ライフスタイルおよび医療行動が好中球機能に及ぼす影響 —中国天津市在住高齢者の NBT 還元試験による 食食・活性酸素生産能による好中球機能評価—

片山佳代子^{*1}, 王 美華^{*2}, 小川奈美子^{*1}, 池原 賢代^{*1}, 夏 睦群^{*3},
刘 纯艳^{*4}, 町田 和彦^{*1}

^{*1} 早稲田大学大学院人間科学研究科予防医学・健康福祉医療政策教室

^{*2} 順天堂大学医学部衛生学教室 ^{*3} 天津医科大学国際交流處 ^{*4} 天津医科大学看護学部

Effect of Lifestyle and Health Behavior on Neutrophil Function —Assessed by Nitroblue Tetrazolium Reduction Method Using Neutrophils in Elderly in Tianjin, China—

Kayoko KATAYAMA^{*1}, Meihua WANG^{*2}, Namiko OGAWA^{*1}, Satoyo IKEHARA^{*1}, Chun-Yan LIU^{*3},
Mu-Qun XIA^{*4} and Kazuhiko MACHIDA^{*1}

^{*1}Department of Preventive Medicine and Health, Welfare and Medical Policy, Graduate School of Human Sciences Waseda University

^{*2}Department of Hygiene, Juntendo University Graduate School of Medicine

^{*3}Faculty of Nursing School, Tianjin Medical University ^{*4}International Exchange Department, Tianjin Medical University

Abstract Objective: In this study, we investigated the relationships of neutrophil functions with life-style factors (namely, subjective stress, exercise habits, smoking habits, alcohol-drinking habits, and self-perceived status health) and health behavior in the Chinese urban elderly.

Methods: We performed a health survey of the elderly aged 65 years or older living in Tianjin. The subjects were 42 males (69.1±4.1 years old) and 41 females (69.1±4.1 years old). Investigations of subjective stress, exercise habits, smoking habits, alcohol-drinking habits, and self-perceived health status were performed. The phagocytosis and superoxide productivity of neutrophils were measured by the nitroblue tetrazolium (NBT) reduction method. In addition, leukocyte count and serum total protein (TP) level were examined.

Results: The investigations revealed the associations of health behavior ($p<0.05$) and self-perceived health ($p<0.10$) with the balance between phagocytosis and subsequent superoxide production.

Conclusions: The present study revealed that there were correlations of neutrophil functions with life-style factors (subjective stress, exercise habits, smoking habits, alcohol-drinking habits, and self-perceived status health) and health behavior in the Chinese urban elderly.

Key words: lifestyle (生活習慣), neutrophil functions (好中球機能), nitroblue tetrazolium reduction test (NBT 還元試験), Chinese elderly (中国高齢者), healthcare behavior (医療行動)

はじめに

受付 2010 年 5 月 11 日, 受理 2010 年 11 月 29 日

Reprint requests to: Kazuhiko MACHIDA

Department of Preventive Medicine and Health, Welfare and Medical Policy, Faculty of Human Sciences, Waseda University, 2-579-15 Mikajima, Tokorozawa-city, Saitama 359-1192, Japan
TEL & FAX: +81(4)2947-6723
E-mail: mk167235@waseda.jp

Correspondence to: Kayoko KATAYAMA

Cancer Prevention and Cancer Control Division, Kanagawa Cancer Center Research Insutitute, 1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama-city, Kanagawa 241-0815, Japan
TEL: +81(45)391-5761
E-mail: katayama@gancen.asahi.yokohama.jp

食食細胞は抗原抗体反応を中心とする特異免疫能をもたない脊椎動物以前の生物にとっては、もっとも重要な生体防御機能であった。食食に次いで行われる殺菌作用の大きな担い手は呼吸によりとりいれられた酸素分子(O_2)由来のスーパーオキシド(O_2^-)等のいわゆる活性酸素で、生体に侵入した細菌などの異物を強力に排除してきた。このような侵入微生物や腫瘍細胞の異物を食食し、生体内から排除するという非特異免疫能はヒトでも異物侵入時の重要な初期生体防御反応を担っている

(1, 2)。しかし、発生した活性酸素は近くの組織に炎症を与えるばかりでなく、核酸やタンパク質、さらには過酸化脂質の生成を促進し、多くの疾患の病態形成などに密接に関与することが明らかになってきている(3-5)。このように好中球などの食細胞によって生成された活性酸素は病原微生物の不活化に関与する一方で(6-8)、生体に対する強い損傷作用を併せ持つことで知られている。

近年、このような好中球やNK細胞で代表される非特異免疫能とライフスタイルとの研究がなされるようになり、好ましくないライフスタイルが好中球機能を低下させることが明らかになってきた(9-12)。

