

samples of community-dwelling people (aged 40 to 79 years old) who agreed to participate in Obu-shi and Higashiura-cho, located in a suburb of Nagoya-shi, Japan. Detailed examinations including medical evaluation, sensory aging evaluation, body composition analyses, anthropometry, physical function evaluation, nutritional analyses, and psychological tests were conducted. The subjects in the present study were participants of the examination of NILS-LSA from November 1997 to March 2000.

Total number of participants in this study were 2,074 (male: 1,050, female: 1,024). Detailed information on the examination in NILS-LSA can be found at: <http://www.nils.go.jp/index-e.html>. In the present study, the results of the questionnaire, blood pressure, body mass index (BMI), CPT test, and chemical analyses, such as fasting plasma glucose (FPG), glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), fasting plasma insulin (FPI), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and HDL-cholesterol (HDL-C), were used for statistical analyses. In addition, we calculated the Homeostasis Model Assessment (HOMA) index as follows:  $HOMA\ index = (FPI) \times (FPG) / 405$ . If this index was 1.73 or more, then insulin resistance was defined to exist (8).

Total subjects were divided into three categories according to glucose metabolic status (normal, insulin resistance, and diabetes) in each gender. Diabetes mellitus was defined when their HbA<sub>1c</sub> was  $\geq 6.5\%$ , which corresponds to the diagnostic criteria of diabetes of The Japan Diabetes Society (9), or they were treated as diabetes mellitus. Then the remaining subjects were categorized as normal or insulin resistance according to HOMA index.

The definitions of other diseases were as follows; hypertension (HT) was defined when they were treated, or systolic blood pressure was  $\geq 140$  mmHg or diastolic blood pressure was  $\geq 90$  mmHg. Hypercholesterolemia (HCHOL) was defined when a subject showed a TC level of 220 mg/dl or more. Hypertriglyceridemia (HTG) was defined when the subjects showed a TG level of 150 mg/dl or more. Hypo-HDL cholesterolemia (hypoHDL) was defined when a level of HDL-C was lower than 40 mg/dl. Subjects who drank 30 ml of ethanol (720 ml of beer or 300 ml of wine, or 60 ml of 50% whisky) or more per day were defined as having a drinking habit.

The CPT test is used to evaluate three different types of peripheral sensory nerve fibers (A $\beta$ , A $\delta$ , and C fiber) quantitatively by stimulating three kinds of current frequency (2,000, 250, and 5 Hz) (6). The CPT testing was performed in a relatively quiet room with the subject seated. The room was maintained at a comfortable temperature by air conditioner. The stimulus site was located on the left index finger. The device emits sinusoidal alternating currents at 2,000, 250 and 5 Hz at intensities from 0 to 10 mA. This constant current output automatically compensates for alterations in skin resistance and provides a standardized stimulus independent of different skin thickness, degree of skin dryness or perspiration, or drying of the electrode paste (10). Electrical stimulus was initially increased until a specific sensation was reported by the subject. Short stimuli were then applied at progressively lower ampli-

tudes until a minimal, but consistent threshold was detected. One CPT value corresponded to 10  $\mu$ A. All measurements of CPT values for a single participant were carried out at one time within an average period of about 5 minutes. The intra- and interrater reliability in this method have been described elsewhere (11).

Statistical analyses were performed with SAS statistical package release 6.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC, 1997). Umezawa and coworkers defined hyperesthesia at a lower value less than mean  $-1$  standard deviation (S.D.), and hypoesthesia when the CPT value was higher than mean  $+2$  S.D. in non-diabetic subjects (12). Along with this definition, we calculated the reference CPT value for hyper- and hypoesthesia, by using the data from subjects, whose FPG was lower than 110 mg/dl and HbA<sub>1c</sub> was lower than 6.5%, without a history of diabetes mellitus. With these reference values, CPT categories at three frequencies in each subject were determined. Comparisons of characteristics among the three categories were done with analysis of variance by the GLM procedure in continuous variables, or with the Cochran-Mantel-Haenzel test (CMH test) by the FREQ procedure in categorical variables. After excluding subjects with hypoesthesia at each frequency, the rates of hyperesthesia in the three categories were also calculated, and the trend between prevalence of hyperesthesia and glucose metabolic categories was analyzed by CMH test controlled for age. We performed age-adjusted multivariate logistic regression analyses for investigating the associations between hyperesthesia and glucose metabolic status in each gender. In these logistic analyses, subjects with hypoesthesia were also excluded. CPT variable was considered as the dependent variable coded 0 (normal CPT) and 1 (hyperesthesia), and glucose metabolic categories were used as independent variables.

Statistical significance was taken as  $p < 0.05$ .

## Results

The reference CPT values for hyper- and hypoesthesia at three frequencies in both genders are shown in Table 1. By using these reference values, CPT values of subjects were categorized as hypoesthesia, normal perception, or hyperesthesia at each frequency. Table 2 shows the distribution of CPT values and the prevalence of hyper- and hypoesthesia in total subjects. The numbers of males with hypoesthesia at the three frequencies (2,000, 250, and 5 Hz) were 45, 42, and 43, respec-

**Table 1. Reference CPT Values for Hyper- and Hypoesthesia**

	Males (n=774)				Females (n=838)			
	Mean	S.D.	Hyper	Hypo	Mean	S.D.	Hyper	Hypo
2,000 Hz	239	62	177>	>363	240	63	177>	>366
250 Hz	99	46	53>	>191	92	44	48>	>180
5 Hz	66	41	25>	>148	54	35	19>	>124

\*S.D.: standard deviation, Hyper: hyperesthesia, Hypo: hypoesthesia.

tively, and in females, 36, 36, and 34, respectively.

Table 3 shows the characteristics of total subjects according to glucose metabolic status in both genders. Male and female subjects with diabetes were older and had a higher prevalence of hypertension than the rest of the groups. On the other hand, the patterns of associations among the three categories regarding the level of BMI or prevalence of dyslipidemia differed between the genders.

Table 4 shows the prevalence of hyperesthesia at each frequency in subjects according to glucose metabolic categories

in both genders. The subjects with hypoesthesia were excluded in the subsequent analyses. In males, there were statistically significant trends between impaired glucose metabolic status and the prevalence of hyperesthesia at 2,000 and 250 Hz. In females, the same trends were observed at 2,000 and 250 Hz. Tests for trends in hyperesthesia at 5 Hz regarding glucose metabolic impairment showed no statistical significance in either gender.

Since the diabetic groups were of higher age than the other groups in both genders, we conducted multivariate logistic regression analysis controlled for age (Table 5). In this analysis, hyperesthesia at 2,000 and 250 Hz were significantly associated with insulin resistance in males. In addition, the odds ratio for hyperesthesia at 250 Hz in male diabetic subjects was significantly high in this model. In females, significantly high odds ratios for hyperesthesia at 2,000 and 250 Hz were seen in diabetic subjects. Insulin resistance was not associated with hyperesthesia at any frequency in females in this model. Hyperesthesia at 5 Hz was not associated with diabetes mellitus or insulin resistance in either gender in this model.

In addition, we also performed logistic regression analyses excluding patients who had been treated for diabetes (Table 5). These analyses showed higher odds ratios for hyperesthesia at 2,000 and 250 Hz in male and female diabetic subjects compared with corresponding groups in the previous analyses.

### Discussion

In the present study, we examined the association between hyperesthesia and glucose metabolic impairment in community-dwelling people. Our results indicate that the trends between glucose metabolic status and the prevalence of hyperesthesia at 2,000 and 250 Hz were significant in both genders in

**Table 2. Distribution of CPT Values and Prevalence of Hyper- and Hypoesthesia in Each Gender**

Male (n=1,050)					
	Mean±S.D.	Max	Min.	Hyper <sup>†</sup>	Hypo <sup>†</sup>
2,000 Hz	240±62	515	54	13.2 (139)	4.3 (45)
250 Hz	99±45	436	4.5	12.0 (126)	4.0 (42)
5 Hz	65±39	444	2	9.4 (99)	4.1 (43)
Female (n=1,024)					
	Mean±S.D.	Max.	Min.	Hyper <sup>†</sup>	Hypo <sup>†</sup>
2,000 Hz	240±63	530	29	14.0 (143)	3.5 (36)
250 Hz	92±45	413	5.1	14.4 (147)	3.5 (36)
5 Hz	54±35	338	3.1	12.0 (123)	3.3 (34)

<sup>†</sup>% (number of subjects). \*S.D.: standard deviation, Max.: maximum, Min.: minimum, Hyper: hyperesthesia, Hypo: hypoesthesia.

**Table 3. Characteristics of Subjects Subgrouped into Three Groups According to Glucose Metabolic Status in Both Genders**

	Males				Females			
	N	IR	D	P value	N	IR	D	P value
Number	472	486	92		452	515	57	
Age	58.6±11.1	58.8±10.9	62.8±9.5	<0.001	57.5±11.0	59.9±10.8	65.0±9.1	<0.01
BMI	21.7±2.4	24.1±2.6	23.2±3.2	<0.01	21.5±2.5	23.9±3.4	24.8±3.9	<0.01
FPG (mg/dl)	96±8.3	106±14.6	157±44.9	<0.001	92±7.3	102±12.9	155±45.7	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.1±0.4	5.2±0.4	7.2±1.3	<0.001	5.0±0.3	5.2±0.4	7.1±1.4	<0.001
Smoking (%)	42.4	34.4	38.0	n.s.	8.6	5.8	3.5	<0.05
Drinking (%)	39.4	36.0	31.5	n.s.	3.3	4.3	3.5	n.s.
HT (%)	21.0	34.6	41.3	<0.01	19.3	38.5	66.7	<0.01
HCHOL (%)	37.5	44.2	41.3	n.s.	51.1	61.8	54.4	<0.05
HTG (%)	16.5	38.3	35.9	<0.01	8.6	24.9	33.3	<0.01
hypoHDL (%)	5.1	11.5	5.4	<0.05	0.9	1.6	3.5	n.s.

P value from analysis of variance was used for continuous variables; Cochran-Mantel-Haenzel test (CMH test) was used for categorical variables. These analyses were used to test for overall differences among three groups. Data are means ±standard deviation or percentage. n.s.: not significant, N: normal, IR: insulin resistance, D: diabetes HCHOL: hypercholesterolemia, HTG: hypertriglyceridemia, hypoHDL: hypo HDL cholesterolemia.

