

CORRELATIONS BETWEEN TESTS OF AGING IN HIROSHIMA SUBJECTS
AN ATTEMPT TO DEFINE "PHYSIOLOGIC AGE"

広島の調査対象者における各種加齢検査間の相関
「生理学的年齢」の定義確立の試み

JAMES W. HOLLINGSWORTH, M.D.

ASAJI HASHIZUME 橋爪浅治

SEYMOUR JABLON, M.A.



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory groups, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日米専門職員、顧問、諮問機関ならびに政府および民間の関係諸団体の要求に応ずるための日英両語による公式報告記録であって、業績報告書集は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

CORRELATIONS BETWEEN TESTS OF AGING IN HIROSHIMA SUBJECTS AN ATTEMPT TO DEFINE "PHYSIOLOGIC AGE"

広島の調査対象者における各種加齢検査間の相関
「生理学的年齢」の定義確立の試み

JAMES W. HOLLINGSWORTH, M.D.¹

ASAJI HASHIZUME² 橋爪浅治

SEYMOUR JABLON, M.A.²

Departments of Medicine¹ and Statistics²

臨床部¹ および統計部²



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

(米原子力委員会、厚生省国立予衛生研究所および米国民衆衛生局の研究費による)

CONTENTS

目 次

Introduction 緒 言	1
Methods 方 法	2
Results 結 果	5
Discussion 考 察	12
Summary 要 約	14
References 参考文献	15

TABLES 表

1. Age and sex composition of the sample 標本の年齢および性別構成	3
2. Correlation coefficients, seventeen tests, and selected tests 17種の検査および選ばれた検査の相関係数	3
3. Means for the nine selected tests 選ばれた9種の検査の平均値	8
4. Degree of regression polynomials 回帰多項式の次数	9
5. Correlation between age and polynomial estimates 年齢と年齢の多項式推定値との相関	10
6. Average values of physiologic age 生理的年齢の平均値	11

FIGURES 図

1. Results of tests 1-4 検査1 - 4の結果	6
2. Results of tests 5-9 検査5 - 9の結果	7
3. Estimated physiologic age by actual age 推定生理的年齢・実年齢別	11

CORRELATIONS BETWEEN TESTS OF AGING IN HIROSHIMA SUBJECTS AN ATTEMPT TO DEFINE "PHYSIOLOGIC AGE"

広島県の調査対象者における各種加齢検査間の相関

「生理学的年齢」の定義確立の試み

INTRODUCTION

It seems remarkable that a process so universal as aging should be so little understood. The chronological age of an organism can be measured with some precision and much is known about the changes in particular physiological variables that accompany increasing age, but it is not yet known how to measure the biologic age of an individual, or even exactly what is meant by the term. This has not, however, prevented the formulation of hypotheses about the mechanics of biological aging.

Experimentally irradiated animals have seemed to die earlier than controls even when specific radiation sequelae such as cancer are excluded. This nonspecific life shortening effect of radiation has been seriously questioned by radiation biologists in recent years, but the controversy remains. Biologists and gerontologists have furthered the relationship by suggesting that aging is simply the progressive accumulation of somatic mutations, a process that should be accelerated by irradiation as induced mutations are added to naturally occurring ones.¹⁻³

The Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) in Hiroshima and Nagasaki, Japan, has conducted studies to define appropriate tests for physiologically monitoring aging.⁴⁻⁷ The medical survey of atomic bomb survivors and appropriate nonirradiated comparison subjects entails regular complete medical evaluation of about 20,000 members of the continuing Adult Health Study. Simple tests for aging can be included in the general examination.

During March 1960, all subjects entering the ABCC clinic for their periodic examination participated in a series of physiologic tests of aging. The tests used had been previously evaluated at ABCC and elsewhere for their variation with age. An attempt was made to select those tests that were simply performed, correlated well with age, and reflected changes with age in different organ systems.

緒言

加齢のような普遍的な事象がほとんど理解されていないということは不思議なように思われる。ある個体の暦年齢はある程度正確に測定することが可能で、年齢の増加に伴って起こる変化、特にいろいろの特定の生理学的現象における変化に関しては多くの知見が得られている。しかし、一個人の生物学的年齢をいかに測定するかはまだ知られていないし、また生物学的年齢という用語の正確な定義さえも明確にされていない。ただし、このために生物学的加齢の機序に関する仮説の設定が妨げられることはなかった。

動物実験では、放射線照射を受けた動物は、癌などのような特異的な放射線後遺症を除いても対照群よりは早く死亡するように思われる。この非特異的な寿命短縮をもたらす放射線の効果については、近年放射線生物学者によって真剣に論議されているが、依然として議論の余地が残るところである。生物学者および老人学者は、両者の関係をさらに追求して、加齢は単に体細胞突然変異の集積であって、放射線照射によって誘発性突然変異が自然発生の突然変異に追加されるためにこの過程が促進されるのではないかと示唆している。¹⁻³

広島および長崎における原爆傷害調査委員会 (ABCC) では、生理学的に加齢現象を調べるための適当な検査を求めて研究を行なっている。⁴⁻⁷ 原爆被爆生存者および適当な非被爆比較対照群の医学的調査を行なうため、継続的な成人健康調査で対象者約20,000人の完全な診察を定期的に行なっている。この診察の一部として加齢に関する簡単な検査を含めることができる。

1960年3月に、ABCCで定期診察を受けた対象者全員に対して加齢に関する一連の生理学的検査を行なった。これらの検査が年齢とともにどんな変化を起こすかについては、以前にABCCおよびその他ですでに評価が行なわれている。実施が簡単で年齢との相関が高く、各器官系統における年齢による変化を反映するような検査を選ぶようにした。

The purpose of the study was to provide multiple aging tests on the same subjects, allowing statistical evaluation of the independence or interdependence of the selected tests, and the concept of biologic age whether certain physiologic tests might be combined so as to yield a biologically meaningful aging score that could be contrasted with the actual chronological age of an individual subject. The concept of measuring age biologically rather than chronologically is of enormous general interest, of importance in industry, and indeed in all areas of human endeavor, but has received relatively little attention from medical scientists. The study was not designed to attempt to define differences in biologic age between irradiated and nonirradiated subjects; many more subjects and probably sequential examinations would be required.

METHODS

The Population The Adult Health Study population in Hiroshima is described in detail elsewhere.^{4,8} The sample centers on those who suffered from acute radiation symptoms in 1945; these were matched from census data with subjects less heavily irradiated and two nonirradiated comparison groups. Subjects from each of these groups are examined in such a manner that all ages, sexes, and radiation groups are approximately equally represented in a short time-interval.