本研究は経済発展とともに高齢化の著しい中華人民共和国(以下、中国)において、高齢者の生活習慣が免疫能、特に好中球を中心とした非特異免疫能に及ぼす影響について検討した。さらに、中国は、近年の急速な近代化により都市部における高齢化が懸念されており、65歳以上高齢者は総人口の約7%(8,800万人)を占める。高齢者人口は、増加の一途をたどり、比率は2050年には22.9%となると予想されている(13)。このように急速に高齢化が進むにつれ、疾患構造も慢性疾患への移行が報告されている中国においては(14)、高騰する医療費の問題からも、慢性疾患発症以前の一次予防と罹患後の二次予防への積極的な対応が重要と考えられる。

そこで本研究は、中国天津市(総人口1,024万人、2004年末)在住の65歳以上高齢者を対象とした健康調査結果と非特異免疫能検査NBT(Nitroblue tetrazolium)還元試験(15)との関連を検討し、中国天津市高齢者の健康増進あるいは維持に向けた効果的な生活習慣と、それに伴う健康教育を実施するための一助とすることを目的とした。

方 法

1. 調査・実験対象および期間

天津市は人口1,024万人、6つの行政地区からなり、65歳以上高齢化率も8%を超える状況の(2004年末現在)中国4大直轄都市の1つである。

本研究対象者は、天津市和平区にあるコミュニティ病院に登録されている65歳以上の全高齢者9,167名のうち、2004年3月に早稲田大学人間科学部予防医学・健康福祉医療政策教室と天津医科大学看護学部の共同研究として2日間実施した「天津市65歳以上高齢者健康調査」の無作為抽出参加者、男性104名(70.3歳±4.9)、女性96名(70.7歳±5.4)の計200名である(16)。そのうち2日目に実施したNBT還元試験および質問紙調査に不備のなかった83名を最終分析対象者とした。

尚、本研究は早稲田大学研究倫理委員会の承認を受けた上、全対象者に対して質問紙、医療行動調査、健康診断および血液採取結果を本研究に使用する旨を説明し、同意書を事前に得て実施した。調査に協力することは強制ではなく、個人が特定されることはなく、協力しなくても不利益を被ることがないことを説明した。

2. 血液検査

採血は、中国人医師により、座位安静状態で被験者の肘正中皮下静脈より真空採血管を用いて行った(採血量10ml)。本研究の分析に含めた指標は、血球係数検査の白血球数(WBC)と、栄養状態の判定に血液生化学検査値のtotal protein(TP)を使用した。

3. ① NBT(Nitroblue tetrazolium)還元試験

好中球は、病原微生物の排除と組織に対する炎症作用を持つ。本来正常な反応である炎症が、生体の恒常性のバランスが乱れるとその機能が過剰になり、組織を必要以上に損傷させもする。よって単に、好中球の分泌する物質の多少を論じて、その判定は難しいと思われる。また通常多用されている血液から好中球を分離して好中球機能を測定する方法は好中球機能不全疾患の検出には向いていても、生体内で各種サイトカインなどの血清成分との密接な関係下で発現している好中球機能を必ずしも正確に反映したものではないと考える。そこで本研究では、全血を用いるNBT還元法を採用し、好中球の基本的能力である貪食能と活性酸素(O_2^-)生産能を指標として用いた(9-11)。この方法は細菌、毒素等をin vitroで添加し殺菌能を調べる貪食試験(simulated NBT test)であり、少量(0.1ml)の血液があれば比較的簡便な手技で検査できる。本研究の貪食試験には、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) 209Pを使用した。貪食試験は黄色ブドウ球菌を添加しているため、菌を殺菌するために放出された活性酸素量(殺菌能)を測ることとなり、一般的にはその量が多いほど好中球機能が高いと判定されている。しかし、貪食とそれに伴う活性酸素生産の関連については十分に言及されてこなかった。そこで本研究では、両指標間での相関分析を用いた。NBT還元法の相関関係による評価では、正の相関を示すとき好中球機能は効率的に機能し、負の相関のときには効率的に機能していないと評価する(10)。また相関関係に基づく回帰直線は、貪食能(phagocytosis)とそれに伴う活性酸素生産能(殺菌能)のバランスが取れた個体の分布を示していると考えられ、好中球の両刃の剣でもある活性酸素生産能を判定する指標になると考える(11)。

3. ② 試薬

Nitroblue Tetrazolium (Sigma, Grade III)は、濾過殺菌した1/15Mリン酸緩衝生理食塩水(pH7.2以下、PBSとする)を用いて0.2%の濃度に完全に溶解し、NBT原液とする。非貪食試験用NBT溶液はNBT原液をPBSで2倍希釈して使用した。貪食試験用NBT溶液は、NBT原液と刺激物質(黄色ブドウ球菌)の調整液とを等量混和し、測定直前に十分に攪拌して使用した。黄色ブドウ球菌209Pは、普通寒天培地にて37°Cで一晩(上限18時間まで)培養した対数増殖期にある黄色ブドウ球菌を光電比色計(620nm)でOD=0.4になるようにPBSで調整(約 2×10^9 cfu/ml)した後、不活化して用いた。また、ラ

