

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17-18年度 総合研究報告書

主任研究者 広瀬 信義

分担研究者 三木 哲郎

権藤 恭之

稲垣 宏樹

小島 俊男

平成19（2007）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— 広瀬信義	2
---------------------------------------	---

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 権藤恭之	10
II- 2, 百寿者の病歴調査ならびに生活習慣病危険因子と機能の関係 高山美智代、広瀬信義	14
II- 3, 性格は百歳長寿の関連要因であるか？ 若年者の加齢傾向から算出されたコントロール値を用いた分析 稲垣宏樹、増井幸恵、権藤恭之	21
II- 4, 情動関連遺伝子の長寿への影響 権藤恭之	27
II- 5, 血液型と長寿との関連性について 清水健一郎	31
II- 6, 百寿者の予後に関連する因子の研究：予後決定因子系の確立 新井康通、権藤恭之、稲垣宏樹、広瀬信義	33
II- 7, 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— 新井康通、中澤進、山村憲、小島俊男、広瀬信義	35
II- 8, 105歳研究の妥当性について 権藤恭之	39
II- 9, 105歳高齢者における認知機能の概要 稲垣宏樹、権藤恭之、増井幸恵	43
II-10, Proteomicsは長寿科学で応用できるか？ 佐藤雄治、遠藤玉夫、三浦ゆり、広瀬信義	51
II-11, 超高齢者ゲノム多型性の検討 小島俊男	53
II-12, 長寿関連遺伝子、老化制御遺伝子研究における対照群の検討 新井康通、小島俊男、広瀬信義	55
II-13, 加齢に伴う血中アディポネクチン濃度の変化ならびにアディポネクチン 遺伝子多型との相関 三木哲郎	57
II-14, 健康長寿に関与する要因の研究—2年間のまとめと今後の研究展望— 広瀬信義	59

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	67
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	70
-----------------	----

I, 総合研究報告

主任研究者
広瀬信義

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
総合研究報告書
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

従来ヒトの健康長寿モデルと考えられていた百寿者は健康長寿達成の秘訣を知るために様々な調査が行われてきた。我々の調査が示すように、病気から免れているものはほとんどなく、高機能の百寿者は20%である事、百寿者の急激な増加とあわせて考えると、現在の高齢社会では百寿者は健康長寿モデルではない可能性が示唆された。105歳以上者（超百寿者）が人口動態的な検討、医学所見、遺伝素因の予備検討から長寿モデルと考えられる。癌、動脈硬化研究に常用されている proteomics、glycomics がヒト長寿科学でも応用できる可能性が示された。SSC を対象に研究することにより、ヒトの究極の老化像の解明、長寿関連遺伝子のリスト作成、抗老化物質の探索などが可能となると考えられる。

A. 研究目的

急速な少子高齢化が進行しておりどの年齢の方でも元気で長生きをしたいと話される方が多い。百寿者家族に聞くと「親の面倒は見てきたが、子供に自分の面倒はみてもらいたくない」と答える方が多い。このように健康長寿は強く希望されている。元気で長生きの秘訣を知るためにヒトの健康長寿モデルである百寿者の調査を行ってきた。この研究では我々が行ってきた百寿者研究の結果から、ヒト長寿モデルは100歳者ではなく105歳以上者（超百寿者、SSC）と考えられた。SSC を対象に長寿遺伝子、抗老化物質、老化指標同定が出来るかどうか、ヒトの究極の老化像について検討を行うのがこの研究の目的である。

B. 研究方法

B-1. 東京百寿者調査

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）、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。

B-2. 超百寿者および長寿同胞調査

全国超百寿者へ調査勧誘の手紙を送り、調査協力を承諾した超百寿者については B-1 と同じ項目について調べた。

長寿同胞調査については百寿者、超百寿者の家族で90歳以上の兄弟のいる方、本調査に協力を申し出た長寿同胞について B-1 で述べたと同じ項目について調べた。

<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. 研究成果

C-1. 百寿者の機能

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. 病歴、コレステロール、血圧と機能
百寿者は健康長寿モデルと考えられている。

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) どのような疾患を持っているか、2) どのよう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。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。

百寿者における生活習慣病危険因子と身体機能・認知機能との関係を検討した。身体機能の指標はBarthel Index (BI)、認知機能の指標はClinical Dementia Rating (CDR) を用い、生活習慣病危険因子は血圧、総コレステロール値(TC)、HDL コレステロール値(HDL)の3つを用いた。各危険因子の有無ないし大小で対象を2群に分けて比較すると、身体・認知機能ともに、高血圧(+)群、TCが平均より高い群、HDLが平均より高い群の方がそうでない群よりも良好であった。また、通常の範囲内の血圧では収縮期血圧とBIは有意な正相関を示したが、180mmHgを超えるような状態では逆相関を示す傾向となった。TCは、173mg/dl以下の範囲ではBIと有意な正相関を示したが、173mg/dlを超えると逆相関を示した。HDLはBIと有意な正相関を示した。CDRに関しては、血圧、TC、HDLともに有意な逆相関を示した。超高齢期においては、生活習慣病危険因子は必ずしも機能を低下させず、むしろ血圧やコレステロールが低すぎる場合では、その是正は機能の改善につながりうる可能性が示唆された。

C-3. 百寿者の性格特性

性格が長寿関連要因であるかを調べるために百寿者の性格を検討した。その際、我々は新しい方法を用いた。それは百寿者の実際の性格特性得点と若年高齢者の加齢傾向から計算される100歳時の予測値を比較することによって、長寿関連要因を見つけ出すものである。対象者は認知的に問題のない百寿者70名(年齢範囲:100-106)と1812名の地域在住の高齢者(年齢範囲60-84)であった。NEO-FFI(The NEO five factor inventory)を用いて、神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性といういわゆるビッグファイブ性格特性を測定した。その結果、男女とも百寿者の開放性が若年高齢者の加齢傾向から予測される値よりも高いことが示

された。また、女性では、百寿者の外向性と誠実性が予測値より高いことが示された。これらの結果から、外向性、開放性、誠実性が高いことが百歳長寿の関連要因であることが示唆された。これらの性格特性は、ストレスの処理、健康関連行動、および超高齢期に直面する困難な問題への適応を促進すること、を通じて、百歳長寿の達成に寄与していることが考えられた。

