第38回日本老年医学会学術集会記録

＜シンポジウム III：老化の評価と指標＞

司会のことば

平井 俊策* 佐々木英忠**

老化を客観的に数値化してある人の老化度を表現することは困難でありこれまで普遍的な指数はない。しかし、老化指数を表現できると極めて医療上又は老人介護の上からも便利であろう。医療対策をととのえるものさしとしても使えると考えられる。

例えば血糖値では高い低いという値で表現され、経済事情と血糖値はよく比例し、不景気になれば血糖値も下がり、景気がよくなれば血糖値も上昇する（後藤由紀夫氏 朝日新聞より）という具合である。糖尿病はぜいたく病とも呼ばれる根拠ともなっている。

明らかな病気があれば病因と病態をつきとめ特定の治療を行えばよいわけであると同様に老化度を知ることができれば、極端な平均値以上の老化は疾患予備軍であり、病気予防という観点から病因と病態そして対策を立てることもできると考えられる。

ウエルナー症候群は遺伝子異常が指摘されていたがヘリケースの異常で健常者のようにウエルナー遺伝子を持たないために生じる障害と同定されてから他の多くの遺伝子異常疾患と同様に老化一般につながるモデルとはならないと考えられている。身体的老化は20歳すぎに発症するが認知機能の低下はもたらされるという報告はない。ウエルナー遺伝子も老化の遺伝子ではないとすれば目下手づまりの状態である。

環境因子はどうであろうか。学生時代にスポーツをして、社会にでてからも適度の運動を続けた人はそうでない人より5年寿命が長いという。タバコを吸うことによって発癌も含めて8年そうでない人より寿命が短い。とすればこれらの通常体によいとされる項目は十分な、寿命と老化度は一緒ではないが、老化度を修飾する因子として証明されている。

痴呆症に関してはアポプロテイン Eε4を持っている人はそうでない人より痴呆症状にかかり易いことが脳組織病理からも証明されたが (Itabashi, Arai, Sasaki, et al, Lancet in press), 環境因子としては痴呆症

との関係は明らかにされていない。わずかに、退職後何も仕事らしいことをせずに楽しく過ごした人は、退職後も退職前と同程度の仕事を続けている人に比べて5年後認知機能が有意に低下したという報告がある位である。しかし、これら認知機能が有意に低下した人達が痴呆症になったのか否かは不明である。

このように精神的老化は環境因子で影響を受けるか否かも示唆されているが証明はない。仕事を持っている人はそうでない人より老化が遅いと報告があっても、もともと老化が遅くて若々しいから仕事も続けられたかもしれない。どちらが先か不明である。ねたきりは最も認知機能が低く、車いす生活は次いで認知機能が悪いとされているが、ねたきりになったから認知機能が落ちたのか、認知機能が落ちたからねたきりになったのか不明である。このように老化の環境因子を固定するのは困難であり未解決である。

落ち込んでいる人はかぜにかかり易いことや落ち込んでいる人のうでに傷を付けた場合、そうでない人より傷の治りが遅いため免疫力の低下が認められる。喫煙の発癌作用より落ち込んでいることは癌になり易いという報告もある位である。とすれば老人は世事に敏感であり年と共に人口当りの自殺者が多くなる事実からも老人の精神的 QOL の低下はひどいものがある。これも老化を早めている因子であろう。従って老人の精神的ケアは身体的健康度と同様に大切な因子であろう。医療側からは医療技術の優秀性こそ大切と考えているが、患者側からみれば精神的ケアは必ずしも医療側に満足はしていないこともあると報告されている。しかも患者は医療技術の優劣は見分けに鈍であるが、精神的ケアには最もすぐれた判断者であるという。

本シンポジウムでは精神的・身体的老化度と老化度決定因子を論じ老人医療の方向性を決めるもととした。

*S. Hirai：東京都立神経病院

**H. Sasaki：東北大学医学部老人科

1. 生物学的年齢の評価と指標

井口 昭久 下方 浩史* 遠藤英俊**

＜要 約＞ 生物としてのヒトの老化の進行には個人差が大きい。老化の進行を生活習慣などの修飾で制御されるかどうかの検討を行う場合には、老化の進行状態を正確に評価する必要がある。老化の評価に用いられる指標にはいろいろなものがあるが、そのひとつとして生体機能の老化の程度から推定された年齢である生物学的年齢を用いることができる。生物学的年齢の推定にはいろいろな方法があるが、重回帰分析の手法を用いた方法が現在のところ最も一般的であり、また優れている。生物学的年齢を利用した老化の研究は現在まだその数は少ないが、疾患が老化を促進すること、運動や生活習慣が老化の進行に影響を与えることなどが論文として報告されている。名古屋大学老年科においても約2,000人の男女で検討を行い、外見上の老化が生理学的老化、運動機能の老化と強く関連していること、飲酒・喫煙、社会的立場で老化の進行に差が生じることなどを明らかにした。老化の進行の程度を総合的に判定することができる老化の指標として、生物学的年齢は老化や老年医学の研究にとってきわめて有用なものである。

Key words：老化評価，生物学的年齢，老化指標，喫煙，飲酒，食生活

緒 言

生涯を健康に過ごし、天寿を全うしたいと思うのは全ての人間の偽らぬ気持ちであるし、医学が目指す根本的目標でもある。生物としてのヒトの老化の進行には大きな個人差がある。遺伝的素因、環境、生活習慣などの要因によって老化の進行程度は大きく変化する。どのような因子が老化に対してどのような影響を与えるかという検討は、老年医学の最も基本となるものであろう。しかしこうした検討を実際に行うためには老化の評価を的確に行うことが、その前提となる。老化の進行状態を正しく評価するためには、ヒトを生物としてみた生体機能を反映する老化の指標の設定が必要である。ここでは、老化の指標としての生物学的年齢と、それを利用した老化の評価の実際について述べる。

生物学的年齢

暦の上での年齢を暦年齢 (Chronological age) というが、これに対して生体機能の老化の程度から推定さ

れた年齢を生物学的年齢 (Biological age) と表現する。生物学的年齢は一般に多くの老化の指標を統計学的に処理し、推定が行われ求められる。

老化の指標から老化の評価を行う場合、血液生化学所見、所見、運動機能、感覚器機能等、相互に関連を持つ数多くの老化の指標から直接に老化の評価を行うことは、複雑で困難な作業であり、また実際には分かりにくいものになってしまう。しかし、さまざまな老化の指標から、総合的な老化の指標である生物学的年齢を推定し、これを用いて、実際の年齢に比べ身体機能がどの位進んでいるのか、あるいは逆に若いのかの判定を行うことで、老化の評価を容易に、客観的に行うことができる。

生物学的年齢の推定を行う方法については、1960年代からさまざまな方法が検討されてきた。例えば、因子分析による方法、判別関数による方法、死亡確率から推定する方法、老化の進行状態をプロフィールとしてみる方法、各変量を正規化しその和を求める方法、重回帰分析による方法などである。これらの推定方法はいずれの方法も多くの変量を同時に扱い、複雑な計算が要求されるが、現在では市販のコンピュータソフトウェアで簡単に計算できるようになってきた。これらの生物学的年齢の統計学的推定方法のうち、重回帰分析による方法が現在まで最も広く行われている。

A. Iguchi：名古屋大学医学部老年科

* H. Shimokata：国立長寿医療研究センター疫学研究部

** H. Endo：国立中部病院内科

これは個人の生物学的年齢の平均値が暦年齢と一致するとの仮定のもとに暦年齢を従属変数とし、また独立変数としては年齢によって大きく変化する多数の項目を取り上げ、それらの間で回帰分析を行うものである。この結果得られた重回帰式から推定される年齢が生物学的年齢であると定義する。しかし、この重回帰分析による方法には問題点も多くある。まず統計学的に、独立変数の分布が正規分布であること、独立変数と従属変数の間にリニアな関係が成り立つことが要求されるにもかかわらず、これらを意識的にあるいは無意識に無視して計算をおこなっていることが問題となる。さらに従属変数である暦年齢との相関が大きい項目を独立変数として取り上げるのであるが、樹木における年齢のごとく暦年齢と完全に平行して変化する変数があれば、暦年齢と生物学的年齢は一致してしまい、生物学的年齢を計算する意味がなくなる。

複雑な側面を持つ老化の過程をひとつの数字だけに代表させることにも無理がある。分析に用いた項目がたとえば生理機能のみに偏れば運動機能の老化などは反映されないことになる。実際の計算にあたり、単に重回帰分析を適用しただけでは若年層では生物学的年齢がやや高値に、また高齢層ではやや低値にでる傾向があることが報告されており、そのままの数字を生物学的年齢とするわけにはいかず、これを補正する作業も必要となる。現在までの検討で、このようにさまざまな問題点が指摘されてきている。

さらに以下のような問題点についても指摘されているが、これらは他の方法についても共通したものである。まず計算に用いている基礎資料が横断的な調査に基づいており、個人個人の実際の老化を反映していない。例えば身長を例にとった場合、老化により脊椎の変形などの要因によっては身長は多少は低くなるが、横断的調査では、若年者と老年者の間で身長に非常に大きな差がみられる。これは明らかに歴史的な環境の相違、特に栄養摂取の違いによるものであって、老化を反映するものではない。

