

平成22年4月26日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18590610
 研究課題名（和文） 超長寿者の病歴および病態に関する研究—沖縄とハワイと全米の比較
 研究課題名（英文） A Comparative Study of Past Medical History among the Oldest Old in Okinawa, Hawaii and U. S. A
 研究代表者 D. クレイグ ウィルコックス (WILLCOX DONALD CRAIG)
 沖縄国際大学・総合文化学部・准教授
 研究者番号：70316214

研究成果の概要：

沖縄県(OCS)とハワイの日系アメリカ人(HHP)の百寿者を対象とし、加齢に伴う疾患の病歴および病態と罹患時の年齢を調査し全米(NECS)の百寿者と比較した。OCSの百寿者は加齢に伴う疾患が比較的少なかった。百寿者の共通点は癌の有病率が低くて、加齢に伴う感覚器の疾患(例えば、白内障)が多くみられること。糖尿病の有病率は、OCSとNECSは非常に低いが、HHPの百寿者には多かった。長寿の遺伝表現型(phenotype)が環境によって異なる可能性をしめしていると考えられる。また、百寿者に共通することは病気を遅らせる(delay)傾向があり、女性は男性より生存者(survivors)が多く、男性は女性より回避者(escapers)が多い、といった性差がみられる。超長寿者の遺伝子表現型は様々でありさらに研究する必要がある。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,200,000	0	1,200,000
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	570,000	3,670,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学、健康科学

キーワード：沖縄、長寿、国際保健、百寿者、病歴

1. 研究開始当初の背景

ある研究によれば、百寿者においては加齢に

伴う疾患の有病率(morbidity)が低く、罹患時期が延期される傾向があると報告されている。こ

これは、James Fries による「有病状態の圧縮」(compression of morbidity)仮説と一致しており、寿命の上限近くまで、加齢による疾患の発症が遅くなり、有病率が圧縮されるということである。一方、一般に死亡率と有病率は、加齢に伴い増加すると予想されている。特に、百寿者(oldest-old)は脆弱(frail)であり、より若い高齢者(younger old)に比べ多くの病気を抱えている(multiple comorbidities)とも考えられている。これは、生物学や病理学における老化の概念と一致しており、有病率の拡大(expansion of morbidity)と推測される。したがって、これと相反する前述の「有病率の圧縮」仮説はこれまで物議をかもしだしてきた。

高齢者の代謝や、内分泌系、免疫系、身体系および認知系の各種機能を取り上げた研究は多いが、病歴および病態と罹患時の年齢(prevalence and timing)について述べたものはほとんどなく、したがって「有病率の圧縮」仮説は、未だ立証されていないといえる。この仮説が証明されれば、なぜ百寿者が加齢による疾患に極限まで罹患しないかという理由が明らかになり、加齢による疾患の要因について解明が進むと考えられる。

さらに、任意抽出(random sample)の百寿者に関する研究は極めて珍しく、主として健康な高齢者をサンプルとした偏った対照群による調査がほとんどである。したがって、百歳以上まで長く生き、かつ、比較的自立した健康な状態であることができるのか、また、それは国籍や文化を超えて通用するのだろうか、まだ明確になっていない。たとえば、デンマークの百寿者研究では、健康な百寿者は存在しないと報告されているのに対し、イタリアとニューイングランドの百寿者研究では百寿者はサクセスフルエイジングのモデルとされている。このような差異が認められるのは、実際に彼らの病歴に差があるためなのか、あるいは、定義や疾病の分類

や調査方法の技術的なものか。今回は、長寿研究実績のある Okinawa Centenarian Study (以下、OCS) と Honolulu Heart Program (以下、HHP) が、その状況を明らかにするために調査し、ニューイングランド百寿者研究(以下、NECS)と比較研究をする。

2. 研究の目的

NECS の全米調査において、百寿者の病歴および病態と罹患時の年齢に関する 3 つの分類(morbidity profiles) :Survivors (生存者)、Delayers (遅延者)、Escapers (回避者)を元に、百寿者の異なった集団において調査をし、3箇所(沖縄、ハワイ、全米)で比較する。