C-4. 情動関連遺伝子の長寿への影響

百寿者を対象に、不安等の負の感情に対する感受性との関連が指摘されているセロトニントランスポーター(5-hydroxytryptamine, 5HTT)遺伝子の特徴を検討した。若年群と比較した結果、女性百寿者では、不安の低さ関連するとされるL型を持つものが多く存在した。しかし男性の百寿者ではその傾向は確認されなかった。このことは、ストレスコーピングや負の感情などの心理的要因が長寿に寄与する可能性を示唆するものであった。また、結果に性差が見られたことに関してはセロトニンに対する感受性の性差が影響しているのではないかと考えられた。

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。糖鎖がABO血液型を決定することを考えると今後糖鎖研究が長寿科学の重要なテーマとなることが考えられる。

C-6. 百寿者の予後に関する因子の研究: 予後決定因子系の確立

我々は東京百寿者調査に参加した百寿者304名の予後調査を行った。このシステムを使うことにより100歳以降の余命を決定する因子は何かを検討することが可能となった。アルブミン、ADL、性差などが予後を決定すること

が判明した。さらにアデイポカインの影響、ホルモンの影響など血中物質に加えて遺伝子多型性の影響も検討可能となった。また性格、幸福感が余命にどのような影響を示すかが明らかになりつつある。現在解析中であるが100歳者の予後を決定する因子は単独ではなく、互いに関連している可能性が高い。互いに関連しながら変動することは根元的な原理 (energy reserve depletion, physical fitness depletion などと呼ばれる状態) が存在するためなのかもしれない。

100歳で得られた結果を超高齢者調査に応用することにより調査ターゲットの設定が容易になろう。また余命に影響する因子が判明することにより介入のターゲットを設定するのも容易になると考えられる。

C-7. 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—

百寿者ではアデイポネクチン濃度が若年群と比較して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。アデイ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。このためアデイ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。アデイポネクチンの *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。百寿者ではアデイポネクチン濃度は 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イ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、*progeria*、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-8. 105歳者研究の妥当性について

人の長寿遺伝子を探索するケースコントロール研究では、長寿遺伝子を持つ対象者を同定することが必要である。百寿者はその年齢から長寿形質だと考えられてきた。しかし、近年百寿者人口の増加に伴い虚弱百寿者が増加している傾向は、単に年齢のみで百寿者をターゲットにするにことに対して疑問を投げかけるものである。そこで、本報告では百寿者のなかで、真に長寿遺伝子探索のターゲットとなる対象を抽出する方法を提案し、実際にその機能レベ

ルおよび、遺伝的特徴を検討することで妥当性を検証した。

C-9. 105歳高齢者における認知機能の概要

本報告では、105歳高齢者の①認知機能の状態と特徴、②認知症の有病率の推定、③認知機能と日常生活における活動度との関連について検討を行った。105歳高齢者143名について郵送および面接調査を行い、MMSE および CDR を用いて評価を行った。その結果、①105歳高齢者は100歳高齢者に比べ MMSE 得点が低く、年齢別には107歳以上で得点の低下を示した。下位項目では、100歳高齢者と同様、見当識、遅延再生、計算/逆唱で完全正答者の頻度が低かった。②CDRにより認知症の有病率の推計したところ、88%に認知障害が認められた。しかし、重症度が同レベルならば、100歳高齢者と105歳高齢者で MMSE 得点に差はなく、①で示された認知能力の差は100歳以降生じた加齢の結果ではないと考えられた。③日常生活における自立度やコミュニケーション能力は、認知機能と高い相関を示した。以上より、105歳高齢者は、より虚弱な者の割合は増えてはいるが、認知機能に関していえば、100歳高齢者と同質の集団であると考えられた。

C-10. proteomics

タンパク質の研究は長寿科学において重要な研究分野である。候補タンパクを選んで研究することが行われることが多い。proteomics が癌や動脈硬化の研究で頻用されている。この方法は血液タンパクなどを網羅的に分析するもので思いがけないタンパク質が抽出される可能性がある (遺伝子の candidate gene approach と whole genome scan に対応すると思われる)。Proteomics が人長寿科学で利用可能かの検討はほとんどされていなかった。我々は SSC 血液を元に Proteomics が可能であることを示した。すなわち 2D 電気泳動で分離したタンパクが SSC と若年群で異なるものがあることが判明した。今回は分離したタンパクをタンパク染色したが、糖鎖染色を行えば糖タンパクの同定が可能である事も示唆される。

C-11. 高密度 DNA マイクロアレイを用いたゲノムワイドコピー数解析システムの開発と百寿者、超百寿者のゲノムコピー数同定
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、東京百寿者を対象に、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180検体、東京百寿者257検体 (内40検体は超百寿者と東京百寿者で重複)、百寿者家族81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 200 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、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数多型についても、高密度 DNA マイクロアレイデータを用いて超百寿者、東京百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-12. 遺伝子研究の対照群

疾患関連遺伝子の同定における case-control study の有用性はすでに確立されている。長寿関連遺伝子および老化関連遺伝子の研究分野においてもこれまで多くの成果が case-control study からもたらされてきた。しかしながら、control としてどのような population を選定するかという明確な基準がこれまで示されてこなかったことが米国など移民や人口移動の大きい地域で問題となっている。例を以下に挙げる。

Geesaman らは米国の 98 歳以上の長寿者と同じく米国在住ではあるがさまざまな地域から募った 50 歳以下の健常者を対照群とした case-control study の結果、MTP 遺伝子多型が長寿と関連することを報告した (Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100, 14115)。しかし、この結果は他の研究では再現されなかった。この原因を検討したところ Geesaman らが用いた対照群の設定に問題があり、MTP 遺伝多型は長寿と関連していたのではなく、移民の多い米国における人種構成の変化を反映している可能性があることが指摘された (Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102: 7906)。長寿者のサンプルを苦労して集めても、対照群の選定によっては研究結果が偏ったものになる可能性があることが示唆された。これを受けて長寿関連遺伝子、老化制御遺伝子の同定においては長寿者サンプル同様に対照サンプルにも明確な定義が必要であることが世界的な潮流となっている。