推定によって得られる生物学的年齢は個人における現在の老化の程度を示すものであって、将来の老化の早さを予測するものではない。個人個人の老化の早さを見るためにはどうしても縦断的なデータの蓄積が必要となる。こうした問題があるにもかかわらず、得られる生物学的年齢が暦年齢と対比できて理解しやすいこと、理論的な背景が理解しやすいこと、計算に必要なデータが得られやすいことなどから、やはり重回帰

分析が現在のところ生物学的年齢を求める最良の方法となっている。

老化の評価

生物学的年齢を用いて老化を促進させる因子、老化の進みを遅くする因子の検討ができる可能性がある。どのような因子が老化の進行にどのような影響を与えるのかの研究は現在のところまだ少数しか行われていない。古川らは高血圧症患者は正常の者に比べて老化の進行が早いとの報告¹⁾、Websterらは優れた健康状態にある者は、病気をしがちな者に比べて老化の進行が遅いと報告している²⁾。また、Borlkanらは日常生活での活動性が高い者、スポーツの習慣のある者は老化の進行が遅いと報告した^{3,4)}。男女で老化の進行の仕方が異なること⁵⁾、職業、教育レベル、身体運動が老化の進行に大きな影響を与えることなどについての報告もある⁶⁾。また動物実験では、マウスの食餌制限による老化制御効果を老化指標を利用して証明し、またマウスの Genotype によって老化の速度が異なることが報告されている⁷⁾。

図1は古川らの結果を示すものである¹⁾。重回帰分析で推定した生物学的年齢を縦軸に暦年齢を横軸にとり、高血圧患者の生物学的年齢をプロットすると、健康者に比べて全体的にグラフの上の方に位置しており、高血圧患者の老化が健康者に比べて早いことがわかる。

Borkanらは老化によって変化する項目を多数調査し、それらの値から各個人の年齢での平均値を引いて、その値をz変換し、さらに年齢が高くなるにつれて値が低くなる項目については-1を掛けて全項目を同一

図1 高血圧患者における生物学的年齢。高血圧症患者では生物学的年齢は、暦年齢よりも高くなっている。

図2 消費エネルギーによる生物学的年齢のプロフィールの比較。日常生活での活動によるエネルギー消費が低い者では、全体的にグラフの上の方に位置しており、老化が進んでいる。

水準で比較できる様に変換した。これを日常生活での活動によるエネルギー消費が低い者の平均値、高い者の平均値でそれぞれプロットし、活動度の低い者は全体的にグラフの上の方に位置すること、すなわち活動度の低い者の老化が進んでいることを示した³⁾ (図2)。さらにスポーツの習慣の有無についても同様に調査し、スポーツを行う習慣のある者の老化が遅いことを示した⁴⁾。

名古屋大学老年科では、一般に募集した名古屋市周辺存在の15歳から87歳の男女ボランティア2,385名に対して、生理機能試験、運動機能試験、外見評価、生活習慣調査、栄養調査を実施し、生理学的年齢と、栄養や生活習慣が生物学的年齢に及ぼす影響について調査した⁸⁾¹⁰⁾。

生理学的年齢を推定するのに用いた測定項目として、運動機能、生理機能、外見上の変化の大きく3つについての観察測定を行った。運動機能は、握力、腕立て伏せ、垂直跳び、反復横跳び、閉眼片足立ち、立位体前屈、踏台昇降の測定を行い、筋力、瞬発力、敏捷性、平衡感覚、柔軟性、持久力など運動機能全般にわたってみるようにした。生理機能は、血圧、指尖容積波(昇脚時間)、眼調節能、聴力(dB/8,000Hz)、皮膚二点識別能、肺活量を測定した。視覚、聴覚、皮膚知覚、心肺機能、血管の硬化度などできるだけいろいろな角度からみるようにした。外見の変化については身長、体重、毛髪量、白髪量、歯牙脱落数、顔面のしわ、顔面の色素沈着の計測判定を行った。これらは服

を脱がずに観察できる項目であり、毛髪量、白毛量は5段階の、顔面のしわ、顔面の色素沈着に関しては4段階のスコアリングを行った。

これらの測定値から個人個人の生物学的年齢を推定し、まず外見上の老化から求めた生物学的年齢が、生理機能や運動機能から求めた生物学的年齢とどのような関係にあるかを検討した。外見からの年齢が実際の年齢よりも若い者は、生理学的にも運動機能も老化の進行が遅い。特に女性ではその差が大きくなっていた。

次に、食事と老化の進行との関係を検討した(表1)。栄養の摂り過ぎ、とくに穀物・イモ類を過剰に摂取している者に老化度の高いの者が多く、また塩分を多く

表1 栄養調査による食品摂取量と老化の進行の早さ

	全	男	女
魚介類・肉類・大豆類			
卵			—
乳製品			—
野菜類			—
果実類			—
穀類・芋類	+	+	+
砂糖・菓子類			—
油脂類	—		—
塩分	+	+	—
アルコール	—	—	—

*所要摂取量より各食品摂取量が多かった者と少なかった者との間で(生物学的年齢-暦年齢)に有意な差があった項目を、—は老化が遅く、+は老化が早いことで示す。

図3 職場での地位、喫煙習慣、飲酒習慣と（生物学的年齢—暦年齢）による老化評価。役職にある者、非喫煙者、少量のアルコールを摂取する者で老化の進行が遅くなっている。

とる者でも老化の進行が早くなっていた。逆に油脂類を多くとり、また女性では乳製品を多くとっているという、欧米型の食生活を送っている者で老化の進行が遅くなっていた。この集団では大量飲酒者ほとんどおらず、がアルコールはむしろ老化の進行を抑える結果となっていた。

また朝食を抜いたりせず、食事を一日3回以上摂るもの、腹八分目にしているもの、インスタント食品をあまり食べないようにしているもの、偏食をしないものに老化度の低いものが多いという結果もでた。

16歳から85歳までの男性を対象とした別の集団で、役職の有無、喫煙、アルコールの摂取量が老化度に与える影響について調査した(図3)。職場での地位についての検討では、役職である者が有意に老化の進行が遅くなっていた。喫煙習慣に関しては、非喫煙者の老化の進行が遅くなっており、アルコールに関しては1日25g未満、日本酒に換算して1日平均1合未満のアルコールを摂取している者の老化の進行が遅くなっていた。

総 括

生物学的年齢の推定にはいろいろな方法があるが、それぞれに問題点があって検討が必要である。生物学的年齢を利用した老化の研究は数は少ないが、疾患が老化を促進すること、運動や生活習慣が老化の進行に影響を与えることなどが報告されている。名古屋大学老年科での検討でも、外見上の老化が生理学的老化、運動機能の老化と強く関連していること、飲酒・喫煙、

社会的立場で老化の進行に差が生じることがわかった。総合的な老化の指標として、生物学的年齢は、老化や老年医学の研究にとって有用なものといえよう。

文 献

- 1) Furukawa T, Inoue M, Kajiya F, et al: Assessment of biological age by multiple regression analysis. J Gerontol 1980; 35: 177—184.
- 2) Webster IW, Logie AR: A relationship between functional age and health status in female subjects. J Gerontol 1976; 31: 546—550.
- 3) Borkan GA, Norris AH: Assessment of biological age using a profile of physical parameters. J Gerontol 1980; 35: 177—184.
- 4) Borkan GA, Norris AH: Biological age in adulthood: Comparison of active and inactive US males. Human Biology 1980; 52: 787—802.
- 5) Voitenko VP, Tokar AV: The assessment of biological age and sex difference of human aging. Exp Aging Res 1983; 9: 239—244.
- 6) Facchini F, Guerresi P, Pettener D: Biological age in Italian adults: Influence of social and behavioral factors. Ann Hum Biol 1992; 19: 403—420.
- 7) Harrison DE, Archer JR: Biomarkers of aging: Tissue markers. Future research needs, strategies, directions and priorities. Exp Gerontol 1988; 23: 309—325.

- 8) 下方浩史, 柴田和顕: 老化と生体反応—老化の指標. 日内会誌 1985 ; 74 : 1344—1347.
- 9) Shimokata H, Kuzuya F: Indices of normal human aging. In : Beregi E, Gergely IA, Rajczi K eds. Recent Advances in Aging Science II.

Monduzzi Editore, Bologna, 1993, p1637—1642

- 10) Shimokata H: Indices of normal human aging. In: New Horizons in Aging Science. Tokyo, Univ Tokyo Press, 1992, p363—364

Abstract

Assesment of Biological Age and Indices of Aging

Akihisa Iguchi¹⁾, Hiroshi Shimokata²⁾ and Hidetoshi Endo³⁾

People age at different rates. Accurate assessment of aging is indispensable for research in gerontology and geriatrics. Biological age can be estimated from age-related changes in physiological and physical functions. Disease, physical activity, and life-style have been shown to affect aging. Biological age was estimated by multiple regression. We studied how external appearances, diet, lob

status, smoking and alcohol consumption were related to aging. The subjects were 2,385 people of both sexes whose ranged from 15 to 87 years. Aging estimated by external appearance strongly correlated with changes in physiological functions and in physical strength. Diet was also found to be significantly related to aging. Biological age was significantly lower than calendar age in subjects with managerial jobs in non-smokers, and in those who drank a moderate amount of alcohol. These results show that biological age can be useful in aging research.

Key words: *Assessment of aging, Biological age, Indices of aging, Smoking, Alcohol, Dietary habit* (Jpn J Geriat 1996; 33: 806—810.)

