

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 10 月 12 日現在

機関番号：38001
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21590724
 研究課題名（和文） 超長寿者に関する日常生活動作と既往歴の関連性について
 —ハワイ・全米・沖縄の比較—
 研究課題名（英文） A comparative study of the relationship between morbidity and disability among exceptional survivors in Okinawa, Hawaii and mainland USA
 研究代表者 D. クレイグ ウィルコックス (WILLCOX DONALD CRAIG)
 研究者番号：70316214
 沖縄国際大学・総合文化学部・教授

研究成果の概要（和文）：本研究は百寿者（centenarians）において日常生活動作と加齢に伴う疾患がどのように関連しているかを探った。3つの地域研究：沖縄：沖縄百寿者研究（OCS）、ホノルル心臓プログラム（HHP）、米国本土：ニューイングランド百寿者研究（NECS）を比較した。以下の成果を得た。1）百寿者全体の約3分の1が生存者（85歳以前に加齢に伴う疾患に罹患した百寿者）に分類された。ハワイコホートでは男性で若年発症の糖尿病と高血圧の罹患率が高くそれが生存者に分類される主な要因であった。2）ADLの低下は歩行と聴力がいずれの群でも共通して高度であり、食事摂取がもっとも保たれた項目であった。3）性差に関しては、母数は少ないながらも超高齢者の群では男性の方がADLを保っていた。4）加齢に伴う疾患に関しては認知症、脳血管疾患、白内障の順にADL低下に関与していた。

研究成果の概要（英文）：This project compared the relationship between morbidity and disability among centenarians in three areas: Okinawa (OCS), Hawaii (HHP) and mainland USA (NECS). Findings indicated: 1) about 1/3 of centenarians were classified as “survivors” (age of disease onset before age of 85 years) with higher numbers found in the HHP cohort, mainly due to relatively early onset of diabetes and hypertension in HHP men. 2) The greatest ADL difficulties among participants were found in “walking” and “hearing”, however most remained independent in “self-feeding”. 3) Men had fewer ADL difficulties than women. 4) Dementia, cerebrovascular disease and cataracts showed the strongest relationship with ADL difficulties.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 2010年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 2011年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 総計 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

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、百寿者、日常生活動作、既往歴

1. 研究開始当初の背景

85歳以上の集団、いわゆる「超高齢者」は先進国で急増している人口層であり、現在老年学研究で注目されている。この急速に増加する集団の健康状態の低下は社会的、経済的な負担の増加をもたらすのではないかと考えられている。超高齢者の中で特に「百寿者」の内訳が急速に増加している。一般的には、加齢に伴う疾患と高度の障害を持ちながら長生きすることにどれほどの価値があるのかという疑いを持つ。この論は主に2つの立場の間で議論される。1つ目の主張としては、超高齢まで生きるとは複数の疾病を持つことと、高度の障害を持つことと同義であり、「健康な」百寿者など存在しないという論である。2つ目の主張としてはより楽観的な「有病状態の圧縮」(compression of morbidity) 仮説に基づく主張で、寿命の上限近くまで生存すればするほど、加齢に伴う疾患の発症が遅くなり、有病率が圧縮されるというものである。この疾患発症の遅延は寿命の延長につながり、個人は長生きするだけでなく寿命まで短い罹病期間を過ごすことができる。

先行研究ではより理想的な健康習慣の者ほど長寿であり、罹病期間を短く過ごすことが示されている。注意すべき点はあるにしても、我々の百寿者における罹病疾患を解析した最新の研究はこの結論を支持する結果を得ている。そこで、報告者は罹病率と死亡率は関連するため、加齢に伴う疾患を遅延(delay)もしくは回避(escape)することが長寿の秘訣であると仮説をたて研究を計画した。しかし、OCS, HHP, NECS コホートにおける百寿者の有病率と疾患の発症年齢を検討した結果は、百寿者の多くは15年以上疾病を患っていたことが示された。

この重要な結果は、仮説を見直すきっかけとなった。別な言い方をすれば、多くの百寿者は加齢に伴い様々な疾患に罹患しているにも関わらず100歳まで生き残り生存者(survivor)と分類され、遅延もしくは回避していたのは疾患そのものではなく「身体機能障害(disability)」の方であった。それゆえ、我々は研究結果をふまえて次のように仮説を立てた。