イト・ギムザ染色で使用するギムザ希釈液は、50 ml のギムザ染色液（武藤科学）を1,000 ml の1/15 M リン酸緩衝液（pH 6.4）で希釈して使用した。

3. ③ 測定および鏡検

あらかじめすべてのヘパリン処理毛細管（全長75 mm）に三等分するための目盛りを25 mm 間隔で2箇所につけておき、採血直後の全血を各試験用のヘパリン処理毛細管に第一の目盛り（3分の1量、およそ25 μ l）まで採取し、次に対応する試験用のNBT溶液を第二目盛りまで吸い上げた後、2分間転倒混和した。これらの毛細管を湿润容器内に水平静置し、37°Cで20分間インキュベートした。再度十分に混和した後、反応液をスライドガラスに滴下し、coverslip methodで塗抹後、風燥した。ライト染色液A（武藤科学）と上述のギムザ希釈液での二重染色を施した後、水洗いし、風乾した。

鏡検は、同一測定者によって1標本100個の好中球を鏡検し、活性酸素（ O_2^- ）還元によるフォルマザン（formazan）形成と、ブドウ球菌の貪食数を観測した。フォルマザンの沈着様式は、朝長の組織化学的判定量法に準じて4段階（0, I, II, III）に分類した（17）。

4. 質問紙

早稲田大学人間科学部予防医学教室と天津医科大学看護学部と共同制作し、中国語に翻訳された質問紙を対象者に配布、集合法自記式により実施、回収した。質問内容の中で本研究の分析に使用したものは、桂ら作成の簡易式ストレス度チェックリスト（SCL-S）（18）、主観的健康感（非常に健康である・まあまあ健康である＝主観的健康感の高い群／あまり健康ではない・健康ではない＝低い群）、喫煙習慣（吸う＝喫煙習慣あり群／吸わない＝なし群）、飲酒習慣（飲む＝飲酒習慣あり群／飲まない＝なし群）、自覚的ストレス度は、SCL-Sテストから自覚的ストレス得点を算出し、桂らの判定基準（0-5点：なし、6-10点：軽度、11-20点：中度、21-30点：強度）に従い、（0-5点＝ストレスの少ない群、6点以上＝多い群）とした。

5. 万歩計計測

万歩計計測記録は研究開始時点に万歩計（OMRON HJ-002）と記録用紙を配布し、1週のうち任意の3日間、朝起床から夜就寝までの1日の歩数を記入するように依頼した。1年間1日平均歩数は、週毎の任意の3日間の歩数を1年間記録集積し、記録日数で除した値を日常生活歩数（以下、歩数）とした（19）。そのうち本研究対象者83名の1日平均歩数を算出し（平均5,325歩）、それ以上を多い群とし、未満を低い群とした。

6. 医療行動調査

生活習慣とあわせ、対象者の医療行動の指標として各人の1ヵ月平均外来医療費を取り上げた。対象者83名の

2003年11月から2004年5月の医療行動を医院受診記録としてまとめた。中国の医療制度は、各自で医院受診明細書（領収書）を保管の上、還付という方法で精算される仕組みとなっているため（20）、精算前の受診明細書を中国人看護師により集計管理し、医院受診記録を作成した。集計管理した受診明細書は577枚中（200名分）、209枚であり、その内、入院に関するもの5枚は、治療費以外の内容も含む高額医療費であるため除外し、本研究では、外来医療費のみ扱うこととし、（以下医療費）疾病状況を把握した。疾病の分類は、受診記録の記載に従い天津医科大学看護学部の協力のもと、WHOによるICD-10国際疾病分類に準じた。

中国医院受診明細に記録されている項目別に集計し、本研究分析対象者83名の各人の1ヵ月平均外来医療費を算出し（平均値100.3元）、それ以上を高い群とし、未満を低い群とした。

7. 統計処理

① 分析対象者属性

健康調査参加者のうち2日目に実施したNBT還元試験および質問紙において不備のなかった男性42名（平均年齢69.1 $\pm$ 4.1歳）、女性41名（70.0 $\pm$ 5.3歳）を分析対象とした。

対象者の年齢、SCL-S、WBC、TP、一日平均歩数、貪食能（phagocytosis）、NBT還元能（NBT reduction activity）、医療費については、変数ごとに平均値と標準偏差を求め、飲酒、喫煙習慣、主観的健康感については、その割合を求めた。男女間の検定は、平均値の差については対応のないt検定を用い、割合の差については χ^2 検定を用いた。

② 各変数と貪食能および活性酸素生産能との関連

食細胞の活性酸素生産能の2面性を判定する目的で、各変数間を2群に分け、群ごとに貪食能と活性酸素生産能との相関をPearsonの積率相関係数を用いて求め、散布図を作成し回帰直線を求めた。さらにそれぞれの回帰直線の傾きに差があるかどうかを検討するために、共分散分析における定数項に関する検定を行い、2群間の比較を検討した（21）。

なお、本研究のいずれの検定にも危険率5%をもって有意とし、10%未満を有意傾向とした。統計処理においてはSPSS for Windows, version 13.0を使用した。