During March 1960, a series of 17 potentially useful aging tests was administered to a sample of 437 subjects. The age and sex composition of the sample is shown in Table 1; the radiation exposure status is not given since this variable was not studied extensively in this analysis. The correlations between each of the 17 tests and chronological age of the subject are shown in Table 2. Nine of the 17 were selected for further analysis. Tests were dropped in some instances where information was lacking for many subjects (heart size, thorax size, total serum albumin), or the test seemed poorly related to age (one-second expiratory volume, tidal volume), or because, although the test was intrinsically useful, it was highly correlated with one of the other tests and provided no independent information as to physiologic age (diastolic blood pressure, represented by systolic; and audiometry at 200 cps, represented by audiometry at 4000 cps). Ocular accommodation, known to change with age, was inadequately tested and was replaced in the analysis by simple visual acuity measurement. One additional test, hair graying score, was eliminated because, although well correlated with age, the observation was not well quantitated; the common practice of hair dyeing also decreases the validity of this test.

この調査の目的は、一対象者について種々の加齢検査を行ない、次のことについて統計的な評価を行なうことにあった。すなわち、選ばれた各検査の独立性または相互依存性を調べる生物学的年齢の概念、つまりある種の生理学的検査をいくつか組み合わせる各対象者の実際の暦年齢と対照できる生物学的に意味のある加齢指標が得られるかどうかを評価する。年齢を年数で計るよりもむしろ生物学的に測定しようとする考え方は、一般的にいてもきわめて興味のあることで、産業において重要であるばかりでなく、実は人間生活のあらゆる分野で重要なものであるが、医学的研究者からは比較的注意が払われていない。今回の調査は、被爆者と非被爆者との間の生物学的年齢の相違を明らかにしようとして計画されたものではない。そのためには、より多くの対象者とおそらく継続的な検査が必要であろう。

方 法

調査対象集団 広島市成人健康調査対象集団の詳細については別に報告がある。^{4,8} 標本は、1945年に急性放射線症状を呈したものを中心としており、国勢調査の資料を使用して軽度被爆者および非被爆者の2つの比較群と組み合わせた。これらの各群の対象者に対する診察方法は、短期間を区切った調査でもすべての年齢・性・被爆区分別構成がほぼ等しくなるように行なわれている。

1960年3月に、437人の対象者から成る標本に対して、有用と考えられる17種の加齢検査が行なわれた。その標本の年齢および性別構成を表1に示す。被爆状態については、この解析ではあまり考慮していないので示さなかった。17種の検査と対象者の暦年齢との相関は表2に示す。この17種のうち9種を選んでさらに解析を行なった。除外した検査の中には、多数の対象者に関する資料が求められなかったもの（心臓の大きさ、胸廓の大きさ、血清アルブミン総量）、年齢との相関性が低いもの（1秒間呼吸量および一回呼吸量）、あるいはその検査が本質的に有用とは認められるが、他の検査との相関が高く、しかもこの両者は生理的年齢に関して独立の資料を提供していないもの（最低血圧の代わりに最高血圧、および200サイクル音に対する聴力の代わりに4000サイクル音に対する聴力を採用）などがある。年齢に従って変化すると認められている眼の調節力に関する検査は不十分であったので、解析ではその代わりに簡単な視力測定を利用した。さらにもう1つの観察であった白髪発生は、年齢との相関は高いが、この観察を十分に数量化することはできなかったため除外した。また染髪の習慣もこの検査の妥当性をそこうものである。

TABLE 1 AGE AND SEX COMPOSITION OF THE SAMPLE

表 1 標本の年齢および性別構成

Age 年齢	Total 計	Male 男	Female 女
10-19	7	3	4
20-29	57	23	34
30-39	135	45	90
40-49	62	19	43
50-59	99	40	59
60-69	56	30	26
70+	21	9	12
Total 計	437	169	268

TABLE 2 CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN AGE AND EACH OF SEVENTEEN TESTS
AND THE NINE SELECTED TESTS

表 2 17種の各検査および選ばれた9種の検査と年齢との相関係数

Selection 番号	Test 検査	Sample size 標本数	Correlation with age 年齢との相関
1	Skin elasticity 皮膚弾性	433	+ .604
2	Systolic blood pressure 最高血圧	437	+ .519
3	Total vital capacity 総肺活量	429	- .402
4	Hand grip strength 握力	437	- .323
5	Light extinction time 消灯反応検査	435	+ .488
6	Vibrometer 震動感覚検査	437	+ .537
7	Visual acuity 視力検査	433	- .423
8	Audiometry 4000 cps 聴力検査	436	+ .596
9	Serum cholesterol 血清コレステロール検査	426	+ .234
	Hair graying score 白髪発生	442	+ .717
	Diastolic blood pressure 最低血圧	437	+ .409
	Heart size 心臓の大きさ	380	+ .294
	Thorax size 胸廓の大きさ	380	- .124
	Tidal volume 呼吸量	428	.
	One-second expiratory volume 呼気量 (1 秒間)	429	- .126
	Audiometry 200 cps 聴力検査	437	+ .445
	Total serum albumin 血清アルブミン総量	169	- .267

The Aging Tests The nine tests employed in the analysis were all simple measurements that were performed satisfactorily in almost all the subjects; the number completed ranging from 426 to 437. The tests used were:

- 1 Skin elasticity. The method consists of the time required for a standard *pinch* to flatten.⁴
- 2 Systolic blood pressure.
- 3 Pulmonary vital capacity, measured with a Collins respirometer.
- 4 Hand grip strength measured by a dynamometer.⁶
- 5 Light extinction time. A battery of lights were connected in random series, and the subject was to cut the switch as soon as a light appears. The total time to extinguish the light was measured. This test represents a complex task involving manual dexterity and mental reaction time.⁶
- 6 Vibratory perception in the ankle was measured by an electric vibrometer, the instrument set at a standard frequency of 120 per second at 20 volts. The voltage intensity required for perception of vibration was the end-point.⁶
- 7 Visual acuity was estimated from a standard Snellen chart, and the results recorded as decimal notations.
- 8 Auditory function was tested in the right ear, using an electric audiometer at 4000 cps, with decibel intensity as the variable measured.
- 9 Serum cholesterol, determined by the method of Abell et al.

Nature of the Approach Although it is usual to think of the relation between a particular test result X and chronologic age t in terms of the result being a function of age:

$$X = f(t),$$

it is possible to invert the relationship:

$$t = g(X),$$

that is, to express (mean) age as a function of e.g. systolic blood pressure rather than expressing (mean) systolic pressure as a function of age. It is not implied here that blood pressure determines age, but that, knowing blood pressure, an estimate of age may be made.

