分散分析を行ったが、群間で統計的に有意な違いは認められなかった。血清アルブミン値に関しては、有意な群の効果が認められた( $p < .01$ )。

アルブミン濃度や1年後の死亡と関連しており、認知機能や身体機能単独で比較するよりもより健康な人たちの鑑別力が高いことが示された。環境要因である飲酒や喫煙傾向と比較した結果、この機能分類から、喫煙の負の影響および飲酒の正の影響を検出することができた。百寿者においても過去の喫煙が機能に影響することは、長寿だけでなく、百寿者のように長寿を達成した一群においても、心身機能の維持に

喫煙の影響が強いことを意味し、重要な知見だと考える。一方で飲酒においては、正の関係が見られたことは、習慣的な飲酒が可能な身体的特徴が長寿と関連する可能性を示唆するものであり、今後の遺伝子探索のターゲットとして注目したい。

本分類では高い機能を有すると分類された群では、一年後の死亡率が低かった。つまり超百寿者に到達する可能性は高いと考えられる。したがってこの群を、長寿遺伝子の探索ターゲットとすることはより効率的な、長寿遺伝子探索につながるのではないかと考えられる。

#### E. 結論

超百寿者の分析を行う前段階として、百寿者を視聴覚、認知、身体機能からの分類を試みた。その結果は、外的要因とも関連しており、信頼できるものであった。本報告においては、参加者の遺伝的特徴と関連づけて分析を行っていないが、高機能群と若年群との比較から長寿遺伝子を探索することだけでなく、分類された群間での比較において、長寿者の機能に影響する遺伝子の探索を行うことが出来るのではないかと考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Gondo, Y., et al., Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: developing better phenotypes of exceptional longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. 61(3): p. 305-10.

Gondo, Y., et al., Contribution of an affect-associated gene to human longevity: prevalence of the long-allele genotype of the serotonin transporter-linked gene in Japanese centenarians. *Mech Ageing Dev*, 2005. 126(11): p. 1178-84.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 超高齢者用認知機能評価尺度の開発

研究協力者	増井幸恵	東京都老人総合研究所	福祉と生活ケア研究チーム
分担研究者	権藤恭之	東京都老人総合研究所	福祉と生活ケア研究チーム
分担研究者	稲垣宏樹	東京都老人総合研究所	自立促進と介護予防研究チーム
主任研究者	広瀬信義	慶應義塾大学医学部老年内科	

### 研究要旨

超高齢者の認知機能を第三者の観察によって評定する尺度を作成した。対象者は東京 23 区在住の 100 歳以上高齢者 233 名であった。対象者の日常生活の様子をよく知る家族や施設職員によって尺度の評定が行われた。項目反応理論を用いて、19 項目の完全版と 10 項目版の短縮版を構成した。尺度の信頼性は高かった ( $\alpha=0.94, 0.87$ )。MMSE との得点との相関も高く ( $r=0.85, 0.83$ )、妥当性も高いことが示された。また、MMSE では測定不可能な低いレベルの認知機能を持つ者にも適用できること、視聴覚障害の影響も少ないことが示された。本尺度は応答困難や視聴覚障害で認知テストの実施が困難な超高齢者にも簡便に実施できるため、面接調査のみならず郵送調査や電話調査での活用が期待される。

### A. 研究目的

近年の先進諸国で見られる平均寿命の伸びは、将来的に 85 歳以上の超高齢者の増加を招くと考えられる。我々は、百寿者を対象に加齢の極限状態における人の認知機能、身体的機能の状態を調査してきた。認知機能に関しては、簡易痴呆スクリーニングテストである MMSE や観察者評定法である NM スケールや CDR を併用して評価を行ってきた。しかし、百寿者では MMSE では視聴覚の障害や虚弱から調査の実施が困難なもの、MMSE では 0 点になるために、認知機能のレベルを評価できないものが存在する。また、従来の観察者評定法は、高齢期痴呆の進行に合わせて項目が想定されており、身体的虚弱と認知機能の低下の分離が難しい百寿者では評定が困難である。そこで、今回新たに超高齢者の認知機能のレベルを観察者評定で評価する尺度の開発を行った。認知機能のレベルの評定には、「正常」と「痴呆」という質的に異なる分類や、認知機能の複数の構成因子を考慮することが理想的である。しかし、超高齢者では認知機能の因子が明確に分化しなくなることや、超高齢者の痴呆の様態も一般高齢者と異なることが報告されていることから、特に超高齢者の認知機能評価には複雑な構成次元を設定することは合理的ではない判断した。そこで、本研究では認知機能を「高度に保たれている」から「まったく知的活動がない」という 1 次元で捉えることにし、尺度の開発を行った。