結 果

対象者の基本的属性をTable 1に示した。各変数間において、飲酒習慣（ $p=0.099$ ）、喫煙習慣（ $p=0.073$ ）に有意な傾向があったものの男女間に有意な差は認められず、好中球機能に関しても男女間に差は認められなかった。

医療行動調査については、医院受診記録を集計した結果、1ヵ月平均外来医療費は、100.3元であり、男性では93.7元、女性は106.7元となり男女間に有意な差は認められなかった。疾患罹患状況は、男性で最も多かつ

Table 1 Characteristics of subjects

	Total	Male (n=41)	Female (n=42)
Age	69.5±4.7	69.9±5.3	69.1±4.1
BMI (Body Mass Index)	25.3±4.0	25.3±4.2	25.1±3.9
Subjective stress score	8.3±5.7	8.0±5.6	8.6±5.9
Stress state (score ≥6)	61.4%	61.0%	61.9%
Drinking habit (current)	61.4%	65.9%	57.1%†
Smoking habit (current)	74.7%	82.9%	66.7%†
Self-perceived health (very/fairly healthy)	53.0%	61.0%	45.2%
Exercise (walk count/average daily)	5325±4294	4584±3731	5770±4633
Total protein (g/L)	70.0±3.7	70.5±3.7	69.6±3.6
Total leukocyte count (10 ⁹ /L)	6.3±1.6	6.2±1.5	6.4±1.6
Phagocytosis (particle/cell)	1.1±0.7	1.1±0.8	1.1±0.7
Superoxide production (score/cell)	0.9±0.2	0.9±0.2	0.8±0.2
Healthcare cost (Yuan)	100.3±180	93.7±166	106.7±195
logarithmic transformation	1.3±0.9	1.3±1.0	1.3±1.0

Results were expressed as mean±standard deviations or percentage.

Male N=41, female N=42.

† p<0.10 A tendency toward a significant difference between male and female by unpaired t test and chi-square test.

たのは、循環器系疾患 (45.7%), 次に呼吸器系疾患 (23.1%), 内分泌および栄養代謝疾患 (11.4%) という結果であり、女性も同様に最も多かった疾患は、循環器系疾患 (47.4%), 呼吸器系疾患 (25.5%), 内分泌および栄養代謝疾患 (14.9%) となった。また、循環器系疾患の内訳は、男女とも最も多いのが高血圧症 (男性: 33.0%, 女性: 35.1%) であった。

年齢, WBC, TP, 生活習慣各変数, 主観的健康感および医療費の変数をそれぞれ2群に分け、活性酸素生産能と食食能の平均値の比較をした結果、食食能の平均値には有意な差はなかったが、活性酸素生産能において、医療費の低い群の方が、高い群と比較して活性酸素生産の平均値が有意に低い結果であった ($p<0.05$)。運動習慣の多い群 ($p=0.081$), 主観的健康感の高い群 ($p=0.077$) の平均値がそうでない群に比べ有意に低い傾向があったものの有意差は認められなかった (Table 2)。

次に、食細胞の活性酸素生産能の2面性を判定するために、活性酸素生産能と食食能両指標間での相関分析を行った結果を Table 3 に示した。自覚的ストレスの少ない群に有意な正の相関 ($r=0.40$, $p<0.05$) が認められ、多い群 ($r=0.22$) には有意な差は認められなかった。歩数の多い群に有意な正の相関 ($r=0.45$, $p<0.001$) が認められ、少ない群 ($r=0.10$) には有意差は認められなかった。飲酒習慣あり群に有意な正の相関 ($r=0.34$, $p<0.05$), 喫煙習慣なしの群に有意な正の相関 ($r=0.45$, $p<0.05$), 主観的健康の高い群に有意な正の相関 ($r=0.39$, $p<0.01$), TP が基準値の群に正の相関 ($r=0.42$, $p<0.01$), 白血球数の基準値外の群に正の相関 ($r=0.40$, $p<0.01$), 医療費の低い群に正の相関 ($r=0.40$, $p<0.001$) が認められた (Table 3)。

得られたそれぞれの回帰直線の比較のために、共分散分析を用いた定数項に関する分析を行い2群の平行性の

検定を行った結果 (Table 4), 医療費2群間には統計的に有意な差がみられ ($p<0.05$), 主観的健康感2群では有意な傾向が認められたものの、統計的に有意な傾きの差は認められなかった ($p<0.10$) (Figs. 1, 2)。自覚的ストレス他、2群間には傾きの差はみられるものの統計的な差はみられなかった (Table 3)。

