

55. Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R (2001) A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J Biol Chem* 276:31479–31482
56. Shimada N, Handa S, Uchida Y et al (2009) Developmental and age-related changes of peptidylarginine deiminase 2 in the mouse brain. *J Neurosci Res* (in press)
57. Sorgato MC, Bertoli A (2009) From cell protection to death: may Ca^{2+} signals explain the chameleonic attributes of the mammalian prion protein? *Biochem Biophys Res Commun* 379:171–174
58. Tarcsa E, Marekov LN, Mei G, Melino G, Lee SC, Steinert PM (1996) Protein unfolding by peptidylarginine deiminase. Substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin. *J Biol Chem* 271:30709–30716
59. Vossenaar ER, Radstake TR, van der Heijden A et al (2004) Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis* 63:373–381
60. Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ (2003) PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *Bioessays* 25:1106–1118
61. Wang Y, Wysocka J, Sayegh J et al (2004) Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylation. *Science* 306:279–283
62. Wood DD, Ackerley CA, Brand B et al (2008) Myelin localization of peptidylarginine deiminases 2 and 4: comparison of PAD2 and PAD4 activities. *Lab Invest* 88:354–364
63. Wood DD, Moscarello MA (1989) The isolation, characterization, and lipid-aggregating properties of a citrulline containing myelin basic protein. *J Biol Chem* 264:5121–5127
64. Young DS, Meersman F, Oxley D et al (2009) Effect of enzymatic deimination on the conformation of recombinant prion protein. *Biochim Biophys Acta* 1794:1123–1133
65. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S et al (2003) Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 6:43–50

神経筋接合部位の異常と筋力低下

重本 和宏 久保 幸穂 丸山 直記

要約 サルコペニア（加齢性筋肉減少症）は転倒によるけがの危険性を増加させ、場合によってはそれによって身体的自立を妨げ、また障害を引き起こし身体活動量の低下を招く。さらに、サルコペニアによる運動機能低下-寝たきり-認知症の悪循環は、重度心身障害者の要介護増加に繋がっていく。従って、老化によって筋萎縮に至るメカニズムの解明は、その科学的根拠に基づいた早期予防、リハビリの有効性および効果判定、新しい運動処方の開発の基盤として必須である。最近、筋は運動神経の支配下において一方的に維持されるのではなく、筋が中枢側の運動神経を維持する機構が存在することがわかってきた。つまり、筋と運動神経は適切な運動習慣によって保持される動的な相互作用で互いを維持していることになる。この機構の重要性は、神経筋接合部の筋側に発現する MuSK (muscle-specific kinase) に対する自己抗体で発症する重症筋無力症の病態研究から明らかとなった。重症筋無力症は高齢社会を背景に 18 年前の全国調査と比較して 2.5 倍に患者数が増加しているが、我々は重症筋無力症がアセチルコリン受容体 (AChR) だけでなく、MuSK に対する自己抗体で発症することを世界で初めて示した。筋と運動神経の間の維持機構を明らかにすることができれば、筋萎縮の原因解明と治療法の開発に大きな進歩をもたらすと予想される。

Key words : neuromuscular junction, muscle-specific kinase, myasthenia gravis, muscle weakness, sarcopenia
(日老医誌 2009; 46: 106-113)

はじめに

サルコペニアは認知症と並んで介護予防の面から社会的要請の強い重要な研究課題である。一方で、筋萎縮をもたらすサルコペニアは筋・運動神経の機能維持システムを解明するための手がかりとなる重要な生物学的表現形の一つである。筋萎縮の原因解明と予防・治療法の開発には、生命現象の普遍的原理の探求として設定した目標に向けて研究を推進する必要があると考えている。

我々のグループは新しい視点から老化研究に取り組んでいる。サルコペニア（加齢性筋肉減少症）、廃用性筋萎縮、神経筋疾患による筋力低下・筋萎縮のメカニズムを、神経筋シナプスを介した運動神経と筋の相互維持作用による維持システムを知ることで解明したいと考えている。もともと健常筋には萎縮へと向かうカスケードが存在している。適切な運動習慣により、シナプスを介した筋と運動神経の相互作用システムが、萎縮カスケードに拮抗することで筋と運動神経の両方が保持されている。

この筋と運動神経の相互作用を阻害する原因が、運動機能システムのいずれかの場所で発生すると筋萎縮が誘導される。私たちは、原因不明であった重症筋無力症の発症メカニズムを明らかにする過程で、シナプス筋側のシナプス襲先端部にアセチルコリン受容体 (AChR) と凝集して発現している MuSK 蛋白 (muscle-specific kinase: 受容体型リセプター型タイロシンカイネース) が、運動神経終末と筋側の相互作用に必要な分子であることを明らかにした。

高齢社会を背景に重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) の患者数が我が国でも増加していることが、2006 年に実施された厚生労働省の免疫性神経疾患に関する調査で明らかになった。18 年前の全国調査に比べ総数で 2.5 倍 (いずれも推定で 6,000 人から 1 万 5,100 人へ)、10 万人当たりの有病率も 5.1 人から 11.8 人へと増えている。欧米では 1990 年代になってから、50 歳以上の年代で予想されたよりも多くの患者が見つかるようになった。2005 年には長野県で 25 年前に比べ、65 歳以上の患者の罹患率が 10~15 倍に増加していることが報告されたのはじめ、デンマーク、イタリア、ギリシャなどでも同様の報告が発表された¹⁾。高齢者の MG 診断では、眼瞼下垂、複視、構音障害、嚥下困難を含む筋力低下などの MG に特徴的な症状が、若年者に比べ見過ごされ

A neuromuscular junction disorder and muscle weakness

Kazuhiro Shigemoto, Sachiho Kubo, Naoki Maruyama :
財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財団東京都老人総合研究所老化ゲノムバイオマーカー研究チーム

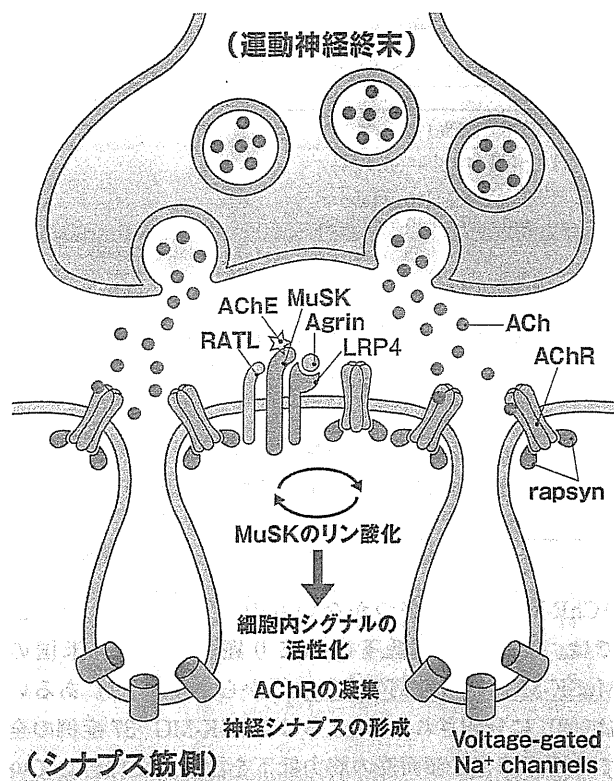


図1 神経筋シナプス接合部の模式図

運動神経終末から分泌される agrin (ヘパラン硫酸プロテオグリカン) と LRP4 (LDL 受容体) が MuSK と結合した結果、MuSK が 2 量体を形成して細胞内領域にあるカイネースが活性化される。そして、お互いの細胞内領域をリン酸化することにより、様々なシグナル分子が結合し、細胞外から細胞内へシグナル伝達され AChR の凝集や核へ転写活性化シグナルを伝える。MuSK は AChE (acetylcholinesterase) のアンカー分子である。MuSK に結合するシグナル蛋白として Dok-7 (downstream of kinase) が同定された。Agrin は、直接 MuSK と結合することができない。Rapsyn は足場蛋白として AChR と結合している。MuSK と AChR がシナプス膜に共凝集していることから、rapsyn と MuSK を結合蛋白として RATL が想定されているが同定されていない。

がちになる。そして、MG がアセチルコリン受容体 (AChR) 抗体だけでなく、muscle-specific (MuSK) 抗体でも発症することが明らかとなった今、MG が疑われる患者に対しては MuSK 抗体も測定する必要がある。本稿では、MuSK 抗体陽性 MG (MuSK-MG) を中心に最近の知見を紹介する。

MuSK 抗体の発見と病原性の証明

30 年前の AChR 抗体の発見以来、自己抗体が不明の 10~20% の全身型 MG 患者も血漿交換で症状が改善されることや、患者抗体をマウスの腹腔に投与すると筋電

図に変化が検出できることから、未知の抗原に対する自己抗体で MG が発症することが予想された²³⁾。しかし、その抗原については約 30 年間まったく手がかりがつかめなかった。2001 年 Hoch らは、全身型 AChR 抗体陰性 MG 患者の 70% で MuSK 抗体が陽性になることを報告し⁴⁾、その他のグループも同様に MuSK 抗体が陽性となる患者群が存在することを確認した²³⁾。2006 年、筆者らはウサギを使った動物実験により MuSK 抗体で MG が発症することを最初に報告した⁵⁾。続いて Hoch らはマウスを使い異なる動物種でも MuSK 抗体で MG が発症することを確認した⁶⁾。さらに今年 Cole らにより、MuSK 抗体陽性患者の IgG 分画をマウス腹腔に投与した passive transfer 実験で、マウスに MG を発症することが明らかとなった⁷⁾。「MuSK 抗体で MG が発症する」という概念は今や確立されたと言ってよいであろう。

