

**Table 1** Comparison of parameters among three groups of men (subjects-1), divided according to *ADH2* genotype. Right columns indicate *P*-values of statistical differences between two groups

Variables	Men			<i>P</i> -value		
	2/2	1/2	1/1	2/2 vs. 1/2	2/2 vs. 1/1	1/2 vs. 1/1
Subjects-1 <i>n</i> =	689	378	59			
Age (years)	59.5 ± 0.4	58.9 ± 0.6	58.0 ± 1.4	n.s.	n.s.	n.s.
Height (cm)	164.4 ± 0.2	164.7 ± 0.3	164.6 ± 0.8	n.s.	n.s.	n.s.
BMI	23.0 ± 0.1	22.8 ± 0.1	22.9 ± 0.4	n.s.	n.s.	n.s.
Smoking (%)	61/39	63/37	63/37	n.s.	n.s.	n.s.
Alcohol (g/day)	28.8 ± 1.4	29.5 ± 1.9	44.5 ± 4.8	n.s.	0.0049**	0.0102**
Drinkers (%)	67.0	67.1	85.5	( <i>P</i> < 0.0175)		
AST (IU/l)	26.6 ± 0.7	26.6 ± 0.9	33.6 ± 2.3	n.s.	0.0038**	0.0049**
ALT (IU/l)	27.1 ± 0.9	26.8 ± 1.2	34.3 ± 3.0	n.s.	0.02*	0.02*
γ-GTP (IU/l)	58.2 ± 3.1	57.3 ± 4.1	80.3 ± 10.5	n.s.	0.04*	0.04*
Diabetics (%)	13.3	13.3	13.6	n.s.	n.s.	n.s.

AST 2/2 ± 1/2 vs. 1/1, *P* < 0.0033; ALT 2/2 ± 1/2 vs. 1/1, *P* < 0.02; γ-GTP 2/2 ± 1/2 vs. 1/1, *P* < 0.04; drinkers 2/2 ± 1/2 vs. 1/1, *P* < 0.005; alcohol 2/2 ± 1/2 vs. 1/1, *P* < 0.005

\**P* < 0.05

\*\**P* < 0.01

### Statistical analysis

Data are presented as means ± SE. The statistical significance of any difference in mean values and frequencies was determined with the Student's *t*-test or the Tukey–Kramer test. We used a one-way analysis of variance to test for overall differences among multiple groups, and the Fisher LSD post hoc test to identify which group differences accounted for the significant *P*-value. The significance of deviation from Hardy–Weinberg equilibrium was analyzed using the chi-square test. A *P*-value of < 0.05 was considered statistically significant.

## Results

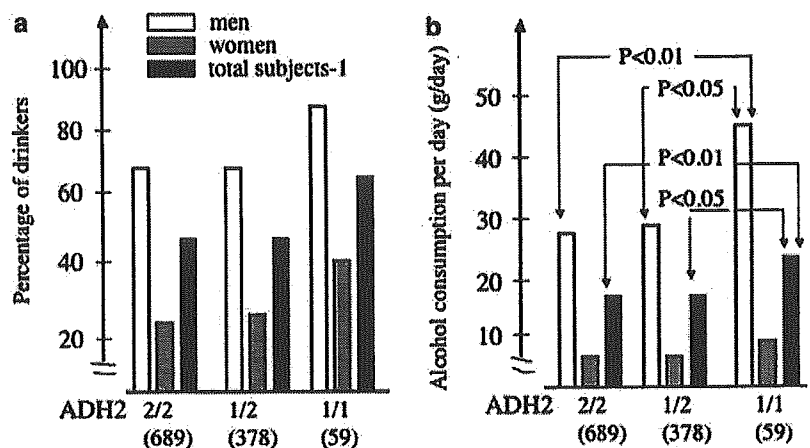
### Influence of *ADH2* genotypes on drinking behavior and liver function

Among the 2,232 subjects, 1,355 (men 689, women 666) had the *ADH2*\*2/2 genotype, 759 (men 378, women 381) had the *ADH2*\*2/1 genotype, and 118 (men 59,

women 59) had the *ADH2*\*1/1 genotype. The *ADH2*\*2/2, *ADH2*\*2/1, and *ADH2*\*1/1 genotypes were in Hardy–Weinberg equilibrium. There was no gender difference.

First, we compared the percentage of drinkers dependent upon *ADH2* genotype. The percentage of drinkers was significantly higher in both men and women in the *ADH2*\*1/1 group, showing overall differences among the groups (Table 1 and Fig. 1a). The difference was statistically significant according to the Fisher LSD post hoc test in men (*P* < 0.0175), women (*P* < 0.0166), and total subjects-1 (*P* < 0.0033) (Table 1). Moreover, amounts of alcohol consumed were much higher in the *ADH2*\*1/1 group than the other *ADH2* groups in men and total subjects-1 (*P* < 0.01 in *ADH2*\*2/2 vs. *ADH2*\*1/1 and *P* < 0.05 in *ADH2*\*1/2 vs. *ADH2*\*1/1) (Tables 1, 3 and Fig. 1b). On the other hand, no significant difference in alcohol consumption among *ADH2*\*1/1 and the other groups was found in women, probably because much less alcohol was consumed by women than men (Table 2 and Fig. 1b). For smoking (percentage of non-smokers to smokers), there was no difference according *ADH2* genotype in men and in women.

**Fig. 1a, b** Correlation of *ADH2* genotype with alcohol drinking behavior. **a** Percentage of drinkers in three groups based on *ADH2* genotype. Values in parentheses indicate the total number of subjects (white bars men, gray bars women, and black bars total subjects). **b** Average amounts of alcohol consumed per day. Subjects in the *ADH2*\*1/1 group drink more alcohol than those in the *ADH2*\*2/2 and *ADH2*\*1/2 groups



**Table 2** Comparison of parameters among three groups of women (in subjects-1), divided according to the three *ADH2* genotypes. Right columns indicate *P*-value of statistical difference between each two group

Variables	Women			<i>P</i> -value		
	2/2	1/2	1/1	2/2 vs. 1/2	2/2 vs. 1/1	1/2 vs. 1/1
ADH genotype						
Subjects-1 <i>n</i> =	666	381	59			
Age (years)	59.4 ± 0.4	59.1 ± 0.6	60.0 ± 1.4	n.s.	n.s.	n.s.
Height (cm)	151.3 ± 0.2	151.1 ± 0.3	151.1 ± 0.8	n.s.	n.s.	n.s.
BMI	23.0 ± 0.1	22.7 ± 0.2	23.1 ± 0.4	n.s.	n.s.	n.s.
Smoking (%)	93/7	93/7	92/8	n.s.	n.s.	n.s.
Alcohol (g/day)	5.2 ± 0.6	5.4 ± 0.8	6.4 ± 2.0	n.s.	n.s.	n.s.
Drinkers (%)	22.9	25.5	39.7	< 0.0166		
AST (IU/l)	24.5 ± 0.6	23.5 ± 0.7	23.3 ± 1.8	n.s.	n.s.	n.s.
ALT (IU/l)	21.2 ± 0.8	20.1 ± 1.0	18.9 ± 2.5	n.s.	n.s.	n.s.
γ-GTP (IU/l)	27.9 ± 1.1	28.5 ± 1.4	29.4 ± 3.6	n.s.	n.s.	n.s.
Diabetics (%)	9.16	10.5	6.78	n.s.	n.s.	n.s.

Drinkers 2/2 ± 1/2 vs. 1/1, *P* < 0.01

Next, we compared blood parameters of liver function, namely AST, ALT, and γ-GTP activities. In men, levels were significantly higher in the *ADH2*\*1/1 group than the other two *ADH2* groups (Table 1, AST; *P* < 0.01 in *ADH2*\*2/2 vs. *ADH2*\*1/1 and *P* < 0.01 in *ADH2*\*1/2 vs. *ADH2*\*1/1. ALT; *P* < 0.05 in *ADH2*\*2/2 vs. *ADH2*\*1/1 and *P* < 0.05 in *ADH2*\*1/2 vs. *ADH2*\*1/1. γ-GTP; *P* < 0.05 in *ADH2*\*2/2 vs. *ADH2*\*1/1 and *P* < 0.05 in *ADH2*\*1/2 vs. *ADH2*\*1/1), indicating that more alcohol intake in the *ADH2*\*1/1 group causes damage to the liver. On the other hand, no significant difference was found in women (Table 2); nevertheless the *ADH2*\*1/1 group consumed more alcohol than the other groups, probably because women drink less than men.

In subjects-1, the percentage of those with diabetes was compared among the three *ADH2* genotypic groups. However, there was no statistical difference in the prevalence of diabetes among the three groups (men; *ADH2*\*2/2:13.3%, *ADH2*\*1/2:13.3%, and *ADH2*\*1/1:13.6%, women; *ADH2*\*2/2:9.2%, *ADH2*\*1/2:10.5%, and *ADH2*\*1/1:6.8%, total subjects-1;

*ADH2*\*2/2:11.2%, *ADH2*\*1/2:11.9%, and *ADH2*\*1/1:10.2%) (Tables 1, 2, 3).

#### Influence of *ADH2* genotype on fasting insulin concentration

We tried to clarify the correlation of insulin concentration with *ADH2* genotype. To exclude the effect of medication, subjects were limited to those (subjects-2) not treated with insulin therapy and/or with oral medications for diabetes. Although habits or behaviors generally depend upon genetic factors, we would like to distinguish the genetic effects from the secondary results of alcohol consumption. Since the frequency of drinking and the amount of alcohol consumed were the same in the *ADH2*\*1/2 and *ADH2*\*2/2 groups (Fig. 1 and Tables 1, 2, 3), we compared fasting insulin concentrations between these two groups. Insulin levels were lower in the *ADH2*\*1/2 than *ADH2*\*2/2 group in total subjects-2 (*P* < 0.02). In men, insulin levels were lower in the *ADH2*\*1/2 than *ADH2*\*2/2 group (*P* < 0.05), while in

**Table 3** Comparison of parameters among three groups of total subjects-1 divided according to *ADH2* genotype. Right columns indicate *P*-values of statistical differences between two groups

Variables	Total (men + women)			<i>P</i> -value		
	2/2	1/2	1/1	2/2 vs. 1/2	2/2 vs. 1/1	1/2 vs. 1/1
ADH genotype						
Subjects-1 <i>n</i> =	1,352	756	118			
Age (years)	59.4 ± 0.3	59.0 ± 0.4	59.0 ± 1.0	n.s.	n.s.	n.s.
Height (cm)	158.2 ± 0.2	158.1 ± 0.3	156.8 ± 0.8	n.s.	n.s.	n.s.
BMI	23.0 ± 0.1	22.7 ± 0.1	23.1 ± 0.3	n.s.	n.s.	n.s.
Smoking (%)	77/23	78/22	78/22	n.s.	n.s.	n.s.
Alcohol (g/day)	17.2 ± 0.9	17.6 ± 1.1	24.9 ± 2.8	n.s.	0.0089**	0.0158**
Drinkers (%)	45.4	45.6	62.0	< 0.0033		
AST (IU/l)	25.6 ± 0.4	25.0 ± 0.6	28.3 ± 1.4	n.s.	n.s.	0.0383**
ALT (IU/l)	24.2 ± 0.6	23.4 ± 0.8	26.5 ± 2.0	n.s.	n.s.	n.s.
γ-GTP (IU/l)	43.3 ± 1.7	42.9 ± 2.3	54.4 ± 5.7	n.s.	n.s.	n.s.
Diabetics (%)	11.2%	11.9%	10.2%	n.s.	n.s.	n.s.