加齢検査 解析に用いた9種の検査は、いずれもほとんどすべての対象者について十分行なうことのできる簡単な測定で、検査を完了した例数はそれぞれ426ないし437の範囲であった。利用した検査は次のとおりである。

- 1 皮膚弾性。一定の方法で「つままれた皮膚」が完全に偏平になるまでの時間を測定した。⁴
- 2 最高血圧。
- 3 Collins呼吸計によって測定した肺活量。
- 4 握力計によって測定した握力。⁶
- 5 消灯反応試験。一連の電灯を任意の順序で点灯し、被検者には点灯と同時にスイッチを切るように指示して、消灯までの時間を測定した。この検査は、手先の機敏性と知能反応時間を測定する複雑な作業を示すものである。⁶
- 6 足首の震動感覚測定は電気震動計を用いて行ない、装置をまず20ボルト1秒間120回の標準周期に合わせて、震動の感覚が現われる電圧の強さを最終結果とした。⁶
- 7 視力測定は標準のSnellen視力表によって行ない、その結果は小数点法で記録した。
- 8 電気聴力計を用いて、右耳の4000サイクル音に対する聴力をデシベルで測定した。
- 9 血清コレステロールの測定はAbellらの方法で行なった。

研究方法の特性 ある特定の検査結果 X と暦年齢 t との関係を年齢の関数、すなわち、

と考えるのが普通であるが、その関係を逆にすることもできる。すなわち、

たとえば、最高血圧（平均値）を年齢の関数として表わすよりも、（平均）年齢を最高血圧の関数として表わすことができる。この場合は、血圧によって年齢が決定されるという意味ではないが、血圧がわかれば年齢の推定ができるということである。

If the values of the nine physiologic variables are represented by X_1, X_2, \dots, X_9 , then there will correspond nine different estimates of age:

9種の生理的変数の値を X_1, X_2, \dots, X_9 とすれば、それぞれに対応する9つの年齢推定値が求められる。

$$t_1 = g_1(X_1), t_2 = g_2(X_2), \dots, t_9 = g_9(X_9)$$

It would seem natural, then, to attempt to combine the different estimates into a single estimate by a linear formula:

そこで、各推定値を単純な推定値に、線型式によってまとめようとする試みは当然のように思われる。すなわち、

$$T = a_0 + a_1 t_1 + a_2 t_2 \dots + a_9 t_9$$

where the coefficients are determined by the method of least squares. In other words, the combined estimate T is determined as a multiple linear regression function of the individual estimators t_1, \dots, t_9 .

この場合、係数は最小2乗法によって決定する。換言すれば、結合推定値 T は個々の推定値 t_1, \dots, t_9 の多変数線型回帰関数として求める。

The question remains how to determine the individual estimating functions g_1 through g_9 . It is exceptional for the relation of age to a physiologic variable to be linear over the whole range of adult ages, so that simple linear regression is inappropriate. Since the present study is of exploratory nature, conducted on too small a sample to provide very precise delineation of the nature of the functional relationships involved, a polynomial regression of the third degree was used:

個々の推定関数 $g_1 \sim g_9$ をいかに定めるかについては依然として問題がある。成人年齢の全範囲にわたって年齢と生理的変数との関係が直線的であることは例外的であるから、単純な線型回帰解析は適当でない。今回の調査は探索的性格のものであり、わずか少数例を扱ったにすぎないので、これに関与する関数関係の性質をあまり正確に決定することはできない。したがって、3次の多項回帰式を使用した。すなわち、

$$t = b_0 + b_1 X + b_2 X^2 + b_3 X^3$$

because such cubic curves should usually provide reasonable approximations to the actual functional relationship over the range of values of interest.

なぜなら、このような3次曲線によれば、対象となる値の範囲内における実際の関数関係の妥当な近似値が得られるのが普通だからである。

The analyses were performed separately for each sex. For each variable, a cubic curve was fitted by least squares, and the coefficient of the cubic term evaluated for statistical significance at the 5% level. If the cubic coefficient was significant, the cubic equation was adopted as the estimator; if not significant, a second degree curve was refitted, and the quadratic coefficient similarly tested. In this way, the final 18 estimates (nine for each sex) are some of the first, some of the second and others of the third degree.

解析は男女別々に行なわれた。各変数については、最小2乗法によって3次曲線をあてはめ、5%有意水準で3次の項の係数の評価を行なった。3次項の係数が有意である場合は、推定式として3次式を使用した。しかし有意でない場合は2次曲線をあらためてあてはめて、2次項の係数の検定を同様にして行なった。この方法によって求められた18個の最終的推定量（男女9個ずつ）は、あるものは1次、あるものは2次、その他は3次のものである。

RESULTS

Figures 1 and 2, and Table 3, show the values for the nine individual tests used in the final analyses. Some of the problems involved in statistical treatment are exemplified.

