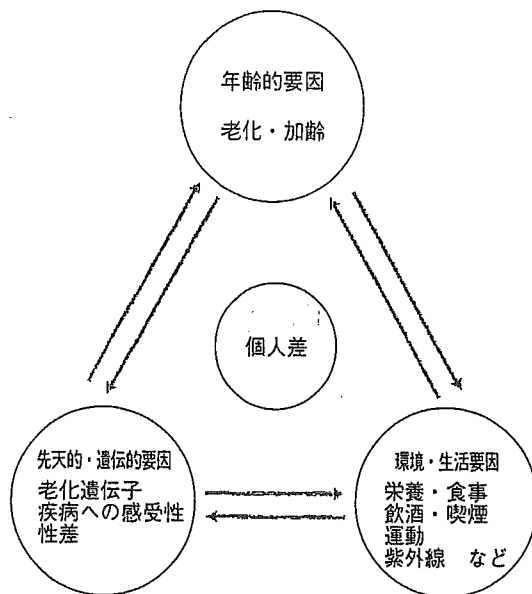


図 18 個人差をきたす要因



を低下させるなど、動脈硬化の進行を防ぐ作用が大きい。動脈硬化は「人は血管とともに老いる」と言われるように老化によって進行し、冠動脈疾患や脳卒中を起こす原因となる。喫煙率の性差など社会的な要因による影響もあるが、たとえば冠動脈疾患の発症年齢は女性は男性よりも10歳以上高くなっている。一方、骨粗鬆症やアルツハイマー病などの老年病は女性に多い。老化の過程と老化に伴って生じるさまざまな疾患にはこうした性差があり、それを考慮していく必要がある。

環境・生活要因

一般に、環境・生活要因に曝露される期間が長くなるほど、その影響は大きくなる。したがって、高齢になるほど環境・生活などの後天的要因は、遺伝などの先天的要因よりも、個人差を引き起こす原因として重要となってくる。子どものころには区別がつかなかった一卵性双生児でも、高齢に至れば容易に区別がつくようになる。

栄養・食事：個人差を生じるような生活要因のうち、最も重要なのは栄養である。食物は個人の嗜好により選択され摂取される。文化や風土によって大きく異なる多彩な内容をもつものである。だれもが生涯にわたって毎日、何度も曝露されて影響を受ける環境要因であって、身体に及ぼす影響が大である。摂取エネルギー量の過剰や不足は体格に変化を与える。脂質の摂りすぎは癌や動脈硬化を促進させる。老化そのものの進行にも栄養は大きな影響を与え、個人差を引き起こす。

喫煙・飲酒：喫煙・飲酒といった嗜好も、老化の進行には大きな影響を及ぼす。喫煙は、癌や循環器疾患の危険因子として重要である。

一方でエネルギー消費を促進させ、体重を減少させる。精神機能にも影響を与えている可能性もある。さらに、身体の老化を促進させるという指摘もある。飲酒は少量では循環器疾患を予防し、また老化の進行そのものを遅らせる。しかし、大量に摂取すれば肝機能障害や、膵炎、精神障害などの原因にもなってしまう。

運動・紫外線：運動習慣の違いによる骨や身体機能への影響、紫外線の影響による皮膚の老化の促進なども、老化に伴う個人差の要因となる。

個人差には、このようにさまざまな要因がかかわっており、またそれらの要因がそれぞれ互いに影響を及ぼし合って、さらに個人差を生み出している。

老化度

老化の指標

老化の進行の個人差を明らかにするには、個人個人の老化の進み方を客観的に示すための指標が必要である。多くの生理機能は加齢とともに変動し、高齢に至ればその機能は低下することが多いが、逆に加齢によって大きく変動する検査項目を用いて、老化の進行の程度を判定しようとする試みもなされている。老化の指標として、表24に示すような条件を備えていることが望ましい。

骨年齢：図19に示すように、骨塩量（骨密度）は加齢とともに低下していく。40歳の人骨塩量測定値が60歳の人骨塩量の平均的な骨塩量の値に等しければ、その人の骨年齢は60歳であるというような表現ができ、わかりやすい。

人間の老化において、生理機能の加齢変化は、認知機能、運動機能、外見上の変化などの加齢変化と必ずしも同じ速度で進むわけではない。また生理機能のなかでも、感覚器機能、肝機能、腎機能、循環器機能、免疫機能、呼吸器機能、消化管機能、内分泌機能など、臓器ごとに加齢変化は異なることが多い。このため、ヒトの老化の進行を総合的に評価するためには多くの機能面からみた数多くの老化の指標が必要となる。

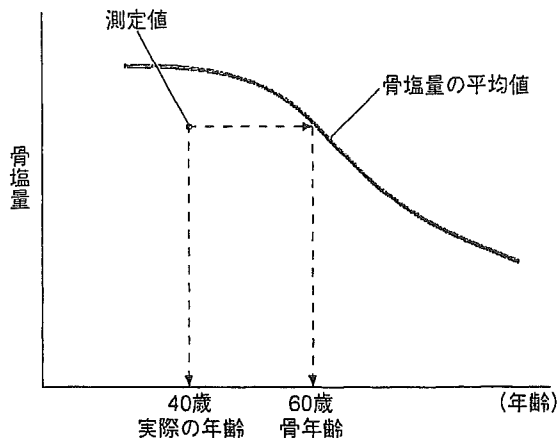
生物学的年齢：しかし、老化の指標を多く採用すればするほど、その解釈は複雑なものとなり、老化の進行状況を正確に把握することはかえって難しくなってしまう。そこで、数多くの老化の指標から、老化の進行の程度を表す総合的な指標をつくって、それを用いて老化の判定を行うという方法が考えられる。その方法の1つが生物学的年齢である。これは暦のうえの実際の年齢ではなくて、生体機能の老化の程度から推定された年齢である。

図20に示すように、平均的な人は暦年齢と生物学的年齢はほぼ一

表24 老化の指標

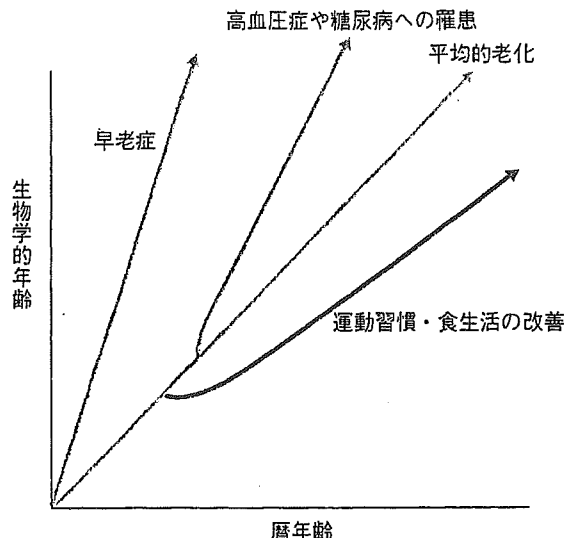
1. 測定方法が確立しており、測定法が簡便で、費用が安く、誤差が少ないこと。
2. 測定に苦痛や障害を伴わないこと。
3. 健常者では加齢とともに有意に変化し、理想的にはその変動が直線的であり、変動に性差が少ないこと。
4. 他の老化指標との相関が低く、機能の変化を代表する独立した指標であること。

図19 骨年齢の求め方



骨塩量は加齢とともに低下していく。たとえば40歳の人の骨塩量が60歳の人の平均的な骨塩量に等しければ、その人の骨年齢は60歳に相当していると表現される。

図20 老化の指標と生物学的年齢



★3 遺伝子多型

遺伝子は個人で異なっており、この違いを遺伝子多型という。特に疾患へのかかりやすさや薬への反応の違いと遺伝子多型との関係が注目され研究が進められている。

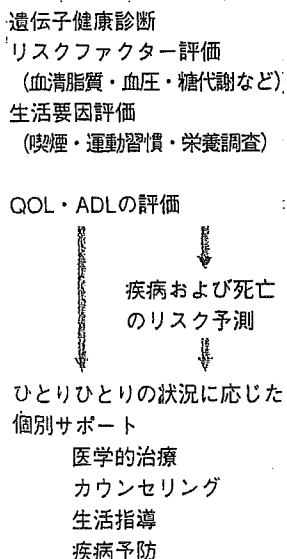
★4 オーダーメイド治療

遺伝子多型や身体機能、生活習慣など個人個人の違いに注目し、その人に最も適した薬や治療法を選択して、効率的に病気の治療を進めていく方法。

致する。しかし、早老症のような先天的な疾患では、生物学的年齢は暦年齢に比べて早く進んでしまう。また重篤な疾患を患うと、老化が進んでしまうこともある。逆に運動習慣や食生活改善などの日常生活のうえでの努力で、老化の進行を遅らせることも可能である。

生物学的年齢の推定にはいろいろな方法があるが、多変量の統計解析の手法を用いた方法が現在のところ最も一般的であり、また優れている。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、糖尿病や高血圧症など特定の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。