¹⁾ Department of Geriatric Medicine, Nagoya University

²⁾ Department of Epidermiology, National Institute for Longevity Sciences

³⁾ Department of Internal Medicine, Chubu National Hospital

2. 脳高次機能から見た老化の評価と指標

金子 満雄

Key words：老化の指標，前頭前野機能，かなひろいテスト，直線状機能低下

1. はじめに

脳の老化の程度は肉体年齢とは必ずしも比例せず個々に大きな差があるが，例えば，運動機能のように単なる外観から推定することは出来ない．それなら，従来の知能テストの類で測定できるかという点，これが出来ないのである．その原因として，従来の種々の知能テストと言われるものは，その殆どが，大腦後半部の認知機能を測定するもので，つまり，「何を知っているか，何を憶えているか」を測るものである．このような機能は一旦憶え込んだ知識なら70～80歳になっても，かなりよく保持されているものであるから，必ずしも老化を反映しない．

我々の結論から言えば，脳の老化を最も鋭敏に反映するのは大腦の最高次機能である，前頭前野機能である．大腦後半部に取り込まれ，認知された諸々の情報は直ちに前頭前野へ送り込まれ，ここでその情報に基づいて現状の判断，評価をし，その状況に対して自分はどうか対応するかを判断し，実行の司令を出す．この発動性を含めた前頭前野機能こそ，人の最高次機能で，その反応様式には個性があり，老化や軽い痴呆の際にもまず，真っ先に障害が出てくる機能群である．この部は外傷や酸素欠乏，血流低下などに対しても弱く，軽度の障害でも明確な機能低下を示す．

その発達と退行変性の過程は大まかに，次のように推定されてきた．つまり，この前頭前野は幼児の時代にはまだ，発達しておらず，6～7歳頃から社会の中で訓練されるにつれて発達し，ほぼ大人になって一応，完成の域に達する．その後，加齢とともに又，次第に退行変性を起こしてくるに違いない，と．しかし，そのような想定に合致する明確な指標やデータはこれまで発表されたことがなかった．殊に前頭前野機能を測定する神経心理機能テストがこれまで，未発達であっ

たため，この方面に目が向けられることも少なく，研究報告も少なかったのが実態であった．

我々が前頭前野機能を測定する検査法の開発に取り組み始めたのは約22年前からで，いくつものテスト・バッテリーを作成し，それが臨床応用に耐えられるかどうかを調べてきた．即ち，テスト毎の年齢群別正常コントロール値および異常値について調査を繰り返してきたのである．

その目的に沿って，我々が開発した「かなひろいテスト」を用いて約20,000人を越える一般高齢者の調査分析をした結果，各年齢群毎の平均値・標準偏差はほぼ一定であること，そして，それらは加齢と共にほぼ直線的に低下してくること，従って異常レベルにあるか否かの判定は比較的容易であることなどが判明してきているので報告する¹⁾．

2. 症例と方法

脳の機能局在を簡略化して系統づけると，次のようになる．即ち，脳後半部に外界からの諸情報が五感を通して Input されると，それらの一部が保存・記憶されると共に，それらの情報は直ちに前頭前野へ送られて，ここで外界の状況に対する把握・分析・統括がなされる．そこで，その状況に対する対応について判断がなされ，それを運動領域に指令し，反応を Output させることになる．

この際，脳後半部に記憶させた情報量に対して，「何を知っているか，何を憶えているか」を検査するのが，WAIS などの従来の知能検査であり，MMS やオリジナルの長谷川式痴呆テストなどもこの流れをくむ簡略法と考えられる．しかし，このような脳の低位機能は当然ながら脳全体の機能低下を必ずしも正確に表すものではなく，一面では IQ は一般に70～80歳までも一定に保たれるのに，逆に IQ が130点もありながら明らかに痴呆が始まっているような奇妙なギャップ例も起こりうるのである．

我々は脳の老化衰退を最も敏感に反映するのは前頭前野の統括・発動機能であることに着目し、ここにある人間だけが持っている機能、即ち、発想力、注意分配能力、計画性、機転などをターゲットにしたテスト・バッテリーを開発してきた²⁾。

その中の一つである「かなひろいテスト」は図1のように、かな書きのおとぎばなしを読んで文意を憶えて行ってもらいながら、同時進行的に、「あ、い、う、え、お」の五文字を憶えていて、文の中にそれらが出てくる毎にすべてマルをつけてもらうテストで、制限時間は2分間である。このテストの意図は複雑なプログラミングを要する仕事に、それぞれ注意を配りながら、主命題を忘れないように注意を集中してテキパキとさばけるかどうかを見ることにある。つまり、代表的な前頭前野機能のいくつかを組み合わせた複合テストであると言えるだろう³⁾。

そのテスト成績は時間内に正しく拾えた正答数で表し、誤答数と意味把握の有無を参考にして判定する。このテストは一時に数百人も調査することが出来るので、脳機能の集団検診などにも使用することができる。

また、正常域の幅が十分広いので、異常を指摘するのが容易なことも有利となる。

3. 成 績

このかなひろいテストを用いて、まず、各年齢毎の正常と思われる人たちについて調べてみると、図2のグラフのごとくなる。即ち、6歳でテスト可能になってから18歳までは、ほぼ直線的に上昇を示す。18~20

かなひろいテスト (Form 1)

氏名

才、男・女

次のかな文の意味を読みとりながら、同時に「あ・い・う・え・お」を拾いあげて、○をつけて下さい。(制限時間2分間)

〔練習問題〕 ももたろうは、きじといぬとさるをけらいにして、おにがしまへ、おにたいじにきました。

〔本 題〕

むかし あるところに、ひとりぐらしのおばあさんがいて、としを とって、びんぼうでしたが、いつも ほがらかに くらしていました。ちいさなこやに すんでいて、きんじょの ひとのつかいはしりを やっては、こちらで ひとくち、あちらで ひとのみ、おれいに たべさせてもらって、やっと そのひとりぐらしを たてていましたが、それでも いつも げんきで ようきで、なにひとつ ふそくはないと いうふうでした。

ところが あるばん、おばあさんが いつものように にこにこしながら、いそいそと うちへ かえるとちゅう、みちばたのみぞのなかに、くろい おおきなつばをみつけました。 「おや、つばだね。いれるものさえあれば べんりなものさ。わたしにや なにもないが、だれが、このみぞへ おとしてったのかねえ。」と、おばあさんが もちぬしが いないかと あたりを みまわしましたが、だれも いません。「おおかた あなが あいたんで、すてたんだらう。そんなら ここに、はなでも いけて、まどにおこう。ちよっくら もっていこうかね。」こういって おばあさんは つばのふたを とって、なかをのぞきました。

施行年月日

正 (点) 誤 (点)
意味把握 : 可、不十分、不可。

検者

図1 かなひろいテスト用紙

図2 年齢別正常者のテスト成績

歳代を平坦なピークにその平均値はその後、再び加齢と共にゆるい角度でほぼ直線的に低下してくることが分かる。また、その標準偏差の幅は限られていて、±10程度に一定である。

図3 一般住民の年齢群別成績

これを一般住民で施行してみると、20～40歳代までは殆どの人が正常域内にあるが、60歳を超すと、この正常域から脱落してくる人の頻度が増えてくる。この異常者の中で最も頻度の多いのが痴呆に起因したものであることが分かっている。

そこで、次にこれを一般住民の2,600人余に実施してみると図3のような結果になった。即ち、年齢群毎の成績は一定の拡がりを持つ正弦波を示すが、そのピーク値は加齢と共に低下して来る様子が如実に読み取れた。20歳代でピーク値が40点位のものが、40歳代では30点代へ、また60歳代とすると、19点位までに低下してきた。更に70歳、80歳代になると不完全な正弦波となり、0点をとる人の頻度が増えてきた。そこで、年齢群毎の正常閾値を考える場合、年齢群毎の平均値マイナス1.5SD以下位を異常と考えると実際に合致するようである。その後、都市部、山村部などの違いや、又、学歴程度の違いなどを調査してみたが、基本的にはほぼ同様の傾向を示した。

ここで、ある年齢群のみを抜き出して分析してみると、更に興味のあることが分かった。70歳代を例にとって示すと(図4)、正常と思われる92人については、全員が10点以上を取り、19点をピークに、その前後±10点台に殆どが入っていた。ところが、一般住民1,184人について調べてみると、正常範囲の成績を取る人たちの下に約30%の頻度で不合格点を取る人が居ることが分かった。これを更に細かく分析してみると、これは脳の老化衰退が異常に進んだ人たちで、言い換えてみると3割方ボケた人から、5割方ボケた人、7割方ボ

図4 70歳代の正常群と一般住民成績

ケた人、完全にボケた人へと次第に移行していることが分かった。これらは正常と移行した変化で、境界線は特に存在しないが、我々が統計的手法で平均値マイナス1.5SDの線を不合格ラインと仮定すると実態に合うようである。

これまで調査した9,000人余についての年齢群毎の不合格者は結局、加齢と共に増加し、50歳代ではまだ4～5%であったが、60歳代では12%となり、次いで70歳代30%、80歳代50%、90歳代75%、100歳代95%と増加してくることが分かった。これら不合格者の病因についての、その後の分析ではそれらの約90%が脳の老化・廃用性萎縮の要素を主体とする環境因性のものであることが分かった。これらが従来はアルツハイマー型痴呆などと一括して呼ばれてきたと思われるが、その実態から我々は本態性老年痴呆(老化・廃用型)と呼ぶべきだと考えている。残りの約10%が血管