Drinkers 2/2 ± 1/2 vs. 1/1, *P* < 0.001; alcohol 2/2 ± 1/2 vs. 1/1, *P* < 0.01

\**P* < 0.05

\*\**P* < 0.01

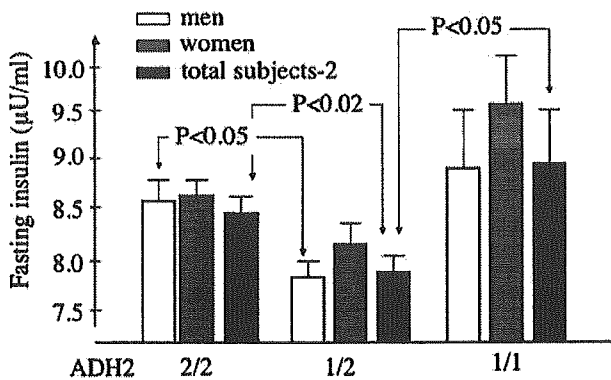


Fig. 2 Correlation of *ADH2* genotype with fasting insulin concentration in subject-2 group. Fasting insulin concentration ( $\mu\text{U/ml}$ ): a significant difference was found between *ADH2*\*2/2 and *ADH2*\*1/2 in men ( $8.56 \pm 0.24$  vs.  $7.77 \pm 0.32$ ,  $P < 0.05$ ), and between *ADH2*\*2/2 and *ADH2*\*1/2 in total subjects-2 ( $8.44 \pm 0.15$  vs.  $7.84 \pm 0.20$ ,  $P < 0.02$ ). A significant difference was found between *ADH2*\*1/2 and *ADH2*\*1/1 in total subjects-2 ( $7.84 \pm 0.20$  vs.  $8.92 \pm 0.50$ ,  $P < 0.05$ )

women, the *ADH2*\*1/2 group tended to have lower insulin concentrations (Fig. 2 and Table 4). This suggests that the *ADH2*\*1 allele has a lowering effect on the concentration of insulin.

Next, we compared the concentration of insulin between *ADH2*\*1/2 and *ADH2*\*1/1. The concentration tended to be higher in the *ADH2*\*1/1 group than the *ADH2*\*1/2 group in men, women and total subjects-2, but a significant difference was only found in total subjects-2 (insulin, *ADH2*\*1/2:  $7.84 \pm 0.20$   $\mu\text{U/ml}$ , *ADH2*\*1/1:  $8.92 \pm 0.50$   $\mu\text{U/ml}$ ,  $P < 0.05$ , Table 3 and Fig. 2). Because the *ADH2*\*1/1 group is small, the difference may have become statistically insignificant in men or in women.

In subjects-2, while the difference was statistically insignificant, the average level of HbA1c tended to be lower in the *ADH2*\*1/2 group than the *ADH2*\*1/1 or *ADH2*\*2/2 group (Fig. 3 and Table 4). For instance, in

total subjects-2, HbA1c was  $5.20 \pm 0.02\%$ ,  $5.17 \pm 0.02\%$ , and  $5.23 \pm 0.05\%$ , respectively, in the *ADH2*\*2/2, *ADH2*\*1/2, and *ADH2*\*1/1 groups. Therefore, low insulin levels in the *ADH2*\*1/2 group seem to parallel low HbA1c levels, showing a U-shaped relationship with *ADH2* genotype as in Figs. 2 and 3.

## Discussion

By examining the correlation between *ADH2* genotype and drinking behavior, we confirmed the previous observation that *ADH2* genotype influences the amount of alcohol consumed in a Japanese population (Higuchi et al 1996). In addition to alcohol consumption and percentage of drinkers, men from the *ADH2*\*1/1 group had the highest levels of AST, ALT, and  $\gamma$ -GTP, suggesting that they drink so much alcohol that their livers become damaged. This coincides with the observation of Tanaka et al (1996), supporting the idea that *ADH2* polymorphisms play an important role in alcoholic liver diseases.

In terms of the mechanism involved, since carriers of *ADH2*\*1/1 have less enzymatic activity for ethanol than carriers of *ADH2*\*2/1 or *ADH2*\*2/2, the slow rate of ethanol clearance could damage the liver, but this is unlikely because ethanol is less toxic than acetaldehyde. Alternatively, it is possible that the slow rate of ethanol clearance protects the subjects from the uncomfortable feeling caused by acetaldehyde, thereby causing them to drink too much alcohol and leading to liver damage.

Interestingly, concentrations of insulin were higher in the *ADH2*\*1/1 than the *ADH2*\*1/2 group. Onishi et al (2003) reported that excess alcohol intake can induce insulin resistance with enhanced PI3-kinase activation. Therefore, in the *ADH2*\*1/1 group, excess alcohol intake may cause insulin resistance, resulting in hyperinsulinemia. Otherwise, some liver dysfunction caused by excess alcohol intake may cause a high glucose output from liver, thereby inducing hyperinsulinemia.

Table 4 Comparison of glucose-insulin axis parameters among three groups of subjects-2 divided according to the three *ADH2* genotypes

Variables				P-value			
	ADH genotype	2/2	1/2	1/1	2/2 vs. 1/2	2/2 vs. 1/1	1/2 vs. 1/1
Men n=		640	346	57			
FPG (mg/dl)		103.3 ± 0.7	102.6 ± 0.9	103.3 ± 2.2	n.s.	n.s.	n.s.
HbA1c (%)		5.24 ± 0.02	5.22 ± 0.03	5.27 ± 0.08	n.s.	n.s.	n.s.
Insulin ( $\mu\text{U/ml}$ )		8.46 ± 0.22	7.69 ± 0.31	8.47 ± 0.75	0.0452*	n.s.	n.s.
Women n=		623	354	57			
FPG (mg/dl)		98.6 ± 0.6	99.3 ± 0.8	99.2 ± 2.1	n.s.	n.s.	n.s.
HbA1c (%)		5.15 ± 0.02	5.11 ± 0.03	5.17 ± 0.06	n.s.	n.s.	n.s.
Insulin ( $\mu\text{U/ml}$ )		8.42 ± 0.19	8.00 ± 0.26	9.36 ± 0.65	n.s.	n.s.	n.s.
Total n=		1,263	700	114			
FPG (mg/dl)		101.0 ± 0.46	101.0 ± 0.6	101.2 ± 1.5	n.s.	n.s.	n.s.
HbA1c (%)		5.20 ± 0.02	5.17 ± 0.02	5.23 ± 0.05	n.s.	n.s.	n.s.
Insulin ( $\mu\text{U/ml}$ )		8.44 ± 0.15	7.84 ± 0.20	8.92 ± 0.50	0.018*	n.s.	0.045*

\* $P < 0.05$

\*\* $P < 0.01$

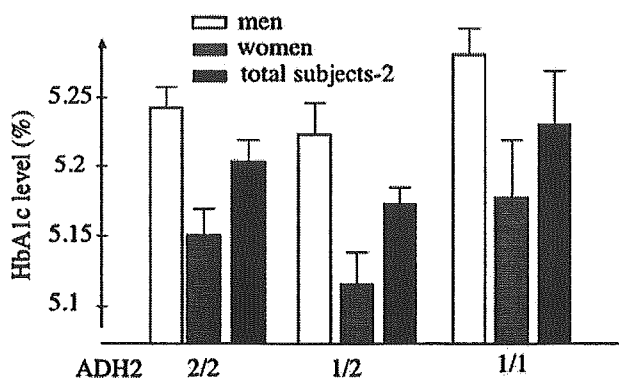


Fig. 3 Correlation of *ADH2* genotype with HbA1c level in subject-2. A significant difference was not found between the three groups. However, the HbA1c level showed a U-shaped relationship as if correlated to the insulin level

Next, we tried to focus on the *ADH2*'s genetic effects on the insulin–glucose axis. Because alcohol produces complicated effects, it is generally difficult to distinguish the genetic effects from the influence of alcohol drinking behavior. Interestingly, alcohol consumption or percentage of drinkers did not differ between the *ADH2*\*1/2 and *ADH2*\*2/2 groups (Tables 1, 2, 3 and Fig. 1a, b). This enabled us to compare the insulin concentration, dependent upon the difference in *ADH2* activity itself, based on the *ADH2* polymorphism, almost independently from alcohol intake. Among subjects-2, we found that fasting insulin concentrations were significantly lower in the men and total subjects-2 with the *ADH2*\*1/2 genotype than those with the *ADH2*\*2/2 genotype (Table 4 and Fig. 2). A similar trend was seen in women, suggesting that this trend is reproducible irrespective of gender.

Thus, this study suggests that *ADH2*\*1 has a biphasic effect on the insulin concentration, a lowering effect with *ADH2*\*1/2, and a raising effect with *ADH2*\*1/1 on excess alcohol intake. Interestingly, the average levels of HbA1c in subjects-2 tended to be lower in the *ADH2*\*1/2 group than the *ADH2*\*1/1 or *ADH2*\*2/2 groups. These two parameters seem to exhibit a U-shaped relationship (Figs. 2, 3). In nondiabetic subjects, a low insulin concentration together with a low HbA1c level usually coincides with low insulin resistance. Therefore, the above relationship suggests that light-to-moderate drinkers with the *ADH2*\*1 allele are likely to have reduced insulin resistance. Interestingly, this coincides with numerous other observations (Conigrave et al 2001; Hu et al 2001; Tsumura et al 1999) in terms of the notion that light drinking could benefit glucose tolerance.

Alcohol dehydrogenase catalyzed the first step in the metabolism of ethanol but has a wide range of substrates, including both aliphatic and aromatic alcohols, aldehydes, sterols, and  $\omega$ -hydroxy fatty acids. We previously reported that, in the same population study, the *ADH2*\*1 allele is associated with increased levels of

LDL-cholesterol and high blood pressure, and an increased risk of cerebral infarction (Suzuki et al 2004). The concentration of insulin or resistance to insulin could be affected by sex hormones, sex hormone-binding globulin or obesity (Falkner et al 1999; Collison et al 2000). Therefore, as another possibility, the interaction of the *ADH2*\*1 allele with several hormones associated with sex or lipids may decrease the insulin resistance in target tissues (Harada et al 1998).

