

か分からないです。濁り具合をきちっと定量化しないと微妙なところは分からない。

三木：白内障になりにくい集団はビタミンCとか、ビタミンEをとっているとかいうデータは出ているのですか？

下方：欧米ではかなり大規模なスタディが行われていますけれども、日本ではなかなかそういうのはないです。とくに地域住民で行っている研究はないです。我々の研究の一つの強みは地域住民で行っているということです。アメリカにはNIA(国立老化研究所)という、老化研究では非常に有名な研究所があって、そこで大規模な老化の縦断研究を行っているんです。NIAでは1958年から綿々と縦断研究を行っているわけですが、私自身もNIAに4年間いまして、実際にその研究にも参加しましたがけれども、問題は対象者の質です。その調査の参加者の第1号は、自分達の仲間の研究者でリタイアした人です。博士号を持っている人です。その人の友達、家族だとか、そういうつながりでボランティアをどんどん集めて集団をつくっていったわけです。だから非常に知的レベルが高い、教育歴が高い、それから裕福な人達が集まって、対象集団が偏りを持った集団になってしまった。長期間にわたって追跡をしようと思うと、何回も繰り返し来てもらわなければいけないから、ボランティアで協力的な人達にお願いするのは楽です。ところが逆にそういう人達にお願いをすると、普通の人達の普通の老化がみえなくなる。

三木：バイアスがかかっているということですね。

下方：そうです。難しい言い方でいえばそういう言い方になります。ですので我々はなかなかたいへんですが、地域の住民にお願いをして調査を行っています。地域の住民の人達の中からいろいろな結果が出ていて、それで地域に住む人達の正常な普通の人達の老化を描き出すことができる。今の目の例もそうですし、目のことをもう一つお話すると、歳とともに青と黄色をみる能力が減ってくるんです。見分ける能力が落ちてくる。

三木：区別がつかなくなるというわけですか？

下方：そうです。みにくくなる。水晶体が白内障を起こしてくると、黄色っぽくなるんです。黄色いフィルターがかかったような状態でみにくくなる。補色の青もみにくくなるということです。赤や緑は結構残っていくのですが、青や黄色がみにくくなる、そういう結果も出ました。

三木：その曝露要因も分かるんですか？

下方：曝露要因の検討はまだ行っていませんが、交通標識は結構、黄色と青を使っている場合が多いですね。これはそういった意味では工業デザインの方に、警鐘を鳴らすようなことになると思います。あ

るいは同じようなことで、高齢者の音の聞こえ方…。

三木：高齢になると高音も聞こえにくくなるんですね。

下方：男性はとくにそうですけれども、高音が聞こえにくくなるんです。ただ、こういう聴力に関しても一般住民でいろんな聴力の指標をみながら行っているという研究はほとんどないです。

三木：きちっとした研究はほとんどないわけですね。

下方：そうです。たとえば電子体温計の音はピッ、ピッ、ピッと結構高い音です。あれは高齢者では聞こえないです。

三木：何歳ぐらいからですか？

下方：それは人によりますけれども、お年寄りの人では鳴っていても全然聞こえない人が多いです。まあ体温計の音ぐらいならいいのですが、家庭に入っている機器の警報音というのは結構高い音が多いです。これは工業デザインをする人達が自分たちで実験をするので…。

三木：高い方がよく聞こえると思いますが。

下方：お年寄りを対象にせずに自分たちで設計してしまうので、自分達にとって聞こえやすい音ということになるわけです。今は経済産業省というのですか、その研究所の人達とデータを比べ合ったことがあるのですが、見事に器械の警報音のところと、我々の聞こえない範囲の音が重なっているんです。こういうおもしろい結果も出ています。ですので結構いろいろな分野で思わぬところで役立っていると思います。このようにさまざまな成果が出ていますが、ただ大きな成果はこれからです。非常に多数のデータを集めてやっていますので、そのチェックと整理だけでものすごくたいへんな労力がかかるわけです。リサーチャー、スタッフがその作業に日々追われている。なかなか研究の方まで手が回らないというのがたいへんなところですが、毎年々々成果を出していかないと研究費がけずられるので、リサーチャーのお尻を引っぱたいて書いてもらっているところです。これだけのデータをこれだけ集めているところは、先ほどもいいましたようにほかにはないですね。

調査をやるために病院の施設を一部借りて、病棟の1フロアを使って行っているわけですが、こういったことは大学ではとてもできないです。これだけのスタッフを集めてそういう施設をつくって、それで毎日々々業務として調査を行う。大学ではとても無理です。まして民間の研究所や、企業ではとても無理です。国立の老化の研究所だからできるわけです。逆にいえば我々がやっていかなければ、ほかにだれもやりようがないということです。だから非常にたいへんだけれども、我々のところでは多大な努力をつぎ込んで行っているんです。しかし現状では研究費が問題になってきます。先ほどいいましたように、毎年々々研究費というのは評価が入るんです。長期縦断とい

いながら、研究費は3年が限度でそれもほとんどが公募です。こういう研究を行うという proposal を書いて、公募に応募してそれを通らないと研究費が下りてこないんです。研究者1人当たり厚生労働省がつけてくれる研究費というのは全体としてはわずかで、大規模な研究をやっていくためにはいくつもの研究で公募を通らなければ研究が維持できない。しかも毎年評価が入って、毎年着実に成果を挙げていると落とされてしまう。これだけの研究をやるためにはかなりスタッフの教育に時間をかけて、今もスタッフは入れ替わりがあるので、かなりの訓練をやっているわけです。研究費がたとえば一つでも落ちてしまうと、研究費の中からアシスタントスタッフを雇っているのです。スタッフをやめさせなければいけないというようなことになる。そうなるともう研究は続けてはいけませんね。そういう危惧がある中で使命感を持って研究を行っているわけです。たとえば長期にわたって保証されて、長い目で評価を下してくれるような研究費があればいいのですが、少なくとも我々が行っている老化・老年病の研究分野ではそういう研究費はない。しかも大型の研究費はほとんどないということで、幾つもの研究費に apply をして、それに依存しながら研究を進めているというところなんです。それがやはり我々にとっては一番問題になるところです。

三木：この対談を、研究費を出す方が読んで頂いたらよいのですが、下方先生の研究を私は理解しているつもりですが、残念ながら私はお金を出す立場にありませんので申し訳ありません。(笑い)

#### 老年病研究の将来

下方：我々の研究は非常に幅広い分野にわたっていて、三木先生の分野の老化・老年病の遺伝子も三木先生に協力して頂いています。調査参加者にもお願いをして、老化・老年病に関する遺伝子の研究をやりますということで、DNAをとらせて頂いて、解析をしているわけです。これもお金がかかるし、たいへんですけれども、遺伝子の多型は、老化・老年病のリスクファクターとしては非常に重要なものです。遺伝子を検査するというのは、技術的には今、非常に進歩してまして、安い値段で大量の遺伝子が測れるような時代にはなりつつあるのですが、遺伝子を typing することよりも、個々の遺伝子の多型をどういう人が持っているか、そういうデータが一番大切です。遺伝子の多型をみるだけだったら今では技術的には簡単にできます。けれども問題は、こういう遺伝子を持っている人は、たとえばこういう病気になりやすい、なっている、あるいはさまざまな要因を持っているということを見ていかなければいけない。小児の先天的な遺伝病では特定の遺伝子の異常があれば必ず病気になる、という場合が多い。