性痴呆ないし二次性痴呆と考えられた。

そこで、この機能低下の程度を更に詳細に分析するために前頭前野機能低下に引き続き起こってくる脳後半部の機能低下をMMS (Mini-Mental State) で測定するのが便利であった。

我々が外来でRoutineに用いているチャートでは、上半に前頭前野機能テストを、下半にMMSがセットしてある。これを70歳代の300人余に施行してみると、まず、かなひろいテストで年齢相当の合格点を取った人は、すべてMMSは合格点を取ることが分かった。つまり、実際問題としては、時間を要しないかなひろいテストだけで約7割の正常者をふるい分けることが出来ることになる。次にかなひろいテスト不合格者の3割を分析して見ると、まず、MMSでは合格点を取る範囲の人がある。この種の人は過去の記憶はほぼ残っているが、前頭前野機能低下のため、社会生活では支障のある人である。これを我々は軽度痴呆 (Mild Demetia) と呼ぶことにしている。

次の段階の人達はMMSにも中等度の低下を示す (即ち、見当識、記銘力などに) ので、社会生活は勿論、無理であるが、家庭内活動 (炊事、洗濯、掃除など) にも支障が出始めているレベルである。我々はこれを中度痴呆 (Moderate Dementia) と呼んでいる。

更に進んでMMSが14点以下まで低下すると、Self-careも難しくなる。これが重度痴呆 (Severe Demetia) で、我々の経験では、もはや回復困難なレベルである。

このように二つのテストを組み合わせることによって個々の患者の脳機能のレベルを大まかに判定し、分類することが出来る訳である。

このことから、我々はこの方法を浜松方式二段階痴呆簡易診断法として呼び慣わしてきた。

4. 考 察

脳の加齢に伴う正常老化と異常老化 (老年期痴呆の大部分をなすものは、多分、この加速された老化であろうと我々は考えている) の違いは何かという議論は

長い間の懸案であった。今、我々の図2を見られると、ここに明確に正常老化の範囲が示されていることがお分かりだろう。人の脳は加齢と共に確かに衰えを示す。しかし、その範囲は年齢群毎に割りに狭い領域に限られていることが分かる。この範囲から逸脱して低下してきた時にそれは異常老化であることが分かる。

しかし、なお、簡単には答の出にくい問題が残されている。90歳代を例に取れば、一般住民の90歳代のうち、約75%が既に何らかの程度の痴呆に入っていることが我々の調査で判明している。それなら、この年代では痴呆になるのが、生理的で正常であり、脳がカクシャクである25%の人たちは「異常に脳が頑健であった」異常群であることになる。脳機能だけを取り上げると、社会活動にも通用するカクシャクとした機能を保持していることが「かなひろいテスト」などにも合格点を取る由縁で優秀であるが、それはSuper-normalに相当するのだろうか。

それなら、老人性痴呆とは一体、病気なのかどうかという疑問が答えにくくなる。

5. ま と め

以上、前頭前野をターゲットにした神経心理機能テストで短時間に脳の老化の程度の判定が可能であることを報告した。脳の最高次機能は20歳代をピークにして、その後、ほぼ直線的に下降し、65~70歳で約2/1のレベルまで低下してくることが分かった。

文 献

- 1) 金子満雄: 加齢と知能の低下。総合臨床 1991; 40(8): 1985—1988.
- 2) 金子満雄: 痴呆と前頭葉機能。失語症研究 1990; 10(2): 27—31.
- 3) 金子満雄, 植村研一: 新しい早期痴呆診断法と同法を用いた地域集団検診の試み。日本医事新報 1988; 3349(S. 63, 7. 2): 26—30.

Abstract

**A Neuropsychological Index of Aging
—Data from 9000 Elderly People—**

Mitsuo Kaneko

Cerebral functions degenerate at different rates in different people, and it is often necessary to measure these functions accurately: for example, to assess the condition of patients with senile dementia. We used newly developed tests and measured the functions of 9000 elderly people. The Kana Pick-out Test was one of the test used, in which the examinee is asked to circle only the 5 vowel-kanas

as many as possible within two minutes and also to retain the meaning of the story. Functions of the prefrontal lobe was found to be similar among people of similar age. It was also found to be linearly and inversely associated with age. With the results of these tests, abnormal declines in function were relatively easy to detect.

Key words: *Senility index, Prefrontal lobe function, Kana Pick-out Test, Linear decline*
(Jpn J Geriat 1996; 33: 811—815.)

Department of Neurosurgery, Hamamatsu Medical Center Hospital

3. 運動機能からみた老化の評価と指標

中村 貴志

＜要 約＞ 本研究では、1. 健常者とアルツハイマー型痴呆患者の加齢にともなう平衡能と歩行の変化、2. 施設入所中のアルツハイマー型痴呆患者の転倒と歩行能力との関係について検討した。健常者は、加齢にともなう身体動揺が増加し、歩行速度とストライド長が低下した。一方、ストライド長変動係数は、加齢にともなう変化が認められなかった。軽度のアルツハイマー型痴呆患者は、健常高齢者と比較して身体動揺とストライド長変動係数が大きかった。アルツハイマー型痴呆患者の転倒と歩行能力との関係について追跡調査を行なった結果、ストライド長変動係数は、転倒者で高い値を示した。歩行の変動係数は、健常老化と病理的な要因による歩行能力の低下を判別するのに有効な指標と考えられる。

Key words：歩行，身体動揺，転倒，ストライド長変動係数，アルツハイマー型痴呆

緒 言

運動機能の低下は、個人差が大きいものの中年以降、60歳を境として確実に現われてくる。中でも、平衡能や歩行能力の低下は、転倒に引き起こすひとつの要因と考えられている。また、活動性の減少に伴う廃用性機能低下や生活意欲の減退は、高齢者のQOLをもそこねてしまう原因となる。

特に、最近では、施設入所中の高齢者や痴呆患者の運動機能の低下や転倒の多さが問題となっている^{1)~3)}。

本研究では、1. 健常者とアルツハイマー型痴呆患者の加齢にともなう平衡能と歩行の変化、2. 施設入所中のアルツハイマー型痴呆患者の転倒と歩行能力との関係について検討した。

II. 健常者とアルツハイマー型痴呆患者の加齢にともなう平衡能と歩行の変化

1. 方法

1) 対象者

対象者は、21～82歳までの健常者124名（男性22名、女性102名）と65～82歳までのアルツハイマー型痴呆患者46名（男性10名、女性36名）である。アルツハイマー型痴呆の診断は、NINCDS-ADRDA⁴⁾の基準に準じて行なった。対象者は、“probable”ADであった。痴呆の重症度は、Clinical Rating Scale (CDS)⁵⁾を用いて評

価した。CDRの得点1，2，3は、それぞれ、“軽度痴呆”、“中等度痴呆”、“重度痴呆”に相当する。対象者は、CDR1の段階にある軽度の痴呆であった。

2) 平衡能と歩行の評価

平衡能を評価するための指標として、身体動揺を算出した。身体動揺は、平衡機能計（日本電気三栄社、1G06型）を用いて測定した。対象者は、ロンベルグ足位で眼前の固視点を固視しながら平衡機能上に60秒間、直立姿勢を保持した。平衡機能計からの出力を磁気記録器（TEAC製、XR710型）とXYレコーダー（日本電気三栄製、8U11）に記録した。得られた動揺のうち最も安定した30秒間を分析区間とした。左右と前後の動指方向別にサンプリング周波数20HZでA/D変換（CANOPUS製、ANALOGPRO 1）し、それぞれの方向別動揺量の2乗和の開平を総動揺者（RMS値）とした⁶⁾。RMS値が大きいことは、平衡能が低下していることを示している。

対象者の歩行をビデオカメラで撮影し、モーションアナライザー（NAC製、HSV-400）を用いて定量的に分析した。分析に用いた指標は、歩行速度とストライド長、ストライド長変動係数である。ストライド長変動係数の算出には、Blin et al.⁷⁾とGabell et al.⁸⁾の方法を参考にした。

2. 結果

Fig. 1は、年齢と身体動揺、歩行速度、ストライド長、ストライド変動係数との関係を示している。健常者の場合、加齢にともなう身体動揺は増加し、歩行速度とストライド長は低下した。一方、ストライド長変

Fig. 1 年齢と身体動揺，歩行速度，ストライド長，ストライド長変動係数との関係
健康者 (●)，アルツハイマー型痴呆 (×)

動係数は，加齢にともなう変化が認められなかった。図中の●が健康者，×がアルツハイマー型痴呆患者を示している。歩行速度とストライド長についての健康高齢者とアルツハイマー型痴呆患者の値は，60～80歳代において重なって分布している。一方，身体動揺とストライド長変動係数についてのアルツハイマー型痴呆患者の値は，健康者と比べ上方に偏って分布していた。軽度のアルツハイマー型痴呆患者は，健康高齢者と比較して平衡能に低下が認められ，歩行が不安定であった。

III. アルツハイマー型痴呆患者における 転倒と歩行能力との関係

1. 方法

1) 対象者

対象者は，また老人保健施設入所中の軽度のアルツハイマー型痴呆患者50名（男性11名，女性39名，平均年齢75.歳%）と中等度のアルツハイマー型痴呆患者47名（男性13名，女性34名，平均年齢76.7歳）である。