However, in this study, the prevalence of diabetes did not differ among the three *ADH2* genotypes in subjects-1. Therefore, the effect of *ADH2* genotype on insulin resistance may be so mild or complex that it did not influence the prevalence of diabetes in the community-dwelling Japanese population. Alternatively, since all of the subjects whose FPG levels were higher than 110 mg/dl were not confirmed by the oral glucose tolerance test, if the subjects who had postprandial hyperglycemia had been included in subject-1, the result could have been different. To clarify this, a further study will be needed.

It is well known that drinking behavior is influenced more by *ALDH2* (aldehyde dehydrogenase 2) genotype than *ADH2* genotype (Higuchi et al 1996). However, although a similar investigation was performed on the correlation between *ALDH2* genotypes and their phenotype, no genetic effect of *ALDH2* was found in insulin–glucose axis and liver dysfunction (Ohsawa et al 2003). Thus, amounts of alcohol consumed would not simply depend upon insulin level.

In conclusion, this is the first paper to propose an effect of *ADH2* genotype on insulin concentrations in the Japanese. The effect seems small, although it was statistically significant due to the large number of subjects. The effect is possibly too small to have a significant bearing on the prevalence of diabetes. However, this finding provides several insights into the complex relationship between alcohol metabolism, genetic background, change in alcohol drinking behavior, the insulin–glucose axis, and the prevalence of diabetes and liver dysfunction.

## References

- Borson WE, Lumeng L, Li TK (1988) Genetic polymorphism of enzymes of alcohol metabolism and susceptibility to alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 10:147–158
- Collison M, Campbell IW, Salt IP et al (2000) Sex hormones induce insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes by reducing cellular content of IRS proteins. *Diabetologia* 43:1374–1380
- Conigrave KM, Hu BF, Camargo CA et al (2001) A prospective study of drinking patterns in relation to risk of type 2 diabetes among men. *Diabetes* 50:2390–2395
- Falkner B, Sherif K, Sumner A et al (1999) Hyperinsulinism and sex hormones in young adult African Americans. *Metabolism* 48:107–112
- Harada S, Tachiyashiki K, Imaizumi K (1998) Effect of sex hormones on rat liver cytosolic alcohol dehydrogenase activity. *J Nutr Sci Vitaminol* 44:625–639
- Higuchi S, Matsushita S, Muramatsu T et al (1996) Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior in Japanese. *Alcohol Clin Exp Res* 20:493–497

- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al (2001) Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 345:790–797
- Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL (1990) A prospective population-based study of alcohol use and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 132:902–909
- Keung WM (1991) Human liver alcohol dehydrogenases catalyze the oxidation of the intermediary alcohols of the shunt pathway of mevalonate metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 174:701–707
- Ohsawa I, Kamino K, Nagasaka K et al (2003) Genetic deficiency of a mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases serum lipid peroxides in community-dwelling females. *J Hum Genet* 48:404–409
- Onishi Y, Honda M, Ogihara T et al (2003) Ethanol feeding induces insulin resistance with enhanced PI 3-kinase activation. *Biochem Biophys Res Commun* 303:788–794
- Shimokata H, Ando F, Niino N (2000) A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of aging (NLS–LSA). *J Epidemiol* 10:S1–S9
- Suzuki Y, Fujisawa M, Ando F, Niino N, Ohsawa I, Shimokata H, Ohta S (2004) Alcohol dehydrogenase 2 variant is associated with cerebral infarction and lacunae. *Neurology* 63:1711–1713
- Tanaka F, Shiratori Y, Yokosuka O et al (1996) High incidence of *ADH2\*1/ALDH2\*1* genes among Japanese alcohol dependents and patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 23:234–239
- Tsumura K, Kayashi T, Suematsu C et al (1999) Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 22:1432–1437
- Yamada Y, Ando F, Niino N, Ohta S et al (2002) Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density of the femoral neck in elderly Japanese women. *J Mol Med* 80:452–460
- Yamauchi M, Takeda K, Sakamoto K et al (2001) Association of polymorphism in the alcohol dehydrogenase 2 gene with alcohol-induced testicular atrophy. *Alcohol Clin Exp Res* 25:16S–18S
- Yoshida A, Impraim CC, Huang IY (1981) Enzymatic and structural differences between usual and atypical human liver alcohol dehydrogenases. *J Biol Chem* 256:12430–12436

# 高齢者と難聴 —疫学調査の結果から—



内田育恵

うちだ やすえ  
**内田育恵** 国立長寿医療センター耳鼻咽喉科

〔略 歴〕 1990年 大阪医科大学医学部卒業、1993年 名古屋大学医学部耳鼻咽喉科医員、97年 国立療養所中部病院長寿医療研究センター疫学研究部流動研究員、99年 名古屋大学医学部耳鼻咽喉科助手、2001年より現職。専門分野は高齢者の難聴・補聴、医学博士



下方浩史

しもかた ひろし  
**下方浩史** 国立長寿医療センター疫学研究部長

〔略 歴〕 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、同大学医学部老年科医員、90年 広島大学原爆放射能医学研究所助教授、96年より現職。専門分野は老年医学、疫学



## 加齢の疫学研究

疫学とは、一定の集団の中における疾患の分布や頻度に注目し、その実態を明らかにして、ある疾患に罹りやすい人と罹りにくい人がいるのはなぜかを究明しようとする医学の一分野である。

国立長寿医療センターでは、1997年11月より老化の過程の経時的観察を目的として「老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging)」(以下NILS-LSA)を行っている。この研究では、周辺の地域住民のうち40から70歳代の無作為に選び出された2,000名以上の男女の参加協力を得て、身体および生活、心理面にわたる数千項目の調査を2年に一度ずつ行い、加齢に伴う変化を多角的に観察している。



## 中高年者の聴力

1997年11月から1999年3月にNILS-LSAに参加した1,130名のうち、過去に耳の病気をしたことがないと答えた936名の聴力を図1に示す<sup>2)</sup>。年齢が高くなるにつれ、周波数8000Hzといった高い音域から聞こえの力が落ちてくる。聴力の低下は、加齢に伴い徐々に4000Hz、2000Hzと中音域にも広がって見られるようになり、両側性で左右同程度に現れることが多い。同世代の男女間で比較すると、男性

のほうが聴力障害が顕著である。

年代間の聴力の推移を調査した各国の疫学研究では、一般的に、会話に必要な音が多く分布する500Hzから4000Hzの、3周波数または4周波数の聴力レベル平均値が25dBを超えると、難聴と定義している<sup>2)</sup>。聴力の障害が、会話に必要な音域に及ぶようになると、日常生活の中で支障が出てくる。図1からもわかるように、年代が高くなるにつれ、聴力検査結果から定義される難聴者の割合が増える。



## 自分の聞こえに対する意識

では、自分自身の聞こえの力をどのように評価しているのだろうか。NILS-LSAに参加した40歳代から70歳代の男女2,150名に、「自分で聞こえが悪いと思いますか?」という設問に、「思う」、「たまに思う」、「思わない」の3つの選択肢から選んで回答してもらった(図2)<sup>2)</sup>。その結果、「思う」と答えた人は男女ともに、年齢が高くなるに従って段階的に増加し、70歳代では男性27%、女性19%、「たまに思う」と回答した人を含めると、70歳代では男性で60%、女性で51%が、自分の聞こえが悪いと感じることがあるという結果であった。注目すべきことは、40歳代でも「たまに思う」という回答群を含めると、男女とも3人に1人以上が、自分の聞こえが悪いと感じていたことである。

ここで、自分自身の聞こえに対する評価は、聴力検査結果を反映するものかどうかを検討してみた。前述の「自分で

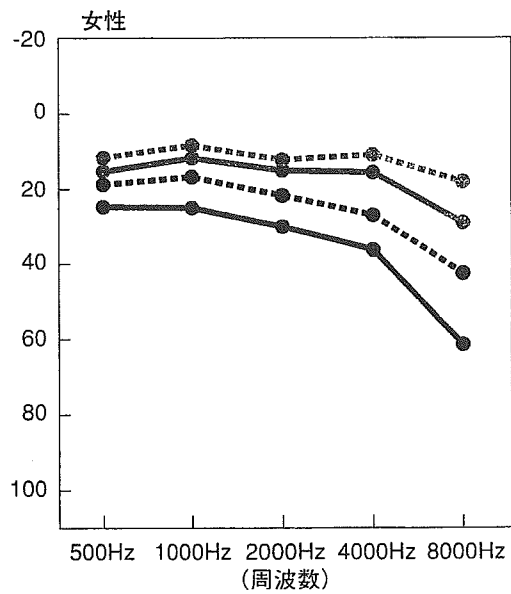
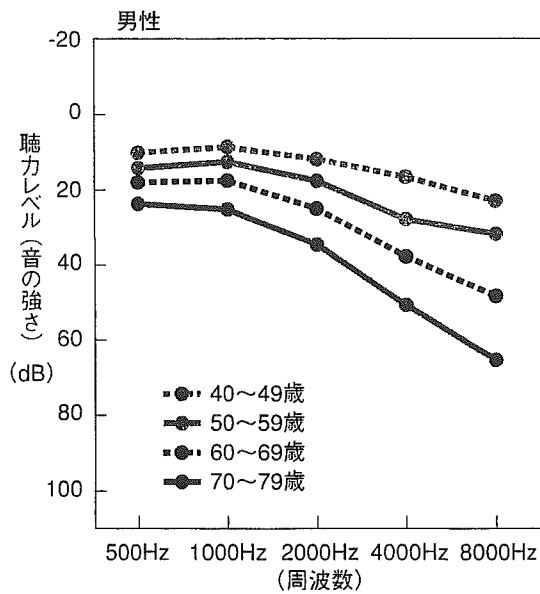


図1 耳疾患の既往のない中高年男女の聴力

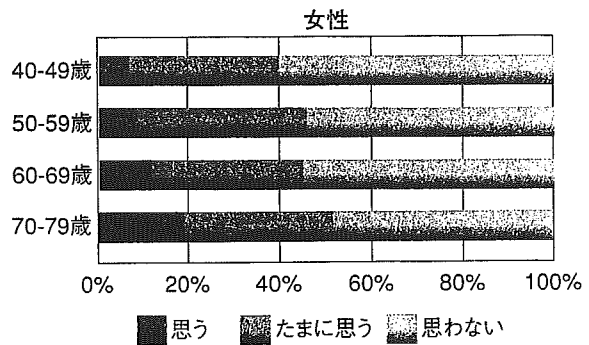
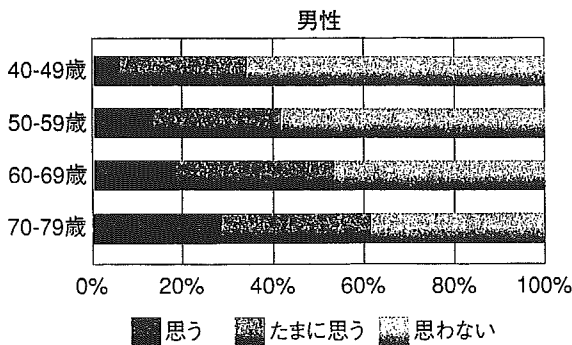