図21 これからの保健医療におけるオーダーメイド・サポート



高齢者の個人差を考慮した医療

個人差を考慮した対応

高齢者の個人差に関する問題点を述べてきたが、今後は生活が多様化し、また平均寿命が長くなっていくにつれ、個人差は増大していくものと思われる。医療の場においても、こうした個人差を考慮した対応がこれからは求められていく。たとえば、薬の効力も個人個人で異なり、高齢者では腎機能や肝機能が低下しているため、これを考慮した投薬も行われている。さらに、遺伝子多型^{★3}による薬剤への感受性を考慮したオーダーメイドの治療^{★4}が進められる時代を迎えようとしている。薬剤治療ばかりではない。健康増進を目的としたサポートのあり方も、運動機能や心肺機能、食習慣、家族構成など、個人個人の状況に応じて対応していかなくてはならない(図21)。

高齢者総合評価

個人差に応じたオーダーメイドの対応を行っていくには、個人差をとらえるための詳細な評価と、その評価のうえに立ったリスク予測が必要である。そのためには遺伝子健康診断や、血清脂質・血圧・糖代謝など疾病や死亡のリスクファクターの評価、喫煙・運動習慣の調査や栄養調査などによる生活要因評価、QOL（生活の質）の評価、ADL（日常生活動作）の評価など、さまざまな評価のシステムが不可欠である。しかし、このような評価のためのシステムづくりはまだ遅れている。

現在、入院患者に対して総合的な治療や看護・介護の方針を決めるために高齢者総合評価^{*5}を行う試みが、少しずつではあるが始められている。こうした総合評価が病人だけでなく多くの老年者に対して行われ、その健康増進や、さらにひとりひとり人生設計を考えていくうえで役立っていくことが望まれる。

老化に伴って、身体にはいろいろな変化が起きる。しかし、こうした老化による変化には個人個人の差が大きい。個人差には遺伝的な要因もあるが、高齢になるほど環境・生活要因にさらされる期間は長くなり、その影響も大きくなる。個々人の老化の進行の差を明確にとらえるには、老化度という指標をつくり上げることも重要である。そして、この個人差を考慮した老年者への医療や健康支援を進めていかなければならない。

個人の価値観が多様化し、また高齢化社会を迎えるなかで、老化と老化に関連した個人差をどうとらえ、どう対処していくかは重要な問題である。個人差が、どこまでが正常な老化の範囲内であって、どこからが正常といえなくなるのか、ということが今まだよくわかっていない。今後は、日本人の多彩な老化像を明らかにして、それにどう対応していくかを追求していくような研究の推進が望まれる。

（下方浩史，安藤富士子）

参考文献

- 1) 下方浩史：老年者の検査値の変化と意義。日本老年医学会編。老年医学テキスト。東京：メジカルビュー社；1997。p.68-73.
- 2) 下方浩史：老年者における正常値，基準値設定の方法。葛谷文男ら編。老年者における基準値のみかた。東京：診断と治療社；1997。p.4-11.
- 3) 井口昭久ら：生物学的年齢の評価と指標。日本老年医学会雑誌 1996；33：806-810.
- 4) 下方浩史ら：老化の疫学。JJPEN 1998；20：711-715.
- 5) 下方浩史ら：健康科学における縦断加齢研究。健康支援 1999；1：11-19.

★5 高齢者総合評価

血液検査などによる医学的な検査所見のみならず、理解力や感覚機能、ADLなどの総合的な評価を行うこと。

検印
省略

2001年4月10日 第1版 第1刷発行

2005年9月10日 第2版 第1刷発行

看護のための最新医学講座 [第2版] 17 老人の医療

監修 ひのほらしげあき いむらひろお
日野原重明・井村裕夫

監修協力 いづいいくこ きたむら きよし
岩井郁子・北村 聖

編集 いとうひでき
井藤英喜

発行省 平田 直

発行所 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14
TEL 03-3813-1101/振替 00130-5-196565

© 2005 by Nakayama-Shoten Co., Ltd. Printed in Japan

印刷 刷—中央印刷株式会社
製 本—松岳社青木製本所

編集 部—桜井 均, 石川雄一, 韓山敦子, 菊地多恵子
鈴木幹彦, 益子弘美, 永友敦子, 尾崎仁志

装丁・デザイン—藤岡雅史(プロジェクト・エス)

図版製作—溝上幾久子, 安藤 裕, 小山信吾, 藤岡雅史

ISBN 4-521-62461-8 C3347

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する許諾権は、小社が保有します。

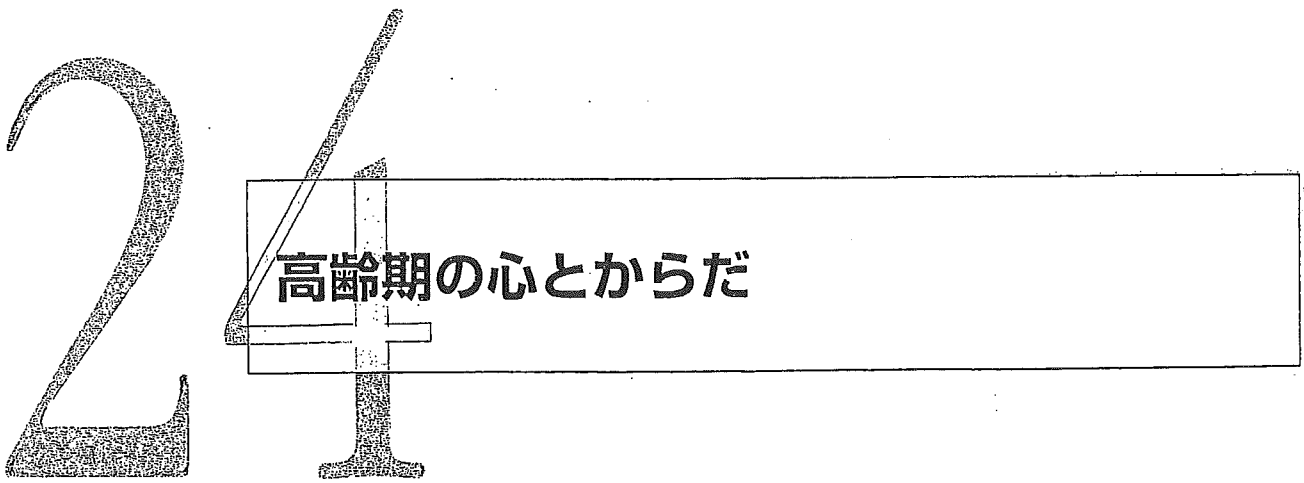
本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を複写される場合は、そのつど事前に当社（直通電話 03-3813-1132）の許諾を得てください。

高齢期の心とからだ

安藤 富士子

(国立長寿医療センター 疫学研究部)

心の健康大百科
メンタルヘルス事典 (増補新訂版)
第Ⅱ部 ● ライフサイクルとメンタルヘルス



高齢期の心とからだ

はじめに

高齢期とはいったい何歳からをいうのだろうか。このことを考えるためには加齢 (aging), 老化 (senescence) という言葉の意味をも考えるべきであろう。広義の老化は生を得てから死にいたるまでの個体の変化すべてをさし、加齢 (変化) とほぼ同義と考えられる。これに対して一般に使われている「老化」という言葉はより狭い意味で、身体的・精神的な個体の能力の成熟期以降の変化、多くはネガティブな方向への変化を意味する。しかし、周知のように心身の成熟が人生の同一時期にいっせいに起こるわけではなく、個体差も大きい。また、老化は漸次進行していくものであり、「いつから始まったか」を明らかにすることはむずかしい。現在、わが国では医学上、あるいは法制度上、「高齢者」の定義は65歳以上とされており、本章でもとくにことわりのないかぎり、「高齢期」を65歳以上とする。しかしもちろん64歳と65歳の間に画然たる違いがあるわけでもなく、老年医学の専門家の間では、老年病や老化によるADLの障害などを論ずる場合に75歳をひとつの区切りと考えている者もある。

1 ◎高齢期の心

1 高齢期の背景と発達課題

高齢期の心の特性をとらえるには、まずライフサイクル上での高齢期の特徴を知る必要がある。高齢期とは死をゴールとした人生の最終段階であり、これまでの人生をふり返り、死を迎える準備が始まる時期である。また、身体的健康の喪失、社会経済的地位の喪失 (退職)、子どもの独立、配偶者の死といったこれまでの立場や役割および人間関係の喪失など、いくつもの喪失を体験する時期である。もちろん、祖父母になるなど、新たな関係や役割が生じる場合もある。したがって、高齢期は、衰え死へといたる過程という現実のなかで、多くの変化に適応しつつ、いかに生きがいをもって幸福に生きるのかを模索する時期といえよう。エリクソン (Erikson, E. H., 1986) は、人の人生を8つの段階に分け、高齢期の課題を「統合」であるとし、それにうまく対処できないと「絶望」に陥ると述べた。さらにニューマンら (Newman, B. M. & Newman, P. R., 1984) は、この理論を具体化し、高齢期における4つの発達課題として、「老化に伴う身体的変化に対する対応」、「新しい役割や活動へのエネルギーの再方向づけ」、「自己の人生の受容」、「死の受容」をあげた。

これらの発達課題は、高齢期に出現するであろう人生上の発達課題に対し、個々人がどのように取り組んでいかなければならないかを示している。

2 高齢期の知的側面

知能

知能は、環境に対して適切な行動や対処を行う能力の総称であるが、知能検査で測定される側面を中心にこれまで研究が行われてきた。それによると、知能は青年期の終わりにピークに達し、あとは低下していくというのが定説であった。しかしそれには時代やコホート差の影響が含まれ、純粋な加齢による変化とは一概にいえぬ。シェイエ (Schaie, K. W., 1980) は、年齢の異なるいくつかの集団を同時に追跡し、世代間や測定時点の違いによる影響を差し引くという系列法を用いた研究から、それまで定説