MuSK とは何か？

MuSK はレセプター型タイロシンカイネースに分類され神経筋シナプスの筋側で、シナプス膜の先端部に AChR とともに凝集して集積している (図 1)。胎児の発生期、神経筋シナプスの AChR 集積とシナプスの形態形成に MuSK が必要であることが、ノックアウトマウスを使った研究で明らかにされた⁸⁾。また著者らは、MuSK が成体の神経筋シナプスの維持にも必要であることを示した⁹⁾¹⁰⁾。MuSK の細胞外領域に、運動神経終末由来の agrin と未知の分子が結合することにより細胞内のタイロシンカイネース酵素の部位を活性化させて MuSK 機能が調節される¹¹⁾。MG 患者の MuSK 抗体はこの機能を抑制すると考えられる⁹⁾¹⁰⁾。

MuSK 抗体陽性 MG 患者の臨床的特徴

1. MuSK 抗体陽性 MG の疫学

神戸薬科大学、国立病院機構宇多野病院と共同で MuSK 抗体の鋭敏な測定方法を開発した。宇多野病院の結果と他の報告を加え集計すると、本邦では AChR 抗体陰性患者の 30.7% (27/115) が MuSK 抗体陽性である¹²⁾。また、欧米の報告を集計すると 38% (247/648) で日本より頻度が高い¹³⁾。米国では、白人系よりもアフリカ系に MuSK 抗体 MG の患者が多い傾向にある¹⁴⁾。また、Vincent らは地球上南北の高緯度の国ほど発症頻度が少なくなると報告しており、これは人種の違いだけでは説明できないことから MuSK-MG の発症に何らかの環境要因も存在することが予想されている¹⁴⁾。MuSK-MG 患者の男女比を見ると、日本では 1:3.6 (5:18)、欧米は 1:5.1 (25:127) でともに女性の割合が多い¹²⁾¹⁵⁾。

表1 日本人 MuSK 抗体陽性重症筋無力症患者の臨床像

(Ohta K, et al. 2007)

・ MuSK 抗体陽性重症筋無力症	23/85 (27%)
・ MuSK 抗体値	8.4 ~ 239 (median 57 nM)
・ 女性:男性 (比)	18:05
・ 発症年齢	18 ~ 72 years (median 45 years)
・ 筋力低下の部位	
眼瞼下垂	13/23 (57%)
眼筋麻痺	18/23 (78%)
球麻痺 (嚥下困難, 構音障害)	23/23 (100%)
頸部	13/23 (57%)
呼吸筋 (クリーゼ)	8/23 (35%)
四肢	12/23 (52%)
・ 胸腺病変	
胸腺腫	0/23 (0%)
過形成	6/23 (26%)

NiksらはオランダのMuSK-MG患者23例を対象にMHC(主要組織抗原)との関連(association)を解析したところ、HLA-DR14-DQ5に対して有意(odd ratio 8.5)に関連が認められたと報告している¹⁶⁾。宇多野病院の症例でMuSK-MGでは胸腺腫を合併している患者はおらず(0/23)、胸腺過形成(6/23:26%)も比較的小なかつた¹⁵⁾。胸腺腫との関連が明確なAChR-MGとは対照的に、これまでの他の報告からもMuSK抗体と胸腺腫との関連は薄くMuSK-MGの病態の特徴は、AChR-MGとは違うことは明らかである¹⁴⁾。

2. MuSK抗体陽性MGの臨床症状と診断

これまで報告されたMuSK-MGのほとんどは全身型であるが、まれに眼症状だけの症例も報告されている¹³⁾。MuSK抗体陽性の眼筋型MGから全身型へ進展してクリーゼに陥った症例も報告されている¹⁷⁾。AChR-MGに比べてMuSK-MGは重症例が多い¹³⁾。本村らはAChR-MG患者の10~20%にクリーゼが見られるに対して、MuSK-MGでは、30%以上の患者に見られたと報告している¹⁸⁾。宇多野病院のMuSK-MG患者23症例の臨床像をまとめた(表1)¹⁵⁾。MG患者に特徴的な症状である筋力低下について、眼症状、構音や嚥下障害などの球麻痺、および呼吸筋麻痺がAChR-MGと比較して多くみられ症状も重症であった。一方、AChR-MGの主症状である四肢の筋力低下や易疲労性の症状はMuSK-MGでは少ない傾向が認められた。本邦のMuSK-MG患者の特徴的な臨床症状は欧米の報告と類似している。WolfeらはMuSK-MGの臨床症状の特徴で患者群を3つに分類している¹³⁾。(1)眼症状、球麻痺が主症状で顔面筋や舌筋の萎縮を伴うこともある。(2)頸部や肩の筋力低下、呼吸筋麻痺があるが眼症状のないもの。(3)症状からは

AChR-MGと鑑別がつかないもの。分類の(1)と(2)では、四肢の筋力低下はあまり顕著でない。米国のMuSK-MGの65症例のうち2/3から3/4が(1)あるいは(2)に分類され、EvoliらはMuSK-MG 37症例の全てに構音障害と顔面筋の筋力低下を認めたと報告している。

MGの電気生理学的検査法はRNS(神経反復刺激試験:repetitive nerve stimulation test)とSFEMG(単繊維筋電図:single fiber electromyography)がある。抗体価が陰性の場合でもMGの診断を下すことができ、また筋力低下の客観的な指標としてMGの診断に有用である。RNSは通常、指や上肢の筋で行うがMuSK-MGでは顔面筋で陽性率が高いことから(表2)¹⁹⁾、MuSK-MGを疑う症例について技術的困難はあるができるだけ顔面筋でRNSを行った方が良い。また、AChR-MGと比較して顔面筋より四肢筋の電気生理学的異常が少ないことから、MuSK抗体がAChR-MGとは異なる筋を障害していることが考えられる。SFEMGはRNSよりMGの異常検出の感度が高い検査である。AChR-MGやseronegative MGの場合少なくとも80%の異常検出率があるとされているが、MuSK-MG患者を対象に被検筋として総指伸筋(EDC)で行ったSFEMGの異常検出率は報告によりばらつきが大きく検出率も低い(表3)¹³⁾。MuSK-MGやseronegative MGなどの症例では、筋力低下が顕著な筋で検査すれば検出率を上げることができると考えられる。

AChR-MGの診断に有用なエドロホニウム試験(テンシロン試験)の陽性率がMuSK-MGでは50~70%と低いことが報告されている。Wolfeらが示した成績では、陽性率はMuSK-MGで65.6%(21/32)、AChR-MGは

表2 MuSK-MG 患者に対する RNS 検査の陽性率

(Wife, GI, et al. Annls N.Y. academy 2008 より改変)

	患者数	四肢の RNS 異常 male/female (%)	顔面の RNS 異常 male/female (%)
・ Evoli et al.	37	21/37 (57)	
・ Sanders et al.	12	2/6 (33)	
・ Padua et al.	25	3/25 (12)	
・ Nemoto et al.	4	1/4 (25)	2/4 (50)
・ Oh et al.	14	5/10 (50)	11/13 (85)
・ Stickler et al.	20	4/13 (31)	3/4 (75)

表3 MuSK-MG 患者に対する SFEMG 検査の陽性率

(Wife, GI, et al. Annls N.Y. academy 2008 より改変)

	患者数	総指伸筋 (EDC) の SFEMG 異常 male/female (%)
・ Stickler et al.	20	10/18 (56)
・ Nemoto et al.	4	2/4 (50)
・ Oh et al.	14	9/10 (90)
・ Farugia et al.	13	2/13 (15)
・ Kuwabara et al.	3	1/3 (33)

88.6% (31/35), seronegative MGで 97% (32/33) であった。MuSK-MG ではエドロホニウム投与後、筋電図検査にて過剰反応を示す所見が見られる症例がある¹⁹⁾。これはコリン作動性の副作用を示すものであり、このような症例に対して抗コリンエステラーゼ薬を使った治療はすべきではない²⁰⁾。

3. MuSK 抗体 MG の治療

MuSK-MG はしばしば急激に症状が悪化し、球筋や呼吸筋力の低下により重症化するために早急に治療方針を立てる必要がある²⁰⁾。治療に反応せず急速に悪化する症例もある。一方、MuSK 抗体価と MG 重症度は相関することから、抗体価は治療マーカーとして有用である¹²⁾¹⁵⁾²⁰⁾。治療の中心は国内でその使用が認可されているステロイド薬と他の免疫抑制薬 (タクロリムスやシクロスポリン) で¹²⁾¹⁵⁾²¹⁾、クリーゼでは血液浄化療法の中では単純血漿交換 (PE) あるいは二重膜ろ過法 (DFP) が有効だが、免疫吸着療法 (IA) は抗体の吸着効率が悪くすすめられていない²²⁾。国内で使用が可能になれば、免疫グロブリン静注療法も MuSK 抗体陽性 MG では有効性が示唆されていることから症状が重い難治例で考慮すべき治療法と考える。臨床経過を追えた宇多野病院の 6 症例においてもステロイド薬はきわめて有効であり、MuSK 抗体価の低下と臨床像の改善は全例で平行であった¹⁵⁾。しかし、ステロイド薬治療後も球症状が残存する症例もある¹⁵⁾。抗コリンエステラーゼ薬は AChR-MG のほとんどに対して有効であるが、MuSK-MG に対

しては効果が薄いばかりでなく、むしろ抗コリン作動性クリーゼなど過敏性を示す症例も多いことが明らかとなっている²⁰⁾。胸腺摘出はこれまで宇多野病院の 3 症例のうちで 2 例は MuSK 抗体の低下や臨床的改善を認めず、残りの 1 例は抗体価の上昇に伴い臨床像の急激な増悪を認めた¹²⁾¹⁵⁾。MuSK-MG に対する胸腺摘出に関しては、他の報告でも術後抗体価の減少が少なく摘出胸腺病理で異常がほとんどないことから、現時点では摘除の適応はないと考えられている。抗 MuSK 抗体陽性の眼筋型 MG の場合は、重症の全身型 MG へ移行しうることを念頭に置いて、ステロイドや他の免疫抑制薬を使用することが薦められる。