しかし我々がみている老化・老年病に関しては、特定の遺伝子があれば必ず特定の病気になるというわけではなくて、病気にはなりやすいけれども、逆にいえば病気になりやすい人達に対して特定の予防手段をやれば、非常に効率的に予防ができる、ということを目指しているんです。

糖尿病や高血圧はとくにそうですけれども、糖尿病になりやすい特定の遺伝子の多型を持っている人達に対しては、たとえば肥満の積極的な予防を若い頃から進めていく。そうすればある程度まで糖尿病の予防が可能です。効率的な予防処置ができるわけです。ところが糖尿病はとくにたくさんの遺伝子の多型が関与している。しかも肥満や食事やいろんなことが同時に関与している。もちろん加齢も関与している。そうすると三木先生のところでも高血圧関連のデータを出しておられるけれども、遺伝子の多型だけではこういう高血圧になりやすい、なりにくいというのがはっきりしなくても、たとえば太っているとか、あるいは歳をとっているとか、そういう要素が加わると、やせた人では全然差がなくても肥満者で差が出てくるとか、あるいは若い頃では全然差がなくても、歳をとってくると差が出てくるとか、いろいろな周りの要因が関与しながら病気を起こしてくる可能性が高い。とくに老年病ではそうです。そうすると高血圧のリスクファクターとしての遺伝子を見る場合に、高血圧と遺伝子だけを見ているのではなくて、ほかのさまざまな生活要因、たとえば食習慣などいろいろなものをみていかないと正確な判断を下せないということです。そのような場合に我々が持っているようなたくさんの背景要因で解析をすれば、非常に精密で多彩な検討ができるということです。だからそういった意味でもさまざまな分野での研究を行うための基礎集団として、これから老化・老年病の研究に役立っていくのではないかと。出発点はもちろん、基本的に目指すのは老化・老年病を観察して、正常な老化とは何だ、どういうものか、それから老年病はどういうふうにして起こってくるか、というのを観察することですが、その中からさまざまな研究が老化・老年病に関して可能になってくると思うんです。全国の多くの研究者と協力しながら、そういう研究を押し進めていくということで、これからこの研究をどんどん続けて研究の輪を広げながら、老化・老年病の研究に役立てていきたい、と思っています。

三木：老年病研究の将来まで話して頂いたのですが、私が下方先生の研究に非常に興味をもったのは、先ほども申しましたように、遺伝子研究であるミレニアムゲノムプロジェクトの高血圧のリーダーをしております。先ほどお話がありましたように、高血圧、糖尿病、生活習慣病は環境因子と遺伝因子が複雑に絡み合っていて発症しています。ヒトの遺伝子は4万個あるといわれています。4万個のうち、どの遺伝子が

どういう病気に関係しているか分かっていませんので、1個の遺伝子に大事な遺伝子多型(SNP)は五つとすると、4万×五つで20万個になるわけです。20万個を1人の人について全部 typing すると、遺伝子型は全部分かるわけです。ですから遺伝子型と下方先生が調査しておられるような表現型ですが、この二つの型、つまり遺伝子型と表現型を組み合わせるとは data mining、データを出してくるということです。環境因子に、あとは性と加齢が大事な要素になると思うのです。そこからいかに重要な因子をとってくるか、ということが大事で、私たちはコンピュータソフト会社と組んで、ソフト開発を行う予定です。たぶん下方先生もそういうことを目指して研究を進められておられると思います。現在のところ因子が3個以上関連し合うと、もう計算能力を越えているわけです。

下方：非常に複雑な要因が絡んで計算がたいへんです。もう一つは人数の問題です。たくさん要因をみようと思うほど、たくさん対象者が要ります。現在さまざまな遺伝子の多型と病気の研究がなされていますけれども、対象者数はせいぜい数百人です。少ないと数十人で行っているような研究もありますが、そういったレベルの対象者数では、複数の遺伝子多型の相互関係や、環境要因との相互関係をみようと思うと、全然無理です、できません。我々のところでは2千人以上の人達を対象にしているので、ある程度そういう組み合わせでの検討は可能です。計算技法を考えていけば、かなりの解析はできます。もちろん何万人と調査をすればいいのですが、費用を考えるとそれは無理です。我々のところで行っているような数千人のレベルが一番理想的ではないか。数万人になると今度は環境要因や、先生のおっしゃる phenotype を詳細にみるのが不可能になってきます。

三木：1ヵ所で先生がやっておられるのは非常に大事だと思うんです。2週間前ですか、疫学研究に関する会がありまして、血圧の測り方だけで3時間討論しました。いかに私達は血圧の測り方に無知であったかと思ったのですが、測定方法などを標準化して1ヵ所できちっとデータを出すというのは非常に私は大事なことだと思いますし、先生のところは2年間かけて2,400人ですか、1日7人しかできないというすごいデータ収集だと思います。

下方：いろいろなところと共同しての研究はもちろん行いますが、少なくともデータを集積するのは自分のところで行う。NIAで行っているような方法というのは、いろいろな検査をいろいろな部門にお願いをする。それぞれの研究者がそれぞれのイニシアティブをとりながら、たとえば心理の調査なり、循環器の調査を行っていくというような方法をとっているのですが、個々の研究者の間にセクショナリズムみたいなものがあって、データをお互いに出し合ったり、協力して

研究をするというのはなかなか難しくなる。それがやはり一つの弊害です。我々のところでは全部研究部の内部で調査を行っています。さまざまなスタッフを集めて教育をして、それからもちろん専門家のたとえば骨の研究だったら整形外科の先生に、目の研究だったら眼科の先生にお願いをして、検査なり解析をやってもらっていますが、全部我々が主導権をとりながら、それぞれの研究者の要望を聞き入れて、スケジュールを組んで器械を用意してスタッフを教育して、調査を行っています。

三木：それは非常に大事です。

下方：だからデータを自由に使える、解析も自由にやれるということです。検査を全部自前で行わなくてはいけないのは我々にとってたいへんですが、そうしないと研究がうまく進まない。それからもちろん、多くの研究者の方にお願いをして、協力して頂いていますけれども、私自身が先頭に立って、スケジュールを全部組んで調査を行っています。NIAでは1人の調査に2日半かけているんです。今日の午前中はどこどこへ行って、午後はどこどこへ行ってというふうになるので、非常に効率が悪いんです。我々のところでは一つの場所で検査が全部いわば流れ作業で行えるので、たくさんの検査を短時間に実施できる。そうじゃないとこれだけのことはやれないです。

三木：クオリティが高い。

下方：そうですね。精度の高い最新の機器を使っています。たとえば心理でも、栄養でも、もちろん医学でも、医学の中でたとえば骨でも目でも耳でも、それぞれの分野でそれぞれの第一線の研究に全部太刀打ちできるようなクオリティの高い検査・調査を行っています。骨の研究では骨塩定量にはDXAという装置を使って、二次元の骨塩の定量、全身骨とそれから腰椎、左右の大腿骨の骨塩、全部測っています。それに加えて骨のCTを撮っています。骨のX線で腰椎の骨折、胸椎の骨折の有無もチェックしています。患者集団で行っている研究はありますけれども、一般住民でこれだけのことを行っている骨粗鬆症の研究というのはおそらくないと思うんです。

三木：かなりの研究費が使われている。(笑い)

下方：たとえば骨の分野でも、第一線の研究成果を挙げていくためのデータを全部集めていく。これはどの分野でもそうですけれども、そういうものを目指しているんです。それだけではなくて、たとえば骨と栄養だとか、あるいは骨と遺伝子だとか、いろいろな組み合わせの研究が可能です。これからの研究が我々のデータの中からどんどん広がっていく可能性がある。