2) 転倒と歩行の評価

アルツハイマー型痴呆患者の転倒と歩行能力との関係について，2年間の追跡調査を行なった。

転倒の有無は，治療を要する程度以上の転倒に限定した上で，毎日の看護記録と月一度のケース会議に報告された看護スタッフの観察結果から評価した。

歩行の評価は，前述した方法を用いて，調査開始時とその後6カ月おきに4回行なった。2年間の調査期間中に転倒が有った対象者の場合，その直前の評価時に得られたデータを分析の対象とした。転倒が無かった対象者の場合，転倒者の年齢と性別にできるだけ合わせて，分析対象とするデータを選択した。

2. 結果

転倒者の頻度はCDR1で20%，CDR2で38%であった。CDR1と比べCDR2は，転倒者の頻度が有意に高かった。痴呆が重症化した場合，転倒の頻度は高くなる傾向にあった。

Fig. 2 は，CDR1とCDR2の各グループにおける転倒者と非転倒者の歩行速度とストライド長，ストライド長変動係数の平均値と標準偏差を示したものである。歩行速度とストライド長は，CDR1とCDR2の群間

Fig. 2 CDR1とCDR2における転倒者と非転倒者の歩行速度とストライド長, ストライド長変動係数の平均値と標準偏差 (Nakamura et al., 1996)

に有意差が認められた。CDR2は、CDR1と比べ歩行速度とストライド長が有意に低下していた。転倒者と非転倒者との間には、有意差が認められなかった。ストライド長変動係数は、CDR1とCDR2、転倒者と非転倒者のいずれの群間においても有意差が認められた。ストライド長変動係数は、CDR2と転倒者で有意に大きかった。

IV. 考 察

本研究では、健常者とアルツハイマー型痴呆患者の加齢にともなう平衡能と歩行の変化について検討した。その結果、健常者の場合、加齢にともない身体動揺は増加し、歩行速度とストライド長は低下した。一方、ストライド長変動係数は、老化にともなう変化が認められなかった。Gabell ら⁸⁾は、ステップ長変動係数について若年者と健常高齢者を比較した場合、群間に差がなかったことを報告している。本研究の結果は、この報告を支持するものであった。健常高齢者は、歩行リズムの安定性が比較的保たれていると考えられる。

健常高齢者とアルツハイマー型痴呆患者を比較して

みると、身体動揺量とストライド長変動係数に差が認められた。すでに中等度のアルツハイマー型痴呆患者を対象とした研究は、健常高齢者と比べ平衡能や歩行能力に明らかな低下があり、異常な姿勢反応が認められたことを報告している^{9)~11)}。

本研究の結果は、軽度の段階においても平衡能や歩行リズムの安定性に低下があることを指摘するものである。

さらに、痴呆患者の転倒と歩行能力との関係について追跡調査を行なった結果、ストライド長変動係は、転倒者で高い値を示した¹²⁾。歩行の変動係数は、健常老化と病理的な要因による歩行能力の低下を判別するのに有効な指標と考えられる。

今後の課題としては、高齢者の運動機能の維持と転倒の防止に適切な運動プログラムと生活環境に関する具体策の検討が必要である。

文 献

- 1) Buchner DM, Larson EB: Falls and fractures in patients with Alzheimer-type dementia. JAMA 1987; 257: 1492-1495.

- 2) Dijk PTM, Meulenbergh ORM, Sande HJ, Habema JDF: Falls in dementia patients. *Gerontologist* 1993; 33: 200—204.
- 3) Svensson ML, Rundgren A, Larsson M, Oden A, Sund V, Landahl S: Accidents in the institutionalized elderly: A risk analysis. *Aging* 1991; 3: 181—192.
- 4) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939—944.
- 5) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566—572.
- 6) Riach CL, Hayes KC: Maturation of postural sway in young children. *Develop Med Child Neurol* 1987; 29: 650—658.
- 7) Blin O, Ferrandez AM, Serratrice G: Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: Increased variability of stride length. *J Neurological Science* 1990; 98: 91—97.
- 8) Gabel A, Nayak USL: The effect of age on the variability in gait. *J Gerontol* 1984; 39: 662—666.
- 9) Alexander NB, Mollo JM, Giordani B, et al: Maintenance of balance, gait patterns, and obstacle clearance in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 908—914.
- 10) Wolfson LI, Whipple R, Amerman P, Kleinberg A: Stressing the postural response: A quantitative method for testing balance. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 845—850.
- 11) Visser H: Gait and balance in senile dementia of Alzheimer's type. *Age Ageing* 1983; 12: 296—301.
- 12) Nakamura T, Meguro K, Sasaki H: Relationship between falls and stride length variability in senile dementia of Alzheimer's type. *Gerontology* 1996; 42: 108—113.

Abstract

Variability in Gait Among Patients with Alzheimer-type Dementia

Takashi Nakamura

We studied age-related changes in gait and equilibrium in healthy subjects and patients with Alzheimer-type dementia. We also studied the relation between gait and falling in institutionalized patients with Alzheimer-type dementia. Among healthy subjects, higher age was associated with greater postural sway, slower walking speed, and shorter stride length, but age was not associated

with stride-length variability. In patients with mild Alzheimer-type dementia, both postural sway and stride length-variability were greater than in healthy subjects. Among patients who had fallen, stride length-variability was high. Variability in gait may be useful in distinguishing normal age-related decreases in gait from those associated with disease.

Key words: *Gait, Postural sway, Falls, stride-length variability, Senile dementia of Alzheimer type* (Jpn J Geriatr 1996; 33: 816—819.)

Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine

4. 循環機能からみた老化の評価と指標

島田 和幸

＜要 約＞ 循環機能は、様々な加齢変化を受ける。年齢が増すとともに収縮期血圧が上昇し、拡張期血圧は老年期に達すると逆に低下傾向を示す。結果として、脈圧が増大する。心機能に関しては、心収縮能は保持されるが、心拡張機能が低下する。一方、刺激に対する心血管系の反応性が低下する。特に β 受容体感受性の低下が顕著となる。血漿カテコラミンの増加に反映されるように、交感神経活性そのものは代償的に上昇する。また重要な循環系の恒常性維持機能の一つである調圧反射機能が低下する。これらの結果として、血圧の変動性が亢進し、心拍の変動性は逆に減弱する。加齢に伴う調圧反射の低下の原因の一つに、血管壁内圧受容体の血圧変化に対する感度が動脈硬化のために鈍化することが考えられる。圧反射受容体からの刺激が減少すると、交感神経抑制系の作用が鈍化するために脱抑制がかかり交感神経活性が上昇する。実際非高血圧者で、血圧一心拍相関でみた加齢による調圧反射機能の低下と血漿カテコラミンの増加が有意に相関し、それは収縮期血圧の上昇とも関連した。すなわち、動脈硬化が一連の循環生理機能の加齢変化の原因とも推定できる結果であった。一方、大動脈硬化は、いわゆる Windkessel 機能を低下させ、同時に反射波の脈波伝達速度を増加させるために、加齢による収縮期血圧の上昇を招く。大動脈血圧に占める反射波成分は、augmentation index として頸動脈波形から非侵襲的に推定できる。実際、非高血圧集団で、血圧の反射波成分の加齢による増加は、収縮期血圧の加齢による増加を最もよく説明した。このように循環系の加齢変化の特徴として、心血管系の構造上の変化が基盤にあって、種々の循環生理機能の加齢変化が起こってくるものと考えられる。

Key words：大動脈硬化、反射波、augmentation index、血圧、交感神経

(Jpn J Geriatr 1996 ; 33 : 820—824)

はじめに

身体生理諸機能の加齢変化がどのように生じるかを明らかにすることは、容易ではない。normative aging study は世界のいくつかの地域で行われているが、方法論的に最も優れているのは、多数の正常人を何十年と追跡調査する longitudinal study であろう。これは想像するだけでもとてつもなく遠大な計画である。これに比し、正常人について幅広い年齢分布の横断調査を行い、測定値と年齢との相関を検討する方法はより簡便ではあるが、対象者が何らかの bias のかかった基準で選択されてしまう危険性がある。たとえば、安静時心拍量は年齢とともに減少するという従来の結果は、対象集団をより活動的なグループで再検討すると、もはやそのような加齢による減少は認められなかつ

た¹⁾。すなわち、心拍量は、ライフスタイルによって影響を受けやすいパラメータであることがわかる。それでは、本当に心拍量は加齢そのものでは減少しないのかというと、必ずしもそうとは言い切れない。少数ながら個人の心拍量を経年的に観察した成績で、心係数はやはり加齢で減少するというデータも存在するのである。従って、生物学的加齢減少のみを取り出して正確な結果を得ることは、人間を対象にした研究では不可能に近いともいえる。現時点では正常人をできるだけ bias のかからないように吟味して選出し、そのような集団で得られた結果を他の集団で行われた結果とつきあわせながら、加齢変化の実体を探っていくのが最も賢明な方法ではないだろうか。このことによって、生物学的加齢変化を修飾する因子も明らかにすることができる。

Evaluation and Index of Age-related Change in Circulatory Function

K. Shimada : 自治医科大学循環器内科

I. 心循環系の生理的加齢変化の特徴

1) stiffness の亢進

Avolio AP et al. *Circulation* 1985, 71 : 202-210.