Evoli らによると、70% (40/57) の MuSK-MG の患者で pyridostigmine (Mesinon) の低量投与で効果が薄く、さらに用量を増やすとムスカリン性 (腹部不快感、唾液の過剰分泌) やニコチン性 (筋束攣縮、有痛性筋攣縮) などのコリン作動性の副作用がみられ、そのうち 5 例 (9%) で抗コリン作動性クリーゼに至るほど症状が悪化したと報告している²⁰⁾。ただし、12 例 (21%) は症状が改善された。このように、MuSK-MG に対する抗コリンエステラーゼ薬の使用は注意が必要であり、治療指針の策定が求められる。Evoli らは筋電図検査でエドロホニウム試験に対して陽性反応がある症例に対しては pyridostigmine を低用量で投与してみても良いが、過敏症に十分注意する必要がある、特に球症状や呼吸筋麻痺などの重篤な状況での投与には慎重になる必要があると

している。また、MuSK-MGの57例中54症例(94.7%)に対して免疫抑制薬の長期投与の治療成績を示した。26例はprednisoneのみ、22例はazathioprineとの併用、3例はcyclosporine Aとの併用、1例はrituximabとの併用をした。ほとんどの症例はそれらの治療によく反応したが、23%(13例)の患者は免疫抑制薬(prednisoneのみ、あるいはazathioprineとの併用)を高用量投与したにもかかわらず不応期を繰り返し緊急治療が必要であった。いずれも経過中に血漿交換や免疫グロブリン静注療法で処置を繰り返している。その中の1例は6年間も頻回に増悪を繰り返したのち、rituximab投与によりようやく病態が安定したケースもある。全57症例のうち35例で血漿交換療法と免疫グロブリン静注療法を施行したが、反応は全般的に良かったという。Follow-upの結果、49症例において臨床症状は改善しそのうち27例は無症状あるいは軽度な症状を残した。しかし、残りの8症例(3例は抗コリンエステラーゼ薬のみの投与)は難治性で、そのうち5例は治療に対して反応がなく、3例は死亡した。AChR-MuSKの寛解率(完全寛解と薬物投与による寛解も含む)が平均38%(24~58%)であるのに対して、MuSK-MGでは平均22%(10~35%)であった。

MuSK抗体とAChR抗体の両陽性MGについて

MuSK抗体とAChR抗体の両抗体陽性MGの存在については以前、筆者らがAChR抗体陽性MG(AChR-MG)患者の10%にMuSK抗体が陽性になると報告した²⁹⁾。しかし、その後の検討でMuSK抗体ではなくalkaline phosphatase (AP)に対する抗体であることが判明した²⁴⁾²⁵⁾。抗AP抗体はAChR-MGで特異的に検出され、これまでMGにおいて抗AP抗体が検出されたという報告はないことから、新規の自己抗体と考えられる。これまで抗AP抗体陽性患者は女性だけである(女性:男性, 10:0)。それらは重症例が多く、眼筋型MG(class I)はみられなかった。特に、抗AP抗体陽性患者の半数は人工呼吸器装着が必要な患者群であった。抗AP抗体の臨床的意義について今後も検討する必要がある。従って筆者らのこれまでの検討では両抗体陽性MGは検出されていない。

ところで最近、両抗体陽性となるMG症例が再び報告された¹⁴⁾²⁶⁾。通常、MuSK抗体は可溶性のMuSK細胞体ドメイン蛋白を¹²⁵I標識したラジオイムノアッセイで測定する¹²⁾。いっぽうLeiteらは、HEK細胞にAChRやMuSKを高発現させ蛍光抗体法で感度を上げて蛍光顕微鏡とフローサイトメトリー(FACS)で観察すると、

低値ながらも両方の抗体が陽性となる症例が存在することを示した。AChR-MGとMuSK-MGの臨床的特徴はきわめて異なることから、両者で検出された低値の自己抗体の臨床的意義については今後も検討する必要がある。いっぽうPundaらは、MuSKを発現する培養ヒト横紋筋肉腫TE671細胞株の膜蛋白の抽出物に対してウエスタン法を使うことで、5例の抗AChR陽性MG患者でMuSK抗体を検出しているが、使用したMuSK抗原特異性に関しては疑問が残る¹⁹⁾。また、従来の測定方法で両抗体陽性になる症例も報告されているが、現時点ではきわめてまれである²⁷⁾。しかしAChR-MGと診断されていても、難治性の症例の場合はMuSK抗体の測定も行うべきであろう。

Seronegative (AChR抗体、MuSK抗体陰性)のMGとは?

Vincentらは最近、全身型seronegative MGの臨床像と良好な免疫抑制薬に対する反応性からその多くはAChR-MGと似ており、MuSK-MGとは特徴が異なると報告した¹⁴⁾²⁶⁾。そして、先述したHEK細胞にAChRを高発現させ蛍光抗体法で感度を上げて測定すると66%(25/38)のseronegative MG患者でAChR抗体を検出することができた。これは、本村らのseronegative MG患者の神経筋シナプスの組織像の解析で神経筋シナプスのAChR減少と自己抗体・補体が検出されるという報告とあわせて²⁸⁾、seronegative MGにAChR-MGが含まれていることを強く示唆していると考えられる。蛍光抗体陽性の程度をFACSで比較検討しているが、臨床検査としてルーチンに定量測定をするには技術的には困難であると思われる。今後、臨床レベルでも利用できるAChR抗体の高感度測定方法の開発が望まれる。

MuSK抗体によるMG発症の機序

最初に述べたように、MuSK抗体がMGの原因となることが動物実験で明らかとなった⁹⁾¹⁰⁾。今後は、臨床像の機序を説明した上で、適切な治療方法の確立を目的とした研究を展開する必要がある。しかもMuSK-MGの病像は多様で、従来の治療法に対して難治性であることから疾患動物モデルを使った研究はこれからも重要な鍵を握っている。

これまでMuSK抗体のIgG subclassの解析から、補体活性化作用がないIgG4が優位であることが明らかとなった¹⁵⁾²⁹⁾。対照的にAChR抗体は、補体活性化のあるIgG1および3が優位でありAChR-MGとMuSK-MGでは病態機序が異なると考えられる。Vincentらは、HEK

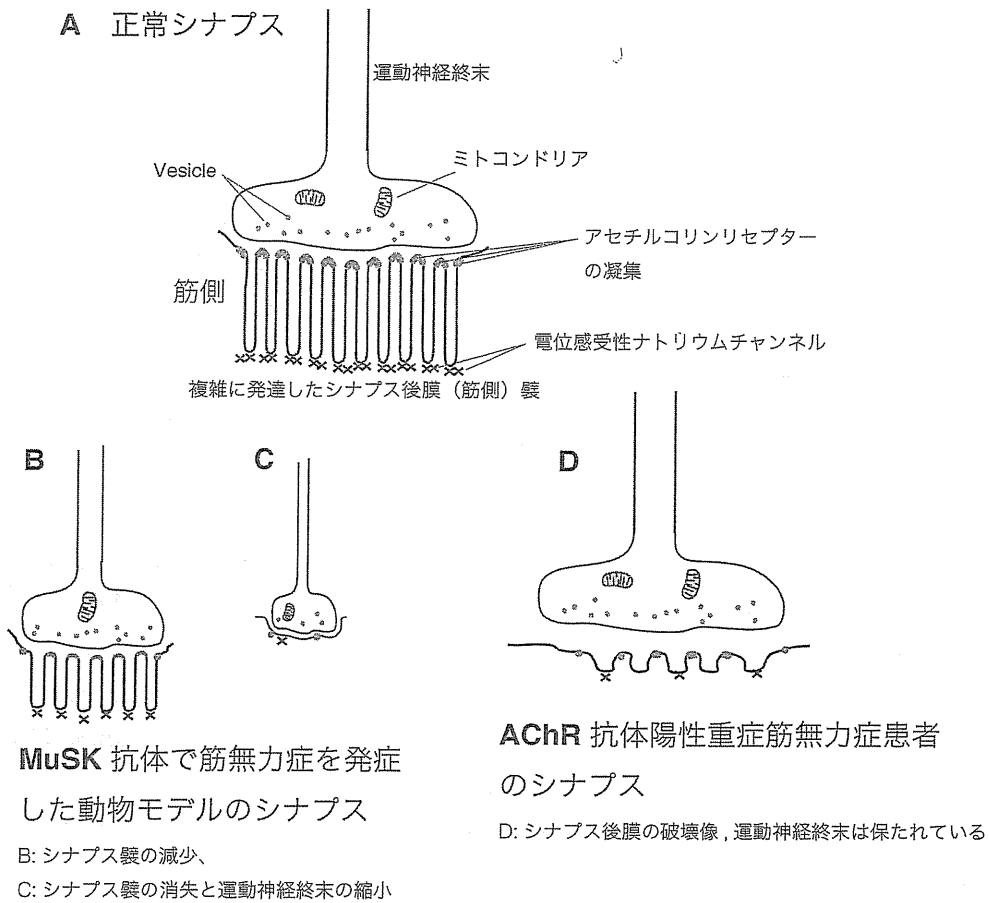


図2 MuSK抗体による発症メカニズム

正常のシナプス後膜では発達したシナプス襞があり表面積を広くすることにより、アセチルコリンによる神経伝達を効率よく行うことができる(図2A)。MuSK抗体により発症したウサギの神経筋シナプスでは、AChRの凝集が顕著に減少していた。筋電図も重症筋無力症の患者と同じパターンを示し自己抗体がMuSKの機能を阻止して神経筋シナプスを障害した結果、重症筋無力症がウサギで発症することがわかった。発症したウサギの神経筋シナプスの形態を調べると、AChR凝集の顕著な減少はあるものの補体による破壊像は観察されないが、シナプス後膜の襞は減少あるいはまったく消失しており、運動神経終末も縮小していた(図2B, C)。疾患動物モデルを使った解析から、MuSK自己抗体による重症筋無力症発症のメカニズムはAChR抗体とはかなり異なることが明らかになった(図2D)。