われわれは長寿遺伝子研究における世界的潮流を考慮し、1) 長寿者(発端者 proband)、長寿者の子供(offspring)、そして長寿者と環境を同じにするが遺伝的には関連の無い offspring の配偶者を対照群として設定した。2) 東京都老人医療センター 剖検病理科 沢辺元司 部長らと共同で 1990 年以降同施設で平均年齢付近で亡くなったもの約 400 例を対

照群として選定した。この対照群は 1920-30 年頃に生まれているが、この年代の本邦においては移民などによる人種構成の影響はほとんどなく、1900 年頃に生まれている百寿者、超百寿者の比較対照群として最適と考えられる。すでに死亡年齢、死因が確定されている対照群を設定している長寿遺伝子研究は国際的にも稀で確実性の高い結果が得られると考えられる。

C-13. 加齢に伴う血中アディポネクチン濃度の変化ならびにアディポネクチン遺伝子多型との相関

百寿との関連が示唆されているアディポネクチン、およびその遺伝子多型の加齢性変化について、一般地域住民を対象に検討した。その結果、血中アディポネクチン濃度は、男女とも加齢にともなって有意に増加することが示された。一方、解析した-11377 C/G 多型、および 276 G/T 多型とアディポネクチン濃度とには、年齢階層を問わず、顕著な相関は認められなかった。高齢者においても、アディポネクチン高値はメタボリックシンドロームに対して予防的に作用することが示された。アディポネクチンが健康長寿の実現に対し、重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

D. 考察

我々の百寿者研究は平成 11 年から開始された。平成 17 年から 18 年にかけて「健康長寿に關与する要因の研究—超百寿者及び長寿 sib 調査—」として長寿科学総合研究事業のサポートを受けて行われた本研究は平成 11 年からの研究の最終段階として位置づけられる。この研究により百寿者が健康長寿のモデルでない可能性が示唆された。ではヒトの長寿モデルとして最適な年齢層はあるのだろうか？日本の 100 歳以降の死亡率を検討すると 105 歳から死亡率が低下傾向を示すことが分かった。この年齢層は平成 14 年では 849 名生存しており (平成 18 年では 1500 名を越える) 様々な統計解析を行うのに必要な対象数を収集することが可能である。なお 110 歳以上者 (supercentenarian) は全国で 33 名であり十分な対象数を収集することは不可能であると判断した。SSC が長寿モデルとすると、100 歳者の意義は正常老化で最も長生きをした人ということになろう。SSC を対象に調査をすることにより人の老化の究極像が明らかになろう。また長寿関連遺伝子の探索、抗老化物質の探索に最適であることが考えられる。

「健康長寿に關与する要因の研究—超百寿者及び長寿 sib 調査—」にて判明した次のポイントは proteomics がヒト長寿研究に有効であ

る事が示されたことである。ABO血液型の頻度が百寿者と対照群で異なることから従来注目されなかった糖鎖が長寿にも関連している事が示唆されている。SSCの血漿を対象にProteomicsを行ったが糖鎖染色を行えば直ぐにglycomicsができよう。癌、動脈硬化研究で常用されているproteomics、glycomicsが長寿科学でも応用され様々な成果を出していくものと考えられる。

E. 結論

本研究により百寿者は正常老化で長寿を達成したヒト、SSCはヒト長寿モデルと考えられる事が示唆された。Proteomics、glycomicsが応用可能である事も示唆された。SSCを対象に、ヒトの究極の老化像を知る、ヒト長寿遺伝子の同定、抗老化物質、老化指標の同定など可能となろう。この年代で得られた知見が他の年齢層(超高齢者など)の研究に有益な方向性を与えることを期待したい。また現在注目されているアンチエイジングの科学的な基盤を与えることを期待したい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takayama M, Hirose N, Arai Y, Gondo Y, Shimizu K, Ebihara Y, Yamamura K, Nakazawa S, Inagaki H, Masui Y, and Kitagawa K. Morbidity of Tokyo-area Centenarians and its Relationship to Functional Status The Journal of Gerontology: Medical Sciences, 2007 (in press)
2. 高山美智代、広瀬信義
百寿者のライフスタイル
日本医学会雑誌第135巻第6号、P1258、2006
3. 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.
4. Masui Y, Gondo Y, Inagaki H, & Hirose N (2006). Do personality characteristics predict longevity? Findings from the Tokyo Centenarian Study. AGE, 28(4), 353-361.
5. Yamamoto M, Jin JJ, Wu Z, Abe M, Tabara Y, Nagai T, Yamasaki E, Igase M, Kohara K, Miki T, Nakura J. Interaction between

- serotonin 2A receptor and endothelin-1 variants in association with hypertension in Japanese. Hypertens Res. 2006;29:227-32.
6. Kojima T, Mukai W, Fuma D, Ueda Y, Okada M, Sakaki Y, Kaneko S. Determination of genomic breakpoints in an epileptic patient using genotyping array. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006;341: 792-796
 7. Arai Y, et. al: High adiponectin concentration and its role for longevity in female centenarians, GGI 6.32-39, 2006
 8. 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.
 9. 清水健一郎、飯沼利光、広瀬信義: 高齢期、スタンダード栄養・食物シリーズ 10. 応用栄養学、 pp. 155-168. 東京化学同人、東京、2005. 5月
 10. 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 H Experimental Gerontology 2004;39: 1595-1598.
 11. Shimizu K, Hirose N, Y Ebihara, Y Arai, M Hamamatsu, S Nakazawa, Y Masui, H Inagaki, Y Gondo, J Fujimori, Y Kanno, K Konishi, K Kitagawa.
Blood type B might imply longevity: Experimental Gerontology, 2004;39:1563-1565
 12. Shimizu K, Takeda S, Noji H, Hirose N, Ebihara Y, Arai Y, Hamamatsu M, Nakazawa S, Gondo Y, Konishi K: Dietary patterns and further survival in Japanese centenarians. J Nutr Sci Vitaminol. 2003; 49: 133-138.
 13. Hirotsu C, Ohta E, Hirose N, Shimizu K.: Profile analysis of 24-hours measurements of blood pressure. Biometrics. 2003; 59 :907-15.
 14. 清水健一郎、広瀬信義: サクセスフルエイジングへ向けて. Salt 21. 11月号, (財)塩事業センター, 東京, 2003, pp 3-5.
 15. Shimizu K, Noji H, Takeda S, Hirose N, Gondo Y, Konishi K: Dietary preferences in Japanese centenarians favoring dairy foods. Geriatrics Gerontol Int. 2002; 2:187-192.