三木：それは先生のところのデータは宝の山だと私は思っていますので。

下方：しかもそれを継続的にみているんです。1回だけ調査するなら、そんなにたいへんではないのですが、継続してみている。このことが非常に重要だと我々は思っています。

我々の研究は成果が非常に分かりやすいんです。応用しやすい。実際にすぐ使える。そういう意味ではもちろん基礎の難しい分子生物学の研究も大事ですが、実際にすぐ応用できる医療の場、あるいは予防医学の場で役立っていく、このような研究が我々厚生労働省の研究機関としては求められています。

遺伝子の研究も予防医学に役立てたい。これからのオーダーメイド医療とか、あるいはオーダーメイドのサポート、個人々々の特性に合わせた医療や予防医学も行っていかなければいけない。そのためには遺伝子というのは非常に大きな要因です。生活調査や、いろんな調査に加えて、遺伝子の多型をみて、それで個人々々の状況に合わせて病気になるないように、老化をできるだけ遅らせるように、そして長生きをして、そしていつまでも元気に働いて社会の役に立って、十分生きて、そして安らかに死んでいくということを目指す、それが我々の目的ですし、強いていえば医学全体の目的でもあると思うんです。ですから我々のやっていることというのは、医学の根本だと思うんです。

三木：そうですね。もっと研究費が必要だと思います。

下方：一番大事なところ、根本だということをもっともっと理解して頂いて、研究の支援をして頂きたいと思っています。

三木：どうも下方先生、ありがとうございました。今日は非常に分かりやすく老化・老年のコホート研究を話して頂きました。物まねが多い日本ですが、超高齢化社会を迎えた日本で独自の研究だと思いますし、始まったところですけども、今後多くの興味あるデータが出てくることを期待しております。本日はどうもありがとうございました。

(2001年8月東京にて)

下方 浩史 先生

昭和 52 年 名古屋大学医学部 卒業  
 昭和 57 年 名古屋大学大学院医学研究科 修了  
 名古屋大学医学部老年科 医員  
 昭和 61 年 米国国立老化研究所 (NIA) Visiting Fellow  
 平成 2 年 広島大学原爆放射能医学研究所 助教授  
 平成 8 年～ 国立中部病院長寿医療研究センター疫学研究部 部長

・主たる研究領域

老化・老年病の疫学，長期縦断疫学研究

・主たる所属学会

日本内科学会，日本老年医学会，日本疫学会，日本公衆衛生学会など

三木 哲郎 先生

昭和 50 年 大阪大学医学部 卒業  
 昭和 59 年 大阪大学医学部老年病医学講座 助手  
 昭和 61 年 ロンドン大学，エール大学 客員研究員  
 平成 元年 大阪大学医学部老年病医学講座 講師  
 平成 7 年 大阪大学医学部老年病医学講座 助教授  
 平成 9 年～ 愛媛大学医学部老年医学講座 教授

・主たる研究領域

老化関連遺伝子，老人性痴呆，ヒトゲノム解析

・主たる所属学会

日本老年医学会，日本内科学会，日本神経学会，日本人類遺伝学会，  
 日本分子生物学会など



# 老化の疫学研究

安藤 富士子<sup>1)</sup>, 下方 浩史<sup>2)</sup>

1) 国立療養所中部病院長寿医療研究センター 疫学研究部長期縦断疫学研究室 (室長)  
2) 同 疫学研究部 (部長)

## 「個体レベルでの「老化」と

### 「加齢に伴う病的変化」

「老化」とは、誕生してから死亡するまでの生理学的な変化であり、時間経過との関連における生理機能の衰退とそれに伴った死亡確率の上昇である。一方で高齢者では老年病を発症したり、subclinicalな病的な変化を来していることが多い。

加齢に伴ってしばしば認められる個体の変化は、概念的に次の三つに分類される。

- (1) 加齢に伴って必然的に起こる変化、すなわち生理的な(本質的な)老化。
- (2) 加齢により、長い生活史の間に経験された病的変化の蓄積としての変化。
- (3) 高齢者であるがゆえに現われやすい変化、すなわち老年病性変化。

(2), (3)は病的な変化(病的老化)であり、加齢に伴う個体差の拡大は、こういった「病的変化」の個体差が歳を経るごとに拡大することによって生じる。病的老化を広義の「老化」に含むこともあるが、これはむしろ「加齢に伴う病的変化」として捕らえるべきで、「老化」とはStrehlerら<sup>1)</sup>の定義にあるように加齢に伴って

起こる普遍的で内在的な有害性、進行性のものに限るべきであろう。

しかし、個体レベルで病的変化と生理的老化を判別することは難しい。個体の中には必ず双方が存在しているからである。

## 「老化の疫学」の意義

人類が避けることのできない「生理的老化」と、危険因子を把握し、予防に努めることによって最小化することが可能な「病的老化」を判別することは予防医学・公衆衛生上きわめて重要である。いわゆる寿命については遺伝子レベルで決定されているところが大きい。危険因子を除去することによって「健康寿命<sup>2)</sup>(健康に、自立して生きる期間)」は飛躍的に延長すると期待される。個人レベルでの「病的老化」と「生理的老化」の判別は困難であっても、集団を対象として解析すれば、理想的とはいわないまでもある程度の判別は可能である。「疫学」とは「ヒトを集団としてとらえ、その健康事象について研究する」学問である。「老化の疫学」の場合、老化を示しつつある集団を対象として全体としての加齢変化を観察し、その中の「生理的老化」の部分と「病的老化」を判別するこ

と、さらに「病的老化」や「老年病」の危険因子を明らかにすることによって、「病的老化」を最小限にする予防医学へと発展させることを目的としている。

「老化の疫学」の特殊性

「老化の疫学」の特殊性の一つは、「時間経過」という要因の占める割合が大きいことである。生理的・病的老化を含めた加齢変化の個体差は歳を経るごとに大きくなる。同じ危険因子に曝露していてもその経過が長いほどリスクが大きくなる。また、栄養摂取、ストレス、外的環境などの曝露要因は長い人生の中で変化していく。そのために後述するように「老化の縦断的疫学調査」では、同じ精度を持った調査を繰り返し同一個体に行い、曝露要因の質・量の変化と老化の進み具合を詳細に観察していくことが重要となる。

「老化の疫学」のもう一つの特徴は、検討すべき要因が医学の領域にとどまらず多分野にわ

たることである。加齢変化や高齢者の健康事象には、医学、運動生理学、形態学、栄養学、心理学、社会学的なさまざまな要因が関与する。したがって、学際的・包括的な調査が必要となる。

「老化の疫学」の方法論

1. 横断研究(cross-sectional study)と縦断研究(longitudinal study)

疫学の観察研究(介入を加えず集団の姿をありのままにとらえる方法)には、横断研究と縦断研究がある。老化の横断研究は、若年者から老年者まで幅広い年代にわたる対象に対して、一時期に調査を行い、年齢によって検査値にどのような差があるかを検討し、その差を「加齢変化」とするものである。横断的方法は調査が1回で済むために実施が容易であり、過去の老化研究の多くはこの方法を採用している。しかし、この方法では各年齢の平均値しか分からない。個人の経年的変化が分かるわけでは決してない