細胞にMuSKを高発現させ蛍光抗体法を使うとMuSK-MGでも低量のIgG1を検出することができるとしているが、その臨床的な意義は不明である¹⁴⁾²⁶⁾。しかも、神経筋接合部生検においてはAChR-MGではAChR量の減少や補体などの免疫複合体の沈着が認められるが、MuSK-MGでは認められないことが報告されている²⁸⁾³⁰⁾。AChR-MGの発症は(a)自己抗体と補体による神経筋シナプス後膜の破壊、(b)AChRの機能を直接阻害、(c)自己抗体による蛋白の発現減少(antigenic modulation)によることが明らかにされている²⁹⁾。筆者らは疾患動物

モデルの解析から、MuSK-MGはMuSK蛋白に対する上記の(b)と(c)の機序が主体となりMuSK機能を抑制して発症するという仮説を提唱している(図2)⁹⁾¹⁰⁾。また、MuSK-MG疾患動物モデルの解析から補体が関与しなくても発症することを確認している。MuSKの機能は多様で、まだ未知の部分が多いが、MuSKはシナプス全体の構造と機能を維持するために必要な蛋白であり、MuSK抗体はそれを抑制してMuSK-MGを発症させるためAChR-MGとは臨床像が異なると考えている。また、MuSKはアセチルコリンエステラーゼ(AChE)

をシナプス膜に結合するアンカー蛋白として必要であり、コリン過敏性の原因はこの機能を抑制するためにおきる可能性が考えられる²⁰⁾³¹⁾。

おわりに

我々は、神経筋シナプスを介した運動神経と筋の相互維持作用による維持システムを知るために分子、細胞、動物レベルのイメージング技術による革新的な研究方法の開発を行っている。マウスなどの疾患動物モデルとシビレイの電気器官(神経筋シナプスが巨大化した組織)を使った基盤研究の成果を、ヒト対象としたサルコペニアと筋萎縮性神経筋疾患を対象とした医療へ展開したいと考えている。完全に萎縮した筋の回復は現在も不可能ですから、医療現場ではイノベーションが強く求められている。急速に展開する幹細胞・iPS細胞技術を用いた移植医療に期待がよせられている。しかし、萎縮した筋の再建には細胞補充療法だけでなく筋・神経維持システムの理解に基づく再構築が必要である。筋は運動神経の従属的な支配下にあるのではなく、むしろ筋が運動神経を維持する分子機構があるからだ。我が国で神経筋シナプスに興味を持って研究するグループはほとんどない。シナプスの研究は運動神経や筋を対象とした新しい概念に基づく研究分野へと発展させたい。筋と運動神経を含む運動器の健康維持に関わる医療技術の開発には、シナプス研究の成果を取り入れる必要がある。

文 献

- 1) Aarli JA: Myasthenia gravis in the elderly: is it different? *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 238-243.
- 2) Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ: Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; 116: 2843-2854.
- 3) Vincent A, Lang B, Kleopa KA: Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron* 2006; 52: 123-138.
- 4) Hoch W, McConville J, Helms S, et al: Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-368.
- 5) Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, et al: Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J Clin Invest* 2006; 116: 1016-1024.
- 6) Jha S, Xu K, Maruta T, et al: Myasthenia gravis induced in mice by immunization with the recombinant extracellular domain of rat muscle-specific kinase (MuSK). *J Neuroimmunol* 2006; 175: 107-117.
- 7) Cole RN, Reddel SW, Gervasio OL, et al: Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol* 2008; 63: 782-789.
- 8) DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, et al: The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 1996; 85: 501-512.
- 9) Shigemoto K: Myasthenia gravis induced by autoantibodies against MuSK. *Acta Myol* 2007; 26: 185-191.
- 10) Shigemoto K, Kubo S, Jie C, et al: Myasthenia gravis experimentally induced with muscle-specific kinase. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 93-98.
- 11) Glass DJ, Bowen DC, Stitt TN, et al: Agrin acts via a MuSK receptor complex. *Cell* 1996; 85: 513-523.
- 12) 太田潔江, 阪上芳男, 小西哲郎: 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の疫学と症状. *神経内科* 2006; 65: 333-339.
- 13) Wolfe GI, Oh SJ: Clinical phenotype of muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 71-75.
- 14) Vincent A, Leite MI, Farrugia ME, et al: Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 84-92.
- 15) Ohta K, Shigemoto K, Fujinami A, et al: Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1029-1034.
- 16) Niks EH, Kuks JB, Roep BO, et al: Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology* 2006; 66: 1772-1774.
- 17) Bau V, Hanisch F, Hain B, et al: [Ocular involvement in MuSK antibody-positive myasthenia gravis]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 81-83.
- 18) 本村政勝, 福田 卓, 吉村俊朗ほか: 新知見 Overview: MuSK と Dok-7. *日本臨床* 2008; 66: 1140-1148.
- 19) Punga AR, Flink R, Askmark H, et al: Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve* 2006; 34: 111-115.
- 20) Evoli A, Bianchi MR, Riso R, et al: Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 76-83.
- 21) 川口直樹, 高橋宏和, 根本有子ほか: 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の治療. *神経内科* 2006; 65: 360-363.
- 22) 小西哲郎: 血液浄化療法. *日本臨床* 2008; 66: 1165-1171.
- 23) Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, et al: MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. *Neurology* 2004; 62: 2132-2133.
- 24) Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, et al: MuSK Ab described in seropositive MG sera found to be Ab to alkaline phosphatase. *Neurology* 2005; 65: 1988.
- 25) Konishi T, Ohta K, Shigemoto K, et al: Anti-alkaline phosphatase antibody positive myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2007; 263: 89-93.
- 26) Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al: IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008; 131: 1940-1952.
- 27) Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Gallardo E, et al: Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 405-410.
- 28) 若山吉弘, 吉村俊朗, 本村政勝: 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の筋とシナプスの病理. *神経内科* 2006; 65: 353-359.
- 29) McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al: Detection

- and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004; 55: 580-584.
- 30) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, et al: Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2005; 57: 289-293.
- 31) Cartaud A, Storchlic L, Guerra M, et al: MuSK is required for anchoring acetylcholinesterase at the neuromuscular junction. *J Cell Biol* 2004; 165: 505-515.
-

2. サルコペニア(加齢性筋肉減少症)とそのバイオマーカー

SUMMARY

■サルコペニア(加齢性筋肉減少症)は、認知症とともに高齢者のADLとQOLを損なう主要な原因である。早期発見とリハビリの効果を判定する客観的な指標は介護予防対策に必要であり、サルコペニアの病態メカニズムの解明と併せてバイオマーカーの開発が求められる。

重本 和宏
丸山 直記

はじめに

筋力測定や日常生活の運動能力のスコアによる判定は、筋萎縮を既に伴うような筋力低下を検出することは容易であるが、早期発見と予防に対して有効とはいえない。サルコペニアの原因は以下の3種類に分類することができる。まず、筋と運動神経細胞を取り巻く体内環境全体の老化(ホルモン、炎症や筋分化因子の変化)による老化、幹細胞(サテライト細胞)とそれを維持する微小環境(ニッチ)の老化、さらに筋と運動神経細胞(中枢神経)の相互作用による維持システムの老化であり、これらの相互作用で病態を進行させると考えられる(図)。

体内環境の変化によるサルコペニア

加齢に伴い、慢性的分子炎症が生じて老化現象が顕在化する可能性が提案されている。分子炎症の指標としてIL-6, CRPや α_1 -antichymotrypsinなどがある。Shaapらは、上記の分子指標とサルコペニアに関連を検討した。その結果、血中IL-6量は握力と四肢の筋量と逆相関を示した。高IL-6(>5 pg/mL)や高CRP(>6.1 μ g/mL)は40%以上の筋力低下の危険率が2~3倍となる。また筋量の低下は少ない。高 α_1 -antichymotrypsin量は筋量のわずかな減少と相関する。加齢に伴う血中慢性炎症のマ

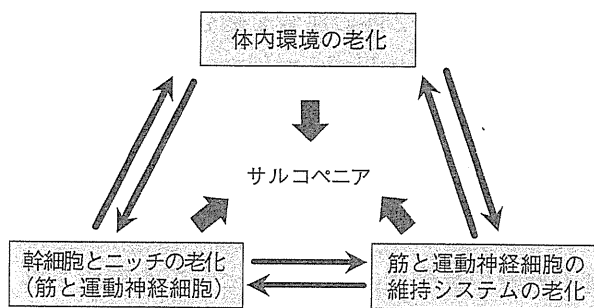


図 サルコペニアの原因

遺伝因子、環境要因、エピジェネティックの変化で誘発される3種類の経路。

カー量の増加は、その種類によっては筋力低下の程度と相関するが、筋量とは必ずしも相関しないと報告された。慢性炎症性マーカーがどのようなメカニズムで筋力低下に関与するかは、今後の解析が必要となる。しかし動物実験では、必ずしもヒトで認められた現象は追認されていないことも報告されている¹⁾。

疫学的調査により腎機能の低下がサルコペニアの出現と相関することが報告されている。Foleyら²⁾はサルコペニア発症とGFR低下の相関を報告している。ほかの要素として低所得、肥満、運動不足、栄養の偏り、高カルシウム血症、ビタミンDの低摂取、高拡張期血圧およびインスリン抵抗性がサルコペニアと関連すると報告された²⁾。加齢に伴い筋量が減少し、一方で脂肪量が増加するが、これは「sarcopenic obes-