3. 研究の方法

1) 沖縄県とハワイの日系アメリカ人の百寿者(95歳以上とする)を対象とし、加齢に伴う疾患の病歴および病態と罹患時の年齢を調査し NECS と比較する。原則として任意抽出(random sample)にする。

2) NECS と同様の面接方法にて、百寿者の病歴および罹患時の年齢の調査をする。HHP と OCS はさらに医者による健康診断を加え、OCS は心電図検査も行う。原則として同様の調査方法と疾病の定義と分類を用いる。

3) 結果を文化間で比較可能にするため、NECS 分類方式による 3 つの分類(*)を用いる。

4) 疾病の分類は、第 8 回修正国際分類(ICD-8)方式を用いる。

5) Probability of Trends と χ^2 検定 (Chi-square test) で分析する。

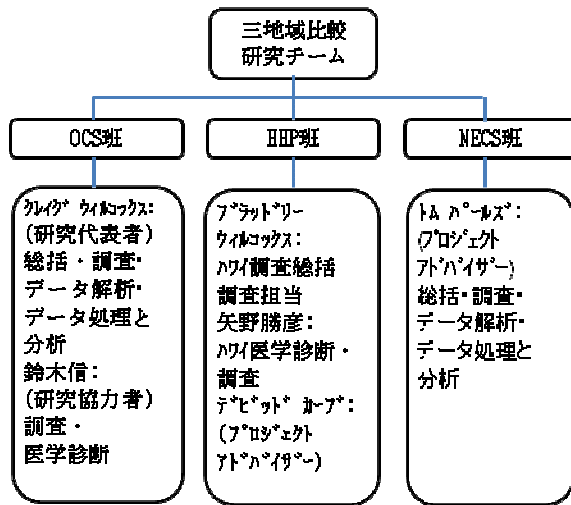
* 3 つの疾病分類・加齢に伴う疾患について
Survivors (生存者) : 80 歳以前に罹患しながら生き延びた者。

Delayers (遅延者) : 100 歳までに加齢に伴う疾患に罹患している者。

Escapers (回避者) : 100 歳までに加齢に伴う疾

患の罹患歴がない者。

図 1. 研究組織



4. 研究成果

表 1. 人口構成

	百寿者		
	HHP	OCS	
	男性	男性	女性
平均年齢	96.6±2.1	101.6±1.2	101.3±2.2
年齢範囲	95-106	99-105	99-110
合計(n)	88	64	120
喫煙率 (%)			
喫煙なし	57	40	75
軽度	28	40	22
重度	15	20	3
飲酒率 (%)			
飲酒なし	43	41	84
軽度	44	41	8
重度	13	18	8

表 1 は、HHP と OCS の調査対象者における人口統計学的特徴を示している。HHP の参加者は男性 88 名で、検査当時で 95 歳以上になっている。平均年齢は約 97 歳であった。OCS の参加者の平均年齢は約 101 歳、うち男性 64 名、女性 120 名である。生活習慣における性差は明らかで、沖縄女性調査対象の 97% で、全く喫煙歴なしや軽度、あるいは、92% で全く飲酒

歴なしや軽度が示された。男性対象者も同様に、80% が喫煙を控えているか軽度で、生活習慣が健康的であることが分かった。OCS の男性対象者は、HHP の男性対象者と比べ、アルコール消費量はほぼ同じであるが、喫煙率が高くなる傾向がある。重度の飲酒者および喫煙者は少数であった。NECS においても同様の結果が報告されており、男性 86% と女性 93% は、禁煙しているか飲酒が軽度であり、全体の 88% はアルコール消費が少ない(全く/ほとんどあるいは週に 1 回以下)。この結果から、長生きするためには、健康な生活習慣が重要であることを示している。

表 2 (p.9 を参照) は、加齢に伴う疾患について調査対象者の病歴を示している。HHP と OCS の調査対象者全体に共通してみられる疾患は、心疾患、白内障、認知症である。

OCS 調査対象者では、心疾患の割合が高い傾向がみられる。これは、「その他」の心疾患(ほとんどが、伝導性およびその他のブロックである)と不整脈であり、高齢者において非常によくみられる疾患である(60 歳以上高齢者の 70 ~80% に軽度の不整脈が報告されている)。