### B. 研究方法

#### 1) 対象者

本研究の対象者は、東京百寿者調査に参加し、その後のフォローアップ調査に協力が得られた超高齢者である。

東京百寿者調査における対象者を説明する。東京百寿者調査は東京都 23 区に在住の百寿者を対象に行った。2000 年 9 月現在で百歳以上の者、および 2000 年 9 月から、2002 年 3 月までの期間中に 100 歳に到達した者を対象とした。まず、東京都 23 区すべての区を対象地区とし、各区役所で住民基本台帳の閲覧し、97 歳以上の登録者を無作為に抽出した。次に、厚生省発刊 2000 年度および、2001 年度全国高齢者名簿と照合したところ、上記期間中に 100 歳に到達していたと推定された 1785 名中 1194 名 (66.9%) が抽出された。この全員に調査参加依頼を郵送し、802 名から返答があり、うち 513 名から調査参加の同意を得た (参加率 43.0%)。うち 209 名に対して郵送調査のみを行い、304 名には郵送調査後に訪問調査を実施した。

今回の調査対象者は、東京百寿者調査より 1 年以降に行われた対象者の生存や現在の健康状態の把握を目的とするフォローアップ調査に参加した 233 人 (男性 36 名、女性 197 名) であった。平均年齢は 102.19 歳 (SD=1.59 範囲: 100-108) であった。このうち 60 人 (男性 7 名、女性 53 名) は第一回の東京百寿者調査において MMSE を実施していた。

#### 2). 認知機能評価尺度の項目作成

項目の作成は、東京百寿者調査に参加した心理学者 3 名が行った。項目は、MMSE, NM スケール (N 式老年者用精神状態尺度)、CDR, GDS (Global

Deterioration Scale) などの主に高齢者を対象とした認知機能を測定する尺度の項目や判定基準を参考にし、かつ超高齢者の日常生活の中で観察可能な知的活動を問うものとした。

項目作成においては、現在の視聴覚機能の程度の影響が少ないことを考慮した。また、超高齢者における認知機能の個人差の大きさを考慮し、非常に単純な知的活動（何らかの方法でこちらから働きかければ反応することができる）から、高度に機能が保たれた超高齢者に見られる知的活動（日常的にしている仕事や家事がある）まで、幅広くカバーするように項目を作成した。このように作成された項目の中から 21 項目を選定し項目プールとし、今回の尺度（表 1）とした。

### 3) 調査手続き

フォローアップ調査は郵送で行った。調査項目は、①この 1 年で対象者の心身の状態に変化があったか（「はい」、「いいえ」の 2 件法により評定）。②認知機能評価尺度（「はい」、「いいえ」の 2 件法により回答）の 2 つであった。これらは対象者の家族や対象者が現在在住している施設の職員など対象者の現在の状態をよく知る者によって評定された。評定者の内訳は対象者の家族が 199 名、対象者が居住する施設職員 31 名、ヘルパーなど対象者をよく知る非血縁者が 3 名であった。

「いいえ」を 0 として分析を行った。分析には Scientific Software International 社の BILOG-MG3 を用いた。また、尺度の一因子性確認のためのカテゴリカル変数による探索的因子分析は Muthen & Muthen 社の Mplus を用いた。

## C. 研究結果

### 1) 項目分析と一因子性の確認

各項目について通過率および尺度の合計得点との双列相関係数を求めた（表 1）。その結果、双列相関係数が低い 2 項目を項目プールから省いた。

尺度の一因子性を確認するために、残った 19 項目でカテゴリカル変数を用いた探索的因子分析を行った。第 1 因子の寄与率は 73.3%、第 2 因子の寄与率は 6.4%、第 3 因子の寄与率は 4.2% となり、強い一因子構造が示された。