## Hyperesthesia and Diabetes

**Table 4. Prevalence of Hyperesthesia According to Diabetic Category in Both Genders**

Males				
	N	IR	D	P for trend*
2,000 Hz	11.0 (49/447)	16.5 (78/473)	14.1 (12/85)	<i>P</i> <0.05
250 Hz	9.4 (42/446)	14.8 (70/472)	15.6 (14/90)	<i>P</i> <0.05
5 Hz	9.3 (42/451)	10.8 (50/465)	7.7 (7/91)	n.s.
Females				
	N	IR	D	P for trend*
2,000 Hz	13.1 (57/436)	14.9 (74/498)	22.2 (12/54)	<i>P</i> <0.05
250 Hz	14.0 (61/435)	14.6 (73/500)	24.5 (13/53)	<i>P</i> <0.05
5 Hz	11.7 (51/436)	12.6 (63/499)	16.4 (9/55)	n.s.

% (number: subjects with hyperesthesia/total subjects excluding subjects with hypoesthesia). N: normal, IR: insulin resistance, D: diabetes, n.s.: not significant.

\**P* for trend was assessed with CMH test controlled for age.

**Table 5. Odds Ratio (OR) and 95% Confidence Interval (CI) of Hyperesthesia at Three Frequencies for Those Who had Insulin Resistance or Diabetes**

		Males OR <sup>‡</sup> (95% CI)	Females OR <sup>‡</sup> (95% CI)
All subjects			
2,000 Hz	N	reference	reference
	IR	1.64 (1.11–2.41)*	1.25 (0.86–1.83)
	D	1.56 (0.78–3.11)	2.42 (1.18–4.97)*
250 Hz	N	reference	reference
	IR	1.71 (1.14–2.58)*	1.14 (0.79–1.65)
	D	2.09 (1.07–4.05)*	2.65 (1.31–5.37)**
5 Hz	N	reference	reference
	IR	1.17 (0.76–1.81)	1.09 (0.74–1.62)
	D	0.79 (0.34–1.83)	1.48 (0.68–3.24)
Subjects excluded patients who had been treated as diabetes***			
2,000 Hz	N	reference	reference
	IR	1.64 (1.11–2.41)*	1.25 (0.86–1.83)
	D	3.66 (1.51–8.88)**	2.81 (0.85–9.24)
250 Hz	N	reference	reference
	IR	1.71 (1.14–2.58)**	1.14 (0.79–1.65)
	D	2.92 (1.11–7.70)*	4.90 (1.65–14.56)**
5 Hz	N	reference	reference
	IR	1.17 (0.76–1.81)	1.09 (0.74–1.62)
	D	1.15 (0.33–3.98)	1.75 (0.48–6.38)

N: normal, IR: insulin resistance, D: diabetes. <sup>‡</sup>controlled for age.  
\*: *P*<0.05, \*\*: *P*<0.01, \*\*\*: 63 male and 41 female diabetic patients were excluded.

CMH test controlled for age. In addition, there were significantly high odds ratios for hyperesthesia at 2,000 and 250 Hz in female diabetic subjects, and at 250 Hz in male diabetic subjects in age-adjusted logistic regression analyses. These results could be interpreted to indicate that hyperesthesia develops in association with occurrence of glucose metabolic impairment in a community-dwelling population.

Dyck and coworkers reported that hyperesthesia is noteworthy as an initial symptom of diabetic polyneuropathy (3). Animal studies have demonstrated that Wallerian degeneration with macrophage influx is associated with the development of hyperesthesia (13). Although there has been no pathological investigation into the hyperesthetic state in human beings, the present results and the available evidence support the notion that hyperesthesia in the CPT test may be an initial sign of peripheral nerve impairment in diabetic patients.

In one clinic-based study using the CPT test, Umezawa and coworkers reported that approximately 40% of diabetic patients without overt neuropathy suffer from hyperesthesia (12). Compared with their result, the prevalence of hyperesthesia in diabetic subjects was lower in the present study. In our study, the rates of hyperesthesia in diabetic subjects ranged from 14 to 22% at 2,000 Hz, and from 16 to 25% at 250 Hz. This discrepancy could be explained by the difference in research design and CPT measurement between these two studies. One possible reason is the difference in subjects' characteristics between these two studies. In the present study, participants were recruited from a community-based population. It is possible that they might suffer diabetic complications to a lesser extent than those from a clinic-based population.

Another possible reason is that the location site of electrodes might have affected the prevalence of hyperesthesia in the diabetic subjects in this study. Umezawa and coworkers measured

the CPT values at the toes (12), whereas we measured CPT values on the index fingers. In case of minimal symptoms or signs of diabetic neuropathies, the distal lower extremity responses are more commonly abnormal than upper extremity responses by electrodiagnostic examination (1). Thus, measurement at the finger may be related to the lower prevalence of hyperesthesia in diabetes in this study.

In the present study, there was no relationship between impaired glucose metabolic status and hyperesthesia at 5 Hz, which is associated with C fiber function, in both genders. C fibers have a smaller nerve diameter than A $\beta$  and A $\delta$  fibers. In diabetes mellitus, smaller fibers are more prone to be affected than larger fibers (14, 15). Umezawa and coworkers reported that hyperesthesia at 5 Hz was associated with diabetes mellitus in their clinic-based study (12).

There are two possible explanations for this inconsistency between our results and the previous knowledge. The first is due to a characteristic of CPT test at 5 Hz, which shows larger variability in CPT values than other frequencies. As previously described, the coefficient of variation of CPT measures was frequency dependent, with the smallest coefficient of variation at 2,000 Hz and the largest at 5 Hz (16). To clarify the association between hyperesthesia at 5 Hz and glucose metabolic impairment in a community-based population, a larger number of subjects is necessary to obtain adequate statistical power compared with other frequencies. The lack of a sufficient number of diabetic subjects in our study might lead to non-significant association between hyperesthesia at 5 Hz and impaired glucose metabolic status.

The second possibility is that the location site of electrodes might affect the results. There is a significant difference in CPT values between the upper and lower limbs (17). The difference of location site might also influence this inconsistency.

In the present study, there seems to be a gender difference in the association between hyperesthesia and impaired glucose metabolic status. In logistic regression analyses, significantly high odds ratios of hyperesthesia at 2,000 and 250 Hz in female subjects with diabetes were seen in the age-adjusted model. On the other hand, in males, insulin resistance was associated with hyperesthesia at those frequencies, but diabetes was only associated with hyperesthesia at 250 Hz.

While little is known about the development of hyperesthesia in the course of diabetes mellitus, several epidemiologic studies reported that males are more prone to suffer diabetic neuropathy compared with females (4, 18, 19). Additionally, one report indicated the possibility that males experience sensory disturbance earlier in the course of diabetes compared with females (18). Taking into account the hypothesis that hyperesthesia may be an indicator of diabetic neuropathy, it seems reasonable that the gender difference in susceptibility for diabetic neuropathy may affect the results of the present study.

Since insulin resistance is known to be a risk factor for diabetes (20), it is possible that there exist mild diabetic subjects in insulin resistance groups. In males, multivariate logistic analysis showed that insulin resistance was associated with hyperesthesia at 2,000 and 250 Hz, however, there was no as-

sociation between insulin resistance and hyperesthesia at those frequencies in females. These results were compatible with the notion that males suffer from diabetic neuropathy earlier in the course of diabetes than females.

In multivariate logistic analyses, there was no significant odds ratio at 2,000 Hz in male diabetic subjects, on the other hand, a significant odds ratio was seen in female diabetic subjects. These results could be also explained by gender difference in the course of development of diabetic neuropathy. Previous studies reported that patients with progressive state of diabetic neuropathy showed significantly higher CPT values, which indicate hypoesthesia, compared with normal subjects (21). It is conceivable that diabetic patients may show pseudo normal CPT values for a time in the course from hyperesthesia to hypoesthesia with the deterioration of diabetic neuropathy. In this study, we also calculated age-adjusted logistic regression analyses excluding subjects who had been treated as diabetes to eliminate subjects with a long history of the disease. In these analyses, the odds ratio at 2,000 Hz in male diabetic subjects was 3.66 (95% CI, 1.51 to 8.88) with statistical significance. The corresponding odds ratio in females was 2.81 (95% CI, 0.85 to 9.24), which was higher than the previous method but not statistically significant due to the reduced number of subjects. It would be logical to speculate that the non-significant odds ratio at 2,000 Hz in male diabetic subjects in the previous method might be attributed to the increase of CPT values in diabetic patients with a long duration of the disease. Thus, the observed gender difference of the odds ratios at 2,000 Hz in diabetic groups may be ascribed to the gender dissimilarity in the course of development of diabetic neuropathy.

There are some limitations in this study. First, the notion, that hyperesthesia detected by the CPT test may be the initial symptom of nerve fiber impairment, is not based on pathological findings. There has been no pathological report regarding hyperesthesia by CPT test in human beings. In addition, ability of CPT test to measure selective sensory nerve fiber function abnormality has also not been validated by pathological examination. Thus, the results of this study should be cautiously interpreted until pathological examination is used to clarify the meaning of hyperesthesia detected by CPT test in diabetic patients. The second limitation is the lack of precise neurological examination for the participants. To distinguish hyperesthesia in the normal group from that in the diabetic group, another quantitative sensory examination is needed. Further investigation should be carried out to clarify this issue. The third limitation is the validity of CPT values in determining the criteria of hyperesthesia in both genders. In this study, we defined hyperesthesia at a lower value, less than mean  $-1$  S.D., in non-diabetic subjects. However, the CPT values in the three frequencies, especially at 250 and 5 Hz, in both genders did not show normal distribution, and they might lead to the observed gender differences in the prevalence of hyperesthesia in normal, insulin resistance, or diabetic groups. To determine the appropriate CPT values for hyperesthesia, another method might be employed. The fourth limitation is that the research design in this study was cross-sectional. In the cross-sectional study

model, we could not determine whether glucose metabolic impairment emerged prior to hyperesthesia by CPT test. However, the tests for trends in hyperesthesia at 2,000 and 250 Hz regarding glucose metabolic impairment were significant, supporting the notion that hyperesthesia develops accompanied by glucose metabolic impairment. A longitudinal study is needed to address this relationship.

The present study provides new information about the relationship between hyperesthesia with CPT test and glucose metabolic status. First, hyperesthesia at 2,000 and 250 Hz were associated with impaired glucose metabolic status in a community-based population. Second, our result suggested that a gender difference might exist in the association between hyperesthesia and glucose metabolic impairment. Recently, one study reported that hyperesthesia occurs in mild diabetic polyneuropathy, suggesting it might be attributed to impairment of diabetic polyneuropathy (3). Further study is necessary to examine the possibility that hyperesthesia as revealed by the CPT test may be a useful marker of diabetic polyneuropathy.