したがって、OCS 調査対象者において高い割合で心疾患がみられるのは、心疾患率が実際に高いというよりも、OCS 研究グループにおいて ECG テストが実施され (HHP では実施されていない)、高齢者の間で一般的にみられる電気伝導性ブロックと不整脈を取り上げていることを示している。OCS 調査対象者のほうが年齢が高いにもかかわらず、HHP に比べ OCS 調査対象者の男女ともに、虚血性心疾患の有病率がほぼ同じであることから、この解釈が支持される。その他の循環器系疾患、たとえば高血圧なども、HHP および OCS のコホートにおいて共通してみられる。しかし、HHP コホートでは、OCS 調査対象者に比べて高血圧

の割合は高めである。この結果から、HHPにおいて実際に高血圧の割合が高いことと、OCS調査対象者において高血圧が過少申告されていることが重なっているのではないかと思われる。

認知症の割合は、両方のグループ(HHPとOCS)で過少申告される傾向がある。OCSでは医師の診断を受けた認知症のケースだけが報告されており、高齢者の認知障害は沖縄では、時々過少に診断される(物忘れは、自然な加齢に伴うものとして見過ごされる場合がある)。HHPにおいても、検査による severe 認知症のケースだけが報告されている。沖縄県の対象者における正確な認知症の割合は恐らく 60%以上であり、女性のほうが高くなる傾向にあると考えられている。OCSの対象者における認知症の割合も、男性に比べて女性が3倍となっている。NECSの対象者では、認知障害の割合が79%である

表3. 生存者、遅延者、回避者

	HHP	OCS	
	男性(%)	男性(%)	女性(%)
疾患			
生存者	34	4	15
遅延者	66	85	74
回避者	0	12	12
心疾患、脳血管疾患、癌(皮膚以外)			
生存者	9	0	1
遅延者	91	90	93
回避者	0	10	6

* χ^2 検定 ($p < 0.0001$)

(Blessed Roth Memory Concentration Testの結果による)。

その他の加齢に伴う疾患の多くは、調査対象者においてあまり見受けられなかった。特に、癌は、わずかであった。癌は中・高齢者の死亡原因の第一位であるが、OCSのデータがHHPと比べてやや過少申告されているとして

も、日本の百寿者においては死因の第5位にまで下がる。全体として癌の割合が少なくなっていることから、癌のピークが80歳代であること、百寿者には癌とその転移に対する抵抗能力があると考えられる。

糖尿病が最も少ないのはOCSである。この結果から、OCSの対象者は、低脂肪率、生活形態が活動的(ほとんどが農業従事者であった)で代謝効率(metabolic efficiency)が上昇し、インシュリンの働きが保存(preserved)されることが予想される。沖縄の百寿者と他の百寿者は、メタボリックシンドロームに対して抵抗(resistant)がある遺伝表現型(phenotype)を保持しているとも考えられる。しかし、儉約遺伝子(thrifty genes)を持つHHPの対象者が、糖尿病になりやすい欧米的な環境(肥満など)で生活しているために有病率が高くなったと解釈できる。

NECSの結果をOCSとHHPの結果と比較すると、白内障(全体の82%)、心疾患(男性の42%、女性の40%)、および高血圧(男性の19%、女性の35%)が共通して多く見受けられた。しかし、NECSでは、骨粗しょう症が高く見られた(男性の29%、女性の56%)。後者の結果から、OCSとHHPの調査対象者において骨粗しょう症の割合が低いことは、NECSがいくつかの骨折(hip, wrist, spinal)を包括して骨粗しょう症と分類したのに対し、OCSとHHPは骨折と骨粗しょう症を分けて分類し、骨折に関してはそれぞれ別の分類によって報告したためであると考えられる。

表3は、加齢に伴う罹患時年齢について調べるため、NECSで開発された分類方式を用いたところ(不整脈については、ECGによる診断ができれば高齢者のほとんどにみられることから分析から省いた)、ほとんどの調査対象者で、加齢に伴う罹患時年齢が遅延(delay)あるいは回避(escape)されていることが分かった。HHP