図2 「自分で聞こえが悪いと思いますか?」という設問に対する年代別の回答

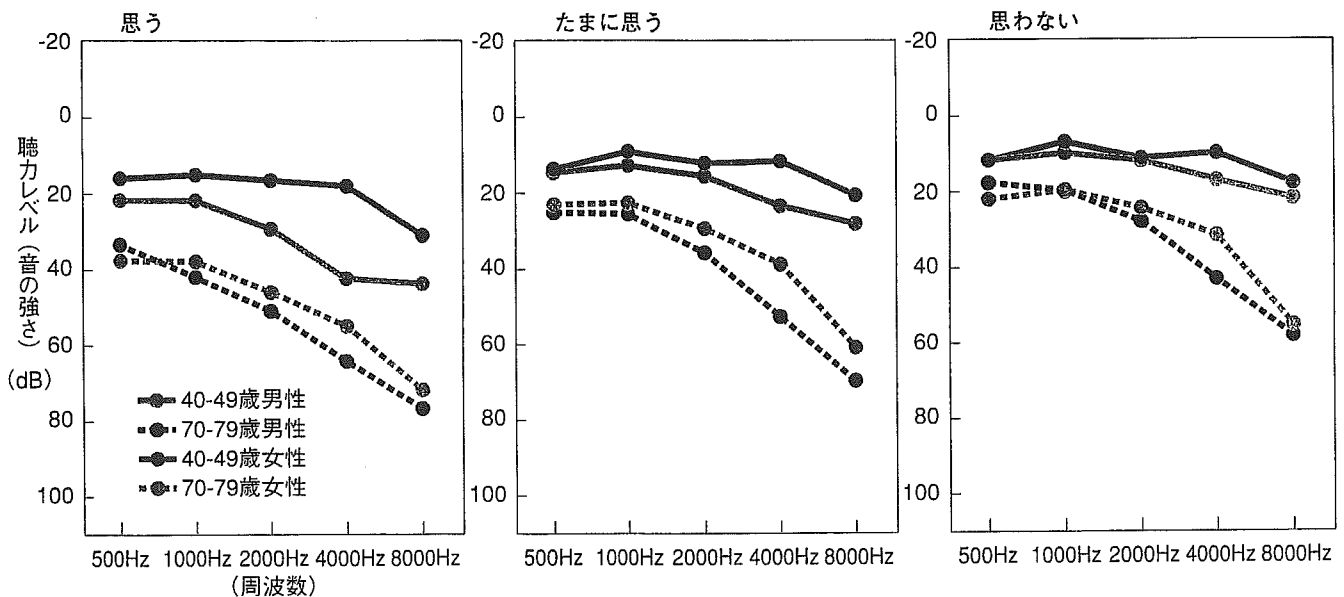


図3 「自分で聞こえが悪いと思いますか?」という設問に対する回答別の聴力

聞こえが悪いと思いますか?という設問に対する回答別の聴力を図3に示す(グラフの複雑化を避け40歳代と70歳代のみを呈示)。同性性、年齢群で比較すると、「思う」、「たまに思う」、「思わない」の3つの回答群間の聴力には有意な

差があった。例として40歳代男性の「思う」と答えた群の聴力は、「思わない」と答えた群の聴力より明らかに悪く、聴力の自己評価は実際の聴力の状態をおおむね反映するものであると考えられた。ただし、年代間で比較すると、自分

の聞こえは悪いと思わないと答えた群でも、回答者の年代により、聴力に大きな差が認められた。同様に同じ回答をした同じ年齢群でも、男女間では聴力に差が認められた。

興味深いことに、40歳代女性の「思う」と答えた群の聴力より、「思わない」と答えた70歳代の聴力のほうが有意に悪いといった、逆転現象が認められた。すなわち、同等の聴力を基準に考えると、高齢年齢群では低年齢群に比べて、また同様に男性では女性に比べて、自身の聴力低下を軽く評価する傾向が見られた。高齢年齢群や男性における聴力障害の過小評価は、口頭によるコミュニケーションの需要が相

対的に少ないことに起因するかもしれない。しかし、過小評価は補聴などのリハビリテーションやトレーニングの敬遠に結びつき、結果として難聴者の、社会や家族からの孤立という状況を生む可能性がある。

### 老人性難聴のリスクになりうる要因

加齢に伴ってみられる聴力障害の成因については、古くから諸説が論じられている。遺伝学的要因、騒音暴露、生活様式(栄養、飲酒、喫煙、運動など)、疾患的要因などの、

表 難聴に関与する各要因のオッズ比

オッズ比は、その要因がある人はない人に比べて、何倍各条件の難聴になりやすいかを示す倍率  
 解析した要因：年齢、高血圧、高脂血症、糖尿病、虚血性心疾患、腎疾患、肝疾患、耳疾患、喫煙、騒音職場での就労  
 本解析で用いた難聴の定義：各条件の周波数平均聴力レベルが40dB以上  
 低音3周波数：125、250、500Hz  
 高音3周波数：2000、4000、8000Hz  
 会話音域4周波数：500、1000、2000、4000Hz

難聴の条件	対象数		有意な要因とそのオッズ比 (括弧内は95%信頼区間)				
	難聴あり	難聴なし					
男性	低音3周波数の片耳の難聴	72	613	年齢 1.12 (1.08-1.16)	糖尿病 2.29 (1.12-4.69)	耳疾患 5.69 (3.17-10.21)	騒音職場 3.48 (1.99-6.10)
	高音3周波数の片耳の難聴	300	385	年齢 1.17 (1.14-1.20)		耳疾患 1.68 (1.07-2.64)	騒音職場 2.10 (1.37-3.24)
	会話音域4周波数の片耳の難聴	120	565	年齢 1.15 (1.12-1.19)	糖尿病 2.42 (1.27-4.60)	耳疾患 3.25 (1.92-5.49)	騒音職場 3.00 (1.84-4.89)
	低音3周波数の両耳の難聴	24	661	年齢 1.17 (1.09-1.25)	虚血性心疾患 3.8 (1.32-10.97)		騒音職場 3.84 (1.53-9.62)
	高音3周波数の両耳の難聴	194	491	年齢 1.17 (1.14-1.20)			騒音職場 2.38 (1.52-3.72)
	会話音域4周波数の両耳の難聴	59	626	年齢 1.28 (1.20-1.37)	糖尿病 3.67 (1.62-8.31)	耳疾患 2.42 (1.15-5.12)	騒音職場 5.41 (2.68-10.94)
女性	低音3周波数の片耳の難聴	73	589	年齢 1.11 (1.08-1.15)		耳疾患 3.7 (2.09-6.53)	
	高音3周波数の片耳の難聴	185	477	年齢 1.14 (1.11-1.17)		耳疾患 2.58 (1.62-4.11)	騒音職場 4.30 (2.54-7.28)
	会話音域4周波数の片耳の難聴	77	585	年齢 1.13 (1.09-1.17)		耳疾患 4.32 (2.39-7.82)	騒音職場 3.79 (2.07-6.95)
	低音3周波数の両耳の難聴	19	643	年齢 1.27 (1.15-1.41)	腎疾患 5.90 (1.17-29.73)		
	高音3周波数の両耳の難聴	110	552	年齢 1.17 (1.13-1.21)	糖尿病 3.03 (1.33-6.94)	耳疾患 1.89 (1.08-3.31)	騒音職場 3.94 (2.22-6.98)
	会話音域4周波数の両耳の難聴	27	635	年齢 1.13 (1.20-1.49)		耳疾患 3.66 (1.28-10.45)	騒音職場 4.49 (1.68-12.03)



内因、外因が複雑に相互関与した結果、高齢期の聴力障害という形で現れるのではないかと考えられている。

われわれは、加齢および全身性基礎疾患と純音聴力レベルで表される聴力障害との関連を、NILS-LSAに2000年4月から2001年9月までの間に参加した、41歳から82歳までの参加者1,347名を対象とし検討した<sup>3)</sup>。年齢、高血圧の有無、高脂血症の有無、糖尿病の有無、虚血性心疾患の有無、腎疾患の有無、肝疾患の有無、耳疾患の有無、喫煙習慣の有無、騒音職場就労歴の有無の10項目の要因が、難聴の有無にいかに関与するかを解析した(表)。

年齢については、男性、女性ともに、難聴のすべての条件において、10歳年齢が上昇するごとに、1.11倍から1.28倍難聴になりやすいことが示された。6種の全身性基礎疾患の中で、難聴への影響が統計学的に有意であった疾患は、糖尿病、虚血性心疾患、腎疾患であった。糖尿病は、男性、女性ともに難聴に有意に関与していた。虚血性心疾患をもつ男性は、ない男性に比べて低音3周波数の両耳の難聴である危険性が3.8倍高まる。腎疾患は、女性の低音3周波数の両耳の難聴である危険性を5.9倍高めることが示された。そのほかに聴力障害への影響が考えられる要因として、耳疾患の有無や騒音職場就労歴が、表に見られるように複数の難聴条件で有意に影響を示していた。

過去の報告では、全身性基礎疾患のうちいくつかの疾患と聴力障害の関連について、基礎的、臨床的なアプローチでの検討が試みられてきた。糖尿病の聴力障害に対する病理学的機序としては、聴神経障害と微小血管傷害、その両者の混在が考えられている。循環器系疾患と聴力障害の関連については、米国フラミンガムの大規模疫学調査<sup>4)</sup>において、女性で心循環器系発作の出現と、とくに低周波数領域の聴力障害の間に有意な関係があることが示された。その機序として、微小血管傷害が内耳血管条の萎縮を引き起

こすとの考察がなされている。腎疾患が聴力障害に及ぼす影響としては、腎機能障害が耳毒性薬物の排泄を低下させ、薬剤性のストレスを強調する可能性が指摘されている。

難聴は、高齢期に見られる最も一般的な感覚障害の一つであるが、障害の程度には顕著な個人差が認められる。NILS-LSAで聴力測定を行うことができた70歳以上の参加者540名のうち、約4%の24名において、500、1000、2000、4000、8000Hzの5周波数すべての聴力レベルが25dB以内に保たれていた。高齢期まで聴力を良好に維持することは、現実に可能であることが示された。

聴力の加齢変化のしくみと遺伝的要因の関与について、Karlssonら<sup>5)</sup>は、36歳から80歳の557組の双子の聴力を解析して、65歳以上の年齢群では高音域の難聴について、個人差のおおむね半分は遺伝的要因に起因し、残りの半分は環境的要因によるとした。この後天的要因、環境的要因が一つずつでも解明できれば、聴力保存のための対策を講じることが可能となる。今後の調査研究の課題である。

<参考文献> :

- 1) Uchida Y, Nomura H, Itoh A, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H. : The Effects of Age on Hearing and Middle Ear Function. J Epidemiol 2000;Suppl 10 : S1-7
- 2) Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H. : Prevalence of self-perceived auditory problems and their relation to audiometric thresholds in a middle-aged to elderly population. Acta Otolaryngol 2003;123 (5) : 618-626.
- 3) 内田 育恵, 中島 務, 新野 直明, 安藤 富士子, 下方 浩史 : 加齢および全身性基礎疾患の聴力障害に及ぼす影響 Otology Japan 2004;14 (5) : 708-713.
- 4) Gates GA, Cobb JL, D'Agostino RB, Wolf PA. : The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119 : 156-161.
- 5) Karlsson KK, Harris JR, Svartengren M : Description and primary results from an audiometric study of male twins. Ear Hear 1997 ; 18 : 114-120.