### References

- 1) Consensus report. Quantitative sensory testing: A consensus report from the peripheral neuropathy association. *Neurology* 43: 1050-1052, 1993.
- 2) Verdugo R, Ochoa JL. Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain* 115: 893-913, 1992.
- 3) Dyck PJ, Dyck PJ, Larson TS, O'Brien PC, Velosa JA. Patterns of quantitative sensation testing of hypoesthesia and hyperalgesia are predictive of diabetic polyneuropathy: a study of three cohorts. *Nerve growth factor study group. Diabetes Care* 23: 510-517, 2000.
- 4) The DCCT Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* 37: 476-481, 1988.
- 5) Said G, Goulon-Goeau C, Slama G, Tchobrousky G. Severe early-onset polyneuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. A clinical and pathological study. *N Engl J Med* 326: 1257-1263, 1992.
- 6) Liu S, Kopacz DJ, Carpenter RL. Quantitative assessment of differential sensory nerve block after lidocaine spinal anesthesia. *Anesthesiology* 82: 60-63, 1995.
- 7) Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging — the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NLS-LSA). *J Epidemiol* 10: S1-S9, 2000.
- 8) Oimatsu H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K. A practical index for evaluation of insulin resistance. *Journal of the Japan Diabetes Society* 43: 205-213, 2000 (in Japanese, Abstract in English).
- 9) Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, et al. Report of the committee of Japan Diabetes Society for the diagnostic criteria for diabetes mellitus. *Journal of the Japan Diabetes Society* 42: 385-404, 1999 (in Japanese, Abstract in English).
- 10) Katims JJ, Patil AS, Rendell M, et al. Current perception threshold screening for carpal tunnel syndrome. *Arch Environ Health* 46: 207-212, 1991.
- 11) Takekuma K, Ando F, Niino N, Shimokata H. Age and gender differences in skin sensory threshold assessed by current perception in community-dwelling Japanese. *J Epidemiol* 10: S33-38, 2000.
- 12) Umezawa S, Kanamori A, Yajima Y, Aoki C. Current perception threshold in evaluating diabetic neuropathy. *Journal of the Japan Diabetes Society* 40: 711-718, 1997 (in Japanese, Abstract in English).
- 13) Myers RR, Yamamoto T, Yaksh TL, Powell HC. The role of focal nerve ischemia and Wallerian degeneration in peripheral nerve injury producing hyperesthesia. *Anesthesiology* 78: 308-316, 1993.
- 14) Mattingly GE, Fischer VW. Peripheral neuropathy following prolonged exposure to streptozotocin-induced diabetes in rats: a teased nerve fiber study. *Acta Neuropathol* 59: 133-138, 1983.
- 15) Jensen TS, Bach FW, Kastrup J, Dejgaard A, Brennum J. Vibratory and thermal thresholds in diabetics with and without clinical neuropathy. *Acta Neurol Scand* 84: 326-333, 1991.
- 16) Masson EA, Veves A, Fernando D, Boulton AJ. Current perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 32: 724-728, 1989.
- 17) Katims JJ, Naviasky EH, Rendell MS, Ng LK, Bleecker ML. Constant current sine wave transcutaneous nerve stimulation for the evaluation of peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 68: 210-213, 1987.
- 18) Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 16: 1446-1452, 1993.
- 19) Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 131: 633-643, 1990.
- 20) Ohmura T, Ueda K, Kiyohara Y, et al. The association of the insulin resistance syndrome with impaired glucose tolerance and NIDDM in the Japanese general population: the Hisayama study. *Diabetologia* 37: 897-904, 1994.
- 21) Rendell MS, Dovgan DJ, Bergman TF, O'Donnell GP, Drobny EP, Katims JJ. Mapping diabetic sensory neuropathy by current perception threshold testing. *Diabetes Care* 12: 636-640, 1989.

# The relationship between age and intraocular pressure in a Japanese population: The influence of central corneal thickness

Hideki Nomura<sup>1</sup>, Fujiko Ando<sup>2</sup>, Naoakira Niino<sup>3</sup>, Hiroshi Shimokata<sup>3</sup> and Yozo Miyake<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Chubu National Hospital, Obu, Aichi; <sup>2</sup>Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, Obu, Aichi, Japan; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

## Abstract

**Purpose.** Previous cross-sectional Japanese studies have shown that intraocular pressure (IOP) decreases with age. However, central corneal thickness (CCT) variation should also be considered when examining the relationship between age and IOP, since tonometry has an inherent measurement error due to CCT variations. This study investigates the influence of CCT variation on the age-IOP relationship in a Japanese population.

**Methods.** The right eyes of 1317 subjects from 40 to 80 years old selected from a general population using a random sampling method were assessed in cross-section. The IOP was measured with a non-contact tonometer, and CCT was measured with a specular microscope. The relationships between age, IOP, and CCT were assessed using correlation analyses, while the relationship between age and IOP controlled for CCT, blood pressure, and body mass index was investigated using multivariate regression analyses.

**Results.** The mean ( $\pm$  SD) IOP value was 13.6 ( $\pm$  2.6) mmHg in men and 13.3 ( $\pm$  2.6) mmHg in women. The IOP correlated inversely with age in men ( $r = -0.14$ ,  $p < 0.001$ ), but showed only a marginal inverse correlation in women ( $r = -0.07$ ,  $p = 0.066$ ). The mean ( $\pm$  SD) CCT value was 518.3 ( $\pm$  33.2)  $\mu$ m in men and 511.1 ( $\pm$  33.0)  $\mu$ m in women. Only in men was an inverse correlation seen between CCT and age ( $r = -0.10$ ,  $p = 0.009$ ), but both genders had positive correlations between CCT and IOP (man:  $r = 0.44$ ,  $p < 0.001$ ; woman:  $r = 0.48$ ,  $p < 0.001$ ). In multivariate analyses, CCT was shown to have an effect on IOP measurement, however, it was shown that IOP still decreases with age in both sexes even when adjusted for CCT ( $p = 0.001$ ).

**Conclusions.** The IOP decreases with age in the Japanese, and CCT variation has practically no effect on the unique age-IOP relationship.

**Keywords:** age; corneal thickness; intraocular pressure; population-based study

## Introduction

In cross-sectional analyses, a positive correlation between age and intraocular pressure (IOP) has been reported in black and white populations,<sup>1–6</sup> while an inverse association was found in Japanese population studies.<sup>7–9</sup> The reason for this contrast in the age-IOP relationship between Japanese and other populations seemed to be related to blood pressure and obesity: the Japanese population tended to be less hypertensive and less obese with age than the other populations, and blood pressure and obesity have been demonstrated as having a positive association with IOP.<sup>7</sup> Our previous study in a Japanese population also showed a similar inverse association between age and IOP in a cross-sectional setting, although following the individual subjects over a longer time showed IOP did increase with advancing age.<sup>10</sup>

Variation in central corneal thickness (CCT) was assumed to be one of the reasons for this difference in IOP between populations for several reasons: 1) CCT has an important influence on IOP measurement, with thin corneas producing

---

None of the authors has any financial interest that is related to the manuscript.

---

Received: May 7, 2001  
Accepted: March 11, 2002

**Correspondence:** Hideki Nomura, M.D., Department of Ophthalmology, Chubu National Hospital, 36-3 Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi 474-8511, Japan. Tel: +81-562-46-2311, Fax: +81-562-44-6593, E-mail: nomura@nils.go.jp

falsely low readings,<sup>11-13</sup> 2) there was a significant decrease in CCT with age in a Japanese population,<sup>14</sup> and 3) a significant positive correlation was identified between IOP and CCT.<sup>15-18</sup> In the present study, therefore, we measured IOP and CCT in a general Japanese population and investigated the influence of CCT variation on the relationship between age and IOP to examine this assumption.

## Materials and methods

We measured the IOP and CCT of 1317 subjects (680 men and 637 women) as part of the National Institute for Longevity Sciences – the Longitudinal Study of Aging program (NILS-LSA) from April 1999 to November 2000. The subjects were randomly selected from the general population stratified by age and gender. Their ages ranged from 40 to 80 years. A detailed description of the sampling scheme has been reported elsewhere.<sup>19</sup> The NILS-LSA consists of clinical evaluations, body composition and anthropometry, physical function, nutritional analysis, and psychological tests. All procedures for the study were reviewed by the Ethical Committee of the Chubu National Hospital, and written informed consent was obtained from all subjects. The NILS-LSA participants who had a history of eye surgery or current users of contact lenses were excluded from the present study.

IOP was measured three times with a non-contact tonometer (NT-3000; Nidek, Gamagori, Japan) between 9:00 a.m. and 12:00 a.m., and the mean value of the three measurements was used for analysis. The tonometer was periodically calibrated. Following the IOP measurements, CCT was measured with a Topcon specular microscope (SP-2000P; Topcon, Tokyo, Japan) which uses non-contact optical pachymetry to focus automatically on the epithelial and endothelial surfaces along with the optical axis of the eye. The device has been reported to be accurate and reproducible,<sup>20</sup> including when it was used in our previous study for the NILS-LSA.<sup>21</sup> Because there was a high correlation between left and right eyes for both IOP ( $r = 0.82$ ,  $p < 0.0001$ )

and CCT ( $r = 0.92$ ,  $p < 0.0001$ ) in our subjects, the values of IOP and CCT from the right eye only were used for analyses in the present study.

Height and weight were measured according to a standardized protocol, and body mass index was calculated by dividing weight (in kilograms) by height squared (in meters). Systolic and diastolic blood pressures were measured with a standard mercury sphygmomanometer on the right arm between 9:00 a.m. and 12:00 a.m.

All statistical analyses were performed by gender using the Statistical Analysis System (SAS) release 6.12,<sup>22</sup> with the study population data presented as the mean and SD. Comparisons of mean IOP and CCT by gender were performed by the Student's *t* test. The correlations among age, IOP, CCT, blood pressure, and body mass index were calculated as Pearson's correlation coefficients. Subsequently, the correlates of IOP were estimated by multiple linear regression analyses.

## Results

Mean values for age, IOP, CCT, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and body mass index are shown by gender in Table 1. Men in this sample, on average, had significantly higher IOP ( $p = 0.037$ ) and CCT ( $p < 0.001$ ) than women.

Table 2 shows the age and gender specific IOPs and CCTs. In men, both IOP and CCT significantly decreased with age ( $r = -0.14$ , 95% confidence interval (CI):  $-0.21$ ,  $-0.07$ ;  $r = -0.10$ , 95% CI:  $-0.17$ ,  $-0.03$ , respectively). In women, there was also a marginal inverse correlation between age and IOP ( $r = -0.07$ , 95% CI:  $-0.15$ ,  $0.01$ ), though no significant association between age and CCT was detectable.