とされてきたほど高齢期の知能は低下しないこと、知能の側面によって年齢変化のパターンは異なることを示した。知能は経験から得られる知識や判断力、理解力といった能力（結晶性知能）と、空間認知、抽象的な関係やパターンを理解する能力（流動性知能）に大きく分けられるが、結晶性知能は20代から60歳ごろまで徐々に上昇し、その後緩やかに低下するものの、70代でもある程度維持され、加齢の影響はあまり受けない。一方、流動性知能は30代でピークに達したあと、60歳ごろまで維持され、その後急激に低下するという（中里, 1984, 図1）。加えて、成人の知能の特徴として、知能の一部が低下しても、他の能力がある程度までその補いをするため、全体としては問題にならないとする考えもある（補償をとまなう選択的最適化のモデル）(Baltes, P. B., & Baltes, M. M., 1990a)。このように、現在では高齢になっても十分に知的能力を発揮できると考えられている。さらに、知能の低下は廃用性（使わないこと）による場合もあり、その低下は訓練により防止または回復できるとして、さまざまな研究が取り組まれている (Willis, S. L., & Schaie, K. W., 1986)。また、従来の知能の概念が拡充され、日常生活のうえで必要となる実践的 (Practical) 知能に関する研究もさかんに行われている (Cornelius, S. W., & Caspi, A., 1987; Diehl, M. et al., 1995)。

記憶力

高齢期になると、“物忘れ”といった健忘がよく見られるようになる。これは、生理学の立場からは、脳血管の老化にともない脳の機能低下が起こり記憶力も低下するためと説明されている。さらに、高齢期の記憶力の低下は、集中力や情報を処理する速度の低下が関連していると考えられる。しかし、厳密に条件を統制した心理学的研究では、若い成人と高齢者との記憶力にそれほど大きな差はない (中西, 1995) という結果も多い。とはいえ、記憶とは均質的な機能ではなく、それぞれの記憶システムの異な

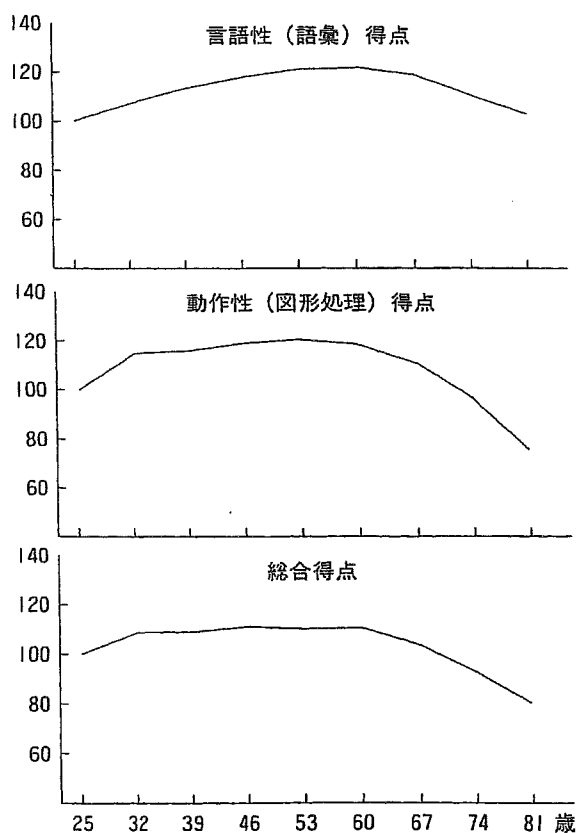


図1 PMA 知能検査による修正された知能の加齢パターン (Schaie, 1980 ; 中里, 1984)

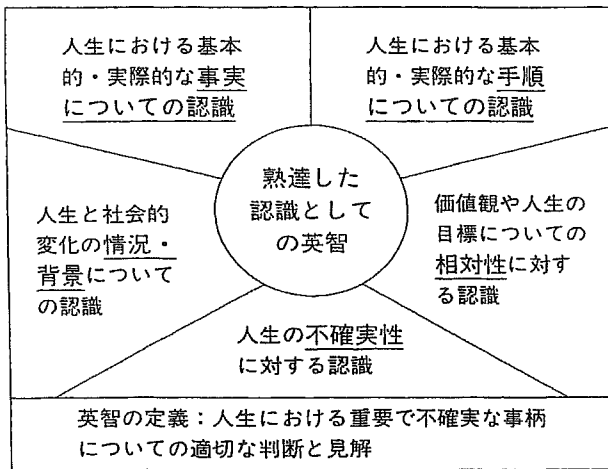


図2 英智のモデル (Baltes, P. B., 1993 より筆者訳)

った働きによるものなので、加齢の記憶への影響を、包括的にひと言で結論づけることは早急である (Stuart-Hamilton, I, 1994)。記憶の研究は高齢期研究の領域で最も取り組みのさかんな分野でもあり、今後の新たな成果が期待される。

創造性と英智

高齢期はすべてが衰退する時期というイメージが強いが、老熟ということばに表現されるように、新たな能力を獲得する場合のあることが指摘され始めている。とくに最近注目されているのは、創造性 (Creativity) と英智 (Wisdom) の側面である。創造性とは今までにない何かをつくり出すことであり、創造活動が最もさかんな年齢は一般に 30 代から 40 代とされてきた。しかし、最近の研究では、高齢期に創造性の第 2 のピークがあるといわれ、シモントン (Simonton, D. K., 1989) は、芸術家などが死ぬ直前に高いレベルの作品を生み出す現象を指摘し、創造性が晩年の死を前にした時期にも発揮される可能性があることを示した。このように、創造性は高齢期の人生に意味をもたらすことを手助けするのみならず、高齢期の発達課題の達成に寄与することが示唆されている (下仲, 1995)。他方、英智とはバルテス (Baltes, P. B., 1993) によると、「人生について重要で不確実なことがらについての適切な判断と助言」と定

義される (図 2)。英智とは、長い人生経験から蓄積される側面で、能力的側面から見た従来の消極的な高齢期をくつがえす可能性を秘めており (中西, 1995)、高齢期の適応を助けるうえで重要といえる。英智はこれまで哲学的なテーマとして扱われることが多かったが、実証的な面についての研究成果が徐々に報告されつつある (Ardelt, M., 1997; Montgomery, A., et al., 2002; Kunzmann, U., & Baltes, P. B., 2003)。

3 高齢期の情動・意欲

感情は、知能のように一定の法則や傾向を認めるににくいので、加齢変化の研究はほとんど行われていないが、老化によって快・不快の感情は徐々に弱まり、喜怒哀楽のような情動表現も高齢になるに従い、その烈しさは少なくなるという。また、高齢期には喪失体験などのできごとを契機にうつ状態が起こりやすく、たんに気分が落ち込むだけでなく、気力低下、不眠、食欲低下、全身倦怠、自殺願望などをともなうことが多い。意欲の面でも、加齢による低下が見られるが、反対に意欲をもち続けることが、高齢期の適応に深く関係することが指摘されている (森, 1999)。しかしいずれも個人差の大きな側面である。

4 高齢期の人格的側面

人格特性

これまで老人は慎重で用心深い、ぐちっぽい、猜疑心が強い、不安が強い、頑固、抑うつ感や孤独感が強い、お節介である、自己中心性や内向性が強くなるなどと指摘されてきた。しかし、トーマ (Thomae, H., 1980) によると、老人に対するこれらの固定観念は、施設老人や痴呆性老人を含んだ特殊なサンプルの観察を過度に一般化したもので、老人の典型的な姿を表しているとはいえない。地域に住む健康な老人を対象とした研究では、中年から高齢期にかけて人格

特性に変化はないことが指摘されている (Costa, P. T., & McCrae, R. R., 1988 ; 下仲, 1999a)。一方で、高齢期においても人格発達が見られると主張する生涯発達の視点にたった立場もある (Whitbourne, S. K., et al., 1992; Van Manen, K. J., & Whitbourne, S. K., 1997)。このように、現在のところ人格の安定性と変化の見解は一致していないが、人格はさまざまな要素から成り立っているので、変化する面も当然あるといえよう (下仲, 1999b)。超高齢期の人格特徴の研究 (Field, D., & Gueldner, S. H., 2001) などを含め、人生最終期の人格のありようを解明していくことが今後の課題である。

適応

高齢期にうまく適応し、人生をまっとうするためにはどのような人格類型や行動様式が望ましいのか。これまでに、適応と関係するいくつかのパーソナリティ類型が呈示されている。ニューガーデンら (Neugarden, B. L., et al., 1968) は、次のような4つのパーソナリティ類型を見いだしている (西村, 1994)。それは、①積極的で活動的、人生を楽しむ領域をもつ統合型、②仕事や活動を持続させることで身体的な衰えや無力感から自己を防衛し、表面的には適応している装甲-防衛型、③他者に助けを求める傾向が強く無気力な受け身的-依存型、④人生に怒りや悲しみを抱き、自己像が否定的である非統合型である。これらのパーソナリティ類型と人生満足度との関係を見たところ、統合型、装甲-防衛型はともに満足度が高いが、受け身的-依存型は中程度か低く、非統合型は低かった。もちろん、どのような適応を図るかは、個人の要因だけでなく、周囲の環境や人間関係との相互作用によるので、パーソナリティのみから適応性を判断することには問題がある。一方、リフ (Ryff, C. D., 1989) は、サクセスフル・エイジングに関連する心理的ウェル・ビーイング (well-being) のモデルとして、「自己受容」「肯定的な他者関係」「自律性」「環境制御力」「人生における目的」「人格的成長」の6次元を提