では対象者の66%、OCSでは男性の97%、女性の86%が遅延者 (delayers) または回避者 (escapers) のいずれかの型に分類された (大多数が遅延者 (delayers) であった)。しかし、HHPでは15%、OCSの女性の15%、男性の4%と、比較的少数の生存者 (survivors) がみられた。加齢に伴う疾患で3大死因 (癌、心疾患、脳血管疾患) となるものでは、HHP対象者の91%、OCSで男性の100%、女性の99%が、これらの疾患の罹患を遅らせているまたは回避していることが分かった。

これらの結果は、対象者の大多数が加齢に伴う疾患を遅延または回避しているとした NECS における報告と共通している (女性に多い甲状腺機能亢進症と骨粗しょう症を除いた場合、男性の82%、女性の68%になる)。対象者の大多数が、加齢に伴う疾患について遅延者 (delayers) であることも示された (男性の44%、女性の42%がこの型に分類された)。心疾患、癌、脳血管疾患に限定して調査した場合に NECS では、男性の87%、女性の83%がこれらの疾患を遅延または回避しているという結果がみられ、HHPおよびOCSと共通していた。

病歴分類における性差が、OCSとNECSの調査対象者においても明らかであった。加齢に伴う疾患について、男女ともに遅延者 (delayers) が多いが、生存者 (survivors) だけを分析すると男性よりも女性が多い。

OCSでの回避者 (escapers) に関して、3大疾患だけに注目すると男性の方がより多く、NECSの結果において、男性の方が女性の2倍程度、回避者 (escapers) が多い。

最後に、この比較研究から得た結論として、百寿者の多くは遅延者 (delayers) であり、加齢に伴う疾患のタイミングが遅いことが長寿に繋がっていることが分かった。また、百寿者の大多数が女性である (沖縄では90%が女性) が、加齢に伴う疾患を持つ割合が高く、生存者

(survivors) は男性より多い。一方、男性の百寿者は少ないが、回避者 (escapers) の割合が女性より多い。

これらの結果から、長生きするには複数の道筋があり、どのような道筋をたどるかにについて性別によって差異があると考えられる。

まとめ

- 1) OCSの対象者は平均年齢が高いがHHPに比べて加齢に伴う疾患の有病率が少なかった。
- 2) OCS、HHP、NECSの対象者は、心疾患、高血圧、認知症 (とくにNECS) が多くて、癌の有病率が低かった。
- 3) OCS、HHP、NECSの対象者は、白内障に代表されるように、加齢に伴う感覚器の疾患が多くみられた。
- 4) NECSは骨粗しょう症と筋骨格系および結合組織の疾患が多くみられるが、OCSとHHPは調査方法の違いで明確な結果が得られなかった。
- 5) 糖尿病の有病率は、OCSとNECSは非常に低い。HHPの対象者が、糖尿病になりやすい環境で生活している為に高い有病率となったと考えられる。
- 6) OCS、HHP、NECSの対象者は、男女ともに遅延者 (delayers) が多い。女性は男性より生存者 (survivors) が多く、男性は女性より回避者 (escapers) が多い、といった性差がみられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- ① Willcox DC, Willcox BJ, He Q, Wang N-C, Suzuki M: They really are that old: A validation study of centenarian prevalence in Okinawa. Journal of Gerontology: Biological and Medical Sciences 63 (4),

338-349, 2008, 査読有.

②Willcox DC, Willcox BJ, Wang N-C, Rosenbaum M, Suzuki M: Life at the extreme limit: Phenotypic characteristics of supercentenarians in Okinawa. *Journal of Gerontology: Biological and Medical Sciences* 63(11), 1201-1208, 2008, 査読有.

③Willcox BJ, Willcox DC, Ferrucci L: Secrets of healthy aging and longevity from exceptional survivors around the globe: Lessons from octogenarians to supercentenarians. *Journal of Gerontology: Biological and Medical Sciences* 63(11), 1181-1185, 2008, 査読有.

④Willcox DC: Why do women live longer than men? A demographic analysis of male-female mortality differences in Okinawa and Japan. *OIU Journal of Scientific Research*, 11(1), 1-16, 2007, 査読有.

⑤Willcox DC: The biodemography of exceptional survivorship and the emergence of supercentenarians in Okinawa. *OIU Journal of Social Welfare and Psychology*, 6(1), 1-20, 2007, 査読有.