# 超高齢者医療の重要性

## 公衆衛生，社会医学的視点から

下方 浩史

### Question & Answer

Q：超高齢者の医療やケアでは何が重要か？

A：医療の面では，超高齢者への治療の指針を含むガイドラインの設定が重要だが，まだ十分ではない。ケアの面ではターミナルケアのあり方を十分考慮することや，現在の生活の質を考慮した生活習慣への介入が重要である。

Keyword：将来推計人口，超高齢者の定義，超高齢者医療，生活習慣，死因

## 増加する超高齢者人口

日本人は世界一の長寿である。厚生労働省の平成16年度簡易生命表からの平均寿命では，男性78.64歳，女性84.59歳である。男性ではアイスランドなどの追い上げを受けつつあるが，女性は他の追従を許さない世界のトップであり，男女合わせると世界一の長寿であることは疑いはない。

65歳まで生存する人は，男性が85.7%，女性が93.0%であり，また80歳まで生存する人は，

男性で55.2%，女性で76.8%となっている。65歳までの生存率は，ほぼ頭打ちであるが，80歳までの生存率は，さらに増加傾向が続いている。

平均寿命の延長に伴って，高齢者人口は急速に増加している。平成17年度の「高齢社会白書」によると，平成16年10月1日時点での65歳以上の高齢者人口は2488万人で，総人口に占める割合は19.5%に達した。今後もこの増加は続くが，2015年には，日本の全人口の4人に1人が65歳以上の高齢者となる。高齢者のうちでも，とくに75歳以上の後期高齢者の人口が増えて，2020年以降には65～74歳までの前期高齢者の数よりも多くなると推定されている(図1)。

何歳から超高齢者とするか，統一された基準はない。わが国では癌治療などでは80歳以降，降圧治療などでは85歳以上を超高齢者としていることが多いが，平均寿命が延長し健康な高齢者が増える中で90歳以上を超高齢者とする立場も最近は多くなってきている。さらに100歳以上の超高齢者を百寿者という。

超高齢者の数は年々増加している。厚生労働省では毎年100歳以上の人たちを公表しているが，2005年度の百寿者は前年に比べ2,568人増えて25,606人に達し過去最多となった。このうち女性

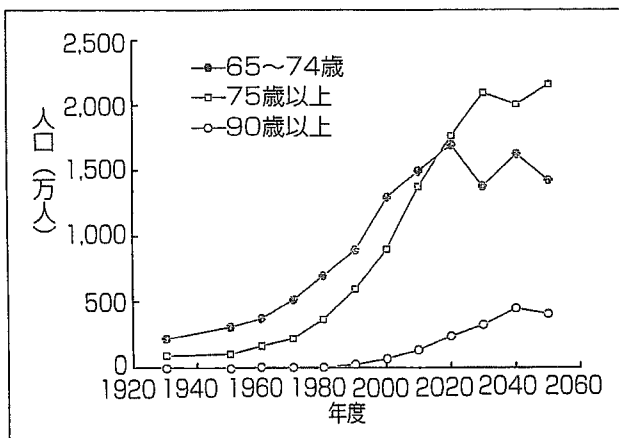


図1 前期高齢者・後期高齢者・超高齢者の将来推計人口

(国立社会保障・人口問題研究所「日本人の将来推計人口」平成14年1月推計による)

表1 85歳以上の高齢者の有訴率上位5症状および通院率上位5傷病  
(厚生労働省平成16年度国民生活基礎調査)

		第1位	第2位	第3位	第4位	第5位
有訴率の 上位5症状	男性	聴こえにくい 21.2%	腰痛 17.7%	もの忘れ 16.4%	手足の動きが悪い 16.1%	咳や痰が出る 13.8%
	女性	聴こえにくい 19.7%	もの忘れ 19.0%	腰痛 18.3%	手足の動きが悪い 18.0%	手足の関節が痛む 17.8%
通院率の 上位5傷病	男性	高血圧症 20.2%	白内障 10.8%	腰痛症 10.5%	前立腺肥大症 9.5%	狭心症・心筋梗塞 8.0%
	女性	高血圧症 25.7%	白内障 13.6%	腰痛症 11.7%	骨粗鬆症 8.9%	関節症 8.2%

は21,820人で、初めて2万人を超えた。女性の百寿者が1万人を超えたのは2000年で、たった5年で倍増した。1963年には百寿者は日本全体で153人しかいなかったことを考えると、驚くほどの増加である。

90歳以上の人口は1,016,000人に達し、初めて100万人の大台を超えた。1996年には47万人であった90歳以上の人口は8年で倍増し、2010年には134万人に、2040年には450万人に増加するものと推定されている。

## 超高齢者の健康状況・疾病

2004年度の国民生活基礎調査では、要介護者のうちの14.9%が90歳以上の超高齢者である。気になる自覚症状がなく、また日常生活活動に支障もなく、通院もしていない、まったくの健康状態にある人は85歳以上の高齢者の約10%にすぎない。85歳以上の61.8%が病気のために医療機関に通院しており、52.9%が心身に何らかの症状がある。85歳以上の高齢者の罹患疾病は男女ともに第1位は高血圧症、第2位は白内障、第3位は腰痛症で、男性では第4位が前立腺肥大症、第5位が狭心症・心筋梗塞、女性では第4位が骨粗鬆症、第6位が関節症となっている。高血圧症は男性で20.2%、女性で25.7%の人たちが受診している。

自覚症状は男女ともに1位は「聴こえにくい」であり、約20%の高齢者が訴えを持っている。「もの忘れ」「腰痛」「手足の動きが悪い」などの症状も多い(表1)。

## 超高齢者の死因

厚生労働省の人口動態調査による平成16年度の年齢階級別死因は、60～84歳までで、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患の順であり、40～64歳までは脳血管障害の代わりに自殺が上位にあるのが特徴である。死因としては中年者でも高齢者でも基本的には大きな違いはない。しかし90歳以上では悪性新生物による死亡の割合が低下し、心疾患、脳血管疾患による死亡の割合が増加する。肺炎による死亡が男性では第1位、女性では第3位の死因となり、男女ともに肺炎による死亡が超高齢者では増加している。また死因としての「老衰」が男女ともに第5位に登場しているのも超高齢者の特徴である(表2)。

## 超高齢者医療の重要性

超高齢者の数は、これまではきわめて少数であり、臨床上の問題になかなかならなかった。しかし超高齢者人口は今後、加速度的に増加していく。一般高齢者よりもさらに多くの疾患や症状を

表2 中高年者の性・年齢階級別にみた死因順位  
(厚生労働省平成16年度人口動態調査)

男性					
年齢(歳)	第1位	第2位	第3位	第4位	第5位
40～44	自殺	悪性新生物	心疾患	不慮の事故	脳血管疾患
45～49	悪性新生物	自殺	心疾患	脳血管疾患	不慮の事故
50～54	悪性新生物	心疾患	自殺	脳血管疾患	不慮の事故
55～59	悪性新生物	心疾患	自殺	脳血管疾患	不慮の事故
60～64	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	自殺	不慮の事故
65～69	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	肺炎	不慮の事故
70～74	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	肺炎	不慮の事故
75～79	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	肺炎	不慮の事故
80～84	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	肺炎	不慮の事故
85～89	悪性新生物	肺炎	心疾患	脳血管疾患	慢性閉塞性
90以上	肺炎	心疾患	悪性新生物	脳血管疾患	老衰
女性					
年齢(歳)	第1位	第2位	第3位	第4位	第5位
40～44	悪性新生物	自殺	心疾患	脳血管疾患	不慮の事故
45～49	悪性新生物	自殺	脳血管疾患	心疾患	不慮の事故
50～54	悪性新生物	脳血管疾患	心疾患	自殺	不慮の事故
55～59	悪性新生物	脳血管疾患	心疾患	自殺	不慮の事故
60～64	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	自殺	不慮の事故
65～69	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	不慮の事故	肺炎
70～74	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	肺炎	不慮の事故
75～79	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	肺炎	不慮の事故
80～84	悪性新生物	心疾患	脳血管疾患	肺炎	不慮の事故
85～89	心疾患	悪性新生物	脳血管疾患	肺炎	老衰
90以上	心疾患	脳血管疾患	肺炎	悪性新生物	老衰

持ち、寝たきりや要介護の頻度も高い。また、感染症に対する抵抗力が低下しており、肺炎などの重篤な感染症にかかりやすい。脱水や電解質異常などに対しても細心の注意が必要だ。

世界保健機関(WHO)と国際高血圧学会(ISH)による降圧治療のガイドラインでは、80歳代後半の超高齢者については、高血圧が循環系に直接悪影響を及ぼす場合を除いては、生活改善にとどめるべきとしている。

しかし、このような超高齢者への治療の指針を含むガイドラインの設定は、まだまだ少ない。超高齢者の健康対策、疾病予防、的確な治療の方法を確立させることが急務であろう。平均寿命が延びても、寝たきりの超高齢者が増加しては、介護

や看護の負担が大きくなるばかりである。

一方で、超高齢者のターミナルケアのあり方にも配慮が必要だ。超高齢者の死因に「老衰」があるように、超高齢では天寿という考え方がある。しかし、医学が進歩した現在、人の命がどこまでが天寿なのかがわからなくなっている。超高齢だからといって治療するのはまったく無駄だというのは間違いだろう。