2. 学会発表

1. 第48回日本老年医学会学術集会(2006年6月)金沢

高山美智代、新井康通、山村 憲、中澤 進、広瀬信義、清水健一郎、海老原良典、権藤恭之、稲垣宏樹、増井幸恵

東京在住百寿者の罹病状況と身体機能・認知機能の関係

2. 第38回日本動脈硬化学会総会学術講演会(2006年7月)東京

高山美智代、新井康通、山村 憲、中澤 進、広瀬信義、清水健一郎、海老原良典

超高齢者の低コレステロール血症および低HDLコレステロール血症は機能低下に関連する一東京百寿者調査より

3. 第47回日本人間ドック学会学術大会(2006年9月)沖縄

高山美智代

要望演題「長寿と老化」健康長寿の秘訣を探つて(病歴からのアプローチ)

4. Gondo Y, Hirose Y, & Kojima T (2006, 11/16-20). Functional phenotyping might be a good strategy to tap longevity gene in centenarian. Paper presented at the The Gerontological Society of America's 59th Annual Scientific Meeting.

5. Gondo Y, Masui K, inagaki, H, Hirose Y, & Kojima T (2006, 11/16-20). Semi-Super Centenarian Study of Japan; Are They Elites or Frail Survivors. . Paper presented at the The Gerontological Society of America's 59th Annual Scientific Meeting.

6. Arai Y (2006. 10. 18). High adiponectin concentration and its role for longevity in female centenarians. International Centenarian Symposium. Sunchang county (South Korea)

7. 第48回日本老年医学会学術集会・総会

「地域在住高齢者におけるアディポネクチンと代謝性疾患」 田原康玄・川本龍一・名倉潤・三木哲郎・小原克彦

8. 稲垣宏樹, 権藤恭之: 超高齢者におけるIT 機器・電気機器の利用実態と幸福感への影響. 福祉情報工学研究会, 仙台, 2005. 7. 14-15

9. International Centenarian Consortium, 2005 Genetic analyses from the semisupercentenarian study of Japan. Kojima T

10. GEHA Annual Meeting, 2005, The Japanese consortium, Kojima T, Arai Y.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Seventh Meeting of the International Centenarian Consortium (ICC)2004, Genetic analyses from the Tokyo centenarian study and the semi-super centenarian study of Japan. Kojima T, Gondo Y, Hirose N.

16. 稲垣宏樹, 権藤恭之, 増井幸恵, 岩佐一: 痴呆のスクリーニング検査を利用した超高齢者の認知機能評価-PAS における再生課題と再認課題実施の違い-. 日本心理学会第68回大会, 大阪, 2004. 9. 12-14

17. 稲垣宏樹, 権藤恭之, 増井幸恵, 広瀬信義, 新井康通, 海老原良典, 高山美智代, 中澤進, 北川公路: 百寿者におけるMMSEカットオフ値の推定-ROC 曲線を利用して-. 第46回老年社会科学大会, 仙台, 2004. 7. 1-2

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

稲垣宏樹

権藤恭之

小島俊男

三木哲郎

共同研究者

増井幸恵

新井康通

高山美智代

山村憲

中澤進

清水健一郎

遠藤玉夫

佐藤雄治

三浦ゆり

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福祉と生活ケア研究チーム

研究要旨

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、百寿者をも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を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

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

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を同意が得られた 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

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

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	%	
視覚機能							
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	
聴覚機能							
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	
身体機能(バーセル指標)							
自立	100	12	18.5	14	5.9	26	8.6
80-99	16	24.6	32	13.4	48	15.8	
最小限の介護が必要	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
多くの介護が必要	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

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 3. CDR、MMSEの分布と認知機能の状態の分

	男性		女性		合計		
	N	%	N	%	N	%	
CDRの分類							
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
MMSE							
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
不能理由							
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)
認知機能の状態の分類							
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 χ^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 ≥ 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

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

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($p < .01$)。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

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。

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

百寿者の病歴調査ならびに生活習慣病危険因子と機能の関係

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

近年、百寿者の増加は著しく、百寿者を一括して健康長寿モデルとしてよいかどうかについては議論されている。健康長寿と関連の深い病歴と機能について、1) 病歴（どの様な疾患を持ち、どの様な治療が行われているか、疾患と機能の関係）2) 生活習慣病危険因子（高血圧、総コレステロール、HDL コレステロール）と機能の関係、を検討した。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。1) 97%の百寿者が何らかの病気をもち、65%の百寿者は内服治療を受けていた。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。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。長寿達成には生活習慣病にならないこと、100 歳時の機能を良好に保つ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。2) 高血圧(+)/(-)、総コレステロール (TC) 高/低、HDL コレステロール (HDL) 高/低で、それぞれ対象を 2 群に分け機能を比較すると、高血圧(+)群、高 TC 群、高 HDL 群でいずれも機能が良好であった。超高齢期においては、生活習慣病危険因子は必ずしも機能を低下させず、血圧や TC が低すぎる場合は、その是正により機能改善につながりうる可能性が示唆された。

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。従来、百寿者は健康長寿モデルと考えられていたが、急増する百寿者の中には、必ずしも元気で長生きをしたいいわゆる“successful aging”のモデルとはいえないケースが観察されるようになってきた。ヒトの限界寿命に最も接近した年齢群において、1) 長寿と疾患（特に生活習慣病）との関係、2) 疾患と機能の関係、3) 生活習慣病危険因子と機能の関係を調べた。これらの検討により高い機能を維持したまま長寿を達成するにはどのような要因が重要であるかについて考察を試みる。