示し、実証的研究も併せて進めている (Ryff, C. D., & Keyes, C. L., 1995)。

2 ◎ 高齢期のからだ

1 生理的老化と病的老化

高齢期に起こる体の変化がすべて老化によるとは限らない。加齢により認められる変化のなかには、1) すべての個体に起こる変化、すなわち生理的老化と、2) 高齢期にいたるまでの期間に経験された有害な現象の蓄積としての変化=病的老化 (狭義)、3) 高齢者であるがゆえに現れやすい病気による変化=高齢病性変化、とが混在している (図3)。実際に2)と3)との間には質的差がなく、顕在性の病気をきたすかどうかという量的差ととらえる意見もあり、2)と3)とを併せて病的老化 (広義)ととらえる意見も多い。生理的老化の特徴をストレーラ (Strehler, B. L., 1962) は、①普遍性 (すべての個体に生じる)、②内在性 (原因は個体に内在している)、③進行性 (徐々に進行して不可逆である)、④有害性 (機能低下により身体に悪影響を与え、死の確率が増加する)とまとめている。病的老化 (広義)には外的要因 (環境、病原体など)や生活習慣 (食事、ライフスタイル、嗜好など)、心理的要因などが関与している。さまざまな疾患の予防や環境・生活習慣の改善が進めば病的老化は漸減し、理論的には遺伝的に定められた生理的老化だけが観察される (successful aging) はずであるが、実際にわれわれが「高齢者」の典型的姿としてとらえているものは生理的老化と病的老化 (広義)が混在したものであり、外的要因や生活習慣の影響が大きい (usual aging) (ローウェとカーン, Rowe, J. W., & Kahn, R. L., 1977)。

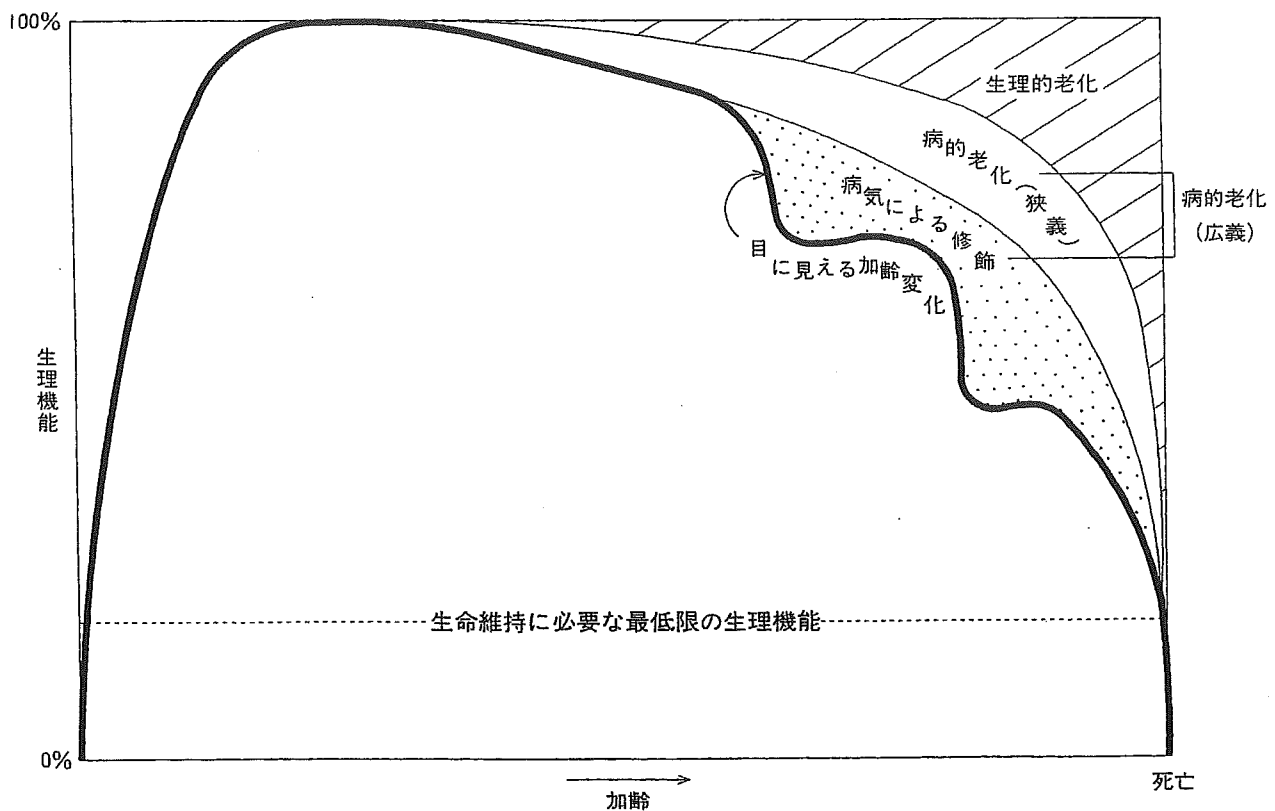


図3 生理的老化と病的老化

2 老化研究の方法

老化を研究するうえで「時間」はきわめて重要な要素である。ヒトの老化の疫学的研究方法は横断的調査と縦断的調査とに大別される。横断的研究は各年代の男女をたくさん集めて一度に調査し、年代間の差を加齢による変化と考える。この方法で評価される年代間の差は実際には、1) 時代差、2) コホート差、3) 選択効果などが影響し、正しい加齢変化を示すものとはならない(下方・安藤, 1999)。縦断的研究は一人ひとりのヒトを長期間継続的に観察し、その加齢による変化をとらえるものである。真の老化をとらえるには縦断的方法のほうがより優れているが、成果が出るまでに長期間を要し、費用も膨大なものとなる(葛谷ら, 1996)。また、観察期間が長いほど、結果に時代的要因などが影響する。従来行われてきた調査は横断的なものが圧倒的に多く、一般に加齢変化を実際

より大きくとらえている傾向がある。わが国の老化に関する縦断的調査としては東京都老人総合研究所による小金井市での小金井スタディ(1976～1991)、中年からの老化予防総合的長期追跡研究(1991～2001)が端緒である。1997年からは国立長寿医療研究センターで「老化に関する縦断的疫学研究(National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging)」が開始され、医学・心理学・栄養学・運動生理学・形態学という幅広い分野における統合的な老化の縦断研究として現在豊富なアウトプットをあげている(下方・安藤, 1998)。

3 高齢者の体の変化

高齢者の体の変化は、1) 外見的特徴(表1)、2) 生理機能(運動機能を含む, 表2)に大別して考えることができる。生理機能の変化が生命維持のうえでとくに重要である。古典的な横

表1 高齢者に認められやすい外見上の変化

頭部	白髪の増加, 髪量の減少
顔面	歯の欠落, しわ, 色素沈着
皮膚	しわ, 色素沈着, 皮膚の非薄化
胸郭	前後径の増大
四肢	変形性関節症に伴う関節の変形, 骨格筋の萎縮
姿勢	円背(背中が丸くなる), 腰や膝の屈曲
身長	減少

表2 高齢者に認められやすい生理機能の変化

中枢神経・感覚器	脳細胞数↓, 単純記憶↓, 四肢末梢神経の知覚伝達速度↓, 聴覚・視覚の障害, 不眠
消化器	歯, 特に有効に噛むことのできる歯数↓, 唾液分泌↓, 味覚↓, 口渴感↓, 胃酸分泌↓, 腸蠕動↓・便秘
腎・泌尿器	腎血流量・糸球体濾過値↓, 尿の希釈・濃縮能低下による体内水分量調節能力↓, 夜間頻尿, 尿失禁, 前立腺肥大(男性)
循環器	心拍出量↓, 収縮期血圧↑, 心筋の肥厚や不整脈の増加, 血管の動脈硬化(病的老化や疾患によるものが多い)
呼吸器	最大酸素摂取量(1分間にどれだけの酸素をとりこめるか)の変化が最も大きく, 横断的研究では10年間で9—10%低下するといわれている。肺活量・最大換気量↓, 血中酸素分圧↓
内分泌・代謝	性ホルモン↓, 耐糖能障害・糖尿病, 細胞内水分量↓, 基礎代謝↓
血液・免疫	骨髄機能↓, 免疫能↓
骨・運動器	骨密度↓, 筋力↓, 反応時間の遷延化, 平衡機能・瞬発力・耐久力・敏捷性↓, 関節柔軟度↓

断的調査によれば腎機能と呼吸器機能が最も加齢による影響を受けやすいとされている(ショック, Shock, N. W., 1971, 図4)。しかし, 縦断的調査ではたとえば腎機能の指標である血中クレアチニンがほとんど加齢による影響を受け

ないサブグループが存在することが証明されている(リンデマンら, Lindeman, R. D., Tobin J. D., & Shock, N. W., 1985)。