図1 脈波速度の加齢による上昇。中国の二つの異なる地域とオーストラリアのシドニーにおける成績を別々に示している。加齢による脈波速度の増加は、食塩摂取および高血圧頻度の少ない地域で抑制されている。文献3より引用。

心臓・血管系で顕著におこる加齢変化は、構造上の変化である。特に結合組織系の変化が著明であり、間質の構成成分が変わる。心臓では繊維組織が増加し、大血管ではエラスチンが変性もしくは減少し、コラーゲンが増加する。その結果として、心室では拡張能が低下し、大血管では大動脈壁の硬化のため、収縮期血圧が上昇、拡張期血圧が低下して脈圧が増大する²⁾。stiffnessの指標として最も適切と考えられているのが脈波伝達速度である。脈波速度は加齢で増加する。図1に示すように、同時にこの動脈壁硬化の指標は、食塩摂取量が少ない地域では加齢による上昇が抑制され、環境要因によっても左右されることがわかる³⁾。増大した収縮期血圧は、心臓の後負荷となって、心肥大を促進させる。心肥大は心拡張能をさらに低下させる。このように、老年者にみられる心循環系パラメータの変化は、循環調節系のhyperfunctionで説明しなくても、構造上の変化が機能に影響を与えた結果と解釈すると理解しやすい²⁾。もちろん、機能的側面も加齢で変化する。たとえば、心筋細胞内でのカルシウム輸送などの細胞機能の変化が心弛緩機能を阻害している要素も無視できない⁴⁾。

2) 心収縮能の保持

心臓の間質の変化のため加齢で心拡張機能は低下するが、心臓の収縮機能は影響を受けない。従って、駆出率など、通常臨床的に測定される心収縮指標は正常老年者では若年者と変わらない。これに高血圧性心疾

患や虚血性心疾患などが加わることにより、はじめて心収縮指標の低下がみられるようになる。心拍出量も安静時、最大運動時ともに、加齢では低下せず、高齢者の運動耐容能の低下は末梢における酸素消費の減少のためであるとする結果も出されている⁵⁾。

3) β 受容体機能の抑制

老齢個体は、刺激に対する反応性が低下しているのが一般である。このことは、特に交感神経刺激の際の β 受容体反応性に顕著である。高齢者では運動や起立負荷などの交感神経刺激下状態での心拍数の上昇が抑制される。またイソプロテレノールなどの外因性交感神経 β 受容体刺激薬による心拍数上昇も少ない⁶⁾。アゴニストが β 受容体に結合し、G 蛋白を介して、アデニレートシクラーゼ活性を増強させ、サイクリックAMPに依存するリン酸化酵素の活性化へと連なる細胞内シグナル伝達のどの部分が加齢により変化を受けるのかは、現在不明な点が多い。ある特定部位に帰着することは出来ないようである。我々は先にリンパ球の β 受容体活性を測定して、加齢でどのように変化するか検討したことがあるが、明白な結論は得られなかった⁷⁾。

心拍変動に対する交感神経作用が抑制されているのと並行して、副交感神経作用も減弱しており、次に述べる圧受容体による心拍調節機構の低下と相俟って、老年者では心拍数の変動性が若年者に比し顕著に減弱する。

4) 圧受容体反射機能の低下

刺激に対する反応性が低下するだけでなく、生体の恒常性を維持する機能も加齢で低下する。その代表が調圧反射機能の低下である⁸⁾。高齢者が起立性低血圧を起こしやすいことや、短時間内に大きな血圧変動を示すのは、大動脈硬化による圧緩衝作用の低下とともに、この調圧反射機能の抑制が大きく関与していると考えられる。

調圧反射機構は大動脈弓や頸動脈洞内の圧受容体から求心性神経を介して脳幹ヘシグナルが伝えられ、そこから心臓および血管系へ交感神経を通じて遠心性の信号が送られるシステムである。このどの部分で加齢変化が生じて圧受容体反射が減弱するのかは明らかでない。一つの可能性は、動脈硬化のため血管内径の変化が圧受容体のストレッチレセプターに伝わりにくくなるという仮説がある。

圧の変化を感受する際、血圧の低下もしくは上昇のどちらか一方に反射性調節の感度の加齢変化がより強く生じるということがあるのか、また遠心路・効果器についても心臓の心拍調節系と血管の緊張調節系の間にも加齢変化の点で差異があるのかどうかとも正確にはわかっていない。

我々は、先に血圧、調圧反射機能、血漿ノルエピネフリンのそれぞれの加齢変化に、お互い意味のある有意な相関を認めた⁹⁾。すなわち、調圧反射が低下するとそれに相関して交感神経活性が脱抑制され、血漿カテコラミンが上昇する。この交感神経の上昇と血圧上昇がお互いに相関した。この成績は、老年者の心循環系調節機構の加齢変化は、おそらくは動脈硬化化による調圧反射の低下を原因として、いくつかの現象が説明できることを示唆している。

表1に循環系に起こる主要な加齢変化をまとめた。以下、循環系加齢変化の成績の1例として、加齢に伴う血圧上昇の成因を検討した我々の研究成果を示す¹⁰⁾。

II. 加齢による血圧上昇と反射波

1) 研究の背景

血圧、特に大動脈で記録される中心血圧は、次の3要素によって構成される²⁾。まず、細動脈レベルにおける収縮は、末梢血管抵抗を上昇させ、それは血圧全体を、言い換えると平均血圧を押し上げる要素となる。次に、大動脈に心臓から血液が拍出されると血圧が上昇する。Windkessel 機能とは、このときの血圧上昇を大動脈の弾性で緩和するメカニズムのことをいう。この前方駆出に伴う血圧上昇は、大動脈の硬さが増加し、弾性による緩衝力が低下すると強調され、この成分には収縮期早期に反映される。一方、大動脈に生じた脈波は、末梢に伝播し、そこで反射してもとの大動脈部位における脈波と重なり、収縮期後半にピークをつくる¹¹⁾。前述の如く動脈系が硬化すると、脈波伝達速度が増加し、反射波が元の圧脈波に重なる時期がはやまり、血圧のピークがいつそう増大する(図2)。老年期における血圧の上昇は、これらの機序全てが関連すると考えられているが、その量的な割合についてはわかっていない。そこで、加齢に伴う血圧上昇の中に、大動脈硬化が原因で生じると考えられている、これら2つの要素、Windkessel 機能と反射波成分が、大動脈血圧の成因にどの程度関与しているかを検討した。

2) 方法

図2 大動脈圧波形における反射波の若年者と老年者の比較。上段が血圧、下段が血流波形。反射波は若年者では拡張期相に、老年者では収縮期後半に原圧波形と重複する。加齢に伴う脈波速度の上昇が原因である。文献11より引用。

表1 心・循環系の生理的加齢変化の特徴

1. Stiffness の亢進
 - 心拡張能の低下 —— 心房負荷
 - 大動脈硬化 —— 脈圧の上昇、心肥大
2. 心収縮能の保持
3. β 受容体機能の低下 —— 心拍数上昇の抑制
4. 圧受容体反射機能の低下 —— 血圧変動性の上昇
交感神経活性の亢進
5. レニン活性の低下
6. 最大酸素消費量の減少 —— 運動耐容能の低下

表2 各種血圧パラメータと年齢・心重量との関係 (文献10より引用)

	平均±標準偏差	年齢との相関		LVMI との相関	
		r	p	r	p
身長(cm)	155.1±9.7	-0.44	$<5 \times 10^{-5}$	-0.01	ns
AoSBP(mmHg)	128.6±16.8	0.42	<0.0001	0.35	<0.002
AoDBP(mmHg)	76.3±9.4	-0.09	ns	0.02	ns
AoPP(mmHg)	52.3±13.3	0.60	$<5 \times 10^{-9}$	0.42	<0.0001
MBP(mmHg)	93.7±10.7	0.17	ns	0.19	ns
AAI(%)	38.1±18.0	0.36	<0.002	0.19	ns
Aref(mmHg)	21.0±12.1	0.50	$<2 \times 10^{-6}$	0.35	<0.002
Afor(mmHg)	31.1±8.5	0.29	<0.01	0.20	ns
LVMI(g/m ²)	94.9±32.9	0.40	<0.0002	—	—

AoSBP：カフ圧から推定した大動脈収縮期血圧, AoDBP：推定大動脈拡張期血圧, AoPP：大動脈脈圧, MBP：大動脈平均血圧, AAI：頸動脈波から相関式を用いて導かれた大動脈 augmentation index, Aref：大動脈圧の反射波成分, Afor：大動脈圧の前方駆出成分, とともに AoPP と AAI から計算される. LVMI：エコーで求めた心重量係数

反射波が血圧に占める割合がどの程度かを評価する非侵襲的方法として、頸動脈脈波が有用である²⁾。頸動脈波の立ち上がり部分にノッチが存在する。頸動脈波全体の幅に占める、このノッチからピークまでの脈波成分の割合を AUGMENTATION INDEX と呼ぶ。この指標は、侵襲的に大動脈血流波形と大動脈圧波形から求めた反射波の血圧に占める割合と並行することが明らかにされている。そこで、頸動脈 augmentation index から大動脈のそれを推定できる (大動脈インデックス $=0.91 \times$ 頸動脈インデックス $+27.6$)。次に、上腕動脈でカフ法で求めた血圧から大動脈血圧値を、拡大率 $(520-8 \times \text{年齢}/11)$ で近似し、その近似大動脈脈圧に占める反射波成分を人の非高血圧者 (150/90mmHg 以下)、81名 (男性33名, 女性48名, 16~90歳) で測定して、年齢でどのように分布するかを検討した。また心エコー法により、心重量を計算した。