### 2) 項目母数、被験者母数の推定と認知機能評価尺度の特性

残った 19 項目に対して項目母数の推定を行った。モデルは 2 母数ロジスティックモデルを用いた。表 1 に各項目の識別力と困難度を示す。識別力の平均値は 1.95、範囲は 1.22 から 2.93 であり、高い識別力を示していた。また、困難度の平均値は 0.01、範囲は -1.36 から 1.27 であった。困難度

表 1 認知機能評価尺度の項目の通過率、合計得点との双列相関係数、および識別力と困難度

項目	通過率	合計得点との双列相関係数	識別力	困難度
あいさつ されると、あいさつを返すことができる	0.88	0.48	2.08	-1.36
喜怒哀楽といった感情の表出がある*	0.78	0.53	1.22	-1.05
他人に感謝や ねぎらい のことばをかけることができる*	0.80	0.53	1.54	-1.05
自分の年齢がだいたい正しくわかっている	0.62	0.72	2.41	-0.35
過去の楽しかった思い出話ができる	0.57	0.66	1.55	-0.23
自分の生年月日が正しくいえる*	0.57	0.70	1.82	-0.22
過去のつらい思い出話ができる*	0.52	0.66	1.53	-0.08
人前では身なりに気を使うことができる	0.52	0.70	1.79	-0.07
今の季節がわかっている*	0.51	0.75	2.47	-0.04
自分のおもな身内の現在の年齢や住んでいる場所がだいたい正しくわかっている	0.45	0.76	2.93	0.10
テレビやラジオのニュースの内容がだいたい理解できる*	0.44	0.71	2.06	0.14
人の相談にのったり、自分の意見をいうことができる	0.39	0.73	2.35	0.27
テレビやラジオのスイッチやチャンネルを自分で操作する	0.39	0.65	1.68	0.28
自分のものを自分なりに整理整頓している*	0.37	0.70	2.12	0.30
数日前の出来事をだいたい憶えている*	0.39	0.65	1.84	0.37
本や雑誌などを読んで、内容を理解できる	0.35	0.70	2.26	0.37
簡単なつり銭の計算といったお金の計算ができる*	0.35	0.67	1.82	0.39
安心して、留守番をまかせることができる	0.16	0.47	1.59	1.07
日常的にしている仕事や家事がある*	0.11	0.42	1.97	1.26
何らかの方法でこちらから働きかければ反応することができる**	0.95	0.18	-	-
異性を意識したような ふるまいをすることがある**	0.24	0.25	-	-

\* 短縮版にも採用された項目(10項目)

\*\* 項目分析により項目プールから省かれた項目 (2項目)

項目反応理論に基づく分析では、「はい」を 1,

指標においては極端な値を示す項目はなかった。



表2 認知機能評価尺度と短縮版の尺度特性

	認知機能評価尺度	短縮版
項目数	19	10
平均尺度得点	9.17	4.87
(SD)	6.04	3.18
クロンバックの $\alpha$	0.94	0.87
識別力平均値	1.95	1.84
(範囲)	1.22~2.93	1.22~2.47
困難度平均値	0.005	0.001
(範囲)	-1.36~1.26	-1.05~1.26
1項目あたりの情報量	2.06	1.72

### 3) 認知機能評価尺度の信頼性の検討

上記の手続きで構成した認知機能尺度の記述統計量および信頼性係数（クロンバックの $\alpha$ ）を表2に示した。信頼性係数は.94で十分に高いことが示された。

### 4) 認知機能評価尺度の妥当性の検討

次に認知機能評価尺度の妥当性の検討を行った。第1回の東京百寿者調査においてMMSEを実施しており、かつ、今回のフォローアップ調査において、第1回調査から心身機能に変化がなかったと評定された対象者を抽出した（ $n=60$ ）。これらの対象者について第1回調査時のMMSE得点と認知機能評価尺度の合計得点との相関を求めた。MMSE得点と認知機能評価尺度合計得点の間には非常に高い正の相関を示した（ $r=.85$   $p<.01$ ）。このことは認知機能評価尺度がMMSEとの併存的妥当性を有していることを示唆している。

視聴覚の障害や実施中の疲労によりMMSEの全項目実施が不可能であった対象者を本尺度で測定した場合の特徴を検討した。東京百寿者調査では、上記の理由でMMSEを全項目実施できなかった対象者が22名存在した。このうち今回のフォローアップ調査に参加した者は12名であり、かつ前回の調査時から心身の状態に変化がなかった者は7名（以下、MMSE不完答群：男2名、女5名）であった。