医師にはすべての人にできる限りの治療をしていく義務がある。寝たきりになり、食事が取れなくなるとして経管栄養をするようでは生きている価値がないという考えは間違っている。家族も医師も、患者が生きる努力をしているのを止める権利はない。超高齢だからといって、差別することな

く治療を行っていくことが大切だ。

## 生活習慣の改善

75歳未満の前期高齢者は元気である。多くの人が職についており、また積極的に社会参加をしている。喫煙や飲酒のコントロール、肥満防止、栄養改善、運動習慣などの生活習慣の改善は、寝たきりを防止して健康寿命を延ばしていくためには不可欠である。一方、75歳以上の後期高齢者、さらには80歳以上の超高齢者では加齢による身体機能の変化に対応し、10年先、20年先のことも現在の生活の質を考慮した生活習慣への介入が必要だ。

超高齢者では、健康の維持のためにはとくに食欲の低下による栄養不良、体重減少を予防していくことが必要であり、食事の制限や減塩などはどうしても必要な場合に限るべきであろう。喫煙は肺炎や気管支炎のリスクであり避けるべきであ

る。高齢者では肝臓でのアルコール代謝機能が低下している場合が多く、過度の飲酒も好ましくない。

高齢者の心身の健康の維持のために運動習慣への積極的な介入が必要である。寝たきりにならない、介護予防の実施がとくに必要である。筋力トレーニング教室、転倒予防教室などへの超高齢者の参加を積極的に進めていくべきであろう。

### 文献

- 1) 内閣府：高齢社会白書。平成16年度高齢化の状況及び高齢社会対策の実施状況。pp2-13, 2005.
- 2) 厚生統計協会：国民衛生の動向。厚生指標 51(9): 41-76, 2004.
- 3) 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 17(2): 151-183, 1999.

しもかた ひろし

国立長寿医療センター研究所疫学研究部  
〒474-8522 愛知県大府市盛岡町源吾 36-3  
Tel: 0562-46-2311 Fax: 0562-46-8249

## 病院

2006年2月号 (Vol.65 No.2)

【月刊】1部定価2,940円(本体2,800円+税5%)  
2006年 年間予約購読料 34,200円(税込)

特集

# 超高齢社会の終末期ケア

### 主要目次

病院としての終末期ケアへの対応	池上直己
終末期ケアの法的ルール	井田 良
終末期ケアにおける意思決定の事例からの考察	加藤恒夫
Quality of Lifeの向上を目指した終末期ケア	田村恵子
緩和医療における意思決定と倫理的問題	児玉知子・志真泰夫
終末期ケアに対する遺族満足度	山田ゆかり・池上直己
生涯医療費における死亡前医療費の割合	今野広紀
特殊疾患病床の“特殊な”ターミナル	日野頌三
■特別寄稿	
高齢者と終末期患者に対する栄養管理	東口高志
杏林大学医学部附属病院中央病棟	齋藤英昭・菅原 努

### ■連載

Q&Aで学ぶ医療訴訟/病院ファイナンスの現状/経営改善のための分析ツール  
活用講座/患者さんの期待を超越せよ! ほか

※広告(一般営業、求人)のご掲載も承っております。お問い合わせはPR部(TEL 03-3817-5696)までどうぞ。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3 (販売部) TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804  
E-mail sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 00170-9-96693



【表紙の絵】水野由紀子・作(1993) 1972年生、ダウン症候群をもつ。対象の大胆な二次元化と非写実的な色使いが斬新。2月号は、お気に入りのこたつと照明のある居間を描く。

## Original Article

# Serum total and free testosterone level of Japanese men: a population-based study

KIKUO OKAMURA, FUJIKO ANDO AND HIROSHI SHIMOKATA

*Division of Urology, Department of Surgery and Intensive Care, and Department of Epidemiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan*

### Abstracts

**Background:** There has never been a large scale population-based study of serum levels of total testosterone (TT) and free testosterone (FT) in Japanese men.

**Methods:** We determined serum levels of TT and FT of 1120 Japanese men aged 40–79 years using radioimmunoassay (RIA), as a part of a population-based longitudinal study of aging. Of these, sex hormone binding protein (SHBG) was also measured by RIA in 471 men. For the latter group, the calculated free testosterone (cFT) was determined by a formula using serum level of albumin, TT and SHBG.

**Results:** The mean  $\pm$  2 SD of TT, FT and cFT were  $513 \pm 326$  ng/dL (187–839 ng/dL),  $13.2 \pm 7.8$  pg/mL (5.4–21.0 pg/mL) and  $77.0 \pm 43.4$  pg/mL (33.6–120.4 pg/mL), respectively. While TT did not relate to age, FT and cFT decreased with age. FT in the 40–49 years age group was  $15.1 \pm 8.4$  pg/mL (6.7–23.5 pg/mL), in the 50–59 years age group was  $13.9 \pm 6.8$  pg/mL (7.1–20.7 pg/mL), in the 60–69 years age group was  $12.0 \pm 6.6$  pg/mL (5.4–18.6 pg/mL) and in the 70–79 years age group was  $11.5 \pm 7.0$  pg/mL (4.5–18.5 pg/mL). FT significantly correlated with cFT (Spearman's  $r = 0.803$ ). The correspondence rates were 92.3% at the mean  $-1$  SD and 98.7% at the mean  $-2$  SD level.

**Conclusions:** We determined the mean and standard deviation of TT, FT and cFT in Japanese men aged 40 years or older. It is supposed that FT determined by RIA would be useful for diagnosing partial androgen deficiency of aging males.

**Key words** elderly men, Japanese, population-based study, radioimmunoassay, testosterone.

### Introduction

Partial androgen deficiency in aging males (PADAM) has recently been drawing great attention as populations age rapidly in developed countries.<sup>1–3</sup> PADAM is defined as a biochemical syndrome associated with advancing age and characterized by a deficiency in serum androgen levels with or without a decreased genomic sensitivity to androgens.<sup>4</sup>

Therefore, it is apparently essential to measure serum testosterone (T) levels for diagnosing PADAM.<sup>3–5</sup> Total

testosterone (TT) is the sum of free testosterone (FT), albumin-bound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG)-bound testosterone. Since only FT and albumin-bound T are bioavailable, serum TT level might not reflect the exact gonadal function. As the serum SHBG level increases with aging, it is probable that elderly men with a normal serum TT level might have PADAM.

The International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) described the methods for calculating FT and bioavailable T using serum levels of albumin, TT and SHBG.<sup>4,5</sup> ISSAM suggested the lower reference value of TT and calculated FT (cFT) as 11 nmol/L (317.3 ng/dL) and 0.255 nmol/L (73.5 pg/mL), respectively.

In Japan, SHBG measurement is uncommon because it is not approved under the medical care system. At

Correspondence: Kikuo Okamura MD PhD, Chief of the Department of Surgery and Intensive Care, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-3, Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi 474-8511, Japan.

Email: kokamura@chubu-nh.go.jp

Received 3 September 2004; accepted 17 February 2005.

present, radioimmunoassay is the only available measurement for FT. In this population-based study, we present the serum levels of TT, FT and cFT of Japanese men aged 40 years or older.

**Materials and methods**

This study is just one part of the National Institute for Longevity Sciences – Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). The general protocol has been reported elsewhere.<sup>6</sup> In summary, 2267 (94.5%) of 2400 residents randomly chosen in cooperation with the local administration of Obu city (population: 70 000) and Higashiura town (40 000) gave written informed consent and participated in the NILS-LSA between November 1997 and April 2000. The numbers of subjects in the 40–49 years, 50–59 years, 60–69 years and 70–79 years age groups were intended to be equal.

Blood samples were taken between 08:00 and 09:00 hours, separated immediately by centrifugation at 2000 g for 15 min, and sera were frozen and stored in a deep freezer (–80°C). They were transferred to the laboratory (SRL Inc., Tokyo, Japan) for TT, FT, and SHBG measurement.<sup>7</sup> TT and FT were measured using commercial kits from Diagnostic Products Corporation (Los Angeles, CA, USA). The interassay coefficients of variation (CV) were less than 15% for both kits, according to the commercial information.

This study included 1139 men. After excluding men whose serum levels of TT and/or FT were not determined, we examined the distributions and averages of serum TT and FT levels according to age. In 471 men in this study, SHBG was also measured by radioimmunoassay using the commercial kit (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). The CV was less than 8.5%, according to the commercial information.

The cFT was calculated from serum levels of albumin, TT and SHBG, using the following formula of Vermeulen *et al.*<sup>5,8</sup>

$$cFT \text{ (mol/L)} = \{-b + \sqrt{(b^2 - 4ac)}\} / 2a$$

$$cFT \text{ (pg/mL)} = cFT \text{ (mol/L)} \times 28.84 / 10$$

Where

$$a = 10^9 \times \{0.52174 \times Alb(\text{mg/dL}) + 1\}$$

$$b = 10^9 \times \{SHBG(\text{nmol/L}) / 10^9 - TT(\text{ng/dL}) / 28.84 \times 10^9 + 0.52174 \times Alb(\text{mg/dL}) + 1\}$$

$$c = -10 \times TT \text{ (ng/dL)} / (28.84 \times 10^9)$$

The relationship between FT and cFT was investigated.

The data are presented as mean ± 2 standard deviation (SD). For statistics, *t*-test, Mann–Whitney test, Spearman test and ANOVA in SPSS Version 12.0 (SPSS, Cary, NC, USA) were used. *P*-values less than 0.05 were considered statistically significant.

**Results**

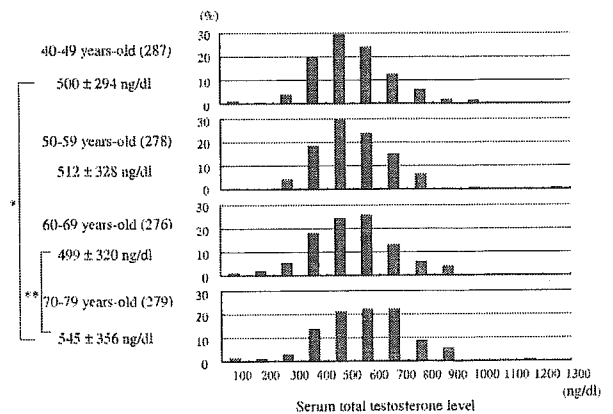
Of 1139 men, TT and/or FT were not measured in 19 (1.7%). Serum TT and FT levels were determined in 1120 men (59.2 ± 11.0 years old): 287 in their forties, 278 in their fifties, 276 in their sixties, and 279 in their seventies.

The mean ± 2 SD of serum TT level was 513 ± 326 ng/dL (187–839 ng/dL). Figure 1 demonstrates the distribution of serum TT level. Serum TT level did not decrease with increasing age.