In Table 3, we summarize the results of correlation analyses for age, IOP, CCT, and the other variables considered. There was a strong positive association between IOP and CCT in both men and women ( $r = 0.44$ , 95% CI:  $0.38$ ,  $0.50$ ;  $r = 0.48$ , 95% CI:  $0.42$ ,  $0.54$ , respectively). There was also a significant positive association between IOP and systolic

Table 1. Characteristics of the subjects.

	Men (n = 680)		Women (n = 637)		Total (n = 1317)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	59.8	10.5	59.6	10.5	59.7	10.5
Intraocular pressure (mmHg)	13.6	2.6	13.3	2.6	13.4	2.6
Central corneal thickness ( $\mu\text{m}$ )	518.3	33.2	511.1	32.5	514.8	33.0
Systolic blood pressure (mmHg)	122.8	18.3	123.2	20.5	123.0	19.4
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.0	10.9	74.4	11.6	75.2	11.3
Body mass index ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	23.1	2.7	22.9	3.1	23.0	2.9

SD: standard deviation.

Table 2. Age and gender specific intraocular pressure and central corneal thickness.

Age group (years)	Men				Women					
	n	IOP (mmHg)		CCT ( $\mu\text{m}$ )		n	IOP (mmHg)		CCT ( $\mu\text{m}$ )	
		mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD
40-49	157	14.18	2.62	521.3	33.0	133	13.53	2.82	512.3	36.2
50-59	162	13.62	2.66	522.4	31.1	183	13.29	2.64	509.3	37.7
60-69	209	13.29	2.40	515.1	31.5	176	13.20	2.52	515.0	32.2
70-80	152	13.32	2.84	515.2	37.0	145	13.07	2.50	507.5	27.2

IOP: intraocular pressure.

CCT: central corneal thickness.

SD: standard deviation.

Table 3. Simple Pearson's correlation coefficients for intraocular pressure and covariates.

	Men (n = 680)			Women (n = 637)		
	Age	Intraocular pressure	Central corneal thickness	Age	Intraocular pressure	Central corneal thickness
Age	1.000			1.000		
Intraocular pressure	-0.140***	1.000		-0.073 <sup>†</sup>	1.000	
Central corneal thickness	-0.100**	0.441***	1.000	-0.019	0.480***	1.000
Systolic blood pressure	0.137***	0.178***	0.034	0.263***	0.228***	0.060
Diastolic blood pressure	0.011	0.201***	0.055	0.160***	0.210***	0.062
Body mass index	-0.135***	0.140***	0.033	0.023	0.088*	0.036

<sup>†</sup>:  $p < 0.10$ .\*:  $p < 0.05$ .\*\* :  $p < 0.01$ .\*\*\*:  $p < 0.001$ .

blood pressure, diastolic blood pressure, and body mass index, whereas no association could be found between CCT and systolic or diastolic blood pressures, or body mass index in either men or women.

In Table 4, we present results from the multiple regression analyses using IOP as the dependent variable. In both genders, CCT and systolic blood pressure were positively associated, age was inversely associated, and body mass index had no significant association with IOP. Diastolic blood pressure was excluded from these analyses because there was a high correlation between the systolic and diastolic blood pressures in both men ( $r = 0.89$ ) and women ( $r = 0.90$ ). These multivariate analyses showed that a change in corneal thickness by  $10\mu\text{m}$  would alter the measured IOP by  $0.34\text{mmHg}$  (95% CI: 0.28, 0.39) and  $0.37\text{mmHg}$  (95% CI: 0.32, 0.42) in men and women, respectively. It also showed that a change in age by a decade would alter the measured IOP by  $-0.28\text{mmHg}$  (95% CI:  $-0.45$ ,  $-0.11$ ) and  $-0.30\text{mmHg}$  (95% CI:  $-0.48$ ,  $-0.13$ ) in men and women, respectively.

## Discussion

This study was based on a population-based sample of adult Japanese and found that there are significant inverse associations between age and IOP in both men and women after adjusting for CCT, blood pressure, and obesity. The IOP is an essential physiological parameter for diagnosis and management of glaucoma. Goldmann applanation tonometry is one of the most common methods used for measuring IOP worldwide, even though many factors such as tear film, shape of the anterior cornea, corneal thickness, or scleral rigidity can influence its accuracy in healthy corneas. It has been suggested that CCT is a major source of error in applanation tonometry:<sup>13,23</sup> a thick cornea leading to an overestimation of IOP, and a thin one leading to an underestimation.<sup>11-13,18</sup> Previous studies suggested a range of error for Goldmann applanation tonometry between 0.11 and 0.71 mmHg for every  $10\mu\text{m}$  of deviation from a normal CCT measurement.<sup>23</sup> A non-contact tonometer uses the fundamental principles of



Table 4. Multiple linear regression coefficients for intraocular pressure in men and women.

	Men (n = 680)			Women (n = 637)		
	Parameter estimate	Standard error	p value	Parameter estimate	Standard error	p value
Age (years)	-0.028	0.009	0.001	-0.030	0.009	0.001
Central corneal thickness ( $\mu\text{m}$ )	0.034	0.003	<0.001	0.037	0.003	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	0.023	0.005	<0.001	0.029	0.005	<0.001
Body mass index ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	0.064	0.034	0.062	0.005	0.030	0.862
Adjusted R <sup>2</sup>	0.235		<0.001	0.280		<0.001

applanation tonometry with a wider applanation area. Therefore, it has been suggested that non-contact tonometry is influenced even more than Goldmann applanation tonometry by the corneal thickness.<sup>24,25</sup> Our results also showed that an increase in CCT of 10  $\mu\text{m}$  was associated with an increase in IOP when measured with a non-contact tonometer (0.34 mmHg in men and 0.37 mmHg in women). Thus, it seems that the true relationship between age and IOP can be fully investigated when taking into account the error in IOP measurements due to CCT variation.

Several cross-sectional studies showed that IOP decreased with advancing age in Japanese populations.<sup>7-9</sup> In contrast, IOP was sustained or increased with advancing age in black and white populations.<sup>1-6</sup> Similarly, there was a significant decrease in CCT with advancing age in Japanese populations,<sup>14,21</sup> although the association was rarely significant in white populations.<sup>16,26</sup> Therefore, it would not seem appropriate to compare the effect of aging on IOP among different races without also considering the effect that CCT variation has on IOP readings. As shown in Table 4, since the inverse association between age and IOP was detected even after controlling for CCT, the difference in the age-specific CCT between Japanese and other populations is an unlikely explanation for the contrasting age-IOP relationship between these populations.

Previous studies have shown that blood pressure and obesity have independent, positive associations with IOP<sup>27-29</sup> and age,<sup>30,31</sup> and the positive association between age and IOP disappeared in a white population when cardiovascular risk variables were taken into account.<sup>27,32</sup> Therefore, the effects of blood pressure and obesity should be considered when investigating the relationship between age and IOP. Because the present study also showed that IOP correlated positively to systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and body mass index as an indicator of obesity, these variables were adjusted in our multiple linear regression analyses.

In the present study, we measured IOP and CCT in middle-aged and elderly Japanese. Consistent with previous Japanese studies, IOP and CCT decreased with advancing age, especially in men, and there is a strong positive association between IOP and CCT in both men and women. Our multivariable analysis shows that CCT does have an effect

on IOP measurements, however, even when controlled for CCT, IOP still decreases with advancing age. We conclude that IOP does decrease with advancing age in this Japanese population and that CCT variation has practically no effect on this unique age-IOP relationship.

### Acknowledgements

This study was supported by Health Sciences Research Grants (Research on Eye and Ear Sciences, Immunology, Allergy and Organ Transplantation; H12-kannkakuki-001) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

### References

1. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman L, Schachat AP. Distribution of intraocular pressure: The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:1051-1057.
2. Klein BE, Klein R. Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. *Arch Ophthalmol.* 1981;99:837-839.
3. Armaly MF. Age and sex correction of applanation pressure. *Arch Ophthalmol.* 1967;78:480-484.
4. David R, Zangwill L, Stone D, Yassur Y. Epidemiology of intraocular pressure in a population screened for glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1987;71:766-771.
5. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, Varotto A, Tenna V. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population: The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology.* 1998; 105:209-215.
6. Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Surv Ophthalmol.* 1980;25: 123-129.
7. Shiose Y. The aging effect on intraocular pressure in an apparently normal population. *Arch Ophthalmol.* 1984;102: 883-887.
8. Shiose Y, Kawase Y. A new approach to stratified normal intraocular pressure in a general population. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:714-721.
9. Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, Katsushima H, Kosaki H. Epidemiology of glau-

- coma in Japan: A nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol.* 1991;35:133–155.
10. Nomura H, Shimokata H, Ando F, Miyake Y, Kuzuya F. Age-related changes in intraocular pressure in a large Japanese population: A cross-sectional and longitudinal study. *Ophthalmology.* 1999;106:2016–2022.
  11. Shields M. *Textbook of Glaucoma*, 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992.
  12. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol.* 1975; 53:34–43.
  13. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol.* 1993;38:1–30.
  14. Nishiyama K, Urakawa Y, Okubo H. Aging changes in central corneal thickness (in Japanese). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1987;91:415–419.
  15. Foster PJ, Baasanhu J, Alsbirk PH, Munkhbayar D, Uranchimeg D, Johnson GJ. Central corneal thickness and intraocular pressure in a Mongolian population. *Ophthalmology.* 1998;105:969–973.
  16. Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A, De Jong PT. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:767–772.
  17. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, Kelly SP, Kwartz J, Henson D, McLeod D. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology.* 1999;106:2154–2160.
  18. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: A review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol.* 2000;44:367–408.
  19. Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging: The National Institute for Longevity Sciences' Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol.* 2000;10:S1–S9.
  20. Bovelle R, Kaufman SC, Thompson HW, Hamano H. Corneal thickness measurements with the Topcon SP-2000P specular microscope and an ultrasound pachymeter. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:868–870.
  21. Nomura H, Tanabe N, Niino N, Ando F, Shimokata H, Miyake Y. Relationship between age and central corneal thickness in a Japanese population (in Japanese). *Jpn J Clin Ophthalmol.* 2001;55:300–302.
  22. *SAS Language Guide for Personal Computers*, version 6.03. Cary, N.C., USA: SAS Institute, 1988.
  23. Shah S. Accurate intraocular pressure measurement: The myth of modern ophthalmology? *Ophthalmology.* 2000; 107:1805–1807.
  24. Graf M. Significance of the corneal thickness in non-contact tonometry (in German). *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1991;199:183–186.
  25. Matsumoto T, Makino H, Uozato H, Saishin M, Miyamoto S. The influence of corneal thickness and curvature on the difference between intraocular pressure measurements obtained with a non-contact tonometer and those with a Goldmann applanation tonometer (in Japanese). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2000;104:317–323.
  26. Siu A, Herse P. The effect of age on human corneal thickness: Statistical implications of power analysis. *Acta Ophthalmol.* 1993;71:51–56.
  27. Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community: The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2224–2228.
  28. Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, De Jong PT. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population: The Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 1995;102:54–60.
  29. Mori K, Ando F, Nomura H, Sato Y, Shimokata H. Relationship between intraocular pressure and obesity in Japan. *Int J Epidemiol.* 2000;29:661–666.
  30. Svanborg A. Cardiovascular system. In: J.E. B. ed. *Encyclopedia of Gerontology*. San Diego: Academic Press, 1996:245–251.
  31. Ryan AS, Elahi D. Body: Composition, Weight, Height, and Build. In: J.E. B. ed. *Encyclopedia of Gerontology*. San Diego: Academic Press, 1996:193–201.
  32. Carel RS, Korczyn AD, Rock M, Goya I. Association between ocular pressure and certain health parameters. *Ophthalmology.* 1984;91:311–314.