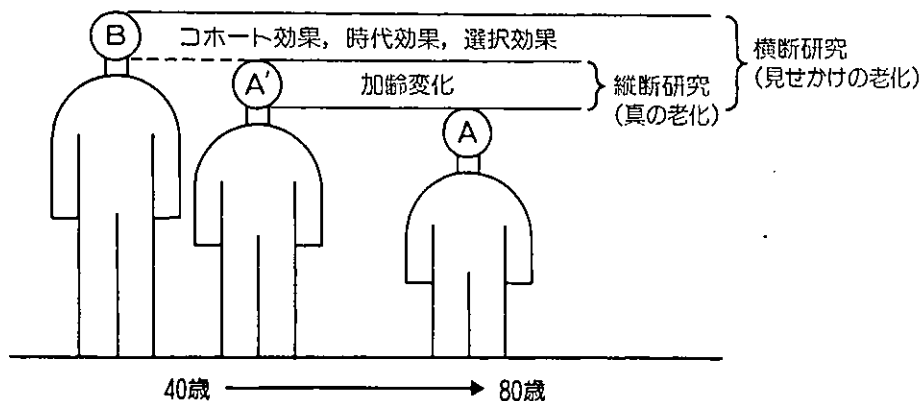


図 1. 真の老化と見せかけの老化(ヒトの身長を例とした場合)

40歳から80歳までにヒトの身長がどれくらい縮むかは、たとえば現在80歳のヒトの集団において[40歳の時の身長の平均値(A')-80歳の時の身長の平均値(A)]で表わされる。しかし、横断研究では[現在の40歳のヒトの身長の平均値(B)-現在の80歳のヒトの身長の平均値(A)]が代用として用いられる。この値には真の老化による変化以外にコホート効果、時代効果、選択効果を含んでいる。

(文献3より一部改変引用)

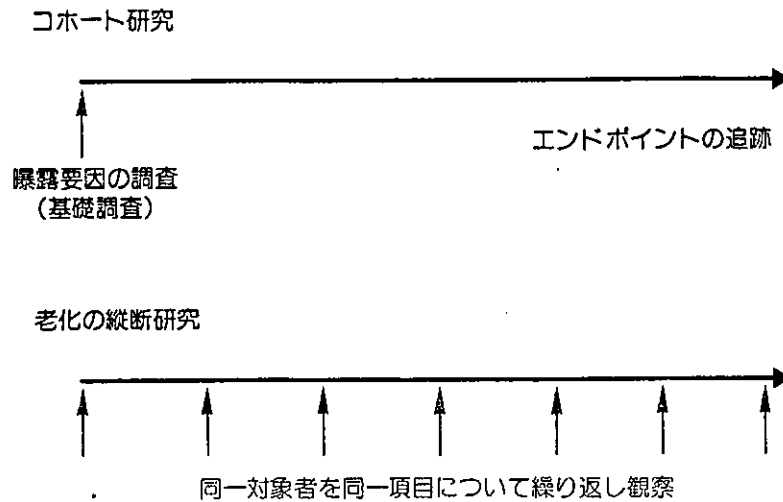


図 2. コホート研究と老化の縦断研究

コホート研究では基本的に疾病の曝露要因(循環器疾患では血圧, 心電図異常, 血液データ, 喫煙, 家族歴など)は初回時にのみ測定され, 後はエンドポイント(循環器疾患の発症, 死亡など)を追跡する. 老化の縦断研究では老化にかかわる学際的な要因(医学, 形態学, 栄養学, 運動生理学, 心理学, 社会学的要因)について詳細な検討を繰り返し, 同じ精度で行うことが必要である.  
(文献5より一部改変引用)

のである. 各年齢の平均値の差には, 加齢変化以外に出生年代による影響(cohort effect), 時代の影響(period effect)が含まれており, また死亡による選択効果の影響も含まれている<sup>3-5)</sup>(図1).

老化の縦断研究は同一の集団を長期間継続して観察し, 加齢による実際の変化をとらえようとするものである. 縦断研究の結果にももちろん出生コホート, 時代, 死亡の影響はみられるが, 縦断研究の結果を用いて年齢-出生コホート-時代の関連を検討することによって, これらの影響を極力排除することが可能となる.

とはいっても, 縦断的手法が必ずしも万能というわけではない. 縦断研究にはさまざまな制約があるが, その中でも同一の調査・検査プロトコルを長期間続けることの難しさと調査項目が多岐に渡ること, 調査対象者の脱落が最も大きな問題である.

## 2. 縦断研究の問題点

前述したように老化の縦断研究においては, 加齢変化の時間的経過の観察と病的老化危険因子の質・量・曝露期間の評価のため, ベースラインから老化の指標となる要因と曝露要因となる要因を同じ精度で繰り返し測定しなければならない<sup>5)</sup>(図2).

同じような前向き調査方法(prospective study)として, 癌や老年病のリスクファクターを推定するコホート研究がある. たとえば循環器疾患に関するコホート研究として, Framingham Study や久山町研究が有名である. コホートスタディでは, 集団全体の曝露要因を測定するのは基本的にベースラインの1回のみで, 後はエンドポイントである疾患の発症や死亡を把握すればよい. また, ベースラインでの調査項目もエンドポイントに関連すると思われる要因に局限することができる〔老化の縦断研究とコ