考 察

本研究で用いた NBT 還元試験は、食細胞の複数の指標間の相互関連性の中で、活性酸素生産能の位置づけを試みることができるという点に分析上の利点があると言える。

生活習慣各変数および好中球機能に、男女間で有意な差がなかったことから、本研究では性差については言及していない。また、加齢に伴う好中球機能について、宮路らは、NBT 還元試験において、centenarian (100歳長寿者) 群の、食食能は、中年群より高く、反対に活性酸素生産能は、低かったと報告している (22)。本研究結果においては、前期高齢者群と後期高齢者群との食食能および活性酸素生産能に差はなく、この2群間における2変数間の相関も有意な差が認められなかった。それは、本研究対象者数が83名と少ないことや、人種による差異も考えられる。加齢に伴う好中球機能との関連については、今後さらに詳細な調査研究が待たれる。

また我々は、ラットに7ヶ月間、回転ゲージによる自由運動を行わせたときと、コミュニケーションボックス法による心理的ストレスを与えたときとの食食能と活性酸素性生産能の相互作用や、日本の高齢者の生活習慣と食食能と活性酸素性生産能の相互作用について報告してきた (9-11, 23, 24)。自由運動は生体にとって好ましい状態と言えるのに対して、心理的ストレスは生体にとって好ましくない状態と言える。この結果によると、非運動

Table 2 Comparisons of average between phagocytosis and superoxide production

Item	n	Phagocytosis (particle/cell)	n	Superoxide production (score/cell)
Age				
65–74 years	74	0.86±0.2	74	1.15±0.7
75 years	9	0.78±0.2	9	0.73±0.6
Subjective stress				
≥6	51	1.12±0.7	51	0.86±0.2
5≤	32	1.07±0.7	32	0.84±0.2
Exercise (walk count)				
≥5325	43	0.99±0.7	43	0.81±0.2
5325<	40	1.22±0.7	40	0.89±0.2
Drinking habit				
Current	57	1.09±0.7	57	0.84±0.2
Non	26	1.15±0.8	26	0.87±0.2
Smoking habit				
Current	62	1.14±0.7	62	0.86±0.2
Non	21	0.99±0.8	21	0.83±0.2
Self-perceived health				
Very/fairly healthy	46	1.02±0.7	46	0.82±0.2
Not very/not healthy	37	1.23±0.7	37	0.89±0.2
TP				
Reference interval	46	1.05±0.7	46	0.84±0.2
Others	37	1.21±0.8	37	0.88±0.2
Total leukocyte count				
Reference interval	40	1.05±0.7	40	0.86±0.2
Others	43	1.18±0.8	43	0.86±0.2
Healthcare cost				
High cost group	21	1.24±0.8	21	0.94±0.2
Low cost group	62	1.06±0.7	62	0.82±0.2

Results were expressed as mean±standard deviations.

* p<0.05, † p<0.10, unpaired t test.

TP=total protein in serum.

群・ストレス蓄積群ラットの食食能と活性酸素生産能は、両機能間に有意な相関はみられないばかりでなく、さらに強いダメージを受けると負の相関にまでなってしまうことを示した。本研究結果からも、自覚的ストレスが「なし」あるいは、あっても「軽度」の状態である高齢者の食食能と活性酸素生産能の関係は、有意な正の相関を示し、運動量の多い群でも、正の相関を示した。運動指標として用いた万歩計計測は、一日の平均歩数であり、5,325歩以上の歩数を運動量の多い群と定義したが、日本の高齢者の一日目標歩数を男性6,700歩、女性5,900歩と定めていることから(25)、過度な運動量ではなく適度な量であることが推測される。運動することにより免疫系が亢進する場合と、抑制される場合とがあることが報告されており(26)、適度な運動を習慣に行うと免疫機能は亢進し、感染症発症や多くの疾患の罹患リスクは減少すると考えられている(27)。しかし、具体的な運動量と免疫機能との関係、メカニズムについては明らかではないが、本研究結果からも、適度な運動量は好中球機能のバランス、特に食食能を高めることに影響を及ぼすことが示唆された。

Ludwing らは(28)、喫煙と好中球機能との関連につい

て、末梢白血球数を増加させる喫煙習慣は、好中球からの活性酸素の放出を増加させると報告している。本研究結果も、喫煙習慣のある者となない者の食食能と活性酸素生産能との相関において、喫煙習慣のない者に有意な正の相関がみられ、好中球機能のバランスが良好であることが示された。一方、これに対して喫煙者ではこれがみられず、喫煙者に比べこの機能のバランスの乱れや悪化が存在する可能性も否定できないと考えられた。本研究対象者の喫煙率は、男性で82.9%と高く、女性においても66.7%という結果や、中国での高い喫煙率から考えると(29)、高齢者の間で喫煙習慣の有害性が広く認識されていない可能性が示唆された。現在、中国において喫煙による害が多く報告されていることから(30,31)、喫煙量削減あるいは禁煙対策に向けた健康教育が求められる。

また、タンパク質欠乏による好中球機能が減少することや(32)、逆にバランスのとれた食生活を送ることが好中球をはじめとする免疫機能を高めることはよく知られている(33)。本研究対象者の食生活は、朝食をはじめとする3食を欠食することなく摂取していたかどうかや、食事内容についての詳細な情報が得られていないことから血中のTPレベルを栄養状態の判定に用いた。そ