## 疫学と病態

## わが国における痴呆性疾患の疫学

藤澤 道子 安藤富士子 下方 浩史\*

## Summary

わが国の65歳以上高年者の痴呆有病率は約5%、1年間の発症率は約1%とされる。脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆が多い。以前は脳血管性痴呆が多かったが、最近ではアルツハイマー型痴呆の割合が増加し、これは高血圧治療の普及や生活習慣の欧米化等により脳血管障害が減少したためと考えられる。痴呆は加齢により増加し、85歳以上で急激に増加する。男性は脳血管性痴呆、女性はアルツハイマー型痴呆の発症率が高い。

## はじめに

痴呆性疾患の疫学調査は、痴呆という疾患の特殊性により困難を伴う。まず、痴呆の有病率が低い対称人数を大きくしなければならないこと、しかし診断するために専門的知識が必要であるということ、痴呆患者やその家族は調査に対して消極的であることなどがその理由である。さらに痴呆は高齢者に多いため、身体機能の低下や認知機能の低下を認める者が少なく、調査が思うようにいかないことも多い。また、痴呆の有病率を調べる場合は、調査地域の高齢者の年代分布によって有病率が異なる可能性がある。さらに、地域在住者を調査しても、問題行動のある痴呆患者は施設に入所しているために、有病率が低く出てしまうことも考えられる。また、痴呆の発症率を調べる際には、調査対象から、痴呆が発症したという理由で痴呆発症者が脱落してしまうというケースが少なくない。ここでは、以上のような限界をふまえたうえで、わが国における痴呆性疾患の疫学的特徴について述べる。

## I. わが国の痴呆の特徴

痴呆性疾患は、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の2つで8割以上を占めるといわれている<sup>1)</sup>。欧米では、一般にアルツハイマー型痴呆がもっとも多く、脳血管性痴呆が次いで多いといわれている。一方、わが国では、脳血管性痴呆がもっとも多く、次いでアルツハイマー型痴呆が多いとされてきた。しかし、最近の疫学調査ではアルツハイマー型痴呆の割合が増加しているという報告、また、むしろアルツハイマー型痴呆のほうが多いとする報告が多くなっている<sup>2) 3) 4)</sup>。表1に、これまでに報告されているわが国の痴呆の有病率、発症率を調査年順に示した。わが国の痴呆の有病率は65歳以上の高齢者では5%前後とする報告が多い<sup>2) -10)</sup>。しかし、地域住民を対象とした調査が多く、施設に入所している者を考慮するとさらに増加する可能性はある。また、地域住民における1年間の痴呆の発症率は1%前後と報告されている<sup>1) 6)</sup>。

東京都福祉局の調査によるわが国の痴呆の出現率は、65～69歳0.7、70～74歳2.2、75～79歳4.1、80～84歳7.4、85歳以上19.3（65歳以上全体では

\* Michiko FUJISAWA, Fujiko ANDOU, Hiroshi SHIMOKATA：国立長寿医療研究センター 疫学研究部

表1 痴呆の頻度

対象	人数	調査年	有病率	発症率	痴呆のタイプ	報告者・文献
65歳以上地域住民	887人	1985	6.70%		VD/AD=2.2 (男4.5, 女1.2)	Kawano H ら (久山研究) <sup>7)</sup>
65歳以上地域住民	826人	1985-1991		男:女=19.3:20.9 (/1000人年)	VD男:女=12.2:9.0 (/1000人・年) AD男:女=5.1:10.9 (/1000人・年)	Yoshitake T ら (久山研究) <sup>1)</sup>
65歳以上地域住民	3754人	1987-1988	4.10%	1.01% (/100人年)	AD/VD=0.98 (1987) →1.00 (1988)	福西ら <sup>8)</sup>
60歳以上地域住民	2222人 (男637)	1992-1996	7.20%		AD男2.0%, 女3.8% VD男2.0%, 女1.8%	Yamada M ら <sup>9)</sup>
65歳以上地域住民	2280人	1994	4.80%			中島ら <sup>9)</sup>
60歳以上地域住民	4368人	1995	6.20%		AD/VD=1.4	Hatada ら <sup>4)</sup>
65歳以上地域住民	1438人	1997-1998	4.80%		AD35%, VD47%, 他17% (痴呆者中の割合)	Ikedo M ら <sup>5)</sup>
65歳以上地域住民	3715人	1998	3.80%		AD2.1%, VD1.0%, 他0.7%	Yamada T ら <sup>2)</sup>
入所痴呆者	122人	1976-1992			AD34%, VD35%, 混合11%, 他20%	Seno H ら <sup>10)</sup>

VD; 脳血管性痴呆, AD; アルツハイマー型痴呆

4.1) %と報告され(平成12年度版厚生白書), 加齢により増加する。また, 地域住民を対象とした久山町研究では, 図1に示すように痴呆患者は加齢により, 特に85歳以上では急激に増加するこ

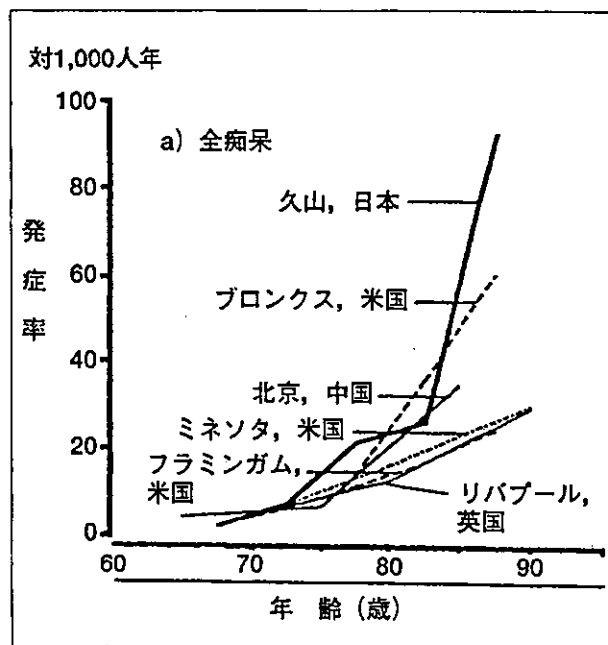


図1 年齢階級別痴呆発症率の国際比較(文献11)

とがわかる<sup>11)</sup>。この久山町の結果は, 他国の報告と比べると, 一見痴呆の頻度が高いように見える。しかし, 実際は久山町研究が悉皆性の高い調査であるため, 調査対象者からの脱落が少なく, 痴呆発症者のほぼ全数を把握しているために他の報告より痴呆頻度が高くなっているものと考えられる。

男女別に比較すると, 久山町研究では, 全痴呆の発症率に男女差は認めなかったが, 男性では脳血管性痴呆が, 女性ではアルツハイマー型痴呆の発症率が高かった(表1)。また, 日系米国人の調査では, アルツハイマー型痴呆の有病率は女性のほうが男性よりも多かったが, 脳血管性痴呆は男女に差を認めなかったと報告されている<sup>12)</sup>。

痴呆のタイプ別頻度は, 1985年の久山町研究では, 脳血管性痴呆がアルツハイマー型痴呆の約2倍であった。しかし, 1985年に痴呆を認めなかった828人を7年間追跡したところ, 103人が痴呆を発症し, そのうち脳血管性痴呆50人(48.5%), アルツハイマー型痴呆42人(40.8%), 混合型2人, 他の痴呆9人(8.7%)とアルツハイマー型

痴呆の発症者の割合が増加している。1990年代の久山町以外の他の調査でも、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の頻度は同じくらい、もしくはアルツハイマー型痴呆のほうが多いとする報告が増えている。この理由としては、高血圧治療の普及や生活習慣の欧米化などにより日本人の脳血管障害が減少したことが重要であると考えられる。図2は、久山町地域住民の男女別痴呆有病率の変化を示している<sup>3)</sup>。男性では1985年から1992年にかけて、全痴呆の頻度が5.4%から3.3%と減少している。痴呆のタイプ別にみると、アルツハイマー型痴呆は、0.6%から0.7%と頻度に差を認めなかったが、脳血管性痴呆は、2.6%から1.3%、その他の痴呆が2.3%から1.3%と減少している。一方、女性では全痴呆は、7.5%から6.3%と若干の減少がみられるが、脳血管性痴呆は2.3%から2.0%、アルツハイマー型痴呆は1.9%から1.9%と両者とも変化がみられていない。脳血管障害は一般に女性よりも男性に多いが、治療の普及などにより、元来多かった男性の脳血管性痴呆が減少したものと考えられる。

1992年から1994年にかけての日系米国人の調査では、痴呆と診断された107人のうち、脳血管

性痴呆24人(22.4%)、アルツハイマー型痴呆58人(54.2%)、その他の痴呆7人(6.5%)、原因不明の痴呆18人(16.8%)とされ、アルツハイマー型痴呆が多い<sup>12)</sup>。