いずれにせよ, 重要なことはこれらの加齢による変化が複合的に進行することである。従来生理機能にはかなりの予備能力が見込まれており, たとえばヒトの最大換気量は安静時換気量の約20倍である。この予備能力の存在が, 身体に病気などのストレスがかかった時に臓器や生命を守るバッファーとなっているが, 高齢者の場合はこの予備能力が多臓器にわたって低下しているためにいったん身体の状態が悪くなるとホメオスタシスを保ちにくくなり, 合併症を引き起こしたり, 死にいたりやすくなる。

4 高齢者の疾患とその特殊性

高齢者は複数の疾患をもっていることが多く, また病気の症状が典型的でないことが多い。腎機能が低下し, ホメオスタシスが低下しているために脱水・電解質異常を来しやすく, 循

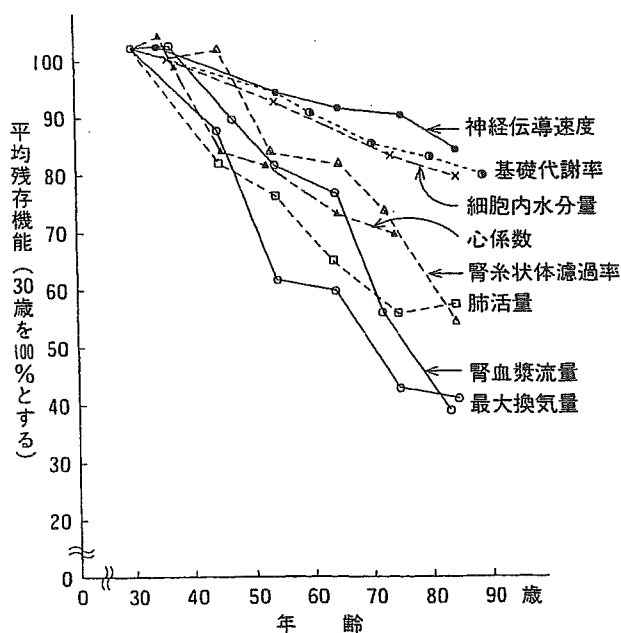


図4 諸臓器機能の加齢変化

環動態の変化や発熱、体調の悪化などともな
って意識障害が出やすい。いったん病気になる
と回復が遅く、合併症を併発しやすい。高齢者
に多い疾患（脳血管障害、慢性肺疾患、心臓病
など）、あるいは高齢者に特有の疾患（老人性
痴呆、前立腺肥大、骨粗鬆症、白内障など）を
老年病という。

5 高齢者のADLとQOL

脳血管障害、骨粗鬆症や変形性関節症などの
運動器疾患、痴呆など老年病の多くは慢性的で
ADL（日常生活動作）の障害をもたらすもの
が多く、高齢者では病後に生活機能の低下が認
められることが多い。また、脳血管障害や
ADLの障害により、うつ症状が出現すること
もよく知られている。高齢期は社会的・経済的
な喪失の時期であるとともに身体的な健康も失
われがちな時期であり、また幼児期と同様に身
体と精神とが相互に大きな影響を及ぼしあう時
期でもある。身体・精神両面において、個々の
ニーズに適応した、より質の高い人生に達する
ことが高齢者において重要である。

〔安藤富士子・坪井さとみ〕

文献

※高齢者の心について

Erikson, E. H., Erikson, J. M. & Kivnick, H. Q., "Vital involvement in old age". New York; Norton 1986. (朝長正徳・朝長梨枝子訳『老年期』みすず書房, 1990年)

Newman, B. M., Newman, P. R. & Loomis, B. "Personality development through the life span": Monterey, C. A: Brooks/Cole 1984. (福富護訳『新版生涯発達心理学』川島書店, 1988年)

Schaie, K. W. "Intelligence and problem solving." In J. E. Birren & R. B. Sloane (Eds), Handbook of mental health and aging. Englewood Cliffs, N. J.: Prentice-Hall, 1980.

中里克治「老年期における知能と加齢」, 『心理学評論』27: 3, 247-259, 1984年

Baltes, P. B. & Baltes, M. M. "Psychological

perspective on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In P. B. Baltes & M. M. Baltes (Eds), Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences. New York: Cambridge University Press, 1990a.

Willis, S. L. & Schaie, K. W. "Training the elderly on the ability factors of spatial orientation and inductive reasoning". Psychology and Aging, 1: 239-247, 1986.

Cornelius, S. W. & Caspi, A. "Everyday problem solving in adulthood and old age". Psychology and Aging, 2: 144-153, 1987.

Diehl, M., Willis, S. L. & Schaie K. W. "Everyday problem solving in older adults: observational assessment and cognitive correlates." Psychology and Aging, 10: 478-491, 1995.

中西信男『ライフキャリアの心理学』ナカニシヤ出版, 1995年

Stuart-Hamilton, I. "The psychology of ageing 2nd edition": J. Kingsley Publishers, 1994. (石丸正訳『満ち足りた老年期のために—老いの心理学』岩崎学術出版社, 1995年)

Simonton, D. K. "Creativity and wisdom in aging" In J. E. Birren, K. W. Schaie, et al. (Eds), Handbook of the psychology of aging (3rd ed.). The handbooks of aging. San Diego, CA: Academic Press. 1990.

下仲順子「高齢化社会における新しい老人像 第3章」, 南博文・やまだようこ編『講座 生涯発達心理学 第5巻 老いることの意味—中年・老年期』金子書房, 1995年

Baltes, P. B. "The aging mind: Potential and limits" The Gerontologist, 33: 580-594, 1993.

Ardelt, M. "Wisdom and life satisfaction in old age". Journal of Gerontology: Psychological Sciences, 52B: 15-27, 1997.

Montgomery A., Barber C. & McKee P., "A phenomenological study of wisdom in later life" International Journal of Aging & Human Development, 54: 139-157, 2002.

Kunzmann, U. & Baltes, P. B. "Wisdom-related knowledge: affective, motivational, and interpersonal correlates". Personality and Social Psychology Bulletin, 29: 1104-1119, 2003.

Field, D. & Gueldner, S. H. "The oldest-old: how do they differ from the old-old?" Journal Gerontological Nursing, 27: 20-27, 2001.

- 森敏昭「高齢者問題とシニアライフ研究のこれから 11 章」, 柿木昇治・山田富美雄編『ゆたかなシニアライフ 1 シニアライフをどうとらえるか—研究の視点と提言』北大路書房, 1999 年
- Thomae, H. "Personality and adjustment to aging." In J. E. Birren & R. B. Sloane (Eds), *Handbook of mental health and aging*. Englewood Cliffs, N. J. : Prentice-Hall, 1980.
- 下仲順子「老化の心理学的アプローチ: III—社会老年学 1 章—3」, 折茂肇編『新老年学』東京大学出版会, 1999 年 a
- 下仲順子「シニアライフ研究の歴史的展望—老年心理学の展開 1 章」, 柿木昇治・山田富美雄編『ゆたかなシニアライフ 1 シニアライフをどうとらえるか—研究の視点と提言—』北大路書房, 1999 年 b
- Costa, P. T. & McCrae, R. R. "Personality in adulthood" *Journal of Personality and Social Psychology*, 54: 853-863, 1988.
- Van Manen, K. J. & Whitbourne, S. K. "Psychosocial development and life experiences in adulthood: a 22-year sequential study". *Psychology and Aging*, 12: 239-246, 1997.
- Whitbourne, S. K., Zuschlag, M. K., Elliot, L. B. & Waterman, A. S. "Psychosocial development in adulthood: a 22-year sequential study". *Journal of Personality and Social Psychology*, 63: 260-271. 1992.
- 西村純一『成人発達の心理学』酒井書店, 1994 年
- Ryff, C. D. "Happiness in everything, or is it? Explorations on the meaning of psychological well-being" *Journal of Personality and Social Psychology*, 57: 1069-1081, 1989.
- Ryff, C. D. & Keyes, C. L., "The structure of psychological well-being revisited". *Journal of Personality and Social Psychology*, 69: 719-727, 1995.
- ※高齢者のからだについて
- Strehler, B. L., *Time, Cells, and Aging*. Academic Press, 1962.
- Rowe, J. W. & Kahn, R. L., "Human aging: usual and successful." *Science*, 237: 143-149, 1977
- Shimokata, H. & Ando, F., "Longitudinal Study of Aging in Health Sciences", *Japanese Journal of Health Promotion*, 1 (in printing), 1999.
- 葛谷文男・下方浩史・金森雅夫・遠藤英俊・安藤富士子『老化に関する縦断疫学マニュアル』診断と治療社, 1996 年
- 下方浩史・安藤富士子「老化の疫学」, 『JJPEN』
- 20(9) : 711-715, 1998 年
- Shock, N. W., *The physiology of aging*. (Vedder CB Ed), Gerontology. Charles C Tomas Publisher, 1971.
- Lindeman, R. D., Tobin J. D. & Shock, N. W., "Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age." *J Am Geriatr Soc* 33: 278-285, 1985.