Table 3 Correlations between phagocytosis and superoxide production

Item	n	r
Age		
65–74 years	74	0.268*
75 years	9	0.344
Subjective stress		
≥6	51	0.224
5≥	32	0.395*
Exercise (walk count)		
≥5325	43	0.445**
5325>	40	0.095
Drinking habit		
Current	57	0.340*
Non	26	0.252
Smoking habit		
Current	62	0.222
Non	21	0.449*
Self-perceived health		
very/fairly healthy	46	0.393**†
not very/not healthy	37	0.141
TP		
Reference interval	46	0.416**
Others	37	0.134
Total leukocyte count		
Reference interval	40	0.119
Others	43	0.399**
Healthcare cost		
high cost group	21	–0.012
low cost group	62	0.397**

Values indicate correlation coefficients (r) between phagocytosis and superoxide production. ** p<0.01, * p<0.05, † p<0.10.

TP=total protein in serum.

の結果、TPの測定値が基準範囲である高齢者に好中球機能のバランスが有意な正の相関であった。つまり十分な血清タンパク質レベルを保つことは、栄養面だけでなく、高齢者にとって免疫機能の維持と感染症の予防に重要であると思われる。

一方、飲酒習慣においては、飲酒習慣「あり」群が、「なし」群より好中球機能のバランスを示す相関係数が高い結果となった。この結果は、日本の高齢者で行った我々の調査研究と同様の結果であった(9)。飲酒習慣は、その摂取量によっては、むしろ良好な健康状態を保つこと

と関連があることや(34)アルコールの種類による影響の違いなどがあるため(35)、一概に悪い習慣であるとは言いきれない。本研究対象者は、適度な飲酒習慣を持っている可能性があり、それが好中球機能のバランスを良好に保っていることが示唆された。また男女間の飲酒習慣の割合も統計的に差がないことから、今後は中国高齢者の飲酒習慣についてより詳細なデータでの検討が待たれる。

疫学研究において主観的健康感を重視する理由は、主観的健康感の高い人(疾病の有無にかかわらず、自分は健康であると思う度合いが高い人)ほど、生存率高いという研究報告があり(36)、本研究結果からも、主観的健康感の高い者の好中球バランスは有意な正の相関を示し、健康感の低い者は、そのバランスが崩れていることが示された。QOL (Quality of life) の指標としての関連報告も多く、IADL (Instrumental Activity of Daily Living : 日常生活関連動作) の自立した在宅高齢者において、主観的健康感が高く、趣味を持っている人は、主観的幸福感と生活満足度が高いという報告もあり(37, 38)、中国高齢者にとっても、QOL向上にむけた健康感の向上をめざす対策も併せて強化することが重要であるといえる。

次に、医療費と好中球機能との関連において、医療費の低い群の食能と活性酸素生産能は、有意な正の相関を示し、高い群においては、負の相関を示した。本研究では、医療費を各人の生活習慣の Outcome として指標に用いた。医療行動そのものは、本来経済状態や保険制度、地理的要因などの様々な交絡因子を含むものである。医療経済学的視点にたった研究では、交絡因子を想定した研究デザインと複雑な要因を制御するための分析方法が必須であるが、本研究はその点探索的研究であり、解析に耐えうる対象者数を確保できなかった点など研究デザイン上限界はある。しかし適度な運動量があること、喫煙習慣がないこと、またストレスが少ないなど良好な生活習慣を保つことが、生体防御作用である好中球機能に有用であることが示唆され、医療費の低い群には、主観的健康感の高い者が多く、つまりは、好中球機能のバランスが良好な者が多いと推測された。逆に、好中球機能バランスを崩れていると考えられる医療費の高い群は(Fig. 1)、低い群より活性酸素量が高いことから、その過剰放出が示唆された。過剰に放出された活性酸素は、近

Table 4 Analysis of variance (regression line comparison)

	aggregate model				analysis of variance					
	multiple correlation coefficient R	coefficient of determination R ²	adjusted-R ²	SE	df	mean square	F-value	β	t-value	p-value
Self-perceived health	0.345	0.119	0.097	0.19202	2	0.199	5.398	–0.194	–1.801	0.075†
Exercise	0.330	0.109	0.086	0.19314	2	0.182	4.877	–0.161	–1.512	0.134
Healthcare cost	0.370	0.137	0.116	0.19002	2	0.23	6.362	0.234	2.238	0.028*

* p<0.05, † p<0.10.

Fig. 1 Correlations between neutrophil function in elderly Chinese (healthcare cost). ○—, group with healthcare cost low ($r=0.397$, $p<0.01$), ●—, group with healthcare cost high ($r=-0.012$, ns). ns: not significant. * $p<0.05$.

Fig. 2 Correlations between neutrophil functions in Chinese elderly (self-perceived health). ○—, group with self-perceived health high ($r=0.393$, $p<0.01$), ●—, group with self-perceived health low ($r=0.141$, ns). ns: not significant. † $p<0.10$.