## II. 脳血管性痴呆

脳血管性痴呆は、脳血管障害が原因になって生じる痴呆であり、近年までわが国では痴呆の原因として最も多かった。一概に脳血管障害によるとはいえ、痴呆を生じるにはいくつかのタイプがある。欧米では脳内主幹動脈の動脈硬化による脳血栓症をくりかえし、痴呆が起こる場合が多いが、わが国では、さらに末梢の細小動脈病変によるラクナ梗塞の多発やびまん性白質病変によるビンスワンガー型痴呆が多い。脳血管性痴呆の危険因子としては、特に高血圧や血圧の易変動性が重要である。また、梗塞巣の数よりも前頭葉の病変の広がりや痴呆発症との関連が強いといわれている。また、わが国の脳血管性痴呆では脳卒中の明らかな病歴がなく、徐々に痴呆のみが進行するものが半数もあり<sup>11)</sup>、その場合、他の変性性痴呆性疾患との鑑別は困難になる。

わが国では、高血圧治療の普及、生活習慣の欧

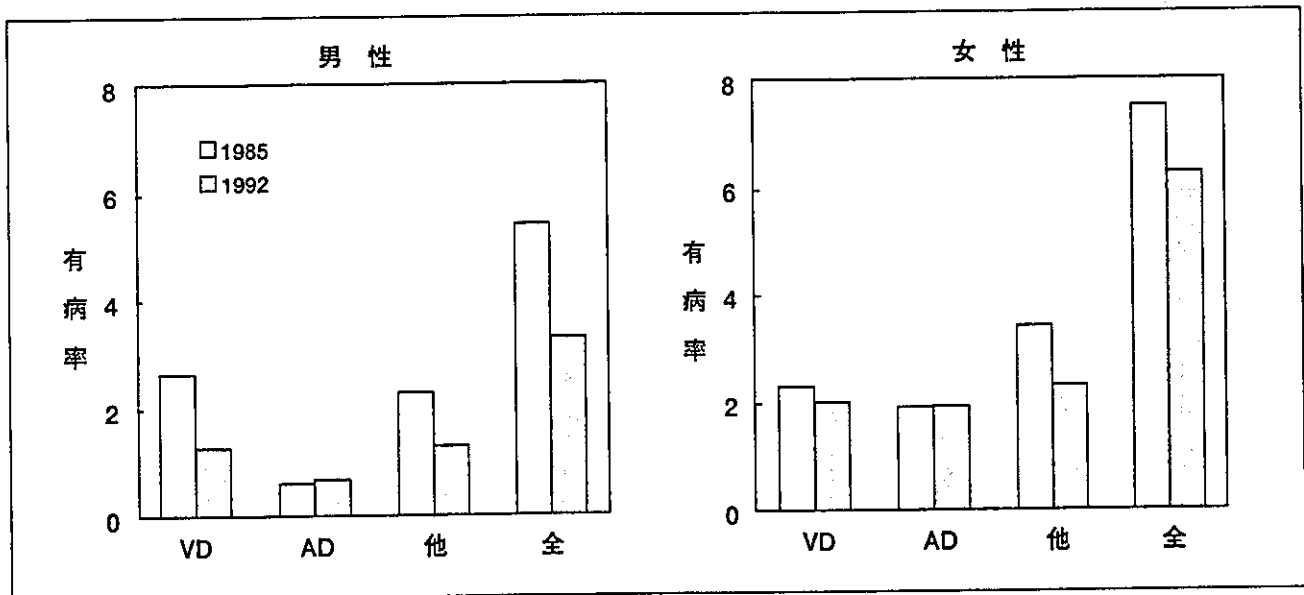


図2 久山町地域住民の男女別痴呆のタイプ別頻度の比較 (文献3)

男性ではアルツハイマー型痴呆は両年に差がないが、脳血管性痴呆とその他の痴呆が減少している。一方、女性では、痴呆全体の頻度は若干減少しているが、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆には差を認めず、その他の痴呆が減少している。

米化により、脳血管障害が減少した。それにともない、脳血管性痴呆も減少していると考えられる。

### III. アルツハイマー型痴呆

アルツハイマー型痴呆は変性性痴呆性疾患の代表的なものである。わが国でも最近の報告では、痴呆の原因として脳血管障害による脳血管性痴呆と同程度、もしくはアルツハイマー型痴呆のほうが多いとするものが増えている。男女間では、女性のほうが長命であるということを示し引いても女性に多いとされる。アルツハイマー型痴呆には孤発性のものと、常染色体優勢遺伝形式で発症する家族性アルツハイマー病があるが、孤発性アルツハイマー型痴呆は、遺伝的素因と生活環境や生活習慣が絡み合って発症し、加齢とともに発症率も高くなる。そのため、社会の高齢化とともにますます増加することが懸念されている。

アルツハイマー型痴呆の危険因子として、遺伝的素因としてはアポリポ蛋白E $\epsilon$ 4 (ApoE4)が有名である。ApoE4陰性、ApoE4+/-、ApoE+/+の3群で比較すると、ApoE4の数が増えるにつれて、痴呆の発症年齢が若年化する。しかし、Blackerらは、70歳以上の高齢者を対象にすると、痴呆の発症に対するApoE4の影響が小さくなることを報告している<sup>10)</sup>。環境要因としては、低学歴、頭部外傷の既往、低活動であることなどは、アルツハイマー型痴呆の発症や進行を促進する。また、Gravesらは、わが国にアルツハイマー型痴呆の頻度が少ないことから、日系アメリカ人の生活様式とアルツハイマー型痴呆の発症の関係を調べている<sup>11)</sup>。彼らは、日本語や日本文化に接する機会の多い者に有意にアルツハイマー型痴呆の発症が少なかったと報告し、日本語や日本文化が脳発達の段階で神経線維間の連絡に何らかの役割を果たしたり、または成人してから精神の刺激に何らかの作用を及ぼしている可能性を考察している。

### IV. その他の変性性痴呆性老年期痴呆

その他の変性性痴呆性疾患の主なものとしてレビー小体型痴呆、前頭側頭葉変性症、神経原線維

変化型痴呆などがある。レビー小体型痴呆は、アルツハイマー型痴呆に次いで2番目に多く、前頭側頭葉変性症は3番目に多い変性性痴呆性疾患であるとされている。また、以前はアルツハイマー型痴呆の亜型と思われていたが、最近異なる疾患であることが明らかになった神経原線維型痴呆がある。これは、80歳代くらいに発症し、記憶障害は高度であるが、他の大脳皮質異常症状はみられず、人格障害も目立たない。80歳以降に発症するアルツハイマー型痴呆との鑑別が困難であり、現在この疾患はほとんどがアルツハイマー型痴呆と診断されている可能性が高い。

これらの疾患の頻度に関する報告は少ないが、銚石らは、平成8年1月から平成11年7月までに大学病院の外来を受診した変性性痴呆患者124人のうち、アルツハイマー型痴呆患者が76人(61.3%)、レビー小体型痴呆患者9人(7.3%)、前頭側頭葉変性症が21人(16.9%) (このうち前頭側頭型痴呆が14名(11.3%))であったと報告している<sup>15)</sup>。また、Yamadaらは地域住民を対象に、痴呆の原因別の有病率を調査し、アルツハイマー型痴呆が2.1%、脳血管性1.0%、その他の痴呆性疾患0.7%であり、その他の痴呆性疾患のうち、レビー小体型痴呆が0.1%、前頭側頭葉変性症は存在しなかったと報告している<sup>2)</sup>。

### V. 痴呆性疾患の経過と予後

脳血管性痴呆も変性性痴呆性疾患も慢性進行性である。脳血管性痴呆患者では比較的初期から歩行障害や嚥下障害などの身体機能が低下する場合が多いと考えられるが、わが国の在宅老年期痴呆患者の5年後生命予後調査では、65.7%~86%の生存率が報告されており、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の間では有意な差はないといわれている。植木らは、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆の発病年齢には有意差がなかったが、死亡年齢は脳血管性痴呆の方がアルツハイマー型痴呆よりも低かったと報告している<sup>17)</sup>。また、脳血管性痴呆では発病後何年間かはアルツハイマー型痴呆に比べて生存率の減少が大きかったが、この差は時間がたつほど少なくなることを報告してい

る。脳血管性痴呆の死因としては脳卒中、心疾患が多く、アルツハイマー型痴呆では全身の衰弱による死亡が多く、この差が生命予後の違いに影響している可能性がある。

### 最後に

世界中で類をみない速度で高齢化が進んだわが国にとって、痴呆性疾患の増加は大きな社会問題である。また、痴呆性疾患は、自分にとっても家族にとっても重要な疾患であることは認識されているはずである。しかし、興味深いことに、Hatadaらは地域住民を対象におこなった調査で、60歳以上では痴呆の有病率は6.2%であったが、そのうち約半数の者の家族は痴呆であることを認識していなかったと報告している<sup>4)</sup>。このことは、痴呆の診断がいかに困難であるかということを示しているといえるかもしれない。最近では痴呆の進行を緩徐化する薬物が開発され、痴呆性疾患の早期診断は重要であり、これらの疾患に関する知識のさらなる啓蒙が大切であると思われる。

痴呆性疾患にはさまざまな原因によるものがあるが、ここでは、高齢者に多いアルツハイマー型痴呆などの変性性痴呆性疾患、脳血管性痴呆について述べた。欧米ではアルツハイマー型痴呆が最も多く、わが国では脳血管性痴呆が最も多いとされてきたが、最近アルツハイマー型痴呆の割合が脳血管性痴呆に比し増加してきている。高血圧治療の普及により脳血管性痴呆の頻度は以前よりも減少する可能性はあるが、高齢化にともない、痴呆の絶対数は増加し、そのなかに占める変性性痴呆性疾患の割合は増加していくものと思われる。

### 文 献

- 1) Yoshitake T, et al : Neurology, Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population : The Hisayama Study. 45 (6) : 1161~1168, 1995.
- 2) Yamada T, et al : Psychiatry & Clinical Neurosciences, Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. 55 (1) : 21~5, 2001.
- 3) Kiyohara Y, et al : Gerontology, Changing patterns in the prevalence of dementia in a Japanese community : The Hisayama study. 40 suppl 2 : 29-35, 1994.
- 4) Hatada K, et al : International Psychogeriatrics, Further evidence of westernization of dementia prevalence in Nagasaki, Japan, and family recognition. 11 (2) : 123~38, 1999.
- 5) Ikeda M, et al : Neurology, Increased prevalence of vascular dementia in Japan : a community-based epidemiological study. 57 (5) : 839~844, 2001.
- 6) 福西勇夫ら : 精神神経学誌, 在宅痴呆老人の疫学研究-とくに、香川県三木町における有病率と発症率について. 91 (6) : 401-28, 1989.
- 7) Kawano H, et al : Japanese journal of Medicine, Prevalence of dementia in a Japanese community (Hisayama) : morphological reappraisal of the type of dementia. 29 (3) : 261-5, 1990.
- 8) Yamada M, et al : Journal of the American Geriatrics Society, Prevalence and risks of dementia in the Japanese population : RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. 47 (2) : 189-95, 1999.
- 9) 中島ら : 日本老年医学会誌, Prevalence of dementia and its subtypes in a rural area in Japan. 35 (7) : 530-4, 1998.
- 10) Seno H, et al : Gerontology, A neuropathological study of dementia in nursing homes over a 17-year period, in Shimane Prefecture, Japan. 45 (1) : 44-8, 1999
- 11) 吉武毅人ら : 老年期痴呆研究会誌, 老年期痴呆発症率と危険因子-久山町研究. 9 : 177-180, 1996.
- 12) Graves AB, et al : American Journal of Epidemiology, Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington State. The Kame Project. 144 (8) : 760-771, 1996.
- 13) D. Blacker, et al : Neurology, ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease : The NIMH Genetics Initiative. 48 : 139-147, 1997.
- 14) Graves AB, et al : Journals of Gerontology Series B- Psychological Sciences & Social Sciences, Cognitive decline and Japanese culture in a cohort of older Japanese Americans in King County, WA : the Kame Project. 54 (3) : S154-61, 1999.
- 15) 鉾石ら : Geriatric medicine, 非アルツハイマー型変性性痴呆に関する知見の進歩 2) 前頭側頭型痴呆 (frontotemporal dementia) について. 38 (8) : 1157-62, 2000.