B. 研究方法

対象者の抽出法については II-1 に詳記した。要約すると、2000 年より 2002 年に東京都 23 区在住の百寿者（100 歳以上の者）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、日常生活活動度（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、心理学士か

らなるチームで訪問調査を行い、1) 身体測定、2) 理学所見、3) 血液検査、4) 病歴・治療歴の確認、5) 認知機能検査（MMSE および CDR）、6) ADL 評価（Barthel Index ; BI）を行った。統計処理は SPSS 13.0 J 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、本人または家族より同意文書への署名を得た。本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 513 名（年齢分布 100-108 歳、年齢平均 100.7±1.5 歳、男性 98 名、女性 415 名）であった。訪問調査に同意した百寿者は 304 名（年齢分布 100-108、年齢平均 101.2±1.8 歳、男性 65 名、女性 239 名）であった。このうち女性 2 名は病歴調査を拒否したため本研究では 302 名を対象とした。

C-2. 治療状況（内服薬）

約 65%の百寿者が何らかの投薬治療を受けていた。男女で差は認めなかった。最も頻度が多いのは降圧薬をはじめとする循環器系薬で 43.0%の百寿者が服用していた。消化器系薬（緩下薬、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 内服薬の分類

内服薬の種類	総計	男性	女性
循環器系	130(43.0%)	26(40.0%)	104(43.9%)
降圧薬	74	14	60
利尿薬	56	11	45
冠血管拡張薬	34	8	26
強心薬	26	5	21
抗血小板薬/抗凝固薬	23	7	16
抗不整脈薬	4	1	3
消化器系	120(39.7%)	22(33.8%)	98(41.4%)
緩下薬	89	16	73
抗潰瘍薬 (PPI, H2ブロッカー, 他)	65	12	53
呼吸器系	18(6.0%)	4(6.2%)	14(5.9%)
去痰薬	14	4	10
気管支拡張薬	5	1	4
鎮咳薬	1	0	1
精神神経系	47(15.6%)	10(15.4%)	37(15.6%)
睡眠・鎮静薬	33	7	26
精神刺激薬	13	3	10
抗パーキンソン薬	2	0	2
抗うつ薬	2	0	2
塩酸ドネペジル	1	1	0
代謝・内分泌系	13(4.3%)	1(1.5%)	12(5.1%)
脂質低下薬	6	1	5
尿酸低下薬	5	0	5
血糖降下薬	2	0	2
整形外科系	32(10.6%)	1(1.5%)	31(13.1%)
消炎鎮痛薬	22	1	21
骨粗鬆症薬	12	0	12
その他	87(28.8%)	23(35.4%)	64(27.0%)

複数回答.

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。

百寿者の病歴を調べると高血圧 63.6%（男性 61.5%、女性 64.1%）、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 6.0%（男性 4.6%、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、疾病や外傷で手術を受けていた（白内障、骨折、癌など）。

(表 2)

表 2 百寿者の病歴

	総計	男性	女性
高血圧	192(63.6%)	40(61.5%)	152(64.1%)
心疾患	87(28.8%)	17(26.2%)	70(29.5%)
脳血管障害	48(15.9%)	15(23.1%)	33(13.9%)
消化器疾患	63(20.9%)	16(24.6%)	47(19.8%)
肺結核	21(7.0%)	8(12.3%)	13(5.5%)
その他の呼吸器疾患	40(13.2%)	8(12.3%)	32(13.5%)
腎疾患	38(12.6%)	7(10.8%)	31(13.1%)
糖尿病	18(6.0%)	3(4.6%)	15(6.3%)
膠原病	2(0.7%)	0(0.0%)	2(0.8%)
パーキンソン病	3(1.0%)	0(0.0%)	3(1.3%)
白内障	140(46.4%)	26(40.0%)	114(48.1%)
骨折 *	140(46.4%)	16(24.6%)	124(52.3%)
大腿骨頭部	77	5	72
脊椎圧迫	27	4	23
上肢	21	3	18
下肢	13	1	12
肩・鎖骨	6	2	4
肋骨	8	1	7
骨盤	8	0	8
部位不明	9	1	8
骨折総数	169	17	152
悪性腫瘍 *	30(9.9%)	12(18.5%)	18(7.6%)
胃癌	3	2	1
大腸癌	6	2	4
胆嚢癌	1	0	1
乳癌	9	1	8
子宮癌	3	0	3
前立腺癌	3	3	0
膀胱癌・尿管癌	3	3	0
皮膚癌(アノーマ以外)	1	1	0
舌癌	2	0	2
手術	157(52.0%)	38(58.5%)	119(50.2%)
眼科系	60	13	47
整形外科系(骨折)	35	3	32
悪性腫瘍	23	9	14
婦人科・泌尿器科系	17	4	13
その他	10	2	8

複数回答.

*, p < 0.05 男性 vs 女性 (Chi square test)

C-4. 疾患の発症パターンと機能

米国 New England 地方で百寿者を調査している Perls らは疾患に罹った年齢（発症年齢）により百寿者を 3つのパターンに分類した。すなわち、Survivor、Delayer、Escaper である。Survivor は 80 歳より前に主要な疾患に罹ったが生き延びたもの、Delayer は 80 歳から 99 歳までの間に主要な疾患に罹ったもの、Escaper は 100 歳まで主要な疾患に罹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、Perls らの分類を参考に、百寿者をそれぞれのパターンにあてはめた。Survivor は 16.2%、Delayer は 48.7%、Escaper は 18.2%の割合であった。

(表 3)

表3 6疾患の発症パターン

発症パターン	発症年齢 (歳)	総計	男性	女性
Survivors	<80	49(16.2%)	10(15.4%)	39(16.5%)
Delayers	80-99	147(48.7%)	28(43.1%)	119(50.2%)
Escapers	>=100	55(18.2%)	15(23.1%)	40(16.9%)
分類不能*	?	51(16.9%)	12(18.5%)	39(16.5%)

*: 罹病年齢不明のため分類不能.