くの組織に炎症を与えるばかりでなく、過酸化脂質の生成を促進し、多くの疾患の病態形成に密接に関与することが明らかとなっている(6-8)。

Schmid-Schönbein らは、高血圧自然発症ラットを用いて、高血圧の成因やそれに伴う臓器障害の進展に、好中球と単球による活性酸素の過剰生成が関与することを明らかにしている(39)。また、食細胞による活性酸素の過剰生成が多くの循環病態に関与することは、近年ヒトにおいても重要視されてきており、その際、NBT還元試験も有力な指標として用いられている(8)。本研究対象者の疾患罹患状況において、慢性疾患、特に、高血圧症の罹患率が高かった。しかし、本結果では好中球と高血圧症の関連を明確に示すことはできなかった。したがって、今後は、高血圧疾患と好中球機能との関連をさらに詳細に検討する必要がある。また、好中球機能と生活習慣に加え、高齢者の慢性疾患との関連についても今後更なる調査研究が期待される。

ま と め

良好な生活習慣を送ることは、好中球機能のバランスを高め生体防機能を活性化する。それは、単に運動習慣だけではなく他の生活習慣の影響も大きい、いくら健康であっても、本人が自身で健康であると思えることが

大切であり、疾患の有無よりも主観的健康感を高めることが医療費の抑制や精神的安定に繋がるのが本研究結果から示された。

1978年から実施している人口抑制政策(ひとりっ子政策)の副産物として、中国では特に都市部での人口高齢化が進行している。経済水準とともに生活レベルも上昇し、疾病構造にも先進国型の慢性疾患への移行がみえる(40)。このような状況下にある、中国都市部天津市において高齢者の生活習慣と好中球機能との関連を示した本研究結果は、一定の価値を持つものと考えられる。特に、中国の高齢者にとって、バランスのよい食品摂取、ストレスに対する防御、禁煙、適度な運動習慣、主観的健康感を高めるための余暇・趣味の充実を図ることで、好中球機能のバランスを良好に保つことが有用である。

なお、今後の研究では、より詳細なデータから、生活習慣と好中球機能との関連を検討し、中国都市部高齢者の健康度向上、QOL向上にむけた健康教育に生かすことが求められる。

謝 辞

中国天津市在住高齢者健康調査を実施するにあたり協力して頂いた天津医科大学看護学部関係者の皆様、天津市王頂堤医院生化学検査室の皆様に深謝し、調査を共に

行った早稲田大学人間科学部小山吉人氏、大学院人間科学研究科溝口立太氏に感謝します。また、アドバイスを下さった順天堂大学医学部衛生学教室稲葉 裕前教授(現、実践女子大学教授)に感謝いたします。