結 果

図1、2ならびに表3は、最終解析の対象とした9種の各検査の値を示す。それに伴う統計的処理上の問題のいくつかを次に例示する。

FIGURE 1 AGING TEST RESULTS BY TEST (t_1-t_4), AGE AND SEX

図1 加齢検査の結果：検査 (t_1-t_4)・年齢・性別

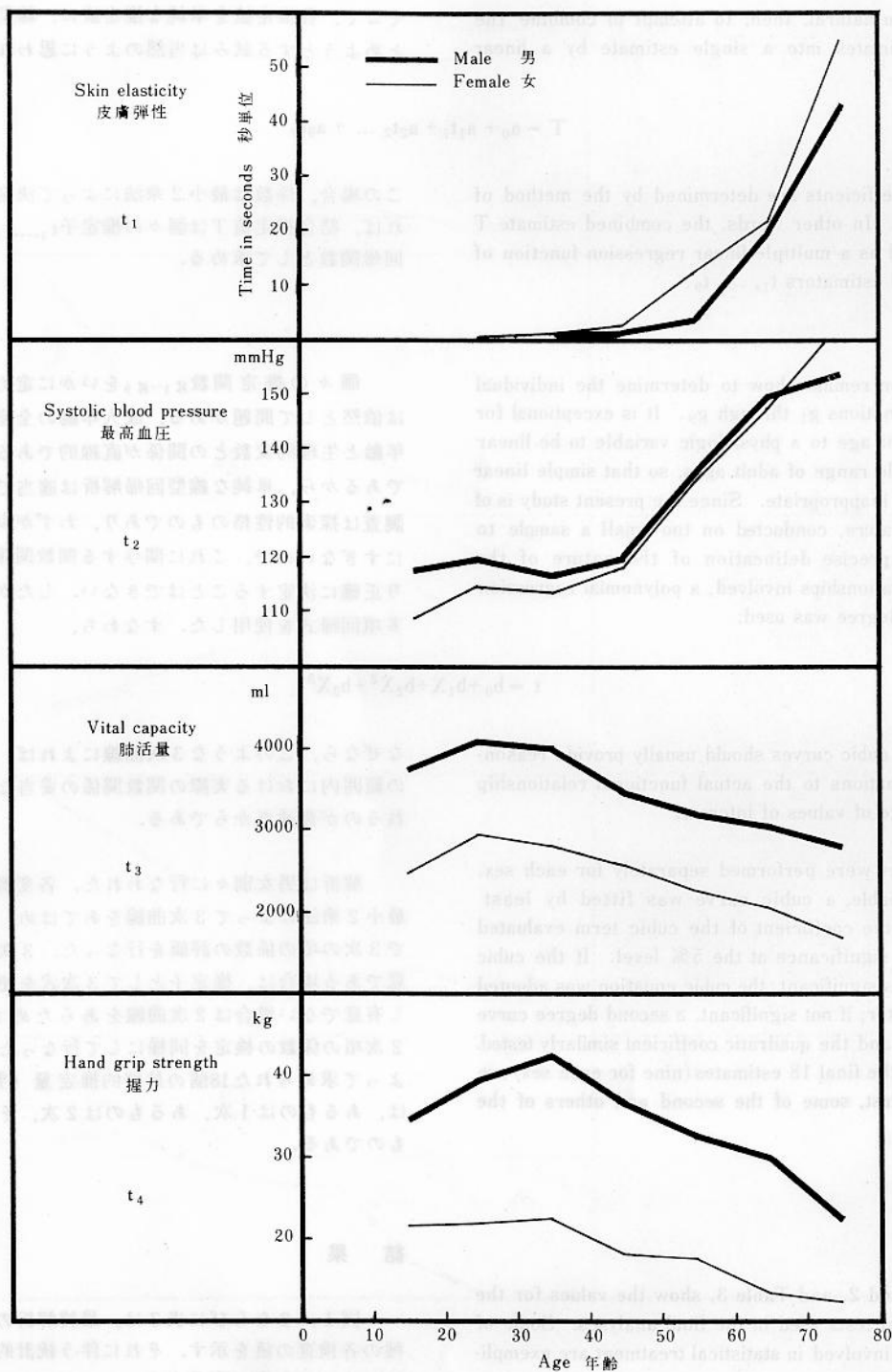
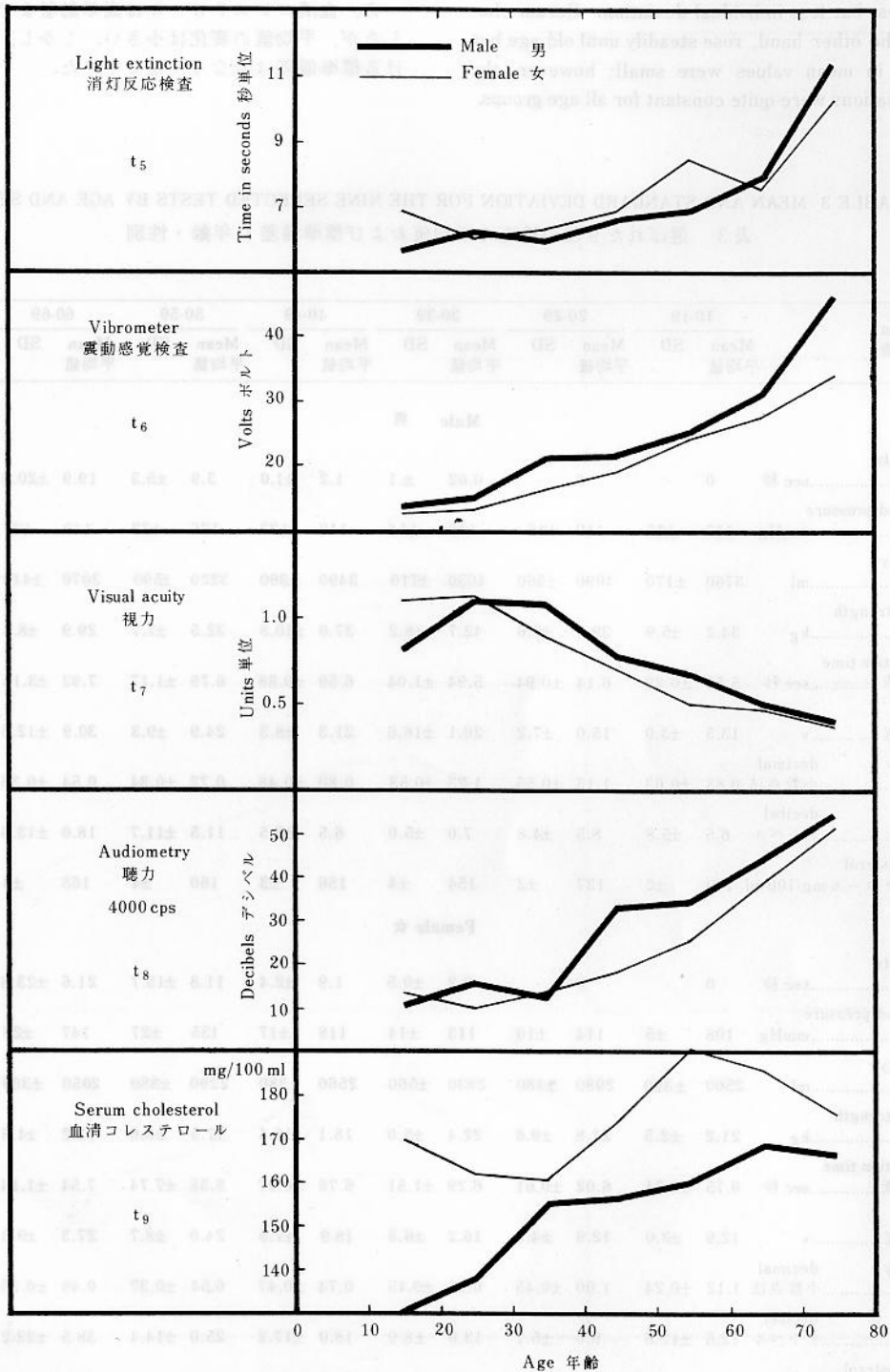


FIGURE 2 AGING TEST RESULTS BY TEST (t_5-t_9), AGE AND SEX

図2 加齢検査の結果：検査 (t_5-t_9)・年齢・性別



Loss of skin elasticity, for example, began to show age-related changes only at ages 40 and over, and the sharp changes thereafter were accompanied by large deviations among individual subjects. Several other tests, such as vital capacity and systolic blood pressure, showed changes at similar ages, but less individual deviation. Serum cholesterol, on the other hand, rose steadily until old age but the changes in mean values were small; however, the standard deviations were quite constant for all age groups.