■しげもと かずひろ(地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター研究所研究部長) / まるやま なおき(地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター研究所副所長)

ity」と呼ばれて注目されている³⁾。脂肪組織、特に内臓脂肪組織から炎症性サイトカインが分泌され、筋肉組織での異化作用が亢進し sarcopenic obesity を誘導すると考えられている。Schrager らの疫学的解析から、高 IL-6、CRP、IL-1 受容体拮抗分子、可溶性 IL-6 受容体などが相関するとされている⁴⁾。炎症性サイトカインがサルコペニアを誘導する機序は今後の解析を必要とするが、サルコペニアのバイオマーカーとして利用できる可能性がある。

高齢マウスを使った実験から、体内環境でサテライト細胞の機能低下と筋の線維化を促進する因子として Wnt が報告された⁵⁾。高齢マウスと若いマウスの 2 匹の血管を縫合して血液循環を同じにして (parabiotic pairings), 筋の再生能を調べたところ、若いマウスとつながった高齢マウスの筋再生能は増強し、逆に若年マウスでは筋再生能が低下して筋の線維化が進んだ。その促進因子として Wnt を同定した⁵⁾。Wnt は、肺や肝臓の線維化の促進因子としても報告されている。さらに Klotho は Wnt と結合することで細胞老化を抑制するらしい⁶⁾。Wnt とその抑制因子はサルコペニアのバイオマーカーとなる可能性があり、ヒトにも応用できるかどうか今後の研究が注目される。

サテライト細胞と微小環境の 老化によるサルコペニア

高齢による筋の再生能の低下は、サテライト細胞の微小環境の老化と関係するという報告がある。サテライト細胞の微小環境として、周囲の筋細胞や細胞外マトリックスなどがある。高齢マウスのサテライト細胞を若いマウスの筋に移植すると十分な再生能を示す。一方 Conboy らは、若いマウスのサテライト細胞を高齢マウス由来の筋と共培養すると、再生能が顕著に抑制することを示した⁷⁾。高齢マウスの筋の基底膜には TGF- β が増加していた。TGF- β はサテライト細胞の増殖を抑制した。またサテライト細胞の増殖刺激に必要な Notch シグナルは、逆に減少していた⁸⁾。前に紹介した体内環境と微

少環境(ニッチ)との関係は不明であるが、TGF- β のシグナルに関係する因子とサルコペニアの因果関係が注目される。

運動神経と筋の相互維持システムに着目した筋萎縮の早期バイオマーカーの探索

もともと健常筋には萎縮へと向かうカスケードが常在しているが、適切な運動習慣により、運動神経の終末と筋のつなぎ目である神経筋シナプスを介した筋と運動神経の相互作用が、萎縮カスケードに拮抗することで筋と運動神経の両方が保持する。これは、運動神経と筋のいずれかの原因によってこの維持メカニズムが阻害されると筋萎縮が進むことを示す。われわれは、この相互維持を担う分子は筋萎縮の早期発見のバイオマーカーになると考え研究を進めている。筋から産生されて運動神経を維持する因子は、その有力な候補である。運動神経と筋の維持メカニズムに立脚したバイオマーカーの発見は介護予防の指標となるだけでなく、筋萎縮性疾患の革新的な治療法の開発にもつながるであろう。

文 献

- 1) Mayot G et al : Systemic low-grade inflammation does not decrease skeletal muscle mass and protein synthesis in old rats. J Musculoskelet Neuronal Interact 8 : 410-417, 2008.
- 2) Foley RN et al : Kidney function and sarcopenia in the United States general population : NHANES III. Am J Nephrol 27 : 279-286, 2007.
- 3) Roubenoff R : Sarcopenic obesity : does muscle loss cause fat gain? Lessons from rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Ann N Y Acad Sci 904 : 553-557, 2000.
- 4) Schrager MA et al : Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. J Appl Physiol 102 : 919-925, 2007.
- 5) Brack AS et al : Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. Science 317 : 807-810, 2007.
- 6) Liu H et al : Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. Science 317 : 803-806, 2007.
- 7) Carlson ME and Conboy M : Loss of stem cell regenerative capacity within aged niches. Aging

Cell 6 : 371-382, 2007.
8) Carlson ME et al : Imbalance between pSmad3

and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. Nature 454 : 528-532, 2008.

(執筆者連絡先) 重本和宏 〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター研究所

Table 1. Linear Relationship Between Language Markers and Age

Factor	Median (Range)	Coefficient	F*	P-Value
PG Wodehouse				
Types/45,000 words	5,692 (5,287–5,963)	0.50	0.05	.80
Indefinite words/1,000 words	3.53 (2.53–4.45)	0.004	0.43	.52
Repetition/100 words	6.60 (5.45–7.61)	0.005	0.26	.62
Mean clauses per sentence	2.21 (1.89–4.04)	0.013	18.12	<.001
George Bernard Shaw				
Types/1,500 words	619 (577–718)	1.03	6.18	.02
Indefinite words/1,000 words	0.98 (0.39–2.00)	–0.10	2.82	.11
Repetition/100 words	6.45 (5.50–7.82)	0.001	0.003	.96
Mean clauses per sentence	3.11 (2.72–3.41)	–0.001	0.03	.87

*Degrees of freedom, 1,18 for PG Wodehouse and 1,19 for George Bernard Shaw.

remained unchanged with age. MCU was unchanged in Shaw and rose slightly but significantly with age in Wodehouse. In contrast, cross-sectional and longitudinal studies in “normal” healthy aging consistently show an age-related decline in language production from the mid-70s, including reduced syntactic complexity and a slight decrease in vocabulary size.^{6–8}

Wodehouse and Shaw share a number of characteristics that make them particularly attractive subjects for examining language changes with optimal aging; their high level of productivity into old age provides a substantial body of work for analysis, and their stylistic consistency reduces the possibility that apparent age-related changes might be due to changes in approach. They had healthy lifestyles for their time—relatively so in the case of Wodehouse, who smoked a pipe and was fond of martinis, and perhaps excessively so in the case of Shaw who was a vegetarian, teetotaler, and nonsmoker—and remained physically and mentally well until close to death.^{9,10} They are, of course, atypical examples of cognitive aging, but examining how exceptional individuals differ from those with more-usual aging patterns may assist in understanding the intellectual potential of older people and how that potential can be achieved.

Many cognitive changes seen in usual aging result from potentially modifiable factors such as clinical or subclinical disease, lifestyle, and disuse. Wodehouse and Shaw shared a dedication to writing they maintained to the end.^{9,10} Practice or repetition are critical to the development and maintenance of skills in general,¹¹ and experimental and observational studies of older people confirm that this is true for performance on cognitive tasks.⁷ This study supports the idea that the maxim “use it or lose it” extends to written language production. It remains unclear whether this may be achieved without regular production of a novel or play in later life.

Paul E. Cotter, MB
Catherine Wilkinson, MB
Michelle Canavan, MB
Shaun T. O’Keeffe, MD
Department of Geriatric Medicine
Merlin Park University Hospital
Galway, Ireland

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of Interest: There are no conflicts of interest related to this study.

Author Contributions: PEC, CW, and MC performed manual correction of the texts. STOK analyzed the data. All authors contributed to writing the paper.

Sponsor’s Role: This study had no sponsor.

REFERENCES

- Garrard P, Maloney LM, Hodges JR et al. The effects of very early Alzheimer’s disease the characteristics of writing by a renowned author. *Brain* 2005; 128:250–260.
- Lancashire I, Hirst G. Vocabulary changes in Agatha Christie’s mysteries as an indication of dementia: a case study [on-line]. Available at <http://www.cs.toronto.edu/pub/gh/Lancashire+Hirst-extabs-2009.pdf> Accessed 20 February 2011.
- Williams K, Holmes F, Kemper S et al. Written language clues to cognitive changes of aging: An analysis of the letters of King James VII. *J Gerontol* 2003;58B:42–44.
- Youmans G. Measuring lexical style and competence: the type-token vocabulary curve [on-line]. Available at <http://web.missouri.edu/~youmans/vmp/help/Youmans-TypeToken.pdf>. Accessed 20th February 2011.
- Cheung H, Kemper S. Competing complexity metrics and adults’ production of complex sentences. *Appl Psychol* 1992;13:53–76.
- Schaie KW. The course of adult intellectual development. *Am Psychol* 1994;43:179–183.
- Burke DM, MacKay DG. Memory, language and aging. *Phil Trans Royal Soc: Biol Sci* 1997;352:1845–1856.
- Mitzner TL, Kemper S. Oral and written language in late life: Findings from the Nun Study. *Exp Aging Res* 2003;29:457–474.
- McCrum R. Wodehouse. *A Life*. London: Penguin Viking, 2004.
- Holroyd M. Bernard Shaw. Volume 3: *The Lure of Fantasy*. London: Chatto and Windus, 1991.
- Gladwell M. *Outliers*. New York: Little, Brown and Company, 2008.

“FIELD MEDICINE” FOR RECONSIDERING “OPTIMAL AGING”

To the Editor: Classic biology was once the study of dead things. Whether it was an animal or plant, it was collected and classified as an organism that was no longer living—specimen boxes neatly organized in a dimly lit laboratory. Not satisfied with traditional biology, scientists wanted to describe the world of living creatures as they exist in nature and founded the discipline of ecology. A similar

story could be told about geriatric medicine. Diseases used to be studied only in hospitals and institutes, centering on patients treated there, but caring for older people in hospitals provides only a small glimpse into their world. The reality of old age and age-related chronic illnesses takes place in homes and communities. To truly understand the health concerns of older adults, geriatricians need to venture into communities and visit older adults in their homes and cultural environments. "Field medicine," in which the theater moves from the hospital to the community, originated from these concepts.