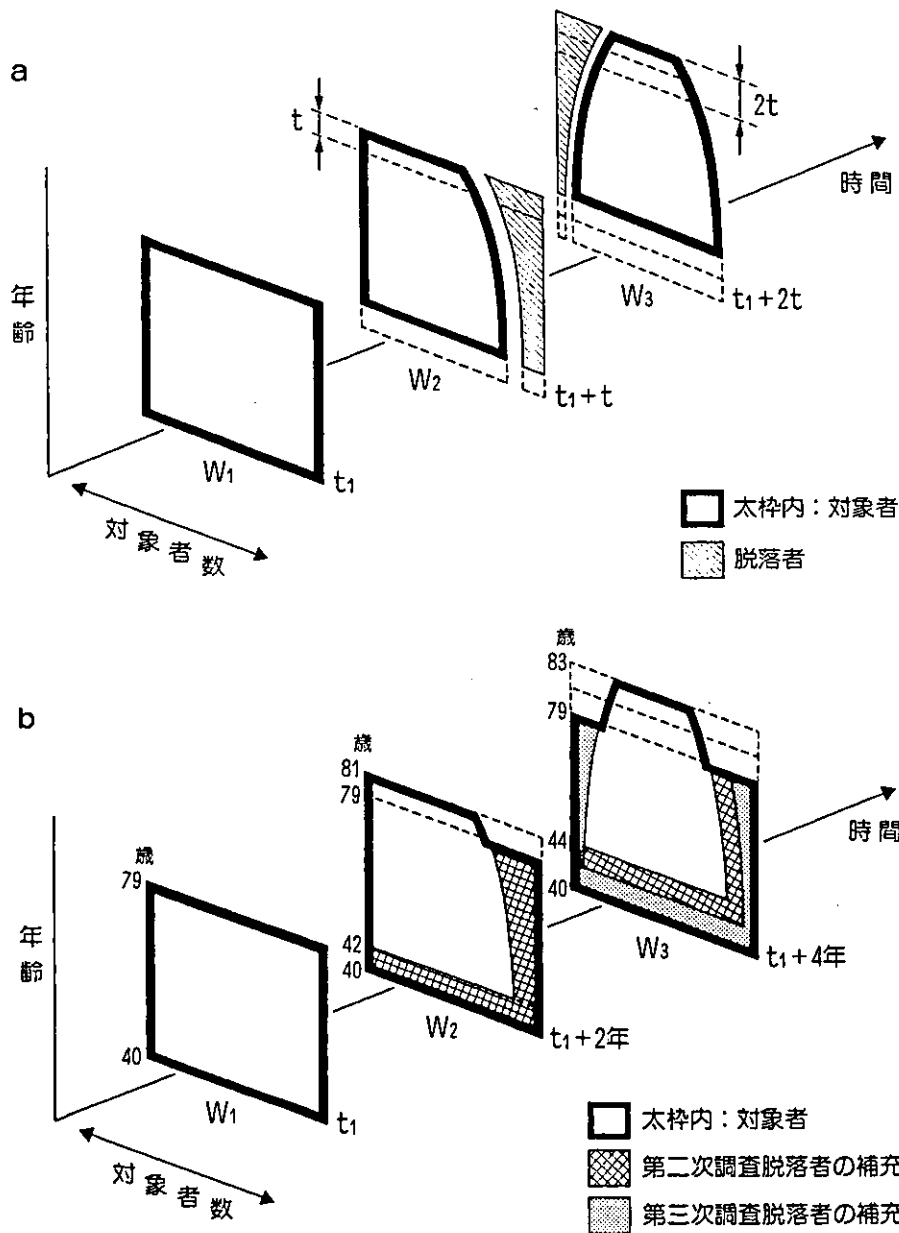


図 3. 一般的な縦断研究における対象者の脱落とNILS-LSAでのダイナミックコホート

一般的に第一次調査( $W_1$ )、第二次調査( $W_2$ )、第三次調査( $W_3$ )と $t$ 年ごとに縦断調査が行われると、回を重ねるごと対象者は $t$ 歳ずつ歳を取り、また死亡・疾病・調査忌避・転居などで脱落していくので調査対象者は減少していく(a)。NILS-LSAは初回時年齢40~79歳の地域住民を対象として2年ごとに行われているが、毎年40歳の新規参加者を補充するとともに79歳までの脱落者と同性・同年代の参加者を補うことにより、40~79歳の対象者の人数が常に一定であるように調整されている。対象者が流動的なダイナミックコホートの一例である(b)。

ホート研究の差異については「対談」(7頁参照)。

一方、経時的観察におけるもう一つの問題点

は対象者の脱落である。転居などの比較的ランダムな脱落以外にも調査への忌避、疾病の発症、死亡などが脱落要因となるが、病的老化の

早い者の脱落が多ければ、残った集団には選択効果によるバイアスがかかっていることを考慮しなければならない。

調査継続中の脱落によりにより評価対象者は、回を追って減少する(図3a)。したがって、ベースラインの対象者のみを追跡する縦断調査では、対象者の減少と選択効果により、時間が経つにつれて、測定値の妥当性が低下する。

長寿医療研究センターで行われている「老化に関する長期縦断疫学調査(National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging; NILS-LSA)」ではこれを防ぐために、ダイナミックコホートという手法を用いている(図3b)。すなわち、脱落による対象者の減少分を同一地域からの同性、同世代の無作為抽出者で補っている。また、NILS-LSAの初回時対象者年齢は40~79歳であるが、毎年新たに40歳の無作為抽出者を補充することによって、常に40~79歳の対象者が一定人数確保されるようにし、横断的・縦断的手法に耐えるコホートを生み出している。

### 世界の「老化の縦断研究」

生理機能の加齢変化について教科書的に引用される最も古いデータは、おそらく Shock<sup>6)</sup>のものであろう。Shockは当初若年者として学生を、高齢者として患者を対象として研究を進めたため、老化による変化は実際よりも大きく評価された。後年 Shockはこれらの点を踏まえて、老化の縦断研究として世界的に有名な Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)を1958年に開始した。同じ頃 Duke大学でも Normal Aging Study<sup>7)</sup>が開始されており、この二つが老化の長期縦断疫学の草分け的研究である。その業績は大きい。WHOの報告書でも述べられている<sup>8)</sup>ようにいずれも対象が healthy volunteer であり、結果の解釈には注意が必要である。

### 日本の「老化の縦断研究」

日本における本格的な老化の縦断研究としては、まず東京都老人総合研究所の「中年からの老化予防総合的長期追跡研究」(TMIG-LIS)が挙げられる。1991年から10年間の長期プロジェクトとして開始されたこの研究は、中高年者の医学、心理・社会学に及ぶ包括的な悉皆調査であり、昨年度終了したが多くの貴重な成果をあげている<sup>9)</sup>。

さらに1995年に国の唯一の長寿研究機関として愛知県に長寿医療研究センターが開設され、1996年には老化に関しての縦断的疫学研究を行うことを目的とした長期縦断疫学研究室が発足した。長期的に老化の縦断疫学調査を行うという国家の意思が明確に打ち出されたのである。1997年11月から開始された「老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」は、2年ごとに同一対象者に対して学際的かつ詳細な老化に関する調査を行う、日本で初めての施設型の大規模な老化の縦断疫学調査である。

対象者は研究所周辺の地域住民(初回調査時年齢40~79歳)で、1日の調査人数は7名までとし、火曜から金曜までの週4日、年間約200日の調査を行っている。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われ、頭部MRI、DXA・peripheral quantitative computed tomography (pQCT)による骨密度測定、超音波断層を用いた心臓超音波計測・頸動脈内膜中膜厚測定、BOD POD<sup>®</sup>による体脂肪率測定など、施設内調査のメリットを生かし、最新の精密医療機器を用いた測定を行っている。医学調査のみならず、詳細な生活調査、食事調査、運動機能調査、心理検査など広汎で、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)。調査前に半日間の説明会を設けることによって、全参加者からのインフォームドコンセントを得ており、これには老化や老年病に関する遺伝子調査や血液・遺伝子・尿の

表 1. 「国立長寿医療研究センター 老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の調査項目(第一次調査)

1. メディカルチェック

問診・聴打診

血圧測定(自動血圧計)

検尿(試験紙法): 蛋白, 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, アルカリフォスファターゼ, コリエンエステラーゼ,  $\gamma$ GTP, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, カルシウム, シアル酸, ビタミン A, 遊離 T3, 遊離 T4, 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

老化・老年病関連 DNA およびマーカー検査

アルツハイマー病関連遺伝子およびマーカー(グルコアミノペプチターゼ活性, アポ蛋白 E 遺伝多型,  $\beta$  アミロイドペプチド自己抗体, 神経特異的蛋白質自己抗体, DLST 遺伝多型, ミトコンドリア CCO)

骨粗鬆症関連遺伝子(TGF- $\beta$  遺伝多型, 骨型アルカリフォスファターゼ, オステオカルシン, 尿中骨代謝マーカー)

前立腺肥大症関連遺伝子( $\alpha$ 1 アドレナリン受容体遺伝多型)

パーキンソン病関連遺伝子(N-methyltransferase 活性および遺伝多型)

脳卒中・動脈硬化関連遺伝子(ACE 遺伝多型, PAF-AH 遺伝多型, PAF-AH 活性)

肥満関連遺伝子(Cholecystokinin-A 受容体遺伝多型, レプチン, 血清 CCK)

老化関連遺伝子(ミトコンドリア老化遺伝子)

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), 色覚変化(色覚調査表 SPPII), 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・水晶体透視検査

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)

骨密度測定: pQCT(橈骨), DXA(全身骨, 左右大腿骨頸部, 腰椎)

形態測定

身長, 体重, BMI

長囲: 下肢長

周径囲: 最小胴囲, 臍位腹囲, 殿囲, 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(BOD POD<sup>®</sup>), インピーダンス体脂肪率計, DXA(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)