たとえば、皮膚弾性の減少は、40歳以上の場合にのみ年齢と関係のある変化を示しはじめ、その後起こる急速な変化には各対象者によって大きな差があった。そのほか、肺活量や最高血圧などの若干の検査でも、この年齢から変化が認められたが、個人差はより少なかった。一方、血清コレステロールは高年齢層まで一貫して増加したが、平均値の変化は小さい。しかし、各年齢群における標準偏差はかなり一定していた。

TABLE 3 MEAN AND STANDARD DEVIATION FOR THE NINE SELECTED TESTS BY AGE AND SEX

表3 選ばれた9種の検査の平均値および標準偏差：年齢・性別

Test 検査	10-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70+	
	Mean 平均値	SD	Mean 平均値	SD	Mean 平均値	SD	Mean 平均値	SD	Mean 平均値	SD	Mean 平均値	SD	Mean 平均値	SD
Male 男														
1 Skin elasticity 皮膚弾性.....sec 秒	0	-	0	-	0.02	±1	1.2	±1.0	3.9	±5.3	19.9	±20.8	43.1	±28.4
2 Systolic blood pressure 最高血圧.....mmHg	117	±15	119	±16	116	±14	119	±22	136	±32	149	±27	154	±25
3 Vital capacity 肺活量.....ml	3760	±170	4090	±560	4030	±710	3490	±390	3220	±590	3070	±410	2830	±480
4 Hand grip strength 握力.....kg	34.2	±5.9	39.9	±8.6	42.7	±8.2	37.0	±10.8	32.5	±7.7	29.9	±8.3	22.0	±8.5
5 Light extinction time 消灯反応検査.....sec 秒	5.59	±0.29	6.14	±0.94	5.94	±1.04	6.59	±0.88	6.79	±1.17	7.92	±3.14	11.42	±7.61
6 Vibrometer 震動感覚検査.....v	13.5	±3.0	15.0	±7.2	20.1	±16.6	21.3	±8.3	24.9	±9.3	30.9	±12.5	46.5	±7.8
7 Visual acuity 視力検査.....decimal 小数点法	0.83	±0.63	1.13	±0.55	1.23	±0.53	0.80	±0.48	0.72	±0.34	0.54	±0.36	0.41	±0.32
8 Audiometry 聴力検査.....decibel デシベル	6.5	±5.8	8.5	±4.8	7.0	±5.0	6.5	±5.5	11.5	±11.7	18.0	±13.6	21.5	±11.2
9 Serum cholesterol 血清コレステロールmg/100 ml	130	±2	137	±2	154	±4	156	±3	160	±4	168	±3	166	±3
Female 女														
1 Skin elasticity 皮膚弾性.....sec 秒	0	-	0	-	0.2	±0.5	1.9	±2.4	11.8	±15.7	21.6	±23.8	57.3	±31.6
2 Systolic blood pressure 最高血圧.....mmHg	108	±5	114	±10	113	±14	118	±17	135	±27	147	±26	165	±28
3 Vital capacity 肺活量.....ml	2500	±390	2980	±480	2830	±560	2560	±380	2290	±380	2050	±360	1660	±520
4 Hand grip strength 握力.....kg	21.2	±2.5	21.8	±9.6	22.4	±5.0	18.1	±6.4	17.5	±8.6	13.2	±4.6	11.7	±3.6
5 Light extinction time 消灯反応検査.....sec 秒	6.75	±0.71	6.02	±0.61	6.29	±1.51	6.76	±0.97	8.38	±7.74	7.54	±1.14	10.21	±3.64
6 Vibrometer 震動感覚検査.....v	12.9	±3.0	12.9	±4.5	16.2	±6.3	18.9	±7.5	24.0	±8.7	27.3	±9.3	33.9	±9.9
7 Visual acuity 視力検査.....decimal 小数点法	1.12	±0.24	1.00	±0.45	0.91	±0.45	0.74	±0.47	0.54	±0.37	0.49	±0.35	0.41	±0.30
8 Audiometry 聴力検査.....decibel デシベル	12.5	±12.6	9.0	±5.7	13.0	±8.9	18.0	±17.2	25.0	±14.4	38.5	±22.2	51.0	±19.3
9 Serum cholesterol 血清コレステロールmg/100 ml	170	±4	162	±3	161	±4	174	±3	191	±4	186	±3	176	±2

The degree of each regression polynomial for age is shown in Table 4. In five instances the curves for males and females were of different degree. Table 5 shows the correlation between age and the polynomial estimators, and the inter-correlations of the latter among themselves. Despite the rather small sample size, the correlation coefficients for the two sexes were surprisingly close. Each estimator correlated well with age, although the age-estimate based on serum cholesterol was conspicuously poorer than the others. The best estimator, in both sexes, was skin elasticity.

年齢に対するそれぞれの回帰多項式の次数は表4に示す。5種の検査においては男女間で曲線の次数は異なると認められた。表5は年齢と多項式推定子との相関ならびに多項式推定子内の相関を示す。標本はかなり小規模なものであるにもかかわらず、男女の相関係数は驚くほど近似していた。血清コレステロールに基づいた年齢推定子は他のものよりも著しく不良であったが、各推定子と年齢との相関は高いと認められた。男女とも最良の推定子は皮膚弾性であった。

TABLE 4 DEGREE OF REGRESSION POLYNOMIALS FOR AGE ON PHYSIOLOGICAL VARIABLES

表4 生理的変数に関する年齢の回帰多項式の次数

Variable 変数	Male 男		Female 女	
Skin elasticity 皮膚弾性	Cubic	3 次	Cubic	3 次
Systolic blood pressure 最高血圧	Cubic	3 次	Cubic	3 次
Vital capacity 肺活量	Cubic	3 次	Quadratic	2 次
Hand grip strength 握力	Cubic	3 次	Quadratic	2 次
Light extinction time 消灯反応検査	Quadratic	2 次	Cubic	3 次
Vibrometer 震動感覚検査	Quadratic	2 次	Linear	1 次
Visual acuity 視力検査	Linear	1 次	Linear	1 次
Audiometry 4000 cps 聴力検査	Linear	1 次	Quadratic	2 次
Serum cholesterol 血清コレステロール	Linear	1 次	Linear	1 次

The final estimates of *physiologic age* are shown in Table 6, as functions of age, together with the individual estimators. The correlation between T, the physiologic estimate of age based on all nine observations, and the actual age, was +.895 in males and +.898 in females. Expressed in another way, the standard deviation of ages was 15.3 years in the male sample and 13.6 years in the female, while the root mean square difference between the estimated *physiologic age* T and actual age was 6.8 years for males and 5.9 years for females.

表6は各推定子および「生理的年齢」の最終的推定値を年齢の関数として示す。9種の観察のすべてに基づいた年齢の生理的推定値Tと実際の年齢との相関は、男子では+.895、女子では+.898であった。換言すれば、年齢の標準偏差は男子では15.3年、女子では13.6年で、推定「生理的年齢」Tと実際の年齢の間の偏差の2乗平均の平方根は、男子では6.8年、女子では5.9年であった。

Figure 3 shows the estimated *physiologic age* as a function of actual age for males and females. Generally, *physiologic age* exceeds actual age below actual age 40, and varies little. Above 40, *physiologic age* varies linearly with age but remains somewhat below actual age.