この7名について実施可能であったMMSE項目の合計得点を基に、完答したと仮定した場合のMMSE得点を算出した（修正MMSE得点＝実施可能であったMMSE項目の合計点÷回答項目数×全項目数（30））。この修正MMSE得点と認知機能評価尺度の散布図と回帰直線を図1に示した（図中の■印： $n=7$ ）。同じ図上にMMSEを完答できた者（MMSE完答群、図中○印： $n=60$ ）についても同様に示した。この図より、認知機能評価尺度の得点と同じであっても、MMSE不完答群の修正MMSE得点はMMSE完答群よりも低いことがわかる。つまり、認知機能評価尺度を基準とすると、MMSEはMMSE不完答群の認知機能を過小評価していると言える。言い換えれば、認知機能評価尺度の利用により、機能的不能でMMSEを完答できない対象者に対してより適切な評価が可能であることを示唆している。

以上の結果から、今回の認知機能評価尺度は、超高齢者の認知機能の測定において、機能的に回答不能などでMMSEの完全実施が不可能な対象者

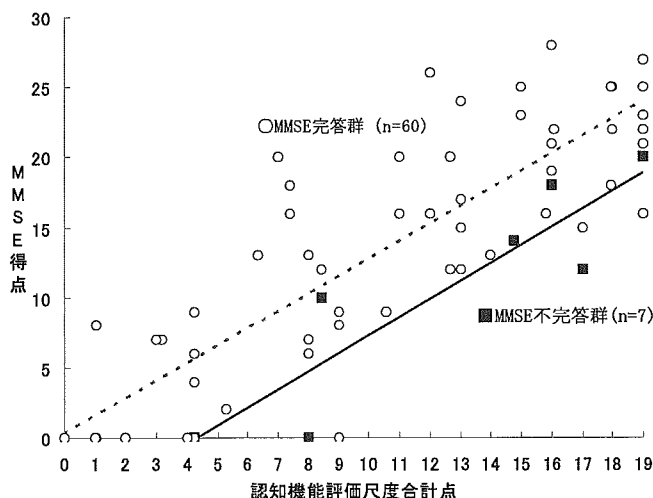


図1 MMSE不完答群の修正したMMSE得点と認知機能評価尺度合計得点の関係

に対しても適切な評価が可能であること、かつ能力の低い対象者についてMMSEよりも詳細な測定が可能である尺度であることが示された。

### 5) 認知機能評価尺度短縮版の作成

上記で構成した認知機能評価尺度の項目プールを利用して短縮版を作成する。短縮版においても、難易度と精度を19項目版（以下、完全版）と同程度にするために、困難度と識別力の平均値が完全版に近くなるよう10項目を選定した。

表1に選定された10項目を示す。10項目の識別力の平均値は1.95（範囲：1.22~2.47）、困難度の平均値は.005（範囲：-1.05~1.26）であった。また、完全版と短縮版の合計得点のピアソン相関係数は.97（ $p<.01$ ,  $n=233$ ）であり、両者の相関は極めて高いことが示された。

1回目の東京百寿者研究の調査から対象者の認知機能に変化がなかったと評定された対象者（ $n=60$ ）について、短縮版の合計得点と1回目調査時のMMSE得点との相関を求めた。その結果、MMSEとの相関は.83（ $p<.01$ ）とほぼ完全版と同程度の相関が確認された。これらの結果は、認知機能評価尺度短縮版も完全版の認知機能尺度とほぼ同様の特性を持つことを示している。

## D. 考察

本研究の目的は、超高齢者の認知機能の一般的なレベルを測定するための尺度を構成することであった。まず、超高齢者に対する面接調査経験が豊富な心理学者が、超高齢者の日常生活場面でよく出現すると考えられる認知的行動、21項目のプールを作成した。これを対象者の家族または居住する施設の職員が評定した。尺度の構成は項目反応理論を用いて行い、最終的に19項目からなる認知機能評価尺度を作成した。