的見当識障害では道順の言語化を行うことにより代償される。相貌失認では、声・服装・髪型・しぐさなどにより認知が代償されることが多く、これらを念頭におきながら訓練を行い、日常生活上においても、代償可能な感覚入力について検討する必要がある。

D. 半側空間無視の病態およびリハビリテーション・ケア

半側空間無視は、右半球の障害により生じることが多く、大脳半球の障害側とは反対側の刺激に対する認知が低下する病態である。リハビリテーションとしては、まず、病識を獲得させ、空間無視側を意識して探索を促進させるような訓練の工夫を行う。運動訓練の中で視覚的手がかりを与えると有効であるとの報告がある。空間無視側より刺激を与えたり、日常生活上必ず通る場所（トイレなど）の注意すべき部分に目印を設定したり、言葉にだして注意を促すようにさせることが重要である。試みとして、プリズムレンズを装着することにより、半側空間無視の改善の効果があると報告されている。これは、左側空間無視の場合、実際の対象物が右側に移動して見えるように設定されているものであり、装着後数時間は効果が持続するといわれている。

昼夜逆転患者のケア

安藤富士子 国立長寿医療研究センター・疫学研究部室長（愛知）

概説

ヒトの概日リズム（circadian rhythm）はコルチゾールやメラトニンなどのホルモン分泌によって形成され、痛覚や騒音など、内的・外的要因の影響を大きく受ける。睡眠・覚醒のパターンが著しく乱れ、特に夜間覚醒のため本人ないしは周囲の者が弊害を感じる状態が「昼夜逆転」である。昼夜逆転には①せん妄などの一過性の意識障害に伴って現れるものと、②痴呆の一症状として現れるものがある。

治療法

昼夜逆転のケアにはまず、夜間不眠の誘因を取り除き、次に良好な睡眠が得られるように生活指導、環境調整を行う。改善しない場合には薬物療法を用いる。

夜間不眠の原因には①身体的原因（かゆみ、疼痛、咳嗽、頻尿、睡眠時無呼吸症候群）、②精神的原因（抑うつ、心配ごと）、③環境（床の変化、室温、湿度、騒音、照明）、④薬物（利尿薬、興奮薬）、飲食物（カフェイン、飲酒）、喫煙、⑤昼寝、

過度の安静、睡眠のとりすぎ、などが挙げられる。患者の訴えをよく聞き、これらの誘因を取り除いたうえで、規則正しい生活習慣、日光を浴びること、適度な運動や散歩などを指導する。就寝前の飲酒は深睡眠を妨げるので望ましくない。寝室は適度な暗さ、温度、湿度を保ち、静かな環境とするが、認知症でせん妄や被害妄想が認められる患者の場合は、夜間覚醒時に回りが見えないと不穏や妄想を助長するので、部屋のようにすがわかる程度の明るさを保つようにする。

軽度から中等度の昼夜逆転には以下のいずれかを用いる。

【処方例】 下記のいずれかを用いる

- 1) アタラックス P カプセル (25 mg) 1 カプセル 分1 就寝前
- 2) セレネース錠 (1 mg) 1 錠 分1 就寝前 (保険適用外)
- 3) サイレース錠 (1 mg) 1 錠 分1 就寝前
せん妄や徘徊を伴う場合は抗精神病薬を少量加える。

【処方例】

セレネース錠 (1 mg) 1 錠 (保険適用外)
グラマリール (25 mg) 1 錠 (保険適用外)
(分1 就寝前)

不安や緊張が強い場合には、抗不安薬や抗うつ薬を併用する。

【処方例】 下記 1)、2) のいずれかを用いる

- 1) セレネース錠 (1 mg) 1 錠 分1 就寝前 (保険適用外)
デパス錠 (0.5 mg) 2 錠 分2 朝・夕
- 2) セレネース錠 (1 mg) 1 錠 分1 就寝前 (保険適用外)
テトラミド錠 (10 mg) 1 錠 分1 夕
就寝時のみに睡眠薬を投薬すると投与量が多くなる場合は薬剤投与を分散する。

【処方例】

セレネース (0.75 mg) 2 錠 (保険適用外)
グラマリール (25 mg) 2 錠 (保険適用外)
(分2 夕食後・就寝前)

重度の昼夜逆転あるいは不穏や暴言・暴力などがみられる場合には、クロルプロマジン合剤を用いる。

【処方例】

- ベゲタミン B 錠 (12.5 mg) 1 錠 分1 就寝前
経口投与が困難な場合は、下記のいずれかを用いる。

【処方例】

- 1) アタラックス P 注 (25 mg) 1 回 25 - 50 mg

筋注

2) セレネース注 (5 mg) 1回 2.5-5 mg 筋注

意欲喪失患者のケア

吉山直樹 新潟県立看護大学・教授

病態と診断

意欲喪失は、動的対処行動の低下と生命存在への否定的気分を表すもので、年齢の老若を問わず出現する。若年者では人生の前向きな企図に対する挫折をきっかけに多くは短期で回復する現象として生ずる。これに対して、熟年以上の年代では、社会生活や家庭における不断の向上が望めなくなったことをきっかけに長期にわたる隠された気分として続き、適応行動が変貌しているために周囲に気づかれることが少ない。高齢者の場合は、近親者の死や自身の疾患など、修復が困難な条件で発生し、うつ状態として加療の対象となる。わが国の最近の研究でも高齢者の3分の1にうつ状態が認められる、との報告もあり、要介護者でみられる意欲喪失は、まずうつ状態の鑑別から開始されるべきである。診断の際は、家族など本人の周辺の人からの情報が決め手となる。

治療と看護

面接に主眼をおいた診察が治療の初段階を兼ねる。まず神経学的身体診察を先行させるが、難聴・意識障害(せん妄等)・認知症・循環不全や中枢神経抑制作用をもつ薬物の影響などがあると意思疎通が困難であり、そういった状態や疾患は治療法も異なるので、最初に見極める必要がある。

A. 面接(簡易精神療法)

ゆっくり時間をかけて面接を行う。静穏で暖かな色調と優しい調度品によって構成された部屋で、受容と支持を基本とする姿勢でお会いする。既往歴、治療中の疾患を尋ね、意欲喪失のほか、倦怠感・不眠・食欲不振・無力感・憂うつ・悲観的な考え・焦燥感・体重減少・疲労感などの症状の有無を確認する。

うつ状態が確認されたら、これは身体の病気と同じであり、休養と適切な治療によって必ず回復することをまず保証し、医療者は面接できたことを喜んでいる、という気持ちを相手に伝える。初回の面接で心の葛藤や「つらさ」を話さない患者もいるので、次の面接の約束が必要になることがある。

次のステップでは、薬物療法がきわめて進歩していること、規則正しい服薬でよくなることを伝え

る。自殺を考えたことがあるかを尋ね、希死念慮が確認された際はこれをやめるように繰り返し強く説得する。家族には本人の治療のために協力を頂けるよう、お願い・説明を重ねる。

B. 薬物療法

各種の身体症状の訴えをもち、それらを軽減するためには、多種の薬物を併用せざるを得ないが、下記の薬剤との併用禁忌や相乗作用に留意する。

1. 軽症-中等症の意欲喪失患者

【処方例】 下記のいずれかを用いる

1) ルボックス錠 (25 mg) 1-4錠 分1 夕食後
または分2

2) パキシル錠 (10 mg) 1-4錠 分1 夕食後
または分2

いずれも SSRI。飲み始めの頃に吐き気や嘔吐がある場合があるが継続で消失する。高齢者では極少量(1錠)でスタートし、副作用のないことを確認しつつ2-4錠まで漸増する。

3) トレドミン錠 (15 mg) 2-4錠 分2

SNRIで悪心や嘔吐の副作用が少なく、効果出現が比較的早い。高齢者では、15 mg錠の方が使いやすい。

2. 重症の意欲喪失患者 会話が不可能な昏迷状態や拒食の患者については、緊急度が高いため補液・非経口的栄養摂取などと並行して、抗うつ薬の点滴静注による加療が必要となる。要介護高齢者では病状の判断がきわめて難しいので、原則として精神科専門医による対診・加療を求めるべきである。

【処方例】

アナフラニール注 (25 mg) 1回 25 mg 生理食塩液 250-500 mL に希釈し1日1回 2-3時間かけて点滴静注

患者説明のポイント

- ・身体の病気と同じで休養が必要であり、休むことが「罪」ではない、との納得を得ること。
- ・回復まで時間がかかる(薬物療法が奏効するまで時間がかかる)が必ず元気になる、という明るい展望を語る。
- ・回復すら「願っていない」と表明する患者もあり、そのような場合は薬物療法開始前に認知の修正に時間をかける必要がある。

看護・介護のポイント

- ・心身の休息がとれるよう環境を整え、自殺防止への注意を払いつつも、無理な働きかけは避ける。

Association of a microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism with blood pressure in Japanese women

YOSHIJI YAMADA¹, FUJIKO ANDO² and HIROSHI SHIMOKATA²

¹Department of Human Functional Genomics, Life Science Research Center, Mie University, Tsu, Mie;

²Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, Obu, Aichi, Japan

Received July 29, 2005; Accepted September 2, 2005

Abstract. Genetic variants of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP) have been associated with the serum concentration of low density lipoprotein-cholesterol, predisposition to coronary heart disease, or longevity. The relation of a -493G>T polymorphism in the promoter of *MTP* to blood pressure was examined in a population-based study. The subjects (1124 men, 1108 women) were aged 40-79 years and were randomly recruited to a population-based prospective cohort study of aging and age-related diseases in Japan. Blood pressure was measured at least twice with subjects in the sitting position. The serum lipid profile was determined after the subjects had fasted overnight. The -493G>T genotype of *MTP* was determined with a fluorescence-based allele-specific DNA primer assay system. There was no difference in the serum concentrations of total cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, or triglycerides among *MTP* genotypes for men or for women. Systolic or diastolic blood pressure was not related to the -493G>T polymorphism in men. For women, however, systolic and diastolic blood pressures were significantly related to *MTP* genotype, with the *T* allele of the polymorphism being associated with low blood pressure. The relation between *MTP* genotype and the prevalence of hypertension was almost significant ($P=0.055$) for all women. Although *MTP* genotype was not associated with the prevalence of hypertension in premenopausal women, the relation between these parameters was significant ($P=0.040$) in postmenopausal women, with the *TT* genotype protecting against this condition. These results suggest that *MTP* genotype is a determinant of blood pressure in Japanese women.