尚、本研究の一部として早稲田大学特定課題研究(課題番号 2003B-045)として研究費の配分を受け実施した。

文 献

- (1) Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med.* 1980;93:480-489.
- (2) 矢田純一. 医系免疫学. 東京: 中外医社, 1989.
- (3) Digregorio KA, Cilento EV, Lantz RC. Measurement of superoxide release from single pulmonary alveolar macrophages. *Am J Physiol.* 1987;252:677-683.
- (4) Kobzic L, Godleski JJ, Brain JD. Selective down regulation alveolar macrophage oxidative response to opsonin-independent phagocytosis. *J Immunol.* 1990;144:4312-4319.
- (5) Schopf RE, Mattar J, Meyenburg W, Scheinner O, Hammann KP, Lemmel EM. Measurement of the respiratory burst in human monocytes and polymorphonuclear leukocytes by nitro blue tetrazolium reduction and chemiluminescence. *J Immunol Meth.* 1984;67:109-117.
- (6) Barroso AJ, Schmid GW. Transformation of neutrophils as indicator of irreversibility in hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1989;257:846-852.
- (7) Grimm RH, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA.* 1985;254:1932-1937.
- (8) Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Rad Res Comms.* 1993;19:59-66.
- (9) Tsukamoto K, Suzuki K, Machida K, Sasaki C, Murayama R, Sugita M. Relationships between lifestyle factors and neutrophil functions in the elderly. *J Clin Lab Anal.* 2002;16:266-272.
- (10) 鈴木克彦, 町田和彦, 関根美枝, 村山留美子. NBT還元試験による食細胞活性酸素産生能の分析・評価法およびその応用性. 体力・栄養免疫学雑誌 1993;3:31-39.
- (11) Kuriyama T, Machida K, Suzuki K. Importance of correlations between phagocytic activity and superoxide production of neutrophils under conditions of voluntary exercise and stress. *J Clin Lab Anal.* 1996;10:458-464.
- (12) Kusaka Y, Kondou H, Morimoto K. Healthy lifestyles are associated with higher natural killer cell activity. *Prev Med.* 1992;21:602-615.
- (13) 中華人民共和国国家統計局編. 中国統計年鑑 2004. 北京; 中国統計出版社, 2004.
- (14) Yanru F. The characteristics of mortality in Tianjin, China, 1995—An analysis of mortality rates from the three leading causes of death according to region, sex, and age. *J Saitama Med Sch.* 2001;29:87-195.
- (15) Suzuki K, Machida K, Sekine Y, Murayama R. Analysis and assessment of superoxide productivity of phagocytes using histochemical NBT reduction technique and its application. *J Phys Fit Nutr Immunol.* 1993;3:31-39.
- (16) 小山吉人, 町田賢太郎, 片山佳代子, 小川奈美子, 池原賢代, 夏 睦群, 刘 纯艳, 町田和彦. 中国天津市在住高齢者の生活習慣と口腔状態の関連. 日本衛生学雑誌 2006;61:53-62.
- (17) 朝長万左男. NBT還元能. 検査と技術 1981:388-394.
- (18) 村上正人, 松野俊夫, 中村延江, 葛西浩史, 荒井康晴, 鴨下一郎, 野崎貞彦, 桂 戴作. 健康人のストレス状態に関する研究—ストレスによる症状のあらわれ方とその対策について—. 心身医学 1989;1:72-82.
- (19) 王 美華, 片山佳代子, 町田和彦, 黒沢美智子, 稲葉裕. 中国都市部高齢者のメタボリックシンドロームと日常生活歩数の関連. 順天堂医学 2008;54:166-175.
- (20) 北京市労働和社会保障局特別推荐. 医保一通・問答編. 北京; 同心出版社, 2004.
- (21) 岩崎 学. 単回帰分析. 東京図書株式会社, 2006.
- (22) Miyaji C, Watanabe H, Toma H, Akisaka M, Tomiyama K, Sato Y, Abo T. Functional alternation of granulocytes, NK cells, and natural killer T cells in centenarians. *Hum Immunol.* 2000;61:908-916.
- (23) 鈴木克彦, 町田和彦, 刈谷美枝子. ラットの自発走モデルの基礎的検討および健康指標に及ぼす慢性影響. 日本衛生学雑誌 1992;47:939-951.
- (24) 栗山孝雄, 大石勝隆, 賀数仁然, 町田和彦. 拘束ストレスによるラット生体内諸機能の変動. 日本衛生学雑誌 1998;52:647-653.
- (25) (財)健康・体力づくり事業財団. 「健康日本 21」と「身体活動・運動」. 東京:(株)社会保険研究所, 2000.
- (26) Nieman DC. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc.* 1994;26:128-139.
- (27) Peters C, Lötzerich H, Niemeir B, Schüle K, Uhlenbruck G. Exercise, cancer and the immune response of monocytes. *Anticancer Res.* 1995;15:175-179.
- (28) Ludwig PW, Hoidal JR. Alterations in leukocyte oxidative metabolism in cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:977-980.
- (29) Yang GH, Ma JM, Liu N, Zhou LN. Smoking and passive smoking in Chinese, 2002. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2005;26:77-83.
- (30) Gu D, Wu X, Reynolds K, Duan X, Xin X, Reynolds RF, Whelton PK, He J, InterASIA Collaborative Group. Cigarette smoking and exposure to environmental tobacco smoke in China: the international collaborative study of cardiovascular disease in Asia. *Am J Public Health.* 2004;94:1972-1976.
- (31) Lam TH, Ho SY, Hedley AJ, Mak KH, Peto R. Mortality and smoking in Hong Kong: case-control study of all adult deaths in 1998. *BMJ.* 2001;323:361.
- (32) Chandra RK. Nutrition, Immunity, and infection: present knowledge and future directions. *Lancet.* 1983;26:688-691.
- (33) Chandra RK. Nutrition is an important determinant of immunity in old age. *Prog Clin Biol Res.* 1990;326:321-334.
- (34) 飯島久美子, 森本兼義. ライフスタイルの健康影響評価—生活習慣, 不定愁訴と精神的健康度との関連—. 日本公衆衛生雑誌 1987;35:573-578.
- (35) Grønbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr

- P, Hein HO, Jensen G, Sørensen TIA. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med.* 2000;133:411-419.
- (36) Kaplan GA, Camacho T. Perceived health and mortality a nine-years follow-up of the human population laboratory cohort. *Am J Epidemiol.* 1983;117:292-304.
- (37) 卯津羅祥子. 職場, および家庭におけるストレス要因が自覚的健康度, 心理学的健康度に及ぼす影響. *日本公衆衛生雑誌* 2002 ; 49 : 18-28.
- (38) 宮田延子, 大森正英, 水野敏明, 井奈波良一, 岩田弘敏. 在宅高齢者の健康度と生活習慣. *日本公衆衛生雑誌* 1997;44:574-585.
- (39) Schmid-Schönbein GW, Seiffge D, Delano FA, Shenk K, Zweifach BW. Leukocyte counts and activation in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Hypertension.* 1991;17:323-333.
- (40) Baogang G. Transforming China's urban health-care system. *Asian Survey.* 2003;43:385-403.