The need to provide comprehensive and holistic medical care for older adults has been called for, but it is not easy to provide integrated health care within a hospital system that has been compartmentalized into specialties. Doctors working in hospitals tend to think in terms of diseases and conditions in their specialties and have little latitude to consider other concerns. How is the patient spending his or her time? What kind of social interaction and support does the patient have from friends and family? What does the patient eat? What are the important issues this patient faces in daily life? What is their *prajna* (wisdom) regarding their purpose in life? These are not questions that medical staff in hospitals ask. In field medicine, in which geriatricians enter the communities where their patients live, the fundamental approach is an attempt to unify medicine, as opposed to compartmentalizing it.

Field medical research was initiated in 1990 in Kahoku, Kochi Prefecture, Japan. At that time, Kahoku had a population of approximately 6,000, of whom 29% were aged 65 and older, much higher than the national average (12%) or the average of Kochi Prefecture (16%). This town in 1990 was thought to represent the population composition of Japan as it will be in 2025. Comprehensive geriatric assessment and intervention have been conducted in community settings with the participation and cooperation of local government and residents of the towns.

From these studies, considerable geriatric findings were obtained that had not been available in the hospital. The percentage of people aged 65 and older in Kahoku increased from 29.4% in 1990 to 36.6% in 2000. The percentage of elderly persons aged 75 and older increased from 13.3% to 19.1%, and the percentage of persons aged 90 and older doubled, from 1.1% to 2.2%. The rate of activity of daily living (ADL) independence increased from 71% to approximately 85%. Annual medical care expenses per older adult in Kahoku increased every year, although after 1995, it remained below the average of Kochi Prefecture as a whole (Table 1). These results suggest that community-based "field medicine" not only contributed to greater ADL independence,¹ but also suppressed increasing medical care expenses.² Other achievements in field medicine include a community-based oral glucose tolerance test finding that 13% of participants had undiagnosed diabetes mellitus and that 32% were predisposed to diabetes mellitus.³ The practice of field medicine in Japan has also revealed older Japanese adults' views of optimal aging.^{4,5}

Field medicine enables the aging of people living not only in Japan, but also in other Asian countries to be explored.⁶ The factors that define optimal aging include functional independence and economic and societal participation. Self-awareness and a spiritual life are also likely to be important.⁷ From the practice of field medicine in various Asian communities, much has been learned about how important it is for older adults to be aware of the meaning of life. The sense of meaning of life can be expressed by undertaking a pilgrimage to the holy land of one's religion; strong ethnic pride, as observed in older Vietnamese people;⁸ a sense of a meaningful life in residents of a nursing home in Myanmar, underpinned by Buddhism;⁹ and the belief in nirvana, observed in elderly Tibetans.¹⁰ It has become clear that the older people become, the more diverse they are.

Older adults living a satisfying, meaningful life followed by a peaceful death is the ideal, but it is unclear

Table 1. Secular Changes of Older Adults Living in Kahoku and Kochi Prefecture According to Age Group, Medical Expenses, and Rate of Independence: 1990 to 2000

Years	Population				Older Adults Receiving Medical Treatment, n	Medical Expenses (Japanese Yen) per Older Adult per Year		Older Adults with Long-Term Admission to the Hospital, n	Older Adults Independent in Activities of Daily Living, %
	Total	n (%)				Kochi Prefecture	Kahoku Town		
	n	≥ 65	≥ 75	≥ 90					
1990	6,085	1,786 (29.4)	840 (13.8)	69 (1.1)	1,261	755,976	783,024	123	
1991	6,056	1,839 (30.4)	873 (14.4)	80 (1.3)	1,284	776,412	778,680	140	71.0
1992	6,013	1,867 (31.0)	896 (14.9)	89 (1.5)	1,337	802,836	803,832	122	70.8
1993	5,966	1,916 (32.1)	929 (15.6)	89 (1.5)	1,368	826,896	841,836	122	75.2
1994	5,976	1,943 (32.5)	941 (15.7)	91 (1.5)	1,404	870,972	874,056	126	80.1
1995	5,874	1,960 (33.4)	937 (16.0)	84 (1.4)	1,435	915,828	889,308	122	81.3
1996	5,835	1,999 (34.3)	973 (16.7)	96 (1.6)	1,469	945,888	894,480	107	85.6
1997	5,814	2,038 (35.1)	1,008 (17.3)	107 (1.8)	1,502	957,360	922,488	128	86.4
1998	5,810	2,062 (35.5)	1,035 (17.8)	108 (1.9)	1,537	966,084	922,800	120	85.0
1999	5,789	2,071 (35.8)	1,051 (18.2)	111 (1.9)	1,558	986,508	896,148	116	84.7
2000	5,758	2,105 (36.6)	1,101 (19.1)	129 (2.2)	1,579	830,726	784,656	56	83.4

whether it is possible to create a society in which this can be achieved.

Kozo Matsubayashi, MD, PhD
Center for Southeast Asian Studies
Kyoto University
Kyoto, Japan

Masayuki Ishine, MD
Research Institute for Humanity and Nature
Kyoto, Japan

Taizo Wada, MD, PhD
Center for Southeast Asian Studies
Kyoto University
Kyoto, Japan

Yasuko Ishimoto, RN, MSc
Department of Field Medicine
Kyoto University
Kyoto, Japan

Mayumi Hirosaki, MA
Department of Health
Kansai University
Osaka, Japan

Yoriko Kasahara, RN, MPH
Yumi Kimura, BSc
Eriko Fukutomi, RN, MSc
Cheng Weng Ling, MPH
Department of Field Medicine
Kyoto University
Kyoto, Japan

Ryota Sakamoto, MD, PhD
Research Institute for Humanity and Nature
Kyoto, Japan

Michiko Fujisawa, MD, PhD
Wildlife Research Center
Kyoto University
Kumamoto, Japan

Kuniaki Otsuka, MD, PhD
Medical Center East
Tokyo Women's Medical University
Tokyo, Japan

Kiyohito Okumiya, MD, PhD
Research Institute for Humanity and Nature
Kyoto, Japan

ACKNOWLEDGMENTS

We cordially thank all of the older participants in each community in Japan and in other Asian communities. Field medical work and findings in each community were partly supported by the Grant-in-Aid of JSPS Global COE Program (E-04): In Search of Sustainable Humanosphere in Asia and Africa, and by a research project of Human Life, Aging, and Disease in High-Altitude Environments: Phys-

iological-Medical, Ecological, and Cultural Adaptation in Great "Highland Civilizations" in Research Institute for the Humanity and Nature.

Conflict of Interest: The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper.

Author Contributions: KM, MI, TW, KO: study design and preparation of the letter. YI, MH, YK, EF, WLC, YK, RS, MF, KO: field study; analysis, interpretation, and discussion of data.

Sponsor's Role: None.

REFERENCES

1. Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T et al. Secular improvement in self-care independence of old people living in community in Kahoku, Japan. *Lancet* 1996;347:60.
2. Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T et al. Improvement in self-care independence may lower the increasing rate of medical expenses or community-dwelling older people in Japan. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1484-1485.
3. Fujisawa M, Ishine M, Okumiya K et al. Trends in diabetes. *Lancet* 2007; 369:1257-1257.
4. Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T et al. Older adult's view of "successful ageing"—comparison between Japanese and American elderly. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:184-186.
5. Matsubayashi K, Ishine M, Wada T et al. Changing attitudes of elderly Japanese toward disease. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1732-1733.
6. Matsubayashi K, Sakagami T, Wada T et al. Mood disorders in the community-dwelling elderly in Asia. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:213-214.
7. Wada T, Shine M, Sakagami T et al. Depression, activities of daily living, and quality of life of community-dwelling elderly in three Asian countries: Indonesia, Vietnam, and Japan. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;41:271-280.
8. Ishine M, Wada T, Okumiya K et al. Comprehensive geriatric assessment for community-dwelling elderly in Asia compared with those in Japan: III. Phuto in Vietnam. *Geriatr Gerontol Int* 2005;5:115-121.
9. Matsubayashi K, Akamatsu K, Wada T et al. QOL of elderly in nursing homes for the aged poor in Myanmar and Japan: Importance of the spiritual dimension of QOL. *Southeast Asian Studies* 2008;45:480-494 (in Japanese).
10. Matsubayashi K, Kimura Y, Sakamoto R et al. Comprehensive geriatric assessment of elderly highlanders in Qinhai, China I: Activities of daily living, quality of life and metabolic syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 2009;9:333-341.

GERIATRIC MEDICINE IN THE INTENSIVE CARE UNIT

To the Editor: Ahmed and colleagues deserve applause for describing and assessing the merits of their new program in geriatric education at the University of Texas Medical School at Houston.¹ We did note, however, that the curriculum offered little or no experience in the care of older adults in the intensive care unit (ICU). With the number of older individuals treated in such settings having almost doubled over the past 10 years,² might this not be an appropriate setting as well for an educational experience?

Older adults (≥ 65) account for more than 50% of ICU admissions and for almost 60% of all ICU days,³ so internists and the full range of subspecialists, such as cardiologists and pulmonologists, who provide large amounts of care in that setting should be knowledgeable about geriatric medicine. Should not such specialists have a full appreciation of the physiology of aging and how to take into consideration an individual's functional capacity when an older adult is in the ICU and during the time before the acute illness? Only then can an improvement or lack of improvement be adequately assessed. In addition, many symptoms and signs, for example, abnormal mental status and limited functional capacity, mimic those observed in large numbers of older adults not in



LETTER TO THE EDITOR

Self-rated happiness is associated with functional ability, mood, quality of life and income, but not with medical condition in community-dwelling elderly in Japan

Mayumi Hiroasaki,^{1*} Yasuko Ishimoto,¹ Yoriko Kasahara,¹ Akiko Konno,¹ Yumi Kimura,¹ Eriko Fukutomi,¹ Chen Wen Ling,¹ Masahiro Nakatsuka,² Michiko Fujisawa,³ Ryota Sakamoto,⁴ Masayuki Ishine,⁴ Kiyohito Okumiya,⁴ Kuniaki Otsuka,⁶ Taizo Wada⁵ and Kozo Matsubayashi⁵

¹Department of Field Medicine, Graduate School of Public Health, ²Human Brain Research Center, ³Wildlife Research Center, ⁴Research Institute of Humanity and Nature, ⁵Center for Southeast Asian Studies, Kyoto University, Kyoto, and ⁶Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East, Tokyo, Japan

Dear Editor,

Subjective views of well-being, defined as emotional contentment and happiness, have been reported to decrease the risk of mortality in older adults.^{1,2} Factors such as economics and health have been shown to correlate with self-rated happiness (SRHa) in the general population.³ Kudo *et al.*⁴ reported that subjective health condition and some lifestyles influenced life satisfaction in older people. To our knowledge, however, little is known about the association between SRHa and health-related factors in older adults in Japan. We considered happiness to be a state of mind or feeling characterized by contentment, love, satisfaction, pleasure or joy. In this study, we examined SRHa-related factors in health check-ups, including comprehensive geriatric function, in community-dwelling Japanese elderly.