Introduction

Hypertension is a complex multifactorial and polygenic disorder that is thought to result from an interaction between an individual's genetic background and various environmental factors (1). Given that hypertension is a major risk factor for coronary heart disease, stroke, and chronic renal failure, personalized prevention of hypertension is an important public health goal. One approach to personalized prevention of and selection of the most appropriate treatment for hypertension is to identify disease susceptibility genes. Although genetic linkage analyses (2-6) and candidate gene association studies (2,7-10) have implicated various loci and genes in predisposition to hypertension, the genes that confer genetic susceptibility to this condition remain to be identified definitively. In addition, because of ethnic divergence of gene polymorphisms, it is important to examine polymorphisms related to hypertension in each ethnic group.

Microsomal triglyceride transfer protein is a heterodimeric lipid transfer protein that is essential for the assembly of apolipoprotein B-containing lipoproteins and their secretion from the liver and intestine (11). Mutations in the coding region of the gene for this protein (*MTP*) prevent the production of apolipoprotein B-containing lipoproteins, resulting in the rare genetic disorder abetalipoproteinemia (12). *MTP* is polymorphic, with several genetic variants existing in linkage disequilibrium (13). A common polymorphism (-493G>T) has been identified in the promoter region of *MTP* (located 493 base pairs upstream from the transcription start site), with the less prevalent *T* variant having been associated with a reduced plasma concentration of low density lipoprotein-cholesterol (14). The relation between *MTP* genotype and low density lipoprotein phenotype was confirmed in a large cohort of similar ethnic background (13), but conflicting results have been obtained with other cohorts (15,16). One possible explanation for this discrepancy might be that the phenotype associated with the -493G>T polymorphism of *MTP* is modulated by visceral obesity and hyperinsulinemia (17). The -493G>T polymorphism was recently shown to be associated with the prevalence of coronary heart disease (18). Furthermore, a haplotype marker of *MTP* was associated with longevity, suggesting that *MTP* might modify human life-span (19). Functional analysis of the -493G>T polymorphism with the use of promoter constructs revealed that

Correspondence to: Dr Yoshiji Yamada, Department of Human Functional Genomics, Life Science Research Center, Mie University, 1577 Kurima-machiya, Tsu, Mie 514-8507, Japan
E-mail: yamada@gen.mie-u.ac.jp

Key words: hypertension, blood pressure, genetics, polymorphism, microsomal triglyceride transfer protein

the promoter activity of the *T* variant was greater than that of the *G* variant (14).

We hypothesized that *MTP* might be a gene that confers susceptibility to hypertension. We have now performed a large-scale association study for the -493G:T polymorphism of *MTP* and both blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese men and women.

Materials and methods

Study population. The National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging is a population-based prospective cohort study of aging and age-related diseases (20). The subjects are unrelated individuals stratified by both age and gender, and are randomly selected from resident registrations in the city of Obu and town of Higashiura in central Japan (21,22). The lifestyle of residents of this area is typical of that of individuals in most regions of Japan. The numbers of men and women recruited are similar and age at the baseline is 40-79 years, with similar numbers of participants in each decade (40s, 50s, 60s, 70s). The subjects will be followed up every 2 years. All participants are subjected at a special center to a detailed examination, which includes not only medical evaluation but also assessment of exercise physiology, body composition, nutrition, and psychology. Individuals with coronary heart disease, valvular heart disease, cardiomyopathies, or renal or endocrinologic diseases that cause secondary hypertension were excluded from the present study. Individuals receiving anti-hypertensive or lipid-lowering medication were also excluded. We examined the relation of the -493G:T polymorphism of *MTP* (NCBI, dbSNP, rs1800591) to blood pressure and the prevalence of hypertension in 1124 men and 1108 women. The study protocol complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the Committee on Ethics of Human Research of the National Institute for Longevity Sciences. Written informed consent was obtained from each subject.

Measurement of blood pressure and serum lipid profile. Blood pressure was measured at least twice with subjects in the sitting position according to the guidelines of the American Heart Association (23). Normal blood pressure was defined as both a systolic blood pressure of <140 mmHg and a diastolic blood pressure of <90 mmHg. Hypertension was defined as a systolic blood pressure of \geq 140 mmHg or a diastolic blood pressure of \geq 90 mmHg, or both.

Venous blood was collected in the early morning after the subjects had fasted overnight. Blood samples were centrifuged at 1600 x g for 15 min at 4°C, and serum was separated and stored at -30°C until analysis. The serum concentrations of total cholesterol (24), high density lipoprotein-cholesterol (25), low density lipoprotein-cholesterol (26), triglycerides (27) were measured according to the methods previously described. Apolipoproteins A1, A2, B, C2, C3, and E were measured by corresponding turbidimetric immunoassay kits (Eiken Chemical, Tokyo, Japan) with Hitachi 7170 automatic analyzer (Hitachi, Tokyo, Japan).

Determination of genotype. Genotypes for *MTP* were determined with a fluorescence-based allele-specific DNA

primer assay system (Toyobo Gene Analysis, Tsuruga, Japan) (28). The polymorphic region of *MTP* was amplified by the polymerase chain reaction with allele-specific sense primers labeled at the 5' end with either fluorescein isothiocyanate (5'-ACATTATTTTGAAGTGATTGGXTG-3') or Texas red (5'-ACATTATTTTGAAGTGATTGGXGG-3') and with an antisense primer labeled at the 5' end with biotin (5'-AATT CACACTGAATTTTAGGATTTA-3'). The reaction mixture (25 μ l) contained 20 ng of DNA, 5 pmol of each primer, 0.2 mmol/l of each deoxynucleoside triphosphate, 4.5 mmol/l MgCl₂, and 1 U of rTaq DNA polymerase (Toyobo, Osaka, Japan) in polymerase buffer. The amplification protocol comprised initial denaturation at 95°C for 5 min; 35 cycles of denaturation at 95°C for 30 sec, annealing at 62.5°C for 30 sec, and extension at 70°C for 30 sec; and a final extension at 70°C for 2 min. The amplified DNA was then incubated in a solution containing streptavidin-conjugated magnetic beads in the wells of a 96-well plate at room temperature, and the plate was placed on a magnetic stand. The supernatants from each well were transferred to the wells of a 96-well plate containing 0.01 mol/l NaOH and were measured for fluorescence with a microplate reader (Fluoroscan Ascent; Dainippon Pharmaceutical, Osaka, Japan) at excitation and emission wavelengths of 485 and 538 nm, respectively, for fluorescein isothiocyanate and of 584 and 612 nm, respectively, for Texas red.

Statistical analysis. Quantitative data were compared among three groups by one-way analysis of variance and the Tukey-Kramer post hoc test, and between two groups by the unpaired Student's t-test. Blood pressure values were analyzed with adjustment for age and body mass index by the least squares method in a general linear model. Allele frequencies were estimated by the gene-counting method, and the Chi-square test was used to identify significant departure from Hardy-Weinberg equilibrium. The effect of *MTP* genotype on blood pressure was evaluated by multivariable regression analysis; P-values and R² were calculated from analysis including age, body mass index, and *MTP* genotype (*GG* = *GT* = 0, *TT* = 1). A P-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

The distribution of -493G:T genotypes of *MTP* was in Hardy-Weinberg equilibrium, and age and body mass index did not differ among genotypes, for men (Table I). Serum concentrations of apolipoprotein A2 were greater in men with the *GT* genotype or in men in the combined group of *GT* and *TT* genotypes than in those with the *GG* genotype. Serum concentrations of apolipoprotein C2 were also greater in men with the *GT* genotype than in those with the *GG* genotype. No differences in the serum concentrations of total cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, triglycerides, or apolipoprotein A1, B, C3, or E were detected among *MTP* genotypes in men. Furthermore, systolic or diastolic blood pressure did not differ among *MTP* genotypes in men either with or without adjustment for age and body mass index.

For women, the distribution of -493G:T genotypes of *MTP* was in Hardy-Weinberg equilibrium, and age and body mass

Table I. Blood pressure and other characteristics for all male subjects (n=1124) according to MTP genotype.