The mean ± 2 SD of serum FT level was 13.2 ± 7.8 pg/mL (5.4–21.0 pg/mL). Figure 2 demonstrates the distribution of serum FT level. Serum FT levels gradually decreased with increasing age. However, there was no significant difference between those in their sixties and in their seventies.

The mean ± 2 SD of serum cFT level in 471 men was 77.0 ± 43.4 pg/mL (33.6–120.4 pg/mL). Figure 3 demonstrates the distribution of serum cFT level (127 men in their forties, 121 in their fifties, 102 in their sixties and 121 in their seventies). There was a gradual decrease in cFT according to age, but the difference between men in their sixties and in their seventies did not reach statistical significance either.

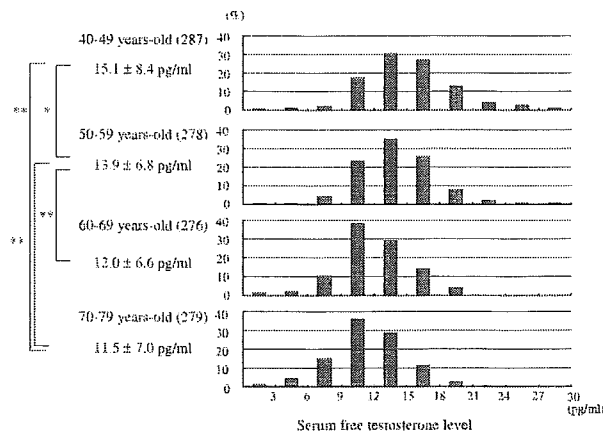
Figure 4 shows the relationship between FT and cFT. The lines represent the mean –2 SD and the mean –1 SD of FT and cFT. Table 1 shows the correspon-



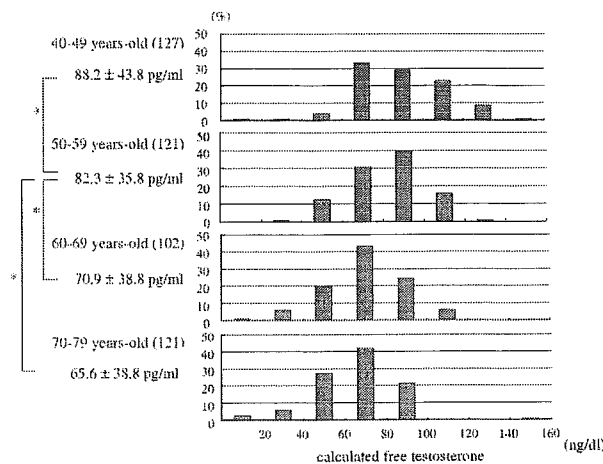
**Fig. 1** Relationship between serum total testosterone level and age. \**P* = 0.006; \*\**P* = 0.005.

**Table 1** Correspondence between free testosterone and calculated free testosterone at the mean  $-1$  SD and the mean  $-2$  SD level

cFT (pg/mL)	Mean $-1$ SD level FT (pg/mL)		Total	cFT (pg/mL)	Mean $-2$ SD level FT (pg/mL)		Total
	<9.0	$\geq 9.0$			<4.5	$\geq 4.5$	
<55.4	46	19	65	< 33.7	5	4	9
$\geq 55.4$	15	391	406	$\geq 33.7$	2	460	462
Total	61	410	471	Total	7	464	471

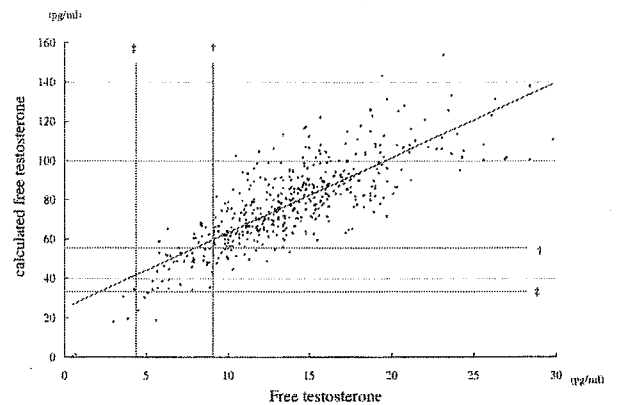


**Fig. 2** Relationship between serum free testosterone level and age. \* $P = 0.001$ ; \*\* $P < 0.001$ .



**Fig. 3** Relationship between calculated free testosterone level and age. \* $P < 0.001$ .

dence between FT and cFT, using the limitation values of the mean  $-2$  SD and the mean  $-1$  SD. The correspondence rates were 92.3% ( $[46 + 391]/471$ ) in the former and 98.7% ( $[5 + 460]/471$ ) in the latter range.



**Fig. 4** Relationship between free testosterone (FT) and calculated free testosterone (cFT).  $y = 3.8341x + 24.919$ ; Spearman's  $\rho = 0.803$ ,  $P < 0.001$ . †mean  $\pm 1$  SD level: cFT 55.4 pg/ml, FT 9.3 pg/ml; ‡mean  $\pm 2$ SD level: cFT 33.7 pg/ml, FT 5.4 pg/ml.

## Discussion

We did not use the term 'reference ranges' in this study because we did not follow the formal procedures to determine reference ranges as proposed by NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards.<sup>9</sup> This study did not attempt to determine the reference ranges of TT, FT, and cFT, and therefore a certain number of people with PADAM might have been included in this study.<sup>9</sup> Unfortunately, NILS-LSA did not include any questionnaires for sexual problems such as the International Index of Erectile Function.<sup>10</sup> Several reasons to avoid identifying the men with PADAM made us decide to only describe the average and standard deviation in this study.

Recently, the reference ranges of FT or TT in Japanese men have been reported by Iwamoto *et al.*<sup>11</sup> While the number of men aged 50 years or more in their study was smaller than ours, they reported reference ranges of FT or TT of men aged 20–39 years.

In this study, serum TT levels were equal among men in their forties and sixties, although the serum TT



level in men in their seventies was unexpectedly higher than those in their forties and sixties. The precise causes were unknown, but it is possible that, of the oldest men, only those with a good ability for daily living and of good cognitive ability could participate the NILS-LSA. Serum TT level did not decline with age, as Iwamoto *et al.* pointed out.<sup>11</sup> The range (mean  $-2$  SD to mean  $+2$  SD) of TT in our study was 187–839 ng/dL, while Iwamoto *et al.* indicated 201–750 ng/dL.

Although equilibrium dialysis is thought to be the best method for FT, ISSAM recommended cFT as a standard diagnostic indicator for PADAM because of the cost and time-consuming techniques of equilibrium dialysis.<sup>4,5,8,12</sup> ISSAM also described that the values of FT using radioimmunoassay were much lower than that of cFT. In fact, serum FT levels appeared to be one-fifth to one-sixth of those of cFT in this study. Matsuda *et al.* reported that FT values were approximately one-eighth of cFT values.<sup>13</sup> Interestingly, FT in their report seemed to be lower than in our report. This might have been caused by differences in the populations: randomly selected community-dwelling men versus patients visiting an 'andropause' clinic.

As shown in Figure 4, there was a significantly positive relationship between FT and cFT. Supposing that the lower reference value of hypogonadism is the mean  $-2$  SD or  $-1$  SD for cFT in men aged 40 or older, correspondence rates were 92.3% in the former level and 98.7% for the latter. The false positive rates were 0.4% (2/462) for the former and 3.7% (15/406) for the latter, and the false negative rates were 44.4% (4/9) and 29.2% (19/65), respectively. We believe that FT measurement using RIA might be valid to diagnose PADAM, although it is necessary to consider false negative cases. For patients who are suspected of having PADAM, multiple examinations of FT should be mandatory.

FT and cFT decreased with aging as anticipated. In this study, the FT range was 6.7–23.5 pg/mL among men in their forties, 7.1–20.7 pg/mL in the fifties, 5.4–18.6 pg/mL in the sixties and 4.5–18.5 pg/mL in the seventies. Iwamoto *et al.* demonstrated a higher mean  $-2$  SD (7.7 pg/mL) of FT in the forties than our subjects but almost identical mean  $-2$  SD level in their fifties to seventies.<sup>11</sup>

We suspected that the cutoff values of TT, FT and cFT in Japanese men might be from the mean  $-2$  SD to the mean  $-1$  SD: 187–350 ng/dL, 5.4–9.3 pg/mL and 33.7–55.4 pg/mL, respectively. It was thought that 73.5 pg/mL of cFT suggested by ISSAM might be higher than estimated in Japanese men. Iwamoto *et al.* proposed 70% (10.9 pg/mL) for FT and 80% (12.4 pg/

mL) of the value of YAM: Young Adult Mean for the androgen replacement therapy (ART).<sup>11</sup> When these values are applied to our study, the former and latter values might indicate that 301 (27%) and 483 (43%) men are candidates for ART, respectively.

In summary, we demonstrated serum TT and FT levels of 1120 Japanese men aged 40 or older. Furthermore, we determined cFT from albumin, TT and SHBG in 471 men. FT and cFT decreased with aging and there was a good correlation between FT and cFT. We believe that FT determined by RIA would be useful for diagnosing PADAM.

## Acknowledgments

This work was supported by a Research Grant for Longevity Sciences (H14-CHOJU-004, 14657108) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

## References

- 1 Morley JE, Charlton E, Patrick P. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; **49**: 1239–42.
- 2 Heineman LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A *et al.* A new 'aging males' symptoms' rating scale. *Aging Male* 1999; **2**: 105–14.
- 3 Tsujimura A, Okuyama A. Concept and future view of partial androgen deficiency in the aging male. *Jpn J. Urol. Surg.* 2003; **16**: 819–24.
- 4 Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males Official recommendations of ISSAM. *Aging Male* 2002; **5**: 74–86.
- 5 Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; **84**: 3666–72.
- 6 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. Suppl.* 2000; **10**: S1–9.
- 7 Plymate SR, Tenover JS, Bremner WJ. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J. Androl.* 1989; **10**: 366–71.
- 8 Fiers T, Kaufman JM. *Free & Bioavailable Testosterone Calculator*. International Society for the Study of the Ageing Male, Prague. Available from: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>
- 9 Sasse EA, Aziz KJ, Harris EK *et al.* How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. *NCCLS document C28-A*. 1995; **15**. NCCLS Wayne, PA.
- 10 Rosen RC, Riley A, Wagner G *et al.* The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional

- scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; **49**: 822–30.
- 11 Iwamoto T, Yanase T, Koh E, Horie H, Baba K, Namiki M, Nawata H. Reference ranges of serum total and free testosterone in Japanese male adults. *Jpn J. Urol.* 2004; **75**: 1–60.
  - 12 Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; **82**: 2014–15.
  - 13 Matsuda T, Tatsumi M. Diagnosis and treatment of partial androgen deficiency in aging male. *Jpn J. Urol. Surg.* 2003; **16**: 831–7.