図3は男女それぞれにつき生理的年齢推定値を実際の年齢の関数として示す。一般に、実際の年齢が40歳以下の場合は生理的年齢は実際の年齢をこえ、変動はほとんどない。40歳以上の場合、生理的年齢は年齢とともに直線的に変化するが、実際の年齢よりはいくらか低い。

TABLE 5 CORRELATION BETWEEN AGE AND POLYNOMIAL ESTIMATES OF AGE, AND INTERCORRELATION OF POLYNOMIAL ESTIMATES

表5 年齢と年齢の多項式推定値との相関ならびに多項式推定値間の相関

		Estimator 推定子								
Item 項目	Chronologic Age 暦年齢	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
Male 男										
Chronologic age 暦年齢.....	1.0000	.7810	.5166	.6161	.5255	.5221	.6035	.4658	.6181	.2177
t ₁ Skin elasticity 皮膚弾性.....		1.0000	.4163	.4867	.5228	.5367	.4160	.3559	.5484	.1821
t ₂ Systolic blood pressure 最高血圧.....			1.0000	.3434	.2582	.2452	.4171	.2827	.2421	.2780
t ₃ Vital capacity 肺活量.....				1.0000	.4904	.3415	.2521	.3678	.3531	.2083
t ₄ Hand grip strength 握力.....					1.0000	.4440	.2929	.3225	.3125	.0904
t ₅ Light extinction time 消灯反応検査.....						1.0000	.3257	.3196	.4869	.1099
t ₆ Vibrometer 震動感覚検査.....							1.0000	.3256	.4240	.0590
t ₇ Visual acuity 視力検査.....								1.0000	.4295	.0708
t ₈ Audiometry 4000 cps 聴力検査.....									1.0000	.0398
t ₉ Serum cholesterol 血清コレステロール.....										1.0000
Female 女										
Chronologic age 暦年齢.....	1.0000	.7798	.5976	.6199	.5594	.5961	.6082	.4215	.6306	.2780
t ₁ Skin elasticity 皮膚弾性.....		1.0000	.4095	.5338	.4784	.5277	.4507	.3524	.5346	.1294
t ₂ Systolic blood pressure 最高血圧.....			1.0000	.3861	.3136	.3454	.4038	.2602	.4055	.2936
t ₃ Vital capacity 肺活量.....				1.0000	.5282	.5037	.3594	.3177	.4293	.2022
t ₄ Hand grip strength 握力.....					1.0000	.5414	.3224	.3022	.3783	.1517
t ₅ Light extinction time 消灯反応検査.....						1.0000	.3725	.2722	.5178	.1051
t ₆ Vibrometer 震動感覚検査.....							1.0000	.3087	.4268	.1527
t ₇ Visual acuity 視力検査.....								1.0000	.2993	.0590
t ₈ Audiometry 4000 cps 聴力検査.....									1.0000	.1007
t ₉ Serum cholesterol 血清コレステロール.....										1.0000

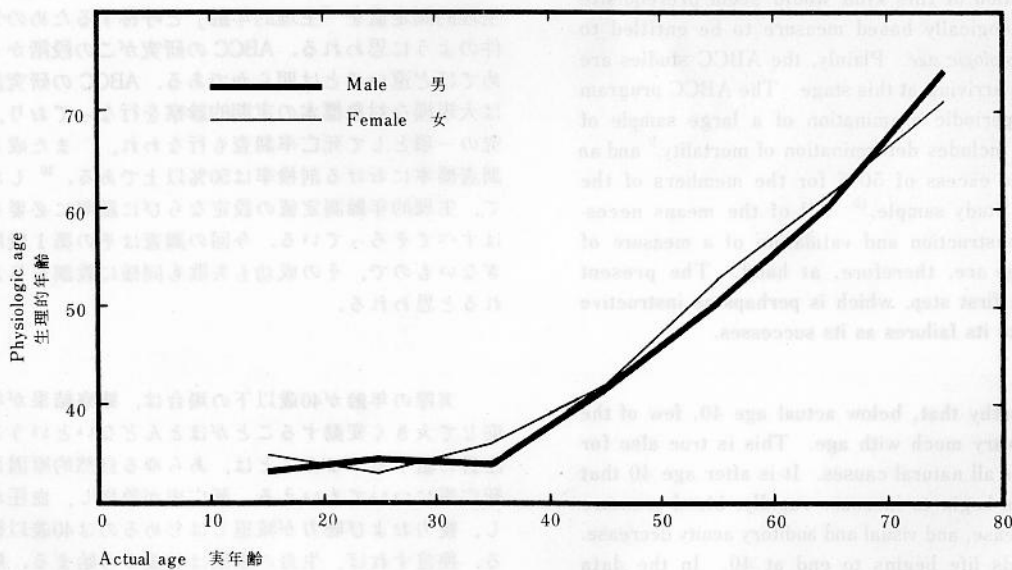
TABLE 6 AVERAGE VALUES OF PHYSIOLOGIC AGE AND THE NINE AGE ESTIMATORS BY CHRONOLOGIC AGE

表6 生理的年齢および9つの年齢推定子の平均値：暦年齢別

Chronologic Age 曆年齡	Estimator 推定子									
	T	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆	t ₇	t ₈	t ₉
Male 男										
10-19	33.0	37.4	41.2	43.4	45.6	39.6	36.5	44.6	36.7	42.8
20-29	33.2	37.4	42.4	37.7	43.2	42.0	39.1	43.2	40.4	44.4
30-39	33.9	37.5	41.5	39.6	40.1	41.3	41.3	42.0	38.8	45.4
40-49	41.6	41.0	44.1	45.0	44.6	44.8	43.0	46.1	45.9	44.4
50-59	50.2	47.2	46.1	49.2	48.0	46.5	48.2	47.3	49.0	46.0
60-69	61.0	58.2	53.8	52.0	50.7	51.2	51.0	49.7	53.3	46.6
70+	73.6	70.9	55.7	53.6	58.4	57.1	60.8	51.9	55.8	46.4
Female 女										
10-19	34.7	36.9	38.7	43.9	41.4	45.5	37.8	39.3	40.3	42.8
20-29	33.1	36.9	40.0	38.6	40.2	38.5	37.6	41.2	37.9	43.1
30-39	35.4	37.3	40.4	40.2	40.0	40.1	40.9	42.2	40.5	42.9
40-49	41.6	41.0	42.4	43.5	44.6	43.8	43.3	44.4	42.8	44.6
50-59	52.5	50.6	47.2	47.2	46.7	48.5	47.9	46.6	47.6	46.2
60-69	61.6	58.6	51.9	51.6	51.6	49.6	50.9	47.5	53.2	45.6
70+	70.9	64.2	59.4	62.4	54.5	58.4	53.4	48.3	54.9	44.8

FIGURE 3 ESTIMATED PHYSIOLOGIC AGE BY ACTUAL AGE AND SEX

図3 推定生理的年齢：実年齢・性別



Finally, despite the obvious weaknesses of the data, an analysis of variance was performed on decade-sex specific mean values of physiologic age in relation to the radiation exposure groups with the following results. Beyond the obvious association between physiologic age and actual age, the only significant finding was the sex by radiation interaction, which was barely significant at the 5% level.