さらに、日本人の3大死因である、脳卒中、心疾患、癌の3疾患に限定して発症パターンを分類すると、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ことを示唆された。(表4)

表4 3疾患の発症パターン

発症パターン	発症年齢 (歳)	総計	男性	女性
Survivors	<80	29(9.6%)	7(10.8%)	22(9.3%)
Delayers	80-99	81(26.8%)	21(32.3%)	60(25.3%)
Escapers	>=100	185(61.3%)	36(55.4%)	149(62.9%)
分類不能*	?	7(2.3%)	1(1.5%)	6(2.5%)

*: 罹病年齢不明のため分類不能.

次に、発症パターンが百寿者の機能にどのような関連するかを調べた。ADL (BI) についてはSurvivor48.6、Delayer39.1、Escaper48.4で各群に有意差はなかった(p=0.176)。認知機能(CDR)についてはSurvivor1.84、Delayer1.79、Escaper1.66とこれも有意差はなかった(p=0.632)。これらの結果から、生活習慣病にならないことは長寿につながるが、高い機能を保持することにはつながらないことが示唆された。(表5)

表5 6疾患発症パターンと機能

発症パターン	BI		p Value	CDR		p Value
	(n)	(mean±SD)		(mean±SD)	(mean±SD)	
Survivors	49	48.6±38.5	0.176	1.84±1.72	0.632	
Delayers	147	39.1±32.5		1.79±1.61		
Escapers	55	48.4±37.6		1.66±1.78		

(Kruskal Wallis H test)

C-5. 各種疾患と機能

疾患と機能の関連を調べるために、脳卒中、心疾患、癌、骨折、高血圧の有無が機能(ADL及び認知機能)にどのような影響をおよぼすかを

解析した。脳卒中はADL低下(BI;31.1 vs 46.7)、認知機能低下(CDR;2.35 vs 1.59)と関連があった。骨折もADL低下(BI;35.5 vs 51.7)、認知機能低下(CDR;1.91 vs 1.55)と関連を認めた。一方、高血圧(140/90 mmHg以上)は、高いADL(BI;49.3 vs 35.3)及び高い認知機能(CDR;1.50 vs 2.10)と関連していた。(表6)

表6 6疾患の有無と機能の比較

		(n)	BI	CDR
			(mean±SD)	(mean±SD)
脳卒中	なし	254	46.7±34.7	1.59±1.57
	あり	48	31.1±33.2**	2.35±1.81**
心疾患	なし	215	43.0±35.4	1.78±1.63
	あり	87	47.1±33.8	1.55±1.63
高血圧	なし	110	35.3±34.6	2.10±1.67
	あり	192	49.3±34.2**	1.50±1.57**
糖尿病	なし	284	45.0±35.1	1.69±1.62
	あり	18	31.4±30.6	2.17±1.72
癌	なし	272	42.9±34.6	1.77±1.64
	あり	30	56.2±36.5	1.27±1.50
骨折	なし	162	51.7±35.4	1.55±1.64
	あり	140	35.5±32.3**	1.91±1.61*

*: p < 0.05, **: p < 0.01 (Mann-Whitney U test)

C-6. 生活習慣病危険因子と機能

C-6-1. 2群間の比較

生活習慣病の危険因子には、血圧、総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL)の3つを用いた。各危険因子の有無ないし大小で対象を2群に分けて身体機能(BI)と認知機能(CDR)を比較した。高血圧あり群(HT)は高血圧なし群(NT)に比較して身体・認知機能ともに良好であった(BI;49.3±34.2 vs 35.3±34.6、CDR;1.50±1.57 vs 2.10±1.67、p<0.01)。TCの平均値(169mg/dl)で平均値より低い群(低TC)と平均値以上の群(高TC)に分けて身体・認知機能を比較すると、高TC群は低TC群に比較して身体・認知機能ともに良好であった(BI;52.8±34.6 vs 41.1±33.9、CDR;1.23±1.41 vs 1.80±1.60、p<0.01)。同様に、HDLの平均値(53mg/dl)で平均値より低い群(低HDL)と平均値以上の群(高HDL)に分けて身体・認知機能を比較すると、高HDL群は低HDL群に比較して身体・認知機能ともに良好であった(BI;56.3±33.2 vs 39.1±34.1、CDR;1.14±1.34 vs 1.82±1.61、p<0.01)。(図1-3)

図1 身体機能と認知機能：高血圧の有無（2群間の比較）

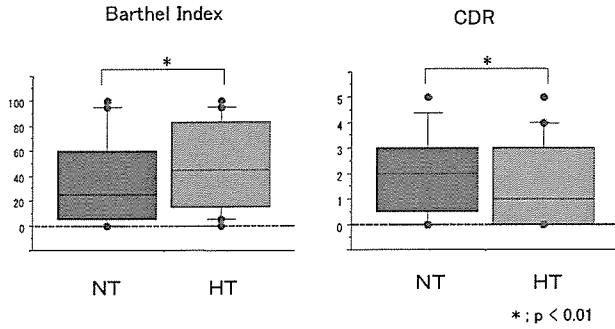


図2 身体機能と認知機能：高TCと低TC（2群間の比較）

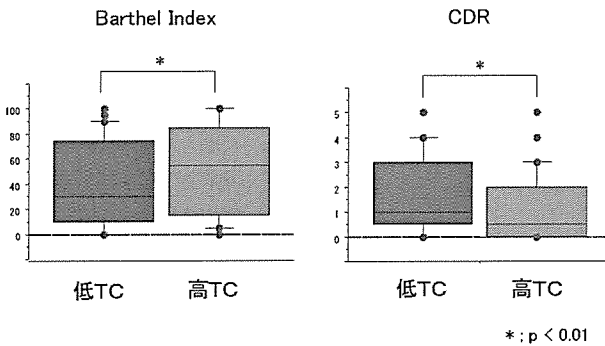
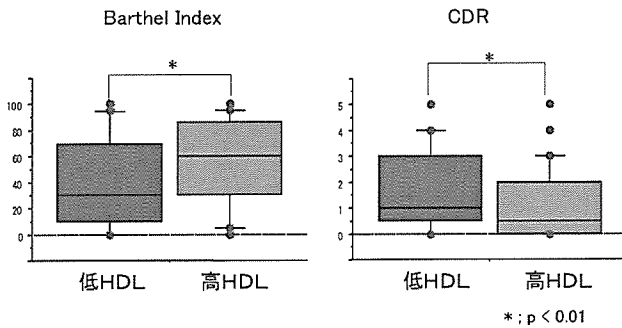