尺度の妥当性に関して、対象者の約1年前のMMSE得点との相関を調べたところ、0.8以上と非

常に高いことが示された。このことから認知機能評価尺度と MMSE の併存的妥当性が確認された。さらに、視聴覚障害などにより MMSE が完答できなかった対象者の認知機能も適切に測定できることが示された。また、認知機能尺度の短縮版も構成し、完全版よりやや測定精度は低下するものの、ほぼ同様の特徴を持つことが示された。

以上の結果は、今回作成した認知機能評価尺度が、心身虚弱により MMSE などの認知テストが実施できないことが多くなる超高齢者の認知機能の高さを適切に測定できることを示唆している。本尺度は対象者の家族や対象者が居住している施設の職員によって評定されたのにも関わらず、MMSE と十分に高い相関を持っていた。このことは、郵送調査のように対象者に直接面接できない調査形態であっても、十分な精度と妥当性を持って対象者の認知機能を測定できることを示している。

#### E. 結論

本研究では、超高齢者の認知機能を第三者の観察によって評定する尺度を作成した。項目反応理論を用いて、19 項目の完全版と 10 項目版の短縮版を構成したが、構成された尺度の信頼性は高く、MMSE との得点との併存的妥当性も高いことが示された。また、MMSE では測定不可能な低いレベルの認知機能を持つ者にも適用できること、視聴覚障害の影響も少ないことが示された。この尺度は応答困難や視聴覚障害で認知テストの実施が困難な超高齢者にも簡便に実施できるため、面接調査のみならず郵送調査や電話調査での活用が期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

増井幸恵, 権藤恭之, 稲垣宏樹, 広瀬信義 (2005):  
超高齢者用認知機能評価尺度の開発, 老年  
精神医学雑誌 16(7):837-845.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 百寿者の病歴 profile に関する研究

共同研究者 高山美智代 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）助手  
主任研究者 広瀬信義 慶應義塾大学医学部内科（老年内科）講師

### 研究要旨

百寿者は健康長寿モデルと考えられている。近年、百寿者の増加は著しく本当に健康長寿モデルかどうかについて議論されるようになった。我々は2000年より東京地区の百寿者を対象に調査を行い、1) どの様な疾患を持っているか、2) どの様な治療が行われているか、3) 疾患 profile と機能について検討した。対象は東京都在住の百寿者302名（男性65名、女性237名）である。97%の百寿者が何らかの病気を持っていた。病歴で多いものは順に高血圧、骨折、白内障、心疾患、消化器疾患、脳卒中であった。糖尿病の罹患率は6%と低かった。日本人の3大死因である脳卒中、心疾患、癌に100歳までならなかった割合は61%であった。百寿者の機能に影響を与える疾患は、脳卒中と骨折でいずれも負の影響を示した。興味深いことに高血圧は良好な機能と関連していた。長寿達成には生活習慣病にならないことが重要であるが、100歳時の機能を保つためには脳卒中と骨折の予防が重要であることが示唆された。

### A. 研究目的

急速な高齢化にともない百寿者の数も指数関数的に増加している。百寿者は従来健康長寿モデルと考えられていたが、急増する百寿者人口を考えると必ずしも元気で長生きをしたいいわゆる successful aging のモデルではないケースも観察されるようになってきた。人の限界寿命に最接近した年齢群において、1) 長寿と生活習慣病の関係、2) 人の最晩年にどの様な疾患が起こるか、3) 疾患と機能はどの様な関係にあるかを調べた。この検討により高い機能で長寿を達成するにはどの様な方法が考えられるかについて考察を試みる。

### B. 研究方法

研究方法については第3章に詳記した。かいつまんで述べると2000年より2002年に東京都23区には推定1735名の100歳以上者が在住していた。このうち住所の判明した1194名に調査勧誘の手紙を送った。調査協力を承諾した百寿者にアンケートを送り、生活歴、嗜好品、現病歴、既往歴、内服薬、ADL、性格などを調べた。さらに訪問調査に同意した百寿者については医師（老年医学専門医）、看護師、心理学士による訪問調査を行い、1) 身体測定、2) 理学所見、3) 採血、4) 病歴、治療歴の確認、5) 認知機能（MM

SEおよびCDR）、6) ADL（Barthel Index）の確認などを行った。統計処理はSPSS Ver. 13を使用した。

### <倫理面への配慮>

本調査に当たって、本人及び家族に文書により十分な説明をおこなった。その後本人（可能な場合は）または家族より同意文書への署名を得た。この調査は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