3) 結果

表2に示すように、収縮期血圧は、従来の報告に一致して、弱い相関ながらも、加齢で上昇した (大動脈収縮期血圧 $=0.5 \times \text{年齢}+99.5$, $r=0.42$)。同時に脈圧の中に占める反射波成分も、年齢とともに有意に増加した (反射波成分 $=0.43 \times \text{年齢}-3.86$, $r=0.50$)。一方、前方駆出に伴う血圧の立ち上がり部分のノッチまでの成分は、Windkessel 機能が関与するが、この成分と年齢との相関は弱く、かつ傾きも低かった (血圧立ち上がり部分 $=0.18 \times \text{年齢}+20.8$, $r=0.29$)。

心重量は、年齢 ($r=0.40$, $p<0.0002$) および反射成分 ($r=0.35$, $p<0.002$) と有意に相関したが、血圧

の立ち上がり部分とは関連しなかった。

4) 考察

我々の結果は、加齢に伴う収縮期血圧の上昇は、その大部分が血管の硬化に基づく反射波成分の増大に起因することを示唆している。従来、動脈硬化によって Windkessel 機能が低下し、それが収縮期血圧を増大させると推定されていたが、その機序に関する成分の関与は、少なくともこのような検討からは明らかでなかった。その理由として、血圧の立ち上がり部分は、反射波と重なると、過小評価される可能性があり、今回の結果のみから、大動脈の弾性低下が直接には血圧上昇に寄与していないと結論するのは、危険である。今回の成績は、むしろ、ポジティブの部分、すなわち、加齢に伴う血圧上昇の成因に占める反射波の重要性を強調すべきであろう。

さいごに

心循環系の加齢変化を最も特徴づけているのは脈圧の増大を伴う収縮期血圧と心肥大、それに動脈硬化である。これらの指標のどこまでが正常加齢変化でどこからが病的変化かの区別は正確には判定できない。たとえば老年者における高血圧の判定基準をどうするかなどについては、臓器障害を呈するリスクで判断するのが实际的であろう。その際、老年者高血圧は、動脈硬化と表裏一体の関係にある。前者は後者の原因であり、結果でもある。これを適切に治療することが、老年者の心、血管疾患を著明に減少させることは欧米での大規模介入試験で明らかにされたところである。現

在の課題は、ではどうやってその目的を達成するかである。我々の成績は、老年者の心血管系の基本的変化は、その構造的要素が主体となると考えられることを示している。すなわち心および動脈系の硬さの増加は、収縮期血圧の増大とそれに続く心肥大を、心における硬さの増大は拡張能を低下させる。収縮期高血圧、心肥大、心拡張能の減少、これら老年者の心血管系を最も特徴づける要素は、そのような構造変化が基盤となっている。老年者の高血圧、心血管疾患の最善の治療目標は、そこに置くべきと考えられる。

文 献

- 1) Fleg JL: Alterations in cardiovascular structure and function with advancing age. *Am J Cardiol* 1986 ; 57 : 33C—44C.
- 2) 島田和幸, 宮下 洋, 西永正典, 黒田敏男: 老年者高血圧の血行動態. *日老医誌* 1994 ; 31 : 916—920.
- 3) Avolio AP, Deng FQ, Li W, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al: Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: Comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985 ; 71 : 202—210.
- 4) Lakatta EG: Do hypertension and aging have a similar effect on the myocardium? *Circulation* 1987 ; 75(Suppl I) : I-69—I-77.
- 5) Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG: Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: Cardiac dilatation in increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation* 1984 ; 69 : 203—213.
- 6) Lakatta EG: Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993 ; 87 : 631—636.
- 7) 北澄忠雄, 貞包典子, 島田和幸, 小澤利男: 自律神経性循環調節に及ぼす加齢と高血圧の影響. *日老医誌* 1985 ; 22 : 1—12.
- 8) Gribbin B, Pickering T, Sleight P, Peto R: Effect of age and high blood pressure in baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971 ; 29 : 424—431.
- 9) Shimada K, Kitazumi T, Sadakane N, Ogura H, Ozawa T: Age-related changes of baroreflex function, plasma norepinephrine, and blood pressure. *Hypertension* 1985 ; 7 : 113—117.
- 10) Miyashita H, Ikeda U, Irokawa M, Yaginuma T, Shimada K: Importance of aortic wave reflection in age-associated central blood pressure changes in nonhypertensive humans. *J Am Geriatr Soc* 1995 ; 43 : 1069—1070.
- 11) O'Rourke M: Arterial hemodynamics and ventricular-vascular interactions in hypertension. *Blood Pressure* 1994 ; 3 : 33—37.

5. 呼吸機能からみた老化の評価と指標

西村 正治 別役 智子 吉岡 文
秋山也寸史 宮本 顕二 川上 義和

Key words：肺気腫，肺機能，加齢，呼吸困難，換気応答

(Jpn J Geriatr 1996 ; 33 : 825—828)

1. はじめに

呼吸機能も他の諸機能と同様に老化の影響を免れることはできない。実際，ほとんどの呼吸機能検査は年齢を加味した標準値が設定されている。この加齢による機能低下に最も強い影響を与える外因が喫煙であり，その結果生ずる代表的疾患が高齢喫煙者にみられる肺気腫である。喫煙による肺気腫発生の機序はこれまで肺内のプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡仮説によって説明されてきた。しかし，実際に肺気腫を発症するのは重喫煙者であっても一部であり，そこに喫煙感受性とも言うべき個体の側の喫煙に対する肺傷害の受けやすさが関与しているはずである。そこで，本発表ではこの喫煙感受性を説明する病態生理学的機序が何であるかという観点から行った我々の研究の一端を示したい。次に，加齢による呼吸機能低下が，高齢者の肺疾患において呼吸の代償機構と呼吸感覚にどのような影響を与えているかを示したい。これは，高齢肺疾患患者における QOL を考えるうえで，重要なヒントとなるものである。

2. 加齢に伴う呼吸機能の低下と喫煙による加速

日本胸部疾患学会肺生理専門委員会報告によれば，たとえば男性（非喫煙者・元喫煙者・現喫煙者を含む）の場合，加齢の影響を加味した日本人肺機能基準値は下記のように設定されている¹⁾。

肺活量 (VC, L) =

$$(2.89 - 0.009 \times \text{AGE, yr}) \times \text{Ht, m,}$$

1 秒量 (FEV1, L) =

$$(2.75 - 0.015 \times \text{AGE, yr}) \times \text{Ht, m,}$$

1 秒率 (FEV1/FVC, %) =

$$91.76 - 0.186 \times \text{AGE}$$

これは，1 秒量を例にとると 1 年あたり 20～30ml ずつ低下していくことを意味している。この低下率を喫煙者と非喫煙者と比較すると，一般には前者でより大きいとされる。しかし，この 1 秒量低下は喫煙者であっても一様に加速しているわけではない。Fletcher らは，喫煙者の中でとくに 1 秒量低下が著しい喫煙感受性者が存在することをすでに 1977 年にシェーマで示している²⁾。この喫煙感受性者の存在は，なぜ喫煙者のなかで一部の者だけが臨床的に明らかな肺気腫を発症してくるかという疑問と重なり合う。なぜなら，この 1 秒量低下の背景となる病理形態学的変化は，肺実質の気腫変化と気道病変によるものであるからである。

さて，喫煙による肺気腫の発生は，従来から肺内のプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡によって説明されている³⁾。すなわち，喫煙は肺内の好中球や肺胞マクロファージなどの炎症細胞浸潤を引き起こし，そこからセリン，システイン，メタロなど様々な種類のプロテアーゼ放出を促す。これらは，いずれも肺の弾力線維であるエラスチンを分解する力を有する。一方，喫煙は防御因子であるアンチプロテアーゼに対しては，その活性を抑制するように働く。その結果として，肺内ではプロテアーゼ優位の環境が生じて基質であるエラスチンがより壊れやすくなる。この仮説は， α_1 -protease inhibitor を先天的に欠損している人では早くから肺気腫になりやすいという臨床的観察結果とプロテアーゼを気管内投与すると肺気腫に類似した病変をつくり出すという動物実験結果の 2 点から支持されてきた。また，喫煙は確かにプロテアーゼ・アンチプロテアーゼの均衡を前者優位にする効果がある。しかし，依然として未解決の問題は，上述した肺気腫発症

Effect of aging on respiratory system

S. Nishimura, T. Betsuyaku, H. Yoshioka, Y. Akiyama, K. Miyamoto, Y. Kawakami : 北海道大学医学部第一内科

の個体差の問題である。はたして、同じ喫煙者でありながら、肺気腫を発症するものとそうならない者との間にどのような病態生理学的な差異が隠されているのだろうか?