The study population consisted of 236 community-living people aged 75 years and older (male : female = 86:150; mean age, 81.0 ± 4.6 years), who participated

in annual geriatric examinations in T town, Kochi Prefecture, Japan. SRHa was assessed with the question "How would you rate your level of subjective happiness?" using a 100-mm visual analog scale (worst = 0 to best = 100). Using the median SRHa score of 64, we defined participants with a score of 64 or more as a high SRHa group and those with a score less than 64 as a low SRHa group.

To assess basic activities of daily living (ADL), participants rated their independence in performing seven items (walking, ascending and descending stairs, eating, dressing, using the toilet, bathing, and grooming), based on a 3 to 0 scale (3 = completely independent, 2 = need some assistance, 1 = need much assistance, 0 = completely dependent). Sub-item scores were summed to obtain a basic ADL score (0–21), in which low scores indicated disability.⁵ Elderly participants scoring 21 were considered functionally independent in basic ADL. To assess advanced functional ability, the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence (TMIG-IC) rating scale of 0–13 was used.⁶ The TMIG-IC scale includes scores for instrumental self-maintenance (0–5), intellectual activity (0–4) and social role (0–4). Walking ability and physical balance were assessed using the Timed Up and Go Test.⁷ The Mini-Mental State Examination⁸ was used to assess cognitive status. Assessment of medical conditions involved self-reported medication use and physician-based diagnosis of chronic conditions, including hypertension, diabetes

*Present address: Faculty of Health and Well-being Kansai University, 1-11-1 Kaorigaoka-cho, Sakai-ku, Sakai-shi, Osaka 590-8515, Japan.

Author contributions: M. H., data collection, data analysis and writing the manuscript; Y. I., Y. K., A. K., Y. K., E. F., C. W. L., M. N., M. F., R. S., data collection and discussion; and M. I., K. O., K. O., T. W., K. M., study concept.

Sponsor's role: None.

Table 1 Factors associated with high self-rated happiness

Variables	OR	95% confidence interval	P-value
Age	1.04	0.98–1.10	0.17
Female	0.79	0.46–1.34	0.38
Spouse alive	0.93	0.54–1.61	0.81
Living alone	0.80	0.45–1.45	0.47
Income >¥100 000/month	2.71	1.20–6.13	0.02
Functional ability			
Independent in activities of daily living	2.08	1.15–3.77	0.02
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence (full marks)	2.04	1.14–3.63	0.02
Self-maintenance (full marks)	1.43	0.75–2.72	0.28
Intellectual activity (full marks)	1.98	1.15–3.41	0.01
Social role (full marks)	1.71	0.99–2.94	0.05
Neurobehavioral function			
Mini-Mental State Examination score (>23)	1.11	0.61–2.05	0.73
Timed Up and Go (<17 s)	2.41	1.17–4.99	0.02
Handgrip strength	1.03	0.99–1.07	0.10
Current medical conditions			
Diabetes mellitus	1.12	0.47–2.70	0.79
Hypertension	1.23	0.71–2.14	0.46
Obesity	0.85	0.47–1.54	0.59
Past medical history			
Stroke	0.96	0.43–2.12	0.91
Bone fracture	1.44	0.77–2.68	0.25
Osteoarthropathy	0.96	0.56–1.64	0.89
Geriatric Depression Scale score (<6)	4.29	2.39–7.73	<0.001
Frequency-of-laughter score (high)	1.88	1.10–3.20	0.02
Quality of life score (good)			
Subjective sense of health	8.72	4.83–15.75	<0.001
Relationship with family	5.24	2.98–9.23	<0.001
Relationship with friends	4.75	2.72–8.30	<0.001
Financial satisfaction	11.53	6.16–21.57	<0.001

OR, odds ratio.

mellitus and obesity. Participants with an average blood pressure of 140/90 mmHg or higher, based on two measurements in a seated position, or who were taking antihypertensive medication were defined as having hypertension. Diabetes mellitus was defined as a fasting blood sugar level of 126 mg/dL or more, or a 2-h blood sugar level of at least 200 mg/dL in an oral glucose tolerance test, as defined by World Health Organization criteria. Participants with a body mass index of 25.0 or higher were categorized as obese.

The 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15) was used to assess depression. Depression was suspected in participants with scores of 6 or higher.⁹ A frequency of laughter score was also obtained (0–9)¹⁰ and treated as a dichotomized variable (based on the median score of 5). Four indicators of quality of life (subjective sense of health, relationship with family, relationship with friends, and financial satisfaction)

were rated on a 100-mm visual analog scale (worst = 0 to best = 100).¹¹ These scores were dichotomized at the median to either “good” or “poor” for each indicator. Socioeconomic characteristics and past medical histories were also examined.

Logistic regression analysis estimated the unadjusted odds ratio of high SRHa. All data were analyzed using the SPSS statistical software package for Windows ver. 15.0.

As shown in Table 1, independence in ADL, full marks on TMIG-IC, better scores on the Timed Up and Go test, lack of depressive symptoms, higher frequency of laughter, better perceived quality of life and higher income were significantly correlated with high SRHa. Age, sex, cognitive function, medical conditions and past medical history were not associated with SRHa.

These findings indicate that functional ability, mood, quality of life and income are important factors for

happiness perceived by community-living older-old adults in Japan. Our data is consistent with a previous report that subjective health measures are better predictors of SRHa than objective ones in older adults.¹² Our findings suggest that maintenance of psychological health and functional ability might be important for happy aging regardless of the presence of chronic medical conditions.

Acknowledgements

We would like to thank all elderly participants and the public health nurses in T town. This study was partly supported by the Grant-in-Aid of the JSPS Global COE Program (E-04): In Search of Sustainable Humano-sphere in Asia and Africa, and the Grant-in-Aid of the Research Institute for Humanity and Nature (3-4 FR): Human Life, Aging, and Disease in High-Altitude Environments: Physio-medical, Ecological and Cultural Adaptation in Highland Civilizations. All authors hereby declare that there are no conflicts of interest.

References

- 1 Blazer DG, Hybels CF. What symptoms of depression predict mortality in community-dwelling elders? *J Am Geriatr Soc* 2004; **52**: 2052-2056.
- 2 Iwasa H, Kawaai C, Gondo Y *et al.* Subjective well-being and all-cause mortality among middle-aged and elderly people living in an urban Japanese community. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2005; **42**: 677-683.
- 3 Layard R. Economics. Measuring subjective well-being. *Science* 2010; **327**: 534-535.
- 4 Kudo H, Izumo Y, Kodama H *et al.* Life satisfaction in older people. *Geriatr Gerontol Int* 2007; **7**: 15-20.
- 5 Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T *et al.* Secular improvement in self-care independence of old people living in community in Kahoku, Japan. *Lancet* 1996; **347**: 60.
- 6 Koyano W, Shibata H, Nakazato K *et al.* Measurement of competence: reliability and validity of the TMIG Index of Competence. *Arch Gerontol Geriatr* 1991; **13**: 103-116.
- 7 Okumiya K, Matsubayashi K, Nakamura T *et al.* The timed "up & go" test is a useful predictor of falls in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc* 1998; **46**: 928-930.
- 8 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189-198.
- 9 Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale(GDS); Recent evidence and development of a shorter version. In: Brink TL, ed. *Clinical Gerontology : A Guide to Assessment and Intervention*. New York: Haworth Press, 1986; 165-173.
- 10 Hirosaki M, Ishimoto Y, Kasahara Y *et al.* Community-dwelling elderly Japanese people with hobbies are healthier than those lacking hobbies. *J Am Geriatr Soc* 2009; **57**: 1132-1133.
- 11 Matsubayashi K, Okumiya K, Osaki Y *et al.* Quality of life of old people living in the community. *Lancet* 1997; **350**: 1521-1522.
- 12 Angner E, Ray MN, Saag KG *et al.* Health and happiness among older adults: a community-based study. *J Health Psychol* 2009; **14**: 503-512.

heterophile antibodies.⁴ All of the atypical symptoms may lead to inappropriate invasive diagnostic procedures such as bone marrow aspiration and hepatic or lymph node biopsies.^{4,8} The case reported herein is highly informative. The nighttime sweating, weight loss, abdominal lymphadenopathy, mesenteric panniculitis, and splenomegaly suggested aggressive lymphoma or leukemia. The initial blood smear interpretation indicated atypical lymphocytes with immature chromatin, suggesting a leukemic phase of aggressive lymphoma. Subsequently, lymphocyte immunophenotyping and a repeat blood smear enabled rectification of the diagnosis. Serological testing for EBV and viral load determination both indicated acute EBV infection.