Source of variation 変因	Degrees of freedom 自由度	Mean square 不偏分散	F	
Age 年齢	5	1932.84	531.00	($p<.001$)
Sex 性	1	.80	.22	
Radiation exposure 放射線被曝	3	7.69	2.11	
Age, by sex 年齢: 性別	5	6.14	1.69	
Age, by radiation 年齢: 被爆群別	15	4.18	1.15	
Sex, by radiation 性: 被爆群別	3	12.08	3.32	($p<.05$)
Error 誤差	15	3.64	-	

DISCUSSION

Since many of the physiologic observations on man vary with age, it would seem possible to devise a procedure which, on the average, could estimate actual age fairly closely, given the values of a large number of physiologic measures. Such an estimate could well be termed *physiologic age* were it possible to demonstrate that this measure was more closely related to subsequent, age-dependent changes than chronologic age itself. Thus, it might be found that mortality rates over a subsequent period of time were an even more sharply increasing function of the combined physiologic measure than of chronologic age itself. Validation of this kind would seem prerequisite for any physiologically based measure to be entitled to the name *physiologic age*. Plainly, the ABCC studies are very far from arriving at this stage. The ABCC program provides for periodic examination of a large sample of persons⁸ and includes determination of mortality,⁹ and an autopsy rate in excess of 50% for the members of the Adult Health Study sample.¹⁰ All of the means necessary to the construction and validation of a measure of physiologic age are, therefore, at hand. The present effort is but a first step, which is perhaps as instructive with respect to its failures as its successes.

It is noteworthy that, below actual age 40, few of the observations vary much with age. This is true also for death rates for all natural causes. It is after age 40 that mortality rates begin to increase rapidly, blood pressure readings increase, and visual and auditory acuity decrease. In other words life begins to end at 40. In the data analyzed, average systolic blood pressure, in males, for

最後に、資料は明らかに不十分ではあったが、被爆群に対して生理的年齢の10歳階級ごとの性別平均値に関する分散の分析を行なった。生理的年齢と実際の年齢との間に明らかな関係が認められる以外に有意な唯一の所見といえば、性の被爆群間の相関であったが、これは5%の水準でかろうじて有意と認められた程度であった。

考 察

人間に関する生理的観察の多くは年齢に伴って変化するから、多数の生理的測定値を用いれば概して実際の年齢にかなり近似した推定値を求める方法を考案することができのではないと思われる。この種の推定値が、暦年齢そのものよりもその後にかかる年齢に応じた変化にいつそう深い関係があることが証明できれば、これを「生理的年齢」と呼ぶことができるであろう。したがって、後期における死亡率は、暦年齢自体の増加関数であるが、これの代わりに生理的測定値の合計の関数として取り扱ったなら、よりいつそう鋭い増加を示すと認められるかもしれない。この種の証明を行なうことが、ある生理的測定値を「生理的年齢」と呼称するための先行要件のように思われる。ABCCの研究がこの段階からきわめてほど遠いことは明らかである。ABCCの研究計画では大規模な対象標本の定期的診察を行っており、⁸ 研究の一環として死亡率調査も行なわれ、⁹ また成人健康調査標本における剖検率は50%以上である。¹⁰ したがって、生理的年齢測定値の設定ならびに証明に必要な資料はすべてそろっている。今回の調査はその第1段階にすぎないもので、その成功も失敗も同様に教訓を与えてくれると思われる。

実際の年齢が40歳以下の場合、観察結果が年齢に応じて大きく変動することがほとんどないということは注目し値する。このことは、あらゆる自然的原因による死亡率についてもいえる。死亡率が急増し、血圧が増加し、視力および聴力が減退しはじめるのは40歳以後である。換言すれば、生命の末期は40歳から始まる。解析を行なった資料によれば、たとえば男子の最高血圧値は、

example, varies only between values of 116 and 119 mmHg in the age groups 10-19 through 40-49. Therefore, given that a man has a systolic pressure of 118, the most that can be said is that he is probably less than 50 years of age. The predictor, t_2 , compelled to pick a number since it is a single-valued function, chooses the number 41, since this is about the average age of all males in the sample who had systolic blood pressure readings in the range 115-120. It is obvious, after the fact, that if the physiologic measures are not themselves sensitive to age below age 40, it is absolutely futile to attempt to predict over the whole range of age: The results at ages below 40 are nonsense, and the results at ages above 40 have been impaired by attempting the impossible (Figure 3).

Related to the first point is a second, technical point. The method of least squares performs well if the data are homoscedastic and the dispersion in the variable estimated varies little with changes in the predictor variable. While most of the physiologic variables may be considered near enough homoscedastic functions of age, when the relationship is inverted to express age as a function of the physiologic variable, the relationship becomes extremely heteroscedastic. This occurs because for average values of the physiologic variable below age 40, the age variation is enormously greater than at the values associated with elderly persons. Thus, in the present study the polynomial fits for the individual predictors were excessively influenced by the data for younger ages, where the fit was bound to be poor. Similarly, the large discrepancies between the individual estimates and actual age at actual age below 40 undoubtedly had inordinate influence in the determination of the coefficients of the combined index T.

In the light of the problems mentioned above, the combined index performed remarkably well: Correlation of nearly 0.90 with actual age is higher than expected. It seems clear, however, that to obtain substantial improvement in performance one of two things must be done: Either restrict attention to persons over 40 years of age, or find physiologic measures much more strongly age-dependent below age 40 than are those heretofore considered.

Further studies at ABCC should include testing of a larger sample to evaluate differences related to irradiation suggested in the females of this small sample. With a larger sample, the data can be correlated with the extent of irradiation by applying either distance from the hypocenter or radiation dose estimates.¹¹ In such analyses it should be noted that certain tests (vital capacity, hand grip strength, light extinction time) may be strongly influenced by the motivation and cooperation of the subject, while the subjective element in other tests is less

10~19歳から40~49歳までの年齢群ではわずかに116~119 mmHgの値の間で変動するにすぎない。したがって、もしある男子の最高血圧が118であったとすれば、その場合にいうのは、かれはおそらく50歳以下であろうということだけである。もしして予測値 t_2 からある数字を選ぶならば、一価関数なのでこの場合41歳という数字が選ばされる。というのは、この数字は最高血圧値が115~120の範囲であった男子対象者全員のおよその平均年齢であるからである。事実が示すように、もし40歳以下の年齢でこの生理的測定そのものの感度が弱いとすれば、全年齢にわたって推定しようとするのがまったく無益であることは明らかである。すなわち、40歳以下における結果は無意味なものであり、40歳以上の結果は不可能をあえて実施しようとするために障害を受けることとなる(図3)。