超音波検査(脂肪厚, 筋肉厚): 腹膜上, 腹部大腿前部, 上腕三頭筋部

表 1. つづき

2. 体力測定	体力測定(タケイ体力診断システム)：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, モーションカウンタ)
3. 栄養調査	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)
4. 心理調査	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, EPSP, Locus of control) 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), SWLS 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

保存, 将来の検査承認の項も含まれている。第一次調査対象者は2,267名を数え, 現在第二次調査が順調に行われている。第一次調査の結果の一部についてはモノグラフとして公表されている<sup>10,11)</sup>。遺伝子についてはすでに30あまりのsingle nucleotide polymorphism(SNP)についての解析が終了している。国内外との研究協力も積極的に行われており, 今後の成果が期待されている。

今後の研究に向けて

疫学研究は観察研究のみに留まらない。観察研究で推定された老化や老年病の危険因子については, 介入研究で確認され, あるいはより基

礎的な実験医学で検証される。さらに実証された老化や老年病の危険因子については, 遺伝子治療やハイリスク患者の定期検診の励行など, 今後のオーダーメイド医療に生かされていく。

老化や老年病はその原因が多様であるため, 科学的, 組織的研究は端緒についたばかりである。老化の縦断疫学研究は, 少なくとも10年間の調査継続が必要であり, その間の検査精度の管理や対象者の把握のためには, 研究継続を支える人的・経済的資材が是非とも必要である。

文 献

1) Strehler BL *et al* : General theory of mortality and aging. Science 132 : 14, 1960.

- 2) <http://www.kenkounippon21.gr.jp>
- 3) 柴田 博：老化の様式。「老人保健活動の展開」柴田 博編，2 頁，医学書院，東京，1992.
- 4) 下方浩史，安藤富士子：健康科学における縦断加齢研究. 健康支援 1：11, 1999.
- 5) 下方浩史：老化の研究には縦断的方法がなぜ必要なのか。「老化に関する縦断的研究マニュアル」葛谷文男，下方浩史編，4 頁，診断と治療社，東京，1996.
- 6) Shock NW：Systems integration. *In Handbook of Biology of Aging*, ed by Finch C *et al*, p640, Van Nostrand Reinhold, New York, 1977.
- 7) Normal Aging-Report from the Duke Longitudinal Study, 1955-1969, ed by Erdman Palmore, Duke University Press, 1970.
- 8) World Health Organization. The uses of epidemiology in the study of the elderly. Geneva: WHO. Technical Report Series, p706, 1984.
- 9) 柴田 博：老化の学際的縦断研究を実現するための条件. 中年からの老化予防に関する医学的研究—サクセスフル・エイジングをめざして—長期プロジェクト研究報告書「中年からの老化予防総合的長期追跡研究」, 柴田 博編，5 頁，(財)東京都老人総合研究所，東京，2000.
- 10) 下方浩史：長寿科学総合研究事業老化および老年病の長期縦断疫学研究 平成 12 年度報告書. 121 頁，2001.
- 11) <http://www.nils.go.jp/index-e.html>



# Effect of Aging on Serum Uric Acid Levels: Longitudinal Changes in a Large Japanese Population Group

Masafumi Kuzuya,<sup>1</sup> Fujiko Ando,<sup>2</sup> Akihisa Iguchi,<sup>1</sup> and Hiroshi Shimokata<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan.

<sup>2</sup>Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, Aichi, Japan.

**Background.** Serum uric acid (SUA) is related not only to an increased risk of gout, but also to an increased risk of cardiovascular diseases. However, real age-related changes in SUA remain unknown.

**Methods.** Longitudinal population-based study of epidemiological follow-up data of SUA, body mass index (BMI), and alcohol intake was conducted at a health examination center between 1989 and 1998. The subjects were 80,506 Japanese office workers or their families (50,157 men and 30,349 women) with an average age of 44.5 years for the men and 43.7 years for the women.

**Results.** SUA increased with age in all birth cohorts examined in men, and in women except for the youngest birth cohort (1960-1969). BMI and alcohol consumption positively contributed to the longitudinal changes of SUA. However, SUA also increased with age in the model controlled for BMI and alcohol consumption. There were birth cohort effects of SUA; at most ages, there were higher SUA levels in younger cohorts in men and lower SUA levels in younger cohorts in women, respectively.

**Conclusions.** SUA levels in men and women increased with advancing age, despite changes in drinking and in the BMI. There are birth cohort effects for SUA levels in the Japanese population.

**H**YPERURICEMIA is not only a risk factor for gout, but also for cardiovascular diseases (1,2). However, there is controversy over whether or not serum uric acid (SUA) is an independent risk factor for cardiovascular diseases and cardiovascular mortality. Some studies have found hyperuricemia to be an independent risk factor for cardiovascular diseases (3-8), while others have concluded that the association is confounded by the relationship of uric acid with established risk factors for cardiovascular diseases, such as hypertension, obesity, hyperlipidemia, or diabetes mellitus (9-11).

The serum level of uric acid is affected by aging and genetic and environmental factors. Obesity and alcohol consumption are well established as determinants of SUA levels (1,2). Men have higher SUA levels than women. Based on cross-sectional studies, the age-related distributions of SUA levels are not always in agreement in different population-based studies (3-11). Cross-sectional age-related changes in SUA levels may represent cohort, period, and/or survivorship effects rather than a true aging effect. Although longitudinal studies are required to examine real age-related changes in SUA, to our knowledge, no study has examined the longitudinal changes in the SUA levels in individuals over time.

We studied longitudinal changes in SUA in a single cohort of individuals to observe the effect of the natural aging process on SUA.

## METHODS

### Study Population

The study population consisted of office workers and their families residing in Aichi Prefecture in the central re-

gion of Japan (12-14). The subjects included 80,506 Japanese (50,157 men and 30,349 women) with an average age of 44.5 years for the men and 43.7 years for the women, who received annual examinations at a health examination center in Japan between 1989 and 1998 (Table 1). Subjects who were taking medication for hyperuricemia were excluded. Our cohort included more men than women, because the number of male workers in Japan is greater than the number of female workers. About 57% of the cohort attended at least one follow-up examination. The average number of visits made for the follow-up examinations were 3.0 times for the men and 2.6 times for the women.

### Procedures

The examinations included a questionnaire, a physical examination, an anthropometric measurement, and laboratory analysis of blood samples, all taken on the same day. The anthropometric measurements included height and body weight, which were measured while the subject was wearing light clothing without shoes. The body mass index (BMI) was calculated as weight/height<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>).

To evaluate alcohol consumption, we administered a self-reported questionnaire about alcohol intake that included items about the type of alcoholic beverage consumed, the weekly frequency of alcohol consumption, and the usual amount consumed daily. Alcohol intake was converted to an average weekly or daily consumption measured by the volume unit called *go* (a traditional Japanese unit of measurement for *sake*, corresponding to 23 g of ethanol), which was then converted to grams of ethanol per week or day. The subjects were classified into six categories according to

Table 1. Characteristics of Participants

Characteristic	Men (n = 50,157)	Women (n = 30,349)
Total no. of SUA measurements for 10 years	150,544	78,259
No. of measurements per subject for 10 years, mean (SD)	3.0 (2.5)	2.6 (2.2)
Age (y), mean (SD)	44.5 (9.1)	43.7 (9.2)
Height (cm) at initial measurement, mean (SD)	168.1 (6.0)	155.5 (5.3)
Body weight (kg) at initial measurement, mean (SD)	64.9 (9.0)	52.4 (7.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) at initial measurement, mean (SD)	23.0 (2.8)	21.7 (2.9)
SUA ( $\mu\text{mol/L}$ ) at initial measurement, mean (SD)	355.0 (71.6)	249.6 (52.0)

Note: SUA = serum uric acid; BMI = body mass index.

their reported alcohol consumption: (i) almost no drinking, (ii) past drinker, (iii) less than 23 g of ethanol per week, (iv) about 23 g of ethanol every day, (v) about 46 g ethanol every day, (vi) about 69 g of ethanol or more every day. All serum samples were obtained following a 12- to 14-hour fast. The serum was separated promptly, and all analyses were conducted at the clinical laboratory in the health examination center. The SUA was measured by the Uricase method.