1)疾患と身体機能低下の両者を低下させることが百寿者に至る重要な要因である。2)一部の百寿者にとっては、必ずしも疾患を避けることが長寿に必須ではなく、身体機能障害を避けることが重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は百寿者 centenarians)において以下の3点を調査することである。

- 1)長寿と身体機能障害および疾患の関連を探ること。
- 2)重要な加齢に伴う疾患を15年以上罹患していた生存者(survivor)における身体機能障害の特徴を調査すること。
- 3)3つの地域：沖縄(OCS)、ハワイ(HHP)、米国本土(NECS)において、同一の定義と調査手法を用い加齢に伴って生じる身体機能障害を比較すること。

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を対象とし、加齢に伴う疾患と罹患時の年齢およびADLを調査して、比較する。
- 2)原則として同様の調査方法と概念の定義と分類を用い、百寿者97歳以上とする。
- 3)結果を研究間で比較可能にするため、NECSが開発した分類方式による「3つの分類」を用いる。分類方法は下記とする。

Survivors (生存者) : 85歳以前に加齢に伴う

疾患に罹患した百寿者。

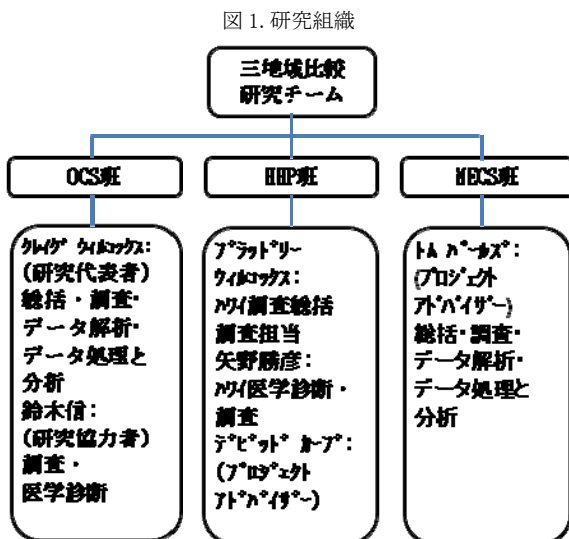
Delayers (遅延者) : 85 歳から 100 歳までに加齢に伴う疾患に罹患した百寿者。

Escapers (回避者) : 100 歳までに加齢に伴う疾患の罹患歴がない百寿者。

4)年齢に伴う疾患は、冠動脈疾患、脳血管疾患、悪性疾患、高血圧、糖尿病、甲状腺疾患、白内障、慢性閉塞性肺疾患、パーキンソン病、認知症を比較する。

5)ADL の比較項目については、Inoue Index において使用されている、歩行、食事、衣類の着脱、入浴、トイレ使用、聴覚、視覚の項目を比較する。

6)Probability of Trends と Student's t-test で統計分析する。



4. 研究成果

①人口構成と特徴

表 1 に、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 の参加者は男性のみで 122 名、平均年齢は 98.8 歳であった。OCS の参加者は合計 290 名、その内訳は男性 78 名、女性 212 名であり、その平均年齢はそれぞれ 99.9 歳と 100.7 歳であった。生活習慣における性差は明らかであった。沖縄での調査対象女性の約 75%が喫煙

歴は無く、約 90%が飲酒歴なしであった。対して、調査対象の男性では約 50%が喫煙歴なし、約 40%が飲酒歴なしであり、女性の方健康的な生活習慣であることが分かった。OCS と HHP の男性対象者を比較すると、喫煙歴と飲酒歴はほぼ同じであり高いとはいえなかった。NECS においても同様の結果が報告されており、男性 8 割以上と女性 9 割以上は、喫煙経験がないか飲酒や喫煙が軽度であり、全体の 9 割はアルコール消費が少なかった(全く/ほとんどあるいは週に 1 回以下)。これらの結果は、長寿のためには、健康な生活習慣が重要であることを示している。