この第1の問題点に関係のあるものとして第2の技術的な問題点がある。もし資料が等分散的であり、推定を行なう変数の分散が予測値変数の変化によってほとんど変動しない場合は、最小二乗法は十分使用できる。生理的変数の大部分は年齢の関数としてほとんど等分散的と考えられるが、その関係を変換して年齢を生理的変数の関数として表わす場合は、その関係は非常に異分散的となる。これは、40歳以下では生理的変数の平均値における年齢の変動が、高齢者の場合よりもはるかに大きいために生ずるものである。したがって、今回の研究では、各予測値に対する多項式のあてはめは、適合が当然不良である若年齢層の資料によって大きな影響を受けた。同様に、40歳以下における実際の年齢と各推定値との大きな差は、明らかに結合指標Tの係数を定めるうえに極端な影響を及ぼした。

上記の問題があることを考慮すれば、結合指標は意外に良好である。すなわち、実際の年齢との間に認められる約0.90の相関は期待した値よりも高い。しかし、成績の改良を行なうためには、次の2条件のうちのいずれかが必要であることは明らかなようである。すなわち、40歳以上のものに注意を限定するか、または40歳以下で従来のもよりもはるかに強く年齢に左右される生理的測定法を発見するか、である。

ABCCで今後行なう調査では、今回の小規模な標本中の女子に認められる放射線照射との関係を示す差異について評価を行なうため、より大規模な標本を対象にする必要がある。いっそう大規模な標本があれば、被爆距離または推定放射線量を用いてその資料と照射の程度との相関を求めることができる。そのような解析においては、特定の検査(肺活量、握力、消灯反応時間)では対象者の気持または協力の状態によって強い影響を受けることもあるが、その他の検査における主観的要素はそれ

marked. However, only three of the tests (skin elasticity, systolic blood pressure, and serum cholesterol) are truly objective measurements.

Finally, only correlation with mortality can validate the concept that a test or group of tests indeed has pertinence to physiologic aging. Since blood pressure levels clearly relate to mortality and, since hypertension may influence organ function generally, this variable should be scrutinized carefully in any eventual correlation between aging tests and mortality. Nevertheless, the ABCC program of clinical examinations and mortality survey has the power to study the problem, and it is hoped that the necessary data can be collected in a systematic manner.

SUMMARY

Nine physiologic functions which change with age were measured in 437 subjects during their regular visits to the Atomic Bomb Casualty Commission clinic in Hiroshima, Japan. This pilot study was undertaken to determine the feasibility of collecting such data in a population sample, and to provide data for statistical formulation of a combined *physiologic age* score. The study demonstrated that adequate sample data could be obtained, and that statistical treatment could construct a *physiologic age* for individual subjects. However, the tests were of limited value below age 40, and the validation of the concept of *physiologic age* requires eventual correlation with mortality. Since the ABCC program includes a highly accurate mortality survey, it is hoped that data on physiologic aging can be collected and eventually related to mortality.

Approved 承認 17 December 1964

ほど著明ではないことに注目すべきである。ただし、この中では3種の検査(皮膚弾性, 最高血圧, および血清コレステロール)だけが真に客観的な測定である。

最後に、1つの検査または1群の検査が生理的加齢と関係があるという概念は、死亡率との相関を見ることによってのみ確認することができる。血圧値は明らかに死亡率と関係があり、高血圧症は全般的に器官機能に影響を及ぼすこともあるので、この変数については、加齢検査と死亡率との間の相関を調べる今後の研究で細心の吟味を行なう必要がある。とはいえ、臨床検査と死亡率調査を行なうABCCの研究計画は、この問題について十分の検定力を有するものであり、それに必要な資料の収集も系統的な方法で行なうことができると思われる。

要 約

広島ABCCの定期検査を受けた対象者437人に対して、年齢に応じて変化する9種の生理的機能の測定を行なった。人口集団からこのような資料を収集する可能性を調べ、複合「生理的年齢」の結果を統計的に公式化する資料をうるため試験的調査を行なった。この調査の結果、標本に関する適当な資料を入手することができ、また統計的処理によって各対象者の「生理的年齢」を算出することもできたことを認めた。ただし、検査の有用性は40歳以下では限られており、「生理的年齢」の概念を証明するためには結局死亡率との相関を求める必要がある。ABCCの研究計画によってきわめて正確な死亡率調査が実施されているのであるから、生理的加齢に関する資料を収集して、いずれ死亡率との関連をも求めることができると思われる。

REFERENCES

参考文献

1. CURTIS HJ: Biologic mechanisms underlying the aging process. *Science* 141:686-94, 1963
(加齢経過の原因となる生物学的機序)
2. SZILARD L: On the nature of the aging process. *Proc Nat Acad Sci* 45:30-45, 1959
(加齢の性質について)
3. STREHLER BL: Origin and comparison of the effects of time and high-energy radiations on living systems. *Quart Rev Biol* 34:117-42, 1959
(生物系統に対する時間および高エネルギー放射線照射の影響の発生および比較)
4. HOLLINGSWORTH JW, ISHII G: Skin aging and hair graying in Hiroshima. *Geriatrics* 16:27-36, 1961
(広島調査対象者における皮膚老化と白髪の発生)
5. HOLLINGSWORTH JW, ISHII G: Audiometric changes with age in Hiroshima - a statistical study. *ABCC TR* 20-60
(広島で見られた年齢による聴力の変化 - 統計学的調査)
6. HOLLINGSWORTH D, BOGITCH S: Neuromuscular aging tests in Hiroshima subjects. In preparation
(広島調査対象者における神経筋肉系加齢検査)
7. SWITZER S: Hypertension and ischemic heart disease in Hiroshima, Japan. *Circulation* 28:368-80, 1963
(広島調査対象者における高血圧と虚血性心臓病)
8. HOLLINGSWORTH JW, BEEBE GW, et al: Medical findings and methodology of studies by the Atomic Bomb Casualty Commission on atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. The Use of Vital and Health Statistics for Genetic and Radiation Studies. *Proceedings of the seminar sponsored by the United Nations and the World Health Organization*. New York, United Nations, 1962. pp 77-99
(広島および長崎におけるA B C Cの被爆者調査の医学的所見と方法)
9. BEEBE GW, ISHIDA M, JABLON S: Studies of mortality of A-bomb survivors. 1. Plan of study and mortality in the medical subsample (Selection I), 1950-1958. *Radiat Res* 16:253-80, 1962
(原子爆弾被爆生存者の寿命調査第1報 - 医学調査サンプルにおける死亡率と研究方法の概略1950年 - 1958年)
10. JABLON S, ANGEVINE DM, et al: On the significance of cause of death as recorded on death certificates in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *J Nat Cancer Inst*. In press
(広島および長崎における死亡証明書に記載されている死因の意義について)
11. ARAKAWA ET: Radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. *New Eng J Med* 263:488-93, 1960
(広島および長崎被爆生存者に関する放射線量測定)