#### Data Analysis

Data were processed and analyzed using SAS version 6.12 (SAS Institute, Cary, NC) (15). Longitudinal changes in SUA levels were analyzed using a mixed-effect model (16,17), which is a type of statistical analysis commonly used for repeated measurements. It is applied using the SAS procedure PROC MIXED, typically using the REPEATED statement. Responses from points close in time usually are more highly correlated with each other than responses from points far apart in time, and, therefore, special methods of analysis are usually needed to accommodate the correlation structure of the repeated measurements. This autoregressive structure was controlled in the model using the type = AR(1) option. The least-square means for SUA and BMI values at 50 years of age in each cohort were determined. The differences in the estimated SUA and BMI levels within the birth cohort were tested using the Tukey multiple comparison method (ADJUST option), and the trend in cohort difference was also tested using the CONTRAST option of the PROC MIXED.

#### RESULTS

Figure 1 shows the age-specific means and a 3-year moving average of the SUA levels and BMI at the initial examination of our cohort. The SUA levels in men declined slightly from age 20 up to the seventh decade of life, whereas in women, the levels declined slightly from 25 years to about age 40, after which they rose up to the seventh decade of life. BMI levels increased rapidly from 25 to 35 in men, and then reached a plateau, after which the curve declined slightly to the seventh decade. In women, however, after the decrease at age 25 to 30, the BMI levels rapidly increased up to 65, followed by a decline to the seventh decade.

Longitudinal changes in the levels of SUA and BMI by birth cohort in men and women indicated the apparent birth

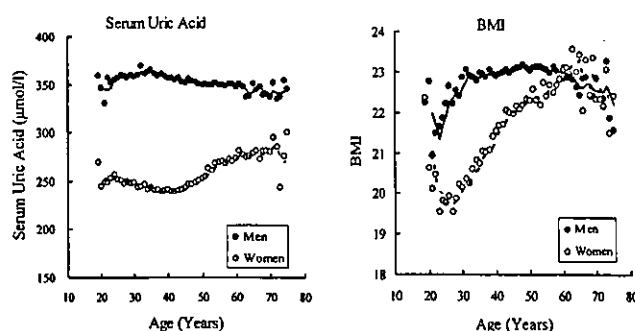


Figure 1. The age-specific means and a 3-year moving average of the SUA levels and body mass index (BMI) at the initial examination of our cohort.

cohort effect in the SUA levels and BMI for men (Figure 2), because, at most ages, the SUA and BMI values of younger birth cohorts were higher than those of older birth cohorts. The shape of these curves is also informative with regard to the age effect. In this case, the SUA levels increased with age from the second decade of life in men and the fourth in women. With the BMI levels, a significant age effect was observed for men from the second up to the fourth decade of life. For women, however, the BMI levels increased with age, up to 60 years.

Table 2 examines the mean change in SUA levels for 1 year by birth cohort and gender using repeated measurements during 10 years on the same individuals. During the interval, SUA increased significantly with age in men from all the birth cohorts and in women from the birth cohorts be-

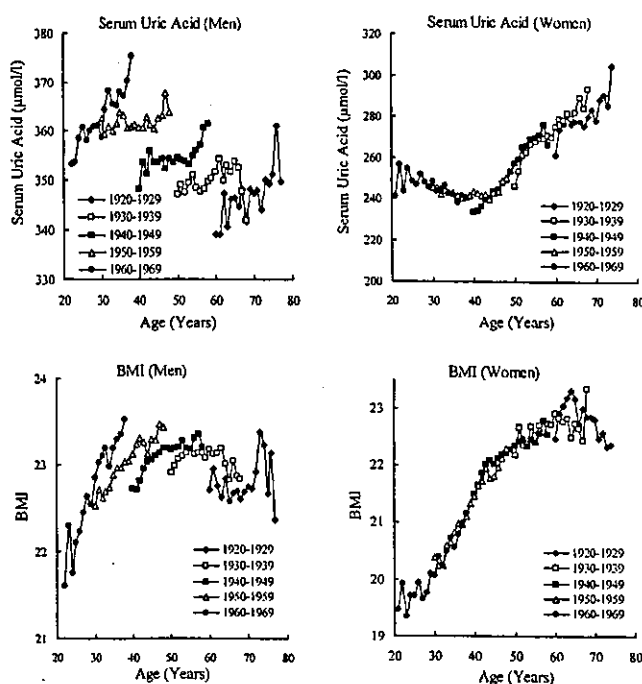


Figure 2. Longitudinal changes in the levels of serum uric acid (SUA) and body mass index (BMI) by birth cohort in men and women. Mean SUA and BMI levels are shown by age in five birth cohorts.

Table 2. Rate of Change in Serum Uric Acid (SUA) Levels in Longitudinal Analysis (mg/dl/y)

Birth Cohort	Men			Women		
	No. of Subjects	Age at Initial Determination	SUA ( $\mu\text{mol/l/y}$ )	No. of Subjects	Age at Initial Determination	SUA ( $\mu\text{mol/l/y}$ )
		M (SE)	M (SE)*		M (SE)	M (SE)*
1920-1929	1436	64.0 (0.08)	0.90 (0.37)	692	64.5 (0.12)	1.06 (0.41)
1930-1939	9424	55.8 (0.04)	0.65 (0.14)	5066	55.5 (0.05)	1.91 (0.14)
1940-1949	17,500	46.5 (0.03)	0.62 (0.09)	10,095	46.8 (0.04)	2.71 (0.09)
1950-1959	16,140	38.3 (0.03)	0.46 (0.01)	10,074	38.7 (0.03)	0.25 (0.10)
1960-1969	5186	31.9 (0.05)	1.42 (0.24)	3868	31.5 (0.06)	-0.55 (0.19)

\*There were significant changes in SUA with age in all birth cohorts ( $p < .05$ ).

tween the 1920s and 1950s, while SUA levels decreased in women from the youngest birth cohort.

The SUA and BMI levels at 50 years of age in men and women were estimated for each birth cohort using the least-square means methods in the mixed effects model. Tukey multiple comparison showed significant differences in the estimated SUA and BMI levels among the birth cohorts (Table 3). In men, the younger cohorts showed the higher SUA and BMI values at 50 years of age (trend  $p < .0001$ ). In contrast, in women, the younger cohorts showed lower SUA and BMI values at 50 years than the older cohorts (trend  $p < .0001$ ).

A mixed effect model appropriate for repeated measures was used to explore the effects of birth cohort, aging in each birth cohort, BMI, and alcohol consumption on longitudinal changes in SUA levels (Table 4). SUA levels of individual subjects over time during 10 years were significantly associated with birth cohort, aging of most of the birth cohort except for the birth cohort of the 1950s for men in a mixed effect model adjusting for BMI and alcohol consumption. In addition, longitudinal changes in SUA levels were also significantly and positively associated with BMI, as well as the alcohol consumption of individual subjects.