# 老化・老年病の分子疫学

下方浩史, 藤澤道子, 安藤富士子

老化に関連する疾患は慢性的に経過し, 日常生活活動に障害を与え, 治療が難しいものが多い。老化や老年病には多遺伝子が関与し, 多くの環境要因によって影響を受ける。そのために個人のリスクに応じた効果的な予防策を行っていくことが重要な課題となってくる。老化や老年病の素因を明らかにするために, 分子疫学的手法を用いて多数の集団での遺伝子多型や環境要因の影響の検討を行っていく必要がある。国立長寿利用研究センターでは老化に関する縦断的研究 (NILS-LSA) を行っており, 多数の一般住民を経時的に観察して遺伝子多型と老化, 老年病との関連について検討し, その成果を老化, 老年病の予防に役立てていくことを目指している。

## Key words

molecular epidemiology, aging, genotype, longitudinal study, geriatric diseases

## 長寿の時代と分子疫学研究

日本人の平均寿命は世界で一番長い。日本人でも従来は100歳を越えるような長寿を迎えられる人は限られたごく一部の人のように思われていた。しかし, わが国の百寿者が1万人を越えるようになって, 普通の人でも100歳となるまで生きることは夢ではなくなってきた<sup>1)</sup>。

寿命の長さは生物の種によって決まっている。いくら長生きをしようとしても, 人間は生物である以上, せいぜい120歳が限度であろう。寿命の長さは遺伝子によって決められている。老化を促進させる

遺伝子や, 逆に長寿に結びつく遺伝子もみつまっている。癌や動脈硬化をきたし, 寿命を短くするような疾患に関連する遺伝子の変異もある。しかしこうした遺伝子の多型があるとしても, 単独の遺伝子多型だけでは説明できない。個人のもつ多種の遺伝子の多型が寿命や老化, 疾患の発症に, 複雑な影響を与えている。老年病といわれるような老化に関連する疾患は, 遺伝子の多型が疾患の発症に必ずしも結びつくわけではない。一卵性双生児の研究では, たとえばアルツハイマー病を遺伝子がまったく同じ双生児の一方のみが発症して, もう一方には発症しない例が知られている<sup>2)</sup>。遺伝的素因のみでなく, 生活・環境要因が遺伝素因と互いに影響しあって寿命を決めていく。

日本人の3大死因は, 癌, 心臓病, 脳卒中である。これらの疾患の予防・治療の研究は急速に進み, 食生活の改善や禁煙運動が盛んに行われている。癌が早期に発見され, また血圧のコントロールなども幅広く行われるようになってきた。しかし, これらの疾患に必ずしも全員が罹患するわけではない。一方で老化は誰もが避けられない変化であり, 骨粗鬆症,

## Molecular epidemiology on aging and geriatric diseases

Hiroshi Shimokata Michiko Fujisawa Fujiko Ando  
国立長寿医療研究センター疫学研究部

しもかた・ひろし 1977年名古屋大学医学部卒業, 82年同大学大学院医学研究科修了, 同年名古屋大学医学部老年科医員, 90年米国国立老化研究所 (NIA) 留学を経て, 90年広島大学原爆放射能医学研究所助教授, 96年国立長寿医療研究センター疫学研究部長。現在の研究テーマ: 老化・老年病の疫学, 長期縦断疫学研究。



白内障、難聴などの老年病は高齢者の多くにみられ、慢性で長期にわたって進行して日常生活での大きな障害となる。

癌や循環器疾患の予防・治療が進み、長生きをするようになれば、アルツハイマー病やパーキンソン病、骨粗鬆症による骨折など老年者特有の疾患は増えていく。これらの疾患は直接死に結びつくわけではないが、長期にわたって慢性的に進行し、人格を崩壊させたり寝たきりにさせたり、精神的、肉体的に、本人、また周囲の人々を苦しめる。しかし癌や循環器疾患の研究に比べて老化や老年病の研究を行う研究者、特に予防や早期発見を目指す疫学研究者は少ない。

老化の進行や老化に関連する老年病の発症には遺伝的素因に加えて食事や運動などの生活習慣が大きく関与しており、このため、老年病の分子疫学的な研究には数多くの背景要因の相互作用を考慮した疫学的手法による解析が必要である。特定の老年病への罹患の危険率が遺伝子診断によってある程度予測できれば、老年病が発症する前に対象を絞っての効果的な対処が可能になり、疾病予防、早期治療および結果として医療費の低減に役立つものと期待できる。老化進行や老年病の素因としての遺伝子多型と環境要因の影響解明を目指す老化・老年病の分子疫学は、今後の研究の進展が最も望まれる分野である。

## 老化・老年病の分子疫学の方法論

老化・老年病の疫学研究は、老化そのものや脳血管障害、虚血性心疾患、骨粗鬆症、変形性関節症、高脂血症、肥満、糖尿病、前立腺肥大症、パーキンソン病、認知機能障害、白内障、老人性難聴などの幅広い臓器の慢性的な疾患や障害にかかわる総合的な研究である。

主として小児に起こってくるまれな遺伝性疾患は原因遺伝子がはっきりしており、その遺伝子の変異があれば必ず疾患が発症する。しかし、老化や老年病に関連する遺伝子の多型は、単一ではなく数多くの遺伝子がかかわっており、それぞれの遺伝子多型

間の相互作用や、さらには環境要因の影響があり、解析が難しい。

ヒトゲノムと老化、老年病の関連については患者集団と疾患をもたない対照集団との間で遺伝子多型の頻度を比較する患者対照研究がなされることが多い。患者対照研究はアソシエーション研究ともいわれ、数百人程度の比較的少数の患者と対照者での検討が可能であり、多くの疾患や病態について遺伝子多型との関連を探る検討がなされてきた。しかし現在までのこうした検討で、多くの遺伝子の相互関係や環境要因などの背景因子までを考慮した研究はほとんどなされていなかった。

特定の疾患の兄弟での発症例を多数集めて、ゲノム全域を解析し、要因遺伝子を見つけだそうという方法が罹患同胞対連鎖解析である。しかしこの方法では、ある程度の領域にまで遺伝子座を絞り込むことはできるが、最終的な疾患遺伝子を同定することは困難である。罹患同胞対連鎖解析の方法論を用いて、メキシコ系アメリカ人の糖尿病患者でのカルパイン10が疾患原因遺伝子であったとする報告が出されているが<sup>3)</sup>、他の集団での検討ではカルパイン10が疾患罹患に関連することは否定的であるとの報告もある<sup>4,5)</sup>。

罹患同胞対連鎖解析では、兄弟での発症例を数多く集めることが困難であること、一般に環境要因などを考慮していないこと、ゲノム全域の解析を行うことが必要であり、膨大な費用がかかること、それぞれの疾患の研究ごとにその解析に適した集団を集める必要があること、などの問題点がある。このため、多遺伝子が関与し、環境要因が大きくかかわってくる老年病についての検討の場合にはむしろ患者対照研究のほうが適していると思われる。

老年病に関連する遺伝子多型は疾患の発症への寄与率は一般に低く、多くの生活環境因子との交絡があるため、十分な人数での解析が必要である。またたとえば、高脂血症でも食事や体格、年齢、運動量などを一定に調整したうえでの遺伝子多型の寄与の推定が求められる。多数の個体でこのような検討を科学的に行うためには多変量解析や多くの検査結果

の時間的変化を重視した縦断的解析が必要である。疫学および統計的専門性を駆使して、臨床医学やヒトゲノムの専門家とともに多数の遺伝子多型と、老化・老年病に関連する多くの要因との総合的関連の評価を行う分子疫学の手法が必要である。

複数の遺伝子多型を組み合わせると疾患とのかわりを検討するには、数多くの対照者での検討が必要となる。たとえば10%の者に変異があるような多型の場合、それを2種類組み合わせれば両方の変異を同時に持つ者は1%となる。両方の変異の相乗的な効果を判定するには、両方の変異を同時に持つ者を、解析を行うのに十分な数だけ得ることが必要であり、1つの遺伝子多型の場合に比べて多くの対照者が必要となる。

従来、ヒトの遺伝子の数は10万近くあるのではないかとされていたが、最近の知見では3万くらいにとどまり、1つの遺伝子が多くの臓器で異なる役割を担っていると推定されている。たとえば、アポリポタンパク質E4の多型は最初は脂質代謝や動脈硬化と関連するということが研究が始まり<sup>6)</sup>、やがてアルツハイマー病との関連がみつかった<sup>7)</sup>。さらに、骨粗鬆症との関連も報告されている<sup>8)</sup>。老化・老年病に関する遺伝子は、1つの遺伝子が多くの疾患に影響を与え、その影響もさまざまな環境因子で異なってくると考えられる。

このようなことを考慮すると、少なくとも2,000人程度の中老年の一般住民を対象とした、できれば無作為抽出された基礎集団を作り上げることが望ましい。老化や老年病に関連する多数の遺伝子多型の検査を行うと同時に、さまざまな環境因子、医学的所見、疾患マーカーの検査や臨床検査を実施する。さらに環境因子の経時的な影響をみるために、対象集団を継続的に繰り返して調査を行う包括的な縦断研究を実施していく。一般の調査では、多くの遺伝子多型について検査を行おうとすると、検体が枯渇してしまう危険性があるが、縦断研究では同一の人が繰り返し参加するため、遺伝子検体の繰り返しの採取が可能であり、検体量を心配することなく研究を行うことができるという利点もある。