3. 肺気腫と喫煙感受性

そこで、我々は中年以上の無症状一般住民ボランティア (平均年齢 $60 \pm \text{SD } 12$ 歳, 年齢巾 $37 \sim 74$ 歳, $n = 42$, 男性38例, 女性4例) を対象として、高分解能肺CTスキャンによって肺気腫病変の有無を判定し、その対象の中から同程度の喫煙歴がありながら、肺気腫病変のある群とない群でどのような差異があるかを気管支肺胞洗浄法 (bronchoalveolar lavage: BAL) によって得られた気管支肺胞洗浄液の分析をすることによって明らかにしようと試みた^{4)~6)}。全例で高分解能肺CTスキャン、採血、呼吸機能検査を施行した後、BALを行った。この際、Sequential BAL (50cc ずつ4回にわけて洗浄し、1回目の洗浄液は今回の解析には用いない) を行い、できるだけ気管支領域よりも肺胞領域をよく反映した洗浄液が回収されるよう工夫した。細胞を遠沈分離し総細胞数、細胞分画を算定し、上清については希釈の補正のためアルブミン濃度をレーザーネフェロメトリ法で測定した後、 -70°C に保存した。BAL液上清中の好中球エラスターゼ量はアルファ1-アンチトリプシンとの複合体としてMerk社製キットを用いてELISA法にて測定した。

BAL液中総細胞数は、現在喫煙者 ($n = 24$) $28.3 \pm 4.8 \text{ SE} \times 10^4 / \text{ml}$, 非喫煙者 ($n = 18$) $14.2 \pm 2.4 \times 10^4 / \text{ml}$ と有意に前者で多かった ($p < 0.05$)。その細胞分画をみても肺胞マクロファージ数は、現在喫煙者 $25.1 \pm 4.3 \times 10^4 / \text{ml}$, 非喫煙者 $11.1 \pm 2.2 \times 10^4 / \text{ml}$ とやはり前者で有意に多く ($p < 0.05$)、好中球数もそれぞれ $0.9 \pm 0.4 \times 10^4 / \text{ml}$, $0.1 \pm 0.1 \times 10^4 / \text{ml}$ とばらつきが大きい。統計学的有意差には達しなかったものの、前者で多い傾向があった。さて、この2群間でBAL液上清中の好中球エラスターゼ量を比較すると、それぞれ $0.32 \pm 0.06 \mu\text{g} / \text{mg}$ albumin, $0.23 \pm 0.04 \mu\text{g} / \text{mg}$ albumin と喫煙者で高かったが統計学的有意差はなかった。次にBAL液中総細胞数や肺胞マクロファージ数と年齢の関係を喫煙者、非喫煙者それぞれで比較検討したが、年齢の影響は全く認められなかった。BAL液上清中の好中球エラスターゼ量についても、同様に加齢の影響は認めなかった。ところが、肺CTスキャンで判定した肺気腫病変の有無により、BAL液上

Noncurrent smokers Current smokers

Fig. 1 The concentration of NE- α 1-PI complex in BAL fluid from noncurrent smokers and current smokers. Emphysematous changes were evaluated by lung CT scans. NE: neutrophil elastase; α 1-PI: α 1-protease inhibitor.

NE- α 1-PI in BAL fluid

Fig. 2 The concentration of NE- α 1-PI complex in BAL fluid in the initial study and longitudinal decline of FEV₁ obtained by the follow-up study. Low group represent those subjects whose value of NE- α 1-PI complex was less than $0.2 \mu\text{g} / \text{mg}$ albumin. High group represent those subjects whose value was equal or more than $0.2 \mu\text{g} / \text{mg}$ albumin.

清中の好中球エラスターゼ量を比較すると Fig. 1 に示すように、現在喫煙者で肺気腫病変のある群は、非喫煙者に対して有意に高かったばかりではなく、同程度の喫煙歴をもつ肺気腫病変のない群に比べても有意に上昇していた。さらに、我々はこれら被験者の内25人について、平均3年後に呼吸機能検査の経過を追う

ことができた。その結果は、Fig. 2 に示すように BAL 液上清中の好中球エラスターゼ量が高い群では低い群に比べて、1 年あたりの 1 秒量低下が有意に大きいことが判明した。これらの結果は、喫煙者のなかでも肺気腫病変を有する者では、肺内の好中球エラスターゼ量が多く、それが肺機能低下の加速を説明するひとつの要因であることを示唆している。

4. 高齢者の呼吸調節と呼吸困難

次に高齢者における、(1) 吸気粘性抵抗負荷に対する呼吸代償反応、(2) 呼吸に及ぼす低酸素・炭酸ガス相互作用、(3) 呼吸困難の感じ方の 3 点について検討した⁷⁸⁾。対象は平均年齢 69 ± 1 歳の健常高齢男性 14 名と平均年齢 29 ± 3 歳の健常若年対照群 14 名である。健常ではあっても、肺活量、1 秒量は加齢の影響を受けて低下するため、対標準値では両群で有意差がないが、絶対値で比較すると、たとえば肺活量は高齢者 2.99 ± 0.10 SEL、若年者 4.13 ± 0.17 L と前者で約 1.2 L 低下していた。さて、これらの被験者に対して、次の 4 条件下で高炭酸ガス換気応答検査を繰り返し施行した。1. 動脈血酸素飽和度 (SaO_2) $> 98\%$ 、2. $\text{SaO}_2 = 85 - 90\%$ 、3. $\text{SaO}_2 = 98\%$ 、4. $\text{SaO}_2 > 98\%$ かつ吸気粘性抵抗負荷 ($17 \text{ cmH}_2\text{O/L/sec}$)。各検査の際は 1 分間毎に呼吸の苦しさを VAS (visual analogue score) で評価させた。1 回目検査は装置と呼吸困難の表現方法に慣

れるための練習とし、各検査の間隔は少なくとも 20 分間あけた。換気応答の大きさは呼気終末炭酸ガス分圧 ($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$) の上昇に対する分時換気量の増加を直線回帰することによって、その直線の傾きの大きさを評価した。Fig. 3 は吸気粘性抵抗負荷の有無による高炭酸ガス換気応答の変化を示している。若年健常者では負荷が加わっても、換気応答の大きさが全く変化しないのにかかわらず、高齢者では負荷が加わることによって応答値が有意に小さくなった。Fig. 4 は、そのときの呼吸困難の程度を $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 値 45, 50, 55 Torr それぞれのレベルで比較したものである。若年者でも高齢者

Fig. 4 Comparison of dyspnea intensity between control and aged subjects. The results are shown as means $\pm$ SE.

Fig. 3 Ventilatory response to hypercapnia under the two different conditions. Control: control subjects; aged subjects.

Fig. 5 Ventilatory response to hypercapnia under the two different conditions. Control: control subjects; aged: aged subjects.

でも、当然ながら吸気粘性抵抗負荷が加わった状況では、同じ $P_{ET}CO_2$ 値に対して、より強い呼吸困難を感じていることがわかる。しかし、両群間を比較すると、高齢者でより強い呼吸困難を感じている。これは、高齢者において吸気抵抗存在下で換気応答が低下する理由は、一般に考えられているように抵抗負荷に対する感覚が弱いためではないことを強く示唆している。次に低酸素条件で行った検査結果を Fig. 5 に示す。若年者では低酸素負荷が加わることによって、換気応答値が有意に増大したのに対し、高齢者ではそれが見られない。しかし、この効果は、高齢者で低酸素による換気刺激効果がないことを意味しているわけではない。両群の平均換気応答直線を比較すると、若年者では低酸素刺激が加わるによって上方へシフトしかつ傾きも増大するのにに対し、高齢者では上方へ平行シフトしているのみで傾きの増大が見られないためである。Fig. 6 は $P_{ET}CO_2$ 値 50 Torr のときの呼吸困難度を両群で比較したものであるが、いずれの条件においても高齢者では若年者に比べて明らかに強い呼吸困難を訴えた。つまり、高齢者では換気刺激効果としてのいわゆる hypoxic-hypercapnic interaction が鈍麻しているが、ここでもやはり呼吸感覚の鈍麻にこの原因を求めることは難しいことになる。

まとめると、高齢者では、外部吸気抵抗に対して呼吸出力を高めて換気を代償しようとする機序が弱く、

また、低酸素負荷と炭酸ガス負荷が共存した場合に両者の換気刺激増強作用は弱いと言える。しかし、このような呼吸の応答が弱いのは、一般に考えられているように受容器レベルあるいは反射が鈍いためではないかもしれない。何故なら、同じレベルの呼吸刺激に対して、呼吸困難の程度は若年者に比べて強いからである。

おわりに

呼吸機能からみた加齢の影響は、外因としての喫煙を無視できないこと、そして、そこには喫煙感受性とも言うべき個体の側の要因が強く働いている可能性を示した。また、いったん生じた肺障害に対して、高齢者では若年者と異なる換気応答パターンをとること、そして、それは呼吸感覚の鈍さでは説明ができず、むしろ、同じ程度の呼吸刺激に対して高齢者ではむしろより強い呼吸困難を訴えることを明らかにした。

文 献

- 1) 日本胸部疾患学会肺生理専門委員会報告：日本人臨床肺機能検査指標基準値。日胸疾会誌 1993；31：巻末。
- 2) Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977；1：1645—1650.
- 3) Janoff A: Elastase and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis* 1985；132：417—433.
- 4) Yoshioka A, Betsuyaku T, Nishimura M, et al: Excessive neutrophil elastase in bronchoalveolar lavage fluid in subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995；152：2127—2132.
- 5) Betsuyaku T, Yoshioka A, Nishimura M, et al: Neutrophil elastase associated with alveolar macrophages from older volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995；151：436—442.
- 6) Betsuyaku T, Yoshioka A, Nishimura M, et al: Pulmonary function is diminished in older asymptomatic smokers and ex-smokers with low attenuation areas on high-resolution computed tomography. *Respiration* 1996；(in press).
- 7) 西村正治, 秋山也寸史, 小林秀一, 他：化学的呼吸調節と吸気粘性抵抗負荷代償反応に及ぼす加齢の影響。日胸疾会誌 1992；30：168—174.
- 8) Akiyama Y, Nishimura M, Kobayashi S, et al: Effects of aging on respiratory load compensation and dyspnea sensation. *J Appl Physiol* 1993；148：1586—1591.

Fig. 6 Comparison of dyspnea intensity at the $P_{ET}CO_2$ level of 50 Torr between control and aged subjects.