#### C-1. 対象数

アンケートによる調査対象者は510名（年齢分布100-108歳、年齢平均100.7±1.5歳、男性98名、女性412名）であった。訪問調査に同意した百寿者は302名（年齢分布100-108歳、年齢平均101.2±1.8歳、男性65名、女性237名）であった。

#### C-2. 内服薬

約65%の百寿者が何らかの処方を受けていた。男女で差は認めなかった。最も頻度が多いのは降圧剤をはじめとする循環器薬で43.0%の百寿者が服用していた。胃腸薬（下剤、

抗潰瘍薬などは39.7%が内服していた。向精神薬（催眠薬、精神安定薬など）は15.6%が服用していた。ついで鎮痛薬/抗骨粗鬆症薬は10.6%が内服しており、男性では1.5%、女性では13.1%と女性が圧倒的に多かった。（表1）

表1 内服薬 (%)

内服薬の種類	作用/適応	総数	男性	女性
循環器	降圧薬 利尿薬 冠動脈拡張薬 抗血小板薬	43.0	40.0	43.9
胃腸薬	下剤 抗潰瘍薬	39.7	33.8	41.4
呼吸器薬	去痰薬	6.0	6.2	5.9
向精神薬	催眠薬 精神附活薬	15.6	15.4	15.6
代謝薬	抗脂血症薬 抗糖尿病薬	4.3	1.5	5.1
鎮痛薬/抗骨粗鬆症薬		10.6	1.5	13.1

### C-3. 病歴

現病歴を持つ百寿者の頻度は全体で97.4%、男性92.3%、女性98.7%と大部分の百寿者が何らかの疾患を持っていた。また女性の方が頻度は高かった。

百寿者の病歴を調べると高血圧61.6%（男性60.0%、女性62.0%）、骨折46.4%（男性24.6%、女性52.3%）、白内障46.4%（男性40.0%、女性48.1%）、心疾患28.8%（男性26.2%、女性29.5%）、消化器疾患20.9%（男性24.6%、女性19.8%）、脳卒中15.9%（男性23.1%、女性13.9%）、癌9.9%（男性18.5%、女性7.6%）であった。糖尿病は6%（男性6.0%、女性6.3%）と低い事が特徴であった。疾患により性差があり、骨折は女性が多く、癌は男性が多かった。半数以上の百寿者が障害で何らかの手術を受けていた（白内障、骨折、癌など）。

（表2）

表2 百寿者の病歴 (%)

疾患名	総計	男性	女性
高血圧	61.6	60.0	62.0
骨折	46.4	24.6	52.3
白内障	46.4	40.0	48.1
心疾患	28.8	26.2	29.5
消化器疾患	20.9	24.6	19.8
脳血管障害	15.9	23.1	13.9
癌	9.9	18.5	7.6
糖尿病	6.0	4.6	6.3

### C-4. 疾患 profile と機能

New England 地方の百寿者を調査している Tom Perls らは疾患に罹った年齢により百寿者を3群に分類した。すなわち、Survivor、Delayer、Escaper である。Survivor は80歳前に主要な疾患になったが生き延びたもの、Delayer は80-99歳で主要な疾患になったもの、Escaper は100歳まで主要な疾患にならなかったものである。我々は脳卒中、心疾患、高血圧、糖尿病、癌、骨折の6疾患に関して、罹った年齢により百寿者を分類してそれぞれの頻度を調べた。Survivor は16.2%、Delayer は48.7%、Escaper は18.2%であった。

（表3）

表3 6疾患の発症パターンの頻度

—脳卒中、心臓病、高血圧、糖尿病、癌、骨折—

発症パターン	発症年齢	総数	男性	女性
Survivors	<80	16.2	15.4	16.5
Delayers	80-99	48.7	43.1	50.2
Escapers	>=100	18.2	23.1	16.9

%

さらに日本人の3大死因である、脳卒中、心疾患、癌の3疾患について検討してみた。Survivor は9.6%、Delayer は26.8%、Escaper は61.3%であった。圧倒的にEscaperが多いことが判明した。すなわち生活習慣病にならないことが長寿につながる事が示唆された。

次に、疾患Profileが百寿者の機能にどのような影響を及ぼすかを調べた。ADL (Barthel