表 1. 人口構成

| | 百寿者 | | |
|---------|--------------|----------------|-----------------|
| | HHP | OCS | |
| | 男性 | 男性 | 女性 |
| 平均年齢 | 98.8 ±1.2 | 99.92 ±1.02 | 100.74 ±1.65 |
| 年齢範囲 | 97-108 | 99-107 | 99-110 |
| 合計(n) | 122 | 78 | 212 |
| 喫煙経験(%) | 55.4 | 52.4 | 25.9 |
| 飲酒経験(%) | 58.7 | 54.8 | 10.6 |

表 2 は、HHP での男性対象と OCS での男性および女性調査対象者において ADL 低下項目を示している。

表 2. 特定の ADL 低下を報告した対象者のパーセント (%) 表示

| ADL 項目 | HHP | OCS | |
|--------|-----|-----|----|
| | 男性 | 男性 | 女性 |
| 歩行 | 38 | 76 | 88 |
| 食事 | 9 | 26 | 48 |
| 衣類の着脱 | 17 | 59 | 77 |
| 入浴 | 20 | 65 | 84 |
| トイレ使用 | 14 | 36 | 66 |
| 聴覚 | 66 | 72 | 85 |
| 視覚 | 23 | 58 | 66 |

最も多いのは聴覚低下であり、続いて僅差で歩行、衣類の着脱、視覚および排泄行動の障害が見られた。食事の自己摂取が百寿者において最も温存された ADL 項目であった。

表 3 は、全調査対象者における特定の加齢に伴う疾患の有無と Total ADL Difficulty (TADLD) score との関連を示している。結果は集団間で修正されている。歩行、食事自己摂取、衣類の着脱、入浴、トイレ使用、聴覚および視覚の 7 つの ADL 項目で評価した。より高い TADLD スコア (最大 7 点) は高度の ADL 低下を示す。統計学的有意差は Student's t-test を用いて評価した。TADLD スコアと最も相関した罹病疾患は認知症、脳血管疾患の順であった。他の罹病疾患は TADLD スコアとの相関関係においては統計学的有意差を示さなかった。

数値は示していないが、事後(Post-hoc)解析においては HHP コホートと OCS 女性コホートでは白内障と TADLD スコアとの有意な相関があった。

表 3. 罹病率の ADL への影響 (n=342; 群間相違の調整済み)

| | 罹病疾患 | | p 値 |
|----------|------|------|---------|
| | なし | あり | |
| 冠動脈疾患 | 3.68 | 3.90 | 0.5509 |
| 脳血管疾患 | 3.62 | 4.61 | 0.0095 |
| 悪性疾患 | 3.72 | 3.47 | 0.5624 |
| 高血圧 | 3.81 | 3.56 | 0.3586 |
| 糖尿病 | 3.67 | 3.99 | 0.3953 |
| 甲状腺疾患 | 3.73 | 2.95 | 0.2570 |
| 白内障 | 3.78 | 3.56 | 0.3793 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 3.70 | 4.61 | 0.3880 |
| パーキンソン病 | 3.69 | 4.75 | 0.3234 |
| 認知症 | 2.51 | 4.68 | <0.0001 |

※ 数値が高いほど百寿者の生活に困難さを示す。

②考察

全調査対象(HHP 男性, OCS および NECS の男性と女性)の約 3 分の 1 は生存者に分類された。しかし、対象群間で比較すると HHP コホートの男性がより多く生存者として分類された。この理由としてはおそらく OCS と NECS コホートの男性と女性は遺伝的に選択された集団であったことによるものと思われる。OCS と HHP コホートの男性と女性は共に日本人であり、主に西欧人の NECS コホートとは異なるが、比較的若年である 40 歳から 80 歳の間 (平均 63 歳) に糖尿病(34%)、18 歳から 97 歳 (平均 79.5 歳) に高血圧(87%)と診断された率が高かったのは HHP コホートの男性対象者のみであった。この罹患の特徴から HHP コホートの男性は生存者と分類された者が多かった。おそらくは HHP コホートの男性は糖尿病リスクが高い儉約的な遺伝子(thrifty genotype)を持った上で欧米的食生活と生活習慣に暴露されたことが原因と思われる。しかし、高糖尿病と高血圧の既往があったにもかかわらず、HHP の男性においては、ADL に対する悪い影響は確認できなかった。HHP の男性は OCS の男性および女性よりも機能状態が良かったのである。ただし、HHP の参加者の年齢の低さが要因となった可能性もある。また、HHP コホートの男性が糖尿病と高血圧の診断率が高かった理由として他の研究より長期の調査期間と頻回の健康診断が関与していたかもしれない。同一の定義と調査手法を用いる努力はしたものの、既にデータ収集が終了している異なる集団間でのデータ比較は困難でありバイアスが混入している可能性が本研究の弱みである。