## DISCUSSION

Cross-sectional age-related distributions of SUA are controversial in different cohorts and decades. There was a clear increase in SUA level with age in French men between the ages of 20 and 55, based on a survey conducted between 1967 and 1970 (18). The study conducted in the United States from 1959 to 1960 reported that the SUA values in

men rose rapidly to a peak level at 20 to 24 years, after which they declined slightly, and then reached a plateau, except for a slight later rise at 55 to 59 years (19). In women from the same study, however, SUA levels rose to a minor peak at 15 to 19 years, after which they declined slightly, and leveled out to about age 40. From about 40 to 54 years, the curves rose slowly again to peak levels at 50 to 54, and later at 60 to 64 years. In the Framingham Heart Study, no significant age-related changes of SUA levels were observed between ages 20 and 80 in men (10). In women, the SUA levels gradually increased from the fourth to the seventh decades of life.

In our cohorts, the SUA levels in men declined slightly from age 20 up to the seventh decade of life, whereas in women, the levels declined slightly from 25 years and leveled out to about age 40, after which they rose up to the seventh decade of life. These inconsistent, age-related distributions of SUA levels in different population-based samples seem to be due to the fact that SUA levels in individuals are affected by genetic, biological, and environmental factors. In fact, in tri-partite, comparative epidemiological studies of cardiovascular diseases among Japanese men, SUA levels were significantly higher in Japanese-American individuals living in Hawaii and California than in the indigenous Japanese population, although the genetic backgrounds of these Japanese populations were essentially the same (20). This indicates that environmental changes are likely to be responsible for such differences.

Cross-sectional age-related changes in the SUA level may represent cohort, period, and/or survivorship effects rather than a true aging effect. Longitudinal study is necessary to show true age-related changes.

In contrast to a cross-sectional study, we demonstrated that longitudinal data produced inconsistent results regarding age-associated changes in SUA levels, especially in men. The increase in SUA levels with age was observed in all the birth cohorts of men and in women, except for the youngest birth cohort. In contrast, the obvious increase in SUA levels with age for women in the longitudinal analysis was similar to the cross-sectional study showing that SUA levels gradually increased from the fourth to the seventh decades of life. This increase seems to be associated with menopause, as suggested by other investigators (8,19).

A mixed effect model analysis suggested that BMI values and alcohol consumption positively contributed to the longitudinal changes in the SUA levels of individual subjects.

Table 3. Estimated Serum Uric Acid (SUA) and Body Mass Index (BMI) Levels in Subjects 50 Years of Age

Birth Cohort	SUA ( $\mu\text{mol/l}$ )		BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	
	Men	Women	Men	Women
	M (SE)	M (SE)	M (SE)	M (SE)
1920-1929	328.6 (6.0)	261.11 (6.63)	22.76 (0.15)	23.54 (0.24)
1930-1939	345.4 (1.2)	255.96 (1.18)	22.90 (0.04)	22.40 (0.05)
1940-1949	355.2 (0.5)	256.78 (0.48)	23.19 (0.02)	22.24 (0.03)
1950-1959	366.5 (1.2)	244.87 (1.08)	23.86 (0.03)	22.30 (0.04)
1960-1969	389.7 (4.3)	235.12 (3.44)	24.71 (0.11)	21.82 (0.13)

Note: There were significant trends in the estimated SUA and BMI levels by birth cohort (trend  $p < .0001$ ).

Table 4. Longitudinal Analysis of the Effect of Aging, Body Mass Index (BMI), and Alcohol Consumption on Serum Uric Acid Levels by Mixed Effect Model

Variable	Men			Women		
	Estimated Parameter	SE	p	Estimated Parameter	SE	p
Intercept* (Birth cohort)						
1920-1929	1.975	0.405	0.0001	2.014	0.479	0.0001
1930-1939	2.529	0.137	0.0001	1.261	0.143	0.0001
1940-1949	2.930	0.078	0.0001	0.617	0.077	0.0001
1950-1959	3.374	0.076	0.0001	2.722	0.069	0.0001
1960-1969	3.116	0.131	0.0001	3.222	0.103	0.0001
Aging Effect* (Birth cohort)						
1920-1929	0.018	0.006	0.0034	0.017	0.007	0.0213
1930-1939	0.012	0.002	0.0001	0.030	0.002	0.0001
1940-1949	0.007	0.001	0.0001	0.043	0.001	0.0001
1950-1959	0.000	0.002	NS	-0.003	0.002	0.0346
1960-1969	0.011	0.004	0.0047	-0.016	0.003	0.0001
BMI	0.108	0.002	0.0001	0.068	0.001	0.0001
Alcohol consumption						
No drinking	0.000	—	—	0.000	—	—
Past drinker	0.004	0.022	NS	0.018	0.028	NS
Above 23 g ethanol/wk	0.114	0.009	0.0001	0.065	0.008	0.0001
About 23 g ethanol/d	0.266	0.010	0.0001	0.208	0.012	0.0001
About 46 g ethanol/d	0.340	0.011	0.0001	0.385	0.030	0.0001
69 g ethanol or more/d	0.394	0.018	0.0001	0.594	0.061	0.0001

Note: NS = not significant.

\*Adjusted for BMI and alcohol consumption.

However, we clearly showed that a significant positive association of SUA levels and aging exists in older birth cohorts for men and women, even adjusted for BMI values and alcohol consumption. These results indicated that the longitudinal change in the SUA level in individual subjects was positively related to BMI as well as to alcohol consumption. However, aging still has a positive association with SUA levels for men and women in older cohorts, even after controlling for BMI and alcohol intake. It is uncertain whether aging itself is an independent correlate of the longitudinal change of SUA levels, or if other confounding factors may be related to SUA levels.

Our longitudinal analysis also indicated a birth cohort effect of SUA and BMI levels in men as well as in women, although the effect was opposite between the two. Higher estimated SUA and BMI levels at 50 years old were observed in younger birth cohorts than in older cohorts in men. In contrast, higher SUA and BMI levels were observed in older cohorts in women than in younger cohorts. Because BMI is well established as a determinant of the SUA level, the birth cohort effect of BMI may explain at least partially the birth cohort effect of SUA levels. This may suggest that, with men, younger birth cohorts tend to pursue a more westernized lifestyle than do older birth cohorts. However, this is not true for women. These observations were supported by our recent observation, using the same baseline cohort, which found that birth cohort effects regarding serum triglyceride exist in men, but no effect was observed in women (14).

It should be noted that our results may not be indicative of the Japanese population as a whole, because the subjects in this study represent an urban population. Some selection bias, such as a healthy worker bias, may exist in our study,

because most of the subjects were healthy office workers. In addition, the subjects may be aware of their SUA levels, because they had received annual examinations at a health examination center. Nevertheless, their SUA levels increased with age.

The main findings of this study include an observed longitudinal increase in SUA levels with age in men, and in most of the birth cohorts of women, in a large Japanese population group observed from 1989-1998. Birth cohort effects and variations in SUA levels were observed in this population.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This work was funded by a Grant in Aid for the Comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health and Welfare of Japan.

Address correspondence to Masafumi Kuzuya, Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550 Japan. E-mail: kuzuya@med.nagoya-u.ac.jp

#### REFERENCES

- Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am J Med.* 1967;42:27-37.
- Campio ED, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med.* 1987;82:421-426.
- Klein R, Klein BE, Cornoni J, Maready J, Cassel JC, Tyroler HA. Serum uric acid, Georgia. *Arch Intern Med.* 1973;132:401-410.
- Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenström J. Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and overall death. *Acta Med Scand.* 1988;224:549-555.
- Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 1995;141:637-644.
- Liese AD, Hense H-W, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U. Associ-