⑥Willcox DC, Willcox BJ, Shimajiri S, Kurechi S, Suzuki M: Aging gracefully: A retrospective analysis of functional status in Okinawan centenarians. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 15(3), 252-256, 2007, 査読有.

⑦Suzuki M, Willcox DC, Willcox BJ: The historical context of Okinawan longevity: Influence of U.S and Japan. *Okinawa Journal of American Studies* 4, 46-61, 2007, 査読有.

⑧Willcox DC, Willcox B, Hsueh W, Suzuki M: Genetic determinants of exceptional human longevity: Insights from the Okinawa Centenarian Study. *Aging* 28(4), 313-332,

2006, 査読有.

⑨Willcox BJ, He Q, Chen R, Yano K, Masaki KH, Grove JS, Donlon TA, Willcox DC, Curb JD: Midlife risk factors and healthy survival in men. *Journal of the American Medical Association* 296(19), 2343-2350, 2006, 査読有.

[学会発表] (計 14 件)

①Willcox DC, Willcox BJ, Wang N-C, He Q, Rosenbaum M, Suzuki M: What do we know about exceptional longevity in Okinawa: Four decades of research on centenarians and super-centenarians. 7th International Workshop on Supercentenarians, Montreal, 2008年9月.

②Willcox DC, Willcox BJ, Suzuki M: What's new with the world's longest lived people? A history and update from the Okinawa Centenarian Study. 20th Anniversary Celebration symposium of the Georgia Centenarian Study, Atlanta, 2008年8月

③Willcox DC: Health secrets of the *Uchinanchuu*: The world's longest lived people. World Uchinanchuu Centennial of Immigration to Brazil and Argentina Conference. WUB and 県人会 of Brazil and Argentina. 2008年7月.

④Willcox DC, Willcox BJ, Suzuki M: Secrets of healthy aging from the Okinawans, the world's longest lived people. 1st International Congress of Science in Nutrition, Rome, 2008年3月.

⑤Schell J, Allman R, Sawyer-Baker P, Willcox B, Dodner E, Willcox DC. Life space mobility among rural Okinawan older adults. *Gerontological Society of America*, San Francisco, 2007年10月.

⑥Willcox BJ, Willcox DC, Curb J: The genetic

epidemiology of human longevity: Healthy aging around the globe. Gerontological Society of America, San Francisco, 2007年10月.

⑦Willcox DC, Willcox BJ, Hsueh W-C, He Q, Curb JD, Suzuki M: The genetics of longevity in Okinawa and Hawaii. Gerontological Society of America, San Francisco, 2007年10月.

⑧Willcox BJ, Willcox DC, He Q, Chen R, Yano K, et al: Biological insights for healthy aging. Gerontological Society of America, San Francisco, 2007年10月.

⑨Willcox DC, Willcox BJ, Hsueh W-C, He Q, Curb JD, Suzuki M: Gene variants and healthy aging in Okinawa and Hawaii. Gerontological Society of America, San Francisco, 2007年10月.

⑩Hsueh W-C, He Q, Willcox DC, Suzuki M, Curb JW, et al: Comparisons of genome diversity between the Okinawan and four Hap-Map populations. American Society of Human Genetics, San Diego, 2007年10月.

⑪Schell J, Sawyer P, Willcox BJ, Willcox DC, Bodner EV, Allman RM: Multi-ethnic comparisons of life-space mobility II. American Geriatrics Society, Seattle, 2007年5月.

⑫Willcox BJ, Willcox DC, Gondo Y, Yashin A, Hsueh W, Curb JD: The genetic epidemiology of healthy aging: disentangling the effects of genes, ethnicity and environment. Gerontological Society of America, San Francisco, 2006年11月.

⑬Willcox DC, Willcox BJ, Curb J, Suzuki M, Hsueh W, He Q: Longevity and gene-environment interactions in Okinawa: A bio-cultural perspective. Gerontological

Society of America, San Francisco, 2006年11月.

⑭Schell J, Sawyer P, Willcox BJ, Willcox DC, Bodner EV, Allman RM: Multi-ethnic Comparisons of Life-space Mobility I. American Geriatrics Society, Chicago, 2006年5月.

[図書] (計 2件)

①Willcox BJ, Willcox DC, Suzuki M: Okinawa L' Isola Dei Centenari. Sperling & Kupfer, 1-480, 2008年.