この研究の強みとしては、具体的な ADL 項目と同時に感覚低下の調査を行なったことにより百寿者で身体機能障害が高頻度で

生じていることを発見できたことである。歩行が最も困難な ADL 項目であると報告された。聴覚低下が最も多く報告された感覚機能低下であった。続いて、衣類の着脱と視覚低下およびトイレ使用の順に ADL の低下が顕著である項目であった。食事の自己摂取の障害を持つ者の割合が最も低かった。

本研究では性差も確認できた。HHP と OCS のコホートでは男性の方が OCS のコホートの女性よりも高い ADL を保っていた。男性の平均年齢の低さが関与していた可能性があると思われるが、同様の傾向（性差）は他の百寿者を対象にした研究でも示されている。これらの結果からは、年齢分布による傾向のクロスオーバーが予想される。比較的若年の高齢者のうちは女性の方が ADL を保っていたとしても、超高齢の領域に入ると逆に男性の方が（母数は少ないにしても）高い ADL を示している。概して女性が男性よりも、健康的な生活習慣を実行していたにも関わらず、このような傾向が見られる背景として、男性は優れた健康状態および機能的自立を保っていないと、超高齢まで生存することができないという自然選択が顕著に表れるのかもしれない。一方で女性は慢性疾患を有していたとしても、なんとか適応して長寿を保てるのかもしれない。

本研究での最も重要な知見は、特定の疾患と感覚障害が特に超高齢者での身体機能障害を予想するリスク因子となることである。その例として、認知症が最も重要なリスク因子であり、続いて脳血管疾患と白内障が大きな影響を示していた。脳血管疾患および関連する脳血管性認知症も、白内障も早期に発見すれば予防および治療可能な疾患であり、超高齢での身体機能障害のリスクを減らす可能性を秘めている。そして下肢の筋力と平衡感覚を改善することは歩行能力を維持する

のに必要である。OCS コホートを含めた過去の研究は、ADL 低下の順序を表すヒエラルキーを提示してきた。それによると、最初に見られる歩行能力の低下が底辺をなし、最後に食事の自己摂取能力が頂点となっている。さらに重要な点として認知機能障害の先行症状もしくは危険信号として歩行障害がしばしば見られる。

結論としては、認知症、脳血管疾患、聴覚および視覚障害の発症を遅延もしくは回避することにより、身体機能障害の少ない超高齢時代を迎える可能性が高くなることが本研究から示唆される。これらの疾患や機能障害を排除できれば、罹患率の圧縮だけでなく、超高齢者におけるより良い QOL と入院／施設入所率の低下につながると思われる。

今後の研究としては、以下の3点が課題に挙げられる。1) 評価対象とする項目を買い物、公共交通機関の利用、家事、金銭管理などの手段的日常生活動作(IADL)とアップアンドゴーテスト(椅子から起立して3m先の目印を回って椅子に再び着席するまでに要する秒数を計測するテスト)などの客観的身体活動指標に拡大すること。2) ADL 低下の順列を表すヒエラルキーの性差を調査すること。3) 「有病状態の圧縮」(compression of morbidity) 仮説に関する研究文献でしばし同義語として扱われる罹患疾患と機能障害という2つのコンセプトを分けて検討すること。

終わりに、超高齢者が機能を失っていく詳細な過程を明らかにすることは、機能レベルに応じた補助具の提供条件や加齢に伴う障害、その進行の抑制や緩和するための最適な方法を明らかにすることへの貢献が可能となるだろう。増加する oldest-old 集団の ADL や IADL の低下を予防することは超高齢社会における重要な課題の一つである。

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)

①Willcox DC: Risky business, life expectancy and the gender gap in Okinawa: Why women are on top and men in middle. 沖縄女性研究者の会(6)2, 21-35,2009,査読無.