図3 身体機能と認知機能：高HDLと低HDL（2群間の比較）



C-6-2. 回帰分析を応用した検討

各危険因子と機能との関係を定量的に分析するため、回帰分析を応用して検討した。

(1) 血圧と身体機能の関係

横軸に収縮期血圧、縦軸にBIをとり曲線近似を試みた。最適ではめ曲線は決定係数 (R^2) の推移をもとに探索的に行った。たとえば、

直線回帰から二次曲線近似にした場合 R^2 の増加が大きく、二次曲線から三次曲線では R^2 があまり変わらない場合は二次曲線近似とした。結果は、二次曲線近似が適当であり（決定係数 $R^2=0.06$ 、有意確率 $p < 0.01$ 、図4）、形状は上に凸であったから、その極大値 180.8mmHg で対象を2群に分け、それぞれについて同様の解析を試みた。

収縮期血圧 180.8mmHg 以下の群 ($n=243$) では直線回帰が適当で ($R^2=0.06$ 、 $p < 0.001$ 、図5)、その傾きから収縮期血圧 25mmHg 上昇につき BI 10 点増加とできた。

収縮期血圧 180.8mmHg より高い群は $n=13$ と少なく、統計上も有意ではなかったが、同様に直線回帰が適当で ($R^2=0.26$ 、 $p=0.07$ 、図6)、その傾きからは収縮期血圧 5mmHg 上昇につき BI は 10 点低下する傾向にあった。

図4 収縮期血圧 (SBP) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (すべての対象を含む)

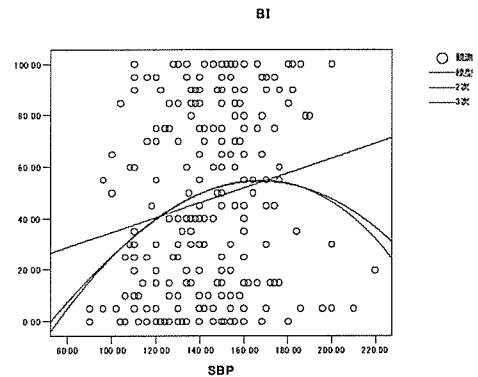


図5 収縮期血圧 (SBP) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (収縮期血圧 180.8 mmHg 以下の群)

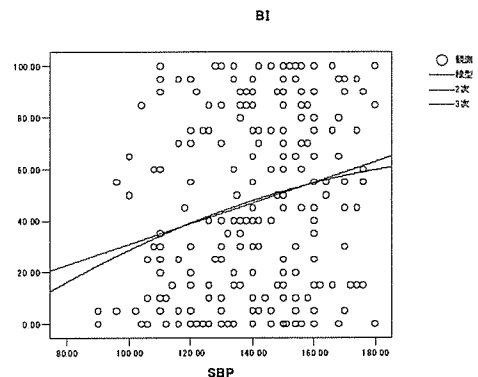
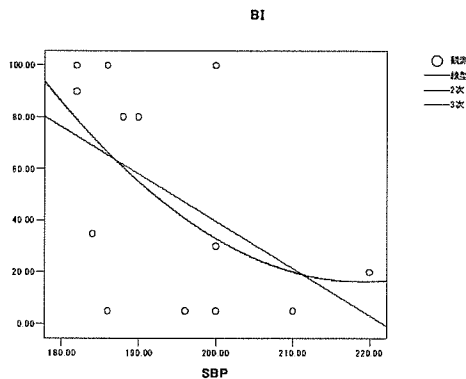


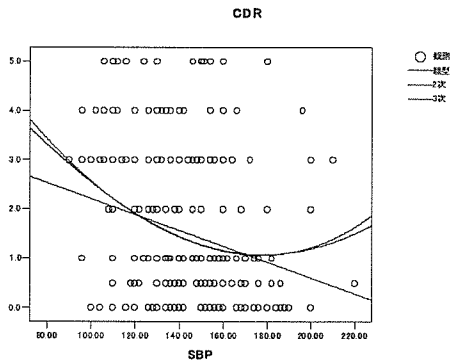
図6 収縮期血圧 (SBP) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (収縮期血圧 180.8 mmHg より高い群)



(2) 血圧と認知機能の関係

CDR との関係については、下に凸の二次曲線が適当であった ($R^2=0.08$, $p < 0.001$, 図7)、二次係数は0に近いので、実質的には一次直線と見なせた。その傾きから、収縮期血圧 10mmHg 上昇につき CDR 1 点低下とできた。

図7 収縮期血圧 (SBP) と Clinical Dementia Rating (CDR) の曲線近似 (すべての対象を含む)



(2) TC と身体機能の関係

横軸に TC、縦軸に BI をとり曲線近似を行ったところ、上に凸の二次曲線の当てはめが適当で ($R^2=0.04$, $p < 0.01$, 図8)、血圧と同様に、その極大値 173.6mg/dl で2群に分けて検討した。TC 173.6 mg/dl 以下の群 (n=157) は直線回帰が適当で ($R^2=0.03$, $p < 0.05$, 図9)、その傾きから TC 33mg/dl 上昇につき BI 10 点増加とできた。

TC が 173.6 mg/dl より高い群 (n=108) も直線近似が適当で ($R^2=0.05$, $p < 0.05$, 図10)、その傾きからは TC 33mg/dl 上昇につき BI 10 点低下とできた。

図8 総コレステロール値 (TC) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (すべての対象を含む)