## 四訂および五訂日本食品標準成分表を用いて 算出した栄養素等摂取量推定値の比較

今井 具子<sup>\*1</sup>, 安藤 富士子<sup>1</sup>  
新野 直明<sup>2</sup>, 下方 浩史<sup>1</sup>

(2004年11月15日受付; 2005年7月27日受理)

**要旨:** 四訂日本食品成分表を用いて算出した栄養素等摂取量推定値(四訂栄養素摂取量)と、五訂日本食品成分表を用いて算出した栄養素等摂取量推定値(五訂栄養素摂取量)とを比較し、食品成分表改訂が栄養素等摂取量に与える影響を検討した。40-82歳の地域住民2,110名の食物摂取量を3日間食事記録調査により把握し、四訂栄養素摂取量を算出した。四訂食品番号を五訂食品番号に変換後再計算し、四訂、五訂栄養素摂取量の差と関連について検討した。五訂栄養素摂取量から四訂栄養素摂取量を引いた値と、その値が四訂栄養素摂取量に占める割合は、鉄の-2.1 mg (-16%) からカロテンの+1,132 μg (+31%) までで、タンパク質、レチノール以外は有意差がみられた。四訂と五訂の栄養素等摂取量の相関は0.934(カロテン)から0.996(エネルギー、タンパク質)と高かったが、回帰分析の結果タンパク質以外は四訂栄養素摂取量と五訂栄養素摂取量に系統的な誤差が存在することが示唆された。

**キーワード:** 四訂日本食品標準成分表, 五訂日本食品標準成分表, 食品成分表改訂, 食事評価法, 系統誤差

特定の集団あるいは個人の栄養状態を評価するために栄養調査が行われる。栄養調査には対象者から食物摂取量等の情報を収集する食事記録法、食物摂取頻度調査などの食事調査と、食物や生体試料を機器分析して情報を得る陰膳法、生体指標の利用などの方法がある。しかし簡便性等の理由により最も一般的に行われているのは食事調査と思われる。食事調査では対象者が摂取した食物とその摂取量を把握することができるが、これに食品番号や単位あたりの栄養素組成値の記載があるデータベースを掛け合わせると、対象者の栄養素等摂取量推定値(以降栄養素等摂取量と記載)を算出することができる。栄養素等摂取量は計算に用いたデータベースに記載されている食品の種類や数、栄養素組成の数や測定方法などにより差が生じるため、データベースの選択は慎重に行われなければならないと考えられている<sup>1-5)</sup>。日本では一般的に日本食品標準成分表(食品成分表)をデータベースとして用いることが多い。食品成分表は2000年11月に第五次改訂が公表され、それまで18年間用いられた四訂日本食品標準成分表(四訂)<sup>6)</sup>に替わって五訂日本食品標準成分表(五訂)<sup>7)</sup>が食事調査のデータベースとして利用可能となった。しかし栄養評価や栄養指導を行う場合、疫学研究などでは調査時点での栄養素等摂取量ばかりではなく過去の栄養素等摂取量と縦断的に比

較し評価することが多い。そのため食品成分表改訂が栄養素等摂取量に影響を与えるか否かを把握しなければ的確な栄養評価、栄養指導、疫学研究等は不可能であると思われる。Matsuda-Inoguchi *et al.*<sup>8)</sup>は20歳代の女子大学生71名が24時間に摂取した食物を秤量記録し、四訂を用いて食品番号を入力し四訂の栄養素組成を用いて算出した栄養素等摂取量と、五訂で食品番号を入力しなおして五訂の栄養素組成を用いて算出した栄養素等摂取量との比較検討を行っており、いくつかの栄養素等摂取量には四訂を用いて算出した場合と五訂を用いた場合では値に差があることを報告している。しかし対象者が女子大生に限られていること、調査人数が少ないことなどから、一般の食事調査において食品成分表改訂により栄養素等摂取量に差が生じるか否かを論じるのは早計である。

そこで本研究では3日間食事調査で把握した地域住民の食物摂取量を四訂の食品番号で入力して四訂の栄養素組成を用いて算出した栄養素等摂取量と、四訂食品番号を五訂食品番号に変換して五訂の栄養素組成を用いて算出した直した栄養素等摂取量との差を検討し、食品成分表改訂が栄養素等摂取量推定値に影響を与えるか否かの検討を試みた。

\* 連絡者・別刷請求先 (E-mail: imai@nils.go.jp)

<sup>1</sup> 国立長寿医療センター研究所疫学研究部 (474-8522 愛知県大府市森岡町源吾 36-3)

<sup>2</sup> 桜美林大学大学院国際学研科老年学 (194-0294 東京都町田市常磐町 3758)

## 調 査 方 法

### 1. 対 象

本研究の対象は老化に関する長期縦断疫学調査 (NILS-LSA: National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging.) 第2次調査 (2000年4月から2002年5月まで実施) 参加者2,257名のうち3日間食事記録調査を完了した男性1,075名、女性1,035名である (40歳から82歳, 平均年齢59.7±11.2歳)。NILS-LSAは国立長寿医療センター研究所疫学研究部が無作為抽出した40歳から79歳の地域住民を対象として1997年から行っている長期縦断疫学調査であり<sup>9)</sup>, 医学・運動・心理調査等も含む広範な調査である。調査内容については長寿医療センター倫理委員会の承認を得ており, 対象者には調査の目的, 検査内容, 個人情報保護などについて十分な説明を行い, インフォームド・コンセントを得ている。

### 2. 食事調査方法および四訂による栄養素等摂取量の算出

食事調査は秤量法による3日間食事記録法により行った<sup>10)</sup>。調査日は原則として通常の食生活を行った連続3日間 (平日2日, 休日1日) とし, 食事記録と並行して食前食後の写真撮影を行い食事内容の確認を行った<sup>10)</sup>。対象者が記入した食物に四訂<sup>6)</sup>と五訂日本食品標準成分表—新規食品編—<sup>11)</sup>より該当する食品番号を調べ, 四訂の栄養素組成を用いて栄養素等摂取量の算出を行った。栄養素等摂取量の算出を行った栄養素は四訂<sup>6)</sup>, 改訂アミノ酸組成表<sup>12)</sup>, 日本食品脂溶性成分表<sup>13)</sup>, 日本食品無機質成分表<sup>14)</sup>, 日本食品食物繊維成分表<sup>15)</sup>, 日本食品ビタミンD成分表<sup>16)</sup>, 日本食品ビタミンK, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>成分表<sup>17)</sup>に記載されている栄養素であり, 脂肪酸組成については佐々木らの置き換え法による日本食品脂肪酸成分表<sup>18)</sup>を用いて補填した。

### 3. 四訂を用いて算出した栄養素等摂取量から五訂を用いて算出した栄養素等摂取量への変換

四訂を用いて栄養素等摂取量を算出後, 吉村らの「四訂—五訂食品コード対応表」<sup>19)</sup>等を参考に四訂食品番号を五訂食品番号に置き換え, 五訂の栄養素組成で再計算して栄養素等摂取量を算出し直した。四訂食品成分表には1,621食品が記載されているが, 四訂および五訂食品成分表は1食品1成分値を原則としているため, 1,455食品 (全記載食品の90%) は四訂の食品番号を該当する五訂食品番号に置き換えた。1食品1成分値の対応が困難であった147食品 (全記載食品の9%) は食品組成値を参考に組成値に近い食品を対応させた (附表1)。19食品 (全記載食品の1%) は四訂から五訂への食品の置き換えが困難であると判断して, 四訂に記載されている食品の栄養素組成を独自コードとして五訂に残して利用した (附表2)。また四訂使用時に食品成分表に該当食品がなかった86食品については, 信頼できる資料<sup>20)</sup>

や食品会社等に問い合わせた情報などから栄養素成分データベースを作成して独自コードとして利用していたが, 四訂から五訂への置き換え時にはこれらの独自コードのうち9食品は五訂食品番号に置き換え, 残り77食品は四訂で用いていた独自コードを五訂に残して利用した。

### 4. 解析方法

四訂の栄養組成表に欠損値のある栄養素を除きエネルギー, タンパク質, 脂質, 炭水化物, ナトリウム, カリウム, カルシウム, リン, 鉄, 食塩相当量, レチノール, カロテン, レチノール当量 (四訂の単位はIUのためレチノール当量に換算した), ビタミンB<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C, ナイアシンの17栄養素について検討を行った。四訂あるいは五訂を用いて算出した栄養素等摂取量の平均値の差と四訂を用いて算出した栄養素等摂取量に対する五訂を用いて算出した栄養素等摂取量の割合 {(五訂を用いて算出した栄養素等摂取量-四訂を用いて算出した栄養素等摂取量)/四訂を用いて算出した栄養素等摂取量}×100 (%) で示した。差の検定は対応のあるt検定, 関連の検定はSpearmanの相関係数と切片を0に調整した回帰分析にて行った。これらの解析はすべてSAS8.2<sup>21)</sup>を用いた。

## 調 査 結 果

### 1. 四訂あるいは五訂日本食品成分表を用いて算出した栄養素等摂取量の比較 (表1)

五訂を用いて算出した栄養素等摂取量が四訂を用いて算出した値より高い値を示したものは, エネルギーの100 kcal (四訂の+4.5%), 炭水化物21.4 g (+6.9%), カロテン1,132 μg (+30.9%), ナイアシン2.0 mg (+10.3%)であった。一方, 五訂を用いた算出値が四訂を用いた算出値より低い値を示したものは, カルシウムの11 mg (-1.5%), 鉄2.1 mg (-16.0%), 食塩相当量1.1 g (-8.3%), ビタミンB<sub>1</sub> 0.08 mg (-6.5%), ビタミンB<sub>2</sub> 0.09 mg (-5.2%), ビタミンC 4.0 mg (-2.4%)であった。対応のあるt検定で検討したところ, タンパク質, レチノール以外の栄養素は四訂を用いた値と五訂を用いた値にp<0.0001の有意差がみられた。

### 2. 四訂あるいは五訂日本食品成分表を用いて算出した栄養素等摂取量の相関と回帰分析の結果 (表2)

四訂あるいは五訂日本食品成分表を用いて算出した栄養素等摂取量の相関は0.934 (カロテン) から0.996 (エネルギー, タンパク質) と非常に良好であり, すべての栄養素摂取量にp<0.0001の有意な相関がみられた。エネルギー調整を行っても同様の結果であった。切片を0に調整した回帰係数の95%信頼区間の上限値が1.000以下の栄養素は脂質 (0.996), ナトリウム (0.917), カルシウム (0.985), 鉄 (0.843), 食塩相当量 (0.915), レチノール (0.982), ビタミンB<sub>1</sub> (0.945), B<sub>2</sub> (0.951), ビタミンC (0.965)であった。反対に95%信頼区間の下限