②Suzuki M, Willcox DC, Rosenbaum MW, Willcox BJ: Oxidative stress and longevity in Okinawa: an investigation of blood lipid peroxidation and tocopherol in Okinawan centenarians: Curr Gerontol Geriatr Res, 2010, 査読有.

③Ceria-Ulep CD, Grove J, Chen R, Masaki KH, Rodriguez BL, Donlon TA, Guralnik J, Willcox BJ, Willcox DC, Nigg C, Curb JD: Physical aspects of healthy aging: assessments of three measures of balance for studies in middle-aged and older adults. Curr Gerontol Geriatr Res, 2010, 査読有.

④Willcox D, Willcox B, Poon L.(Editorial): Centenarians: How their studies contribute to our understanding of the aging process and longevity. Curr Gerontol Geriatr Res, 2010, 査読有.

⑤Willcox DC, Suzuki M, Ashitomi I, Willcox BJ: 超高齢者における要介護状態・健康障害の増加傾向～新たな虚弱年齢層出現の兆し～. 人間福祉研究, 第8巻, 1-21, 2011, 査読有.

⑥Balard F, Beluche I, Romieu I, Willcox DC, Robine JM: Are men aging as oaks and women as reeds? A behavioral hypothesis to explain the gender paradox of French centenarians. J Aging Res, 2011, 査読有.

⑦Willcox DC, Willcox BJ, Yasura S, Ashitomi I, Suzuki M: The Gender gap in

health-span and life expectancy in Okinawa: a focus health behaviors. Asian J Gerontol Geriatr, 2012, 査読有.

⑧Donlon TA, Curb JD, He Q, Grove JS, Masaki K, Rodriguez B, Elliot A, Willcox DC, Willcox BJ: FOXO3 gene variants and human aging: coding variants may not be key players. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2012, 査読有.

⑨Davinelli S, Willcox DC, Scapagnini G: Extending healthy aging: nutrient sensing pathway and centenarian population. Immun Ageing, 2012, 査読有.

[学会発表] (計 16 件)

①Willcox DC, Willcox BJ, Wang N-C, He Q, Rosenbaum M, Suzuki M: Phenotypical characteristics of super-centenarians in Okinawa, Japan. World Congress of Gerontology, Paris, 2009年7月.

②Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, Suzuki M: The Okinawa diet: A nutritional approach to modulating “inflammaging”. 9th World Congress on Inflammation, 東京, 2009年7月.

③Willcox DC, Willcox BJ, Suzuki M, Curb JD: Cross-National Perspectives on Health Aging: Insights from the Study of the Oldest Old in Okinawa and Hawaii. FUTURAGE:EU Road Map for Ageing Research. Newcastle, UK, 2010年3月.

④Willcox DC, Willcox BJ, Suzuki M: Okinawa Centenarian Study and Georgia Centenarian Study Collaboration. Brass Town Valley Workshop, University of Georgia, Atlanta, 2010年4月.

⑤Willcox DC, Willcox BJ, Suzuki M: Japan Centenarian Studies Collaboration. Nihon

University Centenarian Study Meeting:
Japan Group. 東京, 2010 年 7 月.

⑥ Willcox DC, Willcox BJ, Suzuki M, Curb JD: Cross-National perspectives on healthy aging: Insights from the study of the oldest old in Okinawa and Hawaii II. FUTURAGE; EU Road Map for Aging Research, Newcastle, UK, 2010 年 7 月.

⑦ Willcox DC, Willcox BJ, Suzuki M: Update from Okinawa Centenarian Study for 5 COOP Study. National Institute on Health and Medical Research (INSERM), Archamps, France, 2010 年 8 月.

⑧ Willcox DC, Willcox BJ, Suzuki M: Biological secrets to healthy aging. Gerontological Society of America, New Orleans, 2010 年 11 月.