The second interesting finding in this case is that the lymphoma diagnosis examination revealed CLL-like MBL. Like the monoclonal gammopathy of undetermined significance that precedes multiple myeloma, CLL-like MBL, which is a recently defined entity, precedes virtually all cases of CLL. The incidence of CLL-like MBL increases with age and is approximately 5% after age 60.¹⁰ The diagnostic criteria consist of the presence of a monoclonal B-cell population with specific immunophenotype, an absolute B-cell count of less than 5,000/ μ L, and the absence of other features of lymphoproliferative disorder or autoimmune disease. The risk of progression to CLL requiring treatment is approximately 1% to 2% per year and is associated with a high lymphocyte count and possibly the presence of trisomy 12.¹⁰ The case reported herein requires annual clinical follow-up with blood counts every 6 months.

Jean-Valère Malfuson, MD
Fabien Dutasta, MD
Johanna Konopacki, MD
Thierry de Revel MD, PhD
Hematology Department

Charles Soler, MD
Thierry Samson, MD
Biology Department, HIA Percy, Clamart, France

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of Interest: The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper.

Author Contributions: JVM: Physician in charge of the patient and manuscript preparation. FD: Physician in charge of the patient. JK: Helped write the manuscript. CS and TS: Helped in the diagnosis. TdR: Took part in the last reading of the manuscript.

Sponsor's Role: No sponsor for this study.

REFERENCES

- Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010;362:1993–2000.
- Evans AS. Infectious mononucleosis: Recent developments. *GP* 1969;40:127–134.
- Rosdahl N, Larsen SO, Thamdrup AB. Infectious mononucleosis in Denmark. Epidemiological observations based on positive Paul-Bunnell reactions from 1940–1969. *Scand J Infect Dis* 1973;5:163–170.
- Horwitz CA, Henle W, Henle G et al. Infectious mononucleosis in patients aged 40–72 years: Report of 27 cases, including 3 without heterophil-antibody responses. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:256–262.
- Schmader KE, van der Horst CM, Klotman ME. Epstein-Barr virus and the elderly host. *Rev Infect Dis* 1989;11:64–73.
- Halevy J, Ash S. Infectious mononucleosis in hospitalized patients over forty years of age. *Am J Med Sci* 1988;295:122–124.
- Karachalios G, Charalabopoulos AK, Karachaliou IG et al. Infectious mononucleosis, diffuse pneumonia and acute respiratory failure in an elderly woman. *Int J Clin Pract* 2004;58:90–92.
- Edoute Y, Baruch Y, Lachter J et al. Severe cholestatic jaundice induced by Epstein-Barr virus infection in the elderly. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:821–824.
- Lustberg MB, Aras O, Meisenberg BR. FDG PET/CT findings in acute adult mononucleosis mimicking malignant lymphoma. *Eur J Haematol* 2008;81:154–156.
- Shanafelt TD, Ghia P, Lanasa MC et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): Biology, natural history and clinical management. *Leukemia* 2010;24:512–520.

RESEARCH STUDIES

SUBJECTIVE QUALITY OF LIFE IN OLDER COMMUNITY-DWELLING ADULTS IN THE KINGDOM OF BHUTAN AND JAPAN

To the Editor: Older adults' views of positive affect on aging varies between different cultures.¹ The Fourth King of Bhutan, Jigme Singye Wangchuk, famously declared that "gross national happiness" is more important than gross national product.² According to the Population and Housing Census of Bhutan 2005, 96.7% of the households reported that they are very happy (45.1%) or happy (51.6%), whereas 3.3% reported that they are not very happy.³ Medical examinations were conducted on 186 community-dwelling individuals aged 65 and older living in Khaling in east Bhutan (male:female 89:97, median age 72, 96.4% of eligible people), and asked them about their quality of life (QOL). QOL was assessed using a 100-mm visual analogue scale (lowest QOL on the left end of the scale and highest QOL on the right end) for the following five items: subjective sense of health, relationship with family, relationship with friends, economic satisfaction, and subjective happiness.⁴ The results were compared with those of 1,394 community-dwelling older adults (male:female 578:816, median age 75, 83.6% of eligible people) aged 65 and older living in Tosa town in Japan in 2006.

Figure 1 shows a comparison of scores in subjective QOL between older adults in Khaling and in Tosa. Median subjective QOL scores of older adults in Khaling and Tosa were 47.5 and 52.0 for health, 92.0 and 80.0 for family relationship, 83.0 and 77.0 for friendship, 70.0 and 49.0 for economic satisfaction, and 74.5 and 58.0 for subjective happiness, respectively. In 2009, per capita gross national income was US\$2,020 in Bhutan and US\$38,080 in Japan,⁵ but economic satisfaction was significantly higher in older adults in Khaling than in Tosa. Medians of all subjective QOL scores, including self-rated happiness and excluding subjective health, were significantly higher in older adults in Khaling than in those in Tosa.

Throughout Khaling, where the authors of the current study stayed 6 months, many elderly people prayed. One factor that affects their subjective happiness might be their religious devotion. A bedridden man with aftereffects of

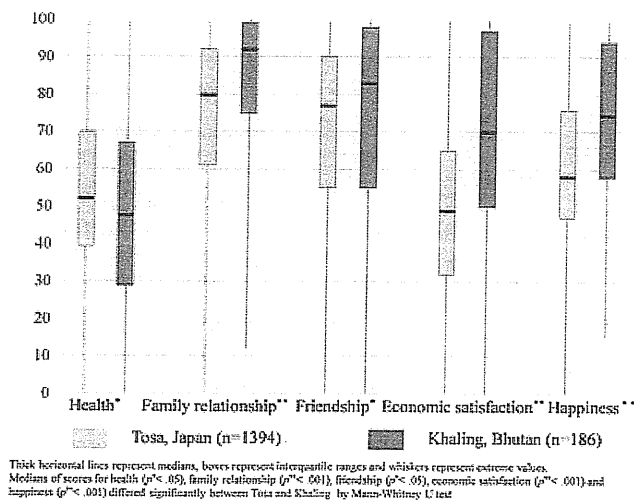


Figure 1. Self-rated quality of life in community-dwelling older adults in Khaling, Bhutan ($n = 186$) and Tosa, Japan ($n = 1,394$).

stroke in Khaling said he felt happy when he prayed to God in his daily life. Some residents in Khaling told us that Tibetan Buddhists pray to God for themselves and their family, friends, and every living thing to go to heaven. According to the multivariate analysis, older people who lived alone had lower self-rated happiness than those who lived with someone else after adjustment for age, sex, ethnicity, and basic activities of daily living (standardized coefficient $\beta = -0.080$, $P = .002$). The percentage of older adults who lived alone was 6.5% in Khaling and 16.9% in Tosa. In Japan, the percentage of older adults living alone has been increasing, and Tosa is on the front line of the trend. Japan is known as the world's top country for longevity, at 86.4 years for women and 79.6 years for men, and faces the accompanying challenges and opportunities.⁶ According to the World Health Report 2003, Japan has the greater healthy longevity, at 77.7 years for women and 72.3 years for men.⁷ Japan should pay more attention not merely to prevention and treatment of diseases and disabilities, but also to promotion of subjective sense of QOL in older adults.

To measure subjective happiness, which depends on a sense of value of individuals and is mingled with cultural overtones and social norms, is not easy, but it has been shown that answers to a simple question about subjective happiness are well correlated with several biological markers.^{8,9} Dr. Marjory Warren, the "mother" of geriatrics, said, "In modern medical practice, suffering tends to be reduced to a mathematical equation. We speak of morbidity and mortality rates, incidence of disease, and survival time. Assessment of disease in these terms gives direction to further study and indicates its urgency. But there is a danger of mistaking a calculated solution for remedy, forgetting that finally we are treating not a disease, but a person."¹⁰ Happiness might vary in each individual, as well as in each society. Further studies focusing on the individual sense of happiness of community-dwelling older adults are needed as well as studies on diseases and disabilities.

Ryota Sakamoto, MD
Kiyohito Okumiya, MD
Masayuki Ishine, MD
Research Institute for Humanity and Nature, Kyoto, Japan

Kesang Lhadon
Singye Lhamo
Sangay Rinchen
Khaling Basic Health Unit, Trashigang, Bhutan

Nawang Dorji, DPH
Ministry of Health, Thimphu, Bhutan

Tshewang Dorji, DPH
Dzongkhag Administration, Trashigang, Bhutan

Michiko Fujisawa, MD
Wildlife Research Center, Kyoto University, Uto, Japan

Kuniaki Otsuka, MD
Department of Internal Medicine, Medical Center East
Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Taizo Wada, MD
Kozo Matsubayashi, MD
Center for Southeast Asian Studies, Kyoto University
Kyoto, Japan

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of Interest: The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper. This research was funded in part by a research project: Human Life, Aging, and Disease in High Altitude Environments: Physiological-medical, ecological and cultural adaptation in "highland civilizations" in Research Institute for the Humanity and Nature and by the Grant-in-Aid of JSPS Global COE Program (E-04): In Search of Sustainable Humanosphere in Asia and Africa.

Author Contributions: RS, KO, KM: Study design, field study, and preparation of letter. KL, SL, SR, ST, TD, ND, MI, TW, KO: Field study and discussion of data.

Sponsor's Role: None.

REFERENCES

1. Matsubayashi K, Ishine M, Wada T et al. Older adults' view of "successful aging": Comparison of older Japanese and Americans. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:184-187.
2. Lily W. Facts about Bhutan: The land of the Thunder Dragon, 2nd Ed. Thimphu: Absolute Bhutan Books, 2010.
3. Office of the Census Commissioner, Royal Government of Bhutan. Results of Population and Housing Census of Bhutan 2005. Thimphu: Office of the Census Commissioner, 2006.
4. Morrison DP. The Crichton Visual Analogue Scale for the assessment of behavior in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 1983;68:408-413.
5. World Bank. World development indicators data base [on-line]. Available at <http://data.worldbank.org/data-catalog/world-development-indicators> Accessed May 13, 2011.
6. Ministry of Health, Labour and Welfare. Abridged Life Tables for Japan 2009. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare, 2010.
7. World Health Organization. The World Health Report 2003: Shaping the Future. Geneva: World Health Organization, 2003.