Characteristic	<i>GG</i>	<i>GT</i>	<i>TT</i>	<i>GG + GT</i>	<i>GT + TT</i>
No. (%)	777 (69.1)	309 (27.5)	38 (3.4)	1086 (96.6)	347 (30.9)
Age (years)	57.7±0.4	56.6±0.7	55.1±2.0	57.4±0.4	56.5±0.6
Body mass index (kg/m ²)	22.7±0.1	23.0±0.2	23.4±0.5	22.8±0.1	23.0±0.2
Serum lipid profile (mg/dl)					
Total cholesterol	211.7±1.2	213.3±1.9	216.0±5.4	212.1±1.0	213.6±1.8
LDL-cholesterol	131.3±1.2	133.1±1.9	134.2±5.3	131.8±1.0	133.3±1.8
HDL-cholesterol	57.1±0.5	57.6±0.8	60.2±2.4	57.2±0.5	57.9±0.8
Triglycerides	135.9±3.5	131.0±5.5	132.1±15.5	134.5±2.9	131.1±5.2
Apolipoprotein A1	141.1±1.0	143.9±1.6	143.5±4.5	141.9±0.9	143.8±1.5
Apolipoprotein A2	37.7±0.2	38.5±0.3 ^a	38.4±1.0	37.9±0.2	38.5±0.3 ^b
Apolipoprotein B	107.7±0.9	110.0±1.4	110.9±3.9	108.4±0.7	110.1±1.3
Apolipoprotein C2	4.60±0.05	4.78±0.08 ^c	4.62±0.22	4.65±0.04	4.76±0.07
Apolipoprotein C3	11.0±0.1	11.3±0.2	11.0±0.5	11.1±0.1	11.2±0.2
Apolipoprotein E	4.66±0.05	4.71±0.07	4.69±0.21	4.67±0.04	4.71±0.07
Blood pressure (mmHg)					
Systolic	120.8±0.7	120.7±1.1	126.0±3.3	120.8±0.6	121.3±1.1
Diastolic	75.2±0.4	75.6±0.7	77.1±2.0	75.3±0.4	75.7±0.6
Adjusted systolic	120.9±0.7	120.6±1.1	125.3±3.2	120.8±0.6	121.1±1.0
Adjusted diastolic	75.3±0.4	75.4±0.6	76.5±1.9	75.3±0.4	75.5±0.6

Data are means ± SE. LDL and HDL denote low and high density lipoprotein, respectively. Adjustment of systolic or diastolic blood pressure refers to correction for age and body mass index. Data in the combined group of the *GG* and *GT* genotypes (*GG + GT*) were compared with those in individuals with the *TT* genotype (recessive genetic model). Data in the combined group of the *GT* and *TT* genotypes (*GT + TT*) were compared with those in individuals with the *GG* genotype (dominant genetic model). ^aP=0.029, ^bP=0.025, ^cP=0.044 versus *GG*.

index did not differ among genotypes (Table II). There were no differences in serum concentrations of total cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, triglycerides, or apolipoprotein A1, A2, B, C2, C3, or E among *MTP* genotypes for women. Systolic blood pressure was significantly lower in women with the *TT* genotype than in those with the *GG* genotype or in those in the combined group of *GG* and *GT* genotypes; the difference in systolic blood pressure between individuals with the *GG* genotype and those with the *TT* genotype (expressed as a percentage of the larger value) was 7.4%. Systolic blood pressure was also significantly lower in women in the combined group of *GT* and *TT* genotypes than in those with the *GG* genotype. Diastolic blood pressure was significantly lower in women with the *TT* genotype than in those in the combined group of *GG* and *GT* genotypes; the difference in diastolic blood pressure between these two groups was 5.9%. After adjustment for age and body mass index, systolic blood pressure was significantly lower in women with the *TT* genotype than in those in the combined group of *GG* and *GT* genotypes. Adjusted systolic blood pressure was also significantly lower in women in the combined group of *GT* and *TT* genotypes than in those with the *GG* genotype.

The effects of the -493G.T genotype of *MTP* on blood pressure were evaluated by multiple regression analysis

including age, body mass index, and *MTP* genotype (Table III). The analysis revealed that *MTP* genotype significantly affected systolic and diastolic blood pressures for women.

To clarify the effect of the -493G.T polymorphism on blood pressure, we compared the distribution of genotypes between individuals with hypertension and those with normal blood pressure. One woman was excluded from this analysis because she was borderline hypertensive (hypertension and normal blood pressure at the first and second measurements, respectively). For men, no difference in the distribution of *MTP* genotypes was detected between hypertensive and normotensive groups (data not shown). There was an almost significant (P=0.055) relation between *MTP* genotype and the prevalence of hypertension for all women (Table IV). To examine the possible influence of menopause on the relation between *MTP* genotype and blood pressure, we analyzed the genotype distribution and prevalence of hypertension for premenopausal and postmenopausal women independently. Because of their small number (n=17), perimenopausal women were excluded from this analysis. There was no significant relation between *MTP* genotype and the prevalence of hypertension for premenopausal women. In postmenopausal women, however, *MTP* genotype was associated with the prevalence of hypertension, with the *TT* genotype protecting against this condition (Table IV).

Table II. Blood pressure and other characteristics for all female subjects (n=1108) according to *MTP* genotype.

Characteristic	<i>GG</i>	<i>GT</i>	<i>TT</i>	<i>GG + GT</i>	<i>GT + TT</i>
No. (%)	763 (68.9)	313 (28.2)	32 (2.9)	1076 (97.1)	345 (31.1)
Age (years)	57.0±0.4	58.1±0.7	56.4±2.0	57.3±0.4	57.9±0.6
Body mass index (kg/m ²)	22.8±0.1	22.6±0.2	22.2±0.6	22.7±0.1	22.6±0.2
Serum lipid profile (mg/dl)					
Total cholesterol	227.3±1.3	226.8±2.0	224.3±6.2	227.1±1.1	226.6±1.9
LDL-cholesterol	139.7±1.3	139.1±2.0	137.1±6.2	139.6±1.1	138.9±1.9
HDL-cholesterol	66.2±0.6	65.8±0.9	66.3±2.7	66.1±0.5	65.9±0.8
Triglycerides	108.5±2.2	110.3±3.5	110.9±10.8	109.0±1.9	110.3±3.3
Apolipoprotein A1	156.2±1.0	155.1±1.5	154.3±4.7	155.9±0.8	155.0±1.4
Apolipoprotein A2	37.8±0.2	37.9±0.3	36.0±1.0	37.8±0.2	37.7±0.3
Apolipoprotein B	110.3±0.9	110.0±1.4	109.8±4.5	110.2±0.8	110.0±1.4
Apolipoprotein C2	4.56±0.05	4.58±0.07	4.36±0.22	4.56±0.04	4.56±0.07
Apolipoprotein C3	10.8±0.1	10.9±0.1	10.9±0.5	10.8±0.1	10.9±0.1
Apolipoprotein E	5.00±0.04	5.00±0.07	5.05±0.21	5.00±0.04	5.01±0.06
Blood pressure (mmHg)					
Systolic	120.9±0.8	118.7±1.2	112.0±3.6 ^{a,b}	120.3±0.6	118.0±1.1 ^a
Diastolic	73.2±0.4	72.4±0.7	68.6±2.1 ^c	72.9±0.4	72.0±0.7
Adjusted systolic	120.9±0.7	118.5±1.1	113.3±3.3 ^d	120.2±0.6	118.0±1.0 ^e
Adjusted diastolic	73.1±0.4	72.4±0.7	69.3±1.9	72.9±0.4	72.1±0.6

Data are means ± SE. LDL and HDL denote low and high density lipoprotein, respectively. Adjustment of systolic or diastolic blood pressure refers to correction for age and body mass index. Data in the combined group of the *GG* and *GT* genotypes (*GG + GT*) were compared with those in individuals with the *TT* genotype (recessive genetic model). Data in the combined group of the *GT* and *TT* genotypes (*GT + TT*) were compared with those in individuals with the *GG* genotype (dominant genetic model). ^aP=0.038 versus *GG*, ^bP=0.022 versus *GG + GT*, ^cP=0.041 versus *GG + GT*, ^dP=0.037 versus *GG + GT*, ^eP=0.020 versus *GG*.

Table III. Effects of *MTP* genotypes on blood pressure.

	Men		Women	
	P-value	R ²	P-value	R ²
Systolic blood pressure				
Age (years)	<0.001	0.060	<0.001	0.066
Body mass index (kg/m ²)	<0.001	0.012	<0.001	0.098
<i>MTP</i> genotype	0.1276		0.0219	0.006
Diastolic blood pressure				
Age (years)	0.598		<0.001	0.026
Body mass index (kg/m ²)	<0.001	0.079	<0.001	0.100
<i>MTP</i> genotype	0.381		0.0405	0.005

Data were analyzed by multiple regression analysis including age, body mass index, and *MTP* genotypes (*GG = GT = 0, TT = 1*).

Table IV. Distribution of *MTP* genotype in hypertensive or normotensive women.

	<i>GG + GT</i> (%)	<i>TT</i> (%)	P-value
All women (n=1107)			
Hypertensive	378 (98.4)	6 (1.6)	0.055
Normotensive	697 (96.4)	26 (3.6)	
Premenopausal women (n=279)			
Hypertensive	45 (97.8)	1 (2.2)	0.874
Normotensive	227 (97.4)	6 (2.6)	
Postmenopausal women (n=811)			
Hypertensive	329 (98.5)	5 (1.5)	0.040
Normotensive	458 (96.0)	19 (4.0)	

Discussion

The regulation of blood pressure involves both the integration of a variety of biological systems that control the structure and tone of the vasculature and the volume and composition

of body fluid, as well as the adaptation of these systems to constantly changing physiological needs (29). Microsomal triglyceride transfer protein mediates the transport of triglycerides, cholesteryl esters, and phospholipids between