⑨ Willcox DC, Willcox BJ, Suzuki M: Surviving a century of transitions: The adaptational strategies of a 104 year old male expert survivor. Gerontological Society of America, New Orleans, 2010 年 11 月.

⑩ Willcox DC, Willcox BJ, Suzuki M: The biodemography of supercentenarians in Okinawa: An update from the field. 8th Supercentenarian Workshop, Madrid, Spain, 2011 年 1 月.

⑪ Willcox DC, Willcox BJ, Suzuki M: Gender and longevity based on experiences in the Blue Zones. International Conference on Healthy Longevity: The Emergence of Oldest-old and Centenarians, Hong Kong, 2011 年 5 月.

⑫ Willcox DC, Willcox BJ, He Q, Suzuki M, Chen R, Curb DJ, Curb JD: Nutrition and healthy aging in Okinawa: energy balance, dietary factors, and exceptional longevity.

Gerontological Society of America, Boston, 2011 年 11 月.

⑬ Bell C, Curb DJ, Masaki K, He Q, Donlon T, Willcox DC, Willcox BJ: Nutrition and longevity in the Kuakini Hawaii Lifespan Study: diet, genes and energy sensing pathways. Gerontological Society of America, Boston, 2011 年 11 月.

⑭ Willcox DC, Willcox BJ: Healthy aging. PA International and Asian Population and Development Association, 東京, 2011 年 11 月.

⑮ Willcox DC, Willcox BJ: Can the Okinawa diet prevent prostate cancer? 帝京大学, 医学部, 東京, 2011 年 12 月.

⑯ Willcox BJ, Suzuki M, Curb JD, Willcox DC: International comparative studies of healthy aging in Japan, Hawaii and the U.S. mainland. 日本総合検診医学会, 東京, 2012 年 1 月.

[図書] (計 4 件)

① Willcox DC, Willcox BJ, Rosenbaum M, Sokolovsky J, Suzuki M: Exceptional Longevity and the Quest for Healthy Aging: Insights from the Okinawa Centenarian In: Sokolovsky J. (Ed.). The Cultural Context of Aging: Worldwide Perspectives. Praeger, London, p. 505-532, 2009 年.

② Rosenbaum MW, Willcox BJ, Willcox DC, Suzuki M: Okinawa: a naturally calorie restricted population; In Everitt AV et al. (Eds): Calorie Restriction, Aging and Longevity. Springer, Dordrecht, Netherlands, p.43-53, 2010 年.

③ Willcox BJ, Willcox DC, Suzuki M: The Okinawa Diet Plan. Chinese translation. 南海出版公司, China, 381p. 2010 年.

④Willcox BJ, Willcox DC, Suzuki M: The Okinawa Program. Thai translation. SE-Education Public Company Limited, Bangkok, Thailand, 550 p.2011 年.

[その他] (計 8 件)
(テレビ, 新聞報道)

- ①New Scientist. Secrets of the Centenarians: Life Begins at 100. 2009.09.07. (雑誌)
- ②Nova Science Now. Can we Slow Human Aging? 2011.02.26. (テレビ)
- ③Variance Films. How to Live Forever. 2011.05.13. (ドキュメンタリーフィルム)
- ④ADAMIS Productions. Le Mystère des Centenaires. 2011.06.12. (ドキュメンタリーフィルム)
- ⑤Dan Rather Reports (HD Net). Oldsters of Okinawa. 2012.02.14.(テレビ)
- ⑥Russia-2 Channel. Forever Young. 2012.02.19. (テレビ)
- ⑦Arnold Center for Confluent Media Studies. University of Miami. The Silver Mirror. 2012.03.24. (ドキュメンタリーフィルム)
- ⑧The Huffington Post. The Luck in Longevity. 2012.07.17. (オンライン新聞)

[その他]
ホームページ等
Okinawa Centenarian Study website
access at: www.okicent.org

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・教授
研究者番号:70316214

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし

(4) 研究協力者

- 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デビッド・カーブ
Pacific Health Research Institute(*),
研究所長
- (*)Pacific Health Research Institute
700 Bishop Street Suite 900, Honolulu,
HAWAII, 96813 USA.
- ⑤トム・パールズ
ボストン大学・医学部准教授・NECS ディレクター