②Willcox BJ, Willcox DC, Suzuki M: "Exceptional Human Longevity" In: Karasek, M. (Ed.). Aging and Age-Related Diseases: The Basics. New York: Nova Science Publishers Inc., 459-509, 2006年.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○ 取得状況 (計0件)

[その他] (計2件)

(テレビ, 新聞報道)

①BBC (Horizon): "How To Live To 101 Without Trying." Great Britain and Internationally Syndicated, 2008年2月.

②CNN (International News): Secrets of Living Longer." 2008年11月.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

ドナルド・クレイグ・ウィルコックス
沖縄国際大学・総合文化学部・准教授
研究者番号:70316214

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

①鈴木 信

琉球大学・医学部・名誉教授

②ブラッドリー・ウィルコックス

Pacific Health Research Institute(*),

研究員

③矢野勝彦

Pacific Health Research Institute(*),

研究員

④デビット・カーブ

Pacific Health Research Institute(*),

研究所長

(*)Pacific Health Research Institute

700 Bishop Street Suite 900, Honolulu, HAWAII,

96813

⑤トム・パールズ

ボストン大学・医学部准教授・NECS ディレクタ

表 2. 生涯有病率と診断時年齢

疾患	HHP 男性 (n=88)				OCS 男性 (n=64)				OCS 女性 (n=120)				※PFT (P)
	診断時年齢				診断時年齢				診断時年齢				
	有病率 (%)	範囲(歳)	平均値 (歳)	中央値 (歳)	有病率 (%)	範囲(歳)	平均値 (歳)	中央値 (歳)	有病率 (%)	範囲 (歳)	平均値 (歳)	中央値 (歳)	
全心疾患	28.7	56-96	84.6	90.0	64.1	97-104	99.6	99.0	41.7	84-105	98.8	100.0	0.00001
虚血性心疾患(CHD)	11.5	77-95	88.0	89.0	10.9	97-100	98.9	99.0	9.2	84-100	94.3	95.0	0.36470
鬱血性心不全(CHF)	2.3	95-95	95.0	95.0	12.5	99-101	99.5	99.0	7.5	97-101	98.8	99.0	0.06561
その他心疾患(OTHER)	9.2	56-96	76.8	76.5	53.1	99-104	99.8	100.0	29.2	99-105	100.3	100.0	0.00092
不整脈(arrhythmias)	11.5	61-99	87.9	92.5	70.3	91-103	99.7	100.0	34.2	92-107	99.9	100.0	0.00012
脳血管疾患	8.0	84-99	92.9	94.0	6.3	96-102	98.0	97.0	14.2	70-101	91.8	93.0	0.03170
癌	21.8	54-95	79.1	85.0	1.6	97-97	97.0	97.0	2.5	86-100	90.7	86.0	0.00001
皮膚癌	1.1	78-78	78.0	78.0	0.0	-			0.8	90-90	90.0	90.0	0.72063
高血圧	83.9	18-97	83.4	86.0	21.9	90-103	98.6	99.5	30.0	50-103	86.8	90.5	0.28265
糖尿病	30.7	50-95	72.5	72.5	0.0	-			1.7	80-85	82.5	82.5	0.92313
骨粗しょう症	5.7	90-97	93.8	95.0	0.0	-			4.2	88-97	92.2	90.0	0.75959
甲状腺機能亢進症	8.0	38-103	83.3	92.0	1.6	90-90	90.0	90.0	0.0	-			0.00072
白内障	54.0	56-100	85.1	86.0	9.4	58-99	88.3	93.0	34.2	60-101	86.4	88.0	0.03342
慢性閉塞性肺疾患	1.1	70-70	70.0	70.0	1.6	60-60	60.0	60.0	0.0	-			0.34226
股関節骨折(hip fracture)	3.4	90-97	93.3	93.0	0.0	-			2.5	94-100	96.3	95.0	0.64809
パーキンソン病	4.6	74-95	87.0	89.5	0.0	-			0.0	-			0.04695
認知症	24.1	84-98	91.8	91.0	7.8	94-101	98.2	100.0	23.3	75-103	95.4	96.0	0.26838

※PFT (P)=PROBABILITY FOR TRENDS TEST