一般住民に普通にみられる老化に関連する疾患や障害、たとえば高血圧、糖尿病、無症候性脳梗塞、前立腺肥大、女性尿失禁、胆石症、高脂血症、肥満、軽度認知機能障害、白内障、老人性難聴、無症候性心筋虚血、動脈硬化、変形性関節症、骨粗鬆症、痛風、胸腰椎圧迫骨折、抑うつ、歯周病などでは、基礎集団内でそうした疾患や障害をもつ者ともたない者の間での患者対照研究や、血圧、コレステロール値、骨密度などの疾患パラメータの測定値に遺伝子多型で差がないかを検討するような研究を、多くの背景因子を考慮しながら実施することが可能である。

また、重要な老年病ではあるが一般住民を対象とした調査では十分な数の患者を集められないアルツハイマー病、パーキンソン病、大腿骨頸部骨折などに関しては、医療機関との協力で別に患者集団を集めて、基礎集団のなかからその疾患をもたないことが明らかな対照を選んで患者対照研究を行うことができる。

どのような遺伝子多型を検討するかは、理想的にはヒトの全遺伝子多型についての検索が望ましいが、これは現在の時点では費用と労力から考えて不可能であり、疾患との関連性が疑われる遺伝子について、その多型と疾患罹患や疾患のパラメータとの関連について検討を進めていくのが現実的であろう。

## 長寿医療研究センター長期縦断疫学研究

老化や老年病の分子疫学的な研究にはその基礎となるデータの蓄積が欠かせない。老化および老年病に関する基礎データの収集のために、老化に関する長期にわたる集団の大規模な追跡研究（縦断研究）が行われている。

平成8年度に国立長寿医療研究センターでは長期縦断疫学研究室が作られ、平成9年度より老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)を開始した<sup>9,10)</sup>。対象者は40～79歳までの男女である。1日の検査人数は6～7名で、週4日、年間を通して詳細な老化に関連する検査を行っている(図1)。平成12年4

月に2,267名の基礎集団が完成し、以後は2年ごとに検査を繰り返し行っている。

対象者は長寿医療研究センター周辺の地域住民とし、地方自治体（大府市および東浦町）の協力を得て、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出を行い、選定された者のなかから自由意志によって参加者を募集した。無作為抽出集団を対象としたのは、一般に募集したボランティアでは、裕福で教育水準が高く、健康で健康問題に関心のある人たちが集まる傾向が出てしまうためである。名古屋市南部のこの地域は、大都市のベッドタウン、トヨタグループを中心とした機械工業を近隣にひかえた地域であるとともに、果樹園や田園地帯を残す地域であり、都市と田舎の両方の要素を有している。

また、全国4,400万世帯から都道府県別に層化した3,000世帯の無作為抽出世帯による調査結果と比較して、この地域は地理的に日本の中心に位置し、気候風土が全国の平均であるだけでなく、この地域に住む人々の多くの生活習慣が、やはり全国平均に近いものであることがわかった。この地域での調査で得られた結果は日本を代表するものといっていよう<sup>11)</sup>。

検査および調査はほとんどすべて施設内に設けた専用の検査センターで行っている。朝8時半から夕方5時までの間に分刻みでスケジュールを組んで、MRIや超音波断層、骨密度測定など最新の機器を利用した医学検査のみならず、詳細な生活調査、栄養調査、運動機能調査、心理検査など広範で学際的なしかも精度の高い調査・検査を実施している（表1）。

調査開始当初より、調査参加者のほぼ全員からの血液サンプルを用いて、DNAを自動抽出装置で抽出して蓄積している。これほど背景因子が詳細に検討されている一般住民のDNA検体の蓄積は、国内外でもほかにはないと思われる。さらに現在、老化・老年病に関連する約70の遺伝子多型について検討を行っており、さまざまな老化関連疾患、疾患や老化そのもののパラメータなどとの関連について数多くの背景因子を考慮した検討を行っており、その成果が期待されている。

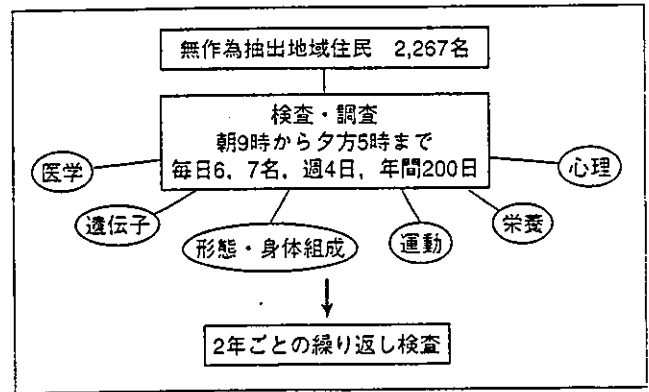


図1 国立長寿医療研究センター長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)

### 老年病予防のための新しい戦略

老化や老年病の予防には、栄養、運動、休養という生活改善による古典的な支援だけでなく、最新の医学の成果を使った、また身体だけでなく社会的な側面まで含めた積極的な戦略が重要である。各老年病のスクリーニング検査の開発および実施、遺伝子診断による疾病罹患のリスク予測は老化、老年病の予防医学に大きな影響を与えるであろう。

従来の遺伝子多型と疾患に関する分子疫学的研究では患者対照研究を中心として、特定の遺伝子多型と特定の疾患との関連について解明されてきた。しかしこのような疫学研究の結果を、遺伝子診断を中心とするこれからの予防医療の現場で活用するためには、①その遺伝子多型のわが国での浸透率、②遺伝子多型の疾患の発症率、疾患発症への寄与率、③遺伝子多型保有者における疾患発症を左右する要因、④その疾患に関連するその他の遺伝子多型との相互作用、⑤遺伝子多型が身体に及ぼすその他の作用、について明らかにする必要がある。

これらについては、前述のような多数の背景因子を調査した一般住民や患者の集団での方法論を用いて検討されよう。集積したデータから疾病のリスク予測が可能となり、また予測に基づいて個人々々に最も適した教育、生活習慣の改善を行い、個人の疾患別リスクに応じての検診受診の項目や頻度の設定を行うなどにより、疾患の予防に役立てることができよう。

表1 国立長寿医療研究センター長期縦断的疫学研究 (NILS-LSA) での検査項目

(1) メディカル チェック	<p>問診・聴打診            血圧測定 (自動血圧計)            検尿 (試験紙法)            蛋白質, 糖, ウロビリノーゲン, ケトン体, 亜硝酸塩, pH, 潜血            生活調査 (生活習慣, 環境), 病歴調査 (既往歴, 家族歴)            服薬調査            採血 (血液検査)            血球計算: 赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数            血液生化学検査: GOT, GPT, 蛋白分画, 血清総蛋白, LDH, アルカリホスファターゼ, コリンエステラーゼ, <math>\gamma</math>GTP, 尿酸窒素, クレアチニン, 尿酸, カルシウム, シアル酸, ビタミンA, 遊離<math>T_3</math>, 遊離<math>T_4</math>, TSH, DHEA-S, 総コレステロール, HDLコレステロール, 中性脂肪, 過酸化脂質, 脂肪酸分画, 空腹時血糖, ヘモグロビンA1c, 空腹時インスリン, 鉄, マグネシウム, 亜鉛, 性ホルモンなど            老化・老年病関連DNAおよびマーカー検査            神経系検査: 頭部MRI, 末梢知覚機能検査 (ニューロメータ), 2点識別能            呼吸機能検査: 肺活量, 1秒率, 血液酸素飽和度            循環機能検査: 心電図, 指尖脈波 (ポリグラフ), 頸動脈超音波検査, 心臓超音波検査            眼科検査: 視力, 動体視力 (動体視力計), 視野 (自動視野計), 眼底検査 (無散瞳眼底カメラ), 眼圧 (非接触型眼圧計), 後天的色覚変化 (色覚調査表SPP II), 立体視 (立体視調査表), コントラスト感度, 水晶体屈折率および角膜曲率 (オートリフラクトメータ), 角膜・水晶体透化度検査, 眼鏡チェック (オートレンズメータ)            耳鼻科検査: 純音気導, 骨導 (オージオメータ), 中耳機能検査 (インピーダンスオージオメトリ), 内耳機能検査 (耳音響放射), 鼓膜撮影 (ビデオ・オトスコープ)            骨密度測定: 高精度末梢骨定量CT撮影 (橈骨), 二重X線吸収法 (全身骨, 左右大腿骨頭, 腰椎), 胸腰椎X線撮影形態測定            身長, 体重, BMI            長囲: 下肢長            周径囲: 最小胸囲, 臍位腹囲, 臀囲, 大腿囲中部, 下腿最大囲, 上腕囲            幅: 腹部            体脂肪率: 空気置換体脂肪測定装置 (BODPOD), インピーダンス体脂肪率計, 二重X線吸収法 (骨検査と同時に実施)            体水分測定 (細胞外液, 細胞内液: バイオインピーダンス・スペクトロスコピー)            脂肪厚, 筋肉厚 (超音波検査): 腹膜上, 腹部, 大腿前部, 上腕三頭筋部            腹腔内脂肪量 (腹部CT撮影)</p>
(2) 体力測定	<p>体力計測 (体力診断システム): 閉眼片足立ち, 全身反応時間, 長座位体前屈, 握力, 脚伸展パワー, 上体起こし            重心動揺 (重心動揺計)            歩行分析 (歩行検査装置, 三次元動作解析装置)            身体活動調査 (聞き取り調査, ライフレコーダ1週間装着)</p>
(3) 栄養調査	<p>食物摂取頻度調査・食習慣調査            食事調査            3日間計量調査 (使い捨てカメラも併用し, すべての食事内容を写真に記録する)</p>
(4) 心理調査	<p>面接調査            知能: MMSE (痴呆スクリーニング用テスト・65歳以上), WAIS-R-SF (簡易版・知識/絵画完成/符号/類似) ライフイベント, ストレス尺度            基本的ADL: Katz Index            質問紙調査            情動 (CES-D)            パーソナリティ (self-esteem 尺度, EPSI, 自立性尺度, NEO-FFI)            奇立ち度尺度            認知年齢, 比較年齢            社会環境 (ソーシャルサポート, ソーシャルネットワーク), 家族関係            生活満足度 (QOL): LSI-K (生活満足度尺度)            ストレス対処行動 (ストレス対処行動尺度)            日常生活活動能力 (ADL): 老研式活動能力指標            死生観: 死の態度尺度</p>