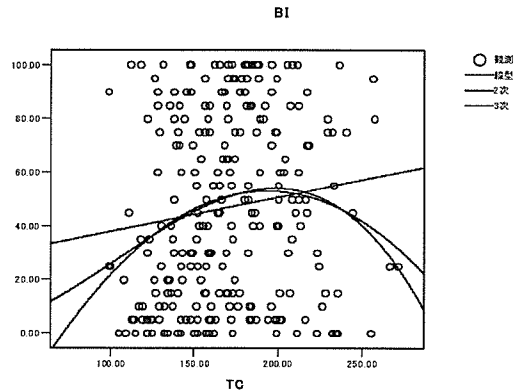


図9 総コレステロール値 (TC) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (TC 173.6 mg/dl 以下の群)

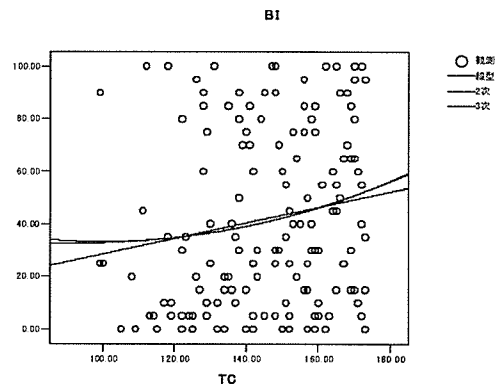
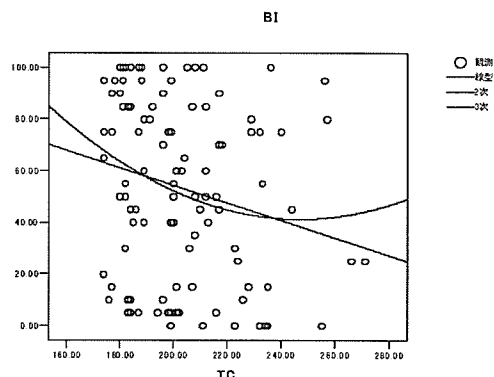


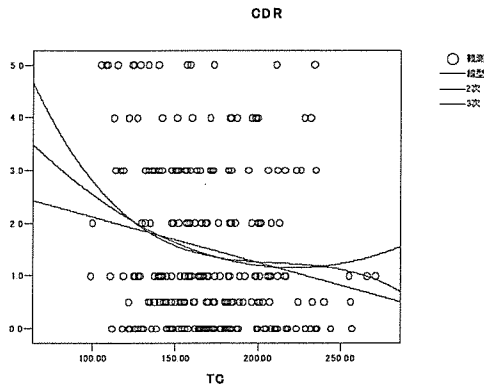
図10 総コレステロール値 (TC) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (TC 173.6 mg/dl より高い群)



(4) TC と認知機能の関係

CDR との関係については、下に凸の二次曲線が適当であったが ($R^2=0.05$, $p<0.05$, 図 11)、二次係数はほぼ 0 と見なせるため、右下がりの直線と考え、その傾きから、TC 25mg/dl 上昇につき CDR 1 点低下とできた。

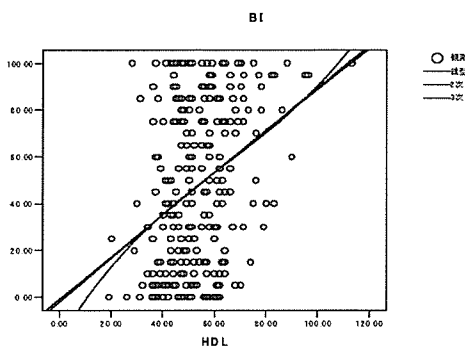
図 11 総コレステロール値 (TC) と Clinical Dementia Rating (CDR) の曲線近似 (すべての対象を含む)



(5) HDL と身体機能の関係

横軸に HDL、縦軸に BI をとった場合、直線近似が適当で ($R^2=0.13$, $p<0.01$, 図 12)、その傾きから HDL 10mg/dl 上昇につき BI 10 点増加とできた。

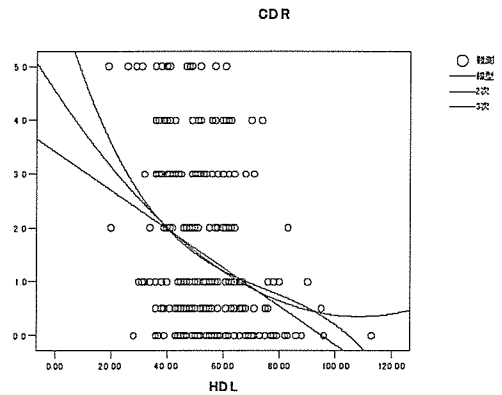
図 12 HDL コレステロール値 (HDL) と Barthel Index (BI) の曲線近似 (すべての対象を含む)



(6) HDL と認知機能の関係

CDR との関係についても線形回帰が適当で ($R^2=0.10$, $p<0.01$, 図 13)、HDL 35mg/dl 上昇につき CDR 1 点低下とできた。

図 13 HDL コレステロール値 (HDL) と Clinical Dementia Rating (CDR) の曲線近似 (すべての対象を含む)



D. 考察

D-1. 百寿者の病歴

本調査では、実に 97%の百寿者が何らかの慢性疾患を持っていた。頻度の高い順に疾患を上げると、高血圧、骨折、白内障、心疾患、消化器疾患、脳卒中、癌であった。100歳まで主要な疾患に罹らなかった百寿者は 18%であった。さらに日本人の3大死因(心疾患、脳卒中、癌)から免れた百寿者は、なんと 60%もあった。このことより生活習慣病に罹らないことが長寿の条件であることが推察される。一方、これらの疾患に罹った群と罹らなかった群での身体・認知機能には有意差がなかったことから、超高齢期の機能保持には疾患とは別の機序が作用している可能性が考えられた。今後は、さらに 100歳まで主要な疾患に罹らなかった百寿者 (Escaper) とそれ以外の百寿者に分類して遺伝素因や環境要因を調べるのが検討事項となろう。

百寿者の機能低下に関連する疾患には、脳卒中と骨折があり、これらの予防が超高齢期において高い機能を保持するのに重要であることが示唆された。

D-2. 百寿者の生活習慣病危険因子と機能

血圧や血清脂質は動脈硬化の危険因子であり、降圧療法、脱脂療法により脳心血管病変の発症率や総死亡率が減少することは数多く報告されている。しかし、超高齢期における危険